

22 シンドラー/神崎病

I 疾患概要

シンドラー/神崎病(Schindler/Kanzaki disease)は、ライソゾーム酵素である α -N-アセチルガラクト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。 α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ活性の低下に基づき、その基質であるO-結合型糖蛋白質由来の糖複合体およびその誘導体が全身の組織や体液中に蓄積し、精神運動発達遅滞などの神経症状や被角血管腫などの皮膚症状を発症する。

II 臨床病型

① シンドラー病

生後9～12か月頃から驚愕反応や大発作がみられ、その後、急激に精神運動発達が障害され、斜視、眼振、視力障害、筋緊張低下やミオクロヌス発作が出現する。3～4歳頃までに寝たきりとなり、除脳硬直位をとる。ただし、こうした重篤な神経障害は、 α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ活性の低下以外の原因に基づくのではないかという説がある。

② 神崎病

10代後半から、めまい、耳鳴や難聴、手足のしびれ、皮膚・粘膜の被角血管腫などの症状が出現する。軽度の粗な顔貌や精神運動発達遅滞がみられることがある。

③ 中間型

幼児期に軽度の精神運動発達遅滞や大発作様の痙攣がみられるが、7歳で無症状の患者も報告されており、その臨床像は多様である。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 乳幼児期に出現し、急速に進行する精神運動発達遅滞を伴う中枢神経障害(シンドラー病)。
- 2 幼児期から出現する軽度の精神運動発達遅滞や

痙攣(中間型)。

- 3 若年期から出現するめまい、耳鳴や難聴、手足のしびれ(神崎病)。
- 4 皮膚・粘膜の被角血管腫(神崎病)。
- 5 粗な顔貌(神崎病)。
- 6 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 尿中糖複合体分析で、GalNAc α 1-Ser/Thr, NeuNAc α 2-3Gal β 1-3GalNAc α 1-Ser/Thr, Gal β 1-3[NeuNAc α 2-6]GalNAc α 1-Ser/Thr, NeuNAc α 2-3Gal β 1-3[NeuNAc α 2-6]GalNAc α 1-Ser/Thr (GalNAc : N-アセチルガラクトサミン, Ser : セリン, Thr : スレオニン, NeuNAc : N-アセチルノイロミン酸, Gal : ガラクトース)などの排泄量増加。
- 2 直腸生検組織の病理学的解析で、神経軸索ジストロフィーの所見(シンドラー病)。
- 3 皮膚生検組織の電子顕微鏡による観察で、血管内皮細胞、線維芽細胞やエクリン汗腺細胞などにライソゾーム拡大や空胞化(神崎病)。

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 -N-アセチルガラクトサミニダーゼ活性の低下。
- 2 α -N-アセチルガラクト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

- ・神経軸索ジストロフィーをきたす疾患：ザイテルバーガー病、ハーラーフォルデン・シュパッツ病など。
- ・被角血管腫：ファブリー病、フコシドーシス、ガラクトシアリドーシスなど。

V 補足説明**A 主要臨床所見**

- ・シンドラー/神崎病に含まれる疾患のうち、シンドラー病は進行性の重篤な中枢神経障害を、神崎病は被角血管腫を、中間型は比較的軽度の発達障害を主徴とする。
- ・皮膚・粘膜の被角血管腫は、神崎病の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

- ・最初に発見されたシンドラー病の症例に認められ

た病理変化は、神経軸索周囲にスフェロイドが蓄積した神経軸索ジストロフィーの所見で、重篤な神経症状がみられたが、ライソゾームには変化が認められなかったこと、遺伝子解析で同定された遺伝子変異が中間型患者や無症状の者でも同定されたことなどから、この重篤な中枢神経障害は α -N-アセチルガラクトサミニダーゼの活性低下以外の原因による可能性があることが指摘されている。

C 診断の根拠となる検査

- ・診断のための精密検査は専門機関で行われる。

23 ポンペ病

I 疾患概要

ポンペ病(Pompe disease)は、ライソゾーム酵素、酸性 α -グルコシダーゼ(GAA)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。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

生後2か月～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間隔短縮、QT間隔延長、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

- 1 白血球(リンパ球)、培養線維芽細胞または骨格筋のGAA活性の低下(乳児型：正常の1%未満、遅発型：40%未満)。
- 2 GAA遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める。
- 3 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みられ、空胞は酸ホスファターゼ強陽性でPeriodic acid-Schiff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貪食空胞(auto-phagic 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または2のいずれかを満たす場合。

発症前の診断では、C項目の1または2のいずれか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を満たす場合または下記のいずれかを満たす場合。

- 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の存在。

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

- ・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、ガワーズ徴候、翼状肩甲などが出現する。
- ・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(ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群等)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。
- ・血管病変：平滑筋にもグリコーゲンが蓄積する。脳血管障害をきたした症例の報告がある。
- ・骨変形：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。
- ・聴覚障害：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、多くの場合で10,000 IU/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、筋萎縮を認めることがある。

C 診断の根拠となる検査

- ・GAA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、培養線維芽細胞、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：ポンベ病では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組織化学と酵素活性検査を組み合わせる必要がある。

- ・遺伝子解析：わが国では、GAA遺伝子好発変異は認めない。新規の遺伝子変異の場合は病原性を確認する必要がある。
- ・生検骨格筋病理：成人型では前述の空胞がほとんどみられないこともある。
- ・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 鑑別診断

- ・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、糖原病IV型、ミトコンドリア病、脂質蓄積ミオパチー、ペルオキシソーム病など。
- ・遅発型：肢帯型筋ジストロフィー、ベッカー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、ダノン病、ミトコンドリア病、先天性筋強直性ジストロフィーなど。

24 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症

I 疾患概要

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(lysosomal acid lipase deficiency)は、ライソゾーム酵素であるライソゾーム酸性リパ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。ライソゾーム酸性リパーゼの基質であるコレステロールエステルならびにトリグリセリドが肝臓、脾臓、副腎、小腸および単球・マクロファージに蓄積することにより、肝腫大、脾腫大、脂質異常症、消化器症状などを発症する。

II 臨床病型

① ウォルマン病

生後数週より脂肪便性の下痢、嘔吐、黄疸、体重増加不良が出現する。その後、肝脾腫が出現し、腹部が膨満する。腹部単純X線、CTでは副腎石灰化を認める。肝機能障害や栄養障害の進行は早く、乳児期に死亡する。

② コレステロールエステル蓄積症

乳幼児期より肝腫大が出現し、進行性である。腹痛や消化管出血を伴う。腹部エコーでは脂肪肝を認める。通常、副腎石灰化は認めない。脂質異常、凝固系異常が認められる。動脈硬化、肝線維化が進行するが、成人まで生存する例もみられる。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 肝腫大。
- 2 脾腫大。
- 3 脂肪便性下痢。
- 4 嘔吐。
- 5 黄疸。
- 6 体重増加不良。
- 7 動脈硬化による若年性虚血性疾患。
- 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 血液検査：脂質異常症[LDLコレステロール高値、HDLコレステロール低値、高トリグリセリド血症、高 β リポ蛋白血症]。
- 2 肝機能障害。
- 3 腹部X線、CT：副腎石灰化。

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、肝細胞、乾燥濾紙血でのライソゾーム酸性リパーゼ活性の低下。
- 2 ライソゾーム酸性リパ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

- 1 ウォルマン病：
 - ・糖原病。
 - ・胃腸炎。
 - ・血球貪食リンパ組織球症。
 - ・ニーマンピック病C型。
 - ・ゴーシェ病。
 - ・リンパ増殖性疾患。
 - ・ヒルシュスプルング病。
 - ・神経芽細胞腫。
- 2 コレステロールエステル蓄積症：
 - ・非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis；NASH)。
 - ・非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease；NAFLD)。
 - ・糖原病。
 - ・アルコール性肝疾患。
 - ・特発性肝硬変。
 - ・遺伝子変異不明の家族性高コレステロール血症。

25 ダノン病

I 疾患概要

ダノン病(Danon disease)は、ライソゾーム関連膜蛋白2型(LAMP-2)をコードするLAMP2遺伝子の変異により発症する極めて稀なX連鎖性優性遺伝形式の先天代謝異常症である。LAMP-2はライソゾーム膜の主要な構成蛋白であり、ライソゾーム内消化酵素からのライソゾーム膜および細胞質の保護、オートファゴゾームとの融合に関与すると考えられている。男性では心筋症、ミオパチー、精神運動発達遅滞が三徴で、女性では心筋症が主症状である。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

発症年齢や障害臓器別の病型分類はない。X連鎖性優性遺伝であり、男性のほう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、精神運動発達遅滞が三徴で、女性ではおもに心筋症を呈する。発症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

- 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 男性は10代、女性は30代で発症。
- 5 精神運動発達遅滞。
- 6 両親のいずれか、または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 血清CK値：正常～軽度高値(1,000U/L程度)。
- 2 針筋電図：筋原性変化。
- 3 筋病理所見で以下の特徴を有するAVSFを認める：

- a 組織化学染色：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：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 α_3 、カベオリン-3等)が陽性。
- c 電子顕微鏡所見：AVSF周囲の基底膜の存在。

C 診断の根拠となる検査

- 1 筋生検検体で、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欠損の確認。
- 2 LAMP2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 男性患者：A項目の1, 2, 6, またはB項目の3の少なくとも一方を満たし、かつC項目のいずれか1つ以上を満たす場合。
- 2 女性患者：A項目の1, 6, またはB項目の3の少なくとも一方を満たし、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。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。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・男性は10代で症候化し、30歳前後で死亡することが多い。女性は男性よりも遅く、30歳以降に症状が出現し、40歳前後で死亡する。
- ・心筋症は男女ともに必発であるが、発症年齢の早い男性では大半が肥大型で、女性では拡張型が多い。
- ・ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群(WPW症候群)や房室ブロックなどの心伝導障害を高率に合併し、ほかに心電図異常として左室高電位、

異常 Q 波などがみられる。

- ・ミオパチーは近位筋有意の筋力低下と筋萎縮を示すが、比較的軽度であることが多い。
- ・精神運動発達遅滞は男性患者のおよそ 2/3 に認めるが、比較的軽度である。

B 診断の参考となる検査所見

- ・血清 CK 値は、男性では 1,000U/L 前後まで上昇するが、女性では正常～高値例まで様々である。
- ・筋生検は非常に有用で、筋病理で筋線維内の

AVSF が検出された場合、非常に特異性が高く、有用な所見である。

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

- ・発症後診断では、男性は「III 診断基準」の A 項目の 1, 2 が必須、女性は 1 が必須である。

26 遊離シアル酸蓄積症

I 疾患概要

遊離シアル酸蓄積症は、ライソゾームの膜輸送蛋白であるシアリンをコードする SLC17A5 遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の神経変性疾患である。遊離シアル酸がライソゾーム内に蓄積し、大脳白質形成不全、精神運動発達遅滞、痙性麻痺、アテトーゼ、てんかん、神経学的退行などを発症する。

II 臨床病型

① 最重症型[乳児型シアル酸蓄積症(ISSD)]

乳児型シアル酸蓄積症(infantile sialic acid storage disease: ISSD)では、乳児期早期から精神運動発達遅滞、体重増加不良、成長障害、粗な顔貌、肝脾腫、多発性骨異形成症を呈する。生命予後は不良で、小児期早期に死亡する。胎児腹水、胎児水腫症例や早産例も多い。

② 最軽症型(サラ病)

サラ病(Salla disease)では、軽～中等度の精神運動発達遅滞、運動失調、痙性麻痺、アテトーゼ、てんかんを合併する。出生時の異常はなく、生後6か月頃から筋緊張低下、運動失調、発達の遅れが出現し、緩徐に進行する。成人まで生存可能。

③ 中間型重症サラ病(intermediate severe Salla disease)

サラ病で高頻度に認める p.R39C と他の SLC17A5 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体で、サラ病と ISSD との中間の重症度を示す。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 神経学的所見：精神運動発達遅滞、神経学的退行、運動失調、筋緊張低下、痙性麻痺、てんかん、アテトーゼ、眼振など。
- 2 粗な顔貌、肝脾腫。
- 3 軽度の多発性骨異形成症：骨幹端の不整や胸椎

前方の beaking, びまん性の骨低石灰化, クラブフット, 短い大腿骨, 骨幹端の拡大, 股関節の低形成, 遠位指骨の低形成。

- 4 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 生検組織病理：遊離シアル酸のライソゾームへの局在。
- 2 MRI：重症例でのミエリン形成異常、軽症例でのミエリン形成遅延。
- 3 髄液検査：遊離シアル酸の増加, N-アセチル-アスパルチル-グルタメートの増加。

C 診断の根拠となる検査

- 1 尿中遊離シアル酸の排泄量増加。
- 2 培養線維芽細胞中の遊離シアル酸の増加。
- 3 SLC17A5 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

- 1 尿中、髄液中のシアル酸が増加する疾患：
 - a シアル酸尿症(遊離シアル酸が細胞質に増加)。
 - b シアリドーシスまたはガラクトシアリドーシス(結合型シアル酸が増加)。
- 2 粗な顔貌や精神運動発達遅滞、非免疫性の胎児水腫や胎児腹水をきたす疾患。
- 3 先天性大脳白質形成不全症をきたす疾患。

V 補足説明

わが国では ISSD, サラ病とも数例の報告に留まる。極めて稀な疾患である。

A 主要臨床所見

- ・軽症例では臨床的特徴が軽微なことも多く、重症度により発症時期、進行速度は様々である。
- ・ISSDでは腎病変(蛋白尿、腎障害)、心拡大の報

告がある。サラ病では ISSD で認められた粗な顔貌、肝脾腫、骨格変形、眼科的異常所見は認めないことが多い。

- ・ISSD, サラ病ともに蒼白眼底の報告があるが、角膜混濁は認めない。

B 診断の根拠となる検査

- ・尿中遊離シアル酸の増加を認めず、プロトン核磁気共鳴(nuclear magnetic resonance ; NMR) 分光法(H-NMRS)により髄液中でのみ遊離シアル酸増加を認めた症例の報告があるので、疑い例では H-NMRS も有用と考えられる。
- ・生化学的検査で保因者を同定することは不確実である。
- ・古典的なサラ病では MRI で異常所見を認めないことが多い。
- ・末梢神経伝導速度は約半数で低下。視覚誘発電位、聴性脳幹反応は通常正常である。
- ・尿中遊離シアル酸増加が軽度に留まる症例が存在する。
- ・尿中遊離シアル酸の基準値は年齢が上がるにつれて低下するため、年齢別の基準値を用いて評価する。
- ・リンパ球空胞はライソゾーム内への蓄積物質を示唆する所見として有用なことがある。

C 診断の根拠となる検査

- ・尿中遊離シアル酸の排泄量増加、培養線維芽細胞中の遊離シアル酸の増加は、ISSD では正常の100倍以上、サラ病では10倍以上となることが多い。
- ・SLC17A5 遺伝子の遺伝子型と表現型の間には相関がある。p.R39C のホモ接合体はサラ病となり、神経学的退行は緩徐な経過をたどる。p.R39C と他の SLC17A5 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体

は、p.K136E のホモ接合体と同様に中間型重症サラ病となる。p.R39C 以外の複合ヘテロ接合体は ISSD の重症型となる。同一遺伝子変異をもつ家系内でも症状の程度に差があることが知られている。

- ・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

- ・尿中シアル酸の増加が軽度な症例(正常の10倍以上)、髄液中のシアル酸の増加症例(尿中シアル酸の排泄量増加の有無は問わない)では、遺伝子検査によって診断を確定する。
- ・シアル酸尿症：尿中および細胞内の遊離シアル酸が著明に増加する疾患は、遊離シアル酸蓄積症とシアル酸尿症(GNE 遺伝子変異)のみである。シアル酸尿症は精神運動発達遅滞、肝腫大を合併するが、重篤な神経症状や発達の退行を認めず、早期死亡は少ない。遊離シアル酸の皮膚線維芽細胞での局在を調べると、ライソゾームではなく細胞質に蓄積している。
- ・シアリドーシスまたはガラクトシアリドーシス：糖蛋白や糖脂質に結合した結合型シアル酸が蓄積する。
- ・同様の臨床徴候(粗な顔貌や精神運動発達遅滞、非免疫性の胎児水腫)をきたす疾患：ムコ多糖症 I 型、ゴーシェ病、 β -グルクロニダーゼ欠損症、I-cell 病、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症、酸性リパーゼ欠損症、クラッペ病、シアリダーゼ欠損症、ガラクトシアリドーシスなど。
- ・先天性大脳白質形成不全症をきたす疾患：精神運動発達遅滞、発達退行、身体発育不全、運動失調、眼振、筋緊張低下、痙性麻痺、てんかんなど。

27 神経性セロイドリポフスチン症

I 疾患概要

神経性セロイドリポフスチン症(neuronal ceroid lipofuscinosis)は、ライソゾーム酵素もしくはライソゾーム膜蛋白質(表1)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。それらの遺伝子異常により、リポフスチンが神経細胞や心筋、骨格筋に蓄積し、精神運動発達遅滞、視力障害、運動失調、痙攣、ミオクロームスなどの症状を呈する。

II 臨床病型

① 乳児型

正常発達であった児が、生後10～18か月頃より神経学的退行、運動失調、痙攣などを発症し、3歳頃に寝たきりとなる。

② 遅発性乳児型

2～4歳頃より歩行障害などの運動失調や言葉が出にくくなるなどの症状が出現し、5歳頃に寝たきりとなる。

③ 小児型

最も頻度の高い病型である。4～7歳頃より視力

障害で発症し、学習困難が認められる。10歳頃より痙攣を認めるようになり、徐々に神経学的退行が進行し、寝たきりとなる。

④ 成人型

上記病型の症状が10～50歳頃より発症し、緩徐に進行する。

⑤ 先天型

新生児期に痙攣、小頭症、呼吸障害を発症する。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 痙攣。
- 2 ミオクロームス。
- 3 精神運動発達遅滞。
- 4 神経学的退行。
- 5 視力障害。
- 6 興奮・抑うつなどの精神症状。
- 7 睡眠障害。
- 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：視神経萎縮、黄斑変性または網膜色素変性。

表1 神経性セロイドリポフスチン症の分類と特徴

遺伝子	蛋白質	特徴	病型
CLN1	PPT1/Cln1p	ライソゾーム酵素	INCL, vLINCL, vJNCL, ANCL
CLN2	TTP1/Cln2p	ライソゾーム酵素	LINCL, vJNCL
CLN3	Cln3p	ライソゾーム膜蛋白質	JNCL
CLN5	Cln5p	ライソゾーム膜蛋白質?	vLINCL, vJNCL, ANCL
CLN6	Cln6p	小胞体膜蛋白質	vLINCL, earlyJNCL
CLN7	MFSD8/Cln7p	ライソゾーム膜蛋白質	vLINCL
CLN8	Cln8p	小胞体膜蛋白質	vLINCL, EPMR
CLN10	カテプシンD	ライソゾーム酵素	congenital NCL, vINCL, vLINCL, ANCL

INCL：乳児型、LINCL：遅発性乳児型、JNCL：小児型、ANCL：成人型。

先頭の小文字の「v」は variant(変異型)。

神経性セロイドリポフスチン症は、遺伝学上では異種の疾患群であるにもかかわらず、病理と臨床的特徴が共通する遺伝的異質性を有するとともに、同じ遺伝子の変異であっても発症年齢をはじめ臨床経過が大きく異なる対立遺伝子異質性がある。

[江崎淳二：神経セロイドリポフスチン症。先天代謝異常症候群(第2版)下巻, 2012；日本臨牀別冊：604-610]

2 電気生理学的検査：

- a 網膜電位での振幅低下または無反応.
- b 体性感覚誘発電位での巨大電位または視覚誘発電位での振幅低下.
- c 脳波での突発性異常波, 光突発電反応, 背景波の徐波化, 低振幅化.

3 頭部 MRI：びまん性大脳萎縮, 小脳萎縮, 脳室周囲の T2 高信号, 視床および被殻の T2 低信号.

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球(リンパ球), 培養線維芽細胞, または乾燥濾紙血でのパルミトイルプロテインチオエステラーゼ(PPT)1, トリペプチジルペプチダーゼ(TPP)1, カテプシン D のいずれかの活性の低下.
- 2 CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CLN10 のいずれかの遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める.
- 3 皮膚生検, 直腸生検検体を用いた電子顕微鏡所

見で, ライソゾーム内に fingerprints pattern, curvilinear bodies, granular osmophilic deposits を認める.

D 確定診断

- 1 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 または 2 を満たす場合は確定例とする.
- 2 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 および 2 を満たさず, 3 を満たす場合は疑診例とする.

IV 鑑別診断

- ・進行性ミオクロノススてんかんを呈する疾患：歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症, 亜急性硬化性全脳炎, ゴーシェ病など.

28 ファブリー病

I 疾患概要

ファブリー病(Fabry disease)は、ライソゾーム酵素である α -ガラクトシダーゼAの遺伝子変異により発症するX連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である。 α -ガラクトシダーゼAの基質であるグロボトリアオシルセラミド[Gb3, GL-3, 別名セラミドトリヘキソシド(CTH)]が血管内皮細胞, 汗腺, 自律神経節, 角膜, 腎臓や心筋などに蓄積し, 被角血管腫, 発汗障害, 四肢末端痛, 角膜混濁, 進行性の腎障害, 心障害や脳血管障害などを発症する。

II 臨床病型

① 古典型(男性患者)

幼児期以降に四肢末端痛, 発汗障害や被角血管腫などで発症し, 学童期以降から角膜混濁や蛋白尿を認め, 成人期から腎障害, 心障害や脳血管障害を発症する。

② 遅発型(男性患者)

疼痛, 発汗異常や被角血管腫など古典型に特徴的な症状を伴わず, 成人期から腎障害や心障害等を発症する。以前は心障害のみ現すものを心亜型(心型), 重篤な腎障害を伴うものを腎亜型(腎型)と分類していたが, 現在ではこの2つの病型を合わせて遅発型と分類される。

③ 女性患者

ヘテロ接合体女性患者では, 無症状のものから, 男性患者と同様に重篤な臓器障害を発症するものまで, 臨床症状に多様性を認める。

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。
- 3 学童期以降から出現する被角血管腫。
- 4 思春期以降に蛋白尿で発症する進行性の腎機能

障害。

- 5 成人期以降から出現する心障害(心肥大, 不整脈, 心弁膜症や虚血性心疾患)。
- 6 成人期以降から出現する脳血管障害。
- 7 両親のいずれか, あるいは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 学童期以降に眼科診察で本疾患に特有な渦状角膜混濁を認める。
- 2 思春期以降に蛋白尿, あるいは進行性の腎機能障害(血清クレアチニン値の上昇やクレアチニンクリアランスの低下等)を認める。
- 3 成人期以降に心電図の異常, あるいは心エコーで心肥大所見を認める。
- 4 成人期以降に頭部MRI検査で大脳白質病変や脳梗塞所見を認める。
- 5 腎生検あるいは心生検検体を用いた光学顕微鏡所見で空胞を認める。
- 6 腎生検あるいは心生検検体を用いた電子顕微鏡所見でゼブラボディを認める。
- 7 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 白血球(リンパ球), または培養線維芽細胞中の α -ガラクトシダーゼA活性の低下。
- 2 α -ガラクトシダーゼ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

- 1 男性患者: A, 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。
- 2 女性患者: A, 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また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。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ・主要臨床所見のほかに，めまい，難聴(突発性難聴様の症状で発症することがある)，眼球結膜の血管拡張・蛇行，網膜中心動脈閉塞症，慢性的な腹痛・下痢や閉塞性呼吸障害などを認めることがある。
- ・初発症状で最も多いのは，四肢末端痛と発汗障害である。
- ・若年性の腎不全，心肥大や脳梗塞は，診断のきっかけとなる場合がある。
- ・家族性の進行性の腎障害や心肥大は，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

- ・渦状角膜混濁は，自覚症状を認めないが，ファブ

リー病に特徴的な所見であり，診断のきっかけとなる所見として重要である。

- ・血漿あるいは尿中の Gb3 や lyso-Gb3 の蓄積の検索は，専門機関で行われる。

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。

D 確定診断

- ・男性患者では， α -ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析は診断に必ずしも必要ではないが，病原性遺伝子変異を証明できれば診断はより確実となる。
- ・突然変異例の報告があり，家族歴から女性患者を診断する場合は注意を要する。
- ・ α -ガラクトシダーゼ A 遺伝子の機能的多型(病原性をもたない遺伝子の変化)が報告されており，新規遺伝子変異が同定された場合は注意を要する。
- ・女性患者では，通常の遺伝子解析法で α -ガラクトシダーゼ A 遺伝子変異の同定ができず，診断に苦慮する場合がある。その場合は，専門機関で皮膚生検，腎生検や心生検による組織を用いた病理学的検索などで総合的に診断する必要がある。

29 シスチン蓄積症

I 疾患概要

シスチン蓄積症(cystinosis)は、ライソゾームより細胞質にシスチンを輸送する蛋白質であるシスチノシン(cystinosin; CTNS)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。シスチノシンの欠損によりライソゾーム内にシスチンが蓄積し、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、くる病、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、蛋白尿、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

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。

① 乳児型

成長障害を含め、前述したすべての症状が出現することがある。

② 若年型

腎症状と眼症状に限られている。

③ 成人型

眼症状のみが認められる。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 成長障害.
- 2 嘔吐, 便秘.
- 3 口渇, 多尿.
- 4 腎機能障害
- 5 くる病.
- 6 青白い皮膚, 毛髪への色素沈着.
- 7 羞明.

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 腎尿細管機能障害として、糖尿、アミノ酸尿、代謝性アシドーシス、尿細管リン再吸収率の低下、高カルシウム尿症の検査異常が存在する。
- 2 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。
- 3 眼科的検査における下記の所見：
 - a 細隙灯顕微鏡(スリットランプ)検査で、角膜にシスチン結晶の蓄積が観察される。
 - b 帯状角膜症、角膜辺縁性の血管新生、眼痙攣の併発。
 - c 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がある。

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シスチン濃度が年齢対照に比して高値。
- 2 CTNS 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

- ・シスチン尿症は腎尿細管上皮細胞に発現するシスチン輸送蛋白の異常によって起こる。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値である。
- ・I-cell 病は二次性のシスチン蓄積症を起こし、各種の腎症状を呈する。
- ・腎性ファンコーニ症候群を起こす疾患：arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome(ARC 症候群)、デント病、Fanconi-Bickel 症候群、高ガラクトース血症、糖原病 I 型、遺伝性フルクトース不耐症、特発性ファンコーニ症候群、ロウ症候群、異染性白質ジストロフィー、ミ

トコンドリア病, 高チロシン血症, ウイルソン病など.

V 補定説明

1 白血球(リンパ球), 培養線維芽細胞中のシスチン濃度の測定:

- ・白血球(リンパ球)は多核白血球に分画して測定したほうが感度が高いが, 分画せずに測定しても診断可能である.
- ・乳児型における全白血球中シスチン濃度: 海外の報告によると, 乳児型の腎合併症をもつ患者の全白血球中シスチン濃度の平均値は 8 nmol half-cystine/mg protein であり, 正常値は 0.2 nmol half-cystine/mg protein 以下である. また, 他の病型でも少なくとも 1 nmol half-cystine/mg protein は超える報告が大半である.
- ・線維芽細胞中のシスチン濃度の測定: 国内報告では, 患者の線維芽細胞中のシスチン濃度の平均値は 3.06 ± 0.0057 nmol half-cystine/mg protein であり, 正常値は 0.045 ± 0.0081 nmol half-cystine/mg protein である.

- ・シスチンの定量に多く用いられるイオン交換樹脂を利用したアミノ酸分析計ではシスチンとシステインは分離できないので「half-cystine」と記載される.
 - ・最近の質量分析器を用いたアミノ酸分析計はシスチンとシステインを分離測定できるので, 可能であればこれを使用する. 現在, 国内のアカデミアで本測定法を日常的に行っている施設はない. これまでの国内症例の報告では, いくつかの施設が本測定法を行ったと報告している.
 - ・また, 商業的検査施設では白血球中シスチンの測定を新日本科学社(和歌山県海南市)に依頼できるが(有料), 保険承認されていない.
- 2 CTNS 遺伝子変異検索:
- ・現在, 国内では CTNS 遺伝子の解析を日常的に行っている施設はない.
 - ・これまで, 国内施設で CTNS 遺伝子変異検索を行ったという報告はいくつかみられる.
 - ・海外の多くの商業的検査施設では CTNS 遺伝子変異検索が行われている. ウェブサイトからこれらの情報にアクセスすることができる.

30 副腎白質ジストロフィー

I 疾患概要

副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy)は、副腎不全と中枢神経系の脱髄を主体とするX連鎖形式の遺伝性疾患である。小児大脳型からadrenomyeloneuropathy(AMN)など多彩な臨床型が存在し、臨床経過や予後も多様である。女性保因者も加齢とともに軽度のAMN症状を呈することがある。病因は、Xq28に存在するABCD1遺伝子の異常による。ただし、遺伝子型と病型に相関はなく、同一家系内でも異なる表現型を呈することがある。

II 臨床病型

① 小児大脳型

発症年齢は3～10歳である。性格・行動変化、視力・聴力低下、学力低下、歩行障害などで発症し、数年で急速に退行することが多いが、症例ごとの違いもある。最も多い臨床病型である。

② 思春期大脳型

発症年齢は11～21歳である。臨床症状は小児大脳型と同様であるが、やや緩徐に進行する。

③ AMN

思春期～成人期以降に発症することが多く、痙性歩行を主症状とし、陰萎、尿失禁、生理学的検査で見出される程度の軽度の末梢神経障害を伴う。感覚障害を伴うこともある。緩徐進行性の経過であるが、経過中に成人大脳型になることもある。小児型に次いで多い。

④ 成人大脳型

性格変化、精神症状、認知機能低下などで発症し、比較的急速な進行を呈し、予後は不良である。

⑤ 小脳・脳幹型

小脳失調、下肢の痙性などを示し、脊髄小脳変性症様の臨床症状を呈する。大脳型への移行例もみられる。

⑥ アジソン型

無気力、食欲不振、体重減少、皮膚の色素沈着など、副腎不全症状のみを呈する。その後、大脳型や

AMNに進展することもある。

⑦ 女性発症者

女性保因者の一部は加齢とともにAMN類似の臨床症状を呈することがある。

⑧ その他

発症前男性。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 精神症状：小児では落ち着きがなく、乱暴になるなど、行動や性格の変化をきたす。成人では社会性の欠如や性格変化、精神病に類似した症状を呈する。
- 2 知的機能障害：小児では学業不振、認知機能低下、書字の乱れ、失語が現れる。成人では認知症、失語、失行、失認などの高次機能障害を呈する。
- 3 眼科的所見：初発症状として多い。斜視、視野の狭窄、皮質性の視覚障害などを呈する。
- 4 歩行障害：痙性歩行を呈する(時に左右差を認めることもある)。
- 5 錐体路徴候：四肢の痙性、腱反射の亢進、病的反射陽性で、いずれの病型においても高頻度に認められる。
- 6 耳鼻科的所見：聞き返しが多くなる、言葉の意味がわからないなどの中枢性聴覚障害の症状を呈する。
- 7 感覚障害：表在および深部知覚障害。AMNでは脊髄性の感覚障害を示す例が多い。
- 8 自律神経障害：排尿障害、陰萎などを呈する。
- 9 副腎不全症状：無気力、食欲不振、嘔吐、体重減少、色素沈着(皮膚、歯肉)、低血圧などを呈する。アジソン型以外の男性患者でもみられることがある。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 画像診断(頭部MRI、頭部CT)：小児大脳型、思春期大脳型、成人大脳型では大脳白質の脱髄部位に一致して、CTでは低吸収域、MRI T2強調画像では高信号域を認める。AMNおよび小脳・

脳幹型では錐体路，小脳，脊髓小脳路の脱髄を主体とする。

- 2 神経生理学的検査：聴性脳幹反応(auditory brainstem response；ABR)では，I-III 波間潜時が延長することが多い。体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potentials；SEP)および視覚誘発電位(visual evoked potentials；VEP)も異常を認めることが多い。経過とともに悪化する。
- 3 副腎機能検査：臨床的に無症状でも，副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)高値や迅速 ACTH 負荷試験で低反応を認めることがある。

C 診断の根拠となる検査

- 1 血中極長鎖脂肪酸分析。
- 2 ABCD1 遺伝子解析。

D 確定診断

- (1) A 項目の所見。
- (2) 血漿，血清，赤血球膜のいずれかで極長鎖脂肪酸値が高値。
- (3) 頭部 MRI，神経生理学的検査，副腎機能検査のいずれかで異常を認める。

確診例としては，下記 1～4 のいずれかに該当する症例とする。

- 1 上記(1)または(3)を満たし，(2)を満たす男性(発症者)。
- 2 家族内に発症者または保因者がおり，(2)を満たす男性(発症前患者)。
- 3 ABCD1 遺伝子変異が同定された男性。
- 4 上記(1)または(3)を満たし，家族内に発症者または保因者がいる，または極長鎖脂肪酸高値や ABCD1 遺伝子変異をヘテロ接合で有する女性。

IV 鑑別診断

- ・小児：注意欠如多動性障害，学習障害，心身症，視力障害，難聴，脳腫瘍，亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis；SSPE)，他の

白質ジストロフィー，特発性アジソン病。

- ・成人：家族性痙攣性対麻痺，多発性硬化症，精神病，認知症，脊髓小脳変性症，特発性アジソン病，脳腫瘍，悪性リンパ腫，他の白質ジストロフィー。

V 補足説明

B 診断の参考となる検査所見

- 1 画像診断(頭部 MRI，頭部 CT)：小児大脳型，思春期大脳型，成人大脳型では大脳白質の脱髄部位に一致して，CT では低吸収域，MRI T2 強調画像では高信号域を認める。病変の分布は後頭葉白質，頭頂葉白質の側脳室周辺部，脳梁膨大部が多いが，前頭葉白質から脱髄が始まる例もある。活動性の脱髄病変のある部位ではガドリニウムにより造影効果を認める。AMN および小脳・脳幹型では錐体路，小脳，脊髓小脳路の脱髄を主体とする。
- 2 神経生理学的検査：ABR では I-III 波間潜時が延長することが多い。SEP および VEP も異常を認めることが多い。自然経過では，特に経時的記録で異常が明らかとなる。末梢神経伝導速度も軽度低下を認めることがある。
- 3 副腎機能検査：臨床的に無症状でも，ACTH 高値や迅速 ACTH 試験で低反応を認めることがある。

C 診断の根拠となる検査

- 1 極長鎖脂肪酸分析：検査会社以外に一部の専門機関でも行っている。C26:0，C25:0，C24:0 などの極長鎖脂肪酸の増加を認める。血清スフィンゴミエリン，血漿総脂質，赤血球膜脂質などを用いて分析を行う。極長鎖脂肪酸の蓄積の程度と臨床病型の間に関連性はない。女性保因者の約 80 % で極長鎖脂肪酸の増加を認める。
- 2 ABCD1 遺伝子検査は専門機関で行われる。

31 ペルオキシソーム形成異常症

I 疾患概要

細胞内オルガネラの1つであるペルオキシソームは、極長鎖脂肪酸の β 酸化やフィタン酸の α 酸化、胆汁酸生合成中間体ジヒドロキシトリヒドロキシコレスタン酸(DHCA/THCA)の代謝、プラスマローゲンの生合成など、脂質代謝において重要な役割を担っている。ペルオキシソーム形成異常症は、そのペルオキシソームの膜の形成や蛋白の局在化に関わるPEX遺伝子異常による常染色体劣性遺伝性疾患で、これまで13個のPEX遺伝子が病因として報告されている。複数のペルオキシソーム代謝機能が障害されることにより、神経系をはじめとする全身臓器に障害をきたす。臨床的には、以下の臨床型に分類される。

II 臨床病型

① ツェルバーガースペクトラム

重症度により下記の3つに分類される。近年、エクソーム解析などにより従来の分類に属さないPEX遺伝子異常症も報告されている。

- ツェルバーガー症候群：ペルオキシソーム形成異常症の最重症型で、ペルオキシソーム代謝機能全般が重度に障害され、出生時から筋緊張低下、異常顔貌、肝腫大などをきたして、乳児期前半に死亡する。
- 新生児型副腎白質ジストロフィー：臨床的にはツェルバーガー症候群より若干軽症で、出生時から筋緊張低下を認めるが、顔貌異常や肝腫大の程度は軽く、幼児期前半まで生存する。
- 乳児型レフサム病：最も軽症型で、多くは歩行や有意語などの出現後、退行する。成人生存例も存在する。
- 臨床亜型：上記a～c以外にもPEX16遺伝子に変異をもつ進行性の白質ジストロフィーや脳萎縮、失調等を呈する例など、従来の臨床型に分類されないPEX遺伝子異常症が存在する。

② 根性点状軟骨異形成症(RCDP)1型

PEX7遺伝子異常により、近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化を特徴とする。PEX7遺伝子異常症には、レフサム病の臨床像とフィタン酸の増加を特徴とする症例が存在し、PEX遺伝子関連レフサム病として分類されている。

III 診断基準

◎ ツェルバーガースペクトラム

A 主要臨床所見

- 出生時からの筋緊張低下、異常顔貌、哺乳不良、肝腫大。
- 筋緊張低下に難治性痙攣、進行性の白質ジストロフィー。
- 乳幼児期以降の発達の退行に、進行性の白質ジストロフィー、脳萎縮。

B 診断の参考となる検査所見

- 血中極長鎖脂肪酸の蓄積、プラスマローゲンの低下、フィタン酸の上昇など、ペルオキシソーム代謝産物の異常所見。

C 診断の根拠となる検査

- 患者線維芽細胞などによる抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色。
- PEX1,2,3,5,6,10,12,13,14,16,19,26遺伝子解析。

D 確定診断

A、B項目の所見に加えて、C項目の1でペルオキシソーム局在化異常、または2で変異を認める場合。

◎ RCDP 1型

A 主要臨床所見

- 近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化。
- 異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞、成長障害。

B 診断の参考となる検査所見

- 血中プラスマローゲンの低下。
- 血中フィタン酸の上昇。

C 診断の根拠となる検査

- PEX7遺伝子解析。

2 プラスマローゲン合成系酵素活性, フィタン酸酸化酵素活性測定.

D 確定診断

A, B 項目の所見に加えて, C 項目の1で変異を認める場合.

IV 鑑別診断

1 ツェルベーター・スペクトラム:

- 新生児期: ダウン症候群, プラダー・ウィリー症候群, 脊髄性筋萎縮症, 他の先天性筋疾患, 染色体異常症, 原因不明の奇形症候群など.
- 乳幼児期以降: アッシャー症候群, レーバー視神経萎縮症, コケイン症候群, 先天性感染症, 白質ジストロフィーをきたすライソゾーム病やミトコンドリア病, 他の網膜色素変性症, 白質ジストロフィー, 脊髄小脳変性症など.
- 全経過: ペルオキシソーム β 酸化酵素欠損症, contiguous ABCD1 DXS1357E deletion syndrome (CADDs), 副腎白質ジストロフィー, レフサム病, 原発性高シュウ酸尿症I型などの他のペルオキシソーム病.

2 RCDP 1型: 点状軟骨異形成症をはじめとする骨系統疾患(放射線科専門医による骨X線像の診断が重要), プラスマローゲン合成酵素欠損症のRCDP 2型および3型, ツェルベーター・スペクトラム, レフサム病等のペルオキシソーム病.

V 補足説明

A 主要臨床所見

- ツェルベーター・スペクトラム症候群: 出生時からの筋緊張低下, 前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・眼間開離・小顎などの顔貌異常, 白内障や緑内障, 角膜混濁, 網膜色素変性などの眼科的異常, 肝腫大, 腎皮質小嚢胞, 関節の異常石灰化に哺乳障害, 重度の精神運動発達遅滞, 痙攣を呈する. また, 肝機能障害も伴い, トランスアミナーゼの高値, 直接・間接ビリルビンの高値, 凝固因子の低下などが経過とともに進行する.
- 新生児型副腎白質ジストロフィー: ツェルベーター・スペクトラム症候群より臨床的に軽症で, 顔貌異常も軽微で, 出生時の筋緊張低下や眼科的異常, 難聴, 肝腫大の頻度や程度も若干軽い. 精神運動発達は数か月レベルまでは認め, その後退行する. また, 腎嚢胞, 関節の石灰化は認めない. ただし, 新生

児痙攣に関してはツェルベーター・スペクトラム症候群より重症で, 脳波でヒプスアリスミアを認める症例もあり, 抗痙攣薬にても極めて難治である.

- 乳児型レフサム病: ツェルベーター・スペクトラムのなかで臨床的に最も軽症型であり, 症状の発症や程度も軽い. 生後6か月以降に気づかれる程度の顔貌異常や肝腫大以外には, 発達も1歳頃までは比較的順調で, 伝い歩きから独歩, 言語も有意語から会話可能な例もみられる. その後, 筋緊張低下や失調歩行から退行をきたし, 視覚・聴覚異常も明らかになる. 網膜色素変性症や感音性難聴は最終的にはほぼ全例に認める.
- RCDP 1型: 近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化, 小頭症, 前額突出や鼻根部扁平などの異常顔貌, 白内障, 重度の精神運動発達遅滞, 成長障害を呈し, 多くは痙攣や呼吸器感染を繰り返して1, 2歳までに死亡する. また, 皮膚所見として1/3程度に魚鱗癬を認める.

B 診断の参考となる検査所見

- 極長鎖脂肪酸: ツェルベーター・スペクトラムではC26:0, C25:0, C24:0などの血中極長鎖脂肪酸の増加を認める. 軽症型では増加の程度も軽度になるが, 診断マーカーとしては最も有用である. 一方, RCDP 1型では増加を認めない.
- フィタン酸, プリスタン酸: ツェルベーター・スペクトラムではフィタン酸, プリスタン酸とも増加する傾向にある. ただし, 食事に依存し, 出生時からの哺乳障害があれば増加しない. 一方, RCDP 1型ではフィタン酸の増加は認めるが, プリスタン酸の増加は認めない.
- 血中プラスマローゲンは専門機関で測定される.

C 診断の根拠となる検査

以下の検査は専門機関で行われている.

- 患者細胞を用いた免疫染色: 皮膚生検により培養線維芽細胞などを樹立して, おもにカタラーゼ抗体を用いた免疫染色で観察する. ツェルベーター・スペクトラムでは, 通常, 細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒(ペルオキシソーム)はみられない. ただし, 軽症型では対照に比べて少数, またはモザイク様に顆粒がみられることがある. 一方, RCDP 1型では対照とほぼ同様に観察される.
- ツェルベーター・スペクトラムでは, 既知の相補性群の患者細胞と細胞融合して, カタラーゼ顆粒の出現の有無により, 12個ある相補性群のどれに属するかを相補性解析にて決定し, 該当遺伝子を解析している.

32

ペルオキシソーム β 酸化系酵素欠損症

I 疾患概要

ペルオキシソームには、ミトコンドリアとは異なる脂肪酸 β 酸化系が存在している。これまでに、アシル CoA オキシダーゼ(AOX)、二頭酵素(DBP)、ステロールキャリア蛋白 X(SCPx)の脂肪酸 β 酸化系と、ジヒドロキシ/トリヒドロキシコレスタン酸(DHCA/THCA)CoA やプリスタン酸 CoA の R 体を S 体に変換する 2-メチルアシル CoA ラセマーゼ(AMACR)の欠損症が報告されている。生化学的には、通常、欠損酵素上流の基質にあたる代謝産物(極長鎖脂肪酸、フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物等)の蓄積がみられる。国内では、これまでに AOX と DBP の欠損症患者が診断されている。

II 臨床病型

① AOX 欠損症

ペルオキシソーム脂肪酸 β 酸化系の第1段階を触媒する AOX の欠損症である。AOX は直鎖脂肪酸のみを基質とするため、生化学的には極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の異常である。

② DBP 欠損症

DBP はペルオキシソーム脂肪酸 β 酸化系の第2、3段階を触媒する酵素で、D 体の直鎖脂肪酸以外に胆汁酸・分枝鎖脂肪酸も基質とする。したがって、極長鎖脂肪酸以外にフィタン酸やプリスタン酸、胆汁酸の中間代謝産物 DHCA/THCA の蓄積を認める。

③ SCPx 欠損症

SCPx は分枝鎖脂肪酸を基質とし、ペルオキシソーム β 酸化系の最終ステップとなるチオラーゼ活性(pTH2)を有している。一方、直鎖脂肪酸に対するチオラーゼ活性は3-ケトアシル CoA チオラーゼ(pTH1)と SCPx (pTH2)の両方が有しているため、pTH1 と pTH2 の一方が欠損しても極長鎖脂肪酸の蓄積は認めないと考えられている。血中フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物 DHCA/THCA の蓄積を認める。

④ AMACR 欠損症

ペルオキシソーム β 酸化系では、プリスタン酸と DHCA/THCA の R 体は AMACR により S 体に変換されて β 酸化を受けているため、本欠損症では DHCA/THCA、プリスタン酸に加えて、その上流のフィタン酸の蓄積が認められる。

III 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 AOX 欠損症：新生児期からの筋緊張低下と乳児期以降の痙攣、発達の遅れと2歳前後からの退行が認められる。その他の症状としては、眼振や視覚・聴覚障害、成長障害などに加えて、約半数に肝腫大を認める。
- 2 DBP 欠損症：ほとんどが新生児期からの筋緊張低下と1か月以内の痙攣を認める。さらに哺乳不良や成長障害、眼振、視覚・聴覚障害、ツェルバーガー症候群類似の前額突出、大泉門開大、眼間開離、鼻根部扁平、高口蓋、小顎症、耳介低位などの顔貌異常、肝腫大を認める。稀に幼少時に発症し、緩徐進行性に難聴、小脳性運動失調などの神経症状をきたす成人例の報告もある。
- 3 SCPx 欠損症：17歳より強直性斜頸、不随意運動、小脳症状を呈し、頭部 MRI で視床、橋に T2 高信号域を認めた45歳男性患者が報告されている。
- 4 AMACR 欠損症：乳児期に肝障害、脂溶性ビタミンの欠乏をきたし、先天性胆汁酸合成異常症4型として分類されているタイプと、成人発症の感覚運動ニューロパチーに網膜色素変性、性腺機能低下、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症などを伴うタイプが存在する。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 画像診断(頭部 MRI, 頭部 CT)：
 - a AOX 欠損症では、ほとんどの症例で大脳、小脳の白質に異常を認める。
 - b DBP 欠損症では、脳 MRI や CT にて脳室拡大や皮質異形成、ミエリン化遅延、脱髄、脳萎縮、germinolytic cystなどを認める。