

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引きならびに  
副腎白質ジストロフィー診療ガイドラインの作成

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：ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引きならびに副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドラインを作成した。最近のトピックスに関して、「病態解明研究の最先端」を執筆した。ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引きでは、ALD、ペルオキシソーム形成異常症、ペルオキシソームβ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。ALD 診療ガイドラインでは、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、科学的根拠に基づく推奨文を作成した。早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択に有用な内容とした

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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

#### 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）についてのガイドラインの策定が求められている。「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き」の作成では、ALD とペルオキシソーム病 6 疾患を取り上げ、科学的根拠に基づく診断基準を作成することを目的とした。ALD 診療ガイドラインの作成では、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨をもとに、患者と医療者を支援し、エビデンスに基づいた全国共通の診断基準ならびに難治性疾患の医療水準の向上に貢献することを目的とした。

#### B．研究方法

「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き」の作成では、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、診断基準を作成した。ALD 診療ガイドラインの作成では、文献検索と関連資料をも

とに、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、科学的根拠に基づく推奨文を作成した。文献数や症例数の少なさから、評価、選定の難しさがあったが、可能なかぎり Minds の精神に沿うように努めた。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

#### C．研究結果

##### 1. ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き

診断基準がエビデンスに基づくことを考慮し、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とした。記載すべき内容を精査した。以下に主な点を示す。

##### 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。

#### IV. 鑑別診断

小児と成人に分け、該当する疾患をあげた。

### ペルオキシソーム形成異常症

#### I. 疾患概要

*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、ツェルバーガースペクトラムと肢根型点状軟骨異形成症（*RCDP1* 型）に分類した。

#### III. 診断基準

ツェルバ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。*RCDP1* 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

ツェルバーガースペクトラムと *RCDP1* 型と類似した疾患をあげた。

### 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  $\beta$  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。

### 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  $\alpha$  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。

### 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。ツェルバー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。

## 原発性高シュウ酸尿症 1 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 1 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 2 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 3 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。

## アカタラセミア

### I. 疾患概要

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。

### 2. ALD 診療ガイドライン

ガイドライン作成にあたっては、国内外の文献、各委員による国内診療実績、班会議における議論などを踏まえ、エキスパートオピニオンを主体とし、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病「診断の手引き」や厚生労働省の診断基準、指定難病医向けテキストの内容も取り入れた。治療に関する 2 つの項目について 4 つのクリニカルエスチョン (CQ) を設定し、症例対象研究や症例報告の文献レビューと、難治性疾患等政策研究事業 先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究班 (加藤班) で得られたデータおよびエキスパ

ートオピニオンをもとに推奨文を作成した。以下に主な点を示す。

I. 疾患概要 (定義、疫学、病因・病態、症状、予後) II. 診断基準 (主要症状および臨床所見、参考となる検査所見、確定診断) については、「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き」を参考にし、改訂した。

III. 治療については、ロレンツォオイル、造血幹細胞移植、AMN および女性発症者、副腎皮質ホルモン補充療法に分類した。

IV. 治療に関する CQ は、以下の4点とした。  
CQ1 副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイルの投与は推奨されるか？

ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的には推奨されない。(推奨の強さ 2, エビデンスレベル C)

CQ2: 小児・思春期大脳型の移植をどのように判断したらよいか？

小児・思春期大脳型では発症後、できるだけ早期の移植が推奨される。そのためには発症後の迅速な診断と家系解析による発症前診断も重要である。(推奨の強さ 1, エビデンスレベル B)

CQ3: 発症前の移植をどのように判断したらよいか？

大脳型発症前症例では、定期的な神経学的所見、脳 MRI 画像等により大脳型発症を確認次第、速やかに移植を実施することが推奨される。(推奨の強さ 1, エビデンスレベル B)

CQ4: 成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか？

成人大脳型においても発症早期の移植は推奨される。(推奨の強さ 2, エビデンスレベル C)

V. 早期診断・発症前診断の推奨では、発症後早期診断の推奨、発端者の家系解析から at risk 患者診断の推奨、発症前患者の長期フォローアップ指針の項目でまとめた。

VI. 予後・療育では、患者 QOL 改善の観点からまとめた。

VII. 最近のトピックスでは、造血幹細胞移植後のミエロパチーの発症、ALD の遺伝子治療、ALD の新生児マススクリーニング、病態解明研究の最先端のトピックのうち、病態解明研究の最先端を執筆した。

## D. 考察

希少疾患である ALD 診療ガイドライン作成にあたっては、エビデンスが少ない中で Minds の手法に従い科学的根拠を示すことに難しさがあった。また、医療における実際の治療の視点を考慮し、科学的根拠のみでは判断が困難な状況も考慮して作成した。

## E. 結論

ALD では早期治療が極めて重要である。そのため、ALD の疾患情報を広く周知して早期診断につなげるとともに、発症前診断の重要性を共有する内容とした。また、ALD の診療では多岐にわたる専門領域の連携が重要であることから、最新の診療情報と国内診療ネットワーク情報を提供することにより、国内のどの地域における医療関係者も ALD を正しく理解し、最新知見に基づく診療が選択され、患者の予後改善につなげることを目的に作成した。

## 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。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし