

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究

分担研究報告書

ムコ多糖症I型診療ガイドラインに関する研究

研究分担者 奥山 虎之 国立成育医療研究センター

本研究では、ムコ多糖症（MPS）I 型の患者と医療者の診療方針を支援するため、科学的根拠に基づき、系統的な手法により決定された推奨を元とした診療ガイドラインを作成した。作成方法は『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』（以下、Minds）に準拠して行った。前年度までに、主に MPSI 型の根治治療法（酵素補充療法と造血幹細胞移植）に関する有効性や選択に関する CQ を 9 項目を決定していたが、本年度は、それぞれの CQ についてエビデンスの高い論文を選択し、システマチックレビュー（SR）を行い、エビデンスに基づいた推奨文を作成した。それぞれの推奨文のエビデンスの質と推奨の強さを作成委員会の合議で決定し、その結果を反映し、「ムコ多糖症（MPS）I 型診療ガイドライン 2019」を作成した。

研究協力者

小須賀基通 国立成育医療研究センター

A.研究目的

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis: MPS）I 型は、 $\alpha$ -L-イズロニダーゼの活性低下により、細胞内に未分解のムコ多糖が過剰に蓄積し、特異顔貌、精神運動発達遅滞、心弁膜症、関節拘縮、骨変形、肝脾腫などを呈する先天代謝異常症である。MPSI 型は、わが国の MPS 患者の中では MPSII 型に次ぐ発症頻度であり、根治的治療として酵素補充療法と造血幹細胞移植の 2 つが行われている。MPSI 型に対する酵素補充療法は、わが国で使用開始後、すでに 10 年以上が経過しており、また MPSI 型に対する造血幹細胞移植は、欧米では 1980 年代から行われている。しかしながら、これまで MPSI 型の治療の選択やそれぞれの治療法の有効性について、これまでにエビデンスに基づいた評価や基準は明確にされていなかった。そのため、臨床現場における患者と医療者の治療選択の意思決定の判断材料の 1 つとして利用可能なガイドラインの作成が求められていた。本研究の目的は、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨をもとに MPSI 型患者と医療者を支援し、臨床現場における意思決定の判断材料の 1 つとして利用可能となる診療ガイドラインを作成することである。

B.研究方法

前年度までに、主に MPSI 型の根治治療法（酵素補充療法と造血幹細胞移植）に関する有効性や選択に関する CQ を 9 項目を決定していたが、それぞれの CQ に対して、2 年目で抽出されたエビデンスの高い論文に基づいた推奨文を作成する。作成された推奨文に対して、ガイドライン作成委員の審議によりエビデンスの質と推奨の強さを最終的に決定する。MPSI 型は稀少疾患のため、エビデンスが不十分あるいは存在しない CQ があった場合の推奨文の作成については、エキスパートオピニオンとして推奨文を作成した。

なお本研究は、すでに公に発表されている論文の内容について系統的な解析を行うことにより、ガイドライン作成を行う。したがって研究対象者の個人情報保護、インフォームドコンセント、動物愛護など、倫理面についての特段の配慮の必要性は該当しない。

C.結果

選定された 9 つの CQ に対して、2 年目の成果で得られたエビデンスの高い論文報告を基にして推奨文の作成を行った。各エビデンスの質の評価に関しては、2 名の SR 委員がそれぞれでバイアスリスク、非直接性の評価、統合を行い、最終的な SR を作成した。最終的に完成した各 CQ の推奨文におけるエビデンスの質と推奨の強さを、すべてのガイドライン作成委員の審議

により検討し、最終的に決定した。治療以外については MPSI 型の疾患概要に関する BQ として、病因、発生頻度、遺伝形式、症状、診断、その他の治療法の項目を選定し、それぞれの項目について、解説文を作成した。

・疾患概要に関するバックグラウンドクエスチョン (BQ)

BQ 1 ムコ多糖症 I 型の病因は？

BQ 2 ムコ多糖症 I 型の発生頻度は？

BQ 3 ムコ多糖症 I 型の遺伝形式は？

BQ 4 ムコ多糖症 I 型の症状は？

BQ 5 ムコ多糖症 I 型の診断は？

BQ 6 ムコ多糖症 I 型の治療法は？

#### D. 考察

Minds に示された手法の具体的な内容には、①可能なかぎり科学的根拠を明示すること、②医療における実践面を重視し、科学的根拠のみでは判断困難な状況もあることを十分に考慮すること、③患者と医療者の双方への情報提供によって合意形成を支援すること、④診療ガイドラインの作成等を担当する専門家を情報面で支援することなどがあるが、本疾患の性質上、これらの手法に則ったガイドラインを作成することは、文献数、症例数の少なさから評価、選定が困難であったが、可能なかぎり Minds の精神に沿うように努めた。これらの結果より、MPSI 型の治療について、医療現場における診断、治療の一助となる MPSI 型の本邦初のガイドラインが作成された。今後の課題は、患者会の意見、パブリックオピニオン、専門機関の評価などを取り入れ、日本先天代謝異常学会による認定を得ることと常に内容を最新のエビデンスに基づくように数年ごとの更新を行うことである。

#### E. 結論

Minds の手法に準拠して科学的根拠に基づく医療 (EBM) に則り、ムコ多糖症 I 型に対する酵素補充療法と造血幹細胞移植に関するクリニカルクエスチョンを設定し、「ムコ多糖症 (MPS) I 型診療ガイドライン 2019」を作成した。

#### F. 研究成果

(発表)

・診療ガイドライン「ムコ多糖症 I 型」、第 5 回市民公開フォーラム、平成 31 年 1 月 20 日、東京慈恵会医科大学大学 1 号館

・診療ガイドライン「MPSI」、第 6 回市民公開フォーラム、令和 2 年 1 月 12 日、東京慈恵会医科大学大学 1 号館

(出版)

「ムコ多糖症 (MPS) I 型診療ガイドライン 2019」、監修：厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する調査研究班、編集：ムコ多糖症 (MPS) I 型診療ガイドライン作成委員会、2019 年 12 月、診断と治療社