

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

1. 「ゴーシェ病の診療ガイドライン」に関する研究
2. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究
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おり、日本独自のガイドラインを作成し、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。前年度から引き続きガイドライン作成を進め、発刊した。また、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の疾患管理を充実させるために、拠点病院構想について検討した。

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。

また、ライソゾーム病およびペルオキシゾーム病という希少難病の疾患管理を行うにあたって、症例の集約化によりさらに専門的な管理ができることを目指し、拠点病院の意義についての検討を目的とする。

B. 研究方法

（1）ゴーシェ病ガイドラインの作成

昨年度に引きつづき、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行った。

- 1) クリニカルクエスションの選定
- 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

昨年度までに、1) 2) 3) が完了し、4) 5) を引き続きおこない、今年度中の発刊を目指した。

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、文献の一次・二次スクリーニングを行い、推奨文を作成した。

（2）ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究

関連して各地域の現状を調べ、問題点を収集した。

C. 研究結果

1) ゴーシェ病ガイドラインの作成

ゴーシェ病診療ガイドラインの作成に際して、概要、臨床検査、診断、治療（総論・各論）、遺伝カウンセリング、治療の今後の展望、の各項目について、BQ、CQを選定し、システマティックレビュー（SR）を行った。研究成果については、ゴーシェ病診療ガイドライン2019年版として発刊した。

（2）ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究

首都圏、研究主体の病院、地方の病院と、異なる背景、事情を持つ病院からの報告を受け、議論を重ねた。当該疾患が希少難病であるゆえに、確定診断を行うにはさらに特殊な専門知識、技術が必要であることから、拠点病院とは別に確定診断のための拠点解析施設が不可欠と考えられた。一方で、患者の利便性のためには少なくとも複数県単位の拠点病院の配置が必要と考えられる。

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，複数の治療法が存在する．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．今回作成したガイドラインは，エビデンスレベルに基づいたものであると同時に，症例を多く経験したエキスパートの意見も反映されており，個別化医療を目指したガイドラインとして臨床現場でも有効に利用されるものと考えられる．

拠点病院は，拠点解析施設と密な関係を持ち診断を行い，最新の情報を提供しながら特殊な治療を行う施設となる．合併疾患に対応できるように各診療科と連携したチーム医療を行い，横断的な診療が可能となるような整備が必要と考えられた．

E．結論

ゴーシェ病の治療ガイドラインを作成・発刊した．日本人に多い病型に対しても対応しており，日本独自の診断・治療指針として活用されることが期待される．

また，ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院は，現在の難病拠点病院との連携を行いながら，患者の要望もふまえ各地域の実情を反映させたものが整備されることが望まれる．

F．健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G．研究発表

- 論文・著書発表
 - 越智悠一，大園秀一，大石早織，中川慎一郎，満尾美穂，福井香織，渡邊順子，山下裕史朗．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．小児科臨床 in press
 - 渡邊順子：ゴーシェ病診療ガイドライン 2019 診断と治療社（東京）2019;3月30日発行．ゴーシェ病診療ガイドライン作成委員会編集．総頁133．
 - 渡邊順子：小児疾患の診断治療基準（第5版）．先天代謝異常症 - Gaucher

病 - 小児内科 Vol.50 増刊号 2018 ; 176-177

- 渡邊順子：週刊 医学のあゆみ ライソゾーム病のすべてーガングリオシドーシス（ガングリオシド蓄積症）第264巻・第9号 2018 ; 820-827 医歯薬出版株式会社（東京）2019年1月15日発行．編者 衛藤義勝．総ページ868．
- 渡邊順子：9章 小児疾患領域における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第4節 尿素サイクル異常症 株式会社 技術情報協会 発刊書籍 No.1969「希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価」（2018年11月）；413-418
- 学会発表
 - Watanabe Y, Fukui K, Tashiro K, Hasegawa Y, Sasai H, Fukao T, Uchimura N, Yamashita Y. Urinary organic acid profiles in mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2018.9.4-7(Greece)
 - Fukui K, Watanabe Y, Tashiro K, Nakagawa S, Yamashita Y. A case of methylmalonic aciduria diagnosed with chronic myeloid leukemia 9 years after liver transplantation. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2018.9.4-7(Greece)
 - Nakajima Y, Meijer J, Dobritsch D, Zhang C, Wang X, Watanabe Y, Meinsma R, Ito T, Van Kuilenburg A B P. Dihydropyrimidinase deficiency due to novel DPYS mutations affecting protein structural integrity and catalytic activity. Annual Symposium of the Society for the

Study of Inborn Errors of Metabolism
2018.9.4-7(Greece)

4. Watanabe Y, Kinoshita M, Fukui K, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Yamashita Y. A new case of “KAT6A Syndrome” in a 2-year-old Japanese female with intellectual disability and multiple minor anomalies. The 68th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2018.10.18 (San Diego)

国内学会

1. ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症における4-HMPの検討. 福井香織, 渡邊順子, 田代恭子, 長井孝二郎, 北城恵史郎, 坂口廣高, 笹井英雄, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 山下裕史朗. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22 (福岡)
2. MLX遺伝子異常を認めた乳児期発症の非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の一例. 渡邊順子, 佐藤智生, 小笠原幸子, 秋葉純, 鹿毛政義, 矢野博久, 福井香織, 水落建輝, 矢野正二, 早坂 清, 山下裕史朗, 川口 巧, 鳥村拓司, 吉浦孝一郎. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22 (福岡市)
3. 新生児期の尿GC/MSスクリーニングにより診断されたコバラミン代謝異常症C型の16歳男児例の経過. 清水宏美, 渡邊順子, 田代恭子, 木下幸恵, 稲場美佐, 三佐和由吏, 田島早苗, 福井香織, 坂本 修, 内村直尚. 第45回日本マススクリーニング学会. 2018.8.18 (埼玉)
4. Yasuhiko Ago, Hiroki Otsuka, Elsayed Abdelkreem, Hideo Sasai, Mina Nakama, Yuka Aoyama, Yoko Nishimura, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Toshiyuki Fukao, Yoriko Watanabe, Kaori Fukui,

Kazumasa Akiyama, Lee Tomoko. Characterization of *HMGCS2* mutations identified in Japanese HMG-CoA synthase deficient patients. 第60回日本先天代謝異常学会総会 2018.11.8-10 (岐阜市)

5. Yoko Nakajima, Judith Meijer, Doreen Dobritzsch, Chunhua Zhang, Xu Wang, Yoriko Watanabe, Tetsuya Ito, Andre Van Kuilenburg. Dihydropyrimidinase deficiency in four East Asian patients due to novel DPYS mutations. 第60回日本先天代謝異常学会総会 2018.11.8-10 (岐阜市)
6. 軽症コバラミン代謝異常症C型の16歳男児例. 木下幸恵, 渡邊順子, 田代恭子, 清水宏美, 稲場美佐, 三佐和由吏, 田島早苗, 福井香織, 坂本 修, 内村直尚. 第60回日本先天代謝異常学会総会 2018.11.8-10 (岐阜市)
7. 成人期に適応障害を来したPKUとPAの2症例. 浦島真由美, 福井香織, 渡邊順子. 第60回日本先天代謝異常学会総会 2018.11.8-10 (岐阜市)

研究会・学会地方会

1. 新生児マススクリーニングでのフェニルアラニン高値を契機に診断されたBH4欠損症 (PTPS欠損症)の一例. 中村美彩, 福井香織, 渡邊順子, 山下裕史朗, 田中祥一郎, 岡松由記, 神田 洋. 第500回日本小児科学会福岡地方会 (福岡市)
8. 高Phe血症の鑑別 PTPS欠損症, PKUの鑑別疾患について. 中村美彩, 福井香織, 渡邊順子 第4回女性医師による九州先天代謝異常症ネットワークミーティング 2018.11.24 (福岡市)

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

