

## ポンペ病の診療ガイドライン作成

分担研究者： 石垣 景子（東京女子医科大学医学部 小児科 講師）

研究要旨 科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する「Minds 方式」によるポンペ病診療ガイドラインを作成した。病理診断，酵素活性測定での問題点，酵素補充療法の有効性を臓器・症状ごとに検討すると同時に，治療開始時期についても言及した。対症療法である食事療法，理学療法についても取り上げ，結果的に 17 の CQ に関し，システマティックレビューを経て，推奨文を完成させた。

### 研究協力者氏名

衛藤 薫（東京女子医科大学医学部 小児科 助教）  
森 まどか（国立精神・神経医療研究センター 神経内科 医長）

### A．研究目的

ポンペ病ガイドラインは，2006 年に Kishnani らにより発表された “Pompe disease diagnosis and management guideline” を元にして作成された「ポンペ病（糖原病 II 型）診断・治療ガイドライン（第 1 版 2007 年，改訂版 2013 年発行）；ポンペ病（糖原病 II 型）ガイドライン編集委員会（代表衛藤義勝）編集」があるが，エキスパートオピニオンの集約に近く，EBM に則って作成されたものではなかった。今回，科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する，所謂「Minds 方式」によるポンペ病診療ガイドラインを作成することとした。

### B．研究方法

統括委員，作成委員，システマティックレビュー（SR）委員が作成にあたる。重要臨床課題からクリニカルクエスチョン（CQ）作成を行い，各 CQ 担当者がアウトカムとキーワードの設定（PICO の記載）を作成，一次，二次文献検索を行う。SR 委員が各 CQ に選別された文献をメタアナリシス，無作為化盲検試験などエビデンスレベルの高いものから症例報告まで情報を集め，システマティックレビューを行い，その結果をもとに推奨文を作成する。

（倫理面への配慮）

ガイドライン作成のため，倫理的問題はないと考える。

### C．研究結果

2016 年 4 月に 10 名の作成委員が決まった。発足後，5 月には重要臨床課題を議論し，クリニカルクエスチョン（CQ）作成を行った。昨年，班で作成したムコ多糖症 II 型のガイドラインは治療に主眼を置いたが，今回のポンペ病ガイドラインでは，病理診断の意義，酵素活性測定での問題点など，診断に関する CQ をとりあげることとした。また，酵素補充療法の効果に関して，臓器・症状ごとに CQ を設けると同時に，治療開始時期についても言及した。加えて，対症療法である食事療法，理学療法についても取り上げ，結果的に下記の 15 の CQ を準備した。作成過程で，10 名の作成委員では不十分と考え，主にシステマティックレビューを担当して頂く若手医師 4 名に加わって頂き，さらに小児科医だけでは成人型ポンペ病の知識が不十分であるため，神経内科医師にも参加して頂いた。SR 担当者は Minds の森實先生のセミナーに参加し，SR に関する訓練を受けた。一次，二次文献スクリーニングを経て 2016 年に全 CQ の推奨文作成が終わり，2017 年 1 月のパネル会議を経て，最終化し，発刊に至った。研究班の年度末にあたり，予定していたパブリックコメント，患者会の意見取り込みは間に合わなかった。

CQ1 ポンペ病の診断において，病理学的検索は推奨できるか？

- CQ2 ポンペ病の診断において、濾紙血の GAA 活性測定は有用か？
- CQ3 ポンペ病に発症前治療は有効か？
- CQ4 酵素補充療法はポンペ病の生命予後を改善するか？
- CQ5 酵素補充療法はポンペ病の呼吸機能を改善するか？
- CQ6 酵素補充療法は運動機能を改善するか？
- CQ7 酵素補充療法はポンペ病の心筋症を改善するか？
- CQ8- 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である脳血管障害を改善するか？
- CQ8- 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である白質病変を改善するか？
- CQ8- 酵素補充療法はポンペ病の神経合併症である難聴を改善するか？
- CQ9- 酵素補充療法はポンペ病の合併症である難治下痢を改善するか？
- CQ9- 酵素補充療法はポンペ病の合併症である構音障害を改善するか？
- CQ10 ポンペ病において酵素補充療法の治療開始時期は治療の有効性に影響するか？
- CQ11 ポンペ病において、遺伝子型は酵素補充療法の有効性に影響するか？
- CQ12 食事療法はポンペ病に推奨できるか？
- CQ13 理学療法はポンペ病に推奨できるか？
- CQ14 人工呼吸療法はポンペ病の生命予後を改善するか？
- CQ15 ポンペ病の経過観察に骨格筋画像は有効か？

#### D．考察

Minds 方式を利用しての、希少疾病のガイドラインを作成する際の問題は、メタアナリシスやランダム化対照試験などのエビデンスレベルの高い論文は希少疾病では非常に少なく、多くが後ろ向き研究や症例報告などであることがあげられる。この場合、エキスパートオピニオンが主体となり、推奨度の決定をどのように行うかが問題となる。エビデンスレベルが低い場合に推奨度を弱くすると、希少疾病では全てが曖昧な表現にならざるを得ない。一方で、エビデンスレベルが低くともエキスパートが強く推奨したい場合には、高い推奨度を示す方針では、客観性が損なわれる可能性がある。今回のガイドラインでは、作成委員が臨床的に重要と考え、強く推奨したいと意見が一致した場合には、エ

ビデンスレベルが弱くとも推奨を強くする形とした。今後は、このガイドラインを元に、パブリックコメントや患者の意見を取り入れ、より利用しやすいガイドライン作成を進める必要がある。

#### E．結論

ポンペ病の診療ガイドライン作成を行った。

#### F．研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

(1)石垣景子「希少疾病におけるガイドライン作成の問題点～ポンペ病診療ガイドライン作成に関して～」第 21 回日本ライソゾーム病研究会特別シンポジウム「ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のガイドラインについて」2016 年 10 月 1 日、於：東京

(2)石垣景子「II．診断ガイドライン ポンペ病」ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究 第 3 回市民公開フォーラム 2017 年 1 月 15 日、於：東京

#### G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
  2. 実用新案登録
- 該当しない