

# ムコ多糖症って どんな病気？



## はじめに

ムコ多糖症は、生まれつき、細胞の中のライソゾームという場所で働く酵素が欠損または働きが弱いことにより、酵素が分解するはずのムコ多糖(グリコサミノグリカン)が細胞の中にたまってしまい、さまざまな症状を生じる病気です。

ムコ多糖症はいくつかのタイプに分かれています。根治的な治療方法があるタイプもあり、早期に発見して早期に治療を開始することが大切です。

本冊子をムコ多糖症への理解を深めていただくためにご活用いただき、患者さんとご家族の方、および関わる全ての方が病気とともに歩むための一助となれば幸いです。

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学  
濱崎考史



## Contents

### ムコ多糖症とは

ライソゾーム病とムコ多糖症について	3
ムコ多糖症の原因と遺伝について	4
ムコ多糖症の病気のタイプについて	5

### ムコ多糖症の診断

診断のために行われる検査	10
--------------	----

### ムコ多糖症の治療

治療の種類について	11
酵素補充療法	11
造血幹細胞移植	12
対症療法	13

ムコ多糖症の患者さんを支える制度	14
------------------	----

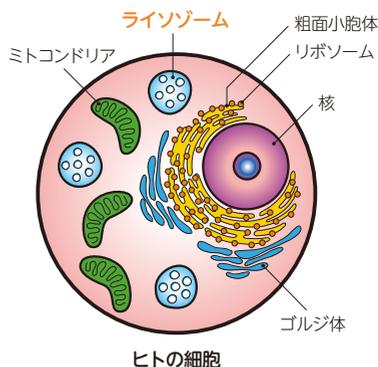
# ムコ多糖症とは

## ライソゾーム病とムコ多糖症について

細胞の中にあるライソゾームは体の中でいらなくなった物を取り込んで分解する役割を持っています。

ライソゾームの中には**酵素**というタンパク質が多く含まれていて、この酵素がいらなくなった物、例えばタンパク質や脂肪、糖などを分解します。ライソゾームで働く酵素にはたくさんの種類があり、酵素によって、異なる物質を分解します。

ライソゾームで働く酵素が欠損している、または酵素の働きが弱いことによって、引き起こされる病気を**ライソゾーム病**といいます。



**ムコ多糖(グリコサミノグリカン)**はもともと体の中の皮膚や骨、軟骨、靭帯などの組織に多く存在しています。ムコ多糖はライソゾームの中で10種類以上の酵素によって分解されていきますが、この酵素が欠損または働きが弱いことによって、ムコ多糖が分解されずに全身の細胞のライソゾームの中にたまってしまい、さまざまな臓器に障害を引き起こす病気を**ムコ多糖症**といいます。

ムコ多糖症の原因となる、たまってしまうムコ多糖には**デルマタン硫酸**、**ヘパラン硫酸**、**ケラタン硫酸**、**コンドロイチン硫酸**などがあります。

### ポイント

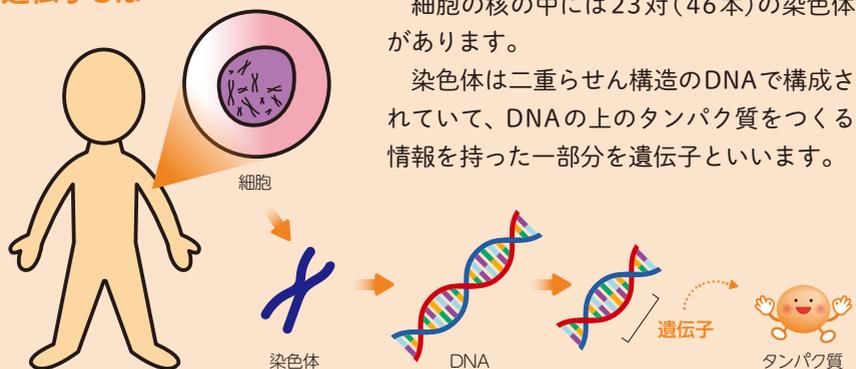
- 細胞の中で物質をつくったり、分解したりすることを代謝と呼び、生まれつき代謝に問題がある病気を**先天代謝異常症**といいます。
- ライソゾームの中の酵素が欠損または働きが弱いことによって引き起こされる病気を**ライソゾーム病**といいます。
- ムコ多糖を分解するライソゾームの酵素の欠損または働きが弱いことによって起こる病気を**ムコ多糖症**といいます。

## ムコ多糖症の原因と遺伝について

ライソゾームの中で働く**酵素はタンパク質**でつくられています。タンパク質を体の中でつくるための**設計図となるのが遺伝子**です。

遺伝子が本来の遺伝子から変化してしまうことを**変異**といいます。変異した遺伝子を持つことによって、酵素をつくるができなかったり、働きの弱い酵素ができてしまうことがムコ多糖症の原因です。

### 遺伝子とは



細胞の核の中には23対(46本)の染色体があります。

染色体は二重らせん構造のDNAで構成されていて、DNAの上のタンパク質をつくる情報を持った一部分を遺伝子といいます。

ムコ多糖症は、変異した遺伝子が親から子どもに伝わることにより起こる**遺伝性の病気**です。遺伝にはいくつかの形式があり、ムコ多糖症では常染色体潜性遺伝によるタイプとX染色体潜性遺伝のタイプの2つのタイプに分かれます。

### 常染色体潜性遺伝

父親と母親の両方が常染色体上に変異している遺伝子を持っていて、子どもに伝わった遺伝子の両方が変異している場合に発症します。

### X染色体潜性遺伝

性染色体のX染色体上に変異している遺伝子を持つ場合に発症します。

男性(性染色体はXY): 変異しているX染色体を持つ場合には必ず発症します。女性(性染色体はXX): 変異しているX染色体が1本のみの場合\*は、症状のあらわれない保因者となります。 \*ごくまれに症状があらわれて発症する方もいます。

# ムコ多糖症の病気のタイプについて

ムコ多糖症は欠損または働きの弱い酵素の種類によって、いくつかのタイプに分類されます。

## ムコ多糖症の病気のタイプ

疾患名	別名	欠損または働きの弱い酵素
<b>ムコ多糖症 I 型</b>		
IH型(重症型)	ハーラー症候群	$\alpha$ -L-イズロニダーゼ
IH/IS型(中間型)	ハーラー・シャイエ症候群	
IS型(軽症型)	シャイエ症候群	
<b>ムコ多糖症 II 型</b>	ハンター症候群	イズロン酸-2-スルファターゼ
<b>ムコ多糖症 III 型</b>	サンフィリップ症候群 A型	ヘパランN-スルファターゼ
	サンフィリップ症候群 B型	$\alpha$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ
	サンフィリップ症候群 C型	アセチル CoA: $\alpha$ -グルコサミニドN-アセチルトランスフェラーゼ
	サンフィリップ症候群 D型	N-アセチルグルコサミン-6-スルファターゼ
<b>ムコ多糖症 IV 型</b>	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
	モルキオ症候群B型	$\beta$ -ガラクトシダーゼ
<b>ムコ多糖症 VI 型</b>	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 (アリルスルファターゼ B)
<b>ムコ多糖症 VII 型</b>	スライ症候群	$\beta$ -グルクロニダーゼ

※上記以外にムコ多糖症IX型もあります。また、V型とVIII型は欠番となっています。

### ムコ多糖症 I 型について

ムコ多糖症 I 型はライソゾームの酵素である  $\alpha$ -L-イズロニダーゼの欠損あるいは働きが弱いことにより、ムコ多糖の **デルマタン硫酸** や **ヘパラン硫酸** が細胞の中にたまることにより、さまざまな症状があらわれます。

#### 主な症状

特徴的な顔つき(大きな頭、前額の突出、巨舌 など)、**低身長**、**肝脾腫**(肝臓や脾臓が腫れてお腹がポッコリしている)、**臍・鼠径ヘルニア**、**関節可動域の制限**(関節の痛み、関節の動かしにくさ、指を伸ばせない など)、**心臓弁膜の異常**、**角膜混濁**、**中耳炎**、**難聴** など

病気の発症時期や重症度から **IH 型(ハーラー症候群)**、**IH/IS 型(ハーラー・シャイエ症候群)**、**IS 型(シャイエ症候群)** の3つに分類されています。

#### 重症度別の特徴

##### IH 型 (ハーラー症候群)

- 生後6か月から2歳頃までに発症し、病気の進行も速い重症の型です。
- 出生直後から体全体にひろがる蒙古斑がみられることが多くあります。
- ムコ多糖症 I 型の主な症状以外に、言葉の発達の遅れなどの知的な発達の遅れや水頭症がみられます。

##### IS 型 (シャイエ症候群)

- 5歳以降に発症することが多く、病気は年齢とともに進行しますが、進行は緩やかです。
- 知的な発達の遅れはみられないことが特徴です。

##### IH/IS 型 (ハーラー・シャイエ症候群)

- IH型とIS型の間間型の症状を示します。

## ムコ多糖症Ⅱ型について

ムコ多糖症Ⅱ型は**ハンター症候群**とも呼ばれます。ライソゾームの酵素である**イズロン酸-2-スルファターゼ**の欠損あるいは働きが弱いことにより、ムコ多糖の**デルマタン硫酸**や**ヘパラン硫酸**が細胞の中にたまることにより、さまざまな症状があらわれます。

### 主な症状

- **乳児期**：体全体にひろがる蒙古斑、くりかえす中耳炎、臍・鼠径ヘルニア など
- **幼児期**：特徴的な顔つき(大きな頭、前額の突出、巨舌 など)、**関節可動域の制限**(関節の痛み、関節の動かしにくさ、指を伸ばせない など)、**心臓弁膜の異常**、**中耳炎**、**難聴** など
- **学童～思春期**：身長の伸びが鈍くなる、呼吸障害、嚥下障害 など
- **成人期**：肝腫大(肝臓が腫れる)、**心臓弁膜の異常**、**気道が狭くなる**、呼吸困難、**難聴**、**関節拘縮** など

ムコ多糖症Ⅱ型は、症状や神経症状の有無によって、主に重症型と軽症型に分けられます。上記の症状以外に以下のような症状の特徴があります。

### 重症度別の特徴

#### 重症型

- 乳幼児期から言葉の遅れなどの中枢神経症状があらわれることが多くみられます。
- 成人期にかけて、症状が徐々に進行し、神経や呼吸器などに重度の症状があらわれます。

#### 軽症型

- 知的な発達の遅れはみられず、幼児期に**関節の症状**などが初発症状になることが多くあります。症状は緩やかに進行します。

### ムコ多糖症Ⅲ型について

ムコ多糖症Ⅲ型は**サンフィリップ症候群**とも呼ばれ、ライソゾームで働く酵素の欠損あるいは働きが弱いために**ヘパラン硫酸**がたまることにより起こる病気です。

あらわれる症状は同じですが、酵素の違いによってA～D型[A型：**ヘパランN-スルファターゼ**、B型： **$\alpha$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ**、C型：**アセチルCoA： $\alpha$ -グルコサミニドN-アセチルトランスフェラーゼ**、D型：**N-アセチルグルコサミン-6-スルファターゼ**]の4つに分けられます。

他のムコ多糖症に比べて、骨や関節の症状が軽く、知的な発達の遅れなど、脳などの中枢神経症状がみられます。

#### 主な症状

1～3歳頃から多動、乱暴な行動、睡眠障害、重度の知的な発達の遅れ など

### ムコ多糖症Ⅳ<sup>よん</sup>型について

ムコ多糖症Ⅳ型は**モルキオ症候群**とも呼ばれ、ライソゾームで働く酵素の欠損あるいは働きが弱いことにより、**ケラタン硫酸**がたまることにより起こる病気です。酵素の違いによりA型とB型(A型：**N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ**、B型： **$\beta$ -ガラクトシダーゼ**)に分けられます。

さまざまな症状があらわれますが、低身長や骨の変形などの骨の症状が多くみられます。

#### 主な症状

2～3歳までに、**骨格異常**(首・胸が短く低身長、鳩胸、背骨の変形、X脚 など)があらわれることが多くあります。

その他に、**歯の異常**(歯が小さく、隙間が広い、虫歯)、**難聴**、**呼吸障害**(巨舌、胸の骨の変形による肺の障害、睡眠時無呼吸、いびき など)、**角膜混濁**、**心臓弁膜の異常** など

## ムコ多糖症<sup>ろく</sup>Ⅵ型について

ムコ多糖症Ⅵ型は**マロトー・ラミー症候群**とも呼ばれ、ライソゾームの酵素である**N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ**の欠損あるいは働きが弱いために**デルマトン硫酸**がたまることにより起こる病気です。

あらわれる症状や発症時期、病気の進む速さなどの違いによって重症型、中間型、軽症型に分けられます。ムコ多糖症ⅠH型(ハーラー症候群)に似ている症状がみられますが、知的な発達の遅れはみられません。

### 主な症状

重症型では乳幼児期から骨の変形や関節の動かしにくさ など  
その他に、低身長、特徴的な顔つき、臍・鼠径ヘルニア、肝脾腫、角膜混濁、難聴、呼吸障害、心臓弁膜の異常、手根管症候群 など

## ムコ多糖症<sup>なな</sup>Ⅶ型について

ムコ多糖症Ⅶ型は**スライ症候群**とも呼ばれ、ライソゾームの酵素である**β-グルクロニダーゼ**の欠損あるいは働きが弱いために**デルマトン硫酸**、**ケラタン硫酸**、**コンドロイチン硫酸**がたまることにより、さまざまな症状があらわれる病気です。

あらわれる症状や発症時期などの違いによって新生児型、重症型、軽症型に分けられます。

### 主な症状

骨の変形、関節の動かしにくさ、低身長、肝脾腫、心臓弁膜の異常、角膜混濁、知的な発達の遅れ など

※上記以外にムコ多糖症Ⅳ型があります。Ⅴ型とⅧ型は欠番となっています。

# ムコ多糖症の診断

## 診断のために行われる検査

ムコ多糖症に特徴的な症状がみられ、ムコ多糖症が疑われる場合には、**X線検査**、**尿中のムコ多糖の検査**、**血液や細胞の酵素活性の検査**、**遺伝子検査**などを行い確定診断をします。

### 尿中ムコ多糖の検査

ムコ多糖症では分解できずに体にたまったムコ多糖が尿中に排泄されます。尿の中にムコ多糖の構成成分であるウロン酸の量がどれくらい排泄されているか、どの種類のムコ多糖が排泄されているかなどを調べます。

排泄されているムコ多糖の種類から、ムコ多糖症のタイプを推測できます。

### 酵素活性検査

ムコ多糖症ではライソゾームの中で働く酵素が欠損または働きが弱くなっています。血液や細胞中の酵素の働きを測定して、欠損または働きの弱い酵素を特定することで、どのタイプのムコ多糖症であるかを確定診断します。

### 遺伝子検査

ライソゾームの中で働く酵素をつくるための遺伝子に変化があるかどうかなどを確認するための検査です。症状があらわれない保因者や酵素活性のみでは確定診断することができない場合などに必要に応じて行われます。



# ムコ多糖症の治療

## 治療の種類について

ムコ多糖症の治療には、さまざまな症状を引き起こす原因となる、たまっているムコ多糖を分解するために行う治療である**酵素補充療法**と**造血幹細胞移植**、ムコ多糖がたまることによってあらわれている、さまざまな症状に対する**対症療法**があります。

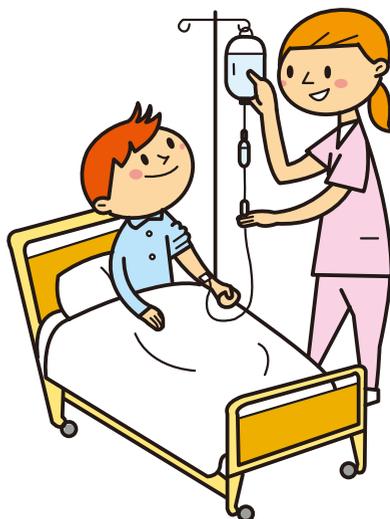
## 酵素補充療法

酵素補充療法はライソゾームの中で働く**酵素を体外から点滴などで補う治療方法**です。体外から投与された酵素が細胞の中に運ばれて、たまっているムコ多糖を分解することによって症状を改善します。

現在、国内で酵素補充療法の薬剤が承認されており、治療することができるムコ多糖症のタイプはムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅳ型、Ⅵ型です。(2021年5月現在)

ムコ多糖症には、ムコ多糖が脳などの中枢神経にたまって、知的な発達の遅れ、行動の異常、睡眠障害、けいれん発作などの症状があらわれるタイプや型があります。

脳に酵素を届けるためには血液脳関門という脳の仕組みを通過する必要があり、近年、直接脳室内へ投与する薬剤や、血液脳関門を通過することのできる技術を用いた薬剤が承認され、脳などの中枢神経の症状に対する治療が可能になりました。(ムコ多糖症Ⅱ型)



※血液脳関門については、→次ページ参照

## 血液脳関門とは？

脳には**血液脳関門**(Blood-Brain Barrier、**BBB**)と呼ばれる、脳に必要な物質以外の異物が簡単に入らないようにする仕組みがあります。

この仕組みによって、脳の毛細血管から酸素や栄養分などの必要な物質は脳内に取り込まれますが、細菌や化学物質などの異物は取り込まれないようにして脳を守っています。

薬などの物質は通常は血液脳関門を通過することはできませんが、近年、血液脳関門を通過させる技術も利用されるようになってきました。

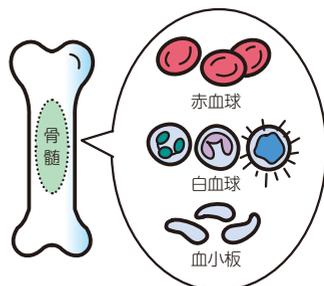


## 造血幹細胞移植

血液の中にある血球には赤血球、白血球、血小板という3種類の細胞があります。**血球の3種類の細胞は造血幹細胞からつくられています。**

造血幹細胞は骨髄にありますが、赤ちゃんとお母さんをつなぐさい帯(へその緒)と胎盤の中に含まれるさい帯血にも存在します。

ムコ多糖症で行われる造血幹細胞移植には**骨髄移植と、さい帯血移植の2種類**があります。



造血幹細胞移植によって、患者さんの体に定着したドナーの造血幹細胞からつくられた血球細胞には正常に働くことのできるライソゾームの酵素が存在します。この酵素の働きによって、たまったムコ多糖を分解することにより、症状を改善します。

# 対症療法

ムコ多糖症では全身にさまざまな症状があらわれるため、それぞれの**症状に応じた治療を行う**ことが必要になります。ムコ多糖症のタイプや病気の重症度などによりあらわれる症状は異なります。

## 耳・鼻・のどの症状

- **中耳炎**：風邪などの感染症の予防に努めます。滲出性中耳炎では、鼓膜に換気のためのチューブを挿入して、中耳に滲出物がたまらないようにします。
- **難聴**：補聴器の装用
- **扁桃・アデノイド肥大**：手術療法で肥大している扁桃・アデノイドを取り除きます。

## 関節の症状

- **関節障害**：早期に運動訓練などの理学療法を行い、関節の機能や運動能力の維持を行います。
- **関節の痛み**：非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)などの服用

## 心臓の症状

- **心臓弁膜の異常**：エコー検査による定期的な心臓の評価を行います。重症の場合は手術療法によって、動きが悪くなった弁を取り換える弁置換術などが行われます。

## 眼の症状

- **角膜混濁**：角膜混濁が進行して、視力が低下した場合は角膜移植が行われることがあります。

## 呼吸器の症状

- **気道狭窄**：気道が狭くなり呼吸困難がみられる場合には、マスク型のC-PAP（持続型陽圧呼吸補助装置）の装着、手術療法による気管切開などが行われます。

# ムコ多糖症の 患者さんを支える制度

## 小児慢性特定疾病の医療費助成制度

18歳未満\*の患者さんを対象とした、小児慢性特定疾病の医療費助成制度において、ムコ多糖症は対象疾患になります。

\*18歳到達後も引き続き治療が必要と認められる場合には、20歳未満の患者さんも対象となります。

### 小児慢性特定疾病の医療費助成制度

- 医療費助成を受けるためには指定小児慢性特定疾病医療機関を受診し、小児慢性特定疾病指定医による診断を受けて、居住している自治体窓口へ申請を行い、認定されることが必要です。
- 小児慢性特定疾病の医療費助成に係る自己負担上限額(月額)は年間の世帯収入などにより異なります。[下表は2021年5月現在の自己負担上限額(月額)]

階層 区分	年収の目安 (夫婦2人子1人世帯)		自己負担上限額 (患者負担割合：2割、外来+入院)		
			一般	重症*	人工呼吸器等 装着者
I	生活保護等		0円		
II	市町村民税 非課税	低所得I (～約80万円)	1,250円		500円
III		低所得II (～約200万円)	2,500円		
IV	一般所得I (～市区町村民税7.1万円未満、～約430万円)		5,000円	2,500円	
V	一般所得II (～市区町村民税25.1万円未満、～約850万円)		10,000円	5,000円	
VI	上位所得		15,000円	10,000円	
	(市区町村民税25.1万円～、約850万円～)				
入院時の食費			1/2自己負担		

\*重症：①高額な医療費が長期的に継続する者 [医療費総額が5万円/月(例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円/月)を超える月が年間6回以上ある場合]、②現行の重症患者基準に適合する者、のいずれかに該当。

- 小児慢性特定疾病の医療費助成制度に関する詳しい情報は小児慢性特定疾病情報センターのホームページで検索、または都道府県・指定都市の担当窓口にお問い合わせください。

小児慢性特定疾病情報センター

🔍 検索

<http://www.shouman.jp/>



## 難病医療費助成制度

ムコ多糖症はライソゾーム病のひとつとして、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）において指定されている「指定難病」です。「指定難病」は**難病にかかる医療費助成制度**を受けることができます。

### 難病医療費助成制度

- 医療費助成を受けるためには、難病指定医による診断を受けて、都道府県または指定都市の窓口申請を行い、医療受給者証を取得する必要があります。
- 医療費助成は、指定医療機関を受診し難病の治療にかかる医療費に対して行われます。
- 難病医療費助成制度に関する詳しい情報は難病情報センターのホームページで検索、または都道府県・指定都市の担当窓口にお問い合わせください。

難病情報センター

検索

<http://www.nanbyou.or.jp/>



## 日本ムコ多糖症患者家族の会

患者さんやその家族がお互いに交流し、情報交換などを通じて、ムコ多糖症に関する知識を深めたり、社会に対してムコ多糖症の認識や理解を広める活動をしています。よりよい医療・福祉制度、ムコ多糖症の治療方法の確立に必要な支援または施策の実施を国などに要請する活動なども行っています。

日本ムコ多糖症患者家族の会

ホームページ <http://www.mps-japan.org/>



医療機関名

 JCRファーマ 株式会社

兵庫県芦屋市春日町3番19号

IZ 041-1 2105  
AN 180 CRR