

総括研究報告書

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。2020 年は、①ニーマンピック病 C 型 (NPC) と MPSIVA 型の 2 つのガイドラインを発刊した。②患者レジストリーについては、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、各種手順書等の再検討を行っている。③MPS、ポンペ病、ファブリー病などの疾患のハイリスクスクリーニングに必要な症状を疾患別に決定した。また、日本各地で実施されている LSD/PD の新生児スクリーニングの現状を調査した。④ ClinicalTrials.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、ムコリポドーシス、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分担調査し、国内外の現状を把握した。⑤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検討した。また、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した。トランジションへの提案として、ファブリー病をターゲットに患者・家族と医療スタッフ、病院間の移行期医療支援ツールをパンフレットとして作成した。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。

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・研究推進・ 社会連携機構・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・准教授）、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・医学部医学科寄附口座（浜松成育医療学）・特任教授）、中村公俊（熊本大学・大学院生命 科学研究部小児科学 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・助教）、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・病院生体防御系内科部遺伝診療科・診療部長）、福原康之（国立成育医療研究セ ンター・生体防御系内科部遺伝診療科・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、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、ニューマンピック病C型 (NPC) とMPSIVA型のGLを作成する。また、既存のGL更新も検討する。本研究でもMindsに準拠しエビデンスレベルを重視したGLの作成を基本とするが、特に複数の治療法がある疾患については、その選択が可能となるようなガイダンスを付加することを検討する。2020年は、NPCとMPSIVA型について、Clinical Question(CQ)の作成、文献検索、Systematic Review、SRレポートを完了する。同時に推奨文、推奨、解説文書の作成も行う。

(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、MPSI,II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、酵素補充療法の中核神経症状 (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。2020年は、難病プラットフォームを用いたLSD/PDの患者登録システムを構築する。LSD/PDの共通項目とポンペ病、NPC、ファブリー病、MPSの固有の項目を設定する。ポンペ病、NPCについては、登録を開始する。

(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診療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。2020年：MPS、ポンペ病、ファブリー病などの疾患では、診断が確定する数年前に疾患特有の症状を高率に有している。初年度は、各疾患のHRSに必要な症状を疾患別に決定する。また、日本各地で実施されているLSD/PDのNBSの現状を調査する。

また、PDについては、①診療ガイドラインの改訂ALD診療ガイドライン2019を日本先天代謝異常学会と日本神経学会が共同して改訂する。②早期診断体制の構築 (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。(4)次世代ペルオキシソーム病診断システムの構築。③ALD診療拠点病院の再編成ALD診断拠点がこれまでに集積した診断患者の全国診療、移植実施医療機関情報に基づいて診療ネットワークを構築し、新規診断患者に対する早期治療に繋がる情報を迅速に提供する。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築：診断困難例の見逃しや誤診を防ぐために検査センターが実施する特殊な生化学的検査や次世代シーケンサーを用いたLSD/PD遺伝子パネル診断に専門医が評価・判定する体制を構築し実行する。特に、網羅的遺伝子解析結果を専門医が判定する体制を構築する。2020年は、LSD/PDの網羅的遺伝子診断結果を専門医が評価する体制を構築する。

(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。2020年は、国際学会、発表論文などから新規治療法の開発状況を把握する。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については、ClinicalTrials.gov、EU Clinical Trials Register (EU CTR)、Japan Primary Registry Network (JPRN)、Japan Registry of Clinical Trials (J-RCT)UMIN-CTR等のそれぞれの治験・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。シーズ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

(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

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守の上、作成した。

(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ーが設計されている。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。

(5) 拠点病院の再編成

トランジションについて、アンケート調査では人を対象とする医学系研究ではないが聖マリアンナ医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。解析には個人を特定しうる情報は使用しておらず、小児疾患にかかわる当事者としての親、医療スタッフなどに向けたアンケートは回答をもって同意とかえることを記載し調査を実施した。現時点では、倫理的な問題の発生はなかったと考えている。

C. 研究結果

(1) 診療ガイドライン (GL) の作成と更新

2020年はニーマンピック病C型 (NPC) とムコ多糖症 (MPS) IVA型のGLを作成した。ポンペ病、副腎白質ジストロフィー、MPSII型GLの更新に着手した。2019年に作成したファブリー病のGLは学会承認が完了し、ゴーシェ病とMPSI型のGLも学会承認申請中。ニーマンピック病C型(NPC)の診療ガイドライン2021は、I. NPCの概要、II. NPCの診断と臨床検査 (CQ1-CQ8)、III. NPCの治療 (CQ9-CQ13) IV. NPCの新しい治療 (CQ14-CQ16)、CQ11-CQ13についてはシステムティックレビューを行い、エビデンスに基づいた推奨を作成した。2021年3月30日発行となった。MPSIVA型のGLは、重要臨床課題として、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。これらの課題に対して、8項目CQを設定し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。SR委員によるSRレポートの作成し、執筆担当による推奨文の作成とコンセンサスの形成作業をおこない、発刊した。ポンペ病GL、副腎白質ジストロフィーGL、MPSII型GLの更新では、担当責任者を決定した。2021年度以降、文献検索、Systematic Review、SRレポートを完了し、同時に推奨文、解説文書の作成も行う予定である。また、副腎白質ジストロフィーは、成人発症するケースも含め、神経内科医が診療にあたるケースも少なくない。移行医療という観点に十分に配慮し、次回改訂時に、日本神経学会から推薦を受けたメンバーを加え、日本先天代謝異常学会と日本神経学会の共同編集、学会承認を目指す方向となった。2020年度は日本神経学会から3名の学会員の推薦をいただいた。

