

<診断基準>

ペルオキシソーム形成異常症の診断基準

A 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1～3は12個の *PEX* 遺伝子のどれかに異常をもつツェルバーガースペクトラムとして、臨床的重症度の違いにより、分類されている。4の根性点状軟骨異形成症1型は *PEX7* 遺伝子異常による。

1. ツェルバーガー症候群

出生直後よりの筋緊張低下、前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・眼間開離・小顎などの顔貌異常、白内障や緑内障、角膜混濁、網膜色素変性などの眼科的異常、月齢とともに著明になる肝腫大、腎皮質小嚢胞、関節の異常石灰化に哺乳障害、重度の精神運動発達遅滞、けいれんを呈する。また肝機能障害も伴い、トランスアミナーゼの高値、直接・間接ビリルビンの高値、凝固因子の低下などが経過とともに進行し、多くは乳児期前半に死亡する。

2. 新生児型副腎白質ジストロフィー

ツェルバーガー症候群より臨床的に軽症で、顔貌異常も軽微で、出生時の筋緊張低下や眼科的異常、難聴、肝腫大の頻度やその程度も若干軽い。精神運動発達も数ヶ月レベルまでは認めて、その後退行する。また腎嚢胞、関節の石灰化は認めない。ただ新生児けいれんに関してはツェルバーガー症候群より重症で、脳波でヒプスアリスミアを認める症例もあり、抗けいれん剤にても極めて難治である。幼児期前半まで生存する。

3. 乳児レフサム病

ツェルバーガースペクトラムの中で臨床的に最も軽症型にあたり、症状の発症や程度も軽い。生後半年以降に気づかれる軽度の顔貌異常や肝腫大以外には、発達も1歳頃までは比較的順調で、伝い歩きから独歩、言語も有意語から会話可能な例もみられる。その後、筋緊張低下や失調歩行から退行を来し、視覚・聴覚異常も明らかになる。網膜色素変性症や感音性難聴は最終的にはほぼ全例に認める。成人生存例も存在する。

4. 根性点状軟骨異形成症1型 (RCDP type1)

近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化、小頭症、前額突出や鼻根部扁平などの異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞、成長障害を呈し、多くはけいれんや呼吸器感染を繰り返して1、2歳までに死亡する。また皮膚所見として1/3程度に魚鱗癬を認める。

B 検査所見

1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

① 極長鎖脂肪酸

ツェルバーガースペクトラムでは C26:0, C25:0, C24:0 などの血中極長鎖脂肪酸の増加を認める。軽症型では、増加の程度も軽度になるが、診断マーカーとしては最も有用である。一方、RCDP type1 では増加を認めない。

② フィタン酸、プリスタン酸

ツェルバーガースペクトラムではフィタン酸、プリスタン酸とも増加する傾向にある。但し、食事に依存しており、出生時からの哺乳障害を認める重症型では増加しないことがある。一方、RCDP type1 ではフィタン酸の増加は認めるが、プリスタン酸の増加は認めない。

③ プラスマローゲン

ツェルバーガースペクトラムでも RCDP type1 でも低下し、その程度は重症度に相関する傾向にある。

2. 画像診断(頭部 MRI, 頭部 CT)

ツェルバーガー症候群の頭部 CT では側脳室拡大(胎児エコーで見つかることもある)、MRI 画像では髄鞘化障害と脳回形成異常が特徴的で側脳室拡大や脳梁低形成も認める。一方、新生児型副腎白質ジストロフィーの脳画像所見では、形成異常は乏しく、進行性の脳萎縮と白質変性がみられる。また乳児レフサム病の脳 MRI 所見では錐体路、小脳歯状核、脳梁に異常信号が認められ、その後、小脳から大脳白質に広がる症例もみられる。RCDP type1 では軽度の大脳、小脳の萎縮や MRI にて髄鞘化遅延や白質の異常信号、頸椎狭窄などを認める症例も散見される。

3. 患者細胞を用いた免疫染色

皮膚生検により培養線維芽細胞等を樹立して、ペルオキシソームタンパクの細胞内局在を免疫染色で観察する。主にカタラーゼ抗体が用いられており、ツェルバーガースペクトラムでは通常、細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒(ペルオキシソーム)はみられない。ただし、軽症型では対照に比べて少数、またはモザイク様に顆粒がみられることがある。一方、RCDP type1 では対照とほぼ同様に観察される。

