

われている酵素補充療法の有効性、古典型、ヘテロ型などなど各種の病態における治療の適応や開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

## B. 研究方法

### 1. 対象

名古屋セントラル病院を受診されたファブリー病患者 58 名を対象とした。

### 2. 方法

調査は、当院受診時より現在に至るまでを観察期間とし、既存のカルテから情報を収集した。調査項目は、性別、年齢分布などの基本属性に加え、発症時年齢分布、酵素活性、臨床所見などの調査項目を集計・解析した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「臨床試験に関する倫理指針」、文部科学省 厚生労働省の「疫学倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日改訂)」に基づき、名古屋セントラル病院の倫理委員会の承認を得て行った。個人名および現住所は解析対象項目に含めていない。また、集計においても個人が特定できるような情報は使用していない。

## C. 研究結果

名古屋セントラル病院を受診されたファブリー病患者 58 名について解析を行った。性別では、男性 28 名、女性 30 名であり、古典型 27 名、亜型 1 名、ヘテロ型 30 名であった。濾紙血法による  $\alpha$ -galactosidase の酵素活性の結果は、男性  $4.5 \pm 6.1$  Agal U (cut off 17.0 Agal U 未満)、女性  $14.7 \pm 7.7$  Agal

U (cut off 20.0 Agal U 未満) であった。年齢階級分布では男性は、30 歳代から 40 歳代に分布し、女性は、40 歳代から 50 歳代に多く分布していた。平均年齢は、古典型  $30.9 \pm 10.7$  歳 (mean  $\pm$  SD)、ヘテロ型  $50.5 \pm 14.7$  歳 (mean  $\pm$  SD) であった。発症年齢は、男性  $11.7 \pm 12.0$  歳 (mean  $\pm$  SD)、女性  $17.5 \pm 14.7$  歳 (mean  $\pm$  SD) であり、共に 20 歳未満で発症していたが、診断時年齢に関しては、男性  $24.8 \pm 14.4$  歳 (mean  $\pm$  SD)、女性  $40.0 \pm 17.7$  歳 (mean  $\pm$  SD) であり、明らかに女性の方が確定診断に至るまでに多くの時間を要した。

臨床所見として 発汗障害は、男性約 80%、女性約 10%、被角血管腫は、男性約 60%、女性約 10%、角膜混濁は、男女ともに約 80% であった。疼痛は、男性約 90%、女性約 40%、うつ症状は、男女ともに約 20%、消化器症状は、男性約 50%、女性約 10% であった。耳鳴りは、男性約 60%、女性約 30%、難聴は、男女ともに約 40% であった。

## D. 考察

ファブリー病に対する酵素補充療法は 1999 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000 年に臨床試験が開始され、2004 年 4 月に承認、販売された。現在 (2010 年 12 月)、本邦では 400 名以上の方が酵素補充療法を受けている一方、現在も診断に至っていない症例も多いと考えられている。腎不全患者 23 万人の約 0.3-0.5% がファブリー病であるとの報告や、左室肥大の患者においては、1-3% にファブリー病が認められると報告されており、実際の患者数は約 1000 人以上と推定されている。

古典型の男性においては社会で最も大きく活躍する 30 歳代で腎不全となり、40 歳代で

心不全となることの多い疾患であるため、有効な治療法を開発することは、社会的にも重要なことと考えられる。現在、本疾患に対する酵素補充療法が開発され、その治療によって予後が改善されることが期待されている。しかし、疾患発症の頻度が稀であるとともに、早期においては特有の症状が乏しいために診断が遅れ、しばしば不可逆性の腎障害や心機能障害を呈してから診断されている。本症の早期診断法を開発することは予後を改善する上で重要であり、ファブリー病のスクリーニング法の開発、それに伴い症状を呈する以前からの経過を含め治療の開始時期が極めて重要な課題であると考えられる。また、ファブリー病に対する酵素補充療法は、2004年4月に承認、販売され、約10年が経過したところである。今後も様々な臨床研究が必要であると考えられる。現段階では、生化学的または病理学的に腎臓、皮膚、心臓などで蓄積物質である globotriaosylceramide (GL-3)が減少すること、痛みが改善することが判明したにすぎない。腎機能の悪化をどれくらい抑えることができるのか、また、悪化した腎臓をどれくらい改善させることができるのかなどが重要な課題になると考えられ、同時に心臓および脳血管系におけるイベントへの予防効果も重要な課題である。また、適切な投与開始時期の決定も重要である。特にヘテロ型の女性においては、臨床像を全く示さない症例から、古典型の場合と同様に早期発症で重症例のものまで存在する。最近では、腎臓障害、心臓障害、脳血管障害を起こしたファブリー病ヘテロ接合体の症例が多数報告されるようになり、今後、診断や治療上で大きな問題になると考えられる。

今回の調査では、単一施設におけるファ

ブリー病患者の基本属性、臨床症状の解析を行ったが、これらの調査結果を基礎データとし、今後、全国的な臨床疫学調査を予定している。

## E. 結語

本研究にてファブリー病患者 58 名の臨床所見の評価を行い、現時点での実態を解析した。このことは、現在行われている酵素補充療法の安全性や有効性、治療の適応や開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。今回の調査では、単一施設におけるファブリー病患者の基本属性、臨床症状の解析を行ったが、これらの調査結果を基礎データとし、今後、全国的な臨床疫学調査を予定している。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1) 論文

1. 坪井一哉. 酵素補充療法が著効したゴーシェ病の 1 例. ゴーシェ病症例集 2015; (Medical Tribune): 2-5.
2. 坪井一哉. わが国におけるゴーシェ病の病態・診断・治療の現状. 血液フロンティア 2015; 25: 92-102.

