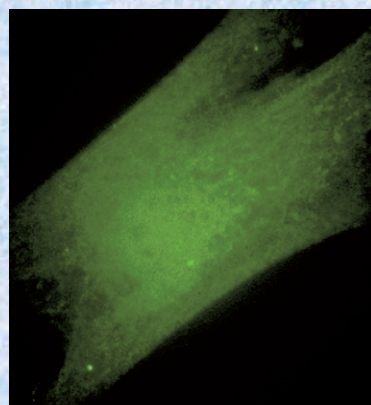
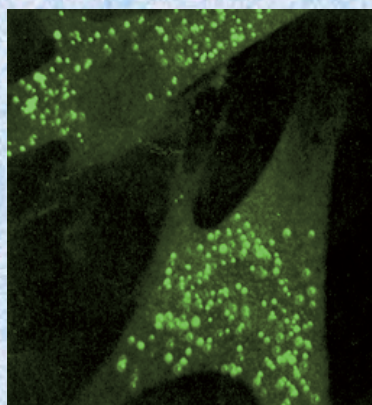
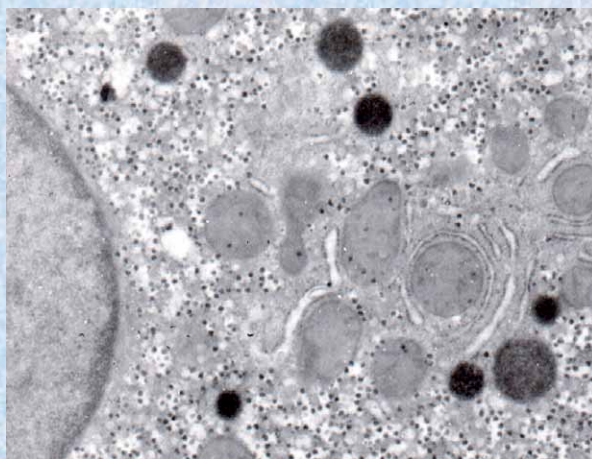
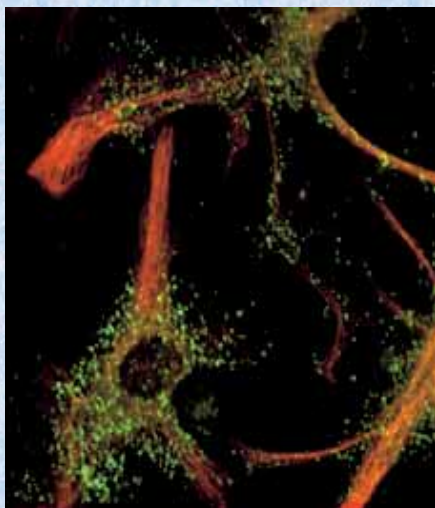


ペルオキシソーム病 診断パンフレット



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班
主任研究者 衛藤義勝
2008年3月

ペルオキシソーム病の分類

ペルオキシソーム形成異常症

Zellweger症候群 (ZS)

新生児型副腎白質ジストロフィー (NALD)

乳児型Refsum病 (IRD)

Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1

単独酵素欠損症

副腎白質ジストロフィー (ALD)

Acyl-CoA oxidase (AOX) 欠損症

D-bifunctional protein (DBP) 欠損症

Sterol carrier protein X (SCPx) 欠損症

プラスマローゲン合成系酵素欠損症

RCDP type 2 (dihydroxyacetonephosphate acyltransferase欠損症)

RCDP type 3 (alkyldihydroxyacetonephosphate synthase欠損症)

Refsum病 (phytanoyl-CoA hydroxylase欠損症)

無カタラーゼ血症

原発性高シュウ酸尿症 I 型 (AGT欠損症)

2-Methylacyl-CoA racemase (AMACR)欠損症

隣接遺伝子症候群

Contiguous ABCD1 DXS1357E deletion syndrome (CADDs)

