

200918022A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業  
(臨床研究・予防・治療技術開発研究事業)

新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と  
長期フォローアップ体制の確立に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成 22 (2010) 年 3 月

## 厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業  
(臨床研究・予防・治療技術開発研究事業)

新規治療法が開発された小児希少難病の疫学調査と  
長期フォローアップ体制の確立に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

平成 22 (2010) 年 3 月

## 目 次

I	総括研究報告		
	新規治療が開発された小児希少難病の疫学調査と長期フォローアップ体制の確立に関する研究	・・・・・・・・・・・・・・・・	1
	研究代表者 国立成育医療センター	奥山虎之	
II	分担研究報告		
1	ポンペ病の迅速診断法の確立に関する研究	・・・・・・・・・・・・・・・・	5
	国立成育医療センター	奥山虎之	
2	リソゾーム病長期フォローアップシステムの構築	・・・・・・・・・・・・・・・・	7
	熊本大学	遠藤文夫	
3	リソゾーム病の疫学調査のための技術開発	・・・・・・・・・・・・・・・・	8
	熊本大学	中村公俊	
4	ムコ多糖症Ⅱ型に対する造血幹細胞移植の効果に関する研究	・・・・・・・・・・・・・・・・	9
	大阪市立大学	田中あけみ	
5	ムコ多糖症Ⅳ型に対する疫学調査	・・・・・・・・・・・・・・・・	11
	岐阜大学	鈴木康之	
6	造血幹細胞移植を受けたムコ多糖症患者の長期予後調査	・・・・・・・・・・・・・・・・	14
	東海大学	加藤俊一	
7	ポンペ病酵素補充療法の有効性評価および早期診断の検討	・・・・・・・・・・・・・・・・	18
	国立成育医療センター	田中藤樹	
8	ライソゾーム病の新生児スクリーニング導入の倫理的課題について	・・・・・・・・・・・・・・・・	21
	国立成育医療センター研究所	掛江直子	
III	研究成果の刊行一覧表	・・・・・・・・・・・・・・・・	23
IV	研究成果の刊行物・別刷り	・・・・・・・・・・・・・・・・	27

總 括 研 究 報 告



## 新規治療法が確立した小児希少難病の疫学調査と

### 長期フォローアップの確立に関する研究

研究代表者 奥山虎之 国立成育医療センター臨床検査部

#### 研究要旨

近年、酵素補充療法が確立したポンペ病、ファブリー病、ムコ多糖症 I 型、II 型、VI 型と開発が期待されているムコ多糖症 IV 型について検討した。血液ろ紙検体による微量迅速検査法を確立し、ファブリー病とポンペ病のスクリーニングに応用し、その有用性を確認したムコ多糖症 II 型の造血幹細胞移植の効果について詳細な調査を行いその有用性と限界を明らかにした。酵素補充療法の開発が期待されているムコ多糖症 IV 型については、その実態調査、とくに身体発育について検討した。

#### 研究分担者

遠藤 文夫（熊本大学医学薬学研究部）  
加藤 俊一（東海大学医学部）  
鈴木 康之（岐阜大学医学部）  
田中 あけみ（大阪市立大学医学部）  
中村 公俊（熊本大学医学薬学研究部）  
掛江 直子（国立成育医療センター研究所）  
田中 藤樹（国立成育医療センター臨床開発研究部）

ールである FIM (Functional Independence Measure) スコアを用いて検討する。

- 4) ムコ多糖症 II 型の骨髄移植の長期的な効果について検討する。
- 5) ムコ多糖症 IV 型のわが国における実情調査を行い、開発途上にあるムコ多糖症 IV 型酵素製剤の臨床試験の基礎資料とする。

#### A. 研究目的

本研究の目的は、酵素補充療法が実用化された希少疾患のわが国における実情を把握し、適正な高額医療の実施に資することである。具体的には以下の項目について検討する。

- 1) 血液ろ紙検体を使用したファブリー病の迅速診断法を開発し、新生児マススクリーニングのパイロット研究とハイリスク群のスクリーニング検査を実施し、ファブリー病の診断率の向上をはかる。
- 2) 血液ろ紙を用いたポンペ病スクリーニング法を確立し、新生児マススクリーニングパイロット研究に応用する。
- 3) ポンペ病の酵素補充療法の効果を ADL のスケ

#### B. 研究方法

- 1) ファブリー病の血液ろ紙を用いた迅速診断法の確立（遠藤、中村）  
Chamoles らの方法を改変し、蛍光基質を用いた酵素反応測定系の原理を利用したろ紙血検体における  $\alpha$  ガラクトシダーゼ酵素活性を測定した。この方法を用いて、新生児ろ紙血検体を用いたファブリー病の新生児マススクリーニングパイロット研究と、ファブリー病症状を有する患者のハイリスクスクリーニングを行った。
- 2) ADL スケールを用いたポンペ病酵素補充療法の効果判定と迅速診断法の開発（奥山、田中藤）  
12 人のポンペ病患者を対象として、FIM : Functional Independence Measure (機能的自立度評価表) のスコアを用いた酵素補充療法の効果

判定を行った。

- 3) ムコ多糖症の造血幹細胞移植の効果(加藤、田中あけみ)  
わが国において 1990～2007 年の間に造血幹細胞移植が実施され、1年以上長期生存中のムコ多糖症 II 型患者を対象として詳細な検討を行った。はじめに、日本小児血液学会の造血幹細胞移植登録に登録されたムコ多糖症 II 型患者についての 2 次調査アンケートを実施し、さらに先天性代謝異常疾患の専門家と 2 次アンケート調査に回答した施設の主治医が参加する症例検討会を 4 回開催し、症例毎に詳細な検討を行った。
- 4) ムコ多糖症 IV 型の全国調査  
全国の 200 床以上の病院小児科と整形外科 3132 施設を対象としてムコ多糖症 IV 型患者の実態把握をアンケート調査した。この結果から、特に成長発達の現状を詳細に検討した。

