

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

副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン 2017 の作成

分担研究者： 下澤 伸行（岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野）

研究要旨：今年度は研究班内に設置した作成委員会により、副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドラインを完成させ、今年度末に発刊予定である。ALDは希少疾患でありながらも早期治療が極めて重要であり、本診療ガイドラインにより疾患情報を広く周知して早期診断につなげるとともに、発症前診断の重要性を共有し、最新の診療情報と国内診療ネットワーク情報を提供することにより、国内のどの地域における医療関係者もALDを正しく理解し、最新知見に基づく診療が選択され、患者の予後改善に繋げていく。

作成委員会氏名

所属機関名及び所属機関における職名

副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン作成委員会

<委員長>

下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター・教授

<執筆・編集委員>（五十音順）

今中常雄 富山大学大学院医学薬学研究部・教授

加我牧子 東京都立東部療育センター・院長

下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センター・教授

鈴木康之 岐阜大学医学教育開発研究センター・教授

辻 省次 東京大学医学部・教授

横山和明 帝京大学薬学部・教授

<システマティックレビュー（SR）委員>（五十音順）

足立香織 鳥取大学生命機能研究支援センター・助教

小林正久 東京慈恵会医科大学・講師

難波栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター・教授

<担当委員>（五十音順）

加藤剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療センター・部長

加藤俊一 東海大学医学部・客員教授

小林博司 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
・准教授

酒井規夫 大阪大学大学院医学系研究科・教授

高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科・教授

成田 綾 鳥取大学医学部・助教

A．研究目的

稀少難病であるALD&ペルオキシソーム病を国内に周知し、診断システムを確立して早期診断、早期介入に繋げるとともに、診断基準・ガイドラインを作成する。

B．研究方法

ALD診療ガイドラインの作成

1. 作成方針

本ガイドラインでは、ALDの希少性、患者毎の多様性、病態や発症機序が必ずしも明らかにされていないこと、エビデンスの少なさを考慮し、最新文献や各委員による国内診療実績、班会議における議論などを参考にしたエキスパートオピニオンを主体とし、既刊の「ライソソーム病・ペルオキシソーム病 診断の手引き」や厚生労働省の診断基準、指定難病医向けテキストの内容も取り入れた。

そのうえで、治療に関する2つの項目について4つのクリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、症例対象研究や症例報告の文献レビューと、平成24～25年度難治性疾患等政策研究事業「先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究班」（研究代表者 加藤俊一）で得られたデータおよびエキスパートオピニオンをもとに推奨を作成した。

2. 推奨の作成

本ガイドラインでは、治療に関する 2 つの項目について 4 つの CQ を設定し、以下の手順で推奨を作成した。

CQ の設定

CQ1	ALD にロレンツォオイルの投与は推奨されるか？
CQ2	小児・思春期大脳型の移植をどのように判断すればよいのか？
CQ3	発症前の移植をどのように判断したらよいのか？
CQ4	成人大脳型の移植をどのように判断したらよいのか？

症例収集（論文検索および加藤班で集計した国内移植施行例のデータ）

アウトカムの設定

アウトカムの記載の有無に基づき収集した論文・症例の選択，概要の記載

複数の論文でアウトカムを評価し，記載方法を共有（以上，編集委員）

残りの論文を担当委員とシステムティックレビュー（SR）委員で分担して症例毎のアウトカム，コメントを記載

1 つのファイルに症例毎のエビデンス集計表として統合

編集委員により推奨文，アウトカムから得られたコメント（案）を作成

SR 委員によるエビデンスの強さ，推奨の強さを評価

エビデンスの強さ

A（強）	効果の推定値に強く確信がある
B（中）	効果の推定値に中程度の確信がある
C（弱）	効果の推定値に対する確信は限定的である
D（とても弱い）	効果の推定値がほとんど確信できない

推奨の強さ

1（強い推奨）	「実施する」または「実施しない」ことを推奨する
2（弱い推奨）	「実施する」または「実施しない」ことを提案する

班会議における議論を経て最終案を作成

3. 利益相反

本ガイドラインは厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病に関する調査研究」

の研究費補助金により，分担研究者および研究協力者からなるガイドライン作成委員会において作成しており，特記すべき利益相反はない。

C．研究結果

ALD 診療ガイドラインの発刊

ガイドラインは以下の構成にて作成した。

I. 疾患概要

定義

疫学

病因・病態

- 1 生化学的異常
- 2 脱髄の発症機序
- 3 AMN と *abcd1* ノックアウトマウス

症状

- 1 小児大脳型，思春期大脳型
- 2 adrenomyeloneuropathy
- 3 成人大脳型
- 4 小脳・脳幹型
- 5 アジソン型
- 6 女性発症者

予後

- 1 小児大脳型
- 2 思春期大脳型
- 3 adrenomyeloneuropathy
- 4 成人大脳型
- 5 小脳・脳幹型
- 6 アジソン型
- 7 発症前男性患者
- 8 女性発症者

II. 診断基準

主要症状および臨床所見

- 1 精神症状
- 2 知能障害
- 3 眼科的所見
- 4 歩行障害
- 5 錐体路徴候
- 6 感覚障害
- 7 自律神経障害
- 8 副腎不全症状

参考となる検査所見

- 1 極長鎖脂肪酸検査
- 2 画像診断（頭部 MRI，頭部 CT）
- 3 神経生理学的検査
- 4 副腎機能検査
- 5 遺伝子解析
- 6 病理所見

鑑別診断

- 1 小児
- 2 成人

確定診断

III. 治療

ロレンツォオイル

造血幹細胞移植

AMN および女性発症者

副腎皮質ホルモン補充療法

・治療に関するクリニカルクエスチョン

CQ1 副腎白質ジストロフィーにロレンツォオイルの投与は推奨されるか？

CQ2 小児・思春期大脳型の移植をどのように判断したらよいか？

CQ3 発症前の移植をどのように判断したらよいか？

CQ4 成人大脳型の移植をどのように判断したらよいか？

V 早期診断・発症前診断の推奨

発症後早期診断の推奨

発端者の家系解析から at risk 患者診断の推奨

発症前患者の長期フォローアップ指針

VI 予後・療育

VII 最近のトピックス

造血幹細胞移植後のミエロパチーの発症

ALD の遺伝子治療

ALD の新生児マススクリーニング

病態解明研究の最先端

・引用文献

・関連資料・リンク先

・ALD 診療支援・相談に関する情報

D . 考察

希少疾患に対するガイドラインの作成を進めるにあたり、様々な問題点が指摘された。その中で、本ガイドライン作成では文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンのバランスを考慮して、作成委員会の中で意見を調整しながら編集作業を進めた。設定したクリニカルクエスチョンに対しては、文献レビューと国内施行例に基づき出来るだけ全ての症例を検討した上で、アウトカムを評価し、推奨を作成した。

本ガイドラインでは個々の症例に対する診療の適否を拘束するものではなく、治療計画はあくまで主治医が患者を総合的に判断して決定するものとし、その際の参考として作成している。

E . 結論

作成委員会の委員各位の多大な貢献により、副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン 2017 を完成し、2017 年 3 月の刊行を予定している。本ガイドラインを国内の医療機関や患者会を通じて、主治医、患者・ご家族に周知すると

もに学会や行政、療育等の関係者にも広めて、ALD 患者の予後改善に寄与していく。今後も引き続き、ALD 患者の予後調査や病型規定因子の探索等による新たなエビデンスを創出し、より診療に寄与するガイドラインの更新から難病の克服を目指していく。

F . 研究発表

1. 書籍

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業. ライソゾーム病に関する調査研究(監). 副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン作成委員会(編)副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン 2017. 診断と治療社. 2017 年 3 月発刊予定

2. 学会発表等

下澤伸行: 副腎白質ジストロフィー(ALD) & ペルオキシソーム病の診断ガイドライン 「ライソゾーム病に関する調査研究班」第 3 回市民フォーラム、東京、2017 年 1 月

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