

図4 Fabry病の主要症状

ど30-50歳でみられ、女性患者でも男性患者より重症度は軽いものの、これらの症状を呈する。特に女性では腎症状より心症状が多くみられる。初発症状としては胸痛、階段を登るときの息切れ、不整脈などが初発症状で、徐々に不整脈、心肥大も著明となり、かつ弁膜症もみられる。更に心不全症状が増強する。冠状動脈での虚血もみられ心筋梗塞で死亡する症例もみられる。皮膚症状としては血管角被腫が男性患者の80%程度にみられる。腹部、陰囊、大腿部などに多い。眼症状としては角膜混濁が女性患者では70-80%、男性患者でもみられる¹¹⁾。網膜での中心動脈閉塞による視力喪失もまれにみられる。聴力は減退し、難聴が50歳以降に多い。そのほか、前庭機能障害によるめまい、眼振なども多い症状である。神経症状としては頭痛、めまい、複視、歩行障害、うつ症状、知能低下など多彩であり、その原因として脳梗塞がMRIでみられる症例が40歳以降男女ともに多

い(図6)¹²⁾。

d. 検査所見

尿中のceramide trihexosideが蓄積、タンパク尿、心電図によるA-Vブロック、心エコーでの心肥大、弁膜症、頭部MRIでの脳梗塞がみられる。

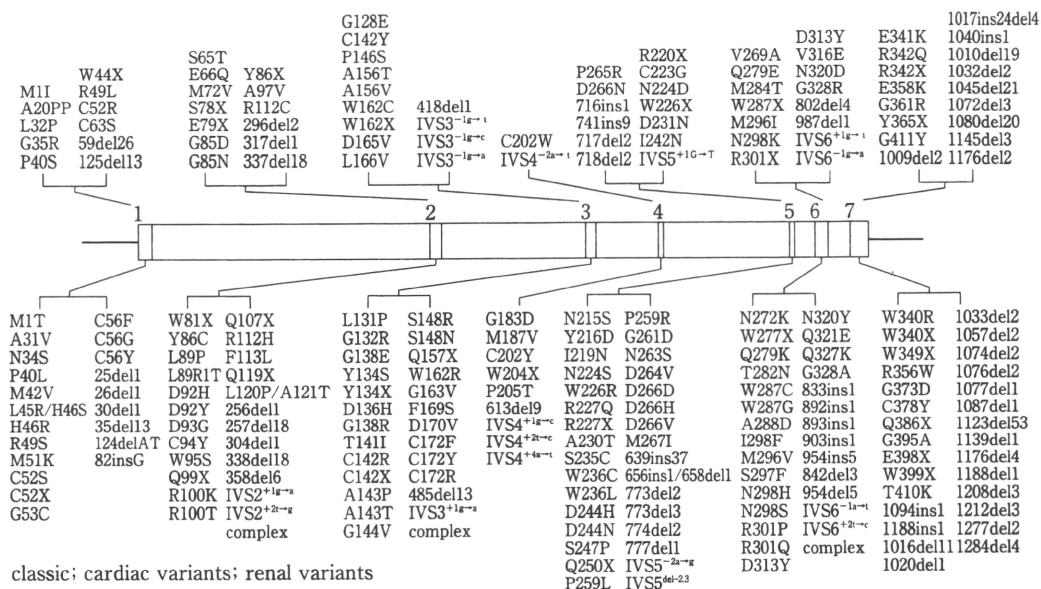
e. 診断

原因不明の腎障害、呼吸障害を主訴とした心不全、心肥大などFabry病との鑑別を要する。確定診断としては白血球、皮膚線維芽細胞における α -galactosidaseの酵素活性、尿、血清中のGL-3の増量を証明する。

遺伝子異常も数多く報告され、遺伝子の欠損、重複、挿入などがあり^{13,14)}。また女性Fabry病患者の診断では遺伝子診断が重要である。

f. 治療¹⁵⁻¹⁹⁾

対症療法としては疼痛に対してはカルバマゼピン、ジフェニルヒダントイン、ガバペンチンなどが有効である。心臓、腎臓の管理は有用で



α-galactosidase 遺伝子変異種別とその比率

変異の種類	全世界		日本	
	数	%	数	%
部分欠失	76	20.5	7	20.6
挿入	21	5.6	0	0.0
ミスセンス変異	201	54.2	19	55.9
ナンセンス変異	44	11.9	4	11.8
スプライシング異常	19	5.1	4	11.8
その他*	10	2.7	0	0.0
合計	371	100.0	34	100.0

*その他：タンパクコード領域以外の塩基置換，複数の変異による複合型などを含む。

図5 Fabry病の種々の遺伝子異常(Desnickら)

ある。

根治治療として酵素補充療法が有効である。CHO細胞由来のagalactosidase-βは1mg・kg体重で2週に1回静脈投与する。agalactosidase-αはヒト皮膚線維芽細胞を用いたgene activation法を用いて産生する。0.2mg・kg体重で2週間に1回投与する。また低分子治療によるシヤベロン治療，遺伝子治療も現在検討中である。

5. Niemann-Pick(N-P)病

a. 概念

N-P病は酸性スフィンゴミエリナーゼの酵

素欠損で発症する^{20,21)}。肝臓，脾臓に大量のスフィンゴミエリンが蓄積する。臨床的にはA, B, C型が知られ，A, B型はスフィンゴミエリナーゼの酵素欠損により発症，C型はコレステロールエステル化の障害と同時にステロールの転送タンパクの障害が知られている。A型では神経系にスフィンゴミエリンが蓄積し，神経症状を呈する。

骨髄では空胞化したN-P細胞がみられる²¹⁾。

b. 病因

スフィンゴミエリナーゼはセラミドとホスホリルコリンに分解するライソゾーム酵素であり，

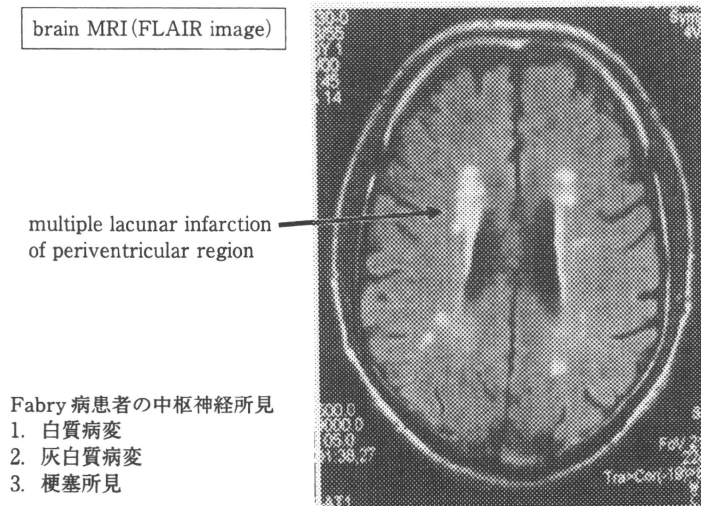


図6 Fabry病の脳MRI所見

分子量は72kDaである。遺伝子は染色体の15番p15.1-p15.4に局在する。酸性スフィンゴミエリナーゼ以外にマグネシウムあるいは亜鉛依存性のスフィンゴミエリナーゼが存在する。スフィンゴミエリナーゼのcDNAは1,890bpであり、629個のアミノ酸をコードする。genomic DNAの構造は全長5kbであり、6個のエクソンよりなる。

N-PタイプA, Bでは酸性スフィンゴミエリナーゼの酵素活性が著明に低下する。C型ではC1, C2型が知られ各々ステロールの転送タンパク異常が知られている^{22,23)}。

c. 病態・臨床症状^{20,21)}

A型は乳児期に肝臓、脾臓の腫大で気づかれ、精神運動発達の障害、肺浸潤、骨髄での空胞化細胞が認められる。B型では神経症状はなく、肝臓、脾臓の腫大が主である。患者臓器では大量のスフィンゴミエリン、コレステロールが蓄積する。C型も臨床的には多様性があり、発症も乳児期から幼児期、若年期など様々である。講音障害、認知障害、歩行障害、痙攣、錐体路症状、強度の神経症状、発達遅延、軽度の肝臓、脾臓の腫大、肺浸潤、網膜色素変性などを認める。

d. 診断^{20,21)}

上記臨床症状のほかにA, B型では患者白血

球、皮膚線維芽細胞でのスフィンゴミエリナーゼ活性の低下を認める。骨髄細胞では空胞化細胞がみられる。

C型では皮膚線維芽細胞でのコレステロールのエステル化障害を証明する。

e. 治療

現在は対症療法に限られるが、B型では骨髄移植、肝臓移植が試みられている。またB型に対する酵素補充療法も開発中である。遺伝子治療も現在モデル動物では成功している。

6. 異染性白質変性症 (metachromatic leukodystrophy: MLD)²⁴⁻²⁶⁾

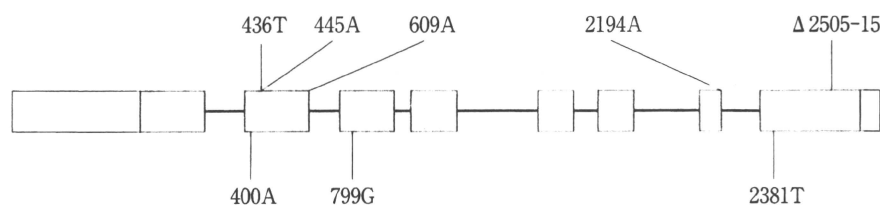
a. 概念

MLDはライソゾーム酵素であるアリルスルファターゼAまたはセレブロシドスルファターゼの酵素欠損により細胞内、特に脳白質、腎臓、胆嚢組織などの全身の臓器にスルファチド (cerebroside sulfatide)が蓄積する²⁴⁾。

臨床的には発症年齢に従い、乳幼児型、若年期、成人型、ならびに特殊型(マルチプルスルファターゼ欠損症)が知られている²⁵⁻²⁷⁾。

b. 病因

欠損酵素であるアリルスルファターゼAはスルファチドの硫酸基を分解するスルファターゼであり、ライソゾームに局在する。本酵素は染



436T	Ser 96 to Phe, identified in pseudo-deficiency allele	(Gieselmann, et al. 1991)
609A	exon 2 splice donor site mutation	(Polten, et al. 1991)
2194A	exon 7 splice donor site mutation	(Fluharty, et al. 1991)
Δ2505-15	11 bp deletion in exon 8	(Bohne, et al. 1991)
400A	Arg 84 to Glu	(Kappler, et al. 1992)
799G	Ile 179 to Ser	(Fluharty, et al. 1991)
2381T	Pro 426 to Leu	(Polten, et al. 1991)
	mutation identified in a Japanese patient	
445A	Gly 99 to Asp	(Kondo, et al. 1991)

図7 アリルスルファターゼAの遺伝子とその異常

色体の22q13に局在し、cDNAはクローニングされている。シグナルペプチドは18のアミノ酸よりなり、open reading frameとしては1,524 bpでgenomic DNAは3.2kbで、エクソンは8よりなる^{28,29)}。

アリルスルファターゼAの酵素欠損のために、特に脳白質のミエリン膜でのスルファチドが蓄積することにより、脱髄をきたす。スルファチドは脳以外に腎臓、胆嚢、膵臓などの組織に蓄積する。臓器障害として主な臓器は脳であり、中枢神経障害が主要症状である。遺伝子異常として主要な遺伝子異常を図7に示す^{28,29)}。

609Aはコケシアン人の乳児型MLDに多く、2381Tの変異は成人型MLDまたは若年型MLDに多い。日本人では445Aの変異が多い。445Aの変異のホモは幼児型MLDになる。

c. 病態・診断

乳幼児型では生後1-1.5歳頃から歩行障害がみられ、徐々に筋力低下、歩行障害、痙攣性麻痺をきたし、神経症状が進行する。錐体路症状、痙攣などが出現、精神運動発達が障害される。通常5-7歳頃までに除脳強直肢位となり誤嚥性肺炎などを合併して死亡する。若年型では3-5歳頃に精神運動発達障害、歩行障害、痙攣などをきたし、退行変性に陥る。成人型では幻覚、知能障害、統合失調症様症状をきたす。CT

あるいはMRI-CTでは著明な脱髄所見を呈すると同時に髄液タンパクは増加する。

d. 診断

進行性の神経症状、脱髄症状、尿中では含硫糖脂質であるスルファチドが増加する。また白血球、皮膚線維芽細胞でのアリルスルファターゼAの欠損を証明する。脳MRI像では大脳の萎縮、白質変性、脱髄を認める。

e. 治療

痙攣に対する抗けいれん剤の投与、嚥下、栄養管理、リハビリなどの対症療法に限られる。骨髓移植が試みられ一部の症例で成果を挙げている³⁰⁾。遺伝子治療、酵素補充療法が開発中である。

7. Krabbe病(Krabbe globoid cell leukodystrophy)

a. 概念・病因・病態

Krabbe病はセブプロシドβガラクトシダーゼの酵素欠損症であり、神経系にグロブイド細胞が多数認められ、ガラクトセブプロシドが蓄積する。臨床的には生後数カ月に四肢の強直、腱反射亢進、運動発達障害、痙攣などが出現、生後1-2年で誤嚥性肺炎を併発して死亡する³¹⁻³³⁾。

発症年齢は乳児期、若年期、成人期に分類さ

れる。

b. 病 因

全身組織でのセレブロシドβガラクトシダーゼの酵素欠損でガラクトセレブロシドがグロボイド細胞に蓄積する³⁴⁾。サイコシンも神経系組織、腎臓組織に蓄積する。サイコシンは細胞毒性があり、また細胞内シグナリングの異常をきたし、細胞死を引き起こす。

Krabbe病の主な臨床症状はMLDと同様、神経症状が主体である。

診断は白血球、皮膚線維芽細胞でのセレブロシドβガラクトシダーゼ活性を測定する。遺伝子異常も多数報告されている。

c. 臨床症状

発症時期により、乳児型、若年型、成人型に分類される。

乳児型では生後数カ月で笑いが少なくなり、筋力低下、鉛管状肢位で、精神運動発達の遅れ、痙攣などが現れる。1歳以降は除脳強直肢位となり1-2歳に誤嚥性肺炎を合併して死亡することが多い。

d. 治 療³⁵⁾

痙攣などに対する対症療法が主であるが、誤嚥に対する管理、栄養管理、呼吸管理は重要である。骨髄移植も試みられ、特に若年型の患者への骨髄移植は効果を挙げている³⁵⁾。現在酵素補充療法も開発中であり、モデル動物で遺伝子治療も試みられている。

8. GM1-ガングリオシドーシス

a. 概 念

β-ガラクトシダーゼの酵素欠損により、患者脳、特に大脳皮質では大量のGM1-gangliosideが蓄積する。そのために重篤な神経障害を呈する。また肝臓、脾臓などの網内組織ではGM1-gangliosideのほかにもkeratan sulfateが蓄積する。ムコ多糖症のように骨症状もあり、骨へのムコ多糖の蓄積により骨変形などもきたす。臨床的には発症時期により乳児型、若年型、成人型に分類される。

遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式をとる³⁶⁻³⁸⁾。

b. 病因・病態^{39,40)}

ライソゾーム酵素である、β-ガラクトシダーゼの酵素欠損によりGM1-ganglioside, keratan sulfateが全身組織に蓄積する。

乳児型では生後数カ月でフロッピーインファントの症状を呈する。物音に敏感であり、眼底ではGM2-ガングリオシドーシスと同様に桜実状斑点を認める。

痙攣なども徐々に現れ、精神運動発達遅延をきたす。生後1-2年で植物人間化し死亡する患者が多い。若年型、成人型も知られている。

c. 診 断

白血球、皮膚線維芽細胞でのβ-ガラクトシダーゼの欠損を証明する。

遺伝子異常も明らかにされている。

d. 治 療

対症療法に限られる。

9. GM2-ガングリオシドーシス・Sandhoff病

a. 概 念

本症は発症時期により乳児型、若年型、成人型に分類され、乳児型はTay-Sachs病といわれAshkenazi系のユダヤ人に多く約1,200人に1人と頻度が高い。日本人では十数万人に1人と推定される。β-hexosaminidase Aの酵素欠損のために患者脳内にGM2-gangliosideが蓄積する。またβ-hexosaminidase A, Bの酵素欠損としてはSandhoff病が知られGM2-gangliosideならびにムコ多糖などが主に肝臓、脾臓、脳に蓄積する。肺などにも蓄積し、喘鳴、呼吸困難、肺炎などになりやすい。遺伝形式は両者とも常染色体劣性遺伝形式をとる。

b. 病 因

全身の組織、細胞でのβ-hexosaminidase AまたはABの酵素欠損のために脳神経細胞にGM1-gangliosideが蓄積する。

AB欠損症では肝臓、脾臓にムコ多糖が蓄積する。遺伝子異常も解明されている⁴¹⁻⁴⁵⁾。

c. 病態・臨床症状

乳児型のTay-Sachs病では生後2-3カ月で物音にびっくりしやすく、筋肉は軟らかく、フ

ロッピーインファントの症状を呈する。首も据わらず、運動、精神の発達障害をきたす。5-6カ月頃痙攣が現われ、眼底ではcherry-red spotを示す。通常嚙下も悪く、栄養状態も不良である。生後1-2歳で誤嚥性肺炎を合併して死亡する。GM2-gangliosideの蓄積は病的にも生化学的にも大量に神経細胞に蓄積している。肺症状として絶えず喘鳴が強く、痰などが詰まりやすい。痙攣、誤嚥性肺炎を起こしやすい。AB欠損症では軽度～中等度の肝臓、脾臓、骨変化がみられる。若年型では精神運動発達障害、痙攣、成人型では認知症などの症状が全面に出る。

d. 診 断

フロッピーインファントであり、眼底でのcherry-red spotは診断として有用である。確定診断としては血清、白血球、皮膚線維芽細胞での β -N-acetyl-hexosaminidase AまたはABの酵素欠損を証明する^{41,42}。

e. 治 療

痙攣などへの対症療法に限られている。将来、細胞・遺伝子治療法の開発が期待されている。また最近、低分子治療薬としてのpyrimethamineによるシャペロン治療が若年型GM2-ガングリオシドーシスに試みられている。

おわりに

先天性脂質代謝異常症[リビドーシス]は最近Gaucher病、Fabry病などが酵素補充療法で治療が可能になったことは大変大きな成果である。今後MLD、Krabbe病、N-P病などの酵素補充療法が開発が期待されている。

またレンチウイルスベクターなどを用いての遺伝子治療も現実味を帯びてきた。Pompe病での遺伝子治療も計画されている。

低分子治療薬の開発も進んでおり、今後治療法は大きな展開が期待される。また病態代謝の解明も進んでおり、病態に対応した治療の開発も重要である。

■ 文 献

- 1) The Metabolic Basis of Inherited Diseases (ed by Scriver C, et al), p 1623-1842, McGraw-Hill, New York, 1989.
- 2) 衛藤義勝：脂質代謝異常。5. 肝胆道疾患。最新内科学大系, p 328-332, 中山書店, 1992.
- 3) 衛藤義勝ほか：ゴーシェ病の遺伝子解析。小児科診療 55: 102-108, 1992.
- 4) Beutler E: Gaucher disease: new molecular approaches to diagnosis and treatment. Science 256: 794-799, 1992.
- 5) Hruska KS, et al: Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). Hum Mutat 29: 567-583, 2008.
- 6) Barton NW, et al: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med 324: 1464-1470, 1991.
- 7) Weinreb NJ, et al: Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113: 112-119, 2002.
- 8) Brady RO, et al: Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 276: 1163-1167, 1967.
- 9) Spada M, et al: High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet 79: 31-40, 2006.
- 10) Brady RO, Schiffmann R: Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. JAMA 284: 2771-2775, 2000.
- 11) MacDermot KD, et al: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 38: 750-760, 2001.
- 12) Rolfs A, et al: Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. Lancet 366: 1794-1796, 2005.
- 13) Davies JP, et al: Mutation analysis in patients with the typical form of Anderson-Fabry disease. Hum Mol Genet 2: 1051-1053, 1993.

- 14) Sakuraba H, et al: Identification of point mutations in the alpha-galactosidase A gene in classical and atypical hemizygotes with Fabry disease. *Am J Hum Genet* 47(5): 784-789, 1990.
- 15) Ioannou YA, et al: Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *Am J Hum Genet* 68: 14-25, 2001.
- 16) Eng CM, et al: A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 68: 711-722, 2001.
- 17) Schiffmann R, et al: Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2743-2749, 2001.
- 18) Waldek S, et al: Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 11: 790-796, 2009.
- 19) Wilcox WR, et al: Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 75: 65-74, 2004.
- 20) Brady RO, et al: The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc Nat Acad Sci USA* 55: 366-369, 1966.
- 21) Schuchman EH: The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis* 30: 654-663, 2007.
- 22) Vanier MT, et al: Genetic heterogeneity in Niemann-Pick C disease: a study using somatic cell hybridization and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 58: 118-125, 1996.
- 23) Rodriguez-Pascau L, et al: Identification and characterization of SMPD1 mutations causing Niemann-Pick types A and B in Spanish patients. *Hum Mutat* 30: 1117-1122, 2009.
- 24) Austin J, et al: Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. IV. Low sulfatase activity in the urine of nine living patients with metachromatic leukodystrophy(MLD). *Arch Neurol* 12: 447-455, 1965.
- 25) Hagberg B, et al: Sulfatide lipidoses in childhood. *Am J Dis Child* 104: 644-656, 1962.
- 26) 衛藤義勝, 長谷川頼康: 脳白質変性病. *内科* 70: 296-301, 1992.
- 27) Fluharty AL, et al: Two new arylsulfatase A(ARSA) mutations in a juvenile metachromatic leukodystrophy(MLD) patient. *Am J Hum Genet* 49: 1340-1350, 1991.
- 28) Gieselmann V, et al: Molecular genetics of metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat* 4: 233-242, 1994.
- 29) Biffi A, et al: Metachromatic leukodystrophy-mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 74: 349-357, 2008.
- 30) Krivit W, et al: Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 322: 28-32, 1990.
- 31) Austin J: Studies in globoid(Krabbe) leukodystrophy. I. The significance of lipid abnormalities in white matter in 8 globoid and 13 control patients. *Arch Neurol* 9: 207-231, 1963.
- 32) Korn-Lubetzki I, Nevo Y: Infantile Krabbe disease. *Arch Neurol* 60: 1643-1644, 2003.
- 33) Kolodny EH, et al: Late-onset Krabbe disease(globoid cell leukodystrophy): clinical and biochemical features of 15 cases. *Dev Neurosci* 13: 232-239, 1991.
- 34) Suzuki Y, Suzuki K: Krabbe's globoid cell leukodystrophy: deficiency of galactocerebrosidase in serum, leukocytes, and fibroblasts. *Science* 171: 73-74, 1971.
- 35) Krivit W, et al: Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med* 338: 1119-1126, 1998.
- 36) O'Brien JS: Generalized gangliosidosis. *J Pediatr* 75: 167-186, 1969.
- 37) Okada S, O'Brien JS: Generalized gangliosidosis: beta-galactosidase deficiency. *Science* 160: 1002-1004, 1968.
- 38) Galjaard H, et al: Genetic heterogeneity in GM1-gangliosidosis. *Nature* 257: 60-62, 1975.
- 39) Hoeksema HL, et al: The genetic defect in the various types of human beta-galactosidase deficiency. *Hum Genet* 53: 241-247, 1980.
- 40) 衛藤義勝: ガングリオシドーシス. 最新内科学大系 51, p359-368, 中山書店, 1992.
- 41) Okada S, O'Brien JS: Tay-Sachs disease: generalized absence of a beta-D-N-acetylhexosaminidase component. *Science* 165: 698-700, 1969.
- 42) Beutler E, et al: Hexosaminidase isozyme in type O Gm2 gangliosidosis(Sandhoff-Jatzkewitz

- disease). *Am J Hum Genet* **27**: 628-638, 1975.
- 43) Conzelmann E, et al: Ganglioside GM2 N-acetyl-beta-D-galactosaminidase activity in cultured fibroblasts of late-infantile and adult GM2 gangliosidosis patients and of healthy probands with low hexosaminidase level. *Am J Hum Genet* **35**: 900-913, 1983.
- 44) Myerowitz R, Costigan FC: The major defect in Ashkenazi Jews with Tay-Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase. *J Biol Chem* **263**: 18587-18589, 1988.
- 45) Proia RL, Sorayia E: Organization of the gene encoding the human beta-hexosaminidase alpha-chain. *J Biol Chem* **262**: 5677-5681, 1987.

ライソゾーム病を見逃していませんか？

田中あけみ*

I ライソゾーム病とは

ライソゾーム病は、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小器官で、ここにはさまざまな加水分解酵素が存在する。このなかのひとつが先天的に欠損することにより起こる疾患の総称である。一般的に、組織や細胞の構成成分である糖脂質や糖蛋白の分解が障害されて起こる。これらの構成成分は、常に生成と分解とをくり返している。したがって、分解されない物質は徐々にライソゾーム内や細胞外に蓄積し、臓器レベルでみると、臓器腫大や細胞の機能障害、細胞死をひき起こして種々の症状を現す。細胞レベルでみると、ライソゾーム内への物質の蓄積は、オートファジーの障害による物質循環の障害や小胞体ストレスを起こして細胞の生物学的機能が次第に障害される結果となる。

このようなライソゾームへの物質の蓄積は、胎児発生時期より始まっている。しかし、多くの場合、出生時には症状を認めない。蓄積の進行とともに、次第に症状が目に見えるものとして現れる。ライソゾーム病を早期に診断するには、ライソゾーム病の症状の特徴を知り、蓄積物質の検索や酵素活性の測定を行うことである。

ライソゾーム病の特徴は、進行性であることと、

蓄積物質により罹患臓器が異なることである。また、それぞれに重症型、軽症型が存在し、重症型では症状が現れ始める年齢が低年齢であり急激に進行するが、軽症型では症状が現れる年齢が高くゆっくりと進行する。また、軽症型と重症型で侵される臓器範囲が異なったり、症状の様相が異なったりする。以下に、症状別に疾患を述べる。

II ライソゾーム病の症状

1. 神経症状のみがみられるもの

- 1) グロボイド細胞ロイコジストロフィー
- 2) GM2-ガングリオシドーシス、急性乳児型および遅発型
- 3) GM1-ガングリオシドーシス、若年型および成人型
- 4) 異染性ロイコジストロフィー

神経疾患としてのライソゾーム病の症状は、退行変性である。神経変性症状が徐々に進行して、できていたことが次第にできなくなる。知能障害、麻痺、けいれんなどが次第に現れて進行し、徐皮質状態、徐脳状態、寝たきりとなる。呼吸器感染やけいれん重積が契機となって死亡する、あるいは次第に呼吸が少なくなって停止する。

- 1) グロボイド細胞ロイコジストロフィー
(ガラクトセラミダーゼ欠損症)

乳児型の症状は、生後3~4か月ごろに始まる。首座りができた直後より再び首座りができなくなる。足関節がつっぱり次第に痙性麻痺が進行する。6か月ごろには上下肢の深部腱反射亢進、クロウヌ陽性となり、経口摂取が難しくなる。以降、けいれんが頻発し寝たきりとなり、1歳過ぎに死亡することが多い。脳MRIでは、白質の

Tanaka Akemi

* 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学
〔〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3〕
TEL 06-6645-3816 FAX 06-6636-8737
E-mail: akemi-chan@med.osaka-cu.ac.jp

変性、脳室の拡大、脳萎縮を認める。軽症型の若年型、成人型も存在する。

- 2) GM2-ガングリオシドーシス (ヘキササミニダーゼ A 欠損症, ヘキササミニダーゼ AB 欠損症, GM2-ガングリオシド活性化蛋白欠損症)

急性乳児型は、生後 6~7 か月ごろに発症する。坐位がほぼ可能であったのが、筋緊張が低下してできなくなる。視線が合わなくなり、眼底には cherry red spot が認められる。聴覚過敏反応がみられる。頭囲は増大する。次第に痙性となり、けいれんが始まり、寝たきりとなる。病状進行期には AST, LDH の上昇をみる。4 歳前後で死亡する。脳 MRI では、基底核のシグナル異常、脳室の狭小化がみられる。2 歳以降には脳萎縮のため脳室は拡大する。遅発型として、幼児型、若年型、成人型がみられる。成人型では精神症状として現れることが多い。遅発型では、脳 MRI で基底核のシグナル異常や脳室の狭小化は明らかでなく脳萎縮として始まることが多い。

- 3) GM1-ガングリオシドーシス (β -ガラクトシダーゼ欠損症)

軽症型の若年型および成人型で、神経症状が主体に現れる。若年型では 1~3 歳ころより退行が始まる。神経変性が進行し、痙性四肢麻痺となりけいれんも起こってくる。成人型ではジストニアが主体の進行性の錐体外路症状を呈し、椎体骨の変形を伴う。重症型は、4 項で述べる。

2. 神経症状と肝脾腫がみられるもの

- 1) Niemann-Pick 病 A 型および C 型
- 2) Gaucher 病 II 型および III 型

神経変性症状と肝脾腫は、ライソゾーム病を推測させる症状である。Niemann-Pick 病と Gaucher 病とがあげられる。それぞれにおいて、骨髄を始めとする臓器で糖脂質をライソゾーム内に蓄積したマクロファージが多数みられる。これを Niemann-Pick 細胞, Gaucher 細胞とそれぞれよんでいる。

- 1) Niemann-Pick 病 A 型 (スフィンゴミエリナーゼ欠損症)

乳児期より神経変性症状と肝脾腫が始まる。急

激に進行し、1 歳すぎに死亡する。

- 2) Niemann-Pick 病 C 型 (コレステロールの細胞内輸送障害)

A 型より緩徐である。幼児期に神経変性症状と肝脾腫に気づかれる。10 歳すぎまで生存できる。

- 3) Gaucher 病 II 型および III 型 (グルコセブレプロシダーゼ欠損症)

II 型は乳児期より神経変性症状と肝脾腫が始まる。急激に進行し、多くは 2 歳までに死亡する。III 型は幼児期から神経変性症状と肝脾腫に気づかれゆつくりと進行する。神経症状が後で気づかれることもある。けいれんや眼球運動障害が起こる。貧血や血小板減少も伴う。10 歳代で死亡する。網内系刺激所見として、酸性ホスファターゼの上昇、アンジオテンシン転換酵素の上昇がみられる。

3. 肝脾腫のみがみられるもの

- 1) Niemann-Pick 病 B 型
- 2) Gaucher 病 I 型

知能障害を伴わず、肝脾腫に気づかれる。

- 1) Niemann-Pick 病 B 型 (スフィンゴミエリナーゼ欠損症)

幼児期に肝脾腫に気づかれる。肺障害、貧血や血小板減少も伴う。成人に達することができる。

- 2) Gaucher 病 I 型 (グルコセブレプロシダーゼ欠損症)

幼児期に肝脾腫に加えて貧血や血小板減少を認める。網内系刺激所見として、酸性ホスファターゼの上昇、アンジオテンシン転換酵素の上昇がみられる。Gaucher 細胞が骨髄腔に浸潤して骨壊死や病的骨折を認める。生命予後は比較的よい。

