

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

ライソゾーム病ガイドライン作成とライソゾーム病のトランジションに関する研究
研究分担者 福田 冬季子 浜松医科大学 准教授

研究要旨：ライソゾーム病の成人科へのトランジションには困難な点が多いが、患者の長期生存が可能になるにつれて、トランジションの必要性が高まりつつある。ポンペ病では酵素補充療法が導入され11年が経過した現在、小児型だけでなく、乳児型においてもトランジションの議論が必要となっている。成人科との十分な連携を行うことにより、より良いトランジションを目指す必要がある。一方、ライソゾーム病の全体像を把握した拠点病院などにおける専門医師により統括的な診療や臨床研究も重要であると考えられる。ライソゾーム病の成人期の治療指針を策定することにより、よりシームレスな診療の提供が可能になると考えられた。

研究協力者氏名

杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

A．研究目的

ライソゾーム病診療ガイドライン作成の目的は、希少疾患であるライソゾーム病の診療に携わる医師が診療を行う上で役立つ指針を示すことにある。また、ライソゾーム病のトランジションは、治療法の進歩により必要性が増している課題である。ライソゾーム病の特徴をふまえ、成人期のトランジションの指針を示すことを目的とする。

B．研究方法

1．ライソゾーム病診療ガイドライン作成：ファブリ病、ゴーシェ病、MPS1、シスチノーシス（シスチン蓄積症）のガイドラインのMindsの手法に則った作成。エビデンスの確実性評価と推奨作成など、ガイドライン策定の統括を行った。

2．ライソゾーム病のトランジション：

- 1) ライソゾーム病の成人科へのトランジションの課題をライソゾーム病の特徴をふまえ他疾患の課題との比較を行った。
- 2) 疾患別トランジションの課題の検討：ポンペ病の成人期の診療について課題検討を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

C．研究結果

1．ライソゾーム病診療ガイドライン作成に

おけるエビデンスの確実性評価と推奨作成：希少疾患であり観察研究が多く、ランダム化比較試験（RCT）が非常に限定的であるライソゾーム病のガイドライン策定方法の選択については、議論の余地がある。現在ガイドライン作成の標準的な方法と認識されるMinds（根拠に基づく医療普及推進事業）の方法は、クリニカルクエスチョンに対する複数のRCTが存在する場合にシステマティックレビューを行うことにより、エビデンスの確実性をより正確に評価できるとされるためである。RCTでの5ドメイン（バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確さ、出版バイアス）とともに観察研究では3ドメイン（大きな評価、用量反応勾配、効果減弱交絡因子）によりエビデンスの確実性を評価し、さらに、近年のガイドライン作成の主流となってきた実世界での有効性や価値を考慮したVALUE-based medicine（VBM）の考え方に則り、利益と害、望ましい効果と望ましくない効果の大きさ、全体的なエビデンスの確実性の程度、主アウトカムに置く価値の大きさ、重要な不確実度やばらつきの有無、望ましくない効果と望ましい効果のバランス、コストや資源の大きさを考慮し推奨を作成し、ガイドラインの有用性を担保している。また、患者の価値観や希望も反映させている。

2．ライソゾーム病のトランジション

1)成人科へのトランジションの在り方に関する要素：ライソゾーム病の特徴

i) 成人の診療科の有無：同一専門分野のトランジションの受け皿となる成人の診療科が

存在する場合には、専門性が確保され、トランジションが行われやすい。先天代謝異常症を専門にする成人科がない。

- ii) 症状の進行性：一般に経過が進行性で、不安定な場合には、診療科の変更が望まれない場合が少なくない。酵素補充療法が行われるライソゾーム病においても、中枢神経症状が急速に進行するなど生命を脅かす症状が出現することがある。症状の進行を示す疾患において、トランジションがメリットとならない場合がある。
- iii) 重症度と罹患臓器の多様性：同一疾患で、小児期発症例と成人発症例で重症度や罹患臓器が異なる場合に、成人科へのトランジションに困難が生じる場合がある。ライソゾーム病では小児期発症型はより重症度が高く、罹患臓器が多臓器であることが多い。成人科への移行により、臓器別に受診する科あるいは病院が増加することは、医療を受ける側のデメリットとなりうる。また、成人発症例と小児期発症例の診療内容の相違は、医療を提供する側にとって、希少疾患の成人期の臨床経過や治療について新たな知識を得る必要が生じる。
- iv) 成人期の経過や管理方法の確立：近年の新たな治療法の導入により、長期生存が可能となった疾患では、長期予後や成人期の診療指針が未確立な場合があり、トランジションを困難にする可能性がある。リソゾーム病では酵素補充療法下の臨床経過の蓄積が現在の課題であり、成人期に必要とされる医療が不明確な場合も多い。
- v) 意思決定者の変更：一般的に、成人期における意思決定権の保護者から患者本人への移行は成人科へのトランジションを推進する要因には、認知機能障害や退行がみられるタイプの多くのリソゾーム病では、この変更が生じないことも少なくない。
- vi) 必要な医療の変化：成人期には、疾患による慢性的な合併症だけでなく、一般成人にみられる生活習慣病や心血管疾患などの併発症が発症する。
- vii) 妊娠・出産：ライソゾーム病では近年の治療法の進歩により妊娠・出産が可能となった症例もある。合併症妊娠の管理が重要であるが、管理方法が確立していない場合

がある。

- viii) 福祉サービスや訪問医療の必要性：

ADLや在宅医療の必要性などにより、デイケア、訪問看護、訪問診療が必要となる。小児期からADLの低下が継続する症例においても、養育者、介護者や介護者をとりまく状況が変化する。成人期のライソゾーム病の診療では訪問診療の果たす役割が大きくなる場合がある。

- 2) ポンペ病のトランジション

成人型ポンペ病は筋力低下から神経内科で診断され、酵素補充療法が開始されることが一般的である。乳児型ポンペ病は酵素補充療法が行われる以前には、1歳未満に死亡していたが、現在では長期生存が可能になっている。酵素補充療法が導入され11年経過した現在、今後小児型に加え、乳児型ポンペ病の成人科へのトランジションが検討される必要がある。

長期間酵素補充療法を施行された乳児型ポンペ病では心筋肥大が改善するがWPWなどの不整脈が見られることやミオパチーが持続すること、聴力障害、大脳白質病変を有する症例が多いことが知られている。

同様に治療を継続した遅発型ポンペ病では運動機能障害や呼吸障害とともに、脳動脈や大動脈の血管病変が生じることが多い。動脈瘤や脳底動脈の異常拡張や脳内血管の異常が多い点に留意して成人期の診療を行う必要がある。

i) 成人診療科：神経内科、リハビリテーション科、循環器科、呼吸器科などの受診が必要となる。呼吸器感染症のために入院治療が必要となることも想定される。

ii) 重症度と罹患臓器の多様性：乳児型のミオパチーの重症度や心筋が罹患する点が成人発症型と異なるため、成人発症型と比較して、総合的な評価が必要とされる。

iii) 成人期の経過や管理方法の確立：酵素補充療法を長期に施行した患者の臨床経過が蓄積されてきている。新たな症状に対する診療指針や酵素補充療法の継続についての指針の策定は十分ではない。

iv) 成人期における意思決定者の移行：ポンペ病の場合には、多くの症例で患者自身の意思決定が可能であると考えられる。

v) 妊娠・出産：酵素補充療法を施行しているボンベ病の妊娠・出産に関する報告は少ない。妊娠中の酵素補充療法の継続など、指針が必要となる。

D．考察

1．希少疾患において、エビデンスの確実性を示すことは困難であるが、VALUE-based medicineに基づいたガイドラインの作成が重要である。

2．ライソゾーム病のトランジションには困難な点が多いが、患者の長期生存が可能になるにつれて、トランジションの必要性が高まりつつある。

元来全身管理が必要なライソゾーム病では多職種連携が必要である。トランジションの在り方は症例によると考えられるが、成人科とも時間をかけて十分な連携を行うことにより、より良いトランジションが可能になると考えられる。患者と家族へのトランジションに関する情報提供も時間をかけて行う必要がある。一方、ライソゾーム病の全体像を把握した拠点病院などにおける専門医師により統括的な診療や臨床研究も重要であると考えられる。

E．結論

1．希少疾患においても、VALUE-based medicineに基づいたガイドラインの作成が有用である。

2．ライソゾーム病のトランジションには困難な点が多いが、成人科へのトランジションを進める際には、成人科と時間をかけて十分な連携を行うこと、患者と家族へのトランジションに関する情報提供も時間をかけて行う必要がある。一方、ライソゾーム病の全体像を把握した拠点病院などにおける専門医師により統括的な診療も重要であると考えられる。またライソゾーム病の成人期の治療指針を策定することにより、よりシームレスな診療が提供できる可能性があると考えられる。

F．健康危険情報
特になし。

G．研究発表

1. 論文発表

1) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev.39:2-9. 2017

2) Hiraide T, Nakashima M, Yamoto K, Fukuda T, Kato M, Ikeda H, Sugie Y, Aoto K, Kaname T, Nakabayashi K, Ogata T, Matsumoto N, Saitu H. De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. Hum Genet.137:95-104 ,2018

2. 学会発表

1) 漆畑 伶, 林 泰壽, 平出 拓也, 松林 朋子, 福田 冬季子 進行性ミオクローヌスてんかん 4 症例の長期フォローアップ ミオクローヌスの病態と精神疾患の合併 第 51 回 日本てんかん学会 てんかん研究 35 (2) 583, 2017.

2) 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 朝比奈 美輝, 松林 朋子, 田口 智英, 鈴木 輝彦, 遠藤 雄策, 宮本 健, 平野 浩一, 杉江 陽子, 杉江 秀夫, 福田 冬季子 第 59 回日本小児神経学会 脳と発達 49 (Suppl) S416, 2017.

3) 福田 冬季子, 松林 朋子, 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 杉江 秀夫 糖原病 III 型の食事療法が筋に及ぼす影響についての検討 高炭水化物頻回摂取療法とケトン食療法の比較(会議録/症例報告) 第 121 回日本小児神経学会 脳と発達 脳と発達 49 (Suppl) S363, 2017

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし