

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
ムコ多糖症 A 型の診療ガイドラインの作成に関する研究
研究分担者 濱崎考史（大阪市立大学医学部小児科）

研究要旨

ムコ多糖症 A 型は、N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼの先天性欠損もしくは活性低下により、細胞内に未分解のケラタン硫酸が過剰に蓄積し、複数の臓器が障害される先天代謝異常症である。本邦では、疾患特異的な治療法として、酵素補充療法が 2015 年に承認され使用可能である。一方、骨病変の進行により整形外科的な介入が必要となる頻度が高い。気道合併症としてアデノイド腫大、扁桃腫大に対しては適切な耳鼻科的治療介入が求められる。科学的根拠に基づき、系統的な Minds の手法により作成された推奨をもとに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 つとして利用されることを目的とした診療ガイドラインの作成を行った。

A．研究目的

本邦においては、ムコ多糖症 IVA 型に対するシステマティックレビューに基づくガイドラインは存在していないため、本邦での診療体制を考慮した診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2017』に準じて作成を行った。エビデンスの収集・整理のために、介入を伴う治療に焦点を当てて、8 つのクリニカルクエスチョン（clinical question: CQ）に対してシステマティックレビュー（systematic review: SR）を行い、推奨文の作成を行う。CQ は、臨床現場でのニーズに対応する重要臨床課題（key clinical issue）をガイドライン作成委員会で検討し、それをもとに設定した。推奨文の作成にあたっては、CQ のアウトカム毎に SR を行い、その結果に基づいて作成する。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員の議論により決定する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守した。

C．研究結果

重症臨床課題として、1) 酵素補充療法の有効性と安全性、長期予後、2) 整形外科手術介入、特に頸椎病変と X 脚への介入の有効性と安全性、長期予後、3) 耳鼻科的手術介入、特にアデノイド摘出術、扁桃摘出術の有効性と安全性、長

期予後についてとりあげることにした。これらの課題に対する CQ として、以下の 8 項目を設定した。

CQ1: 酵素補充療法は身体機能（心肺機能、関節可動域、視力、聴力、成長）を改善させるか？

CQ2: 酵素補充療法は生活の質・生命予後（痛み、就学などを含む）を改善させるか？

CQ3: 整形外科的治療（頸椎形成術）は身体機能を改善させるか？

CQ4: 整形外科的治療（頸椎形成術）は生活の質・生命予後を改善させるか？

CQ5: 整形外科的治療（X 脚矯正術）は身体機能を改善させるか？

CQ6: 整形外科的治療（X 脚矯正術）は生活の質・生命予後を改善させるか？

CQ7: 耳鼻科的手術（扁桃・アデノイド切除術）は身体機能を改善させるか？

CQ8: 耳鼻科的手術（扁桃・アデノイド切除術）は生活の質・生命予後を改善させるか？

これらの CQ に対して、SR を行い、2019 年 9 月までに PubMed、医学中央雑誌に報告された文献を収集し、ランダム化比較検討試験（randomized controlled trial: RCT）、20 例以上の症例を対象としたコホート研究をエビデンスの対象とした。結果、1985 件の文献から、最終的に 32 件の文献を抽出した。今後、SR 委員による SR レポートの作成、執筆担当による推奨文の作成とコンセンサスの形成、学会承認、パブリックコメントを経て、ガイドライ

ンの外部評価を受審する予定である。

D. 考察

海外では、2017年までに公表された文献に基づいてシステマティックレビューとエキスパートの合意に基づく診療ガイドラインが発表されている。今回、それ以降に報告された文献を含めたシステマティックレビューを行い、本邦での診療体制を考慮した診療ガイドラインの作成を試みた。これにより、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つとして利用されるものと期待される。

E. 結論

MPSIVA型は希少であり、かつ、多職種が治療および患者ケアに関わるため、多様な医療課題を集学的に対処するためには、科学的エビデンスに基づく本診療ガイドラインの作成は重要であり、QOLの維持向上につながることを期待される。今後は、本ガイドライン作成後の普及と改訂に向けての評価が課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Narita I, Ohashi T, Sakai N, Hamazaki T, et.al. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEPHROLOGY 24 巻 2 号 157-166 2020 年 2 月 (査読有り, 招待無し)
- Okuyama T, Seo Joo-Hyun, Kosuga M, Shintaku H, Hamazaki T. Successful prevention and stabilization of cognitive decline in Japanese patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II treated by intracerebroventricular enzyme replacement therapy: Results of the Phase clinical trial for two years. MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM 129 巻 2 号 S120 2020 年 2 月 (査読有り, 招待無し)
- Maeda M, Seto T, Kadono C, Morimoto H, Kida S, Suga M, Nakamura M, Kataoka Y, Hamazaki T, Shintaku H. Autophagy in the Central Nervous System and Effects of Chloroquine in Mucopolysaccharidosis Type II Mice. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 20 巻 23 号 2019 年 12 月 (査読有り, 招待無し)

- 濱崎考史. ライソゾーム病-最新情報と将来展望-治療の最新情報 クリニカルクエスション(CQ)低分子治療薬 シャペロン治療の治療対象患者と有効性. 日本臨床 77 巻 8 号 1338-1343 2019 年 8 月

2. 学会発表

- 濱崎考史. 先天代謝異常症の診断と治療の展望 ～SGLT 2 阻害剤の開発の歴史から学ぶ～ 第 32 回 北野小児科学術講演会 (2019 年 11 月 16 日)(国内)(招待有り)
- 濱崎考史. 見逃してはならない 先天代謝異常症. 令和元度 恒友会・澁児会ジョイントミーティング (2019 年 11 月 8 日)(国内)
- 富田和慶, 岡本駿吾, 濱崎考史. 当院におけるムコ多糖症 型治療薬「Idursulfase」国内販売開始 12 年の予後. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 (2019 年 10 月 25 日)(国内)
- 岡本駿吾, 富田和慶, 河内要, 瀬戸俊之, 濱崎考史. Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type in siblings with heart murmur 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 (2019 年 10 月 25 日)(国内)
- 濱崎考史. ムコ多糖症の現状と今後の展望岡山ライソゾーム病セミナー (2019 年 10 月 11 日)(国内)
- 濱崎考史. 見逃してはならない 先天代謝異常症. 第 37 回 埼玉西北部小児科研究会学術講演会 (2019 年 7 月 10 日)(国内)
- 岡本駿吾, 富田和慶, 河内要, 瀬戸俊之, 濱崎考史. 心雑音を契機にみつかったムコ多糖症 I 型の姉弟例. 第 15 回 近畿先天代謝異常症研究会 (2019 年 6 月 29 日)(国内)
- 濱崎考史. 中枢神経障害に対する新しい治療法の試み. 第 222 回 大阪小児科学会 教育講演 (2019 年 6 月 15 日)
- 濱崎考史. わかりやすい、ライソゾーム病の診断と治療の現状. 関西医科大学大学院特別講義 (2019 年 6 月 12 日)(招待有り)
- Takashi Hamazaki. Experience of enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type VII. 第 5 回国際ライソゾーム病フォーラム 東京 (2019 年 7 月 12 日)
- Oakamoto S, Kazuyoshi Tomita K, Nishiu M, Minami C, Tateishi C, Kusakabe T, Hamazaki T. Experience of enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type VII. 16th Annual WORLDSymposium Orlando FL USA (2020 年 2 月 12 日)

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。