4. 神経症状と肝脾腫および骨変形がみられるもの

- 1) GM1-ガングリオシドーシス, 急性乳児型
- 2) ムコ多糖症 IH 型 (Hurler 病)
- 3) ムコ多糖症 II 型, 重症型
- 4) ムコ多糖症 III 型
- 5) ムコ多糖症 VII 型, 重症型
- 6) ムコリビドーシス II 型, III 型
- 7) シアリドーシス

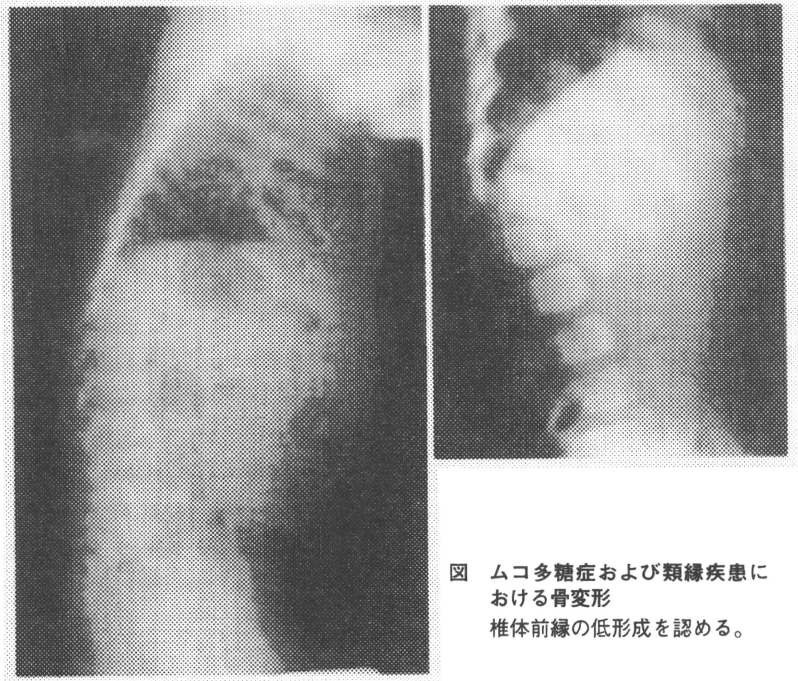


図 ムコ多糖症および類縁疾患における骨変形
椎体前縁の低形成を認める。

8) ガラクトシアリドーシス

神経変性症状、肝脾腫、骨変形は、ライソゾーム病の3大症状である。骨変形は、いずれもよく似た様相を示す。椎体骨は、所見をみつけやすい。椎骨側面の単純X線像(図)を撮影するのがよい。ライソゾーム病を示唆する骨変形を認めたときには、尿中のムコ多糖を分析する。異常が認められたときには、推測される欠損酵素活性を測定して確定診断に至る。尿中ムコ多糖の異常を認めなかったときには、ムコリピドーシスやシアリドーシスについて酵素診断を進める。

1) GM1-ガングリオシドーシス(β-ガラクトシダーゼ欠損症)

乳児型において神経変性症状、肝脾腫、骨変形を示す。生後3~6か月の間に退行あるいは発達遅延が生じ、その後数か月のうちに、中枢神経症状を示す。ムコ多糖症様の骨変形や関節拘縮、粗毛、歯肉の肥厚、巨舌も認められる。2, 3歳ごろまでに死亡する

2) ムコ多糖症IIH型(Hurler病)(イズロニダーゼ欠損症)

6か月から2歳ごろに、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。発達は、2~4歳をピークとしてその後、後退する。1歳までに角膜混濁が認められる。無治療の場合、寿命は10歳前後である。

3) ムコ多糖症II型(イズロネート2-スルファターゼ欠損症)

重症型は、2~4歳のころに、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。10~15歳で死亡する。軽症型は5項で述べる。

4) ムコ多糖症III型

2~6歳ごろに症状が発現する。多動、乱暴な行動、発達遅滞、粗い毛、多毛が認められる。中枢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。ムコ多糖症に特徴的な粗な顔貌や関節・骨の変形は軽度であるため、ムコ多糖症と気づかれるのが遅れることもある。10歳代で寝たきりとなり、多くは20歳代で死亡する。

5) ムコ多糖症VII型(グルクロニダーゼ欠損症)

重症型はHurler病に似ており、3歳ごろまでに種々の症状が現れる。末梢血顆粒球中に異常な封

入体がみられる。軽症型は6項で述べる。

6) ムコリビドーシスⅡ型 (N-アセチルグルコサミン-1-ホスホトランスフェラーゼ欠損症)

Ⅱ型は重症型でI-cell病ともよばれる。乳児期より、ムコ多糖症に似た骨の変形と肝臓、脾臓の腫大があり進行する。知能障害もある。

7) シアリドーシス (シアリダーゼ欠損症)

乳児型は、乳児期よりガルゴイル様顔貌、骨の変形と肝臓、脾臓の腫大を呈す。神経症状も進行し1歳前後に死亡する。

8) ガラクトシアリドーシス (保護蛋白/カテプシンA欠損症)

重症型は、乳児期早期よりガルゴイル様顔貌、骨の変形と肝臓、脾臓の腫大を呈す。神経症状も進行し1歳前後に死亡する。軽症型は乳児期後期より症状が始まる。若年型・成人型では10歳代に症状が始まる。アタキシア、ミオクロヌス、けいれん、知的障害、cherry red spot、角膜混濁、被角血管腫を認める。

5. 肝脾腫と骨変形がみられるもの

1) ムコ多糖症IS型 (Scheie病)

2) ムコ多糖症Ⅱ型、軽症型

3) ムコ多糖症Ⅵ型

知能障害を伴わないタイプのムコ多糖症がこれに入る。

1) ムコ多糖症IS型 (Scheie病) (イズロニダーゼ欠損症)

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。知能は正常である。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。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。

2) ムコ多糖症Ⅱ型 (イズロネート2-スルファターゼ欠損症)

軽症型は、5~7歳のころに、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。50歳代以上に達することもできるが、20歳ごろより、気道狭窄や心不全で死亡する症例が出始める。

3) ムコ多糖症Ⅵ型 (アリルスルファターゼB欠損症)

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、すでに1歳ごろより認められる。臍ヘルニア、鼠径ヘルニアも多くみられる。角膜混濁、肝脾腫、皮膚の硬化、驚手、手根幹症候群、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。知能障害は認めないが、水頭症の併発のために発達の遅れを認めることもある。また、頸髄の圧迫により四肢麻痺なども併発する。

6. 骨変形が主にみられるもの

1) ムコ多糖症Ⅳ型

2) ムコ多糖症Ⅶ型、軽症型

3) ムコリビドーシスⅢ型

骨変形が主な症状であるため、ムコ多糖症関連疾患であることに気づかれやすい。

1) ムコ多糖症Ⅳ型 (IVA型) (N-アセチルガラクトサミン6-スルファターゼ欠損症)

骨の変形が特徴的で、ムコ多糖症のなか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。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。歯状突起の形成不全と靱帯の弛緩に加えて、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。

2) ムコ多糖症Ⅶ型 (グルクロニダーゼ欠損症)

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みられる。

3) ムコリビドーシスⅢ型 (N-アセチルグルコサミン-1-ホスホトランスフェラーゼ欠損症)

Ⅲ型は、幼児期より骨の変形が起こり徐々に進行する。軽度の肝臓、脾臓の腫大がある。知的障害はあっても軽度である。骨変形による頸髄圧迫症状を認める。

7. 上記以外の症状を示すもの

1) Fabry 病

2) Pompe 病

一般に、ライソゾーム病では、神経変性症状、肝脾腫、骨変形といった共通で似通った症状が認められるが、ここにあげるものは異なっているものである。

1) Fabry 病 (α -ガラクトシダーゼ欠損症)

小児期に手や足の痛みを訴える。とくに暑いときや入浴時に多い。汗をかかない。皮膚に赤い小さな斑点(被角血管腫)が多数できる。10歳代ごろより、蛋白尿が出てくる。30~40歳代になると腎不全、心臓(肥大型心筋症)や脳の血管障害が起こる。腎臓や心臓のみに症状が現れる症例もある。X-連鎖性劣性遺伝であるため、男性が罹患するが、女性にも発病することがまれではない。

2) Pompe 病(糖原病Ⅱ型)(α -グルコシダーゼ欠損症)

乳児型は、1~3か月で筋力低下、心臓肥大が起こり、急速に進行して1歳ごろまでに死亡する。小児型は、6か月以降に、筋力の低下が起こり徐々に進行する。心臓肥大を伴うこともあるが、程度は軽い。鼻声である。呼吸不全が進行し、人工呼吸器が必要になる。成人型は、10歳以降に緩やかな筋力低下が起こり、ゆっくりと進行する。心臓の症状はない。

III ライソゾーム病のスクリーニング

ライソゾーム酵素は、housekeeping enzyme であるため、すべての細胞で活性をもつ。したがって、血液濾紙などを用いて酵素活性を測定することにより、理論的にはほぼすべてをスクリーニングすることが可能である。精度や簡便性などの方法論は、研究の進歩により確実に解決されていくものと想像される。他方、行うことの意義と患者フォローアップの問題は、簡単に解決できないと想像される。

1. どのような疾患を対象とするのか?

