

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。

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、以下の手順を進めた。

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

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）。

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。

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？

のクエスチョンが課題とされ、

1) に対するアウトカムの設定として

01 5年生存率 益 9点

02 1年生存率 益 9点

2) に対するアウトカムの設定として

01 performance IQ 益 9点

02 full scale IQ 益 9点

03 MRI Loes score 益 6点

04 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 Inherit 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