

- c SCPx 欠損症では、頭部 MRI にて視床、橋、後頭葉に T2 高信号域を認める。
 - d AMACR 欠損症では、脳幹や視床、小脳に T2 高信号域を認める。
- 2 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定：
- a 極長鎖脂肪酸：AOX 欠損症と DBP 欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認めるが、SCPx 欠損症と AMACR 欠損症では蓄積を認めない。
 - b フィタン酸、プリスタン酸、DHCA/THCA：DBP 欠損症や SCPx 欠損症、AMACR 欠損症では蓄積を認める。ただし、フィタン酸は食事に由来するため、フィタン酸とプリスタン酸値の評価では検査時の摂食状況に注意する。

C 診断の根拠となる検査

- 1 イムノブロット法や免疫染色法による蛋白の検出(AOX, DBP, SCPx, AMACR)。
- 2 AOX 遺伝子, DBP 遺伝子, SCPx 遺伝子, AMACR 遺伝子解析。

D 確定診断

- (1) A 項目の所見。
- (2) 各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める。
- (3) イムノブロット法または免疫染色法による病因蛋白の欠損を認める。

確診例としては、下記 1 または 2 のいずれかに該当する症例とする。

- 1 各疾患の上記(1)～(3)を満たす場合。
- 2 各疾患の上記(1)～(3)の 1 つ以上を認め、責任遺伝子変異を認める場合。

IV 鑑別診断

- 1 AOX 欠損症, DBP 欠損症：白質ジストロフィーや脊髄小脳変性症、ペルオキシソーム形成異常症や副腎白質ジストロフィーなどのペルオキシソーム病。
- 2 SCPx 欠損症：白質ジストロフィー。
- 3 AMACR 欠損症：先天性胆汁酸合成異常症、感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性症、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症、adrenomyeloneuropathy やレフサム病などのペルオキシソーム病。

V 補足説明

A 主要臨床所見

- 1 AOX 欠損症：顔貌異常は軽度もしくは明らかで

ない症例も多く、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、約半数に肝種大を認める。平均生存年齢は 5 歳(4～10 歳)とされているが、成人生存例もみつかっている。

- 2 DBP 欠損症：脳波異常を認めることが多く、一部には点頭てんかんを認める。多くは 2 歳までに肺炎にて死亡するが、稀に幼小児期の発症で緩徐な経過を示す成人例も知られる。その臨床像は難聴、小脳性運動失調、錐体路徴候、末梢神経障害などで、言語発達の障害を防ぐために難聴の早期診断と介入が重要である。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定：
 - a 極長鎖脂肪酸：C26:0, C25:0, C24:0 などの直鎖脂肪酸を基質とする AOX 欠損症と DBP 欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。特に AOX 欠損症ではその基質特異性により、直鎖の極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である。一方、SCPx 欠損症と AMACR 欠損症ではおもに分枝鎖脂肪酸を基質とするため、極長鎖脂肪酸の蓄積を認めない。
 - b フィタン酸、プリスタン酸、DHCA/THCA：ペルオキシソームβ酸化系ではプリスタン酸や DHCA/THCA の分枝鎖脂肪酸の短縮も行っているため、DBP 欠損症や SCPx 欠損症では蓄積する傾向にある。また、両者の R 体は AMACR により S 体に変換されてからβ酸化を受けるため、AMACR 欠損症でも蓄積を認める。さらにプリスタン酸の前駆体であるフィタン酸も蓄積する。ただし、フィタン酸は食事に由来するため、フィタン酸とプリスタン酸値の評価では検査時の摂食状況に注意する。

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。

- 1 患者細胞を用いた解析：イムノブロット法や免疫染色法により、当該蛋白の欠損を認めることもある。また、AOX 欠損症と DBP 欠損症の患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では、カタラーゼ含有顆粒(ペルオキシソーム)が通常より大型の形態を呈している。
- 2 遺伝子解析：いずれの疾患も AOX, DBP, SCPx, AMACR のいずれかの遺伝子解析にて変異を同定して最終診断に至る。

33 レフサム病

I 疾患概要

レフサム病(Refsum disease)は早期発症の網膜色素変性症に無嗅覚症、末梢神経障害、難聴、小脳失調、魚鱗癬を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患で、ベルオキシソームに局在する脂肪酸 α 酸化系酵素のフィタノイル CoA ヒドロキシラーゼ(PHYH)の欠損により血中のフィタン酸が増加する。英国と北欧では多数の報告があるが、国内における日本人での確定診断の報告はない。治療はフィタン酸を多く含む乳製品、ウシ、ヒツジ、ヤギなどの肉や脂肪を厳しく制限する食事療法が基本となる。

