

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臨床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