

代謝疾患分野

ペルオキシゾーム病

1. 概要

ペルオキシゾーム病は細胞内ペルオキシゾームの酵素欠損あるいはペルオキシゾーム形成異常により、精神運動発達障害、脳奇形など様々な神経障害を来す疾患であり、代表的な疾患として、先天性白質ジストロフィー症、Z e l l w e g e r 症候群など10種あまりの疾患が知られている。

2. 疫学

約1000人。

3. 原因

ペルオキシゾーム内での単独酵素欠損あるいはペルオキシゾームの形成異常などは知られている。副腎白質ジストロフィーでは極長鎖脂肪酸が蓄積する。その他の疾患では、コレステロール生成、ピペコリン酸、プラスマローゲン代謝、胆汁酸代謝異常などが知られている。遺伝子の解明も進んでいる。

4. 症状

発達障害、蓄積症状としての肝臓、脾臓の腫大、骨変化、神経障害（けいれん、知能障害など）、精神発達障害などが見られるが、疾患により、発症時期、臨床症状などが異なる。

5. 合併症

Z e l l w e g e r 症候群では、脳奇形、顔貌の異常などを合併する。副腎白質ジストロフィー症では副腎機能不全を来す症例である。

6. 治療法

根治療法としては未だ十分な治療法は確立していない。副腎白質ジストロフィー症（ALD）では早期の骨髄移植法が効果を示す例も報告されている。最近ALDで遺伝子治療も試みられ、成果が出てきている。

7. 研究班

ライソゾーム病&ペルオキシゾーム病に関する調査研究班

代謝疾患分野

副腎白質ジストロフィー

1. 概要

Adrenoleukodystrophy は副腎不全と中枢神経系の脱髄を主体とする X 連鎖性劣性形式の遺伝性疾患である。病型は小児大脳型 ALD、思春期大脳型 ALD、adrenomyeloneuropathy (AMN)、成人大脳型 ALD、成人小脳脳幹型、Addison 単独型などの臨床型が存在し、各々、臨床経過、予後が異なる。生化学的特徴として C25:0、C26:0 などの極長鎖脂肪酸 very long chain fatty acid; VLCFA の増加が、中枢神経系だけでなく、血漿、赤血球膜、白血球などにおいても見いだされる。

2. 疫学

我が国では推計 185 名 (1999 年)、諸外国の報告と合わせると、患者頻度は男子 2~3 万人に 1 人と推定され、ほぼ同数の女性保因者がいると考えられる。病型別頻度は小児 ALD が 31.1% と最も多く、次いで成人大脳型 (25.8%)、AMN (14.4%) であった。

3. 原因

病因遺伝子は ABC 輸送体蛋白 ATP-binding cassette (ABC) transporters の一員と考えられ ABCD1 と名付けられている。その発現産物は adrenoleukodystrophy protein (ALDP) と命名された。ALDP はペルオキシソーム膜に局在し ATP 依存性にペルオキシソーム膜における物質輸送に関わっていると考えられている。一方、極長鎖脂肪酸の増多について極長鎖脂肪酸 acyl CoA synthetase の活性低下が唱えられているが、残存活性も高く、また ALDP と本酵素の関連も明らかとなっておらず、現在のところ明確にされていない。また遺伝子型から AMN か大脳型か予測することはできず、更に同一遺伝子異常を有していても異なる表現形を呈する例は多く報告されており、ABCD1 遺伝子異常だけではなく他の要因 (遺伝学的もしくは環境要因) に関与が想定されている。

4. 症状

臨床症状は以下の病型に分類される。1. 小児大脳型 ALD (10 歳以下発症) 2. 思春期大脳型 ALD (11~21 歳発症) 3. 成人大脳型 ALD (22 歳以上発症) 4. 小脳脳幹型 ALD 5. Adrenomyeloneuropathy (AMN) 6. Addison 病のみ 7. 症候性女性保因者 典型的な小児大脳型発症例は 5~10 歳に好発し視力・聴力障害、学業成績低下、痙性歩行などで発症することが多く、発症後比較的急速な進行を呈する。特に問題となるのが 3~10 歳の発症群で進行も早く死亡率も高い。一方 10% の症例では症状の進行が停止する。また 3 歳以下の報告は極めて稀である。

5. 合併症

上記の典型的な中枢神経症候以外に思春期から成人以降で発症することが多い AMN では、知覚障害、インポテンツ、尿失禁、軽度の末梢神経障害などを伴う。

6. 治療法

低極長鎖脂肪酸食や Lorenzo's oil (オレイン酸 : エルカ酸=4:1) により血清の VLCFA は正常化する。しかし、発症した神経症状を抑制する効果は乏しく、未発症男児や AMN 患者の大脳型伸展への

抑制効果に関しては不明である。一方、小児大脳型 ALD において発症後早期の造血幹細胞移植による症状の改善や進行の停止が報告されており、今後の治療手段として期待される。ただし、本治療法は治療法に基づく合併症による死亡率が高く、かつ進行例では無効例もしくは増悪例が多く、適応については現在では Performance IQ>80 以上の発症早期症例において最もいい結果が得られると考えられている。Lovastatin: 米国で使用されている高コレステロール血症治療薬であるが、1998 年 VLFCA を正常化させるとの報告がなされた。しかし臨床効果に関しては言及できるだけの報告はない。その他: AMN 痙性対麻痺症状には対症治療として抗痙縮薬内服を行なう。副腎不全にたいしてはステロイド治療が行われる。(ただしステロイド治療は神経症状には無効である。) 最近レンチウイルスベクターを用いて患者本人の造血幹細胞に正常 ABCD1 を導入し戻す遺伝子治療 (exo-vivo gene therapy) が行われ造血幹細胞移植と同等の効果を挙げている。

7. 研究班

- 運動失調に関する調査研究班
- ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病に関する調査研究班

代謝疾患分野

ライソゾーム病

1. 概要

ライソゾーム病は、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損により、ライソゾーム内に大量の脂質、あるいはムコ多糖などを蓄積し、肝臓、脾臓などの腫大を来す疾患であり、肝臓・脾臓の腫大、骨変形、中枢神経障害など、種々な症状を呈し、現在60種の疾患が含まれる。

2. 疫学

全体の頻度は、5～6000人に1人と推定されるが、現在知られている患者数は、約1000人。

3. 原因

ライソゾーム内の遺伝的水解酵素の欠損により発症する。

4. 症状

蓄積症状として肝臓、脾臓の腫大、骨変形、神経障害（けいれん、知能障害など）、眼障害、腎障害、心不全など種々な症状を呈し、また、重症度も遺伝子異常の部位により異なる。

5. 合併症

心臓、腎臓、中枢神経の合併症を伴うことが多く、これらの有無が予後を左右する。

6. 治療法

根治治療として酵素補充療法がファブリ病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖（I、II、VI型）で施行されている。MLD（異染性白質ジストロフィー）などでは、遺伝子治療が始まった。

7. 研究班

ライソゾーム病&ペルオキシゾーム病に関する調査研究班