

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クリニカルエッセンスを設定し、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。

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

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げた。

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。

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

診断基準

造血細胞移植ガイドライン

発症前診断の推奨とフォローアップ指針

トピックス a. 遺伝子治療

b. マスクリーニング

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。

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？

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

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

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

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

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)。

以上の作業を SR 委員に提示して評価・検証最終案の作成(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. ライソソ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