



ムコ多糖症



多系統におよぶ
稀少代謝疾患

B:OMARIN®

目次

● ライツゾーム病	1
● ムコ多糖症	2
● 耳鼻咽喉および呼吸器系の所見	6

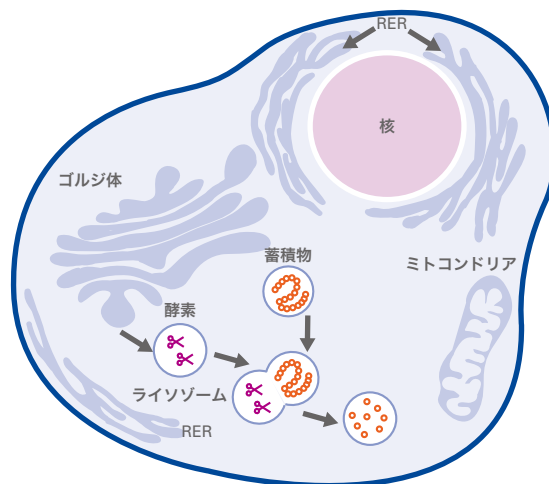
ライソゾーム病

ライソゾーム病とは、ライソゾーム酵素の1つが完全に欠損、または低下することによって引き起こされる遺伝性代謝疾患群です。ライソゾーム酵素は細胞の構成要素と細胞小器官の分解に必要な物質で、細胞の生理的ターンオーバーに寄与しています。

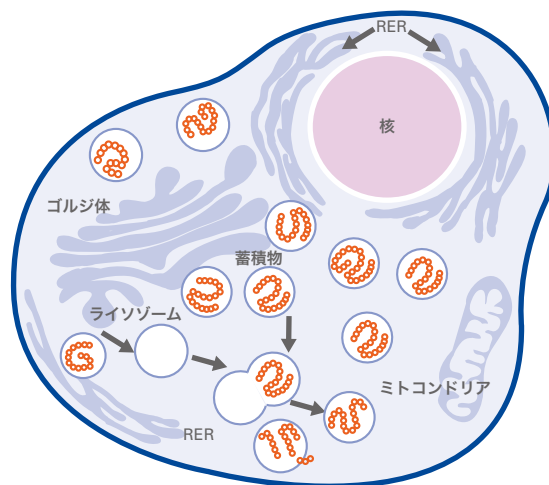
これまでに特定されたライソゾーム病は45種類を超えており、その罹患率は新生児の5,000人に1人と推定されます¹。

ライソゾーム

細胞の増殖と代謝には、組織の恒常性を維持する生理的過程が伴います。代謝では、細胞の構成要素（タンパク質、核酸、糖など）を分解して、その分解生成物を新たな蓄積物へと再構成します。ライソゾームはこれらの過程において重要な役割を担っており、内部環境を適切に整え（低pH）、数多くの酸性加水分解酵素を含有しています。加水分解酵素は、蓄積物を細胞が再び利用したり生体外へ排出したりできる要素に分解できるようにします。このような酵素のひとつが欠損している場合や少量しか存在していない場合、分解されない分子がライソゾーム内に蓄積していきます²。



正常な細胞：ライソゾーム酵素が蓄積物を分解



ライソゾーム病：ライソゾーム内に蓄積物が蓄積

RER (Rough Endoplasmic Reticulum)：粗面小胞体

ムコ多糖症

ムコ多糖症 (MPS: Mucopolysaccharidoses) とは、ライソゾーム病と呼ばれる遺伝性疾患群のことで、この疾患を有すると、グリコサミノグリカン (GAG) を分解する酵素が体内で十分に産生できなくなります^{2,3}。

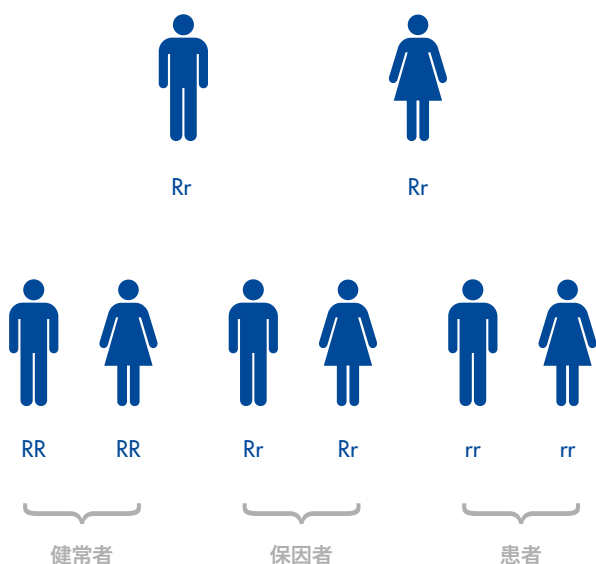
これまでに、11 種類の酵素欠損症によって 7 種類の MPS が引き起こされることが分かっています。酵素が欠損すると、細胞の多くに含まれているライソゾームに GAG が蓄積します。そのような状態になった細胞は機能不全を起こし、全身 (心臓、骨、関節、呼吸器系、神経系など) にわたって進行性の障害を引き起こします²。

ただし、このような障害が出生時にすぐ現れるとは限りません。GAG が徐々に蓄積していくことで細胞が損傷し、疾患の徴候や症状が経時的に現れてくる可能性もあります^{2,3}。

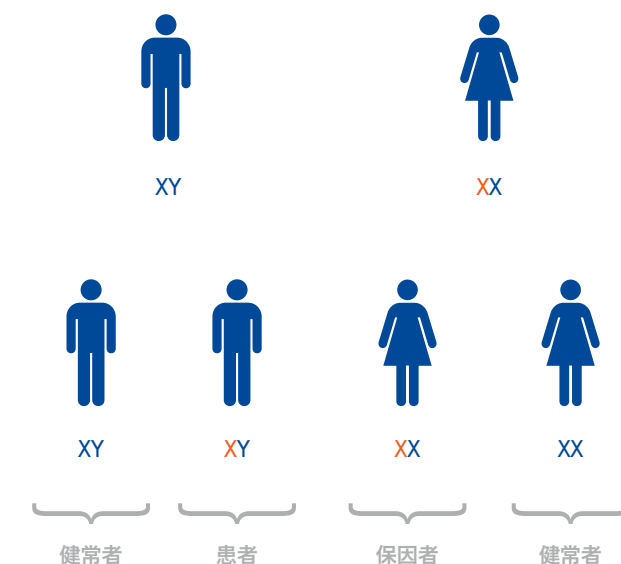
GAG 蓄積の転帰は MPS の種類によって異なる可能性があります。程度の差こそあれ、共通する臨床的特徴も数多く存在します。各 MPS の臨床的重症度も幅広く、進行が比較的速いもの (古典型) から遅いもの (非古典型) まであります^{2,3}。

臨床症状としては、平均を下回る低身長、角膜混濁、視覚障害、関節硬直、疼痛、難聴、頻繁な外耳道感染、骨格系の重大な合併症 (鷲手、多発性骨形成不全、サーベル状の尺骨、脊柱側弯症)、臍・鼠径ヘルニア、環椎後頭骨の半径方向圧迫、心疾患 (心臓弁膜症、心筋症、心肥大、冠動脈性心疾患)、平均よりも短い余命が挙げられますが、併発したり、部分的に現れたりする可能性があります^{2,3}。

MPS (II 型以外) の遺伝形式：常染色体劣性遺伝 (両親が保因者の場合)



MPS II の遺伝形式：X 連鎖劣性遺伝 (母親が保因者の場合)



ムコ多糖症の遺伝形式は、MPS II 型以外すべて常染色体劣性遺伝です。

発端者は父と母のそれぞれから変異対立遺伝子を受け継いでいるため、性別に関係なく遺伝します。

1 組のカップルにムコ多糖症の子供が生まれる確率は 4 分の 1 です。

MPS II 型は X 染色体を通じて遺伝します (母親が変異対立遺伝子の保有者)^{2,4}。

先進国全体の MPS 発生率は、出生数 100,000 件あたり約 3.4 ~ 4.5 件です^{4,5}。

ムコ多糖症の分類

MPS の病型	病名	欠損酵素	蓄積する GAG	遺伝子座
MPS I H 型	ハーラー病	α -L-イズロニダーゼ	DS HS	4p16.3
MPS I S 型	シャイエ病	α -L-イズロニダーゼ		4p16.3
MPS I H/S 型	ハーラー・シャイエ病	α -L-イズロニダーゼ		4p16.3
MPS II 型	ハンター症候群	イズロン酸-2-スルファターゼ	DS HS	Xq28
MPS III A 型	サンフィリップ A 型	ヘパランスルファミダーゼ	HS	17q25.3
MPS III B 型	サンフィリップ B 型	N-アセチル- α -グルコサミニダーゼ		17q21
MPS III C 型	サンフィリップ 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		8p11-q13
MPS III D 型	サンフィリップ D 型	N-アセチルグルコサミン-6-スルファターゼ		12q14
MPS IV A 型	モルキオ症候群 A 型	N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ	KS CS	16q24.3
MPS IV B 型	モルキオ症候群 B 型	β -ガラクトシダーゼ	KS	3p21.33
MPS 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	DS	5q13-q14
MPS VII 型	スライ症候群	β -グルクロニダーゼ	DS HS CS	7q21.11
MPS IX 型	ヒアルロニダーゼ欠損症	ヒアルロニダーゼ	HA	3p21.2-p21.3

GAG (Glycosaminoglycan) : グリコサミノグリカン、**DS** (Dermatan sulphate) : デルマトン硫酸、**HS** (Heparan sulphate) : ヘパラン硫酸、**KS** (Keratan sulphate) : ケラタン硫酸、**CS** (Chondroitin sulphate) : コンドロイチン硫酸、**HA** (Hyaluronic acid) : ヒアルロン酸



臨床表現型

MPSの重要な側面としては、表現型が幅広いこと、つまり同じ疾患であってもその現れ方は無数にあるということが挙げられます。例えば、古典的なMPS患者には生後間もない時期から重度の症状がみられますが、非古典的なMPS患者の症状はゆっくりと進行していきます³。

非古典的なMPSでは様々な組織に異なる程度の症状が現れるので、識別が難しい場合があります。そのため、患者を評価する際は、MPSの特徴（特に腕や手、脚の機能とそれらに関連する可動性、持久力、社会生活機能、セルフケア、生活の質）をすべて考慮して全体的にみる必要が常にあります³。



進行が速い

進行が遅い

MPSにおける表現型の多様性

診断

MPS に対して、尿中排出量を測定することで組織内における GAG の蓄積がどの程度進行しているのかを評価する場合があります⁶。一般的に、GAG の尿中濃度は健常者であっても MPS 患者であっても年齢とともに低下します^{7,8}。

しかし、ほとんどの MPS 患者においては **GAG の尿中濃度** が健常者よりも高いため、尿中濃度は酵素活性検査で確認すべき疾患を示唆する重要な指標となります。GAG の尿中濃度は MPS 患者であっても年齢とともに正常範囲内に収まる可能性があるため、診断が遅れる恐れがあります⁸⁻¹¹。GAG の尿中濃度測定結果が陰性であっても慎重に検討し、MPS が臨床的に疑われる状態が続く限りは検査を継続する必要があります¹¹。



非古典的な MPS 患者



古典的な MPS 患者

耳鼻咽喉および呼吸器系の所見

耳鼻咽喉 (ENT: ear nose throat) および呼吸器系の問題は MPS 患者において非常によくみられ、最初に現れることが多いです。MPS に典型的なものとしては上下気道閉塞や拘束性肺疾患などがあり、慢性副鼻腔炎または慢性耳感染症、反復性上下気道感染症、閉塞性睡眠時無呼吸、運動耐容能低下、呼吸不全につながる可能性があります^{12,13}。

MPS における耳鼻咽喉科領域の所見 ¹²	症状
MPS I 型 (ハーラー/シャイエ病)	気道閉塞、 睡眠時無呼吸、 反復性気道感染症、 中耳炎、 感音性難聴
MPS II 型 (ハンター症候群)	咽頭扁桃腺肥大、 気道閉塞、 中耳炎、 感音性難聴
MPS III 型 (サンフィリップ症候群)	中耳炎、 咽頭扁桃腺肥大
MPS IV 型 (モルキオ症候群)	中耳炎、 咽頭扁桃腺肥大
MPS VI 型 (マロトー・ラミー症候群)	進行性気道狭窄、 咽頭扁桃腺肥大、 中耳炎



気道閉塞

進行性気道閉塞は MPS の全サブタイプに共通する特徴ですが、その程度は表現型によって異なる場合があります。頭蓋骨と脊椎の器質的異常（短頸や環軸椎不安定など）の組み合わせにより、それぞれ異なるためです¹⁴。また、喉頭内や下咽頭内に蓄積した GAG によって粘膜が肥厚します¹²⁻¹⁴。

GAG の蓄積によって組織が過剰に増えると、咽頭口へ脱出して閉塞を起こしたり、気道障害が生じたりする可能性があります^{12,13}。閉塞は上下気道の粘性分泌物によって複雑化することが多いです¹²。



正常な気道



GAG が蓄積した気道



正常な気管



GAG が蓄積した気管

MPS 患者の気道部内視鏡像

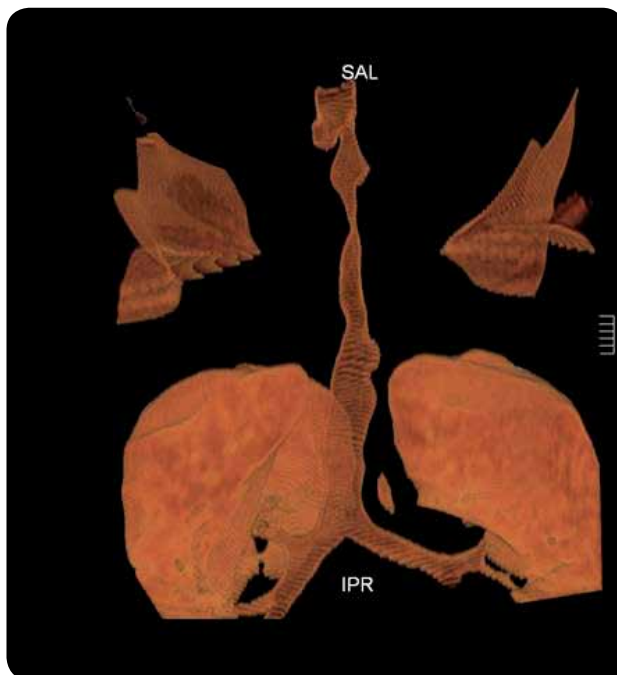


肺疾患

MPS 患者は呼吸機能障害を呈することが多く、その原因は多くあります^{2,13,15,16}。

- 胸や気道の解剖学的変形
- 気管の異常（狭まって虚脱状態になる傾向）
- 胸郭の硬直
- 短頸
- 不安定な環軸関節
- 肺実質と呼吸樹組織での GAG 蓄積

重症な場合には、気管開口術の実施と陽圧呼吸器 (CPAP および BiPAP) の使用した呼吸補助を要します^{2,15}。



MPS 患者の気管部多列検出器コンピュータ断層撮影 (MDCT: MultiDetector Computer Tomography) 像

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) : 持続的気道陽圧法、BiPAP (BiLevel Positive Airway Pressure) : 二相性気道陽圧法

反復性上気道感染症

小児の MPS 患者では、副鼻腔炎や扁桃炎、急性中耳炎などの反復性上気道感染症が珍しくありません。原因は多層的で多因性であることが多いですが、粘着性分泌物の存在や GAG 蓄積による粘液線毛クリアランスの低下などが挙げられます^{12,14}。さらに、後鼻腔や耳管、中耳に GAG が蓄積することで中耳炎のリスクが増加します¹²⁻¹⁴。

耳

MPS 患者には、耳に関連する次のような臨床所見がみられます^{12,13}。

- 反復性中耳炎（慢性耳管閉塞）
- 持続性耳漏
- 以下を原因とする難聴
 - GAG の蓄積による器質的耳閉塞
 - 小骨変形
 - 蝸牛管内液の増加
 - 内耳神経圧迫（感音性）



MPS 患者の気道部内視鏡像

鑑別診断：

- 他のライソゾーム病
- 他の原発性または続発性骨格形成異常による呼吸不全

MPS を考慮すべき所見：

- 反復性耳鼻咽喉感染
- 上気道閉塞
- 進行性難聴
- 慢性鼻漏
- 歯の異常
- 開口困難
- 扁桃腺／咽頭扁桃腺の肥大
- 巨舌
- 睡眠時無呼吸

REFERENCES

1. Meikle P *et al.* Newborn screening for Lysosomal Storage Disorders: Clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics* 2004;114(4):909–16.
2. Neufeld EF and Muenzer J. Chapter 136: The mucopolysaccharidoses. In the *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. Edited by CR Scriver, AL Beaudet, D Valle, *et al.* New York, McGraw-Hill Book Company, 2001:3421–52.
3. Beck M *et al.* Evaluation of disease severity in Mucopolysaccharidoses. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 2010;3(1):39–46.
4. Martin R *et al.* Recognition and diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics* 2008;121(2):e377.
5. Baehner F *et al.* Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2005;28:1011–7.
6. Gallegos-Arreola MP, *et al.* Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patients with Mucopolysaccharidoses. *Archives of Medical Research* 2000;31:505–10.
7. Gray G, *et al.* Quantitation of urinary glycosaminoglycans using dimethylene blue as a screening technique for the diagnosis of mucopolysaccharidoses – an evaluation. *Annals of Clinical Biochemistry* 2007;44:360–63.
8. Whitley CB *et al.* Urinary glycosaminoglycan excretion quantified by an automated semimicro method in specimens conveniently transported from around the globe. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002;75:56–64.
9. Lachman R *et al.* Radiologic and neuroradiologic findings in the Mucopolysaccharidoses. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 2010;3(2):109–18.
10. Karageorgos L *et al.* Mutational analysis of 105 Mucopolysaccharidosis Type VI patients. *Human Mutation* 2007;28(9):897–903.
11. Vairo F *et al.* Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. *The Application of Clinical Genetics* 2015;8:245–255.
12. Simmons MA *et al.* Otorhinolaryngological manifestations of the Mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2005;69:589–95.
13. Bredenkamp J *et al.* Otolaryngologic manifestations of the Mucopolysaccharidoses. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 1992;101:472–8.
14. Berger KI *et al.* Respiratory and sleep disorders in Mucopolysaccharidosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2013;36:201–10.
15. Giugliani R *et al.* Management guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120(2):405–418.
16. Ingelmo PM *et al.* Multidetector Computed Tomography (MDCT) for preoperative airway assessment in children with Mucopolysaccharidoses. *Minerva Anestesiologica* 2011;77:1–2.

B:OMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

メディカルインフォメーション

〒151-0053 東京都渋谷区代々木2丁目11番17号
ラウンドクロス新宿

TEL : 03-4578-0638

FAX : 03-4560-4286

Eメール : medinfoasia@bmrn.com