

日時: 2017 年 5 月 8 日(月) 17 時 ~ 19 時 15 分

場所: 日内会館 4 階 A 会議室

参加者: 石橋俊先生、山下静也先生、村野武義先生(武城先生代理)、荒井秀典先生、島野仁先生
後藤田貴也先生、斯波真理子先生、小倉正恒先生、宮本恵宏先生、竹上未紗先生
土橋一重先生、横手幸太郎先生、関島良樹先生、石垣泰先生、野原淳先生、岡崎啓明先生
稲垣恭子先生、小山信吾先生、倉科智行、野口清美さん(事務局)

オブザーバー: 厚生労働省 健康局 難病対策課 福井亮先生

国立国際医療センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部 加藤規弘先生

議事録要約

1. 班長挨拶

2. 脳腱黄色腫症の現況と今後について

・全国調査により、小児期発症例の診断が遅れがちと判明。今後疾患啓発活動を特に小児科領域でも行い、早期診断・治療につなげる。診断のための検査・治療の保険収載も重要な目標である。HP に診断基準・GL 案を提示中。

3. PROLIPID について

倫理指針の改訂に対応後 FAME からの移行予定。新指针对応の計画書を提供していく予定。

4. 原発性高脂血症の分類見直しについて

昭和 62 年作成の分類を改め、表現型による分類とその下に原因遺伝子による病名を組み込むような見直しを行うてはどうか? 素案を添付し検討していただく。(素案資料回覧)

5. 動脈硬化学会でのシンポジウム「その他の原発性高脂血症」での発表について

疾患啓発のため FH を除く各指定難病の講演をお願いした。

6. ガイドラインの作成・改訂について

各疾患についてのアップデートされたガイドラインを作成する方針。

7. EAS-FHSC への協力について

現時点ではデータの供与方法や、authorship の面など、不透明な部分が多いため、当面協力はしない方針。現存の資料を精査のうえで協力するかどうかやその方法を検討する。(Ray 先生からの連絡資料回覧)

8. AMED「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」への協力について

班として積極的に協力していく方針。FH 以外の原発性高脂血症についての情報もリンク可能とのことで、各種の研究成果やこれまで公表する場のなかったデータベースをリンクすることで合意。(デフォルト資料回覧)

9. 厚労省への要望提出の報告

FH 遺伝子検査の保険収載については、「診断に必須」でないと収載されないとの返答だった。遺伝子検査の必要性についてのエビデンスの構築が必要。

10. 厚労省難病対策課 福井先生より

診断基準・ガイドライン作成および改訂・重症度分類の作成は重要であるが、それ以外にも、疾患の普及啓発、診療体制の構築など、指定難病をめぐる司令塔・広告塔として広く機能していくことが求められている。今年には指定難病の臨床個人調査票のデータベース化がなされ研究に使用可能としていく予定。またすべての指定難病について、レジストリコホートの作成支援を行う予定。京都大学松田先生の研究班で、厚労省および AMED すべての研究班のゲノム情報を一元管理する方針としている。

議事

1. 班長挨拶

今年度は、脳腱黄色腫症研究班の関島先生・小山先生にご参画いただいた。小児について、太田先生の御退官されたため、土橋先生にご参加いただいた。

今年度はPROLIPIDの進行が重要である。また、国際医療センターの加藤先生のAMEDゲノム班との事業協力依頼が来ているので、活発な討議をお願いしたい。

2. 脳腱黄色腫症の現況と今後について（関島先生）

CTX 研究班について...平成 26 年から 2 年間で研究班として活動した。応募した時点では指定難病ではなかったが、領域別で本研究班で指定されたため、今年度から本研究班に合流する形で参加することになった。

【CTX をめぐる現況と今後についてのスライド発表】

現況: CTX について本邦の疫学的情報や治療実態を明らかにするため全国調査を行った。31 施設 41 例の詳細な情報を得られた。(対象:全国の神経内科・循環器内科・小児科の 2541 施設。期間は 2012 年 9 月から 3 年間)

・特徴:男女比はほぼ 1:1、調査時平均年齢 46 歳、家族歴 17%あり、24%血族婚あり。

主な診療科:8 割が神経内科、残りは内分泌代謝内科(アンケートは送っていないが)、循環器内科で 5%ずつ

小児科は 525 施設に調査票を送付したが、小児科からの報告はなかった。

発症年齢...小児期 25%、発症から診断までの期間:平均 10~20 年くらいだが二峰性(発症すぐと 20 年近く)

・症状:初発症状頻度...腱黄色腫が最多、ついで神経障害(形成対麻痺、認知機能障害・小脳失調など)

ほかに白内障・下痢・冠動脈疾患・骨粗鬆症の症状がある。

比較的若年で発現する症状...精神発達遅滞・下痢・てんかんなど

・検査所見:血清コレステロールが全例で上昇:症例では平均 21 (正常 2.4±2.7)

画像...MRI での異常所見(脊髄での異常信号)、冠動脈狭窄 50%以上狭窄が 5/8 例、骨密度 14 例で 70~80%低下

・病型:従来 2 病型とされていたが、今回の調査の結果、3 病型に分けられる。

1. 古典型...大脳・小脳・脳幹に由来するさまざまな神経症状

2. 脊髄型...脊髄異常からの神経症状のみ

3. 非神経型・・・神経症状を呈さない

脊髄型はほかの病型より発症年齢が 10 年程度高齢

血清コレステロール値、非神経症状の頻度は古典型が高い

41 例中 19 例で遺伝子検査施行され 10 の変異が確認された。

・R405Q 31% ・R474Q 26.3% ・G145G(スプライス変異) 15.8%

Genotype と phenotype の関連はこれまでないとされていたが、日本人のコモンな mutation では、R474Q が古典型、R405Q が脊髄型、G145G が非神経型との関連が示唆された。

治療: ケノデオキシコール酸(CDCA)、スタチン、3 例で LDL アフェレシス
臨床的な改善が 30~40%認められたとのこと。

課題と方向性:

41 例の患者が同定されたが、EXAC(6 万人のゲノム情報データベースを用いた遺伝子変異の頻度)の推計では 6 万 4 千人に一人であり、本邦に 1000 人以上、2000 人近くいるはずだが、診断されていない例が多い。

非神経型が診断されていない。

小児科領域での啓発が必要

具体的な今後の活動

診断基準改定・診療ガイドライン HP で案を公開

遺伝子検査での診断体制の整備・・・山形大学で研究費での診断が可能になっている。

最終的には診断基準、ガイドラインを今年度中に作成し、日本神経学会での承認を得たいと考えている。
指定難病ではあるが、血清コレステロールと遺伝子診断が保険収載されていないので、保険収載を目指す。
ケノデオキシコール酸の本症への保険適応のため治験の実施や認可を目指していきたい。

診断ピークは小児期もあるがなぜ小児科からの報告がなかったか？(荒井先生)

小児神経の先生に入っていたいたが、ほとんど知られておらず、学会でも取り上げられたことはない。

初発症状として一時的な新生児肝炎が出ることが知られてきた。その後徐々に神経症状が出てくる経過を取る。

発症は小児期であるが、診断されるのが大人になってから、という例が多いと推測する。

遺伝子変異は true homo か？(斯波先生)

Homo もいれば compound hetero もある。総アレル数でグラフに示した。

474 の部位や 405 の部位における蛋白の機能と表現型は関連付けられるか？

構造との関連は今後検討していきたい。

保険収載に関しては、診断基準に遺伝子変異が必須と入れないと保険収載をされない、という返答がきた。

「必須ではないから認可しない」、というのはやはりおかしいので、全体で理論武装して臨む必要があるとおもう。

これまで我々が診てきた例では、非神経型だった。コレステロールレベルによって表現型が違うのか、遺伝子変異の部位によって違うのか、どのように考えられているか？(山下先生)

非神経型はこれまで論文でも提唱されていない病型である。古典型に比較して、脊髄型・非神経型はコレステロールが約半分程度。「非神経型」は今後神経症状が出てくればほかの病型になるわけだが、平均 15 年とかなり長期にわたり神

経症状を出さず、腱黄色腫や冠動脈疾患、白内障などの症状だけで経過する例があり、そのような例が見逃されている可能性はある。コレステロール値の違いは遺伝子変異の違いではないかと考えている。

以前の例はかなり高かった例があったが、最近の症例はほんの少し高めくらいの例もいる。どの程度のコレステロール値から腱黄色腫

最低で5くらいの方がいました。全国調査の結果、感度・特異度が最もよくなるのが4.5くらいであり、「4.5」を案でもカットオフとしている。

あまりコレステロール値が高くない腱黄色腫をきたす鑑別疾患は何があるか？(島野先生)

システロール血症、家族性高コレステロール血症がある。教科書的には

顔の見掛けに奇形が出るような例はあるか？(島野先生)

体表的には腱黄色腫以外にはないと思う。

CDCAで症状の進展は抑えられるのか？(石橋先生)

prospectiveなデータはまだないが、新生児期に診断された例のケースレポートで乳児期からのCDCA治療によって、ほかの家族に比較して症状を出さずに経過している。小児期からの治療により神経症状の発症・冠動脈疾患の発症を予防できる可能性はある。

7 ヒドロキシラーゼ阻害薬は治療薬としては有効か？(石橋先生)

有効な可能性はあるが、胆汁酸の合成も阻害される可能性があるので、副作用も懸念される。現状はCDCAとスタチンが有効とされる。

30年くらいフォローしているCTXの方がいるが、CDCA+スタチンで長期治療していたら、IQ80くらいであまりよくなかった反応が良くなった例があった。(山下先生)

興味深い症例です。フォロー先の先生がわかればデータベースに追加したいのでよろしくお願いします。

神経症状より認知症的な高次機能障害も起きるのか(島野先生)

認知機能障害で発症する人もいる。精神発達遅滞もある。よく聞くと下痢・胆汁うっ滞などが隠れていることがある。

3. PROLIPIDについて(倉科)

症例登録数が徐々に伸びている。260例程度から、本日時点で343例と症例数が伸びており、順調に蓄積されている。FAMEからの移行の準備について進めていたが、倫理指針改定が今春にあったことから、研究計画書の変更対応を参加施設へお示ししていく。

現状は5月下旬までに参加施設の先生へお送りしていきたい。

症例数のある施設などご紹介をお願いしたい。

解析は年1回契約であり、秋ごろに行う予定としている。次回班会議でまた見ていただきたい。

FH・型・カイロミクロンについては何例くらいになっているか？(山下先生)

今回は解析していないので、何例ずつかもはっきりわからない。

(山下先生)FAMEからの移行でFHは増えるが、型やカイロミクロンについては少ないため、そちらを重点的にお願いする必要があるだろう。

(竹上先生)前回(256例の時)で型1名、高カイロミクロンが21例でした。

4. 原発性高脂血症の分類見直しについて (石橋先生)

分類見直しの目的: 現在も昭和62年作成の分類が使用されている。海外でのレビューでは27遺伝子の異常が原発性高脂血症原因遺伝子として挙げられ、先述の分類は限界を迎えていると感じる。

低HDL、低LDLもあり、「原発性高脂血症」から「原発性脂質異常症」への名称変更してはどうか。

monogenicな疾患のみとするか、poly-またはoligogenicなものも含めるか(FCHLなど)

血清脂質以外の表現型の疾患も含めるか(CTX、ウォルマン病など) 要検討

現行分類での「症候」名と「遺伝子」名との併記をただすか。 石橋先生素案を後日回覧しご検討いただく

FHをLDL受容体変異のみに限定するか 国際的には限定しない趨勢であり、現在もしていない。

5. 動脈硬化学会でのシンポジウム「その他の原発性高脂血症」での発表について (石橋先生)

7月の動脈硬化学会総会で、シンポジウムを「FH」と別枠であるが用意していただけた。ガイドラインのシンポジウムと同時間帯になるが、指定難病の疾患啓発目的に各指定難病について発表してもらう予定である。

6. ガイドラインの作成・改訂について (石橋先生)

以前本研究班で策定した診療ガイドラインのうち、新規薬剤の出現などにより現状と合わなくなっている疾患について、ガイドラインの見直しを行いたい。また、これまで策定されていない指定難病についてしっかり作っていきたいと考えている。稀少疾患であり、Mindsにのったガイドラインは難しいかもしれない。各疾患の中心的な先生方には、ご協力をお願いさせていただくことになると思う。

7. EAS-FHSCへの協力について (山下先生)

EAS主体のFH患者データベースについて、カタボノ先生と佐藤理事長(当時)の間で協力確認がなされ、FAMEをしていた関係で山下先生と斯波先生がメインワーカーとして動いた。レイ先生の話では「日本にoriginalityがある」「発表時にEASから承諾がある」とのことで、PROLIPIDの例が入っていても二重投稿にはならないとのことだった。しかし契約書そのものにはそのあたりが明記されておらず、データを取られるだけの可能性も否定できないので、まだサインしていない状態。現状施設単位で話が来ているが、班として対応するかどうかよく検討してからが良いと考える。

資料(Ray先生からの連絡など)について回覧し、じっくり時間をかけて協力するかどうか決めていく。

8. AMED「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」への協力について (加藤先生)

「臨床ゲノム情報統合データベース」では、重点疾患として、Actionabilityに応じて稀少疾患のうち心血管病、神経・筋疾患、先天代謝障害からHigh Priority Diseaseとして63疾患をまず選択した。各疾患のポータルサイトを作成し、広く一般に情報提供していく方針。またそれとは別に、疾患領域ごとの制限アクセスとなるデータストレージをクラウド式で用意する予定。

公開ポータルサイトの運営に、本研究班の協力を得たい。具体的には、現在デフォルトで作成したページの情報提供

内容の校正、ClinVer がない日本人特有の情報の付加、病気特有の研究をまとめて作ったデータベースの作成とそちらへのリンク、掲載情報の Update をお願いしたい。

他の DB との整合性は？ 連携していきたいと考えている。

ポータルサイトのリンクに、国循・金沢で昨年度共同研究した AMED の結果があり、そちらをリンクしてほしい。特に日本人と欧米人では遺伝子変異の pathogenicity が異なる可能性がある。

全国調査での結果(JAT)を引き継いだものも登録してほしい。

Global DB との立場の違いは？ 日本人としてのエビデンス構築を通じて保険適応につなげていきたい。

脂質生化学会と作成した DB で他の原発性高脂血症の疾患も含まれるものがあるが、リンク可能か？ ほかの疾患を載せていくのは可能。

9. 厚労省への要望提出の報告（山下先生）

斯波先生より、本日 FH アフェレシス患者会の副代表とともに、FH ホモ接合体に対する、専門診療拠点整備、遺伝学的研究の継続実施と推進、遺伝子検査・遺伝カウンセリングの保険収載、難病指定医の指定要件に係る専門医資格への動脈硬化専門医の追加について、要望書を提出した。しかし指定難病の診断基準で、「診断に必須」ではないので保険収載されないという返答であった。ガイドラインへの組み込みをしていくことが重要である。1 例 5 万円程度かかり、研究費で賄うには限界がある。

10. 厚労省難病対策課福井先生より

まず話の流れから、遺伝子検査の件は、医療費助成を受けるのに「必須な検査」については、保険収載となる。FH は Probable でも医療費助成が受けられるので、保険収載にならなかったと考えられる。しかし Probable で助成を受けられないことにしてしまうと、患者さんの「検査を受けない権利」を制限する可能性もあるため、それも難しい。癌関連であったように、エビデンスを出していくことができれば将来的には収載される道もあると思う。

また加藤先生にお伺いしたいが、臨ゲノ 2 の説明の中でお話しされていた遺伝子検査のお金はどこから出るか？

(加藤先生)レガシーデータの付加的解析について、今後 AMED に申請して解析を進めていきたい。

(福井先生)臨ゲノ 2 の主目的は指定難病各疾患のポータルサイトを作ること。遺伝学的検査は AMED からの研究費で行っていただけるよう、予算を使っていたきたい。一般的な政策研究事業についての話では、まだ 24 ほど医療費助成対象患者登録がなされていない疾患もあり、疾患の普及啓発が重要と考えている。診療体制の構築も研究班の仕事である。平成 30 年から難病拠点病院の制度が開始されるが、研究班名簿を難病情報センターに載せて、班員が拠点であると公開していく。都道府県に 1 つずつ拠点病院を設けるが、330 疾患すべてに対応できるわけではないので、各疾患の班員で対応することになると思う。

330 疾患を 70 の政策研究班で担当し、広告塔・司令塔として、行政・患者会と連携していくことが重要である。指定難病の担当班は指定席であり、不採択になることはないと考えてよいが、このグループ以外が出てきた場合、一緒に活動していただくことになるかもしれない。

今年の秋から指定難病申請書に基づくデータベースが稼働する。これまでは Web ベースでの入力を想定していたが、セキュリティの問題があるため、OCR 様式で 4 月からスタートしている。医薬基盤研にすべて集めて機械で読み込むので、都道府県に任せずすべて取り込む。平成 27 年からの申請書は人力で入力する予算も確保済みである。今後研究班の先生方には利用していただく。

7月に説明予定だが、AMEDですべての難病についてのレジストリー作成の手伝いをする計画が進行中である。300の研究班が個々にレジストリーを作ると、研究費の有効利用について、指定難病とPROLIPIDとAMED提供のレジストリーとで、項目を検討してうまく連携を図って欲しい。

またゲノムのデータベース化についても、京都大学の松田先生がゲノムデータベースの班を開始している。厚労省・AMEDが支援している研究は数多あるが、遺伝学的検査データが1か所に集まっていないのが問題と考えている。300すべての班のゲノムデータを集積する予定である。

臨床ゲノムがカバーする予定だったが、300班は難しかったので松田班を立ち上げた。

臨床ゲノムでは重点疾患以外の疾患も対応していただけるか？

(加藤先生) Actionabilityの面から当面の対象疾患を絞った。今後

最後に、本研究班は7つの指定難病を担当していただいているが、指定難病以外の疾患、とくに小児慢性、今後の指定難病候補の疾病など、広く研究していただきたい。

最後に：

(島野先生)ポータルサイトへのご協力についてはどう結論付けるか？

(石橋先生) Pathogenicityについてのデータベース提供は全く問題ないと思う。

予後とのデータとのリンクなどについては、また予算の面もあり、現状では検討を継続したい。

(斯波先生) FHのリスク遺伝子についてのデータは、原発性高脂血症の班員で確認後に提供させていただきたい。

(石橋先生) 指定難病についてガイドライン論文化についてお願いすることになると思う。紙媒体で用意しなかった資料をお送りする。Mindsにのっとった構築は難しいので、レビュー的なものを想定している。CQを出してSRをしてができればよい。

(福井先生) 診断基準・ガイドラインの作成が強調されてきたが、研究班のおかれた状況はさまざまであり、エフォートを割くのをガイドラインだけに限定しなくてもよい。毎年の改訂も逆に混乱を招き問題。啓発活動、診療体制の構築など広告塔・司令塔としての役割を果たしていただければ高評価となると思います。

日時: 2018 年 1 月 29 日(月) 15:00 ~

場所: 日内会館 4 階会議室

参加者: 石橋俊先生、増田大作先生(山下先生代理)、武城英明先生、荒井秀典先生、林登志雄先生
 島野仁先生、塚本和久先生、土橋一重先生、斯波真理子先生、小倉正恒先生、横手幸太郎先生
 宮本恵宏先生、竹上未紗先生、関島良樹先生、石垣泰先生、野原淳先生、岡崎啓明先生、
 小山信吾先生、野口清美さん(事務局)

オブザーバー: 国立保健医療科学院

要

要約

1. 班長挨拶 石橋先生

2. LCAT 欠損症に関する報告 黒田先生

- ・LCAT 欠損症に対する LCAT 遺伝子導入ヒト前脂肪細胞による移植治療の第 1 例を施行することができた。
- ・安全性については「移植後疼痛」以外の有害事象なし。
- ・プロトコル上のフォローアップ期間は 24 週だが、7 年間フォローアップしていく予定。
- ・遠方の症例に対応するためのシステム構築、魚眼病患者さんへの対応、患者会の創設が今後の課題。

3. PROLIPID の現状と今後について 石橋先生

- ・FAME からの症例移行については、現時点で倫理審査が通らず、滞ってしまっている現状。
- ・研究代表者の変更に伴い、主管を国立循環器病センターとしていただく方針。
- ・症例数は FAME を含めないで 400 例近くまで登録された。
- ・型高脂血症については、疑わないと診断できないため、スクリーニング基準の策定などが必要ではないか。

4. 来年度以降の研究班について 斯波先生・小倉先生

- ・来年度以降の体制では、班のメンバーを増員して各指定難病についての責任者の先生を決めていく。(複数学会関係者を含めたオールジャパン体制の構築、小児 成人移行関連の充実)
- ・各指定難病について、現時点での知見を集積したレビューアートを、責任者を中心に作成していく。
- ・非専門の医療従事者への情報発信、学校医や他職種への教育を通じた診断率向上、QOL 向上、患者会の設立を各疾患で行っていく。
- ・PROLIPID 研究と臨個票のレジストリ化の位置づけの検討。(クリニカルネットワークに適合したレジストリにしていくべきか、など)

5. まとめ

議事記録:

1. 班長挨拶 (最後のまとめに行うことに変更)

2. LCAT 欠損症に関する報告 黒田先生

本日は遺伝子細胞治療の現状についての報告をさせていただきます。遺伝子導入脂肪細胞による LCAT 遺伝子治療について、患者さんから取り出した脂肪細胞に LCAT 遺伝子を導入して脂肪細胞を分離培養し移植します。この臨床研究は平成 25 年 5 月に旧指針下で承認を受けましたが、「再生医療と安全性確保法(平成 26 年 11 月に施行)」のもとで実施するために、それに対応した第 1 種再生医療の臨床研究として実施するに至った。平成 27 年 12 月に院内プロトコル評価部会を受け、その後大阪大学第 2 特定認定再生医療委員会で審議された。平成 29 年 6 月厚生局から厚生労働省に同年 8 月に大臣通知が発出されて遺伝子治療研究が可能となりました。第 1 症例を岡山大学の先生の御協力のもと経験することができました。69 プロリンがロイシンに置換された患者さんで、LCAT 欠損症の典型的な方でした。BML で施行可能な LCAT 活性を測定できましたが、SRL でできた自己基質法(従来の赤沼法)が今は委託できないので、自施設で施行できるように立ち上げました。RI を用いた人工基質法との 3 種類で LCAT 活性を測定し確認しました。

患者さんから脂肪吸引で採取した組織から細胞を分離し、遺伝子を導入して無菌環境下で培養し、現在患者さんに移植されたところです。患者さんの血清を二次元電気泳動法で解析し、遺伝子導入した脂肪細胞から出る LCAT が効果を示すかを確認しました。細胞上清を加えることで HDL が改善することを認めました。

脂肪細胞の増殖能も、健常者と同様に増殖しました。品質試験項目もすべてクリアし、患者さんに移植することができました。同意取得から約 1 年間の経過となっています。プロトコル上は 24 週ですが、フォローアップを 7 年間としています。その過程で第 3 者によるデータモニタリングを受け安全性・有効性の評価をえることができました。その結果、安全性に関して指摘された副作用は「移植後疼痛」のみであり、臨床研究の継続をして問題ないと判断していただいています。今後も安全性・有効性に関して注意深く継続していく予定です。

今後の課題と問題:

可能なら医師主導知見に移行していきたいです。その後に共同研究している企業による企業治験、薬事承認へと実用化に向けて進めていきたいと考えています。

問題点:

- 1)遠方の患者さんをどのようにリクルートできるか? 治験になるとこのような場合には問題になることがある。細胞の調製場所は千葉に置きたいです(金銭的に調製施設を作るのは不可能)。各施設に千葉から輸送してそのまま移植できるような製剤および輸送システムを開発していく予定です。
- 2)魚眼病の患者さんで羞明がひどいという方から治験の希望がありました。現在は計画書での対象者は「溶血性貧血」「腎機能障害」を合併している患者さんであり、受け入れられないことになっていますが、今後治験相談で PMDA と協議する際に、可能なら魚眼病の患者さんも入れたいと考えています
- 3)今後、本邦における実態把握のため、患者会を組成したいと考えています。
- 4)ご紹介いただいた患者さんの一覧を供覧。家族例も含まれています。

石橋先生:安全性は問題ないとのことだが、HDL について LCAT の活性や mass の経過はどうでしたか?

LCAT 活性についてはもともとより高いところになりました。またリコンビナント LCAT の静注と似ている結果として、TC が 80 だったのから 60 くらいになりました。おそらく LCAT によるものだろうと考えていますが、機序については検討中です。

塚本先生:角膜混濁について改善はありましたか？

ハンフリーの視野検査は導入しているが、眼科医によると明らかな変化はないとのこと。その一方で外部の先生から、角膜混濁が進行している患者さんも多いというお話があるので、魚眼病でも QOL 障害を防げる可能性があるのではないかと考えています。

石垣先生:移植部位は皮下脂肪か？MRI をとることで生着がうまくいっていることがわかるようなメルクマールがありますか？

MRI でははっきりとはわかりません。PEP が安全性であり、移植した細胞に異常があった場合に同定するため MRI をしています。

石垣先生:ワンショットで移植するのでしょうか？

厚みなく移植するため形成外科の先生にお願いして試行錯誤していただいています。

横手先生:移植する細胞の数・部位を今後検討していく予定です。部位:何かあったら表面に会って切除できるところ、ルーアスなところ、アクセスしやすいところで鼠径部を選択しました。鼠径部に注射して、MRI で確認しています(生検はなし。)同時に同じ細胞をヌードマウスに移植して癌化しないかを確認しています。今後も検討を加えていく予定です。

斯波先生:本症例は点変異であり、LCAT 蛋白は外来物質ではないと判断していると判断してよいでしょうか？LCAT が全くない患者さんには、抗体ができてしまうのではないのでしょうか？

ターミネーションコドンが入っている例やフレームシフト変異は除外しています。現時点では本症例での抗体はできていません。ただ、欠損の患者さんで免疫寛容が起きる可能性はゼロではないので、今後 null の患者さんにも検討していきたいと考えています。

斯波先生:蛋白の三次構造をそれほど変えないと考えられますか？

北里大学の5番目の症例を解析しました結果から、2つのシステイン残基がダイサルファイド結合を作ってリポ蛋白を認識するループを形成すると考えており、リポ蛋白認識に問題はあっても、ほかの点は問題ないだろうと考えています。

石橋先生:ほかの脂質異常症や血友病などにも応用可能な技術であり、成功が期待されますね。黒田先生どうもありがとうございました。

3. PROLIPID の現況と今後について

開始後3年になりますが、FAME 研究からの移行が滞ってしまっています。臨床研究に関する倫理指針の改定があったこともあり、FAME からの移行のための変更申請書を出したところ、各施設での同意書が必要だという意見がついてしまったこと、指針改定の頃から倫理審査に非常に時間がかかってしまったことがあります。

今後 FAME 移行の申請については、オプトアウトで対応可能であるという変更申請については、国立循環器センターに研究代表者が変わるため、そちらで変更申請を出していただくのが現実的ではないかと考えます。

DOT インターナショナルからの結果できたエクセルでは 400 例近く FAME がなくともいっちゃうようです。家族性型高脂血症が 14 名、高カイロミクロン血症が 35 名となっています。ただ、集計指標が 3 疾患を合わせたの結果で出されてしまったため、数値に意味がないかもしれないとのことでした。

アキレス腱肥厚が半分程度、角膜輪が 14%程度。時間はかかっていますが、症例は集まってきています。

荒井先生:HDL 最大値 354 もあるのですがこれは？

データクリーニングが必要かと考えています。どこかの段階でベースラインデータの集計が必要ですが、まだ登録を終了していないので、今後の課題となるでしょう。

年に1回フォローするイベントでは160例中5例であった。1年で160例中3例であれば、当初の5年予定では100例弱の冠動脈疾患イベントになる予想ですが、それで十分なパワーが得られるかどうかという件等もしなければならぬかもしれません。宮本先生、竹上先生今後の進め方についていかがでしょうか？

宮本先生:観察研究のため、その時々治療法などで予後は変わっていくと考えられます。一般の方よりは高いイベント率ですが、今後もイベント発生率がどうなっていくか見ていく必要があると思います。現在の治療でのイベント率を正確に出していくのが大切で、可能な限り全国登録に近くして、長期間フォローアップしていくのが大切だろうと考えます。

石橋先生:10年くらいはフォローしていきたいのですが、主治医が変わってしまってフォローが落ちてしまう可能性もありますね。

宮本先生:医療機関での登録だけではなく、患者さん自身がレジストリに登録して、新しい治療法の知見などが出た場合にアクセスできる仕組みを構築している疾患(難治性筋疾患など)もあります。本研究班でもそのような体制を考えてもいいのではないかと考えています。医療機関や主治医が変わっても、患者さんがこぼれることなく新しい治療や治験へのリクルートもしやすいと考えます。

石橋先生:食事の内容についてのベース情報があればイベントとの関連が見られないか、立上げ当初に提案したが、担当医師の入力が煩雑になること、生活習慣病ではないというご意見から現在とっていない。JDECstudy という研究では食事・運動の調査が1回だけだがかなり細かく行われた。その結果、野菜摂取や運動量などでの切り口での論文が多く出た。必要性についてこれからでも検討してはいかがか？

とりあえず症例を集めることが重要

型高脂血症については、なかなか症例数が増えないが、もししっかり実態調査をすると、より診断をしっかり行う必要がある。

増田先生:数からは阪大の登録症例がほとんどだと思います。

石橋先生:外来にいてもドロップアウトしていってしまう。FHに比較すればそこまで予後は悪くないが、現時点で型をどこまで診断されているか、登録数の向上には診断率の向上が必要ですね。以前多く診ていらした先生は、今でも患者さんを継続して診ていらっしゃるでしょうか？

荒井先生:京大の外来について今は担当から外れてしまいましたので型患者さんはフォローしていません。

塚本先生:東大時代に2症例いましたが1症例は東北大に送りました。皆さん結構食事や薬に反応してよくなるので近隣の医療機関に逆紹介となってフォローがなくなってしまいやすい。アポE欠損症患者さんは寺本先生が以前診ていらしたことが、現在は帝京大に通院されてはいないです。

石垣先生:岩手でも1,2例くらいです。

石橋先生:報告されている頻度では1万例に1例程度なので、しっかり診断したらもっといるはずですね。

斯波先生:型とFHが合併しているのでどちらに登録すべきかわからず、どちらにも登録していません。

石橋先生:高カイロミクロン血症の登録も伸びてきています。

小倉先生:型は診断が難しいと感じていて、アポEの高値は注目していますが、リポタンパク電気泳動がPAGE中心で施設によってはアガロースではないことがありました。先生方はどのようにされていますか？

荒井先生:外注でどちらでも出せます。ケースバイケースで出し分けています。

石橋先生:一般の先生方はどちらをどの目的で出すかも理解されていないことがあり、一般医家の先生方への啓発も重

要でしょう。

増田先生：型の診断は、「疑うかどうか」がすべてです。型を疑わない限りアポ E などを検査しないので診断できません。型のスクリーニング指針があれば、アポ E を測るきっかけになるのではないのでしょうか？

石橋先生：型の予後がどの程度か、データを具体的に新しく出すためにはレジストリの充実が望まれます。これまで英文での型の文献は作れていません。現時点での型についての診療・スクリーニングについてのまとめを整理して出せるといいと考えています。

荒井先生：型を診ている先生はアンケートから割り出せないでしょうか？大学中心だと逆紹介してしまうので患者さんを継続的に見ることができず難しいと思います。

石橋先生：順番が前後しますが、成果物については記載の通り、「家族性高コレステロール血症診療ガイドライン」、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 家族性高コレステロール血症・その他の原発性高脂血症」、「脳腱黄色腫症診療ガイドライン(案)」を提出しました。

関島先生：脳腱黄色腫症ガイドラインについて日本神経学会の認知症セクションと運動疾患セクションで審議していただいて、1 ヶ月前に返事がありそれに対応し承認を頂きました。あとは理事会の承認を頂ければ正式なものとなる予定です。

石橋先生：JAS で発表していただいたように脳腱黄色腫症ガイドラインについては、かなりデータを集めたうえで構築されており、脳腱黄色腫症以外の疾患についても、参考にさせていただいて進めていければと考えています。

4. 来年度以降の研究班について

斯波先生：

来年度からの本研究班の取りまとめをするよう、石橋先生からご提案をいただきました。患者さんへの貢献を目的とすべきという研究班であることから、お引き受けすることとなりました次第です。申請書を提出したという段階です。公募課題「領域別基盤研究分野における難病における医療水準の向上患者の QOL の向上に資する研究」というものに、「原発性高脂血症に関する調査研究」として応募しました。脂質異常症とすべきか意見があるところかと思いますが、こちらで取りまとめをさせていただきました。昭和 58 年からこの名称できたのもその理由です。時期の班について、厚労省難病対策課に石橋先生とともに伺いまして、将来の班のあるべき姿をディスカッションさせていただきました。

一つの学会に偏ることなく学会横断的にすること、オールジャパン体制でとのことで、本研究班は「扱う指定難病の数に比較して人数が少なすぎる」との指摘がありました。そのため、循環器学会：代田先生、先天代謝異常学会・小児科学会：中村公俊先生、とくに「小児から成人への移行期の診療について」も大きなテーマであり、土橋先生に加えて入っていただきました。京都大学の小野先生、金沢大学の川尻先生、阪大の小関先生、自治の石橋先生が顧問になれるので高橋学先生、臨床化学会として三井田先生に入ってもらうことになり、横山信二先生にも顧問に入っていただくことにしました。

次に何をするかについてですが、指定難病についてしっかりと行う方針です。

FH・・・ホモは指定難病だが、ヘテロとホモの違いはあいまいで、遺伝子解析をして初めてわかる例もあります。「ホモ類似のヘテロ」という診断エンティティ を確立し、指定難病として「ホモ類似のヘテロ」も含めていけないかを模索していきます。「ヘテロ」と診断されているが、臨床的には「ホモ」と考えられ、そういった症例を優先的に PROLIPIID に登録して、「ホモ」「ヘテロ」に加え「ホモ類似ヘテロ」も予後を比較できればと考えています。また、PROLIPIID は 3 疾患に対するものですが、ほかの指定難病も含めたレジストリにしていきたいです。各指定難病について担当の先生を決め

て、現在報告されている病態をレビューしてレビューアートを発表し、今後の診療について提案していきます。小児期から成人期への移行についてのメンバーは前述の通り、またレジストリ管理については引き続き宮本先生竹上先生にお願いしています。

FH ホモ接合体：新規治療によっても予防できない早発性動脈硬化症、遺伝子診断で証明できない「ホモ類似ヘテロ FH」の疾患エンティティ の確立を目指します。しかし厚労省に赴いて「LDLR 遺伝子診断の保険適応」の相談をしたが、今後一切遺伝子診断検査は保険適応にはならない方針とのことでした。理由は、「検査試薬が承認されていないため」とのことでした。検査会社自身は、お金もかかるので承認を取りに行く予定はないとのことで、学会横断的に対応する必要があると考えます。また、保険診療に関して、アフレススを施行していた患者にジャクスタピッドを使用して「TC500(アフレスス適応基準)」未満に改善したために、アフレススの保険が切られたという例の報告がありました。こういった問題に対してホモ接合体に対する診療についても、本研究班としての見解を出していかなければならないと考えています。

その他の稀少 6 疾患については、自然予後を含む実態把握、科学的根拠の収集・分析について系統だった対応をし、レビューアートを作っていく必要があります。文献検索と、臨床個人調査票の情報をを用いて作成します。各疾患担当の先生にまとめていただき、論文として発表していきたいと考えています。

学会横断的という点からは、日本動脈硬化学会をはじめ、循環器学会、小児科学会、アフレスス学会、臨床化学会、医学会、神経学会、脂質生化学会、先天代謝異常学会といった学会と連携し、難病 7 疾患についての広報をしていただきたいと考えています。学会でのシンポジウム、学会 HP への情報掲載といったことで連携していきたいです。非専門医の医療従事者への情報発信、学校医や他職種への教育を通じて診断率向上、QOL 向上、患者会の設立 (FH については国循を中心に運営している)、とくに LCAT 欠損症でも先ほど話がありましたが、患者会立上げのノウハウはありますので、指定難病各疾患で設立を検討していきたいです。難病情報センターHP にアップデートの情報を載せていくこと、生活上のポイントをまとめた冊子を作成していくことなどを考えています。申請時点で交付希望額 1000 万円での申請をしています。予算がどの程度つくかは不透明ですが、来年度以降のご協力をぜひよろしくお願いいたしますと考えています。

増田先生：型のスクリーニングについてはこの研究班では扱われる予定ですか？

斯波先生：PROLIPID では型を続けていきますが、指定難病以外をメインに扱うことは困難です。ただ、型を研究することで指定難病の研究に資すると判断される際には可能と思います。

動脈硬化学会でも指定難病についての説明はないですので、各学会で情報へのアクセスをやすくしていただくよう相談していきたいと考えています。

増田先生：広報委員会で一般向け HP の改訂を行っていますので、リンクを載せていくことは可能です。アプリやスマホから見に行けるように現在改修しています。

斯波先生：難病情報センターのトップページだとたどり着けないことがあるので、疾患そのもののページへのリンクをしてもらいたいと思います。

増田先生：LCAT については学会のページに乗せたほうがいいのでしょうか？専門医一覧へのリンクのほうが現実的かと思います。

斯波先生：学会の広報担当の先生とよくご相談し協力させていただければと思います。

塚本先生：シトステロール血症を担当することになっています。確定診断は遺伝子診断になりますが、その前段階の植物ステロール測定にもお金がかかる。中央的にシトステロールを測定できるような体制は構築できるでしょうか？または検査費用の援助システムはできますでしょうか？

斯波先生：そういった現況も含めて、経済的な面まで把握したうえでレビューをして、今後の方針を出していきたいと思っています。

塚本先生:検査を継続的にできるよう立ち上げた施設があれば、比較的安価に行うことができるようになるので、来年度ご参加いただく三井田先生にも相談していければと思います。

石橋先生:指定難病は今の7疾患で十分でしょうか?リポタンパク代謝異常としてですが。

斯波先生:このほかにも入れるべきものがありましたら取り組んでいきたいですが何かありますか?

石橋先生:ウォルマン症候群、ATGL 欠損などはどうでしたか?

小倉先生:ウォルマン症候群はライソゾーム病の研究班に入っています。鑑別診断に上がることから、そちらの研究班と連携をとれればと考えています。

関島先生:ニーマンピック病も難病になっています。

斯波先生:脳腱黄色腫症は神経学会では当たり前のような疾患でしょうか?

関島先生:ほとんど専門家がない状態なので、啓発活動が必要と考えています。私たちの行った調査の結果では、小児期の発症が多いのですが、小児期に診断されている方がいない現状でありますので、診断率向上のために小児科との連携が大切と考えています。

斯波先生:小児科学会、先天代謝異常学会とタイアップしていきたいですね。どうしても診断がつかない患者さんがいれば IRUD(未診断疾患イニシアチブ)を使用するのも手かと考えています。

宮本先生:体制についてですが、現在データマネジメントについては DOT ワールド株式会社に委託しているが、国循のメンバーだけでは対応できませんので、引き続き委託してほしいと思います。また最近の考え方としては、患者さんの登録を通じて、レジストリによって患者さんに何らかの還元がなされることが求められており、レジストリをベースにして臨床研究や治験や開発の基盤整備が言われています。本研究班はその一つになりうるだろうと感じていて、クリニカルネットワークに適合したレジストリにしていかなければならないと考えています。たとえば患者さんの情報を患者さん自身に登録してもらい、個人情報保護しながらデータを収集したりフィードバックをしたりするようなものです。コストがかかりますが、近年はこういったことが可能になってきています。ただしモニタリングの必要性などもあり、厚労科研の費用だけでは賄えないと考えられます。費用の面では企業や動脈硬化学会など、ステークホルダー集団でフォーラムを形成し、そこから資金を調達してそのような還元型レジストリを確立していけたらと思います。いかに外から資金を集めるか、関係する製薬企業とともに費用負担を分担していくような体制を組めればと考えます。

斯波先生:レムディーのようなものでしょうか?

宮本先生:精神神経センターが行っているのが「Remudy(レムディー)」です。AMED の費用でも可能ですが、システムとして現行のレジストリのままでは困難です。

小倉先生:厚労省の科研費である難治性疾患を対象とした研究に関して、企業から資金が出ることについて、COI 的に問題はないのでしょうか?

宮本先生:コンソーシアムを形成して、個別の企業ではない形でなければ難しいと思います。

斯波先生:厚労省は、レジストリは臨床個人調査票である程度できるだろうとの認識で、「両方やるつもりか」と言われました。

宮本先生:REDCap についてはほとんど費用が掛からないのですが、クリニカルネットワーク型として整備するとなると年間 500 万円くらい必要となります。

石橋先生:今の話はゲノムデータベースの話の関連ですか?

斯波先生:違う話ですが、ゲノムデータベースについても連携していく予定です。

横手先生:難病が増加したため、軽症の例は公費負担でなくなる方針となったため、軽症例は診断しても認定されない例がある。本研究班での疾患における重症度分類では、問題になるような例はありますか?重症度分類の見直しな

どはされていますか？

石橋先生:再検討はまだしていません。

斯波先生:FH ホモについては「全員重症だ」と返答しています。

斯波先生:「原発性高脂血症」と「原発性脂質異常症」とのどちらとすべきでしょうか？

石橋先生:新しいメンバーで議論していただくとよいと思います。問題点としては、厳密には低脂血症が当てはまらない点、また「原発性」という表現自体が海外では用いられていない点があります。

斯波先生:私個人としては、「原発性高脂血症」という固有名詞、ととらえております。採択通知がいつ頃かはわからないのですが、来年度の第1回班会議を夏までに開いて、方針を決めていきたいため、早期に日程調整をさせていただく予定です。

5. 石橋先生からの挨拶

7年前から2期、代表研究者を務めさせていただきました。担当期間中に PROLIPID の立上げと指定難病6疾患の立上げをさせていただきました。本研究班は30年の歴史のある研究班です。できた当時は私も若かったころですが、研究面ではかなり潤沢でフレキシブルな資金があり、例えば各施設の年度末の研究報告会で動物実験データを発表していたこともありました。最近では難病行政に関する目的に絞った体制になってきています。本研究班は価値のある研究を出してきた実績があり、例えば私が家族性複合型高脂血症などを調べた時に海外のデータはほとんどなかったのですが、馬淵先生・小泉先生がまとめられた貴重なデータベースが報告されていたことなど、重要なデータを出してきた研究班であると考えています。また、広報啓発活動については、山下理事長のもと JAS が FH の啓発活動を行っています。一昨年は1か所、昨年は3か所で行いましたが、本研究班との協力ができるとよいと思います。原発性高脂血症の分類についても、動脈硬化学会の治療ガイドなどが参照されるようになり、研究班報告書が参照されなくなるなどあり、学会と研究班の良好な関係ができればよいと考えています。

メディカルトリビューン誌から、PROLIPID 研究の紹介をしてほしいとの取材依頼がありました。班員の先生方のご意見を頂いてお返事する予定ですが、いかがでしょうか？未発表であり結果については出さないが、登録数増加に資する可能性はあります。よろしいでしょうか？（会場に異議なし）

前期にサポートしてもらっていた大須賀先生は宇都宮東病院、後期の倉科先生も看護学部へ異動することになった。本日はインフルエンザで来られなかった。事務方は野口さんに継続して対応してもらいご苦労様でした。

研究班は継続するはずですので、各疾患の患者さんの今後の健康福祉の向上のために我々は何をすべきかみんなで考えていただいてさらに発展させていただければと思います。

荒井先生から

FCHL の診断基準を作ってから16~17年、長寿医療のほうに専念することになりまして、京大の小野先生に後任をお願いすることになりました。この班のますますの発展をお祈りしています。