Lysosomal Storage Disease and Peroxisomal Disease
Diagnosis Manual

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病
診断の手引き

編集
厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班

診断と治療社

Lysosomal Storage Disease and Peroxisomal Disease
Diagnosis Manual

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き

編集
厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班

診断と治療社

Lysosomal Storage Disease and Peroxisomal Disease
Diagnosis Manual

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き

編集
厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班

診断と治療社

◆ 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班 名簿

区　分	氏　名	所　属　等	職　名
研究代表者	衛藤　義勝	東京慈恵会医科大学医学部	名誉教授
研究分担者 （五十音順）	石垣　景子	東京女子医科大学小児科	講師
	井田　博幸	東京慈恵会医科大学小児科学	教授
	今中　常雄	富山大学大学院医学薬学研究部分子細胞機能学	教授
	遠藤　文夫	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学	教授
	大橋　十也	東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部	教授
	奥山　虎之	国立成育医療研究センターライソゾーム病センター	部長
	加我　牧子	東京都立東部療育センター	院長
	北川　照男	東京都予防医学協会	理事長
	小林　博司	東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部	准教授
	酒井　規夫	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	准教授
	櫻庭　均	明治薬科大学臨床遺伝学	教授
	下澤　伸行	岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野	教授
	鈴木　康之	岐阜大学医学教育開発研究センター	教授
	高橋　勉	秋田大学大学院医学系研究科小児科学	教授
	高柳　正樹	千葉県こども病院	副院長
	田中あけみ	大阪市立大学大学院医学研究科小児科学	准教授
	辻　嘉代子	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
	辻　省次	東京大学医学部附属病院神経内科	教授
	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	センター長
	成田　綾	鳥取大学医学部脳神経小児科	助教
	難波　栄二	鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野	教授
	福田冬季子	浜松医科大学小児科	准教授
	松田　純子	川崎医科大学学長付	特任教授
	横山　和明	帝京大学薬学部医療薬学講座	教授
	渡邊　順子	久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設／小児科	准教授
研究協力者 （五十音順）	有賀　賢典	東京慈恵会医科大学小児科学	助教
	小林　正久	東京慈恵会医科大学小児科学	講師
	櫻井　謙	東京慈恵会医科大学小児科学	助教

『ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き』

刊行にあたって

平成 26 年度の 4 月に厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班」が発足し，ライソゾーム病，ペルオキシソーム病の診断と治療ならびに診療のガイドライン作成に向けて新たなスタートを切りました．皆様ご承知の通り，平成 26 年度の「難病の患者に対する医療等に関する法律及び児童福祉法」の一部改正に伴い，難病指定疾患の数は 56 疾患から 300 疾患へと増加し，また小児慢性特定疾患の数も 560 疾患から 700 疾患に増え，多くの患者が支援対象に含まれるようになりました．そして，これに伴い，難病患者がよりよい医療を享受できるよう，難病指定医制度，難病診療の拠点病院化構想，地域での難病支援協議会の設立など，重要な環境整備が進められています．

今回，当研究班で作成した『ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き』は，医療現場に従事される難病指定医，あるいは代謝病を日頃診断される可能性のある一般の小児科医，神経内科医，神経小児科医の先生方に向けたものです．少しでも先生方のお役に立つものとなりましたら幸いです．

なお，本手引きは現時点における限られた専門家のコンセンサスをもとに，医師に対して標準的と考えられる情報を提供するものであり，各医師の判断を限定するものではありません．したがって，実臨床に際しては，各医師の専門知識や臨床経験，患者・家族の意思や価値観を個別に考慮し，総合的にご判断ください．また，本手引きは医学の進歩により情報が古くなることが予想されます．次回の改訂まで，適宜の情報更新は使用者である各医師に委ねさせていただきます．

また，平成 26 年度は診断の手引きを中心に作成しましたが，平成 27 年度には治療の手引きを作成し，平成 28 年度には診断と治療の手引きをまとめ，診療ガイドラインとして出版する予定です．

末筆になりましたが，今回の出版にあたり，短期間で本手引きをまとめてくださった多くの班員の先生方，特に中心となって全体の意見を調整し，発刊までの作業をしていただいた大橋十也先生，下澤伸行先生，小林正久先生，小林博司先生，酒井規夫先生らに深謝いたします．

平成 27 年 3 月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班
研究代表者　衛藤義勝（東京慈恵会医科大学）

目 次

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班 名簿 …… ii

刊行にあたって
研究代表者 衛藤義勝 …… iii

1 ゴーシェ病 …… 2
2 ニーマンピック病A型，B型 …… 4
3 ニーマンピック病C型 …… 6
4 GM1 ガングリオシドーシス …… 8
5 GM2 ガングリオシドーシス …… 10
6 クラッベ病 …… 12
7 異染性白質ジストロフィー …… 14
8 マルチプルスルファターゼ欠損症 …… 16
9 ファーバー病 …… 18
10 ムコ多糖症 I 型 …… 20
11 ムコ多糖症 II 型 …… 22
12 ムコ多糖症 III 型 …… 24
13 ムコ多糖症 IV 型 …… 26
14 ムコ多糖症 VI 型 …… 28
15 ムコ多糖症 VII 型 …… 30
16 シアリドーシス …… 32
17 ガラクトシアリドーシス …… 34
18 ムコリピドーシス II 型，III 型 …… 36

19 マンノシドーシス 38
20 フコシドーシス 40
21 アスパルチルグルコサミン尿症 42
22 シンドラー / 神崎病 43
23 ポンペ病 45
24 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 47
25 ダノン病 48
26 遊離シアル酸蓄積症 50
27 神経性セロイドリポフスチン症 52
28 ファブリー病 54
29 シスチン蓄積症 56
30 副腎白質ジストロフィー 58
31 ペルオキシソーム形成異常症 60
32 ペルオキシソームβ酸化系酵素欠損症 62
33 レフサム病 64
34 プラスマローゲン合成系酵素欠損症 66
35 原発性高シュウ酸尿症 I 型 68
36 アカタラセミア 70

索引 71

Lysosomal Storage Disease and Peroxisomal Disease
Diagnosis Manual

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病
診断の手引き

1 ゴーシェ病

I 疾患概要

ゴーシェ病(Gaucher disease)は，ライソゾーム酵素である酸性β- グルコシダーゼの遺伝子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．基質であるグルコシルセラミドがマクロファージなどの細網内皮系に進行性に蓄積し，肝脾腫や貧血，血小板減少，骨症状を発症する．また，グルコシルセラミドのリゾ体であるグルコシルスフィンゴシンが中枢神経症状の発現に関与するとされる．

II 臨床病型

❶ I 型(非神経型)

神経症状を伴わず，発症年齢は幼児期～成人期と幅広い．肝脾腫，貧血，血小板減少，骨症状を主訴とするが，その程度は異質性に富む．また，経過観察中に神経症状を発症し，III 型へ移行する例もある．

❷ II 型(急性神経型)

乳児期に発症し，肝脾腫や貧血，血小板減少に加えて重度の神経症状を伴い，急速に進行する．非免疫性胎児水腫や皮膚の異常(魚鱗癬，コロジオンベビー)を呈する新生児型も存在する．

❸ III 型(亜急性神経型)

発症時期は幼児期～成人期と幅広く，神経症状の進行は II 型と比較して緩徐である．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 肝脾腫.
2 貧血，血小板減少，出血傾向.
3 骨症状：骨痛, 病的骨折, 無菌性骨壊死, 骨クリーゼ，脊柱変形.
4 神経症状：
  a 延髄徴候：呼吸障害(喘鳴や無呼吸)，嚥下障害，哺乳不良.
  b 錐体路徴候：頸部後屈，後弓反張，痙縮，開口障害.
  c 大脳皮質徴候：痙攣(進行性ミオクローヌスてんかん等)，精神運動発達遅滞，神経学的退行.
  d 基底核徴候：ミオクローヌス，ジストニア.
  e 小脳症状：失調，構音障害.
  f 眼球運動障害：水平性衝動性眼球運動障害(眼球運動失行)，斜視.
5 非免疫性胎児水腫，コロジオンベビー.
6 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

1 血液検査：
  a ヘモグロビン値の低下，血小板数の低下.
  b アンジオテンシン変換酵素(ACE)値，酸性ホスファターゼ(ACP)値の上昇.
2 画像検査：
  a 骨 X 線：大腿骨遠位端のエルレンマイヤーフラスコ変形.
  b 骨 MRI：長管骨や椎骨の骨髄のまだら様所見.
3 骨髄穿刺：ゴーシェ細胞の存在.
4 神経学的検査：聴性脳幹反応で潜時の延長，III 波以降の波形の消失.

C 診断の根拠となる検査所見

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の酸性β- グルコシダーゼ活性の低下.
2 酸性β- グルコシダーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める.

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合.

IV 鑑別診断

・骨症状：骨髄炎，白血病，リンパ腫，ペルテス病．
・肝脾腫＋肺病変：ニーマンピック病 A 型，C 型．
・進行性ミオクローヌスてんかん：シアリドーシス I 型，ガラクトシアリドーシス（若年・成人型），神経セロイドリポフスチン症，赤色ぼろ線維・ミオクローヌスてんかん症候群（myoclonic epilepsy and ragged-red fibers；MERRF），歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubral-pallidoluysian atrophy；DRPLA）．
・胎児水腫：GM1 ガングリオシドーシス，ニーマンピック病 A 型，B 型，C 型，ガラクトシアリドーシス，シアリドーシス I 型，ムコ多糖症 II 型，VII 型，I-cell 病，マルチプルスルファターゼ欠損症，ウォルマン病，ファーバー病，乳児型シアル酸蓄積症，ミトコンドリア病．

V 補足説明

A 主要臨床所見

・骨クリーゼは限局した深部骨痛症状として現れ，発熱と白血球増加症を伴うことが多く，X 線像では骨膜隆起（偽骨髄炎）を認めるが，通常，培養検査は陰性である．
・「I 型患者では中枢神経病変を伴わない」と定義されるが，経過中，29 ～ 49 % の患者に二次性に神経症状を認めることが知られている．パーキンソニズム（6.4 ～ 25 %）や末梢神経障害（15 %）のほか，骨疾患（椎骨圧迫骨折や長管骨骨折による塞栓，椎間板ヘルニア等）や凝固障害（脊髄出血等），腫瘍性疾患（多発性骨髄腫等）に続発して神経障害を呈することも報告されている．
・II 型では関節拘縮や脊柱変形（亀背，側弯症）を呈することがある．また，従来「II 型は骨症状を呈さない」とされていたが，酵素補充療法による予後の改善により，病的骨折などの骨病変を呈する症例が経験されるようになっている．
・日本人 II 型の検討では，喘鳴（平均 4 か月）や筋緊張異常（6 か月），眼球運動障害（6.9 か月）などの神経症状が肝脾腫（7 か月）に先行することが報告されている．
・進行性ミオクローヌスてんかんの基礎疾患の鑑別の 1 つにゴーシェ病 III 型があげられる．N188S 変異を有する III 型患者のなかに，学童期に進行性ミオクローヌスてんかんにて発症する例が報告されている．このような症例においては，肝脾腫や血小板減少などの所見が軽度で，残存酵素活性が比較的高値であることが知られている．
・D409H 変異を有する II 型，III 型患者では，肝脾腫や貧血，血小板減少，ならびに様々な神経症状を呈することに加えて，心弁膜石灰化や角膜混濁，水頭症を呈することが知られている．

B 診断の参考となる検査所見

・骨髄穿刺によるゴーシェ細胞の存在は重要な所見であるが，血液悪性疾患（慢性骨髄性白血病，急性リンパ球性白血病，多発性骨髄腫，ホジキン病等）では偽ゴーシェ細胞が認められることがあるため，鑑別では注意を要する．

C 診断の根拠となる検査所見

・白血球（リンパ球）による酸性 β- グルコシダーゼ活性測定では，ニーマンピック病 C 型でも活性低下を伴う場合があることに留意する．また，残存酵素活性が高い（正常対照の 20 ～ 30 %）症例もあり，確定診断には培養線維芽細胞を用いた酵素活性測定が望ましい．
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

2 ニーマンピック病 A 型，B 型

I　疾患概要

ニーマンピック病(Niemann-Pick disease)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先天代謝異常症である．本症では，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，多くは急性の経過をたどる．B 型は神経症状がなく，発症年齢や経過は多様であり，主症状である肝脾腫が進行すると肝硬変に至る．

II　臨床病型

❶ ニーマンピック病 A 型

生後 3 か月までに肝脾腫で気づかれ，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，次第に進行して腱反射が消失する．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．

❷ 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，呼吸障害(無症状から酸素療法，運動制限を要する例まで幅広い)を特徴とする．肝脾腫の程度は軽度のものから重度のものまで多様性を認め，脾機能亢進による血小板減少を伴う．年齢的な経過は様々である．

III　診断基準

A 主要臨床所見

1　肝脾腫．
2　呼吸障害．
3　神経学的所見：筋力低下，神経学的退行．

B 診断の参考となる検査所見

1　血液検査：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)]．
2　X 線：間質性肺炎の所見．
3　眼底検査：チェリーレッド斑または黄斑部斑状輪．
4　骨髄穿刺：泡沫細胞(ニーマンピック細胞)の存在．
5　同胞が本疾患と診断されている．

C 診断の根拠となる検査

1　白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の低下．
2　酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV　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．
・骨髄泡沫細胞：家族性血球貪食性リンパ組織球症．

V　補足説明

A 主要臨床所見

・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分析で酸素濃度の低下を示す．
・神経学的所見：ニーマンピック病 A 型では，精神運動発達は生後 12 か月レベルを超えず，経過とともに失われていく．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 か月を超えない．神経学的退行は発症すると急速に進行する．
・ニーマンピック病 A 型の身長曲線は正常であるが，体重は 1 歳までに減少し始める．

・ニーマンピック病 B 型では一般的に低身長となる．18 歳以下では骨年齢が遅れる．
・ニーマンピック病 B 型では脾梗塞を合併することがあり，急性腹症の原因となる．肝不全に至るのは稀である．

B 診断の参考となる検査所見

・血液検査：脂質異常症に伴い冠動脈疾患を合併した例がある．
・眼底検査：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（チェリーレッド斑，黄斑部斑状輪）．
・骨髄穿刺：ニーマンピック細胞を認めない例も報告されている．
・画像検査：X 線や CT 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しない．石灰化を伴う肺結節が認めることがある．

C 診断の根拠となる検査

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「検査精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

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，欧州で高頻度のニーマンピック病 B 型に特異的な遺伝子異常が報告されている．日本人で頻度の高い遺伝子異常の報告はない．したがって，酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子解析では，すべてのエクソン（6 エクソン）およびエクソン / イントロン境界の解析を行う必要がある．

3 ニーマンピック病 C 型

I　疾患概要

ニーマンピック病(Niemann-Pick disease)C 型は，ライソゾーム膜蛋白 NPC1(95 %)あるいはライソゾーム分泌蛋白 NPC2(5 %)のいずれか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，ライ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．

II　臨床病型

症状の出現時期により，以下のように分類される．

❶ 出生前〜生後 2 か月の発症

胎児水腫，新生児胆汁うっ滞性肝障害を示す．

❷ 乳幼児期前期(生後 2 か月〜 2 歳)の発症

出生直後から肝脾腫を認める．生後 8 〜 9 か月から精神運動発達遅滞が出現し，1 歳を過ぎ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．

❸ 幼児期後期(2 〜 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 〜 5 歳の間に出現する．カタプレキシー(cataplexy)は比較的頻回に出現するが，主症状ではない．

❹ 若年期(6 〜 15 歳)の発症

学校で書字が困難となり，注意障害が出現するなど統合運動障害に似た症状を呈する．次第に不器用になり，学習障害は進行する．常に垂直性核上性注視障害が存在し，初発症状であることも多い．もう 1 つの主症状はカタプレキシーであり，ナルコレプシー(narcolepsy)を合併することがある．

❺ 思春期以降(15 歳以上)の発症

運動障害や認知症状の出現前に精神症状が数年間続く例が 1/3 程度である．精神症状は偏執性妄想，聴覚性・視覚性幻覚などである．この時期，神経学的異常は認めない．

III　診断基準

A 主要臨床所見

1　新生児胆汁うっ滞肝障害．

2　脾腫：すべての時期で存在．年齢が上がるにつれて程度は軽くなる．

3　眼科的所見：

a　衝動性眼球運動異常(saccadic eye movement)が初期症状である．下方視，上方視あるいは両方に異常が出現する．それに引き続いて水平性注視が侵される．

b　核上性注視麻痺(vertical supranuclear gaze palsy)が 65 % にみられる．幼児期後期以降にはっきりと現れる．

4　神経学的所見：

a　精神運動発達遅滞．

b　運動失調．

c　カタキシレプシー．

d　ナルコレプシー．

5　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

1　骨髄穿刺：泡沫細胞(ニーマンピック細胞)の存在．

2　血液検査：低 HDL 血症を認めるが，正常の場合もある．キトトリオシダーゼ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

1　培養皮膚線維芽細胞，または骨髄中泡沫細胞でフィリピン染色が陽性．

2　NPC1，または NPC2 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 1 と 2 を満たす場合．

IV　鑑別診断

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

V　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ことがある.
・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 ～ 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，ほとんどが治療に反応する. 痙攣が難治性の場合は予後不良であり，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．さらに進行すると錘体路徴候と筋痙直，そして嚥下に関する問題が大きくなり，胃瘻造設が必要となる．7 ～ 12 歳で死亡する.
・若年期(6 ～ 15 歳)の発症：知能障害の程度は症例により異なる．約半数の症例で痙攣を伴う．さらに進行すると構音障害が進み，話をしなくなる．やがて錘体路徴候と筋痙直，そして嚥下の問題が大きくなり，胃瘻造設が必要になる．生存期間は多様であるが，30 歳以上の例もある.
・思春期以降(15 歳以上)の発症：その他の精神症状を示すことがあり，抑うつ症候群，攻撃性，疎外性などの行動異常，双極性障害，強迫神経症，一過性幻視などがみられる．痙攣は稀である.

B 診断の参考となる検査所見

・ニーマンピック病 A 型，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(リンパ球)では正常か上昇，培養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

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと.

D 確定診断

・フィリピン試験では培養皮膚線維芽細胞を用いるが，培養細胞の樹立に約 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.

4 GM1 ガングリオシドーシス

I 疾患概要

GM1 ガングリオシドーシス(GM1 gangliosidosis)は，ライソゾーム酵素である β- ガラクトシダーゼ(GLB1)の遺伝子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．GLB1 の欠損により，脳をはじめとする全身臓器に GM1 ガングリオシド等の糖脂質，オリゴ糖，ムコ多糖(ケラタン硫酸)などが蓄積し，進行性の神経障害を発症する．

また頻度は稀であるが，中枢神経症状を伴わない全身骨系統疾患であるムコ多糖症 IV 型(モルキオ症候群 B 型)も同じ β- ガラクトシダーゼの欠損により発症する．

II 臨床病型

発症年齢により，下記の 3 つに分類される．

❶ 乳児型

生後 3 ～ 6 か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．腱反射が亢進し，全身性の痙攣が出現する．眼底のチェリーレッド斑，肝脾腫，全身の骨変形が進行する．

❷ 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．肝脾腫やチェリーレッド斑，骨変形はほとんど認めない．

❸ 成人型

発達は正常で，知能障害は少ない．初期症状として歩行障害，構音障害が出現することが多く，ジストニアなどの錐体外路症状を呈する．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 乳児期からの筋緊張低下，音への過敏性，腱反射の亢進などが出現し，進行する．
2 歩行障害，腱反射の亢進などの症状が出現し，進行する．
3 構音障害やジストニアなどが出現する．
4 痙攣が出現する．
5 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

1 眼底検査：黄斑部にチェリーレッド斑．
2 骨 X 線：骨変形(脊椎等)．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の β- ガラクトシダーゼ活性の低下を認め，かつ培養線維芽細胞中のシアリダーゼ活性の低下を認めない．
2 GLB1 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・GM2 ガングリオシドーシス．
・ガラクトシアリドーシス．
・シアリドーシス．
・異染性白質ジストロフィー．
・ニーマンピック病．
・神経変性疾患．

V 補足説明

A 主要臨床所見

・成人型は錐体外路症状が主であり，他の神経変性疾患との鑑別が重要である．
・GM1 ガングリオシドーシスの発症頻度は 10 万～20 万人に 1 人とされる．一方，ムコ多糖 IV 型の日本人患者はみつかっていない．世界的にも極めて稀な疾患である．

B 診断の参考となる検査所見

・眼底検査：黄斑部のチェリーレッド斑を認める他の疾患(GM2 ガングリオシドーシス，異染性白質ジストロフィー，ニーマンピック病，シアリドー

シス，ガラクトシアリドーシス等）を鑑別する必要がある．

C 診断の根拠となる検査

・遺伝子変異は世界中で 160 種類以上が報告されており，わが国では R201C 変異をもつ若年型の患者と I51T 変異をもつ患者が比較的多い．
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

D 確定診断

・ガラクトシアリドーシスはカテプシン A（ライソゾーム保護蛋白）の欠損で，β- ガラクトシダーゼと同時にシアリダーゼが欠損している．確定診断には両方の酵素活性を測定する必要がある．

5 GM2 ガングリオシドーシス

I 疾患概要

GM2 ガングリオシドーシス(GM2 gangliosidosis)は，ライソゾーム酵素である β- ヘキソサミニダーゼの遺伝子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．β- ヘキソサミニダーゼの欠損によって 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．責任遺伝子の異なる下記の 3 つの疾患の総称である．

A テイ - サックス病(Tay-Sachs disease)

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- サブユニットの二量体(αβ)からなる β- ヘキソサミニダーゼ A(Hex A)が欠損する疾患．

B サンドホフ病(Sandhoff disease)

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 β- サブユニットの二量体(ββ)からなる β- ヘキソサミニダーゼ B(Hex B)が欠損する疾患．

C GM2 活性化蛋白質欠損症

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．

II 臨床病型

❶ 乳児型

生後 3 ～ 5 か月頃までは正常に発達するが，生後 6 か月頃より追視が消失し，精神運動発達が停止，退行する．音に対して過敏となり，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，のちに亢進し，次第に除脳硬直状態となる．発症初期より眼底黄斑部にチェリーレッド斑を認める．

❷ 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．

❸ 成人遅発型

20 ～ 30 代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，アテトーゼ等)，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．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 生後 6 か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 精神運動発達遅滞．
7 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

1 眼底検査：黄斑部にチェリーレッド斑．
2 頭部 MRI：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)．
3 電子顕微鏡所見：直腸粘膜生検組織の神経節細胞内に膜様封入体．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の β- ヘキソサミニダーゼ活性の低下(Hex A 活性のみが欠損している場合はテイ - サックス病，Hex A 活性，Hex B 活性がともに欠損している場合はサンドホフ病)．
2 HEXA，HEXB，GM2A の遺伝子解析でいずれかに病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV　鑑別診断

・GM1 ガングリオシドーシス.
・異染性白質ジストロフィー.
・ニーマンピック病.
・シアリドーシス.
・ガラクトシアリドーシス.
・神経変性疾患.

V　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，成人遅発型の臨床症状は多彩であり，他の神経変性疾患との鑑別が重要である.
・テイ - サックス病，サンドホフ病，GM2 活性化蛋白質欠損症の 3 つの病型を臨床症状から区別することは難しいが，サンドホフ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.
・日本人の発症頻度はテイ - サックス病が 8 〜 10 万人に 1 人，サンドホフ病はテイ - サックス病の 1/6 〜 1/8，GM2 活性化蛋白質欠損症は極めて稀である.

B 診断の参考となる検査所見

・眼底検査：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，異染性白質ジストロフィー，ニーマンピック病，シアリドーシス，ガラクトシアリドーシス等）を鑑別する必要がある.
・サンドホフ病では 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量増加（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

・ヘキソサミニダーゼ活性の測定は，Hex A のみで分解される合成基質［4-methylumbelliferyl-*β*-*N*-acetylglucosamine-6-sulfate（4-MUGS）］と，Hex A，Hex B の両者で分解される合成基質［4-methylumbelliferyl-*β*-*N*-acetylglucosaminide（4-MUG）］を用いて行う．テイ - サックス病患者では，Hex A 活性は欠損，Hex B 活性は正常あるいは上昇している．サンドホフ病患者では，Hex A 活性，Hex B 活性がともに欠損している．GM2 活性化蛋白質欠損症患者では，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活性であるが，天然基質である 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遺伝子変異（R247W，R249W）が知られており，この変異をもつ場合は合成基質 4-MUGS を用いた酵素活性測定で Hex A 活性の低下を認めるが，天然基質である 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.
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと.

6 クラッベ病

I 疾患概要

クラッベ病[Krabbe disease または globid-cell leukodystrophy(GLD)]はライソゾーム酵素であるガラクトセレブロシダーゼ(GALC)の遺伝子変異によって発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症で，代謝性脱髄疾患の 1 つである．ガラクトセレブロシダーゼ活性の欠損により，神経毒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，末梢神経障害をきたす．

II 臨床病型

発症年齢により，下記の 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．

❶ 乳児型

生後 6 か月までに発症し，易刺激性の亢進，定頸の不安定，哺乳不良などの退行がみられ，急速に進行して 1 歳までに寝たきりとなることが多い．

❷ 後期乳児型

生後 7 か月～ 3 歳で発症し，易刺激性，精神運動発達遅滞，神経学的退行がみられる．

❸ 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．

❹ 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．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 乳児期，生後 6 か月までに易刺激性の亢進，定頸の不安定，哺乳不良を認め，神経学的退行を示す．

2 幼児期以降に歩行障害，精神運動発達遅滞，高次機能障害，視力障害，聴力障害が出現する．

3 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

1 頭部 MRI：T2 強調画像，FLAIR 画像で左右対称性の白質の高信号領域．

2 末梢神経伝導速度の低下．

3 髄液検査：蛋白の増加．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，あるいは培養皮膚線維芽細胞中のガラクトセレブロシダーゼ活性の低下．

2 GALC 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 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，アレキサンダー病等)，ミエリン形成不全症(ペリツェウスメルツバッハ病，MCT8 異常症等)は臨床症状や画像上の類似点が多く，鑑別を要する．

・神経学的退行，痙性四肢麻痺をきたす疾患も鑑別疾患となる．

・副腎白質ジストロフィー，ペリツェウスメルツバッハ病，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となる．

V 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示す．下位運動神経の脱髄から末梢神経障害が起こり，末梢神経伝導速度の低下が認められる．

・症状の進行は病型によって大きく異なるため，特に若年型，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する．

B 診断の参考となる検査所見

・頭部 MRI：T2 強調画像，FLAIR 画像で白質の高信号領域を認める．特に側脳室の後角周囲から広がることが多いが，乳児型と診断された場合は全般的に広がっていることが多い．若年型，成人型では白質ジストロフィーの領域が狭いために，T2 強調画像のみでは後角周囲の変化を見落とすことがある．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信号になっていることがあり，有用である．
・末梢神経伝導速度：クラッベ病では末梢神経障害をきた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場合が多いが，成人型などではその低下は軽度な場合がある．
・髄液検査：乳児型では蛋白の高値は著明であることが多く，重要な所見である．また，神経特異エノラーゼ（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

・「III　診断基準」の A 項目から疑った場合は同 B 項目の 1 ～ 3 の検査を行い，いずれか 1 つ以上が陽性であれば同 C 項目の酵素活性測定，遺伝子解析を行い診断する．
・酵素活性測定では，白血球（リンパ球）だけでなく培養線維芽細胞を用いることが推奨される．
・日本人での報告はないが，酵素活性が低値で，GALC 遺伝子に変異が同定されず，サポシン A 遺伝子に変異を認めた報告がある．
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

7 異染性白質ジストロフィー

I 疾患概要

異染性白質ジストロフィー(metachromatic leukodystrophy)は，ライソゾーム酵素であるアリルスルファターゼ A(ARSA)の遺伝子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，代謝性脱髄疾患の 1 つである．アリルスルファターゼ A 活性の欠損により，基質であるスルファチドが中枢，末梢神経に蓄積し，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きたす．

II 臨床病型

発症年齢により，下記の 4 つに分類される．

❶ 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．

❷ 若年型

4 ～ 12 歳で成績低下，失禁，歩行障害などで発症し，緩徐に進行する．

❸ 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．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 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．
2 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，緩徐に進行する．
3 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

1 頭部 MRI：T2 強調画像，FLAIR 画像で左右対称性の白質の高信号領域．
2 末梢神経伝導速度の低下．
3 髄液検査：蛋白の増加．
4 尿中スルファチドの増加．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養皮膚線維芽細胞中のアリルスルファターゼ A 活性の低下．
2 ARSA 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 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，アレキサンダー病等)，ミエリン形成不全症(ペリツェウスメルツバッハ病，MCT8 異常症等)は臨床症状や画像上の類似点が多く，鑑別を要する．
・神経学的退行，痙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，ペリツェウスメルツバッハ病，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となる．

V 補足説明

A 主要臨床所見

痙性対麻痺による歩行障害，聴力障害，視力障害，成績低下，神経学的退行など幅広い症状を示し，初発症状は病型によっても異なる．

以下に，典型的な後期乳児型の病期を記載する．

・第 1 期：四肢の筋緊張低下，深部腱反射消失を認め，歩行が不安定になってくる．数か月～ 1 年以上続く．
・第 2 期：歩行不能となり，知能障害がはっきりしてきて，構語障害，眼振，下肢の筋緊張亢進などが出現する．数か月間続く．
・第 3 期：四肢麻痺から寝たきりとなり，摂食障害

が出現し，発語などはないが，笑いなどの表情は残っている．数か月間続く．
・第 4 期：視力障害，聴力障害が進み，外界に対する反応がなくなり，自発運動もなくなる．数か月間～数年間続く．

B 診断の参考となる検査所見

・頭部 MRI：T2 強調画像，FLAIR 画像で白質の高信号領域を認める．特に側脳室の後角周囲から広がることが多いが，後期乳児型と診断された場合は全般的に広がっていることが多い．若年型，成人型では白質ジストロフィーの領域が狭いために，T2 強調画像のみでは後角周囲の変化を見落とすことがある．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信号になっていることがあり，有用である．
・末梢神経伝導速度：異染性白質ジストロフィーでは末梢神経障害をきた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場合が多いが，成人型などではその低下は軽度な場合がある．
・髄液検査：後期乳児型では蛋白の高値は著明であることが多く，重要な所見である．また，神経特異エノラーゼ（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．
・尿中スルファチド：尿中スルファチドを薄層クロマトグラフィーで同定できれば比較的特異度の高い検査となるが，施行可能な検査施設は限られている．

C 診断の根拠となる検査

・酵素活性測定では，白血球（リンパ球）だけでなく，培養皮膚線維芽細胞を用いることが推奨される．
・鑑別のために血中極長鎖脂肪酸（副腎白質ジストロフィーの鑑別），ガラクトセレブロシダーゼ活性（クラッベ病の鑑別）の測定も検討することが望ましい．
・ARSA 遺伝子解析により表現型を一部予想することができる．
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

8 マルチプルスルファターゼ欠損症

I 疾患概要

マルチプルスルファターゼ欠損症(multiple sulfatase deficiency)は，ライソゾーム酵素のアリルスルファターゼ A，B，およびミクロソーム酵素のアリルスルファターゼ C など，少なくとも 7 つのスルファターゼが欠損する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である．アリルスルファターゼ A の欠損によりスルファチドが，ムコ多糖を分解する複数のスルファターゼの欠損によりムコ多糖が，ライソゾーム内にそれぞれ蓄積し，ステロイドスルファターゼ(アリルスルファターゼ C)の欠損のために魚鱗癬が現れる．

本症の病因は，これらのスルファターゼのゴルジ体での翻訳後修飾におけるシステイン残基に結合する 2- アミノプロパン残基のホルミルグリシン残留物の結合を触媒する α- ホルミルグリシン生成酵素(formylglycine-generating enzyme；FGE)の異常であるため，すべてのスルファターゼの翻訳後修飾が障害される．FGE をコードしている遺伝子は sulfatase modifying factor 1(SUMF1)遺伝子である．

II 臨床病型

❶ 新生児型

胎児水腫，骨変形，粗な顔貌を呈し，生後数か月で死亡する．

❷ 乳幼児型

発症は乳幼児型異染性白質ジストロフィーよりやや遅く，2 ～ 3 歳頃より神経変性症状が始まる．歩行障害に始まり，次第に四肢強直，痙攣が起こり，寝たきりとなる．ムコ多糖症様の骨変形，肝腫大，心弁膜症を伴い進行するが，程度は軽い．多くは 10 代後半に死亡する．この病型が最も多い．

❸ 若年型

乳幼児期は正常である．それ以降より，歩行障害，視力障害，構音障害が起こる．神経変性症状が進行し，20 歳前後に寝たきりとなる．粗な顔貌，軽度の骨変形，軽度の肝腫大，魚鱗癬を伴い，30 歳以上まで生存できる．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 進行性の神経変性症状．歩行障害から次第に痙性麻痺となる．
2 ムコ多糖症様の軽度の骨変形．
3 軽度の肝腫大．
4 魚鱗癬．
5 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

1 末梢神経伝導速度の低下．
2 骨 X 線：ムコ多糖症様の骨変形．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中で 2 種以上のスルファターゼ活性が低下．
2 SUMF1 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・異染性白質ジストロフィーやクラッベ病などの進行性脱髄性疾患．
・ムコ多糖症とその類縁疾患．

V 補足説明

A 主要臨床所見

・最も頻度が高い乳幼児型では，アリルスルファターゼ A 欠損症としての脱髄症状が前面に出るため，ムコ多糖症様の症状は気づかれにくい．

B 診断の参考となる検査所見

・X 線所見での骨変形は軽度である．

C 診断の根拠となる検査所見

・尿中ウロン酸の排泄量増加が認められることは診断の裏づけにはなるが，診断のための必要性は乏しい．
・尿中ウロン酸はエスアールエル社への外部委託で検査可能であるが，保険収載されていない．専門機関でも検査可能である．
・尿中スルファチドが検出されることは診断の裏づけにはなるが，診断のための必要性は乏しい．
・尿中スルファチドは専門機関で測定可能である．
・本疾患では *in vitro* におけるスルファターゼ活性に残存活性が認められることが多く，臨床病型によって残存活性に差があるだけでなく，同一患者でもそれぞれのスルファターゼの残存活性にはバラつきがあり，正常活性に対する割合が異なっている．また，軽症型では培養線維芽細胞におけるスルファターゼ活性は培養条件により大きく変動するので注意を要する．白血球（リンパ球）を用いて，常に正常コントロールとともに測定することが望ましい．アリルスルファターゼ A 活性が最もよく低下する傾向にある．
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

9 ファーバー病

I 疾患概要

ファーバー病(Farber disease)は，ライソゾーム酵素である酸性セラミダーゼ(ASAH1)の遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝性形式の先天代謝異常症である．酸性セラミダーゼ欠損によりセラミドが蓄積し，さらにセラミドはガングリオシドやその他の糖脂質の分解経路における中間代謝産物であることから，二次的にガングリオシドも蓄積する．セラミドなどの蓄積によりマクロファージ(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，進行性嗄声といった特有の三徴を呈する．そのほか，肝臓，脾臓，肺，心臓，中枢神経系が障害される．

II 臨床病型

❶ 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，進行性嗄声の三徴を呈する．哺乳や呼吸障害，体重増加不良，間欠的な発熱を認める．嚥下障害，嘔吐や呼吸障害は重症患者に認められ，肺病変はしばしば死因となる．そのほか，肝腫大，舌腫大，心筋障害，全身のリンパ節腫脹などを伴う．多くの例で精神運動発達遅滞を伴う．

❷ 中間型(2 型)，軽症型(3 型)

古典型と比べて長期生存が可能で，神経学的合併症も軽度である．軽症型では成人まで生存する．

❸ 新生児型(4 型)

最重症で，重度の肝脾腫を伴う．胎児水腫により生後数日で死亡した例もある．超早期であるため，ファーバー病の特徴を示さず，酵素活性のみから診断される．

❹ 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，痙攣が主症状である．

❺ 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．

❻ プロサポシン欠損型(7 型)

サポシン前駆体であるプロサポシンの責任遺伝子 PSAP 遺伝子の変異によりプロサポシン欠損をきたし，サポシン A，B，C，D すべての完全欠損を経て，酸性 β- グルコシダーゼ，ガラクトセレブロシダーゼ，セラミダーゼすべての活性低下を生じた病型である．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 進行性嗄声．
4 肝脾腫．
5 中枢神経障害(精神運動発達遅滞，痙攣)．
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．
9 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

1 眼底検査：チェリーレッド斑．
2 尿中セラミドの排泄量増加．
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(薄層，液体クロマトグラフィー等)．
4 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．
5 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．
6 生検した皮下結節の電子顕微鏡でファーバー小体を認める．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の酸性セラミダーゼ活性の低下．
2 ASAH1，または PSAP 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・若年性関節リウマチ．
・網状組織球症．
・ゴーシェ病．

V 補足説明

A 主要臨床所見

・関節の有痛性の腫脹は指節間，中手骨，足関節，手関節，膝関節，肘関節に生じやすく，びまん性に腫脹し知覚過敏となり，最終的に拘縮に至る．
・皮下結節は罹患関節部や機械的刺激を受けやすい後頭部や仙骨部，結膜，外耳，鼻孔，口腔に生じる．
・嗄声，呼吸障害は喉頭蓋や喉頭の肉芽腫形成により生じる．閉塞性呼吸障害から喘鳴や努力呼吸を生じ，時に気管切開を要する呼吸障害に至ることがある．
・前角細胞または末梢神経が障害されると深部腱反射消失，筋緊張低下，筋萎縮を生じ，筋電図で神経原性変化を示す．

B 診断の参考となる検査所見

・チェリーレッド斑は異染性白質ジストロフィーの所見と類似し，テイ - サックス病よりはずっと軽度と報告されている．
・尿中セラミドは患者によっては 200 倍以上の異常高値を示す場合もあるが，正常の場合もあり，注意が必要である．
・皮膚結節などの生検標本の過剰なセラミドの蓄積の証明も診断に有用であり，クロマトグラフィーや質量分析を用いて証明する．
・生検した皮下結節の病理所見も診断の一助となる．肉芽形成と泡沫細胞の集積を認め，Periodic acid-Schiff 染色陽性による多糖体の存在，ズダン III，ズダン IV，ズダン黒 B 染色などによる脂肪染色陽性を示すことにより，糖脂質が組織に沈着していることを証明できる．
・電子顕微鏡所見で，培養線維芽細胞やマクロファージ内に「ファーバー小体」と呼ばれる，長さ約 15 nm ほどのカーブした管状構造（curvilinear body）の検出も診断に有用である．

C 診断の根拠となる検査

・患者の酸性セラミダーゼは，多くの場合，正常対照の 6 % 以下である．三徴を伴う患者ではほぼ全例で活性は低下するが，非典型例では活性低下を認めないこともある．アルカリ性セラミダーゼ活性は正常である．
・ASHA1 遺伝子では約 20 種の病原性のある遺伝子変異が同定されており，酵素活性には影響しない 3 つの多型も判明している．表現型と遺伝子型の関連性は十分には解明されていない．
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

10 ムコ多糖症 I 型

I 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis；MPS) I 型は1919 年にドイツの Hurler により初めて報告され，ライソゾーム酵素である α-L- イズロニダーゼ(IDS)の遺伝子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．α-L- イズロニダーゼの基質であるデルマタン硫酸，ヘパラン硫酸が組織に蓄積し，特異的顔貌，精神運動発達遅滞，神経学的退行，角膜混濁，緑内障，閉塞性呼吸障害，心弁膜症，肝脾腫，関節可動域制限，臍ヘルニア，鼠径ヘルニアなどの全身症状を発症する．進行性疾患であり，加齢とともに重症化する．発症頻度は約 10 万人に 1 人とされる．わが国では約 70 症例が報告されている．

II 臨床病型

発症時期，重症度から次の 3 つの病型に分類されるが，病型の境界は明瞭でない．

❶ MPS IH 型(ハーラー症候群)

発症時期が最も早く，病態の進行も早い最重症型である．生直後から，特徴的な粗な顔貌(大きな頭，前額の突出，巨舌)，胸郭の変形，肝脾腫，広汎で体全体に広がる蒙古斑などを認める．乳児期には精神運動発達遅滞，心弁膜症，臍ヘルニア，鼠径ヘルニア，騒音呼吸，反復性中耳炎，角膜混濁，関節可動域制限などが次第に明らかになる．乳幼児期は過成長を呈するが，3 歳頃から成長が鈍化して低身長に転ずる．

❷ MPS IS 型(シャイエ症候群)

発症時期が遅く，病態の進行も緩徐である．学童期以降に特異的顔貌，角膜混濁，緑内障，閉塞性呼吸障害，心弁膜症，肝脾腫，関節可動域制限，臍ヘルニア，鼠径ヘルニアなどの全身症状が出現し，加齢とともに進行するが，知的障害を伴わないのが特徴である．

❸ MPS IH/S 型(ハーラー・シャイエ症候群)

MPS IH 型と MPS IS 型のほぼ中間の臨床像を示す．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 特異的顔貌：頭囲拡大，側頭・前頭の膨隆，鞍鼻，大きく硬い鼻翼，厚い口唇，歯肉肥厚，巨舌，歯列不整，厚く硬い耳介．
2 精神運動発達遅滞．
3 神経学的退行．
4 骨変形．
5 関節可動域制限．
6 閉塞性呼吸障害．
7 眼科的異常：進行性の角膜混濁，緑内障．
8 繰り返す中耳炎，難聴．
9 心弁膜症．
10 肝脾腫．
11 臍ヘルニア，鼠径ヘルニア
12 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

1 全身骨 X 線：頭蓋骨肥厚，トルコ鞍拡大，腰椎卵円化，オール状肋骨，砲弾様指骨，中手骨近位端の先細り，大腿骨頭異形成．
2 頭部 MRI：脳室拡大，血管周囲腔の空泡化．
3 心エコー：心弁膜症，心肥大．
4 聴力検査：伝音性難聴，感音性難聴．
5 尿中ウロン酸定量で排泄量の増加．尿中ムコ多糖分画ではデルマタン硫酸，ヘパラン硫酸の排泄量の増加．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の α-L- イズロニダーゼ活性の低下．
2 IDS 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・他の病型の MPS.
・ムコリピドーシス.
・GM1 ガングリオシドーシス.
・ペルテス病.
・関節リウマチ.
・その他の骨系統疾患.

V 補足説明

A 主要臨床所見

・臨床症状は進行性疾患で，加齢とともに重症化する.
・乳児期，幼児期は過成長を呈する症例が多いが，3～4 歳以降は成長速度が鈍化して低身長となる.
・MPS II 型や VI 型と共通する MPS 特有の症状・経過を示すが，全般的に MPS II 型より個々の症状の発現時期，進行とも早い.

B 診断の参考となる検査

・尿中ウロン酸定量および分画はエスアールエル社で検査可能であるが，保険収載されていない．専門機関でも検査可能である.

C 診断の根拠となる検査

・白血球(リンパ球)，あるいは培養線維芽細胞中の α-L- イズロニダーゼ活性の著しい低下(ほとんどは測定感度以下あるいはその近傍)を検出することにより，診断を確定できる．エスアールエル社で検査可能である．遺伝学的検査として保険収載されている.
・α-L- イズロニダーゼの酵素活性測定において，残存活性で重症度を区別することは困難である.
・日本人では遺伝子変異のホットスポットはない．ミスセンス変異，ナンセンス変異，欠失，スプライス変異，フレームシフトなど，変異のパターンは多彩であり，100 種類以上の変異が報告されている.
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと.

D 確定診断

診断のプロセスは，下記の 5 項目で行う.
(1)主要症状および臨床所見.
(2)全身骨 X 線所見.
(3)尿中デルマタン硫酸，ヘパラン硫酸の排泄量増加.
(4)α-L- イズロニダーゼの酵素活性の低下.
(5)IDS 遺伝子の病原性と考えられる遺伝子変異の同定.

(1)，(2)から本症を疑った場合は(3)と(4)を行う．確定診断は(4)で行うことが多いが，(4)の結果が不明確あるいは利用できない場合は(5)が有用となる．なお，早期治療の観点から，軽微な臨床兆候しか有しない場合でも積極的に(3)，(4)に進み，早期診断することが重要である．成人軽症例では(1)，(2)が限定的で，(3)も軽微なことがある．遺伝子解析で未報告のアミノ酸置換を認めた場合は，病因変異でない機能的多型を否定する必要がある.

11 ムコ多糖症 II 型

I 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis；MPS) II 型[ハンター症候群(Hunter syndrome)]は，ライソゾーム酵素であるイズロン酸 -2- スルファターゼの遺伝子異常により発症する X 連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である．イズロン酸 -2- スルファターゼの基質であるデルマタン硫酸，ヘパラン硫酸が組織内に蓄積し，尿中に多量に排泄される．成長障害，骨関節症状，心弁膜症，中枢神経障害などの全身症状をもたらす．身体所見，精神運動発達遅滞の程度や生存期間により，重症型，軽症型，中間型に分類される．わが国では MPS 全体の半数以上を占め，最も頻度の高い病型である．わが国における発症頻度は男児 53,000 人当たり 1 人と推測されている．

II 臨床病型

❶ 重症型

乳幼児期に，発語の遅れなどの中枢神経症状に気づかれて来院することが多い．6 ～ 7 歳をピークに発達の退行が始まり，徐々に進行してゆく．成長障害，骨関節症状，呼吸器症状なども進行する．従来は 10 代の死亡例が多かったが，治療の進歩により生命予後は改善している．

❷ 軽症型

幼児期の関節拘縮が初発症状であることが多い．知的には正常に発達するが，成長障害，骨関節症状，心弁膜症，視力・聴力低下などの症状は徐々に進行する．治療の進歩により QOL や生命予後は改善している．

❸ 中間型

重症型と軽症型の間には，様々な程度の症状を有する中間型の患者が存在する．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 特異的顔貌：頭囲拡大，側頭・前頭の膨隆，鞍鼻，大きく硬い鼻翼，厚い口唇，歯肉肥厚，巨舌，歯列不整，厚く硬い耳介．
2 精神運動発達遅滞(重症型)
3 神経学的退行(重症型)．
4 繰り返す中耳炎，難聴．
5 骨変形．
6 関節可動域制限．
7 閉塞性呼吸障害．
8 心弁膜症．
9 肝脾腫．
10 臍ヘルニア，鼠径ヘルニア
11 家系内に本疾患と診断されている者がいる．

B 診断の参考となる検査所見

1 全身骨 X 線：頭蓋骨肥厚，トルコ鞍拡大，腰椎卵円化，オール状肋骨，砲弾様指骨，大腿骨頭異形成．
2 頭部 MRI：脳室拡大，血管周囲腔の空泡状変化．
3 心エコー：心弁膜症，心肥大．
4 聴力検査：伝音性難聴，感音性難聴．
5 尿中ウロン酸定量で排泄量の増加．尿中ムコ多糖分画ではデルマタン硫酸，ヘパラン硫酸の排泄量の増加．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中のイズロン酸 -2- スルファターゼ活性の低下．
2 イズロン酸 -2- スルファターゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・他の病型の MPS.
・ムコリピドーシス.
・マルチプルスルファターゼ欠損症.
・GM1 ガングリオシドーシス.
・ペルテス病.
・関節リウマチ.
・心弁膜症.
・網膜色素変性症.

V 補足説明

A 主要臨床所見

・乳児期では，広範な蒙古斑，反復性の中耳炎，臍・鼠径ヘルニアを認める．脊椎後弯，腰椎椎体の卵円化を認める例もある．
・幼児期より，特徴的顔貌(頭囲拡大，側頭・前頭の膨隆，鞍鼻，大きく硬い鼻翼，厚い口唇，歯肉肥厚，巨舌，歯列不整，厚く硬い耳介)，呼吸器症状(アデノイド肥大，騒音呼吸，呼吸器感染，反復性中耳炎，伝音性難聴)，皮膚症状(多毛，粗な皮膚，畝状の皮膚肥厚)，骨関節異常[手指拘縮(鷲手)，脊椎後弯，股・膝・肘・肩関節の拘縮]，肝脾腫，心弁膜症，精神運動発達遅滞(軽症型は正常．重症型は運動・発語の遅れ，行動異常)を認める．
・学童期～思春期より，成長鈍化・停止，呼吸障害，嚥下障害が出現する．重症型では神経学的退行を認める．
・成人期では，肝脾腫，心弁膜症，気道狭窄，呼吸困難，難聴，視力障害，関節拘縮が進行する．重症型では脳障害が進行し，死亡する．軽症型では知能は保たれるが，QOL は低下する．

B 診断の参考となる検査

・尿中ウロン酸定量および分画はエスアールエル社で検査可能であるが，保険収載されていない．専門機関でも検査可能である．

C 診断の根拠となる検査

・白血球(リンパ球)，あるいは培養皮膚線維芽細胞中のイズロン酸 -2- スルファターゼ活性の著しい低下(ほとんどは測定感度以下あるいはその近傍)を検出することにより診断できる．エスアールエル社で検査可能である．遺伝学的検査として保険収載されている．
・本疾患で認められるイズロン酸 -2- スルファターゼ遺伝子変異は極めて多様である．隣接する pseudogene との相同組換えによって相互の逆位を生じる変異は比較的高頻度に見出される．
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと．

D 確定診断

診断のプロセスは，下記の 5 項目で行う．
(1)主要症状および臨床所見．
(2)診断の参考となる検査所見．
(3)尿中デルマタン硫酸，ヘパラン硫酸の排泄量増加．
(4)イズロン酸 -2- スルファターゼ活性の低下．
(5)イズロン酸 -2- スルファターゼ遺伝子の病原性と考えられる遺伝子変異の同定．

(1)，(2)から本症を疑った場合は(3)と(4)を行う．軽症例では(1)～(3)が軽微なことがある．確定診断は(4)で行うことが多いが，(4)の結果が不明確あるいは利用できない場合は(5)が有用となる．なお，早期治療の観点から，軽微な臨床兆候しか有しない場合でも積極的に(3)，(4)に進み，早期診断することが重要である．

12 ムコ多糖症 III 型

I　疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis；MPS) III 型[サンフィリッポ症候群(Sanfilippo syndrome)]は，ライソゾーム酵素である①ヘパラン -*N*- スルファターゼ(A 型)，②*α*-*N*- アセチルグルコサミニダーゼ(B 型)，③アセチル -CoA：*α*- グルコサミン *N*- アセチルトランスフェラーゼ(C 型)，④*N*- アセチルグルコサミン -6- スルファターゼ(D 型)のいずれかの遺伝子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．これらの酵素の基質であるヘパラン硫酸が組織に蓄積し，尿中に多量に排泄される．他の病型の MPS と異なり，重度の中枢神経変性症状が特徴的で，身体症状は軽度である．

II　臨床病型

生化学的に，①ヘパラン -*N*- スルファターゼ欠損症(A 型)，②*α*-*N*- アセチルグルコサミニダーゼ欠損症(B 型)，③アセチル -CoA：*α*- グルコサミン *N*- アセチルトランスフェラーゼ欠損症(C 型)，④*N*- アセチルグルコサミン -6- スルファターゼ欠損症(D 型)の 4 つの亜型に分けられる．臨床的にこの 4 つを区別することはできない．

III　診断基準

A 主要臨床所見

1　2 ～ 6 歳頃に多動，乱暴な行動，精神運動発達遅滞，粗い毛，多毛が認められる．
2　3 歳頃から中枢神経変性症状が進行し，7 ～ 8 歳までに言語は消失する．言葉の獲得がみられないままに退行する症例もある．
3　10 代になると睡眠障害，肝脾腫，痙攣がみられ，周囲とのコンタクトも消失する．
4　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

1　骨 X 線：頭蓋骨の肥厚，肋骨のオール状変形など，MPS に特徴的な骨変形．頭囲拡大．
2　ALP が年齢に比して高値．
3　AST，ALT の軽度上昇を認めることがある．
4　尿中ウロン酸定量で排泄量の増加．尿中ムコ多糖分画ではヘパラン硫酸の排泄量の増加．

C 診断の根拠となる検査

1　白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の「II　臨床病型」であげた酵素のいずれかの活性が低下．
2　「II　臨床病型」であげた酵素の遺伝子解析でいずれかに病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV　鑑別診断

・神経症状からは，自閉症，発達障害，知的障害があげられる．
・身体症状からは，他の病型の MPS，ムコリピドーシス，マルチプルスルファターゼ欠損症，GM1 ガングリオシドーシスがあげられる．
・酵素活性からは，A 型および D 型について，マルチプルスルファターゼ欠損症があげられる．マルチプルスルファターゼ欠損症では，複数のスルファターゼ活性が低下するため，他のスルファターゼ活性を 1 つ以上測定し，低下の有無をみる．

V　補足説明

A 主要臨床所見

・多動は粗暴な傾向が強い．
・頭蓋骨の肥厚により脳波は低電位となり，痙攣があっても脳波異常を検出することは困難である．
・沖縄県に B 型の common mutation があり，創始者効果が推測されている．

B 診断の参考となる検査所見

・ALP の上昇は骨症状の強さを反映する．したがって，MPS III 型では明らかでないことが多い．

・AST，ALT の上昇は臓器症状（肝脾腫等）の強さを反映する．したがって，MPS III 型では明らかでないことが多い．

C 診断の根拠となる検査

・尿中ウロン酸定量および分画，酵素活性測定はエスアールエル社で検査可能である．いずれの検査も保険収載されていない．専門機関でも検査可能である．

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

D 確定診断

最終判断は専門機関に依頼することが望ましい．

13 ムコ多糖症 IV 型

I　疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis；MPS) IV 型[モルキオ症候群(Morquio syndrome)]は，ライソゾーム酵素である *N*- アセチルガラクトサミン -6- 硫酸スルファターゼ(GALNS)の遺伝子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．GALNS の基質であるケラタン硫酸とコンドロイチン硫酸が骨や角膜などに蓄積する．短胴性低身長，X 脚，手関節弛緩，角膜混濁，弁膜症を特徴とする．知能は正常である．*β*- ガラクトシダーゼの欠損を原因とする B 型も存在する．発症頻度は 20 万～ 50 万人に 1 人とされる．

II　臨床病型

❶ 重症型

MPS IV 型の約 70 % を占め，身長は 100 cm に満たない例が多い．思春期以降，呼吸器合併症，頸髄圧迫，心弁膜症などにより死に至る例がある．

❷ 軽症型

MPS IV 型の約 25 % を占める．成長障害の程度は多様で，成人期以降も QOL を維持し，健常者に近い寿命を期待できる患者もいる．

❸ 中間型

重症型と軽症型の間には，様々な中間的重症度の患者が存在する．

III　診断基準

A 主要臨床所見

1　骨関節障害：2 ～ 3 歳までに短胴型小人症，鳩胸，下部肋骨の拡張，脊椎後弯，脊椎側弯，X 脚，関節過伸展を認める．靱帯弛緩，動揺性歩行，歯突起低形成による環軸椎脱臼・亜脱臼，頸髄圧迫，四肢麻痺．重症例では 7 ～ 8 歳頃に成長が停止し，平均最終身長は 110 ～ 120 cm である．

2　気道障害：拘束性・閉塞性肺障害，気管軟化，巨舌，アデノイド・扁桃肥大などが認められる．睡眠時無呼吸，いびき，呼吸音増強，肺胞低換気，発声障害をきたす．

3　歯科的異常：小さな歯，広い歯間，エナメル質菲薄，う蝕．

4　眼科的異常：角膜混濁．

5　聴力障害：軽度～中等度の混合性難聴．

6　循環器障害：心弁膜症．

7　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

1　X 線：椎体の扁平化，第 2 頸椎歯突起低形成，肋骨扁平化，股関節異常．

2　心エコー：心弁膜症．

3　聴力検査：混合性難聴．

4　尿中ウロン酸定量で排泄量の増加．尿中ムコ多糖分画ではケラタン硫酸の排泄量の増加．

C 診断の根拠となる検査

1　白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の GALNS 活性の低下．

2　GALNS 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV　鑑別診断

・他の病型の MPS(VII 型)．

・短胴性低身長をきたす骨系統疾患(先天性脊椎骨端異形成症)．

V　補足説明

B 診断の参考となる検査

・尿中ウロン酸定量および分画はエスアールエル社で検査可能であるが，保険収載されていない．専門機関でも検査可能である．

C 診断の根拠となる検査

・白血球(リンパ球)中の GALNS 活性の著しい低下

を検出することにより診断できる．エスアールエル社で検査可能である．

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

14 ムコ多糖症 VI 型

I 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis；MPS) VI 型[マロトー・ラミー症候群(Maroteaux-Lamy syndrome)]は 1965 年に Maroteaux と Lamy によって報告され，ライソゾーム酵素である *N*- アセチルガラクトサミン -4- スルファターゼ[アリルスルファターゼ B(ARSB)]の遺伝子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．*N*- アセチルガラクトサミン -4- スルファターゼの基質であるデルマタン硫酸が組織に蓄積し，成長障害，骨関節症状，心弁膜症，角膜混濁などを呈し，MPS IH 型と類似の臨床像を示すが，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，軽症型，中間型に分類されるが，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，約 30 万人に 1 人とされる．

II 臨床病型

❶ 重症型

乳幼児期より成長障害，特徴的な顔貌，骨変形，関節拘縮，視力・聴力障害，手根管症候群や脊髄圧迫，呼吸器機能異常，心機能異常などを呈し，急激に進行する．無治療の場合は 20 ～ 30 代で死亡する．

❷ 軽症型

思春期や青年期以降に視力・聴力障害，手根管症候群や脊髄圧迫，呼吸器機能異常，心機能異常などの症状が徐々に進行するが，生命予後はよい．特徴的な顔貌や骨変形は呈さないか，極めて軽度である．

❸ 中間型

重症型と軽症型の間には，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．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 特徴的顔貌：頭囲拡大，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．
2 骨変形．
3 関節可動域制限．
4 閉塞性呼吸障害
5 眼科的異常：進行性の角膜混濁，緑内障，網膜色素変性．
6 繰り返す中耳炎，難聴
7 心弁膜症．
8 肝腫大．
9 臍ヘルニア，鼠径ヘルニア
10 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

1 全身骨 X 線：頭蓋骨肥厚，トルコ鞍拡大，腰椎卵円化，オール状肋骨，砲弾様指骨，中手骨近位端の先細り，大腿骨頭異形成．
2 頭部 MRI：脳室拡大，血管周囲腔の空泡化．
3 尿中ウロン酸定量で排泄量の増加．尿中ムコ多糖分画ではデルマタン硫酸の排泄量の増加．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の ARSB 活性の低下．
2 ARSB 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・他の病型の MPS.
・ムコリピドーシス.
・GM1 ガングリオシドーシス.
・ペルテス病.
・関節リウマチ.
・その他の骨系統疾患.

V 補足説明

A 主要臨床所見

・身体所見は MPS IH 型と共通する症状・経過を示すが，知的障害はみられない.
・骨関節障害は，頭蓋骨底・椎骨の変形，頸椎軸不安定・亜脱臼による頸髄圧迫，水頭症，脊椎後弯，手指の屈曲拘縮（鷲手），手根管症候群，股・膝・肘・肩関節の拘縮を認める.
・呼吸障害は，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，肺胞低換気などをきたす.
・心弁膜症は，僧帽弁・大動脈弁を主とした閉鎖不全症，狭窄症などを認める.

B 診断の参考となる検査所見

・頭部 MRI：「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みられる.
・尿中ウロン酸定量および分画はエスアールエル社で検査可能であるが，保険収載されていない．専門機関でも検査可能である.

C 診断の根拠となる検査

・白血球（リンパ球）中の ARSB 活性の定量はエスアールエル社で検査可能である.
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと.

D 確定診断

診断のプロセスは，下記の 5 項目で行う.
(1) 主要症状および臨床所見.
(2) 全身骨 X 線所見.
(3) 尿中ウロン酸，特にデルマタン硫酸の排泄量増加.
(4) ARSB 活性の低下.
(5) ARSB 遺伝子の病原性と考えられる遺伝子変異の同定.

(1)，(2) から本症を疑った場合は (3) と (4) を行う．確定診断は (4) で行うことが多いが，(4) の結果が不明確あるいは利用できない場合は (5) が有用となる．なお，早期治療の観点から，軽微な臨床兆候しか有しない場合でも積極的に (3)，(4) に進み，早期診断することが重要である．成人軽症例では (1)，(2) が限定的で，(3) も軽微なことがある．遺伝子解析で未報告のアミノ酸置換を認めた場合は，病因変異でない機能的多型を否定する必要がある.

15 ムコ多糖症 VII 型

I 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis；MPS) VII 型[スライ症候群(Sly syndrome)]は，ライソゾーム酵素である β- グルクロニダーゼの遺伝子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．β- グルクロニダーゼの基質であるケラタン硫酸を除くすべてのムコ多糖が組織に蓄積し，骨変形，関節拘縮，心弁膜症，精神運動発達遅滞，胎児水腫などの全身症状を発症する．

II 臨床病型

❶ 新生児型

胎児水腫として認められる．胎児期より全身の骨変形，粗な顔貌が認められ，胎児期または乳児期早期に死亡する．

❷ 重症型

MPS IH 型(ハーラー症候群)に似ており，3 歳頃までに MPS に特徴的な顔貌，骨変形，肝脾腫，臍ヘルニア，鼠径ヘルニアが現れる．知的障害，角膜混濁は MPS IH 型より軽度である．

❸ 軽症型

幼児期より骨変形が認められ，緩徐に進行する．肝脾腫，角膜混濁，知的障害，心弁膜症は軽度であり，認められないこともある．MPS IV 型(モルキオ症候群)によく似た症例もある．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 特異的顔貌：頭囲拡大, 側頭・前頭の膨隆, 鞍鼻，大きく硬い鼻翼，厚い口唇，歯肉肥厚，巨舌，歯列不整，厚く硬い耳介.
2 精神運動発達遅滞.
3 骨変形.
4 関節可動域制限.
5 角膜混濁.
6 心弁膜症.
7 肝脾腫.
8 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

1 末梢血顆粒球中に，粗で非常に目立つ異染性の封入体がみられることがある.
2 骨 X 線：頭蓋骨の肥厚，肋骨のオール状変形など MPS に特徴的な骨変形．頭囲拡大.
3 ALP が年齢に比して高値.
4 AST，ALT の軽度上昇を認めることがある.
5 尿中ウロン酸定量で排泄量の軽度増加．尿中ムコ多糖分画ではヘパラン硫酸，デルマタン硫酸，コンドロイチン硫酸の排泄量の増加.

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の β- グルクロニダーゼ活性の低下.
2 β- グルクロニダーゼの遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める.

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合.

IV 鑑別診断

・身体症状から，他の病型の MPS，ムコリピドーシス，マルチプルスルファターゼ欠損症，GM1 ガングリオシドーシスがあげられる.

V 補足説明

A 主要臨床所見

・日本人では軽症型が多い．軽症型では肝腫大，角膜混濁，知的障害，心弁膜症がほとんど認められないこともある.
・MPS IV 型様の臨床所見を呈する症例もある.

B 診断の参考となる検査

・ALP の上昇は骨症状の強さを反映する．したがって，MPS VII 型では明らかでないことが多い.
・AST，ALT の上昇は臓器症状(肝腫大等)の強さ

を反映する．したがって，MPS VII 型では明らかでないことが多い．
・小児例では，尿中ウロン酸排泄量の軽度増加，ヘパラン硫酸，デルマタン硫酸，コンドロイチン硫酸の排泄量増加を認めるが，著明な増加ではない．また，軽症型や成人例ではほとんど増加を認めない．したがって，尿中ウロン酸定量は診断の裏づけにはなるが，診断のための必要性は乏しい．
・尿中ウロン酸が著明に増加していれば，他の病型の MPS の可能性が高い．
・尿中ウロン酸の増加が認められなくとも，MPS VII 型を否定することはできない．
・尿中ウロン酸はエスアールエル社で検査可能であるが，保険収載されていない．専門機関でも検査可能である．

C 診断の根拠となる検査

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

D 確定診断

最終判断は専門機関に依頼することが望ましい．

16 シアリドーシス

I 疾患概要

シアリドーシス(sialidosis)は，ライソゾーム膜に存在する酵素であるライソゾーム性シアリダーゼの遺伝子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．ライソゾーム性シアリダーゼ活性の低下に基づき，その基質である非還元末端にシアル酸(*N*- アセチルノイラミン酸)をもつオリゴ糖や糖蛋白質が全身の組織や体液中に蓄積し，視力障害，ミオクローヌス，小脳失調や錐体路障害などの神経症状，粗な顔貌および骨障害などの症状を発症する．

II 臨床病型

❶ I 型(チェリーレッド斑 - ミオクローヌス症候群)

粗な顔貌や骨異常を伴わない患者がこのグループに含まれる．患者の多くは 10 ～ 20 代に発症し，視力障害，白内障，ミオクローヌス，小脳失調，腱反射亢進，痙攣，振戦，筋緊張低下や構語障害などの症状が出現する．眼底にはチェリーレッド斑が認められる．知的障害はみられないか，あっても軽度なことが多い．

❷ II 型

粗な顔貌や骨異常を伴う患者がこのグループに含まれる．発症年齢により，さらに先天型，乳児型および若年型のサブグループに亜分類される．先天型の患者は胎児水腫を伴い，出生時から浮腫，腹水，粗な顔貌，骨異常や腎不全を呈して早期に死亡する．乳児型や若年型の患者は粗な顔貌，骨異常，精神運動発達遅滞，低身長，肝脾腫，白内障，角膜混濁や鼠径ヘルニアなどの症状がみられ，長じるとミオクローヌス，小脳失調や眼底のチェリーレッド斑が認められる．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 胎児水腫や出生時からの浮腫および腹水(II 型)．
2 粗な顔貌や骨異常(II 型)．
3 精神運動発達遅滞や低身長(II 型)．
4 肝脾腫や鼠径ヘルニア(II 型)．
5 視力障害，白内障や角膜混濁．
6 ミオクローヌス，小脳失調や振戦．
7 腱反射亢進，痙攣，構語障害や筋緊張低下．
8 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

1 眼底検査：チェリーレッド斑(I 型や II 型の乳児型および若年型)．
2 末梢リンパ球や骨髄細胞に空胞化(II 型)．
3 肝生検でクッパー細胞に，神経生検で筋層間神経叢の神経細胞や線維芽細胞に空胞化．電子顕微鏡による観察では，これらの細胞内に膜で囲まれた細網顆粒状および層状の構造物や電子密度の高い物質の蓄積．
4 尿中オリゴ糖分析：シアル酸含有オリゴ糖の排泄量増加．

C 診断の根拠となる検査

1 培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼ活性の低下を認め，かつ β- ガラクトシダーゼ活性の低下を認めない．
2 ライソゾーム性シアリダーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・チェリーレッド斑や中枢神経障害をきたす疾患：テイ - サックス病，サンドホフ病やガラクトシアリドーシスなど．
・粗な顔貌，骨異常や肝脾腫を示す疾患：ムコ多糖症，ムコピリドーシス II 型および III 型，フコシドーシス，マンノシドーシスやガラクトシアリドーシスなど．
・シアリドーシスの臨床症状や生化学的所見は，ガラクトシアリドーシスやムコリピドーシス II 型および III 型のそれに似ているため，鑑別に注意する．

V 補足説明

A 主要臨床所見

・I 型は視力障害，ミオクローヌスや小脳失調などの神経症状が主徴であり，II 型は粗な顔貌，骨異常や肝脾腫などの症状が出現し，年齢が進むと神経症状が現われる．
・胎児水腫や出生時の浮腫や腹水の存在は，II 型診断のきっかけとなる場合がある．
・刺激で誘発されやすく，薬剤によるコントロールがむずかしいミオクローヌスの存在は，診断のきっかけとなる場合がある．

B 診断の参考となる検査所見

・眼底のチェリーレッド斑は，診断のきっかけとなる所見として重要である．

C 診断の根拠となる検査

・ライソゾーム性シアリダーゼ活性測定の試料に白血球（リンパ球）を用いることは推奨できない．白血球（リンパ球）中のライソゾーム性シアリダーゼ活性は低く，また酵素活性測定の際に通常用いられる人工基質はライソゾーム性シアリダーゼ以外のシアリダーゼにも反応するためである．
・ライソゾーム性シアリダーゼは不安定であり，試料の凍結融解処理や過度の超音波破砕により容易に失活するため，酵素活性測定の際には注意する．
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

D 確定診断

・ライソゾーム性シアリダーゼ活性が著明に低下する疾患として，シアリドーシス以外に，二次的に活性が低下するガラクトシアリドーシス（ライソゾーム性保護蛋白 / カテプシン A 欠損症）とムコリピドーシス II 型および III 型が存在する．培養線維芽細胞を試料として酵素活性を測定した場合，ガラクトシアリドーシスでは β- ガラクトシダーゼの二次的な中等度の活性低下とカテプシン A の一次的な活性低下がみられ，ムコリピドーシス II 型および III 型ではライソゾーム性マトリックス酵素（β- ガラクトシダーゼや β- ヘキソサミニダーゼ等）の二次的な活性低下が認められる．さらに後者では，血清中のライソゾーム性マトリックス酵素の活性増加がみられる．このため，培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼと β- ガラクトシダーゼ活性の測定により，前者の活性のみが著明に低下し，かつ後者の活性が正常であればシアリドーシスと診断できる．

17 ガラクトシアリドーシス

I 疾患概要

ガラクトシアリドーシス(galactosialidosis)は，ライソゾーム性保護蛋白質 / カテプシン A の遺伝子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．本症では，一次的にカテプシン A 活性が低下するとともに，二次的にライソゾーム性シアリダーゼ活性の著明な低下と β- ガラクトシダーゼ活性の中等度低下がみられ，シアル酸を含む糖複合体や抗エンドセリン I 抗体に反応する物質などが体内に蓄積し，全身症状が出現する．

II 臨床病型

❶ I 型(早期乳児型)

出生時に浮腫や腹水がみられ，乳児期に粗な顔貌，骨変形，肝脾腫や鼠径ヘルニアなどの症状が出現し，腎不全，心不全，呼吸障害や脳障害をきたして生後数か月～数年で死亡する．

❷ II 型(晩期乳児型)

生後数か月から 1 ～ 2 年頃に肝脾腫，骨変形や心臓弁膜症などの症状がみられるが，多くの場合，I 型に比べて症状の進行は緩やかである．成人に至っても神経症状がみられないか，あっても軽い症例が多い．

❸ III 型(若年 / 成人型)

10 歳以降に発症し，視力低下，眼底のチェリーレッド斑，角膜混濁，白内障，聴覚障害，ミオクローヌス，小脳失調，痙攣，錐体路障害，粗な顔貌，骨変形，心障害，被角血管腫やリンパ球の空胞化がみられる．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 出生時からの浮腫や腹水(I 型)．
2 粗な顔貌や骨変形．
3 肝脾腫や鼠径ヘルニア．
4 視力低下，角膜混濁や白内障．
5 ミオクローヌスや小脳失調．
6 痙攣や錐体路障害．
7 聴覚障害．
8 腎障害，心障害や呼吸障害．
9 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

1 眼底検査：チェリーレッド斑(II 型および III 型)．
2 末梢リンパ球や骨髄細胞に空胞．
3 生検された末梢神経組織の電子顕微鏡による観察で，シュワン細胞や神経周囲の上皮細胞内に膜で囲まれた空胞．
4 尿中オリゴ糖分析：シアル酸含有オリゴ糖の排泄量増加．

C 診断の根拠となる検査

1 培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼ活性の著明な低下，および β- ガラクトシダーゼ活性の中等度低下．
2 培養線維芽細胞中のカテプシン A 活性の低下．
3 ライソゾーム性保護蛋白質 / カテプシン A 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・粗な顔貌，骨変形や肝脾腫を示す疾患：ムコ多糖症，ムコリピドーシス II 型および III 型，フコシドーシス，マンノシドーシスやシアリドーシス II 型など．
・チェリーレッド斑を示す疾患：テイ - サックス病，サンドホフ病，シアリドーシスなど．
・ガラクトシアリドーシスの臨床症状や生化学的所見はシアリドーシスやムコリピドーシス II 型および III 型のそれに似ているため，鑑別に注意を要する．

V 補足説明

A 主要臨床所見

・出生時の浮腫や腹水の存在は，I 型診断のきっかけとなる場合がある．
・神経障害と内臓障害を伴う全身症状の存在は，診断のきっかけとなる場合がある．
・刺激で誘発されやすく，薬剤によるコントロールがむずかしいミオクローヌスの存在は，診断のきっかけとなる場合がある．

B 診断の参考となる検査所見

・眼底のチェリーレッド斑は，診断のきっかけとなる所見として重要である．

C 診断の根拠となる検査

・ライソゾーム性シアリダーゼ活性測定の試料に白血球(リンパ球)を用いることは推奨できない．白血球(リンパ液)中のライソゾーム性シアリダーゼ活性は低く，また酵素活性測定の際に通常用いられる人工基質はライソゾーム性シアリダーゼ以外のシアリダーゼにも反応するためである．
・培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼ活性，β- ガラクトシダーゼ活性およびカテプシン A 活性を測定する際は，β- ヘキソサミニダーゼなど対照となる酵素の活性を同時測定することが望ましい．
・ライソゾーム性シアリダーゼは不安定であり，試料の凍結融解処理や過度の超音波破砕により容易に失活するため，酵素活性測定の際には注意を要する．
・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと．

D 確定診断

・ガラクトシアリドーシスの疾患責任遺伝子がコードする蛋白質は，ライソゾーム性シアリダーゼやβ- ガラクトシダーゼの安定化に働く保護機能と，それ自体がカテプシン A としての酵素機能を合わせもつ多機能蛋白質である．そのため，培養線維芽細胞を試料として酵素活性を測定した場合，本症ではライソゾーム性シアリダーゼとβ- ガラクトシダーゼの活性が同時に低下する(後者の活性低下は中等度に留まる)．一方，鑑別診断において重要なシアリドーシスではライソゾーム性シアリダーゼのみの活性低下が認められ，ムコリピドーシス II 型や III 型ではライソゾーム性シアリダーゼおよびライソゾーム性マトリックス酵素(β- ガラクトシダーゼやβ- ヘキソサミニダーゼ等)全体の活性低下がみられる．さらに後者では，血清中のライソゾーム性マトリックス酵素の活性増加がみられる．このため，培養線維芽細胞中のライソゾーム性シアリダーゼとβ- ガラクトシダーゼの同時活性低下が認められ，対照酵素(β- ヘキソサミニダーゼ等)の活性低下がみられなければガラクトシアリドーシスと診断できる．

18 ムコリピドーシス II 型，III 型

I 疾患概要

ムコリピドーシス（mucolipidosis）は，ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis；MPS）の骨症状とリピドーシス（lipidosis）の神経症状を合わせもつ疾患として提唱された疾患であり，MPS とは多くの臨床上の共通点をもつ．ムコリピドーシス II 型，III 型は，ゴルジ蛋白である *N*- アセチルグルコサミンホスフォトランスフェラーゼ［GlcNAc ホスフォトランスフェラーゼ（GNPT）］活性の低下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．GNPT は $\alpha_2\ \beta_2\ \gamma_2$ の 6 つのサブユニットからなり，責任遺伝子は α および β サブユニットをコードする GNPTAB 遺伝子および γ サブユニットをコードする GNPTG 遺伝子の 2 つである．本酵素の欠損により，合成されたライソゾーム酵素がライソゾームまで運搬されないことが基本病態となっている．ムコリピドーシス II 型は患者から採取した皮膚線維芽細胞に多数の封入体（inclusion body）が認められたことから「I-cell 病（inclusion-cell disease）」とも呼ばれる．臨床兆候が軽微な III 型は「偽性ハーラー・ポリジストロフィー（pseudo-Hurler polydystrophy）」とも呼ばれる．

II 臨床病型

❶ ムコリピドーシス II 型（I-cell 病）

乳児期より症状が発現し，発達は歩行までは至らない重症型である．

❷ ムコリピドーシス III 型（偽性ハーラー・ポリジストロフィー）

2 ～ 3 歳頃に骨変形や関節拘縮で気づかれるが，重症度の幅は広い．骨変形が主症状で，肝腫大はあまりみられず，知的障害も軽度である．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 乳児期からの精神運動発達遅滞．
2 MPS に特徴的な顔貌，歯肉の肥厚．
3 関節拘縮や先天性股関節脱臼．
4 臍ヘルニア，鼠径ヘルニア（しばしば両側）．
5 心雑音，心弁膜症．
6 角膜混濁．
7 低身長．
8 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

1 全身骨 X 線：後側弯性骨盤，椎体の舌状変形や楔状椎体，腰椎の突背，肋骨のオール様変形，中手骨近位の円錐状変形（pointing）．
2 尿中ムコ多糖の排出量増加を認めない．
3 末梢血リンパ球，骨髄細胞の空胞化．
4 培養皮膚線維芽細胞中のトルイジンブルー染色で青く染まり，Periodic acid-Schiff 染色で赤く染まる封入体．

C 診断の根拠となる検査

1 血漿中の *β*- ヘキソサミニダーゼ，イズロン酸 -2- スルファターゼ，アリルスルファターゼ A，*α*- マンノシダーゼなどの酵素活性の上昇．
2 培養線維芽細胞中の酸性 *β*- グルコシダーゼ，酸性ホスファターゼを除く，ライソゾーム酵素活性の低下．
3 GNPTAB，または GNPTG 遺伝子の遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV　鑑別診断

・多発性骨形成不全症：MPS，骨系統疾患.

V　補足説明

A 主要臨床所見

・出生時の身長，体重は正常以下であり，生後の発育も遅滞する.
・歯肉の肥厚は，MPS II 型との鑑別で重要な所見である.
・多発性骨形成不全症など，多くの症状は III 型では軽度である.

B 診断の参考となる検査所見

・尿中ムコ多糖の排出量増加を認めないことは，MPS との鑑別において重要な臨床所見であるが，正常上限を少し超える軽度の上昇はありうる.

C 診断の根拠となる検査

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html) を参照のこと.

D 確定診断

・血漿中のライソゾーム酵素活性のパターンでほぼ診断は可能.
・リンパ球中の酵素活性は，*β*- ガラクトシダーゼを除き，多くのライソゾーム酵素で正常である.
・培養線維芽細胞中のライソゾーム酵素活性の測定が可能であれば，診断はより確実である.
・GNPTAB 遺伝子の高頻度変異の検索で 7 割程度の変異が同定できる．日本人では GNPTG 遺伝子の変異は報告されていない.

19 マンノシドーシス

I 疾患概要

マンノシドーシス(mannosidosis)は，ライソゾーム酵素であるマンノシダーゼの遺伝子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．マンノース含有オリゴ糖が全身臓器に蓄積して障害を引き起こす．糖鎖終末マンノースの分解位置により，α-マンノシドーシスとβ-マンノシドーシスに分類される．α-マンノシドーシスは約50万人に1人，β-マンノシドーシスは世界で数例と報告されている．

II 臨床病型

❶ α-マンノシドーシス乳児型(I型)

生後3か月～1歳で発症し，精神運動発達遅滞，難聴，粗な顔貌，多発性骨異形成，言語発達遅滞，肝脾腫，大頭症，ヘルニア，突背，関節拘縮，筋力低下，角膜混濁，白内障(棘状白濁)，巨舌，痙性対麻痺，過食症などを認め，重症例は3～10歳までに死亡することが多い．

❷ α-マンノシドーシス若年成人型(II型)

1～4歳頃に発症し，精神運動発達遅滞，難聴などを認めるが，比較的軽症例が多く，緩徐に進行し，成人まで生存する．

❸ β-マンノシドーシス

1歳以降に発症し，精神運動発達遅滞(特に言葉の遅れ)，難聴，粗な顔貌，被角血管腫(特に陰嚢や陰茎)，筋力低下，軽度の多発性骨異形成，四肢麻痺，多動傾向，短頭症，母指球筋萎縮，末梢神経障害，痙攣重積などを認める．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 α-マンノシドーシス：
・乳児期以降の精神運動発達遅滞.
・難聴.
・粗な顔貌.
・多発性骨異形成.
・言語発達遅滞.
・肝脾腫.
・眼球病変(角膜混濁や棘状白内障).
・同胞が本疾患と診断されている.

2 β-マンノシドーシス：
・精神運動発達遅滞.
・難聴.
・粗な顔貌.
・被角血管腫(陰嚢や陰茎などに好発).
・言語発達遅滞.
・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

1 α-マンノシドーシスでは，頭部MRIまたはCTで水頭症や小脳萎縮.
2 末梢血リンパ球，皮膚線維芽細胞の空胞化や骨髄マクロファージの泡沫細胞.
3 尿の薄層クロマトグラフィー分析によるマンノース含有オリゴ糖の蓄積.

C 診断の根拠となる検査

1 α-マンノシドーシス：
・白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中のα-マンノシダーゼ活性の低下.
・α-マンノシダーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める.

2 β-マンノシドーシス：
・白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中のβ-マンノシダーゼ活性の低下.
・β-マンノシダーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める.

D 確定診断

1 α-マンノシドーシス：
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のいずれか1つ以上を満たす場合.

2 β-マンノシドーシス：
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2のいずれか1つ以上を満たす場合.

IV 鑑別診断

・多発性骨異形成：ムコ多糖症，ムコリピドーシスなど.
・被角血管腫：ファブリー病，フコシドーシス，神崎病，ガラクトシアリドーシスなど.
・泡沫細胞：ゴーシェ病，ニーマンピック病，ムコ多糖症など.

V 補足説明

A 主要臨床所見

1 α-マンノシドーシス：
・精神運動発達遅滞は全例で認められる.
・乳児型でよく認められる症状と頻度は，難聴 約 91 %, 粗な顔貌 約 65 %, 多発性骨異形成 約 56 %, 運動発達遅滞 約 52 %，構音障害・言語発達遅滞 約 48 % である.

2 β-マンノシドーシス：
・精神運動発達遅滞は約 85 % に認められるが，特に言葉の遅れが目立つ.
・難聴は約 62 %，粗な顔貌は約 31 %，被角血管腫は約 23 % に認められ，特に陰嚢や陰茎に認められる.

C 診断の根拠となる検査

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html) を参照のこと.

20 フコシドーシス

I 疾患概要

フコシドーシス(fucosidosis)は，ライソゾーム酵素である α-L- フコシダーゼ(FUCA1)(糖脂質の *N*-アセチルグルコサミン末端よりフコースを遊離させる加水分解酵素)の活性低下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．FUCA1 の基質であるフコースを含む糖鎖の分解が障害され，各種の糖蛋白，糖脂質が全身のライソゾームに蓄積し，進行性の精神神経症候と軽度の骨症状を呈する．ライソゾーム病のなかでも非常に頻度の低い疾患である．

II 臨床病型

❶ I 型

3 ～ 18 か月の乳幼児期に精神運動発達遅滞で発症し，進行が早く，汗の塩化ナトリウム(NaCl)の濃度上昇を特徴とする重症型である．痙攣を繰り返し，乳幼児期に死亡することが多い．肝脾腫，成長障害，骨変形，易感染性，神経学的退行を呈する．

❷ II 型

1 ～ 2 歳で発症し，進行が遅く，被角血管腫を特徴とする軽症型である．汗の NaCl 濃度は正常で，生命予後は良好であるが，肝脾腫，成長障害，骨変形，易感染性，神経学的退行を呈する点は I 型と共通する．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 精神運動発達遅滞.
2 粗な顔貌.
3 成長障害.
4 易感染性.
5 脊椎後側弯.
6 多発性異骨症.
7 被角血管腫.
8 関節拘縮.
9 痙攣.
10 肝脾腫.
11 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

1 乳幼児期での汗の NaCl 濃度上昇.
2 尿中オリゴ糖分析：フコースを含む糖蛋白・オリゴ糖の排泄量増加．ムコ多糖の排泄量増加は認められない.
3 皮膚生検，直腸粘膜生検，肝生検標本での空胞化細胞の存在，空胞化した末梢血リンパ球.
4 頭部 MRI：T1 強調画像にて淡蒼球・黒質が高信号，T2 強調画像にて低信号，かつ隣接する視放線が白質より低信号.

C 診断の根拠となる検査

1 培養線維芽細胞中の FUCA1 活性の著しい低下.
2 FUCA1 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める.

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合.

IV 鑑別診断

・被角血管腫：ファブリー病, 神崎病, マンノシドーシス，ガラクトシアリドーシス，アスパルチルグルコサミン尿症.
・骨変形，肝脾腫：ムコ多糖症，ムコリピドーシス.
・白質ジストロフィー：クラッベ病，副腎白質ジストロフィー，異染性白質ジストロフィー.

V 補足説明

A 主要臨床所見

・従来は重症度によって I，II 型に分類されてきたが，実際の臨床像は多様かつ連続的で，同一家系内での I，II 型の混在もみられる．また，同一遺伝子変異でも重症度が異なる報告もある.
・難聴，ヘルニア，視力障害(角膜混濁は通常みら

れない）などの症状も報告されている．

C 診断の根拠となる検査

・白血球（リンパ球）では正常でも FUCA1 活性が低値となることがあるため，培養線維芽細胞による酵素活性測定が望ましい．

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

21 アスパルチルグルコサミン尿症

I 疾患概要

アスパルチルグルコサミン尿症(aspartylglucosaminuria)は，ライソゾーム酵素であるアスパルチルグルコサミニダーゼの遺伝子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．アスパルチルグルコサミニダーゼの基質であるアスパルチルグルコサミンとその誘導体が全身の臓器や体液中に蓄積し，骨格異常，結合織病変，進行性の神経精神症状を呈する．フィンランドで200例以上の報告があるが，わが国では同胞例など少数が報告されている．

II 臨床病型

明確な病型分類は提唱されていない．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 骨格異常：乳児期の成長スパート，小児期の高身長・大頭，成人期以降の低身長・小頭，脊椎側弯，扁平足・外反足．
2 中枢神経症状：乳児期から認める精神運動発達遅滞(言語発達の遅れ，集中力低下，不器用，落ち着きのなさ)，思春期の錯乱，成人期以降の神経学的退行．
3 結合織病変：小児期の臍ヘルニア，鼠径ヘルニア．成人期の紅斑，毛細血管拡張．皮膚の肥厚，粗な顔貌．被角血管腫．
4 易感染性：小児期より繰り返す扁桃炎，中耳炎．皮膚感染症．
5 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

1 末梢血リンパ球，生検皮膚などにおける細胞質の空胞化．
2 骨X線：厚い頭蓋骨，椎骨の骨軟骨症，長管骨の厚い皮質，全身の骨粗鬆症．
3 頭部MRI：①皮質下白質のT2高信号の粒状影．②視床の低信号．③灰白質と白質の区別が不明瞭．
4 尿中アスパルチルグルコサミンの排泄量増加．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中のアスパルチルグルコサミニダーゼ活性の低下．
2 アスパルチルグルコサミニダーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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項目のいずれか1つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・骨変形：ムコ多糖症，ムコリピドーシス．
・白質ジストロフィー：異染性白質ジストロフィー，クラッベ病，副腎白質ジストロフィーなど．
・被角血管腫：ファブリー病，神崎病，フコシドーシス．

22 シンドラー / 神崎病

I 疾患概要

シンドラー / 神崎病(Schindler/Kanzaki disease)は，ライソゾーム酵素である *α-N-* アセチルガラクトサミニダーゼの遺伝子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．*α-N-* アセチルガラクトサミニダーゼ活性の低下に基づき，その基質である *O-* 結合型糖蛋白質由来の糖複合体およびその誘導体が全身の組織や体液中に蓄積し，精神運動発達遅滞などの神経症状や被角血管腫などの皮膚症状を発症する．

II 臨床病型

❶ シンドラー病

生後 9 ～ 12 か月頃から驚愕反応や大発作がみられ，その後，急激に精神運動発達が障害され，斜視，眼振，視力障害，筋緊張低下やミオクローヌス発作が出現する．3 ～ 4 歳頃までに寝たきりとなり，除脳硬直肢位をとる．ただし，こうした重篤な神経障害は，*α-N-* アセチルガラクトサミニダーゼ活性の低下以外の原因に基づくのではないかという説がある．

❷ 神崎病

10 代後半から，めまい，耳鳴や難聴，手足のしびれ，皮膚・粘膜の被角血管腫などの症状が出現する．軽度の粗な顔貌や精神運動発達遅滞がみられることがある．

❸ 中間型

幼児期に軽度の精神運動発達遅滞や大発作様の痙攣がみられるが，7 歳で無症状の患者も報告されており，その臨床像は多様である．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 乳幼児期に出現し，急速に進行する精神運動発達遅滞を伴う中枢神経障害(シンドラー病)．
2 幼児期から出現する軽度の精神運動発達遅滞や痙攣(中間型)．
3 若年期から出現するめまい，耳鳴や難聴，手足のしびれ(神崎病)．
4 皮膚・粘膜の被角血管腫(神崎病)．
5 粗な顔貌(神崎病)．
6 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

1 尿中糖複合体分析で，GalNAc*α*1-Ser/Thr，NeuNAc*α*2-3Gal*β*1-3GalNAc*α*1-Ser/Thr，Gal*β*1-3[NeuNAc*α*2-6]GalNAc*α*1-Ser/Thr，NeuNAc*α*2-3Gal*β*1-3[NeuNAc*α*2-6]GalNAc*α*1-Ser/Thr(GalNAc：*N-* アセチルガラクトサミン，Ser：セリン，Thr：スレオニン，NeuNAc：*N-* アセチルノイラミン酸，Gal：ガラクトース)などの排泄量増加．
2 直腸生検組織の病理学的解析で，神経軸索ジストロフィーの所見(シンドラー病)．
3 皮膚生検組織の電子顕微鏡による観察で，血管内皮細胞，線維芽細胞やエクリン汗腺細胞などにライソゾーム拡大や空胞化(神崎病)．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中の *α-N-* アセチルガラクトサミニダーゼ活性の低下．
2 *α-N-* アセチルガラクトサミニダーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・神経軸索ジストロフィーをきたす疾患：ザイテルバーガー病，ハーラーフォルデン・シュパッツ病など．
・被角血管腫：ファブリー病，フコシドーシス，ガラクトシアリドーシスなど．

V 補足説明

A 主要臨床所見

・シンドラー / 神崎病に含まれる疾患のうち，シンドラー病は進行性の重篤な中枢神経障害を，神崎病は被角血管腫を，中間型は比較的軽度の発達障害を主徴とする．

・皮膚・粘膜の被角血管腫は，神崎病の診断のきっかけとなる場合がある．

B 診断の参考となる検査所見

・最初に発見されたシンドラー病の症例に認められた病理変化は，神経軸索周囲にスフェロイドが蓄積した神経軸索ジストロフィーの所見で，重篤な神経症状がみられたが，ライソゾームには変化が認められなかったこと，遺伝子解析で同定された遺伝子変異が中間型患者や無症状の者でも同定されたことなどから，この重篤な中枢神経障害は *α-N-* アセチルガラクトサミニダーゼの活性低下以外の原因による可能性があることが指摘されている．

C 診断の根拠となる検査

・診断のための精密検査は専門機関で行われる．

23 ポンペ病

I 疾患概要

ポンペ病(Pompe disease)は，ライソゾーム酵素，酸性 α- グルコシダーゼ(GAA)の遺伝子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．GAA 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

❶ 乳児型

生後 2 か月～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．

❷ 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

1 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．

2 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

1 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 間隔短縮，QT 間隔延長，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．

2 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

1 白血球(リンパ球)，培養線維芽細胞または骨格筋の GAA 活性の低下(乳児型；正常の 1 % 未満，遅発型；40 % 未満)．

2 GAA 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

3 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みられ，空胞は酸ホスファターゼ強陽性で Periodic acid-Schiff 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

1 乳児型：

発症後の診断では，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 1 または 2 のいずれかを満たす場合．

発症前の診断では，C 項目の 1 または 2 のいずれか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．

2　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 を満たす場合または下記のいずれかを満たす場合．

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 の存在．

IV　鑑別診断

1　乳児型：脊髄筋萎縮症 I 型など．

2　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，ガワーズ徴候，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（ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群等）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．脳血管障害をきたした症例の報告がある．

・骨変形：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．

・聴覚障害：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，多くの場合で 10,000 IU/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，筋萎縮を認めることがある．

C 診断の根拠となる検査

・GAA 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，培養線維芽細胞，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：ポンペ病では 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組織化学と酵素活性検査を組み合わせて行う必要がある．

・遺伝子解析：わが国では，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みられないこともある．

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http://jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

D 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，糖原病 IV 型，ミトコンドリア病，脂質蓄積ミオパチー，ペルオキシソーム病など．

・遅発型：肢帯型筋ジストロフィー，ベッカー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，ダノン病，ミトコンドリア病，先天性筋強直性ジストロフィーなど．

24 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症

I　疾患概要

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(lysosomal acid lipase deficiency)は，ライソゾーム酵素であるライソゾーム酸性リパーゼの遺伝子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．ライソゾーム酸性リパーゼの基質であるコレステロールエステルならびにトリグリセリドが肝臓，脾臓，副腎，小腸および単球・マクロファージに蓄積することにより，肝腫大，脾腫大，脂質異常症，消化器症状などを発症する．

II　臨床病型

❶ ウォルマン病

生後数週より脂肪便性の下痢，嘔吐，黄疸，体重増加不良が出現する．その後，肝脾腫が出現し，腹部が膨満する．腹部単純 X 線，CT では副腎石灰化を認める．肝機能障害や栄養障害の進行は早く，乳児期に死亡する．

❷ コレステロールエステル蓄積症

乳幼児期より肝腫大が出現し，進行性である．腹痛や消化管出血を伴う．腹部エコーでは脂肪肝を認める．通常，副腎石灰化は認めない．脂質異常，凝固系異常が認められる．動脈硬化，肝線維化が進行するが，成人まで生存する例もみられる．

III　診断基準

A 主要臨床所見

1　肝腫大.
2　脾腫大.
3　脂肪便性下痢.
4　嘔吐.
5　黄疸.
6　体重増加不良.
7　動脈硬化による若年性虚血性疾患.
8　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

1　血液検査：脂質異常症[LDL コレステロール高値，HDL コレステロール低値，高トリグリセリド血症，高 β リポ蛋白血症].
2　肝機能障害.
3　腹部 X 線，CT：副腎石灰化.

C 診断の根拠となる検査

1　白血球(リンパ球)，あるいは培養皮膚線維芽細胞，肝細胞，乾燥濾紙血でのライソゾーム酸性リパーゼ活性の低下.
2　ライソゾーム酸性リパーゼ遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める.

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合.

IV　鑑別診断

1　ウォルマン病：
・糖原病.
・胃腸炎.
・血球貪食リンパ組織球症.
・ニーマンピック病 C 型.
・ゴーシェ病.
・リンパ増殖性疾患.
・ヒルシュスプルング病.
・神経芽細胞腫.
2　コレステロールエステル蓄積症：
・非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcholic steatohepatitis；NASH).
・非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcholic fatty liver disease；NAFLD).
・糖原病.
・アルコール性肝疾患.
・特発性肝硬変.
・遺伝子変異不明の家族性高コレステロール血症.

25 ダノン病

I 疾患概要

ダノン病(Danon disease)は，ライソゾーム関連膜蛋白 2 型(LAMP-2)をコードする LAMP2 遺伝子の変異により発症する極めて稀な X 連鎖性優性遺伝形式の先天代謝異常症である．LAMP-2 はライソゾーム膜の主要な構成蛋白であり，ライソゾーム内消化酵素からのライソゾーム膜および細胞質の保護，オートファゴゾームとの融合に関与すると考えられている．男性では心筋症，ミオパチー，精神運動発達遅滞が三徴で，女性では心筋症が主症状である．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

発症年齢や障害臓器別の病型分類はない．X 連鎖性優性遺伝であり，男性のほう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，精神運動発達遅滞が三徴で，女性ではおもに心筋症を呈する．発端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

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 男性は 10 代，女性は 30 代で発症.
5 精神運動発達遅滞.
6 両親のいずれか，または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

1 血清 CK 値：正常～軽度高値(1,000U/L 程度).
2 針筋電図：筋原生変化.
3 筋病理所見で以下の特徴を有する AVSF を認める：
   a 組織化学染色：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：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 α_2，カベオリン -3 等)が陽性.
   c 電子顕微鏡所見：AVSF 周囲の基底膜の存在.

C 診断の根拠となる検査

1 筋生検検体で，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 欠損の確認.
2 LAMP2 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める.

D 確定診断

1 男性患者：A 項目の 1，2，6，または B 項目の 3 の少なくとも一方を満たし，かつ C 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合.
2 女性患者：A 項目の 1，6，または B 項目の 3 の少なくとも一方を満たし，かつ C 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合.

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．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.

V 補足説明

A 主要臨床所見

・男性は 10 代で症候化し，30 歳前後で死亡することが多い．女性は男性よりも遅く，30 歳以降に症状が出現し，40 歳前後で死亡する.
・心筋症は男女ともに必発であるが，発症年齢の早い男性では大半が肥大型で，女性では拡張型が多い.
・ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群(WPW 症候群)や房室ブロックなどの心伝導障害を高率に合併し，ほかに心電図異常として左室高電位，

異常 Q 波などがみられる.
・ミオパチーは近位筋有意の筋力低下と筋萎縮を示すが，比較的軽度であることが多い.
・精神運動発達遅滞は男性患者のおよそ 2/3 に認めるが，比較的軽度である.

B 診断の参考となる検査所見

・血清 CK 値は，男性では 1,000U/L 前後まで上昇するが，女性では正常～高値例まで様々である.
・筋生検は非常に有用で，筋病理で筋線維内の AVSF が検出された場合，非常に特異性が高く，有用な所見である.

C 診断の根拠となる検査

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html) を参照のこと.

D 確定診断

・発症後診断では，男性は「III　診断基準」の A 項目の 1，2 が必須，女性は 1 が必須である.

26 遊離シアル酸蓄積症

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 SLC17A5 遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の神経変性疾患である．遊離シアル酸がライソゾーム内に蓄積し，大脳白質形成不全，精神運動発達遅滞，痙性麻痺，アテトーゼ，てんかん，神経学的退行などを発症する．

II 臨床病型

❶ 最重症型[乳児型シアル酸蓄積症(ISSD)]

乳児型シアル酸蓄積症(infantile sialic acid storage disease；ISSD)では，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する．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．

❷ 最軽症型(サラ病)

サラ病(Salla disease)では，軽～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．出生時の異常はなく，生後 6 か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．成人まで生存可能．

❸ 中間型重症サラ病(intermediate severe Salla disease)

サラ病で高頻度に認める p.R39C と他の SLC17A5 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体で，サラ病と 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 神経学的所見：精神運動発達遅滞，神経学的退行，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．
4 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

1 生検組織病理：遊離シアル酸のライソゾームへの局在．
2 MRI：重症例でのミエリン形成異常，軽症例でのミエリン形成遅延．
3 髄液検査：遊離シアル酸の増加，*N*- アセチル - アスパルチル - グルタメートの増加．

C 診断の根拠となる検査

1 尿中遊離シアル酸の排泄量増加．
2 培養線維芽細胞中の遊離シアル酸の増加．
3 SLC17A5 遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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 項目のいずれか 1 つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

1 尿中，髄液中のシアル酸が増加する疾患：
 a シアル酸尿症(遊離シアル酸が細胞質に増加)．
 b 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 粗な顔貌や精神運動発達遅滞，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．

V 補足説明

わが国では ISSD，サラ病とも数例の報告に留まる．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が軽微なことも多く，重症度により発症時期，進行速度は様々である．
・ISSD では腎病変(蛋白尿，腎障害)，心拡大の報

告がある．サラ病では ISSD で認めた粗な顔貌，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，サラ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

・尿中遊離シアル酸の増加を認めず，プロトン核磁気共鳴（nuclear magnetic resonance；NMR）分光法（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，疑い例では H-NMRS も有用と考えられる．

・生化学的検査で保因者を同定することは不確実である．

・古典的なサラ病では MRI で異常所見を認めないことが多い．

・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である．

・尿中遊離シアル酸増加が軽度に留まる症例が存在する．

・尿中遊離シアル酸の基準値は年齢が上がるにつれて低下するため，年齢別の基準値を用いて評価する．

・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

・尿中遊離シアル酸の排泄量増加，培養線維芽細胞中の遊離シアル酸の増加は，ISSD では正常の 100 倍以上，サラ病では 10 倍以上となることが多い．

・SLC17A5 遺伝子の遺伝子型と表現型の間には相関がある．p.R39C のホモ接合体はサラ病となり，神経学的退行は緩徐な経過をたどる．p.R39C と他の SLC17A5 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体は，p.K136E のホモ接合体と同様に中間型重症サラ病となる．p.R39C 以外の複合ヘテロ接合体は ISSD の重症型となる．同一遺伝子変異をもつ家系内でも症状の程度に差があることが知られている．

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」（http：//jsimd.net/iof/iof_01.html）を参照のこと．

D 確定診断

・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（尿中シアル酸の排泄量増加の有無は問わない）では，遺伝子検査によって診断を確定する．

・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．シアル酸尿症は精神運動発達遅滞，肝腫大を合併するが，重篤な神経症状や発達の退行を認めず，早期死亡は少ない．遊離シアル酸の皮膚線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（粗な顔貌や精神運動発達遅滞，非免疫性の胎児水腫）をきたす疾患：ムコ多糖症 I 型，ゴーシェ病，β- 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，クラッベ病，シアリダーゼ欠損症，ガラクトシアリドーシスなど．

・先天性大脳白質形成不全症をきたす疾患：精神運動発達遅滞，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．

27 神経性セロイドリポフスチン症

I 疾患概要

神経性セロイドリポフスチン症(neuronal ceroid lipofuscinosis)は，ライソゾーム酵素もしくはライソゾーム膜蛋白質(**表 1**)の遺伝子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．それらの遺伝子異常により，リポフスチンが神経細胞や心筋，骨格筋に蓄積し，精神運動発達遅滞，視力障害，運動失調，痙攣，ミオクローヌスなどの症状を呈する．

II 臨床病型

❶ 乳児型

正常発達であった児が，生後 10 ～ 18 か月頃より神経学的退行，運動失調，痙攣などを発症し，3 歳頃に寝たきりとなる．

❷ 遅発性乳児型

2 ～ 4 歳頃より歩行障害などの運動失調や言葉が出にくくなるなどの症状が出現し，5 歳頃に寝たきりとなる．

❸ 小児型

最も頻度の高い病型である．4 ～ 7 歳頃より視力障害で発症し，学習困難が認められる．10 歳頃より痙攣を認めるようになり，徐々に神経学的退行が進行し，寝たきりとなる．

❹ 成人型

上記病型の症状が 10 ～ 50 歳頃より発症し，緩徐に進行する．

❺ 先天型

新生児期に痙攣，小頭症，呼吸障害を発症する．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 痙攣．
2 ミオクローヌス．
3 精神運動発達遅滞．
4 神経学的退行．
5 視力障害．
6 興奮・抑うつなどの精神症状．
7 睡眠障害．
8 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

1 眼底検査：視神経萎縮，黄斑変性または網膜色素変性．

表 1 神経性セロイドリポフスチン症の分類と特徴

遺伝子	蛋白質	特徴	病型
CLN1	PPT1/Cln1p	ライソゾーム酵素	INCL，vLINCL，vJNCL，ANCL
CLN2	TTP1/Cln2p	ライソゾーム酵素	LINCL，vJNCL
CLN3	Cln3p	ライソゾーム膜蛋白質	JNCL
CLN5	Cln5p	ライソゾーム膜蛋白質？	vLINCL，vJNCL，ANCL
CLN6	Cln6p	小胞体膜蛋白質	vLINCL，earlyJNCL
CLN7	MFSD8/Cln7p	ライソゾーム膜蛋白質	vLINCL
CLN8	Cln8p	小胞体膜蛋白質	vLINCL，EPMR
CLN10	カテプシン D	ライソゾーム酵素	congenital NCL，vINCL，vLINCL，ANCL

INCL：乳児型，LINCL：遅発性乳児型，JNCL：小児型，ACNL：成人型．
先頭の小文字の「v」は variant(変異型)．
神経性セロイドリポフスチン症は，遺伝学上では異種の疾患群であるにもかかわらず，病理と臨床的特徴が共通する遺伝的異質性を有するとともに，同じ遺伝子の変異であっても発症年齢をはじめ臨床経過が大きく異なる対立遺伝子異質性がある．
[江崎淳二：神経セロイドリポフスチン症．先天代謝異常症候群(第 2 版)下巻，2012；日本臨牀別冊：604-610]

2 電気生理学的検査：
a 網膜電位での振幅低下または無反応.
b 体性感覚誘発電位での巨大電位または視覚誘発電位での振幅低下.
c 脳波での突発性異常波，光突発波反応，背景波の徐波化，低振幅化.
3 頭部 MRI：びまん性大脳萎縮，小脳萎縮，脳室周囲の T2 高信号，視床および被殻の T2 低信号.

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，培養線維芽細胞，または乾燥濾紙血でのパルミトイルプロテインチオエステラーゼ(PPT)1，トリペプチジルペプチダーゼ(TPP)1，カテプシン D のいずれかの活性の低下.
2 CLN1，CLN2，CLN3，CLN5，CLN6，CLN7，CLN8，CLN10 のいずれかの遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める.
3 皮膚生検，直腸生検検体を用いた電子顕微鏡所見で，ライソゾーム内に fingerprints pattern，curvilinear bodies，granular osmophilic deposits を認める.

D 確定診断

1 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 1 または 2 を満たす場合は確定例とする.
2 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 1 および 2 を満たさず，3 を満たす場合は疑診例とする.

IV 鑑別診断

・進行性ミオクローヌスてんかんを呈する疾患：歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症，亜急性硬化性全脳炎，ゴーシェ病など.

28 ファブリー病

I 疾患概要

ファブリー病(Fabry disease)は，ライソゾーム酵素であるα-ガラクトシダーゼAの遺伝子変異により発症するX連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である．α-ガラクトシダーゼAの基質であるグロボトリアオシルセラミド[Gb3，GL-3，別名セラミドトリヘキソシド(CTH)]が血管内皮細胞，汗腺，自律神経節，角膜，腎臓や心筋などに蓄積し，被角血管腫，発汗障害，四肢末端痛，角膜混濁，進行性の腎障害，心障害や脳血管障害などを発症する．

II 臨床病型

❶ 古典型(男性患者)

幼児期以降に四肢末端痛，発汗障害や被角血管腫などで発症し，学童期以降から角膜混濁や蛋白尿を認め，成人期から腎障害，心障害や脳血管障害を発症する．

❷ 遅発型(男性患者)

疼痛，発汗異常や被角血管腫など古典型に特徴的な症状を伴わず，成人期から腎障害や心障害等を発症する．以前は心障害のみ現すものを心亜型(心型)，重篤な腎障害を伴うものを腎亜型(腎型)と分類していたが，現在ではこの2つの病型を合わせて遅発型と分類される．

❸ 女性患者

ヘテロ接合体女性患者では，無症状のものから，男性患者と同様に重篤な臓器障害を発症するものまで，臨床症状に多様性を認める．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 幼児期以降から出現し，運動や発熱により増強する四肢末端痛．
2 幼児期以降から出現する発汗障害．
3 学童期以降から出現する被角血管腫．
4 思春期以降に蛋白尿で発症する進行性の腎機能障害．
5 成人期以降から出現する心障害(心肥大，不整脈，心弁膜症や虚血性心疾患)．
6 成人期以降から出現する脳血管障害．
7 両親のいずれか，あるいは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

1 学童期以降に眼科診察で本疾患に特有な渦状角膜混濁を認める．
2 思春期以降に蛋白尿，あるいは進行性の腎機能障害(血清クレアチニン値の上昇やクレアチニンクリアランスの低下等)を認める．
3 成人期以降に心電図の異常，あるいは心エコーで心肥大所見を認める．
4 成人期以降に頭部MRI検査で大脳白質病変や脳梗塞所見を認める．
5 腎生検あるいは心生検検体を用いた光学顕微鏡所見で空胞を認める．
6 腎生検あるいは心生検検体を用いた電子顕微鏡所見でゼブラボディを認める．
7 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 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中のα-ガラクトシダーゼA活性の低下．
2 α-ガラクトシダーゼA遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

1 男性患者：A，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α-ガラクトシダーゼA活性の著しい低下を認める場合．
2 女性患者：A，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または家族歴から女性患者であることが明らかな場合．

IV 鑑別診断

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

V 補足説明

A 主要臨床所見

・主要臨床所見のほかに，めまい，難聴(突発性難聴様の症状で発症することがある)，眼球結膜の血管拡張・蛇行，網膜中心動脈閉塞症，慢性的な腹痛・下痢や閉塞性呼吸障害などを認めることがある.
・初発症状で最も多いのは，四肢末端痛と発汗障害である.
・若年性の腎不全，心肥大や脳梗塞は，診断のきっかけとなる場合がある.
・家族性の進行性の腎障害や心肥大は，診断のきっかけとなる場合がある.

B 診断の参考となる検査所見

・渦状角膜混濁は，自覚症状を認めないが，ファブリー病に特徴的な所見であり，診断のきっかけとなる所見として重要である.
・血漿あるいは尿中の Gb3 や lyso-Gb3 の蓄積の検索は，専門機関で行われる.

C 診断の根拠となる検査

・検査実施可能な施設については，日本先天代謝異常学会ホームページの「精密検査施設一覧」(http://jsimd.net/iof/iof_01.html)を参照のこと.

D 確定診断

・男性患者では，α- ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析は診断に必ずしも必要ではないが，病原性遺伝子変異を証明できれば診断はより確実となる.
・突然変異例の報告があり，家族歴から女性患者を診断する場合は注意を要する.
・α- ガラクトシダーゼ A 遺伝子の機能的多型(病原性をもたない遺伝子の変化)が報告されており，新規遺伝子変異が同定された場合は注意を要する.
・女性患者では，通常の遺伝子解析法で α- ガラクトシダーゼ A 遺伝子変異の同定ができず，診断に苦慮する場合がある．その場合は，専門機関で皮膚生検，腎生検や心生検による組織を用いた病理学的検索などで総合的に診断する必要がある.

29 シスチン蓄積症

I 疾患概要

シスチン蓄積症(cystinosis)は，ライソゾームより細胞質にシスチンを輸送する蛋白質であるシスチノシン(cystinosin；CTNS)の遺伝子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．シスチノシンの欠損によりライソゾーム内にシスチンが蓄積し，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，くる病，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，蛋白尿，アミノ酸尿，糖尿甲状腺機能低下などが認められる．

II 臨床病型

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．

❶ 乳児型

成長障害を含め，前述したすべての症状が出現することがある．

❷ 若年型

腎症状と眼症状に限られている．

❸ 成人型

眼症状のみが認められる．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 成長障害．
2 嘔吐，便秘．
3 口渇，多尿．
4 腎機能障害
5 くる病．
6 青白い皮膚，毛髪への色素沈着．
7 羞明．
8 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

1 腎尿細管機能障害として，糖尿，アミノ酸尿，代謝性アシドーシス，尿細管リン再吸収率の低下，高カルシウム尿症の検査異常が存在する．
2 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．
3 眼科的検査における下記の所見：
   a 細隙灯顕微鏡(スリットランプ)検査で，角膜にシスチン結晶の蓄積が観察される．
   b 帯状角膜症，角膜辺縁性の血管新生，眼瘜攣の併発．
   c 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がある．

C 診断の根拠となる検査

1 白血球(リンパ球)，または培養線維芽細胞中のシスチン濃度が年齢対照に比して高値．
2 CTNS遺伝子解析で病原性のある遺伝子変異を認める．

D 確定診断

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項目のいずれか1つ以上を満たす場合．

IV 鑑別診断

・シスチン尿症は腎尿細管上皮細胞に発現するシスチン輸送蛋白の異常によって起こる．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値である．
・I-cell病は二次性のシスチン蓄積症を起こし，各種の腎症状を呈する．
・腎性ファンコーニ症候群を起こす疾患：arthrogryposis-renal tubular dysfunction-cholestasis syndrome(ARC症候群)，デント病，Fanconi-Bickel症候群，高ガラクトース血症，糖原病I型，遺伝性フルクトース不耐症，特発性ファンコーニ症候群，ロウ症候群，異染性白質ジストロフィー，ミ

トコンドリア病，高チロシン血症，ウイルソン病など．

V　補足説明

1　白血球（リンパ球），培養線維芽細胞中のシスチン濃度の測定：

・白血球（リンパ球）は多核白血球に分画して測定したほうが感度が高いが，分画せずに測定しても診断可能である．

・乳児型における全白血球中シスチン濃度：海外の報告によると，乳児型の腎合併症をもつ患者の全白血球中シスチン濃度の平均値は 8 nmol half-cystine/mg protein であり，正常値は 0.2 nmol half-cystine/mg protein 以下である．また，他の病型でも少なくても 1 nmol half-cystine/mg protein は超える報告が大半である．

・線維芽細胞中のシスチン濃度の測定：国内報告では，患者の線維芽細胞中のシスチン濃度の平均値は 3.06 ± 0.0057 nmol half-cystine/mg protein であり，正常値は 0.045 ± 0.0081 nmol half-cystine/mg protein である．

・シスチンの定量に多く用いられるイオン交換樹脂を利用したアミノ酸分析計ではシスチンとシステインは分離できないので「half-cystine」と記載される．

・最近の質量分析器を用いたアミノ酸分析計はシスチンとシステインを分離測定できるので，可能であればこれを使用する．現在，国内のアカデミアで本測定法を日常的に行っている施設はない．これまでの国内症例の報告では，いくつかの施設が本測定法を行ったと報告している．

・また，商業的検査施設では白血球中シスチンの測定を新日本科学社（和歌山県海南市）に依頼できるが（有料），保険承認されていない．

2　CTNS 遺伝子変異検索：

・現在，国内では CTNS 遺伝子の解析を日常的に行っている施設はない．

・これまで，国内施設で CTNS 遺伝子変異検索を行ったという報告はいくつかみられる．

・海外の多くの商業的検査施設では CTNS 遺伝子変異検索が行われている．ウェブサイトからこれらの情報にアクセスすることができる．

30 副腎白質ジストロフィー

I 疾患概要

副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy)は，副腎不全と中枢神経系の脱髄を主体とするX連鎖形式の遺伝性疾患である．小児大脳型からadrenomyeloneuropathy(AMN)など多彩な臨床型が存在し，臨床経過や予後も多様である．女性保因者も加齢とともに軽度のAMN症状を呈することがある．病因は，Xq28に存在するABCD1遺伝子の異常による．ただし，遺伝子型と病型に相関はなく，同一家系内でも異なる表現型を呈することがある．

II 臨床病型

❶ 小児大脳型

発症年齢は3～10歳である．性格・行動変化，視力・聴力低下，学力低下，歩行障害などで発症し，数年で急速に退行することが多いが，症例ごとの違いもある．最も多い臨床病型である．

❷ 思春期大脳型

発症年齢は11～21歳である．臨床症状は小児大脳型と同様であるが，やや緩徐に進行する．

❸ AMN

思春期～成人期以降に発症することが多く，痙性歩行を主症状とし，陰萎，尿失禁，生理学的検査で見出される程度の軽度の末梢神経障害を伴う．感覚障害を伴うこともある．緩徐進行性の経過であるが，経過中に成人大脳型になることもある．小児型に次いで多い．

❹ 成人大脳型

性格変化，精神症状，認知機能低下などで発症し，比較的急速な進行を呈し，予後は不良である．

❺ 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．大脳型への移行例もみられる．

❻ アジソン型

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．その後，大脳型やAMNに進展することもある．

❼ 女性発症者

女性保因者の一部は加齢とともにAMN類似の臨床症状を呈することがある．

❽ その他

発症前男性．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 精神症状：小児では落ち着きがなく，乱暴になるなど，行動や性格の変化をきたす．成人では社会性の欠如や性格変化，精神病に類似した症状を呈する．

2 知的機能障害：小児では学業不振，認知機能低下，書字の乱れ，失語が現れる．成人では認知症，失語，失行，失認などの高次機能障害を呈する．

3 眼科的所見：初発症状として多い．斜視，視野の狭窄，皮質性の視覚障害などを呈する．

4 歩行障害：痙性歩行を呈する(時に左右差を認めることもある)．

5 錐体路徴候：四肢の痙性，腱反射の亢進，病的反射陽性で，いずれの病型においても高頻度に認められる．

6 耳鼻科的所見：聞き返しが多くなる，言葉の意味がわからないなどの中枢性聴覚障害の症状を呈する．

7 感覚障害：表在および深部知覚障害．AMNでは脊髄性の感覚障害を示す例が多い．

8 自律神経障害：排尿障害，陰萎などを呈する．

9 副腎不全症状：無気力，食欲不振，嘔吐，体重減少，色素沈着(皮膚，歯肉)，低血圧などを呈する．アジソン型以外の男性患者でもみられることがある．

B 診断の参考となる検査所見

1 画像診断(頭部MRI，頭部CT)：小児大脳型，思春期大脳型，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．AMNおよび小脳・

脳幹型では錐体路，小脳，脊髄小脳路の脱髄を主体とする．

2　神経生理学的検査：聴性脳幹反応(auditory brainstem response；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(somatosensory evoked potentials；SEP)および視覚誘発電位(visual evoked potentials；VEP)も異常を認めることが多い．経過とともに悪化する．

3　副腎機能検査：臨床的に無症状でも，副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)高値や迅速 ACTH 負荷試験で低反応を認めることがある．

C 診断の根拠となる検査

1　血中極長鎖脂肪酸分析．

2　ABCD1 遺伝子解析．

D 確定診断

(1)A 項目の所見．

(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 ～ 4 のいずれかに該当する症例とする．

1　上記(1)または(3)を満たし，(2)を満たす男性(発症者)．

2　家族内に発症者または保因者がおり，(2)を満たす男性(発症前患者)．

3　ABCD1 遺伝子変異が同定された男性．

4　上記(1)または(3)を満たし，家族内に発症者または保因者がいる，または極長鎖脂肪酸高値や ABCD1 遺伝子変異をヘテロ接合で有する女性．

IV　鑑別診断

・小児：注意欠如多動性障害，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(subacute sclerosing panencephalitis；SSPE)，他の白質ジストロフィー，特発性アジソン病．

・成人：家族性痙性対麻痺，多発性硬化症，精神病，認知症，脊髄小脳変性症，特発性アジソン病，脳腫瘍，悪性リンパ腫，他の白質ジストロフィー．

V　補足説明

B 診断の参考となる検査所見

1　画像診断(頭部 MRI，頭部 CT)：小児大脳型，思春期大脳型，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，前頭葉白質から脱髄が始まる例もある．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．AMN および小脳・脳幹型では錐体路，小脳，脊髄小脳路の脱髄を主体とする．

2　神経生理学的検査：ABR では I-III 波間潜時が延長することが多い．SEP および VEP も異常を認めることが多い．自然経過では，特に経時的記録で異常が明らかとなる．末梢神経伝導速度も軽度低下を認めることがある．

3　副腎機能検査：臨床的に無症状でも，ACTH 高値や迅速 ACTH 試験で低反応を認めることがある．

C 診断の根拠となる検査

1　極長鎖脂肪酸分析：検査会社以外に一部の専門機関でも行っている．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を行う．極長鎖脂肪酸の蓄積の程度と臨床病型の間に相関性はない．女性保因者の約 80 % で極長鎖脂肪酸の増加を認める．

2　ABCD1 遺伝子検査は専門機関で行われる．

31 ペルオキシソーム形成異常症

I 疾患概要

細胞内オルガネラの1つであるペルオキシソームは，極長鎖脂肪酸のβ酸化やフィタン酸のα酸化，胆汁酸生合成中間体ジヒドロキシ/トリヒドロキシコレスタン酸(DHCA/THCA)の代謝，プラスマローゲンの生合成など，脂質代謝において重要な役割を担っている．ペルオキシソーム形成異常症は，そのペルオキシソームの膜の形成や蛋白の局在化に関わるPEX遺伝子異常による常染色体劣性遺伝性疾患で，これまで13個のPEX遺伝子が病因として報告されている．複数のペルオキシソーム代謝機能が障害されることにより，神経系をはじめとする全身臓器に障害をきたす．臨床的には，以下の臨床型に分類される．

II 臨床病型

❶ ツェルベーガースペクトラム

重症度により下記の3つに分類される．近年，エクソーム解析などにより従来の分類に属さないPEX遺伝子異常症も報告されている．

a ツェルベーガー症候群：ペルオキシソーム形成異常症の最重症型で，ペルオキシソーム代謝機能全般が重度に障害され，出生時から筋緊張低下，異常顔貌，肝腫大などをきたして，乳児期前半に死亡する．

b 新生児型副腎白質ジストロフィー：臨床的にはツェルベーガー症候群より若干軽症で，出生時から筋緊張低下を認めるが，顔貌異常や肝腫大の程度は軽く，幼児期前半まで生存する．

c 乳児型レフサム病：最も軽症型で，多くは歩行や有意語などの出現後，退行する．成人生存例も存在する．

d 臨床亜型：上記a～c以外にもPEX16遺伝子に変異をもつ進行性の白質ジストロフィーや脳萎縮，失調等を呈する例など，従来の臨床型に分類されないPEX遺伝子異常症が存在する．

❷ 根性点状軟骨異形成症(RCDP) 1型

PEX7遺伝子異常により，近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化を特徴とする．PEX7遺伝子異常症には，レフサム病の臨床像とフィタン酸の増加を特徴とする症例が存在し，PEX遺伝子関連レフサム病として分類されている．

III 診断基準

◎ツェルベーガースペクトラム

A 主要臨床所見

1 出生時からの筋緊張低下，異常顔貌，哺乳不良，肝腫大．

2 筋緊張低下に難治性痙攣，進行性の白質ジストロフィー．

3 乳幼児期以降の発達の退行に，進行性の白質ジストロフィー，脳萎縮．

B 診断の参考となる検査所見

1 血中極長鎖脂肪酸の蓄積，プラスマローゲンの低下，フィタン酸の上昇など，ペルオキシソーム代謝産物の異常所見．

C 診断の根拠となる検査

1 患者線維芽細胞などによる抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色．

2 PEX1,2,3,5,6,10,12,13,14,16,19,26遺伝子解析．

D 確定診断

A，B項目の所見に加えて，C項目の1でペルオキシソーム局在化異常，または2で変異を認める場合．

◎ RCDP 1型

A 主要臨床所見

1 近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化．

2 異常顔貌，白内障，重度の精神運動発達遅滞，成長障害．

B 診断の参考となる検査所見

1 血中プラスマローゲンの低下．

2 血中フィタン酸の上昇．

C 診断の根拠となる検査

1 PEX7遺伝子解析．

2　プラスマローゲン合成系酵素活性，フィタン酸酸化酵素活性測定．

D 確定診断

A，B 項目の所見に加えて，C 項目の 1 で変異を認める場合．

IV　鑑別診断

1　ツェルベーガースペクトラム：

a　新生児期：ダウン症候群，プラダー・ウィリー症候群，脊髄性筋萎縮症，他の先天性筋疾患，染色体異常症，原因不明の奇形症候群など．

b　乳幼児期以降：アッシャー症候群，レーバー視神経萎縮症，コケイン症候群，先天性感染症，白質ジストロフィーをきたすライソゾーム病やミトコンドリア病，他の網膜色素変性症，白質ジストロフィー，脊髄小脳変性症など．

c　全経過：ペルオキシソーム β 酸化酵素欠損症，contiguous ABCD1 DXS1357E deletion syndrome（CADDS），副腎白質ジストロフィー，レフサム病，原発性高シュウ酸尿症 I 型などの他のペルオキシソーム病．

2　RCDP 1 型：点状軟骨異形成症をはじめとする骨系統疾患（放射線科専門医による骨 X 線像の診断が重要），プラスマローゲン合成酵素欠損症の RCDP 2 型および 3 型，ツェルベーガースペクトラム，レフサム病等のペルオキシソーム病．

V　補足説明

A 主要臨床所見

1　ツェルベーガー症候群：出生時からの筋緊張低下，前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・眼間開離・小顎などの顔貌異常，白内障や緑内障，角膜混濁，網膜色素変性などの眼科的異常，肝腫大，腎皮質小嚢胞，関節の異常石灰化に哺乳障害，重度の精神運動発達遅滞，痙攣を呈する．また，肝機能障害も伴い，トランスアミナーゼの高値，直接・間接ビリルビンの高値，凝固因子の低下などが経過とともに進行する．

2　新生児型副腎白質ジストロフィー：ツェルベーガー症候群より臨床的に軽症で，顔貌異常も軽微で，出生時の筋緊張低下や眼科的異常，難聴，肝腫大の頻度や程度も若干軽い．精神運動発達も数か月レベルまでは認め，その後退行する．また，腎嚢胞，関節の石灰化は認めない．ただし，新生児痙攣に関してはツェルベーガー症候群より重症で，脳波でヒプスアリスミアを認める症例もあり，抗痙攣薬にても極めて難治である．

3　乳児型レフサム病：ツェルベーガースペクトラムのなかで臨床的に最も軽症型であり，症状の発症や程度も軽い．生後 6 か月以降に気づかれる軽度の顔貌異常や肝腫大以外には，発達も 1 歳頃までは比較的順調で，伝い歩きから独歩，言語も有意語から会話可能な例もみられる．その後，筋緊張低下や失調歩行から退行をきたし，視覚・聴覚異常も明らかになる．網膜色素変性症や感音性難聴は最終的にはほぼ全例に認める．

4　RCDP 1 型：近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化，小頭症，前額突出や鼻根部扁平などの異常顔貌，白内障，重度の精神運動発達遅滞，成長障害を呈し，多くは痙攣や呼吸器感染を繰り返して 1，2 歳までに死亡する．また，皮膚所見として 1/3 程度に魚鱗癬を認める．

B 診断の参考となる検査所見

1　極長鎖脂肪酸：ツェルベーガースペクトラムでは C26:0，C25:0，C24:0 などの血中極長鎖脂肪酸の増加を認める．軽症型では増加の程度も軽度になるが，診断マーカーとしては最も有用である．一方，RCDP 1 型では増加を認めない．

2　フィタン酸，プリスタン酸：ツェルベーガースペクトラムではフィタン酸，プリスタン酸とも増加する傾向にある．ただし，食事に依存し，出生時からの哺乳障害があれば増加しない．一方，RCDP 1 型ではフィタン酸の増加は認めるが，プリスタン酸の増加は認めない．

3　血中プラスマローゲンは専門機関で測定される．

C 診断の根拠となる検査

以下の検査は専門機関で行われている．

1　患者細胞を用いた免疫染色：皮膚生検により培養線維芽細胞などを樹立して，おもにカタラーゼ抗体を用いた免疫染色で観察する．ツェルベーガースペクトラムでは，通常，細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒（ペルオキシソーム）はみられない．ただし，軽症型では対照に比べて少数，またはモザイク様に顆粒がみられることがある．一方，RCDP 1 型では対照とほぼ同様に観察される．

2　ツェルベーガースペクトラムでは，既知の相補性群の患者細胞と細胞融合して，カタラーゼ顆粒の出現の有無により，12 個ある相補性群のどれに属するかを相補性解析にて決定し，該当遺伝子を解析している．

32 ペルオキシソームβ酸化系酵素欠損症

I 疾患概要

ペルオキシソームには，ミトコンドリアとは異なる脂肪酸β酸化系が存在している．これまでに，アシル CoA オキシダーゼ(AOX)，二頭酵素(DBP)，ステロールキャリア蛋白 X(SCPx)の脂肪酸β酸化系と，ジヒドロキシ / トリヒドロキシコレスタン酸(DHCA/THCA)CoA やプリスタン酸 CoA の R 体を S 体に変換する 2- メチルアシル CoA ラセマーゼ(AMACR)の欠損症が報告されている．生化学的には，通常，欠損酵素上流の基質にあたる代謝産物(極長鎖脂肪酸，フィタン酸，プリスタン酸，胆汁酸中間代謝産物等)の蓄積がみられる．国内では，これまでに AOX と DBP の欠損症患者が診断されている．

II 臨床病型

❶ AOX 欠損症

ペルオキシソーム脂肪酸β酸化系の第 1 段階を触媒する AOX の欠損症である．AOX は直鎖脂肪酸のみを基質とするため，生化学的には極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の異常である．

❷ DBP 欠損症

DBP はペルオキシソーム脂肪酸β酸化系の第 2，3 段階を触媒する酵素で，D 体の直鎖脂肪酸以外に胆汁酸・分枝鎖脂肪酸も基質とする．したがって，極長鎖脂肪酸以外にフィタン酸やプリスタン酸，胆汁酸の中間代謝産物 DHCA/THCA の蓄積を認める．

❸ SCPx 欠損症

SCPx は分枝鎖脂肪酸を基質とし，ペルオキシソームβ酸化系の最終ステップとなるチオラーゼ活性(pTH2)を有している．一方，直鎖脂肪酸に対するチオラーゼ活性は 3- ケトアシル CoA チオラーゼ(pTH1)と SCPx(pTH2)の両方が有しているため，pTH1 と pTH2 の一方が欠損しても極長鎖脂肪酸の蓄積は認めないと考えられている．血中フィタン酸，プリスタン酸，胆汁酸中間代謝産物 DHCA/THCA の蓄積を認める．

❹ AMACR 欠損症

ペルオキシソームβ酸化系では，プリスタン酸と DHCA/THCA の R 体は AMACR により S 体に変換されてβ酸化を受けているため，本欠損症では DHCA/THCA，プリスタン酸に加えて，その上流のフィタン酸の蓄積が認められる．

III 診断基準

A 主要臨床所見

1 AOX 欠損症：新生児期からの筋緊張低下と乳児期以降の痙攣，発達の遅れと 2 歳前後からの退行が認められる．その他の症状としては，眼振や視覚・聴覚障害，成長障害などに加えて，約半数に肝種大を認める．

2 DBP 欠損症：ほとんどが新生児期からの筋緊張低下と 1 か月以内の痙攣を認める．さらに哺乳不良や成長障害，眼振，視覚・聴覚障害，ツェルベーガー症候群類似の前額突出，大泉門開大，眼間開離，鼻根部扁平，高口蓋，小顎症，耳介低位などの顔貌異常，肝腫大を認める．稀に幼少時に発症し，緩徐進行性に難聴，小脳性運動失調などの神経症状をきたす成人例の報告もある．

3 SCPx 欠損症：17 歳より強直性斜頸，不随意運動，小脳症状を呈し，頭部 MRI で視床，橋に T2 高信号域を認めた 45 歳男性患者が報告されている．

4 AMACR 欠損症：乳児期に肝障害，脂溶性ビタミンの欠乏をきたし，先天性胆汁酸合成異常症 4 型として分類されているタイプと，成人発症の感覚運動ニューロパチーに網膜色素変性，性腺機能低下，てんかん，発達遅滞，再発性の脳症などを伴うタイプが存在する．

B 診断の参考となる検査所見

1 画像診断(頭部 MRI，頭部 CT)：

a AOX 欠損症では，ほとんどの症例で大脳，小脳の白質に異常を認める．

b DBP 欠損症では，脳 MRI や CT にて脳室拡大や皮質異形成，ミエリン化遅延，脱髄，脳萎縮，germinolytic cyst などを認める．

c　SCPx 欠損症では，頭部 MRI にて視床，橋，後頭葉に T2 高信号域を認める．

d　AMACR 欠損症では，脳幹や視床，小脳に T2 高信号域を認める．

2　血中ペルオキシソーム代謝産物の測定：

a　極長鎖脂肪酸：AOX 欠損症と DBP 欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認めるが，SCPx 欠損症と AMACR 欠損症では蓄積を認めない．

b　フィタン酸，プリスタン酸，DHCA/THCA：DBP 欠損症や SCPx 欠損症，AMACR 欠損症では蓄積を認める．ただし，フィタン酸は食事に由来するため，フィタン酸とプリスタン酸値の評価では検査時の摂食状況に注意する．

C 診断の根拠となる検査

1　イムノブロット法や免疫染色法による蛋白の検出（AOX，DBP，SCPx，AMACR）．

2　AOX 遺伝子，DBP 遺伝子，SCPx 遺伝子，AMACR 遺伝子解析．

D 確定診断

(1) A 項目の所見．

(2) 各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める．

(3) イムノブロット法または免疫染色法による病因蛋白の欠損を認める．

確診例としては，下記 1 または 2 のいずれかに該当する症例とする．

1　各疾患の上記 (1) ～ (3) を満たす場合．

2　各疾患の上記 (1) ～ (3) の 1 つ以上を認め，責任遺伝子変異を認める場合．

IV　鑑別診断

1　AOX 欠損症，DBP 欠損症：白質ジストロフィーや脊髄小脳変性症，ペルオキシソーム形成異常症や副腎白質ジストロフィーなどのペルオキシソーム病．

2　SCPx 欠損症：白質ジストロフィー．

3　AMACR 欠損症：先天性胆汁酸合成異常症，感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性症，てんかん，発達遅滞，再発性の脳症，adrenomyeloneuropathy やレフサム病などのペルオキシソーム病．

V　補足説明

A 主要臨床所見

1　AOX 欠損症：顔貌異常は軽度もしくは明らかでない症例も多く，その他の症状としては眼振や視覚・聴覚障害，成長障害などに加えて，約半数に肝種大を認める．平均生存年齢は 5 歳（4 ～ 10 歳）とされているが，成人生存例もみつかっている．

2　DBP 欠損症：脳波異常を認めることが多く，一部には点頭てんかんを認める．多くは 2 歳までに肺炎にて死亡するが，稀に幼小児期の発症で緩徐な経過を示す成人例も知られる．その臨床像は難聴，小脳性運動失調，錐体路徴候，末梢神経障害などで，言語発達の障害を防ぐために難聴の早期診断と介入が重要である．

B 診断の参考となる検査所見

1　血中ペルオキシソーム代謝産物の測定：

a　極長鎖脂肪酸：C26:0，C25:0，C24:0 などの直鎖脂肪酸を基質とする AOX 欠損症と DBP 欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認める．特に AOX 欠損症ではその基質特異性により，直鎖の極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である．一方，SCPx 欠損症と AMACR 欠損症ではおもに分枝鎖脂肪酸を基質とするため，極長鎖脂肪酸の蓄積を認めない．

b　フィタン酸，プリスタン酸，DHCA/THCA：ペルオキシソームβ酸化系ではプリスタン酸や DHCA/THCA の分枝鎖脂肪酸の短縮も行っているため，DBP 欠損症や SCPx 欠損症では蓄積する傾向にある．また，両者の R 体は AMACR により S 体に変換されてからβ酸化を受けるため，AMACR 欠損症でも蓄積を認める．さらにプリスタン酸の前駆体であるフィタン酸も蓄積する．ただし，フィタン酸は食事に由来するため，フィタン酸とプリスタン酸値の評価では検査時の摂食状況に注意する．

C 診断の根拠となる検査

以下の検査は専門機関で行われている．

1　患者細胞を用いた解析：イムノブロット法や免疫染色法により，当該蛋白の欠損を認めることもある．また，AOX 欠損症と DBP 欠損症の患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では，カタラーゼ含有顆粒（ペルオキシソーム）が通常より大型の形態を呈している．

2　遺伝子解析：いずれの疾患も AOX，DBP，SCPx，AMACR のいずれかの遺伝子解析にて変異を同定して最終診断に至る．

33 レフサム病

I 疾患概要

レフサム病(Refsum disease)は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常染色体劣性遺伝性疾患で，ペルオキシソームに局在する脂肪酸α酸化系酵素のフィタノイル CoA ヒドロキシラーゼ(PHYH)の欠損により血中のフィタン酸が増加する．英国と北欧では多数の報告があるが，国内における日本人での確定診断の報告はない．治療はフィタン酸を多く含む乳製品，ウシ，ヒツジ，ヤギなどの肉や脂肪を厳しく制限する食事療法が基本となる．

II 臨床病型

❶ レフサム病

レフサム病は PHYH 遺伝子の異常により血中のフィタン酸が蓄積し，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，魚鱗癬などを呈する．

一方，乳児型レフサム病はペルオキシソーム形成異常症のツェルウェーガースペクトラムに分類される最軽症型で，PEX7 遺伝子を除くペルオキシソーム形成に関わる PEX 遺伝子異常を原因として，フィタン酸以外にも極長鎖脂肪酸の蓄積などを認める．レフサム病とは異なる疾患単位である．

❷ PEX 遺伝子関連レフサム病

PHYH は NH_2 末端にペルオキシソーム局在化シグナル 2(peroxisomal targeting signal 2；PTS2)を有する蛋白で，その局在化には細胞質内で PTS2 のレセプター蛋白である PEX7 が必要である．その PEX7 遺伝子異常症では骨系統疾患に属する根性点状軟骨異形成症(rhizomelic chondrodysplasia punctata)の臨床像を呈するが，近年 PEX7 遺伝子異常症のなかに，フィタン酸の増加は認めるものの，プラスマローゲンの低下は軽度で，レフサム病と同様の臨床像を呈する症例が報告され，PEX 遺伝子関連レフサム病として分類されている．

III 診断基準

A 主要臨床所見

発症年齢は生後 7 か月～ 50 歳で，発症時期と重症度は必ずしも相関しない．多くの症例で必発の網膜色素変性症による夜盲で発症するが，小児期には気づかれないこともある．さらに視野狭窄もきたす．その他の症状としては，頻度順に嗅覚障害，多発ニューロパチー，聴力障害，小脳失調，魚鱗癬を呈する．さらに不整脈や心筋症，突然死をきたす症例も存在する．未治療症例の予後は不良で，約半数が 30 歳前に死亡している．死因は心筋症による突然死が最も多い．経過は慢性進行性であるが，体重減少やストレス，外傷，感染を契機に多発ニューロパチーや筋力低下，失調などを急激にきたす「急性レフサム病」の報告もある．

PEX7 遺伝子異常による PEX 遺伝子関連レフサム病もレフサム病と類似の臨床像をきたす．

B 診断の参考となる検査所見

1　髄液検査：細胞数の増多を伴わない蛋白の増加を認める．

C 診断の根拠となる検査

1　血中フィタン酸の測定：血漿フィタン酸は食事の影響が大きいが，多くの症例で 200 μM 以上を示す．また，プリスタン酸の増加は認めないため，同時に測定して，フィタン酸 / プリスタン酸比の増加を確認することも診断に有用である．

2　PHYH，または PEX7 遺伝子解析：PHYH 遺伝子異常により診断は確定するが，一部に PEX7 遺伝子異常に起因する症例(PEX 遺伝子関連レフサム病)も存在する．

D 確定診断

下記のいずれかの条件を満たす場合に確定診断とする．

1　A 項目の所見に加えて，血中フィタン酸の増加を認める場合．

2　PHYH 遺伝子変異が同定された場合．

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，フィタン酸の蓄積を認めるペルオキシソーム病.

V 補足説明

フィタン酸はイソプレノイド由来の炭素数 20 の分枝鎖脂肪酸で，直接，β酸化は受けられず，α酸化により炭素数 19 のプリスタン酸に分解されたのち，β酸化により分解される．このα酸化を担うのがペルオキシソームに局在する PHYH で，レフサム病では本酵素の特異的な欠損が病因である．ヒトではフィタン酸は食事由来であり，ウシ，ヒツジ，ヤギなどの反芻動物の脂肪，乳製品に多く含まれる．フィタン酸は緑黄色野菜や植物性油脂中に含まれるフィタン酸前駆物質のフィトールからも生成されるが，反芻動物と違い，ヒトではフィトールはほとんど吸収されない.

