

VI. 関連アンケート (平成21年度実施分)

平成 21 年 9 月 吉日

低フォスファターゼ症に関するアンケート調査（一次調査）のお願い
担当歯科医 殿

拝啓

初秋の候、貴施設ならびに先生方におかれましては、ますます御隆栄のことと御慶び申し上げます。突然のお手紙でご迷惑かと思いますが、歯科医療、骨系統疾患診療の更なる発展のため、ご協力いただければ幸いです。

私達は、厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患研究事業「低フォスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討」研究班です。この度、小児医療に携わっておられる先生方に御協力を御願いしまして、我国における低フォスファターゼ症の実態把握のための調査研究を実施することになりました。御多忙中のところはなほだ恐縮ではございますが、小児医療、骨系統疾患診療の更なる発展のため、御協力いただけましたら幸甚です。

昨年、北米において、低フォスファターゼ症に対する酵素補充療法の治験が始まりました。また、重症症例に対する骨髄移植の報告もなされており、本症に対する新規治療が実現化に向けて大きく動いております。このような状況に鑑み、我国における低フォスファターゼ症の実態把握がきわめて重要であると考えられることから、この度、本症の遺伝子診断、診療に実績を有する研究者による研究班を組織し、研究を開始いたしました。つきましては、本症の実態を把握し、診断、治療を行う上で必要な環境を整備することを目的として、まず、本研究班の研究分担者が把握しております、本症の御経験をお持ちの施設を対象として、今回のアンケート調査を実施させていただきます。御多忙中のところ大変恐縮ではございますが、10月3日（土）までに返信用封筒にて御回答いただければ幸いです。なにとぞ趣旨を御理解いただき、御協力賜りますようお願い致します。

また、ご不明な点がございましたら、御手数ではございますが、下記事務局までごお問い合わせくださいますようお願い申し上げます。

敬具

低フォスファターゼ症研究グループ

低フォスファターゼ症研究グループ

研究代表者	大藪 恵一	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学小児科学
研究分担者	島田 隆	日本医科大学大学院分子遺伝医学
	折茂 英生	日本医科大学大学院医学研究科医科生物化学分野
	織田 公光	新潟大学大学院医歯総合研究科口腔生化学
	五関 正江	日本女子大学家政学部食物学科栄養学
	大嶋 隆	大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学
	安井 夏生	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 運動機能外科学
	道上 敏美	大阪府立母子保健総合医療センター研究所 環境影響部門

事務局：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

大阪大学大学院医学系研究科小児科学

TEL：06-6879-3932 FAX：06-6879-3939

大藪恵一、難波範行

アンケート調査回答用紙

施設名：

診療科名：

住所：

電話番号：

回答者名：

よろしければメールアドレス（本調査の目的のみに使用いたします）：

◆アンケート調査内容◆ 該当する項目には○をしてください。

質問1：過去10年間（1999-2009年）に低フォスファターゼ症を経験されたことがありますか？

ある

ない

あると答えた先生はお答えください。

質問2：症例数（家系）は何名でしょうか

() 人

質問3：発症時期はいつでしょうか？

胎児期 () 人、 新生児期 () 人、 乳児期 () 人

小児期 () 人、 成年期 () 人

質問 4 : 2009 年 10 月 1 日現在、生存されていますでしょうか？

生存 () 人、 死亡 () 人

質問 5 : 人工呼吸管理された例は何例ございましたでしょうか？

あり () 人、 なし () 人

質問 6 : 高カルシウム血症を呈した例は何例ございましたでしょうか？

あり () 人、 なし () 人

質問 7 : 痙攣を呈した例は何例ございましたでしょうか？

あり () 人、 なし () 人

質問 8 : くる病様骨変化を呈した例は何例ございましたでしょうか？

あり () 人、 なし () 人

質問 9 : 診断に至るまで、最初に疑われた病名は何だったでしょうか？

低フォスファターゼ症 () 人

その他 () 人 : 具体的な病名 ()

質問 10 : 遺伝子診断を施行されましたでしょうか？

施行した () 人、 施行していない () 人

質問 11 : 低フォスファターゼ症の二次調査にご協力願えますでしょうか？

協力する () 内容により協力する () 協力しない ()

よろしければ貴施設についてお答えください。

質問 12：病院全体の病床数は？ () 床

質問 13：小児科の病床数は？ () 床

質問 14：小児科医は何人ですか？

常勤 () 人

非常勤 () 人

質問 15：小児科の入院患者は一年間で何人くらいですか？

() 人

質問 16：分娩数は？

() 人

その他ご意見があればご自由にお書きください（二次調査に期待すること等）

ご回答ありがとうございました。

平成 21 年 9 月 吉日

低フォスファターゼ症に関するアンケート調査（一次調査）のお願い
担当医 殿

拝啓

初秋の候、貴施設ならびに先生方におかれましては、ますます御隆栄のことと御慶び申し上げます。また、先生方の日頃の小児あるいは胎児医療に対する御貢献に厚く御礼申し上げます。突然の御手紙にて失礼致します。

私達は、厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患研究事業「低フォスファターゼ症の個別最適治療に向けた基礎的・臨床的検討」研究班です。この度、小児医療に携わっておられる先生方に御協力を御願いしまして、我国における低フォスファターゼ症の実態把握のための調査研究を実施することになりました。御多忙中のところはなほだ恐縮ではございますが、小児医療、骨系統疾患診療の更なる発展のため、御協力いただけましたら幸甚です。

昨年、北米において、低フォスファターゼ症に対する酵素補充療法の治験が始まりました。また、重症症例に対する骨髄移植の報告もなされており、本症に対する新規治療が実現化に向けて大きく動いております。このような状況に鑑み、我国における低フォスファターゼ症の実態把握がきわめて重要であると考えられることから、この度、本症の遺伝子診断、診療に実績を有する研究者による研究班を組織し、研究を開始いたしました。つきましては、本症の実態を把握し、診断、治療を行う上で必要な環境を整備することを目的として、まず、本研究班の研究分担者が把握しております、本症の御経験をお持ちの施設を対象として、今回のアンケート調査を実施させていただきます。御多忙中のところ大変恐縮ではございますが、10月3日（土）までに返信用封筒にて御回答いただければ幸いです。なにとぞ趣旨を御理解いただき、御協力賜りますようお願い致します。

また、ご不明な点がございましたら、御手数ではございますが、下記事務局までごお問い合わせくださいますようお願い申し上げます。

敬具

低フォスファターゼ症研究グループ

低フォスファターゼ症研究グループ

研究代表者	大藪 恵一	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学小児科学
研究分担者	島田 隆	日本医科大学大学院分子遺伝医学
	折茂 英生	日本医科大学大学院医学研究科医科生物化学分野
	織田 公光	新潟大学大学院医歯総合研究科口腔生化学
	五関 正江	日本女子大学家政学部食物学科栄養学
	大嶋 隆	大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学
	安井 夏生	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 運動機能外科学
	道上 敏美	大阪府立母子保健総合医療センター研究所 環境影響部門

事務局：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
大阪大学大学院医学系研究科小児科学
TEL：06-6879-3932 FAX：06-6879-3939
大藪恵一、難波範行

アンケート調査回答用紙

施設名：

診療科名：

住所：

電話番号：

回答者名：

よろしければメールアドレス（本調査の目的のみに使用いたします）：

◆アンケート調査内容◆ 該当する項目には○をしてください。

質問1：過去10年間（1999-2009年）に低フォスファターゼ症を経験されたことがありますか？

ある ない

あると答えた先生はお答えください。

質問2：症例数（家系）は何名でしょうか

() 人

質問3：発症時期はいつでしょうか？

胎児期 () 人、 新生児期 () 人、 乳児期 () 人

小児期 () 人、 成年期 () 人

質問4：2009年10月1日現在、生存されていますでしょうか？

生存（ ）人、死亡（ ）人

質問5：人工呼吸管理された例は何例ございましたでしょうか？

あり（ ）人、なし（ ）人

質問6：高カルシウム血症を呈した例は何例ございましたでしょうか？

あり（ ）人、なし（ ）人

質問7：痙攣を呈した例は何例ございましたでしょうか？

あり（ ）人、なし（ ）人

質問8：くる病様骨変化を呈した例は何例ございましたでしょうか？

あり（ ）人、なし（ ）人

質問9：診断に至るまで、最初に疑われた病名は何だったでしょうか？

低フォスファターゼ症（ ）人

その他（ ）人：具体的な病名（ ）

質問10：遺伝子診断を施行されましたでしょうか？

施行した（ ）人、施行していない（ ）人

質問11：低フォスファターゼ症の二次調査にご協力願えますでしょうか？

協力する

内容により協力する

協力しない

よろしければ貴施設についてお答えください。

質問 12：病院全体の病床数は？ () 床

質問 13：小児科の病床数は？ () 床

質問 14：小児科医は何人ですか？

常勤 () 人

非常勤 () 人

質問 15：小児科の入院患者は一年間で何人くらいですか？

() 人

質問 16：分娩数は？

() 人

その他ご意見があればご自由にお書きください（二次調査に期待すること等）

ご回答ありがとうございました。

VII. 事後評価に係る報告

事後評価に係る報告

1 研究の目的・計画の見直し

<1000字以内程度>

ほぼ計画通りに研究が進んでおり、特段の変更はないが、一部計画を前倒し、平成21年度に、低フォスファターゼ症の診断指針の基本案を作成した。今後、この診断指針の妥当性について検討後、診断指針を確定し、広く使っていただけるよう広報活動を行う。

2 平成21年度に当研究分野の研究資金で具体的に取り組んだ内容及び目標への達成度 <診断基準又は治療指針の作成、疫学調査など、実態把握の方法等について具体的に記載。1000字以内程度>

1. 患者実態把握のためのアンケート調査・啓蒙活動

患者実態把握を目的として、産科・小児科・整形外科・歯科を対象に本症の診療経験に関するアンケート調査を行い、33名の患者の報告を得た。重症型は17名であった。また、患者対象の講演会を開催し、本症の病態や現状、今後の展望について、4名の分担研究者が多面的に講演を行った。患者会会員を含め16名の参加があり、意見交換を行った。広報活動により、患者会への新規入会が増加した。

2. 遺伝子型—表現型の相関性に関する検討・診断指針の策定

TNSALP 遺伝子診断を行い、従来致死的であった 1559delT 変異ホモ接合体例においても、積極的な呼吸管理により長期生存が期待しうることを見いだした(成果論文)。呼吸管理中の重症型症例に関しては、主治医ならびに家族からのコンサルテーションに応じた。また、F310L/G322R 変異症例で、出生時に認められた骨変形が自然に軽快した症例を経験した。これらの知見も踏まえ、本症の診断指針の作成を行うこととし、歯科症状や遺伝子検査も盛り込んだ草案を作成した。今後、本草案の妥当性について検証し、診断指針を確定する。

3. 乳歯早期脱落に対する調査

全国28歯科大学および歯学部小児歯科に対して、本症患者の有無を問い合わせた。20施設から回答があり、そのうち6大学で9名の患者の報告を得た。分担研究者の7名とあわせて16名が登録された。乳歯早期脱落は呈するが、永久歯の早期脱落は認められていない。萌出する永久歯に対する咬合圧を軽減するために小児義歯の装着が薦められる。これらの成果は日本小児歯科学会において報告する。

4. 治療効果の判定

本症の診断、治療効果判定への活用を目的として、ALPの自然基質である無機ピロリン酸(Pi)の定量法を確立した。本法は、UDP-glucose pyrophosphorylase法に基づきsmall scaleで行う点に特徴がある。また、日本人において最も多い1559delT変異型ALPに対する特異的抗体を作成するため、リコンビナント蛋白を大量調製中である。

5. 次世代治療法の開発

現在北米で治験中の酵素補充療法は有効性が期待できるが、反復注射を必要とし、高額医療となるため、次世代治療法の開発を試みる。一つは遺伝子治療であり、ALPノックアウトマウスにおける効果を検討したところ、体重増加不良、けいれんなどが改善した(論文投稿中)。もう一つはiPS細胞を用いて変異遺伝子を修復し、患者に戻す方法で、山中4因子を、ヒト線維芽細胞に導入することによりiPS細胞を作製した。

3 学術的・国際的・社会的意義<研究成果に対する国内外での評価、難病に及ぼす波及効果等について具体的に記載。1000字以内程度>

低フォスファターゼ症は、先天性酵素活性異常に伴う稀な骨疾患であり、治療法は確立していない。海外と比較して日本からの報告は重症例を中心に多くなされている。また、新生児医療の進歩により、従来、致死型とされていた症例でも長期呼吸管理が可能となっており、本症の重症例に対して先進的な試みがされているので、国際的にも日本からの情報発信が期待されている。本研究班は本症に関わる小児科医、整形外科医、歯科医、基礎研究者から構成された学際的な研究班であり、これまで本症に関する論文を多数発表しており、国内のみならず海外からも本症の相談、遺伝子検査の依頼が多い。今年度は、初めて、歯科を対象とする本症のアンケート調査を行い、歯科受診をしている本症患者の把握に努めた。これらの結果に基づき、新たに診断指針を策定し、診断のための相談窓口を開設し、未診断の症例を含む患者の全数把握をめざす。

酵素補充療法(ERT)は、近年、先天代謝異常症の分野で導入されつつある。先天性骨疾患のなかで、本症は、ERT 導入が最も近いと予測される疾患である。一般的に、ERT では、中枢神経への移行に乏しく、神経症状の改善があまり期待できないことが問題となるが、本症においては、最重症型を除いて中枢神経症状を認めず、良い適応となると考えられる。しかしながら、本症においては症例毎の臨床的重症度の相違が大きいため、ERT の適応症例を選択する必要がある。現在、北米で乳児型を中心に ERT の治験が行われ、骨石灰化の改善が認められており、健常小児に近い生活が可能になることが期待される。さらに、従来の致死型症例であっても、ERT により骨強度が改善されれば、呼吸器からの離脱が可能となりえる。本研究班では、北米で ERT を行っている Enobia 社の代表取締役および治験責任者の Whyte 博士(米国ワシントン大学)とメールの交換を行っており、本治療法の日本への導入に向けて、詳細な情報が入手可能である。また、診断・治療効果の判定に活用するため、臨床応用が可能なピロリン酸定量法も確立した。

自主運営されている本症の患者会と本研究班は、医療相談などで連携しており、本研究班における研究の進展に対する患者会からの期待は高い。これまでも患者会と協力して新規治療法の導入に取り組んできているが、本班の研究によりその流れを促進する事ができると考えている。さらに、ERT のみならず、将来につながる次世代治療法の開発も同時に見据えており、動物モデルに対する遺伝子治療については、国際学会で発表を行った。

4 今後の課題

ア 平成21年度の研究成果を踏まえた今後の研究課題、及びその課題を達成するための研究方針（患者のニーズはどういうものか、実用化が期待される治療法・治療薬の有無、それらを実現していくための取組等について具体的に記載すること。）

- ① 当面の課題（2～3年以内に達成すべき課題）及びそれを達成するための研究方針＜1000字以内程度＞
- ② 中・長期的な課題及びそれを達成するための研究方針＜1000字以内程度＞

当面の課題

本症に関するこれまでの経験および平成21年度に行ったアンケート調査に基づいて診断指針案を作成したが、今後、その妥当性を検証した上で本診断指針を確定し、臨床の場で広く使用されるようにする努める必要がある。本症の認知度は現在のところ充分ではなく、未診断の症例が少なからず存在すると考えられるので、ホームページ、学会活動、総説などを通じて、診断指針を含めて本症に関する啓蒙・広報活動を行う。本症は稀少疾患であるため、未診断率を低下させることはきわめて重要であり、できる限り、本症患者の全数把握に努める。日本の現況においては、全数把握は困難であることが予測されるが、診断指針作成上、本研究班が主治医に対して診断および治療管理上有用となる情報を提供できるよう配慮し、今後、登録システムを構築することにより、全数把握をめざす。また、実際の有病率を推定するため、日本人の本症において最も頻度の高い1559delT変異の保有率を健常人500人以上で検討し、ホモ接合体となり発症する率を推定する。遺伝子型-表現型に関するこれまでの検討から、本変異のホモ接合体は通常、致死型とされる経過をとることが明らかとなっており、本病型の有病率が推定できる。また、骨親和性を高めたアルカリフォスファターゼ（ALP）リコンビナント蛋白質を使用した酵素補充療法の治験が、昨年初頭より北米で行われており、近く薬剤として承認に要するデータが得られる見込みである。従って、2010年から2011年にかけて、北米（カナダおよび米国）で本酵素補充療法が承認されると予測される。現在、有効な治療法のない本症患者において、本酵素補充療法への期待は大きい。本症の責任変異および臨床像には人種差があるため、本酵素補充療法の日本への導入に向けて、日本人の本症における適応症例の選択基準を検討していく。導入に要する時間を短縮するために、有効性、安全性の短期的判定を可能にする独自の代用マーカー（surrogate marker）を設定する。そのため、体内におけるALPの自然基質で、本症患者において上昇しているピロリン酸の測定方法を確立し、治療効果判定に用いる。

中・長期的な課題

前述した酵素補充療法は、ALP ノックアウトマウスを用いた動物実験において効果が示されており、また、現在行われているヒトの本症患者における治験においても有効性が期待できる。しかしながら、酵素補充療法は高額医療であり、また、週3回皮下に注射投与する必要があるため、患者の経済的、肉体的、精神的負担は少なくない。従って、本酵素補充量法に代わる次世代治療の開発が、中長期的な課題のひとつである。この課題を達成するため、2つの方法に取り組んでいる。一つは、酵素補充療法に応用された、骨親和性を高めたアルカリフォスファターゼ(ALP)を発現させるレンチウイルスベクターを経静脈的に投与する遺伝子治療である。分担研究者は、ALP ノックアウトマウスに本法を適用し、有効性を認めている。今後、臨床応用をめざして、安全性の問題も検討していく予定である。本法は胎児治療にも適用可能と考えられ、日本に多い最重症型の予後を大きく改善する可能性がある。もう一つの方法は、iPS細胞に遺伝子修復を行う方法である。主任研究者の研究室ではiPS細胞作製技術を有する。幹細胞における遺伝子修復法は、昨年、adrenoleukodystrophy (副腎白質ジストロフィー)での成功例が報告されており、本症にも応用可能と考えられるので、今後検討をすすめる。

臨床的課題としては、酵素補充療法導入後、本法で治療された症例の長期予後を評価する必要がある。そのためには、長期フォローアップシステムの確立が必須であり、歯科的な問題を含め、多面的に臨床症状を検討可能なチームを形成する必要がある。この点においても、本研究班が中心的役割を担えるものと考えている。

□ 当研究費の成果による論文

Nakamura-Utsunomiya A, (他8名), Michigami T, Ozono K, Kobayashi M. Clinical characteristics of perinatal lethal hypophosphatasia: A report of 6 cases. *Clin Pediatr Endocrinol* 19(1), 7-13, 2010