4. 相補性解析

ツェルバーガースペクトラムでは、既知の相補性群の患者細胞と細胞融合して、カタラーゼ顆粒の出現を認めれば異なる相補性群、出現しなければ同じ相補性群に属するとして、12 個ある相補性群のどれに属するかを決定する。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. ツェルバーガー スペクトラム

<新生児期>

ダウン症候群、プラダウィリー症候群、脊髄性筋萎縮症、他の先天性筋疾患、染色体異常症、原因不明の奇形症候群など。

<乳幼児期以降>

アッシュー症候群、レーベル病、コケイン症候群、先天感染症、白質変性をきたすライソゾーム病やミトコンドリア病、他の網膜色素変性症、白質変性症、脊髄小脳変性症など。

全経過でペルオキシソーム β 酸化酵素欠損症、CADD5、副腎白質ジストロフィー、レフサム病、原発性高シュウ酸尿症1型などのペルオキシソーム病の鑑別は必要である。

2. 根性点状軟骨異形成症1型 (RCDP type1)

点状軟骨異形成症をはじめとする骨系統疾患(放射線科専門医による骨レ線像の診断が重要)、プラスマローゲン合成酵素欠損症の RCDP type2 および 3、ツェルバーガースペクトラム、レフサム病などのペルオキシソーム病など。

D 遺伝学的検査

1. ツェルバーガースペクトラム

12 個の *PEX* 遺伝子(*PEX1*, *PEX2*, *PEX3*, *PEX5*, *PEX6*, *PEX10*, *PEX12*, *PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19*, *PEX26*) の変異

2. RCDP type1

PEX7 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

1. ツェルバーガースペクトラム

- (1) 症状で述べた項目。
- (2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の異常。
- (3) 患者細胞を用いた免疫染色にてペルオキシソームタンパクの局在化異常を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(1)~(3)の項目をすべて満たすもの。
- ② *PEX* 遺伝子変異が同定されたもの。

2. 根性点状軟骨異形成症1型 (RCDP type1)

- (1) 症状で述べた項目。
- (2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定で、フィタン酸の増加およびプラスマローゲンの減少。極長鎖脂肪酸は正常。
- (3) *PEX7* 遺伝子変異が同定されたもの。

確診例としては、(1)~(3) の項目をすべて満たすもの。

＜診断基準＞

ペルオキシソーム β 酸化系酵素欠損症の診断基準

A 症状

各臨床病型の所見は以下の通りである。

1. アシル CoA オキシダーゼ(AOX)欠損症

新生児期からの筋緊張低下と乳児期以降のけいれん、発達の遅れと2歳前後からの退行が認められる。顔貌異常は軽度、もしくは明らかでない症例も多く、その他の症状としては眼振や視覚・聴覚障害、発育障害などに加えて、約半数に肝腫大を認める。平均生存年齢は5歳(4～10歳)とされているが、成人生存例も見つかっている。

2. D-二頭酵素(DBP)欠損症

ほとんどが新生児期からの筋緊張低下と1ヶ月以内のけいれんを認める。その多くは脳波異常が認められ、一部には点頭てんかんを認める。さらに哺乳不良や成長障害、眼振、視覚・聴覚障害に、ツェルバーガー症候群類似の前額突出、大泉門開大、眼間開離、鼻根部扁平、高口蓋、小顎症、耳介低位などの顔貌異常に、肝腫大を認める。多くは2歳までに肺炎にて死亡するが、まれに、幼小児期の発症で緩徐な経過を示す成人例も知られており、その臨床像は、難聴、小脳性運動失調、錐体路徴候、末梢神経障害などで、言語発達の障害を防ぐために、難聴の早期診断と介入が重要である。

3. ステロールキャリアプロテイン X(SCPx)欠損症

17歳より強直性斜頸、不随意運動、小脳症状を呈し、頭部MRIで視床、橋にT2高信号域を認めた45歳男性患者が報告されている。

4. 2-メチルアシル CoA ラセマーゼ(AMACR)欠損症

乳児期に肝障害、脂溶性ビタミンの欠乏をきたすタイプと、成人発症の感覚運動ニューロパチーに網膜色素変性、性腺機能低下、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症などを伴うタイプが存在する。

B 検査所見

1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定(診断マーカー)

① 極長鎖脂肪酸

C26:0, C25:0, C24:0などの直鎖脂肪酸を基質とするAOXとDBP欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。特にAOXではその基質特異性より、直鎖の極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である。一方、SCPxとAMACR欠損症では、主に分枝鎖脂肪酸を基質とするため、極長鎖脂肪酸の蓄積は認めない。

② フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物

ペルオキシソーム β 酸化系ではプリスタン酸や胆汁酸の中間代謝産物DHCA/THCAの分枝鎖脂肪酸の短縮も行っているため、DBPやSCPx欠損症では蓄積する傾向にある。また両者のR体はAMACRによりS体に変換されてから β 酸化を受けるため、AMACR欠損症でも蓄積を認める。さらにプリスタン酸の前駆体であるフィタ

ン酸も蓄積する。但し、フィタン酸は食事に由来するため、フィタン酸とプリスタン酸値の評価は検査時の摂食状況に注意を要する。

2. 画像診断(頭部 MRI、頭部 CT)

AOX 欠損症ではほとんどの症例で大脳、小脳に白質異常を認める。また DBP 欠損症患者の脳 MRI や CT では脳室拡大や皮質異形成、髄鞘化遅延、脱髄、脳萎縮、germinolytic cystなどを認める。SCPx 欠損症患者では頭部 MRIにて視床、橋、後頭葉に、AMACR 欠損症では脳幹や視床、小脳に T2 高信号域を呈した症例が報告されている。

3. 患者細胞を用いた解析

イムノブロットや免疫染色法により、当該タンパクの欠損を認めることもある。また AOX と DBP 欠損症患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では、カタラーゼ含有顆粒(ペルオキシソーム)が、通常より大型の形態を呈している。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. AOX および DBP 欠損症

白質変性症や脊髄小脳変性症に、ペルオキシソーム形成異常症や副腎白質ジストロフィーなどのペルオキシソーム病。

2. SCPx 欠損症

白質変性症。

3. AMACR 欠損症

先天性胆汁酸合成異常症、感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性症、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症、adrenomyeloneuropathy やレフサム病などのペルオキシソーム病。

D 遺伝学的検査

1. AOX, DBP, SCPx, AMACR 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

- (1) 症状で述べた項目。
- (2) 各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める。
- (3) イムノブロットまたは細胞染色による病因タンパクの欠損を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(1)~(3)の項目をすべて満たすもの。
- ② 各疾患の(1)~(3)の項目 1 つ以上に病因遺伝子変異が同定されたもの。

<診断基準>

プラスマローゲン合成系酵素欠損症 根性点状軟骨異形成症2型3型 Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 2, type 3 の診断基準

A 症状

RCDP type 2,3とも type 1 に共通する根性点状軟骨異形成症の臨床像を認める。すなわち近位優位の四肢短縮症と関節の点状石灰化、異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞を呈する。また四肢短縮が近位優位でない例や、異常顔貌や発達遅滞などが軽度の variant type の報告もみられる。

B 検査所見

1. 血中・組織のプラスマローゲン含量の低下

生化学的には type2,3ともに血漿・血清、赤血球や線維芽細胞等におけるプラスマローゲン含量の減少をみとめる。一方、type1 ではプラスマローゲン含量の減少以外に、血漿・血清でのフィタン酸の増加も認める。

2. 線維芽細胞を用いたプラスマローゲン合成系酵素活性の低下

RCDP type2 では DHAP acyltransferase 活性、type3 では alkyl-DHAP synthase 活性の低下を認める。ただし、DHAP acyltransferase は alkyl-DHAP synthase とのヘテロトリマーを形成して機能しているため、alkyl-DHAP synthase 欠損症の type3 においても type2 の欠損酵素である DHAP acyltransferase 活性が 15%程度減少することが報告されている。また type1 も病因である PEX7 が alkyl-DHAP synthase の受容体であるため、両酵素活性の低下を認める。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

臨床像からの鑑別としては骨系統疾患、特に根性以外の chondrodysplasia punctata が挙げられ、放射線科専門医による臨床、X 線所見の診断が重要である。RCDP type1 との鑑別はフィタン酸の蓄積や thiolase のプロセッシングに異常を認めないことより、ツェルバーガー症候群との鑑別は極長鎖脂肪酸の蓄積を認めないことや免疫染色で形態的に細胞内ペルオキシソームが存在していることより可能である。

D 遺伝学的検査

1. RCDP type 2 は dihydroxyacetonephosphate (DHAP) acyltransferase、type 3 は alkyl-DHAP synthase 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

(1) 症状で述べた項目。

(2) 血中や組織のプラスマローゲン含量の低下。フィタン酸、極長鎖脂肪酸は正常。

(3) DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の活性低下。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)~(3)の項目をすべて満たすもの。

② (1)~(3)の項目1つ以上に DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の遺伝子変異を認めるもの。

<診断基準>

レフサム病の診断基準

A 症状

発症年齢は7ヶ月から 50 歳で、発症時期と重症度は必ずしも相関しない。多くの症例は必発である網膜色素変性症による夜盲で発症するが、小児期には気づかれないこともある。さらに視野狭窄も来す。その他の症状は頻度順に嗅覚障害、多発ニューロパチー、聴力障害、小脳失調、魚鱗癬を呈する。さらに不整脈や心筋症、突然死を来す症例も存在する。未治療症例の予後は不良で、約半数は 30 歳前に死亡しており、死因として心筋症による突然死が最も多い。経過は慢性進行性であるが、体重減少やストレス、外傷、感染を契機に多発ニューロパチーや筋力低下、失調などを急激に来す“急性レフサム病”の報告もある。

B 検査所見

1. 血中フィタン酸の測定

血漿フィタン酸は食事の影響が大きいですが、多くの症例で 200 μ M 以上を示す。またプリスタン酸の増加は認めないため、同時に測定してフィタン酸／プリスタン酸比の増加を確認することも診断に有用である。

2. 髄液タンパク

細胞数の増多を伴わない髄液タンパクの増加を認める。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

網膜色素変性症、難聴、成人発症の末梢神経障害や小脳失調、魚鱗癬や、フィタン酸の蓄積を認めるペルオキシソーム病。

D 遺伝学的検査

1. *PHYH* 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

(1) 症状で述べた項目。

(2) 血中フィタン酸の増加。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの。

② *PHYH* 遺伝子変異が同定されたもの。

<診断基準>

原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型の診断基準

A 症状

発症は乳児期より50歳までみられるが、半数以上の症例は5歳以前に、90%以上は25歳までに尿路結石の典型的症状である腎仙痛や無症候性血尿で発症する。その後、尿路結石を繰り返し、腎石灰化症、腎不全が進行して、ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る。診断時までの臨床経過としては、①乳児期に腎結石から腎不全で、②小児から思春期に反復性尿路結石から腎不全で、③成人期に結石で、④腎移植後の再発で、⑤家族歴より発症前に、など多岐に渡る。

腎以外の症状では、致命的な症状として心筋内へのシュウ酸カルシウム沈着による不整脈が挙げられ、本症の透析患者の死因の半数を占めている。さらに痛風に類似した骨痛や網膜症、歯の異常、末梢神経障害、腎不全による成長障害などがみられる。

B 検査所見

1. 生化学的検査

尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の増加を認める。原発性高シュウ酸尿症Ⅱ型ではグリコール酸の尿中排泄増加は認めず、L-グリセリン酸の尿中排泄増加を認める。

2. 腎エコー

3. 肝生検による AGT 酵素活性の測定

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

繰り返す尿路結石症、腎石灰化症。

D 遺伝学的検査

1. AGXT 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

(1)症状で述べた項目。

(2) 尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇。

(3) 肝生検による AGT 酵素活性の低下。

(4) AGXT 遺伝子変異を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(3)または(4)の項目を満たすもの。

② (3)及び(4)が未実施でも(1)および(2)の項目を満たすもの。

<診断基準>

アカタラセミア(無カタラーゼ血症)の診断基準

A 症状

多くは幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽を特徴とする。進行性で歯肉辺縁の潰瘍から歯周組織全般の壊疽、骨壊死にまで進行する重症例から、歯槽膿漏程度の軽症例までである。前述した様に、近年では口腔環境の改善や抗生物質の普及により、発症は減少傾向にあると考えられている。また皮膚においては過酸化水素の塗布、付着による黒化で気づく場合もある。

B 検査所見

1. 血中カタラーゼ活性の測定

血液が過酸化水素で黒褐色に変わることよりも可能だが、血液中のカタラーゼ活性を測定することによる。ほとんど認めなければアカタラセミア、50%程度、残存していればヒポカタラセミアと診断される。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏

D 遺伝学的検査

1. *catalase* 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
- (2) 血中カタラーゼ活性の低下。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

- ① 上記、診断基準(1)、(2)の項目をすべて満たすもの。
- ② *catalase* 遺伝子変異が同定されたもの。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にすべき点

0_	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1_	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた 仕事や活動に制限はない状態である
2_	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の 回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生 活は自立している状態である
3_	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要 とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなど には介助を必要としない状態である
4_	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を 必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6_	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸（R）

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※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。