

# ムコ多糖症の早期症状について：文献のシステマティック・レビューおよび医師への調査による結果

Journal of Inborn Errors of Metabolism  
& Screening  
2018, Volume 7:1–12  
© The Author(s) 2018  
DOI:10.1177/2326409818800346  
journals.sagepub.com/home/iem  
[Logo:SAGE]

Lorne Clarke, MD<sup>1</sup>, Carolyn Ellaway, MBBS, PhD<sup>2</sup>,  
Helen E. Foster, MD, MBBS<sup>3</sup>, Roberto Giugliani, MD, PhD<sup>4</sup>,  
Cyril Goizet, MD, PhD<sup>5</sup>, Sarah Goring, MSc<sup>6</sup>, Sara Hawley, MSc<sup>7</sup>,  
Elaina Jurecki, MS, RD<sup>7</sup>, Zaeem Khan, MPH, BSc<sup>6</sup>,  
Christina Lampe, MD<sup>8</sup>, Ken Martin, MD<sup>9</sup>,  
Suzanne McMullen, MHA, BSc<sup>6</sup>, John J. Mitchell, MD<sup>10</sup>,  
Fathima Mubarack, MSc, MHA<sup>7</sup>, H. Serap Sivri, MD<sup>11</sup>,  
Martha Solano Villarreal, MD, PhD<sup>12</sup>, Fiona J. Stewart, MB, BS<sup>13</sup>,  
Anna Tylki-Szymanska, MD, PhD<sup>14</sup>, Klane White, MD, MSc<sup>15</sup>,  
and Frits Wijburg, MD, PhD<sup>16</sup>

## 抄録

稀少疾患を対象とした治療法を開発する場合には、早期診断の課題が特に重要な意味をなす。本稿の目的は、リソソーム機能の異常に関連する稀少な遺伝性疾患群のムコ多糖症 (MPS) に関する臨床的検討とする。現行の治療法による転帰の質は介入時期による影響を受けるため、診断に至るまでの時間を最小限に短縮することが重要である。本研究の目的は、MPS 患者をいつ、どのように特性評価し、最初にだれに紹介するのかを明らかにすること、および MPS の早期診断を促すツールを開発することとした。194 研究から得た文献のシステマティック・レビュー、医師 209 名が MPS 症例 859 例について記入した医師へのオンライン調査

<sup>1</sup> British Columbia Children's Hospital Research Institute, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

<sup>2</sup> Sydney Children's Hospital Network, Sydney University, Sydney, Australia

<sup>3</sup> Great North Children's Hospital and Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

<sup>4</sup> Medical Genetics Service HCPA, Dep Genet UFRGS & INAGEMP, Porto Alegre, Brazil

<sup>5</sup> Service de Génétique, CHU Bordeaux, Laboratoire MRGM, INSERM U 1211, University of Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>6</sup> ICON plc, Vancouver, British Columbia, Canada

<sup>7</sup> BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, USA

<sup>8</sup> Centre for Rare Diseases, Clinic for Children and Adolescents, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden, Germany

<sup>9</sup> UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, CA, USA

<sup>10</sup> Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada

<sup>11</sup> Hacettepe University Children's Hospital, Ankara, Turkey

<sup>12</sup> Fundacion Cardioinfantil, Bogota, Colombia

<sup>13</sup> Belfast City Hospital, Belfast, United Kingdom

<sup>14</sup> Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

<sup>15</sup> Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA

<sup>16</sup> Academic Medical Center, University Hospital of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

受付：2018年6月7日、改訂：2018年8月8日受理：2018年8月8日

## 責任著者：

Lorne Clarke, MD, British Columbia Children's Hospital Research Institute, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.  
Email: lclarke@bcchr.ca

および MPS の専門家による国際的な討論会により導き出された所見からなる 3 部構成のアプローチを使用した。循環器科、小児神経科、耳鼻咽喉科、リウマチ科、整形外科、小児科および総合診療分野から徴候/症状を特定して MPS の早期診断を容易にする目的の簡易な専門分野別ツールに変換し、患者転帰を改善できるようにした。

## キーワード

ムコ多糖症、ムコ多糖症 I 型、ムコ多糖症 II 型、ムコ多糖症 III 型、ムコ多糖症 IV 型、ムコ多糖症 VI 型、ムコ多糖症 VII 型、診断

## 緒言

ムコ多糖症 (MPS) は、グリコサミノグリカン (GAG) の異化作用に関わるリソソーム酵素 11 種中 1 種類の欠損に起因する稀少な遺伝性疾患である。部分的に分解した GAG (ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸) がリソソーム内に蓄積すると、それに伴い尿中、血中、および脳脊髄液中の GAG 量が増加することが MPS の特徴である<sup>1,2</sup>。障害が進行すると、細胞内への GAG 蓄積が起こる。リソソームは身体のあらゆる部分に見出されるため、MPS には無数の徴候・症状が現れる場合がある。経時的に、MPS が多臓器不全、認知障害、および成人前死亡の原因になることもある<sup>1</sup>。通常、症状の発現は乳幼児期から小児期に起こる<sup>3</sup>。MPS の全出生時有病率は、ほぼ 25,000 人に 1 人であり、地域や民族的背景によって異なる<sup>4,7</sup>。

7 種類の MPS の病型 (I 型、II 型、III 型、IV 型、VI 型、VII 型、IX 型) が特定されており、MPS III 型には 4 種類の亜型 (A, B, C, D) が、MPS IV 型には 2 種類の亜型 (A と B) が存在する。各亜型は臨床的に類似するものの、個々の亜型が特定の酵素欠損に関連している。MPS II 型は X 連鎖疾患として遺伝するのに対し、他の型は常染色体劣性疾患である<sup>1</sup>。

MPS は、通常、酵素欠損の生化学検査によって診断され、分子遺伝学検査によってその診断が確定される。しかし、MPS 潜在例の早期臨床診断には、この診断検査で見つかることが望まれるが、なお大きな課題を含んでいる<sup>8</sup>。その原因は、本疾患の希少性、表現型の不均一性、広範囲に及ぶ非特異的な早期の徴候・症状に負うところが大きい。

診断の遅れは、医師から別の医師への紹介が影響する場合も多く、患者と介助者の大きな負担となる。患者も、誤診のリスクと不適切な介入の実施や効果のない治療を受けるリスクにさらされている。適時に診断検査を紹介することで、酵素補充療法や数種の MPS の病型に対する骨髄造血幹細胞移植などの根治的治療の開始を早め、二次的合併症を適切に管理できる<sup>9</sup>。早期診断によって、患者がその稀少疾患の専門医と協力関係を築き、より早く患者団体からの支援を受けることも可能となる。さらに、早期の診断によって保因者に注意を促し、正しい遺伝カウンセリング、出生前検査、および着床前遺伝子診断を受けることが可能となる。

MPS の初期症状について理解を深めることが、MPS 潜在例の早期の診断を向上させ、適時の診断を円滑に進めるために必要であり、適宜、患者を最適に管理し治療することができる。残念ながら、この分野でなされてきたこれまでの取り組みは成功していない<sup>8</sup>。したがって、新しいアプローチが必要である。本レビューの目的は、エビデンスに基づく多方法的な新規のアプローチを使用して、MPS 患者をいつ、どのように特性評価し、最初にだれに紹介するのかを明らかにすること、専門分野別の徴候・症状を識別すること、ならびに現行の診断の遅れを短縮し得る臨床的認知診断ツールを開発することとした。本ツールの有効性は、そこに含まれる情報がターゲット層にどの程度効果的に広まり、維持されるかに左右される。専門分科の医師ごとに異なるツールを作成することによって、最重要情報のみを各専門医に提供することを心がける。しかし、本ツールの効率的な普及とその後の公開が、最終的な成功を得るための最大の課題であり、重大な要素となろう。

## 材料および方法

本研究の目的を達成するため、最初に文献のシステマティック・レビューを実施し、次に医師への調査によって既報のエビデンスを実際の臨床経験で補足し、文献レビューで得られた結果の出版バイアスの可能性 (すなわち、稀少な徴候・症状の過剰出現と一般的な徴候・症状の再出現による過剰出現) を補正した。次に、本疾患の初期段階で明らかになる専門分野別の徴候・症状を特定して、MPS 潜在例の臨床的認知度を高める目的の専門分野別ツールを作成するため、文献のシステマティック・レビューと医師への調査から得られた結果を、国際的な MPS 臨床専門家 16 名で構成された検討会で審査した。

## 文献のシステマティック・レビュー

**検索方法と研究の選定。**以下の電子データベースを検索した。Embase (1970 年~2016 年 6 月 27 日) および PubMed からの MEDLINE (1970 年~2016 年 6 月 27 日)。登録研究、臨床的調査、自然経過、および遺伝子型・表現型に関する研究のハンドサーチも、キーワード検索を使用して PubMed で実施した。ベスト・プラクティス・ガイドライン<sup>10,11</sup>に従って透明性と再現性のある検索方法 (補足ファイル 1 と 2) を開発した。

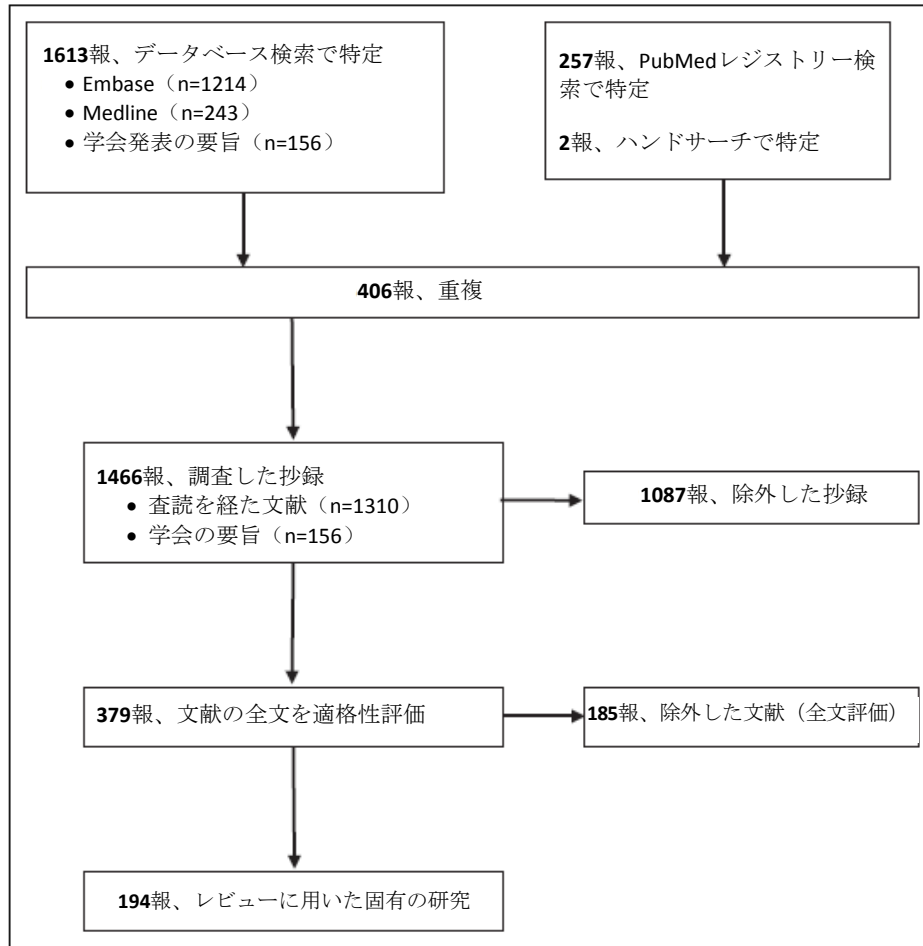


図1。文献レビュー：PRISMA図。

N：件数、PRISMA：システマティック・レビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目。

検索を、英語で書かれたヒト試験の研究のみに限定し、2016年6月27日までのものとした。

検索で得られた全文の標題および抄録を、評価者1名 (F.M.) が事前に定めた適格基準に照らしてレビューした。「不確か」と記載された文献の標題および抄録を、2番目の評価者 (E.J.) がレビューして最終決定した。選択基準を、対象集団、介入および比較対象、転帰および研究デザイン (PICOS) の枠組みに関して指定した。対象とする集団を MPS (すべての型) とした。介入、比較対象、または研究デザインに制限を設けなかった。

「転帰」には、診断に至る臨床経過、臨床症状、徴候・症状の発現、臨床像、臨床的評価、表現形、表現型・遺伝子型相関、重症度、または病気の進行が遅い/速いという記述を含めた。適格基準を満たす全研究を本レビューに組み入れた。徴候・症状に関する情報が欠けている場合、または治療薬、診断法、新生児スクリーニングもしくは生化学/分子アッセイを目的としている場合、それらの研究を除外した。レビューの各段階で選択した研究数と除外した研究数を示すため、システマティック・レビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-

Analyses : PRISMA) の流れ図 (図1) を作成した。

データの抽出および解析各研究から、MPS の病型に特異的なデータを抽出した。2種類の MPS の病型の徴候・症状について記述する研究1報から、個別に2種類の記録を抽出することとなる。データを Microsoft Excel の抽出表に記入し、抽出欄をエラーがないかどうかスポットチェックした。

抽出データには、症状発現時の年齢中央値、診断時の年齢中央値、診断遅れの中央値、徴候・症状 (症例提示での有無と診断のきっかけにおける役割を含める)、報告した医師の専門、誤診を含めた。ほとんどの文献が結果を集約して報告していたため、文献のシステマティック・レビュー結果を報告する際の単位を、患者ではなく記録とした。データを表形式で統合した。MPS の臨床像を、MPS の病型、年齢層 (1歳未満、1-4歳、5-9歳、≥10歳)、主要症状のカテゴリー、報告した医師の専門、公開日に基づき層別化した。中央値と範囲を使用し、データを集約して示した。

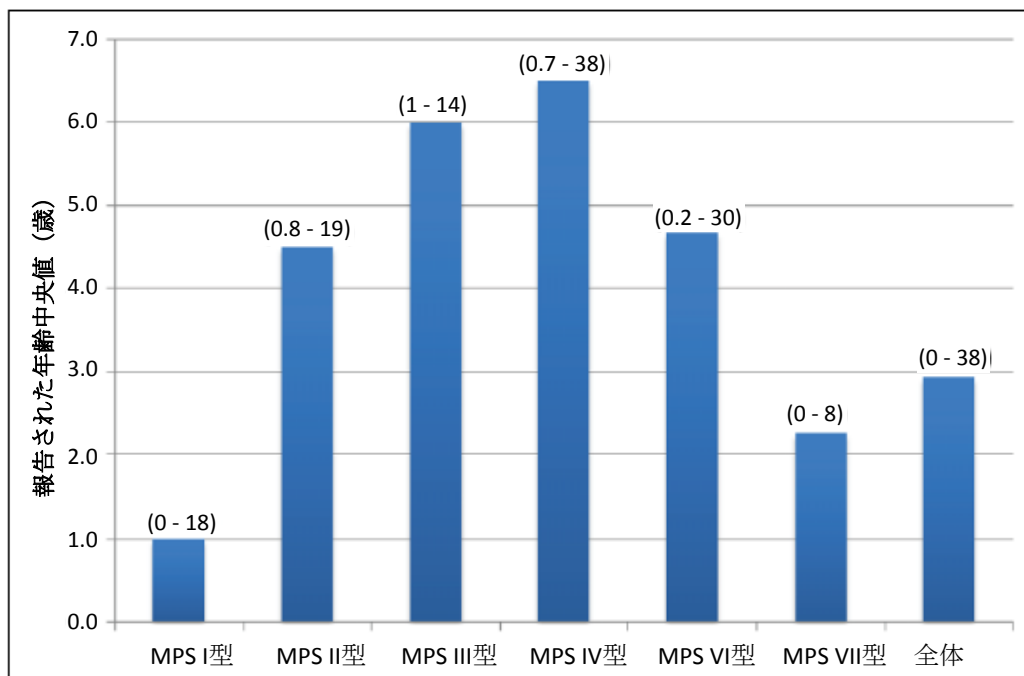


図 2. 文献レビュー：ムコ多糖症 (MPS) 型別の診断遅れ期間。

\*報告がないため、いくつかの研究を除外した。文献中の異なるデータに由来する結果を統合しているため、診断時の年齢と診断遅れ期間が一致しない可能性がある。範囲を括弧内に示した。

## 医師への調査

**配布および適格性。** 医師への調査の対象集団は、MPS 潜在例を最初に紹介する医師とした。これまでに調査への参加の同意を得ているオンライン・リサーチ・パネルから医師を募集した。適格性基準は、医師の専門、診療国、および現在または過去に MPS の確定例または疑い例を 1 例以上識別、診断または管理した経験の必要条件とした。MPS 患者を紹介される可能性が最も高い医師からの専門分野に関する回答を基に専門分野を選択した。適格専門分野は、総合医学科、整形外科、リウマチ科、神経科、内科、眼科、循環器科、小児科、臨床遺伝科/代謝遺伝科、および耳鼻咽喉科とした。MPS の医療機関があることが知られている国より、適格となる医師を特定できる可能性が高く、研究対象に地理的な多様性をもたらせることを基準に適格国を選択した。適格国は、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、コロンビア、フランス、ドイツ、イタリア、日本、マレーシア、シンガポール、韓国、スペイン、トルコ、英国、および米国とした。適格となった医師がオンラインで調査項目に記入した。

**調査内容。** 調査には、医師の背景情報および診療、MPS の実績 (発現した具体的な徴候・症状を含む)、MPS 疑い例に対してオーダーする可能性がある紹介診療パターンおよび臨床/放射線検査に関する質問を含めた。医師に、思い出すことができる MPS 潜在例を最大 10 例まで記載するよう依頼した。記載事項は診察時の臨床像、MPS の病型、

最初に症状を発現した時の患者の年齢、患者でこれらの初発症状が継続した期間 (患者を紹介する時まで、または紹介されて来た時のいずれか) とした。調査には以下の 4 か国語を使用した。英語、日本語、ポルトガル語、およびスペイン語。調査への記入には約 20 分を要し、その時間に対する対価を参加者に支払った。英語版の調査については補足ファイル 3 を参照。

**データ解析。** データを表形式で統合した。MPS の臨床像を、MPS の病型、年齢層 (1 歳未満、1-4 歳、5-9 歳、 $\geq 10$  歳)、報告した医師の専門、および/または主要症状のカテゴリに基づき層別化した。

## 臨床専門家による検討会

MPS 症例の診療実績が高い医師 16 名で構成される国際検討会を開催した。本検討会の参加者に、文献のシステマティック・レビューの方法と医師への調査方法に関する情報を示し、参加者がその結果を評価した。個人の専門知識と臨床経験に基づいたグループ討論に加えて、これらの調査結果を使用して、検討会の参加者が、医師への調査と参加者の臨床経験を基に、MPS を検出する感度および特異度が比較的良好となる主要な初期徴候・症状を推奨した。検討会の参加者が、専門医と専門外の医師に適すると考えられる主要な徴候・症状を推奨した。

表 1. 医師への調査：専門分野別の調査した医師数

	医師の回答者 (n=209)	
	N	(%)
専門		
総合診療科／家庭医	42	(20.1)
整形外科	12	(5.7)
リウマチ科	18	(8.6)
神経科	13	(6.2)
内科医	23	(11)
眼科	23	(11)
遺伝医学科 <sup>a</sup>	0	(0)
循環器科	25	(12)
小児科	25	(12)
代謝性疾患／代謝遺伝科	18	(8.6)
耳鼻咽喉科医	10	(4.8)

<sup>a</sup> 専門医パネルから医師を募集したが、これまでに調査への参加の同意を得ている遺伝医パネルは利用しなかった。

これらの警告徴候・症状を基に作成したツールを、検討会で何度も繰り返し評価し、同時に医師への調査結果と文献レビュー結果との相互参照を実施し、ツールがスクリーニング検査の現実的なきっかけとなるように、各徴候／症状がMPS症例で高頻度のもので選択基準を満たし、また該当する分野の医師を対象としたかなり低頻度の徴候／症状も見られることを確かめた。個々の徴候または症状の選択／除外を判定する特異度と感度の正確なバランスは、専門家による検討会の集約的な臨床判断を基準とした。

## 結果

### 文献のシステマティック・レビュー

計 1466 報の固有の抄録を特定した。内 379 報の全文をレビューし、選択基準を満たす文献は 194 報となった (図 1)。これらの研究の大多数 (76%) は 1 種類の MPS の病型に関する報告であった。MPS の病型に特異的な記録の計 330 報中 194 報が固有の研究を報告していた。

選択した 194 研究中 38% がレビューであり、22% が症例報告、症例集積に含まれる残りの部分、観察研究、調査、およびガイドラインであった。MPS の病型に特異的な被験者数は、1 例～1041 例に及んだ。記録の 42% が 10 例未満の患者数であり、3% のみが 75 例以上の患者数であった。全体として、研究の 44% が欧州のもの、次にアジアのもの (研究の 15%)、北米のもの (研究の 14%) となった。それぞれの MPS の病型が 1 報以上の研究に記載されていた。MPS I 型の記述 (研究の 39%) と MPS IV 型の記述 (研究の 32%) が特に高頻度であった。

診断した医師の専門が記載されていた研究の中では、遺伝医、小児科医、または代謝専門医の頻度が最も高かった。診断の遅れを図 2 に報告する (補足ファイル

4 に詳細を示す)。典型的な診断の遅れは、症状発現時からの遅れであり、2.9 年 (範囲：0～38 年) になると報告された。記録の約 20% では、診断遅れの中央値が 10 年以上になると報告された。MPS の病型間でのばらつきが認められた。最長の診断遅れは MPS IV 型で報告される傾向があった。

粗な顔貌、低身長、角膜混濁、肝腫大、および／または脾腫大が、診察時の徴候・症状で大半を占めた。発現した徴候・症状で、他に高頻度で報告されたものとして、心臓弁の異常、神経学的異常、関節の異常、および多様なレベルの顔面異形があった (補足ファイル 5 に詳細を示す)。

### 医師への調査

計 521 名の医師をスクリーニングした。内 209 名が適格となり、本調査に参加した。1 国あたり医師 5～20 名が参加した。最も高頻度となった専門分野は総合医学 (参加医師の 20%) で、低頻度となった分野は耳鼻咽喉科 (参加医師の 5%) であった (表 1)。参加医師の大半が学術分野で活動し (65%)、研修医期間以降の経験の中央値は 16 年 (範囲：2～56 年) であった。参加医師の経験として、現行の MPS I 例の中央値 (範囲：0～200 例) と過去の MPS III 例の中央値 (範囲：0～300 例) が認められた。医師の大多数 (78%) が MPS I 型を経験していた。最も経験が少ないものとして MPS VII 型 (報告した経験の 14%) が報告された。

参加医師が報告した MPS 症例は計 859 例で、内 MPS I 型がその半数以上 (n = 435) を占め、MPS VII 型は 17 例のみであった。全 MPS の病型では、症例の 67% が 12 歳未満で、25% が 4 歳未満で最初の症状を認めた。

医師が記載した最も高頻度で発現した徴候・症状は、骨格の奇形と関節の障害であり、全 MPS の病型の症例の 20% 以上で報告された (図 3)。歩行異常、発育遅延、醜形顔貌、精神運動遅滞、肝腫大も高頻度で報告され、ほとんどの MPS の病型症例の 20% 以上で観察された。ほとんどの MPS の病型の眼科徴候として、角膜混濁が最も高頻度で観察された (全 MPS 症例の 26%)。報告された全 MPS 症例の 20% 以上で、心奇形と肝腫大が診察時に認められ、心奇形は MPS I 型、IV 型および VI 型例の 30% 以上に上った。MPS III 型では神経学的な徴候・症状が診察時に最も高頻度で報告された。

4 歳未満で発症した症例の場合、患者のほぼ半数以上で骨格の異常または特異的顔貌が発現した (それぞれ、52% と 51%)。この年齢層において高頻度で報告された他の徴候・症状は、発達遅延 (症例の 45%)、発育遅延 (38%)、精神運動遅滞 (36%)、筋緊張低下 (31%)、および認知障害 (30%) であった。

		MPS I型 (n=435)	MPS II型 (n=42)	MPS III型 (n=148)	MPS IV型 (n=106)	MPS VI型 (n=21)	MPS VII型 (n=17)	MPS IX型 (n=21)	不明 (n=69)	全体 (n=859)
		%	%	%	%	%	%	%	%	%
骨格/筋	骨格の奇形	49.4	50	30.4	68.9	61.9	29.4	52.4	34.8	37.7
	関節の障害 (拘縮または過可動)	33.8	28.6	37.2	34.9	42.9	35.3	52.4	30.4	34.7
	歩行異常	26.9	19	18.9	39.6	28.6	29.4	33.3	24.6	26.8
	成長遅滞/低身長	30.6	26.2	27.7	42.5	57.1	11.8	23.8	27.5	31.2
	膝変形	18.4	26.2	12.8	28.3	28.6	23.5	23.8	13	19.1
	股関節変形	17	4.8	16.9	27.4	19	5.9	14.3	11.6	17
	亀背変形	10.1	14.3	2.7	15.1	14.3	5.9	14.3	7.2	9.5
発達	その他	1.1	0	0	0	0	5.9	4.8	1.4	0.9
	/粗な顔貌	40.2	35.7	37.8	36.8	38.1	29.4	19	27.5	37.4
	精神運動遅滞	32	33.3	38.5	35.8	42.9	11.8	28.6	24.6	32.8
	筋緊張低下	22.3	21.4	30.4	17	19	35.3	23.8	14.5	22.6
臓器系の障害	その他	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0.2
	心奇形	30.6	16.7	12.8	36.8	42.9	5.9	14.3	17.4	26
	呼吸異常	16.8	9.5	16.2	21.7	19	11.8	23.8	24.6	17.7
	睡眠時無呼吸/睡眠呼吸障害	13.1	9.5	18.9	13.2	28.6	11.8	23.8	17.4	14.9
	肝腫大	26.2	23.8	29.1	23.6	23.8	23.5	19	8.7	24.6
	脾腫大	21.6	21.4	18.2	21.7	23.8	11.8	9.5	13	19.9
	難聴	11.3	16.7	16.9	10.4	14.3	5.9	4.8	15.9	12.6
眼科系	多発または再発ヘルニア	5.3	14.3	4.1	10.4	14.3	17.6	4.8	4.3	6.5
	その他	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0.1
	角膜混濁	34	19	16.2	24.5	33.3	35.3	9.5	7.2	26.3
	網膜変性	14.3	9.5	14.2	12.3	9.5	5.9	38.1	8.7	13.6
神経系	緑内障/眼圧上昇	9.7	11.9	16.9	13.2	14.3	29.4	4.8	8.7	11.8
	その他	0.9	0	2	0	0	0	9.5	1.4	1.2
	発達遅延	33.8	19	32.4	23.6	23.8	11.8	28.6	20.3	29.7
	認知発達遅滞	22.1	9.5	34.5	13.2	28.6	11.8	28.6	18.8	22.4
耳鼻咽喉科系	多動性	12	11.9	41.9	17.9	19	11.8	23.8	14.5	18.5
	自閉症スペクトラム障害	8.7	0	26.4	9.4	14.3	11.8	4.8	8.7	11.5
	注意障害	13.3	19	31.8	10.4	19	17.6	23.8	7.2	16.4
	手根管症候群	6.2	4.8	5.4	5.7	9.5	0	0	5.8	5.7
その他	その他	0.5	0	1.4	0	0	0	0	0	0.5
	反復性の耳感染	20.2	21.4	10.8	19.8	9.5	11.8	28.6	15.9	18
	反復性の洞感染	13.8	9.5	20.3	19.8	14.3	23.5	9.5	15.9	15.7
	反復性の口蓋扁桃感染	9.4	11.9	18.9	6.6	23.8	5.9	19	10.1	11.4
	高頻度の鼓膜チューブ留置	6	7.1	11.5	9.4	9.5	5.9	19	5.8	7.8
	難聴	9.4	9.5	15.5	12.3	23.8	0	14.3	4.3	10.7
	その他	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0.1
その他	皮膚異常	12.4	26.2	11.5	14.2	14.3	11.8	14.3	10.1	13
	髪の変異	12.6	11.9	16.9	7.5	19	17.6	9.5	1.4	12
	胎児水腫	4.1	0	11.5	9.4	4.8	11.8	14.3	2.9	6.2
	不良菌列/菌の異常	13.1	14.3	15.5	16	19	0	9.5	7.2	13.3
	顔回のかぜ/上気道感染症	9	2.4	10.8	9.4	9.5	23.5	33.3	10.1	10
	巨大舌	12.2	7.1	15.5	13.2	19	0	9.5	11.6	12.5
	MPSの家族歴	5.7	0	6.1	4.7	14.3	17.6	4.8	5.8	5.8
その他	0.7	2.4	0.7	0	0	0	4.8	4.3	1	

図 3. 医師への調査：ムコ多糖症 (MPS) を最初に疑った時点で、または MPS の疑いにより紹介されて来た患者で発現した徴候/症状\*。  
\*報告例中の割合。医師には 10 例までのデータ入力許可された。しかし、これらのデータを患者カルテから引用するよう求めているため、医師の記憶による可能性が高い。20% を超える場合セルに網掛けをし、最大値の網掛けの色を一番濃くした。各小項目の「その他」欄は、任意の記入欄を集計したものである。列のヘッダーにある「n」は、記入された患者数 (1 つ以上の症状も記載) を表す。

医師の 41% が、MPS に関連することを知らなかった徴候・症状が自分の患者で認められたと報告した。それらの症状は、多様な行動異常 (5%)、ヘルニアや肝腫大などの腹部症状 (4%)、骨格の症状 (3%)、および視覚症状 (2%) であった。

紹介される前または MPS 検査される前に患者が MPS の特徴を示した期間には大きなばらつきが認められ、1 か月～5 年の範囲に及んだ。紹介前の平均期間が最も長くなった徴候・症状は、手根管症候群、皮膚異常、反復性の耳、鼻および/または洞感染、亀背、心奇形、および MPS の家族歴であり、すべてが平均で紹介前の 13 か月以上にわたり発現した (表 2)。

紹介診療パターンからは、MPS 診断に至るまでの過程に多くの専門医が関わったことが明らかになった (図 4)。調査した医師が紹介を受けた元として最も多かった 2 つの専門分野は、総合診療科と小児科であった。調査した医師が患者を紹介した先の専門医の中で最も多かったものは、代謝専門医と小児科医であった。調査した医師の中で、MPS の疑い例を紹介する前に MPS の一次スクリーニング検査をオーダーした医師は 27% であることが示された。そのため、明らかに MPS のスクリーニングと検査について医学界の知識を向上させる必要がある。

表 2。 医師への調査：検査／紹介にいたるまでの特定徴候／症状の持続期間<sup>a</sup>。

	症例 (人)	検査／紹介前の症状の持続期間 (月数)	
		平均 (SD)	中央値 (範囲)
骨格／筋			
骨格の奇形	407	12.2 (11.3)	10 (1～60)
関節の障害 (硬直または過可動)	298	12.8 (11.5)	9 (1～60)
歩行異常	230	10.4 (9.6)	6 (1～60)
成長遅滞／低身長	268	11.6 (10.9)	7 (1～53)
膝変形	164	12.2 (10.6)	9 (1～48)
股関節変形	146	12.9 (11.9)	10 (1～53)
亀背変形	82	14.5 (12.8)	10 (1～60)
発達			
醜形／粗な顔貌	321	11.0 (10.7)	7 (1～60)
精神運動遅滞	282	10.2 (9.9)	6 (1～60)
筋緊張低下	194	7.3 (6.4)	6 (1～30)
臓器系の障害			
心奇形	223	14.8 (11.8)	12 (1～53)
呼吸異常	152	11.2 (9.8)	6.5 (1～53)
睡眠時無呼吸／睡眠呼吸障害	128	10.6 (9.0)	7 (1～60)
肝腫大	211	12.4 (12.1)	9 (1～60)
脾腫大	171	12.5 (12.3)	10 (1～60)
難聴	108	11.3 (9.4)	7 (1～48)
多発または再発ヘルニア	56	12.6 (11.9)	10 (1～60)
眼科			
角膜混濁	226	11.9 (11.2)	10 (1～60)
網膜変性	117	8.7 (5.8)	6 (1～24)
緑内障／眼圧上昇	101	10.5 (10.2)	6.5 (1～48)
神経科系			
発達遅延	255	10.8 (10.8)	6 (1～60)
認知発達遅滞	192	12.2 (11.4)	7 (1～60)
多動性	159	9.7 (10.8)	6 (1～60)
自閉症スペクトラム障害	99	10.6 (12.2)	6 (1～60)
注意障害	141	9.9 (8.7)	6 (1～40)
手根管症候群	49	15.1 (13.3)	13 (1～60)
耳鼻咽喉科系			
反復性の耳感染	155	13.2 (10.9)	12 (1～60)
反復性の洞感染	135	13.2 (11.3)	11 (1～60)
反復性の口蓋扁桃感染	98	9.6 (9.3)	6 (1～48)
高頻度の鼓膜チューブ留置	67	9.2 (7.0)	7 (1～30)
難聴	92	12.6 (10.5)	10 (1～48)
その他			
皮膚異常	112	14.9 (12.5)	12 (1～60)
髪の毛の異常	103	12.4 (11.0)	10 (1～60)
胎児水腫	53	6.2 (4.0)	6 (2～20)
不良歯列／歯の異常	114	11.6 (10.1)	8 (1～48)
頻回のかぜ／上気道感染症	86	12.3 (9.7)	12 (1～40)
巨大舌	107	11.1 (9.7)	7 (1～48)
MPSの家族歴	50	16.1 (14.1)	12 (1～60)

略語：MPS：ムコ多糖症、SD：標準偏差。

<sup>a</sup>調査した医師がMPS検査を決定した時点、または患者が紹介されて来た時点、または調査した医師に患者が紹介される前。

### 臨床専門家による検討会

専門家による検討会で、文献のシステムティック・レビュー、医師への調査、および専門家自身の臨床経験を基に検討して徴候・症状を特定した。徴候・症状を、小児科または総合医学科の医師に特化したもの、さらにMPSの初期徴候を有する患者が紹介される可能性が高い5専門分科

(循環器科、小児神経科、耳鼻咽喉科、リウマチ科、整形外科)の医師に特化したものとなるように選定した。これらの専門分野は、医師への調査で報告された紹介診療パターン、文献のシステムティック・レビューと医師への調査で特定された初期の徴候・症状、および専門家の経験に基づいて選択された。専門分野ごとに1～6種類の主要な徴候・症状を特定し、さらに徴候／症状を裏付けるためのリストを付け加えてMPSの臨床的疑いの確定に役立つものにした(表3)。

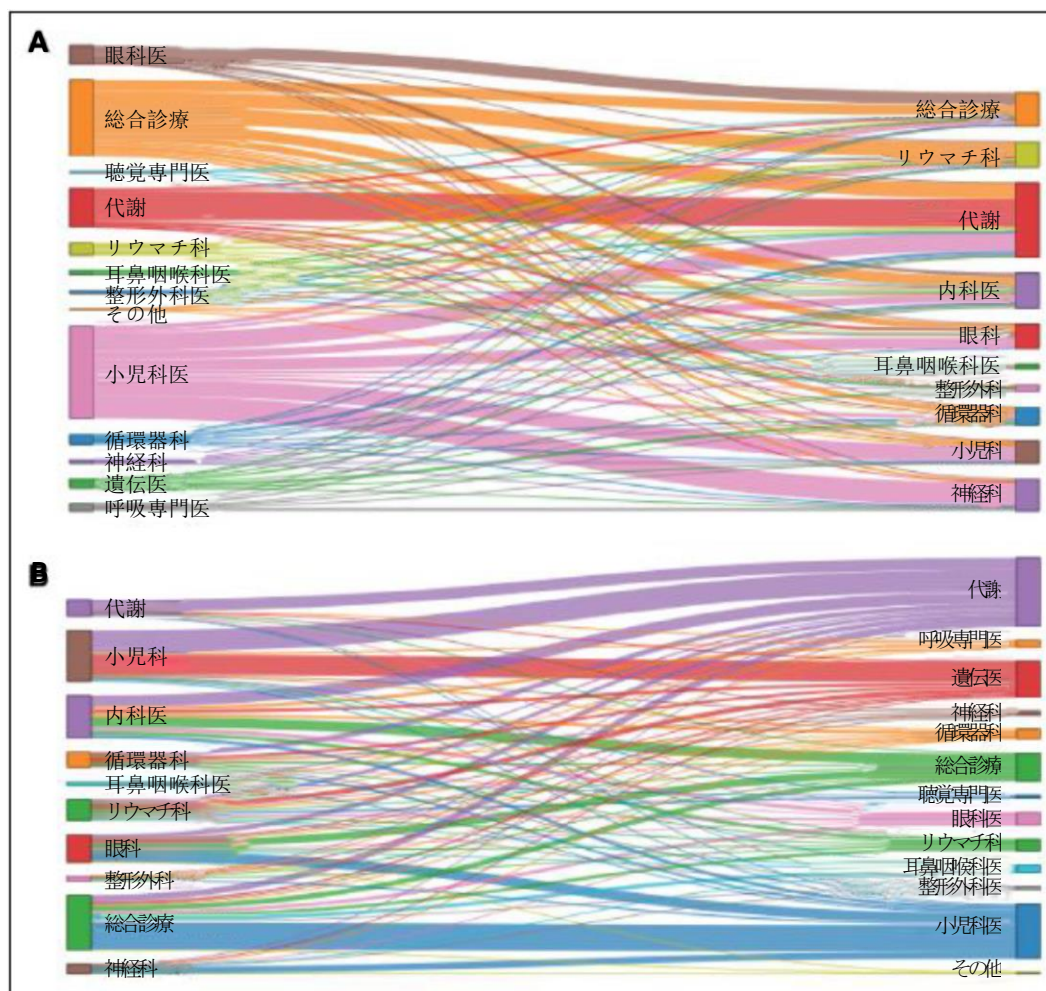


図 4. 医師への調査：調査し医師が、ムコ多糖症（MPS）例の紹介を受けた元の専門分野（A）と、MPS 疑い例を紹介した先の専門分野（B）を示す沖積図。

注：沖積図は、専門医が総合診療医から 10 例の、小児科医から 20 例の紹介を受けたと述べた場合の患者数を重み付けしたもので、これらの加重を図に示している。

次に、これらの徴候・症状を、専門分野別の臨床的認知診断ツールに変換した（補足ファイル 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12）。本ツールを、単純かつ視覚的になるように作成した。本ツールでは、MPS の発生率と早期診断の緊急性も強調し、より強力に MPS の臨床的疑いを確定し検査を促すために役立つ他の徴候・症状の情報を示し、次のステップも表示した。

次のステップを検討すると同時に、専門家による検討会は、利用できるスクリーニングおよび診断検査の選択肢が世界中で異なる点と、長期にわたって検査技術の改善の継続性を示した。上述した点と合わせ、これらの要素から、明らかに MPS のスクリーニングと検査について医学界の知識を向上させる必要性があり、最新の情報と地域別の情報を記載した世界の MPS 検査ウェブサイトを必要とすることが明らかとなった。その結果を受けて、www.test4mps.com のウェブサイトを作成して、MPS の検査方法に関する情報を提供し、MPS 検査を実施している世界中の検査室のデータベース（検索可能）を組み入れた。

## 考察

MPS の早期診断に関する大きな無駄が、医師への調査とシステマティック・レビューで明らかとなった。医師への調査に記入された症例では、紹介前に 1 年間、最大で 5 年わたり徴候・症状が観察されていた。また、観察された紹介診療パターンから、患者が多種多様な専門医に紹介され、さらに紹介された患者を他のさまざまな専門医に紹介していることが示された。文献のシステマティック・レビューでも同様の傾向が示され、記録の 40% 近くが 1-4 年の診断の遅れを報告し、20% が 10 年以上の遅れを報告していた。これは疑いもなく、徴候・症状の早期認知を向上させ、より早い段階での MPS スクリーニングの実施と代謝専門医や臨床遺伝医への紹介を促す必要性を示すものである。

医師への調査と文献レビューの結果から、MPS の早期診断がその希少性と多様性のため、さらに診察時の徴候・症状が微妙な性質の場合もあるため、難題となることが明らかとなった。調査した医師の 41% が、初めは MPS に関連すると気付かなかった徴候・症状が自分の患者にあったと報告した。



表 3. 国際的な MPS の専門家による検討会で作成された MPS の専門分野別警告症状の一覧。

専門	警告症状				確認された症状
整形外科	両側股関節形成不全／骨壊死（ペルテス様変化）	椎体異常（形成不全、くちばし状の変形、扁平化、脊柱後弯／亀背）			骨格異常の特徴（亀背、胸、幅広くなった肋骨、歯突起低形成、トルコ鞍の拡大、外反膝など）
循環器科	心臓弁肥厚				異所性蒙古斑
耳鼻咽喉科	反復性の耳鼻咽喉感染	上気道閉塞	進行性難聴		手根管症候群（両側）
小児神経科	発達遅延／退行	言語発達遅滞	多動性		慢性的な鼻漏
リウマチ科	原因不明の関節障害（疼痛の有無を問わず）	炎症の証拠なし			指関節の屈曲拘縮
小児科医	低身長／亀背、発育速度の低下	発達遅延	反復性の ENT-関連症状または感染	肝および／または脾腫大	鼠径または臍ヘルニア、特に再発／ヘルニア修復歴
総合診療医	原因不明の関節障害（疼痛の有無を問わず）	早発性の脊椎症	関節の制限／硬直または弛緩／過可動	心臓弁膜症	早期の角膜混濁
					開口困難 ウィルヒョウ・ロバン腔拡張 口蓋／咽頭扁桃肥大 緑内障（両側） 難聴 心臓弁疾患 ヘルニア、ヘルニア修復歴を含む 男性型多毛症 ヘルニア修復歴 水頭症 関節の異常（制限／硬直または過可動／弛緩） 脊柱後弯 左室肥大 肝および／または脾腫大 巨大舌 全身多発性障害 神経圧迫症候群 精神運動遅延／退行 反復性の耳鼻咽喉感染 痙攣 低身長 睡眠時無呼吸 脊柱変形 原因不明の関節障害（疼痛の有無を問わず）

略語：ENT：耳鼻咽喉、MPS：ムコ多糖症

MPS 症例の診療経験がほとんど／まったくない医師の間で認知度が向上したとしても、MPS に共通する症状発現を記述する面でのさらなる難題がある。骨格の奇形と関節の障害を多くの MPS 症の顕著な特徴とすると同時に、MPS を検討すべき早期に発現する他の臨床像を広範囲に含めたリストも編集した。一例として、文献レビューと医師への調査で多く報告された早期に発現する徴候・症状の中には、発育遅延、反復性の耳鼻咽喉感染、粗な顔貌、発達遅延、心臓弁肥厚、角膜混濁、進行性難聴、ヘルニアなどがあった。

他の研究者らも、発現した徴候・症状を基にツールおよび／またはアルゴリズムを作成し MPS の診断に役立てようと試みたものの、これらの取り組みによって経時的に診断遅れの平均期間が顕著に変化することはなかった<sup>8</sup>。この情報を広範囲に配信する難しさとターゲット層の移り変わりの激しい点が、これらのこれまでの試みが失敗に終わった実質的な原因である。残念ながら、本ツールもこれらのツールと同じ難題に直面するだろう。しかし、これまでの取り組みには複数の顕著な問題点があった。これまでの取り組みでは、未診断の MPS 患者を診察する可能性が高い一部の専門医のみを対象とし<sup>12-15</sup>、特定の MPS の病型<sup>14,15</sup>や MPS 集団のサブグループ<sup>12,13</sup>に限定し、高い特異度と不十分な感度を備えた複雑で多層的なアルゴリズムを作成し<sup>12,13</sup>、専門家の意見のみに依存した<sup>12-15</sup>ものとなった。今回のプロジェクトでは、これらのこれまでの問題点を克服するために複数の手順をとった。

MPS 症例の紹介先となる専門家が大多数を占めた。すべての MPS 症をまとめて対象とすることで、その発生率をターゲット層により適していると思われる範囲内にまで高め<sup>8</sup>、MPS の病型に関する専門知識がなくても医師が普通に MPS を疑えるようにできる。提案した本スクリーニングは、複雑なアルゴリズムよりも簡単に想起できる単純な警告を基本としている。また重要なこととして、システマティック・レビューと医師への調査を通して収集したデータの品質および量には、堅実なエビデンスという基礎が備わっている。

体系的な方法と再現可能な方法を用いて文献レビューを行い、レビュー、症例報告、症例集積、大規模な観察研究など広範囲に及ぶ研究デザインを入手した。医師への調査には、国際的に多言語による、多種多様な専門医から収集したデータが含まれるため、地理的地域間と専門分野間での症状発現や紹介診療パターンのばらつきを反映するものとなった。この多方法的アプローチは、大規模研究が不足している稀少疾患で、調査の質問を送り必要なデータを得るために重要である。

広範囲にわたるデータセットを収集したにもかかわらず、顕著な問題点がいくつか存在した。例えば、文献レビューの場合、出版バイアスという特有のリスクがある（すなわち、文献としての価値を考慮するために、非常に希な MPS の症状が文献に含まれているリスクがあり得

る）。しかし、多数の研究を入手でき、大規模な観察研究が数報含まれている点を考えると、これらの非常に希な症状も統合データセットの中では比較的希なものになることが期待される。文献のシステマティック・レビューにおけるこの問題点は、医師への調査によって本レビューを補い、結果の一般化可能性について臨床専門家に意見を求めることによって対処した。医師への調査での主な問題は、本研究のデザイン上、データがカルテの照査によるものではなく医師の記憶に基づく点であった。診察時に報告されなかった徴候または症状が存在する可能性がある。原因としては、診察時に徴候／症状が発現していなかった可能性、逆に医師が徴候／症状を忘れていた可能性、診察時に徴候／症状を特定できていなかった可能性が考えられる。本解析に加わっていない外部の専門医が特定した非特異的な徴候・症状も、欠落している可能性がある。さらに、診断した医師とは別の医師が MPS の病型を報告したため、間違っている可能性もある。また、すべての MPS の病型が等しく反映されているとは限らない。しかし、この問題点は、データを MPS の病型別に解析し、すべての MPS の病型に関する見識を持つ臨床専門家を含まれることによって低減した。本調査の参加に適格となる医師を見つける可能性を高めるために、MPS 医療機関の存在が知られている国のみから医師を選定した。この選定では MPS 患者集団の存在が知られている国の大半が含まれるものの、MPS 潜在患者が存在するすべての国が本解析に含まれる訳ではないという問題がある。

文献のシステマティック・レビューと医師への調査によるエビデンスを集約したものは広範囲にわたる。しかし、国際的な臨床専門家による検討会での審査と議論を通じた所見から、専門分野別の警告徴候・症状の対象を絞り込んだリスト、ならびに確認された徴候・症状の追加リストが導き出された。これらを簡易な専門分野別ツールに統合することにより、認知度を高める面で役立つと同時に、その医師経歴において 1, 2 例しか MPS 症例を診察していない医師からの情報が圧倒的に多くなる可能性を低減する面でも役立つ。これらのツールには専門分野別の特性があるため、さらにその妥当性を最大限に高められる。重要なこととして、これらのツールを実際の最新の臨床検査情報と結び付けることで、迅速な措置を講じて初期の MPS 疑いを観察できる。

これらのツールが MPS 患者とその家族に影響力を及ぼす可能性は、次に何が起こるのかに完全に左右される。本疾患の希少性のため、専門医はその経歴の中で、おそらく本稿が公開されてから何年後にも、MPS 患者を 1 例しか診察しない可能性もある。本稿でまとめ上げた重要な知識を、医師が MPS 患者に遭遇した時にいつでも利用できる必要がある。本研究のエビデンスに基づく簡易な専門分野別ツールが普及するよう繰り返し使用し、継続して存在するよう努力することで（すなわち、ツールを病院の壁に貼る、ガイドラインに組み込む、オンライン・アプリケーションに組み入れる）、適切な時期に、できる限り多くの症例で利用できる重要な情報となることを望む。本アプローチの有効性については、さらなる

研究で評価する必要がある。

最後に、これらの臨床的認知診断ツールによって診断の格差が完全になくなる訳ではないものの、新生児スクリーニング、電子カルテの自動警告、義務的な亜集団検診などのより包括的な解決策が実現するまでの間、格差を狭める点で役立つことを望む。

### 著者の注記

Sarah Goring, Suzanne McMullen, Sara Hawley, および Elaina Jurecki は研究デザインと医師への調査の実施を担当した。Fathima MubarakとElaina Jurecki は文献のシステムティック・レビューを設計し、Fathima Mubarak がデータ抽出を実施し、Sarah GoringとZaeem Khanが文献のシステムティック・レビューの解析を担当した。Lorne Clarke, Carolyn Ellaway, Helen E. Foster, Roberto Giugliani, Cyril Goizet, Christina Lampe, Ken Martin, John J. Mitchell, Martha Solano Villarreal, H. Serap Sivri, Fiona J. Stewart, Anna Tylki-Szymanska, Klane White, および Frits Wijburg が臨床専門家による検討会のメンバーであり、研究結果を解釈し、研究結果を基に適切な症状を選択した。すべての著者が、最終稿を読み、承認した。

### 謝辞

本研究に協力してくださった Dr Mira de Kruijf (Royal Manchester Children's Hospital), Dr Kuo Sheng Lee (Mackay Memorial Hospital), Dr Elizabeth Braunlin (University of Minnesota), Neil James, Tiffany Wong, Grace Chen, および Emanuela Izzo (BioMarin Pharmaceutical Inc.) に感謝を表す。

### 利益相反

本稿の研究、執筆、および/または公開にあたり、著者らは以下の利益相反の可能性を示した。Lorne Clarkeは、Sanofi, BioMarin, およびShireから疾病登録委員会とスピーカーズ・ビュローへの参加に関連して謝礼金と旅費を受け取っている。Carolyn Ellawayは、BioMarin, Sanofi Genzyme, およびShireから旅費と謝礼金を受け取った。Helen E. Fosterは、Newcastle University (英国)の代表として、BioMarinとSanofi Genzymeから講演者/議長の謝礼金と制限のない教育助成金を受け取った。Roberto Giuglianiは、Actelion, Amicus, Armagen, BioMarin, GC Pharma, JCR Pharmaceuticals, Lysogene, Sanofi Genzyme, Shire, およびUltragenyxから研究費、および/または旅費、および/または講演の謝礼金を受け取った。Cyril Goizetは、Sanofi GenzymeとBioMarinから顧問料を、BioMarinとSanofi Genzymeから顧問会議の出席に関する謝礼金を、Sanofi Genzyme, Shire, およびBioMarinから研究活動のための資金援助を、Sanofi Genzyme, Shire, およびBioMarinから謝礼金と会議のための旅費を受け取った。Sara Hawley, Elaina Jurecki, およびFathima Mubarakは、BioMarinの従業員および株主である。Christina Lampeは、Shire, Alexion, Actelion, BioMarin, およびGenzymeから謝礼金/顧問料を受け取り、Shire, Alexion, Actelion, BioMarin, およびGenzymeの会社負担のスピーカーズ・ビュローに参加した。Ken Martinは、MPS 関連治療の開発に従事している以下の会社から顧問料または謝礼金を受け取った。BioMarin, Sangamo, REGENXBIO, Ultragenyx, およびShire。John J. Mitchellは、BioMarinとShireから講演料、顧問料、研究支援金を、Harpur Foundationから資金提供を受けた。H. Serap Sivriは、BioMarinから旅費と謝礼金を受け取った。Martha Solano Villarreal


は、BioMarinから講演料と顧問料を受け取った。Fiona J. Stewartは、BioMarinから講演料と顧問料を受け取った。

Anna Tylki-Szymanskaは、Shire, BioMarin, Chiesi, およびGenzymeから謝礼金/顧問料を受け取り、Shire, BioMarin, およびGenzymeの会社負担のスピーカーズ・ビュローに参加した。Klane Whiteは、BioMarin, Genzyme, およびMedicreaから謝礼金/旅費を受け取り、BioMarinからのUpToDate.comのロイヤリティーと助成金を受けた。Frits Wijburgは、Sanofi Genzyme, BioMarin, Actelion, およびShireから講演および役員会議の謝礼金、会議への旅費、顧問料を受け取り、Sanofi Genzyme, BioMarin, およびActelionから制限のない教育助成金と研究助成金を受けた。Sarah Goring, Zaeem Khan, およびSuzanne McMullenは、利益相反と報告した。

### 資金提供

本稿の研究、執筆、および/または公開にあたり、著者らは以下の資金援助を受けた。本研究は、BioMarin Pharmaceutical Inc.による研究助成を受けた。

### ORCID iD

Christina Lampe  <http://orcid.org/0000-0003-4953-7119>

### 補足資料

本稿の補足資料はオンラインで入手できる。

### 参考文献

1. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*.2011;50:v4-v12.
2. Bittar T. Mucopolysaccharidosis. In: Grogan DP, ed. Medscape. New York, NY: Medscape; 2013.
3. Neufeld EU, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001: pp. 3421-3452.
4. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*.2005;28(6):1011-1017.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*.1999;281(3):249-254.
6. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Human Genet*.1999;105(1-2):151-156.
7. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A*.2009; 149A(5):960-964.
8. Kuiper GA, Meijer OL, Langereis EJ, Wijburg FA. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. *Orphanet J Rare Dis*.2018;13(1):2.
9. Wilson GN. Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II): diagnosis, genetic testing, treatment, and referral. *Consultant for Pediatricians*. 2015;14(5):206-212.
10. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care*. Layerthorpe, York: University of York.2009. [https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\\_Reviews.pdf](https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf)
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*.2009;339:b2535.

12. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol.* 2009;7:18.
13. Lehman TJA, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011;50(5): v41-v48.
14. Wood T, Bainbridge K, Beck M, et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):293-307.
15. Wood T, Bodamer OA, Burin MG, et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(1):73-82.