

ペルオキシソーム病診断実績と副腎白質ジストロフィーガイドラインの作成

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: ペルオキシソーム病患者の診断調査研究については平成 26 年 1 月から平成 28 年 12 月までの三年間に、副腎白質ジストロフィー (ALD) では小児大脳型 16 例、思春期大脳型 3 例、成人大脳型 8 例、AMN 10 例、小脳脳幹型 2 例、アジソン型 5 例、女性保因者 38 例、発症前 9 例の計 91 例を、ALD を除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群 6 例、乳児型レフサム病 1 例、根性点状軟骨異形成症 1 例、ペルオキシソーム二頭酵素欠損症 1 例、ペルオキシソーム形成異常症の臨床亜型 3 例、病態未確定のペルオキシソーム代謝異常症を 5 例の併せて 108 症例のペルオキシソーム病を診断し、調査研究に繋げた。さらに平成 26 年度末には ALD とペルオキシソーム病 6 疾患の計 7 疾患の診断基準を含む手引きを作成、平成 28 年度末には副腎白質ジストロフィー (ALD) 診療ガイドライン 2017 を作成した。以上により、当初に策定した 3 つの研究目的は三年間で確実に達成した。

研究協力者氏名
所属機関名及び所属機関における職名

高島茂雄・岐阜大学ゲノム研究分野・助教
豊吉佳代子・岐阜大学ゲノム研究分野・
技術補佐員
大場亜希子・岐阜大学ゲノム研究分野・
技術補佐員
武本祥子・岐阜大学ゲノム研究分野・
技術補佐員

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

1. ペルオキシソーム病国内診断実績：

全国の医療機関より依頼されたペルオキシソーム病疑いの患者診断依頼に関しては、ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC/MS) および液体クロマトグラフィータンデム質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて患者血液よりペルオキシソーム代謝産物を測定し、診断スクリーニングの上、細胞、タンパク、遺伝子レベルでの解析

にて、出来るだけ迅速に確定診断を行い、診断結果を治療も含めた診療情報とともに提供し、調査研究に繋げる。

2. ペルオキシソーム病診断の手引きの作成

ALD、ペルオキシソーム形成異常症、ペルオキシソーム酸化系酵素欠損症、レフサム病、プラスマローゲン合成系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症型、アカタラセミアの 7 疾患に関して、疾患概要、臨床病型、診断基準、鑑別診断、補足説明の 5 項目について原案を作成の上、研究班内のペルオキシソームグループに属する分担研究者とも検討した。

3. ALD 診療ガイドラインの作成

日本造血細胞移植学会の 3 名の国内 ALD の移植エキスパートを研究協力者に加えて、執筆・編集委員 5 名、システムティックレビュー委員 3 名、担当委員 7 名の計 15 名からなる ALD 診療ガイドライン作成委員会を構成し、編集作業を進めた。

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めている。

C．研究結果

1. ペルオキシソーム病国内診断実績：

平成 26 年 1 月から平成 28 年 12 月までの三年間

に、副腎白質ジストロフィー(ALD)では小児大脳型16例、思春期大脳型3例、成人大脳型8例、AMN10例、小脳脳幹型2例、アジソン病5例、女性保因者38例、発症前患者9例の計91例を、ALDを除くペルオキシソーム病では Zellweger 症候群6例、乳児型レフサム病1例、根性点状軟骨異形成症1例、ペルオキシソーム二頭酵素欠損症1例、ペルオキシソーム形成異常症の臨床亜型3例、病態未確定のペルオキシソーム代謝異常症を5例の併せて108症例のペルオキシソーム病を診断し、調査研究に繋げた。

2. ペルオキシソーム病診断の手引きの作成

ALDおよび6つのペルオキシソーム病において、診断基準を含む5つの項目からなる診断の手引きを作成し、2015年3月発刊の「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き」58-70ページに掲載した。

3. ALD診療ガイドラインの作成

診療ガイドラインは、治療に関する4つのCQと推奨、推奨の強さ、エビデンスレベルを含む以下の項目からなる41ページの「副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2017」を作成し、2017年3月に発刊予定である。

I. 疾患概要

- 定義
- 疫学
- 病因・病態
- 症状
- 予後

II. 診断基準

- 主要症状および臨床所見
- 参考となる検査所見
- 鑑別診断
- 確定診断

III. 治療

- 治療に関するクリニカルクエスション
 - 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

VI 予後・療育

VII 最近のトピックス

- ・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

ペルオキシソーム病患者の国内診断機能は順調に稼働し、診断の参考となる手引きも作成した。ALD診療ガイドラインに関しては班会議の中でも希少疾患に対するガイドライン作成に対しての問題点が提示された。その中で、今回作成したガイドラインに関しては、文献によるエビデンスと国内エキスパートオピニオンも考慮した上で、設定したクリニカルクエスションに対しては、文献レビューに基づき全ての症例を検討、アウトカムを評価し、推奨の作成から全体の編集を進めた。

E. 結論

国内ALD&ペルオキシソーム病診断施設として、3年間に108例のペルオキシソーム病国内症例を診断し、最新の診療情報を提供するとともに調査研究に繋げた。さらに平成26年度末には7つのペルオキシソーム病を含む診断の手引きを作成、平成28年度末には副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン2017を作成し、当初の研究目的に掲げた3項目を達成した。

F. 研究発表

1. 研究成果出版物

・診断の手引き

「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き」厚生労働省難治性疾患克服研究事業ライソゾーム病に関する調査研究班(編). 診断と治療社. 2015年3月発行

・診療ガイドライン

「副腎白質ジストロフィー(ALD)診療ガイドライン2017」厚生労働省難治性疾患克服研究事業ライソゾーム病に関する調査研究班(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). 診断と治療社. 2017年3月発行予定

2. 論文発表(ALD&ペルオキシソーム病関連)

Isogawa M, Yoshida S, Shimozaawa N.
Evaluation of fourier transform
infrared spectroscopy for diagnosis of

peroxisomal diseases with abnormal very-long-chain fatty acid metabolism. *Am J Analytical Chemistry* 5; 359-366, 2014.

Ohkuma Y, Hayashi T, Yoshimine S et al. Retinal Ganglion Cell Loss in X-linked Adrenoleukodystrophy with an ABCD1 Mutation (Gly266Arg). *Neuro-Ophthalmology*, 38(6): 331-335, 2014.

Komatsuzaki S, Ogawa E, Shimozawa N et al. First Japanese case of Zellweger syndrome with a mutation in PEX14. *Pediatrics International* 57: 1189-1192, 2015.

Matsunami M, Shimozawa N, Fukuda A et al. Living-donor liver transplantation from a heterozygous parent for infantile Refsum disease. *Pediatrics*, 2016; 137 (6): e20153102.

Morita M, Matsumoto S, Okazaki A et al. A novel method for determining peroxisomal fatty acid β -oxidation. *J Inherit Metab Dis* 39 (5): 725-31, 2016.

Motobayashi M, Morita D, Kurata T et al. Serial Monitoring of Plasma Levetiracetam Levels in a Child With Epilepsy Undergoing Cord Blood Transplantation. *Pediatric Neurology* 64: e5-6, 2016.

Takashima S, Toyoshi K, Itoh T et al. Detection of unusual very-long-chain fatty acid and ether lipid derivatives in the fibroblasts and plasma of patients with peroxisomal diseases using liquid chromatography-mass spectrometry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017: S1096-7192 (16): 30180-9.

下澤伸行. ペルオキシソーム病 (副腎白

質ジストロフィー、ペルオキシソーム形成異常症)小児科診療 2014年 77巻増刊号、小児の治療指針 548-551, 2014.

下澤伸行. ペルオキシソーム病. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No28 神経症候群 (第2版) Pp728-736. 日本臨床社. 2014.

下澤伸行. ペルオキシソーム病. 引いて調べる先天代謝異常症 日本先天代謝異常学会編. pp34-37. 診断と治療社. 2014.

下澤伸行. ペルオキシソーム. プロGRESS シブ生命科学 米田悦啓他、編. pp60-63. 南山堂 2014.

下澤伸行. ペルオキシソーム病. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No31 神経症候群 (第2版) . pp229-236. 日本臨床社. 2014.

下澤伸行. 特集・第56回日本小児神経学会学術集会 シンポジウム5:見逃してはならない治療法のある、あるいは今後期待できる小児神経疾患:診断と治療の最前線. 副腎白質ジストロフィー. 脳と発達 47(2) 117-121. 2015.

下澤伸行. ペルオキシソーム病(ペルオキシソーム形成異常症). こどもの病気遺伝について聞かれたら. 診断と治療社 pp68-69, 2015.

下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー. こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 診断と治療社 pp137-139, 2015.

下澤伸行. ペルオキシソーム病. 今日の小児治療指針 第16版 pp.223-224. 医学書院. 2015.

下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー. 難病辞典 尾崎承一編 pp485-489. 学研メディカル秀潤社. 2015.

下澤伸行. ペルオキシソーム病. 難病辞典. 尾崎承一編 pp490-492. 学研メディカル秀潤社 2015.

下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー. 内分泌シリーズ 難治性内分泌代謝疾患 Update 成瀬光栄、平田結喜緒、田辺晶代編 pp78-80. 診断と治療社. 2015.

下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー.

小児科診療 特集 先天代謝異常症-エキスパートによる最新情報- 79(6) 825-831. 2016.

- 21 下澤伸行. ペルオキシソーム病 診断と治療の最前線 -拡大する疾患概念と副腎白質ジストロフィー- 日本小児科学会雑誌 120(9) 1308-1319. 2016.
- 22 下澤伸行. ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを中心に). 遺伝学的検査・診断・遺伝カウンセリングの上手な進めかた 奥山虎之、山本俊至編 pp69-73. 診断と治療社 2016.
- 23 下澤伸行. ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィー). 小児内科 48(10) 特集 慢性疾患児の一生を診る 1431-1434. 2016.
- 24 下澤伸行. ペルオキシソーム病. 小児内科 48 増刊号、小児疾患診療のための病態生理 3 139-148, 2016.

3. 学会発表等(関連シンポジウム・招待講演)
下澤伸行: ペルオキシソーム機能・代謝異常と疾患シンポジウム「ペルオキシソームと難治性疾患」日本薬学会第 135 年会、神戸、2015.

下澤伸行: 副腎白質ジストロフィーの造血幹細胞移植療法の現状と問題点シンポジウム「脳を標的とした先天代謝異常症の治療戦略」第 57 回日本先天代謝異常学会、第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム、大阪、2015.

下澤伸行: ALD&ペルオキシソーム病の診断ガイドラインと診療ネットワーク. ライソゾーム病に関する調査研究班市民フォーラム 2016、東京、2016.

下澤伸行: 副腎白質ジストロフィー(ALD) 診療ガイドライン作成に向けて. 特別シンポジウム「ライソゾーム病のガイドラインについて」第 21 回日本ライソゾーム病研究会、東京、2016.

Shimozawa N: Diagnosis and treatment

of Peroxisomal diseases in Japan. The 1st International Plasmalogen Symposium. Fukuoka. 2016.

下澤伸行: 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. 2016.

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