### 2) 学会

1. 坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美. ファブリー病 34 症例に対する agalsidase alfa を用いた酵素補充療法の有効性および安全性の検討. 交通医学; 2015. p. 28-38.
2. 坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美. ゴーシェ病の骨病変の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会; 2015 11 月 12 日-14 日;

大阪; 2015.

3. 山本浩志, 坪井一哉, 後藤裕美. ファブリー病患者 68 名における聴覚・平行障害の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会; 2015 11 月 12 日-14 日; 大阪; 2015.

4. 山本浩志, 坪井一哉. 聴覚・平行障害を呈したファブリー病 2 症例. 第 69 回日交通医学会総会; 2015 5 月 30 日-31 日; 大阪; 2015.

5. 後藤裕美, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病患者 36 名における早期の心症状の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会; 2015 11 月 12 日-14 日; 大阪; 2015.

6. Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with agalsidase beta for Fabry Disease. SSIEM 2015 Annual Symposium 2015 September 1st - 4th Lyon, France; 2015.

7. Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with agalsidase alfa for Fabry Disease. SSIEM 2015 Annual Symposium 2015 September 1st - 4th Lyon, France; 2015.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

副腎白質ジストロフィーの多彩な表現型を規定する遺伝的修飾因子の探索研究

分担研究者： 辻 省次 （東京大学医学部附属病院神経内科教授）

研究要旨：副腎白質ジストロフィー(ALD)は、*ABCD1* を原因遺伝子とし、多彩な表現型を認めるが、遺伝子表現型連関は明らかではない。表現型や予後を規定する遺伝的表現型修飾因子を同定できれば、大脳型 ALD の早期に有効と考えられる造血幹細胞移植等の治療計画を立てる上でも有用である。遺伝的表現型修飾因子同定のため、エキソーム関連解析を行った。今後表現型毎に差のある variant の有無について解析を行うとともに、ALD 症例のさらなる蓄積を目指す。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

松川敬志 東京大学神経内科 学術支援専門職員  
三井純 東京大学神経内科 助教  
石浦浩之 東京大学神経内科 助教  
Budrul Ahsan 東京大学神経内科 学術支援専門職員  
吉村淳 東京大学大学院新領域創成科学研究科 特任助教  
土井晃一郎 東京大学大学院新領域創成科学研究科 特任講師  
鈴木康之 岐阜大学医学教育開発センター 教授  
下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター 教授  
小野寺理 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 教授  
西澤正豊 新潟大学脳研究所神経内科 教授  
森下真一 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

A. 研究目的

ALD は多彩な臨床病型を呈するが、遺伝子表現型連関は明らかではない。すなわち、同一家系内でも異なる表現型を示すことがある。予後不良な大脳型 ALD に対しては、早期の造血幹細胞移植が有効と考えられ、大脳型を発症しやすい背景因子を同定すれば症例ごとの治療方針等、臨床上有用である。多彩な臨床病型を規定する遺伝的修飾因子の探索を行うことが目的である。

B. 研究方法

Exome 解析により、エクソン上の非同義置換に着目した関連解析を行う。*ABCD1* の発現産物である adrenoleukodystrophy protein (ALDP) はペルオキシソームで機能することから、ペルオキシソームで機能する遺伝子群についても、非同義置換変異について関連解析を行う。

対象者は、ALD 患者 81 例（小児大脳型 14 例、思春期大脳型 6 例、成人大脳型 11 例、大脳型への移行例 15 例、小脳脳幹型 3 例、小脳脳幹型から成人大脳型への移行例 2 例、脊髄副腎ニューロパチー (AMN) 25 例、アジソン単独型 2 例、未発症 3 例）、日本人コントロール 503 例とした。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、所属機関の研究倫理審査委員会の承認を得て実施をした。検体は全て書面による同意を得ており、匿名化の上、解析された。

C. 研究結果

ペルオキシソームで機能する遺伝子群で検出された variants の中で、既知の病因変異、nonsense, frameshift, splice sites mutations, 新規 non-synonymous variants (SNV) を有する検体は、ALD 症例で 81 例中 39 例 (48.1%)、コントロール 503 例中、279 例 (55.5%) であった。

D. 考察

Exome 解析により、アミノ酸置換を伴う新規の non-synonymous variants は多数同定された。

Coding region の non-synonymous variants は未知のものが依然として存在すると考えられ、その機能的解釈が課題となる。

#### E. 結論

今後、見出された非同義置換について、機能的な解釈についてさらに検討をする。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表等  
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

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

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

分担研究者： 難波 栄二<sup>1) 2) 3)</sup>

<sup>1)</sup> 鳥取大学生命機能研究支援センター <sup>2)</sup> 鳥取大学医学部附属病院 遺伝子診療科

<sup>3)</sup> 鳥取大学医学部附属病院 次世代高度医療推進センター

研究要旨

ライソゾーム病の一つである GM1-ガングリオシドーシスは、現在臨床的に応用できる治療法はない。我々は、世界に先駆けて本疾患に対するシャペロン療法を開発しているが、臨床研究を推進するためには、診断基準を策定し、より多くの患者を診断する必要がある。そこで、本年度は GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）のブラッシュアップを行った。

研究協力者： 足立 香織

鳥取大学生命機能研究支援センター、助教

A. 研究目的

GM1-ガングリオシドーシスは、ライソゾーム酵素β-ガラクトシダーゼ（*GLB1*遺伝子）の欠損により、脳をはじめとして全身臓器に糖脂質、オリゴ糖、ムコ多糖などが蓄積し、進行性の神経障害を発症する疾患である。発症頻度は1/10万～20万人とされる。本疾患の酵素は血中などでは不安定であり、酵素補充療法の開発は困難で、臨床に応用できる治療法はない。

我々は、世界に先駆けてシャペロン療法を開発している。これまでに、NOEVなどの薬剤を開発してきており、さらに独自で効果の高いシャペロン薬の開発も進めている。このシャペロン薬を臨床に応用するためには、非臨床さらに臨床研究を推進することが重要となる。現在、日本ではGM1-ガングリオシドーシスの患者は10名以下しか見つからず、さらに多くの患者の診断が重要となり、そのためには、広く利用できる診断基準の策定が必要となる。

そこで本年度は、平成26年度に作成した診断基準（案）のブラッシュアップを行った。

B. 研究方法

GM1-ガングリオシドーシスの疾患概要、臨床病型、診断基準、鑑別診断の各項目について、情報の取りまとめと検討を行った。また、日本医療機能評価機構が開催した第9回診療ガイドライン作成ワークショップ「基礎コース」（2015年6月14日）ならびに第10回診療ガイドライン作成ワークショップ「SRコース」（2015年8月15日）に参加し、診療ガイドライン作成のための技術を習得した。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

C. 研究結果

以下に、GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）を示す。

1. 疾患概要

GM1-ガングリオシドーシスは、3番染色体に位置するβ-ガラクトシダーゼ遺伝子（*GLB1*）遺伝子の変異により、ライソゾームにおけるβ-ガラクトシダーゼ酵素が欠損し発症する常染色

体劣性遺伝形式の疾患である。脳をはじめとして全身臓器に GM1 ガングリオシドなどの糖脂質、オリゴ糖、ムコ多糖（ケラタン硫酸）などが蓄積し、中枢神経症状を中心とする症状を呈する。

臨床症状の違いから、I 型または乳児型 (OMIM 230500)、II 型または若年型 (OMIM 230600)、III 型または成人型 (OMIM 230650) に分類される。また、中枢神経障害を伴わない全身骨系統疾患であるモルキオ B 病 (OMIM 253010) も同じ原因遺伝子 (*GLBI*) の変異により発症する。モルキオ B 病の日本人の患者は見つかっておらず、世界的にも極めてまれである。

治療としては、まだ臨床的に応用はできていないがシャペロン療法が期待されている。

## 2. 臨床病型

GM1-ガングリオシドーシスの発症頻度は 1/10 万～20 万人と推定されている。

### 【乳児型】

生後 3～6 カ月までに発達の遅れがみられ、初期は筋緊張低下、音に対する過敏症を呈する。さらに腱反射の亢進、全身痙攣などの中枢症状や肝脾腫、全身の骨異常などが進行する。眼底黄斑部のチェリーレッド斑は比較的特徴的な症状である。

### 【若年型】

1 歳前後から発症し、臨床症状は乳児型に類似するが、やや軽度である。チェリーレッド斑はないことが多く、肝脾腫や骨異常もないか軽度である。

### 【成人型】

発達は正常で知的障害はないか軽度の場合が多い。錐体外路の障害による構音障害や歩行障害が初期に出現し、その後ジストニアなどの症

状が進行する。

## 3. 主要症状および臨床所見

患者は進行性の神経症状を呈する。乳児型の眼底黄斑部のチェリーレッド斑は比較的特徴的である。また、成人型は幼少期より構音障害や歩行障害が出現することがある。臨床所見は、臨床病型の記載を参照されたい。

## 4. 診断の根拠となる検査

末梢血リンパ球または皮膚線維芽細胞の  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性測定により確定診断が可能である。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性は、蛍光人工基質により比較的簡便に測定することが可能である。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性が低下する別の疾患として、ガラクトシアリドーシスがある。ガラクトシアリドーシスは、カテプシン A/保護蛋白の異常で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性と同時にシアリダーゼ活性も低下する。そのために、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性と同時にシアリダーゼ活性を測定することが望ましい。

また、遺伝子診断も有用で、特に保因者診断や出生前診断などには必要となる。現在、160 を超える種類の遺伝子変異が報告されている。日本では、R201C 遺伝子変異をもつ若年型の患者と I51T 遺伝子変異をもつ患者が比較的多い。実施可能な施設は、日本先天代謝異常学会ホームページ [http://jsimd.net/iof/iof\\_01.html](http://jsimd.net/iof/iof_01.html) を参照されたい。

## 5. 診断基準

### (1) 臨床症状

以下の症状がある場合に疑う

### 【乳児型】

- ① 生後半年頃からの退行（乳児型）
- ② 発達障害
- ③ 全身痙攣
- ④ 黄斑部のチェリーレッド斑

### 【若年型】

- ① 1歳以降からの退行
- ② 痙性麻痺（進行性）

### 【成人型】

- ① 構音障害（成人型）
- ② 歩行障害（成人型）

### （2）検査

酵素活性測定検査：リンパ球または皮膚線維芽細胞のβ-ガラクトシダーゼ活性が10%以下に低下する。同時にシアリダーゼ活性を測定し低下していないことを確認するのが望ましい。保因者の酵素活性はやや低下していることがあるが、正常と区別することは困難である。

遺伝子検査：GLB1 遺伝子の変異を解析する。複合ヘテロ接合の変異が多い。保因者診断や出生前診断には有用である。

### 6. 鑑別疾患

- ① ガラクトシアリドーシス
- ② GM2-ガングリオシドーシス
- ③ シアリドーシス
- ④ ニーマン・ピック病
- ⑤ ゴーシェ病
- ⑥ 異染性白質変性症
- ⑦ 神経変性疾患（錐体路症状）

乳児型に比較的特徴的な眼底黄斑部のチェリーレッド斑は、GM1-ガングリオシドーシス、異染性脳白質変性症、ニーマン・ピック(Niemann-Pick)病、シアリドーシス、ガラクトシアリドーシスなどでも認められることから、これらを鑑別する必要がある。

成人型では、初期の構音障害が比較的特徴的であり、錐体外路症状を呈する他の神経変性疾患との鑑別が困難である。

### 7. 治療について

現在、対症療法以外に有効な治療法はない。造血幹細胞移植の有効性は認められていない。

現在、本疾患に対する治療法としてシャペロン療法（またはケミカルシャペロン療法）が日本を中心に開発され、モデルマウスでは有効性が示されている。早期に臨床応用されることが期待される。

### D. 考察

ライソゾーム病の治療としては、酵素補充療法や造血幹細胞移植、基質阻害剤などが臨床応用されているが、GM1-ガングリオシドーシスでは臨床応用できる治療法がない。このため、我々は経口投与で中枢神経障害に効果のあるシャペロン療法の開発を進めている。現在までに、NOEVなど数種類のシャペロン薬を開発しており、最近新たにコンデュラミン構造をもつ新たなシャペロン薬も開発している。このシャペロン薬は、従来よりも酵素抑制作用が少なく、効果のある変異の範囲も広い。現在、本化合物の開発を進めている。

今後、シャペロン療法の開発のためには臨床研究が重要であり、患者の診断のための診断基準の作成が必要となる。そのために、診断基準（案）のブラッシュアップを行った。今後、さらに治療法なども含めた診療ガイドラインの策定を進める予定である。これらの研究により、日本発のGM1-ガングリオシドーシスのシャペロン療法の臨床応用を目指す。

### E. 結論

GM1-ガングリオシドーシスの診断基準（案）をブラッシュアップしたことにより、今後、稀少疾患の診断及び治療が推進されることが期待される。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. de la Fuente A, Rísquez-Cuadro R, Verdager X, García Fernández JM, Nanba E, Higaki K, Ortiz Mellet C,



- Riera A. Efficient stereoselective synthesis of 2-acetamido-1,2-dideoxyallonojirimycin (DAJNAc) and sp(2)-iminosugar conjugates: Novel hexosaminidase inhibitors with discrimination capabilities between the mature and precursor forms of the enzyme. *Eur J Med Chem.* (in press)
2. Mena-Barragán T, García-Moreno MI, Nanba E, Higaki K, Concia AL, Clapés P, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. Inhibitor versus chaperone behaviour of d-fagomine, DAB and LAB sp(2)-iminosugar conjugates against glycosidases: A structure-activity relationship study in Gaucher fibroblasts. *Eur J Med Chem.* (in press)
  3. Navo CD, Corzana F, Sánchez-Fernández EM, Busto JH, Avenoza A, Zurbano MM, Nanba E, Higaki K, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Peregrina JM. Conformationally-locked C-glycosides: tuning aglycone interactions for optimal chaperone behaviour in Gaucher fibroblasts. *Org Biomol Chem.* 2016;14(4):1473-84.
  4. Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N. Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on  $\beta$ -galactosidase activities in fibroblasts. *Brain Dev.* 2016;38(2):175-80.
  5. Higaki K, Nanba E. [Chemical chaperone therapy for lysosomal storage diseases]. *Seikagaku.* 2015;87(5):597-600.
  6. Mena-Barragán T, Narita A, Matias D, Tiscornia G, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Higaki K, Garcia Fernández JM, Ortiz Mellet C. pH-Responsive Pharmacological Chaperones for Rescuing Mutant Glycosidases. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015;54(40):11696-700.
  7. Castilla J, Rísquez R, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Díaz Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Castillón S. Conformationally-locked N-glycosides: exploiting long-range non-glycone interactions in the design of pharmacological chaperones for Gaucher disease. *Eur J Med Chem.* 2015;90:258-66.
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

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

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の研究

分担研究者： 遠藤文夫（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授）

研究要旨

ファブリー病の診断には血液中や白血球の $\alpha$ ガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。本研究ではファブリー病の診断指針を策定し、早期診断の環境を整える。

研究協力者

三瀨 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学寄  
附講座 特任教授  
中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児  
科学分野 准教授  
松本志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産期  
母子医療センター 講師  
百崎 謙 熊本大学医学部附属病院小児科医員

A. 研究目的

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針を作成する。

B. 研究方法

これまで発表されている報告や成書を集約し、本疾患に関する情報を渉猟した。

（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。

C. 研究結果

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の診断指針

I. 疾患概要

ファブリー病はライソゾーム内の加水分解酵素である $\alpha$ ガラクトシダーゼ（ $\alpha$ -galactosidase, EC 3.2.1.22）の活性の低下によって、糖脂質が組織や体液中に蓄積し、心不全、腎不全、脳血管障害など多彩な臨床症状を呈する遺伝性疾患である。その診断には血液中や白血球の $\alpha$ ガラク

トシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。またヘテロ接合体の女性では、X染色体不活化の程度の違いによって、無症状から、心臓、腎臓などの単一臓器の障害、古典型と同様の複数の臓器にわたる障害までさまざまな病型を示すことに注意が必要である。

ろ紙血検体の $\alpha$ ガラクトシダーゼ活性測定による新生児スクリーニングの試みは、イタリア、台湾、日本などで行われており、男児における頻度は、約4,000～9,000人に1人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ30,000～40,000人に1人とされている。すでに発症しているファブリー病患者を発見するためのハイリスクスクリーニングは、腎障害、心肥大、脳梗塞などの症状を呈する患者を対象に試みられている。ハイリスク患者におけるファブリー病の頻度は、0.2～5%と、報告によってさまざまである。

ファブリー病の男性患者では、四肢末端の痛みや、被角血管腫と呼ばれる皮疹、低汗症や無汗症、角膜の混濁などが出現する。さらに尿蛋白などの腎臓機能低下、心肥大、不整脈などの心臓機能低下、脳梗塞などの脳血管障害が出現する。これらの症状は異なった時期に、または単独で現れることがある。また、消化器症状、自律神経障害、精神症状や聴覚障害がみられることがある。

女性患者では、無症状から男性患者と同様の重篤な症状まで様々な重症度が存在し、臓器ごとに症状の程度が異なることが多い。

## II. 臨床病型

本症には古典型と遅発型の2つの病型がある。残存酵素活性の程度により分かれ、若年発症ほど症状は重症である。

古典型は四肢末端の痛みを含めた、上にあげたすべての症状が出現する事がある。

遅発型は腎症状や心症状など一部の症状に限られる。

ヘテロ接合体の女性では、無症状から、心臓、腎臓などの単一臓器の障害、古典型と同様の複数の臓器にわたる障害までさまざまな病型を示す。

## III. 診断基準

### A. 主要臨床所見

1. 幼児期以降から出現し、運動や発熱により増強する四肢末端痛。
2. 幼児期以降から出現する発汗障害、または被角血管腫。
4. 思春期以降に発症する進行性の腎機能障害。
5. 成人期以降から出現する心障害（心肥大、不整脈、心臓弁膜症や虚血性心疾患）。
6. 成人期以降から出現する脳血管障害。

### B. 診断の参考となる検査所見

1. 眼科診察で渦状角膜混濁を認める。
2. タンパク尿、あるいは進行性の腎機能障害を認める。
3. 心電図の異常、あるいは心エコーで心肥大所見を認める。
4. 頭部MRI検査で大脳白質病変や脳梗塞所見を認める。
5. 光学顕微鏡所見で空胞状変化を認める、または電子顕微鏡所見でゼブラボディを認める。
6. 血漿あるいは尿中に Gb3 あるいはグロボトリアオシルスフィンゴシン (lyso-Gb3) の蓄積を認める。

### C. 診断の根拠となる検査

1. ろ紙血検体、白血球（リンパ球）、培養線維芽細胞中の  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 活性測定。
2.  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析。

## D. 確定診断

### ① 男性患者

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. 項目の1で  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 活性の著しい低下を認める場合。

### ② 女性患者

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. 項目の2で病原性のある遺伝子変異を認める場合、あるいは家族歴から女性患者であることが明らかな場合。

## IV. 鑑別診断

- ・四肢末端痛：膠原病や肢端紅痛症など。
- ・被角血管腫：フコシドーシス、神崎病やガラクトシアリドーシスなど。
- ・進行性の腎障害、肥大型心筋症および若年性脳梗塞を発症する疾患。

## D. 考察

診断の根拠となる培養線維芽細胞内の酵素活性の測定や、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ遺伝子変異検索が本邦では研究室へ依頼して行う検査であることが問題と思われる。

酵素補充療法のほかに基質合成阻害薬やシャペロン療法などの開発が進んでおり、これまでにまして早期診断の重要性が増している。

## E. 結論

本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Fujisawa D, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Iwai M, Nakamura K, Hoshide R, Harada N, Yoshino M, Endo F Early intervention for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Int.* Feb;57(1):e1-3. (2015)

Soga M, Fusaki N, Hamasaki M, Soejima Y, Yoneda K, Ban H, Hasegawa M, Furuya H, Matsuo M, Yamashita S, Kimura S, Ihn H, Irie T, Nakamura K, Endo F and Era T HPGCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type C during disease modeling with iPS cells. *Stem Cells* 33, 1075-88 (2015)

Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H

and Endo F Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 57, 37-40 (2015)

Kouroggi K, Imagawa E, Muto Y, Hirai K, Migita M, Mitsubuchi H, Miyake N, Matsumoto N, Nakamura K and Endo F Biotin-responsive basal ganglia disease: a case diagnosed by whole exome sequencing. *J Hum Genet* 16 April (2015)

Sawada J, Katayama T, Kano K, Asanome A, Takahashi K, Saito T, Chinda J, Nakagawa N, Sato N, Kimura T, Yahara O, Momosaki K, Nakamura K and Hasebe N A sporadic case of Fabry disease involving repeated fever, psychiatric symptoms, headache, and ischemic stroke in an adult Japanese woman. *Intern Med* 54: 3069-3074, (2015)

Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T Clinical and Genetic Features of Japanese Patients with Lysinuric Protein Intolerance. *Pediatrics International* (2016 in press)

Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Clinical manifestations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan *J Hum Genet* (2016 in press)

#### 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

重症型ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植治療と酵素補充療法の中枢神経病変への効果につ  
いての検討

分担研究者： 田中あけみ （大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学准教授）

研究要旨

ムコ多糖症 II 型の中枢神経障害に対する効果を造血幹細胞移植と酵素補充療法とで比較した。造血幹細胞移植群と酵素補充療法群のそれぞれの症例について発達年齢の経過を分析した。造血幹細胞移植群の症例においては、知的発達の遅れが明らかになる以前の早期に移植を行えば、歴年齢が進むにつれ発達年齢も徐々に上がって行き、中枢神経障害の進行を緩徐にすることが示された。一方、酵素補充療法群の症例では、歴年齢が進むにつれ発達年齢は下がっていき、中枢神経障害が進行した。この結果から、ムコ多糖症 II 型重症型については、早期の造血幹細胞移植が勧められると結論した。

研究協力者 濱崎考史  
大阪市立大学大学院医学研究科  
発達小児医学講師

A. 研究目的

ムコ多糖症 II 型は、日本において最も多いムコ多糖症病型であり、ムコ多糖症全体の 60%を占める。1980 年代より、日本では造血幹細胞移植（HSCT）による治療が行われて来ているが、欧米では否定的な見解である。2007 年、日本においてムコ多糖症 II 型の酵素治療製剤が承認され、酵素補充療法（ERT）が広く行われるようになってきているものの、高額な医療費を必要とし毎週の点滴治療が必要である。さらに、中枢神経障害に対する効果は示されていない。そこで、今までに HSCT が行われたムコ多糖症 II 型症例について臨床経過を調査し、ムコ多糖症 II 型に対する HSCT と ERT の中枢神経への効果を比較検討した。

B. 研究方法

研究対象は、ムコ多糖症 II 型重症型の患者で HSCT あるいは ERT にて治療が行われている症例とした。

1990 年から 2013 年の期間においてムコ多糖症 II 型の診断で、51 名が HSCT を受けており、130 名が酵素補充療法を受けていた。

うち、重症型で IQ/DQ の記載があった HSCT 群 22 例と ERT 群 24 例について IQ/DQ の経過を調査し、それぞれの治療を受けている患者群で経過を比較した。患者は、重症型のなかでも移植に至るまでの神経症状の進行度を基に、より軽症な Type C と重症な Type D（表 1）とに分けて検討した。Type C は Type D に比べ、より幅広い表現型を示していた。また、遺伝子変異からは、Type C はミスセンス変異をもつもの、Type D はナンセンス変異やフレームシフト変異、偽遺伝子組み換え変異とした。

（倫理面への配慮）

症例は連結可能な匿名化を行った。

C. 研究結果

調査対象期間において 51 例の患者が 57 回の造血幹細胞移植治療を受けていた。うち 5 例 (9%) が移植関連死を合併した。51 例中 14 例が軽症型、27 例が重症型と診断され、10 例は詳細が不明であった。IQ/DQ の記載があった重症型 22 例中、Type C は 7 例、Type D は 15 例であった。ERT 群の 24 例は、Type C は 11 例、Type D は 13 例であった。HSCT 群（図 1）と ERT 群（図 2）における発達年齢と歴年齢の散布図を示す。ERT 群では、6 才までをピークに退行を示しており、ERT は中枢神経障害に対しては効果がないことが確認さ

れた。一方、HSCT群では、ERT群と比較し発達年齢と歴年齢の相関関係にバラつきが大きく、症例によっては効果が期待できることが示唆された。残念ながら、HSCT群では、低年齢では移植後わずかな期間しかテストされていない症例や、この中には移植後に死亡した症例や拒絶症例も存在し、長期の定期的なフォローアップがされていない症例が多かった。そこで、比較的low年齢でHSCTを行い、長期間経過観察しえたType C 5例の経過を図3に示す。重症型でのこれまでに報告されている自然暦、ERT群の発達の経過とは異なり、6才以降も5例中3例が退行を認めず、年齢とともに発達していた。残りの2例の発達は停滞しているものの、急速な退行は認めなかった。Type Dで比較的low年齢でHSCTを行い、長期間経過観察しえたのは1例のみであり、Type DのERT群との経過と合わせて図4に示す。この症例では、ERT群と同様、発達の停滞と退行を認めたものの、ERT群と比較し、退行の始まる年齢を遅らせることができている印象がみとめられた。今回の解析症例中、同じ遺伝型の患者間で、比較的早期にHSCTもしくはERTを行った症例があり、その発達年齢の経過を比較した(図5)。長期間の観察において、ERT症例では、発達の停滞と退行が進行するのに対し、HSCT症例では発達年齢が緩徐ながら改善していることが確認できた。これらのデータから、HSCTでは、長期的な神経学的予後の改善が期待できることが示唆された。しかし症例数が少なく今後の症例の蓄積が必要であろう。

#### D. 考察

今回の調査・解析により、ムコ多糖症II型重症型の患者の神経障害の長期予後があきらかとなった。残念ながらERTでは、中枢神経障害の効果は期待できず、ほぼ自然暦の経過を辿るものと考えられた。一方、HSCT症例では、早期に移植しえた症例において、自然暦よりも発達年齢の改善、退行を遅らせる症例が観察された。しかし症例数が少なく今後の症例の蓄積が必要であろう。HSCTには、移植関連合併症のリスクがあるが、移植医療の進歩とともに合併症のリ

スクは近年改善してきており、治療のリスクとベネフィットを十分に考慮しながらの判断が今後必要となると考えられた。

#### E. 結論

ムコ多糖症II型重症型において、知的発達の遅れが明らかになる以前の早期に造血幹細胞移植を行えば、歴年齢が進むにつれ発達年齢も徐々に上がって行き、中枢神経障害の進行を緩徐にすることが示された。一方、酵素補充療法群の症例では、歴年齢が進むにつれ発達年齢は下がっていき、中枢神経障害が進行した。この結果から、ムコ多糖症II型重症型については、早期の造血幹細胞移植が勧められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tomatsu S, Almeciga-Diaz CJ, Montatio AM, Yabe H, Tanaka A, Dung VC, et al. Therapies for the bone in mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2015;114:94–109.
- 2) Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, Tanaka A, et al. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol. Genet. Metab.* 2015;114:161–9. 1.
- 3) Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, et al. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol. Genet. Metab.* 2015;115:41–7.

##### 2. 学会発表

- 1) 田中あけみ、濱崎考史、西垣五月、新宅治夫 成人ライソゾーム病：小児期に診断されフォローされないまま治療介入が遅れた2症例。第118回日本小児科学会学術集会 2015年(大阪)
- 2) Takashi Hamazaki, Kazuyoshi

Tomita, Masaharu Nakaya, Arata Hamasaki, Daisuke Tachibana, Sadao Tokimasa, Akemi Tanaka, Shintaku Haruo. Successful Cord Blood Transplantation For Hurler Syndrome Patient With High-titer Neutorizing Antibody Against  $\alpha$ -l-iduronidase. 11th Annual Symposium of Lysosomal Disease Network, Feb. 9-13, 2015 (Orland, U.S.A.)

- 3) Tanaka A, Hamazaki T Okuyama T, Sakai N, Kato K, Suzuki Y Yabe H, Kosuga M, Shinpo M, Ishige M, Kadono C, Kudo S, Sawada T, Mugishima H, Tabuchi K, Kato S.

Genotype of mucopolysaccharidosis type II severe form and the efficacy of enzyme replacement therapy or hematopoietic stem cell transplantation on cognitive function. 11th Annual Symposium of Lysosomal Disease Network, Feb. 9-13, 2015 (Orland, U.S.A.)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

表 1. ムコ多糖症 II 型の重症度分類

Type	遺伝型	発症	初発症状	知的障害	就学・就業
A: 軽症	ミスセンスやスプライス異常など	学童期	関節拘縮	なし	高校以上も可能
B: 中等症	ミスセンス変異	就学前	関節拘縮 and/or 腹部膨満	なし	小中学可能 高校以上困難
C: 重症	ミスセンス変異	2歳以降	発達遅延、身体症状(特有顔貌、関節拘縮、腹部膨満)	発語: 12-18 か月 2語文: 2-3歳	小中学困難 高校以上不可能
D: 最重症	フレームシフト、偽遺伝子組換え	2歳未満	発達遅延、身体症状(特有顔貌、関節拘縮、腹部膨満)	発語: 2歳以降 2語文: 不能	小中学困難 高校以上不可能

図 1 HSCT 群 (22 例) における発達年齢と歴年齢の散布図 図 2 ERT 群 (24 例) における発達年齢と歴年齢の散布図

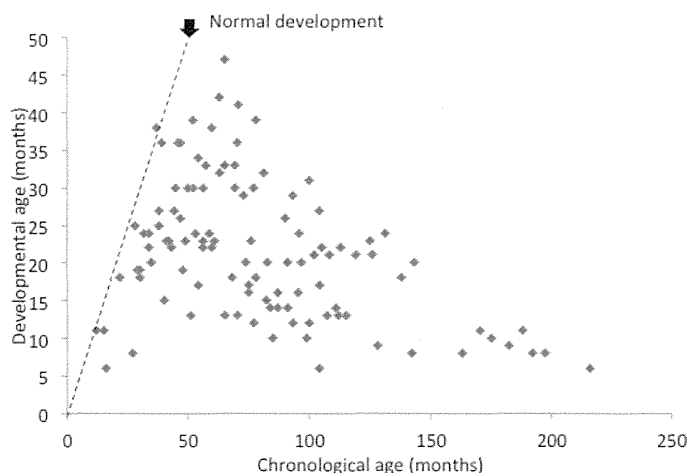
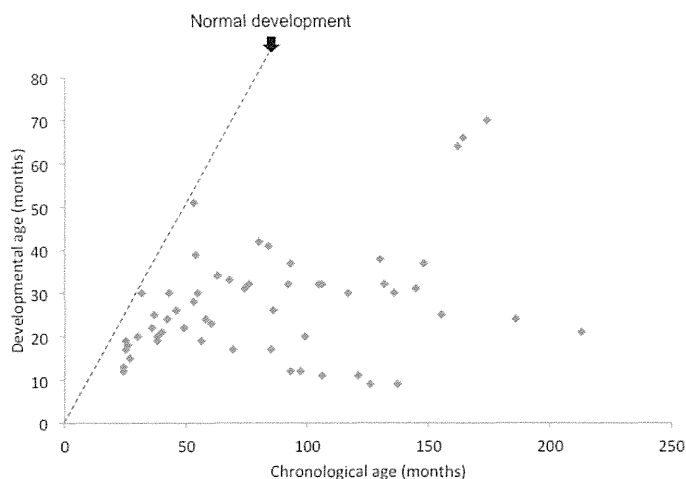


図3 Type C HSCT 症例における発達年齢の長期観察結果

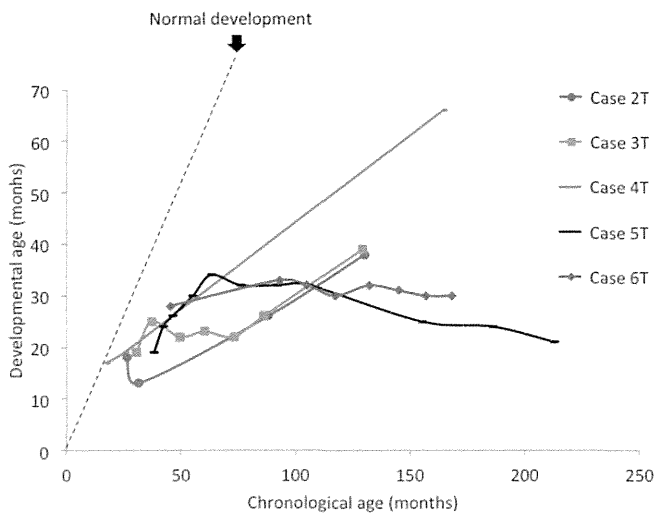


図4 Type D の HSCT 症例 (Case 7T)と ERT 群 (Case 5E,6E,7E)における発達年齢の長期観察結果

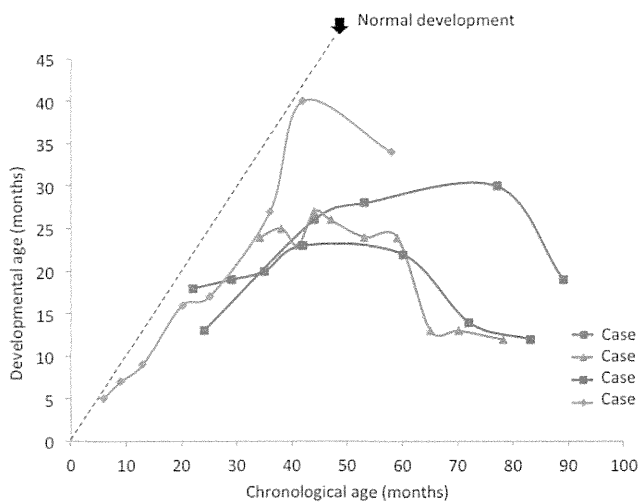
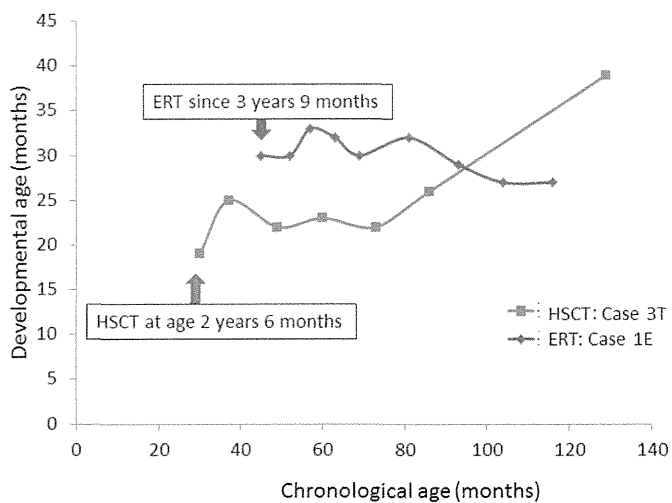


図5 Type C 同一遺伝子型(R468Q)での HSCT と ERT の発達年齢の長期観察結果





診断の手引きに準拠した

# ムコ多糖症 診療マニュアル

*Manual of Mucopolysaccharidosis*

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(研究代表者 衛藤義勝)

編集責任

奥山虎之

国立成育医療研究センターライソゾーム病センター センター長

小須賀基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科 医長

編集協力 (五十音順)

大橋十也

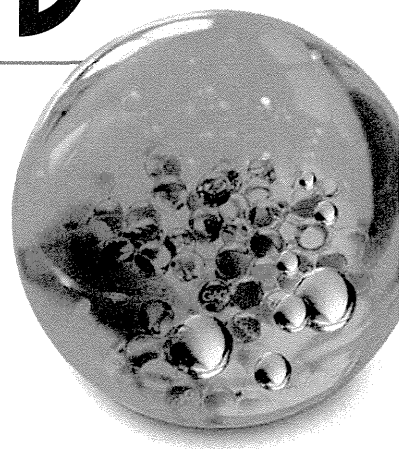
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長

鈴木康之

岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

故田中あけみ

大阪市立大学大学院医学研究科小児科学 准教授



診断と治療社

診断の手引きに準拠した

# ムコ多糖症 診療マニュアル

*Manual of Mucopolysaccharidosis*

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(研究代表者 衛藤義勝)

編集責任

奥山虎之

国立成育医療研究センターライソゾーム病センター センター長

小須賀基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科 医長

編集協力 (五十音順)

大橋十也

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長

鈴木康之

岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

故田中あけみ

大阪市立大学大学院医学研究科小児科学 准教授

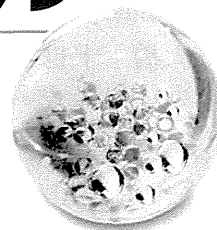


診断と治療社

診断の手引きに準拠した

# ムコ多糖症 診療マニュアル

*Manual of Mucopolysaccharidosis*



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 (研究代表者 衛藤義勝)

編集責任

**奥山虎之**

国立成育医療研究センターライソゾーム病センター センター長

**小須賀基通**

国立成育医療研究センター遺伝診療科 医長

編集協力 (五十音順)

**大橋十也**

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長

**鈴木康之**

岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

**故田中あけみ**

大阪市立大学大学院医学研究科小児科学 准教授



診断と治療社

## 編集者一覧 ■ ■ ■ ■

### 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  
(研究代表者 衛藤 義勝)

### 編集責任

奥山 虎之

国立成育医療研究センターライソゾーム病センター センター長

小須賀基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科 医長

### 編集協力 (五十音順)

大橋 十也

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長

鈴木 康之

岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

故田中あけみ

大阪市立大学大学院医学研究科小児科学 准教授