

生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書（令和元年度）
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次調査の結果から患者数推計を行い、各疾患の臨床症状、診断法、治療法などについてまとめた。また疾患の詳細情報をまとめるため、ファブリー病の3次調査の計画を立てた。

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，
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

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次調査をまとめ、重複などのチェックを担当医で分担して行い、最終的な患者リストから、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全数の患者推計を疫学班のマニュアルに沿って行い、主たる疾患については疾患ごとの患者数推計を行った。

また、疾患ごとに

（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。

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最終906症例分の返信があった。

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、重複症例を除いて、最終の実数は820症例と推定される。これを元に重複率を算出して全国患者数の推計値を算出した。また各疾患ごとの患者推計値を計算した（図1）。

ライソゾーム病患者総数

2958 + 315人

(下限; 2341名~上限; 3576)

ペルオキシソーム病患者総数

303 + 541人

(下限; 66名~上限; 541)

	Uehara %		重複率	重複調整 L 計数	95 CI	
	L 計数	6E			下限	G 限
078CF diDe7De	1722	275	0.037	1658	1139	2178
356 M	95	15	0.244	72	50	94
356 N	331	60	0.169	275	177	372
17E9heC diDe7De	229	34	0.080	211	149	272
5Ampe diDe7De	134	28	0.080	124	73	174
32.	90	48	0.077	83	0	171
4iem7nn 5i9k -	60	10	0.059	57	39	75
A2.	291	47	0.099	262	179	345

図 1

また,ライソゾーム病の疾患ごとに病型分類を行い,その割合を示したものが図2,図3である。

Disease	n	Type	n	%
Fabry disease	339	Classic	106	31.0%
		Late onset	29	8.6%
		Heterozygous female	158	46.6%
		N/A	47	13.9%
Mucopolysaccharidosis I	31	IH	7	22.6%
		IH&B	5	16.1%
		IB	14	45.2%
		N/A	5	16.1%
Mucopolysaccharidosis II	103	Attenuated	21	20.4%
		Severe	32	31.1%
Mucopolysaccharidosis III	15	N/A	60	48.5%
		A	3	20.0%
		B	6	40.0%
Mucopolysaccharidosis IV	13	N/A	6	40.0%
		A	3	20.0%
		BP	4	26.7%
Mucopolysaccharidosis VI	5	N/A	5	100.0%
		N/A	5	100.0%
Mucopolysaccharidosis VII	1	Attenuated	1	100.0%
		Attenuated	1	100.0%
Gaucher disease	69	I	26	37.7%
		II	18	26.1%
		III	21	30.4%
		N/A	4	5.8%
Pompe disease	46	Infantile-onset	9	19.6%
		Late-onset	35	76.1%
		N/A	2	4.3%
Metachromatic Leukodystrophy	24	Late infantile	15	62.5%
		Adult	2	8.3%
		N/A	7	29.2%
Mucopolidosis II and III	21	II	9	42.9%
		III	10	47.6%
		N/A	2	9.5%

図 2

Niemann-Pick type A and B	8	A	1	33.3%
		B	1	33.3%
		N/A	1	33.3%
Niemann-Pick type C	16	Neonatal	1	6.3%
		Early infantile	3	18.8%
		Late infantile	1	6.3%
		Juvenile / adult	1	6.3%
		N/A	10	62.5%
Krabbe disease	15	Infantile	4	26.7%
		Late infantile	1	6.7%
		Juvenile	3	20.0%
		Adult	5	33.3%
		N/A	2	13.3%
GM2 gangliosidosis	18	Infantile	6	33.3%
		Late onset	2	11.1%
		N/A	10	55.6%
GM1 gangliosidosis	6	Infantile	1	16.7%
		Late onset	2	33.3%
		N/A	3	50.0%
Galactosidosis	3	Infantile	1	33.3%
		N/A	2	66.7%
Neuronal ceroid lipofuscinosis	3	Juvenile	2	66.7%
		N/A	1	33.3%
Dunn disease	2			
Cystinosis	2	Renal	2	
Multiple sulfatase deficiency	1	Infantile	1	
Fabry disease	1		1	
Stabdosia	1	I	1	
Aspartylglucosaminuria	1			
Infantile free sialic acid storage disease	1			
Pyridoxalosis	1			
Total	187			

図 3

ペルオキシソーム病の病型分類は,図4である。

Disease	n	Type	n	%
Adrenoleukodystrophy	33	Paediatric cerebral	28	84.8%
		Adolescent cerebral	12	36.4%
		Adrenomyeloneuropathy	8	24.2%
		Adult cerebral	1	3.0%
		Addison	6	18.2%
		Female asymptomatic	1	3.0%
		Pre-onset male	4	12.1%
Zellweger spectrum disorder	7	N/A	3	42.9%
		Neonatal adrenoleukodystrophy	2	28.6%
		Infantile Refsum disease	2	28.6%
		PECKO deficiency	2	28.6%
Zellweger syndrome	1	14.3%		
Arg1 CoA oxidase deficiency	1			
Total	83			

図 4

また主たる疾患について治療法,支持療法については図5にまとめた。

		ERT	Drug	HSCT	Nasal nutrition	Gastrostomy	Tracheostomy	NPPV	IPPV (all day)
LED									
Fabry disease									
Classic	103	95.1	26.2	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0
Late onset	29	98.2	20.7	0.0	3.4	0.0	3.4	3.4	3.4
Hetero	159	79.9	15.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
MPS I									
Herfar	7	71.4	14.3	42.9	0.0	0.0	14.3	14.3	14.3
Herfar/Sheie	5	100.0	0.0	40.0	0.0	0.0	0.0	20.0	0.0
Sheie	14	100.0	42.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
MPS II									
Attenuated	21	100.0	0.0	14.3	0.0	0.0	0.0	4.8	0.0
Severe	32	90.6	0.0	18.8	18.8	9.4	9.4	9.4	12.5
Gaucher disease									
I	26	100.0	15.4	0.0	0.0	3.8	3.8	0.0	0.0
II	18	100.0	44.4	0.0	35.9	35.9	30.0	0.0	33.6
III	21	95.2	23.8	0.0	14.3	9.5	14.3	0.0	14.3
Pompe disease									
Infantile-onset	9	100.0	11.1	0.0	22.2	0.0	44.4	22.2	33.3
Late-onset	35	97.1	3.7	0.0	0.0	8.6	14.3	14.3	11.4
MLD									
Late infant	15	0.0	6.7	26.7	6.7	60.0	20.0	13.3	13.3
NFC	16	0.0	75.0	0.0	12.5	75.0	81.3	0.0	62.5
FBD									
ALD									
Pediatric cerebral	38	0.0	21.1	52.6	23.7	44.7	15.8	13.3	15.8
Adolescent cerebral	12	0.0	0.0	83.3	0.0	16.7	8.3	8.3	8.3
Adrenomyeloneuropathy	8	0.0	25.0	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	0.0
Addison	6	0.0	83.3	16.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pre-onset male	4	0.0	0.0	25.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

ERT: Enzyme replacement therapy, HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation, NPPV: Noninvasive positive pressure ventilation, IPPV: Intermittent

図 5

3次調査の対象疾患として最も頻度の高いファブリー病に関して、循環器内科、小児科、腎臓内科、神経内科、眼科の専門医との共同で、アンケート項目を検討し、現在倫理委員会への申請準備中である。

項目は基本情報12問、腎症状5問、循環器症状17問、神経内科症状10問、眼科症状8問、全部で52問に渡る包括的なものである。

D. 考察

今回の2次調査でまず患者数の推計値が出たことは今後の難病診療の重量な基礎データとなると思われる。平成13年の調査と比較してわかることは、最近酵素補充療法などの治療が出てきた疾患数は報告が増えているが、特に新たな治療のない疾患においては診断数はあまり変化がなく、治療ができることによって、疾患のAwarenessの向上につながっていることもうかがわれた。

また、酵素補充療法、造血幹細胞移植を受けている患者数の概数も解明され、現状の臨床症状が解明されたことにより、現在の診断時期や治療法における問題点が明らかになってきたことで、今後の医療の進め方に参考情報となると考えられる。

今後3次調査を行うことによって、さらに現在の医療の中で患者さんの状況を極め、さらに診療体制や診療方針についての方向性が見出されると考える。

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った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koh S, Haruna M, Asonuma S, Maeda N, Hamano T, Sakai N, Hara C, Maruyama K, Nishida K., Quantitative evaluation of visual function in patients with cornea verticillata associated with Fabry disease., Acta Ophthalmol. 2019 May 24.
- 2) Murata Y, Kurosaka H, Ohata Y, Aikawa T, Takahata S, Fujii K, Miyashita T, Morita C, Inubushi T, Kubota T, Sakai N, Ozono K, Kogo M, Yamashiro T., A novel PTCH1 mutation in basal cell nevus syndrome with rare craniofacial features., Hum Genome Var. 2019 Apr 2;6:16. doi: 10.1038/s41439-019-0047-9
- 3) Silventoinen K, Jelenkovic A, Yokoyama Y, Sund R, Sugawara M, Tanaka M, Matsumoto S, Bogl LH, Freitas DL, Maia JA, Hjelmborg JVB, Aaltonen S, Piirtola M, Latvala A, Calais-Ferreira L, Oliveira VC, Ferreira PH, Ji F, Ning F, Pang Z, Ordoñana JR, Sánchez-Romera JF, Colodro-Conde L, Burt SA, Klump KL, Martin NG, Medland SE, Montgomery GW, Kandler C, McAdams TA, Eley TC, Gregory AM, Saudino KJ, Dubois L, Boivin M, Brendgen M, Dionne G, Vitaro F, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Haworth CMA, Plomin R, Öncel SY, Aliev F, Medda E, Nisticò L, Toccaceli V, Craig JM, Saffery R, Siribaddana SH, Hotopf M, Sumathipala A, Rijdsdijk F, Jeong HU, Spector T, Mangino M, Lachance G, Gatz M, Butler DA, Gao W, Yu C, Li L, Bayasgalan G, Narandalai D, Harden KP,

- Tucker-Drob EM, Christensen K, Skytthe A, Kyvik KO, Derom CA, Vlietinck RF, Loos RJF, Cozen W, Hwang AE, Mack TM, He M, Ding X, Silberg JL, Maes HH, Cutler TL, Hopper JL, Magnusson PKE, Pedersen NL, Dahl Aslan AK, Baker LA, Tuvblad C, Bjerregaard-Andersen M, Beck-Nielsen H, Sodemann M, Ullemar V, Almqvist C, Tan Q, Zhang D, Swan GE, Krasnow R, Jang KL, Knafo-Noam A, Mankuta D, Abramson L, Lichtenstein P, Krueger RF, McGue M, Pahlen S, Tynelius P, Rasmussen F, Duncan GE, Buchwald D, Corley RP, Huibregtse BM, Nelson TL, Whitfield KE, Franz CE, Kremen WS, Lyons MJ, Ooki S, Brandt I, Nilsen TS, Harris JR, Sung J, Park HA, Lee J, Lee SJ, Willemssen G, Bartels M, van Beijsterveldt CEM, Llewellyn CH, Fisher A, Rebato E, Busjahn A, Tomizawa R, Inui F, Watanabe M, Honda C, Sakai N, Hur YM, Sørensen TIA, Boomsma DI, Kaprio J., The CODA Twins Project: The Current Status and Recent Findings of COLlaborative Project of Development of Anthropometrical Measures in Twins., *Twin Res Hum Genet.* 2019 Jul 31:1-9. doi: 10.1017/thg.2019.35.
- 4) Yagita Y, Sakai N, Miwa K, Ohara N, Tanaka M, Sakaguchi M, Kitagawa K, Mochizuki H., Magnetic Resonance Imaging Findings Related to Stroke Risk in Japanese Patients With Fabry Disease., *Stroke.* 2019 Jul 24:STROKEAHA119025528. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025528
- 5) Shiraishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N., Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey., *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Jul 25;20:100496. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100496. eCollection 2019 Sep. PMID:3137234
- 6) Sakurai M, Azuma J, Hamada Y, Yamamoto T, Sakai N., Early juvenile Tay-Sachs disease with atypical symptoms., *Pediatr Int.* 2019 Jun;61(6):611-613. doi:10.1111/ped.13848
- 7) Ichiei Narita, Toya Ohashi, Norio Sakai, Takashi Hamazaki, Nina Skuban, Jeffrey P. Castelli, Hjalmar Lagast & Jay A. Barth, Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study, *Clinical and Experimental Nephrology* 24, 157–166 (2020)
- 8) Honda C, Watanabe M, Tomizawa R; Osaka Twin Research Group, Sakai N., Update on Osaka University Twin Registry: An Overview of Multidisciplinary Research Resources and Biobank at Osaka University Center for Twin Research., *Twin Res Hum Genet.* 2019 Dec 27:1-5. doi: 10.1017/thg.2019.70. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
1. Norio Sakai , Basic Pathology for Lysosomal Diseases, The 5th International Forum of Lysosomal Storage Diseases, 11-13, Jul 2019, Tokyo
2. 近藤秀仁, 大友孝信, 酒井規夫 新しい先天代謝異常症の日本からの発信とその戦略, 新しいタイプのムコ多糖症 第61回日本先天代謝異常学会 シンポジウム 2019.10.24 ~ 10.26 秋田
3. 酒井規夫 ニーマン・ピック病C型の診断・治療の現状と展望 第61回日本小児神経学会学術集会 ランチョンセミナー 2019.5.31 ~ 6.2 名古屋
4. 酒井規夫 神経代謝疾患に対する新たな治療戦

- 略 第 61 回日本小児神経学会学術集会 教育
講演 2019.5.31~6.2 名古屋
5. 酒井規夫 ファブリー病における新たな治療:薬
理学的シャペロン療法 臨床遺伝 2019 in
Sapporo 2019.8.2~4 札幌
 6. 酒井規夫 筋疾患と睡眠問題; ボンベ病と筋強
直性ジストロフィー 第 11 回日本臨床睡眠医
学会ランチョンセミナー 2019.10.12 名古屋
 7. 酒井規夫 ファブリー病における新たな治療
法; 薬理的シャペロン療法 第 37 回日本神
経治療学会学術集会ランチョンセミナー
2019.10.24 横浜
 8. 酒井規夫 遺伝カウンセリングとファブリー病
診療への展開 第 61 回日本先天代謝異常学会
ランチョンセミナー 2019.10.25 秋田
 9. 酒井規夫 「ファブリー病の今」 治療戦略の
現状 第 61 回日本先天代謝異常学会 モー
ニングセミナー 2019.10.25 秋田
 10. 酒井規夫 出生前診断を受ける側の論理と実施

する側の倫理(小児科医の立場から) シンポ
ジウム 1 出生前遺伝学的検査の検査体制
はどうあるべきか 日本人類遺伝学会第 6
4 回大会 2019.11.7 宮崎

(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