

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、“ファブリー病患者と家族の会”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Fabry-QOL調査票(以下、Fabry-QOL)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、ファブリー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入院中のファブリー病患者、および“ファブリー病患者と家族の会”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50症例を対象とし解析を行った。健康関連QOLの疾患特異的尺度として新たにFabry-QOL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生活や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：Fabry-QOL

ファブリー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Fabry-QOL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。算出方法は、マニュアルに従って素点を計算し、国民標準値によって調整したのち各下位尺度の偏差得点を算出した。この関数変換により、国民標準値は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った。また、各下位尺度の値より身体的健康度、精神的健康度を算出し、国民標準値との比較を行った。

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)、(b) 日常役割機能(身体)(RP)、(c) 身体の痛み(BP)、(d) 全体的健康感(GH)、(e) 活力(VT)、(f) 社会生活機能(SF)、(g) 日常生活役割機能(RE)、(h) 心の健康(MH)

(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の倫理委員会の承認を得て行った。

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。また、匿名化により対象患者が特定できないようにし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も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、50名の会員の方から得られ、回収率は、約8割であった。年齢は、2歳から65歳まで広く分布し、特に30歳から50歳代に多く見られた。性別は、男性6割、女性4割で、男性が多く見られた。病型では古典型が32名(64%)、ヘテロ型が14名(28%)、亜型が4名(8%)で、古典型が最も多く見られた(Fig.1)。

2. 日常生活

四肢疼痛や体温調節の障害により、約5-6割の対象者が、日常生活に制約を受けていた。また、同様にファブリー病に伴う心疾患や腎疾患のために、約4-5割の対象者が日常生活に制約を強いられていた。特に、心疾患、腎疾患の場合、約2割の方は、日常生活にかなりの制約を受けていた(Fig.2)。

3. 不安

多くの対象者が、不安を抱えていた。個々の因子として、病気に対する不安が98.0%、治療に対する不安が94.0%、結婚や遺伝に対する不安が、97.9%、将来に対しては、88.8%の者の対象者が不安を抱えていた。(Fig.3)。

4. 酵素補充療法

治療に対し、苦痛に思われている対象者は、比較的少なく(26.4%)、また、多くの方(95.2%)は、定期的に隔週で治療を受けられていた。しかし、自覚症状として治療に満足をされている方は、約2割(18.6%)に留まっていた。約7割(67.4%)の方は、どちらとも言えないと答えられ、治療効果に十分な満足は得られていなかった。今回の解析

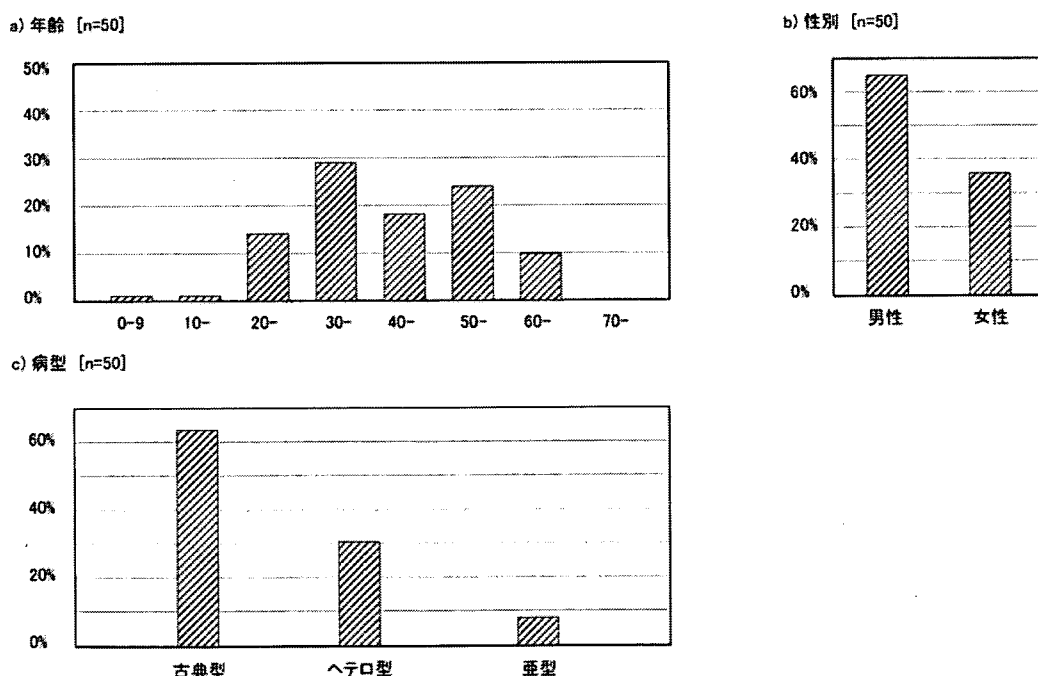
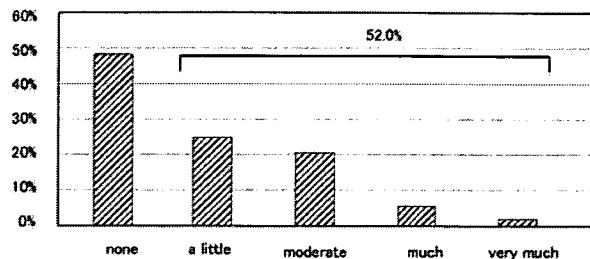
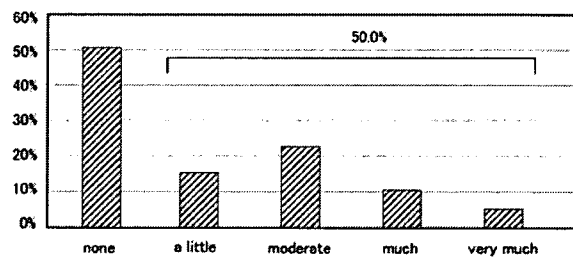


Fig.1 基本属性

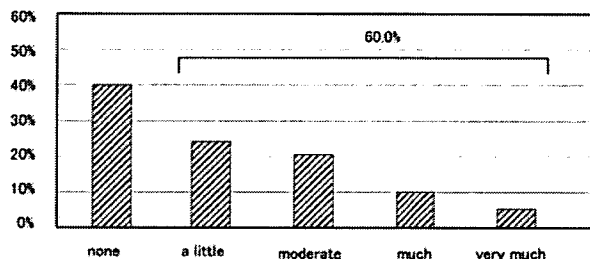
a) 手足の痛みのため、普段の生活に制限がありますか？ [n=50]



c) 心臓の病気のため、普段の生活に制限がありますか？ [n=50]



b) 体温調節が出来ないため、普段の生活に制限がありますか？ [n=50]



d) 腎臓の病気のため、普段の生活に制限がありますか？ [n=50]

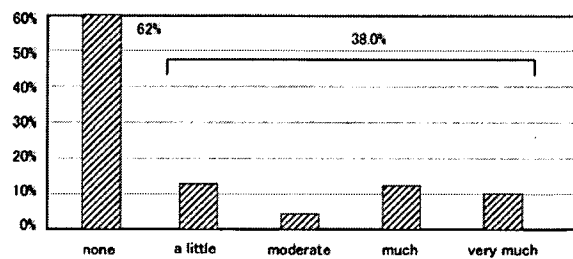
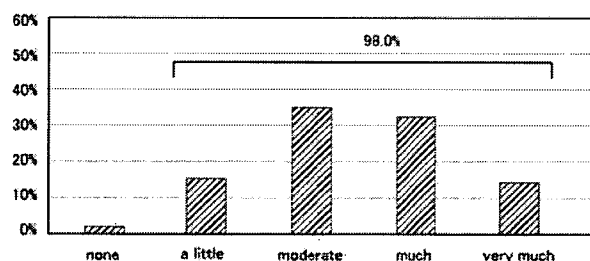
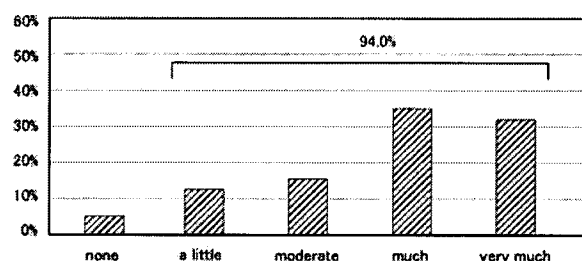


Fig.2 日常生活

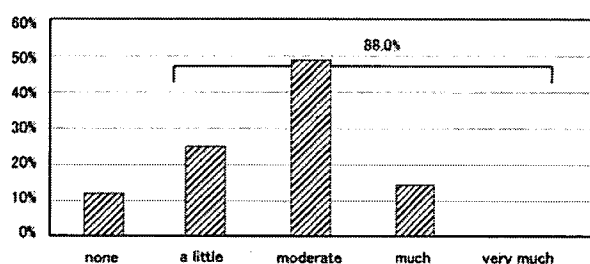
a) 現在、病気に対し不安がありますか？ [n=50]



c) 結婚や遺伝に対し不安がありますか？ [n=50]



b) 治療に対し不安がありますか？ [n=50]



d) 将来に対し不安がありますか？ [n=50]

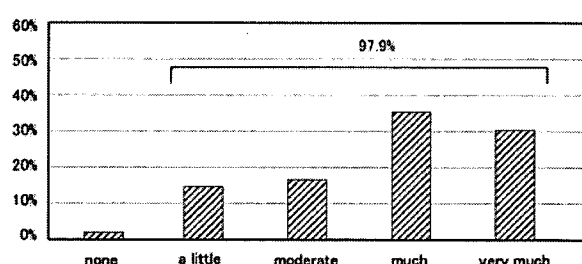


Fig.3 不安

は、本年度であるが、調査票の集積は2年ほど前であり、今後も継続して調査を行ってゆく必要が考えられる (Fig.4)。

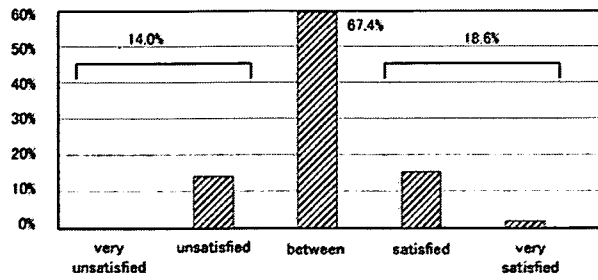
5. 社会活動

a) 学生；病気のために学校生活に制約を受けながらも、治療を継続する上で多くの対象者 (71.4%) は、制約も少なく可能であった。

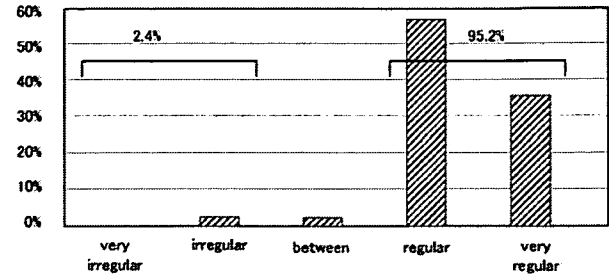
b) 社会人；様々な臨床症状や臓器障害などにより、多くの対象者が、社会生活にかなりの負担や制約を受けていた (78.1%)。また、隔週で治療を継続する上でも、同様にかかなりの負担や制約を受けていた (83.9%)。

c) 主婦；病気のために家事に、約半数 (55.6%) の対象者が、負担や制約を受けていた。また、治療を継続する上で約半数 (56.6%) の対象者

a) 治療効果に満足していますか？ [n=43]



c) 定期的に治療を受けていますか？ [n=41]



b) 思ったより治療は楽ですか？ [n=42]

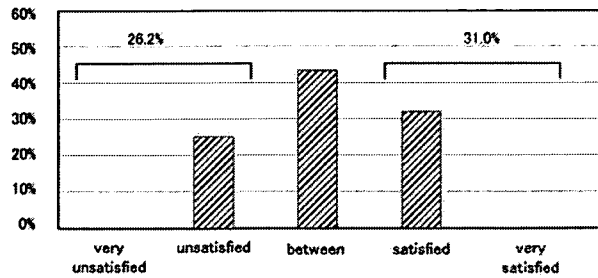
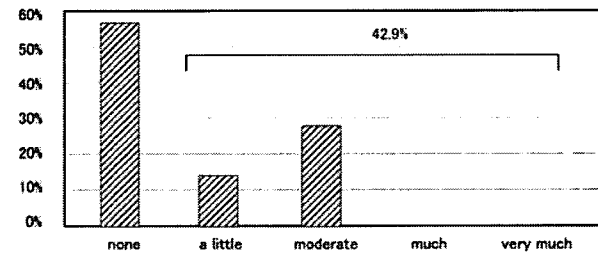


Fig.4 酵素補充療法

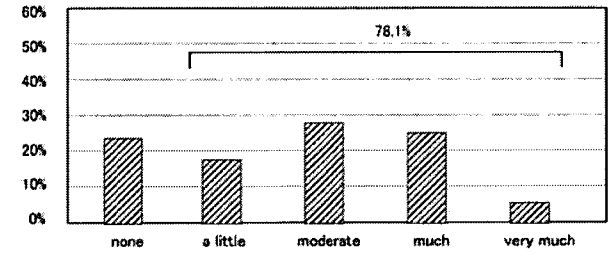
a) 学生 [n=7]

病気のため、勉強や学校での生活に負担や制限がありますか？

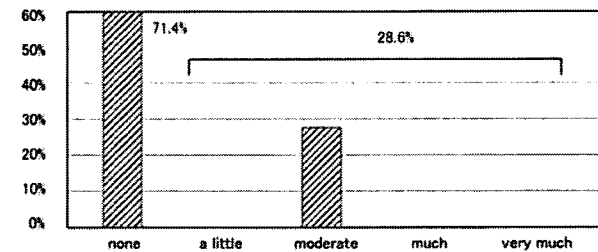


b) 社会人 [n=32]

病気のため、仕事に負担や制限がありますか？



治療を続けるため、勉強や学校での生活に負担や制限がありますか？



治療を続けるため、仕事に負担や制限がありますか？

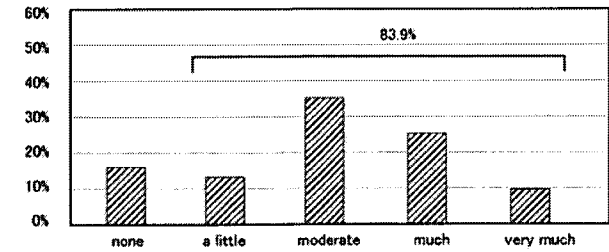


Fig.5 社会活動

が、負担や制約を受けていた (Fig.5)。

えられた (Fig.6)。(在宅における酵素補充療法は、現在、正式には認可されていません。)

6. 在宅療法

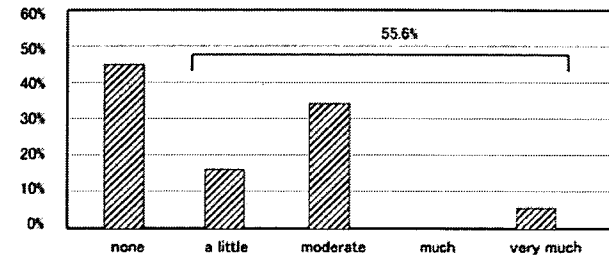
在宅療法(在宅酵素補充療法)に対し、約 6 割 (56.0%) 方が期待を持たれていた。しかし、安全性やサポート体制など解決すべき課題があるため、病院での治療に比べ在宅療法を積極的に望まれる方は約 3 割であり、今後の重要な課題であると考