現在、スクリーニングが考慮されている疾患は、酵素補充療法が可能である疾患である。すなわち、

Gaucher 病, Pompe 病, Fabry 病, ムコ多糖症 I, II, VI 型の 6 つである。しかし、Gaucher 病 II 型, III 型においては、早期発見、早期治療がなされたとしても、神経症状の改善はほとんど認められないと考えられる。他方、神経症状を伴わない I 型では、症状が発現してから治療を始めても、可逆的改善が可能である。したがって、Gaucher 病に関しては、スクリーニングの意義は少ないであろう。Pompe 病は、とくに乳児型において症状の発現が早く、進行も速いことから、スクリーニングの意義は大きいと考えられる。6か月未満からの治療が予後を大きく変えることが報告されている。しかし、成人型の場合、新生児期に診断されたとしても、いつから治療を始めるべきなのか、コンセンサスはまだ得られていない。また、スクリーニングにより成人型を判別することも難しい。Fabry 病でも、症状が発現するのは学童期以降であることが多いため、スクリーニングで診断された症例の治療開始時期は、まだコンセンサスが得られていない。ムコ多糖症において、酵素補充療法は中枢神経症状や骨症状には効果がない。しかし、呼吸器症状をはじめとする臓器症状の改善により、QOL や生命予後は改善する。

2. 治療をどう進めるか?

スクリーニングで診断が確定したとき、これらの疾患は遺伝性疾患であることから疾患の告知に

Key Points

- ① ライソゾーム病は、進行性であることと、蓄積物質により罹患臓器が異なる。それぞれに重症型、軽症型が存在し、重症型では症状が現れ始める年齢が低年齢であり急激に進行するが、軽症型では症状が現れる年齢が高くゆっくりと進行する。
- ② 一般に、ライソゾーム病では、神経変性症状、肝脾腫、骨変形といった共通で似通った症状が認められる。
- ③ 同じ酵素の欠損症であっても、軽症型と重症型で侵される臓器範囲が異なったり、症状の様相が異なったりする。

は遺伝カウンセリングが必要である。とくに、ムコ多糖症Ⅱ型と Fabry 病は X-連鎖性遺伝であるため、家族のみならず親族にも疾患の発症が危惧され、慎重なカウンセリングが必要である。さらに、Fabry 病では女性も発病する可能性があるた

め、問題の広がりは大いいと想像される。治療を行うに当たっては、いつ開始するか、開始までの期間をどうフォローするかという問題も、まだ解決されていない。

「小児内科」投稿規定

■ 本誌は小児内科に関連する原稿で**症例報告に限ります**。他誌に発表されたもの、または投稿中のものは御遠慮下さい。

■ 原稿の採否は編集委員会におまかせ下さい。また編集方針に従って原稿の加筆、削除などをお願いすることがあります。

■ 筆者校正は原則として1回行います。共著の場合は校正者を指定して下さい。

■ 原稿送付の際、原稿(図・表・写真含む)のコピーを1通同封して下さい。

■ 原稿枚数について

症例 15枚以内、図・表6点以内
超過分につきましては実費をいただきます。

■ 図・写真・表について

1. 図、写真、表は本文中に貼り付けないで、必ず1枚ずつ別紙に貼り付けて下さい。
2. 写真については手札以上の鮮明なものをお願いします。写真も図として番号を付けて下さい。
3. 原色刷をご希望の場合は実費をいただきます。

■ 執筆について

1. 原稿用紙は400字詰横書きのものを使用して下さい。
2. 楷書、新かなづかいで、句読点は正確に付けてお書き下さい。
3. 外国語、外国人名、地名、薬品名は原語のまま用い、タイプまたは活字体をお願いします。また固有名詞以外は小文字にして下さい。一

般に日本語化しているものは、片かなにして下さい。

4. 度量衡の単位は mm, cm, m, ml, dl, l, μ g, mg, g, kg, $^{\circ}$ C などと記して下さい。
5. 論文中たびたび繰り返される語は略語を用いて結構ですが、初出の際は正式の語を用いて“以下…と略”と断って下さい。
6. パーソナルコンピュータによる原稿は、20字×20行に印字して下さい。

■ 文献について

1. 文献は主要なもののみ20点以内に限りま
2. 著者3名以上の場合には、“…、他”“…、et al”として下さい。
3. 文献の引用番号は本文の引用順とし、本文中の引用個所には必ず右肩に番号をお付け下さい。

■ 器械・薬剤論文につきましては、特別有料掲載制度をご利用下さい。

■ 別刷について

1. 掲載論文には別刷30部および掲載誌1部を無料進呈いたします。
2. それ以上の別刷をご入用の場合は、50部単位でお申し込み下さい。

■ 原稿送付先

簡易書留郵便でお送り下さい。

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目35-4

(株)東京医学社「小児内科」編集部

TEL 03-3811-4119 (代表)

治療を急ごう

知っていなければ
いけない治療法

先天代謝異常症の遺伝学・遺伝相談

小須賀基通, 奥山虎之

先天代謝異常症の概念は、ある一つの遺伝子異常によりその遺伝子から翻訳されるタンパク質（酵素）が異常となり、さらにそのタンパク質（酵素）の関与する代謝経路の異常を引き起こすというものである。

近年、先天代謝異常症の病態が明らかになるにつれて、以前は診断がつかなかった先天代謝異常症が診断に至ることが可能となってきた。その結果、ある家系において第一子が原因不明の突然死とされていたのが、第二子の発症により原因が先天代謝異常症であるという診断に行きつくということも珍しくない。この場合、原因不明の突然死と受け止めていた子どもの死が、実は遺伝性疾患が原因であるということが判明したことになる。

遺伝性疾患と告げられて、両親に「次に生まれる子どもが同じ疾患になる可能性は?」「生まれる前に診断して治療の備えをすることは可能か?」「健康なきょうだいに将来病気が発生する可能性は?」「この子どもたちが親になったときに同じ病気の子どもの生まれるのか?」などの疑問や不安が生じるのはごく自然なことである。

これらの疾患の遺伝に関する知識や情報を正確に的確なタイミングで提供することができなければ医療不信にもつながりかねない。

本項では、先天代謝異常症の遺伝カウンセリングを行うにあたって必要な知識を説明すると同時に、先天代謝異常症の病態に特有な注意点を中心に解説する。

先天代謝異常症の遺伝形式

一般に先天代謝異常症は一遺伝子一酵素の単一遺伝子疾患であり、いわゆる Mendel 遺伝形式をとる。ほとんどの先天代謝異常症の遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式か X 連鎖劣性遺伝形式である。

常染色体劣性遺伝形式

先天代謝異常症の多くは常染色体劣性遺伝形式である。常染色体劣性遺伝形式は、2 本ある 1 対の染色体（相同染色体）上に存在する 1 対の対立遺伝子（アレル）の双方に変異を有する場合に発症する (1)。

第一子が罹患者であった場合、一般に両親は片方のアレルに変異を有しているが、一方のアレルには変異を有しない（ヘテロ接合体）保因者である。常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症の保因者は、片方のアレルが正常であるため、正常な代謝経路を維持可能な残存酵素活性を有しており無症状である。

保因者の両親からそれぞれの変異アレルを受け継いで発症する確率は 1/4 である。両親と同じ保因者になる可能性は 1/2 である。双方の正常アレルを受け継いで非保因者となるのは 1/4 の確率である。

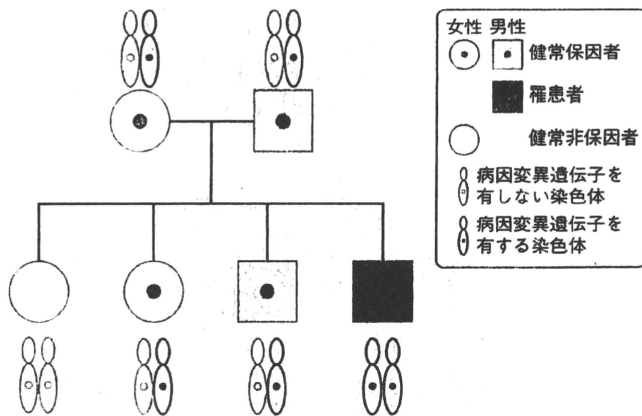
X連鎖劣性遺伝形式

X染色体上に存在する遺伝子に変異があり、変異遺伝子を有するX染色体を受け継いだ男性に発症する。変異遺伝子を有するX染色体を受け継いだ女性は、対のX染色体上に正常アレルを有するので保因者となり、一般的には発症はしない。保因者女性から生まれた子どもは、男性は1/2の確率で罹患者となり、1/2の確率で正常である。女性は1/2の確率で保因者となる(②a)。

罹患者男性と正常女性の子どもは、男性の場合は父親からはX染色体を受け継がないため正常、女性は父親由来のX染色体を受け継ぐので保因者となる(②b)。

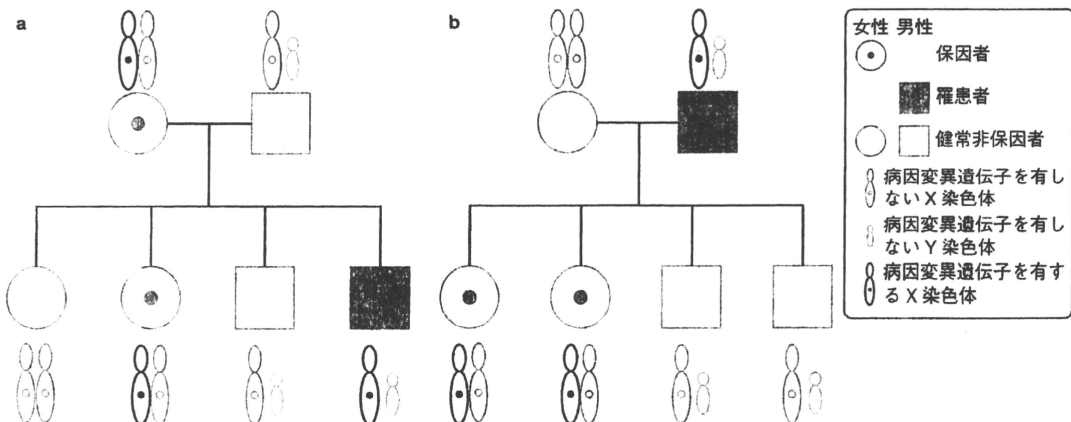
X連鎖劣性遺伝疾患の場合、母親が保因者である場合と新生突然変異である場合が考えられる。罹患者の遺伝子変異を有していれば母親は保因者であり、次子の再発危険率は上記で説明したとおりとなる。しかし遺伝子変異を母親が有していなければ、罹患者は新生突然変異と考えられ、次子再発危険率は低いと考えられる。

① 常染色体劣性遺伝



両親が保因者の場合、性別に関係なく25%が罹患者、50%が健常保因者、25%が健常非保因者となる。

② X連鎖劣性遺伝：母親が保因者の場合(a)と父親が罹患者の場合(b)



a: 母親が保因者の場合、男児の50%が罹患者、50%が健常者、女児の50%が保因者、50%が非保因者となる。

b: 父親が罹患者の場合、男児はすべて健常者、女児はすべて保因者。

先天代謝異常症の遺伝学的診断

先天代謝異常症などの遺伝性疾患の診断を目的として行われる生化学的検査や遺伝子検査などは遺伝学的検査とよばれる。

近年、先天代謝異常症の病因解明と分子生物学の進歩により、数多くの先天代謝異常症の責任遺伝子

が同定され、遺伝子の変異を検出することにより診断を確定することが可能となった。

- ③従来より先天代謝異常症の診断は、原因酵素活性値の低値または欠損、中間代謝産物あるいは最終代謝産物の蓄積や欠乏を証明することで可能である。また尿中や血清中のアミノ酸やアシルカルニチンをタンデム質量分析計で測定することにより、迅速に多くのアミノ酸代謝異常や脂肪酸代謝異常症が診断可能となり、新生児マススクリーニングに用いられている。
- ④しかし、これらの生化学的検査は疾患ごとに検査手技がそれぞれ異なり、検体の状態によっては結果が変動することがあり、診断に苦慮することもある。
- ⑤それに対して遺伝子検査は、DNA抽出、PCR、シーケンスなどの手技は共通であるため手技は比較的容易であり、手技者の熟練度や検体の状態に結果が左右されることは少ない。
- ⑥しかし、遺伝子検査は必ずしもすべての遺伝子領域を調べてはいないため、遺伝子そのものではなく遺伝子の発現に関する領域などに異常があった場合、検査上は異常なしという結果となる。
- ⑦また逆に遺伝子変異が見つかったとしても、この遺伝子変異が病気の原因となっているかどうかはわからないこともある。とくに新規に発見された遺伝子変異は、一般集団にも比較的高い頻度で見られる変異(多型という)である可能性も考えられる。
- ⑧したがって先天代謝異常症の診断においては、直接的に原因酵素や代謝産物を測定する生化学的検査は依然として有用であり、遺伝子検査は確定診断に必ずしも必要ではないと考えられる。しかし先天代謝異常症の特殊性を鑑みると、以下のような場合は遺伝子検査が有用であると考えられる。

X連鎖劣性遺伝疾患の保因者診断

- ①家系内に遺伝性疾患の罹患者がおり、結婚や家族計画などの将来的な人生設計のために確実な情報を得ることを目的として保因者診断が考慮される。とくに第一子がX連鎖劣性遺伝疾患の罹患者である母親が次子を希望する場合、次子の再発危険率を推定するうえで母親の保因者診断が考慮される。
- ②X連鎖劣性遺伝疾患の女性保因者診断^{*1}に関しては、遺伝子検査により変異の有無を確認することが有用である。遺伝子検査により発端者に見つかった遺伝子変異を母親が有していれば、母親は保因者であり、次子の再発危険率は上記で説明したとおりとなる。しかし遺伝子変異を母親が有していなければ、発端者の変異は新生突然変異であり、次子再発危険率は低いと考えられる。

女性保因者でも発症の可能性があるX連鎖劣性遺伝疾患の診断

- ①一般に常染色体劣性遺伝疾患の保因者やX連鎖劣性遺伝疾患の女性保因者は症状を呈することはない。しかし一部のX連鎖劣性遺伝疾患は、女性保因者でも男性罹患者と同様に早期発症して症状を呈したり、遅発性に発症する場合がある。

PCR: polymerase chain reaction (ポリメラーゼ連鎖反応)

^{*1} X連鎖劣性遺伝疾患の保因者診断を生化学診断で行うことは一般に困難である。もともと酵素活性値の正常範囲は幅広いうえに、X連鎖劣性遺伝疾患の女性保因者では2本あるX染色体の1本がランダムに不活化を受けており(ライオニゼーション)、保因者個人ごとにまたは臓器ごとに残存酵素活性値が異なるため、酵素活性値測定による保因者診断は困難である。

*2

酵素補充療法

遺伝子工学的に合成されたライソゾーム酵素を点滴静注により投与することで、欠損している酵素を補充する治療法。現在、わが国では、Pompe病、Fabry病、Gaucher病、ムコ多糖症Ⅰ・Ⅱ・Ⅵ型の計6疾患に対する酵素補充療法製剤が承認されている。

*3

羊水の生化学的分析および絨毛細胞・羊水細胞の酵素活性測定などの生化学的診断が可能な先天代謝異常症はごく一部であり、可能な場合でも生化学的診断の結果による正常・保因者・罹患者の鑑別は困難なことが多い。また羊水および羊水細胞を用いる場合、採取時期(妊娠15~16週)や培養期間が必要な点から、診断のための時間的猶予が限られる。

OTCD: ornithine transcarbamylase deficiency

CPS: carbamyl phosphate synthase

NAGS: N-acetylglutamate synthase

たとえばライソゾーム病の一つである Fabry 病は、糖脂質がライソゾーム内に蓄積し、進行性に皮膚症状、腎症状、心症状を呈する X 連鎖劣性遺伝疾患である。罹患男性患者は学童期から皮膚症状で発症し、中年期に腎不全、心不全を呈する。保因者女性は、無症状から遅発性に発症、あるいは罹患男性患者と同様に早期に症状を呈する場合までさまざまな病態をとることが知られている。Fabry 病は、早期に酵素補充療法^{*2}を開始することで症状の進行を食い止めることが可能である。

このような疾患では、女性保因者診断を行うことで予防や治療を早期に開始できるため、女性保因者診断が有用である。保因者診断の節で述べたように X 連鎖劣性遺伝疾患の女性保因者診断は酵素活性による診断は困難であるため、遺伝子検査による確定診断が有用である。

出生前診断

先天代謝異常症の女性保因者が妊娠した場合、児の予後を知るため、あるいは出生直後から治療を開始するために出生前診断が考慮される。

疾患の予後や家族の環境および両親の疾患の受け止め方などを考慮して、個々のケースごとに適応を検討する。

妊娠早期に採取可能な絨毛検体を用いること、正常・保因者・罹患者の結果が明瞭であることから、遺伝子検査は出生前診断に有用である^{*3}。ただし母体組織の混入による結果の取り違えには細心の注意が必要である。

遺伝子検査により出生前診断を行う場合、発症者の病名が明らかになっているだけでなく、遺伝子変異部位が同定されているか、診断に利用できる遺伝子多型が明らかになっていることが必要である。

肝生検などの侵襲的検査を回避するため

先に述べたオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (OTCD) やカルバミルリン酸シンターゼ (CPS) I 欠損症や N-アセチルグルタミン酸シンターゼ (NAGS) 欠損症などの尿素サイクル異常症は、酵素が発現している臓器は主に肝臓に限られているため、確定診断目的に酵素活性を測定する場合は肝生検が必要となる。

末梢リンパ球や線維芽細胞を検体として利用可能な遺伝子検査は、侵襲の大きい肝生検が不要となるため、これらの疾患の診断は遺伝子検査が望ましい。

先天代謝異常症の遺伝カウンセリング

先天代謝異常症の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングを行うにあたっては、遺伝医学関連学会『遺伝学的検査に関するガイドライン』¹⁾ および厚生労働省『医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン』²⁾ に遵守して行うことが望ましい。

2008 年度から 13 遺伝性疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングが保険収載された。このなかに含まれている 5 つのライソゾーム病については、日本先天代謝異常学会が『保険収載されたライソゾーム病 5 疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドライン』

を発表している³⁾。本ガイドラインは、これらのライソゾーム病の特殊性を考慮して、先にあげられた2つのガイドラインの不適切な点・不十分な点を修正・保完している。とくに以下の点について留意するよう提言している。

- 当該する先天代謝異常症の診断や治療の経験豊富な臨床遺伝専門医がカウンセリングを行うことが望ましいこと。
- 当該疾患は治療法が確立しており、患者が小児であっても積極的に早期診断を行うメリットについて伝えるべきであること。
- 未成年者の保因者診断の実施については自由意思を尊重すること、ただし Fabry 病女性保因者は将来発症のおそれがあり、早期からの治療が有効であることから、未成年者であっても発症早期の遺伝学的検査は考慮されるべきであること。

おわりに

- ⑤ 先天代謝異常症に対する治療や診断の進歩は目覚ましく、たとえばライソゾーム病に対する酵素補充療法や微量の尿や血液を用いたタンデムマスによるアミノ酸代謝異常、脂肪酸代謝異常、有機酸代謝異常症の新生児期のスクリーニングが可能となった。このことは、今後、先天代謝異常症を見逃したり、診断が遅れることは患者本人や患者家族にとって著しい不利益となることを意味する。
- ⑥ 2008（平成 20）年度よりライソゾーム病 5 疾患の遺伝病的検査（酵素活性測定と遺伝子検査）と遺伝カウンセリングが保険収載された。今後も適応疾患が増えていくことが予想され、先天代謝異常症の診断や治療に携わる医療従事者は先天代謝異常症についての十分な知識を有するだけでなく、適切な遺伝カウンセリングを行う知識と資質とスキルが求められる。

■参考文献

- 1) 遺伝医学関連学会. 遺伝学的検査に関するガイドライン. 2003.
<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
- 2) 厚生労働省. 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン.
- 3) 日本先天代謝異常学会. 保険収載されたライソゾーム病 5 疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドライン. 日児誌 2009; 113: 789-90.
- 4) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>

4. ライソゾーム病の診断

奥山 虎之
Okuyama Torayuki

国立成育医療センター 臨床検査部 部長

Summary ライソゾーム病の診断のプロセスについて，おもにムコ多糖症を中心に説明した。ライソゾーム病の診断は，「蓄積物質の同定」，「ライソゾーム酵素の活性測定」，「遺伝子変異の同定」を有機的に組み合わせて行われる。酵素補充療法などの治療法が開発されたことから早期診断の意義が高まり，新生児マススクリーニングへの導入も検討されている。

はじめに

ライソゾーム病は，ライソゾーム酵素の先天性欠損によりライソゾーム内に分解できない脂質や糖質が過剰蓄積するために，複数の臓器の障害が進行性に現れる単一遺伝子病である。診断のはじめのステップは，特徴的な臨床症状や経過からライソゾーム病を疑うことである。特定の疾患あるいは疾患群が疑えると判断された場合に確定診断へと進む。確定診断には「蓄積物質の同定」，「ライソゾーム酵素の活性測定」，「遺伝子変異の同定」が用いられる。本稿では，比較的頻度が高く系統的な診断プロセスが確立しているムコ多糖症について詳しく述べる。

1. ムコ多糖症について

ムコ多糖は体の主要な構成成分のひとつである。ムコ多糖はライソゾームに局在する約 10 種

類の酵素によって段階的に分解される¹⁾。酵素のひとつが欠損していると分解が途中でとまり，高分子化合物がライソゾーム内に過剰蓄積し，細胞障害の原因となる。ムコ多糖症は臨床症状と欠損酵素の違いにより，7つの病型に分類される（表 1）。遺伝形式については，ムコ多糖症 II 型が X 連鎖劣性遺伝病で原則として男児にのみ発症するが，その他の疾患は常染色体劣性遺伝病であり，罹患者の性差はない。

2. 尿中ムコ多糖の分析

主なムコ多糖には，デルマトン硫酸 (DS)，ヘパラン硫酸 (HS)，ケラタン硫酸 (KS) などがある。ムコ多糖症では尿中にムコ多糖が過剰排泄される。ムコ多糖を分解する酵素は，上記の 3つの物質の 1種類あるいは 2種類の分解に関与する。たとえば，ムコ多糖症 I 型の欠損酵素である α -L-イズロニダーゼとムコ多糖症 II 型の欠損酵素 L-