

2015/0032A

厚生労働科学研究費補助金
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**

平成27年度総括・分担研究報告書

平成28(2016)年3月

研究代表者
衛 藤 義 勝

厚生労働科学研究費補助金

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
平成 27 年度総括・分担研究年度終了報告書

平成 28(2016)年 3 月

研究代表者

衛藤 義勝

目 次

はしがき	1
研究組織	3
平成 27 年度第 1 回～4 回班会議 議事次第・議事録	5
総括研究報告書	27
「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の診療の手引書」の作成 主任研究者 衛藤義勝	
分担研究報告書	
1) 「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」および「診断基準に準拠した診療マニュアルの作成」に関する研究	35
奥山 虎之 (国立成育医療研究センター臨床検査部長)	
2) 「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」に関する研究	37
大橋 十也 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター教授)	
3) ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成	40
石垣 景子 (東京女子医科大学医学部小児科講師)	
4) ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン作成	42
福田 冬季子 (浜松医科大学小児科准教授)	
5) ムコ多糖症 II 型に対する酵素補充療法、造血幹細胞移植は 生命予後を改善させるか.	44
高柳 正樹 (帝京平成大学地域医療学部看護学科教授)	
6) ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン作成	46
櫻庭 均 (明治薬科大学臨床遺伝学教授)	
7) 「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」および「診断基準に準拠した診療マニュアルの作成」に関する研究	51
渡邊 順子 (久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設准教授)	
8) ペルオキシソーム病診断実績と副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成	53
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教授)	
9) 小児副腎白質ジストロフィー症の早期診断マーカーとガイドライン作成に 関する研究	56
加我 牧子 (東京都立東部療育センター院長)	
10) 副腎白質ジストロフィーに対するロレンツォオイルの効果に関する文献検討	58
鈴木 康之 (岐阜大学医学教育開発研究センター教授)	

1 1)	ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国調査とガイドラインの作成……	59
	高橋 勉 (秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野教授)	
1 2)	ペルオキシソーム病診断実績と副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成……	61
	横山 和明 (帝京大学薬学部教授)	
1 3)	副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成……	64
	今中 常雄 (富山大学大学院医学薬学研究部教授)	
1 4)	副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成……	66
	小林 博司 (東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター准教授)	
1 5)	ライソゾーム病の診断、治療のガイドライン調査研究 副腎白質ジストロフィー ガイドラインの作成……	69
	成田 綾 (鳥取大学医学部脳神経小児科助教)	
1 6)	ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査……	71
	酒井 規夫 (大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻)	
1 7)	ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査……	76
	松田 純子 (川崎医科大学医学部学長付特任教授)	
1 8)	ライソゾーム病の全国調査に向けての予備調査—ファブリー病 58 症例の 臨床的検討……	80
	坪井 一哉 (名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科医長)	
1 9)	副腎白質ジストロフィーの多彩な表現型を規定する遺伝的修飾因子の探索研究……	84
	辻 省次 (東京大学医学部附属病院神経内科教授)	
2 0)	ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する調査研究……	86
	難波 栄二 (鳥取大学生命機能研究支援センター教授)	
2 1)	ファブリー病 (Fabry Disease) の診断指針の研究 ……	90
	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)	
2 2)	重症型ムコ多糖症 II 型に対する造血幹細胞移植治療と酵素補充療法の中樞神経 病変への効果についての検討……	93
	田中 あけみ (大阪市立大学大学院医学研究科准教授)	
付 1	診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル……	97
付 2	市民公開フォーラムプログラム……	147
付 3	市民公開フォーラム抄録集……	149
付 4	ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査葉書 ……	181
付 5	第 6 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムプログラム ……	191

はしがき

平成 27 年度から難病法の大幅な改定に伴い、難病指定医療機関の設置、難病診療の指定医制度、公平で安定した制度を目指し医療費助成対象特定難病数を 56 疾患から 306 疾患に増え今後更に小児慢性特定疾患に登録されている 760 疾患から移行する疾患が今後増えることで現在検討中である。この法律改正に伴い、難病指定医による診断書作成にあたりライソゾーム病&ペルオキシゾーム病の診断の手引きの作成が求められる。今回ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究として 30 種のライソゾーム病並びに副腎白質変性症 (ALD) を含むペルオキシゾーム病の診断基準作成を主なテーマとして分担研究者 26 名並びに研究協力者 4 名を加えて平成 27 年度は現在以下の調査研究を進めている。ライソゾーム病の内ムコ多糖症の診断の手引書作成 ② ALD 患者の診断、治療のガイドライン作成 ③ ライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病の全国患者調査 ④市民公開フォーラムの開催 ⑤遺伝子治療の啓蒙活動としてのフォーラム開催⑤ライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病の患者調査申請書作成などの研究事業を進めた。

以上の研究事業から本研究班の成果が患者の QOL 改善並びに医療に役立つことをこころから祈念する。

平成 28 年 3 月

東京慈恵会医科大学
研究代表者 衛藤 義勝

平成 27 年度難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
研究代表者 衛藤 義勝	東京慈恵会医科大学	名誉教授	総括・診断 治療のガイドラインの調査研究
分担研究者 田中 あけみ	大阪市立大学大学院医学研究科	准教授	先天代謝異常症における造血幹細胞移植の後方 視的調査研究と標準的移植法確立に関する研究
酒井 規夫	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学講座	教授	臨床疫学的研究
高橋 勉	秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻小児科学講座	教授	臨床疫学的研究
高柳 正樹	帝京平成大学小児科学	教授	臨床疫学的研究、患者の QOL に関する調査
辻 省次	東京大学医学部附属病院神経内 科学	教授	ALD の診断ガイドラインに関する調査研究
難波 栄二	鳥取大学 生命機能研究支援センター	教授	新しい治療法の開発 (ケミカルシャペロン法) 調査研 究
鈴木 康之	岐阜大学 医学教育開発研究センター	教授	ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の ADL, QOL に 関する研究
櫻庭 均	明治薬科大学	教授	リソゾーム病の診断や病態把握および治療 の評価に役立つバイオマーカー調査研究
奥山 虎之	国立成育医療センター 臨床検査部	部長	ライソゾーム病の新生児スクリーニングの 研究
坪井 一哉	名古屋セントラル病院血液内科	センター長	ライソゾーム病の ADL, QOL に関する研究
松田 純子	川崎医科大学	特任教授	新しい治療法の開発 (骨髄移植)
遠藤 文夫	熊本大学大学院医学薬学研究部 小児科学	教授	新しい診断法の開発 (マススクリーニング法) 研究
下澤 伸行	岐阜大学生命科学総合研究支援 センターゲノム分野	教授	ペルオキシゾーム病&ALD の早期診断、病態 解明、治療法の調査研究
今中 常雄	富山大学大学院医学薬学研究部 分子細胞生物学	教授	ペルオキシゾーム病&ALD の分子病態解析 と脂質代謝改善薬の探索
小林 博司	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部	准教授	新しい治療法の調査 (遺伝子治療)
加我 牧子	東京都立東部療育センター	院長	小児副腎白質ジストロフィーの超早期診断 法開発に関する研究
横山 和明	帝京大学薬学部	教授	メタボローム解析による ALD 等ペルオキシ ゾーム病の発症前診断マーカーの探索調査
渡邊 順子	久留米大学医学部小児科学	准教授	バイオマーカーの開発
石垣 景子	東京女子医科大学小児科学	講師	ポンペ病の神経障害の評価
研究分担者 成田 綾	鳥取大学医学部脳神経小児科	助教	ライソゾーム病の診断、治療のガイドライ ン調査研究

ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究組織

氏名	所属	職名	分担研究課題
研究分担者 辻 嘉代子	一般財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター	研究員	ライソゾーム病、ムコ多糖症の病態解析と治療に関する研究
井田 博幸	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部/小児科	教授	ライソゾーム病の基質合成抑制療法&新しい酵素補充療法
大橋 十也	東京慈恵会医科大学 遺伝子治療研究部/小児科	教授	MLD, ALD 等のライソゾーム病遺伝子治療調査研究
福田冬季子	浜松医科大学 小児科	准教授	Pompe 病の調査研究
小林 正久	東京慈恵会医科大学 小児科	講師	ライソゾーム病の診断と治療のガイドライン作成

**厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究
第1回班会議 プログラム**

日 時：平成27年4月23日(木) 12時～16時30分

場 所：東京慈恵会医科大学 大学管理棟9階カンファレンスルーム AB

総合司会：小林 博司(東京慈恵会医科大学)

ご昼食

12:20～

班長挨拶並び今年度の方向性に関して

衛藤 義勝(班長・東京慈恵会医科大学)

12:30～

厚生労働省での難病対策に関する現状に関して

司会 衛藤 義勝

岩佐 景一郎(厚生労働省 疾病対策課 課長補佐)

13:10～

今年度の研究内容の討議事項

司会 奥山 虎之(国立成育医療研究センター)

下澤 伸行(岐阜大学)

- 1) ライソゾーム病&ペルオキシゾーム病(ALDを含む)全国調査に関して
- 2) 難病登録制度の利用に関して、調査事項&方法

14:20～ 休憩(10分)

14:30～

ガイドライン作成に関して

司会 酒井 規夫(大阪大学)

大橋 十也(東京慈恵会医科大学)

- 1) マインズを用いた作成法の概要(14:30～15:10)

森實 敏夫(日本医療機能評価機構)

- 2) ライソゾーム病&ペルオキシゾーム病のガイドライン作成
議題

対象疾患、作成経費、所要時間など

作成に伴う責任分担に関して

治療ガイドラインでの問題点(併用薬、コスト、選択肢など)

16:15～

その他

- 1) 経費配分額に関して
- 2) 事務事項

厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究
第1回班会議 議事録

日 時：平成27年4月23日(木)12時～16時30分

場 所：東京慈恵会医科大学 大学管理棟9階カンファレンスルーム AB

出席者：衛藤義勝、田中あけみ、酒井規夫、高橋 勉、櫻庭 均、奥山虎之、坪井一哉、松田純子、遠藤文夫、下澤伸行、今中常雄、大橋十也、小林博司、加我牧子、渡邊順子、石垣景子、成田 綾、辻嘉代子、福田冬季子、難波栄二、小林正久、横山和明、百崎謙、小須賀基通、有賀賢典、足立香織、岩佐景一郎、森實敏夫、徐朱玟、森田麻子、飯塚佐代子、平山怜美

総合司会：小林 博司

ご昼食

12:20～

班長挨拶並び今年度の方向性に関して

衛藤 義勝

12:30～

厚生労働省での難病対策に関する現状に関して 司会 衛藤 義勝

岩佐景一郎(厚生労働省 疾病対策課 課長補佐)

特定疾患：以前は56疾病→平成27年1月110疾病→平成27年7月から306疾病の予定
難病指定医に診断してもらう。指定医が直接WEBで入力するシステムを開発中。

WEBは平成28年度にできているとは言えない。

二次、三次医療で診断が受けられるよう、難病医療ネットワークを議論中。

13:30～

今年度の研究内容の討議事項 司会 奥山 虎之、下澤 伸行

1) ライソゾーム病&ペルオキシゾーム病(ALDを含む)全国調査に関して

【決定事項】

- ・一次調査は衛藤班で行い、二次調査は主にJaSMIn、成人の二次調査は難病の登録を使用。
- ・方法：一次調査は専門医にアンケートハガキと一緒に、疾患周知のための疾患パンフレットを送付する。アンケートハガキは、何人居るか等を聞く。
- ・一次調査の送り先は各学会に聞くか、外部に委託する。病院長ではなく、部長、科長に出す。送り先詳細は未決定。
- ・一次調査で患者が居ると返事が来た所に、二次調査としてJaSMInの登録カードを送付する。JaSMInの登録者が増え、倫理委員会を通す必要もない。
- ・JaSMInは成人の登録が少ないため、成人は難病の登録を使用する。難病の登録は氏名が

分からないので、年齢で重複しないように確認する。

【質疑応答内容】

- ・ 成育医療研究センター・小児慢性疾患室長、掛江直子先生に協力してもらえるかもしれない。クリニカルデータ、患者数を抽出してもらえるかもしれない。しかし、調査はJaSMInをメインにしているため、詳細は未決定。
- ・ 深尾班では、新生児マススクリーニングで疑わしい患者が出たら、遺伝子解析サービスを行っており、その時に、JaSMInの登録用紙を配る。新規患者を網羅的にカバーできる。
- ・ JaSMIn登録者 746人（ムコ多糖症 76人、ファブリー37人等）。ファブリー等、実際の患者より登録が少ないものもある。
- ・ JaSMInに登録していないが、MC bankだけに登録している患者が250人くらいいるので、現在、JaSMInにも登録してもらえるように依頼中。

2) 難病登録制度の利用に関して、調査事項&方法

【質疑応答内容】

- ・ 指定難病：ペルオキシゾーム病（副腎白質ジストロフィーは除く）となり、ペルオキシゾーム病をカバー。
- ・ 小児慢性特定疾患：先天代謝異常症（ライソゾーム病 27-28個、ペルオキシゾーム病 4-5個、上記のいずれでもないライソゾーム病、上記のいずれでもないペルオキシゾーム病）となり、すべてのライソゾーム、ペルオキシゾーム病をカバー。
- ・ 国が保管している難病登録データは一部で、患者情報は自治体が基本的に保管。自治体により、登録状況が異なるので（あまり登録していない自治体あり）、統一的に見る事は難しい。

14:30~16:10

ガイドライン作成に関して

司会 酒井 規夫、大橋 十也

1) マインズを用いた作成法の概要（14:30~15:10）

森實 敏夫（日本医療機能評価機構）

【質疑応答内容】

- ・ ガイドライン作成の基礎コース、システムレビューの講習会もある。
- ・ 発表されたガイドラインの評価も行っている（日本語訳をホームページに掲載）。
- ・ 定性的システムティックレビュー、定量的システムティックレビューがある。定性的システムティックレビューを行えば、メタアナリシスをしなくても、まとめる事ができるだろう。
- ・ 一般的なガイドライン作成の科学的な方法は明示できるが、希少疾患のガイドラインの明確な作成方法はない。
- ・ 世界的に通用するものを作成する事が目標。
- ・ エビデンスが強くても、益よりも害が大きいなら、強く推奨しない。
- ・ クリニカルクエスチョン(CQ)は多くても20個。重要な所だけ5-10個くらいが良い。

- ・エビデンスが乏しい物、不確かなものは弱い推奨。
- ・コンセンサスで作る方法もある。エビデンスだけで決められない時、みんなの意見の合意で決定。例えば70%以上賛成で決定の条件を最初に決めて行う。
- ・デルファイ法を採用している所もある。推奨度合いを1-9点で点数をつける。集計後、自分の点数を変えても良い。もう一度集計して（何回か繰り返す？）集約し、コンセンサスを作る。
- ・推奨がないものは、ガイドラインとは呼ばない。
- ・診療ガイドライン支援サービスは、コストが高い。文献検索が期待通りでない時もある。
- ・文献検索は図書館の阿部先生にお願いし、ガイドライン支援サービスは使用しない予定。
- ・データベース化しておく、改訂の時に良いだろう。
- ・RCTだけではなく、どんな研究でも a piece of evidence として使える。
- ・文献は1年間までで作成。3年でガイドライン改訂。

2) ライソゾーム病&ペルオキシゾーム病のガイドライン作成

議題

対象疾患、作成経費、所要時間など

【決定事項】

- ・ムコ多糖症、ALDの2つに関してガイドラインを作成
- ・奥山先生（ハンター）と下澤先生にCQを1個出してもらおう。スコープに関してはマインズ2014の本に掲載されているスコープの表を埋める。そのCQに対して阿部先生に文献検索をしてもらう。その文献リストを持って、森實先生に相談。これらの作業を5月中に行う。
- ・全国調査またはガイドラインのどちらか片方に重点を置き経費を使う。

作成に伴う責任分担に関して

治療ガイドラインでの問題点（併用薬、コスト、選択肢など）

グループ分け（案、敬称略）

【全国調査委員会】

○酒井、衛藤、遠藤、辻（省）、松田、井田、小須賀、成田、奥山、大橋、下澤、桜井、ソ・ジュヒョン、（掛江）、

【ムコ多糖症ガイドライン委員会】

○奥山、田中、高柳、鈴木、酒井、小林（正）、石垣、坪井、福田、櫻庭、渡邊、小須賀、有賀

【ALDガイドライン委員会】

○下澤、高橋、大橋、横山、加我、辻（省）今中、小林（博）、成田、難波、足立、酒井、鈴木

【全体調整委員会】

○大橋、阿部、衛藤、小林（博）、福田、小林（正）、石垣、辻（嘉）

【外部委員会】

○森實、患者会、大竹、深尾、大浦、遠藤

(○名前は委員長)

16：10～16：30

その他

1) 経費配分額に関して

今年度は千葉亜由美さんと内田紫緒里さんが担当

2) 事務事項

衛藤先生より

次回の班会議 6月11日（予定）、10月1日（予定）

今年度の目標：①ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の全国調査・患者の QOL 調査、②治療のガイドライン作成、③遺伝子治療体制整備。

次年度の目標：ゴーシェ病、ポンペ病およびファブリー病のガイドライン作成。

厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究
診療ガイドライン作成に関する打ち合わせ

日時 2015年6月10日水曜日 18:30~20:30

参加 森實敏夫、大橋十也、奥山虎之、小林博司、小林正久

場所 日本病院評価機構(水道橋)

内容議事

ライソゾーム病のガイドライン作成のためのアドバイス

ライソゾーム病のなかでも特にムコ多糖症Ⅱ型(ハンター病)、副腎白質ジストロフィーの2疾患について、あらかじめ有用と思われる文献検索を実行、上記2疾患をキーワードとしてPubMed, The Cochrane library, 医中誌Webなどのデータベースから検索しリストアップ、これを抄読したうえで表題 簡単な内容 著者書かれた年度などに分類した表(エクセル)と重要論文のプリントアウトを持参。

1. SCOPEの作製について

重要臨床課題の選び方、CQ(クリニカルクエスチョン)の構成要素、およびOutcomeのリストアップ方法(益・害、重要度、採用可否の基準)について具体的な説明。

たとえばALDにおける骨髄移植であれば有益、重要度9~10点、採用、GVHDは害、重要度9点、採用などと決めていく。点数設定はエキスパート(委員)の相談で決定してよい。

2. SR(システマティックレビュー)の方法について、特に介入研究と観察研究における評価シートの記入について具体的に説明を受ける。(ALDでは大規模RCTの論文がないため観察研究となる。)また推奨とエビデンスは必ずしも一致しないためエビデンスレベルが低くても推奨する項目はあり得る。

以上のような重要なアドバイスを受け、翌日の厚労省班会議の資料とした。

厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究
第2回班会議 プログラム

日 時：平成27年6月11日(木) 13時～17時

場 所：東京慈恵会医科大学 大学1号館3階講堂

総合司会：小林 博司(東京慈恵会医科大学)

13:00～

班長挨拶に今年度の事業計画について

衛藤 義勝(班長・東京慈恵会医科大学)

13:10～15:30

ガイドライン作成に関して

司会 加我 牧子(東京都立東部療育センター)

大橋 十也(東京慈恵会医科大学)

1) ムコ多糖症のガイドライン作成に関して

分担、クエスチョン作成、その他

奥山 虎之(国立成育医療研究センター)

2) 副腎白質変性症(ALD)のガイドライン作成

分担、クエスチョン作成、その他

下澤 伸行(岐阜大学医学部)

— 討論 —

15:30～ 休憩(10分)

15:30～16:40

ライソゾーム病並びにペルオキシゾーム病の全国調査に関して

司会 辻 省次(東京大学医学部附属病院)

高柳 正樹(帝京平成大学地域医療学部)

1) 小児慢性特定疾患患者調査用紙よりの全国調査法に関して

金谷 泰宏(国立保健医療科学院)

掛江 直子(国立成育医療研究センター)

2) 全国調査に関する今後の取り組みに関して—今後の予定,各分担

酒井 規夫(大阪大学医学部)

— 討論 —

16:40～17:00

全体のまとめ

今後の研究班の方向性に関して

次回班会議について

厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究
第2回班会議 議事録

日 時：平成27年6月11日(木) 13時～17時

場 所：東京慈恵会医科大学 大学1号館講堂

出席者：衛藤義勝、大橋十也、小林正久、掛江直子、金谷泰宏、今中常雄、福田冬季子、加我牧子、横山和明、松田純子、高柳正樹、田中あけみ、難波栄二、小林博司、桜庭均、奥山虎之、高橋勉、徐朱玟、酒井規夫、辻省次、小川美紀、鈴木康之、下澤伸行、百崎謙、渡邊順子、石垣景子、有賀賢典、成田綾、坪井一哉、飯塚佐代子、藤崎美和、梅田稔子、辻嘉代子、平山怜美、柏崎雅代

総合司会：小林博司(東京慈恵会医科大学)

13:00～

班長挨拶に今年度の事業計画について

衛藤 義勝(班長・東京慈恵会医科大学)

13:10～15:20

ガイドライン作成に関して

司会 加我 牧子(東京都立東部療育センター)

大橋 十也(東京慈恵会医科大学)

1) ムコ多糖症のガイドライン作成に関して

奥山 虎之(国立成育医療研究センター)

■MINDS 手引きに沿ってスコープを作成(配布資料参照)

■作成グループ(案)：奥山、田中、鈴木、大橋、小林(博) 事務局：小林(正)

■システマティックレビュー

CQ に対して同質の研究を纏めてバイアスを評価しながら分析と統合を行う。

RCT 論文のみだと治験のみで情報が限られ、ガイドラインに反映が困難。

オープン治験は MINDS ではエビデンス強度が低く評価されるが、超希少疾患においては以下の要件を満たす論文は推薦の段階で考慮。

- ・ RCT 後の Extension Study
- ・ 日本人対象とした投与試験
- ・ ヒストリカルコントロールとの比較を行っている研究
- ・ 同胞比較試験(sibling study)

■推奨文作成

論文を用いてアウトカムごとにエビデンスのレベルを評価(最低2人ずつで進める)

【質疑応答、他】

- ・ CQ はどう評価したらよいか。
→バイアスを引いていく(マイナス評価をしていく)
→論文を読み点数を付けたところで森實先生に見てもらう方がよいのではないか。

【CQについてのディスカッション】

- ・ 診断については触れないので、治療に絞りたい。
- ・ 各々の CQ についての論文があるのかという点は置いて、まず CQ を決めたい。
- ・ この場で CQ を決めると見落としが出る可能性がある。各自宿題として 1 人 2 つずつ素朴な疑問レベルでの CQ を挙げてもらって調整委員等が採択する方が良いのでは？
- ・ ではざっくりした CQ を MPS 班員に出してもらい、それに対するアウトカムを決める。アウトカムを決める時は集まるべきか？
- ・ アウトカムについてはワーキングで良いと思うが、その前に自分なりに評価を入れておいた方が良いか？

【決定事項】

- ・ 東京のメンバーで根拠を示して実際に評価したものを森實先生に見てもらい、結果を皆にお伝えしたい。

2) 副腎白質変性症 (ALD) のガイドライン作成

下澤 伸行 (岐阜大学医学部)

■ 「副腎白質ジストロフィーのガイドライン作成に向けての試行錯誤」 (配布資料参照)

【質疑応答、他】

- ・ ALD は観察研究の為、推奨を挙げる時はエキスパートオピニオンに頼らざるを得ないのでは？
- ・ 国内症例と被る可能性があるのでは？それらを省いているかどうかのチェックは必要か？
- ・ 評価するアウトカムは論文によって変わるのか？例えば症例が 5 と 10 の論文は対等と考えて良いのか？
→ 症例が少ない文献のエビデンス評価は森實先生に聞いてみる。
- ・ ALD は RCT が少ないのでエビデンスは弱い、エビデンスと推奨の強さは別。
- ・ ALD も CQ を班として作り精査する。
- ・ どういう症状が早期発見に有効か専門医ではない人にも分かればと思うのだが。
→ RCT が無い為推奨が作りにくいのでは？できれば治療に絞った方が作りやすい。

【共通決定事項】

- ・ 各班員に 2 つずつ CQ を挙げてもらう (1 週間程度を目処に)
↓
- ・ CQ としての精査 (6 月末まで)
↓ (CQ のやり方を森實先生に聞く)
- ・ 文献リスト作成、検索、読む (9 月末まで)
↓
- ・ 10 月位までに纏まるようにしたい。

【その他】

- ・次年度はポンペ、ファブリー、ゴーシェ
- ・MPS は I、II、VI は似ているので、II が完成すれば I、VI もいけると思う。
- ・できればワーキングに森實先生にも参加してもらい、ディスカッションの方向性が間違っていないかチェックしていただくのが望ましい。

15:20～ 休憩 (10分)

15:30～16:40

ライソゾーム病並びにペルオキシゾーム病の全国調査に関して

司会 辻 省次 (東京大学医学部附属病院)

高柳 正樹 (帝京平成大学)

1) 小児慢性特定疾患患者調査用紙よりの全国調査法に関して

金谷 泰宏 (国立保健医療科学院)

掛江 直子 (国立成育医療研究センター)

■患者数を把握する方法として、全国の医療機関にアンケートを出す前に、小児慢性特定疾患研究事業 (以下小慢) と特定疾患治療研究事業 (以下特定疾患) の申請データを利用することが前回の班会議にて検討されたため、小慢のデータを扱われている掛江先生と特定疾患のデータを扱ってこられた金谷先生を招聘。

申請データの現状についての説明を受け、班全体で話し合った。

・小慢の全国的な登録状況については、自治体によりバラつきがあり、またマル子、マル乳の医療費助成を利用している患者は漏れてしまう。

・しかし当研究で扱う疾患については、酵素補充療法など、治療期間が長く、医療費負担が高額であり、ほとんどの患者が小慢の医療費助成を受けていることから、小慢患者数については概ね把握しているのではないかと、との見解。

・特定疾患の web での登録システムの稼働は 28 年度を予定しているが、疾病が増えたこともあり、未定。

・小慢、特定疾患申請の際に難病指定医または協力指定医が医療意見書を作成する。指定医ならびに機関については自治体、都道府県の HP にてリストが記載されている。

・臨床個人調査票の項目が削減されるので、小慢データの抽出状況によって、新たな項目を追加し、指定医にハガキか電話アンケートにて調査に協力してもらおう。

・患者データを扱う上で、倫理委員会を通さなければならない。

2) 全国調査に関する今後の取り組みに関して—今後の予定、各分担

酒井 規夫 (大阪大学医学部)

■引き続き全国調査について班全体で検討。

・小慢、特定疾患のデータを利用するためには倫理委員会を通す必要があるが、慈恵大学で出すか、大阪大学で出すかについては後日検討。

【質疑応答】

- ・ natural history との比較が現実的。
- ・ 臨床個人票は薄く広く見るもの。最終的に何に生かすか、何のために成果を出すのか、目的を明確にするべきではないか。
- ・ 疾患をしぼり、また期間を設定して調査するべきではないか。

【共通決定事項】

まず特定疾患、小児慢性疾患の申請データを使用する。
そのために倫理委員会を通す。
倫理委員会ほどの機関で申請するか酒井先生と衛藤先生で検討。
全国調査の目的、出口について再度確認。

16 : 40~17 : 00

全体のまとめ

今後の研究班の方向性に関して

次回班会議について

■大橋先生からガイドライン作成委員会のメンバー構成について、またガイドライン作成へのステップについて以下のとおり発表があった。

ムコ多糖症委員会

執筆委員 ○奥山、田中、大橋

システマティックレビュー (SR) 委員 小林 (正)、石垣、福田
委員 高柳、鈴木、櫻庭、渡邊、(小須賀)

ALD 委員会

執筆委員 ○下澤、加我、辻、成田

SR 委員 難波、(足立)

委員 高橋、横山、今中、小林 (博)、鈴木

ガイドライン作成へのステップ

1. 各委員より CQ を一人 2 つ挙げる
2. 各委員に CQ を 1-2 担当してもらう
3. 委員はその CQ に対して文献検索に必要な 5 程度のキーワードを挙げる
4. 各委員の挙げたキーワードが適切かどうか委員全体で確認
5. 文献検索
6. CQ 担当者ならびに SR 委員は論文の選定を行う。CQ 委員は自分の担当の CQ に関するもののみ SR 委員は全ての論文の選定に関与する。
7. 選定された論文を SR 委員が評価をつける
8. ガイドラインを執筆委員が執筆する

- ・システマティックレビュー委員は8月15日（土）の Minds 講習会を受ける。

【決定事項】

- ・次回第3回班会議の開催日は10月1日（木）慈恵大学 大学1号館3階講堂にて
- ・第4回班会議は1月17日（日）に研究班主催市民公開フォーラムと同時開催。

班会議は10時~12時、慈恵大学 大学1号館5階講堂にて。

市民公開フォーラムは 13時~18時、3階講堂にて開催予定。

厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
ライソゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究
第3回班会議 プログラム

日 時：平成27年10月1日(木) 13時～18時30分
場 所：東京慈恵会医科大学 大学1号館3階講堂

総合司会：小林 博司(東京慈恵会医科大学)

13:00～13:05

事務報告

13:05～13:10

班長挨拶

衛藤 義勝(班長・東京慈恵会医科大学)

I. ガイドライン作成に関するセッション

13:10～15:30

ガイドライン作成に関して

1) ムコ多糖症のガイドライン作成に関して 司会 大橋 十也(東京慈恵会医科大学)

奥山 虎之(国立成育医療研究センター)

2) ALDのガイドライン作成に関して 司会 加我 牧子(東京都立東部療育センター)

下澤 伸行(岐阜大学医学部)

— 討論 —

15:30～ 休憩(10分)

II. ライソゾーム病&ペルオキシゾーム病の全国調査に関するセッション

15:40～16:10

教育講演 難病の全国調査—その意義と手段 司会 鈴木 康之(岐阜大学)

鈴木 貞夫(名古屋市大公衆衛生学分野教授)

16:10～17:10

ライソゾーム病並びにペルオキシゾーム病の全国調査に関して

司会 高柳 正樹(帝京平成大学地域医療学部)

1) 全国調査に関する今後の取り組みに関して

酒井 規夫(大阪大学医学部)

— 討論 —