II 臨床病型

① レフサム病

レフサム病は PHYH 遺伝子の異常により血中のフィタン酸が蓄積し、早期発症の網膜色素変性症に無嗅覚症、末梢神経障害、難聴、小脳失調、魚鱗癬などを呈する。

一方、乳児型レフサム病はベルオキシソーム形成異常症のツェルウェーガースペクトラムに分類される最軽症型で、PEX7 遺伝子を除くベルオキシソーム形成に関わる PEX 遺伝子異常を原因として、フィタン酸以外にも極長鎖脂肪酸の蓄積などを認める。レフサム病とは異なる疾患単位である。

② PEX 遺伝子関連レフサム病

PHYH は NH₂ 末端にベルオキシソーム局在化シグナル 2(peroxisomal targeting signal 2; PTS2)を有する蛋白で、その局在化には細胞質内で PTS2 のレセプター蛋白である PEX7 が必要である。その PEX7 遺伝子異常症では骨系統疾患に属する根性点状軟骨異形成症(rhizomelic chondrodysplasia punctata)の臨床像を呈するが、近年 PEX7 遺伝子異常症のなかに、フィタン酸の増加は認めるものの、プラスマローゲンの低下は軽度で、レフサム病と同様の臨床像を呈する症例が報告され、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

A 主要臨床所見

発症年齢は生後7か月～50歳で、発症時期と重症度は必ずしも相関しない。多くの症例で必発の網膜色素変性症による夜盲で発症するが、小児期には気づかれないこともある。さらに視野狭窄もきたす。その他の症状としては、頻度順に嗅覚障害、多発ニューロパチー、聴力障害、小脳失調、魚鱗癬を呈する。さらに不整脈や心筋症、突然死をきたす症例も存在する。未治療症例の予後は不良で、約半数が30歳前に死亡している。死因は心筋症による突然死が最も多い。経過は慢性進行性であるが、体重減少やストレス、外傷、感染を契機に多発ニューロパチーや筋力低下、失調などを急激にきたす「急性レフサム病」の報告もある。

PEX7 遺伝子異常による PEX 遺伝子関連レフサム病もレフサム病と類似の臨床像をきたす。

B 診断の参考となる検査所見

1 髄液検査：細胞数の増多を伴わない蛋白の増加を認める。

C 診断の根拠となる検査

1 血中フィタン酸の測定：血漿フィタン酸は食事の影響が大きいが、多くの症例で 200 μ M 以上を示す。また、プリスタン酸の増加は認めないため、同時に測定して、フィタン酸/プリスタン酸比の増加を確認することも診断に有用である。

2 PHYH、または PEX7 遺伝子解析：PHYH 遺伝子異常により診断は確定するが、一部に PEX7 遺伝子異常に起因する症例(PEX 遺伝子関連レフサム病)も存在する。

D 確定診断

下記のいずれかの条件を満たす場合に確定診断とする。

- 1 A 項目の所見に加えて、血中フィタン酸の増加を認める場合。
- 2 PHYH 遺伝子変異が同定された場合。

IV 鑑別診断

網膜色素変性症, 難聴, 成人癩症の末梢神経障害や小脳失調, 魚鱗癬, フィタン酸の蓄積を認めるペルオキシソーム病.

V 補足説明

フィタン酸はイソプレノイド由来の炭素数 20 の分枝鎖脂肪酸で, 直接, β 酸化は受けられず, α 酸化により炭素数 19 のプリスタン酸に分解されたのち, β 酸化により分解される. この α 酸化を担うのがペルオキシソームに局在する PHYH で, レフサム病では本酵素の特異的な欠損が病因である. ヒトではフィタン酸は食事由来であり, ウシ, ヒツジ, ヤギなどの反芻動物の脂肪, 乳製品に多く含まれる.

フィタン酸は緑黄色野菜や植物性油脂中に含まれるフィタン酸前駆物質のフィトールからも生成されるが, 反芻動物と違い, ヒトではフィトールはほとんど吸収されない.

治療はフィタン酸を多く含む乳製品, ウシ, ヒツジ, ヤギなどの肉や脂肪を厳しく制限する食事療法が基本である. フィタン酸の低下により魚鱗癬, 感覚麻痺, 失調などの症状は改善するが, 視力・聴力は改善しにくいいため, 早期の診断と介入が必要である. 緑黄色野菜の制限は, ヒトではフィトールが吸収されにくいいため不要である. 高カロリー食が血漿フィタン酸の増加を防ぐ一方で, 飢餓やストレスなどは血漿フィタン酸を増加させる. フィタン酸の高濃度による急性の不整脈や筋症状に対しては血漿交換療法が有効である.

34 プラスマローゲン合成系酵素欠損症

I 疾患概要

ペルオキシソームに局在するプラスマローゲン(エーテル型リン脂質)生合成の第1段階の酵素であるジヒドロキシアセトンリン酸(DHAP)アシルトランスフェラーゼと、第2段階の酵素であるアルキルDHAPシターゼの欠損症で、血中や組織のプラスマローゲン低下と根性点状軟骨異形成症(rhizomelic chondrodysplasia punctata: RCDP)を呈する。ペルオキシソーム形成異常症に属し、PEX7遺伝子異常によるRCDPを1型、DHAPアシルトランスフェラーゼ欠損症を2型、アルキルDHAPシターゼ欠損症を3型として分類している。現時点でいずれも根本的な治療法は確立されていない。

II 臨床病型

① RCDP 2型

プラスマローゲン生合成の第1段階にあたるDHAPアシルトランスフェラーゼの遺伝子異常症で、プラスマローゲンの低下とRCDPの臨床型を呈する。

② RCDP 3型

プラスマローゲン生合成の第2段階にあたるアルキルDHAPシターゼの遺伝子異常症で、プラスマローゲンの低下とRCDPの臨床型を呈する。

注意：ペルオキシソーム形成異常症に属するRCDP 1型では、NH₂末端にペルオキシソーム局在化シグナル(peroxisomal targeting signal: PTS) 2をもつアルキルDHAPシターゼやフィタノイルCoAヒドロキシラーゼ(PHYHはレフサム病の欠損酵素で、フィタン酸の α 酸化を担う)を認識する受容体PEX7の遺伝子異常を原因として、プラスマローゲンの低下とフィタン酸の増加を認める。RCDPを示す臨床型以外にレフサム病様症状をきたす例も存在する。

III 診断基準

A 主要臨床所見

RCDP 1～3型では、共通して近位優位の対称性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を呈する。また、四肢短縮が非対称性や近位優位でない例や、異常顔貌や発達遅滞など軽度のvariant typeの報告もある。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 骨X線：近位優位の対称性四肢短縮と関節の点状石灰化像。
- 2 血中・組織のプラスマローゲン含量低下：生化学的には、RCDP 2型、3型ともに血漿・血清、赤血球や線維芽細胞などにおけるプラスマローゲン含量の低下を認める。一方、RCDP 1型ではプラスマローゲン含量の低下以外に、血漿・血清でのフィタン酸の増加を認める。

C 診断の根拠となる検査

- 1 線維芽細胞でのプラスマローゲン合成系酵素活性の低下：RCDP 2型ではDHAPアシルトランスフェラーゼ活性、3型ではアルキルDHAPシターゼ活性の低下を認める。ただし、DHAPアシルトランスフェラーゼはアルキルDHAPシターゼとのヘテロトリマーを形成して機能しているため、アルキルDHAPシターゼ欠損症の3型においても2型の欠損酵素であるDHAPアシルトランスフェラーゼ活性が15%ほど低下することが報告されている。また、RCDP 1型も病困であるPEX7がアルキルDHAPシターゼの受容体であるため、両酵素の活性の低下を認める。
- 2 DHAPアシルトランスフェラーゼ、アルキルDHAPシターゼの遺伝子解析。

D 確定診断

- (1) A項目の所見。
 - (2) 血中や組織のプラスマローゲン含量の低下、フィタン酸、極長鎖脂肪酸は正常。
 - (3) DHAPアシルトランスフェラーゼ、またはアルキルDHAPシターゼの活性の低下。
- 確定例としては、下記1または2のいずれかに

該当する症例とする。

- 1 上記(1)～(3)を満たす場合。
- 2 上記(1)～(3)の1つ以上を認め、かつ DHAP アシルトランスフェラーゼまたはアルキル DHAP シンターゼの遺伝子変異を認める場合。

IV 鑑別診断

臨床像からの鑑別としては、骨系統疾患、特に根性以外の点状軟骨異形成症(chondrodysplasia punctata)があげられる。放射線科専門医による臨床、X線所見での診断が重要である。RCDP 1型との鑑別は、フィタン酸の蓄積やペルオキシソーム 3-ケトアシル CoA チオラーゼ(pTH1)のプロセッシングに異常を認めないことによる。ツェルバーガー症候群との鑑別は、極長鎖脂肪酸の蓄積や免疫染色でカタラーゼなどのペルオキシソーム局在化異常を認めないことによる。

V 補足説明

エーテルリン脂質であるプラスマローゲンは、哺乳動物の脳、心臓、骨格筋、特にヒトの脳に多く分布している。そのプラスマローゲン生合成の初期段階の2つの酵素はペルオキシソームに局在し、最初

