

代謝性蓄積症の実態調査

昨年度、本研究班はわが国の代謝性蓄積症の実態を把握するために一次調査を行い、蓄積症の症例を管理治療したと報告した279施設に対して、その詳細を知るために二次調査を行った。過去5年間に治療した蓄積症の症例の実態について調査したところ、リポドーシス204例、ムコ多糖体蓄積症136例、ムコリポドーシス45例、糖原病117例、銅代謝異常164例、シスチン蓄積症5例の詳細が明らかにされた。二次調査でその詳細が明らかにされた症例は、シスチン蓄積症を除いて、一次調査で報告された症例の約半数に相当しており、その実態の概要を明らかにすることができたと考えている。

リポドーシス204例のうちで最も多く報告された疾患はGaucher病とGM₂ gangliosidosisで、何れも総数の約20%を占めており、ついで adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, GM₁-gangliosidosis, Niemann-Pick 病の順にその報告例は少く、Krabbe 病, multiple sulfatase deficiency の報告例はそれぞれ総症例数の5%以下であった。

Gaucher 病のうちでは、type II が最も多く、その約50%を占め、次いで type I が多く、type III は稀れであった。type II は約50%が乳児期に死亡し、2歳までに死亡するものが73%を占めていた。GM₂ gangliosidosis 33例中32例が Tay-Sachs 病で、Sandhoff 病は1例に過ぎず、死亡時期が明らかな13例中2歳までに死亡したものは4例(約31%)、4歳までに死亡したものは77%で、乳児型 Gaucher 病よりやや長期に生存すると思われた。Krabbe 病はすべて1~2歳に死亡し、GM₁ gangliosidosis type I はすべて生後10カ月から1歳6カ月に死亡しており、GM₂ gangliosidosis よりも予後は不良であったが、GM₁ gangliosidosis type II はこれよりも予後は良好で9歳で死亡したという症例が報告されていた。metachromatic leukodystrophy の報告例で死亡時期が明らかな9例では、2歳までに死亡したものは22%、5歳までに死亡したものは44%に過ぎず、gangliosidosis や乳児型 Gaucher 病に比べて長期生存が可能であった。

Fabry 病は小児期に死亡するものは少く、角膜混濁は75%に、四肢の疼痛、皮疹は90%に、蛋白尿は58%の症例にみられた。

Adrenoleukodystrophy は、その78%が10歳までに視力障害、歩行障害、痙性麻痺、知能の低下をきたし、20歳までに死亡するものが多かった。

ムコ多糖症136例のうち、Hurler 症候群は16例、Hurler-Scheie 2例、Scheie 10例、Hunter 症候群52例、type III 35例、type IV 14例、type VI 5例、type VII 2例で、Hunter 症候群が最も多く、Hurler 症候群と Scheie 症候群とを合わせても、type III の方がその症例数が多かった。MPS type II, III では角膜混濁を有するものは少く、Hurler 症候群や Scheie 症候群、MPS type VI では高頻度にこれを認めた。肝脾腫は Hurler, Scheie, Hunter, MPS IV 型、VI 型に高頻度に認めたが、MPS III ではこれを認めたものは少かった。

Mucopolipidosis 45例のうちでは、type IIが最も多く26例(57.8%)を占め、次いで sialidase- β -galactosidase deficiency が多く、mucopolipidosis type I, type III, fucosidosis, mannosidosis, Farber 病, cherry red spot myoclonus syndromeなどは稀であった。

Mucopolipidosis type IIの全例に骨変化を認めたが、肝脾腫は約80%の症例に、角膜混濁は約30%の症例にこれを認め、死亡したもののうちで生後3カ月以内に死亡したものが約10%あり、全症例の50%は3歳までに死亡し、これまでの報告と同様にその予後は不良であった。

糖原病 147例のうちでI型は71例で約半数を占めていた。またIII型は22例、VI型は5例、VII型18例でいわゆる肝型糖原病の総数は106例(72%)で、糖原病II型は16例、筋型糖原病のV型は8例報告されていた。肝型糖原病の空腹時血糖はI型において低いものが多かったが、その平均値はIII型と著しい差はなく、VI型、VII型は著明な低血糖を示すものはみられないようであった。これまで報告されているようにその他の病型に比較してI型は血清トリグリセリド、乳酸が高く、その値から比較的容易に鑑別できると思われた。全身型糖原病は乳児期に死亡するPompe病ばかりでなく、成人型、若年型もかなりの頻度でみられることが明らかにされた。

銅代謝異常症であるWilson病が152例で最も多い代謝性蓄積症であり、その診断時期は10歳までが約60%で15歳までに約85%が診断されていた。黄疸やGOT、GPTの上昇はその約75%が10歳以下に出現したが、言語不明瞭、書字の異常などの神経症状が10歳以下で発現したものは40~45%に過ぎず、15歳までに神経症状があらわれたものは80~82%であった。現在治療成績が良好なものが85%、良好でないものが15%と言われ、また全症例の約10%が死亡しておりその1/3が10歳以下で死亡していたので、その治療には注意が必要と思われた。

Menkes病は生後4~5週で哺乳困難、痙攣で発症し3歳6カ月までにほとんどの症例が死亡し、その予後は著しく不良であった。

以上、わが国の代謝性蓄積症の実態を明らかにしたが、この調査成績は、このような症例により早く適切な診断と治療を与えるために役立つと考えている。

われわれは、昨年度の調査において先天性代謝異常症の出生前診断の実態を調査したが、このような症例に対して発症予防を行うばかりでなく、積極的に治療法を開発する研究も進めている。たとえば、その治療として活性が低下している酵素を積極的に注入して治療する酵素療法や、正常酵素を多量に含む組織を移植する方法が検討されているが、まだ臨床的に広く適用されるには至っていない。そこで、われわれが発見したNiemann-Pickマウスに正常骨髄を移植することを試み、かなりの効果を認め、これを臨床に使用できる日も近いと考えている。すなわち骨髄移植されたNiemann-Pickマウスの骨髄からは sphingomyelin の蓄積は消失し、脾および肝の sphingomyelin 量も移植前の1/2~1/3に減少するのを認めている。しかし、神経症状の発現は阻止できず、生命に対する予後も改善することはできていない。今後この点についても解決すべく治療法の研究を進めていく予定である。

表1 代謝性蓄積症の患者数(過去5年間)

疾患名	二次調査		疾患名	二次調査		
	報告数	%		報告数	%	
GM ₂ -gangliosidosis	38	5.4	ML I	0	0	
Gaucher 病	41	5.9	Sialidosis	13*	1.9	
MLD	24	3.4	Farber 病	1	0.1	
GM ₁ -gangliosidosis	17	2.4	GSD Ia	68	9.7	
Adrenoleukodystrophy	30	4.3		Ib	3	0.4
Krabbe 病	8	1.1		III	22	3.1
Fabry 病	23	3.3		VI	5	0.7
Niemann-Pick 病	15	2.1		VIII	18	2.6
MSD	3	0.4		II	16	2.3
Lipofuscinosis	4	0.6		IV	1	0.1
MPS IH	16	2.3		V	8	1.1
MPS IS/IHS	2/10	0.3/1.4		その他	6**	0.9
MPS II	52	7.4		Wilson 病	152	21.7
MPS III	35	5.0	Menkes 病	12	1.7	
MPS IV	14	2.0	Cystinosis	5***	0.7	
MPS VI	5	0.7	報告総数	700		
MPS VII	2	0.3	* cherry red spot myoclonus syndrome 2例, sialidosis with β -galactosidase deficiency 11例			
ML II	26	3.7	** 4例 XI型 ?			
ML III	1	0.1	*** 一次調査24例中10例については二次調査の結果 シスチン尿症の誤りと判明			
Fucosidosis	1	0.1				
Mannosidosis	3	0.4				

表2 リピドーシスの病型

疾患名	例数	転 帰	その他の特徴
Gaucher type I	18	17例 生存 1例 6歳時死亡 (DIC?)	血清酸ホスファターゼ 上昇 35/41 記載なし 6/41
type II	18	死亡年齢 ~1歳 7 ~2歳 4 ~3歳 2	
type III	2	5歳及び11歳で死亡	
不明	3		
GM ₂ Tay-Sachs	36	死亡時年齢 ~2歳 4 ~3歳 2 ~4歳 5 ~5歳 1 5歳以上 4	cherry red spot を認める症例 37/38
Sandhoff	2	1例死亡	
GM ₁ type I	8	死亡時期 ~1歳 5 ~2歳 3	cherry red spot 8/8 0/6 0
type II	6	1例が9歳4カ月で死亡	
variant	1		
Niemann-Pick A	4	2例...2歳までに死亡	cherry red spot を認める例 A 4/4 B 1/3 C 1/2
B	3	死亡例 0	
C	2	1例...7歳で死亡	
不明	6		
MLD	24	死亡時期 ~3歳 2 ~5歳 2 ~10歳 5	発症時期 ~1歳 2 ~2歳 14 ~3歳 3 3歳以上 3
Krabbe	8	1~3歳で全例が死亡	発症時期 5~6カ月 全例に痙攣を認める
MSD	3	12~14歳現在全例生存	発症時期 1~2歳

表3 脂質蓄積症—Fabry 病—

Fabry 病	23 例
生存	22 例
死亡	1 例
<診断根拠>	
1) α -galactosidase 測定	
白血球	15/23
血清	8/23
2) 尿沈渣の CTH 測定	12/23
3) 腎生検 (foam cell の確認)	8/23
<症 状>	
	+
角膜濁濁	17
四肢疼痛	21
皮 疹	19
蛋白尿	12
	-
	6
	2
	2
	8

表4 Adrenoleukodystrophy

(♂ 18 ♀ 3 不明 9) 30 例

<診断根拠>

ACTH 負荷による 副腎皮質機能不全	血清長鎖脂肪酸の 増 加	症 例 数
あ り	あ り	10
あ り	測定せず	6
な し	あ り	4
な し	測定せず	10

<症 状>

	発 現 時 期			
	0-5 歳	6-10 歳	11-15 歳	16 歳以上
視力障害	6	13	4	1
歩行障害	7	16	4	2
知能障害	7	16	4	2
痙性麻痺	7	15	4	2
色素沈着	5	9	2	0
易疲労	7	13	3	0

<転 帰>

生存	16	
死亡	10	(死亡時期 0~10歳 4) 11~20歳 6)
不明	4	

表5 ムコ多糖症の分類別症例数と転帰

疾患名	例数	転 帰	その他の特徴
MPS IH	16	死亡時期	角膜混濁
		9カ月 1	IH 10
		3歳 1	IH/S 1
IH/S	2	9歳 2	IS 10
		10歳 2	知能障害
IS	10	11歳 1	IH 14
		2例とも生存	IH/S 1
MPS II	52	全例生存	IS 0
		死亡例 8例	角膜混濁
MPS III A	6	3歳…1 9歳…1	あり 1
		6歳…2 11歳…1	なし 51
B	8	8歳…1 18歳…1	知能障害
		生存例 36例	あり 37
C	4		なし 8
		不明 17	肝脾腫 49/52
MPS IV	14	死亡例 2例	角膜混濁 (+) 2例
		(6歳 病型不明)	
MPS VI	5	(15歳 Type B)	
		20歳以上の生存例 2例	
MPS VII	2	死亡例…1例(9歳時)	角膜混濁 あり…6例
		生存例…8例	知能障害 あり…2例
MPS I	17	(4歳~33歳)	(IQ 55, 71)
		死亡例…1例(6歳時)	角膜混濁 (+) ……4例
MPS II	5	生存例…1例(6歳時)	肝脾腫 (+) ……4例
			知能低下 (+) ……2例
MPS III	2	死亡例…0	角膜混濁 (+) ……0
			知能 (1例 IQ…110 1例 IQ…66)

表6 ムコリポドーシスII型の症状と転帰

ML II	26例		
男	14		
女	10		
不明	2		
<症状>		<転 帰>	
骨変化	26	年 齢	
歯肉の肥厚	24	3カ月以内	2
肝脾腫	22	3~12カ月	5
角膜混濁	8	13~36カ月	1
		3歳1カ月~5歳	3
		6~10歳	3
		11歳以上	0
		年齢不明	3
<診断根拠>			
血清酸性水解酵素 上昇	23		
fibroblast の " 低下	17		
fibroblast の封入体	19		

表7 肝型糖原病の空腹時血糖と中性脂肪

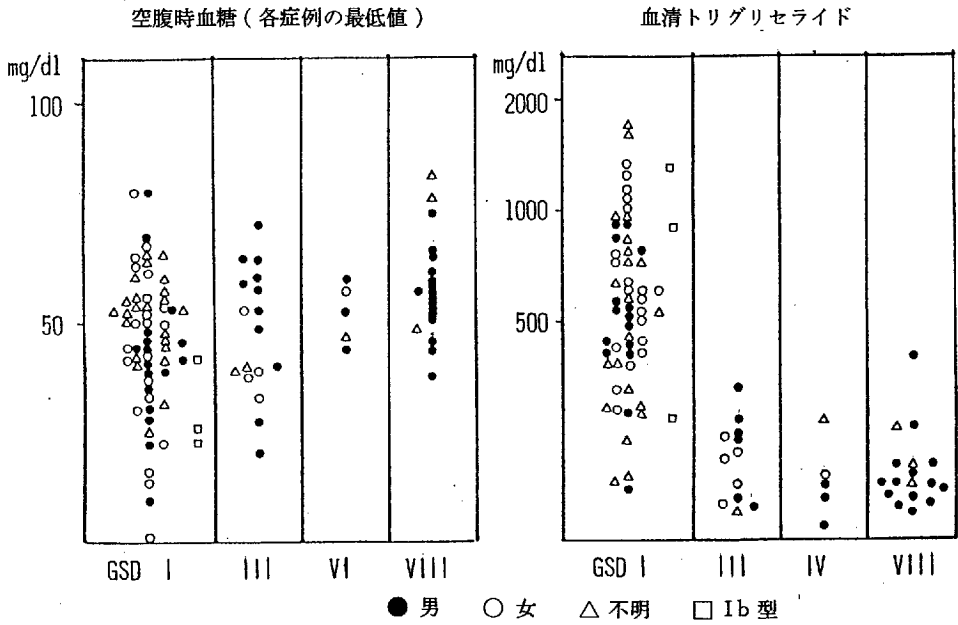


表8 肝型糖原病の血清尿酸と乳酸

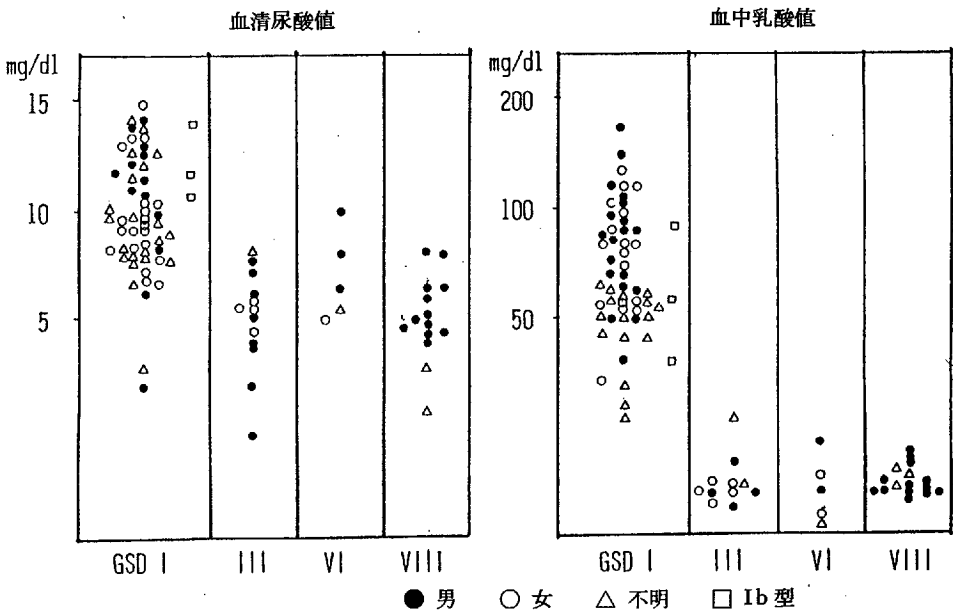


表9 全身性糖原病 (GSD II)

症例数 16例
 乳児型 5例
 その他 11例

<診断根拠及び転帰>

α -glucosidase 低下 14/16例

glycogen 増量	死亡時期			生存
	乳児期	～19歳	20歳以上	
骨格筋	5	2	1	4
心筋	2	1		1
肝	2	2		2
症例数	5	3	2	6

表10 筋型糖原病

GSD V 9例
 phosphorylase 欠損 7例
 phosphorylase kinase 欠損 2例

<診断時期> 2歳～58歳

<臨床症状>

運動時疲労 8/9
 筋肉痛 7/9
 ミオグロビン尿 1/9

<診断根拠>

筋 phosphorylase ↓ 7/7
 " kinase ↓ 2/2

<転帰> 全例生存

表11 銅代謝異常症 その1 Wilson 病

症 例 数 152 例

♂ 60, ♀ 61, 不明 31

<診断時期>	例数	%
~10歳	89	58.6 (うち5歳以下は13例)
11~15歳	39	25.7
16歳以上	15	9.7
不 明	9	5.3

<臨床症状>

		~10歳	11~15歳	16歳~
肝 障 害	黄 疸	37	9	1
	腹 水	15	7	2
	GOT, GPT	62	18	6
神 經 症 状	言語不明瞭	18	20	8
	成績低下	13	12	5
	書字の異常	17	14	7
	流 涎	4	8	—

	男	女
肝 障 害	39	38
神 經 症 状	22	16

<検査所見>

- 1) 血清セルロプラスミン値
 - 低下 146例 (96.1%)
 - 低下なし 2例 (1.3%)
 - 未測定 4例 (2.6%)
- 2) 尿中銅排泄
 - 増加あり 127例
 - 未測定 18例
- 3) 血清銅 (μg/dl)
 - 0~25 50例
 - 26~50 42 "
 - 51~75 28 "
 - 76~100 10 "
 - 100以上 13 "

<治 療>

- 1) D-ペニシラミン療法 全例に行う
 - 投薬中止及び不規則 43例
- 2) D-ペニシラミンの副作用 あり 49例
 - 白血球減少, 血小板減少 23
 - 発 疹 13
 - 発 熱 7
 - 蛋白尿・血尿 2
 - ネフローゼ症候群 1

<転 帰>

- 1) 生 存
 - 治療成績良好 104
 - " 不良 19
 - " 不明 13

2) 死 亡

	肝障害あり	神経症状あり	記載なし
~10歳	5		
11~15歳	3		1
16歳以上	3		
年齢不明	2	2	

3) 不 明 3

表12 銅代謝異常症 その2 Menkes 病

症例数	13例
生下時体重	2300~3740 g
発症時期	4~50週
痙攣	11/13例
低体温	5/13 "
哺乳不良	10/13 "
DQ	3例で測定(32, 45, 20↓)
毛髪異常	13/13例
血清銅	6~25.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (測定11例)
転帰	{ 死亡 11/13例(6カ月~3歳6カ月) 不明 2/13例

研究協力者の研究の概要

分担研究者 北川 照男

有馬らは、銅蓄積症である Wilson 病の患者の培養皮膚線維芽細胞の銅量を原子吸光にて測定し、正常の 1.5 ~ 3 倍に増加していることを証明し、その測定によって本症を診断できると述べ、また肝の銅量は、溶血発作をきたし、死亡した症例で最も高く、次いで 4 ~ 10 歳の未発症例で高かったと報告した。本症の溶血発作は多くは致死的な経過をとるが、正常赤血球に 500 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の濃度の銅を添加すると溶血を生じ、ペニシラミンやアミノ酸を予め添加しておくことと銅による溶血を阻止できることを明かにし、本症の溶血発作に対して予防する可能性が示唆された点で有用な研究と考えられる。

北川は、白血球の α -glucosidase を測定して全身型糖原病を診断する方法を検討し、その大部分の症例は分離した白血球の α -glucosidase を pH 4.0 で測定すれば診断できるが、一部の症例ではその活性低下が少く保因者と誤診される可能性のあることを指摘し、リンパ球の α -glucosidase を測定して、本症を正確に診断できることを明らかにした。すなわち分離した白血球の α -glucosidase を測定して診断できる症例は、酸性 α -glucosidase の欠損と共に中性 α -glucosidase 活性低下がみられる症例であるが、一部の症例は酸性 α -glucosidase の活性低下を認めるが、中性 α -glucosidase の活性は正常か、かえって上昇しており、そのため pH 4.0 で測定しても少量の中性 α -glucosidase が同時に測定され、正確な診断が不可能になるものと考えられる。このように全身型糖原病にも遺伝的異質性があり、酵素診断においては注意が必要と考えられると述べている。

多田は、糖原病 I 型と全く同じ臨床所見を有しながら、肝の glucosidase-6-phosphatase が正常な 25 歳の症例についてその代謝異常を詳細に検討し、乳児型糖原病 1 B 型と同様に G6P translocase

の異常であるが、乳児型が100%の活性欠損であるのに対し成人型には10%の残存活性を認め、これが両者の症状の軽重に関係あるものと推測している。そして、そのG6P translocaseのkmは正常とは異り、その質的異常に基づく症例であることを証明した。

藪内は糖原病Ⅰ型の食事療法における糖質許容量を検討し、総エネルギー量の20%たんぱく、20%脂肪、60%炭水化物の食事を与え、ガラクトースや果糖のような制限されるべき糖質量を全糖質の5~10%におさえてその成長を観察した。そして、その場合の献立を検討し、糖原病Ⅰ型の食事療法において実際に役立つ研究を行った。このような食事療法は夜間持続的胃内注入療法を併用すれば更に効果があると思われるが、持続注入を中断した場合にみられる重篤な低血糖症の危険もあり、従って有効な食事療法の検討は重要と考えられる。

一方、楠らは糖原病Ⅰ型3例の予後と合併症を検討し、各症例の予後は多様であり長期生存している兄妹例の1例には肝腫瘍を認め、他の1例には脳硬塞によるものと思われる片麻痺や知能障害が認められたと報告されている。この症例は思春期頃から症状の改善を認め、これは糖代謝の適応機構によるものではないかという。また本症の1例に胃内持続注入療法を行ったところ、肺高血圧症で急に死亡し、その死因が胃内持続注入療法による可能性もあり、十分に検討する必要があると述べている。

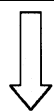
垂井らは、わが国における糖原病の255報告例を調査し、各病型の頻度と各県における有病数を報告した。また、筋型糖原病としてⅡ型2例、Ⅴ型2家系、Ⅶ型2家系の病態分析を行い、Ⅶ型の赤血球PFKに異常のあるのは赤血球PFK中にある筋型PFKサブユニットにあることを明らかにした。

折居は、ムコ多糖体蓄積症(MPSと略す)が疑われた166例をまとめ、そのうち93例(56%)がMPS症で73例(44%)はそうではなかったという。

このように誤診例が多い原因として本症のスクリーニング法に問題があるといい、MPSペーパーによる方法と、ウロン酸/クレアチニン比を測定する方法がよいと述べている。

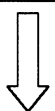
鈴木は、わが国に比較的多いガラクトシアリドーシスを研究し、本症にみられる培養中の線維芽細胞のβ-ガラクトシダーゼの低下は、プロテアーゼ阻害剤によって活性が上昇するので二次的のものであろうと述べている。ノイラミニダーゼについては、一次的に低下があるのか、二次的な低下かが明らかでないが本症の臨床症状を明らかにし、かなりの異質性のあることを指摘した。また、わが国でその症例が多い点に注目し、長期予後を明らかにするべく研究を続けたいと報告している。

衛藤は、Adrenoleukodystrophy 7例の血清を分析して診断法を検討し、総脂質並びにスフィンゴミエリンの脂肪酸組成を調べることにより診断が可能なることを明かにした。すなわち、C_{24:0}/C_{22:0} および C_{26:0}/C_{22:0} の比をとると患者では対照の7~10倍、保因者で正常よりも約3倍高いと述べており、患者の診断は勿論保因者診断も可能であると報告している。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



昨年度、本研究班はわが国の代謝性蓄積症の実態を把握するために一次調査を行い、蓄積症の症例を管理治療したと報告した 279 施設に対して、その詳細を知るために二次調査を行った。過去 5 年間に治療した蓄積症の症例の実態について調査したところ、リピドーシス 204 例、ムコ多糖体蓄積症 136 例、ムコリピドーシス 45 例、糖原病 117 例、銅代謝異常 164 例、シスチン蓄積症 5 例の詳細が明らかにされた。二次調査でその詳細が明らかにされた症例は、シスチン蓄積症を除いて、一次調査で報告された症例の約半数に相当しており、その実態の概要を明らかにすることができたと考えている。

リピドーシス 204 例のうちで最も多く報告された疾患は Gaucher 病と GM2 gangliosidosis で、何れも総数の約 20% を占めており、ついで adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, GM1-gangliosidosis, Niemann-Pick 病の順にその報告例は少く、Krabbe 病, multiple sulfatase deficiency の報告例はそれぞれ総症例数の 5% 以下であった。

有馬らは、銅蓄積症である Wilson 病の患者の培養皮膚線維芽細胞の銅量を原子吸光にて測定し、正常の 1.5~3 倍に増加していることを証明し、その測定によって本症を診断できると述べ、また肝の銅量は、溶血発作をきたし、死亡した症例で最も高く、次いで 4~10 歳の未発症例で高かったと報告した。本症の溶血発作は多くは致死的な経過をとるが、正常赤血球に 500 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の濃度の銅を添加すると溶血を生じ、ペニシラミンやアミノ酸を予め添加しておくことで銅による溶血を阻止できることを明かにし、本症の溶血発作に対して予防する可能性が示唆された点で有用な研究と考えられる。

北川は、白血球の α -glucosidase を測定して全身型糖原病を診断する方法を検討し、その大部分の症例は分離した白血球の α -glucosidase を pH4.0 で測定すれば診断できるが、一部の症例ではその活性低下が少く保因者と誤診される可能性のあることを指摘し、リンパ球の α -glucosidase を測定して、本症を正確に診断できることを明らかにした。すなわち分離した白血球の α -glucosidase を測定して診断できる症例は、酸性 α -glucosidase の欠損と共に中性 α -glucosidase 活性低下がみられる症例であるが、一部の症例は酸性 α -glucosidase の活性低下を認めるが、中性 α -glucosidase の活性は正常か、かえって上昇

しており,そのためpH4.0で測定しても少量の中性 α -glucosidaseが同時に測定され,正確な診断が不可能になるものと考えられる。このように全身型糖原病にも遺伝的異質性があり,酵素診断においては注意が必要と考えられると述べている。