

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究

研究代表者 奥山 虎之

研究要旨 本研究の対象疾患は、難病指定されているライソゾーム病 (LSD) 31 疾患、ペルオキシソーム病 (PD) 6 疾患および副腎白質ジストロフィー (ALD) である。本研究班では、LSD/PD に対する質の高い研究・医療の実現と LSD/PD 医療の均てん化を目指し、(1) 診療ガイドライン (GL) の作成と更新、(2) 患者レジストリーの構築とその利用、(3) 診断法の改良、(4) 先進的治療法の導入、(5) 拠点病院の再編成について研究を行う。本研究、研究班活動を通して、LSD/PD 患者を含む国民への普及・啓発、LSD/PD 患者の療養生活環境や QOL の向上、LSD/PD 診断・診療体制の整備を通して LSD/PD の望ましい診療提供体制の構築、小児・成人 LSD/PD 患者を切れ目なく研究・診療できる体制の構築を実現する。2021 年は、①副腎白質ジストロフィーガイドライン改訂作業が開始された。2019 年に作成したファブリー病、ゴーシェ病と MPSI 型の GL は、日本先天代謝異常学会において学会承認された。また、これら 3 ガイドラインは、いずれも MINDS 掲載が決定した。②患者レジストリーについては、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会（中央倫理審査委員会）において倫理承認を得た。ポンペ病について、サノフィ社の Neo GAA - avalglucosidase alfa の市販後調査に本レジストリーを活用する方針のもと、PMDA レジストリー信頼性調査相談の事前面談（2021.7.15）、対面助言（2021.10.14）を活用した。通常の市販後調査の規制よりも一段階高いハードルを課せられ、限られた人員、予算の中での継続的な運用の可否について、再検討することとなった。ポンペ病、NPC、MPSI 型、II 型については、それぞれの疾患の事務局を想定している東京女子医科大学、鳥取大学、国立成育医療研究センターで施設長の許可を得た。また、2022.1.23 の市民公開フォーラムにおいて、各患者会へ周知、協力を仰いだ。③九州地区においてファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症 I 型、ムコ多糖症 II 型の新生児スクリーニングを実施した。また、酵素活性の測定、代謝産物の解析に NGS 等を効率的に連結した診断システムの開発を行っており、それに伴って必須となる遺伝カウンセリングについても検討した。また、ライソゾーム病疾患専門医グループごとに診断方法の現状を調査し、ライソゾーム病の確定診断には未だアカデミア検査が必要であることが改めて確認された。未診断症例を検討する方法として Web システムを用いた方法は有用であった。④ClinicalTrials.gov 等の治験・臨床研究に関する公開情報を用い、ゴーシェ病、ファブリー病、ポンペ病、ムコ多糖症、神経性リポフスチノーシス、ムコリピドーシス、クラッペ病、異染性白質ジストロフィー、ADCC 欠損、ニーマンピック病、ペルオキシソーム病について国内外の現状を把握した。本年度は情勢をアップデートした。⑤LSD/PD の病院体制を地域医療型および疾患別研究型により構築し、今後の多方面の体制構築を研究した。トランジションは、ムコ多糖症を対象とした「小児から成人への移行期支援プログラム」を。⑥その他、2022 年 1 月 23 日、市民公開フォーラムを Web 開催し、本研究班の成果等を情報発信した。

研究分担者氏名：

衛藤義勝（一般財団法人脳神経疾患研究所・先端医療研究センター&遺伝病治療研究所・センター長/所長）、酒井規夫（大阪大学・大学院医学系研究科・教授）、高橋勉（秋田大学・大学院医学系研究科・教授）、村山圭（千葉県こども病院・代謝科・部長）、辻省次（東京大学・医学部附属病院・特任教授）、檜垣克美（鳥取大学・研究推進機構研究基盤センター・准教授）、鈴木康之（岐阜大学・医学部医学教育開発研究センター・特任教授）、坪井一哉（名古屋セントラル病院・ライソゾーム病センター、血液内科・センター長）、松田純子（川崎医科大学・医学部病態代謝学・教授）、下澤伸行（岐阜大学・糖鎖生命コア研究所糖鎖分子科学研究センター・教授）、今中常雄（広島国際大学・薬学部・客員教授）、小林博司（東京慈恵会医科大学・医学部・教授）、加我牧子（都立東部療育センター・名誉院長）、横山和明（帝京大学・薬学部・教授）、渡邊順子（久留米大学・医学部・質量分析医学応用研究施設・小児科・教授）、石垣景子（東京女子医科大学・医学部小児科学・准教授）、成田綾（鳥取大学・医学部附属病院脳神経小児科・講師）、小林正久（東京慈

恵会医科大学・医学部・准教授）、福田冬季子（浜松医科大学・医学部医学科寄附講座（浜松成育医療学）・特任教授）、中村公俊（熊本大学・大学院生命科学部小児科学講座・教授）、濱崎考史（大阪市立大学・大学院医学研究科・教授）、矢部普正（東海大学・医学部先端医療科学・教授）、山川裕之（慶應義塾大学・医学部・循環器内科/予防医療センター・専任講師）、大友孝信（川崎医科大学・医学部・教授）、櫻井謙（東京慈恵会医科大学・医学部・講師）、右田王介（筑波大学・医学医療系・准教授）、小須賀基通（国立成育医療研究センター・病院小児内科系専門診療部遺伝診療科・診療部長）、福原康之（国立成育医療研究センター・病院小児内科系専門診療部遺伝診療科・医長）

