

17 : 10~17 : 40

招待講演—国際ファブリー病患者会の活動報告 司会 原田 久生

(一社) 全国ファブリー病患者と家族の会

別称 : ふくろうの会 会長)

Fabry International Network (FIN)

Christine Lavery (President Fabry international Network)

17 : 40~18 : 20

特別講演—ファブリー病のスクリーニング 司会 遠藤 文夫 (熊本大学大学院)

Prof.Dau-Ming Niu M.D.PhD

(Genetic Consultant Center Rare Disease Medical Research Center

Taipei Veterans General Hospital Institute of Clinical medicine, National Yang-Ming

University、Taipei)

18 : 20~

全体総括—衛藤 義勝 (班長・東京慈恵会医科大学)

■次回班会議について

日時 : 平成 28 年 1 月 17 日 (日) 10 時~13 時 50 分

場所 : 東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 5 階講堂

※同日 14 時より東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 3 階講堂にて市民公開フォーラム開催

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)
ライゾゾーム病(ファブリー病含む)に関する調査研究
第3回班会議 議事録

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号館講堂

出席者：衛藤義勝、大橋十也、小林博司、小林正久、酒井規夫、高橋勉、高柳正樹、辻省次、鈴木康之、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、加我牧子、横山和明、渡邊順子、石垣景子、成田綾、福田冬季子、小須賀基通、掛江直子、櫻井謙、有賀賢典、阿部信一、兎川忠靖、松川敬志、中村公俊、鈴木貞夫、Christine Lavery、Dau-Ming Niu(牛道明)、原田久生、李容子、堀江康弘、相浦健一、金城栄子、藤崎美和、柏崎雅代

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：経理事務等(経費使用、物品購入、利益相反の報告)について

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)

【今回までの決定事項】: 前はスケジュールと作成委員が決定。SRは講習会に出た3名の先生。

その他7名の先生にはCQに対するアウトカムを提示してもらった。

【今回の決定事項】

- ・CQ担当、アウトカム作成した委員がキーワード提出
アウトカムに関して検索するキーワードをなるべく網羅する(討論時間に作成済)
- ・1週間のうちに提出→阿部先生も含めて共有、フィックス。
- ・2週間後より文献検索に入る。
- ・次回の班会議は森實先生にもご出席願う。

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)

【今回までの決定事項】:

新たに分担者を加えた。CQの作成については現在4名で検討。(資料参照)

方針としてはエキスパートオピニオンあるいは文献的考察により、ある程度エキスパートには

周知されているが一般の難病指定では周知されていない事項についてCQを作成して、アウトカムを設定し、SRを行い、評価に耐えうるガイドラインの作成を目指す。ある程度裏付けのあるエキスパートオピニオンを目指すのが良いのではないか。

【今後の予定】:

討議内容を基に各委員で詰めていきたい。今後は辻先生・加我先生・下澤先生で移植、成田先生・下澤先生でロレンツォオイルの担当を予定している。

キーワードを設定、文献検索を行い、それを基に担当委員とSR委員で論文選定→SR評価→執筆という流れ。また論文についてだが、これから掲載される加藤班と辻先生の論文は今回のガイドラインに対して大きな影響を与えるものだと思うので、載せていければと考えている。

— 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)

【今回の決定事項】

- ・今年是一次調査を行う。
- ・方法を検討し来年の二次調査に備える
- ・小慢、難病のデータは直ぐに解析可能。鈴木先生が行うとの発言があったが酒井先生との調整必要。

— 討論 —

17:10~17:40

招待講演—国際ファブリー病患者会の活動報告 司会 原田 久生

(一社) 全国ファブリー病患者と家族の会

別称: ふくろうの会 会長)

Fabry International Network (FIN)

Christine Lavery (President Fabry international Network)

17 : 40~18 : 20

特別講演—ファブリー病のスクリーニング 司会 遠藤 文夫 (熊本大学大学院)

