

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： 横山 和明（帝京大学薬学部教授）

研究要旨：ペルオキシソーム病である、ペルオキシソーム形成異常症、副腎白質ジストロフィー(ALD)、RCDP2,3、Refsum 病、ベータ酸化系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症型、アカタラセミア、の7疾患について診断基準を策定した。さらにMindsに基づき、ALDに対するロレンツォオイル療法と造血幹細胞移植法の診断基準を作成した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

濱弘太郎・帝京大学薬学部・講師

藤原優子・帝京大学薬学部・助教

A．研究目的

稀少難病である副腎白質ジストロフィー(ALD)をはじめとする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

Mindsに基づき、日本造血細胞移植学会の2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4名、システムティックレビュー委員3名、担当委員8名からなるALDガイドライン作成委員会を構成し、作業を分担した。

（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

（平成26年度）

ペルオキシソーム病である、ペルオキシソーム形成異常症、副腎白質ジストロフィー、RCDP2,3、Refsum病、ベータ酸化系酵素欠損症、原発性高シュウ酸尿症型、アカタラセミア、の7疾患について診断基準を策定した。

（平成27年度）

Mindsに基づき、エビデンスとなるロレンツォオイル療法の文献を検索し収集したところ、内外の176報が対象となった。実際に内容を確認したところ、多くが除外され、検討対象となったのは39報であった。記載された症例は発症前を含む各種亜型に及び、血中極長鎖脂肪酸濃度の低下は見込めるものの、血小板数が低下する傾向にあり、ALDの神経症状の発症予防に対する効果は認められなかった。以上の知見を元にロレンツォオイル療法の診療ガイドラインを策定した。

（平成28年度）

前年と同様の手法により造血幹細胞移植法に関する文献を収集したところ、外国論文194報、国内論文68報となった。ただし今年度は日本造血細胞移植学会の2名の参加を得て、国内すべての症例を検討することが可能となったため、まず国外の文献を調査することとし、実際の検討対象は56報となった。各委員の調査結果を集計すると、発症前Loes値の記載がある個別症例が107例あった。これを対象に発症前Loes値でランク分けして、移植後の各CQの予後を集計した。さらにCQ全体を俯瞰し、患者個人にとっての移植の効果を改善、維持、悪化（死亡を含む）で評価して集計した。国内症例40例も同様に評価し集計表に加えた。各CQについて詳細な記載がある症例は極めて少なく、個別のCQに対する評価は十分に出来なかったが、患者個人にとっての移植の効果という観点からは評価が可能であった。その結果、移植はLoes値の高

低に関わらず行われていたが、予後は低値の症例ものほどよい傾向があり、9未満で実施した場合には維持や改善がある程度期待できる結果だった。9以上になると悪化例が多くなり、15以上では全例で悪化していた。また拒絶反応と病状の悪化によるものを含めると、Loes値の高低に関わらず死亡例が報告されていた。以上の知見を元にALDIに対する造血幹細胞移植法の診療ガイドラインを策定した。

D. 考察

(平成26年度)

ペルオキシソーム病7疾患の診断基準を策定したことで、全国の専門医がいない施設でも、早期発見が広まることが期待される。

(平成27年度)

ALDIに対するロレンツォオイル療法は極長鎖脂肪酸のレベルは下げるものの、神経症状の発症に対する効果が乏しく、積極的に推奨されない。

(平成28年度)

ALDIに対する造血幹細胞移植法はLoes値が低いうちに実施した方が、維持または改善が期待でき推奨される。ただし移植のリスクも十分考慮する必要がある。なお家族歴がない新規患者の場合、Loes値が高くなった段階での確定例が多いことから、現実化するためには行政を含めた体制作りが必要であると考えられた。

E. 結論

(平成26年度)

ALDをはじめとするペルオキシソーム病7疾患の診断基準を策定した。

(平成27年度)

ALDIに対するロレンツォオイル療法の診療ガイドラインを策定した。

(平成28年度)

ALDIに対する造血幹細胞移植法の診療ガイドラインを策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Molecular species of phospholipids in brain of Abcd1-deficient mice (投稿準備

中)

Qualitative and quantitative method for sphingomyelin species by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry (投稿準備中)

Simultaneous analysis of glycosphingolipids using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry (執筆中)

2. 学会発表

Molecular Species of Phospholipids in the Brain of Abcd1-deficient Mice. Kazuaki Yokoyama 他、Lipid Maps Annual Meeting 2016、abstract book p93, 2016

Abcd1 ノックアウトマウスの脳のスフィンゴミエリン分子種の解析、濱弘太郎、横山和明他、第58回日本脂質生化学会、脂質生化学研究 58, p97, 2016

多段階 MRM モードを用いた生体サンプル中のスフィンゴ糖脂質の解析、藤原優子、横山和明他、第58回日本脂質生化学会、脂質生化学研究 58, p132, 2016

Abcd1 ノックアウトマウスの脳のリン脂質解析、黒木秀悟、横山和明他、Pharmaco-Hematology 2016

Abcd1 ノックアウトマウスの脳のスフィンゴミエリン分子種の解析、濱弘太郎、横山和明他、第89回日本生化学会、プログラム集, p113, 2016

らい菌感染マクロファージに蓄積するトリアシルグリセロール分子種の同定、谷川和也、横山和明他、第89回日本生化学会、プログラム集, p168, 2016

Abcd1 ノックアウトマウスの脳のスフィンゴミエリン分子種の解析、濱弘太郎、横山和明他、第41回日本マスマススペクトル学会、脂質生化学研究 58, p97, 2016

多段階 MRM モードを用いた生体サンプル中のスフィンゴ糖脂質の解析、藤原優子、横

山和明他、第 58 回日本先天代謝異常学会、
日本先天代謝異常学会雑誌 32, p181, 2016

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し