

小児科診療 UP-to-DATE

2013年9月4日放送

先天代謝異常症に対する治療法の進歩

熊本大学大学院 小児科
教授 遠藤 文夫

【先天性代謝異常症に対する治療法の進歩】

先天代謝異常症は遺伝子に変異があつて、その結果、体内の代謝に変化が生じ、さまざまな臨床的な問題を生じる疾患です。これらの疾患を総称して先天代謝異常症 inborn errors of metabolism とよびます。数多くの疾患がこの概念に含まれますが個々の疾患はいずれも稀です。治療は困難なことが多く、難病がほとんどです。希少難病の代表といえます。

今日は先天代謝異常症に対する治療法の進歩についてお話しいたします。

【先天代謝異常症の発症と治療】

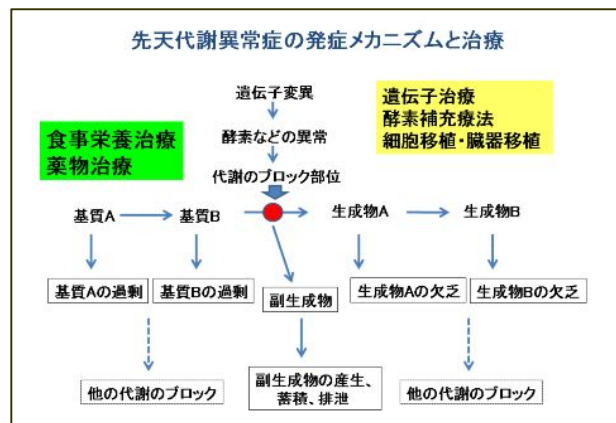
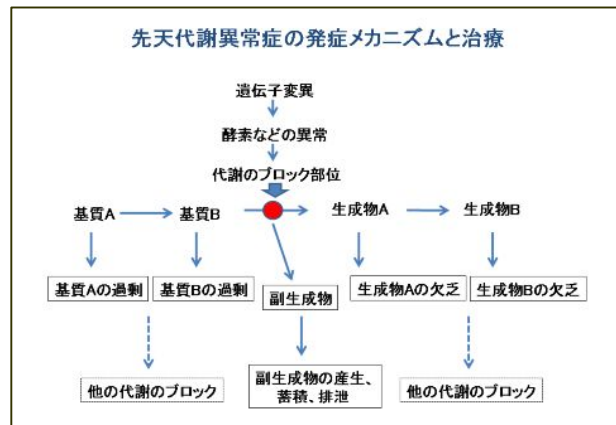
先天代謝異常症の生化学的な発症メカニズムは複雑です。代謝されるべき基質の蓄積、副産物の生成、最終産物の減少などが生じるとともに、それによってさらに他の代謝にも変化が生じることがあります。治療も食事治療から臓器移植まで、多種多様な方法が試みられています。

【治療方法の現状】

まずはじめに、現在行われている先天代謝異常症に対する治療の現状と最新の開発状況についてまとめてみましょう。

フェニルケトン尿症に代表されるアミノ酸代謝異常症、あるいはメチルマロン酸血症などの有機酸血症ではこれまで食事療法が中心でした。これは有害な代謝産物が体内に蓄積するのを防止するために、体外からの前駆物質の摂取を制限するという考えに基づくものです。ただ、食事療法だけで満足のいく治療効果が出ている疾患はほとんどありません。全体的にみると食事療法の効果は限定的であり、食事の変更が生涯続くことから、生活の質の低下は必ず発生します。そこでこれに代わる治療方法が必要とされています。

最近新しく注目されている治療方法に酵素補充療法があります。今日は主にこの酵素補充療法と最近おこなわれている移植医療を中心に紹介したいと思います。



【酵素補充療法】

酵素補充療法とは、体内で欠乏している酵素を体外から投与し、それによって代謝の異常を補正するという治療方法です。現在使用されている酵素製剤とその適応疾患の代表例を取上げてみましょう。代表的な疾患にはリソゾーム病があります。リソゾーム病とはリソゾーム内で分解されるべき生体物質が蓄積して生じる一群の疾患をさします。この疾患群には酵素補充療法が有効な疾患がいくつも含まれています。

まずゴーシェ病ではI型への効果が確立されています。早期診断された症例では治療を継続することによって十分な効果を上げている疾患です。ゴーシェ病の酵素補充療法は期待通りの効果を上げているといえます。

ファブリー病の酵素補充療法も広く行われています。末しょう神経症状を改善し、腎不全の進行を抑制することが知られています。しかし、ファブリー病の腎不全が進行した例では、その効果は限定的で、早期診断と早期治療が必要とされています。

ポンペ病は筋肉や心筋などにグリコーゲンが蓄積するリソゾーム病の一種です。最も重症の乳児期に発症する乳児型では、その効果が証明されています。よい治療効果を上げるには早期診断が重要なところから、新生児期にスクリーニングすることが推奨されている疾患になりました。

ムコ多糖症は骨、結合織、中枢神経などのリソゾームにムコ多糖が蓄積する疾患です。酵素補充療法行くと肝臓と脾臓の縮小、関節可動域の改善、歩行の改善が認められています。その一方で、残念なことに骨に対する効果は限定的で、また中枢神経に対する効果はほとんどありません。投与方法の改良など、今後の研究が必要とされています。

リソゾーム病以外ではアデノシンデアミナーゼ欠損症では酵素補充療法が効果を上げています。この治療は酵素補充療法の中ではもっとも古くから使用されているものです。

最近注目されているのはフェニルケトン尿症に対する酵素補充療法です。まだ治験中ですが、これまでの臨床試験では効果が出ていると報告されています。この治療の原理は他の代謝異常症でも応用が可能なものですので、その結果が大いに注目されています。

【肝臓移植】

肝臓移植の対象で最も多い先天代謝異常症はウイルソン病です。ウイルソン病は肝臓などに金属の銅が蓄積する疾患で、薬物治療は有効ですが、治療を怠って肝硬変が進行した症例、あるいは劇症型で肝不全が進行した例では、肝臓移植が行われています。

最近移植の患者数が増加している疾患は、尿素サイクル異常症です。とくにオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症では多くの患者が移植を受けています。欧米ではこの疾患は移植が第一選択といわれるほどです。我が国ではドナーはこれまでは血縁者に限られていますので、米国ほどには移植は普及していません。それでも最近では早期から移植を選択する患者が増えています。

そのほかの尿素サイクル異常症も肝臓移植が効果的で、移植の対象疾患です。海外では積極的に移植が実施されていて、有効という評価が確立しています。

シトリン異常症は我が国に多い尿素サイクルに関連した転送障害ですが、成人期に発症し肝硬変へ進行した例では移植が最後の治療の選択として実施されています。

先天代謝異常症の治療方法と開発状況

疾患群	食事治療	薬物	酵素補充	移植	遺伝子治療
アミノ酸代謝異常症	○	○		○	
有機酸代謝異常症	○	○	○		
ミトコンドリア代謝異常症	○	○		△	
糖質代謝異常症	○	○	一部	一部	
ライソゾーム病		○	○	○	○
ペルオキシゾーム病	一部	一部		○	○
金属代謝	○	○		一部	

遺伝性疾患における酵素補充療法

	疾患	治療薬
リソゾーム病	ゴーシェ病	グルコセレブロシダーゼ
	ファブリー病	αガラクトシダーゼ
	ポンペ病	αグルコシダーゼ
	ムコ多糖症 I	ラロニダーゼ
	ムコ多糖症 II	イズサルファーゼ
	ムコ多糖症 VI	ナグラザイム
リンパ球異常	アデノシンデアミナーゼ欠損症	アデノシンデアミナーゼ

【細胞移植】

細胞移植には骨髄移植あるいは造血幹細胞移植が古くからおこなわれています。

ソゾーム病、およびペルオキシゾーム病である副腎白質変性症に対して臨床応用の歴史は長く、これらの経験の中で、効果と限界がある程度明らかになっています。課題は、ムコ多糖症などでは骨と中枢神経系への効果が弱いかあるいは認められないことです。一方、副腎白質変性症では症状が進行する前の骨髄移植は効果的であるという評価が確立しています。

骨髄移植・造血幹細胞移植が有効な疾患は、次に紹介する遺伝子治療の対象疾患としても有望であるとされています。

【遺伝子治療】

これまでに造血幹細胞移植の効果が確認されている疾患では、造血幹細胞を標的とした遺伝子治療が効果的であることが最近明らかになっています。先天代謝異常症以外の遺伝病では、原発性免疫不全症、ウイスコット・アルドリッチ症候群、慢性肉芽腫症など多くの疾患で遺伝子治療の臨床応用が進んでいます。最近では副腎白質変性症とリソゾーム病のいくつかで遺伝子治療の効果が注目されています。今後の発展が期待されています。

肝臓の酵素異常を補正するための肝臓を標的とした遺伝子治療では尿素サイクル異常症患者を対象にした臨床研究が行われてきました。しかし、1999年にオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症に対する遺伝子治療によって死亡する症例が出たことから、その後、この疾患に対する遺伝子治療の実施例はありませんでした。

ただ最近ではアデノ随伴ウイルスベクターを用いて、血友病に対する遺伝子治療が実施されるなど、新しい技術の応用も進んで来ました。近い将来、尿素サイクル異常症に対する遺伝子治療も実施される可能性があるかと期待されています。

【まとめ】

先天代謝異常症は、まれな遺伝性疾患であり、治療困難な例が多い難病です。これまでの治療方法では、なかなか満足のいく効果が上がっていません。最近の治療方法の開発状況を見ると、薬物治療のほかに、酵素補充療法、細胞移植治療、肝臓移植などが効果を上げています。また一部の症例ですが、遺伝子治療もおこなわれています。今後もより良い治療法の開発求められています。

先天代謝異常症に対する細胞治療の現状

細胞移植の種類	主な対象疾患
造血幹細胞移植	ゴーシェ病
	ニーマンピック病
	ムコ多糖症
	副腎白質変性症
	その他のリソゾーム病
肝臓細胞移植	クリグナー・ナジャール症候群
	尿素サイクル異常症

先天代謝異常症と遺伝性疾患に対する遺伝子治療の主な臨床研究

疾患名	対象の細胞	遺伝子導入方法
アデノシンデアミナーゼ欠損症	造血幹細胞	レトロウイルスベクター
X連鎖重症複合免疫不全	造血幹細胞	レトロウイルスベクター
慢性肉芽腫症	造血幹細胞	レトロウイルスベクター
副腎白質変性症	造血幹細胞	レトロウイルスベクター
ウイスコット・アルドリッチ症候群	造血幹細胞	レトロウイルスベクター
異染性白質変性症	造血幹細胞	レトロウイルスベクター
カナバン病	造血幹細胞	レトロウイルスベクター
レーバー先天性黒内障	網膜	アデノ随伴ウイルスベクター
血友病B	肝臓	アデノ随伴ウイルスベクター

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>