の酵素が DHAP アシルトランスフェラーゼ、2番目の酵素がアルキル DHAP シンターゼである。

1992年、それまでプラスマローゲンやフィタン酸など複数のペルオキシソーム代謝異常をきたすペルオキシソーム病として分類されていた RCDP の患者のなかに、臨床像や X 線所見は RCDP 様症状を呈するが、生化学的にはフィタン酸の蓄積や pTH1 のプロセッシングの異常は認めずに、DHAP アシルトランスフェラーゼの欠損によるプラスマローゲンの低下のみを認める症例が報告された。さらに 1994 年には、やはり RCDP 様症状を呈するが、アルキル DHAP シンターゼの欠損によるプラスマローゲンの低下のみを認める症例が報告された。一方、1997 年にはアルキル DHAP シンターゼや PHYH, pTH1 のペルオキシソーム蛋白が NH₂ 末端にもつ PTS2 を細胞質で認識する受容体 PEX7 の遺伝子異常が RCDP の病因であること、1998 年にはプラスマローゲン合成系の両欠損症の病因が遺伝子レベルで解明された。

以上より、PEX7 遺伝子異常による従来の RCDP をペルオキシソーム形成異常症の範疇に入れて RCDP 1 型とし、DHAP アシルトランスフェラーゼ欠損症を 2 型、アルキル DHAP シンターゼ欠損症を 3 型として分類されている。

35 原発性高シュウ酸尿症 I 型

I 疾患概要

原発性高シュウ酸尿症(primary hyperoxaluria ; PH) I 型(PH1)は、肝臓のペルオキシソームに存在するアラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ(AGXT または AGT)の欠損により肝臓内にシュウ酸の前駆物質であるグリオキシル酸が蓄積する常染色体劣性遺伝性疾患で、不溶性のシュウ酸カルシウムが腎臓をはじめとする全身臓器に沈着して多臓器に障害をきたす。対症療法として、多量の水分摂取による尿量の維持、マグネシウムやサイアザイトの投与や、AGT の補酵素であるビタミン B₆ の内服投与に反応する場合もある。腎不全に対しては血液または腹膜透析、根治的な治療法としては肝移植で、回復が期待できない腎不全に対しては腎移植も検討される。

II 臨床病型

① PH I 型(PH1)

肝臓のペルオキシソームに存在する AGT 酵素欠損によりグリオキシル酸、シュウ酸が蓄積する。

② PH II 型(PH2)

肝臓のサイトゾルに局在するグリオキシル酸還元酵素/ヒドロキシビルビン酸還元酵素(GRHRP)の欠損によりグリオキシル酸が蓄積する常染色体劣性遺伝性疾患で、I 型と同様に過剰に産生されたシュウ酸により、不溶性のシュウ酸カルシウムが腎臓をはじめとする全身臓器に沈着して多臓器に障害をきたす。

③ PH III 型(PH3)

non-PH1/non-PH2 の PH 家系例で、ホモ接合体マッピング法により 10 番染色体(q24.2)に存在する DHDPSL 遺伝子の変異が第 3 の PH の病因であると報告された。この遺伝子はミトコンドリア内のヒドロキシプロリンからグリオキシル酸への代謝経路にある 4-ヒドロキシ-2-オキソグルタル酸アルドラーゼ 1 をコードしている。

III 診断基準

A 主要臨床所見

発症は乳児期～50 歳でみられるが、半数以上の症例は 5 歳以前に、90% 以上は 25 歳までに尿路結石の典型的な症状である腎仙痛や無症候性血尿で発症する。その後、尿路結石を繰り返し、腎石灰化症、腎不全が進行して、ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る。診断時までの臨床経過としては、①乳児期に腎結石から腎不全で、②小児期～思春期に反復性尿路結石から腎不全で、③成人期に結石で、④腎移植後の再発で、⑤家族歴より発症前に、など多岐にわたる。

腎以外の症状では、致命的な症状として心筋内へのシュウ酸カルシウム沈着による不整脈があげられ、本症透析患者の死因の約半数を占める。さらに、痛風に類似した骨痛や網膜症、歯の異常、末梢神経障害、腎不全による成長障害などがみられる。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 尿一般検査：血尿や尿沈渣の結晶観察。
- 2 腎エコー、単純 X 線検査：結石像を示す所見。

C 診断の根拠となる検査

- 1 生化学的検査：尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の増加を認める。PH2 ではグリコール酸の尿中排泄増加は認めず、L-グリセリン酸の尿中排泄増加を認める。
- 2 肝生検による AGT 酵素活性の測定。
- 3 AGXT 遺伝子解析。

D 確定診断

- (1) A 項目の所見。
- (2) 尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇。
- (3) 肝生検による AGT 酵素活性の低下。
- (4) AGXT 遺伝子変異を認める。

確定例としては、下記 1 または 2 のいずれかに該当する症例とする。

- 1 上記(3)または(4)の項目を満たす場合。
- 2 上記(3)または(4)が未実施でも、(1)および(2)を満たす場合。

IV 鑑別診断

・繰り返す尿路結石や腎石灰化をきたす疾患。

V 補足説明

本症はシュウ酸の前駆物質であるグリオキシル酸のグリシンへの変換酵素である AGT の欠損により多量のシュウ酸が蓄積し、不溶性のシュウ酸カルシウムが腎臓をはじめとする骨、心筋、眼、歯、皮膚、血管、神経系などの全身臓器に沈着して多臓器に障害をきたす。また、AGT をコードしている AGXT 遺伝子も解明されており、これまでに 50 種類以上の遺伝子変異が報告され、そのうち半分以上はミスセンス変異である。これらの変異の種類により酵素活性の消失、蛋白の凝集、分解の促進、ペルオキシソームからミトコンドリアへの誤局在などが引き起こされる。ただし、残存する酵素活性と臨床的重症度との相関は明らかになっていない。

対症的な治療法としては、シュウ酸結石を抑制するために、多量の水分摂取による尿量の維持、尿中シュウ酸の溶解度を高めるマグネシウムやサイアザイトの投与が検討されている。また、軽症例では

AGT の補酵素であるビタミン B₆ の内服投与に反応する場合もある。腎不全に対しては血液または腹膜透析が行われるが、内因性のシュウ酸の産生を上回る透析効率を得ることはむずかしい。

根治的な治療法は欠損した肝臓の AGT 酵素を補充するための肝移植であるが、回復が期待できない腎不全では腎移植が検討される。したがって、病期により、①腎機能障害を認めない時期での肝移植、②末期の腎不全状態でも全身のシュウ酸カルシウム沈着が軽度の時期での肝腎同時移植、③すでに全身のシュウ酸カルシウムの沈着が重度となった時期での肝移植+透析治療後、時期をずらした腎移植、が選択される。

D 確定診断

PH1 の確定診断には下記(3)または(4)が必要であるが、国内での解析がむずかしい症例もあり、(1)+(2)により診断される場合もある。

- (1)「III 診断基準」の A 項目の所見。
- (2)尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇。
- (3)肝生検による AGT 酵素活性の低下。
- (4)AGXT 遺伝子変異を認める。

36 アカタラセミア

I 疾患概要

アカタラセミア(無カタラーゼ血症)(acatalasemia)は赤血球中のカタラーゼが欠損する常染色体劣性遺伝性疾患で、カタラーゼ遺伝子変異をホモ接合で有している。日本人アカタラセミアの約半数が、発見者の名から「高原氏病」と呼ばれる進行性壊疽性口内炎を呈している。一方、カタラーゼ遺伝子変異をヘテロ接合に有する患者では赤血球中のカタラーゼ活性が50%程度に減少しており、「ヒポカタラセミア」と呼ばれている。高原氏病は、近年、口腔内の衛生管理の改善や血族婚の減少などにより、その発症頻度は減少傾向にある。

治療法としては、口腔内の衛生管理に加えて、病巣の開放や抗菌薬の使用、外科的処置を行う。また、過酸化水素の使用にも注意する。

II 臨床病型

① アカタラセミア

カタラーゼ遺伝子変異をホモ接合で有し、活性はほとんど認めず、臨床的には進行性の壊疽性口内炎から歯槽膿漏を呈することもある。

② ヒポカタラセミア

カタラーゼ遺伝子変異をヘテロ接合で有し、50%程度の活性低下を認める。2型糖尿病の発症リスクの可能性が報告されている。

III 診断基準

A 主要臨床所見

高原氏病の多くは、幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽を特徴とする。進行性で歯肉辺縁の潰瘍から

歯周組織全般の壊疽、骨壊死にまで進行する重症例から、歯槽膿漏程度の軽症例までである。また、皮膚においては過酸化水素の塗布、付着による黒化で気づく場合もある。

B 診断の根拠となる検査

- 1 血中カタラーゼ活性の測定：ほとんど認めなければアカタラセミア、50%程度残存していればヒポカタラセミアと診断される。血液が過酸化水素で黒褐色に変わることも簡便な判定は可能である。
- 2 カタラーゼ遺伝子解析：ホモ接合で変異が確認されればアカタラセミア、ヘテロ接合で変異が確認されればヒポカタラセミアと診断される。

C 確定診断

下記のいずれかの条件を満たす場合に確定診断とする。

- 1 A項目の所見に加えて、血中カタラーゼ活性の低下を認める場合。
- 2 カタラーゼ遺伝子変異が同定された場合。

IV 鑑別診断

進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏。

V 補足説明

高原氏病ではカタラーゼが欠損するため、過酸化水素を産生する細菌(溶連菌、肺炎球菌等)の繁殖により口腔内に蓄積した過酸化水素を処理しきれなくなる。そのため、ヘモグロビンの二価鉄イオンが酸化されてメトヘモグロビンとなり、局所の低酸素状態から二次感染、壊死巣が形成され、進行性の壊疽性口内炎から潰瘍が生じる。

索引

和文索引

あ			
アカタラセミア	70	骨変形	16, 36
アスパルチルグルコサミニダーゼ	42	コレステロールエステル蓄積症	47
アスパルチルグルコサミン尿症	42	さ	
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	24	サイコシン	12
アリルスルファターゼ A	14, 16	サラ病	50
アリルスルファターゼ B	16, 28	酸性スフィンゴミエリナーゼ	4
アリルスルファターゼ C	16	酸性セラミダーゼ	18
イズロン酸-2-スルファターゼ	22	酸性 α -グルコシダーゼ	45
異染性白質ジストロフィー	14	酸性 β -グルコシダーゼ	2
ウォルマン病	47	サンドホフ病	10
オートファゴゾーム	48	サンフィリップ症候群	24
か		シアリドーシス	32
カタプレキシー	6	シアリン	50
カタラーゼ	70	シスチノシン	56
ガラクトシアリドーシス	34	シスチン蓄積症	56
ガラクトセレブロシダーゼ	12	シャイエ症候群(MPS IS 型)	20
肝移植	68	シュウ酸	68
眼球運動障害	2	心筋症	48
神崎病	43	神経性セロイドリポフスチン症	52
関節拘縮	36	シンドラー病	43
関節変形	18	スライ症候群	30
肝脾腫	4, 6	スルファターゼ	16
魚鱗癬	16	精神運動発達遅滞	49
筋緊張低下	8	脊髄小脳変性症	59
クラッペ病	12	粗な顔貌	16
痙攣	8, 16	た	
原発性高シュウ酸尿症 I 型	68	退行	10
腱反射亢進	8	胎児水腫	3, 16
極長鎖脂肪酸	62	大脳白質形成不全	50
ゴーシェ病	2	高原氏病	70
		脱髄	58

索引

ダノン病	48
多発性異骨症	40
多発性骨異形成(症)	38, 50
胆汁酸中間代謝産物	62
チェリーレッド斑	4, 8, 10
チェリーレッド斑 - ミオクロオス症候群	32
聴覚過敏	10
ツェルペーガー症候群	60
テイ - サックス病	10
デルマトン硫酸	22

な

軟骨異形成症	66
難聴	38
ニーマンピック病 A 型	4
ニーマンピック病 B 型	4
ニーマンピック病 C 型	6
尿路結石	68

は

白質ジストロフィー	12, 14
ハーラー・シャイエ症候群(MPS IH/S 型)	20
ハーラー症候群(MPS IH 型)	20
ハンター症候群	22
被角血管腫	38, 40
ファーバー病	18
ファブリー病	54
ファンコーニ症候群	56
フィタン酸	64
フィリピン染色	6
副腎白質ジストロフィー	58
副腎不全	58
フコシドーシス	40
ブラスマローゲン	66
ブラスマローゲン合成系酵素欠損症	66

プリスタン酸	62
フロッピーインファント	45
ヘパラン硫酸	22
ヘパラン -N- スルファターゼ	24
ペルオキシソーム	66
ペルオキシソーム形成異常症	60
ペルオキシソーム β 酸化系酵素欠損症	62
ボンベ病	45

ま

末梢神経障害	64
マルチプルスルファターゼ欠損症	16
マロトー・ラミー症候群	28
マンノシダーゼ	38
マンノシドーシス	38
ムコ多糖症 I 型	20
ムコ多糖症 II 型	22
ムコ多糖症 III 型	24
ムコ多糖症 IV 型	26
ムコ多糖症 VI 型	28
ムコ多糖症 VII 型	30
ムコリピドーシス II 型	36
ムコリピドーシス III 型	36
網膜色素変性症	64
モルキオ症候群	26
モルキオ症候群 B 型	8

ら

ライソゾーム酸性リパーゼ	47
ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症	47
ライソゾーム性シアリダーゼ	32
ライソゾーム性保護蛋白質 / カテプシン A	34
リピドーシス	36
レフサム病	64

 欧文索引

 A

α - ガラクトシダーゼ A	54
α 酸化	60
α - ホルミルグリシン生成酵素	16
α -L- イズロニダーゼ	20
α -L- フコシダーゼ	40
α -N- アセチルガラクトサミニダーゼ	43
α -N- アセチルグルコサミニダーゼ	24

 B

β - ガラクトシダーゼ	8
β - グルクロニダーゼ	30
β 酸化	62
β - ヘキソサミニダーゼ	10

 G

GM1 ガングリオシドーシス	8
GM2 活性化蛋白質欠損症	10
GM2 ガングリオシドーシス	10

 L

LAMP2	48
-------	----

 M

MPS IH/S 型(ハーラー・シャイエ症候群)	20
MPS IH 型(ハーラー症候群)	20
MPS IS 型(シャイエ症候群)	20

 N

NPC1	6
NPC2	6
N- アセチルガラクトサミン -4- スルファターゼ	28
N- アセチルガラクトサミン -6- 硫酸スルファターゼ	26
N- アセチルグルコサミン -6- スルファターゼ	24
N- アセチルグルコサミンホスフォトランスフェラーゼ	36

 P

PEX 遺伝子	60
pseudodeficiency	46

ライソゾーム病^{びょう}・ペルオキシソーム病^{びょうしんだん}診断^{てび}の手引き (非売品)

2015年3月30日発行

編集 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
〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部
小林正久, 小林博司, 大橋十也
TEL : 03-3433-1111 FAX : 03-3433-1230

発行所 株式会社 診断と治療社
東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4階

印刷所 広研印刷株式会社





市民公開フォーラム 2015

日時：平成 27 年 1 月 18 日（日） 13：00－17：50

会場：東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 3 階講堂

プログラム

総合司会 小林博司（東京慈恵会医科大学小児科准教授）

参加費
無料

- 13：00－13：10 主催者挨拶 衛藤 義勝（ライソゾーム病に関する調査研究班 班長）
- 13：10－13：40 基調講演 座長 加我牧子（東京都立東部療育センター院長）
『難病対策の国の取り組み』
田原 克志（厚生労働省健康局疾病対策課 課長）
- 13：40－14：10 教育講演 座長 鈴木康之（岐阜大学教育開発研究センター長）
『ここまで進んだライソゾーム病の診断と治療』
大橋十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター長）
- 14：10－15：20 ワークショップ 1 座長 櫻庭 均（明治薬科大学教授）
田中あけみ（大阪市立大学小児科准教授）
『ライソゾーム病疾患の診断ガイドラインから何を学んだか？班会議の成果と今後の展望』
1) ガイドライン作成の意義
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科講師）
2) ガイドラインの利用法
酒井規夫（大阪大学小児科、遺伝子診療部准教授）
3) ALD&ベルオキシゾーム病の診断ガイドラインから早期診断、治療に向けて
下澤伸行（岐阜大学総合研究支援センター センター長）
- 15：20－15：30 休憩
- 15：30－17：00 ワークショップ 2 座長 高柳正樹（千葉こども病院副院長）
奥山虎之（国立成育医療研究センター部長）
難病患者の現状と障害者支援法の問題点と将来展望－患者会との討論
1) 難病患者の現状調査成績（奥山班からの成果報告）を踏まえて
奥山虎之（国立成育医療研究センター部長）
2) 難病支援法と患者団体の取組み－問題点と将来展望
（ムコ多糖、ファブリー病、ALD、ボンペ病、NPC、GM1、Krabbe、MLD、
ゴーシェ病、カプア会、難病ネットワーク、難病事務局他）
3) 合同討論
- 17：10－17：40 特別講演 座長 遠藤文夫（熊本大学小児科教授）
『難病対策の今後の展望－ゲノム科学と治療の進歩』
辻 省次（東京大学神経内科教授）
- 17：40－17：50 総括・閉会 衛藤 義勝

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班主催

市民公開フォーラム 2015

日時：平成 27 年 1 月 18 日（日）13：00－17：50

会場：東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 3 階講堂

－ プログラム・抄録 －

主催：

厚生労働省難治性疾患調査費補助金 難治性疾患政策研究事業
研究班 “ライソゾーム病研究班”

後援：

日本先天代謝異常学会

はじめに

厚生労働省難治性疾患政策研究事業“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主催 市民公開フォーラム開催にあたり一言ご挨拶を申し上げます。本ライソゾーム病研究班が厚生労働省の研究班として設立され今年で早や 14 年目を迎えます。この間ライソゾーム病研究は大変進歩し、ゴーシェ病、ファブリ病、ムコ多糖症(I, II, VI 型)、ポンペ病で酵素補充療法が可能となり、現在多くの患者さんへの治療効果が確認されております。

本研究班は又 4 年前よりライソゾーム病ばかりでなく、ペルオキシゾーム病、ALD も本研究班で研究を進め、これらの疾患の病因、病態、治療法の開発に向け努力して参りました。平成 26 年度よりは政策研究事業となり、ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病、ALD の診断、治療などを含む政策研究事業が中心となり従来の病因、病態、治療法の基礎研究は日本医療研究開発機構（日本版 NIH 構想）の研究事業で行われることとなりました。

本フォーラムはライソゾーム病を含む疾患の政策事業の一貫として、本年度難病支援法を含めた難病法的大幅改正に伴いライソゾーム病などの診断、治療ガイドラインを整備して、患者の重症度判定並びに将来の患者支援に役立つ政策支援をすることも目指しております。また今後治療の選択肢も増え、酵素治療以外に基質合成抑制療法、シャペロン治療、遺伝子治療などが進歩し、治療のガイドラインも重要であります。本研究班はライソゾーム病、ALD 患者団体と密に連絡し、政策医療として実現し、支援することも重要な役割であります。

市民公開フォーラム開催は上述のような目的を迫行するため、行政、医師、患者団体との 3 者の連携のもとに開催いたします。今回は行政の立場から厚生労働省健康局疾病対策課長 田原克志課長にもご講演頂き、今後の難病対策の国の取り組みを講演して頂きます。また本研究班の今年度の成果としての診断ガイドラインの作成など、更に各患者団体の方々にも現在の難病対策の問題点を討論して頂き、実りある市民公開フォーラムにしていただければ、主催者としては望外の慶びであります。宜しく皆さま、活潑なご討論をお願い致します。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業
“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”
班長 衛藤 義勝

プログラム

13:00-13:10 **主催者挨拶** 衛藤 義勝 (ライソゾーム病に関する調査研究班 班長)

13:10-13:40 **基調講演** 座長 加我牧子 (東京都立東部療育センター院長)
『難病対策の国の取り組み』
田原 克志 (厚生労働省健康局疾病対策課 課長)

13:40-14:10 **教育講演** 座長 鈴木康之 (岐阜大学教育開発研究センター長)
『ここまで進んだライソゾーム病の診断と治療』
大橋十也 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター長)

14:10-15:20 **ワークショップ1**

ライソゾーム病疾患の診断ガイドラインから何を学んだか? 班会議の成果と今後の展望

座長 櫻庭 均 (明治薬科大学教授)

田中あけみ (大阪市立大学小児科准教授)

- 1) 小林正久 (東京慈恵会医科大学小児科講座講師) ガイドライン作成の意義
- 2) 酒井規夫 (大阪大学小児科、遺伝子診療部准教授) ガイドラインの利用法
- 3) 下澤伸行 (岐阜大学総合研究支援センター教授) ALD&ペルオキシゾーム病の診断ガイドラインから早期診断、治療に向けて

15:30-17:00 **ワークショップ2**

難病患者の現状と障害者支援法の問題点と将来展望—患者会との討論

座長 高柳正樹 (千葉こども病院副院長)

奥山虎之 (国立成育医療研究センター部長)

- 1) 先天代謝異常症患者登録制度「JaSMIn and MC-Bank」からみたライソゾーム病医療の現状と将来展望について
奥山虎之 (国立成育医療研究センター部長)
- 2) 難病支援法と患者団体の取組み—問題点と将来展望
(ムコ多糖、ファブリ病、ALD、ポンペ病、NPC、GM1、K r a b b e、MLD、ゴーシェ病、カプア会、難病ネットワーク、難病事務局他)
- 3) 合同討論 30-40分

17:10-17:40 **特別講演** 座長 遠藤文夫 (熊本大学小児科教授)
『難病対策の今後の展望—ゲノム科学と治療の進歩』
辻 省次 (東京大学神経内科教授)

17:40-17:50 **総括・閉会** 衛藤 義勝

教育講演

ここまで進んだライソゾーム病の診断と治療

大橋十也

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝治療研究部・同大小児科

ライソゾーム病は細胞の中にあるライソゾーム酵素が欠損して、いろいろな物質が細胞の中に溜まる病気です。ライソゾーム病酵素が欠損する理由は、酵素の設計図である遺伝子に異常があるからです。最近の診断法の進歩としては、まだ一部ですが、新生児や病気の症状が少しでもある人を対象にスクリーニングが行われ始めたということです。これにより、より早期に治療を開始できるようになり、患者さんの予後も改善することが出来るようになると報告されています。治療法の進歩としては、色々あります。現在、6つのライソゾーム病に対して酵素補充療法が行われていますが、対象の疾患が増えつつあります。また、現在の酵素よりも、より効く可能性のある酵素も開発されてきております。その他には、飲み薬も開発されています。飲み薬には患者さんに残っている酵素の活性を高めるような薬、溜まる物質を出来なくするような薬があります。また、遺伝子治療もいくつかの疾患では試みられています。例えば、一部のライソゾーム病では骨髄移植が有効な事がわかっていますが、骨髄移植の場合は骨髄を提供する人が必要です。ただ、提供者が見つからない場合もあり、これらの人には患者さんの骨髄細胞に直接正常の遺伝子を入れて、再度患者さんに戻すという遺伝子治療があります。また直接病変部位に正常酵素の遺伝子を導入する遺伝子治療もあります。それなりの効果が得られたという報告がありますが、現在、より多くの患者さんで、それらの方法を試して多くの患者さんでも効くのかどうかを確認する研究が行われつつあります。ライソゾーム病は、ここ 20 年くらい治療法が大きく進歩しました。次の 20 年ではもっと進歩することが予測されています。期待をもって現在受けられる治療を継続して下さい。

ワークショップ1

ライゾーム病疾患の診断ガイドラインから何を学んだか？

— 班会議の成果と今後の展望