7. 健康関連 QOL 得点と国民標準値との比較

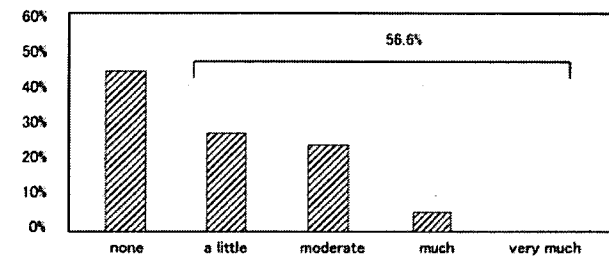
本研究では、SF-36 の各下位尺度の得点について日本人の国民標準値をもとに、偏差得点およびサマリースコア(身体的健康度、精神的健康度)をマニュアルに従い算出した。その結果、各下位尺

c) 主婦 [n=18]

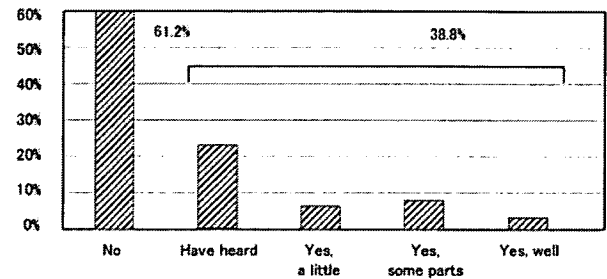
病気のため、家事に負担や制限がありますか？



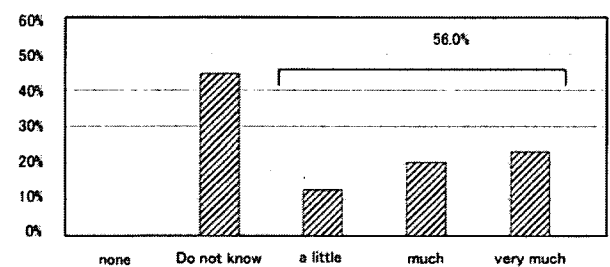
治療を続けるため、家事に負担や制限がありますか？



a) 在宅治療を知っていますか？（注）酵素療法では認可されていません [n=50]



b) 在宅治療に対する期待度はどれくらいですか？ [n=25]



c) 通院治療と在宅治療のどちらに期待しますか？ [n=33]

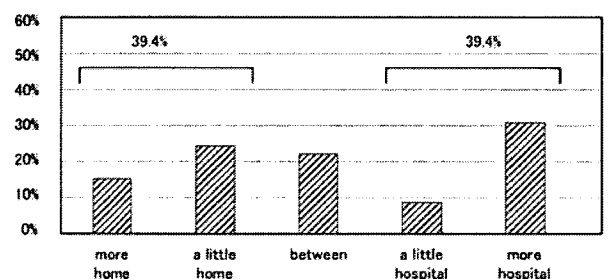


Fig.6 在宅治療

度は、身体機能 (PF) 42.1 点、日常役割機能 (身体) (RP) 43.1 点、身体の痛み (BP) 47.4 点、全体的健康感 (GH) 38.2 点、活力 (VT) 45.9 点、社会生活機能 (SF) 43.0 点、日常生活役割機能 (RE) 44.0 点、心の健康 (MH) 45.4 点であった (Fig.7)。

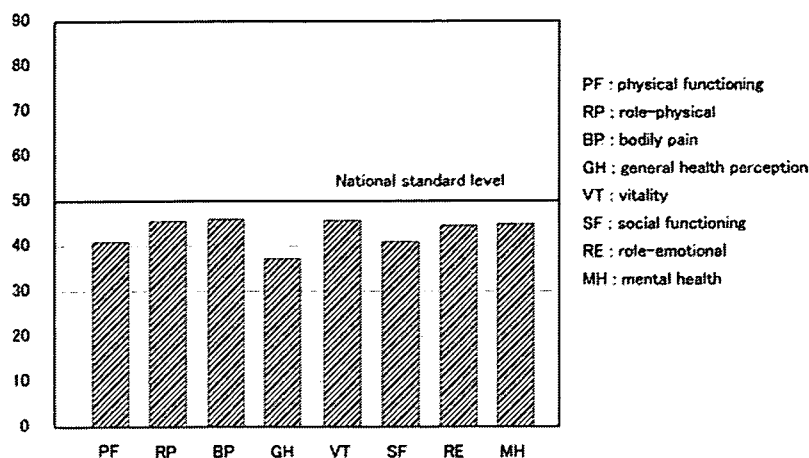
平成 17 年度に報告したポンペ病、および、平成 18 年度に報告したゴーシェ病と同様に本疾患においても全ての下位尺度の得点は、国民標準値よりも低値を示していた。サマリースコアとしても、身体的健康度 (PCS) 42.0 点、および精神的健康度 (MCS) 45.2 点であり、共に国民標準値を下回る傾向が認められた (Fig.7)。

D. 考察

現在、ファブリー病における酵素補充療法の有効性として、腎生検、心筋生検などを行い、細胞

や血漿中における GL-3 の減少や、McGill 疼痛簡易質問票を用いた疼痛の評価などにより報告されている。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られてきている。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。そのため、本研究により、ファブリー病患者における健康関連 QOL の評価

a) Scoring based on national standard level [n =49]



b) Scoring based on national standard level [n =49]

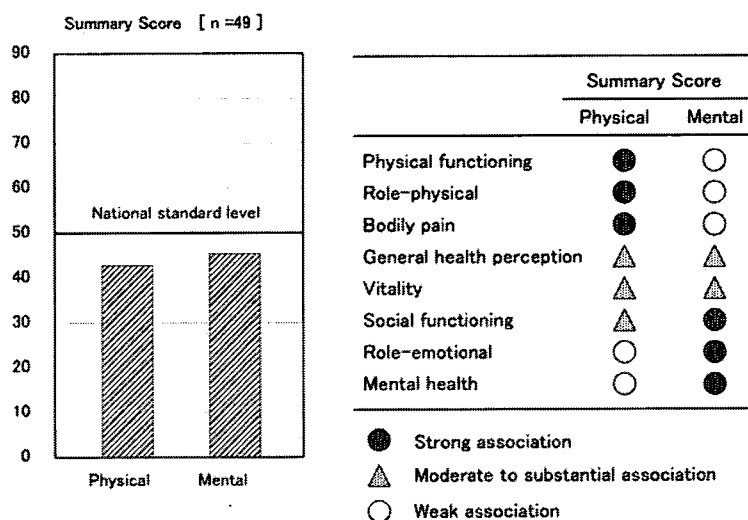


Fig.7 健康関連 QOL

を行い、現時点での実態を把握することは、現在行われている酵素補充療法の有効性、また、古典型、ヘテロ型などなど各種の病態における治療の適応や開始時期を検討するための重要な基礎的データになると考えられる。

今回、ファブリー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、および、平成 18 年度のゴーシェ病患者における調査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 (Fig.7)。身体的健康度の低下の要

因としては、四肢の疼痛、発汗障害、心機能障害、腎機能障害などが重要な因子として考えられた (Fig.2)。また、精神的健康度の低下に関しては、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平成 17 年度に報告したポンペ病患者、および平成 18 年度に報告したゴーシェ病患者と同様に今回の調査でも明らかになった (Fig.3)。

ファブリー病に対する酵素補充療法は 1999 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000 年に臨床試験が開始され、2004 年 4 月に承認、販売された。現在 (2008 年 2 月)、本邦では約 300 名の方が酵素補充療法を受けている。しかし、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(Fig.3)。平成17年度に報告したポンペ病患者のQOL調査、および、平成18年度のゴーシェ病患者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。

現在、ライソゾーム病患者における健康関連QOL調査に加え、当院通院中で同意の得られた対象者を中心に個別にインタビューを行い、ライソゾーム病患者の抱えている生理的変動要素、心理的変動要素、社会文化的変動要素などの様々なニーズを明らかにするための調査も開始した。インタビューは、主治医および“ライソゾーム病看護チーム”で、対象者の外来受診時に個室にて行い、調査は、対象者1名につき3-4回関わり、時間は1回につき15分-1時間以内で行っている。これらの解析が終了次第、順次報告を行ってゆく予定である。

E. 結 語

平成16年度は、当院通院中のライソゾーム病患者を対象に基本的ADLおよび健康関連QOLの調査を行い、予備調査をもとに平成17年度より全国調査を開始した。平成17年度は、ポンペ病患者を対象に、平成18年度は、ゴーシェ病患者を対象に健康関連QOL調査を行った。また、本年度は、ファブリー病患者を対象にQOL調査を行った。

今後、平成20年度には、ムコ多糖症患者における調査を予定している。また、ポンペ病患者、ファブリー病患者に関しては基本的ADL調査を開始し、経年的にQOL調査およびADL調査を開始している。平成21年度、集計および解析予定である。

謝辞

今回の調査に御協力頂いた、“ファブリー病患者と家族の会”の会員の皆様に謝意を表します。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 小冊子
 - 1) 監修 坪井一哉, 井田博幸: ゴーシェ病ハンドブック genzyme japan, 東京, 2007
 - 2) 監修 坪井一哉: ファブリー病と上手につきあう ファブリー病ハンドブック 大日本住友製薬, 東京, 2007
2. 論文
 - 1) Tsuboi K. : Enzyme Replacement Therapy in Patients with Fabry's Disease. The Journal of INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH vol.35(4) ; 574-581, 2007
 - 2) 坪井一哉: 本邦における Gaucher 病の病態・診断・治療の現状. 血液フロンティア vol.17(5) ; 78-87, 2007
3. 学会発表
 - 1) 片岡智史, 坪井一哉: 遅発型 Pompe 病に対する酵素補充療法: 症例報告. 第76回日本交通医学会東海北陸地方会, 名古屋, 2007
 - 2) 坪井一哉: ゴーシェ病における NK 細胞活性および LAK 細胞活性の定量的検討. 第49回日本先天代謝異常学会, 山形, 2007
 - 3) 片岡智史, 坪井一哉: 糖原病Ⅱ型(Pompe 病)における酵素補充療法の導入. 第86回東海臨床遺伝代謝懇話会, 名古屋, 2007
 - 4) 坪井一哉: ゴーシェ病における NK 細胞活性および LAK 細胞活性の検討. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会 合同総会, 横浜, 2007
 - 5) 坪井一哉: ファブリー病 11 症例に対する酵素

補充療法の検討. 第 104 回日本内科学会講演会, 大阪, 2007

- 6) 坪井一哉, 鈴木貞夫: ライソゾーム病患者における公費負担医療に対する調査 第 17 回日本疫学会学術総会, 広島, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

【参考文献】

- 1) 福原俊一, 鈴木よしみ: 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, 鈴木よしみ: 健康プロファイル型尺度 (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

尿 α -galactosidase A 蛋白と globotriaosylceramide 測定による Fabry 病ハイリスク・スクリーニングに関する研究(第2報)

分担研究者：北川照男((財)東京都予防医学協会)

研究要旨

我々が昨年に行った Fabry 病(以下 FD)とすでに診断されている症例(ヘミ接合体 34 名、ヘテロ接合体 25 名)について尿 α -galactosidase A 蛋白(α -gal AP)と globotriaosyl-ceramide (GL-3)を測定するハイリスク・スクリーニングを試みた結果を平成 18 年度分担研究として報告したが、本年度はこれをさらに進展させるため全国 71 施設の医療機関を受診し、FD の家族歴のあるもの、あるいは低汗症、角膜混濁、肢端知覚異常、神経症状、胃腸障害、アンギオケラトーマ、蛋白尿など FD 病が疑われる何らかの症状を有するものを対象に、昨年と同様に郵送された尿試料 112 名(男性 57 名、女性 55 名)の尿 α -gal AP を抗ヒト α -gal AP に対するモノクローナル抗体を用いた ELISA 法で測定すると共に、尿 GL-3 をタンデム質量分析計で測定し、これらの症例のハイリスク・スクリーニングを試みた。その後、各施設にこれらの症例の確定診断の有無を尋ね、その結果と我々の測定結果との比較を行い、これらの検査法の有用性について検討したので、その詳細を報告する。

研究協力者

北川照男(東京都予防医学協会理事長)

鈴木 健(東京都予防医学協会参与)

石毛信之(東京都予防医学協会主査)

大和田操(女子栄養大学大学院教授)

小林正久(東京慈恵会医科大学小児科)

大橋十也(東京慈恵会医科大学 DNA 研究所教授)

衛藤義勝(東京慈恵会医科大学小児科教授)

A. 研究目的

尿中 α -galactosidase A 蛋白(α -gal AP)と globotriaosylceramide (GL-3)をそれぞれ ELISA 法およびタンデム質量分析計(MS/MS)で測定する方法を開発し、これらの方法を用いて FD が疑われる症状がみられたり、その家族歴のあるハイリスク症例 112 例について FD のスクリーニングを行い、検査を依頼した各医療機関での最終診断

結果とわれわれの検査結果を対比して、この検査法の有用性を評価するのが本研究の目的である。

B. 研究対象および方法

対象は、(財)東京都予防医学協会(以下協会と略す)を受診した 444 名の健常対照群(小学生 191 名、中学生 136 名、高校生 97 名、成人 20 名)の随時尿、および全国の医療機関 71 施設から依頼された家族歴や何らかの症状を有し FD が疑われる症例 112 名で、これらの尿 α -gal AP と GL-3 を測定した。

尿 α -gal AP の測定は、米国ジエンザイム社から分与された抗ヒトモノクローナル抗体および抗ヒトウサギポリクローナル抗体を組み合わせたサンドイッチ・ELISA 法により行った^{1,2)}。

尿 GL-3 の測定は、すでにわれわれが報告したタンデム質量分析計を用いた直接法によって測定

した³⁾。

尿 α -gal AP と GL-3 の測定値はクレアチニン (Cr) 比とし、Cr の測定は Jaffe 法で行った。Cut-off 値は、正常対照者 444 例の尿 α -gal AP の 5th%ile 値 (38.2ng/mg Cr)、および尿 GL-3 値の 95th%ile 値 (0.26 μ g/mg Cr.) とした。

(倫理面への配慮)

尿を採取する場合は、被検者に研究目的および用途について事前に文書によって説明し、被検者からの承諾書(検査申込書)による了解のもとに検査を行い、その結果を主治医に書面で報告し、被検者への成績の説明は主治医が行うように依頼した。

C. 結果

1) ハイリスク症例 112 名の検査から診断までの経緯

全国 71 施設の医療機関から依頼を受けた家族歴や何らかの症状を有し FD が疑われるハイリスク症例 112 名の検査から診断の確定にいたる経緯を図 1 に示した。

ハイリスク症例 112 名の内訳は男性 57 名、女性 55 名であった。男性の検査結果は、 α -gal AP あるいは GL-3 何れかが陽性を示し再検査を依頼したものは 57 名中 38 例で、そのうち再採尿に応じたのは 12 名 (32%) であり、これらは二次検査でも何れの結果とも陽性であった。再採尿に応じ

