

20030839

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ライゾーム病の病態の解明及び 治療法の開発に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者

衛 藤 義 勝

平成16(2004)年3月

目次

はしがき	1
研究組織	2
総括研究報告	
*ライソゾーム病の病態解明及び治療法の開発に関する研究	衛藤 義勝 3
分担研究報告	
*ライソゾーム病の本邦における実態調査	大橋 十也ほか 9
*ライソゾーム病の出生前診断に関する研究	大和田 操 18
*ムコ多糖症の病態と治療法開発に関する研究	鈴木 康之 22
*成人型の Fabry 病の酵素補充療法の臨床効果	辻 省次 24
*ライソゾーム病の早期診断法の開発に関する研究	
Tandem 質量分析計を用いた尿中 Globotriaosylceramide (GL3) 測定による Fabry 病スクリーニング法の研究	北川 照男ほか 27
*ムコ多糖症 II 型の診断と治療に関する研究	田中 あけみ 37
* 高用量酵素補充療法を行った III 型ゴーシェ病における 治療効果について	高柳 正樹 40
*Fabry 病患者血液中のサイトカインなどの動態	芳野 信ほか 43
*ライソゾーム病の遺伝子治療に関する研究	島田 隆 45
* 若年型 acid maltase 欠損症および acid maltase ノックアウトマウスにおける高コレステロール血症	辻野 精一ほか 50
*GM1-ガングリオシドーシスに対する新しい分子治療法の開発	鈴木 義之 52
* GM1-ガングリオシドーシスに対する治療法ケミカルシャペロン法の開発	難波 栄二 54
*ニーマン・ピック病 C 型の治療法の開発に関する研究	大野 耕策 57
*クラッペ病の病態解明	酒井規夫 59
* レクチンを利用したシアル酸含有糖複合体の検出および ガラクトシアリドーシスにおける蓄積物質の同定	桜庭 均 62
* ニーマンピック病 A・B 型の病態に関する研究	高田 五郎 65
*研究成果の刊行一覧	68

はしがき

平成15年度は本研究班の最終年度にあたります。班員および研究協力者の皆様の御努力で大きな成果をあげることができました。当研究班はライソゾーム病の全国調査による実態解明、ADL, QOL の評価、診断基準の見直し、スクリーニング法の開発、酵素補充療法の検討、治療法の開発、病態の解明と多岐にわたるテーマで包括的にライソゾーム病を研究する班です。それぞれの分野で臨床の場へすぐにでも応用できそうな新しい研究もありましたし、また現在の実態も明らかになりました。

我々の研究が益々ライソゾーム病の患者さんの ADL, QOL の向上に役立つことを切に願っております。

最後に御協力いただきました、研究者各位に厚く御礼申し上げます。

主任研究者 衛藤義勝

平成 15 年度難治性疾患克服研究事業
ライソゾーム病の病態解明及び治療法の開発に関する研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
主任研究者 衛藤 義勝	東京慈恵会医科大学 小児科学・DNA 医学研究所	教授	総括
分担研究者 大橋 十也	東京慈恵会医科大学 小児科学・DNA 医学研究所	助教授	ライソゾーム病の本邦における実態調査
井田 博幸	東京慈恵会医科大学 小児科学・DNA 医学研究所	助教授	ライソゾーム病の本邦における実態調査
鈴木 義之	国際医療福祉大学 臨床医学研究センター	教授	ライソゾーム病の新しい治療法の開発
芳野 信	久留米大学・医学部 小児科学	教授	ライソゾーム病の補充酵素療法の検討
田中あけみ	大阪市立大学・医学部 小児科学	助教授	ライソゾーム病のスクリーニング法の開発 ライソゾーム病の新しい治療法の開発
島田 隆	日本医科大学 生化学第二講座	教授	ライソゾーム病の新しい治療法の開発
酒井 規夫	大阪大学・医学部 小児科学	助手	ライソゾーム病の病態の解明
高田 五郎	秋田大学・医学部 小児科学	教授	ライソゾーム病の病態の解明
高柳 正樹	千葉県こども病院 小児救急総合診療科	部長	ライソゾーム病の補充酵素療法の検討
大野 耕策	鳥取大学・医学部 脳神経小児科学	教授	ライソゾーム病の新しい治療法の開発
大和田 操	日本大学・医学部 小児科学	助教授	ライソゾーム病の本邦における実態調査
辻 省次	東京大学・医学部 神経内科学	教授	ライソゾーム病の本邦における実態調査
辻野 精一	国立精神神経センター 神経研究所疾病研究第 5 部	室長	ライソゾーム病患者の生活調査
難波 栄二	鳥取大学 生命機能研究センター	助教授	ライソゾーム病の新しい治療法の開発
鈴木 康之	岐阜大学・医学部 医学教育開発センター	教授	ライソゾーム病の新しい治療法の開発 ライソゾーム病患者の生活調査
桜庭 均	東京都臨床医学総合研究所	部長	ライソゾーム病の病態の解明
北川 照男	東京都予防医学協会 臨床遺伝学研究部門	理事長	ライソゾーム病のスクリーニング法の開発

平成 15 年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「ライソゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究」
総括研究報告書

主任研究者 衛藤義勝 東京慈恵会医科大学教授

研究要旨

本年度の本研究班の目的は昨年度に引き続き（１）ライソゾーム病の本邦における実態調査（２）ライソゾーム病患者の生活調査（３）ライソゾーム病の診断指針の作成（４）ライソゾーム病のスクリーニング法の開発（５）ライソゾーム病の酵素補充療法の検討（６）ライソゾーム病の新しい治療法の開発（７）ライソゾーム病の病態の解明である。それぞれの分担研究者によりテーマにそった研究が行われた。（１）に関しては大橋、井田らがファブリ病に関する全国調査を行った結果、就労、就学に関しては良好な結果であったが、より詳細な調査の必要性が示唆された。大和田はライソゾーム病の出生前診断の調査を行い、実態を明らかにした。また２度に渡り行われたライソゾーム病の全国調査の比較を行った。その結果、出生前診断の施行が疾患の頻度分布の影響を及ぼしている可能性を明らかにした。鈴木（康）らはムコ多糖症のデータベースの構築を行った。（２）に関しては鈴木（康）が成人型ムコ多糖症 II 型、FIM による患者 ADL の検討を行い、それぞれの有用性を明らかにした。（３）に関しては、桜川班と協力し診断基準を改訂し、改訂版が自治体に配布された。（４）に関してはファブリー病に関して北川が尿中 globotriaosylceramide (GL3) を指標としたスクリーニング法を前年度に引き続き検討を加えその有用性を明らかにした。鈴木（康）らはケラタン硫酸を用いたムコ多糖症のスクリーニング法の開発を行った。（５）に関して高柳は、III 型ゴーシェ病において高用量の酵素補充療法を試みたが、残念ながら治療効果は認められず WeeFIM 値を含め進行性の経過を示した。（６）に関しは鈴木（義）、難波らがケミカルシャペロン法による β -galactosidase 欠損症の治療法の開発を行った。NOEV (N-octyl-4epi- β -valienamine) で活性が上昇する変異をスクリーニングするとともに、特定の遺伝子変異を持つモデルマウスを作成し中枢神経系における治療効果を *in vivo* にても確認した。島田は AAV ベクターを用いてファブリ病モデルマウスに遺伝子治療を行い、心エコーを含む形態学的検討を行い、その有効性を明らかにした。（７）に関して、芳野がファブリ病患者の血中サイトカインの測定を行い M-CSF、sCD14 が上昇することを明らかにした。酒井は 19 例のクラッペ病の遺伝子解析を行い新規変異を 4 つ明らかにした。田中はムコ多糖症 II 型患者 22 例（軽症 7 例、重症 15 例）の詳細な臨床的検討をくわえるとともに尿中ムコ多糖分析にてデルマタン硫酸が 10 歳ごろをピークにとした緩やかなカーブを描いて変化することを明らかにした。桜庭はシアリドーシス、ガラクトシアリドーシスの患者細胞に蓄積する物質のレクチンを用いた新しい検出法を開発した。辻野は酸性マルターゼ欠損症においてヒトおよびマウスにおいて血中コレステロール値が上昇することを明らかにした。辻は成人発症のファブリ病に関する詳しい臨床検討と分子生物学的検討を加えた。同時に酵素補充療法の効果もあわせて検討し、効果はすぐにはあらわれず、長期間の観察が必要であることを明らかにした。高田はある種のサイトカインにて acid sphingomyelinase の細胞外分泌が亢進することを昨年度、観察し、本年度はその細胞外分泌に関する acid sphingomyelinase の構造的特徴を明らかにした。大野らはニーマンピック病 C 型におけるサイトカインの過剰産生は細菌内毒素に対する過剰反応によることを見いだした。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設における職名		
井田博幸	東京慈恵会医科大学小児科	助教授
大橋十也	東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所	助教授
鈴木義之	国際医療福祉大学	教授
芳野信	久留米大学小児科	教授
田中あけみ	大阪市立大学小児科	助教授
島田隆	日本医科大学学生化学第 2	教授
酒井規夫	大阪大学小児科	助手
高田五郎	秋田大学小児科	教授
高柳正樹	千葉こども病院	部長

大野耕策	鳥取大学脳神経小児科	教授
大和田操	日本大学小児科	助教授
辻省次	東京大学神経内科	教授
辻野精一	国立精神神経センター神経研究所	室長
難波栄二	鳥取大学生命機能研究センター	助教授
鈴木康之	岐阜大学医学部医学教育開発研究センター	教授
桜庭均	東京都臨床医学総合研究所	部長
北川照男	東京都予防医学協会	理事長

A 研究目的

ライソゾーム病は、細胞内小器官であるライソゾームに存在する酵素の遺伝的欠損により、当該酵素の其質が蓄積し様々な臨床症状を呈する疾患群である。ゴーシェ病、ムコ多糖症、ファブリー病などをはじめ約30種類の疾患が知られている。現在、疾患別の全国的な人数、その患者さんのADL、QOLは明らかでない。患者さんの実数および、現在の状況を把握することにより行政面での適切な対策が可能になると同時に医学的にも患者疾患の障害進行度などの自然歴を明らかにすることが可能となる。これは酵素補充療法、骨髄移植療法などの有効な治療法の効果判定にも重要な基礎データとなる。ライソゾーム病は特定疾患としての承認を得て医療費が補助されているが、その診断基準は臨床的に不適當なものもある。それに検討を加え改訂を加えることは患者さんの経済的負担を軽減する意味で重要である。また近年は酵素補充療法、骨髄移植療法などライソゾーム病に有効な治療法が行われている。この様な治療法の原則は早期発見、早期治療であるが、疾患の特殊性からかライソゾーム病で早期に発見される症例は珍しい。その意味においてマススクリーニング法の開発は患者予後を大きく改善する可能性があり非常に有用である。一方、現行の酵素補充療法がどれくらい臨床効果を挙げているかを明らかにすることも、今後の新しく開発されるであろう治療法と比較する意味でも重要である。また現行の治療法では全く効果の認められない予後不良のライソゾーム病も数多く存在しそれらに対する新しい治療法を開発することは患者さんのQOLを大幅に改善するとともに、人道的見地からも重要である。また遺伝子レベル、蛋白レベル、細胞レベルでのライソゾーム病の分子病理を検討することは今後、治療法の選択にも大きな情報を与えるものと思われる。昨年度に引き続き上記のテーマについてひきつづき検討を加えた。

B 研究方法

(1) ライソゾーム病の本邦における実態調査：

2次調査で回答のあったファブリー病患者60例に関し、そのQOLおよび臨床症状、診断法などについて検討を加えた。大和田は以前行われた2つの調査よりライソゾーム病を抽出し疾患別の出生前診断数を検討した。また以前の調査と今回本研究班で行われた調査を比較し、その疾患別の患者数の変化への出生前診断の影響を検討した。鈴木(康)はムコ多糖症のデータベースの開発を行った。

(2) ライソゾーム病患者の生活調査：

成人型ムコ多糖症 II 型の ADL を FIM (Functional Independence Measure, ニューヨーク州立大) を、用いて評価した。ライソゾーム病の診断指針の作成：桜川班と協力して診断基準の見直しをおこなった。

(3) ライソゾーム病のスクリーニング法の開発：

ファブリー病の蓄積物質である globotriaosylceramide (GL3) の尿中排泄量を測定することによりスクリーニングが可能かどうかを検討した。測定方法は Tandem-Mass 法 (LC-MS/MS 法) を用いた。対象は健常者 1140 例、患者 12 例、保因者 9 例であった。また尿中ケラタン硫酸によるムコ多糖症のスクリーニング法の開発を行った。

(4) ライソゾーム病の酵素補充療法の検討：

ゴーシェ病 III 型に 120 単位/kg の高用量の酵素補充療法を行い、その治療効果を検討した。FIM の小児用である WeeFIM, を用いて酵素補充療法の ADL に対する効果を判定した。

(6) ライソゾーム病の新しい治療法の開発：

1. ファブリー病の欠損酵素である、 α -galactosidase A を発現する AAV ベクターを作成し、それぞれのモデルマウスに筋

肉内投与した。投与後、様々な治療効果を検討した。今回は特に心エコーを含む形態学的検討を行った。

2. ケミカルシャペロンとなりうる新しい物質 N-octyl-4epi- β -valienamine (NOEV) をノックアウトマウス由来の細胞に新たに 27 種の遺伝子変異を一過性に発現させ活性復元効果のスクリーニングを行った。また GM1 を負荷後にその分解にも検討を加えた。NOEV を、R201C を導入したモデルマウスに経口投与し治療効果を検討した。

(7) ライソゾーム病の病態の解明：

1. ファブリ病古典型患者の 14 種類の血中サイトカインを測定した。
2. クラッペ病 17 例の遺伝子解析を行った
3. ムコ多糖症 II 型 22 例の臨床症状の検討と尿中ムコ多糖の分析を行った。
4. シアリダーゼの活性低下により発症するシアリドーシス、ガラクトシアリドーシスにおいて蓄積する糖複合体の検出法を開発するため、レクチンを利用した染色、およびプロッティングを試みた。
5. ヒトおよびマウス酸性マルターゼ欠損症の血清脂質の脂質分析を行った。
6. 成人発症のファブリ病の臨床的検討と遺伝子変異の検討を行った。あわせて酵素補充療法の治療効果も検討した。
7. ある種のサイトカインにてニーマンピック病の欠損酵素であるスフィンゴミエリナーゼの細胞外への分泌が高まることが知られている。スフィンゴミエリナーゼの構造学的特徴を明らかにするためスフィンゴミエリナーゼに存在す

る 13 個のリジンをアラニンに変えた cDNA を作成し細胞に導入後細胞内外のスフィンゴミエリナーゼ活性を測定した。もともと細胞外へ分泌された変異スフィンゴミエリナーゼと EGFP を融合させ細胞で発現後 EGFP の局在を検討した。

8. ニーマンピック病 C 型患者と正常人より得た mRNA を cDNA に変換後 Cy2, Cy5 で標識した。これをプローブとして約 8600 のヒト cDNA clone が固相化された microarray を用いて競合的 hybridization を行いニーマンピック病 C 型で亢進している遺伝子をスクリーニングした。

C 研究結果

(1) ファブリ病の全国調査は以下の結果であった。**男性古典型**：男性古典型の年齢分布は最年少が 1 歳 10 か月で最年長は 59 歳であった。男性古典型患者の診療の形態では入院しているのは療養所に入院している 1 例のみであり、基本的に外来診療が行われていた。6 歳以上の就学年齢に達しているのはしている患者さんのうち就労または就学している人は 28 人、在宅で療養している人は 8 人であった (全回答数 36 人)。在宅の患者さんで介助を必要としている人はいなかった。診断時期は発症より 9 年かかっていた。診断方法では酵素活性は全例測定してあった。遺伝子解析、蓄積物質の証明も多くの症例で行われていた。臨床症状、血清クレアチニン値の推移は今までの報告と同様であった。

女性ヘテロ接合：女性ヘテロ接合患者 12 例で 28 歳より 67 歳であった。8 例が在宅、4 例が不明で就学、就労しているものは、なかった。8 例の在宅患者のうち 6 例は日常生活が自立しており、2 例が不明であった。診断時期は発症より約 30 年かかっていた。診断に関しては

蓄積物質の証明や遺伝子異常が明らかになっている症例が多く大きな問題はなかった。臨床症状、血清クレアチニンの推移も現在までの報告と同様であった。大和田は2つの全国調査の比較で胎児診断により症例数が減少した疾患は GM2 ガンクリオシドーシスとゴーシェ病 II 型が挙げられるとしており、患者数の推移に出生前診断が関与していることが示唆されたとしている。鈴木（康）はムコ多糖症患者の臨床所見、検査所見、臨床経過、治療歴、QOL, ADL などを経時的に入力し、種々の解析が可能なデータベースを開発した。

(2) FIM による成人型ハンター症候群の QOL の評価は FIM の質問項目は日常生活を良く反映しており、身体機能・QOL を評価するのに適した手段と考えられた。

(3) ライソゾーム病の診断指針の作成は桜川班と協力して行った。改正されたものは全国自治体に配送された。

(4) ライソゾーム病のスクリーニングではファブリ病では本年度は症例を増やして検討した。尿中の GL3 は健常人に比してファブリ病患者では高値を示しスクリーニングに有効であると思われた。女性ヘテロ接合患者、心型ファブリ病では正常例もあり、スクリーニングでは発見されない例も存在する例の存在も示唆された。尿中のケラタン硫酸を測定することにより I 型 II 型のムコ多糖症がスクリーニングできることを明らかにしたが高値を示さない症例も存在した (24 例中 2 例)。

(5) ゴーシェ病 III 型における大量酵素補充療法では神経症状の悪化および WeeFIM 値の低下を認め中枢神経症状には効果がないことが確認された。

(6) リソゾーム蓄積症の新しい治療法の開発では大きく分けて2つのアプローチを行った。一つは遺伝子治療でありもう一つは低分子物質を用いてのケミカルシャペロン法である。AAV を用いての遺伝子治療の検討ではファブリー病を対象としてモデルマウスを用いての検討を行った。ファブリー病モデルマウスではベ

クターを筋肉内投与後、血清中の酵素活性は上昇し32週まで活性の上昇を維持した。各臓器においても酵素活性の上昇を認め25週間活性は維持された。形態学的検討では治療により糸球体径の減少、尿細管上皮細胞の封入体の数の減少、心筋細胞内の蓄積物質の消失、心体重比の減少、心室壁厚の減少、EF の上昇、BUN クレアチニン値の減少を認めた。一方ケミカルシャペロン法の検討では N-octyl-4epi- β -valienamine (NOEV) を様々な変異を発現している細胞に加えたところ R59H, V240M, V216A 遺伝子異常を発現している細胞で、酵素活性の有意な上昇が確認でき GM1 ガングリオシドを低下させることが判明した R201I を発現しているマウスに NOEV を投与したところ形態学的に最も脂質蓄積が強く認められた大脳前頭葉、側頭葉蓄積の減少が確認された。

(7) ライソゾーム病の病態の研究では以下の結果であった。

1. 男性ファブリ病患者で IL-8, sFas, CD14, M-CSF の上昇を認めた。
2. クラッベ病の遺伝子解析では4つの新規変異を含む19の遺伝子変異を確認した。日本人に多い変異も同定できた。
3. ムコ多糖症 II 型で広範で長期に存在する蒙古斑は重症型の特徴であった。また尿中デルマトン硫酸は10歳ごろピークを認めることを明らかにした。
4. ガラクトシアリドーシス、シアリドーシスの蓄積物質の同定ではレクチンのなかでも *Macckia ameurenensis* を用いた組織染色、プロテイングによりシアル酸含有糖複合体が検出できることが判明した。
5. 酸性マルターゼ欠損症の血清脂質の脂質分析では人では10例中9例に高コレステロール血症を認めた。またマウスにおいては210日齢でコレステロールは高値となり600日齢まで続いた。TGは差を認めなかった。
6. 成人発症で非特異的経過をとったファブリ病の臨床症状を詳細かく検討

した。また酵素補充療法は短期では効果が発現しないことを明らかにした。

7. ニーマンピック病の欠損酵素であるスフィンゴミエリナーゼに関する研究では、93Lys を Ala に変換したスフィンゴミエリナーゼはライソゾームへの局在が減少するとともに細胞外への分泌が亢進することが判明した。
8. ニーマンピック病 C 型の研究では、本症の細胞では細胞外の炎症惹起物質に対して過剰に反応し、細胞内 MAPK 系シグナル伝達の恒常的活性化と複数のサイトカインの過剰酸性のため JAK/STAT シグナル伝達系の恒常的活性化を引き起こしていることが明らかになった。

D 考察

今回のファブリー病の調査では就労就学はファブリー病では良好な結果であったが、実際にはファブリー病患者さんは日常生活で困難を抱えている場合が多くより疾患則した、より細かい調査必要と思われた。大和田が行った調査の2つの調査の比較は今後自然歴を明らかにするのに非常に重要な研究と思われた。その点で鈴木（康）が行った疾患のデータベース化は非常に大切で今後ムコ多糖症ばかりでなく多の疾患にも拡大してゆくことが望まれる。ライソゾーム病患者の ADL 評価は FIM を用いて行われた。FIM は詳しい ADL がわかるので症例を追加して検討したい。診断基準は以前の診断基準を見直した。その結果個人調査票も簡略化され使用されている。診断基準も分かりやすいものになった。すでに全国の自治体に配布されている。スクリーニング法の開発はファブリー病、ムコ多糖症を対象に行った。ファブリー病で全人口を対象としてスクリーニングする方法はまだ確立されたものはない。尿中、GL3 の測定にてもファブリー病はスクリーニング可能と思われた。我が国では3歳児の健康診断の際に集団検尿が行われておりこの尿を用いてのスクリーニングが可能と思われた。全ての

ムコ多糖症をケラタン硫酸でスクリーニングする方法はユニークな方法である。今後症例を追加して検討する価値があると思われた。ゴーシェ病は現在唯一ライソゾーム病で酵素補充量法が行われている疾患である。I 型に対する有効性は明らかであるが II, III 型への効果は明らかでない。今回の検討では高用量でも効果はないようで中枢神経障害の治療の困難さを浮き彫りにした。その意味で新しい治療法の開発は重要である。AAV を用いてのファブリー病の治療はモデルマウスに効果を認め期待できる治療法であることが判明した。今後はヒトへの応用をも視野にいれ安全性の面も含め検討を加えてゆく予定である。またケミカルシャペロン法は *in vitro* では、ある特定の遺伝子変異に関しては効果が認められた。それ以上に *in vivo* でも脳への効果が認められたことは非常に重要であった。ライソゾーム病の病態の解明であるが、遺伝子レベル、蛋白レベル、細胞レベル臨床レベルにおける検討がおこなわれた。一つのライソゾーム病といっても病態は異なる場合が多くその病態を明らかにすることは治療法の選択にも大きな影響をあたえる可能性があり今後も検討を加えてゆく予定である。

E 結論

ファブリー病の全国調査の2次調査を行い、ある程度本邦におけるファブリー病患者の QOL, ADL の実態が明らかとなった。QOL, ADL の評価では FIM は有効であると思われた。大和田らが行った追跡調査は自然歴を知る上で非常に重要と思われた。診断指針に関しては改訂を行った。スクリーニング法は重要な課題であり今回の研究で、有効な方法も開発された。酵素補充療法に関しては今回はゴーシェ病におよびファブリー病で検討をおこなった。期待した効果が得られない場合もあることが判明した。新しい治療法の開発ではそれぞれ遺伝子治療法、ケミカルシャペロン法と有効な治療法がマウスレベルで証明された。ヒトへの応用に向けて積極

的に研究を展開する必要があると思われた。最後に病態に関する様々な検討が行われ、様々な疾患の遺伝子レベル、蛋白レベル、細胞レベルでの異常が明らかとなった。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

各分担研究者の報告書を参照

H 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 鈴木義之、難波栄二、松田潤一郎：
糖脂質代謝異常症治療剤（ α -ガラクトシドーシス）。平成 14 年 9 月 5 日出願。特願 2002-260534 号。
- 2) 小川誠一郎、鈴木義之：カルバ糖アミン誘導体。平成 13 年 9 月 7 日出願。特願 2001-272775 号。
- 3) 鈴木義之、大野耕策：糖脂質代謝異常症の治療薬（ゴーシェ病）。平成 13 年 9 月 7 日出願。特願 2001-272777 号。

2. 実用新案登録

3. その他

なし

平成15年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）

「ライソゾーム病の本邦における実態調査」

分担研究報告書

分担研究者	大橋十也	東京慈恵会医科大学	助教授
研究協力者	衛藤義勝	東京慈恵会医科大学	教授
	井田博幸	東京慈恵会医科大学	助教授

研究要旨

本邦ファブリ病の全国調査を行った。今回は日常生活、診断の確実性などを中心に調査を行った。男性古典型患者では就労または就学している人が約80%をしめ、比較的良好な結果であったが、実際には就労、就学できてはいるが、様々な状況で困難を感じている患者さんが大半であり、今後は、その辺を明らかにするため、より詳細な調査が必要と思われた。また女性ヘテロ接合患者では、就労、就学の有無以外の観点より調査する必要があると思われた。診断の確実性に関しては、全例、酵素活性測定、蓄積物質の証明、遺伝子解析のいずれかがなされており問題はなかった。診断時期は発症より男性古典型患者で9年、女性ヘテロ接合患者で30年かかっており、酵素補充療法が開発された今、早期治療のための早期診断へ向けての対策が必要と思われた。臨床症状、年齢別血清クレアチニン値はこれまでの報告とほぼ同様であった。

A. 研究目的

ファブリ病は平成16年1月に酵素補充療法が承認された。しかしながら患者さんの生活状況などは不明な点も多い。そこで今回は患者さんの日常生活を把握すべく全国調査を行った。あわせて、診断の確実性、臨床症状なども調査した。

B. 研究方法

2001年11月に全国200床以上の病院の関連診療科合計9,845に1998年1月より2001年12月までの診療経験の有無を1次調査した。ファブリ病の診療経験ありと

答えた施設にたいして図1の様な2次調査用紙を配布しファブリ病患者の生活状況などをアンケート調査した。

C. 結果

ファブリ病は1次調査で104例の回答を得た。2次調査の回答を得たのは62例であった。しかし、調査中に2例死亡し60例につき検討を加えた。内訳は男性古典型40例、心型1例、腎型4例、女性ヘテロ接合12例、不明3例であった。

男性古典型：男性古典型の年齢分布は最年少が1歳10か月で最年長は59歳であっ

た。1歳10か月の患者は、症状はなく、古典型にいれていいかどうか問題があるが一応家族歴より古典型が疑われるため古典型に入れた。またもう1例無症状の患者がいたが、これも同様の理由で古典型に含めた。男性古典型患者の診療の形態では入院しているのは療養所に入っている1例のみであり、基本的に外来診療が行われていた。6歳以上の就学年齢に達しているのはしている患者さんのうち就労または就学している人は28人、在宅で療養している人は8人であった（全回答数36人）。在宅の患者さんで介助を必要としているヒトは回答のあった人でいなかった（4人より回答があり4人は不明であった）。診断時期は早いヒトで生後7ヶ月、最も遅い人で、53歳で平均20歳であった。発症年齢の平均が11歳であり診断まで発症より9年かかっていた。診断方法では酵素活性は全例（40例）測定してあった。遺伝子解析行ったとしたものは17例、していなかったとしたものが17例、6例は回答がなかった。蓄積物質の証明では心生検を行った人が6例、行っていない人が30例、4例は回答がなかった。腎生検は11例で施行され、25例では施行されておらず4例で回答がなかった。尿中のCTHの排泄の増加を証明したものは10例、検討してないものが26例で、4例が未回答であった。臨床症状では発症前の患者さんが2例いた。症状のある38例の臨床症状の結果を表1に示す。四肢疼痛、低汗症、被角血管腫が

多く認められた。透析に入っているものは4例で導入時期は35歳から47歳の間であった。血清クレアチニンの値は40歳を超えると著明に上昇しており、40歳を越えてクレアチニン値が正常なのは1例のみであった（全体の2.8%、図2）。

女性ヘテロ接合：女性ヘテロ接合患者12例で28歳より67歳であった。8例が在宅、4例が不明で就学、就労しているものは、なかった。8例の在宅患者のうち6例は日常生活が自立しており、2例が不明であった。診断時期は最も6歳より67歳で平均42.7歳であった。発症時期は12.7歳であり診断まで約30年かかっていることになる。診断に関しては全例酵素活性が測定してあり、12例中10例が、酵素活性が低下していたとしている。ヘテロ接合は6例で遺伝子異常が認められていた。残りの6例では尿の脂質分析、皮膚生検、心生検または腎生検のいずれかで蓄積物質の証明がされていた。臨床症状（表2）は四肢の疼痛の頻度がもっとも多かったが現在もありと答えた人は2例であり、その2例は比較的若年であった（28歳と43歳）。年齢が長じると消失するようである。その他の臨床症状では角膜混濁、などが多かった。血清クレアチニン値であるが男性古典型患者と同様に40歳を過ぎると上昇が認められる人も2例いたがその他の人では高齢になっても上昇が認められず、腎機能は比較的保たれると思われた（図3）。

D. 考察

今回の調査の主目的はファブリ病患者の日常生活の実態を明らかにすることであった。細かい評価は今後の課題として、おおまかな調査を行った。男性古典型患者では36例中28例が就労または就学しており全体の77%を占めたが8例はしていなかった。全体的に就労、就学に関しては良好な数字であったが、実際の患者さんと話すと就職を拒否されたり、休みがちになるため退職を余儀なくされたり、学校生活でも四肢痛、低汗症などのために、やはり休みがちになったり、体育や学校行事へ参加できなかったりする患者さんが大半を占める印象で、今後はこの辺を中心により詳細な調査が必要と思われた。女性の場合は就労している人はいなかった。しかし女性の場合の日常生活の評価は就労の有無では類推できず、より詳細な調査が必要と思われた。診断の時期であるが男性古典型患者で20歳、女性ヘテロ接合患者で42歳であった。男性古典型患者では若干早い印象があるが、今回の調査に答えて頂いた施設の多くは代謝疾患を専門とする施設であるためかもしれない。しかし発症よりそれぞれ9年、30年かかっており、今後酵素補充療法が開始されると、当然より早期の治療開始が必要になると思われ、早期診断のための対策をたてる必要があると思われた。診断の確実性については男性古典型患者では全例酵素活性が測定してあり、また女性患者でも酵素活性の測定、遺伝子解析、蓄積物質の証

明などしてあり問題は認められなかった。

これも回答を得たのが、専門施設が大半であったことが一因かもしれない。ただ女性ヘテロ接合患者の診断に苦慮する例は多く経験するところであり、今後の課題と思われた。臨床症状、血清のクレアチニン値も検討を加えた。これは、これまでの報告とほぼ同様の結果であった。男性では40を超えるころより急激に腎機能が悪化し、女性では腎機能が悪化する症例は少なかった。しかし女性でも脳血管障害、心血管障害は男性患者より高率なぐらいで、女性の場合は脳血管障害、腎血管障害を中心に診療する必要があると思われた。

E. 結論

本邦ファブリ病患者の臨床調査を行った。ファブリ病患者のおおまかな日常生活と診断の確実性を調査した。今後により詳細な調査が必要と思われた。

心型ファブリ病、腎ファブリ病に関しては症例数が少ないため検討は今後の課題とした。

F. 研究発表

『論文発表』

- 1) Kimura T, Ohashi T, Kikuchi T, Kiyota H, Eto Y, Ohishi Y. Antitumor immunity against bladder cancer induced by ex vivo expression of CD40 ligand gene using retrovirus vector. *Cancer Gene Ther.* 2003 Nov;10(11):833-9.
- 2) Meng XL, Shen JS, Ohashi T, Maeda H,

- Kim SU, Eto Y. Braintransplantation of genetically engineered human neural stem cells globally corrects brain lesions in the mucopolysaccharidosis type VII mouse. *J Neurosci Res.* 2003 Oct 15;74(2):266-77.
- 3) Kobayashi H, Fujisawa K, Saito Y, Kamiyo M, Oshima S, Kubo M, Eto Y, Monma C, Kitamura M. A botulism case of a 12-year-old girl caused by intestinal colonization of *Clostridium botulinum* type Ab. *Jpn J Infect Dis.* 2003Apr;56(2):73-4.
 - 4) Arita J, Tomikawa M, Matsushima H, Eto Y, Morikawa T. [Rhythmic fast activity on EEG in a patient with Mollaret's meningitis] *No To Hattatsu.* 2003 May;35(3):239-42. Japanese.
 - 5) Hakuba N, Watabe K, Hyodo J, Ohashi T, Eto Y, Taniguchi M, Yang L, Tanaka J, Hata R, Gyo K. Adenovirus-mediated overexpression of a gene prevents hearing loss and progressive inner hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils. *Gene Ther.* 2003 Mar;10(5):426-33.
 - 6) 衛藤義勝：Fabry 病, 小児内科. 2003;35(8):1380-3
 - 7) 衛藤義勝：ファブリー病患者に対する α -ガラクトシダーゼ A 補充療法の多施設臨床試験成績, 小児科臨床. 2003;56(1):133-43
 - 8) 衛藤義勝：日本人ファブリー病患者における酵素補充療法：第 II 相オープン試験の結果, 小児科臨床. 2003;8(151):1435-44
 - 9) 衛藤義勝：酵素補充療法の最近の進歩, 小児科. 2003;44(9):1342-52
 - 10) 衛藤義勝：先天代謝異常症 Fabry 病：Fabry disease, 小児科内科. 2003;35(sup):461-7
 - 11) 井田博幸：酵素補充療法, 小児科 2003; 44:677
 - 12) 井田博幸：標的遺伝子治療, 小児科 2003; 44:703-4
 - 13) 井田博幸：酵素補充療法の現状と未来, 小児科 2003; 44:1920-8
 - 14) 大橋十也：ロイコジストロフィー, 小児内科 2003 ; 35 : 451-4
- 『特別講演、講演会、シンポジウム』
- 1) Eto. Y: Cell therapy and gene therapy for Genetic Discase, the 11th Congress og Asian Society of Pediatrics. Thailand. Nov. 2003
 - 2) Eto. Y: Cell therapy and gene therapy for Genetic Discase, 第 36 回中国小児化学会. 武漢. 2003. 9
 - 3) Eto. Y: Cell therapy and gene therapy in lysosomal storage discase, 9th International Congress on Inborn Errors of Metabolism. Brisbane, Australia, Sep. 2003
 - 4) 衛藤義勝：Fabry 病の酵素補充療法. 日本腎臓病学会. 東京. 2003. 5
 - 5) 衛藤義勝：先天代謝異常症の最近の進歩. 日本医学総会. 福岡市. 2003. 4
 - 6) Ohashi T: Clinical outcome of ERT in Asian patients, 4th European Round Table on Fabry Disease. Munich Germany. September 2003.
 - 7) 大橋十也：ライソゾーム病の酵素補充療法, 第 31 回遺伝相談 (医師) カウンセラー研修会. 東京. 2003. 8

- 8) 大橋十也：遺伝子治療：研究の展望，第 7 回日本ムコ多糖症研究会，大阪，2003. 8
- 9) Ida Y：Diagnosis and treatment for lysosomal storage disorders. 3rd meeting of Korean Society for Inborn Errors of Metabolism, Seoul, Korea May. 2003
- 『学会発表』
- 1) 小林正久，井田博幸，大橋十也，衛藤義勝：日本人 Fabry 病 Heterozygote 女性の臨床症状についての研究，第 9 回日本ライソゾーム病研究会，東京，2003. 12
- 2) 田嶋朝子，伊東 建，井田博幸，衛藤義勝：日本人神経系型ゴーシェ病における遺伝子学的、臨床学的検討，第 9 回日本ライソゾーム病研究会，東京，2003. 12
- 3) 櫻井謙，飯塚佐代子，沈勁松，孟興麗，森 泰昌，梅沢 明弘，大橋十也，衛藤義勝：遺伝子改変間葉系細胞の脳室内移植による MPSVIIマウスの中樞神経系病変の改善，第 9 回日本ライソゾーム病研究会，東京，2003. 12
- 4) 田嶋朝子，伊東 建，井田博幸，衛藤義勝：日本人 3 型ゴーシェ病における遺伝子型および臨床型に関する研究，第 46 回日本先天代謝異常学会，松江市，2003. 11
- 5) 小林正久，井田博幸，大橋十也，衛藤義勝：日本人 Fabry 病 Heterozygote 女性の臨床症状についての研究，第 46 回日本先天代謝異常学会，松江市，2003. 11
- 6) 沈勁松，孟興麗，大橋十也，衛藤義勝：ウイルスベクターを用いた中枢神経系の出生前遺伝子治療の試み，第 46 回日本先天代謝異常学会，松江市，2003. 11
- 7) 櫻井謙，飯塚佐代子，沈勁松，孟興麗，森 泰昌，梅沢 明弘，大橋十也，衛藤義勝：MPSVIIマウスの中樞神経系病変に対する骨髄間葉系細胞の脳室内移植による治療効果の検討，第 46 回日本先天代謝異常学会，松江市，2003. 11
- 8) 孟興麗，沈勁松，大橋十也，金承業，衛藤義勝：人由来神経幹細胞を用いたムコ多糖症VII型モデルマウスの細胞治療，第 46 回日本先天代謝異常学会，松江市，2003. 11
- 9) 田嶋朝子，伊東 建，井田博幸，衛藤義勝：日本人神経型ゴーシェ病における遺伝子型および臨床型に関する研究，第 48 回人類遺伝学会，長崎市，2003. 10
- 10) 小林正久，井田博幸，大橋十也，衛藤義勝：日本人 Fabry 病患者 21 家族系における臨床症状、遺伝子変異に関する研究，第 48 回人類遺伝学会，長崎市，2003. 10
- 11) 田嶋朝子，宮田市郎，片山 章，豊田茂，衛藤義勝：新しい AVPR2 変異

- (G107R)を示した先天性腎性尿崩症の一例, 第 37 回日本小児内分泌学会. 札幌市. 2003.10
- 12) Tajima A, Ito T, Ida H, Eto Y: CLINICAL AND MOLECULAR ANALYSIS OF 105 JAPANESE PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE, IXTH INTERNATIONAL CONGRESS ON INBORN ERRORS OF METABOLISM. BRISBANE, AUSTRALIA, SEP. 2003
- 13) Sakurai K, Iizuka S, Shen J, Mori T, Umezawa A, Ohashi T, Eto Y: CORRECTION OF THE CNS PATHOLOGY AND FUNCTION OF MPS VII MICE BY INTRAVENTRICULAR TRANSPLANTATION OF GENETICALLY MODIFIED MARROW STROMAL CELLS, IXTH INTERNATIONAL CONGRESS ON INBORN ERRORS OF METABOLISM. BRISBANE, AUSTRALIA, SEP. 2003
- 14) 櫻井謙, 飯塚佐代子, 沈勁松, 孟興麗, 森 泰昌, 梅沢 明弘, 大橋十也, 衛藤義勝: 遺伝子改変骨髄間葉系細胞の新生児期脳室内移植による MPSVIIマウスの中樞神経系病変の改善, 第 45 回日本床児神経学会. 福岡市. 2003.5
- 15) 櫻井謙, 飯塚佐代子, 沈勁松, 孟興麗, 森 泰昌, 梅沢 明弘, 大橋十也, 衛藤義勝: MPSVII新生児マウスへの遺伝子改変間葉系幹細胞脳室内移植による CNS 病変の改善, 第 106 回日本小児科学会学術集会. 福岡市. 2003.4
- 16) 櫻井謙, 飯塚佐代子, 沈勁松, 孟興麗, 森 泰昌, 梅沢 明弘, 大橋十也, 衛藤義勝: MPSVII新生児マウスへの遺伝子改変骨髄間葉系細胞の脳室内移植による CNS 病変の改善, 第 2 回日本再生医療学会. 神戸市. 2003.3
- G. 知的財産権の出願・登録状況なし。

ライゾーゾーム病全国疫学調査 二次調査個人票 (Fabry病)

厚生労働省特定疾患対策研究事業
ライゾーゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究班

1. 報告者

フリガナ 御氏名			御施設		
記入日	西暦()年()月()日	御所属			
御住所	〒				
TEL		FAX		e-mail	

2. 患者さんについて

イニシャル	氏()名()	生年月日	西暦()年()月()日生
性別	男 女		()歳()ヶ月
現住所	()口部 口道 口府 口県	推定発症年齢	()歳()ヶ月

3. 現在の状態 (評価日:西暦()年()月()日)

診療の形態	<input type="checkbox"/> 入院 (<input type="checkbox"/> 病院 <input type="checkbox"/> 療養所 <input type="checkbox"/> リハビリ施設 <input type="checkbox"/> その他) <input type="checkbox"/> 通院 (<input type="checkbox"/> 在宅 (<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 半介助 <input type="checkbox"/> 全介助) <input type="checkbox"/> 就労または就学中)
家系図をわかる範囲でご記入下さい。(1. 有 2. 無 3. 不明)	
注: 無暗号には矢印を付けて下さい。後即世もわかればご記入下さい。この書式で書ききれない場合は別紙にご記入のうえ添付して下さい。	

4. 診断

酵素診断	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常) 基質名: <input type="checkbox"/> 4MU- α galactopyranoside <input type="checkbox"/> その他() 検体: <input type="checkbox"/> 白血球 <input type="checkbox"/> 線維芽細胞 <input type="checkbox"/> 血液 <input type="checkbox"/> その他()	
遺伝子解析	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (遺伝子型: /)	
診断物質の証明	生化学的	尿中 CTH 排泄の増加: <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有)
	病理学的	心筋生検: <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (糖脂質の蓄積: <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有)
		皮膚生検: <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (糖脂質の蓄積: <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有)
腎生検: <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (糖脂質の蓄積: <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有)		
診断時期	西暦()年()月()日	

No.29 Fabry 病-(1)

ライゾーゾーム病全国疫学調査 二次調査個人票 (Fabry病)

厚生労働省特定疾患対策研究事業
ライゾーゾーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究班

5. 特異的臨床症状 (評価日:西暦()年()月()日)

分類	<input type="checkbox"/> 古典型 <input type="checkbox"/> 亜型 (<input type="checkbox"/> 心型 <input type="checkbox"/> その他) <input type="checkbox"/> 腎型 <input type="checkbox"/> ヘテロ接合
身長	()cm 体重 ()kg
四肢疼痛	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 以前有 (歳頃) <input type="checkbox"/> 有
皮膚血管腫	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
汗汗症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 以前有 (歳頃) <input type="checkbox"/> 有
下肢リンパ浮腫	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
脳血管障害	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
胸痛	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 以前有 (歳頃) <input type="checkbox"/> 有
心血管障害	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
慢性腰痛・下痢	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 以前有 (歳頃) <input type="checkbox"/> 有
人工透析	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (<input type="checkbox"/> CAPD <input type="checkbox"/> HD ()歳頃より)
角膜混濁	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (検査年月:西暦()年()月)
初発症状	
その他の症状	

6. 疾患特異的臨床検査 (評価日:西暦()年()月()日)

BUN	()mg/dl (正常値 ~)
Cr	()mg/dl (正常値 ~) 2mg/dl を越えた年齢 ()歳
心電図	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 VPC: <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有) LVH: <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有) 刺激伝導障害: <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有) <input type="checkbox"/> その他()
心エコー	<input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 (LVH: <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有)
GCr	()ml/min
胸部X線	心拡大 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 肺うっ血 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
尿蛋白	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 無尿

7. 疾患特異的治療

酵素補充療法	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (開始日:()年()月)
Tegretolの使用	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
その他の鎮痛剤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (薬剤名:)
その他	

ご協力有難う御座いました。

No.29 Fabry 病-(2)

表1 古典型

	あり	%	なし	%	回答なし
四肢疼痛	37	97.4	1	2.6	0
被角血管腫	22	59.5	15	40.5	1
低汗症	34	91.9	3	8.1	1
下肢リンパ管腫	10	27.8	26	72.2	2
脳血管障害	6	16.7	30	83.3	2
胸痛	10	27.0	27	73.0	1
心血管障害	8	21.6	29	78.4	1
下痢	12	35.3	22	64.7	4
角膜混濁	14	45.2	17	54.8	7

表2 ヘテロ接合

	あり	%	なし	%	回答なし
四肢疼痛	9	75.0	3	25.0	0
被角血管腫	5	41.7	7	58.3	0
低汗症	7	58.3	5	41.7	0
下肢リンパ管腫	1	9.1	10	90.9	1
脳血管障害	3	27.3	8	72.7	1
胸痛	7	58.3	5	41.7	0
心血管障害	8	66.7	4	33.3	0
下痢	2	18.2	9	81.8	1
角膜混濁	8	72.7	3	27.3	1

図 2

n=35

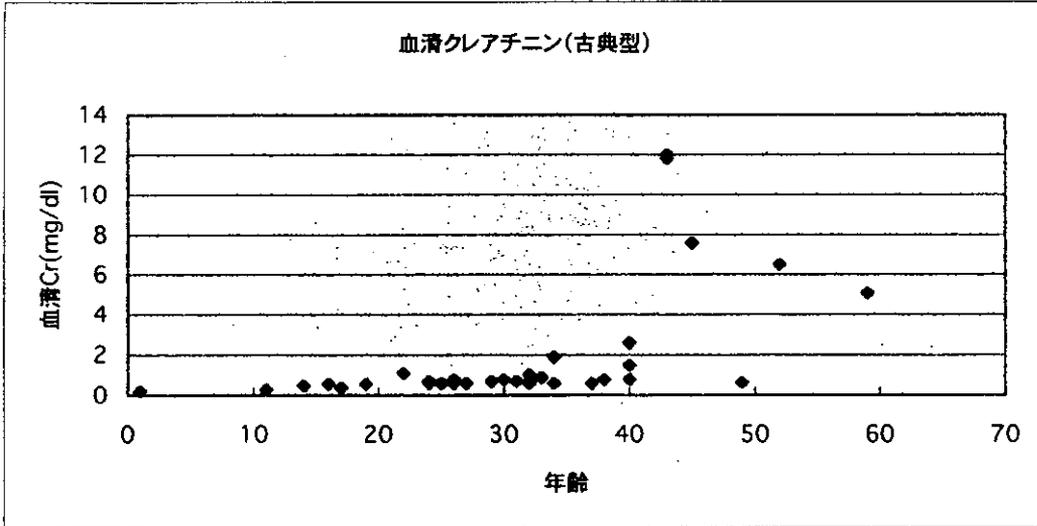
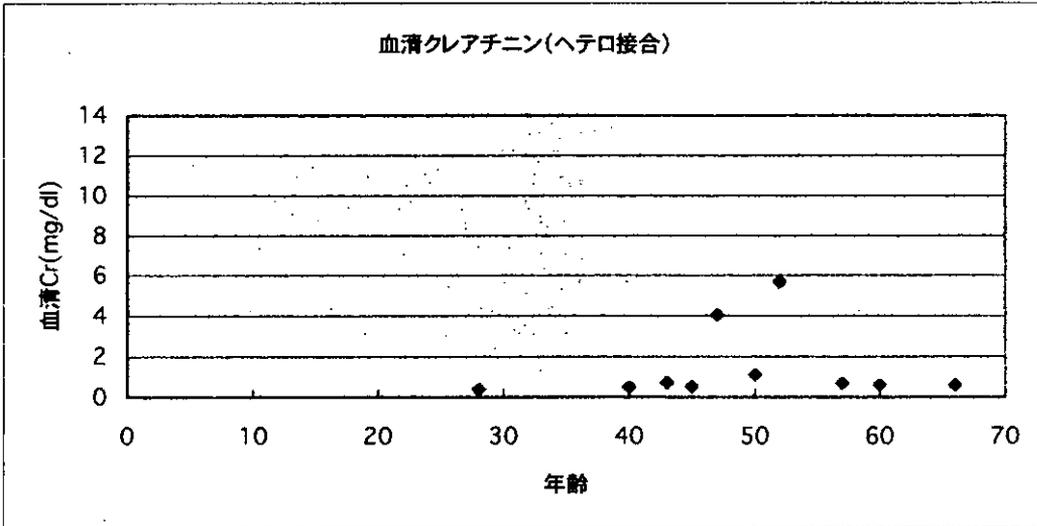


図 3

n=10



ライソゾーム病の出生前診断に関する研究

分担研究者 大和田 操 駿河台日本大学病院小児科

研究要旨：

ライソゾーム病に対する出生前診断の役割について検討した。1980年代に行われた出生前診断に関する2回の全国調査では、Gaucher病およびGM2-ガングリオシドーシス（全てTay-Sachs病）の診断数が有意に多かったが、このことは我が国で頻度の高いライソゾーム病が出生前診断で多いことを示していた。また、20年間の間隔をおいて行われたライソゾーム病の全国疫学調査では、スフィンゴリピドーシスの中でGM2-ガングリオシドーシスの占める比率が22.4%から6.3%に減少し、Gaucher病疫学調査でも日本人に多い急性神経型（Ⅱ型）の比率が著しく減少していた。このことには、両疾患に対する出生前診断の関与が示唆される。

今日なお、治療法のない予後不良なライソゾーム病については、その発生予防のために果たす胎児診断の役割は大きいものと結論される。

A. 研究目的

従来、ライソゾーム病の多くには有効な治療法がなく、予後不良であったため、その発生予防として出生前診断（胎児診断）が行われてきた。そこで、我が国におけるライソゾーム病出生前診断の状況を把握し、それがライソゾーム病の発生に如何なる影響を及ぼしたかを明らかにする目的で研究を行った。

B. 研究方法

我が国では1980～1981年に厚生省心身障害研究、小児慢性疾患（内分泌、代謝、血液）に関す

る研究班（班長北川照男）において、先天性代謝異常症（inborn errors of metabolism, IEM）の出生前診断についてのアンケート調査（対象は全国大学病院の産婦人科と小児科）、および先天性代謝性蓄積症に関する全国調査が行われ、1987年にはIEM出生前診断についての追跡調査が多田啓也らによって行われた。そこで、それらの調査からライソゾーム病に関する報告を取り上げ、患者報告数と出生前診断数とを比較した。

また、1994年から開始された厚生科学研究、ゴーシェ病の治療薬開発研究班（主任研究者北川照男）で数回に亘って施行したGaucher病疫学調査、