



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
● 骨格所見	6

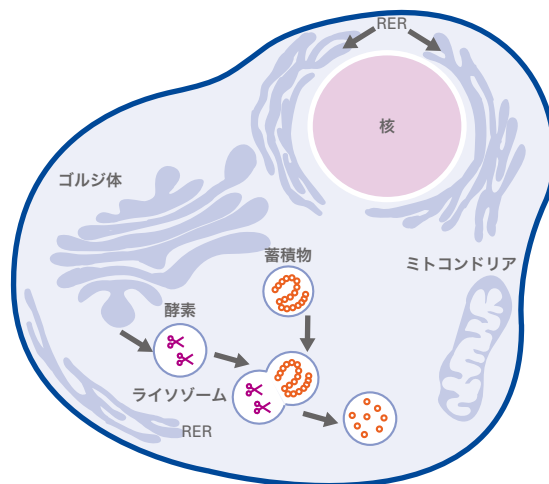
ライソゾーム病

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。

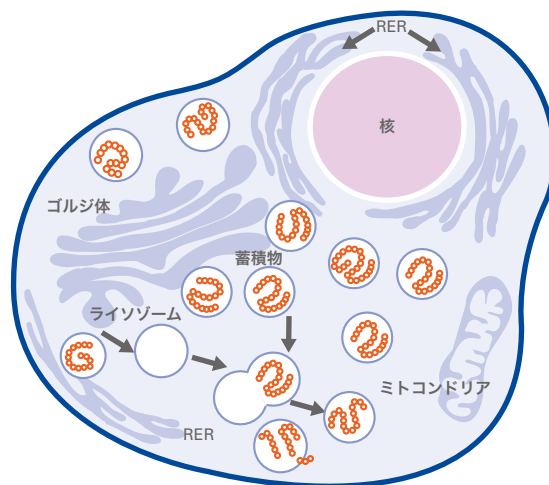
これまでに特定されたライソゾーム病は45種類を超えており、その罹患率は新生児の5,000人に1人と推定されます¹。

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}。

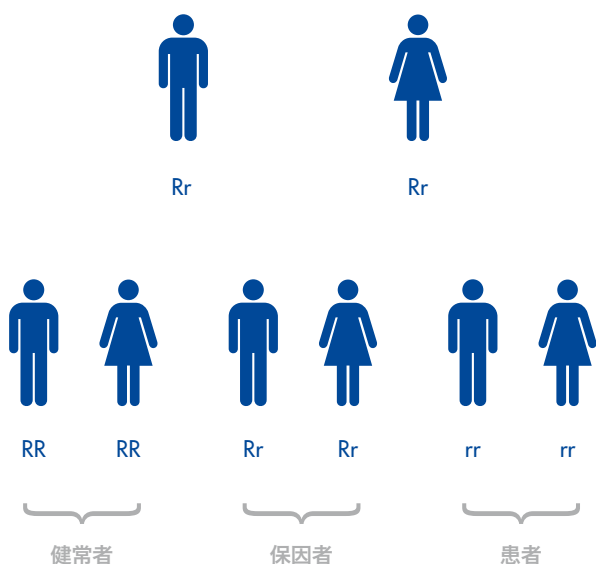
これまでに、11 種類の酵素欠損症によって 7 種類の MPS が引き起こされることが分かっています。酵素が欠損すると、細胞の多くに含まれているライソゾームに GAG が蓄積します。そのような状態になった細胞は機能不全を起こし、全身 (心臓、骨、関節、呼吸器系、神経系など) にわたって進行性の障害を引き起こします²。

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}。

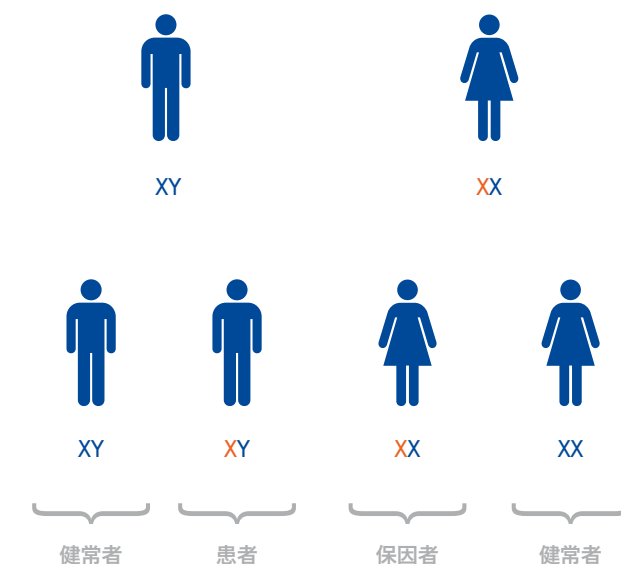
GAG 蓄積の転帰は MPS の種類によって異なる可能性があります。程度の差こそあれ、共通する臨床的特徴も数多く存在します。各 MPS の臨床的重症度も幅広く、進行が比較的速いもの (古典型) から遅いもの (非古典型) まであります^{2,3}。

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	サンフィリッポ A 型	ヘパランスルファミダーゼ	HS	17q25.3
MPS III B 型	サンフィリッポ B 型	N-アセチル- α -グルコサミニダーゼ		17q21
MPS III C 型	サンフィリッポ 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	サンフィリッポ 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

骨格所見

骨格系の症状は MPS の全病型にわたってある程度みられるものですが、その程度は病型によって異なります。特定の病型では、骨格機能障害が疾患の重症度を反映している場合があります。症状の現れ方も多岐にわたり、骨端障害を伴う（または伴わない）単純扁平椎体症が現れるものから、より重症度の高い骨格変形が現れて重い障害と短い余命につながり得るものまであります²。

一般的に、MPS IH 型、IH/S 型、II 型（重症度の高い病型）、IV 型および VI 型では、様々な重症度の低身長と発達遅延がみられます²。すべての病型における共通点として、多数の骨格変形（多発性骨形成不全）が放射線検査で確認されています^{9,12}。

多発性骨形成不全の原因

多発性骨形成不全は、骨と軟骨の細胞に GAG が蓄積することによって生じます。GAG の蓄積によって成長軟骨板内でアポトーシスが生じ、細胞の誤整列が起きると、骨の健康的成長を示す円柱構造が損なわれてしまいます¹³。

重要なのは、この疾患に伴う骨格異常が広い範囲におよび、程度の差はあっても骨格系全体に関わるものであると知っておくことです。

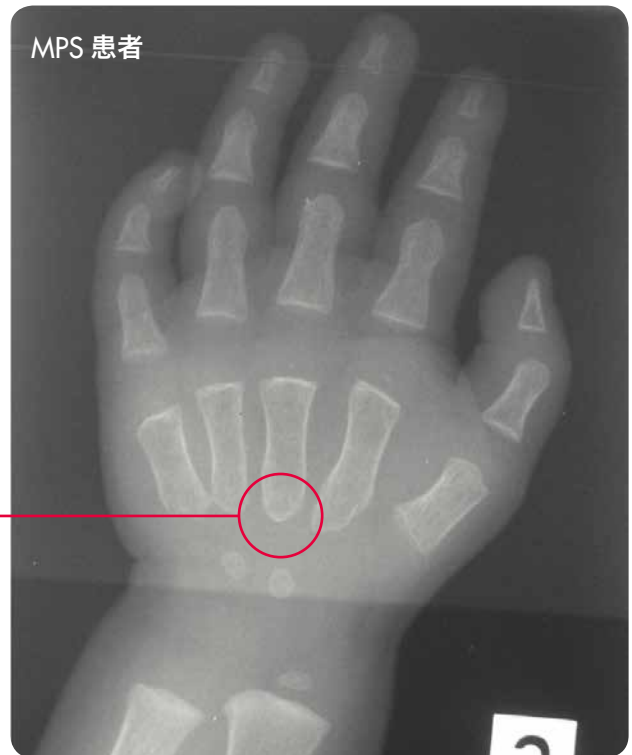
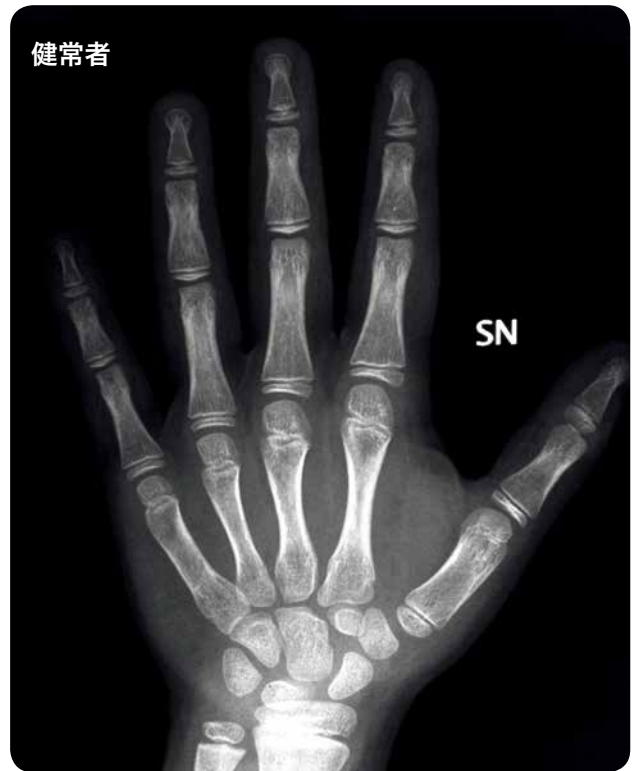
手

MPS 患者には、驚手として知られる手の変形がよくみられます。

短くて太い指は屈曲し、器用に動かすことができない場合が多いです。X線画像では、不規則な骨端板と非定型的な幅で銃弾の形をした指骨を確認することができます。



MPS 患者にみられる手の表現型多様性

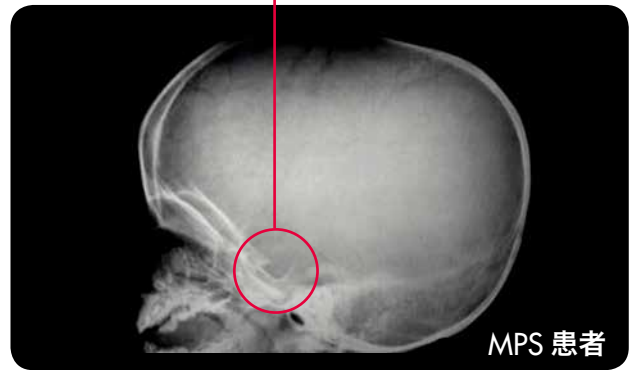
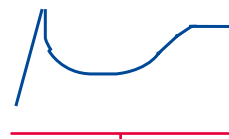
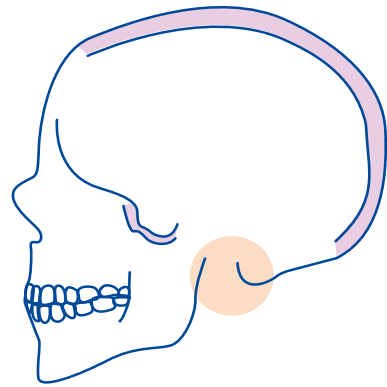


最も重症度の高い多発性骨形成不全が認められる部分



頭蓋骨

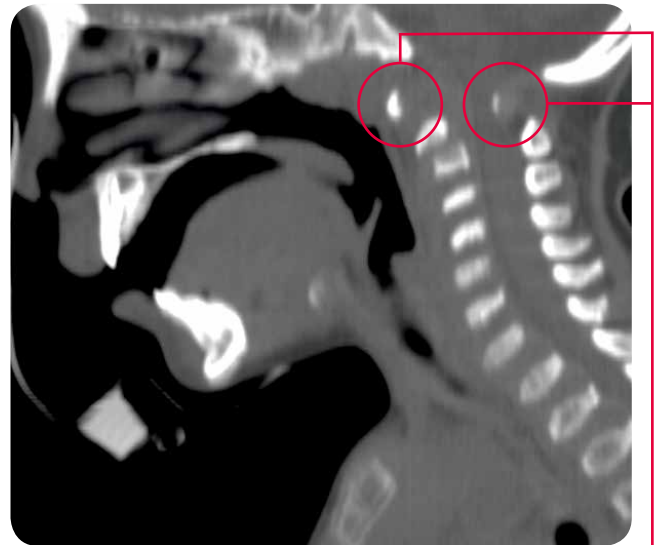
MPS 患者には、大頭症や頭蓋骨円蓋部の肥厚、舟状頭蓋症がよくみられます^{2,14}。頭蓋骨底部の異常（特に脳下垂体を収容しているトルコ鞍の形態変化）もよくみられます。トルコ鞍の変形は、それだけで診断を確定することはできませんが、MPS における典型的な異常です⁹。



健常者と MPS 患者の頭蓋骨比較

頸椎

後頭骨の異常（特に後頭部顆状突起の形成異常）に加えて、重度の歯突起形成不全を特徴とする第 1 頸椎（環椎）と第 2 頸椎（軸椎）の変形があると、頸椎の上にある頭蓋骨の位置や第 1 頸椎と第 2 頸椎の配列がずれてしまいます。その結果、頸椎全体が著しく不安定になったり、脊髄が損傷したりすることがあります^{2,3}。最も重篤な 2 件の症例では、脊髄にかかる圧力を減じて環椎後頭関節を固定する処置を受けなければならませんでした²。



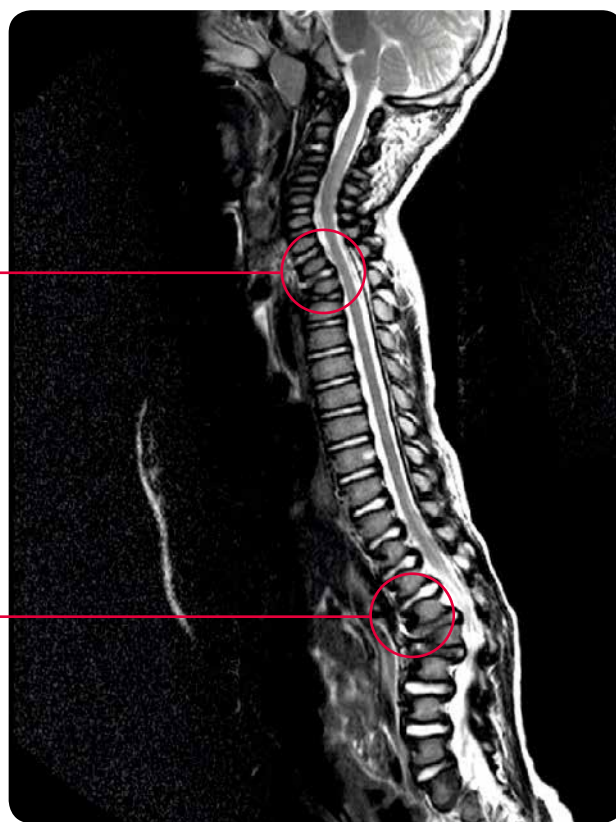
MPS 患者の頸椎部コンピューター断層撮影 (CAT) 像：頭頸接合部の脊柱管が縮小していることが分かります。

脊柱

脊柱部の X 線側面像をみると、フック状またはくちばし状に下方へ曲がった**楕円形の椎骨**が確認できます。椎体中心部とともに、**扁平椎体**は MPS IV 型 (モルキオ症候群) の特徴となります^{2,9}。

脊柱管の狭窄・変形による脊髄圧迫症や胸の硬直による呼吸障害といった他の症状と同様に、重症度の高い病型では椎骨変形がより頻繁に認められます^{2,9,15}。

単純椎骨形成異常は、様々な重症度の脊柱後弯症と脊柱側弯症を引き起こすだけでなく、腰部突背 (瘤) の原因にもなり、早ければ生後 1 ヶ月で最も重篤な状態が認められることがあります。さらに関節硬縮が伴うと、単純椎骨形成異常は多くの MPS 患者にみられる姿勢異常の原因にもなります^{2,9,15}。



