

図1 表皮基底膜部の電顕像と分子構造

a: 表皮全体像の光顕像, b: 基底細胞の下面の電顕像, c: 基底細胞の接着構造の拡大電顕像, d: 基底膜部の分子構造。

TF: トノフィラメント, HD: ヘミデスモソーム, PM: 基底細胞膜, LL: 透明層, LD: 基底板, AF: 係留線維。

表 1 表皮水疱症の分類

大病型	主要病型	責任タンパク
単純型	Weber-Cockayne 型 Köbner 型 Dowling-Meara 型 筋ジストロフィー合併型 幽門閉鎖症合併型	ケラチン 5 または 14 ケラチン 5 または 14 ケラチン 5 または 14 プレクチン プレクチン
接合部型	Herlitz 型 非 Herlitz 型 幽門閉鎖症合併型	ラミニン 332 ラミニン 332 または BP180 $\alpha 6$ または $\beta 4$ インテグリン
栄養障害型	優性型 Hallopeau-Siemens 劣性型 非 Hallopeau-Siemens 劣性型	VII 型コラーゲン VII 型コラーゲン VII 型コラーゲン

ームと細胞内骨格であるケラチンをつなぐ分子であるプレクチンの遺伝子変異による。一方でプレクチンの遺伝子変異は極めてまれに幽門閉鎖症を合併する単純型表皮水疱症を生じることが 2005 年に報告された³⁾。プレクチンタンパクはそれをコードする遺伝子 PLEC1 の全長が発現するタイプとスプライスにより rod domain を欠くタイプがあり、前者のみが欠損すると筋ジストロフィー合併型に、両者とも欠損すると幽門閉鎖症合併型になることが示唆されている⁴⁾。

b. 接合部型表皮水疱症

表皮真皮境界部が透明層で離開する病型で重篤なものが多い。Herlitz 型は致死型で、多くは半年以内に敗血症をきたし、死亡する。出生時は体幹部に少数の水疱を生じ、徐々にその範囲を拡大し、大きなびらん面を形成する(図 2-b)。表皮細胞表面に発現するインテグリンの真皮側のリガンドであるラミニン 332 の α , β , γ 鎖をコードする遺伝子 LAMA3, LAMB3, LAMC2 のいずれかの機能喪失変異によって Herlitz 型致死型が生じる⁵⁾。日本人では欧米人と異なり LAMC2 に変異がみつかることが多く、なかでも p.Cys553X は日本人固有の再発性変異である(論文投稿中)。ラミニン 332 の機能喪失にはならない変異、ならびに表皮細胞膜タンパクである BP180 の機能喪失変異により非 Herlitz 汎発型が発症する。まれな特殊型である幽門閉

鎖症合併型は $\alpha 6$ インテグリン、または $\beta 4$ インテグリンの遺伝子変異によって生じ、出生後死に至ることが多い⁶⁾。

c. 栄養障害型表皮水疱症

真皮内に水疱を形成する病型である。優性遺伝型と劣性遺伝型があるがいずれも VII 型コラーゲンの遺伝子変異による⁷⁾。優性遺伝型は一般に軽症で、劣性遺伝型は重症の Hallopeau-Siemens 型(図 2-c)と比較的軽症な非 Hallopeau-Siemens 型とに分類される。四肢伸側の癬痕形成、稗粒腫の形成を伴う水疱、びらんを主症状として、爪甲の萎縮~欠損、口腔粘膜のびらんを伴う。重症型では手指・足趾は次第に癒合し棍棒状となり、口腔粘膜の広範なびらん、脱毛、食道狭窄、貧血、低体重、感染症、腎障害、扁平上皮癌の続発により青年期に死に至ることが多い。

優性型と比較的軽症な非 Hallopeau-Siemens 劣性型の皮膚症状は類似しているため、家族歴がない場合は両者の鑑別に遺伝子検査が重要である。慶應義塾大学医学部皮膚科で施行した遺伝子検査を元に推定すると軽症の孤発症例のうち 70% が劣性遺伝型であり 25% が優性遺伝型である⁸⁾。日本人における劣性型の高頻度変異として 5818delC, 6573+1G>C, E2857X の 3 つが知られており、その頻度はそれぞれ 18%, 12%, 18% と報告されている⁹⁾。劣性型の場合は 40% の確率で 3 種のいずれかの変異を

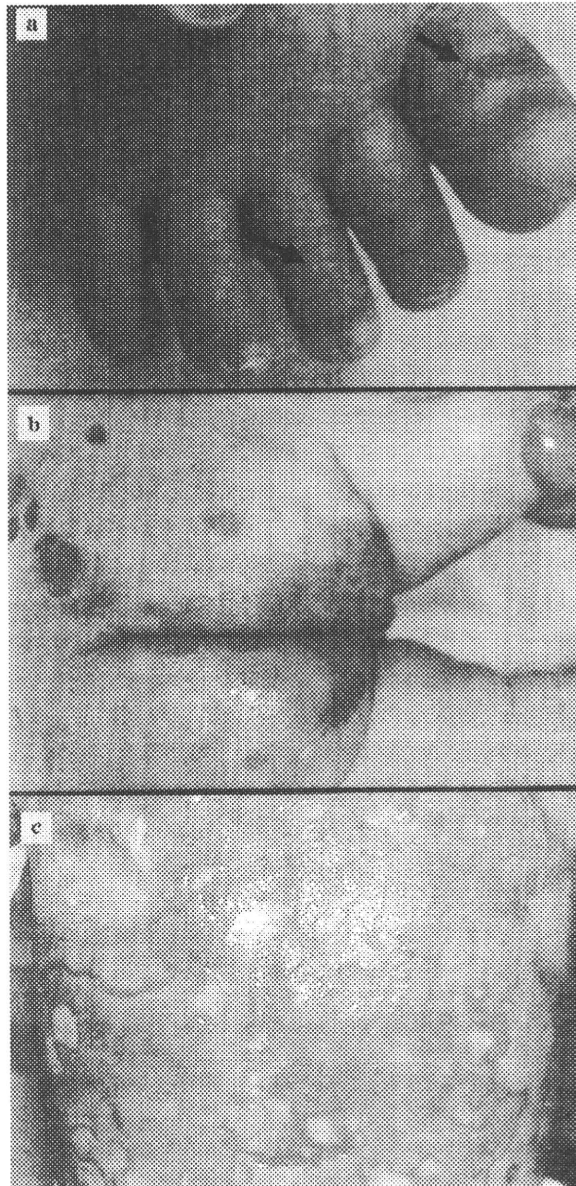


図2 表皮水疱症の臨床像

- a: 単純型のうち最も軽症な Weber-Cockayne 型. 主に夏期, 手足の摩擦を受けやすい部位に水疱が出現する.
- b: 接合部型のうち最重症の Herlitz 型. 消化管もびらんとなるため敗血症にて生後半年以内に死亡する.
- c: 栄養障害型の中で最重症の Hallopeau-Siemens 型. 指の癒合, 食道狭窄, 貧血をきたし, 皮膚癌の発生により青年期の死亡が多い.

有することが期待されるため、巨大な VII 型コラーゲン遺伝子をフルシーケンスする前にまず検索すべき部位である。

2. 今後の展望

Herlitz 致死型接合部型、幽門閉鎖症合併型、Hallepeau-Siemens 劣性型は重症であり、いずれも短命であるため、出生前診断の適応であり、施行されている。今後は着床前診断が主流となってくるであろうと思われる。治療に関しては対症療法に終始せざるをえないのが現状であるが、遺伝子治療、タンパク療法、細胞療法などが研究されている。遺伝子治療についてはイタリアのグループにより¹⁰⁾、非 Herlitz 汎発型の患者 (LAMB3 の機能喪失変異と点突然変異のヘテロ接合体) に *ex vivo* 法、すなわち患者手掌より表皮細胞を採取・培養し、holoclone 形成細胞にレトロウイルスをベクターにして LAMB3 cDNA を遺伝子導入したのち、表皮シートを作成し、患者に移植する方法により、世界で初めてヒトの表皮水疱症の遺伝子治療が行われた。患者の移植皮膚はラミニンを正常に発現し、水疱形成することなく、3-5 年のフォロ

ー中、有害事象なく経過していることが報告されている。マウスレベルでは栄養障害型表皮水疱症のモデルマウスに VII 型コラーゲンを注入することにより、皮膚に取り込まれ、表現型、生存率の改善がみられている¹¹⁾。自己抗体の産生がみられるがそれ自体には病的活性は認められていないという。有望な方法の一つである。また、細胞療法として野生型マウスの線維芽細胞を皮下に注入することにより VII 型コラーゲンの産生がみられ、形態的、臨床的改善がみられている¹²⁾。移植細胞による VII 型コラーゲンの産生は 7 日をピークに減少していくが、基底膜部に一度取り込まれた VII 型コラーゲンは 2 カ月以上にわたり残存し、臨床効果も持続することが明らかにされている。また、野生型の骨髄移植による細胞療法も研究されており、CD150⁺48⁻ の骨髄細胞を大量に移植した個体は長期生存することがわかり、移植細胞が VII 型コラーゲンを発現することが確認されている¹³⁾。骨髄移植による治療は、皮膚のみならず生命予後に最もかかわる口腔粘膜や消化管粘膜の病変にも有効性が期待できることから今後の臨床応用が期待される。

