

1. 論文発表

2. 学会発表

本研究に関しては、現在ガイドライン作成段階にあり、いずれも論文、学会発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 2. 実用新案登録

該当しない

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作成  
分担研究者： 福田 冬季子（浜松医科大学 小児科 准教授）

研究要旨

最も頻度が高いムコ多糖症 II 型には、エビデンスに基づく診療ガイドラインが求められている。治療開始の時期にもよるが、治療により改善を得ることが困難な症状について、よりよい治療の選択肢は何かという疑問が臨床の現場では常に存在する。本研究では、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に取り組んでいる。システマティックレビューを行い、エビデンスレベルを決定し、診療ガイドラインを提唱する。

A. 研究目的

ライソゾーム病の診療は、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「診療ガイドライン作成の手引き 2014」を基本として、以下のプロセスで複数の分担研究者が共同してガイドラインの作成を開始した。

- 1) クリニカルクエスチョンの選定
- 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。

本研究の中でシステマティックレビュー (SR) を担当した。SR チーム 3 名が分担し、事務局が

集めた文献の妥当性について検討した。一次および二次スクリーニングを行っている。

さらに SR チームがエビデンス総体の統合のためのシステマティックレビューを分担して行い、エビデンス総体のエビデンスの強さを決定する。

(倫理面への配慮)

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

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、事務局が選んだ CQ1,6,8,9 に関連する文献はそれぞれ 17,21,0,5 件で、この中で、システマティックレビューに採用すべき論文として、それぞれ 6,3,0,1 件を選んだ。

今後、それぞれの CQ のエビデンス総体の統合のために、定量的システマティックレビューを行い、エビデンス総体のエビデンスの強さを決定していく。

#### D. 考察

ムコ多糖症 II 型の治療に関する文献は、酵素補充療法の治療効果に関するもの以外は、コホート研究、症例報告である。Cochran review でも、定量的 SR に採用されているのは治験の結果を示す 1 つの文献のみである。今後定性的 SR と合議によりエビデンスレベルを決定していくことになる。診療の選択において、不足しているエビデンスが明らかにされ、今後の臨床研究につながる事が期待される。

#### 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

1) 福田 冬季子, 杉江 秀夫【酵素補充療法】ポンペ病の酵素補充療法 長期的な治療効果と課題 神経研究の進歩 67、1091-1098、2015.

2) 福田 冬季子見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患診断と治療の最前線 Pompe 病の治療と autophagy。脳と発達 47、2015.

##### 2. 学会発表

石垣 景子(東京女子医科大学/医学部小児科), 小林 博司, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 成田 綾, 衛藤 薫, 永田 智, 大澤 真木子, 衛藤 義勝, 埜中 征哉 本邦の Pompe 病患者における骨格筋画像の特徴 脳と発達 47 S S237,2015.

#### 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

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。

分担研究者： 高柳 正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科 教授）

研究要旨

ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法、造血幹細胞移植は生命予後を改善させるかという、clinical question を解明すべく検討した。上記研究の中で、事務局が選んだ関連する文献は 15、5 件で、この中で、システマティックレビューに採用すべき論文をそれぞれ 4、1 件選んだ。これらの中にエビデンスをもって改善するとの記載があったものはなかった。1985 年以降は生存曲線がそれ以前の時期に比して改善しているというエビデンスは報告されているが、その改善の原因は supportive therapy の進歩によるものであろうとの議論がなされていた。

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。

本研究の中で特に CQ の中の項目 3、9 について、事務局が集めた文献の妥当性について検討した。

（倫理面への配慮）

今回の研究は文献的な考察であったので倫理的な配慮を要する事項はなかった。

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。

3.その他  
なし

上記研究の中で、事務局が選んだ CQ 3、9 に関  
連する文献は 15、5 件で、この中で、システマ  
ティックレビューに採用すべき論文をそれぞれ  
4、1 件選んだ。

#### D. 考察

酵素補充療法及び造血幹細胞移植が生命予後を  
改善するかが CQ であったが、今回システマチ  
ックレビューに選んだ文献においてはエビデン  
スをもって改善するとの記載があったものはな  
かった。1985 年以降は生存曲線がそれ以前の時  
期に比して改善しているというエビデンスは報  
告されているが、その改善の原因は *supportive  
therapy* の進歩によるものであろうとの議論が  
なされていた。エビデンスレベルの低い研究に  
おいても、生命予後に対するこの 2 つの治療法  
の影響について十分な記載があるものはない。  
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  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

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作成」

分担研究者： 櫻庭 均 （明治薬科大学臨床遺伝学 教授）

研究要旨

ムコ多糖症Ⅱ型の診療ガイドラインを作製する目的で、「ムコ多糖症Ⅱ型の酵素補充療法は、心機能・弁機能を改善するか」および「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心機能・弁機能を改善するか」というクリニカルクエスション（CQ）に対するアウトカムを決定し、その重要性の点数化を行った。また、そのCQに関連する文献から、システマティックレビューに採用すべき論文を選定した。

研究協力者氏名

兎川忠靖(明治薬科大学生体機能分析学 教授)  
月村考宏(明治薬科大学生体機能分析学 助教)

ドに基づき事務局が選んだ文献から、システマティックレビューに採用すべき論文を選定した。

A. 研究目的

酵素補充療法の導入後7年を経過したムコ多糖症Ⅱ型に対する合理的な治療法選択に役立つ診療ガイドラインを作製する。

D. 考察

共同作業を経て作成される診療ガイドラインは、臨床医が「ムコ多糖症Ⅱ型」の合理的な治療法を選択する際に役立つと期待される。

B. 研究方法

MINDSのガイドライン作成方法に従って設定されたスコープに基づき定められたクリニカルクエスション（CQ）に対するアウトカムを決定し、それに関連するシステマティックレビューを行うための参考文献を選定する。

（倫理面への配慮）

本研究は、明治薬科大学倫理委員会規約を遵守して行った。

E. 結論

ムコ多糖症Ⅱ型に関するCQに対応するアウトカムを選定し、ガイドライン作成に役立つ文献を選択した。

C. 研究結果

分担研究者は、「ムコ多糖症Ⅱ型の酵素補充療法は、心機能・弁機能を改善するか」および「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、心機能・弁機能を改善するか」というCQを担当した。これらのCQに対して、「心臓超音波検査所見の改善」、「心臓カテーテル検査所見の改善」や「心臓弁外科手術の実施率」などのアウトカムを作製し、その重要度に応じて点数付けを行った。また、キーワー

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi N, Yokoi S, Kasuno K, Kogami A, Tsukimura T, Togawa T, Saito S, Ohno K, Hara M, Kurosawa H, Hirayama Y, Kurose T, Yokoyama Y, Mikami D, Kimura H, Naiki H, Sakuraba H, Iwano M. A heterozygous female with Fabry disease due to a novel alpha-galactosidase A mutation exhibits a unique synaptopodin distribution in vacuolated podocytes. Clin Nephrol, (2015) 83: 301-8.
- 2) Sakuraba H, Tsukimura T, Tanaka

- T, Togawa T, Takahashi N, Mikami D, Wakai S, Akai Y. Clinical and biochemical investigation of male patients exhibiting membranous cytoplasmic bodies in biopsied kidney tissues - A pitfall in diagnosis of Fabry disease. *J Nephropathol*, (2015) 4: 91-6.
- 3) Hossain M A, Higaki K, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N. Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations. *J Hum Genet*, (2015) 60: 539-45.
  - 4) Sueoka H, Ichihara J, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Nano-LC-MS/MS for quantification of lyso-Gb3 and its analogues reveals a useful biomarker for Fabry disease. *PLOS ONE*, (2015) 10: e0127048.
  - 5) Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, Kobayashi Y, Abiko H, Satou M, Nakahata T, Warnock D. G, Sakuraba H, Shibasaki F. Rapid immunochromatographic detection of serum  $\alpha$ -galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. *PLOS ONE*, (2015) 10: e0128351.
  - 6) Serebrinsky G, Calvo M, Fernandez S, Saito S, Ohno K, Wallace E, Warnock D, Sakuraba H, Politei J. Late onset variants in Fabry disease: results in high risk population screenings in Argentina. *Mol Genet Metab Reports*, (2015) 4: 19-24.
  - 7) Sueoka H, Aoki M, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Distributions of globotriaosylceramide isoforms, and globotriaosylsphingosine and its analogues in an  $\alpha$ -galactosidase A knockout mouse, a model of Fabry disease. *PLOS ONE*, (2015) 10: e0144958.
2. 学会発表
- 8) Sakuraba H. Insight into the basis of mucopolysaccharidosis type I from a structural viewpoint. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan. Jun. 2015
  - 9) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. High-risk screening of Fabry disease in Japan. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan, Jun. 2015
  - 10) Shibasaki F, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Rapid evaluation of serum anti- $\alpha$ -galactosidase A antibody in Fabry patients by immunochromatography based assay. The 3rd Asian Congress for Lysosomal Storage Disease Screening, Tokyo, Japan, Jun. 2015
  - 11) Sakuraba H. Diagnostic dilemma: GLA genetic variants of unknown clinical significance. 2015 International Conference on Fabry Disease in Seoul, Seoul, Korea, Oct. 2015
  - 12) Sakuraba H. Female Fabry patients in Japan — Incidence, diagnosis, efficacy of ERT, and recommendations. 2015 International Conference on Fabry Disease in Seoul, Seoul, Korea, Oct. 2015
  - 13) Sakuraba H, Saito S, Ohno K, Maita N, Tsukimura T, Taniguchi T, Taniguchi H. Determination of the structure of human  $\alpha$ -L-iduronidase and structural basis of mucopolysaccharidosis type I. 11th Annual WORLDSymposium™ 2015.

- Orlando, USA, Feb. 2015
- 14) Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Comprehensive study of Fabry disease: Gene mutation, GLA activity, GLA protein and globotriaosylsphingosine. 11th Annual WORLDSymposium™ 2015. Orlando, USA, Feb. 2015
  - 15) Togawa T, Shibasaki F, Tsukimura T, Sakuraba H. Fabry patients after enzyme replacement therapy. 4th Update on Fabry Nephropathy: Biomarkers, Progression and Treatment Opportunities. Manchester, UK, Jun. 2015
  - 16) 櫻庭 均:ファブリー病早期診断の手掛かり 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. 山梨ファブリー病セミナー, 甲府, 2015. 3
  - 17) 櫻庭 均:眼科医が遭遇する希少疾患 ファブリー病. 第 119 回日本眼科学会総会, 札幌, 2015. 4
  - 18) 櫻庭 均:ファブリー病 UPDATE 診断・治療の最新の知見. 第 118 回日本小児科学会学術集会, 大阪, 2015. 4
  - 19) 櫻庭 均:ファブリー病の病態・診断・治療アップデート そのサイン, 見逃していませんか. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015. 5
  - 20) 櫻庭 均:ファブリー病早期診断の手掛かり 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. 第 58 回日本腎臓学会学術総会, 名古屋, 2015
  - 21) 櫻庭 均:ファブリー病の最前線 診断の UPDATE と治療の最新知見. ファブリー病カンファレンス in 東京. 東京, 2015
  - 22) 櫻庭 均:Fabry 病診断における pitfall と新たな知見 第 1 回日本心筋症研究会, 東京, 2015. 7
  - 23) 櫻庭 均: Fabry 病早期診断の手掛かり 原因不明のその症状, もしかしたらファブリー病かもしれません. ファブリー病セミナー in OKINAWA, 沖縄, 2015. 8
  - 24) 櫻庭 均:ファブリー病における早期診断のポイントと早期治療の重要性. 水戸ファブリー病セミナー, 水戸, 2015. 8
  - 25) 櫻庭 均:ファブリー病の病態・診断・治療 診断の pitfall を中心に. 泉州ファブリー病セミナー, 泉大津, 2015. 9
  - 26) 櫻庭 均:ファブリー病の診断と治療 最新の知見. 高知ファブリー病講演会, 高知, 2015. 9
  - 27) 櫻庭 均:臨床医がおさえておきたい ファブリー病の臨床. 横浜ファブリー病エリアフォーラム, 横浜, 2015. 9
  - 28) 櫻庭 均:ファブリー病の早期診断・早期治療の重要性 診断の pitfall と update. 腎臓ファブリー病セミナー, 大阪, 2015. 9
  - 29) 櫻庭 均:ファブリー病の病態・診断・治療 もしかしたらその症状、ファブリー病かもしれません. 十勝ファブリー病セミナー, 帯広, 2015. 10
  - 30) 櫻庭 均:ファブリー病の病態・診断・治療 もしかしたらその症状、ファブリー病かもしれません. ファブリー病セミナー in 函館, 函館, 2015. 10
  - 31) 櫻庭 均:ファブリー病の早期診断・治療の最前線検査・診断の UPDATE と治療の最新知見について. ファブリー病セミナー in 弘前, 弘前, 2015. 10
  - 32) 櫻庭 均:明日からの日常診療で疑う疾患 ファブリー病, 京都ファブリー病セミナー Part II, 福知山, 2015. 10
  - 33) 櫻庭 均:これだけは知っておきたい ファブリー病の診断と治療. ファブリー病セミナー in 旭, 旭, 2015. 11
  - 34) 櫻庭 均:ファブリー病の早期診断・早期治療に向けて. 川崎ファブリー病セミナー2015, 川崎, 2015. 11
  - 35) 櫻庭 均:ファブリー病の早期診断の手掛かり 日常診療で見逃さない臨



- 床症状. 第 53 回 小腸研究会イブニングセミナー, 盛岡, 2015. 11
- 36) 櫻庭 均:ファブリー病の診断 Up To Date. 印旛市郡ファブリー病ミーティング, 佐倉, 2015. 11
- 37) 櫻庭 均:ここまでわかってきたファブリー病の診断・治療. 横浜地区エリアフォーラム, 横浜, 2015. 11
- 38) 櫻庭 均:ファブリー病最前線! 診断・治療の最新の知見. 東尾張ファブリー病セミナー, 長久手, 2015. 11
- 39) 櫻庭 均:日常診療からファブリー病を疑う その病態・診断・治療. ファブリー病セミナー in 高崎, 高崎, 2015. 11
- 40) 櫻庭 均:日常診療に潜在するファブリー病 早期診断・早期治療の重要性. ファブリー病セミナー in 奄美大島, 奄美大島, 2015. 12
- 41) 櫻庭 均:治療可能な先天性代謝異常症 ファブリー病と酵素補充療法. 第 36 回 日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2015. 12
- 42) 櫻庭 均:日常診療に潜在するファブリー病 病態・診断・治療から最新の話. ファブリー病セミナー in Shimane, 出雲, 2015. 12
- 43) 月村考宏, 小川泰弘, 大石一彦, 重永雅志, 鶴巻舞子, 兎川忠靖, 櫻庭 均:規改变酵素の免疫交差性及び iPS 細胞由来心筋細胞への取り込み—ファブリー病治療への応用. 日本薬学会第 135 年会. 神戸, 2015. 3
- 44) 那須 誠, 天久朝廷, 横路三有紀, 月村考宏, 沖田圭介, 赤井靖宏, 櫻庭均, 深水 圭, 奥田誠也, 長船健二: Fabry 病患者由来 iPS 細胞を用いた新規疾患モデルの作製. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋, 2015. 6
- 45) 兎川忠靖, 田中利絵, 志賀智子, 大塚智子, 佐藤温子, 兎玉 敬, 月村考宏, 櫻庭 均:タンデムマス測定法による血漿 lyso-Gb3 の高感度測定とそのファブリー病バイオマーカーとしての評価. 第 20 回日本ライソゾーム病研究会. 東京, 2015. 10
- 46) 瀬戸俊之, 浅田 稔, 福島茂樹, 武田泰輔, 月村考宏, 櫻庭 均, 新宅治夫: Fabry 病家族例における Lyso-Gb3 濃度の推移: 第 57 回 日本先天代謝異常学会総会/第 13 回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪, 2015. 11
- 47) 兎川忠靖, 兎玉 敬, 月村考宏, 川島育夫, 志賀智子, 田中利絵, 櫻庭 均: Fabry 病モデルマウス腎臓に蓄積する糖脂質の特徴と酵素補充療法による分解効果. 第 57 回 日本先天代謝異常学会総会/第 13 回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪, 2015. 11
- 48) 月村考宏, 田中利絵, 大塚智子, 志賀智子, 末岡英明, 芝崎 太, 兎川忠靖, 櫻庭 均:遅発型ファブリー病の原因変異 vs 機能的多型. 第 57 回 日本先天代謝異常学会総会/第 13 回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪, 2015. 11
- 49) 重永雅志, 月村考宏, 佐藤温子, 芝崎太, 兎川忠靖, 櫻庭 均:酵素補充療法を受けたファブリー病患者における抗 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A 抗体産生とその酵素活性阻害作用. 第 57 回 日本先天代謝異常学会総会/第 13 回 アジア先天代謝異常症シンポジウム. 大阪, 2015. 11
- 50) 北風圭介, 水谷安通, 杉山栄二, 真板宣夫, 広川貴次, 瀬藤光利, 櫻庭 均, 伊藤孝司: 改变型ヒト $\beta$ -ヘキソサミニダーゼの GM2 蓄積症モデルマウスに対する治療効果. BMB2015 第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会 合同大会. 神戸, 2015. 12
- 51) 重永雅志, 月村考宏, 佐藤温子, 芝崎太, 兎川忠靖, 櫻庭 均:酵素製剤に対する抗体を産生したファブリー病患者の血清は酵素製剤の活性を阻害する. 第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会 合同大会. 神戸, 2015. 12

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

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： 渡邊順子（久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設 准教授）

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。酵素補充療法の開始後数年を経過した中で、従来行われたきた造血幹細胞移植との比較をしながら、治療法の進歩をシステムティックレビューとしてまとめ上げることを目標としている。今年度はクリニカルクエスチョンを設定し、システムティックレビューから推奨文の作成を行ない、次年度の推奨文をあわせたガイドラインの作成、発刊につなげていく。

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 年を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。

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) クリニカルクエスチョンの選定
- 2) アウトカムの選定
- 3) 関連論文の収集
- 4) システムティックレビュー
- 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。本研究の中で、研究担当者として特に CQ 中の項目 5 と 11 について、事務局が集めた文献の妥当性について検討した。

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 型の骨髓移植、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

研究分担者は特に、ムコ多糖症 II 型の骨・関節症状を改善させるかどうかについて、酵素補充療法、造血幹細胞移植に対する CQ を担当した。稀少疾患であるがゆえに大規模研究が殆どなく、またムコ多糖症の中でも本疾患は欧米諸国よりも我が国に多いという特徴がある。したがって、論文の中でも特に本邦からの報告が重要な意義を持つと考えられる。上記の理由により、エビデンスレベルに基づいたガイドラインであると同時に、症例を多く経験したエキスパートの意見も反映されたものとなると予測される。

#### 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。稀少疾患の特異性も考慮したい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study.  
Narita A, Shirai K, Itamura S, Matsuda A, Ishihara A, Matsushita K, Fukuda C, Kubota N, Takayama R,  
Shigematsu H, Hayashi A, Kumada T, Yuge K, Watanabe K, Kosugi S, Nishida H, Kimura Y, Endo Y, Higaki K, Nanba E, Nishimura Y,

Tamasaki A, Togawa M, Saito Y, Maegaki Y, Ohno K, Suzuki Y. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. Article first published online: 2 FEB 2016 | DOI: 10.1002/acn3.292

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 特記事項なし

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

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

分担研究者： 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）

研究要旨：ペルオキシソーム病患者の診断調査研究については平成27年1月から12月までの間に、Zellweger症候群3例、乳児型レフサム病1例、根性点状軟骨異形成症1例、ペルオキシソーム二頭酵素欠損症1例、副腎白質ジストロフィー(ALD)のうち、小児大脳型4例、思春期大脳型2例、成人大脳型2例、AMN 2例、アジソン病2例、女性保因者16例、発症前患者3例を診断し、調査研究に繋げている。さらにALDガイドライン作成のために、日本造血細胞移植学会の2名のALD国内移植エキスパートを研究協力者に加えた作成委員会を構築した。今年度はロレンツォオイルの臨床カルクエスチョンを設定し、システムティックレビューから推奨文の作成を行い、次年度の造血細胞移植の推奨文を併せたガイドラインの作成、発刊に繋げていく。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

高島茂雄・岐阜大学ゲノム研究分野・助教  
豊吉佳代子・岐阜大学ゲノム研究分野・  
技術補佐員  
大場亜希子・岐阜大学ゲノム研究分野・  
技術補佐員  
武本詳子・岐阜大学ゲノム研究分野・  
技術補佐員

A. 研究目的

稀少難病であるALD&ペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

1. ペルオキシソーム病診断システムの確立：  
ガスクロマトグラフィー質量分析計(GC/MS)および液体クロマトグラフィータンデム質量分析計(LC/MS/MS)を用いて患者血液よりペルオキシソーム代謝産物を測定し、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析にて、迅速に確定診断を行い、調査研究に繋げる。  
2. ALDガイドラインの作成  
日本造血細胞移植学会の2名の国内ALDの移植エキスパートを研究協力者に加えて、執筆・編集委員4名、システムティックレビュー委員

3名、担当委員8名からなるALDガイドライン作成委員会を構成し、作業を分担した。  
(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。

C. 研究結果

1. 国内ペルオキシソーム病患者診断の成果：

平成27年1月から12月までの間に、Zellweger症候群3例、乳児型レフサム病1例、根性点状軟骨異形成症1例、ペルオキシソーム二頭酵素欠損症1例、副腎白質ジストロフィー(ALD)のうち、小児大脳型4例、思春期大脳型2例、成人大脳型2例、AMN 2例、アジソン病2例、女性保因者16例、発症前患者3例を診断し、適切な診療情報を提供して早期治療から調査研究に繋がった。

2. ALDガイドラインの作成

ガイドラインの記載項目は以下の構成とする。

- ① 概要 a.定義 b.疫学 c.病因・病態 d.症状 e.治療 f.予後
- ② 診断基準
- ③ 造血細胞移植ガイドライン
- ④ 発症前診断の推奨とフォローアップ指針
- ⑤ トピックス a. 遺伝子治療 b. マスクリーニング
- ⑥ CQと推奨文 a. ロレンツォオイル b. 造血細胞移植

また作成にあたり昨年度、本研究班で作成した難病テキスト、診断の手引きに加え、日本造血

細胞移植学会のガイドライン等を参考とする。

a. ロレンツォオイルの CQ と推奨文作成は執筆・編集委員 2 名、担当委員 2 名により、以下の手順で進めた。

① CQ の設定：副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイル投与は推奨されるか？

② 文献検索：176 編を一次対象

#1 adrenoleukodystrophy and lorenzo's oil: 101

#2 adrenoleukodystrophy and erucic;; 115

#3 #1 or #2: 123

#4 ロレンツォ/AL: 2

#5 Erucic acids/TH or エルカ酸/AL: 56

#6 #4 or #5: 58

#7 #3 or #6: 176

さらに委員間で検討して 44 報に絞り込む

③ アウトカムの設定：6 項目

O1: 生命予後 益 9 点

O2: IQ を含めた神経学的予後 益 9 点

O3: MRI Loes score 益 9 点

O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6 点

O5: 副腎機能 益 6 点

O6: 血小板数減少 害 6 点

④ 複数の論文を抽出して掲載されている全ての症例について全員が各アウトカムを評価し、記載方法を共有後、44 論文を分担、評価、コメントを作成する

⑤ 論文に掲載されている全症例の評価を集計表に統合する

⑥ それをもとに以下の推奨文（案）を作成した「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的に推奨されない」

各アウトカムに対するコメント：

・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。

・生命予後は観察期間より評価できない。

・MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人大脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。

・男女併せて 4 割に血小板の減少を認める（正常範囲内での減少も含む）。但し、明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。

・副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能の低下

を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例（7 例）に、血中 ACTH が高値から低下した報告もある（低エビデンス）。

⑦ 以上の作業を SR 委員に提示して評価・検証

⑧ 最終案の作成（エビデンスレベル、推奨度）

次年度は b. 造血細胞移植 CQ と推奨文作成を進め、最終的なガイドラインを作成する。

## D. 考察

班会議の中で希少疾患に対するガイドライン作成に対しての問題点が提示された。その中で、本ガイドライン作成にあたっては、文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮して進める。設定したクリニカルクエスションに対しては、文献レビューに基づき全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨文の作成を進める方針を共有した。

## E. 結論

国内 ALD&ペルオキシソーム病診断施設として、37 例の国内症例を診断し、最新の診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。

副腎白質ジストロフィーのガイドラインの作成に関しては希少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・ Shoko Komatsuzaki, Eishin Ogawa, Nobuyuki Shimozawa et al: First Japanese case of Zellweger syndrome with a mutation in PEX14.

Pediatrics International, in press.

・下澤伸行. ペルオキシソーム病（ペルオキシソーム形成異常症）. こどもの病気 遺伝について聞かれたら 東京：診断と治療社. 2015：68-69.

・下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー. こどもの病気 遺伝について聞かれたら 東京：診断と治療社. 2015：137-139.

・「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き」 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」編 診断と治療社、東京、2015.

・下澤伸行：副腎白質ジストロフィー 難病辞典 尾崎承一編 pp485-489. 学研メディカル秀潤社 東京 2015.

・下澤伸行：ペルオキシソーム病 難病辞典 尾崎承一編 pp490-492. 学研メディカル秀潤社 東京 2015.

・下澤伸行：副腎白質ジストロフィー 内分泌シリーズ 難治性内分泌代謝疾患 Update 成瀬光栄、平田結喜緒、田辺晶代編 pp78-80. 診断と治療社、東京 2015.

・福田冬季子、下澤伸行：特集・第56回日本小児神経学会学術集会シンポジウム5：見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患：診断と治療の最前線 序論 脳と発達 47(2) 105. 2015.

下澤伸行：特集・第56回日本小児神経学会学術集会 シンポジウム5：見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患：診断と治療の最前線 副腎白質ジストロフィー 脳と発達 47(2) 117-121. 2015.

## 2. 学会発表等

・下澤伸行：ペルオキシソーム機能・代謝異常と疾患シンポジウム「ペルオキシソームと難治性疾患」日本薬学会第135年会、神戸、2015年3月

・下澤伸行：副腎白質ジストロフィーの造血幹細胞移植療法の現状と問題点シンポジウム「脳を標的とした先天代謝異常症の治療戦略」第57回日本先天代謝異常学会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム、大阪、2015年11月

・下澤伸行：ALD&ペルオキシソーム病の診断ガイドラインと診療ネットワーク. ライソゾーム病に関する調査研究班市民フォーラム 2016、東京、2016年1月

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

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

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

分担研究者： 加我牧子 （東京都立東部療育センター院長）

研究要旨 小児副腎白質ジストロフィー症(ALD) 23 例につき安静時に 4 か所から頭皮上脳波を記録し、 $\delta \sim \gamma$  帯域の周波数パワー値含有量を算出した。前頭および後頭型では該当部に  $\delta$  波含有量が多かった。未発症型では 1 例が後頭型に類似した型を示した。周波数解析による徐波（ $\delta$  波）が、後頭型では発症部位推定に役立つ可能性が期待できる。ガイドライン研究ではロレンツォオイルと造血幹細胞移植の治療効果につきクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビュー後に推奨文作成を行うこととし、前者についてロレンツォオイルの投与はいずれの病型の ALD に対しても積極的には推奨されないとし、造血幹細胞移植についてはレビューを継続検討して推奨文を作成することにした

研究協力者

軍司敦子 横浜国立大学准教授  
崎原ことえ 帝京大学講師  
中村雅子 国際医療福祉大学  
稲垣真澄 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所部長

適切なキーワードを選び、文献検索を行った。

結果をシステマティックレビュー委員、担当委員により論文の検討が開始され執筆委員による準備が開始された。

（倫理面への配慮）研究にかかわる内容について研究実施施設内倫理委員会の承認を得た。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー症 (ALD) のうち小児大脳型では、MRIにて脱髄病変が確認される前に神経心理学的検査に異常を生じる症例が存在すること、発症前の視覚誘発電位高振幅を指摘してきたが、より簡便に診断できる検査法を開発したい。またALDガイドラインを作成し、早期診断治療に貢献したい。

B. 研究方法

脳波研究については小児 ALD の前頭 (F) 型 4 例、後頭 (O) 型 11 例、未発症 (A) 型 8 例の 23 例につき安静覚醒時に前頭、中心、頭頂、後頭の頭皮上脳波を記録しフーリエ解析を行い、 $\delta \sim \gamma$  帯域の周波数パワー値含有量を算出した。

ALD ガイドライン作成については日本造血幹細胞移植学会の 2 名の国内 ALD の移植エキスパートを研究協力者に加えて、ALD ガイドライン作成委員会を構成し、ALD に対してロレンツォオイルと血液幹細胞移植が推奨されるかどうかについてそれぞれ評価するため編集委員会でクリに列るクエスチョンとアウトカムを設定し、

C. 研究結果

既発症のFおよびO型ではそれぞれ前頭、後頭部に  $\delta$  波含有量が多かった。未発症型の1例でO型に類似した徐波分布を示した。

検索された文献のシステマティックレビューに基づきガイドラインにおける推奨文の執筆の準備を行い、ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の ALD に対しても積極的には推奨されないとして案を提出し、造血幹細胞移植はレビューを継続検討することにした

D. 考察

既発症例では徐波の分布は発症部位と一致していた。未発症型ではO型に類似した徐波分布を示す例があったが、実際に発症する部位については不明であり今後の検討が必要である。

稀少難病は限られた専門施設で診断治療が行われることがふつうであり、プライマリーケアの現場でいかに疑診において専門施設への紹介につなげるかが重要であり、



それに資するためのガイドラインを作成する必要がある。

#### E. 結論

脳波周波数解析による徐波が、ALDの早期の発症部位の推定に役立つ可能性がある。ガイドライン研究ではロレンツオイルによる推奨案を作成し、造血幹細胞移植についてはひきつづきレビューを行う継続することにした。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Furushima W, Kaga M, Nakamura M, Gunji A, Inagaki M. Auditory agnosia as a clinical symptom of childhood adrenoleukodystrophy. Brain Dev 37: 690-7, 2015.

##### 2. 学会発表

Kaga M, Nakamura M, Furushima W, Gunji A, Sakihara K, Inagaki M. Auditory function in patients with adrenoleukodystrophy. 11<sup>th</sup> European Paediatr Neurology Society Congress. May, 2015, (Wien, Austria)

#### 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

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

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

分担研究者： 鈴木康之（岐阜大学医学教育開発研究センター）

研究要旨： ALD ガイドライン作成を目的として、ロレンツォオイルのクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行い、ガイドライン作成の準備を行った。

A. 研究目的

稀少難病である ALD の診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

ALD ガイドライン作成委員会のメンバーとして、今年度はロレンツォオイルに関する CQ を設定し、文献の収集と検討を行った。

（倫理面への配慮）学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

C. 研究結果

ロレンツォオイルの CQ と推奨文作成を執筆・編集委員 2 名、担当委員 2 名とともに、以下の手順で進めた。

- ① CQ の設定：副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイル投与は推奨されるか？
- ② 文献検索：176 編を一次対象をスクリーニングし、44 報に絞り込んだ。
- ③ アウトカムは以下の 6 項目に設定した。  
O1: 生命予後 益 9 点  
O2: IQ を含めた神経学的予後 益 9 点  
O3: MRI Loes score 益 9 点  
O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6 点  
O5: 副腎機能 益 6 点  
O6: 血小板数減少 害 6 点
- ④ 論文の記載症例について各アウトカムを評価・集計し、推奨文案を作成した。

「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的に推奨されない」

コメント：

・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。

・生命予後は観察期間より評価できない。

・MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人大脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。

・男女併せて 4 割に血小板の減少を認める（正常範囲内での減少も含む）。但し、明らかな出血

傾向を認める症例の記載はない。

・副腎機能については、発症前、アジソン型、AMN の男性患者 19 例中 6 例に副腎機能の低下を認める。但し、血中コルチゾール値が正常の AMN 男性患者全例（7 例）に血中 ACTH が高値から低下した報告もある（低エビデンス）。

D. 考察

今後は、文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮してガイドラインの作成を進める。

E. 結論

副腎白質ジストロフィーのガイドラインの作成に関しては稀少疾患の特異性も考慮した上での作成を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kato S, Yabe H, Takakura H, Mugishima H, Ishige M, Tanaka A, Kato K, Yoshida N, Adachi S, Sakai N, Hashii Y, Ohashi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Tabuchi K. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: A report from the Research Committee on Transplantation for Inborn Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatric Transplantation* 2016; Jan 25. doi: 10.1111/ptr.12672.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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 27 年度終了報告書

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

分担研究者： 高橋 勉 （秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野）

研究要旨 ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の全国調査実施につき具体的手続等計画作成を行った。ペルオキシソーム病である副腎白質ジストロフィー（ALD）の診療ガイドライン（Minds）の作成に取組み、今年度はロレンツォオイルのクリニカルクエスチョンを設定し、システムティックレビューから推奨文の作成を行い、次年度の造血幹細胞移植の推奨文を併せたガイドラインの作成、発刊に繋げてゆく予定である。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

なし

- ② 診断基準
- ③ 造血細胞移植ガイドライン
- ④ 発症前診断の推奨とフォローアップ指針
- ⑤ トピックス
  - a. 遺伝子治療
  - b. マスクリーニング
- ⑥ CQ と推奨文
  - a. ロレンツォオイル
  - b. 造血細胞移植

A. 研究目的

ライソゾーム病およびペルオキシソーム病患者の国内における現状を把握し、診断基準および診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

1) 国内におけるライソゾーム病およびペルオキシソーム病の現状を把握するため全国調査を実施する。

2) ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の診療ガイドラインを作成する。今年度は副腎白質ジストロフィーに関するガイドライン（Minds）を作成する。

（倫理面への配慮）

倫理面の配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

C. 研究結果

1) 全国調査に関しては倫理面に配慮した具体的手続等計画作成を行った。

2) ALD ガイドラインの作成  
ガイドラインの記載項目は以下の構成とする。

① 概要

- a. 定義 b. 疫学 c. 病因・病態 d. 症状
- e. 治療 f. 予後

a. ロレンツォオイルの CQ と推奨文作成は執筆・編集委員 2 名、担当委員 2 名により、以下の手順で進めた。

① CQ の設定：副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイル投与は推奨されるか？

② 文献検索：176 編を一次対象とし、その中から 44 報に絞り込む

③ アウトカムの設定：6 項目

O1: 生命予後 益 9 点

O2: IQ を含めた神経学的予後 益 9 点

O3: MRI Loes score 益 9 点

O4: 血中極長鎖脂肪酸レベルの低下 益 6 点

O5: 副腎機能 益 6 点

O6: 血小板数減少 害 6 点

④ 複数の論文を抽出して掲載されている全ての症例について全員が各アウトカムを評価し、記載方法を共有後、44 論文を分担、評価、コメントを作成する

⑤ 論文症例の評価を集計表に統合する

⑥ それをもとに推奨文（案）を作成する：

「ロレンツォオイルの投与はいずれの病型の副腎白質ジストロフィー患者に対しても積極的には推奨されない」

各アウトカムに対するコメント：

・いずれの病型を示す副腎白質ジストロフィー

男性患者のほとんどで、血中極長鎖脂肪酸量の低下を認める。また女性保因者においても低下を認める。

- ・生命予後は観察期間より評価できない。
  - ・MRI を併せた神経学的予後では、小児、思春期、成人大脳型、AMN、発症前、女性保因者いずれにおいても、改善はみられない。
  - ・男女併せて4割に血小板の減少を認める（正常範囲内での減少も含む）。但し、明らかな出血傾向を認める症例の記載はない。
  - ・副腎機能については、発症前、アジソン型、AMNの男性患者19例中6例に副腎機能の低下を認める。但し、血中コルチゾール値が正常のAMN男性患者全例（7例）に、血中ACTHが高値から低下した報告もある（低エビデン）。
- ⑦ 以上の作業をSR委員に提示して評価  
⑧ 最終案の作成（エビデンスレベル、推奨）  
次年度はb. 造血細胞移植 CQ と推奨文作成を進める。

#### D. 考察

国内調査に関しては関連機関との協力体制の必要性が議論された。希少疾患に対してMindsに準拠した方法でガイドライン作成することに関して困難性が議論されたが、ALDのガイドライン作成を通じて順次進めてゆくこととなった。

#### E. 結論

ライソゾーム病およびペルオキシソーム病の国内調査およびガイドライン (Minds) 作成を順次進めている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ①Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr. Int.*, 2016, 10, doi: 10.
- ②Konno Y, Takahashi I, Narita A, Takeda O, Koizumi H, Tamura M, Kikuchi W, Komatsu A, Tamura H, Tsuchida S, Noguchi A, Takahashi T.

Elevation of serum acid sphingomyelinase activity in acute Kawasaki disease. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2015, 237, 133-40.

#### 2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) なし

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし