

診断の手引きに準拠した

ムコ多糖症 診療マニュアル

Manual of Mucopolysaccharidosis

編集

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病
(ファブリー病を含む)に関する調査研究班(研究代表者 衛藤義勝)

編集責任

奥山虎之

国立成育医療研究センターライソゾーム病センター センター長

小須賀基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科 医長

編集協力 (五十音順)

大橋十也

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長

鈴木康之

岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

故田中あけみ

大阪市立大学大学院医学研究科小児科学 准教授



診断と治療社

診断の手引きに準拠した

ムコ多糖症 診療マニュアル

Manual of Mucopolysaccharidosis

編集

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病
(ファブリー病を含む)に関する調査研究班(研究代表者 衛藤義勝)

編集責任

奥山虎之

国立成育医療研究センターライソゾーム病センター センター長

小須賀基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科 医長

編集協力 (五十音順)

大橋十也

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長

鈴木康之

岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

故田中あけみ

大阪市立大学大学院医学研究科小児科学 准教授



診断と治療社

診断の手引きに準拠した

ムコ多糖症 診療マニュアル

Manual of Mucopolysaccharidosis



編集

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病
(ファブリー病を含む)に関する調査研究班(研究代表者 衛藤義勝)

編集責任

奥山虎之

国立成育医療研究センターライソゾーム病センター センター長

小須賀基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科 医長

編集協力 (五十音順)

大橋十也

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長

鈴木康之

岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

故田中あけみ

大阪市立大学大学院医学研究科小児科学 准教授



診断と治療社

編集者一覧 ■ ■ ■ ■ ■

編集

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病
(ファブリー病を含む)に関する調査研究班
(研究代表者 衛藤 義勝)

編集責任

奥山 虎之

国立成育医療研究センターライソゾーム病センター センター長

小須賀基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科 医長

編集協力 (五十音順)

大橋 十也

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長

鈴木 康之

岐阜大学医学教育開発研究センター 教授

故田中あけみ

大阪市立大学大学院医学研究科小児科学 准教授

『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』

刊行にあたって

平成 26 年度の 4 月に厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班」が発足し、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病の診療ガイドラインの作成に向けた新たなスタートを切りました。皆様ご承知の通り、平成 26 年度の「難病の患者に対する医療等に関する法律及び児童福祉法」の一部改正に伴い、難病指定疾患の数は 56 疾患から 306 疾患に増加し、また小児慢性特定疾患も 514 疾患から 704 疾患へと増え、より多くの患者が支援対象に含まれるようになりました。そして、これに伴い、厚生労働省を中心に、難病患者がよりよい医療を享受できるよう、難病指定医制度、難病診療の拠点病院化構想、地域での難病支援協議会の設立など、重要な環境整備が進められています。

今回、当研究班で作成した『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』は、医療現場に従事される難病指定医、あるいは代謝病を診断される可能性のある一般小児科医、神経内科医、神経小児科医の先生方に向けたものです。平成 26 年度は『ライソゾーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き』を中心に作成し、本年度は『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』を作成しました。難病に携わる先生方の座右の書となれば幸いです。

末筆となりましたが、今回の出版にあたり、短期間で本マニュアルをまとめてくださった先生方、特に中心となって全体を調整し、発刊までの作業をしていただいた奥山虎之先生、小須賀基通先生ほか班員の皆様に深謝いたします。

平成 28 年 3 月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班
研究代表者 衛藤 義勝
東京慈恵会医科大学 名誉教授

『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』

編集の序

ムコ多糖症は、ムコ多糖の分解に必要なライソゾーム酵素の先天性な欠損に起因する単一遺伝子疾患です。欠損している酵素の違いにより 6 つの病型に分類されます。現在、日本では I 型、II 型、IV 型、VI 型に対する酵素製剤が使用可能で、150 人以上の患者がその恩恵を受けています。酵素補充療法の症例数が増加するにつれて、その効果だけでなく限界も次第に明らかになってきました。大きな限界の一つは、病気が進行した患者さんでは、酵素補充療法や造血幹細胞移植などの治療効果があまり期待できないということです。これは、早期診断による早期の治療開始がいかに重要であることを示しています。

当研究班では、昨年度、ムコ多糖症の病型別の診断の手引きを作成しました。本年度は、『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』を刊行いたします。本書では、どのような患者さんを診たときにムコ多糖症を疑い、どのように診断を進めたらよいかを実例に即して解説しました。

本書が、ムコ多糖症患者の早期診断と早期治療に少しでもお役に立つことができれば幸いです。

平成 28 年 3 月吉日

『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』

編集責任 奥山 虎之

国立成育医療研究センターライソゾーム病センター センター長

■ ■ ■ ■ ■ 目次

編集者一覧	ii
刊行にあたって	衛藤 義勝 iii
編集の序	奥山 虎之 iv

I ムコ多糖症(MPS)の病態

1. 病因, 発症機序	2
2. 基本病態	3
3. 臨床症状(全般)	3
4. 臨床徴候(病型別)	3

II ムコ多糖症(MPS)の診断(全般)

1. 診断へのアプローチ	8
2. 生化学的診断の実例	9
3. 遺伝子診断	16

III ムコ多糖症(MPS)の病型別診断指針

1. MPS I 型	18
2. MPS II 型	20
3. MPS III 型	22
4. MPS IV 型	24
5. MPS VI 型	26
6. MPS VII 型	28

IV ムコ多糖症(MPS)の治療

1. 対症療法	32
2. 根治的治療	32

索引	35
----------	----

I

ムコ多糖症(MPS)の 病 態

I ムコ多糖症(MPS)の病態

1. 病因，発症機序

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis：MPS)はライソゾーム病(lysosomal storage disease)の一種である。ライソゾームは細胞内小器官の1つで，体内の老廃物を酵素の働きで分解するいわば「生体のゴミ処理機」である。ライソゾーム病ではライソゾーム酵素の1つが先天的に欠損しているため，老廃物の分解が滞り，中間代謝産物がライソゾーム内に蓄積する。その結果，ライソゾームが肥大化し，種々の臓器組織の肥大化と機能障害を生じる。

ムコ多糖(グリコサミノグリカン)の分解に必要なライソゾーム酵素は10種類以上存在する。MPSは，この酵素の1つの欠損により，ムコ多糖の分解が完結できず，ライソゾーム内にムコ多糖が過剰蓄積することが原因となり，種々の臓器障害を引き起こす遺伝性疾患である。欠損している酵素の違いにより，MPSは6つの病型に分けられる(表1)。

表1 MPSの病型分類

病型/別名			欠損酵素	蓄積物質	遺伝形式
I 型	IH	ハーラー症候群	α -L-イズロニダーゼ	DS, HS	AR
	IH/IS	ハーラー・シャイエ症候群			
	IS	シャイエ症候群			
II 型	ハンター症候群(重症型)		イズロン酸 2-スルファターゼ	DS, HS	XLR
	ハンター症候群(中間型)				
	ハンター症候群(軽症型)				
III 型	サンフィリップ症候群 A 型		ヘパラン N-スルファターゼ	HS	AR
	サンフィリップ症候群 B 型		α -N-アセチルグルコサミニダーゼ		
	サンフィリップ症候群 C 型		アセチル CoA： α -グルコサミニド N-アセチルトランスフェラーゼ		
	サンフィリップ症候群 D 型		N-アセチルグルコサミン 6-硫酸スル ファターゼ		
IV 型	モルキオ症候群 A 型		N-アセチルガラクトサミン 6-硫酸ス ルファターゼ	KS	AR
	モルキオ症候群 B 型		β -ガラクトシダーゼ		
VI 型	マロトー・ラミー症候群		N-アセチルガラクトサミン 4-スル ファターゼ(アリルスルファターゼ B)	DS	AR
VII 型	スライ症候群		β -グルクロニダーゼ	DS, HS, CS	AR

DS：デルマトン硫酸，HS：ヘパラン硫酸，KS：ケラタン硫酸，CS：コンドロイチン硫酸，AR：常染色体劣性，XLR：X染色体連鎖劣性。

MPSは6つの病型に分類される。遺伝形式は常染色体劣性(AR)遺伝形式がほとんどで，MPS II型はX染色体連鎖劣性(XLR)遺伝形式である。

2. 基本病態

ライソゾームはほとんどすべての臓器組織の細胞に存在するため、MPSによる臓器障害も多臓器に及ぶ。病型によって症状に差はあるが、共通してよくみられる症状は、精神運動発達遅滞、角膜混濁、網膜変性、滲出性中耳炎、難聴、閉塞性呼吸障害、心臓弁膜症、肝脾腫、関節拘縮、骨変形、低身長などである。それぞれの病型のなかでも、発症・進行ともに早い重症型と、発症が遅く病態の進行も緩やかな軽症型がある。遺伝形式は、MPS II 型(ハンター症候群)ではX染色体連鎖劣性の遺伝形式をとるが、その他の病型では常染色体劣性の遺伝形式をとる。

3. 臨床症状(全般)

ムコ多糖は皮膚、骨、軟骨、靱帯のような結合組織に存在する。体内で不要となったムコ多糖(グリコサミノグリカン)には、硫酸基を含まないヒアルロン酸とコンドロイチン、硫酸基を含むデルマトン硫酸(dermatan sulfate ; DS)、ヘパラン硫酸(heparan sulfate ; HS)、ケラタン硫酸(keratan sulfate ; KS)、ヘパリンなどがある。ムコ多糖の構造はウロン酸とアミノ糖の繰り返し構造からなる。ムコ多糖の分解は細胞内のライソゾームで行われる。ライソゾームは酸性加水分解酵素を含む細胞内小器官の1つで、細胞内外の老廃物の分解を行っている。ライソゾーム酵素をコードする遺伝子の変異によって、酵素活性が低下することにより、ムコ多糖の断片が蓄積し、本症を発症し、種々の病像を呈する。

4. 臨床徴候(病型別)

以下、病型別の臨床徴候を示す。

a MPS I 型

重症度により3つの亜型に分類される。

1) MPS IH 型 (ハーラー症候群)

生後まもなく臍・鼠径ヘルニア、騒音呼吸、股関節の開排制限があり、乳児期から精神運動発達遅滞がある。ガーゴイル様顔貌、肝脾腫、関節拘縮、僧帽弁および大動脈弁の閉鎖不全、角膜混濁が特徴的である。無治療の場合は10歳前後で死亡する。

2) MPS IS 型 (シャイエ症候群)

発症年齢が高く、病態の進展は緩徐である。知能はほぼ正常で予後もよい。

3) MPS IH/IS 型（ハーラー・シャイエ症候群）

ハーラー症候群とシャイエ症候群の中間の臨床経過をとる。

b MPS II 型

「ハンター症候群」とも呼ばれる。MPS のなかで唯一の X 染色体連鎖劣性遺伝疾患であり、ほとんど男児のみに発症する。わが国で最も多い病型である。重症型と軽症型、および中間型がある。

1) 重症型

臨床徴候は MPS IH 型に似るが、角膜混濁がない。無治療の場合は 15 歳前後で死亡する。MPS II 型の 70 % がこのタイプである。

2) 軽症型

知的障害はないか、あっても軽度である。成人期に発症し、病態の進行は遅い。

3) 中間型

重症型と軽症型の中間的な臨床徴候や病態進展を呈する。

c MPS III 型

「サンフィリップ症候群」とも呼ばれる。欠損酵素の違いによって A～D 型の 4 つの亜型に分類されるが、臨床的には区別できない。発症は 1～3 歳で、多動、睡眠障害、重度の精神運動発達遅滞を呈する。多くは 10～20 歳で死亡する。特徴的な顔貌や関節症状などに乏しく、診断が遅れる症例が多い。

d MPS IV 型

「モルキオ症候群」とも呼ばれる。欠損酵素の違いにより A 型、B 型に亜分類される。乳児期から、特徴的で高度の骨の変形（腰椎の後弯側弯、肋骨弓および胸骨の突出）、低身長、X 脚、関節の過進展、難聴、角膜混濁、環軸椎亜脱臼、心臓弁膜症などを認める。知能は正常である。

e MPS VI 型

「マロトー・ラミー症候群」とも呼ばれる。重症型 (A 型) と軽症型 (B 型) に亜分類される。

1) MPS VIA 型

MPS IH 型に類似するが、精神運動発達は正常で退行もない。乳幼児期より特徴的な顔貌、角膜混濁、骨の変形、臍・鼠径ヘルニア、心臓弁膜症、肝脾腫、難聴の諸症状を呈する。

2) MPS VIB 型

MPS IS 型に似る臨床症状を呈する。知能は正常で、学童期から骨変形、関節拘縮、肝脾腫、難聴などがみられる。

MPS VII 型

「スライ症候群」とも呼ばれる。臨床徴候は様々である。胎児水腫で生まれる重症型もある。精神運動発達遅滞の程度も様々である。特徴的な顔貌、骨変形、肝脾腫、臍・鼠径ヘルニア、角膜混濁などを呈する。

Ⅱ

ムコ多糖症(MPS)の 診 断(全般)

Ⅱ ムコ多糖症(MPS)の診断(全般)

1. 診断へのアプローチ

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis ; MPS)の診断は、臨床徴候からその可能性を疑うことから始まる。疑いをもった場合はまず全身骨 X 線写真でその特徴的な所見の有無を確認する。疑わなければ診断に到達できないが、疑いさえすればその診断は決してむずかしいものではない。確定診断は、蓄積物質の定量と欠損酵素の確認によりなされる。

a 全身骨 X 線撮影

病型によって多少の差があるが、「多発性異骨症(dysostosis multiplex)」と呼ばれる特有の骨変化がみられる。dysostosis multiplex には、肋骨のオール状変形、砲弾様指骨、橈骨・尺骨の遠位端の内方への斜形化、腰椎の鉤状変形などが含まれる(図1)。



図1 MPSの骨病変

「多発性異骨症(dysostosis multiplex)」と呼ばれる多彩な病変を呈する。肋骨のオール状変形(a)と手の基節骨端の先細り様変化(metacarpal pointing)(b)、橈骨頭と尺骨頭の変形(マーデルング変形)(c)などが特徴的で、すべての病型で認められる。

b 蓄積物質の確認

尿中のムコ多糖の増加の有無を確認するため、尿中のムコ多糖かうロン酸の濃度を調べる。いずれかの濃度の上昇を認めた場合は、尿中ムコ多糖の分画を電気泳動で調べることで病型の推測が可能である。この一連の検査は受託臨床検査事業を行っているエスアールエル社で行うことができる。

デルマタン硫酸(dermatan sulfate ; DS)とヘパラン硫酸(heparan sulfate ; HS)が同時に高値を示す場合は MPS I 型か MPS II 型、HS のみが高値の場合は MPS III 型、DS のみが高値の場合は MPS VI 型が最も疑われる。分画でケラタン硫酸(keratan sulfate ; KS)が検出された場合は MPS IV 型が疑われるが、MPS IV 型でも特に成人では KS が検出できないことがあるので、KS が検出できなくても MPS IV 型を否定することはできない。

c 酵素活性測定

上記から MPS の病型が推測できた場合は、その病型の酵素活性を白血球で測定することにより確定診断できる。MPS I 型および MPS II 型の酵素活性測定は 2008 年 4 月から保険収載されている。検査は前述のエスアールエル社で行うことができる。

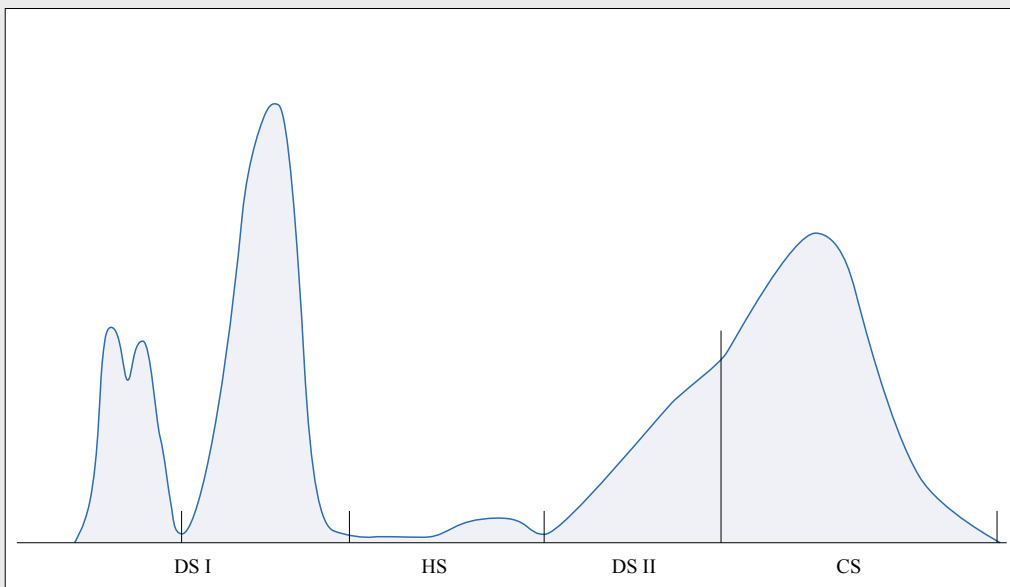
2. 生化学的診断の実例

次ページ以降、前述のエスアールエル社で尿中のムコ多糖定量と分画および白血球中の酵素活性測定を実施し、筆者が病型の判定を行った MPS の症例を示す。

症例 1

MPS I 型 (8 歳, 女兒)

幼児期より肩関節，股関節，手指関節の拘縮があり，先天性多発性股関節症と診断されていた。精神運動発達遅滞は認めず，特徴的な顔貌，腹部腫大，僧房弁閉鎖不全，脊椎後弯が著明となってきた。尿中ウロン酸定量値は 118 mg/g creatinine(8 歳測定基準値 19.8 ± 6.5)と高値を示し，分画 DS の過剰排泄を認めた。女性であることから MPS I 型が疑われた。α-L-イズロニダーゼ酵素活性は低値であり，MPS I 型と確定診断された。

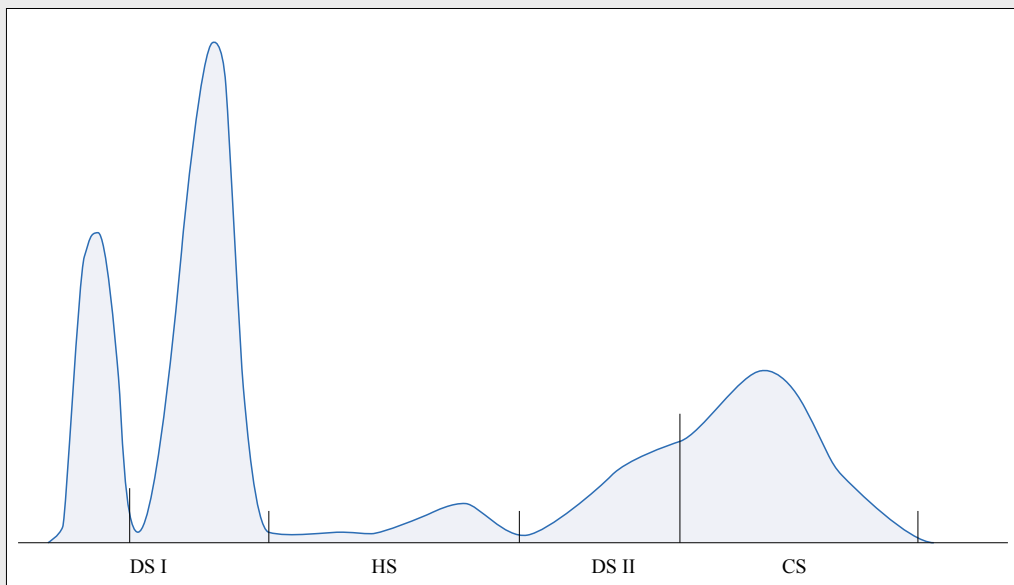


ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
118	分画比(%)	33	2	18	47	—	—
	定量値* (mg/g creatinine)	39	2	21	56	**	—

症例 2

MPS II 型 (11 か月, 男児)

11 か月時に特徴的な顔貌, 腹部膨満, 臍ヘルニア, 精神運動発達遅滞などを呈し, MPS が疑われた. 尿中ウロン酸定量値は 326 mg/g creatinine (0 歳の測定基準値 43.4 ± 12.9) と高値を示し, 分画上は DS が優位であった. 男性であること, 頻度から MPS II 型が疑われた. イズロン酸 2-スルファターゼ酵素活性は測定感度以下であり, MPS II 型と診断された.



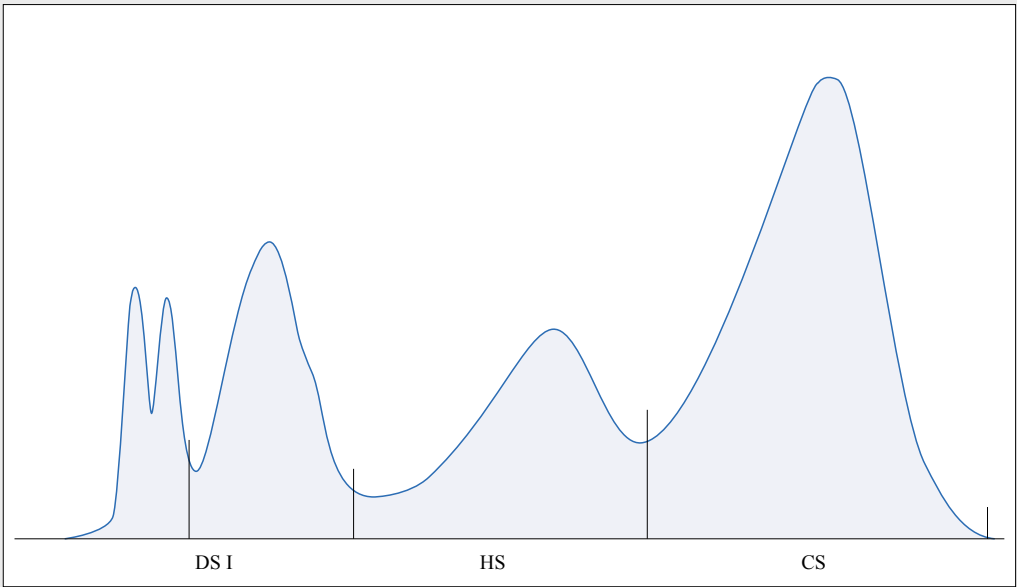
ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
326	分画比(%)	47	6	13	34	—	—
	定量値* (mg/g creatinine)	153	20	42	111	**	—

ムコ多糖代謝酵素活性	結 果	単 位
白血球中イズロン酸 2-スルファターゼ	0.7 以下	nmol/mg protein/4hr
白血球中アリルスルファターゼ A (マーカー酵素)	105.5	nmol/mg protein/hr

症例 3

MPS IIIA 型 (4 歳 6 か月, 女児)

精神運動発達遅滞，自閉症スペクトラム障害と診断されていた．頭囲拡大，特徴的な顔貌，多毛，広範な蒙古斑などを認めていた．4 歳頃より，知的退行と脳のびまん性萎縮の進行が認められた．尿中ウロン酸定量値は 233 mg/g creatinine(4 歳の測定基準値 26.8±5.9)と高値を示し，分画上是 DS と HS の上昇がみられ，MPS I 型と III 型が疑われた．ヘパラン N-スルファターゼ酵素活性は測定感度以下であり，MPS IIIA 型と診断された．



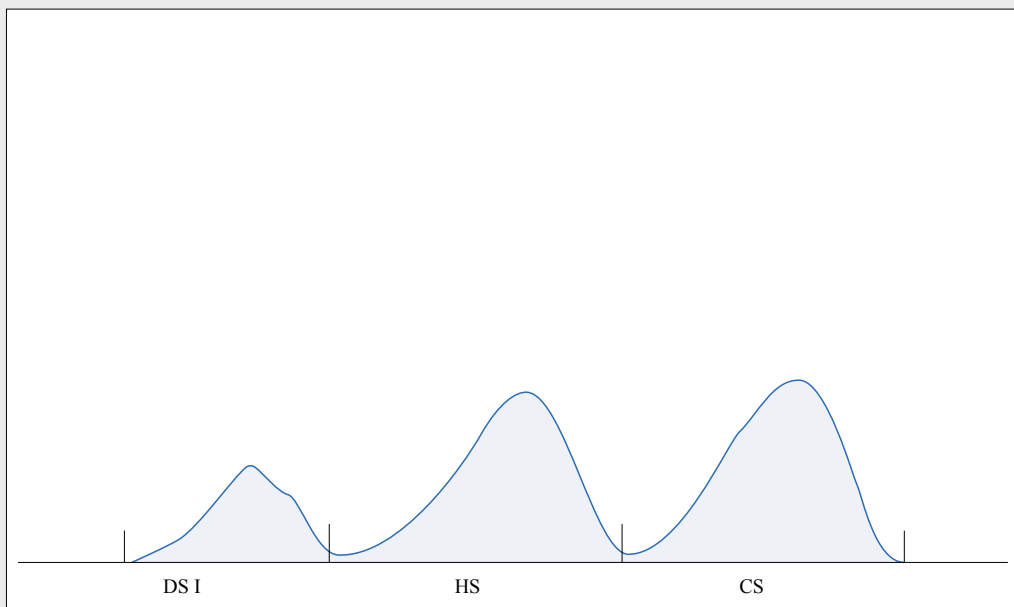
ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
233	分画比(%)	20	25	25	—	55	—
	定量値* (mg/g creatinine)	47	47	58	—	128	—

ムコ多糖代謝酵素活性	結 果	単 位
白血球中ヘパラン N-スルファターゼ	0.6 以下	nmol/mg protein/17hr
白血球中α NAc グルコサミニダーゼ	11.7	nmol/mg protein/17hr
白血球中アリルスルファターゼ A (マーカー酵素)	124.8	nmol/mg protein/hr

症例 4

MPS IIIB 型 (2 歳 6 か月, 女児)

精神運動発達遅滞, 特徴的な顔貌, 多毛, 腹部膨満, 手指の関節拘縮, 軽度の骨変形, 広範な蒙古斑などを認めており, MPS が疑われた. 尿中ウロン酸定量は 221 mg/g creatinine (2 歳の測定基準値 29.7 ± 13.3) と高値を示し, 分画比は HS の上昇がみられた. MPS I 型もしくは MPS III 型が疑われた. α -N-アセチルグルコサミニダーゼ酵素活性は測定感度以下であり, MPS IIIB 型と診断された.



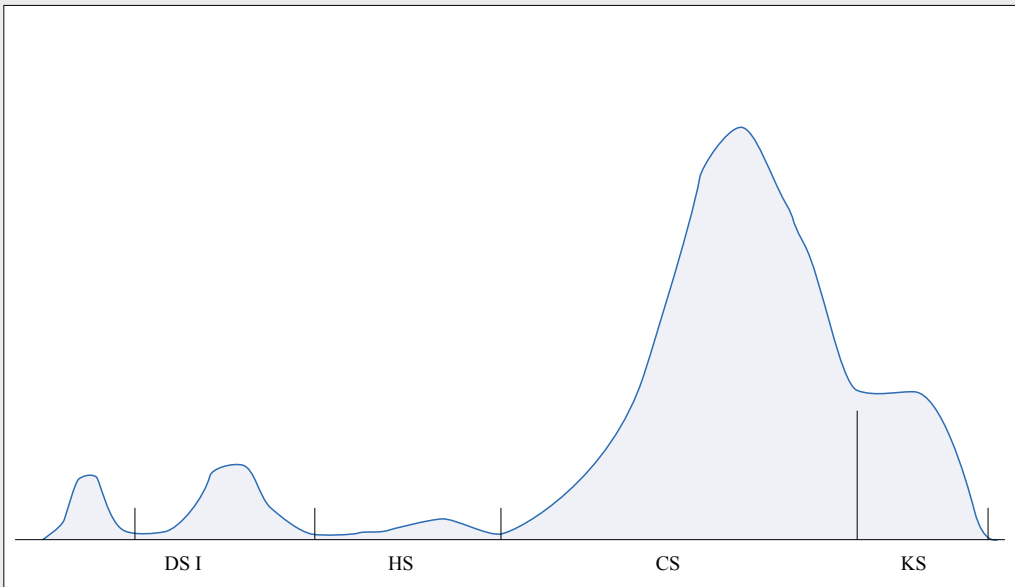
ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
221	分画比(%)	16	40	—	44	—	—
	定量値 * (mg/g creatinine)	35	88	—	98	* *	—

ムコ多糖代謝酵素活性	結 果	単 位
白血球中 α -L-イズロニダーゼ	36.8	nmol/mg protein/hr
白血球中ヘパラン N-スルファターゼ	19.1	nmol/mg protein/17hr
白血球中 α NAc グルコサミニダーゼ	1.0 以下	nmol/mg protein/17hr
白血球中アリルスルファターゼ A (マーカー酵素)	92.0	nmol/mg protein/hr

