

## 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： 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

ライソゾーム病・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。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

ライソゾーム病・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、分析を行うことを目的とした。

#### 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、ライソゾーム病、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；ライソゾーム病、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

大学医学部(医科大学)附属病院  
 500床以上の一般病院  
 400~499床の一般病院  
 300~399床の一般病院  
 200~299床の一般病院  
 100~199床の一般病院  
 99床以下の一般病院

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、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。

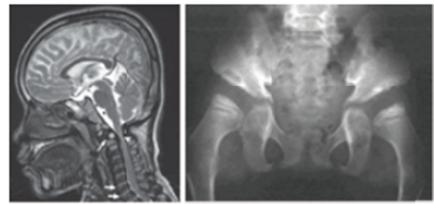
この施設を除き、入院の一般病床数が20床以上ある病院を上記7つの階層に分類し、それぞれの階層の抽出率で単純に抽出を行った。との階層に当たる機関は全部で352施設あり、の階層の施設は214施設あり、80%で抽出して171施設を選定した。階層の病院は352病院で40%の抽出率で140施設、階層の病院は411病院で20%の抽出率で82施設、階層は1015病院で10%の抽出率で101施設、階層は1962病院で抽出率5%で98施設を対象施設として選択した。

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



**ライゾゾーム病、ベ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  
 ライゾゾーム病(ファブリ病を含む)に関する調査研究  
 主任研究者 衛藤 義勝  
 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、ライゾゾーム病及びベ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ゾゾーム病、ベルオキシゾーム病患者様の情報(疾患名、人数)を返信用紙がきにて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、ご協力よろしくお願い申し上げます。

なお、ライゾゾーム病、ベ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、本調査につきご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 酒井則夫  
 Tel & Fax: 06-6879-2531 email: [norio@sahs.med.osaka-u.ac.jp](mailto:norio@sahs.med.osaka-u.ac.jp)

ライゾゾーム病 一覧	
1	Gaucher 病
2	Fabry 病
3	Niemann-Pick A 型(症) (NPA/NPS)
4	GMI gangliosidase
5	Tay-Sachs 病
6	Sekouhji 病
7	GMI gangliosidase AD 異常
8	Krabbe 病
9	先天性白質ジストロフィー(MLD)
10	Fabry 病
11	神経セロイドリフトスチアノーシス
12	コアルゼンシス、シスチオサロムレスチアノシス
13	Rett 病
14	α-マンノシドーシス
15	β-マンノシドーシス
16	コジドーシス
17	アスプレノグルコサリドシス
18	シンドラニ、難病
19	シンドラニ
20	ガラクタリドーシス
21	ムコ多糖症 I 型
22	ムコ多糖症 II 型
23	ムコ多糖症 III 型
24	ムコ多糖症 IV 型
25	ムコ多糖症 V 型
26	ムコ多糖症 VI 型
27	ムコ多糖症 VII 型
28	ムコ多糖症 VIII 型
29	ムコ多糖症 IX 型
30	ムコ多糖症 X 型
31	先天性白質ジストロフィー(MLD)
32	先天性白質ジストロフィー(MLD)
33	マルファリスチアノシス
34	ムコポリサッカリドーシス
35	ムコポリサッカリドーシス
36	シスチオサロムレスチアノシス
37	難病/未分類
38	Niemann-Pick C 型(NPC)
39	Canavan 病
40	その他のライゾゾーム病

ベルオキシゾーム病 一覧	
51	Zellweger 症候群
52	先天性胆道閉塞症(先天性胆道閉塞症)
53	先天性胆道閉塞症(先天性胆道閉塞症)
54	Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1(RCCP-1)
55	先天性胆道閉塞症(先天性胆道閉塞症)
56	先天性胆道閉塞症(先天性胆道閉塞症)
57	D-bifunctional protein 欠損症(DBP)
58	Steroid carrier protein X 欠損症(SCPX)
59	Dihydroxyacetonephosphate acyltransferase 欠損症(DCAP-2)
60	Allyl-diphosphate acyltransferase 欠損症(ADCAP)
61	Rubrum 病(phytanoyl-CoA hydroxylase 欠損症)
62	難病/未分類
63	先天性胆道閉塞症 I 型(ACT1)
64	先天性胆道閉塞症 II 型(ACT2)
65	先天性胆道閉塞症 III 型(ACT3)
66	Cortisol 17β-dehydrogenase 欠損症(CADDS)
67	Cortisol 17β-dehydrogenase 欠損症(CADDS)
68	その他のベルオキシゾーム病

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病患者に関する全国調査

一次調査回答欄

疾患名	人数

回答者

ご氏名	
施設名	
診療科	
住 所	
連絡先	(電話) (email)

D. 考察

ライソゾーム病・ペルオキシソ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、疫学調査班のマニュアルに則った方法で遂行することが重要と考えられるため、極力研究協力者の意見に従った形で一次調査を企画した。今後、患者数推計のための一次調査の結果を解析し、臨床疫学像を把握するための二次調査を遂行する予定である。

E. 結論

全国疫学調査の一次アンケート用紙送付を年度内に行った。来年度にかけてその結果の解析、2次調査を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Hossain MA, Higaki K, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N., Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for late-onset GALC mutations., *J Hum Genet.* 2015 Sep;60(9):539-45
- Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N., Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on  $\beta$ -galactosidase activities in fibroblasts., *Brain Dev.* 2016 Feb;38(2):175-80.
- Shibazaki T, Hirabayashi K, Saito S, Shigemura T, Nakazawa Y, Sakashita K, Takagi M, Shiohara M, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Koike K., Clinical and laboratory outcomes after umbilical cord blood transplantation in a patient with mucopolipidosis II alpha/beta., *Am J Med Genet A.* 2016 Jan 20. doi: 10.1002/ajmg.a.37563. [Epub ahead of print]
- Kato S, Yabe H, Takakura H, Mugishima H, Ishige M, Tanaka A, Kato K, Yoshida N, Adachi S, Sakai N, Hashii Y, Ohashi T, Sasahara Y, Suzuki Y, Tabuchi K., Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: A report from the Research Committee on Transplantation for Inborn Errors of Metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation., *Pediatr Transplant.* 2016 Mar;20(2):203-14
- 酒井規夫, ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き, 診断と治療社, 2015年3月
- 酒井規夫, これでOK 小児救急ケーススタ

- ディ, 大園恵一, 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, カタプレキシー, 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, 大園恵一, 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, 大園恵一, 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 : オキステロール並びに lysoSM 測定の有有用性, 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, 大園恵一, 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, 大園恵一, 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