(2) 患者レジストリーの構築とその利用

2020年～3年間の研究を通して、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開始する。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。

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、各種手順書等の再検討を行っているところである。

2020年度中に、①調査項目: LSD/PDの共通項目とポンペ病、NPC、ファブリー病、MPSの固有項目の確定、②調査・登録方法の確定、③④中央倫理審査申請書類の確定を完了させた。今後は、2021年度内に中央倫理審査委員会への倫理申請を行う。承認後、5疾患のうち、ポンペ病とNPCを先行実施する。

(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装する。

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築: 2020年は、MPS、ポンペ病、ファブリー病などの疾患のHRSに必要な症状を疾患別に決定した。また、日本各地で実施されているLSD/PDのNBSの現状を調査した。調査にあたっては、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、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、III. 遺伝カウンセリングに関する検討を行った。

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について、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いる。ファブリー病のこれまでのわが国での新生児スクリーニングは熊本大学で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人と考えられた。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。これまでの熊本大学で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について、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。

PDについては、①ALD診療ガイドライン2019の改訂日本先天代謝異常学会、日本神経学会より各3名の編集委員を推薦、併せて本研究班の分担研究者、研究協力者による作成委員会を編成し、今後のBQ、CQ、推奨からガイドライン作成に向けての改訂方針を策定した。

②早期診断体制の構築

(1)ALD早期診断のための疾患啓発：分担者がこれまでに診断した小児大脳型症例のうち、視覚障害、および高次脳機能障害で発症した多症例を検討し、早期診断のためのエビデンスとして、学会、論文に発表した。(2)ALD迅速診断システムの実装安定化：2019年10月からの極長鎖脂肪酸検査の保険診療による実装に続き、2020年7月よりALD遺伝学的検査も実装した。さらに学内に高等研究院遺伝子検査室を設立し、2021年3月に衛生検査所に登録した。今後、ALD遺伝子診断も全国医療機関に安定して提供可能になる。(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：家系内解析によるリスク患者の診断は極長鎖脂肪酸検査と遺伝子解析にて2020年1年間に9例の女性保因者と2例の発症前男性患者を診断し、発症前男性患者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：ALDを除くペルオキシソーム病では代謝産物のスクリーニングにてZellweger症候群1例を確定診断、軽度な異常を認めた非典型例についてはエクソーム解析にてペルオキシソーム病関連遺伝子を優先した候補遺伝子の検索を推奨している。

③ALD診療拠点病院の再編成

診断拠点として2020年1年間に副腎白質ジストロフィー男性患者9例、女性保因者9例を診断し、男性患者では適切な医療機関を紹介するとともに、思春期大脳型症例については早期の移植に繋げた。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築：2020年は、LSDについては、コマーシャル検査結果(酵素活性や遺伝子検査など)を正しく評価判定し、特殊検査を行い、確定診断につなげるための疾患専門医のグループ分けを行い各グループの責任者とコアメンバー

を決定した。PDについても、診断支援システムとして岐阜大学病院にて極長鎖脂肪酸分析に加え7月よりABCD1遺伝子検査を保険診療にて診断コメントをつけて全国医療機関に提供開始。今年度中に高等研究院遺伝子検査室を開設、衛生検査所登録予定である。また、ALDの拡大新生児スクリーニング導入のため陽性例に対する全国診断支援システムを構築した。

(4) 先進的治療法の導入

2020年は、ClinicalTrials.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分担調査し、国内外の現状を把握した。今後は日本に導入可能なプロトコルやシーズを選定していく。

(5) 拠点病院の再編成

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検討した。また、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した。次年度、LSD及びPDの診療体制、トランジション体制について両班合同での全国病院アンケート調査を行う予定である。

更に、トランジションへの提案として、ファブリー病をターゲットに患者・家族と医療スタッフ、病院間の移行期医療支援ツールをパンフレットとして作成した。

(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
厚労科研の「ライソゾーム病に関する調査研究班」では2017年作成のポンペ病、副腎白質ジストロフィー、MPSIIのガイドライン作成に続き、シスチノーシス(2018)、ゴーシェ病(2019)、ファブリー病(2019)、ムコ多糖症I型(2019)の合計7つの診療ガイドラインを作成してきた。それらのガイドラインに加え、本年度はさらにニーマンピック病C型(NPC)、ムコ多糖症IVA型(MPSIVA)の診療ガイドラインを完成させた。最適と考えられる推奨を提示することにより、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に寄与していると考えられる。さらに、研究班編を非売品として完成させた後、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の募集を行い、学会承認編を本年度は、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に得て、そのうち2つのガイドラインに対しては、2021年度にMinds収載ガイドラインとして選定された。ライソゾーム病の専門家のみでなく、初めてライソゾーム病を診療する医師や、患者さんや

家族に広く利用されるガイドラインを目指し、諸外国のエビデンスに加え、日本の患者さんの特徴を踏まえた推奨を提唱していることは特筆すべきである。希少疾患のガイドラインをMindsの手法によって作成することの困難を、どのように克服するか、班会議にて、多くの議論がなされてきた。限られたエビデンスを集約し、最善の方針を提示するために、定量システマティックレビューができないCQに対しては、定性的なシステマティックレビューも実施し、推奨を提示している。推奨の提示が困難で、Future research questionとして存在するCQも存在しうることを念頭において、ガイドラインの策定を行っている。ガイドラインの改訂については、臨床ガイドライン、SRの寿命は5年程度といわれる。Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020によると、「介入の益と害に関するエビデンス、重要なアウトカム、可能な介入の変化、現在行われている診療が最適であることを示すエビデンス、アウトカムに対する価値観、ヘルスケアに対する利用可能な資源に変化がある場合」に改訂が選択される。実際に、ガイドライン作成から約5年間に、診断や治療の進歩が見られ、推奨の改訂が必要とされている。制度変更などに関連した更新も重要である。2021年以降は、患者会との意見交換、パブリックコメントなどを経て上記2疾患のGLを完成させる。また、MPSII型、ポンペ病、副腎白質ジストロフィーのGLの改定を始める。

(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、治療法はさまざまであり、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。2021年以降は、LSD/PDのNBSとHRSの現状を調査し、その有用性や問題点を把握する。

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すとともに、その内容を含めた診療ガイドラインの改訂を進めている。一方、ALDを除くペルオキシゾーム病につ

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、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、本システムは重症度判定や病態改名、治療開発の面からも重要と思われる。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築

未診断症例の相談をどの様に受け付けるのかの窓口、全国の専門家同士がWebを用いて症例検討会議ができるシステム、地域拠点病院との連携に関して今後構築していく必要があると考えられる。また、ライソゾーム病の診断にかかる特殊検査は歴史的に基礎研究から発展してきたため、患者情報や患者検体を用いた基礎研究を推進する必要がある。2021年以降は、専門医が判定することの効果を検証する。

(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。2021年以降は、有望な治療法の導入を検討する。

(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。

患者の移行期には、主たる診療科をかえるとき、症状にともなう背景や必要な対応は異なる。成人診療科への転科や転院が必要な理由の一つとして、成人期特有の合併症や併発する疾患を適切に治療する必要があるからである。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。各診療科、あるいは医療機関の役割に応じたチームの形成がなによりも重要であり、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た。さらに、慢性疾患であるLSD/PDの治療には在宅医療の活用が必要である。2020年度末には、LSDの治療薬の在宅診療での使用について緩和が行われた。今後これらの活用にも注目した検討が必要であると考えられた。さらに、変更して検討したLSDについての新生児スクリーニングをもとにした調査研究では、こうした小児慢性疾患への一般社会での理解が非常に不足しており、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た。小児科の基準は明確ではないが、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、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”としながらもやはり適切な年齢での移行が必要であるとしている。LSD/PDは、治療可能な疾患としての側面が次第に増えている。したがって、生涯継続した医療

の提供が重要であり、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ことを再確認した。移行期支援ツールとして、LSD/PDのなかでは、成人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、そ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。来年度のツール作成のターゲットとして、こうした移行期に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方針である。

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準備を進めた。2疾患に関してはほぼ項目設定などを終了し、倫理申請に進む予定である。今後他疾患にも展開して、ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のレジストリーのシステム構築を進めたい。

(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。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組みを実装し、難病克服に繋げる3年間の取組みの中で順調に成果を挙げている。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築

ライソゾーム病をカテゴリー化し、それぞれの疾患専門医グループを構築した。

(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を把握・共有した。次年度以降は基礎研究も含め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調査していく予定である。

(5) 拠点病院の再編成

移行期に必要な情報をまとめた。本研究の成果であるFabry病における「小児から成人への移行期支援プログラム」は、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、次年度に完成予定で準備を進めている。次年度は、ほか研究班の班員とともにアンケート調査を本格化させ、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

Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jul 29;24:100630. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100630. eCollection 2020 Sep. PMID: 32775211 Free PMC article.

Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021 Feb 27;21:67-75. doi: 10.1016/j.omtm.2021.02.018. eCollection 2021 Jun 11.

A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Sato Y. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):671-679. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.09.039. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33038326

2. 学会発表

"Prevention of cognitive decline in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II treated by intracerebroventricular enzyme replacement therapy: 100-week results of an open-label phase 1/2 study" a platform presentation at the 17th Annual *WORLD Symposium*, being held February 8-12, 2021.

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