

- ・骨格筋症状
  - －進行性近位筋の障害、特に下肢の筋力低下
  - －歩行障害
- ・呼吸筋の異常
  - －呼吸障害
    - ・呼吸の障害
    - ・疲労
    - ・進行性
    - ・睡眠障害
- ・その他
  - －側彎
  - －翼状肩甲
  - －筋痛
  - －早朝頭痛



図5 遅発型ポンペ病の臨床症状

(文献10から転載)

#### 4. 筋病理所見

筋線維の大小不同，ならびに空胞化などがみられ，PAS陽性の著明なグリコーゲンの蓄積を認める．電子顕微鏡では著明で巨大なライソゾームへの蓄積像がみられる．小児型，成人型では乳児型より軽度であるが，PAS陽性のグリコーゲンの蓄積，筋線維の断裂が認められる．

#### 5. 生化学的診断および遺伝子診断

患者リンパ球，皮膚線維芽細胞での $\alpha$ -グルコシダーゼの酵素活性を4-メチルウンベリフェロンの基質を用いて，中性 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の存在下で測定することによりポンペ病の診断が可能である．ヘテロ保因者はほぼ患者と保因者の中間値をとる．遺伝子検査では現在まで200以上の遺伝子異常が見いだされている．患者の臨床症状の重症度との関連のある変異も認められている．

### 🔗 診断基準

日本ポンペ病研究会で作成した診断基準に従い，乳児型，遅発型の診断，治療を行う<sup>14)</sup>．

### 🔗 治療

ポンペ病の治療は，①対症療法，②根治療法に分けられる．

#### 1. 対症療法

##### 1) 乳児型

①心不全に対しての治療：心筋の肥大，横隔膜の挙上など呼吸障害にもなる．心不全に対する強心薬，利尿薬などの投与，脱水に対する補液が

必要．胸部X線撮影，心エコーで病状をフォローする．

②呼吸管理：肺炎，細菌感染などを起こしやすい．抗菌薬(マクロライド系)の投与，去痰薬の投与，排痰補助装置など必要に応じて酸素投与を行う．末期では人工呼吸器の装着をする．

③嚥下障害に対する管理：チューブ栄養などを行う．

④リハビリテーション：酵素補充療法とともに歩行訓練，四肢の運動など補助する．

⑤栄養管理：飲めない患児に対してはチューブ栄養，高蛋白食を基本として高ビタミン，ミネラルを与える．

⑥その他：脳神経系の画像評価，脱髄の程度などを評価する．家族への説明．

#### 2) 遅発型

①呼吸管理：初期のうちはタッピング，CPAP(continuous positive airway pressure)，人工呼吸管理など病状に応じて行う．呼吸状態を評価し，感染の予防，抗菌薬の投与，去痰薬の投与が必要．

②嚥下障害の管理：誤嚥性肺炎の防止．

③歩行障害に対しての管理：歩行のためのリハビリテーション，装具の装着など．

④リハビリテーション：病状に合わせたリハビリテーションを行う．

⑤栄養管理：高蛋白食，高ビタミン食，嚥下困難なときは刻み食，流動食，エレンタールなどを投与する．

⑥感染症に対する管理：感染症の管理，抗菌薬の

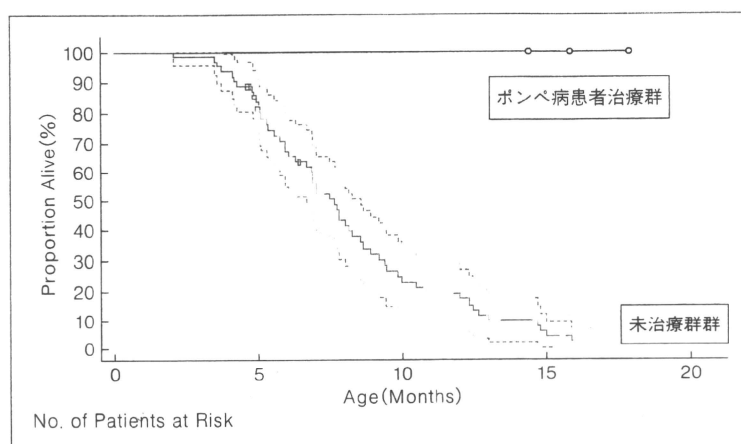


図6 乳児型ポンペ病の酵素補充療法の効果  
治療18か月で乳児型患者は死亡しない。

投与。

⑦その他：家族への説明。

## 2. 根治療法

ポンペ病の根治療法として、①酵素補充療法、②シャペロン治療、③遺伝子・細胞治療、が挙げられる。

### 1) 酵素補充療法

(1) 乳児型ポンペ病への酵素補充療法の効果  
Kishnaniら<sup>15,16)</sup>は大規模の臨床試験を行い、生後6か月前から治療群と生後6か月以降の治療群に分けCHOリコンビナント酵素(マイオザイム<sup>®</sup>)20~40 mg/体重(kg)を用いて検討した、乳児型のポンペ病患者では生後直ちに治療を開始することにより、臨床効果が期待できることを証明した(図6)。したがって、早期診断・治療のためには新生児マススクリーニングの必要性が示唆されている。

(2) 小児型・成人型ポンペ病への酵素補充療法の効果<sup>17~19)</sup>

van der Ploegら<sup>18)</sup>は18例の重症なポンペ病患者(17例は人工呼吸器装着で年齢は平均30.8歳)に対して8か月~6年間酵素補充療法を実施し、マイオザイム<sup>®</sup>20 mg/体重(kg)の投与を行ったところ、17例中13例で運動機能が改善、11例で呼吸機能の改善、15例で患者のQOLが改善されたと報告した。これらの患者のうち3例は8.5年生存している。いずれの患者でも早期診断治療が重要であり、末期での治療では筋組織は

正常化しない。また、酵素に対する抗体が高い患者では治療効果が減少することが報告されている。したがって、酵素治療にはgood responderとpoor responderの患者がおり、抗体との関係、および組織障害が限界点を超えている患者は酵素治療を行ってもpoor responderとなる<sup>21,22)</sup>。最近90名の成人・小児に対する大規模臨床試験が行われ、その安全性、効果が確認されている製剤ならびに副作用に関しては以下のような報告があった。

①副作用としては、主にinfusion associated reaction(IAR)として発熱、酸素飽和度低下、蕁麻疹、顔面の紅潮、発疹、咳嗽、頻呼吸などが報告されている。

②重大な副作用として、本剤を投与中または投与後2時間以内に、蕁麻疹、発疹、潮紅、発熱、頻脈、咳嗽、酸素飽和度低下、頻呼吸などのIARが発現することがある。

③これらの症状が発現した場合は、投与速度の減速または投与の一時中止ならびに適切な薬剤治療(副腎皮質ホルモン薬、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬または抗炎症薬など)などで多くは軽快する。

### 2) ポンペ病に対するシャペロン治療<sup>23,24)</sup>

ポンペ病患者のY455F、P545Lなど多くの変異株の皮膚線維芽細胞に対して1-deoxynojirimycin(DNJ)、N-butyl-deoxynojirimycin(NB-DNJ)を加えると1.3~7.5倍の残存酵素活性が

上昇することから、現在患者にこれらのシャペロンを経口投与することによるポンペ病の患者の治療を臨床試験が試みられている。

### 3) ポンペ病に対する遺伝子治療<sup>25-27)</sup>

ポンペ病マウス(knockout mice)を用いて AAV ベクター 2/8, AAV 8, 2/9 レンチウイルスベクターなどを用いて遺伝子治療が報告され、いずれのベクターでも骨格筋肉でのグリコーゲン量の蓄積が低下していたが、ヒトへの応用は持続期間の問題、遺伝子発現量、安全性の問題など検討が必要である。

いずれの方法も長所、短所があるが、将来的には併用療法なども考えられる。また、酵素補充治療もさらに効率のよい製剤が出てくる可能性もある。しかし、早期治療が大切であり、組織障害が進行すればいずれの治療も有効ではない。その意味で新生児スクリーニングあるいはハイリスク患者のスクリーニングの施行が重要である<sup>28,29)</sup>。

