

診療ガイドラインの刊行にあたって

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis ; MPS）II 型 [ハンター症候群（Hunter syndrome）] は、ライソゾーム酵素であるイズロネート 2- スルファターゼの遺伝子異常により発症する X 連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症です。精神運動発達遅滞の程度や生存期間により重症型、中間型、軽症型に分類され、発症すると成長障害、骨関節症状、心臓弁膜症、中枢神経障害などの全身症状を呈します。また、II 型は MPS 全体の過半数を占める病型であり、わが国における発症頻度は男児 53,000 人当たり 1 人と推測されています。

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班」（研究代表者 衛藤義勝）では、ライソゾーム病 31 疾患、ALD、ペルオキシソーム病の診療ガイドライン作成事業の一貫として、平成 27 年度 6 月の班会議において奥山虎之先生（国立成育医療研究センター）を MPS II 型診療ガイドライン作成委員会の委員長に指名し、本分野の専門家 12 名に執筆・編集委員、システマティックレビュー（SR）委員、担当委員として加わっていただき、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」（以下、Minds）に示された手法に基づく、わが国初の MPS II 型の診療ガイドラインを約 1 年 6 か月の歳月をかけて作成しました。

本ガイドラインの刊行は、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨をもとに患者と医療者を支援し、臨床現場における意思決定の判断材料の 1 つとして利用されることを目的としています。MPS II 型という疾患の性質上、Minds の手法に則って診療ガイドラインを作成することは、文献数、症例数の少なさから、評価、選定がむずかしいところもありましたが、可能なかぎり Minds の精神に沿うように努めました。

本ガイドラインが、難病診療に携わる難病指定医、さらには一般診療医の先生方、医療従事者の方々のお役に立つことを祈念いたします。また、奥山委員長、大橋十也副委員長（東京慈恵会医科大学）、そして貴重な御意見をいただいた森實敏夫先生（公共財団法人日本医療機能評価機構）をはじめ、本ガイドラインの作成に関わってくださった多くの先生方に深謝申し上げます。

平成 29 年 3 月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
「ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班」  
研究代表者 衛藤義勝（東京慈恵会医科大学）

診療ガイドラインの編集にあたって

ムコ多糖症 (mucopolysaccharidosis ; MPS) II 型は、ライソゾーム酵素の 1 つであるイズロネート 2- スルファターゼの先天的欠損が原因で、細胞内に未分解のデルマタン硫酸とヘパラン硫酸というムコ多糖の過剰蓄積が生じ、その結果複数の臓器が同時に障害される進行性疾患である。国内の小児期に発症するライソゾーム病のなかで最も頻度が高い疾患である。

MPS II 型の治療は、個々の症状に対応した対症療法と侵襲臓器にイズロネート 2- スルファターゼを供給することを目的とした原因療法に分けられる。後者の治療法として、酵素補充療法 (enzyme replacement therapy ; ERT) と造血幹細胞移植がある。ERT は、製剤化したイズロネート 2- スルファターゼを週 1 回点滴静注する治療法である。造血幹細胞移植は、イズロネート 2- スルファターゼを産生・分泌できる細胞を患者の体内に生着させ、侵襲臓器に対して恒常的にイズロネート 2- スルファターゼを供給することを目的とした治療法である。

わが国で MPS II 型に対する酵素製剤が承認され使用可能となってから約 10 年が経過している。通常、多くの薬剤では欧米の承認からわが国での承認までに 3 ~ 5 年を要するが、MPS II 型に対する酵素製剤の場合は、欧米の承認から約 1 年という異例のスピードで承認された。これは、厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議において、国内で新たな治験を行わず、欧米で実施された第 III 相国際共同治験の結果に基づき承認申請をすることが製薬企業に認められたことによる。当時としては類例をみない厚生労働省の画期的な対応により早期承認が実現した。現在、ERT は MPS II 型に対する標準的な治療として世界的に用いられている。国内では現在 120 名以上の患者が ERT を受けていることもあり、ERT については、効果とともにその限界も次第に明確になってきている。

一方、造血幹細胞移植は、わが国では ERT が承認される以前から MPS II 型の治療として定着している。しかし、世界的には造血幹細胞移植は適応外とされる国が多く、造血幹細胞移植の効果と限界については、評価に耐えうる報告が少ないのが現状である。

本ガイドラインの作成にあたっては、原則的には Minds の手法に準拠してエビデンスレベルの高い報告を重視して作成したが、エビデンスレベルの高い論文が少ない造血幹細胞移植については、特に移植医療の専門家に作成委員に加わっていただき、専門家の経験に基づく意見 (エキスパートオピニオン) も十分にガイドラインに反映させた。その結果、2 つの異なる治療法の効果と限界を適切に評価したわが国の医療現場に即したバランスのとれたガイドラインの作成が可能となった。

本ガイドラインが、MPS のような超希少疾患のガイドライン作成におけるプロトタイプになることを期待する。

平成 29 年 3 月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
「ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する調査研究班」  
ムコ多糖症 (MPS) II 型診療ガイドライン作成委員会  
委員長 奥山虎之 (国立成育医療研究センター)

## 診療ガイドラインの作成方法に関して

### 1 作成方針

本ガイドラインでは、初めに全般的な酵素補充療法（enzyme replacement therapy ; ERT）と造血幹細胞移植のメリットとデメリットについて述べ、次に ERT と造血幹細胞移植の効果を臓器別・主要症状別に検討するためのクリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、関連論文のシステマティックレビュー（SR）で得られたエビデンス総体とエキスパートオピニオンに基づき、個々の CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説を作成した。

### 2 推奨の作成

本ガイドラインでは、MPS II 型に対する治療に関する 2 つの項目について 16 の CQ を設定し（表 1）、エビデンスの質（表 2）および推奨の強さ（表 3）について、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に基づいて分類した。

診断基準・診療ガイドライン委員会における審議とパブリックコメントを経て、最終的に日本先天代謝異常学会の承認を得る予定。

表 1 クリニカルクエスチョン（CQ）一覧

|                |                                 |                                       |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 酵素補充療法（ERT）の評価 | CQ1                             | 酵素補充療法（ERT）により、歩行障害は改善するか？            |
|                | CQ2                             | 酵素補充療法（ERT）により、呼吸機能は改善するか？            |
|                | CQ3                             | 酵素補充療法（ERT）により、生命予後は改善するか？            |
|                | CQ4-1                           | 酵素補充療法（ERT）により、身長伸びは改善するか？            |
|                | CQ4-2                           | 酵素補充療法（ERT）により、関節症状は改善するか？            |
|                | CQ5-1                           | 酵素補充療法（ERT）により、心機能は改善するか？             |
|                | CQ5-2                           | 酵素補充療法（ERT）により、心弁膜症の改善や進行予防が可能となるか？   |
| 造血幹細胞移植の評価     | CQ6                             | 酵素補充療法（ERT）により、中枢神経障害の改善や進行予防が可能となるか？ |
|                | CQ7                             | 造血幹細胞移植により、歩行障害は改善するか？                |
|                | CQ8                             | 造血幹細胞移植により、呼吸障害の進行は予防できるか？            |
|                | CQ9                             | 造血幹細胞移植により、生命予後は改善するか？                |
|                | CQ10-1                          | 造血幹細胞移植により、身長伸びは改善するか？                |
|                | CQ10-2                          | 造血幹細胞移植により、関節症状は改善するか？                |
|                | CQ11-1                          | 造血幹細胞移植により、心機能は改善するか？                 |
| CQ11-2         | 造血幹細胞移植により、心弁膜症の改善や進行予防が可能となるか？ |                                       |

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| CQ12 | 造血幹細胞移植により、中枢神経症状の改善や進行予防が可能となるか？ |
|------|-----------------------------------|

表2 エビデンスの質

|           |                     |
|-----------|---------------------|
| A (強)     | 効果の推定値に強く確信がある      |
| B (中)     | 効果の推定値に中程度の確信がある    |
| C (弱)     | 効果の推定値に対する確信は限定的である |
| D (とても弱い) | 効果の推定値がほとんど確信できない   |

表3 推奨の強さ

|          |                         |
|----------|-------------------------|
| 1 (強い推奨) | 「実施する」または「実施しない」ことを推奨する |
| 2 (弱い推奨) | 「実施する」または「実施しない」ことを提案する |
| なし       | どちらともいえない               |

### 3 利益相反

国立成育医療研究センターの奥山虎之ライソゾーム病センター長がアンジェス MG 社およびサノフィジェンザイム社、同センターの小須賀基通医長がサノフィジェンザイム社、東京慈恵会医科大学の大橋十也教授がサノフィジェンザイム社と、それぞれ利益相反状態にあるが、透明性と公平性の確保に努め、利益相反管理規定を順守し、各所属施設の利益相反管理委員会へ手続きを行った。

他、各作成委員、SR 委員に提示すべき利益相反はない。

## 本ガイドラインの使用上の注意

本ガイドラインは臨床現場における医療者の診療のサポートとなるために、推奨を提供するものであり、本ガイドラインの推奨に必ず従うように強要するものではない。推奨文の多くが、エキスパートオピニオンによるものであり、実際の判断には、推奨の根拠となった価値観やコストなどの要因を確認したうえで、個々の患者、医療施設の状況に応じて決定していただきたい。

つまり本ガイドラインは個々の症例に対する診療の適否を拘束するものではなく、治療計画はあくまで主治医が患者を総合的に判断して決定するものとし、その際の参考として作成している。

今後、新たな研究成果、エビデンスの創出により、より精度の高いガイドラインに更新されていくことを期待している。

Akira\_note 2018/4/23 7:11

コメント [1]: ALD に従ってかきかえましたがいかがでしょうか？

## 作成組織

### ◎監 修

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業

「ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班」（研究代表者 衛藤義勝）

### ◎編 集

ムコ多糖症（MPS）II 型診療ガイドライン作成委員会

### 委員長

奥山虎之 国立成育医療研究センターライソゾーム病センター

### 副委員長

大橋十也 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部

### システマティックレビュー（SR）委員（五十音順）

石垣景子 東京女子医科大学小児科

小林正久 東京慈恵会医科大学小児科

福田冬季子 浜松医科大学小児科

### 執筆委員（五十音順）

加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科

加藤俊一 東海大学医学部

小須賀基通 国立成育医療研究センター遺伝診療科

櫻庭 均 明治薬科大学臨床遺伝学教室

鈴木康之 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター

高柳正樹 帝京平成大学健康医療スポーツ学部

矢部普正 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学

渡邊順子 久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設/ 小児科

CONTENTS

診療ガイドラインの刊行にあたって ii

診療ガイドラインの編集にあたって iii

診療ガイドラインの作成方法に関して iv

本ガイドラインの使用上の注意 vi

作成組織 vii

I 酵素補充療法（ERT）と造血幹細胞移植のメリット・デメリット（益と害）について 2

II 治療に関するクリニカルクエスチョン（CQ）

CQ 1 酵素補充療法（ERT）により、歩行障害は改善するか？ 4

CQ 2 酵素補充療法（ERT）により、呼吸機能は改善するか？ 5

CQ 3 酵素補充療法（ERT）により、生命予後は改善するか？ 6

CQ 4-1 酵素補充療法（ERT）により、身長伸びは改善するか？ 7

CQ 4-2 酵素補充療法（ERT）により、関節症状は改善するか？ 8

CQ 5-1 酵素補充療法（ERT）により、心機能は改善するか？ 9

CQ 5-2 酵素補充療法（ERT）により、心弁膜症の改善や進行予防が可能となるか？ 10

CQ 6 酵素補充療法（ERT）により、中枢神経症状の改善や進行予防が可能となるか？ 11

CQ 7 造血幹細胞移植により、歩行障害は改善するか？ 12

CQ 8 造血幹細胞移植により、呼吸障害の進行は予防できるか？ 13

CQ 9 造血幹細胞移植により、生命予後は改善するか？ 14

CQ 10-1 造血幹細胞移植により、身長伸びは改善するか？ 15

CQ 10-2 造血幹細胞移植により、関節症状は改善するか？ 16

CQ 11-1 造血幹細胞移植により、心機能は改善するか？ 17

CQ 11-2 造血幹細胞移植により、心弁膜症の改善や進行予防が可能となるか？ 18

CQ 12 造血幹細胞移植により、中枢神経症状の改善や進行予防が可能となるか？ 19

引用文献 20

結語 22

索引 23

## I 酵素補充療法（ERT）と造血幹細胞移植のメリット・デメリット（益と害）について

酵素補充療法（enzyme replacement therapy ; ERT）は診断が確定したすべてのムコ多糖症（mucopolysaccharidosis ; MPS）患者に直ちに開始できる治療法である。それぞれの臨床クエスチョン（CQ）に対する推奨文で後述するが、歩行機能、心肺機能などの多臓器にわたる臨床症状の改善に一定の効果が得られることが報告されている。しかし、投与された酵素は生体内で比較的短期間で分解・消失するので、週 1 回の点滴による静脈内投与を一生にわたって続ける必要がある。米国では、自宅での投与（home infusion）が普及しているが、わが国では普及していないため、患者は週 1 回酵素の投与を受けるために通院しなければならず、その負担は少なくない。さらに、酵素タンパクのような高分子化合物は血液脳関門を通過することはできないので、MPS II 型患者の約 70% に認める精神発達遅滞や神経退行症状に対する治療効果が期待できない。また、重症型の遺伝子変異を有する患者においては、イズロネート 2-スルファターゼに対する抗体が出現することにより、有害事象の合併や酵素活性が中和されて効果が期待できない場合がある。

一方、造血幹細胞移植については、エビデンスの高い論文が少なく、治療効果について確定的な結論は出せないが、MPS I 型において尿中ウロン酸の減少が ERT よりも良好である<sup>1)</sup> ことなどから、経験的に ERT に劣らない治療効果が期待できると推測される。また、ERT とは異なり、概ね乳児期早期から認められる精神発達遅滞や概ね 3 歳以降に出現する神経退行症状に対する治療効果もある程度は達成できるものと推測される。これは、単球系の細胞が血液脳関門を超えて脳内に到達し、ミクログリアとして定着することにより、周囲の神経細胞やグリア細胞に酵素を供給するためと考えられている。しかも、造血幹細胞移植が成功した場合は永続的な効果が期待できるので、ERT にみられる頻回の通院が不要となる。しかし、移植が可能なドナーが必ずしもみつかるわけではないこと、近年の移植療法の進歩と改良により、急性毒性や短期死亡は減少しているが、造血幹細胞移植に伴う生着不全や移植片対宿主反応により移植関連死亡を含めた重篤な副作用が生じる可能性があることを考慮する必要がある。



## II 治療に関するクリニカルクエスチョン (CQ)

### 酵素補充療法 (ERT) の評価

CQ 1 酵素補充療法 (ERT) により、歩行障害は改善するか？

#### 推奨

ERT は 6 分間歩行距離を延長することから、歩行障害の治療目的で第一選択とすべき治療法である (推奨の強さ 1, エビデンスの強さ A)

#### [解説]

6 分間歩行距離の改善には、ERT により関節可動域が拡大することと心機能・呼吸機能の低下が予防できることなど種々の要素が関与している。6 分間歩行距離の改善は、歩行障害の進展予防の指標として最も適切な指標であるが、すでに病態が進行し自律的な歩行が不可能な患者については評価できない。自立歩行が不可能な患者が ERT で歩行可能になる例は経験上ほとんどないと考えられるので、ERT で歩行障害が改善できる症例は、重症化する以前に自立歩行が可能であった患者に限定される。

6 分間歩行距離の評価を報告した論文について説明する。酵素製剤イデューロサルフェースの治験として実施された第 I/II 相試験<sup>2)</sup>では、12 人の患者で無作為化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) が実施され、投与開始 48 週後に 48 メートルの有意の歩行距離の延長 ( $p < 0.0001$ ) が報告されている。第 II/III 相試験では、MPS II 型患者 96 例を対象として実施され、1 年後にプラセボ群に比較して 37 メートルの歩行距離の有意の延長 ( $p = 0.013$ ) が認められた<sup>3)</sup>。日本人患者 12 人によるオープンラベル試験では、1 年間で 54.5 メートルの延長がみられた<sup>4)</sup>。第 II/III 相試験の延長試験においては、3 年間の持続する歩行距離の延長が観察されている<sup>5)</sup>。

## 酵素補充療法（ERT）の評価「2 推奨の作成」

CQ 2 酵素補充療法（ERT）により，呼吸機能は改善するか？

### 推奨

ERT は呼吸機能障害の進行予防が期待できるので，第一選択とすべき治療法である（推奨の強さ 1，エビデンスの強さ B）

### 【解説】

呼吸障害は，気道などへのグリコサミノグリカン（glycosaminoglycan）の蓄積により閉塞性，拘束性の呼吸障害を呈する合併症である．本症に対して ERT を行い，呼吸機能に関するパラメーターを評価した論文は 5 つあり，また Cochrane review もなされている<sup>6)</sup>．プラセボコントロールを置いた RCT は，それぞれ第 II/III 試験<sup>3)</sup>，第 I/II 相試験<sup>2)</sup>として行われた 2 つがある．ただし，第 I/II 相試験<sup>2)</sup>として行われた RCT の主要評価項目は尿中グリコサミノグリカンであり，呼吸機能は副次評価項目であった．そのため，エビデンスレベルの評価は第 II/III 試験<sup>3)</sup>のみを対象とした．

第 II/III 相試験<sup>3)</sup>の論文では患者を 3 群に分けた．プラセボ群，0.5 mg/kg の試験薬を毎週もしくは隔週投与を行なった群である．主要評価項目は治療前後での 6 分間歩行距離と %FVC の複合変数の変化であった．主要評価項目はプラセボ群に比して有意な改善を認めた（毎週群  $p=0.0049$ ，隔週群  $p=0.0416$ ）．ただし，6 分間歩行距離と %FVC を個別に解析すると，6 分間歩行距離の変化は毎週群で有意な変化がみられたが（ $p=0.013$ ），%FVC は有意な変化は認められなかった（ $p=0.650$ ）．副次評価項目である FVC は両群でプラセボ群に比して有意な変化を認めた（毎週群  $p=0.0011$ ，隔週群  $p=0.0176$ ）．

Muenzer らによる 2007 年の論文<sup>2)</sup>は第 I/II 相試験である．24 週のプラセボコントロールの無作為割付 2 重盲検試験であり，24 週以降は 48 週まではすべて治療薬を投与するオープンラベル試験であった．主要評価項目は尿中グリコサミノグリカンの排泄量であり，呼吸機能は副次的評価項目の 1 つであった．12 例中 9 例で FVC の改善を認めたが，平均として有意な改善はなかった（ $p=0.08$ ）．

Okuyama らによる 2010 年の論文<sup>4)</sup>は日本人対象の試験であり，治療群のみのワン・アーム試験である．呼吸機能に関しては %FVC，FVC を治療前後で測定している．有意差はないものの，%FVC は 15.0% 改善していた．FVC は変化なしであった．

Muenzer らによる 2011 年の論文<sup>5)</sup>は第 II/III 相試験の延長試験であり，全例 0.5mg/kg 毎週投与であった．主要評価項目は FVC と 6 分間歩行距離の変化率である．%FVC は 1 つの時点を除き有意な改善はなかったが，FVC はベースラインに比し有意な改善が認められた（ $p<0.05$ ）．

Parini らによる 2015 年の論文<sup>7)</sup>は，1 つの医療機関の 17 例に対する治療群のみの観察試験である．呼吸機能への効果を論文より判断はできないが，彼らはあまり効果がなかったとしている．

## 酵素補充療法（ERT）の評価

CQ 3 酵素補充療法（ERT）により，生命予後は改善するか？

### 推奨

ERT が生命予後を改善するか否かについては評価できない（評価の根拠となる証拠がない）（推奨の強さ 2，エビデンスの強さ D）

### 【解 説】

MPS II 型患者に対する ERT が生命予後を改善するか否かについて，この疾患の特徴から，生命予後を検討できるような RTC は行えないことなどの理由により，メタ解析は存在しない．その他の論文を集めたシステマティックレビューにおいても科学的根拠のあるデータは得られなかった．

## 酵素補充療法 (ERT) の評価

CQ 4-1 酵素補充療法 (ERT) により、身長伸びは改善するか？

### 推奨

ERT は乳幼児期に開始すれば骨の症状 (身長伸び) を改善する可能性がある (推奨の強さ 1, エビデンスの強さ B)

### [解説]

Patel ら<sup>8)</sup> は、MPS II 型の日本人患者 44 例 (ERT 26 例, 造血幹細胞移植 12 例, ERT/造血幹細胞移植 6 例, 治療開始時年齢は平均約 4.5 歳) の成長曲線を無治療例と後ろ向きに比較し、造血幹細胞移植, ERT 施行例は無治療例に比べ、10 歳以降では有意に身長が高かったが ( $p < 0.01$ ), 健常児には及ばなかった。Tajima ら<sup>9)</sup> は、乳児期早期から ERT を施行した例では骨病変が軽微であったと報告している。Jones ら<sup>10)</sup> は、ERT を施行した 567 例では治療後の SD 低下が有意に少なくなったと報告している。Zuber ら<sup>11)</sup> は、6 歳前から ERT を施行した 13 例の成長を無治療群と比較し、差はなかったと報告している。

MPS では生後間もなく (乳児期) から骨病変が進行し、幼児期には特徴的な多発性異骨症 (dysostosis multiplex) の所見が X 線所見上認められるようになる。成長に関しては 2 ~ 3 歳までは過成長の傾向を示すが、その後急速に成長が鈍化し、学童以降はほとんど成長が停止する。

以上のエビデンスおよび臨床経過の自然歴から推測して、乳幼児期に ERT を開始すれば、ある程度の身長伸びは期待できると考えられるが、学童期以降の ERT は、身長伸び・骨病変の進行抑制に関してはあまり期待できないと考えられる (関節拘縮の改善による見かけの身長伸びは認められるかもしれない)。

## 酵素補充療法（ERT）の評価

### CQ 4-2 酵素補充療法（ERT）により、関節症状は改善するか？

#### 推奨

ERT が関節症状を改善するという強いエビデンスはない。しかし、これまでにいくつかの論文や経験から、治療開始後に関節可動域が改善した、もしくは増悪しないことを示しており、早期に ERT を開始すれば関節拘縮の進行を抑制する可能性がある（推奨の強さ 1, エビデンスの強さ B）

#### 〔解説〕

MPS II 型患者 94 例を 24 か月または 36 か月の観察期間で評価したところ、肩関節の外転、屈曲・伸展可動域が  $p < 0.005$  で改善したとある<sup>3)</sup>。その他の関節（肘、手関節、指関節、股関節、膝関節、足関節）では改善は認められていない。重症型の患者は含まれておらず、治療前後の比較であるため、エビデンスの強さは下がる。治療開始年齢は不明など、患者の条件も統一されていないため、バイアスリスクは高い<sup>5)</sup>。

オープンラベル試験による 20 歳以上の男性患者、新規治療開始の患者において、肩、膝、肘、股関節での可動域をゴニオメーターで検討したところ、肩関節屈曲、外転、膝屈曲、股関節屈曲、肘関節の伸展を含む改善を認めたが、統計学的有意差を認めたのは股関節屈曲のみであった ( $p = 0.031$ )<sup>4)</sup>。

これら本件に対する評価の参考となる文献はいずれも比較すべき対照が治療開始前のものであり、対照として十分な条件を満たしていない。したがって、その結果のエビデンスとしての信頼性はあまり高くないと考えられる。ただし、重症度や症例によって異なるが、ERT により関節拘縮が改善し、日常生活での QOL が増した症例を経験している。

（回答）論文番号記載しました。

## 酵素補充療法（ERT）の評価

### CQ 5-1 酵素補充療法（ERT）により、心機能は改善するか？

#### 推奨

ERT が心機能を改善するという強いエビデンスはない。しかし、これまでに報告された文献の多くは、治療開始前の左室心筋重量係数（left ventricular mass index ; LVMI）や駆出率（ejection fraction ; EF）の値が治療後に改善または安定することを示しており、早期治療により心機能の悪化が抑制される可能性がある（推奨の強さ 2，エビデンスの強さ C）

#### 【解説】

これまでに行われた酵素製剤イデュロスルフェースを用いた ERT の第 II/III 相試験<sup>3)</sup>とその延長試験<sup>5)</sup>におけるエンドポイントに「心機能の改善」項目は含まれておらず、評価のために必要な十分な数の解析対象と適切な対照とを揃えた資料はない。本件に対する評価の参考となる文献はいずれも解析患者数が少なく、当該患者の治療前後の検査値の比較をもって評価を行ったものである。その報告の多くは、心エコー検査により LVMI や EF の値を治療前後で比較したものであり、その結果のエビデンスとしての信頼性はあまり高くはないが、おおむね「改善または安定傾向がみられた」としている<sup>2, 4, 12, 13)</sup>。

一方、「改善はみられない」<sup>14)</sup>または「悪化を阻止できない」<sup>15)</sup>としているものもあり、少なくとも ERT により心機能に著しい改善効果がみられるということではないと考えられる。文献のなかには、その理由として「ERT を受けた患者の年齢が高く、より重症で、観察期間が短かったことが原因かもしれない」<sup>15)</sup>と記載しており、早期治療により、よりよい結果が得られる可能性もある。

## 酵素補充療法（ERT）の評価

CQ 5-2 酵素補充療法（ERT）により、心弁膜症の改善や進行予防が可能となるか？

### 推奨

ERT が心弁膜障害を改善するというエビデンスはなく、これまでに報告された文献の多くは「有効ではなかった」としている。極めて早期に ERT を開始した場合には、心弁膜症の進行が抑制される可能性はあるが、それを裏づけるエビデンスは示されておらず、必要に応じて弁置換術などの外科的治療も積極的に検討すべきである（推奨の強さ なし、エビデンスの強さ C）

### 【解説】

これまでに行われた組換えヒトイゾロネート 2- スルファターゼを用いた ERT の第 II/III 相試験<sup>3)</sup>とその延長試験<sup>5)</sup>におけるエンドポイントに「心弁膜症の改善」項目は含まれておらず、評価に必要な十分な数の解析対象と適切な対照とを揃えた資料はない。

本件に対する評価の参考となる文献はいずれも解析患者数が少なく、それらは当該患者の治療前後の状態を比較して評価を行ったものである。そのほとんどは「治療前と比較して、心弁膜障害の改善はみられなかった」と結論している<sup>2, 4, 12-17)</sup>。ただし、MPS 患者を対象とした研究において（MPS II 型患者のみを対象とした研究ではないことに注意が必要）、「早期治療を行うと心弁膜肥厚や機能不全を抑制できるかも知れない」と推測しているものもある<sup>12)</sup>。したがって、心弁膜症に対する早期治療の効果を必ずしも否定できないが、その有効性は低いと考えられ、必要に応じて外科的治療も積極的に考慮すべきである。

## 酵素補充療法 (ERT) の評価

CQ 6 酵素補充療法 (ERT) により, 中枢神経症状の改善や進行予防が可能となるか?

### 推奨

ERT が中枢神経障害を改善するか否かについては評価できない. 有効性の評価のエビデンスがない (推奨の強さ なし, エビデンスの強さ D)

### [解 説]

本件に関するエキスパートオピニオンを補助する情報として以下のものがある.

MPS II 型患者の中枢神経障害に対する脳室内酵素投与の治験デザインの際に大阪市立大学と国立成育医療研究センターで作成された「酵素補充療法を受けている発達年齢の評価」に関する preliminary なデータが存在する. それによると, 酵素活性が全くないと考えられる null mutation を有する重症型 MPS II 型患者群 (n=10) では, 新版 K 式発達検査による発達年齢のピークは生後 36 ~ 48 か月頃であり, 以後, 低下傾向となる. また, わずかに残存酵素活性があると考えられるミスセンス変異を有する重症型 MPS II 型患者群 (n=3) では, 生後 60 か月頃が発達年齢のピークであり, 以後, 低下傾向となる. したがって, このデータによると, ERT は中枢神経障害を改善させない.



## 造血幹細胞移植の評価

CQ 7 造血幹細胞移植により，歩行障害は改善するか？

### 推奨

造血幹細胞移植が歩行障害を改善するというエビデンスはないが，歩行障害の進行を予防できる可能性はある（推奨の強さ なし，エビデンスの強さ B）

### 【解 説】

造血幹細胞移植の前後で 6 分間歩行距離を評価した報告はない。

しかし，関節可動域の拡大や心機能・肺機能の改善を経験しているので，造血幹細胞移植により 6 分間歩行距離が延長する可能性は期待できる。

## 造血幹細胞移植の評価

CQ 8 造血幹細胞移植により，呼吸障害の進行は予防できるか？

### 推奨

造血幹細胞移植が呼吸機能障害の進行を予防するというエビデンスはないが，呼吸障害の進行を抑制できる可能性はある（推奨の強さ なし，エビデンスの強さ B）

### 【解説】

呼吸機能を評価項目とした造血幹細胞移植の論文はないので評価はできない。ただ，後ろ向きの研究で閉塞性呼吸障害を改善したという論文があった<sup>18)</sup>。これは経験的にもありうることであり，造血幹細胞移植の呼吸障害への効果を否定するものではない。また参考として，以下のエキスパートオピニオンを付加する。造血幹細胞移植を行なった症例は重症例が多く，呼吸機能検査などの施行がむずかしいため，データがかなり限られている。ただし，持続的気道陽圧（continuous positive airway pressure；CPAP）などからの離脱例，騒音呼吸が改善する症例を経験している。害としては，慢性移植片対宿主病（graft versus host disease；GVHD）などが起きた場合に呼吸機能が悪化する可能性がある。しかし，本症は良性疾患のためGVHDのコントロールを厳密に行うので，そのような例は経験していない。

## 造血幹細胞移植の評価

CQ 9 造血幹細胞移植により，生命予後は改善するか？

### 推奨

造血幹細胞移植が生命予後を改善するか否かについては評価できない（評価の根拠となる証拠がない）  
（推奨の強さ 2，エビデンスの強さ B）

### 【解説】

MPS II 型患者に対する造血幹細胞移植の生命予後の改善効果については，この疾患の特徴から生命予後を検討できるような RTC は行われていないなどの理由によりメタ解析は存在しない。

2つのコホート研究があったが，対照群がないために評価できなかった。Katoら<sup>19)</sup>の論文によれば，わが国における55例のMPS II型患者の造血幹細胞移植の成績は，Overall survival（全生存率，通常の生存率）79.2%，Event free survival（無イベント生存率，ドナー細胞が生着した状態での生存率）60.9%であった。今後，Historical Controlなどの対照をおいた検討を行う必要がある。Vellodiら<sup>20)</sup>の論文は症例数が少ない。

造血幹細胞移植の短期合併症は減少傾向にあり，今後長期生存率は改善する可能性があると思われる。

## 造血幹細胞移植の評価

CQ 10-1 造血幹細胞移植により、身長伸びは改善するか？

### 推奨

造血幹細胞移植は骨の症状（身長伸び）を改善する可能性がある（弱いエビデンスが存在し、改善する可能性がある）（推奨の強さ 1, エビデンスの強さ B）

### 【解説】

造血幹細胞移植が MPS II 型患者の骨の成長、異形成に及ぼす影響について記載された論文は、現時点では 1 編のみである。日本人患者 44 例（ERT 26 例、造血幹細胞移植 12 例、ERT/造血幹細胞移植 6 例。治療開始時年齢は平均約 4.5 歳）の成長曲線を後ろ向きに無治療例と比較した場合、造血幹細胞移植、ERT 施行例は無治療例に比べ、10 歳以降では有意に身長が高かったが（ $p < 0.01$ ）、健常児には及ばなかった<sup>8)</sup>。

MPS では生後間もなく（乳児期）から骨病変が進行し、幼児期には特徴的な多発性異骨症（dysostosis multiplex）の所見が X 線所見上認められるようになる。成長に関しては、2 ～ 3 歳頃までは過成長の傾向を示すが、その後は急速に成長が鈍化し、学童以降はほとんど成長が停止する。

以上のエビデンスおよび臨床経過の自然歴から推測して、乳幼児期に造血幹細胞移植を施行すれば、身長伸びはある程度期待できると考えられるが、学童以降の造血幹細胞移植は、身長伸び・骨病変の進行抑制に関してはあまり期待できないと考えられる（関節拘縮の改善による見かけの身長伸びは認められるかもしれない）。

## 造血幹細胞移植の評価

CQ 10-2 造血幹細胞移植により，関節症状は改善するか？

### 推奨

造血幹細胞移植が関節症状を改善するという強いエビデンスはない（推奨の強さ 1，エビデンスの強さ B）

### 【解 説】

関節症状を扱った文献は極めて少なく，判断材料に乏しい。

しかし，経験上，早期に造血幹細胞移植を開始すれば関節拘縮の進行を抑制する可能性があるが，これまでに関節可動性について客観的に数値化した論文は存在しない。一方，造血幹細胞移植症例を多く経験した施設からは，治療開始後に関節可動域が改善し，日常生活の QOL が上がったとする症例を複数経験しているという指摘があった。特に，指先の巧緻性の改善，器用さ，柔軟性，骨変形の改善，蹲踞の姿勢がとれるといった点で改善を認めている。

## 造血幹細胞移植の評価

CQ 11-1 造血幹細胞移植により、心機能は改善するか？

### 推奨

造血幹細胞移植が心機能を改善するという強いエビデンスはない（推奨の強さなし，エビデンスの強さ B）

### 【解説】

本件に関する資料は極めて少なく，判断材料が乏しい．極めて早期に治療を行った場合，病気の進行を防ぐ可能性はあるが，それを示す明確な証拠はない．

関連する資料として Fesslová ら<sup>15)</sup>の論文があるが，そこでの解析対象は MPS 患者としか記されておらず，その中にどのくらい MPS II 型患者が含まれているかは不明であり，解析対象数も 7 例と少ない．当該文献には，「平均年齢 7.0 歳（2.1 ～ 8.0 歳）の MPS 患者に造血幹細胞移植を行ったところ，平均 5.5 年間（1.5 ～ 7.5 年間）の観察期間で，6 例が生存中であり，その心症状は初期には悪化したが，その後は安定した」と記載されているのみである．したがって，エビデンスとしての信頼性は低い．ただし，上記を支持するエキスパートオピニオンがあった．

## 造血幹細胞移植の評価

CQ 11-2 造血幹細胞移植により、心弁膜症の改善や進行予防が可能となるか？

### 推奨

造血幹細胞移植が心弁膜症を改善するという強いエビデンスはない（推奨の強さ なし，エビデンスの強さ B）

### 【解 説】

MPS II 型患者に対して造血幹細胞移植を行ったところ、多くの症例で、施行前の状態と比較して心臓弁の変化消失または安定化がみられたという報告があるが、十分な条件下での対照との比較試験ではないため、結果のエビデンスレベルは高くはない。

本件に関する資料は極めて少なく、まとまった報告としては Tanaka ら<sup>21)</sup> の論文があるのみである。この報告では、「21 例の日本人 MPS II 型患者に造血幹細胞移植を行い、9.3 ± 3.5 年間の経過観察を行ったところ、心臓弁の変化が消失または不変と判定された率は、僧帽弁で 21 例中 18 例、大動脈弁で 21 例中 16 例、三尖弁で 21 例中 21 例、全体では 63 例中 55 例であり、早期に治療すると心弁膜症に対して有効である」と結論づけている。しかし、この解析では、十分な条件下での対照との比較がなされておらず、解析対象患者の重症度に違いがあり、造血幹細胞移植の詳細な条件も不明のため、その結果のエビデンスレベルは高くはない。

## 造血幹細胞移植の評価

CQ 12 造血幹細胞移植により，中枢神経症状の改善や進行予防が可能となるか？

### 推奨

造血幹細胞移植が中枢神経症状を改善するという強いエビデンスはないが，早期移植例では改善する可能性がある（推奨の強さ 2，エビデンスの強さ C）

### 【解説】

造血幹細胞移植の中枢神経に対する効果を判定する資料は極めて少ないが，画像評価と発達評価が少数例で行われている。

Tanaka ら<sup>21)</sup>の報告では，頭部 MRI における篩（ふるい）状変化や脳室拡大の改善がそれぞれ 17 例中 9 例，17 例中 4 例に認められ，脳萎縮の進行停止は 17 例中 11 例に認められた。会話機能の低下は非移植群の 19 例中 12 例で認められたのに対して，移植群では 7 例中 1 例に留まった。これらの効果は脳萎縮が進行する前に移植が行われた例に限られた。Vellodi ら<sup>20)</sup>の報告では，移植後長期生存の 3 例中 1 例は生後 10 か月で造血幹細胞移植を受け，7 歳 10 か月で IQ78 を保っている。そのほか，未発表であるが，準備中の論文では長期にわたって発達評価をなし得た 7 例のうち，ミスセンス変異で 2 歳 6 か月までに移植された例では，ERT 施行例が 5 歳前後を境に退行が始まったのに対し，5 歳を過ぎてもやや緩徐な発達の改善が得られている。すなわち，中枢神経に対する造血幹細胞移植の効果は遺伝子変異の型と移植時年齢に依存する可能性があり，これらをふまえた評価が必要である。



## 引用文献

- 1) Wynn RF, Wraith JE, Mercer J, et al : Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. *J Pediatr* 2009 ; 154 : 609–611.
- 2) Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, et al : A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) . *Mol Genet Metab* 2007 ; 90 : 329–337.
- 3) Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al : A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) . *Genet Med* 2006 ; 8 : 465–473.
- 4) O kuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al : Japan Elapraser Treatment ( JET) study : idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome ( Mucopolysaccharidosis II, MPS II) . *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 18–25.
- 5) Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al : Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* 2011 ; 13 : 95–101.
- 6) da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, et al : Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II ( Hunter syndrome) . *Syst Rev* 2016 ; 2 : CD008185.
- 7) Parini R, Rigoldi, b M, Tedescoet L, et al : Enzymatic replacement therapy for Hunter disease : Up to 9 years experience with 17 patients. *Mol Genet Metab Rep* 2015 ; 3 : 65–74.
- 8) Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, et al : Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell therapy on growth in patients with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab Rep* 2014 ; 1 : 184–196.
- 9) Tajima G, Sakura N, Kosuga M, et al : Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy : comparison in two siblings. *Mol Genet Metab* 2013 ; 108 : 172–177.
- 10) Jones SA, Parini R, Harmatz P, et al : The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome : data from the Hunter Outcome Survey (HOS) . *Mol Genet Metab* 2013 ; 109 : 41–48.
- 11) Žuber Z, Róždzyńska-Świątkowska A, Jurecka A, et al : The effect of recombinant human iduronate-2-sulfatase (Idursulfase) on growth in young patients with mucopolysaccharidosis type II. *PLoS One* 2014 ; 9 : e85074. doi : 10.1371/journal.pone.0085074. eCollection 2014.
- 12) Brands MMMG, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, et al : Mucopolysaccharidosis : cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *J Inherit Metab Dis* 2013 ; 36 : 227–234.
- 13) Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al : Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis : presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011 ; 34 : 1183–1197.
- 14) Muenzer J : Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2014 ; 111 : 63–72.

