

ムコ多糖症 (MPS)

MPSの概要

専門領域の診断および治療



BIOMARIN[®]

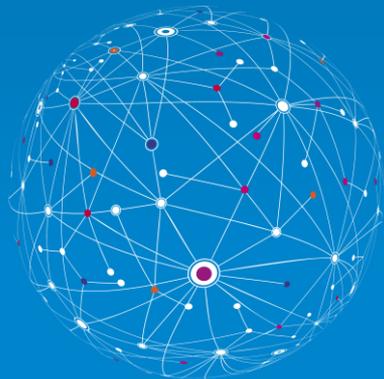


目次

1. MPS概説
2. MPS IVA（モルキオ症候群A型）概説
3. MPS VI（マロトー・ラミー症候群）概説
4. MPSの検査
5. 早期診断－診断アルゴリズムおよび専門領域別診断ツール
6. MPSの疾病管理
7. 追加情報

セクション1

MPS概説



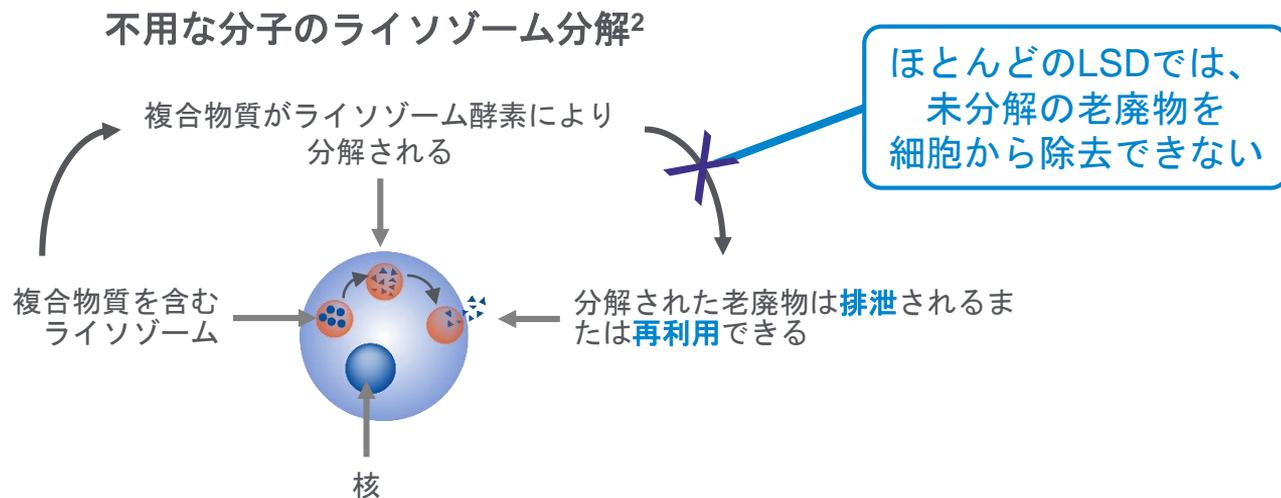
画像公開について患者の同意を取得済み。





ライソゾーム病（LSD）は稀であるが重篤な進行性代謝障害である¹

- 。LSDは**ライソゾーム機能障害**に起因する²



MPSはGAGを分解する酵素の1つの欠損に起因する
複数の型のLSDである³

GAG、グリコサミノグリカン；LSD、ライソゾーム蓄積症；MPS、ムコ多糖症

1. Staretz-Chacham O et al. *Pediatrics*. 2009;123:1191–1207; 2. Heese BA. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15:119–126;

3. Muenzer J. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:v4–v12.



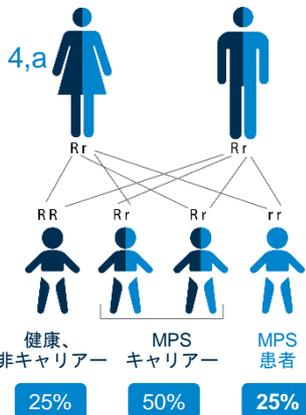
MPSは稀な遺伝性疾患である



- 国際的に、MPSは生児**25,000名**に**約1名**で発現する。有病率は地域および民族的背景によりさまざまである¹⁻³

常染色体遺伝

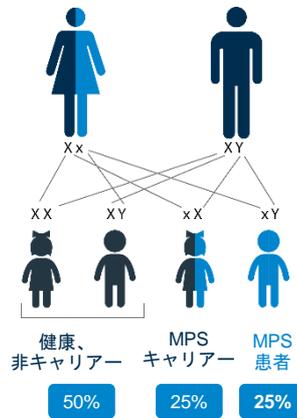
(7種類のMPS中6種類)



両親が機能不全対立遺伝子 (r) のキャリアーである場合、子がMPSを有する確率は**1/4**、子がキャリアーである確率は**1/2**である

X連鎖遺伝

(MPS II) ⁴



母親が機能不全対立遺伝子 (x) のキャリアーである場合、息子がMPSを有する確率および娘がキャリアーである確率は**1/2**である

^aMPS IVA (モルキオA) およびMPS VI (マロトー・ラミー) を含む。MPS、ムコ多糖症；R、正常対立遺伝子；r、疾患対立遺伝子；X、正常対立遺伝子；x、疾患対立遺伝子。

1. Poorthuis BJ et al. *Hum Genet.* 1999;105:151-156; 2. Baehner F et al. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:1011-1017; 3. Meikle PJ et al. *JAMA.* 1999;281:249-254;

4. Muenzer J. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:v4-v12.





7種類の主要なタイプのMPSが特定されている

合計11種類の既知の酵素欠損が7種類の主要なタイプのMPSを引き起こす¹

種類	一般名	酵素欠損	蓄積GAG
MPS I	ハーラー、ハーラー・シャイエ、シャイエ	α -L-イズロニダーゼ	デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸
MPS II	ハンター	イズロン酸2-スルファターゼ	デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸
MPS IIIA	サンフィリップA	ヘパランN-スルファターゼ	ヘパラン硫酸
MPS IIIB	サンフィリップB	α -N-アセチルグルコサミニダーゼ	ヘパラン硫酸
MPS IIIC	サンフィリップC	α -グルコサミニドアセチルトランスフェラーゼ	ヘパラン硫酸
MPS IIID	サンフィリップD	N-アセチルグルコサミン-6-スルファターゼ	ヘパラン硫酸
MPS IVA	モルキオA	GALNS	ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸
MPS IVB	モルキオB	β -ガラクトシダーゼ	ケラタン硫酸
MPS VI	マロトー・ラミー	アリアルスルファターゼB ^a	デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸
MPS VII	スライ	β -グルクロニダーゼ	デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸
MPS IX	ヒアルロニダーゼ欠損	ヒアルロニダーゼ	ヒアルロン酸

^a N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼとしても知られる

GALNS、N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ；GAG、グリコサミノグリカン；MPS、ムコ多糖症。

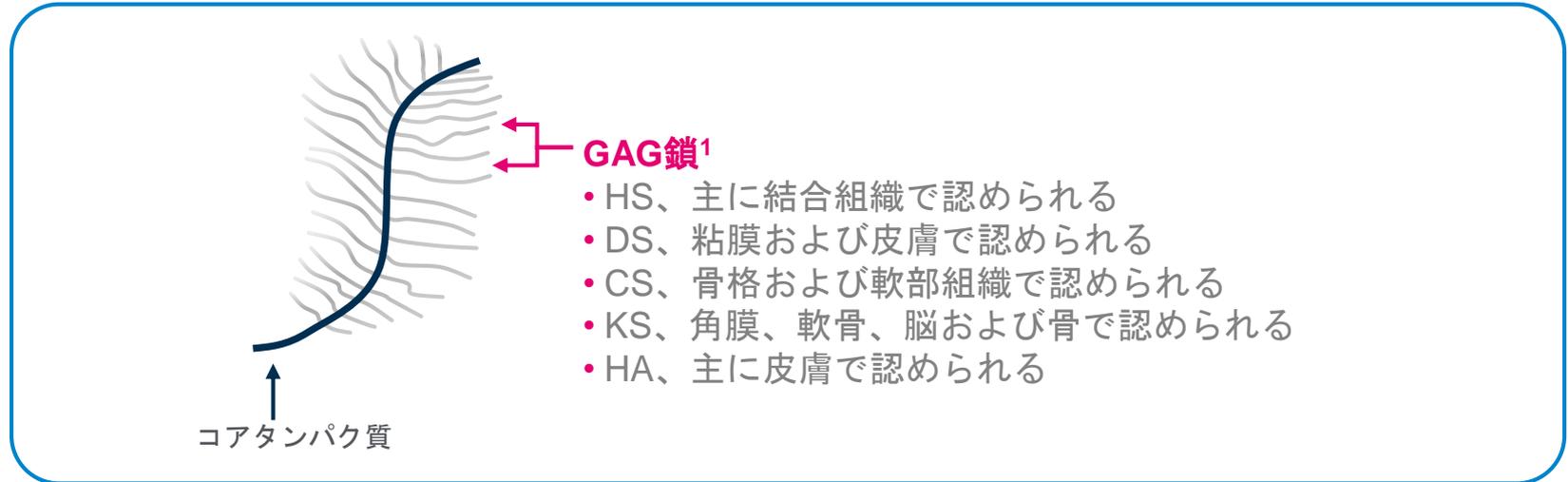
1. Muenzer J. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:v4-v12.



GAGは全身に広範に分布する多糖鎖である



GAGは複数の細胞プロセスの制御に関与するプロテオグリカンの一部である¹



GAG残留物の蓄積は 細胞、組織、および臓器機能不全を引き起こす



MPSは全身の進行性の細胞損傷を特徴とする多臓器性疾患である¹



部分的に分解されたGAG残留物がリソソーム内に蓄積し、尿、血液、および脳脊髄液中のGAG断片の濃度が増加する¹



経時的に、MPSは多臓器不全、認知障害、および早死を引き起こす可能性がある¹

MPSは、多臓器の徴候および症状を伴う、不均一な進行性の障害である¹



MPSには顕著に広範な表現型が顕在している



MPS I¹



MPS II²



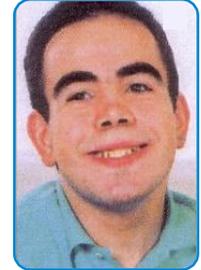
MPS IIIA³



MPS IIIB¹



MPS IIIC³



MPS IVA^{1,4}



MPS VI⁵



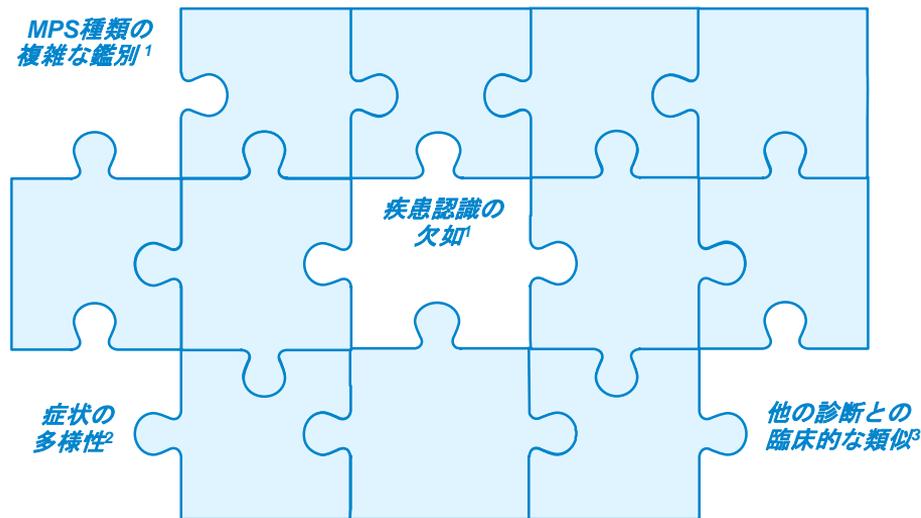
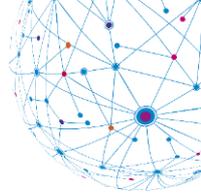
画像公開について患者の同意を取得済み。

MPS、ムコ多糖症。

1. Giugliani R. *Genet Mol Biol.* 2012;35(4 (suppl)):924–931; 2. Giugliani R. *Genet Mol Biol.* 2014;37:315–329; 3. Delgadillo et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:189. Licensee BioMed Central Ltd. 2013; 4. BioMarin, data on file (MPS IVA patient summary); 5. BioMarin, data on file (MPS VI patient summary).



患者転帰の最適化には MPSの早期および正確な診断が重要である¹



MPSの診断は
困難である

潜在的MPS症例の早期発見を改善し、適時の診断を促進し、
最適な患者管理を可能にするためには、
MPSの初期の所見をよりよく理解する必要がある⁴

MPS、ムコ多糖症。

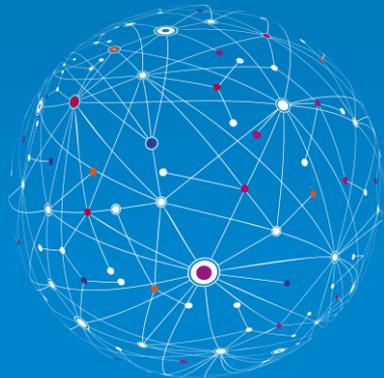
1. Clarke L et al. *JIEMS*. 2018;7:1-12; 2. Giugliani R et al. *Pediatrics*. 2007;120:405-418; 3. Morishita K, Petty RE. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v19-v25; 4. Mubarak F et al. Presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism: September 5-8, 2017, Rio de Janeiro, Brazil, 662.



セクション2

MPS IVA（モルキオ症候群A型）

概説



画像公開について患者の同意を取得済み。



MPS IVAの概要

推定発現率：生児201,000名に1名¹

- 発現率は1/76,000名（北アイルランド）から1/640,000名（オーストラリア西部）までさまざまである

MPS IVAはGALNS欠損に起因する¹

- この酵素はKSおよびC6Sの分解に触媒作用を及ぼす

高度な遺伝的不均一性（GALNS遺伝子で220を超える変異が特定されている）により臨床所見および疾患重症度に広範な多様性が見られる²



画像公開について患者の同意を取得済み。

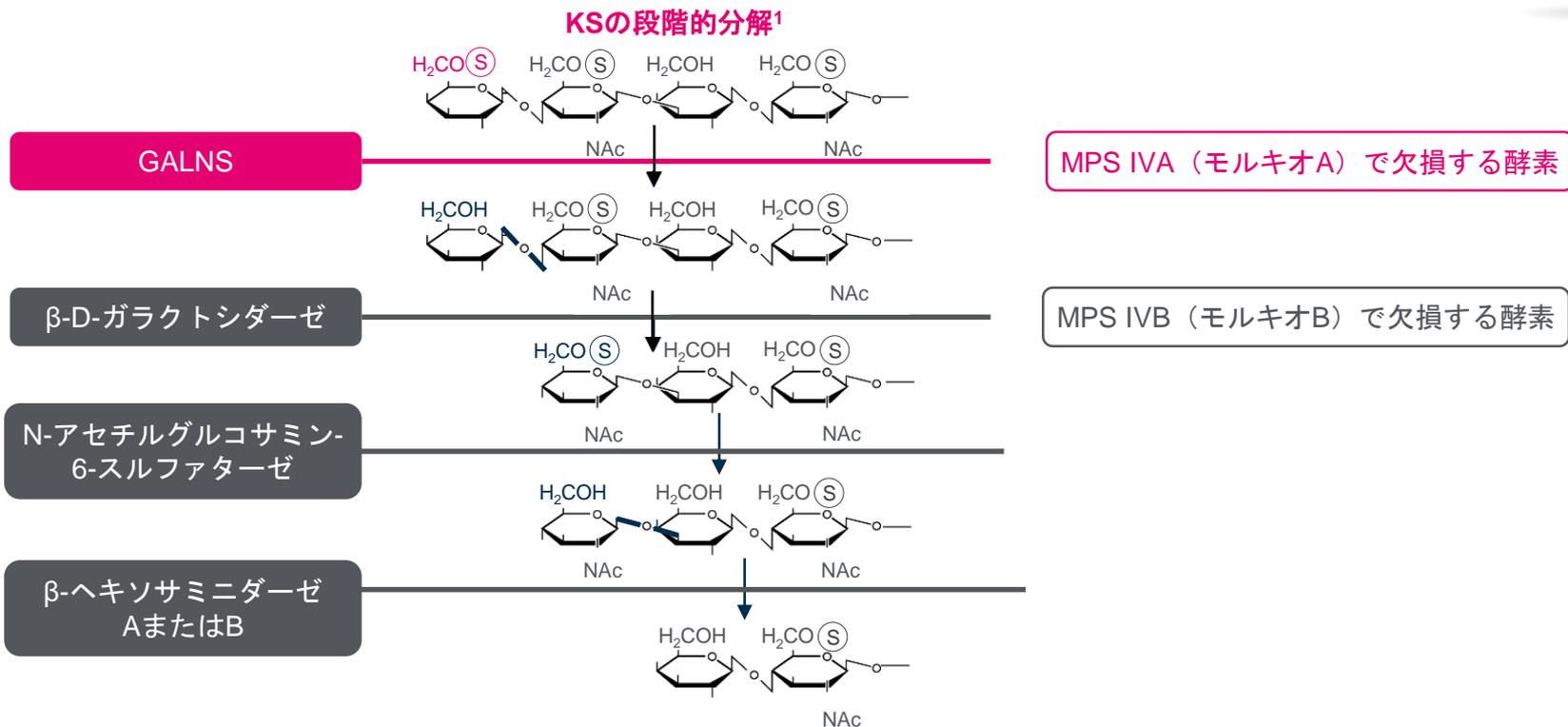
MPS IVA患者³

C6S、コンドロイチン-6-硫酸；GAG、グリコサミノグリカン；GALNS、N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ；KS、ケラタン硫酸；MPS、ムコ多糖症。

1. Hendriksz CJ et al. *Mol Genet Metab.* 2013;110:54–64; 2. Hendriksz CJ et al. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:11–25; 3. BioMarin, data on file (MPS IVA patient summary).



ライソゾーム酵素GALNSの欠損がKSの蓄積を引き起こす



GALNS、N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ；HS、ヘパラン硫酸；KS、ケラタン硫酸；MPS、ムコ多糖症。

1. Neufeld EF et al. The mucopolysaccharidoses; Part 16: Lysosomal disorders. In: Molecular Bases of Inherited Disease. (Eds Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B et al.) The McGraw-Hill Companies, Inc.; Germany, 2001–2006 (BioMarin Image Rights).



MPS IVAの臨床所見



- 乳児は通常、出生時、正常に見える。約3歳から次第に骨格および関節異常、ならびに非骨格症状が発現する^{1,2}
- 他のMPS障害と比較して、MPS IVAは通常、以下を特徴とする：¹

- 短頸を伴う体幹短縮型の低身長症
- より広範で重度の骨格症状
- 関節過可動性（MPS IVAおよび他のMPS障害を鑑別する重要な特徴）



MPS IVA患者³



関節過可動性⁴

- MPS IVAは認知障害と関連しない¹

画像公開について患者の同意を取得済み。

MPS、ムコ多糖症。1. Hendriksz CJ et al. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:11–25; 2. Montano AM et al. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30:165–174; 3. BioMarin, data on file. 4. White KK et al. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome *J Child Orthop*. 2014;8:295–304. Copyright © White KK et al. 2014 (BioMarin Image Rights).



MPS IVAの臨床所見



- 乳児は通常、出生時、正常に見える。約3歳から次第に骨格および関節異常、ならびに非骨格症状が発現する^{1,2}

MPS IVAは臨床的に不均一である¹

- 疾患の重症度は残存酵素活性に依存し、発現時間および症状に影響する
- GALNS遺伝子の220を超える変異が広範な遺伝子および表現型不均一性を引き起こす
- 一部の患者は「典型的な」表現型を有さない（つまり、骨格または関節異常なし）が、他の種類の重度の障害（例：心肺疾患）を示す

- MPS IVAは認知障害と関連しない¹

GALNS、N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ；MPS、ムコ多糖症。

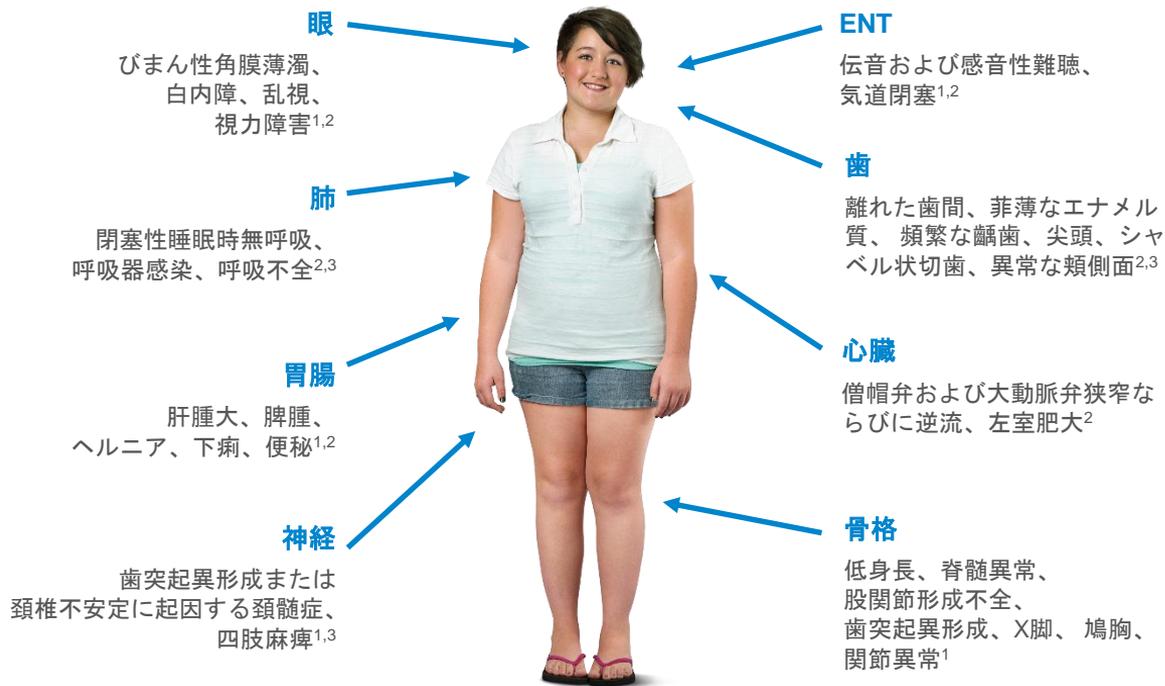
1. Hendriksz CJ et al. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:11–25; 2. Montano AM et al. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:165–174.



MPS IVAは複数の組織に影響する



GAG (KSおよびC6S) の組織での蓄積は**骨格**ならびに**非骨格症状**を引き起こす (例: 呼吸器疾患、脊髄圧迫、心疾患、視覚障害、難聴、歯科疾患) ^{1,2}



MPS IVA患者⁴

すべての患者にすべての徴候/症状が認められるわけではない

画像公開について患者の同意を取得済み。

C6S、コンドロイチン-6-硫酸； ENT、耳、鼻、および咽喉； GAG、グリコサミノグリカン； KS、ケラタン硫酸； MPS、ムコ多糖症。

1. Hendriksz CJ et al. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:11–25; 2. Hendriksz CJ et al. *J Inher Metab Dis*. 2013;36:309–322;

3. Tomatsu S et al. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:931–945; 4. BioMarin, data on file.



MPS IVAのX線画像



X線所見はさまざまであり、わずかである可能性がある。複数の領域を評価する必要がある

27歳のMPS IVA患者のX線写真例¹



脊椎側面：上方に丸みを帯びて突出した椎体が散見される



手には明らかな異常なし



骨盤および股関節：軽度の異形成CFEおよび関節腔狭窄、硬化症（変形性関節症）

CFE、大腿骨頭骨端線離開；MPS、ムコ多糖症。

1. Lachman RS et al. *Skeletal Radiol.* 2014;43:359–369. Copyright Lachman RS et al. (BioMarin Image Rights)



MPS IVAは進行性である



患者1¹



3ヵ月齢



3歳



7歳



14歳



18歳



26歳

患者2¹



4歳



10歳



16歳



17歳



28歳



30歳

画像公開について患者の同意を取得済み。



MPS IVAは罹病および死亡と関連する



MPS IVAにおける罹病^{1,2}

- 進行性の多臓器症状¹ :
 - 心疾患
 - 呼吸器疾患
 - 筋骨格疾患
 - 脊髄圧迫
- 複数回の手術²
- 運動性低下¹
- 生活の質の低下²
- 慢性疼痛²

寿命は大幅に異なる^{2,3}

- 20歳～正常に近い寿命

死因^{2,3} :

- 肺合併症
- 神経学的合併症
- 心合併症

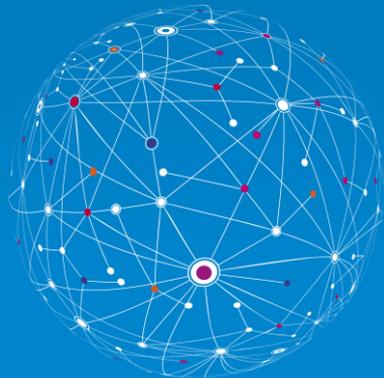
MPS、ムコ多糖症。

1. Hendriksz CJ et al. *Mol Genet Metab.* 2013;110:54–64; 2. Harnatz P et al. *Mol Genet Metab.* 2013;109:54–61;
3. Tomatsu S et al. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:931–945.

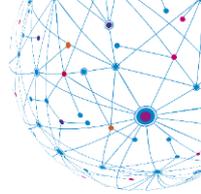


セッション3

MPS VI (マロトー・ラミー症候群) 概説



MPS VIの概要



推定発現率：生児43,261名に1名～
1,505,160名に1名¹

- 世界人口有病率はない²

MPS VIはアリールスルファターゼB欠損に
起因する¹

- この酵素はDSおよびCSの分解に触媒作用
を及ぼす

MPS VIは臨床的に不均一な疾患で、大多数
の患者は重度の症状を有する¹



MPS VI患者³

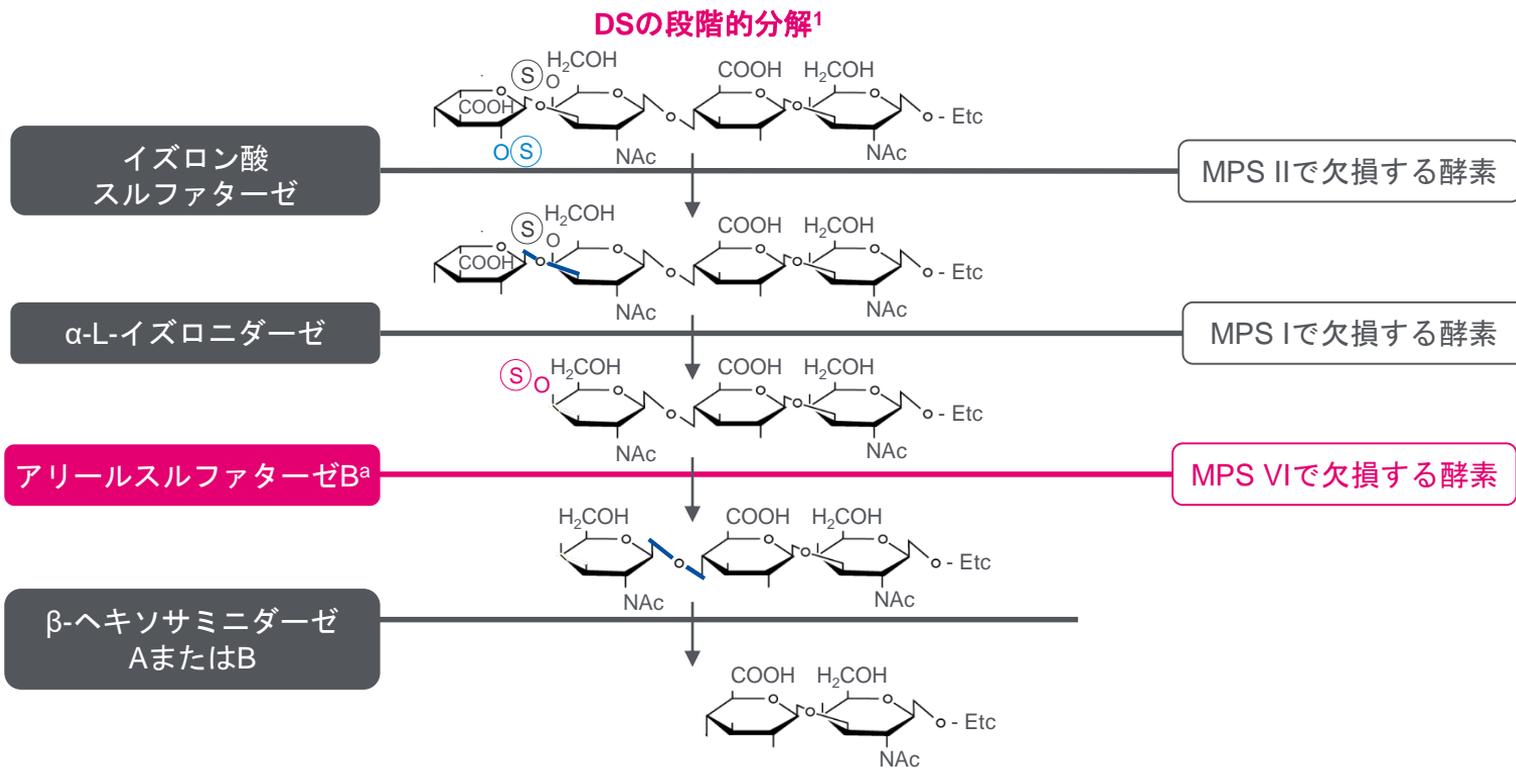
画像公開について患者の同意を取得済み。

CS、コンドロイチン硫酸；DS、デルマタン硫酸；MPS、ムコ多糖症。

1. Vairo F et al. *Appl Clin Genet*. 2015;8:245–255. 2. Valayannopoulos V et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:5;
3. BioMarin, data on file (MPS VI patient summary).



MPS VIはライソゾーム酵素のアリールスルファターゼBの欠損に起因する

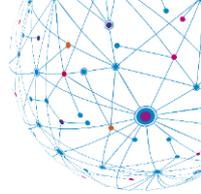


^aアリールスルファターゼBはN-アセチルガラクトサミン4-スルファターゼとしても知られている。DS、デルマタン硫酸；MPS、ムコ多糖症。

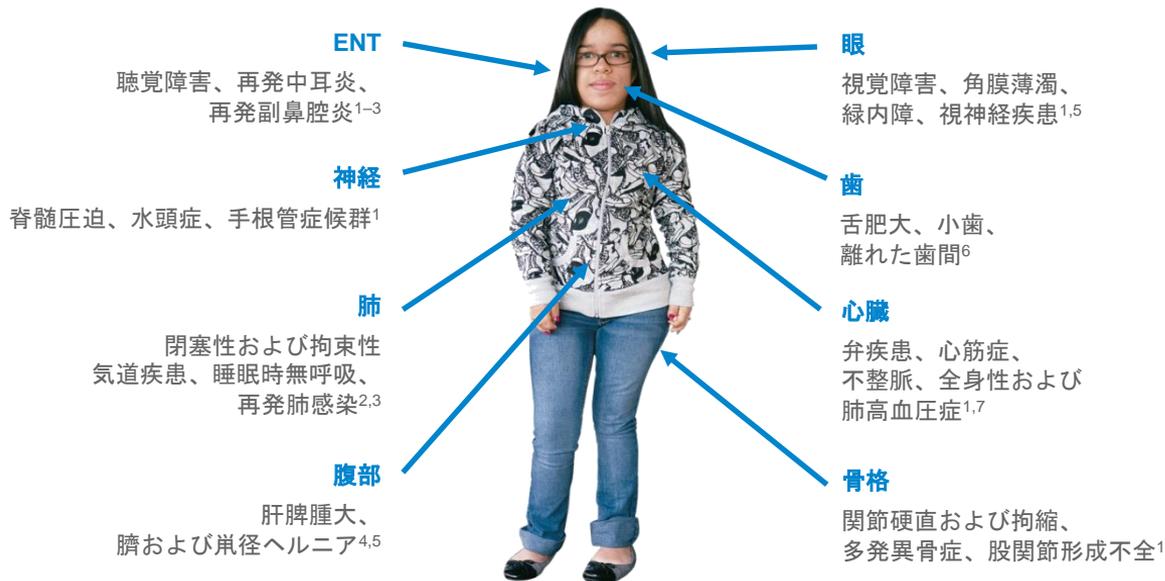
1. Neufeld EF et al. The mucopolysaccharidoses; Part 16: Lysosomal disorders. In: Molecular Bases of Inherited Disease. (Eds Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B et al.) The McGraw-Hill Companies, Inc.; Germany, 2001–200 (BioMarin Image Rights).



DSの蓄積は多くの異なる臓器系に影響する可能性がある



症状が非常に多様であるのは、1つには、残存酵素活性の割合がさまざまであることに起因する¹



MPS VI患者⁸

画像公開について患者の同意を取得済み。すべての患者にすべての徴候／症状が認められるわけではない

DS、デルマタン硫酸；ENT、耳、鼻、および咽喉；MPS、ムコ多糖症。1. Giugliani R et al. *Pediatrics*. 2007;120:405–418; 2. Yeung AH et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:73–79; 3. Berger KI et al. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:201–210; 4. Swiedler SJ et al. *Am J Med Genet A*. 2005;134A:144–150; 5. Valayannopoulos V et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:5; 6. Alpöz AR et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 2006;101:632–637; 7. Braunlin EA et al. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:1183–1197; 8. BioMarin, data on file (EUMEA MPS VI disease deck MMRC/MPSG/1016/002).



MPS VIは臨床的に不均一な疾患である



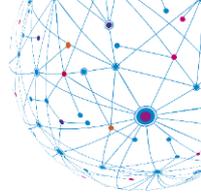
- MPS VIでは、発症年齢、症状の重症度、および疾患進行速度が大幅に異なる¹
- MPS VIを引き起こすARSB遺伝子の130を超える既知の変異がある²
- 臨床重症度がさまざまであることは、ARSB 遺伝子変異に差があり、残存酵素活性の量が異なることに起因する可能性がある¹
- 残存酵素活性が閾値を下回ると、症状が発現する（通常、正常下限の10%未満）¹

ARSB、アリールスルファターゼ；MPS、ムコ多糖症。

1. Giugliani R et al. *Pediatrics* 2007;120:405–418; 2. Genetics Home Reference. ARSB gene. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ARSB#conditions>. Accessed November 2017.



急速に進行する（典型的）MPS VI疾患患者の例



- 急速に進行する（典型的）MPS VI疾患は若年時に明らかになる¹



新生児



2歳



6歳



10歳



16歳



26歳

画像公開について患者の同意を取得済み。



緩徐に進行する（非典型的）MPS VI疾患患者の例



- 前述の急速に進行する（典型的）MPS VI患者と異なり、緩徐に進行する（非典型的）疾患を有するこの男性は明らかな臨床的特徴を示さない¹



7ヵ月齢



3歳



7歳



10歳



11歳



13歳

画像公開について患者の同意を取得済み。



MPS VI患者は寿命が短い可能性が高い



MPS VIにおける罹病¹

- 身体的および機能的健康の低下、
ならびに持久能および
運動性の大幅な制限
- 骨格変形
- 関節疾患
- 心肺疾患
- 失明
- 脊髄圧迫

急速に進行する（典型的）患者および 緩徐に進行する（非典型的）患者はい ずれも寿命が短い¹

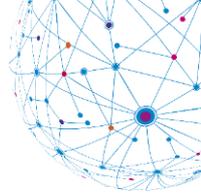
- 重度の症状を有する患者は10代前半～20
代前半まで生存する
- 緩徐に進行する患者は40代～50代まで生
存できる

死因¹：

- 感染
- 手術合併症
- 心肺疾患



MPS IVA (モルキオA) および MPS VI (マロトー・ラミー) : 鑑別する重要な特徴



MPS IVA



MPS VI

👤	皮膚、毛髪および顔貌の特徴	軽度の粗々顔貌 ¹	粗々顔貌 ⁴
👤	身長／歩行	短頸を伴う体幹短縮型の低身長症、脊髄異常、X脚、異常歩行、股関節形成不全、鳩胸 ²	多発異骨症、股関節形成不全、低身長、胸郭変形、側弯症または脊柱後弯症 ⁴
🦴	筋骨格／関節	関節過可動性、歯突起異形成、頸椎不安定 ²	関節硬直および拘縮 ⁴
👁️	眼	角膜薄濁、乱視 ^{2,3}	角膜薄濁、緑内障、視神経疾患 ⁴
🫀	心臓	僧帽弁および大動脈弁狭窄、逆流、LVH ³	弁疾患、心筋症、全身性および肺高血圧症 ⁵
🧠	認知および行動	認知障害なし ¹	認知障害なし ⁴
🌟	神経	頸髄症、四肢麻痺 ^{1,2}	脊髄圧迫、水頭症、手根管症候群 ⁴
👂	ENT	伝音および感音性難聴、気道閉塞 ^{2,3}	聴覚障害、再発中耳炎、再発副鼻腔炎 ⁴
🫁	呼吸器	閉塞性睡眠時無呼吸、呼吸器感染、呼吸不全 ³	閉塞性および拘束性気道疾患、睡眠時無呼吸、再発肺感染 ⁴
+	臓器肥大	臍、峯径、両側ヘルニア、肝腫大／肝脾腫大 ^{2,3}	臍および峯径ヘルニア、肝脾腫大、腹部突出 ⁴

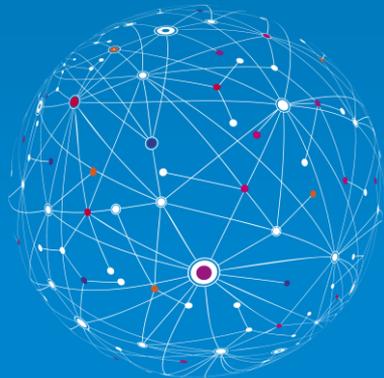
ENT、耳、鼻、および咽喉；LVH、左室肥大；MPS、ムコ多糖症。

1. Tomatsu S et al. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:931–945; 2. Hendriksz CJ et al. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:11–25; 3. Hendriksz CJ et al. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:309–322; 4. Valayannopoulos V et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5; 5. Giugliani R et al. *Pediatrics.* 2007;120:405–418.



セクション4

MPSの検査

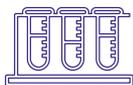


スクリーニングおよび診断的検査の概要



スクリーニング

尿中GAG分析^{1,2}



正確度は手法によって異なる可能性がある。
結果は直接検査で確認しなければならない

酵素活性分析（DBS）^{1,2}



全血検体よりも採取および輸送しやすい。
偽陽性結果が生じる可能性がある

診断的検査^a

酵素活性分析 （白血球または線維芽細胞）²



MPSのゴールドスタンダードの診断検査

遺伝子検査²



MPSの診断を確認するために使用されることがある。遺伝専門医に相談することが推奨される

^a直接検査はMPSの診断を確認できる臨床検査である¹。GAG、グリコサミノグリカン；DBS、乾燥血斑；MPS、ムコ多糖症。

1. Wood TC et al. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:293–307; 2. Wood T et al. *Mol Genet Metab.* 2012;106:73–82.



スクリーニング：尿中GAG分析



検体¹



尿検体

手法¹

- 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (MS/MS)
- 定量分析 (例：DMB)
- 定性分析 (例：電気泳動)

注：偽陽性結果の可能性を説明するため、定量および定性分析は並行して実行する必要がある¹。

注：これらは単なるスクリーニング法であり、酵素活性および／または分子分析により確認する必要がある¹。

使用する参照範囲および正規化値が異なるため、結果は同じ検査室からのものを一貫して比較しなければならない¹。



スクリーニング：尿中GAG分析



検体¹



尿検体

タンデムMS/MSは特定のGAGの断片を測定し、過去の標準的な定性／定量法よりも正確な結果を生成する²

- MS/MS手法は多くの検査室で利用可能になってきている³



- 検体採取は非侵襲的である¹
- MS/MSは正確度および感度が高い^{2,4}



- 現時点では、すべての検査室でこの手法が利用可能なわけではない³

手法¹

- 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (MS/MS)
- 定量分析（例：DMB）
- 定性分析（例：電気泳動）

注：偽陽性結果の可能性を説明するため、定量および定性分析は並行して実行する必要がある¹。

注：これらは単なるスクリーニング法であり、酵素活性および／または分子分析により確認する必要がある¹。

使用する参照範囲および正規化値が異なるため、結果は同じ検査室からのものを一貫して比較しなければならない¹。

DMB、ジメチルメチレンブルー；GAG、グリコサミノグリカン；MS、質量分析法。

1. Wood T et al. *Mol Genet Metab.* 2012;106:73–82; 2. Kubaski F et al. *Mol Genet Metab.* 2017;120:67–77; 3. BioMarin, data on file; 4. Gelb MH et al. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:397–404.





スクリーニング：尿中GAG分析

検体¹



尿検体

総uGAG含量は分光高度分析により特定する。
GAG単離物を電気泳動により分離し、
MPSの種類を鑑別する¹



- いずれの手法も多く検査室で容易に利用可能である¹
- 検体採取は非侵襲的である¹
- 陽性結果は酵素活性分析により確認しなければならない²
- 特に定量分析のみを実施した場合、偽陰性結果の可能性が高い¹⁻³

手法¹

- 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (MS/MS)
- 定量分析 (例：DMB)
- 定性分析 (例：電気泳動)

注：偽陽性結果の可能性を説明するため、
定量および定性分析は並行して実行する必要がある¹。

注：これらは単なるスクリーニング法であり、
酵素活性および／または分子分析により
確認する必要がある¹。

使用する参照範囲および正規化値が異なるため、
結果は同じ検査室からのものを
一貫して比較しなければならない¹。



スクリーニング：酵素活性分析（DBS）



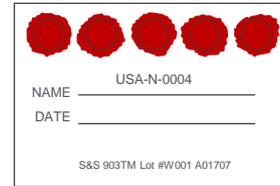
検体¹⁻³



ろ紙で採取したDBS

- 比較的採取、保管、および輸送が容易である¹
- +
- 単一の検体で、複数回の酵素活性検査、ならびに分子分析を実施できる²
-
- MPSの診断の確認には使用できない²
-
- 温度感受性検体なので遅延なく発送する必要がある²

DBS検体採取： 手技例^{3a}



有効なDBS検体：

- 血液100 μ Lで各円を濡らし、裏側にしみ込ませる
- 適切にラベル付けする

- 指を刺し、その後、指に軽く圧力をかけて、穿刺部位に大粒の血液がたまるようにする。
検体の溶血が生じるおそれがあるため、穿刺部位に強い圧力をかけないこと。
- ろ紙の端を持って、一滴の血液で円を完全に濡らす
- 少なくとも3回繰り返す
- ろ紙を穿刺部位に押し付けたり、連続した滴を互いに重ねたりしないようにする

^a注：固有の指示は検査室によって異なる可能性がある

DBS、乾燥血斑；MPS、ムコ多糖症。

1. Lehman TJ et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v41-v48; 2. Wood TC et al. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:293-307; 3. WHO; Module 14: EQ: Dried blood spots. 2005.



診断的検査：酵素活性分析 (白血球または線維芽細胞)



検体^{1,2}



- 全血から単離した白血球
- 皮膚生検からの線維芽細胞



- 単一の検体から複数の酵素を検査でき²、より迅速に分析できる



- 白血球検体の完全性は環境温度によって損なわれる可能性がある²
- 皮膚パンチ生検は入手するのに侵襲的であり、培養に時間がかかる可能性がある²

キーポイント

- 白血球または線維芽細胞の酵素活性分析は、MPSの診断を確認するための**ゴールドスタンダードの臨床検査**であると考えられる³
- **スクリーニング検査の結果、ならびにMPSの種類を確認するために、白血球または線維芽細胞を使用する酵素活性分析が必要である**¹

MPS、ムコ多糖症。

1. Lehman TJ et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v41–v48; 2. Wood TC et al. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:293–307; 3. Wood T et al. *Mol Genet Metab*. 2012;106:73–82.



診断的検査：遺伝子検査



検体^{1,2}



- 全血からの白血球
- DBSからの白血球
- 唾液からのDNA

- 変異、つまり遺伝的変異^aは、特定のMPSを引き起こす酵素をコードする遺伝子の同定により特定される¹
- 単一遺伝子検査はMPS疑いのある患者の最初のスクリーニングではあまり有用ではない¹



- 2つの病原性変異が認められ、1つが遺伝子の各対立遺伝子にある場合、単独の検査として診断を確認できる³
- 酵素検査結果が不確定である場合、特定の種類のMPS障害の診断を検証するのに使用できる^{3,4}
- 欠陥遺伝子の病理性変異がすでに特定されている家族のキャリアー検査、出生前検査、および遺伝相談を裏付けることができる³

- 新規変異、つまり重要性が不明な変異が認められ、診断を確認するために酵素活性検査が必要になる可能性がある^{2,3}
- 特定の変異を特定できないDNA塩基配列決定法もある²
- 一般的に他の検査よりも実施費用が高い³

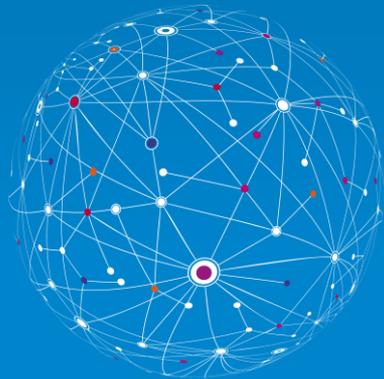
^a命名に関する最新のHuman Genome Variation Societyガイドラインに従う。DBS、乾燥血斑; MPS、ムコ多糖症。

1. Lehman TJ et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v41-v48; 2. Wood TC et al. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:293-307; 3. Wood T et al. *Mol Genet Metab*. 2012;106:73-82; 4. BioMarin, data on file.



セクション5

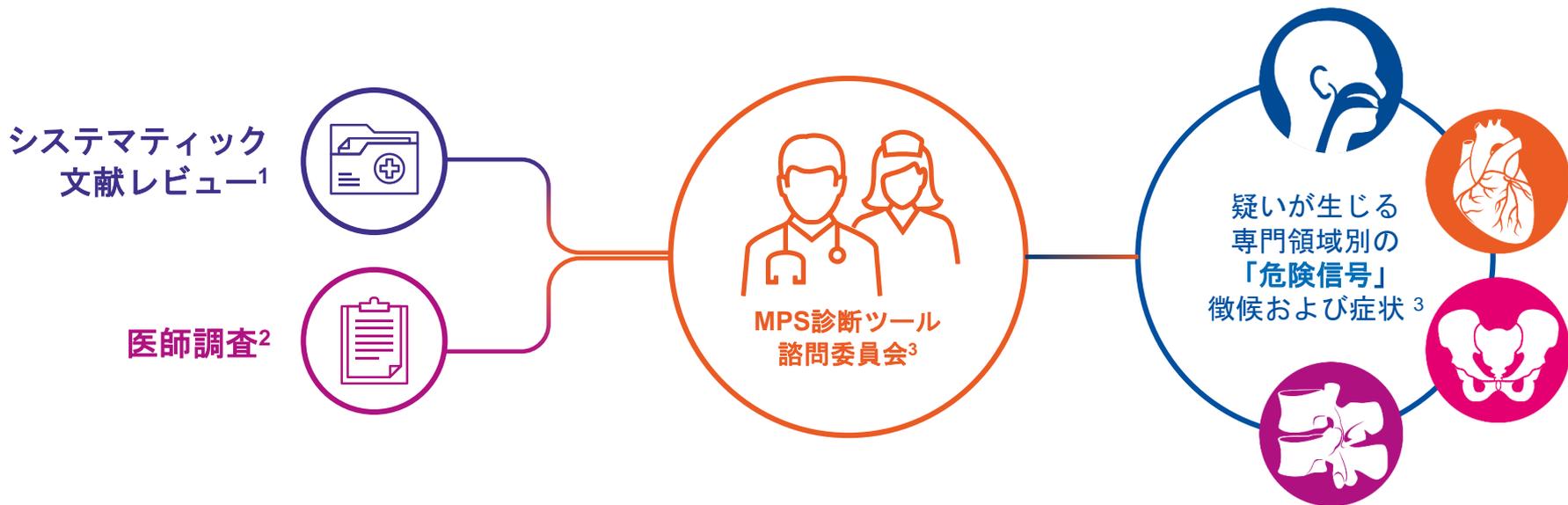
早期診断－診断アルゴリズム
および専門領域別診断ツール



MPSの早期所見の把握が早期診断を促す



MPS患者は最初に、どのように、いつ、だれに症状を示すか、ならびにMPSの早期発見を可能にする専門領域別の危険信号徴候および症状を特定する研究を実施した¹⁻³

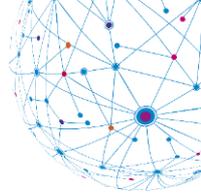


MPS、ムコ多糖症。

1. Mubarak F et al. Presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism: September 5–8, 2017, Rio de Janeiro, Brazil, 662;
2. Clarke L et al. Presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism: September 5–8, 2017, Rio de Janeiro, Brazil, 649; 3. Clarke L. et al. *JIEMS*. 2018;7:1–12.



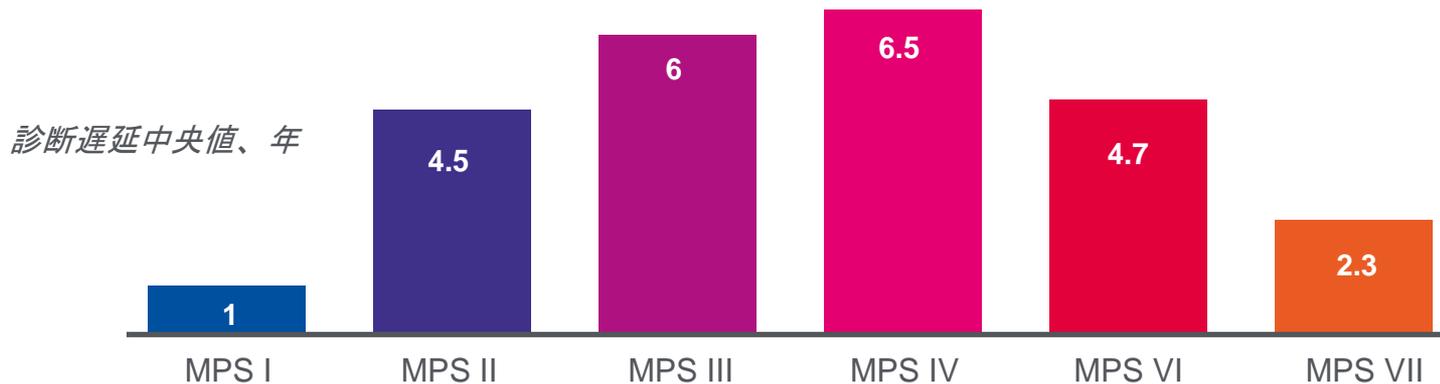
MPS患者では発症から診断まで大幅に遅れることが多い



重要な所見

- 診断遅延中央値は2.9年であった^{1,a}
- 症例の20%では、10年以上の遅延が認められた^{2,a}
- 調査した医師の41%は一部の徴候および症状とMPSとの関連を知らなかった^{3,b}

MPSの種類における診断遅延¹



^a系統的文献レビューの所見；^b医師調査の所見
MPS、ムコ多糖症。

1. Mubarak F et al. Presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism: September 5–8, 2017, Rio de Janeiro, Brazil, 662;

2. Clarke L. et al. *JIEMS*. 2018;7:1–12.; 3. Clarke L et al. Presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism: September 5–8, 2017, Rio de Janeiro, Brazil, 649.



非典型的表現型患者では 診断がさらに遅延する場合がある



非典型的MPS患者の診断は
以下の理由で見落とされたり、
遅れたりする場合がある：

- 緩徐に進行する疾患¹
- 潜行性の臨床症状¹⁻³
- 誤診
(例：SEDおよびペルテス病¹⁻³)
- 定量的尿中GAG分析は正常または
正常に近い場合がある²

🔑 キーポイント

診断遅延は非典型的表現型患者では
典型的表現型患者よりも長い可能性
がある¹⁻³

したがって、尿中GAG結果が不確定
でも、高度の臨床的疑いを維持し、
酵素または分子検査を実施するこ
とが不可欠である²

画像公開について患者の同意を取得済み。

GAG、グリコサミノグリカン; MPS、ムコ多糖症; SED、脊椎骨端異形成症。

1. Lachman RS et al. *Skeletal Radiol.* 2014;43:359–369; 2. Mendelsohn NJ et al. *JMID Rep.* 2013;11:125–132;
3. Bhattacharya K et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:192.



MPSで多く見られる徴候および症状^{1,a}



皮膚、毛髪および顔貌の特徴（粗大化顔貌、頭蓋骨または頭部の異常／肥大）



身長／歩行（低身長、体幹短縮および／または短頸、異常歩行）



筋骨格／関節（骨格異常、関節痛／拘縮／硬直）



眼（角膜薄濁）



心臓（心疾患／異常、心臓弁異常）



認知および行動（行動障害、知的障害）



神経（精神および／または運動発達遅滞、言語遅滞）



ENT（部分的難聴、再発ENT関連症状／感染）



呼吸器（気道閉塞、再発呼吸器感染）



臓器肥大（肝腫大、脾腫）

これらの徴候／症状が1つ以上患者に認められる場合は、
MPSの検査を実施するおよび／または検査のために臨床遺伝専門医または代謝専門医に紹介することを検討する

^a系統的文献レビューの所見。

ENT、耳、鼻、および咽喉；MPS、ムコ多糖症。

1. Mubarak F et al. Presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism: September 5–8, 2017, Rio de Janeiro, Brazil, 662.



専門領域別 危険信号徴候および症状

小児

心臓

ENT

一般開業医

小児神経

リウマチ

整形外科



小児：診断ツール¹



患者に以下の徴候／症状が1つ以上あるか？

低身長または
成長速度低下

発育遅延

(一部のMPS種類の
場合)



再発ENT関連症状／感染

突背

肝臓および／または脾臓肥大

臍径または臍ヘルニア（特
に再発）またはヘルニア修
復の既往

実際のMPS IV患者

注：すべての症状が認められるわけではない

画像公開について患者の同意を取得済み。

MPSを示唆する追加の特徴：



心臓弁膜症



ENT：再発中耳炎、扁桃腫大
／アデノイド肥大、再発URTI、
難聴、慢性鼻漏



粗大化顔貌



角膜薄濁



骨格：鳩胸／先天性漏斗
胸、脊椎変形、関節可動域
異常



皮膚：異型蒙古斑、
男性型多毛症

注：徴候および症状はわずかであるまたはない場合がある

次のステップ：

MPSのスクリーニング：詳細については、
<http://www.test4mps.com/pub>を参照

+

代謝専門医または
臨床遺伝専門医に
紹介する

結果

-

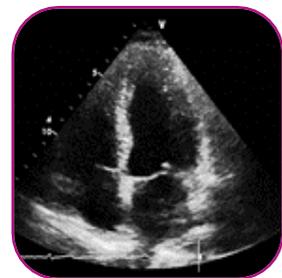
MPSスクリーニングが陰性
または無効で、まだ疑いが
残る場合は、紹介する



心臓：診断ツール¹



心臓弁肥厚²



正常な心臓弁³

1歳未満

次のステップを参照

1歳超

以下の症状のいずれかがある場合、次のステップを参照：



粗な顔貌



発育遅延



ヘルニア（過去のヘルニア修復を含む）



左室肥大



肝臓および／または脾臓肥大



再発ENT感染



低身長



骨格異常：突背、鳩胸／先天性漏斗胸

注：徴候および症状はわずかであるまたはない場合がある

次のステップ：

MPSのスクリーニング：詳細については、
<http://www.test4mps.com/pub>
を参照

+

代謝専門医または臨床遺伝専門医に紹介する

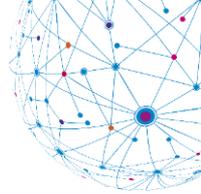
結果

-

MPSスクリーニングが陰性または無効で、まだ疑いが残る場合は、紹介する



ENT : 診断ツール¹



再発ENT感染



上気道閉塞



進行性難聴



正常な気道²



GAG沈着による
気道の閉塞²

MPSを示唆する追加のENT特徴 :



慢性鼻漏



扁桃腫大／アデノイド肥大



歯科異常



巨舌症



開口困難



睡眠時無呼吸

注 : 徴候および症状はわずかであるまたはない場合がある

次のステップ :

MPSのスクリーニング : 詳細については、
<http://www.test4mps.com/pub>を参照

+

代謝専門医または
臨床遺伝専門医に
紹介する

結果

-

MPSスクリーニングが陰性
または無効で、まだ疑いが
残る場合は、紹介する



一般開業医（GP）：診断ツール¹



患者に以下の徴候／症状が1つ以上あるか？



早期角膜薄濁

心臓弁膜症

早期発症脊髄疾患

原因不明の関節症、
疼痛の有無を問わない

関節制限／硬直または
弛緩／過可動性

実際のMPS VI患者

注：すべての症状が認められるわけではない

MPSを示唆する追加の特徴：



手根管症候群
鷲手



粗な顔貌



ヘルニア
(過去のヘルニア修復を含む)



肝臓および／または脾臓肥大



低身長



骨格異常：突背、鳩胸／先
天性漏斗胸



睡眠時無呼吸

注：徴候および症状はわずかであるまたはない場合がある

次のステップ：

MPSのスクリーニング：詳細については、
<http://www.test4mps.com/pub>を参照

+

代謝専門医または
臨床遺伝専門医に
紹介する

結果

-

MPSスクリーニングが陰性
または無効で、まだ疑いが
残る場合は、紹介する

画像公開について患者の同意を取得済み。



小児神経：診断ツール¹



言語発達遅滞



発育遅延／退行



運動亢進



実際のMPS IIIB患者

画像公開について患者の同意を取得済み。

MPSを示唆する追加の神経学的特徴：



手根管症候群



神経圧迫症候群



ウィルヒョウ・ロビン
腔拡張



精神運動遅滞／退行



水頭症



痙攣発作

注：徴候および症状はわずかであるまたはない場合がある

次のステップ：

MPSのスクリーニング：詳細については、
<http://www.test4mps.com/pub>を参照

+

代謝専門医または
臨床遺伝専門医に
紹介する

結果

-

MPSスクリーニングが陰性
または無効で、まだ疑いが
残る場合は、紹介する





リウマチ：診断ツール¹



原因不明の関節症
(疼痛の有無を問わない)

および

炎症性疾患のエビデンスなし



鷲手

MPSを示唆する追加のリウマチ学的特徴：



手根管症候群
鷲手



関節制限／硬直または過
可動性／弛緩



低身長



骨格異常：突背、鳩胸／
先天性漏斗胸、両側股関節
形成不全、X脚

注：徴候および症状はわずかであるまたはない場合がある

次のステップ：

MPSのスクリーニング：詳細については、
<http://www.test4mps.com/pub>を参照

+

代謝専門医または
臨床遺伝専門医に
紹介する

結果

-

MPSスクリーニングが陰性ま
たは無効である場合は、**骨格
検査**を実施する。まだ疑いが
残る場合は、**紹介する**



整形外科：診断ツール¹



椎体異常
(低形成、突出、
扁平椎、
脊柱後弯症／突背)

または



両側股関節形成
不全／
骨壊死
(ペルテス様)



脊柱後弯症



扁平椎



異形成および
骨壊死

MPSを示唆する追加の整形学的特徴：



鷲手



関節制限／硬直または
過可動性／弛緩



低身長

注：徴候および症状はわずかであるまたはない場合がある

次のステップ：

MPSのスクリーニング：詳細については、
<http://www.test4mps.com/pub>を参照

+

代謝専門医または
臨床遺伝専門医に
紹介する

結果

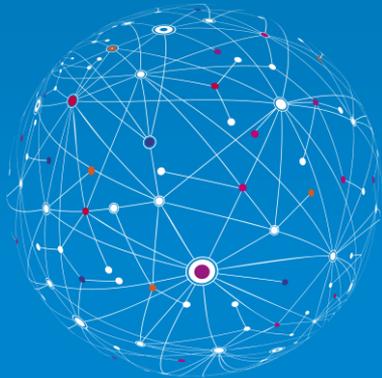
-

MPSスクリーニングが陰性ま
たは無効である場合は、**骨格
検査**を実施する。まだ疑いが
残る場合は、**紹介する**

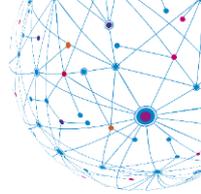


セクション6

MPSの疾病管理



推奨されるMPSの疾病管理は診断から始まり、患者の生涯にわたり治療を継続することである



診断

- ✓ 白血球または線維芽細胞の酵素活性検査で診断を確認する¹
- ✓ 専門医のチームを編成し、評価を実施して、長期的な管理を開始する¹
- ✓ 利用可能な場合、ERTを開始し、疾患進行を軽減して、全体的な患者転帰を改善する¹



評価および介入

- ✓ 臨床遺伝専門医または代謝専門医が率いる集学的チームを調整して、総合的治療を確保する¹
- ✓ 必要に応じて継続的なガイドライン推奨の評価および介入を実施する¹⁻⁷



成人治療への移行

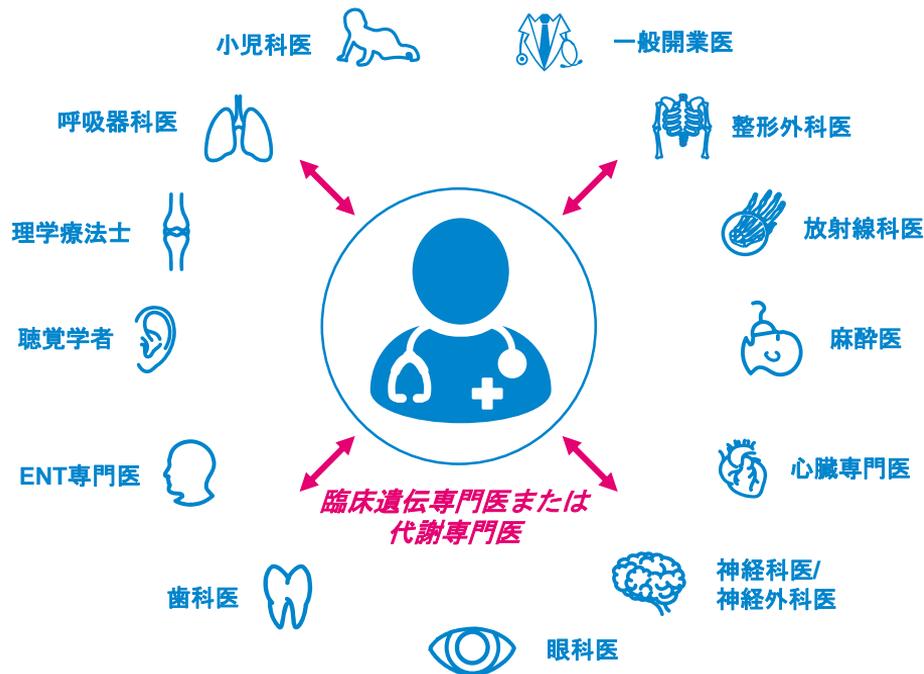
- ✓ 正式な、施設固有の移行戦略を確立し、成人医療従事者がこれらの患者の管理について知識が豊富で、患者が追跡不能とならないようにする¹





MPSが多臓器に及ぼす影響の管理では 集学的アプローチが必要である

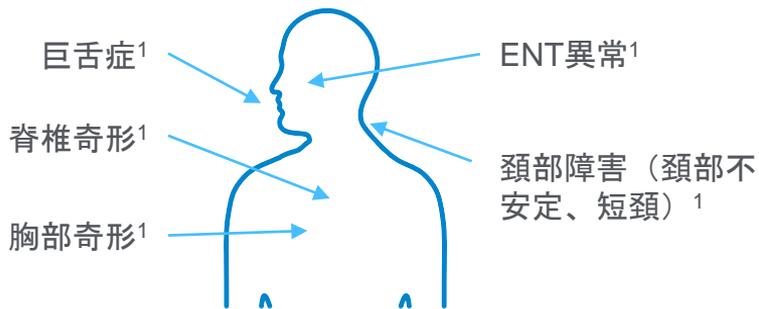
臨床遺伝専門医または代謝専門医により支えられた、専門医チームから成る協調的アプローチ¹



MPS患者における麻酔に関する検討事項



麻酔学的危険因子



手術前評価



待期的手術前に、MPS患者の治療の経験が豊富なチームに紹介し、以下を評価する²：

- 既存の呼吸器症状
- 既存の心臓症状
- 頸部および気管喉頭の解剖学的構造

環軸関節不安定のリスクがある患者（MPS IVA [モルキオA] およびMPS VI [マロトー・ラミー]）は麻酔合併症のリスクが最も高い¹



セクション7

追加情報



特定の症状に関する追加情報



各症状に関する詳細については、以下をクリックする：

- [低身長](#)
- [多発異骨症](#)
- [関節障害](#)
- [手根管症候群](#)
- [ENT症状](#)
- [呼吸器症状](#)
- [心臓症状](#)
- [眼症状](#)
- [腹部症状](#)
- [成人患者で認められる症状](#)



低身長はMPS IVA（モルキオA）およびMPS VI（マロトー・ラミー）で多く見られる所見である



MPS IVA

大多数の患者はCDC成長曲線の身長3%タイル未満である（120 cm未満）¹

MPS VI

患者の成長は約6～8歳で止まる。身長は平均100 cm未満（急速に進行する疾患タイプ）または140～150 cm（緩徐に進行する疾患タイプ）である^{2,3}

鑑別診断：MPS vs 炎症性疾患⁴

MPS

不均衡な低身長

炎症性疾患

局所的な成長障害または
均衡のとれた低身長

CDC、米国疾病管理予防センター；MPS、ムコ多糖症。

1. Harmatz P et al. *Mol Genet Metab.* 2013;109:54–61; 2. Giugliani R et al. *Genet Mol Biol.* 2010;33:589–604; 3. Giugliani R et al. *Pediatrics.* 2007;120:405–418; 4. Morishita K, Petty RE. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(Suppl 5):v19–v25.



多発異骨症はMPSで認められる 一連のX線上の変化を参考にする



頭蓋骨



異常なJ字型
トルコ鞍¹
MPS VI (2歳)

頤椎



扁平椎²

脊椎



脊柱後弯症／突背³
MPS IVA (2.5歳)
突背、T12低形成、
L1中央突出

胸部



先細りの肋骨¹
MPS IV (10歳)



幅広く短い鎖骨¹
MPS IV (10歳)

MPS、ムコ多糖症。

1. Palmucci S et al. *Insights Imaging*. 2013;4:443–459; 2. Image courtesy of Ken Martin;
3. Lachman RS et al. *Skeletal Radiol*. 2014;43:359–369.



多発異骨症はMPSで認められる 一連のX線上の変化を参考にする (続き)



骨盤



股関節形成不全¹

丸みを帯びた腸骨翼、腸骨の下方先細りと臼蓋の低形成、近位大腿骨端の内側部発育不全、股関節腔増加および外反股

膝関節



X脚¹

MPS IH (8歳)

手



小さく、不整な手根骨、幅広く、近位がとがった短い中手骨、弾丸状の指骨¹

MPS VI (5歳)



進行性の関節障害はすべてのMPSの障害に共通である



関節硬直および拘縮

すべてのMPS（MPS IVAおよびMPS IXを除く）¹



MPS I²



若年性関節炎²

- リウマチ性疾患とは異なり、MPSでは¹：
 - 炎症の局所および全身徴候はない
 - 硬直は、朝／休息後、悪化しないまたは活動により緩和されない
 - DIP関節障害はPIPまたはMCPよりも頻繁である

関節過可動性

MPS IVA固有¹



関節過可動性³

関節過可動性および歯突起低形成の合併はMPS IVA患者で環軸関節亜脱臼を引き起こす可能性がある¹



手根管症候群はMPS VIの最初の症状の1つである可能性がある



- **症状は非定型であり**、固有の症状（例：しびれ感、ピリピリ感、夜間疼痛）は稀であるまたはない^{1,2}



鷲手²
(MPS VI小児)



鷲手のX線写真
(MPS I小児)²

- 把握または遊戯パターンのわずかな変化²
- 微細運動作業困難および手の不器用さの増加²
- 小さい鷲手、母指機能障害、指先萎縮、母指球消耗、母指脱力、および発汗減少²

遠位橈骨尺骨解離、小さく不整な手根骨、短い管状中手骨および指骨、先細りの遠位指骨²

MPS患者はENT症状が生じやすい



進行性難聴

一部のMPS IVA症例では、再発呼吸器感染／中耳炎、耳小骨の変形、内耳の異常に起因する^{1,2}

アデノイド口蓋扁桃肥大

巨舌症、下顎異常、およびアデノイド口蓋扁桃肥大に起因する進行性上気道閉塞および閉塞性睡眠時無呼吸のリスク¹

進行性気道障害

喉頭、咽頭、および気管壁のGAG沈着は気道障害を引き起こしやすい¹
披裂軟骨および披裂喉頭蓋ひだのGAG沈着は咽喉頭腔への逸脱を引き起こし、上気道性喘鳴および重度の気道障害をもたらす¹

歯科異常

- MPS障害で多く見られる
- MPS IVA：小歯症、離れた歯間、点状に穴があいた、菲薄なエナメル質²
- MPS VI：歯肉増殖³



MPSにおける閉塞性および拘束性肺疾患

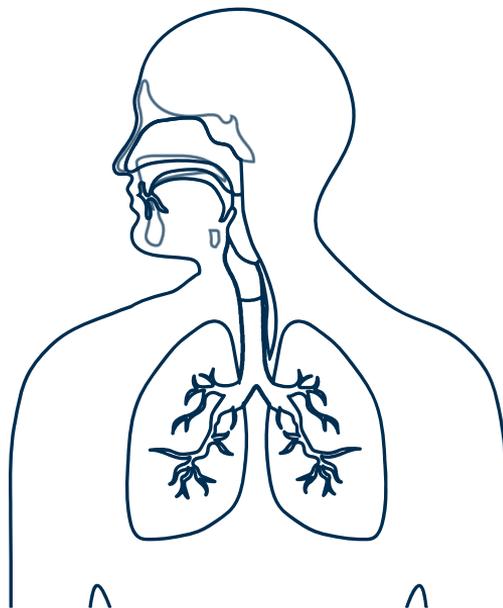


閉塞性気道疾患¹

頭蓋骨または脊椎の異常^a

気管のゆがみ、気管気管支軟化症、咽喉壁の病変

上および下気道の粘稠性の分泌物



拘束性肺疾患¹

(MPS IVAおよびMPS VIが多い)²

小さく、異常な形状の胸郭

脊柱後弯症、側弯症、および鳩胸により変化した胸壁および構造

横隔膜運動性障害

^a扁平な鼻梁、短頸、高い喉頭蓋、下顎異常、および異常な頸椎を含む。

MPS、ムコ多糖症。

1. Berger KI et al. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:201–210; 2. Muhleback MS et al. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12:133–138.





進行性の心疾患はMPSで多く見られる

- 心臓障害はMPSに多く見られる特徴で（60～100%の症例で認められる）、他の種類のMPSよりも**MPS I、II、およびVI**で最も多い¹

弁膜症は最も顕著な心臓症状である^{1,2}

- 心臓弁肥厚および機能障害
- 弁逆流および／または狭窄ならびに LVH を引き起こす

その他の症状^{1,2}

冠動脈心疾患

- 冠動脈の狭窄／閉塞

血管障害

- 壁厚増加
- 胸部および腹部大動脈疾患

伝導障害

- 房室ブロック（MPS II、III、および IVでの症例報告）



MPS IVAおよびMPS VIにおける眼障害



眼症状 ¹	MPS IVA		MPS VI	
	頻度	重症度 ²	頻度	重症度 ²
角膜薄濁	高頻度 ³	+	極めて高頻度	+++
視神経障害	不明	+	高頻度 ⁴	++
網膜症	不明	++	稀 ⁴	不明
緑内障	稀	+	低頻度～高頻度	++

+、軽度； ++、中等度； +++、重度



MPS VIでは、進行性で
重度の角膜薄濁が多く見ら
れる¹



腹部症状はMPS障害で多く見られる特徴である



● 症状	MPS障害	MPS IVA	MPS VI
ヘルニア	臍および鼠径ヘルニア ¹	臍、鼠径、および両側横隔膜ヘルニアの報告 ¹	臍および／または鼠径ヘルニア ³
臓器肥大	肝腫大、肝脾腫大 ¹	肝腫大および肝脾腫大はあまり多く見られない ¹	肝脾腫大 ³
全般胃障害	慢性便秘、下痢 ²	他のMPSよりは顕著ではない ²	突出した腹部 ³

MPS、ムコ多糖症。

1. Hendriksz CJ et al. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:309–322; 2. Hendriksz CJ et al. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:11–25; 3. Valayannopoulos V et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5.



MPS成人患者で認められる症状¹



進行性の筋骨格異常（骨異形成に起因する疼痛を伴う関節炎、関節痛）、歩行補助用具または車椅子の使用を要する



脊椎不安定、脊髄圧迫、または頸髄症はMPSで多く見られる。**MPS IVA**患者は環軸関節不安定のリスクがより高い



手術前評価および計画は極めて重要である。小児用の器具が必要である場合がある（低身長）。危険因子は年齢とともに悪化する（例：気道障害）。外科的介入のベネフィット／リスクについて話し合う必要がある



呼吸器疾患は主な死因である。MPS患者では、再発感染および進行性の呼吸機能低下が発現する



心疾患はMPS I、II、およびVIを有するほとんどの成人で発現し、未治療のままの場合、MPSの各種類で主な死因である



眼症状はすべての種類で発現し、MPS I、VI、およびVIIで最も多く見られる。視力喪失は患者の自立および生活の質に影響する



聴覚および言語障害はコミュニケーション不足、うつ病、孤独感、および治療参加不足を引き起こす可能性がある。歯科異常は**MPS IVA**および**MPS VI**で多く見られる



手根管症候群はMPS I、II、およびVIで多く見られる



肝腫大、脾腫、および臍または単径ヘルニアはMPSの各種類で報告されている