■ 文 献

- 1) Fine JD, et al: The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 58: 931-950, 2008.
- 2) Corden LD, McLean WH: Human keratin diseases: hereditary fragility of specific epithelial tissues. *Exp Dermatol* 5: 297-307, 1996.
- 3) Pfindner E, Uitto J: Plectin gene mutations can cause epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol* 124: 111-115, 2005.
- 4) Natsuga K, et al: Plectin expression patterns determine two distinct subtypes of epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mutat* 31(3): 308-316, 2010.
- 5) Nakano A, et al: Laminin 5 mutations in junctional epidermolysis bullosa: molecular basis of Herlitz vs non-Herlitz phenotypes. *Hum Genet* 110: 41-51, 2002.
- 6) Vidal F, et al: Integrin beta-4 mutations associated with junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Nat Genet* 10: 229-234, 1995.
- 7) Christiano AM, et al: A missense mutation in type VII collagen in two affected siblings with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Genet* 4: 62-66, 1993.
- 8) 石河 晃ほか: 栄養障害型表皮水疱症の孤発例—劣性型か優性型か? *日小児皮会誌* 23: 29-33, 2004.
- 9) Tamai K, et al: Recurrent COL7A1 mutations in Japanese patients with dystrophic epidermolysis bullosa: positional effects of premature termination codon mutations on clinical severity. *J Invest Dermatol* 112: 991-993, 1999.
- 10) Mavilio F, et al: Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modi-

- fied epidermal stem cells. *Nat Med* 12: 1397-1402, 2006.
- 11) Remington J, et al: Injection of recombinant human type VII collagen corrects the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther* 17: 26-33, 2009.
 - 12) Kern JS, et al: Mechanisms of fibroblast cell therapy for dystrophic epidermolysis bullosa: high stability of collagen VII favors long-term skin integrity. *Mol Ther* 17: 1605-1615, 2009.
 - 13) Tolar J, et al: Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. *Blood* 113: 1167-1174, 2009.



B
各
論

» Case Report «

Rare Complication after Stripping Operation: A Case Report of Mycobacterium Abscessus Infection

Keisuke Morimoto, MD,¹ Eri Manago, MD,¹ Hiroshi Iioka, MD,¹ Hideo Asada, MD, Ph.D,¹
Chiyo Nakagawa, MD,² Keiichi Mikasa, MD, Ph.D,² Shigeki Taniguchi, MD, Ph.D,³
and Masamitsu Kuwahara, MD, Ph.D¹

Mycobacterium abscessus is an acid-fast nontuberculous mycobacterium that grows rapidly in culture. The organism is found in dust, soil, and water and after trauma, it may infect skin and soft tissue. The organism is rarely found in humans, and infections occurring after cardiovascular surgery are rare clinical events. To our knowledge, only a few cases of hemodialysis arteriovenous graft infection and endocarditis caused by *M. abscessus* have been described. We reported a first case of patient with *M. abscessus* graft infection after a stripping operation and skin grafting to a left lower leg ulcer.

Key words: Mycobacterium abscessus, leg ulcer, varicose vein

INTRODUCTION

M*ycobacterium abscessus* is an acid-fast nontuberculous mycobacterium. Living in soil and water, *M. abscessus* can infect human skin after trauma from gardening injuries, machinery accidents, animal scratches or stings, stab wounds, or bullet wounds. It can also infect patients who have undergone surgery, who may contract it from contaminated equipment or non-disposable needles and syringes. We report a case of surgical wound infection of the lower legs due to *M. abscessus*. To our knowledge, we present the first case of *M. abscessus* skin graft infection following a stripping operation. This report emphasizes the importance of accurately and timely isolating pathogenic organisms by repeat culturing.

¹Department of Plastic Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

²Center for Infectious Disease, Nara Medical University, Nara, Japan

³Cardiovascular Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan

Received: March 16, 2010 Accepted: October 29, 2010
Corresponding author: Keisuke Morimoto, MD. 840 Shijyo,
Kashihara, Nara 634-8521, Japan
Tel: +81-744-29-8890, Fax: +81-744-25-8511
E-mail: keisukemorimoto2@live.jp

CASE PRESENTATION

A 60-year-old male inpatient presented with a skin ulceration of the lower leg that he had for several weeks. He reported ulceration of the skin in the area of the curettage from surgery. Upon examination, the left lower leg was hyper pigmented with dilated superficial veins. The ulcer was approximately 60 mm in diameter with sphacelus, and without an abscess (**Fig. 1A**). The vascular evaluation revealed dilatation of superficial veins and valve insufficiency of the saphenous vein. These findings indicated that the varicose vein caused the stasis ulcers. During the operation, a saphenofemoral ligation was done, and the greater saphenous vein was removed. Four perforator veins could be seen as tortuous dilated vascular structures in the gap between the muscular layer and the fascia around the ulceration and they were ligated, but there was no perforator vein in the ulceration. At the conclusion of the operative procedure, a fasciotomy was performed around the ulceration to relieve any intracompartmental pressure brought on by the presence of chronic venous insufficiency. An interrupted suture was used to close the skin. The ulcer lesion was debrided and skin graft surgery was performed on the defect. The leg was then wrapped with a fitted elastic compression stocking to knee level. The histopathological examination



Fig. 1 Physical findings of left lower leg. **A:** Note hyperpigmentation and dilated superficial veins. In addition, the patient had developed an ulcer with a diameter of approximately 60 mm with sphacelus, but not with abscess. **B:** Necrosis of the skin graft abruptly developed. **C:** On postoperative day 28, the entire graft turned dark and almost sloughed off, and the inguinal incision had diastasis.

of the debrided lesions showed a non-malignant ulcer with necrosis of the skin with neutrophilic inflammation and a formation of granulation tissue. On postoperative day 10, the graft take seemed to have taken and all stitches were removed. However, on the next day, the leg and inguinal incision was warm to the touch and appeared red, and in the area of swelling, the warmth and redness was spread to the left lower leg and thigh. The skin graft showed no evidence of rejection. He was diagnosed with cellulitis, and initially treated with Meropenem. Cultures of swabs taken from the wound were isolated continuously and all were negative for organisms. The swelling, warmth, and redness improved after treatment with intravenous antibiotics, though necrosis of the skin graft developed abruptly (**Fig. 1B**). On the postoperative day 28, the entire graft turned dark and almost sloughed, and the inguinal incision had diastasis. (**Fig. 1C**). A repeat culture of swabs taken from the graft isolated continuously, again showed no organisms. A clinical differential diagnosis of vasculitis or collagen disease was considered, but the results of laboratory tests were nonspecific. Ultrasound imaging of the right leg was

negative for deep venous thrombosis and for arterial occlusion. On postoperative day 44, a culture from the graft identified an acid-fast bacillus, which made us review the specimen taken during the operation by Ziehl-Neelsen staining. Numerous bacilli were seen in the specimen (**Fig. 2**), and DNA-DNA hybridization identified *M. abscessus*. So, we diagnosed him as having a skin and graft infection by *M. abscessus*. We treated the patient with a combination of clarithromycin, amikacin and imipenem. Granulation tissue rapidly developed in the ulcer and inguinal wound promptly epithelialized. After 28 days of treatment, cultures of swabs taken from the wound isolated no organisms. The wound was debrided and a skin graft was performed. The patient wore an elastic stocking for about 1 month after the procedure. There were no postoperative complications, and he recovered fully. He was treated with oral clarithromycin and minocycline for 2 months after discharge.

DISCUSSION

We describe a first case of a patient with *M. abscessus*

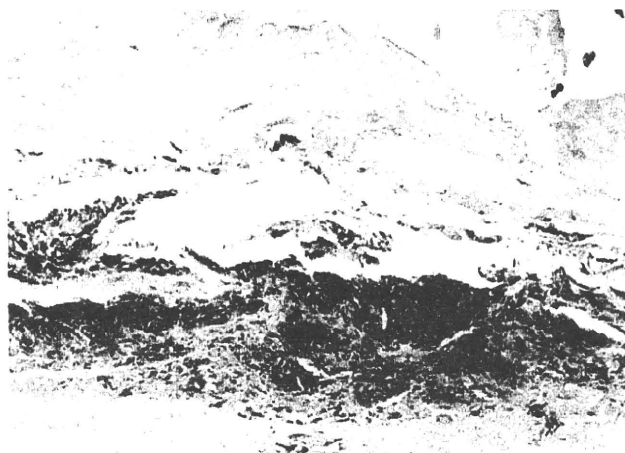


Fig. 2 Multiple acid-fast organism. (Ziehl-Neelsen stain, original magnification $\times 1000$)

infection after a stripping operation. The patient was diagnosed as having varicose vein, which caused stasis ulcers. He received ulcer debridement and skin graft surgery, as well as a stripping operation. However, the skin graft darkened and almost sloughed off, and the inguinal incision had diastasis. Repeated cultures identified *M. abscessus*.

Nontuberculous mycobacterium (NTM) are generally free-living organisms that are ubiquitous in our environment and can also inhabit body surfaces or secretions without causing disease. Therefore, occasional isolation of NTM species are largely regarded as contaminants or colonizers. However, their importance in human disease has increasingly become evident due to the development of modern microbiological methods. *M. abscessus* belonging to the Runyon IV organism is the most pathogenic, fast-growing mycobacteria that usually form colonies within 7 days of incubation, compared to slow-growing mycobacteria, such as Runyon groups I, II, III organisms or *M. tuberculosis* complex group, that require longer incubation. *M. abscessus* is a ubiquitous saprophytic organism that is capable of causing human disease under appropriate conditions, such as trauma induced by surgery, an animal scratch or sting, a stab wound, or injection with nonsterile needles.¹⁾

To our knowledge, only a few cases such as endocarditis,²⁾ hemodialysis arteriovenous graft infection³⁾ and femoropopliteal graft infection⁴⁾ due to *M. abscessus*, has been reported in cardiovascular surgery. The case we report here is the first patient to have complications after a stripping operation. The portal of entry in this case was

not clear, but it may be attributable to his previous ulcer. Most leg ulcers are caused by venous insufficiency, arterial insufficiency or combinations of these.⁵⁾ Nicos analyzed 710 patients with leg ulcers, and they found 2.1% of patients were due to uncommon etiology unrelated to venous or arterial pathology.⁶⁾ Their etiology is variable; Mostly vasculitis, neoplasia and metabolic disorders, but only 0.4% of patients shows infection. Mycobacterium infection should be the rarest infection for a leg ulcer.

M. abscessus is resistant to many antimycobacterial agents. Amikacin, cefoxitin, clarithromycin, imipenem, linezolid and tigecycline are the only common antibiotics known to be effective⁷⁾. Villanueva described therapy with a combination of surgical excision and 3–6 months' administration of clarithromycin as being 95% successful. In contrast, surgery was successful for 32%, and clarithromycin, for 23%.⁸⁾ The patient was treated with a combination of surgical excision and 4-months antibiotic treatment. He was treated initially with intravenous injection of clarithromycin plus amikacin for 2 months, and antimicrobial therapy was shifted to the oral form of clarithromycin plus minocycline for 2 months after discharge.

A high index of suspicion is required in the diagnosis of *M. abscessus* infection. The diagnosis should be suspected on the history and physical findings with the appropriate confirmatory tests. In order to compare the clinical features, susceptibility patterns and treatment, we reviewed all published cases of cutaneous *M. abscessus* infection in Japan with using online database PubMed and Japana Centra Revuo Medicina. To date, 24 cases of cutaneous *M. abscessus* infection have been reported in Japan (Table 1).^{9, 10)} The patients included 7 men (28%) and 18 women (72%), with a median age of 51 years (age range, 10–88 years). Fifteen patients (60%) had a single lesion, and 10 patients (40%) had multiple lesions. The locations of lesions were as follows: lower extremity 40% (10 patients), upper extremity 28% (7 patients), head or neck 24% (6 patients) and trunk 8% (2 patients). The most common physical findings were drainage (56%) and occurrence after a chronic wound or ulcer (16%). Four patients (16%) had a history of burn scar or skin graft, and 12 patients (48%) have a previously injury at the site of infection. Seventeen patients (68%) were treated with antimicrobial agents only, 4 patients (16%) had surgical intervention or debridement alone, and 4 patients (16%) had surgery and were treated with antimicrobial agents. A recognized improvement was reported for most reported cases treated with antibiotics, starting with sen-

Table 1 Cutaneous *M. abscessus* infection in Japan (25 cases)

Characteristics	n (%)
Age	50.9 ± 10.5
Female gender	18 (72%)
Prior procedure or trauma at the site of infection	12 (48%)
Single lesion	15 (60%)
Multiple lesion	10 (40%)
Lesion location	
Head or neck	6 (24%)
Trunk	2 (8%)
Upper extremity	7 (28%)
Lower extremity	10 (40%)
Physical findings	
Drainage	14 (56%)
Chronic wound or ulcer	4 (16%)
Granuloma-like	4 (16%)
Erythema	3 (12%)
Antibicrobial therapy	17 (68%)
Surgery or debridement	4 (16%)
Combination of antimicrobial and surgical therapy	4 (16%)

sitive antimicrobial agents as in our case.

We report a case of *M. abscessus*-related ulcer with a delayed diagnosis. *M. abscessus* is significant in medicine, because it can be a causative agent in chronic skin ulcer and surgical wound infection. For a proper treatment of patients with leg ulcers, it is important to be aware of the large number of differential diagnoses of leg ulceration. The main causes of leg ulcer are venous valve insufficiency and lower extremity arterial disease. Less frequent conditions are bacterial infection, vasculitis, skin malignancies and ulcerating skin disease such as pyoderma gangrenosum. Although *M. abscessus* is an extremely rare cause of leg ulcer, it should be taken into consideration as a cause of intractable leg ulcer, requiring repeated cultures.

REFERENCES

- Rodriguez G, Ortegón M, Camargo D, Orozco LC. Iatrogenic *Mycobacterium abscessus* infection: histopathology of 71 patients. *Br J Dermatol.* 1997; **137**: 214–8.
- Tsai WC, Hsieh HC, Su HM, Lu PL, Lin TH, Sheu SH, et al. *Mycobacterium abscessus* endocarditis: A case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci.* 2008; **24**: 481–6.
- Kang KP, Jeon BJ, Lee CS, Lee TH, Lee S, Kim S, et al. Arteriovenous graft infection caused by *Mycobacterium abscessus* in a hemodialysis patient. *Clin Nephrol.* 2009; **71**: 465–6.
- Marion MD, Swanson MK, Spellman J, Spieth ME. Femoropopliteal prosthetic bypass graft infection due to *Mycobacterium abscessus* localized by FDG-PET/CT scan. *J Vasc Surg.* 2009; **50**: 907–9.
- Go Urabe, Kota Yamamoto, Atsuko Onozuka, Tetsuro Miyata, Hirokazu Nagawa. Skin perfusion pressure is a useful tool for evaluating outcome of ischemia foot ulcers with conservative therapy. *Ann Vasc Dis.* 2009; **2**: 21–6.
- Labropoulos N, Manalo D, Patel NP, Tiongson J, Pruur L, Giannoukas AD. Uncommon leg ulcers in the lower extremity. *J Vasc Surg.* 2007; **45**: 568–73.
- Petrini B. *Mycobacterium abscessus*: an emerging rapid-growing potential pathogen. *APMIS.* 2006; **114**: 319–28.
- Villanueva A, Caoleron R, Vargas B, Ruiz F, Agüero S, Zhang Y, et al. Report on an outbreak of postinjection abscesses due to *Mycobacterium abscessus*. *Clin Infect Dis.* 1997; **24**: 1147–53.
- Usui M, Kimura M, Ohhashi N, Kanto H, Itoh M. A case of cutaneous infection with *Mycobacterium abscessus*. *Skin Res.* 2008; **7**: 48–52.
- Ohta S, Ebisudani S, Suenobu K, Fujiwara K, Eto H, Eto K, et al. A Case of difficult atypical mycobacteriosis in the leg skin. *J Mitoyo Gen Hosp.* 2003; **24**: 40–4.

4. ライソゾーム病の診断

奥山 虎之
Okuyama Torayuki

国立成育医療センター 臨床検査部 部長

Summary ライソゾーム病の診断のプロセスについて，おもにムコ多糖症を中心に説明した。ライソゾーム病の診断は，「蓄積物質の同定」，「ライソゾーム酵素の活性測定」，「遺伝子変異の同定」を有機的に組み合わせて行われる。酵素補充療法などの治療法が開発されたことから早期診断の意義が高まり，新生児マススクリーニングへの導入も検討されている。

はじめに

ライソゾーム病は，ライソゾーム酵素の先天性欠損によりライソゾーム内に分解できない脂質や糖質が過剰蓄積するために，複数の臓器の障害が進行性に現れる単一遺伝子病である。診断のはじめのステップは，特徴的な臨床症状や経過からライソゾーム病を疑うことである。特定の疾患あるいは疾患群が疑えると判断された場合に確定診断へと進む。確定診断には「蓄積物質の同定」，「ライソゾーム酵素の活性測定」，「遺伝子変異の同定」が用いられる。本稿では，比較的頻度が高く系統的な診断プロセスが確立しているムコ多糖症について詳しく述べる。

1. ムコ多糖症について

ムコ多糖は体の主要な構成成分のひとつである。ムコ多糖はライソゾームに局在する約 10 種

類の酵素によって段階的に分解される¹⁾。酵素のひとつが欠損していると分解が途中でとまり，高分子化合物がライソゾーム内に過剰蓄積し，細胞障害の原因となる。ムコ多糖症は臨床症状と欠損酵素の違いにより，7つの病型に分類される（表 1）。遺伝形式については，ムコ多糖症Ⅱ型がX連鎖劣性遺伝病で原則として男児にのみ発症するが，その他の疾患は常染色体劣性遺伝病であり，罹患者の性差はない。

2. 尿中ムコ多糖の分析

主なムコ多糖には，デルマタン硫酸（DS），ヘパラン硫酸（HS），ケラタン硫酸（KS）などがある。ムコ多糖症では尿中にムコ多糖が過剰排泄される。ムコ多糖を分解する酵素は，上記の3つの物質の1種類あるいは2種類の分解に関与する。たとえば，ムコ多糖症Ⅰ型の欠損酵素である α -L-イズロニダーゼとムコ多糖症Ⅱ型の欠損酵素L-

表1 ムコ多糖症の病型分類

病型 (略号)		欠損酵素	蓄積物質・尿中異常ムコ多糖	遺伝形式
Hurler	(MPS I H)	α-L-Iduronidase	デルマタン硫酸 ヘパラン硫酸	常染色体性 劣性遺伝
Hurler/Scheie	(MPS I H/S)			
Scheie	(MPS I S)			
Hunter, severe	(MPS II, severe or attenuated)	Iduronate sulfatase	デルマタン硫酸 ヘパラン硫酸	X連鎖性劣 性遺伝
Hunter, intermediate	(MPS II, intermediate)			
Hunter, mild	(MPS II, mild)			
Sanfilippo A	(MPS III A)	Heparan N-sulfatase	ヘパラン硫酸	常染色体性 劣性遺伝
Sanfilippo B	(MPS III B)	α-N-Acetylglucosaminidase		
Sanfilippo C	(MPS III C)	Acetyl CoA : α-glucosaminide acetyltransferase		
Sanfilippo D	(MPS III D)	N-Acetylglucosamine 6-sul- fatase		
Morquio A	(MPS IV A)	Galactose 6-sulfatase	ケラタン硫酸	常染色体性 劣性遺伝
Morquio B	(MPS IV B)	β-Galactosidase		
Maroteaux-Lamy	(MPS VI)	N-Acetylgalactosamine 4- sulfatase (arylsulfatae B)	デルマタン硫酸	常染色体性 劣性遺伝
Sly	(MPS VII)	β-Glucuronidase	デルマタン硫酸 ヘパラン硫酸 コンドロイチン硫酸 A, C	常染色体性 劣性遺伝

ムコ多糖症の病型別の欠損酵素, 蓄積物質, 遺伝形式を示す。病型により, 蓄積するムコ多糖の種類が異なる。

(筆者作成)

イズロネートスルファターゼは, DSとHSの両方の分解に必要であるので, この2疾患ではDSとHSが同時に蓄積することになる。一方, ムコ多糖症VI型の欠損酵素であるアリルスルファターゼBは, DSの分解には関与するが, HSの分解には関与しないので, DSの蓄積はあるがHSは蓄積しない。このように, 尿中のムコ多糖の蓄積パターンを調べることにより, ある程度の病型予測ができる。

3. 酵素活性測定

尿中ムコ多糖分析から病型がある程度絞り込まれた場合, 特定の疾患の酵素活性を測定することにより診断を確定できる。検体としては, 血液中の白血球を用いる。酵素活性測定には, 人工基質を用いて, 4メチルウンベリフェロンの蛍光発色の強度を定量することが一般的である。

DS (デルマタン硫酸) HS (ヘパラン硫酸) KS (ケラタン硫酸)

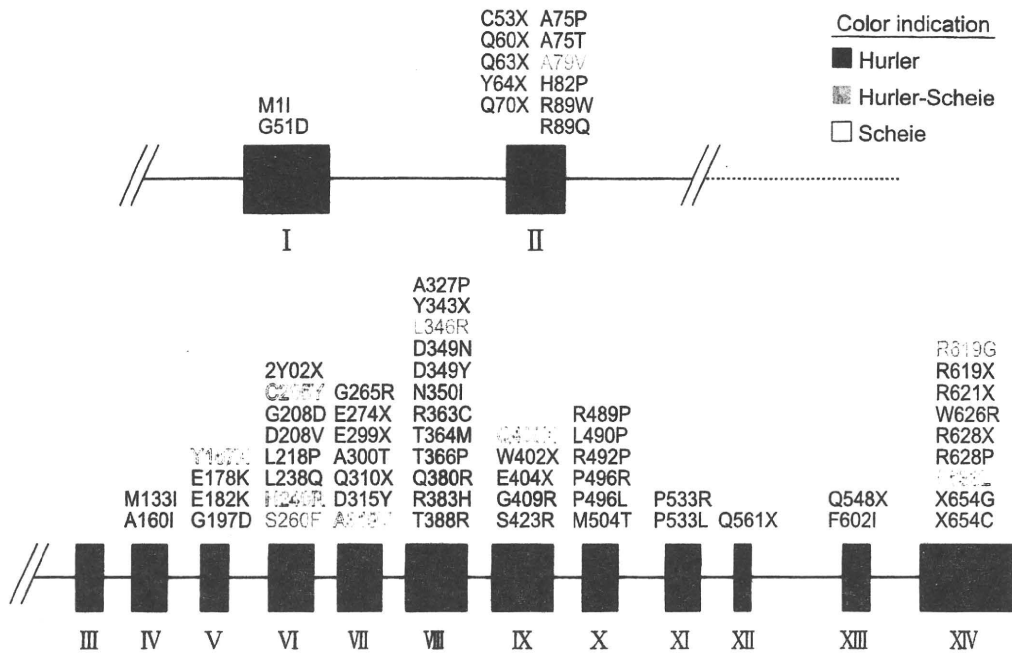


図1 ムコ多糖症Ⅰ型の遺伝子変異

図はムコ多糖症Ⅰ型のこれまでに報告された遺伝子変異のなかで、ミスセンス変異とナンセンス変異だけを示している。変異は多彩であり、ホットスポットはない。(筆者作成)

4. 遺伝子解析

ムコ多糖症の原因となるライソゾーム酵素をコードする遺伝子はすべて解明されている。したがって、白血球細胞のDNAなどを用いることにより、遺伝子変異を見出し診断に結びつけることができる。遺伝子解析には以下のような問題点がある。

- 1) 遺伝子変異のホットスポットがないので、症例ごとに遺伝子全体を解析する必要があり、時間、労力、コストがかかる。
- 2) 遺伝子変異には、ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライシング異常などの比較的微細な異常から、遺伝子の組み換えや広範囲な欠失のような大きな異常まで多種多様な異常が存在する(図1)。
- 3) アミノ酸がひとつだけ置換するような変異

(ミスセンス変異)の場合、すでに報告がある変異であれば疾患との関連は強いとされるが、これまでに報告されていない変異の場合、まれな多型の可能性も否定できないので注意を要する。

ムコ多糖症は、原則的には酵素活性の測定により確定診断される。遺伝子解析は診断に必須ではない。しかし、ムコ多糖症Ⅱ型の保因者診断を正確に行うためには、遺伝子解析は不可欠である。

5. 出生前診断について

ムコ多糖症は難治性の疾患である。しかし、Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅵ型では酵素補充療法が開発されているが、中枢神経症状に対する効果は期待できない。また、その他の病型、特に中枢神経症状が強く出るⅢ型については、有効な治療手段は今のと

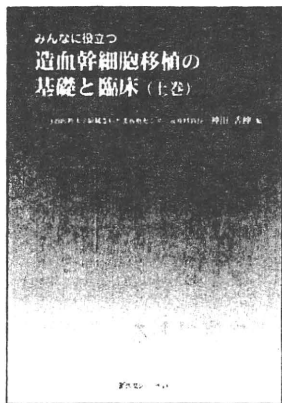
ころ全く存在しない。そのため、疾患患者を持つ家族では、発端者の次の子に対して出生前診断を希望する家族も少なくない。出生前診断は、絨毛細胞や羊水細胞の酵素活性を測定することで可能である。また、予め発端者の遺伝子解析の原因となる変異が確定している家族においては、絨毛細胞や羊水細胞を用いた遺伝子解析が有用である。なお、出生前診断を行う場合は、疾患の診療経験が豊富な専門医による遺伝カウンセリングを検査前に行い、検査の限界やメリット、デメリットなどを検査を受ける人に十分に理解してもらう必要がある。

6. 新生児スクリーニング (NBS) について

ほとんどのライソゾーム病は、新生児期には目立った症状がない。ムコ多糖などの高分子物質が蓄積し種々の臓器障害を呈するまでには、時間がかかるからである。ムコ多糖症の場合、1~2歳で診断される場合もあるが、5~6歳まで診断されずにいることも多い。酵素補充療法や造血幹細胞移植の効果を考えると、早期にまだ目立った症状が出現する以前に治療を始めることが望ましい。たとえば、ムコ多糖症の骨病変については、症状が明らかになった後では、どのような治療をしても十分な効果は得られない。これに対して、発症前に診断を確定し治療を開始すると、骨病変などの進展に対する予防的な効果が期待できる。そのため、少なくとも治療が可能となった疾患については、新生児マススクリーニングを導入すべきという意見がある。しかし、ライソゾーム病の多くが中枢神経障害があり、現在可能な治療のいずれもが十分な治療効果がないことを考慮すると、新生児マススクリーニングの対象疾患とするには、倫理的な配慮も必要になる²⁾。

文 献

- 1) 折居忠夫：ムコ多糖症の診断と治療。SRL 宝函 27：117-126, 2003
- 2) 奥山虎之，高柳正樹，遠藤文夫：保険収載されたライソゾーム病5疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドライン。日本小児科学会雑誌 113：789-790, 2009



みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 (上巻)

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科教授 神田 善伸 編

B5判 332頁 定価 3,990円 (本体 3,800円+税5%) 送料実費
ISBN978-4-7532-2324-4 C3047

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 00910-1-33353
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索、ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