- 15) Fesslová V, Corti P, Sersale G, et al : The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young* 2009 ; 19 : 170–178.
- 16) Sato Y, Fujiwara M, Kobayashi H, et al : Massive accumulation of glycosaminoglycans in the aortic valve of the patient with hunter syndrome during enzyme replacement therapy. *Pediatr Cardiol* 2013 ; 34 : 2077–2079.
- 17) Tylki-Szymanska A, Jurecka A, Zuber Z, et al : Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age : a 3-year follow-up. *Acta Paediatr* 2012 ; 101 : e42–e47.
- 18) Guffon N, Bertrand Y, Forest I, et al : Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome : outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr* 2009 ; 154 : 733–737.
- 19) Kato S, Yabe H, Takakura H, et al : Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism : a report from the research committee on transplantation for inborn errors of metabolism of the Japanese ministry of health, labour and welfare and the working group of the Japan society for hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2016 ; 20 : 203–214.
- 20) Vellodi A, Young E, Cooper A, et al : Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis* 1999 ; 22 : 638–648.
- 21) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al : Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II : a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab* 2012 ; 107 : 513–520.

## 結 語

MPS II 型の診療ガイドラインの作成を試みた。本ガイドラインを作成したことにより、ERT と造血幹細胞移植の効果と限界が明らかとなった。

「本ガイドラインは、ERT と造血幹細胞移植を比較し、その優劣や重症度にあわせた治療法の選択基準を提示するものではない。」どちらの治療法も MPS II 型患者の QOL の改善に寄与するが、いずれも多くの問題を抱えている。主治医はそれぞれのメリットとデメリットを患者やその保護者に十分に説明する必要がある。治療法の選択においては、治療経験のある医師にセカンドオピニオンを求めることも考慮していただきたい。

また、ERT と造血幹細胞移植の限界や問題点を克服するためには、新たな治療戦略が必要である。特に精神発達遅滞や神経退行症状に対する効果的な治療法の開発は急務であり、早期診断に基づく乳児期の造血幹細胞移植、酵素製剤の脳室内投与、血液脳関門を通過できるような修飾を施した酵素製剤の開発、遺伝子治療の導入などの開発を進める必要がある。

平成 29 年 3 月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業  
「ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班」  
ムコ多糖症（MPS）II 型診療ガイドライン作成委員会  
委員長 奥山虎之（国立成育医療研究センター）

索引

和文

あ

移植片対宿主病 (GVHD) 13

イズロネート2-スルファターゼ ii, iii, 2

エビデンス iv

オープンラベル試験 4, 8

か

過成長 7, 15

肩関節 8

関節可動域 8, 12, 16

関節拘縮 7, 8, 15, 16

関節症状 8, 16

急性毒性 2

駆出率 (EF) 9

グリコサミノグリカン 5

クリニカルクエスション (CQ) iv, 2, 4

外科的治療 10

酵素補充療法 (ERT) iii, 2

抗体 2

呼吸機能 5, 13

呼吸障害 5, 13

骨病変 7, 15

ゴニオメーター 8

さ

左室心筋重量係数 (LVMI) 9

システマティックレビュー (SR) ii, iv

持続的気道陽圧 (CPAP) 13

自立歩行 4

心機能 9

神経退行 2

身長 7, 15

心肺機能 2

新版 K 式発達検査 11

心弁膜症 10, 18

診療ガイドライン ii

推奨 iv

精神発達遅滞 2

生存率 14

生命予後 6, 14

造血幹細胞移植 iii, 2  
た  
多発性異骨症 7, 15  
短期死亡 2  
中枢神経症状 11, 19  
頭部 MRI 19  
な  
脳萎縮 19  
脳室拡大 19  
は  
バイアスリスク 8  
発達年齢 11  
副作用 2  
副次的評価 5  
プラセボ 4  
篩状変化 19  
索引  
24  
歩行機能 2  
歩行障害 4, 12  
ま  
ムコ多糖症 (MPS) II 型 (ハンター症候群)  
ii, iii  
無作為化比較試験 (RCT) 4  
無作為割付二重盲検試験 5  
や  
有害事象 2  
欧 文  
continuous positive airway pressure (CPAP)  
13  
dysostosis multiplex 7, 15  
ejection fraction (EF) 9  
enzyme replacement therapy (ERT) iii, 2  
Event free survival 14  
FVC 5  
%FVC 5  
glycosaminoglycan 5  
graft versus host disease (GVHD) 13  
Historical Control 14  
Home Infusion 2

left ventricular mass index (LVMI) 9  
Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014  
ii  
mucopolysaccharidosis (MPS) II 型  
(ハンター症候群) ii, iii  
Overall survival 14  
randomized controlled trial (RCT) 4  
数字  
6 分間歩行距離 4, 12

ムコ多糖症 (MPS) II 型診療ガイドライン 2017 (非売品)

2017 年 3 月 30 日発行

監 修

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病 (ファブリー病を含む) に関する調査研究班  
編 集

ムコ多糖症 (MPS) II 型診療ガイドライン作成委員会

発 行 所

株式会社 診断と治療社

東京都千代田区永田町 2-14-2

山王グランドビル 4 階

印 刷 所

広研印刷株式会社

© 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 ライソゾーム病 (ファブリー病を含む) に関する調査研究班,  
2017. Printed in Japan. [検印省略]