

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
平成 29 年度～令和元年度 分担研究報告書
ムコ多糖症の疫学・ガイドライン・新規治療法に関する研究

研究分担者 鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター

研究要旨

- ムコ多糖症の人口10万人当の発生頻度を文献調査し、米国1.2、日本1.53、スイス1.56、ポルトガル4.8、サウジアラビア16.9、欧米ではI型・III型、東アジア・ブラジル・ポルトガルなどではII型、サウジアラビアではVI型が高頻度であることが明らかになった。
- ガイドライン策定については、公的機関が関与し、多領域専門家の参画、Delphi法の採用など中立性・妥当性の高いガイドライン策定が試みられている。I型ではHSCTを前提に、ERTの活用法が検討され、II型ではERTの中止基準、HSCT適応について論じられている。
- ペントサンポリ硫酸は古くから臨床で安全に使用され、モデル動物実験で、病型に関係なく骨関節症状や中枢神経症状への効果が期待されている。今回、ムコ多糖症II型男性患者3名に対して安全性について臨床研究を行い良好な結果を得た。

研究協力者

戸松俊治（デュボン小児病院）
折居建治、深尾敏幸（岐阜大学小児科）

A. 研究目的

各国のムコ多糖症発生頻度を調査し早期診断治療体制の基礎データとする。
診療ガイドラインに関する文献を調査し、我が国におけるガイドライン策定の基礎データとする。
ペントサンポリ硫酸PPSのヒトに対する安全性を検証する。

B. 研究方法

ムコ多糖症発生頻度を文献調査した。
診療ガイドライン文献検索した。
ムコ多糖症II型男性成人患者3名に対してPPSを週1回、12週間皮下注射し、安全性、バイオマーカー、臨床所見を分析した。
（倫理面への配慮）岐阜大学医学研究等倫理審査委員会の承認のもと書面による説明と同意を得て実施した。

C. 研究結果

疫学：人口10万人当たりの発生頻度は以下の通り。米国1.2、日本1.53、スイス1.56、ポルトガル4.8、サウジアラビア16.9。病型別では、欧米はI型・III型、東アジア・ブラジル・ポルトガルはII型、サウジアラビアはVI型が高頻度であった。（図1）

ガイドライン：近年は公的機関による中立的ガイドラインの設定が進んでいる。エキスパート・オピニオンのほか、多領域の専門家の意見を重視し、Delphi法など妥当性の高いガイドラインとする工夫が行われている。I型はHSCTとERTの活用法が検討されている。II型はERTの有効性はあるものの、無効の場合や進行期のERT中止が論じられている。HSCTは日本・ブラジルから報告有り。（表1）

PPSによる臨床研究は3例とも安全性が確認された。1例で関節痛の減少が認められ、関節可動域の改善の認められた症例もあった。6分間歩行や3分間昇段では改善は認められず、尿中・血中のGAGレベルは有意な変化は認められなかった。各種サイトカインでは、MIFが減少傾向が認められた。（表2）

D. 考察

疫学は世界各国で差があることが確認された。この差は各国の遺伝子変異の多様性、founder effect、診断体制、疾患認知度の影響が考えられた。

診療ガイドラインは各国で公的機関による策定が進められ、II型ではERT中止の判断、HSCTの適応が検討されている。医療福祉体制や国民感情なども考慮しつつ、より妥当性のあるものとする必要がある。

PPSは古くから臨床使用されている安全で安価な薬剤である。獣医領域では関節症治療薬として使用されている。TLR4を介した

炎症反応を抑制することが期待され、病型に依存せず使用できる事が期待される。今回の臨床研究で部分的な臨床効果も認められた。他の病型に広げ、小児患者への投与についても検討する予定である。

E . 結論

世界各国のムコ多糖症の発症頻度、治療ガイドラインの現状を明らかにした。またムコ多糖症に対しPPSは安全に使用できると示唆された。

G . 研究発表

1. 論文発表

- Khan SA, **Suzuki Y**, Tomatsu S, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2017 Jul;121(3):227-240.

- Stapleton M, **Suzuki Y**, Fukao T, Orii T, Ida H, Tomatsu S, et al. Critical review of current MPS guidelines and management. Mol Genet Metab 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.001>
- Orii KE, Tomatsu S, Suzuki Y, Fukao T, Matsumoto T, et al. Safety Study of Sodium Pentosan Polysulfate for Adult Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. Diagnostics 2019;9:226 doi:10.3390/diagnostics9040226

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

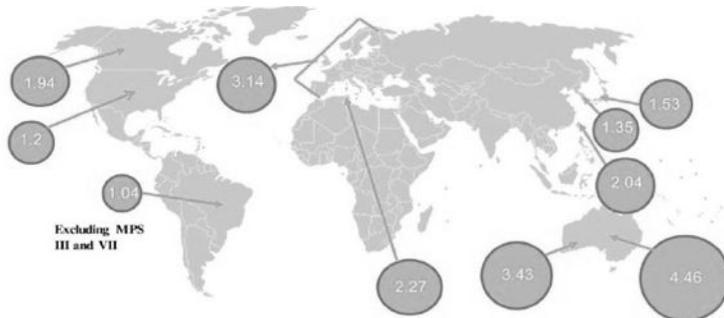


図1 ムコ多糖症の疫学 (Mol Genet Metab. 2017)

表1 ムコ多糖症 I 型 II 型ガイドライン (Mol Genet Metab 2018)

MPS-I	国	要点
2009	USA, UK	多領域の専門医パネル。HSCT は2歳未満で知的に問題の少ない患者。ERT は2歳以上、知的問題、軽症型。
2011	EU	医師以外も含めた多領域の専門家パネル。Delphi 法で ERT 単独と ERT+HSCT のガイドラインを検討。
2015	Australia	HSCT 前の ERT を推奨
2019	日本	小児科・内科の代謝異常専門医パネルで検討中
MPS-II	国	要点
2011	EU	専門医パネルによる検討。ERT を試験的に始め、効果があれば続行。無効の場合、副作用、終末期は ERT を中止すべき
2012	国際	国際的な専門医・プライマリケア医パネル。6~12 か月の ERT で改善が見られない場合は、ERT 中止を検討。
2015	Australia	重症度、年齢、神経障害を考慮して治療適応を考える
2017	日本	ERT の有効性、HSCT の有効性
2018	Brazil	HSCT の有効性について言及

	Patient 1		Patient 2		Patient 3	
	Before	After	Before	After	Before	After
6-Minute Walk Test	495 m	480 m	425 m	410 m	N/A	N/A
3-Minute Stair Climb Test	173 steps	153 steps	188 steps	187 steps	N/A	N/A
Shoulder Range of Motion						
Flexion	R 134, L130	R 140, L 140	R 126, L124	R 132, L138	R 170, L170	R 170, L170
Extension	R 50, L 45	R 50, L 45	R 50, L 45	R 48, L 43	R 30, L 30	R 30, L 30
Abduction	R 90, L 130	R 120, L 130	R 80, L 80	R 128, L 148	N/A	N/A
Adduction	R 28, L 38	R 60, L 55	R 20, L 20	R 52, L 37	N/A	N/A
Outer rotation	R 70, L 90	R 65, L 80	R 5, L 5	R 5, L 6	N/A	N/A
Inner rotation	R 90, L 51	R 90, L 90	R 10, L 10	R 85, L 80	N/A	N/A