治療はフィタン酸を多く含む乳製品，ウシ，ヒツジ，ヤギなどの肉や脂肪を厳しく制限する食事療法が基本である．フィタン酸の低下により魚鱗癬，感覚麻痺，失調などの症状は改善するが，視力・聴力は改善しにくいため，早期の診断と介入が必要である．緑黄色野菜の制限は，ヒトではフィトールが吸収されにくいため不要である．高カロリー食が血漿フィタン酸の増加を防ぐ一方で，飢餓やストレスなどは血漿フィタン酸を増加させる．フィタン酸の高濃度による急性の不整脈や筋症状に対しては血漿交換療法が有効である.

34 プラスマローゲン合成系酵素欠損症

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(エーテル型リン脂質)生合成の第1段階の酵素であるジヒドロキシアセトンリン酸(DHAP)アシルトランスフェラーゼと，第2段階の酵素であるアルキルDHAPシンターゼの欠損症で，血中や組織のプラスマローゲン低下と根性点状軟骨異形成症(rhizomelic chondrodysplasia punctata；RCDP)を呈する．ペルオキシソーム形成異常症に属し，PEX7遺伝子異常によるRCDPを1型，DHAPアシルトランスフェラーゼ欠損症を2型，アルキルDHAPシンターゼ欠損症を3型として分類している．現時点でいずれも根本的な治療法は確立されていない．

II 臨床病型

❶ RCDP 2型

プラスマローゲン生合成の第1段階にあたるDHAPアシルトランスフェラーゼの遺伝子異常症で，プラスマローゲンの低下とRCDPの臨床型を呈する．

❷ RCDP 3型

プラスマローゲン生合成の第2段階にあたるアルキルDHAPシンターゼの遺伝子異常症で，プラスマローゲンの低下とRCDPの臨床型を呈する．

注意：ペルオキシソーム形成異常症に属するRCDP 1型では，NH_2末端にペルオキシソーム局在化シグナル(peroxisomal targeting signal；PTS) 2をもつアルキルDHAPシンターゼやフィタノイルCoAヒドロキシラーゼ(PHYHはレフサム病の欠損酸素で，フィタン酸のα酸化を担う)を認識する受容体PEX7の遺伝子異常を原因として，プラスマローゲンの低下とフィタン酸の増加を認める．RCDPを示す臨床型以外にレフサム病様症状をきたす例も存在する．

III 診断基準

A 主要臨床所見

RCDP 1～3型では，共通して近位優位の対称性四肢短縮症と関節の点状石灰化，異常顔貌，白内障，重度の精神運動発達遅滞を呈する．また，四肢短縮が非対称性や近位優位でない例や，異常顔貌や発達遅滞など軽度のvariant typeの報告もある．

B 診断の参考となる検査所見

1 骨X線：近位優位の対称性四肢短縮と関節の点状石灰化像．

2 血中・組織のプラスマローゲン含量低下：生化学的には，RCDP 2型，3型ともに血漿・血清，赤血球や線維芽細胞などにおけるプラスマローゲン含量の低下を認める．一方，RCDP 1型ではプラスマローゲン含量の低下以外に，血漿・血清でのフィタン酸の増加を認める．

C 診断の根拠となる検査

1 線維芽細胞でのプラスマローゲン合成系酵素活性の低下：RCDP 2型ではDHAPアシルトランスフェラーゼ活性，3型ではアルキルDHAPシンターゼ活性の低下を認める．ただし，DHAPアシルトランスフェラーゼはアルキルDHAPシンターゼとのヘテロトリマーを形成して機能しているため，アルキルDHAPシンターゼ欠損症の3型においても2型の欠損酵素であるDHAPアシルトランスフェラーゼ活性が15％ほど低下することが報告されている．また，RCDP 1型も病因であるPEX7がアルキルDHAPシンターゼの受容体であるため，両酵素の活性の低下を認める．

2 DHAPアシルトランスフェラーゼ，アルキルDHAPシンターゼの遺伝子解析．

D 確定診断

(1) A項目の所見．

(2) 血中や組織のプラスマローゲン含量の低下．フィタン酸，極長鎖脂肪酸は正常．

(3) DHAPアシルトランスフェラーゼ，またはアルキルDHAPシンターゼの活性の低下．

確診例としては，下記1または2のいずれかに

該当する症例とする.

1　上記(1)～(3)を満たす場合.

2　上記(1)～(3)の1つ以上を認め，かつDHAPアシルトランスフェラーゼまたはアルキルDHAPシンターゼの遺伝子変異を認める場合.

IV　鑑別診断

臨床像からの鑑別としては，骨系統疾患，特に根性以外の点状軟骨異形成症(chondrodysplasia punctata)があげられる．放射線科専門医による臨床，X線所見での診断が重要である．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3-ケトアシルCoAチオラーゼ(pTH1)のプロセッシングに異常を認めないことによる．ツェルベーガー症候群との鑑別は，極長鎖脂肪酸の蓄積や免疫染色でカタラーゼなどのペルオキシソーム局在化異常を認めないことによる.

V　補足説明

エーテルリン脂質であるプラスマローゲンは，哺乳動物の脳，心臓，骨格筋，特にヒトの脳に多く分布している．そのプラスマローゲン生合成の初期段階の2つの酵素はペルオキシソームに局在し，最初の酵素がDHAPアシルトランスフェラーゼ，2番目の酵素がアルキルDHAPシンターゼである.

1992年，それまでプラスマローゲンやフィタン酸など複数のペルオキシソーム代謝異常をきたすペルオキシソーム病として分類されていたRCDPの患者のなかに，臨床像やX線所見はRCDP様症状を呈するが，生化学的にはフィタン酸の蓄積やpTH1のプロセッシングの異常は認めずに，DHAPアシルトランスフェラーゼの欠損によるプラスマローゲンの低下のみを認める症例が報告された．さらに1994年には，やはりRCDP様症状を呈するが，アルキルDHAPシンターゼの欠損によるプラスマローゲンの低下のみを認める症例が報告された．一方，1997年にはアルキルDHAPシンターゼやPHYH，pTH1のペルオキシソーム蛋白がNH_2末端にもつPTS2を細胞質で認識する受容体PEX7の遺伝子異常がRCDPの病因であること，1998年にはプラスマローゲン合成系の両欠損症の病因が遺伝子レベルで解明された.

以上より，PEX7遺伝子異常による従来のRCDPをペルオキシソーム形成異常症の範疇に入れてRCDP 1型とし，DHAPアシルトランスフェラーゼ欠損症を2型，アルキルDHAPシンターゼ欠損症を3型として分類されている.

35 原発性高シュウ酸尿症 I 型

I 疾患概要

原発性高シュウ酸尿症(primary hyperoxaluria；PH) I 型(PH1)は，肝臓のペルオキシソームに存在するアラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ(AGXT または AGT)の欠損により肝臓内にシュウ酸の前駆物質であるグリオキシル酸が蓄積する常染色体劣性遺伝性疾患で，不溶性のシュウ酸カルシウムが腎臓をはじめとする全身臓器に沈着して多臓器に障害をきたす．対症療法として，多量の水分摂取による尿量の維持，マグネシウムやサイアザイトの投与や，AGT の補酵素であるビタミン B_6 の内服投与に反応する場合もある．腎不全に対しては血液または腹膜透析，根治的な治療法としては肝移植で，回復が期待できない腎不全に対しては腎移植も検討される．

II 臨床病型

❶ PH I 型(PH1)

肝臓のペルオキシソームに存在する AGT 酵素欠損によりグリオキシル酸，シュウ酸が蓄積する．

❷ PH II 型(PH2)

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常染色体劣性遺伝性疾患で，I 型と同様に過剰に産生されたシュウ酸により，不溶性のシュウ酸カルシウムが腎臓をはじめする全身臓器に沈着して多臓器に障害をきたす．

❸ PH III 型(PH3)

non-PH1/non-PH2 の PH 家系例で，ホモ接合体マッピング法により 10 番染色体(q24.2)に存在する DHDPSL 遺伝子の変異が第 3 の PH の病因であると報告された．この遺伝子はミトコンドリア内のヒドロキシプロリンからグリオキシル酸への代謝経路にある 4- ヒドロキシ -2- オキソグルタル酸アルドラーゼ 1 をコードしている．

III 診断基準

A 主要臨床所見

発症は乳児期～ 50 歳でみられるが，半数以上の症例は 5 歳以前に，90 % 以上は 25 歳までに尿路結石の典型的症状である腎仙痛や無症候性血尿で発症する．その後，尿路結石を繰り返し，腎石灰化症，腎不全が進行して，ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る．診断時までの臨床経過としては，①乳児期に腎結石から腎不全で，②小児期～思春期に反復性尿路結石から腎不全で，③成人期に結石で，④腎移植後の再発で，⑤家族歴より発症前に，など多岐にわたる．

腎以外の症状では，致命的な症状として心筋内へのシュウ酸カルシウム沈着による不整脈があげられ，本症透析患者の死因の約半数を占める．さらに，痛風に類似した骨痛や網膜症，歯の異常，末梢神経障害，腎不全による成長障害などがみられる．

B 診断の参考となる検査所見

1 尿一般検査：血尿や尿沈渣の結晶観察．
2 腎エコー，単純 X 線検査：結石像を示す所見．

C 診断の根拠となる検査

1 生化学的検査：尿中シュウ酸，グリコール酸排泄量，血中シュウ酸値の増加を認める．PH2 ではグリコール酸の尿中排泄増加は認めず，L- グリセリン酸の尿中排泄増加を認める．
2 肝生検による AGT 酵素活性の測定．
3 AGXT 遺伝子解析．

D 確定診断

(1)A 項目の所見．
(2)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．
(3)肝生検による AGT 酵素活性の低下．
(4)AGXT 遺伝子変異を認める．

確診例としては，下記 1 または 2 のいずれかに該当する症例とする．

1 上記(3)または(4)の項目を満たす場合．
2 上記(3)または(4)が未実施でも，(1)および(2)を満たす場合．

IV　鑑別診断

・繰り返す尿路結石や腎石灰化をきたす疾患.

V　補足説明

本症はシュウ酸の前駆物質であるグリオキシル酸のグリシンへの変換酵素である AGT の欠損により多量のシュウ酸が蓄積し，不溶性のシュウ酸カルシウムが腎臓をはじめとする骨，心筋，眼，歯，皮膚，血管，神経系などの全身臓器に沈着して多臓器に障害をきたす．また，AGT をコードしている AGXT 遺伝子も解明されており，これまでに 50 種類以上の遺伝子変異が報告され，そのうち半分以上はミスセンス変異である．これらの変異の種類により酵素活性の消失，蛋白の凝集，分解の促進，ペルオキシソームからミトコンドリアへの誤局在などが引き起こされる．ただし，残存する酵素活性と臨床的重症度との相関は明らかになっていない.

対症的な治療法としては，シュウ酸結石を抑制するために，多量の水分摂取による尿量の維持，尿中シュウ酸の溶解度を高めるマグネシウムやサイアザイトの投与が検討されている．また，軽症例では AGT の補酵素であるビタミン B_6 の内服投与に反応する場合もある．腎不全に対しては血液または腹膜透析が行われるが，内因性のシュウ酸の産生を上回る透析効率を得ることはむずかしい.

根治的な治療法は欠損した肝臓の AGT 酵素を補充するための肝移植であるが，回復が期待できない腎不全では腎移植が検討される．したがって，病期により，①腎機能障害を認めない時期での肝移植，②末期の腎不全状態でも全身のシュウ酸カルシウム沈着が軽度の時期での肝腎同時移植，③すでに全身のシュウ酸カルシウムの沈着が重度となった時期での肝移植＋透析治療後，時期をずらした腎移植，が選択される.

D 確定診断

PH1 の確定診断には下記(3)または(4)が必要であるが，国内での解析がむずかしい症例もあり，(1)＋(2)により診断される場合もある.

(1)「III　診断基準」の A 項目の所見.

(2)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.

(3)肝生検による AGT 酵素活性の低下.

(4)AGXT 遺伝子変異を認める.

36 アカタラセミア

I 疾患概要

アカタラセミア(無カタラーゼ血症)(acatalasemia)は赤血球中のカタラーゼ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．日本人アカタラセミアの約半数が，発見者の名から「高原氏病」と呼ばれる進行性壊疽性口内炎を呈している．一方，カタラーゼ遺伝子変異をヘテロ接合に有する患者では赤血球中のカタラーゼ活性が 50 % 程度に減少しており，「ヒポカタラセミア」と呼ばれている．高原氏病は，近年，口腔内の衛生管理の改善や血族婚の減少などにより，その発症頻度は減少傾向にある．

治療法としては，口腔内の衛生管理に加えて，病巣の開放や抗菌薬の使用，外科的処置を行う．また，過酸化水素の使用にも注意する．

II 臨床病型

❶ アカタラセミア

カタラーゼ遺伝子変異をホモ接合で有し，活性はほとんど認めず，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もある．

❷ ヒポカタラセミア

カタラーゼ遺伝子変異をヘテロ接合で有し，50 % 程度の活性低下を認める．2 型糖尿病の発症リスクの可能性が報告されている．

III 診断基準

A 主要臨床所見

高原氏病の多くは，幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽を特徴とする．進行性で歯肉辺縁の潰瘍から歯周組織全般の壊疽，骨壊死にまで進行する重症例から，歯槽膿漏程度の軽症例までである．また，皮膚においては過酸化水素の塗布，付着による黒化で気づく場合もある．

B 診断の根拠となる検査

1　血中カタラーゼ活性の測定：ほとんど認めなければアカタラセミア，50 % 程度残存していればヒポカタラセミアと診断される．血液が過酸化水素で黒褐色に変わることからも簡便な判定は可能である．

2　カタラーゼ遺伝子解析：ホモ接合で変異が確認されればアカタラセミア，ヘテロ接合で変異が確認されればヒポカタラセミアと診断される．

C 確定診断

下記のいずれかの条件を満たす場合に確定診断とする．

1　A 項目の所見に加えて，血中カタラーゼ活性の低下を認める場合．

2　カタラーゼ遺伝子変異が同定された場合．

IV 鑑別診断

進行性壊疽性口内炎，歯槽膿漏．

V 補足説明

高原氏病ではカタラーゼが欠損するため，過酸化水素を産生する細菌(溶連菌，肺炎球菌等)の繁殖により口腔内に蓄積した過酸化水素を処理しきれなくなる．そのため，ヘモグロビンの二価鉄イオンが酸化されてメトヘモグロビンとなり，局所の低酸素状態から二次感染，壊死巣が形成され，進行性の壊疽性口腔炎から潰瘍が生じる．

索 引

和文索引

あ

アカタラセミア 70
アスパルチルグルコサミニダーゼ 42
アスパルチルグルコサミン尿症 42
アセチル -CoA：α- グルコサミン *N*- アセチルトランスフェラーゼ 24
アリルスルファターゼ A 14, 16
アリルスルファターゼ B 16, 28
アリルスルファターゼ C 16
イズロン酸 -2- スルファターゼ 22
異染性白質ジストロフィー 14
ウォルマン病 47
オートファゴゾーム 48

か

カタプレキシー 6
カタラーゼ 70
ガラクトシアリドーシス 34
ガラクトセレブロシダーゼ 12
肝移植 68
眼球運動障害 2
神崎病 43
関節拘縮 36
関節変形 18
肝脾腫 4, 6
魚鱗癬 16
筋緊張低下 8
クラッベ病 12
痙攣 8, 16
原発性高シュウ酸尿症 I 型 68
腱反射亢進 8
極長鎖脂肪酸 62
ゴーシェ病 2
骨変形 16, 36
コレステロールエステル蓄積症 47

さ

サイコシン 12
サラ病 50
酸性スフィンゴミエリナーゼ 4
酸性セラミダーゼ 18
酸性 α- グルコシダーゼ 45
酸性 β- グルコシダーゼ 2
サンドホフ病 10
サンフィリッポ症候群 24
シアリドーシス 32
シアリン 50
シスチノシン 56
シスチン蓄積症 56
シャイエ症候群（MPS IS 型） 20
シュウ酸 68
心筋症 48
神経性セロイドリポフスチン症 52
シンドラー病 43
スライ症候群 30
スルファターゼ 16
精神運動発達遅滞 49
脊髄小脳変性症 59
粗な顔貌 16

た

退行 10
胎児水腫 3, 16
大脳白質形成不全 50
高原氏病 70
脱髄 58

ダノン病 48
多発性異骨症 40
多発性骨異形成(症) 38, 50
胆汁酸中間代謝産物 62
チェリーレッド斑 4, 8, 10
チェリーレッド斑 - ミオクローヌス症候群 32
聴覚過敏 10
ツェルベーガー症候群 60
テイ - サックス病 10
デルマタン硫酸 22

な

軟骨異形成症 66
難聴 38
ニーマンピック病 A 型 4
ニーマンピック病 B 型 4
ニーマンピック病 C 型 6
尿路結石 68

は

白質ジストロフィー 12, 14
ハーラー・シャイエ症候群(MPS IH/S 型) 20
ハーラー症候群(MPS IH 型) 20
ハンター症候群 22
被角血管腫 38, 40
ファーバー病 18
ファブリー病 54
ファンコーニ症候群 56
フィタン酸 64
フィリピン染色 6
副腎白質ジストロフィー 58
副腎不全 58
フコシドーシス 40
プラスマローゲン 66
プラスマローゲン合成系酵素欠損症 66
プリスタン酸 62
フロッピーインファント 45
ヘパラン硫酸 22
ヘパラン -*N*- スルファターゼ 24
ペルオキシソーム 66
ペルオキシソーム形成異常症 60
ペルオキシソーム β 酸化系酵素欠損症 62
ポンペ病 45

ま

末梢神経障害 64
マルチプルスルファターゼ欠損症 16
マロトー・ラミー症候群 28
マンノシダーゼ 38
マンノシドーシス 38
ムコ多糖症 I 型 20
ムコ多糖症 II 型 22
ムコ多糖症 III 型 24
ムコ多糖症 IV 型 26
ムコ多糖症 VI 型 28
ムコ多糖症 VII 型 30
ムコリピドーシス II 型 36
ムコリピドーシス III 型 36
網膜色素変性症 64
モルキオ症候群 26
モルキオ症候群 B 型 8

ら

ライソゾーム酸性リパーゼ 47
ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 47
ライソゾーム性シアリダーゼ 32
ライソゾーム性保護蛋白質 / カテプシン A 34
リピドーシス 36
レフサム病 64

欧文索引

A

α- ガラクトシダーゼ A 54
α 酸化 60
α- ホルミルグリシン生成酵素 16
α-L- イズロニダーゼ 20
α-L- フコシダーゼ 40
α-*N*- アセチルガラクトサミニダーゼ 43
α-*N*- アセチルグルコサミニダーゼ 24

B

β- ガラクトシダーゼ 8
β- グルクロニダーゼ 30
β 酸化 62
β- ヘキソサミニダーゼ 10

G

GM1 ガングリオシドーシス 8
GM2 活性化蛋白質欠損症 10
GM2 ガングリオシドーシス 10

L

LAMP2 48

M

MPS IH/S 型（ハーラー・シャイエ症候群） 20
MPS IH 型（ハーラー症候群） 20
MPS IS 型（シャイエ症候群） 20

N

NPC1 6
NPC2 6
N- アセチルガラクトサミン -4- スルファターゼ 28
N- アセチルガラクトサミン -6- 硫酸スルファターゼ 26
N- アセチルグルコサミン -6- スルファターゼ 24
N- アセチルグルコサミンホスフォトランスフェラーゼ 36

P

PEX 遺伝子 60
pseudodeficiency 46

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き（非売品）

2015 年 3 月 30 日発行

編　集　厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班
〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部
小林正久，小林博司，大橋十也
TEL：03-3433-1111　FAX：03-3433-1230

発行所　株式会社　診断と治療社
東京都千代田区永田町 2-14-2　山王グランドビル 4 階

印刷所　広研印刷株式会社