

ムコ多糖症VI型の診断指針

分担研究者：奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部）

研究要旨

ムコ多糖症VI型はN-アセチルガラクトサミン 4-スルファターゼ（アシルスルファターゼB：ARSB）の欠損が原因である。臨床症状としては、成長障害、気道障害、骨関節症状、心臓弁膜症、角膜混濁、脊髄圧迫、反復性中耳炎、軽混合性難聴などがあげられる。知的障害は伴わない。検査成績では、特徴的な画像所見、尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）の総排泄量の増加、白血球・培養線維芽細胞でのARSB活性低下が認められる。診断確定は、主要症状及び臨床所見、画像検査、尿中ウロン酸排泄増加、白血球ARSB活性の低下を認めることが望ましい。

A．研究目的

ムコ多糖症VI型の診断指針を作成する。

B．研究方法

ムコ多糖症VI型について、これまで発表されている報告や論文等を集約し、診断指針を作成する。

（倫理面への配慮）

診断指針の作成において倫理的問題はないと考える。

C．研究結果

Maroteaux-Lamy病（ムコ多糖症VI型）の診断指針

1. 疾患概要

Maroteaux-Lamy症候群（ムコ多糖症VI型）は、1965年にMaroteauxとLamyによって報告され、1972年にはN-アセチルガラクトサミン 4-スルファターゼ（アシルスルファターゼB）の欠損が本病の病因であることが報告され、1989年にはアシルスルファターゼB（ARSB）遺伝子の染色体座位（5q13-5q14）が明らかにされた。グリコサミノグリカンが全身の細胞に蓄積されるため、多彩で進行的な臨床所見

を持つ。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、ムコ多糖症I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、おおよそ30万人に1人である。

2. 臨床病型

重症型：乳幼児期より成長障害、特異な顔貌、骨変形、関節拘縮、視力・聴力障害、手根管症候群、脊髄圧迫、呼吸機能障害、心機能障害などを呈し急激に進行する。無治療の場合は20-30才台で死亡する。

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、脊髄圧迫、呼吸機能障害、心機能障害などの症状が徐々に進行するが生命予後は良い。特異な顔貌や骨変形は呈さないか極めて軽度である。

中間型：重症型と軽症型との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。

3. 主要症状および臨床所見

身体所見は、ハーラー症候群と共通する症状・経過を示すが、知的障害はみられない。

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。

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、肺泡低換気などをきたす。

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。

耳鼻科的異常：反復性の中耳炎を認め、軽度から中等度の混合性難聴を呈する。

循環器障害：僧帽弁・大動脈弁を主とした閉鎖不全症、狭窄症などの心弁膜症を認める。

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。

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（肝脾腫大）、特徴的顔貌（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）が見られる。

4. 診断の根拠となる検査

画像検査：レントゲン画像において、弾丸様指骨、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。頭部 MRI では、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見られる。

尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）：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。分画率はDSの異常排泄を認める。

酵素活性：白血球、培養線維芽細胞などでARSB活性低下が認められる。

遺伝子解析：ARSB遺伝子で病因変異が認められる。

5. 鑑別診断

ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、ムコリピドーシスⅢ型、マルチプルサルファターゼ欠損症など。

6. 診断基準

- (1) 主要症状及び臨床所見で述べた項目
- (2) 画像検査
- (3) 尿中ウロン酸排泄増加
- (4) 白血球 ARSB 活性の低下
- (5) ARSB 遺伝子解析

確診例は、上記診断基準(1) (4) の項目すべてを満たすものとする。(5)は行われる事が望ましい。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。

D. 考察

本症はムコ多糖症の中でも頻度が低く、臨床的に疑われた場合は、まずスクリーニングとして尿中ウロン酸（グリコサミノグリカン）測定を行うことが望ましい。しかしながら、これはムコ多糖症の診断に共通の問題であるが、本検査は保険収載されていないため、臨床の現場では検査の実施に躊躇してしまい、

そのため診断にたどりついていない可能性がある。
ある。

E．結論

本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

