

文献

- 1) Report on state of the art in blood and marrow transplantation. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. <http://www.cibmtr.org/>
- 2) 日本造血細胞移植学会平成19年度全国調査報告書. 2008年3月. <http://www.jshct.com>
- 3) Monthly report. JM DP, 2008年7月. <http://www.jmdp.or.jp/>
- 4) さい帯血バンクと移植の現状. 日本さい帯血バンクネットワーク. 2008年7月. <https://www.j-cord.gr.jp/>
- 5) Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood*. 2000; 95: 3702-9.
- 6) Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2001; 344: 175-81.
- 7) Tanimoto T, Yamaguchi T, Tanaka Y, et al. Comparative analysis of clinical outcomes after allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation from a related donor in Japanese patients. *Br J Haematol*. 2004; 125: 480-93.
- 8) Eapen M, Logan BR, Confer DL, et al. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *BBMT* 2007; 13: 1461-68.
- 9) Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2265-75.
- 10) Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2276-85.
- 11) Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2004; 104: 3813-20.
- 12) Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparative study. *Lancet*. 2007; 369: 1947-54.
- 13) Narimatsu H, Miyakoshi S, Yamaguchi T, et al. Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1,072 patients in Japan. *Blood*. 2008 Jun 23. [Epub ahead of print]
- 14) Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, et al. Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2008; Jun 23. [Epub ahead of print]

先天性糖代謝異常

田中 藤樹*

索引用語: 先天性糖代謝異常, 高ガラクトース血症, 糖原病,
フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症

1 はじめに

糖質は食事で摂取された大部分がグルコースであり, その他の蔗糖や乳糖はフルクトースやガラクトースに分解されて吸収される。これらは肝臓に運ばれてグルコースへと変換され, グルコース6リン酸となって解糖系へと入っていく。また, 肝臓ではグリコーゲンの合成, 分解や糖新生を行っており, 血糖調節を行っている¹⁾。すなわち, 肝臓での先天性糖代謝異常とはこれらの経路の異常に起因し, 肝代謝異常により肝症状を有することとなる(図1)。各代謝経路における主要な疾患について以下に述べる。

2 先天性高ガラクトース血症

高ガラクトース血症は乳糖がグルコースとガラクトースに分解された後に輸送, 取り込み, 代謝のいずれかで異常があった場合に発生する。新生児マススクリーニングにおいて, ガラクトース高値を認めた場合, それら

を鑑別することが重要である。高ガラクトース血症を引き起こす病態としては, 1)肝臓への輸送経路の異常, 2)肝細胞内への取り込みの異常, 3)肝臓での代謝の異常などがある(表1)^{2,3)}。この中で, 先天性高ガラクトース血症とは, ガラクトース代謝に関連する酵素の遺伝的欠損により引き起こされる先天代謝異常症である。先天性高ガラクトース血症にはI型:ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症(GALT欠損症), II型:ガラクトキナーゼ欠損症(GALK欠損症), III型:ウリジン2リン酸ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症(GALE欠損症)の3病型がある⁴⁾。いずれも常染色体劣性遺伝型式をとり, わが国での頻度はGALT欠損症が1/920,000, GALK欠損症が1/1,000,000, GALE欠損症が1/50,000~70,000である²⁾。

1. GALT欠損症

GALTは, ガラクトース-1-リン酸(Gal-1-P)をUDP-グルコース(UDP-Glu)とともに, グルコース-1-リン酸(Glu-1-P)とUDP-ガラク

Toju TANAKA: Inborn errors of carbohydrate metabolism

*国立成育医療センター遺伝診療科 [〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1]

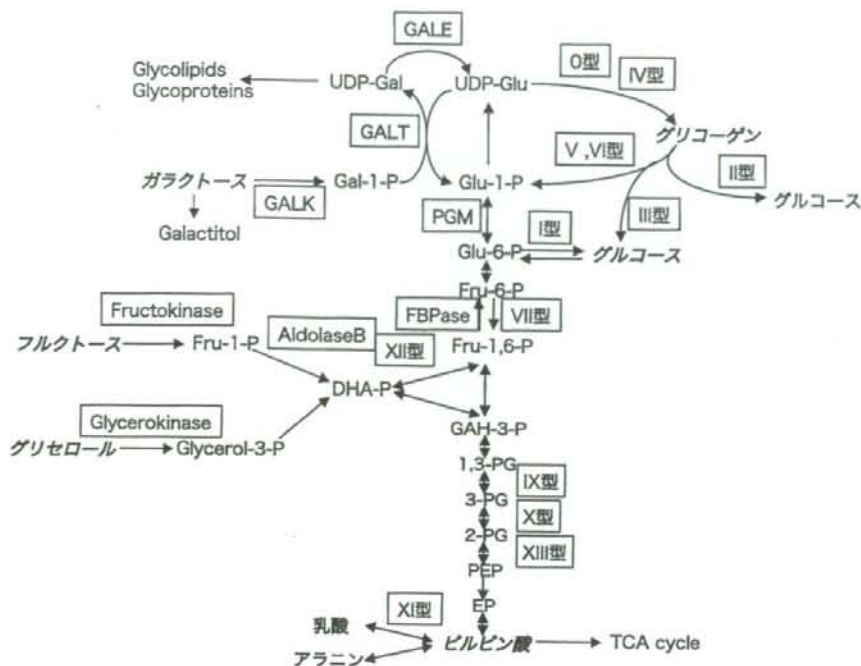


図1 糖代謝マップ

表1 高ガラクトース血症をきたす疾患

1) 肝臓への輸送経路の異常
門脈大循環シャント
肝内シャント(肝内血管腫, 静脈管閉鎖遅延)
2) 肝細胞内への取り込みの異常
Fanconi-Bickel症候群
3) 肝臓での代謝の異常
ガラクトース代謝異常症(GALT, GALK, GALE欠損症)
他の代謝異常症(シトリン欠損症, 高チロシン血症など)
新生児肝炎
胆道閉鎖症など

トース(UDP-Gal)に転換させる酵素である(図1)。GALTが欠損することにより、転換されないGal-1-Pとガラクトースが蓄積する。Gal-1-Pの蓄積は肝臓に強い障害をもたらす。古典型ガラクトース血症とも言われ、生後2

週間以内に哺乳不良、不機嫌などの一般症状とともに、嘔吐、下痢などの消化器症状を呈し、体重増加不良となる。また黄疸、肝脾腫、肝機能異常などの肝症状を示し、筋緊張低下、白内障、敗血症、髄膜炎などを併発する。乳糖除去ミルクを開始しなければ致死的な疾患で、治療が遅れた場合には精神運動発達遅滞も認められる⁵⁾。

2. GALK欠損症

GALKは、ガラクトースからGal-1-Pにリン酸化させる酵素である。ガラクトース蓄積が主であり、そのため白内障が唯一の症状とされている。軽度の黄疸、肝腫大、肝機能異常、偽性脳腫瘍、けいれん、知能障害を合併する例も稀に報告されている。乳児期早期に乳糖除去ミルクによる治療を開始すれば、予後は良好である⁵⁾。

表2 糖原病の分類

病型		欠損酵素	病型
I型: von Gierke病	I a	グルコース-6-ホスファターゼ	肝型
	I b	グルコース-6-リン酸トランスロカーゼ	肝型
II型: Pompe病		酸性 α -グルコシダーゼ	筋型
III型: Cori病	III a	グリコーゲン脱分枝酵素	肝筋型
	III b	グリコーゲン脱分枝酵素	肝型
IV型: Anderson病		グリコーゲン分枝酵素	肝筋型
V型: McArdle病		筋ホスホリラーゼ	筋型
VI型: Hers病		肝ホスホリラーゼ	肝型
VII型: Tarui病		ホスホフルクトキナーゼ	筋型
VIII型: PhK欠損症	α	ホスホリラーゼキナーゼ	肝型, 筋型
	β	ホスホリラーゼキナーゼ	肝型
	γ	ホスホリラーゼキナーゼ	肝型, 筋型
	δ	ホスホリラーゼキナーゼ	なし
IX型: PGK欠損症		ホスホグリセリン酸キナーゼ	筋型
X型: PGLM欠損症		ホスホグリセリン酸ムターゼ	筋型
XI型: LDH欠損症		乳酸デヒドロゲナーゼ	筋型
XII型: Aldolase A欠損症		アルドラーゼA	筋型
XIII型: β enolase欠損症		β エノラーゼ	筋型
PGM欠損症		ホスホグルコムターゼ	筋型
0型		グリコーゲン合成酵素	肝型

3. GALE欠損症

GALEはGALTによって生成したUDP-GalをUDP-Gluに再び転換させる酵素である。赤血球や白血球のみに酵素活性低下が認められる末梢型と、肝臓にまでGALE欠損を認める全身型がある。末梢型はUDP-Galが持続的高値を示すが、無症状である。全身型は極めて稀であり、世界でも数例の報告しかない⁵⁾。

4. 診断と治療

わが国では新生児マススクリーニングにより、Beutler法およびPaigen法もしくは酵素法を併用してGALT活性と血中ガラクトース濃度を測定している。確定診断には赤血球内GALT, GALK, GALE活性の測定が必要である。

治療としては末梢型GALE欠損症以外は乳糖除去ミルクを用いる。離乳期以降は乳糖を

含有する食品摂取を禁止するほか、ガラクトースを多く含む食品に注意する^{6,7)}。また、薬剤に添加される甘味料や賦形剤にも注意を払う必要がある。

3 糖原病

糖原病はグリコーゲン代謝に関与する酵素の先天的な欠損により、主に肝臓あるいは筋肉を中心にグリコーゲンが蓄積する疾患である。正常構造のグリコーゲンが過剰に蓄積する型(I~II型, V~VIII型, PGM欠損症)と異常構造のグリコーゲンが蓄積する型(III型, IV型)とがある(図1)。また、蓄積する部位により大きく肝筋型, 肝型, 筋型に分けられる(表2)⁸⁾。肝型糖原病はグリコーゲンが分解できずに肝臓に蓄積するほか、空腹時にグルコースを供給できず低血糖におちいるのが主病態である。糖原病全体の約50%

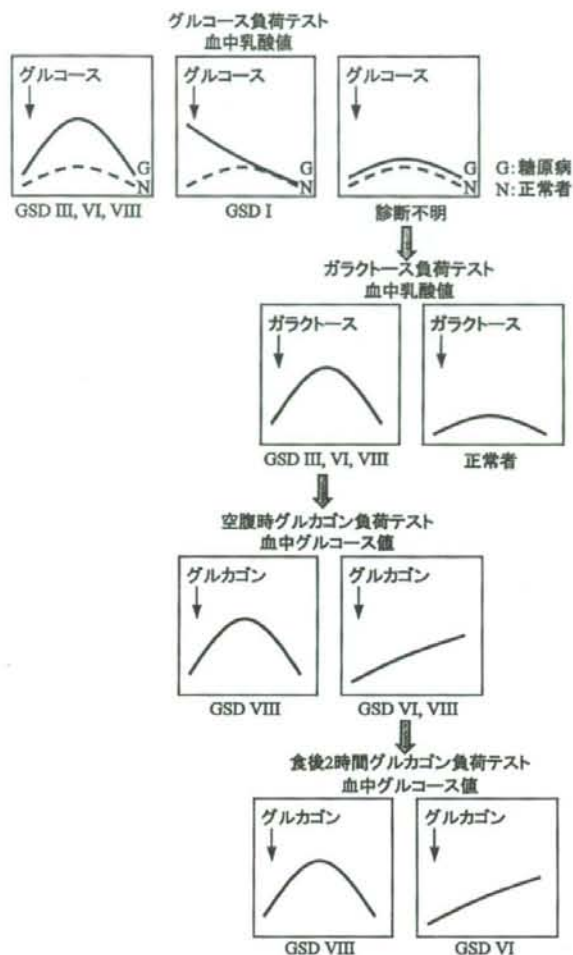


図2 肝型糖原病の負荷テスト

を占める糖原病 I 型を中心に病態を述べる。

1. 糖原病 I 型

糖原病 I 型はグルコース-6-ホスファターゼ欠損である Ia 型とグルコース-6-リン酸トランスロカーゼ欠損である Ib 型に分かれる(図1)。臨床症状としては、低血糖、肝腫大、腹部膨満、低身長、体重増加不良、思春期遅発症、人形様顔貌、けいれん、鼻出血などがあり、これらの症状に加えて、高乳酸血症、アシドーシス、高尿酸血症、高脂血症、

高TG血症が認められれば糖原病の可能性が高い⁹⁾。OGTTにて血糖が上昇し、乳酸値が低下すれば糖原病 I a型が強く疑われる(図2、表3)¹⁰⁾。糖原病 I b型は、これに好中球減少症が加わる。生検肝を用いた酵素活性測定による診断も可能であるが、最近では遺伝子診断が有用である。日本人において I a型は変異の約90%が727 g>t、I b型は約50%

表3 肝型糖原病の負荷テストのまとめ

方法	病型	I型	III型	VI型	VII型
経口グルコース負荷テスト 血中乳酸値		速やかに低下	軽度上昇あるいは不変		
経口ガラクトース負荷テスト 血中乳酸値		著しく上昇	上昇		
空腹時グルカゴン負荷テスト 血糖値		上昇せず	上昇せず	上昇せず	上昇
食後グルカゴン負荷テスト 血糖値		上昇せず	上昇	上昇せず	上昇

表4 肝型糖原病の食事指導

	I型	III, VI, VII型
エネルギー	同年齢の健常児と等しくする	同左
糖質：脂質：たんぱく質	70～75%：15～17%：10～13%	55～60%：25～30%：15～18% 同年齢の健常児と変わらない
使用する糖質	でんぷん、麦芽糖、グルコース	同左
制限する糖質	蔗糖、果糖、乳糖の摂取を糖質全体の5%以内にする	左記の糖を1回に大量に与えない (例えば、1g/kg以上にならない)
使用する脂質	不飽和多価脂肪酸を含む油脂(植物油)	同左
食事回数	頻回食(糖質投与は毎回等分にするよう心がける)。7～8回/日に分割	症状、検査所見の異常が強い場合はI型と同様にする
糖原病治療ミルク、 コーンスターチ	乳幼児はミルクを中心に、学童はコーンスターチを中心にする	同左
その他の注意	ビタミン、ミネラル類を十分に与える アルカリ化剤投与 アロプリノール投与	ビタミン、ミネラル類を十分に与える

がW118Rであり、侵襲性の低い検査による確定診断を優先させるべきである^{11,12)}。

治療方針としては低血糖予防、特に夜間の低血糖予防が重要である。また、低血糖がもたらすインスリン分泌不全による成長発育障害を防ぐことである。そのため、炭水化物に富んだ食事を頻回に摂取することが肝要であり、グルコース供給を十分行うためにGSDフォーミュラD、Nやコーンスターチなどが併用される^{7,13)}。また、乳糖、蔗糖、果糖、

ガラクトースの摂取制限も同時に行う(表4)。その他、アシドーシスにはウラリットや重曹、高尿酸血症にはアロプリノール、高脂血症薬などの対症療法も同時に行う¹⁴⁾。I b型において好中球減少症にはG-CSFを使用する。

2. 糖原病III型

グリコーゲン脱分枝酵素の欠損により、肝、筋に異常グリコーゲンが蓄積する(図1)。III a型が約85%を占めており肝・筋に酵

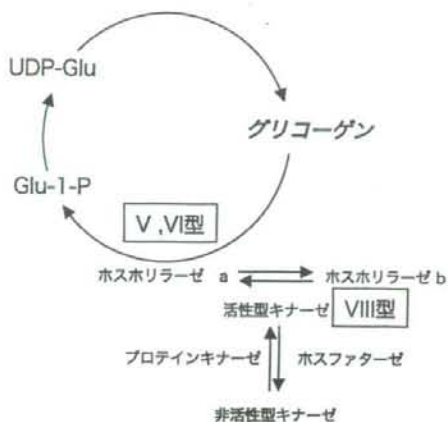


図3 グリコーゲン代謝マップ

素欠損が認められる。III b型が15%で肝のみ酵素欠損が認められる⁹⁾。臨床症状はI型に似ているが、低血糖の程度が軽い。また、III a型では筋への蓄積症状としてCPK高値や心電図異常も合併する。OGTTでは乳酸値が上昇するのでI型と区別される(図2, 表3)¹⁰⁾。

3. 糖原病IV型

グリコーゲン分枝酵素の欠損により、アミロペクチン様物質が全身臓器に蓄積する(図1)。肝筋型をとり、現在では5病型が報告されている。1)肝型(重症肝硬変型)、2)非進行性肝型、3)致死新生児神経・筋型、4)乳児筋・肝型、5)成人ポリグルコサン小体病(adult polyglucosan body disease; APBD)がある。

糖原病IV型は、肝生検にて肝細胞内にPAS陽性物質の蓄積があり、ジアスターゼ抵抗性を示せばほぼ診断できる。電顕像ではアミロペクチン様物質が認められる。酵素活性測定、遺伝子診断によっても診断を確定させることは可能である^{15,16)}。

4. 糖原病VI型

グリコーゲンホスホリラーゼ(PhK)は遺伝子の異なる3種のアイソフォームがあり、それぞれ肝型、筋型、脳型となっている。肝型が糖原病VI型であり、筋型は糖原病V型である(図1)。グリコーゲン分解の第1段階であり、グルコース-1-リン酸が産生されないため低血糖を呈するが、糖新生系は保たれているため低血糖は軽く、また血中乳酸・ビルビン酸、ケトン体も軽度上昇にとどまる⁹⁾。OGTTでI型ではない時、空腹時および食後グルカゴン負荷テストにて血糖上昇がみられない場合糖原病VI型が疑われる(図2, 表3)¹⁰⁾。

5. 糖原病VII型

PhKの欠損によりホスホリラーゼ活性化障害が起こるため、グリコーゲン分解が進まない(図3)。4種のサブユニットからなる酵素($\alpha\beta\gamma\delta$)₄であり、最も頻度が高く約75%を占めるのは α Lサブユニット異常症である、X連鎖劣性遺伝の肝PhK欠損症(XLG type II)である(表5)¹⁷⁾。肝および赤血球でのPhKが低下しているが、赤血球の活性は正常で、肝のみ低下している症例もある^{9,18)}。OGTTでI型ではない時、空腹時および食後グルカゴン負荷テストのいずれでも血糖上昇がみられる場合糖原病VII型が疑われる(図2, 表3)¹⁰⁾。赤血球での酵素活性低下が認められれば確定診断となるが、活性正常の場合は肝生検が必要となる。

4 フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症

フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)は糖新生系の律速酵素の一つである。肝型と筋型が存在し、肝型FBPase活性はヒトでの糖新生臓器である肝臓、腎臓で活

表5 ホスホリラーゼキナーゼ遺伝子

サブユニット	機能	遺伝子	遺伝子座	組織特異性
α_M α_L	リン酸化による活性化調節	<i>PHKA1</i> <i>PHKA2</i>	Xq13 Xp22.1-p22.2	筋 肝
β	リン酸化による活性化調節	<i>PHKB</i>	16q12-q13	肝・筋・脳
γ_M γ_P	活性中心	<i>PHKG1</i> <i>PHKG2</i>	7p12-q21 16p11.2-p12.1	筋 肝・精巣
δ	Ca ²⁺ による活性調節	<i>CALM1</i> <i>CALM2</i> <i>CALM3</i>	14q24-q31 2p21 19q13.2-q13.3	なし なし なし

性が高く、さらに空腸、培養単球でも認められる。筋型FBPaseは肝型とは異なる酵素である。肝型FBPaseは主に肝での糖新生による血糖維持に関与している。そのためFBPase欠損症では、糖新生が必須な新生児期および長時間空腹後に症状が出現する。飢餓時に急激に低血糖および代謝性アシドーシスを発症し、新生児では過呼吸、易刺激性、意識障害、筋緊張低下、肝腫大などが、また乳幼児では感染に伴って嘔吐、傾眠、けいれん、昏睡などが急速に進行する。そのため、乳幼児突然死症候群やライ症候群と診断されることが多い。常染色体劣性遺伝であり、原因遺伝子としてFBP1が同定されている。これまでわが国では16家系、欧米では85家系が報告されているが、正確な頻度は不明である¹⁹⁾。

飢餓状態では本来糖新生系が賦活され、肝臓においてアラニンなどからピルビン酸を経由してグルコースを産生するが、本疾患ではグリコーゲンを消費した後に、糖新生系が働かずに低血糖を引き起こすと同時に、フルクトース-1,6-リン酸が蓄積し、そこから種々の代謝異常を惹起する(図1)。そのため、本疾患では果糖、ソルビトール、グリセロールの投与により症状が重篤になる危険性がある。

診断と治療

低血糖、代謝性アシドーシス、高乳酸・ピルビン酸血症、アラニン高値、ケトーシスを認める。また、尿酸、アンモニアの上昇を認めるときもある。確定診断としては尿中有機酸分析が有用である。また酵素活性測定としては生検肝もしくは培養単球を用いる。

治療は、長時間の飢餓を避けることが重要である。すなわち炭水化物をしっかりと摂取し、経口摂取ができないときには躊躇せずグルコースの輸液を行う。果物や果汁の摂取はグルコースやガラクトースを同時に摂取した方がよい。また、急性期における脳浮腫治療でのグリセロールの使用は禁忌である。

文 献

- 1) 谷川敬一郎, 清野 裕: 糖質代謝. 新臨床栄養学, 医学書院, 2007, pp23-30
- 2) 岡野善行: ガラクトース血症. 小児内科 35: 410-413, 2003
- 3) 浅田 稔, 岡野善行: ガラクトース血症. 小児内科38: 153-154, 2006
- 4) Holton JB, Walter JH, Tyfield LA: Galactosemia. In Scriver CR et al (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease 8th ed. 1553-1588, McGraw-Hill, New York, 2001
- 5) 岡野善行: 遺伝性ガラクトース血症-病型, 臨床症状と治療方法. 小児内科 36: 1893-1898, 2004

- 6) 堀内幸子, 三戸節子, 小沼敏二, 他: 糖質代謝異常症の食事療法-1. 特殊ミルク情報 35: 62-76, 1999
- 7) 青木菊麿: 糖質制限食. 小児内科 33: 944-947, 2001
- 8) Chen YT: Glycogen storage disease. In Scriver CR et al (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease 8th ed. 1521-1551, McGraw-Hill, New York, 2001
- 9) 乾 幸治: 糖原病 I・III・VI・VII型. 小児内科 35: 391-397, 2003
- 10) 中林啓記, 碓井ひろみ, 大和田操: 糖原病鑑別のための負荷試験. 小児内科 38: 1315-1319, 2006
- 11) Akanuma J, Nishigaki T, Fujii K et al: Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. Am J Med Genet 91: 107-112, 2000
- 12) 成澤邦明: 糖原病 I b型. 小児科診療 11: 1633-1639, 2006
- 13) 堀内幸子, 三戸節子, 小沼敏二, 他: 糖質代謝異常症の食事療法-2. 特殊ミルク情報 36: 41-49, 2000
- 14) 特殊ミルク共同安全開発委員会: 肝型糖原病食事療法, 2003
- 15) 杉江秀夫, 杉江陽子: 糖原病 IV・V・VII型. 小児内科 35: 401-405, 2003
- 16) 乾 幸治: グリコーゲン病 IV型. 先天代謝異常症候群. 日本臨床 18: 43-44, 1998
- 17) Hendrickx J, Dams E, Coucke P et al: X-linked liver glycogenesis type II (XLG II) is caused by mutations in PHKA2, the gene encoding the liver alpha subunit of phosphorylase kinase. Hum Mol Genet 5: 649-652, 1996
- 18) 西垣敏紀: グリコーゲン病 VII型. 先天代謝異常症候群. 日本臨床 18: 56-59, 1998
- 19) 重松陽介, 木川芳春: フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症. 小児内科 35: 414-416, 2003

* * *

ムコ多糖症 I 型の最新 治療薬と臨床具体的事例

国立成育医療センター 遺伝診療科医師

たなか
田中
おくやま
奥山

とうじゅ
藤樹
とらゆき
虎之

国立成育医療センター 臨床検査部部长

ムコ多糖症 I 型とは

細胞内小器官の一つであるライソゾームの内部には、多数の加水分解酵素が存在し、生体内の高分子化合物（ムコ多糖、グリコゲン、脂質、糖たんぱく質など）を分解しています。その加水分解酵素が先天的に欠損するために、上記の物質が過剰蓄積する疾患をライソゾーム病といい、ムコ多糖が蓄積するものがムコ多糖症です。ムコ多糖はグリコサミノグリカンとも呼ばれ、アミノ糖とウロン酸の二糖からなる繰り返し単位が直鎖状に連なった高分子多糖であり、細胞間質や細胞表面物質などの主要な成分です。

ムコ多糖症は欠損している酵素の違いにより7つの病型に分類され、I型はアルファイゾロナーゼという酵素の活性が低下していることにより、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸などのムコ多糖が各臓器に蓄積していきます。臨床病型は重症型のハーラー

症候群、軽症型のシャイエ症候群、およびその中間にあたるハーラーシャイエ症候群の3病型に分類され、いずれも常染色体劣性遺伝型をとります。

特にハーラー症候群は無治療では10歳頃までに死亡し、ムコ多糖症の中でも予後不良な疾患です。I型の国内での患者数は、数十例程度と推定されています。症状としては肝臓・脾臓の腫大、骨の変形、特徴的な顔貌、関節の拘縮、大きな舌、臍ヘルニア、鼠径ヘルニア、心臓弁膜症、精神運動発達遅滞、水頭症、上気道感染、慢性滲出性中耳炎、難聴、角膜混濁、騒音呼吸、睡眠時無呼吸、慢性の多量の鼻汁などがあります。

臨床症状でムコ多糖症が疑われた場合は、全身の骨のレントゲン撮影を行い多発性異骨症と呼ばれる特徴的な骨変形が生じているかを調べます（図1）。多発性異骨症が認められたら尿中グリコサミノグリカンが過剰排泄されているか確認します。尿中にグリコサミノグリカンが多く排出されていれば、ムコ多糖症と診断されます。

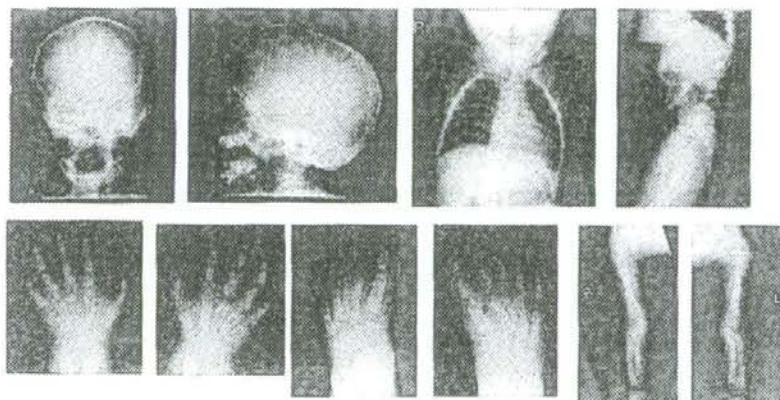


図1 多発性Multiplex disostosis

頭蓋：トルコ鞍のJ-shape、胸部：オール状肋骨、椎体：Inferortongue、上下肢：metacarpal pointing、前腕：Madelung変形

その後、確定診断と病型を決定するために、血液検査を行い白血球中のアルファイブロンダーゼ活性を測定して、低下または欠損を認めた場合ムコ多糖症I型と確定診断されます(図2)。

治療は、個々の症状を緩和するために行われる対症療法と、原因の除去を目的とした根治療法とがあります。対症療法は上気道炎や中耳炎や鼻汁に対して内服治療を、反復性の滲出性中耳炎に対しては鼓膜チューブ留置を、難聴に対して補聴器を、アデノイド、扁桃腺腫大に対して摘出術を、角膜混濁、視力障害に対して眼鏡や角膜移植を、心弁膜症に対して弁置換術を、関節拘縮に対してリハビリを、水頭症に対してシャント手術を、環軸椎亜脱臼に対して頸椎固定術を、手根管症候群に対して開放術を、睡眠時無呼吸や閉塞性の呼吸障害に対して酸素療法や非侵襲的人工呼吸器を行ったりします(表1)。

根治療法には、造血幹細胞移植と酵素補充療法があります。ムコ多糖症I型では造血幹細胞移植が多数行われており、2歳以下でかつ発達指数が70以上の場合には治療効果が期待できるとの報告があります。しかし、生着不全や移植片対宿主病などの重篤な副作用を生じる可能性もあり、酵素補充療法とどちらを選択するかについてはまだ出ていません。今後の課題と言えます。

また、ムコ多糖症I型モデルマウスを用いた遺伝子治療の研究も盛んに行われていますが、臨床への

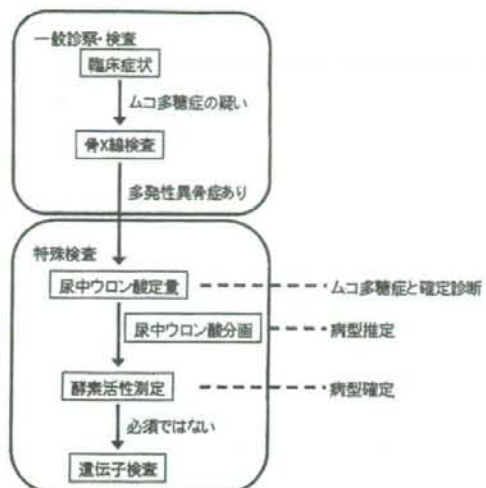


図2 ムコ多糖症の診断チャート

実用化にはまだ時間がかかる見込みです。

酵素補充療法の原理

多くのライソゾーム酵素は酵素の先端にマンノース-6-リン酸という糖鎖をもち、この糖鎖を認識して、細胞膜表面に存在するマンノース-6-リン酸受容体に結合した後、細胞内に取り込まれ、さらにライソゾーム内に輸送されます。

ムコ多糖症における酵素補充療法ではこの輸送系

表1 ムコ多糖症の症状と対症療法

頭囲拡大、水頭症	VPシャント術
精神運動発達遅滞	リハビリテーション
ガルゴイル様顔貌	
巨舌	
滲出性中耳炎	内服、点耳療法、鼓膜チューブ留置術
難聴	補聴器
角膜混濁、視力障害	眼鏡、角膜移植
睡眠時無呼吸	酸素療法、非侵襲的人工換気、気管切開
アデノイド、扁桃腺腫大	アデノイド摘出術、扁桃腺摘出術
心弁膜症、心不全	内服療法、弁置換術
反復する気道感染	内服療法
腹部膨満：肝脾腫	
臍・鼠径ヘルニア	ヘルニア根治術
低身長	
骨変形：頸椎亜脱臼	頸椎固定術
手根管症候群	手根管開放術
関節拘縮	リハビリテーション
皮膚が粗で厚く硬い	軟膏治療
蒙古斑	

を利用して、欠損しているムコ多糖分解酵素を薬剤として体外から補充することにより、細胞膜表面から細胞内そしてライソゾーム内に酵素を輸送し、ライソゾーム内に蓄積しているムコ多糖の分解を促進し、症状の改善を図ります。同様にして、この原理を用いて種々の根治療法（造血幹細胞移植、遺伝子治療）も可能となっています（図3）。

ムコ多糖症I型の酵素補充療法

酵素補充療法は欠損している酵素を薬剤として投与することにより、細胞内に欠損酵素を補充しライソゾーム内でのムコ多糖の分解を促進する方法です。I型の治療用酵素であるラロニダーゼは、米国およびEU諸国で5歳以上のハーラーシャイエ症候群を中心に治験が実施された後、2003年に承認されており、現在では世界27ヶ国以上で約500名の患者に使用されています。

わが国においては、罹患している患者数が極端に少ないことなどの理由により新薬臨床試験が行われず、承認・販売の目途がまったく立っていませんでしたが、2004年にムコ多糖症親の会が厚生労働大臣に早期承認の要望書を提出してから進展し、厚生労働省未承認薬使用問題検討会議の決定に従い、海外の治験データを基にして承認申請を行いました。

さらに薬剤の倫理供給プログラムを利用して少数の日本人患者に臨床研究を行い審査における資料として報告した結果、2006年に国内初のムコ多糖症治療薬として新薬の早期承認が認められました。現在、国内では6種の疾患に対して7品目の酵素製剤が承認、販売されています。ラロニダーゼは国内で約20例ほどに投与されています。

ラロニダーゼは、チャイニーズハムスター卵巣細胞株で産生されている分子量約83,000の遺伝子組み換えヒト α -L-イゾロニダーゼという酵素蛋白質です。1バイアルは5mlで100単位/ml(0.58mg/ml)となっています。投与方法は、ラロニダーゼとして体重1kgあたり100単位(0.58mg/kg)を生理食塩水に混合して、数時間かけて点滴投与します。

この点滴治療を1週間に1回のペースで行います。ラロニダーゼは酵素蛋白質製剤なので、副作用として重要な点はアナフィラキシーショック様症状の出現に注意しなければならないということです。そのため点滴投与速度は少量から開始して、その後

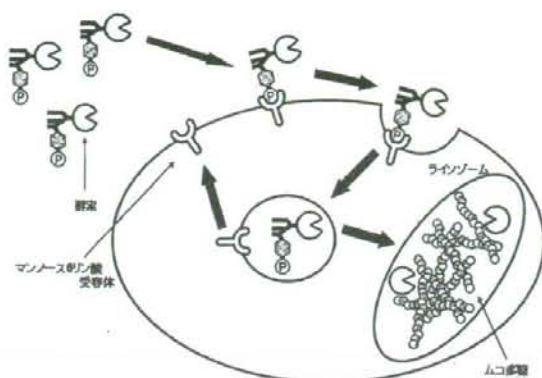


図3 ムコ多糖症の酵素補充療法の原理

酵素はマンノース-6-リン酸受容体を介して、ライソゾーム内まで取り込まれ蓄積しているムコ多糖症を分解する。

徐々に点滴速度を上昇していくことが推奨されています。

投与中は観察を十分に行い、異常があった場合には点滴速度の減少、投与中止、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤投与などの対応を考慮します。ラロニダーゼ投与に関連する主な副作用としては、発疹、発熱、潮紅、腹痛、頭痛、体温変動感、下痢、悪心などがあります。通常治療開始1～3ヶ月で出現します。副作用が出現した時には、必要に応じて投与を中断し、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤投与などの適切な処置を行う必要があります。

治療効果

われわれはムコ多糖症I型の3例に酵素補充療法を行っています。2例はハーラー症候群、1例はハーラーシャイエ症候群です。現在までに最長で3年間治療を継続しています。尿中ウロン酸（ムコ多糖の一部）の排泄量は欧米の臨床試験と同様に数週間著明に減少し、治療前の排泄量の20～30%にまで減少しました（図4）。

肝腫大に関しては、1.5倍から2倍程度にまで増大していましたが、投与6ヶ月目の容積測定ではほぼ正常化しています（図5）。また反復性上気道感染、慢性滲出性中耳炎、難聴に対してはその罹患回数が減り、補聴器なしの聴力も改善してきています。また、舌も縮小し、騒音呼吸や睡眠時無呼吸も改善してきています。睡眠時無呼吸については、1例は

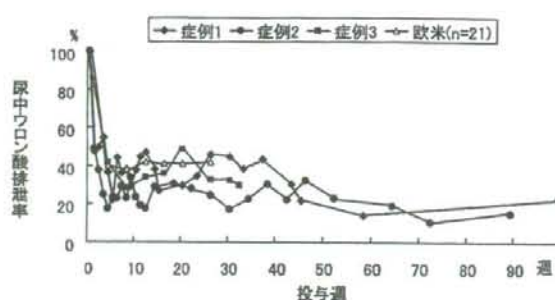


図4 尿中ウロン酸の推移

欧米の臨床試験データと同様に排泄率の減少を認める。

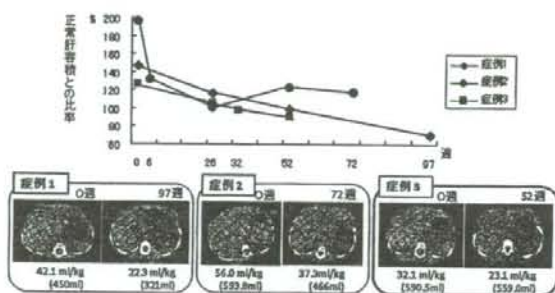


図5 肝臓容積の減少

経過中増悪傾向なく経過し、1例はアデノイド摘出術を併用して、有意な無呼吸数の減少を認めています。またもう1例は夜間睡眠時にマスクによる非侵襲的人工換気を使用していましたが、酵素投与2年後に人工換気から離脱することができました。関節拘縮も徐々に改善してきており、関節可動域が肩、肘など大関節を中心に拡大傾向を示し、衣服の着脱が楽になってきます。

このように、酵素が直接中枢神経に効果が出るわけではありませんが、耳鼻科領域の治療およびリハビリテーションと酵素補充療法を組み合わせることで、言語、運動双方の発達に有効に働き、酵素補充療法後では発達が停滞せず、発達のスピードが向上します。欧米の臨床試験中に求められていた有効性の指標として6分間歩行と努力肺活量がありますが、1例の6分間歩行試験を除いて、低年齢のため検査がまだ可能ではありませんでした。1例で行った6分間歩行の検査では、歩行距離の増大が明らかに認められました。

また欧米で実施された第Ⅲ相臨床試験の結果では、投与26週での努力肺活量はプラセボ群に比較しラロニダーゼ群では5.6%増加し、6分間歩行試験では同様に38.1メートル増加しています。その他の有効な点としては、活気上昇、疲労感の減少、食欲増進、皮膚の湿潤化、髪の毛が柔らかくなるなどがあります。顔つきも眼瞼、鼻根部、頬部の肥厚が取れて、目鼻立ちがくっきりしてきます。

残念ながら、中枢神経、角膜混濁、骨の変形、心弁膜症などに対しては有意な改善を認めません。したがってこれらの部位の蓄積症状を抑えるためには、診断確定後にラロニダーゼをできるだけ早く投与開始し、予防的効果を発揮することが重要であると考えられます。

まとめ

ムコ多糖症の酵素補充療法、特にハーラー症候群の酵素製剤の承認と治療の実際について概説しました。根治療法として、骨髄移植よりも安全で簡便な治療法の開発は、ムコ多糖症患者に多大な福音をもたらしました。しかし、まだ課題は残されています。有効性があまりない症状に関しては早期治療により進行を早めに食い止めることが重要です。

そのためにも、早期発見するための診断能力や技術の向上が期待されます。また適切な遺伝カウンセリングのもとで行われる遺伝子診断・保因者診断および出生前診断への応用に関する体制作りも整備すべき重要課題です。また、国内だけでは患者数が少ないため、国際的な長期フォローアップに協調して、治療効果や安全性について検討していくことが望まれます。

参考文献

- 1) Neufeld EF et al: The mucopolysaccharidosis. The metabolic and molecular bases of inherited disease 8th ed: New York McGraw-Hill: 3421-3452, 2001
- 2) Wraith JE et al: Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (aronidase). *Pediatrics* 120: 37-46, 2007
- 3) Wraith JE et al: Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (aronidase). *J Pediatr*. 144:581-588, 2004
- 4) 奥山虎之: ムコ多糖症の先端的治療法の開発とその臨床応用. *小児科*, 46: 2003-2009, 2005
- 5) 田中藤樹, 奥山虎之: 酵素補充療法, ムコ多糖症Ⅰ型,Ⅵ型. *小児科診療*, 69: 1735-1739

ムコ多糖症Ⅱ型の酵素 製剤の承認と治療の実際

国立成育医療センター 遺伝診療科医師

国立成育医療センター 臨床検査部部长

たなか
田中
おくやま
奥山
とうじゅ
藤樹
とらゆき
虎之

ムコ多糖症とは

ムコ多糖症は、体の主要な構成成分であるムコ多糖を分解するライソゾーム酵素が先天的に欠損することによって発症する遺伝性の先天代謝異常症です。ムコ多糖はグリコサミノグリカンとも呼ばれ、アミノ糖とウロン酸の二糖から成る繰り返し単位が直鎖状に連なった高分子多糖で、細胞間質や細胞表面物質などの主要な成分です。細胞内小器官のひとつであるライソゾームでは、ムコ多糖をライソゾーム内の加水分解酵素が分解しています。このライソゾーム酵素が先天的に欠損することによって、ライソゾーム内にムコ多糖が蓄積し、細胞障害から臓器障害へと進行していく疾患がムコ多糖症です。

欠損している酵素の違いにより7つの病型に分類されます。わが国のムコ多糖症全体の罹患者数は推定約400~500人で、このうちムコ多糖症Ⅱ型（ハン



ター症候群)が全体の50%以上を占めています。これに対して、欧米ではⅠ型の患者数が最も多いのです(表1)。

ムコ多糖症の遺伝形式は、Ⅱ型だけがX連鎖劣性遺伝で、その他の型は全て常染色体劣性遺伝です。常染色体劣性遺伝形式では、お父さんとお母さんの片側の遺伝子にのみ変異があるため、お父さんとお母さんは発症しません。この状態を保因者と言います。変異遺伝子がお父さんからもお母さんから伝わった場合、お子さんは病気を発症します。つまり、

表1 ムコ多糖症の病型

病型	病名	欠損酵素	蓄積ムコ多糖	遺伝形式
Ⅰ型	ハーラー症候群			
	ハーラー-シャイエ症候群	α -L-イズロニダーゼ	デルマタン硫酸 ヘパラン硫酸	常染色体性劣性遺伝
	シャイエ症候群			
Ⅱ型	ハンター症候群(重症型)			
	ハンター症候群(中間型)	イズロネートスルファターゼ	デルマタン硫酸 ヘパラン硫酸	X連鎖性劣性遺伝
	ハンター症候群(軽症型)			
Ⅲ型	サンフィリップA症候群	ヘパランスルファターゼ		
	サンフィリップB症候群	α -N-アセチルグルコサミニダーゼ		
	サンフィリップC症候群	アセチルCoA: α -グルコサミニダーゼアセチル トランスフェラーゼ	ヘパラン硫酸	常染色体性劣性遺伝
	サンフィリップD症候群	アセチルグルコサミン-6-スルファターゼ		
Ⅳ型	モルキオA症候群	ガラクトース-6-スルファターゼ	ケラタン硫酸	常染色体性劣性遺伝
	モルキオB症候群	β -ガラクトシダーゼ		
Ⅵ型	マロトラーミー症候群	アリルスルファターゼB	デルマタン硫酸	常染色体性劣性遺伝
Ⅶ型	スライ症候群	β -グルコニダーゼ	デルマタン硫酸 ヘパラン硫酸 コンドロイチン硫酸A, C	常染色体性劣性遺伝
Ⅸ型	ヒアルロニダーゼ欠損症	ヒアルロニダーゼ	-	常染色体性劣性遺伝

病気を発症する確率は25%です。お父さんもしくはお母さんのどちらかからだけ変異遺伝子が伝わった場合は片側の遺伝子だけが変異を持つことになるので、この場合お子さんは保因者となります。保因者となる確率は50%です。お父さんからお母さんからも正常遺伝子が伝わる確率は25%です。X連鎖劣性遺伝型式であるハンター症候群は、X染色体の中に欠損酵素であるイズロネート-2-スルファターゼの遺伝子があります。そのため、X染色体を2本持つお母さんが保因者であったとき、お母さんから変異遺伝子が伝わると男の子は病気を発症し、女の子は保因者となります。お子さんが男の子であった場合、50%で病気が発症し、50%が健康となります。女の子であった場合、50%で保因者となり50%が健康となります。

病型の違いにより症状に差がありますが、共通する症状としては肝臓・脾臓の腫大、骨の変形、特徴的な顔貌、関節の拘縮、大きな舌、臍ヘルニア、鼠径ヘルニア、心臓弁膜症、上気道感染、頻回の中耳炎、難聴、角膜混濁、騒音性呼吸、睡眠時無呼吸、慢性の多量の鼻汁などがあり、加齢と共に進行します。

上記の症状でムコ多糖症が疑われた場合は、全身の骨のレントゲン撮影を行い多発性異骨症かどうか調べます。また、尿中グリコサミノグリカンを測定します。尿中にグリコサミノグリカンが多く排出されていれば、ムコ多糖症と診断されます。その後、確定診断と病型を決定するためには、血液検査を行い白血球中の酵素活性を測定して、どの酵素が欠損しているかを調べます。診断を確定させるために遺伝子検査は必ずしも必要ではありません。

治療は、個々の症状を緩和するために行われる対症療法と、原因の除去を目的とした根治療法とがあります。対症療法は上気道炎や中耳炎や鼻汁に対して内服治療を、反復性の滲出性中耳炎に対しては鼓膜チューブ留置を、難聴に対して補聴器を、アデノイド、扁桃腺腫大に対して摘出術を、角膜混濁、視力障害に対して眼鏡や角膜移植を、心弁膜症に対して弁置換術を、関節拘縮に対してリハビリを、水頭症に対してシャント手術を、環軸椎亜脱臼に対して頸椎固定術を、手根管症候群に対して開放術を、睡眠時無呼吸や閉塞性の呼吸障害に対して酸素療法や非侵襲的人工呼吸器を行ったりします。

根治療法には、造血幹細胞移植と酵素補充療法が

あります。造血幹細胞移植はドナーが見つかるかが第一の関門です。ドナーが見つかり移植が成功して生着が確認されれば、永続する治療効果が期待できますが、生着不全や移植片対宿主病などの重篤な副作用により死に至るリスクも大きく、慎重に適応を吟味しなければなりません。酵素補充療法については後で詳しく述べたいと思います。

酵素補充療法

酵素補充療法は欠損している酵素を薬剤として投与することにより、細胞内に欠損酵素を補充しライソゾーム内での蓄積物質の分解を促進する方法です。現在、6種の疾患に対して7品目の酵素製剤が販売されています。国内では5疾患6品目が承認、販売されています。ムコ多糖症の酵素補充療法は、2003年にムコ多糖症I型治療薬であるラロニダーゼが欧米で承認され、2005年にはムコ多糖症VI型治療薬ガルサルファーゼ、2006年にはムコ多糖症II型治療薬イデュルスルファーゼが承認されました。国内ではラロニダーゼが2005年、イデュルスルファーゼが2007年、ガルサルファーゼが2008年にそれぞれ承認、販売となりました。

これまで、罹患している患者数が極端に少ないことなどの理由により新薬臨床試験（治験）が行われず、承認の目途が全く立っていなかったこの酵素製剤に対して、厚生労働省未承認薬使用問題検討会議の決定に従い、海外の治験データを基にして承認申請を行いました。さらに国内では、薬剤の倫理供給プログラムを利用して少数の日本人患者に臨床研究を行い審査における資料として報告した結果、新薬の早期承認が認められることとなった画期的な出来事です。

酵素補充療法の原理

多くのライソゾーム酵素は酵素の先端にマンノース-6-リン酸という糖鎖をもち、この糖鎖を認識して、細胞膜表面に存在するマンノース-6-リン酸受容体に結合した後、細胞内に取り込まれ、さらにライソゾーム内に輸送されます。ムコ多糖症における酵素補充療法ではこの輸送系を利用して、欠損しているムコ多糖分解酵素を薬剤として体外から補充することにより、細胞膜表面から細胞内そしてライソ

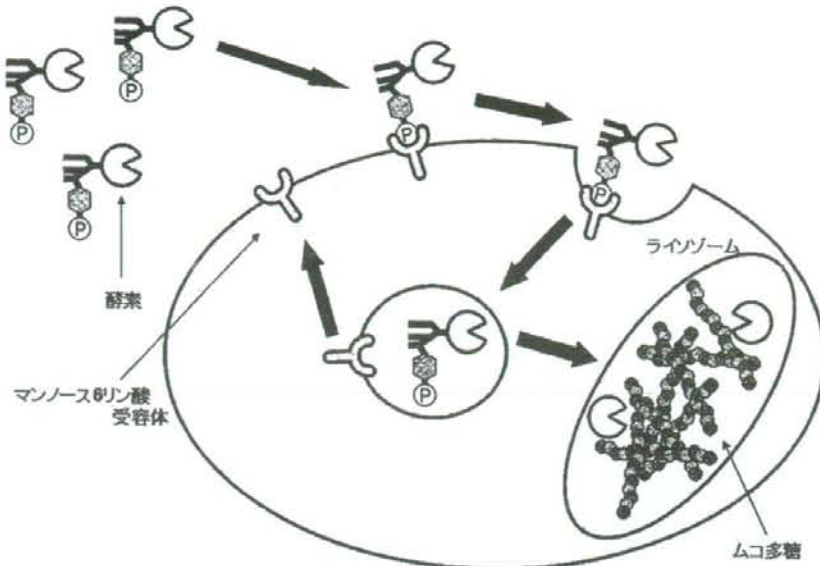


図1 ムコ多糖症の酵素補充療法の原理

酵素はマンノース6リン酸受容体を介して、ライソゾーム内まで取り込まれ蓄積しているムコ多糖を分解する。

ゾーム内に酵素を輸送し、ライソゾーム内に蓄積しているムコ多糖の分解を促進し、症状の改善を図ります。同様にして、この原理を用いて種々の根治療法（造血幹細胞移植、遺伝子治療）も可能となっています（図1）。

ムコ多糖症II型（ハンター症候群）の治療

ハンター症候群の酵素補充療法製剤はイデュルスルファゼ（商品名：エラプレース）です。1パイアルは3mlで6mgのイデュルスルファゼが入っています。投与方法は、イデュルスルファゼとして体重1kgあたり0.5mgを生理食塩水に混合して、数時間かけて点滴投与します。この点滴治療を1週間に1回のペースで行います。

イデュルスルファゼは酵素蛋白製剤なので、副作用として重要な点はアナフィラキシーショック様症状の出現に注意しなければならないということです。そのため点滴投与速度は少量から開始して、その後徐々に点滴速度を上昇していくことが推奨されています。投与中は観察を十分に行い、異常があった場合には点滴速度の減少、投与中止、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤投与などの対応を考慮します。

イデュルスルファゼは厚生労働省未承認薬使用

問題検討会議の決定に従って、日本人4人を含む海外の治験データを基にして承認申請を行いました。さらに日本ムコ多糖症研究会内に設置されたムコ多糖症II型研究班において、イデュルスルファゼ倫理供給プログラムを利用して、10名にJapan Elaprase Treatment (JET) studyと呼ばれる臨床研究を行い、審査における資料として報告した結果、申請から早期に承認の運びとなり、2007年10月17日に販売を開始しています。

欧米で行われた新薬臨床試験（無作為化二重盲検プラセボ対照多施設多国籍共同第Ⅱ/Ⅲ相試験）では、努力肺活量の増加及び6分間歩行の歩行距離の増加が示されたほか、尿中グリコサミノグリカンの減少、肝臓・脾臓腫大の改善が認められました。短期間ではありますが、国内でのJET studyの臨床研究でも同様の有効性が報告されています。

またその他にも、上気道炎・中耳炎・鼻炎の頻度の減少、関節可動域の拡大、乾燥性皮膚の湿潤化、髪質の軟化、眼瞼、鼻根部、胸部などの肥厚の軽減、舌の縮小、息切れが少なくなる、食欲が増す、機嫌が良くなる、活気が増す、良眠がとれるなどの改善点も見受けられます。また、耳鼻科、循環器科、リハビリ科などの診療とも連携して、酵素補充療法とともに対症療法もしっかり組み合わせることで、臨床症状の改善やQOLの向上により効果があると考えられます。

イデュルスルファーゼ投与に関連する主な副作用としては、頭痛、発熱、発疹、掻痒感および高血圧などがあり、まれですが呼吸窮迫、低酸素症、低血圧などの重篤な過敏反応も報告されています。通常治療開始1～3ヶ月で出現します。副作用が出現した時には、必要に応じて投与を中断し、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤投与などの適切な処置を行う必要があります。

酵素補充療法の課題

酵素補充療法には、(1) 頻回投与である、(2) 有効ではない部位がある、といった問題点があります。毎週の点滴投与のため、点滴を留置する血管確保が次第に困難になっていくことが予想されます。また通院に対して学校、会社などの休暇の負担や、付き添いの両親の負担なども予想されます。酵素補充療法は角膜炎、精神運動発達遅滞、骨変形、心弁膜症には効果がありません。そのため、これらの症状の進行には依然として注意を払っていかねばならないと同時に、早期に診断して、できるだけ早く投与を開始し、予防的効果を発揮することが重要です。

まとめ

ムコ多糖症の酵素補充療法、特にハンター症候群

の酵素製剤の承認と治療の実際について概説しました。根治療法として、骨髄移植よりも安全で簡便な治療法の開発は、ムコ多糖症患者に多大な福音をもたらしました。しかし、まだ課題は残されています。有効性があまりない症状に関しては早期治療により進行を早めに食い止めることが重要です。そのためにも、早期発見するための診断能力や技術の向上が期待されます。また適切な遺伝カウンセリングのもとで行われる遺伝子診断・保因者診断および出生前診断への応用に関する体制作りも整備すべき重要課題です。

現状としては酵素補充療法と対症療法とを組み合わせ合わせた適切な治療を行い、治療効果、安全性について長期的にフォローアップしていく必要があります。

参考文献

- 1) Neufeld EF et al: The mucopolysaccharidosis. The metabolic and molecular bases of inherited disease 8th ed: New York McGraw-Hill: 3421-3452, 2001
- 2) 奥山虎之: ムコ多糖症の先進的治療法の開発とその臨床応用. 小児科, 46: 2003-2009, 2005
- 3) 田中藤樹, 奥山虎之: 酵素補充療法 ムコ多糖症I型, VI型. 小児科診療, 69: 1735-1739
- 4) Wraith JE et al: Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr. 2007 Nov 23

書籍紹介

てんかん発作 こうすればだいじょうぶ

社団法人日本てんかん協会/編

てんかん発作のある子ども、大人、家族、支援者の「ここが知りたい」にわかりやすく答える「てんかん発作と介助」の入門書。「てんかん」とはどんな病気? という初歩的な疑問から、入浴中や食事中やプールの中で発作が起こった場合まで、専門用語を少なくし、イラストも入れてやさしく解説。また、同書巻末の

DVDでは、著者自らがてんかんのあらゆる発作の実際の特徴を自演し、介助の看護師が対応のポイントを演技で示している。



- ◆著者→川崎医院院長・川崎 淳
- ◆編集→社団法人日本てんかん協会
- ◆仕様→B5判 84頁 DVD付き
- ◆定価→2,100円 (税込)

こどもの心・おとなの眼 人間・障害・思想

高谷 清/著

本書は、著者が長年、滋賀県のびわこ学園で重症児医療に携わってこられた経験から、主として障害のある子どもやおとなの心を描き、そのことを通して人間の心を考えようとしたもの。第1章・第2章は「物語」の形で読みやすく、第3章・第4章は「論文」の形で解説している。

- ◆著者→高谷 清
- ◆仕様→四六判 208頁
- ◆定価→1,785円 (税込)

キーワードブック 医療と人間

三宅 貴夫/著

本書は、主として医療専門職、介護専門職、またこうした専門職をめざす学生などを対象とした参考書、副読本。人間の身体機能、精神機能、疾患、治療、医療制度、医療関連法、医療専門職、保健、予防などについて101の項目を選び、1項目2ページを原則して簡潔でわかりやすい内容になっている。

- ◆著者→三宅 貴夫
- ◆仕様→B5判 246頁
- ◆定価→3,150円 (税込)
- ※発行・問い合わせはいずれも
(株)クリエイツかもがわ まで

TEL: 075-661-5741
FAX: 075-693-6605