

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。今年度は一次調査実施により、特定疾患に認定されている疾患に関する概数の把握を行った。H13年に施行した時の疾患数を上回る疾患数が確認され、疾患認知度の上昇が認められた。

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ユ

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。

その結果、昨年8月までの回収が2305施設から631件の返信があり26.6%の回収率であった。再度督促状を8月に発送し、

1月現在までに1048件、45.7%の回収率となっている。

	5/31/2016		9/26/2016		1/13/2017				
	総送付	総返信	総送付	総返信	総送付	総返信			
全施設（病床ランク）	13304	74	13230	2103	15.9%	3307	25.0%	3919	29.8%
A (500床以上&大学病院)	1832	9	1823	476	26.2%	773	42.5%	878	48.2%
B (400床以上500床未満)	948	3	945	240	25.4%	379	40.1%	415	43.9%
C (300床以上400床未満)	1409	10	1399	320	22.8%	522	37.2%	620	44.3%
D (200床以上300床未満)	1379	7	1372	281	20.4%	488	35.5%	555	40.5%
E (100床以上200床未満)	2922	34	2888	377	13.0%	715	24.8%	852	29.5%
F (20床以上100床未満)	4814	11	4803	409	8.5%	430	9.0%	599	12.5%

	5/31/2016		9/26/2016		1/13/2017				
	総送付	総返信	総送付	総返信	総送付	総返信			
選択施設（病床ランク）	2306	13	2293	611	26.6%	922	40.2%	1053	45.9%
A (500床以上&大学病院)	1026	5	1021	307	30.2%	457	44.9%	524	51.3%
B (400床以上500床未満)	453	1	452	136	30.1%	200	44.2%	219	48.5%
C (300床以上400床未満)	350	1	349	97	27.8%	139	39.5%	163	46.7%
D (200床以上300床未満)	170	3	167	37	22.0%	85	38.9%	75	44.9%
E (100床以上200床未満)	171	2	169	22	12.9%	40	23.7%	46	27.2%
F (20床以上100床未満)	136	1	135	12	8.9%	21	15.6%	26	19.3%

また、症例の重複は一次調査では除けないが、今の時点でのライソゾーム病、ペルオキシソーム病の患者数を表に示す。ライソゾーム病としての総数は1453例、ペルオキシソーム病が今回初めての統計で167例の報告があった。

ライソゾーム病	小児	循環	神内	整形	腎臓	血液	合計	H13調査	ERT
1 ゴーシェ病	94	3	9	8	2	10	126	60	100
2 ファブリー病	274	212	46	1	145	20	698	104	700
3 NPA/B	0	0	0	0	0	0	0		
- NP型不明	1	0	4	1	0	2	8	1	
4 GM1-ガンリオトド-シス	6	0	6	2	0	1	15	17	
5 ティーサックス病	20	0	2	0	0	0	22	-	
6 サンドホフ病	2	0	1	0	0	0	3	-	
7 GM2-ガンリオトド-シス	4	0	1	0	0	0	5	18	
8 クラッペ病	15	0	9	2	0	1	27	15	
9 MLD	25	0	13	3	0	0	41	17	
10 ファーバー病	1	0	0	0	0	0	1	1	

ライソゾーム病	小児	循環	神内	整形	腎臓	血液	合計	H13調査	ERT
11 神経ゼロイドリホスチナーシス	9	0	3	0	0	0	12	27	
12 ウォルマン病、CESD	2	0	0	0	0	0	2	0	2
13 ボンベ病	45	3	23	2	1	0	74	34	100
14 α-マンノシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	6	
15 β-マンノシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	1	
16 フコシドーシス	1	0	1	0	1	0	3	2	
17 アスナルチルグルコサミン尿症	0	0	0	0	0	0	0	0	
18 シンドラー病、神崎病	0	0	0	0	0	0	0	1	
19 シアリドーシス	1	0	1	0	0	0	2	11	
20 ガラクトシアリドーシス	4	0	3	1	1	0	9	16	
21 ムコ多糖症I型	40	11	4	5	2	1	63	37	30
22 ムコ多糖症II型	171	10	5	5	0	8	199	115	150
23 ムコ多糖症III A型	2	0	2	0	0	0	4		
24 ムコ多糖症III B型	5	0	0	0	0	0	5		
25 ムコ多糖症III C型	0	0	0	0	0	0	0		
26 ムコ多糖症III D型	0	0	0	0	0	0	0		
- ムコ多糖症III型 型不明	7	1	1	0	0	0	9		
27 ムコ多糖症IV A型	18	0	0	2	0	0	20		
28 ムコ多糖症IV B型	0	0	0	0	0	0	0		
- ムコ多糖症IV型 型不明	0	2	0	2	0	0	4		
29 ムコ多糖症VI型	8	0	0	1	0	0	9	5	5

	ライソゾーム病	小児	循環	神内	整形	腎臓	血液	合計	H13調査	治療数
31	濃化異骨症	0	0	0	6	0	0	6	-	
32	マルチプルスルファターゼ欠損症	2	0	0	0	0	0	2	2	
33	ML-II型(I-cell病)	15	0	1	1	0	1	18	24	
34	ML-III型	10	0	0	0	0	0	10		
35	ML-IV型	0	0	0	0	0	0	0		-
36	システノーシス	2	1	0	0	0	0	3	-	
37	遊離シアル酸蓄積症	0	0	0	0	0	0	0	2	
38	NPC	30	0	8	1	1	0	40	14	42
39	ダノン病	1	2	3	1	1	0	8	4	
40	その他のLSD	0	1	1	0	0	0	2	-	
subtotal		816	246	147	46	154	44	1453	594	

	ペルオキシソーム病	小児科	循環器科	神経内科	整形外科	腎臓内科	血液内科	疾患合計	H13調査
51	Zellweger症候群	3	0	0	0	0	0	3	-
52	新生児ALD	1	0	0	0	0	0	1	-
53	乳児型レフサム病	0	0	1	0	0	0	1	-
54	RCDP-1	0	0	0	0	0	0	0	-
55	ALD	85	5	54	5	6	2	157	-
56	AOX	1	0	0	0	0	0	1	-
57	DBP	0	0	1	0	0	0	1	-
58	SCPx	0	0	0	0	0	0	0	-
59	RCDP-2	0	0	0	0	0	0	0	-
60	RCDP-3	0	0	0	0	0	0	0	-
61	レフサム病	1	0	0	0	0	0	1	-
62	無カタラーゼ血症	0	0	0	0	0	0	0	-
63	高シュウ酸血症I型	0	0	0	0	1	0	1	-
64	AMACR	0	0	0	0	0	0	0	-
65	CADD5	0	0	0	0	0	0	0	-
66	その他のPD	0	0	0	1	0	0	1	-
subtotal		91	5	56	6	7	2	167	0

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。

これによると、H13年時点での登録数より、診断症例数は増えているものが多いが、これは特に酵素補充療法などの治療法の開発により、診断意義が高まったことなどによるものが想定される。この傾向は治療法が開発されているライソゾーム病で特に顕著であることから予想される。

また、今回の一次調査では同じ施設内、また他施設からの同じ症例が重複している可能性が多い疾患も含まれており、これについては今後二次調査においてスクリーニングをおこなう必要がある。

E. 結論

全国疫学調査の一次アンケートにより、ライソゾーム病、ペルオキシソーム病のジッスに関する情報が得られた。さらに二次調査を行うことにより、患者の実態調査を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, Nanba E, Suzuki Y, Ozono K, Sakai N, Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on β -galactosidase activities in fibroblasts., *Brain Dev.* 38(2):175-80, 2016
- 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.*, 170A(5):1278-82, 2016
- 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.*, 20(2):203-14. 2016
- Mamada N, Nakamagoe K, Shioya A, Furuta J, Sakai N, Ishii A, Tamaoka A., Adult-onset

- Krabbe disease presenting as acute hemiparesis and progressive demyelination detected by diffusion-weighted imaging., *J Neurol Sci.*, 367:326-8, 2016
5. Sakai N, Otomo T., Challenge of phenotype estimation for optimal treatment of Krabbe disease., *J Neurosci Res.* 94(11):1025-30, 2016
 6. Yoshimura A, Kibe T, Irahara K, Sakai N, Yokochi K., Predominant Corticospinal Tract Involvement in a Late Infant with Krabbe Disease., *Jpn Clin Med.* 7:23-6. 2016
 7. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivetto I, Sakai N, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain DP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M, Wilcox WR, Bichet DG, Schiffmann R, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Johnson F, Boudes P, Benjamin ER, Lockhart DJ, Barlow C, Skuban N, Castelli JP, Barth J, Feldt-Rasmussen U., Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study., *J Med Genet.* 2016 Nov 10. pii: jmedgenet-2016-104178. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104178.
 8. Kondo H, Maksimova N, Otomo T, Kato H, Imai A, Asano Y, Kobayashi K, Nojima S, Nakaya A, Hamada Y, Irahara K, Gurinova E, Sukhomyasova A, Nogovicina A, Savvina M, Yoshimori T, Ozono K, Sakai N., Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 2016 Dec 23. pii: ddw377. doi: 10.1093/hmg/ddw377. [Epub ahead of print]
 9. Nishiumi F, Ogawa M, Nakura Y, Hamada Y, Nakayama M, Mitobe J, Hiraide A, Sakai N, Takeuchi M, Yoshimori T, Yanagihara I.m Intracellular fate of Ureaplasma parvum entrapped by host cellular autophagy., *Microbiologyopen.* 2017 Jan 15. . doi: 10.1002/mbo3.441. [Epub ahead of print]
 10. 酒井規夫 ,糖原病Ib, 免疫症候群(第2版) III, 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ, p581-583, 2016.3
 11. 酒井規夫, ファブリー病, 小児科 57(3)235-240, 2016.3
 12. 酒井規夫, Krabbe病, 病態生理 3, Vol 48, p185-188, 2016,11
2. 学会発表
 - 1) 酒井規夫, 成人期に見つかる神経内科領域の先天代謝異常, シンポジウム, 第57回日本神経学会学術大会, 2016年5月, 神戸
 - 2) 苛原 香, 大友 孝信, 近藤 秀仁, 濱田 悠介, 大園 恵一, 酒井 規夫, Krabbe 病の遺伝子変異は乳児型と成人型に大別され、各臨床病型は2つの変異の残存酵素活性の総和と相関する, 第58回小児神経学会総会, 2016年6月, 東京
 - 3) 藤井 達哉, 野崎 章仁, 熊田 知浩, 樋口 雄二郎, 橋口 昭大, 高嶋 博, 苛原 香, 酒井 規夫, Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子解析の結果、Krabbe 病原因遺伝子変異が検出された1例, 第58回小児神経学会総会, 2016年6月, 東京
 - 4) 衛藤 義勝, 岩本 武夫, チェン・ウー, 高村 歩美, 藤崎 美和, 柏崎 雅代, 衛

藤 薫, 酒井 規夫, ニーマンピック C 病
タンデムマスによる血中オキシステロ
ール並びにリゾスフィンゴミエリン
-509 測定の診断の意義に関する研究, 第
58 回小児神経学会総会, 2016 年 6 月,
東京

療法の効果, 第 119 回日本小児科外来学
会総会, 2016 年 5 月, 札幌

- 5) 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 58 回日本先天代謝異常
学会総会, 2016 年 10 月, 東京
- 6) 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 58 回日本先天代謝異常学会総
会, 2016 年 10 月, 東京
- 7) Mika Hirotsune, Yusuke Hamada,
Tomoyo Yamashita, Akito Watanabe,
Shin Nabatame, Norio Sakai, Keiichi
Ozono, Clinical feature of infantile
Tay-Sachs disease -case report-, 第 58
回日本先天代謝異常学会総会, 2016 年
10 月, 東京
- 8) 酒井規夫, 患者さんとのコミュニケーシ
ョン, シンポジウム, 第 58 回日本先天
代謝異常学会総会, 2016 年 10 月, 東京
- 9) 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 オキシステロール並
びに lysoSM 測定の有用性, 第 58 回日本
先天代謝異常学会総会, 2016 年 10 月,
東京
- 10) 濱田 悠介, 岸本 加奈子, 近藤 秀
仁, 苛原 香, 酒井 規夫, 大園 恵一,
ムコ多糖 II 型の成長に対する酵素補充

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