

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 型、B 型および C 型の診断指針

分担研究者：北川 照男（公益財団法人 東京都予防医学協会 理事長）

研究要旨

ニーマンピック病 A 型と B 型は、ライソゾーム酵素の酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子の異常によりその活性が低下し、ライソゾーム内にスフィンゴミエリンが蓄積すると共に、二次的にコレステロールも蓄積して障害を生ずる。臨床的には A 型と B 型に分類され、A 型は乳児期に発症し、著しい肝脾腫と神経症状、筋力低下、呼吸障害、哺乳力低下等を呈し、予後不良である。A 型ではその殆どの症例の眼底に cherry red spot を認めるが、B 型では約 1/3 の症例にこれを認めるといわれている。

骨髄には脂質が蓄積した泡沫細胞を認め、診断の参考になる。酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の低下は A 型で著明であり、B 型では軽度の残存活性を認めるといわれているが、活性低下の程度で A 型と B 型を分類するのは困難とされている。

ニーマンピック C 型は A 型、B 型とは全く異なる遊離コレステロールがライソゾーム内に蓄積する疾患であり、ライソゾーム内にとり込まれたエステルコレステロールは酸性リパーゼで遊離コレステロールとなり、これはライソゾーム内で NPC2 と NPC1 を介して転送され、利用される。従って NPC1 または NPC2 の何れの異常でもニーマンピック病 C 型を発症し、遊離コレステロールの細胞内蓄積を生じ、発達障害、精神神経症状、肝脾腫、眼球運動障害、けいれん等を呈する。症状は発症年齢によって異なり、著しく多彩であるが、蓄積脂質が遊離コレステロールであることを証明すれば臨床的に診断される。

A. 研究目的

ニーマンピック病 A 型、B 型および C 型の診断指針を作成する。

脾腫を生じ骨髄に泡沫細胞、いわゆるニーマンピック細胞を認める。常染色体劣性遺伝性の脂質代謝異常症である。

B. 研究方法

これまでに報告されている症例報告、診断方法、および検査成績の記載を集め、これを集約して診断指針とした。

(倫理面への配慮)

診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

・臨床病型

A 型は若年発症型で、神経症状を伴い生後数年で死亡する。B 型は神経症状はなく、発症年齢も生存期間も多様であり、長期生存する症例もある。

・診断基準

・主要臨床症状

A 型：低年齢で発症し、筋力低下により哺乳障害がみられ、肝脾腫や神経症状などの症状は悪化が早く、乳幼児期に死亡することが多い。

B 型：発症年齢は症例により多様である。症状の悪化は緩徐。神経症状がほとんど認められないので肝脾腫で気付かれることが多い。

C. 研究結果

1. ニーマンピック病 A 型、B 型の診断指針

・疾患概要

A 型、B 型の何れもライソゾーム酵素の酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM と略す) の先天的異常症で、スフィンゴミエリンやコレステロールなどの脂質が臓器内に蓄積し、肝

肝硬変を合併して腹水や血小板減少を伴うこともある。また、肺機能の低下がみられることが少なくなく、胸部 X 線写真で顆粒状陰影を認めることが多い。

・診断の参考となる検査成績

Cherry red spot : A 型では殆どの症例に認められるが、B 型では約 3 割程度の症例に認められる。

骨髄のニーマンピック細胞 : ゴーシェ病の骨髄にみられるゴーシェ細胞とは細胞質の形態が異なるので鑑別は可能である。しかし、形態学的に両者を鑑別するよりも、患者血清の酸性ホスファターゼとアンギオテンシン転換酵素を測定する方が簡単に鑑別できる。ゴーシェ病ではこれらの血清酵素値が著しく上昇するが、ニーマンピック病では上昇しない。

ASM 活性の測定でニーマンピック病 A 型、B 型と他疾患とを鑑別する場合は、培養皮膚繊維芽細胞で行う。活性値が正常の 30% 以下の時は ASM 遺伝子解析を行い診断を確認する。ASM 活性の低下は B 型よりも A 型で著明なことが少なくないが、活性の低下の程度で A 型と B 型とを鑑別するのは困難とされている。ASM 活性が正常の 60% 以上の時は A 型および B 型であることは稀であるが、一応 ASM 遺伝子解析を行うと共に NPC1 および NPC2 の遺伝子解析を行って、診断を確認する。これらの方法で疾患が確認できない時は、他の疾患を考える。

2 . ニーマンピック病 C 型の診断指針

・疾患概要

ニーマンピック病 C 型は、A 型、B 型とは全く異なる疾患であり、C 型はリソゾームにおける遊離コレステロールの転送系の異常症で、リソゾームに遊離コレステロールが蓄積し、細胞機能に異常を生ずる疾患であって、酸性スフィンゴミエリナーゼの異常症ではない。しかし、C 型であっても培養皮膚繊維芽細胞の酸性スフィンゴミエリナーゼ活性が二次的に軽度の低下を示す症例もある。この場合は骨髄の泡沫細胞（ニーマンピック細胞）のフィリッピン染色を行い、これが陽性であ

れば C 型である可能性が高く、特に培養皮膚繊維芽細胞のフィリッピン染色で遊離コレステロールの蓄積を認めれば、ほぼ C 型と診断できる。

・臨床病型

発症年齢が低い乳児期の症例 : 神経症状が多彩であり、肝脾腫も強く、精神運動発達の遅れも著明であり、その退行も速やかである。そして、筋緊張の低下により、哺乳障害等で予後不良である。

幼児期に発症する症例 : 言語発達の遅れや転び易いなどの小脳失調様症状を呈すると共に、筋力低下により嚥下障害を伴い、それらの症状が進行して 1~2 年で歩行も不能となる。

学童期に発症する症例 : 学力の低下、不器用、筋力低下、言語障害、嚥下障害、自閉傾向などの症状と C 型に特徴的な核上性垂直性眼球運動障害、カタプレキシー等の症状が現れ、これが頻発するようになる。

思春期、成人以後に発症する症例 ; 神経症状よりも精神症状が強いことが稀ではない。たとえば、妄想、幻視、幻聴、並びに攻撃的性格、自傷行為、うつ病等の精神障害が強くみられるといわれている。

・診断基準

・主要臨床症状

臨床病型の項で述べた症状が臨床診断の参考になるが、症状が多彩なことと発症年齢によってかなり精神神経症状等が大きく異なるので、臨床的に本症を診断するのは、比較的困難である。しかし、肝脾腫と眼球運動障害、カタプレキシー等は本症にや、特徴的な症状であるので、これらが見られたらニーマンピック病 C 型を考えの中に入れることが望ましい。

・診断の参考となる検査成績

神経症状と肝脾腫がみられたら、骨髄の泡沫細胞を調べる。何れも認められたら、一応ニーマンピック A 型と C 型及びゴーシェ病等との鑑別診断が必要である。そして、培養皮膚繊維芽細胞の ASM 活性を測定し、その活性が著しく低かったらニーマンピック A

型、その活性がやゝ低い、または明らかに低かったら A 型または B 型を考慮し、活性が正常に近い程高値であったら A 型は否定し、C 型またはその他の疾患を考えて診断を進める。

次に、骨髄穿刺を行いニーマンピック細胞の有無を検査する。この細胞がみられたらフィリッピン染色を行い、遊離コレステロールの蓄積の有無を検査し、陽性の時は C 型の可能性が高いが、前に述べたように確認するためには培養皮膚繊維芽細胞のフィリッピン染色を行い、C 型か否かを確認する。更に、C 型を確認するには NPC1 と NPC2 および ASM 遺伝子異常の有無を確認するのが望ましい。

・鑑別診断

眼底に cherry red spot を認める Tay Sacks 病、cherry red spot myoclonus syndrome (Sialidosis type1)および Sialidosis type2、GM1 gangliosidosis 等との鑑別診断は、培養皮膚繊維芽細胞を用いてそれぞれの疾患の酵素異常を証明して鑑別診断する。しかし、その他の疾患、たとえば Krabbe 病、異染性口イコジストロフィ症、Farber 病、Wolman 病でも時にこれをみる症例があると報告されているので、疑わしい時は酵素診断や遺伝子診断を行う必要がある。

D. 考察

本症の臨床症状は多彩であり、類似の症状を示すライソゾーム病がかなりあるので診断は慎重に行う必要がある。たとえば、cherry red spot を認める疾患、神経症状や肝脾腫を伴うリピードシスモ一応鑑別の対象となる疾患なので、最終的には慎重に診断をして正しい診断の下に臨床的な対応を行うことが必要である。

E. 結論

ニーマンピック病の発症に関与する遺伝子変異も多彩であることが明らかになり、その臨床所見もかなり多様であるので、その診断

は慎重に行う必要がある。特に、有効な治療法が次々と開発されてきているので、速やかに正しく診断して適切な治療を行うことが重要になってきており、この診断指針の研究が臨床的に役立つことを願っている。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
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)
なし