

常活性を示し、GM2 ガングリオシドーシスを発症する可能性はない。

- ・ 実施可能な施設は、日本先天代謝異常学会ホームページ [http://jsimd.net/iof/iof\\_01.html](http://jsimd.net/iof/iof_01.html) を参照。

#### D. 考察

GM2 ガングリオシドーシスは、GM2 ガングリオシドのライソゾームにおける加水分解が障害され、主として神経細胞のライソゾームに GM2 ガングリオシドが蓄積して神経細胞の機能を障害する疾患である。現在、GM2 ガングリオシドーシスに対する根本的治療法は確立しておらず対症療法が中心となる。酵素補充療法、細胞療法、遺伝子治療、基質抑制療法、変異酵素活性を上昇させることを目的としたシャペロン療法などの基礎研究が進められている。本研究で作成した診断基準の普及により、医師らが同一の基準を持って GM2 ガングリオシドーシスの診断を行うことが可能となる。これによって GM2 ガングリオシドーシス患者が適切に診断され、新しい治療法が導入されることにより、その予後が改善することが期待される。また、より正確な患者登録制度の確立により、GM2 ガングリオシドーシスの日本人における発生率や自然史が明らかになると考えられる。

#### E. 結論

GM2 ガングリオシドーシスの診断基準作成を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 松田純子：糖鎖蓄積症。糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック。(株) エヌ・ティー・エス 2014 年 12 月発行予定。
- 2) 松田純子：シアリドーシス。神経症候群Ⅲ。日本臨牀。2014 年 6 月 20 日発行別冊 p. 792-795。

##### 2. 学会発表

- 1) 松田純子：スフィンゴ糖脂質の機能と疾患—遺伝子改変マウスから見えてきたこと—第 9 回香川先天代謝異常症研究会特別講演 2014 年 11 月 7 日 高松。
- 2) 松田純子、小野公嗣、武藤真長、米重あづさ。：プロサポシン過剰発現マウスは網膜視細胞変性を呈する。第 87 回日本生化学会大会。2014 年 10 月 15-18 日 京都。
- 3) 小野公嗣、武藤真長、米重あづさ、松田純子。：プロサポシンノックアウトマウス網膜の組織病理学的解析。第 87 回日本生化学会大会。2014 年 10 月 15-18 日 京都。
- 4) 久樹晴美、只野一有富桂子、宮川誠、大熊一栗林恵美子、内田俊也、松田純子、戸田年総、岡崎具樹。：Saposin D 欠損マウスは腎尿細管性アシドーシスを引き起こす—炭酸脱水酵素(CA2)の異常が原因か？ 第 87 回日本生化学会大会。2014 年 10 月 15-18 日 京都。
- 5) 松田純子：スフィンゴ糖脂質のセラミド骨格の構造多様性が担う生物機能。第 56 回 日本脂質生化学会。2014 年 6 月 6-7 日 大阪。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

該当なし。

## ムコ多糖症VI型の診断指針

分担研究者：奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部）

### 研究要旨

ムコ多糖症 VI 型は N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ（アシルスルファターゼ B：ARSB）の欠損が原因である。臨床症状としては、成長障害、気道障害、骨関節症状、心臓弁膜症、角膜混濁、脊髄圧迫、反復性中耳炎、軽混合性難聴などがあげられる。知的障害は伴わない。検査成績では、特徴的な画像所見、尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）の総排泄量の増加、白血球・培養線維芽細胞での ARSB 活性低下が認められる。診断確定は、主要症状及び臨床所見、画像検査、尿中ウロン酸排泄増加、白血球 ARSB 活性の低下を認めることが望ましい。

### A. 研究目的

ムコ多糖症VI型の診断指針を作成する。

### B. 研究方法

ムコ多糖症VI型について、これまで発表されている報告や論文等を集約し、診断指針を作成する。

（倫理面への配慮）

診断指針の作成において倫理的問題はないと考える。

### C. 研究結果

Maroteaux-Lamy 病（ムコ多糖症 VI 型）の診断指針

#### 1. 疾患概要

Maroteaux-Lamy 症候群（ムコ多糖症 VI 型）は、1965 年に Maroteaux と Lamy によって報告され、1972 年には N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ（アシルスルファターゼ B）の欠損が本病の病因であることが報告され、1989 年にはアシルスルファターゼ B（ARSB）遺伝子の染色体座位（5q13-5q14）が明らかにされた。グリコサミノグリカンが全身の細胞に蓄積されるため、多彩で進行的な臨床所見を持つ。本症の臨床所見は、成長障害、骨関節症状、心臓弁膜症、角膜混濁などを呈し、

ムコ多糖症 I 型（ハーラー症候群）と類似しているが知的障害は伴わない。身体所見、発症時期、症状の進行速度により重症型・中間型・軽症型に分類されるが、病型の境界は不鮮明で幅広いスペクトラムを示す。発症頻度は国や地域によって異なるが、おおよそ 30 万人に 1 人である。

#### 2. 臨床病型

- ① 重症型：乳幼児期より成長障害、特異な顔貌、骨変形、関節拘縮、視力・聴力障害、手根管症候群、脊髄圧迫、呼吸機能障害、心機能障害などを呈し急激に進行する。無治療の場合は 20-30 才台で死亡する。
- ② 軽症型：思春期や青年期以降に視力・聴力障害、手根管症候群、脊髄圧迫、呼吸機能障害、心機能障害などの症状が徐々に進行するが生命予後は良い。特異な顔貌や骨変形は呈さないか極めて軽度である。
- ③ 中間型：重症型と軽症型の間で緩徐進行型で様々な程度の症状を有する中間型の患者が存在する。

