

## ガイドライン作成の意義

小林正久

東京慈恵会科大学小児科

近年になり酵素補充療法が開発され、それまで根本治療のなかったライソゾーム病が、一部の疾患では治療が可能となった。さらに、ケミカルシャペロン療法など新たな治療法も現在も開発中であり、今後実用化され、治療可能なライソゾーム病は増えていくことが予想される。治療を行うためには正確に診断することが必要であるが、ライソゾーム病の患者が自ら先天代謝異常症を疑い、先天代謝異常症を専門とする医師を受診するということは少ないであろう。そのため、今日では先天代謝異常症が専門でない医師であっても、診察した患者にライソゾーム病を疑わせる所見を認めれば、日常診療の中で先天代謝異常症を疑い、専門医療機関へ紹介、あるいは診断に必要な検査を依頼しなければならない。しかしながら、そのような医師たちにとって、これまで簡潔で解りやすく明示されたライソゾーム病の診断基準は存在せず、かつライソゾーム病が稀少疾患であることもあって、多くの医師にとってライソゾーム病は治療法があっても診断し難い疾患であったと予想される。このような問題を解決するために、厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班」では、先天代謝異常症が専門でない医師を対象とし、ライソゾーム病診断基準を作成した。このような医師がライソゾーム病患者を前にした時に、日常診療の中で正しくライソゾーム病を理解し、疑い、さらに診断の道筋をつけることができるように、十分な情報量を簡潔にまとめることを診断基準のコンセプトとした。今後より多くの医師にとって、今回作成した病診断基準がライソゾーム病の正確な理解と診断に役立つものになることが期待される。

## ガイドラインの利用法

酒井規夫

大阪大学大学院医学系研究科小児科学

医療におけるガイドラインとは、適切な診断と治療を補助することを目的として、病気の診断・治療など診療の根拠や手順についての最新の情報を専門家の手で分かりやすくまとめた指針であり、頻度が多く臨床研究のデータが多い疾患に関しては、そのデータに基づいてエビデンスレベルを含めた指針として作成されてきた。

希少難病においては、この臨床研究データが十分でないものが多く、エビデンスに基づくガイドライン作成が困難な面がある。しかしながら、厚生労働省における小児慢性特定疾患治療研究事業、特定疾患治療研究事業の改革の中で、希少であるがゆえに原因が不明であり、治療方針の未確定である難病に対して、まず診断ガイドライン、治療ガイドラインの策定が求められている。

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究班においてはライソゾーム病30疾患、ペルオキシゾーム病7疾患に関して、現段階における国際的な研究レベルの上に立ち、国内の医療水準において実現可能なレベルでの診断ガイドラインの策定を行った。

この診断ガイドラインを参考にすることにより、稀ではあるが治療法の存在する疾患を効率良く鑑別し、確定診断ができるようになり、早期治療の実現を可能にすることができると考えられる。このガイドラインは本班会議のホームページや日本先天代謝異常学会のホームページから参照することにより、医療関係者に広げることができれば、早期の疾患に対する気づきと確定診断を容易にすることができると考えられる。また、確定診断のための専門施設への連絡も容易になり、診断から適切な治療へスムーズに移行できることになる。今まではこのような情報へのアクセスが、非専門医師からは限定されていることによる、診断率の実質的な低下が問題だったと考えられるが、この問題に改善がもたらされると考えられ、この診断ガイドラインが広く浸透させる努力が今後重要と考える。

## ALD&ペルオキシゾーム病の診断ガイドラインから早期診断、治療に向けて

下澤伸行

岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野

副腎白質ジストロフィー（ALD）はオルガネラ病の1つであるペルオキシゾーム病の中で最も頻度の高いX連鎖性の遺伝病で、小児大脳型から adrenomyeloneuropathy まで、遺伝子型に規定されない多様な臨床型を有しています。大脳型に対する唯一の治療法は発症早期の造血幹細胞移植（HSCT）に限られ、そのためには多彩な症状で発症する本症をいかに早く疑うかが重要です。本講演ではこの難病に焦点を当て、その診断ガイドラインと遺伝子治療も含めた現状と今後の課題について解説します。

