



## ポンペ病における医療の進歩

1932年、オランダの病理学者であった JC. ポンペは、入院した直後に死亡した、大きく肥大した心臓を持つ7カ月の乳児について発表しました。これが後にポンペ病として知られることになる障害について最初に言及したものでした。30年後、ベルギーの科学者がポンペ病患者は酸性 $\alpha$ グルコシダーゼまたは酸性マルターゼと呼ばれる酵素を失っていることを発見しました。この酵素は通常ライソゾームと呼ばれる細胞内コンパートメントで見られるものです。あらゆる酵素がそうであるように、酸性 $\alpha$ グルコシダーゼも特異的な機能を持っています。筋細胞に貯蔵され、体がエネルギーを必要とするときに放出される糖の一形態であるグリコーゲンの分解を助けます。この酵素がない場合、グリコーゲンが細胞内に蓄積し、体中の筋肉を弱めます。



酸性 $\alpha$ グルコシダーゼとポンペ病の関連が発見されて以来、世界中の研究者が失われた酵素を補充する方法を追及し続けてきました。ポンペ病の治療法はまだわかっていませんが、酵素補充療法や遺伝子療法の開発における進歩により、効果的な治療法が利用可能になるという希望が芽生えています。このパンフレットは医療上の進歩について述べていますが、承認された治療法がすべてのポンペ病患者に提供されるようになる日は近づきつつあるようです。

**Q** 酵素補充療法とは何ですか？ ポンペ病患者にどのように役立つものですか？

**A** 酵素補充療法 (ERT) では、ポンペ病患者に特殊な形態の酸性 $\alpha$ グルコシダーゼを投与し、失われた酵素を補充します。この、rhGAA と呼ばれる特殊な形態は遺伝子組換え哺乳類細胞内で作られます (ERTに必要な大量かつ最高品質の酵素を作成する方法です)。治療は (血流に直接注入する) 静脈内投与により行われ、rhGAA が筋肉に到達し、細胞内に蓄積されると傷害を引き起こすグリコー

### ポンペ病の別名

酸性 $\alpha$ グルコシダーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症 (AMD)、グリコーゲン貯蔵障害 (GSD) II 型、糖原病 II 型、およびライソゾーム性 $\alpha$ グルコシダーゼ欠損症。世界のさまざまな地域では、ポンペが「ポンペイ」、「ポンパー」、「ポンビー」などと発音されることもあります。

ゲンを分解できるようにします。ERT はポンペ病の治癒法ではありませんが、筋力低下の進行を遅延させ、筋肉の機能を改善させます。ERT は定期的な間隔 ( たとえば、1 週間に 1 回または 1 カ月に 2 回など ) で行なわれる長期の治療です。用量は患者の体重をもとに決定されます。

ERT の安全性と有効性を試験する臨床試験は、1999 年に少数の重症ポンペ病の乳児、10 代の患者 2 名、および成人患者 1 名に対して実施されました。これらの臨床試験では、ERT が高い有効性を示し、特に疾患の初期から治療を始めた場合に効果が大きいことが明らかになりました。これらの初期の臨床試験における乳児発症型ポンペ病患者は心筋機能において大きな改善を示しました。多くの患者では骨格筋機能も同様に改善しました。ERT を開始した乳児発症型患者の一部は自分で歩くことすらできました。しかし、筋肉がいったん重度に傷害されると、完全に機能を回復することはできなかったことを付け加えておくことも重要です。

ポンペ病に対する ERT はまだ承認されていませんが、世界で 100 名以上の患者が臨床試験や適用拡大プログラムを介して現在 ERT を受けています。これらのプログラムにより、さらに広範な使用が承認される前から重症のポンペ病患者が ERT を受けることが可能になっています。臨床試験への登録に関する情報は、4 ページの『さらに詳しい情報を得るには』をご覧ください。

**Q** 遺伝子療法とは何ですか？ ポンペ病患者にどのように役立つものですか？

**A** 遺伝子療法の目的は、酸性 $\alpha$ グルコシダーゼを作る欠陥遺伝子を補充して、正常な酵素の産生を始めるのに必要な遺伝情報を体に与えることです。これにより、ポンペ病は治癒される可能性があります。しかし、遺伝子療法に関する研究はまだ初期段階です。もっとも大きな問題のひとつは、筋細胞に遺伝子を移入する方法を見つけることです。研究者はこれまで、通常見られる風邪のウイルスのさまざまな株を用いてマウスやウズラに遺伝子を移入することに一定の成功を収めています。両方の動物モデルにおいて、ウイルスは酵素を産生し始める肝臓に到達し、血流を介して酵素を筋細胞に送ります。数日以内に、酵素がグリコーゲンを分解し始め、筋肉の機能が向上します。このアプローチは、ヒトで試みる前に安全性や有効性を評価するためにさらに研究を重ねることが必要です。遺伝子療法研究がどのように進行しているかを検索するためには、4 ページの『さらに詳しい情報を得るには』をご覧ください。

**Q** 骨髄移植はポンペ病治療の選択肢ですか？

**A** 骨髄は骨の中の柔組織で、ここで新しい幹細胞が作られます。正常な幹細胞はポンペ病患者では失われている酵素を含む新しい細胞を産出する能力を持っています。骨髄移植 ( BMT ) は、十分量の酵素を産生しない骨髄幹細胞を筋肉に酸性 $\alpha$ グルコシダーゼを供給する正常な幹細胞で置き換える方法です。このアプローチは試験中ですが、まだ成功していません。

**Q** 新しい治療法を開発する過程はどうなっていますか？

**A** 新しい治療法を開発する過程は、まず研究者が理論を検証する実験室の中で始まります。その後動物実験を行ない、うまくいけば、臨床試験と呼ばれるヒトでの研究試験となります。これらの試験の目的は、治療法の安全性やその治療法がどれくらい良好に機能するかに関する情報を集めることです。実験的治療法のヒトへの使用が承認されるまでには何年もの厳密かつ慎重な検証が必要です。

### 臨床試験の相：

臨床試験は 4 つの段階 ( 相 ) で実施されます。プロトコールと呼ばれる試験計画書で試験の各相における目標を明確にしています。

- **第 1 相**では、実験的治療が少人数の志願者に対して実施され、副作用や用量などの安全性についての情報を集めます。
- **第 2 相**では、治療は第 1 相より多くの患者に対して実施され、治療がどのくらい有効かを判断し、安全性についてさらに情報を集めます。第 2 相試験が有望であれば、研究は第 3 相においてさらに多くの医療センターに拡大されます。
- **ポンペ病の第 3 相臨床試験**では 50 ~ 60 名の患者を登録し、治療がポンペ病患者にどのような影響を及ぼすかについて、はるかに広範な臨床像を作成します。
- **第 4 相試験**は、通常、治療が承認された後に実施され、他の療法と組み合わせた場合のリスク、有益性、有効性に関する情報をさらに集めます。

臨床試験の過程に関してさらに情報が欲しい場合は、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) にアクセスしてください。

**Q** 臨床試験に参加する利益とリスクは何ですか？

**A** ポンペ病のような希少疾患については、研究に参加すれば、患者の生活を改善する、命を救う、または延ばすことができる実験的治療に患者が接することが可能になります。適用拡大プログラムは、重症であるため臨床試験に適格とならない患者に ERT を提供することができます。さらに多数の患者を登録する ( しかし、治療を比較するために患者をさまざまな群に割り付ける ) 無作為化試験は、それほど重症でない患者に、筋力低下が進行して軽度の障害の範囲を超えてしまう前に ERT を始める機会を与えます。患者の健康状態は綿密に監視されるため、臨床試験に登録することは、ポンペ病の専門家による医療に接する機会も与えてくれます。

## ポンペ病における医療の進歩 ( 続き )

---

臨床試験への参加を決める前に、利益だけでなく、起こり得るリスクを推し量ることが重要です。プロトコールを読み、かかりつけの医療従事者（またはお子さまのかかりつけの医療従事者）と話し合っ、臨床試験に参加するチャンスや治療が開始されるまでにどのくらいの期間があるかについて、賢明に判断できるようにしてください。臨床試験に参加することがあなたの健康状態、家族、仕事、あなたに関係するあらゆる事柄にどのように影響するかを考えましょう。登録を決めた場合、どのような種類のサポートが利用可能であるか（たとえば、治療を受けるためにある程度の距離を旅行しなければならない場合に、かかる費用は一部でも負担してもらえるのかなど）を必ず質問するようにしましょう。ポンペ病に対する ERT 臨床試験に関して質問がある場合は、試験の主催企業である Genzyme 社の Medical Information 部に連絡してください（4 ページの『さらに詳しい情報を得るには』をご覧ください）。

Q

わたしの住む地方で進行中の臨床試験を検索するにはどのようにすればよいでしょうか？

A

ポンペ病患者を現在募集中の世界中の臨床試験の情報を得るためには、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)（米国立衛生研究所のサービス）にアクセスし、検索エリアで「Pompe」と入力してください。下記の『さらに詳しい情報を得るには』に記載の International Pompe Association（IPA）などの団体に連絡することにより、さらに詳細な情報を得ることができます。



### さらに詳しい情報を得るには

次の情報源は、ポンペ病に関する研究の発展と治療の進歩に遅れをとらずに情報を得るのに役立ちます。

- **International Pompe Association ( IPA )** はポンペ病に関する臨床試験や治療に関する試験の最新情報を頻繁に発表しています。IPA のホームページ [www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org) にアクセスし、「Latest News」をクリックしてください。遺伝子治療および酵素補充療法 ( ERT ) に関する研究論文、IPA 会議の要旨、ERT 臨床試験に参加した患者や小児患者の両親からの直接報告へのリンクもあります。
- **Genzyme 社の Medical Information 部**ではポンペ病に対する ERT 臨床試験への登録についての具体的な質問に答えることができます。米国では、1-800-745-4447 に電話するか、[medinfo@genzyme.com](mailto:medinfo@genzyme.com) にメール送信してください。ヨーロッパでは、31-35-699-1499 に電話するか、[eumedinfo@genzyme.com](mailto:eumedinfo@genzyme.com) にメール送信してください。米国およびヨーロッパ以外であれば、1-617-768-9000 に電話してください。
- オランダの **Pompe Center at Erasmus University** では、ホームページ [www.pompecenter.nl](http://www.pompecenter.nl) を介して研究及び治療上の進歩の情報を共有することにより、ポンペ病への理解を深めることを追求しています。ホームページには世界中のポンペ病サポート団体および神経筋疾患研究センターへのリンクもあります。
- Genzyme 社が主催する **Pompe Community** のホームページ [www.pompe.com](http://www.pompe.com) で ERT とポンペ病に関する情報を提供しています。
- **Pompe's Group of the Association for Glycogen Storage Disease ( AGSD-UK )** は、ポンペ病に関する研究を支援し、AGSD 年次大会でのポンペ病に関する会議、ならびにニュースレターや Pompe's Group のホームページ [www.pompe.org.uk](http://www.pompe.org.uk) に発表される研究に関する最新情報を通じて、治療における進歩に対する認識を高める患者団体です。

本発行物は扱っている事柄に関する一般情報を提供することを目的として作成されています。International Pompe Association が医療などの専門サービスを提供していないという理解のもと、International Pompe Association による公共サービスとして本発行物が提供されています。医療は常に変化する科学です。診療においては人的ミスや変更が発生するため、このような複雑な資料の精確さを保証することは不可能です。本発行物の情報については別の情報源、特にかかりつけの医師に確認することが必要です。