## 予 後

乳児型では、少なくとも生後2か月以内の酵素補充療法を開始すれば精神・運動発達の経過は良好に保たれる。ただし、酵素蛋白(cross-reactive immunologic material, CRIM)が形成されていない患者では酵素に対するIgG抗体が治療効果を減弱させる。早期診断治療が重要であり、診断には濾紙血を用いた新生児マススクリーニングが有効である。遅発型においても同様に治療開始時期で予後が大きく変わるものと考えられている。そのためにも早期診断が重要である。

### 参考文献

- 1) Pompe JC : Over idiopathische hypertrofie van het hart. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 76 : 304-311, 1932
- 2) Hirschhorn R : Glycogen storage disease type II : acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, et al (eds) : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, pp 2443-2464, 1995
- 3) Hers HG : Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). Biochem J 86 : 11, 1963
- 4) Raben N, Plotz P, Byrne BJ : Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). Curr Mol Med 2 : 145-166, 2002
- 5) Engel AG, Seybold ME, Lambert EH, et al : Acid maltase deficiency : Comparison of infantile, childhood, and adult types. Neurology 20 : 382, 1970
- 6) Martiniuk F, Mehler M, Pellicer A, et al : Isolation of a cDNA for human acid alpha-glucosidase and detection of genetic heterogeneity for mRNA in three alpha-glucosidase-deficient patients. Proc Natl Acad Sci USA 83 : 9641-9644, 1986
- 7) Martiniuk F, Bodkin M, Tzall S, et al : Isolation and partial characterization of the structural gene for human acid alpha glucosidase. DNA Cell Biol 10 : 283-292, 1991
- 8) Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, et al : Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. Hum Mutat 29 : E13-26, 2008
- 9) Joshi PR, Gläser D, Schmidt S, et al : Molecular diagnosis of German patients with late-onset glycogen storage disease type II. J Inherit Metab Dis (Epub), 2008
- 10) Hirschhorn R, Reuser AJ : Glycogen storage disease type II : acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds) : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. McGraw-Hill, New York, pp 3389-3420, 2001
- 11) Zellweger H, Brown BI, McCormick WF, et al : A mild form of muscular glycogenosis in two brothers with alpha-1,4-glucosidase deficiency. Ann Pediatr 205 : 413-437, 1965
- 12) Hudgson P, Gardner-Medwin D, Worsfold M, et al : Adult myopathy from glycogen storage disease due to acid maltase deficiency. Brain 91 : 435-462, 1968
- 13) Swaiman K, Kennedy WR, Sauls HS : Late infantile acid maltase deficiency. Arch Neurol 18 : 642-648, 1968
- 14) 糖原病Ⅱ型(ポンペ病)ガイドライン編集委員会 : ポンペ病診断治療ガイドライン, 日本ポンペ病研究会, 2007
- 15) Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al : Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res 66 : 329-335, 2009
- 16) Klinge L, Straub V, Neudorf U, et al : Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease : results of a phase II clinical trial. Neuromuscul Disord 15 : 24-31, 2005
- 17) van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, et al : Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. Pediatrics 113 : e448-457, 2004
- 18) van der Ploeg AT, Reuser AJ : Pompe's disease. Lancet 372 : 1342-1353, 2008
- 19) Case LE, Koeberl DD, Young SP, et al : Improve-

- ment with ongoing Enzyme Replacement Therapy in advanced late-onset Pompe disease : a case study. *Mol Genet Metab* 95 : 233-235, 2008
- 20) Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, et al : Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 99 : 26-33, 2010
- 21) Sun B, Bird A, Young SP, et al : Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease after the induction of immune tolerance. *Am J Hum Genet* 81 : 1042-1049, 2007
- 22) Joseph A, Munroe K, Housman M, et al : Immune tolerance induction to enzyme-replacement therapy by co-administration of short-term, low-dose methotrexate in a murine Pompe disease model. *Clin Exp Immunol* 152 : 138-146, 2008
- 23) Parenti G, Zuppaldi A, Gabriela Pittis M, et al : Pharmacological enhancement of mutated alpha-glucosidase activity in fibroblasts from patients with Pompe disease. *Mol Ther* 15 : 508-514, 2007
- 24) Okumiya T, Kroos MA, Vliet LV, et al : Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab* 90 : 49-57, 2007
- 25) Sun B, Zhang H, Franco LM, et al : Correction of glycogen storage disease type II by an adeno-associated virus vector containing a muscle-specific promoter. *Mol Ther* 11 : 889-898, 2005
- 26) Ziegler RJ, Bercury SD, Fidler J, et al : Ability of adeno-associated virus serotype 8-mediated hepatic expression of acid alpha-glucosidase to correct the biochemical and motor function deficits of presymptomatic and symptomatic Pompe mice. *Hum Gene Ther* 19 : 609-621, 2008
- 27) Sun B, Young SP, Li P, et al : Correction of multiple striated muscles in murine Pompe disease through adeno-associated virus-mediated gene therapy. *Mol Ther* 16 : 1366-1371, 2008
- 28) Kemper AR, Hwu WL, Lloyd-Puryear M, et al : Newborn screening for Pompe disease : synthesis of the evidence and development of screening recommendations. *Pediatrics* 120 : e1327-1334, 2007
- 29) Dajnoki A, Mühl A, Fekete G, et al : Newborn screening for Pompe disease by measuring acid alpha-glucosidase activity using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 54 : 1624-1629, 2008
- 30) Martiniuk F, Mehler M, Pellicer A, et al : Isolation of a cDNA for human acid alpha-glucosidase and detection of genetic heterogeneity for mRNA in three alpha-glucosidase-deficient patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 9641-9644, 1986

### 本誌の複写利用について

日頃より本誌をご購読いただき誠にありがとうございます。

ご承知のとおり、出版物の複写は著作権法の規定により原則として禁止されており、出版物を複写利用する場合は著作権者の許諾が必要とされています。弊社は本誌の複写利用にかかる権利の許諾ならびに複写使用料の徴収業務を(株)出版者著作権管理機構(JCOPY)に委託しております。本誌を複写利用される場合にはJCOPYにご連絡のうえ、許諾を得てください。JCOPYの連絡先は以下のとおりです。

一般社団法人 出版者著作権管理機構 (JCOPY)  
所在地 〒162-0828 東京都新宿区袋町6 日本出版会館  
電話 03-3513-6969 FAX 03-3513-6979 e-mail info@jcopy.or.jp

著作権法は著作権者の許諾なしに複写できる場合として、個人的にまたは家庭内その他これに準ずる限られた範囲で使用すること、あるいは政令で定められた図書館等において著作物の一部(雑誌にあっては掲載されている個々の文献の一部)を一人について一部提供すること、等を定めています。これらの条件に当てはまる場合には許諾は不要とされていますが、それ以外の場合、つまり企業内(政令で定められていない企業等の図書室、資料室等も含む)、研究施設内等で複写利用する場合や図書館等で雑誌論文を文献単位で複写する場合等については原則として全て許諾が必要です。

複写許諾手続の詳細についてはJCOPYにお問い合わせください。なお、複写利用単価を各論文の第1頁に、ISSN番号と共に表示しております。

(株)医学書院



遺伝・ゲノム学

# ライソゾーム病——治療最前線

Lysosomal storage disease—Update of the treatment

ライソゾーム(リソゾーム)は細胞内の小胞器官であり、すくなくとも 60 種以上の糖質、脂質、ムコ多糖、蛋白質などを加水分解する酸性加水分解酵素が含まれる。遺伝的に酸性加水分解酵素が欠損していることによりライソゾーム内に脂質、ムコ多糖、糖蛋白質が蓄積することにより肝、脾などの臓器の腫大、あるいは骨症状、神経症状などを呈する疾患がライソゾーム病であり、現在まで 40 種以上が知られている。表 1 に代表的なライソゾーム病を示す。

これらの疾患の治療法は、従来は対症療法に限られていたが、グルコセレブロシダーゼの遺伝的欠損症である Gaucher 病の、酵素補充療法による治療が 15 年前に開発されて以来、最近では 6 種のライソゾーム病が治療可能となり、1,000 種以上の先天性代謝異常症のうちでもっとも治療が進んでいる。今後さらに多くのライソゾーム病が治療される時代が到来するであろう。また、最近ではシャペ

ロン治療、基質合成抑制治療、遺伝子治療、細胞治療などの治療法も開発研究が進んでいる(表 2)。

## ■ 酵素補充療法

欠損している酵素を経静脈的に点滴投与することにより、肝、脾、腎、心臓などの臓器に酵素を取り込ませる方法であり、マンノース-6-リン酸あるいはマンノースの末端が細胞表面で認識され、細胞内に取り込まれ、蓄積している物質を分解して治療効果をあげる原理である。現在、Gaucher 病、Fabry 病などのリピドーシス、糖原病 II 型の Pompe 病、先天性ムコ多糖症(MPS) I 型, II 型, VI 型で酵素補充療法が行われている。

将来的には Niemann-Pick 病, Krabbe 病, 異染色性白質変性症(MLD), Morquio 症候群, Wolman 病などの酵素補充療法が開発中である。Gaucher 病, Fabry 病, Pompe 病では隔週で酵素を投与する。ムコ多糖症では毎週酵素補充をする。酵素補充により臓器の

腫大、皮膚の蓄積、貧血あるいは血小板などの減少等を改善する。早期診断・治療が重要である。

Pompe 病では台湾で新生児マススクリーニングが行われ、23 万人中 5 名発見され、早期治療により Pompe 病患者は全例生存・歩行可能となっていることから、早期診断による治療の重要性が示唆されている。Gaucher 病, Fabry 病, MPS も早期治療の重要性が示唆されている。ただし酵素治療は酵素が脳血液関門を通過しないことから、中枢神経症状のある患者には効果がない。

## ■ 造血幹細胞治療

骨髄移植によりライソゾーム病を治療する試みが 1981 年にイギリスの Hobbs らにより行われ、その後 Krivit らによりさらに症例を増やし、Gaucher 病, MPS I 型・VI 型で臨床効果を確認している。現在 MLD, Krabbe 病, MPS II 型などで試みられている。適切にドナーがいれば骨髄移植は効果があり、かつ 1 回の治療ですむが、移植片対宿主病(GVHD)などの副作用があるために、安全な酵素補充治療が多く施行されている。

表 1 ライソゾーム病の種類

|  |  |
|--|--|
| <p><b>I. Lipidosis</b></p> <p>(1) Gaucher disease<br/>(2) Niemann-Pick disease<br/>(3) Fabry disease<br/>(4) Krabbe disease<br/>(5) Metachromatic leukodystrophy<br/>(6) Farber disease<br/>(7) Tay-Sachsdisease/Sardhoff 病(=GM2 Gangliosidosis)<br/>(8) GM1 Gangliosidosis<br/>(9) Multiple sulfatase deficiency</p> <p><b>II. Muopolysaccharidosis</b></p> <p>(1) I 型(Hurlersyndrome, Scheiesyndrome)<br/>(2) II 型(Huntersyndrome)<br/>(3) III 型(Sanfillipposyndrome)<br/>(4) IV 型(Morquiosyndrome)<br/>(5) VI 型(Maroteaux-Lamysyndrome)<br/>(6) VII 型(Sly disease)<br/>(7) Hyarulonidase deficiency</p> | <p><b>III. Mucopolidosis</b></p> <p>(1) I-cell disease<br/>(2) Fucosidosis<br/>(3) Mannosidosis<br/>(4) Sialoidosis<br/>(5) Galactosialidosis</p> <p><b>IV. Pompe disease (GSD II)</b></p> <p><b>V. Sphingolipid activator deficiency</b></p> <p><b>VI. Lysosomal membrane transport deficiency</b></p> <p>(1) Cystinosis<br/>(2) Sialic acid storage disease<br/>(3) NCL<br/>(4) Cobaramine transport deficiency</p> <p><b>VII. Protease deficiency</b></p> <p>(1) Catepsin D deficiency<br/>(2) Catepsin K deficiency<br/>(3) Peptidase II -NCL<br/>(4) Palmitoyl protein thioesterase</p> |
|--|--|

40 以上の疾患がある。

表 2 ライソゾーム病の治療

|  |
|--|
| 1. 臓器移植(腎): Fabry 病  |
| 2. 骨髄移植: MPS I・II, MLD, GLD, Gaucher 病, Niemann-Pick 病, NCL etc. |
| 3. 酵素補充療法: ADA, Gaucher 病, Fabry 病, MPS                          |
| 4. 低分子治療<br>基質抑制治療(Gaucher 病), シャペロン治療(Gaucher 病, Fabry 病 etc.)  |
| 5. 細胞治療: ES 細胞, 神経幹細胞, 間質幹細胞, iPS 細胞 etc.                        |
| 6. 遺伝子治療: MLD, NCL, Gaucher 病, MPS I・II・VI, Pompe 病 etc.         |

MPS: ムコ多糖症, MLD: 異染性白質変性症, GLD: グロボイド細胞白質ジストロフィー(Krabbe 病), NCL: 神経セロイド・リボフスチン症, ADA: アデノシンデアミンナーゼ欠損症.

現在までわが国では, MPS I・II・VI 型, MLD, Krabbe 病などで 100 名近くのライソゾーム病患者が骨髄移植を受けている. 効果は症例により異なる.

### 低分子治療薬

低分子治療薬としては, 蓄積物質の合成を抑える基質合成抑制薬がとくに Gaucher 病で開発され, Miglustat(Zavesca®), Genz(eliglustat tartate)などがある. 成人型 Gaucher 病には有効性がみられている. また, シャペロン治療薬としては, Fabry 病, Gaucher 病などで開発中であり, 約 60%前後の患者の変異に対して変異酵素を安定化あるいは酵素の分解の抑制を行い, 治療効果を期待している. 経口投与が可能である.

### 細胞治療・遺伝子治療

現在, まだ細胞治療・遺伝子治療は前臨床段階であるが, ライソゾーム病のモデル動物では細胞治療として造血幹細胞への *ex vivo* の遺伝子治療が成功している. 使用したベクターはレトロウイルス, アデノ随伴ウイルス(AAV), レンチウイルスベクターであり, Fabry 病, Pompe 病, MPS, MLD, Krabbe 病マウスモデルで治療効果をあげている. 神経幹細胞の応用も試みられ, 神経症状に対する効果もあげている.

2009 年レンチウイルスベクターを用いての Adrenoleukodystrophy 患者への治療の成功は, ラ

イソゾーム病への応用も期待されている. 2010 年夏には, Pompe 病での AAV ベクターを用いての臨床試験が開始される予定である.

### おわりに

ライソゾーム病の研究はたいへんわが国では進んでおり, 病態代謝・治療研究の成果があげられている. 著者らが厚生労働省ライソゾーム病調査研究班での研究を押し進めており, 将来, 遺伝子治療などで成果が期待される.

- 1) 衛藤義勝: Fabry 病の酵素療法はどのくらい有効か. EBM 神経疾患の治療 2007-2008(岡本幸市・他編). 中外医学社, 2007, pp.279-283.
- 2) 衛藤義勝: リソゾーム病. 月間臨床神経科学, 25(11): 1280-1282, 2007.
- 3) 衛藤義勝: 脳治療は可能か? 遺伝性脳変性疾患の治療の最近の進歩. 脳と発達, 39(2): 87-92, 2007.

衛藤義勝 / Yoshikatsu Eto  
東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座

### 免疫学

## 記憶ヘルパーT細胞の生存の場

*Survival niches for memory CD4 T cells*

生体内の免疫現象において, 生体が抗原情報を記憶できること(免疫記憶)は非常に重要な特徴である. 記憶ヘルパー T 細胞は, 免疫記憶において中枢として働く. しかし, いままで記憶ヘルパー T 細胞は記憶キラー T 細胞と同様に, 生体内で抗原を監視しながら循環しつづけていると信じられてきた<sup>1,2)</sup>. 今回, 一過性の免疫反応を追跡することにより, ヘルパー T 細胞は脾やリンパ節などの二次リンパ器官で活性化され, その後, 骨髄へ移動し定着することがわかった(図 1)<sup>3)</sup>. その報告を中心に, ここでは記憶ヘルパー T 細胞の維持メカニズムを中心に概説する.

### 記憶ヘルパーT細胞の定義

記憶細胞の定義はいまだに議論

が多い. 免疫記憶は抗原非存在下で抗原情報を維持することと定義されていることから<sup>4)</sup>, 記憶細胞は抗原による活性化なく長期生存できる細胞を指すと考えられる. 従来の研究では, 油性あるいは沈降性のアジュバントやウイルスや細菌などの感染実験で記憶細胞を評価していた研究が多く, 抗原が長期で保持されるため, 抗原非存在下での記憶細胞を評価することは難しいものであった. そこで, リポ多糖などの可溶性アジュバントを用いることで, 一過性の抗原侵入における免疫反応を追跡することが可能になった. その結果, 大部分の記憶ヘルパー T 細胞は, 休止状態で骨髄に長く生存しつづけていることが明らかになった. その細胞は *in vivo* においても *in*

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.13 (2010年9月20日発行) 別刷

# 肝・胆道系症候群(第2版)

—その他の肝・胆道系疾患を含めて—

## I 肝臓編(上)

VIII 遺伝と代謝

リソソーム蓄積症

ムコ多糖症

田中あけみ

## VIII 遺伝と代謝

## リソソーム蓄積症

## ムコ多糖症

Mucopolysaccharidoses (mucopolysaccharidosis)

Key words: ムコ多糖症, ライソゾーム病, 尿中ムコ多糖, 造血幹細胞移植, 酵素補充療法

田中あけみ

## 1. 概念・定義

ムコ多糖症とは、先天性代謝異常症の中のライソゾーム病(リソソーム病)に分類される。すなわち、細胞内のライソゾームに存在する酵素が欠損していることを病因とする。ライソゾームは、生体での老廃物や不要なものを代謝分解する細胞内の場所で、ここには様々の加水分解酵素が存在する。この中のムコ多糖を分解する酵素の活性が先天性に欠損すると、ムコ多糖症という疾患となる。ムコ多糖症を分解する酵素はたくさんあり、11種類の酵素欠損症が知られている。臨床型としては大きく7つに分けられている(表1)。

## 2. 疫 学

各病型の頻度は、欧米ではI型が最も多いのに対し、日本ではII型が最も多く6割近くを占める。ついでIII型が多く13-15%、I型、IV型がともに10%程度である。VI型、VII型は少なく、日本では数家系のみである(日本ムコ多糖症親の会登録家族数より)。

## 3. 病 因

細胞のライソゾーム内に分解されないムコ多糖が経時的に蓄積していくことにより、種々の症状が現れ、進行し、死に至る。一般的な症状として、粗な顔貌、関節拘縮、骨変形、巨舌、肝脾腫、心障害、角膜混濁、聴力障害、知能障害などが知られているが、病型により出現が異

なっている。また、重症型と呼ばれるものほど、より低年齢から症状が始まり、より急速に進行する。表1に欠損酵素と蓄積するムコ多糖の種類、主な症状を示す。

4. 病 態<sup>1)</sup>

## a. ムコ多糖症 IH 型(Hurler 病), IH/S 型(Hurler/Scheie 病), IS 型(Scheie 病)

$\alpha$ -L-iduronidase 欠損により、デルマタン硫酸およびヘパラン硫酸の分解代謝が障害されている。幅広い臨床型を示し、重症型の Hurler 病、中間型の Hurler/Scheie 病、軽症型の Scheie 病に分けられているが、重症度は連続的であり、すべての患者を明確に分類できるものではない。

Hurler 病は、ムコ多糖症全体の中でも重症であり、ほとんどは10歳頃までに死亡する。6か月から2歳頃に、肝脾腫、骨変形、粗な顔貌、関節拘縮、角膜混濁、巨舌などに気づかれる。1歳以下の患者で、急性心筋障害を呈することもある。乳児期より、臍ヘルニア、鼠径ヘルニアが認められることが多い。発育は、乳児期の体格はむしろ大きいが、6-8か月以降は発育障害が起こり、100cmに達しない。発達は、2-4歳をピークとしてその後、後退する。発達障害に加えて、聴力障害や巨舌による構語障害のために言葉の獲得は少ない。上気道感染、中耳炎が頻回に起こり、騒音性の呼吸、慢性的多量の鼻汁が認められる。1歳までに角膜混濁が認められ進行する。緑内障も起こる。交通性水頭症のため頭蓋内圧が亢進する。シャント術が有効

VIII

Akemi Tanaka: Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

表1 ムコ多糖症の病型・症状・欠損酵素・尿中異常ムコ多糖

| 病型                   | (略号)                   | 症状                                     | 欠損酵素   | 蓄積物質(尿中異常ムコ多糖)                           | 遺伝形式          | 酵素補充療法製剤 |
|----------------------|------------------------|--|--|--|---------------|----------|
| Hurler               | (MPS IH)               | 角膜混濁, 骨変形, 関節拘縮, 肝脾腫, 心障害, 知能障害, 小児期死亡 | $\alpha$ -L-iduronidase                                    | デルマトタン硫酸<br>ヘパラン硫酸                       | 常染色体性<br>劣性遺伝 | アウドラザイム  |
| Hurler/Scheie        | (MPS IH/S)             | IH と IS の中間型                           |  |  |               |          |
| Scheie               | (MPS IS)               | 角膜混濁, 関節拘縮, 正常知能, はば正常寿命               |  |  |               |          |
| Hunter, severe       | (MPS II, severe)       | 骨変形, 関節拘縮, 肝脾腫, 心障害, 知能障害, 小児期死亡       |  |  |               |          |
| Hunter, intermediate | (MPS II, intermediate) | severe と attenuated の中間型               | iduronate 2-sulfatase                                      | デルマトタン硫酸<br>ヘパラン硫酸                       | X連鎖性劣<br>性遺伝  | エラプレース   |
| Hunter, mild         | (MPS II, attenuated)   | 関節拘縮, 正常知能, 寿命 20-60 歳                 |  |  |               |          |
| Sanfilippo A         | (MPS IIIA)             |  | heparan N-sulfatase  |  |               | 開発中      |
| Sanfilippo B         | (MPS IIIB)             |  | $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase                          |  |               |          |
| Sanfilippo C         | (MPS IIIC)             | 著明な知能退行, 多動, 軽度の<br>身体症状               | acetyl CoA: $\alpha$ -glucosaminide acetyl-<br>transferase | ヘパラン硫酸                                   | 常染色体性<br>劣性遺伝 |          |
| Sanfilippo D         | (MPS IIID)             |  | N-acetylglucosamine 6-sulfatase                            |  |               |          |
| Morquio A            | (MPS IVA)              | 重度の骨変形, 関節弛緩, 角膜<br>混濁, 頸髄圧迫           | N-acetylgalactosamine 6-sulfatase                          | ケラタン硫酸                                   | 常染色体性<br>劣性遺伝 | 治療開始予定   |
| Morquio B            | (MPS IVB)              |  | $\beta$ -galactosidase                                     |  |               |          |
| Maroteaux-Lamy       | (MPS VI)               | 角膜混濁, 骨変形, 関節拘縮,<br>肝脾腫, 心障害, 正常知能     | N-acetylgalactosamine 4-sulfatase<br>(arylsulfatase B)     | デルマトタン硫酸                                 | 常染色体性<br>劣性遺伝 | ナグラザイム   |
| Sly                  | (MPS VII)              | 多様な臨床型                                 | $\beta$ -glucuronidase                                     | デルマトタン硫酸<br>ヘパラン硫酸<br>コンドロイチン<br>硫酸 A, C | 常染色体性<br>劣性遺伝 |          |
|                      | (MPS IX)               | 関節周囲軟部組織腫瘍, 寛骨臼<br>の変性                 | hyaluronidase  | ヒアルロナン                                   | 常染色体性<br>劣性遺伝 |          |

である症例もある。骨X線像では、頭蓋骨の肥厚、λ字縫合・矢状縫合の早期閉鎖、浅い眼窩、J型のトルコ鞍の拡大、歯牙の間隔拡大・形成異常、椎骨前縁の形成不全(楔状変化、舌状変化)と突背、長幹骨の diaphysis は拡大し、metaphysis は不整、epiphysis の中心は発達不良である。骨盤骨および大腿骨骨頭の形成は不良で、外反股を示す。鎖骨は短く太い。肋骨は椎骨側が細く、胸骨側は幅広くなり、いわゆるオール状の変形を示す。指節骨も短く diaphysis が拡大して台形を示す。閉塞性の呼吸障害、呼吸器感染症、心不全が主な死因である。

Hurler/Scheie 病は、Hurler 病と Scheie 病の中間の臨床表現型を示すものを指す。Hurler 病より軽く進行も緩やかである。知能障害はないかごくわずかである。硬膜へのムコ多糖の蓄積により、頸髄の圧迫が認められる症例もある。交通性水頭症は知能障害のない症例ではほとんど認められない。症状の発現は3-6歳で、その後進行する。10歳代半ばまでに、角膜混濁、関節拘縮、聴力障害、心臓弁の障害のため、生活の支障をきたす。ほとんどの症例は成人に達する。心不全、閉塞性呼吸障害が主な死因である。

Scheie 病は、5歳以降に、関節拘縮、大動脈弁狭窄・逆流、角膜混濁、肝脾腫などが起こってくる。10-20歳の間に診断されることが多い。粗な顔貌、驚手、凹足、外反股、手根管症候群などを認めるが、低身長程度は軽く130-150cmに達する。知能は正常である。目においては、角膜混濁以外に緑内障、網膜変性も起こり、深刻な視力障害をきたす。閉塞性呼吸障害による睡眠時無呼吸をみる。大動脈弁、僧帽弁にムコ多糖が蓄積するため狭窄・逆流が起こる。壮年期にまで達することができる。死因は、心不全が主である。

#### b. ムコ多糖症 II 型(Hunter 病)

これも、重症型、中間型、軽症型に分けられる。iduronate 2-sulfatase 活性の欠損により起こる。ムコ多糖症 I 型と類似の症状を呈するが、角膜混濁はみられない。また、皮膚へのムコ多糖の沈着症状として象牙色の小石を並べたような病変が、背部や上腕、大腿外側部によくみら

れる。これは、病気の重症度とは関係なく現れ、経過中に消退することもしばしばある。遺伝形式は、他のムコ多糖症が常染色体性劣性遺伝形式であるのと異なり、X連鎖性劣性遺伝形式である。

Hunter 病重症型は、2-4歳の頃に、粗な顔貌、低身長、骨変形、関節拘縮、肝脾腫、知能障害が始まり進行する。Hurler 病と似ているが、進行はやや緩やかで角膜混濁がない。臍ヘルニア、鼠径ヘルニアも多くみられる。網膜変性が起こってくる。慢性の軟便を認めるが、自律神経系の障害および腸管粘膜へのムコ多糖の沈着によるものと考えられている。繰り返す中耳炎、進行性の聴力障害、交通性水頭症と進行性の知能障害を呈し、10-15歳で死亡する。主な死因は、閉塞性の呼吸障害や心臓弁の障害、心筋肥大、肺高血圧、冠動脈の狭小化による心不全である。

Hunter 病中間型は、3-5歳頃に、粗な顔貌、低身長、骨変形、関節拘縮、肝脾腫が認められる。聴力障害、知能障害は、小学校の頃に気づかれる。20歳以上に達することができる。

Hunter 病軽症型は、5-7歳の頃に、骨変形、関節拘縮に気づかれる。重症型と同様の症状が出現し進行するが緩徐であり、知能障害はない。身長も140-150cmぐらいに達する。聴力障害、手根管症候群、関節拘縮のため、生活に支障をきたす。50歳代以上に達することもできるが、20歳頃より、気道狭窄や心不全で死亡する症例もみられるようになる。

#### c. ムコ多糖症 III 型(Sanfilippo 病, Sanfilippo 症候群)

Sanfilippo 病は、生化学的に4つの亜型に分けられる。すなわち、heparan N-sulfatase 欠損症(A型)、 $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase 欠損症(B型)、acetyl CoA:  $\alpha$ -glucosaminide acetyltransferase 欠損症(C型)、N-acetylglucosamine 6-sulfatase 欠損症(D型)の4つである。白人においてはA型が最も多く、B型がそれに次ぐ。日本人では、むしろB型の方が多い。また、沖縄県にB型の common mutation があり founder effect が推測されている<sup>2)</sup>。C型、D型は、どちらもまれである。

臨床症状としては、いずれの亜型においても大変似かよっている。他のムコ多糖症と異なり、重症の中樞神経変性症状が特徴的で、身体症状は軽度である。

2-6歳頃に症状が発現する。多動、乱暴な行動、発達遅滞、粗い毛、多毛が認められる。中樞神経変性症状が急速に進行し、7-8歳までに言語は消失する。言葉の獲得がみられないままに退行する症例もある。10歳代になると、睡眠障害、肝脾腫、痙攣発作がみられ、周囲とのコンタクトも消失する。Sanfilippo病は、ムコ多糖症に特徴的な粗な顔貌や関節・骨の変形は非常に軽度であるため、診断が難しい。身長も、ほぼ正常範囲である。10歳代で寝たきりとなり、多くは20歳代頃に呼吸器感染症などで死亡するが、30歳、40歳にまで達する症例もある。A型が比較的重症であるといわれている。

#### d. ムコ多糖症IV型(Morquio病)

これも、生化学的にA型(N-acetylgalactosamine 6-sulfatase欠損症)とB型( $\beta$ -galactosidase欠損症)とに分けられる。頻度としては、A型が圧倒的に多い。

臨床的には、骨の変形が特徴的で、ムコ多糖症の中で最も強い骨の変形を示し、身長も100cm前後である。知能は障害されない。角膜混濁がある。B型は、比較的軽症とされている。

幼児期になって、外反股、四肢の変形、亀背、低身長、短頸、短軀、角膜混濁に気づかれる。扁平椎、椎体の卵円形変形、亀背、側彎、強度の前彎のため、躯幹の短い低身長を呈す。外反股、外反肘、手首の尺側偏位がみられる。長管骨では、epiphysisが変形してmetaphysisが拡大する。骨密度は低い。靭帯が弛緩し、関節可動域は増大するが、大きな関節では、骨の変形の影響で減少する。歯状突起の形成不全と靭帯の弛緩に加えて、頸髄周囲の硬膜が肥厚し、C1、C2レベルで後方より頸髄が圧迫される。同様のことは、IH型、VI型、VII型にもみられるが、IV型が最も重度である。程度が進むと上下肢の麻痺をきたす。麻痺などにより寝たきりとなり、20歳代、30歳代で死亡する。軽度の肝腫大と心臓弁の障害、歯のエナメル質の形成不全、粗

な顔貌も認められる。

#### e. ムコ多糖症VI型(Maroteaux-Lamy病)

Maroteaux-Lamy病は、Hurler病に似た身体所見を示すが、知能は障害されない。N-acetylgalactosamine 4-sulfatase(arylsulfatase B)の欠損による。これも、重症型、軽症型がある。

重症型の身体所見はHurler病とよく似ている。骨の変形や関節拘縮が、既に1歳頃より認められる。臍ヘルニア、鼠径ヘルニアも多くみられる。発育は、6-8歳頃に停止し、身長は100cm程度である。角膜混濁、肝脾腫、皮膚の硬化、鷲手、手根管症候群、腰椎前彎、大動脈弁・僧帽弁の肥厚がみられ、10-20歳代に心不全により死亡する。骨X線像もHurler病とよく似ている。骨盤骨の変形が著明で、寛骨臼の形成不全、腸骨翼の不整がみられる。頭蓋骨は肥厚し、トルコ鞍は拡大している。椎体骨前縁の形成不全により、L1、L2で楔形を呈する。大腿骨近位端ではepiphysisの形成不全があり、骨頭頸部が長くなって外反股を呈する。長幹骨はdiaphysisが不整となり膨張する。Morquio病と同様に、C1、C2レベルでの頸髄の圧迫が起こる。

#### f. ムコ多糖症VII型(Sly病)

$\beta$ -glucuronidase欠損により起こる。最重症型の新生児型では、胎児水腫として認められ、胎児期または乳児期早期に死亡する。重症型は、IH型に似ており、3歳頃までに種々の症状が現れる。軽症型は、4歳以降に症状が現れ、骨の変形が主な症状で、知能障害も角膜混濁も認められない。末梢血顆粒球中に異常な封入体が見られることがVII型の特徴である。

#### g. ムコ多糖症IX型

最近、病因遺伝子が明らかにされた<sup>2)</sup>。症状は非常に軽微である。関節周囲の軟部組織腫瘍、軽度の低身長、寛骨臼の不整を認めるが神経症状、臓器症状はない。

### 5. 診断と鑑別診断

診断は、まず臨床症状によりムコ多糖症を疑うことである。疑ったならば、尿中のムコ多糖分析を行う。表1に示すような異常なムコ多糖



表2 ムコ多糖症の病型とよく気づかれる症状

| 病型   |         | よく気づかれる症状                                   | 初発時期  |
|------|---------|---|-------|
| I型   | Hurler病 | 大頭症, 骨変形, 中耳炎, 鼠径ヘルニア, 臍ヘルニア, 角膜混濁, 肝腫大, 突背 | 1歳前後  |
|      | Scheie病 | 骨変形, 角膜混濁, 心雑音                              | 5, 6歳 |
| II型  | 重症型     | 発達の遅れ, 言葉の遅れ, 中耳炎, 大頭症, 肝腫大, 異所性蒙古斑, 突背     | 2, 3歳 |
|      | 軽症型     | 関節拘縮, 骨変形                                   | 5, 6歳 |
| III型 |         | 知的障害, 多動症, 発達障害, 多毛                         | 2, 3歳 |
| IV型  |         | 骨変形, 低身長, X脚                                | 1, 2歳 |
| VI型  |         | 骨変形, 関節拘縮, 中耳炎, 鼠径ヘルニア, 臍ヘルニア, 肝腫大          | 2, 3歳 |
| VII型 |         | 重症型はHurler病に似る, 軽症型はIV型に似る                  | 2, 3歳 |

の排泄を認めたならばムコ多糖症である。異常なムコ多糖の種類と臨床症状から病型が推定され、末梢リンパ球で酵素活性の欠損を証明することにより、確定診断に至る。尿中ムコ多糖分析および酵素活性の測定は、検査会社(SRL)で対応可能であるが、いずれも保険診療は認められていない。このようにムコ多糖症を疑えば診断に至ることは容易であるが、疑うべき初期症状に気づくには経験が大切である。表2に各病型でよく認められる初期症状をまとめた。

ムコ多糖症と類似の症状を示すが、尿中ムコ多糖の排泄増多を認めない場合には、ムコリピドーシスを疑う。このときは、血漿中の多数のライソゾーム酵素活性の上昇がみられ、これが確定診断に結びつく。

## 6. 治療と予後

現在、臨床的に可能な治療法には、造血幹細胞移植と酵素補充療法とがある。造血幹細胞移植は、1980年代より行われている。効果がある

とされているのは、I型、II型、VI型である。他方、酵素補充療法もI型<sup>3)</sup>、II型<sup>4)</sup>、VI型<sup>5)</sup>において保険診療による治療が可能になっている。

効果については、造血幹細胞移植と酵素補充療法とにほとんど差は認められていない。明らかな効果は、肝臓容量の減少、睡眠時無呼吸といびきの減少、尿中ムコ多糖量(ウロン酸量)の低下、皮膚および毛髪性状の変化、関節可動域の拡大である。これらの効果は、造血幹細胞移植では生着後に徐々に現れてくるが、酵素補充療法では効果の発現はより速やかである。角膜、骨、心臓弁については、効果が明らかでない。脳についても同様である。これは、血流に乏しい臓器であることと、既に組織学的に不可逆的な変化をきたしていることによるものと想像される。

いずれの治療法においても、一部の臓器では完治といえるが、多くの臓器では症状の軽減のみで進行を認める症状もある。しかし、治療により寿命は延びると推測される。

## ■ 文献

- 1) Neufeld EF, Muenzer J: The mucopolysaccharidoses. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed(ed by Scriver CR, et al), p3421-3452, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 2) Triggs-Raine B, et al: Mutations in *HYLAI*, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal

disorder, mucopolysaccharidosis IX. Proc Natl Acad Sci USA 96: 6296-6300, 1999.

- 3) [http://www.aldurazyme.com/global/az\\_us\\_home.asp](http://www.aldurazyme.com/global/az_us_home.asp)
- 4) <http://www.elapraxe.com/>
- 5) <http://www.naglzyme.com/>

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.13 (2010年9月20日発行) 別刷

# 肝・胆道系症候群(第2版)

—その他の肝・胆道系疾患を含めて—

## I 肝臓編(上)

VIII 遺伝と代謝

先天性脂質代謝異常症

衛藤義勝

## VIII 遺伝と代謝

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

Inherited lipid metabolic disorders

**先天性脂質代謝異常症**

表1 リビドーシスの分類と鑑別

| 病名   | 蓄積物質(酵素欠損)  | 発症     | 主な臨床症状  |
|--|---|--------|---|
| GM1-ガングリオシドーシス (AR)                            | GM1-ganglioside ( $\beta$ -galactosidase)                           | 1歳前    | 精神運動発達遅延, 肝脾腫, 特異な顔貌, cherry red spot, 骨変化            |
| GM2-ガングリオシドーシス<br>Tay-Sachs病<br>Sandhoff病 (AR) | GM2-ganglioside ( $\beta$ -hexosaminidase)<br>A欠損<br>AB欠損           | 1歳前    | 精神運動発達遅延, 大頭症, 痙攣, cherry red spot, 聴覚過敏              |
| Gaucher病 (成人型もあり) (AR)                         | glucocerebroside ( $\beta$ -glucosidase)                            | 1歳前    | 知能障害, 著明な肝脾腫, 斜視, 痙攣, acid phosphataseの上昇, Gaucher細胞  |
| Niemann-Pick病 (AR)                             | sphingomyelin (sphingomyelinase)                                    | 1歳前    | 著明な肝脾腫, 知能障害, 貧血, 黄疸, cherry red spot, Niemann-Pick細胞 |
| metachromatic leukodystrophy (AR)              | sulfatide (arylsulfatase Aまたは cerebroside sulphate)                 | 1-2歳   | 精神運動発達遅延, 歩行障害, 痙攣, 視力障害                              |
| 特殊型 (AR)                                       | sulfatide, ムコ多糖, cholesterol sulfate (any arylsulfatase A, B, C)    | 1-2歳   | 同上+特異な顔貌, 肝脾腫, 骨変化, ムコ糖尿                              |
| globoid cell leukodystrophy (Krabbe病) (AR)     | psychosine, cerebroside (galactocerebroside $\beta$ -galactosidase) | 1歳前    | 神経運動発達遅延, 痙攣, 錐体路症状                                   |
| Wolman病 (AR)                                   | cholesterol ester, triglyceride (acid lipase)                       | 1歳前    | 視神経萎縮, 肝脾腫, 下痢, 発育障害, 嘔吐                              |
| Refsum病 (AR)                                   | phytanic acid ( $\beta$ -oxidation)                                 | 思春期~成人 | 運動失調, 筋萎縮, ichthyosis                                 |

ど様々な酵素タンパクが生成される。また転写後のライソゾーム膜へのシグナル欠如, リン酸化障害などが知られている。したがって, 遺伝子異常と酵素タンパク変異-病態との関連, 更には治療法との関連が示唆されている。

表1に示すごとく, スフィンゴリビドーシスの各種疾患が知られている<sup>2)</sup>。これらの疾患のうち肝臓, 脾臓などの腫大, 臓器障害の強い疾患としては Gaucher病, Niemann-Pick病などが知られている。

### 3. Gaucher病<sup>3)</sup>

Gaucher病ライソゾーム由来のグルコセレブロシダーゼの酵素欠損により網内系組織に大量にグルコセレブロシドが蓄積する。臨床的には

1, 2, 3型が知られており, 1型は非神経型で著明な肝臓, 脾臓の腫大を呈する。2型は神経型で多くは乳児期に発症し, 2-3歳までには死亡する。3型は亜急性神経型であり, 若年期に発症する。3型は臨床的には3a-3cに分類される。

#### a. 病因

Gaucher病の欠損酵素, グルコセレブロシダーゼは染色体の1番q21に局在し, 遺伝子のサイズは7kbであり, 11のエクソンより構成される。cDNAの分析から497個のアミノ酸と19個のシグナルペプチドからなり, 分子量は65,000である。グルコセレブロシダーゼの酵素欠損により, グルコセレブロシド, サイコシンが肝臓, 脾臓に大量に蓄積する。また神経型の2型では脳組織にもサイコシンが蓄積する。Gaucher病

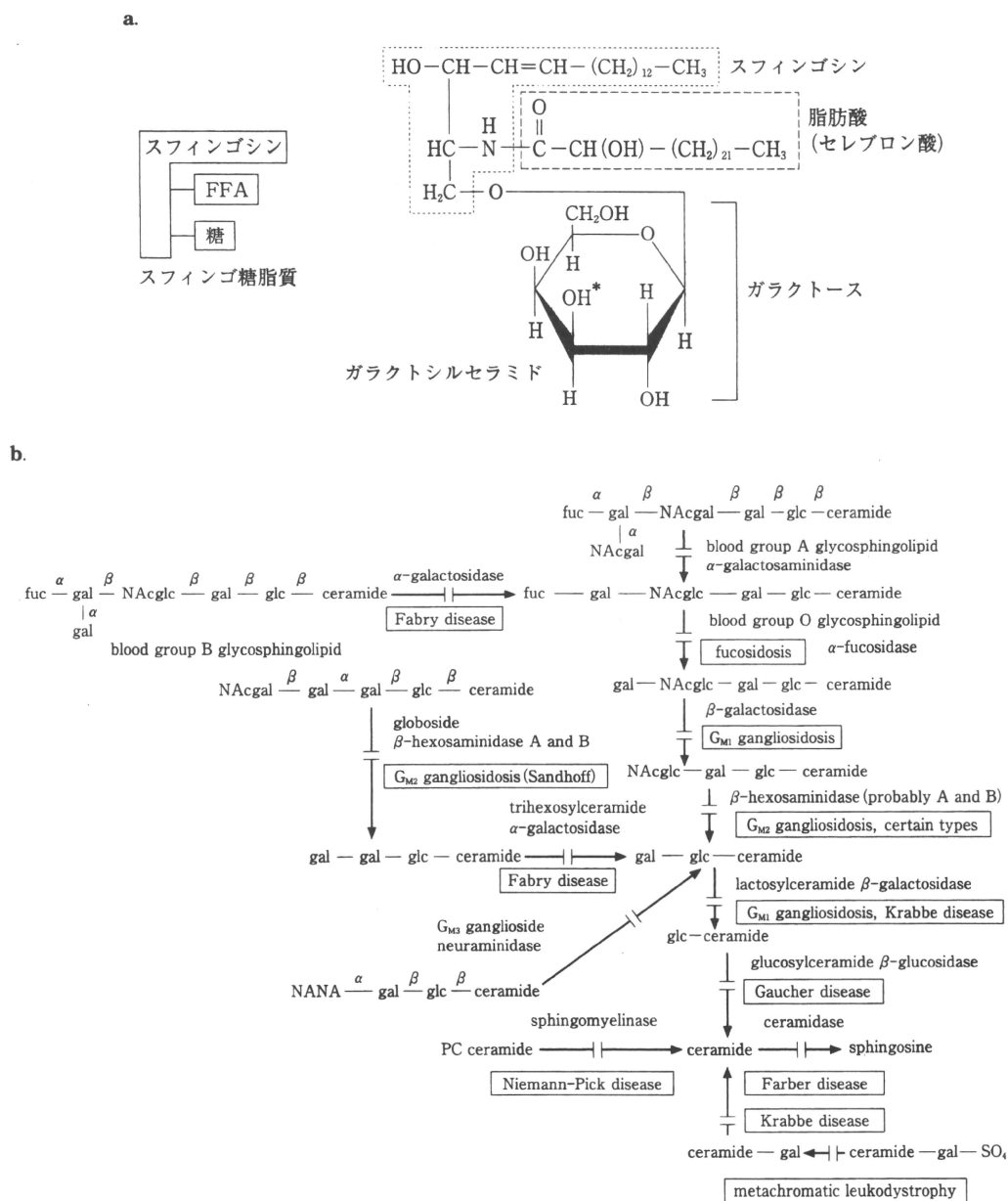


図1 スフィンゴリピドの構造(a), 分解代謝とその異常症(b)  
 fuc: fucose, gal: galactose, glc: glucose, NANA: N-acetylneuraminic acid.

の遺伝子変異は500種以上知られており、図3のように各エクソンの遺伝子異常の部位が示されている。臨床型と遺伝子型はある程度関連している。

ユダヤ人と日本人では明らかに遺伝子変異の

頻度は異なり、日本人・東アジア人ではL444Pの変異が最も多く、次にF116I変異が多いのに対して、ユダヤ人はN370S変異が60%以上を占める。また日本人ではI型の変異で多いL444P変異では、最初1型として臨床的に診断されて



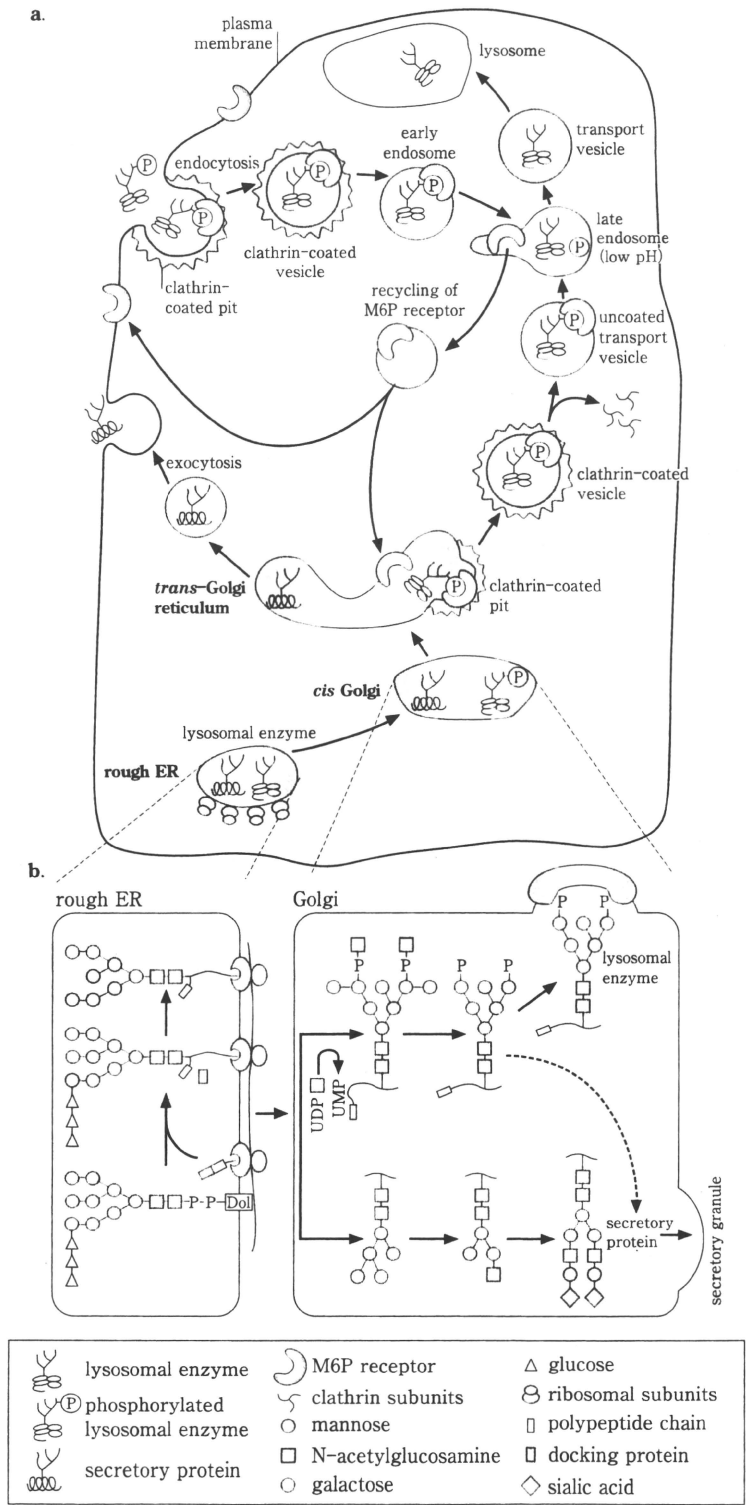


図2 マンノース-6-リン酸によるライソゾーム膜の認識機序



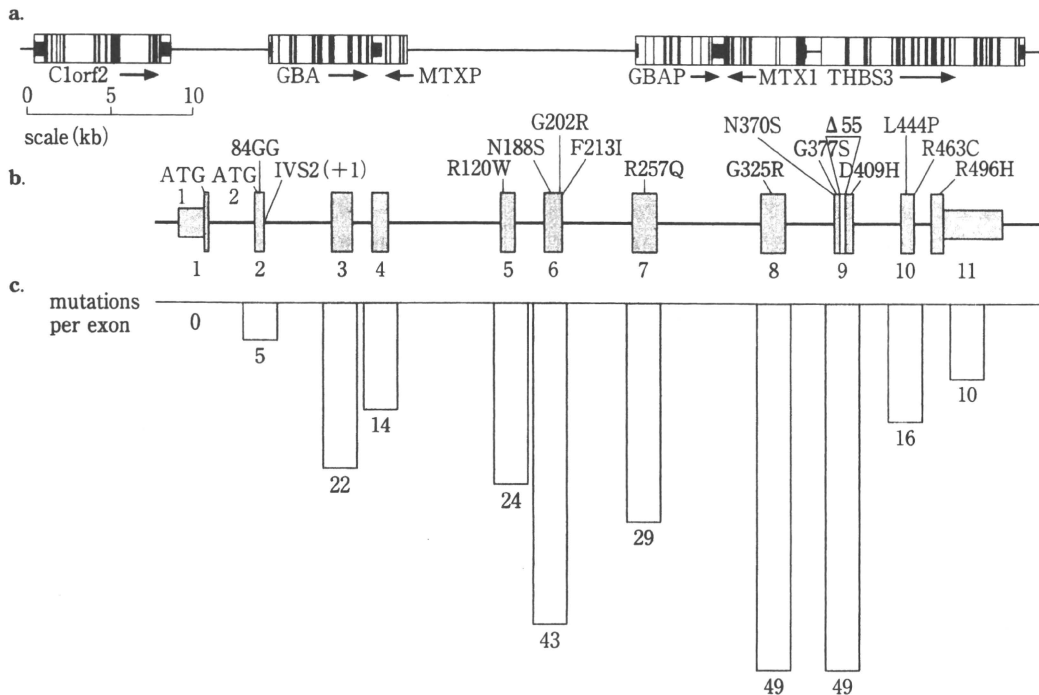


図3 Gaucher病の遺伝子とその遺伝子変異

- a: グルコセレブロシダーゼの遺伝子構造. GBA: glucocerebrosidase gene, GBAP: glucocerebrosidase pseudogene, MTX: metaxin.
- b: グルコセレブロシダーゼの遺伝子(11エクソン)と主な15の主要遺伝子変異.
- c: 各エクソンごとの遺伝子異常. (Hruskaら, 2008)

表2 Gaucher病の臨床的分類

| 臨床的特徴 | タイプ1    | タイプ2 | タイプ3a | タイプ3b | タイプ3c |
|-------|---------|------|-------|-------|-------|
| 発症時期  | 幼児期~成人期 | 乳児期  | 幼児期   | 幼児期   | 幼児期   |
| 肝脾腫   | +/++++  | ++   | +++   | +++   | +     |
| 神経症状  | -       | +++  | ++    | ++    | ++    |
| 骨症状   | +~++++  | -/+  | ++    | +++   | +     |

VIII

も年齢が長ずるに従い臨床的に3型に移行することも知られている。

**b. 病態<sup>2-4)</sup>**

Gaucher病ではグルコセレブロシダーゼの酵素欠損により基質であるグルコセレブロシドが蓄積する。糖脂質の供給源である赤血球、あるいは白血球が脾臓に取り込まれ、分解できずに網内組織に正常の10-100倍近く大量に蓄積する。そのために肝臓、脾臓が著明に腫大する。マクロファージも活性化され、多くのサイトカ

インを放出することにより、組織障害、脳障害の原因になると推測される。

またサイコシンの蓄積が細胞毒として作用し、細胞内シグナル経路を障害し、細胞死をきたす。この現象はその他のリビドーシスの病態とも共通の現象としてとらえられている。

**c. 臨床症状の特徴**

臨床的にはタイプ1, 2, 3と分類される。各々の臨床的特徴を表2に示す。

タイプ1では肝臓、脾臓の腫大が著明に気づ

かれ、骨痛、骨変化、呼吸障害による肺症状、成長障害などがみられる。ユダヤ人患者では臨床症状が軽度の患者もみられる。タイプ2は乳児期の3-5カ月頃肝脾腫で気づき、また精神運動発達遅れの遅れ、眼振、nystagmus、内斜視、嚥下困難など脳幹症状が出てくる。筋緊張は亢進、項部硬直、錐体路症状、痙攣などを発症し、誤嚥性肺炎などを合併して1-3歳頃までに死亡する。2型でも新生児期に発症し、胎児水腫を呈する、出生時あるいは生後数週間で死亡する重症なタイプも存在する。3型はタイプが3a-3cに分類され、若年性あるいは慢性神経型といわれ、神経症状がゆっくと現れる。植物人間化する時期は症例により異なる。

#### d. 診断<sup>4,5)</sup>

肝臓、脾臓の腫大などの臨床症状のほかに臨床検査としては貧血、血小板減少、酸性ホスファターゼ、ACEの高値は重要である。

また骨髓穿刺でGaucher細胞を多数認める。患者尿中ではグルコセレブロシドの排泄が多い。白血球、皮膚線維芽細胞でのβグルコシダーゼの酵素欠損を証明することにより診断は確定する。

遺伝子変異の検索も重要である。

#### e. 治療<sup>6,7)</sup>

対症療法として骨折などには整形外科的治療を行う。痙攣に対する抗けいれん剤の投与、栄養管理は重要である。呼吸管理、嚥下管理などはタイプ2、3の神経型の患者では重要である。

根治療法としてCHO細胞より精製したセラザイムを60U/kg体重あたり2週間に1回点滴静注する。6-12カ月で貧血、血小板の減少は軽快する。ACP、ACE値は低下する。骨症状、中枢神経症状には酵素補充療法は効果が少ない。最近経口で治療可能な基質合成抑制治療薬(Genz)の治療が開始され始めた。

酵素治療によりタイプ1型の予後は大変改善された。

## 4. Fabry病

### a. 概 念

本症はα-galactosidaseの酵素欠損により血

管内皮細胞を中心に腎、心、そのほか種々の細胞にceramide trihexoside(CTH)が蓄積する<sup>8)</sup>。特に心循環器系の症状(不整脈、心不全など)、腎障害(タンパク尿、腎不全)、皮膚症状(血管角被腫)、脳梗塞、難聴など多彩な症状を呈する。小児期は4-5歳頃よりの四肢の著明な疼痛が特徴で、30-40歳代に突然の心不全症状、呼吸循環器症状で発症し、来院する。心筋症として著明な心拡大を呈する(図4)。遺伝子異常も300種以上報告されている。遺伝形式はX-連鎖劣性遺伝形式をとり、一般頻度は4万人に1人といわれている。イタリアでは新生児マススクリーニングで男児の3,500人に1人と高率である<sup>9)</sup>。

### b. 病 因

Fabry病はα-galactosidaseの酵素欠損により主に患者の血管内皮細胞にCTH, ceramide dihexoside(CDH)などが蓄積し、腎不全、心不全、脳梗塞などの症状を呈する。α-galactosidaseの遺伝子の局在はXq21・23-q22に存在し、遺伝子のサイズは12kbであり、7つのエクソンからなる。cDNA分析から31個のシグナルペプチドと398個のアミノ酸よりなる。Fabry病の遺伝子異常は図5にみられるごとく300以上の変異が知られている。遺伝子異常としては一塩基置換以外に重複、欠失などがみられ、残存酵素活性の違いが古典型、腎型、心型、脳血管型などに関係がある。

### c. 病態・臨床症状<sup>8,10,11)</sup>

Fabry病のα-galactosidaseの酵素欠損のためにGb3が蓄積する。主に蓄積する臓器としては腎、心、神経節、血管などが著明である。小児期は四肢の痛みが強く、神経節への蓄積が原因と考えられる。異常知覚、無痛、無感などの症状が思春期にあり、夏は汗をかかないことから疲労感が強い。また熱い風呂などには入れない。自律神経障害による足背などでのリンパ浮腫、思春期頃より皮膚の血管角被腫、タンパク尿、疼痛がみられる。腎不全は20-40歳代でみられるが10歳代で腎不全になった例も認められる。腎障害による浮腫、ネフローゼ症候群のような多量のタンパク尿を呈する患者もいる。

心症状としては、不整脈、弁膜症、心不全な