

16、ガルゴイリズム様顔貌、知能発達遅延、肝脾腫、尿中フリーシアル酸の排泄増多を示し、Salla 病と考えられる一女兒例

高柳正樹

千葉県こども病院代謝科

14 : 15 ~ 14 : 45

病態 (2)

座長 : 松田純子

17、I-cell 病患者由来の培養繊維芽細胞における蓄積物質の解析

川島育夫 1)、大澤真似 1)、福重智子 2)、永山善久 3)、新井田要 4)、神崎保 2)、桜庭均 1)

1) 東京都臨床医学総合研究所、2) 鹿児島大学大学院皮膚疾患学、

3) 新潟市民病院小児科、4) 金沢大学大学院血管発生発達病態学

18、日本人 I-cell 病の遺伝子解析

酒井規夫 1)、大友孝信 1)、村松 岳 1)、奥山虎之 2)、芳野 信 3)、

田中 あけみ 4)、大浦敏博 5)、中林啓記 6)、谷池雅子 1)、大藺恵一 1)

1) 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学、2) 国立成育医療センター、

3) 久留米大学、4) 大阪市立大学、5) 東北大学、6) 日本大学

分担研究報告書

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(ファブリー病含む)に関する調査研究班
分担研究報告書

ゴーシェ病患者における健康関連QOLの検討
分担研究者 坪井 一哉 (名古屋セントラル病院 血液内科)

研究要旨

ゴーシェ病は、細胞内リソソームにおいて β -グルコセブレロシダーゼの遺伝的欠損、活性低下のため、本来分解されるグルコセブレロシドが体内に蓄積する先天性代謝異常症であり、本邦では約 100 名が確認されている。1 型（成人型または、慢性非神経型）、2 型（乳児型または、急性神経型）、3 型（若年型または、亜急性神経型）に分類され、臨床所見として、肝脾腫、痙攣、貧血、血小板減少などが認められ、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。今回、“ゴーシェ病患者及び親の会”の協力のもと、無記名アンケート形式にて同意の得られた 57 症例を対象とし健康関連 QOL の調査を行った。QOL の包括的尺度として SF-36ver2 日本語版を使用し、疾患特異的尺度として G-QOL 調査票を新たに作成し評価を行った。解析の結果として平成 17 年度に報告したポンペ病と同様に本疾患においても、国民標準値に比べ身体的健康度および精神的健康度は共に低下が認められ、特に身体的健康度においては著明な低下が認められた。原因として肝脾腫、骨病変、造血障害に加え、特に神経症状などが関与していると考えられた。また、疾患や治療、遺伝など様々な不安を抱え、このことが精神的健康度の低下をきたす一因であると考えられた。ゴーシェ病に関しての専門医の必要性に加え、精神的緩和の必要性が考えられた。

A. 研究目的

ゴーシェ病は、細胞内リソソームにおいて加水分解酵素の一つである β -グルコセブレロシダーゼの遺伝的欠損、活性低下により本来分解されるグルコセブレロシドが体内に蓄積する先天性代謝異常症であり、本邦では約 100 名が確認されている。1 型（成人型または、慢性非神経型）、2 型（乳児型または、急性神経型）、3 型（若年型または、亜急性神経型）に分類され、臨床所見として、肝脾腫、痙攣、貧血、血小板減少などが認められ、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。本研究の目的は、臨床疫学調査として、ゴ

ーシェ病患者における健康関連 QOL の評価を行い、現時点での実態を把握することである。このことは骨髄移植療法や遺伝子治療に加え、他の治療法(基質抑制療法、ケミカルシャペロン療法など)の効果を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

QOL(Quality of Life)とは「生命の質」「生活の質」などと訳され、生命に関与する疾病・症状の除去や生活を物質的な側面から量的にとらえるのではなく、精神的な側面を含めて質的にとらえる概念で、“人生や生活に対する個人的満足度”を意味する概念であ

る。欧米ではADL (Activities of Daily Living: 日常生活活動) やQOLに関する研究活動が盛んで、一般に「アウトカム研究 (Outcome Research)」と呼ばれ、医療の質を評価する「医療アウトカム」の重要な指標として明確に位置付けされ、主観的な健康度・機能状態を表す「健康関連QOL」という概念が注目を集めている。評価の指標としては、WHO/QOL-26、SF-36などがある。今回、“ゴーシェ病 患者及び親の会”の協力のもと、無記名アンケート形式にて QOL の調査を行った。QOL を測定する疾患特異的尺度としては新たに G-QOL 調査票を作成し使用した。また、16 歳以上の方に対しては包括的尺度としてSF-36ver2 日本語版(以下 SF-36)を使用し、ゴーシェ病患者における健康関連 QOL の評価を行った。

B. 研究方法

1. 対象者

平成17年1月より、名古屋セントラル病院に通院中のゴーシェ病患者、および“ゴーシェ病 患者及び親の会”に所属している方のうち、同意および疫学調査に回答の得られた57症例を対象とし解析を行った。疾患特異的尺度として新たに G-QOL 調査票を作成し無記名アンケート形式にて調査を行い、さらに16歳以上の方に対しては包括的尺度としてSF-36を使用し評価を行った。

2. 健康関連 QOL の評価

健康関連QOLを測定する尺度は、おもに包括的尺度と疾患特異的尺度に分類することが出来る。包括的尺度とは、疾患特異性のない包括的な尺度で患者の視点に立脚した健康度、およびこれに伴う日常・社会生活機

能の変化を、計量心理学的な手法によって定量的に測定することを目的に作成された尺度である。健康人を含めた全ての人を対象にできるため、大規模調査をすることによってその標準値を設定することができる。指標としては、WHO/QOL-26、SF-36などがある。

疾患特異的尺度とは、ある特定の疾患グループに対してその特有の症状やその影響をより詳細に測定することを目的とし、疾患特異的に評価をする尺度である。そのため対象となる疾患に罹患している人たちに限られるという欠点は見られるが臨床的な感受性は高いという利点を伴っている。

3. 疾患特異的尺度 : G-QOL 調査票

ゴーシェ病における疾患特異的尺度としての評価法は、まだ開発されていないため、今回、新たに疾患特異的尺度として G-QOL 調査票を作成し無記名アンケート形式にて調査を行った。なお、本人が記入できない場合は、保護者の方に代行していただいた。

4. 包括的尺度 : SF-36

包括的尺度として本研究では16歳以上の方にSF-36を使用した。各患者における下位尺度の得点は、SF-36のマニュアルをもとに計算し、日本人の国民標準値に基づいた各下位尺度得点を求めた。次に下位尺度の標準化を行い、日本全国調査に基づく因子係数を用いて身体的側面と精神的側面のサマリー・スコア(身体的健康度、精神的健康度)を算出した。各下位尺度の得点は0-100点に換算され、得点が高いほど主観的健康度・機能状態が優れていることを示している。

また、この関数変換により国民得点は 50、標準偏差は 10 になり、標準得点からの乖離を比較することが可能となり、国民標準値との各下位尺度や身体的健康度、精神的健康度の比較を行った。

SF-36 は、全体で 36 項目からなり、以下の 8 つの下位尺度から構成されている:

- (a)身体機能(PF): 過去1ヵ月間に激しい活動を含むあらゆるタイプの活動を行うことが可能であった。
- (b)日常役割機能(身体)(RP): 過去1ヵ月間に仕事やふだんの活動をした時に、身体的な理由で問題がなかった。
- (c)身体の痛み(BP): 過去1ヵ月間に体の痛みはぜんぜんなく、体の痛みのためにいつもの仕事がさまたげられることは全くなかった。
- (d)全体的健康感(GH): 健康状態は非常に良かった。
- (e)活力(VT): 過去1ヵ月間、いつでも活力にあふれていた。
- (f)社会生活機能(SF): 過去1ヵ月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的は理由でさまたげられることは全くなかった。
- (g)日常生活役割機能(RE): 過去1ヵ月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題がなかった。
- (h)心の健康(MH): 過去1ヵ月間、落ち着いて、楽しく、おだやかな気分であった。

(倫理面への配慮)

当研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「臨床試験に関する倫理指針」に従い、ま

た、「疫学倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日改訂 文部科学省 厚生労働省)」に基づき、名古屋セントラル病院(旧 JR 東海総合病院)の倫理委員会承認を得て行っている。

対象者に与える負担を最小限に抑えるように十分に配慮し、調査を行うにあたり十分な説明をしたのち、同意および疫学調査に回答の得られた症例に対し解析を行った。今回の調査は、対象患者の QOL を無記名アンケート調査形式で行うものであり、住所、氏名の記載欄は設けていない。匿名化により対象患者が特定できないようにすることにより個人情報の保護対策を行い、アンケート結果を処理する際に他施設へ持ち出すことはない。また、患者検体を用いるものではない。

C. 研究結果

1. 対象者の基本的属性

回収は、57 名の会員の方から得られ、回収率は、約 8 割であった。年齢階級別・性別では、0 歳から 30 歳代に多く分布し、特に 20 歳以下に多く見られた。性別は、男性 6 割、女性 4 割で、男性が多く見られた。発症時期は小児期に見られ、病型では 1 型(成人型または、慢性非神経型)が 52%(30 名)、2 型(成人型または、慢性非神経型)が 52%(30 名)、2 型(乳児型または、急性神経型)が 17%(10 名)、3 型(若年型または、亜急性神経型)が 31%(18 名)で、1 型が最も多く見られた(Fig.1)。

2. 疾患特異的 QOL

疾患特異的 QOL 調査(G-QOL)の結果、原疾患に伴い日常生活に約 7 割の方が制約を感じられ、社会生活(仕事、学校)に不自由を感じていた(Fig.2)。また、8 割以上の方が、

病気や治療、結婚、遺伝など多くの不安を抱え、将来に関しては調査対象者全員が不安を抱えていた(Fig.3)。

3. 健康関連 QOL 得点と国民標準値との比較

本研究において各患者における下位尺度の得点は、SF-36 のマニュアルをもとに計算し、国民標準値に基づいた各下位尺度得点を求めた。次に下位尺度の標準化を行い、日本全国調査に基づく因子係数を用いて身体的側面と精神的側面のサマリー・スコア(身体的健康度、精神的健康度)を算出した。

その結果、各下位尺度は、身体機能(PF) 37.7 点、日常役割機能(身体)(RP) 42.2 点、身体の痛み(BP) 49.9 点、全体的健康感(GH) 43.6 点、活力(VT) 47.8 点、社会生活機能(SF) 44.7 点、日常生活役割機能(RE) 44.1 点、心の健康(MH) 48.6 点であった(Fig.4)。

平成17年度に報告したポンペ病と同様に本疾患においても全ての下位尺度の得点は、国民標準値よりも低値を示していた。サマリースコアとしても、身体的健康度(PCS) 39.3 点、および 精神的健康度(MCS) 48.3 点、も国民標準値を下回る傾向が認められ、特に、身体的健康度に関しては著明な低下が認められた(Fig.4)。

4. 治療について

ゴーシェ病 1 型における酵素補充療法は標準的治療法として確立され、現在の酵素療法に対し約 6 割の方が満足されていた。しかし、継続的な隔週における点滴投与や長い投与時間などの問題点や、神経型に対する

治療法の確立などが重要な課題であり、そのため多くの方が遺伝子治療に対し期待を持たれる結果となった(Fig.6-8)。

また、在宅療法(在宅酵素補充療法)に約 8 割の方が期待を持たれていた。しかし、安全性やサポート体制など解決すべき課題があるため、病院での治療に比べ在宅療法を積極的に望まれる方は約 3 割であり、今後の重要な課題であると考えられた(Fig.9)。

D. 考察

従来の疫学研究では、罹患率、合併症発生率、死亡率などが、その普遍性、定義の明確さ、個人・社会にとっての重要性などの理由から、広く一般に利用されてきた。

しかし、近年では、患者自身の主観的な評価指標を重要視することが大きな特徴であり、患者立脚型アウトカム(patient-based outcomes)と呼ばれ、医療の評価においても医療の受け手である患者の視点に立った健康関連 QOL が重要であると考えられるようになり、健康関連 QOL は、「医療アウトカム」の重要な指標として明確に位置付けされてきている。

EBM(Evidence-Based Medicine)の 4 段階といわれる実践のステップのうち、最終段階にあたる「EBM を実際の患者に適用する」という最も重要な場面で、健康関連 QOL は、エンドポイントとして今後ますます重要になると考えられる。

今回、ゴーシェ病における健康関連 QOL に関する臨床疫学的調査を開始した。解析の結果として、平成 17 年度に報告したポンペ病患者における健康関連 QOL の調査結果と同様に本疾患においても、国民標準値に比べ全ての下位尺度得点は低値を示し、身

体的健康度(PCS)および 精神的健康度(MCS)は共に国民標準値を下回る傾向が認められた。特に、PCS に関しては著明な低下が認められた。PCS の低下の要因としては、肝脾腫、骨病変、造血障害、特に神経症状などが重要な因子として考えられた。MCS の低下に関しては、病気や治療、結婚、遺伝など多くの不安を抱えていることが昨年に報告したポンペ病と同様に今回の調査でも明らかになった(Fig.3)。

ゴーシェ病に対する酵素補充療法は 1996 年に承認され、特に慢性非神経型においては標準的な治療法として確立されてきた。しかし、神経症状に関しては有効な治療法が確立されていないこと、また、希少性疾患でもあるため一般診療で診られる疾患とは多くの点で異なっており、専門医の不足は深刻な問題であった。さらに患者自身の症状の自覚、病名の告知、現在の病状や治療の説明、また、本疾患が遺伝性疾患であるための婚姻や家族(子供)に対する不安、情報の不足など様々な要因が相互に不安をもたらし、身体的健康度の低下に加え精神的健康度の低下を来していると考えられた。昨年度に報告したポンペ病患者の QOL 調査においても同様の傾向が認められたことからライソゾーム病に関しての専門医の必要性に加え、精神的緩和の必要性が考えられた。

E. 結語

平成 17 年度、ポンペ病患者における健康関連 QOL 調査を行い、本年度は、ゴーシェ病患者における QOL 調査を行った。ポンペ病、ゴーシェ病などのライソゾーム病は、個々の臨床症状や臓器障害を評価するだけでは不

十分であり、患者自身による主観的な評価指標である QOL の評価が必要であると考えられた。今後、さらにファブリー病やムコ多糖症など他のライソゾーム病を含めた臨床疫学調査も順次予定している。現在、ファブリー病やムコ多糖症に関しては、調査票の集計中であり、また、ポンペ病に関しては基本的 ADL 調査を開始し、QOL 調査についても継続的に行っている。

謝辞

今回の調査に御協力頂いた、“ゴーシェ病患者及び親の会”の会員の皆様に謝意を表します。

F. 研究発表

1. 論文発表

ファブリー病に対する酵素補充療法の検討
交通医学 59(3,4): 11-15, 2005

2. 学会発表

ゴーシェ病患者における健康関連 QOL の
全国調査 第 11 回ライソゾーム病研究会
2005, 東京

Pompe 病患者における健康関連 QOL およ
び基本的 ADL の全国調査

内科学会総会・講演会 2006, 横浜

ゴーシェ病患者における健康関連 QOL の
検討 交通医学会総会 2006, 大阪

Investigation on QOL of Patients with Pompe
Disease in Japan. The 10th International
Congress of Inborn Errors of Metabolism 2006,
Tokyo, Japan

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

【参考文献】

1. 福原俊一、鈴嶋よしみ: 健康関連 QOL 尺度 SF-36v2 日本語版マニュアル. NPO 健康医療評価研究機構, 2004.

2 福原俊一、鈴嶋よしみ: 健康プロフィール型尺度(SF-36 を中心に). 臨床のための QOL 評価ハンドブック, 医学書院, 2001

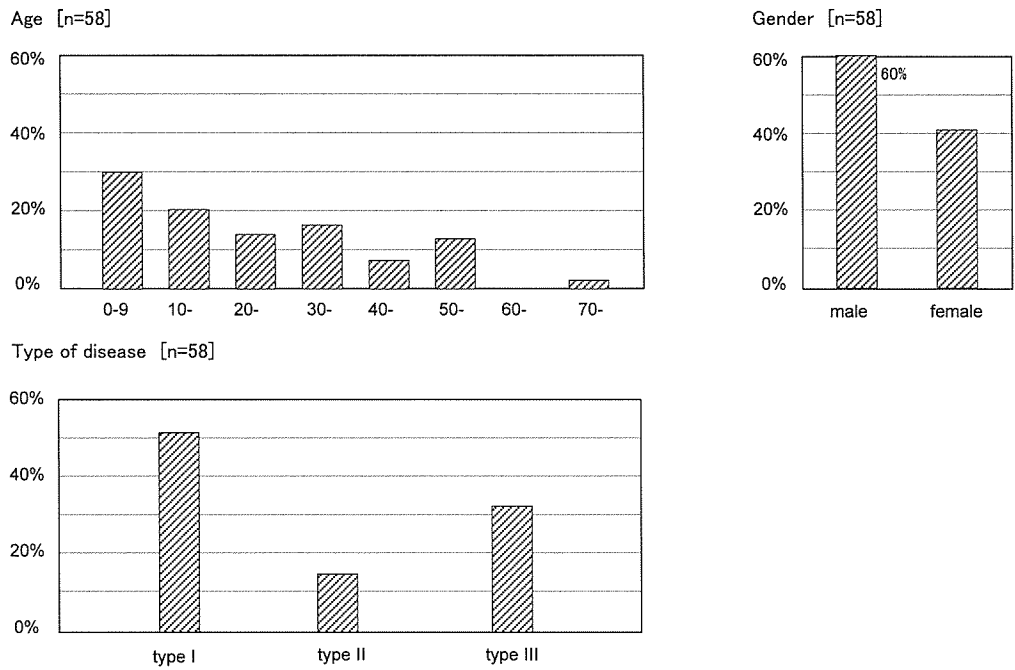


Fig.1 Patient Background

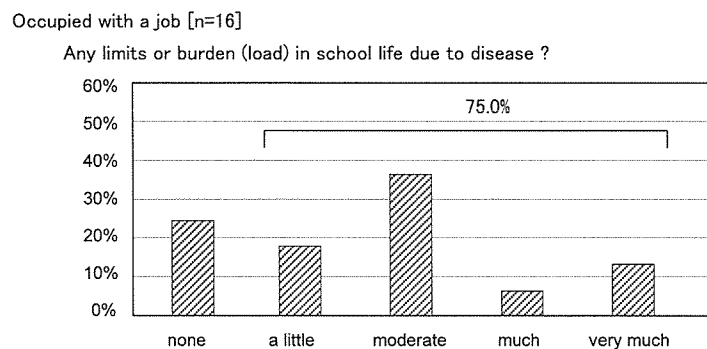
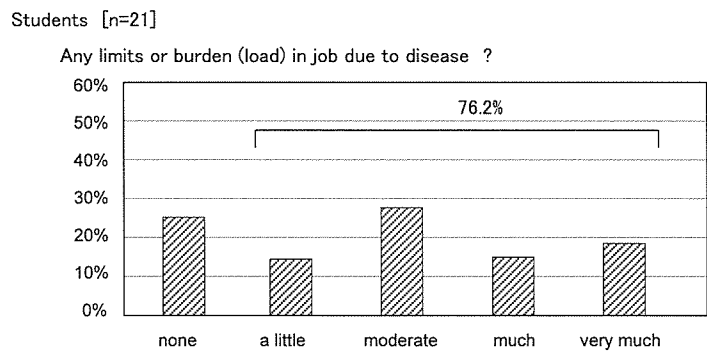
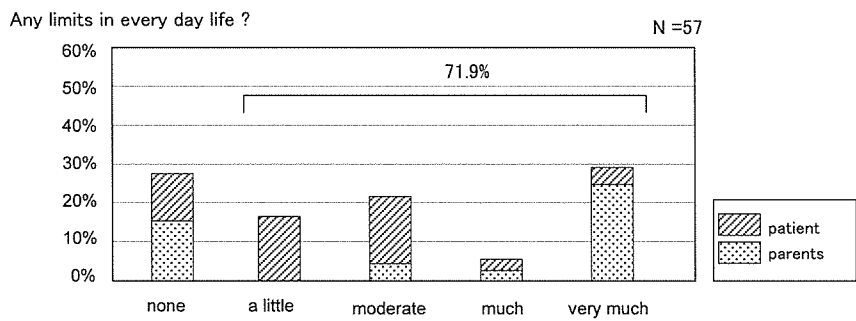
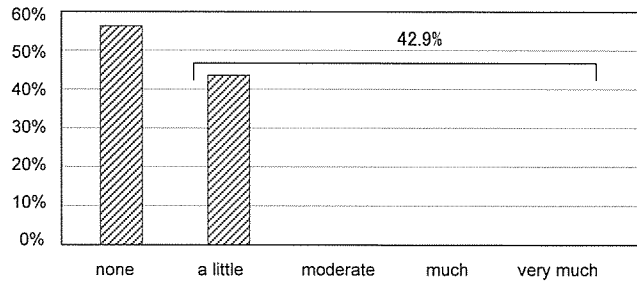


Fig. 2 Health related QOL(1)

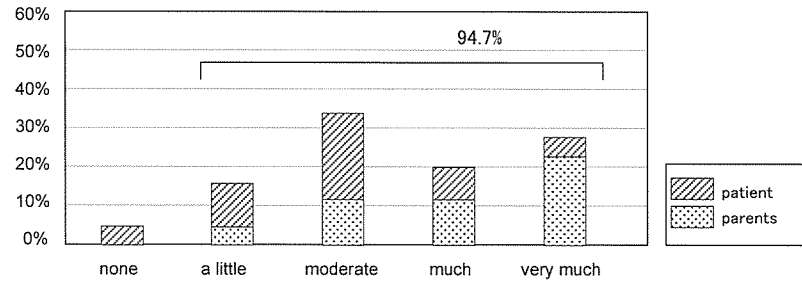
Housewife [n=7]

Any limits or burden (load) in job due to disease ?



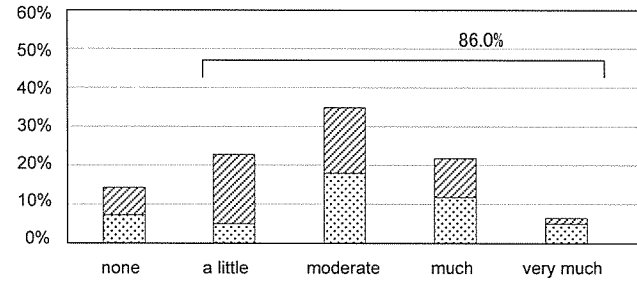
Concerns about the disease ?

N =57



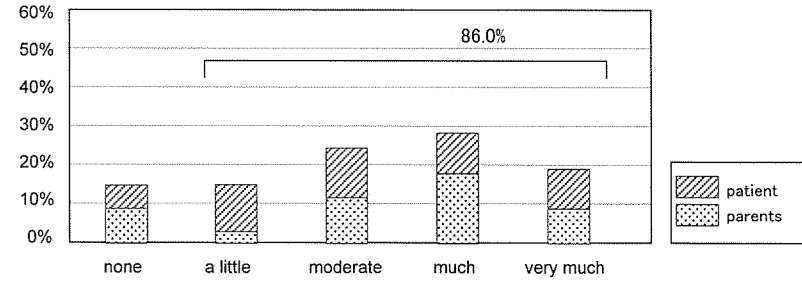
Concerns about the therapy ?

N =57



Concerns about marriage or inheritance ?

N =57



Concerns about the future ?

N =57

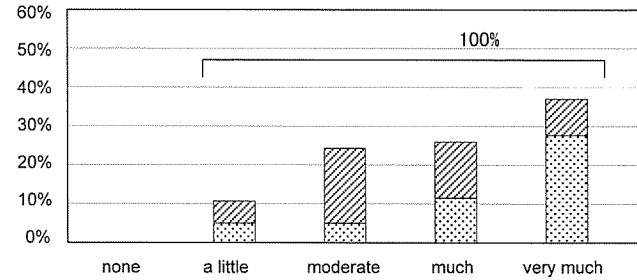
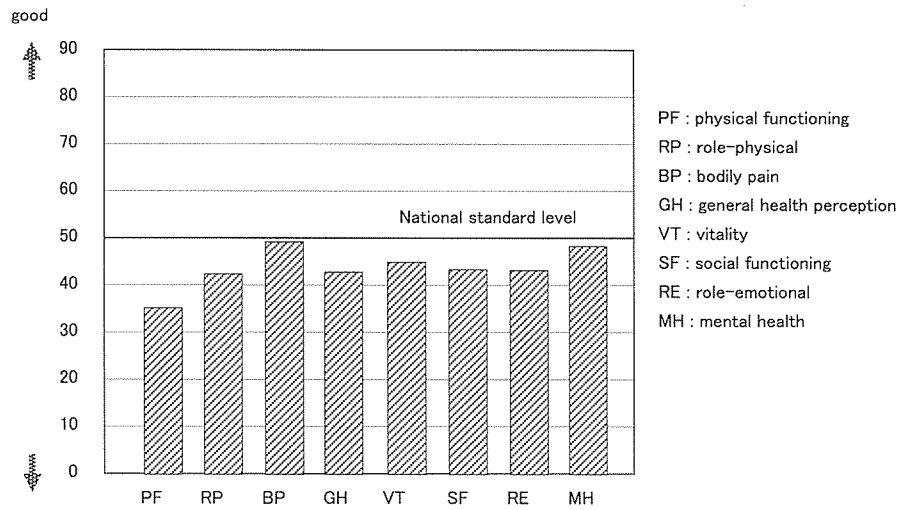


Fig. 3 Health related QOL(2)

Scoring based on national standard level [n =34]



Summary Score [n =34]

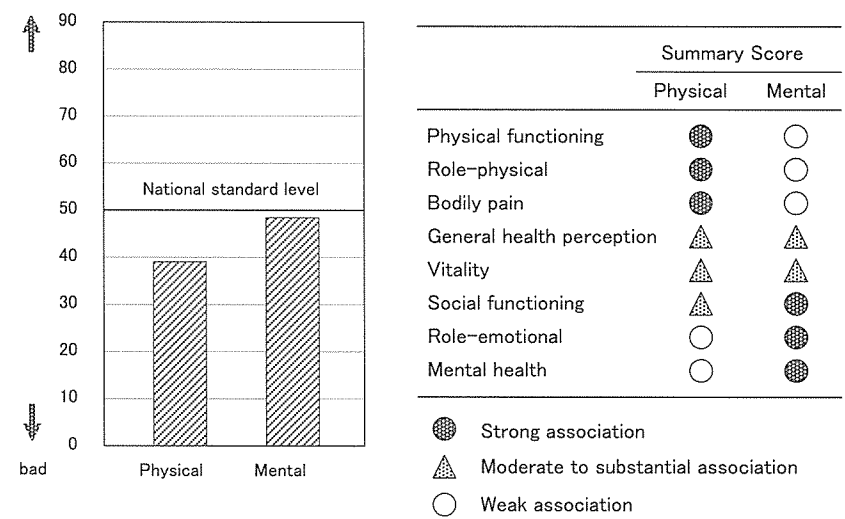


Fig. 4 Collective data of Health related QOL

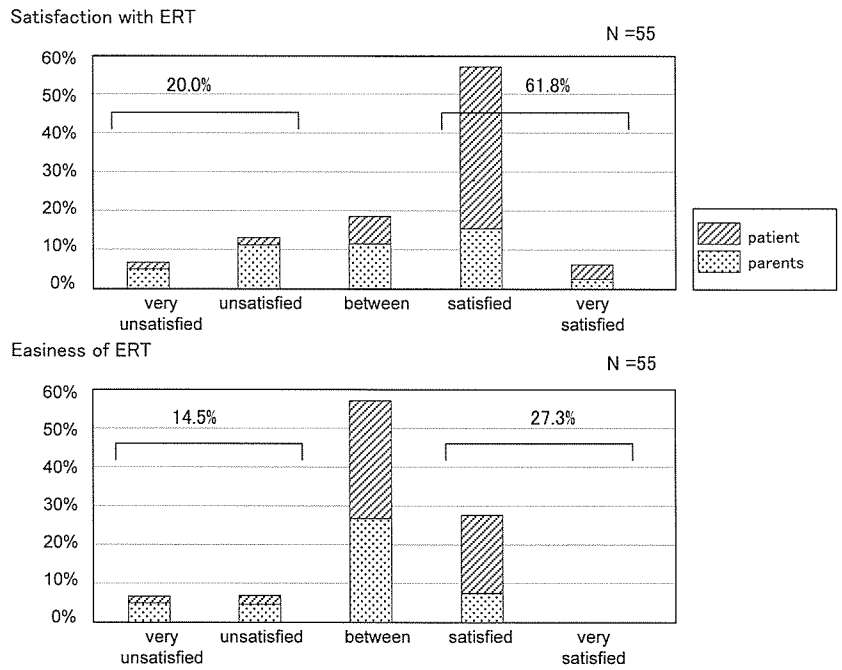


Fig. 5 Enzyme Replacement Therapy

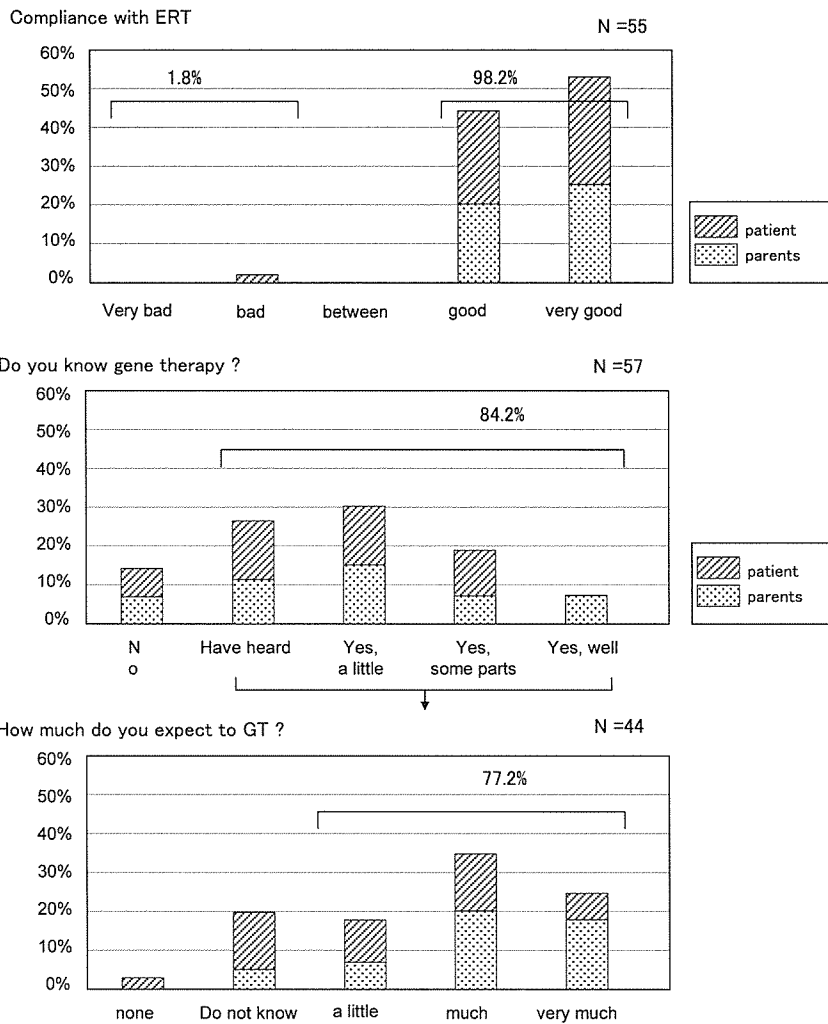


Fig. 6 Gene Therapy

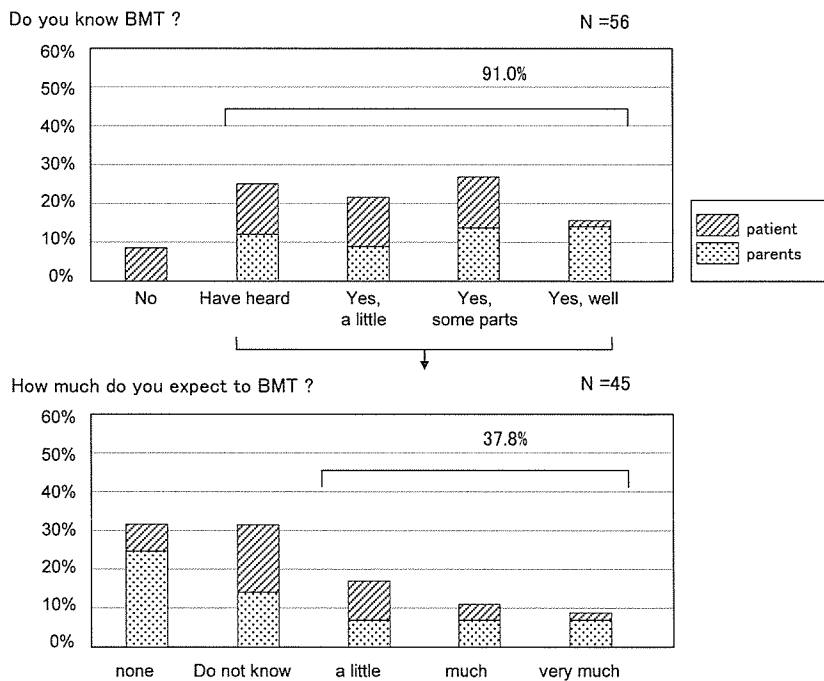


Fig. 7 Bone Marrow Transplantation

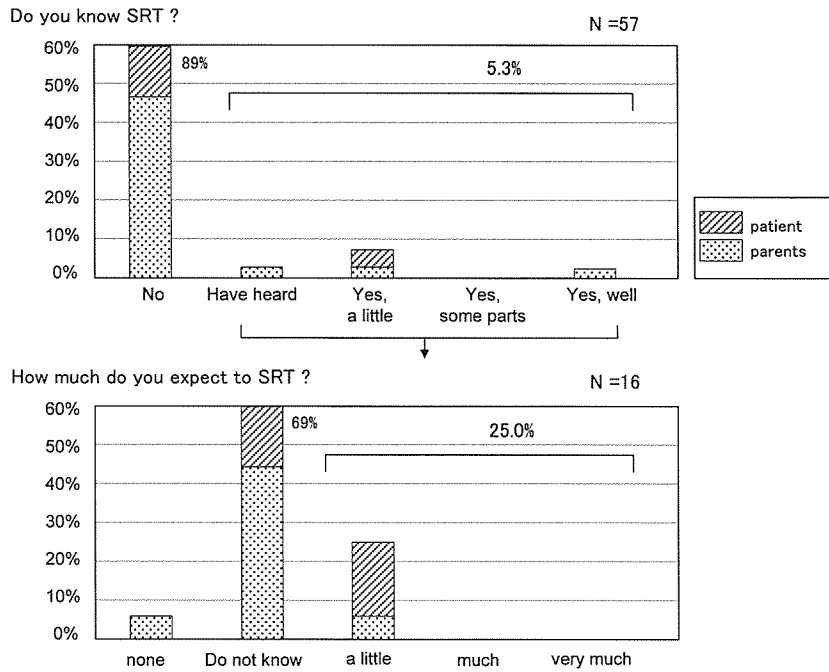


Fig. 8 Substrate Reduction Therapy

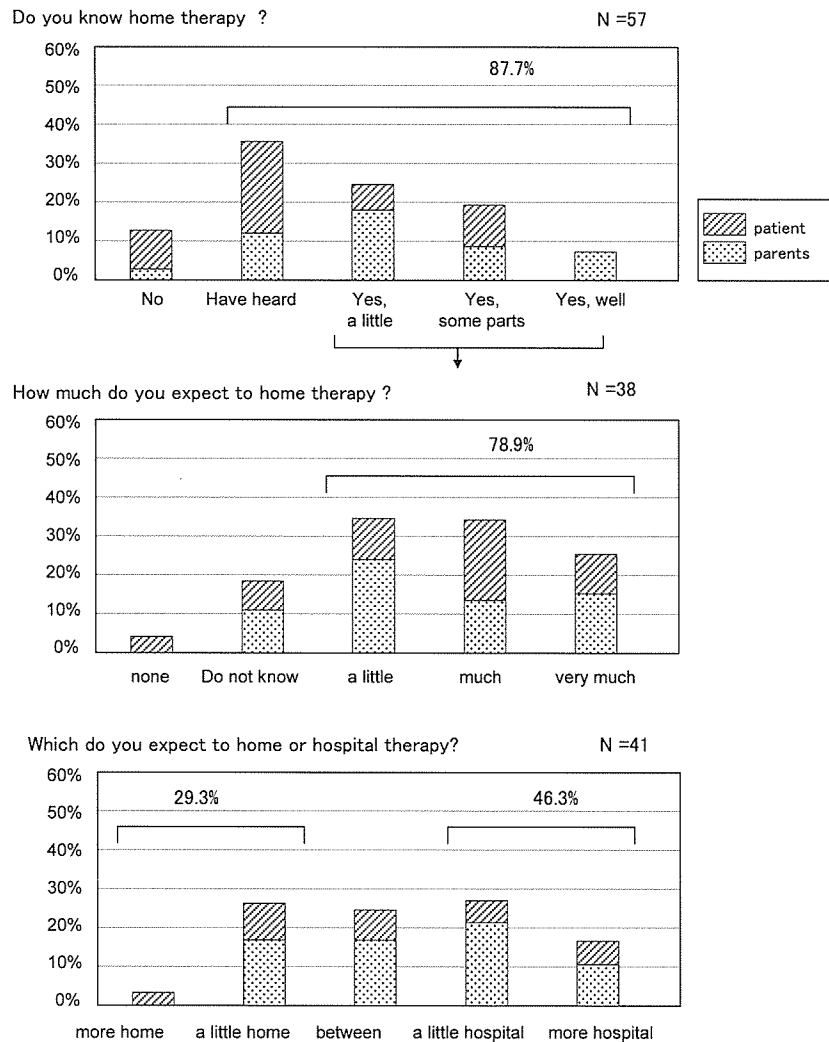


Fig. 9 Home Therapy

ムコ多糖症の精神・心理的課題

分担研究者 鈴木康之 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター

ライソゾーム病をはじめとする先天代謝異常症に関する基礎的研究や治療法の開発が進められている中で、患者および家族の精神心理的な問題の把握と対策は遅れている。今回我々はムコ多糖症 II 型患者とその家族の神経・心理学的解析を行い、不安状態が高く、精神的に不安定な状態にあり、神経症的な傾向があることを明らかにした。酵素補充療法などの進歩に伴い、軽症化・延命が図られても、不安が長期化することも予想され、今後の課題と思われる。

研究協力者

倉坪和泉（岐阜大学大学院小児病態学）
折居忠夫（折居クリニック）
加藤智美（岐阜大学医学部医学教育開発研究センター）

A. 研究目的

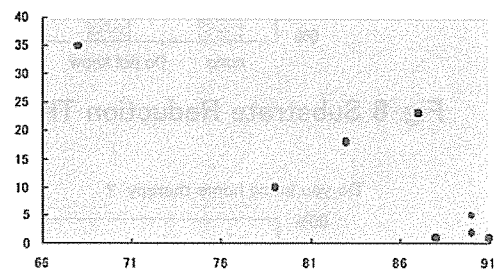
ムコ多糖症 II 型（Hunter 病）は骨変形、関節拘縮、肝脾腫、聴力障害、閉塞性呼吸障害、中枢神経障害などを特徴とする X 連鎖劣性遺伝病であり、本邦では最も多い病型であるが、患者の精神心理的課題についての詳細は明らかにされていない。今年度、研究者らはムコ多糖症 II 型患者の精神心理的課題を調査研究したので報告する。

B. 研究方法

軽症ムコ多糖症 II 型患者 12 名（成人 9 名、小児 3 名、VIQ 平均 78.3、PIQ 平均 82.0）（父 7 名、母 6 名）、健康成人 10 名を対象とし、General Health Questionnaire 60（GHQ60）、State and Trait Anxiety Inventory（STAI）、Yatabe-Guilford 性格検査（Y-G）、Tree Drawing Test（Baum Test）を行った。

C. 研究結果及び考察

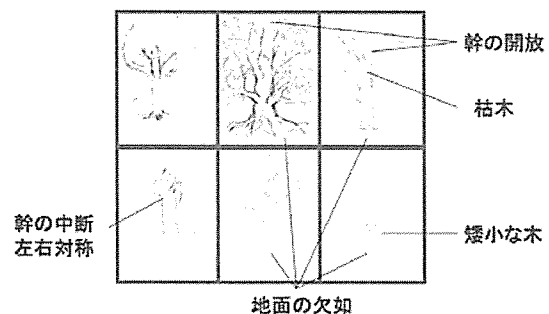
1) GHQ60: 成人軽症患者・両親とも、日本人平均スコアより高く、全般的な精神の健康度は低いと考えられた。また、日常生活動作が障害されている患者ほど GHQ スコアが高い（精神健康度が低い）傾向を示した。



2) STAI: 不安レベルを測定したところ、現在の不安状態（state anxiety）・生来の不安傾向（trait anxiety）ともに高いことが明らかになった。

3) Y-G test: 患者の性格検査では、ほとんどが標準的な日本人の性格パターンを示したが、1 名は神経症的傾向を示した。

4) Baum tests: 樹木描画では、地面の欠損や幹の上方への開放などが、特徴的所見として認められ、不安定な心理状態であることが示唆された。



D. 考察

いずれの疾患でも患者・家族の精神的苦痛・不安が存在することは周知の事実であるが、精神心理学的な系統的調査は乏しい。今回の結果はある程度予想された

ことだが、患者家族が高い不安状態にあり、精神的に不安定であることが明らかとなった。ムコ多糖症の診療や遺伝カウンセリングにおいて十分な心理的配慮が必要である。酵素補充療法などの治療法の進歩に伴い、身体的には軽症化・延命が図られたとしても、精神的不安がむしろ長期化することも予想され、今後の課題と思われる。今回用いた GHQ60、STAI、Y-G test、Baum test は心理的問題の存在を予知・推測する上で有用であり、臨床的に意義があると考えられた。

E. 結論

ムコ多糖症 II 型患者とその家族の神経・心理学的解析を行い、不安状態が高く、精神的に不安定な状態にあり、神経症的な傾向があることを明らかにした。酵素補充療法などの進歩に伴い、軽症化・延命が図られても、不安が長期化することも予想され、今後の課題と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tomomi Kato, Koji Isogai, Koji Orii, Izumi Kuratsubo, Naomi Kondo, Tadao Orii and Yasuyuki Suzuki: Portal hypertension in a patient with Hunter disease. *J Inherit Metab Dis* 29(5):686, 2006

Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, Ota T, Orii T, Kondo N, Suzuki Y: Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score. *Brain and Development* (2007, in press)

鈴木康之：骨症状で見つかる先天代謝異常症。日常診療での先天代謝異常症。小児科診療 69：1590-1594, 2006

2. 学会発表

Suzuki Y, Kato T, Kuratsubo I, Orii T, Kondo N: ADL in patients with Hunter disease. 10th International Congress of Inborn Error of Metabolism. 2006.9.12-16, Makuhari

Kuratsubo I, Suzuki Y, Orii K, Kato T, Orii T, Kondo N: Neuropsychological aspects of

mucopolysaccharidosis type II with milder phenotypes. 10th International Congress of Inborn Error of Metabolism. 2006.9.12-16, Makuhari

Suzuki Y, Kato T, Kato Z, Orii T, Kondo N: Mutational and Structural Analysis of Japanese Patients with Mucopolysaccharidosis type II. 9th International Symposium on mucopolysaccharide and related diseases. 2006.6.29-7.2 Venice

Suzuki Y, Kato T, Kuratsubo I, Orii T, Kondo N: Evaluation of ADL in Hunter Disease Using FIM Score. 9th International Symposium on mucopolysaccharide and related diseases. 2006.6.29-7.2 Venice

H. 知的所有権の取得状況

なし

平成 18 年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ライソゾーム病（ファブリー病含む）調査研究

分担研究者：田中あけみ（大阪市立大学・大学院医学研究科・発達小児医学・助教授）

研究要旨

知能障害を呈するムコ多糖症のなかの II 型重症型と III 型について、アンケートにより神経症状の自然歴を調べた。さらに、II 型重症型患者において、骨髄移植を受けた群と受けなかった群について、神経症状の進行度を比較した。方法は、日本ムコ多糖症親の会の家族の II 型 80 家族、III 型 20 家族にアンケート用紙を郵送し、質問の回答を分析した。II 型は 55 家族 61 名、うち II 型重症型は 37 家族 41 名、III 型は 17 家族 17 名であった。骨髄移植を受けた II 型重症型は 11 例であった。II 型重症型の初発症状は、言葉の遅れが最も多かった。II 型重症型で骨髄移植を受けていない 29 例のうち、一語文が 1 歳前後に現れた症例は 7 例で、これらは全員二語文を獲得していた。一語文が現れるのが 2 歳以降であった症例は 13 例で、8 例が二語文の獲得がなかった。二語文が現れた C 群と現れなかった D 群とに分けて各神経症状発症の平均月齢を比較すると、C 群と D 群に差が認められた。月齢 72-248 か月の C 群の症例のなかで、骨髄移植を受けなかった 13 例と受けた 6 例とを比較した。前者では、言葉の減少 9 例、言葉の消失 6 例、痙攣発症 3 例、歩行不能 3 例であった。後者では、それぞれが 1 例のみで、歩行不能である症例は無かった。III 型の初発症状は、行動の異常が多かった。初語が遅れた症例は 3 例、二語文が出なかったのも 3 例のみで、言葉の減少や消失の時期も II 型より遅かった。II 型重症型の症例は、知能障害の進行度に幅があり、少なくともより軽症の C 群とより重症の D 群とに分けられた。C 群においては、骨髄移植により知能障害の進行が緩徐になる傾向が認められた。

研究協力者：澤田智（大学院生）

素治療は脳には効果がないとされ、骨髄移植は知能障害のある II 型重症型ではあまり勧められておらず、III 型では現在も行われていない。知能障害を呈するムコ多糖症には、IH 型、II 型重症型、III 型、VII 型があり、いずれの神経症状にも、効果的な治療法が無い。しかしながら、IH 型や VII 型では骨髄移植の効果はある程度あるのではないかといわれ、II 型重症型ではないとされている。しかし、日本、韓国において

A. 研究目的

遺伝性難治性疾患のひとつである先天性ムコ多糖症は、ムコ多糖を分解する酵素が欠損するライソゾーム病であり、欠損酵素の違いや症状により多くの型がある。治療として、骨髄移植が古くから行われてきたが、主に I 型、VI 型および知能障害の無い II 型軽症型で行われている。骨髄移植や酵

かなりの II 型重症型の症例に骨髄移植が施行され、効果があるのではないかとわれている。それぞれの型における神経症状の発症の仕方や進行の状態は微妙に異なっており、神経細胞の障害の様相が異なっていることが推測される。このことが、型による効果の差を導いているのかもしれない。

今回、II 型重症型と III 型について、アンケートにより知能障害の自然歴を調べ、知能障害の発症と進行の仕方について調べた。さらに、II 型重症型患者において、骨髄移植を受けた群と受けなかった群について、神経症状の進行速度を比較した。

B. 研究方法および対象

日本ムコ多糖症親の会の家族の、II 型 80 家族、III 型 20 家族にアンケート用紙を郵送し質問に答えてもらった。

(倫理面への配慮) ムコ多糖親の会の事務局の許可を得て、事務局より質問用紙を送ってもらった。回答は自由記名とした。

C. 研究結果

回収率は、II 型 69% (55 家族 61 名、うち II 型重症型は 37 家族 41 名)、III 型 85% (17 家族 17 名) であった。骨髄移植を受けた II 型は軽症型が 2 例、重症型が 11 例であった。

II 型重症型の初発症状は、言葉の遅れが最も多かった。II 型重症型で骨髄移植を受けていない 29 例のうち、一語文が 1 歳前後に現れた症例は 7 例で、これらは全員二語文を獲得していた。一語文が現れるのが 2 歳以降であった症例は 13 例で、8 例が二語文の獲得がなかった。二語文が現れた群と現れなかった群とに分けて症状発症の平均

月齢を比較すると、発達の遅れ、言葉の減少、言葉の消失、痙攣、歩行不能のそれぞれの発症時期に差が認められた。すなわち、II 型重症型の症例は、知能障害の進行度から、少なくとも 2 群 (C, D) に分けることができた。月齢 72-248 か月の二語文が現れた症例 (C 群) のなかで、骨髄移植を受けなかった 13 例と受けた 6 例とを比較した。前者では、言葉の減少 9 例、言葉の消失 6 例、痙攣発症 3 例、歩行不能 3 例であった。後者では、それぞれが 1 例のみで、歩行不能である症例は無かった (表 1)。すなわち、二語文が現れた症例で骨髄移植を受けた症例では、移植により知能障害の進行が緩徐になる傾向が認められた。

(表 1) C 群患者の骨髄移植の効果

	否移植群	移植群
n	13	6
暦年齢 (月)	72-248 平均 : 124.9	72-248 平均 : 121.8
移植生着月齢 (平均)	—	58.3
一語文獲得月齢 (平均)	17.1	17.0
言葉の減少 (例数/n)	9/13	1/6
言葉の消失 (例数/n)	6/13	1/6
痙攣発症 (例数/n)	3/13	1/6
歩行不能 (例数/n)	3/13	0/6

III 型の初発症状は、行動の異常が多かった。初語が遅れた症例は 3 例、二語文が出なかったのも 3 例のみで、言葉の減少や消失の時期も II 型より遅かった。II 型と III 型の知能障害は、症状や進行が異なっ

ていた。

D. 結論と考察

我々は、ムコ多糖症 II 型重症型患者間における神経症状の重症度、進行速度にかなりの差があることに対して、診断の早期にこれを推定できないか検討してきた。自験例のムコ多糖症 II 型重症型 16 症例における臨床所見の分析から、3 群 (C, D, E) に分類した。しかし、これを他施設で適用することに困難が認められたため、誰でも簡単に判定できる方法として、質問項目に答えることだけによる重症度分類を試みた。

ムコ多糖症親の会に所属する患者家族にご協力いただき、アンケート形式で神経症状の初発から各症状の発症月齢を答えてもらって集計を行った。41 症例の分析結果によると、II 型重症型の神経症状の予後を最も早期に知る指標は、一語文 (初語) の現れる月齢であった。一語文の現れた月齢が 12 ヶ月前後、少なくとも 24 ヶ月より早い症例では全員が二語文も獲得しており、一語文が現れるのが 24 ヶ月以降になった症例と比較して、それ以降の神経症状の発現、進行速度が明らかに緩徐であった。すなわち、II 型重症型は、神経症状の重症度から 2 群 (C, D) に分けることができた。しかし、当初我々が行った 3 群に分類することは不可能であった。骨髄移植の知能障害に対する効果は、より軽症の C 群では認めることができたが、より重症の D 群での効果は明らかでなかった。また、II 型と III 型とは、神経症状の発症や進行の様相が異なっていた。

今回の検討から、質問に答えてもらうだけで簡単に分類ができ、予後推定も可能で

ある方法を確立できた。

E. 研究発表

(学会発表)

- 1) Efficacy estimation of bone marrow transplantation on the brain in mucopolysaccharidosis type II: a comparative study with natural histories. Tanaka A, Sawada T, Seto T, Yamano T: The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism: 2006. 9. 12-16 (Makuhari, Japan)

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班
分担研究報告書

ムコ多糖症VI型の全国調査

主任研究者 衛藤義勝 慈恵医大小児科
研究協力者 小林博司 慈恵医大小児科

研究要旨

ムコ多糖症VI型の全国調査を行なった。合計3122病院3313診療科に対して1次調査を行なった。1530科より返事があり（回収率46%）、その内8診療科で本症の診療経験がありとの解答を得た。ダブリなどを検討した結果6例が生存していることが判明した。それらの症例に関して2次調査を行なったところ1例が新規の酵素補充療法の対象者であることが判明した。

A. 研究目的

ムコ多糖症VI型(Maroteaux-Lamy症候群)はライソゾーム酵素であるアリルスルファターゼBの欠損により発症する疾患で常染色体劣性遺伝形式を示す。蓄積物質はデルマタン硫酸とコンゴロイチン硫酸であり、それらが臓器に蓄積することにより、低身長、特異な顔貌、骨変形、関節拘縮、肝脾腫、角膜混濁、心臓弁膜症、難聴などを呈する。基本的に中枢神経障害は呈しない。骨髄移植が有効であるが、ドナーが得られないなど必ずしも全ての症例に施行することはできない。近年、本症に対する酵素補充療法が米国で開発され平成17年6月に承認されたが本邦では未承認である。我が国への本酵素製剤の導入は医療関係者、患者よりの要望が非常に強い。今回は本酵素製剤の本邦への早期導入の基礎データ作成の目的で本邦における本症の実態を明らかにするために全国調査を行った。なお本研究は文部

科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日発行、平成16年12月28日全部改訂）を遵守し、慈恵医大倫理委員会の承認を受けて行った。

B. 研究方法

1次調査：大学病院の小児関連科（96病院124科）、大学病院の整形外科（99病院99科）、250床以上の病院の小児関連科（776病院907科）、小児病院の関連科（31病院63科）250床未満100床以上の病院の小児科（2120病院、2120科）合計3122病院3313科に本症の診療経験の有無を往復葉書にてアンケート調査した。

2次調査：本症の診療経験があったとした診療科に詳細な患者さんの状況を知るため詳細なアンケート調査を行なった。

C. 研究結果

1次調査では1530診療科より返事があつ

た（回収率は46%）。その内診療経験ありとの解答を得たのは8診療科であった。患者のダブリを差し引くと合計6例で、それらに対し2次調査を行なった。詳細は表の様な結果であった。今後、酵素補充療法の対象となるのは症例3の1例であった。

D. 考察

本症は予測した通り稀少疾患であることが判明した。しかしながら酵素補充療法により確実に恩恵を受けることのできる患者さんが存在しており、今までの経験よりも治療法の開発により新たな患者さんが発見される場合も多く今後も年月をおいて調査を行なう予定である。

E. 結論

ムコ多糖症VI型の全国調査を行ない6名の患者さんがいることが明らかとなった。その内新規に酵素補充療法の対象になり得るのは1例であった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。