

## ダノン病とファーバー病の診断指針作成

分担研究者：石垣 景子（東京女子医科大学医学部 小児科 講師）

### 研究要旨

ダノン病は、ライソゾーム関連膜蛋白 2 型をコードする LAMP2 遺伝子変異による稀な X 連鎖性優性遺伝性疾患で、心筋症、ミオパチー、精神遅滞が三主徴とする。ファーバー病はライソゾーム酵素である酸性セラミダーゼの遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患で疼痛を伴う進行性関節変形、関節周囲または圧迫部位の皮下結節、進行性嚔声といった特有の三徴を呈する。希少疾病ダノン病およびファーバー病の診断指針の作成を行った。

### 研究協力者

衛藤 薫（東京女子医科大学医学部 小児科 助教）

#### A. 研究目的

希少疾病であるダノン病、ファーバー病の 2 疾患に関して、診断指針作成を行う。

#### B. 研究方法

2 疾患に関する既報告の研究、症例報告や成書から情報を得て集約する。

（倫理面への配慮）

診断指針作成のため、倫理的問題はないと考える。

#### C. 研究結果

### ダノン病の診断指針

#### I. 疾患概要

ダノン病は、ライソゾーム関連膜蛋白 2 型（LAMP-2）をコードする LAMP2 遺伝子変異による極めて稀な X 連鎖性優性遺伝性疾患である。X 連鎖性優性遺伝形式を示し、男性患者では心筋症、ミオパチー、精神遅滞が三主徴で、女性では心筋症が主要症状である。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

X 連鎖性優性遺伝であり、男性の方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、精神遅滞が三主徴で、女性は主に心筋症を呈する。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（男性は 1, 2 必須，女性は 1 必須，3-5 は参考所見）

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. 発症年齢：男性は 10 歳代，女性は 30 歳代
5. 精神遅滞

B. 診断の参考となる検査所見

1. 血清 CK 値：正常から経度高値（1,000U/l 程度）
2. 針筋電図で筋原生変化を認める。
3. 筋病理所見で以下の特徴を有する自己貪食空胞を認める。
  - a. 組織化学染色にて，空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性陽性
  - b. 免疫組織化学染色にて，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 2，カベオ

リン-3 など) が陽性

- c. 電子顕微鏡にて、自己貪食空胞周囲の基底膜の確認

C. 診断の根拠となる検査

1. 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 欠損確認
2. LAMP2 遺伝子変異の同定

D. 確定診断

男性患者：上記 A 項目 1,2 または、B 項目 3 の少なくとも一方を満たし、かつ C 項目を満たす場合

女性患者：：上記 A 項目 1 または B 項目 3 の少なくとも一方を満たし、かつ C 項目を満たす場合

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、心筋症を除外する。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) などを除外する。

## ファーバー病 (ファーバー脂肪肉芽腫症) の診断指針

### I. 疾患概要

ファーバー病はライソゾーム酵素である酸性セラミダーゼの遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。酸性セラミダーゼ欠損によりセラミドが蓄積し、二次的にガングリオシドも蓄積する。セラミド等が蓄積してマクロファージ (泡沫細胞) が集簇した肉芽腫が形成され、疼痛を伴う進行性関節変形、関節周囲または圧迫部位の皮下結節、進行性嚙声といった特有の三徴を呈する。他、肝臓、脾臓、肺、心臓、中枢神経系が障害される。

### II. 臨床病型

#### 古典型 (1 型)

生後数か月で発症し、進行性で数年内に死亡する。疼痛を伴う進行性関節変形、皮下結節、進行性嚙声の三徴を呈する。哺乳や呼吸障害、体重増加不良、間欠的な発熱を認める。中

#### 間型 (2 型) 軽症型 (3 型)

古典型と比較し長期生存可能で、神経学的合併症も軽度である。軽症型は成人まで生存する。

#### 新生児型 (4 型)

最重症で重度の肝脾腫を伴う。胎児水腫で、生後数日に死亡した例もある。

#### 進行性神経障害型 (5 型)

皮下結節や関節症状は比較的軽度で、進行性の神経学的退行、けいれんが主症状である。

#### サンドホフ病合併型 (6 型)

サンドホフ病との合併例である

#### プロサボシン欠損型 (7 型)

サボシン前駆体であるプロサボシンの責任遺伝子 PSAP 遺伝子の変異により、プロサボシン欠損を来し、臨床病型はむしろゴーシェ病に近い

### III. 診断基準

#### A. 主要臨床所見

1. 疼痛を伴う進行性関節変形
2. 皮下結節
3. 進行性嚙声
4. 肝脾腫
5. 中枢神経障害 (精神遅滞、けいれん)
6. 脊髄前角または末梢神経障害 (運動ニューロパチー)
7. 呼吸障害 (肺浸潤、閉塞性呼吸障害)
8. 心筋障害

#### B. 診断の参考となる検査所見

1. 眼底 cherry-red 斑
2. 尿中セラミドの増加
3. 皮下結節または生検組織を用いたセラミド蓄積の証明
4. 生検した皮下結節の光学顕微鏡所見で肉芽腫および泡沫細胞を認める。
5. 生検した皮下結節の脂肪染色で泡沫細胞内に脂質・糖脂質の組織化学所見を認める。
6. 生検した皮下結節の電子顕微鏡で Farber 小体を認める

#### C. 診断の根拠となる検査

1. 皮膚または線維芽細胞での酸性セラミダーゼ酵素活性測定

2. ASAH1 遺伝子または PSAP 遺伝子の遺伝子解析 ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析

D. 確定診断

上記 A および 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 1 での活性低値または 2. 遺伝子変異を認める場合

IV. 鑑別診断

若年性関節リウマチ、網状組織球症、Gaucher 病があげられる。

D. 考察

ダノン病に関しては非常に稀な疾患であるものの、本邦での報告は比較的多い。また、以前の厚生労働省「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班で、診断基準が作成されており、検討データも十分存在する。一方で、ファーバー病は、今までに本邦では 10 例弱しか報告がなく、経験のある施設も少ない。遺伝子検査および酵素活性測定で診断は可能であるが、本邦で現在検査可能な施設が少ないのが現状である。

E. 結論

希少疾病であるダノン病、ファーバー病の診断指針を作成した。ファーバー病に関しては診断のための検査対応可能な施設も同時に確立していく必要がある。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし