

# PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY REVIEWS

## 抄訳シリーズ

No.42

## CONTENTS

1

### 神経性食思不振症と肥満における骨代謝

Madhusmita Misra, MD, MPH; Anne Klibanski, MD

国立成育医療研究センター生体防御系内科部 内分泌・代謝科 内木 康博

2

### クラインフェルター症候群と腫瘍：小児から成人まで

Vincenzo De Sanctis, MD; Bernadette Fiscina, MD, MPH;

Ashraf Soliman, MD, PhD, FRCP; Michela Giovannini, MD;

Mohamed Yassin, MBBS, CABM, M Sc, FACP

茨城県立こども病院 小笠原 敦子

3

### オーファンドラッグの開発

Gregory M. Pastores, MD; Punita Gupta, MD

東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター遺伝子治療研究部・小児科 大橋 十也

#### 今号の概要

“PER” Volume 11, No. 1 & Supplement 1, 2013より, ①神経性食思不振症と肥満におけるホルモンの変化による骨代謝への影響, ②小児と成人のクラインフェルター症候群における腫瘍の合併, ③オーファンドラッグ法によるライソゾーム病治療薬の開発と展望, についてのレビューを紹介します。

総監修: たなか成長クリニック院長 田中 敏章

# 神経性食思不振症と肥満における骨代謝

## Anorexia Nervosa, Obesity and Bone Metabolism

Madhusmita Misra, MD, MPH<sup>1,2</sup>; Anne Klibanski, MD<sup>1</sup>

内木 康博 国立成育医療研究センター生体防御系内科部 内分泌・代謝科

### ● 神経性食思不振症の骨密度と骨折

神経性食思不振症(AN)はゆがんだボディイメージから生じる重度な栄養失調状態で、若年女性の0.2~1%に認められる。思春期ANでは骨形成と骨吸収のいずれのマーカーも低下し骨代謝回転の低下が認められるが、成人のANでは骨形成が低下し、骨吸収が増加する。さらにANでは骨折率も高い。

### ● 体組成の骨に対する影響

BMIと除脂肪体重はそれぞれ独立してBMDと相関し、さらに力学的負荷をより多く与える除脂肪体重が脂肪量より強い相関を示している。体重が改善したANでは大腿骨骨頭のBMDが改善するが、月経の回復が認められた場合は腰椎のBMDが改善することから、エストロゲンの海綿骨への作用が確認できる。

磁気共鳴分光法(MRS)で解析すると、成人ANでは骨髓脂肪の増加が認められる。さらに骨芽細胞の分化に働く成長因子Prer-1の濃度がANでは健常者より高く、これは骨髓内脂肪量と相関し、BMDと逆相関している。

寒さを感じると熱を産生する褐色脂肪とBMDは正に相関するが、この褐色脂肪組織はANでは減少している。これはおそらくエネルギー消費を抑えるためのANの適応であり、IGFBP-2を介してIGF-Iによって調整されていると考えられる。

### ● 脂肪組織によるアディポサイトカインとホルモン調節の骨代謝に対する影響

レプチンは、中枢性には交感神経系を介して椎体骨に負の作用を示し、末梢性には末端骨に正の作用を示すという、相反する骨への作用を有する。ANでは皮下脂肪が少ないためレプチン値も低下しており、それがBMDの低下と骨の微細構造の異常を招く。アディポネクチンとBMDは健常者で負の相関を示す。これはRANKLを介して破骨細胞に抑制的に働くからであるが、ANでは必ずしもこの相

関が認められていない。他にANでは炎症性サイトカインが上昇しており、破骨細胞を刺激して骨吸収を促進する。

ANではLHの分泌が低下することでエストロゲンとテストステロンが低下する機能的な低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が生じる。エストラジオールもテストステロンも骨形成に関係するため、これらの値が低下するANでは、初経年齢の遅れや無月経期間が長くなるとBMDの低下を招く。ただしエストラジオールの投与によってもAN女性のBMDが増加しないのは、おそらくエストロゲンによってIGF-Iが抑制されることが関係している。

ANでは成長ホルモン(GH)結合蛋白が低下していることから、GH受容体の発現が低下してGH抵抗性の状態にあると考えられる。このためANではIGF-Iが低下し、GHが上昇している。GHの上昇により飢餓状態でも脂肪分解によって糖新生系を介して血糖を正常に保つことができる。GHはANのBMIと脂肪量に逆相関しており、これはIGF-I低値とGH分泌刺激物質であるグレリン高値によって誘導される。体重が正常であれば、GHが高いとBMDは増加するが、ANではGH抵抗性の状態にあるため増加しない。これに対してIGF-IはBMDと正に相関していることから、ANの女性にIGF-Iを30 µg/kg/回を1日2回投与するとBMDの増加が認められ、エストロゲンと併用するとより効果が増強するという報告がある。しかし、これはまだ確立した治療法ではない。

ANでは相対的高コレステロール血症の状態にあり、これは低栄養状態においても血糖を保つために糖新生を促進させる作用がある。コレステロールはBMIと脂肪量に対し負に相関しており、BMIが低いと分泌の頻度が増加し、半減期も延長する。また高コレステロール血症は、骨形成マーカーの低下とBMDの低下とも相関が認められる。

ANでは血糖値が低いいため、インスリン値も低い。このため糖新生と脂質分解が亢進するので、低栄養にもかかわらず血糖を保つことができる。インスリンは骨に対して同化に働くため、インスリン値が低いとBMD低下につながる。膵臓のβ細胞から分泌されるアミリンはインスリンと

<sup>1</sup>Neuroendocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02114; <sup>2</sup>Pediatric Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital for Children and Harvard Medical School, Boston, MA 02114 USA

同じモル数だけ分泌されるので、インスリンと同様にアミリン低値もBMD低下と相関する。

グレリンは胃のオレキシン産生細胞から分泌される摂食促進ホルモンで、食事前に上昇し食後に低下する。加えてグレリンはGHとACTHの分泌を刺激し、ゴナドトロピンの分泌を抑制する。グレリン受容体が骨芽細胞に発現していることから、グレリンが骨芽細胞の活性に作用していると考えられる。加えてグレリンは利用可能エネルギーの純量に関与しており、その値は安静時エネルギー消費量と脂肪量に対して相反する関係を持つ。同じく消化管ホルモンのPYYは腸管のL細胞から分泌され、食後血中濃度が上昇し満腹感をもたらす、栄養状態のいかんにかかわらず脂肪組織の量とは負に相関する。加えてPYYはゴナドトロピン分泌に作用し、げっ歯類ではPYYが高いと骨塩量が減少する。AN女児では正常体重女児と比べてPYYが上昇しており、これは思春期のANでは骨代謝マーカーの低下と相関しているが、AN成人では腰椎と腰のBMDの低下と相関している。

### ● 栄養摂取が骨に与える影響

ANでは主に脂質摂取の低下により総摂取カロリーが低下しているが、繊維質の摂取は多く、サプリメントとしてのビタミンや微量元素の摂取は正常であることがしばしば認められる。脂質摂取の減少はインスリン、IGF-I、レプチンを低下させグレリンを上昇させるが、繊維質の摂取はミネラルの吸収を抑える。よってANではビタミンDやカルシウム摂取が多くてもBMDの増加にはつながらない。

### ● ANにおけるBMDの低下に対する管理

ANでは経時的なBMDの評価が必要で、特に長期にわたり低体重で無月経の思春期女児ではDXAによる1年ごとのBMD計測が推奨される。体内のカルシウムおよびビタミンD量は最適化すべきであるが、ANではこれらの摂取は十分で血中濃度は正常より高いので、これらを補充してもBMDは改善しない。BMDを上げるには体重を増やして月経を再開させることが重要であるが、特に思春期AN女子で改善するのは困難で、この時期を逃すとBMDは生涯低値のままである。

思春期のANではすでに骨代謝が抑制されているため、骨代謝抑制作用を有するビスフォスフォネート製剤は椎体のBMDを増加させない上に骨吸収も抑制するので、適切な治療法ではない。一方成人では、骨吸収が亢進しているのでビスフォスフォネート製剤は有効であると考えられ、またリセドロネイトでBMDが増加したという報告もある。

BMDが低下して骨折歴があり、体重増加や月経の回復が困難であった思春期のANには薬物療法を検討すべきであるが、骨折歴がない場合も検討すべきである。というのも思春期は最大骨塩量を獲得する時期で、この時期を逃すと一生BMDは低いままで後になって回復は難しいか

らである。思春期に使える薬物は数が限られているが、その有効性は示されており、15歳に達していれば薬物療法の適応としてよい。100 μgのエストラジオール貼付剤と月12日の5~10mgのメドロキシプロゲステロン、もしくは200mgのプロゲステロン療法が推奨される。ただし血栓症や催奇形性には注意する。

### ● 肥満のBMDと骨折

肥満では脂肪に対して相対的に除脂肪組織が少なく、転倒したときに骨にかかる体重が重いことで骨折の危険性が増す。

### ● 体格の骨に対する影響

内臓脂肪組織(VFT)は骨折の危険性を増す。VFTが皮下脂肪(SFT)に比べて多い思春期の肥満女子ではBMDが低下しており、加えてSFTを同じにして相関を見るとVFTは腰椎と全身のBMDとに負に相関していた。15~25歳の健常女性でもSFTは骨の構造や強度に良い影響を与えるが、VFTはそうではないと報告されている。他にも閉経前の肥満女性では年齢やBMIとは独立してVFTとBMDに負の相関があり、逆に筋肉量とBMDは正に相関している。この研究ではIGF-IがVFTに負に相関していることから、IGF-Iが低いことでVFTが増え、骨に悪影響を与えることが示された。

### ● 脂肪組織によるアディポサイトカインとホルモン調節の骨代謝に対する影響

肥満では血中のビタミンD濃度は低いにもかかわらず、BMDの低下や骨の構造とは相関を認めない。しかしマウスの実験で高脂肪食と高脂血症は骨新生を低下させ骨吸収を増加させるため、重い体重から来る機械的刺激による骨増強効果を打ち消してしまう。この骨吸収の増加は炎症とRANKLやIL-6、TNF-α、IL-1β、IFN-γなどの破骨細胞形成サイトカインによるTリンパ球の増加によるものと考えられる。

肥満ではレプチンが上昇し、アディポネクチンが低下していることが多く、それがBMDに良い影響を与えるが、一方でIL-6、TNF-α、Eセクレチン、sICAMなどの炎症性サイトカインも上昇し、破骨細胞による骨吸収が増加する。

### ● 減量手術後の著しい体重減少による影響

短期的には減量手術によって体重が減ることが、特に皮質骨で、BMDを低下させているという報告がある。減量後は食後に分泌されるGLP-1やGIPなどの骨形成に働くインクレチンが上昇し、骨形成が増加し骨形成マーカーも増加する。しかし術後の異化状態が炎症性サイトカインを増加させ、骨吸収を刺激したり、腸管からのビタミンD吸収不全によるPTH増加によって骨吸収マーカーも増加する。ただし結論は長期的な結果を待たなければならない。

# クラインフェルター症候群と腫瘍： 小児から成人まで

## Klinefelter Syndrome and Cancer: From Childhood to Adulthood

Vincenzo De Sanctis, MD<sup>1</sup>; Bernadette Fiscina, MD, MPH<sup>2</sup>;  
Ashraf Soliman, MD, PhD, FRCP<sup>3</sup>; Michela Giovannini, MD<sup>4</sup>;  
Mohamed Yassin, MBBS, CABM, M Sc, FACP<sup>5</sup>

小笠原 敦子 茨城県立こども病院

### ● はじめに

クラインフェルター症候群(KS)は性染色体異常に基因する疾患で、出生500~1000人に1人の頻度で見られる。その多くは47,XXYであるが、48,XXXXYや46,XY/47,XXYも約20%に見られる。思春期前に診断されるのは10%未満で、KSと診断されていない男性が多く存在する。その症状は原発性性腺機能低下症に代表されるが、大別すると1)動作、認知、行動障害、2)腫瘍、3)心血管系疾患、4)内分泌代謝性疾患と自己免疫性疾患にまとめることができる。

乳児期は頭囲がやや小さい、筋力もやや低下、外性器が小さい、停留精巣などが報告されている。思春期前は脚が長く高身長で、学習障害や言語発達に問題のあることが多い。思春期開始は標準で、早期にはテストステロンが低値であるのに対しLH、FSHが上昇している。エストラジオールは高値であることが多い。インヒピンBは低値か感度以下である。成人の典型的所見は原発性性腺機能低下症である。25歳以降では25%にテストステロン低下、リビドーの低下があり、女性化乳房、体毛減少、女性型陰毛、筋力低下、体型不均衡なども見られる。肥満、糖尿病、成長ホルモン分泌不全、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能低下症、自己免疫疾患、骨粗鬆症も報告されている。

またKSでは胚細胞腫、リンパ腫、乳癌との関連が指摘され、それにはX染色体過剰による染色体異常やホルモンバランスの乱れが関与している可能性がある。これらの腫瘍発生率が高いことが指摘されているため、ここでは小児から成人まで現在報告されている腫瘍の現況について述べる。

### ● 性腺外胚細胞腫(EGCT)

EGCTは原始胚細胞が性腺まで到達せず途中で止まる間に発生する。この未熟な細胞からさまざまな腫瘍(精上皮腫、胎児性癌、未分化奇形腫、卵黄嚢腫、絨毛癌、混合胚細胞腫瘍)が発生する。典型的なEGCTは中心部に

多く、前縦隔が最も発生しやすい。悪性胚細胞腫は小児癌のおよそ15%にすぎず、15歳未満の小児に100万人に4人、米国の1年間の新規診断は225人である。しかしKSにおけるEGCTは1000人に1.5人で一般人口の50倍にもなる。特徴的な画像所見はないが、前縦隔あるいは後腹膜腫瘍は腫瘍との鑑別を要する。EGCTが中央部に多いのは、生殖隆起の変性と卵黄嚢の内胚葉から性腺への分化と移動が障害されるからである。KS患者ではなぜ移動が障害されるのか、なぜ異所性原始細胞にアポトーシスが起こらないのかは明らかでない。

癌が疑われたら、まず原発性精巣腫瘍を除外する。AFPの上昇は精上皮腫以外の組織、またβ-HCGの上昇は絨毛性組織の存在が示唆される。組織学的には精上皮腫とそれ以外の胚細胞腫瘍(絨毛癌、卵黄嚢腫、胎児性癌、奇形腫)に分類される。KSでは縦隔腫瘍による末梢性思春期早発症の報告が20例以上あり、中枢性思春期早発症は4例とまれである。

中枢神経系の胚細胞腫はまれで、これまでの報告は12例である。最初の報告は松果体胚細胞腫の摘出術3年後に縦隔内絨毛癌を発症した16歳の症例である。その他11例は、胚細胞腫9例、リンパ腫1例、星状細胞腫1例であった。脳内胚細胞腫の9例は12~35歳で、部位は松果体3例、視床下部3例、鞍上部1例、延髄1例、小脳と脳室1例であった。脊髄腫瘍を合併したのは3例で全例胚細胞腫であり、27~35歳で診断されていた。奇形腫や非転移性性腺腫瘍は全摘出が推奨される。英国では脳外悪性EGCTのstage 2~4で化学療法により5年生存率90%以上を維持している。松果体・鞍上部胚細胞腫は放射線療法と化学療法の併用で90%以上の寛解率である。脳内非胚細胞腫の3分の2は化学放射線療法で寛解している。

### ● 血液腫瘍

1961年に初めてKSの白血病が報告されて以来、成人KSと白血病の関連も注目されている。ある施設の検討では骨髄5633検体中、血液疾患があり性染色体の異数性を

<sup>1</sup>Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, 44121 Ferrara, Italy; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, NYU School of Medicine, New York, USA;

<sup>3,5</sup>Departments of Pediatrics and Hematology, Hamad Medical Center, Doha, Qatar; <sup>4</sup>General Practitioner, Lugo (Ravenna), Italy

持つのは22検体で、その6検体がKSであった。6検体のうち3検体は骨髄異形成症候群(MDS)、2検体は非ホジキンリンパ腫(NHL)、1検体は急性骨髄性白血病(AML)であった。他のスタディではAML 1200例中47,XXY核型はたった1例であったという報告があり、KSと白血病の合併は偶然と結論している。一方、KS 466例の死因の検討では、15例が乳癌、肛門癌、膵臓癌で死亡しているが血液腫瘍による死亡はなかった。デンマークにおけるKS 696例の調査でも白血病は1例でその頻度は一般人口と相違なかった。以上からはKSと白血病の関連は明らかでない。

## ● NHL

これまでの大規模調査でKS患者ではNHL発症の頻度が高いことが示されている。1959～2002年に英国で細胞学的にKSと診断された3518例の調査では、一般と比較しその頻度、死亡率が高かった。NHLの標準化死亡率は3.5となり、性染色体が3本以上あると特にその頻度が高かった。病因として免疫学的異常が挙げられている。

## ● 乳癌

一般人口では0.1%であるのに対し、乳癌男性の4～20%が47,XXY核型であるため、乳癌がKSの指標と考えられている。KSの乳癌リスクが上昇することは1975年に初めて報告された。デンマークにおけるKS 696例の検討では関連は示されていないものの、英国における3518例の検討では乳癌発症が20～50倍と高頻度でその死亡率は60倍と報告されている。メタ解析では、KSの乳癌は約3%に対し一般人口では0.5%である。モザイク型の方がより頻度が高いが十分な説明はできていない。

KSでは血中エストラジオール値が正常男性の約2倍で、エストラジオール/テストステロン比も46,XY男性と比較し有意に上昇していることから、乳癌の原因としてホルモンバランスの不均衡が考えられている。

KSの乳癌発症の頻度は女性よりも低い一般男性よりは高率であるため、自身による触診と医師による触診が薦められる。特に一側性や乳輪外側の腫瘤がないか定期的に触診すると良い。KSの乳癌のピークは70歳頃であるため、老年になっても継続すべきである。リンパ節腫大にも

留意し、必要であれば超音波検査、マンモグラフィーを施行する。家族歴がある場合はBRCA遺伝子(特にBRCA2)解析を行い、結果に応じた治療を行う。

## ● その他の腫瘍

上記の他には肺、胆嚢、肝外胆管腫瘍が知られている。ある大規模疫学研究によると、対象となったKSの喫煙頻度がより高かったかどうかは不明であるが、彼らの肺癌の罹患率と死亡率が高いことが示された。しかし喫煙に関連する食道癌、喉頭癌、膀胱癌の増加は見られなかった。一方、前立腺癌には罹患しにくい。テストステロン低値であることが防止効果につながるかは比較できるデータがないが、補充療法をした場合と比較すると明らかになるかもしれない。また、放射線療法に続きアンドロゲンブロック療法を7年受けて前立腺癌を発症した55歳男性の報告があり、アンドロゲン療法の前や治療中にはPSA測定と直腸診による経過観察が提唱されている。KSの多発性腫瘍を示すデータはない。

## ● 腫瘍のリスクとバイアス

これまでにKSの比較的大規模な調査が3報告あるが、調査集団の年齢に差があるとバイアスがかかる。腫瘍発症率を過大に評価する要因の一つに、染色体異常を診断した時期がある。対象者が腫瘍診断前に遺伝学的検査を受けた者のみである試験と、診断と同時にまたはその後に検査を受けた者が含まれている試験では、発症率が異なる。もう一つの要因は、対象者の半数以上がKSと診断されていない試験で相対危険度が評価されていることである。文献上のデータはこのようなバイアスに左右されやすいため、その解釈にはそれぞれに呼応した注意が必要である。

## ● まとめ

KSでは腫瘍全体の頻度が一般人口と変わらないものの、ある種の腫瘍発症頻度は高く、X染色体過剰とホルモン環境の不均衡が関与している可能性がある。疫学的にリスクが示されているのは性腺外胚細胞腫、NHL、乳癌であり、患者への適切な説明が重要である。

# オーファンドラッグの開発

## Orphan Drug Development

Gregory M. Pastores<sup>1</sup>, MD; Punita Gupta, MD<sup>2</sup>

大橋 十也 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター遺伝子治療研究部・小児科

### 抄録

オーファンドラッグ法(ODA)により促進された米国国立衛生研究所(NIH)とバイオテクノロジー企業Genzyme社との共同事業の成果として、1991年にライソゾーム病の一つであるゴーシェ病の治療薬が発売された。その後もODAによる優遇措置を受け、Bayh-Dole法(1980年)により促進された産学連携プロジェクトとして、他のライソゾーム病に対する治療法が導入された。今日では、いくつかの酵素製剤が使用可能となっているほか、基質合成を阻害したり、分子シャペロンとして作用する低分子医薬品など、酵素補充療法以外の治療選択肢にも期待が寄せられている。疾患に特異的な治療を行っても疾患経過の改善の程度は一様ではなく、長期の安全性と有効性の両方を明らかにするために症例登録や観察プログラムによるデータ収集が行われている。また骨病変や脳病変に対する効果が限定的であるなどの未解決問題があり、新規の治療戦略が待たれる。高額の治療費や治療アクセスに関連した問題にも対応が必要である。

### はじめに

米国ではODAの制定により希少疾病用医薬品の開発を促進すべく、産業界に対するさまざまな優遇措置が導入された。その後、日本、オーストラリア、欧州連合諸国でも同様の法律が制定された。同時に一部の研究者たちは、治療法の開発や研究による学術的成果としてだけでなく、米国連邦政府が出資する研究で生じた知的財産に適用されるBayh-Dole法で認められる経済的利益のためにも、治療法を開発を支援することに関心を寄せた。米国では、医学分野での画期的発見のうち相当数がNIHの出資を受けており、そのうち慈善団体からの追加支援を受けて学術機関が行っている研究もある。したがって、これらの法律は米国の経済制度を製造ベースからイノベーションベースへ転換させるのに非常に重要な役割を果たしたと考えられる。

ODAによりさまざまな経済的優遇措置が規定され、対象患者が少なく経済的利益が見込めない分野の研究や医薬品開発への出資に関連した産業界の問題への対応が可能となった。

### ライソゾーム病治療薬の開発

ライソゾーム病の領域では、いくつかの治療法(多くは酵素補充療法)が実施可能となった。最初に市販された酵素製剤はI型ゴーシェ病を対象とするもので、ヒト胎盤から精製される製剤であったが、これ以降に開発されたライソゾーム病に対する酵素製剤の多くは遺伝子組換え技術により作製された。

酵素補充療法は疾患を改善するが、特に骨や脳に病変が生じる疾患をはじめとして、長期の転帰はまだ明らかにされていない。一方で、製薬企業が大きな収益を上げたことで、オーファンドラッグの適正薬価に関して懸念が生じることになった。やがて患者家族により、個々の患者の治療だけでなく、更なる研究を促すための支援団体が立ち上げられた。実際、こうした支援団体が治療法の開発に参加する場合、事業計画書にその支援団体が有する権利が明記されている。希少疾患患者の管理における統一されたアプローチの確立を促進するため、いわゆる“ステークホルダー(利害関係者)”のシンポジウムが開催されている。

ライソゾーム病の有病率は、特定の期間内に診断された症例数に基づいて推定されている。家族歴がない場合など、診断がかなり遅れることもあり、また地域によっては専門の施設がなく診断の確定が困難になることもある。企業がどの疾患を創薬の標的とするか判断する際には、これらの点が問題となる。

自然歴に関する知見が不完全であることや疾患経過に影響する因子の存在が、臨床試験の適切な患者選択や臨床エンドポイントの選定を困難にしている。また今のところ、ほとんどの臨床試験で症例数が少なく、初期の観察期間が短く、対象も軽症例が多いという状態である。合併症

<sup>1</sup>Department of Medicine, Yale University School of Medicine, 333 Cedar St. LMP 1080, PO Box 208019, New Haven, CT 06520-8019 USA, <sup>2</sup>Department of Neurology and Pediatrics, NYU School of Medicine, New York, NY

発生率、生存期間、健康関連QOLへの影響を見極めるため、長期間の追跡調査も必要であり、関与する企業の大半は、自然歴、疾患経過および治療成績についてレジストリまたはサーベイランスプログラムを確立した。

## ● 今後の展望

希少疾患は、より頻度の高い疾患と同じ機序を有する可能性のある単一遺伝子疾患であると考えられるようになってきている。したがって、ライソゾーム病などの希少疾患に関する研究は、一般集団に発生する幅広い疾患群に対する治療手段について洞察をもたらす可能性がある。例えば、グルコセレブロシダーゼ(ゴーシェ病における欠損酵素)の遺伝子変異とパーキンソニズムのリスク増大との関連性が研究で示されている。最終的に、ゴーシェ病に伴う生化学的障害や分子レベルの異常との関連性が示されれば、パーキンソン病(PD)に対する合理的な薬剤設計の道筋となるかもしれない。PDには種々の原因によるライソゾームの機能障害が関連することが示されてきている。

ライソゾーム病で見られる組織沈着を酵素以外の形で除去しうる作用機序を有する低分子の同定にも関心が寄せられている。そのような治療選択肢としては、基質合成阻害薬や分子シャペロンの使用などが挙げられる。これらの薬剤の開発にかかる費用は、有望な薬剤の中に他の適応ですでに当局の承認を得たものがあると判明した場合、削減できる可能性がある。その例としては、ゴーシェ病におけるアムプロキソール(去痰薬)の使用がある。既存薬を希少疾患の治療薬として転用することにより、臨床試験未実施の薬剤と比べて開発期間が短縮され、潜在的な安全性の懸念に関するリスクが低減されることが期待される。また、幅広い基質の前駆物質の抑制といったように、広い適応を有する薬剤であれば、個々の疾患に対する治療費を削減できる可能性がある。

一部の研究者から、オーファンドラッグの市場独占による「逆説的影響」、すなわち新規開発された医薬品だけでなく、すでに他の適応に対して幅広く使用されている医薬品に対しても不必要に高い薬剤費がかかっているという問題が指摘されている。人々の生活や治療効果の質への影響に関する社会的価値観を顕在化させるとともに、これら

の問題を意思決定プロセスに明示的に反映させる方法を模索するため、オーファンドラッグに対する費用償還の可否決定に関わるトレードオフについて、社会にもっと情報を提供していく必要があると示唆されている。

ライソゾーム病の中には、中枢神経系障害、顕著な骨格変化またはその両方を特徴とするものがある。残念なことに、これらの障害は既存の治療法では顕著に改善せず、重要な未解決課題となっている。このような状況で予後改善するには複合的なアプローチが必要である可能性が高く、複数の企業による共同開発が必要であろう。

## ● まとめ

研究者とバイオテクノロジー企業とその出資者の協力により、一部のライソゾーム病における患者管理は著しく進歩した。患者とその家族も積極的に関与しており、大半のケースでは臨床試験参加のために厳格な規則の遵守や治療実施施設への転院といった個人的な犠牲を払ってきた。基礎研究での検討事項、診断に関連する課題(新生児スクリーニングなど)、疾病負荷、治療効果の代替指標(バイオマーカーなど)ならびに医療機関へのアクセス(診療費用の償還、経験豊富な施設など)については、オーファンドラッグに関する現在の規制では対象とされていない。これは、基礎研究においては医学的ニーズへの対応やそれによる利益獲得の可能性について研究者や企業の関心が低いことを表していると考えられる。疾患の性質が特殊であるがためにキャリアとしての機会が狭まり、関心の対象が重複することも多い。

現行のODAは、欠点こそあるものの、一昔前は対症療法しかできなかったライソゾーム病の分野において、疾患特異的な治療法の開発を促した。一方、ほとんどのライソゾーム病では、たとえ一次的な原因を標的とする治療法であっても既存の治療法では不十分と考えられ、最善の転帰を確実に得るためには、多面的なアプローチが必要である。早期診断と適時介入が治療の成功を左右する重要な要素であることも明らかである。したがって、新生児と高リスク集団を対象とするスクリーニングも並行して開発していくことが非常に重要となる。

医療機器認証番号 22400BZX00097000  
機械器具74 医薬品注入器  
管理医療機器 医薬品・ワクチン用注入器  
JMDNコード 12504002

成長ホルモン製剤 グロウジェクトBC注射用8mg 専用注入器

# グロウジェクト<sup>®</sup> 2

## Groÿjector<sup>®</sup> 2



■「操作方法又は使用方法」、「禁忌・禁止を含む使用上の注意」等は取扱説明書・添付文書をご参照ください。

製造販売元

パナソニック ヘルスケア株式会社

〒105-8433 東京都港区西新橋2-38-5 西新橋MFビル

販売元

JCRファーマ株式会社

(資料請求先:学術企画部) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号

2014.1.作成

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

薬価基準収載

処方せん(医薬品<sup>注</sup>) 注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

# グロウジェクト<sup>®</sup>

注射用1.33mg  
注射用8mg  
BC 注射用 8mg

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等につきましては  
製品添付文書をご覧ください。

製造販売元(資料請求先:学術企画部)

JCRファーマ株式会社

〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

2014.1.作成