ALD は小児から成人にかけて視力や聴力障害、行動異常、性格変化、歩行障害、副腎機能不全など多彩な初発症状を来すため、様々な診療科を受診することになります。演者は2004年より極長鎖脂肪酸と遺伝子解析の迅速診断システムを構築して、全国のより広い診療科に普及することにより、できるだけ早期の対応に結びつける取り組みを行っています。治療面では副腎機能不全に対する適切な管理に、大脳型では HSCT 適応患者に対する迅速な実施が急務であり、診断時に主治医へ適切な情報を提供できる診療ネットワーク体制の整備とともにガイドラインの作成が極めて重要になります。

今後の課題としては極長鎖脂肪酸検査の普及、より低リスクの HSCT による治療法の開発、進行例への脱髄の進行抑止療法の開発や療育体制の構築、遺伝カウンセリングを伴う発端者の家系解析による発症前患者の発見から早期介入などが挙げられます。また研究面では大脳型発症因子や病型規定因子の解明により、予後予測が可能となり、より早期の移植実施からマススクリーニングの導入、遺伝子改変造血幹細胞による自己 HSCT の普及など新たな展開が予想され、この難病克服に繋がることが期待されます。

## ワークショップ2

難病患者の現状と障害者支援法の問題点と将来展望

－患者会との討論

## 先天代謝異常症患者登録制度「JaSMIn and MC-Bank」からみたライソゾーム病医療の現状と将来展望について

奥山虎之 徐ジュヒョン

国立成育医療研究センター 臨床検査部長・ライソゾーム病センター

先天代謝異常症は、患者数が極端に少ない遺伝性超希少疾患である。近年、病態解明の進歩に伴い、治療法の開発と臨床応用が急速に進展しているが、患者数、重症度、治療の状況、生活の質（QOL）など、患者の実態は明確ではない。その影響は、国際共同治験に日本が参加できず、結果的に深刻なドラッグラグを生み出す原因となっていた。この問題を解決するために、厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究事業「小児希少難病の患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築とその創薬等への活用」研究事業（奥山班）の支援の下、日本先天代謝異常学会と相互協力関係になる20の患者家族会の全面的な協力を得て、患者登録制度「**JaSMIn and MC-Bank**」を構築し2013年から登録を開始した。現在、同事業は、日本先天代謝異常学会患者登録委員会が実施主体となり継続されている。

MC-Bankに登録されている疾患は、18疾患（群）であり、その中には、10疾患（群）のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病が含まれている。2014年10月現在の登録患者数は、疾患別に、ファブリー病（54）、GM1-ガングリオシドーシス（2）、GM2-ガングリオシドーシス（5）、ゴーシェ病（29）、副腎白質ジストロフィー（29）、クラッペ病（8）、異染性白質ジストロフィー（10）、ニーマンピック病C型（9）、ポンペ病（26）、ムコ多糖症（102）である。

以下、「ムコ多糖症」の登録および調査結果を示す。

総登録数102名の病型別内訳は、I型6名、II型61名、III型14名、IV型5名、VI型3名、ムコリピドーシス8名、その他および不明が5名であった。両親が初めに気がついた変化で最も多かったのは、「成長発達の異常」、「骨の異常」、で「関節拘縮」、「蒙古斑」「発育遅延」、「体が硬い」「中耳炎」の順に回答があった。初期症状が出現した年齢は、0歳から3歳に多く、平均は、2歳1か月であった。一方、診断が確定した年齢は、3から6歳の回答が多く、平均は、5歳1か月であった。平均年齢だけを比べると、最初に症状が出現してから、診断が確定するまでに約3年かかったことになる。早期診断は、治療効果を最大限に引き出すために極めて重要である。軽微な症状の段階で早期診断できるようなハイリスクスクリーニング体制を充実させる必要が示されたといえる。また、遺伝子検査を実施している患者は、43名（41%）にとどまっていた。遺伝子変異の情報は、重症度予測に活用できる。また、今後開発が期待されるケミカルシャペロン製剤の適応判定には必須な情報となることを考慮すると、本調査結果は、遺伝子診断体制を充実させる必要性を示唆している。

