

<診断基準>

1 主要項目

(1) 理学所見

身体奇形、皮膚所見、心雑音、肝脾腫、角膜混濁、関節拘縮などに注意する。神経学的診察では知能、眼底所見、眼球運動、筋萎縮、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳失調などに注意する。

(2) 血液・生化学的検査所見

確定診断のためには疾患特異的な代謝異常を生化学的に証明する。蓄積物あるいは中間代謝産物の増加を尿、細胞、組織中で確認する。末梢血リンパ球の空胞化、尿沈渣の異染色性物質、骨髓中の Gaucher 細胞や泡沫細胞(Niemann-Pick細胞)、尿中オリゴ糖、ムコ多糖の分析などが診断の手がかりとなる。末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いて酵素活性を測定し、酵素欠損を証明する。酵素活性の測定には人工基質や界面活性剤が使われるため、活性化蛋白質欠損の場合には酵素活性の低下を証明できない。出生前診断については、羊水細胞または絨毛細胞を用いた酵素分析と遺伝子解析により可能である。

各酵素遺伝子のクローニングがなされ、ライソゾーム病の遺伝子診断が可能である。ただし発端者の遺伝子診断にはその原因遺伝子全体を調べる必要がある。更にその遺伝子変異が未報告の場合実際に酵素機能障害を引き起こすこと、あるいは正常多型でないことを確認しなければならない。遺伝子変異が同定されれば、同じ家系の保因者診断や出生前診断などは容易である。

(3) 画像所見

頭部 MRI検査が有用である。異染色性白質ジストロフィーやKrabbe病では大脳白質のT2、Flairでの延長病変がびまん性あるいは錐体路に一致して検出される。ムコ多糖症では白質に散在性の点状T2 延長病変がみられることがある。

(4) 鑑別診断

乳幼児期発症例では他の先天代謝異常症、先天奇形症候群などとの鑑別をする。成人発症例では脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患、精神疾患との鑑別が問題になる。

(5) 合併症

重症例での栄養障害、肺炎などの感染症、褥創などが問題となる。

(6) 診断基準

- ① 酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損／機能異常が、生化学的検査により、または当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。なお、Fabry病のようなX連鎖遺伝のヘテロ接合体に関し、酵素活性低下が確認されず、遺伝子変異の同定が不明な場合は、家族歴(親、子、兄弟)から確認すること。
 - ② 生検組織で蓄積物質が生化学的検査又は形態学的検査により確認されること。
 - ③ 尿中で中間代謝産物の増加が生化学的検査により確認されること(ライソゾーム病の中でもGaucher病のように、尿中に中間代謝産物が排出されない疾患もある)。
- ①を満たし、同疾患による症状を有する※と認められるものを指定難病の対象とする。この際、②③の所見

の有無を確定診断のための参考とする。

※ 別紙ライソゾーム病臨床調査個人票の臨床所見、検査所見、画像所見、鑑別診断を参照のこと。

2 指定難病の対象範囲について

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| (1) Gaucher病 | (2) Niemann-Pick病A、B型 |
| (3) Niemann-Pick病 C型 | (4) GM1 ガングリオシドーシス |
| (5) GM2 ガングリオシドーシス | (6) Krabbe病 |
| Tay-Sachs病、Sandhoff病、AB型 | |
| (7) 異染性白質ジストロフィー | (8) マルチプルサルファターゼ欠損症 |
| (9) Farber病 | (10) Hurler/Schei症候群 |
| (11) Hunter症候群 | (12) Sanfilippo症候群 |
| (13) Morquio症候群 | (14) Maroteaux-Lamy症候群 |
| (15) Sly病 | (16) ヒアルロニダーゼ欠損症 |
| (17) シアリドーシス | (18) ガラクトシアリドーシス |
| (19) ムコリピドーシスII型、III型 | (20) α -マンノシドーシス |
| (21) β -マンノシドーシス | (22) フコシドーシス |
| (23) アスパルチルグルコサミン尿症 | (24) Schindler病/神崎病 |
| (25) Pompe病 | (26) 酸性リパーゼ欠損症 |
| (27) Danon病 | (28) 遊離シアル酸蓄積症 |
| (29) セロイドリポフスチノーシス | (30) Fabry病 |
| (31) シスチン症 | |

3 参考事項

症状

主なライソゾーム病には約31種類の疾患が含まれ、同一疾患でも病型によって症状は異なる。乳幼児期発症のものが典型的であるが、成人発症例は変性疾患との鑑別が問題となる。特徴的な顔貌、骨変形などはムコ多糖症によくみられるが、GM1 ガングリオシドーシスやオリゴ糖鎖の蓄積症にもみられる。皮膚症状としては被角血管腫がFabry病、ガラクトシアリドーシス、マンノシドーシス、シンドラー病/神崎病にみられる。肝脾腫はGaucher 病、Niemann-Pick病、GM1 ガングリオシドーシス、ムコ多糖症などにみられる。

神経症状は乳幼児期発症例では精神運動発達遅滞、退行、痙攣、痙性麻痺などがみられ、成人発症例では認知症、精神症状、痙性麻痺、パーキンソニズム、不随意運動、運動失調、神経原性筋萎縮などがみられる。

<重症度分類>

Stage 1以上を対象とする。

① 乳幼児型

- Stage1 : 身体的異常※1はあるが、ほぼ月齢(年齢)相当の活動が可能である。
- Stage2 : 身体的異常※1または運動(知的)障害のため月齢(年齢)に比較し軽度の遅れを認める。
- Stage3 : 身体的異常※1または運動(知的)障害のため中等度の遅れを認める。
(DQ=35~50)
- Stage4 : 身体的障害または運動(知的)障害のため高度の遅れを認める。(DQ<35)
- Stage5 : 寝たきりで呼吸・循環・肝・腎機能不全のため高度の医療的ケアが必要

※1 身体的異常: 哺乳障害、刺激過敏、痙攣、視力障害、特徴的な顔貌、関節拘縮、骨格変形、肝脾腫、心不全症状、腎不全症状など

尚、両方のアリルに遺伝子変異を有するが無症状(例、患者の同胞)なものは参考基準として重症度基準には含めない。

② 若年・成人型

- Stage1 : 症状※2があるが、就労(就学)可能
- Stage2 : 日常生活は自立しているが、就労(就学)不能
- Stage3 : 日常生活上半介助が必要(中等度障害)
- Stage4 : 日常生活上全介助が必要(高度障害)
- Stage5 : 寝たきりで吸引等の高度の医療的ケアが必要

※2 症状: 認知症・精神症状、痙攣性麻痺、関節拘縮、小脳失調、不随意運動、視力障害、筋力低下、難聴、痙攣、疼痛発作、心不全症状、腎不全症状など

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。