

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

ムコ多糖症 II 型に対する診療ガイドライン作成の試み

分担研究者：奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部長）

研究要旨

ムコ多糖症 II 型の代表的治療法である酵素補充療法と造血幹細胞移植の治療成績に関する論文を系統的にレビューし、その結果に基づき本疾患の診療ガイドライン作成を試みた。昨年度までに実施した、クリニカルクエスチョン（CQ）作成とシステムティックレビューの結果に基づき、本年度は、個々の CQ ごとに推奨、エビデンスの強さ、推奨文およびその解説などを作成し、ガイドラインを完成させた。

研究協力者

小須賀基通

国立成育医療研究センター遺伝診療科

加藤剛二

名古屋第一赤十字病院小児医療センター

加藤俊一

東海大学医学部再生医療科学

矢部普正

東海大学医学部再生医療科学

およびその解説などを作成しガイドラインを完成させた。

C．研究結果

(1) 推奨とエビデンスの強さの決定について

設定したCQは以下である。

ムコ多糖症II型は酵素補充療法により

- 1) 歩行障害が改善するか？
- 2) 呼吸機能が改善するか？
- 3) 生命予後が改善するか？
- 4) 骨・関節症状が改善するか？
 - 4-1 成長が改善するか？
 - 4-2 関節症状が改善するか？
- 5) 心機能、心臓弁膜症が改善するか？
 - 5-1 心機能が改善するか？
 - 5-2 心臓弁膜症が改善するか？
- 6) 神経症状が改善するか？

A．研究目的

ムコ多糖症 II 型は、小児期に発症するライソゾーム病の中でもっとも頻度が多い疾患である。酵素補充療法が開発され、9年が経過した。また、酵素補充療法が実施される前から特にわが国では造血幹細胞移植が実施され、酵素補充療法が実施可能となった現在でも一定数実施されている。このような背景を考慮し、ムコ多糖症 II 型に対する診療ガイドラインの作成を試みた。

B．研究方法

Mindsの手法に準拠して、ムコ多糖症 II 型の診療ガイドラインの作成を以下の手順で行った。昨年度までの成果である、CQの作成、文献検索およびシステムティックレビューの結果に基づき、本年度は、個々のCQごとに推奨、エビデンスの強さ推奨文

ムコ多糖症 II 型は造血幹細胞移植により

- 7) 歩行障害が改善するか？
- 8) 呼吸機能が改善するか？
- 9) 生命予後が改善するか？
- 10) 骨・関節症状が改善するか？
 - 10-1 成長が改善するか？
 - 10-2 関節症状が改善するか？

- 11) 心機能、心臓弁膜症が改善するか？
 11-1 心機能が改善するか？
 11-2 心臓弁膜症が改善するか？
 12) 神経症状が改善するか？

2012年度版のMindsの基準による推奨と強さとエビデンスの強さを個々のCQごとに作成した。以下、その結果を示す。

(酵素補充療法の効果に関するCQ)

- 1 : 1A
 2 : 1B
 3 : 2D
 4 - 1 : 1B
 4 - 2 : 1 - B
 5 - 1 : 2C
 5 - 2 : なし、C
 6 : なし、D

(造血幹細胞移植の効果に関するCQ)

- 7 : なし、B
 8 : なし、B
 9 : 2、B
 10 - 1 : 1、B
 10 - 2 : 1、B
 11 - 1 : 1 . B
 11 - 2 : なし B
 12 : 2、C

(2) 推奨文の作成について

上記のように、システマティックレビューの結果を参考に推奨とエビデンスの強さを決定した。これを基に、個々のCQに対する推奨文と解説文を加えた。

(3) 診療ガイドライン2017の作成

初めに酵素補充療法と造血幹細胞移植のメリットデメリットに関する記載を行い、この後にそれぞれのCQごとに、推奨文、推奨グレード、エビデンスの強さ、解説文の順に記載した。以上のプロセスを経て、診療ガイドラインを完成させた。

D . 考察

Mindsの手法に準拠し、システマティックレビューの結果をもとにムコ多糖症型の診療ガイドライン作成を試みた。原則的には、システマティックレビュー結果に基づく

エビデンスの強さに応じて推奨を決めた。ムコ多糖症型に関しては、エビデンスレベルの高い論文は、酵素補充療法製剤の治験として実施された臨床研究に関する論文が数件存在したが、造血幹細胞移植については、エビデンスレベルの高い論文は存在しなかったことから、造血幹細胞移植については、エキスパートオピニオンの意見を尊重して、推奨グレードや推奨文を作成した。希少疾患の場合、エビデンスレベルの高い論文に限られることから、過去の報告論文のみから推奨を決定することは、かえって医療現場に即した内容にならない可能性があるため、今回用いたエキスパートオピニオンの導入は希少疾患の診療ガイドライン作成には常に考慮する必要があると考える。

E . 結論

ムコ多糖症II型の診療ガイドラインの作成を試みた。Mindsの手法に準拠し、システマティックレビューの結果に基づくエビデンスの強さに応じて推奨文の作成を中心に、適宜エキスパートオピニオンを加えて診療ガイドラインを作成した。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep.* (2016) 9: 98-105.

2. Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med.* (2016) 55: 2723-5.
 in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* (2014) 112: 154-9

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