

「ムコ多糖症 II 型の診療ガイドライン」  
「ポンペ病の診療ガイドライン」  
「ファブリー病診療ガイドライン」  
に関する研究

分担研究者： 小林 正久（東京慈恵会医科大学小児科）

研究要旨

ライソゾーム病において、酵素補充療法が開発承認されているムコ多糖症 II 型、ポンペ病、ファブリー病の診療ガイドライン作成を試みた。ムコ多糖症 II 型、ポンペ病の診療ガイドラインについては、診療におけるクリニカルクエスチョン（CQ）を選定し、システマティックレビュー、推奨文の作成を行い、原案を作成した。今後、パブリックコメントでの評価後、日本先天代謝異常学会の承認を得る方針である。

ファブリー病の診療ガイドラインについては、平成 28 年 9 月より作成統括委員会を発足し、作成委員の選定、CQ の選定を行った。今後、各 CQ についてのシステマティックレビュー、推奨文の作成を行う予定である。

A．研究目的

ライソゾーム病に対する酵素補充療法（ERT）が開発され、一部のライソゾーム病では根本治療が可能となった。その代表的疾患が、ムコ多糖症 II 型、ポンペ病、ファブリー病である。現在、ERTは標準的な治療法となっており、その治療効果と限界についてのエビデンスが集積してきている。また、ERT以外の治療法についても研究がすすみ、同様にエビデンスが集積されている。このような背景の中で、わが国での標準的な治療指針を確立するために、診療ガイドラインの作成を行った。

B．研究方法

ガイドライン作成のプロセスは、MINSの「診療ガイドライン作成の手引き2014」に従い、

- 1) クリニカルクエスチョンの作成
- 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

6) 診療ガイドライン草案の作成

7) 外部評価（パブリックコメント募集）

8) 公開。

を手順とした。

C．研究結果

ムコ多糖症 II 型については平成 27 年 4 月より、ポンペ病については平成 28 年 4 月より、ガイドライン作成を開始し、下記の CQ についてシステマティックレビュー、推奨文の作成、診療ガイドラインの草案の作成を行った。筆者は、ムコ多糖症については、各 CQ のシステマティックレビュー、ポンペ病については推奨文の作成を担当した。

・ムコ多糖症 II 型

I. ムコ多糖症 II 型に対する ERT は

- CQ1：呼吸機能を改善させるか
- CQ2：歩行機能を改善させるか
- CQ3：生命予後を改善させるか
- CQ4：神経症状を改善させるか
- CQ5：骨・関節症状を改善させるか
- CQ6：心機能・弁機能を改善させるか

II. ムコ多糖症 II 型に対する骨髄幹細胞移植は

- CQ7: 呼吸機能を改善させるか
- CQ8: 歩行機能を改善させるか
- CQ9: 生命予後を改善させるか
- CQ10: 神経症状を改善させるか
- CQ11: 骨・関節症状を改善させるか
- CQ12: 心機能・弁機能を改善させるか

#### ・ポンペ病

- CQ1: 診断に病理学的検索は推奨できるか
- CQ2: 診断に濾紙血 GAA 活性測定は有用か
- CQ3: 発症前治療は有効か
- CQ4: ERT は予後を改善させるか
- CQ5: ERT は呼吸機能を改善させるか
- CQ6: ERT は運動機能を改善させるか
- CQ7: ERT は心筋症を改善させるか
- CQ8 : ERT は脳血管障害を改善させるか
- CQ8 : ERT は白質病変を改善させるか
- CQ8 : ERT は難聴を改善させるか
- CQ9 : ERT は難治性下痢を改善させるか
- CQ9 : ERT は構音障害を改善させるか
- CQ10: ERT 開始時期は有効性に影響するか
- CQ11: 遺伝子型は ERT の効果に影響するか
- CQ12: 食事療法は推奨できるか
- CQ13: 理学療法は推奨できるか
- CQ14: 人工呼吸は生命予後を改善させるか
- CQ15: 経過観察に骨格筋画像は有効か

ファブリー病については、平成 28 年 9 月より作成を開始し、筆者はガイドライン作成統括委員を担当し、下記の CQ を選定した。

#### I. ファブリー病に対する ERT は

- CQ1: 生命予後を改善させるか
- CQ2: 疼痛を改善させるか
- CQ3: 被角血管腫、発汗障害を改善させるか
- CQ4: 眼科的所見を改善させるか
- CQ5: 消化器症状を改善させるか
- CQ6: 循環器障害を改善させるか
- CQ7: 腎障害を改善させるか
- CQ8: 脳血管障害、精神障害を改善させるか
- CQ9: 耳鼻科的障害を改善させるか

#### II. ファブリー病に対する対症療法は

- CQ10: 疼痛を改善させるか
- CQ11: 循環器障害を改善させるか
- CQ12: 腎障害を改善させるか
- CQ13: 耳鼻科的障害を改善させるか

#### D. 考察

ライソゾーム病は稀少疾患であるために、エビデンスレベルの高い介入研究は非常

に少なく、ほとんどが酵素補充療法の治験の報告、あるいは観察研究であった。CQ によっては、システマテックレビューに採用すべき論文がないものもあった。そのため、エビデンスレベルの高い推奨文を作成できたCQは限られ、他のCQではエキスパートオピニオンが主体となった。そのようなCQでは、エキスパートオピニオンをもとにガイドライン作成委員のなかで協議し、推奨文を作成した。

#### E. 結論

ムコ多糖症II型、ポンペ病の診療ガイドラインの草案を作成した。今後、外部評価（パブリックコメントの募集）を行い、ガイドラインを公開する予定である。ファブリー病の診療ガイドラインについては、今後システマテックレビュー、推奨文の作成を行い、ガイドライン草案を作成する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Higuchi T, **Kobayashi M**, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of cryptic novel -Galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. JIMD Rep. 2016; 30: 53-72

2) Kono Y, Wakabayashi T, **Kobayashi M**, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25: 1320-1325

3) Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, Ishige N, Akiba T, Saito A, Ishimura E, Hattori M, Hishida A, Guili C, Maruyama H, **Kobayashi M**, Ohashi T, Matsuda I, Eto Y. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). Clin Exp Nephrol. 2016; 20: 284-293

4) Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, **Kobayashi M**, Takayama K, Kobayashi Y, Abiko H, Satou M, Nakahata T, Warnock DG, Sakuraba H, Shibasaki F.

Rapid immunochromatographic detection of serum anti- $\alpha$ -Galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. *POis One* 2015; 10: e0128351

該当なし  
3.その他  
該当なし

5) Kobayashi M, Ohashi T, Iizuka S, Kaneshiro E, Higuchi T, Eto Y, Ida H. Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2014; 1: 283-287

## 2. 学会発表

- 1) M Masahisa Kobayashi, Toshiyuki Fukao, Toya Ohashi, Hiroyuki Ida. The first neonatal case with HSD10 disease in Japan. The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. Taipei, Taiwan
- 2) Masahisa Kobayashi, Toya Ohashi, Yoshikatsu Eto, Hiroyuki Ida. Mutation spectrum of Japanese patients with Fabry disease - Correlation between genotype and phenotype. 13th International Congress of Human Genetics. April 3-7, 2016, Kyoto, Japan
- 3) 小林正久、笹井英雄、深尾敏幸、石毛信之、大橋十也、井田博幸. C5-OH 高値が持続する超低出生体重児の一例 - タンデムマス・スクリーニング陽性例での遺伝子解析の有用性. 第 58 回日本先天代謝異常学会. 2016.10.27-29.
- 4) 尾形仁、小林正久、金城栄子、樋口孝、衛藤義勝、大橋十也、井田博幸. 日本人ファブリー病患者の遺伝子変異と臨床病型の相関についての研究. 第 58 回日本先天代謝異常学会. 2016.10.27-29.

## G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録