Prof.Dau-Ming Niu M.D.PhD

(Genetic Consultant Center Rare Disease Medical Research Center

Taipei Veterans General Hospital Institute of Clinical medicine, National Yang-Ming University、Taipei)

18 : 20~

全体総括—衛藤 義勝 (班長・東京慈恵会医科大学)

■次回班会議について

日時：平成 28 年 1 月 17 日 (日) 10 時~13 時 50 分

場所：東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 5 階講堂

※同日 14 時より東京慈恵会医科大学 大学 1 号館 3 階講堂にて市民公開フォーラム開催

**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
臨時班会議 議事録**

日 時：平成 27 年 11 月 12 日（木）18 時～20 時

平成 27 年 11 月 13 日（金）16 時～17 時 30 分

場 所：大阪リーガロイヤルホテル

12 日：紅梅の間， 13 日：318 号室（会議用の部屋の空きがなかった為）

出席者：奥山虎之、大橋十也、小林正久

1. ムコ多糖症Ⅱ型のガイドライン作成に向けての参考文献の抽出

本研究班から東京慈恵会医科大学図書館に依頼し、ムコ多糖症Ⅱ型の 12 の各クリニカルクエッション（CQ）について検索した文献リストの抄録を読み、有用と考えられる文献の抽出を行った。抽出される文献については、原著論文（クリニカルトリアル、症例報告）、システマティックレビューを対象とし、総説、会議録は除外した。

2. 今後のムコ多糖症Ⅱ型のガイドライン作成の方向性について

各 CQ の担当者が、今回抽出された論文からシステマティックレビュー作成に有用と考えられる論文を再度抽出する方針とした。

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4回班会議 プログラム

日 時：平成28年1月17日(日)10時～13時50分
場 所：東京慈恵会医科大学 大学1号館5階講堂

総合司会：小林 博司(東京慈恵会医科大学)

10:00～10:05

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 司会 大橋 十也・加我 牧子

10:05～10:30

教育講演1 代謝異常症全体の造血細胞移植の成績とムコ多糖症における移植ガイドライン

加藤 俊一(東海大学医学部)

10:30～10:45

教育講演2 ALDと類縁疾患における移植成績とガイドライン

加藤 剛二(名古屋第一赤十字病院)

10:45～11:45

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(岐阜大学生命科学総合研究支援センター)

11:45～12:00

教育講演 診療ガイドライン作成における重要な概念・考え方

森實 敏夫(日本医療機能評価機構)

12:00～ 昼休憩(45分:お弁当の用意がございます)

II. ライソゾーム病&ペルオキシソーム病の全国調査に関するセッション

12:45～13:45

ライソゾーム病並びにペルオキシソーム病の全国調査に関して

司会 高柳 正樹(千葉県こども病院)

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)

13:45～13:50

全体総括 衛藤 義勝(班長・東京慈恵会医科大学)

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4回班会議 議事録

日 時：平成28年1月17日(日)10時～13時50分

場 所：東京慈恵会医科大学 大学1号館5階講堂

出席者：衛藤義勝、石垣景子、今中常雄、遠藤文夫、大橋十也、奥山虎之、加我牧子、小林博司、小林正久、酒井規夫、櫻庭均、下澤伸行、高橋勉、高柳正樹、辻省次、坪井一哉、成田綾、難波栄二、福田冬季子、松田純子、横山和明、渡邊順子、中村公俊、濱崎考史、柳澤比呂子、足立香織、阿部信一、有賀賢典、小須賀基通、加藤俊一、加藤剛二、森實敏夫、相浦健一、北島剛、金城栄子、飯塚佐代子、柏崎雅代

総合司会：小林 博司(東京慈恵会医科大学)

10:00～10:05

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 司会 大橋 十也・加我 牧子

10:05～10:30

教育講演1 代謝異常症全体の造血細胞移植の成績とムコ多糖症における移植ガイドライン

加藤 俊一(東海大学医学部)

10:30～10:45

教育講演2 ALDと類縁疾患における移植成績とガイドライン

加藤 剛二(名古屋第一赤十字病院)

10:45～11:45

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)

[今回の決定事項]

Mindsに基づいた作成手順に準じる

- ・CQの設定はERT(酵素補充療法)及びHCT(造血細胞移植)と同様7項目設定
- ・関連論文の選択はOpenな成果を含み、システマティックレビューではCQに対し同質の研究をまとめて、バイアスを排除する。
- ・エビデンスレビューと推奨レビューを同時進行する(田中あけみ先生の論文;エビデンス)。

(森實先生よりアドバイス)

- ・リストにはnegative dataとpositive dataが必要であり、論文のみにするとpositiveのバイアスがかかるので、学会発表や学会議の結果も反映させた方が良い。
- ・エビデンスとなるのは、確固な結果だけではない。
- ・希少疾患で文献が少ない場合はその旨を記載すれば良い、必ずしもメタアナリシスが必要ではない。選択バイアスを少なくすればある一定基準でクリアできる。

エビデンスレビューと推奨レビューを同時進行する（田中あけみ先生の論文；エビデンス）。
今年度中にムコ多糖症のガイドラインを作成する。

- 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（岐阜大学生命科学総合研究支援センター）

[今回の決定事項]

（造血細胞移植）

- ・造血細胞移植ガイドラインは加藤班主導で作成。
- ・加藤剛二先生の論文はエビデンスとなる。
- ・ALD は母親が必ずしも保因者でないため、発症前診断には慎重なカウンセリングが不可欠であり、その後のフォローアップの必要である。
- ・難病を診断できる臨床医増加を目的とし、難病指定医研修テキストを作成した。
- ・二次調査表を作成し、CQ 設定、文献収集、加藤班での論文作成、データの統合予定である。
（ロレンツォオイル）
- ・ALD 発症した神経症状の進行抑制効果は認められない。
CQ 設定—文献収集—4 名で評価（176 から絞り込み 6 論文を抽出し、症例ごとに data を集約し共有）

11：45～12：00

教育講演 診療ガイドライン作成における重要な概念・考え方
森實 敏夫（日本医療機能評価機構）

- ・エビデンスと推奨は別次元であり、相関はない。
- ・益と不利益（害・負担・費用）の両方を考慮する。

12：00～ 昼休憩

II. ライソゾーム病&ペルオキシソーム病の全国調査に関するセッション

12：45～13：45

ライソゾーム病並びにペルオキシソーム病の全国調査に関して

司会 高柳 正樹（千葉県こども病院）

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）

[今回の決定事項]

- ・アンジェス MG への業務委託で調査予定
- ・調査機関は全国病院を対象とし、無作為に選択し、規模は予算に依存する。
- ・診療科は小児科を中心にする。
- ・今年度中に一次調査表を発送し、回収する予定

- ・来年度は二次調査を行う予定

13：45～13：50

全体総括 衛藤 義勝（班長・東京慈恵会医科大学）

平成 28 年度班会議日程（時間は予定）

第 1 回：4 月 14 日（木）13:00～

第 2 回：6 月 9 日（木）10:00～

第 3 回：9 月 29 日（木）13:00～

第 4 回：2017 年 1 月 15 日（日）10:00～

総括研究報告書

「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療の手引書」の作成

研究代表者：衛藤 義勝（東京慈恵会医科大学名誉教授）

研究要旨

班員の相互協力により 1)「ムコ多糖症の診療手引書」を作成した。2) ライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病指定難病臨床個人調査表の改定 3) ALD 診断治療ガイドライン作成準備チームの編成 4) 全国 8000 か所のライソゾーム病、ALD の患者数全国調査 5) ライソゾーム病、ALD の患者市民公開フォーラム開催 6) 国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム（平成 28 年 1 月 21 日）を開催した。

