

ライソゾーム病

lysosomal storage disease

榎園美香子

- ・ライソゾーム病はライソゾームにおける代謝に関わる蛋白質の遺伝的異常により、不要となった未分解の基質が蓄積し発症する疾患の総称である。
- ・慢性進行性の神経障害に加え、粗な顔貌や多彩な全身症状を呈する。
- ・ライソゾーム病の多くに共通する画像所見として、視床がCTで高吸収、T1強調像で高信号、T2強調像で低信号を示すことが挙げられる。これは基質の蓄積による組織の粘性の高さを反映する。
- ・根治療法が可能となり、予後改善が期待できる疾患があるため、早期診断・治療が重要である。

1 疾患概念

ライソゾームは細胞内小器官(オルガネラ)のひとつで、細胞内のゴミ処理・リサイクル工場の役割を有する。ライソゾーム内には60種類以上の加水分解酵素が含まれ、細胞内外に存在する糖脂質、ムコ多糖、糖蛋白、核酸などの分解を行う¹⁾。ライソゾーム病とはこれら酵素の遺伝的欠損により、不要となった未分解の基質が蓄積し発症する疾患の総称で、現在までに50種類以上のライソゾーム病が知られている。ライソゾーム病の分類は蓄積物質による分類と病因による分類があり、そのうち蓄積物質による分類が一般的である(表)^{2) 3)}。

ライソゾーム病は慢性進行性の中枢神経障害や末梢神経障害に加え、多彩な全身症状(骨・軟骨、肝脾・網内系、結合織、心臓、肺、腎臓、眼など)を伴う。中枢神経症状は非特異的なものが多い(知的・運動発達の遅れ、退行、てんかん、不随意運動、失調、精神症状)が、神経症状に加えて特徴的な身体所見を伴う場合、よりライソゾーム病の診断に近づくことができる。ライソゾーム病に特徴的な外見上の変化のひとつとして“粗な顔貌”が挙げられる。過去にはガーゴイル様顔貌と表現されていたが、近年は使用が差し控えられている。“粗な顔貌”は一般的に“頭圍拡大、突出した前額部、短頸、鞍鼻、前に広がった鼻孔、

固い皮膚をした鼻と耳介、分厚い口唇、巨舌、肥厚した歯肉、濃い眉毛など”^{4) 5)}が組み合わさった顔貌とされる。その他の外見上の特徴として、異所性の広範な蒙古斑(GM1ガングリオシドーシス、ムコ多糖症、ムコリピドーシス、マンノシドーシスなどでみられる)やdysostosis multiplex(多発性異骨症)と呼ばれる骨変形や関節拘縮(ムコ多糖症、ムコリピドーシスなどでみられる)も挙げられる。軽症型の場合、特徴的な外見上の変化は目立たず、学童期や成人期になって明らかとなることもある。なお、尿素サイクル異常症やアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症などと異なり、急性の代謝性クリーゼは伴わない。

ライソゾーム病は遺伝性疾患の中で最も治療法が進歩しており、根治的治療法(造血幹細胞移植、酵素補充療法、基質合成抑制療法、シャペロン療法、遺伝子治療など)により予後改善が期待できる疾患があるため、早期診断・治療が重要である。近年、新生児マススクリーニングの追加対象疾患として、ムコ多糖症I・II型、Pompe病、Fabry病、Gaucher病の5項目のスクリーニングが任意で行われている。これらはライソゾーム病のうち治療可能な疾患の代表である。

ライソゾーム病の多くに共通する画像所見として、**視床のT2強調像での信号低下やT1強調像での信号上昇、CTでの吸収値上昇**が挙げられる。これは、

表 | ライソゾーム病の分類

分類	疾患名	分類	疾患名
1. スフィンゴリピドーシス	異染性白質ジストロフィー Krabbe病 GM1 ガングリオシドーシス GM2 ガングリオシドーシス Fabry病 Gaucher病 Niemann-Pick病 (A型, B型) Farber病	3. 糖原病	Pompe病 (糖原病II型)
		4. 糖蛋白質代謝異常症	シアリドーシス ガラクトシアリドーシス マンノシドーシス フコシドーシス アスバルチルグルコサミン尿症
2. ムコ多糖症	ムコ多糖症I型 (Hurler/Scheie症候群) ムコ多糖症II型 (Hunter症候群) ムコ多糖症III型 (Sanfilippo症候群) ムコ多糖症IV A型 (Morquio症候群A型) ムコ多糖症IV B型 (Morquio症候群B型) ムコ多糖症VI型 (Maroteaux-Lamy症候群) ムコ多糖症VII型 (Sly症候群) ムコ多糖症IX型 (ヒアルロニダーゼ欠損症)	5. ムコリピドーシス	ムコリピドーシスI型 (シアリドーシス) ムコリピドーシスII型 (I-cell病) ムコリピドーシスIII型 (pseudo-Hurler polydys- trophy) ムコリピドーシスIV型
		6. ライソゾーム膜蛋白異常症	Niemann-Pick病 (C型) Salla病/遊離シアル酸蓄積症 ムコリピドーシスIV型
		7. 神経セロイドリポフスチン症	
		8. 酵素蛋白質の翻訳後修飾障害	マルチプルサルファターゼ欠損症 ムコリピドーシスII・III型

(文献2)3) を元に作成)

高分子や脂質の蓄積による組織の粘性の高さに起因すると考えられている⁶⁾。病態の進行により、視床の萎縮は他部位よりも目立つ場合がある。この所見は異染性白質ジストロフィーやKrabbe病、GM1・GM2ガングリオシドーシス、フコシドーシス、マンノシドーシス、神経セロイドリポフスチン症などで認められる。白質ジストロフィーを呈する疾患は多数存在するが、視床の所見に注目することでライソゾーム病を疑う契機となる。

wann細胞、神経細胞などに蓄積し、神経・精神症状を呈する。小児の白質ジストロフィーでは頻度の高い疾患である。胆嚢への蓄積により胆嚢ポリープなどの胆嚢病変も高率にみられ(図1)、若年で胆嚢癌も発症することがある⁷⁾。白質病変がトルイジンブルー染色で赤褐色の異染性を示すことが疾患名の由来となっている。責任遺伝子はARSAであり、常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとる。尿中スルファチドの増加、白血球や皮膚線維芽細胞のARSA活性低下により診断される。

臨床症状の発症時期により、①後期乳児型、②若年型、③成人型に分類される。一般に発症年齢が若いほど重篤で、進行も早い。①後期乳児型が最も多く、1~3歳で発症する。歩行障害や筋力低下、深部腱反射減弱がみられ、やがて痙性麻痺、視神経萎縮、知的退行、けいれんなどを合併し、5~7歳くらいで死亡することが多い。②若年型は4~12歳くらいで発症し、学業成績低下や痙性麻痺などが出現する。③成人型は16歳を過ぎて発症し、緩徐に進行する知能低

2 スフィンゴリピドーシス

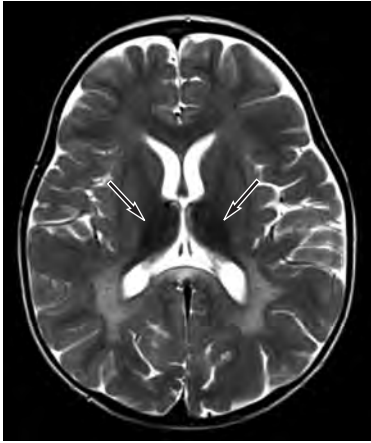
sphingolipidosis

2-1 異染性白質ジストロフィー

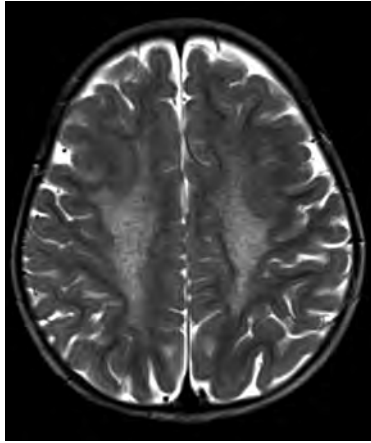
metachromatic leukodystrophy (MLD)

ライソゾーム酵素のひとつであるアシルサルファターゼA (ARSA) の欠損・機能低下により、糖脂質の1種であるスルファチドが分解されず、ライソゾーム内に蓄積し発症する。主にグリア細胞、Sch-

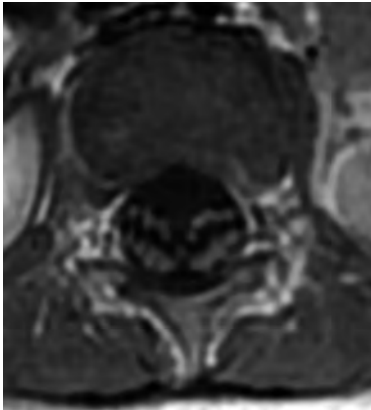
A T2強調像



B T2強調像



C 造影T1強調像



D 腹部造影CT



図1 異染性白質ジストロフィー

2歳，女児。歩行障害，下肢優位の痙性四肢麻痺を認めた。

A, B：側脳室周囲白質から大脳深部白質に左右対称性の高信号域を認め，内部に縞状の低信号域がみられる(tiger stripes, tigroid pattern)。脳梁膨大部にも高信号域を認める。大脳皮質下白質やU-fiberはspareされている。視床は低信号を呈する(→)。

C：馬尾神経の造影効果を認める。

D：胆嚢壁はびまん性に肥厚し，底部では隆起性病変が認められる(→)。後に摘出され，diffuse papillary hyperplasiaの診断となった。

下や精神症状がみられる。そのため，当初は統合失調症などの精神神経科的な疾患と診断されてしまうことも多い。

MRIは二次性の脱髄を反映して，大脳深部白質優位にT2強調像やFLAIR像で左右対称性の高信号域がみられ，徐々に拡大する。初期には皮質下白質やU-fiberは保たれるが，病態の進行とともに脳梁や皮質下白質にも進展し，萎縮も進行する。高信号域内部には，側脳室周囲から末梢に向けて伸びる縞状の低信号域がみられ(“tiger stripes”，“tigroid pattern”)，血管周囲の脱髄を免れた部位を反映するとされる(図1)。この縞状の低信号域はKrabbe病など他の白質ジストロフィーでもみられるとされ⁸⁾，本疾患に特異的ではないが，参考になる所見である。後期には皮質脊髄路，大脳基底核，小脳白質にも病変が及ぶ。ADC値は病初期には低下するが⁹⁾，後期では上昇する。ADC値の低下はcytotoxic edemaよ

りもスルファチドの蓄積を反映するとされる。初期の大脳白質病変が拡散強調像で広範な高信号を呈し，可逆性脳梁膨大部病変を有する脳症(clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion ; MERS) 2型に類似した画像所見を認めた症例の報告もある¹⁰⁾。造影増強効果は基本的にみられないが，内部に点状や線状の増強効果がみられる場合もある¹¹⁾。また，視床がT2強調像で低信号(CTで高吸収)を示し，萎縮が他部位よりも目立つ場合がある。MRSではNAAの低下，コリン，ミオイノシトール，乳酸の上昇が認められ，基質の蓄積や脱髄を反映するとされる¹²⁾。なお，大脳白質病変が初期には目立たず，脳神経や馬尾神経の肥厚と造影増強効果が先行する場合もある^{13) 14)}(図1)。これは髄鞘の破壊に伴う炎症反応をみているとされる。

根治療法は確立していない。造血幹細胞移植や酵

素補充療法、遺伝子治療などが開発中である。胆嚢病変の確認のため、腹部超音波検査を定期的に行うことが望ましい。

MLD類似の病態を示す疾患として、サポシンB欠損症(プロサポシン関連MLD)がある。ARSAは正常であるが、ARSA活性化蛋白であるサポシンBが欠損する疾患で、MLD類似の症状を来す。大きな範疇でのMLDに含められることも多い。MRIはMLDと同様に、大脳深部白質優位の二次性脱髄を反映したT2強調像での高信号がみられる¹⁵⁾。

2-2 Krabbe病

Krabbe disease/globoid cell leukodystrophy (GLD)

ライソゾーム酵素のひとつであるガラクトセブレプロシダーゼ(galactocerebrosidase; GALC)の欠損により、中枢・末梢の神経線維の脱髄を来す常染色体潜性(劣性)遺伝性疾患である。責任遺伝子はGALCである。GALCが分解する基質はガラクトセブレプロシド、サイコシンなど複数の糖脂質とされるが、ガラクトセブレプロシドはGM1-βガラクトシダーゼも分解することができるため蓄積せず、細胞障害性の強いサイコシンの蓄積によって脱髄が進行する¹⁶⁾。本症では神経組織以外の症状はほとんどない。細胞レベルではサイコシンなど蓄積物質を含んだ巨大な多核細胞(グロブイド細胞)が出現するため、Krabbe病はgloboid cell leukodystrophy (GLD)とも呼ばれる。

臨床病型は発症時期により、①乳児型(生後6か月まで)、②後期乳児型(生後7か月～3歳)、③若年型(4～8歳)、④成人型(9歳以降)の4型に分類される。①乳児型は易刺激性の亢進や哺乳不良で発症し、急速に進行し1歳までに寝たきりになる。②後期乳児型は易刺激性の亢進や知的・運動発達の遅れ、退行がみられる。③若年型は視力障害や歩行障害、失調などで始まり、緩徐に進行する。④成人型は精神症状などで発症し、視力障害、歩行障害、認知障害などが緩徐に進行する。これまでは乳児型が最も多くとされてきたが、近年は若年型や成人型の報告が増えており、国内調査では乳児型は半数以下であることが判明している¹⁷⁾。確定診断はリンパ球または皮膚

線維芽細胞でのGALCの酵素活性低下による。

MRIではいずれの病型においても、脱髄を反映するT2強調像での高信号域が錐体路に沿って認められる(図2)。錐体路に壊死を生じると、CTで空洞状の低吸収を呈することもある。①乳児型では病初期より大脳白質の広範な部位に異常信号を認め、小脳白質や小脳歯状核にも異常信号を認めることが多い。病態が進行すると頭頂葉から後頭葉など後方優位に大脳白質病変が拡大する。白質病変の分布は深部優位で、U-fiberは保たれる傾向にある。④成人型では中心前回白質、脳梁膨大部、後頭葉白質などにT2強調像で高信号域を認め、乳児型と比較すると異常信号の範囲は限局的である(図3)¹⁸⁾。成人型の場合、副腎白質ジストロフィーと画像所見が類似する。Krabbe病では中心前回白質や放線冠に異常を認めることが多いのに対し、副腎白質ジストロフィーは内包後脚や脳幹部に異常を認めることが多いことが鑑別点となる。白質病変の内部にMLDと同様の“tiger stripes”や“tigroid pattern”^{†1)}がみられることがあるが、MLDと比較すると不明瞭とされる。拡散強調像では病初期に病変内部に高信号(ADC低値)を示すことがあり、活動性の炎症や脱髄を反映するとされる。CTでは病初期に視床や尾状核、放線冠、内包後脚、脳幹、小脳歯状核に低吸収がみられることがあり、診断に有用である(図2)。この低吸収は高密度なグロブイド細胞や石灰化を反映するとされる¹⁹⁾。視床はT1強調像で高信号、T2強調像で低信号を示すことがある。脳実質病変は造影増強効果を認めないことが多い。MLDと同様に、Krabbe病は末梢神経も侵されるため、髄鞘の破壊とそれに伴う炎症を反映し、視神経を含む脳神経や馬尾神経の肥厚と造影増強効果が認められることがある^{20) 21)}。この所見

†1 “tiger stripes”, “tigroid pattern” と末梢神経病変を呈する疾患

異染性白質ジストロフィーやKrabbe病に特徴的な画像所見とされるが、近年それらの画像所見を呈したPEX6遺伝子病的パリアントによるペルオキシソーム病が報告されている²²⁾。ライソゾーム病とペルオキシソーム病には生化学的所見および臨床所見のオーバーラップが一部にあることも報告されており、これらの所見をみた際は疾患を1つに特定することよりも、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病両者の可能性を挙げ、適切な検査につなげることが重要と考えられる。

所見の組み合わせで本症を疑うことが可能である。

9 酵素蛋白質の翻訳後修飾障害 post-translational modification defects

9-1 マルチプルサルファターゼ欠損症 multiple sulfatase deficiency (MSD)

サルファターゼを活性化するホルミルグリシン生成酵素 (formylglycine-generating enzyme; FGE) の異常による疾患で, ARSAを含むサルファターゼ 17種類すべての酵素活性が低下する。SUMF1の遺伝子病的バリエーションによる。MSDでは複数のサル

ファターゼ基質が各臓器に蓄積し, 脳では二次性の脱髄, 腎臓では尿細管障害がみられる。サルファターゼ群はスルファチド, ムコ多糖体などを加水分解するため, MSDはMLDとムコ多糖症の両者の特徴を併せもつ。その他, X連鎖性魚鱗癬や点状軟骨異形成症1型と類似した所見もみられる。発症時期により重症新生児型, 重症・軽症乳幼児型と若年型の4つに分類される。MRIは, 重症新生児型ではMLDに類似した大脳深部白質優位のT2強調像での高信号, 血管周囲腔の拡大, 脳室拡大(水頭症)がみられる⁷³⁾。

治療は対症療法に限られる。

文献

- Schultz ML, et al: Clarifying lysosomal storage diseases. Trends Neurosci 34: 401-410, 2011.
- 衛藤義勝: ライソゾーム病の歴史。衛藤義勝(編); 別冊・医学のあゆみ ライソゾーム病のすべて。医歯薬出版, p.5-8, 2019.
- 井田博幸: ライソゾーム病の基礎と臨床。衛藤義勝(編); 別冊・医学のあゆみ ライソゾーム病のすべて。医歯薬出版, p.31-36, 2019.
- Allanson JE, et al: Elements of morphology: standard terminology for the head and face. Am J Med Genet A 149A: 6-28, 2009.
- 小崎健次郎・他: 形態異常のみかた。小児内科 42: 1235-1414, 2010.
- Autti T, et al: Decreased T2 signal in the thalami may be a sign of lysosomal storage disease. Neuroradiology 49: 571-578, 2007.
- van Rappard DF, et al: Gallbladder and the risk of polyps and carcinoma in metachromatic leukodystrophy. Neurology 87: 103-111, 2016.
- Koh S, et al: Comparing initial magnetic resonance imaging findings to differentiate between Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy in children. Investig Magn Reson Imaging 25: 101-108, 2021.
- Sener RN: Metachromatic leukodystrophy: diffusion MR imaging findings. AJNR 23: 1424-1426, 2002.
- Singh P, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings in a case of metachromatic leukodystrophy. J Pediatr Neurosci 11:131-133, 2016.
- Cheon JE, et al: Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features. Radiographics 22: 461-476, 2002.
- Martin A, et al: Toward a better understanding of brain lesions during metachromatic leukodystrophy evolution. AJNR 33: 1731-1739, 2012.
- Maia AC Jr, et al: Multiple cranial nerve enhancement: a new MR imaging finding in metachromatic leukodystrophy. AJNR 28: 999, 2007.
- Toldo I, et al: Spinal cord and cauda equina MRI findings in metachromatic leukodystrophy: case report. Neuroradiology 47: 572-575, 2005.
- Deconinck N, et al: Metachromatic leukodystrophy without arylsulfatase a deficiency: a new case of saposin-B deficiency. Eur J Paediatr Neurol 12: 46-50, 2008.
- 小林博司: 白質ジストロフィーを呈するライソゾーム病 - MLDとGLD。衛藤義勝(編); 別冊・医学のあゆみ ライソゾーム病のすべて。医歯薬出版, p.119-126, 2019.
- 酒井規夫・他: Krabbe病。遠藤文夫(編); 先天代謝異常ハンドブック。中山書店, p.228-229, 2013.
- 大場 洋・他: 先天代謝・変性疾患。大場 洋(編); 小児神経の画像診断 - 脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで。学研メディカル秀潤社, p.378-379, 2010.
- Percy AK, et al: Globoid cell leukodystrophy: comparison of neuropathology with magnetic resonance imaging. Acta Neuropathol 88: 26-32, 1994.
- Given CA 2nd, et al: Intracranial and spinal MR imaging findings associated with Krabbe's disease: case report. AJNR 22: 1782-1785, 2001.
- Beslow LA, et al: Thickening and enhancement of multiple cranial nerves in conjunction with cystic white matter lesions in early infantile Krabbe disease. Pediatr Radiol 38: 694-696, 2008.