

厚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

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 ライソゾーム病ガイドライン作成では、「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、ライソゾーム病診療ガイドラインの作成を分担した。ガイドライン統括委員会として、本年度は、ムコ多糖症1型（MPSI）、MPSIV、ニーマンピックC病診療ガイドライン策定の統括を行った。ライソゾーム病のトランジション問題に関する研究では、移行期医療について、ライソゾーム病を知的発達症や重度の身体障害の有無により大別して検討された。本邦では、トランジション病棟や移行期医療支援センターの開設が進んでいるが、知的発達症や重度の身体障害を有するライソゾーム病患者のトランジションは、複雑な過程をとることが想定されるため、ライソゾーム病の移行スケジュールの推奨、移行支援ツールの開発や移行支援チームの編成が必要である。

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、我が国のライソゾーム病の特徴や、医療環境の特徴を踏まえた診療のガイドライン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に関する研究

ライソゾーム病の病態と診療提供体制の現状をふまえ、トランジション問題を明確化すること、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.ライソゾーム病ガイドライン作成

本年度は、ムコ多糖症1型（MPSI）、ムコ多糖症1V型（MPSIV）、ニーマンピックC病の診療ガイドラインを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、草案作成などであり、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に関する研究

1）ライソゾーム病のトランジションの課題、現状の把握を行った。

2）知的発達症や重度の身体障害があるライソゾーム病患者の移行期医療の拡充のための留意点の検討を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報扱わないため、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、Mindsのガイドライン作成手順に沿い、作成委員、SR委員の分担を明記したロードマップを作成した。

詳細は、各ガイドライン策定委員長の研究報告を参照されたいが、本年度に新たにガイドライン策定課題となったMPSIVとニーマンピックC型では、合議の結果、スコープ、CQとバックグラウンドクエスチョン（BQ）が設定された。酵素補充療法、基質合成抑制療法、骨髄移植などの治療に加え、支持療法へのクエスチョンの採択について、検討が重ねられた。

SRは定性的および定量的SRが実施されている。もれなく研究を参照し、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が行われている。

Mindsによる推奨文は、望ましくない効果と望ましい効果のバランスや、エビデンスの不確かさやばらつきを考慮し作成することが原則であり、策定作業が継続されている。

昨年度から継続したMPSIガイドラインが上記の過程を経て完成した。

診療ガイドライン作成には、多大な時間を消費する様々なプロセスが存在する。本年度は、文献検索を含め、研究分担者やSR委員の役割について、工夫がなされた。最終的には、先天代謝異常学会のガイドライン委員会に提出し、学会の査読を経て、市販品を完成させ、MINDSへの掲載をめざしている。

2. ライソゾーム病のトランジション問題に関する研究

1) トランジションの課題と現状

課題として、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は進行性であり、病状が不安定な患者や緩和的治療を実施中の患者における医療提供者の変更が困難な可能性、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、多臓器が罹患し、症状は多彩なため、多くの診療科へのトランジションが必要となることなどがあげられる。

酵素補充療法を継続するGaucher病3型の成人例をGaucher病3型の典型例とすると、典型例では、経過とともに、寝たきり全介助、知的退行、経口摂取困難(経管栄養)、断続性のミオクローヌス、てんかん発作を認めることが想定される。てんかん発作の群発や誤嚥性肺炎による入院、時に、ICU管理なども必要とされる。

Gaucher病3型の典型例で、小児科診療を継続する場合、酵素補充療法、てんかん、ミオクローヌスなどの神経症状に対する治療、非侵襲的在宅呼吸管理を含む全身状態の管理を小児科で継続され、声帯の機能検査、経管栄養、腎結石の管理、リハビリなどは、それぞれ、耳鼻科、外科、泌尿器科、リハビリ科に受診、家庭では、訪問看護を利用する状態となる。

上記想定例のように、～のライソゾーム病のトランジションの課題を有する症例が少なくないと考えられる。

内科系成人科へのトランジションを行う場合には、想定される内科系診療科が複数あるため、それぞれの診療内容の分担についてコーディネーターを含むチームにより決定することが必要となる。

2) 知的発達症や重度の身体障害があるライソゾーム病患者の移行期医療の拡充のための留意点の検討

一般に、小児期に発症し、成人期にも引き続き医療が必要な症例に対し、13～14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を目指す(National Institute for Health and Care Excellence, Transition from children's to adults' services for young people using health or social care services, NICE guideline (NG43) (February 2016))とされる。

患者自身が自分の疾病について理解し、説明をするなど、自立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。

しかしながら、知的発達症や重度身体障害があるライソゾーム病患者では、患者自身が自立した医療行動をすることは困難で、保護者の介入が大きい。そのような症例では、個々の症例の状態によるが、成人期にも、成人科と小児科の両方の医師が診療を行うことのメリットが高い可能性が高い。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するとともに、患者の全体像を把握する役割を担う医師の存在が必要である。

一方、完全に成人科へ移行する場合には、時間をかけて、患者、家族、関係する医療者などの相互の理解を得ることが必要となる。複雑な病態を鑑み、より早期からの計画、トランジション準備状況評価表を利用した計画と実施、詳細な医療パスポート(病歴)の作成を行う必要がある。また、トランジションには、小児科医、成人科医師、理学療法士、看護師、医療ソーシャルワーカーなどとチームを編成して取り組む必要がある。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。

D．考察

1．ライソゾーム病のガイドライン作成

本年度は、MPSI, MPSIV, ニーマンピックC病診療ガイドライン策定の統括を行った。昨年度からの継続課題である、MPSIのガイドラインが完成、その他のガイドラインは策定を継続している。対象疾患は希少疾患であるため、診療の重要課題に対するrandomized control studyは限られているが、診療経験の多寡によらず臨床において活用性の高い診療ガイドラインの策定を目指した。今後臨床の場での活用状況と、診療行動への影響を調査していく必要がある。エビデンスレベルの低いCQは、翻ってFuture Research Questionとなりうるため、それらの解明は今後の課題である。

2．ライソゾーム病のトランジション問題に関する研究

知的発達症や重度の身体障害があるライソゾーム病患者の移行期医療については、代謝病態に対する治療、てんかん、呼吸障害、骨症状、上気道や耳などの症状、腎障害など、多彩な症状に対して治療を実施する必要がある。トランジションを機に、より多くの診療科が患者の治療にあたる可能性があるため、時間をかけて、チームを編成して取り組む必要がある。

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ている。Mindsへの掲載を目指し、より広く活用されるガイドラインを目指す。今後、ガイドラインを使用したことによる診療行動の変化についても調査をしていく必要がある。

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り、トランジションには、小児科医、

成人科医師、理学療法士、看護師、医療ソーシャルワーカーなどとチームを編成して取り組む必要がある

F．研究発表

1. 論文発表

1. 平野 恵子, 遠藤 彰, 白井 眞美, 福田 冬季子, 松林 朋子 酵素補充療法中に腸間膜リンパ節の石灰化と難聴を呈した1型Gaucher病、日本小児科学会雑誌 123, 1673-1680, 2019.
2. 福田 冬季子 特集 小児の負荷試験 2019 筋型糖原病鑑別のための負荷試験 小児内科 51, 506-508, 2019
3. 福田 冬季子 脂肪酸代謝異常症治療可能な神経疾患診断治療の手引き 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編集 診断と治療社 2020. 38-41
4. 福田 冬季子 アミノ酸代謝異常症治療可能な神経疾患診断治療の手引き 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編集 診断と治療社 2020. 46-50
5. 福田 冬季子 神経筋疾患新たな治療の時代へ 各疾患の治療の現代 筋型糖原病 小児科診療 83, 87-92, 2020.01
6. Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkree m E, Fukao T. A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. JIMD Rep. 2019 28;48:15-18.

2. 学会発表

1. 林 泰壽, 漆畑 伶, 石垣 英俊, 平出 拓也, 松林 朋子, 福田 冬季子 難治性下痢・血便を認めたMenkes病の1例 第61回日本小児神経学会 脳と発達51巻Suppl. Page S399, 2019.
2. 福田 冬季子, 漆畑 伶, 林 泰壽, 石垣 英俊, 平出 拓也, 高橋 正紀, 鈴木 ゆめ, 石毛 美夏, 杉江 秀夫 進行性筋力低下を示す糖原病3型の予後についての調査研究 成人症例の解析 第61回日本小児神経学会脳と発達 51巻Suppl. S300, 2019. .

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし