

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  
ファブリー病の診療ガイドライン作成に関する研究  
研究分担者 小林正久（東京慈恵会医科大学小児科講師）

研究要旨

ファブリー病の診療ガイドライン作成を行った。診療におけるクリニカルクエスチョン（CQ）を選定し、システマティックレビュー、推奨文の作成を行い、患者会の意見を取り入れた後、作成委員でメール審議を行い、ファブリー病診療ガイドラインを完成させた。今後、日本先天代謝異常学会の小児を得る予定である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名  
（分担研究報告書の場合は、省略）

ー（エビデンスの抽出）推奨文の作成、患者会での評価、作成委員でのメール審議を行い、ガイドラインの草案を完成させた。治療に関するCQは下記の通りである。

A．研究目的

酵素補充療法が開発され、ファブリー病は治療可能な先天代謝異常症の一つである。ファブリー病の酵素補充療法が承認され10年以上が経過し、エビデンスが集積されている。このような背景の中で、わが国での標準的な治療方針を確立するために、ファブリー病診療ガイドラインの作成を行った。

CQ1：酵素補充療法はQOLおよび生命予後を改善させるか？

CQ2：酵素補充療法は疼痛を改善させるか？

CQ3：酵素補充療法は被角血管腫および発汗障害を改善させるか？

CQ4：酵素補充療法は消化器合併症を改善させるか？

CQ5：酵素補充療法は循環器合併症を改善させるか？

CQ6：酵素補充療法は腎合併症を改善させるか？

CQ7：酵素補充療法は脳血管障害および精神障害を改善させるか？

CQ8：酵素補充療法は耳鼻科的合併症を改善させるか？

CQ9：対症療法は疼痛を改善させるか？

CQ10：対症療法は循環器合併症を改善させるか？

CQ11a：対症療法は腎合併症を改善させるか？

CQ11b：腎移植は腎合併症を改善させるか？

CQ12：対症療法は耳鼻科的合併症を改善させるか？

B．研究方法

Mindsの「診療ガイドライン作成の手引き2014」に従ってガイドラインの作成を進めた。手順は

- 1) クリニカルクエスチョン（CQ）の作成
  - 2) アウトカムの選定
  - 3) 関連論文の収集
  - 4) システマティックレビュー
  - 5) 推奨文の作成
  - 6) 診療ガイドラインの草案の作成
  - 7) 患者会での評価
  - 8) 作成委員でのメール審議
  - 9) 研究班の研究成果として草案の完成
  - 10) 草案を日本先天代謝異常学会で承認
  - 11) パブリックコメントの募集
  - 12) 再評価
  - 13) 完成
- とした。

その他、ファブリー病での諸問題(海外とのガイドラインとの比較、フォローアップ体制、酵素補充療法の中止基準、マススクリーニングの現状、遺伝カウンセリング、公的医療費助成制度)についても、ガイドラインの内容に含めた。

C．研究結果

平成28年9月より作成委員の選定し、ガイドライン作成を開始した。下記のCQを選定し、関連論文の収集、システマティックレビュー

D．考察

ファブリー病は、稀少疾患であるために、エビデンスレベルの高いランダム化比較臨床試験

は少なく、ほとんどが酵素補充療法の知見の報告であった。対症療法については、観察研究のみで、エビデンスの高い研究はなかった。そのため、エビデンスレベルの高い推奨部を作成できたCQは限られ、エビデンスのないCQの推奨文はエキスパートオピニオンとなった。

患者会から、腎移植の有効性についてのCQの要望があり、エビデンスの抽出および推奨文の作成を行った。

#### E．結論

ファブリー病診療ガイドラインの草案が完成した。平成31年度中に、日本先天代謝異常学会での承認、外部評価（パブリックコメントの募集）を行い、ガイドラインを公開する予定である。

#### F．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kono Y, Wakabayashi T, **Kobayashi M**, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry

disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25: 1320-1325

2) Higuchi T, **Kobayashi M**, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of cryptic novel  $\alpha$ -Galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. JIMD Rep. 2016; 30: 53-72

#### 2. 学会発表

1) 小林正久、大橋十也、金城栄子、衛藤義勝、井田博幸. 日本人Fabry病患者の遺伝子変異についての研究：遺伝子変異-臨床病型相関と migalastat-amenable mutation の保有率. 第60回日本先天代謝異常学会. 2018.11.8-10、十六プラザ(岐阜)

#### H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を 記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成27年厚生労働省告示第344号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
  - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。