

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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、今年度は2次調査を実施し、データクリーニングを行った。

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

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。

今年度は2次調査を、用紙記載による返信方法とサーベイモンキーを用いたネットでの回収方法が選べるようにして実施した。

（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。

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

C．研究結果

今年度は2次調査の回収したところ、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病両方合わせて816症例分の返信があった（図1）。また、症例全体における診断方法においては多くの症例で酵素活性もしくは遺伝子検査でなされていることがわかる（図2）。さらに全体の重症度の分類（図3）、治療状況（図4）についても判明した。

それを各専門分野の分担研究者によって重複症例の洗い出し、記入内容の矛盾などについてクリーニングを行った。

その結果、重複が84件に疑われ、最終の実数は777症例と推定される。これを元に各疾患ごとの患者推計値を計算予定である。

LSD・PD 総症例 816例 【二次調査】

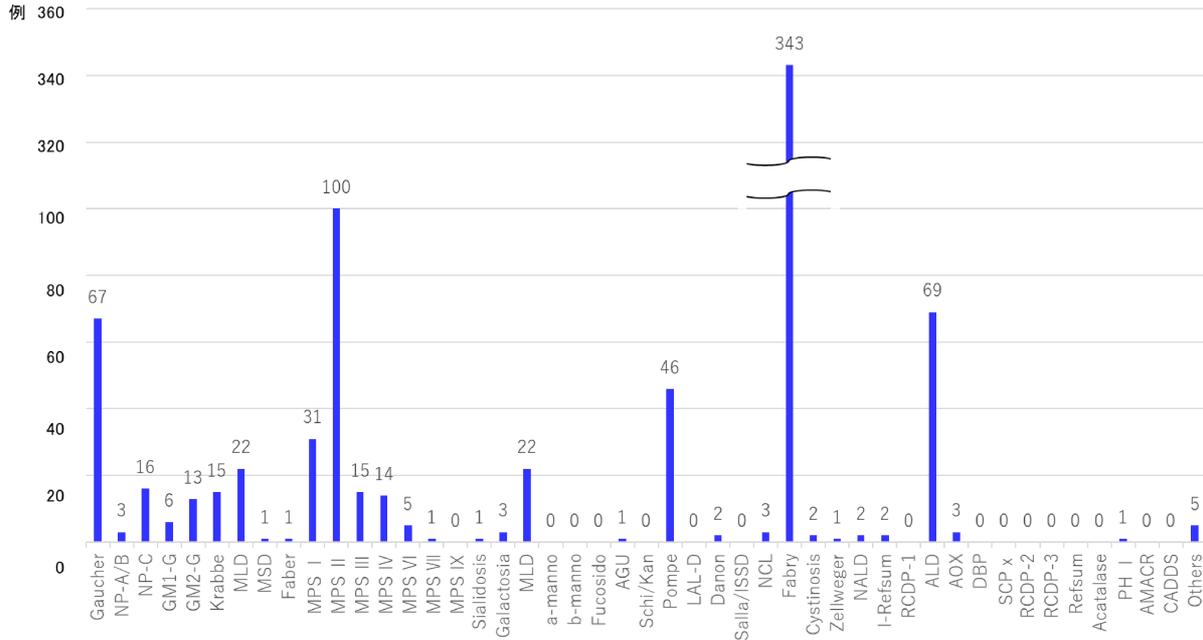


図 1

Q10 疾患の診断方法 [選択してください(複数選択可)]
回答数:516

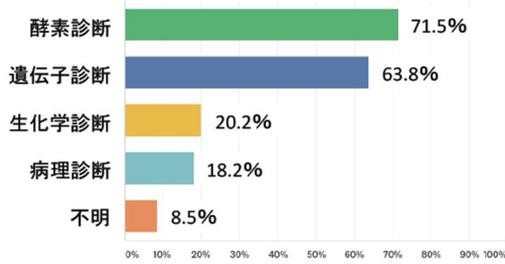


図 2

重症度

回答数:473

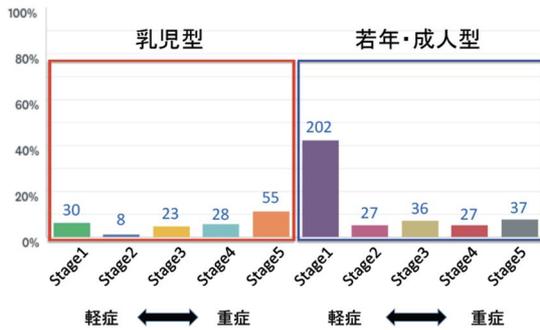


図 3

Q13. 治療状況

回答数:444

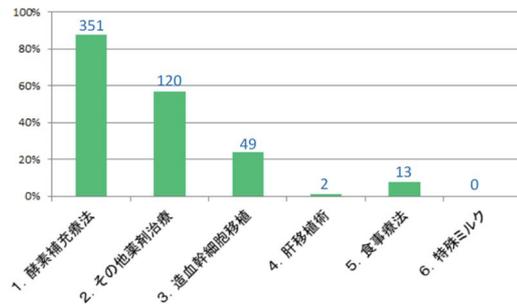


図 4

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いるが、ペルオキシソ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。診断頻度からもほぼ妥当な数字と考えられる。2次調査でまず患者数の推計値が出ることは今後の難病診療の重量な基礎データとなるとと思われる。また2次調査の結果として、各疾患

の診断方法，治療方法や患者の重症度などがわかり，国内のライソゾーム病患者，ペルオキシゾーム病患者の実態に迫ることができ，今後の診療に向けての課題が見えてくるデータとなる。

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2次調査より，患者推計がより正確なものが得られること，患者実態の解明に寄与する結果である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Irahara-Miyana K, Otomo T, Kondo H, Hossain MA, Ozono K, Sakai N., Unfolded protein response is activated in Krabbe disease in a manner dependent on the mutation type., *J Hum Genet.* 2018 Apr 3. doi: 10.1038/s10038-018-0445-8.
- 2) Irahara-Miyana K, Enokizono T, Ozono K, Sakai N., Exonic deletions in GALC are frequent in Japanese globoid-cell leukodystrophy patients., *Hum Genome Var.* 2018 Oct 5;5:28. doi: 10.1038/s41439-018-0027-5
- 3) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y., Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial., *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.12.005. Epub 2018 Dec 8.
- 4) Miwa K, Yagita Y, Sakaguchi M, Kitagawa K, Sakai N, Mochizuki H., Effect of Enzyme Replacement Therapy on Basilar Artery Diameter in Male Patients With Fabry Disease.,

Stroke. 2019 Mar 11. doi: 10.1161 [Epub ahead of print]

Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K., Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report., *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019;28(1):1-7. doi: 10.1297/cpe.28.1. Epub 2019 Jan 31.

2. 学会発表

1. Norio Sakai, Challenge for diagnosis and treatment for Krabbe disease including the experience of BMT on LSD in Japan, Annual Meeting of Chinese Medical Association in Taipei, 2018.6.30
2. 酒井規夫；早期診断を含む診療体制の展望，第60回日本小児神経学会学術集会，シンポジウム；神経代謝疾患に対する治療戦略の展望，2018.5.31-6.2，千葉
3. 酒井規夫；若手教育を考える，第60回日本先天代謝異常学会総会，シンポジウム；今後の日本先天代謝異常学会を考える，2018.11.10，岐阜
4. 酒井規夫；ファブリー病の診断と治療のポイント，中国四国小児科学会地方会，教育講演，2018.11.24，松山
5. 酒井規夫，異染性白質ジストロフィーに対する髄腔内酵素補充療法の展望，日本ライソゾーム病研究会，先端分野シンポジウム，2018.12.7
6. 酒井規夫，ファブリー病の治療における遺伝カウンセリングの実際と課題，ランチョン，第60回日本先天代謝異常学会総会，2018.11.10，岐阜
7. 酒井規夫，ライソゾーム病の病態解明と根本治療の可能性，日本ライソゾーム病研究会，2018.12.7
8. 酒井規夫，Galafoldの使用経験について，日本ライソゾーム病研究会，2018.12.7
9. 酒井規夫，見逃してはならない治療可能な遺伝性疾患～ファブリー病～，日本人類遺伝学会第63回大会，2018.10.11
10. 酒井規夫，NP-Cの診断のポイント，新しくなったサスペション・インデックス，日本神経学会学術大会，2018.5.25

