

希少疾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」により、ムコ多糖症 II 型治療ガイドライン、ポンペ病診療ガイドラインを作成した。希少疾病のガイドライン作成の問題点は、メタアナリシスやランダム化比較試験（RCT）などのエビデンスレベルの高い論文がほとんどない点であり、2 つの希少疾病のガイドライン作成を通して、その問題点と対策を検討する。

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

既存のライソゾーム病のガイドラインは、欧米ガイドラインの翻訳または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」により、ムコ多糖症 II 型治療ガイドライン、および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

2014 年は、希少疾病であるライソゾーム病全 30

疾患における診断指針作成を行った。この診断指針は、EBM に則ってはいるが、システマティックレビュー（SR）は行っていない。翌 2015 年 4 月より、ムコ多糖症の「治療」ガイドライン、および 2016 年 4 月よりポンペ病の「診療」ガイドラインの作成が開始された。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。統括委員、作成委員、SR 委員に分かれ、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。一次、二次文献スクリーニングを経て、SR 委員は SR を行い、作成委員は推奨文作成を行った。SR 担当者は Minds のセミナーに参加し、SR に関する訓練を受けた。SR 委員は、SR レポートを作成し、集約したが、2 疾患ともに RCT は数件しか報告がなく、多くは観察研究であった。2017 年の班会議において、推奨文の推敲、推奨度を最終決定し、最終化から発刊に至った。

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、希少疾病の場合、メタアナリシスや RCT などのエビデンスレベルの高い論文は非常に限られ、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。Minds 方式は、エビデンスの高い論文が多い Common disease には適しているが、エキスパートオピニオンが主体となり、推奨度の決定が時に困難となるため、希少疾病には向かないとの

意見も多く、実際、今回の検討でも同様の意見はよく聞かれた。希少疾病のガイドラインは、2007年度版 Minds 方式による「Duchenne 型筋ジストロフィー診療ガイドライン」および「重症筋無力症診療ガイドライン」が例としてあげられる。前者では、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がとられ、後者では比較的エビデンスレベルに従った推奨度とした。希少疾病のガイドラインでは難しい問題ではあるが、ガイドライン使用者にとっては曖昧な推奨よりも、明快なエキスパートオピニオンが求められる場合もあり、どちらの方針をとるかは、作成者に任された重要な問題提起である。

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。このような方針に関しては、賛否両論あると考えるが、曖昧にするよりも、エキスパートして意見を明瞭にした方が、利用者が理解しやすいと考えてのことである。今後、パブリックコメントや患者会の評価を頂き、検討していく予定である。

希少疾病であっても、今現状あるエビデンスを把握し、客観的に評価を行う材料提示の意味でも、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」のガイドライン作成は意義があると考えられる。

E．結論

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」により、希少疾病 2 疾患の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