

44. ライソゾーム病

【主要項目】

(1) (略)

(2) 血液・生化学的検査所見

確定診断のためには疾患特異的な代謝異常を生化学的に証明する。蓄積物あるいは中間代謝産物の増加を尿、細胞、組織中に確認する。末梢血リンパ球の空胞化、尿沈渣の異染性物質、骨髄中のGaucher細胞や泡沫細胞(Niemann-Pick細胞)、尿中オリゴ糖の分析などが診断の手がかりとなる。末梢血白血球や培養線維芽細胞を用いて酵素活性を測定し、酵素欠損を証明する。酵素活性の測定には人工基質や界面活性剤が使われるため、活性化蛋白質欠損の場合には酵素活性の低下を証明できない。酵素機能低下を確認するためには、培養細胞では天然基質の分解を測定する負荷試験が必要となる。出生前診断については、羊水細胞を用いた酵素分析により可能である。

各酵素遺伝子のクローニングがなされ、ライソゾーム病の遺伝子診断が可能である。ただし発端者の遺伝子診断にはその原因遺伝子全体を調べる必要があり、かなりの労力を要する。更なるその遺伝子変異が酵素機能障害を引き起こすことを確認しなければならない。遺伝子変異が同定できれば、同じ家系の保因者診断や出生前診断などは容易である。

(3) (略)

(4) (略)

(5) (略)

(6) 診断基準

① 酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損/機能異常が、生化学的検査により、または当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。なお、Fabry病のようなX連鎖遺伝のヘテロ接合体に関し、酵素活性低下が確認されず、遺伝子変異の同定が不明な場合は、家族歴(親、子、兄弟)から確認すること。

② (略)

③ (略)

44. ライソゾーム病

【主要項目】

(1) 理学所見

身体奇形、皮膚所見、心雑音、肝脾腫、角膜混濁、関節拘縮などに注意する。神経学的診察では知能、眼底所見、眼球運動、筋萎縮、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳失調などに注意する。

(2) 血液・生化学的検査所見

確定診断のためには疾患特異的な代謝異常を生化学的に証明する。蓄積物あるいは中間代謝産物の増加を尿、細胞、組織中に確認する。末梢血リンパ球の空胞化、尿沈渣の異染性物質、骨髄中のGaucher細胞や泡沫細胞(Niemann-Pick細胞)、尿中オリゴ糖の分析などが診断の手がかりとなる。末梢血白血球や培養線維芽細胞を用いて酵素活性を測定し、酵素欠損を証明する。酵素活性の測定には人工基質や界面活性剤が使われるため、活性化蛋白質欠損の場合には酵素活性の低下を証明できない。酵素機能低下を確認するためには、培養細胞では天然基質の分解を測定する負荷試験が必要となる。出生前診断については、羊水細胞を用いた酵素分析により可能である。

各酵素遺伝子のクローニングがなされ、ライソゾーム病の遺伝子診断が可能である。ただし発端者の遺伝子診断にはその原因遺伝子全体を調べる必要があり、かなりの労力を要する。更なるその遺伝子変異が酵素機能障害を引き起こすことを確認しなければならない。遺伝子変異が同定できれば、同じ家系の保因者診断や出生前などは容易である。

(3) 画像所見

頭部MRI検査が有用である。異染性白質ジストロフィーやKrabbe病では大脳白質のT₂延長病変がびまん性あるいは錐体路に一致して検出される。ムコ多糖症では白質に散在性の点状T₁、T₂延長病変がみられることがある。

(4) 鑑別診断

乳幼児期発症例では他の先天代謝異常症、先天奇形症候群などとの鑑別をする。成人発症例では脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患、精神疾患との鑑別が問題になる。

(5) 合併症

重症例での栄養障害、肺炎などの感染症、褥創などが問題となる。

(6) 診断基準

① 酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損/機能異常が、生化学的検査により、または当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。なお、Fabry病のようなX連鎖遺伝のヘテロ接合体に関し、酵素活性低下が確認されず、遺伝子変異の同定が不明な場合は、家族歴(父親、息子、兄弟)から確認すること。

② 生検組織で蓄積物質が生化学的検査又は形態学的検査により確認されること。

③ 尿中で中間代謝産物の増加が生化学的検査により確認されること(ライソゾーム病の中でもGaucher病のように、尿中に中間代謝産物が排出されない疾患もある)。

①を満たし、同疾患による症状を有する*と認められるものを特定疾患治療研究事業の対象とする。この際、②③の所見の有無を確定診断のための参考とする。

* ライソゾーム病臨床調査個人票の臨床所見、検査所見、画像所見、鑑別診断を参照のこと。

【参考事項】

(1) 症状

ライソゾーム病には約30種類の疾患が含まれ、同一疾患でも病型によって症状は異なる。乳幼児期発症のものが典型的であるが、成人発症例は変性疾患との鑑別が問題となる。ガルゴイリズム、骨変形などはムコ多糖症によくみられるが、GM1ガングリオシドーシスやオリゴ糖鎖の蓄積症にもみられる。皮膚症状としては被角血管腫瘍がFabry病、ガラクトシアリドーシス、マンノシドーシス、シンドラー病/神崎病にみられる。肝脾腫はGaucher病、Niemann-Pick病、GM1ガングリオシドーシス、ムコ多糖症などにみられる。

神経症状は乳幼児期発症例では精神運動発達遅滞、退行、痙攣、痙性麻痺などがみられ、成人発症例では痴呆、精神症状、痙性麻痺、パーキンソンニズム、不随意運動、運動失調、神経原性筋萎縮などがみられる。

(2) (略)

【特定疾患治療研究事業の対象範囲について】

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| (1) Gaucher病 | (2) Niemann-Pick病A、B型 |
| (3) Niemann-Pick病C型 | (4) GM1ガングリオシドーシス |
| (5) GM2ガングリオシドーシス | (6) Krabbe病 |
| Tay-Sachs病, Sandhoff病, AB型 | |
| (7) 異染性白質ジストロフィー | (8) マルチプルサルファターゼ欠損症 |
| (9) Farber病 | (10) Hurler/Schei症候群 |
| (11) Hunter症候群 | (12) Sanfilippo症候群 |
| (13) Morquio症候群 | (14) Maroteaux-Lamy症候群 |
| (15) Sly病 | (16) ヒアルロニダーゼ欠損症 |
| (17) シアリドーシス | (18) ガラクトシアリドーシス |

【参考事項】

(1) 症状

ライソゾーム病には約30種類の疾患が含まれ、同一疾患でも病型によって症状は異なる。乳幼児期発症のものが典型的であるが、成人発症例は変性疾患との鑑別が問題となる。ガルゴイリズム、骨変形などはムコ多糖症によくみられるが、GM1ガングリオシドーシスやオリゴ糖鎖の蓄積症にもみられる。皮膚症状としては被角血管腫瘍がFabry病、ガラクトシアリドーシス、マンノシドーシスにみられる。肝脾腫はGaucher病、Niemann-Pick病、GM1ガングリオシドーシス、ムコ多糖症などにみられる。

神経症状は乳幼児期発症例では精神運動発達遅滞、退行、痙攣、痙性麻痺などがみられ、成人発症例では痴呆、精神症状、痙性麻痺、パーキンソンニズム、不随意運動、運動失調、神経原性筋萎縮などがみられる。

(2) 重症度基準

① 乳幼児型

Stage 1: 身体的異常※はあるが、ほぼ月齢(年齢)相当の活動が可能である。

Stage 2: 身体的異常※または運動(知的)障害のため月齢(年齢)に比較し軽度の遅れを認める。

Stage 3: 身体的異常※または運動(知的)障害のため中等度の遅れを認める。
(DQ=35~50)

Stage 4: 身体的障害または運動(知的)障害のため高度の遅れを認める。
(DQ<35)

Stage 5: 寝たきりで呼吸・循環・肝・腎機能不全のため高度の医療的ケアが必要

※ 身体的異常: 哺乳障害, 刺激過敏, 痙攣, 視力障害, ガルゴイリズム, 関節拘縮, 骨格変形, 肝脾腫, 心不全症状など

尚, 両方のアレルに遺伝子変異を有するが無症状(例, 患者の同胞)なものは参考基準として重症度基準には含めない。

② 若年・成人型

Stage 1: 症状※※があるが、就労(就学)可能

Stage 2: 日常生活は自立しているが、就労(就学)不能

Stage 3: 日常生活上半介助が必要(中等度障害)

Stage 4: 日常生活上全介助が必要(高度障害)

Stage 5: 寝たきりで吸引等の高度の医療的ケアが必要

※※ 症状: 痴呆・精神症状, 痙性麻痺, 関節拘縮, 小脳失調, 不随意運動, 視力障害, 筋力低下, 難聴, 痙攣, 疼痛発作, 心不全症状など

【特定疾患治療研究事業の対象範囲について】

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

- | | |
|----------------------------|---------------------|
| ① Gaucher病 | ② Niemann-Pick病A、B型 |
| ③ Niemann-Pick病C型 | ④ GM1ガングリオシドーシス |
| ⑤ GM2ガングリオシドーシス | ⑥ Krabbe病 |
| Tay-Sachs病, Sandhoff病, AB型 | |
| ⑦ 異染性白質ジストロフィー | ⑧ マルチプルサルファターゼ欠損症 |
| ⑨ Farber病 | ⑩ Hurler/Schei症候群 |
| ⑪ Hunter症候群 | ⑫ Sanfilippo症候群 |
| ⑬ Morquio症候群 | ⑭ Maroteaux-Lamy症候群 |
| ⑮ Sly病 | ⑯ ヒアルロニダーゼ欠損症 |
| ⑰ シアリドーシス | ⑱ ガラクトシアリドーシス |

新		現 行	
(19) I-cell 病ムコリビドーシスⅢ型	(20) α-マンノシドーシス	⑩ I-cell 病ムコリビドーシスⅢ型	⑩ α-マンノシドーシス
(21) β-マンオシドーシス	(22) フコシドーシス	⑪ β-マンオシドーシス	⑪ フコシドーシス
(23) アスパルチルグルコサミン尿症	(24) Schindler病/神崎病	⑫ アスパルチルグルコサミン尿症	⑫ Schindler病/神崎病
(25) Pompe病	(26) Wolman病	⑬ Pompe病	⑬ Wolman病
(27) Danon病	(28) 遊離シアル酸蓄積症	⑭ Danon病	⑭ 遊離シアル酸蓄積症
(29) セロイドリポフスチノーシス	(30) Fabry病	⑮ セロイドリポフスチノーシス	⑮ Fabry病

新

現行

45. 副腎白質ジストロフィー

1 主要症状及び臨床所見

各病型(表)で高頻度に認められる所見は以下のとおりである。
(略)

2 参考となる検査所見
(略)

45. 副腎白質ジストロフィー

1 主要症状及び臨床所見

各病型で高頻度に認められる所見は以下のとおりである。

- ① 精神症状
小児では注意欠陥多動障害、心身症と類似した症状を呈する。成人では、社会性の欠如、性格変化、精神病に類似した症状を呈する。
- ② 知能障害
小児では学習障害、視力・聴力・認知・書字・発語などの異常が現れる。成人では、痴呆、高次機能障害(失語、失行、失認)などを呈する。
- ③ 視力低下
初発症状として多い。視野の狭窄、斜視、皮質性の盲など。
- ④ 歩行障害
痙性対麻痺(痙性対麻痺を呈することが多いが、ときに左右差を認めることもある)による歩行障害。
- ⑤ 錐体路徴候
四肢の痙性、腱反射の亢進、病的反射陽性。どの病型においても高頻度に認められる。
- ⑥ 感覚障害
表在及び深部知覚障害。AMNでは、脊髄性の感覚障害を示す例が多い。
- ⑦ 自律神経障害
排尿障害、陰萎など。
- ⑧ 副腎不全症状
無気力、食欲不振、体重減少、色素沈着(皮膚、歯肉)、低血圧など。

2 参考となる検査所見

- (1) 極長鎖脂肪酸分析
C26:0, C25:0, C24:0などの極長鎖脂肪酸の増加を認める。血清スフィンゴミエリン、血漿総脂質、赤血球膜脂質などを用いて分析する。極長鎖脂肪酸の蓄積の程度と臨床病型の間には相関性はない。女性保因者の約80%で極長鎖脂肪酸の増加を認める。
参考値(血清スフィンゴミエリンC26:0/C22:0)
小児型ALD 0.0260 ± 0.0084 (n=47)
正常コントロール 0.0056 ± 0.0013 (n=710)
- (2) 画像診断(頭部MRI, 頭部CT)
小児型, 思春期型, 成人大脳型では、大脳白質の脱髄部位に一致して、CTでは低吸収域、MRI T₂強調画像では高信号域を認める。病変の分布は後頭葉白質、頭頂葉白質の側脳室周辺部、脳梁膨大部が多いが、稀に前頭葉白質から脱髄が始まる例もある。AMN及び小脳・脳幹型では錐体路、小脳、脊髄小脳路の脱髄を主体とする。活動性の脱髄病変のある部位では、ガドリニウムにより造影効果を認める。
- (3) 神経生理学的検査
聴性脳幹誘発電位(ABR)では、I-III波間潜時が延長することが多い。体性感覚誘発電位(SEP)及び視覚誘発電位(VEP)も異常を認めることが多い。末梢神経伝導速度も軽度低下を認めることがある。
- (4) 副腎機能検査
臨床的に無症状でも、ACTH高値やrapid ACTH試験で低反応を認めることがある。

新	現行
<p>3 鑑別診断 (略)</p> <p>4 診断基準 (略)</p> <p>5 特定疾患治療研究事業の対象範囲 (略)</p>	<p>(5) 遺伝子解析 ALD遺伝子の変異は多彩で、病型と遺伝子変異には明らかな相関は認められていない。同一の変異を有していても異なる臨床病型を示すことはよく経験される。</p> <p>(6) 病理所見 病理変化は中枢神経系と副腎であるので、生前の診断には役立たない。大脳白質の脱髄、グリオシス、血管周囲の炎症細胞浸潤が強いことも本疾患の特徴。 副腎では皮質細胞の膨化、進行期には著明な萎縮を認める。大脳白質マクロファージ、副腎皮質細胞、末梢神経シュワン細胞に松の葉様の層状構造物を認める。この構造物は極長鎖脂肪酸を有するコレステロールエステルを含むものと推定されている。</p> <p>3 鑑別診断 (1) 小児 注意欠陥多動障害、学習障害、心身症、視力障害、難聴、脳腫瘍、亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)、他の白質ジストロフィー (2) 成人 家族性痙性対麻痺、多発性硬化症、精神病、脊髄小脳変性症、Addison病、脳腫瘍、悪性リンパ腫、他の白質ジストロフィー</p> <p>4 診断基準 (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目 (①～⑧) のうち少なくとも1つ以上ある。 (2) 血漿、血清、赤血球膜のいずれかで極長鎖脂肪酸値が高値。 (3) 頭部MRI、神経生理学的検査、副腎機能検査のいずれかで異常を認める。 確診例としては、下記①～③のいずれかに該当する症例とする。 ① 上記、診断基準(1)～(3)の項目すべてを満たすもの(発症者)。 ② 家族内に発症者又は保因者がおり、診断基準(2)を満たす男児(発症前男児)。 ③ 診断基準(1)と(3)を満たす女性で、家族内に発症者又は保因者がいる、あるいは極長鎖脂肪酸高値である場合(女性保因者)。 ④ ALD遺伝子変異の有無は診断の参考になる。</p> <p>5 特定疾患治療研究事業の対象範囲 4の診断基準における確診例とする。</p>

新

現行

表：副腎白質ジストロフィーの病型

- ① 小児型ALD
発症年齢は、3～10歳。性格・行動変化、視力・聴力低下、知能障害、歩行障害などで発症し、数年で植物状態に至ることが多い。最も多い臨床病型。
- ② 思春期ALD
発症年齢は、11～21歳。臨床症状、臨床経過は小児型とほぼ同様。
- ③ Adrenomyeloneuropathy (AMN)
10代後半～成人で、痙性対麻痺で発症し緩徐に進行する。軽度の感覚障害を伴うことが多い。軽度の末梢神経障害、膀胱直腸障害、陰萎を伴うこともある。小児型に次いで多い。
- ④ 成人大脳型ALD
性格変化、痴呆、精神症状で発症し、小児型と同様に急速に進行して植物状態に至る。精神病、脳腫瘍、他の白質ジストロフィー、多発性硬化症などの脱髄疾患との鑑別が必要。AMNの臨床型で発症し、経過中に増悪して成人大脳型となる場合もある。
- ⑤ 小脳・脳幹型
小脳失調、下肢の痙性などを示し脊髄小脳変性症様の臨床症状を呈する。
- ⑥ Addison病
無気力、食欲不振、体重減少、皮膚の色素沈着など副腎不全症状のみを呈する。神経症状は示さない。
- ⑦ 女性発症者
女性保因者の一部はAMNに似た臨床症状を呈する場合がある。
- ⑧ その他
発症前男児。