

(1 2) 代謝疾患分野 (別添 留意事項 (4) の 1 8 疾患分野から選択)

メンケス病

1 . 概要

本症は銅輸送 ATPase (ATP7A) 遺伝子異常症で、銅欠乏により重篤な中枢神経障害、結合織障害をきたす X 染色体劣性遺伝性疾患である。正常では、ATP7A は肝細胞以外の細胞のゴルジ体膜に存在し、サイトソルからゴルジ体への銅輸送および銅の細胞外分泌を司っている。本症患者では経口摂取した銅は腸管に蓄積し体内に分泌されず、重篤な銅欠乏になる。さらに脳血液関門にも銅が蓄積し、血液から神経細胞への銅輸送が障害され、神経細胞はさらに重篤な銅欠乏になる。銅欠乏により銅酵素 (チトクローム C オキシダーゼ、リシルオキシダーゼ、ドーパミン ヒドロキシダーゼなど) の活性が低下し、様々な障害をきたす。

2 . 疫学

平成 2 2、23 年度の本事業での結果では、10 年間で 62 名の本症患者が登録され、そのうち 2 名は女児であった。発症率は、全出生児 100 万人当たり約 3.93 人、男児出生当たり約 8.03 人であった。

3 . 原因

責任遺伝子である銅輸送 ATPase (ATP7A) 遺伝子は 23 エクソンからなる全長 8kb の遺伝子で、ATP7A は 1,500 アミノ酸からなる。本症患者での ATP7A 遺伝子変異は非常に多彩で、患者により異なる。臨床及び生化学的検査で本症と診断された患者の数%では、全エクソンの塩基配列を調べても変異が同定されない。ATP7A 遺伝子のプロモーター領域や未知のプロモーター因子の変異などが想定されるがまだ解明されていない。

4 . 症状

生後 3 カ月頃より低体温、痙攣、発達遅延、体重増加不良、硬膜下出血などで発症する。痙攣は難治性で、退行現象をきたし、全くの寝たきり状態になる。骨粗鬆症が進行し、骨折を起こしやすい。結合織異常による血管壁障害で、血管蛇行や頭蓋内・内臓出血でしばしば致命的になる。巨大膀胱憩室が発症し、憩室破裂により致命的になる場合もある。これらの致命的障害で、多くの本症患者は幼児期に死亡する。

5 . 合併症

尿路感染を繰り返す。呼吸器障害が強く肺炎を合併しやすくしばしば致命的になる。血管蛇行により血管壁が脆く、硬膜下出血や膀胱出血などを合併することが多い。骨粗鬆症により骨折を起こしやすい。

6 . 治療法

現在、ヒスチジン銅による皮下注射が行われているが、治療開始が生後 3 カ月以降の神経症状が発症してからでは、神経障害に対して全く効果がない。しかし、脳血液関門の病態が未熟な新生児期に銅の皮下注射を開始すれば神経障害は予防できるとされており、発症前の早期診断法が待たれている。しかし結合織異常はヒスチジン銅皮下注射でも予防・改善できない。新規治療法の開発が切望されている。

7 . 研究班

Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発班

(1 2) 代謝疾患分野 (別添 留意事項 (4) の 1 8 疾患分野から選択)

オクチピタル・ホーン症候群

1. 概要

本症の責任遺伝子はメンケス病責任遺伝子である ATP7A である。遺伝子変異はスプライトサイト変異が多く、ATP7A 活性がある程度残存している。そのため、症状はメンケス病に比べて著しく軽い。主な症状は筋力低下、膀胱憩室、骨粗鬆症、血管蛇行、後頭骨の角様突起などの結合織異常で、精神発達は正常～軽度低下であるが、運動失調が見られる。

血清銅、セルロプラスミン値は正常～低下と症例により異なる。培養皮膚線維芽細胞の銅濃度は高値で、診断に有効である。

現在、有効な治療法は全く報告されていない。本研究で治療法が提唱される可能性が高い。上記の発症頻度は、平成 22、23 年度の難治性疾患克服事業で、初めて明らかにされた。

2. 疫学

平成 22、23 年度の本事業で行った実態調査では、10 年間で 7 名の登録があり、男児出生 100 万人当たり約 1 名であった。

3. 原因

責任遺伝子はメンケス病責任遺伝子である ATP7A である。遺伝子変異はスプライトサイト変異が多く、ATP7A 活性がある程度残存している。そのため、症状はメンケス病に比べて著しく軽い。

4. 症状

後頭骨の角様変化、皮膚・関節の過伸展、筋力低下、歩行障害、側わん症、骨粗鬆症などの結合織異常が主要症状である。血管蛇行、膀胱憩室が見られる場合もある。

5. 合併症

膀胱憩室による頻回の尿路感染症、骨折、血管壁障害による出血であるが、症例が少ないこともあり、詳細は不明である。

6. 治療法

現在、有効な治療法は全く報告されていない。本研究で治療法が確立される可能性が高い。

7. 研究班

Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発班