A. 研究目的

本研究の対象疾患は、難病指定されているライソゾーム病 (LSD) 31 疾患、ペルオキシソーム病 (PD) 6 疾患および副腎白質ジストロフィー (ALD) である。本研究班では、LSD/PD に対する質の高い研究・医療の実現と LSD/PD 医療の均てん化を目指し、(1) 診療ガイドライン (GL) の作成と更新、

(2) 患者レジストリーの構築とその利用、(3) 診断法の改良、(4) 先進的治療法の導入、(5) 拠点病院の再編成について研究を行う。本研究、研究班活動を通して、

- ・LSD/PD患者を含む国民への普及・啓発
- ・LSD/PD患者の療養生活環境やQOLの向上
- ・LSD/PD診断・診療体制の整備を通して、LSD/PDの望ましい診療提供体制の構築
- ・小児・成人LSD/PD患者を切れ目なく研究・診療できる体制の構築を実現する。

B. 研究方法

本研究の対象疾患は、難病に指定されたライソゾーム病(LSD) 31疾患、ベルオキシゾーム病(PD) 6疾患および副腎白質ジストロフィー(ALD) である。本研究では、LSD/PDに対する質の高い医療を実現する目的で(1) 診療ガイドライン(GL)の作成と更新、(2) 患者レジストリーの構築とその利用、(3) 診断法の改良(4) 先進的治療法の導入、(5) 拠点病院の再編成の5項目について検討する。

(1) 診療ガイドライン(GL)の作成と更新

先行研究で作成したムコ多糖症(MPS) I型、II型、ポンペ病、ファブリー病、ゴーシェ病、シスチノーシス、副腎白質ジストロフィーのGLに加えて、2020年度はニーマンピック病C型(NPC)とMPS IVA型のGLを作成した。2021年度からは、既存のGL更新を順次行っていく。ライソゾーム病の診療における重要な課題に対し、医療利用者と提供者の意思決定を支援すること、及び、エビデンスに基づいた診療が広く実行されることを目的として、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、また、益と害のバランスを勘案し、最適と考えられる推奨を提示するEBM普及推進事業(Minds)の手法に則り、ライソゾーム病診療ガイドラインを作成する。

①対象疾患と対象ガイドライン

- 1) 新規ガイドライン対象疾患
ニーマンピック病C型(NPC)
ムコ多糖症IVA型(MPSIVA)
- 2) 改訂ガイドライン対象疾患(決定したもの)
ポンペ病
副腎白質ジストロフィー
ムコ多糖症II型(MPSII)
- 3) 学会編集ガイドライン(先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集)作成対象
ゴーシェ病診療ガイドライン2019
ムコ多糖症(MPS) I型診療ガイドライン2019
ファブリー病診療ガイドライン2020

②診療ガイドライン作成組織編成

- 本研究を担う3層構造の組織を編成
- 1) ガイドライン統括
 - 2) ガイドライン作成委員
クリニカルクエスチョン(clinical question:CQ)を決定し、執筆も行う。
 - 3) システマティックレビュー委員
CQに沿ってシステマティックレビューレポートを作成しエビデンス総体を評価する。

③ガイドライン作成の計画

ガイドライン作成作業のプロセスと担当を提示し、そのプロセスのマイルストーンを示したロードマップを作成する。

- 1) 重要臨床課題の選定
スコープ作成
CQ選定
PICO(P: Patients, Problem, Population, I: Interventions, C: Comparisons, Controls, Comparators, O: Outcomes)の抽出
- 2) 文献検索(文献一次・二次スクリーニング)
システマティックレビュー(定量・定性的)
エビデンス総体評価
システマティックレビューレポート作成
- 3) 推奨作成
診療ガイドライン草案作成
- 4) 外部評価
パブリックコメント募集
- 5) 公開
評価

(2) 患者レジストリーの構築とその利用

先行研究の全国調査をもとに、ファブリー病、ポンペ病、NPC、MPSIIの難病プラットフォームを用いた患者登録を行う。登録情報に基づく疫学研究を実施し、各種治療法の効果と限界を明らかにする。特に、酵素補充療法の中枢神経症状(CNS症状)への効果について、レジストリーを活用して検証する。本レジストリーの開始にあたり、①調査項目の確定、②調査・登録方法の確定、③各種手順書等の整備、④中央倫理審査委員会(京都大学)での承認が必要である。

(3) 診断法の改良

LSD/PDの早期診断スクリーニング体制とLSD診断支援体制を構築し実行する。

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築:LSD/PDの治療法の多くは、早期に開始することが望まれるため、ハイリスクスクリーニング(HRS)が重要になる。また、乳児型ポンペ病などの疾患では、発症後早期に重症化するので、新生児スクリーニング(NBS)を考慮する必要がある。スクリーニング法と実施例の検討により早期診断に繋がるエビデンスとして、九州地区においてファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症I型、ムコ多糖症II型の新生児スクリーニングを実施した。また、酵素活性の測定、代謝産物の解析にNGS等を効率的に連結した診断システムの開発を行っており、それに伴って必須となる遺伝カウンセリングについても検討した。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築:研究班全体でライソゾーム患者早期診断の流れを検討し、前年度に形成したライソゾーム病疾患専門家グループに対して診断フローの現状を調査した。また、未診断症例に関するWeb診断会議の体制を整え実施した。前年に引き続き、ライソゾーム病地域拠点病院構想や研究拠点病院構想の分担当と協力し議論を行った。

またPDについては、早期に診断して適切な治療に繋げるため以下の方法で進める。

(1)ALD早期診断のための疾患啓発:多彩な症状で発症するALD多症例の臨床的検討により早期診断に繋がるエビデンスを輩出し、学会や論文で発

表して周知し、早期診断に繋げる。

(2)ALD迅速診断システムの実装安定化：極長鎖脂肪酸検査とALD遺伝学的検査の迅速な診断検査を保険診療にて安定して全国医療機関に提供できる体制を構築し、稼働する。

(3)ALD家系解析および新生児スクリーニングによる発症前診断システムの構築：ALD診断患者の家系内リスク患者に対して遺伝カウンセリング、同意取得確認後、極長鎖脂肪酸検査とALD遺伝学的検査による発症前診断を提供する。さらに岐阜県において極長鎖脂肪酸含有リゾリン脂質を指標にした新生児スクリーニングを開始、稼働するとともに全国のスクリーニング陽性者の精密診断も行う。

(4)次世代ペルオキシソーム病診断システムの構築：臨床的にペルオキシソーム病が疑われる症例に対して、ペルオキシソーム代謝産物の診断スクリーニングを行い、典型例に対しては生化学的検討から遺伝子解析による確定診断、非典型例に対してはエクソーム解析による迅速、かつ効率的な診断システムを構築して、全国医療機関に提供する。そのための遺伝子診断検査の保険診療化にも協力する。

(4) 先進的治療法の導入

LSD/PDについては、造血幹細胞移植、酵素補充療法、シャペロン療法、基質合成阻害療法、遺伝子治療など種々の治療法の開発が進んでいる。特に、CNS症状の改善に寄与する遺伝子治療などの先進的治療法の国内外の進捗状況を把握し、国内導入を推進する。2021年は、

1. 治験・臨床研究に関する公開データベースを用いた情報収集による現状把握

ClinicalTrials.gov

EU Clinical Trials Register (EU CTR)

Japan Primary Registry Network (JPRN)

Japan Registry of Clinical Trials (J-RCT)

UMIN-CTR

2. それぞれの治験・臨床研究について、論文、学会発表、企業からのアナウンスなどの内容を検討し、将来国内での実施に関して有望なものを検討する。

3. シーズンとして有望な基礎研究も調査し、臨床開発の可能性を検討する

このうち本年度は1のアップデート、2を中心に調査した。

(5) 拠点病院の再編成

先行研究で確立したLSD/PD拠点病院を地域型拠点病院と疾患別研究拠点病院に再編成し、その役割分担を明確化し、相互の協力によりLSD/PDの診療の質を向上させる。2020年は、地域型拠点病院と疾患別研究拠点病院の備えるべき条件を決定し、病院の選定を行う。

更に、小児病院や総合病院などの個々の形態に即したトランジション（移行医療）体制の在り方を検討する。トランジションについては、①トランジションに対する問題調査：現時点での課題を明らかにするために、医療機関への聞き取りとその当事者に対するアンケート調査を行う。当初は、さらに、慢性疾患の診療にかかわる小児病院、成人期病院などへの聞き取り調査を検討していたが、コロナ禍のなか、他病院への面会や実地調査は行わな

いこととした。このため、本年は、小児病院、大学病院、地域中核病院の医師に遠隔でのインタビューのみを行った。②適切なトランジションの実施に向けた提言：移行支援に必要な他施設への提供情報のまとめ、検討すべき項目のチェックリスト、さらに移行に利用可能な医療福祉サービスを検討した。

(倫理面への配慮)

(1) 診療ガイドライン (GL) の作成と更新

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

(2) 患者レジストリーの構築とその利用

難病プラットフォームは、患者の個人情報を含むデータ蓄積を行なうことが可能となるようセキュリティが設計されている。本登録事業の実施にあたっては京都大学の中央倫理委員会による審査承認を得た上で実施する。

(3) 診断法の改良

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築：対象疾患とその関連疾患の遺伝学的調査研究は、熊本大学、岐阜大学それぞれの倫理委員会の承認を受けて実施している。

3-2. 主に診断体制の構築についての研究であり、現時点では研究として患者検体や個人情報を取り扱わない（症例検討については診断の範疇での試行であり、個人情報は削除した状態で行っている）。

(5) 拠点病院の再編成

1. ライソゾーム病(LSD)/ペルオキシゾーム病(PD)の拠点病院に関して、衛藤班研究(平成30年～令和元年)にて作成した「拠点病院構想」の再編成を行い、各役割分担の明確化を目的に検討を行った。

2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインに関して、令和2年度完成した後、令和3年度は日本先天代謝異常学会の学会承認を申請した。

トランジションについては、

- 1) トランジションに対する問題調査

現時点での課題を明らかにするために、医療機関への聞き取りとその当事者に対するアンケート調査を計画した。当初は、慢性疾患の診療にかかわる小児病院、成人期病院などへの聞き取り調査を検討していたが、コロナ禍のなか、他病院への面会や実地調査が不可能な状態が継続している。このため、本年も、小児病院、大学病院、地域中核病院の医師に遠隔でのインタビューを行った。

- 2) 適切なトランジションの実施に向けた提言
移行支援に必要な他施設への提供情報のまとめ、検討すべき項目のチェックリスト、さらに移行に利用可能な医療福祉サービスを検討した。昨年のFabry病に引き続き本年度はムコ多糖症をターゲットに移行機支援ツールとしてまとめ印刷物として作成を行なった。今後このような印刷物としてのツールをもとに、関連する診療科の医師などから聞き取りを予定している。

