

『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かを示しています。

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甚です。

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	IIH ハーラー症候群			
	IIH/IS ハーラー・シャイ工症候群	α -L-イズロニダーゼ	DS, HS	AR
	IS シャイ工症候群			
II型	ハンター症候群(重症型)			
	ハンター症候群(中間型)	イズロン酸 2-スルファターゼ	DS, HS	XLR
	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		
	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	HS	AR
	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(アシルスルファターゼ 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 : デルマトタン硫酸, 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、靭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開鎖不全、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。

f 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)

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、尿中のムコ多糖かウ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。

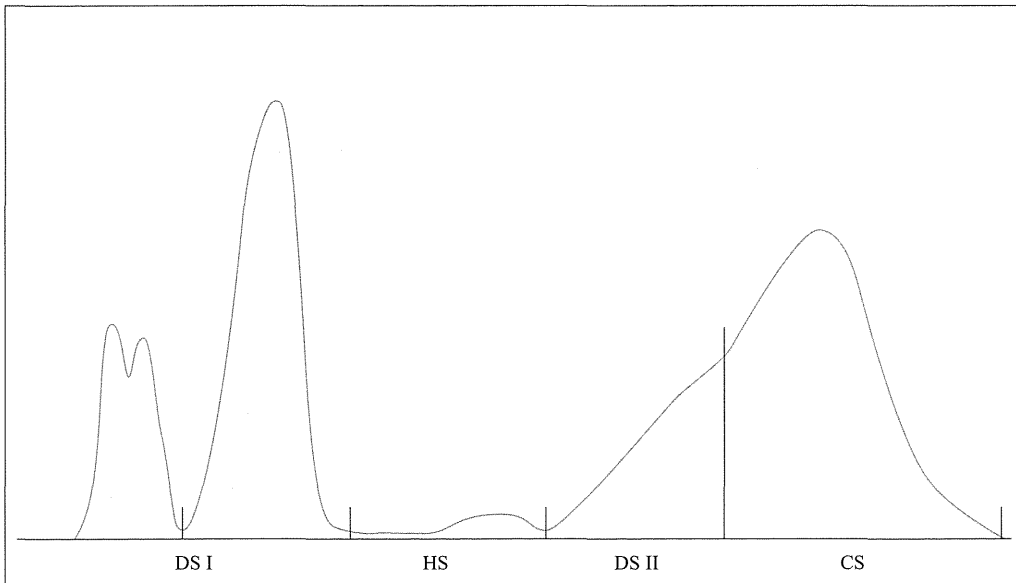
2. 生化学的診断の実例

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, 女児)

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。

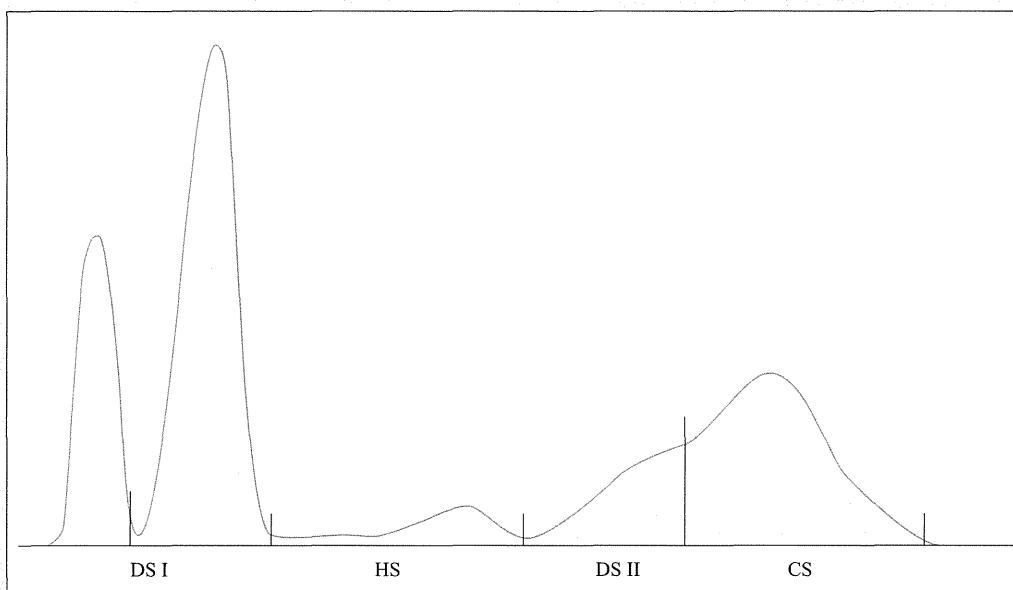


ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
118	分画比(%)	33	2	18	47	—	—
	定量値* (mg/g creatinine)	39	2	21	56	**	—

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.



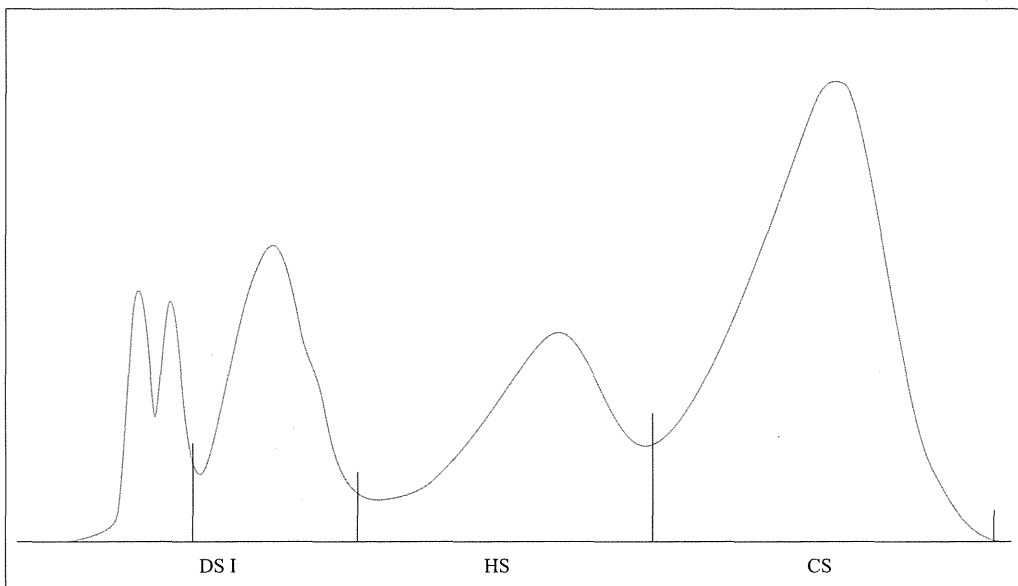
ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
326	分画比(%)	47	6	13	34	—	—
	定量値* (mg/g creatinine)	153	20	42	111	**	—

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, 知的退行と大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。



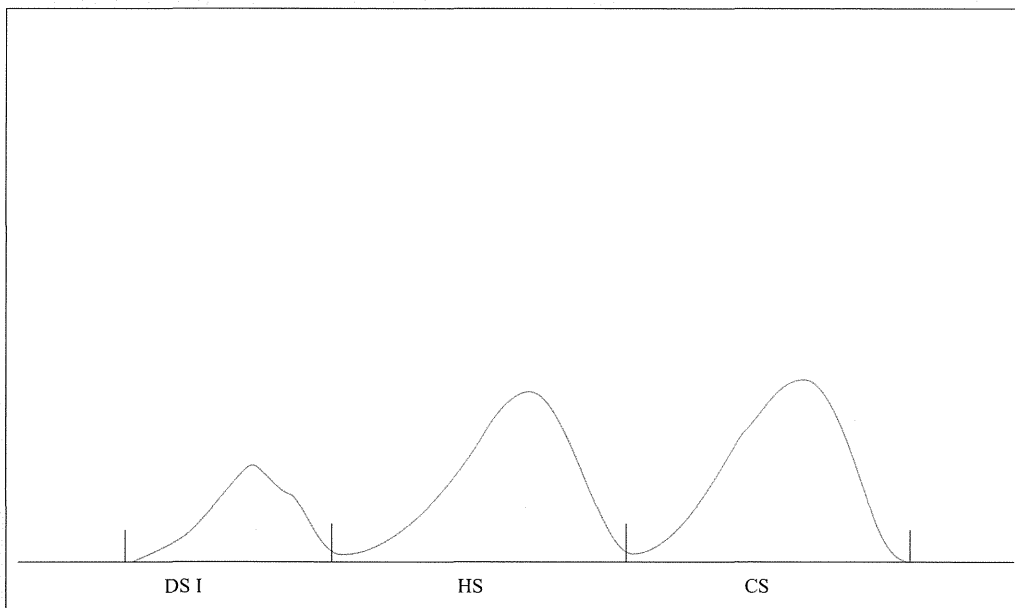
ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
233	分画比(%)	20	25	25	—	55	—
	定量値* (mg/g creatinine)	47	47	58	—	128	—

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。



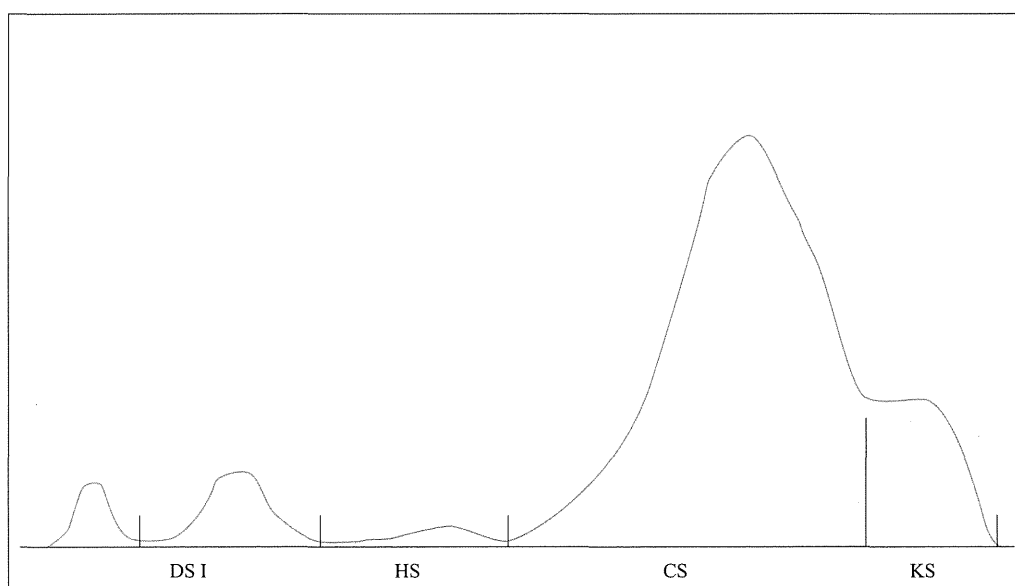
ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
221	分画比(%)	16	40	—	44	—	—
	定量値* (mg/g creatinine)	35	88	—	98	**	—

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 creatinine(2歳の測定基準値 29.7±13.3)と高値を示し, 分画上は 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.



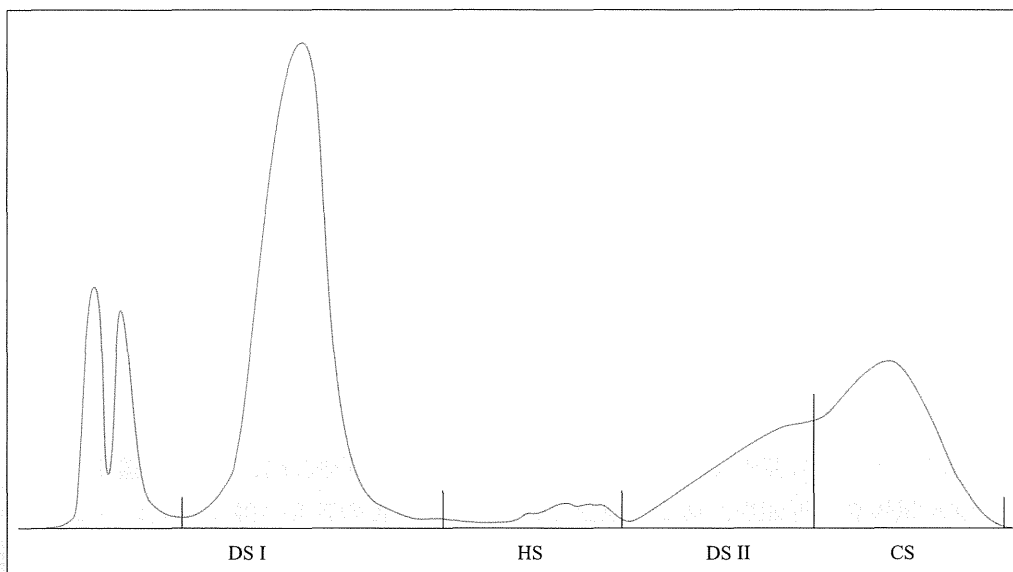
ウロン酸定量値 (mg/g creatinine)		定 性					
		DS1	HS	DS2	CS	KS	他
163	分画比(%)	6	2	—	78	14	—
	定量値* (mg/g creatinine)	11	4	—	148	**	—

ムコ多糖代謝酵素活性	結 果	単 位
白血球中 GalNAc 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, 分画上是 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/>)

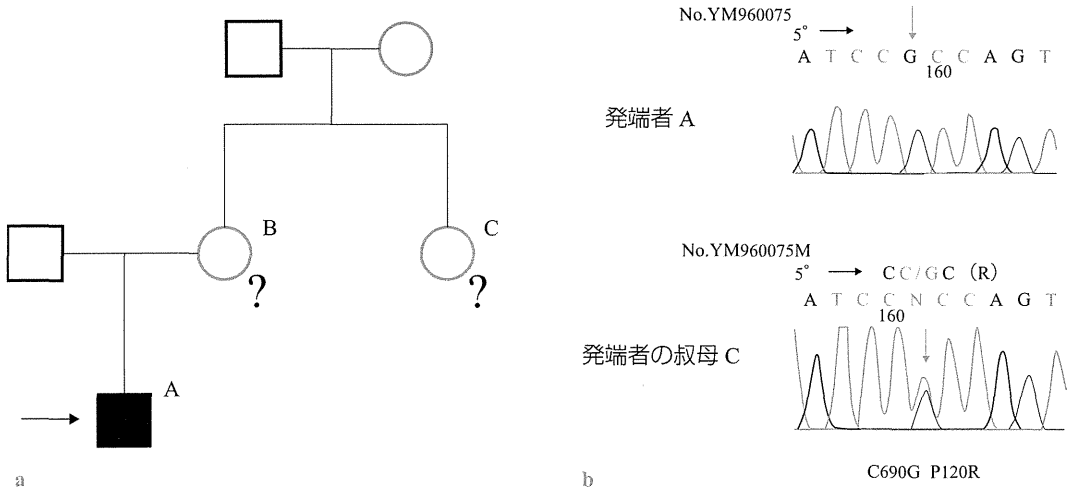


図2 MPS II 型の遺伝子診断の実例

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2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タン硫酸(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。