症例 5

MPS IVA 型 (2 歳 4 か月, 女児)

2 歳時に低身長(身長 80 cm, -2 SD 以下), X 脚, 短頸, 前胸部の突出, 頻回の
中耳炎が認められていた。骨系統疾患や MPS IV 型などが疑われ, 尿中ウロン酸定
量・定性を実施した。定量値は 163 mg/g creatinen(2 歳の測定基準値 29.7±
13.3)と高値を示し, 分画上是 KS が出現しており, MPS IV 型が疑われた。N-アセ
チルガラクトサミン 6-硫酸スルファターゼ酵素を測定したところ, 活性は低値であ
り, 臨床所見と合わせて MPS IVA 型と診断された。



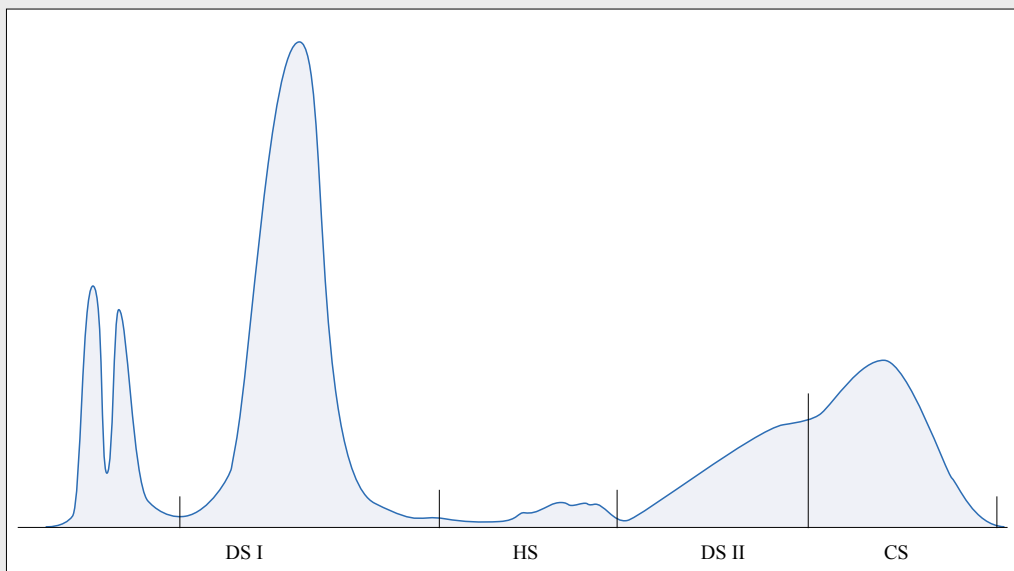
ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
163	分画比(%)	6	2	—	78	14	—
	定量値 * (mg/g creatinine)	11	4	—	148	* *	—

ムコ多糖代謝酵素活性	結 果	単 位
白血球中 GaINAc 6-硫酸スルファターゼ	2.0	nmol/mg protein/17hr
白血球中アリルスルファターゼ A (マーカー酵素)	125.2	nmol/mg protein/hr

症例 6

MPS VI 型 (2 歳, 男児)

特徴的な顔貌, 肝腫大, 臍・鼠径ヘルニア, 角膜混濁, 骨変形, 難治性中耳炎, 広範な蒙古斑などが認められた. 尿中ウロン酸定量値は 329 mg/g creatinine (2 歳の測定基準値 29.7 ± 13.3) と高値を示し, 分画比は DS が優位であり, MPS が疑われた. 角膜混濁があること, 発生頻度より MPS I 型が疑われたが, α -L-イズロニダーゼ酵素活性値は基準範囲内であり, MPS I 型は否定された. 知的障害がないことから MPS VI 型が疑われ, アリルスルファターゼ B を測定したところ酵素活性は低値であり, MPS VI 型と確定診断された.



ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
329	分画比(%)	54	3	17	26	—	—
	定量値 * (mg/g creatinine)	177	10	56	86	* *	—

ムコ多糖代謝酵素活性	結 果	単 位
白血球中 α -L-イズロニダーゼ	36.8	nmol/mg protein/hr
白血球中アリルスルファターゼ B	9 以下	nmol/mg protein/hr
白血球中アリルスルファターゼ A (マーカー酵素)	97.5	nmol/mg protein/hr

3. 遺伝子診断

遺伝子診断は疾患の診断そのものには必ずしも必要ではない。しかし、保因者診断や出生前診断には有用である。MPS II 型の保因者診断を遺伝子解析で行った例を図 2 に示す。遺伝子診断は国立成育医療研究センター臨床検査部高度先進検査室で実施している (<http://www.ncchd.go.jp/>)

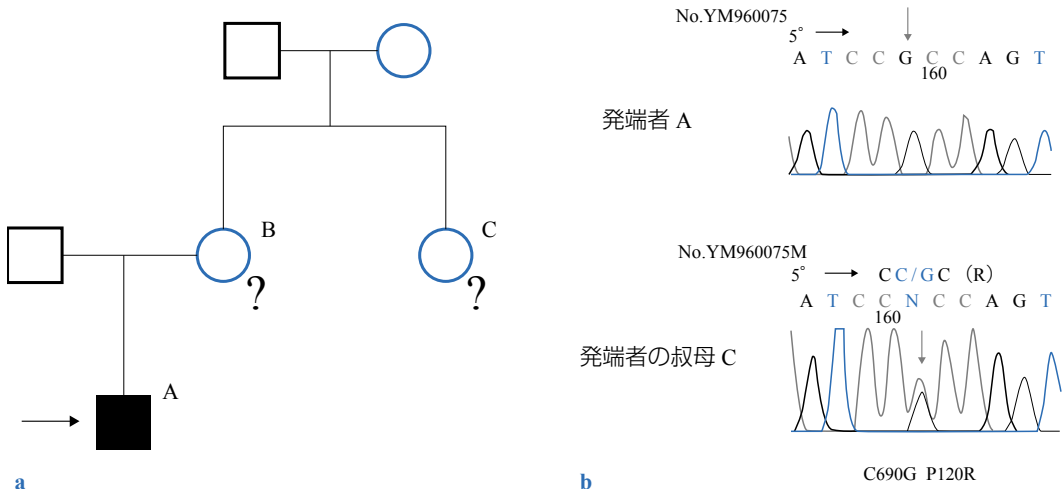


図 2 MPS II 型の遺伝子診断の実例

発端者はミスセンス変異 (C690G, P120R) を有する。遺伝形式は X 連鎖劣性遺伝なので、母親の妹も保因者の可能性がある。検査の結果、690 番目のアミノ酸にシトシンとグリシンのシグナルが検出されたことから、保因者と診断された。図 2a に本症例の家系図を示す。A は発端者で、その母親 (B) とその妹 (C) が保因者の可能性がある。遺伝子解析の結果、発端者の叔母にあたる C が保因者であることが示された。

Ⅲ

ムコ多糖症(MPS)の 病型別診断指針

Ⅲ ムコ多糖症(MPS)の病型別診断指針

1. MPS I 型

a 疾患概要

ムコ多糖症(mucopolysaccharidosis ; MPS) I 型は 1919 年にドイツの Gertrud Hurler により初めて報告され、ライソゾーム酵素である α -L-イズロニダーゼの遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。病因は、グリコサミノグリカンのデルマトン硫酸(dermatan sulfate ; DS)とヘパラン硫酸(heparan sulfate ; HS)の分解に必要な α -L-イズロニダーゼの先天的欠損である。患者組織には DS, HS が蓄積し、特徴的な顔貌、精神運動発達遅滞、神経学的退行、角膜混濁、緑内障、閉塞性呼吸障害、心臓弁膜症、肝脾腫、関節可動域制限、臍・鼠径ヘルニアなどを呈する。進行性疾患であり、加齢とともに重症化する。発症頻度は約 10 万人当たり 1 人とされる。わが国では約 70 例が報告されている。

b 臨床病型

MPS I 型は発症時期および重症度から 3 つの亜型に分類されるが、それらの境界は明瞭でない。

1) MPS IH 型 (ハーラー症候群)

発症時期が最も早く、病態の進行も早い最重症型である。生直後から、特徴的な顔貌(大きな頭、前額の突出、巨舌)、胸郭の変形、肝脾腫、広汎で体全体に広がる蒙古斑などを認める。乳児期には精神運動発達遅滞、心臓弁膜症、臍・鼠径ヘルニア、騒音呼吸、反復性中耳炎、角膜混濁、関節可動域制限などが次第に明らかになる。乳幼児期は過成長を呈するが、3 歳頃から成長が鈍化し、低身長に転ずる。

2) MPS IS 型 (シャイエ症候群)

発症時期が遅く、病態の進行も緩徐である。学童期以降に特徴的な顔貌、角膜混濁、緑内障、閉塞性呼吸障害、心臓弁膜症、肝脾腫、関節可動域制限、臍・鼠径ヘルニアなどの全身症状が出現し、加齢とともに進行する。知的障害を伴わないのが特徴である。

3) MPS IH/IS 型 (ハーラー・シャイエ症候群)

MPS IH 型と MPS IS 型のほぼ中間の臨床像を示す。

C 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 特徴的な顔貌，精神運動発達遅滞，神経学的退行，角膜混濁，緑内障，繰り返す中耳炎，難聴，骨形成不全，閉塞性呼吸障害，心臓弁膜症，肝脾腫，関節可動域制限，臍・鼠径ヘルニアなどの全身症状。
- 2 進行性疾患で加齢とともに重症化する。
- 3 乳児期，幼児期は過成長を呈する症例が多いが，3～4歳以降は成長速度が低下して低身長に転ずる。
- 4 MPS II型やMPS VI型と共通するMPS特有の症状・経過を示すが，全般的にMPS II型より個々の症状の発現時期が早く，進行も早い。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 全身骨X線：「多発性異骨症(dysostosis multiplex)」という多彩な骨形成異常を認める。頭蓋骨肥厚，トルコ鞍拡大，腰椎卵円化，オール状肋骨，砲弾様指骨，中手骨近位端の先細り，大腿骨頭異形成などを認める。
- 2 頭部MRI：脳室拡大，血管周囲腔の空泡状変化が認められる。
- 3 尿中ムコ多糖定量で尿中ウロン酸の排泄量が増加する。分画ではDSとHSの増加を認める。

C 診断の根拠となる検査

- 1 α -L-イズロニダーゼの酵素活性定量
白血球，培養線維芽細胞などで活性低下が認められる。残存活性で重症度を区別することは困難である。
- 2 α -L-イズロニダーゼ遺伝子変異
日本人では，遺伝子変異のホットスポットはない。ミスセンス変異，ナンセンス変異，欠失，スプライス変異，フレームシフトなど変異のパターンは多彩であり，100種類以上の変異が報告されている。

D 確定診断

白血球，または培養線維芽細胞の α -L-イズロニダーゼの酵素活性の著しい低下(ほとんどは測定感度以下あるいはその近傍)を検出することにより診断を確定する。遺伝子診断では，明らかに α -L-イズロニダーゼ遺伝子の酵素活性値を低下させると考えられる遺伝子変異が検出された場合は確定診断になるが，未報告のアミノ酸置換を認めた場合は病因変異でない多型の場合もあるので注意を要する。

d 鑑別診断

他の病型のMPS，ムコリピドーシス(mucopolipidosis)，GM₁ガングリオシドーシス(GM₁ gangliosidosis)，ペルテス病(Perthes disease)，関節リウマチ(rheumatoid arthritis)，その他

の骨系統疾患.

e 診断基準の補足説明

診断のプロセスは以下の 5 項目から行う. ①主要症状および臨床所見, ②全身骨 X 線所見, ③尿中ウロン酸, DS, HS の排泄量増加, ④白血球 α -L-イズロニダーゼ活性の著しい低下, ⑤ α -L-イズロニダーゼ遺伝子の酵素活性値を低下させると考えられる遺伝子変異の同定.

①, ②から本症を疑った場合は ③と ④を行う. 確定診断は ④で行う. 確診例は上記 ①~④の項目をすべて満たすものとする. ⑤は, ④の結果が不明確あるいは利用できない状況で有用な検査である. なお, 早期治療の観点から, 軽微な臨床徴候しかない場合でも積極的に ③, ④に進み, 早期診断を達成することが重要である. 成人軽症例では ①, ②が限定的で, ③も軽微なことがあるので, ④, ⑤で確認する必要がある. ただし, 遺伝子解析で未報告のアミノ酸置換を認めた場合は, 病変変異でない機能的多型の場合も考慮する必要がある.

2. MPS II 型

a 疾患概要

MPS II 型(ハンター症候群)は, ライソゾーム酵素であるイズロン酸 2-スルファターゼの遺伝子変異により発症する X 連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である. イズロン酸 2-スルファターゼにより分解される DS, HS が組織内に蓄積し, 尿中に多量に排泄される. 成長障害, 骨関節症状, 心臓弁膜症, 中枢神経障害などの全身症状をもたらす. 身体所見, 精神運動発達遅滞の程度や生存期間により, 重症型, 中間型, 軽症型に分類される. わが国では MPS 全体の過半数を占め, 最も頻度の高い病型である. わが国における発症頻度は男児 53,000 人当たり 1 人と推測される.

b 臨床病型

1) 重症型

乳幼児期から発語の遅れなどの中枢神経症状に気づかれて来院するケースが多い. 6~7 歳をピークに発達の退行が始まり, 徐々に進行する. 成長障害, 骨関節症状, 呼吸器症状なども進行する. 従来は 10 歳代の死亡例が多かったが, 酵素補充療法, 造血幹細胞移植, 対症療法の進歩などにより生命予後は改善している.

2) 軽症型

幼児期の関節拘縮が初発症状であることが多い。知的には正常に発達するが、成長障害、骨関節症状、心臓弁膜症、聴力低下などの症状は徐々に進行する。酵素補充療法などの進歩により身体機能が維持され、QOL や生命予後は改善している。

3) 中間型

重症型と軽症型の間には、様々な程度の症状を有する中間型が存在する。

C 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 乳児期：広範な蒙古斑，反復性の中耳炎，臍・鼠径ヘルニア，脊椎後弯，腰椎椎体の卵円化など。
- 2 幼児期：
 - a 特徴的な顔貌(頭囲拡大，側頭・前頭の膨隆，鞍鼻，大きく硬い鼻翼，厚い口唇，歯肉肥厚，巨舌，歯列不整，厚く硬い耳介)。
 - b アデノイド肥大，騒音呼吸，呼吸器感染，反復性中耳炎，伝音性難聴。
 - c 多毛，粗な皮膚，畝状の皮膚肥厚。
 - d 手指拘縮(鷲手)，脊椎後弯，股・膝・肘・肩関節の拘縮。
 - e 肝腫大，心臓弁膜症。
 - f 精神運動発達：軽症型は正常，重症型は運動・発語の遅れ，行動異常を認める。
- 3 学童～思春期：
 - a 成長鈍化・停止，呼吸障害，嚥下障害が出現する。
 - b 知的発達は軽症型ではほぼ正常，重症型では退行を認める。
- 4 成人期：
 - a 肝腫大，心臓弁膜症，気道狭窄，呼吸困難，難聴，関節拘縮が進行する。
 - b 重症型は中枢神経症状や呼吸不全が進行し死亡する。軽症型では知能は保たれるが QOL が低下する。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 全身骨 X 線：頭蓋骨肥厚，トルコ鞍拡大，腰椎卵円化，オール状肋骨，砲弾様指骨，大腿骨頭異形成
- 2 頭部 MRI：脳室拡大，血管周囲腔の空泡状変化。
- 3 心エコー：心臓弁膜症，心肥大。
- 4 聴力検査：伝音性難聴，感音性難聴。

C 診断の根拠となる検査

- 1 尿中ウロン酸：DS と HS が多量に排泄される。
- 2 イズロン酸 2-スルファターゼ活性低下：白血球，培養線維芽細胞などで測定する。
- 3 イズロン酸 2-スルファターゼ遺伝子解析：本症の遺伝子変異は極めて多様であ

る。隣接する偽遺伝子との相同組換えによって相互の逆位を生じる変異は比較的高頻度に見出される。

D 確定診断

- ①主要臨床所見.
- ②診断の参考となる検査所見.
- ③尿中ウロン酸(DS, HS)排泄量増加.
- ④イズロン酸 2-スルファターゼ活性低下.
- ⑤イズロン酸 2-スルファターゼ遺伝子変異.

確診例は上記①～④の項目をすべて満たすものとする。⑤も確認することが望ましい。軽症例では①～③が軽微なことがあり、④、⑤で確認する。

d 鑑別診断

他の病型の MPS、ムコリピドーシス、マルチプルスルファターゼ欠損症(multiple sulfatase deficiency)、GM₁ ガングリオシドーシス、ペルテス病、関節リウマチ、心臓弁膜症、網膜色素変性症。

3. MPS III 型

a 疾患概要

MPS III 型(サンフィリップ症候群)は、ムコ多糖の中の HS を分解するライソゾーム酵素の活性が欠損するために起こる先天代謝異常症である。臓器に HS が蓄積し、尿中にも排泄する。他の病型の MPS と異なり、重症の中樞神経変性症状が特徴的で、身体症状は軽度である。

b 臨床病型

生化学的に4つの亜型に分けられる。すなわち、①ヘパラン N-スルファターゼ欠損症(A 型)、② α -N-アセチルグルコサミニダーゼ欠損症(B 型)、③アセチル CoA： α -グルコサミニド N-アセチルトランスフェラーゼ欠損症(C 型)、④ N-アセチルグルコサミン 6-硫酸スルファターゼ欠損症(D 型)の4つである。臨床的にこの4つを区別することはできない。

C 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 2～6 歳頃に多動，乱暴な行動，精神運動発達遅滞，粗い毛，多毛が認められる。
- 2 3 歳頃から中枢神経変性症状が進行し，7～8 歳までに言語は消失する。言葉の獲得がみられないままに退行する症例もある。
- 3 10 歳代になると睡眠障害，肝脾腫，痙攣発作がみられ，周囲とのコンタクトも消失する。
- 4 同胞に本疾患と診断された(もしくは本疾患と疑われる)症例がいる。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 全身骨 X 線：頭蓋骨の肥厚，肋骨のオール状変形など，MPS に特徴的な骨変形，頭囲拡大。
- 2 ALP が年齢に比して高値。
- 3 AST，ALT の軽度上昇を認めることがある。
- 4 運動障害を伴わない徐々に進行する知的障害。
- 5 沖縄地方に集積傾向があるため，出身地も診断を疑う際の参考となることがある。

C 診断の根拠となる検査

- 1 尿中ムコ多糖分析にて尿中ウロン酸総量の増量，HS の排泄量増多。
- 2 末梢白血球，または培養線維芽細胞で上記「b 臨床病型」であげた酵素のいずれかの活性が低下または欠損。
- 3 上記「b 臨床病型」であげた酵素の遺伝子解析でいずれかに病原性のある遺伝子変異を認める。

D 確定診断

下記のいずれかの条件を満たす場合に確定診断できる。

- ① 上記 A，B 項目においていずれか 1 つ以上の陽性項目または尿中 HS の異常排泄を認め，上記 C-2 を満たす場合。
- ② 上記 A，B 項目においていずれか 1 つ以上の陽性項目または尿中 HS の異常排泄を認め，上記 C-3 を満たす場合。

d 鑑別診断

- ・ 神経症状からは，自閉症，発達障害，知的障害があげられる。
- ・ 身体症状からは，他の病型の MPS，ムコリピドーシス，マルチプルスルファターゼ欠損症，GM₁ ガングリオシドーシスがあげられる。
- ・ 酵素活性からは，A 型および D 型について，マルチプルスルファターゼ欠損症があげられる。マルチプルスルファターゼ欠損症では複数のスルファターゼ活性が低下するた

め、他のスルファターゼ活性を1つ以上測定して低下の有無をみる。

e 診断基準の補足説明

1) 「A 主要臨床所見」について

- ・多動は粗暴な感じが強い。
- ・頭蓋骨の肥厚のために脳波は低電位となり、痙攣発作があっても脳波異常を検出することは困難である。

2) 「B 診断の参考となる検査所見」について

- ・ALPの上昇は骨症状の強さを反映する。したがって、MPS III型では明らかでないことが多い。
- ・AST, ALTの上昇は臓器症状(肝腫大等)の強さを反映する。したがって、MPS III型では明らかでないことが多い。
- ・沖縄県にB型のcommon mutationがあり、創始者効果が推測されている。

3) 「C 診断の根拠となる検査」について

- ・C-1 および C-2 はエスアールエル社で検査可能であるが、保険診療でカバーされていない。専門機関でも検査可能である。

4) 「D 確定診断」について

- ・最終判断は専門機関に依頼することが望ましい。

4. MPS IV 型

a 疾患概要

MPS IVA 型(モルキオ症候群 A 型)は、ライソゾーム酵素である *N*-アセチルガラクトサミン 6-硫酸スルファターゼの遺伝子異常により発症する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。*N*-アセチルガラクトサミン 6-硫酸スルファターゼの欠損により KS とコンドロイチン硫酸(chondroitin sulfate; CS)の分解が阻害され、骨や角膜などに蓄積する。短胴性低身長、X 脚、手関節弛緩、角膜混濁、心臓弁膜症を特徴とする。 β -ガラクトシダーゼの欠損を原因とする MPS IVB 型(モルキオ症候群 B 型)も存在する。発症率は 20 万~50 万人当たり 1 人と報告されている。

b 臨床病型

1) 重症型

MPS IV 型の約 70 % を占め、身長は 100 cm に満たない例が多い。思春期以降に呼吸器合併症、頸髄圧迫、心臓弁膜症などにより死に至る例がある。

2) 軽症型

MPS IV 型の約 25 % を占める。成長・障害の程度は多様で、成人期以降も QOL を維持し、健常者に近い寿命を期待できる患者もいる。

3) 中間型

重症型と軽症型の間には、様々な中間的重症度の患者が存在する。

c 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 骨関節障害：2～3 歳までに短胴型小人症，鳩胸，下部肋骨の拡張，脊椎後弯，X 脚，関節過伸展を認める。靱帯弛緩，動揺性歩行，歯突起低形成による環軸椎脱臼・亜脱臼，頸髄圧迫，四肢麻痺。重症例では 7～8 歳頃に成長が停止し，平均最終身長は 110～120 cm である。
- 2 気道障害：拘束性・閉塞性肺障害，気管軟化，巨舌，アデノイド・扁桃肥大などが認められる。睡眠時無呼吸，いびき，呼吸音増強，肺泡低換気，発声障害をきたす。
- 3 歯科的異常：小さな歯，広い歯間，エナメル質菲薄，う蝕。
- 4 眼科的異常：角膜混濁。
- 5 聴力障害：軽～中等度の混合性難聴。
- 6 循環器障害：心臓弁膜症。
- 7 知能は正常。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 X 線：椎体の扁平化，第 2 頸椎歯突起低形成，肋骨扁平化，股関節異常。
- 2 心エコー：心臓弁膜症。
- 3 聴力検査：混合性難聴。

C 診断の根拠となる検査

- 1 尿中ウロン酸(グリコサミノグリカン)：KS の排泄量増加，総量の増加は軽微。
- 2 N-アセチルガラクトサミン 6-硫酸スルファターゼ活性低下。
- 3 N-アセチルガラクトサミン 6-硫酸スルファターゼ遺伝子変異。

D 確定診断

- ①主要臨床所見。

②診断の参考となる検査所見.

③尿中 KS 排泄量増加.

④ N-アセチルガラクトサミン 6-硫酸スルファターゼ活性低下.

⑤ N-アセチルガラクトサミン 6-硫酸スルファターゼ遺伝子変異.

確診例は上記①～④の項目をすべて満たすものとする. ⑤も確認することが望ましい. 軽症例では①～③が軽微なことがあり, ④, ⑤で確認する.

d 鑑別診断

他の病型の MPS (VII 型), 短胴性低身長をきたす骨系統疾患 (先天性脊椎骨端異形成症).

5. MPS VI 型

a 疾患概要

MPS VI 型 (マロトー・ラミー症候群) は, 1965 年に Maroteaux と Lamy によって報告された. 1972 年には N-アセチルガラクトサミン 4-スルファターゼ (アリルスルファターゼ B) の欠損が病因であることが報告され, 1989 年にはアリルスルファターゼ B 遺伝子の染色体座位 (5q13-5q14) が明らかにされた. 本症の臨床所見は, 成長障害, 骨関節症状, 心臓弁膜症, 角膜混濁などを呈し, MPS IH 型 (ハーラー症候群) と類似しているが, 知的障害は伴わない. 身体所見, 発症時期, 症状の進行速度により重症型・中間型・軽症型に亜分類されるが, 病型の境界は不鮮明で幅広いスペクトラムを示す. 発症頻度は国や地域によって異なるが, 約 30 万人当たり 1 人である.

b 臨床病型

1) 重症型

乳幼児期より成長障害, 特徴的な顔貌, 骨変形, 関節拘縮, 視力・聴力障害, 手根管症候群や脊髄圧迫, 呼吸器機能異常, 心機能異常などを呈し, 急激に進行する. 無治療の場合は 20～30 歳代で死亡する.

2) 軽症型

思春期や青年期以降に視力・聴力障害, 手根管症候群や脊髄圧迫, 呼吸器機能異常, 心機能異常などの症状が徐々に進行するが, 生命予後はよい. 特徴的な顔貌や骨変形は呈さないか, 極めて軽度である.

3) 中間型

重症型と軽症型の間には、緩徐進行型で様々な程度の症状を有する中間型の患者が存在する。

C 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 身体所見：MPS I 型と共通する症状・経過を示すが、知的障害はみられない。
- 2 骨関節障害：頸椎軸不安定・亜脱臼による頸髄圧迫、手指の屈曲拘縮(鷲手)、脊椎後弯、股・膝・肘・肩関節の拘縮が認められる。
- 3 気道障害：胸郭変形による拘束性肺障害、閉塞性肺障害、気管変形・狭小化、巨舌、アデノイド・扁桃肥大、声帯肥厚などが認められ、睡眠時無呼吸、いびき、日中の傾眠傾向、呼吸音の増強、肺胞低換気などをきたす。
- 4 眼科的異常：進行性の角膜混濁、緑内障、網膜色素変性を認める。
- 5 耳鼻科的異常：反復性の中耳炎を認め、軽～中等度の混合性難聴を呈する。
- 6 循環器障害：僧帽弁・大動脈弁を主とした閉鎖不全症、狭窄症などの心臓弁膜症を認める。
- 7 神経症状：頭蓋骨底や椎骨変形による脊髄圧迫、水頭症、手根管症候群などを認める。知能は正常である。
- 8 その他：乳児期からの広範な異所性蒙古斑、臍・鼠径ヘルニアを認める。腹部膨隆(肝脾腫)、特徴的な顔貌(頭囲拡大、側頭・前頭の膨隆、鞍鼻、大きく硬い鼻翼、厚い口唇、歯肉肥厚、歯列不整、厚く硬い耳介)がみられる。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 全身骨 X 線：砲弾様指骨、中手骨の先細り、椎体前面の楔状変形、肋骨のオール上変形、大腿骨頭形成不全などの多発性異骨症(dysostosis multiplex)が認められる。
- 2 頭部 MRI：「cribriform(ふるい状)」あるいは「honeycomb-like(蜂の巣様)」と呼ばれる血管周囲腔の拡大による陰影像がみられる。
- 3 尿中ウロン酸：各年齢における総排泄量の基準値に対して増加を認める。分画上は DS の異常排泄を認める。

C 診断の根拠となる検査

- 1 アリルスルファターゼ B 活性低下。
- 2 アリルスルファターゼ B 遺伝子変異。

D 確定診断

白血球、あるいは培養線維芽細胞のアリルスルファターゼ B 活性の著しい低下(ほとんどは測定感度以下あるいはその近傍)を検出することにより診断を確定する。遺伝子診断では、明らかにアリルスルファターゼ B 遺伝子の酵素活性値を低下させると考えられる遺伝子変異が検出された場合に確定診断となるが、未報告の

アミノ酸置換を認めた場合は病因変異でない多型の場合もあるので注意を要する。

d 鑑別診断

他の病型の MPS, ムコリビドーシス, GM₁ ガングリオシドーシス, ベルテス病, 関節リウマチ, その他の骨系統疾患。

e 診断基準の補足説明

診断のプロセスは以下の 5 項目から行う。①主要症状および臨床所見, ②全身骨 X 線所見, ③尿中ウロン酸, 特に DS の排泄量増加, ④白血球, または培養線維芽細胞のアリルスルファターゼ B 活性の著しい低下, ⑤アリルスルファターゼ B 遺伝子の酵素活性値を低下させると考えられる遺伝子変異の同定。

①, ②から本症を疑った場合は, ③と④を行う。確定診断は④で行う。確診例は上記①～④の項目をすべて満たすものとする。⑤は, ④の結果が不明確あるいは利用できない状況で有用な検査である。なお, 早期治療の観点から, 軽微な臨床徴候しかない場合でも積極的に③, ④に進み, 早期診断を達成することが重要である。成人軽症例では①, ②が限定的で, ③も軽微なことがあるので, ④, ⑤で確認する必要がある。ただし, 遺伝子解析で未報告のアミノ酸置換を認めた場合は, 病因変異でない機能的多型の可能性も考慮する。

6. MPS VII 型

a 疾患概要

MPS VII 型(スライ症候群)は, 骨変形, 関節拘縮, 心臓弁膜症, 精神運動発達遅滞, 胎児水腫など多彩な症状を示す先天代謝異常症である。ライソゾーム酵素の β -グルクロニダーゼ酵素活性が欠損するため, KS を除くすべてのムコ多糖の分解が障害され蓄積する。

b 臨床病型

1) 新生児型

胎児水腫として認められる。胎児期より全身の骨変形, 特徴的な顔貌が認められ, 胎児期または乳児期早期に死亡する。

2) 重症型

MPS IH 型(ハーラー症候群)に似ており、3歳頃までにMPSに特徴的な顔貌、骨変形、肝腫大、臍・鼠径ヘルニアが現れる。知的障害、角膜混濁はMPS IH型より軽度である。

3) 軽症型

幼児期より骨変形が認められ、ゆっくりと進行する。肝腫大、角膜混濁、知的障害、心臓弁膜症は軽度であり、認められないこともある。MPS IV型によく似た症例もある。

C 診断基準

A 主要臨床所見

- 1 MPSに特徴的な骨変形、関節拘縮を認める。
- 2 肝腫大、角膜混濁、知的障害、心臓弁膜症。
- 3 同胞に本疾患と診断された(もしくは本疾患と疑われる)症例がいる。

B 診断の参考となる検査所見

- 1 末梢血顆粒球中に粗で非常に目立つ異染色性の封入体が認めることがある。
- 2 全身骨X線:頭蓋骨の肥厚、肋骨のオール状変形などMPSに特徴的な骨変形、頭囲拡大。
- 3 ALPが年齢に比して高値。
- 4 AST, ALTの軽度上昇を認めることがある。

C 診断の根拠となる検査

- 1 白血球、または培養線維芽細胞中の β -グルクロニダーゼ活性の欠損あるいは低下。
- 2 β -グルクロニダーゼ遺伝子変異。

D 確定診断

下記のいずれかの条件を満たす場合に確定診断できる。

- ①上記A, B項目においていずれか1つ以上の陽性項目を認め、上記C-1を満たす場合。
- ②上記A, B項目においていずれか1つ以上の陽性項目を認め、上記C-2を満たす場合。

d 鑑別診断

- ・身体症状から、他の病型のMPS、ムコリビドーシス、マルチプルスルファターゼ欠損症、GM₁ ガングリオシドーシスがあげられる。
- ・尿中ウロン酸が著明に増加していれば、他の病型のMPSの可能性が高い。
- ・尿中ウロン酸の増加が認められなくとも、MPS VII型を否定することはできない。

e

診断基準の補足説明

1) 「A 主要臨床所見」について

- ・日本人では軽症型が多く、軽症型では肝腫大、角膜混濁、知的障害、心臓弁膜症がほとんど認められないこともある。
- ・MPS IV 型様の臨床所見を呈する症例もある。

2) 「診断の参考となる検査所見」について

- ・ALP の上昇は骨症状の強さを反映する。したがって、MPS VII 型では明らかでないことが多い。
- ・AST, ALT の上昇は臓器症状(肝腫大等)の強さを反映する。したがって、MPS VII 型では明らかでないことが多い。

3) 「診断の根拠となる検査所見」について

- ・小児例では、尿中ムコ多糖分析にて尿中ウロン酸量の軽度増加、HS, DS, CS の増加を認めるが、著明な増加ではない。また、軽症型や成人例ではほとんど増加を認めない。したがって、尿中ウロン酸の分析は診断の裏づけになるが、診断のための必要性は乏しい。
- ・尿中ウロン酸の検査はエスアールエル社で可能であるが、保険診療でカバーされていない。専門機関でも検査可能である。

4) 「確定診断」について

- ・最終判断は専門機関に依頼することが望ましい。

IV

ムコ多糖症(MPS)の 治 療

Ⅳ ムコ多糖症(MPS)の治療

MPS の治療は対症療法と根治的治療法に分けられる。

1. 対症療法

中耳炎に対する T チューブ挿入、無呼吸に対するアデノイド除去、角膜混濁に対する角膜移植、心疾患に対する弁置換術などがある。症状が多彩であるため、耳鼻科、眼科、小児外科などの外科系診療科のフォローも必要である。感冒を早期に治療し、中耳炎をなるべく悪化させないよう積極的に治療し、補聴器、眼鏡などで補正し、適切なりハビリテーションを受けることにより、成長発達の促進に向け働きかけることが可能である。

2. 根治的治療

a MPS の治療法の原理

多くのライソゾーム酵素はマンノース 6-リン酸残基をもち、細胞膜表面に存在するマンノース 6-リン酸受容体に結合したのちに細胞内に取り込まれ、さらにライソゾーム内に輸送される。MPS ではこの輸送系を利用して、欠損している酵素を体外から補充することにより、細胞膜表面から細胞内そしてライソゾーム内に酵素を輸送し、ライソゾーム内に蓄積しているムコ多糖の分解を促進し、症状の改善を図ることができる。この原理を用いて、種々の根治的療法(酵素補充療法、造血幹細胞移植、遺伝子治療)が施行される。

b 酵素補充療法

酵素補充療法は、欠損している酵素を製剤として体外から補充することにより、細胞外から細胞内、そしてライソゾーム内に酵素を輸送し、ライソゾーム内に蓄積しているムコ多糖を分解する方法である(図 3)。尿中ムコ多糖が減少し、肝脾腫、呼吸機能、歩行試験、関節可動域に改善が認められる(図 4)。しかし、中枢神経、角膜混濁、骨変形には効果がないとされている。わが国では欧米諸国と同様に 4 種の酵素製剤が使用可能である。Ⅰ型治療薬アウドラザイム、Ⅱ型治療薬エラプレース、ⅣA 型治療薬ビミジム[®]、Ⅵ型治療薬ナグラザイムである。酵素補充療法は極めて高価な治療法であるが、小児慢性特定疾患およびライソゾーム病特定疾患の医療費助成制度により、患者負担なく使用することができる。

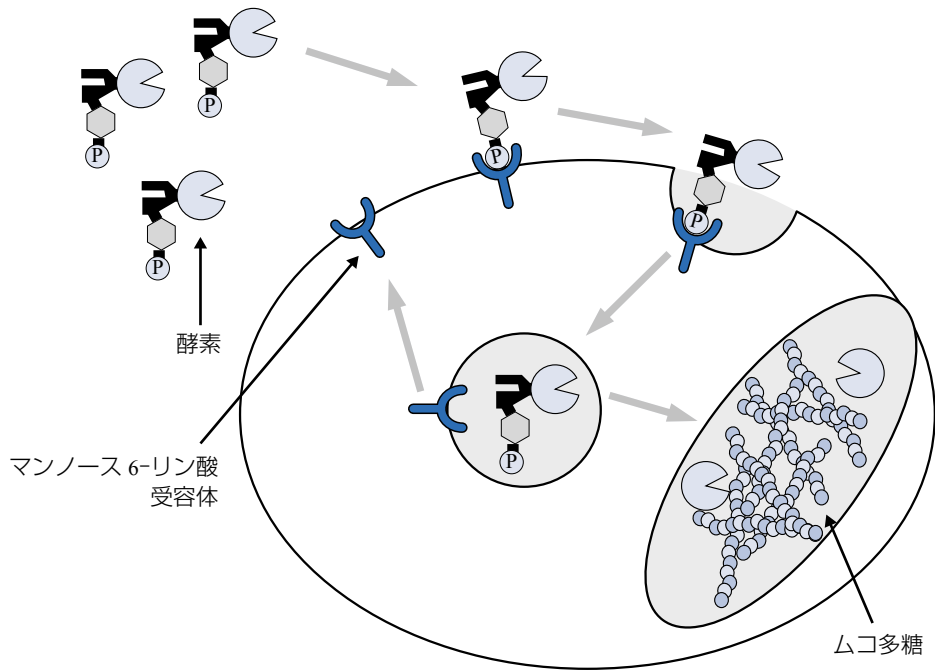


図3 酵素補充療法の作用機序

ライソゾーム酵素は、マンノース 6-リン酸残基をもつ糖蛋白である。細胞外のライソゾーム酵素はマンノース 6-リン酸受容体を介して細胞内に取り込まれ、ライソゾームに輸送される。

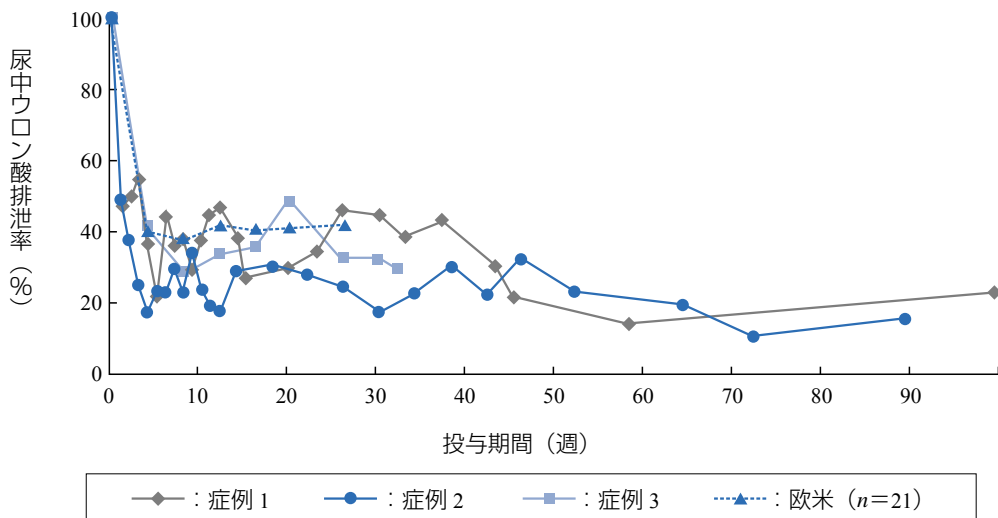


図4 MPS I 型患者に対する酵素補充療法の効果について

MPS I 型 3 例でのアウドラザイム (α -L-イズロニダーゼの遺伝子組み換え酵素製剤) による自験例の結果である。3 例とも尿中ムコ多糖(ウロン酸)の急激な低下を示した。この結果は、欧米での治験結果と同様である。

C

造血幹細胞移植

骨髄移植および臍帯血移植の2種類がある。MPS 患者の体内に正常な造血幹細胞を移植して、その正常細胞が分泌する酵素を細胞膜表面のマンノース 6-リン酸受容体を介してライソゾーム内に輸送することにより、ムコ多糖の分解を促進する。移植の結果が良好であれば肝脾腫、呼吸機能、関節拘縮などに改善がみられ、QOL が向上する。しかし、中枢神経、角膜混濁、心臓弁、骨変形には効果が不完全である。治療効果は長期間持続するので、酵素補充療法のような定期的かつ頻回の治療を回避できるという利点があるが、一方で、生着不全や移植片対宿主病 (graft versus host disease) などの重篤な副作用が起こる場合があり、治療の適応は限定される。

索引

和文索引

あ

- アウドラザイム 32
- アセチル CoA： α -グルコサミニド *N*-アセチル
ルトランスフェラーゼ 2, 22
- アリルスルファターゼ B (*N*-アセチルガラクト
サミン 4-スルファターゼ) 2, 15, 26
- 移植片対宿主病 34
- イズロン酸 2-スルファターゼ 2, 11, 20
- 遺伝形式 2
- 遺伝子
 - 解析 16
 - 診断 16
 - 治療 32
- 医療費助成制度 32
- エスアールエル社 9
- エラプレース 32

か

- 角膜混濁 3
- 関節拘縮 3
- 関節リウマチ 19, 22, 28
- 肝脾腫 3
- グリコサミノグリカン 3, 18
- ケラタン硫酸 (KS) 2, 3, 9, 24
- 酵素活性測定 9
- 酵素補充療法 32
- 骨系統疾患 20, 26, 28
- 骨髓移植 34
- 骨変形 3
- 根治的治療 32
- コンドロイチン硫酸 (CS) 2, 24

さ

- 臍帯血移植 34
- サンフィリップ症候群 (ムコ多糖症 III 型)
2, 4, 13, 14, 22
- シャイエ症候群 (ムコ多糖症 IS 型) 2, 3, 18
- 常染色体劣性 (AR) 遺伝形式 2, 18

- 滲出性中耳炎 3
- 心臓弁膜症 3
- 診断基準 19, 21, 23, 25, 27, 28
- スライ症候群 (ムコ多糖症 VII 型) 2, 5, 28
- 生化学的診断 9
- 精神運動発達遅滞 3
- 全身骨 X 線写真 8
- 臓器障害 3
- 造血幹細胞移植 32, 34
- 創始者効果 24

た

- 対症療法 32
- 多発性異骨症 8
- 蓄積物質 2
 - の確認 9
- 低身長 3, 26
- デルマタン硫酸 (DS) 2, 3, 9, 18, 20

な

- 難聴 3
- 尿中ウロン酸 9
- 尿中ムコ多糖 9

は

- ハーラー・シャイエ症候群 (ムコ多糖症 IH/IS
型) 2, 4, 18
- ハーラー症候群 (ムコ多糖症 IH 型) 2, 3, 18,
26
- ハンター症候群 (ムコ多糖症 II 型)
2, 4, 11, 20
- ピミジム® 32
- 病型分類 2
- 閉塞性呼吸障害 3
- ヘパラン *N*-スルファターゼ 2, 12, 22
- ヘパラン硫酸 (HS) 2, 3, 9, 18, 20, 22
- ペルテス病 19, 22, 28
- 保因者診断 16
- 砲弾様指骨 8

ま

- マーデルング変形 8
- マルチプルスルファターゼ欠損症 22, 23
- マロトー・ラミー症候群(ムコ多糖症 VI 型)
2, 4, 15, 26
- マンノース 6-リン酸残基 32
- マンノース 6-リン酸受容体 32
- ムコ多糖 3
- ムコ多糖症(MPS)
 - I 型 2, 3, 10, 18
 - IH 型(ハーラー症候群) 2, 3, 18, 26
 - IS 型(シャイエ症候群) 2, 3, 18
 - IH/IS 型(ハーラー・シャイエ症候群)
2, 4, 18
 - II 型(ハンター症候群) 2, 4, 11, 20
 - III 型(サンフィリップ症候群)
2, 4, 13, 14, 22
 - IV 型(モルキオ症候群)

2, 4, 12, 24

—— VI 型(マロトー・ラミー症候群)

2, 4, 15, 26

—— VII 型(スライ症候群) 2, 5, 28

ムコリピドーシス 19, 22, 23, 28, 29

網膜色素変性症 22

網膜変性 3

モルキオ症候群(ムコ多糖症 IV 型)

2, 4, 12, 24

や

腰椎の鉤状変形 8

5

ライソゾーム 3

—— 酵素 2

—— 病 2

リハビリテーション 32

肋骨のオール状変形 8

欧文索引

A

- α -L-イズロニダーゼ 2, 10, 18
- α -N-アセチルグルコサミニダーゼ
2, 13, 22

B

- β -ガラクトシダーゼ 2, 24
- β -グルクロニダーゼ 2, 28

D

dysostosis multiplex 8

G

- GM₁ ガングリオシドーシス(GM₁gangliosidosis)
19, 22, 23, 28, 29
- graft versus host disease 34

I

lysosomal storage disease 2

M

- mucopolysaccharidosis (MPS)
 - I 型 2, 3, 10, 18
 - IH 型(ハーラー症候群) 2, 3, 18, 26
 - IS 型(シャイエ症候群) 2, 3, 18
 - IH/IS 型(ハーラー・シャイエ症候群)
2, 4, 18
 - II 型(ハンター症候群) 2, 4, 11, 20
 - III 型(サンフィリップ症候群)
2, 4, 12, 13, 22
 - IV 型(モルキオ症候群) 2, 4, 14, 24
 - VI 型(マロトー・ラミー症候群)
2, 4, 15, 26
 - VII 型(スライ症候群) 2, 5, 28
- mucopolipidosis 19, 22, 23, 28, 29
- multiple sulfatase deficiency 22, 23

N

- N-アセチルガラクトサミン 4-スルファターゼ
(アリルスルファターゼ B) 2, 15, 26

N-アセチルガラクトサミン 6-硫酸スルファターゼ 2, 14, 24

N-アセチルグルコサミン 6-硫酸スルファターゼ 2, 22

P

Perthes disease 19, 22, 28

R

rheumatoid arthritis 19, 22, 28

X

X 染色体連鎖劣性 (XLR) 遺伝形式 2, 4

しんだん て び じゅんきょ たとうしょうしんりょう
診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル(非売品)

2016 年 3 月 30 日発行

編 集

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班
(研究代表者 衛藤義勝)
事務局：小林正久，小林博司，大橋十也
〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
TEL：03-3433-1111 FAX：03-3433-1230

編集責任

奥山虎之，小須賀基通
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
国立成育医療研究センターライソゾーム病センター
TEL：03-3416-0181 FAX：03-3416-2222

発 行 所

株式会社 診断と治療社
〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2
山王グランドビル 4 階

印 刷 所

三報社印刷株式会社



Manual of Mucopolysaccharidosis

I ムコ多糖症(MPS)の病態

1. 病因, 発症機序
2. 基本病態
3. 臨床症状 (全般)
4. 臨床徴候 (病型別)



II ムコ多糖症(MPS)の診断 (全般)

1. 診断へのアプローチ
2. 生化学的診断の実例
3. 遺伝子診断

III ムコ多糖症(MPS)の病型別診断指針

1. MPS I 型
2. MPS II 型
3. MPS III 型
4. MPS IV 型
5. MPS VI 型
6. MPS VII 型

IV ムコ多糖症(MPS)の治療

1. 対症療法
2. 根治的治療



Manual of Mucopolysaccharidosis



I ムコ多糖症(MPS)の病態

1. 病因, 発症機序
2. 基本病態
3. 臨床症状 (全般)
4. 臨床徴候 (病型別)

II ムコ多糖症(MPS)の診断 (全般)

1. 診断へのアプローチ
2. 生化学的診断の実例
3. 遺伝子診断

III ムコ多糖症(MPS)の病型別診断指針

1. MPS I 型
2. MPS II 型
3. MPS III 型
4. MPS IV 型
5. MPS VI 型
6. MPS VII 型

IV ムコ多糖症(MPS)の治療

1. 対症療法
2. 根治的治療