C. 研究結果

(1) 診療ガイドライン (GL) の作成と更新

①新規ガイドライン作成

NPC診療ガイドライン、MPSIVA診療ガイドラインの作成が、2019年度厚労省研究班「ライソゾーム病に関する調査研究班」から引き継がれ、2020年度

に方活つ細島され訂。開ブ索は、ガイド薬インの造血移ゾをめざし、研究班令催の古文岐開フォー薬ムで条介し訂。学成型選ガイド薬イン（先、代謝含慈学成型選、厚労省研究班監修・型選）としてMinds統の申ヤと、造血移ゾを目指している。

ア改抽ガイド薬イン作島民む型島と造ユ
・ガイドライン統括（福田冬季子、石垣景子）
・ポンペ病（作成委員長 石垣景子）
・副腎白質ジストロフィー（作成委員長 下澤伸行）
・MPSII（作成委員長 小須賀基通）

作成委員（各ガイドラインに約10名）、システムティックレビュー委員（各ガイドラインに5名から10名）の3層構造から成る組織を編成した。

小児領域のみならず、成人領域のエビデンスや推奨のさらなる充実をめざし、副腎白質ジストロフィーガイドラインでは、日本先天代謝異常学会と日本神経学会推薦の委員を含んでいる。

作成委員は、CQ案、PICOの作成、文献検索のキーワード提出など、マイルストーンに沿った作業を行い、システムティックレビュー（SR）委員は、SRセミナーに参加した。

③改訂ガイドライン作成の背景

ポンペ病、MPSIIでは、治療介入に対するエビデンスの蓄積が進んだことに加え、新規治療薬（ポンペ病に対する第2世代の酵素製剤、MPSIIに対する脳室内投与製剤、抗トランスフェリン受容体抗体融合酵素）が臨床の場に導入された。

改訂ガイドラインでは、新しい治療に対するエビデンス総体の評価やバックグランドクエスションとしての記載についても今後検討されている。

副腎白質ジストロフィーでは、遺伝子改変造血幹細胞移植の研究が進行している。

診断検査の利用環境・適応環境について、3つの改訂ガイドライン対象疾患において、変化が見られている。遺伝子検査の汎用性や保険適応が広がり、副腎白質ジストロフィーに対する極長鎖脂肪酸が保険適応となった。

これらの疾患の新生児期拡大スクリーニングへの取り込みが、本邦においても少しずつ試みられている。改訂ガイドラインでは、新生児拡大スクリーニングについて、バックグランドクエスションとしての記載も含め、検討される予定である。

④ガイドライン改訂案

副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン

CQ1小児・思春期大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か

CQ2成人大脳型に対する造血幹細胞移植は有効か

CQ3 ロレンツォオイルはALDの治療・予防に有効か

CQ4男性患者の発症前診断は有効か

BQ1 大脳型発症の早期診断ポイント

BQ2 AMN、女性発症の早期診断ポイント（成人）

BQ3 小脳・脳幹型の早期診断ポイント（成人）

BQ4 極長鎖脂肪酸検査の診断的意義（診断）

BQ5 遺伝子検査の診断的意義（診断）

BQ6 ガドリニウム造影やMRS検査の必要性（小児・成人）

BQ7 どのような神経生理・神経心理学的検査を選択するか、その評価ポイント（小児・成人）

BQ8 副腎不全の発症頻度・年齢、症状、検査、治療（内分泌）

BQ9 AMNや女性保因者発症に対してどのような治療法が存在するか（成人）

BQ10小脳・脳幹型に対してどのような治療法が存在するか（成人）

BQ11 発症前に診断された男性患者の検査はいつから開始するか？（小児）

BQ12 発症者と家族への遺伝カウンセリングはいつどのように行うか（臨床遺伝）

BQ13 発症前リスク患者への遺伝カウンセリングはいつどのように行うか（臨床遺伝）

BQ14 新生児スクリーニング受検前、精密検査、診断時の保護者への遺伝カウンセリングはどのように行うか（臨床遺伝）

⑤学会編集ガイドラインの発刊とMinds収載ガイドラインとしての選定

2019年度厚労省研究班「ライソゾーム病に関する調査研究班」において作成したガイドライン（非売品）「ゴーシェ病診療ガイドライン2019」が、先天代謝異常学会の承認や、外部評価、パブリックオピニオンを受け、先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集の「ゴーシェ病診療ガイドライン2021」として2021.5に発刊され、本研究班からMindsに依頼し、ガイドライン公開後評価を受けた結果、2021年9月、Minds収載のガイドラインとして選定された。

（2）患者レジストリーの構築とその利用

当初の予定では、2020年ポンペ病、NPCの登録を開始することとしていたが、ポンペ病について、サノフィ社のNeo GAA - avalglucosidase alfaの市販後調査に本レジストリーを活用することとなった。難病プラットフォームのデータを企業の市販後調査に活用することは、難病プラットフォームとしても初めての事例であり、PMDAからの要求を満たすべく、難病プラットフォーム事務局とも相談しながら、調査項目、調査・登録方法、各種手順書等の策定を行った。

2021年度は、本レジストリーの実施について、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会（中央倫理審査委員会）において、倫理申請を行い、承認を得た。ポンペ病について、サノフィ社のNeo GAA - avalglucosidase alfaの市販後調査に本レジストリーを活用する方針のもと、PMDAレジストリー信頼性調査相談の事前面談（2021.7.15）、対面助言（2021.10.14）を活用した。事前面談では、1)信頼性を担保する手順書の不足、2)逸脱データの体系的な検出の確認、3)データクレンジング、EDC入力者の明確化と教育について指摘を受け、対面助言では、1)データ二次利用者側（サノフィ）の責務として、ベンダーであるEPクルーズの組織体制の把握、研究班、難病プラットフォーム、EPクルーズの役割と責任範囲の把握、定期報告の必要性、2)データ修正時の対応：原資料を事務局が修正するのは受け入れられない、具体的には、担当医師が修正内容を確認の上、署名された文書を事務局へ郵送する、3)監査、モニタリング、更には、必要時の立ち入り検査といった通常の市販後調査の規制よりも一段階高いハードルを課せられ、限られた人員、予算の中での継続的な運用の可否について、再検討することとなった。

ポンペ病についての、サノフィ社のNeo GAA - avalglucosidase alfaの市販後調査に本レジストリーを活用する件については、継続対応中であるものの、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の対象となる通常の患者登録については、京大

の中央倫理承認済みであることから、ポンペ病、N PC、MPSI型、II型については、それぞれの疾患の事務局を想定している東京女子医科大学、鳥取大学、国立成育医療研究センターで施設長の許可を得た。また、2022.1.23の市民公開フォーラムにおいて、各患者会へ周知、協力を仰いだ。

(3) 診断法の改良

LSD/PDの早期診断スクリーニング体制とLSD診断支援体制を構築し実装する。

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築：

I. LSD/PDの早期診断スクリーニング法のエビデンス輩出と啓発

ろ紙血検体の酵素活性測定による新生児スクリーニングの試みは、北米、ヨーロッパ、台湾、日本などで行われており、たとえばファブリー病における頻度は、男児約4,000~9,000人に1人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ30,000~40,000人に1人とされている。これらの拡大スクリーニングを開始する地域が増えつつある。これまでのわが国での新生児スクリーニングでは、われわれが599,711人の新生児検体を検査し、8名の古典型、31名の遅発型の男児を発見し、古典型患者では幼児期からの治療が開始されている。わが国における疾患頻度は、男児6,200人に1人と考えられる。また、古典型と遅発型の頻度は、ほぼ1:4であった。すでに発症しているファブリー病患者を発見するためのハイリスクスクリーニングは、腎障害、心肥大、脳梗塞などの症状を呈する患者を対象に試みられている。ハイリスク患者におけるファブリー病の頻度は、0.2~5%と、報告によってさまざまである。これまでのわれわれのファブリー病ハイリスクスクリーニングでは、腎障害患者の0.2%、心障害患者の0.5%にファブリー病が発見され、痛みを主訴とする患者では約6%にファブリー病が発見されている。

九州地区ではさらに、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症I型、II型を対象とする新生児スクリーニングに取り組んでいる。その中で、遺伝子解析のスクリーニングへの応用、現行治療法の早期・長期の治療による予後、ゴーシェ病・ムコ多糖症における神経症状への治療の有効性などが課題として考えられた。さらにライソゾーム病酸性リパーゼ欠損症・ニーマンピック病C型、セロイドリポフスチン症2型など、治療法はあるものの有効な早期診断法が確立していない疾患についての課題も明らかになってきた。

II. LSD/PDの早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムの構築

わが国をはじめ、台湾、米国などにおいてファブリー病、ポンペ病などに対する新生児スクリーニングが行われている。そこでの課題として、1) スクリーニングされる対象に遅発例が含まれること、2) 新生児期にはその後重篤な症状を発症するか不明であること、3) 小児期に治療を開始し発症を予防できるというエビデンスがまだ十分でないこと、4) 新生児期に診断し治療介入を行った際の利益を示した前向き研究がないことなどが上げられている。酵素活性の測定結果から臨床病型を予測できない場合があるので、遅発型も発見されることに留意する必要がある。これらの課題を解決する方法として、早期診断スクリーニング確定診断のた

めの診断システムの構築を進めている。遺伝子変異により臨床病型をある程度予測することはできるが、同一の遺伝子変異を持つ同一家系内でも臨床的重症度に差がある場合がある。また、報告のない新規遺伝子変異が同定された場合には、その変異の病原性を判断できないことがあり、他の遺伝子疾患と同様に遺伝子解析の課題となっている。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築：前年度に形成したライソゾーム病疾患専門家グループ：

①ファブリー病、②ムコ多糖症・ムコリピドーシス、③ポンペ病、④ゴーシェ病・ニーマンピック病・酸性リパーゼ欠損症、⑤ロイコジストロフィー、⑥神経セロイドリポフスチノーシスに対して現在の診断体制を調査した。ほぼ全ての疾患群においてコマーシャル検査のみでは最終的な確定診断に結びつかないケースが存在し、その場合専ら大学の研究室などで行われる特殊な診断的研究が有用であることが判った。ライソゾーム病が疑われる未診断症例3例をWeb診断会議にかけ、専門家と主治医とともに検討し、確定診断へ向けた追加の検査の指示などを行うことができた。

PDについても、(1)ALD早期診断のための疾患啓発：各医療機関からの診断相談時や論文発表にて早期診断の重要性を啓発した。

(2)ALD迅速診断システムの実装安定化：昨年度末に衛生検査所に登録した岐阜大学高等研究院遺伝子検査室を今年度より稼働し、70例以上の解析結果を保険診療にて提供している。既に保険診療にて提供している極長鎖脂肪酸検査も今年度は130件以上の解析結果を保険診療にて提供している。

(3)ALD家系解析および新生児スクリーニングによる発症前診断システムの構築：岐阜県におけるALDの新生児スクリーニング追加検査は男児だけを対象に今年度より開始し、県内全出生児の受検率は4月の40%から11月以降75%以上を推移している。また全国で実施されたALD新生児スクリーニング追加検査での陽性者の精密診断は、岐阜県以外に愛知県、宮崎県にも対応し、これまで24例の陽性者に対して極長鎖脂肪酸検査と遺伝子検査を行い、診断結果を提供している。さらに家系解析も含めて診断した発症前男性患者に関しては発症阻止のための定期検査、フォローアップに繋げている。

(4)次世代ペルオキシソーム病診断システムの構築：新生児スクリーニング陽性者で複数のペルオキシソーム代謝産物の異常を認めた児に対して研究としてエクソソーム解析を実施した。さらに次年度からはALDを除くペルオキシソーム病の遺伝子検査も保険診療での解析が可能になるため、現在、検査実施機関であるかずさDNA研究所に協力して検査、判定システムを構築している。

(4) 先進的治療法の導入

1. 昨年度と同様、遺伝子治療に関してはゴーシェ病、ファブリー病、ムコ多糖症、ALDなど一定上の患者数のいる疾患で臨床試験が多かった。

2. 遺伝子治療以外に関しては、やはり同様の傾向が見られ、ゴーシェ病・ニーマンピックC、ALDでは特に多く見られた。

3. アップデート、基礎研究シーズピックアップに関しては第一回報告でMPS、NCL、第二回でファブリー病、ニーマンピックC型、第三回でゴーシェ病、ALD、Zelweger病に関して報告した。

4. ポンペ病、MLD、ムコリピドーシス等に関し

ては来年度に調査する予定である。

(5) 拠点病院の再編成

2021年は、

1. 拠点病院の再編成に関して

1) 全国アンケートの計画と実施

目的を、難病診療連携および分野拠点病院およびトランジションの現状課題を調査することとして全国アンケートの計画と実施に向けて進めた。対象を都道府県難病診療連携拠点病院、大学附属病院、国立病院機能、全国こども病院、(衛藤班)LS D/PD拠点病院、患者会等として検討を進めた。アンケート内容を、①都道府県の難病医療提供体制とLSD/PD医療体制の現状、②LSD/PD拠点病院の役割・早期診断・スクリーニング、③LSD/PDの移行期医療の課題、④患者や家族の課題、の4種類として、令和3年度にアンケート内容を完成した。

2) 拠点病院の全体構想の構築

全国にLSD/PD拠点病院を、A.地域型拠点病院、B.疾患別研究拠点病院、の2つに分類した。

A.地域型拠点病院の役割について、1.早期診断、2.診断後の地域における適切な治療開始、3.小児期と成人期の移行医療の実践、4.生化学診断や遺伝子診断を適切に実施、5.地域に安心して療養しながら治療と就労の両立を支援、6.都道府県の難病診療連携拠点病院と連携支援、7.LSD/PD疾患別研究拠点群との連携、とした。

B.疾患別研究拠点病院の役割について、1.疾患別診断の支援と開発:1)臨床診断の支援、2)生化学および遺伝子診断、3)検査提供機関への協力及び支援、4)新規診断法の開発、2.疾患別病態の研究、3.疾患別治療の支援と開発:1)治療の支援、2)臨床試験の支援と開発、3)新規治療開発、4.都道府県の難病診療連携拠点病院と連携支援、5. LSD/PD地域型拠点病院との連携、とした。

B.疾患別研究拠点病院については、1.ファブリー病研究拠点、2.ポンペ病研究拠点、3.ムコ多糖症リピドーシス研究拠点、4.ゴーシェ病/ニーマンピック病/酸性リパーゼ欠損症研究拠点、5.セロイドリポフスチノーシス研究拠点、6.ロイコジストロフィー研究拠点、7.副腎白質ジストロフィー研究拠点、8.ペルオキシゾーム病(ALD除く)研究拠点、の8拠点を設定して全体構想を研究した。

更に、トランジションについては、昨年度の複数の病院の医師らへ聞き取り調査を行い、これらをもとに提言としてのトランジション支援ツールを作成した。さらに来年度のアンケート調査の草稿を検討中である。本研究班の分担研究者たちと連携し、様々な規模の病院にかかわる医療スタッフを中心とした調査を計画中である。LSD/PDの診療は必ずしも他院、他科への移行がベストとはいえず、症状や状況にあわせて診療可能な医療機関の連携と、切れ目のない継続的治療を行うことが重要と考えられた。新生児スクリーニングを題材にとったLSD/PDの疾患への理解と意識調査からは、今後の啓発活動も重要と考えられた。これら研究結果をもとに、移行期医療の支援プログラムをまとめ、昨年度のFabry病の移行期医療支援ツールに引き続きムコ多糖症の移行期医療支援ツールを作成した。

(6) その他

・2021年1月24日、市民公開フォーラムをWeb開

催し、本研究班の成果等を情報発信した。

・2020年5月11日「新型コロナウイルス感染拡大に伴う緊急事態下のライソゾーム病酵素補充療法についての提言」を作成の上、研究班HP上で公開した。

・関係患者会の要望を踏まえ、日本での在宅酵素補充療法の実現へ向けた提言を行った。

D. 考察

(1) 診療ガイドライン (GL) の作成と更新
本研究班では、EBM普及推進事業 (Minds) の手法によるライソゾーム病の診療ガイドラインの作成と改訂およびガイドラインの活用促進を、切れ目なく行っている。

昨年度完成した「ニーマンピック病C型ガイドライン」、「ムコ多糖症IVA型ガイドライン」については、研究班主催の市民公開フォーラムで紹介するなど、ガイドラインの活用を促進した。Mindsへの掲載を目指していく。

従来、希少疾患や難病は、Mindsの手法によるガイドライン作成は困難であるとの見解もあったが、定量的だけでなく、定性的システマティックレビューを行い、Mindsの推奨決定の法則に従い、診療における重要な課題に対し、最適と考えられる推奨を提示することが可能である。

現在、ポンペ病、副腎白質ジストロフィー、ムコ多糖症II型 (MPSII) のガイドラインの更新に取り組んでいる。小児領域のみならず、成人領域のエビデンスや推奨のさらなる充実を目指すとともに、ポンペ病とムコ多糖症II型ガイドラインの更新では、新規治療薬の導入に対応する。

新規治療薬の開発、治療介入による新しいエビデンスの創出、ガイドラインの作成と活用といったそれぞれのプロセスがサイクルとなり循環することにより、より信頼にたつ診療が提供されるようになると考えられる。

遺伝子診断の保険適応がライソゾーム病にも拡大され、遺伝子診断のアプローチが簡素化された。今後、新生児拡大マススクリーニングの導入が進むと、ライソゾーム病を専門とする医師のみでなく、初めてライソゾーム病を診療する医師が増加することも想定され、非専門の医師に対し、診療における推奨度の発信する意義が高まると考えられる。

患者・患家の価値観や希望の多様性や不確実性や、医療経済評価 (ガイドライン作成マニュアルは2020(ver. 3)) についても考慮し、ガイドラインの作成を行うことが重要である。

(2) 患者レジストリーの構築とその利用

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病には非常に多くの疾患が含まれており、そのレジストリーの意義は大きい。一方その臨床症状や診断方法、治療法は様々であり、全ての疾患に広げることの困難があると思われる。またレジストリーを継続するためのシステム作りが必須であり、また費用もかかることが今後の課題と考えられる。

(3) 診断法の改良

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築

診断の根拠となる酵素活性の測定や遺伝子解析によって、早期診断、治療に至る症例が増えてきている。適切なLSD/PDの早期診断スクリーニング法の

エビデンスを蓄積し、早期診断スクリーニング確定診断のための診断システムを構築することにより、現行の治療による予後をさらによいものにする事ができると考えられた。また、酵素補充療法のほかには基質合成阻害薬やシャペロン療法などの開発が進んでおり、これまで以上に早期診断が重要になると考えられ、スクリーニングシステムの全国展開が急務であると思われる。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築

ライソゾーム病の専門医がコマーシャル検査を用いて確定診断を付けることは可能であるが、特殊な疾患や症例においては未だにライソゾーム病専門医間の討議や研究レベルの解析が必要であることが判った。また、ライソゾーム病を専門としない医師に対しても、明確な診断の道筋を示す必要があると考えられた。

未診断症例の相談をWeb会議で検討することは可能であった。今後安全な個人情報の取り扱いのルールや、相談が増えた場合の処理方法を検討する必要がある。

また、PDについては、大脳型ALDの唯一の治療法は発症早期の造血幹細胞移植に限られており、いかに早期に診断して移植に繋げるか、さらには発症前に診断して早期に介入して、大脳型や副腎不全の発症に対応することが予後改善のために推奨されている。本研究では早期診断のために、診断検査に繋がる臨床的エビデンスの創出と啓発、迅速診断システムの確立、さらに発症前診断体制の構築を目指している。その中で診断検査の保険診療による実装、新生児スクリーニングの導入、診療ネットワークの構築、ALDガイドラインの改訂を進めている。

一方、ALDを除くペルオキシソーム病については診断に至るまでの検査や時間を効率的に進めるために代謝産物の診断スクリーニングをファーストラインにした診断システムを構築している。全エクソーム解析は低価格化とともに普及しており、将来的には診断のファーストラインとして期待されているものの、現時点では診断までかなりの時間を要する点が課題であり、代謝産物の測定は重症度判定や病態解明、治療開発の面からも重要と思われる。その中で、次年度よりALD以外のペルオキシソーム病の遺伝子診断も保険収載される予定であり、代謝産物測定との両輪で適切な診断を提供していく。さらに研究としてのエクソーム解析も併用して、患者に正確な診断を提供していく予定である。

(4) 先進的治療法の導入

遺伝子治療もそれ以外でも先進的治療の臨床試験は患者数に比例して多くみられるが、疾患によって偏りがある。昨年と比べ新しい臨床試験、基礎研究シーズも見られている。

(5) 拠点病院の再編成

LSD/PDの拠点病院体制(衛藤班:平成30年-令和元年研究)について再編成と役割分担の研究を進めた。今後の早期診断を含めた診療体制、治療体制、研究体制を含めた構築が重要である。2021年以降は、LSD/PDの地域別拠点病院と疾患別研究拠点病院の相互協力体制の効果を検証する。

移行機医療は、円滑な治療の継続とともに、自立支援の両面がある。しかし、患者の移行期には、症状にともなう背景や必要な対応が異なる。円滑な医療の提供にむけては、成人になると成人期特有の合併

症や併発する疾患に成人診療科への転科や転院によって適切に治療する必要がある。LSD/PDは多くの場合、小児専門の診療科(施設)で治療が実施されており、成人期の生活習慣病や心筋梗塞や脳血管障害、さらには固形悪性腫瘍などの診療には不慣れなことがある。このため、成人疾患の適切な医療体制には、内科との協力あるいは転院が必要である。治療の継続には医療だけでなく、福祉サービスを含めた各診療科、あるいは医療機関や地域の役割に応じたチームの形成がなによりも重要である。継続的な診療においては、単純な移行よりも診療の中核となる病院とのアライアンスによる医療転換も選択肢と考えられる。さらに、慢性疾患であるLSD/PDの治療には在宅医療の活用も必要である。今後地域サービスの活用注目した検討が必須である。

LSD/PDは現在、新生児スクリーニングの展開がすすんでいる。われわれの調査研究では、こうした小児慢性疾患の一般社会での理解が不足しており、医療スタッフでの理解にも差があることが浮き彫りとなっている。そのような中で、LSD/PDでは、患者自身が自立することが目標とならない場合がある。移行期に目標とすべきものは、自立支援だけでなく、成人の福祉サービスへの円滑な移行、患者家族のサポートへの橋渡しも必要と考えられた。小児科が対応する患者の基準は明確ではないが、国立成育医療センターのホームページでは、“成人移行支援は年齢で区切られるものではない”としながらも、たとえば千葉県こども病院のホームページでは、小児の“対象患者は15歳未満”としており、やはり適切な年齢での移行は必要であると考えられる。2022年度には成人年齢が18歳への引き下げもなされており、自立支援の観点からは法的な成人年齢の対応はさらに難しくなることが予想される。LSD/PDは、治療可能な疾患として成人への対応は重要である。一方で、脳血液関門の治療薬透過には課題があり、以前として発達の改善には課題がある。したがって、いわゆる先天性やがん医療での移行機医療とことなり、成人期には家族への支援もかかせない。両親の高齢化、きょうだい児のサポートは移行期により先鋭化する。したがって、患者の生涯継続したサポートは重要であり、疾患の啓発と、継続的診療に必要な一般的な事項をまとめたツールの開発が重要である。

本研究では、移行期支援ツールとして、昨年度はLSD/PDのなかでは、成人での疾患としての内科医の理解があるFabry病をターゲットに支援プログラムを検討した。さらに発達の問題がおおいムコ多糖症へ対象をひろげ同じメンバーでのツールを作成した。LSD/PDでは、より小児期からの医療ケアの必要性がたかく、疾患によっては福祉との協力も不可欠である疾患も存在していることが今後の課題として指摘されている。本年は、ムコ多糖症をターゲットにした支援ツールの作成によって、成人診療科への疾患の理解とともに、フォローアップについての一定の指針が必要と考えられた。さらには必ずしも自立ではない家族支援の盛り込みに課題が認識された。来年度のツール作成のターゲットとして、家族サポートについて内科へのハードルが高い疾患をターゲットにすえ、問題点を抽出する必要性とツールの作成を目指す。

E. 結論

(1) 診療ガイドライン (GL) の作成と更新

希少疾患であるライソゾーム病のガイドラインの作成は、希少疾患におけるガイドライン作成の特徴をよく理解して実施する必要がある。ガイドラインの利用者にとって、最適と考えられる推奨を提示していくことは、本研究班にとって、重要な使命である。ライソゾーム病の新しい治療法の開発を反映し、新しい介入に対しての推奨を提示するため、ガイドラインの改訂を進めていく。今後はバンドルの作成など、より広いガイドラインの普及を目指していく必要がある。

(2) 患者レジストリーの構築とその利用

難病プラットフォームを利用したライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のレジストリーの開始へ向け、京大での中央倫理承認を得た。また、各疾患の事務局を担う施設での施設長許可も得たことから、準備が整い次第、パイロット運用を開始する。

(3) 診断法の改良

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築

拡大新生児スクリーニングが実施される地域が増えつつある。本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築

ライソゾーム病疾患専門医グループごとに診断方法の現状を調査し、ライソゾーム病の確定診断には未だアカデミア検査が必要であることが改めて確認された。未診断症例を検討する方法としてWebシステムを用いた方法は有用であった。

PDについては、ALDを含むペルオキシゾーム病の早期診断から早期治療における研究分担者の長年の取り組みを実装し、難病克服に繋げる3年間の取り組みの中で順調に成果を挙げている。

(4) 先進的治療法の導入

本年度は先進的治療の臨床試験における世界的な情勢のアップデートを共有し、有望な基礎研究シーズも含めて調査した。来年度もポンペ病、ムコリピドーシス、MLDなどに関して調査を続けると共に、我が国で実施可能な先進的治療法を探索していく予定である。

(5) 拠点病院の再編成

LSD/PDの拠点病院体制(衛藤班：平成30年-令和元年研究)について再編成と役割分担の研究を進めた。今後の早期診断を含めた診療体制、治療体制、研究体制を含めた構築が重要である。

移行期に必要な情報をまとめた。昨年度の本研究の成果であるFabry病にむけた「小児から成人への移行期支援プログラム」を完成させた。本年度は、ムコ多糖症を対象とした「小児から成人への移行期支援プログラム」を、坪井一哉医師(名古屋セントラル病院)、山川裕之医師(慶応義塾大学)、村山圭医師(千葉県こども病院)らと共同で作成し、いったん印刷物として作成をした。さらなる検討をす

めている。次年度、ほか研究班の班員とともにアンケート調査を実施し、医療体制と移行期医療の問題点を抽出する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ○Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Sato Y. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. Mol Ther. .2021 Feb 3;29(2):671-679
- 2) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, Yoshino M, Okano Y, Ito T, Okuyama T, Nakamura K, Matuo M, Endo F, Ida H. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. Pediatr Int. 2021 Jan;63(1):8-12.
- 3) ○Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II..Mol Ther Methods Clin Dev. 2021 Feb 27;21:67-75.
- 4) ○Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector. Genes Cells. 2021 Nov;26(11):891-904.
- 5) ○Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. 2021 Jul;133(3):277-288.
- 6) Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. Int J Mol Sci. 2021 Oct 10;22(20):10938.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

※健康危険情報 なし