11. 酒井規夫, 見逃してはならない治療可能な遺伝性疾患～ファブリー病～, 岐阜小児内分泌学術講演会 2018.5.17
12. 酒井規夫, ファブリー病診療における遺伝カウンセリングマインド, 三重ファブリー病セミナー, 2018.11.28
13. 酒井規夫, ファブリー病の集学的診療と遺伝学カウンセリングのポイント, ファブリー病セミナー IN 三宮, 2018.10.25
14. Norio Sakai, Family screening in Fabry disease: its importance and a success story, International conference on Fabry disease 2018
15. 濱田悠介、近藤秀仁、澁谷与扶子、塚原理恵、小林謙太、野口真由子、織辺圭太、鞍谷沙織、川西邦洋、渡辺陽和、河津由紀子、吉川真紀子、徳永康行、茶山公佑、酒井規夫, Mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase 1 欠損症の姉妹例, 第十四回 近畿先天代謝異常症研究会, 2018.6.30, 大阪
16. 近藤秀仁、澁谷与扶子、福田冬季子、杉江秀夫、大園恵一、酒井規夫, 糖原病 型の 5 歳男児例に対する修正アトキンス食事療法の効果, 第十四回 近畿先天代謝異常症研究会, 2018.6.30, 大阪
17. 澁谷与扶子、濱田悠介、近藤秀仁、大園恵一、酒井規夫, 難治性気胸を発症した遅発型 Pompe 病に対するスピーチカニューレ導入の経験, 第十四回 近畿先天代謝異常症研究会, 2018.6.30, 大阪
18. 宮奈 香、大園 恵一、酒井 規夫, 本邦の Krabbe 病患者における MLPA法を用いた欠失変異の検索, 日本人類遺伝学会第 6 3 回大会, 2018.10.11-13
19. 仲岡 佐智子、澁谷 与扶子、近藤 秀仁、酒井 規夫、大園 恵一, 異染色性白質ジストロフィー 6 症例の遺伝子解析のまとめ, 日本人類遺伝学会第 6 3 回大会, 2018.10.11-13
20. 寺本 瑞絵、石井 玲、鷹巣 祐子、真里谷 奨、寺田 倫子、川俣 あかり、水内 将人、水上 都、石川 亜貴、馬場 剛、石岡 伸一、近藤 秀仁、酒井 規夫、櫻井 晃洋、齊藤 豪, ムコリピドーシス II 型の出生前診断, 日本人類遺伝学会第 6 3 回大会, 2018.10.11-13
21. 山田 瞳、米井 歩、佐藤 友紀、吉津 紀久子、澁谷 与扶子、下澤 伸行、酒井 規夫, 発端者の遺伝学的診断が困難な副腎白質ジストロフィー家系の出生前診断・保因者診断に関する遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第 6 3 回大会, 2018.10.11-13
22. 波田野希美, 先天性代謝疾患の病名告知前後における患者および患者家族の不安 ムコ多糖症・フェニルケトン尿症・ファブリー病の比較, 第 6 5 回日本小児保健協会学術集会, 2018.6.14-16, 米子
23. 古藤 雄大, 重症心身障害児の経管栄養実施時の左側臥位の有用性の検討, 第 6 5 回日本小児保健協会学術集会, 2018.6.14-16, 米子
24. 古藤 雄大, 発達障害児の早期療育に関する長期予後調査から見た発達障害児と健常児の QOL の比較, 第 6 5 回日本小児保健協会学術集会, 2018.6.14-16, 米子
25. 仲岡佐智子, 近藤 秀仁, 澁谷与扶子, 松岡 圭子, 酒井 規夫, 大園 恵一, 頸髄圧迫による神経症状を認めたムコリピドーシス II/III 型の 4 例, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
26. 澁谷与扶子, 近藤 秀仁, 濱田 悠介, 大園 恵一, 酒井 規夫, 特異的顔貌や人懐こい性格, 好中球減少などの特徴的症状を有し遺伝子診断に至った Cohen 症候群の一例, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
27. 李 容子, 波田野希美, 酒井 規夫, 新生児マススクリーニングに対するライソゾーム病患者とその家族の考え方に関する検討, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
28. 近藤 秀仁, 成田 淳, 木村 武司, 澁谷与扶子, 福田冬季子, 杉江 秀夫, 大園 恵一, 酒井 規夫, 糖原病 3 型の 5 歳男児例に対する修正アトキンス食事療法の効果, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
29. 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 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018.11.10, 岐阜
30. 16) 近藤秀仁、濱田悠介、大友孝信、坂本謙一、仲岡佐智子、澁谷与扶子、酒井規夫、大園恵一, 頸髄圧迫による神経症状を認めたムコリピドーシス II/III 型の 4 例, 第 6 0 回日本小児神経学術集会, 2018.5.31-6.2, 千葉
31. 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ポンペ

病の一例，第 121 回日本小児科学会学術集会，
2018.4.20-22，福岡

(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