

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： 横山 和明 （帝京大学薬学部）

研究要旨： 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、発刊に繋げていく。ペルオキシソーム病の病因物質の解析については、組織レベルでの解析系の構築が完了し、新規異常脂質の構造解析を行うことができた。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

濱弘太郎・帝京大学薬学部・講師

藤原優子・帝京大学薬学部・助教

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. 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。

2. ペルオキシソーム病の病因物質の解析：

患者血液および病因遺伝子 ABCD1 ノックアウトマウス脳の脂質を抽出し、液体クロマトグラフィー質量分析計(LC/MS/MS)を用いて、極長鎖脂肪酸含有脂質ならびに疾患で増減する脂質分子を網羅的定量解析により検出し、有意差のあるものについて構造解析を行った。

C. 研究結果

1. 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(低エビデンス)。

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、推奨度)

次年度はb. 造血細胞移植CQと推奨文作成を進める。

2. ペルオキシソーム病の病因物質の解析:

ABCD1遺伝子ノックアウトマウス脳の脂質分析により、増加する極長鎖脂肪酸含有リン脂質数十分子種を見いだした。量的に可能なものについて構造解析を行い、極長鎖脂肪酸はグリセロール1位に多いことを見いだした。患者血液については、超微量なためマウス脳ほどの分子種の検出には至っておらず、測定条件の樹立に向けて検討中である。

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チョンに対しては、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。ペルオキシソーム病の病因物質の解析については、組織レベルでの解析系の構築が完了し、新規異常脂質の構造解析を行うことができた。

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

投稿準備中

2. 学会発表

第57回日本脂質生化学研究会、多段階MRMモードを用いたABCD1ノックアウトマウスの脳の脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、5/28、東京：脂質生化学研究、57、P144-145(2015)

第57回日本脂質生化学研究会、糖脂質解析の為のMS測定条件の最適化の検討、藤原優子・横山和明・他、5/29、東京：脂質生化学研究、57、P212-213(2015)

第40回医用マススペクトラム学会、Abcd1ノックアウトマウスの脳の脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、9/18、浜松、JSBMS letters、40、p84(2015)

第9回メタボロームシンポジウム、Abcd1ノックアウトマウスの脳のリン脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、9/30、三島：第9回メタボロームシンポジウム要旨集、P33(2015)

第57回先天代謝異常学会、ESI-LC/MSを用いたAbcd1ノックアウトマウスの脳のリン脂質解析、濱弘太郎・横山和明・他、11/13、大阪：日本先天代謝異常学会雑誌、31、p189(2015)

第57回先天代謝異常学会、糖脂質解析の為のMS測定条件の最適化の検討、藤原優子・横山

和明・他、11/13、大阪：日本先天代謝異常学会
雑誌、31、p190 (2015)

日本薬学会第 136 年会、LC-MS/MS による
Abcd1 ノックアウトマウス脳の極長鎖脂肪酸
含有リン脂質分子種の解析と糖脂質解析法の
検討、横山和明・他、3/29、横浜(2016)受理済

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

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： 今中 常雄 （富山大学大学院医学薬学研究部 教授）

研究要旨： 副腎白質ジストロフィー（ALD）ガイドライン作成に取り組んだ。ロレンツォオイルのクリニカルエッセション（CQ）については、「ALD 大脳型発症後のロレンツォオイル投与は推奨されるか」を設定し、アウトカムの内容、益もしくは害、重要度を考慮し、関連論文を検索することにより、推奨文（案）を作成した。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

守田雅志：富山大学大学院医学薬学研究部・
准教授

川口甲介：富山大学大学院医学薬学研究部・
助教

- 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

厚生労働省における難治性疾患等政策研究事業では、特定疾患（難病）についてのガイドラインの策定が求められている。客観的な評価に基づく ALD ならびにペルオキシソーム病に関するガイドラインを作成し、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択を可能にする。

作成にあたっては、昨年度、本研究班で作成したライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き、難病テキスト、日本造血細胞移植学会のガイドライン等を参考とすることにした。当分担研究者は、他の分担研究者3名と協力し、ロレンツォオイルの CQ の作成を以下の手順で進めた。

B. 研究方法

昨年度における ALD ならびにペルオキシソーム病に関する診断基準の作成を踏まえ、ALD ガイドライン作成委員会を作った。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、システマティックレビュー委員、クリニカルエッセション（CQ）と推奨文（案）の作成担当を決めた。

① 「ALD 発症後のロレンツォオイル投与は推奨されるか」を CQ として作業を進めることとした。

② ALD とロレンツォオイル投与に関連する文献検索を以下のキーワードを対象に行なった。

#1 adrenoleukodystrophy and lorenzo's oil: 101

#2 adrenoleukodystrophy and erucic acid: 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

（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。

以上のように文献検索:176 編を一次対象とした。次いで、投与時期や効果の不明な論文、症例がわからない著書や総説、英語・日本語以外の論文等を不採択とし、対象論文を 44 報に絞り込んだ。

C. 研究結果

ガイドラインの記載項目は以下の構成とすることにした。

- ① 概要
 - a. 定義
 - b. 疫学
 - c. 病因・病態
 - d. 症状
 - e. 治療
 - f. 予後

③ アウトカムについては、当初以下の8項目を設定し、重要度を決めた。

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

O7: リンパ球減少 害 6点

O8: Natural Killer cell 活性低下 害 4点

なお、44 論文中、O7 ならびに O8 については記載されている論文がそれぞれ1報であるため削除した。

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、コメントを作成した。

⑤ 論文症例の評価を集計表に統合し、全員で回覧し、推奨文(案)を検討した。

⑥ それをもとに以下の推奨文(案)とコメントを作成し、第4回班会議の意見を参考に一部修正した。

推奨文(案)

「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以上の作業をシステマティックレビュー委員に提示して評価を受ける予定である。

⑧ 最終案の作成(エビデンスレベル、推奨度)

次年度は b. 造血幹細胞移植の CQ と推奨文作成を進める。

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ことになった。設定した CQ 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ことになった。

E. 結論

ALD 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、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択に有用な内容とする。

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

該当なし

2. 実用新案登録

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

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： 小林 博司（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター）

研究要旨： 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、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。その準備としてクリニカルクエスチョンに対するアウトカムを設定を行った。

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. 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、システマ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

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、以下の手順を進めた。

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。

この準備として

1) 副腎白質ジストロフィー大脳型発症後の造血細胞移植は無治療群に比して生命予後を改善するか？

2) 副腎白質ジストロフィー大脳型発症後の造血細胞移植は無治療群に比して知的予後を改善するか？

のクエストが課題とされ、

1) に対するアウトカムの設定として

O1 5 年生存率 益 9 点

O2 1 年生存率 益 9 点

2) に対するアウトカムの設定として

O1 performance IQ 益 9 点

O2 full scale IQ 益 9 点

O3 MRI Loes score 益 6 点

O4 NFS 神経機能スコア 益 6 点

の項目を提出した。これらについては論文に掲載された全症例を検討集計し、推奨文案を作成する予定である。

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トンに対しては、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

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

- 1) Disease modeling and lentiviral gene transfer in patient-specific induced pluripotent stem cells from late-onset Pompe disease patient. Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Era T, Kimura S, Eto Y, Ida H, Ohashi T. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2015 Jul 8;2:15023. doi: 10.1038/mtm.2015.23. eCollection 2015.
- 2) A method for measuring disease-specific iduronic acid from the non-reducing end of glycosaminoglycan in mucopolysaccharidosis type II mice. Shimada Y, Wakabayashi T, Akiyama K, Hoshina H, Higuchi T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. *Mol Genet Metab.* 2016 Feb;117(2):140-3. Epub 2015 May 21.
- 3) Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Neuropathic Phenotype in Murine Model of Mucopolysaccharidosis Type II. Wakabayashi T, Shimada Y, Akiyama K, Higuchi T, Fukuda T, Kobayashi H, Eto Y, Ida H, Ohashi T. *Hum Gene Ther.* 2015 Jun;26(6):357-66.
- 4) Effect of donor chimerism to reduce the level of glycosaminoglycans following bone marrow transplantation in a murine model of mucopolysaccharidosis type II. Yokoi K, Akiyama K, Kaneshiro E, Higuchi T, Shimada Y, Kobayashi H, Akiyama M, Otsu M, Nakauchi H, Ohashi T, Ida H. *J Inher Metab Dis.* 2015 Mar;38(2):333-40. doi:

- 5) Proteasome Inhibitor Bortezomib Enhances the Activity of Multiple Mutant Forms of Lysosomal α -Glucosidase in Pompe Disease. Shimada Y, Nishimura E, Hoshina H, **Kobayashi H**, Higuchi T, Eto Y, Ida H, **Ohashi T**. JIMD Rep. 2015;18:33-9.
- 6) 「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.

2. 学会発表等

- 1) 遺伝子治療の対象疾患の現行治療法の現状と問題点 第21回日本遺伝子細胞治療学会 シンポジウム 「遺伝性疾患の医療と遺伝子治療 現状と未来」 2015年7月 大阪
- 2) ウイルスベクターを用いた先天性代謝異常症の遺伝子治療 第57回日本先天代謝異常学会 シンポジウム1「脳を標的とした先天代謝異常症の治療戦略」 2015年11月 大阪

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

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

分担研究者： 成田 綾 （鳥取大学医学部脳神経小児科 助教）

研究要旨

ライソゾーム病の診断・治療のガイドラインを作成する一環として、本年度は副腎白質ジストロフィーの診療ガイドライン作成に着手した。今年度はロレンツォオイルに関連する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、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、発刊に繋げていく。

A. 研究目的

稀少難病であるライソゾーム病のなかでも今年度は副腎白質ジストロフィー（以下 ALD）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

ALD ガイドラインの作成として、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、システマ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。本作業は学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

ALD ガイドラインの作成としては、ガイドラインの記載項目を以下とした。

- 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した。

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、さらに委員間で検討して 44 報に絞り込んだ。
- 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、コメントを作成した。
- ⑤ 論文症例の評価を集計表に統合
- ⑥ それをもとに推奨文（案）を作成：

「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（低エビデンス）。

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、推奨度）

次年度は b. 造血細胞移植に関する CQ と推奨文作成を進める予定である。

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チョンに対しては、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。

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、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 なし

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。)

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

ライゾゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査

分担研究者： 酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻）

研究要旨

ライゾゾーム病・ペルオキシソーム病は希少難病の代表的疾患群であるため、その病態生理の解明や治療法の開発には症例の集積が必要である。そのために本研究ではライゾゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査の実施に向けて、その方法論の検討を行った。今年度は一次調査を実施し、今後現在の日本人における、できるだけ正確な患者数や臨床像、自然歴の把握、解明を目指した2次調査を行う予定である。

全国疫学調査班員構成

酒井規夫，松田純子，坪井一哉，井田博幸，遠藤文夫，衛藤義勝

研究協力者

掛江直子，中村好一，橋本修二，鈴木貞夫

A. 研究目的

ライゾゾーム病・ペルオキシソーム病は希少難病の疾患群である。したがって、その病態生理の解明や治療法の開発には、個々の症例の集積が必要である。近年、ライゾゾーム病・ペルオキシソーム病の予後は診断技術の進歩や病態生理の解明、新しい治療法の開発により多様化している。こうした変化に対応し、将来を予測した適切な難病対策を進めるためには、できるだけ正確な患者数の把握、個々の患者の臨床像やQOLの把握、分析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

ライゾゾーム病、ペルオキシソーム病患者に関する、全国疫学調査の方法については、厚生労働省難治性疾患克服研究事業、特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）によって作成された、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第2版）編著 川村 孝」を参考にして、難病疫学班の中村好一先生、橋本修二先生、鈴木貞夫先生との審議の上検討した。

また病院データベースとしては株式会社ウェルネスのものを採用した。

C. 研究結果

一次調査；まず、全国調査を行うにあたり、ライゾゾーム病、ペルオキシソーム病を1例でも過去3年間（2013年4月1日から2016年3月31日）の期間に診療した医師に一次調査を行うこととした。送付先の病院、診療科については、上記マニュアルに従い行った。

調査対象診療科の選定；ライゾゾーム病、ペルオキシソーム病の症状は多岐にわたるため、診療科の完全な選定は困難である。しかしながら小児科とともに、医療法で標榜の認められている診療科として循環器科、神経内科、神経科を対象とすることにした。

調査対象機関の選定；前述のマニュアルに従い、上記4診療科のいずれかを有する病院について、下記4条件を満たすように調査対象機関を設定した。

- (1) 全病院が対象
- (2) 抽出率は全体で約20%
- (3) 抽出は層化無作為抽出とし、層は8つ
 - ① 大学医学部 (医科大学) 附属病院
 - ② 500床以上の一般病院
 - ③ 400~499床の一般病院
 - ④ 300~399床の一般病院
 - ⑤ 200~299床の一般病院
 - ⑥ 100~199床の一般病院
 - ⑦ 99床以下の一般病院
 - ⑧ とくに患者が集中すると考えられる特別な病院 (特別階層病院)
- (4) 各層の抽出率は、それぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%

まず、⑧の特別階層病院は、小児慢性特定疾患の症例をここ3年間にわたり1回でも4症例以上登録経験のある機関を選別し、これは合わせて10施設であった。

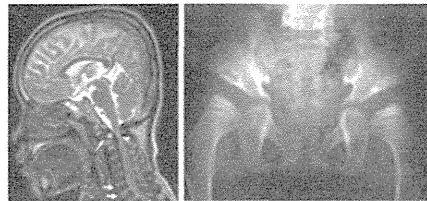
この施設を除き、入院の一般病床数が20床以上ある病院を上記7つの階層に分類し、それぞれの階層の抽出率で単純に抽出を行った。①と②の階層に当たる機関は全部で352施設あり、③の階層の施設は214施設あり、80%で抽出して171施設を選定した。階層④の病院は352病院で40%の抽出率で140施設、階層⑤の病院は411病院で20%の抽出率で82施設、階層⑥は1015病院で10%の抽出率で101施設、階層⑦は1962病院で抽出率5%で98施設を対象施設として選択した。

この対象施設に存在する上記4診療科に対して、それぞれのラベルを作成し、一次調査アンケート用紙を葉書で3月中に送付予定である。

一次調査として送付した葉書文面は下記の通り。



〒000-0000
 ○○県……………
 ……………
 □□病院 △△科 診療科長 殿
 (または) 院長 殿



ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病患者に関する全国調査
 ご協力をお願い

診療科長様

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(ファブリー病を含む)に関する調査研究
 主任研究者 衛藤敬彦
 全国調査担当 酒井規夫、掛江直子

拝啓

この度、当調査研究班(衛藤班)では、ライソゾーム病及びペルオキシゾーム病の全国アンケート調査を実施することになりました。前回(平成13年)の調査以降、酵素補充療法等の治療の進歩があった疾患があった一方で、未だ完全な病態解明、診療方針が確立していない疾患も未だ多く残されており、今後の治療法開発のためには、患者実態や診療状況について把握しておくことが重要と考えております。

就きましては、まず一次調査として、貴施設にて治療を受けられたライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の患者様の情報(疾患名、人数)を返信用はがきに記載の上ご返信いただきますようお願いいたします。

調査期間 2013年4月1日から2016年3月31日、貴施設にて一度でも受診されたことのある患者さんを対象といたします。なお、患者様の診療経験がある場合には二次調査を行う予定ですので、その際にもご協力をお願いいたします。

お手を煩わすことになり大変恐縮ですが、全国の難病患者さんの将来の診療向上のための貴重なデータとなりますので、ご協力をお願いいたします。

なお、ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の疾患名に関しては、はがきの3ページ目をご参照ください。また、本調査につき不明の点がありましたら下記までお問い合わせください。

敬具

本調査に関する問い合わせ先

〒565-0871 吹田市山田丘1-7
 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
 生命育成看護科学講座 成育小児科学 酒井規夫
 Tel & Fax: 06-6879-2531 email: norio@saha.med.osaka-u.ac.jp

※ライソゾーム病一覧

1	Gaucher 病	21	ムコ多糖症Ⅰ型
2	Fabry 病	22	ムコ多糖症Ⅱ型
3	Mannose-6-Phosphate 欠乏症(MP-6-NP)	23	ムコ多糖症Ⅲ型
4	GM1 gangliosidosis	24	ムコ多糖症Ⅳ型
5	Tay-Sachs 病	25	ムコ多糖症Ⅴ型
6	Sialidosis 病	26	ムコ多糖症Ⅵ型
7	GM2 gangliosidosis AB 異型	27	ムコ多糖症Ⅶ型
8	Krabbe 病	28	ムコ多糖症Ⅷ型
9	真体白質シロリアシス(MLD)	29	ムコ多糖症Ⅸ型
10	Fabry 病	30	ムコ多糖症Ⅹ型
11	神経セロイドリノスチロシス	31	遺伝性骨髄質(Phenylketonuria)
12	ケルシマン病(ユースヤロニルエースヤロニル欠乏症)	32	マルチプルスルファターゼ欠乏症
13	Polysac 病	33	ムコ多糖症Ⅺ型(1歳未満)
14	シマンマン病	34	ムコ多糖症Ⅻ型
15	シマンマン病	35	ムコ多糖症Ⅼ型
16	カシマン病	36	シスチン尿症
17	アスチマン病(シマンマン病)	37	溶血性貧血
18	シマンマン病、溶血性	38	Niemann-Pick C 型(NPC)
19	シマンマン病	39	Danon 病
20	シマンマン病	40	その他のライソゾーム病

※ペルオキシゾーム病一覧

41	Zellweger 症候群	50	Chondroglucosaminoglycosaminidase 欠乏症 (CGSD-2)
42	骨質異常症(シロリアシス)(NALD)	51	Asialofetoferrinosis/mucopolysaccharidase 欠乏症 (CGSD-3)
43	骨質異常症 (Rabbits 骨) (RC)	52	Paroxysmal (intermittent) OSA hydroxyglutarate 欠乏症
44	Phosphatidylcholine transferase 欠乏症 (PCCT)	53	糖化ヘモグロビン
45	肝腎両臓シロリアシス(ALD)	54	溶血性シロリアシス(溶血性) (ACT)
46	Adip-OSA 欠乏症(欠乏)	55	2-methylcrotonyl-CoA carboxylase 欠乏症 (AMACR)
47	Chondroitinase 欠乏症(CSD)	56	Complex ABCD1 CKD 溶血性 erythrocytosis (CAED1)
48	Stanniocalcin protein X 欠乏症(SCPX)	57	その他のペルオキシゾーム病

- ディ, 大菌恵一, 金子一成編, 診断と治療社, 2015年3月
7. 酒井規夫, 急性呼吸困難で救急外来受診氏診断されたゴーシェ病 II 型の1症例, ゴーシェ病症例集, 井田博幸編, Medical Tribune, 2015年5月
 8. 酒井規夫, 肝脾腫の特徴, カタプレキシ-ニーマンピック病C型の診断と治療, 大野耕策編, 医薬ジャーナル, 2015年6月
 9. 酒井規夫, 組織障害の軽症な時期からERTを開始することの重要性を示唆する1症例, ファブリー病症例集, 衛藤義勝編, Medical Tribune, 2015年12月
- ## 2. 学会発表
- 1) 濱田悠介, 近藤秀仁, 苛原 香, 香川尚己, 酒井規夫, 大菌恵一, 水頭症の鑑別が困難であったムコ多糖症 II 型の兄弟例, 第11回近畿先天代謝異常症研究会, 2015年7月, 大阪
 - 2) 濱田悠介, 近藤秀仁, 苛原 香, 馬殿洋樹, 髭野亮太, 三原聖子, 長谷川泰浩, 成田 淳, 高橋邦彦, 別所一彦, 小垣滋豊, 酒井規夫, 大菌恵一, 肥大型心筋症を合併し, 診断・治療に難渋している糖原病の一例, 第11回近畿先天代謝異常症研究会, 2015年7月, 大阪
 - 3) 波田野希美, 田辺芳美, 土生舞, 研谷美月, 濱崎綾子, 木口里菜, 藤原彩子, 古藤雄大, 古川恵美, 森瞳子, 酒井規夫, 永井利三郎, 東日本大震災被災地域の教員から見た生徒の心理面の変化とそれに対する支援の実態について~震災から3年半後の高等学校教員へのインタビュー調査から~, 第62回大阪小児保健研究会, 2015年9月, 大阪
 - 4) 衛藤義勝, 岩本武夫, 藤崎美和, 梅田稔子, 井田博幸, 高村歩美, 衛藤 薫, 酒井規夫, ニーマンピック C 病の非侵襲性 診断法 : オキシステロール並びに lysoSM 測定の有用性, 第57回日本先天代謝異常学会総会, 2015年11月, 大阪
 - 5) 濱田悠介, 近藤秀仁, 苛原 香, 香川尚己, 酒井規夫, 大菌恵一, ムコ多糖症 II 型合併水頭症について~当院での経験~, 第57回日本先天代謝異常学会総会, 2015年11月, 大阪
 - 6) 苛原 香, 大友孝信, 近藤秀仁, 濱田悠介, Hossain Mohammad Arif, 大菌恵一, 酒井規夫, Krabbe 病患者の病型は2つの変異の COS7 細胞での発現実験における galactocerebrosidase 活性の総和と相関する, 第57回日本先天代謝異常学会総会, 2015年11月, 大阪
 - 7) 酒井規夫, 先天代謝異常症への酵素補充療法, 分野別シンポジウム, 第118回日本小児科学会学術集会, 2015年4月, 大阪
 - 8) 酒井規夫, 治療可能な疾患, ニーマンピック病C型の診断と治療の実際-肝脾腫, 発達遅滞, 眼球運動障害からの気づき-, 教育セミナー, 第118回日本小児科学会学術集会, 2015年4月, 大阪
 - 9) 酒井規夫, ゴーシェ病の診断と治療-新たな選択肢について, ランチョン, 第39回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2015年5月, 千葉
 - 10) 酒井規夫, 髄注による酵素補充療法の開発, シンポジウム, 第57回日本小児神経学会学術集会, 2015年5月, 大阪
 - 11) 酒井規夫, ゴーシェ病治療の新展開-経口ゴーシェ病治療薬, ランチョンセミナー, 第42回小児臨床薬理学会, 2015年, 11月, 熊本

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
3. その他
なし

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査

分担研究者： 松田 純子（川崎医科大学 医学部 学長付・特任教授）

研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は難治性であるばかりでなく稀発性の疾患群であるため、その病態生理の解明や治療法の開発には症例の集積が必要である。本研究ではライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査の実施に向けて、その方法論の検討を行った。次年度は一次調査、二次調査を実施し、現在の日本人における、できるだけ正確な患者数や臨床像、自然歴の把握、解明を目指す。

A. 研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は難治性かつ稀発性の疾患群である。したがって、その病態生理の解明や治療法の開発には、個々の症例の集積が必要である。近年、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の予後は診断技術の進歩や病態生理の解明、新しい治療法の開発により多様化している。こうした変化に対応し、将来を予測した適切な難病対策を進めるためには、できるだけ正確な患者数の把握、個々の患者の臨床像やQOLの把握、分析を行うことが重要となる。本研究では、ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査の実施に向けて、その方法論の検討を行った。

B. 研究方法

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病患者に関する、全国疫学調査の方法論を、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）によって作成された、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第2版）編著 川村 孝」を参考にして、検討した。

C. 研究結果

1) 調査対象疾患の選定

小児慢性特定疾病の登録リストからライソゾーム病およびペルオキシソーム病に該当する疾患名を抽出し、対象疾患とする。

ライソゾーム病およびペルオキシソーム病はきわめて稀発性の疾患群であり、全国疫学調査でなければ正確な実態を把握することは困難である。また、各疾患の診断基準も確立している。

2) 既存データベース利用の可能性

医療費助成制度（小児慢性特定疾病および指定難病）への登録情報は、個人情報保護などの倫理的な問題点に十分配慮したうえで、倫理委員会に申請すれば利用することができることがわかった。これらの制度は難病を対象としたものであることから集計が容易で、時間的、金銭的労力が大幅に削減できる可能性がある。しかし、該当疾患患者がすべて医療受給しているわけではなく、既存の資料のみでは難病の実態が正確には把握できない可能性がある。したがって、患者数や臨床像、治療状況などの正確な把握するためには全国疫学調査が必要である。

3) 調査機関の抽出

調査機関は層化無作為抽出で抽出する。

層は下記の8つとする。

- ① 大学医学部（医科大学）附属病院
- ② 500床以上の一般病院
- ③ 400～499床の一般病院
- ④ 300～399床の一般病院
- ⑤ 200～299床の一般病院
- ⑥ 100～199床の一般病院
- ⑦ 99床以下の一般病院
- ⑧ とくに患者が集中すると考えられる特別な病院（特別階層病院）

各層の抽出率は、それぞれ①100% ②100% ③80% ④40% ⑤20% ⑥10% ⑦5% ⑧100% とする。この方法により従来は不明であった小規模医療機関の受診者の状況もある程度つかむことができる。

全病院の病院番号、所在地、施設名、診療科目などのデータは「病院要覧」（医学書院）をベースとし、それまでの調査で判明した情報を加味して使用する。大学医学部（医科大学）附属病院については、診療科別に送付することも考慮する。

4) 調査用紙の作成

一次調査（はがきで行う）

対象：上記で抽出された日本国内の医療機関

内容：過去3年以内におけるライゾゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の診療経験の有無、有の場合はその病名と患者数を記載してもらおう。疾患リストは封書にして同封あるいはHPに掲載する。

() 病 () 人

() 病 () 人

これにより、患者数の推計ができ、診療経験「有」の医師について二次調査を行う。

二次調査（封書で行う）

対象：1次調査でライゾゾーム病・ペルオキシ

シゾーム病の診療経験「有」と回答した医師すべて。

内容；

診断名；()

病型；()

発症年齢；() 歳、() ヶ月

初発症状；()

診断時年齢；() 歳、() ヶ月

診断方法； 酵素診断 ()

遺伝子診断 ()

生化学診断 ()

病理診断 ()

治療法； 酵素補充療法 ()

酵素製剤名 ()

造血幹細胞移植 ()

臍帯血 ()

血縁 BMT ()

非血縁 BMT ()

肝移植 ()

食事療法 ()

特殊ミルク ()

薬剤療法；() 薬剤名 ()

支持療法；経鼻注入 ()

胃瘻造設 ()

腸瘻造設 ()

気管切開 ()

喉頭離断・摘出 ()

NIPPV ()

人工呼吸器 ()、

24時間 ()、

夜間のみ ()

現在の状況（簡易スコア）

知能；() 点

視力；() 点

聴力；() 点

言語；() 点

歩行；() 点

巧緻運動；() 点

嚥下；() 点

呼吸；() 点
排泄；() 点
学校・就労；() 点
総合評価；() 点

D. 考察

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は超稀少難病であり、全国疫学調査でなければ正確な実態を把握することは困難である。また最後の全国疫学調査から10年以上が経過しており、本研究班において実施する意義は高い。

本年度の検討により、全国疫学調査は、患者数推計のための一次調査と、臨床疫学像を把握するための二次調査からなること、手順としては、調査対象疾患の決定→調査機関の決定→調査用紙・発送ラベルの作成→倫理面の手続き→一次調査の発送および回収→一次調査の集計患者数の推計→二次調査の発送および回収→二次調査の集計→二次調査の分析→結果の公表という流れで行うのが妥当である。

一次調査はできるだけ多数の医療機関に対して行う必要があるが、医療機関を層化無作為抽出法を用いて抽出することで、より偏りなく、洩れなく医療機関を抽出できることがわかった。調査はがきの回収率を高めるためには回答が容易であることが重要であり、上述の簡潔な内容とした。調査機関の選定に際しては、医療費助成制度（小児慢性特定疾病および指定難病）への登録情報などの既存データベースを利用して、患者集積性が高い施設を選んで協力を要請することも有用と考えられた。

二次調査においても、質問が詳細すぎると返送率が低下するので、調査項目数を限定し、回答しやすい質問形式にする必要があると考え、上述の調査用紙案を作成した。

E. 結論

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者数を正確に把握し、治療選択に違いがあるか、予後やQOLに向上があるか、社会的な支援体制は十分か、などを検証するためには全国疫学調査が必要である。

全国疫学調査は、する側もされる側も大変な手間と時間とを要し、費用も相当額に上ることから十分な計画と準備をして開始することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoneshige A, Muto M, Watanabe T, Hojo H, **Matsuda J**. The effects of chemically synthesized saposin C on glucosylceramide- β -glucosidase. Clin Biochem. 2015, 48 (16-17): 1177-1180.
- 2) **松田純子**. 糖鎖蓄積症. 糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック. 一創薬・医療から食品開発まで. (株) エヌ・ティー・エス, 215-220, 2015.

2. 学会発表

- 1) 小野佐保子、**松田純子**、齋藤亜紀、山本剛伸、藤本亘、近河日智、森内浩幸、伊達木澄人、尾内一信. : コレスチミド/エゼチニブ併用療法が有効であったシトステロール血症の1歳女児例. 第118回日本小児科学会学術集会 2015年4月16-19日 大阪.
- 2) **松田純子**、小野公嗣、武藤真長、米重あづさ、吉村 眞一. : プロサポシン過剰発現マウスは網膜視細胞の変性脱落を呈する. 第57回日本脂質生化学会. 2015年5月28-29日 東京.
- 3) **Matsuda J**, Ono K, Watanabe T, Yoneshige A, Muto M, Suzuki A. : Central nervous system pathology in the

phytosphingolipid-deficient mouse. 25th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry. August 23-27, 2015, Cairns, Australia.

- 4) Ono K, Muto M, Yoneshige A, Yoshimura S, **Matsuda J.** : Role of prosaposin in retinal degeneration. 25th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry. August 23-27, 2015, Cairns, Australia.
- 5) **松田純子**、小野公嗣、渡辺 昂、鈴木明身. : スフィンゴ糖脂質セラミド骨格の構造多様性が担う生物機能の解明. 第 20 回日本ライソゾーム病研究会 2015 年 10 月 2-3 日 東京.
- 6) **松田純子**、小野公嗣、渡辺 昂、鈴木明身. : スフィンゴ糖脂質セラミド骨格の構造多様性が担う機能の解明. 第 20 回日本ライソゾーム病研究会 2015 年 10 月 2-3 日 東京.
- 7) 小野佐保子、**松田純子**、齋藤亜紀、山本剛伸、藤本亘、近河日智、森内浩幸、伊達木澄人、尾内一信. : コレスチミド・エゼチニブ併用療法が有効であったシトステロール血症の 1 歳女児例. 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会 2015 年 10 月 8-10 日 東京.
- 8) **松田純子**. : スフィンゴ脂質代謝異常症の基礎と臨床. 第 5 回 岡山ライソゾーム病セミナー(特別講演)2015 年 11 月 12 日 岡山
- 9) **松田純子**. : スフィンゴ糖脂質の機能と疾患—遺伝子改変マウスから見えてきた生物機能—. 第 5 回 岡山ライソゾーム病セミナー(招待講演)2015 年 11 月 26 日 倉敷.
- 10) **松田純子**、小野公嗣、鈴木衣子、鈴木明身. : フィトスフィンゴ脂質欠損マウス中枢神経系の病態解析. BMB2015 (第 87 回日本生化学会大会と第 38 回日本分子生物学

会年会の合同大会) 2015 年 12 月 1-4 日 神戸.

- 11) **松田純子**. : スフィンゴ脂質の構造多様性が担う生物機能. 東北薬科大学 分子生体膜研究所セミナー(招待講演)2015 年 12 月 14 日 仙台. (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。)

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

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

分担研究者： 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）

研究要旨

ファブリー病はリソソーム水解酵素の1つである α -galactosidase 活性が正常値より不足あるいは欠損しているため、全身の血管壁、血管内皮系細胞、一部の神経系など多くの組織や体液中に globotriaosylceramide (GL-3) などの糖脂質が蓄積する糖脂質代謝異常症である。酵素補充療法は 2001 年には欧州で、2003 年には米国で承認され発売が開始された。本邦では 2004 年に承認・販売された。現在 (2011 年 12 月)、本邦では推定で約 400 名の方が酵素補充療法を受けている。

本研究の目的は、ファブリー病患者における臨床所見の評価を行い、現時点での実態を把握することである。調査方法は、名古屋セントラル病院を受診されたファブリー病患者 58 名を対象とし、当院受診時より現在に至るまでを観察期間とし、既存の電子カルテから情報を収集した。調査項目は、性別、年齢分布などの基本属性に加え、発症時年齢分布、酵素活性、臨床所見などの調査項目を集計・解析した。このことは、現在行われている酵素補充療法の安全性や有効性、治療の適応や開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。さらに、今後、本邦におけるライソゾーム病の全国調査を予定している。

A. 研究目的

ファブリー病はリソソーム水解酵素の1つである α -galactosidase 活性が正常値より不足あるいは欠損しているため、全身の血管壁、血管内皮系細胞、一部の神経系など多くの組織や体液中に globotriaosylceramide (GL-3) などの糖脂質が蓄積する糖脂質代謝異常症である。遺伝子座は X 染色体 (Xq21.33-q22) で、遺伝形式は X 連鎖劣性遺伝である。ヘミ接合体の男性では四肢疼痛、被角血管腫、低汗症、角膜混濁、心・腎および脳血管障害などが出現し、ヘテロ接合体の女性では無症状のものから重症のものまで多様である。本疾患の推定発症率は、欧米男性において、およそ 4 万人に 1 人と報

告されている。

酵素補充療法は 1998 年に米国で遺伝子組換えヒト α -galactosidase の第 1/2 相臨床試験が開始され、翌年には欧米で第 3 相臨床試験が開始となった。その後、2001 年には欧州で、2003 年には米国で承認され発売が開始された。本邦では 1999 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000 年に臨床試験が開始され、2004 年 1 月に承認、4 月に販売された。現在 (2016 年 1 月)、本邦では推定で約 700 名の方が酵素補充療法を受けている。

本研究の目的は、ファブリー病患者における臨床所見の評価を行い、現時点での実態を把握することである。このことは、現在行