## 難病法・児童福祉法の施行と会の取り組み ー問題点と将来展望

原田久生

一般社団法人全国ファミリー病患者と家族の会（別称:ふくろうの会）

私共、全国5ブロック5主要地区（仙台・名古屋・福岡・大阪・東京）でセミナー・シンポジウムを開催しています。内容は地元の先生が座長、ブロック内（各県）の専門医が演者となり衛藤先生（当会の顧問）の基調講演を中心に質問を織り交ぜたセミナーを開催。後半には座談会として地域の特性を活かした企画、仙台では遺伝カウンセラーが中心となってグループセッションを、名古屋では栄養学を、患者体験談後に全体討論を実施するなど。各地区で様々な企画となっています。対象は患者・家族以外に医師、メディカルスタッフ、関係支援団体、製薬会社、行政、一般。厚労省を始め各都道府県（47）は後援名義等連動。また地方ブロック誌とは開催告知協力連動。関係支援団体として難病相談支援センター・難病連に周知協力、セミナー参加協力。医療面だけではなく行政、製薬会社、生活上の悩みまで総合的な取り組みとなっています。27年度は第3周目。各地元の課題以外に下記の内容についても積極的に対応してまいります。

- ・27年1月施行。小児慢性705、難病法300、障害者総合支援法151の疾病数、内容上の検査体制（疾病の確定、基準内容、場所等）・治療研究体制（医師の選定、治療、薬剤開発等）はどのようになって行くか。
- ・実施主体が地方へ移る。特に療養生活環境整備事業（難病法）・自立支援事業（児童福祉法）等。難病対策地域協議会に患者会として参画して行けるのかどうか。
- ・早期治療（早期発見）周産期医療をどのように考えるか（マスキリーニング）。
- ・取り残された課題：就学・就労、障害者総合支援法の中での難病の立ち位置、等。
- \*当会のセミナー・シンポジウムは新法が地方でスムーズに運用・活用出来るようになるためにその役割を果たしていきたい。（中央と地方のギャップを埋めていきたい。）
- \*誰にも起こり得る疾病だから、確かな制度を作り、それを受け入れる社会づくりこそ急がれます。一会の理念

## 特定非営利活動法人 ALD の未来を考える会

本間 利江

特定非営利活動法人 ALD の未来を考える会 理事長

ALD（副腎白質ジストロフィー）とは、男子数万人に 1 人の割合で発症する先天性代謝異常症で国の特定疾患に認定されている希少難病です。国内では、現在 200 名ほどの患者が存在し、毎年あらたに 20 名程度発症しています。ALD と判明していない者を含めると、さらに多くの患者がいると推定されます。

ALD は中枢神経が侵される病であり、「乱暴になった」、「歩き方がちょっとおかしい」というちょっとした変化から始まり、病気の急速な進行により数年後には寝たきりになるという深刻な現実と直面します。また、ALD では発症初期における治療が重度障害に至るか否かの分かれ道となります。当団体の広報活動を含む様々な活動は、病名が特定できずに苦しむ患者家族にその術を提供し、早期治療への道を開くと同時に、社会における認知度の向上に寄与します。寝たきりで言葉を発することさえできない重度の ALD 患者を介護する家族は、発熱、呼吸の乱れ等、日常のちょっとした変化に気づき、痰の吸引等の医療的ケアを施す必要があり、24 時間体制の介護を要するにも関わらず、その情報が少ないことから精神的、肉体的にも追い詰められます。

当団体は、以下に掲げる ALD 患者とその家族を支援する様々な活動を行っています。

- (1) 情報収集及び提供事業として、全国各地での勉強会・交流会・コンサートの開催、学会・セミナーへの参加、会報の発行
- (2) 患者とその家族の支援事業として、電話相談及びピアカウンセリング
- (3) 認知度を高める啓発に関する事業として、講演・上映会の開催、リーフレット・募金箱の設置、ホームページの運営
- (4) 団体・医療機関に対する支援及び情報交換、ネットワークの構築事業
- (5) ALD に関する書籍等の出版事業

## ポンペ病患者会活動報告

野上邦子

ポンペ病患者会

現在は日本国内ですべてのポンペ病患者が治療を受けることができるようになりました。2001年には特定疾患に認定され、医療費の負担も軽減されています。今後、新たにポンペ病と診断された患者がすぐに治療を開始できるよう、啓蒙活動を行うとともに、患者や家族を精神的にサポートする場としても、患者会を利用してもらいたいと思っています。患者とその家族は、身近に同病者がいないということで、情報が手に入りづらく、孤立しがちです。ポンペ病患者会では毎年患者会を開催するとともに、メーリングリストで日々悩みを相談しあい、いつでも患者どうし連絡が取れるようになっていきます。その他にも、IPA（国際ポンペ病患者会）に参加し、海外のポンペ病患者との情報交換を通し、連携を図っています。今後も、新しい治療法の開発や、日常生活での注意点など海外の情報をいち早く患者の皆様届けたいと思っています。

また、顧問の先生方には毎年ポンペ病患者の医療相談をしていただいております。情報の少ない希少疾患の患者にとって大変心強い限りです。このように、患者相互の情報交換はもちろんのこと、専門医の先生方と連携をとり、情報を交換することが、よりよい治療の実現のためにも、また、患者の生活の質の向上のためにも重要と考えています。



## ニーマン・ピック病C型患者家族の会の活動状況

水澤 実

ニーマン・ピック病C型患者家族の会

ニーマン・ピック病C型（NPC）患者家族の会は、2009年9月、当時国内未承認であった薬の認可請願活動を行うため、国内7家族で発足させた小さな家族会です。この薬は、2010年に厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の開発要請を経て、2012年4月に認可いただきました。販売名「ブレーザベスカプセル100mg」（一般名：ミグルスタット）です。この薬は根治療法ではなく、病気の進行を遅らせる効果が期待されるものですが、それまで一切の治療法がない病気だったので、多くの家族にとって希望になっています。

現在参加家族は11（うち2家族は遺児家族）で、会員同士で治療法開発、日常生活や福祉制度に関する情報交換を行っています。会員が全国に散在し、重症患者のケアを行っている家族が大半であるため、一堂に会しての活動を行う機会はありませんが、主にメーリングリストを用いて情報交換や交流を行っています。

NPCの国内推定患者数は50～100人規模と考えられますが、非常に認知度が低い病気であるため、診断の付いていない患者さんが多数数いらっしゃると思えます。家族会では、病気に関する解説をしたホームページの開設や、先天代謝異常症患者会フォーラムなどで他の希少難病の家族会と連携して病気の認知度を高める活動を行っています。さらに、来たるべき新しい治療法の治験に備え、患者の所在や状態を把握しておき、医療関係者と連携できる状態を保つことも家族会の大切な役割と考えています。

今後とも関係各方面からのご助言、ご支援を期待しています。

## 特別講演

### 難病対策の今後の展望ーゲノム科学と治療の進歩

#### 辻 省次

東京大学医学部附属病院神経内科・ゲノム医学センター

症例数が少なく、発病原因が不明で、治療法が確立されていない疾患が難病と呼ばれている。「難病の患者に対する医療費等に関する法律」が定められ、医療費助成においても、対象となる疾患数が拡大され、より充実した行政のサポートが実現すると期待されている。衆議院の附帯決議に「最大の難病対策は治療法の確立であり、難病の原因究明、治療法の研究開発に万全を期すこと。」と言及されているように、その発病の原因を究明し、解明された機序に介入する治療法の確立を目指す必要がある。

ゲノム科学において特筆すべき点は、次世代シーケンサーと呼ばれる新型の高速シーケンサーが実用化され、ヒトの全ゲノム配列の解析を疾患の発症原因の解明を目指した研究に用いることが可能になったことである。次世代シーケンサーを用いたゲノム解析により、遺伝性疾患はもちろんのこと、孤発性疾患の発症原因の解明が飛躍的に発展すると期待されている。孤発性疾患の発症に関与するゲノム要因を同定するためには、ゲノム上に存在するすべの変異の中から、発症者に高頻度に観察される変異を見いだす必要がある。一人一人のゲノム上には300万ヶ所を超える変異(variants)が存在しており、このプロセスは容易ではないが、日本全体で協力して、できるだけ多くの患者さんにご協力をいただき、研究者コミュニティとして研究を進めていく必要がある。

このような大規模なゲノム解析から得られる情報は膨大な規模となるが、このような研究で得られたゲノム配列情報については、研究協力者のプライバシーに十分に配慮した上で、データベース化し、研究者コミュニティが研究に活用できる仕組み(Data Sharing)を推進していく必要がある。研究パラダイムの上でも、ゲノム科学に基づく疾患研究は、大規模化が重要であり、ビッグサイエンスとしてとらえ日本全体で協力しながら進めること、さらに、国際共同研究を進めることが重要となっている。

主催：厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 “ライソゾーム病（ファブリ病含む）に  
関する調査研究班”

後援：日本先天代謝異常学会

