

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クエスション（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

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

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、システムティックレビュー委員、クリニカルクエスション（CQ）と推奨文（案）の作成担当を決めた。

「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。

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。

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

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。

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。

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。

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)。

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。

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