

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
2019年度 研究報告書
ムコ多糖症 型診療ガイドライン作成に関する研究
研究分担者 松田純子 川崎医科大学 病態代謝学 教授

研究要旨

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis；MPS）I型は、ライソゾーム酵素の1つである -L-iduronidaseの先天性欠損により未分解のデルマタン硫酸とヘパラン硫酸というムコ多糖が細胞内に過剰蓄積し、その結果、中枢神経系を含む複数の臓器が同時に障害される難治性希少疾患である。現在、MPS I型の治療は -L-iduronidaseを供給することを目的として、酵素補充療法（enzyme replacement therapy；ERT）と造血幹細胞移植が実施されている。現在、ERTはMPS I型に対する標準的な治療として世界的に用いられているが、その中枢神経病変や骨病変に対する効果の限界も明らかになってきている。本研究では、ムコ多糖症 型診療ガイドラインの作成において、CQ4. 酵素補充療法（ERT）は成長を改善するか？、CQ5. 酵素補充療法（ERT）は中枢神経症状を改善するか？の2つのCQについて、推奨文と解説の執筆を分担して行った。

A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は、その多くが小児期に発症する希少難病である。近年では、酵素補充療法（enzyme replacement therapy；ERT）や造血幹細胞移植などの有効な治療法が確立し世界的に用いられている。一方で、その効果の限界も明らかになってきており、適切な診療ガイドラインの作成が不可欠である。

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis；MPS）I型は、ライソゾーム酵素の1つである -L-iduronidaseの先天性欠損により未分解のデルマタン硫酸とヘパラン硫酸というムコ多糖が細胞内に過剰蓄積し、その結果中枢神経系を含む複数の臓器が同時に障害される難治性希少疾患である。現在、MPS I型の治療は、-L-iduronidaseを供給することを目的として、酵素補充療法（enzyme replacement therapy；ERT）と造血幹細胞移植が実施されている。現在、ERTはMPS I型に対する標準的な治療として世界的に用いられているが、その中枢神経病変や骨病変に対する効果の限界も明確になってきている。

本研究では、MPS I型に対する診療ガイドラインの作成に取り組み、その中のCQ4. 酵素補充療法（ERT）は成長を改善するか？、

CQ5. 酵素補充療法（ERT）は中枢神経症状を改善するか？の2つのCQについて、推奨文と解説の執筆を分担して行った。

B．研究方法

Mindsの手法に準拠して、CQ4及びCQ5に関連するエビデンスレベルの高い論文報告を抽出し、推奨文と解説の執筆を行った。

C．研究結果

1) CQ.4 酵素補充療法（ERT）は成長を改善するか？

推奨：ERTは成長（身長伸び）を改善する可能性がある。
（推奨の強さ1、エビデンスの強さB）

解説：MPS I型では、結合組織へのムコ多糖の蓄積により、生後まもなくから骨病変が進行し、幼児期にはX線写真で多発性異骨症（dysostosis multiplex）の所見が認められるようになる。成長に関しては、2-3歳までは過成長の傾向を示すが、その後、急速に成長率が鈍化する。科学的根拠は乏しいが、下述の複数の同胞例の比較検討から推測して、蓄積

物質による不可逆的骨病変が生じる前の乳児期早期にERTを開始すれば、ある程度の身長伸びは期待できると考えられる。一方で思春期以降のERT開始では骨病変の進行抑制は困難で、身長の伸びはあまり期待できないと考えられる。

Sifuentes ら¹⁾ は、ERTを6年間受けたMPS 型患者5例 (Hurler-Sheie 4例、Sheie 1例) の身長、体重を無治療例と比較し、ERTが思春期前に開始された症例では、思春期後に開始された症例にくらべ、身長の伸び率および体重の増加率が改善あるいは維持されたとしている。

Wraithら²⁾ は、5歳未満のMPS 型患者20例 (Hurler 16例、Hurler-Sheie4例) に対して、前向き非盲検多施設共同試験を行い、ERT群 (52週間投与) では、7例 (Hurler 4例、Hurler-Sheie3例) において無治療例に比べ、年齢別の身長z-scoreが改善あるいは維持されたとしている。

Clarkeら³⁾ は、二重盲検プラセボ対照試験を行なったMPS 型患者45例 (Hurler-Sheie 38例、Sheie7例) を3.5年間追跡調査し、ERT開始前には約2/3の患者が-2SD以下の低身長を認めていたのに対し、ERT開始群では、小児科年齢において成長率の正常化あるいは改善を認めたとしている。

Dornellesら⁴⁾ はMPS 型患者24例 (Hurler, Hurler-Sheie、Sheie) を対象に多施設共同コホート研究を行い、平均2.5年間のERTでは、身長、体重の有意な改善は認めなかったとしている。

Al-Sannaaら⁵⁾ は、9組の同胞からなるMPS 型患者20例 (Hurler-Sheie) を対象に後ろ向き多施設共同症例検討を行い、1歳未満でERTを開始した症例の同胞間比較では、年齢別の身長z-scoreが改善したとしている。

Gabrielliら⁶⁾ は、ERTを12年間行ったMPS 型 (Hurler-Sheie) の同胞例 (姉弟) の比較解析で、生後5ヶ月の早期から治療を開始した弟では、5歳からERTを開始した姉に比べ、骨病変の改善、身長の伸び率の改善を認め、12歳時点で正常身長だったとしている。

Larawayら⁷⁾ は平均6.1年間ERTを行ったMPS 型患者35例 (Hurler-SheieおよびSheie

) の後ろ向き症例検討を行い、全体としては年齢別の身長z-scoreの統計学的に有意な改善は認められなかったが、10歳未満でのERT開始群では10歳以上に比べ年齢別の身長z-scoreが改善したとしている。

文献：

1. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diament M, Okazaki S, Huff K, Cox GF, Swiedler SJ, Kakkis ED. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 90:171-180, 2007.

2. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED, Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 120:37-46, 2007.

3. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Sidman M, Kakkis ED, Cox GF. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 123:229-240, 2009.

4. Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC, Steiner CE, Lourenço CM, Kim CA, Horovitz DD, Ribeiro EM, Valadares ER, Goulart I, Neves de Souza IC, da Costa Neri JI, Santana-da-Silva LC, Silva LR, Ribeiro M, de Oliveira Sobrinho RP, Giugliani R, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genet Mol Biol.* 37:23-29, 2014.

5. Al-Sannaa NA, Bay L, Barbouth DS, Benhayoun Y, Goizet C, Guelbert N, Jones SA, Kyosen SO, Martins AM, Phornphutkul

C, Reig C, Pleat R, Fallet S, Ivanovska Holder I. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet J Rare Dis.* 10:131, 2015.

6. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, Santoro L, Zampini L, Volpi N, Coppa GV. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet.*17:19, 2016.

7. Laraway S, Mercer J, Jameson E, Ashworth J, Hensman P, Jones SA. Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr.* 178:219-226, 2016.

2) CQ.5 酵素補充療法 (ERT) は中枢神経症状を改善するか？

推奨：ERTでは中枢神経症状の改善を期待できない。

(推奨の強さ1、エビデンスの強さC)

解説：MPS 型の重症型Hurler症候群では、認知機能低下を主とする中枢神経症状が必発である。酵素製剤 (laronidase) が血液脳関門を通過することは困難と考えられることから、経静脈投与によるERTは、中枢神経症状を改善しない可能性が高い¹⁾²⁾。一方で、科学的根拠は乏しいが、下述のような複数の同胞例の比較検討で、ERTの早期開始により認知機能および運動機能低下の発現阻止、進行防止を認めたとする報告がある³⁾⁻⁵⁾。脳室内あるいは髄腔内投与によるERTも試みられており⁶⁾、今後の効果に関する報告が待たれる。現時点では、Hurler症候群に対する中枢神経症状の改善には造血幹細胞移植が推奨される。

Dornellesら¹⁾は、MPS 型患者24例 (Hurler、Hurler-Sheie、Sheie) を対象に、多施設共同コホート研究を行い、2.5年間のERT

では、言語および運動発達の有意な改善は認められなかったとしている。

Sifuentesら²⁾は、ERTを6年間受けたMPS 型患者 (Hurler-Sheie 4例、Sheie 1例) の神経学的所見を比較し、有意な改善は認められなかったとしている。一方で、個別には、頭痛の程度の改善を認めた症例や頭部MRIで白質病変の進行停止を認めた症例があったとしている。

Wraithら³⁾は、5歳未満のMPS 型患者20例 (Hurler 16例、Hurler-Sheie 4例) に対して、前向き非盲検多施設共同試験を行い、ERT群 (52週間投与) では、非ERT群に比べ、精神運動発達が維持され、遅延が軽減される傾向にあったとしている。

Al-Sannaら⁴⁾は、9組の同胞からなるMPS 型患者20例 (Hurler-Sheie) に対し、後ろ向き多施設共同症例検討を行い、1歳未満でERTを開始した症例の同胞間比較で、認知機能および運動機能低下の発現阻止、進行防止を認めたとしている。

Gabrielliら⁵⁾は、ERTを12年間行ったMPS 型 (Hurler-Sheie) の同胞 (姉弟) の比較解析で、5歳からERTを開始した姉のIQが80 (17歳時)であったのに対し、生後5ヶ月の早期から治療を開始した弟においてはIQ116であり、早期治療により中枢神経症状の改善効果が期待できる可能性を示唆している。

文献：

1. Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC, Steiner CE, Lourenço CM, Kim CA, Horovitz DD, Ribeiro EM, Valadares ER, Goulart I, Neves de Souza IC, da Costa Neri JI, Santana-da-Silva LC, Silva LR, Ribeiro M, de Oliveira Sobrinho RP, Giugliani R, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genet Mol Biol.* 37:23-29, 2014.

2. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, Okazaki S, Huff K, Cox GF, Swiedler SJ, Kakkis ED. A follow-up study of MPS I patients treated

with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 90:171-180, 2007.

3. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED, Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 120:37-46, 2007.

4. Al-Sanna NA, Bay L, Barbouth DS, Benhayoun Y, Goizet C, Guelbert N, Jones SA, Kyosen SO, Martins AM, Phornphutkul C, Reig C, Pleat R, Fallet S, Ivanovska Holder I. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet J Rare Dis.* 10:131, 2015.

5. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, Santoro L, Zampini L, Volpi N, Coppa GV. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet.* 17:19, 2016.

6. Nestrasil I, Shapiro E, Svatkova A, Dickson P, Chen A, Wakumoto A, Ahmed A, Stehel E, McNeil S, Gravance C, Maher E. Intrathecal enzyme replacement therapy reverses cognitive decline in mucopolysaccharidosis type I. *Am J Med Genet A.* 173:780-783, 2017.

D . 考察

MPS I 型も 型と同様に、現行の経静脈的な ERT では中枢神経病変、骨病変への効果は乏しい事が明確になった。中枢神経病変に有効な治療法の開発が強く望まれる。不可逆的な変化が起こる前に診断し、早期に治療を開

始することの重要性を示唆する報告もあり、新生児スクリーニングの導入を検討する必要があると考えられた。

E . 結論

ムコ多糖症 型診療ガイドライン

CQ.4 酵素補充療法 (ERT) は成長を改善するか？

推奨：ERTは成長（身長伸び）を改善する可能性がある。

（推奨の強さ1、エビデンスの強さB）

CQ.5 酵素補充療法 (ERT) は中枢神経症状を改善するか？

推奨：ERTでは中枢神経症状の改善を期待できない。

（推奨の強さ1、エビデンスの強さC）

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Oji Y, Hatano T, Matsuda J (31/32), et al. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain.* 2020 Mar 23. pii: awaa064. doi: 10.1093/brain/awaa064. [Epub ahead of print]

2) Ono S, Matsuda J*, Watanabe E, et al. Novel neuroblastoma amplified sequence (NBAS) mutations in a Japanese boy with fever-triggered recurrent acute liver failure. *Hum Genome Var.* 2019, 6:2.

2. 学会発表

1) 小野佐保子、**松田純子**、寺西英人、赤池洋人、宮田一平、大野直幹、定平吉都、水落建輝、金兼弘和、尾内一信：発熱を契機に急性肝不全を繰り返した NBAS 遺伝子異常症の一例。第 36 回日本小児肝臓病研究会。2019 年 7 月 13-14 日 京都。

2) Enokido Y, Go S, Kishi S, Takase H, Asai K, Takebayashi H, **Matsuda J**, Inamura N: Pathophysiological analysis and therapeutic

approach for inherited leukodystrophy with defective myelin lipid metabolism. ミエリン脂質代謝異常が惹起する先天性脳白質障害の病態解析及び治療法開発へのアプローチ. NEURO2019. 2019年7月25-28日 新潟.

3) Inamura N, Go S, Kishi S, Takase H, Asai K, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y: Improvement of abnormal differentiation and maturation in Krabbe disease mouse oligodendrocytes. NEURO2019. 2019年7月25-28日 新潟.

4) 松田純子、渡邊悦子、郷 慎司：サポシンD変異マウスの神経病態解析.第38回日本糖質学会年会.2019年8月19-21日 名古屋.

5) 郷 慎司、松田純子：糖ヌクレオチド：UDP-GlcNAcによる複合糖質代謝制御機構.第38回日本糖質学会年会.2019年8月19-21日 名古屋.

6) 松田純子、渡邊悦子、郷 慎司：サポシンD変異マウスの神経病態解析 第92回日本生化学会大会.2019年9月18日~20日 横浜.

7) 渡邊悦子、郷 慎司、松田純子：サポシンD変異マウス脳ではプロサポシンがオリゴマー化する.第92回日本生化学会大会.2019年9月18日~20日 横浜.

8) 小野佐保子、松田純子、赤池洋人、升野光雄、井上毅信、鏡 雅代、尾内一信:大脳皮質

下白質病変を伴ったSilver-Russell症候群の一例.第53回日本小児内分泌学会学術集会.2019年9月26-28日 京都.

9) 松田純子、渡邊悦子、郷 慎司：サポシンD変異マウスの神経病態解析 第61回日本先天代謝異常学会総会.2019年10月24-26日 秋田.

10) 坪井一人、田井達也、山下量平、宇山 徹、岡本蓉子、郷 慎司、渡邊悦子、イッフアット アラ ソニア ラフマン、芳地 一、田中保、岡本安雄、徳村 彰、松田純子、上田夏生：抗炎症・食欲抑制作用を有する脂質メディエーターである N-アシルエタノールアミンの分解における酸性セラミダーゼの役割.第93回日本薬理学会年会.2020年3月16-18日 横浜.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
発明名称：パーキンソン病診断薬及びモデル動物
出願番号：特願 2018-200039
出願日：平成 30 年 10 月 24 日
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし