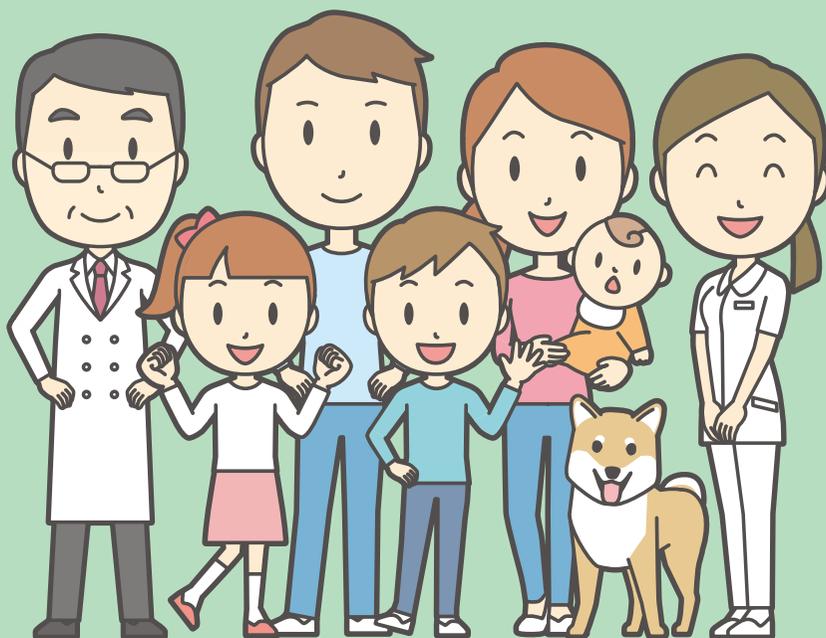


イズカーゴ[®]による治療を受ける 患者さんとお家族の方へ



はじめに

ムコ多糖症は、生まれつき、細胞の中のライソゾームという場所で働く酵素の欠損または働きが弱いことによって、酵素が分解するはずのムコ多糖(グリコサミノグリカン)が細胞の中にたまってしまい、さまざまな症状を生じる病気です。

ムコ多糖症はいくつかのタイプに分けられており、そのうちのひとつであるムコ多糖症Ⅱ型はイズロン酸-2-スルファターゼという酵素の欠損または働きが弱いことにより、ムコ多糖であるデルマタン硫酸とヘパラン硫酸が細胞の中にたまることで、さまざまな症状があらわれます。

ムコ多糖症Ⅱ型はムコ多糖がたまっていくことによる進行性の病気です。そのため、早期に発見して、早期に治療を開始することが重要です。

本冊子が、ムコ多糖症への理解を深めていただき、病気とともに歩み、前向きに治療を続けていただくための一助となれば幸いです。



大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 **濱崎考史**

Contents

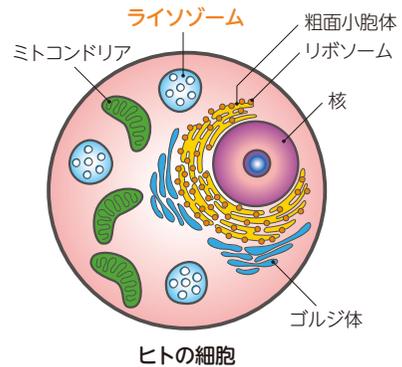
ムコ多糖症とは	3
ムコ多糖症の原因	4
ムコ多糖症Ⅱ型の診断と検査	5
ムコ多糖症Ⅱ型の治療方法	6
イズカーゴ®はどのようなお薬ですか？	7
イズカーゴ®はどのように投与するのですか？	8
イズカーゴ®にはどのような副作用がありますか？	9
症状と治療の記録	10
医療費助成制度	14

ムコ多糖症とは

ライソゾームの働きとムコ多糖症

ライソゾームは、体の中でいらなくなった物を取り込んで分解する働きを持つ小器官です。ライソゾームの中には酵素というタンパク質が多く含まれており、いらなくなった物(タンパク質や脂肪、糖など)を分解する働きを担っています。

ムコ多糖は皮膚や骨、軟骨、靭帯などの組織に多く存在している多糖の総称です。いらなくなったムコ多糖はライソゾームの中で10種類以上の酵素によって分解されていきますが、この酵素の欠損または働きが弱いことによって、ムコ多糖が分解されずにライソゾームの中にたまってしまい、さまざまな臓器に障害を引き起こす病気をムコ多糖症といいます。ムコ多糖症の原因となるムコ多糖には、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、コンドロイチン硫酸などがあります。また、ムコ多糖症は欠損または働きの弱い酵素の違いによってⅠ型、Ⅱ型などのタイプに分けられています。



ムコ多糖症Ⅱ型とは

ムコ多糖症Ⅱ型はハンター症候群とも呼ばれます。ライソゾームの酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼの欠損または働きが弱いことにより、ムコ多糖のデルマトン硫酸やヘパラン硫酸が細胞の中にたまることで、下記のようなさまざまな症状があらわれます。ムコ多糖症Ⅱ型は、症状のあらわれる時期や神経症状の有無によって、主に重症型と軽症型に分けられます。重症型では幼児期から運動や言葉などの発達の遅れなどがあらわれます。

ムコ多糖症Ⅱ型の主な症状

- **乳児期**：体全体にひろがる蒙古斑、くりかえす中耳炎、臍・鼠径ヘルニア など
- **幼児期**：特徴的な顔つき(大きな頭、前額の突出、巨舌など)、関節可動域の制限(関節の痛み、関節の動かしにくさ、指を伸ばせないなど)、心臓弁膜の異常、中耳炎、難聴 など
- **学童～**
思春期：身長伸びが鈍くなる、呼吸障害、嚥下障害 など
- **成人期**：肝腫大(肝臓が腫れる)、心臓弁膜の異常、気道が狭くなる、呼吸困難、難聴、関節拘縮 など

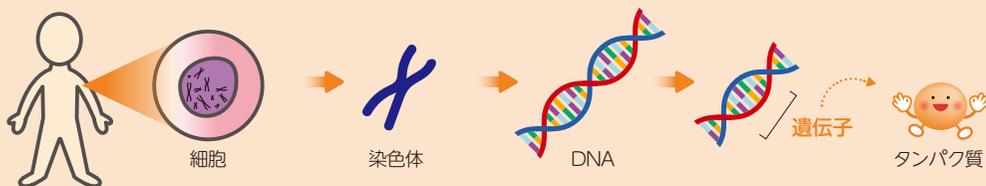
ムコ多糖症の原因

ライソゾームの中で働く酵素はタンパク質でつくられています。タンパク質を体の中でつくるための設計図となるのが遺伝子です。

遺伝子が本来の遺伝子から変化してしまうことを変異といいます。変異した遺伝子を持つことによって、酵素をつくることができなかつたり、働きの弱い酵素ができてしまうことがムコ多糖症の原因です。

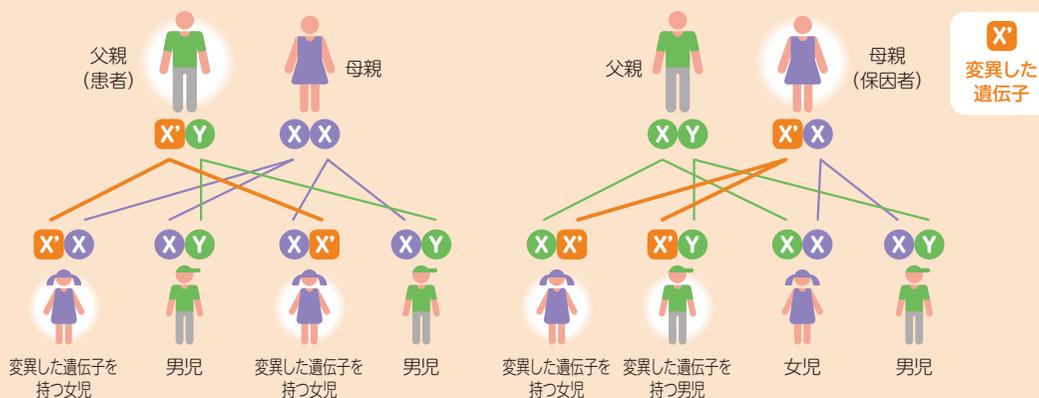
細胞の核の中には23対(46本)の染色体[1対(2本)の性染色体と22対(44本)の常染色体]があります。

染色体は二重らせん構造のDNAで構成されていて、DNAの上のタンパク質をつくる情報を持った一部分を遺伝子といいます。



ムコ多糖症Ⅱ型の原因となる変異した遺伝子は、ヒトの性染色体のうちX染色体の上にあります。性染色体は性別を決定する役割があり、男性はXY、女性はXXの染色体を持っています。ムコ多糖症Ⅱ型の男性の場合、X染色体が1本であるため、変異した遺伝子のみを持っているので必ず発症しますが、女性ではX染色体を2本持っているため、変異していない遺伝子の働きにより、発症しない(保因者)ことが多く、発症した場合も症状がほとんどあわれられません。

ムコ多糖症は、原因となる変異した遺伝子が、親から子どもに伝わることによる遺伝性の病気です。ムコ多糖症Ⅱ型ではX染色体潜性遺伝という遺伝形式によって、変異した遺伝子が伝わり、父親が患者さんの場合は、女兒には必ず変異した遺伝子が伝わりませんが、男児には伝わりません。また母親が保因者の場合は男児、女兒ともに50%の確率で変異した遺伝子が伝わりします。



ムコ多糖症Ⅱ型の診断と検査

ムコ多糖症に特徴的な症状がみられ、ムコ多糖症が疑われる場合には、X線検査、尿中のムコ多糖の検査、血液や細胞の酵素活性の検査、遺伝子検査などを行い確定診断をします。

ムコ多糖症Ⅱ型が疑われる場合は、確定診断までに下記のような検査を行います。

診察や問診

ムコ多糖症Ⅱ型でみられる以下のような症状の有無について確認します。

- **顔**：特徴的な顔つき(大きな頭、前額の突出、巨舌 など)
- **耳**：くりかえす中耳炎
- **皮膚**：大きな蒙古斑
- **関節**：関節の痛み、関節の動かしにくさ、歩行障害、指をまっすぐ伸ばせない など
- **発達**：運動や言葉の発達の遅れ

尿中ムコ多糖の検査

ムコ多糖症では分解できずに体にたまったムコ多糖が尿中に排泄されます。尿の中にムコ多糖の構成成分であるウロン酸の量がどれくらい排泄されているか、また、どの種類のムコ多糖が排泄されているかなどを調べます。

ムコ多糖症Ⅱ型では尿中にムコ多糖のデルマトン硫酸とヘパラン硫酸が多く排泄されます。

酵素活性検査

血液や細胞の中の酵素の働きを測定して、欠損または働きの弱い酵素を特定することで、ムコ多糖症であるかを確定診断します。ムコ多糖症Ⅱ型ではイズロン酸-2-スルファターゼという酵素の働きを調べます。

遺伝子検査

ライソゾームの中で働く酵素をつくるための遺伝子に変化があるかどうかなどを確認するための検査です。症状があらわれない保因者や酵素活性のみでは確定診断することができない場合などに必要に応じて行われます。

ムコ多糖症Ⅱ型の治療方法

ムコ多糖症Ⅱ型の治療には、さまざまな症状を引き起こす原因となる、たまっているムコ多糖を分解するための治療である、酵素補充療法と造血幹細胞移植、ムコ多糖がたまることによってあらわれている、さまざまな症状に対する対症療法があります。

酵素補充療法

酵素補充療法はライソゾームの中で働く酵素を、体外から点滴などで補う治療方法です。体外から投与された酵素が細胞の中に運ばれて、たまっているムコ多糖を分解することによって症状を改善します。

造血幹細胞移植

ムコ多糖症で行われる造血幹細胞移植には骨髄移植と、さい帯血移植の2種類があります。造血幹細胞は骨髄にありますが、赤ちゃんとお母さんをつなぐさい帯(へその緒)と胎盤の中に含まれるさい帯血にも存在し、血液中の赤血球、白血球、血小板をつくるもとになる細胞です。

造血幹細胞移植によって、患者さんの体に定着したドナーの造血幹細胞からつくられた血球細胞には、正常に働くことのできるライソゾームの酵素が存在します。この酵素の働きによって、たまったムコ多糖を分解することにより、症状を改善します。

対症療法

ムコ多糖症Ⅱ型では全身にさまざまな症状があらわれるため、それぞれの症状に応じた治療を行うことが必要になります。次のような対症療法が行われることがあります。

● 理学療法

関節を動かす範囲が狭くなり曲げ伸ばしが困難な関節拘縮には、理学療法による運動機能の改善や維持などが行われます。

● 薬物療法

気道に分泌物がたまりやすい場合の去痰剤などの服用、けいれん発作などに対する抗けいれん薬の服用などがあります。

● 外科療法

ムコ多糖症Ⅱ型では、中耳炎に対する、鼓膜に換気のためのチューブを挿入する手術をはじめとして、肥大した扁桃・アデノイドの切除、頸椎症に対する頸部の手術、手根管症候群の靭帯の手術、心臓の弁の異常がある場合に弁を交換する手術、など症状に応じて外科療法が必要になります。



イズカーゴ®は どのようなお薬ですか？



イズカーゴ®は

ムコ多糖症Ⅱ型の酵素補充療法に用いるお薬です。

イズカーゴ®を点滴で投与すると、

細胞の中に運ばれて、酵素として働くことによって、

たまっているムコ多糖の

デルマタン硫酸とヘパラン硫酸を分解し、

ムコ多糖症Ⅱ型の全身症状を改善します。

ムコ多糖症Ⅱ型では全身にムコ多糖がたまってしまうことによって、さまざまな症状があらわれます。脳などの中枢神経にムコ多糖がたまってしまうと、知的な発達の遅れ、行動の異常、睡眠障害、けいれん発作などの症状があらわれます。

脳に酵素を届けるためには血液脳関門という脳の仕組みを通過する必要があります。イズカーゴ®は血液脳関門の受容体にくっつくことのできる抗体と酵素を融合させたタンパク質でできているために、血液脳関門を通過して脳内まで酵素を届けることによって、脳などの中枢神経にたまったムコ多糖を分解します。

血液脳関門とは？



脳には血液脳関門(Blood-Brain Barrier、BBB)と呼ばれる、脳に必要な物質以外の異物が簡単に入らないようにする仕組みがあります。この仕組みによって、脳の毛細血管から酸素や栄養分などの必要な物質は脳内に取り込まれますが、細菌や化学物質が取り込まれないようにして脳を守っています。

薬などの物質は通常は血液脳関門を通過することはできませんが、毛細血管細胞にある受容体と呼ばれる部分に結合する構造を持っている薬は、血液脳関門を通過して脳に到達することができます。

イズカーゴ®は どのように投与するのですか？



イズカーゴ®は点滴で投与するお薬です。

1週間に1回投与します。

投与するイズカーゴ®の用量は、

体重1kgあたり2mgです。

生理食塩液で薄めて100mLの点滴を投与します。

1回の点滴時間は約3時間です。

投与中または投与後にあらわれる可能性のある症状

イズカーゴ®の投与中または投与後に、投与に関連する過敏性の反応(インフュージョンリアクション)があらわれることがあります。

過敏性の反応とは生体内に投与された異物(薬など)に対して、体を守ろうとする防御システムが、過剰または異常に反応するために生じるさまざまな症状のことです。過敏性の反応には投与に関連する過敏性の反応とお薬の成分に対するアレルギー反応があります。