A. 研究目的

平成 26 年 5 月に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」を受け、平成 27 年 1 月 1 日から新たな難病医療費助成制度が実施された。ライソゾーム病&ALD は指定難病として指定されており、指定医が診断を行うことになるわけであるが、全ての指定医がライソゾーム病、ALD の診断に精通しているわけではない。よって全ての指定医が適切にライソゾーム病、ALD を診断できるように診断、治療の手引きを作成すると同時の内容を検討した。更にライソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病の Web 上での臨床個人調査表の内容も検討して全面的な内容を各班員により検討し、提案をすることを検討した。又全国のライソゾーム病を中心に患者数の実状調査、患者との市民公開フォーラムの開催、遺伝子治療に向けてのフォーラムの開催など含めライソゾーム病&ペルオキシゾーム病に対する総合的な戦略を提案し、実施をした。

B. 研究方法

1. まず診断の手引きをムコ多糖症、ALD を対象にムコ多糖症は班員の奥山が中心となり又ALDは下澤らが中心にガイドライン並びに診療の手引書作成チームが編成された。
2. ムコ多糖症、ALD班会議にて、それぞれ全員の討議により見直し、診療の手引き並びにガイドライン作成の為にチ

ームを編成し、マインズに基づくガイドライン作成の指導を受けながら診療ガイドライン並びに手引書を作成することを試みた。

班員をムコ多糖調査班（責任者奥山虎之）並びにALD班（責任者下澤伸行）に分けて各々エビデンスに基づく診療の手引書、ガイドライン作成を行った。

3. ライソゾーム病、ALDを含め全国の患者数調査を全国の関係診療科に約1万5000通の調査はがきを送り、現在回答を待ち、解析予定である。

4. ライソゾーム病、ALD 患者会と市民公開フォーラムで討論、医療上の問題点を明らかにすることを試みる。

5. ライソゾーム病&ALD の遺伝子治療を進める為に国際協力遺伝子治療フォーラムを開催して、患者並びに国民への遺伝子治療の理解を進める。

（倫理面への配慮）

本研究は個人情報、患者情報を扱うことな
く、介入などもしなかったためクリアすべき倫理的問題はなかった。

C. 研究結果

1. 「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の内ムコ多糖症の診療の手引きを作成した。今後は難病指定医に学会などを通じて配布する予定である。

2. ALD のガイドライン作成に関しては
マインズ的手法に基き CQ に沿い、ガイドラ
インを作成中である。

3. ライソゾーム病、ALD、ペルオキシソー
ム病の全国患者数並びに実態調査を全国
医療機関 15,000 カ所郵便送付して
アンケート調査を開始し、次年度に患者実態
を纏める。

4. ライソゾーム病、ALD、ペルオキシソー
ム病の患者の臨床個人調査表の作成に班員全
員で、提案並びに校正した。又 Web 上のライ
ソゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病の臨床
個人調査表作成並びに校正を行った。

5. ライソゾーム病、ALD を含めた患者団体
と、市民公開フォーラムを平成 28 年 1 月
17 日に東京で開催した。

6. ライソゾーム病等の遺伝子治療を国民的
理解並びに実施に向けて平成 28 年 1 月 21 日
に東京で欧米から 9 人の演者を招聘して
国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催
した。

D. 考察

1. 厚生労働省難病対策課から依頼された平成
27 年度ライソゾーム病、ALD、ペルオキシソー
ム病の臨床個人調査表並びに Web 上での調査表
各項目を全員で検討し、作成或は修正を行い現
在の新規並びに更新の調査表の完成に貢献した
。

2. 「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の
内ムコ多糖症の診療手引書の作成並びにエビ
デンスに基く ALD の診療ガイドライン作成
にはいくつかの CQ を作成し、マインズを用
いた作成法に関しては数回に渡り日本医療機
能評価機構 森實敏夫先生に指導を受けて作
成法を検討した。又 CQ の設定は ERT(酵素補
充療法)及び HCT(造血細胞移植)で同様 7 項目
設定関連論文の選択はオープンな成果を含み
、システマティックレビューでは CQ に対し
同質の研究をまとめて、バイアスを排除する
。又エビデンスレビューと推奨レビューを同
時進行するなど検討を加えた。

3. ライソゾーム病、ALD、ペルオキシソー
ム病の全国患者実態調査をどこまでの医療機
関に広げていけるか検討した。今年度は一次
調査を行い、調査方法を名古屋大学公衆衛生
の鈴木教授の指導を受けながら調査研究 方

法を検討し来年の二次調査に備えた。小慢、
難病のデータは直ぐに解析可能であるが、今
後の参考データとして活用する。平成 27 年
年度末までに各医療機関への郵便によるアン
ケート調査表を送ることが出来た。

4. ライソゾーム病を中心に市民公開フォー
ラムを開催し、現在も問題点を明らかにし、
今後の難病調査研究の参考資料とした。

5. ライソゾーム病の一部、ALD など遺伝子
治療が国際的に開始され始めたことから
国際協力遺伝病遺伝子治療を平成 28 年 1 月
21 日東京で開催し、最近の進歩を明らかにし
た。

E. 結論

「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の
診断、治療にむけて活動し、わが国のライソ
ゾーム病、ALD、ペルオキシゾーム病患者の
QOL 向上並びに行政的に更なる貢献を目指
して活動する。

F. 研究発表

各分担研究者業績を参照

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

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

班	項目	班長	役割	班員
		(敬称略)		(敬称略)
A	ムコ多糖症Ⅱ型の治療ガイドライン	奥山虎之	執筆・編集委員	奥山虎之
				大橋十也
			システマティックレビュー委員	小林正久
				石垣景子
				福田冬季子
			担当委員	高柳正樹
				鈴木康之
				櫻庭均
				渡邊順子
				(小須賀基通)
B	副腎白質ジストロフィーの治療ガイドライン	下澤伸行	執筆・編集委員	下澤伸行
				加我牧子
				辻省次
				鈴木康之
			システマティックレビュー委員	難波栄二
				小林正久
				(足立香織)
			担当委員	高橋勉
				横山和明
				今中常雄
				小林博司
				成田綾
				酒井規夫
(加藤俊一)				
(加藤剛二)				
C	ライソゾーム病, ペルオキシソーム病患者に 関する全国調査	酒井規夫	実行委員	酒井規夫
				(掛江直子)
			データ解析	松田純子
				坪井一哉
			総括	井田博幸
				衛藤義勝
遠藤文夫				

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

「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

分担研究者： 奥山虎之（国立成育医療研究センター 臨床検査部長）

研究要旨

ライソゾーム病の中で頻度の高いムコ多糖症 II 型をとりあげ診療ガイドラインの作成を試みた。また、昨年、ライソゾーム病の診断の手引きの作成を研究班全体で作成したが、この記載はムコ多糖症の病型別の記載であったため、病型不明の状態からの診断に到達するまでのアプローチが記載されていなかった。本年はムコ多糖症の体系的な診断法を記載したより実践的なムコ多糖症診療マニュアルを作成した。

研究協力者氏名 小須賀基通
国立成育医療研究センター 遺伝診療科 医長

中で今年度中に終了の予定である。推奨文は来年度初めに作成する予定である。

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始され 7 年が経過していることを考慮すると標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義のあることである。上記を考慮し本研究の目的を、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いたガイドラインを作成することとした。また、ムコ多糖症の体系的診断アプローチを記載できる診療マニュアルを作成した。

B. 研究方法

（1）ムコ多糖症診療ガイドラインの作成
MINDS のガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者と共同して開始した。

- 1) クリニカルクエスションの選定
- 2) アウトカムの選定
- 3) 関連論文の収集
- 4) システマティックレビュー
- 5) 推奨の作成

本年度は、1) 2) 3) が完了し、4) を実施

（2）ムコ多糖症診療マニュアルの作成

これまで診断されたムコ多糖症患者の尿中ムコ多糖分画や総ウロン量の検査結果や白血球を用いた酵素活性測定結果をもとに、診療マニュアルを作成した。

C. 研究結果

（1）ムコ多糖症診療ガイドラインの作成
全部で 12 の CQ が作成された。

I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、

- CQ1：呼吸機能を改善するか。
- CQ2：歩行機能の改善に寄与するか。
- CQ3：生命予後を改善させるか。
- CQ4：神経症状の改善に寄与するか。
- CQ5：骨・関節症状を改善するか。
- CQ6：心機能、弁機能を改善するか

II. ムコ多糖症 II 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

- CQ7：呼吸機能を改善するか。
- CQ8：歩行障害の改善に寄与するか。
- CQ9：生命予後を改善させるか。
- CQ10：神経症状の改善に寄与するか。
- CQ11：骨・関節症状を改善するか。

CQ12：心機能，弁機能を改善するか。

以上の各 CQ において，キーワードを決定し，キーワードを用いた検索式に従って，図書館にて文献検索を行った．事務局にて一次査読を行い，残った 206（英文 125，和文 81）をアウトカムに合わせて，SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った．結果，30 の介入研究および観察研究の文献が残り，二次スクリーニング，定性的システマティックレビューを行っている．SR 担当者は Minds のセミナーに参加し，SR に関する訓練を受けた．

（2）ムコ多糖症診療マニュアルの作成

以下の内容を含む『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』を作成した．診断と治療社から出版予定である．

（目次）

I ムコ多糖症（MPS）の病態

- 1 病因，発症機序
- 2 基本病態
- 3 臨床徴候（全般）
- 4 臨床徴候（病型別）

ムコ多糖症（MPS）の診断（全般）

- 1 MPS の診断へのアプローチ
- 2 MPS の生化学的診断の実例
- 3 遺伝子診断

III ムコ多糖症（MPS）の病型別診断指針

- 1 MPS I 型
- 2 MPS II 型
- 3 MPS III 型
- 4 MPS IV 型
- 5 MPS VI 型
- 6 MPS VII 型

IV ムコ多糖症（MPS）の治療

- 1 対症療法
- 2 根治的治療

（倫理面への配慮）

D. 考察

ライソゾーム病の診療体制は，酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始されて 7 年を経過していることを考慮すると，診療ガイドラインにより標準的治療を提示することは重要である。一方，治療法の進歩により早期診断の必要性が一層増している。今回作成した『診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療マニュアル』を提示できたことにより，ムコ多糖症の早期診断例が増加することが期待される

E. 結論

ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成を開始した。現在システマティックレビューを実施中で，今後は，推奨文作成に進む予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet Metab.* 2015 May;115(1):41-7.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」に関する研究

分担研究者： 大橋 十也（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター）

研究要旨

ライソゾーム病の中で頻度の高いムコ多糖症 II 型をとりあげ診療ガイドラインの作成を試みた。また、昨年、ライソゾーム病の診断の手引きの作成を研究班全体で作成したが、この記載はムコ多糖症の病型別の記載であったため、病型不明の状態からの診断に到達するまでのアプローチが記載されていなかった。本年はムコ多糖症の体系的な診断法を記載したより実践的なムコ多糖症診療マニュアルを作成した。

研究協力者氏名 小林 正久
東京慈恵会医科大学 小児科

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。ムコ多糖症 II 型（ハンター症候群）はその代表的な疾患のひとつである。わが国で酵素補充療法が開始され 7 年が経過している現段階における標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義のあることである。上記を考慮し本研究の目的を、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いたガイドラインを作成することとした。

B. 研究方法

MINDS のガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者が共同して開始した。

- 1) クリニカルクエスションの選定
- 2) アウトカムの選定
- 3) 関連論文の収集
- 4) システマティックレビュー
- 5) 推奨の作成

本年度は、1) 2) 3) が完了し、4) を実施中で今年度中に終了の予定である。推奨文は来年度初めに作成する予定である。

C. 研究結果

全部で 12 の CQ が作成された。

I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、

- CQ1：呼吸機能を改善するか。
- CQ2：歩行機能の改善に寄与するか。
- CQ3：生命予後を改善させるか。
- CQ4：神経症状の改善に寄与するか。
- CQ5：骨・関節症状を改善するか。
- CQ6：心機能、弁機能を改善するか。

II. ムコ多糖症 II 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

- CQ7：呼吸機能を改善するか。
- CQ8：歩行障害の改善に寄与するか。
- CQ9：生命予後を改善させるか。
- CQ10：神経症状の改善に寄与するか。
- CQ11：骨・関節症状を改善するか。
- CQ12：心機能、弁機能を改善するか。

以上の各 CQ において、キーワードを決定し、キーワードを用いた検索式に従って、図書館にて文献検索を行った。事務局にて一次査読を行い、残った 206（英文 125、和文 81）をアウトカムに合わせて、SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った。結果、30 の介入研究および観察研究の文献が残り、二次スクリーニング、定性的システマティックレビューを行っている。SR 担当者は Minds のセミナーに参加し、SR に

関する訓練を受けた。

上記研究の中で、東京慈恵会医科大学が担当した CQ は CQ3、CQ4、CQ10、CQ12 であった。事務局が選んだ CQ3 に関連する文献は 4 件、CQ4 に関連する文献は 10 件、CQ10 に関連する文献は 7 件、CQ12 に関連する文献は 1 件であった。この中で、システマティックレビューに採用すべき論文は、CQ3、CQ4 では該当文献がなく、をそれぞれ CQ10 と CQ12 では、それぞれ 2 件と 1 件を選んだ。

D. 考察

先天代謝異常症は発症頻度が少ないために、エビデンスレベルの高い介入研究は非常に少なく、ほとんどが酵素補充療法の治験の結果の報告であり、多くは症例報告であった。また、今回は臨床的に重要な問題点を CQ として選出したが、アウトカムが CQ と合致せず、CQ によってはシステマティックレビューに採用すべき論文がないものもあった。システマティックレビューの結果をふまえて推奨文を作成する予定であるが、現時点ではエビデンスレベルの高い推奨文を作成できるのは特定の CQ に限られ、他の CQ ではエキスパートオピニオンが主体となることが予想される。

E. 結論

ムコ多糖症II型の治療ガイドライン作成を開始した。現在システマティックレビューを実施中で、今後は、推奨文作成に進む予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Era T, Kimura S, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Disease modeling and lentiviral gene transfer in patient-specific induced pluripotent stem cells from late-onset Pompe disease patient. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2015 Jul 8;2:15023.
- 2) Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Akiba

T, Saito A, Ishimura E, Hattori M, Hishida A, Guili C, Maruyama H, Kobayashi M, Ohashi T, Matsuda I, Eto Y. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol.* 2015 Jul 22.

3) Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Hoshina H, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. A method for measuring disease-specific iduronic acid from the non-reducing end of glycosaminoglycan in mucopolysaccharidosis type II mice. *Mol Genet Metab.* 2015 May 21. pii: S1096-7192(15)30008-1. D

4) Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Neuropathic Phenotype in Murine Model of Mucopolysaccharidosis Type II. *Hum Gene Ther.* 2015 Jun;26(6):357-66.

5) Shimada Y, Nishimura E, Hoshina H, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Proteasome Inhibitor Bortezomib Enhances the Activity of Multiple Mutant Forms of Lysosomal α -Glucosidase in Pompe Disease. *JIMD Rep.* 2015;18:33-9.

6) Higuchi T, Kobayashi M, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of Cryptic Novel α -Galactosidase A Gene Mutations: Abnormal mRNA Splicing and Large Deletions. *J Inherit Metab Dis. Reports.* 2015 in press.

7) Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, Kobayashi Y, Abiko H, Satou M, Nakahata T, Warnock DG, Sakuraba H, Shibasaki F. Rapid Immunochromatographic Detection of Serum Anti- α -Galactosidase A Antibodies in Fabry Patients after Enzyme Replacement Therapy. *PLoS One.* 2015 Jun 17;10(6):e0128351. doi:

10.1371/journal.pone.0128351.
eCollection 2015.

8) Yokoi K, Akiyama K, Kaneshiro E, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Akiyama M, Otsu M, Nakauchi H, Ohashi T, Ida H. Effect of donor chimerism to reduce the level of glycosaminoglycans following bone marrow transplantation in a murine model of mucopolysaccharidosis type II. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Mar;38(2):333-40.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成

分担研究者： 石垣 景子（東京女子医科大学医学部 小児科 講師）

研究要旨 ライソゾーム病の治療ガイドラインを作成することを目標とし、本年はムコ多糖症 II 型のガイドライン作成を行った。12 のクリニカルクエスチョン（CQ）作成後、キーワードにより文献検索を行い、事務局により査読が行われ、206 の文献が残った。システマティックレビュー（SR）チームによる一次スクリーニングにより 30 の文献が二次スクリーニング、定性的 SR の段階に入っている。

研究協力者氏名

衛藤 薫（東京女子医科大学医学部 小児科 助教）

A. 研究目的

希少疾病であるムコ多糖症 II 型において、治療に特化したガイドライン作成を行う。特に、酵素補充療法と造血幹細胞移植に重点を置いて作成を行う。

B. 研究方法

メタアナリシス、無作為化盲検試験などエビデンスレベルの高いものから症例報告まで情報を集め集約し、推奨文を作成する。

10 名の担当委員のうち、3 名がシステマティックレビュー担当となり、7 名が各クリニカルクエスチョン（CQ）の作成を担当した。

（倫理面への配慮）

ガイドライン作成のため、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

全部で 12 の CQ が作成された。

I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、

CQ1：呼吸機能を改善するか。

CQ2：歩行機能の改善に寄与するか。

CQ3：生命予後を改善させるか。

CQ4：神経症状の改善に寄与するか。

CQ5：骨・関節症状を改善するか。

CQ6：心機能、弁機能を改善するか。

II. ムコ多糖症 II 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

CQ7：呼吸機能を改善するか。

CQ8：歩行障害の改善に寄与するか。

CQ9：生命予後を改善させるか。

CQ10：神経症状の改善に寄与するか。

CQ11：骨・関節症状を改善するか。

CQ12：心機能、弁機能を改善するか。

以上の各 CQ において、キーワードを決定し、キーワードを用いた検索式に従って、図書館にて文献検索を行った。事務局にて一次査読を行い、残った 206（英文 125、和文 81）をアウトカムに合わせて、SR チーム 3 名により一次スクリーニングを行った。結果、30 の介入研究および観察研究の文献が残り、二次スクリーニング、定性的システマティックレビューを行っている。SR 担当者は Minds のセミナーに参加し、SR に関する訓練を受けた。

D. 考察

症例報告が多く、かつ CQ によっては文献が全くないものもみられた。エビデンスレベルの高い条件を満たす研究は治験の結果であり、いくつか CQ で文献が重なっていた。エビデンスレベルの低い介入研究は多数あり、SR の結果をもとに必要な文献の採択を行っていく予定である。現段階では、推奨文はおそらくエキスパートオピニオンが主体となることが予測される。

E. 結論

ムコ多糖症 II 型の治療ガイドライン作成を行った。これをもとに、他のライソゾーム病に関するガイドラインを作成していく予定である。

F. 研究発表