臨 床 20才で発見されたムコ多糖体異常症（MPS症）の1例

埼玉医科大学第四内科

三浦志朗◇ 谷川俊則 鈴木将夫 根岸清彦 原 義人 石井 淳

国立精神神経センター神経研究所 大村 清

概要 症例は20才、男性で、低身長の精査目的で来院した。6才頃より、四肢関節の軽度の運動障害を認め、8才頃より身長発達の遅延を認めたが、日常生活に支障はなかった。今回入院時、身長140cm(-5.4SD)、体重41kg、知能は正常で、角膜混濁、肝脾腫、軽度の心臓弁膜障害、四肢関節屈曲伸展障害をみとめた。X線像上、様々な骨変形を認め、ムコ多糖体異常症(MPS症)が疑われた。尿中酸性ムコ多糖体定性反応は陽性で、尿中ムコ多糖体分析ならびに2種のムコ多糖体分解酵素活性を測定し、MPSI-S型(Scheie症候群)と診断した。Scheie症候群は、頻度的にまれであるばかりでなく、他のMPS症と比較して、臨床症状が著明でなく、内科領域においても、低身長の重要鑑別疾患と考えられる。〔日内会誌 77:96~101, 1988〕

緒 言

ムコ多糖体異常症(MPS症)は、遺伝性先天性代謝異常症であり、ライソゾーム由来の酸性ムコ多糖体の分解酵素の欠損により生じ、欠損酵素により15種に分類される¹⁾。その多くは、乳児期あるいは幼児期までに、精神運動発達遅滞、特異な顔貌(ガルゴイ様顔貌)、著しい骨変形、等により発見される。今回我々は、20才で低身長 of 精査目的で来院し、臨床所見から、ムコ多糖体異常症を疑い、尿中酸性ムコ多糖体の種類と、血中欠損酵素の同定により、MPSI-S型(Scheie症候群)あるいは、MPSI-H(Hurler-Scheie複合型)が、疑われた1例を経験した。ムコ多糖体異常症で、特に本症例のような軽症例は、内科領域においても、低身長の鑑別において重要と考え、若干の考察を加え報告する。

症 例

患者： 20才、男性。

主訴： 低身長 of 精査。

家族歴： 3親等以内の親戚に低身長の者はない、血族結婚も認めない。

既往歴： 12才時単径ヘルニア。

現病歴： 出生時、身長、体重ともに正常で、精神運動発達も6才までは、全く正常だった。6才頃、軽度の四肢関節の屈曲伸展障害に気付いた。8才頃より、身長発達遅延を認めた。10才頃からは、正常平均身長の-3SD以下となり、18才で、現在の身長となった。関節の屈曲伸展障害は10年間進行しておらず、中学時代はスポーツクラブ(卓球部)での活動も可能だった。今回、低身長の精査のため、当科に入院となった。

入院時現症： 身長140cm(-5.4SD, 11才相当)、体重41kg、血圧124/70mmHg、脈拍68/分、整。知能は正常であった。身体計測では、頭囲56cm、頭長23.5cm(5.9頭身)、上下節比0.91(成人<1.0)、指極長130cmであった(図1)。また、角膜混濁を認め、視力は両眼とも0.5であった。結膜に黄疸・貧血は認められなかった。胸部聴診上、胸骨左縁第III肋間に最高点を有し、頸部に放散するLevine II度の収縮期雑音が聞かれた。腹部では肝を4横指、脾を2横指触知した。四肢関節は、肘関節伸展障害(右126°、左140°)、膝関節屈曲障害

〔昭和61年9月13日 第358回関東地方会推薦〕

A Case of mucopolysaccharidoses diagnosed at 20-year-old.

Shiro MIURA, Toshinori TANIKAWA, Masao SUZUKI, Kiyohiko NEGISHI, Yoshihito HARA and Jun ISHII, The Forth

Department of Internal Medicine, Saitama Medical School, Saitama

Kiyoshi OMURA, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo

図1. 本症例全身像

図2. 本症例の手指関節, claw hand(鷲手)を認める.

(右114°, 左90°), 手指関節伸展障害(図2)を認めた. 二次性徴発現は13才頃で, 現在は性器の発育に異常を認めなかった.

検査成績:

(1) 入院時一般検査(表1): 血液生化学的検査で, ALPのII型(骨型)優位の上昇を認めた他は, 異常を認めなかった.

(2) 内分泌学的検査(図3, 図4): 甲状腺ホルモンは, T3 1.1ng/ml, T4 7.5μg/dl, FT3 3.2pg/ml, FT4 1.02ng/dlと正常であった. 副腎皮質ホルモンも正常. 血中HGHは, アルギニン負荷試験, インスリン負荷試験, グルカゴン-プロブ

表1. 入院時検査所見

検尿: 正常	ch-E	0.71 ΔpH
検便: 正常	T-Bil	0.4 mg/dl
血沈: 5 mm 1 時間値	D-Bil	0.1 mg/dl
血液学的検査	ALP	213 mU/ml
RBC 467 × 10 ⁴ /mm ³	II 型	34 %
Hb 13.6 g/dl	III 型	66 %
Ht 40.7 %	T-chol	117 mg/dl
Plt 18.1 × 10 ⁴ /mm ³	TG	55 mg/dl
WBC 4670 /mm ³	TP	6.4 g/dl
(Stab 4, Seg 51, Baso 1, Eos 0, Mono 6, Lymph 38.)	ALB	4.6 g/dl
血液生化学的検査	Cr	0.9 mg/dl
GOT 15 mU/ml	BUN	16 mg/dl
GPT 25 mU/ml	UA	6.5 mg/dl
LDH 172 mU/ml	Na	148 mEq/l
CK 46 mU/ml	Cl	109 mEq/l
γ-GTP 12 mU/ml	Ca	9.1 mg/dl
	IP	4.5 mg/dl
	FPG	92 mg/dl

<GH>

<LH, FSH>

LH-RH
100μg I.M.

図3. 内分泌学的検査 (1)

ラノール負荷試験等はいずれに対しても正常反応を示した. LH-RH負荷に対するLHおよびFSH, TRH負荷に対するTSHおよびPRL, メトピロン250mmg経口投与前後のACTHは, 全て正常反応を示した. 又, 血中テストステロン値も, 正常範

図 4. 内分泌学的検査 (2)

図 5. 胸部X線像上、肋骨は、スパークル様の外観を示す。

囲内であった。

(3) X線検査； 胸部X線像上(図5)，肋間の走向は水平に近く，又，頸部が幅狭く，体部に向かい次第に幅広くなる，いわゆるスパークル様の外観を呈した。心陰影は，右第II弓の突出がみら

図 6. トルコ鞍部X線像は，J状変形を認める。

図 7. 上腕骨内反と，腰椎の形成不全を認める。

れた。トルコ鞍部X線では(図6)，前床突起が欠損し，“J状変形”を呈したが，頭部CT上，骨破壊を来すような頭蓋内占拠性病変は認めなかった。両上腕骨には内反が見られ，第1，第2腰椎の一部に形成不全を認めた(図7)。又，手根骨は正常で，骨端線は，閉鎖していた。

(4) 心エコーでは，軽度の大動脈弁狭窄ならびに閉鎖不全，および軽度の僧帽弁狭窄ならびに閉鎖不全を認めた。左心機能に異常はなく，心電図では，右軸偏位を呈していた。

(5) 腹部エコーでは，触診で認めたとおり肝脾腫を認めたが，肝臓，胆のう，膵臓，ならびに血管系には，異常を認めなかった。

(6) ムコ多糖体異常症に関する検査； 我々

表2. 尿中酸性ムコ多糖体定性反応

	June, 5	6	7
CPC反応	+	-	+
トリイジンプルー反応	+	+	+

表3. 各種尿中ムコ多糖体の比率

	本 例	対 照
Heparan sulfate	10.2%	33.6%
Dermatan sulfate	82.9%	—
Chondroitin sulfate	6.9%	66.4%

は、患者の角膜混濁、様々な骨変形、心弁膜症、肝脾腫、関節拘縮などから、ムコ多糖体異常症を疑い、尿中酸性ムコ多糖体定性反応(表2)を施行した。3日間連続蓄尿にてCPC反応は2日間、トリイジンプルー反応は3日間陽性を示した。以上から、他の臨床所見とあわせ、ムコ多糖体異常症と診断した。さらに病型分類鑑別のため、尿中各種ムコ多糖体、血中の欠損酵素の同定を行なった。表3で示す様に、尿中ムコ多糖体の一次元電気泳動法による分析では、通常尿中には認められないデルマトン硫酸の著明な排泄増加(全尿中酸性ムコ多糖体の82.9%)が認められた。この所見と臨床所見とあわせて考えるとMPSVI-B型(Maroteux-Lamy症候群)、あるいは、MPSI-S型(Scheie症候群)が最も疑われた。触診上、肝脾腫が著明で、骨変形も見られることより、まずMaroteux-Lamy症候群の方を強く疑い、その欠損酵素である、白血球arylsulfatase活性を測定したが、正常対照(n=4)の77.8%の活性を認めたため、Maroteux-Lamy症候群は否定的と考えた(表4-1)。そこで、Scheie症候群の欠損酵素である白血球 α -L-iduronidase活性を測定したところ、正常対照の10%未満という強い低下が認められた。同じ α -L-iduronidase欠損症で重症型である、Hurler症候群の患者で、白血球 α -L-iduronidase活性を測定すると、もっと低く、0であった(表4-2)。ここで、鑑別診断として問題となるのがMPSI-S型(Scheie症候群)とMPSI-H/I-S(Hurler/Scheie複合体)であったが他の所見と考

表4-1. 白血球arylsulfatase活性

(nmol/mg prot/h)	
本症例	68.5
正常対照 (n = 4)	88.7 $\pm$ 11.4

表4-2. 白血球 α -L-iduronidase活性

(nmol/mg prot/18h)	
本症例	10.6 (↓)
正常対照 (n = 3)	157.3 $\pm$ 33.0
Hurler症候群患者 (MPSI-H)	0
Hurler症候群の母親	101.0

えあわせ、本症例はMPSI-S型(Scheie症候群)と診断した。

考 案

ムコ多糖体異常症(MPS症)は、酸性ムコ多糖体の分解に関与するライソゾーム由来の酵素、すなわち種々のグルコシダーゼやスルファターゼの欠損によって発症する遺伝性の先天性代謝異常症で、その症状の発現は、組織の細胞内に、過剰のムコ多糖が蓄積することによる。臨床的には、特異な顔貌、精神運動発達遅延、骨形成不全、関節運動障害、心血管系異常、肝脾腫、難聴、角膜混濁、ムコ多糖尿の出現等の特徴とする。

歴史的には、1917年にHunterが、2人の兄弟におけるまれな疾患として最初に報告し、1919年にはHurler症候群、1929年にMorquio症候群が、報告された。その病因がムコ多糖蓄積によるとされたのは、1954年Dawsonによる²⁾、1965年McKusickにより、臨床的、生化学的に6型に分類され、さらに1972年、現在の7型15種に分類された(表5)¹⁾。本症例のMPSI-S(Scheie症候群)は、当初MPS-V型に分類されていたが³⁾欠損酵素が判明するに伴い、MPSI-S(Scheie症候群)と分類されるようになった。

ムコ多糖体異常症の鑑別は、酵素欠損と臨床症状の両面から行なわれている^{4)~6)}。今回我々の症例でも、まずその多彩な所見よりムコ多糖体異常症を疑い、定性反応で確診し、その中から臨床所見でMPSI-S(Scheie症候群)、MPSVI-B

表 5. ムコ多糖体異常症の分類と鑑別(折居¹²⁾より)

型 \ 症 状	特 異 な 身 体 症 状	知 能 障 害	角 膜 混 濁	骨 節 障 害	関 節 拘 縮	症 状 発 現	尿 中 ム コ 多 糖	欠 損 酵 素
① MPS I H (Hurler)	+	+	+	+	+	幼児期	DS, HS	α -L-iduronidase
② MPS I H/S (Hurler-Scheie 複合体)	+	±	+	+	+	幼児期	DS, HS	α -L-iduronidase
③ MPS I S (Scheie)	±	-	+	±	+	学童期	DS, HS	α -L-iduronidase
④ MPS II A (Hunter 重)	+	+	-	+	+	幼児期	DS, HS	L-iduronate sulfate
⑤ MPS II B (Hunter 軽)	+	-	±	+	+	学童期	DS, HS	L-iduronate sulfate
⑥ MPS III A (Sunfilippo A)	+	+	-	±	+	幼児期	HS	sulfamidase
⑦ MPS III B (Sunfilippo B)	+	+	-	±	+	幼児期	HS	α -N-acetylglucosaminidase
⑧ MPS III C (Sunfilippo C)	+	+	-	±	+	幼児期	HS	acetyl-CoA : α -glucosaminide N-acetyltransferase
⑨ MPS III D (Sunfilippo D)	+	+	-	±	+	幼児期	HS	N-acetylglucosaminidase-6-sulfate sulfatase
⑩ MPS IV A (Morquio 重)	+	-	+	+	+	乳幼児期 学童期	KS-CS	N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase 及び galactose-6-sulfate sulfatase
⑪ MPS IV A (Morquio 軽)	-	-	+	+	+	学童期	KS-CS	
⑫ MPS IV B (軽)	±	-	+	+	±	学童期	KS	β -galactosidase
⑬ MPS VI A (Maroteaux-Lamy 古典型)	+	-	+	+	+	幼児期	DS	N-acetylgalactosamine-4-sulfate sulfatase
⑭ MPS VI B (Maroteaux-Lamy 軽症型)	±	-	+	+	-	学童期	DS	N-acetylgalactosamine-4-sulfate sulfatase
⑮ MPS VII (β -glucuronidase 欠損)	+	+	±	+	-	幼児期	DS	β -glucuronidase

DS : デルマタン硫酸, HS : ヘパラン硫酸, KS-CS : Keratan sulfate-chondroitin sulfate complex,

表 6. α -L-iduronidase 欠損症の鑑別 (Stevenson⁶⁾より)

Factor	MPS I-H (Hurler Syndrome)	MPS I-H / MPS I-S (Hurler-Scheie Compound)	MPS I-S (Scheie Syndrome)
Incidence	1 : 100,000 (?)	1 : 112,000 (?)	1:500,000 (?)
Inheritance	Autosomal recessive	Autosomal recessive	Autosomal recessive
Birthweight and infantile growth	Excessive	Excessive	Normal
Appearance of signs	Before 1 year	1 to 2 years	7 to 10 years
Ultimate height	Short	Short	Normal
Intelligence	Moderate to profound retardation	Normal to mild retardation	Normal
Soft tissues	Thickened skin, hirsutism, herniae, severe joint limitation, hepatosplenomegaly	Thickened skin, hirsutism, herniae; moderate joint limitation, hepatosplenomegaly	Hirsutism, mild to moderate joint limitation, minimal liver and spleen enlargement
Skeletal changes	Severe dysostosis multiplex, gibbus deformity	Mild to moderate dysostosis multiplex, no gibbus deformity	Mild dysostosis multiplex, no gibbus deformity
Corneal clouding	Present	Present	Present
Course	Rapid progression to death before 10 years	Intermediate progression	Slow progression
Urinary AMPS excretion	Dermatan sulfate, heparan sulfate	Dermatan sulfate, heparan sulfate	Dermatan sulfate, heparan sulfate
Fibroblast studies	Impaired MPS degradation and correction by Hurler factor; deficient α -L-iduronidase	Impaired MPS degradation and correction by Hurler factor; deficient α -L-iduronidase	Impaired MPS degradation and correction by Hurler factor; deficient α -L-iduronidase

(Meroteux-Lamy症候群), MPSII-B(Hunter症候群軽症型)を疑った。次に白血球arylsulfatase活性が正常であることが判明し, Maroteux-Lamyは否定された。さらに α -L-iduronidase活性の低下が証明されたがMPSI-S(Scheie症候群)とMPSI-H/I-S(Hurler/Scheie複合型)を鑑別するのは困難であった⁹⁾。 α -L-iduronidaseはデルマタン硫酸あるいはヘパラン硫酸中のイズロン酸基の分解に必要な酵素で, その欠損症は臨床像より現在さらに3種, MPSI-H(Hurler症候群), MPSI-S(Scheie症候群), MPSI-H/I-S(Hurler/Scheie複合型)に分けられており, 鑑別は, 今だ生化学的に様々の仮説があるが確実なものが無く, 臨床像に頼らざるを得ない。1976年, Stevensonらによれば(表6)⁷⁾我々の症例は, 低身長である点, 肝脾腫がある点, 肋骨, 腰椎, トルコ鞍, 上腕骨に見られる骨形成不完全等から, I-H/I-S複合型の可能性も残っている。しかし, 最終診断として, 20才まで非常に緩徐に進行していること, 発症年齢が6才であること, 知能正常であることより, MPSI-S(Scheie症候群)とした。Danesは¹⁰⁾, 皮膚線維芽細胞の培養実験を行ない, MPSI-H/I-Sは, MPSI-H保因者の母親と, I-S保因者の父親から生まれ, 患者の皮膚はI-H患者に近いムコ多糖量であったと報告している。本症例も, 今後このような培養実験が可能ならば, さらに確実な診断が得られると思われる。MPSI型の遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり, I-S(Scheie症候群)の頻度は, 約1:500000とされている⁷⁾。本邦では, 昭和55年の全国アンケート調査によれば¹¹⁾, ムコ多糖体は計421例の発見があり, うち28例がI-Sと診断され, 9例がIH/IS型と診断されている。

次にムコ多糖体異常症の治療であるが, 予防と, 発生後の治療の両者を考える必要があるが, 本症例が遺伝性疾患であることから, 出生前診断をし, 発生を予防することが大切である。診断がつけば, 次の世代への遺伝も避けることが可能であるし, 又, 現在は疑わしい例では, 妊娠中に羊水中のムコ多糖体過剰や, その分解酵素活性低下をも診断することが可能で²⁾, 場合によっては治療的人工

妊娠中絶も必要かもしれない。出生後に関しては, 新鮮冷凍血漿, 白血球輸血, 皮膚と培養線維芽細胞の移植等が試みられていたが, 残念ながらその臨床症状を改善するには至っていない。1984年Hung-Jonesら¹²⁾によれば, 1980年から83年のあいだに, 18人のムコ多糖異常症の患者に骨髄移植を試み, 12例が生存し, 様々な面で効果を見せているという。特に, 肝脾腫, 角膜混濁は数カ月で改善したと報告している。しかし, 今だ最も重要と思われる知能の改善については不明であり, 今後の課題となっている。発生予防とともに, 骨髄移植は今後, 我が国でも試みられる治療かと思われる。

ムコ多糖体異常症は, 主として小児科領域の疾患であるが, 本症例の(Scheie症候群)のように, 型, 種類によっては知能も正常で, 他の臨床所見も比較的著しくないため, 発見が遅れることもある。今後, 内科領域での低身長の鑑別として, 内分泌疾患, 骨系統疾患とともに, ムコ多糖異常症を考慮することは重要と思われる。

結 語

20才で低身長の精査目的で来院し, 遺伝性代謝異常症であるムコ多糖体異常症I-S型(Scheie症候群)とし診断した1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告した。

謝辞 本例の診断にあたり, 貴重な御意見, 御協力をいただいた埼玉医科大学小児科講師 小出博義先生に深謝いたします。

文 献

- 1) McKusick VA, et al: Allelism, non-allelism and genetic compound among the mucopolysaccharidoses: Hypotheses. Lancet 1: 993, 1972.
- 2) 谷口 昂, 他: ムコ多糖症I-S. 先天性代謝病免疫病ハンドブック 1982, p574.
- 3) Scheie HG, et al: A newly recognized forme fruste of Hurler's disease (gar goylism). Amer J Ophthal 53: 753, 1962.
- 4) 折居忠夫: 遺伝性ムコ多糖代謝異常症の診断. 第14回日本結合組織学会特別講演, 結合組織 15: 101, 1983.
- 5) 折居忠夫: Mucopolysaccharidosis. 日本臨床 42: 1086, 1984.

- 6) 南 良二：先天性代謝異常症の診断, ムコ多糖症, ムコリビドーシス, 小児内科 17: 35, 1985.
- 7) Stevenson RE, et al: The iduronidase-deficient mucopolysaccharidoses: Clinical and roentgenographic features. Pediatrics 57: 111, 1976.
- 8) Charles HC, et al: Commonly used tests in the detection of Hurler's syndrome. The Journal of Pediatrics 73: 217, 1968.
- 9) Wiesman U, Neofeld EF: Scheie and hurler syndromes: Apparent identity of the biochemical defect. Science 169: 72, 1970.
- 10) Danes BS: In-vitro confirmation of genetic compound of hurler and sheie syndromes: Lancet. April 13: 680, 1974.
- 11) 折居忠夫, 他: 遺伝性ムコ多糖体症の研究, 文部省科学研究費補助金研究(A)研究報告書, 遺伝性ムコ多糖代謝異常研究班, 1982.
- 12) Hugh-Jones K, et al: Bone marrow transplantation in mucopolysaccharidoses. In Molecular Basis of Lysosomal Strage Disorders, 411, Academic Press, Inc, 1984.
- 13) Hobbs JR, et al: Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. Lancet Oct 3: 709, 1981.