

201510088A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

原発性高脂血症に関する調査研究

平成 27 年度 総括研究報告書

研究代表者 石橋 俊

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
原発性高脂血症に関する調査研究	1
石橋 俊	
(資料) 班会議議事録	8
新規難病 申請書	14
259 レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症	
260 シトステロール血症	
261 タンジール病	
262 原発性高カイロミクロン血症	
263 脳腱黄色腫症	
264 無 β リポタンパク血症	
II. 分担研究報告	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

上記 II. III. IV. については該当する内容なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究代表者 石橋 俊 自治医科大学内分泌代謝科 教授

研究要旨

本研究年度は、我が国の原発性高脂血症のうち、とくに FH（ホモ・ヘテロ接合体含む）、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査である「家族性高コレステロール血症・家族性Ⅲ型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査」研究の施設登録および症例登録の推進を行った。本研究は、患者登録後より前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、上記疾患患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的としている。

平成 27 年 8 月より症例登録を開始し、登録施設および登録症例数は順調に増加している。来年度には他の家族性高コレステロール血症患者を対象とした疫学研究からの登録症例が組み込まれる予定となっており、国内最大級のコホートとなることが予想される。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行に伴い、原発性高脂血症に含まれる稀少な先天性脂質代謝異常疾患として昨年度新規指定難病に申請した、レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、シトステロール血症、タンジール病、高カイロミクロン血症、脳腱黄色腫症、無ベータリポタンパク血症が、新規に指定難病となった。来年度は日本動脈硬化学会の有識者と協議を行うことで、診断基準をより適切なものに改訂していくとともに、同学会より発刊予定「2017 年度版動脈硬化性疾患診療ガイドライン」へ反映させていく方針である。

分担研究者

寺本 民生 帝京大学臨床研究センター
特任教授

山下 静也 りんくう医療センター病院
院長

木下 誠 帝京大学医学部内科学講座
総合内科 教授

武城 英明 千葉大学大学院医学部研究院
教授

荒井 秀典 長寿医療センター病院
副院長

林 登志雄 名古屋大学医学部附属病院
老年内科 講師

島野 仁 筑波大学大学院人間総合科学
研究科 教授

池脇 克則 防衛医科大学校
抗加齢血管内科 教授

後藤田貴也 杏林大学 生化学
教授

斯波真理子 国立循環器病研究センター
病態代謝部 部長

横手幸太郎 千葉大学大学院 医学研究院
細胞治療内科学 教授

宮本 恵宏 国立循環器病研究センター
予防健診部 部長

石垣 泰 東北大学大学院医学系研究科
准教授

岡崎 啓明 東京大学医学部
糖尿病・代謝内科学 助教

野原 淳 金沢大学大学院医学系研究科
特任教授

稲垣 恭子 日本医科大学内科学講座
助教

倉科 智行 自治医科大学内科学講座
病院講師

A. 研究目的

1. 家族性高コレステロール血症・家族性III型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) は、low density lipoprotein (LDL)受容体およびその関連遺伝子の変異による遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は100万人に1人の頻度で認められ、わが国における患者数は、約120人と推定される。FH ホモ接合体は、生下時より著明な高LDLコレステロール血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では30歳まで生きられないとされている。FH ホモ接合体の治療として、現在は定期的なLDLアフェレシスが行われ、患者の予後を大きく改善している。平成21年10月より、FH ホモ接合体は特定疾患に認定されている。一方ヘテロ接合体は日本人の200~500人に1人の頻度で存在するといわれており、ホモ接合体ほどではないものの比較的若年より高コレステロール血症を発症し、冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化性合併症のハイリスク群と考えられている。

家族性III型高脂血症 (Familial type III hypelipoproteinemia, broad β disease) の背景には、アポリポ蛋白 (ア

ポ)E(apolipoproteinE, apoE)の異常、すなわちアポ E2/E2 あるいはアポ E 欠損が存在する。アポ E には野生型の E3 とアイソフォームである E2, E4 が存在し、E3/E3 が大半である。E2/E2 は LDL 受容体との結合能を持たない異常であり、カイロミクロンレムナントや VLDL レムナントが肝臓へと取り込まれず血中に蓄積する。E2/E2 は我が国で 0.2%程度存在すると推察されているが、家族性 III 型高脂血症と診断されている例は 0.01-0.02%と考えられている。本症例においては、高 VLDL レムナント・カイロミクロンレムナント血症を示し、結節性黄色腫や手掌線状黄色腫が出現することがあり、また動脈硬化症による冠動脈疾患や腎動脈狭窄による腎血管性高血圧・下肢動脈狭窄による閉塞性動脈硬化症を引き起こすことが多い。従って、迅速な診断と治療介入が必要となる。総コレステロール値、LDL コレステロール (LDL-C) 値や中性脂肪 (TG) 値は必ずしも高くない場合もあり、特に LDL-C 値はむしろ低下する。血清のポリアクリルアミドゲル電気泳動による broad β pattern の証明やアポリポ蛋白の等電点電気泳動によりアポ E phenotype の確認を参考に、家族性 III 型高脂血症の診断は原発性高脂血症調査研究班 (垂井班) で定められている診断基準を用いて診断がなされている。

高カイロミクロン血症は脂質異常症 WHO 分類での I 型および V 型を指し、カイロミクロン代謝に関与する種々の蛋白の欠損・機能異常を背景として発症する。例

としてリポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症やアポリポ蛋白 C-II 欠損症などがあるが、いずれも診断には遺伝子検査が必要である。高カイロミクロン血症は他の脂質異常症と異なり、急性膵炎を惹起する。しかし高カイロミクロン血症患者のなかでも膵炎を起こさない患者もいれば、重症膵炎を繰り返す患者もおり、予測することが現時点では困難である。高カイロミクロン血症は他疾患や薬剤により惹起されることもある。一般検査では中性脂肪高値の中に含まれることから診断が困難で、稀少なため、高カイロミクロン血症の予後は明らかになっていない。

我が国の原発性高脂血症のうち、とくに FH (ホモ・ヘテロ接合体含む)、家族性 III 型高脂血症、高カイロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査を行い、その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、上記疾患患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的とする。

2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

本研究班が研究対象としてきた疾患のうち、現在指定難病になっている「家族性高コレステロール血症ホモ接合体」が最も予後不良で更なる治療の開発も望まれる疾患である。しかし、原発性高脂血症の中には稀少ではあるが他にも治療法が存在せず、長期にわたり療養が必要な疾患が多く存在する。平成 27 年 1 月に施行された「難病の

患者に対する医療等に関する法律」に基づき新たに指定難病を拡大する方向となったため、本研究班では以下の疾患について新たに診断基準・重症度分類の策定を行った。

高カイルロミクロン血症は繰り返す急性膵炎発作をきたし、発作予防のために脂肪制限が生涯必要である。シトステロール血症は植物ステロール蓄積により高率に早発性心血管疾患を惹起する。タンジール病は低HDL-コレステロール血症や角膜混濁、末梢神経障害などをきたし、早発性心血管疾患を惹起する。レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症(LCAT欠損症)は、低HDL-コレステロール血症のほか、幼少時より進行する腎障害、角膜混濁により長期にわたり日常生活に高度の支障をきたす。無ベータリポタンパク血症は低LDL-コレステロール血症を脂溶性ビタミン吸収障害の結果、早発性認知症や錐体外路症状などの進行性神経障害をきたし日常生活への支障をきたす。脳腱黄色腫症では血清コレスタノール蓄積によって、組織への黄色腫の沈着をきたし認知症、錐体外路症状、精神症状などの神経症状をきたす。

本研究班は昨年度「難病の患者に対する医療等に関する法律」の成立に伴い新規指定難病としてこれらの疾患の診断基準を策定したが、実際の運用に適したかたちに診断基準および重症度分類をさらに改善させる必要がある。

B. 研究方法

1. 家族性高コレステロール血症・家族性Ⅲ

型高脂血症・高カイルロミクロン血症の予後実態調査

本研究への参加に同意した全国の国公立病院、大学病院関連施設および日本動脈硬化学会の会員が所属する医療機関において、研究期間中に来院した原発性高脂血症患者を登録する前向きコホート研究である。

本研究の参加に同意した各研究協力施設は、各施設の倫理委員会承認後、患者登録を開始する。協力施設が独自の倫理委員会を有しない場合は、所属長の許可を得たうえで自治医科大学の倫理審査委員会にて審査する。各研究協力施設の担当者は、本研究への参加について研究対象者から文書による同意を取得できた患者を登録する。一部の症例が多い施設に関しては過去に遡り、症例を登録する。

登録は、Electronic Data Capture システム(以下、EDC)の一つである Research Electronic Data Capture (REDCap)を用いる。(REDCap: 米国で NIH の援助によりヴァンダービルト大学が開発し、アカデミアを中心に世界で広く使われているデータ管理システム。) REDCap 上には個人情報に含まれず、互いの研究者間に個人情報が漏れることはない。各研究協力施設の医師は、本研究に該当する患者が来院した際に、患者を登録し、ベースライン調査項目(後述)を入力する。EDC 上には氏名、住所など個人を特定する情報は含めず、研究 ID のみを用いる。患者の氏名、住所および家族などの連絡先といった個人情報は各研究協力施設の個人情報担当者が保有し、住民票によ

る追跡を必要とする場合にのみ研究全体の個人情報担当者からの照会を行う。過去の患者を本研究に登録する際は、担当医師が REDCap 登録するか、あるいは REDCap に登録する項目を CD-R、または USB にて収集し、データマネジメント担当者が REDCap に情報を入力する。

登録終了後、1 年毎にアウトカム調査を行う。各協力施設の担当者は、イベント発症および死亡の有無を報告する。アウトカム調査時に通院していない患者は、本人または登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に郵送、または電話にて問い合わせる。本研究参加施設以外の医療機関に転院していた場合は、各協力施設担当者が、該当する医療機関にイベント発症時の状況を問い合わせる。

各協力施設で追跡不可能な場合は、各協力施設から全体の個人情報担当者に報告する。研究者は定期的に（4 年に 1 度）患者や登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に直接連絡を取るか、医療機関や公的機関（保健所、都道府県・市町村等）に問い合わせ、診療・介護・転出入・死亡等に関する情報について一定の請求手続き（閲覧、転記、写しの交付等：例、住民票請求、死亡小票請求）を経てアウトカムを把握する。追跡手続きについては研究参加時に説明の上で同意を取得する。

2-3) 測定項目

1) ベースライン調査…患者イニシャル、生年月日（重複登録の確認目的）、性別、満年齢、身長、体重、ウエスト周囲長、血圧、

特徴的身体所見の有無（アキレス腱肥厚、その他の腱黄色腫、結節性黄色腫、扁平黄色腫、手掌線状黄色腫、発疹性黄色腫、角膜輪、その他）の有無、登録時血液検査データ（検査日、採血条件、総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール（総コレステロールがない場合のみ）、血糖値、インスリン、BUN、クレアチニン、GOT (AST)、（以降はデータがあれば入力）GPT (ALT)、 γ -GTP、アルブミン、HbA1c、ヘモグロビン、アミラーゼ、膵型アミラーゼ、リパーゼ、尿酸、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE、apoA-I、apoA-II、Lp(a)、レムナントリポ蛋白コレステロール (RLP-C)、リポ蛋白リパーゼ (LPL)（ヘパリン前後）、血中脂肪酸分画（EPA、AA、EPA/AA 比）、リポ蛋白分画 HPLC 法 (HDL、LDL、IDL、VLDL、Other、その他)、生理学的検査 (PWV、ABI 検査値、12 誘導心電図異常の有無、頸動脈エコーでの狭窄の有無、心エコーでの弁膜症有無)、血族結婚の有無、2 親等以内の家族歴（若年性冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症・高中性脂肪血症）、合併症の有無（耐糖能障害、糖尿病（病型）、慢性腎臓病 (CKD)、末梢動脈疾患 (PAD)、冠動脈疾患（発症年齢、治療内容）、高血圧症、脳梗塞・TIA・脳出血、大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄、胸・腹部大動脈瘤、甲状腺機能低下症、急性膵炎、肝腫大、脾腫、血液疾患、自己免疫疾患）、現在の投薬状況（降圧薬、経口糖尿病薬、糖尿病注射薬、抗血小板薬・抗凝固薬）、服用中の脂質異常症治療薬の種類と用量および開始時期、LDL ア

フェレシスの有無と開始時期および施行頻度、生活習慣（喫煙・飲酒・運動習慣）、栄養士による栄養指導の有無、診断的検査（LDL-R 遺伝子変異、PCSK9 遺伝子変異、ARH 遺伝子変異、その他の遺伝子変異、アポ E 遺伝型、アポ E 表現型、その他の遺伝子検査）、リポ蛋白電気泳動パターン、アポ E 表現型）、アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱厚

2) アウトカム調査…冠動脈疾患の有無（急性心筋梗塞、狭心症）とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の症状、心電図変化の有無、心筋逸脱酵素上昇の有無、経皮的冠動脈インターベンションの有無、経皮的冠動脈血栓溶解療法の有無、冠動脈バイパス術の有無、冠動脈 CT/MRI 検査の有無。）脳血管疾患の有無（脳梗塞・脳出血）とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の神経症状、画像検査の有無とその所見）、心房細動の有無、塞栓源の有無、大動脈弁狭窄症および閉鎖不全症・大動脈弁上狭窄の有無、僧房弁狭窄・三尖弁狭窄および閉鎖不全症の有無、大動脈瘤の有無、末梢血管疾患の有無、急性膵炎の有無

主要評価項目は心血管および脳血管イベント、大動脈瘤、末梢動脈疾患、急性膵炎で、副次的評価項目は全死亡としている。

（倫理面への配慮）

本研究は前向き観察研究であり、研究の遂行に伴う研究対象者本人への身体的不利益・危険性は生じない。予後追跡調査のために説明同意文書での本人の同意に基づき

個人情報収集する。その保管は各研究協力施設であり、他の研究者によるアクセスは不可能である。また収集する個人情報も氏名・住所・電話番号・関係者連絡先と、一般診療の範疇内であり、研究参加者への不利益は発生しないと考える。

2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

国内外の文献や確定診断患者の情報をもとに、原発性高脂血症に関する調査研究班での協議を経て本邦での各疾患の診断基準を策定したが、「難病の患者に対する医療等に関する法律」の運用に適するよう、診断基準および重症度分類の改善を行った。

C&D. 研究結果と考察

1. 家族性高コレステロール血症・家族性Ⅲ型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査

本研究年度は上記研究の開始、データ入力システム（EDC）の調整と、各施設での倫理審査および症例登録が開始された。家族性高コレステロール血症の症例登録については、現在進行している他の家族性高コレステロール血症患者対象の疫学研究に参加している施設に対し本研究への継続参加を呼びかけた結果、多数の施設からの症例移行が予定されている。

2. 遺伝性脂質異常症の診断基準の確立

本研究班が策定し、「難病の患者に対する医療等に関する法律」により新規に難病指

定された6疾患（LCAT欠損症、シトステロール血症、タンジール病、原発性高カイロミクロン血症、脳髄黄色腫症、無 β リポタンパク血症）の診断基準・重症度分類（新規認定申請書類）を添付資料に示す。これらの疾病は稀少疾患であるため、今回策定した診断基準を今後さらに改善していくことで、難病認定の漏れや過剰認定を避けられるものにしていく必要がある。来年度は日本動脈硬化学会の有識者と協議の上で、より適切な診断基準への改訂に取り組んでいく予定である。また2017年改訂予定の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」へ掲載し、周知を図っていく方針としている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 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

日時： 2015 年 7 月 9 日 7:30~8:30

場所： 仙台国際センター 3 階 小会議室 7

出席者：石橋先生、寺本先生、山下先生、木下先生、武城先生、村野先生、荒井先生、林先生、島野先生、鈴木先生、後藤田先生、斯波先生、小倉先生、宮本先生、竹上先生、横手先生、石垣先生、岡崎先生、野原先生、稲垣先生、倉科、野口さん

欠席者：池脇先生

1. PROLIPID 研究について

・今後のタイムスケジュール

倫理審査完了 → アカウント発行 → 症例登録 → 解析 という流れになります。

班員施設は順次アカウント発行に入りたいと考えています。他の施設については JAS Cohort Study の案内と同一時に依頼するという DOT インターナショナルの方針に合わせて募集をかけていく方向です。(倉科)

・初年度となる本年度 9 月の解析項目の検討について

初年度の今年度はアウトカムを調査しないことから、ベースラインでの記述統計がメインとなります。

そのほかに、ベースラインデータを用いた解析で追加すべき項目(相関や四分位などでのパラメータ間の関連、など)があれば、DOT インターナショナル(委託会社)に依頼していきます。(倉科)

2. 国民・一般医啓発活動について

・市民公開講座などの開催の可能性について

1) FH 患者会・公開講座

○資金・場所の問題

4 月に日本循環器学会総会に合わせて、大阪で FH 患者会が発足した。(斯波先生)

企業がサポートしているため、本研究班の共催は今回見送った。今後は開催資金の問題、開催場所の問題を解決していく必要がある。今後、企業のサポートなしでお金をかけずに市民向けの会を開催するとなると、自施設の会議室などを利用した手弁当での開催も視野に入れる必要があるかもしれない。来年の東京での動脈硬化学会で市民公開講座を同時開催できないか、検討していきたい。(石橋先生)

東日本での患者会設立はまだ準備段階だが、やはり学会が後援に入ったほうがよいと思う。(寺本先生)

○ヘテロ接合体患者さんへの情報提供

4 月の患者会発足には関東から 3 人のホモ接合体の患者さんも参加された。前回の公開講座ではホモ：ヘテロ=1:5 くらいだった。(斯波先生)

頻度の高いヘテロ接合体の患者さんも welcome にしていったほうがよい。(山下先生)

FH 患者はホモ接合体の方がメインで参加、ヘテロ接合体はどこまで参加してくれるか。ヘテロ接合体を多く見ている施設(東京医科歯科大、防衛医大、名古屋大、大阪大、国循)と学会とで連携していくのがよい。(石橋先生)

・一般医向け「原発性高脂血症診断の手引き(仮称)」の作成

○一般医での「ヘテロ FH」の診断について

ヘテロ FH という疾患の認知度向上がまず必要。

卒前・卒後教育への働きかけ：

卒前教育：疾患頻度・重要度的に、医師国家試験問題への脂質異常症問題の出題増を依頼していく

卒後教育：レジデントをみているとアキレス腱肥厚の診察が疎かになっている（石橋先生）

循環器内科レジデントへの指導により、ACS 症例のアキレス腱 Xp チェックからのヘテロ FH 診断率が劇的に向上した。（小倉先生）

東大で学生健診約 3000 人/年のうち十数例（LDL-C160 以上で拾い上げ）がヘテロ FH。（岡崎先生）

求められる新規診断法 … 家族歴聴取困難、スタチン投与後、若年（アキレス腱肥厚なし）等の例

○FH 遺伝子診断の家族調査

オランダのようなシステムティックな遺伝子解析追跡はできないか？（石橋先生）

→ 遺伝子検査にはかなりお金がかかるのですべての血縁者への施行は困難。臨床診断例で検討するべき。（山下先生）

今後、同手引き作成に関してご協力をお願いすることになるのでよろしくお願いいたします。（倉科）

・難病情報センターへの情報提供のご依頼

新規指定難病について、難病情報センターへの国民向け情報の記載をお願いしたく存じます。

高カイルロミクロン血症 … 岡崎先生・後藤田先生

LCAT 欠損症 … 横手先生・武城先生

タンジール病 … 山下先生

脳腱黄色腫症 … 木下先生

無ベータリポ蛋白血症 … 野原先生

シトステロール血症 … 荒井先生

3. 「グリベラ®」の日本への導入と、本研究班・PROLIPID 研究とのあり方について

松澤先生からグリベラ（欧州承認済み）のユニキュアという会社から日本での導入を検討しているとのこと。話が合った。LPL 完全欠損の患者に使用したいとのこと。本研究班で把握している LPL 欠損症の患者情報を、企業の治験にダイレクトに提供していくことは基本的にできないと考えるが、どのような関係性が望ましいか？（石橋先生）

完全欠損は頻度が少ないので、ミスセンスも対象ではなかったかとおもう。高カイルロミクロン血症による急性膵炎の発症を 50%に低下するというが、1 億円の薬価。自験例の 8 例の LPL 欠損症では膵炎発症者はいなかった。脂肪摂取量が少なく食事療法で膵炎発症が抑制しやすい本邦の患者における有効性はどの程度かは不明。また、厚労省研究班という立場からは、該当患者に対する情報提供はいいが、ニュートラルな立場を保てるかどうかの問題になるのではないかと。（後藤田先生）

膵炎多数再発既往がある方が基本的な対象疾患であるが、日本人では再発性膵炎が少ないので対象は少なそうである。重症例は乳幼児期に死んでしまうのではないかと。食事を守れば膵炎は起こらないが、食事を守れば繰り返すことはすくないという印象がある。（石橋先生）

急性膵炎を繰り返す人は繰り返すようです。この薬剤の不明な点・デメリットとしては①50%に落とすが、生

涯リスクの低減はよくわからない、②5年後に筋肉のLPLは発現していたが、脂質データはすぐに戻ってしまう、③抗体ができてしまうため1回しか打てない、という点である。(野原先生)

MTP阻害薬のロミタピドも1年3000万円。アフエレスシス離脱できる人もいる。(斯波先生)

レジストリコホートは、本研究班の位置付けやその性格からはあまり直接企業と情報のやり取りをしないほうが無難と考えられる。(石橋先生)

4. 本研究班の今後について

資金が減ってきている。3年1期ではなく単年度ごとの申請になりいつ切られるかわからない。AMEDでの申請をにらんで、そちらで得られた一部研究費をコホートに適応していくことは可能である。今後公募で合致するものがあれば申請を行っていくようにとのことだった。JAS Cohort Studyは初年度700万円でやっていた。原発性と合流してもらうことも(発展的解消)考えている。原発性高脂血症治療薬を開発する企業からの寄付で運用する方向に切り替えることもありうる。(石橋先生)

研究班では動かせなくなった場合に企業にサポートは可能かもしれないが、COIの関係で学会に支えていただくことがよい。企業が患者を抱え込んでいると捉えられかねない。(山下先生)

AHA・ACCでは、企業寄付をプールして、COIを学会が担保したうえで継続的なプロジェクトに資金提供するという方法をとっている。日本動脈硬化学会に寄付をしてもらい、そこからの資金提供を受けることで私企業とPROLIPID研究とで癒着などが疑われない体制にしていくのが大切である。寄付をする企業側へのインセンティブとしては、今後の臨床研究への活用ができるレジストリにする必要がある。(宮本先生)

班会議の持っている役割を明確に、患者さんのメリットを最大化できるような、企業との解決方法を模索していきたい。(石橋先生)

日時： 2016 年 1 月 15 日 15:00～17:00

場所： 日本糖尿病学会事務局 会議室

参加者：石橋先生、山下先生、木下先生、村野先生(武城先生代理)、荒井先生、林先生、島野先生、鈴木先生、斯波先生、前澤先生(横手先生代理)、竹上先生(宮本先生代理)、石垣先生、岡崎先生、稲垣先生、武村先生(国立保健医療科学院)、倉科、野口さん

欠席：寺本先生、武城先生、池脇先生、後藤田先生、横手先生、宮本先生、野原先生

1. 班長挨拶

2. 今年度の報告

- ・新規難病への登録、診断基準・重症度の確定
- ・PROLIPID 研究への参加施設状況・症例登録状況 (別紙 1)

○各施設に CRC を雇用するだけの研究費を配分できないが、PROLIPID として 1 人雇用して、各施設を回って入力補助を行うことはできないか？ → カルテ閲覧権限の問題が解決できれば、CRC を各施設巡回として入力サポートをしてもらうことも可能ではないか？(事前に該当患者の紙カルテを用意しておく、電子カルテ閲覧に各施設の事務担当者が同席するなどの方法がとれば、入力作業を代行してもらえる?)

3. 検討項目

1)各指定難病の臨床個人調査票 : FH を含む 7 疾患の臨床個人調査票について (別紙 2)

→ 各調査票について、作成担当者ではない班員の先生にチェックを依頼していく。

○今までに記入された難病指定医からフィードバックが得られれば改善点を検討できるのではないか？(山下先生)

○FH はホモ・ヘテロという遺伝子での分類ではなく、臨床的重症度により判定する「重症 FH(severe FH)」という概念が、世界的にも重要となってきている。現在の臨床個人調査票では遺伝子必須ではないので対応可能だが、今年には本邦でも重症 FH という観点からの分類に再編されるのに合わせて、難病の基準も見直すことが重要。(斯波先生)

○今後収集されたデータを用いて実態調査をすることを考えると、カテゴリによるチェックボックスだけでなく、数値データも含んでいくことを今後検討していただきたい。(武村先生)

2)PROLIPID 研究

- ・PROLIPID の新規登録勸奨の方法について

○近い地域の顔見知りの先生方には、班員の先生から直接お願いしていただけるならそうしていただく。

○石橋先生の署名(顔写真も?)入りの施設登録依頼文書を作成し、未登録施設へお送りする。

○登録の期限を設けてメール以外の方法でアプローチする必要がある。3 月いっぱいまでのように。

- ・FAME 研究からの症例移行について (竹上先生)

☆方法 A:FAME 事務局から直接 PROLIPID 事務局へデータ移行する場合

FAME 研究での「他の研究へのデータ提供」について変更申請が必要、同意取得も必要

☆方法 B:FAME 事務局から各施設にデータを返却する場合

FAME 研究のデータ内容自体は「各施設の集計データ」であり、PROLIPID で「もともと整理されたデータがあればインポートして解析に用いる」と変更すれば、FAME 研究の倫理的な問題には当たらない。インポート希望施設は返却

されたデータを国循へ送付し、データ変換されたものの返送を受けて、各研究者がインポート作業する。(登録した研究者 ID と登録施設が紐付けされており国循で一括登録はできないため)

施設により症例数が異なるため、データインポートするか、直接入力するかは施設の判断で選択可能とする。

→ インポートする方法は B 案としていく。

施設ごとにデータを切り分けて返却する事務手数料が、FAME 事務局でどの程度費用が掛かるか見積もりが必要。

※費用は可能なら研究班の交付金から？見積もり結果により来年度拋出可能か検討。

•PROLIPID の統計学的解析について : 解析方法を立案するチーム・タスクフォースの立ち上げ

→ 1 年時点での記述統計データを班員で検討しながら、統計解析の必要な項目を検討していくこととする。

•PROLIPID 研究の財源について

研究班への交付が減額方針で、DOT インターナショナルへの委託費 (113 万円/年) 捻出も今後困難が予想される
○AMED での資金獲得を目指していく。

○東京医科歯科大学の財団 (大内先生が副理事長をされている) から補助していただけないか。下門先生に吉田先生から依頼していただくか水上さんに聞いてみる方向で。

○心臓財団で援助を依頼してはどうか。

2)新規難病について

•新規難病の診断基準(・重症度分類)の学会承認獲得について

○学会員の意見をパブリックコメントのように求める必要は特にない。これまでの診断基準もそうだった。(山下先生)

○もし学会承認という形をとるなら、①脂質代謝部会(部会長:三井田先生)で回覧、②2 月あり方委員会で承認、③理事会で承認、という流れになる。

○学会と研究班の提唱する診断基準が異なる、または異論が出てくるのが問題であり、特に手続きを定めることはしていない。学会理事会の議事録に承認されたことが残ることは意味がある。(武村先生)

4. 次年度の本研究班の取り組むべき課題

1)ガイドライン・診断基準・重症度分類の策定

•平成 2017 年度版 日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」の作成 (別紙 3、2012 年度版の縮刷)
新規難病をどこまで盛り込むか、従来の記載に加えるべきポイントなど

①FH の章 (斯波先生)

小児 FH の診断ガイドラインを作成中であり、完成したら回覧したい。

ホモ・ヘテロの概念だけでなく「重症 FH (severe FH)」の概念を盛り込めるか。

新薬が上梓されるのでその記載 (PCSK9 阻害薬、ロミタピド)

②その他の原発性高脂血症の章

新規難病認定となった疾患で、動脈硬化をきたすものの記述 (タンジール病、シトステロール血症、脳腱黄色腫症)

※詳細については紙面の都合上難病情報センターのアドレスを記載

メインとなる疾患はやはり 2012 版同様に FCHL、家族性 III 型となる。

2)次年度の班組織について : 年々減額される予算に対する研究班の規模 等

研究班活動全体に対する御意見

- 研究班本来の活動として今後、新治療の効果・安全性エビデンスの蓄積体制の整備、新規治療法開発に対する提言、シーズ選出から AMED 申請などが重要と考える。
- 特に今年是新薬が発売となるが、慎重な適応の検討が大切である。PCSK9 阻害薬・ロミタピドの適応について(動脈硬化学会と連名で)ステートメントの作成をしていきたい。(斯波先生)
- FCHL については、新たなエビデンスが得られていない疾患であり、少数でも確実な症例を集めて集中的にゲノム解析をしてもいいのではないか？ PROLIPID に合流させることも検討してはどうか。
- 政策研究事業の班員の先生方には、本邦の原発性脂質異常症の診療を向上させるさまざまな方策を示していただくハブの役割を果たしていただきたい。ブレインストーミングのような会議はとても重要で、そこから出た新しい治療・診断法などのシーズを、他の研究費を獲得して育ててほしい。(武村先生)

259 レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

■ 基本情報

受給者番号					
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)		
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)	
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ()				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし		要介護度	1 2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に関する事項

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

必須項目

血中HDLコレステロール値 10mg/dL 未満	1.該当 2.非該当 3.不明
--------------------------	-----------------

A. 症状

1. 蛋白尿、腎機能障害	1.あり 2.なし 3.不明
2. 角膜混濁	1.あり 2.なし 3.不明

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見	
(1) 貧血 (ヘモグロビン値 <11 g/dL)	1.あり 2.なし 3.不明
(2) 赤血球形態の異常 (標的赤血球、大小不同症、奇形赤血球症、口状赤血球)	1.あり 2.なし 3.不明
(3) コレステロールエステル比の低下 (正常 70%)	1.あり 2.なし 3.不明

C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
<input type="checkbox"/> タンジール病 <input type="checkbox"/> アポリポタンパクA-I異常症 <input type="checkbox"/> 肝硬変 <input type="checkbox"/> 劇症肝炎 <input type="checkbox"/> 胆道閉塞 <input type="checkbox"/> 低栄養 <input type="checkbox"/> 悪液質	

D. 遺伝学的検査

遺伝子検査の実施	1. 実施 2. 未実施
<input type="checkbox"/> LCAT遺伝子の変異 <input type="checkbox"/> LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如 変異部位の詳細 ()	

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

<input type="checkbox"/> Definite (必須項目を満たした例において、A、Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの)
<input type="checkbox"/> Probable (必須項目を満たした例において、A、Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの)

■ 検査所見 (該当する項目に☑を記入する)

腎生検所見	1. あり 2. なし 3. 不明
病理所見:	
LCAT 活性測定法	1. 実施 2. 未実施 3. 不明
検査法 <input type="checkbox"/> 内因性基質 <input type="checkbox"/> 外因性基質 (RFU)	
貧血、赤血球異常形態	1. あり 2. なし 3. 不明
Hb g/dL 赤血球形態異常 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	

■ 治療その他 (該当する項目に☑を記入する)

食事療法 (低脂肪食)、薬物療法 (フィブラート、ARB など)	1. 実施 2. 未実施 3. 不明
<input type="checkbox"/> 低脂肪食による食事療法 <input type="checkbox"/> フィブラート薬投与 <input type="checkbox"/> アンジオテンシンII受容体拮抗薬投与	

■ 重症度分類に関する事項

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
-------------------	--------------------

CKD 重症度分類ヒートマップ (該当する項目に☑を記入する)

<input type="checkbox"/> 赤 <input type="checkbox"/> オレンジ <input type="checkbox"/> 黄 <input type="checkbox"/> 緑	
①GFR 区分 (mL/分/1.73 m ²)	<input type="checkbox"/> G1 (正常または高値: ≥90) <input type="checkbox"/> G2 (正常または軽度低下: 60~89) <input type="checkbox"/> G3a (軽度~中等度低下: 45~59) <input type="checkbox"/> G3b (中等度~高度低下: 30~44) <input type="checkbox"/> G4 (高度低下: 15~29) <input type="checkbox"/> G5 (末期腎不全 (ESKD) : <15)
②蛋白尿区分 尿蛋白定量(g/日)あるいは尿蛋白/Cr 比(g/gCr)	<input type="checkbox"/> A1 (正常 0.15 未満) <input type="checkbox"/> A2 (軽度蛋白尿 0.15~0.49) <input type="checkbox"/> A3 (高度蛋白尿 0.50 以上)

■ 人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ記入)

使用の有無	1. あり			
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1. あり 2. なし	
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事 整容 入浴 階段昇降 排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動 トイレ動作 歩行 着替え 排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日:平成 年 月 日 ※自筆または押印のこと

・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)

- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

260 シトステロール血症

■ 基本情報

受給者番号					
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)		
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名 (変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)	
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄 ()				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1 2 3 4 5	
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いづらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いづらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いづらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に関する事項

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

A. 症状

1. 皮膚黄色腫または腱黄色腫の存在	1.あり 2.なし 3.不明
2. 早発性冠動脈疾患 (男性45歳未満、女性55歳未満)	1.あり 2.なし 3.不明

B. 検査所見

血液・生化学的検査所見：血清シトステロール濃度 1mg/dL 以上	1.該当 2.非該当 3.不明
-----------------------------------	-----------------

C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
<input type="checkbox"/> 家族性高コレステロール血症 <input type="checkbox"/> 脳腱黄色腫症	

D. 遺伝学的検査

遺伝子検査の実施	1.実施 2.未実施
<input type="checkbox"/> ABCG5/8遺伝子の変異 変異部位の詳細 ()	

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

<input type="checkbox"/> Definite (Aの1.およびBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの)
<input type="checkbox"/> Probable (Aの1.およびBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの)

Possible (Aの1. 2. およびBを満たすもの)

■ 重症度分類に関する事項

先天性代謝異常症の重症度評価 (一部改変) (I~VI合計 点)

総合評価 (以下のIからVIまでの各評価及び総合点をもとに以下項目に☑を記入する)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 重症(4点の項目が1つでもある場合) | <input type="checkbox"/> 重症(2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合) |
| <input type="checkbox"/> 中等症(加点した総点数が3-6点の場合) | <input type="checkbox"/> 軽症(加点した総点数が0-2点の場合) |

(I~VIの各項目について、該当する項目に☑を記入する)

I 薬物などの治療状況 (以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> a.治療を要しない(0) | <input type="checkbox"/> b.対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している(1) |
| <input type="checkbox"/> c.疾患特異的な薬物治療が中断できない(2) | <input type="checkbox"/> d.急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする(4) |

II 食事栄養治療の状況 (a, bいずれか1つを選択する)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> a.食事制限など特に必要がない(0) | <input type="checkbox"/> b.軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である(1) |
|---|---|

III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査 (画像を含む) の所見 (以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> a.特に異常を認めない(0) | <input type="checkbox"/> b.軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から1.5SDの逸脱) (1) |
| <input type="checkbox"/> c.中等度以上の異常値が継続している (目安として1.5SDから2.0SDの逸脱) (2) | |
| <input type="checkbox"/> d.高度の異常値が持続している (目安として2.0SD以上の逸脱) (3) | |

IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価 (以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> a.異常を認めない(0) | <input type="checkbox"/> b.軽度の障害を認める (目安として、IQ70未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害) (1) |
| <input type="checkbox"/> c.中程度の障害を認める (目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害) (2) | |
| <input type="checkbox"/> d.高度の障害を認める (目安として、IQ35未満や寝たきりの状態) (4) | |

V 現在の臓器障害に関する評価 (以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> a.肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない(0) | |
| <input type="checkbox"/> b.肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの) (1) | |
| <input type="checkbox"/> c.肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの) (2) | |
| <input type="checkbox"/> d.肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) (4) | |

VI 生活の自立・介助などの状況 (以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | | |
|---|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> a.自立した生活が可能(0) | <input type="checkbox"/> b.何らかの介助が必要(1) | <input type="checkbox"/> c.日常生活の多くで介助が必要(2) | <input type="checkbox"/> d.生命維持医療が必要(4) |
|---|---|---|---|

■ 人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし	
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事 整容 入浴 階段昇降 排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動 トイレ動作 歩行 着替え 排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：平成 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知)を参照の上、