

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 科学的な根拠に基づき、系統的な手法により推奨度を提供する MINDS の手法に則りライソゾーム病（ファブリ病、ゴーシェ病）のガイドラインを作成した。研究を偏りなく採択し、エビデンス総体を評価すること、患者会との意見交換をすることなど統括を行った。ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクトでは、成人期において患者が自立して医療を受けることを目的に、トランジションの選択肢の提示や、成人期医療への移行準備段階から移行を完了するまでの支援に役立つツールの開発が必要である。

A．研究目的

1.ライソゾーム病ガイドライン作成

ライソゾーム病の診療に携わる医師、患者、患者家族を対象に、日本人におけるライソゾーム病の特徴や、我が国の医療環境の特徴を踏まえた診療の指針を提供することを目的とした。科学的な根拠に基づき、系統的な手法により推奨度を提供するMINDSの手法に則りガイドラインを作成する。

2. ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクト

ライソゾーム病の病態と診療提供体制の現状をふまえ、トランジションプログラムやトランジションに必要なツールを提供し、個々の症例に適したトランジションを実現することを目的とした。

B．研究方法

1. ライソゾーム病のガイドライン作成

ファブリ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症1型（MPS1）のガイドラインをMindsの手法に則り作成した。ガイドライン作成の各プロセスは、スコープの作成、クリニカルクエスチョン（CQ）の設定、推奨作成、草案作成であり、作成委員が実行した。システムティックレビュー（SR）はSR委員が実行し、統括委員が全体の統括を行った。

2.ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクト

1)ライソゾーム病のトランジションの課題、現状の把握、トランジションに必要な

ツールの検討を行った。

2) ポンベ病のトランジションに必要なツールの検討を行った。

（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. ライソゾーム病ガイドライン作成

統括委員会では、Mindsのガイドライン作成手順に沿ったロードマップを作成し、作成委員、SR委員に対し、以下の基本方針を確認した。

SRは定性的および定量的SRを行う。研究をもれなく参照し、偏りなく採択し、定性的SRではエビデンス総体を評価すること、定量的SRにおいてもメタアナリシスの前に、バイアスの評価など定性的な評価を行う。

Mindsによる推奨文の作成は、「患者P に対して介入I を行うことを推奨する / 行わないことを推奨する」の形式を基本とするとし、「患者P に対して介入I を行うことを推奨しない」や「患者P に対して介入I が有効である」とはしないことが原則である。

解説文には、最終的に推奨が決定するまでの過程を診療ガイドラインの本文に記載する。具体的には以下の通りである。SRチームが作成したSRレポートのまとめやその他の資料の内容にあわせて、推奨決定の過程を詳細に記載する。SRレポ

ートの中にRCTのエビデンスの強さを下げた記載や観察研究のエビデンスの強さを上げた記載がある場合など、その理由を解説に記載する。用いる表現は明瞭にし、あいまいでないように努める。

以上の方針に沿い、合議の結果、日本人におけるライソゾーム病の特徴やわが国の医療環境の特徴を踏まえたCQとバックグラウンド クエスチョンが設定され、各CQに対する推奨が設定された。特にわが国のゴーシェ病では、3型患者の割合が欧米に比較して高い。その点を踏まえ、ゴーシェ病のガイドラインでは、欧米のガイドラインでは示されていない3型に関するCQと3型への治療の推奨が設定された。推奨の作成にあたり、健康上の利益、副作用、リスクを考慮し、患者会との意見交換が行われた。

## 2. ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクト

1) ライソゾーム病トランジションの課題「トランジション」は単純に転科を意味する用語ではない。「トランジション」は、成人期において患者が自立して医療をうけることを目的としており、トランジションには、成人期医療への移行準備段階から移行を完了するまでのすべてのプロセスが含まれる。すなわち、トランジションは転科というよりは、包括的な移行期医療を指していると解釈される。疾患の特性や個々の患者の状態をふまえたトランジションを考える必要がある。

成人期の医療の提供者は、成人科の医師のみ、小児期から引き続き小児科の医師のみ、成人科と小児科の医師の両方であるという3つの可能性が考えられる。ライソゾーム病は希少疾病であるため、ライソゾーム病を専門とする医師は多くない。ライソゾーム病の診療の経験を積み、病態に関して知識を有する医師に受診する機会を確保できるトランジションの方法を選択肢としてあげておく必要がある。

疾病や治療内容の説明を受けること、薬剤管理、治療方針についての意思決定を保護者が主に行う小児期の医療から、それらを患者自身が行うこととなる成人期の医療に移行するために、トランジションには周到な準備が必要となる。14歳頃から移行期医療支援の取り組みを開始し、18歳～20

歳くらいまでには移行を完了することとなる。将来的に、患者自身が自分の疾病について理解し、説明をする必要があり、自律した医療行動をする必要があることを理解することから移行支援の取り組みが始まる。自己健康管理度チェックリスト、移行スケジュールやフローシート、緊急時ケアプランを含む各種移行支援ツールを利用する。

家族や医療者は移行期のプロセスを支援するとともに、医療提供、ケアの提供者間の連携を行う。

ライソゾーム病では、ライソゾーム病を専門とする成人診療科医師の不足、多くのライソゾーム病では病状が進行性であり、症状が不安定な時期における医療提供者の変更が困難であること、身体障害や知的障害を伴う症例が少なくないため、患者自身による医療的行動が困難であること、罹患する臓器が多様であるため、総合科での受診の継続を望むなどから、成人科のみへのトランジションが困難な場合が少なくない。小児科と成人科の両方で医療を受けることも選択肢の一つとなることが考えられるため、移行スケジュールや移行支援ツールの開発が必要である。

2) ポンペ病のトランジションポンペ病は成人型、小児型、乳児型に分類される。乳児型ポンペ病では、心筋症や不整脈を伴い、長期的な介入が必要となる。一方、小児型と成人型ポンペ病は、骨格筋症状や呼吸筋症状が主症状のため、小児型と成人型ポンペ病をミオパチーの診療の経験が豊富な成人の神経内科へトランジションすることにおいて、阻害要因は多くないと考えられる。

トランジション準備状況評価表を作成し、ポンペ病やその治療、外来受診の方法、薬の管理、日常生活の管理、医療者と自律して話すことなどについて、準備状況を評価することが有用である。医療情報のサマリーや緊急時のケアの方法について、書面に記録し、患者と家族、ケアを行うスタッフ、医療者が共有する。トランジション準備状況評価表や自己健康管理度チェックリストの内容は、他の小児慢性疾患患者と共通しており、医療情報のサマリーに関しては、治療内容、運動機能、呼吸管理、循環器管理、側弯

症、消化管症状、認知機能などについて、記入できる書式の作成が有用である

小児科の担当医と成人科の担当医は、トランジションを完了するまで、少なくとも一定期間は、協力して診療を行う。

乳児型ポンペ病では、循環器の診療や、聴力など耳鼻咽喉科の定期診察、中枢神経系についてのなどが必要となり、患者自身が、多様な所見を理解し、必要があれば、介助者とともに受診し、患者主体の診療行動がとれるように、準備を行う。移行期医療を受ける診療科は、話し合いの上、決定する。

#### D．考察

##### 1．ライソゾーム病のガイドライン作成

ライソゾーム病は希少疾病であるため、前方視的なrandomized control study (RCT) が限られていることから、定量的SRに基づいたエビデンスの確実性をすべてのCQに対して示すことは困難であるが、定性的SRを確実にし、推奨度を設定することが可能である。

特に、ゴーシェ病3型における酵素補充療法の生命予後に関する効果について、これまで明確に示されていなかったが、今回のガイドラインで推奨度を設定できた。

##### 2．ライソゾーム病のトランジション問題のプロジェクト

ライソゾーム病の成人期医療を提供する医療者が成人科のみの場合と、成人科と小児科である場合に対応する移行支援のスケジュールのプロトタイプや、ツールを作成することにより、患者とその家族が、不安なく成人期への移行ができるようにする必要がある。

知的障害を伴う患者のトランジションは、知的障害のない患者のトランジションとは、別に考えるべきであるとの意見がある。可能な限り、医療行動における患者の自主性を引き出し、ADLや理解度を考慮した移行期ツールを作成する必要がある。障害の程度により、成人期においても医療行動の主体が保護者となるライソゾーム病の患者は少なくない。その

ような症例では、トランジションをするタイミングが難しい場合があるが、成人科に専門性が高い医療も不足することなく、受けられるように、トランジション計画を進める必要

がある。緊急時の入院に対する医療提供の計画も大切であり、ソーシャルワーカーなど福祉に携わるスタッフとも情報を共有する必要がある。

#### E．結論

Mindsの手法に則ったライソゾーム病のガイドラインを作成した。Mindsへの掲載を目指し、より広く利用されるガイドラインを目指す。

ライソゾーム病のトランジションは、ライソゾーム病を専門とする医師と成人の各診療科とで医療を提供する方法と成人科のみで医療を提供する方法が考えられる。早期から移行期支援に取り組む必要がある。トランジションの各ステップに利用可能なツールの作成も必要とされる。

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

1. 福田 冬季子 小児疾患の診断治療基準 糖原病 小児内科50 (増刊); 172-173, 2018.

2. 福田 冬季子 小児関連学会(分野)のガイドラインへの取り組み 神経領域(日本小児神経学会) 小児内科50(5), 808-811, 2018.

3. 福田 冬季子 小児の治療指針 ライソゾーム病 Pompe病(糖原病II型) 小児科診療81 (増刊) 557-558, 2018

4. 福田 冬季子 ポンペ病の新しい知見 医学のあゆみ264(9) 857-861, 2018

5. Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M. Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review.

Mol Genet Metab Rep. 13;17:31-37, 2018

6. Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the Responsible Gene in a

Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion. JIMD Rep. 43:85-90, 2019

2. 学会発表

1. 平出 拓也, 漆畑 伶, 林 泰壽, 松林 朋子, 福田 冬季子 当科におけるレベチラセタムの使用経験 第60回日本小児神経学会 脳と発達 50( Suppl)2018, S442H .  
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