

IV 鑑別診断

- ・骨症状：骨髄炎，白血病，リンパ腫，ベルテス病。
- ・肝脾腫＋肺病変：ニーマンピック病 A 型，C 型。
- ・進行性ミオクロヌステんかん：シアリドーシス I 型，ガラクトシアリドーシス（若年・成人型），神経セロイドリポフスチン症，赤色ぼろ線維・ミオクロヌステんかん症候群（myoclonic epilepsy and ragged-red fibers；MERRF），齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubral-pallidoluysian atrophy；DRPLA）。
- ・胎児水腫：GM1 ガングリオシドーシス，ニーマンピック病 A 型，B 型，C 型，ガラクトシアリドーシス，シアリドーシス I 型，ムコ多糖症 II 型，VII 型，I-cell 病，マルチプルスルファターゼ欠損症，ウォルマン病，ファーバー病，乳児型シアル酸蓄積症，ミトコンドリア病。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・骨クリーゼは限局した深部骨痛症状として現れ，発熱と白血球増加症を伴うことが多く，X 線像では骨膜隆起（偽骨髄炎）を認めるが，通常，培養検査は陰性である。
- ・「I 型患者では中枢神経病変を伴わない」と定義されるが，経過中，29～49%の患者に二次性に神経症状を認めることが知られている。パーキンソニズム（6.4～25%）や末梢神経障害（15%）のほか，骨疾患（椎骨圧迫骨折や長管骨骨折による塞栓，椎間板ヘルニア等）や凝固障害（脊髄出血等），腫瘍性疾患（多発性骨髄腫等）に続発して神経障害を呈することも報告されている。
- ・II 型では関節拘縮や脊柱変形（亀背，側弯症）を呈することがある。また，従来「II 型は骨症状を呈

さない」とされていたが，酵素補充療法による予後の改善により，病的骨折などの骨病変を呈する症例が経験されるようになっていく。

- ・日本人 II 型の検討では，喘鳴（平均 4 か月）や筋緊張異常（6 か月），眼球運動障害（6.9 か月）などの神経症状が肝脾腫（7 か月）に先行することが報告されている。
- ・進行性ミオクロヌステんかんの基礎疾患の鑑別の 1 つにゴーシェ病 III 型があげられる。N188S 変異を有する III 型患者のなかに，学童期に進行性ミオクロヌステんかんにて発症する例が報告されている。このような症例においては，肝脾腫や血小板減少などの所見が軽度で，残存酵素活性が比較的高値であることが知られている。
- ・D409H 変異を有する II 型，III 型患者では，肝脾腫や貧血，血小板減少，ならびに様々な神経症状を呈することに加えて，心弁膜石灰化や角膜混濁，水頭症を呈することが知られている。

B 診断の参考となる検査所見

- ・骨髄穿刺によるゴーシェ細胞の存在は重要な所見であるが，血液悪性疾患（慢性骨髄性白血病，急性リンパ球性白血病，多発性骨髄腫，ホジキン病等）では偽ゴーシェ細胞が認められることがあるため，鑑別では注意を要する。

C 診断の根拠となる検査所見

- ・白血球（リンパ球）による酸性 β -グルコシダーゼ活性測定では，ニーマンピック病 C 型でも活性低下を伴う場合があることに留意する。また，残存酵素活性が高い（正常対照の 20～30%）症例もあり，確定診断には培養線維芽細胞を用いた酵素活性測定が望ましい。
- ・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

2 ニーマンピック病 A 型, B 型

I 疾患概要

ニーマンピック病(Niemann-Pick disease) 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先天代謝異常症である。本症では、酸性スフィンゴミエリナーゼの基質であるスフィンゴリ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、多くは急性の経過をたどる。B 型は神経症状がなく、発症年齢や経過は多様であり、主症状である肝脾腫が進行すると肝硬変に至る。

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づかれ、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、次第に進行して腱反射が消失する。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、呼吸障害(無症状から酸素療法、運動制限を要する例まで幅広い)を特徴とする。肝脾腫の程度は軽度のものから重度のものまで多様性を認め、脾機能亢進による血小板減少を伴う。年齢的な経過は様々である。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 肝脾腫。
- 2 呼吸障害。
- 3 神経学的所見：筋力低下、神経学的退行。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 血液検査：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 X 線：間質性肺炎の所見。
- 3 眼底検査：チェリーレッド斑または黄斑部斑状輪。
- 4 骨髄穿刺：泡沫細胞(ニーマンピック細胞)の存在。
- 5 同胞が本疾患と診断されている。

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球(リンパ球)、または培養線維芽細胞中の酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の低下。
- 2 酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合。

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。
- ・骨髄泡沫細胞：家族性血球貪食性リンパ組織球症。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・肺病変：スフィンゴリ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分析で酸素濃度の低下を示す。
- ・神経学的所見：ニーマンピック病 A 型では、精神運動発達は生後 12 か月レベルを超えず、経過とともに失われていく。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 か月を超えない。神経学的退行は発症すると急速に進行する。
- ・ニーマンピック病 A 型の身長曲線は正常であるが、体重は 1 歳までに減少し始める。

- ・ニーマンピック病 B 型では一般的に低身長となる。18 歳以下では骨年齢が遅れる。
- ・ニーマンピック病 B 型では脾梗塞を合併することがあり、急性腹症の原因となる。肝不全に至るのは稀である。

B 診断の参考となる検査所見

- ・血液検査：脂質異常症に伴い冠動脈疾患を合併した例がある。
- ・眼底検査：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(チェリーレッド斑, 黄斑部斑状輪)。
- ・骨髄穿刺：ニーマンピック細胞を認めない例も報告されている。
- ・画像検査：X 線や CT 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しない。石灰化を伴う肺結節が認められることがある。

C 診断の根拠となる検査

- ・検査実施可能な施設については、日本先天代謝異常学会ホームページの「検査精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

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、欧州で高頻度のニーマンピック病 B 型に特異的な遺伝子異常が報告されている。日本人で頻度の高い遺伝子異常の報告はない。したがって、酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子解析では、すべてのエクソン(6 エクソン)およびエクソン/イントロン境界の解析を行う必要がある。

3 ニーマンピック病 C 型

I 疾患概要

ニーマンピック病(Niemann-Pick disease)C型は、ライソゾーム膜蛋白 NPC1 (95%)あるいはライソゾーム分泌蛋白 NPC2 (5%)のいずれか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、ライ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。

II 臨床病型

症状の出現時期により、以下のように分類される。

① 出生前～生後2か月の発症

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～2歳)の発症

出生直後から肝脾腫を認める。生後8～9か月から精神運動発達遅滞が出現し、1歳を過ぎ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(2～6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3～5歳の間に出現する。カタプレキシー(cataplexy)は比較的頻回に出現するが、主症状ではない。

④ 若年期(6～15歳)の発症

学校で書字が困難となり、注意障害が出現するなど統合運動障害に似た症状を呈する。次第に不器用になり、学習障害は進行する。常に垂直性核上性注視障害が存在し、初発症状であることも多い。もう1つの主症状はカタプレキシーであり、ナルコレプシー(narcolepsy)を合併することがある。

⑤ 思春期以降(15歳以上)の発症

運動障害や認知症状の出現前に精神症状が数年間続く例が1/3程度である。精神症状は偏執性妄想、聴覚性・視覚性幻覚などである。この時期、神経学的異常は認めない。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 新生児胆汁うっ滞性肝障害。
- 2 脾腫：すべての時期で存在。年齢が上がるにつれて程度は軽くなる。
- 3 眼科的所見：
 - a 衝動性眼球運動異常(saccadic eye movement)が初期症状である。下方視、上方視あるいは両方に異常が出現する。それに引き続いて水平性注視が侵される。
 - b 核上性注視麻痺(vertical supranuclear gaze palsy)が65%にみられる。幼児期後期以降にはつきりと現れる。
- 4 神経学的所見：
 - a 精神運動発達遅滞。
 - b 運動失調。
 - c カタキシレプシー。
 - d ナルコレプシー。
- 5 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

- 1 骨髄穿刺：泡沫細胞(ニーマンピック細胞)の存在。
- 2 血液検査：低HDL血症を認めるが、正常の場合もある。キトトリオシダーゼ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 培養皮膚線維芽細胞、または骨髄中泡沫細胞でフィリピン染色が陽性。
- 2 NPC1、またはNPC2遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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1と2を満たす場合。

IV 鑑別診断

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

V 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ことがある。
- ・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(2～6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，ほとんどが治療に反応する。痙攣が難治性の場合は予後不良であり，痙攣で死亡する例もある。運動失調が進行すると嚙下障害，構音障害，認知症が出現する。さらに進行すると錐体路徴候と筋痙直，そして嚙下に関する問題が大きくなり，胃瘻造設が必要となる。7～12歳で死亡する。
- ・若年期(6～15歳)の発症：知能障害の程度は症例により異なる。約半数の症例で痙攣を伴う。さ

らに進行すると構音障害が進み，話をしなくなる。やがて錐体路徴候と筋痙直，そして嚙下の問題が大きくなり，胃瘻造設が必要になる。生存期間は多様であるが，30歳以上の例もある。

- ・思春期以降(15歳以上)の発症：その他の精神症状を示すことがあり，抑うつ症候群，攻撃性，疎外性などの行動異常，双極性障害，強迫神経症，一過性幻視などがみられる。痙攣は稀である。

B 診断の参考となる検査所見

- ・ニーマンピック病 A 型，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(リンパ球)では正常か上昇，培養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

- ・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

D 確定診断

- ・フィリピン試験では培養皮膚線維芽細胞を用いるが，培養細胞の樹立に約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。

4 GM1 ガングリオシドーシス

I 疾患概要

GM1 ガングリオシドーシス (GM1 gangliosidosis) は、ライソゾーム酵素である β -ガラクトシダーゼ (GLB1) の遺伝子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。GLB1 の欠損により、脳をはじめとする全身臓器に GM1 ガングリオシド等の糖脂質、オリゴ糖、ムコ多糖 (ケラタン硫酸) などが蓄積し、進行性の神経障害を発症する。

また頻度は稀であるが、中枢神経症状を伴わない全身骨系統疾患であるムコ多糖症 IV 型 (モルキオ症候群 B 型) も同じ β -ガラクトシダーゼの欠損により発症する。

II 臨床病型

発症年齢により、下記の 3 つに分類される。

① 乳児型

生後 3 ~ 6 か月までに発達の遅れがみられ、初期は筋緊張低下、音に対する過敏症を呈する。腱反射が亢進し、全身性の痙攣が出現する。眼底のチェリーレッド斑、肝脾腫、全身の骨変形が進行する。

② 若年型

1 歳前後から発症し、臨床症状は乳児型に類似するが、やや軽度である。肝脾腫やチェリーレッド斑、骨変形はほとんど認めない。

③ 成人型

発達は正常で、知能障害は少ない。初期症状として歩行障害、構音障害が出現することが多く、ジストニアなどの錐体外路症状を呈する。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 乳児期からの筋緊張低下、音への過敏性、腱反射の亢進などが出現し、進行する。
- 2 歩行障害、腱反射の亢進などの症状が出現し、進行する。
- 3 構音障害やジストニアなどが出現する。

4 痙攣が出現する。

5 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 眼底検査：黄斑部にチェリーレッド斑。
- 2 骨 X 線：骨変形 (脊椎等)。

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球 (リンパ球)、または培養線維芽細胞中の β -ガラクトシダーゼ活性の低下を認め、かつ培養線維芽細胞中のシアリダーゼ活性の低下を認めない。
- 2 GLB1 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合。

IV 鑑別診断

- ・ GM2 ガングリオシドーシス。
- ・ ガラクトシアリドーシス。
- ・ シアリドーシス。
- ・ 異染性白質ジストロフィー。
- ・ ニーマンピック病。
- ・ 神経変性疾患。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・ 成人型は錐体外路症状が主であり、他の神経変性疾患との鑑別が重要である。
- ・ GM1 ガングリオシドーシスの発症頻度は 10 万 ~ 20 万人に 1 人とされる。一方、ムコ多糖 IV 型の日本人患者はみつかっていない。世界的にも極めて稀な疾患である。

B 診断の参考となる検査所見

- ・ 眼底検査：黄斑部のチェリーレッド斑を認める他の疾患 (GM2 ガングリオシドーシス、異染性白質ジストロフィー、ニーマンピック病、シアリド-

シス、ガラクトシアリドーシス等)を鑑別する必要がある。

C 診断の根拠となる検査

- ・ 遺伝子変異は世界中で 160 種類以上が報告されており、わが国では R201C 変異をもつ若年型の患者と I51T 変異をもつ患者が比較的多い。
- ・ 検査実施可能な施設については、日本先天代謝異

常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

D 確定診断

- ・ ガラクトシアリドーシスはカテプシン A(ライソゾーム保護蛋白)の欠損で、 β -ガラクトシダーゼと同時にシアリダーゼが欠損している。確定診断には両方の酵素活性を測定する必要がある。

5 GM2 ガングリオシドーシス

I 疾患概要

GM2 ガングリオシドーシス (GM2 gangliosidosis) は、ライソゾーム酵素である β -ヘキソサミニダーゼの遺伝子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。 β -ヘキソサミニダーゼの欠損によって GM2 ガングリオシドの加水分解が障害されることにより、GM2 ガングリオシドが主として神経細胞に蓄積し、進行性の神経障害を発症する。責任遺伝子の異なる下記の3つの疾患の総称である。

A テイ-サックス病 (Tay-Sachs disease)

ヘキソサミニダーゼ α -サブユニットをコードする HEXA 遺伝子の異常により、 α および β -サブユニットの二量体 ($\alpha\beta$) からなる β -ヘキソサミニダーゼ A (Hex A) が欠損する疾患。

B サンドホフ病 (Sandhoff disease)

ヘキソサミニダーゼ β -サブユニットをコードする HEXB 遺伝子の異常により、Hex A および β -サブユニットの二量体 ($\beta\beta$) からなる β -ヘキソサミニダーゼ B (Hex B) が欠損する疾患。

C GM2 活性化蛋白質欠損症

GM2 活性化蛋白質をコードする GM2A 遺伝子の異常により、GM2 活性化蛋白質が欠損する疾患。

II 臨床病型

① 乳児型

生後3～5か月頃までは正常に発達するが、生後6か月頃より追視が消失し、精神運動発達が停止、退行する。音に対して過敏となり、しばしば音により誘発されるミオクローヌスが観察される。筋緊張は初期には低下するが、のちに亢進し、次第に除脳硬直状態となる。発症初期より眼底黄斑部にチェリーレッド斑を認める。

② 若年型

2～10歳の小児期に発症する。認知障害、言語障害、運動失調、痙攣性麻痺、てんかん、視力低下などが徐々に進行し、多くは10～12歳で寝たきり

となる。乳児型と比較して眼底黄斑部のチェリーレッド斑の出現頻度は低い。稀な病型である。

③ 成人遅発型

20～30代前半までに発症する。構語障害、嚥下障害、錐体外路症状(ジストニア、アテトーゼ等)、小脳失調、痙攣性麻痺、認知障害、精神障害など、多彩な神経症状を呈する。眼底黄斑部のチェリーレッド斑の出現頻度は低い。稀な病型である。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 生後6か月頃からの急速な退行。
- 2 聴覚過敏。
- 3 痙攣。
- 4 視力障害。
- 5 頭囲拡大。
- 6 精神運動発達遅滞。
- 7 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 眼底検査：黄斑部にチェリーレッド斑。
- 2 頭部MRI：脳室・くも膜下腔の狭小化(病初期)、T2強調画像で大脳基底核部の高信号(乳児型)、全体的脳萎縮(若年型)、小脳虫部の萎縮(成人遅発型)。
- 3 電子顕微鏡所見：直腸粘膜生検組織の神経節細胞内に膜様封入体。

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球(リンパ球)、または培養線維芽細胞中の β -ヘキソサミニダーゼ活性の低下 (Hex A 活性のみが欠損している場合はテイ-サックス病、Hex A 活性、Hex B 活性がともに欠損している場合はサンドホフ病)。
- 2 HEXA, HEXB, GM2A の遺伝子解析でいずれかに病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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 項目のいずれか1つ以上を満たす場合。

IV 鑑別診断

- ・ GM1 ガングリオシドーシス.
- ・ 異染性白質ジストロフィー.
- ・ ニーマンピック病.
- ・ シアリドーシス.
- ・ ガラクトシアリドーシス.
- ・ 神経変性疾患.

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・ 乳児型の臨床症状は比較的定型的であるが、成人遅発型の臨床症状は多彩であり、他の神経変性疾患との鑑別が重要である。
- ・ テイ-サックス病、サンドホフ病、GM2 活性化蛋白質欠損症の3つの病型を臨床症状から区別することは難しいが、サンドホフ病では肝脾腫や骨髄内泡沫組織球などの神経外内臓臓器における蓄積症状を認めることがある。
- ・ 日本人の発症頻度はテイ-サックス病が8～10万人に1人、サンドホフ病はテイ-サックス病の1/6～1/8、GM2 活性化蛋白質欠損症は極めて稀である。

B 診断の参考となる検査所見

- ・ 眼底検査：黄斑部のチェリーレッド斑を認める他の疾患(GM1 ガングリオシドーシス、異染性白質ジストロフィー、ニーマンピック病、シアリドーシス、ガラクトシアリドーシス等)を鑑別する必要がある。

- ・ サンドホフ病では GM2 ガングリオシドに加えてアシアロ GM2 ガングリオシド、グロボシドなどの糖脂質も蓄積することから、尿中グロボシドの排泄量増加(正常の10～50倍)を同定することが診断の参考となる。

C 診断の根拠となる検査

- ・ ヘキササミニダーゼ活性の測定は、Hex A のみで分解される合成基質[4-methylumbelliferyl- β -N-acetylglucosamine-6-sulfate(4-MUGS)]と、Hex A、Hex B の両方で分解される合成基質[4-methylumbelliferyl- β -N-acetylglucosaminide(4-MUG)]を用いて行う。テイ-サックス病患者では、Hex A 活性は欠損、Hex B 活性は正常あるいは上昇している。サンドホフ病患者では、Hex A 活性、Hex B 活性がともに欠損している。GM2 活性化蛋白質欠損症患者では、合成基質を用いた Hex A、Hex B の酵素活性測定ではともに正常活性であるが、天然基質である GM2 ガングリオシドを用いた測定では活性低下を認める。
- ・ HEXA 遺伝子では偽欠損症の遺伝子変異(R247W、R249W)が知られており、この変異をもつ場合は合成基質 4-MUGS を用いた酵素活性測定で Hex A 活性の低下を認めるが、天然基質である GM2 ガングリオシドを用いた測定では正常活性を示し、GM2 ガングリオシドーシスを発症する可能性はない。
- ・ 検査実施可能な施設については、日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

6 クラッペ病

I 疾患概要

クラッペ病[Krabbe diseaseまたはglobid-cell leukodystrophy (GLD)]はライソゾーム酵素であるガラクトセレブロシダーゼ(GALC)の遺伝子変異によって発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症で、代謝性脱髄疾患の1つである。ガラクトセレブロシダーゼ活性の欠損により、神経毒性をもつサイコシンの蓄積から中枢、末梢の神経線維の脱髄をきたし、中枢、末梢神経障害をきたす。

II 臨床病型

発症年齢により、下記の4つに分類される。国内では、乳児型41%、後期乳児型20%、若年型10%、成人型29%と報告されている。

① 乳児型

生後6か月までに発症し、易刺激性の亢進、定頸の不安定、哺乳不良などの退行がみられ、急速に進行して1歳までに寝たきりとなることが多い。

② 後期乳児型

生後7か月～3歳で発症し、易刺激性、精神運動発達遅滞、神経学的退行がみられる。

③ 若年型

4～8歳で視力障害、歩行障害、失調などで発症し、緩徐に進行する。

④ 成人型

9歳以降に精神症状などで発症し、5～10年の経過で歩行障害、認知障害、視力障害などが緩徐に進行する。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 乳児期、生後6か月までに易刺激性の亢進、定頸の不安定、哺乳不良を認め、神経学的退行を示す。
- 2 幼児期以降に歩行障害、精神運動発達遅滞、高次機能障害、視力障害、聴力障害が出現する。

3 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 頭部MRI：T2強調画像、FLAIR画像で左右対称性の白質の高信号領域。
- 2 末梢神経伝導速度の低下。
- 3 髄液検査：蛋白の増加。

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球(リンパ球)、あるいは培養皮膚線維芽細胞中のガラクトセレブロシダーゼ活性の低下。
- 2 GALC遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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項目のいずれか1つ以上を満たす場合。

IV 鑑別診断

- ・白質ジストロフィー(副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、アレキサンダー病等)、ミエリン形成不全症(ペリツェウスメルツバッハ病、MCT8異常症等)は臨床症状や画像上の類似点が多く、鑑別を要する。
- ・神経学的退行、痙性四肢麻痺をきたす疾患も鑑別疾患となる。
- ・副腎白質ジストロフィー、ペリツェウスメルツバッハ病、MCT8異常症はX連鎖性遺伝であること、副腎白質ジストロフィーでは末梢神経伝導速度があまり低下しないことなども参考となる。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・中枢神経の脱髄により、知能障害、高次機能障害、視力障害、聴力障害などを呈する。上位運動神経の脱髄により、痙性対麻痺、深部腱反射亢進、バビンスキー反射陽性などの所見を示す。下位運動神経の脱髄から末梢神経障害が起り、末梢神経伝導速度の低下が認められる。

- ・症状の進行は病型によって大きく異なるため、特に若年型、成人型においては初期での発症がわかりにくいことに注意する。

B 診断の参考となる検査所見

- ・頭部 MRI：T2 強調画像、FLAIR 画像で白質の高信号領域を認める。特に側脳室の後角周囲から広がることが多いが、乳児型と診断された場合は一般的に広がっていることが多い。若年型、成人型では白質ジストロフィーの領域が狭いために、T2 強調画像のみでは後角周囲の変化を見落とすことがある。FLAIR 法を併用することが望ましい。また、diffusion 法では白質ジストロフィーの進行部位が特に高信号になっていることがあり、有用である。
- ・末梢神経伝導速度：クラッペ病では末梢神経障害をきたすことが特徴であり、上肢、下肢の末梢神経伝導速度の測定が重要である。典型的には正常の半分以下の場合が多いが、成人型などではその

低下は軽度な場合がある。

- ・髄液検査：乳児型では蛋白の高値は著明であることが多く、重要な所見である。また、神経特異エノラーゼ(NSE)なども高値となることが多いが、オリゴクローナルバンドは認めない。

C 診断の根拠となる検査

- ・「III 診断基準」の A 項目から疑った場合は同 B 項目の 1～3 の検査を行い、いずれか 1 つ以上が陽性であれば同 C 項目の酵素活性測定、遺伝子解析を行い診断する。
- ・酵素活性測定では、白血球(リンパ球)だけでなく培養線維芽細胞を用いることが推奨される。
- ・日本人での報告はないが、酵素活性が低値で、GALC 遺伝子に変異が同定されず、サポシン A 遺伝子に変異を認めた報告がある。
- ・検査実施可能な施設については、日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

7 異染性白質ジストロフィー

I 疾患概要

異染性白質ジストロフィー (metachromatic leukodystrophy) は、ライソゾーム酵素であるアリルスルファターゼ A (ARSA) の遺伝子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、代謝性脱髄疾患の 1 つである。アリルスルファターゼ A 活性の欠損により、基質であるスルファチドが中枢、末梢神経に蓄積し、ミエリン形成細胞 (中枢でオリゴデンドロサイト、末梢でシュワン細胞) の障害により脱髄をきたす。

II 臨床病型

発症年齢により、下記の 4 つに分類される。

① 後期乳児型

2 歳までに歩行障害、嚥下障害などで発症し、1～2 年の経過で急速に神経症状が進行する。最も多い病型。

② 若年型

4～12 歳で成績低下、失禁、歩行障害などで発症し、緩徐に進行する。

③ 成人型

13 歳以降に精神症状などで発症し、5～10 年の経過で進行する。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 2 歳までに歩行障害、嚥下障害などで発症し、1～2 年の経過で急速に神経症状が進行する。
- 幼児期以降から成績低下、失禁、歩行障害、精神症状などで発症し、緩徐に進行する。
- 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

- 頭部 MRI：T2 強調画像、FLAIR 画像で左右対称性の白質の高信号領域。
- 末梢神経伝導速度の低下。
- 髄液検査：蛋白の増加。

- 尿中スルファチドの増加。

C 診断の根拠となる検査

- 白血球 (リンパ球)、または培養皮膚線維芽細胞中のアリルスルファターゼ A 活性の低下。
- ARSA 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合。

IV 鑑別診断

- 白質ジストロフィー (副腎白質ジストロフィー、クラッペ病、アレキサンダー病等)、ミエリン形成不全症 (ペリツェウスメルツバッハ病、MCT8 異常症等) は臨床症状や画像上の類似点が多く、鑑別を要する。
- 神経学的退行、痙性四肢麻痺をきたす疾患も鑑別疾患である。
- 副腎白質ジストロフィー、ペリツェウスメルツバッハ病、MCT8 異常症は X 連鎖性遺伝であること、副腎白質ジストロフィーでは末梢神経伝導速度があまり低下しないことなども参考となる。

V 補足説明

A 主要臨床所見

痙性対麻痺による歩行障害、聴力障害、視力障害、成績低下、神経学的退行など幅広い症状を示し、初発症状は病型によっても異なる。

以下に、典型的な後期乳児型の病期を記載する。

- 第 1 期：四肢の筋緊張低下、深部腱反射消失を認め、歩行が不安定になってくる。数か月～1 年以上続く。
- 第 2 期：歩行不能となり、知能障害がはっきりしてきて、構語障害、眼振、下肢の筋緊張亢進などが出現する。数か月間続く。
- 第 3 期：四肢麻痺から寝たきりとなり、摂食障害

が出現し、発語などはないが、笑いなどの表情は残っている。数か月間続く。

- ・第4期：視力障害、聴力障害が進み、外界に対する反応がなくなり、自発運動もなくなる。数か月間～数年間続く。

B 診断の参考となる検査所見

- ・頭部 MRI：T2 強調画像，FLAIR 画像で白質の高信号領域を認める。特に側脳室の後角周囲から広がることが多いが，後期乳児型と診断された場合は全般的に広がっていることが多い。若年型，成人型では白質ジストロフィーの領域が狭いため，T2 強調画像のみでは後角周囲の変化を見落とすことがある。FLAIR 法を併用することが望ましい。また，diffusion 法では白質ジストロフィーの進行部位が特に高信号になっていることがあり，有用である。
- ・末梢神経伝導速度：異染性白質ジストロフィーでは末梢神経障害をきたすことが特徴であり，上肢，下肢の末梢神経伝導速度の測定が重要である。典型的には正常の半分以下の場合が多いが，成人型などではその低下は軽度な場合がある。

- ・髄液検査：後期乳児型では蛋白の高値は著明であることが多く，重要な所見である。また，神経特異エノラーゼ(NSE)なども高値となることが多いが，オリゴクローナルバンドは認めない。
- ・尿中スルファチド：尿中スルファチドを薄層クロマトグラフィーで同定できれば比較的特異度の高い検査となるが，施行可能な検査施設は限られている。

C 診断の根拠となる検査

- ・酵素活性測定では，白血球(リンパ球)だけでなく，培養皮膚線維芽細胞を用いることが推奨される。
- ・鑑別のために血中極長鎖脂肪酸(副腎白質ジストロフィーの鑑別)，ガラクトセレブロシダーゼ活性(クラッペ病の鑑別)の測定も検討することが望ましい。
- ・ARSA 遺伝子解析により表現型を一部予想することができる。
- ・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

8 マルチプルスルファターゼ欠損症

I 疾患概要

マルチプルスルファターゼ欠損症(multiple sulfatase deficiency)は、ライソゾーム酵素のアリルスルファターゼ A, B, およびミクロソーム酵素のアリルスルファターゼ C など、少なくとも7つのスルファターゼが欠損する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。アリルスルファターゼ A の欠損によりスルファチドが、ムコ多糖を分解する複数のスルファターゼの欠損によりムコ多糖が、ライソゾーム内にそれぞれ蓄積し、ステロイドスルファターゼ(アリルスルファターゼ C)の欠損のために魚鱗癬が現れる。

本症の病因は、これらのスルファターゼのゴルジ体での翻訳後修飾におけるシステイン残基に結合する2-アミノプロパン残基のホルミルグリシン残留物の結合を触媒する α -ホルミルグリシン生成酵素(formylglycine-generating enzyme; FGE)の異常であるため、すべてのスルファターゼの翻訳後修飾が障害される。FGE をコードしている遺伝子は sulfatase modifying factor 1 (SUMF1) 遺伝子である。

II 臨床病型

① 新生児型

胎児水腫、骨変形、粗な顔貌を呈し、生後数か月で死亡する。

② 乳幼児型

発症は乳幼児型異染性白質ジストロフィーよりやや遅く、2～3歳頃より神経変性症状が始まる。歩行障害に始まり、次第に四肢強直、痙攣が起こり、寝たきりとなる。ムコ多糖症様の骨変形、肝腫大、心弁膜症を伴い進行するが、程度は軽い。多くは10代後半に死亡する。この病型が最も多い。

③ 若年型

乳幼児期は正常である。それ以降より、歩行障害、視力障害、構音障害が起こる。神経変性症状が進行し、20歳前後に寝たきりとなる。粗な顔貌、軽度の骨変形、軽度の肝腫大、魚鱗癬を伴い、30歳以

上まで生存できる。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 進行性の神経変性症状、歩行障害から次第に痙性麻痺となる。
- 2 ムコ多糖症様の軽度の骨変形。
- 3 軽度の肝腫大。
- 4 魚鱗癬。
- 5 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 末梢神経伝導速度の低下。
- 2 骨 X 線：ムコ多糖症様の骨変形。

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球(リンパ球)、または培養線維芽細胞中で2種以上のスルファターゼ活性が低下。
- 2 SUMF1 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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 項目のいずれか1つ以上を満たす場合。

IV 鑑別診断

- ・異染性白質ジストロフィーやクラッペ病などの進行性脱髄性疾患。
- ・ムコ多糖症とその類縁疾患。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・最も頻度が高い乳幼児型では、アリルスルファターゼ A 欠損症としての脱髄症状が前面に出るため、ムコ多糖症様の症状は気づかれにくい。

B 診断の参考となる検査所見

- ・X 線所見での骨変形は軽度である。

C 診断の根拠となる検査所見

- ・尿中ウロン酸の排泄量増加が認められることは診断の裏づけにはなるが、診断のための必要性は乏しい。
- ・尿中ウロン酸はエスアールエル社への外部委託で検査可能であるが、保険収載されていない。専門機関でも検査可能である。
- ・尿中スルファチドが検出されることは診断の裏づけにはなるが、診断のための必要性は乏しい。
- ・尿中スルファチドは専門機関で測定可能である。
- ・本疾患では *in vitro* におけるスルファターゼ活性に残存活性が認められることが多く、臨床病型に

よって残存活性に差があるだけでなく、同一患者でもそれぞれのスルファターゼの残存活性にはバラつきがあり、正常活性に対する割合が異なっている。また、軽症型では培養線維芽細胞におけるスルファターゼ活性は培養条件により大きく変動するので注意を要する。白血球(リンパ球)を用いて、常に正常コントロールとともに測定することが望ましい。アシルスルファターゼ A 活性が最もよく低下する傾向にある。

- ・検査実施可能な施設については、日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

9 ファーバー病

I 疾患概要

ファーバー病(Farber disease)は、ライソゾーム酵素である酸性セラミダーゼ(ASAHI)の遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝性形式の先天性代謝異常症である。酸性セラミダーゼ欠損によりセラミドが蓄積し、さらにセラミドはガングリオシドやその他の糖脂質の分解経路における中間代謝産物であることから、二次的にガングリオシドも蓄積する。セラミドなどの蓄積によりマクロファージ(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、進行性嚔声といった特有の三徴を呈する。そのほか、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、進行性嚔声の三徴を呈する。哺乳や呼吸障害、体重増加不良、間欠的な発熱を認める。嚔下障害、嘔吐や呼吸障害は重症患者に認められ、肺病変はしばしば死因となる。そのほか、肝腫大、舌腫大、心筋障害、全身のリンパ節腫脹などを伴う。多くの例で精神運動発達遅滞を伴う。

② 中間型(2型)、軽症型(3型)

古典型と比べて長期生存が可能で、神経学的合併症も軽度である。軽症型では成人まで生存する。

③ 新生児型(4型)

最重症で、重度の肝脾腫を伴う。胎児水腫により生後数日で死亡した例もある。超早期であるため、ファーバー病の特徴を示さず、酵素活性のみから診断される。

④ 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、痙攣が主症状である。

⑤ 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。

⑥ 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きたし、サポシン A, B, C, D すべての完全欠損を経て、酸性 β -グルコシダーゼ、ガラクトセレブロシダーゼ、セラミダーゼすべての活性低下を生じた病型である。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 進行性嚔声。
- 4 肝脾腫。
- 5 中枢神経障害(精神運動発達遅滞、痙攣)。
- 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。
- 9 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 眼底検査：チェリーレッド斑。
- 2 尿中セラミドの排泄量増加。
- 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(薄層、液体クロマトグラフィー等)。
- 4 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。
- 5 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。
- 6 生検した皮下結節の電子顕微鏡でファーバー小体を認める。

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球(リンパ球)、または培養線維芽細胞中の酸性セラミダーゼ活性の低下。
- 2 ASAHI、または PSAP 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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項目のいずれか1つ以上を満たす場合。

IV 鑑別診断

- ・若年性関節リウマチ。
- ・網状組織球症。
- ・ゴーシェ病。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・関節の疼痛性の腫脹は指節間、中手骨、足関節、手関節、膝関節、肘関節に生じやすく、びまん性に腫脹し知覚過敏となり、最終的に拘縮に至る。
- ・皮下結節は罹患関節部や機械的刺激を受けやすい後頭部や仙骨部、結膜、外耳、鼻孔、口腔に生じる。
- ・嗄声、呼吸障害は喉頭蓋や喉頭の肉芽腫形成により生じる。閉塞性呼吸障害から喘鳴や努力呼吸を生じ、時に気管切開を要する呼吸障害に至ることがある。
- ・前角細胞または末梢神経が障害されると深部腱反射消失、筋緊張低下、筋萎縮を生じ、筋電図で神経原性変化を示す。

B 診断の参考となる検査所見

- ・チェリーレッド斑は異染性白質ジストロフィーの所見と類似し、テイ-サックス病よりはずっと軽度と報告されている。

- ・尿中セラミドは患者によっては200倍以上の異常高値を示す場合もあるが、正常の場合もあり、注意が必要である。
- ・皮膚結節などの生検標本の過剰なセラミドの蓄積の証明も診断に有用であり、クロマトグラフィーや質量分析を用いて証明する。
- ・生検した皮下結節の病理所見も診断の一助となる。肉芽形成と泡沫細胞の集積を認め、Periodic acid-Schiff染色陽性による多糖体の存在、ズダンIII、ズダンIV、ズダン黒B染色などによる脂肪染色陽性を示すことにより、糖脂質が組織に沈着していることを証明できる。
- ・電子顕微鏡所見で、培養線維芽細胞やマクロファージ内に「ファーバー小体」と呼ばれる、長さ約15 nmほどのカーブした管状構造(curvilinear body)の検出も診断に有用である。

C 診断の根拠となる検査

- ・患者の酸性セラミダーゼは、多くの場合、正常対照の6%以下である。三徴を伴う患者ではほぼ全例で活性は低下するが、非典型例では活性低下を認めないこともある。アルカリ性セラミダーゼ活性は正常である。
- ・ASHA1遺伝子では約20種の病原性のある遺伝子変異が同定されており、酵素活性には影響しない3つの多型も判明している。表現型と遺伝子型の関連性は十分には解明されていない。
- ・検査実施可能な施設については、日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

10 ムコ多糖症 I 型

I 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis : MPS) I 型は 1919 年にドイツの Hurler により初めて報告され、ライソゾーム酵素である α -L- イズロニダーゼ (IDS) の遺伝子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。 α -L- イズロニダーゼの基質であるデルマトン硫酸、ヘパラン硫酸が組織に蓄積し、特異的顔貌、精神運動発達遅滞、神経学的退行、角膜混濁、緑内障、閉塞性呼吸障害、心弁膜症、肝脾腫、関節可動域制限、臍ヘルニア、鼠径ヘルニアなどの全身症状を発症する。進行性疾患であり、加齢とともに重症化する。発症頻度は約 10 万人に 1 人とされる。わが国では約 70 症例が報告されている。

II 臨床病型

発症時期、重症度から次の 3 つの病型に分類されるが、病型の境界は明瞭でない。

① MPS III 型(ハーラー症候群)

発症時期が最も早く、病態の進行も早い最重症型である。生直後から、特徴的な粗な顔貌(大きな頭、前額の突出、巨舌)、胸郭の変形、肝脾腫、広汎で体全体に広がる蒙古斑などを認める。乳児期には精神運動発達遅滞、心弁膜症、臍ヘルニア、鼠径ヘルニア、騒音呼吸、反復性中耳炎、角膜混濁、関節可動域制限などが次第に明らかになる。乳幼児期は過成長を呈するが、3 歳頃から成長が鈍化して低身長に転ずる。

② MPS IS 型(シャイエ症候群)

発症時期が遅く、病態の進行も緩徐である。学童期以降に特異的顔貌、角膜混濁、緑内障、閉塞性呼吸障害、心弁膜症、肝脾腫、関節可動域制限、臍ヘルニア、鼠径ヘルニアなどの全身症状が出現し、加齢とともに進行するが、知的障害を伴わないのが特徴である。

③ MPS IH/S 型(ハーラー・シャイエ症候群)

MPS IH 型と MPS IS 型のほぼ中間の臨床像を示す。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 特異的顔貌：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、巨舌、歯列不整、厚く硬い耳介。
- 2 精神運動発達遅滞。
- 3 神経学的退行。
- 4 骨変形。
- 5 関節可動域制限。
- 6 閉塞性呼吸障害。
- 7 眼科的異常：進行性の角膜混濁、緑内障。
- 8 繰り返す中耳炎、難聴。
- 9 心弁膜症。
- 10 肝脾腫。
- 11 臍ヘルニア、鼠径ヘルニア
- 12 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

- 1 全身骨 X 線：頭蓋骨肥厚、トルコ鞍拡大、腰椎卵円化、オール状肋骨、砲弾様指骨、中手骨近位端の先細り、大腿骨頭異形成。
- 2 頭部 MRI：脳室拡大、血管周囲腔の空泡化。
- 3 心エコー：心弁膜症、心肥大。
- 4 聴力検査：伝音性難聴、感音性難聴。
- 5 尿中ウロン酸定量で排泄量の増加。尿中ムコ多糖分画ではデルマトン硫酸、ヘパラン硫酸の排泄量の増加。

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球(リンパ球)、または培養線維芽細胞中の α -L- イズロニダーゼ活性の低下。
- 2 IDS 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合。

IV 鑑別診断

- ・他の病型のMPS.
- ・ムコリビドーシス.
- ・GM1 ガングリオシドーシス.
- ・ペルテス病.
- ・関節リウマチ.
- ・その他の骨系統疾患.

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・臨床症状は進行性疾患で、加齢とともに重症化する。
- ・乳児期、幼児期は過成長を呈する症例が多いが、3～4歳以降は成長速度が鈍化して低身長となる。
- ・MPS II型やVI型と共通するMPS特有の症状・経過を示すが、全般的にMPS II型より個々の症状の発現時期、進行とも早い。

B 診断の参考となる検査

- ・尿中ウロン酸定量および分画はエスアールエル社で検査可能であるが、保険収載されていない。専門機関でも検査可能である。

C 診断の根拠となる検査

- ・白血球(リンパ球)、あるいは培養線維芽細胞中の α -L-イブロンナーゼ活性の著しい低下(ほとんどは測定感度以下あるいはその近傍)を検出することにより、診断を確定できる。エスアールエル社で検査可能である。遺伝学的検査として保険収載

されている。

- ・ α -L-イブロンナーゼの酵素活性測定において、残存活性で重症度を区別することは困難である。
- ・日本人では遺伝子変異のホットスポットはない。ミスセンス変異、ナンセンス変異、欠失、スプライイス変異、フレームシフトなど、変異のパターンは多彩であり、100種類以上の変異が報告されている。
- ・検査実施可能な施設については、日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

D 確定診断

診断のプロセスは、下記の5項目で行う。

- (1) 主要症状および臨床所見.
- (2) 全身骨 X 線所見.
- (3) 尿中デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸の排泄量増加.
- (4) α -L-イブロンナーゼの酵素活性の低下.
- (5) IDS 遺伝子の病原性と考えられる遺伝子変異の同定.

(1)、(2)から本症を疑った場合は(3)と(4)を行う。確定診断は(4)で行うことが多いが、(4)の結果が不明確あるいは利用できない場合は(5)が有用となる。なお、早期治療の観点から、軽微な臨床兆候しか有しない場合でも積極的に(3)、(4)に進み、早期診断することが重要である。成人軽症例では(1)、(2)が限定的で、(3)も軽微なことがある。遺伝子解析で未報告のアミノ酸置換を認めた場合は、病変変異でない機能的多型を否定する必要がある。

11 ムコ多糖症 II 型

I 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis : MPS) II 型 [ハンター症候群(Hunter syndrome)]は、ライソゾーム酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼの遺伝子異常により発症する X 連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である。イズロン酸-2-スルファターゼの基質であるデルマタン硫酸、ヘパラン硫酸が組織内に蓄積し、尿中に多量に排泄される。成長障害、骨関節症状、心弁膜症、中枢神経障害などの全身症状をもたらす。身体所見、精神運動発達遅滞の程度や生存期間により、重症型、軽症型、中間型に分類される。わが国では MPS 全体の半数以上を占め、最も頻度の高い病型である。わが国における発症頻度は男児 53,000 人当たり 1 人と推測されている。

II 臨床病型

① 重症型

乳幼児期に、発語の遅れなどの中枢神経症状に気づかれて来院することが多い。6～7歳をピークに発達の退行が始まり、徐々に進行してゆく。成長障害、骨関節症状、呼吸器症状なども進行する。従来は 10 代の死亡例が多かったが、治療の進歩により生命予後は改善している。

② 軽症型

幼児期の関節拘縮が初発症状であることが多い。知的には正常に発達するが、成長障害、骨関節症状、心弁膜症、視力・聴力低下などの症状は徐々に進行する。治療の進歩により QOL や生命予後は改善している。

③ 中間型

重症型と軽症型の間には、様々な程度の症状を有する中間型の患者が存在する。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 特異的顔貌：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、巨舌、歯列不整、厚く硬い耳介。
- 2 精神運動発達遅滞(重症型)
- 3 神経学的退行(重症型)。
- 4 繰り返す中耳炎、難聴。
- 5 骨変形。
- 6 関節可動域制限。
- 7 閉塞性呼吸障害。
- 8 心弁膜症。
- 9 肝脾腫。
- 10 臍ヘルニア、鼠径ヘルニア
- 11 家系内に本疾患と診断されている者がいる。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 全身骨 X 線：頭蓋骨肥厚、トルコ鞍拡大、腰椎卵円化、オール状肋骨、砲弾様指骨、大腿骨頭異形成。
- 2 頭部 MRI：脳室拡大、血管周囲腔の空泡状変化。
- 3 心エコー：心弁膜症、心肥大。
- 4 聴力検査：伝音性難聴、感音性難聴。
- 5 尿中ウロン酸定量で排泄量の増加。尿中ムコ多糖分画ではデルマタン硫酸、ヘパラン硫酸の排泄量の増加。

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球(リンパ球)、または培養線維芽細胞中のイズロン酸-2-スルファターゼ活性の低下。
- 2 イズロン酸-2-スルファターゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合。