

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

「ゴーシェ病の診療ガイドライン」に関する研究  
研究分担者 渡邊 順子（久留米大学准教授）

研究要旨：ライソゾーム病のひとつであるゴーシェ病の診療ガイドラインの作成を試みた。日本人のゴーシェ病症例は欧米人のそれと異なり、神経症状を有する重症例が多いことが知られている。そのため、海外のガイドラインを日本で使用するには不十分であり、日本の実情に合った診断・治療・管理の指針を示す必要がある。今年度はクリニカルクエスチョンを設定し、システマティックレビューから推奨文の作成を行ない、推奨文を合わせたガイドラインの作成、発刊につなげていく。

A．研究目的

ライソゾーム病の診療体制は、酵素補充療法の出現により大きく変化した。わが国でゴーシェ病に対する酵素補充療法が開始され約20年が経過し、さらに新しい治療法も導入されている中で、標準的な治療を検討しガイドラインとして提示することは意義深いと考える。本研究の目的はゴーシェ病に対する適切な診断手段の推奨と、日本の現状に即したゴーシェ病治療、管理の推奨（特に骨・神経系）に重点を置いたガイドラインを作成することである。

B．研究方法

（1）ゴーシェ病ガイドラインの作成

MINDS のガイドライン作成手法を基本として、以下のプロセスでガイドラインの作成を複数の分担研究者と共同して開始した。

- 1) クリニカルクエスチョンの選定
- 2) アウトカム、PICOT 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) 推奨の作成

本年度は、1) 2) 3) が完了し、4) を実施中で次年度中に向けて継続中である。推奨文は来年度初めに作成する予定である。本研究の中で、編集委員として全体の構成を企画立案すると同時に、システマティックレビューを行なうにあたっての文献の一次スクリーニングを行った。

C．研究結果

ゴーシェ病診療ガイドラインの作成に際して、以下の8つのCQが選定された。

I．ゴーシェ病の酵素補充療法は、

- CQ1： 予後（生命予後、QOL）を改善するか
- CQ2： 肝脾腫を改善するか
- CQ3： 貧血・血小板減少を改善するか
- CQ4： 骨症状を改善するか

II．ゴーシェ病の基質合成抑制療法は、

- CQ5： 予後（生命予後、QOL）を改善するか
- CQ6： 肝脾腫を改善するか
- CQ7： 貧血・血小板減少を改善するか
- CQ8： 骨症状を改善するか

以上の各 CQ において、キーワードを決定し、キーワードを用いた検索式に従って、図書館にて文献検索を行った。渡邊を含む数人の編集委員で、まず CQ1-4 の一次スクリーニングを行った。引き続き CQ5-8 の一次スクリーニングを行い、SR 委員とともに二次スクリーニング、定性的システマティックレビューを行っていく。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。

D．考察

ゴーシェ病は稀少疾患ではあるが、酵素補充療

法，基質合成素療法，シャペロン療法等，複数の治療が存在する．現在主に行われている酵素補充療法は神経合併症には無効であることから，型別診断も含めた早期の診断，および神経症状にも有効な治療法の開発，導入が重要である．エビデンスレベルに基づいたガイドラインであると同時に、症例を多く経験したエキスパートの意見も反映された，個別化医療を目指したもののガイドラインとなると予測される

#### E．結論

ゴーシェ病の治療ガイドライン作成を開始した．現在システムティックレビューを実施中で、今後は、推奨文作成に進む予定である。稀少疾患の特異性も考慮したい。

#### F．健康危険情報

なし

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

1. Determination of methylmalonyl coenzyme A by ultra high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for measuring propionyl coenzyme A carboxylase activity in patients with propionic acidemia. Gotoh K, Nakajima Y, Tajima G, Watanabe Y, Hotta Y, Kataoka T, Kawade T, Sugiyama N, Ito T, Kimura K, Maeda Y. *Journal of Chromatography B*. 1046, 2017; 1 March: 195-199.
2. Three Cases of KCNT1 Mutations: Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy with Massive Systemic to Pulmonary Collateral Arteries. Kawasaki Y, Kuki I, Ehara E, Murakami Y, Okazaki S, Kawawaki H, Hara M, Watanabe Y, Kishimoto S, Suda K, Saitsu H, Matsumoto, N. *Journal of Pediatrics*. Volume 191, December 2017, Pages 270-274
3. Dihydropyrimidinase deficiency in four East Asian patients due to novel and rare DPYS mutations affecting protein structural integrity and catalytic activity Nakajima Y, Meijer J, Dobritzsch D, Ito T, Zhang C, Wang X,

Watanabe Y, Tashiro K, Meinsma R, Roelofsen J, Zoetekouw L, van Kuilenburg A. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017 Dec;122(4):216-222.

##### 2. 学会発表

1. 当院で経験したシトリン欠損症21症例の検討. 福井香織, 渡邊順子, 水落建輝, 菊池敦生, 呉 繁夫, 猪口隆洋, 芳野 信, 山下裕史朗. 第119回日本小児科学会 2017.4.14-16 (東京都)
2. GC/MS法を用いた健常新生児の尿中HVA/VMA比の検討. 田島早苗, 渡邊順子, 田代恭子, 稲葉美佐, 鈴谷 由吏, 石井宏美, 木下幸恵, 柴田奈津子, 福井香織, 猪口隆洋, 内村直尚. 第44回日本マス・スクリーニング学会. 2017.8.18-19(秋田市)
3. 肝移植後9年目に慢性骨髄性白血病を発症したメチルマロン酸血症の1例. 越智 悠, 中川慎一郎, 伊藤早織, 満尾美穂, 大園 秀一, 福井香織, 渡邊順子, 山下裕史朗. 第495回日本小児科学会福岡地方会例会. 2017.6.10. (福岡市)
4. ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症における4-HMPの意義. 田代恭子, 渡邊順子, 稲葉美佐, 鈴谷由吏, 石井宏美, 木下幸恵, 長谷川有紀, 猪口隆洋, 内村直尚. 第42回日本医用マススペクトル学会年会. 2017.9.14-15 (東京都)
5. 発達遅滞があり、低血糖と著明な代謝性アシドーシスで発症したミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症. 福井香織, 渡邊順子, 水落建輝, 菊池敦生, 呉 繁夫, 猪口隆洋, 芳野 信, 山下裕史朗. 第59回日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
6. 当施設における<sup>15</sup>N-ウレイドプロピオナーゼ欠損症の頻度と臨床像についての報告. 柴田奈津子, 渡邊順子, 福井香織, 石井宏美, 稲葉美佐, 田代恭子, 青木久美子, 中島葉子, 井口隆洋, 内村直尚. 第59回日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
7. 肝移植後9年目に慢性骨髄性白血病を発症したメチルマロン酸血症の一例. 田代恭子, 渡邊順子, 福井香織, 越智悠一, 中川慎一

- 郎, 大園秀一, 山下裕史朗. 第 59 会日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
8. 有熱性痙攣につづいて著明な CK 上昇を認めた SCAD 欠損症の一例. 湯浅光織, 畑 郁江, 小阪拓也, 磯崎由宇子, 重松洋介, 大嶋勇成, 渡邊順子, 田代恭子, 原 圭一, 但馬 剛. 第 59 会日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
9. AGC1 欠損症の兄弟例におけるアスパラギン酸による治療. 矢野正二, Arthur Partikian, Stefan Bluml, Kathryn Moseley, 渡邊順子, 才津浩智, 松本直通. 第 59 会日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
10. OTC 欠損症患者におけるろ紙血中オロト酸の後方視的検討. 小林弘典, 箕畑俊和, 三淵 浩, 中村公俊, 窪田 満, 坂本 修, 渡邊順子, 福井香織, 古城真秀子, 山口清次. 第 59 会日本先天代謝異常学会 2017.10.12-14(川越市)
11. トランスアミナーゼ上昇や好中球減少といたった典型的所見に乏しかった糖原病 Ib 型の 1 歳例. 坂口廣高, 高木祐吾, 安田亮輔, 石原 潤, 白濱裕子, 竹内孝仁, 江田慶輔, 福井香織, 水落建輝. 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2017.10.20-22 (福岡)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 該当なし
  2. 実用新案登録 該当なし
  3. その他 特記事項なし