

アップの設置が行われる。巨舌や神経障害による摂食困難については、胃瘻が造られることもある。

鼠径ヘルニア、臍ヘルニアについても、外科療法が行われる。

主にIS型、II型軽症型について、心臓弁の障害に対し、弁置換術がなされる。

角膜混濁に対しては、角膜移植が行われる。

外科的治療には、麻酔が不可欠であるが、頸椎の不安定性から挿管操作時の頸髄損傷の危険、巨舌と気道粘膜の肥厚による挿管困難および抜管困難、気道浄化作用の不良による術後の呼吸器感染など、多くのリスクがある。内視鏡下での慎重な挿管操作が必要である。これらのことは、早期診断による早期の原因療法が可能になると状況は変化すると思われる。

治療不応性臓器の現在、未来

何度も述べたように、上記の治療法がムコ多糖症のすべての症状を改善するわけではない。いずれにおいても、脳、骨、心臓弁、角膜への効果はほとんど無い。したがって、脳の症状が主であるIII型、骨の症状が主であるIV型において治療法の研究が進んでいない。心臓弁、角膜には、弁置換や角膜移植という選択肢があるが、脳、骨には無い。

造血幹細胞移植において、間葉系幹細胞が各臓器に浸潤して効果を現す。脳においても浸潤が起こり、マイクログリアとして脳内で酵素の供給を行うことができる可能性がある。著者らの経験や調査研究から、前述のように、移植患者において退行の遅延を明らかにすることができた。この結果は、脳の治療の可能性を示唆するものと思われる。

遺伝子治療では、モデル動物を用いての効果には、多くの報告があるが、臨床試験は、現在のところ計画はない。

おわりに

いずれにおいても、早期に治療を行うことがより良い治療効果を得ることができる。そこで、ムコ多糖症の病状が進行しないうちに治療するために、フェニルケトン尿症などで行われていると同様の新生児マススクリーニングを行おうという研究計画も進んでいる。ムコ多糖症は、3、4歳になって症状が明らかに発現してから診断されるのが常である。造血幹細胞移植が行われた年齢についても、著者の調査によれば 58.3 ± 22.6 カ月であり、すでに症状は進んでいると想像される。症状がほとんどあるいは全く出ていない乳児期に診断して治療すれば、効果が大きいと推測され

る。現在、いくつかの施設でスクリーニングの方法が検討されているところである。

先天性代謝異常症のほとんどは、何万人に1人、何十万人に1人という希少難病あるいは超希少難病である。これらの疾患における問題点のひとつは、社会的にもまた医療者にもよく知られていないということであろう。まれな疾患と診断された患者家族の不安は大きく、遺伝性ということで次子や血縁者への不安も大きい。先天性代謝異常症の疾患をもつ家族では、患者家族会や親の会を作り、お互いの交流や親睦だけでなく、病気の勉強会を行って治療法をはじめとする医学情報を収集したりしている。時には社会への働きかけをも行っている。「日本ムコ多糖症親の会」¹⁹⁾もそのひとつで、患者同士が支援しあったり情報交換をしたりしている。このたびのムコ多糖症I型酵素治療薬「アウドラザイム」の承認にあったっては、日本人の患者数があまりにも少ないため、日本における通常の治験が不可能であった。アウドラザイムが正式な治験を経ずに例外的な形で治療薬としての承認を得ることができたことは、患者家族が活動を行ったことによるところが大きい。

酵素治療薬の臨床使用がなされるようになって、病気が解決されたわけではない。前述したとおり、脳や骨には効果が無く、脳に症状が発現するタイプのムコ多糖症では、治療を行っているにもかかわらず知能障害が進行する。骨の変形もそうである。他方では、薬剤が非常に高価であるため、医療費面の問題もある。日本でムコ多糖症患者に対して造血幹細胞移植が行われるようになって20年に満たない。酵素補充療法にいたっては、最も長く治療を受けている患者で2年未満である。これらの治療を受けた患者の長期予後については、まだ明らかではない。他方、遺伝子治療や再生医療からのアプローチにも期待が寄せられている。

文 献

- 1) Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3421—3452.
- 2) Tanaka A, Kimura M, Hoang TNL, et al. Molecular analysis of the α -N-acetylglucosaminidase gene in seven Japanese patients from six unrelated families with mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo type B), including two novel mutations. J Hum Genet 2002; 47: 484—487.
- 3) Konfeld S. Trafficking of lysosomal enzymes. FASEB J 1987; 1: 462—468.
- 4) Frantatoni JC, Hall CW, Neufeld EF. Hunter and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. Science 1968; 162: 570—572.
- 5) Hobbs JR, Hugh-Jones, et al. Reversal of clinical

- features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation. *Lancet* 1981 ; 2 : 709—712.
- 6) http://www.aldurazyme.com/global/az_us_home.asp
 - 7) <http://www.elapraxe.com/>
 - 8) <http://www.naglazyme.com/>
 - 9) Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome : II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998 ; 91 : 2601—2608.
 - 10) Souillet G, Guffon N, Maire I, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; 31 : 1105—1117.
 - 11) Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *New Engl J Med* 2004 ; 350 : 1960—1969.
 - 12) Grigull L, Beiken A, Schrappe M, et al. Transplantation of allogenic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler). *Bone Marrow Transplant* 2005 ; 35 : 256—259.
 - 13) Krivit W, Perpont ME, Ayaz K, et al. Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI): Biochemical and clinical status 24 months after transplantation. *N Engl J Med* 1984 ; 331 : 1606—1611.
 - 14) Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A169V mutation. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 21 : 629—634.
 - 15) Wraith JE, Cleke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I : a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatr* 2004 ; 144 : 581—588.
 - 16) Kakavanos R, Turner CT, Hopwood JJ, et al. Immune tolerance after long-term enzyme-treatment therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. *Lancet* 2003 ; 361 : 1608—1613.
 - 17) 田中あけみ, 澤田 智, 藤岡弘季, 他. Hurler 病の 1 症例における酵素補充療法の効果. *日本小児科学会雑誌* 2006 ; 110 : 945—950.
 - 18) Piotrowska E, Jakobkiewicz-Banecka J, Baranska S, et al. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses. *Eur J Hum Genet* 2006 ; 14 : 846—852.
 - 19) <http://www.mps-japan.org/>