

IV 鑑別診断

- ・他の病型の MPS.
- ・ムコリピドーシス.
- ・マルチプルスルファターゼ欠損症.
- ・GM1 ガングリオシドーシス.
- ・ペルテス病.
- ・関節リウマチ.
- ・心弁膜症.
- ・網膜色素変性症.

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・乳児期では、広範な蒙古斑、反復性の中耳炎、臍・鼠径ヘルニアを認める。脊椎後弯、腰椎椎体の卵円化を認める例もある。
- ・幼児期より、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、巨舌、歯列不整、厚く硬い耳介)、呼吸器症状(アデノイド肥大、騒音呼吸、呼吸器感染、反復性中耳炎、伝音性難聴)、皮膚症状(多毛、粗な皮膚、畝状の皮膚肥厚)、骨関節異常[手指拘縮(鷲手)、脊椎後弯、股・膝・肘・肩関節の拘縮]、肝脾腫、心弁膜症、精神運動発達遅滞(軽症型は正常、重症型は運動・発語の遅れ、行動異常)を認める。
- ・学童期～思春期より、成長鈍化・停止、呼吸障害、嚥下障害が出現する。重症型では神経学的退行を認める。
- ・成人期では、肝脾腫、心弁膜症、気道狭窄、呼吸困難、難聴、視力障害、関節拘縮が進行する。重症型では脳障害が進行し、死亡する。軽症型では知能は保たれるが、QOL は低下する。

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)、あるいは培養皮膚線維芽細胞中のイズロン酸-2-スルファタ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。
- ・本疾患で認められるイズロン酸-2-スルファターゼ遺伝子変異は極めて多様である。隣接する pseudogene との相同組換えによって相互の逆位を生じる変異は比較的高頻度に見出される。
- ・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) 診断の参考となる検査所見。
- (3) 尿中デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸の排泄量増加。
- (4) イズロン酸-2-スルファターゼ活性の低下。
- (5) イズロン酸-2-スルファターゼ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。軽症例では(1)～(3)が軽微なことがある。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。

12 ムコ多糖症 III 型

I 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis : MPS) III 型 [サンフィリッポ症候群(Sanfilippo syndrome)]は、ライソゾーム酵素である①ヘパラン-N-スルファターゼ(A型)、② α -N-アセチルグルコサミニダーゼ(B型)、③アセチル-CoA: α -グルコサミンN-アセチルトランスフェラーゼ(C型)、④N-アセチルグルコサミン-6-スルファターゼ(D型)のいずれか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。これらの酵素の基質であるヘパラン硫酸が組織に蓄積し、尿中に多量に排泄される。他の病型のMPSと異なり、重度の中樞神経変性症状が特徴的で、身体症状は軽度である。

II 臨床病型

生化学的に、①ヘパラン-N-スルファターゼ欠損症(A型)、② α -N-アセチルグルコサミニダーゼ欠損症(B型)、③アセチル-CoA: α -グルコサミンN-アセチルトランスフェラーゼ欠損症(C型)、④N-アセチルグルコサミン-6-スルファターゼ欠損症(D型)の4つの亜型に分けられる。臨床的にこの4つを区別することはできない。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 2～6歳頃に多動、乱暴な行動、精神運動発達遅滞、粗い毛、多毛が認められる。
- 3歳頃から中樞神経変性症状が進行し、7～8歳までに言語は消失する。言葉の獲得がみられなままに退行する症例もある。
- 10代になると睡眠障害、肝脾腫、痙攣がみられ、周囲とのコンタクトも消失する。
- 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

- 骨X線：頭蓋骨の肥厚、肋骨のオール状変形など、MPSに特徴的な骨変形。頭囲拡大。

- ALPが年齢に比して高値。
- AST、ALTの軽度上昇を認めることがある。
- 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ヘパラン硫酸の排泄量の増加。

C 診断の根拠となる検査

- 白血球(リンパ球)、または培養線維芽細胞中の「II 臨床病型」であげた酵素のいずれかの活性が低下。
- 「II 臨床病型」であげた酵素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

- ・神経症状からは、自閉症、発達障害、知的障害があげられる。
- ・身体症状からは、他の病型のMPS、ムコリポドーシス、マルチプルスルファターゼ欠損症、GM1ガングリオシドーシスがあげられる。
- ・酵素活性からは、A型およびD型について、マルチプルスルファターゼ欠損症があげられる。マルチプルスルファターゼ欠損症では、複数のスルファターゼ活性が低下するため、他のスルファターゼ活性を1つ以上測定し、低下の有無をみる。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・多動は粗暴な傾向が強い。
- ・頭蓋骨の肥厚により脳波は低電位となり、痙攣があっても脳波異常を検出することは困難である。
- ・沖縄県にB型のcommon mutationがあり、創始者効果が推測されている。

B 診断の参考となる検査所見

- ・ALPの上昇は骨症状の強さを反映する。したがって、MPS III型では明らかでないことが多い。

- ・ AST, ALT の上昇は臓器症状(肝脾腫等)の強さを反映する。したがって, MPS III 型では明らかでないことが多い。

C 診断の根拠となる検査

- ・ 尿中ウロン酸定量および分画, 酵素活性測定はエスアールエル社で検査可能である。いずれの検査も保険収載されていない。専門機関でも検査可能

である。

- ・ 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。

D 確定診断

最終判断は専門機関に依頼することが望ましい。

13 ムコ多糖症 IV 型

I 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis : MPS) IV 型 [モルキオ症候群(Morquio syndrome)]は、ライソゾーム酵素である *N*-アセチルガラクトサミン-6-硫酸スルファターゼ(GALNS)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。GALNS の基質であるケラタン硫酸とコンドロイチン硫酸が骨や角膜などに蓄積する。短胴性低身長、X脚、手関節弛緩、角膜混濁、弁膜症を特徴とする。知能は正常である。 β -ガラクトシダーゼの欠損を原因とする B 型も存在する。発症頻度は 20 万～50 万人に 1 人とされる。

II 臨床病型

① 重症型

MPS IV 型の約 70 % を占め、身長は 100 cm に満たない例が多い。思春期以降、呼吸器合併症、頸髄圧迫、心弁膜症などにより死に至る例がある。

② 軽症型

MPS IV 型の約 25 % を占める。成長障害の程度は多様で、成人期以降も QOL を維持し、健常者に近い寿命を期待できる患者もいる。

③ 中間型

重症型と軽症型の間には、様々な中間の重症度の患者が存在する。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 骨関節障害：2～3 歳までに短胴型小人症、鳩胸、下部肋骨の拡張、脊椎後弯、脊椎側弯、X脚、関節過伸展を認める。靭帯弛緩、動揺性歩行、歯突起低形成による環軸椎脱臼・亜脱臼、頸髄圧迫、四肢麻痺。重症例では 7～8 歳頃に成長が停止し、平均最終身長は 110～120 cm である。
- 気道障害：拘束性・閉塞性肺障害、気管軟化、巨舌、アデノイド・扁桃肥大などが認められる。

睡眠時無呼吸、いびき、呼吸音増強、肺胞低換気、発声障害をきたす。

- 3 歯科的異常：小さな歯、広い歯間、エナメル質菲薄、う蝕。
- 4 眼科的異常：角膜混濁。
- 5 聴力障害：軽度～中等度の混合性難聴。
- 6 循環器障害：心弁膜症。
- 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 X線：椎体の扁平化、第 2 頸椎歯突起低形成、肋骨扁平化、股関節異常。
- 2 心エコー：心弁膜症。
- 3 聴力検査：混合性難聴。
- 4 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ケラタ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 GALNS 活性の低下。
- 2 GALNS 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 (VII 型)。
- ・短胴性低身長をきたす骨系統疾患(先天性脊椎骨端異形成症)。

V 補足説明

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)中の GALNS 活性の著しい低下

を検出することにより診断できる。エスアールエル社で検査可能である。

- ・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。

14 ムコ多糖症 VI 型

I 疾患概要

ムコ多糖症 (mucopolysaccharidosis : MPS) VI 型 [マロトー・ラミー症候群 (Maroteaux-Lamy syndrome)] は 1965 年に Maroteaux と Lamy によって報告され、ライソゾーム酵素である *N*-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ [アリルスルファターゼ B (ARSB)] 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。*N*-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼの基質であるデルマタン硫酸が組織に蓄積し、成長障害、骨関節症状、心弁膜症、角膜混濁などを呈し、MPS III 型と類似の臨床像を示すが、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、軽症型、中間型に分類されるが、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、約 30 万人に 1 人とされる。

II 臨床病型

① 重症型

乳幼児期より成長障害、特徴的な顔貌、骨変形、関節拘縮、視力・聴力障害、手根管症候群や脊髄圧迫、呼吸器機能異常、心機能異常などを呈し、急激に進行する。無治療の場合は 20～30 代で死亡する。

② 軽症型

思春期や青年期以降に視力・聴力障害、手根管症候群や脊髄圧迫、呼吸器機能異常、心機能異常などの症状が徐々に進行するが、生命予後はよい。特徴的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には、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。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 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。
- 骨変形。
- 関節可動域制限。
- 閉塞性呼吸障害。
- 眼科的異常：進行性の角膜混濁、緑内障、網膜色素変性。
- 繰り返す中耳炎、難聴。
- 心弁膜症。
- 肝腫大。
- 臍ヘルニア、鼠径ヘルニア。
- 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

- 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。
- 頭部 MRI：脳室拡大、血管周囲腔の空泡化。
- 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の排泄量の増加。

C 診断の根拠となる検査

- 白血球 (リンパ球)、または培養線維芽細胞中の ARSB 活性の低下。
- ARSB 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.
- ・ムコリピドーシス.
- ・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

- ・身体所見は MPS IH 型と共通する症状・経過を示すが、知的障害はみられない.
- ・骨関節障害は、頭蓋骨底・椎骨の変形、頸椎軸不安定・亜脱臼による頸髄圧迫、水頭症、脊椎後弯、手指の屈曲拘縮(鷲手)、手根管症候群、股・膝・肘・肩関節の拘縮を認める.
- ・呼吸障害は、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、肺胞低換気などをきたす.
- ・心弁膜症は、僧帽弁・大動脈弁を主とした閉鎖不全症、狭窄症などを認める.

B 診断の参考となる検査所見

- ・頭部 MRI：「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みられる.

- ・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)中の ARSB 活性の定量はエスアールエル社で検査可能である.
- ・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.

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) 尿中ウロン酸、特にデルマタン硫酸の排泄量増加.
- (4) ARSB 活性の低下.
- (5) ARSB 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。

15 ムコ多糖症 VII 型

I 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis ; MPS) VII 型 [スライ症候群(Sly syndrome)]は、ライソゾーム酵素である β -グルクロ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 -グルクロニダーゼの基質であるケラタン硫酸を除くすべてのムコ多糖が組織に蓄積し、骨変形、関節拘縮、心弁膜症、精神運動発達遅滞、胎児水腫などの全身症状を発症する。

II 臨床病型

① 新生児型

胎児水腫として認められる。胎児期より全身の骨変形、粗な顔貌が認められ、胎児期または乳児期早期に死亡する。

② 重症型

MPS III 型(ハーラー症候群)に似ており、3歳頃までにMPSに特徴的な顔貌、骨変形、肝脾腫、臍ヘルニア、鼠径ヘルニアが現れる。知的障害、角膜混濁はMPS III 型より軽度である。

③ 軽症型

幼児期より骨変形が認められ、緩徐に進行する。肝脾腫、角膜混濁、知的障害、心弁膜症は軽度であり、認められないこともある。MPS IV 型(モルキオ症候群)によく似た症例もある。

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。
- 3 骨変形。
- 4 関節可動域制限。
- 5 角膜混濁。
- 6 心弁膜症。

- 7 肝脾腫。
- 8 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 末梢血顆粒球中に、粗で非常に目立つ異染色性の封入体がみられることがある。
- 2 骨 X 線：頭蓋骨の肥厚、肋骨のオール状変形などMPSに特徴的な骨変形、頭囲拡大。
- 3 ALP が年齢に比して高値。
- 4 AST, ALT の軽度上昇を認めることがある。
- 5 尿中ウロン酸定量で排泄量の軽度増加。尿中ムコ多糖分画ではヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、コンドロイチ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 β -グルクロニダーゼ活性の低下。
- 2 β -グルクロニダーゼの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

- ・身体症状から、他の病型のMPS、ムコリピドーシス、マルチプルスルファターゼ欠損症、GM1 ガングリオシドーシスがあげられる。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・日本人では軽症型が多い。軽症型では肝腫大、角膜混濁、知的障害、心弁膜症がほとんど認められないこともある。
- ・MPS IV 型様の臨床所見を呈する症例もある。

B 診断の参考となる検査

- ・ALP の上昇は骨症状の強さを反映する。したがって、MPS VII 型では明らかでないことが多い。
- ・AST, ALT の上昇は臓器症状(肝腫大等)の強さ

を反映する。したがって、MPS VII 型では明らかでないことが多い。

- ・小児例では、尿中ウロン酸排泄量の軽度増加、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸の排泄量増加を認めるが、著明な増加ではない。また、軽症型や成人例ではほとんど増加を認めない。したがって、尿中ウロン酸定量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。
- ・尿中ウロン酸が著明に増加していれば、他の病型の MPS の可能性が高い。
- ・尿中ウロン酸の増加が認められなくとも、MPS

VII 型を否定することはできない。

- ・尿中ウロン酸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

- ・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

最終判断は専門機関に依頼することが望ましい。

16 シアリドーシス

I 疾患概要

シアリドーシス(sialidosis)は、ライソゾーム膜に存在する酵素であるライソゾーム性シアリ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。ライソゾーム性シアリダーゼ活性の低下に基づき、その基質である非還元末端にシアル酸(*N*-アセチルノイラミン酸)をもつオリゴ糖や糖蛋白質が全身の組織や体液中に蓄積し、視力障害、ミオクローヌス、小脳失調や錐体路障害などの神経症状、粗な顔貌および骨障害などの症状を発症する。

II 臨床病型

① I型(チェリーレッド斑-ミオクローヌス症候群)

粗な顔貌や骨異常を伴わない患者がこのグループに含まれる。患者の多くは10～20代に発症し、視力障害、白内障、ミオクローヌス、小脳失調、腱反射亢進、痙攣、振戦、筋緊張低下や構語障害などの症状が出現する。眼底にはチェリーレッド斑が認められる。知的障害はみられないか、あっても軽度なことが多い。

② II型

粗な顔貌や骨異常を伴う患者がこのグループに含まれる。発症年齢により、さらに先天型、乳児型および若年型のサブグループに亜分類される。先天型の患者は胎児水腫を伴い、出生時から浮腫、腹水、粗な顔貌、骨異常や腎不全を呈して早期に死亡する。乳児型や若年型の患者は粗な顔貌、骨異常、精神運動発達遅滞、低身長、肝脾腫、白内障、角膜混濁や鼠径ヘルニアなどの症状がみられ、長じるとミオクローヌス、小脳失調や眼底のチェリーレッド斑が認められる。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 胎児水腫や出生時からの浮腫および腹水(II型)。
- 2 粗な顔貌や骨異常(II型)。
- 3 精神運動発達遅滞や低身長(II型)。
- 4 肝脾腫や鼠径ヘルニア(II型)。
- 5 視力障害、白内障や角膜混濁。
- 6 ミオクローヌス、小脳失調や振戦。
- 7 腱反射亢進、痙攣、構語障害や筋緊張低下。
- 8 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(I型やII型の乳児型および若年型)。
- 2 末梢リンパ球や骨髄細胞に空胞化(II型)。
- 3 肝生検でクッパー細胞に、神経生検で筋層間神経叢の神経細胞や線維芽細胞に空胞化。電子顕微鏡による観察では、これらの細胞内に膜で囲まれた細網顆粒状および層状の構造物や電子密度の高い物質の蓄積。
- 4 尿中オリゴ糖分析：シアル酸含有オリゴ糖の排泄量増加。

C 診断の根拠となる検査

- 1 培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼ活性の低下を認め、かつ β -ガラクトシダーゼ活性の低下を認めない。
- 2 ライソゾーム性シアリダ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

- ・チェリーレッド斑や中枢神経障害をきたす疾患：テイ-サックス病，サンドホフ病やガラクトシアリドーシスなど。
- ・粗な顔貌，骨異常や肝脾腫を示す疾患：ムコ多糖症，ムコピリドーシス II 型および III 型，フコシドーシス，マンノシドーシスやガラクトシアリドーシスなど。
- ・シアリドーシスの臨床症状や生化学的所見は，ガラクトシアリドーシスやムコリピドーシス II 型および III 型のそれに似ているため，鑑別に注意する。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・I 型は視力障害，ミオクローヌスや小脳失調などの神経症状が主徴であり，II 型は粗な顔貌，骨異常や肝脾腫などの症状が出現し，年齢が進むと神経症状が現われる。
- ・胎児水腫や出生時の浮腫や腹水の存在は，II 型診断のきっかけとなる場合がある。
- ・刺激で誘発されやすく，薬剤によるコントロールがむずかしいミオクローヌスの存在は，診断のきっかけとなる場合がある。

B 診断の参考となる検査所見

- ・眼底のチェリーレッド斑は，診断のきっかけとなる所見として重要である。

C 診断の根拠となる検査

- ・ライソゾーム性シアリダーゼ活性測定の試料に白

血球(リンパ球)を用いることは推奨できない。白血球(リンパ球)中のライソゾーム性シアリダーゼ活性は低く，また酵素活性測定の際に通常用いられる人工基質はライソゾーム性シアリダーゼ以外のシアリダーゼにも反応するためである。

- ・ライソゾーム性シアリダーゼは不安定であり，試料の凍結融解処理や過度の超音波破碎により容易に失活するため，酵素活性測定の際には注意する。
- ・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

- ・ライソゾーム性シアリダーゼ活性が著明に低下する疾患として，シアリドーシス以外に，二次的に活性が低下するガラクトシアリドーシス(ライソゾーム性保護蛋白/カテプシン A 欠損症)とムコリピドーシス II 型および III 型が存在する。培養線維芽細胞を試料として酵素活性を測定した場合，ガラクトシアリドーシスでは β -ガラクトシダーゼの二次的な中等度の活性低下とカテプシン A の一次的な活性低下がみられ，ムコリピドーシス II 型および III 型ではライソゾーム性マトリックス酵素(β -ガラクトシダーゼや β -ヘキソサミニダーゼ等)の二次的な活性低下が認められる。さらに後者では，血清中のライソゾーム性マトリックス酵素の活性増加がみられる。このため，培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼと β -ガラクトシダーゼ活性の測定により，前者の活性のみが著明に低下し，かつ後者の活性が正常であればシアリドーシスと診断できる。

17 ガラクトシアリドーシス

I 疾患概要

ガラクトシアリドーシス (galactosialidosis) は、ライソゾーム性保護蛋白質 / カテプシン A 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。本症では、一次的にカテプシン A 活性が低下するとともに、二次的にライソゾーム性シアリダーゼ活性の著明な低下と β -ガラクトシダーゼ活性の中等度低下がみられ、シアル酸を含む糖複合体や抗エンドセリン I 抗体に反応する物質などが体内に蓄積し、全身症状が出現する。

II 臨床病型

① I 型(早期乳児型)

出生時に浮腫や腹水がみられ、乳児期に粗な顔貌、骨変形、肝脾腫や鼠径ヘルニアなどの症状が出現し、腎不全、心不全、呼吸障害や脳障害をきたして生後数か月～数年で死亡する。

② II 型(晩期乳児型)

生後数か月から 1～2 年頃に肝脾腫、骨変形や心臓弁膜症などの症状がみられるが、多くの場合、I 型に比べて症状の進行は緩やかである。成人に至っても神経症状がみられないか、あっても軽い症例が多い。

③ III 型(若年 / 成人型)

10 歳以降に発症し、視力低下、眼底のチェリーレッド斑、角膜混濁、白内障、聴覚障害、ミオクロオス、小脳失調、痙攣、錐体路障害、粗な顔貌、骨変形、心障害、被角血管腫やリンパ球の空胞化がみられる。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 出生時からの浮腫や腹水 (I 型)。
- 2 粗な顔貌や骨変形。
- 3 肝脾腫や鼠径ヘルニア。
- 4 視力低下、角膜混濁や白内障。

- 5 ミオクロオスや小脳失調。
- 6 痙攣や錐体路障害。
- 7 聴覚障害。
- 8 腎障害、心障害や呼吸障害。
- 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 (II 型および III 型)。
- 2 末梢リンパ球や骨髄細胞に空胞。
- 3 生検された末梢神経組織の電子顕微鏡による観察で、シュワン細胞や神経周囲の上皮細胞内に膜で囲まれた空胞。
- 4 尿中オリゴ糖分析：シアル酸含有オリゴ糖の排泄量増加。

C 診断の根拠となる検査

- 1 培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼ活性の著明な低下、および β -ガラクトシダーゼ活性の中等度低下。
- 2 培養線維芽細胞中のカテプシン A 活性の低下。
- 3 ライソゾーム性保護蛋白質 / カテプシン A 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

- ・粗な顔貌、骨変形や肝脾腫を示す疾患：ムコ多糖症、ムコリピドーシス II 型および III 型、フコシドーシス、マンノシドーシスやシアリドーシス II 型など。
- ・チェリーレッド斑を示す疾患：テイ-サックス病、サンドホフ病、シアリドーシスなど。
- ・ガラクトシアリドーシスの臨床症状や生化学的所見はシアリドーシスやムコリピドーシス II 型および III 型のそれに似ているため、鑑別に注意を要する。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・出生時の浮腫や腹水の存在は、I型診断のきっかけとなる場合がある。
- ・神経障害と内臓障害を伴う全身症状の存在は、診断のきっかけとなる場合がある。
- ・刺激で誘発されやすく、薬剤によるコントロールがむずかしいミオクロームスの存在は、診断のきっかけとなる場合がある。

B 診断の参考となる検査所見

- ・眼底のチェリーレッド斑は、診断のきっかけとなる所見として重要である。

C 診断の根拠となる検査

- ・ライソゾーム性シアリダーゼ活性測定の試料に白血球(リンパ球)を用いることは推奨できない。白血球(リンパ液)中のライソゾーム性シアリダーゼ活性は低く、また酵素活性測定の際に通常用いられる人工基質はライソゾーム性シアリダーゼ以外のシアリダーゼにも反応するためである。
- ・培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼ活性、 β -ガラクトシダーゼ活性およびカテプシンA活性を測定する際は、 β -ヘキソサミニダーゼなど対照となる酵素の活性を同時測定することが望ましい。
- ・ライソゾーム性シアリダーゼは不安定であり、試料の凍結融解処理や過度の超音波破碎により容易

に失活するため、酵素活性測定の際には注意を要する。

- ・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

- ・ガラクトシアリドーシスの疾患責任遺伝子がコードする蛋白質は、ライソゾーム性シアリダーゼや β -ガラクトシダーゼの安定化に働く保護機能と、それ自体がカテプシンAとしての酵素機能を合わせもつ多機能蛋白質である。そのため、培養線維芽細胞を試料として酵素活性を測定した場合、本症ではライソゾーム性シアリダーゼと β -ガラクトシダーゼの活性が同時に低下する(後者の活性低下は中等度に留まる)。一方、鑑別診断において重要なシアリドーシスではライソゾーム性シアリダーゼのみの活性低下が認められ、ムコリピドーシスII型やIII型ではライソゾーム性シアリダーゼおよびライソゾーム性マトリックス酵素(β -ガラクトシダーゼや β -ヘキソサミニダーゼ等)全体の活性低下がみられる。さらに後者では、血清中のライソゾーム性マトリックス酵素の活性増加がみられる。このため、培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼと β -ガラクトシダーゼの同時活性低下が認められ、対照酵素(β -ヘキソサミニダーゼ等)の活性低下がみられなければガラクトシアリドーシスと診断できる。

18 ムコリビドーシス II 型, III 型

I 疾患概要

ムコリビドーシス (mucopolysaccharidosis) は、ムコ多糖症 (mucopolysaccharidosis : MPS) の骨症状とリビドーシス (lipidosis) の神経症状を合わせもつ疾患として提唱された疾患であり、MPS とは多くの臨床上の共通点をもつ。ムコリビドーシス II 型, III 型は、ゴルジ蛋白である *N*-アセチルグルコサミンホスフォトランスフェラーゼ [GlcNAc ホスフォトランスフェラーゼ (GNPT)] 活性の低下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。GNPT は $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ の 6 つのサブユニットからなり、責任遺伝子は α および β サブユニットをコードする GNPTAB 遺伝子および γ サブユニットをコードする GNPTG 遺伝子の 2 つである。本酵素の欠損により、合成されたライソゾーム酵素がライソゾームまで運搬されないことが基本病態となっている。ムコリビドーシス II 型は患者から採取した皮膚線維芽細胞に多数の封入体 (inclusion body) が認められたことから「I-cell 病 (inclusion-cell disease)」とも呼ばれる。臨床兆候が軽微な III 型は「偽性ハーラー・ポリジストロフィー (pseudo-Hurler polydystrophy)」とも呼ばれる。

II 臨床病型

① ムコリビドーシス II 型 (I-cell 病)

乳児期より症状が発現し、発達は歩行までは至らない重症型である。

② ムコリビドーシス III 型 (偽性ハーラー・ポリジストロフィー)

2～3 歳頃に骨変形や関節拘縮で気づかれるが、重症度の幅は広い。骨変形が主症状で、肝腫大はあまりみられず、知的障害も軽度である。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 乳児期からの精神運動発達遅滞。
- 2 MPS に特徴的な顔貌、肉内の肥厚。
- 3 関節拘縮や先天性股関節脱臼。
- 4 臍ヘルニア、鼠径ヘルニア (しばしば両側)。
- 5 心雑音、心弁膜症。
- 6 角膜混濁。
- 7 低身長。
- 8 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 全身骨 X 線：後側弯性骨盤、椎体の舌状変形や楔状椎体、腰椎の突背、肋骨のオール様変形、中手骨近位の円錐状変形 (pointing)。
- 2 尿中ムコ多糖の排出量増加を認めない。
- 3 末梢血リンパ球、骨髓細胞の空胞化。
- 4 培養皮膚線維芽細胞中のトルイジンブルー染色で青く染まり、Periodic acid-Schiff 染色で赤く染まる封入体。

C 診断の根拠となる検査

- 1 血漿中の β -ヘキソサミニダーゼ、イズロン酸 -2-スルファターゼ、アリルスルファターゼ A、 α -マンノシダーゼなどの酵素活性の上昇。
- 2 培養線維芽細胞中の酸性 β -グルコシダーゼ、酸性ホスファターゼを除く、ライソゾーム酵素活性の低下。
- 3 GNPTAB、または GNPTG 遺伝子の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

- ・多発性骨形成不全症：MPS，骨系統疾患。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・出生時の身長，体重は正常以下であり，生後の発育も遅滞する。
- ・歯肉の肥厚は，MPS II 型との鑑別で重要な所見である。
- ・多発性骨形成不全症など，多くの症状は III 型では軽度である。

B 診断の参考となる検査所見

- ・尿中ムコ多糖の排出量増加を認めないことは，MPS との鑑別において重要な臨床所見であるが，

正常上限を少し超える軽度の上昇はありうる。

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「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

- ・血漿中のライソゾーム酵素活性のパターンでほぼ診断は可能。
- ・リンパ球中の酵素活性は， β -ガラクトシダーゼを除き，多くのライソゾーム酵素で正常である。
- ・培養線維芽細胞中のライソゾーム酵素活性の測定が可能であれば，診断はより確実である。
- ・GNPTAB 遺伝子の高頻度変異の検索で 7 割程度の変異が同定できる。日本人では GNPTG 遺伝子の変異は報告されていない。

19 マンノシドーシス

I 疾患概要

マンノシドーシス(mannosidosis)は、ライソゾーム酵素であるマンノシ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。マンノース含有オリゴ糖が全身臓器に蓄積して障害を引き起こす。糖鎖終末マンノースの分解位置により、 α -マンノシドーシスと β -マンノシドーシスに分類される。 α -マンノシドーシスは約50万人に1人、 β -マンノシドーシスは世界で数例と報告されている。

II 臨床病型

① α -マンノシドーシス乳児型(I型)

生後3か月～1歳で発症し、精神運動発達遅滞、難聴、粗な顔貌、多発性骨異形成、言語発達遅滞、肝脾腫、大頭症、ヘルニア、突背、関節拘縮、筋力低下、角膜混濁、白内障(棘状白濁)、巨舌、痙攣性対麻痺、過食症などを認め、重症例は3～10歳までに死亡することが多い。

② α -マンノシドーシス若年成人型(II型)

1～4歳頃に発症し、精神運動発達遅滞、難聴などを認めるが、比較的軽症例が多く、緩徐に進行し、成人まで生存する。

③ β -マンノシドーシス

1歳以降に発症し、精神運動発達遅滞(特に言葉の遅れ)、難聴、粗な顔貌、被角血管腫(特に陰囊や陰茎)、筋力低下、軽度の多発性骨異形成、四肢麻痺、多動傾向、短頭症、母指球筋萎縮、末梢神経障害、痙攣重積などを認める。

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 α -マンノシドーシス:

- ・乳児期以降の精神運動発達遅滞。
- ・難聴。
- ・粗な顔貌。

- ・多発性骨異形成。
- ・言語発達遅滞。
- ・肝脾腫。
- ・眼球病変(角膜混濁や棘状白内障)。
- ・同胞が本疾患と診断されている。

2 β -マンノシドーシス:

- ・精神運動発達遅滞。
- ・難聴。
- ・粗な顔貌。
- ・被角血管腫(陰囊や陰茎などに好発)。
- ・言語発達遅滞。
- ・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 α -マンノシドーシスでは、頭部MRIまたはCTで水頭症や小脳萎縮。
- 2 末梢血リンパ球、皮膚線維芽細胞の空胞化や骨髓マクロファージの泡沫細胞。
- 3 尿の薄層クロマトグラフィー分析によるマンノース含有オリゴ糖の蓄積。

C 診断の根拠となる検査

1 α -マンノシドーシス:

- ・白血球(リンパ球)、または培養線維芽細胞中の α -マンノシダーゼ活性の低下。
- ・ α -マンノシダーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。

2 β -マンノシドーシス:

- ・白血球(リンパ球)、または培養線維芽細胞中の β -マンノシダーゼ活性の低下。
- ・ β -マンノシダ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

1 α -マンノシドーシス:

- 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のいずれか1つ以上を満たす場合。

2 β -マンノシドーシス:

- 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2のいずれか1つ以上を満たす場合。

IV 鑑別診断

- ・多発性骨異形成：ムコ多糖症，ムコリビドーシスなど。
- ・被角血管腫：ファブリー病，フコシドーシス，神崎病，ガラクトシアリドーシスなど。
- ・泡沫細胞：ゴーシェ病，ニーマンピック病，ムコ多糖症など。

V 補足説明

A 主要臨床所見

1 α -マンノシドーシス：

- ・精神運動発達遅滞は全例で認められる。

- ・乳児型でよく認められる症状と頻度は，難聴 約 91%，粗な顔貌 約 65%，多発性骨異形成 約 56%，運動発達遅滞 約 52%，構音障害・言語発達遅滞 約 48% である。

2 β -マンノシドーシス：

- ・精神運動発達遅滞は約 85% に認められるが，特に言葉の遅れが目立つ。
- ・難聴は約 62%，粗な顔貌は約 31%，被角血管腫は約 23% に認められ，特に陰囊や陰茎に認められる。

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「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと。

20 フコシドーシス

I 疾患概要

フコシドーシス (fucosidosis) は、ライソゾーム酵素である α -L-フコシダーゼ (FUCA1) (糖脂質の *N*-アセチルグルコサミン末端よりフコースを遊離させる加水分解酵素) の活性低下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。FUCA1 の基質であるフコースを含む糖鎖の分解が障害され、各種の糖蛋白、糖脂質が全身のライソゾームに蓄積し、進行性の精神神経症候と軽度の骨症状を呈する。ライソゾーム病のなかでも非常に頻度の低い疾患である。

II 臨床病型

① I型

3～18か月の乳幼児期に精神運動発達遅滞で発症し、進行が早く、汗の塩化ナトリウム (NaCl) の濃度上昇を特徴とする重症型である。痙攣を繰り返し、乳幼児期に死亡することが多い。肝脾腫、成長障害、骨変形、易感染性、神経学的退行を呈する。

② II型

1～2歳で発症し、進行が遅く、被角血管腫を特徴とする軽症型である。汗の NaCl 濃度は正常で、生命予後は良好であるが、肝脾腫、成長障害、骨変形、易感染性、神経学的退行を呈する点は I 型と共通する。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 精神運動発達遅滞。
- 2 粗な顔貌。
- 3 成長障害。
- 4 易感染性。
- 5 脊椎後側弯。
- 6 多発性異骨症。
- 7 被角血管腫。
- 8 関節拘縮。

- 9 痙攣。
- 10 肝脾腫。
- 11 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 乳幼児期での汗の NaCl 濃度上昇。
- 2 尿中オリゴ糖分析：フコースを含む糖蛋白・オリゴ糖の排泄量増加。ムコ多糖の排泄量増加は認められない。
- 3 皮膚生検、直腸粘膜生検、肝生検標本での空胞化細胞の存在、空胞化した末梢血リンパ球。
- 4 頭部 MRI：T1 強調画像にて淡蒼球・黒質が高信号、T2 強調画像にて低信号、かつ隣接する視放線が白質より低信号。

C 診断の根拠となる検査

- 1 培養線維芽細胞中の FUCA1 活性の著しい低下。
- 2 FUCA1 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

- ・被角血管腫：ファブリー病、神崎病、マンノシドーシス、ガラクトシアリドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症。
- ・骨変形、肝脾腫：ムコ多糖症、ムコリピドーシス。
- ・白質ジストロフィー：クラッペ病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・従来は重症度によって I、II 型に分類されてきたが、実際の臨床像は多様かつ連続的で、同一家系内での I、II 型の混在もみられる。また、同一遺伝子変異でも重症度が異なる報告もある。
- ・難聴、ヘルニア、視力障害 (角膜混濁は通常みら

れない)などの症状も報告されている。

C 診断の根拠となる検査

- ・白血球(リンパ球)では正常でも FUCA1 活性が低値となることがあるため、培養線維芽細胞による

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。

21 アスパルチルグルコサミン尿症

I 疾患概要

アスパルチルグルコサミン尿症(aspartylglucosaminuria)は、ライソゾーム酵素であるアスパルチルグルコ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。アスパルチルグルコサミニダーゼの基質であるアスパルチルグルコサミンとその誘導体が全身の臓器や体液中に蓄積し、骨格異常、結合織病変、進行性の神経精神症状を呈する。フィンランドで200例以上の報告があるが、わが国では同胞例など少数が報告されている。

II 臨床病型

明確な病型分類は提唱されていない。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 骨格異常：乳児期の成長スパート，小児期の高身長・大頭，成人期以降の低身長・小頭，脊椎側弯，扁平足・外反足。
- 2 中枢神経症状：乳児期から認める精神運動発達遅滞(言語発達の遅れ，集中力低下，不器用，落ち着きのなさ)，思春期の錯乱，成人期以降の神経学的退行。
- 3 結合織病変：小児期の臍ヘルニア，鼠径ヘルニア。成人期の紅斑，毛細血管拡張，皮膚の肥厚，粗な顔貌，被角血管腫。

- 4 易感染性：小児期より繰り返す扁桃炎，中耳炎，皮膚感染症。
- 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 末梢血リンパ球，生検皮膚などにおける細胞質の空胞化。
- 2 骨 X 線：厚い頭蓋骨，椎骨の骨軟骨症，長管骨の厚い皮質，全身の骨粗鬆症。
- 3 頭部 MRI：①皮質下白質の T2 高信号の粒状影，②視床の低信号，③灰白質と白質の区別が不明瞭。
- 4 尿中アスパルチルグルコサミンの排泄量増加。

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アスパルチルグルコサミニダーゼ活性の低下。
- 2 アスパルチルグルコサミニダ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

- ・骨変形：ムコ多糖症，ムコリビドーシス。
- ・白質ジストロフィー：異染性白質ジストロフィー，クラッペ病，副腎白質ジストロフィーなど。
- ・被角血管腫：ファブリー病，神崎病，フコシドーシス。