

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

遊離シアル酸蓄積症の診断基準作成

「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン・診断基準に準拠した診療マニュアル」
、「ポンペ病の診療ガイドライン」の作成

Gaucher 病 I 型患者の骨病変に対する酵素製剤の効果についての検討

分担研究者：渡邊 順子（久留米大学 准教授）

研究要旨

まれな疾患ではあるが、統一された診断基準が必要とされた遊離シアル酸蓄積症の診断基準を作成した。ライソゾーム病の中で頻度の高いムコ多糖症 II 型、およびポンペ病については、クリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文、ガイドラインの作成を行った。特にムコ多糖症 II 型については、従来行われてきた造血幹細胞移植との比較を行った。臨床研究として Gaucher 病 I 型患者の骨病変に対する酵素製剤の効果について検討した。

研究協力者氏名

川口 巧 久留米大学内科・講師
福井香織 久留米大学小児科・助教

2) アウトカムの選定

3) 関連論文の収集

4) システマティックレビュー

5) 推奨文の作成

A. 研究目的

遊離シアル酸蓄積症の診断基準作成を行う。
ムコ多糖症 II 型、ポンペ病の診療ガイドラインの作成を行う。

Gaucher 病 I 型患者の骨病変に対数 r 酵素製剤の治療効果の検討する。

(1) ムコ多糖症診療ガイドラインの作成において、以下の CQ5、CQ11 を担当した

I. ムコ多糖症 II 型の酵素補充療法は、
CQ5：骨・関節症状を改善するか。

II. ムコ多糖症 II 型の骨髄移植、臍帯血移植などの造血幹細胞移植は

CQ11：骨・関節症状を改善するか。

B. 研究方法

従来の症例報告および国内外の論文を比較検討し、現段階での最先端の医療にもとづき診断基準案を作成した。

(2) ポンペ病ガイドラインの作成においては以下の CQ8-、CQ9- を担当した。

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

ムコ多糖症 II 型およびポンペ病の診療ガイドラインを作成した。MINDS のガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者と共同して開始した。

1) クリニカルクエスチョンの選定

改善するか

摘脾術後の Gaucher 病 I 型の 59 歳女性を対象として、イミグルセラゼからベラグルセラゼ α に変更し、製剤の変更による骨症状の改善効果を評価した。

C . 研究結果

診断基準 (遊離シアル酸蓄積症)、診断ガイドライン (ムコ多糖症 II 型、ポンペ病) については別冊文書を参照。

Gaucher 病 I 型患者に認めた骨症状の増悪、血小板の低下、血清マーカーの上昇は、酵素製剤を変更することにより改善を認めた。酵素製剤に対する抗体が生じた症例では効果が限定的となるが、他酵素製剤へ変更することにより、治療効果が得られた。

D . 考察

希少疾患のガイドライン作成においては、エビデンスレベルに基づいたガイドラインであると同時に、症例を多く経験したエキスパートの意見も反映されたものが臨床の場では有用と考える。また、診断基準が作成されたことは、国内での未診断例の診断に有用と考える。

長期の酵素補充療法中に出現する抗酵素製剤抗体は治療への反応性を低下させるため、治療戦略の見直しが必要となる。

E . 結論

希少疾患の診断、治療に有用となる診断基準、ガイドライン作成を行った (遊離シアル酸蓄積症、ムコ多糖症 II 型、ポンペ病)。

Gaucher 病 I 型の長期酵素補充療法の問題点、治療の選択肢の再検討の重要性を提示した。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Nakajima Y, Meijer J, Dobritzsch D, Ito T, Meinsma R, Abeling NG, Roelofsen J, Zoetekouw L, Watanabe Y, Tashiro K,

Lee T, Takeshima Y, Mitsubuchi H, Yoneyama A, Ohta K, Eto K, Saito K, Kuhara T, van Kuilenburg AB. Clinical, biochemical and molecular analysis of 13 Japanese patients with β -ureidopropionase deficiency demonstrates high prevalence of the c.977G > A (p.R326Q) mutation. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Sep;37(5):801-12.

2. 渡邊順子 : 同胞の突然死を契機に診断された、グルタール酸血症 II 型の一例. 特殊ミルク情報 No.49. p52-55. 2014.
3. Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, Nabatame S, Azuma J, Fujii Y, Hara M, Tsurusawa R, Inoue T, Ogata R, Watanabe Y, Togashi N, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N. De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2015 Sep;56(9):e121-8.
4. 田代 恭子、猪口 隆洋、青木 久美子、稲場 美佐、井上 かおり、柳内 千尋、鈴谷 由吏、石井 宏美、木下 幸恵、但馬 剛、依藤 亨、重松 陽介、前田 康博、中島 葉子、松石 豊次郎、渡邊 順子. 当施設で診断した軽症型プロピオン酸血症 8 症例の検討 *日本マス・スクリーニング学会誌* 2015. Vol.25 No.3 (p295-302)
5. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. Narita A, Shirai K, Itamura S, Matsuda A, Ishihara A, Matsushita K, Fukuda C, Kubota N, Takayama R, Shigematsu H, Hayashi A, Kumada T, Yuge K, Watanabe Y, Kosugi S, Nishida H, Kimura Y, Endo Y, Higaki K, Nanba E,

- Nishimura Y, Tamasaki A, Togawa M, Saito Y, Maegaki Y, Ohno K, Suzuki Y. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2016 ; 3: 3, 200-215.
6. Severe Acute Subdural Hemorrhages in a Patient with Glutaric Acidemia Type 1 under Recommended Treatment. Ishige M, Fuchigami T, Ogawa E, Usui H, Kohira R, Watanabe Y, Takahashi S. *Pediatric Neurosurgery*. 2016; 52: 1, 42-46.
 7. 上原舞美, 山香修, 長井孝二郎, 森田敏夫, 渡邊順子, 今井徹朗, 中村篤雄, 高須修, 山下典雄, 坂本照夫. メープルシロップ尿症急性増悪に血液浄化療法を施行した2症例. *日本急性血液浄化学会雑誌* 2016;7(2):134 ~ 137.
2. 学会発表
 1. 渡邊順子, 関 祥孝, 柳 忠宏, 水落 建樹, 竹内 孝仁, 岩本 二郎, 猪口 隆洋, 矢野 正二, 鹿毛 政義, 松石 豊次郎. 原因不明の脂肪肝, 低血糖, ケトosis, 高乳酸血症, 高脂血症を呈する乳児例. 第 117 回日本小児科学会 2014.4.19-21 (名古屋市) ポスター
 2. Watanabe Y, Ozono S, Sugie H, Fukuda T, Yano S, Matsuishi T. Phosphoglycerate kinase-1 (PGK-1) deficiency presenting as neonatal onset hemolytic anemia, rhabdomyolysis, and mild developmental delay. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2014.9.2-5 (Innsbruck) ポスター
 3. 石毛美夏, 小川えりか, 碓井ひろみ, 米沢龍太, 小平隆太郎, 渡邊順子, 淵上達夫, 高橋昌里. 治療中に急性硬膜下出血をきたしたグルタル酸血症 I 型の 1 例. 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.13-15 (仙台市)
 4. 鈴谷由吏, 田代 恭子, 稲場 美佐, 青木 久美子, 但馬 剛, 依藤 亨, 重松 陽介, 猪口 隆洋, 松石 豊次郎, 渡邊順子. 当施設で診断した軽症型プロピオン酸血症 7 症例の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.13-15 (仙台市) ポスター
 5. 中島 葉子, Judith Meijer, Doreen Dobritzsch, 渡邊順子, 久原とみ子, 三淵 浩, 李 知子, 衛藤 薫, 伊藤哲哉, Andre Van Kuilenburg. β ウレイドプロピオナーゼ欠損症の臨床的・生化学的・分子生物学的検討と p.R326Q 変異頻度. 第 56 回日本先天代謝異常学会 2014.11.13-15 (仙台市) 口演
 6. 八戸由佳子, 田中玄師, 田中征治, 渡邊順子, 松石豊次郎, 長井孝二郎, 坂本照夫, 岡田純一郎. 学童期の急性発作に対し血液浄化療法が有効であったメープルシロップ尿症の 1 例. 第 482 回日本小児科学会福岡地方会 2014.12.13 (久留米市) 口演
 7. 渡邊順子, 但馬 剛, 依藤 亨, 重松陽介, 前田康博, 中島葉子, 猪口隆洋, 松石豊次郎. 最軽症型プロピオン酸血症 8 症例の検討 第 118 回日本小児科学会総会 2015.4.17-19 (大阪市)
 8. 福井香織, 青木久美子, 稲場美佐, 井上かおり, 柳内千尋, 鈴谷由吏, 石井宏美, 木下幸恵, 猪口隆洋, 戸田絢子, 竹島泰弘, 渡邊文雄, 渡邊順子. 新生児マススクリーニングを契機に診断された母体のビタミン B12 欠乏症 第 42 回日本マス・スクリーニング学会 2015.8.21-22 (東京都)
 9. 柳内千尋, 渡邊順子, 福井香織, 田代恭子, 稲場美佐, 鈴谷由吏, 青木久美子, 小林弘典, 猪口隆洋, 内村直尚. 新生児マススクリーニングにおける遊離カルニチン低値症例の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学

- 会 2015.11.12-14 (大阪市)
10. 福井香織、井上 忠、屋宮清仁、田中悠平、後藤憲志、田中征治、河野 剛、長井孝二郎、田代恭子、渡邊順子. EB ウイルス感染を契機に血球貪食症候群を発症し、血液浄化を要したメチルマロン酸血症の 一男児例第 57 回日本先天代謝異常学会 2015.11.12-14 (大阪市)
 11. Watanabe Y, Tashiro K, Aoki K, Inaba M, Yanagiuchi C, Suzutani Y, Ishii H, Tajima G, Yorifuji T, Shigematsu Y, Maeda Y, Nakajima Y, Inokuchi T, Matsuishi T. A long term follow-up study of 8 individuals with asymptomatic propionic acidemia Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2015.8.30-9.8 (Lyon) ポスター
 12. Watanabe Y, Unno M, Mitsuo M, Nakagawa S, Ozono S, Ueda K, Yoshino Y, Harada N, Fukui K, Yano S. Neonatal hemolytic anemia and multiple congenital anomalies due to deletions of 5q33, 6q24, and 14q23. The 65th Annual Symposium of the American Society of Human Genetics 2015.10.6-10 (Baltimore) ポスター
 13. 先天代謝異常症に対する血液浄化の経験 ~ 経管栄養の積極的併用の試み ~ Experience of HD/F in patients with inborn errors of metabolism: Effects of tube-feeding. 福井香織, 渡邊順子, 井上忠, 八戸由佳子, 江崎拓也, 岡田純一郎, 河野剛, 長井孝二郎, 田中征治, 山下裕史朗.第 119 回日本小児科学会 2016.5.13-15 (札幌市)
 14. 肝機能異常と大量腹水を契機に先天性グリコシル化異常症の診断に至った乳児例. 江田慶輔, 高木祐吾, 吉塚梯子, 荒木潤一郎, 下村 豪, 弓削康太郎, 福井香織, 渡邊順子, 岡本伸彦, 水落建輝. 第 33 回日本小児肝臓研究会 2016.7.2-3 (岐阜市)
 15. 手術時の低血糖を契機に診断にいたったシトリン欠損症の 2 歳女児例. 鈴谷由吏, 渡邊順子, 福井香織, 石井宏美, 田代恭子, 青木久美子, 芳野博臣, 菊池敦夫, 呉 繁夫, 猪口隆洋, 内村直尚, 第 43 回日本マス・スクリーニング学会. 2016.8-25-27 (札幌市)
 16. オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症の出生前診断. 原田 なをみ, 福井香織, 斎藤仲道, 渡邊順子. 第23回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2016.9.24(長崎市)
 17. AGC1 欠損症の兄弟例: 髄中有機酸の検討. 矢野正二、才津浩智、バチキアン アーサー、モスリー キャサリン、ブレム ステファン、渡邊順子、松本直通. 第 58 会日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 (東京都)
 18. 肝機能異常と大量腹水を契機に先天性グリコシル化異常症の診断に至った乳児例. 江田慶輔, 高木祐吾, 吉塚梯子, 荒木潤一郎, 下村 豪, 弓削康太郎, 福井香織, 渡邊順子, 岡本伸彦, 水落建輝. 第 58 会日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 (東京都)
 19. 手術時の低血糖を契機に診断に至ったシトリン欠損症の 2 歳女児例. 鈴谷由吏、渡邊順子、福井香織、石井宏美、田代恭子、青木久美子、芳野博臣、菊池敦生、呉 繁夫、猪口隆洋. A 2-year-old female with citrin deficiency presented with hypoglycemia during surgery. 第 58 会日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 (東京都)
 20. Watanabe Y, Fukui K, Harada N, Tashiro K, Tajima G, Yorifuji T, Shigematsu Y, Maeda Y, Nakajima Y,

Inokuchi T, Uchimura N. A long term follow-up study of 8 individuals with asymptomatic propionic academia. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG) 2016.4.3-7 (Kyoto, Japan)

21. Watanabe Y, Fukui K, Harada N, Tashiro K, Inokuchi T, Yano S, Yamashita Y. Two sibling cases of aspartate-glutamate carrier 2 (Citrin) deficiency: Does diet affect diagnosis? Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2016.9.6-9.9 (Roma)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1 . 特許取得 無し
- 2 . 実用新案登録 無し
- 3 . その他 無し