

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

副腎白質ジストロフィー(ALD)ならびにペルオキシソーム病の診断基準の作成

分担研究者：今中 常雄（富山大学大学院医学薬学研究部 教授）

研究要旨

先天性代謝異常を専門としない医師が特定疾患（難病）を診断するにあたり、副腎白質ジストロフィー（ALD）ならびにペルオキシソーム病の診断基準の作成を分担した。ペルオキシソーム病に関しては、ペルオキシソーム形成異常症、ペルオキシソーム酸化系酵素欠損症、レフサム病、プラスマローゲン合成系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型、アカタラセミアを取り上げた。診断基準にあたっては、疾患概要、臨床病型、診断基準、鑑別診断、補足説明の項目立てとし、各疾患の診断が evidence に基づいて行えるように工夫した。

研究協力者

守田雅志

（富山大学大学院医学薬学研究部・准教授）

川口甲介

（富山大学大学院医学薬学研究部・助教）

とした。その内容については、診断基準が幅広く利用される必要があることを考慮し、記載すべき内容を精査するとともに、解りやすい内容とした。

以下に概略を示す。

A．研究目的

厚生労働省における難治性疾患等政策研究事業では、特定疾患（難病）についての診断基準の策定が求められている。その中で、ALD ならびにペルオキシソーム病（ペルオキシソーム形成異常症、ペルオキシソーム酸化系酵素欠損症、レフサム病、プラスマローゲン合成系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型、アカタラセミア）の診断基準を作成することを目的とした。

B．研究方法

ALD ならびにペルオキシソーム病に関する文献調査と、これまでの研究班での基礎研究成果ならびに診断と治療実績を踏まえ、診断基準作成に必要な項目と内容について打合せを行った。

C．研究結果

診断基準がエビデンスに基づくことを考慮した。また記載は、疾患の概要、臨床病型、診断基準、鑑別診断、補足説明の項目立て

ALD

I. 疾患概要

病因が *ABCD1* 遺伝子の異常によること、病態が小児大脳型から adrenomyeloneuropathy (AMN) など多様性を示すことを記載した。

II. 臨床病型

小児大脳型、思春期大脳型、AMN、成人大脳型、小脳・脳幹型、アジソン型、女性発症者について特徴をまとめた。

III. 診断基準

主要臨床所見（神経症状、知的機能障害、眼科的所見、歩行障害、錐体路徴候、耳鼻科的所見、感覚障害、自律神経障害、副腎不全症状）診断の参考になる検査所見（画像診断、神経生理的検査、副腎機能検査）診断の根拠となる検査（血中極長鎖脂肪酸分析、*ABCD1* 遺伝子解析）を記載した。上記に基づき、確定診断の指針を示した。

IV. 鑑別診断

小児と成人に分け、該当する疾患をあげた。

V. 補足説明

診断の根拠となる検査初見と診断の根拠となる検査について具体的な説明を加えた。

ペルオキシソーム形成異常症

I. 疾患概要

ペルオキシソームの機能ならびにペルオキシソーム形成に関わる *PEX* 遺伝子に触れ、*PEX* 遺伝子異常による神経症状と全身臓器障害を記載した。

II. 臨床病型

変異する *PEX* 遺伝子の違いと病態より、ツェルベーガースペクトラムと肢根型点状軟骨異形成症 ([RCDP 1 型](#)) に分類した。

III. 診断基準

ツェルベーガースペクトラムでは、主要臨床所見(筋緊張低下、進行性白質ジストロフィー)、診断の参考となる所見(血中極長鎖脂肪酸の蓄積、プラスマローゲンの低下等)、診断の根拠となる検査(免疫染色)、確定診断(*PEX* 遺伝子の解析)を記載した。[RCDP 1 型](#)では、同様の項目で、近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化、血中プラスマローゲンの減少、*PEX7* 遺伝子解析等を記載した。

IV. 鑑別診断

ツェルベーガースペクトラムと [RCDP 1 型](#)と類似した疾患をあげた。

V. 補足説明

PEX 遺伝子変異の違いにより多様な病態を示すことより、主要臨床所見、診断の参考となる生化学的検査、診断の根拠となる免疫染色、細胞融合試験について詳しい説明を加えた。

ペルオキシソーム 酸化系酵素欠損症

I. 疾患概要

ペルオキシソームにおける脂肪酸 酸化系諸酵素と代謝産物の異常について記載した。

II. 臨床病型

報告されているペルオキシソーム脂肪酸 β 酸化系酵素の欠損別に、アシル CoA オキ

シダーゼ(AOX)欠損症、二頭酵素(DBP)欠損症、ステロールキャリアプロテイン X(SCPx)欠損症、2-methylacyl-CoA racemase (AMACR) 欠損症に分類した。

III. 診断基準

4つの酵素欠損症について、主要臨床所見としては、新生児から乳児期の臨床症状を記載した。[SCPx](#) 欠損症と [AMACR](#) 欠損症については成人例についても触れた。また4種の欠損症について、画像診断、血中ペルオキシソーム代謝産物の測定を記載した。診断の根拠となる検査にはイムノプロット法、各酵素の遺伝子診断をあげ、確定診断は、臨床所見と上記検査を合わせて診断することを示した。

IV. 鑑別診断

他のペルオキシソーム病や白質ジストロフィー等との鑑別を述べた。

V. 補足説明

主要臨床所見、診断の参考となる生化学的検査、診断の根拠となる免疫染色、遺伝子検査について詳しい説明を加えた。

レフサム病

I. 疾患概要

ペルオキシソームに局在する脂肪酸 α 酸化系酵素の *phytanoyl-CoA hydroxylase* (*phyH*) の欠損により血中のフィタン酸が増加すること、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ことを述べた。

II. 臨床病型

レフサム病に加え、*PEX7* 遺伝子異常の中でレフサム様の臨床像を示す症例を *PEX7* 遺伝子関連レフサム病として分類した。

III. 診断基準

主要臨床所見(網膜色素変性症による夜盲、嗅覚障害、多発ニューロパチー、聴力障害、小脳失調、魚鱗癬等)、診断の参考となる検査所見(髄液タンパクの増加)、診断の根拠となる検査所見(血中フィタン酸の測定、*PHYH* または *PEX7* 遺伝子解析)について記載した。確定診断としては、主要臨床所見

で述べた項目と血中フィタン酸の増加をあげた。

IV. 鑑別診断

網膜色素変性症、難聴、成人発症の末梢神経障害や小脳失調、魚鱗癬や、フィタン酸の蓄積を認めるペルオキシソーム病をあげた。

V. 補足説明

PHYH の欠損により蓄積する分枝脂肪酸であるフィタン酸について説明した。

プラスマローゲン合成酵素系酵素欠損症

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生合成の第1段階を触媒する dihydroxyacetonephosphate (DHAP) acyltransferase と、第2段階を触媒する alkyl-DHAP synthase の欠損症であること、血中や組織のプラスマローゲンの低下と、近位肢型点状軟骨異形成症 (RCDP) を呈することを記載した。

II. 臨床病型

近位肢型点状軟骨異形成症 2 型 (RCDP 2 型) と同 3 型 (RCDP 3 型) に分類した。

III. 診断基準

主要所見 (近位肢型点状軟骨異形成症の臨床像、異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞) 診断の参考となる検査所見 (骨レントゲン像、血中・組織のプラスマローゲン含量の低下) 診断の根拠となる検査所見 (線維芽細胞を用いたプラスマローゲン合成系酵素活性の低下、RCDP 2 型では DHAP acyltransferase 活性、3 型では alkyl-DHAP synthase 活性の低下、DHAP acyltransferase、alkyl-DHAP synthase 遺伝子解析) を基準することを示した。確定診断は、主要臨床所見、血中や組織のプラスマローゲン含量の低下、DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の活性低下ならびに DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の遺伝子変異を認めることとした。

V. 鑑別診断

臨床像からの鑑別としては骨系統疾患、RCDP 1 型との鑑別はフィタン酸の蓄積やペ

ルオキシソームに局在する 3-ketoacyl-CoA thiolase のプロセッシングに異常を認めないこととした。ツェルベ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 catalase などのペルオキシソーム局在化異常を認めないこととした。

V. 補足説明

プラスマローゲン生合成に関わる酵素の局在化機構を述べ、RCDP1-3 型分類の根拠を説明した。

原発性高シュウ酸尿症 I 型

I. 疾患概要

肝臓内にシュウ酸の前駆物質であるグリオキシル酸ならびにシュウ酸が蓄積する常染色体劣性遺伝性疾患であることを説明した。

II. 臨床病型

肝臓のペルオキシソームに存在する AGT 酵素欠損による原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1)、肝臓のサイトゾルに局在するグリオキシル酸還元酵素/ヒドロキシピルビン酸還元酵素 (GRHPR) の欠損によりグリオキシル酸が蓄積する原発性高シュウ酸尿症 II 型 (PH2)、4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase 1 をコードしている *DHDPSL* 遺伝子の変異による原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH3) に分類した。

III. 診断基準

主要臨床所見 (尿路結石の典型的症状である腎仙痛、尿路結石を繰り返しての腎石灰化症、腎不全、末期の腎不全) 診断の参考となる検査所見 (尿一般検査、腎エコー) 診断の根拠となる検査 (生化学的検査、肝生検による AGT 酵素活性の測定、*AGXT* 遺伝子解析) をあげた。確定診断は、主要臨床所見、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、肝生検による AGT 酵素活性の低下 *AGXT* 遺伝子変異を認めることとした。

IV. 鑑別診断

繰り返す尿路結石や腎石灰化を来す疾患。

V. 補足説明

AGXT 遺伝子変異と AGT の局在化ならびに確定診断について説明を加えた。

アカタラセミア

I. 疾患概要

赤血球中のカタラーゼ (catalase) 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アカタラセミア、カタラーゼ遺伝子変異をヘテロ接合に有するヒポカタラセミアについて説明した。

II. 臨床病型

アカタラセミアでは、臨床的には進行性の壊疽性口腔炎から歯槽膿漏を呈すること、ヒポカタラセミアでは、2 型糖尿病の発症リスクとの相関が報告されていることを述べた。

III. 診断基準

主要臨床所見(幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽、進行性で歯肉辺縁の潰瘍から歯周組織全般の壊疽)、診断の根拠となる検査所見(血中カタラーゼ活性の測定、カタラーゼ遺伝子解析)、確定診断 (主要臨床所見で述べた項目、血中カタラーゼ活性の低下、カタラーゼ遺伝子変異の同定) をあげた。

IV. 鑑別診断

進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏。

V. 補足説明

カタラーゼ欠損による進行性の壊疽性口腔炎について説明した。

D . 考察

診断基準の作成に当たっては、概要が総説にならないようにすること、病名、酵素、基質は和名と英語 (略語) で記載を統一すること、診断基準を先に書いた方がよいのはいいか、概要と症状はもっとコンパクトでもよいのはいいか等の意見があった。総合的に判断し、コンパクトな診断基準を作成した。次年度以降、診断と治療にあたってのガイドラインを作る予定である。

E . 結論

簡潔で、臨床現場で利用可能な ALD ならびにペルオキシソーム病の診断基準を作成した。本診断基準の活用が望まれる。

F . 研究発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし