

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班

班	項目番号	項目	班長 (敬称略)	班員 (敬称略)
A	1	ゴーシェ病	成田 綾	井田博幸 辻 省次 小林博司 (櫻井 謙)
	19	マンノシトース		
	20	フコシドース		
B	16	シアリドース	櫻庭 均	遠藤文夫 坪井一哉 小林博司 (小林正久)
	17	ガラクトシアリドース		
	22	シンドラー/神崎病		
	28	ファブリー病		
C	2	ニーマンピック病A型, B型	高橋 勉	北川照男 渡邊順子
	3	ニーマンピック病C型		
	26	遊離シアル酸蓄積症		
D	4	GM1ガングリオシドース	酒井規夫	難波栄二 松田純子 田中あけみ
	5	GM2ガングリオシドース		
	6	クラッペ病		
	7	異染性白質ジストロフィー		
	8	マルチプルスルファターゼ欠損症		
E	10	ムコ多糖症I型	奥山虎之	田中あけみ 鈴木康之
	11	ムコ多糖症II型		
	12	ムコ多糖症III型		
	13	ムコ多糖症IV型		
	14	ムコ多糖症VI型		
	15	ムコ多糖症VII型		
	18	ムコリピドースII型, III型		
F	9	ファーバー病	福田冬季子	高柳正樹 石垣景子 奥山虎之
	23	ポンペ病		
	25	ダノン病		
	29	シスチン蓄積症		
G	21	アスパルチルグルコサミン尿症	大橋十也	衛藤義勝 辻嘉代子 小林博司 (有賀賢典)
	24	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症		
	27	神経性セロイドリポフスチン症		
H	30	レフサム病	下澤伸行	今中常雄 横山和明 加我牧子 辻 省次 鈴木康之
	31	アカタラセミア		
	32	プラスマローゲン合成系酵素欠損症		
	33	ペルオキシソーム β -酸化系酵素欠損症		
	34	ペルオキシソーム形成異常症		
	35	原発性高シュウ酸尿症I型		
	36	副腎白質ジストロフィー		

分担研究報告書

ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究 （ゴーシェ病、フコシドーシス、マンノシドーシス）

分担研究者：成田 綾（鳥取大学医学部脳神経小児科 助教）

研究要旨

ライソゾーム病の診断・治療のガイドラインを作成する一環として、本年度は疾患（ゴーシェ病、フコシドーシス、マンノシドーシス）の診断基準を作成した。今後は疾患別重症度分類や治療ガイドラインの作成を行い、患者 QOL の向上を目指す。

研究協力者氏名

井田博幸（東京慈恵会医科大学小児科・教授）
辻 省次（東京大学医学部神経内科・教授）
小林博司（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研
究部・准教授）
櫻井 謙（東京慈恵会医科大学小児科・講師）

A. 研究目的

本研究の目標は、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病・副腎白質ジストロフィーの患者QOLを改善する為に、早期診断・専門診断施設への迅速な連携を可能とする一助として診断基準を作成する事である。

B. 研究方法

研究班員を疾患毎にグループ分けし、共同して作成を行った。国内外の症例報告、ガイドライン等を参考とし、本邦の実情に沿ったものにした。次いで全体の統一を図る為に、班会議で検討を行い、事務局で最終的に取りまとめを行った。

C. 研究結果

ゴーシェ病、マンノシドーシス、フコシドーシスの3疾患を担当し、診断基準を作成した。本成果は他疾患の診断基準と併せて、「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病 診断の手引き」として出版される運びとなっている。

D. 考察

いずれの疾患に関しても稀少難病である事から専門領域以外の医療従事者の診断への敷居は高いと言わざるを得ず、診断基準の作成は疾患の啓蒙とスムーズな医療連携に有用であると考えられる。

また、次年度には酵素補充療法の長期効果や問題点を整理し、治療ガイドラインの作成を行う予定であり、患者のQOLの改善並びに今後の疾患への医療福祉政策についても重要な情報となる事が期待される。

E. 結論

本年度はライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診断の手引きを作成した。これにより専門領域以外の医療従事者の疾患に対する理解を深める一助となり、早期発見に繋ることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

フコシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症の診断基準作成

分担研究者：小林 博司（東京慈恵会医科大学小児科学講座）

研究要旨

ライソゾーム病の総合的な診断基準を作成する一環として上記に疾患の診断基準を作成した。今年度の基準をもとに治療、重症度分類へつなげていく。

A. 研究目的

専門外の医師、医療従事者がライソゾーム病関連疾患を診察するに当たり、診断の補助およびスムーズな専門施設への紹介の橋渡しとしてライソゾーム病疾患群の診断基準の作製を試みた。

B. 研究方法

ライソゾーム病を分野別にグループ化し各研究員で疾患を分担し、作成。全体の体裁、記述項目の統一を図るため班会議で討議し、事務局でまとめた。

C. 研究結果

フコシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症の2疾患について担当し、最新の文献および総説などを基にまとめた。

D. 考察

2疾患とも希少疾患であるが、これまでの報告をもとにスコア化し、確定診断や鑑別診断の流れを容易にすべく検討した。

E. 結論

フコシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症の2疾患についての診断基準を作成した。今年度の基準をもとに治療、重症度分類へつなげていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

今年度分の診断基準を診断と治療社より刊行予定

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの 診断基準（案）作成

分担研究者：櫻庭 均（明治薬科大学臨床遺伝学 教授）

研究要旨

ライソゾーム病の診断に役立つ情報を診療医に提供するため、ライソゾーム病の診断基準を確立する目的で、ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの4疾患に対する診断基準（案）を作製した。

研究協力者

遠藤文夫(熊本大学大学院生命科学 教授)
中村公俊(熊本大学医学部附属病院 准教授)
坪井一哉(名古屋セントラル病院 センター長)
小林博司(東京慈恵会医科大学小児科学 准教授)
小林正久(東京慈恵会医科大学小児科学 講師)
兎川忠靖(明治薬科大学学生体機能分析学 教授)
月村考宏(明治薬科大学学生体機能分析学 助教)

A. 研究目的

ライソゾーム病に含まれる4つの疾患、ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの診断基準（案）を作製する。

B. 研究方法

これまでに報告された論文、書籍、学会発表や本研究分担者らの研究成果および経験を基に、本邦における診断基準（案）作成を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、明治薬科大学倫理委員会規約を遵守して行った。

C. 研究結果

ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの各疾患に対して、1. 疾患概要、2. 臨床病型、3. 診断基準（主要臨床所見、診断の参考となる検査所見、診断の根拠となる検

査、確定診断）、4. 鑑別診断と5. 補足説明の項を記載した診断基準（案）を作製した。

D. 考察

今回作成した各疾患の診断基準（案）は詳細であり、これらの疾患の診断を行う診療医にとって、大いに参考になると期待される。

E. 結論

ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの診断基準（案）を作製した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N. Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form. *Gene*, (2014) 534:144-54.
- 2) Togawa T, Takada M, Aizawa Y, Tsukimura T, Chiba Y, Sakuraba H. Comparative study on mannose 6-phosphate residue contents of recombinant lysosomal enzymes. *Mol*

- Genet Metab, (2014) 111: 369-73.
- 3) Yu Y, Mena-Barragán T, Higaki K, Johnson JL, Drury JE, Lieberman RL, Nakasone N, Ninomiya H, Tsukimura T, Sakuraba H, Suzuki Y, Nanba E, Mellet CO, García Fernández JM, Ohno K. Molecular basis of 1-deoxygalactonojirimycin arylthiourea binding to human α -galactosidase A: pharmacological chaperoning efficacy on Fabry disease mutants. ACS Chem Biol, (2014) 9: 1460-9.
 - 4) Tsukimura T, Nakano S, Togawa T, Tanaka T, Saito S, Ohno K, Shibasaki F, Sakuraba H. Plasma mutant α -galactosidase A protein and globotriaosylsphingosine level in Fabry disease. Mol Genet Metab Rep, (2014) 1: 288-98.
- ## 2. 学会発表
- 1) Sakuraba H.: Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3): A useful biomarker of Fabry disease. The 2nd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Fukuoka, Japan. Jun. 2014
 - 2) Sakuraba H: Development of enzyme replacement therapy for Fabry disease with a modified α -N-acetylgalactosaminidase. 10th Annual WORLD Symposium™ 2014, San Diego, California, USA. Feb. 2014
 - 3) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H: Molecular interaction between a mutant α -galactosidase A and imino sugars. 10th Annual WORLD Symposium™ 2014, San Diego, California, USA. Feb 2014
 - 4) Kitakaze K, Asanuma D, Kamiya M, Tsuji D, Ikuo M, Urano Y, Sakuraba H, Itoh K: Replacement effects of human modified lysosomal β -hexosaminidase B on Tay-Sachs disease and Sandhoff disease models and imaging with novel pH-activatable fluorescent probes. 10th Annual WORLD Symposium™ 2014. 11-13, San Diego, California, USA. Feb. 2014
 - 5) Togawa T, Takada M, Aizawa Y, Tsukimura T, Chiba Y, Sakuraba H: Comparative study on mannose 6-phosphate residue contents of recombinant lysosomal enzymes. 3rd European Fabry Expert Lounge 2014. Rome, Italy. Mar. 2014
 - 6) 櫻庭 均: 早期診断・早期治療が必要な先天代謝異常症 ファブリー病. 角膜カンファランス 2014 第 38 回日本角膜学会総会 第 30 回日本角膜移植学会. 那覇, 2014. 1
 - 7) 櫻庭 均: ファブリー病を知ろう その病態から治療まで. 岐阜ファブリー病セミナー. 岐阜, 2014. 2
 - 8) 櫻庭 均: ファブリー病を知ろう その診断ポイントから治療まで. 徳島ファブリー病セミナー. 徳島, 2014. 2
 - 9) 櫻庭 均: 日常診療の Pitfall ファブリー病を見逃さないために, 臨床医が知っておきたいこと. 城南ファブリー病セミナー, 東京, 2014. 2
 - 10) 櫻庭 均: ファブリー病 解析技術の進歩. Fabry Additional Lecture, ファブリー病シンポジウム. 東京, 2014. 3
 - 11) 櫻庭 均: ファブリー病を知ろう その診断ポイントから治療まで. 山陰ファブリー病セミナー. 米子, 2014. 3
 - 12) 櫻庭 均: 循環器の Common Disease に潜在するファブリー病 その診断と治療. ファブリー病エリアフォーラム in 榊原記念病院セミナー. 東京, 2014. 5
 - 13) 櫻庭 均: ファブリー病 早期診断・早期治療の重要性. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014. 5
 - 14) 櫻庭 均: ファブリー病のマネジメント 診断から治療まで. ファブリー病セミナー in Sapporo. 札幌, 2014. 6

- 15) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療アップデート そのサイン、見逃していませんか? 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 2014. 7
- 16) 櫻庭 均: 臨床医がおさえておきたいファブリー病の病態・診断・治療. 中原区ファブリー病講演会, 川崎, 2014. 7
- 17) 櫻庭 均: これだけは知っておきたい ファブリー病の診断と治療. 多摩市稲城市医師会南多摩薬剤師会学術講演会. 東京, 2014. 7
- 18) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 その診断と治療. 東葛ファブリー病セミナー. 松戸, 2014. 7
- 19) 櫻庭 均: 日常診療からファブリー病を疑う その診断・治療について. 山形ファブリー病セミナー, 山形, 2014. 8
- 20) 櫻庭 均: 日常診療に潜むファブリー病病態・診断・治療 / 最新の話. 越谷ファブリー病セミナー. 越谷, 2014. 9
- 21) 櫻庭 均: ファブリー病を知る 病態と診断の最新情報. 第 62 回日本心臓病学会学術集会. 仙台, 2014. 9
- 22) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・早期治療を目指して. 原因不明のその症状, もしかするとファブリー病かもしれません. 多摩ファブリー病セミナー. 東京, 2014. 10
- 23) 櫻庭 均: 明日からの日常診療で疑う疾患 ファブリー病. 富山ファブリー病セミナー, 富山, 2014. 10
- 24) 櫻庭 均: 治療可能な希少疾患 ”ファブリー病” その診断と治療. 印旛市郡ファブリー病セミナー. 印旛, 2014. 11
- 25) 櫻庭 均: ファブリー病最前線. 診断・治療の最新の知見. 名古屋ファブリー病セミナー. 名古屋, 2014. 11
- 26) 櫻庭 均: ファブリー病早期診断の手掛かり. 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. 栃木ファブリー病セミナー. 宇都宮, 2014. 12
- 27) 月村考宏, 中野早知栄, 兎川忠靖, 田中利絵, 片山昌勅, 齋藤静司, 芝崎 太, 櫻庭均: ファブリー病の分子病態研究: 遺伝子変異、変異酵素蛋白質及び蓄積糖脂質について. 日本薬学会第 134 年会. 2014. 3. 27-30, 熊本.
- 28) 鈴木俊宏, 石原茉祐花, 小林敦子, 月村考宏, 兎川忠靖, 櫻庭 均, 小笠原裕樹: ヒト正常組織由来細胞を用いた α -ガラクトシダーゼ取り込み機構の検討. 日本薬学会第 134 年会. 熊本, 2014. 3
- 29) 北風圭介, 幾尾真理子, 杉山栄二, 浅沼大祐, 神谷真子, 瀬藤光利, 浦野泰照, 櫻庭均, 伊藤孝司: 新規蛍光プローブおよびイメージングマススペクトロメトリーによるリソソーム酵素補充効果のイメージング. 日本薬学会第 134 年会. 熊本, 2014. 3
- 30) 月村考宏, 中野早知栄, 兎川忠靖, 田中利絵, 片山昌勅, 齋藤静司, 芝崎 太, 櫻庭均: ファブリー病患者の血漿中の α -ガラクトシダーゼ A 蛋白質濃度とグロボトリアオシルスヒンゴシン濃度の相関性. 第 87 回日本生化学会大会. 京都, 2014. 10
- 31) 今滝 泉, 辻 大輔, 櫻庭 均, 伊藤孝司: Galactosialidosis 患者由来 iPS 細胞の樹立及び中枢神経系細胞への分化誘導. 第 87 回日本生化学会大会. 京都, 2014. 10
- 32) 水谷安通, 北風圭介, 田崎智佳子, 櫻庭均, 伊藤孝司: 改変型ヒト β -ヘキソサミニダーゼの分子特性解析と GM2 蓄積症モデル細胞への補充効果. 第 87 回日本生化学会大会. 京都, 2014. 10
- 33) 高橋 遼, 竹内康雄, 関田怜子, 正木貴教, 島田芳隆, 竹内和博, 酒井健史, 宮澤昌子, 岡本智子, 青山東五, 佐野 隆, 鎌田貢壽, 兎川忠靖, 月村考宏, 櫻庭 均: 軽度持続性蛋白尿で腎生検を行い, Fabry 病と診断した女性例. 日本腎臓学会東日本部会. 東京, 2014. 10
- 34) 月村考宏, 中野早知栄, 兎川忠靖, 田中利絵, 齋藤静司, 芝崎 太, 櫻庭 均: ファブリー病患者の遺伝子変異, 血漿中 GLA 蛋白質濃度及び Lyso - Gb3 濃度の関係. 第 56 回 日本先天代謝異常学会総会/第 12

回 アジア先天代謝異常症シンポジウム.
仙台, 2014. 11

- 35) 末岡英明, 西出哲也, 市原準二, 月村考宏,
兎川忠靖, 高堂 透, 青木幹雄, 野口 毅,
櫻庭 均: ナノ LC - MS/MS 技術による
グロボトリアオシルスフィンゴシン
(Lyso - Gb3)高感度分析法の確立. 第 56
回 日本先天代謝異常学会総会/第 12 回
アジア先天代謝異常症シンポジウム. 仙
台, 2014. 11
- 36) 于 一 (YI YU), 檜垣克美, Raquel
Lieberman, 月村考弘, 櫻庭 均, Carmen
Ortiz Mellet, Jose M Garcia Fernandez,
鈴木義之, 難波栄二, 大野耕策: α -ガラク
トシダーゼ A に対する新規シャペロン化
合物の開発. 第 56 回 日本先天代謝異常学
会総会/第 12 回 アジア先天代謝異常症
シンポジウム. 仙台, 2014. 11

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の研究

分担研究者：遠藤 文夫（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授）

研究要旨

ファブリー病の診断には血液中や白血球の α ガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。本研究ではファブリー病の診断指針を策定し、早期診断の環境を整える。

研究協力者

三瀧 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学
寄附講座 特任教授
中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小
児科学分野 准教授
松本志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産
期母子医療センター 講師
百崎 謙 熊本大学医学部附属病院小児科医員

A. 研究目的

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針を作成する。

B. 研究方法

これまで発表されている報告や成書を集約し、本疾患に関する情報を渉猟した。

（倫理面への配慮）

診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の診断指針

I. 疾患概要

ファブリー病の診断には血液中や白血球の α ガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めるこ

とが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。

ろ紙血検体の α ガラクトシダーゼ活性測定による新生児スクリーニングの試みは、イタリア、台湾、日本などで行われており、男児における頻度は、約4,000～9,000人に1人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ30,000～40,000人に1人とされている。すでに発症しているファブリー病患者を発見するためのハイリスクスクリーニングは、腎障害、心肥大、脳梗塞などの症状を呈する患者を対象に試みられている。ハイリスク患者におけるファブリー病の頻度は、0.2～5%と、報告によってさまざまである。

ファブリー病の男性患者では、四肢末端の痛みや、被角血管腫と呼ばれる皮疹、低汗症や無汗症、角膜の混濁などが出現する。さらに尿蛋白などの腎臓機能低下、心肥大、不整脈などの心臓機能低下、脳梗塞などの脳血管障害が出現する。これらの症状は異なった時期に、または単独で現れることがある。また、消化器症状、自律神経障害、精神症状や聴覚障害がみられることがある。

女性患者では、無症状から男性患者と同様の重篤な症状まで様々な重症度が存在し、臓器ごとに症状の程度が異なることが多い。

II. 臨床病型

本症には古典型と遅発型の2つの病型があ

る。残存酵素活性の程度により分かれ、若年発症ほど症状は重症である。

古典型は四肢末端の痛みを含めた、上にあげたすべての症状が出現する事がある。

遅発型は腎症状や心症状など一部の症状に限られる。

III. 診断基準

a. 主要臨床所見

1. 幼児期以降から出現し、運動や発熱により増強する四肢末端痛。
2. 幼児期以降から出現する発汗障害、または被角血管腫。
3. 思春期以降に発症する進行性の腎機能障害。
4. 成人期以降から出現する心障害（心肥大、不整脈、心臓弁膜症や虚血性心疾患）。
5. 成人期以降から出現する脳血管障害。

b. 診断の参考となる検査所見

1. 眼科診察で渦状角膜混濁を認める。
2. タンパク尿、あるいは進行性の腎機能障害を認める。
3. 心電図の異常、あるいは心エコーで心肥大所見を認める。
4. 頭部 MRI 検査で大脳白質病変や脳梗塞所見を認める。
5. 光学顕微鏡所見で空胞状変化を認める、または電子顕微鏡所見でゼブラボディを認める。
6. 血漿あるいは尿中に Gb3 あるいはグロボトリアオシルスフィンゴシン (lyso-Gb3) の蓄積を認める。

c. 診断の根拠となる検査

1. ろ紙血検体、白血球（リンパ球）、培養線維芽細胞中の α -ガラクトシダーゼ A 活性測定。
2. α -ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析。

d. 確定診断

- ・男性患者

上記 a. および b. 項目において、いずれか 1 つ以上の陽性所見を認め、c. 項目の 1 で α -ガラクトシダーゼ A 活性の著しい低下を認める場合。

・女性患者

上記 a. および b. 項目において、いずれか 1 つ以上の陽性所見を認め、c. 項目の 2 で病原性のある遺伝子変異を認める場合、あるいは家族歴から女性患者であることが明らかな場合。

IV. 鑑別診断

- ・四肢末端痛：膠原病や肢端紅痛症など。
- ・被角血管腫：フコシドーシス、神崎病やガラクトシアリドーシスなど。
- ・進行性の腎障害、肥大型心筋症および若年性脳梗塞を発症する疾患。

D. 考察

診断の根拠となる培養線維芽細胞内の酵素活性の測定や、 α ガラクトシダーゼ遺伝子変異検索が本邦では研究室へ依頼して行う検査であることが問題と思われる。

酵素補充療法のほかに基質合成阻害薬やシヤペロン療法などの開発が進んでおり、これまでにまして早期診断の重要性が増している。

E. 結論

本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. Eur J Neurol 21, 49-56. (2014) DOI 10.1111/ene.12214

- 2) Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in Japan. *Pediatr Int.* 56, 506-509 (2014)
- 3) Fujisawa D, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Iwai M, Nakamura K, Hoshide R, Harada N, Yoshino M, Endo F Early intervention for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics International* (2015 in press)
- 4) Soga M, Fusaki N, Hamasaki M, Soejima Y, Yoneda K, Ban H, Hasegawa M, Furuya H, Matsuo M, Yamashita S, Kimura S, Ihn H, Irie T, Nakamura K, Endo F and Era T HPGCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type C during disease modeling with iPS cells. *Stem Cells* (2015 in press)
- 5) Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatrics International* (2015 in press)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ファブリー病の診断指針の作成における臨床調査

分担研究者：坪井 一哉（名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科）

研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソゾーム加水分解酵素である α -galactosidase 活性の低下により、細胞内リソゾームに globotriaosylceramide (Gb3：別名 GL3, CTH) などの糖脂質の蓄積を来たす先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式は X 連鎖劣性遺伝形式であり、ヘテロ接合体(heterozygote)の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほど severe の重篤な症例まで、その臨床経過は多彩となることが近年になり報告されている。今回、ファブリー病の診断指針の作成にあたり臨床所見の調査を行い、これらの所見をもとに診断指針の作成を行った。

A. 研究目的

ファブリー病の診断指針を作成する。

B. 研究方法

ファブリー病は、心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。また、ヘテロ接合体(heterozygote)の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほどの重篤な症例まで、その臨床経過は多彩となることが近年になり報告されている。今回、ファブリー病の診断指針の作成にあたり基礎的な臨床所見の調査を行った。

(倫理面への配慮)

本調査は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「臨床試験に関する倫理指針」に基づき、名古屋セントラル病院の倫理委員会の承認を得て行った。解析にあたり個人が特定できるような情報は使用していない。また、診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

酵素活性、発症時年齢、疼痛発作、被角血管腫、発汗障害、精神障害、脳血管障害、角膜混濁、耳鳴り、眩暈、下痢、狭心症、左室

肥大、尿蛋白、腎不全などの臨床所見の調査を行った。酵素活性は、男性では低値であったが、女性では正常の症例も多く認められた。発症時年齢は、男性は学童期であったが、女性は様々であった。

角膜混濁は、男女ともに高頻度で認められたが、疼痛発作、被角血管腫、発汗障害は、男性症例に高頻度で認められた。女性の臨床所見は、無症状から、古典型の男性と同様に重篤な左室肥大、腎障害を伴う症例が認められ、多彩な症状が認められた。

D. 考察

ファブリー病の遺伝形式は X 連鎖劣性遺伝形式であり、男性(古典型)の場合、年齢と共に臓器障害の一定の傾向が認められたが、ヘテロ接合体の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほどの重篤な症例まで、その臨床経過は多彩であった。また、酵素活性も正常から低下まで様々であり、ヘテロ型の確定診断において遺伝子解析は重要な所見であると考えられた。今回、これらの所見をもとに診断指針の作成を行った。

E. 結語

ファブリー病の診断指針の作成における基

礎的な臨床調査を行った。これらの結果をもとにファブリー病の診断指針の作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 坪井一哉, 山本浩志, 太田敦子. ファブリー病に対する agalsidase beta を用いた酵素補充療法の有効性の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 総会; 2014; 仙台; 2014.
- 2) 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病に対する agalsidase alfa を用いた酵素補充療法の有効性の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 総会; 2014; 仙台; 2014.
- 3) 山本浩志, 坪井一哉. 難聴とめまい症状を繰り返すファブリー病 2 症例の臨床経過. 第 56 回日本先天代謝異常学会 総会; 2014; 仙台; 2014.
- 4) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F. Evaluation of the efficacy of enzyme replacement therapy for impaired renal function in Fabry disease. SSIEM 2014 Annual Symposium 2014 September 2nd - 5th Innsbruck, Austria; 2014.
- 5) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F. Evaluation of the efficacy of enzyme replacement therapy for cardiac hypertrophy in Fabry disease. SSIEM 2014 Annual Symposium 2014 September 2nd - 5th Innsbruck, Austria; 2014.
- 6) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F. Evaluation of therapeutic efficacy in Fabry disease using Lyso-Gb3 as an indicator. SSIEM 2014 Annual Symposium 2014 September 2nd - 5th Innsbruck, Austria; 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ニーマンピック病（A/B型、C型）の診断・治療研究

分担研究者：高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座教授）

研究要旨

ニーマンピック病A/B型は酸性スフィンゴミエリナーゼの欠損により神経退行、著明な肝脾腫、肺機能異常などを特徴とする難病である。C型はライソゾーム膜蛋白NPC1（5%はライソゾーム分泌蛋白NPC2）の異常により脾腫の他に多彩な神経症状を呈する神経難病である。A/B型では酵素補充療法、C型では基質減少療法など治療方法があり、新たな治療法の開発研究も行われている。以上から本疾患の早期発見は予後などに関与し臨床的に重要であり、診断基準の確立と更新は重要である。本研究ではニーマンピック病に関して最新の知見を基に診断基準を作成した。

A. 研究目的

ニーマンピック病は細胞内スフィンゴミエリン/コレステロール蓄積を特徴とするライソゾーム病である。A/B型はライソゾーム酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼの欠損により神経退行、著明な肝脾腫、肺機能異常などを特徴とする難病である。C型はライソゾーム膜蛋白NPC1（5%はライソゾーム分泌蛋白NPC2）の異常により脾腫の他に多彩な神経症状を呈する神経難病である。

A/B型では酵素補充療法、C型では基質減少療法など治療方法があり、新たな治療法の開発も行われている。以上から早期発見は予後など臨床的に重要であり、診断基準の確立と更新は重要である。本研究ではニーマンピック病に関して最新の知見を基に診断基準を作成することを目的とした。

B. 研究方法

現在得られる欧米国内論文等を資料としてエビデンスに基づくようにしてニーマンピック病A型、B型、C型の診断基準を作成した。

C. 研究結果

班会議において診断基準作成班を組織し以下、診断基準を作成した。

ニーマンピック病 A 型、B 型の診断基準

I. 疾患概要

ニーマンピック病 A 型および B 型はライソゾーム酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼの酵素欠損により発症する常染色体劣性遺伝形式の稀な先天代謝異常症である。酸性スフィンゴミエリナーゼの基質であるスフィンゴミエリンがライソゾームに蓄積する。

A 型は乳児期早期から著明な肝脾腫と神経症状を示し多くは急速な経過をとる。B 型では神経症状がなく発症年齢や経過は多様であり、主症状である肝脾腫は進行すれば肝硬変に至る。

II. 臨床病型

①ニーマンピック病 A 型

生後 3 か月までに肝脾腫で気付かれ神経症状が出現して急速に進行し 3 歳までに死亡する。神経学的には筋力低下から始まり次第に進行性し腱反射が消失する。哺乳不良、消化器症状（便秘、下痢、嘔吐）などからカロリー摂取減少をきたす。間質性肺疾患を合併し、繰り返す肺感染症による呼吸不全が死因となる。

②ニーマンピック病 B 型

神経症状はない。機能亢進を伴う肝脾腫、肝機能異常、脂質異常症、肺機能異常を特

徴とする。肝脾腫の程度は軽度から巨大まで種々であり脾機能亢進による血小板減少を伴う。年齢的な経過は種々である。

Ⅲ. 診断基準

A. 主要臨床所見

①ニーマンピック病 A 型

1. 肝脾腫：生後 3 か月までに気付かれて徐々に巨大になる。
2. 肺疾患：レントゲンで間質性肺疾患所見を認める。
3. 眼科所見：診断時に殆どの例で眼底変化を認める。
4. 神経学的所見：初期には軽度の筋力低下以外は正常。神経退行は急速に進行し 3 歳前後で死亡する。

②ニーマンピック病 B 型

1. 肝脾腫：肝脾腫の程度は軽度から巨大まで種々存在する。二次性の血小板減少を伴う脾機能亢進を伴うこともある。
2. 肺疾患：全ての年齢で肺合併症を伴う。機能障害は無症状から酸素療法や運動制限を要する例まで幅広い。
3. 眼科所見：1/3 の症例でチェリーレッドスポットあるいは黄斑部斑状輪がみられる。
4. 神経徴候：神経所見は小脳症状、眼振、錐体外路症状、知的障害、精神疾患を含む。
5. 高脂血症：低 HDL コレステロール血症を示す。

B. 診断の参考となる検査

①臨床検査

血清脂質異常症：低 HDL コレステロール血症（高 LDL コレステロール血症、高トリグリセリド血症を伴う）。

②眼底検査

チェリーレッドスポットあるいは黄斑部斑状輪。

③骨髄検査

泡沫細胞（ニーマンピック細胞）の存在（正常例も報告されている）。

C. 診断の根拠となる検査

①酸性スフィンゴミエリナーゼ活性（末梢血白血球、培養皮膚線維芽細胞）

②遺伝子解析

酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）遺伝子の解析。

D. 確定診断

①酸性スフィンゴミエリナーゼ活性

末梢血白血球か培養皮膚線維芽細胞を用いて正常対象細胞の 10%以下。

②遺伝子解析

酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）遺伝子の両アレルに遺伝子異常を有する。

以上、①、②、がみられたとき。

Ⅳ. 鑑別診断

・肝脾腫：ゴーシェ病、ニーマンピック病 C 型、糖原病など

・骨髄泡沫細胞：家族性血球貪食性リンパ組織球症など

補足説明

A. 主要臨床所見

①ニーマンピック病 A 型

・肺病変：スフィンゴミエリンの蓄積したマクロファージの浸潤で生じる。最後には動脈血ガスで酸素濃度の低下を示す。

・眼科所見：網膜において脂質の蓄積した神経節細胞が黄斑部（神経節細胞が存在しない）を囲み白いニューロンのリングを形成する（チェリーレッドスポット、黄斑部斑状輪）。

・神経学的所見：精神運動発達は 12 か月レベルを越えず経過とともに失われてゆく。

発達年齢と適応行動は 10 か月、表現言語は 12 か月、粗大運動技術は 9 か月、微細運動技能は 9 か月をそれぞれ越えない。

・成長：身長曲線は正常だが、体重は 1 歳までには低下し始める。

②ニーマンピック病 B 型

・肝脾腫：脾梗塞を合併することあり急性腹症の原因となる。肝不全に至るのは稀である。

・肺疾患：レントゲンや CT 検査で間質性病

変を認める。ガス交換異常はX線所見の程度と相関はしない。石灰化を伴う肺結節が認めることがある。

- ・眼科所見：黄斑部斑状輪やチェリーレッドスポットは神経変性の存在を示すものではない。
 - ・神経徴候：B型では神経症状を呈さないと定義されているが、加齢に伴い神経症状を示す症例もある。
 - ・成長：一般的に低身長となる。18歳以下では骨年齢が遅れる。
 - ・高脂血症：脂質異常症に伴い冠動脈疾患を合併した例がある。
 - ・妊娠と出産：成功例が報告されている。
- C. 診断の根拠となる検査所見
- ・ASM遺伝子解析は専門機関で行われる。
- D. 確定診断
- ・遺伝子解析：ニーマンピック病A型に特異的なユダヤ人の高頻度遺伝子異常や、ヨーロッパで高頻度のニーマンピック病B型特異的遺伝子異常が報告されている。日本人に頻度の高い遺伝子異常の報告はない。従って、酸性スフィンゴミエリナーゼ(ASM)遺伝子解析は全てのエクソン(6エクソン)及びエクソン/イントロン境界の解析を行う必要がある。

ニーマンピック病C型の診断基準

I. 疾患概要

ニーマンピック病C型はリソゾーム膜蛋白NPC1(95%)、あるいは、リソゾーム分泌蛋白NPC2(5%)、どちらか一方の異常で生じる常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。細胞内コレステロール輸送が障害されリソゾームを中心に遊離コレステロールや糖脂質が蓄積する。発症年齢により症状が異なり多彩な神経症状を示すことが特徴である。

II. 臨床病型

症状の出現時期で以下のように分類される。

- ① 出生前から生後2ヵ月までの発症
- 胎児水腫、新生児胆汁うっ滞性肝障害を示す。

- ② 乳幼児期前期(生後2か月から2歳)の発症

出生直後から肝脾腫を認める。生後8-9か月から発達の遅れが出現し、1歳を越えた頃から筋緊張低下が著明となる。歩き始めることはなく、企図振戦が出現する。

- ③ 幼児期後期(2歳から6歳)の発症
- 言葉の遅れ、運動失調による歩行異常、転びやすい、不器用などの症状が3歳から5歳の間に出現する。カタプレキシーは比較的頻回に出現するが主症状ではない。

- ④ 若年期(6歳から15歳)の発症
- 学校で書字が困難になり注意障害が出現するなど統合運動障害に似た症状である。次第に不器用になり学習障害は進行する。垂直性核上性注視障害は常に存在し初発症状であることも多い。カタプレキシーはもう一つの主要症状であり、ナルコレプシーを合併する場合としない場合がある。

- ⑤ 思春期以降(15歳以上)の発症
- 運動障害や認知症状が出る前に精神科症状が数年間続く例が1/3である。精神科症状は偏執性妄想、聴覚性、視覚性幻覚などである。この時期、神経学的には異常を認めない。

III. 診断基準

A. 主要臨床所見

① 全身症状

1. 新生児胆汁うっ滞肝障害
2. 脾腫：すべての時期で存在。年齢が上がるに従い程度は軽くなる。

② 眼科異常

1. 衝動性眼球運動異常(saccadic eye movement)が初期の症状。下方視、上方視、あるいは両方に異常が出現する。引き続き水平性注視が侵される。
2. 核上性注視麻痺(vertical supranuclear gaze palsy)が全症例の65%に見られる。幼児期後期以降にはつきり現れる。

③ 精神神経異常

幼児期後期(2歳~6歳)以降の発症では精

神神経症が現れる。

④ タプレキシー (cataplexy)

2歳から15歳の間に出現し、笑いなどの情動に伴い脱力発作がみられる。

B. 診断の参考となる検査

① 骨髄中泡沫細胞

骨髄中に泡沫細胞 (ニーマンピック細胞) を認める。診断に必須ではない。

② 血液検査

低 HDL 血症を認めるが正常の場合もある。Chitotriosidase 活性の軽度上昇を認めることがある。

C. 診断の根拠となる検査

① フィリピン試験

患者培養皮膚線維芽細胞でライソゾーム内に蓄積した遊離コレステロールが観察される。骨髄中泡沫細胞でもフィリピン染色が陽性となる。

② 遺伝解析

NPC1 遺伝子および NPC2 遺伝子の遺伝子解析。

D. 確定診断

a. 培養皮膚線維芽細胞あるいは骨髄中泡沫細胞でフィリピン染色が陽性。

b. NPC1 遺伝子あるいは NPC2 遺伝子で両アレルの遺伝子異常を認める。

以上、a、b がみられたとき。

IV. 鑑別診断

- ・ 特発性新生児肝炎、胆汁うっ滞による黄疸など
- ・ ニーマンピック病 B 型、ゴーシェ病など
- ・ 小脳性運動失調・ジストニア・カタプレキシー
- ・ 核上性注視麻痺を来す他の神経疾患

補足説明

A. 主要臨床所見

- ・ 新生児発症例に泡沫細胞の肺浸潤がみられる事がある。
- ・ ニーマンピック病 A 型、B 型にみられる網膜異常はみられない。
- ・ 幼児期後期 (2歳から6歳) の発症：一

部は全身性あるいは部分性の痙攣を起こすが、殆どが治療に反応する。痙攣が難治性の例は予後不良であり、痙攣で死亡する例もある。運動失調が進行すると、嚥下障害、構音障害、認知症が出現する。さらに進行すれば錐体路徴候と筋痙直、そして嚥下に関する問題が大きくなる。胃瘻造設が必要となり7歳から12歳の間に死亡する

- ・ 若年期 (6歳から15歳) の発症：知能障害は症例により異なる。半分の症例には痙攣を伴う。さらに進行すると構音障害は進み話をしなくなる。そして錐体路徴候と筋痙直を示し、嚥下の問題が大きくなり胃瘻造設を要するようになる。生存期間は種々だが30歳以上の例もある。
- ・ 思春期以降 (15歳以上) の発症：その他の精神病を示すことがあり、抑うつ症候群、攻撃性、疎外性など行動異常、双極性障害、強迫神経症、一過性幻視などである。痙攣は稀である。

B. 診断の参考となる検査

- ・ ニーマンピック病 A/B 型との鑑別が問題となり酸性スフィンゴミエリナーゼ活性を測定する場合がある。白血球では正常か上昇、皮膚線維芽細胞では部分欠損を示す。

C. 診断の根拠となる検査

- ・ フィリピン試験と NPC1 および NPC2 遺伝子解析は専門機関で行われる。

D. 確定診断

- ・ フィリピン (filipin) 試験は培養皮膚線維芽細胞を用いるが、培養細胞の樹立には約1か月を要する。
- ・ ニーマンピック病 C 型の 95% は NPC1 遺伝子に原因があり、約 5% は NPC2 遺伝子に原因がある。NPC1 遺伝子は 25 エクソンからなり、NPC2 遺伝子は短く 5 エクソンからなる。診断には両アレルの遺伝子変異の同定を要するが、大きな塩基欠損やイントロンにおける遺伝子変異などには注意が必要となる。

D. 考察

ニーマンピック病A型、B型、C型の診断基準を作成した。現在得られる論文を参考にし作成したが、日進月歩の領域でもあり今後の改訂も重要になると思われた。この診断基準による国内で早期診断例が増えることを期待したい。

E. 結論

ニーマンピック病A/B型、C型の診断基準を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Adachi, H., Takahashi, I., Takahashi, T.
Novel TRAPPC2 mutation in a boy with X-linked spondylo-epiphyseal dysplasia tarda. *Pediatr Int* 2014, 56, 925-8.
- 2) Kodama K, Noguchi A, Adachi H, Hebiguchi M, Yano M, Takahashi T.
Novel mutation in the Tmprss6 gene with iron-refractory iron deficiency anemia. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):e41-4.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ニーマンピック病 A 型、B 型および C 型の診断指針

分担研究者：北川 照男（公益財団法人 東京都予防医学協会 理事長）

研究要旨

ニーマンピック病 A 型と B 型は、ライソゾーム酵素の酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子の異常によりその活性が低下し、ライソゾーム内にスフィンゴミエリンが蓄積すると共に、二次的にコレステロールも蓄積して障害を生ずる。臨床的には A 型と B 型に分類され、A 型は乳児期に発症し、著しい肝脾腫と神経症状、筋力低下、呼吸障害、哺乳力低下等を呈し、予後不良である。A 型ではその殆どの症例の眼底に cherry red spot を認めるが、B 型では約 1/3 の症例にこれを認めるといわれている。

骨髄には脂質が蓄積した泡沫細胞を認め、診断の参考になる。酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の低下は A 型で著明であり、B 型では軽度の残存活性を認めるといわれているが、活性低下の程度で A 型と B 型を分類するのは困難とされている。

ニーマンピック C 型は A 型、B 型とは全く異なる遊離コレステロールがライソゾーム内に蓄積する疾患であり、ライソゾーム内にとり込まれたエステルコレステロールは酸性リパーゼで遊離コレステロールとなり、これはライソゾーム内で NPC2 と NPC1 を介して転送され、利用される。従って NPC1 または NPC2 の何れの異常でもニーマンピック病 C 型を発症し、遊離コレステロールの細胞内蓄積を生じ、発達障害、精神神経症状、肝脾腫、眼球運動障害、けいれん等を呈する。症状は発症年齢によって異なり、著しく多彩であるが、蓄積脂質が遊離コレステロールであることを証明すれば臨床的に診断される。

A. 研究目的

ニーマンピック病 A 型、B 型および C 型の診断指針を作成する。

脾腫を生じ骨髄に泡沫細胞、いわゆるニーマンピック細胞を認める。常染色体劣性遺伝性の脂質代謝異常症である。

B. 研究方法

これまでに報告されている症例報告、診断方法、および検査成績の記載を集め、これを集約して診断指針とした。

（倫理面への配慮）

診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

II. 臨床病型

A 型は若年発症型で、神経症状を伴い生後数年で死亡する。B 型は神経症状はなく、発症年齢も生存期間も多様であり、長期生存する症例もある。

III. 診断基準

・主要臨床症状

A 型：低年齢で発症し、筋力低下により哺乳障害がみられ、肝脾腫や神経症状などの症状は悪化が早く、乳幼児期に死亡することが多い。

B 型：発症年齢は症例により多様である。症状の悪化は緩徐。神経症状がほとんど認められないので肝脾腫で気付かれることが多い。

C. 研究結果

1. ニーマンピック病 A 型、B 型の診断指針

I. 疾患概要

A 型、B 型の何れもライソゾーム酵素の酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM と略す）の先天的異常症で、スフィンゴミエリンやコレステロールなどの脂質が臓器内に蓄積し、肝

肝硬変を合併して腹水や血小板減少を伴うこともある。また、肺機能の低下がみられることが少なくなく、胸部 X 線写真で顆粒状陰影を認めることが多い。

・診断の参考となる検査成績

Cherry red spot：A 型では殆どの症例に認められるが、B 型では約 3 割程度の症例に認められる。

骨髄のニーマンピック細胞：ゴーシェ病の骨髄にみられるゴーシェ細胞とは細胞質の形態が異なるので鑑別は可能である。しかし、形態学的に両者を鑑別するよりも、患者血清の酸性ホスファターゼとアンギオテンシン転換酵素を測定する方が簡単に鑑別できる。ゴーシェ病ではこれらの血清酵素値が著しく上昇するが、ニーマンピック病では上昇しない。

ASM 活性の測定でニーマンピック病 A 型、B 型と他疾患とを鑑別する場合は、培養皮膚繊維芽細胞で行う。活性値が正常の 30%以下の時は ASM 遺伝子解析を行い診断を確認する。ASM 活性の低下は B 型よりも A 型で著明なことが少なくないが、活性の低下の程度で A 型と B 型とを鑑別するのは困難とされている。ASM 活性が正常の 60%以上の時は A 型および B 型であることは稀であるが、一応 ASM 遺伝子解析を行うと共に NPC1 および NPC2 の遺伝子解析を行って、診断を確認する。これらの方法で疾患が確認できない時は、他の疾患を考える。

2. ニーマンピック病 C 型の診断指針

I. 疾患概要

ニーマンピック病 C 型は、A 型、B 型とは全く異なる疾患であり、C 型はリソゾームにおける遊離コレステロールの転送系の異常症で、リソゾームに遊離コレステロールが蓄積し、細胞機能に異常を生ずる疾患であって、酸性スフィンゴミエリナーゼの異常症ではない。しかし、C 型であっても培養皮膚繊維芽細胞の酸性スフィンゴミエリナーゼ活性が二次的に軽度の低下を示す症例もある。この場合は骨髄の泡沫細胞（ニーマンピック細胞）のフィリッピン染色を行い、これが陽性であ

れば C 型である可能性が高く、特に培養皮膚繊維芽細胞のフィリッピン染色で遊離コレステロールの蓄積を認めれば、ほぼ C 型と診断できる。

II. 臨床病型

発症年齢が低い乳児期の症例：神経症状が多彩であり、肝脾腫も強く、精神運動発達の遅れも著明であり、その退行も速やかである。そして、筋緊張の低下により、哺乳障害等で予後不良である。

幼児期に発症する症例：言語発達の遅れや転び易いなどの小脳失調様症状を呈すると共に、筋力低下により嚥下障害を伴い、それらの症状が進行して 1~2 年で歩行も不能となる。

学童期に発症する症例：学力の低下、不器用、筋力低下、言語障害、嚥下障害、自閉傾向などの症状と C 型に特徴的な核上性垂直性眼球運動障害、カタプレキシー等の症状が現れ、これが頻発するようになる。

思春期、成人以後に発症する症例；神経症状よりも精神症状が強いことが稀ではない。たとえば、妄想、幻視、幻聴、並びに攻撃的性格、自傷行為、うつ病等の精神障害が強くみられるといわれている。

III. 診断基準

・主要臨床症状

臨床病型の項で述べた症状が臨床診断の参考になるが、症状が多彩なことと発症年齢によってかなり精神神経症状等が大きく異なるので、臨床的に本症を診断するのは、比較的困難である。しかし、肝脾腫と眼球運動障害、カタプレキシー等は本症にや、特徴的な症状であるので、これらが見られたらニーマンピック病 C 型を考えの中に入れることが望ましい。

・診断の参考となる検査成績

神経症状と肝脾腫がみられたら、骨髄の泡沫細胞を調べる。何れも認められたら、一応ニーマンピック A 型と C 型及びゴーシェ病 II 型等との鑑別診断が必要である。そして、培養皮膚繊維芽細胞の ASM 活性を測定し、その活性が著しく低かったらニーマンピック A