

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
平成 26 年度～28 年度総合研究報告書

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報告の系統的レビューに基づき本疾患の診療ガイドライン作成を試みた。酵素補充療法と造血幹細胞移植を比較検討しそれぞれのメリットデメリットをはじめに記載し、その後、治療効果に関するクリニカルクエスション（CQ）とそれぞれの推奨を作成した。完成したガイドラインは、各小児医療機関に配布する。

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

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、9-10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。

- 1) CQの作成（2014年に実施）
- 2) 文献検索およびシステマティックレビュー（おもに2015年に実施）

3) 推奨の強さと推奨文の作成（2016年に実施）

C．研究結果

(1) CQの作成

酵素補充療法と造血細胞移植の効果と限界を明らかにするために以下に示す12のCQを作成した。

(設定したクリニカルクエスション)
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？

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？

(2) 文献検索およびシステマティックレビュー

検索キーワードを設定し、文献検索を実施し、選んだ文献のシステマティックレビューを行い、個々の論文のエビデンス総体を決定した。

(3) 推奨の強さと推奨文の作成
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。さらに、個々のCQに対する推奨文と解説文を加えた。

(4) 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。以上で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参考にして、推奨文を作成した。

E. 結論

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ムコ多糖症の診療ガイドラインの作成を試みた。本ガイドラインは、書籍とし

てムコ多糖症などの先天代謝異常症の診療を実施している日本の主要な医療機関に配布する予定である。

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.

3. Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet Metab.* (2015) 115: 41-7. 4. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy YS, Fietz M, Fu A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* (2014) 9: 192. 5. Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea 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