

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療実態調査
研究分担者 松田 純子 川崎医科大学 病態代謝学 教授

研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は難治性の希少疾患群である。希少難病の診療においては、患者数の正確な把握と、各症例の臨床像、治療歴、自然歴の集積が不可欠である。本研究では、我々の施設で過去3年以内に診療実績のあるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者について、発症から診断、治療に至るまでの経緯と現在の状態を調査した。ライソゾーム病2例（ムコ多糖症 型（MPS ） 1例、ムコ多糖症 型（MPS ） 1例）、ペルオキシゾーム病1例（副腎白質ジストロフィー（ALD））の診療実績があった。MPS の2例は酵素補充療法を、ALDは造血幹細胞移植を受けていた。同様の調査を全国疫学調査として行うことにより、各疾患の診断、治療の実態と問題点を明らかにすることができると考えられた。

A．研究目的

希少難病であるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の臨床像、治療歴、自然歴を調査し、診断、治療の実態と問題点を明らかにする。

合併症：網膜色素変性症、視力低下（眼前手動弁程度）、聴力低下、心臓弁膜症（大動脈弁置換術（37歳）、僧帽弁置換術（47歳））、変形性股関節症（人工股関節置換術、大腿骨骨切り術）
転帰：生存（61歳）

B．研究方法

我々の施設において過去3年以内に診療実績のあるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者について、発症から診断、治療に至るまでの経緯と現在の状態を診療録から後方視的に調査した。

（倫理面への配慮）

要配慮個人情報（診療録）の取り扱いは「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠した。

2) MPS 型
病型：重症型（知的障害あり）
性別：男性
診断時年齢：3歳
ERT 開始年齢：3歳
転帰：生存（4歳）

C．研究結果

ライソゾーム病2例（ムコ多糖症 型（MPS ） 1例、ムコ多糖症 型（MPS ） 1例）、ペルオキシゾーム病1例（副腎白質ジストロフィー（ALD））の診療実績があった。

【主訴】特異顔貌、反復性中耳炎、言語発達遅滞

【家族歴】特記事項なし

【既往歴】両側鼠径ヘルニア（生後10か月時に手術）、生後6か月頃から呼吸器感染症・中耳炎を反復（2歳時にアデノイド摘出術、両側鼓膜換気チューブ留置術）

【周産期歴】在胎37週4日、頭位経膈分娩
出生時体重 3,356 g (+1.5 SD)、身長 50.8 cm (+1.6 SD)、頭囲 34.5 cm、胸囲 34.0 cm
仮死なし、遷延黄疸なし、低血糖なし

【現病歴】3歳7か月時に、かかりつけの耳鼻咽喉科でムコ多糖症を疑われ、紹介受診した。

【初診時現症】身長 94.0 cm (-0.9 SD)、体

1) MPS 型

病型：Scheie 型

性別：女性

診断時年齢：51歳、姉の診断が契機

酵素補充療法（ERT）開始年齢：54歳

重 17.0 kg (+1.8 SD)

特異顔貌あり(頭囲拡大、鞍鼻、厚い口唇、巨舌)短頸、手指拘縮(鷲手)

心音:心尖部に Levine 度の収縮期逆流性雑音を聴取

腹部:膨隆、肝脾腫あり(肝4横指、脾3横指)皮膚:全体的に硬く、肥厚背部に広範な異所性蒙古斑あり

【検査所見】

眼科的所見:角膜混濁なし、眼底の異常所見なし

心エコー所見:僧帽弁逆流(MR)と大動脈弁狭窄(AS)あり

頭部MRI所見:軽度の脳室拡大と血管周囲腔の拡大所見あり

尿中ウロン酸定量:尿中ウロン酸は基準値の5倍程度と高値、デルマトン硫酸が主体

白血球イズロン酸2-スルファターゼ酵素活性:著明に低下

イズロン酸2-スルファターゼ遺伝子解析結果:c.[121_123del]CTC],p.[Leu41del] Exon 2に既報の1アミノ酸欠失あり

【治療経過】MPS 型と診断しERTを開始した。開始1ヵ月後には皮膚の硬さが明らかに軽減し、肝脾腫も触れない程度にまで改善した。呼吸器感染症や中耳炎の頻度は激減し、髪も柔らかくなり、関節の可動域も改善傾向を認めた。夜間のいびきがめだたなくなっており、巨舌の改善の結果と思われた。心エコーではMRやASの程度の進行はなく、頭部MRIにおいても脳室拡大や大脳皮質の萎縮の進行は認めていない。精神運動発達については、治療開始約1年後現在、多動性を認め、IQ68と遅れをみとめる。

3) 副腎白質ジストロフィー(ALD)

病型:小児大脳型

性別:男性

診断時年齢:10歳

造血幹細胞移植実施年齢:10歳

転帰:死亡(13歳)

【主訴】視力低下

【家族歴】特記事項なし、血族結婚なし

【周産期歴】在胎37週、頭位経膈分娩、出生時体重2,858g

仮死なし、遷延黄疸なし、低血糖なし

【発達】定頸5か月、一人歩き1歳3か月、3歳児健診にて発達の遅れを指摘された。小学校では特別支援学級に通学。

【現病歴】年8月頃、集中力の低下を認め、それまでできていた計算や漢字を書く事が困難になった。心療科を受診したところ、汎性発達障害と診断され、アトモキセチン(ストラテラ®)を処方された。しかし、効果がなく、両親の判断で中断された。同年11月頃から自転車によく転倒するようになった。翌年5月頃からは極端に視力・聴力が低下し、歩行に介助が必要となったため当院眼科および小児科を紹介受診した。

眼科的所見:RV=0.08 LV=0.04

眼位:両外転位

対光反射:直接間接ともにやや減弱

前眼部、中間透光体、眼底に異常所見なし

頭部MRI所見:両側後頭葉・頭頂葉の深部白質、視放線領域、脳梁膨大部、脳幹に左右対称性の高信号域あり。Loes score:11/34点
副腎皮質機能:ACTH 283.6 pg/mL

ACTH負荷試験

負荷前

負荷後30分 コルチゾール 15.6 μg/dL

負荷後60分 コルチゾール 20.2 μg/dL

血中極長鎖脂肪酸:

C24:0/C22:0 2.00 (平均1.05)

C25:0/C22:0 0.070 (平均0.024)

C26:0/C22:0 0.099 (平均0.012)

ABCD1 遺伝子解析:exon 6に既報のミスセンス変異 c.[1534 G>T], p.[Gly512Cys]あり

【治療経過】小児大脳型ALDと診断し、診断3ヵ月後には造血幹細胞移植(HSCT)(臍帯血)を受けた。しかし、急速に神経症状が進行し、移植2年後(13歳)に呼吸不全で死亡した。

D. 考察

MPSの症例はScheie型で、診断は51歳と遅かった。54歳からERTが開始されていたが、視力低下、聴力低下、心臓弁膜症、変形性股関節症は進行性であった。

MPSの症例は知的障害をとともなう重症型で、診断は3歳であった。ERTが開始され、速やかに肝脾腫の軽減、上気道感染症の

コルチゾール

罹患頻度の減少をみとめた。IQ68 で多動を認めることから、中枢神経系症状に効果のある新たな治療法の導入が望まれる。

ALS の症例は小児大脳型で、診断が 10 歳、診断時 Loes score (MRI 進行度スコア) が 11/34 点であった。HSCT (臍帯血) を実施されたが、神経症状は急速に進行し、移植約 2 年後に死亡した。

E . 結論

我々の施設では、過去3年以内にライソゾーム病2例 (MPS 1例、MPS 1例)、ペルオキシゾーム病1例 (ALD) の診療実績があった。MPSの2例はERTを、ALDはHSCTを受けていた。3症例とも、診断に難渋しており、早期診断、早期治療の重要性が示唆された。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) 松田純子:スフィンゴ脂質活性化タンパク質 サポシン の生理機能と疾患 . 生化学 . 第 89 巻-6 号 , 808-819 (2017) .

2) Ono S, Matsuda J, Saito A, Yamamoto Y, Fujimoto W, Shimizu H, Dateki S, and Ouchi K.: A case of sitosterolemia due to compound heterozygous mutations in ABCG5: clinical features and treatment outcomes obtained with colestimide and ezetimibe. Clin Pediatr Endocrinol. 26 (1), 17-23 (2017).

2. 学会発表

1) 稲村直子, 鬼頭ももこ, 浅井清文, 竹林浩秀, 細川昌則, 松田純子, 榎戸 靖: Krabbe 病 (グロボイド細胞白質ジストロフィー) モデルマウスでみられるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常 . 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 . 2017 年 12 月 6 - 9 日 .

2) 郷 慎司, 松田 純子, 井ノ口 仁一: O-GlcNAc 修飾を介したスフィンゴ糖脂質代謝制御機構 . 第 36 回日本糖質学会 . 2017 年 7 月 19 - 21 日 .

3) 稲村直子, 鬼頭ももこ, 浅井清文, 竹林浩秀, 細川昌則, 松田純子, 榎戸 靖: Krabbe 病 (グロボイド細胞白質ジストロフィー) モデルマウスでみられるオリゴデンドロサイトの分化ならびにミエリン化の異常 . 第 81 回日本生化学会中部支部例会 . 2017 年 5 月 20 日 .

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