

## 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： 松田 純子（川崎医科大学 医学部 学長付・特任教授）

### 研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は難治性であるばかりでなく稀発性の疾患群であるため、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。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。次年度は一次調査、二次調査を実施し、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、解明を目指す。

### A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病は難治性かつ稀発性の疾患群である。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、分析を行うことが重要となる。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。

### 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論を、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、検討した。

### C．研究結果

#### 1) 調査対象疾患の選定

小児慢性特定疾病の登録リストからライソゾーム病およびペルオキシソーム病に該当する疾患名を抽出し、対象疾患とする。

ライソゾーム病およびペルオキシソーム病はきわめて稀発性の疾患群であり、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、各疾患の診断基準も確立している。

#### 2) 既存データベース利用の可能性

医療費助成制度（小児慢性特定疾病および指定難病）への登録情報は、個人情報保護などの倫理的な問題点に十分配慮したうえで、倫理委員会に申請すれば利用することができることがわかった。これらの制度は難病を対象としたものであることから集計が容易で、時間的、金銭的労力が大幅に削減できる可能性がある。しかし、該当疾患患者がすべて医療受給しているわけではなく、既存の資料のみでは難病の実態が正確には把握できない可能性がある。したがって、患者数や臨床像、治療状況などの正確な把握するためには全国疫学調査が必要である。

### 3) 調査機関の抽出

調査機関は層化無作為抽出で抽出する。

層は下記の8つとする。

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）

各層の抽出率は、それぞれ 100% 100% 80% 40% 20% 10% 5%

100% とする。この方法により従来は不明であった小規模医療機関の受診者の状況もある程度つかむことができる。

全病院の病院番号、所在地、施設名、診療科目などのデータは「病院要覧」（医学書院）をベースとし、それまでの調査で判明した情報を加味して使用する。大学医学部（医科大学）附属病院については、診療科別に送付することも考慮する。

### 4) 調査用紙の作成

一次調査（はがきで行う）

対象：上記で抽出された日本国内の医療機関

内容：過去3年以内におけるライゾゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の診療経験の有無、有の場合はその病名と患者数を記載してもらう。疾患リストは封書にして同封あるいはHPに掲載する。

（ ）病 （ ）人

（ ）病 （ ）人

これにより、患者数の推計ができ、診療経験「有」の医師について二次調査を行う。

二次調査（封書で行う）

対象：1次調査でライゾゾーム病・ペルオキ

シゾーム病の診療経験「有」と回答した医師すべて。

内容；

診断名；（ ）

病型；（ ）

発症年齢；（ ）歳、（ ）ヶ月

初発症状；（ ）

診断時年齢；（ ）歳、（ ）ヶ月

診断方法； 酵素診断 （ ）

遺伝子診断 （ ）

生化学診断 （ ）

病理診断 （ ）

治療法； 酵素補充療法（ ）

酵素製剤名（ ）

造血幹細胞移植（ ）

臍帯血（ ）

血縁 BMT（ ）

非血縁 BMT（ ）

肝移植 （ ）

食事療法 （ ）

特殊ミルク （ ）

薬剤療法；（ ）薬剤名（ ）

支持療法；経鼻注入 （ ）

胃瘻造設 （ ）

腸瘻造設 （ ）

気管切開 （ ）

喉頭離断・摘出 （ ）

NIPPV （ ）

人工呼吸器 （ ）

24時間（ ）

夜間のみ（ ）

現在の状況（簡易スコア）

知能；（ ）点

視力；（ ）点

聴力；（ ）点

言語；（ ）点

歩行；（ ）点

巧緻運動；（ ）点

嚥下；（ ）点

呼吸 ; ( ) 点  
排泄 ; ( ) 点  
学校・就労 ; ( ) 点  
総合評価 ; ( ) 点

#### 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、患者数推計のための一次調査と、臨床疫学像を把握するための二次調査からなること、手順としては、調査対象疾患の決定 調査機関の決定 調査用紙・発送ラベルの作成 倫理面の手続き 一次調査の発送および回収 一次調査の集計患者数の推計 二次調査の発送および回収 二次調査の集計 二次調査の分析 結果の公表という流れで行うのが妥当である。

一次調査はできるだけ多数の医療機関に対して行う必要があるが、医療機関を層化無作為抽出法を用いて抽出することで、より偏りなく、洩れなく医療機関を抽出できることがわかった。調査はがきの回収率を高めるためには回答が容易であることが重要であり、上述の簡潔な内容とした。調査機関の選定に際しては、医療費助成制度（小児慢性特定疾病および指定難病）への登録情報などの既存データベースを利用して、患者集積性が高い施設を選んで協力を要請することも有用と考えられた。

二次調査においても、質問が詳細すぎると返送率が低下するので、調査項目数を限定し、回答しやすい質問形式にする必要があると考え、上述の調査用紙案を作成した。

#### E . 結論

ライソゾーム病・ペルオキシソーム病患者数を正確に把握し、治療選択に違いがあるか、予後やQOLに向上があるか、社会的な支援体制は十分か、などを検証するためには全国疫学調査が必要である。

全国疫学調査は、する側もされる側も大変な手間と時間とを要し、費用も相当額に上ることから十分な計画と準備をして開始することが重要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoneshige A, Muto M, Watanabe T, Hojo H, **Matsuda J**. The effects of chemically synthesized saposin C on glucosylceramide- $\beta$ -glucosidase. Clin Biochem. 2015, 48 (16-17): 1177-1180.
- 2) **松田純子**. 糖鎖蓄積症 . 糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック . - 創薬・医療から食品開発まで - . (株) エヌ・ティ・エス , 215-220 , 2015 .

##### 2. 学会発表

- 1) 小野佐保子、**松田純子**、齋藤亜紀、山本剛伸、藤本亘、近河日智、森内浩幸、伊達木澄人、尾内一信 . : コレスチミド/エゼチニブ併用療法が有効であったシトステロール血症の 1 歳女児例 . 第 118 回日本小児科学会学術集会 2015 年 4 月 16-19 日 大阪 .
- 2) **松田純子**、小野公嗣、武藤真長、米重あづさ、吉村 眞一 . : プロサポシン過剰発現マウスは網膜視細胞の変性脱落を呈する . 第 57 回 日本脂質生化学会 . 2015 年 5 月 28-29 日 東京 .
- 3) **Matsuda J**, Ono K, Watanabe T, Yoneshige A, Muto M, Suzuki A. : Central nervous system pathology in the

- phytosphingolipid-deficient mouse. 25<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry. August 23-27, 2015, Cairns, Australia.
- 4) Ono K, Muto M, Yoneshige A, Yoshimura S, **Matsuda J.** : Role of prosaposin in retinal degeneration. 25<sup>th</sup> Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry. August 23-27, 2015, Cairns, Australia.
- 5) **松田純子**、小野公嗣、渡辺 昂、鈴木明身 . : スフィンゴ糖脂質セラミド骨格の構造多様性が担う生物機能の解明 . 第 20 回日本ライソゾーム病研究会 2015 年 10 月 2-3 日 東京 .
- 6) **松田純子**、小野公嗣、渡辺 昂、鈴木明身 . : スフィンゴ糖脂質セラミド骨格の構造多様性が担う機能の解明 . 第 20 回日本ライソゾーム病研究会 2015 年 10 月 2-3 日 東京 .
- 7) 小野佐保子、**松田純子**、齋藤亜紀、山本剛伸、藤本亘、近河日智、森内浩幸、伊達木澄人、尾内一信 . : コレスチミド・エゼチニブ併用療法が有効であったシトステロール血症の 1 歳女児例 . 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会 2015 年 10 月 8-10 日 東京 .
- 8) **松田純子** . : スフィンゴ脂質代謝異常症の基礎と臨床 . 第 5 回 岡山ライソゾーム病セミナー( 特別講演 )2015 年 11 月 12 日 岡山
- 9) **松田純子** . : スフィンゴ糖脂質の機能と疾患 - 遺伝子改変マウスから見えてきた生物機能 - . 第 5 回 岡山ライソゾーム病セミナー ( 招待講演 ) 2015 年 11 月 26 日 倉敷 .
- 10) **松田純子**、小野公嗣、鈴木衣子、鈴木明身 . : フィトスフィンゴ脂質欠損マウス中枢神経系の病態解析 .BMB2015 (第 87 回日本生化学会大会と第 38 回日本分子生物学

会年会の合同大会) 2015 年 12 月 1-4 日 神戸 .

- 11) **松田純子** . : スフィンゴ脂質の構造多様性が担う生物機能 . 東北薬科大学 分子生体膜研究所セミナー ( 招待講演 ) 2015 年 12 月 14 日 仙台 . ( 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  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
特記事項なし