

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

シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン 2018 作成に関する研究
研究分担者 高柳 正樹 帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科教授

研究要旨

全国のシスチノーシスの患者さんが等しく、レベルの確保された医療を受けられるよう診療ガイドラインの作成を行った。

9つのバックグラウンドクエスチョンを設定し、シスチノーシスの疾患概要、治療法の概略を述べた。クリニカルクエスチョンは9つ設定し「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして、各CQに対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。

設定されたクリニカルクエスチョンに対する検討では、早期診断、早期治療の重要性がシスチノーシスのいずれの合併症においても科学的根拠に基づき確認された。

今後この診療ガイドラインを利用した診断、治療が行われ、我が国におけるシスチノーシスの患者のQOLが高まることが期待される。

A．研究目的

シスチノーシスはその症例数が少ないことより、一般小児科さらにはファンコニー症候群を診療することの多い小児腎臓科医にとっても、診断に至る過程を正しく踏んでいくことが難しい疾患である。さらには治療の実践的な方法や、どのようなバイオマーカーを用いて患者をフォローアップしていくことが必要なのかなどについてはほとんど周知されていないと考えられる。

以上を踏まえ、全国の患者さんが等しく、レベルの確保された医療を受けられるために、診療ガイドラインの作成を行なった。

B．研究方法

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして、遺伝子診断の有用性、およびシステアミン治療の効果を主要症状別に検討するための9つのクリニカルクエスチョン（clinical question；CQ）を設定し、システマティックレビュー（systematic review；SR）で得られたエビデンス総体とエキスパートオピニオンに基づき、各CQに対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。また、臨床に役立つシスチノーシス（シスチン蓄積症）に

関する標準的な知識、総論的な疑問については、SRを行わず、推奨を提示しないバックグラウンドクエスチョン（background question；BQ）として取り上げた。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員全員の議論により決定した。シスチノーシスという疾患の性質上、これらの手法に則って診療ガイドラインを作成することは、文献数、症例数の少なさから、評価、選定がむずかしいところもあるが、可能な限りMindsの精神に沿うように努めた

シスチノーシス（シスチン蓄積症）診療ガイドライン作成委員会

統括委員長 高柳正樹 帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科

作成委員およびシステマティックレビュー（SR）委員

赤平百絵 神奈川県立こども医療センター遺伝科/ 国際医療研究センター研究所（作成委員，SR委員）

大熊喜彰 国立国際医療研究センター病院小児科（作成委員）

岡村匡史 国立国際医療研究センター研究所

(作成委員, SR 委員)

清水有紀子 国立国際医療研究センター研究所
/ 順天堂大学大学院医学研究科小児思春期発
達・病態学(作成委員)

苗代有鈴 千葉県こども病院腎臓科(作成委員)

中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児
科学分野(作成委員)

福井香織 久留米大学医学部小児科(作成委員)

作成協力者 阿部信一 東京慈恵会医科大
学学術情報センター(情報検索専門家)

(倫理面への配慮)

診療ガイドライン作成のため倫理的配慮を要
する問題は少ない。個人的情報の提示は行わな
い。

C. 研究結果

バックグラウンドクエスションの設定。

BQ 1 シスチノーシスの原因は何か?

BQ 2 シスチノーシスの臨床症状および自然経
過は?

BQ 3 シスチノーシスの遺伝様式は?

BQ 4 シスチノーシスの発症頻度は?

BQ 5 シスチノーシスの確定診断は?

BQ 6 シスチノーシスの治療は?

BQ 7 システアミンを服用する際の注意点は?

BQ 8 シスチノーシス患者の健康管理は?

BQ 9 社会保障などについては?

クリニカルクエスションの設定および推奨文

CQ 1 シスチノーシスの診断において、遺伝子
検査は推奨できるか?

推奨: シスチノーシスの診断において、遺伝子
検査は必ずしも必須ではないが、診断を確定す
るためや、出生前診断などの家族内検索には有
用である(推奨度 2, エビデンスレベル B)

CQ 2 シスチノーシスにおいて、システアミン服
用の治療開始時期は、治療の有効性に影響す
るか。

推奨: システアミン内服の治療開始時期は、

早いほど死亡率と合併症状の発症率の低下や発
症年齢の遅延に有効である(推奨度 1, エビデ
ンスレベル C)。

年齢や腎移植の有無にかかわらず、システア
ミン服用を開始すべきである(推奨度 1, エビ
デンスレベル C)。

CQ 3 システアミンの服用は、生命予後を改善
するか? |

推奨: シスチノーシスと診断された場合には、
できるだけ早期にシステアミンの服用を開始す
る(推奨度 1, エビデンスレベル C)

CQ 4 システアミンの服用は、腎透析あるいは
腎移植時期を遅延させるか?

推奨: 早期にシステアミンの服用を開始した場
合には、腎代替療法(腎透析, 腎移植)の導入
を遅延させることができる(推奨度 1, エビデ
ンスレベル C)。

CQ 5 システアミンの服用は、甲状腺機能低下
症の発症率低下に有効か?

推奨: システアミンの服用は、甲状腺機能低下
症の発症率を低下させ、発症年齢を遅延させ
る。治療開始時期が早いほど、甲状腺機能低下
症の発症率の低下や発症年齢の遅延に有
効である(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

CQ 6 システアミンの服用は、筋萎縮、筋力低
下の遅延に有効か?

推奨: 治療開始時期が早いほど、筋萎縮、筋力
低下および嚥下障害発症率の低下や発症年齢の
遅延に有効である(推奨度 1, エビデンスレベ
ル C)。

CQ 7 システアミンの服用は、肺機能低下症の
発症率低下に有効か?

推奨: システアミンの服用は、肺機能低下症の
発症率を低下させ、発症年齢を遅延させる。治
療開始時期が早いほど肺機能低下症の発症率の
低下や発症年齢の遅延に有効である
(推奨度 1, エビデンスレベル C)。

CQ 8 システアミンの服用は、糖尿病の発症率
低下に有効か?

推奨：システアミンの服用は、糖尿病の発症率を低下させる。治療開始時期が早いほど、糖尿病の発症率低下に有効である（推奨度 1，エビデンスレベル C）。

CQ 9 システアミン点眼薬は羞明を改善するか？

推奨：システアミン塩酸塩点眼薬は、角膜に蓄積したシスチン結晶を溶解し、羞明の軽減に有効である（推奨度 1，エビデンスレベル B）。

D．考察

シスチノーシスの病態やシステアミンによる治療法は世界的にはかなり以前から知られていたが、日本では患者数が極めて少ないことや、治療薬が認可されていなかったことなどにより、その存在は極めて限られた人たちにしか知られていなかった。欧米では治療薬（システアミン）が早期に認可されていたことから、早期診断、早期治療が行われるようになり、早期治療を行った症例ではその生命予後の改善、腎不全への進行阻止がエビデンスをもって証明されるようになってきている。

今回診療ガイドラインの作成にあたって設定されたクリニカルクエスチョンに対する検討では、早期診断、早期治療の重要性がシスチノーシスのいずれの合併症においても科学的根拠に基づき確認された。

この診療ガイドラインの作成により我が国においても全国のシスチノーシスの患者さんが等しく、レベルの確保された医療を受けられるようになることを期待したい。

E．結論

全国のシスチノーシスの患者さんが等しく、レベルの確保された医療を受けられるよう診療ガイドラインの作成を行った。

クリニカルクエスチョンは9つ設定し「Minds診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして、各 CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。

設定されたクリニカルクエスチョンに対する検討では、早期診断、早期治療の重要性がシスチノーシスのいずれの合併症においても科学的根拠に基づき確認された。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
1. 論文発表
2. 学会発表

清水有紀子 他 3 名。シスチノーシスの確定診断に用いるシスチン分析法の確立。日本先天代謝異常学会雑誌 32:175,2016.

清水有紀子 他 4 名。シスチノーシスモデルラットを用いた白血球中シスチン測定法の確立。の確定診断に用いるシスチン分析法の確立。日本獣医学会学術集会講演要旨集 (1347-8621)159 回 Page507(2016.08)

H．知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし