

ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究（難治性疾患政策研究事業）

分担総合研究報告書

ライソゾーム病の新生児スクリーニング事業に関する研究

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、ライソゾーム病の新生児スクリーニングのガイドラインおよびムコ多糖症（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、スクリーニングに関しては、米国の RUSP で推奨されているムコ多糖症Ⅰ型の新生児スクリーニングガイドラインを作成した。また、診療ガイドラインは、『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。まず MPSⅠ型の診療における重要臨床課題を選定し、それに基づいてバックグラウンドクエスション(BQ)およびクリニカルクエスション（CQ）を決定した。その結果、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 つ決定した。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、 α -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

（1 年目）診療ガイドラインは、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』（以下、Minds）に準拠して作成を行う。MPSⅠ型の診療、治療経験のあるエキスパートを本ガイドライン委員会メンバーとして選定を行った。委員会メンバーにより、まず MPSⅠ型の重要臨床課題を選定し、それに基づきバックグラウンドクエスション(BQ)およびクリニカルクエスション（CQ）を決定する。また、新生児スクリーニングについては、米国の一部の週で開始されているので、それを参考に、我が国で実施する際のスクリーニングの技術的方法、陽性者の確定診断法、診断確定者のフォローアップの方法について、ガイドラインを作成した。

（2 年目）CQ の構成要素として、PICO（P:

patients、problem、I: interventions、C: controls、comparisons、comparators、O: outcome)を用いてリストアップを行い、それぞれのアウトカムに対して臨床的重要度を評価した。各 CQ に担当委員を割り当て、それぞれがキーワードを作成し、文献検索を PubMed、医学中央雑誌を用いて検索し、ランダム化比較検討試験 (randomized controlled trial: RCT) 10 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する。検索された論文については、以下の方法でシステマチックレビュー (SR) を行った。論文要旨から一次スクリーニングを作成委員と SR 委員で行い、本文を精読して二次スクリーニングを行い、エビデンスの抽出を行う。

(3 年目) 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

(1 年目) 本ガイドライン作成委員会メンバーは、2017 年に発刊された MPSII 型の診療ガイドラインの執筆に携わった専門家を中心にして選定された 10 名の作成委員と 8 名のシステマチックレビュー委員とした。選定された作成委員会メンバーにより、まず MPSI 型の重要臨床課題の決定を行い、そのなかでも MPSI 型の治療に焦点を当てて、CQ を作成することを決定した。最終的に MPSI 型に対する酵素補充療法と造血幹細胞移植に関する以

下の 9 つの CQ を設定した。

・治療に関するクリニカルクエスチョン (CQ)

- CQ 1 酵素補充療法と造血幹細胞移植の治療法の選択基準は？
- CQ 2 酵素補充療法は生命予後を改善するか？
- CQ 3 酵素補充療法は身体症状 (歩行、呼吸機能、骨・関節症状、心機能・弁膜症等) を改善するか？
- CQ 4 酵素補充療法は成長を改善するか？
- CQ 5 酵素補充療法は中枢神経症状を改善するか？
- CQ 6 造血幹細胞移植は生命予後を改善するか？
- CQ 7 造血幹細胞移植は身体所見 (歩行、呼吸機能、骨・関節症状、心機能・弁膜症等) を改善するか？
- CQ 8 造血幹細胞移植は成長を改善するか？
- CQ 9 造血幹細胞移植は中枢神経症状を改善するか？

(2 年目) CQ の構成要素として、PICO を用いてリストアップを行い、それぞれのアウトカムに対して臨床的重要度を評価した。各 CQ の担当委員がキーワードを作成し、PubMed、医学中央雑誌などを用いて文献検索し、ランダム化比較検討試験 (randomized controlled trial: RCT) 10 例以上の症例を対象としたコホート研究などエビデンスの高い論文を対象とした。検索された論文については、論文要旨から一次スクリーニングを作成委員と SR 委員で行い、本文を精読して二次スクリーニングを行い、エビデンスの抽出を行い、SR を実施した。

(3 年目) 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

『ムコ多糖症 (MPS)Ⅰ型診療ガイドライン 2019』の作成にあたっては、2017 年に発刊された MPSⅡ型の診療ガイドラインの執筆に携わった専門家が中心となり、MPSⅠ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、Minds の手法に準拠し、科学的根拠に基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) に則り、推奨文を作成した。MPSⅡ型と比較すると欧米を中心に酵素補充療法や造血幹細胞移植についてはエビデンスレベルの高い論文も報告があるが、稀少疾患ゆえに専門家の経験に基づく意見 (エキスパートオピニオン) もガイドラインに反映させることも必要となった。Minds に示された手法の具体的な内容には、可能な限り科学的根拠を明示すること、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、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、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、可能な限り 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 4 回市民公開フォーラム、平成 30 年 1 月 14 日、東京慈恵会医科大学大学 1 号館
- ・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