

## 代謝異常による脳障害の臨床的、生化学的アプローチ

鈴木 義之

(はじめに)

我々は代謝異常による脳障害のなかでも、とくにリソゾーム病を中心としたスクリーニング検査を実施してきた。<sup>1)2)</sup>これは、リソゾーム病が疑われた患者の、白血球、尿、場合によっては培養皮膚線維腫芽細胞を用いて、生化学的な診断を行うものであり、スクリーニングを行ったうちの、ほぼ $\frac{1}{10}$ の症例に何らかのリソゾーム病が発見されている。本研究においては、スクリーニングによりリソゾーム病と診断した症例の臨床所見の比較検討を行い、さらに、臨床所見に基づく点数法による臨床的スクリーニングの可能性について検討した。

(対象および方法)

リソゾーム病スクリーニングの目的で検体が我々のところに送られた症例のなかで、その臨床所見の記載が充分であり、リソゾーム病であるか否かの生化学的診断の明らかなもの515例を対象とした。これをリソゾーム病群(LSD)100例と非リソゾーム病群(non-LSD)415例とに分け、さらに各群を、患者の年齢ごとに、I群、生後24カ月まで、II群、生後25カ月から20才まで、III群、20才以上の3群に分けた。(表1) リソゾーム群100例の内訳は表2の通りであり、リビドーシス、ムコ多糖症、糖蛋白代謝異常症、糖原病など、現在知られているリソゾーム病の大多数のものを含んでいる。

各群において、以下に述べる22の臨床所見ないし検査所見の頻度を求めた。1)家族歴陽性(両親の血族婚、家系内の同病の発生)2)進行性の臨床経過(退行)、3)知能遅滞、4)錐体路症状、5)錐体外路症状、6)小脳症状、7)末梢神経障害(運動および知覚神経障害)、8)四肢末端の疼痛発作、9)ミオパチー(筋萎縮ないし低緊張、10)痙攣、11)

黄斑部のCherry red spot、12)他の眼所見(角膜混濁、視神経萎縮、網膜変性)、13)一般身体変化(特異顔貌、臍ヘルニア、獵徑ヘルニア)、14)皮膚の異常(アングリオケラトーマ、厚く粗な皮膚、色素異常)、15)骨変形、16)心臓障害、17)肝脾腫、18)髄液 白増加、19)神経伝導速度の低下、20)末梢血ないし骨髄の泡沫細胞、21)組織学的に蓄積症の所見が生検組織で認められること、22)CT検査で脳白質の低吸収域が認められること。

以上の所見が、リソゾーム病群で認められる頻度をAとし、非リソゾーム病群で認められる頻度をBとした時、 $A/B$ を陽性徴候指数(Positive Sign Index)と定義した。ある臨症所見ないし検査所見の陽性徴候指数が大きいということは、その所見がリソゾーム病に高い頻度で認められる特異性の高い所見ないし徴候であることを意味する。陽性徴候指数は各年齢群ごとにこれを計算した。

最後に、個々の症例ごとの検討を行った。これには、無作為に抽出された65例の症例を用いて、各症例ごとの総陽性徴候指数(total score of positive sign index)を計算した。22の臨床所見ないし検査所見のなかで、精神遅滞、痙攣、肝脾腫の項が陽性である生後10カ月乳児を例にとろう。表4より、I群すなわち生後24カ月までの群における精神遅滞、痙攣、腫脾腫の陽性徴候指数は、それぞれ、0.86、0.52、0.84であるので、この総和2.22が本症例における総陽性徴候指数となる。

総陽性徴候指数の計算において、成人群におけるCherry red spotの陽性徴候指数は任意に25と設定した。表4、III群すなわち成人群のCherry red spotの項は無限大となっているが、これは非リソゾーム病群成人のなか

に、Cherry red spot を示した症例が存在しなかったためである。

## (結果)

### 1) . 主となる臨床症状

スクリーニングの対象となった515症例において認められた臨床症状のなかで、頻度の高いものを各年齢群ごとにまとめたのが表3である。どの年齢群においても、知能遅滞と精神運動機能の退行の頻度が高くなっていった。

そのほか、乳児では痙攣、肝脾腫、眼症状などがスクリーニング検査を依頼する契機となっていることが多くなっていた。成人の場合は小脳症状が多いが、これはガラクトシアリドーシスやCherry red spot myoclonus症候群が疑われた症例が多かったためであろう。

### 2) . 陽性徴候指数

22の臨床所見ないし検査所見の各年齢群における陽性徴候指数を表4に示す。Cherry red spot、皮膚病変、骨変形、心臓の障害、四肢の疼痛発作、末梢血ないし骨髄の泡沫細胞などが高い陽性徴候指数を示しており、リゾーム病群にかなり特異的であることを物語っている。一方、精神遅滞、錐体路症状、錐体外路症状などの神経症状は一般に高い陽性徴候指数を示さなかった。しかし、生後24ヶ月までの群における精神運動機能の退行、成人群における小脳症状と末梢神経障害は、比較的高い指数を示した。

### 3) . 個々の症例における総陽性徴候指数

(total score of positive sign index) 無作為に抽出されたリゾーム病15例、非リゾーム病50例の個々の症例において得られた総陽性徴候指数の分布を1に示す。総陽性徴候指数は、リゾーム病群で高い値を示すものが多く、そのなかでも、Ⅲ群すなわち成人群で高い値の症例が目立っている。総陽性徴候指数の平均値は、リゾーム病群11.6にたいし非リゾーム病群では3.3であった。非リゾーム病群では2症例を除いてすべて8以下であったが、リゾーム病群で8以下を示した症例はその22%に過ぎなかった。

## (考案)

代謝異常症の最終的な診断は生化学的レベルで、多くの場合、その酵素異常を直接証明することによりなされる。しかし、診断の基礎となるのは、患者の家族歴や病歴、身体所見、一般検査所見であり、特殊な生化学的検査の前に、それらが十分に検討されなければいけない。ところが、発達遅滞などの脳障害をあつかう臨床の場合において、どのような症例で代謝異常を疑い生化学的検査を行うべきかとなると、客観的基準となるものはなく、主治医の経験と判断に頼るしかないのが現状である。

本研究は、代謝異常症のなかでもリゾーム病をとりあげ、その生化学的スクリーニングの成績を基礎資料として、その臨床的スクリーニング法を開発しようとしたものである。

リゾーム病を疑わせると考えられる22の所見が、どの程度リゾーム病に特異的であるかを示す指標として陽性徴候指数の概念を導入し、その総和である総陽性徴候指数を求めることにより、リゾーム病の臨床診断がかなりの蓋然性をもって可能であることが示された。また、陽性徴候指数は各年齢群で大きな差があることが示された。たとえば、2才以上の小児および成人における精神運動機能の退行という現象は、それ自体のみでは必ずしもリゾーム病に特異的所見とはなり得ないが、2才以下の乳幼児における退行現象はリゾーム病を疑わせるかなり重要な所見となりうるのである。

総陽性徴候指数によるリゾーム病の臨床的スクリーニングは、臨床の医師が患者の生化学スクリーニング検査の必要性について判断を下す際の目安となるべきものである。

従って、総陽性徴候指数が低いという理由だけからリゾーム病が否定されてしまうようなことがあってはいけなからであろう。またリゾーム病の臨床像は年齢とともに大きく変化することから、総陽性徴候指数を経時的に調べてみる必要性もあらうと思われる。一方、総陽性徴候指数がかなりの高値を示しているながら、生化学的スクリーニングではリゾーム病が否定された症例には、一層の注意を払う必要があると考えられる。現在のスクリーニングでは発見され

得ないリソゾーム病が存在するし、また新しい疾患ないしは変異型である可能性も考慮をされなければいけない。

この意味でも、この臨床的スクリーニング法は意義のあるものであると考えられる。

臨床像の分析をさらに綿密にすること、生化学的スクリーニングの精度を向上させ、症例を増やすことにより、このリソゾーム病の臨床的スクリーニング法を今後一層充実したものとしていきたい。

1. Suzuki Y. Enzymatic diagnosis of lysosomal diseases. An experience in a clinical laboratory during the period 1972-1980. *Acta Paediat Jpn* 1982; 24: 25-30.
2. Okamura-Oho Y., Yamanaka T. and Suzuki Y. A scoring system for the diagnosis of lysosomal storage diseases: A preliminary study on the basis of 100 cases. *Acta Paediat Jpn*: in press.

Table 1 Cases for this study

Group	Age	LSD	non-LSD	Total
I	0-24m	40	131	171
II	25m-20y	40	214	254
III	21y-	20	70	90
		100	415	515

LSD: lysosomal storage diseases

non-LSD: cases for biochemical evaluation with negative results

Table 2 Patients with biochemical diagnosis of lysosomal diseases

	Total	Group I	Group II	Group III
<b>Lipidosis</b>				
Tay-Sachs disease	11	9	2	
Sandhoff disease	2	1	1	
G <sub>M1</sub> -gangliosidosis	6	3	3	
Metachromatic leukodystrophy	9	3	6	
Krabbe's disease	9	2	7	
Niemann-Pick disease	2	2		
Gaucher disease	12	7	5	
Fabry's disease	15		8	7
Farber's disease	1	1		
Wolman's disease	1	1		
	<u>68</u>	<u>34</u>	<u>27</u>	<u>7</u>
<b>Mucopolysaccharidosis</b>				
Scheie disease	3			3
Hunter's disease	2		2	
Sanfilippo disease	3		3	
Type undetermined	1		1	
	<u>9</u>		<u>6</u>	<u>3</u>
<b>Glycoproteinosis</b>				
I-cell disease	6	5	1	
Galactosialidosis	15		5	10
	<u>21</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>10</u>
<b>Glycogen storage disease</b>				
Pompe's disease	2	1	1	
	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	

Table 3 Major clinical findings

No	Group I	%	Group II	%	Group III	%
1.	Mental retardation	45.0	Mental retardation	51.8	Psychomotor deterioration	53.8
2.	Psychomotor deterioration	31.0	Psychomotor deterioration	51.0	Mental retardation	45.1
3.	Seizures	29.8	Seizures	38.8	Cerebellar signs	36.3
4.	Hepato-splenomegaly	28.7	Pyramidal signs	32.1	Ocular manifestations	35.2
5.	Ocular manifestations	24.6	Family history	25.1	Seizures	27.5

Table 4 Scores of positive sign index

Clinical findings	Group I	Group II	Group III
Psychomotor deterioration	2.15	0.98	0.79
Mental retardation	0.86	0.85	0.60
Pyramidal signs	1.46	0.83	0.15
Extrapyramidal signs	0.70	0.17	0.00
Cerebellar signs	0.00	0.79	1.12
Peripheral nerve involvement	0.00	0.60	2.33
Myopathy	0.97	0.58	0.00
Seizures	0.52	0.54	1.11
Ocular signs	2.98	2.03	3.10
Cherry-red spots	8.01	12.1	∞ *
Somatic dysmorphism	0.99	2.10	7.88
Skin lesions	1.64	8.06	17.5
Skeletal abnormalities	2.46	4.84	10.5
Cardiac signs	0.82	8.06	4.67
Hepato-splenomegaly	0.84	2.21	1.75
Episodic pains	0.00	16.1	10.5
High CSF protein	8.20	2.68	0.00
Low nerve conduction velocity	13.1	2.15	0.00
Foam cells	1.82	8.06	21.0
Positive biopsy	4.92	4.61	3.50
Low density CT	0.00	0.45	3.50
Positive family history	2.46	1.79	2.33

The following calculations were performed for each finding in each group.

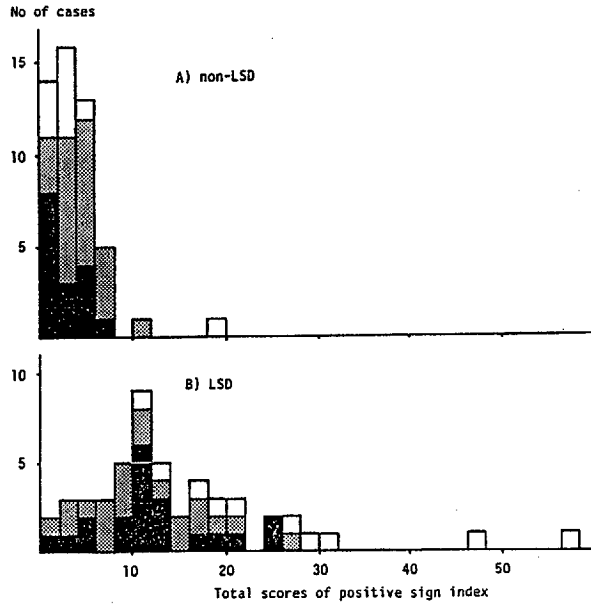
A: incidence (%) in lysosomal storage diseases (100 cases)

B: incidence (%) in non-lysosomal diseases (415 cases)

A/B: positive sign index




\*Designated as 25 for calculation in Fig 1.

Fig 1



Legend to Fig. 1

Comparison of individual cases.

Each column indicates the number of cases with the total score of positive sign index.  group I,  group II,  group III.



## 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



(はじめに)

我々は代謝異常による脳障害の左かでも、とくにリソゾーム病を中心としたスクリーニング検査を実施してきた。1)2)これは、リソゾーム病が疑われた患者の、白血球、尿、場合によっては培養皮膚線維腫芽細胞を用いて、生化学的な診断を行うものであり、スクリーニングを行ったうちのほぼ 1/10 の症例に何らかのリソゾーム病が発見されている。本研究においては、スクリーニングによりリソゾーム病と診断した症例の臨床所見の比較検討を行い、さらに、臨床所見に基づく点数法による臨床的スクリーニングの可能性について検討した。