

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
岡山県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療体制調査
研究分担者 松田純子 川崎医科大学 病態代謝学 教授

研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は、その多くが小児期に発症する希少難病である。平成27年1月に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、各都道府県に難病診療の拠点となる医療機関の整備が進んでいる。しかし、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医は少なく、必ずしも拠点病院にいるとは限らない。本研究では、岡山県における難病診療体制とライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療体制の現状を調査し、地方における課題と今後の対策を考察した。岡山県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者は約40名で、主として拠点病院及び協力病院で診療されていた。拠点病院内には、24時間体制で相談に乗る難病診療相談専門医サポートセンターが設置されているが、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に関する窓口の設置はなかった。今後は県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医を中心に、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークを構築し、連絡協議会の開催や、相談窓口の設置など、拠点病院及び協力病院と連携した活動を行っていく必要がある。

A．研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は、その多くが小児期に発症する希少難病である。近年では、酵素補充療法や骨髄移植などの有効な治療法が確立し、早期診断・早期治療がますます重要になっている。しかし、その希少性と多様性のために、発症から確定診断までに長い時間を要することが多いのが現状で、早期に正しく診断し、適切に治療できる体制を構築することが急務である。

平成27年1月に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、各都道府県に難病診療の拠点となる医療機関が整備され、難病が疑われる患者がスムーズに受診できるようにする診療体制の構築が進められている。

本研究では、分担研究者の所属機関である川崎医科大学が所在する岡山県における難病診療体制と、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療体制の現状を調査し、地方における課題と今後の対応を考察した。

B．研究方法

岡山県における難病診療の概況を、衛生統計年報及び岡山県庁健康福祉部への聞き取りで調

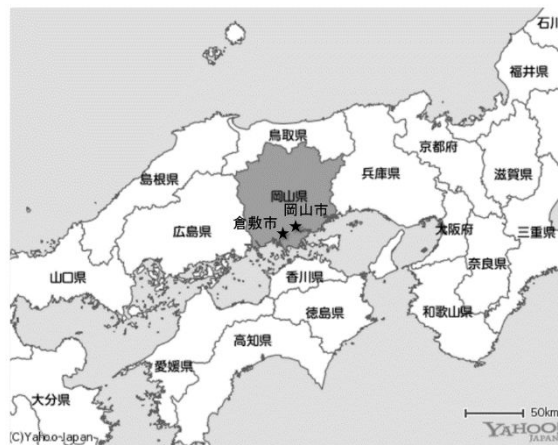
査し、近隣の大都市である大阪府と比較した。

岡山県及び中国四国地方の各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者数を、当研究班で実施中のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病全国調査の一次調査集計結果から概算した。

C．研究結果

1) 岡山県の概要

岡山県は大阪府から新幹線で約1時間に位置している。人口は約190万人で、そのうち約62%の約120万人が岡山市と倉敷市に居住している。



2) 岡山県における難病医療の概要

2018年3月末時点の医療機関数は、病院 162 か所、診療所 1,656 か所、訪問看護事業所 153 か所であった。2018年3月末時点の指定難病認定者数は 15,783 人、小児慢性特定疾病認定者数は 1,824 人(岡山市 791 人、倉敷市 472 人、その他 561 人)であった。指定医療機関数(2018年11月1日)は、難病が 1,181 か所、小児慢性特定疾病が 313 か所であった。指定医数は難病が 2,519 人、小児慢性特定疾病が 809 人であった。

	岡山県	大阪府
人口	1,899,739人 (2018年10月1日)	約8,830,000人 (2016年10月1日)
医療機関数	病院 162 診療所 1,656 訪問看護事業所 153	病院 530 診療所 8,307 訪問看護事業所 884
保健所	11	18
指定難病認定者数	15,783人(2018年3月末)	約 68,000人
小児慢性特定疾病認定者数	1,824人(2018年3月末) (岡山市791人 倉敷市472人 その他561人)	約 4,600人 (政令中核市を除く)
指定医療機関(難病)	1,181か所(2018年11月1日)	約 5,000か所
(小児)	313か所(2018年11月1日)	約 760か所
指定医数(難病)	2,519人	約 11,800人
(小児)	809人	約 1,900人
拠点病院	1(岡山大学病院)	12
協力病院	16	指定なし