#### 3. 主要症状および臨床所見

身体所見は、ハーラー症候群と共通する症状・経過を示すが、知的障害はみられない。

- ① 骨・関節障害：頸椎軸不安定・亜脱臼による頸髄圧迫、手指の屈曲拘縮（鷲手）、脊椎後弯、股・膝・肘・肩関節の拘縮が認められる。
- ② 気道障害：胸郭変形による拘束性肺障害、閉塞性肺障害、気管変形・狭小化、巨舌、アデノイド・扁桃肥大、声帯肥厚などが認められ、睡眠時無呼吸、いびき、日中の傾眠傾向、呼吸音の増強、肺泡低換気などをきたす。
- ③ 眼科的異常：進行性の角膜混濁、緑内障、網膜色素変性を認める。
- ④ 耳鼻科的異常：反復性の中耳炎を認め、軽度から中等度の混合性難聴を呈する。
- ⑤ 循環器障害：僧帽弁・大動脈弁を主とした閉鎖不全症、狭窄症などの心弁膜症を認める。
- ⑥ 神経症状：頭蓋骨底や椎骨変形による脊髄圧迫、水頭症、手根管症候群などを認める。知能は正常である。
- ⑦ その他：乳児期からの広範な異所性蒙古斑、臍・鼠径ヘルニアを認める。腹部膨隆（肝脾腫大）、特徴的顔貌（頭囲拡大、側頭・前頭の膨隆、鞍鼻、大きく硬い鼻翼、厚い口唇、歯肉肥厚、歯列不整、厚く硬い耳介）が見られる。

#### 4. 診断の根拠となる検査

- ① 画像検査：レントゲン画像において、弾丸様指骨、中手骨の先細り、椎体前面の楔状変形、肋骨のオール上変形、大腿骨頭形成不全などの多発性異骨症（Dysostosis Multiplex）が認められる。頭部 MRI では、cribriform（ふるい状）あるいはhoneycomb-like（蜂の巣様）と呼ばれる血管周囲腔の拡大による陰影像が見られる。
- ② 尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）：各年齢における総排泄量の基準値に対して増加を認める。分画量は DS の異常排泄を認める。

- ③ 酵素活性：白血球、培養線維芽細胞などで ARSB 活性低下が認められる。
- ④ 遺伝子解析：ARSB 遺伝子で病因変異が認められる。

#### 5. 鑑別診断

ムコ多糖症 I 型、II 型、ムコリピドーシス III 型、マルチプルサルファターゼ欠損症など。

#### 6. 診断基準

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目
- (2) 画像検査
- (3) 尿中ウロン酸排泄増加
- (4) 白血球 ARSB 活性の低下
- (5) ARSB 遺伝子解析

確診例は、上記診断基準(1) - (4) の項目すべてを満たすものとする。(5) は行われる事が望ましい。成人軽症例では(1), (2) が限定的で、(3) も軽微なことがあるので、(4), (5) で確認する必要がある。

#### D. 考察

本症はムコ多糖症の中でも頻度が低く、臨床的に疑われた場合は、まずスクリーニングとして尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）測定を行うことが望ましい。しかしながら、これはムコ多糖症の診断に共通の問題であるが、本検査は保険収載されていないため、臨床の現場では検査の実施に躊躇してしまい、そのため診断にたどりついていない可能性がある。

#### 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

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

## ムコ多糖症日常生活評価表の作成

分担研究者 鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

### 研究要旨

ムコ多糖症患者の ADL 評価表を作成した。作成した評価表を用いて健常児 138 名の正常パターンを解析し、ムコ多糖症 II 型患者と比較し、その差を明らかにした。本 ADL 評価表はムコ多糖症の状態把握と治療効果の判定に有用と考えられた。

### 研究協力者

折居忠夫、折居恒治（折居クリニック）  
折居建治（岐阜大学小児病態学）  
戸松俊治、Julian Tanjuakio（デュポン小児病院）

### A. 研究目的

ムコ多糖症患者の日常生活動作（ADL）については、従来 FIM(functional independence measure)などが用いられてきたが、時間を要し、専門家の判定を要するなど、臨床現場での簡便な評価には不向きであった。今回、ムコ多糖症患者用 ADL 評価表を作成し（表 1）、有用性を検討した。

### B. 研究方法

健常児 138 名、Hunter 病患者 74 名の家族の協力を得て、ADL 評価表に子ども（患者）の評価を記入していただいた。倫理面への配慮：倫理審査委員会の承認のもと、連結不可能匿名化したデータで解析した。

### C. 研究結果及び考察

1) 健常児における ADL の発達パターンが明らかになった。単純な運動面（歩行など）の発達が最も早く、かつ個人差が少ないこと、認知を伴う運動（トイレ動作など）、認知機能（会話など）になるに従って個人差が拡大することが明らかになった（図 1）。  
2) Hunter 病患者では、軽症型と重症型で明らかな差が見られ、重症型では ADL の個人差が大きいことが明らかになった（図 2）。

### D. 考察

ムコ多糖症は年齢とともに ADL の低下、

退行などが見られ、重度の障害をきたすことが従来から知られているが、その評価は必ずしも容易ではなかった。今回作成した ADL 評価表は、短時間で運動、認知面の ADL を家族によって評価することが可能であり、患者の状態把握や、治療効果の判定に有用であると考えられた。

### E. 結論

ムコ多糖症の ADL 評価表を作成し、その有用性を明らかにした。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Tanjuakio J, Suzuki Y, Tanaka A, Orii KE, Orii KO, Tomatsu S et al. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation Molecular Genetics and Metabolism 2015; 114:161-169

#### 2. 学会発表

1) Tomatsu S, Suzuki Y, et al. Activity of daily life in patients with Hunter syndrome. 第 56 回日本先天代謝異常学会、2014.11.13-15、仙台

### H. 知的所有権の取得状況

なし

## 日常生活調査票

各項目について、あてはまる欄に○をつけてください

患者氏名: \_\_\_\_\_

動作	歩行	平地の移動
	階段	2階への階段の昇降
手の動作	手で物を持つ、掴む 指先の動作	
耐久力	6分間で歩行できる 距離と疲労度	

認知能力を伴う動作	トイレ	排尿、排便
	着替え	着衣、脱衣 (着やすい服)
	入浴	体を洗う、浴槽に入る 体を拭く
	食事	スプーンやフォークで 食べる

認知能力	理解	日常会話、テレビ、ニュース の理解
	会話	日常生活、社会の話題を家族に 伝える
	社会参加	家族以外の人との交流
	問題解決	金銭管理、買い物 の管理、電話 日常生活の計画など

裏面もご記入ください

	5	4	3	2	1	0
	健常	自立	軽度介助	中度介助	高度介助	動作不能
自分で普通の早さで できる	自分で普通の早さで できる	普通にできるが 2倍以上時間がかかる	すこし手伝う	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	全くできない
普通にできる	普通にできる	普通にできるが 時間がかかる	杖や特殊の靴が必要 手を引いて歩く	歩行器、車椅子を 必要とするが、 自分で移動できる	車いすを押しってもらう (自分で移動できず)	臥床
普通にできる	普通にできる	普通にできるが 時間がかかる	ですりを扱う 手を引いて昇降する	体をしっかり支える 必要	昇降機を使う 階段は昇らない	臥床
普通にできる	普通にできる	普通にできるが 時間がかかる	すこし手伝う 特注の補助具が必要	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	全く手指を使えない
400m/6分以上 (成人のスピード) 息切れしない	200~400m/6分 (幼児のスピード) 息切れしない	200~400m/6分 (幼児のスピード) 息切れしない	200~400m/6分 (幼児のスピード) 息切れする	100~200m/6分 途中で休憩を要する	100m未満/6分 途中で中止する	自立歩行できない
普通にできる	普通にできる	すこし手伝う 特注の衣服が必要	半分くらい手伝う ポータブルトイレ使用	全面的に手伝う おむつを使う (汚れたら教える)	全面的に手伝う おむつを使う (汚れたら教える)	おむつを使う (汚れたら教えない)
普通にできる	普通にできる	すこし手伝う 特注の衣服が必要	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	全面的に手伝う	臥床
普通にできる	普通にできる	すこし手伝う	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	全面的に手伝う	入浴できない (ベッド上で清拭)
普通にできる	普通にできる	すこし手伝う 特注のスプーン・ フォークが必要	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	全面的に手伝う	すべて経鼻栄養・ 胃瘻
ニュースなど複雑な 話を理解できる	ニュースなど複雑な 話を理解できる (補聴器、大きな声)	簡単な話を 理解できる	簡単な話を 半分理解できる	単純な指示を2つ以上 理解できる (ホイッ、 チャイムなど)	全く理解できない	
複雑な内容を明瞭に 伝えることができる	複雑な内容を伝えること ができる (聞き取りにくい)	簡単な会話が できる	2~3語文ができる	単語のみ	意味のない発声	
普通に外出し 他人と交流できる	外出し、他人と交流で きるが、慣れるのに時 間がかかる	外出には家族の付 き添いと補助が必要	かなりの補助が必要 時に危険/迷惑な行為 がある**	全面的な補助が必要 しほは危険/迷惑な 行為がある**	全く社会参加 できない	
自分で解決できる	自分で解決できるが 時間がかかる	すこし手伝う	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	全面的に手伝う	全く問題解決 できない

\*\* 落ち着かない、かんしゃくをおこす、暴力、不注意、まきまを守らない など

表1 ムコ多糖症日常生活調査票

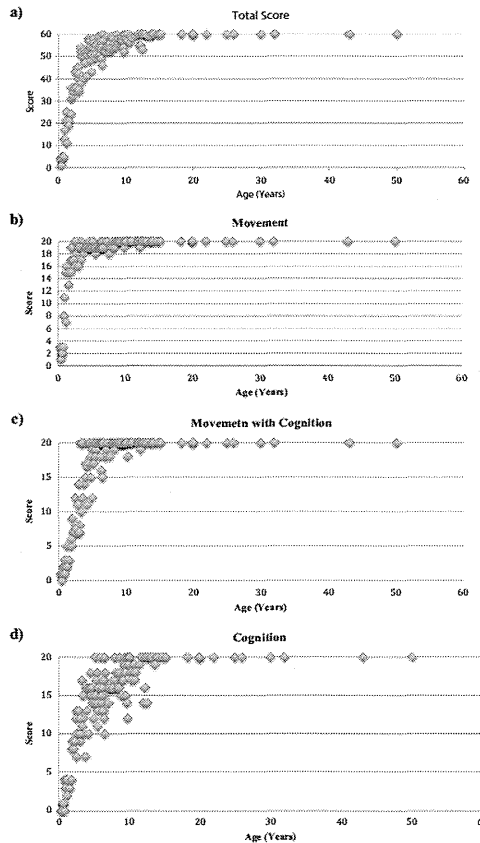


図1 健常児のADLパターン  
(総合点、運動、認知を伴う運動、認知)

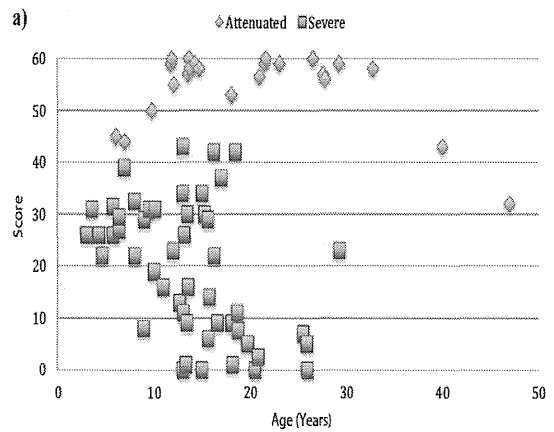


図2 ムコ多糖症患者のADL  
(重症、軽症)

## ムコ多糖症および類縁疾患の診断基準の作成

分担研究者：田中 あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科 准教授）

### 研究要旨

ムコ多糖症および類縁疾患の診断基準を作成した。作成に当たり、家族・家系内の未発症症例の診断確定に支障が無いよう配慮し、確定診断は酵素活性の欠損あるいは遺伝子変異の確認によるとした。本診断基準は、特定疾患の診断の手引書として位置づけられ、重要である。

研究協力者：濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科 講師）

### A. 研究目的

ムコ多糖症および類縁疾患の診断基準を作成する。作成には、専門医でなくとも正しい診断と適切な判断ができるよう配慮する。特に、ムコ多糖症II型に関しては、本邦における発症頻度が高くその70%が知的障害を伴っており、治療上の問題が大きいことから、将来の治療ガイドラインの作成を踏まえ診断基準を作成する。

### B. 研究方法

ムコ多糖症患者の診療記録と治療経験を収集し、早期診断に役立つ情報と確定診断の方法を簡潔にまとめる。

（倫理面への配慮）

すでに存在する診療記録の収集のみであり、該当しない。

### C. 研究結果

診断基準については、確定診断は酵素活性の欠損あるいは遺伝子変異の確認によるとした。臨床所見については、疑わしい症状があることや異常代謝産物の確認がされること以外に、血縁者（常染色体性劣性遺伝では同胞、X-連鎖性遺伝では血族）に本疾患と診断された（もしくは本疾患と疑われる）症例がいるということを共通の文言として加え、発症

前症例の公的書類申請に不都合が起こらないように配慮した。

ムコ多糖症II型の治療成績調査から、治療介入年齢に加え、遺伝子型が治療効果に大きく影響することが明らかになった。

### D. 考察

本診断基準の作成により、診断の速さや治療の提供度における地域差が是正され、患者がどこに居住していても良質な医療サービスが受けられることが期待される。さらに、あらゆる医師が気軽に専門医にアクセスでき、コンサルトできる体制の整備に役立つと期待される。

近年、ライソゾーム病に対する多くの治療法が開発途上にある。診断の蓄積と治療効果の収集・分析が重要である。

### E. 結論

本診断基準は、特定疾患の診断と認定の手引書として位置づけられ、重要である。

### F. 研究発表

#### 1. 学会発表

- 1) Tanaka A, Hamazaki T, Okuyama T, Sakai N, Kato K, Suzuki Y, Yabe H, Kosuga M, Shinpo M, Ishige M, Kadono C, Kudo S, Sawada T, Mugishima H, Tabuchi K, Kato S. Genotype of mucopolysaccharidosi

type II severe form and the efficacy of enzyme replacement therapy or hematopoietic stem cell transplantation on cognitive function. 11<sup>th</sup> Annual Symposium of Lysosomal Disease Network, Feb. 9-12, 2015 (Orlando, U.S.A.)

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

## Pompe 病の診断ガイドライン作成と調査研究

分担研究者：福田 冬季子（浜松医科大学小児科 准教授）

### 研究要旨

Pompe 病は酸性  $\alpha$  グルコシダーゼ欠損症であり、組織のライソゾームにグリコーゲンが蓄積し、筋力低下、肝腫大、心筋症などを発症する。酵素補充療法の導入により Pompe 病は治療可能な疾患となり、確実な診断のために新しい診断基準の作成が急務であった。研究班にて診断基準の作成を行ったので報告する。我が国における酵素補充療法導入後の Pompe 病の診療実態の調査、解析はこれまで行われていないが、Pompe 病の診療における課題を明らかにし、治療効果の改善を図る上で、調査、解析が必要である。全国調査に先立ち、文献を収集し、酵素補充療法を受けた Pompe 病の新たな臨床像と、治療効果を左右する因子について分析した。全国調査において明らかにすべき点として、生命予後が改善した乳児型 Pompe 病の運動機能障害や中枢神経の異常などが抽出された。

研究協力者

杉江秀夫（常葉大学保健医療学部 教授）

ては浜松医科大学遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得て行っており、倫理的に十分な配慮をして研究を行っている。

### A. 研究目的

酵素補充療法の導入により治療可能な疾患となった Pompe 病に対し、確実な診断を行うために、新しい診断基準の作成が急務である。また、Pompe 病の診療実態をとらえ、診療における課題を明らかにするために、患者実数、酵素補充療法の治療効果、酵素補充療法導入により生じた問題点についての調査を行う。

### B. 研究方法

#### 1. Pompe 病の診断基準の作成

自験例および国内外の報告を収集し、解析した。本研究班の研究分担者と連携協力し、診断基準を作成した。

#### 2. Pompe 病の調査研究

Pompe 病の実際調査に先立ち、国内外の症例報告、文献を収集し、酵素補充療法を受けた Pompe 病の臨床像、治療効果を左右する因子について分析した。

（倫理面への配慮）

Pompe 病の酵素診断、遺伝子解析につい

### C. 研究結果

1. 前述の手続きにより、診断基準を以下のように策定した。

#### I. 疾患概要

Pompe 病はライソゾーム酵素、酸性  $\alpha$  - グルコシダーゼ（GAA）の遺伝子（GAA）変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。GAA の基質であるグリコーゲンが骨格筋、肝、心筋などのライソゾームに蓄積し、筋力低下、肝腫大、心筋症などを発症する。

#### II. 臨床病型

①乳児型（古典型）：生後 2 か月頃～数か月に全身の著明な筋緊張低下（フロッピーインファント）、筋力低下、心拡大、肥大型心筋症、肝腫大などを発症し、呼吸困難、哺乳障害、発育不全をきたす。自然歴では、多くは呼吸不全、心不全や呼吸器感染症により 1 歳未満に死亡する。

②遅発型：乳児期以降に緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下、運動発達遅滞、歩行障害



や易疲労を発症する。一般に心肥大を認めないが、2歳未満に発症する例では心肥大を認めることがある。

### III. 診断基準

#### A. 主要臨床所見

##### ①乳児型:

a 数か月以内に出現する全身の著明な筋緊張低下(フロッピーインファント)、全身の筋力低下、運動発達遅滞

b 数か月以内に出現する心拡大、肥大型心筋症

c 呼吸困難、哺乳障害、発育不全

d 肝腫大、巨舌

e 同胞が本疾患と診断されている

##### ②遅発型:

a 乳児期以降に出現する近位筋優位の緩徐進行性の筋力低下、運動発達遅滞、歩行障害、易疲労性

b 乳児期以降に発症する呼吸筋筋力低下による呼吸障害、早朝の頭痛

c 同胞が本疾患と診断されている

#### B 診断の参考となる検査所見

##### ①乳児型:

a 高CK血症

b 血中BNP高値

c 胸部X線：心拡大

d 心エコー：心室壁や心室中隔の肥厚、左室流出路狭窄、駆出率低下

e 心電図：高いP波、PR時間短縮、QT時間延長、QT dispersionの増加、左室肥大、QRS波増高、T波逆転、ST低下

f 腹部エコー、腹部CT：肝腫大、肝CT値上昇

##### ②遅発型:

a 高CK血症

b 呼吸機能検査：肺活量低下、努力肺活量低下

#### C. 診断の根拠となる検査

a リンパ球、線維芽細胞、または筋組織中のGAA酵素活性の低下(乳児型;正常の1%未満、遅発型;40%未満)。

b GAA遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める

c. 生検骨格筋病理：乳児型ではヘマトキシリンエオジン染色で筋線維内に大きな空胞が見られ、空胞は、酸ホスファターゼ強陽性でPAS染色陽性。電子顕微鏡所見で、ライソゾームのグリコーゲン蓄積および自己食空胞 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features:AVSF)の存在。

#### D. 確定診断

##### ① 乳児型:

発症後の診断では、A、B項目のいずれか1つ以上の陽性所見を認め、かつC項目の1または2を認めた場合。

発症前の診断では、C項目1または2で乳児型を引き起こす変異を認めた場合、または、家系内遺伝子検索で、家系内の乳児型と同型変異を認めた場合。

##### ② 遅発型:

A、B項目においていずれか1つ以上の陽性所見を認め、かつ、C項目の2を認める場合または下記のいずれか一つを認める場合。

a C項目の1を認め、pseudodeficiencyが存在しない

b C項目の1を認め、C項目の3で酸性ホスファターゼ活性の上昇またはAVSFが存在

#### IV. 鑑別診断

①乳児型：脊髄筋萎縮症I型など

②遅発型：肢帯型筋ジストロフィーなど

#### V. 補足説明

##### A 主要臨床所見

①筋症状：乳児型では顔面筋が罹患する。遅発型では肢帯筋の筋力低下に比べて、呼吸筋症状が有意に出現することがある。鼻声、Gowers' 徴候、翼状肩甲などが出現する。

② 心病変：乳児型および一部の小児型では、グリコーゲンが心筋や刺激伝導系に蓄積することにより、心肥大、心筋症、うっ血性心不全、不整脈(Wolff-Parkinson-White症候群など)が出現する。心不全が出現すると、呼吸数や心拍数の増加、哺乳不良がみられるようになる。心肥大のない小児型では、時に非特異的な再分極所見を認める。

③ 血管病変：平滑筋にもグリコーゲンが蓄積する。脳血管病変障害をきたした症例の報

告がある。

④ 骨病変：筋力低下による二次的な変化として、脊柱側弯症をきたす。

⑤ 難聴：難聴を認める症例がある。

## B 診断の参考となる検査所見

乳児型および遅発型の血清 CK 値は、多くの場合 10,000IU/L 未満である。

遅発型の呼吸機能検査は 座位での測定値に比して仰臥位での測定値がより低下する。

遅発型では筋電図で筋原性変化、ミオトニー放電を認めることがある。

遅発型の筋 CT では筋 CT 値の上昇や低吸収、筋萎縮をみとめることがある。

## C. 診断の根拠となる検査

### ① GAA 酵素活性の測定

スクリーニングとして乾燥濾紙血の GAA 活性を測定する方法が普及している。リンパ球、線維芽細胞、骨格筋の GAA 活性を測定し、酵素活性の低下を証明することにより、診断が確定する。

注意：Pompe 病では、GAA 活性を正常の 10～15% に低下させる pseudodeficiency (p.G576S, p.E689K) が存在するので、遅発型の診断においては、酵素活性の解釈は、骨格筋病理と酵素活性検査を組み合わせる必要がある。

### ② 遺伝子解析

我が国では、GAA 遺伝子好発変異は認めない。新規の遺伝子変異の場合には、病原性を確認する必要がある。

③ 生検骨格筋病理：成人型では前述の空胞がほとんど見られないこともある。

## V I 鑑別診断

① 乳児型：脊髄筋萎縮症 I 型、甲状腺機能低下症、心内膜線維弾性症、心筋炎、先天性筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、糖原病 III 型・IV 型、ミトコンドリア病、脂質蓄積ミオパチー、ペルオキシゾーム病など

② 遅発型：肢帯型筋ジストロフィーなど、Becker 型筋ジストロフィー、脊柱硬直症候群、重症筋無力症、脊髄筋萎縮症、多発筋炎、皮膚筋炎、糖原病 III 型、糖原病 IV

型、Danon 病、ミトコンドリア病、先天性筋強直性ジストロフィーなど

## 2. Pompe 病の調査研究

全国調査に先立ち、文献を収集し、酵素補充療法を受けた Pompe 病の新たな臨床像と、治療効果を左右する因子について分析した。

酵素補充療法を受け、生命予後が改善した乳児型 Pompe 病の新たな臨床像として、循環器症状では WPW 症候群などの不整脈、持続または進行する運動機能障害、白質の異常や前頭葉機能障害などの中枢神経の異常、難聴や開鼻声が出現している。

## D. 考察

今回の作成した診断基準により Pompe 病が疑われる場合には、上述の鑑別診断を迅速に行い、確定診断の根拠となる特殊検査を行う必要がある。診断ガイドラインが広く普及することが必要である。

Pompe 病の診療における課題を明らかにし、治療効果の改善を図る上で、調査、解析を行う必要があるが、全国調査において明らかにすべき点として、生命予後が改善した乳児型 Pompe 病の運動機能障害や中枢神経の異常などが抽出された。

## E. 結論

本研究では早期の確実な確定診断が不可欠である Pompe 病の診断基準を作成した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 福田冬季子 Pompe 病の治療と autophagy 脳と発達 46、2015 (in press)

2) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugie H, Shigematsu Y, Tamaoka A. Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia

- type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFHD) gene. J Neurol Sci. 15; 350-2. 2014
- 3) 福田 冬季子 神経症候群 先天代謝異常 糖質代謝異常症 日本臨床別冊神経症候群 III 587-591,2014.
  - 4) 福田 冬季子 てんかん症候群 先天代謝異常 糖質代謝異常症 日本臨床別冊神経症候群 VI 190-194,2014.
  - 5) 福田 冬季子【小児の治療指針】代謝ライソゾーム病 Pompe病(糖原病 II型) 小児科診療 77 巻増刊 543-544,2014.
  - 6) 河野 香, 安達 昌功, 朝倉 由美, 室谷 浩二, 鹿間 芳明, 赤城 邦彦, 田中 祐吉, 福田 冬季子, 杉江 秀夫 非進行性肝型と考えられる糖原病 IV 型の 1 例 日本小児科学会雑誌 11 ; 12 ; 1883-1887,2013.
  - 7) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコーゲン代謝異常症 診断の進め方 42-45、代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 2014
  - 8) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコーゲン代謝異常症 糖原病 II 型 (P o m p e 病) 48-49、代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 2014
  - 9) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコーゲン代謝異常症 糖原病 III 型 (Cori 病) 50-51、代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 2014
  - 10) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコーゲン代謝異常症 Second wind 現象 代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 58, 2014
  - 11) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコーゲン代謝異常症 糖原病 XII 型 代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 77-78、2014
  - 12) 福田冬季子 総論 筋型グリコーゲン代謝異常症 代謝性ミオパチー基本的事項 検査 筋生化学検査 型 代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 13-16,2014
  - 13) 福田冬季子、杉江秀夫 糖質代謝異常症 引いて調べる先天代謝異常症 (日本先天代謝異常学会編集)診断と治療社 2-7, 2014
2. 学会発表
    - 1) 福田 冬季子 見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患 診断と治療の最前線 Pompe 病の治療と autophagy 脳と発達 46 S137、2014
    - 2) 杉江 秀夫, 杉江 陽子, 福田 冬季子, 武関 美香簡易血糖検査器を用いたベッドサイドでの Pompe 病スクリーニング脳と発達 46 S409,2014.
    - 3) 田鹿 牧子, 三輪 善之, 藤巻 孝一郎, 松岡 孝, 曾我 恭司, 梅田 陽, 上村 茂, 奥山 虎之, 福田 冬季子, 杉江 秀夫 治療開始時期により異なる経過を辿った乳児型ポンペ病の姉妹例 日本小児科学会雑誌 118 404, 2014.
    - 4) 大園 秀一, 渡邊 順子, 西村 美穂, 中川 慎一郎, 上田 耕一郎, 稲田 浩子, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 松石 豊次郎 横紋筋融解症・溶血性貧血を認めた Phosphoglycerate kinase 欠損症の一例 日本小児科学会雑誌 118 403, 2014.
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
特記なし

## シスチン蓄積症の診断指針

分担研究者：高柳 正樹（千葉県こども病院副院長）

### 研究要旨

cystinosis（CTNS遺伝子にコードされている）の欠損により、ライソゾーム内にcystineが蓄積し細胞機能障害を呈することが本症の原因である。

臨床症状としては、成長障害、嘔吐、便秘、口渇、多尿、クル病、青白い皮膚、毛髪への色素沈着、羞明などがあげられる。検査成績異常としては、低カリウム血症、低リン血症、代謝性アシドーシス、低尿酸血症、タンパク尿、アミノ酸尿、糖尿甲状腺機能低下などが認められる。

確定の根拠となる検査として末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度の測定とCTNS遺伝子変異検索がある。

乳児型は成長障害に加えて腎症状、眼科的検査が陽性、若年型は腎症状と眼症状が陽性、成人型は眼症状のみ陽性である。

### A. 研究目的

シスチン蓄積症（シスチン症、Cystinosis）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

シスチン蓄積症（シスチン症、Cystinosis）の診断指針

#### I. 疾患概要

ライソゾームより細胞質にcystineを輸送するタンパク質であるcystinosis（CTNS遺伝子にコードされている）の欠損により、ライソゾーム内にcystineが蓄積し細胞機能障害を呈することが本症の原因である。

臨床症状としては、成長障害、嘔吐、便秘、口渇、多尿、クル病、青白い皮膚、毛髪への色素沈着、羞明などがあげられる。

検査成績異常としては、低カリウム血症、低リン血症、代謝性アシドーシス、低尿酸血症、タンパク尿、アミノ酸尿、糖尿甲状腺機能低下などが認められる。

#### II. 臨床病型

本症には乳児型、若年型、成人型の3つの亜型がある。残存酵素活性の程度により亜型が分かれ、若年発症ほど症状は重症である。

乳児型は成長障害を含めた、上にあげたすべての症状が出現する事がある。

若年型は腎症状と眼症状に限られている。

成人型は眼症状のみが認められる。

#### III. 診断基準

##### ・主要臨床症状

成長障害

嘔吐、便秘

口渇、多尿

クル病

青白い皮膚、毛髪への色素沈着

羞明

##### ・診断の参考となる検査成績

##### ・腎障害の評価

Fanconi症候群の検査と鑑別疾患

腎尿細管機能障害として以下の検査

異常が存在する。

糖尿、アミノ酸尿、代謝性アシドーシス、%TRPの低下、高カルシウム尿症。シスチン蓄積症ではシスチン尿症と異なり、血中、尿中シスチン値は正常である。

・眼科的検査

角膜にcystine結晶が蓄積する。スリットランプ検査で観察される。

帯状角膜症、角膜辺縁性の血管新生、眼瘻癰の併発。

角膜潰瘍、網膜色素変性症による視力低下がみられることもある。

・確定の根拠となる検査

・末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度の測定

この測定によりcystine濃度が年齢対照に比し高値ならば陽性とする。

・CTNS遺伝子変異検索

遺伝子解析にてえられた遺伝子変異がdisease causingと考えられた場合は陽性

・確定診断

乳児型 成長障害に加えて腎症状、眼科的検査が陽性に加えて、末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度が異常を示す。

若年型は腎症状と眼症状が陽性に加え、末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度が異常を示す。

成人型は眼症状のみ陽性で、末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度が異常を示す。

#### IV 鑑別診断

・シスチン尿症は腎尿細管上皮細胞に発現するシスチントランスポーターの異常で起こる。尿中シスチン排泄量はシスチン尿症では高値であるが、シスチン蓄積症では正常である。血中シスチン値もシスチン蓄積症では正常である。

・I-cell病は2次性のシスチン蓄積症をおこし、各種の腎症状を呈する。

#### D. 考察

診断の根拠となる末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度の測定や、CTNS遺伝子変異検索が本邦では実施困難であることが問題と思われる。

最近システアミン製剤が認可されたので、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

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。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## ダノン病とファーバー病の診断指針作成

分担研究者：石垣 景子（東京女子医科大学医学部 小児科 講師）

### 研究要旨

ダノン病は、ライソゾーム関連膜蛋白 2 型をコードする LAMP2 遺伝子変異による稀な X 連鎖性優性遺伝性疾患で、心筋症、ミオパチー、精神遅滞が三主徴とする。ファーバー病はライソゾーム酵素である酸性セラミダーゼの遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患で疼痛を伴う進行性関節変形、関節周囲または圧迫部位の皮下結節、進行性嚔声といった特有の三徴を呈する。希少疾病ダノン病およびファーバー病の診断指針の作成を行った。

### 研究協力者

衛藤 薫（東京女子医科大学医学部 小児科 助教）

### A. 研究目的

希少疾病であるダノン病、ファーバー病の 2 疾患に関して、診断指針作成を行う。

### B. 研究方法

2 疾患に関する既報告の研究、症例報告や成書から情報を得て集約する。

（倫理面への配慮）

診断指針作成のため、倫理的問題はないと考える。

### C. 研究結果

#### ダノン病の診断指針

#### I. 疾患概要

ダノン病は、ライソゾーム関連膜蛋白 2 型（LAMP-2）をコードする LAMP2 遺伝子変異による極めて稀な X 連鎖性優性遺伝性疾患である。X 連鎖性優性遺伝形式を示し、男性患者では心筋症、ミオパチー、精神遅滞が三主徴で、女性では心筋症が主要症状である。筋病理で筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞（autophagic vacuoles with sarcolemmal features: AVSF）を特徴とする。

#### II. 臨床病型

X 連鎖性優性遺伝であり、男性の方が女性より発症も早期で、症状も重症である。男性では、心筋症、ミオパチー、精神遅滞が三主徴で、女性は主に心筋症を呈する。発端者の母親も軽度の心筋障害を発症する。

#### III. 診断基準

A. 主要臨床所見（男性は 1, 2 必須、女性は 1 必須、3-5 は参考所見）

1. 肥大型または拡張型心筋症
2. 近位筋優位の進行性の筋力低下および筋萎縮
3. X 連鎖性優性遺伝または孤発性
4. 発症年齢：男性は 10 歳代、女性は 30 歳代
5. 精神遅滞

B. 診断の参考となる検査所見

1. 血清 CK 値：正常から経度高値（1,000U/l 程度）
2. 針筋電図で筋原生変化を認める。
3. 筋病理所見で以下の特徴を有する自己貪食空胞を認める。
  - a. 組織化学染色にて、空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性陽性
  - b. 免疫組織化学染色にて、空胞膜上での筋鞘膜蛋白（ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン  $\alpha 2$ 、カベオ

リン-3 など) が陽性

- c. 電子顕微鏡にて、自己貪食空胞周囲の基底膜の確認

#### C. 診断の根拠となる検査

1. 免疫組織化学染色またはウェスタンブロット解析により LAMP-2 欠損確認
2. LAMP2 遺伝子変異の同定

#### D. 確定診断

①男性患者：上記 A 項目 1,2 または、B 項目 3 の少なくとも一方を満たし、かつ C 項目を満たす場合

②女性患者：：上記 A 項目 1 または B 項目 3 の少なくとも一方を満たし、かつ C 項目を満たす場合

#### IV. 鑑別診断

他のミオパチー、筋ジストロフィー、代謝性ミオパチー、神経原性疾患、心筋症を除外する。特に、AVSF を示す他のミオパチー、すなわち「過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー (X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA) などを除外する。

### ファバー病 (ファバー脂肪肉芽腫症) の診断指針

#### I. 疾患概要

ファバー病はライソゾーム酵素である酸性セラミダーゼの遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。酸性セラミダーゼ欠損によりセラミドが蓄積し、二次的にガングリオシドも蓄積する。セラミド等が蓄積してマクロファージ (泡沫細胞) が集簇した肉芽腫が形成され、疼痛を伴う進行性関節変形、関節周囲または圧迫部位の皮下結節、進行性嚙声といった特有の三徴を呈する。他、肝臓、脾臓、肺、心臓、中枢神経系が障害される。

#### II. 臨床病型

##### ①古典型 (1 型)

生後数か月で発症し、進行性で数年内に死亡する。疼痛を伴う進行性関節変形、皮下結節、進行性嚙声の三徴を呈する。哺乳や呼吸障害、体重増加不良、間欠的な発熱を認める。②中

##### 間型 (2 型) ③軽症型 (3 型)

古典型と比較し長期生存可能で、神経学的合併症も軽度である。軽症型は成人まで生存する。

##### ④新生児型 (4 型)

最重症で重度の肝脾腫を伴う。胎児水腫で、生後数日に死亡した例もある。

##### ⑤進行性神経障害型 (5 型)

皮下結節や関節症状は比較的軽度で、進行性の神経学的退行、けいれんが主症状である。

##### ⑥サンドホフ病合併型 (6 型)

サンドホフ病との合併例である

##### ⑦プロサポシン欠損型 (7 型)

サポシン前駆体であるプロサポシンの責任遺伝子 PSAP 遺伝子の変異により、プロサポシン欠損を来し、臨床病型はむしろゴーシェ病に近い

#### III. 診断基準

##### A. 主要臨床所見

1. 疼痛を伴う進行性関節変形
2. 皮下結節
3. 進行性嚙声
4. 肝脾腫
5. 中枢神経障害 (精神遅滞、けいれん)
6. 脊髄前角または末梢神経障害 (運動ニューロパチー)
7. 呼吸障害 (肺浸潤、閉塞性呼吸障害)
8. 心筋障害

##### B. 診断の参考となる検査所見

1. 眼底 cherry-red 斑
2. 尿中セラミドの増加
3. 皮下結節または生検組織を用いたセラミド蓄積の証明
4. 生検した皮下結節の光学顕微鏡所見で肉芽腫および泡沫細胞を認める。
5. 生検した皮下結節の脂肪染色で泡沫細胞内に脂質・糖脂質の組織化学所見を認める。
6. 生検した皮下結節の電子顕微鏡で Farber 小体を認める

##### C. 診断の根拠となる検査

1. 皮膚または線維芽細胞での酸性セラミダーゼ酵素活性測定

2. ASAH1 遺伝子または PSAP 遺伝子の遺伝子解析  $\alpha$  ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析

D. 確定診断

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 1 での活性低値または 2. 遺伝子変異を認める場合

IV. 鑑別診断

若年性関節リウマチ, 網状組織球症, Gaucher 病があげられる.

D. 考察

ダノン病に関しては非常に稀な疾患であるものの、本邦での報告は比較的多い。また、以前の厚生労働省「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班で、診断基準が作成されており、検討データも十分存在する。一方で、ファーバー病は、今までに本邦では 10 例弱しか報告がなく、経験のある施設も少ない。遺伝子検査および酵素活性測定で診断は可能であるが、本邦で現在検査可能な施設が少ないのが現状である。

E. 結論

希少疾病であるダノン病, ファーバー病の診断指針を作成した。ファーバー病に関しては診断のための検査対応可能な施設も同時に確立していく必要がある。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし



## ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、 神経セロイドリポフスチン症の診断基準作成

分担研究者：大橋 十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター）

### 研究要旨

ライソゾーム病研究の発展に伴い診断基準の見直しが必要になってきているため、ライソゾーム病であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症に関して新たな診断基準を作成した。

### 研究協力者

衛藤義勝（東京慈恵会医科大学 名誉教授）

小林博司（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部・准教授）

辻嘉代子（一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター& 遺伝病治療研究所・研究員）

確定診断)、4. 鑑別診断、5. 補足説明の 5 項目からなる構成で診断基準を作成した。特に、8 つの遺伝子が関わっている神経セロイドリポフスチン症に関しては、複雑な記載を避けるため、一覧表を用い分かり易く作成した。

最終版は巻末を参照。

### A. 研究目的

ライソゾーム病研究の発展に伴い診断基準の見直しが必要になってきているため、ライソゾーム病であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症の診断基準を作成する。

### B. 研究方法

先行研究、書籍およびライソゾーム病を専門とする研究協力者らの意見を基に、討議を重ね、診断基準の作成を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報保護、インフォームドコンセント等は必要としなかった。

### C. 研究結果

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症について、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、

### D. 考察

本研究で作成したライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症についての診断基準は、ライソゾーム病患者を診療する際の基本になると期待される。

### E. 結論

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症の診断基準を作成した。

### F. 研究発表

なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

## ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、 神経セロイドリポフスチン症の診断基準作成

分担研究者：辻 嘉代子

（一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター&遺伝病治療研究所・研究員）

### 研究要旨

ライソゾーム病研究の発展に伴い診断基準の見直しが必要になってきているため、ライソゾーム病であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症に関して新たな診断基準を作成した。

### 研究協力者

衛藤義勝（東京慈恵会医科大学 名誉教授）  
大橋十也（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部・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）  
有賀賢典（東京慈恵会医科大学小児科学教室・助教）

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、5. 補足説明の5項目からなる構成で診断基準を作成した。特に、8つの遺伝子が関わっている神経セロイドリポフスチン症に関しては、複雑な記載を避けるため、一覧表を用い分かり易く作成した。

### A. 研究目的

ライソゾーム病研究の発展に伴い診断基準の見直しが必要になってきているため、ライソゾーム病であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症の診断基準を作成する。

### D. 考察

本研究で作成したライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症についての診断基準は、ライソゾーム病患者を診療する際の基本になると期待される。

### B. 研究方法

先行研究、書籍およびライソゾーム病を専門とする研究協力者らの意見を基に、討議を重ね、診断基準の作成を行った。

（倫理面への配慮）

一般財団法人脳神経疾患研究所倫理委員会で定めた倫理規定を遵守し研究を行った。

### E. 結論

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症の診断基準を作成した。

### C. 研究結果

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症について、1. 疾患概要、2. 臨床

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

1) 藤崎美和, 梅田稔子, 辻 嘉代子, 大橋十也, 井田博幸, 衛藤義勝. 乾燥濾紙血を用いたライソゾーム酸性リパーゼ欠損症

(LAL D) のハイリスクスクリーニング。  
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**

なし

## ペルオキシソーム病&ALD の診断調査に基づく診断指針の作成

分担研究者：下澤 伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）

### 研究要旨

ペルオキシソーム病&ALD 患者の診断調査研究については平成 26 年 1 月から 12 月までの間に、Zellweger 症候群 2 例、副腎白質ジストロフィー(ALD) のうち、小児大脳型 10 例、成人大脳型 4 例、AMN 3 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン病 1 例、女性保因者 17 例、発症前患者 3 例を研究者が確立したペルオキシソーム病診断システムにて診断し、患者の調査研究を行った。さらにこれらの患者情報に最新の知見も取り入れることにより、ペルオキシソーム病を副腎白質ジストロフィー、ペルオキシソーム形成異常症、ペルオキシソーム  $\beta$  酸化系酵素欠損症、レフサム病、プラスマローゲン合成系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症 I 型、アカタラセミアの 7 つに分けて、それぞれの診断指針を作成した。いずれも希少疾患であり、作成した診断指針を広く周知させるとともに、診断システムをさらに充実させ、追跡調査も行いながら患者の自然歴、治療効果、長期予後、重症度を評価し、難病克服に繋げている。

### 研究協力者

高島茂雄・岐阜大学ゲノム研究分野・助教  
本田綾子・岐阜大学ゲノム研究分野・  
研究補佐員  
梶原尚美・岐阜大学ゲノム研究分野・  
技術補佐員  
豊吉佳代子・岐阜大学ゲノム研究分野・  
技術補佐員  
大場亜希子・岐阜大学ゲノム研究分野・  
技術補佐員

### A. 研究目的

稀少難病であるペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。

### B. 研究方法

1. ペルオキシソーム病診断システムの確立：  
ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS) および液体クロマトグラフィータンデム質量分析計(LC/MS/MS)を用いて患者血液よりペルオキシソーム代謝産物を測定し、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析

にて、迅速に確定診断を行い、調査研究に繋げる。

### 2. ペルオキシソーム病患者の重症度分類のための診断受託解析：

ALD では *ABCD1* 遺伝子異常による機能不全に炎症性脱髄性変化をきたすことにより、重症の大脳型を発症すると考えられている。診断基準・ガイドライン作成のためには、エビデンスに基づく重症度分類は重要であり、そのために必要な検査の受託解析を行う。

### 3. ペルオキシソーム病&ALD の診断基準・ガイドラインの作成

今年度は 1、2 による診断患者情報に最新の知見も加えて、研究班内の分担研究者と協力して、副腎白質ジストロフィー、ペルオキシソーム形成異常症、ペルオキシソーム  $\beta$  酸化系酵素欠損症、レフサム病、プラスマローゲン合成系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症 I 型、アカタラセミアの 7 つの診断基準を作成した。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。