

セロイドリポフスチン症 2型 (CLN2) の治療と

向き合うために





CLN2 とはどのような病気でしょうか？

進行性の小児神経変性疾患

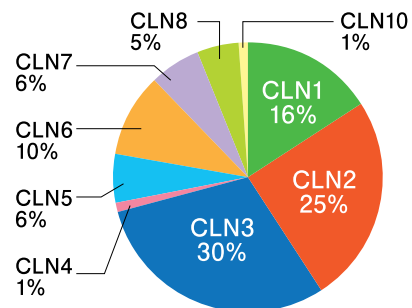
セロイドリポフスチン症2型 (CLN2) は遺伝性の病気であるライソゾーム病の一種で、神経セロイドリポフスチン症 (NCL) の14種類の病型のうちの1つです。NCLはバッテン病とも呼ばれ、重度で進行が早い小児の神経変性疾患です。神経変性疾患とは、脳や脊髄の神経細胞のうちの特定の神経細胞（認知機能に関連する神経細胞、運動に関連する神経細胞など）が徐々に障害を受けて脱落してしまう病気を指します。

NCLでは、リポフスチン顆粒という貯蔵物質が神経細胞や網膜などの細胞内にあるたんぱく質や脂質に蓄積することによって、主にけいれん発作や認知障害（退行）、視力喪失（失明）を引き起こします。

CLN2の世界的な発生率は10万人に0.5人

NCLのうちCLN2は、CLN3と並び最も多くみられる病型です。ただし、その世界的発生率は出生10万人あたり0.5人とごくまれです。

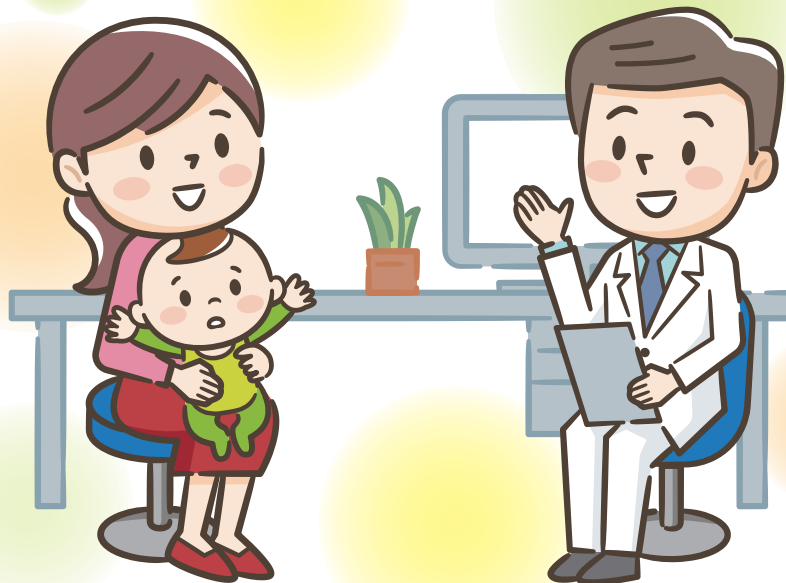
〈 各種NCLタイプの割合(2011) 〉



遺伝子の異常でTTP1の働きが 低下・欠損して発症

NCLは型によって原因となる遺伝子が異なります。CLN2では、*CLN2*という遺伝子が異常をきたしています（変異）。CLN2ではこの異常な遺伝子が、トリペプチジルペプチダーゼ1（TTP1）という酵素の働きを低下、またはない状態（欠損といいます）にさせることで細胞内の本来分解されるべき物質を蓄積させ、神経機能の障害や細胞の死を引き起こし発症します。

また、遅発乳児型と呼ばれている典型的なCLN2は2～4歳でてんかん発作が生じることから、病院で診察を受けるきっかけとなります。一方、非典型的な病型では、発症年齢、病気の進行や症状の悪化の早さが異なります。





CLN2 ではどのような症状が現れますか？

症状は年齢とともに複雑化

CLN2では、てんかんの発作を機に医療機関を受診するのが一般的です。運動機能の低下や運動失調が初期症状として現れることもあります。しかし、実際には多くの患者さんで、言語の発達遅延が最初の症状として現れています。

無治療の典型的な遅発乳児型のCLN2では、年齢を重ねるとともに症状が複雑化して悪化の一途をたどります。おおよそ1~3歳で言語の発達遅延、2~4歳でてんかん非誘発発作（明らかな誘因がない慢性疾患としての自発発作）が発症します。そして6歳に達するころには運動失調や認知機能・運動機能の低下が認められ、車いすや寝たきりの生活に進行します。さらに7~8歳で失明し、若年期（8~12歳）の死亡に至っていました（あくまで一部の症例経過を示すものであり、全ての症例が同じ経過をたどるわけではありません）。

CLN2では症状の急激な進行と重症化を伴い、患者さんと、ご家族のQOL（生活の質）に影響を与え、早期に治療を開始する必要があります。

CLN2の疾患経過とみられる症状

1~3歳 ● 言語発達の遅延

2~4歳 ● 非誘発発作の発症
熱性けいれんが生じることもある

3~4歳 ● 運動失調
● 認知障害の進行
● 運動機能低下

4~5歳 ● 難治性てんかん
● ミオクローヌス
● ジストニア
● 視力低下

5~6歳 ● 車いす生活
● 寝たきり

7~8歳 ● 失明

8~12歳 ● 死亡

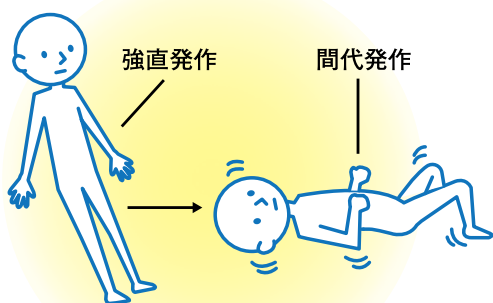
CLN2でみられるてんかんの発作の種類

CLN2の患者さんは、最初にてんかんと診断されることがよくあります。

CLN2のてんかんの発作は、通常、生後2～4歳でみられはじめ、4歳までに難治性てんかんに移行します。発作の頻度は、進行の度合いや個々の患者さんによってさまざまですが、CLN2では全般強直間代発作、ミオクロニー発作、脱力発作がよくみられます。

全般強直間代発作とは、意識をなくして手足をつっぱらせたあと（強直）、ガクガクと全身がけいれんする（間代）発作です。口から泡をふき、眼は白目になります。通常は数分でおさまります。ミオクロニー発作とは、手足や身体、顔などの筋肉が一瞬ピクツとなる発作です。発作によってものを落としたり、転んだりします。

脱力発作とは、手足や身体の筋肉の力が一瞬抜けて姿勢が崩れたり、倒れたりする発作です。



全般強直間代発作



ミオクロニー発作



脱力発作



CLN2にはどのような治療法がありますか？



CLN2の治療とそれぞれの治療目標

CLN2の治療目標は一般的に、初期、進行期、後期で次のように設定されています。

初期

早期診断、集学的（小児神経専門医、てんかん専門医、先天性代謝異常症の専門医、看護師、作業療法士、カウンセラーなどが横断的にかかわる）医療チームの組織化、および治療計画の策定

進行期

機能の維持

後期

QOL（生活の質）の悪化防止、新規合併症の予防

これまでは、CLN2の治療といえば個々の症状に対する対症療法が主でした。しかし、2020年1月、CLN2に対する治療薬として、遺伝子組み換えセルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）が日本で販売開始されました。



セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) は 脳室アクセスデバイスを使って2週間に1回脳室内に投与

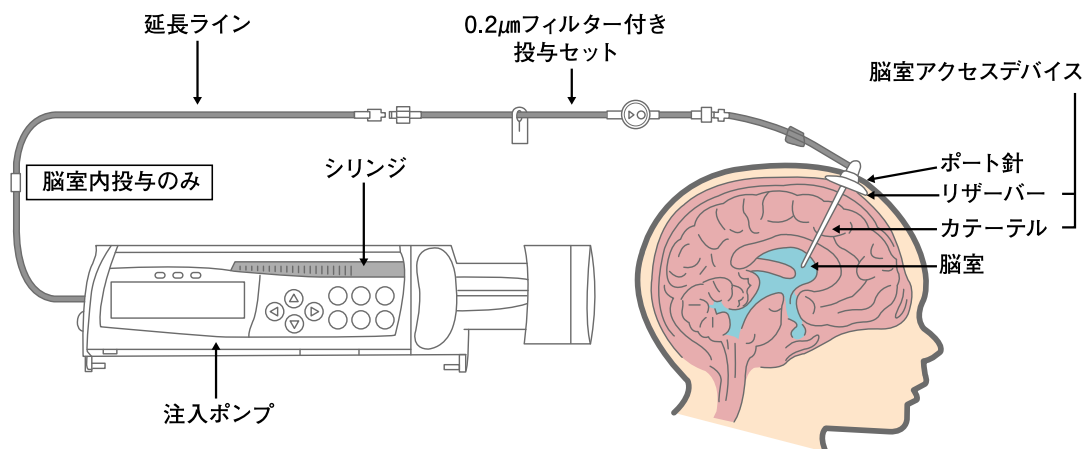
セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) は、脳室内投与による酵素補充療法です。脳室内に留置したリザーバーとカテーテル (脳室アクセスデバイス) を含む脳室内投与システムを用いて、2週間に1回、薬剤を脳室内に投与します。

脳室内投与によって、大脳、脳幹、小脳、脊髄といった中枢神経系に直接薬物を届けることができます。脳室内投与による酵素補充療法では、過敏症、発熱、嘔吐などの副作用が現れることもあります。点滴中あるいは点滴後に、いつもと違う様子が現れた場合は、必ず医師または看護婦に相談してください。

また、脳室にカテーテルを挿入し、髄液を他の体腔に流して脳圧をコントロールするシャント術を受けている場合は、薬剤の効果が落ちるため、必ず医師にご連絡下さい。

脳室内投与では、感染症の発生を抑えるために、無菌的操作により薬剤が投与されますが、もし脳室アクセスデバイスの植込み部分の頭皮の腫脹・紅斑、液もれ等に気が付いた場合は、必ず医師または看護婦に相談してください。

脳室内投与システムの例



B:OMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社