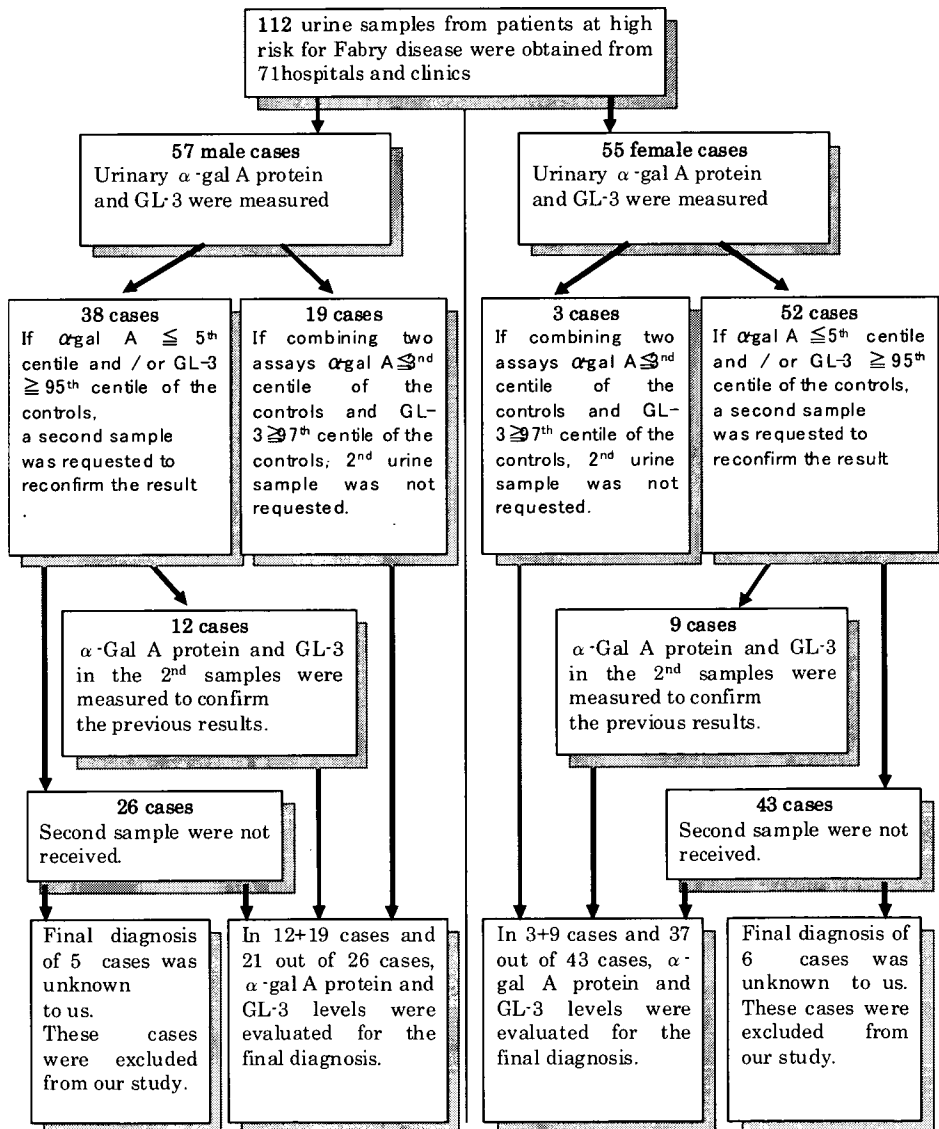


図 1. Fabry 病ヘミ接合体およびヘテロ接合体ハイリスク・スクリーニング検査から診断までの経緯

なかった 26 例中 5 例は最終診断の結果も不明であったので、この検討から除外した。残りの 19 例は α -gal AP、GL-3 とともに陽性で、その測定値も 3%ile、97%ile を超えて明らかに FD が疑われたので再検査は依頼しなかった。最終的に男性では、52 名が今回のハイリスク・スクリーニングの結果と主治医の診断結果を対比する対象となった。

一方、女性では、 α -gal AP あるいは GL-3 何れかが陽性を示し、再検査を依頼したものは 55 例中 52 例で、そのうち再採尿に応じたものは 9 例(17%)であり、これらは二次検査でも何れの結果とも陽性であった。再採尿に応じなかった 43 例中 6 例は最終診断の結果も不明であったので、この検討から除外した。残りの 3 例は、 α -gal AP、GL-3 とともに陽性で、その測定値も 3%ile、97%ile を超えて明らかに FD が疑われたので再検査は依頼しなかった。最終的に女性では、49 名が今回のハイリスク・スクリーニングの結果と主治医の診断結果を対比する対象となった。

2) 男性グループの診断

以上の検討の結果、対象となった男性 52 症例の内訳は、表 1 に示した。 α -gal AP と GL-3 何

れも陽性を示した A グループ 35 例では、31 例が古典型 FD ヘミ接合体であり、他は心型異型 2 例、腎型異型 2 例であり、正常者は含まれていなかった。また、家族歴あるもので 23 例(66%)、家族歴のないものでは 12 例(34%)が FD 患者であった。 α -gal AP あるいは GL-3 何れかが陽性を示した B グループ 12 例中 2 例が古典型 FD ヘミ接合体であり、心型異型 1 例、腎型異型 1 例で、その他 8 例は正常であった。この B グループでは家族歴あるもので 1 例(8%)、家族歴のないものでは 3 例(25%)が FD 患者であった。 α -gal AP も GL-3 何れも正常であった C グループでは、5 例中 1 例が心型異型 FD ヘミ接合体であり、他の 4 例は正常であった。この C グループでは家族歴があつて症状のあるもの 1 例だけが FD 患者であり、他はすべて正常であった。

3) 女性グループの診断

女性の場合 49 例が検討の対象となったが、このうち α -gal AP と GL-3 何れも陽性を示した A グループ 27 例では、23 例が古典型 FD ヘテロ接合体であり、他は心型異型 2 例、腎型異型 1 例のテロ接合体であり、また 1 例が正常であった。

表 1 α -Gal AP および GL-3 濃度による Fabry 病ハイリスク・スクリーニング成績
— 男 性 —

Urinary α gal A and GL-3 levels		Group A Exceeded cut-off values for both α gal A and GL-3	Group B Exceeded cut-off values for either α gal A or GL-3	Group C Both α gal A and GL-3 levels were within normal ranges
Family history	Symptoms			
With family history	With symptoms	18*+1**	2***	1**
	Without symptoms	4*	1*+1****	2****
Without family history	With symptoms	9*+1**+2***	1*+ 1**+ 1*** + 5****	2****
Hemizygotes / Total cases		31*+2**+2*** / 35 (100.0%)	2*+1**+1*** / 12 (33.3%)	1** / 5 (20.0%)

Final diagnosis and classification of phenotypes

- * Number of classic type hemizygotes
- ** Number of cardiac variant hemizygotes
- *** Number of renal variant hemizygotes
- **** Number of normals

この A グループでは、家族歴あるものの 21 例 (78%) が、家族歴のないものの 5 例 (19%) が FD ヘテロ患者であった。α-gal AP あるいは GL-3 何れかが陽性を示した B グループ 15 例中 6 例が古典型 FD ヘテロ接合体であり、4 例が心型異型ヘテロ接合体、その他 5 例は正常であった。この B グループでは家族歴あるもの 7 例 (47%)、家族歴のないものでは 3 例 (20%) が FD ヘテロ接合体であった。α-gal AP も GL-3 何れも正常であった C グループでは、7 例中 1 例が古典型 FD ヘテロ接合体であり、他の 6 例は正常であった。この C グループでは家族歴があつて症状のないもの 1 例だけが FD ヘテロ患者であり、他はすべて正常であった。

4) 信頼性の確認

今回最終診断の得られた男性 40 例の FD ヘミ接合体の尿の α-gal AP と GL-3 を測定し、前記の cut off 値を用いて、患者を診断した時の感度と特異度を計算したところ、α-gal AP の測定では 97.5% と 94.1%、GL-3 の測定では 87.5% と 96.4% であった。また、尿の α-gal AP と GL-3 を同時に測定し、両者の値の何れかが陽性を示し

た場合を異常として診断した場合の診断の感度と特異度は、97.5% と 90.5% であった。ヘテロ接合体の診断の場合は、表 3 に示したように 2 つのバイオマーカーを同時に測定してスクリーニングし、何れかが陽性の場合にヘテロ接合体として診断すれば、より診断の精度が高くなるのが認められた (表 3)。

D. 考 察

今回、全国 71 の医療機関から無作為に集められた FD が疑われる症例のハイリスク・スクリーニングは、昨年度に報告した FD とすでに診断されている患者症例の診断による信頼度の検討結果とほぼ同様な結果であり、α-gal AP もしくは GL-3 のみを測定して診断した場合の信頼度に比較して α-gal AP と GL-3 を測定して両者の値を検討して診断した方が感度と特異度が高かった。特に、女性を対象として α-gal AP のみ、または GL-3 のみを測定してスクリーニングすると感度も特異度も低くなるが、女性の場合も両者を測定して FD のスクリーニングを行う方が診断の感度と特異度は上昇するのでよいと思われた。

表 2 α-Gal AP および GL-3 濃度による Fabry 病ハイリスク・スクリーニング成績
—女性—

Urinary αgal A and GL-3 levels		Group A Exceeded cut-off values for both αgal A and GL-3	Group B Exceeded cut-off values for either αgal A or GL-3	Group C Both αgal A and GL-3 levels were within normal ranges
Family history	Symptoms			
With family history	With symptoms	12*+2**+1****	2*+1**	-
	Without symptoms	7*	3*+1**+1****	1*+3****
Without family history	With symptoms	4*+1***	1*+2**+4****	3****
Hemizygotes / Total cases		23*+2**+1*** / 27 (96.3%)	6*+4** / 15 (66.7%)	1* / 7 (14.3%)

* Number of heterozygotes suggestive of classic type group
 ** Number of heterozygotes suggestive of cardiac variant group
 *** Number of heterozygotes suggestive of renal variant group
 **** Number of normals

表3 尿 α -gal A 蛋白と GL-3 測定による Fabry 病の診断の感度と特異度
 —診断が確認されている古典型 Fabry 病患者の尿での成績—

Measurements	Reliability	Hemizygotes	%	Heterozygotes	%
α -gal	sensitivity	39/40	97.5	27/37	73.0
	specificity	418/444	94.1	418/444	94.1
GL-3	sensitivity	35/40	87.5	35/37	96.7
	specificity	428/444	96.4	428/444	96.4
α -gal +GL-3	sensitivity	39/40	97.5	36/37	97.3
	specificity	402/444	90.5	402/444	90.5

結 論

ELISA 法およびタンデム質量分析法を用いて尿中の α -gal AP と GL-3 を同時に測定し、何れかが陽性の場合に異常として診断すれば、より精度の高い FD のスクリーニングが可能である。特に、本研究のように FD が疑われる症例を対象にしたハイリスク・スクリーニングには極めて有用であると思われた

文 献

1) 鈴木 健, 大和田操, 大橋十也, 他: 新しい

Fabry 病のマス・スクリーニング法. 日本先天代謝異常学会雑誌, 18: 134, 2002

2) Suzuki K, Owada M, Kitagawa T: Study on new screening method for Fabry's disease. J Jap Soc Mass-screening, 12(2): 25, 2002

3) Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, et al.: Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. Mol Genet Metab, 85: 196-202, 2005

糖原病Ⅱ型(GSDⅡ型、Pompe病)およびムコ多糖症Ⅰ型(MPSⅠ型、Hurler-Scheie症候群) の新生児スクリーニング法の検討

分担研究者：北川照男((財)東京都予防医学協会)

研究要旨

GSDⅡおよびMPSⅠ型は、酵素補充療法が確立されたことによって何れも早期に発見し治療を開始すれば、予後の改善、QOLの向上が期待される疾患である。特に乳児型GSDⅡ型は早期に補充療法を開始しないと、ほとんどの症例が1歳になる前に死亡していることから、新生児期にスクリーニングすることが重要と考えられている。

そのため、我々は本年度の研究課題として、Chamolesらの方法^{1,2)}を用いてこれらの疾患の濾紙血液中の酵素活性を測定し、両疾患の早期発見法について検討した。

研究協力者

北川照男(東京都予防医学協会理事長)
鈴木 健(東京都予防医学協会参与)
石毛信之(東京都予防医学協会主査)
穴澤 昭(東京都予防医学協会科長)
大和田操(女子栄養大学大学院教授)

研究目的

2001年および2004年にChamolesらは、濾紙血液中のGSDⅡ型において欠損しているlysosomal acid- α -glucosidase活性、およびMPSⅠ型で欠損している α -iduronidase活性を、それぞれ蛍光基質で測定できると報告している。我々は、これらの方法を用いて両疾患を新生児期にスクリーニングする方法を確立したので報告する。

研究方法および対象

1. GSDⅡ型のスクリーニング法

1) 方法

血液濾紙ディスク1枚と α -glucosidaseに対する人工基質である4-methylumbelliferyl- α -D-glucopyranoside溶液、ならびにlysosomal acid-

α -glucosidaseと類似の活性を示すmaltose-glucoamylaseを阻害する目的でmaltose(もしくはacarbose)を添加し、40mMリン酸緩衝液pH3.75および7.0の2系列をそれぞれに加えて、37°Cでincubateし、20時間反応させて、酸性および中性 α -glucosidase活性を測定した。

2) 阻害剤の検討

maltose-glucoamylaseの阻害剤であるmaltoseおよびacarboseについて、その阻害効果を比較検討した。

3) 測定値の評価

(1)酸性 α -glucosidase活性値から阻害剤を加えて測定した酸性 α -glucosidase活性値を引いたものを酸性 α -glucosidase活性値で割ったもの、即ち阻害の度合(%), (2)中性 α -glucosidase活性値を阻害剤を加えて測定した酸性 α -glucosidase活性値で割ったもの、(3)阻害剤を加えて測定した酸性 α -glucosidase活性値を阻害剤を加えないで測定した酸性 α -glucosidase活性値で割った割合(%), (4)患者と対照群の総酸性 α -glucosidase活性値の比率(%), これらの4種類の基準を用いて判定した(表1)。

表 1 GSD II 型診断の判定方法と cut-off 値

番号	判定方法	cut-off 値	
		一次 cut-off 値	二次 cut-off 値
1	tA α G/control tA α G	25%以下	20%以下
2	tA α G-A α GIM/tA α G	55%以上	75%以上
3	N α G/A α GIM	25 倍以上	25 倍以上
4	A α GIM/tA α G	45%以下	25%以下

tA α G : 総酸性 α -glucosidase 活性値

A α GIM : 阻害剤を加えた α -glucosidase 活性値

N α G : 中性 α -glucosidase 活性値

2. MPS I 型スクリーニング法

酵素活性の測定は、人工的な蛍光基質である 4-Methylumbelliferyl- α -L-iduronide を使用して反応を行い、 α -L-iduronidase の類似酵素である β -glucuronidase 活性を阻害するために、D-saccharic acid-1,4-lactone を添加した。試料は、新生児代謝異常等スクリーニングで使用されている濾紙血液 3mm ディスク 2 枚を用い、これに 200mM ギ酸緩衝液 (pH 2.80) を加え、37°C、20 時間 incubate し、反応後、停止液を加え、EX355、EM460nm の波長で蛍光強度を測定し、濾紙血液ディスク当りの α -L-iduronidase 活性値を算出した。

3. 対象

GSD II 型患者 6 例、また遅発成人型 GSD type II を疑われている症例 1 例およびその対照 172 例、更に MPS I 型患者 6 例およびその対照 42 例について検討を行った。

(倫理面の配慮)

患者および対照者の血液の採取においては、その用途、研究目的を文書にて説明し、承諾書(検査申し込み書)に署名を得たのちに採取し測定を行った。

研究結果

1. GSD II 型スクリーニング法の検討結果

1) 同一検体を 2 系列にわけて、阻害剤である maltose または acarbose をそれぞれ加えて酸

性 α -glucosidase の活性値を比較したところ、両者は相関係数 $r=0.887$ の正の相関を示したが、acarbose は maltose の約 2 倍の阻害の割合を示した(図 1)。

2) GSD II 型 6 例と正常対照 172 例の測定結果は、正常対照群で 1 例異常値を示したものが認められたが、それ以外は、いずれの場合も患者群 (Δ) とコントロール群 (\square) の区別は明確で、患者を検出することは容易であった(図 2)。また、59 歳の男性で筋力低下を主訴として名古屋セントラル病院を受診し、筋生検で PAS 試験陽性、糖の沈着が認められる症例の濾紙血液の total 酸性 α -glucosidase 活性値は正常コントロール群の約 20%にとどまり、明らかに低値であった。しかし、阻害の割合を示す比率は、正常コントロールと比較して明らかな異常値ではなかった。また、中性 α -glucosidase との比率には差が認められており、これらの結果から遅発成人型 GSD type II の可能性が高いと思われた(表 2)。

2. MPS I 型スクリーニング法の検討結果

MPS I 型患者 6 例と正常対照 42 例の活性測定値は、正常対照群では 72.4-233.5pmol/hr/disk (mean \pm SD : 139.2 \pm 34.1pmol/hr/disk) の範囲にあるのに対して、患者群では 3.3-14.0pmol/hr/disk (mean \pm SD : 7.9 \pm 3.8pmol/hr/disk) と著しく低値を示し、患者の判定は容易であった(図 3)。

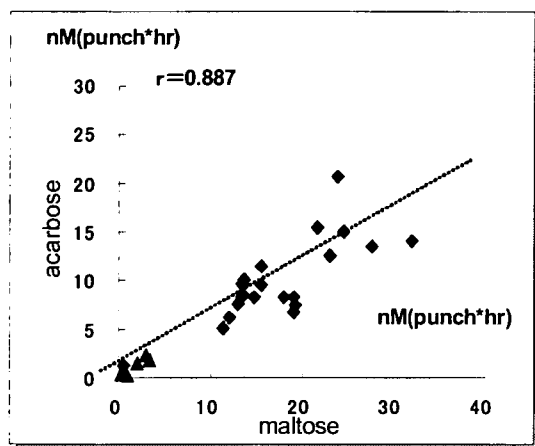


図1 阻害剤 maltose および acarbose を用いた場合の α -glucosidase 活性値の比較

GSD II型および正常対照群における判定方法別測定値の比較

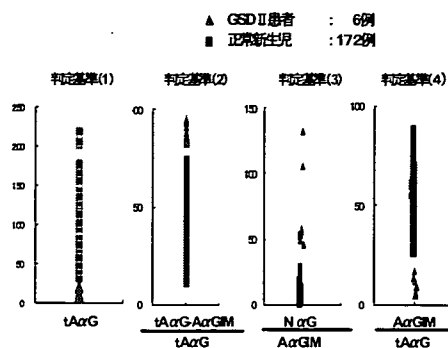


図2 GSD II型および正常対照群における判定基準別測定値の比較

表2 筋力低下を主訴とした症例および正常対照の α -glucosidase 活性値の比較

対象	tA α G	A α GIM	(tA α G-A α GIM)/tA α G (%)	N α G	N α G/A α GIM (time)
症例	16.3	9.2	43.6%	83.7	9.1times
正常対照 1	109.4	81.5	25.5	201.7	2.5
正常対照 2	104.3	84.3	19.2	186.5	2.2
正常対照 3	102.5	81.0	21.0	203.3	2.5
正常対照 4	124.7	90.6	27.3	200.6	2.2
正常対照 5	116.8	73.4	28.7	271.5	3.7

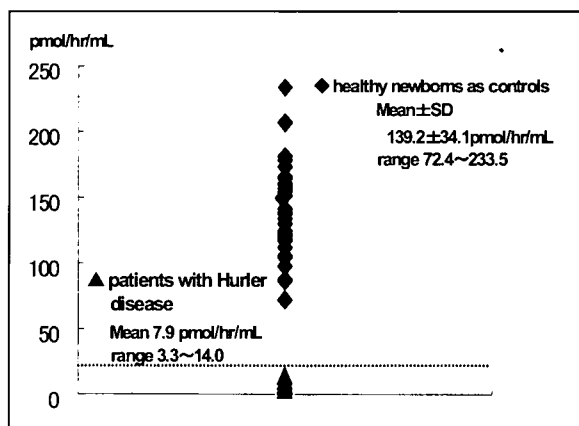


図3 Hurler 病患者および正常対照患者における α -iduronidase 活性値

考察

酵素補充療法が有効とされている GSD II 型および MPS I 型の 2 疾患について新生児濾紙血液中の酸性 α -glucosidase および acid α -L-iduronidase 活性を測定する Chamoles らの方法

を用いて、新生児スクリーニング法の検討を行った。その結果、何れの場合も典型的な患者群の活性値は正常対照群と比較して明らかな低値を示しており、患者の判定は容易であった。しかし、GSD II 型の遅発型においては、酸性 α -glucosidase の低下が軽度の症例があり、診断は慎重に行う必要があると思われた。

本法による GSD II 型および MPS I 型の診断は、ELISA 法などと比較してやや煩雑で反応時間も 20 時間と長い、感度・特異度も良好であり、典型的な患者は確実に捕捉することが可能であった。

結論

本法を用いて GSD II 型および MPS I 型を新生児期にスクリーニングすれば、患者の早期発見・早期診断および早期治療が可能であり、特に幼児

期早期に死亡する GSD 患者を救命することができると思われ、その意義は大きいと考える。

謝 辞

本研究のために貴重な患者検体および検査法に関する支援を頂いた米国ジェンザイム社の Joan Keutzer および Kate Zhang 両女史、および遅発成人型 GSD type II が疑われる貴重な症例の検体を提供して頂いた名古屋セントラル病院血液内科坪井一哉先生に深謝致します。

引用文献

- 1) Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D :
Daignosis of α -iduronidase deficiency in dried blood spots on filter paper : The possibility of newborn diagnosis. Clin Chim 47 : 780-781, 2001.
- 2) Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, et al. :
Glycogen storage disease type II : enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. Clin Chim Acta 347 : Issues 1-2, 97-102, 2004.

ムコ多糖症の包括的診断、治療に関する研究

分担研究者：奥山虎之(国立成育医療センター 臨床検査部)

研究要旨

日本人ムコ多糖症Ⅰ型(ハーラー症候群 2 例、ハーラー・シャイエ症候群 1 例)の 3 症例において、ラロニダーゼによる酵素補充療法を最長で約 3 年間行い、その有効性と安全性を評価した。さらに酵素補充療法と平行して、対症療法を積極的に行った結果、酵素補充療法により尿中ウロン酸の低下、肝脾腫の改善を認めるほかに、特に鼓膜チューブ留置、リハビリを積極的に行って、中耳炎、難聴の改善、関節可動域の拡大など良好な結果を得た。

研究協力者

田中 藤樹(国立成育医療センター・遺伝診療科)
右田 王介(国立成育医療センター・遺伝診療科)
三原喜美恵(国立成育医療センター・遺伝診療科)
岡田美智代(国立成育医療センター・遺伝診療科)
小田 絵里(国立成育医療センター・遺伝診療科)

A. 研究目的

ムコ多糖症は、Ⅰ、Ⅱ、Ⅵ型において酵素製剤が開発されており、2006年10月20日にはⅠ型治療薬であるラロニダーゼが、2007年10月4日にはⅡ型治療薬であるイデュルスルファーゼが国内で承認された。我々は5歳以下の乳幼児2例を含む日本人ムコ多糖症Ⅰ型(ハーラー症候群 2 例、ハーラー・シャイエ症候群 1 例)の 3 症例において、ラロニダーゼによる酵素補充療法を最長で約 3 年間行っている。さらに、酵素補充療法と平行して対症療法を積極的に行って、その有効性と安全性を評価、検討した。

B. 研究方法

症例 1：4 歳 5 か月男児、症例 2：4 歳 10 ヶ月女児、症例 3：10 歳 2 ヶ月女児で、観察期間は症例 1、2 が 3 年間、症例 3 が 2 年間である。ラロ

ニダーゼは 0.58mg(100 単位)/kg を毎週 1 回点滴静注している。また、3 症例とも耳鼻科において鼓膜チューブ留置術を受けており、症例 2 はアデノイド摘出術を、症例 3 ではマスクによる非侵襲的人工呼吸を受けている。また全例リハビリ科を定期的に受診し、リハビリ指導と共に関節可動域測定を行っている。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立成育医療センター倫理委員会により承認され、患者保護者の同意を得て、治療を行った。

C. 研究結果

尿中ウロン酸の低下(症例 1,2,3)、肝容積の正常化(1,2,3)、皮膚の湿潤化(1,2,3)、中耳炎・聴力の改善(1,2,3)、睡眠時無呼吸の改善(1,2)、精神運動発達遅延の改善(1,2)、肩関節可動域の改善(2)を認めた。症例 1、2 では独歩が可能となり、症例 1 は発語が出現、症例 2 は二語文が可能なほど発達が促進している。特に中耳炎に関しては鼓膜チューブ留置により慢性貯留の状態から脱却し、急性悪化の反復といった悪循環から脱した。気道感染症も激減している。チューブが脱落しても、次なる偶発的な気道感染を起こすまでは鼓室内に

貯留液を認めない事が多い。また関節可動域では特に肩・股関節と言った大関節の可動域制限が改善を認めた。それにより衣服の着脱が楽になるなど、QOLの改善につながっている。

副作用に関しては症例2、3では認めず、症例1で発疹、喘鳴が時折認められたが、投与速度の減速又は中止や抗ヒスタミン剤、ステロイド剤でコントロール可能であり、3症例ともラロニダーゼ投与を継続中である。

D. 考 察

本研究では、感染症の回復に時間を要する乳幼児例が対象でもあり、酵素補充療法と共に耳鼻咽喉領域をこまめに治療することで、1)気道感染症の罹患頻度の減少、2)多量の鼻汁漏出の改善、3)騒音呼吸の改善、に加えて中耳炎の改善が上記の如く認められる。これらに加えて、補聴器を併用することで、難聴も改善されるため、発達の促進に寄与すると考えられる。また関節可動域の改善により運動発達の促進にもつながる。

ムコ多糖症の合併症である精神運動発達遅滞に関して、酵素補充療法が直接的に中枢神経に作用するわけではないが、全体の発達に関して酵素補充療法に対症療法を組み合わせるとより効果的である。今後、その有効性について長期的に評価していく。

また、有効性を高めるためにも早期治療が重要であり、早期診断するための診断能力の向上が重要である。また、遺伝子診断により、発端者診断はもとより保因者診断、出生前診断など多様なニーズに対応していくためにも、適切な遺伝カウンセリングが欠かせない。このように時間的、家系的にムコ多糖症を包括して診療していく体制を作り上げていく。

E. 結 論

乳幼児を含む日本人ムコ多糖症I型の3症例に

おいて、ラロニダーゼによる酵素補充療法を最長で約3年間行い、かつ耳鼻科、リハビリ科の対症療法を積極的に行った。その結果、中耳炎、難聴の改善、関節可動域の拡大を認め、発達の促進に寄与した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 田中藤樹, 奥山虎之: ムコ多糖症II型の酵素製剤の承認と治療の実際. 難病と在宅ケア in press

2. 学会発表

学会発表

1) 田中藤樹, 右田王介, 松本 務, 有瀧健太郎, 東 範行, 守本倫子, 小林靖明, 望月 弘, 小崎里華, 奥山虎之: ラロニダーゼによるムコ多糖症I型酵素補充療法: 2年間の成績. 第110回日本小児科学会学術集会、京都、2007.4.22

2) 右田王介, 岡田美智代, 田中藤樹, 三原喜美恵, 小崎里華, 奥山虎之: ムコ多糖症の遺伝子検査とその臨床的意義. 第110回日本小児科学会学術集会、京都、2007.4.22

3) 奥山虎之, 田中藤樹, 右田王介, 田中あけみ, 鈴木康之, 大橋十也, 古城真秀子, 今井 憲, 久保俊英, 久保田哲夫, 衛藤義勝, 折居忠夫: ムコ多糖症VI型酵素製剤ガルサルファーゼの国内臨床開発について. 第49回日本先天代謝異常学会, 山形, 2007.11.15

4) Toju Tanaka, Ohsuke Migita, Eri Oda, Kimie Mihara, Rika Kosaki, Torayuki Okuyama: Enzyme Replacement Therapy for Japanese Patients with Mucopolysaccharidoses. International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Maihama, 2007.11.30

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

ムコ多糖症Ⅱ型重症型の自然歴とBMTの効果に関する検討

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)

研究要旨

ムコ多糖症Ⅱ型重症型 69 例について、自然歴と造血幹細胞移植の効果を検討した。言語能力、運動能力、介護度をスコア化したところ、重症型では運動能力に比べ、言語能力のスコア低下が顕著で、介護度は低年齢から低スコアであることが判明した。移植群もスコアの向上は認められず、15 歳を過ぎると全例が全介助となることが判明した。酵素補充療法も含め、早期診断・早期治療によるさらなる検討が必要と考えられた。

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、自然歴と造血幹細胞移植の効果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型患者の全国調査を行い、自然歴と移植効果に検討した。

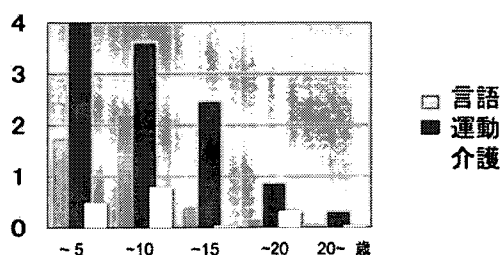
B. 研究方法

軽症ムコ多糖症Ⅱ型重症型患者 69 例を対象とし、言語能力、運動能力、介護度をスコア化し、非移植群(自然歴)と移植群の比較を行った。

score	4	3	2	1	0
言語	会話	二語文	単語	喃語	なし
運動	独歩	杖	歩行具	車いす	臥床
介護	自立		半介助		全介助

C. 研究結果及び考察

- 1) 非移植群(自然歴)：運動スコアは10歳までは比較的高く維持され、独歩可能であったが、15歳を過ぎると車いす・臥床のレベルに低下した。言語スコアは5~10歳で単語レベルまで発達したのち、10歳以降急速に低下した。介護スコアは全年齢を通じて全介助に近いレベルであった。



- 2) 移植群(10歳未満8例、10~15歳6例、15~20歳4例)：言語スコアは10歳未満では非移植群と差を認めず、単語レベルであったが、10歳を超すと非移植群は発語が急激に低下するのに対して、移植群は単語レベルを維持していた。運動スコアは15歳まで両群に差を認めなかったが、15歳以降移植群でスコアの低下が少なかった。介護スコアは15歳までは移植群が有意に高かったが、15歳以降、両群に差