

厚生労働省 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会議

日 時：平成 19 年 6 月 21 日(木) 12 時～  
場 所：東京慈恵会医科大学 GH 会議室

総合司会：小林 博司

12:00

班長挨拶 衛藤 義勝(東京慈恵会医科大学)

ご挨拶 林 修一郎(厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐)

12:10

I. ライソゾーム病のスクリーニング法の開発

座長：鈴木 康之(岐阜大学・医学部医学教育開発研究センター)

- 1) ファブリー病のスクリーニングに関する研究  
：中村公俊、服部希世子、三淵 浩、遠藤文夫(熊本大学医学部附属病院小児科)
- 2) ライソゾーム病スクリーニングの研究  
：北川照男、鈴木 健、石毛信之((財)東京都予防医学協会)
- 3) パーキンソン病及び関連疾患における Glucocerebrosidase (GBA) 遺伝子の resequence 解析  
：三井 純、高橋祐二、伊達英俊、岩田 淳、後藤 順、辻 省次  
(東京大学医学部附属病院・神経内科学)

12:40

II. 新規治療法の開発 I

座長：加藤俊一(東海大学医学部・基盤診療学系再生医療科学)

- 1) 神経変性を伴うライソゾーム病の治療  
：島田 隆、三宅紀子、岩本直高(日本医科大学・生化学・分子生物学講座)
- 2) ライソゾーム病に対する新しい治療法の開発  
：一ノ宮悟史、鈴木義之(国際医療福祉大学・大学院)
- 3) GM1-ガングリオシドーシス神経変性分子機構に基づく新しい治療法の開発  
：檜垣克美、難波栄二(鳥取大学・生命機能研究支援センター)

13:10

III. 新規治療法の開発 II

座長：難波栄二(鳥取大学・生命機能研究支援センター)

- 1) ラロニダーゼ(組み換えヒト  $\alpha$ -L-イズロニダーゼ)の酵素学的性状と細胞への投与効果  
：櫻庭 均(明治薬科大学・分析化学教室)
- 2) 細胞遺伝子療法のキャリアー細胞の開発研究：羊膜サイドポピュレーション細胞分画の濃縮方法  
：桜川宣男(北里大学医療衛生学部・再生医学寄附講座)
- 3) ムコ多糖症の包括的診断、治療に関する研究  
：田中藤樹、奥山虎之(国立成育医療センター、遺伝診療科)

13:40

IV. ライツゾーム病の疫学

座長：酒井規夫(大阪大学・医学研究科小児科学)

- 1) ファブリー病ヘテロ患者の臨床像  
：小林正久、井田博幸、大橋十也、衛 藤義勝(東京慈恵会医科大学 小児科/DNA 医学研究所)
- 2) ムコ多糖症 I 型/II 型の疫学  
：鈴木康之(岐阜大学・医学部医学教育開発研究センター)
- 3) ムコ多糖症の知能障害の臨床像  
：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)
- 4) ファブリー病患者における健康関連 QOL の調査研究  
：坪井一哉(名古屋セントラル病院・血液内科)

★★☆ 休 憩 ☆★★

14:35

V. ライツゾーム病治療のバイオマーカーの開発

座長：高橋 勉(秋田大学・医学部生殖発達医学)

- 1) ライツゾーム病の診断、治療に関する研究  
：芳野 信(久留米大学・医学部小児科学)

VI. ライツゾーム病への造血幹細胞移植の評価、ガイドラインの作成

座長：高橋 勉(秋田大学・医学部生殖発達医学)

- 1) わが国における先天性代謝異常疾患に対する造血幹細胞移植  
：加藤俊一(東海大学医学部・基盤診療学系再生医療科学)

## VII. ライソゾーム病の病態の解析

座長：桜川宣男(北里大学医療衛生学部・再生医学寄附講座)

### 1) I-cell 病の病態解析

：大友孝信、酒井規夫(大阪大学・医学研究科小児科学)

### 2) ニーマンピック病 A/B 型細胞における脂質輸送調節

：高橋 勉(秋田大学・医学部生殖発達医学)

### 3) 新生児聴覚スクリーニングを契機に発見された、GM1 ガングリオシドーシスの一例

：高柳正樹(千葉県こども病院・医療局)

### 4) Brainstem pathology of a model mouse of Niemann-Pick disease type C.

：Luan Zhuo、齊藤義朗、大野耕策(鳥取大学医学部脳神経小児科)  
大濱栄作(脳神経病理)

### 5) スフィンゴ糖脂質代謝異常モデルマウスの作成と脳病態の解析

：松田純子(東海大学・未来科学技術共同研究センター)

終了予定 16:00

厚生労働省 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)に関する調査研究会議

日 時：平成 20 年 11 月 27 日(木)12 時～

場 所：東京慈恵会医科大学 カンファレンスルーム B(オセビル 9 階)

総合司会：小林 博司

12:20

班長挨拶 衛藤 義勝(東京慈恵会医科大学)

ご挨拶 海老名英治(厚生労働省健康局疾病対策課)

12:30

I. ライソゾーム病の病像

座長：遠藤 文夫、奥山 虎之

- 1) I-cell 病のナチュラルヒストリー  
：高柳正樹(千葉県こども病院)
- 2) Pompe 病、MPSI および MPS II のスクリーニング法について  
：北川照男、鈴木 健、石毛信之(東京都予防医学協会)
- 3) ムコ多糖症に対する酵素補充療法およびマススクリーニングに対する患者家族の意識  
：奥山 虎之(国立成育医療センター)
- 4) ムコ多糖症患者における健康関連 QOL の調査研究  
：坪井一哉(名古屋セントラル病院)
- 5) ろ紙血検体を用いたファブリー病のスクリーニング  
：服部希世子、中村公俊、遠藤文夫(熊本大学大学院医学薬学研究部)

13:20

II. ライソゾーム病の病態解析

座長：難波 栄二、酒井 規夫

- 6) ムコリピドーシス III 型患者にみられる不随意運動の電気生理学的解析  
：芳野 信(久留米大学)
- 7) 日本人ムコリピドーシス II, III の病態解析  
：酒井規夫(大阪大学)

- 8) ニーマンピック病の細胞内スフィンゴミエリン蓄積とその細胞外排出に関する研究  
：高橋 勉、平井大士(秋田大学)
- 9) 次世代シーケンサーを用いた、パーキンソン病の疾患感受性遺伝子の探索子  
：三井 純、高橋祐二、後藤 順、辻 省次(東京大学神経内科)  
鈴木 讓、菅野純夫(東京大学医科学研究所)
- 10) 超高感度多項目解析システム MUSTag を利用したファブリー病の診断索  
：櫻庭 均(明治薬科大学)
- 11) サポシン C 欠損マウスは神経変性疾患を発症する  
：松田純子(東海大学未来科学技術共同研究センター)
- 12) ペルオキシソーム病の診断および病態解明に関する研究  
：下澤伸行(岐阜大学生命科学総合研究支援センター)
- 13) ペルオキシソーム膜形成の分子病態解析  
：今中常雄、柏山恭範、守田雅志(富山大学大学院・医学薬学研究部)

★ ☆ 休 憩 ☆ ★

15 : 00

Ⅲ. ライソゾーム病の治療

座長：大橋 十也、鈴木 義之

- 14) モデルマウスにおけるケミカルシャペロン療法の臨床効果  
：鈴木義之(国際医療福祉大学)
- 15) ムコ多糖症 I 型、II 型の酵素補充療法の経過  
：田中あけみ(大阪市立大学大学院医学研究科)
- 16) 異染性白質ジストロフィーの新生児遺伝子治療  
：三宅紀子、三宅弘一、島田 隆(日本医科大学)
- 17) ゴーシェ病の中枢神経系症状への治療法の開発  
－薬理的シャペロンのマウス個体に対する影響－  
：大野耕策、欒卓、二宮治明(鳥取大学医学部)  
久保孝利、飯田真己(生化学工業株式会社中央研究所)  
鈴木義之(国際医療福祉大学)

18) ベータガラクトシダーゼ遺伝子変異解析とケミカルシャペロン効果の検討

: 難波栄二、檜垣克美、李林静(鳥取大学生命機能研究支援センター)

19) イソフラボンによるムコ多糖症の試験的治療

: 鈴木康之、折居恒治、田中あけみ、奥山虎之、戸松俊治、折居忠夫

(岐阜大学医学教育開発研究センター、岐阜県総合医療センター、大阪市立大学、  
国立成育医療センター、折居クリニック)

20) レンチウイルスを用いた遺伝子導入効率の検討

: 小林博司(東京慈恵会医科大学)

16:20

**研究費経理の処理に関して**

相澤 敏之(東京慈恵会医科大学研究支援課)

厚生労働省 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会議

日 時：平成 21 年 12 月 11 日(金)12 時～  
場 所：東京慈恵会医科大学 GH 会議室

総合司会：小林 博司

12 : 20

班長挨拶 衛藤 義勝(東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座)

ご挨拶 大竹 輝臣(厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐)

12 : 30

I. 実態調査

座長：奥山 虎之

- 1) ムコ多糖症の患者家族における酵素補充療法に関する意識調査  
：田尾絵里子、奥山虎之(国立成育医療センター 臨床検査部)
- 2) ライソゾーム病患者における健康関連 QOL の調査研究  
：坪井一哉(名古屋セントラル病院 血液内科)
- 3) ろ紙を用いたファブリー病のスクリーニング  
：中村公俊、遠藤文夫(熊本大学大学院医学薬学研究部)
- 4) 濾紙血液を用いた GSD II 型(Pompe 病)スクリーニング法の研究  
一酸性  $\alpha$ -glucosidase に対するポリクローナル抗体を固相化法の確立一  
：鈴木 健、石毛信之、藤川研人、穴沢 昭((財)東京都予防医学協会)  
大和田 操(女子栄養大学大学院 小児栄養学)  
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)  
小林博司、大橋十也、井田博幸、衛藤義勝、北川照男(東京慈恵会医科大学)
- 5) ニーマン・ピック病 C 型患者の調査研究  
：戸川雅美、大野耕策(鳥取大学医学部脳神経小児科学)

★★☆ 休 憩 ☆★★

13:40

II. 病態解析

座長：高橋 勉、下澤 伸行

- 6) 分泌型ルシフェラーゼを用いたケミカルシヤペロン探索のための新規細胞系の構築  
：李林静、檜垣克美、難波栄二(鳥取大学生命機能研究支援センター)
- 7) I-celi 病の Autophagy の解析について  
：大友孝信、酒井規夫(大阪大学大学院医学研究科内科系臨床医学専攻)
- 8) ニーマンピック病 A/B 型：細胞内脂質輸送に関する研究  
：平井大士、小山千嘉子、高橋 勉(秋田大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野)
- 9) Fabry 病の新規マーカーとしての Lyso-Gb3  
：兎川忠靖、櫻庭 均(明治薬科大学分析化学教室)
- 10) パーキンソン病の疾患感受性遺伝子としての glucocerebrosidase 遺伝子  
～メタ解析による検討～  
：三井 純、辻 省次(東京大学神経内科)  
水田依久子、戸田達史(神戸大学神経内科)
- 11) ペルオキシソーム代謝異常症研究の展開  
：下澤伸行(岐阜大学生命科学総合研究支援センター)
- 12) ペルオキシソーム膜形成障害の分子機構  
：今中常雄、柏山恭範、守田雅志(富山大学大学院・医学薬学研究部)
- 13) サポシン欠損マウスを用いたライソゾーム病の神経病態解明に関する研究  
：松田純子(東海大学未来科学技術共同研究センター)

★☆☆ 休 息 ☆☆☆

15:20

III. 治療開発

座長：大野 耕策、島田 隆

- 14) ライソゾーム病に対する新しい治療法開発  
：鈴木義之(国際医療福祉大学大学院)
- 15) ハンター症候群患児における酵素補充療法の効果  
：大平智子、西村美穂、渡辺順子、芳野 信(久留米大学医学部小児科学)



- 16) 酵素製剤アガルシダーゼ・アルファとアガルシダーゼ・ベータの薬物動態について  
：岡田志緒子、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)
- 17) ライソゾーム病疾患に対するレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療および  
iPS 細胞を用いた解析・治療開発  
：小林博司(東京慈恵会医科大学 DNA 研医学研究所)  
衛藤義勝(東京慈恵会医科大学遺伝病講座))
- 18) AAV ベクターによるライソゾーム病の遺伝子治療  
：島田 隆(日本医科大学生化分子生物学講座)
- 19) イソフラボンによるムコ多糖症の試験的治療：第 2 報  
：鈴木康之、田中あけみ、奥山虎之、戸松俊治、折居恒治、折居忠夫  
(岐阜大学医学教育開発研究センター、大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学、  
国立成育医療センター、セントルイス大学、折居クリニック)
- 20) 東海大学における先天性代謝異常疾患に対する造血細胞移植  
：高倉広充、矢部普正、矢部みはる、清水崇史、  
森本 克、小池隆志、柳町徳春、加藤俊一  
(東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学)

16 : 30

研究費経理の処理に関して

松本亜由美(東京慈恵会医科大学研究支援課)

# 分担研究報告書

## I. 臨床像の把握

## ライソゾーム病患者における健康関連 QOL を中心としたアウトカム研究

研究分担者：坪井 一哉(名古屋セントラル病院 血液内科)

### 研究要旨

ライソゾーム病は、リソソーム内の様々な加水分解酵素の欠損または活性の低下により代謝が障害され、そのために発症する一連の先天性代謝異常症である。欠損している酵素の種類により約 30 疾患が知られ、代表的な疾患としてゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症などが含まれている。今回、健康関連 QOL を測定する包括的尺度として Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を使用し、疾患特異的尺度としては新たにゴーシェ病に対して G-QOL 調査票、ファブリー病に対して F-QOL 調査票、ポンペ病に対して P-QOL 調査票、ムコ多糖症に対して M-QOL 調査票を作成し、調査を開始した。平成 16 年度に予備調査として当院通院中のライソゾーム病患者における QOL 調査を行った。その後、これらの調査を基にして平成 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、19 年度は、ファブリー病患者を対象に、平成 20 年度は、ムコ多糖症患者を対象に、健康関連 QOL 調査を行った。また、平成 21 年度は、ライソゾーム病全体の QOL 調査および総括を行った。

本研究は、現在、認可されているゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症(I型,II型,VI型)に対する酵素補充療法の有効性、また、骨髄移植との比較、治療の適応や開始時期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。

### A. 研究目的

ライソゾーム病は、リソソーム内の様々な加水分解酵素の欠損または活性の低下により代謝が障害され、そのために発症する一連の先天性代謝異常症である。欠損している酵素の種類により約 30 疾患が知られ、代表的な疾患としてゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、などが含まれている。本研究の目的は、臨床疫学調査としてライソゾーム病患者における健康関連 QOL の評価を行い、実態を把握することである。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

名古屋セントラル病院を受診されたライソゾー

ム病患者、および各患者会・“ゴーシェ病患者及び親の会” “ファブリー病患者と家族の会” “ポンペ病の会” “日本ムコ多糖症親の会” 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方を対象に解析を行った。

#### 2. 健康関連 QOL の評価

本研究では包括的尺度として 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。

また、疾患特異的尺度として、ゴーシェ病に対しては G-QOL 調査票、ファブリー病に対しては F-QOL 調査票、ポンペ病に対しては P-QOL 調査票、ムコ多糖症に対しては M-QOL 調査票を新たに作成し、SF-36 と同様に対象者に行い総合的に QOL の評価を行った。

#### (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の倫理委員会の承認を得て行った。

今回の調査は、対象患者の QOL および ADL 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

#### a) ポンペ病

回収は、全ての会員の方から得られ、回収率は、100%(23 名)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 10 歳代に 7 名(30%)見られた。性別は、男性 4 割、女性 6 割で女性が多く、発症時期は小児期に見られ、病型では乳児型が 3 名(13%)、小児型が 12 名(52%)、成人型が 8 名(35%)で、小児型が最も多く見られた。

#### b) ゴーシェ病

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 30 名(52%)、2 型(乳児型または、急性神経型)が 10 名(17%)、3 型(若年型または、亜急性神経型)が 18 名(31%)で、1 型が最も多く見られた。

#### c) ファブリー病

回収は、50 名の会員の方から得られ、回収率は、約 7 割であった。年齢階級別・性別では、30 歳から 50 歳代に多く分布し、20 歳以上が 45 名(96%)で、20 歳未満が 2 名(4%)であった。性別は、男性 6 割、女性 4 割で、男性が多く見られた。特徴として、成人例が多く、病型では古典型が 30 名(60%)、ヘテロ型が 15 名(30%)、亜型(心臓型)が 4 名(8%)で、古典型が最も多く見られた。

#### d) ムコ多糖症

回収は、78 名の会員の方から得られた。年齢階級別・性別では、0 歳から 20 歳代に多く分布し、特に 20 歳未満が 53 名(68%)であり、特に 10 歳未満が 25 名(32%)であった。性別は、男性 8 割、女性 2 割で、男性が多く見られた。病型では I 型が 8 名(10%) (Hurler 4 名、Hurler-Scheie 1 名、Scheie 1 名)、II 型(Hunter)は最も多く 50 名(64%)であった。III 型(Sanfilippo)は、9 名(12%)、IV 型(Morquio)は、8 名(10%)、VI 型(Marteaux-Lamy)、VII 型(Shy)は、それぞれ 1 名(1%)であった。病型は多岐にわたっているが、II 型が最も多く見られた。

### 2. 包括的尺度の解析

a) 全体の回答者の中で、特に包括的尺度の解析に関しては、SF-36 のマニュアルに従い、16 歳以上を対象とし、128 名の解析を行った。病型としてゴーシェ病 34 名(男性 17 名、女性 17 名)、ファブリー病 48 名(男性 30 名、女性 18 名)、ムコ多糖症 31 名(男性 24 名、女性 7 名)、ポンペ病 13 名(男性 7 名、女性 6

名)であった。年齢層別分布は、16歳から60歳以上まで広く分布し、特に20歳代から30歳代に多く見られた。性別は、男性78名、女性48名で、男性が多く見られた。病型別年齢分布では、ゴーシェ病は各年齢層に分布し、ファブリー病は30歳代から40歳代に分布していた。ムコ多糖症は10歳代から20歳代に分布していた。ポンペ病も同様の傾向が認められた(16歳以上対象)。

b) 下位尺度得点

各調査項目(36項目)を点数化し、疾患ごとに8つの下位尺度得点(0-100点)を算出した。ゴーシェ病では、身体機能(PF)70.3点、日常役割機能(身体)(RP)74.3点、身体の痛み(BP)74.1点、全体的健康感(GH)52.1点、活力(VT)57.5点、社会生活機能(SF)76.4点、日常生活役割機能(RE)75.5点、心の健康(MH)69.1点であった。ライソゾーム病全体では、PF56.0点、RP62.8点、BP68.7点、GH42.0点、VT51.9点、SF69.3点、RE68.6点、MH64.9点で、国民標準値の8つの下位尺度得点に比べ全て低値を示していた。

c) 国民標準値に基づくスコアリング

次にマニュアルに従い国民標準値に基づくスコアリングを算出した。ライソゾーム病全体では、PF27.7点、RP35.9点、BP47.6点、GH38.1点、VT45.0点、SF40.9点、RE40.6点、MH46.2点で、国民標準値の8つの下位尺度得点に比べ全て低値を示していた。特に身体機能(PF)および日常役割機能(身体)(RP)、全体的健康感(GH)で国民標準値に比べ著明な低下が認められた。

d) 健康度サマリースコア

国民標準値に基づくスコアリングを基に、各疾患における身体的健康度(PCS)、精神的健康度(MCS)を算出した。ゴーシェ病では、PCS39.4点、MCS50.3点であった。ファブリー病では、PCS43.2点、MCS44.9点であ

った。ムコ多糖症では、PCS12.8点、MCS55.5点であった。また、ポンペ病では、PCS6.7点、MCS49.2点であった。ライソゾーム病全体では、PCS31.4点、MCS49.3点で、国民標準値のサマリースコアに比べ精神的健康度は比較的保たれていたものの、身体的健康度は著明な低下を示していた。

### 3. 疾患特異的尺度の解析

a) ポンペ病

平成17年度の調査結果より、ポンペ病における臨床的特徴として筋力の低下、呼吸不全などが認められ、多くの方が呼吸不全に対して若年時より在宅酸素療法を導入され、終日、酸素の吸入を行っていた。筋力低下や呼吸不全が、日常生活の低下や制限をもたらす重要な原因の一つと考えられ、このことがポンペ病患者における健康関連QOLの低下、特に身体的健康度の低下を招いていると考えられた。

b) ゴーシェ病

平成18年度の調査結果より、ゴーシェ病における臨床的特徴として肝脾腫、骨病変、造血障害、神経症状などが認められ、日常生活の低下や制限をもたらす重要な原因の一つと考えられた。このことがゴーシェ病患者における健康関連QOLの低下、特に身体的健康度の低下を招いていると考えられた。

c) ファブリー病

平成19年度の調査結果より、ファブリー病における臨床的特徴として、四肢の疼痛、発汗障害、心機能障害、腎機能障害などが認められ、さらにはペースメーカーや血液透析が導入され、日常生活の低下や制限をもたらす重要な原因として考えられた。このことがファブリー病患者における健康関連QOLの低下、特に身体的健康度の低下を招いていると考えられた。また、うつ病や抑うつ症状を伴う場合があるため、ライソゾーム病の4疾患に

において唯一精神的健康度の低下が認められた。

#### d) ムコ多糖症

平成 20 年度の調査結果より、ムコ多糖症における臨床的特徴として、骨病変や関節の異常などが認められ、日常生活の低下や制限をもたらす重要な原因として考えられた。このことがムコ多糖症患者における健康関連 QOL の低下、特に身体的健康度の低下を招いていると考えられた。

### D. 考 察

現在、ライソゾーム病における病状の評価の有効的な指標として、各疾患における障害臓器の病理検査、各臓器に特異性の高い血液検査、また、細胞や血漿中における代謝産物などが報告されている。しかし、近年では、医療の評価において医療の受け手である患者自身の視点に立った健康関連 QOL の評価が重要であると考えられるようになり、「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。本研究は、現在、認可されているゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症 (I 型, II 型, VI 型) に対する酵素補充療法の有効性、また、骨髄移植との比較、治療の適応や開始時期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。

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、翌年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、19 年度は、ファブリー病患者を対象に、平成 20 年度は、ムコ多糖症患者を対象に、健康関連 QOL 調査を行った。また、本年度は、ライソゾーム病全体の QOL 調査および総括を行った。ポンペ病、ゴーシェ病などライソゾーム病は、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 の評価や客観的な ADL の評価が必要であると考えられた。今後、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 追跡調査および ADL 調査を予定している。平成 22 年度、ポンペ病患者における ADL 調査の集計および解析予定である。

各疾患における解析の結果として、ポンペ病やゴーシェ病患者における健康関連 QOL の評価は、国民標準値に比べ全ての下位尺度得点において低値を示し、身体的健康度および精神的健康度は共に国民標準値を下回る傾向が認められた。特に、ポンペ病患者の身体的健康度に関しては著明な低下が認められた。ライソゾーム病は、一般診療で診られる疾患とは多くの点で異なり、極めて稀な疾患であること、また、疾患ごとに見られる多臓器障害を伴った難病であることに加え、酵素補充療法の承認された疾患や、未承認の疾患、さらには治療法が確立されていない疾患など多岐にわたるため専門医の不足は深刻な問題であり、多くの方が不安を訴えられていた。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。

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、QOL および ADL の評価は、医療ア

ウトカムの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。

## 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 の予備調査を行い、これらの調査をもとに平成 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、19 年度は、ファブリー病患者を対象に、平成 20 年度は、ムコ多糖症患者を対象に、健康関連 QOL 調査を行った。また、本年度は、ライソゾーム病全体の QOL 調査および総括を行った。

現在、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 の追跡調査および ADL 調査を予定している。来年度は、ポンペ病の集計および解析予定である。また、ライソゾーム病患者の QOL 調査における電子登録システム・解析システムも開発中である。

## 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” “ファブリー病患者と家族の会” “ポンペ病の会” “日本ムコ多糖症親の会” 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, 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, 17(5): 78-87, 2007

### 3. 学会発表

- 1) 野々村大地, 坪井一哉: ファブリー病ヘテロ型における臨床症状の検討. 第 78 回日本交通医学東海北陸地方会, 名古屋, 2009.12.26
- 2) 平野雅規, 坪井一哉, 山本浩志: 日本人ファブリー病の遺伝子型・表現型の相関. 第 78 回日本交通医学東海北陸地方会, 名古屋, 2009.12.26
- 3) 荘加 静, 坪井一哉, 古田祐子: ファブリー病における眼病変と血管病変の解析. 第 78 回日本交通医学東海北陸地方会, 名古屋, 2009.12.26
- 4) 山本浩志, 坪井一哉, 伊藤 太: ファブリー病と聴覚障害. 第 78 回日本交通医学東海北陸地方会, 名古屋, 2009.12.26
- 5) Yokoyama M, Sugiura Y, Tsuboi K, Niimi T, Akita K, Sato S, et al.: A case of hypoventilation syndrome associated with Pompe disease using adaptive servo ventilation. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, Japan, 2009.9.26-27
- 6) Yamamoto H, Ito F, Nakashima T, Tsuboi K: Auditory dysfunction in Fabry disease. The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Diseases, Nagoya, Japan, 2009.9.26-27
- 7) Tsuboi K, Nitta M, Ueda R: Investigation on Health Related QOL of Patients with Fabry disease in Japan. The 9th International Symposium on Lysosomal Storage Diseases, Frankfurt, Germany, 2009.4.24-25
- 8) 藤林佳子, 大井陽子, 坪井一哉: ライソゾーム

- 病における患者ニーズの調査研究. 第 78 回日本交通医学東海北陸地方会, 名古屋, 2008.12.19-20
- 9) 坪井一哉, 鈴木貞夫, 柴崎智美, 永井正規: 臨床調査個人票を使用したゴーシェ病受給者の臨床像の特徴. 第 18 回日本疫学会学術総会, 東京, 2008.1.25-26
- 10) 坪井一哉, 鈴木貞夫, 永井正樹: 臨床調査個人票を使用したファブリー病受給者の疫学像の解析. 第 78 回日本交通医学東海北陸地方会, 名古屋, 2008.12.19-20
- 11) 坪井一哉, 仁田正和, 上田龍三: Gaucher 病患者における健康関連 QOL の臨床疫学調査. 第 105 回日本内科学会講演会, 東京, 2008.4.11-13
- 12) 坪井一哉: 臨床調査個人票を使用したゴーシェ病受給者の解析. 第 62 回日本交通医学会総会, 仙台, 2008.6.7-8
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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



## ムコ多糖症の酵素補充療法の効果について

分担研究者：奥山 虎之(国立成育医療センター臨床検査部長)

### 研究要旨

日本人ムコ多糖症 I 型 II 型 患者に対して、酵素補充療法を行いその有効性と安全性を確認した。さらに、患者家族の酵素補充療法に対する認識や期待度について、アンケート調査を行い、中枢神経症状などの改善が期待できない現行の酵素補充療法に対しても、導入の期待度が高いことが示された。

研究協力者氏名・

田中 藤樹(成育医療・遺伝診療科)

小須賀基通(成育医療・臨床検査部)

田尾絵里子(成育医療・臨床検査部)

### A. 研究目的

ムコ多糖症の酵素補充療法の有効性・安全性について検討した。さらに、酵素補充療法を受けている患者家族の意識調査を行った。

### B. 研究方法

- (1) ムコ多糖症酵素製剤アウドラザイムおよびエラプレスをムコ多糖症I型、およびII型患者に投与し、その効果を長期的に経過観察した。
- (2) アンケート調査により、ムコ多糖症の酵素補充療法に対する意識、期待度などについて検討した。

(倫理面への配慮)

酵素補充療法は、本邦で承認される前に製薬企業が実施する倫理的供給プログラムから供与された。この研究は、国立成育医療センター倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

- (1) 酵素補充療法の有効性と安全性について：投

与したすべての症例で、尿中ウロン酸の低下、肝容積の正常化、皮膚の湿潤化、中耳炎・聴力の改善、睡眠時無呼吸の改善、精神運動発達遅延の改善、肩関節可動域の改善を認めた。また投与関連反応が見られた症例があったが、投与速度をおそくする、抗ヒスタミン剤やステロイド剤を事前に投与するなどを行ったところ、投与を再開することができた。

### (2) 酵素補充療法に対する意識調査

日本ムコ多糖症親の会に所属する患者家族にアンケートを行った結果、酵素補充療法の効果が限定的である、特に中枢神経症状に効果が期待できないということを認識した上でも、早期の酵素補充療法を希望する患者家族がほとんどであることが示された。

### D. 考察

酵素補充療法は、週1回の3-4時間の点滴を一生続けるという治療であり、患者家族にとって非常に負担が大きい。しかも、病態がかなり進行した患者に対する効果は少なく、知的障害などの中枢神経障害には効果が期待できない。それにもかかわらず、多くの患者家族が酵素補充療法の導入を期待している。これは、たとえ、知的障害には無効であっても、呼吸状態の改善や関節の動きが改善することにより、患者の生活の質(QOL)が、

改善することを強く望んでいるからである。

## E. 結論

ムコ多糖症の酵素補充療法が、日本人患者に対して、安全に導入できること、および、患者家族の期待が高いことが示された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 奥山虎之, 田中藤樹, 小須賀基通, 三原喜美恵, 四元淳子: ムコ多糖症に対する酵素補充療法の導入と新生児マス・スクリーニングの可能性. 日本マス・スクリーニング学会誌, 18(1): 23-28, 2008
- 2) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T: Japan Elapase Treatment (JET) Study: Idursulfase Enzyme Replacement Therapy in Adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab*, 99(1): 18-25, 2010.1, Epub

### 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) Tanaka T, Migita O, Oda E, Mihara K, Kosaki R, Okuyama T: Enzyme Replacement Therapy for Japanese Patients with Mucopolysaccharidoses. *International Symposium of Lysosomal Storage Diseases*, Maihama, 2007.11.30
- 3) 奥山虎之: 酵素補充療法, イソフラボン療法の現状-MPS I・VI. 第 12 回日本ムコ多糖症研究会, 東京, 2008

- 4) 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: ろ紙を用いたポンペ病スクリーニング法の検討. 第 35 回日本マス・スクリーニング学会, 松江, 2008
- 5) Okuyama T, Tanaka T: Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Type I in Japan. *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium*, Lisboa, 2008.9.2-5
- 6) Tanaka T, Furujo M, Kubota T, Ohashi T, Tanaka A, Suzuki Y, Eto Y, Orii T, Okuyama T: Eat Using Galsulfase for Maroteaux-Lamy Syndrom in Japan. *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium*, Lisboa, 2008
- 7) 奥山虎之: 保険収載された遺伝病的検査と遺伝カウンセリング加算. 日本人類遺伝学会, 第 53 回大会, 横浜, 2008
- 8) 田中藤樹, 右田王介, 小田絵里, 岡田美智代, 三原喜美恵, 李 紅蓮, 小須賀基通, 小崎里華, 林 聡, 左合治彦, 奥山虎之: 先天代謝異常症に対する出生前遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会 第 53 回大会, 横浜, 2008
- 9) Okuyama T: Recent Clinical Progress In LSDs: New Data from LSD Clinical Trials and Registries, MPS I Disease, Japanese case. *11th Annual Asia LSD Symposium*. Beijing, 2008
- 10) 田中藤樹, 田中あけみ, 鈴木康之, 井田博幸, 奥山虎之, 衛藤義勝, 折居忠夫: Hunter 症候群成人 10 例における酵素補充療法 JET Study の治療成績. 第 50 回日本先天代謝異常学会総会, 米子, 2008
- 11) 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 症候群に対する酵素補充療法~国内 3 症例の治療例. 第 50 回日本先天代謝異常学会総会, 米子, 2008

- 12) 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: ポンペ病スクリーニング; 日本人特有の遺伝子多型の影響. 第 50 回日本先天代謝異常学会総会, 米子, 2008
- 13) 三原喜美恵, 李 紅蓮, 四元淳子, 右田王介, 小須賀基道, 田中藤樹, 小崎里華, 奥山虎之: オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症の遺伝カウンセリング. 第 50 回日本先天代謝異常学会総会, 米子, 2008
- 14) 小須賀基通, 田中藤樹, 小田絵里, 岡田美智代, 右田王介, 小崎里華, 奥山虎之: ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法-長期投与における有効性・安全性の評価-. 第 13 回日本ライソゾーム病研究会, 東京, 2008
- 15) 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, 2009.11
- G. 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

## ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する研究

分担研究者：遠藤 文夫(熊本大学大学院 生命科学研究部小児科学分野 教授)

### 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、酵素活性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スクリーニングのパイロットスタディを行った。

### 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り、ライソゾーム酵素である  $\alpha$  ガラクトシダーゼの欠損によって発症する。近年この疾患に対して酵素補充療法が導入され、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きた。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、新生児ろ紙血検体を用いたファブリー病のマススクリーニングを行った。

### 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マススクリーニングを行った。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。

(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、ファブリー病の新生児におけるスクリーニングのパイロットスタディを行った。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行った。対象となった地域は、熊本県、福岡市、佐賀県、宮崎県、広島県、香川県と、神戸市の一部、沖縄県の一部の産科施設であった。

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。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た。その中で遺伝子異常を認めたものが 26 名であった。特に、古典型ファブリー病に認められる変異は 4 名の男児に認められた。そのことから、ファブリー病のわが国における頻度は、男性の約 5,700 名に 1 名、古典型ファブリー病の頻度は、男性の約 23,000 名に 1 名であると推定された。

### 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。同様の方法を用いることで、成人のファブリー病についても酵素活性の診断を簡便に安価に行うことが可能となった。

このスクリーニングによってわが国における