3) 岡山県における難病医療拠点病院及び協力病院

平成 27 年 1 月施行の難病法に基づく難病対策基本方針をうけて、岡山県では、難病の早期診断、身近で適切な疾病管理、良質な療養生活の確保を目的に、平成 30 年 6 月に、岡山大学病院を難病診療連携拠点病院に、県内 16 病院を難病医療協力病院に、それぞれ指定した。拠点病院、協力病院の一覧は下記の通りである。

(1) 拠点病院(1病院)

- 岡山大学病院

【主な役割】

- ・医師対象の難病専門相談窓口の設置
- ・難病全般の集学的治療、遺伝子関連検査の体制整備
- ・都道府県内医療機関の難病診療体制に係る情報収集、難病研修会の開催
- ・一般病院等からの診断治療が必要な患者の受け入れ、治療が可能により患者に身近な医療機関への紹介、難病医療支援ネットワークとの連携、遺伝子診断(IRUDを含む)に係るカウンセリング

(2) 協力病院(16病院)

(県南東部)

- 岡山済生会総合病院(岡山市)

- 岡山市立市民病院(岡山市)
 - 岡山赤十字病院(岡山市)
 - 岡山博愛会病院(岡山市)
 - 川崎医科大学総合医療センター(岡山市)
 - 光生病院(岡山市)
 - 国立病院機構岡山医療センター(岡山市)
- (県南西部)
- 川崎医科大学附属病院(倉敷市)
 - 倉敷スイートホスピタル(倉敷市)
 - 倉敷成人病センター(倉敷市)
 - 倉敷中央病院(倉敷市)
 - 国立病院機構南岡山医療センター(早島町)
- (しげい病院(倉敷市))
- (高梁・新見)
- 高梁中央病院(高梁市)
- (真庭)
- 落合病院(真庭市)
- (津山・英田)
- 津山中央病院(津山市)

【主な役割】

- ・主要な難病の診断、標準治療・拠点病院と連携し、難病患者の受入と診断可能な医療機関への相談・紹介
- の病院には小児科常勤医がいない。

	指定病院(所在地)	病床数
拠点病院	岡山大学病院(岡山市)	813床
協力病院	県南東部(7病院)	
	岡山済生会総合病院(岡山市)	553床
	岡山市立市民病院(岡山市)	400床
	岡山赤十字病院(岡山市)	500床
	岡山博愛会病院(岡山市) 小児科なし	171床
	川崎医科大学 総合医療センター(岡山市)	647床
	光生病院(岡山市) 小児科なし	198床
	国立病院機構 岡山医療センター(岡山市)	609床
	県南西部(6病院)	
	川崎医科大学 附属病院(倉敷市)	1,182床
	倉敷スイートホスピタル(倉敷市) 小児科なし	196床
	倉敷成人病センター(倉敷市)	269床
倉敷中央病院(倉敷市)	1,166床	
国立病院機構 南岡山医療センター(早島町)	400床	
しげい病院(倉敷市) 小児科なし	256床	
高梁・新見	高梁中央病院(高梁市) 小児科なし	192床
真庭	落合病院(真庭市)	173床
津山・英田	津山中央病院(津山市)	535床

平成 30 年 10 月には、岡山県難病診療連携拠点病院のホームページ(<http://okayama-nanbyo.hospital.okayama-u.ac.jp/>)が公開され、疾患別に診療可能な県内医療機関の情報が提供されている。ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーに関しても、各病院における「診断可能」、「治療可能」、「診療実績」の情報が公開されている。

岡山大学病院の脳神経内科内には県内かか

りつけ医等からの個別相談に応じるための難病診療相談専門医サポートセンターが開設されている。相談はメールまたはFaxにより24時間体制で受付され、あらゆる疾病分野に対応するため、院内の24診療科が連携して回答に当たる体制になっている。しかし、現状では、小児科による「先天代謝異常症・ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に関する相談窓口はない。

4) 岡山県の小児慢性特定疾病の疾患群別受給者(平成30年10月末)

小児慢性特定疾病認定者数1,824人のうち、先天代謝異常症は42人であった。小児のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の一部はこのなかに含まれると考えられる。こども医療費の制度対象年齢の引き上げによって、小児慢性特定疾病の申請がされず、把握できない患者が出ている可能性がある。

疾患群	受給者(人)
悪性新生物	218
慢性腎疾患	99
慢性呼吸器疾患	59
慢性心疾患	205
内分泌疾患	700
膠原病	47
糖尿病	94
先天代謝異常症	42
血友病等血液・免疫疾患	49(血液33、免疫16)
神経・筋疾患	172
慢性消化器疾患	104
染色体または遺伝子に変化を伴う症候群	28
皮膚疾患	7
合計(人)	1,824

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病

5) 岡山県及び中国四国地方におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者数

当研究班で実施中のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病全国調査の一次調査集計結果から、中国四国地方各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者数を概算した。その結果、岡山38名、広島22名、山口12名、島根4名、鳥取20名、香川20名、愛媛10名、高知12名、徳島4名であった。疾患頻度には地域差がないと仮定すると、人口に比して、島根県、徳島県では患者数が少ない傾向があった。

岡山県内の患者は、主として、国立病院機構岡山医療センター、倉敷中央病院、岡山大学病院、川崎医科大学附属病院で診療されており、拠点

病院及び協力病院に集約していた。

D. 考察

岡山県における難病医療提供体制及びライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療体制に係る情報の収集を行った結果、次のような課題が見えてきた。

1) 診断について

【課題】ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病では、個々の疾患がきわめて希であることに加え、疾患数が多く、病期病態も多様である。日常診療の流れのなかで、いかに早い段階で鑑別疾患にあげ、早期に正しい診断ができるかが重要である。しかし、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする医師は少なく、現状では医師個人のネットワークに依存した診療が行なわれている。ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医は必ずしも拠点病院にいたるとは限らない。

【今後の対策】

県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を専門とする小児科医、内科医を中心に、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークを構築し、拠点病院及び協力病院と連携して相談窓口を設ける。

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の専門家ネットワークの連絡協議会を定期的開催して、県内のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者を全症例把握するなど、情報を共有し、診療の質の向上を目指す。

定期的に研修会を開催し、かかりつけ医等における、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病診療のレベルアップを図る。

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を疑うも、診断が困難な症例等について、全国レベルで、専門医療機関・専門医を探し、タイムリーにコンサルテーションできる体制を整備する。

遺伝子診断等の特殊な検査については、倫理的な観点も踏まえつつ、各都道府県の拠点となる医療機関が全国レベルでの診断ネットワーク(研究班・学会、IRUD(未診断疾患イニシアチブ)拠点病院など)と連携する体制を整備する。

中国・四国地方の専門家との診療連携を

行なう。

2) 治療について

【課題】酵素補充療法などの専門的治療に対応できる県内の中核医療機関を、地域の実情に応じて指定し、かかりつけ医、地域の二次病院との連携を強化することが必要である。新しい治療法や臨床研究への参加など、最新医療を受ける機会を公平に提供するシステムが必要である。

【今後の対策】

診断後はより身近な医療機関で適切な治療が受けられるように、相互にコンサルテーションできる体制を整備する。

全国レベルでの臨床研究や臨床治験への参加方法について、医療関係者や患者・家族に、正しく情報を提供する体制を整備する。

3) 療養について

【課題】ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の療養は長期に渡ることが多く、通院の負担等も考慮すると、かかりつけ医での治療が望ましい。しかし、県内では、患者の大多数は中核病院のもと療養を続けているのが現状である。他方、レスパイト入院時や病状変化や急変時に、拠点病院と連携のもと、地元の中核的な病院が連絡調整機関として機能することが必要な場合がある。また、治療がすすんだ結果、小児科から成人診療科へ移行する患者も増えてきているが、そのつながりが不十分で、成人後も小児科が診療するなど支障をきたしている場合がある。

【今後の対策】

重症のライソゾーム病・ペルオキシゾーム病患者の入院を確保できるように、地域の中核的な病院の役割を強化する。

地域の病院及びかかりつけ医等におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病治療(療養)について、さらなるレベルアップを図るため、拠点病院による研修会を行なう。

移行期医療を見据えて、早期から小児科と成人診療科の連携を行なう。小児慢性特定疾病児童等の移行期医療への対応は、小児医療機関と難病医療提供体制との連携が重要である。

4) その他

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を含む希少難病患者に適切かつ十分な医療及び生活支

援を行なうには、正確な患者情報の把握が不可欠である。しかし、こども医療費の制度対象者の拡がりによって、小児慢性特定疾病の申請がされず、把握できない患者が増えている。国レベルでの、持続性のある患者登録システムの構築が必要である。

E. 結論

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のよりよい診療体制の構築には、既存の施策を発展させつつ、各地域の実状を踏まえた取組が必要である。そのためには、診断及び治療の実態を把握し、都道府県ごとに医療機関や診療科間及び他分野との連携の在り方等について検討を行っていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ono S, Matsuda J, Watanabe E, Akaike H, Teranishi H, Miyata I, Otomo T, Sadahira Y, Mizuochi T, Kusano H, Kage M, Ueno H, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kanegane H, Ouchi K. Novel neuroblastoma amplified sequence (NBAS) mutations in a Japanese boy with fever-triggered recurrent acute liver failure. *Hum Genome Var.* 2019 Jan 7;6:2. doi: 10.1038/s41439-018-0035-5. eCollection 2019.

2) Inamura N, Kito M, Go S, Kishi S, Hosokawa M, Asai K, Takakura N, Takebayashi H, Matsuda J, Enokido Y. Developmental defects and aberrant accumulation of endogenous psychosine in oligodendrocytes in a murine model of Krabbe disease. *Neurobiol Dis.* 2018, 120:51-62. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.023. Epub 2018 Aug 31.

2. 学会発表

1) 春石和子, 三木淳司, 荒木俊介, 後藤克聡, 赤池洋人, 松田純子, 尾内一信, 桐生純一: 視覚障害を契機に副腎白質ジストロフィーと診断さ

れた1例.第56回日本神経眼科学会総会 2018年12月14-15日 神戸.

2) 小野佐保子、松田純子、稲村憲一、寺西英人、宮田一平、金兼和弘、尾内一信:NBAS 遺伝子異常を同定した発熱を契機に急性肝不全を繰り返す一例.第60回日本先天代謝異常学会総会 2018年11月8-10日 岐阜.

3) 南征樹、澤田真理子、林知宏、齋藤真澄、渡部晋一、脇研白、松田純子、但馬剛、湯浅光織、新垣義夫:持続的血液透析を要するケトアシドーシスを契機に診断に至った -ケトチオラーゼ欠損症の男児例.第60回日本先天代謝異常学会総会 2018年11月8-10日 岐阜.

4) 大友孝信 et al.:ゲノム編集技術を用いた、ライソゾーム病の包括的理解への挑戦.第60回日本先天代謝異常学会総会 2018年11月8-10日 岐阜.

5) Vasilyev FF et al.:Mucopolysaccharidosis -plus syndrome: report of two new cases.第60回日本先天代謝異常学会総会 2018年11月8-10日 岐阜.

6) 南征樹、澤田真理子、林知宏、齋藤真澄、渡部晋一、脇研白、松田純子、但馬剛、重松陽介、新垣義夫:持続的血液透析を要する代謝性アシドーシスを契機に診断に至った ケトチオラーゼ欠損症の1男児例.第29回日本急性血液浄化学会学術集 2018年10月19-20日 愛知.

7) 小野佐保子、松田純子、升野光雄、尾内一信:低身長、魚鱗癬、点状軟骨異形成症、小陰茎、停留精巣を認めた X 染色体短腕端部欠失の一例.第52回日本小児内分泌学会学術集会 2018年10月4-6日 東京.

8) 渡邊悦子、山下哲郎、上村松生、高橋大輔、郷 慎司、大友孝信、松田純子:ショットガン比較プロテオミクスによるサポシンD 変異マウスの神経病態解析.第91回 日本生化学会大会

2018年9月24日~26日 京都.

9) Enokido Y, Kito M, Go S, Hosokawa M, Asai K, Takebayashi H, Matsuda J, Inamura N.

Myelin lipid 分解経路の破綻がもたらす脳白質障害の病態解析とその治療応用

Pathophysiological analysis of inherited leukodystrophy with defective myeline lipid metabolism and its therapeutic application to the demyelinating diseases.第61回日本神経化学会 2018年9月6-8日 神戸.

10) 松田純子:日常診療で出会う先天代謝異常症.第12回岡山桃太郎会 2018年8月30日 岡山.

11) 小野佐保子、松田純子、稲村憲一、寺西英人、赤池洋人、宮田一平、大野直幹、定平吉都、金兼弘和、尾内一信.:発熱を契機に急性肝不全を繰り返す NBAS 遺伝子異常症の一例.第120回日本小児科学会学術集会 2018年4月20-22日 福岡.

12) 松田純子:代謝・内分泌外来で出会う希少疾患~自験例からの教訓~.第15回 岡山臨床小児内分泌・代謝研究会 2018年2月15日 岡山.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

発明名称:パーキンソン病診断薬及びモデル動物

出願番号:特願 2018-200039

出願日:平成 30 年 10 月 24 日

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし