

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

ムコ多糖症 型の臨床像と治療に関する研究

研究分担者 濱崎考史（大阪市立大学医学部小児科）

研究要旨

ムコ多糖症 型はムコ多糖症の中でも世界的に稀であり、国内でも数例しか報告がない。しかし、臨床像が多彩であることが知られており、適切に診断されず、見逃されている例も存在することが予想される。2017年11月米国で MPSVII 型に対する酵素製剤が FDA により承認され、本邦での早期承認が望まれることから国内での治療を必要とする患者の実態調査と治療法の開発状況について調査研究を行なった。

A．研究目的

超希少疾患であるムコ多糖症 型の患者の実態調査と治療法に関する調査研究を行なった。

B．研究方法

研究調査対象は、当科にて定期的に通院しているムコ多糖症VII型 患者に対しておこなった。

（倫理面への配慮）

症例は連結可能な匿名化を行った。

C．研究結果

ムコ多糖症VII型の臨床像は、自験例とこれまでの報告例から、新生児期には胎児水腫、その後、肝脾腫、骨格異常（椎体後弯・肋骨のオール状変形）、鼠径ヘルニアを合併する頻度が高い。重症度は症例毎に異なる。生命予後に関与するのは気道閉塞の進行による呼吸不全で 乳幼児期に死亡する例から、成人例まで幅が広いことが明らかとなった。

海外で承認された α -グルクロニダーゼ酵素製剤の開発状況についてについても調査を行なった。米国において第III相試験結果が報告されており、12名のMPS VII患者（5～35歳）に対し、48週間のプラセボ無作為試験が実施された。酵素製剤は、4mg/kg 隔週投与され、投与により全例で尿中GAGが50%以上の減少を認めている。半数の患者で、疲労度や呼吸機能など複数の臨床症状の指標のいずれかにおいて有為な改善を認めた。2名で投与関連のアナフィラ

様症状が現れるも、重篤ではなく、全例で投与が完遂でき、現在も投与が継続され、承認後も新規に投与された患者において、重篤な有害事象の報告はない。

海外での開発状況を受け、患者団体、先天代謝異常学会からこの α -グルクロニダーゼ酵素製剤を厚生労働省の未承認薬検討会議にて検討する要望書が提出され、2018年7月に、医療上の必要性の高い未承認薬として認定された。また2018年8月30日付けで、厚生労働省より国内開発企業の募集が開始となった。また米国以外では、2018年8月に欧州EMAで承認され、12月にはブラジルでも承認を受けており、日本の患者への早期承認、治療の開始が期待されている。

D．考察

ムコ多糖症VII型では、胎児期もしくは幼少時より特徴的な所見を呈している症例が多く、早期診断と早期治療により、予後、生活の質の改善が期待される。治療薬の早期承認、疾患啓発、診断法の普及についての活動が必要と考えられる。

E．結論

MPSVIIは希少であり、臨床症状が多彩なため、未診断例が潜在的に存在する。酵素活性を簡便に測定できる濾紙血でのスクリーニングの開発、普及が早期診断に有効であり、有効な治療法の開発も今後の課題で

ある。

F . 健康危険情報

該当なし。
(分担研究報告書には記入せずに、総括
研究報告書にまとめて記入)

G . 研究発表

1. 論文発表

- Feldt-Rasmussen Ulla, Hughes Derralynn, Sunder-Plassmann Gere, Shankar Suma, Olivotto Iacopo, Ortiz Damara, Lachmann Robin H., Ohashi Toya, Hamazaki Takashi, Skuban Nina, Yu Julie, Barth Jay A., Nicholls Kathleen Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 30-month results from the randomized phase 3 ATTRACT study. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM 126 巻 2 号 S53 2019 年 2 月
(査読有り , 招待無し)
- Kasuga Saki, Kabata Daijiro, Sakaguchi Tomoko, Kudoh Satoshi, Nishigaki Satsuki, Higa Yusuke, Fujikawa Shiori, Fujitani Hiroko, Shintani Ayumi, Hamazaki Takashi, Shintaku Haruo Usefulness of serum bipterin as a predictive biomarker for childhood asthma control: A prospective cohort study ALLERGOLOGY INTERNATIONAL 68 巻 1 号 96-100 2019 年 1 月 (査読有り , 招待無し)
- Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe

Y Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. Journal of inherited metabolic disease 2018 年 8 月 21 日

(査読有り , 招待無し)

- 尾崎 正典, 下野 太郎, 濱崎 考史, 立川 裕之, 三木 幸雄. 小脳萎縮を伴った GM1 ガングリオシドーシス type 2 の 1 例臨床放射線 63 巻 4 号 455-459 2018 年 4 月 (査読有り , 招待無し)

2. 学会発表

- 濱崎考史. 新生児ますスクリーニングの現状と未来への展望. ファブリー病患者会、大阪オープンセミナー2018 6月(国内)
- 濱崎考史. -グルクロニダーゼ欠損症の酵素補充療法. 第3回神経代謝病研究会 2018 7月 (国内)
- 濱崎考史. 同胞臍帯血移植が有効であった酵素療法抵抗性ムコ多糖症 型症例. ムコ多糖症フォーラム 2018 7月 (国内)
- 濱崎考史, ファブリー病治療の新しい選択肢の使用経験 城南ファブリー病セミナー 2018 11月 (国内)

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。