

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班
平成 26 年度総括・分担研究年度終了報告書

平成 27(2015)年 3 月

研究代表者

衛藤 義勝

目次

総括研究報告書

ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究

主任研究者 衛藤義勝

分担研究報告書

- 1) ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究
（ゴーシェ病、フコシドーシス病、マンノシドーシス）
成田 綾（鳥取大学医学部脳神経小児科助教）
- 2) フコシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症の診断基準作成
小林 博司（東京慈恵会医科大学小児科学講座准教授）
- 3) ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの
診断基準（案）作成
櫻庭 均（明治薬科大学臨床遺伝学教授）
- 4) ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の研究
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）
- 5) ファブリー病の診断指針の作成における臨床調査
坪井 一哉（名古屋セントラル病院ライソゾーム病センター・血液内科主任医長）
- 6) ニーマンピック病（A/B型、C型）の診断・治療研究
高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座教授）
- 7) ニーマンピック病A型、B型およびC型の診断指針
北川 照男（公益財団法人 東京都予防医学協会理事長）
- 8) 遊離シアル酸蓄積症の診断基準作成
渡邊 順子（久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設准教授）
- 9) クラッペ病、異染性白質ジストロフィーに関する調査研究
酒井 規夫（大阪大学大学院医学系研究科小児科学准教授）
- 10) ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究
難波 栄二（鳥取大学生命機能研究支援センター教授）
- 11) GM2 ガングリオシドーシスの診断基準作成
松田 純子（川崎医科大学医学部特任教授）
- 12) ムコ多糖症 VI 型の診断指針
奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部部長）
- 13) ムコ多糖症日常生活評価表の作成
鈴木 康之（岐阜大学医学教育開発研究センター教授）
- 14) ムコ多糖症および類縁疾患の診断基準の作成
田中 あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科准教授）

- 15) Pompe 病の診断ガイドライン作成と調査研究
福田 冬季子 (浜松医科大学小児科准教授)
- 16) シスチン蓄積症の診断指針
高柳 正樹 (千葉県こども病院副院長)
- 17) ダノン病とファーバー病の診断指針作成
石垣 景子 (東京女子医科大学医学部小児科講師)
- 18) ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、
神経セロイドリポフスチン症の診断基準作成
大橋 十也 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター教授)
- 19) ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、
神経セロイドリポフスチン症の診断基準作成
辻 嘉代子 (財先端医療研究センター&遺伝病治療研究所研究員)
- 20) ペルオキシソーム病&ALD の診断調査に基づく診断指針の作成
下澤 伸行 (岐阜大学生命科学総合研究支援センター教授)
- 21) 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
今中 常雄 (富山大学大学院医学薬学研究部教授)
- 22) 副腎白質ジストロフィー症の診断指針特に早期診断のための指針について
加我 牧子 (東京都立東部療育センター病院長)
- 23) ペルオキシソーム病に関する調査研究
横山 和明 (帝京大学薬学部教授)
- 24) 副腎白質ジストロフィーの自然経過についての検討
辻 省次 (東京大学医学部附属病院神経内科教授)

付1 市民公開フォーラムプログラム

「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診断の手引き」の作成

研究代表者：衛藤 義勝（東京慈恵会医科大学名誉教授）

研究要旨

班員の相互査読により「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診断の手引き」を作成した。本報告書の後ろに最終的な診断基準を添付する。

A．研究目的

平成 26 年 5 月に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」を受け、平成 27 年 1 月 1 日から新たな難病医療費助成制度が実施された。この制度では、難病患者の方は、知事の定める医師（「指定医」）の作成した診断書を添えて申請する必要がある。（以上東京都 HP より抜粋、改変）。平成 27 年 1 月 1 日現在、指定難病として 110 疾患が指定されており、ライソゾーム病(LD)、副腎白質ジストロフィー(ALD)はその対象である。すなわち指定医が診断を行うことになるわけであるが、全ての指定医がライソゾーム病、ALD の診断に精通しているわけではない。よって全ての指定医が適切に LD,ALD を診断できるように診断の手引きを作成するのが本研究の目的である。

B．研究方法

1. まず診断の手引きの雛形をファブリー病を対象に研究協力者の小林（正久）が作成し、班会議にて、それを全員の討議により見直し、見本診断の手引きを作成した。
2. 班員をA~Hまでの8つのグループに分けて、それぞれの班の責任者を班長が指名した。A~GグループにはLD29疾患、HグループにはALDを含むペルオキシゾーム病7疾患を割り振った。（以上表を参照）
3. グループの責任者は割り振られた疾患の診断の手引きを、それぞれのグループの班員に作成依頼した。（以上表を参照）

4. 作成された診断基準はグループ内で相互査読を行った。
5. 診断基準は大橋、小林（正久）により出来るだけ用語などの統一性がとれるように体裁を整えた。
6. 最後に全ての疾患の手引きをグループの責任者による査読を行い、最終版とした。（倫理面への配慮）

本研究は個人情報、患者情報を扱うことなく、介入などもしなかったためクリアすべき倫理的問題はなかった。

C．研究結果

「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診断の手引き」を作成した。今後は難病指定医に学会などを通じて配布する予定である。

D．考察

今回「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診断の手引き」を作成したが以下に考察を記載する。

1. 診断の手引きは必ずしもエビデンスレベルの高い論文などによって作成されたものではなく、当該疾患のエキスパートの経験に基づき作成されたものである。しかしながら LSD、ALD に関して診断でエビデンスレベルの高い論文はかなり限られており現時点では実際の使用には十分であろうと判断している。
2. 分担して執筆したため用語などを統一することがかなり困難であった。B 研究方法 5 の段階でかなり統一性をもたせたが完全なものではないかもしれない。
3. 先天代謝異常学会の承認を得ることが時

間的に出来なかった。最終年度には学会認定のものを「診断基準」として作成する予定である。ただ、日本先天代謝異常学会の診断基準作成委員会のメンバーの内、LSD ならびに ALD を専門と指定しているものは全て班員であるため学会承認を得たのとほぼ同等であると考えている。

4. ALD 以外のペルオキシゾーム病(Hグループ担当)は平成 27 年 1 月 1 日現在指定難病ではないが、将来の指定難病入りに有用な診断の手引きであると思われた。

E．結論

「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診断の手引き」を作成した。

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

班	項目番号	項目	班長 (敬称略)	班員 (敬称略)
A	1	ゴーシェ病	成田 綾	井田博幸 辻 省次 小林博司 (櫻井 謙)
	19	マンノシトース		
	20	フコシドース		
B	16	シアリドース	櫻庭 均	遠藤文夫 坪井一哉 小林博司 (小林正久)
	17	ガラクトシアリドース		
	22	シンドラー/神崎病		
	28	ファブリー病		
C	2	ニーマンピック病 A 型, B 型	高橋 勉	北川照男 渡邊順子
	3	ニーマンピック病 C 型		
	26	遊離シアル酸蓄積症		
D	4	GM1 ガングリオシドース	酒井規夫	難波栄二 松田純子 田中あけみ
	5	GM2 ガングリオシドース		
	6	クラッペ病		
	7	異染性白質ジストロフィー		
	8	マルチプルスルファターゼ欠損症		
E	10	ムコ多糖症 I 型	奥山虎之	田中あけみ 鈴木康之
	11	ムコ多糖症 II 型		
	12	ムコ多糖症 III 型		
	13	ムコ多糖症 IV 型		
	14	ムコ多糖症 VI 型		
	15	ムコ多糖症 VII 型		
	18	ムコリビドース II 型, III 型		
F	9	ファーバー病	福田冬季子	高柳正樹 石垣景子 奥山虎之
	23	ボンベ病		
	25	ダンホ病		
	29	シスチン蓄積症		
G	21	アスパルチルグルコサミン尿症	大橋十也	衛藤義勝 辻嘉代子 小林博司 (有賀賢典)
	24	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症		
	27	神経性セロイドリポフスチン症		
H	30	レフサム病	下澤伸行	今中常雄 横山和明 加我牧子 辻 省次 鈴木康之
	31	アカタラセミア		
	32	プラスマローゲン合成系酵素欠損症		
	33	ペルオキシソーム α -酸化系酵素欠損症		
	34	ペルオキシソーム形成異常症		
	35	原発性高シュウ酸尿症 I 型		
	36	副腎白質ジストロフィー		

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

ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究
（ゴーシェ病、フコシドーシス、マンノシドーシス）

分担研究者：成田 綾（鳥取大学医学部脳神経小児科 助教）

研究要旨

ライソゾーム病の診断・治療のガイドラインを作成する一環として、本年度は疾患（ゴーシェ病、フコシドーシス、マンノシドーシス）の診断基準を作成した。今後は疾患別重症度分類や治療ガイドラインの作成を行い、患者 QOL の向上を目指す。

研究協力者氏名

井田博幸（東京慈恵会医科大学小児科・教授）
辻 省次（東京大学医学部神経内科・教授）
小林博司（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研
究部・准教授）
櫻井 謙（東京慈恵会医科大学小児科・講師）

A．研究目的

本研究の目標は、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病・副腎白質ジストロフィーの患者QOLを改善する為に、早期診断・専門診断施設への迅速な連携を可能とする一助として診断基準を作成する事である。

B．研究方法

研究班員を疾患毎にグループ分けし、共同して作成を行った。国内外の症例報告、ガイドライン等を参考とし、本邦の実情に沿ったものにした。次いで全体の統一を図る為に、班会議で検討を行い、事務局で最終的に取りまとめを行った。

C．研究結果

ゴーシェ病、マンノシドーシス、フコシドーシスの3疾患を担当し、診断基準を作成した。本成果は他疾患の診断基準と併せて、「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病 診断の手引き」として出版される運びとなっている。

D．考察

いずれの疾患に関しても稀少難病である事から専門領域以外の医療従事者の診断への敷居は高いと言わざるを得ず、診断基準の作成は疾患の啓蒙とスムーズな医療連携に有用であると考ええる。

また、次年度には酵素補充療法の長期効果や問題点を整理し、治療ガイドラインの作成を行う予定であり、患者のQOLの改善並びに今後の疾患への医療福祉政策についても重要な情報となる事が期待される。

E．結論

本年度はライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診断の手引きを作成した。これにより専門領域以外の医療従事者の疾患に対する理解を深める一助となり、早期発見に繋ることが期待される。

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。）
なし

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

フコシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症の診断基準作成

分担研究者：小林 博司（東京慈恵会医科大学小児科学講座）

研究要旨

ライソゾーム病の総合的な診断基準を作成する一環として上記に疾患の診断基準を作成した。今年度の基準をもとに治療、重症度分類へつなげていく。

A．研究目的

専門外の医師、医療従事者がライソゾーム病関連疾患を診察するに当たり、診断の補助およびスムーズな専門施設への紹介の橋渡しとしてライソゾーム病疾患群の診断基準の作製を試みた。

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

B．研究方法

ライソゾーム病を分野別にグループ化し各研究員で疾患を分担し、作成。全体の体裁、記述項目の統一を図るため班会議で討議し、事務局でまとめた。

C．研究結果

フコシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症の2疾患について担当し、最新の文献および総説などを基にまとめた。

D．考察

2疾患とも希少疾患であるが、これまでの報告をもとにスコア化し、確定診断や鑑別診断の流れを容易にすべく検討した。

E．結論

フコシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症の2疾患についての診断基準を作成した。今年度の基準をもとに治療、重症度分類へつなげていく。

F．研究発表

1. 論文発表

今年度分の診断基準を診断と治療社より刊行予定

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

ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの
診断基準（案）作成

分担研究者：櫻庭 均（明治薬科大学臨床遺伝学 教授）

研究要旨

ライソゾーム病の診断に役立つ情報を診療医に提供するため、ライソゾーム病の診断基準を確立する目的で、ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの4疾患に対する診断基準（案）を作製した。

研究協力者

遠藤文夫(熊本大学大学院生命科学 教授)
中村公俊(熊本大学医学部付属病院 准教授)
坪井一哉(名古屋セントラル病院 センター長)
小林博司(東京慈恵会医科大学小児科学 准教授)
小林正久(東京慈恵会医科大学小児科学 講師)
兔川忠靖(明治薬科大学学生体機能分析学 教授)
月村考宏(明治薬科大学学生体機能分析学 助教)

A．研究目的

ライソゾーム病に含まれる4つの疾患、ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの診断基準（案）を作製する。

B．研究方法

これまでに報告された論文、書籍、学会発表や本研究分担者らの研究成果および経験を基に、本邦における診断基準（案）作成を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、明治薬科大学倫理委員会規約を遵守して行った。

C．研究結果

ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの各疾患に対して、1．疾患概要、2．臨床病型、3．診断基準（主要臨床所見、診断の参考となる検査所見、診断の根拠となる検

査、確定診断）、4．鑑別診断と5．補足説明の項を記載した診断基準（案）を作製した。

D．考察

今回作成した各疾患の診断基準（案）は詳細であり、これらの疾患の診断を行う診療医にとって、大いに参考になると期待される。

E．結論

ファブリー病、シンドラー/神崎病、シアリドーシスおよびガラクトシアリドーシスの診断基準（案）を作製した。

F．研究発表

1．論文発表

- 1) Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N. Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form. *Gene*, (2014) 534:144-54.
- 2) Togawa T, Takada M, Aizawa Y, Tsukimura T, Chiba Y, Sakuraba H. Comparative study on mannose 6-phosphate residue contents of recombinant lysosomal enzymes. *Mol*

- Genet Metab, (2014) 111: 369-73.
- 3) Yu Y, Mena-Barragán T, Higaki K, Johnson JL, Drury JE, Lieberman RL, Nakasone N, Ninomiya H, Tsukimura T, Sakuraba H, Suzuki Y, Nanba E, Mellet CO, García Fernández JM, Ohno K. Molecular basis of 1-deoxygalactonojirimycin arylthiourea binding to human α -galactosidase A: pharmacological chaperoning efficacy on Fabry disease mutants. ACS Chem Biol, (2014) 9: 1460-9.
 - 4) Tsukimura T, Nakano S, Togawa T, Tanaka T, Saito S, Ohno K, Shibasaki F, Sakuraba H. Plasma mutant α -galactosidase A protein and globotriaosylsphingosine level in Fabry disease. Mol Genet Metab Rep, (2014) 1: 288-98.
2. 学会発表
 - 1) Sakuraba H.: Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3): A useful biomarker of Fabry disease. The 2nd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Fukuoka, Japan. Jun. 2014
 - 2) Sakuraba H: Development of enzyme replacement therapy for Fabry disease with a modified α -N-acetylgalactosaminidase. 10th Annual WORLD Symposium™ 2014, San Diego, California, USA. Feb. 2014
 - 3) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H: Molecular interaction between a mutant α -galactosidase A and imino sugars. 10th Annual WORLD Symposium™ 2014, San Diego, California, USA. Feb 2014
 - 4) Kitakaze K, Asanuma D, Kamiya M, Tsuji D, Ikuo M, Urano Y, Sakuraba H, Itoh K: Replacement effects of human modified lysosomal β -hexosaminidase B on Tay-Sachs disease and Sandhoff disease models and imaging with novel pH-activatable fluorescent probes. 10th Annual WORLD Symposium™ 2014. 11-13, San Diego, California, USA. Feb. 2014
 - 5) Togawa T, Takada M, Aizawa Y, Tsukimura T, Chiba Y, Sakuraba H: Comparative study on mannose 6-phosphate residue contents of recombinant lysosomal enzymes. 3rd European Fabry Expert Lounge 2014. Rome, Italy. Mar. 2014
 - 6) 櫻庭 均: 早期診断・早期治療が必要な先天代謝異常症 ファブリー病. 角膜カンファランス 2014 第 38 回日本角膜学会総会 第 30 回日本角膜移植学会. 那覇, 2014. 1
 - 7) 櫻庭 均: ファブリー病を知ろう その病態から治療まで. 岐阜ファブリー病セミナー. 岐阜, 2014. 2
 - 8) 櫻庭 均: ファブリー病を知ろう その診断ポイントから治療まで. 徳島ファブリー病セミナー. 徳島, 2014. 2
 - 9) 櫻庭 均: 日常診療の Pitfall ファブリー病を見逃さないために、臨床医が知っておきたいこと. 城南ファブリー病セミナー, 東京, 2014. 2
 - 10) 櫻庭 均: ファブリー病 解析技術の進歩. Fabry Additional Lecture, ファブリー病シンポジウム. 東京, 2014. 3
 - 11) 櫻庭 均: ファブリー病を知ろう その診断ポイントから治療まで. 山陰ファブリー病セミナー. 米子, 2014. 3
 - 12) 櫻庭 均: 循環器の Common Disease に潜在するファブリー病 その診断と治療. ファブリー病エリアフォーラム in 榊原記念病院セミナー. 東京, 2014. 5
 - 13) 櫻庭 均: ファブリー病 早期診断・早期治療の重要性. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014. 5
 - 14) 櫻庭 均: ファブリー病のマネジメント 診断から治療まで. ファブリー病セミナー in Sapporo. 札幌, 2014. 6

- 15) 櫻庭 均: ファブリー病の病態・診断・治療アップデート そのサイン、見逃していませんか? 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 2014. 7
- 16) 櫻庭 均: 臨床医がおさえておきたいファブリー病の病態・診断・治療. 中原区ファブリー病講演会, 川崎, 2014. 7
- 17) 櫻庭 均: これだけは知っておきたいファブリー病の診断と治療. 多摩市稲城市医師会南多摩薬剤師会学術講演会. 東京, 2014. 7
- 18) 櫻庭 均: 日常診療に潜在するファブリー病 その診断と治療. 東葛ファブリー病セミナー. 松戸, 2014. 7
- 19) 櫻庭 均: 日常診療からファブリー病を疑う その診断・治療について. 山形ファブリー病セミナー, 山形, 2014. 8
- 20) 櫻庭 均: 日常診療に潜むファブリー病病態・診断・治療 / 最新的话题. 越谷ファブリー病セミナー. 越谷, 2014. 9
- 21) 櫻庭 均: ファブリー病を知る 病態と診断の最新情報. 第 62 回日本心臓病学会学術集会. 仙台, 2014. 9
- 22) 櫻庭 均: ファブリー病の早期診断・早期治療を目指して. 原因不明のその症状, もしかするとファブリー病かもしれません. 多摩ファブリー病セミナー. 東京, 2014. 10
- 23) 櫻庭 均: 明日からの日常診療で疑う疾患 ファブリー病. 富山ファブリー病セミナー, 富山, 2014. 10
- 24) 櫻庭 均: 治療可能な希少疾患 ”ファブリー病” その診断と治療. 印旛市郡ファブリー病セミナー. 印旛, 2014. 11
- 25) 櫻庭 均: ファブリー病最前線. 診断・治療の最新の知見. 名古屋ファブリー病セミナー. 名古屋, 2014. 11
- 26) 櫻庭 均: ファブリー病早期診断の手掛かり.原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. 栃木ファブリー病セミナー. 宇都宮, 2014. 12
- 27) 月村考宏, 中野早知栄, 兎川忠靖, 田中利絵, 片山昌勅, 齋藤静司, 芝崎 太, 櫻庭均: ファブリー病の分子病態研究: 遺伝子変異、変異酵素蛋白質及び蓄積糖脂質について. 日本薬学会第 134 年会. 2014. 3. 27-30, 熊本.
- 28) 鈴木俊宏, 石原茉祐花, 小林敦子, 月村考宏, 兎川忠靖, 櫻庭 均, 小笠原裕樹: ヒト正常組織由来細胞を用いた α -ガラクトシダーゼ取り込み機構の検討. 日本薬学会第 134 年会. 熊本, 2014. 3
- 29) 北風圭介, 幾尾真理子, 杉山栄二, 浅沼大祐, 神谷真子, 瀬藤光利, 浦野泰照, 櫻庭均, 伊藤孝司: 新規蛍光プローブおよびイメージングマススペクトロメトリーによるリソソーム酵素補充効果のイメージング. 日本薬学会第 134 年会. 熊本, 2014. 3
- 30) 月村考宏, 中野早知栄, 兎川忠靖, 田中利絵, 片山昌勅, 齋藤静司, 芝崎 太, 櫻庭均: ファブリー病患者の血漿中の α -ガラクトシダーゼ A 蛋白質濃度とグロボトリアオシルスヒインゴシン濃度の相関性. 第 87 回日本生化学会大会. 京都, 2014. 10
- 31) 今滝 泉, 辻 大輔, 櫻庭 均, 伊藤孝司: Galactosialidosis 患者由来 iPS 細胞の樹立及び中枢神経系細胞への分化誘導. 第 87 回日本生化学会大会. 京都, 2014. 10
- 32) 水谷安通, 北風圭介, 田崎智佳子, 櫻庭均, 伊藤孝司: 改変型ヒト α -ヘキササミニダーゼの分子特性解析と GM2 蓄積症モデル細胞への補充効果. 第 87 回日本生化学会大会. 京都, 2014. 10
- 33) 高橋 遼, 竹内康雄, 関田怜子, 正木貴教, 島田芳隆, 竹内和博, 酒井健史, 宮澤昌子, 岡本智子, 青山東五, 佐野 隆, 鎌田貢壽, 兎川忠靖, 月村考宏, 櫻庭 均: 軽度持続性蛋白尿で腎生検を行い, Fabry 病と診断した女性例. 日本腎臓学会東日本部会. 東京, 2014. 10
- 34) 月村考宏, 中野早知栄, 兎川忠靖, 田中利絵, 齋藤静司, 芝崎 太, 櫻庭 均: ファブリー病患者の遺伝子変異, 血漿中 GLA 蛋白質濃度及び Lyso Gb3 濃度の関係. 第 56 回 日本先天代謝異常学会総会 / 第 12

回 アジア先天代謝異常症シンポジウム.
仙台, 2014. 11

35) 末岡英明, 西出哲也, 市原準二, 月村考宏,
兎川忠靖, 高堂 透, 青木幹雄, 野口 毅,
櫻庭 均: ナノ LC MS/MS 技術による
グロボトリアオシルスフィンゴシン
(Lyso Gb3)高感度分析法の確立. 第 56
回 日本先天代謝異常学会総会 / 第 12 回
アジア先天代謝異常症シンポジウム. 仙
台, 2014. 11

36) 于 一 (YI YU), 檜垣克美, Raquel
Lieberman, 月村考弘, 櫻庭 均, Carmen
Ortiz Mellet, Jose M Garcia Fernandez,
鈴木義之, 難波栄二, 大野耕策: α -ガラク
トシダーゼ A に対する新規シャペロン化
合物の開発. 第 56 回 日本先天代謝異常学
会総会 / 第 12 回 アジア先天代謝異常症
シンポジウム. 仙台, 2014. 11

G . 知的財産権の出願・登録状況

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（難治性疾患政策研究事業）
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 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

三淵 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

．疾患概要

ファブリー病の診断には血液中や白血球の 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。

る紙血検体の 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。

・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。

・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。
3. 思春期以降に発症する進行性の腎機能障害。
4. 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）。
5. 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 β -ガラクトシダーゼ A 活性測定。
2. β -ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析。

d. 確定診断

・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 β -ガラクトシダーゼ A 活性の著しい低下を認める場合。

・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。

・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、 β -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

- 1) Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of

- Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* 21, 49-56. (2014) DOI 10.1111/ene.12214
- 2) Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in Japan. *Pediatr Int.* 56, 506-509 (2014)
 - 3) 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. *Pediatrics International* (2015 in press)
 - 4) 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* (2015 in press)
 - 5) Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatrics International* (2015 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

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

ファブリー病の診断指針の作成における臨床調査

分担研究者：坪井 一哉（名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科）

研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (Gb3：別名 GL3, CTH)などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式はX連鎖劣性遺伝形式であり、ヘテロ接合体(heterozygote)の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほど重篤な症例まで、その臨床経過は多彩となるのが近年になり報告されている。今回、ファブリー病の診断指針の作成にあたり臨床所見の調査を行い、これらの所見をもとに診断指針の作成を行った。

A. 研究目的

ファブリー病の診断指針を作成する。

B. 研究方法

ファブリー病は、心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。また、ヘテロ接合体(heterozygote)の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほどの重篤な症例まで、その臨床経過は多彩となるのが近年になり報告されている。今回、ファブリー病の診断指針の作成にあたり基礎的な臨床所見の調査を行った。

(倫理面への配慮)

本調査は、「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」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。解析にあたり個人が特定できるような情報は使用していない。また、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

酵素活性、発症時年齢、疼痛発作、被角血管腫、発汗障害、精神障害、脳血管障害、角膜混濁、耳鳴り、眩暈、下痢、狭心症、左室肥大、尿蛋白、腎不全などの臨床所見の調査を行った。酵素活性は、男性では低値であったが、女性では正常の症例も多く認められた。発症時年齢は、男性は学童期であったが、女性は様々であった。

角膜混濁は、男女ともに高頻度で認められたが、疼痛発作、被角血管腫、発汗障害は、男性症例に高頻度で認められた。女性の臨床所見は、無症状から、古典型の男性と同様に重篤な左室肥大、腎障害を伴う症例が認められ、多彩な症状が認められた。

D. 考察

ファブリー病の遺伝形式はX連鎖劣性遺伝形式であり、男性(古典型)の場合、年齢と共に臓器障害の一定の傾向が認められたが、ヘテロ接合体の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほどの重篤な症例まで、

その臨床経過は多彩であった。また、酵素活性も正常から低下まで様々であり、ヘテロ型の確定診断において遺伝子解析は重要な所見であると考えられた。今回、これらの所見をもとに診断指針の作成を行った。

E. 結語

ファブリー病の診断指針の作成における基礎的な臨床調査を行った。これらの結果をもとにファブリー病の診断指針の作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) 坪井一哉, 山本浩志, 太田敦子. ファブリー病に対する agalsidase beta を用いた酵素補充療法の有効性の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 総会; 2014; 仙台; 2014.
- 2) 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病に対する agalsidase alfa を用いた酵素補充療法の有効性の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 総会; 2014; 仙台; 2014.
- 3) 山本浩志, 坪井一哉. 難聴とめまい症状を繰り返すファブリー病 2 症例の臨床経過. 第 56 回日本先天代謝異常学会 総会; 2014; 仙台; 2014.
- 4) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F. Evaluation of the efficacy of enzyme replacement therapy for impaired renal function in Fabry disease. SSIEM 2014 Annual Symposium 2014 September 2nd - 5th Innsbruck, Austria; 2014.
- 5) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F. Evaluation of the efficacy of enzyme replacement therapy for cardiac hypertrophy in Fabry disease. SSIEM

2014 Annual Symposium 2014 September 2nd - 5th Innsbruck, Austria; 2014.

- 6) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F. Evaluation of therapeutic efficacy in Fabry disease using Lyso-Gb3 as an indicator. SSIEM 2014 Annual Symposium 2014 September 2nd - 5th Innsbruck, Austria; 2014.

G. 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年度終了報告書

ニーマンピック病（A/B型、C型）の診断・治療研究

分担研究者：高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座教授）

研究要旨

ニーマンピック病A/B型は酸性スフィンゴミエリナーゼの欠損により神経退行、著明な肝脾腫、肺機能異常などを特徴とする難病である。C型はライソゾーム膜蛋白NPC1（5%はライソゾーム分泌蛋白NPC2）の異常により脾腫の他に多彩な神経症状を呈する神経難病である。A/B型では酵素補充療法、C型では基質減少療法など治療方法があり、新たな治療法の開発研究も行われている。以上から本疾患の早期発見は予後などに関与し臨床的に重要であり、診断基準の確立と更新は重要である。本研究ではニーマンピック病に関して最新の知見を基に診断基準を作成した。

A．研究目的

ニーマンピック病は細胞内スフィンゴミエリン/コレステロール蓄積を特徴とするライソゾーム病である。A/B型はライソゾーム酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼの欠損により神経退行、著明な肝脾腫、肺機能異常などを特徴とする難病である。C型はライソゾーム膜蛋白NPC1（5%はライソゾーム分泌蛋白NPC2）の異常により脾腫の他に多彩な神経症状を呈する神経難病である。

A/B型では酵素補充療法、C型では基質減少療法など治療方法があり、新たな治療法の開発も行われている。以上から早期発見は予後など臨床的に重要であり、診断基準の確立と更新は重要である。本研究ではニーマンピック病に関して最新の知見を基に診断基準を作成することを目的とした。

B．研究方法

現在得られる欧米国内論文等を資料としてエビデンスに基づくようにしてニーマンピック病A型、B型、C型の診断基準を作成した。

C．研究結果

班会議において診断基準作成班を組織し以下、診断基準を作成した。

ニーマンピック病A型、B型の診断基準

．疾患概要

ニーマンピック病A型およびB型はライソゾーム酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼの酵素欠損により発症する常染色体劣性遺伝形式

の稀な先天代謝異常症である。酸性スフィンゴミエリナーゼの基質であるスフィンゴミエリンがライソゾームに蓄積する。

A型は乳児期早期から著明な肝脾腫と神経症状を示し多くは急速な経過をとる。B型では神経症状がなく発症年齢や経過は多様であり、主症状である肝脾腫は進行すれば肝硬変に至る。

．臨床病型

ニーマンピック病A型

生後3か月までに肝脾腫で気付かれ神経症状が出現して急速に進行し3歳までに死亡する。神経学的には筋力低下から始まり次第に進行性し腱反射が消失する。哺乳不良、消化器症状（便秘、下痢、嘔吐）などからカロリー摂取減少をきたす。間質性肺疾患を合併し、繰り返す肺感染症による呼吸不全が死因となる。

ニーマンピック病B型

神経症状はない。機能亢進を伴う肝脾腫、

肝機能異常、脂質異常症、肺機能異常を特徴とする。肝脾腫の程度は軽度から巨大まで種々であり脾機能亢進による血小板減少を伴う。年齢的な経過は種々である。

．診断基準

A．主要臨床所見

ニーマンピック病 A 型

- 1．肝脾腫：生後 3 か月までに気付かれて徐々に巨大になる。
- 2．肺疾患：レントゲンで間質性肺疾患所見を認める。
- 3．眼科所見：診断時に殆どの例で眼底変化を認める。
- 4．神経学的所見：初期には軽度の筋力低下以外は正常。神経退行は急速に進行し 3 歳前後で死亡する。

ニーマンピック病 B 型

- 1．肝脾腫：肝脾腫の程度は軽度から巨大まで種々存在する。二次性の血小板減少を伴う脾機能亢進を伴うこともある。
- 2．肺疾患：全ての年齢で肺合併症を伴う。機能障害は無症状から酸素療法や運動制限を要する例まで幅広い。
- 3．眼科所見：1/3 の症例でチェリーレッドスポットあるいは黄斑部斑状輪がみられる。
- 4．神経徴候：神経所見は小脳症状、眼振、錐体外路症状、知的障害、精神疾患を含む。
- 5．高脂血症：低 HDL コレステロール血症を示す。

B．診断の参考となる検査

臨床検査

血清脂質異常症：低 HDL コレステロール血症（高 LDL コレステロール血症、高トリグリセリド血症を伴う）

眼底検査

チェリーレッドスポットあるいは黄斑部斑状輪。

骨髄検査

泡沫細胞（ニーマンピック細胞）の存在（正常例も報告されている）

C．診断の根拠となる検査

酸性スフィンゴミエリナーゼ活性（末梢白血球、培養皮膚線維芽細胞）

遺伝子解析

酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）遺伝子の解析。

D．確定診断

酸性スフィンゴミエリナーゼ活性

末梢白血球か培養皮膚線維芽細胞を用いて正常対象細胞の 10% 以下。

遺伝子解析

酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）遺伝子の両アレルに遺伝子異常を有する。

以上、
、
、
がみられたとき。

．鑑別診断

・肝脾腫：ゴーシェ病、ニーマンピック病 C 型、糖原病など

・骨髄泡沫細胞：家族性血球貪食性リンパ組織球症など

補足説明

A．主要臨床所見

ニーマンピック病 A 型

- ・肺病変：スフィンゴミエリンの蓄積したマクロファージの浸潤で生じる。最後には動脈血ガスで酸素濃度の低下を示す。
- ・眼科所見：網膜において脂質の蓄積した神経節細胞が黄斑部（神経節細胞が存在しない）を囲み白いニューロンのリングを形成する（チェリーレッドスポット、黄斑部斑状輪）。
- ・神経学的所見：精神運動発達は 12 か月レベルを越えず経過とともに失われてゆく。発達年齢と適応行動は 10 か月、表現言語は 12 か月、粗大運動技術は 9 か月、微細運動技能は 9 か月をそれぞれ越えない。
- ・成長：身長曲線は正常だが、体重は 1 歳までには低下し始める。

ニーマンピック病 B 型

- ・肝脾腫：脾梗塞を合併することあり急性腹症の原因となる。肝不全に至るのは稀である。

- ・肺疾患：レントゲンや CT 検査で間質性病変を認める。ガス交換異常は X 線所見の程度と相関はしない。石灰化を伴う肺結節が認められることがある。
 - ・眼科所見：黄斑部斑状輪やチェリーレッドスポットは神経変性の存在を示すものではない。
 - ・神経徴候：B 型では神経症状を呈しないと定義されているが、加齢に伴い神経症状を示す症例もある。
 - ・成長：一般的に低身長となる。18 歳以下では骨年齢が遅れる。
 - ・高脂血症：脂質異常症に伴い冠動脈疾患を合併した例がある。
 - ・妊娠と出産：成功例が報告されている。
- C. 診断の根拠となる検査所見
- ・ASM 遺伝子解析は専門機関で行われる。
- D. 確定診断
- ・遺伝子解析：ニーマンピック病 A 型に特異的なユダヤ人の高頻度遺伝子異常や、ヨーロッパで高頻度のニーマンピック病 B 型特異的遺伝子異常が報告されている。日本人に頻度の高い遺伝子異常の報告はない。従って、酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) 遺伝子解析は全てのエクソン (6 エクソン) 及びエクソン/イントロン境界の解析を行う必要がある。

ニーマンピック病 C 型の診断基準

疾患概要

ニーマンピック病 C 型はリソゾーム膜蛋白 NPC1 (95%)、あるいは、リソゾーム分泌蛋白 NPC2 (5%)、どちらか一方の異常で生じる常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。細胞内コレステロール輸送が障害されリソゾームを中心に遊離コレステロールや糖脂質が蓄積する。発症年齢により症状が異なり多彩な神経症状を示すことが特徴である。

臨床病型

症状の出現時期で以下のように分類される。
出生前から生後 2 ヶ月までの発症
胎児水腫、新生児胆汁うっ滞性肝障害を示

す。

乳幼児期前期 (生後 2 か月から 2 歳) の発症

出生直後から肝脾腫を認める。生後 8 - 9 カ月から発達の遅れが出現し、1 歳を越えた頃から筋緊張低下が著明となる。歩き始めることはなく、企図振戦が出現する。

幼児期後期 (2 歳から 6 歳) の発症
言葉の遅れ、運動失調による歩行異常、転びやすい、不器用などの症状が 3 歳から 5 歳の間に出現する。カタプレキシーは比較的頻回に出現するが主症状ではない。

若年期 (6 歳から 15 歳) の発症
学校で書字が困難になり注意障害が出現するなど統合運動障害に似た症状である。次第に不器用になり学習障害は進行する。垂直性核上性注視障害は常に存在し初発症状であることも多い。カタプレキシーはもう一つの主要症状であり、ナルコレプシーを合併する場合としない場合がある。

思春期以降 (15 歳以上) の発症
運動障害や認知症状が出る前に精神科症状が数年間続く例が 1/3 である。精神科症状は偏執性妄想、聴覚性、視覚性幻覚などである。この時期、神経学的には異常を認めない。

診断基準

A. 主要臨床所見

全身症状

1. 新生児胆汁うっ滞肝障害
2. 脾腫：すべての時期で存在。年齢が上がるに従い程度は軽くなる。

眼科異常

1. 衝動性眼球運動異常 (saccadic eye movement) が初期の症状。下方視、上方視、あるいは両方に異常が出現する。引き続き水平性注視が侵される。
2. 核上性注視麻痺 (vertical supranuclear gaze palsy) が全症例の 65%に見られる。幼児期後期以降にはっきり現れる。

精神神経異常

幼児期後期(2歳~6歳)以降の発症では精神神経症が現れる。

タプレキシー(cataplexy)

2歳から15歳の間に出現し、笑いなどの情動に伴い脱力発作がみられる。

B. 診断の参考となる検査

骨髄中泡沫細胞

骨髄中に泡沫細胞(ニーマンピック細胞)を認める。診断に必須ではない。

血液検査

低HDL血症を認めるが正常の場合もある。Chitotriosidase活性の軽度上昇を認めることがある。

C. 診断の根拠となる検査

フィリピン試験

患者培養皮膚繊維芽細胞でライソゾーム内に蓄積した遊離コレステロールが観察される。骨髄中泡沫細胞でもフィリピン染色が陽性となる。

遺伝解析

NPC1遺伝子およびNPC2遺伝子の遺伝子解析。

D. 確定診断

a. 培養皮膚線維芽細胞あるいは骨髄中泡沫細胞でフィリピン染色が陽性。

b. NPC1遺伝子あるいはNPC2遺伝子で両アレルの遺伝子異常を認める。

以上、a、bがみられたとき。

鑑別診断

- ・特発性新生児肝炎、胆汁うっ滞による黄疸など
- ・ニーマンピック病B型、ゴーシェ病など
- ・小脳性運動失調・ジストニア・カタプレキシー
- ・核上性注視麻痺を来す他の神経疾患

補足説明

A. 主要臨床所見

- ・新生児発症例に泡沫細胞の肺浸潤がみられる事がある。
- ・ニーマンピック病A型、B型にみられる網膜異常はみられない。

・幼児期後期(2歳から6歳)の発症:一部は全身性あるいは部分性の痙攣を起こすが、殆どが治療に反応する。痙攣が難治性の例は予後不良であり、痙攣で死亡する例もある。運動失調が進行すると、嚥下障害、構音障害、認知症が出現する。さらに進行すれば錐体路徴候と筋痙直、そして嚥下に関する問題が大きくなる。胃瘻造設が必要となり7歳から12歳の間に死亡する

・若年期(6歳から15歳)の発症:知能障害は症例により異なる。半分の症例には痙攣を伴う。さらに進行すると構音障害は進み話をしなくなる。そして錐体路徴候と筋痙直を示し、嚥下の問題が大きくなり胃瘻造設を要するようになる。生存期間は種々だが30歳以上の例もある。

・思春期以降(15歳以上)の発症:その他の精神病を示すことがあり、抑うつ症候群、攻撃性、疎外性など行動異常、双極性障害、強迫神経症、一過性幻視などである。痙攣は稀である。

B. 診断の参考となる検査

・ニーマンピック病A/B型との鑑別が問題となり酸性スフィンゴミエリナーゼ活性を測定する場合がある。白血球では正常か上昇、皮膚線維芽細胞では部分欠損を示す。

C. 診断の根拠となる検査

・フィリピン試験とNPC1およびNPC2遺伝子解析は専門機関で行われる。

D. 確定診断

・フィリピン(filipin)試験は培養皮膚線維芽細胞を用いるが、培養細胞の樹立には約1か月を要する。

・ニーマンピック病C型の95%はNPC1遺伝子に原因があり、約5%はNPC2遺伝子に原因がある。NPC1遺伝子は25エクソンからなり、NPC2遺伝子は短く5エクソンからなる。診断には両アレルの遺伝子変異の同定を要するが、大きな塩基欠損やイントロンにおける遺伝子変異などには注意が必要となる。

D．考察

ニーマンピック病A型、B型、C型の診断基準を作成した。現在得られる論文を参考にし作成したが、日進月歩の領域でもあり今後の改訂も重要になると思われた。この診断基準による国内で早期診断例が増えることを期待したい。

E．結論

ニーマンピック病A/B型、C型の診断基準を作成した。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) Adachi, H., Takahashi, I., Takahashi, T.
Novel TRAPPC2 mutation in a boy with X-linked spondylo-epiphyseal dysplasia tarda. *Pediatr Int* 2014, 56, 925-8.
- 2) Kodama K, Noguchi A, Adachi H, Hebiguchi M, Yano M, Takahashi T.
Novel mutation in the Tmprss6 gene with iron-refractory iron deficiency anemia. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):e41-4.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年度終了報告書

ニーマンピック病 A 型、B 型および C 型の診断指針

分担研究者：北川 照男（公益財団法人 東京都予防医学協会 理事長）

研究要旨

ニーマンピック病 A 型と B 型は、ライソゾーム酵素の酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子の異常によりその活性が低下し、ライソゾーム内にスフィンゴミエリンが蓄積すると共に、二次的にコレステロールも蓄積して障害を生ずる。臨床的には A 型と B 型に分類され、A 型は乳児期に発症し、著しい肝脾腫と神経症状、筋力低下、呼吸障害、哺乳力低下等を呈し、予後不良である。A 型ではその殆どの症例の眼底に cherry red spot を認めるが、B 型では約 1/3 の症例にこれを認めるといわれている。

骨髄には脂質が蓄積した泡沫細胞を認め、診断の参考になる。酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の低下は A 型で著明であり、B 型では軽度の残存活性を認めるといわれているが、活性低下の程度で A 型と B 型を分類するのは困難とされている。

ニーマンピック C 型は A 型、B 型とは全く異なる遊離コレステロールがライソゾーム内に蓄積する疾患であり、ライソゾーム内にとり込まれたエステルコレステロールは酸性リパーゼで遊離コレステロールとなり、これはライソゾーム内で NPC2 と NPC1 を介して転送され、利用される。従って NPC1 または NPC2 の何れの異常でもニーマンピック病 C 型を発症し、遊離コレステロールの細胞内蓄積を生じ、発達障害、精神神経症状、肝脾腫、眼球運動障害、けいれん等を呈する。症状は発症年齢によって異なり、著しく多彩であるが、蓄積脂質が遊離コレステロールであることを証明すれば臨床的に診断される。

A. 研究目的

ニーマンピック病 A 型、B 型および C 型の診断指針を作成する。

脾腫を生じ骨髄に泡沫細胞、いわゆるニーマンピック細胞を認める。常染色体劣性遺伝性の脂質代謝異常症である。

B. 研究方法

これまでに報告されている症例報告、診断方法、および検査成績の記載を集め、これを集約して診断指針とした。

(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。

・臨床病型

A 型は若年発症型で、神経症状を伴い生後数年で死亡する。B 型は神経症状はなく、発症年齢も生存期間も多様であり、長期生存する症例もある。

・診断基準

・主要臨床症状

A 型：低年齢で発症し、筋力低下により哺乳障害がみられ、肝脾腫や神経症状などの症状は悪化が早く、乳幼児期に死亡することが多い。

B 型：発症年齢は症例により多様である。症状の悪化は緩徐。神経症状がほとんど認められないので肝脾腫で気付かれることが多い。

C. 研究結果

1. ニーマンピック病 A 型、B 型の診断指針

・疾患概要

A 型、B 型の何れもライソゾーム酵素の酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM と略す) の先天的異常症で、スフィンゴミエリンやコレステロールなどの脂質が臓器内に蓄積し、肝

肝硬変を合併して腹水や血小板減少を伴うこともある。また、肺機能の低下がみられることが少なくなく、胸部 X 線写真で顆粒状陰影を認めることが多い。

・診断の参考となる検査成績

Cherry red spot : A 型では殆どの症例に認められるが、B 型では約 3 割程度の症例に認められる。

骨髄のニーマンピック細胞 : ゴーシェ病の骨髄にみられるゴーシェ細胞とは細胞質の形態が異なるので鑑別は可能である。しかし、形態学的に両者を鑑別するよりも、患者血清の酸性ホスファターゼとアンギオテンシン転換酵素を測定する方が簡単に鑑別できる。ゴーシェ病ではこれらの血清酵素値が著しく上昇するが、ニーマンピック病では上昇しない。

ASM 活性の測定でニーマンピック病 A 型、B 型と他疾患とを鑑別する場合は、培養皮膚繊維芽細胞で行う。活性値が正常の 30% 以下の時は ASM 遺伝子解析を行い診断を確認する。ASM 活性の低下は B 型よりも A 型で著明なことが少なくないが、活性の低下の程度で A 型と B 型とを鑑別するのは困難とされている。ASM 活性が正常の 60% 以上の時は A 型および B 型であることは稀であるが、一応 ASM 遺伝子解析を行うと共に NPC1 および NPC2 の遺伝子解析を行って、診断を確認する。これらの方法で疾患が確認できない時は、他の疾患を考える。

2 . ニーマンピック病 C 型の診断指針

・疾患概要

ニーマンピック病 C 型は、A 型、B 型とは全く異なる疾患であり、C 型はリソゾームにおける遊離コレステロールの転送系の異常症で、リソゾームに遊離コレステロールが蓄積し、細胞機能に異常を生ずる疾患であって、酸性スフィンゴミエリナーゼの異常症ではない。しかし、C 型であっても培養皮膚繊維芽細胞の酸性スフィンゴミエリナーゼ活性が二次的に軽度の低下を示す症例もある。この場合は骨髄の泡沫細胞（ニーマンピック細胞）のフィリッピン染色を行い、これが陽性であ

れば C 型である可能性が高く、特に培養皮膚繊維芽細胞のフィリッピン染色で遊離コレステロールの蓄積を認めれば、ほぼ C 型と診断できる。

・臨床病型

発症年齢が低い乳児期の症例 : 神経症状が多彩であり、肝脾腫も強く、精神運動発達の遅れも著明であり、その退行も速やかである。そして、筋緊張の低下により、哺乳障害等で予後不良である。

幼児期に発症する症例 : 言語発達の遅れや転び易いなどの小脳失調様症状を呈すると共に、筋力低下により嚥下障害を伴い、それらの症状が進行して 1~2 年で歩行も不能となる。

学童期に発症する症例 : 学力の低下、不器用、筋力低下、言語障害、嚥下障害、自閉傾向などの症状と C 型に特徴的な核上性垂直性眼球運動障害、カタプレキシー等の症状が現れ、これが頻発するようになる。

思春期、成人以後に発症する症例 ; 神経症状よりも精神症状が強いことが稀ではない。たとえば、妄想、幻視、幻聴、並びに攻撃的性格、自傷行為、うつ病等の精神障害が強くみられるといわれている。

・診断基準

・主要臨床症状

臨床病型の項で述べた症状が臨床診断の参考になるが、症状が多彩なことと発症年齢によってかなり精神神経症状等が大きく異なるので、臨床的に本症を診断するのは、比較的困難である。しかし、肝脾腫と眼球運動障害、カタプレキシー等は本症にや、特徴的な症状であるので、これらが見られたらニーマンピック病 C 型を考えの中に入れることが望ましい。

・診断の参考となる検査成績

神経症状と肝脾腫がみられたら、骨髄の泡沫細胞を調べる。何れも認められたら、一応ニーマンピック A 型と C 型及びゴーシェ病等との鑑別診断が必要である。そして、培養皮膚繊維芽細胞の ASM 活性を測定し、その活性が著しく低かったらニーマンピック A

型、その活性がやゝ低い、または明らかに低かったら A 型または B 型を考慮し、活性が正常に近い程高値であったら A 型は否定し、C 型またはその他の疾患を考慮して診断を進める。

次に、骨髄穿刺を行いニーマンピック細胞の有無を検査する。この細胞がみられたらフィリッピン染色を行い、遊離コレステロールの蓄積の有無を検査し、陽性の時は C 型の可能性が高いが、前に述べたように確認するためには培養皮膚繊維芽細胞のフィリッピン染色を行い、C 型か否かを確認する。更に、C 型を確認するには NPC1 と NPC2 および ASM 遺伝子異常の有無を確認するのが望ましい。

・鑑別診断

眼底に cherry red spot を認める Tay Sacks 病、cherry red spot myoclonus syndrome (Sialidosis type1)および Sialidosis type2、GM1 gangliosidosis 等との鑑別診断は、培養皮膚繊維芽細胞を用いてそれぞれの疾患の酵素異常を証明して鑑別診断する。しかし、その他の疾患、たとえば Krabbe 病、異染性口イコジストロフィ症、Farber 病、Wolman 病でも時にこれをみる症例があると報告されているので、疑わしい時は酵素診断や遺伝子診断を行う必要がある。

D. 考察

本症の臨床症状は多彩であり、類似の症状を示すライソゾーム病がかなりあるので診断は慎重に行う必要がある。たとえば、cherry red spot を認める疾患、神経症状や肝脾腫を伴うリピードシスモ一応鑑別の対象となる疾患なので、最終的には慎重に診断をして正しい診断の下に臨床的な対応を行うことが必要である。

E. 結論

ニーマンピック病の発症に関与する遺伝子変異も多彩であることが明らかになり、その臨床所見もかなり多様であるので、その診断

は慎重に行う必要がある。特に、有効な治療法が次々と開発されてきているので、速やかに正しく診断して適切な治療を行うことが重要になってきており、この診断指針の研究が臨床的に役立つことを願っている。

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)
なし

遊離シアル酸蓄積症の診断基準作成

分担研究者：渡邊 順子（久留米大学 准教授）

研究要旨

遊離シアル酸蓄積症は、ライソゾームの膜輸送蛋白であるシアリンをコードする遺伝子、*SLC17A5* の変異により発症する常染色体劣性遺伝性の神経変性疾患である。遊離シアル酸がライソゾーム内へ蓄積し、大脳白質形成不全、発達遅滞、痙性麻痺、アテトーゼ、てんかん、神経学的退行などをきたす。極めて稀な疾患であるが、本疾患の診断、治療開発、研究、診療の向上を目的に診断基準を作成した。

A．研究目的

遊離シアル酸蓄積症の診断基準を作成する

13 Japanese patients with β -ureidopropionase deficiency demonstrates high prevalence of the c.977G > A (p.R326Q) mutation. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Sep; 37(5): 801-12.

B．研究方法

従来の症例報告および国内外の論文を比較検討し、現段階での最先端の医療にもとづき診断基準案を作成した。

C．研究成果

別紙添付文書を参照

D．考察・結論

遊離シアル酸蓄積症は稀な疾患ではあるが、今回作成した診断基準を用いることにより、国内での未診断例の診断に有用と考える。

F．研究発表

1．論文発表

1) Nakajima Y, Meijer J, Dobritzsch D, Ito T, Meinsma R, Abeling NG, Roelofsen J, Zoetekouw L, Watanabe Y, Tashiro K, Lee T, Takeshima Y, Mitsubuchi H, Yoneyama A, Ohta K, Eto K, Saito K, Kuhara T, van Kuilenburg AB. Clinical, biochemical and molecular analysis of

2．学会発表

- 1) 中島信一、渡辺順子、岡田純一郎、永田絵子、加藤芙弥子、山口理恵、小野裕之、深見真紀、中西俊樹、緒方 勤. X-Y 転座を伴う *SRY(+)* 45,X male の分子遺伝学的解析. 第 37 回日本小児遺伝学会 2014.4.18 (名古屋市)
- 2) 芳野裕子、海野光昭、西村美穂、中川慎一郎、大園秀一、上田耕一郎、原田なをみ、渡辺順子、松石豊次郎. 進行性の貧血を合併した 5 番染色体長腕中間部欠失症例. 第 37 回日本小児遺伝学会 2014.4.18 (名古屋市)
- 3) 渡辺 順子、関 祥孝、柳 忠宏、水落 建樹、竹内 孝仁、岩本 二郎、猪口 隆洋、矢野 正二、鹿毛 政義、松石 豊次郎. 原因不明の脂肪肝、低血糖、ケトーシス、高乳酸血症、高脂血症を呈する乳児例.

- 第 117 回日本小児科学会 2014.4.19-21
(名古屋市)
- 4) 大園 秀一(久留米大学 小児科学), 渡邊順子, 西村 美穂, 中川 慎一郎, 上田 耕一郎, 稲田 浩子, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 松石 豊次郎. 横紋筋融解症・溶血性貧血を認めた Phosphoglycerate kinase 欠損症の一例. 第 117 回日本小児科学会 2014.4.19-21 (名古屋市)
- 5) 緒方怜奈、松岡幹、原口康平、チョン・ピンフィー、吉良龍太郎、渡邊順子、才津浩智. GLUT1 欠損症と考えられていたがエクソーム解析により乳児悪性焦点移動性部分発作と診断された一例. A case of malignant migrating partial seizures in infancy following GLUT1 deficiency syndrome. 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.29-31 (浜松市)
- 6) 元島成信、原田なをみ、田中征治、芳野 信、齋藤仲道、田中悦子、此元隆雄、中西浩一、松石豊次郎、渡邊順子. フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の出生前診. Prenatal diagnosis of Finnish type congenital nephrotic syndrome. 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会 2014.6.20-23 (川崎市)
- 7) 田代 恭子、石井 宏美、木下 幸恵、鈴谷由吏、柳内 千尋、井上 かおり、稲場美佐、青木 久美子、但馬 剛、依藤 亨、重松 陽介、猪口 隆洋、松石 豊次郎、渡邊 順子. 当施設で診断した軽症型プロピオン酸血症 7 症例の検討. 第 41 回日本マススクリーニング学会 2014.8.22-23 (広島市)
- 8) 原田なをみ、田中征治、芳野 信、齋藤仲道、田中悦子、此元隆雄、中西浩一、松石豊次郎、渡邊順子. マイクロアレイ解析が有用であった 15 番染色体 q26 端部欠失の 1 例. 第 21 回 遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2014.9.13 (宮崎市)
- 9) 石毛美夏、小川えりか、碓井ひろみ、米沢龍太、小平隆太郎、渡邊順子、淵上達夫、高橋昌里. 治療中に急性硬膜下出血をきたしたグルタル酸血症 I 型の 1 例. 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.13-15 (仙台市)
- 10) 鈴谷由吏、田代 恭子、稲場 美佐、青木 久美子、但馬 剛、依藤 亨、重松 陽介、猪口 隆洋、松石 豊次郎、渡邊 順子. 当施設で診断した軽症型プロピオン酸血症 7 症例の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.13-15 (仙台市)
- 11) 中島 葉子、Judith Meijer、Doreen Dobritzsch、渡邊順子、久原とみ子、三淵 浩、李 知子、衛藤 薫、伊藤哲哉、Andre Van Kuilenburg. ウレイドプロピオナーゼ欠損症の臨床的・生化学的・分子生物学的検討と p.R326Q 変異頻度. 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.13-15 (仙台市)
- 12) 原田なをみ、田中征治、芳野 信、齋藤仲道、田中悦子、此元隆雄、中西浩一、松石豊次郎、渡邊順子. マイクロアレイ解析が有用であった 15 番染色体 q26 端部欠失の 1 例. Identification of terminal deletion of Chr.15q by SNP microarray in a patient with a normal karyotype in amniocytes. 第 59 回日本人類遺伝学会 2014.11.20-23 (東京都)
- 13) 八戸由佳子、田中玄師、田中征治、渡邊順子、松石豊次郎、長井孝二郎、坂本照夫、岡田純一郎. 学童期の急性発作に対し血液浄化療法が有効であったメープルシロップ尿症の 1 例. 第 482 回日本小児科学会福岡地方会 2014.12.13 (久留米市)
- 14) Watanabe Y, Ozono S, Sugie H,

Fukuda T, Yano S, Matsuishi T.
Phosphoglycerate kinase-1 (PGK-1)
deficiency presenting as neonatal onset
hemolytic anemia, rhabdomyolysis, and
mild developmental delay. Annual
Symposium of the Society for the Study
of Inborn Errors of Metabolism
2014.9.2-5 (Innsbruck)

- 15) Watanabe Y, Ozono S, Sugie H,
Fukuda T, Yano S, Matsuishi T.
Phosphoglycerate kinase-1(PGK-1)
deficiency presenting as neonatal onset
hemolytic anemia, rhabdomyolysis, and
mild developmental delay. The 64th
Annual Symposium of the American
Society of Human Genetics
2014.10.18-22 (San Diego)

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし

離シアル酸蓄積症の診断基準（案）

I. 疾患概要

遊離シアル酸蓄積症は、ライソゾームの膜輸送蛋白であるシアリンをコードする遺伝子、*SLC17A5* の変異により発症する常染色体劣性遺伝性の神経変性疾患である。遊離シアル酸がライソゾーム内へ蓄積し、大脳白質形成不全、発達遅滞、痙性麻痺、アテトーゼ、てんかん、神経学的退行などをきたす。

II. 臨床病型

最重症型- 乳児型シアル酸蓄積症 (Infantile Sialic Acid Storage Disease; ISSD)

乳児期早期から精神運動発達遅滞、体重増加不良、成長障害、粗な顔貌、肝脾腫、多発性骨異形成症を呈し、生命予後は不良で小児期早期に死亡する。胎児腹水、胎児水腫症例や早産例も多い。

最軽症型- サラ病 (Salla disease; SD)
軽度から中等度の精神運動発達遅滞、運動失調、痙性麻痺、アテトーゼ、てんかんを合併する。出生時は異常なく、生後6ヶ月頃から筋緊張低下、運動失調、発達の遅れが出現し、緩徐に進行する。20代までは緩やかに発達を認める。成人まで生存可能。

中間型重症 Salla 病 (Intermediate severe Salla disease)

Salla 病で高頻度に認める p.Arg39Cys と他の *SLC17A5* 遺伝子の複合ヘテロ接合体で、Salla 病と ISSD との中間の重症度を示す。

III. 診断基準

A. 主要臨床所見

1. 神経病変
発達遅滞、退行、運動失調、筋緊張低下、

痙性麻痺、てんかん、アテトーゼ、眼振など

2. 粗な顔貌、肝脾腫

3. 軽度の多発性骨異形成症 (骨幹端の不整や胸椎前方の beaking、びまん性の骨低石灰化、クラブ・フット、短い大腿骨、骨幹端の拡大、股関節の低形成、遠位指骨の低形成)

B. 診断の参考となる検査所見

尿中遊離シアル酸排泄増加、髄液中遊離シアル酸増加

培養皮膚線維芽細胞での遊離型シアル酸の増加

生検組織での遊離シアル酸のライソゾームへの局在

MRI 所見 重症例での髄鞘形成異常や軽症例での髄鞘形成遅延

髄液中の N-Ccethyaspartylglutamate の上昇

C. 診断の根拠となる検査

SLC17A5 の遺伝子解析

D. 確定診断

病的意義の明らかな *SLC17A5* 遺伝子変異を両アレルに同定

尿中シアル酸の排泄増加 (ISSD は正常の 100 倍以上、Salla 病では 10 倍以上)

培養皮膚線維芽細胞での遊離型シアル酸の増加 (ISSD は正常の 100 倍以上、Salla 病では 10 倍以上)

細胞生物学的検査で、シアル酸のライソゾームへの局在を確認

尿中シアル酸の増加が軽度な症例 (正常の 10 倍以上)、髄液中のシアル酸の増加症例

(尿中のシアル酸の排泄増加の有無は問わない)は、遺伝子検査で確定する。

IV. 鑑別診断

1) 尿中・髄液中のシアル酸が増加する疾患
シアル酸尿症(遊離シアル酸が細胞質に増加)

シアリドーシスまたはガラクトシアリドーシス(結合型シアル酸が増加)

2) 粗な顔貌や発達遅滞、非免疫性の胎児水腫や胎児腹水をきたす疾患

3) 先天性大脳白質形成不全症をきたす疾患

補足説明

本邦では ISSD、SD とともに数例の報告にとどまる、極めて稀な疾患である。

A. 主要臨床所見

* 軽症例では臨床的特徴の軽微なことも多く、重症度により発症の時期、進行の速度が様々である。

* ISSD では腎病変(蛋白尿、腎障害)、心拡大の報告がある。Salla 病では ISSD で認められた粗な顔貌、肝脾腫、骨格変形、眼科的異常所見は認めないことが多い。

* ISSD、Salla 病ともに蒼白眼底の報告があるが、角膜混濁は認めない。

B. 診断の根拠となる検査所見

* 尿中遊離シアル酸の増加を認めず、H-NMRS により髄液中でのみ遊離シアル酸増加を認めた症例の報告があるので注意が必要である。生化学的検査で保因者を同定することは不確実である。

* 古典的な Salla 病では MRI の異常所見を認めないことも多い。

* 末梢神経伝導速度は約半数で低下。視覚誘発電位、聴性脳幹反応は通常正常。

* 尿中遊離シアル酸増加が軽度にとどまる症例が存在する。年齢が上がるにつれ尿中遊離シアル酸の参照値は低下するため、年齢別の参照値を用いて評価する必要がある。

* 尿中シアル酸の増加がなく、H-NMRS で髄液中でのシアル酸の増加を認めた症例の報告があり、疑い例では H-NMRS 検査も有用と考えられる。

* リンパ球空胞はライソゾーム内への蓄積物質を示唆する所見として有用なことがある。

C. 診断の根拠となる検査

* SLC17A5 の遺伝子型と表現型との間に相関がある。p.Arg39Cys のホモ接合体は Salla 病となり、神経学的な退行は緩徐な経過をたどる。p.Arg39Cys と他の SLC17A5 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体は、p.Lys136Glu のホモ接合体同様、中間型重症 Salla 病となる。p.Arg39Cys 以外の複合ヘテロ接合体は ISSD の重症な型となる。同一の遺伝子変異を持つ家系内で症状の程度に差があることも知られている。

IV. 鑑別診断

* シアル酸尿症 尿中および細胞内の遊離シアル酸が著明に増加する疾患は、遊離シアル酸蓄積症とシアル酸尿症(GNE 遺伝子変異)のみである。シアル酸尿症は発達遅滞、肝腫大を合併するが、重篤な神経症状や発達の退行は認めず、早期死亡は少ない。遊離シアル酸の皮膚繊維芽細胞での局在を調べると、ライソゾームではなく細胞質に蓄積している。

シアリドーシスまたはガラクトシアリドーシス

糖蛋白や糖脂質に結合した結合型シアル酸が蓄積する。

* 同様の臨床徴候（粗な顔貌や発達遅滞、非免疫性の胎児水腫）をきたす疾患としては、MPS1、Gaucher 病、 α -グルクロニダーゼ欠損症、I-cell 病、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症、酸性リパーゼ欠損症、Krabbe 病、シアリダーゼ欠損症、ガラクトシアリドーシスなどがある。

* 先天性大脳白質形成不全症をきたす疾患は、発達遅滞、発達退行、身体発育不全、運動失調、眼振、筋緊張低下、痙性(麻痺)、てんかんなどを呈する。

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

クラッペ病、異染性白質ジストロフィーに関する調査研究

分担研究者：酒井 規夫（大阪大学大学院医学系研究科小児科学）

研究要旨

ライソゾーム病の一つであるクラッペ病、異染性白質ジストロフィーは、現在臨床的に応用できる治療法は、発症早期における造血幹細胞移植のみである。我々は、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、本年度はクラッペ病、異染性白質ジストロフィーの診断基準（案）を作成した。

A．研究目的

クラッペ病、異染性白質ジストロフィーはいずれも遺伝性白質ジストロフィーの原因疾患として重要な疾患であり、早期診断により造血幹細胞移植が可能であるが、診断、治療とも簡易なものではない。また今後酵素補充療法や遺伝子治療の治験も始まると予想されるが、正確で早期の診断はより良い診療のために必須の要件である。

そこで、本年度は診断基準（案）の策定を行った。

B．研究方法

クラッペ病、異染性白質ジストロフィーの疾患概要、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。

（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、クラッペ病、異染性白質ジストロフィーの診断基準（案）を示す。

クラッペ病の診断基準（案）

疾患概要

Krabbe 病（globoid cell leukodystrophy；GLD）はライソゾーム病の一つで、代謝性

脱髄疾患の一つである。ライソゾーム酵素の一つであるガラクトセレブロシダーゼ（GALC 14q31.3, EC 3.2.1.46）の欠損により、細胞障害性をもつサイコシンの蓄積から中枢、末梢の神経線維の脱髄をきたし、中枢、末梢神経障害を来す疾患である。

臨床病型

発症年齢により下記のように 4 つに分類される。国内では乳児型 41%、後期乳児型 20%、若年型 10%、成人型 29%と報告されている。

乳児型

生後 6 ヶ月までに発症し易刺激性の亢進、定額の不安定、哺乳不良などの退行が見られ、急速に進行して 1 歳までに寝たきりとなることが多い。

後期乳児型

生後 7 ヶ月から 3 歳で発症し、易刺激性、精神運動発達遅延、退行がみられる。

若年型

4—8 歳で視力障害、歩行障害、失調などで発症し、緩徐に進行する。

成人型

9 歳以降に精神症状などで発症し 5—10 年の経過で歩行障害、認知障害、視力障害などが緩徐に進行する。

診断基準

A. 主要臨床所見

1. 乳児期、生後6ヶ月までに易刺激性の亢進、定額の不安定、哺乳不良、などを認め、発達退行を示す。
2. 幼児期およびそれ以降の時期において、歩行障害、知能障害、高次機能障害、視力障害、聴力障害などが出現する。
3. 同胞に本疾患と診断された（もしくは本疾患と疑われる）症例がいる。

B. 診断の参考となる検査所見

1. 頭部MRIにおいてT2, FLAIRで左右対称性の白質の高輝度領域を認める。
2. 末梢神経伝導速度(MCV)の低下を認める。
3. 髄液検査にて髄液蛋白の増加を認める。

C. 診断の根拠となる検査

1. 末梢血リンパ球におけるガラクトセレブロシダーゼの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
2. 培養皮膚線維芽細胞におけるガラクトセレブロシダーゼの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
3. 末梢血リンパ球、培養皮膚線維芽細胞から抽出したDNAにおけるGALC遺伝子検査にて、既報の病的変異が2アレルで証明される。

D. 確定診断

下記、いずれかの条件を満たす時に確定診断できる。

A、Bの各項において、1つ以上の陽性項目を認め、C.1.もしくはC.2.を満たす場合

A、Bの各項において、1つ以上の陽性項目を認め、C.3.を満たす場合

VI. 鑑別診断

- ・ 白質ジストロフィー(副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、Alexander病など)、ミエリン形成不全症(Pelizaeus-Merzbacher病、MCT8

異常症など)は臨床症状、画像的にも類似点が多く鑑別を要する。

- ・ 発達退行、頸性四肢麻痺をきたす疾患も鑑別疾患である。
- ・ 副腎白質ジストロフィー、Pelizaeus-Merzbacher病、MCT8異常症はX連鎖性遺伝であること、副腎白質ジストロフィーでは末梢神経伝導速度があまり低下しないことなども参考になる。

補足説明

A. 主要臨床所見

- ・ 中枢神経の脱髄により知能障害、高次機能障害、視力障害、聴力障害、などを呈する。上位運動神経の脱髄により、痙性対麻痺、深部腱反射亢進、バビンスキー反射陽性などの所見をしめす。下位運動神経の脱髄から末梢神経障害がおり運動神経伝導速度の低下が認められる。
- ・ 病型によって、症状の進行は著明に異なるため、とくに若年型、成人型においては初期での発症がわかりにくいことに注意が必要である。

B. 診断の参考となる検査所見

- ・ 頭部MRI; T2, Flair法にて白質の高輝度領域を認める。特に側脳室の後角周囲から広がることが多いが、乳児型では診断された時にはかなり全般的に広がっていることも多い。若年型、成人型では白質ジストロフィーの領域も狭い為にT2のみでは後角周囲の変化を見落とすこともあるため、Flair法を併用することが望ましい。またdiffusion法では白質ジストロフィーの進行部位が特に高輝度になっていることがあり有用である。
- ・ 末梢神経伝導速度; クラッペ病では末梢神経障害も来すことが特徴であり、上肢、下肢の末梢神経伝導速度の測定が重要である。典型的には正常の半分以下のことが多いが、成人型などではその低下は

軽度のことがあるので、必ずしも著明な低下を認めるとは限らない。

- ・ 髄液検査；髄液検査で蛋白の高値は乳児型では著明であることが多く、重要な所見である。またNSEなども高値となることが多いが、オリゴクローナルバンドは認めない。

C. 診断の根拠となる検査

- ・ A.の臨床症状から疑った場合には、上記B.1.-3.の検査を行ない、どれか一つ以上が陽性であればCの酵素診断、遺伝子診断を行ない診断する。培養皮膚線維芽細胞での酵素活性低下が確定すれば確定診断と言える。もしくは遺伝子診断にて既報の変異が2つ同定されても確定診断と言える。日本人で報告はないが、酵素活性が低値でGALC遺伝子に変異がなく、SAPAに変異を認めた報告がある。

D. 確定診断

- ・ 培養皮膚線維芽細胞での酵素活性低下が確定すれば確定診断と言える。もしくは遺伝子診断にて既報の変異が2つ同定されても確定診断と言える。日本人で報告はないが、酵素活性が低値でGALC遺伝子に変異がなく、SAPAに変異を認めた報告がある。

異染性白質ジストロフィーの診断基準（案）

疾患概要

異染性白質ジストロフィーはライソゾーム病の一つで、代謝性脱髄疾患の一つである。ライソゾーム酵素の一つであるアリアルスルファターゼA（ARSA 22q13.33, EC 3.1.6.8）の欠損により、中枢、末梢神経にスルファチドが蓄積し、ミエリン形成細胞（中枢でオリゴデンドロサイト、末梢でシュワン細胞）の障害により脱髄を来す。

臨床病型

発症年齢により下記のように4つに分類される。

後期乳児型

2歳までに歩行障害、嚥下障害などで発症し、1-2年の経過で急速に神経症状が進行する。最も多い病型。

若年型

4-12歳で成績低下、失禁、歩行障害などで発症し、ゆっくり進行する。

成人型

13歳以降に精神症状などで発症し5-10年の経過で進行する。

診断基準

E. 主要臨床所見

4. 2歳までに歩行障害、嚥下障害などで発症し、1-2年の経過で急速に神経症状が進行する
5. 幼児期以降から成績低下、失禁、歩行障害、精神症状などで発症し、ゆっくり進行する
6. 同胞に本疾患と診断された（もしくは本疾患と疑われる）症例がいる。

F. 診断の参考となる検査所見

4. 頭部MRIにおいてT2, FLAIRで左右対称性の白質の高輝度領域を認める。
5. 末梢神経伝導速度（MCV）の低下を認める。
6. 髄液検査にて髄液蛋白の増加を認める。
7. 尿中スルファチドの増加を認める。

G. 診断の根拠となる検査

4. 末梢血リンパ球におけるアリアルスルファターゼAの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
5. 培養皮膚線維芽細胞におけるアリアルスルファターゼAの酵素活性が欠損もしくは著しく低下している。
6. 末梢血リンパ球、培養皮膚線維芽細胞から抽出したDNAにおけるARSA遺伝子検査にて、既報の病的変異が2アリアルで証明される。

H. 確定診断

下記、いずれかの条件を満たす時に確定診断できる。

A、Bの各項目において、1つ以上の陽性項目を認め、C.1.もしくはC.2.を満たす場合

A、Bの各項目において、1つ以上の陽性項目を認め、C.3.を満たす場合

VI. 鑑別診断

- ・ 白質ジストロフィー(副腎白質ジストロフィー、クラッベ病、Alexander病など)、ミエリン形成不全症 (Pelizaeus-Merzbacher病、MCT8異常症など)は臨床症状、画像的にも類似点が多く鑑別を要する。
- ・ 発達退行、頸性四肢麻痺をきたす疾患も鑑別疾患である。
- ・ 副腎白質ジストロフィー、Pelizaeus-Merzbacher病、MCT8異常症はX連鎖性遺伝であること、副腎白質ジストロフィーでは末梢神経伝導速度があまり低下しないことなども参考になる。

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、クラッベ病、異染性白質ジストロフィーでは臨床応用できる治療法は発症早期の造血幹細胞移植に限られており、またドナーの問題や合併症の問題がある。このために、今後はシャペロン療法、遺伝子治療などの開発がこの疾患には重要となってくる。

今後、治療法開発のためには、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、今回改めて診断基準(案)の策定を行った。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も進める予定である。

E. 結論

クラッベ病、異染性白質ジストロフィーの診断基準(案)を作成することにより、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) Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N., Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form., **Gene.** 534(2):144-54, 2014
- 2) Kimura Y, Mihara M, Kawarai T, Kishima H, Sakai N, Takahashi M and Mochizuki H, Efficacy of deep brain stimulation in an adolescent patient with DYT11 myoclonus-dystonia, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2:57-59, 2014
- 3) Narita A, Shirai K, Kubota N, Takayama N, Takahashi Y, Onuki T, Numakura C, Kato, M, Hamada Y, Sakai N, Ohno A, Asami M, Matsushita S, Hayashi A, Kumada T, Fujii T, Horino A, Inoue T, Kuki I, Asakawa K, Ishikawa H, Ohno K, Nishimura Y, Tamasaki A, Maegaki Y and Ohno K, Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(2): 135-140, 2014

2. 学会発表

- 1) Norio Sakai, Risk benefit analysis for newborn screening for Krabbe disease in Japan, The 2nd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, 6.9.2014
- 2) Norio Sakai. Molecular analysis and

- treatment for lysosomal diseases., III Scientific and practical conference with international participation, 6.10-11, 2014
- 3) 濱田悠介、和田芳朗、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、住田裕、大園恵一、異なる臨床経過を辿っているプロピオン酸血症兄弟例の検討、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
 - 4) 尾形侑香、村西加奈子、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、濱田悠介、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、大園恵一、当科における小児型ポンペ病4症例への酵素補充療法の経過、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
 - 5) M A Hossain, K Higaki, M Shinpo, E Nanba, Y Suzuki, M Alfadhel, K Ozono, N Sakai, Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: chaperone effect of NOE Von β -galactosidase activities in galactosialidosis fibroblasts, SSIEM2014, 9.3.2014
 - 6) 苛原香、ゴーシェ病2型、第2回ゴーシェ病フォーラム、9.20.2014
 - 7) 酒井規夫、異染性白質ジストロフィーの診断と治療戦略、米子セミナー、10.12.2014
 - 8) 近藤秀仁、新寶理子、濱田悠介、苛原香、酒井規夫、大園恵一、異なる臨床経過を呈したゴーシェ病の兄弟例、第19回日本ライソゾーム病研究会、10.3.2014
 - 9) 衛藤義勝、岩本武雄、藤崎美和、高村歩美、梅田稔子、辻嘉代子、大橋十也、井田博幸、衛藤薫、濱田悠介、新寶理子、近藤秀仁、苛原香、酒井規夫、Niemann Pick C(NPC)患者での血清オキシステロール測定診断への有用性に関して、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 10) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、加藤剛二、小林良二、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 11) Hideto Kondo, Michiko Shimpo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Koji Tominaga, Shin Nabatame, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The investing of pyruvate therapy for patients with mitochondrial disorders, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 12) Kaori Irahara, Yusuke Hamada, Sanae Yamazaki, Sayaka Nakano, Hideto Kondo, Michiko Shimpo, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The study of developmental profile in patients with mucopolysaccharidosis type 2, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 13) Yoichi Wada, Norio Sakai, Kunihiko Aya, Shinsuke Ninomiya, Kenji Waki, Yoshio Arakaki, The late infantile form of metachromatic leukodystrophy with intrathecal enzyme replacement therapy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 14) Michiko Simpo, Hideto Kondo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Norio Sakai, Keiichi Ozono, Six cases of metachromatic leukodystrophy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
 - 15) 酒井規夫、ホセイン モハマッド・A、クラッペ病に対するケミカルシャペロン、シンポジウム遺伝疾患に対する低分子シャペロン療法、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟堀
 - 16) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、新寶理子、加藤剛二、小林良二、澤田智、鈴木康之、石毛美香、麦島秀雄、矢部晋正、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の

造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS
遺伝子変異について、第59回日本人類遺
伝学会、11.19-22.2014、舟掘

17) Norio Sakai, Lysosomal diseases;
Basic pathology and treatment
strategy、リエゾンラボ研究会、
12.17.2014、熊本

18) 酒井規夫、先天型、古典型筋強直性ジス
トロフィーの小児期における診療のポイ
ント 第6回遺伝カウンセリングアドバン
ストセミナー、1.10.2015、大阪

G . 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（難治性疾患政策研究事業）
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 栄二¹⁾²⁾³⁾

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

3) 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）を作成した。

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たおり、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名以下しか見つかっておらず、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、本年度は診断基準（案）の策定を行った。

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。

（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 (GLB1) 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 -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。 -ガラクトシダーゼ活性は、蛍光人口基質により比較的簡便に測定するこ

とが可能である。 -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 -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、 -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 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

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

若年型

1 歳以降からの退行
痙性麻痺 (進行性)

成人型

構音障害 (成人型)
歩行障害 (成人型)

(2) 検査

酵素検査：リンパ球または皮膚線維芽細胞の -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ことが望ましい。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：GBL 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

ガラクトシアリドーシス、
GM2-ガングリオシドーシス
シアリドーシス
ニーマン・ピック病
ゴーシェ病
異染性白質変性症
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、今回改めて診断基準（案）の策定を行った。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も進める予定である。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）を作成することにより、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) 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. (in press)
- 2) Yu Y, Mena-Barragán T, Higaki K, Johnson JL, Drury JE, Lieberman RL, Nakasone N, Ninomiya H, Tsukimura T, Sakuraba H, Suzuki Y, Nanba E, Mellet CO, García Fernández JM, Ohno K. Molecular basis of 1-deoxygalactonojirimycin arylthiourea binding to human α -galactosidase a: pharmacological chaperoning efficacy on Fabry disease mutants. ACS Chem Biol. 2014 18:9(7):1460-9.

- 3) Suzuki H, Ohto U, Higaki K, Mena-Barragán T, Aguilar-Moncayo M, Ortiz Mellet C, Nanba E, Garcia Fernandez JM, Suzuki Y, Shimizu T. Structural basis of pharmacological chaperoning for human β -galactosidase. *J Biol Chem.* 2014 23;289(21):14560-8.
- 4) Rodríguez-Lavado J, de la Mata M, Jiménez-Blanco JL, García-Moreno MI, Benito JM, Díaz-Quintana A, Sánchez-Alcázar JA, Higaki K, Nanba E, Ohno K, Suzuki Y, Ortiz Mellet C, García Fernández JM. Targeted delivery of pharmacological chaperones for Gaucher disease to macrophages by a mannosylated cyclodextrin carrier. *Org Biomol Chem.* 2014 14;12(14):2289-301.
- 5) Chiba Y, Komori H, Takei S, Hasegawa-Ishii S, Kawamura N, Adachi K, Nanba E, Hosokawa M, Enokido Y, Kouchi Z, Yoshida F, Shimada A. Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies: an autopsy case. *Neuropathology.* 2014;34(1):49-57.

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。)

なし

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

GM2 ガングリオシドーシスの診断基準作成

分担研究者：松田 純子（川崎医科大学 医学部 特任教授）

研究要旨

ライソゾーム病の1つである GM2 ガングリオシドーシスの診断基準の作成を行った。作成した診断基準の普及により、医師らが同一の基準を持って GM2 ガングリオシドーシスの診断を行うことが可能となり、GM2 ガングリオシドーシス患者が適切に診断、治療され、その予後が改善することが期待される。また、より正確な患者登録制度の確立により、GM2 ガングリオシドーシスの日本人における発生率や自然史が明らかになると考えられる。

A．研究目的

ライソゾーム病患者の診療の向上のためには、まず医師らが同一の基準を持って疾病の診断を行うことが重要である。本研究では、ライソゾーム病の1つである GM2 ガングリオシドーシスの診断基準の作成を行った。

B．研究方法

GM2 ガングリオシドーシスに関する下記の書籍、論文およびウェブサイトから情報収集を行い、診断基準の作成を行った。

1) Gravel RA, Kaback MM, Proia RL, Sandhoff K, Suzuki Ki., and Suzuki Ku. The GM2 Gangliosidoses. *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. (2012) <http://www.ommbid.com/>

2) Bembi B, Marchetti F, Guerci VI, Ciana G, Addobbati R, Grasso D, Barone R, Cariati R, Fernandez-Guillen L, Butters T, Pittis MG. Substrate reduction therapy in the infantile form of Tay-Sachs disease. *Neurology*. 2006; 66: 278-280.

3) Cachon-Gonzalez MB, Wang SZ, Lynch A, Ziegler R, Cheng SH, Cox TM. Effective gene therapy in an authentic model of Tay-Sachs-related diseases.

Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006; 103: 10373-10378.

4) Clarke JT, Mahuran DJ, Sathe S, Kolodny EH, Rigat BA, Raiman JA, Tropak MB. An open-label Phase I/II clinical trial of pyrimethamine for the treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs or Sandhoff variants). *Mol. Genet. Metab*. 2011; 102: 6-12.

5) Sakuraba H, Itoh K, Shimmoto M, Utsumi K, Kase R, Hashimoto Y, Ozawa T, Ohwada Y, Imataka G, Eguchi M, Furukawa T, Schepers U, Sandhoff K. GM2 gangliosidosis AB variant: clinical and biochemical studies of a Japanese patient. *Neurology*. 1999; 52: 372-377.

6) Tanaka A, Sakuraba H, Isshiki G, Suzuki K. The major mutation among Japanese patients with infantile Tay-Sachs disease: a G-to-T transversion at the acceptor site of intron 5 of the beta-hexosaminidase alpha gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 192: 539-546.

7) Fukumizu M, Yoshikawa H, Takashima S, Sakuragawa N, Kurokawa T. Tay-Sachs disease: progression of changes on neuroimaging in four cases. *Neuroradiology*. 1992; 34: 483-486.

8) 参考ウェブサイト

OMIM Tay-Sachs disease

<http://omim.org/entry/272800>

OMIM Sandhoff disease

<http://omim.org/entry/268800>

OMIM GM2-gangliosidosis AB variant

<http://omim.org/entry/272750>

National Tay-Sachs and Allied Diseases

Association <http://www.ntsad.org/>

National Organization for Rare Disorders

<http://www.rarediseases.org/>

C. 研究結果

GM2 ガングリオシドーシスの診断基準を作成した(下記)。

疾患概要

GM2 ガングリオシドーシスは、ライソゾーム酵素 β -ヘキソサミニダーゼによる GM2 ガングリオシドの加水分解が障害されることにより、GM2 ガングリオシドが主として神経細胞に蓄積し進行性の神経障害を発症する疾患で、病因遺伝子の異なる下記の 3 つの疾患の総称である。

テイ - サックス (Tay-Sachs) 病 :

第 15 番染色体 (15q23-24) に存在するヘキソサミニダーゼ α サブユニットをコードする *HEXA* 遺伝子の異常により、 α および β サブユニットの 2 量体 ($\alpha\beta$) からなる β -ヘキソサミニダーゼ A (HEX A) が欠損する疾患。

サンドホッフ (Sandhoff) 病 :

第 5 番染色体 (5q13) に存在するヘキソサミニダーゼ β サブユニットをコードする *HEXB* 遺伝子の異常により、HEX A および \square サブユニットの 2 量体 ($\beta\beta$) からなる β -ヘキソサミニダーゼ B (HEX B) が

欠損する疾患。

GM2 活性化蛋白質欠損症 :

第 5 番染色体 (5q32-q33) に存在する GM2 活性化蛋白質をコードする *GM2A* 遺伝子の異常により、GM2 活性化蛋白質が欠損する疾患。

臨床病型

乳児型 :

生後 3-5 ヶ月頃までは正常に発達するが、生後 6 ヶ月頃より追視が消失し、精神運動発達が停止、退行する。音に対し過敏となり、しばしば音により誘発されるミオクローヌスが観察される。筋緊張は初期には低下するが、後には亢進し、次第に除脳硬直状態となる。発病初期より眼底黄斑部にチェリーレッド斑を認める。

若年型 :

2-10 歳の小児期に発症する。認知障害、言語障害、運動失調、痙性麻痺、てんかん、視力低下などが徐々に進行し、多くは 10 ~ 12 歳で寝たきりの状態となる。乳児型と比較して眼底黄斑部のチェリーレッド斑の出現頻度は低い。稀な病型である。

成人遅発型 :

20-30 歳台前半までに発症する。構語障害、嚥下障害、錐体外路症状 (ジストニア、アテトーゼなど)、小脳失調、痙性麻痺、認知障害、精神障害など多彩な神経症状を呈する。眼底黄斑部のチェリーレッド斑の出現頻度は低い。稀な病型である。

診断基準

A. 主要臨床所見

1. 生後 6 ヶ月頃からの急速な退行
2. 聴覚過敏
3. 痙攣
4. 視力障害
5. 頭囲拡大
6. 精神運動障害
7. 同胞に本疾患と診断された (もしくは本疾患と疑われる) 症例がいる。

- B. 診断の参考となる検査所見
1. 眼底黄斑部にチェリーレッド斑を認める。
 2. 脳 MRI 検査において、脳室・くも膜下腔の狭小化（病初期）、T2 強調画像で大脳基底核部の高信号（乳児型）、全体的脳萎縮（若年型）、小脳虫部の萎縮（成人遅発型）を認める。
 3. 直腸粘膜生検組織の電子顕微鏡観察で神経節細胞内に膜様封入体を認める。

- C. 診断の根拠となる検査
1. 培養皮膚線維芽細胞またはリンパ球中の β -ヘキササミニダーゼ酵素活性測定。HEX A 活性のみが欠損している時には Tay-Sachs 病、HEX A 活性、HEX B 活性ともに欠損している時には Sandhoff 病の診断となる。
 2. *HEXA*、*HEXB*、*GM2A* の遺伝子解析。

- D. 確定診断
- A.、B.の各項目において、1つ以上の陽性項目を認め、C. 1.を満たす場合
- A.、B.の各項目において、1つ以上の陽性項目を認め、C. 2.を満たす場合

VI. 鑑別診断

- ・ GM1 ガングリオシドーシス
- ・ 異染性白質変性症
- ・ 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
- ・ 神経変性疾患

補足説明

- A. 主要臨床所見
- ・ 乳児型の臨床症状は比較的定型的であるが、成人遅発型では臨床症状が多彩であり、他の神経変性疾患との鑑別が重要である。
 - ・ 眼底黄斑部のチェリーレッド斑を認める他の疾患（GM1 ガングリオシドーシス、異

染性白質変性症、Niemann-Pick 病、シアリドーシス、ガラクトシアリドーシスなど）を鑑別する必要がある。

- ・ Tay-Sachs 病、Sandhoff 病、GM2 活性化蛋白質欠損症の 3 つの病型を臨床症状で区別することは難しいが、Sandhoff 病では肝脾腫や骨髄内泡沫組織球などの神経外内臓臓器における蓄積症状を認めることがある。
- ・ 日本人の罹患率は Tay-Sachs 病が 8~10 万人に 1 人、Sandhoff 病は Tay-Sachs 病の 1/6~1/8、GM2 活性化蛋白質欠損症は極めてまれである。

B. 診断の参考となる検査所見

- ・ Sandhoff 病では GM2 ガングリオシドに加えてアシアロ GM2 ガングリオシド、グロボシドなどの糖脂質も蓄積することから、尿中グロボシドの排泄増加（正常の 10~50 倍）を同定することが診断の参考となる。

C. 診断の根拠となる検査

- ・ β -ヘキササミニダーゼの酵素活性測定は、HEX A のみで分解される合成基質 (4-methylumbelliferyl- β -D-N-acetylglucosaminide 6-sulfate [4-MUGS]) と、HEX A、HEX B の両方で分解される合成基質 (4-methylumbelliferyl- β -D-N-acetylglucosaminide [4-MUG]) を用いて行う。Tay-Sachs 病患者では HEX A 活性は欠損、HEX B 活性は正常あるいは上昇している。Sandhoff 病患者では HEX A 活性、HEX B 活性ともに欠損している。GM2 活性化蛋白質欠損症では合成基質を用いた HEX A、HEX B の酵素活性測定ではともに正常であるが、天然の基質である GM2 ガングリオシドを用いた測定では活性低下を認める。
- ・ *HEXA* 遺伝子では偽欠損症の責任遺伝子変異 (p.Arg247Trp、p.Arg249Trp) が知られており、この変異を持つ場合は合成基質 4-MUGS を用いた酵素活性測定では HEX A 活性の低下を認めるが、天然の基質である GM2 ガングリオシドを用いた測定では正

常活性を示し、GM2 ガングリオシドーシスを発症する可能性はない。

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 を参照。

D. 考察

GM2 ガングリオシドーシスは、GM2 ガングリオシドのライソゾームにおける加水分解が障害され、主として神経細胞のライソゾームに GM2 ガングリオシドが蓄積して神経細胞の機能を障害する疾患である。現在、GM2 ガングリオシドーシスに対する根本的治療法は確立しておらず対症療法が中心となる。酵素補充療法、細胞療法、遺伝子治療、基質抑制療法、変異酵素活性を上昇させることを目的としたシャペロン療法などの基礎研究が進められている。本研究で作成した診断基準の普及により、医師らが同一の基準を持って GM2 ガングリオシドーシスの診断を行うことが可能となる。これによって GM2 ガングリオシドーシス患者が適切に診断され、新しい治療法が導入されることにより、その予後が改善することが期待される。また、より正確な患者登録制度の確立により、GM2 ガングリオシドーシスの日本人における発生率や自然史が明らかになると考えられる。

E. 結論

GM2 ガングリオシドーシスの診断基準作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **松田純子**：糖鎖蓄積症．糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック．(株)エヌ・ティ・エス 2014 年 12 月発行予定．
- 2) **松田純子**：シアリドーシス．神経症候群．日本臨牀．2014 年 6 月 20 日発行別冊 p.792-795．

2. 学会発表

- 1) **松田純子**：スフィンゴ糖脂質の機能と疾患 - 遺伝子改変マウスから見えてきたこと - 第 9 回香川先天代謝異常症研究会特別講演 2014 年 11 月 7 日 高松．
- 2) **松田純子**、小野公嗣、武藤真長、米重あづさ.: プロサポシン過剰発現マウスは網膜視細胞変性を呈する. 第 87 回日本生化学会大会 2014 年 10 月 15-18 日 京都．
- 3) 小野公嗣、武藤真長、米重あづさ、**松田純子**.: プロサポシンノックアウトマウス網膜の組織病理学的解析. 第 87 回日本生化学会大会 2014 年 10 月 15-18 日 京都．
- 4) 久樹晴美、只野 - 有富桂子、宮川誠、大熊 - 栗林恵美子、内田俊也、**松田純子**、戸田年総、岡崎具樹.: Saposin D 欠損マウスは腎尿細管性アシドーシスを引き起こす - 炭酸脱水酵素(CA2)の異常が原因か? 第 87 回日本生化学会大会. 2014 年 10 月 15-18 日 京都．
- 5) **松田純子**：スフィンゴ糖脂質のセラミド骨格の構造多様性が担う生物機能．第 56 回 日本脂質生化学会 2014 年 6 月 6-7 日 大阪．

G. 知的財産権の出願・登録状況

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。

ムコ多糖症VI型の診断指針

分担研究者：奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部）

研究要旨

ムコ多糖症 VI 型は N-アセチルガラクトサミン 4-スルファターゼ（アシルスルファターゼ B：ARSB）の欠損が原因である。臨床症状としては、成長障害、気道障害、骨関節症状、心臓弁膜症、角膜混濁、脊髄圧迫、反復性中耳炎、軽混合性難聴などがあげられる。知的障害は伴わない。検査成績では、特徴的な画像所見、尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）の総排泄量の増加、白血球・培養線維芽細胞での ARSB 活性低下が認められる。診断確定は、主要症状及び臨床所見、画像検査、尿中ウロン酸排泄増加、白血球 ARSB 活性の低下を認めることが望ましい。

A．研究目的

ムコ多糖症VI型の診断指針を作成する。

B．研究方法

ムコ多糖症VI型について、これまで発表されている報告や論文等を集約し、診断指針を作成する。

（倫理面への配慮）

診断指針の作成において倫理的問題はないと考える。

C．研究結果

Maroteaux-Lamy 病（ムコ多糖症 VI 型）の診断指針

1. 疾患概要

Maroteaux-Lamy 症候群（ムコ多糖症 VI 型）は、1965 年に Maroteaux と Lamy によって報告され、1972 年には N-アセチルガラクトサミン 4-スルファターゼ（アシルスルファターゼ B）の欠損が本病の病因であることが報告され、1989 年にはアシルスルファターゼ B（ARSB）遺伝子の染色体座位（5q13-5q14）が明らかにされた。グリコサミノグリカンが全身の細胞に蓄積されるため、多彩で進行的な臨床所見

を持つ。本症の臨床所見は、成長障害、骨関節症状、心臓弁膜症、角膜混濁などを呈し、ムコ多糖症 I 型（ハーラー症候群）と類似しているが知的障害は伴わない。身体所見、発症時期、症状の進行速度により重症型・中間型・軽症型に分類されるが、病型の境界は不鮮明で幅広いスペクトラムを示す。発症頻度は国や地域によって異なるが、おおよそ 30 万人に 1 人である。

2. 臨床病型

重症型：乳幼児期より成長障害、特異な顔貌、骨変形、関節拘縮、視力・聴力障害、手根管症候群、脊髄圧迫、呼吸機能障害、心機能障害などを呈し急激に進行する。無治療の場合は 20 - 30 才台で死亡する。

軽症型：思春期や青年期以降に視力・聴力障害、手根管症候群、脊髄圧迫、呼吸機能障害、心機能障害などの症状が徐々に進行するが生命予後は良い。特異な顔貌や骨変形は呈さないか極めて軽度である。

中間型：重症型と軽症型の間で緩徐進行型で様々な程度の症状を有する中間型の患者が存在する。

3. 主要症状および臨床所見

身体所見は、ハーラー症候群と共通する症状・経過を示すが、知的障害はみられない。

骨・関節障害：頸椎軸不安定・亜脱臼による頸髄圧迫、手指の屈曲拘縮（鷲手）脊椎後弯、股・膝・肘・肩関節の拘縮が認められる。

気道障害：胸郭変形による拘束性肺障害、閉塞性肺障害、気管変形・狭小化、巨舌、アデノイド・扁桃肥大、声帯肥厚などが認められ、睡眠時無呼吸、いびき、日中の傾眠傾向、呼吸音の増強、肺泡低換気などをきたす。

眼科的異常：進行性の角膜混濁、緑内障、網膜色素変性を認める。

耳鼻科的異常：反復性の中耳炎を認め、軽度から中等度の混合性難聴を呈する。

循環器障害：僧帽弁・大動脈弁を主とした閉鎖不全症、狭窄症などの心弁膜症を認める。

神経症状：頭蓋骨底や椎骨変形による脊髄圧迫、水頭症、手根管症候群などを認める。知能は正常である。

その他：乳児期からの広範な異所性蒙古斑、臍・鼠径ヘルニアを認める。腹部膨隆（肝脾腫大）、特徴的顔貌（頭圍拡大、側頭・前頭の膨隆、鞍鼻、大きく硬い鼻翼、厚い口唇、歯肉肥厚、歯列不整、厚く硬い耳介）が見られる。

4. 診断の根拠となる検査

画像検査：レントゲン画像において、弾丸様指骨、中手骨の先細り、椎体前面の楔状変形、肋骨のオール上変形、大腿骨頭形成不全などの多発性異骨症

（Dysostosis Multiplex）が認められる。頭部 MRI では、cribriform（ふるい状）あるいはhoneycomb-like（蜂の巣様）と呼ばれる血管周囲腔の拡大による陰影像が見られる。

尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）：各年齢における総排泄量の基準値に対して増加を認める。分画率はDSの異常排泄を認める。

酵素活性：白血球、培養線維芽細胞などでARSB活性低下が認められる。

遺伝子解析：ARSB遺伝子で病因変異が認められる。

5. 鑑別診断

ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、ムコリピドーシスⅢ型、マルチプルサルファターゼ欠損症など。

6. 診断基準

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目
- (2) 画像検査
- (3) 尿中ウロン酸排泄増加
- (4) 白血球 ARSB 活性の低下
- (5) ARSB 遺伝子解析

確診例は、上記診断基準(1) (4) の項目すべてを満たすものとする。(5)は行われる事が望ましい。成人軽症例では(1), (2)が限定的で、(3)も軽微なことがあるので、(4), (5)で確認する必要がある。

D. 考察

本症はムコ多糖症の中でも頻度が低く、臨床的に疑われた場合は、まずスクリーニングとして尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）測定を行うことが望ましい。しかしながら、これはムコ多糖症の診断に共通の問題であるが、本検査は保険収載されていないため、臨床の現場では検査の実施に躊躇してしまい、

そのため診断にたどりついていない可能性がある。
ある。

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

なし

2．学会発表

なし

G．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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年度終了報告書

ムコ多糖症日常生活評価表の作成

分担研究者 鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

研究要旨

ムコ多糖症患者の ADL 評価表を作成した。作成した評価表を用いて健常児 138 名の正常パターンを解析し、ムコ多糖症 II 型患者と比較し、その差を明らかにした。本 ADL 評価表はムコ多糖症の状態把握と治療効果の判定に有用と考えられた。

研究協力者

折居忠夫、折居恒治（折居クリニック）
折居建治（岐阜大学小児病態学）
戸松俊治、Julian Tanjuakio（デュポン小児病院）

A．研究目的

ムコ多糖症患者の日常生活動作（ADL）については、従来 FIM(functional independence measure)などが用いられてきたが、時間を要し、専門家の判定を要するなど、臨床現場での簡便な評価には不向きであった。今回、ムコ多糖症患者用 ADL 評価表を作成し（表 1）、有用性を検討した。

B．研究方法

健常児 138 名、Hunter 病患者 74 名の家族の協力を得て、ADL 評価表に子ども（患者）の評価を記入していただいた。
倫理面への配慮：倫理審査委員会の承認のもと、連結不可能匿名化したデータで解析した。

C．研究結果及び考察

1) 健常児における ADL の発達パターンが明らかになった。単純な運動面（歩行など）の発達が最も早く、かつ個人差が少ないこと、認知を伴う運動（トイレ動作など）、認知機能（会話など）になるに従って個人差が拡大することが明らかになった（図 1）。
2) Hunter 病患者では、軽症型と重症型で明らかな差が見られ、重症型では ADL の個人差が大きいことが明らかになった（図 2）。

D．考察

ムコ多糖症は年齢とともに ADL の低下、

退行などが見られ、重度の障害をきたすことが従来から知られているが、その評価は必ずしも容易ではなかった。今回作成した ADL 評価表は、短時間で運動、認知面の ADL を家族によって評価することが可能であり、患者の状態把握や、治療効果の判定に有用であると考えられた。

E．結論

ムコ多糖症の ADL 評価表を作成し、その有用性を明らかにした。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1) Tanjuakio J, Suzuki Y, Tanaka A, Orii KE, Orii KO, Tomatsu S et al. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation Molecular Genetics and Metabolism 2015; 114:161-169

2．学会発表

1) Tomatsu S, Suzuki Y, et al. Activity of daily life in patients with Hunter syndrome. 第 56 回日本先天代謝異常学会、2014.11.13-15、仙台

H．知的所有権の取得状況

なし

日常生活調査票

各項目について、あてはまる欄に○をつけてください

患者氏名:

動作	歩行	平地の移動
	階段	2階への階段の昇降
	手の動作	手で物を持つ、握む 指先の動作
	耐久力	6分間で歩行できる 距離と疲労度

認知能力を伴う動作	トイレ	排尿、排便
	着替え	着衣、脱衣 (着やすい服)
	入浴	体を洗う、浴槽に入る 体を拭く
	食事	スプーンやフォークで 食べる

認知能力	理解	日常会話、テレビ、ニュースの理解
	会話	日常生活、社会の話題を家族に伝える
	社会参加	家族以外の人との交流
	問題解決	金銭管理、買い物 の管理、電話 日常生活の計画など

	5	4	3	2	1	0
	健常	自立	軽度介助	中度介助	高度介助	動作不能
歩行	自分で普通の早さでできる	普通にできるが2倍以上時間がかかる	すこし手伝う	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	全くできない
階段	普通にできる	普通にできるが時間がかかる	杖や特注の靴が必要 手を引いて歩く	歩行器、車椅子を必要とするが、自分で移動できる	車いすを押してもらう (自分で移動できず)	臥床
手の動作	普通にできる	普通にできるが時間がかかる	ですりを使う 手を引いて昇降する	体をしっかりと支える必要	昇降機を使う 階段は昇らない	臥床
耐久力	400m/6分以上 (成人のスピード) 息切れしない	200~400m/6分 (幼児のスピード) 息切れしない	200~400m/6分 (幼児のスピード) 息切れする	100~200m/6分 途中で休憩を要する	100m未満/6分 途中で中止する	自立歩行できない
トイレ	普通にできる	普通にできるが時間がかかる	すこし手伝う 特注の衣服が必要	半分くらい手伝う ポータブルトイレ使用	全面的に手伝う おむつを使う (汚れたら教える)	おむつを使う (汚れても教えない)
着替え	普通にできる	普通にできるが時間がかかる	すこし手伝う 特注の衣服が必要	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	臥床
入浴	普通にできる	普通にできるが時間がかかる	すこし手伝う	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	入浴できない (ベッド上で清拭)
食事	普通にできる	普通にできるが時間がかかる	すこし手伝う 特注のスプーン・ フォークが必要	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	すべて経鼻栄養・ 胃瘻
理解	ニュースなど複雑な話を理解できる	ニュースなど複雑な話を理解できる (補聴器、大きな声)	簡単な話を理解できる	簡単な話を半理解できる	単純な指示を2つ以上理解できる (オイデ、 チョーダイなど)	全く理解できない
会話	複雑な内容を明瞭に伝えることができる	複雑な内容を伝えることができる (聞き取りにくい)	簡単な会話が できる	2~3語文ができる	単語のみ	意味のない発声
社会参加	普通に外出し 他人と交流できる	外出し、他人と交流できるが、慣れるのに時間がかかる	外出には家族の付き添いと補助が必要	かなりの補助が必要 時に危険/迷惑な行為がある**	全面的な補助が必要 しばしば危険/迷惑な行為がある**	全く社会参加できない
問題解決	自分で解決できる	自分で解決できるが時間がかかる	すこし手伝う	半分くらい手伝う	全面的に手伝う	全く問題解決できない

裏面もご記入ください

** 落ち着かない、かんしゃくをおこす、暴力、不注意、まきりを守らない など

表 1 ムコ多糖症日常生活調査票

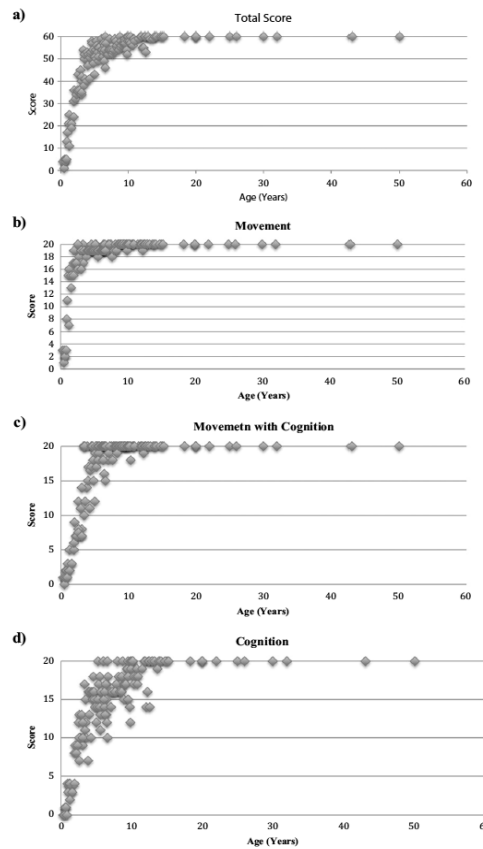


図 1 健常児の ADL パターン
(総合点、運動、認知を伴う運動、認知)

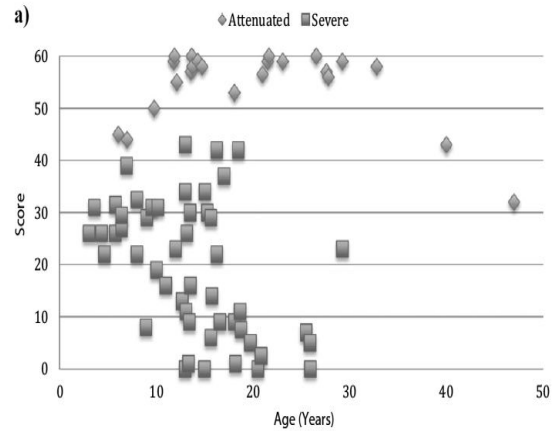


図 2 ムコ多糖症患者の ADL
(重症、軽症)

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

ムコ多糖症および類縁疾患の診断基準の作成

分担研究者：田中 あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科 准教授）

研究要旨

ムコ多糖症および類縁疾患の診断基準を作成した。作成に当たり、家族・家系内の未発症症例の診断確定に支障が無いよう配慮し、確定診断は酵素活性の欠損あるいは遺伝子変異の確認によるとした。本診断基準は、特定疾患の診断の手引書として位置づけられ、重要である。

研究協力者：濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科 講師）

A．研究目的

ムコ多糖症および類縁疾患の診断基準を作成する。作成には、専門医でなくとも正しい診断と適切な判断ができるよう配慮する。特に、ムコ多糖症II型に関しては、本邦における発症頻度が高くその70%が知的障害を伴っており、治療上の問題が大きいことから、将来の治療ガイドラインの作成を踏まえ診断基準を作成する。

B．研究方法

ムコ多糖症患者の診療記録と治療経験を収集し、早期診断に役立つ情報と確定診断の方法を簡潔にまとめる。

（倫理面への配慮）

すでに存在する診療記録の収集のみであり、該当しない。

C．研究結果

診断基準については、確定診断は酵素活性の欠損あるいは遺伝子変異の確認によるとした。臨床所見については、疑わしい症状があることや異常代謝産物の確認がされること以外に、血縁者（常染色体性劣性遺伝では同胞、X-連鎖性遺伝では血族）に本疾患と診断された（もしくは本疾患と疑われる）症例がいるということを共通の文言として加え、発症

前症例の公的書類申請に不都合が起らないように配慮した。

ムコ多糖症II型の治療成績調査から、治療介入年齢に加え、遺伝子型が治療効果に大きく影響することが明らかになった¹⁾。

D．考察

本診断基準の作成により、診断の速さや治療の提供度における地域差が是正され、患者がどこに居住していても良質な医療サービスが受けられることが期待される。さらに、あらゆる医師が気軽に専門医にアクセスでき、コンサルトできる体制の整備に役立つと期待される。

近年、ライソゾーム病に対する多くの治療法が開発途上にある。診断の蓄積と治療効果の収集・分析が重要である。

E．結論

本診断基準は、特定疾患の診断と認定の手引書として位置づけられ、重要である。

F．研究発表

1. 学会発表

- 1) 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. 9-12, 2015 (Orlando, U.S.A.)

G . 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

Pompe 病の診断ガイドライン作成と調査研究

分担研究者：福田 冬季子（浜松医科大学小児科 准教授）

研究要旨

Pompe 病は酸性 グルコシダーゼ欠損症であり、組織のライソゾームにグリコーゲンが蓄積し、筋力低下、肝腫大、心筋症などを発症する。酵素補充療法の導入により Pompe 病は治療可能な疾患となり、確実な診断のために新しい診断基準の作成が急務であった。研究班にて診断基準の作成を行ったので報告する。我が国における酵素補充療法導入後の Pompe 病の診療実態の調査、解析はこれまで行われていないが、Pompe 病の診療における課題を明らかにし、治療効果の改善を図る上で、調査、解析が必要である。全国調査に先立ち、文献を収集し、酵素補充療法を受けた Pompe 病の新たな臨床像と、治療効果を左右する因子について分析した。全国調査において明らかにすべき点として、生命予後が改善した乳児型 Pompe 病の運動機能障害や中枢神経の異常などが抽出された。

研究協力者

杉江秀夫（常葉大学保健医療学部 教授）

ては浜松医科大学遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得て行っており、倫理的に十分な配慮をして研究を行っている。

A．研究目的

酵素補充療法の導入により治療可能な疾患となったPompe病に対し、確実な診断を行うために、新しい診断基準の作成が急務である。また、Pompe病の診療実態をとらえ、診療における課題を明らかにするために、患者実数、酵素補充療法の治療効果、酵素補充療法導入により生じた問題点についての調査を行う。

B．研究方法

1. Pompe病の診断基準の作成

自験例および国内外の報告を収集し、解析した。本研究班の研究分担者と連携協力し、診断基準を作成した。

2. Pompe病の調査研究

Pompe病の実際調査に先立ち、国内外の症例報告、文献を収集し、酵素補充療法を受けたPompe病の臨床像、治療効果を左右する因子について分析した。

（倫理面への配慮）

Pompe 病の酵素診断、遺伝子解析につい

C．研究結果

1．前述の手続きにより、診断基準を以下のように策定した。

I．疾患概要

Pompe 病はライソゾーム酵素、酸性 - グルコシダーゼ（G A A）の遺伝子(GAA)変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。G A Aの基質であるグリコーゲンが骨格筋、肝、心筋などのライソゾームに蓄積し、筋力低下、肝腫大、心筋症などを発症する。

II．臨床病型

乳児型（古典型）：生後2か月頃～数か月に全身の著明な筋緊張低下（フロッピーインファント）、筋力低下、心拡大、肥大型心筋症、肝腫大などを発症し、呼吸困難、哺乳障害、発育不全をきたす。自然歴では、多くは呼吸不全、心不全や呼吸器感染症により1歳未満に死亡する。

遅発型：乳児期以降に緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下、運動発達遅滞、歩行障害

や易疲労を発症する。一般に心肥大を認めないが、2歳未満に発症する例では心肥大を認めることがある。

III. 診断基準

A. 主要臨床所見

乳児型:

a 数か月以内に出現する全身の著明な筋緊張低下(フロッピーインファント)、全身の筋力低下、運動発達遅滞

b 数か月以内に出現する心拡大、肥大型心筋症

c 呼吸困難、哺乳障害、発育不全

d 肝腫大、巨舌

e 同胞が本疾患と診断されている

遅発型:

a 乳児期以降に出現する近位筋優位の緩徐進行性の筋力低下、運動発達遅滞、歩行障害、易疲労性

b 乳児期以降に発症する呼吸筋筋力低下による呼吸障害、早朝の頭痛

c 同胞が本疾患と診断されている

B 診断の参考となる検査所見

乳児型:

a 高CK血症

b 血中BNP高値

c 胸部X線:心拡大

d 心エコー:心室壁や心室中隔の肥厚、左室流出路狭窄、駆出率低下

e 心電図:高いP波、PR時間短縮、QT時間延長、QT dispersionの増加、左室肥大、QRS波増高、T波逆転、ST低下

f 腹部エコー、腹部CT:肝腫大、肝CT値上昇

遅発型:

a 高CK血症

b 呼吸機能検査:肺活量低下、努力肺活量低下

C. 診断の根拠となる検査

a リンパ球、線維芽細胞、または筋組織中のGAA酵素活性の低下(乳児型;正常の1%未満、遅発型;40%未満)

b GAA遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める

c. 生検骨格筋病理:乳児型ではヘマトキシリンエオジン染色で筋線維内に大きな空胞が見られ、空胞は、酸ホスファターゼ強陽性でPAS染色陽性。電子顕微鏡所見で、ライソゾームのグリコーゲン蓄積および自己貪食空胞 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features:AVSF)の存在。

D. 確定診断

乳児型:

発症後の診断では、A、B項目のいずれか1つ以上の陽性所見を認め、かつC項目の1または2を認めた場合。

発症前の診断では、C項目1または2で乳児型を引き起こす変異を認めた場合、または、家系内遺伝子検索で、家系内の乳児型と同型変異を認めた場合。

遅発型:

A、B項目においていずれか1つ以上の陽性所見を認め、かつ、C項目の2を認める場合または下記のいずれか一つを認める場合。

a C項目の1を認め、pseudodeficiencyが存在しない

b C項目の1を認め、C項目の3で酸性ホスファターゼ活性の上昇またはAVSFが存在

IV. 鑑別診断

乳児型:脊髄筋萎縮症I型など

遅発型:肢帯型筋ジストロフィーなど

V. 補足説明

A 主要臨床所見

筋症状:乳児型では顔面筋が罹患する。遅発型では肢帯筋の筋力低下に比べて、呼吸筋症状が有意に出現することがある。鼻声、Gowers'徴候、翼状肩甲などが出現する。

心病変:乳児型および一部の小児型では、グリコーゲンが心筋や刺激伝導系に蓄積することにより、心肥大、心筋症、うっ血性心不全、不整脈(Wolff-Parkinson-White症候群など)が出現する。心不全が出現すると、呼吸数や心拍数の増加、哺乳不良がみられるようになる。心肥大のない小児型では、時に非特異的な再分極所見を認める。

血管病変:平滑筋にもグリコーゲンが蓄積する。脳血管病変障害をきたした症例の報

告がある。

骨病変：筋力低下による二次的な変化として、脊柱側弯症をきたす。

難聴：難聴を認める症例がある。

B 診断の参考となる検査所見

乳児型および遅発型の血清 CK 値は、多くの場合 10,000IU/L 未満である。

遅発型の呼吸機能検査は 座位での測定値に比して仰臥位での測定値がより低下する。

遅発型では筋電図で筋原性変化、ミオトニー放電を認めることがある。

遅発型の筋 CT では筋 CT 値の上昇や低吸収、筋萎縮をみとめることがある。

C 診断の根拠となる検査

GAA 酵素活性の測定

スクリーニングとして乾燥濾紙血の GAA 活性を測定する方法が普及している。リンパ球、線維芽細胞、骨格筋の GAA 活性を測定し、酵素活性の低下を証明することにより、診断が確定する。

注意：Pompe 病では、GAA 活性を正常の 10～15% に低下させる pseudodeficiency (p.G576S, p.E689K) が存在するので、遅発型の診断においては、酵素活性の解釈は、骨格筋病理と酵素活性検査を組み合わせる必要がある。

遺伝子解析

我が国では、GAA 遺伝子好発変異は認めない。新規の遺伝子変異の場合には、病原性を確認する必要がある。

生検骨格筋病理：成人型では前述の空胞がほとんど見られないこともある。

V I 鑑別診断

乳児型：脊髄筋萎縮症 I 型、甲状腺機能低下症、心内膜線維弾性症、心筋炎、先天性筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、糖原病 III 型・IV 型、ミトコンドリア病、脂質蓄積ミオパチー、ペルオキシゾーム病など

遅発型：肢帯型筋ジストロフィーなど、Becker 型筋ジストロフィー、脊柱硬直症候群、重症筋無力症、脊髄筋萎縮症、多発筋炎、皮膚筋炎、糖原病 III 型、糖原病 IV

型、Danon 病、ミトコンドリア病、先天性筋強直性ジストロフィーなど

2. Pompe 病の調査研究

全国調査に先立ち、文献を収集し、酵素補充療法を受けた Pompe 病の新たな臨床像と、治療効果を左右する因子について分析した。

酵素補充療法を受け、生命予後が改善した乳児型 Pompe 病の新たな臨床像として、循環器症状では WPW 症候群などの不整脈、持続または進行する運動機能障害、白質の異常や前頭葉機能障害などの中枢神経の異常、難聴や開鼻声が出現している。

D ．考察

今回の作成した診断基準により Pompe 病が疑われる場合には、上述の鑑別診断を迅速に行い、確定診断の根拠となる特殊検査を行う必要がある。診断ガイドラインが広く普及することが必要である。

Pompe 病の診療における課題を明らかにし、治療効果の改善を図る上で、調査、解析を行う必要があるが、全国調査において明らかにすべき点として、生命予後が改善した乳児型 Pompe 病の運動機能障害や中枢神経の異常などが抽出された。

E ．結論

本研究では早期の確実な確定診断が不可欠である Pompe 病の診断基準を作成した。

F ．研究発表

1. 論文発表

- 1) 福田 冬季子 Pompe 病の治療と autophagy 脳と発達 46、2015 (in press)
- 2) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugie H, Shigematsu Y, Tamaoka A. Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia

- type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. J Neurol Sci. 15; 350-2. 2014
- 3) 福田 冬季子 神経症候群 先天代謝異常 糖質代謝異常症 日本臨床別冊神経症候群 III 587-591,2014.
 - 4) 福田 冬季子 てんかん症候群 先天代謝異常 糖質代謝異常症 日本臨床別冊神経症候群 VI 190-194,2014.
 - 5) 福田 冬季子【小児の治療指針】代謝ライソゾーム病 Pompe病(糖原病II型) 小児科診療 77 巻増刊 543-544,2014.
 - 6) 河野 香, 安達 昌功, 朝倉 由美, 室谷 浩二, 鹿間 芳明, 赤城 邦彦, 田中 祐吉, 福田 冬季子, 杉江 秀夫 非進行性肝型と考えられる糖原病 IV 型の 1 例 日本小児科学会雑誌 11 ; 12 ; 1883-1887,2013.
 - 7) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 診断の進め方 42-45、代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 2014
 - 8) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 糖原病 II 型(Pompe病) 48-49、代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 2014
 - 9) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 糖原病 III 型(Cori病) 50-51、代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 2014
 - 10) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 Second wind 現象 代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 58, 2014
 - 11) 福田冬季子 各論 1 筋型グリコゲン代謝異常症 糖原病 XII 型 代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 77-78、2014
 - 12) 福田冬季子 総論 筋型グリコゲン代謝異常症 代謝性ミオパチー基本的事項 検査 筋生化学検査 型 代謝性ミオパチー(杉江秀夫編集) 診断と治療社 13-16,2014
- 13) 福田冬季子、杉江秀夫 糖質代謝異常症 引いて調べる先天代謝異常症 (日本先天代謝異常学会編集)診断と治療社 2-7, 2014
2. 学会発表
 - 1) 福田 冬季子 見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患 診断と治療の最前線 Pompe 病の治療と autophagy 脳と発達 46 S137、2014
 - 2) 杉江 秀夫, 杉江 陽子, 福田 冬季子, 武関 美香簡易血糖検査器を用いたベッドサイドでの Pompe 病スクリーニング 脳と発達 46 S409,2014.
 - 3) 田鹿 牧子, 三輪 善之, 藤巻 孝一郎, 松岡 孝, 曾我 恭司, 梅田 陽, 上村 茂, 奥山 虎之, 福田 冬季子, 杉江 秀夫 治療開始時期により異なる経過を辿った乳児型ポンペ病の姉妹例 日本小児科学会雑誌 118 404, 2014.
 - 4) 大園 秀一, 渡邊 順子, 西村 美穂, 中川 慎一郎, 上田 耕一郎, 稲田 浩子, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 松石 豊次郎 横紋筋融解症・溶血性貧血を認めた Phosphoglycerate kinase 欠損症の一例 日本小児科学会雑誌 118 403, 2014.
- G . 知的財産権の出願・登録状況
特記なし

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

シスチン蓄積症の診断指針

分担研究者：高柳 正樹（千葉県こども病院副院長）

研究要旨

cystinosis（CTNS遺伝子にコードされている）の欠損により、ライソゾーム内にcystineが蓄積し細胞機能障害を呈することが本症の原因である。

臨床症状としては、成長障害、嘔吐、便秘、口渇、多尿、クル病、青白い皮膚、毛髪への色素沈着、羞明などがあげられる。検査成績異常としては、低カリウム血症、低リン血症、代謝性アシドーシス、低尿酸血症、タンパク尿、アミノ酸尿、糖尿甲状腺機能低下などが認められる。

確定の根拠となる検査として末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度の測定とCTNS遺伝子変異検索がある。

乳児型は成長障害に加えて腎症状、眼科的検査が陽性、若年型は腎症状と眼症状が陽性、成人型は眼症状のみ陽性である。

A．研究目的

シスチン蓄積症(シスチン症、Cystinosis)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

シスチン蓄積症(シスチン症、Cystinosis)の診断指針

・疾患概要

ライソゾームより細胞質にcystineを輸送するタンパク質であるcystinosis（CTNS遺伝子にコードされている）の欠損により、ライソゾーム内にcystineが蓄積し細胞機能障害を呈することが本症の原因である。

臨床症状としては、成長障害、嘔吐、便秘、口渇、多尿、クル病、青白い皮膚、毛髪への色素沈着、羞明などがあげられる。

検査成績異常としては、低カリウム血症、低リン血症、代謝性アシドーシス、低尿酸血症、タンパク尿、アミノ酸尿、糖尿甲状腺機能低下などが認められる。

・臨床病型

本症には乳児型、若年型、成人型の3つの亜型がある。残存酵素活性の程度により亜型が分かれ、若年発症ほど症状は重症である。

乳児型は成長障害を含めた、上にあげたすべての症状が出現する事がある。

若年型は腎症状と眼症状に限られている。

成人型は眼症状のみが認められる。

・診断基準

・主要臨床症状

成長障害

嘔吐、便秘

口渇、多尿

クル病

青白い皮膚、毛髪への色素沈着

羞明

・診断の参考となる検査成績

・腎障害の評価

Fanconi症候群の検査と鑑別疾患

腎尿細管機能障害として以下の検査

異常が存在する。

糖尿、アミノ酸尿、代謝性アシドーシス、%TRPの低下、高カルシウム尿症。シスチン蓄積症ではシスチン尿症と異なり、血中、尿中シスチン値は正常である。

・眼科的検査

角膜にcystine結晶が蓄積する。スリットランプ検査で観察される。

帯状角膜症、角膜辺縁性の血管新生、眼痙攣の併発。

角膜潰瘍、網膜色素変性症による視力低下がみられることもある。

・確定の根拠となる検査

・末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度の測定

この測定によりcystine濃度が年齢対照に比し高値ならば陽性とする。

・CTNS遺伝子変異検査

遺伝子解析にてえられた遺伝子変異がdisease causingと考えられた場合は陽性

・確定診断

乳児型 成長障害に加えて腎症状、眼科的検査が陽性に加えて、末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度が異常を示す。

若年型は腎症状と眼症状が陽性に加え、末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度が異常を示す。

成人型は眼症状のみ陽性で、末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度が異常を示す。

鑑別診断

・シスチン尿症は腎尿管上皮細胞に発現するシスチントランスポーターの異常で起こる。尿中シスチン排泄量はシスチン尿症では高値であるが、シスチン蓄積症では正常である。血中シスチン値もシスチン蓄積症では正常である。

・I-cell病は2次性のシスチン蓄積症をおこし、各種の腎症状を呈する。

D．考察

診断の根拠となる末梢白血球、培養繊維芽細胞内のcystine濃度の測定や、CTNS遺伝子変異検索が本邦では実施困難であることが問題と思われる。

最近システアミン製剤が認可されたので、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
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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

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

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、
神経セロイドリポフスチン症の診断基準作成

分担研究者：大橋 十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター）

研究要旨

ライソゾーム病研究の発展に伴い診断基準の見直しが必要になってきているため、ライソゾーム病であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症に関して新たな診断基準を作成した。

研究協力者

衛藤義勝（東京慈恵会医科大学 名誉教授）
小林博司（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部・准教授）
辻嘉代子（一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター & 遺伝病治療研究所・研究員）

A．研究目的

ライソゾーム病研究の発展に伴い診断基準の見直しが必要になってきているため、ライソゾーム病であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症の診断基準を作成する。

B．研究方法

先行研究、書籍およびライソゾーム病を専門とする研究協力者らの意見を基に、討議を重ね、診断基準の作成を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報保護、インフォームドコンセント等は必要としなかった。

C．研究結果

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症について、1. 疾患概要、2. 臨床病型、3. 診断基準（主要臨床所見、診断の参考となる検査所見、診断の根拠となる検査、

確定診断）、4. 鑑別診断、5. 補足説明の5項目からなる構成で診断基準を作成した。特に、8つの遺伝子が関わっている神経セロイドリポフスチン症に関しては、複雑な記載を避けるため、一覧表を用い分かり易く作成した。最終版は巻末を参照。

D．考察

本研究で作成したライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症についての診断基準は、ライソゾーム病患者を診療する際の基本になると期待される。

E．結論

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症の診断基準を作成した。

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

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

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、
神経セロイドリポフスチン症の診断基準作成

分担研究者：辻 嘉代子

（一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター & 遺伝病治療研究所・研究員）

研究要旨

ライソゾーム病研究の発展に伴い診断基準の見直しが必要になってきているため、ライソゾーム病であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症に関して新たな診断基準を作成した。

研究協力者

衛藤義勝（東京慈恵会医科大学 名誉教授）
大橋十也（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部・教授）
小林博司（東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部・准教授）
有賀賢典（東京慈恵会医科大学小児科学教室・助教）

病型、3. 診断基準（主要臨床所見、診断の参考となる検査所見、診断の根拠となる検査、確定診断）、4. 鑑別診断、5. 補足説明の5項目からなる構成で診断基準を作成した。特に、8つの遺伝子が関わっている神経セロイドリポフスチン症に関しては、複雑な記載を避けるため、一覧表を用い分かり易く作成した。

A．研究目的

ライソゾーム病研究の発展に伴い診断基準の見直しが必要になってきているため、ライソゾーム病であるライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症の診断基準を作成する。

D．考察

本研究で作成したライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症についての診断基準は、ライソゾーム病患者を診療する際の基本になると期待される。

B．研究方法

先行研究、書籍およびライソゾーム病を専門とする研究協力者らの意見を基に、討議を重ね、診断基準の作成を行った。

（倫理面への配慮）

一般財団法人脳神経疾患研究所倫理委員会で定めた倫理規定を遵守し研究を行った。

E．結論

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症の診断基準を作成した。

C．研究結果

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症、アスパルチルグルコサミン尿症、神経セロイドリポフスチン症について、1. 疾患概要、2. 臨床

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 辻 嘉代子, 河越しほ, 樋口 孝, 藤崎美和, 梅田稔子, 平山怜美, 井田博幸, 大橋十
- 藤崎美和, 梅田稔子, 辻 嘉代子, 大橋十

也，井田博幸，衛藤義勝．乾燥濾紙血を用いたライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL D) のハイリスクスクリーニング．第 56 回日本先天代謝異常学会総会 / 第 12 回アジア先天代謝異常症シンポジウム．仙台，2014. 11

G．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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年度終了報告書

ペルオキシソーム病&ALD の診断調査に基づく診断指針の作成

分担研究者：下澤 伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）

研究要旨

ペルオキシソーム病&ALD 患者の診断調査研究については平成 26 年 1 月から 12 月までの間に、Zellweger 症候群 2 例、副腎白質ジストロフィー(ALD) のうち、小児大脳型 10 例、成人大脳型 4 例、AMN 3 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン病 1 例、女性保因者 17 例、発症前患者 3 例を研究者が確立したペルオキシソーム病診断システムにて診断し、患者の調査研究を行った。さらにこれらの患者情報に最新の知見も取り入れることにより、ペルオキシソーム病を副腎白質ジストロフィー、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型、アカタラセミアの 7 つに分けて、それぞれの診断指針を作成した。いずれも希少疾患であり、作成した診断指針を広く周知させるとともに、診断システムをさらに充実させ、追跡調査も行いながら患者の自然歴、治療効果、長期予後、重症度を評価し、難病克服に繋げている。

研究協力者

高島茂雄・岐阜大学ゲノム研究分野・助教

本田綾子・岐阜大学ゲノム研究分野・

研究補佐員

梶原尚美・岐阜大学ゲノム研究分野・

技術補佐員

豊吉佳代子・岐阜大学ゲノム研究分野・

技術補佐員

大場亜希子・岐阜大学ゲノム研究分野・

技術補佐員

A．研究目的

稀少難病であるペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。

B．研究方法

1. ペルオキシソーム病診断システムの確立：
ガスクロマトグラフィー質量分析計（GC/MS）および液体クロマトグラフィータンデム質量分析計(LC/MS/MS)を用いて患者血液よりペルオキシソーム代謝産物を測定し、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析

にて、迅速に確定診断を行い、調査研究に繋げる。

2. ペルオキシソーム病患者の重症度分類のための診断受託解析：

ALD では ABCD1 遺伝子異常による機能不全に炎症性脱髄性変化をきたすことにより、重症の大脳型を発症すると考えられている。診断基準・ガイドライン作成のためには、エビデンスに基づく重症度分類は重要であり、そのために必要な検査の受託解析を行う。

3. ペルオキシソーム病&ALD の診断基準・ガイドラインの作成

今年度は 1、2 による診断患者情報に最新の知見も加えて、研究班内の分担研究者と協力して、副腎白質ジストロフィー、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型、アカタラセミアの 7 つの診断基準を作成した。

（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ている。

C. 研究結果

1. ペルオキシソーム病患者診断の成果：

平成 26 年 1 月から 12 月までの国内ペルオキシソーム病患者診断実績として、Zellweger 症候群 2 例、副腎白質ジストロフィー(ALD) のうち、小児大脳型 10 例、成人大脳型 4 例、AMN 3 例、小脳脳幹型 1 例、アジソン病 1 例、女性保因者 17 例、発症前患者 3 例を診断し、適切な診療情報を提供して早期治療から調査研究に繋げた。

2. ペルオキシソーム病患者の重症度分類のための診断受託解析：

1. 診断システムにより診断した ALD 患者を調査情報に応じて重症度分類し、重症度診断を検討するために血清・血漿の受託解析を行い、現在、その解析結果を検討している。

3. ペルオキシソーム病&ALD の診断基準・ガイドラインの作成

ALD およびペルオキシソーム病 6 疾患群の診断基準の作成を行った。さらに ALD の指定難病テキストの作成、市民フォーラムにて診断ガイドラインの概説ならびに ALD、ペルオキシソーム病の難病情報センターホームページ更新を行った。またペルオキシソーム病に関する総説の執筆や学会シンポジウムの発表等を通じて、国内医療関係者への啓蒙も行っている。

D. 考察

本分担研究の成果として、国内外のペルオキシソーム病患者の診断率の向上、早期診断の取組みについては、全国医療機関より多くの診断依頼を受けて達成している。さらに医療保健行政への貢献や啓蒙活動については、小児慢性特定疾患の診断基準、指定難病テキストの作成や難病情報センターホームページの更新、総説の執筆や学会教育講演、シンポジウムの発表等により達成している。また患者会（NPO 法人 ALD の未来を考える会）と協力した難病克服への取組みについては、勉強会や情報交換から岐阜大学小児科外来でのセカンドオピニオン、遺伝カウンセリン

グに繋げている。

E. 結論

国内唯一のペルオキシソーム病の総合診断施設として、国内のペルオキシソーム病患者を診断して最新の医療情報を提供するとともに、早期治療が不可欠な大脳型 ALD に対しては出来るだけ迅速な診断を可能にして早期移植に繋げている。これらの診断患者情報をもとに ALD およびペルオキシソーム病 6 疾患群の計 7 つの診断基準を研究班内の分担研究者と協力して作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Isogawa M, Yoshida S, Shimozawa N. Evaluation of fourier transform infrared spectroscopy for diagnosis of peroxisomal diseases with abnormal very-long-chain fatty acid metabolism. Am J Analytical Chemistry 5; 359-366, 2014.

2) Ohkuma Y, Hayashi T, Yoshimine S et al: Retinal Ganglion Cell Loss in X-linked Adrenoleukodystrophy with an ABCD1 Mutation (Gly266Arg). Neuro-Ophthalmology 38(6): 331-335, 2014.

3) 下澤伸行. ペルオキシソーム病：別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No28 神経症候群（第 2 版）, 東京：日本臨床社；2014 年：728-736.

4) 下澤伸行. ペルオキシソーム病. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No31 神経症候群（第 2 版）, 東京：日本臨床社；2014 年：229-236.

5) 下澤伸行. ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィー、ペルオキシソーム形成異常症）, 小児科診療 2014 年；77 巻増刊号 小児の治療指針：548-551

2. 学会発表

1) 下澤伸行. ペルオキシソーム病のアップデート～基礎と臨床の融合 教育講演 第 56 回日本小児神経学会、浜松、2014

年 5 月

- 2) 下澤伸行 副腎白質ジストロフィー シンポジウム「見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患：診断と治療の最前線」第 56 回 日本小児神経学会、浜松、2014 年 5 月

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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。ツェルベータ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

副腎白質ジストロフィー症の診断指針
特に早期診断のための指針について

分担研究者：加我 牧子（東京都立東部療育センター）

研究要旨

副腎白質ジストロフィー（adrenoleukodystrophy; ALD）は、ABCD1蛋白をコードする *ABCD1* 遺伝子の異常によるX連鎖性の遺伝性疾患で、さまざまな病型がある。中枢神経の白質や副腎に障害をきたし、病型にもよるが急速に進行し、死に至る病でもある。現時点では極早期の診断と幹細胞移植が現実的な治療法であり、診断基準の確定と早期治療が重要であり、新生児スクリーニングの実施や遺伝子治療の普及が待たれる疾患である。本研究では超早期診断を目指して、発症前男児の診断を含む適切な診断ガイドラインを作成することにした。

A．研究目的

副腎白質ジストロフィー症（ALD）の診断指針、特に早期診断のための指針を作成する。

ALDにおける小児大脳型の自然歴は発症後数年以内に死に至ることが知られ、現時点では発症早期の幹細胞移植が現実的な唯一の治療法である。大部分が伴性劣性遺伝で、家族歴から新生児期にALDと診断される症例も出てきており、診断指針を提案するためには、臨床所見、臨床検査の詳細な検討と経過の確認が重要である。本疾患の完治をめざすためには発症前の極早期における診断指針の策定が求められておりこのための研究を行うことにした。

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。また現在までにMRIにて脱髄病変が確認される前段階で神経心理学的検査に異常を生じる症例があることを明らかにしてきていること、発症前の視覚誘発電位VEPの高振幅を指摘してきていることを前提に通常脳波検査における周波数解析の有用性を含む方法についても検討した。

（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。脳波検査については臨床検査の範囲内で行うこととし、脳波検査の意義と必要な場合は鎮静の意義と副作用について説明を行い、保護者と理解が可能な年齢であれば本人の同意を得て行った。

C．研究結果

ALDの診断指針

・疾患概要

ALDは、ペルオキシソーム膜に存在するABCD1蛋白をコードする *ABCD1* 遺伝子の異常によるX連鎖性の遺伝性疾患で、中枢神経の白質や副腎に障害をきたす。病型によって発症年齢、主として障害される脳部位、疾患の進行速度は異なるが、自然歴ではいずれも疾患は進行し、高度の運動機能障害、知的機能の障害、自律神経機能の障害などをひきおこし、生命予後もきわめて不良である病型が多い。現時点では大脳型の治療法は発症早期の造血細胞移植のみが現実的な治療法であり、早期診断が極めて重要である。

・臨床病型

本症には小児大脳型、思春期大脳型、

Adreno-myelo-neuropathy (AMN)型、成人大脳型、小脳・脳幹型、アジソン型、女性発症者、に加えて未発症男児の型がある。は小児大脳型3～10歳で発症して大脳半球に広範な進行性脱髄をきたす。思春期大脳型では発症が10歳を超え進行はややゆっくりである。adrenomyeloneuropathy (AMN)は20歳以降に痙性歩行で発症する。成人大脳型は性格変化、知能低下、精神状態で発症する、アジソン型は副腎不全症状のみの型であるが、他の病型でも顕性あるいは不顕性の副腎機能低下を伴うことがあり注意が必要である。臨床型は多彩であるが、未発症男児では臨床的には文字通り、検査結果以外の異常は示さない。

・診断基準

・主要臨床症状

徐々に発症する神経系の症状が、進行性に悪化する変性疾患の様相を呈する。家族歴を確認できることも多い。

・診断の参考となる検査成績

血液極長鎖脂肪酸の増加と *ABCD1* 遺伝子の変異が認められる。また顕性あるいは不顕性の副腎機能低下が認められ、ACTH 負荷試験の反応低値がみられる。病期により視覚異常（視野障害、視覚失認など）、聴覚異常（聴覚失認など）のほか自律神経機能異常も見られる。

神経心理学的検査では発症に先行して異常がみられる場合がある。

神経生理学的に聴性脳幹反応（Auditory Brainstem Response, ABR）、視覚誘発電位（Visual evoked response, VEP）の異常が見られ、継時的に悪化する点も重要である。

頭部 CT では大脳白質の異常低吸収領域、東部 MRI では T1 で同部位の低信号、T2 で高信号域の存在。

脳波上の局在的徐波の存在も早期診断のマーカーとなる可能性があるが、今後症例を重ねてのさらなる検討を要する。

・確定の根拠となる検査

- ・血中極長鎖脂肪酸の高値と *ABCD1* 遺伝子変

異を示す。

・確定診断

臨床症状と経過、家族歴から疑診をおき、血中極長鎖脂肪酸を測定し、高値を示せば確定診断できる。*ABCD1* 遺伝子変異を確認することが望ましい。

鑑別診断

- ・亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)
- ・痙性下肢麻痺
- ・視覚障害
- ・聴覚障害
- ・脳腫瘍
- ・異染性白質ジストロフィー症など白質変性疾患
- ・注意欠如多動性障害
- ・学習障害
- ・心因反応
- ・精神疾患の発症
- ・その他

D．考察

発症極早期の幹細胞移植が現実的な唯一の治療法であり、極長鎖脂肪酸の新生児スクリーニングへの導入も視野にいれ、遺伝子治療の普及が待たれる状態である、

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

1) Auditory agnosia as the clinical symptom of childhood adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* (in press)

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。)

なし

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

ペルオキシソーム病に関する調査研究

分担研究者：横山 和明（帝京大学薬学部教授）

研究要旨

ペルオキシソーム病のペルオキシソーム形成異常症、副腎白質ジストロフィー、RCDP2,3、Refsum病、ベータ酸化系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症型、アカタラセミア、の7疾患について診断基準の策定を行った。また診断指標となるバイオマーカー探索のため、リゾリン脂質、アシル CoA に対する測定系を構築した。

研究協力者

濱弘太郎（帝京大学薬学部講師）

藤原優子（帝京大学薬学部助教）

A．研究目的

先天代謝異常疾患は遺伝子の変異に起因する難治性疾患の総称である。このうちペルオキシソーム病は、ペルオキシソームタンパクの遺伝子変異によるものを指し、ペルオキシソーム自体が欠損する形成不全症と、機能不全症に大別される。これら疾患ではペルオキシソームで代謝される各種の分子が体内に蓄積することにより、各種臓器の機能不全が起り、疾患が引き起こされる。受診に至る表面的な症状は多種多様であり、他の疾患との見極めは難しい。症状に伴いさまざまな診療科で診療が開始されるが、多くの場合先天代謝異常疾患の専門医ではないため、診断の確定に至るまでに多くの年月を要したり、診断に至らないまま患者のQOLや余命を低下させているという大きな問題点が指摘されている。この原因として、臨床現場で専門医でない医師にとって有用な診断基準や治療基準がなかったことが大きな原因である。そのため本研究では各種ペルオキシソーム病に対する診断基準を策定することを目的とし、合わせて診断指標となる新規バイオマーカーの探索やその定量についても検討する。

B．研究方法

種々のペルオキシソーム病に対し、それぞれの症状や検査値を専門医とともに検討し、他の疾患とも鑑別できるような基準を策定した。また診断指標となるバイオマーカーやその数値について、患者サンプルやモデル動物を用い、LC-MSにより測定した。

（倫理面への配慮）

帝京大学の倫理委員会の承認を受けた。

C．研究結果

ペルオキシソーム病である、ペルオキシソーム形成異常症、副腎白質ジストロフィー、RCDP2,3、Refsum病、ベータ酸化系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症型、アカタラセミア、の7疾患について診断基準を策定することができた。診断指標となるバイオマーカー探索については、極長鎖脂肪酸を蓄積する副腎白質ジストロフィーに関して測定系の構築を進めた。現在は脂質から加水分解した脂肪酸の組成分析が用いられているが、分解しないで本来の脂質分子種の構造決定と定量測定を行うことを目指し、これまでにジアシルリン脂質について測定条件を確定した。今回は脂肪酸が1つはずれたリゾリン脂質とアシルCoAに対する測定系を構築した。これを用いて副腎白質ジストロフィーのモデルノックアウトマウスを用いて予備的に検討したところ、リ

ン脂質やリゾリン脂質で極長鎖脂肪酸含有分子種が蓄積していることが確認された。

D．考察

診断基準に関しては、専門医でない各診療科の医師が診断しやすい基準が策定できたと思われる。ただし臨床現場に広く普及させ、実際に用いてもらうような施策も必要である。また各検査法の保険収載や認定も実際に即して実施されることが望まれる。また来年度以降は治療基準を策定していく必要がある。診断指標となるバイオマーカーについては、新たにリゾリン脂質とアシルCoAに対する測定系を構築できた。予備的にノックアウトマウスを用いて測定をはじめているが、より微量な患者サンプルでの適用についても検討する必要がある。またろ紙血等でマススクリーニングに適合できるかについても検討していく必要がある。

E．結論

ペルオキシソーム病の7疾患について診断基準を策定することができた。また診断指標となるバイオマーカーについて、新たにリゾリン脂質とアシルCoAに対する測定系を構築した。

F．研究発表

1. 論文発表
該当なし（投稿準備中）
2. 学会発表
 - 1) LIPID MAPS Annual Meeting 2014. Molecular Structures of Phospholipids with Very Long Chain Fatty Acids in Skin Fibroblasts of Peroxisomal Diseases. Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama et al. 5/12-13 (2014) San Diego, USA.
 - 2) 55th International Conference on the Bioscience of Lipids 2014. Molecular Structures of Phospholipids with Very Long Chain Fatty Acids in Skin

Fibroblasts of Peroxisomal Diseases
Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama et al.
6/23-27 (2014) Aberdeen, UK.

- 3) 第 58 回日本薬学会関東支部会、ESI-LC/MS によるリン脂質および糖脂質の網羅的解析方法の検討、飯塚貴博・横山和明・他、10/4 (2014) 町田
- 4) 第 87 回日本生化学会、副腎白質ジストロフィー患者血漿中リン脂質の網羅的解析、濱弘太郎・横山和明・他、10/15-18 (2014) 京都、生化学、86、p112
- 5) 第 56 回日本先天代謝異常学会、ESI-LC/MS によるリン脂質の分子種別の網羅的解析方法の樹立、濱弘太郎・横山和明・他、11/13-15 (2014) 仙台、日本先天代謝異常学会雑誌、30、p186（著者について訂正済）
- 6) 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators. Metabolomic analysis of phospholipids in peroxisomal diseases. Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama et al. 2/10-12 (2015) 新宿

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

副腎白質ジストロフィーの自然経過についての検討

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 (Adrenoleukodystrophy:ALD)は、*ABCD1*を原因遺伝子とするX連鎖性劣性の進行性中枢神経障害を認める疾患で、時に副腎不全を来す。発症年齢、臨床症候は多彩で、は様々な臨床病型を認めるが、遺伝子表現型連関は認めない。当院当科で経過観察中の24症例について、その自然歴について検討を行った。

研究協力者

松川 敬志 東京大学神経内科 特別研究員

A．研究目的

ALDは様々な表現型を認めるが、遺伝子表現型連関は認めない。

当院当科で経過観察中の24症例の自然経過及び、24症例中4例の脳型症例で行ったHSCTの臨床学的効果について検討を行った。

B．研究方法

ALD 24症例（思春期脳型1例、Adrenomyeloneuropathy(AMN)から脳型への移行例8例、小脳脳幹型から脳型への移行例1例、小脳脳幹型2例、AMN 9例、アジソン単独型2例、未発症1例)について、神経所見、頭部MRIを含めた経過観察を3-6ヶ月毎に行なった。

（倫理面への配慮）

通常診療の中での観察研究。

C．研究結果

平均経過観察期間は5.5年であった。AMNから脳型への移行例の中で脳症状発症までの期間は平均8.4年であった。前向き観察によりとらえられた、新出の脳白質の病変は限局性の小さい病変であり、Gdによる造影効果を伴っていた。

D．考察

緩徐進行性の下肢痙性を主体とするAMNの中で、約半数が平均8.4年で脳型へ移行していた。前向き観察により、早期の段階でGd造影効果を伴う脳白質病変を捉えることができ、造血幹細胞移植の適応を判断していく上で重要であると考えた。

E．結論

緩徐進行性の非脳型であっても、慎重に経過観察を行い、脳型への移行を早期に判定することができる。

F．研究発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

**厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班主催
市民公開フォーラム 2015 プログラム**

日 時：平成 27 年 1 月 18 日（日）13：00 - 17：50
会 場：東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 3 階講堂

総合司会 小林博司

13：00 - 13：10 主催者挨拶 衛藤 義勝（ライソゾーム病に関する調査研究班 班長）

13：10 - 13：40 座長 加我牧子（東京都立東部療育センター院長）

基調講演「難病対策の国の取り組み」

田原 克志（厚生労働省健康局疾病対策課 課長）

13：40 - 14：10 座長 鈴木康之（岐阜大学教育開発研究センター長）

教育講演「ここまで進んだライソゾーム病の診断と治療」

大橋十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター長）

14：10 - 15：20 **ワークショップ 1**

座長 櫻庭 均（明治薬科大学教授）

田中あけみ（大阪市立大学小児科准教授）

ライソゾーム病疾患の診断ガイドラインから何を学んだか？ 班会議の成果と今後の展望

（各 15 分）討論 25 分

- 1) 小林正久（東京慈恵会医科大学小児科講座講師）ガイドライン作成の意義
- 2) 酒井規夫（大阪大学小児科、遺伝子診療部准教授）ガイドラインの利用法
- 3) 下澤伸行（岐阜大学総合研究支援センター教授）ALD&ペルオキシゾーム病の診断ガイドラインから早期診断、治療に向けて

15：20 - 15：30 休憩

15：30 - 17：00 **ワークショップ 2**

座長 高柳正樹（千葉こども病院副院長）

奥山虎之（国立成育医療研究センター部長）

難病患者の現状と障害者支援法の問題点と将来展望 - 患者会との討論

- 1) 難病患者の現状調査成績（奥山班からの成果報告、15 分）を踏まえて
奥山虎之（国立成育医療研究センター部長）
- 2) 難病支援法と患者団体の取組み - 問題点と将来展望
（ムコ多糖、ファブリー病、ALD、ポンベ病、NPC、GM1、Krabbe、MLD、ゴーシェ病、カプア会、難病ネットワーク、難病事務局他）
- 3) 合同討論 30 - 40 分

17:10 - 17:40

座長 遠藤文夫（熊本大学小児科教授）

特別講演『難病対策の今後の展望 ゲノム科学と治療の進歩』

辻 省次（東京大学神経内科教授）

17:40 - 17:50

総括・閉会 衛藤 義勝

主催：厚生労働省難治性疾患調査研究班“ライソゾーム病研究班”

後援：厚生労働省、日本先天代謝異常学会

18:00 - 意見交換会（会場：東京慈恵会医科大学中央棟8階）