

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ニーマンピック病（A/B型、C型）の診断・治療研究

分担研究者：高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座教授）

研究要旨

ニーマンピック病A/B型は酸性スフィンゴミエリナーゼの欠損により神経退行、著明な肝脾腫、肺機能異常などを特徴とする難病である。C型はライソゾーム膜蛋白NPC1（5%はライソゾーム分泌蛋白NPC2）の異常により脾腫の他に多彩な神経症状を呈する神経難病である。A/B型では酵素補充療法、C型では基質減少療法など治療方法があり、新たな治療法の開発研究も行われている。以上から本疾患の早期発見は予後などに関与し臨床的に重要であり、診断基準の確立と更新は重要である。本研究ではニーマンピック病に関して最新の知見を基に診断基準を作成した。

A．研究目的

ニーマンピック病は細胞内スフィンゴミエリン/コレステロール蓄積を特徴とするライソゾーム病である。A/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欠損により神経退行、著明な肝脾腫、肺機能異常などを特徴とする難病である。C型はライソゾーム膜蛋白NPC1（5%はライソゾーム分泌蛋白NPC2）の異常により脾腫の他に多彩な神経症状を呈する神経難病である。

A/B型では酵素補充療法、C型では基質減少療法など治療方法があり、新たな治療法の開発も行われている。以上から早期発見は予後など臨床的に重要であり、診断基準の確立と更新は重要である。本研究ではニーマンピック病に関して最新の知見を基に診断基準を作成することを目的とした。

B．研究方法

現在得られる欧米国内論文等を資料としてエビデンスに基づくようにしてニーマンピック病A型、B型、C型の診断基準を作成した。

C．研究結果

班会議において診断基準作成班を組織し以下、診断基準を作成した。

ニーマンピック病A型、B型の診断基準

．疾患概要

ニーマンピック病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

の稀な先天代謝異常症である。酸性スフィンゴミエリナーゼの基質であるスフィンゴミ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速な経過をとる。B型で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は進行すれば肝硬変に至る。

．臨床病型

ニーマンピック病A型

生後3か月までに肝脾腫で気付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性し腱反射が消失する。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。

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、肺機能異常を特徴とする。肝脾腫の程度は軽度から巨大まで種々であり脾機能亢進による血小板減少を伴う。年齢的な経過は種々である。

#### ．診断基準

##### A．主要臨床所見

###### ニーマンピック病 A 型

- 1．肝脾腫：生後 3 か月までに気付かれて徐々に巨大になる。
- 2．肺疾患：レントゲンで間質性肺疾患所見を認める。
- 3．眼科所見：診断時に殆どの例で眼底変化を認める。
- 4．神経学的所見：初期には軽度の筋力低下以外は正常。神経退行は急速に進行し 3 歳前後で死亡する。

###### ニーマンピック病 B 型

- 1．肝脾腫：肝脾腫の程度は軽度から巨大まで種々存在する。二次性の血小板減少を伴う脾機能亢進を伴うこともある。
- 2．肺疾患：全ての年齢で肺合併症を伴う。機能障害は無症状から酸素療法や運動制限を要する例まで幅広い。
- 3．眼科所見：1/3 の症例でチェリーレッドスポットあるいは黄斑部斑状輪がみられる。
- 4．神経徴候：神経所見は小脳症状、眼振、錐体外路症状、知的障害、精神疾患を含む。
- 5．高脂血症：低 HDL コレステロール血症を示す。

##### B．診断の参考となる検査

###### 臨床検査

血清脂質異常症：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）

###### 眼底検査

チェリーレッドスポットあるいは黄斑部斑状輪。

###### 骨髄検査

泡沫細胞（ニーマンピック細胞）の存在（正常例も報告されている）

##### C．診断の根拠となる検査

酸性スフィンゴミエリナーゼ活性（末梢白血球、培養皮膚線維芽細胞）

###### 遺伝子解析

酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）遺伝子の解析。

##### D．確定診断

###### 酸性スフィンゴミエリナーゼ活性

末梢白血球か培養皮膚線維芽細胞を用いて正常対象細胞の 10% 以下。

###### 遺伝子解析

酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）遺伝子の両アレルに遺伝子異常を有する。

以上、  
、  
、  
がみられたとき。

#### ．鑑別診断

・肝脾腫：ゴーシェ病、ニーマンピック病 C 型、糖原病など

・骨髄泡沫細胞：家族性血球貪食性リンパ組織球症など

#### 補足説明

##### A．主要臨床所見

###### ニーマンピック病 A 型

- ・肺病変：スフィンゴミ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で酸素濃度の低下を示す。
- ・眼科所見：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（チェリーレッドスポット、黄斑部斑状輪）。

- ・神経学的所見：精神運動発達は 12 か月レベルを越えず経過とともに失われてゆく。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 か月をそれぞれ越えない。
- ・成長：身長曲線は正常だが、体重は 1 歳までには低下し始める。

###### ニーマンピック病 B 型

- ・肝脾腫：脾梗塞を合併することあり急性腹症の原因となる。肝不全に至るのは稀である。

- ・肺疾患：レントゲンや CT 検査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はしない。石灰化を伴う肺結節が認められることがある。
  - ・眼科所見：黄斑部斑状輪やチェリーレッドスポットは神経変性の存在を示すものではない。
  - ・神経徴候：B 型では神経症状を呈しないと定義されているが、加齢に伴い神経症状を示す症例もある。
  - ・成長：一般的に低身長となる。18 歳以下では骨年齢が遅れる。
  - ・高脂血症：脂質異常症に伴い冠動脈疾患を合併した例がある。
  - ・妊娠と出産：成功例が報告されている。
- C. 診断の根拠となる検査所見
- ・ASM 遺伝子解析は専門機関で行われる。
- 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、ヨーロッパで高頻度のニーマンピック病 B 型特異的遺伝子異常が報告されている。日本人に頻度の高い遺伝子異常の報告はない。従って、酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) 遺伝子解析は全てのエクソン (6 エクソン) 及びエクソン/イントロン境界の解析を行う必要がある。

### ニーマンピック病 C 型の診断基準

#### 疾患概要

ニーマンピック病 C 型はリソゾーム膜蛋白 NPC1 (95%)、あるいは、リソゾーム分泌蛋白 NPC2 (5%)、どちらか一方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リ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ことが特徴である。

#### 臨床病型

症状の出現時期で以下のように分類される。  
 出生前から生後 2 ヶ月までの発症  
 胎児水腫、新生児胆汁うっ滞性肝障害を示す。

乳幼児期前期 (生後 2 か月から 2 歳) の発症

出生直後から肝脾腫を認める。生後 8 - 9 カ月から発達の遅れが出現し、1 歳を越え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。

幼児期後期 (2 歳から 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 歳から 5 歳の間に出現する。カタプレキシーは比較的頻回に出現するが主症状ではない。

若年期 (6 歳から 15 歳) の発症  
 学校で書字が困難になり注意障害が出現するなど統合運動障害に似た症状である。次第に不器用になり学習障害は進行する。垂直性核上性注視障害は常に存在し初発症状であることも多い。カタプレキシーはもう一つの主要症状であり、ナルコレプシーを合併する場合としない場合がある。

思春期以降 (15 歳以上) の発症  
 運動障害や認知症状が出る前に精神科症状が数年間続く例が 1/3 である。精神科症状は偏執性妄想、聴覚性、視覚性幻覚などである。この時期、神経学的には異常を認めない。

#### 診断基準

##### A. 主要臨床所見

###### 全身症状

1. 新生児胆汁うっ滞肝障害
2. 脾腫：すべての時期で存在。年齢が上がるに従い程度は軽くなる。

###### 眼科異常

1. 衝動性眼球運動異常 (saccadic eye movement) が初期の症状。下方視、上方視、あるいは両方に異常が出現する。引き続き水平性注視が侵される。
2. 核上性注視麻痺 (vertical supranuclear gaze palsy) が全症例の 65%に見られる。幼児期後期以降にはっきり現れる。

###### 精神神経異常

幼児期後期(2歳~6歳)以降の発症では精神神経症が現れる。

タプレキシー(cataplexy)

2歳から15歳の間に出現し、笑いなどの情動に伴い脱力発作がみられる。

#### B. 診断の参考となる検査

骨髄中泡沫細胞

骨髄中に泡沫細胞(ニーマンピック細胞)を認める。診断に必須ではない。

血液検査

低HDL血症を認めるが正常の場合もある。Chitotriosidase 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

フィリピン試験

患者培養皮膚繊維芽細胞でライソゾーム内に蓄積した遊離コレステロールが観察される。骨髄中泡沫細胞でもフィリピン染色が陽性となる。

遺伝解析

NPC1 遺伝子および NPC2 遺伝子の遺伝子解析。

#### D. 確定診断

a. 培養皮膚線維芽細胞あるいは骨髄中泡沫細胞でフィリピン染色が陽性。

b. NPC1 遺伝子あるいは NPC2 遺伝子で両アレルの遺伝子異常を認める。

以上、a、b がみられたとき。

#### 鑑別診断

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

#### 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事がある。
- ・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歳から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、殆どが治療に反応する。痙攣が難治性の例は予後不良であり、痙攣で死亡する例もある。運動失調が進行すると、嚥下障害、構音障害、認知症が出現する。さらに進行すれば錐体路徴候と筋痙直、そして嚥下に関する問題が大きくなる。胃瘻造設が必要となり7歳から12歳の間に死亡する

・若年期(6歳から15歳)の発症:知能障害は症例により異なる。半分の症例には痙攣を伴う。さらに進行すると構音障害は進み話をしなくなる。そして錐体路徴候と筋痙直を示し、嚥下の問題が大きくなり胃瘻造設を要するようになる。生存期間は種々だが30歳以上の例もある。

・思春期以降(15歳以上)の発症:その他の精神病を示すことがあり、抑うつ症候群、攻撃性、疎外性など行動異常、双極性障害、強迫神経症、一過性幻視などである。痙攣は稀である。

#### B. 診断の参考となる検査

・ニーマンピック病A/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。白血球では正常か上昇、皮膚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

・フィリピン試験と NPC1 および NPC2 遺伝子解析は専門機関で行われる。

#### D. 確定診断

・フィリピン(filipin)試験は培養皮膚線維芽細胞を用いるが、培養細胞の樹立には約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。NPC1遺伝子は25エクソンからなり、NPC2遺伝子は短く5エクソンからなる。診断には両アレルの遺伝子変異の同定を要するが、大きな塩基欠損やイントロンにおける遺伝子変異などには注意が必要となる。

#### D．考察

ニーマンピック病A型、B型、C型の診断基準を作成した。現在得られる論文を参考にし作成したが、日進月歩の領域でもあり今後の改訂も重要になると思われた。この診断基準による国内で早期診断例が増えることを期待したい。

#### E．結論

ニーマンピック病A/B型、C型の診断基準を作成した。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Adachi, H., Takahashi, I., Takahashi, T.  
Novel TRAPPC2 mutation in a boy with X-linked spondylo-epiphyseal dysplasia tarda. *Pediatr Int* 2014, 56, 925-8.
- 2) Kodama K, Noguchi A, Adachi H, Hebiguchi M, Yano M, Takahashi T.  
Novel mutation in the Tmprss6 gene with iron-refractory iron deficiency anemia. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):e41-4.

##### 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