

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ガイドライン作成の統括を実施。ファブリ病、ゴーシェ病、MPSⅠ型、シスチノーシスのガイドラインが完成し、MPSⅣ型、ニーマンピックC病のガイドライン策定作業が進行している。

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身体障害の有無により大別して検討された。知的発達症や重度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推奨スケジュール、移行支援ツールの開発や移行支援チーム編成が必要である。

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ことを目的とする。

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

ファブリ病、ゴーシェ病、MPSⅠ型、シスチノーシス、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の有無によりライソゾーム病を大別し、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、ファブリ病、ゴーシェ病、MPSⅠ型、シスチノーシス、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

エビデンスの確実性評価と推奨作成：希少疾病であり観察研究が多く、ランダム化比較試験（RCT）が非常に限定的であるライソゾーム病のガイドライン策定方法の選択については、議論の余地がある。現在ガイドライン作成の標準的な方法と認識されるMinds（根拠に基づく医療普及推進事業）の方法は、クリニカルクエスチョンに対する複数のRCTが存在する場合にシステマティックレビューを行うことにより、エビデンスの確実性をより正確に評価できるとされるためである。RCTでの5ドメイン（バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確さ、出版バイアス）とともに観察研究では3ドメイン（大きな評価、用量反応勾配、効果減弱交絡因子）によりエビデンスの確実性を評価し、さらに、近年のガイドライン作成の主流となってきたいる実世界での有効性や価値を考慮したVALUE-based medicine（VBM）の考え方に則り、利益と害、望ましい効果と望ましくない効果の大きさ、全体的なエビデンスの確実性の程度、主アウトカムに置く価値の大きさ、重要な不確実度やばらつきの有無、望ましくない効果と望ましい効果のバランス、コストや資源の大きさを考慮し推奨を作成し、ガイドラインの有用性を担保している。また、患者の価値観や希望も反映させている。

ファブリ病、ゴーシェ病、MPSⅠ型、シスチノーシスのガイドラインが完成し、MPSⅣ型、ニーマンピックC病のガイドライン策定作業が進行している。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の把握
ライソゾーム病では、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では病状が進行性であり、症状が不安定な時期における医療提供者の変更が困難であること、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こと、罹患する臓器が多様であるため、多くの診療科が関与する必要がある。ことなどが課題としてあげられる。

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) 移行期医療の留意点

知的発達症を伴わない症例

乳児型ポンペ病では、心筋症や不整脈を伴う。一方、小児型と成人型ポンペ病は、骨格筋症状や呼吸筋症状が主症状のため、小児型と成人型ポンペ病をミオパチーの診療の経験が豊富な成人の神経内科へトランジションすることにおいて、阻害要因は多くないと考えられる。

トランジション準備状況評価表を作成し、ポンペ病やその治療、外来受診の方法、薬の管理、日常生活の管理、医療者と自立して話すことについて、準備状況を評価することが有用である。医療情報の要約や緊急時のケアの方法について、書面に記録し、患者と家族、ケアを行うスタッフ、医療者が共有する。トランジション準備状況評価表や自己健康管理度チェックリストの内容は、他の小児慢性疾患患者と共通しており、医療情報のサマリーに関しては、治療内容、運動機能、呼吸管理、循環器管理、側弯症、消化管症状、認知機能などについて、記入する書式の作成が有用である。小児科の担当医と成人科の担当医は、トランジションを完了するまで、少なくとも一定期間は、協力して診療を行う。

乳児型ポンペ病では、循環器の診療や、聴力など耳鼻咽喉科の定期診察、中枢神経系についてのなどが必要となり、患者自身が、多様な所見を理解し、必要があれば、介助者とともに受診し、患者主体の診療行動がとれるように、準備を行う。移行期医療を受ける診療科は、話し合いの上、決定する。

知的発達症や重度身体障害を伴う症例

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症例では、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、成人科へ移行する場合には、時間をかけて、患者、家族、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で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．希少疾患において、エビデンスの確実性を示すことは困難であるが、VALUE-based medicineに基づいたガイドラインの作成が重要である。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。

2．ライソゾーム病のトランジションには困難な点が多いが、患者の長期生存が可能になるにつれて、トランジションの必要性が高まりつつある。

元来全身管理が必要なライソゾーム病では多職種連携が必要である。トランジションの在り方は症例によると考えられるが、成人科とも時間をかけて十分な連携を行うことにより、より良いトランジションが可能になると考えられる。患者と家族へのトランジションに関する情報提供も時間をかけて行う必要がある。一方、ライソゾーム病の全体像を把握した拠点病院などにおける専門医師により統括的な診療や臨床研究も重要であると考えられる。

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 小児疾患の診断治療基準 糖原病 小児内科50 (増刊); 172-173, 2018.
 3. 福田 冬季子 小児関連学会(分野)のガイドラインへの取り組み 神経領域 (日本小児神経学会) 小児内科50(5), 808-811, 2018.
 4. 福田 冬季子 小児の治療指針 ライソゾーム病 Pompe病(糖原病II型) 小児科診療81 (増刊) 557-558, 2018
 5. 福田 冬季子 ポンペ病の新しい知見 医学のあゆみ264(9) 857-861, 2018
 6. Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M. Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review. Mol Genet Metab Rep. 13;17:31-37, 2018
- ##### 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