

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全国疫学調査
研究分担者 酒井規夫
大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は希少難病の代表的疾患群であるため、その病態生理の解明や治療法の開発には症例の集積が必要である。本研究ではライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全国疫学調査を計画し、まず一次調査として全国の医療施設に診療経験のある疾患名、患者数調査を行い、これから患者数推計を主たる疾患について行なった。そして各疾患の診療状態についての状態及び患者の治療実態についての2次調査を開始した。

全国疫学調査班員構成

酒井規夫，掛江直子，松田純子，坪井一哉，
下澤伸行，奥山虎之，中村公俊，成田綾，
柳澤比呂子，衛藤義勝

研究協力者

中村好一，橋本修二，鈴木貞夫，上原里程

A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は希少難病の疾患群である。したがって、その病態生理の解明や治療法の開発には、個々の症例の情報集積が必要である。近年、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の予後は診断技術の進歩や病態生理の解明、新しい治療法の開発により多様化している。こうした変化に対応し、将来を予測した適切な難病対策を進めるためには、できるだけ正確な患者数の把握、個々の患者の臨床像やQOLの把握、分析を行うことを目的とした。

B．研究方法

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病患者に関する、全国疫学調査の方法については、厚生労働省難治性疾患克服研究事業、特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）によって作成された、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第2版）編著 川村 孝」を参考にして、難

病疫学班の中村好一先生，橋本修二先生，鈴木貞夫先生との審議の上検討した。また病院データベースとしては株式会社ウェルネスのものを採用した。

一次調査はハガキによる疾患名と人数について行い、疫学班との共同で患者数の推計をマニュアルの方法に沿って行った。

二次調査内容については、診断名，生年月，性別，フォロー状況，診断方法，診断時年齢，公的医療補助，治療状況（疾患特異的治療法，主な支持療法，主な合併症，治療の問題点，障害の状況，重症度基準）について実施することになった。また回収方法については、用紙記載による返信方法とサーベイモニターを用いたネットでの回収方法を選べるようにした。

（倫理面への配慮）

疾患の詳細情報を回収する2次調査については大阪大学における倫理審査を受けている。

C．研究結果

一次調査；まず，全国調査を行うにあたり，ライソゾーム病，ペルオキシゾーム病を1例でも過去3年間（2013年4月1日から2016年3月31日）の期間に診療した医師に一次調査を行い，ライソゾーム病としての総数は1453例，ペルオキシゾーム病が今回初めての統計で167例の報告があった。

このデータをもとに患者数の推計を行った。

疾患名	患者あり医療機関数*	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間(下限)	95%信頼区間(上限)
ゴーシェ病	117	106	229	34	162	296
ファブリー病	172	620	1722	275	1183	2261
ムコ多糖症II型	67	168	331	60	214	448
ALD	67	121	291	47	199	382

*: 小児科、循環器科、神経内科、神経科は「選択施設」、整形外科、腎臓内科、血液内科は「全施設」の数値を用いた。

全体の数字としては、ライソゾーム病の報告患者数が1,217人、全国の推計患者数が2,958人（95%信頼区間は2,341～3,576人）となった。ペルオキシゾーム病については報告患者数が126人、全国の推計患者数が303人（95%信頼区間は211～396人）となった。主たる疾患に対する推計数を表に示す。

また、二次調査としては一次調査に患者ありと返信をしてもらった医師504名にアンケートを送り、3月末での集計で2次調査のウェブ回答が124通、用紙での回答が115通となっている。今後未回答者への再依頼通知をおこない、集計を行う予定である。

D．考察

ライソゾーム病患者数は10年前の患者調査時より全体としては増加しており、おもに酵素補充療法などの治療法ができた疾患においては疾患の知名度が上昇したことが理由と思われるが診療患者数は増えている。ペルオキシゾーム病患者はライソゾーム病患者数の約10分の1であるが、診断頻度からもほぼ妥当な数字と考えられる。今後2次調査で各疾患ごとの診断に使われた方法や実際の治療法、患者さんの臨床実態がわかれば今後の希少難病としてのライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療方針、ガイドライン作成に大きな情報となると考えられる。

E．結論

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に関する全国調査の一次調査より、患者推計が行

われてその患者数の実態が判明した。今後2次調査により更に詳細な疾患の診療実態が判明することが予想される。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivotto I, **Sakai N**, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain DP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M, Wilcox WR, Bichet DG, Schiffmann R, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Johnson F, Boudes P, Benjamin ER, Lockhart DJ, Barlow C, Skuban N, Castelli JP, Barth J, Feldt-Rasmussen U., Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study., *J Med Genet.* 2017 Apr;54(4):288-296
- 2) Kondo H, Maksimova N, Otomo T, Kato H, Imai A, Asano Y, Kobayashi K, Nojima S, Nakaya A, Hamada Y, Irahara K, Gurinova E, Sukhomyasova A, Nogovicina A, Savvina M, Yoshimori T, Ozono K, **Sakai N** Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic

- symptoms. *Hum Mol Genet.* 26(1):173-183, 2017
- 3) Nishiumi F , Ogawa M , Nakura Y , Hamada Y , Nakayama M , Mitobe J , Hiraide A , **Sakai N** , Takeuchi M , Yoshimori T , Yanagihara I Intracellular fate of *Ureaplasma parvum* entrapped by host cellular autophagy., *Microbiologyopen.* 2017 Jan 15. . doi: 10.1002/mbo3.441. [Epub ahead of print]
- 4) Yuan JH , Hashiguchi A , Yoshimura A , **Sakai N** , Takahashi MP , Ueda T , Taniguchi A , Okamoto S , Kanazawa N , Yamamoto Y , Saigoh K , Kusunoki S , Ando M , Hiramatsu Y , Okamoto Y , Takashima H., WNK1/HSN2 Founder Mutation in Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: a Japanese cohort study., *Clin Genet.* 2017 Apr 19. doi: 10.1111/cge.13037. [Epub ahead of print]
- 5) Tajima G , Hara K , Tsumura M , Kagawa R , Okada S , Sakura N , Maruyama S , Noguchi A , Awaya T , Ishige M , Ishige N , Musha I , Ajihara S , Ohtake A , Naito E , Hamada Y , Kono T , Asada T , Sasai H , Fukao T , Fujiki R , Ohara O , Bo R , Yamada K , Kobayashi H , Hasegawa Y , Yamaguchi S , Takayanagi M , Hata I , Shigematsu Y , Kobayashi M., Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity., *Mol Genet Metab.* 2017 Nov;122(3):67-75.
- 6) Kondo H , Fujita Y , Mizuno Y , Kihara M , Murayama K., Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with severe systemic symptoms: Pathology and biochemistry., *Pediatr Int.* 2018 Mar;60(3):300-302.
2. 学会発表
1. 櫻井美帆子 , 東 純史 , 山田知絵子 , 天羽竜子 , 廣恒実加 , 濱田悠介 , 木島衣理 , 富永康仁 , 溝口好美 , 下辻常介 , 山本威久 , **酒井規夫** 低血糖を繰り返し、多彩な臨床経過を示した若年型テイサックス病の一女兒例 , 第 13 回近畿先天代謝異常症研究会 , 2017 年 6 月 10 日
2. 澁谷与扶子 , 濱田悠介 , 岸本加奈子 , 近藤秀仁 , 難波範行 , **酒井規夫** 新生児マススクリーニングにて診断され、無症状で経過しているメチルマロン酸血症の一例 , 第 13 回近畿先天代謝異常症研究会 , 2017 年 6 月 10 日
3. 苛原 香 , 佐藤友紀 , 西尾 瞳 , 吉津紀久子 , 松本理沙 , **酒井規夫** 障害者のきょうだいを対象とした遺伝に対する意識調査 , 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 , 2017 年 6 月 22 -25 日大阪
4. Kondo T., Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms., International Conference of Inborn Error of Metabolism, 2017.9.7 Rio De Janeiro
5. 近藤秀仁 , 大友孝信 , Nadezda Maksimova , **酒井規夫** , 大園恵一 Mucopolysaccharidosis-plus syndrome: 新しいタイプのムコ多糖症の報告 , 第 59 回日本先天代謝異常学会総会 , 2017 年 10 月 12-14 日 , 川越
6. 櫻井美帆子 , 東 純史 , 濱田悠介 , 木島衣理 , 富永康仁 , 溝口好美 , 下辻常介 , 山本威久 , **酒井規夫** 軽微な聴覚過敏が診断の契機となった若年型テイサックス病の一例 , 第 59 回日本先天代謝異常学会総会 , 2017 年 10 月 12-14 日 , 川越
7. 宮奈 香 , 近藤秀仁 , 大園恵一 , **酒井規夫** 本邦の Krabbe 病患者における MLPA 法での遺伝子解析を用いた欠失変異の検索 , 第 59 回日本先天代謝異常学会総会 , 2017 年 10 月 12-14 日 , 川越
8. 仲岡佐智子 , 澁谷与扶子 , 宮奈 香 , 近藤秀仁 , **酒井規夫** , 大園恵一 当院における白質ジストロフィーを主訴とした症例のライソゾーム酵素

- 診断のまとめ , 第 59 回日本先天代謝異常学会
総会 , 2017 年 10 月 12-14 日 , 川越
9. 濱田悠介, 澁谷与扶子, 近藤秀仁, 岸本加奈子,
前田康博, 難波範行, **酒井規夫** 新生児マスキ
リーニングを契機に診断した無症候性メチルマ
ロン酸血症の一例 , 第 59 回日本先天代謝異常
学会総会 , 2017 年 10 月 12-14 日 , 川越
 10. 澁谷与扶子, 近藤秀仁, 仲岡佐智子, 廣恒実加,
林 良子, 別所一彦, 荒堀仁美, **酒井規夫**, 中島
葉子, 大園恵一 出生前診断で OTC 欠損症と
診断され、出生直後より治療を開始し良好に経
過した男児例 , 第 59 回日本先天代謝異常学会総
会 , 2017 年 10 月 12-14 日 , 川越
 11. 澁谷与扶子, 濱田悠介, 仲岡佐智子, 近藤秀仁,
酒井規夫 難治性気胸を発症した遅発型 Pompe
病の一例 , 第 22 回日本ライソゾーム病研究会 ,
2017 年 10 月 27 , 28 日
 12. 近藤秀仁, OTC 欠損症について , 第 6 回 小腸移
植・小児肝移植症例カンファレンス , 2017.12.6
大阪
 13. 野村昇平, 柏木 充, 田辺卓也, 大場千鶴, 近
藤秀仁, **酒井規夫**, 玉井 浩 家族歴から進行
性中枢神経障害の発症前にピルビン酸療法を開
始した Leigh 脳症の 1 例 , 第 63 回日本小児神経
学会近畿地方会 , 2018 , 3 , 3 , 大阪
 14. 近藤秀仁, 赤木幹弘, 澁谷与扶子, 仲岡佐智子,
富永康仁, 青天目信, **酒井規夫**, 大園恵一 MTND3
遺伝子変異 (m.T10158C) を認めた MELAS/Leigh
overlap 症候群の 1 例 , 第 63 回日本小児神経学
会近畿地方会 , 2018 , 3 , 3 , 大阪

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他