投与に関連する過敏性の反応としては以下のような症状があります。

頭痛、さむ気、気を失う、だるさ、
めまい、発熱、発疹、
皮膚に赤や紫色の斑点(紅斑)がでる、皮膚
に赤いぶつぶつ(じんましん)がでる など

上記のような症状が投与中または投与後にあらわれた場合は、すぐに医師または医療スタッフに知らせてください。



イズカーゴ[®]には どのような副作用がありますか？



イズカーゴ[®]の投与によって

以下のような副作用があらわれる可能性があります。

- 発熱
- 皮膚に赤いぶつぶつ(じんましん)がでる
- さむ気(悪寒)
- だるさ(疲労)
- 頭痛
- めまい
- 気を失う

このような症状があらわれた場合は、

医師や医療スタッフにお知らせください。

投与中から投与数日後までは、

体調の変化に十分気を付けて過ごしてください。

治療を続けるにあたって

ムコ多糖症Ⅱ型の酵素補充療法は、現在あらわれている症状を改善することだけでなく、ムコ多糖がたまっていくことによって、脳などの中枢神経や心臓、呼吸器などに起こる重度の障害を防ぐことも目的に行われます。治療を継続しながら、病気とともに歩いていくために、気になること、分からないこと、不安に思うことなどについては、遠慮なく医師や医療スタッフに相談しましょう。



症状と治療の記録

症状についての記録

ムコ多糖症Ⅱ型では年齢や症状の進行、治療などによりあらわれる症状が異なることがあります。症状の中でも患者さんご自身やご家族の方が確認することができる症状については確認しておきましょう。

記入日 | 年 月 日

身長 . cm | 体重 . kg

症状の有無、症状や痛みがある場合は、症状のあらわれた時期、記入日における症状の程度を5段階（1：軽い症状がある～5：最も重い症状がある）で評価して記録しましょう。

部位	症状	症状の有無	症状があらわれた時期	程度
耳・鼻のど	中耳炎	なし ・ あり		1・2・3・4・5
	聞こえにくさ	なし ・ あり		1・2・3・4・5
	息苦しさ	なし ・ あり		1・2・3・4・5
	いびき	なし ・ あり		1・2・3・4・5
	睡眠時無呼吸	なし ・ あり		1・2・3・4・5
骨・関節	手	痛み	なし ・ あり	1・2・3・4・5
		変形	なし ・ あり	1・2・3・4・5
		動かしにくさ	なし ・ あり	1・2・3・4・5
	腕・肩	痛み	なし ・ あり	1・2・3・4・5
		変形	なし ・ あり	1・2・3・4・5
		動かしにくさ	なし ・ あり	1・2・3・4・5
	背骨	痛み	なし ・ あり	1・2・3・4・5
		変形	なし ・ あり	1・2・3・4・5
		動かしにくさ	なし ・ あり	1・2・3・4・5
足	痛み	なし ・ あり	1・2・3・4・5	
	変形	なし ・ あり	1・2・3・4・5	
	動かしにくさ	なし ・ あり	1・2・3・4・5	
腹部	お腹がポッコリしている	なし ・ あり		
	おへそまたは足の付け根部分がふくらんでいる	なし ・ あり		

発達について（運動や行動、言葉や理解について気になることがあれば記録しましょう）

治療についての記録

イズカーゴ®はムコ多糖症Ⅱ型の治療薬として1週間に1回点滴投与するお薬です。投与のスケジュールと投与後にあらわれた症状などについて、記録しておきましょう。

年 月 日 ~

年 月 日

平熱 . °C

投与日	投与前の体温	投与後の 症状の有無	あらわれた症状（例 発熱 など）
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	
/	. °C	なし・あり	

医療費助成制度

小児慢性特定疾病の医療費助成制度

18歳未満*の患者さんを対象とした、小児慢性特定疾病の医療費助成制度において、ムコ多糖症は対象疾患になります。

* 18歳到達後も引き続き治療が必要と認められる場合には、20歳未満の患者さんも対象となります。

医療費助成の申請の流れ

- 指定小児慢性特定疾病医療機関を受診し、小児慢性特定疾病指定医*による診断を受けて、医療意見書を作成してもらいます。
* 医療意見書の作成は小児慢性特定疾病指定医のみが行えます。各自治体から小児慢性特定疾病指定医が公表されています。お住まいの都道府県・指定都市の担当窓口にお問い合わせください。
- 居住している自治体窓口へ申請を行い、小児慢性特定疾病審査会にて認定されると、医療受給者証が交付されます。
- 指定小児慢性特定疾病医療機関において行われた保険診療に関してのみ医療費助成の対象となります。また、小児慢性特定疾病の医療費助成に係る自己負担上限額(月額)は年間の世帯収入などにより異なります。[下表は2021年5月現在の自己負担上限額(月額)]

階層区分	年収の目安 (夫婦2人子1人世帯)		自己負担上限額 (患者負担割合：2割、外来+入院)		
			一般	重症**	人工呼吸器等装着者
I	生活保護等		0円		
II	市町村民税非課税	低所得I (～約80万円)	1,250円		
III		低所得II (～約200万円)	2,500円		
IV	一般所得I (～市区町村民税7.1万円未満、～約430万円)		5,000円	2,500円	500円
V	一般所得II (～市区町村民税25.1万円未満、～約850万円)		10,000円	5,000円	
VI	上位所得 (市区町村民税25.1万円～、約850万円～)		15,000円	10,000円	
入院時の食費			1/2自己負担		

* 重症：①高額な医療費が長期的に継続する者[医療費総額が5万円/月(例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円/月)を超える月が年間6回以上ある場合]、②現行の重症患者基準に適合する者、のいずれかに該当。

小児慢性特定疾病の医療費助成制度に関する詳しい情報は小児慢性特定疾病情報センターのホームページで検索、または都道府県・指定都市の担当窓口にお問い合わせください。

小児慢性特定疾病情報センター

🔍 検索

<http://www.shouman.jp/>



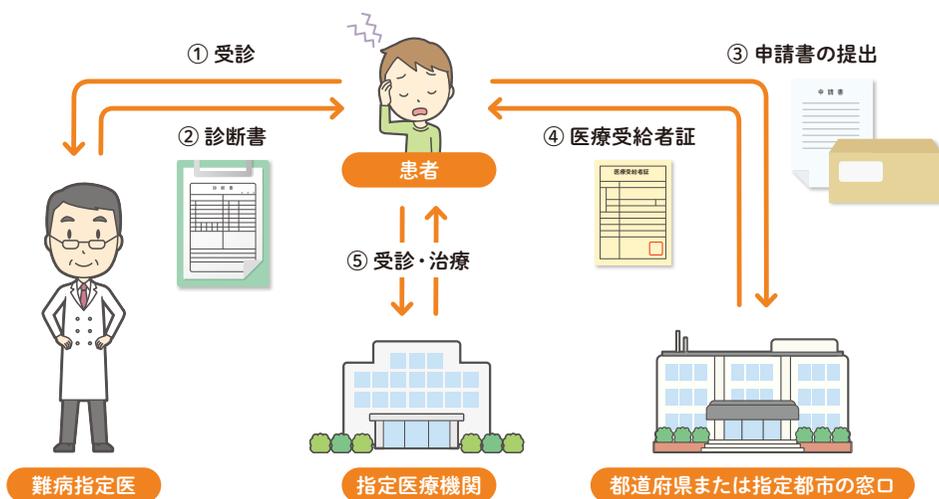
難病医療費助成制度

ムコ多糖症はライソゾーム病*のひとつとして、「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)において指定されている「指定難病」です。「指定難病」は難病にかかる医療費助成制度を受けることができます。

* ライソゾームの中の酵素が欠損または動きが弱いことによって引き起こされる病気をライソゾーム病といい、ムコ多糖症はライソゾーム病のひとつです。

難病医療費助成の申請の流れ

- 医療費助成を受けるためには、まず難病指定医*による診断を受けて診断書を作成してもらいます。
- 都道府県または指定都市の窓口申請を行い、医療受給者証を取得します。
- 指定医療機関(都道府県・指定都市から指定を受けた病院・診療所、薬局、訪問看護ステーション)を受診した場合、難病の治療にかかる医療費に対して給付が行われます。



* 申請に必要な診断書の作成は都道府県・指定都市から指定を受けた難病指定医に限られています。難病指定医については、難病情報センターホームページ(<http://www.nanbyou.or.jp/>)で検索するか、お住まいの都道府県の窓口にお問い合わせください。

難病医療費助成制度に関する詳しい情報は難病情報センターのホームページで検索、または都道府県・指定都市の担当窓口にお問い合わせください。

難病情報センター

検索

<http://www.nanbyou.or.jp/>



医療機関名



兵庫県芦屋市春日町3番19号