(I:73 点→73 点、J:112 点→112 点、K:97 点→97 点)、低下 1 例(L:123 点→121 点)であった。その中で、10 歳以下で発症した症例は全例がスコア上昇(B:39 点→57 点、D:68 点→72 点、E:63 点→75 点、F:121 点→122 点、G:113 点→124 点、H:93 点→102 点)となっており、10 歳以上で発症した症例は スコア上昇、低下、不変(A:74 点→83 点、C:66 点→68 点、I:73 点→73 点、L:123 点→121 点、J:112 点→112 点、K:97 点→97 点)を示した。平均スコア上昇は 10 歳以下で発症した症例は+9.2 点、10 歳以上で発症した症例は+1.5 点である。また、各項目におけるスコア上昇は、排尿コントロールと移動が 4 名、排便コントロールと移乗がそれぞれ 3 名、食事と更衣下半身がそれぞれ 2 名、整容、更衣上半身、トイレ移乗、階段、理解、問題解決がそれぞれ 1 点であった。スコア低下項目は移乗、トイレ移乗、階段の 3 項目であった。

## C.結果

- 1) ファブリ病の血液ろ紙を用いた迅速診断法の確立（遠藤、中村）  
西日本において、現行の新生児マススクリーニングに加えてタンデムマススクリーニングを行っている。このシステムを利用して、ろ紙血を用いた  $\alpha$  ガラクトシダーゼ活性測定法を用いて、説明と同意に基づいたファブリ病の新生児スクリーニングを開始した。活性低値の新生児に対して、ファブリ病の説明と遺伝カウンセリングにもとづく遺伝子解析を含めた精密検査が可能となった。これまでに新生児において約 182,000 名中 33 名の酵素活性の異常低値者が明らかになった。
- 2) ADL スケールを用いたポンペ病酵素補充療法の効果判定と迅速診断法の開発（奥山、田中藤）  
12 名のポンペ病患者より回答があった。病型は成人型が 4 名、小児型が 8 名である。FIMスコア合計を検討した結果、スコア上昇が 8 例(A:74 点→83 点、B:39 点→57 点、C:66 点→68 点、D:68 点→72 点、E:63 点→75 点、F:121 点→122 点、G:113 点→124 点、H:93 点→102 点、)、不変 3 例

- 3) ムコ多糖症の造血幹細胞移植の効果（加藤、田中あけみ）  
ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植の効果を検証するため、全国のムコ多糖症 II 型造血幹細胞移植症例の臨床データを集積し解析する多施設共同調査研究を行った。主な調査項目は、IQ/DQ、日常生活動作（ADL）、身長、肝脾腫、心機能、呼吸機能、関節可動域、頭部 MRI である。すべての項目についてある程度の効果が認められ、日常生活動作（ADL）、心機能、頭部 MRI では症状が明らかに発現する以前に移植することで効果が認められた。
- 4) ムコ多糖症 IV 型の全国調査  
モルキオ病患者の身体発育に関して、昨年度の調査例と過去の診断例をあわせて検討した。その結果、本邦のモルキオ病患者の身体発育は低年齢から顕著であり、成人になった時点で、全例が健常者の成長曲線のマイナス 3SD をはるかに下回る結果となった。国際モルキオ病登録事業で報告されたモルキオ病の成長曲線にあてはめると、日本人患者は 3～90 パーセントイルの範囲となり

人種差は認められなかった。

#### D. 考察

酵素補充療法の普及に伴い、対象となるライソゾーム病患者の QOL は多くの場合向上している。しかし、早期診断としての新生児スクリーニングをどのように進めるか、既存の代表的な治療法である造血幹細胞移植に比べてメリット・デメリットがあるか、など不明な点も多い。今回の検討により、(1) ファブリ病の新生児マススクリーニング法が九州地区を中心に定着した、(2) ムコ多糖症 II 型の造血幹細胞移植の有用性と限界が明らかとなった、(3) ポンペ病のスクリーニング法が確立した、などの成果が得られた。今後は、(1) ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植の多施設共同臨床試験プロトコルを作成し実行する (2) 製薬企業に協力して、ムコ多糖症 IV 型の酵素補充療法の国際共同治療を実施する、(3) ファブリ病、ポンペ病の新生児スクリーニングの実用化を図る、などの研究に着手する。

#### E. 結論

ファブリ病、ポンペ病の新生児スクリーニング法を確立し、パイロット研究を開始した。ムコ多糖症 II 型の骨髄移植の実情を多施設共同研究で把握し、酵素補充療法との比較検討を開始した。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 論文発表

Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox JF, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) Study: Idursulfase Enzyme Replacement Therapy in Adult Patients with Attenuated Hunter Syndrome. *Mol Genet Metab* 99: 18-25, 2010

##### 学会発表

1) 田中藤樹、古城真秀子、小倉和郎、久保田哲夫、大橋十也、田中あけみ、鈴木康之、奥山虎之、衛

藤義勝、折居忠夫: Maroteaux-Lamy 症候群における酵素補充療法の有効性評価. 第 112 回日本小児科学会学術集会. 奈良, 2009.

- 2) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之: Pompe スクリーニング; 日本人特有の遺伝子多型の影響. 第 112 回日本小児科学会学術集会. 奈良, 2009.
- 3) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之: Pompe スクリーニング; 日本人特有の遺伝子多型の影響. 第 51 回日本小児神経学会総会. 米子, 2009.
- 4) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之: Pompe 病スクリーニングの検討. 第 4 回ポンペ病研究会、東京, 2009.
- 5) Eri Oda, Toju Tanaka, Ohsuke Migita, Motomichi Kosuga, Makiko Osawa, Torayuki Okuyama: Screening for Pompe disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase Activities in Dried Blood Spots. The 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM) from 29 August through 2 September 2009 in San Diego, California, USA.
- 6) Eri Oda, Toju Tanaka, Ohsuke Migita, Motomichi Kosuga, Makiko Osawa, Torayuki Okuyama: Screening for Pompe disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase Activities in Dried Blood Spots. International Symposium of Lysosomal Storage Diseases.
- 7) 田中藤樹: エラプレース市販後調査の現状. 第 13 回日本ムコ多糖症研究会、大阪, 2009.
- 8) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之: Pompe スクリーニングの検討. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会、東京, 2009.
- 9) 田尾絵里子、四元淳子、小須賀基通、田中藤樹、大森美香、川目裕、奥山虎之: ムコ多糖症の患者家

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
総括研究報告書

族における酵素補充療法と新生児マス・スクリーニン  
グに関する意識調査. 第 51 回日本先天代謝異常  
学会総会、東京、2009.

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし



分 担 研 究 報 告

## ポンペ病の新生児スクリーニング法の開発

研究分担者 奥山虎之 国立成育医療センター臨床検査部

### 研究要旨

ポンペ病の酵素補充療法は、発症早期あるいは発症前から開始することでより大きな効果が期待できる。そのため、あらたな新生児スクリーニング対象疾患として注目されている。乾燥ろ紙血を用いたポンペ病スクリーニング法の開発を試みた。

### 共同研究者

小須賀 基通（国立成育医療センター・臨床検査部）

小田 絵里（国立成育医療センター・遺伝診療科）

### A. 研究目的

ポンペ病は、ライソゾーム酵素である酸性アルファグルコシダーゼの先天的欠損により、筋細胞にグリコーゲンが蓄積する常染色体劣性遺伝病である。最も重症である乳児型ポンペ病の場合、酵素製剤アルグルコシダーゼアルファが有効であるが、発症前、あるいは発症早期に治療をはじめないと十分な効果が望めない。そこで、発症前診断としての、スクリーニング検査の開発が期待されている。しかし、酵素活性が正常下限で遺伝子多型 c.1726G>A (p.G576S) のホモ接合体であるいわゆる偽性欠損症 Pseudodeficiency が日本人集団の3-4%に存在するため、この Pseudodeficiency 症例をいかに検出できるかが、日本でスクリーニングを行う際に重要となる。本研究では、Pseudodeficiency を効率よく検出できる検査法の開発をめざす。

### B. 研究方法

正常新生児 400 例、正常成人 96 例、ポンペ病患者 29 例（乳児型2、若年型 14、成人型13）、ポンペ病保因者 5 例を対象とした。乾燥ろ紙血から抽出したサンプルのグルコシダーゼ活性を4-MU法で測定した。測定は、PH3.8 および 7.0、およびアカルボース存在下と非存在下で各々測定した。

また、c.1726G>A (p.G576S) の遺伝子解析をすべての症例で行った、

### C. 研究結果

c.1726G>A (p.G576S) のホモ接合体症例は、正常新生児および正常成人 496 例地位15例に認めた。活性測定では、正常者とポンペ病患者で若干のオーバーラップを認めたが、NAG/GAA比とパーセント阻害率を組み合わせることで、偽陽性率を0.37%以下のすることができた。

### D. 考察

ポンペ病に対する酵素補充療法は、発症早期からの治療開始が不可欠で、新生児スクリーニングの対象疾患としてその開発が期待されている。しかし、日本人においては、偽性欠損症 Pseudodeficiency が全人口の3%に存在するため、通常GAA活性測定だけでは多数の偽陽性者が出現することになり、スクリーニング検査としては不適切である。今回の検討では、測定値から算出したNAG/GAA比とパーセント阻害率を組み合わせる試みを行った。その結果、偽陽性率を0.37%以下のすることができたことから、この方法をスケールアップすることで、日本での新生児スクリーニングに応用できると考えられる。

### E. 結論

ポンペ病のスクリーニング法を開発し、その有用性を示した。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orit T. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010 Jan;99(1):18-25.

## 2. 学会発表

- 1) 田中藤樹、古城真秀子、小倉和郎、久保田哲夫、大橋十也、田中あけみ、鈴木康之、奥山虎之、衛藤義勝、折居忠夫:Maroteaux-Lamy 症候群における酵素補充療法の有効性評価. 第 112 回日本小児科学会学術集会. 奈良, 2009.
- 2) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之: Pompe スクリーニング;日本人特有の遺伝子多型の影響. 第 112 回日本小児科学会学術集会. 奈良, 2009.
- 3) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、岡田美智代、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之: Pompe スクリーニング;日本人特有の遺伝子多型の影響. 第 51 回日本小児神経学会総会. 米子, 2009.
- 4) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之: Pompe 病スクリーニングの検討. 第 4 回ポンペ病研究会、東京,2009.
- 5) Eri Oda, Toju Tanaka, Ohsuke Migita, Motomichi Kosuga, Makiko Osawa, Torayuki Okuyama: Screening for Pompe disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase Activities in Dried Blood Spots. The 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIM) from 29 August through 2 September 2009 in San Diego, California, USA.
- 6) Eri Oda, Toju Tanaka, Ohsuke Migita, Motomichi Kosuga, Makiko Osawa, Torayuki Okuyama: Screening for Pompe disease by Fluorometric Assay of alpha-Glucosidase Activities in Dried Blood Spots. International Symposium of Lysosomal Storage Diseases.
- 7) 田中藤樹: エラプレーズ市販後調査の現状. 第 13 回日本ムコ多糖症研究会、大阪、2009.
- 8) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之: Pompe スクリーニングの検討. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会、東京,2009.
- 9) 田尾絵里子、四元淳子、小須賀基通、田中藤樹、大森美香、川目裕、奥山虎之: ムコ多糖症の患者家族における酵素補充療法と新生児マス・スクリーニングに関する意識調査. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会、東京,2009.
- 10) 守本倫子、田中藤樹、宮寄治、小須賀基通、本村朋子、泰地秀信、奥山虎之: ムコ多糖症児の上気道狭窄に対する酵素補充療法の効果. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会、東京,2009.
- 11) 小田絵里、田中藤樹、右田王介、小須賀基通、小崎里華、大澤真木子、奥山虎之: 「ポンペ病新生児マス・スクリーニングの開発」成育代謝異常症研究会、東京,2009.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## リゾーム病長期フォローアップシステムの構築

研究分担者 遠藤文夫 熊本大学医学薬学研究部小児科学分野 教授

### 研究要旨

リゾーム病のひとつであるファブリー病はX連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である。われわれは、酵素活性のろ紙血測定法を用いて、説明と同意にもとづくファブリー病のスクリーニング検査を継続し、フォローアップ体制の構築を試みている。

### A. 研究目的

リゾーム病のひとつであるファブリー病はX連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である。リゾーム酵素である $\alpha$ ガラクトシダーゼの欠損によって、細胞内に糖脂質が蓄積し、さまざまな臓器障害を引き起こす。この疾患に対して酵素補充療法が行われるようになり、患者のQOLの改善が可能になった。そのため、ファブリー病の早期発見と早期治療が重要となっている。しかし、ファブリー病の症状は多様であるため、早期の診断は困難であることも少なくない。われわれは、ファブリー病のスクリーニング検査に基づいた長期フォローアップ体制の構築を試みた。

### B. 研究方法

われわれは、新生児ろ紙血検体を用いたファブリー病のスクリーニング検査を試みた。蛍光基質を用いた酵素反応測定系を用いて、ろ紙血検体の $\alpha$ ガラクトシダーゼ酵素活性を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は熊本大学倫理委員会の承認と保護者への説明と同意に基づいて行った。

### C. 研究結果

ろ紙血を用いた $\alpha$ ガラクトシダーゼ活性測定法を用いて、説明と同意に基づいたファブリー病の新生児スクリーニングを開始した。熊本地区をはじめとする西日本において、現行の新生児マススクリーニングに加えてタンデムマススクリーニングを行っている。さらにこのろ紙血を用いて $\alpha$ ガラクトシダーゼ活性を測定し、活性低値の新生児に対して、ファブリー病の説明と遺伝カウンセリングにもとづく遺伝子解析を含めた精密検査を行った。これまでに新生児において

約182,000名中33名の酵素活性の異常低値者が明らかになった。活性低値の新生児と家族に対して、遺伝カウンセリングを行い、 $\alpha$ ガラクトシダーゼ遺伝子解析を行っている。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医が小児科の遺伝カウンセリング外来で行っている。

### D. 考察

このスクリーニングによって発見された新生児の家系の解析により、家族に存在するファブリー病の発症前の診断も可能となった。この方法を用いることで、酵素活性による検査を行うことができる。さらに臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを行い、ファブリー病の長期フォローアップ体制の構築を試みている。

### E. 結論

ろ紙血を用いた酵素活性測定法によって、ファブリー病の簡便な検査を行い、ファブリー病の長期フォローアップ体制の構築を試みている。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Numata S, Koda Y, Ihara K, Sawada T, Okano Y, Matsuura T, Endo F, et al. Mutant alleles associated with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients have recurrently arisen and have been retained in some populations. *J Hum Genet.* 55, 18-22 (2010)  
Nakamura Y, Matsumoto S, Mochida T, Nakamura K, Takehana K, Endo F. Glycine regulates proliferation and differentiation of salivary-gland-derived progenitor cells. *Cell Tissue Res.* 336, 203-12 (2009)  
Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata KI, Hattori K, Nakamura K, Endo F, Fukagawa M. Prevalence and Cardiovascular Features of Japanese Hemodialysis Patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol.* 16, 527-535. (2009)

## リソゾーム病の疫学調査のための技術開発

研究分担者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科 講師

### 研究要旨

ファブリー病は X 連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症であり、 $\alpha$ ガラクトシダーゼの欠損によって発症する。われわれは、ろ紙血測定法を開発し、ファブリー病の新生児マスキングのパイロットスタディを継続した。

### A. 研究目的

ファブリー病は X連鎖性遺伝形式の先天代謝異常症である。責任遺伝子である  $\alpha$ ガラクトシダーゼの欠損によって心不全、腎不全、脳血管障害などを引き起こす。近年この疾患に対して酵素補充療法が行われるようになり、ファブリー病の早期診断が重要となっている。しかし、ファブリー病の症状は多様であり、発症から診断まで 10 年以上かかる症例も認められている。われわれは、新生児ろ紙血検体を用いたファブリー病のマスキングを試みた。

### B. 研究方法

われわれは、Chamoles らの方法を改変し、ろ紙血検体の  $\alpha$ ガラクトシダーゼ酵素活性を測定した。この方法を用いて、新生児ろ紙血検体を用いたファブリー病のマスキングを試みた。

（倫理面への配慮）

本研究は熊本大学倫理委員会の承認と保護者への説明と同意に基づいて行った。

### C. 研究結果

熊本地区では現行の新生児マスキングに加えてタンデムマスキングを行っている。さらにこのろ紙血を用いて、 $\alpha$ ガラクトシダーゼの酵素活性を測定した。ろ紙血酵素測定法を用いると健常者とファブリー病患者とを明確に区別することができた。室温で送付されたろ紙血検体を測定に用いてもマスキングにはほとんど影響ないことが分かった。

さらに、このろ紙血測定法を用いて、説明と同意に基づいたファブリー病の新生児マスキングを継続した。活性低値の新生児に対して、ファブリー病の説明と遺伝カウンセリングにもとづく遺伝子解

析を含めた精密検査が可能となった。遺伝子解析では 4 名の男児にこれまで古典型ファブリー病に認められた遺伝子変異が見られた。

### D. 考察

このろ紙血測定法を用いることで、酵素活性による診断を簡便に安価に行うことができる。このマスキングによって発見された新生児の家系の解析を行うことで、家族に存在するファブリー病の発症前の診断も可能となった。そして一般集団を対象としたファブリー病の疫学調査を行うことが可能となった。

### E. 結論

一般集団を対象としたファブリー病の疫学調査を、ろ紙血を用いた酵素活性測定法と遺伝カウンセリング、遺伝子解析などを組み合わせることによって行うことが可能であると考えられた。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T, Kroos MA, Reuser AJ, Okumiya T High frequency of acid alpha-glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese Population. *Mol. Genet. Metab.* 97, 190-5. (2009)

Nakamura Y, Matsumoto S, Mochida T, Nakamura K, Takehana K, Endo F. Glycine regulates proliferation and differentiation of salivary-gland-derived progenitor cells. *Cell Tissue Res.* 336, 203-12 (2009)

Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata KI, Hattori K, Nakamura K, Endo F, Fukagawa M. Prevalence and Cardiovascular Features of Japanese Hemodialysis Patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol.* 16, 527-535. (2009)

## ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植の効果に関する研究

研究分担者 田中あけみ 大阪市立大学大学院医学研究科 准教授

### 研究要旨

ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植の効果を検証するため、全国のムコ多糖症 II 型造血幹細胞移植症例の臨床データを集積し解析する多施設共同調査研究を行った。主な調査項目は、IQ/DQ、日常生活動作（ADL）、身長、肝脾腫、心機能、呼吸機能、関節可動域、頭部 MRI である。すべての項目についてある程度の効果が認められ、日常生活動作（ADL）、心機能、頭部 MRI では症状が明らかに発現する以前に移植することで効果が認められた。酵素補充療法と並べ評価して、個々についての適応ガイドラインの作成が必要である。

### 研究協力者

ムコ多糖症 II 型骨髄移植研究グループ

#### A. 研究目的

ムコ多糖症 II 型は、日本において最も多い先天性代謝異常症の一つである。1980 年代より、日本においては造血幹細胞移植による治療が行われて来ているが、欧米では否定的な見解である。近年、酵素補充療法が広く行われるようになってきているものの、高額な医療費を必要とする。今までに造血幹細胞移植が行われた症例について効果を再評価し、ムコ多糖症 II 型の造血幹細胞移植を推進すべきかどうかを検討する。

#### B. 研究方法

全国の移植施設にアンケート用紙を送りムコ多糖症 II 型の移植症例を調査した。フォローアップ施設の主治医および患者家族にもアンケート用紙を送り調査した。主な調査項目は、中枢神経合併症の有無と移植時年齢、IQ/DQ、身長、肝脾腫、心機能、呼吸機能、関節可動域、頭部 MRI、生活機能（ADL）である。  
(倫理面への配慮)

患者はすべて番号化し、個人を特定できないようにした。

#### C. 研究結果

回答のあった II 型の移植症例数は 26 であり、この

うち患者自身より承諾とアンケートの回答が得られたのは 16 症例であった。データの収集と評価が可能であった項目は、身長、IQ/DQ、頭部 MRI フィルム、エコー所見による心機能、関節可動域（3 名のみ）であった。

身長は、重症型の非移植患者では 5, 6 歳以降に伸びが止まり横ばいとなるのに対し、重症型移植患者ではなだらかな発育が続いた。軽症型でも身長の伸びは良くなっていた。身長の伸びは、姿勢の改善の影響も大きいと推測された。

IQ/DQ および ADL に関しては、移植時年齢が 5 歳以下の場合、良好な状態が保たれる傾向であり、3 歳未満でより明らかであった。

頭部 MRI 所見では、重症型、軽症型また年齢を問わず、脳萎縮所見が認められる以前に移植を行った症例では、脳室拡大の進行はなく、小胞状の病変も減少傾向が認められた。

心機能は軽症型で良い傾向であったが、10 歳以降の移植では効果が乏しかった。重症型、軽症型また移植時年齢を問わず、弁の逆流が明らかになる以前での移植がよい傾向であった。

関節可動域もデータが得られた症例ではおおむね改善していた。

その他、自由記述から読み取れたものは、肝脾腫の改善といびきの消失であった。



#### D. 考察

ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植は効果が認められた。酵素補充療法はまだ始まって日が浅いため、これと比較することは難しいが、少なくとも同等の効果があると思われた。

#### E. 結論

骨髄移植の効果をまとめ、酵素補充療法と並べて再評価を行い、各症例についての治療法選択のガイドラインの作成が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox JF, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) Study: Idursulfase Enzyme Replacement Therapy in Adult Patients with Attenuated Hunter Syndrome. *Mol Genet Metab* 99: 18-25, 2010

##### 学会発表

- 1) ムコ多糖症酵素補充療法開始後の症状の進行について。田中あけみ、澤田智、森田こころ、麻生和良、鶴原昭史、横井俊明、服部英司、多田明央、山野恒一。第 112 回日本小児科学会 H21. 4. 17-19 (奈良)
- 2) ムコ多糖症 I 型、II 型の酵素補充療法の効果。澤田智、田中あけみ、麻生和良、鶴原昭史、横井俊明、服部英司、山野恒一。第 51 回日本小児神経学会 H21. 5. 28-30 (米子)
- 3) MPS II : 骨髄移植例の治療効果。田中あけみ。第 13 回日本ムコ多糖症研究会 H 21. 8. 21-22.
- 4) Efficacy of enzyme replacement therapy on the patients with late stage of mucopolysaccharidoses Type I and II. T Sawada, A Tanaka, K Aso, A Tsuruhara, K Morita, T Takeda, A Tada, T Hozumi, T Yokoi,

H Hattori, T Yamano: 11<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism: 2009. 8. 29-9. 2 (San Diego)

- 5) Idursulfase enzyme replacement therapy in seriously 3 Japanese men with Hunter syndrome. Okuyama T, Tanaka A, Tanaka T, Ida H, Suzuki Y, Eto Y, Orii T: 11<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism: 2009. 8. 29-9. 2 (San Diego)
- 6) ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植の効果に関する多施設共同調査研究 (第 1 報) 澤田智、田中あけみ、奥山虎之、田中藤樹、鈴木康之、酒井規夫、大橋十也、高倉広充、矢部晋正、加藤俊一。第 51 回日本先天代謝異常学会 H21. 11. 5-7 (東京)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## ムコ多糖症Ⅳ型に対する疫学調査

研究分担者 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）

### 研究要旨

ムコ多糖症Ⅳ型（モルキオ病）の酵素補充療法の開発が海外で進んでおり、わが国への早期導入を視野に入れ、モルキオ病患者の実態を明らかにすることを目的として平成20年度に調査を行った。

今年度は、モルキオ病患者の身体発育に関して、昨年度の調査例と過去の診断例をあわせて検討した。その結果、本邦のモルキオ病患者の身体発育は低年齢から顕著であり、成人になった時点で、全例が健常者の成長曲線のマイナス3SDをはるかに下回る結果となった。国際モルキオ病登録事業で報告されたモルキオ病の成長曲線にあてはめると、日本人患者は3～90パーセンタイルの範囲となり、人種差は認められなかった。これらの結果は将来におけるモルキオ病の治療効果を評価する上で重要な基礎データとなるだろう。

### 研究協力者

奥山虎之（国立成育医療センター臨床検査部）

田中あけみ（大阪市立大学医学部小児科）

折居忠夫（折居クリニック）

戸松俊治（セントルイス大学）

### A. 研究目的

ムコ多糖症Ⅳ型（モルキオ病）は全身の骨病変をきたす常染色体劣性遺伝病で、従来は頸椎手術などの対症療法が行われてきたが、近年、酵素補充療法の研究が海外で進んでおり、患者の期待は大きい。昨年度、研究者らは我が国モルキオ病患者の実態概要を報告したが、今年度は、モルキオ病患者の身体発育に関して、昨年度の調査例と過去の診断例をあわせて検討した。

### B. 研究方法

#### 1. アンケート調査

昨年度の二次調査で報告された16例と、岐阜大学で診断された15例の記録を解析した。

#### 2. 倫理面への配慮

本研究では個人情報すべてを除外し、連結不可能匿名化してデータ処理を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 日本人健常児の成長との比較

健常男児との比較では、4～8歳ではマイナス3SDのライン上の症例が多くみられたが、18歳以上の成人例では全例、マイナス3SDを大きく下回っていた（84～142cm）。移植例が3例あったが（8歳、13歳、13歳で移植）、移植年齢が高いためか、成長スパートは認められなかった（図1）。

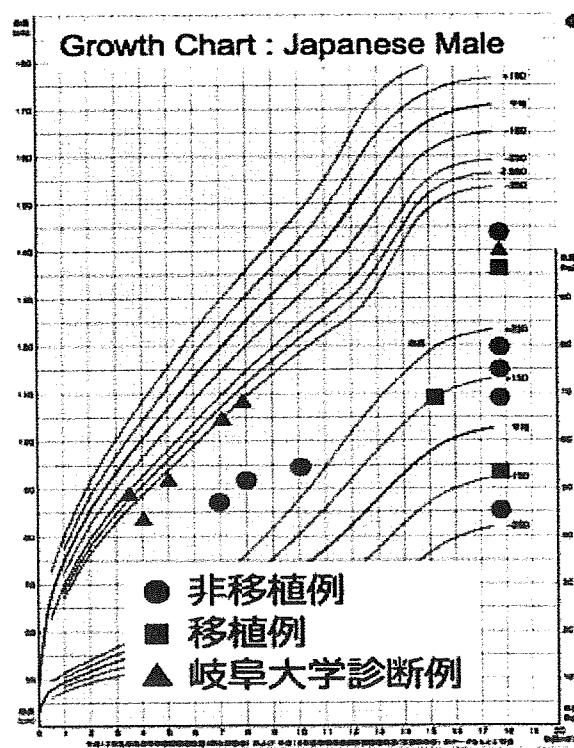


図1 日本人健常男児との比較

女兒では、低年齢（3歳未満）では正常範囲内に入っている患者が多いが、それ以降は男児と同様に、全例が強い成長障害を認めた（図2）。

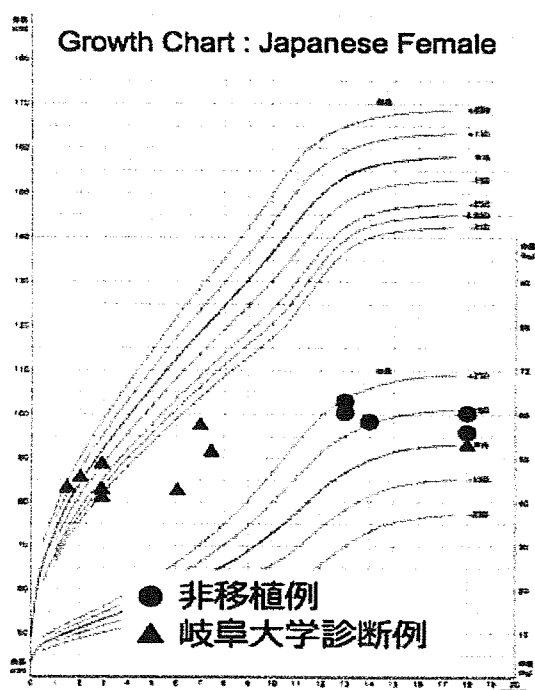


図2 日本人健常女児との比較

## 2. 国際モルキオ病登録事業との比較

セントルイス大学を中心に解析された諸外国のモルキオ病患者の成長曲線と比較した結果、我が国の患者は3～90パーセンタイルの範囲となり、大きな差を認めないことが明らかとなった（図3）。

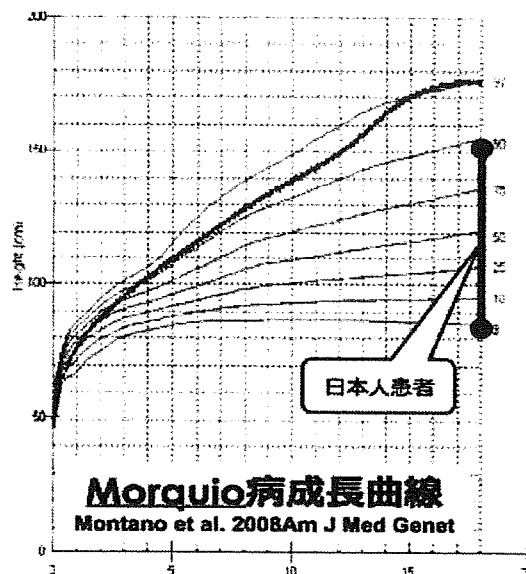


図3 諸外国との比較

## D. 考察

本邦におけるムコ多糖症IV型患者の成長障害のパターンは明らかでなかった。今回、31例（男性17例、女性14例）の成長について解析し、強い成長障害があること、諸外国のモルキオ病の成長パターンと大差ないことを明らかにした。年齢別のデータが少ないため、成長曲線を作成することは困難であるが、幼児期は比較的正常範囲にあり、年齢と共に強く障害される傾向が読み取れた。これらの結果は将来における治療法の評価に有用と考えられる。

## E. 結論

本邦におけるムコ多糖症IV型患者の成長障害のパターンを明らかにした。

## F. 健康危険情報

後ろ向きの調査であるため、健康被害はなかった。

### G. 研究発表

1. 著書 なし

2. 論文発表

Tomastu S, Montano AM, Suzuki Y, et al.  
Validation of keratan sulfate level in  
mucopolysaccharidosis type IVA by liquid  
chromatography-tandem mass spectrometry. J  
Inher Metab Dis 2010 (in press)

### 3. 学会発表

鈴木康之、田中あけみ、奥山虎之、折居忠  
夫. ムコ多糖症 IV 型 (Morquio 病) の全国調査.  
第 51 回日本先天代謝異常学会、2009.11.5-7、  
東京

Suzuki Y, Tanaka A, Okuyama T.  
Mucopolysacchari- dosis Type IV in Japan: A  
Questionnaire Survey. 11<sup>th</sup> International  
Congress of Inborn Error of Metabolism. San  
Diego, Aug 29-Sep 2, 2009.

### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

## 造血幹細胞移植を受けたムコ多糖症患者の長期予後調査

研究分担者 加藤 俊一（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学・教授）

### 研究要旨

造血細胞移植はムコ多糖症に対する根治的治療法として 1990 年代から実施されてきたが、2000 年代になり酵素補充療法が開発され、両者の効果を同一の評価方法で比較した結果に基づいて治療方法の選択や併用を考慮することが必要となっている。

本研究班においては、わが国において 1990～2007 年の間に造血幹細胞移植が実施され、1年以上長期生存中のムコ多糖症Ⅱ型患者における臨床効果について後方視的な検討を行い、その概要を昨年度報告した。今年度は後方視的検討をさらに継続するとともに、酵素補充療法と造血細胞移植を同一の評価方法で前方視的に比較検討するための治療効果評価ガイドライン試案の作成に着手した。

検討されるべき評価項目は以下のようにまとめられ、治療開始前、開始後6ヵ月毎の評価が望ましいと考えられる。

1. 一般外表所見（身長、体重、皮膚、顔貌）
2. 中枢神経系（頭部 MRI、ADL、IQ/DQ）
3. 骨・関節（骨レントゲン、関節可動域）
4. 運動機能（6分間歩行テスト）
5. 呼吸機能（%FVC、睡眠時無呼吸指数）
6. 心機能（心電図、心エコー、NHA 分類）
7. 腹部臓器（肝臓、脾臓の容量）
8. 耳鼻科的異常（聴力）
9. 眼科的異常（角膜混濁、視力）
10. 一般血液所見
11. 酵素活性
12. 尿中ウロン酸

### 研究協力者

奥山虎之（国立成育医療センター臨床検査部）

田中あけみ（大阪市立大学医学部小児科）

酒井規夫（大阪大学医学部小児科）

鈴木康之（岐阜大学医学部医学教育開発研究センター）

大橋十也（東京慈恵会医科大学・DNA 研究所）

矢部 普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学）

高倉広充（東海大学医学部専門診療学系小児科学）

### A. 研究目的

造血細胞移植はムコ多糖症などのライソゾーム蓄積

病に対しても根治療法として実施されているが、疾患毎あるいは症例毎に治療効果が異なっている。

本研究ではわが国のムコ多糖症の中で最も多数を占めるⅡ型のハンター病に対する造血細胞移植の治療効果について詳細な検討を行い、今後のフォローアップ体制の確立の一助とすることを研究目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. 2次アンケート調査の解析

日本小児血液学会の造血細胞移植登録に登録されたムコ多糖症Ⅱ型患者について初年度に実施した2次アンケート調査の結果を基に、評価項目毎に問題

点を検討した。

## 2. 臓器機能評価の検討

先天性代謝異常疾患の専門家と2次アンケート調査に回答した施設の主治医が参加する検討会を3回開催し、臓器別、症例毎に詳細な検討を行った。

## 3. 倫理面への配慮

本研究は国の定める疫学調査に該当することから、「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月制定）に則り、各施設の倫理審査委員会の承認をえた上で、連結可能匿名化されたデータについて解析を行った。

## C. 研究結果

研究分担者と研究協力者による数回の検討会議の結果、以下の項目について定期的に評価を行うことが必要であることが合意された。

評価の頻度については、治療開始前と開始後は6か月毎に継続的に行うべきである。

### 1. 一般計測と外表所見（身長、体重、皮膚、顔貌）

造血細胞移植、酵素補充療法ともに身長 catch-up が認められることから、身長、体重を定期的に計測する。また、可能であれば座高、四肢長などの計測を行うことが望ましい。

皮膚の硬度、顔貌などの変化について写真撮影などを活用しながら記録する。造血細胞移植による GVHD などの皮膚病変の有無についても観察する。

### 2. 中枢神経系（頭部 MRI、ADL、IQ/DQ）

血管周囲の cribriform 所見、脳室拡大や脳萎縮の有無などを頭部 MRI にて評価する。その際、本研究班で用いられた田中スコアを用いることが望ましい。

ADL については FIM (functional independence measure) を用いて保護者による評価を行うことが望ましい。

年齢に応じて IQ や DQ を正確に評価する体制が必要である。

### 3. 骨・関節（骨レントゲン、関節可動域）

骨レントゲンにより骨格や骨粗大病変の評価を行い、関節可動域については少なくとも大関節の評価を行う。手指などの小関節については可動域の正確な測定は困難なことが多いため、日常動作（鉛筆、箸、スプーンなどの操作、ボタンの着脱など）による評価を参考にす

る。

造血細胞移植後の GVHD による関節拘縮の有無についても評価を行う。

### 4. 運動機能（6分間歩行テスト）

6分間歩行テストが国際的にも標準化されていることから、運動機能の指標として採用する必要がある。

### 5. 呼吸機能（%FVC、睡眠時無呼吸指数）

就学前の患児における呼吸機能の正確な評価は困難であるが、検査が可能な患児においては %FVC を測定する。

睡眠時無呼吸指数は呼吸機能を反映するものとして用いることができる。

### 6. 心機能（心エコー、心電図、NHA 分類）

心エコーにより左室駆出率 (EF)、心室壁の肥厚度、弁の閉鎖不全や逆流の評価を行う。心電図は補助的検査となり、心機能の総合的評価は NHA 分類により行う。

### 7. 腹部臓器（CT またはエコー：肝臓、脾臓の容量）

肝脾腫などの腹部臓器の評価は CT 検査にて行うが、腹部エコーにて十分評価可能である。

### 8. 耳鼻科的異常（聴力）

耳鼻科専門医により、患児の年齢に応じて聴力の評価を行う。また、中耳炎などの感染症の罹患頻度なども評価対象とする。

### 9. 眼科的異常（角膜混濁、視力）

眼科専門医により、角膜の混濁や視力の評価を行う。造血細胞移植の前処置として眼部に放射線照射を受けている症例では、白内障の有無についての評価も必要である。

### 10. 一般血液所見

造血細胞移植後1年間は造血能や免疫能の回復や一般生化学検査などが主体となる。1年以降は造血能、免疫能、臓器機能などを総合的に評価する。

### 11. 酵素活性

酵素活性についてはリンパ球などを用いて定期的に評価する。STR (short tandem repeat) などを用いてドナーキメラリズムを確認することも必要である。

### 12. 尿中ウロン酸

尿中ウロン酸の総量と組成について評価する。