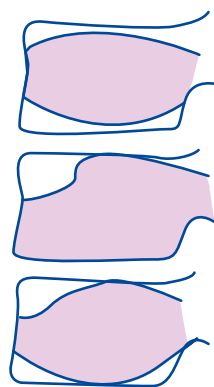
MPS 患者の脊柱全体の核磁気共鳴 (NMR: nuclear magnetic resonance) 像: 頭頸部に脊髄圧迫はみられませんが、T2 と L2 に脊柱後弯を確認できます。



健常者



MPS 患者



突背

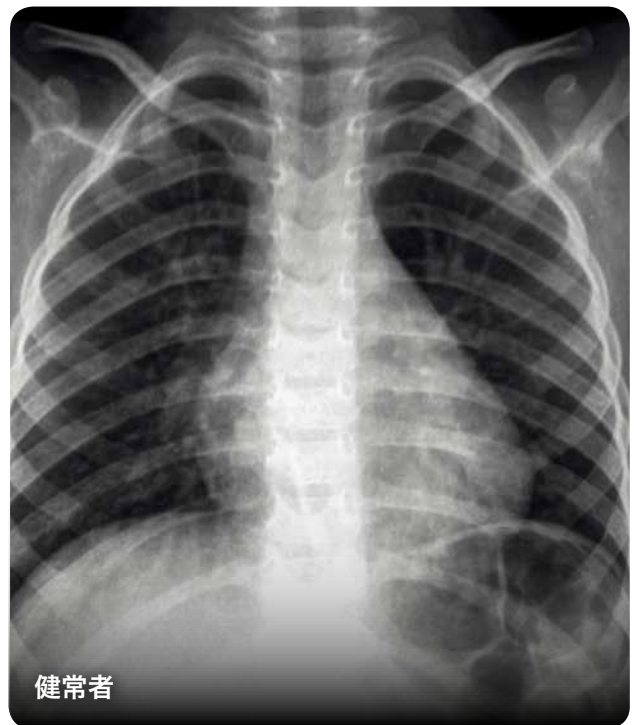
健常者と MPS 患者の脊柱部 X 線像比較

生後 1 ヶ月の突背症例

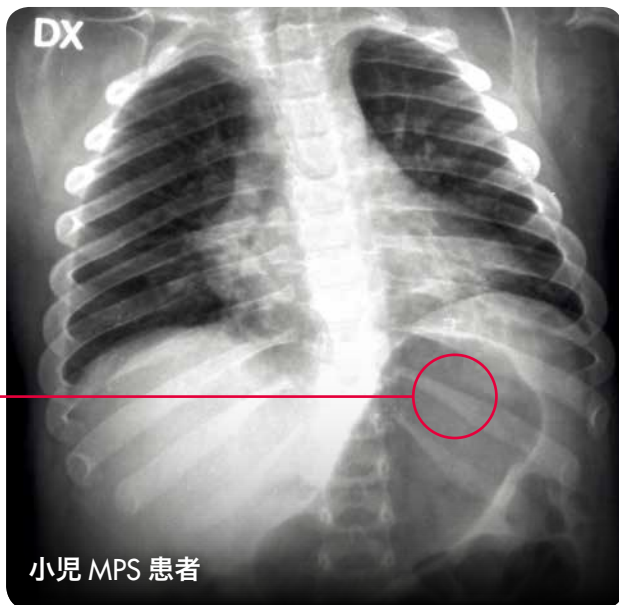


胸

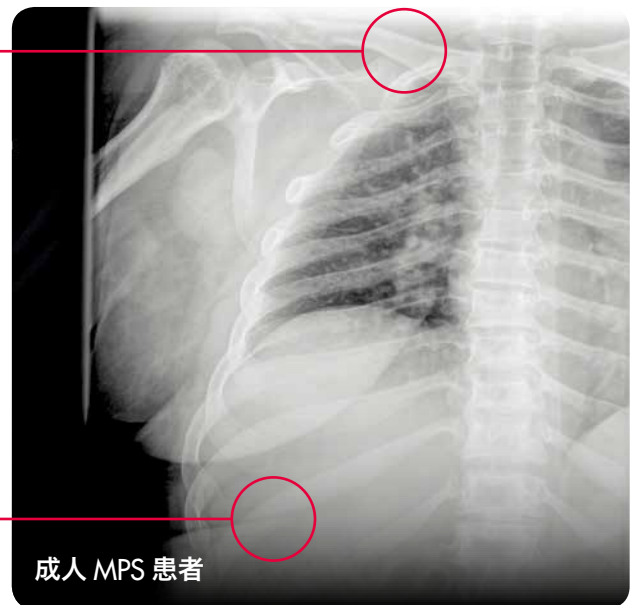
MPS では、オール状（前側の幅が広く、後側が細くなっている形）の独特な肋骨変形がみられます。特徴的とまでは言えませんが、短くて厚い鎖骨もよくみられます⁹⁾。



健常者



小児 MPS 患者



成人 MPS 患者

健常者、小児 MPS 患者、成人 MPS 患者の胸部 X 線像
矢印は、オール状の肋骨と典型的な鎖骨変形を示しています。

長骨

長骨には軽度の骨端形成不全が現れることが多く、関節板のずれや厚くて短い骨幹がみられる場合もあります。



健常者、小児 MPS 患者、成人 MPS 患者の上肢部 X 線像



膝

MPS 患者には、膝の外反変形がよくみられます。脊柱や骨盤の変形に加えて、X脚（**外反膝**）はMPS患者に典型的な膝の曲がった姿勢の一因となります^{9,16}。

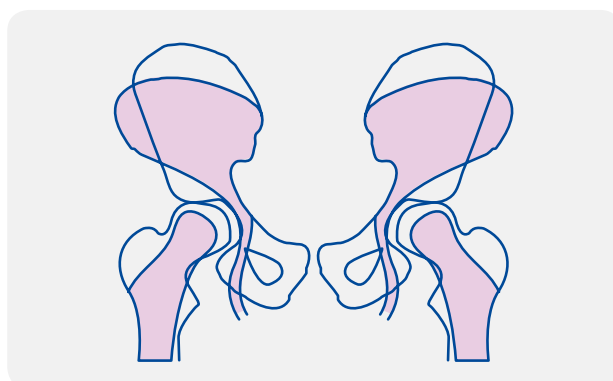


外反膝を伴う MPS 患者の X 線像

骨盤

骨盤部分には**股関節形成不全**がよくみられます。その原因は丸みのある腸骨翼や下方に向かって細くなる腸骨といった骨の異常で、腸骨の外側面は臼蓋に向かって細くなり、結合していきます。下方に向かって細くなる変形は、極めて典型的な所見です⁹。

このような所見がみられる場合には、整形外科的な介入を要することが多いです。大腿骨頭は形成異常を起こしていて本来の位置に収まらず、構造異常や姿勢異常、疼痛を引き起こします⁹。



健常者



小児 MPS 患者



成人 MPS 患者

鑑別診断：

- ムコリピドーシスⅡ型・Ⅲ型や GM1 ガングリオシドーシスといった他の蓄積症
- 関節拘縮症（出生時にみられる拘縮）
- 若年性特発性関節炎
- 関節リウマチ

MPS を考慮すべき所見：

- 椎体異常（形成不全、くちばし状の変形、扁平椎体症、脊柱後弯症／突背）
- 両側股関節形成不全／骨壊死（ペルテス様）
- 鷲手
- 粗な顔貌
- 関節の可動域制限／硬直または過度可動性／弛緩
- 低身長

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. White K and Paul Hartz P. Orthopedic management of Mucopolysaccharide Disease. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 2010;3(1):47–56.
13. Simonaro C *et al.* Joint and bone disease in Mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models. *Pediatric Research* 2005;57(5):701–7.
14. Sjøgren P, *et al.* Mucopolysaccharidoses and anaesthetic risks. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1987;31:214–8.
15. Valayannopoulos V *et al.* Mucopolysaccharidosis VI Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010;5(5). Available at: <http://www.ijrd.com/content/5/1/5> Last accessed March 2018.
16. Garcia P *et al.* Skeletal complications in Mucopolysaccharidosis VI patients: Case reports. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 2010;3(1):63–9.

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