



『ムコ多糖症（MPS）IVA型診療ガイドライン』

監修

ライソゾーム病，ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究班

編集

ムコ多糖症（MPS）IVA型診療ガイドライン作成委員会

JSIMD

診療ガイドラインの刊行にあたって

ムコ多糖症 (mucopolysaccharidosis: MPS) IVA 型は、N- アセチルガラクトサミン-6- スルファターゼ (GALNS) の先天的欠損もしくは酵素活性低下により、細胞内に未分解のケラタン硫酸が過剰に蓄積し、複数の臓器が障害される先天代謝異常症です。

当研究班では、前任の研究代表者の衛藤義勝先生を中心に、2017年にMPS II型の診療ガイドライン、2019年にMPS I型の診療ガイドラインを作成いたしました。そして今回、MPS IVA型の診療ガイドラインの作成では、統括委員長に福田冬季子先生、統括副委員長に石垣景子先生、作成委員長に濱崎考史先生を指名し、MPSの診療に携わっている専門家が中心となり、Mindsの手法に準拠して、約2年をかけて『ムコ多糖症 (MPS) IVA型診療ガイドライン』を作成しました。なお、いずれの作成委員、システマティックレビュー (SR) 委員にも利益相反はありません。

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。Mindsに示された手法の具体的な内容として、①可能なかぎり科学的根拠を明示すること、②医療における実践面を重視し、科学的根拠のみでは判断困難な状況もあることを十分に考慮すること、③患者と医療者の双方への情報提供によって合意形成を支援すること、④診療ガイドラインの作成等を担当する専門家を情報面で支援することなどがあります。本疾患の性質上、これらの手法に則った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、選定が難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、濱崎考史作成委員長をはじめ、多くの作成委員、SR委員の先生方、Mindsの手法を作成当初からご指導いただいた公益財団法人日本医療機能評価機構の森實敏夫先生に深く感謝申し上げます。

2024年11月吉日

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業
「ライゾゾーム病、ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを含む) における
良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究班」
研究代表者 奥山虎之
(国立成育医療研究センター)

ムコ多糖症 (mucopolysaccharidosis: MPS) IVA 型は、ライソゾーム酵素の1 つであるN- アセチルガラクトサミン-6- スルファターゼ (GALNS) の先天的欠損もしくは酵素活性低下により、細胞内に未分解のケラタン硫酸が過剰に蓄積し、特徴的な顔貌、心弁膜症、特異的な骨・関節病変、肝腫大、呼吸障害などを呈する全身性、進行性、遺伝性の先天代謝異常症です。MPS IVA 型は、わが国のMPS患者のなかでは、欧米と比較すると患者数はきわめて限られています。MPS IVA 型の根治的治療としては、現在、酵素補充療法が、2014年に米国で承認され、同じ年に、わが国でも承認され使用可能となっています。また、わが国では、酵素補充療法が開発される前には造血幹細胞移植も行われてきました。

本ガイドラインの作成にあたっては、2017年のMPS II型の診療ガイドライン、2019年のMPS I型の診療ガイドラインの執筆に携わった専門家に加えて、MPS IVA型の合併症の管理で重要な役割を担う整形外科医、耳鼻科医にも参画いただき、日常診療の場で求められているクリニカルクエスション (CQ) を設定しました。そしてMindsの手法に準拠し、科学的根拠に基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) に則り、推奨文を作成しました。MPS I型やII型と比較すると、欧米においてもエビデンスレベルの高い論文はまだ少なく、稀少疾患であるがゆえに日本の医療の実情を鑑みながら、専門家の経験に基づく意見 (エキスパートオピニオン) もガイドラインに反映させることになりました。本ガイドラインが、医療現場における診断、治療の一助となり、MPS IVA型患者やご家族の生活の質の向上につながることを願ってやみません。

最後に、本ガイドライン作成にご尽力にいただいたガイドライン作成委員会の先生方、ガイドラインの作成についてご指導いただいた森實敏夫先生、および作成に関わっていただいた皆様に深謝いたします。

2024年11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、ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを含む) における
良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究班」
ムコ多糖症 (MPS) IVA型診療ガイドライン作成委員会
委員長 濱崎考史
(大阪公立大学)

本ガイドラインは、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017』（以下、Minds）に準じて作成を行った。エビデンスの収集・整理のために、ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA 型の治療に焦点を当てて、8 のクリニカルクエスチョン（clinical question: CQ）に対してシステマティックレビュー（systematic review: SR）を行い、推奨文の作成を行った。CQは、臨床現場でのニーズに対応する重要臨床課題（key clinical issue）をガイドライン作成委員会で検討し、それをもとに設定した。推奨文の作成にあたっては、CQ のアウトカム毎にSR を行い、その結果に基づいて作成した。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員の議論により決定した。

1 クリニカルクエスチョン（CQ）の決定

CQ の構成要素として、PICO（P: patients, problem, I: interventions, C: controls, comparisons, comparators, O: outcome）を用いてリストアップを行った。

それぞれのアウトカムに対して、臨床的重要度を評価し、重要性の高いアウトカムに対してSR を行い推奨文の作成を行った。

2 文献検索

各CQ の担当委員がキーワードを作成し、横山和明先生（帝京大学薬学部）に文献検索を依頼した。PubMed, 医学中央雑誌を用いて検索し、ランダム化比較検討試験（randomized controlled trial: RCT）, 20 例以上の症例を対象としたコホート研究をエビデンスの対象とした。検索された論文については、論文要旨から一次スクリーニングを作成委員とSR 委員で行い、本文を精読して二次スクリーニングを行い、エビデンスの抽出を行った。

3 エビデンスの質の評価

各エビデンスの質の評価に関しては、SR 委員がMinds のセミナーを受講し、3 名のSR 委員がそれぞれでバイアスリスク、非直接性の評価を行い、統合し、最終的なSR を作成した。RCT が多く抽出された際はメタアナリシスを行う予定であったが、メタアナリシスを行うだけのRCT 論文は存在しなかった。

4 エビデンスの強さの決定

診療ガイドラインにおけるエビデンスの強さは、期待される治療効果を支持する重要な要素となる。診療ガイドライン作成のなかで、エビデンス総体の強さの決定は、**表1** に準じて行った。

表1 エビデンスの強さ

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

RCT では初期評価を「A（強）」とし、評価を下げる要素の有無に応じて、エビデンスの強さを「A（強）」、「B（中）」、「C（弱）」、「D（とても弱い）」に分類した。観察研究の初期評価は「C（弱）」から開始し、同様にエビデンスの強さを決定した。

5 推奨文の作成

推奨文は、エビデンスの質と利益と害のバランスを加味して検討した。推奨の強さの決定については、**表2** に準じて行った。

表2 推奨の強さ

強い推奨	1	する or しないことを推奨する
弱い推奨	2	する or しないことを提案する
なし	なし	どちらともいえない

推奨の強さ（1, 2, なし）とエビデンスの強さ（A, B, C, D）を併記すると以下のように記載される。

例)

- 1) 患者に対して治療A を行うことを推奨する（1A）＝（強い推奨，強い根拠に基づく）
- 2) 患者に対して治療B を行うことを提案する（2C）＝（弱い推奨，弱い根拠に基づく）

6 メール審議

各CQ のエビデンスの強さ、推奨文の推奨の強さについては、作成委員（12 名）でメール審議を行い検討した。CQ 毎にアウトカムの重要性、利益と害のバランスを評価し、その後患者会の意見を加えて、最終決定とした。

7 診療ガイドラインの執筆

MPS IVA 型は稀少疾患であり、エビデンスが不十分あるいは存在しないCQ があった。そのような場合の推奨文の作成については、エキスパートオピニオンとして推奨文を作成した。

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，ペルオキシゾーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究班」

研究代表者 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

本ガイドライン作成は，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」（研究代表者 衛藤義勝）の2019年度のプロジェクトとして開始された．

◎編 集：ムコ多糖症（MPS）IVA 型診療ガイドライン作成委員会

統括委員長 福田冬季子 浜松医科大学小児科

統括副委員長 石垣景子 東京女子医科大学小児科

作成委員長 濱崎考史 大阪公立大学医学部小児科

作成副委員長 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

作成委員（五十音順）

今中常雄 広島国際大学薬学部

折居建治 長森こどもクリニック

小須賀基通 国立成育医療研究センター遺伝診療科

小林博司 東京慈恵会医科大学小児科

鈴木康之 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター

寺井秀富 大阪公立大学医学部整形外科

中川敬介 大阪公立大学医学部整形外科

守本倫子 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科

矢部普正 東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学

横山和明 帝京大学薬学部

システマティックレビュー（SR）委員（五十音順）

岡本駿吾 大阪公立大学医学部小児科

小澤 南 聖マリアンナ医科大学小児科

澤田 智 和泉市立総合医療センター小児科

富田和慶 大阪公立大学医学部小児科

西山由梨佳 東京慈恵会医科大学小児科

右田王介 筑波大学医学医療系小児科

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ことを目的として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。推奨文のなかには、エキスパートオピニオンが含まれ、実際の医療現場での判断は、個々の患者、医療施設の状況に応じて決定すべきものと考えられる。

本ガイドラインの推奨は、これらに従って診療すれば患者が必ず改善することを保証するものではない。治療効果は個々の患者の状況に応じて異なるものであり、本ガイドラインの推奨を参考にして臨床の現場において医療行為を行った結果に対して、本ガイドラインは責任を負うことはできない。

加えて、本ガイドラインは医療裁判の証拠として利用されることを想定しておらず、あくまでも診療についての一般論的な推奨を提示している。したがって、医療事故が生じた場合に、本ガイドラインが示す推奨文に準拠しなかったという理由で「過失がある」と判断されることは不適切である。

本ガイドラインは、臨床現場の一助となるべく作成されたものであり、個々の医療を縛るものではない。

対象となる患者

本文中で示された方法でMPS IVA 型と診断されたすべての患者が対象である。

利益相反

各委員に提示すべき利益相反はない。

作成資金

厚生労働省科学研究費補助金・厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究班」。

ムコ多糖症（MPS）IVA 型診療ガイドライン

CONTENTS

診療ガイドラインの刊行にあたって
診療ガイドラインの編集にあたって
診療ガイドラインの作成方法に関して
作成組織
使用上の注意
対象となる患者
利益相反
作成資金

第1章 ムコ多糖症（MPS）IVA 型診療ガイドライン

I 疾患概要に関するバックグラウンドクエスチョン（BQ）

- BQ 1 ムコ多糖症IVA 型の病因は？
- BQ 2 ムコ多糖症IVA 型の発生頻度は？
- BQ 3 ムコ多糖症IVA 型の遺伝形式は？
- BQ 4 ムコ多糖症IVA 型の症状は？
- BQ 5 ムコ多糖症IVA 型の診断は？
- BQ 6 ムコ多糖症IVA 型の治療法は？

II 治療に関するクリニカルクエスチョン（CQ）

- CQ 1 酵素補充療法は身体機能（心肺機能，関節可動域，視力，聴力，成長）を改善させるか？
- CQ 2 酵素補充療法は生活の質・生命予後（痛み，就学などを含む）を改善させるか？
- CQ 3 整形外科的治療（頸椎固定術 / 除圧術）は身体機能を改善させるか？
- CQ 4 整形外科的治療（頸椎固定術 / 除圧術）は生活の質・生命予後を改善させるか？
- CQ 5 整形外科的治療（X 脚矯正術）は身体機能を改善させるか？
- CQ 6 整形外科的治療（X 脚矯正術）は生活の質・生命予後を改善させるか？
- CQ 7 耳鼻科的手術（扁桃・アデノイド切除術等）は身体機能（心肺機能，聴力）を改善させるか？
- CQ 8 耳鼻科的手術（扁桃・アデノイド切除術等）は生活の質・生命予後を改善させるか？

第2章 システマティックレビュー（SR）ダイジェスト

- 資料CQ 1 SR レポート・文献検索式
- 資料CQ 2 SR レポート・文献検索式
- 資料CQ 3, 4 SR レポート・文献検索式
- 資料CQ 5, 6 SR レポート・文献検索式

JSSIMD

第 1 章 ムコ多糖症 (MPS) IVA 型診療ガイドライン

JSSIMD

I 疾患概要に関するバックグラウンドクエスチョン (BQ)

BQ 1 ムコ多糖症IVA 型の病因は？

要約

- グルコサミノグリカン (GAG) を分解するN- アセチルガラクトサミン-6- スルファターゼ (GALNS) の欠損により, 分解途中の産物が異常に蓄積して複数の臓器が障害される.
- 本症で異常蓄積するGAG の種類は, ケラタン硫酸が特徴的である.

【解 説】

glycosaminoglycanは, グルコサミノグリカンとグリコサミノグリカンの両方で訳される場合があるが, 本ガイドラインでは, グルコサミノグリカンに統一表記する. ムコ多糖症IVA 型の病因は, グルコサミノグリカン (glycosaminoglycan: GAG) を段階的に分解するライソゾーム酵素の1 つであるN- アセチルガラクトサミン-6- スルファターゼ (GALNS) の欠損により, 分解途中の産物が異常に蓄積して関節, 骨の変形, 肝腫大, 特徴的な顔貌の変化をきたす¹⁾. 主な蓄積産物は, ケラタン硫酸とコンドロイチン-6- 硫酸である. ケラタン硫酸が軟骨, 角膜, 心弁膜に蓄積し, 血中や尿中にも排泄される²⁾. GAG の生理的な役割としては, 骨, 軟骨の基質, 関節内の潤滑作用だけでなく, 様々な生理活性作用を担っていると考えられている. また, 細胞レベルでは成長因子の結合に関与し, 細胞内シグナル伝達を調整する. ムコ多糖症 (mucopolysaccharidosis: MPS) IVA 型患者における病因メカニズムはまだ不明な点が多いが, MPS IVA 型患者の関節軟骨組織では, コラーゲン原線維の太さの均一性が失われており, コラーゲンの架橋構造も変化していた³⁾. 関節軟骨基質でのコラーゲンの成分では, タイプII が減少して, タイプI が増加していた⁴⁾. MPS VI 型の動物モデルでは, GAG がリポ多糖シグナリングを活性化し, 特にリポ多糖結合タンパクやToll 様受容体4 (toll-like receptor 4: TLR4) の発現が上昇して, 腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor α : TNF α) が上昇することが示されており, 炎症反応が病因メカニズムに関与しているものと想定されている⁵⁾. MPS IVA 型患者における酸化ストレスを脂質酸化やDNA 損傷を指標に評価した研究では, 対照群と比較し有意にこれらの酸化ストレスの指標が上昇していた⁶⁾.

【文 献】

- 1) Neufeld EF, *et al*: In: Scriver CR, editor. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. McGraw-Hill, 2001: 3421-3452.
- 2) Montañó AM, *et al*: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 3) Bank RA, *et al*: Deficiency in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase results in collagen perturbations in cartilage of Morquio syndrome A patients. *Mol Genet Metab* 2009; **97**: 196-201.
- 4) De Franceschi L, *et al*: A molecular and histological characterization of cartilage from patients with Morquio syndrome. *Osteoarthr Cartil* 2007; **15**: 1311-1317.
- 5) Simonaro CM, *et al*: Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: Implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am J Pathol* 2008; **172**: 112-122.
- 6) Donida B, *et al*: Oxidative profile exhibited by Mucopolysaccharidosis type IVA patients at diagnosis:

Increased keratan urinary levels. *Mol Genet Metab Reports* 2017; **11**: 46-53.

JSSMD

BQ 2 ムコ多糖症IVA 型の発生頻度は？

要約

- 発生頻度は、国や地域、人種により異なることが明らかになっている。
- わが国では、診断症例からの推定では約500,000 出生に1 人と考えられている。

【解 説】

システマティックレビュー（systematic review: SR）による後方視的な25 の研究の集計では、ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA 型の有病率はオーストラリアで926,000 人に1 人、マレーシアでは1,872,000 人に1 人、英国では599,000 人に1 人と推定されている¹⁾。国、地域により有病率は異なるが、報告例のデータの信頼度にばらつきが大きく不確かである。台湾では、診断症例からの発生頻度は33,000 出生に1 人との報告がある²⁾。さらに新生児スクリーニングに基づく発生頻度の推定では、12,000 に1 人との報告がある³⁾。

わが国では、診断症例からの推定では500,000 出生に1 人程度と考えられる^{1,4)}。MPS 診断例におけるIVA 型の占める割合は約10% である⁵⁾。新生児スクリーニングが全国的には開始されておらず、正確な発生頻度は明らかではない。

【文 献】

- 1) Leadley RM, *et al*: A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2014; **9**: 173.
- 2) Lin HY, *et al*: Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet Part A* 2009; **149A**: 960-964.
- 3) Chien YH, *et al*: Newborn screening for Morquio disease and other lysosomal storage diseases: Results from the 8-plex assay for 70,000 newborns. *Orphanet J Rare Dis* 2020; **15**: 1-7.
- 4) Khan SA, *et al*: Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2017; **121**: 227-240.
- 5) 折居忠夫: 日本におけるMPS 患者数の内訳. ムコ多糖症UPDATE. イーエヌメディックス, 2011: 63.

BQ3 ムコ多糖症IVA型の遺伝形式は？

要約

- 原因遺伝子である *GALNS* 遺伝子は第16番染色体長腕に局在し、常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとる。
- 遺伝子型から表現型を正確に予測するのは困難である。

【解 説】

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA型の原因遺伝子である *GALNS* 遺伝子は第16番染色体長腕（16q24.3）に局在し、常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとる¹⁾。*GALNS* 遺伝子については、これまでに200種類以上の病原性バリエントが同定されており、ミスセンス変異が全体の60～70%を占める²⁾。比較的報告例の多い病原性バリエントとしてp.R386C, p.I113F, p.G301Cがあるが、全体の5%以下と頻度は低く、個々の患者において病原性バリエントの組み合わせは異なる。

遺伝子型から表現型を正確に予測することは困難である。一部において、酵素の立体構造の表面に位置する病原性バリエント（p.D60N, p.N204K, p.R259Q）を有する症例は、attenuatedタイプとして、症状が軽度であることが推定される³⁾。

【文 献】

- 1) Baker E, *et al*: The Morquio A syndrome (Mucopolysaccharidosis IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet* 1993; **52**: 96-98.
- 2) Morrone A, *et al*: Morquio a syndrome-associated mutations: A review of alterations in the *GALNS* gene and a new locus-specific database. *Hum Mutat* 2014; **35**: 1271-1279.
- 3) Tomatsu S, *et al*: Mutation and polymorphism spectrum of the *GALNS* gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat* 2005; **26**: 500-512.

BQ4 ムコ多糖症IVA型の症状は？

要約

- 主な症状として、特異顔貌、骨・関節症状、耳鼻咽喉・呼吸器症状、心臓血管異常などがある。
- 個々の患者によって症状の程度が幅広い。

【解説】

ムコ多糖症 (mucopolysaccharidosis: MPS) IVA型は「モルキオ症候群A型 (Morquio syndrome type A)」とも呼ばれ、特異的な骨・関節病変が進行する。新生児期からX線上で骨の異形成を認め、急速に進行する重症型が存在する一方で、症状の出現が遅く、進行も緩徐な病型まで、症状の程度が幅広い特徴がある。典型例では、1歳までに症状が出現し、5歳までに診断されている¹⁾。

1 特異顔貌、骨・関節症状

「粗な顔つき」と称される特異な顔貌を呈する。椎骨の卵円化、肋骨のオール様変形をきたし、椎体の縦への成長が著しく障害され、極端な低身長となる²⁾。短頸、短胴、鳩胸も顕著で、成長に伴って気管の屈曲が進行し、呼吸障害の一因となる³⁾。肘、肩関節の拘縮や変形が進行する。膝はX脚が進行し、早期から歩行困難となる。

他のMPSと異なる特徴は、手首、手指関節が弛緩し、過伸展が進行することである。歯突起の低形成、環軸椎不安定性も特徴的で、環軸椎亜脱臼、脊髄圧迫の危険性が高く、突然の四肢麻痺、呼吸停止の原因となる。股関節の形成不全、破壊が進行する。

2 耳鼻咽喉・呼吸器症状

慢性の鼻漏、反復性中耳炎、難聴を認める。扁桃・アデノイド肥大、巨舌、舌根沈下、気道・気管支狭窄により、呼吸障害、騒音性呼吸、睡眠時無呼吸を呈する。

3 心臓血管異常

心弁膜症は他のMPSと比較して軽症であることが多いが、僧帽弁、大動脈弁逆流症をきたす⁴⁾。

4 その他

眼症状として、角膜混濁、眼圧亢進、網膜変性を呈することがある⁵⁾。精神発達遅滞などの中枢神経症状は呈さない。

【文献】

- 1) Montañó AM, *et al*: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 2) Montañó AM, *et al*: Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet Part A* 2008; **146**: 1286-1295.
- 3) Tomatsu S, *et al*: Obstructive airway in Morquio A syndrome, the past, the present and the future. *Mol Genet Metab* 2016; **117**: 150-156.

- 4) Wippermann CF, *et al*: Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 1995; **154**: 98-101.
- 5) Summers CG, *et al*: Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology(Oxford)* 2011; **50**(suppl 5): 34-40.

JSSIMD

BQ 5 ムコ多糖症IVA 型の診断は？

要約

- 尿中ムコ多糖の上昇を認め、分画では、ケラタン硫酸の排泄増多を認めた場合に可能性が示唆される。
- 確定診断には、白血球もしくは培養皮膚線維芽細胞でのN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ (GALNS) の酵素活性低下の証明、あるいはGALNS 遺伝子検査で両アレル上における病原性バリエーションの存在を証明することが必要である。

【解 説】

臨床症状からムコ多糖症 (mucopolysaccharidosis: MPS) IVA 型が疑われる場合には、骨X線上でMPS IVA 型に特徴的な多発性異骨症 (dysostosis multiplex) の所見の有無を確認する¹⁾。

診断に有用な臨床検査として、尿中ムコ多糖検査が行われる。MPS IVA 型の典型例では、尿中ムコ多糖濃度の高値 (過剰排泄) を認め、尿中ムコ多糖分画では、ケラタン硫酸の排泄増加が特徴的である。MPS のスクリーニングとして一般的に尿中ムコ多糖測定が行われているが、MPS IVA 型は偽陰性により見逃されることがあるので注意が必要である。臨床的にMPS IVA 型が疑われる場合には、酵素活性測定、遺伝子検査の実施を考慮すべきである²⁾。現在、乾燥ろ紙血を用いたN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ (GALNS) の酵素活性測定も可能となっている。

確定診断には、白血球もしくは培養皮膚線維芽細胞でのGALNS 酵素活性低下の証明、あるいはGALNS 遺伝子検査で両アレル上における病原性バリエーションの存在を証明することが必要である。GALNS 酵素活性が低下する他の疾患として、マルチプルスルファターゼ欠損症、ムコリピドーシスII/III 型が存在する^{3,4)}。一方、臨床的にMPS IVA 型が疑われるものの、GALNS 酵素活性の低下が認められない場合は、MPS IVB 型の鑑別が必要である。MPS IVB 型は、尿中ムコ多糖分画でケラタン硫酸の排泄増加を認め、β-ガラクトシダーゼ活性の低下を証明することで診断が可能である⁵⁾。

【文 献】

- 1) Montañó AM, *et al*: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 2) Wood TC, *et al*: Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis* 2013; **36**: 293-307.
- 3) Dierks T, *et al*: Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C(alpha)-formylglycine generating enzyme. *Cell* 2003; **113**: 435-444.
- 4) Khan SA, *et al*: Mucopolysaccharidosis Overview: Past, Present, and Future. *Int J Mol Sci* 2020; **21**: 6812.
- 5) van der Horst GT, *et al*: Morquio B syndrome: a primary defect in beta-galactosidase. *Am J Med Genet* 1983; **16**: 261-275.

BQ 6 ムコ多糖症IVA 型の治療法は？

要約

- 個々の症状に対する対症療法と、病因に対する治療法である酵素補充療法と造血幹細胞移植に分けられる。
- 酵素補充療法は、酵素製剤を点滴静注することにより欠損酵素を補充する治療法である。
- 造血幹細胞移植では生着後のドナー細胞からの永続的な酵素供給が可能であり、生着不全・移植片対宿主病（GVHD）などの合併症のリスクがあるものの、近年の進歩により安全性は飛躍的に向上した。

【解 説】

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA 型の治療法は、個々の症状に対する対症療法と、病因に対する治療法である酵素補充療法と造血幹細胞移植に分けられる^{1,2)}。

1 対症療法

重度の骨異形成に対する特異的な治療法はなく、理学療法や痛みに対する対症療法が必要となる。適切な時期に整形外科的介入が必要となる。頸椎固定術，X脚矯正術，股関節手術などが行われる。慢性中耳炎や難聴に対しては鼓膜チューブ挿入や補聴器の使用が有効である。重度の上気道閉塞による睡眠時無呼吸発作に対しては扁桃・アデノイド切除を行い、症状の改善がみられない場合は経鼻的持続陽圧呼吸療法（continuous positive airway pressure: CPAP）が適応となる。心弁膜症に対しては薬物療法が行われ、重症例については弁置換術などの手術療法が行われる。また、抜歯の際には感染性心内膜炎の予防が重要である。進行した角膜混濁に対しては角膜移植も考慮される。

2 酵素補充療法

遺伝子組換え技術により作製されたライソゾーム酵素を点滴静注により投与することで、欠損している酵素を補充する治療法を「酵素補充療法」という。現在わが国ではMPS IVA 型に対する酵素製剤として、エロスルファーゼアルファ（遺伝子組換え）が承認されている。酵素補充療法は、酵素製剤を患者体重に合わせて用法通りに希釈し、4 時間以上かけて毎週1 回点滴静脈内投与する。酵素補充療法の施行時に発熱，蕁麻疹，喘鳴などの投与関連反応を認めることがある。

3 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植では、生着後のドナー細胞からの永続的な酵素供給が可能であるため、酵素補充療法のように定期的かつ頻回の投与を必要とせずに同様の治療効果が得られる。生着不全・移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）などの合併症が起こる可能性があるものの、近年の移植技術の進歩により、特に専門性の高い施設では移植の安全性は飛躍的に向上した。わが国では4 例に実施され、重篤な副作用もなく、長期にわたり日常生活動作（activities of daily living: ADL）を維持できているとの報告がある³⁾。

【文 献】

- 1) Hendriksz CJ, *et al*: International guidelines for the management and treatment of Morquio a syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2015; **167**: 11-25.
- 2) Akyol MU, *et al*: Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 137.
- 3) Yabe H, *et al*: Hematopoietic stem cell transplantation for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; **117**: 84-94.

JSSIMD

II 治療に関するクリニカルクエスチョン (CQ)

CQ 1 酵素補充療法は身体機能（心肺機能，関節可動域，視力，聴力，成長）を改善させるか？

推奨

1. 酵素補充療法は6分間歩行試験（6MWT）を指標とした耐久性を改善する。

【エビデンスの強さ：A，推奨の強さ：1】

2. 酵素補充療法による心機能，関節可動域，視力，聴力，成長の改善効果は明らかでない。

【エビデンスの強さ：D，推奨の強さ：なし】

【背景】

わが国では，2014年にエロスルファーゼアルファを2 mg/kg/週の用量で点滴静注する治療法が承認されている。エロスルファーゼアルファは，ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA型において欠損または酵素活性が低下しているN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ（GALNS）の組換えタンパク質である。組換えタンパク質の静注は，細胞内に取り込まれたタンパク質が，患者において蓄積するケラタン硫酸の分解を促進することが期待される疾患特異的な治療法である。

【解説・エビデンス要約】

サーベイによる研究でのMPS IVA型患者326名に対する自然歴調査では，46%の患者が200 m以上の距離は歩行できないと回答し，10%のみが800 m以上歩行可能という結果であった¹⁾。さらに325名の患者の身体機能を臨床的に評価したMorCAP（The Morquio A Clinical Assessment Program）研究では，MPS IVA型患者は耐久性（endurance），運動機能，呼吸機能が著しく障害されていることが明らかとなった²⁾。MorCAP研究の縦断的な自然歴調査から，歩行可能なMPS IVA型患者の身体機能の評価指標としては，2年間の観察期間内において，6分間歩行試験（6-minute walk test: 6MWT）が耐久性の指標として感度が高いことが示された³⁾。353名の2年間の追跡によって78名が試験を完遂し，無治療では6MWTの歩行距離が年間4.86±3.25 m ずつ短縮していくと報告されていた。

そのため，酵素補充療法のピボタル第III相試験（MOR-004試験）では，6MWTを一次評価項目として設定し，5歳以上の歩行可能なMPS IVA型患者176名を対象に，2 mg/kg/週群，2 mg/kg/隔週群，プラセボ群を1:1:1で，ランダム化二重盲検で投与が行われた。この試験は国際共同治験として日本人も参加して実施された。投与24週後の6MWTにおいて，毎週投与群では，プラセボ群と比較して平均22.5 m（95%CI 4.0，40.9；P=0.017）の改善が認められた。一方，隔週投与群では，プラセボ群と比較して平均0.5 m（95%CI -17.8，18.9；P=0.954）と有意な改善効果が認められなかったため，酵素補充療法の用量として2 mg/kg/週が承認された⁴⁾。毎週投与群では探索的測定〔努力性肺活量（forced vital capacity: FVC），一秒量（forced expiratory volume in 1 second: FEV1），日常生活動作（activities of daily living: ADL），成長〕についても改善の傾向が認められた。聴力検査，心エコー図検査（心機能），角膜混濁（視力）では効果は明らかにできなかった。MPS IVA型の特性として，症状の発現に個人差が大きく個々に評価することが統計的に困難なことから，本研究の事後解析（post-hoc解析）を行い，6MWT，3分間階段昇段試験（3-minute stair climb test: 3MSCT），最大努力換気量（maximal voluntary ventilation: MVV）で構成される複合評価で改善傾向を確認できたが，角膜混濁お

よび下肢骨長，頸椎と腰椎の変化は軽微で，聴力検査と心エコー図検査の結果はばらつきが大きく，24 週の期間では効果を明らかにできなかった．その後の長期治療試験（MOR-005 試験）では，MOR-004 試験を完了した173 名が参加し，先行研究から120 週間，2 mg/kg/週の投与を継続した群において6MWT が一貫して改善を示した．それ以外の治療コホートでは一貫した改善を示さなかった⁵⁾．MOR-005 試験の18 歳以上のコホートにおいても6MWT の歩行距離で30.5 m の改善を認めた⁶⁾．後方視的研究において，酵素補充療法の心機能への効果や身長増加への効果が検討されているが，現時点では一定した見解は得られていない⁷⁻⁹⁾．

酵素補充療法の安全性については，MOR-004 試験，MOR-005 試験，市販後調査の情報に乖離はなく，軽度から中等度の対処可能な投与時間関連反応が報告されている．MOR-005 試験では，有害事象により投与を永続的に中止した症例は全体の3% 未満であった．酵素補充療法が原因とされる死亡例の報告はない．すべての患者で酵素に対する抗体が産生され，9.7% に特異的IgE が産生されていた．しかしながら，抗体価と治療効果および投与関連反応との相関関係は明らかになっていない⁵⁾．

[パネル会議・議決結果]

推奨1：可（10），不可（0），要修正（2）．

推奨2：可（9），不可（1），要修正（2）．

要修正と指摘された点については修正を行い，再度のメール審議によって承認された．

[文 献]

- 1) Montañó AM, *et al*: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 2) Harmatz P, *et al*: The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013; **109**: 54-61.
- 3) Harmatz PR, *et al*: Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2015; **114**: 186-194.
- 4) Hendriksz CJ, *et al*: Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebocontrolled study. *J Inherit Metab Dis* 2014; **37**: 979-990.
- 5) Hendriksz CJ, *et al*: Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; **119**: 131-143.
- 6) Hughes D, *et al*: Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. *Orphanet J Rare Dis* 2017; **12**: 1-8.
- 7) Lin HY, *et al*: Cardiac features and effects of enzyme replacement therapy in Taiwanese patients with Mucopolysaccharidosis IVA Dr. Segolene Ayme. *Orphanet J Rare Dis* 2018; **13**: 1-11.
- 8) Doherty C, *et al*: Effect of enzyme replacement therapy on the growth of patients with Morquio A. *J Hum Genet* 2019; **64**: 625-635.
- 9) Bilginer Gurbuz B, *et al*: The effectiveness of enzyme replacement therapy on cardiac findings in patients with mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; **32**: 1049-1053.

CQ 2 酵素補充療法は生活の質・生命予後（痛み，就学などを含む）を改善させるか？

推奨

1. 酵素補充療法は生活の質を改善する。
【エビデンスの強さ：A，推奨の強さ：1】
2. 酵素補充療法は生命予後を改善する可能性がある。

【エビデンスの強さ：C，推奨の強さ：2】

【背景】

わが国では，2014年にエロスルファーゼアルファを2 mg/kg/週の用量で点滴静注する治療法が承認されている。エロスルファーゼアルファは，ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA型において欠損または酵素活性が低下しているN-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ（GALNS）の組換えタンパク質である。組換えタンパク質の静注は，細胞内に取り込まれたタンパク質が，患者において蓄積するケラタン硫酸の分解を促進することが期待される疾患特異的な治療法である。

【解説・エビデンス要約】

サーベイによる研究でのMPS IVA型患者326名に対する自然歴調査 [MorCAP (The Morquio A Clinical Assessment Program) 研究] では，20歳までには約1/3の患者が車椅子生活となることが報告されている¹⁾。さらに，成人24例，小児36例のMPS IVA型患者を対象にした横断研究では，移動に車椅子が必要となることは，生活の質 [EQ-5D-5L (EuroQOL 5 dimensions 5-level) ，HRQoL (health-related quality of life) 尺度] を有意に低下させることが報告されている²⁾。

酵素補充療法のピボタル第III相試験 (MOR-004試験) では，5歳以上の歩行可能なMPS IVA型患者176名を対象に，2 mg/kg/週群，2 mg/kg/隔週群，プラセボ群を1:1:1で，ランダム化二重盲検で投与が行われた。投与24週後とベースラインとの比較では，一次評価項目の6分間歩行試験 (6-minute walk test: 6MWT) の歩行距離が酵素補充療法によって改善することが示された。副次評価項目として実施された生活の質の評価では，セルフケア，介護必要度，移動能力の3つのドメインを含む質問票が用いられ，投与24週後時点では，有意な変化は認められなかった³⁾。しかし，同じコホートを含む延長試験では，以下に述べる2つの解析において，生活の質に有意な改善が認められた。延長試験 (MOR-005試験) 参加者のうち，18歳以上の患者 (n=37) と，自然歴調査 (MorCAP研究) の患者集団から治験の組み入れ基準を満たす患者のデータを後方視的に比較し，ベースラインから治療120週時点でのセルフケア，介護必要度，移動能力のいずれのスコアでも改善傾向を認めたのに対し，自然歴群においては2年間で悪化傾向を示し，治療により生活の質が改善すると結論づけている⁴⁾。さらに，18歳以下の患者も含むMOR-004試験とその延長試験 (MOR-005試験) の参加者を合わせた計176名と自然歴調査 (MorCAP研究) の患者集団94名を対象に，治療経過1年後および2年後時点での，セルフケア，介護必要度，移動能力のスコアの改善度を比較した研究においても，同様に，治療介入によりセルフケア，移動能力は非介入群に比べて改善することが示された⁵⁾。痛みの軽減や就学・就労への影響について分析した研究データはなく，今後の課題である。

酵素補充療法による生命予後への寄与について直接的に検討したデータは存在しないが，酵素補充療法導入前のMPS IVA型患者27名の死因を解析した報告では63%が呼吸不全で死亡していることか

ら、6MWT を改善する酵素補充療法により移動能力が維持でき、誤嚥性肺炎などの呼吸器合併症を予防でき生命予後も改善する可能性が推定される⁶⁾。

酵素補充療法の安全性については、MOR-004 試験、MOR-005 試験、市販後調査の情報に乖離はなく、軽度から中等度の対処可能な投与時間関連反応が報告されている。MOR-005 試験では、有害事象により投与を永続的に中止した症例は全体の3%未満であった。酵素補充療法が原因とされる死亡例の報告もない⁷⁾。

【パネル会議・議決結果】

推奨1：可（11），不可（0），要修正（1）。

推奨2：可（11），不可（0），要修正（1）。

要修正と指摘された点については修正を行い、再度のメール審議によって承認された。

【文 献】

- 1) Montañó AM, *et al*: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 2) Hendriksz CJ, *et al*: Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: Results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet J Rare Dis* 2014; **9**: 1-8.
- 3) Hendriksz CJ, *et al*: Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebocontrolled study. *J Inherit Metab Dis* 2014; **37**: 979-990.
- 4) Hughes D, *et al*: Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. *Orphanet J Rare Dis* 2017; **12**: 1-8.
- 5) Hendriksz CJ, *et al*: Impact of long-term elosulfase alfa on activities of daily living in patients with Morquio A syndrome in an open-label, multi-center, phase 3 extension study. *Mol Genet Metab* 2018; **123**: 127-134.
- 6) Lavery C, *et al*: Mortality in patients with morquio syndrome a. *JIMD Rep* 2015; **15**: 59-66.
- 7) Hendriksz CJ, *et al*: Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; **119**: 131-143.

CQ3 整形外科的治療（頸椎固定術/ 除圧術）は身体機能を改善させるか？

推奨

神経症状の進行前に頸椎手術を行うことにより、神経症状の悪化を防止できる可能性がある。

[エビデンスの強さ：B, 推奨の強さ：1]

[解説・エビデンス要約]

2007年に報告された42か国が参加したムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA型の大規模レジストリ報告（ $n=326$ ）によると、52%の患者が何らかの手術を受けており、多いものから順に、頸椎（51%、平均9.9歳）、耳（33%、平均7.1歳）、下肢（26%、平均10歳）、股関節（25%、平均11.9歳）であった¹⁾。

Alfred I. duPont Hospital for Childrenからの報告では、1979～2007年の間にモルキオ症候群（Morquio syndrome）と診断された36名中27名（75%）が頸椎固定術/除圧術を受けている²⁾。一方、2014年に報告された台湾の24名のレジストリでは、脊椎手術を受けていたのは固定術、除圧術で各々3名の計6名（25%）のみであった³⁾。このことから、頸椎手術の実施率には地域差があると思われる。かつては全例に予防的頸椎固定術を行うことが推奨されていたが、現在では6か月毎の神経学的診察と1年毎の前屈位・後屈位の動態撮影を含む単純X線撮影による頸椎部不安定性の評価、MRIでの脊髄圧排状態をチェックすることにより手術適応を決定することが推奨されている⁴⁾。

Yasudaらの82名の患者に関する報告によると、82名中75名（91.5%）が少なくとも1回の手術加療を受けており、脊椎手術は49.3%の患者に実施されていた。脊椎手術を受けた患者の平均年齢は11.0歳であったが、脊椎手術は0～30歳の各年代に平均して分布していた⁵⁾。

Broomfieldらの26名の頸椎手術患者に関する報告によると、術前に症状のなかった14名は77.5か月の平均観察期間（18～161か月）で新たな神経症状の発症を認めず、術前症状のあった10名では117.5か月の平均観察期間（7～191か月）で、7名で神経症状の悪化（2名の周術期麻痺を含む）、2名で一時的改善（その後1名は再悪化）、1名で変化なしであった。このことから、筋力低下や麻痺などの神経症状がいったん現れると手術を行っても神経症状の回復は困難であることがわかる。また、彼らは神経症状があっても約半数でMRI T2強調画像での信号異常がみられなかったとしており、このことから手術適応は画像所見だけで決定すべきではないとしている⁶⁾。

手術時期に関する明確な基準はないが、神経症状が進行してからでは回復は期待できないため、神経症状が出現する前に手術を行う必要がある。そのためには、最低6か月毎の神経診察と1年毎の画像検査を行い、不安定性の出現と狭窄の進行を示唆する画像変化の有無を確認することが推奨されている⁷⁾。手術に際しては、全身麻酔に伴うリスクに対しての十分な考慮が必要である。具体的には、気道の狭窄、軟化に伴う困難気道、挿管時の後屈による頸髄損傷、術後の抜管困難症が想定される⁷⁻⁹⁾。

[パネル会議・議決結果]

可（12）、不可（0）、要修正（0）。

[文献]

1) Montañó AM, *et al*: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio

A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.

- 2) Dede O, *et al*: Upper cervical fusion in children with Morquio syndrome: Intermediate to long-term results. *J Bone Jt Surg Am* 2013; **95**: 1228-1234.
- 3) Lin HY, *et al*: Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis* 2014; **9**: 21.
- 4) Hendriksz CJ, *et al*: International guidelines for the management and treatment of Morquio a syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2015; **167**: 11-25.
- 5) Yasuda E, *et al*: Activity of daily living for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; **118**: 111- 122.
- 6) Broomfield A, *et al*: Outcomes from 18 years of cervical spine surgery in MPS IVA: a single centre's experience. *Child's Nerv Syst* 2018; **34**: 1705-1716.
- 7) Akyol MU, *et al*: Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 137.
- 8) Muhlebach MS, *et al*: Respiratory Manifestations in Mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011; **12**: 133-138.
- 9) Theroux MC, *et al*: Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth* 2012; **22**: 901-907.

CQ 4 整形外科的治療（頸椎固定術/ 除圧術）は生活の質・生命予後を改善させるか？

推奨

1. 神経症状の進行前に頸椎手術を行うことにより、生活の質を維持できる可能性がある。

【エビデンスの強さ：B, 推奨の強さ：1】

2. 頸椎手術は生命予後を改善させる可能性があるが、周術期の合併症の出現の評価が必要である。

【エビデンスの強さ：C, 推奨の強さ：2】

【解説・エビデンス要約】

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA 型患者にとって、拘束性換気障害を伴った上気道閉塞と並び、頸椎の不安定性をもたらす歯突起形成不全と脊髄圧排をきたす硬膜外へのグルコサミノグリカン（glycosaminoglycan: GAG）沈着、それに続く脊髄障害（四肢麻痺、痙性、膀胱直腸障害等）は重要な問題であり、神経症状の出現は著しい生活の質の低下を招く¹⁾。

MorCAP（The Morquio A Clinical Assessment Program）研究（ $n=325$ ）では51% が神経系に障害があり、30% が頸部由来の脊髄症状をきたしていたと報告されており²⁾、年齢とともに増加していた。生活の質の維持には独立した移動が重要であるが、Montaño らの326名のレジストリ報告では、800m以上独立して歩行可能であったのはわずか10%のみであり、四肢や頸椎の手術の有無に関わらず年齢とともに歩行能力は低下していき、19%は補助具、31.3%は車椅子を必要とした³⁾。

Yasuda によると、気道の障害は日常生活動作（activities of daily living: ADL）により深く関連し、気道手術により劇的にADLが改善した例が報告されている。一方で下肢手術、脊椎手術でADLが改善したとのエビデンスは示されていない⁴⁾。

Dede らの20例の上位頸椎固定術の報告では、骨癒合が得られ手術の目的が達成されているにも関わらず、歩行状態が改善したのは1名のみであり、他の患者では神経学的所見も神経症状もほとんど変わらなかったとしている⁵⁾。

Lin らの台湾での24名のレジストリ報告によると、歩行状態は13名（54%）が自立、7名（29%）が車椅子、4名（17%）が寝たきりであった。8名が平均17.2歳（6.8～30.3歳）で死去しており、死因は3名が気道障害、1名が頸椎不安定性に伴う脊髄圧排、4名は理由不明であったが、死亡時のADLは6名が車椅子、2名が寝たきりであったことから、歩行状態と死亡の関連が示唆される⁶⁾。

2015年のLaveryらの報告では、1980年代と比較して近年では死亡時年齢が大幅に上昇しており、主な死因である呼吸不全による死亡時年齢が上昇したためであると考察している。上位頸椎における脊髄圧排は、呼吸機能を低下させることや突然死を招来することがわかっている。1990年代は予防的な頸椎固定術が推奨された時期であり、このことによる死亡率の低下の可能性も検討されたが、データ数が少ないため確かな結論は出ていない。一方で、周術期の死亡率が上昇したのも同時期であると述べている。周術期の死亡例3例の内2例は挿管・抜管に関連した事象であった⁷⁾。周術期の合併症のリスク評価としては、気道の狭窄、軟化、変形をファイバースコープやCTなどで術前に確認することが推奨される^{CQ3)}。

[パネル会議・議決結果]

推奨1：可（11），不可（0），要修正（0）。

推奨2：可（11），不可（0），要修正（0）。

[文 献]

- 1) Hendriksz CJ, *et al*: International guidelines for the management and treatment of Morquio a syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2015; **167**: 11-25.
- 2) Harmatz PR, *et al*: The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013; **109**: 54-61.
- 3) Montañó AM, *et al*: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 4) Yasuda E, *et al*: Activity of daily living for Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; **118**: 111- 122.
- 5) Dede O, *et al*: Upper cervical fusion in children with Morquio syndrome: Intermediate to long-term results. *J Bone Jt Surg Am* 2013; **95**: 1228-1234.
- 6) Lin HY, *et al*: Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis* 2014; **9**: 21.
- 7) Lavery C, *et al*: Mortality in patients with morquio syndrome a. *JIMD Rep* 2015; **15**: 59-66.
- 8) Theroux MC, *et al*: Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth* 2012; **22**: 901-907.

CQ 5 整形外科的治療（X 脚矯正術）は身体機能を改善させるか？

推奨

X 脚矯正術により身体機能を改善させる可能性がある。

【エビデンスの強さ：B, 推奨の強さ：2】

【解説・エビデンス要約】

2007 年に報告された42 か国が参加したムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA 型の大規模レジストリ報告（ $n=326$ ）によると、52% の患者が何らかの手術を受けており、多いものから順に、頸椎（51%、平均9.9 歳）、耳（33%、平均7.1 歳）、下肢（26%、平均10 歳）、股関節（25%、平均11.9 歳）であった¹⁾。

Dhawale らは、X 脚に対する手術の非介入群と介入群を比較し、非介入群12名（24 膝）では大腿骨遠位・脛骨近位のいずれの骨形態もX 脚が悪化する方向に変化したのに対し、介入群19 名（38 膝）ではいずれの骨形態も改善したと報告している。また、これに伴い、下肢機能軸も同様の変化を示したと報告している²⁾。

これまでは、X 脚矯正術としては、骨切り術や創外固定器を用いた **gradual correction** が行われてきたが、最近では **tension band plate** を用いた **guided growth** が行われるようになってきている²⁻⁴⁾。 **guided growth** は、成長軟骨板の片側にプレートを設置することで、成長能を利用して緩徐に骨形態を改善させる術式である。これまでの術式に比べ、より低侵襲にX 脚の矯正が得られる可能性があり、今後X 脚矯正術が施行される割合が増えていくかもしれない。ただし、程度の強いX 脚に対する **guided growth** の有効性についてはまだわかっていない³⁾。

Cooper らは、23 名（46 膝）に施行した **guided growth** により、6 分間歩行試験（6-minute walk test: 6MWT）の歩行距離が69.5 m 改善したことを報告している⁵⁾。

X 脚矯正術による身体機能の改善に関して、MPS IVA 型についてのエビデンスは少ないが、X 脚に伴う変形性膝関節症患者に対しては、矯正術で身体機能、生活の質が改善したという文献は多数存在する⁶⁻⁸⁾。治療はできるだけ早期に行うことが勧められている³⁾。特に **guided growth** では、成長余地が少なくなると効果が得られない、または不十分になってしまうリスクがあるので注意が必要である。ただし、外反膝の再発率は高く、部位別では脛骨近位のほうが大腿骨遠位と比べて再発が多い。そのため、複数回の手術が必要になる可能性が指摘されている²⁾。変形性膝関節症が進行した場合は、最終的に人工膝関節置換術の適応がある^{9,10)}。

【パネル会議・議決結果】

可（10）、不可（0）、要修正（1）。

要修正と指摘された点については修正を行い、再度のメール審議によって承認された。

【文 献】

- 1) Montañó AM, et al: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 2) Dhawale AA, et al: The lower extremity in morquio syndrome. *J Pediatr Orthop* 2012; **32**: 534-540.

- 3) White KK, *et al*: Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *J Child Orthop* 2014; **8**: 295-304.
- 4) Hendriksz CJ, *et al*: International guidelines for the management and treatment of Morquio a syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2015; **167**: 11-25.
- 5) Cooper G, *et al*: Lower Extremity Deformity Management in MPS IVA, Morquio-Brailsford Syndrome: Preliminary Report of Hemiepiphysiodesis Correction of Genu Valgum. *J Pediatr Orthop* 2016; **36**: 376-381.
- 6) Cameron J, *et al*: Lateral Opening-wedge Distal Femoral Osteotomy: Pain Relief, Functional Improvement, and Survivorship at 5 Years. *Clin Orthop Relat Res* 2015; **473**: 2009-2015.
- 7) Wang J, *et al*: Distal femoral varus osteotomy for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2005; **87**: 127-133.
- 8) Frings J, *et al*: Combined distal femoral osteotomy (DFO) in genu valgum leads to reliable patellar stabilization and an improvement in knee function. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018; **26**: 3572-3581.
- 9) Atinga M, *et al*: Total knee replacements in a patient with the Morquio syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 2008; **90**: 1631-1633.
- 10) de Waal Malefijt M, *et al*: Total knee arthroplasty in patients with inherited dwarfism--a report of five knee replacements in two patients with Morquio's disease type A and one with spondyloepiphyseal dysplasia. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; **120**: 179-182.

CQ 6 整形外科的治療 (X 脚矯正術) は生活の質・生命予後を改善させるか？

推奨

1. X 脚矯正術により生活の質を改善させる可能性がある。

【エビデンスの強さ：C, 推奨の強さ：2】

2. X 脚矯正術により生命予後を改善させるかどうかについては評価できない。

【エビデンスの強さ：D, 推奨の強さ：なし】

【解説・エビデンス要約】

生活の質の維持には独立した移動が重要であるが、Montaño らの326名のレジストリ報告では、800m以上独立して歩行可能であったのはわずか10%のみであり、四肢や頸椎の手術の有無に関わらず年齢とともに歩行能力は低下していき、19%は補助具、31.3%は車椅子を必要とした¹⁾。CQ5で示されているX脚矯正術による身体機能改善は、生活の質の改善にも直結するので、整形外科手術が行われる頻度は増加すると推定される。しかし、X脚矯正術を含む下肢の手術的治療は、四肢麻痺、呼吸機能低下、突然死などと関連する頸椎固定術/除圧術と異なり、主に移動能力にのみ関連する治療であるので、麻酔に関するリスクなども含めた総合的な判断で治療法を選択する必要がある²⁻⁴⁾。

2015年のLaveryらの報告では周術期の死亡例は3例と報告されているが、頸椎手術、心臓手術、消化器手術の合併症であり、下肢手術に関連する周術期死亡例の報告はみあたらない⁵⁾。しかし下肢手術の際に硬膜外麻酔を行い、対麻痺を生じた報告もあり、下肢手術であっても周術期合併症のリスクには十分な検討が必要である⁶⁾。X脚矯正術が生命予後を改善するか否かについて、科学的根拠のある文献は得られなかった。

【パネル会議・議決結果】

推奨1：可 (12) , 不可 (0) , 要修正 (0) .

推奨2：可 (12) , 不可 (0) , 要修正 (0) .

【文 献】

- 1) Montaño AM, et al: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 2) Hack H, et al: Anaesthetic implications of the changing management of patients with mucopolysaccharidosis. *Anaesth Intensive Care* 2016; **44**: 660-668.
- 3) Theroux MC, et al: Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth* 2012; **22**: 901-907.
- 4) Akyol MU, et al: Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 137.
- 5) Lavery C, et al: Mortality in patients with morquio syndrome a. *JIMD Rep* 2015; **15**: 59-66.
- 6) Drummond J, et al: Paraplegia after epidural-general anesthesia in a Morquio patient with moderate thoracic spinal stenosis. *Can J Anaesth* 2015; **62**: 45-49.

CQ7 耳鼻科的手術（扁桃・アデノイド切除術等）は身体機能（心肺機能，聴力）を改善させるか？

推奨

耳鼻科的手術は呼吸状態の改善，聴力低下を防ぐ効果が期待できる。

【エビデンスの強さ：B，推奨の強さ：1】

【解説・エビデンス要約】

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA型患者において，閉塞性の呼吸障害に起因する頻回の呼吸器感染症，睡眠時無呼吸症候群，呼吸困難感が問題となることが知られている。

326名に対するサーベイによる自然歴調査の解析結果では，扁桃・アデノイド切除術を早期に行った患者（平均年齢5歳前後）において，呼吸状態を改善させる傾向を認めている。また，33%の患者が中耳炎の予防のための鼓膜換気チューブの挿入も行われており，聴力の維持に寄与していることが推測された¹⁾。台湾における24名の後方視的解析では，25%が鼓膜換気チューブの挿入術，17%がアデノイド切除術，13%が扁桃切除術，13%が声門上形成術を受けていた²⁾。トルコにおけるMPS IVA型患者13名を含むMPS患者76名の解析では，ポリソムノグラフィー（polysomnography: PSG）検査を行った95%の患者に睡眠時無呼吸症候群が認められ，扁桃・アデノイド切除術後に無呼吸低呼吸指数（apnea hypopnea index: AHI）の有意な改善が認められている。術後のアデノイド肥大再燃率は，一般集団では1%前後であるのに対し，MPS患者群では56%と高率であった。しかし多くの患者で，再燃後もAHIの改善は保たれていた³⁾。耳鼻科的手術に際しては，全身麻酔に伴うリスクに対する十分な考慮が必要である⁴⁻⁶⁾。

【パネル会議・議決結果】

可（12），不可（0），要修正（0）。

【文献】

- 1) Montañó AM, *et al*: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 2) Lin HY, *et al*: Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis* 2014; **9**: 21.
- 3) Gönüldaş B, *et al*: Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; **78**: 944-949.
- 4) Muhlebach MS, *et al*: Respiratory Manifestations in Mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011; **12**: 133-138.
- 5) Theroux MC, *et al*: Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth* 2012; **22**: 901-907.
- 6) Akyol MU, *et al*: Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 137.

SSIMD

CQ 8 耳鼻科的手術（扁桃・アデノイド切除術等）は生活の質・生命予後を改善させるか？

推奨

耳鼻科的手術は生活の質・生命予後を改善させる可能性がある。

[エビデンスの強さ：B, 推奨の強さ：2]

【解説・エビデンス要約】

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）IVA 型患者において、閉塞性の呼吸障害に起因する頻回の呼吸器感染症、睡眠時無呼吸症候群、呼吸困難感が問題となることが知られている。

326 名に対するサーベイによる自然歴調査の解析結果では、扁桃・アデノイド切除術を早期に行った患者（平均年齢5 歳前後）において、これらの問題を改善させた傾向が認められた。また、33% の患者が中耳炎の予防のための鼓膜換気チューブの挿入も行われており、聴力の改善に寄与していることが推測され、耳鼻科的手術は生活の質の向上につながる可能性が示唆される¹⁾。

MPS を含む小児の閉塞性呼吸障害に対する治療介入後の生活の質への効果については、MPS 患者 32 名を含む合計80 名を無作為に扁桃・アデノイド切除術群と経鼻的持続陽圧呼吸療法（continuous positive airway pressure: CPAP）群に割り付けたコホート研究において、睡眠の質を評価する質問票（OSA-18）を用いて解析された。CPAP 群では導入直後から症状が改善するのに対し、手術群では1 年かけて改善した。結果的には両群とも介入前と比較して有意に睡眠障害の改善、身体苦痛の軽減、日中の問題の改善を認めている。一方で、扁桃・アデノイド切除術を行っても改善しない例が8% 存在した²⁾。

生命予後について直接的に検討したデータは存在しないが、MPS IVA 型患者27 名の死因を解析した報告では、63% が呼吸不全で死亡しており、呼吸障害を改善する可能性がある耳鼻科的介入は生命予後の改善に寄与することが推定される³⁾。

耳鼻科的手術に際しては、MPS IVA 型患者では、全身麻酔に伴うリスクに対して十分な検討が必要である⁴⁻⁶⁾。

【パネル会議・議決結果】

可（12）、不可（0）、要修正（0）。

【文 献】

- 1) Montañó AM, *et al*: International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; **30**: 165-174.
- 2) Sudarsan SS, *et al*: Comparison of treatment modalities in syndromic children with Obstructive Sleep Apnea-A randomized cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; **78**: 1526-1533.
- 3) Lavery C, *et al*: Mortality in patients with morquio syndrome a. *JIMD Rep* 2015; **15**: 59-66.
- 4) Muhlebach MS, *et al*: Respiratory Manifestations in Mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011; **12**: 133-138.
- 5) Theroux MC, *et al*: Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth* 2012; **22**: 901-907.

- 6) Akyol MU, *et al*: Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 137.

JSSIMD

第 2 章 システマティックレビュー (SR) ダイジェスト

JSSIMD

【SR レポート】

本CQ に対する二重盲検プラセボコントロール試験が1件あり、同じコホートでのサブ解析と延長試験成績の報告が5報あった。20例以上を対象とした観察研究は3報であった。6MWTでの歩行距離が改善もしくは維持するという報告がある。身長については議論のある報告があり、若年であれば改善の可能性を示唆する報告とそれを否定する報告がある。心肺機能や視力、聴力、あるいは骨症状の改善は明らかではなかった。

Hendrikszらは二重盲検プラセボコントロール第III相試験($n=176$)を行った。エロスルファーズアルファ 2.0 mg/kgを毎週、隔週、プラセボ群に分けて24週の観察を行い、プラセボ群と比較し、6MWTは隔週投与群で有意差なし、毎週投与群で有意に改善した。3MSCTでは、統計的有意性なし、探索的測定[FVC, FEV1, QoL (MPS HAQの介護支援ドメインと移動能力ドメインのスコア)、身長]について改善の傾向を確認した。聴力検査、心エコー図検査、角膜混濁、または下肢の骨の長さの違いは小さかった。

Hendrikszらは、同じ第III相試験のデータを用いてアウトカムを複合ドメインを指標に解析し、MVV、生活の質、身長、成長率の有意差はないが、改善の可能性、6MWT、3MSCT、MVVで構成される複合評価で0.1 (95%CI 0.0, 0.3; $P=0.053$)で改善傾向を示した。角膜混濁および下肢骨長、頸椎と腰椎の変化はないか軽微であった心エコー図検査と聴力検査はばらつきもあり、有意差はなかった。

Hendrikszらによる6MWTを主要評価項目とした第III相試験のオープンラベル延長試験では、経過中に整形外科手術を受けた患者、延長試験中または試験プロトコルに準拠せず除外したものを含めて分析している。最適な投与計画(QW-QW)群において、120週の治療により6MWTの歩行距離が治療前から一貫した改善を示した。残りの治療コホートは、一貫した改善を示さなかった。

Hendrikszらによる呼吸機能を主要評価項目とした第III相試験のオープンラベル延長試験では、有効性の測定は、最初の24週間の研究のベースラインと比較され、治療企図解析群(intention to treat analysis: ITT)と母集団全体($n=173$)、経過中に整形外科手術を受けた、延長試験中または試験プロトコルに準拠していなかった患者を除外し、変更されたプロトコル毎(modified per-protocol: mPP)の母集団($n=124$)の分析も行われた。FVCとFEV1は120週まで継続的に増加した。MVVは72週目まで改善し、その後安定した。若い患者では成長での変化の影響もあった可能性がある。

Hughesらによる第III相試験のオープンラベル延長試験のサブ解析では、18歳以上の患者を対象に、120週の観察期間で、6MWTの歩行距離の改善もしくは維持を確認した。3MSCTは改善傾向で、成人患者の呼吸機能検査は研究期間中に有意な変化は検出されなかった。

Hendrikszらによる第I/II相試験から第III相試験のオープンラベル延長試験に参加登録した20名における5年以上の長期投与の安全性と有効性に関する解析では、2名が投与関連反応で投与を継続できなかった。17名が投与を継続した。尿中ケラタン硫酸減少、6MWT改善。3MSCTも上昇した。FVC, FEV1, およびMVVがすべて5年間でベースラインから徐々に増加した。比較対照はなかった。安全性については、全員1回以上の有害事象があり、多くは軽症であった。60%に過敏反応が認められた。重篤な副作用の報告では、11週目に過敏反応が出現し、酸素投与、エピネフリン、ステロ

イド使用が必要であった。全例で酵素製剤に対するIgG 抗体が出現し、4 名でIgE 抗体も陽性であった。

Lin らは台湾でのMPS IVA 型患者32 名の心症状と酵素補充療法の効果に関する単施設観察研究を報告し、心弁膜症は年齢などに影響されると述べた。酵素補充療法は心肥大の減少あるいは安定に関わり、若いほど効果に影響があるとしている。

Doherty らによるMPS IVA 型患者128 名の観察研究では、身長増加について、酵素補充療法を受けた患者 (n=67) と未治療患者 (n=61) の2 ～ 5 年の経過で身長の有意な増加はみられず、骨成長の改善への効果は乏しかった。体重についても全年齢層で治療群と未治療群で有意差はみられなかった。

Gurbuz らによるMPS と診断された96 名を対象とした観察研究では、単一施設で酵素補充療法の治療経験から心機能へ効果を評価した。対象患者のうち、IVA 型は28 名であった。酵素補充療法による左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) , 左室内径短縮率 (fractional shortening: FS) および歩行試験スコアの変化はなかった。左室肥大 (left ventricular hypertrophy: LVH) に関して統計的に有意な改善を認めた。

【文献検索式】(2019 年 9 月までの文献を収集)

No.	検索式	検案件数
#1	((mucopolysaccharidos* iv[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* iva[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4a[Title/Abstract]) OR mps type iv[Title/Abstract] OR mps type iva[Title/Abstract] OR mps iv[Title/Abstract] OR mps iva[Title/Abstract] OR mpsiv[Title/Abstract] OR mpsiva[Title/Abstract] OR mps type 4[Title/Abstract] OR mps type 4a[Title/Abstract] OR mps 4[Title/Abstract] OR mps 4a[Title/Abstract] OR mps4[Title/Abstract] OR mps4a[Title/Abstract] OR (morquio*[Title/Abstract] not (((morquio* b[Title/Abstract]) or (morquio* type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome b[Title/Abstract])) not ((morquio a[Title/Abstract]) or (morquio* type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease type a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome a[Title/Abstract]))) OR mucopolysaccharidosis iv[MeSH Terms] AND (Japanese[Language] OR English[Language]))	1,985

#2	#1 AND ((enzyme replacement therapy) OR (elosulfase alfa or elosulfase) OR (vimizim) OR (elosulfase alfa))	432
#3	#1 AND ((6MWT) OR (3MSCT) OR (Joint mobility))	258
#4	#1 AND ((Lung function) OR (Pulmonary function) OR (respiratory function) OR (sleep apnea))	175
#5	#1 AND ((Quadriparesis) OR (Paraparesis) OR (Paraplegia) OR (Sphincter dysfunction))	22
#6	#1 AND Cardiac function	111
#7	#1 AND ((Growth) OR (short stature))	337
#8	#1 AND Visual acuity	55
#9	#1 AND auditory	60
#10	#1 AND ((Cognitive function) OR (Neurologic symptoms))	445
#11	#1 AND ((acute infusion reaction) OR (hypersensitivity))	132
#12	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	976
二次スクリーニング	-	-
#13	歩行距離の改善もしくは維持	14
#14	呼吸機能の改善もしくは維持	10
#15	骨・関節症状の改善もしくは維持	7
#16	心機能・弁膜症の改善もしくは維持	6
#17	身長伸びの改善もしくは維持	9
#18	視力の改善もしくは維持	2
#19	聴力の改善もしくは維持	3
#20	認知機能の改善もしくは維持	3
#21	投与関連反応	12

【SR レポート】

本CQ に対するアウトカムを一部含む二重盲検プラセボコントロール試験が1件あり、同じコホートでのオープンラベル延長試験成績の報告が3 報あった。20例以上の観察研究は1 報のみであった。エロスルファーゼアルファ2.0 mg/kg の毎週投与によりADL (MPS-HAQ) の改善と日常的な痛みの改善傾向を認めたが、種々のバイアスの存在を否定できず、エビデンスは弱いと判断した。生命予後に関する報告はなかった。

Hendriksz らは二重盲検プラセボコントロール第III 相試験 (n=176) では、24週投与後の、ADL を含む、6MWT, 3MSCT, MVV, 身長Z スコアとの複合ドメインで評価し、2.0 mg/kg の毎週投与によりプラセボと比べて有意な改善を認めているが、ADL への直接的効果は示されなかった。

Hughes らによる第III 相試験のオープンラベル延長試験のサブ解析では、18 歳以上の患者を対象に、120 週の投与期間における生活の質の変化を質問票を用いて評価し、自然歴群での変化との比較を行った。治療群37 名では、セルフケア、介護必要度、移動能力いずれも改善傾向であったのに対し、自然歴群では、セルフケア・介護必要度は悪化、移動能力は軽度改善していた。

Hendriksz らは第III 相試験参加者全176 名での120 週の投与期間における生活の質の変化を、自然歴群94 名を対照として解析した。投与群のセルフケア、移動能力は1 年後、2 年後ともに改善した。介護必要度の改善は差がなく、天井効果と結論している。

Hendriksz らによる第I/II 相試験から第III 相試験のオープンラベル延長試験に参加登録した20 名における5 年以上の長期投与の安全性と有効性に関する解析では、質問票を用いた生活の質に関する評価において、個々のばらつきが大きく、一定の傾向は認められなかった。

Yasuda らは、アンケートを用いた横断研究でのADL 評価を行った。造血幹細胞移植4 名、酵素補充療法33 名 (1 年以上)、未治療45 名の計82 名 (重症型63 名、軽症型17 名) と健常者145 名で年齢をマッチさせた患者対照比較解析を行った。酵素補充療法群では、10 歳までは健常群と同等のADL を維持したが、その後低下した。また未治療群と比較し、手術頻度の減少もなかった。

【文献検索式】(2019年9月までの文献を収集)

No.	検索式	検索件数
#1	((mucopolysaccharidos* iv[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* iva[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4a[Title/Abstract]) OR mps type iv[Title/Abstract] OR mps type iva[Title/Abstract] OR mps iv[Title/Abstract] OR mps iva[Title/Abstract] OR mpsiv[Title/Abstract] OR mpsiva[Title/Abstract] OR mps type 4[Title/Abstract] OR mps type 4a[Title/Abstract] OR mps 4[Title/Abstract] OR mps 4a[Title/Abstract] OR mps4[Title/Abstract] OR mps4a[Title/Abstract] OR (morquio*[Title/Abstract] not (((morquio* b[Title/Abstract]) or (morquio* type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome b[Title/Abstract])) not ((morquio a[Title/Abstract]) or (morquio* type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome a[Title/Abstract]))) OR mucopolysaccharidosis iv[MeSH Terms]) AND (Japanese[Language] OR English[Language]))	1,985
#2	#1 AND ((enzyme replacement therapy) OR (elosulfase alfa or elosulfase) OR (vimizim) OR (elosulfase alfa))	432
#3	#1 AND ((Mortality) OR (Quality of life) OR (self-care) OR (Patient-reported outcomes) OR (endurance) OR (pain) OR (education) OR (occupation))	292
二次スクリーニング	-	-
#4	CQ2 酵素補充療法は生活の質・生命予後を改善するか？	11

【SR レポート】

本CQ について前向きランダム化されている報告はなく，症例集積が中心であった．20 例以上の症例検討は，自然歴調査も含めて5 報のみであった．頸椎手術による身体機能の改善を直接示唆する論文はなかったが，術前に神経症状があった患者のうち，術後に改善した報告例は散見された．

Montaño らの自然歴調査では，326 名が対象となった．50 % が何らかの外科手術を経験しており，手術を受けた人のうち51 % が頸椎手術を施行されていた．アウトカムに関する記載はなかった．

Dede らは，頸椎固定術を受けた20 名の24 ～ 192 か月の観察期間の解析結果を報告した．対照群はなかった．術前から歩行できない1 名は術後も歩行不可の状態であった．6 名は補助なしで独歩可能を維持し，13 名は家では独歩可能であるが，外出時には補助具が必要であった．術前歩行不能の1 名を除き，術後に歩行能力は改善した．神経症状が術後に悪化した症例もなかった．

Yasuda らは，アンケートを用いた横断研究でのADL 評価を行った．82 名（重症型63 名，軽症型17 名）のうち，75 名が何らかの手術を受けており，約半数が脊椎手術を受けていた．ADL との関連については言及されていない．

Lin らは台湾での24 名の自然歴を報告した．手術の種類については報告があるものの，効果に関する言及はなかった．

Broomfield らは18 年間の頸椎手術の長期予後について報告している．82 名中26 名が頸椎手術を受けていた．平均6.1 歳．術前11 名に脊髄信号の変化が認められた（脊髄炎5 名）．術後平均77.5 か月の観察期間において，術前に神経症状がなかった14 名は，いずれも症状悪化がみられなかった．一方，術前に神経症状があった10 名のうち2 名は周術期に悪化，5 名は術後に徐々に悪化，2 名は改善（1 名はのちに悪化），1 名は安定した．臨床的に神経症状があっても，50 % 以上はMRI で所見を認めなかった．

【文献検索式】(2019 年 9 月までの文献を収集)

No.	検索式	検索件数
#1	((mucopolysaccharidos* iv[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* iva[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4a[Title/Abstract]) OR mps type iv[Title/Abstract] OR mps type iva[Title/Abstract] OR mps iv[Title/Abstract] OR mps iva[Title/Abstract] OR mpsiv[Title/Abstract] OR mpsiva[Title/Abstract] OR mps type 4[Title/Abstract] OR mps type 4a[Title/Abstract] OR mps 4[Title/Abstract] OR mps 4a[Title/Abstract] OR mps4[Title/Abstract] OR mps4a[Title/Abstract] OR (morquio*[Title/Abstract] not (((morquio* b[Title/Abstract]) or (morquio* type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease type b[Title/	1,985

	Abstract]) or (morquio* disease b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome b[Title/Abstract])) not ((morquio a[Title/Abstract]) or (morquio* type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome a[Title/Abstract])) OR mucopolysaccharidosis iv[MeSH Terms]) AND (Japanese[Language] OR English[Language]))	
#2	#1 AND ((orthopedic surgery) OR (spinal cord compression) OR (spinal surgery) OR (Cervical decompressions) OR (laminoplasties))	183
#3	#1 AND ((Lung function) OR (Pulmonary function) OR (respiratory function) OR (6MWT) OR (3MSCT) OR (Growth) OR (short stature) OR (Neurologic symptoms) OR (Quadriplegia) OR (Paraparesis) OR (Paraplegia) OR (Sphincter dysfunction))	709
二次スクリーニング	-	-
#4	CQ3 整形外科的治療(頸椎固定術/除圧術)は身体機能を改善させるか?	8

No.	検索式	検索件数
#1	((mucopolysaccharidos* iv[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* iva[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4a[Title/Abstract]) OR mps type iv[Title/Abstract] OR mps type iva[Title/Abstract] OR mps iv[Title/Abstract] OR mps iva[Title/Abstract] OR mpsiv[Title/Abstract] OR mpsiva[Title/Abstract] OR mps type 4[Title/Abstract] OR mps type 4a[Title/Abstract] OR mps 4[Title/Abstract] OR mps 4a[Title/Abstract] OR mps4[Title/Abstract] OR mps4a[Title/Abstract] OR (morquio*[Title/Abstract] not (((morquio* b[Title/Abstract]) or (morquio* type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome b[Title/Abstract])) not ((morquio a[Title/Abstract]) or (morquio* type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome a[Title/Abstract])))) OR mucopolysaccharidosis iv[MeSH Terms]) AND (Japanese[Language] OR English[Language]))	1,985
#2	#1 AND ((orthopedic surgery) OR (spinal cord compression) OR (spinal surgery) OR (Cervical decompressions) OR (laminoplasties))	183
#3	#1 AND ((Mortality) OR (Quality of life) OR (self-care) OR (Patient-reported outcomes) OR (endurance) OR (pain) OR (education) OR (occupation))	292
二次スクリーニング	-	-
#4	CQ4 整形外科的治療(頸椎固定術/除圧術)は生活の質・生命予後を改善するか?	9

【SR レポート】

本CQ について前向きランダム化されている報告はなく，症例集積が中心であった．20 例以上の症例検討は，自然歴調査も含めて3 報のみであった．十分な対照を置いた研究は実施されていないが，歩行能力の改善の可能性が示唆されている．ただし，重症なX 脚に対しては侵襲性の大きい手術が必要になる可能性があり，術後の回復が遅くなると歩行能力が失われる危険性もある．生命予後に関する報告はなかった．

Montaño らの自然歴調査では，326 名が対象となった．50 % が何らかの外科手術を経験しており，そのうち26 % が下肢の手術を平均10 歳に受けていた．

Dhawale らは，23 名の後方視研究において，下肢手術の介入群と非介入群の経過を比較した．膝については，非介入群12 名（24 膝）では大腿骨遠位・脛骨近位のいずれの形態もX 脚が悪化する方向に変化したのに対し，介入群19 名（38 膝）ではいずれも改善したと報告している．

Cooper らは，23 名（46 膝）に施行したguided growth により，6MWT の歩行距離が69.5 m 改善したことを報告している．

【文献検索式】(2019 年 9 月までの文献を収集)

No.	検索式	検索件数
#1	((mucopolysaccharidos* iv[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* iva[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4a[Title/Abstract]) OR mps type iv[Title/Abstract] OR mps type iva[Title/Abstract] OR mps iv[Title/Abstract] OR mps iva[Title/Abstract] OR mpsiv[Title/Abstract] OR mpsiva[Title/Abstract] OR mps type 4[Title/Abstract] OR mps type 4a[Title/Abstract] OR mps 4[Title/Abstract] OR mps 4a[Title/Abstract] OR mps4[Title/Abstract] OR mps4a[Title/Abstract] OR (morquio*[Title/Abstract] not (((morquio* b[Title/Abstract]) or (morquio* type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome b[Title/Abstract]))) not ((morquio a[Title/Abstract]) or (morquio* type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome a[Title/Abstract]))) OR mucopolysaccharidosis iv[MeSH Terms]) AND (Japanese[Language] OR English[Language]))	1,985
#2	#1 AND ((orthopedic surgery) OR (genu valgum) OR (knock-knees))	88
#3	#1 AND ((Lung function) OR (Pulmonary function) OR (respiratory function) OR (6MWT) OR (3MSCT) OR (Growth) OR (short stature) OR (Neurologic symptoms) OR (Quadripareisis) OR (Paraparesis) OR (Paraplegia) OR (Joint mobility))	807

二次スクリーニング	-	-
#4	CQ5 整形外科的治療(X脚矯正術)は身体機能を改善させるか?	8

No.	検索式	検索件数
#1	((mucopolysaccharidos* iv[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* iva[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4a[Title/Abstract]) OR mps type iv[Title/Abstract] OR mps type iva[Title/Abstract] OR mps iv[Title/Abstract] OR mps iva[Title/Abstract] OR mpsiv[Title/Abstract] OR mpsiva[Title/Abstract] OR mps type 4[Title/Abstract] OR mps type 4a[Title/Abstract] OR mps 4[Title/Abstract] OR mps 4a[Title/Abstract] OR mps4[Title/Abstract] OR mps4a[Title/Abstract] OR (morquio*[Title/Abstract] not (((morquio* b[Title/Abstract]) or (morquio* type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome b[Title/Abstract]))) not ((morquio a[Title/Abstract]) or (morquio* type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome a[Title/Abstract]))) OR mucopolysaccharidosis iv[MeSH Terms]) AND (Japanese[Language] OR English[Language]))	1,985
#2	#1 AND ((orthopedic surgery) OR (genu valgum) OR (knock-knees))	88
#3	#1 AND ((Mortality) OR (Quality of life) OR (self-care) OR (Patient-reported outcomes) OR (endurance) OR (pain) (OR (education) OR (occupation)))	292
二次スクリーニング	-	-
#4	CQ6 整形外科的治療(X脚矯正術)は生活の質・生命予後を改善させるか?	8

【SR レポート】

手術についての質の高い報告はなく、不明である。症例報告からは、症状の改善の可能性が示唆される。

Montaño らの326名を対象とした自然歴調査では、扁桃・アデノイド切除術を早期に行うことと呼吸状態の改善に相関を認めた。

Lin らは、台湾における24名の後方視的解析で、25%が鼓膜換気チューブの挿入術、17%がアデノイド切除術、13%が扁桃切除術、13%が声門上形成術を受けたと報告している。

【文献検索式】(2019年9月までの文献を収集)

No.	検索式	検索件数
#1	((mucopolysaccharidos* iv[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* iva[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4a[Title/Abstract]) OR mps type iv[Title/Abstract] OR mps type iva[Title/Abstract] OR mps iv[Title/Abstract] OR mps iva[Title/Abstract] OR mpsiv[Title/Abstract] OR mpsiva[Title/Abstract] OR mps type 4[Title/Abstract] OR mps type 4a[Title/Abstract] OR mps 4[Title/Abstract] OR mps 4a[Title/Abstract] OR mps4[Title/Abstract] OR mps4a[Title/Abstract] OR (morquio*[Title/Abstract] not (((morquio* b[Title/Abstract]) or (morquio* type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome b[Title/Abstract])) not ((morquio a[Title/Abstract]) or (morquio* type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome a[Title/Abstract]))) OR mucopolysaccharidosis iv[MeSH Terms]) AND (Japanese[Language] OR English[Language]))	1,985
#2	#1 AND ((tonsillectomy) OR (adenoidectomy) OR (Ear-nose-throat surgery) OR (ENT surgery))	14
#3	#1 AND ((Cardiac function) OR (Lung function) OR (Pulmonary function) OR (respiratory function) OR (6MWT) OR (3MSCT) OR (Cognitive function) OR (Neurologic symptoms) OR (sleep apnea))	576
二次スクリーニング	-	-
#4	CQ7 耳鼻科的手術(扁桃・アデノイド切除術など)は身体機能を改善させるか?	3

No.	検索式	検索件数
#1	((mucopolysaccharidos* iv[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* iva[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4[Title/Abstract]) OR (mucopolysaccharidos* 4a[Title/Abstract]) OR mps type iv[Title/Abstract] OR mps type iva[Title/Abstract] OR mps iv[Title/Abstract] OR mps iva[Title/Abstract] OR mpsiv[Title/Abstract] OR mpsiva[Title/Abstract] OR mps type 4[Title/Abstract] OR mps type 4a[Title/Abstract] OR mps 4[Title/Abstract] OR mps 4a[Title/Abstract] OR mps4[Title/Abstract] OR mps4a[Title/Abstract] OR (morquio*[Title/Abstract] not (((morquio* b[Title/Abstract]) or (morquio* type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease type b[Title/Abstract]) or (morquio* disease b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type b[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome b[Title/Abstract])) not ((morquio a[Title/Abstract]) or (morquio* type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease type a[Title/Abstract]) or (morquio* disease a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome type a[Title/Abstract]) or (morquio* syndrome a[Title/Abstract]))) OR mucopolysaccharidosis iv[MeSH Terms]) AND (Japanese[Language] OR English[Language]))	1,985
#2	#1 AND ((tonsillectomy) OR (adenoidectomy) OR (Ear-nose-throat surgery) OR (ENT surgery))	14
#3	#1 AND ((Mortality) OR (Quality of life) OR (self-care) OR (Patient-reported outcomes) OR (endurance) OR (pain) OR (education) OR (occupation))	292
二次スクリーニング	-	-
#4	CQ8 耳鼻科的手術(扁桃・アデノイド切除術など)は生活の質・生命予後を改善させるか？	4