ペルオキシソーム病の生化学／臨床像の比較

	血中極長鎖脂肪酸	フィタン酸	プリスタン酸	胆汁酸 D/THCA	プラスマローゲン	カタラーゼ陽性顆粒 (ペルオキシソーム)	新生児期筋緊張低下	新生児期けいれん	顔貌異常	国内診断数 (岐阜大学)	国内診断例生存期間
ZS	↑	N ~ ↑	N ~ ↑	↑	↓	-	++	++	++	40	2 - 14m
NALD	↑	N ~ ↑	N ~ ↑	↑	↓	-	++	++	+	3	20 - 33m
IRD	↑	N ~ ↑	N ~ ↑	↑	↓	-	+/-	+/-	+	0	
RCDP type1	N	↑	N	N	↓	+	+/-	+/-	++	3	0 - >5y
ALD	↑	N	N	N	N	+	-	-	-	>100	
AOX def	↑	N	N	N	N	+	++	+	-	3	3 - 11y
DBP def	↑	N ~ ↑	N ~ ↑	N or ↑	N	+	++	++	+	9	6m - 4y
SCPx def	N	↑	↑	↑	N	+	-	-	-	0	
RCDP type 2	N	N	N	N	↓	+	+/-	+/-	++	0	
RCDP type 3	N	N	N	N	↓	+	+/-	+/-	++	0	
Refsum病	N	↑	N	N	N	+	-	-	-		
無カタラーゼ血症	N	N	N	N	N		-	-	-		
AGT def	N	N	N	N	N	+	-	-	-		
AMACR def	N	N ~ ↑	N ~ ↑	↑	N	+	-	-	-	0	
CADDs	↑	N	N	N	N	+	+	+/-	+/-	1	8m

D/THCA : di-/trihydroxycholestanic acid

ペルオキシソーム病の診断フローチャート

岐阜大学・生命セ
ゲノム研究分野

臨床症状

脂肪酸分析

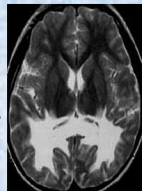
検査会社or研究施設

細胞・タンパク
・遺伝子解析

・ 学童で成績低下、性格変化 **極長鎖脂肪酸**

- ・ 視力低下
- ・ けいれん
- ・ 歩行障害

脳MRIにて
脱髄所見



ALD (小児/思春期大脳型)

増加

診断

ALD
+ 遺伝子解析
(家系/保因者診断)

移植施設

造血幹細胞移植
(HSCT)

- ・ 出生、乳児期よりの筋緊張低下、哺乳障害
- ・ けいれん
- ・ 異常顔貌
- ・ 肝腫大、遷延性黄疸
- ・ 腎嚢胞

PBD/Zellweger spectrum (ZS, NALD)
DBP欠損症, AOX欠損症, CADDS

- ・ 難聴、網膜色素変性、肝腫大
- ・ 精神運動発達遅滞

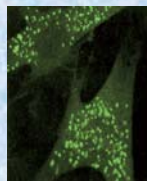
PBD/Zellweger spectrum (IRD)

極長鎖脂肪酸

増加

皮膚生検
↓
培養皮膚線維芽
細胞の樹立
(岐阜大学)

ペルオキシソーム(+)

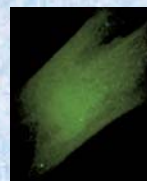


ペルオキシソーム
β酸化系酵素
タンパク遺伝子解析

診断

DBP欠損症
AOX欠損症
CADDS

ペルオキシソーム(-)



蛍光染色
(抗カタラーゼ抗体)

相補性解析 → PEX遺伝子
変異解析

ペルオキシソーム
形成異常症(PBD)
(PEX遺伝子異常)

診断

- ・ 近位優位四肢短縮症
- ・ 関節点状石灰化
- ・ 異常顔貌
- ・ 重度精神運動発達遅滞
- ・ 白内障

RCDP type 1

フィタン酸

増加

プラスマローゲン

減少

PEX7
遺伝子解析

診断

Rhizomelic chondrodysplasia punctata
(RCDP) type 1

- ・ 近位優位四肢短縮症
- ・ 関節点状石灰化
- ・ 重度精神運動発達遅滞
- ・ 異常顔貌

RCDP type 2, 3

プラスマローゲン

減少

酵素活性測定
or
遺伝子解析

診断

RCDP type 2
(DHAP acyltransferase 欠損症)
RCDP type 3
(Alkyl DHAP synthase 欠損症)

DHAP: dihydroxyacetonephosphate

- ・ 網膜色素変性、小脳失調
- ・ 多発性ニューロパチー

Refsum 病

フィタン酸

増加

PHYH
遺伝子解析

診断

Refsum 病
(Phytanoyl-CoA hydroxylase欠損症)

- ・ 末梢神経・視力障害/肝障害

AMACR欠損症

フィタン酸・胆汁酸

増加

2-Methylacyl-CoA
racemase
(AMACR) 遺伝子解析

診断

- ・ ジストニア、大脳白質変性

SCPx欠損症

フィタン酸・胆汁酸

増加

Sterol carrier protein X
(SCPx) 遺伝子解析

診断

- ・ 尿路結石、進行性腎機能障害

AGT欠損症

血中・尿中シュウ酸

増加

Alanine: glyoxylate
aminotransferase
(AGT) 遺伝子解析

診断

- ・ 歯周囲組織の急性進行性壊疽
無カタラーゼ血症

血中カタラーゼ活性

低下

カタラーゼ遺伝子解析

診断

ペルオキシソーム形成異常症

ペルオキシソーム形成異常症 (peroxisome biogenesis disorders ; PBD)

ペルオキシソームの膜の生合成やタンパクの局在に関わるPEX遺伝子異常による常染色体劣性遺伝性疾患で、複数におよぶペルオキシソームの代謝異常を認める。

Zellweger spectrum

PBDのうち、以下の3疾患は一連のスペクトラムとして、重症度により分類されており、生化学的にも極長鎖脂肪酸の蓄積を含め広範に障害される。

重症 Zellweger 症候群 (ZS)

出生直後よりの筋緊張低下、前額突出、大泉門開大、鼻根部扁平、両眼解離などの異常顔貌(右図)に、白内障、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(右図)、哺乳障害、重度精神運動発達遅滞、けいれんを呈し、肝機能障害(トランスアミナーゼの高値、直接・間接ビリルビンの上昇、凝固因子の低下など)が進行して生後数ヶ月で死亡する。

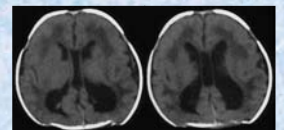
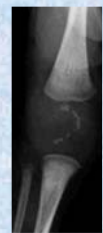
頭部超音波、CT検査で側脳室拡大(右図)、MRIで髄鞘化障害に脳回形成異常を認める。

新生児型 adrenoleukodystrophy (NALD)

顔貌や眼科、腎、関節の異常はZSに比べて軽度で、出生時からの筋緊張低下と難治化する進行性けいれんを認め、生存年齢は平均2.2歳。

乳児型 Refsum 病 (IRD)

軽度の顔貌異常に網膜色素変性、難聴、肝腫大、発達遅滞を認め、平均生存年齢は6.4歳で、成人生存例も存在する。



Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1

近位優位な四肢短縮症と関節の点状石灰化(右図)、異常顔貌、重度の発達遅滞を認め、多くは2歳以前に死亡する。Peroxisome targeting signal (PTS) 2のレセプターであるPEX7の遺伝子異常により、関連するタンパクが障害されフィタン酸やプラスマローゲンなどに限定した代謝異常を示す。



ペルオキシソーム形成異常症遺伝的相補性群

相補性群 岐阜 米国	臨床型	病因 遺伝子	染色体 座位
A 8	ZS, NALD, IRD	PEX26	22q11.21
B 7	ZS, NALD	PEX10	1p36.32
C 4	ZS, NALD	PEX6	6p21.1
D 9	ZS	PEX16	11p11.2-12
E 1	ZS, NALD, IRD	PEX1	7q21-22
F 10	ZS, IRD	PEX2	8q21.1
G 12	ZS	PEX3	6q23-24
H 13	ZS, NALD	PEX13	2p14-16
J 14	ZS	PEX19	1q22
2	ZS, NALD	PEX5	12p13.3
3	ZS, NALD, IRD	PEX12	17q12
K	ZS	PEX14	1p36.2
R 11	RCDP type 1	PEX7	6q21-22.2

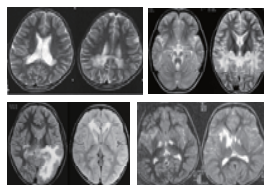
副腎白質ジストロフィー

この病気の特徴

- 中枢神経と副腎が冒される病気です
- 主に男児（男性）の病気です
- 学習障害、行動異常、歩行障害、視力・聴力低下、色素沈着などの症状が現れます
- 子どもから成人まで広い年齢層で発病します
- 遺伝子の異常が原因です
- 家族内で同じ病気になる可能性があります

診断と治療

- 頭部MRI検査
- 治療のためには何よりも早期診断が大切です。
- 現在、効果が確認されているのは骨髄移植です。IQ 80以下になる前に移植することが望ましいと言われています。
- 兄弟や親戚内に、同じ病気の素因を持つ人がいないか検査することも大切です。極長鎖脂肪酸分析や遺伝子解析は発症前診断や家系解析に役立ちます。
- 血清極長鎖脂肪酸分析
- 神経心理学的検査
- 副腎機能検査
- 遺伝子解析



学童発症の学習障害やAD/HDはALDを疑ってください

症例) 7歳男児

幼稚園までは健康で順調に成長していた。小学校1年生になって、落ち着きが無くなり、授業についていけなくなった。小児科医に相談したところ、AD/HDでしようと言われ、様子を見ていたが、半年後、急に痙攣を起こして入院した。頭部MRIで脱髄所見を認め、極長鎖脂肪酸分析で診断された。

コメント) 半年前に診断されていたら、骨髄移植が間に合ったかもしれません。

臨床心理、心身症担当の先生へのお願いです

学童発症の皮質性視力障害や斜視はALDを疑ってください

症例) 9歳男児

1年前から物が見にくくなり、眼科を受診したが、明らかな異常が認められず、フォローされていた。突然、痙攣を起こし、救急病院に入院。頭部MRIで後頭葉に脱髄所見を認め、極長鎖脂肪酸分析でALDと診断された。母親は以前から本児の斜視に気づいていた。

コメント) 脱髄は後頭葉から始まることが多く、皮質性視力障害をきたし、視覚認知機能が悪化します。斜視も高率に合併します。

眼科の先生へのお願いです

男性のAddison病はALDを疑ってください

症例) 12歳男児

疲れやすくなり、皮膚も黒ずんできたため、小児科を受診し、副腎機能低下症 (Addison病) と診断され、副腎皮質ステロイド剤を補充されてきた。3年後、歩行障害が出現し、頭部MRIで脱髄所見が認められ、極長鎖脂肪酸分析でALDと診断された。

コメント) 小児発症のAddison病の男児8例中5例がALDでした (New Engl J Med 322:13-16, 1990)。

内分泌担当の先生へのお願いです

親族内に同じALDの患者様がいらっしゃるかもしれません

▶ 家族内 (兄弟、親族) の患者様を早期診断することは、早期の骨髄移植を可能にし、移植効果の向上につながります。

▶ 親族で同じ病気に苦しむ人が再び出ないようにすることの大切さを理解してもらいましょう。

▶ 保因者や発病していない人を診断するか否かは、慎重な判断が求められます。しっかりとした遺伝カウンセリングを受けましょう。

主治医・遺伝カウンセラーへのお願いです

ペルオキシソーム脂肪酸代謝系と欠損症

Straight chain Fatty acid

Branched chain Fatty acid

AMACR 欠損症
(racemase)

VLCFA: N
Phytanic acid ↑
Pristanic acid ↑
D/THCA ↑

Refsum病
Phytanic acid ↑

Cholesterol
↓
(25R)-D/THCA
↓
(25R)-D/THC-CoA
↓
AMACR ↓
(25S)-D/THC-CoA

Phytol (食餌由来)
↓
↓
(3R)- (3S)-phytanoyl-CoA

α -oxidation
↓
Pytanoyl-CoA hydroxylase

C26:0-CoA

(2R)- (2S)-pristanoyl-CoA
← **AMACR** →

(25S)-D/THC-CoA

AOX 欠損症

VLCFA ↑
dicarbonic aciduria

Acyl-CoA oxidase : AOX1

Acyl-CoA oxidase : AOX2

enoyl-CoA

L-bifunctional protein : LBP

D-bifunctional protein : DBP (hydratase)

DBP 欠損症

VLCFA ↑
Phytanic acid ↑
Pristanic acid ↑
D/THCA: N or ↑

L-3-hydroxyacyl-CoA

D-3-hydroxyacyl-CoA

L-bifunctional protein : LBP

D-bifunctional protein : DBP (dehydrogenase)

3-ketoacyl-CoA

3-ketoacyl CoA thiolase : pTH1

Sterol carrier protein X : SCPx, pTH2

SCPx 欠損症

VLCFA: N
Phytanic acid ↑
Pristanic acid ↑
D/THCA ↑

C24:0-CoA + acetyl-CoA

trimethyl-tridecanoyl-CoA + acetyl-CoA

choloyl-CoA + acetyl-CoA

D/THCA : di-/trihydroxycholestanoic acid

Phytanic acid ↑ / Pristanic acid ↑ : 食餌依存性あり

その他のペルオキシソーム病

単独酵素欠損症

脂肪酸β酸化系

Acyl-CoA oxidase (AOX) 欠損症

新生児期からの筋緊張低下、乳児期からのけいれん、聴力・視力障害を認め、2歳過ぎより退行して死亡する(平均生存年齢は4歳)。

D-bifunctional protein (DBP) 欠損症

新生児期からの筋緊張低下、哺乳不良、異常顔貌(前額突出、大泉門開大)、肝腫大、難治化する進行性けいれんを認め、多くは1歳前後で死亡する(平均生存年齢は10.5ヶ月)。

Sterol carrier protein X (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歳男性患者でタンパク、遺伝子レベルでのSCPxの欠損が報告されている。

2-Methylacyl-CoA racemase (AMACR) 欠損症

早期に肝障害を発症するタイプと、“adult onset sensory motor neuropathy” に網膜色素変性などの症状を伴う2つのタイプが存在すると考えられている。

脂肪酸α酸化系

Refsum病 (phytanoyl-CoA hydroxylase 欠損症)

ペルオキシソームに局在するphytanoyl-CoA hydroxylase (PHYH) の欠損による血清フィタン酸の増加を特徴とする。多くは20歳前後に発症し、網膜色素変性症、多発ニューロパチー(下肢遠位筋の萎縮・筋力低下・感覚麻痺)、小脳失調症、髄液蛋白の増加を認める。

プラスマローゲン合成系

RCDP type 2 (dihydroxyacetonephosphate acyltransferase欠損症)

RCDP type 3 (alkyldihydroxyacetonephosphate synthase欠損症)

ペルオキシソームに局在するプラスマローゲン合成の初期段階にある、それぞれの酵素欠損による。症状はRCDP type1類似の近位優位な四肢短縮症と関節の点状石灰化、異常顔貌、重度の精神運動発達遅滞を認める。

過酸化水素分解系

無カタラーゼ血症 (高原氏病)

急性の歯周囲組織の進行性壊疽性病変を特徴とし、歯肉辺縁の潰瘍、歯周組織全般の壊疽から歯槽膿漏様の軽度のものまで存在する。発症は10歳前後が多い。

グリオキシル酸解毒系

原発性高シュウ酸尿症 I 型 (AGT欠損症)

肝ペルオキシソームに局在するアラニン:グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ(AGT)の欠損により、シュウ酸が増加し、尿路結石、腎不全、多臓器にわたる石灰沈着を認める。

隣接遺伝子症候群

Contiguous ABCD1 DXS1357E deletion syndrome (CADDs)

Xq28上にある副腎白質ジストロフィーの病因であるABCD1遺伝子とその上流にあるB細胞レセプター関連タンパク31(BAP31, DXS1357E)の両方の遺伝子にまたがって欠失する。臨床症状はZSに類似しているものの、形態学的にはペルオキシソームは正常に存在し、極長鎖脂肪酸の蓄積とALDタンパクの欠失を認める。日本人症例も見つかっている。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
ライゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班
主任研究者 衛藤義勝

ペルオキシソーム病プロジェクトチーム

鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

今中常雄 富山大学大学院医学薬学研究部(薬学系)

下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター

ホームページ: <http://www1.gifu-u.ac.jp/~lsrc/dgr/shimozawa-hp/index.html>