

**研究要旨**

ニーマンピック C (NPC) は脳灰白質変性を来すライソゾーム病の一疾患である。脳神経細胞内にコレステロール、糖脂質等が主に蓄積し、発症年齢は乳児期から成人期まで幅広い病型がある。本研究では①、臨床、診断、治療法に関してガイドラインの作成が必要。NPC は発症年齢により臨床症状は異なる。肝脾腫の他。運動失調、知能障害、黄疸、眼球運動障害、嚥下障害、ジストニア、てんかん、認知症に関して年齢別の症状発症に関して検討。②診断のバイオマーカーとして 17-ketocholesterol, bile acids, lysosphingomyelin 等を NPC 患者血清、血漿で検討し、明らかに患者の診断に、これらバイオマーカーが有用であることを明らかにした。又現在 NPC の神経細胞を各種 NPC 患者から iPS 細胞から神経細胞に分化し、NPC 患者神経細胞 Proteomics に関してもタンデム MS で検討した。NPC ガイドライン作成は NPC 診断、治療法の Management に極めて有用であった。又 NPC の診断には各種バイオマーカーの測定が重要であることを検討した。NPC の治療のガイドラインを検討した。

**A. 研究目的**

NPC患者の早期診断並びに診断法、治療法に関してエビデンスに基づき、臨床症状の特徴、年齢的な日本人NPC患者の臨床の特徴を検討し、ガイドライン作成をマインズの手法で臨床症状の発症年齢、臨床症状の特異性、臨床症状の特徴を検討した。バイオマーカーを用いた臨床型とバイオマーカーの違い、診断法、治療に関してMINDS, AGREEII法に従い検討。又NPCの難病プラットフォームを用いたレジストリ体制に関しても検討した。

**B. 研究方法**

NPCの臨床評価をPatersonら、Vanierらの研究を参考にClinical severity scoreの有用性を検討すると同時にNPC患者の臨床的重症度 (Severity Score) の評価を行った。又evidenceの推奨度をA~C に分けて検討した。患者NPCバイオマーカー研究に関しては患者血漿、血清でのオキシステロール、lysosphingomyelin, 胆汁酸等を臨床型別に検討すると同時にNPC患者のiPS細胞から作成した神経細胞のProteomicsに関してもタンデムMSを用いて検討した。又AMEDのNPC遺伝子治療研究班との連携の為に難病プラットフォームのレジストリシステムを利用し NPC患者のレジストリ構築を検討した。NPC遺伝子治療に向けてNPCマウスモデルのバイオマーカーも併せてその有用性に関して検討した。

**(倫理面への配慮)**

NPC患者血清、血漿バイオマーカーの測定に際しては当院の倫理委員会の申請し、患者からのICを取得している。

**C. 研究結果**

NPCガイドラインに関して臨床症状の重症度評価として発症年齢で臨床症状、経過、予後がことなること。神経症状の発症年齢で5つの病型に分けられこと等を示した。又肝脾腫は低年齢の患者で多く見られること。神経症状も各年齢層で多彩であること。

カタプレキシー、核上性垂直性眼球運動障害などを認める場合はNPCを考えること。バイオマーカーとして血漿7KCのオキシステロールlysoSM, bile acid 3者の測定はNPCの診断に有用であり、推奨度はBである。NPCのレジストリの作成はNPCガイドラインに沿いレジストリの枠組みを構築している。NPC患者皮膚繊維芽細胞のフィリピン染色は推奨度Aで、陽性では有用である。脳MRI所見は患者により小脳萎縮、大脳皮質の萎縮など症例により異なるが、NPCに特徴的なMRI所見はない。NPCの診断には遺伝子診断は必須である。治療ではミグルスタットは延命効果があること、生命予後を改善することを示した。

**考察**

NPCのガイドラインは臨床的重症度の評価Severity Scoreの評点は有用である。又AgreeII法の評価も有用である。血漿バイオマーカーの測定、フィリピン染色、遺伝子診断等は診断に有用であることが示された。NPCのレジストリ構築は今後のNPC治療法、特にAMED NPC遺伝子治療班 (山形班) の分担研究者でもあることから重要である。NPC患者神経細胞でのProteomicsの解析は有用。更に本ガイドラインは遺伝子治療を含めた臨床効果を判定するのに有用である。

**E. 結論**

NPCガイドラインを日本先天代謝異常学会編で発刊し、広くNPCガイドライン本としてMINDS, Agree IIに沿い作成したことは、診断、治療に有用であった。又NPCレジストリ構築は今後の遺伝子治療の開発、対象疾患の選択に貢献する。

**G. 研究発表****1. 論文発表**

1. Hossain MA, Hasegawa-Ogawa M, Manome Y, Igarashi M, Wu C, Suzuki K, Igarashi J, Iwamoto T, Okano HJ, Eto Y Generation an

d characterization of motor neuron progenitors and motor neurons using metachromatic leukodystrophy-induced pluripotent stem cells. Mol Genet Metab Rep. 2022

2. Anan I, Sakuma T, Fukuro E, Morimoto S, Nojiri A, Kawai M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K

The role of native T1 values on the evaluation of cardiac manifestation in Japanese Fabry disease patients. Hongo K. Mol Genet Metab Rep. 2022 Mar 16;31:1000

3. Miyajima T, Saito R, Yanagisawa H, Igarashi M, Wu C, Iwamoto T, **Eto Y** Characterization of cellular phenotypes in neurons derived from induced pluripotent stem cells of male patients with Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2023 Jan;46(1):143-152. doi: 10.1002/jimd.12567.

## 2. 学会発表

1) 五十風美樹、衛藤義勝他：NPC患者由来iP細胞の樹立と転写因子NGN2導入による神経細胞への分化。第63回日本先天代謝異常学会、熊本、2022.

2) 鈴木健、衛藤義勝他：10年間血漿バイオマーカーによるニーマンピックC病ハイリスクスクリーニングに関する研究、第63回日本先天代謝異常学会、熊本、2022.

3) Wu Chen、衛藤義勝；患者皮膚繊維芽細胞とiPS細胞由来神経細胞による63回日本先天代謝異常学会、熊本、2022.るFabry病とNPC病のプロテオミクスの解析。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 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

難病プラットフォーム等の患者レジストリーの構築とその利用

研究分担者 酒井規夫 [大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻・教授]

### 研究要旨

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は希少難病の代表的疾患群であるため、その病態生理の解明や治療法の開発には症例の集積が必要である。本研究グループはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の中でも代表的疾患について、難病プラットフォームを活用し、患者情報の必要な情報を蓄積するシステムを構築し、継続的に運用するための方策を検討する。R4年度は難病プラットフォームへの登録様式の EDC をポンペ病、ニーマン・ピック C 病に関して行ったが、その改訂作業を行い、ムコ多糖症 I/II 型についての EDC 項目設定を行った。GM2 ガングリオシドーシスの EDC 項目について予備的検討を行った。

### 研究分担者

A) ファブリー病（代表；酒井規夫，分担；櫻井謙，小林正久，小林博司，研究協力者；大橋十也，古藤雄大，澁谷与扶子），B) ポンペ病（代表；石垣景子，分担；福田冬季子，渡邊順子，小林博司，研究協力者；大橋十也，衛藤薫），C) ニーマンピック病C型，ゴーシェ病（代表；成田綾，分担；渡邊順子，小林正久，櫻井謙，研究協力者；衛藤 義勝，高橋 勉），D) ムコ多糖症I, II型（代表；福原康之，分担；小須賀基通，濱崎考史，渡邊順子，研究協力者；古城真秀子，田中藤樹）

#### A. 研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病は指定難病として診断，診療の指針がある疾患ではあるが，希少難病であり，国内患者の本当の診療状況やQOLを知ることは困難がある。しかしながら患者の unmet needs を解明し，現状での診療状況を継続的に調査することは，今後のこの疾患群における診療，研究の発展に必須の研究であり，これを実現するレジストリー研究を目指す。対象疾患としてポンペ病，ニーマンピック病C型，ムコ多糖症I/II型を先行して進める。

#### B. 研究方法

衛藤班で行ったライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に対する横断的全国調査の経験をもとに，まず代表的な疾患に対して，難病プラットフォームへの登録の準備を進める。

4つのグループを設定し，それぞれの代表とメンバーを設定した。A) ファブリー病（代表；酒井），B) ポンペ病（代表；石垣），C) ニーマンピック病C型，ゴーシェ病（代表；成田），D) ムコ多糖症I, II型（代表；福原）。この中で患者数もさほど多くなく，コントロールしやすい疾患としてポンペ病，ニーマンピック病C型についてEDC策定を行い，実際の運用について確認作業をし，必要に応じて改訂作業を行う。

（倫理面への配慮）

本研究については京都大学のCIRBに申請の上，実施施設での管理者承認を受けている。

#### C. 研究結果

難病プラットフォームの倫理について，京都大学のCIRBにてR3年11月19日に承認を受けている。

ポンペ病に関しては，東京女子医大において数例の患者情報の実際の入力を行い，入力上の問題点などの確認を行ない，EDCの修正作業が必要となり，これを行なった。またニーマンピック病C型についてもEDCの改訂作業が必要となり，この実施とその完成を見た。ムコ多糖症I, II型についてのEDC項目策定の上EDC作成，完成となっている。

ポンペ病に関しては企業との共同として，PMDA レジストリー信頼性調査相談の利用を目指し，EDC入力マニュアルの作成を行った。

#### D. 考察

ライソゾーム病の3疾患に関するEDCの作成を行ったが，今後は患者情報の入力を進めていくことにより，疾患の自然歴や国内患者の診療状況の把握が可能になると思われる。この入力作業をいかに推進していくかが今後の課題と考えられる。また今後治療法開発の見込まれる疾患についてのEDC開発も必要となると考えられる。

#### E. 結論

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として，ポンペ病，ニーマンピック病C型のEDCの改訂作業を行い，運用を開始した。ムコ多糖症のEDCも完成したため，今後運用開始となる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Koto Y, Narita A, Noto S, Ono M, Hamada AL, Sakai N., Qualitative analysis of patient interviews on the burden of neuronopathic

Gaucher disease in Japan., Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 19;17(1):280. doi: 10.1186/s13023-022-02429-z.

2) Koto Y, Yamashita W, Lee Y, Hadano N, Kokubu C, Sakai N., Development and validation of a disease-specific quality of life scale for adult patients with Fabry disease in Japan., J Patient Rep Outcomes. 2022 Nov 17;6(1):115. doi:10.1186/s41687-022-00525-z.

3) Koto Y, Ueki S, Yamakawa M, Sakai N., Experiences of patients and their family members with metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, and Krabbe disease: a qualitative systematic review protocol., JBI Evid Synth. 2022 Dec 5. doi: 10.11124/JBIES-22-00154.

4) Takahashi H, Watanabe Y, Hirakawa T, Tanaka H, Tomiyama N, Koto Y, Sakai N, Osaka Twin Research Group., Assessment of Characteristics of Imaging Biomarkers for Quantifying Anterior Cingulate Cortex Changes: A Twin Study of Middle- to Advanced-Aged Populations in East Asia., Medicina (Kaunas). 2022 Dec 16;58(12):1855. doi: 10.3390/medicina58121855.

## 2. 学会発表

1) 酒井規夫 将来的導入が検討される難治性小児神経疾患の課題と可能性, 第64回日本小児神経学会学術集会 シンポジウム 6, 2022. 6. 2-5, 高崎市

2) Sakai N, Wang S, Bellenger AA, Moshkovich O, Kawasaki S, Yamamoto T 3Voice of the Caregiver Study: Qualitative Exit Interviews to Understand the Experiences of Pediatric Patients and Caregivers Receiving Pabinafusp Alfa for Mucopolysaccharidosis II (MPS II), SSIEM2022, Freiburg, Germany 2022. 8.29-9.1,

3) Koto Y, Kitamura K, Muta N, Sakai N, Experience of patients with Krabbe disease or metachromatic leukodystrophy: qualitative research, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 熊本, 2022年11月24日-26日

4) 成田 綾、小須賀基通、櫻井 謙、田中学、沼倉周彦、古城真秀子、渡邊順子、濱崎考史、酒井規夫、奥山虎之、井田博幸, 神経型ゴーシェ病に対するアンブロキシロールを用いたシャペロン療法, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 熊本, 2022年11月24日-26日。

5) Narita A, Koto Y, Noto S, Okada M, Ono M, Baba T, Sagara R, Sakai N, Development and evaluation of Gaucher disease-specific patient reported outcome measurement in Japan, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 熊本, 2022年11月24日-26日。

6) Koto Y, Narita A, Noto S, Okada M,

Ono M, Baba T, Sagara R, Sakai N, Qualitative analysis of patient characters, interviews on the burden of neuronopathic Gaucher disease in Japan, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 熊本, 2022年11月24日-26日。

7) Sakai N, Wang S, Bellenger AA, Moshkovich O, Kawasaki S, Yamamoto T, Tanizawa K, So S, Caregiver Experience of Patients Receiving Pabinafusp Alfa for MPS II, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 熊本, 2022年11月24日-26日。

8) Hamada Y, Yamamoto S, Yamamoto M, Chayama K, Sakai N, Ozono K, Effectiveness of continuous Carglumic acid administration to two siblings with propionic acidemia, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 熊本, 2022年11月24日-26日。

9) 山下和香奈, 徐じゅひょん, 酒井規夫, 奥山虎之, 先天性代謝異常症患者登録制度の現状; 長期運用に向けた取り組みと課題, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 熊本, 2022年11月24日-26日。

10) 古藤雄大、北村久美子、牟田奈津希、酒井規夫, Experience of patients with Krabbe disease or Metachromatic leukodystrophy: qualitative research, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 熊本, 2022年11月24日-26日。

11) 米井 歩、窪田拓生、朝野仁裕、高橋正紀、酒井規夫、佐藤友紀、安達容枝、永井真理子、橋本香映、坂田泰史、望月秀樹、大藪恵一, 大阪大学のIRUD診断体制と現状, 第10回日本難病医療ネットワーク学会, 東京, 2022年11月18, 19日

12) 酒井規夫 3つ目の酵素製剤アガルシダーゼベータBSの実力について, 第24回日本心不全学会, JCRランチョン, 2020.10.15

13) 酒井規夫 知っておきたい治療可能な先天性代謝疾患とその診断のコツ, 第91回北摂小児科医会, 2022. 6. 18

14) 酒井規夫 新生児マススクリーニング対象疾患の遺伝カウンセリング, 第4回遺伝診療セミナー in あべの, 2022. 1. 20

15) 酒井規夫 阪大遺伝子診療部とともに, 第91回KDC, 2023年2月18日国内

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

※予定を含む

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

LSD/PD 拠点病院の再構築およびニーマンピック病C型診療ガイドラインの研究

研究分担者 高橋 勉 [秋田大学医学部小児科教授]

**研究要旨**

1. ライソゾーム病/ペルオキシゾーム病（LSD/PD）に関する分野別拠点病院の体制構想を、1）地域型拠点病院、2）疾患別研究拠点病院の2種拠点病院として、それぞれの役割を明確にした新たなLSD/PD拠点病院構想を研究した。1）地域型拠点病院については、全国エリア人口比で拠点病院を設けて、早期診断、診断後の地域における適切な治療開始などLSD/PD診療の充実を目指す。2）疾患別研究拠点病院については疾患別診断の支援を開発、疾患別病態の解明、疾患別治療の支援と開発など、を目指す体制として構想した。2. 拠点病院や移行医療に関して全国都道府県の難病診療連携拠点病院、こども病院、LSD/PD拠点病院（候補）に対してアンケート調査を実施した。  
2. 令和2年度に完成したニーマンピック病C型の診療ガイドライン(研究班)を、令和3年度は日本先天代謝異常学会による学会認定版が完成し刊行となった。

**A. 研究目的**

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し、地域型拠点病と疾患別研究拠点病に分類した具体案を作成する。
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得る。

**B. 研究方法**

1. 研究班内にLSD/PDの拠点病院の再編成に関する委員会を設けて、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つに分類して、それぞれの分担責任委員を指名して、議論して再編成を進めた。
2. ニーマンピック病C型の診療ガイドライン作成委員会にて、診療ガイドラインの学会承認を進めた。  
(倫理面への配慮)

**C. 研究結果**

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)LSD/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て実施した。その結果、A. 全国都道府県の難病診療連携拠点病院28件(33.3%)、B. 研究班によりLSD/PD地域型拠点病院9件(56.3%)、C. 全国こども病院16件(42.1%)、D. 患者会220件(44.0%)の回答が得られ解析を行っている。

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. ムコ多糖症リポドーシス研究拠点、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。

2. ニーマンピック病C型(NPC)の診療ガイドライン2021、は令和2年度に完成した。その後、日本先天代謝異常学会の学会承認を得て診療ガイドライン2023として令和5年1月刊行に至った。

#### **D. 考察**

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。

#### **E. 結論**

LSD/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。ニーマンピック病C型(NPC)の診療ガイドライン2023として学会承認された。

#### **G. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

・高橋勉【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 Niemann-Pick 病-酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症と Niemann-Pick 病 C 型(解説) 小児内科(0385-6305)54 巻増刊 Page179-184, 2022.

##### **2. 学会発表**

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### **H. 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

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

ガイドラインの作成・更新、拠点病院体制の確立、先進的治療法の導入、患者登録体制の確立に関する研究

研究分担者 村山 圭 [千葉県こども病院 代謝科部長]

### 研究要旨

ライソゾーム病やペルオキシゾーム病にとって、ガイドライン作成や拠点病院体制の確立、移行期医療の連携等は重要な課題である。今年度も引き続き本研究においてガイドラインが速やかに審査されるように対応した。また、先天代謝異常学会ホームページ上で、診断拠点病院の更新作業を進めている。さらに移行期医療に関してムコ多糖症を中心にパンフレットの策定を行った。ムコ多糖症移行期支援ツール案が完成し、政策研究班内に共有した。また JaSMIN と連携して先天代謝異常症患者公開フォーラムを開催し、その中で患者登録の重要性や在宅酵素補充療法の必要性などの啓蒙活動・情報共有も行った。

### A. 研究目的

ガイドライン作成や拠点病院体制の確立、移行期医療の連携等は重要な課題である。特に先天代謝異常学会における各委員会（診断基準・診療ガイドライン委員会など）と連携を行い速やかに策定が進むこと、診断拠点を明確にして全国どこの施設でも診断アクセス可能なこと、本分野での移行期医療が円滑に進むことを目的として本研究を進めた。

### B. 研究方法

ガイドラインに関しては先天代謝異常学会の診断基準・診療ガイドライン委員会と連携をした。診断拠点の明確化は同学会の特殊検査適正化委員会と連携をライソゾーム病やペルオキシゾーム病の診断拠点の明確化を図った。移行期医療に関しては小委員会をつくり、移行期医療をサポートするような資材に関して策定を進めた。

#### （倫理面への配慮）

個人情報扱う場面はほとんどなかったが、患者の個人名、疾患名などは、明らかにならないように十分配慮した。フォーラムをインターネット配信したが、その画像などに患者が映らないように留意するなど、個人情報の管理に十分配慮した。

### C. 研究結果

昨年に引き続き、今年度のガイドラインに関してはニーマンピック病C型（NPC）、MPSII、MPSIVA、副腎白質ジストロフィーの診療ガイドラインに関して、先天代謝異常学会において円滑に進むように連携を行い、発刊を目指して進めていくことができた。NPCは他の診療科と密接に関連するような疾患であるため、日本小児栄養消化器肝臓学会の肝臓専門家との連携を進め発刊まで至った。診断拠点の明確化は特殊検査適正化委員会と連携しながら最新の状況を反映しまとめ上げ、先天代謝異常学会のHP上で更新されている。移行期医療については患者や医療施設が共有するパンフレット作成に関わった。今年度はポンペ病を対象にして策定を進めた。移行期あるいは連携した

医療の支援するツールとして、患者さんと医療機関の相互の理解と情報共有にむけた資料となることをめざした。

#### 移行期医療支援ツールの目次

目次	
はじめに	3
あなたの基本情報	5
ムコ多糖症で、おもにみられる症状	6
チェックリスト（患者向け）	7
1. 管理度のチェック	7
2. 移行医療に向けた確認チェック	8
ムコ多糖症の疾患と治療に関する知識	9
体調不良時の対応	9
医療者とのコミュニケーション	9
診療に関する自己管理	9
思春期・青年期患者としての健康教育	10
主な移行手順	10
ムコ多糖症の連携あるいはトランジションに向けたツール	11
チェックリスト（医療者向け）	15
【医師における対応】	16
【看護師における対応】	17
【薬剤師における対応】	17
【遺伝カウンセラーにおける対応】	17
【栄養士における対応】	18
【ソーシャルワーカーにおける対応】	18
おわりに	19
緊急連絡先	19

### D. 考察

診療ガイドラインは最新のエビデンスを確実に反映させ日々の診療に役立てることが重要であり、迅速かつ的確な審議を行いよりよいものに作り上げるのが重要である。そのためには関係学会との連携は不可欠であると思われる。NPCのガイドラインに関して他学会との連携をとることができた。

診断拠点の明確化もまた診療の質を担保する上で重要であり、多くの専門家が所属する先天代謝異常学会の特殊検査適正化委員会との連携が重要であった。診断検査項目は、人事異動等に伴い大幅に変わることもあるため、今後もこまめな更新が必要であると思われる。移行期医療は先天代謝異常症全体にとって大きな課題である。小児科と成人診療科との連携は医療者

及び患者の双方にとって重要なことである。患者本人の状況を自ら把握し伝えていくことが不可欠であり、そのために医療従事者は情報を共有していくことが求められる。これらを支援してスムーズな移行期医療を進めるべく、今回作成したサポートツールなどの活用が重要と思われる。自己チェックリストなど様々な移行期医療のツールが今後重要性を増していくことが予想される。今回の策定を踏まえさらにより良いものを求めていく必要がある。

#### **E. 結論**

ライゾゾーム病・ペルオキシゾーム病におけるガイドライン作成や拠点病院体制の確立、移行期医療ツールの策定を行った。いずれも本邦における診療において重要なものであり、来年度以降の研究に繋げていく。

#### **G. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

なし

#### **2. 学会発表**

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### **H. 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



小脳・脳幹型副腎白質ジストロフィーの臨床像と造血幹細胞移植による治療効果の検討

研究分担者 辻 省次 [国際医療福祉大学 ゲノム医学研究所 教授]  
[東京大学大学院医学系研究科 神経内科学]

### 研究要旨

副腎白質ジストロフィー(ALD)は *ABCD1* 遺伝子変異による X連鎖性遺伝性疾患で、中枢神経の白質や副腎が障害され、多彩な臨床像を呈する。その中で、小脳・脳幹型 ALD は脳幹や小脳の脱髄を来し、経過 2 年で約半数が予後不良の大脳型 ALD に移行する。大脳型では造血幹細胞移植(HSCT)が進行停止に有効で、小脳・脳幹型でも治療選択肢となるが、症例の蓄積は少ない。今回、小脳・脳幹型 ALD の臨床的特徴や HSCT の治療効果について検討した。

### A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー(ALD)は *ABCD1* 遺伝子変異による X連鎖性遺伝性疾患で、中枢神経の白質や副腎が障害され、adrenomyeloneuropathy (AMN)、大脳型、小脳・脳幹型を含む多彩な臨床像を呈する。その中で、小脳・脳幹型ALDは脳幹や小脳の脱髄を来し、経過2年で約半数が予後不良の大脳型ALDに移行する。大脳型では造血幹細胞移植(HSCT)が進行停止に有効で、小脳・脳幹型でも治療選択肢となるが、症例の蓄積は少ない。今回、小脳・脳幹型ALDの臨床的特徴やHSCTの治療効果について検討した。

### B. 研究方法

2006年～2022年の診断例で、小脳・脳幹型ALDの臨床像を呈したことのあった症例の臨床経過、検査所見、治療効果について、検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

ALDに対するHSCTについて当院倫理委員会で承認を得ており、患者さんから同意を得ている。

### C. 研究結果

症例は7例で、平均発症年齢29歳(18-39歳)、平均経過観察期間4.8年(1.1-6.8年)であった。2例がAMN、5例が小脳・脳幹型として発症して、全例で小脳失調が進行した。小脳・脳幹型と診断した時点の頭部MRIで小脳7例、脳幹聴覚路3例、脳幹錐体路4例にT2高信号病変を認め、3例で造影増強効果を伴っていた。HSCT施行例は5例で、経過観察期間の中央値は4.5年(1.1-6.8年)だった。移植前後のEDSS, ALD-DRS, Barthel index, Loes scoreの中央値は、4.0→6.5, 2→2, 100→95, 5→5と一部で悪化

したが軽度で、長期的には病勢は安定した。頭部MRIでは、4例で観察期間内の病変拡大はなく、1例で移植1年後に拡大したが、その後は縮小した。造影増強効果を伴った2例では、移植2か月後に所見の消失あるいは不明瞭化を確認できた。

### D. 考察

EDSS, ALD-DRS, Barthel index, Loes scoreを用いて、小脳・脳幹型のHSCT施行前の病勢の進行速度を大脳型16例と比較したところ、本病型での増悪はより緩徐であった。

### E. 結論

小脳・脳幹型ALDでは、大脳型よりも緩徐に進行した。また、HSCTの長期的な治療効果が示された。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

【代謝性疾患と神経内科】副腎白質ジストロフィー 松川 敬志. 脳神経内科 97巻3号:320-323, 2022

#### 2. 学会発表

なし

### H. 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

診断法の改良に関する調査研究

研究分担者 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]

### 研究要旨

中枢神経症状を主症状とするライソゾーム病の一つ、GM1-ガングリオシドーシスに対し、現在さまざまなモダリティーを用いた新規治療法が試みられている。その中で特に、遺伝子治療法、基質合成抑制療法、および酵素補充療法について、情報を収集した。また、ゲノム編集による治療法の基礎開発、および、新規治療法開発のためのバイオマーカーの探索と自然歴研究についても、最新の情報を収集した。

#### A. 研究目的

ライソゾーム病に対する治療法は、従来の酵素補充療法、基質合成抑制療法などに加え、遺伝子治療法を含めた新規治療法の臨床研究が進んでいる。本年度は、中枢神経症状を主症状とするGM1-ガングリオシドーシスに対する新規治療法開発研究について、情報収集を行った。

#### B. 研究方法

米国のGM1-ガングリオシドーシス患者会である Cure GM1 foundationが主催するCure GM1 2022 Virtual Family Meetingに参加し、GM1-ガングリオシドーシスの脳病態を標的とした新規治療法開発に関する基礎研究、臨床研究についての最新の知見を収集した。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析を行わなかったため、倫理面での問題は該当しない。

#### C. 研究結果

GM1-ガングリオシドーシスに対するAAV遺伝子治療に関し、Lysogene社とPassage Bio社によるPhase 1/2の報告があった。また、新しいタイプの低分子物質を用いた基質合成抑制療法の開発について、Azafaros社から報告があった。さらに、TEGA Therapeutic社から、髄腔内酵素補充療法に関して報告された。ゲノム編集を用いた治療法基礎開発研究の成果についても、報告があった。一方で、これらの新規治療法の開発のためには、臨床症状を反映したすぐれたバイオマーカーの確立および、疾患自然歴研究、また、早期治療のための早期診断法の確立などの課題が挙げられていた。

#### D. 考察

ライソゾーム病に対する遺伝子治療法は、AAVベクターを用いた従来の方法やex vivo遺伝子治療法などによる臨床研究が進んでいる。GM1-ガングリオシドーシスについては、2社による開発が報告されていたが、最新の情報ではLysogene社の開発が中止されたが、詳しい情報は得られていない。脳を標的とした低分子治療薬として、基質合成抑制療法と薬理的シャペロン療法が開発中である。また、疾患の原因となる遺伝子多型を修正できるゲノム編集法を用いた治療法は、永続的な効果が期待されるが、薬効や安全性など様々な課題を解

決する必要があるものと思われた。一方で、このような異なるモダリティーは、組み合わせることで相乗効果が得られることも基礎研究成果により示されていることから、様々な治療法の開発を進めることの意義は高いと思われた。

#### E. 結論

GM1-ガングリオシドーシスに対する新規治療法開発に関する現状と課題について、情報を収集した。今後は、さまざまなモダリティーを複合的に用いた治療法も期待された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- González-Cuesta M, Herrera-González I, García-Moreno MI, Ashmus RA, Vocadlo DJ, García Fernández JM, Nanba E, Higaki K, Ortiz Mellet C. sp2-Iminosugars targeting human lysosomal  $\beta$ -hexosaminidase as pharmacological chaperone candidates for late-onset Tay-Sachs disease. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 37 (1), 1364-1374, 2022
- Yamada Y, Miwa T, Nakashima M, Shirakawa A, Ishii A, Namba N, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H, Okada Y, Ichikawa A, Higaki K, Hayashi K, Minami K, Yoshikawa N, Ikeda R, Ishikawa Y, Kajii T, Tachii K, Takeda H, Orita Y, Matsuo M, Irie T, Ishitsuka Y. Fine-tuned cholesterol solubilizer, mono-6-O- $\alpha$ -D-maltosyl- $\gamma$ -cyclodextrin, ameliorates experimental Niemann-Pick disease type C without hearing loss. *Biomed Pharmacother*, 155, 113698, 2022
- Okada BY, Kuroiwa S, Noi A, Tanaka A, Nishikawa J, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Higaki K, Matsuo M, Ichikawa A. Effects of 6-O- $\alpha$ -maltosyl- $\beta$  cyclodextrin on lipid metabolism in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells. *Mol Genet Metab*, 137(3), 239-248, 2022

##### 2. 学会発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

ムコ多糖症・その他の疾患に対するポリ硫酸ペントサンNaの効果に関する文献研究

研究分担者 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]

### 研究要旨

酵素補充療法はムコ多糖症に一定の治療効果を認めるが、骨軟骨・関節症状の改善は十分ではない。ポリ硫酸ペントサンナトリウム (NaPPS) は骨軟骨・関節症状の改善が期待されているが、まだその評価は定まっていない。今後、臨床研究・治験を進める上で、これまでの基礎的検討・ヒトへの応用について検証することが重要であり、本年度は文献的考察を行った。その結果、1)ムコ多糖症に対するNaPPSの治療効果については動物モデルでは明瞭な効果が得られているが、I型、II型患者に対してもわずかではあるが関節症状の緩和が認められている。2)関節炎・変形性関節症に対する効果や抗炎症作用なども報告されている。3)一方、間質性膀胱炎に対する長期投与で黄斑変性の頻度がやや増加するといった問題も提起されており、今後注意深いフォローが必要である。

### 研究協力者

戸松俊治 (duPont小児病院)

#### A. 研究目的

酵素補充療法はムコ多糖症に一定の治療効果を認めるが、骨軟骨・関節症状の改善は十分ではない。ポリ硫酸ペントサンナトリウム (NaPPS) は骨軟骨・関節症状の改善が期待されているが、まだその評価は定まっていない。現在、分担研究者らは臨床治験第III相に向けて準備を進めているが、これまでのヒトへの臨床応用の報告例と、最近新たに報告された関節炎・炎症・眼科的問題等について文献的考察を行ったので報告する。

#### B. 研究方法

分担研究者・研究協力者、および海外の研究者がこれまでに実施したNaPPSに関する研究成果について検索・レビューし、検討課題を明らかにする。

##### (倫理面への配慮)

文献的調査のため、該当せず

#### C. 研究結果

1) NaPPSに関する文献数 (PubMed, full text)

Interstitial cystitis (IC) は米国で認可された治療対象疾患であるため、各年代を通じて多く報告されていた。ヘパリン類似物質として古くから使用されており文献が多い。免疫炎症反応への作用機序に関する基礎研究も増加している。獣医学領域からも関節炎治療薬として一定数の研究が報告されている。MaculopathyはICに対する長期投与に関連する有害事象として近年報告されており、注意が必要と考えられた。

検索ワード	文献数
NaPPS	579
+ interstitial cystitis	179
+ heparin	162
+ maculopathy	54
+ inflammation	44

+ arthritis	40
+ veterinary medicine	19
+ MPS	6

2) ムコ多糖症に関する文献

対象	病型	投与方法 (ヒト換算)	文献
rat	VI	4mg/kg/d PO	i
rat	VI	4mg/kg/d PO, 1~4mg/kg/w SC	ii
dog	I	1.6mg/kg/d PO, 1.6mg/kg/2w SC	iii
ヒト	I	1~2mg/kg/w, 2w SC	iv
mou se	IIIA	1~2mg/kg/w SC, 持続 脳室投与	v
ヒト	II	1mg/kg/w SC	vi

文献i) MPS-VI型ラットを用いて9ヶ月間のNaPPS治療を行った結果、TNF- $\alpha$ 、MIP-1 $\alpha$ などの減少、ラットの行動改善、目・鼻の分泌物減少、気管変形の軽減、頭蓋骨形状・不正咬合・骨密度の改善などが明らかとなった。(Schuchman, PLoS One 2013;8:e54459)

文献ii) MPS-VI型ラットに対する週1回のNaPPS皮下注は、経口投与と同等かそれ以上の治療効果をもたらした。炎症マーカーの減少、歯列・頭蓋骨の改善、気管変形の減少、運動能力向上、GAG減少、持久力向上、関節軟骨・骨の改善など。(Frohbergh, PLoS One 2014;9:e100882)

文献iii) MPS I型犬へのNaPPS投与により、尿・組織中炎症性サイトカインおよびGAG貯蔵量の減少、頸動脈・大動脈の炎症抑制が認められ、補助的または単独治療として有用と考えられた。(Simonaro, PLoS One 2016;11:e0153136)

文献iv) 成人MPS-I型患者4名に対して、NaPPS1mg/kg/wもしくは2mg/kg/wを各2名に週1回12週間投与、その後は隔週で12週間投与した。全患者に良好な忍容性が確認され、尿中GAG濃度の低下、関節可動域

と痛みの改善を認めた。(Hennermann, J *Inherit Metab Dis* 2016;39:831-7)

文献v) MPS-IIIAマウスに対するNaPPS皮下注は、サイトカインレベルとマクロファージ浸潤を減少させ、脳の神経病理、炎症、行動にも有意な影響を与え、多動/不安および学習行動に有意な改善を認めた。脳室内持続投与群では、このような効果は得られなかった。(Crivaro, *PLoS One*. 2019;14:e0217780)

文献vi) 3名の成人MPS-II型患者に投与し、認容性に問題がなかった。炎症性サイトカインの減少を認めたが、GAGの低下は明らかでなかった。(Orie, *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4):226)

### 3) 関節炎に関する文献

文献i) NaPPSは変形性膝関節症患者の膝痛をブロックする治療薬として期待されている。NaPPSは痛みのメディエーターであるNGFの放出を抑制し、変形性膝関節症に伴う疼痛を改善する作用があることが示唆された。(Stapledon, *PLoS One* 2019;14:e0222602)

文献ii) ヒアルロン酸にNaPPSを結合させたポリオンコンプレックスナノ粒子を変形性関節症の治療薬として経皮投与する方法は、変形性関節症に対する新しい治療アプローチとなることが期待される。(Solanki, *Med Hypotheses*. 2021;157:110713)

文献iii) コラーゲン皮内注射によって作成したラットの関節炎モデルに対して、20  $\mu$ g/g体重のNaPPSを毎日皮下投与すると、関節炎の症状が効果的に抑制され、臨床スコア、病理組織、関節炎の重症度が有意に低下した。関節炎プロファイル、生体マーカー、破骨細胞マーカー、サイトカインの相対mRNAレベルのダウンレギュレーションが観察された。(Wijekoon, *Res Vet Sci*. 2019;122:179-85)

### 4) 炎症に関する文献

文献i) ERTを導入して必ずしも完全に健康な状態に戻るわけではなく、炎症をターゲットにした補助的治療法は患者にとって適切な選択肢となる可能性がある。ファブリー病、ゴーシェ病患者の培養単核細胞をNaPPSに曝露した結果、炎症性サイトカインの産生を抑制するのに有効な分子であることが示された。(Crivaro, *PLoS One*. 2019;14:e0217780)

文献ii) PPSは、感染細胞株において、HTLV-1の複製・伝播抑制効果、感染T細胞の遊走抑制効果を示し、抗HTLV-1作用を示すことが明らかになった。さらに、2つのHTLV-1マウスモデルから得られた結果は、PPSがin vivoでHTLV-1感染と炎症発生を抑制することを示している。(Yasunaga, *J Virol*. 2019;93:e00413-9)

### 5) Maculopathyに関する文献

文献i) 間質性膀胱炎に対するNaPPS使用群と未使用群を比較したところ、非定型黄斑症の増加が5年後では有意差を認めなかったが、7年後で有意に増加した。(Jain, *Br J Ophthalmol*. 2020;104:1093-7)

文献ii) PPS関連黄斑症では薬剤中止後も機能的および構造的な障害が進行し続けることを示唆している。これらの所見を他のPPS関連黄斑症患者に一般化できるかどうか、また、より長い追跡調査によってその後の疾患の経過を決定できるかどうかを判断するために、追加の研究が必要である。(Jung, *JAMA Ophthalmol*. 2023:e226093)

## D. 考察

ヒトのムコ多糖症に対するNaPPSの治療効果については動物モデルほど明瞭ではないが、I型、II型に対して関節症状の緩和が認められている。また関節炎・変形性関節症に対する検討や抗炎症作用なども報告されている。一方、黄斑変性の頻度がやや増加するといった問題も提起されており、今後注意深いフォローが必要である。

## E. 結論

ムコ多糖症に対するNaPPSの効果とその機序、注意点などの情報が徐々に蓄積されつつある。これらの情報をもとに、新薬開発を進めてゆきたい。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

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  
移行期医療・移行支援プログラム作成のための予備調査  
-ファブリー病の男女における臨床的特徴-

分担研究者：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]

## 研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である  $\alpha$ -galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3：別名 Gb-3、CTH) などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心臓肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式は X 連鎖性遺伝であり、X 染色体を 1 本しか持たない男性で発症し、X 染色体を 2 本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。

本研究では、ファブリー病の診療ガイドラインおよび移行プログラムの作成にあたりファブリー病男女 78 症例の臨床的特徴の検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理的シャペロン療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになるとともに、これらの解析結果をもとに、移行支援プログラムの作成を行ってゆく。

## A. 研究目的

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である  $\alpha$ -galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3：別名 Gb-3、CTH) などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心臓肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式は X 連鎖性遺伝であり、X 染色体を 1 本しか持たない男性で発症し、X 染色体を 2 本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。

ファブリー病に対する治療薬は、酵素補充療法として、agalsidase alfa、agalsidase beta、agalsidase beta BS の 3 製剤、および、薬理的シャペロン療法として Migalastat の 1 製剤が市販されている。

本研究では、移行支援プログラムの作成にあたり予備調査としてファブリー病男女 78 症例の臨床的特徴の検討を行った。

このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理的シャペロン療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。また、これらの解析結果をもとに移行期医療・移行支援プログラムの作成を行ってゆく。

## B. 研究方法

### 1. 対象

名古屋セントラル病院に通院中または通院歴のあるファブリー病と診断された男女 78 例について解析を行った。なお、E66Q 遺伝子変異の症例は対象

外とした。

### 2. 方法

各所見は初診時に測定した。身体症状としては胸痛、胃腸障害、耳鳴、難聴、めまい、精神障害、発汗障害、四肢疼痛、被角血管腫、角膜混濁の 10 項目について調査を行った。症状については問診にて聴取を行ったほか、耳鳴、難聴、めまいは耳鼻咽喉科の専門医、被角血管腫、角膜混濁は眼科の専門医による診察によって評価した。

一方、心機能については心臓超音波検査での測定結果をもとに解析した。左室拡張末期径 (LVDd)、左室後壁厚 (LVpww)、左心房径 (Lad)、心室中隔厚 (IVSd)、左室駆出率 (LVEF) を計測した。また、Fridewald の計算式から左室心臓重量を推定し、身長 (m) より左室心臓重量係数 (LVMI) を算出した。加えて胸部レントゲン像での心胸郭比、血液検査での eGFR、BNP についても比較検討を行った。心機能の解析の際に当院初診時の年齢が 29 歳以下の患者を 1 群、30～49 歳の患者を 2 群、50 歳以上を 3 群として各群の比較を行った。有意差検定は身体症状については  $\chi^2$  乗検定、心機能に関しては分散不平等と仮定した t 検定を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「臨床試験に関する倫理指針」に基づき、名古屋セントラル病院の倫理委員会の承認を得て行った。解析にあたり個人が特定できるような情報は使用していないことから倫理的問題はないと考えられる。

## C. 研究結果

身体症状のうち、男女それぞれの胃腸障害 (48.5% vs 21.3%,  $p=0.010$ )、耳鳴 (56.8% vs 31.9%,  $p=0.022$ )、発汗障害 (79.4% vs 15.2%,  $p<0.001$ )、四肢疼痛 (81.3% vs 40.4%,  $p<0.001$ )、被角血管腫 (57.1% vs 6.7%,  $p<0.001$ ) の 5 項目に関しては男性の有症率が有意に高かった。女性のほうが有意に有症率の高い症状は認められなかった。とりわけ発汗障害や四肢の疼痛、被角血管腫は男女差が顕著であった。このことはファブリー病の若年男性において末梢神経、末梢血管に著明な症状を引き起こしていると考えられる。

心臓超音波検査の結果、いずれの計測値も男女関係なく高齢者ほど心臓の肥厚が認められた。特に 3 群では、左心房径 (44.7mm vs 35.6mm,  $p=0.025$ )、左室後壁径 (17.7mm vs 11.6mm,  $p=0.019$ ) はともに男女間に有意な差が認められた。また、1 群においては、左心房径、左室拡張末期径は男女とも正常値範囲内ではあったが、男女に有意な差が認められ、2 群においては、いずれの項目に関しても男女差が認められなかった。

左室心臓重量係数は、1 群 ( $36.7\text{g}/\text{m}^2.7$  vs  $28.5\text{g}/\text{m}^2.7$ ,  $p=0.007$ ) および 3 群 ( $112.6\text{g}/\text{m}^2.7$  vs  $64.6\text{g}/\text{m}^2.7$ ,  $p<0.001$ ) にて有意差があった。一方で左室駆出率は全症例で 40% 以上であり、駆出率低下は認められなかった。

BNP に関してはいずれの群でも男女で差は見られなかったが、2 群から 3 群にかけて急激に増加していた。心胸郭比についてもいずれの群でも差が認められなかった。

eGFR に関しては男女とも高齢者ほど低下が認められた。若年者の 1 群においては男女ともに eGFR 値が高く ( $175.4\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  vs  $111.9\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ,  $p=0.045$ ) 腎機能が保たれていたが、加齢に伴い 3 群においては、男女とも低下し、特に男性では女性に比べ有意に eGFR の低下が認められた ( $22.3\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  vs  $63.9\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ,  $p=0.017$ )。

#### D. 考察

身体症状のうち、胃腸障害、耳鳴、発汗障害、四肢疼痛、被角血管腫の 5 項目については男性の有症率が有意に高く、このことは責任遺伝子の変異が X 染色体であることから自然である。一方、他の症状では女性にも症状が認められたことから女性においてもファブリー病は症状が発生する疾患であると言える。発生の初期段階で生じる X 染色体不活化はランダムに起こる。そのため、理論上半数の細胞では変異遺伝子が活性化されていることになる。症状が女性に見られることから、ファブリー病では神経系や血管系の細胞に対して negative selection が必ずしも働くわけではないことが示唆される。

心重量に関しては、1 群および 3 群で男女に有意

な差が認められた。1 群の差は性差による生理的なものである可能性もあるが、先行論文 (金光, 1978) では有意な男女差を認めなかった。このことから男性では心臓リモデリングがより早期に始まっていることが示唆された。しかしながらその後 2 群の期間においては男女差がないことから女性の心臓リモデリングは 1 群から 2 群にかけて、すなわち 20 歳代~30 歳代に生じると推定される。男性患者では 1 群から 2 群にかけての間、顕著な悪化が認められなかった。これは腎や末梢血管などが心負荷を軽減させる代償的応答を起こしている可能性がある。しかしながら 2 群から 3 群にかけては著明に増悪が見られる。これと関連していると考えられるのが、腎機能である。先行研究において 2 群の期間において腎機能が徐々に低下していくことが知られている。また末梢血管のより顕著な損傷によって 2 群から 3 群にかけての期間に男性患者の心臓の壁肥厚は一層増悪すると考えられる。

現在ファブリー病は酵素補充療法によって症状の増悪予防、改善が期待されている。しかしながらいつから酵素補充療法を始めれば良いかに関しては明確な基準がない。本研究から男性においては少なくとも 20 歳以前から酵素補充療法を始める必要があると考えられる。女性においては 29 歳以下で心臓リモデリングが生じていないことから 20 歳代~30 歳頃から開始する必要があると示唆される。しかし、先行研究で小児において酵素投与を行ったところ四肢疼痛など症状の改善を認めたという報告もあり、有症状患者ではより早期からの治療が効果的であると推察される。

#### E. 結語

今回、症例数は限られていたものの、ファブリー病男女 78 症例の臨床的特徴の検討を行った。本研究は、現在行われている酵素補充療法や薬理学的シヤペロン療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになるとともに、これらの解析結果をもとに、移行期医療・移行支援プログラムの作成を行ってゆく。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 坪井一哉: QOL、疼痛に対する効果. “ファブリー病 UpDate 改訂版 2” 衛藤義勝、大橋十也 編. 診断と治療社, pp210-212, 2021

2) 坪井一哉: 皮膚、自立神経症状に対する効果. “ファブリー病 UpDate 改訂版 2” 衛藤義勝、大橋十也 編. 診断と治療社, pp213-215, 2021

- 3) 坪井一哉: ファブリー病 子供たちの叫びが聴こえますか? “月刊母子保健 11月号” ヴィトゲン社. pp10-11, 2021
- 4) 坪井一哉: ファブリー病. “脳神経内科学レビュー2022-2023” 鈴木則宏 監修、永田栄一郎、伊藤義彰 編. 総合医学社, pp354-360, 2022
- 5) 坪井一哉: ライソゾーム病の治療とマネジメント. “Annual Review 神経 2022” 鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原聡、塩川芳昭 編. 中外医学社, pp233-239, 2022
- 6) 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.* 133(3):277-288, 2021
- 7) Takaaki Sawada, Jun Kido, Keishin Sugawara, Shirou Matsumoto, Fumio Takada, Kazuya Tsuboi, Akira Ohtake, Fumio Endo, Kimitoshi Nakamura.: Detection of novel Fabry disease-associated pathogenic variants in Japanese patients by newborn and high-risk screening. *Mol Genet Genomic Med.* 8(11):e1502, 2020
- 8) Kazuya Tsuboi 1, Tamotsu Kanzaki.: Skin Lesion in Fabry Disease. *Brain Nerve.* 71(4):354-359, 2019
- 9) Fei Wang, Hiroshi Yamamoto, Tadao Yoshida, Satofumi Sugimoto, Masaaki Teranishi, Kazuya Tsuboi, Michihiko Sone.: Otological aspects of Fabry disease in patients with normal hearing. *Nagoya J Med Sci.* 81(3):469-475, . 2019
- 10) Katsuta H, Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Correlations Between Serum Cholesterol and Vascular Lesions in Fabry Disease Patients. *Circ J.* 2018 Oct 3. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0378.
- 11) Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017 Jun 7;18(1):43. doi: 10.1186/s40360-017-0152-7.
- 12) 坪井一哉. ファブリー病. 神経治療 9: 288-292, 2018
- 13) 坪井一哉, 神崎保. ファブリー病の皮膚病変. *BRAIN and NERVE* 74(4): 354-359, 2019
- 14) 坪井一哉. 脳神経内科 91(2): 233-240, 2019
- 2. 学会発表**
- 1) 坪井一哉, 山本浩志, 泉本真孝. 心肥大を伴ったヘテロ型ファブリー病 2 例の剖検所見. 第 75 回日本交通医学会総会. 2021
- 2) 坪井一哉. 日常診療に潜むファブリー病～見逃さないための 7 つのポイント～. 第 76 回日本交通医学会総会. 2022
- 3) 坪井一哉, 山本浩志. Detection of Mulberry Bodies using Imaging Flow Cytometry. 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会. 2022
- H. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に対する医療提供体制の都道府県別現況調査

研究分担者 松田純子 [川崎医科大学 病態代謝学 教授]

### 研究要旨

2015年1月に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、各都道府県に難病診療の拠点となる医療機関を整備し、難病が疑われる患者をスムーズに診断、治療できる診療体制を構築することが求められている。小児期に発症する希少難病であるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病（LSD/PD）の診療においても、日本国内に拠点病院を配置し、早期診断、早期治療ができる体制を構築することが急務である。本研究では、難病情報センターホームページ（<https://www.nanbyou.or.jp/>）に掲載されている各都道府県の難病診療連携拠点病院79病院および難病医療拠点病院5病院の計84病院に対して、LSD/PD診療に関する調査票を郵送し、返送された調査票の内容を集計・解析した。難病診療連携拠点病院28施設（回答率 33.3%）から回答が得られ、LSD/PDの難病医療提供体制が整備されていたのは、ホームページ内でのLSD/PDの疾患別医療提供病院一覧の公表が5施設（18%）、LSD/PD関連の研修会の開催が2施設（7%）であった。また、衛藤班で指定されたLSD/PD診療拠点病院（16病院）との連携が「あり」と回答のあったのは6施設（21%）と少数にとどまっていた。一方、LSD/PDの診療における問題点として、①専門外の医師がLSD/PDを疑った場合の相談窓口の開設、②スムーズな検査（酸素活性検査や遺伝子検査など）の提出システムの構築、③成人のLSD/PD患者を総合的に診療できる医師の育成、④LSD/PD患者のトランジション体制の構築、⑤LSD/PD医療提供施設の集約化、などの指摘があった。これらの結果から、LSD/PD診療体制の現況は十分とはいいがたく、医師個人の手探りのネットワークに依存した診療が行なわれていることがわかった。持続可能な、より良いLSD/PDの診療体制を構築・整備していくためには、衛藤班で指定されたLSD/PD診療拠点病院（16病院）の役割（相談窓口、検査体制、集約治療）の強化と、難病コーディネーターなどの整備が先行して進んでいる各都道府県の難病診療連携拠点病院との連携強化が必要と考えられた。

### A. 研究目的

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病（LSD/PD）は、きわめて希な、多くが小児期に発症する難病である。酵素補充療法や基質合成抑制療法、シャペロン療法、骨髄移植などの有効な治療法の確立をうけて、日常診療の流れの中で、早い段階で鑑別疾患にあげ、いかに早期診断、早期治療に結び付けることができるかがますます重要になっている。

2015年に施行された難病法に基づく難病対策基本方針により、2018年度以降、各都道府県に難病診療連携拠点病院が整備され、難病が疑われる患者がスムーズに医療を受けることができる診療体制の構築が進められている。しかし、より疾患頻度の高い神経難病に重点が置かれる傾向にあり、小児期発症の希少難病であるLSD/PDの診療体制は十分に構築されているとは言えない。加えて、LSD/PDを専門とする医師の数は十分ではなく、必ずしも難病診療連携拠点病院に専門医がいるとは限らない。そこで、衛藤班では、LSD/PDの早期診断、早期専門的治療のできる体制を構築するために、LSD/PDを専門とする小児科医、内科医のいるLSD/PD診療拠点病院（16病院）を指定した。

本研究では、各都道府県の難病診療連携拠点病院を対象に、LSD/PDに対する診療提供体制の現況調査を行い、LSD/PD診療の地域別の現況と課題を把握することを目的とした。

### B. 研究方法

難病情報センターホームページ（<https://www.nanbyou.or.jp/>）に掲載されている各都道府県の難病診療連携拠点病院79病院および難病医療拠点病院5病院の計84病院に対して調査票を郵送し、返送された調査票の内容を集計・解析した。

#### （倫理面への配慮）

川崎医科大学・同附属病院倫理委員会により、本研究（研究課題名：ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病に対する医療提供体制の都道府県別現況調査）の審査を受け、研究実施の許可を得た（承認番号 5777-01）。

### C. 研究結果

#### （1）基本調査項目

1) 回答のあった難病診療連携拠点病院数：  
28施設（回答率 33.3%）

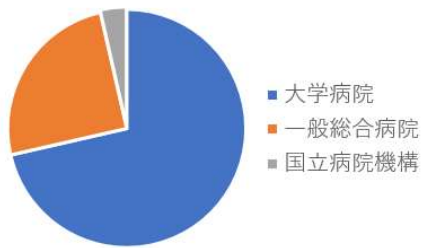
2) 回答施設の種類：

大学病院	20施設
一般総合病院	7施設



国立病院機構 1施設

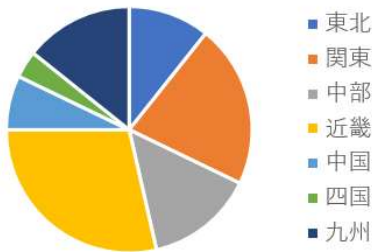
回答施設（種類別）



・回答施設の所在地域：

東北 3施設  
 関東 6施設  
 中部 4施設  
 近畿 8施設  
 中国 2施設  
 四国 1施設  
 九州 4施設

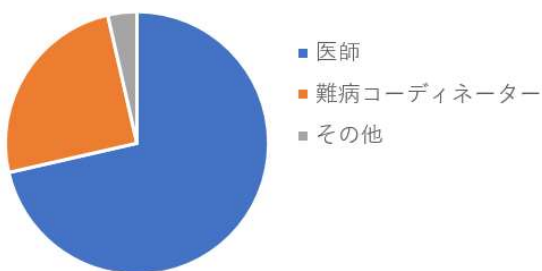
回答施設（地域別）



3) 回答者の職種：

医師 20名  
 難病コーディネーター 7名  
 その他 1名

回答者の職種



・回答医師の診療科

小児科 16名  
 脳神経内科 4名

4) 難病診療連携拠点病院指定年月日

回答施設数 23施設  
 2015年 2施設  
 2018年 9施設  
 2019年 9施設  
 2020年 2施設

2022年 1施設

5) HP作成：

あり 22施設  
 なし 6施設

6) 疾患別の難病医療提供体制の整備：

あり 10施設  
 なし 18施設

・疾患一覧のHP上での公表：

あり 6施設  
 なし 22施設

・LSD/PDの疾患一覧の公表：

あり 5施設  
 なし 23施設

7) 定期的な研修会の開催：

あり 5施設  
 なし 23施設

・LSD/PDをテーマとした研修会の開催：

あり 2施設  
 なし 26施設

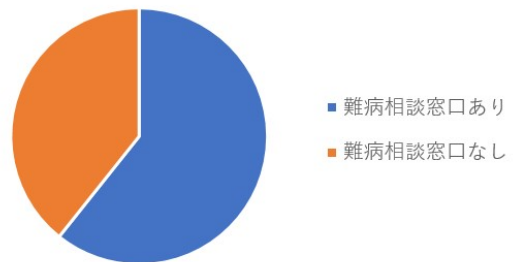
・LSD/PDをテーマとした研修会の詳細

- ① ファブリー病セミナー（年1回、地域医療機関向け）
- ② 拠点病院における難病の取組み
- ③ 症例報告
- ④ IRUDの現状と展望
- ⑤ 難病の就労支援

8) 難病相談窓口の整備：

あり 17施設  
 なし 11施設

難病相談窓口



9) LSD/PD相談件数：

7施設 168件

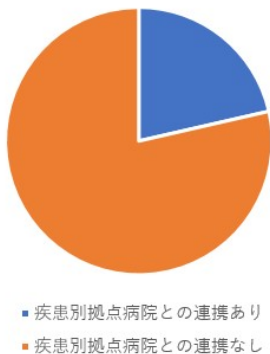
・LSD/PD相談の詳細：

- ① ライソゾーム病：40歳台、社会制度について
- ② ライソゾーム病：36歳、精神的相談・治療方法等不明への不安、社会制度について
- ③ ライソゾーム病：35歳、家族や周囲の人の無理解、患者会でのコミュニケーション問題
- ④ ライソゾーム病：コーディネーター対応1例
- ⑤ 白質ジストロフィー：19歳、小児科、高額療養費について
- ⑥ ムコ多糖症：32歳、耳鼻科
- ⑦ ムコ多糖症：数例
- ⑧ ファブリー病：35歳、腎臓内
- ⑨ ファブリー病：22歳、脳神経内科、歯科口腔外科（院内連携）
- ⑩ ファブリー病：37歳、循環器内科（他県より転入された方へ、変更申請の手続き等の説明）
- ⑪ ファブリー病：50歳台、遺伝診療部（ファブリー病以外の指定難病の病状進行に伴う生活支援や相談窓口について）
- ⑫ ポンペ病：1例
- ⑬ 副腎白質ジストロフィー：22歳、小児科、災害時個別支援計画の作成について（保健所と連携）。訪問看護指導書の作製と訪問報告書の受領

#### 10) 疾患別診療拠点病院との連携：

あり 6施設  
なし 22施設

疾患別拠点病院との連携



・疾患別診療拠点病院との連携の詳細：

- ① 疾患分野別拠点病院と協力病院やかかりつけ医との間で情報の共有、患者の紹介と受け入れを行っている。
- ② 神経難病、循環器系、腎疾患、小児科の各領域においては医師レベルでの連携（紹介・逆紹介）あり。
- ③ 脳神経内科疾患については、専門協力病院と連絡会を持つなど連携している。
- ④ 滋賀県難病医療連携協議会・運営会議において、情報共有などの連携を行っている。
- ⑤ 患者情報の連携については疾患にかかわらず、診療情報提供書などを用いて行っている。
- ⑥ 各病院に難病センター（難病の窓口）を設置し、難病の事業担当者を配置して、連携を進めている。

⑦ 奈良医大が拠点病院として全ての疾患群の対応を行い、支援病院、協力病院の対応可能な疾患群について、紹介・逆紹介を行い、連携を行っている。代謝系疾患、染色体または遺伝子に変化を伴う症候群、聴覚平衡機系疾患については奈良医大のみが対応している。

#### (2) 自由記載項目

1) あなたの地域におけるLSD/PDの医療（診断・治療・研究・トランジション）連携に関する取り組みを教えてください。

- ① 相談窓口の設置、病態に合わせた治療の実施、かかりつけ医と難病医療拠点病院との連携（情報共有）など。
- ② 宮崎県では新生児の有料の拡大マスキング検査にて、ポンペ病、ファブリー病、ムコ多糖症（Ⅰ、Ⅱ）、副腎白質ジストロフィーの酵素活性測定が行われている。これらの疾患については、検査元の組織と連携を取りながら、新生児以外の症例についても検査を施行している。
- ③ ファブリー病に関しては、親や親族が傷病者や保因者であることから、内科と連携体制を構築し、成人の検査を実施している。
- ④ ライソゾーム病の専門医などとワーキンググループをつくり、専門病院と地域医療とのネットワーク作りに務めている。
- ⑤ オプショナルスクリーニングにおける精密検査の実施（ゲノム医学科中心）。
- ⑥ 大学病院との治験連携。
- ⑦ 小児科より連携を依頼された場合に、受け入れている。
- ⑧ ファブリー病ワンストップ外来
- ⑨ 診断については、秋田大学（小児科）が窓口となり、全国の診断検査施設との診断連携を務めるように努力している。
- ⑩ 代謝系疾患についての対応を表明しているのは奈良医大のみ。診断には、他大学・研究機関への相談・分析依頼が必要である。治療については全国の専門機関と連携しながら治療を行っている。
- ⑪ 診断・治療・研究については熊本大学病院において行われている。
- ⑫ トランジションが困難な状態である。
- ⑬ トランジションは基本的に大学病院内の診療科間で行われている。

2) LSD/PDを含む小児難病医療提供体制に向けて、課題だと感じていることを教えてください。

- ① 疾患が稀で、検査が特殊でわかりにくく（どこに、どのような検査が提出できるかなど）、専門医療機関以外だと検査を出すタイミングも遅れてしまい、診断が遅れがちになる症例がある。
- ② 診断への検査提出のアプローチが容易になるような、全国的なシステム作り（通常の診療で判断が可能な状態にすること）。
- ③ 診療についての道筋がわからないものも多いので、対応できる医療施設の集約化が望ましい。
- ⑤ 希少疾患としての地域での情報周知。

- ⑤ 専門医の育成。
- ⑧ 長時間の説明に対する診療報酬などの裏づけがない。
- ⑨ ERTにおいて酵素製剤が高価で、薬価差益がない。
- ⑩ 在宅ERTにおいて、医療機材などに対し診療報酬でまかなえない。
- ⑪ 救急対応が地域で難しいため（大学病院など）在宅時の保護者、支援者に不安がある。
- ⑫ 専門病院の主治医と患者・家族の長年のかかわりから、一体感が強く、地域医療に目をむけない事例がある。
- ⑬ 小慢→成人になると、難病指定がなくなるものがあり、助成費が異なるため、親にとっては不安と負担がある。
- ⑭ 他科との診療連携が必要な症状があった場合に院内で対応できない場合がある。
- ⑮ 小児→成人への移行がうまくできていない（特に医療的ケアが必要な児の場合）。
- ⑯ 神経症状や発達、医療的ケアが必要な患者の成人科への移行が進んでいない点。
- ⑰ トランジションができない（60代の方も小児科でみている）。
- ⑱ 成人で総合的に診療する医師の不在。
- ⑲ トランジション先も主科をどこにすべきかの判断が難しい。

### 3) 研究班に期待することを教えてください。

- ① 未診断患者の相談窓口の開設。
- ② 患者紹介に関するネットワーク構築。
- ③ 専門以外の医師が疾患を疑った場合、簡単に検査が提出できるような（どこに、何を）情報サイトの構築。
- ④ どの施設でも診断が可能となる検査体制の整備。
- ⑤ 診断にかかる酵素活性検査や遺伝子検査について相談窓口を整備してスムーズに診断できるようにしてほしい。
- ⑥ 指定難病診療に関する一般人への周知及び疫学的調査。
- ⑦ 診療に関する情報（治療薬など）の広報。
- ⑧ 治療・診療に関する管理料・紹介料の充実により、診療に関わる病院が増えるしくみの構築。
- ⑨ 難病の外来診療は一般診療の延長線上でなく、全く別個のものとして十分な時間と人員を取って行える体制の構築。
- ⑩ 実際にトランジションがうまく行われている地域や施設の事例の紹介。

### D. 考察

本研究では、難病情報センターホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp/>) に掲載されている各都道府県の難病診療連携拠点病院79病院および難病医療拠点病院5病院の計84病院を対象にLSD/PD診療に関するアンケート調査を実施し、結果を集計・解析した。

難病診療連携拠点病院28施設（回答率 33.3%）から回答が得られ、LSD/PDの難病医療提供体制が整備されていたのは、HPでのLSD/PDの疾患別医療提供病院一覧の公表が5施設（18%）、研修会の開催が2施設

（7%）であった。また、衛藤班で指定されたLSD/PD診療拠点病院（16病院）との連携がなされていたのは6施設（21%）と少数にとどまっていた。

難病診療連携拠点病院の抱えるLSD/PD診療における課題として、①専門外の医師がLSD/PDを疑った場合の相談窓口の開設、②酵素活性検査や遺伝子検査などのスムーズな検査提出システムの構築、③成人のLSD/PDトランジション患者を総合的に診療できる医師の育成、④LSD/PD医療提供施設の集約化、などの課題が上げられた。

これらの結果より、現況におけるLSD/PD診療体制は十分とはいいがたく、医師個人の手探りのネットワークに依存した診療が行なわれていることがわかった。持続可能な、より良いLSD/PD診療体制を構築・整備していくためには、衛藤班で指定されたLSD/PD診療拠点病院（16病院）の役割（相談窓口、検査体制、集約治療）の強化と、難病コーディネーターなどの整備が先行して進んでいる各都道府県の難病診療連携拠点病院との連携強化が必要と考えられた。

### E. 結論

現況におけるLSD/PD診療体制は十分とはいえない。LSD/PD診療拠点病院（16病院）の役割（相談窓口、検査体制、集約治療）の強化と、難病コーディネーターなどの整備が先行して進んでいる各都道府県の難病診療連携拠点病院との連携強化が必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Watanabe T, Suzuki A, Ohira S, Go S, Ishizuka Y, Moriya T, Miyaji Y, Nakatsuka T, Hirata K, Nagai A, **Matsuda J**. The Urinary Bladder is Rich in Glycosphingolipids Composed of Phytoceramides. **J Lipid Res.** 63 (12) 100303, 2022.

2) **松田純子**. 代謝性疾患と神経内科：シアリドシス・ガラクトシアリドシス. **脳神経内科** 97 (3) 304-311, 2022.

3) Suzuki A, Silsirivanit A, Watanabe T, **Matsuda J**, Inamori K, Inokuchi J. Mass Spectrometry of Neutral Glycosphingolipids. **Methods Mol Biol.** 2613, 127-144, 2023.

4) Ota A, Morita H, Naganuma T, Miyam Nojiri K, **Matsuda J**, Kihara A. Bifunctional DEGS2 has higher hydroxylase activity toward substrates with very-long-chain fatty acids in the production of phytosphingosine-ceramides. **J Biol Chem.** 104603 2023. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104603. Online ahead of print.

## 2. 学会発表

- 1) **松田純子**、渡邊昂、鈴木明身、郷慎司、大平伸、石塚佑太、森谷卓也、宮地禎幸、永井敦。膀胱移行上皮には炭素数20の長鎖塩基からなるフィトセラミド構造をもつスフィンゴ糖脂質が豊富に存在する。第64回日本脂質生化学会（東京）2022年6月23-24日。
- 2) **松田純子**。哺乳動物に存在するフィトセラミド（植物型セラミド）の謎を解き明かす。第60回岡山バイオアクティブ研究会（岡山）7月5日。招待講演。
- 3) **松田純子**。小児期発症内分泌代謝疾患の移行期医療（トランジション）の重要性～自験例から考える～第23回日本内分泌学会中国支部学術集会（岡山）2022年9月3日。招待講演。
- 4) **松田純子**、渡邊昂、石塚佑太、荻野佳代、小田孔明、成田綾、中野貴司。進行性の視力障害と後彎症に対して治療介入を行ったガラクトシアリドーシスの1例。第63回日本先天代謝異常大会（熊本）

2022年11月24-26日。

- 5) 渡邊 昂、郷 慎司、石塚佑太、坪井一人、小野綾可、**松田純子**。サポシンD欠損 *Twitche*rマウスの神経病態解析。第63回日本先天代謝異常大会（熊本）2022年11月24-26日。
- 6) 石塚佑太、渡邊昂、**松田純子**。サポシンD変異ニューロンの凍結セルバンク作成と解析。第63回日本先天代謝異常大会（熊本）2022年11月24-26日。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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

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関する研究

研究分担者 下澤 伸行 [岐阜大学・高等研究院・特任教授]

### 研究要旨

副腎白質ジストロフィー（ALD）を含むペルオキシソーム病に関して、3つの課題で成果を挙げた。

- ① 診療ガイドラインの改訂：日本先天代謝異常学会と日本神経学会の共同編集にてCQ4、BQ14、最新のトピックス4項目を分担して作業を進め、次年度の発刊を予定している。
- ② 早期診断体制の構築：岐阜大学で実装した保険診療による早期診断検査は順調に稼働している。令和4年度の診療報酬改訂で追加されたペルオキシソーム病遺伝学的検査についても、岐阜大学におけるペルオキシソーム代謝産物の測定から効率的に遺伝学的検査に繋げる体制を構築し、迅速かつ正確な診断を提供している。またALD新生児スクリーニング陽性者の精密診断も令和3年度の岐阜県、愛知県、宮崎県に加え、令和4年度より石川県、三重県、宮城県への提供を開始している。
- ③ 拠点病院の再編成：全国に準緊急的な移植が可能なALD移植拠点病院ネットワークを整備した。

研究協力者氏名（所属機関名・職名）

高島茂雄（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・准教授）  
豊吉佳代子（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・技術補佐員）  
大場亜希子（岐阜大学医学部附属病院・技術補佐員）

#### A. 研究目的

指定難病である副腎白質ジストロフィー（ALD）とペルオキシソーム病の国内診断体制を整備して早期診断、早期治療に繋げるとともに、新生児スクリーニングの国内導入を進め、疾患克服のための実装を目指す。そのために必要な保険診療による診断体制や移植拠点病院ネットワークを整備するとともに最新の医療情報を提供するための実践的な診療ガイドラインを改訂する。

#### B. 研究方法

##### ①診療ガイドラインの改訂

ALD診療ガイドライン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。具体的には最新のエビデンスをもとにBQ、CQ、推奨文を作成し、主治医が実践的に役立つ診断、評価、治療の項目に加え、療育、患者支援、遺伝カウンセリングなど最新のトピックスも加えて改訂する。

##### ②早期診断体制の構築

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、早期診断の必要性を啓発する。

(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、他県にも広め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)保険診療による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、令和4年度の診療報酬改定にて保険収載された各ペルオキシソーム病遺伝学的検査に繋げ、効率的な診断体制を構築する。

##### ③ALD診療拠点病院の再編成

準緊急的な移植が必要な大脳型ALD患者に対して、全国移植拠点ネットワークを構築し、全国診断拠点として迅速な診断から早期治療に繋げる。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに診断調査研究を進めている。

#### C. 研究結果

##### ①ALD診療ガイドラインの改訂

日本先天代謝異常学会と日本神経学会の共同編集として編集・SR委員を選出、スコープ、CQ、BQを作成し、文献検索、SR、推奨文作成を進めている。

##### ②早期診断体制の構築

(1)ALD早期診断のための疾患啓発：各医療機関からの診断相談対応や論文・学会発表等にて早期診断の重要性を啓発した。

(2)保険診療によるペルオキシソーム病診断実装：岐阜大学病院検査部難病検査室と衛生検査所岐阜大学高等研究院遺伝子検査室により、令和4年度は200検体以上の解析結果を全国に提供している。

(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令和3年度より開始し、全ての出産施設が契約し、希望者は全員受検可能となり、現在、受検率は80%を推移している。さらに愛知県、宮崎県に加えて今年度内に石川県、三重県、宮城県でのALD陽性者の精密診断検査に対応している。

(4) 保険診療によるペルオキシソーム病診断システムの構築：令和4年度の改訂にて保険診療にてほぼ全てのペルオキシソーム病の遺伝学的検査が可能になった。これを受けてかずさDNA研究所と協力してペルオキシソーム病の代謝産物の測定から効率的に遺伝学的検査に繋げて正確な診断が提供可能な体制を構築した。

#### ③ALD診療拠点病院の再編成

ALDの準緊急的かつ適切な造血幹細胞移植につなげるために全国ALD移植ネットワーク診断拠点・協力病院を分担研究者とともに構築した。

#### D. 考察

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。さらに今年度からALD以外のペルオキシソーム病の遺伝子診断が保険収載されており、代謝産物の測定から効率的に繋げて迅速、かつ正確な診断に寄与している。

#### E. 結論

ALDを含むペルオキシソ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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

① Takashima S, Fujita H, Toyoshi K, Ohba A, Hirata Y, Shimozawa N, Oh-Hashi K. Hypomorphic mutation of PEX3 with peroxisomal mosaicism reveals the oscillating nature of peroxisome biogenesis coupled with differ-

ential metabolic activities. *Mol Genet Metab.* 2022;137(1-2):68-80.

② Kato K, Yabe H, Shimozawa N, Adachi S, Kurokawa M, Hashii Y, Sato A, Yoshida N, Kaga M, Onodera O, Kato S, Atsuta Y, Morio T. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan, *Pediatric Transplantation* 2022;26:e14125.

③ Ikeda T, Kawahara Y, Miyauchi A, Niijima H, Furukawa R, Shimozawa N, Morimoto A, Osaka H, Yamagata T. Low donor chimerism may be sufficient to prevent demyelination in adrenoleukodystrophy, *JIMD Report* 2022;63:19-24.

④ 下澤伸行. ペルオキシソーム病. 小児内科 54, 2022 増刊号 小児疾患診療のための病態生理 3. 143-153

⑤ 下澤伸行. 副腎白質ジストロフィー. 脳神経内科診断ハンドブック 下畑亨良編 中外医学社. 東京. 2022

#### 2. 学会発表

① 下澤伸行：副腎白質ジストロフィー 新生児マススクリーニングの現状と課題. 日本小児科学会学術集会（第125回）分野別シンポジウム15 「拡大新生児マススクリーニングの展望と課題：新規候補疾患のエビデンス」（2022年4月17日 郡山市）

② 下澤伸行、高島茂雄、川合裕規、笹井 英雄、久保田一生、中田智彦、村松秀城、夏目 淳、伊藤哲哉、大西秀典：副腎白質ジストロフィー. 日本小児神経学会学術集会（第64回）企画シンポジウム6 「難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題」（2022年6月3日 高崎市）

③ 下澤伸行、高島茂雄、川合裕規、笹井英雄、久保田一生、松本英樹、堀友博、折居建治、鈴木康之、大西秀典：ライソゾーム病と副腎白質ジストロフィー. 日本先天代謝異常学会（第63回）シンポジウム「拡大スクリーニングの現状と課題」（2022年11月25日 熊本市）

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

ALD診療ガイドラインの作成

研究分担者 今中常雄 [広島国際大学・薬学部 客員教授]

2019年度版の診療ガイドラインを基本として、疾患概要、病態、症状・病型、診断基準、治療について追加、修正した。最新のトピックスとしては、新生児スクリーニング、新しい治療法、最新の病態解明研究の動向、AMNならびに女性発症者に対する治療戦略を取り上げた。ALDの病態、遺伝子治療、新生児マススクリーニング、病態のバイオマーカー、治療薬の開発等について最近の論文を検索し、重要な論文をピックアップして執筆した。今後、推奨文の作成を含めたガイドライン全体の確認と校正を行う。

### A. 研究目的

厚生労働省における難治性疾患政策研究事業では、特定疾患（難病）についての診療ガイドラインの策定を進めている。副腎白質ジストロフィー（ALD）について、客観的な評価に基づく診療ガイドラインを作成する。最新のエビデンスを取り入れて、疾患の概要ならびにBQ、CQと推奨文を作成し、主治医が実践的に役立つガイドラインとする。ALDの早期診断の推奨、ALDにおける適切な治療と管理の推奨、ALDの予後の改善を目的とする。

### B. 研究方法

関連論文を1次スクリーニングし、アウトカムの内容、益もしくは害、重要度を考慮した2次スクリーニングを行う。システマティックレビュー（SR）を経て、CQの推奨文を検討し、診療ガイドラインを作成する。最新のトピックスとしては、新生児スクリーニング、新しい治療法、病態解明研究の動向、AMNならびに女性患者の治療戦略などを取り上げる。

#### （倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認のもとに調査研究を進めた。

### C. 研究結果

2023年の改訂版出版を目指して診療ガイドラインがカバーする内容ならびにシステマティックレビューに関する事項を検討した。一方、最近のトピックスについて、新生児スクリーニングの諸外国の動向と国内の状況、遺伝子改変造血幹細胞による治療法の動向、AMNならびに女性発症者に対する治療戦略、最新の病態解明研究の動向を調査した。ミクログリアを介した炎症病変やBBBの障害、遺伝子治療の有用性と問題点、アメリカやオランダでの新生児スクリーニングの進展と留意点、神経病変のバイオマーカーとしての血漿neurofilament light chain定量の有用性など研究の進展が見られた。

### D. 考察

ALDの病態解析、新生児スクリーニングの有用性、脳白質病変の早期予測のためのバイオマーカーなど、診療ガイドライン作成のための調査を通して有用な知見が得られた。薬物治療に関しては今後の研究の進展が望まれる。遺伝子治療については、予後についてのデータの蓄積が待たれる。

### E. 結論

ALDについて、早期診断、早期介入ならびに適切な治療法の選択を可能にする診療ガイドラインの初稿がほぼ出来上がった。今後の改訂を経て完成版とし、日本先天代謝異常学会、日本精神神経学会の承認を得る予定である。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

##### 総説

1. Kawaguchi K., and Imanaka T.: Substrate specificity and the direction of transport in the ABC transporters ABCD1-3 and ABCD4. *Chem Pharm Bull.* (2022) 70, 533-539.

##### 原著論文

1. Sera Y., Sadoya M., Ichinose T., Matsuya S., Imanaka T., and Yamaguchi M.: SBDS interacts with RNF2 and is degraded through RNF2-dependent ubiquitination. *Biochem Biophys Res Commun.* (2022) 598, 119-123.

#### 2. 学会発表

1. 今中常雄：ペルオキシソームの形成・機能と遺伝病：ABCトランスポーターを中心に。第147回日本薬学会中国四国支部例会；2023 Jan 28；呉（Web）。

### H. 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

## 先進的治療法の導入

### 研究分担者

小林博司 [東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター遺伝子治療研究部 教授]  
小須賀基通 [国立成育医療研究センター 遺伝診療科 診療部長]

### 研究協力者

山形崇倫 自治医科大学 小児科学講座 教授  
成田綾 鳥取大学 脳神経小児科学講座 講師  
櫻井謙 東京慈恵会医科大学 小児科学講座 講師  
小林正久 東京慈恵会医科大学 小児科学講座 准教授  
山川裕之 慶応大学 循環器内科学講座 助教  
石垣景子 東京女子医科大学 小児科学講座 准教授  
大友孝信 川崎医科大学 分子遺伝医学教室 教授

### 研究要旨

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病に対して、国内外で行われている先進的治療法（遺伝子細胞療法とその他の治療法）について、確立した治療、治験、臨床試験、基礎研究などの現状を把握して、今後の治療戦略を計画し、我が国で実施可能な先進的治療法を、企業、患者会、医療従事者との関係構築のプランを立て、早期導入を目指す候補製品を推薦することを計画した。その結果、遺伝子治療製品では異染性白質ジストロフィ（MLD）に対する Libmeldy (EUで承認、Orchard Therapeutics)、副腎白質ジストロフィ（ALD）に対する eli-cell (US、EUで承認、bluebird bio社) 原発性シュウ酸血症1型に対する OXULUMO (EUで承認、Alnylam Pharmaceutical) が、すでに海外で承認を受け日本でも導入を検討すべき製剤として推薦された。非遺伝子治療製品ではムコ多糖症（MPS）II型に対する DNL310（米などで承認、Denali社）、Fabry病に対する Pegunigalsidase  $\alpha$  (Protalix biotherapeutics) が紹介された。

### A. 研究目的

- ライソゾーム病、ペルオキシソーム病に対して、国内外で行われている先進的治療法（遺伝子細胞療法とその他の治療法）について、確立した治療、治験、臨床試験、基礎研究などの現状を把握して、今後の治療戦略を計画する
- 我が国で実施可能な先進的治療法を、企業、患者会、医療従事者との関係構築のプランを立て、早期導入を目指す

### B. 研究方法

- 治験・臨床研究に関する以下の公開データベースを用いた情報収集による現状把握
  1. ClinicalTrials.gov
  2. EU Clinical Trials Register (EU CTR)
  3. Japan Primary Registry Network (JPRN)
  4. Japan Registry of Clinical Trials (J-RCT)
  5. UMIN-CTR
- 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  
(倫理面への配慮) 調査研究なので該当なし

### C. 研究結果

#### 遺伝子治療製品

Gaucher病 レンチウイルスベクターによる遺伝子導入造血幹細胞製剤 (LVV-HSC) アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) による脳槽内投与 (IT) 各1件  
副腎白質ジストロフィー (ALD) LVV-HSC 2件 LVV静注 (in vivo) 1件  
異染性白質ジストロフィー (MLD) LVV-HSC 2件うち1件はEUで承認  
グロボイド白質ジストロフィー (GLD, Krabbe病) AAV-IT 1件  
ポンペ病 LVV-HSC 1件 AAV 4件  
ムコ多糖症 (MPS) 1型、2型、3型に対するLVV-HSC など

Fabry病 LVV-HSC 1件 AAV 3件

#### 遺伝子治療製品以外

Gaucher病 1・3型に対する分子シャペロン、2型に対するアンブロキシール  
ALD クロロキンによる毒性緩和 (シーズ)  
MLD LVV-HSC 2件 うち1件はEUで承認  
GLD MIR219によるオリゴデンドロサイトレスキュー (シーズ)  
ムコリピドーシス アンチセンスオリゴでのエキソスキップ (シーズ)  
Pompe病 酵素補充療法 (ERT) 3件  
MPS 中枢系へ到達する酵素製剤 (BBB通過シグナル融合酵素・脳室内投与)  
NCL 新規治験3件 (硝子体内ERT、低分子経口薬等)  
Fabry病 PEG化ERT (Pegunigalsidase  $\alpha$ )、およびルセラスタットなどのSRT治験



ニーマンピック病C型 (NPC) シクロデキストリン髄注など18件 特記事項としてHSP70amplifer (分子シャペロン)、N-acetyl-L-leucineの効果

#### D. 考察

遺伝子治療では開発の進んでいる疾患とそうでない疾患の差が比較的明瞭であった。非遺伝子治療製品では比較的広い範囲で開発が進んでいた。その中から日本への導入の可能性のある製品を選択・推奨した。

#### E. 結論

遺伝子治療製品ではMLDに対するLibmeldy (EU), ALDに対するeli-cell (US) 原発性シュウ酸血症1型に対するOXULUMO (EU)がすでに海外で承認を受け日本でも導入を検討すべき製剤として推薦された。非遺伝子治療製品では MPS II型に対するDNL310 (Denali社)、Fabry病に対するPegunigalsidase  $\alpha$  (Protalix biotherapeutics) を実用化が近い製品として紹介された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

ファブリー病レジストリーに関する調査研究

研究分担者 [小林 博司 東京慈恵会医科大学遺伝子治療研究部 教授]  
[小林 正久 東京慈恵会医科大学小児科学講座 准教授]  
[櫻井 謙 東京慈恵会医科大学小児科学講座 講師]

研究協力者

角皆季樹 東京慈恵会医科大学小児科学講座  
森田麻子 東京慈恵会医科大学職員  
大橋早苗 東京慈恵会医科大学臨時職員

**研究要旨**

ライソゾーム病の患者数で最も多いファブリー病であるが、東京慈恵会医科大学小児科・酵素補充外来でも163名の患者登録を2012年から行っている。今後レジストリー構築を重ね、難病プラットフォームや他大学との連携も視野に入れて構築している。

**A. 研究目的**

ファブリー病に対する酵素補充や遺伝子治療なども含めた新規治療が実施された場合の基礎資料として使用するため構築している

**B. 研究方法**

患者の年齢、性別、使用している酵素の種類、開始時期などの基礎調査

患者の現状に関しては、DS3スコアシステムを基礎としたインタビューを外来で行う

心臓合併症等に対して現在服用している薬剤の状況なども併せて聴取

（倫理面への配慮）

東京慈恵会医科大学倫理委員会に申請し許可された同意説明書に基づき参加者に説明し、同意書を取得している

**C. 研究結果**

2012年からデータを蓄積し、現在163名の患者を登録している。

**D. 考察**

現行治療下の基礎資料・効果判定や安全性に関する市販後調査、更に将来的に遺伝子治療など先進的治療の臨床試験などを開始する際の基礎データとして使用可能かと思われる。

**E. 結論**

今後も構築を続け、他大学との共同データベース、難病プラットフォームなどへの導出も視野に入れる。

**F. 研究発表**

1. 論文発表

Anan I, Sakuma T, Fukuro E, Morimoto S, Nojiri A, Kawai

M, Sakurai K, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Yoshimura M, Eto Y, Hongo K The role of native T1 values on the evaluation of cardiac manifestation in Japanese Fabry disease patients. Mol Genet Metab rep. 2022 16:31: 100858

2. 学会発表

櫻井謙、西山由梨佳、畑純一、吉丸大輔、小林正久、小林博司、岡野ジェイムス洋尚、大橋十也、大石公彦 核磁気共鳴法の脳領域体積測定法を用いたファブリー病の四肢末端痛に関連する病変部位の同定 第63回日本先天代謝異常学会（2022年11月、熊本、O-8）

村木國夫、小林正久、平野大志、櫻井謙、小林博司、大橋十也、井田博幸、大石公彦 ファブリー病へテロ女性患者に対する酵素補充療法を開始年齢の検討 第63回日本先天代謝異常学会（2022年11月、熊本、O-10）

角皆季樹、作間未織、小林正久、大橋十也 当院におけるファブリー病患者の疫学的調査：慈恵ファブリーレジストリー研究 第63回日本先天代謝異常学会（2022年11月、熊本、P-62）

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病（副腎白質ジストロフィー（ALD）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（奥山班）

研究分担者 加我牧子 [東京都立東部療育センター 名誉院長]

## 研究要旨

本研究の対象疾患であるライソゾーム病(LSD)31疾患、ペルオキシゾーム病(PD)6疾患、副腎白質ジストロフィー症(ALD)のうち、本分担研究者は今年度(1)ALDの診断治療ガイドライン(GL)の作成、(2)患者レジストリーの構築とその応用、(3)拠点病院の再編成、(4)ALDの早期診断とフォローアップに益する事項の検討を継続した。本年度は(1)ALDのGL改定の準備として神経生理学的ならびに神経心理学的検査のBQについて検討し、reviewerのコメントを受けた。適切な検査につきSRを行い、推奨の準備を行った。(2)については長期的なレジストリーデータの応用から難病プラットフォーム構築までの準備を進めた。(3)については地域型拠点病院と研究拠点病院の選定を準備した。(4)についてはALDの覚醒時突発性デルタ派の有用性と限界を確認した。

### A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー症(adrenoleukodystrophy, ALD)のガイドライン(GL)の改定を実質的な第3次として目指し、ライソゾーム病(LSD)・ペルオキシゾーム病(PD)の患者レジストリーの構築、拠点病院の再編成をめざす。またALDの早期診断に資する事象を明らかにする。

### B. 研究方法

(1)ALDの診断治療GLについては下澤伸行先生をリーダーとして2005年に「ALDハンドブック」にを発行し、2017年にGLとして改定、発行したが、最新データにもとづく改定を行うため、MINDSの手法に従っての作成を予定し、CQ, BQを決定し、SRを行って最終的な推奨文作成の準備を行う。

(2)LSD/PDの患者レジストリーについては酒井規夫先生、石垣景子先生をリーダーとして専門施設における単一疾患ごとの既レジストリーを発展させ、多施設での利用を可能にすること、さらに長期に適用して臨床に還元できる方法を模索しつつ進行させる。

(3)拠点病院の再編成については、高橋勉先生をリーダーとして、疾患別、地域別に、専門病院、大学、機関病院等の存在や人口分布など必要性をかんがみて検討する。このためのアンケート調査を企画し実行する。

(4)ALDの早期診断とフォローアップについては20歳以下小児23例の安静覚醒時脳波を解析する。対象は前頭(F)型4例(10.6±0.4歳)

(治療前後に受診1例)、後頭(O)型11例(11.6±3.7歳)(同受診3例)、未発症(A)型8例(9.6±3.8)(同4例)。Fz, Cz, Pz, Ozの脳波を $\delta \sim \gamma$ 波(2-30Hz)の周波数帯域毎にフーリエ解

析し、パワー値( $\mu V^2$ )を算出し、脳表前半(Fz, Cz)と後半(Pz, Oz)に分け分析する。

### (倫理面への配慮)

患者レジストリーについては京都大学中央倫理申請の許可のもと、検査実施については主治医の説明に加え、患児および保護者に説明し同意を得、施設内倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

ALDの診断治療GLについてはMINDSの型どおり、CQ, BQの選定から開始した。本分担研究者は研究協力者と共にBQについて神経生理、神経心理検査の適切な実施につき文献検索を行い、検討した。成人の神経生理検査ではMEP, SEP, ABR, VEPを参考に、小児ではABR, VEPを参考に、神経心理学的検査はWechsler系検査を中心に、成人ではMMTも採用することを考慮した。SRについては一次スクリーニングを経た12論文の内、4論文を採用して検討した。限られた施設での検討が報告されていたが、現時点では強い推奨は難しく、最終結論は第二次奥山班研究体制下での合議を待つことにしている。

患者レジストリー、拠点病院再編成については担当全体として調査研究、長期的な適用に受け第二次奥山班でも継続して審議し、意味ある実現をはかる。

ALD早期診断とフォローアップへの貢献について脳波上の徐波の局在に着目して検討した。F型4例、O型11例のうちF型は全例、O型は9例の $\delta$ 波局在が一致した。O型2例はF優位で、いずれも13歳以上であった。A型8例中、 $\delta$ 波局在は6例がF、1例がO優位、1例はFとOに同程度であった。

幹細胞移植治療(HSCT)前後の $\delta$ 波パワーは、

F型1例で治療後1.8年でF部パワー値が増加、0型2例で0部パワー値が低下し、1例で低下した後、治療後1.9年で増加した例があった。A型症例ではF部優位を示した3例中2例でF部パワー値が治療後低下、1例は治療後増加した。A症例では0部優位の1例でいったん増加後、2.8年後に低下した。

#### D. 考察

(1) ALDの最新のGL発行については下澤伸行先生を中心に、第二次奥山班の研究として継続準備中で来年度完成予定である。LSD、PSD共に希少疾患であり、GLによる基本的な治療の標準化が行えるレベルに到達していない疾患も多く、専門医の意見が必要なことも多い。それだけに、MINDSに完全に準拠したGLを他疾患と同様の基準で公開できるようになるにはしばらく時間がかかると推察される。多くの遺伝性代謝性疾患の原因遺伝子の多くが特定される機会が増え、新生児期に診断可能疾患がふえつつある。治療法がない疾患、あるいは治療リスクや経費がきわめて高い疾患の治療に医療者側の知識、経験のブラッシュアップとともに患者さん、ご家族と共に考える姿勢の重要性が増している。

(2) LSD/PDの患者レジストリーについては酒井規夫先生、石垣景子先生をリーダーとして各専門施設における単一疾患ごとのレジストリーを発展させ、多施設で利用可能にすること、長期に応用して治験参加など患者さんに還元できる方法を模索しつつ進行させることをめざす。

(3) 拠点病院の再編成については、高橋勉先生をリーダーとして、疾患ごと、地域ごとに、大学、機関病院等の存在や人口分布など必要性をかんがみ検討を継続し提言できるよう調査研究と議論が必要である。

(4) 既発症型では $\delta$ 波の局在は、F型と0型とも13歳以下ではMRI障害部位と一致したが、13歳以上では不一致で、突発性 $\delta$ 波には発達と脱髄による両方の影響を考慮する必要があると、 $\delta$ 波は年齢による影響が含まれることが確認された。HSCT直後に $\delta$ 波は一旦減少し、約2年後までは増加、その後再度減少に転じた。これはMRIおよび臨床所見とも合致し、 $\delta$ 波が治療効果を推

定する指標として有用である可能性が示された。

#### E. 結論

MINDSの基準に基づいたALD診断・治療GLの公表は第二次奥山班として準備中である。

患者レジストリ、拠点病院再編成については調査研究をもとにした提案が行われるが、時代とともに生じる変化に対応したブラッシュアップが必要であり、実質的には第二次奥山班に引き継がれる、

ALD安静時脳波の突発性 $\delta$ 波は未発症例の早期指標、発症部位推定、発症例および未発症例における治療効果推定に有用であるが、発達に伴う背景脳波の影響について検討し、判断する必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kaga M. Normalization and deterioration of auditory brainstem response (ABR) in child neurology. In Kaga K eds. ABRs and Electrically Evoked ABRs in Children. Springer, Japan, 2022:81-168.

##### 2. 学会発表

Kaga M. Neurodevelopmental Disorders in Children. 16th Regional "Stress and Behavior" ISBS Regional Conference. September, 2022 (Japan)

加我牧子. この子は「発達障害」? どうしたらいい? 第690回葛飾区医師会講演会  
2022年5月(東京)

#### H. 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

## ペルオキシソーム病（PD）診断支援システムの構築ならびにALDガイドライン作成

研究分担者 横山 和明 [帝京大学・薬学部・教授]

### 研究要旨

ペルオキシソーム病の診断支援システムの構築のために、3つの項目について担当した。(1)次世代診断システムを構築のために、代謝産物の網羅的なメタボローム解析を実施中であり、いくつもの脂質クラスで極長鎖脂肪酸含有の分子種の代謝変動を確認した。またALD発症患者の血液サンプル中で酸化脂肪酸含有リン脂質分子種の増加が認められた。(2)ALD病型診断法開発に繋がる調査、及びプラットフォーム、診療ネットワークの整備を行うために、まず大脳型について解析し、候補分子の可能性のあるシグナルを確認した。(3)副腎白質ジストロフィー（ALD）の診療ガイドライン改訂のため、文献調査に基づいてシステムティックレビューを実施中である。

### A. 研究目的

ペルオキシソーム病の診断支援システムの構築のために、(1)次世代診断システムを構築するとともに、(2)ALD病型診断法開発に繋がる調査、及びプラットフォーム、診療ネットワークの整備を行う。さらに(3)副腎白質ジストロフィー（ALD）の診療ガイドライン改訂を行う。

### B. 研究方法

(1)次世代診断システムの構築のため、LC-MSを用いてペルオキシソーム病で変動する脂質をはじめとする代謝産物の網羅的なメタボローム解析を行い、疾患および発症時に特異的な代謝変動を分子レベルで詳細に明らかにする。(2)ALDの各病型についても同様にメタボローム解析を行い、診断の指針となるバイオマーカー分子を明らかにする。(3)ALD診療ガイドライン改訂のための文献調査を行い、CQごとのエビデンス論文の収集を行い、文献調査に基づくシステムティックレビューを行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は、「ペルオキシソーム病・ライソゾーム病にて蓄積する異常脂質の構造と代謝に関する解析」として学内倫理委員会の承認（帝倫20-075）の下で実施している。

### C. 研究結果

(1)血液検体、患者由来線維芽細胞、ろ紙血検体を用いて解析を実施中である。解析は中途であるが、これまでのところ極長鎖脂肪酸含有リン脂質に加えて、極長鎖脂肪酸含有スフィンゴ糖脂質、極長鎖脂肪酸含有コレステロールエステル、遊離極長鎖脂肪酸、酸化脂肪酸含有リン脂質などに疾患特有の変化が認められた。(2)大脳型の剖検試料の解析から得られた、既知化合物とは異なるシグナルについてその脂質分子の構造を解析中である。また極長鎖脂肪酸アシルCoAについても解析中である。(3)文献調査に基づいてシステムティックレビューを実施中である。

### D. 考察

(1)～(3)は実施中である。特にALD発症患者の血漿サンプル中で酸化脂肪酸含有リン脂質分子種の増加が認められた。

### E. 結論

(1)～(3)は実施中である。本研究の期間内には完了しなかったが、後継の研究においてさらに推進する必要がある。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Controlled Tetradeuteration of Straight-Chain Fatty Acids: Synthesis, Application, and Insight into the Metabolism of Oxidized Linoleic Acid. A. Watanabe, K. Hama, K. Watanabe, Y. Fujiwara, K. Yokoyama, S. Murata, R. Takita, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (2022) 61, e202202779.1-11.

#### 2. 学会発表

副腎白質ジストロフィー患者由来線維芽細胞における極長鎖脂肪酸含有スフィンゴ糖脂質の解析、藤原優子、濱弘太郎、下澤伸行、横山和明、第64回日本脂質生化学会 2022

副腎白質ジストロフィー患者血漿内の酸化脂肪酸含有リン脂質の同定と産生機構の探索、濱弘太郎、藤原優子、渡辺順子、高島茂雄、滝田良、下澤伸行、横山和明、第63回日本先天代謝異常学会 2022  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

分野別拠点病院構想に関する研究および病診療ガイドライン作成

研究分担者 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]

**研究要旨**

1. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の疾病管理を充実させるため、移行期医療の担当者とともに課題抽出のためのアンケート作成を行った。
2. ニーマンピック病C型の診療ガイドラインを作成、先天代謝異常学会承認のために申請を行い、発刊した。ポンペ病診療ガイドラインの改訂作業を行った。
3. 患者レジストリー研究疾患別メンバーとして、ポンペ病、ニーマンピック病C型、ムコ多糖症I/II型の各疾患グループに所属し、レジストリー登録の倫理的問題点、実務について体制整備を行った。

**A. 研究目的**

ライソゾーム病およびペルオキシゾーム病の診療体制は、酵素補充療法を始めとする治療方法の出現により大きく変化している。これらの希少難病の疾患に対する質の高い医療を実現することを目標に、以下の3つを研究目的とした

1. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病における診断法、治療法、治療開発など疾患特異性に配慮した分野別拠点病院の在り方に関して検討する。

2. 診療ガイドライン作成

- ① ニーマンピック病C型ガイドラインの発刊
- ② ポンペ病診療ガイドライン改訂  
2019年に完成したガイドラインの改訂作業を行う

3. 難病プラットフォーム等の患者レジストリーの構築とその利用を推進する。レジストリー構築による患者の自然歴把握を目指す。

**B. 研究方法**

1. ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の拠点病院構想に関する研究

1) 都道府県単位の拠点病院の体制、2) 難病支援全国ネットワークにおける役割、3) 生化学・遺伝子診断の提供体制、以上の3つのテーマを中心に議論検討した。議論の結果をふまえ現状の問題点を抽出すべく、担当者ごと、分野ごとにアンケートを作成、回収、解析を行う。

2. 診療ガイドライン作成

① ニーマンピック病C型に対する適切な診断手段の推奨と、治療、管理の推奨に重点を置いたガイドラインを作成し、日本先天代謝異常学会

の学会承認のもとに発刊する。

② ポンペ病診療ガイドライン

2019年に完成したガイドラインの改訂作業を行う。MINDSのガイドライン作成手法に基づき、あらたにBQ、CQ、キーワードを選定整理し、計画書を作成する。システマティックレビューを行う。

3. 統括責任者のもと、ファブリ病、ポンペ病、ニーマンピック病C、ムコ多糖症I/II型の4疾患のグループ別に、レジストリー構築の準備を行う。

**(倫理面への配慮)**

レジストリーの構築・運営にあたり、研究計画書を作成の上、中央倫理審査委員会にて承認を得るよう準備を進めている。

**C. 研究結果**

1. 担当分野として、ライソゾーム病の患者会を通して患者、家族に対してのアンケートを作成し配布した。回収率は222/579(38.3%)であった。現在、データの集積、解析中である。

2. 診療ガイドラインの作成

① ニーマンピック病C型の診療ガイドライン

昨年度に作成したニーマンピック病C型のガイドライン(MINDSのガイドライン作成手法に基づく)を学会承認後、発刊した。

② ポンペ病の診療ガイドラインの改訂

MINDSのガイドライン作成手法に基づき、あらたにBQ、CQ、キーワードを選定整理し、計画書を作成した。システマティックレビューに使用する文献の一次スクリーニングを開始した。

3. 難病プラットフォーム等の患者レジストリー

難病プラットフォームが提供する標準文書を参考にレジストリー方法を検討し、今後の流れを確認した。疾患グループごとに共通項目調査項目、および疾患特異的な調査項目をピックアップし、実際に登録を開始した。

#### D. 考察

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の難病拠点病院体制については、診断法の迅速かつ安定的提供と連結した体制が重要である。

極めて希少性の高い疾患群をあつかうことから、患者の利便性を考慮すると、地域ごとにきめ細かく拠点病院を配置することが望ましい。一方で、他疾患以上に高度の専門性が要求される。現在、担当をしている患者からのアンケートをもとに、患者サイドのニーズを分析し、現状でどこまで対応が可能か、また、今後の課題を抽出していく。

ポンペ病に関しては、あらたな製剤が薬価収載され、経年的な治療効果が報告されており、ガイドラインの改訂が待ち望まれるところである。

#### E. 結論

患者・家族、医療施設へのアンケートを通じ、現状の把握、患者サイドおよび医療サイド両面からの要望を集約していく。また、患者レジストリ構築と合わせ、治療戦略難病拠点病院体制を整えていく。新たなガイドラインとして、ニーマンピック病C型ガイドラインを発刊し、ポンペ病ガイドライン改訂は既に着手しており、来年度以降に刊行予定である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 個別に発表は行っていない
2. 学会発表 個別に発表は行っていない

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

ポンペ病診療ガイドライン改訂に関する研究

研究分担者 石垣 景子 [東京女子医科大学 小児科 准教授]

### 研究要旨

科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成する「Minds方式」による「ポンペ病診療ガイドライン2018」を以前に作成した。作成から5年が経過し、Minds診療ガイドライン作成マニュアルが2014、2017、さらに2020に更新され、作成時の留意点も大きく変化した。近年、酵素補充療法（ERT）の安全性、有効性の長期経過報告が続けてなされたこと、さらには改良型酵素補充療法の承認を受け、新たに改定作業に入った。以前の重要臨床課題を継承しつつ、クリニカルクエスチョンに新規の側弯管理を加え、バックグラウンドクエスチョン（BQ）として新生児スクリーニング、免疫抑制療法、IARへの対応、改良型ERTや遺伝子治療を含めた新規の治療開発にも触れることで設定を行った

### A. 研究目的

日本におけるポンペ病ガイドラインは、2006年に”Pompe disease diagnosis and management guideline”を元にして作成された「ポンペ病（糖原病II型）診断・治療ガイドライン（第1版2007年、改訂版2013年発行）；ポンペ病（糖原病II型）ガイドライン編集委員会（代表衛藤義勝）編集」に続き、2017～2018年に科学的根拠に基づき、系統的な手法により推奨を作成するMinds方式による「ポンペ病診療ガイドライン2018」を作成した。作成から5年が経過し、Minds診療ガイドライン作成マニュアルが2020に更新されたこと、近年、酵素補充療法（Enzyme replacement therapy: ERT）の安全性、有効性の長期経過報告が続けてなされたこと、さらには改良型酵素補充療法の承認を受け、新たに改定作業に入るようになった。加えて、以前には不足していた側弯管理、IAR（infusion associated reaction）への対処、海外で実施されている高抗体価への免疫抑制療法なども含めることとしている。

### B. 研究方法

診療ガイドライン2018の重要臨床課題を継承し、ERTなど介入がある場合をフォアグラウンドクエスチョン、すなわちクリニカルクエスチョン（CQ）とし、十分なエビデンスがないもの、介入ではない重要臨床課題に関してはバックグラウンドクエスチョン（BQ）と設定した。各CQ担当者がアウトカムとキーワードの設定（PICOまたはPECOの記載）を作成、一次、二次文献検索を行う。SR委員が各CQに選別された文献をメタアナリシス、無作為化盲検試験などエビデンスレベルの高いものから症例報告まで情報を集め、システマティックレビューを行い、その結果をもとに推奨文を作成する。

#### （倫理面への配慮）

ガイドライン作成のため、倫理的問題はないと考える。

### C. 研究結果

改良型ERTの情報が不十分であったため、アバルグルコシダーゼアルファが日本で薬価収載（2021年11月）された1年後の2022年度より改定作業開始した。作成委員には小児科医1名を増員し、成人型ポンペ病の知識が不十分であるため、脳神経内科1名に加わって頂き、最終的に脳神経内科2名、小児科

医10名の計12名となった。システマティックレビュー（SR）委員は最終的に5名とした。

CQに関しては、診療ガイドライン2018を踏襲し、もともとの15CQを継続することとしたが、「CQ1. ポンペ病の診断において、病理学的検索は推奨できるか?」、「CQ2. ポンペ病の診断において濾紙血のGAA活性は有効か?」、「CQ15. ポンペ病における骨格筋画像の有用性は?」に関しては、CQからBQに変更した。他、新たにCQとして、「CQ14. ポンペ病の側弯症に手術療法は推奨できるか?」を追加し、BQとして、「BQ16. ポンペ病の新生児スクリーニング」、「BQ17. IARが起こった場合の対処法」、「BQ18. 免疫抑制療法との併用」、「BQ19. どのような患者に改良型酵素補充療法が推奨できるか」、「BQ20. 遺伝子治療を含む新しい治療薬開発状況の情報」を追加した。改定作業は予定通り進行し、夏までにPICO、アウトカム、キーワードの確定、その後文献検索を経て、現在、一次スクリーニング中となっている。また、SR委員に関しては、新しい委員が多かったため、SRに関する講習会を設けた。

### D. 考察

Minds方式を利用したガイドライン改定であり、以前のガイドラインで不足していた側弯症の管理、免疫抑制療法、新生児スクリーニング、IARの対処法などを新たに加えた。現時点で不足しているものとして、妊娠に与えるERTの影響などの項目を今後加えていく必要がある。また、Minds2020では、費用対効果など医療経済的な視点による考察も必須ではないが、推奨している。ERTなど高額薬剤が関与するため、海外論文のエビデンスもあわせ今後検討が必要である。さらに、診療ガイドライン2018は小児科医、主に先天代謝異常学会では知られており、よく用いられているが、脳神経内科や一般内科での知名度は低い。今後は改定前に、診療ガイドラインの普及の状態と現在の一般内科医や小児科医の理解の程度をアンケート調査し、改定後に変化があるかどうかなども計画していく予定である。

### E. 結論

ポンペ病診療ガイドライン2018の改定作業をMinds診療ガイドライン作成マニュアル2020に則って開始した。

### G. 研究発表



1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 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

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病（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

研究分担者 成田綾 [鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科・講師]

### 研究要旨

ライソゾーム病（LSD）、ペルオキシゾーム病および副腎白質ジストロフィーに対する質の高い医療を実現する目的で設定された5課題のうち、患者レジストリーの構築とその利用、先進的治療法の導入、拠点病院の再編成の4項目について取り組んだ。患者レジストリーは、難病プラットフォームを活用したライソゾーム病患者レジストリーを構築し、患者登録を開始した。LSD診断支援システムについては、7つの疾患別専門班を構成し、コンサルテーションから診断体制への体制の整備を行った。先進的治療法の導入については、ゴーシェ病に関して、公開データベースを用いた情報収集による開発状況の整理を行った。

#### A. 研究目的

ライソゾーム病（LSD）、ペルオキシゾーム病および副腎白質ジストロフィーに対する質の高い医療を実現する目的で、（1）患者レジストリーの構築とその利用、（2）診断法の改良（3）先進的治療法の導入の3項目について本年度は検討した。

#### B. 研究方法

患者レジストリーの構築は、研究班と難病プラットフォームとで定期会議を実施し、患者登録を開始出来る様、システム構築を行い、患者登録を開始する事とした。

診断法の改良（LSD診断支援システムの構築）は、迅速な確定診断を提供する事と一般医などからの幅広い相談窓口と体制の整備を目標とした。

先進的医療の導入に関する調査研究は、LSDに対して、国内外で行われている先進的治療法について、現状を把握して、今後の国内における治療戦略を計画する為、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を行う事とした。

（倫理面への配慮）

本研究は倫理面への配慮を要する状態には該当しないが、全ての作業は学内倫理委員会の承認の元に実施した。

#### C. 研究結果

患者レジストリーの構築は、ライソゾーム病の全疾患で使用可能なLSD共通項目を設定し、それに加えて各疾患に特有の情報収集を行う疾患個別パートの3構成で構築する事とし、ポンペ病とニーマン・ピック病C型、ファブリー病、ムコ多糖症に関して作成した。そして、システム改修を実施し、ポンペ病とニーマン・ピック病C型で患者登録を開始した。診断法の改良（LSD診断支援システムの構築）は、迅速な確定診断を提供する事と一般医などからの相談シートを作成し、相談窓口を研究班ホ

ームページに設置し、依頼のあった担当医と定期的な診断相談会議を実施した。

先進的医療の導入に関する調査研究は、ゴーシェ病に対して、国内外で行われている先進的治療法について、現状を把握して、今後の国内における治療戦略を計画する為、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を行った。

#### D. 考察

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病および副腎白質ジストロフィーは疾患毎の頻度は稀で、診断方法も多岐に渡る。診療体制も各県に散在し、必ずしも疾患専門医によるフォローが提供できる状況にはない。これらの疾患に対して質の高い医療を提供する為には、本研究班で取り組んでいる課題を解決する事が必須となり、次年度以降以降も継続して取り組む必要がある。

#### E. 結論

患者レジストリーの登録開始、LSD診断支援システムの相談支援の開始、導入見込みの高い先進的治療法の情報整理を行った。今後は患者レジストリーの登録を更に進めると共に、対象疾患の拡充を行う。LSD診断支援システムに関しては、相談支援の実績を重ね、システムのブラッシュアップを図ると共に基礎研究の推進のためのネットワーク構築を今後は進める。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H. 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

副腎白質ジストロフィー診療ガイドラインの改訂 「ロレンツォオイルはALDの治療・予防に有効か」

研究分担者 小林正久 [東京慈恵会医科大学 小児科 准教授]

### 研究要旨

2019年に日本先天代謝異常学会編 副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドライン2019が発刊された。今回、日本医療機能評価機構 EBM普及推進事業（Minds）のガイドライン作成の手引きに準拠した形でのALD診療ガイドラインの改訂作業を行い（作成委員長：下澤伸行）、CQ3「ロレンツォオイルはALDの治療・予防に有効か」の項の改訂作業を行った。ロレンツォオイルによる、1.血中飽和極長鎖脂肪酸の低下、2.中枢神経障害進行の抑制、3.頭部MRI所見の改善、4.副腎不全の進行の抑制の4つの効果について、エビデンスとなる文献を抽出し、システマティックレビュー、推奨文、解説文を作成した。その結果、ロレンツォオイルには血中飽和極長鎖脂肪酸を低下させる効果は認められたが、その他の効果は認められなかった。

### A. 研究目的

2019年に日本先天代謝異常学会編 副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドライン2019が発刊されたが、日本医療機能評価機構 EBM普及推進事業（Minds）のガイドライン作成の手引きに準拠したものではなかった。今回、Mindsに準拠した方法でALD診療ガイドラインの改訂作業を行い（作成委員長：下澤伸行）、CQ3「ロレンツォオイルはALDの治療・予防に有効か」の項の改訂作業を行った。

### B. 研究方法

ロレンツォオイルによる、1.血中飽和極長鎖脂肪酸の低下、2.中枢神経障害の進行抑制、3.頭部MRI所見の改善、4.副腎不全の進行抑制の4つの効果について、キーワードを選定し、文献検索を行った。検索された文献からエビデンスとなるものを抽出し、システマティックレビュー、推奨文、解説文を作成した。

### C. 研究結果

文献検索の結果、PubMedから163、医中誌より14、Cochraneから6文献が検索された。重複文献を除くと177文献が対象となり、アブストラクトの内容からアウトカムと一致する25文献抽出され、さらに10例以上の患者を対象とした観察研究に絞ると14文献がエビデンス文献として抽出された。上記の4つの効果について、1については13、2については11、3については10、4については3編の文献が対象となった。全ての文献は、後ろ向き観察研究でバイアスリスクは高いと考えられた。未発症例に対する、中枢神経障害の進行抑制、頭部MRI所見の改善効果については、効果の非一貫性が高かったが、その他に効果については、非一貫性は認められず、効果にはばらつきは少ないと考えられた。

各アウトカムについての推奨文は下記の通りとなった。

1. ロレンツォオイルは血中飽和極長鎖脂肪酸を低下させるか： 血中極長鎖脂肪酸は低下するものの臨床症状は改善されず、推奨度は「行わないことを弱く推奨する（提案する）」とした。

2. ロレンツォオイルは中枢神経障害の進行を抑制させるか： ALDの全ての病型において中枢神経障害の進行の抑制、未発症例の中枢神経障害発症予

防を目的としてのロレンツォオイルの投与は推奨されず、推奨度は「行わないことを弱く推奨する（提案する）」とした。

3. ロレンツォオイルは頭部MRI所見を改善させるか： ALDの全ての病型において頭部MRI所見の改善、未発症例の頭部MRI異常所見の発生予防を目的としてのロレンツォオイルの投与は推奨されず、推奨度は「行わないことを弱く推奨する（提案する）」とした。

4. ロレンツォオイルは副腎不全の進行を抑制するか： ALDの副腎不全の発症、および進行を予防する目的でロレンツォオイル投与は推奨されず、推奨度は「行わないことを弱く推奨する（提案する）」とした。

さらに各推奨文について、エビデンスとなった研究の概要を解説した解説文を作成した。

### D. 考察

ロレンツォオイルは、ALDで蓄積する血中極長鎖脂肪酸を低下させる効果があることは以前より広く知られていたが、その臨床的效果についてシステマティックレビューを行って解説したものはなかった。今回我々は、ALDに対するロレンツォオイルの効果を、一般的コンセンサスを得られた方法で評価・吟味し、ロレンツォオイルの臨床的效果をエビデンスベースに提示することができた。今回得られた推奨は、今後のALD診療に大きく貢献すると考えられる。

### E. 結論

これらのエビデンスをもとに、副腎白質ジストロフィー診療ガイドラインの改訂版を発刊する方針である。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

#### 2. 実用新案登録

#### 3. その他

ライソゾーム病の診療ガイドラインの作成と更新に関する研究

研究分担者 福田冬季子 [浜松医科大学 浜松成育医療学 特任教授]

**研究要旨** ライソゾーム病の診療ガイドライン（GL）の作成と更新に関する研究において、EBM普及推進事業（Minds）の手法に則り、GL統括、GL作成、システマティックレビューの3層構造からなる組織を編成し、診療GLの作成と改訂を実施した。本報告書では、GL統括委員長の立場から本年度の研究内容を報告する。ポンペ病、副腎白質ジストロフィー、ムコ多糖症II型診療GL（2017/2018/2019）の改訂作業を実施している。改訂GLでは、小児領域と成人領域の連携を深め、副腎白質ジストロフィー改訂診療GLでは、本邦初のシステマティックレビューに基づくGLの完成を目指している。新生児拡大マススクリーニングの情報を提供し、ポンペ病とムコ多糖症II型GLの更新では、新規治療薬の情報を提供する。「ゴーシェ病診療ガイドライン2021」（先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集）がMinds収載GLとして選定された後、今年度Mindsホームページに公開された。またニーマンピック病C型診療GL（2023）（先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集）が完成した。

## A. 研究目的

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、ライソゾーム病診療ガイドライン（GL）を作成する。システマティックレビューによるエビデンス総体の評価、益と害のバランスの勘案により、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、GLを作成する。

治療の進歩や、エビデンスの蓄積などにより、GLのクリニカルクエスチョン（CQ）や推奨は変化するため、適切な時期にGLを更新する必要がある。最適な推奨の更新を目的に、2019年度以前の厚労省研究班「ライソゾーム病に関する調査研究班」（衛藤義勝班長）において作成したライソゾーム病GLの改訂を行う。また作成したGLの活用促進を推進する。

## B. 研究方法

### 1. ライソゾーム病診療GLの対象疾患と対象GL

- 1) 改訂ガイドライン対象疾患  
副腎白質ジストロフィー（ALD）  
ポンペ病  
ムコ多糖症II型（MPSII）
- 2) 学会編集ガイドライン（先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集）作成 対象GL  
ゴーシェ病診療ガイドライン2019  
ニーマンピック病C型（NPC）2021  
ムコ多糖症IVA型（MPSIVA）2021

### 2. 診療GL作成組織編成

#### 3層構造の組織を編成

- 1) GL統括
- 2) GL作成委員  
CQの決定、執筆を行う。
- 3) システマティックレビュー（SR）委員  
CQに沿ってSRレポートを作成しエビデンス総体を評価する。

### 3. GL作成のロードマップ

- 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）  
SR（定量・定性的）  
エビデンス総体評価  
SRレポート作成
- 3) 推奨作成  
診療GL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

### 4. 学会編集ガイドライン（先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集）作成と評価

厚労省研究班作成のGL（非売品）は、先天代謝異常学会や共同編集による学会の査読・承認や、外部評価、パブリックオピニオンを受け、学会編集、厚労省研究班監修・編集のGLとして発刊する。その後、本研究班からMindsにGL公開後評価を依頼し、Minds収載GLとして選定された後、Mindsホームページに公開される

#### （倫理面への配慮）

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。

## C. 研究結果

### 1. 改訂GL作成組織編成と活動

- ・GL統括（委員長 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、作成副委員長 濱崎考史）

作成委員（各GLに約10名）、SR委員（各GLに5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GL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、SR委員は本研究会が開催したSRセミナーに参加した。

## 2. 副腎白質ジストロフィーGLの更新

副腎白質ジストロフィー診療GL2017の更新であり、本邦初のSRに基づくGLの完成を目指している。

4つのCQと14のbackground question(BQ)から成るGL案を作成した。

- 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. Adrenomyeloneuropathy (AMN)、女性発症の早期診断ポイント
- BQ3. 小脳・脳幹型の早期診断ポイント
- BQ4. 極長鎖脂肪酸検査の診断的意義
- BQ5. 遺伝子検査の診断的意義
- BQ6. ガドリニウム造影やMRS検査の必要性
- 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
- BQ8. 副腎不全の発症頻度・年齢、症状、検査、治療
- 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
- BQ10. 小脳・脳幹型に対してどのような治療法が存在するか
- 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？
- 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
- 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
- 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

SR(定量・定性的)、エビデンス総体評価、SRレポート作成を行った。推奨案作成、診療GL草案作成し、最終段階に達している。

最新のトピックスとしてfuture research questionでもある「最新の病態解明研究」「遺伝子治療」「AAMNと女性発症者に対する治療戦略」「新生児スクリーニング」の4つを取り上げた。

## 3. ポンペ病GLの更新

ポンペ病診療ガイドライン2019の更新である。アルグルコシダーゼ アルファの酸化シアル酸残基にM6Pを結合させた第2世代の酵素製剤の臨床への導入にも対応し、下記のスコープを作成した。

1) スコープ作成 (一部抜粋)

目的:

- ・ポンペ病に対する適切な診断手段の推奨
- ・ポンペ病における適切な治療法の推奨(酵素補

充療法、食事療法、対症療法に関する)

- ・新しい治療法の情報提供
  - ・infusion associated reaction (IAR) 対策
- トピック:

- ・ポンペ病の診断における筋病理の位置づけ
- ・濾紙血によるスクリーニング検査の注意
- ・ポンペ病における新生児スクリーニングの有効性
- ・各臨床型における酵素補充療法の有効性
- ・ポンペ病における対症療法の有用性
- ・治療開始タイミングの予後への影響
- ・改良型酵素補充療法への移行
- ・IARへの対策

### 2) CQ, BQの作成

以下のCQとBQを作成した。

- BQ1. ポンペ病の診断において、病理学的検索は推奨できるか
- BQ2. ポンペ病の診断において濾紙血のGAA活性は有効か
- CQ3. 酵素補充療法はポンペ病の生命予後を改善するか
- CQ4. 酵素補充療法はポンペ病の呼吸機能を改善するか
- CQ5. 酵素補充療法はポンペ病の運動機能を改善するか
- CQ6. 酵素補充療法はポンペ病の心筋症を改善するか
- CQ7. 酵素補充療法は、ポンペ病の神経合併症(脳血管障害、白質病変、難聴)を改善するか
- CQ8. 酵素補充療法は、ポンペ病の合併症(難治下痢、構音障害)を改善するか
- CQ9. ポンペ病において、酵素補充療法の治療開始時期(発症前治療含む)は治療の有効性に影響するか
- CQ10. ポンペ病において、遺伝子型は酵素補充療法の有効性に影響するか
- CQ11. 食事療法はポンペ病に推奨できるか
- CQ12. 理学療法はポンペ病に推奨できるか?
- CQ13. 人工呼吸療法はポンペ病の生命予後を改善するか
- CQ14. ポンペ病の側弯症に手術療法は推奨できるか
- BQ15. ポンペ病における骨格筋画像の有用性は
- BQ16. ポンペ病の新生児スクリーニング
- BQ17. IARが起こった場合の対処法
- BQ18. 免疫抑制療法との併用
- BQ19. どのような患者に改良型酵素補充療法が推奨できるか
- BQ20. 遺伝子治療を含む新しい治療薬開発状況の情報

GL作成のロードマップに沿い、GL更新作業を実施した。CQに対する文献一次スクリーニングの行程を実施している。

## 3. ムコ多糖症II型(MPSII)GLの更新

ムコ多糖症II型診療GL2019の更新である。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)の臨床の場合への導入にも対応し、下記のスコープが作成された。

目的: ムコ多糖症II型の診療に関して、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作成する。患者と医療者を支援し、臨床現場における意思決定の際に判断材料の一つとして利用

できることを目指す。

**トピック:**ムコ多糖症II型はライソゾーム酵素のひとつイブロンチド2スルファターゼの先天性欠損あるいは活性低下により、細胞内にデルマタン硫酸、ヘパラン硫酸が蓄積し、様々な症状を呈するX連鎖性(劣性)遺伝形式をとる先天代謝異常症である。わが国ではムコ多糖症患者全体のうちII型が約6割を占める。治療法は3種類の酵素補充療法製剤が承認されており、それぞれが使用法や作用が異なる。また造血幹細胞移植も有効である。また近年は新生児スクリーニングの対象となり、早期診断・早期治療が可能となりつつある。

**推定される利用者・利用施設:**ムコ多糖症II型の診療に関わる医療従事者

**既存のGLとの関係:**わが国ではMindsの手法により作成されたムコ多糖症II型診療GL2019(日本先天代謝異常学会編)が刊行されている。その後、2021年に既存の酵素製剤に加え、血液脳関門通過型酵素製剤、脳室内直接投与酵素製剤が新たに承認された。さらにわが国ではオプショナルスクリーニングとして、一部地域で新生児スクリーニングが実施されている。米国でもRecommended Uniform Screening Panel1 (RUSP)に収載された。これらのMPSIIに関する新たな知見の反映も必要となった。

**4. 学会編集GLの発刊とMinds収載GLとしての選定**  
「ゴーシェ病診療ガイドライン2021」(先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集)が2022.6 Mindsホームページに公開された。

2021年度完成した本研究班作成の「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」は、Mindsへの収載を目指しており、「ニーマンピック病C型(NPC)GL」は外部評価後、「ニーマンピックC病診療ガイドライン2023」(先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集)を発刊した。

#### D. 考察

本研究班では、EBM普及推進事業(Minds)の手法に則ったライソゾーム病の診療GLの作成と改訂およびGLの活用促進を、切れ目なく行っている。

従来希少疾患や難病は、Mindsの手法によるGL作成は困難であるとの見解もあったが、本研究班におけるGL策定から、定量的だけでなく、定性的SR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ことが示された。

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)GLの更新のそれぞれの段階を行っている。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GLの更新では、新規治療薬の導入にも対応する。

ライソゾーム病にも遺伝子診断が保険適応され、遺伝子診断へのアプローチが簡素化された。また、ライソゾーム病を含む新生児拡大マススクリーニングの導入が各地で広がっており、ライソゾーム病がより早期に診断され、未診断例の診断や家族検索により診断される症例が増加することが見込まれる。そのため、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る。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今後さらに高まると考えられる。

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思われる。

#### E. 結論

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や、新規治療薬のエビデンスや推奨の提示、将来の研究課題の明確化を実現するため、ポンペ病、副腎白質ジストロフィー、ムコ多糖症II型(MPSII)GLの更新を行っている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, Saito Y, Fukuda T, Sugie H, Nishino I, Takahashi Y. A 78-year-old Japanese male with late-onset PHKA1-associated distal myopathy: Case report and literature review. *Neuromuscul Disord.* 2022 32:769-773.

2) Baba K, Fukuda T, Furuta M, Tada S, Imai A, Asano Y, Sugie H, P Takahashi M, Mo chizuki H. A Mild Clinical Phenotype with Myopathic and Hemolytic Forms of Phosphoglycerate Kinase Deficiency (PGK Osaka): A Case Report and Literature Intern Med. 2022; 61(23):3589-3594.

3) Saito Y, Nakamura K, Fukuda T, Sugie H, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. Muscle biochemical and pathological diagnosis in Pompe disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Apr 25; jnnp-2022-329085.

4) 伊藤あかね, 平出 拓也, 古澤有花子, 松本由里香, 河崎 知子, 鶴井 聡, 才津 浩智, 緒方 勤, 福田冬季子. c.116G>A, p.(Arg39His) ホモ接合性バリエーションが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例, 浜松医科大学小児科学雑誌 336-44, 2023

##### 2. 学会発表

1) 斎藤良彦, 中村 公俊, 福田冬季子, 杉江 秀夫, 林 晋一郎, 野口悟, 西野 一三 本邦における骨格筋切片を用いたPompe病スクリーニング第40回日本神経治療学会 神経治療学39巻6号 S248, 2022

2) 福田 冬季子 ムコ多糖症2型 脳室内治療薬の治療経験 64回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 54巻Suppl. S200, 2022

#### H. 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

## ガイドラインの作成・更新、拠点病院体制の確立に関する研究

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の早期診断スクリーニング体制の構築

研究分担者 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]

### 研究要旨

ライソゾーム病の診断には血液中や白血球の酵素活性の測定や遺伝子解析が用いられている。新生児においては、ろ紙血を用いた新生児スクリーニングによる早期診断が試みられている。また、特徴的な症状からライソゾーム病を疑って確定診断を進めることが重要である。これまでに作成された診療ガイドラインをもとに、早期診断スクリーニング法を実装し、新生児スクリーニング、ハイリスクスクリーニングを行い、さらに確定診断システムの構築を進めて早期診断の環境整備を行った。特にゴーシェ病では155000人の新生児を対象としたスクリーニングによって2名の新規診断を可能とし、これまでわが国で考えられていた約4倍の患者頻度であることを明らかにした。

### A. 研究目的

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の早期診断スクリーニング体制を構築するために、① 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、② 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を行う。具体的には、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を輩出し啓発に用いる。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を開発することを目的とする。

### B. 研究方法

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。

### （倫理面への配慮）

対象疾患とその関連疾患の遺伝学的調査研究は、熊本大学倫理委員会の承認を受けて実施している。

### C. 研究結果

#### 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。ゴーシェ病では155000人の新生児を対象としたスクリーニングによって2名の新規診断を可能とし、これまでわが国で考えられていた約4倍の患者頻度であることを明らかにした。

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。

#### D. 考察

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。ゴーシェ病では155000人の新生児を対象としたスクリーニングによって2名の新規診断を可能とし、これまでわが国で考えられていた約4倍の患者頻度であることを明らかにした。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ができると考えられた。また、酵素補充療法のほか、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、これまでに以上で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。

#### E. 結論

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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNMI1-related mitochondrial encephalopathy. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e14879. doi: 10.1111/ped.14879.

Iwai M, Yoshimatsu H, Naramura T, Imamura H, Nakamura T, Sakamoto R, Inoue T, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H Procalcitonin is associated with postnatal respiratory condition severity in preterm neonate. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Jan 22. doi: 10.1002/ppul.25846. Online ahead of print.

Kido J, Häberle J, Sugawara T, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2022 Feb 10. doi: 10.1002/jimd.12483. Online ahead of print.

Sawada T, Kido J, Sugawara K, Yoshida S, Matsumoto S, Shimazu T, Matsushita Y, Inou

e T, Hirose S, Endo F, Nakamura K Newborn screening for Gaucher disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 Feb 18;31:100850. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100850.

Miyashita Y, Yoshida T, Takagi Y, Tsukamoto H, Takashima K, Kouwaki T, Makino K, Fukushima S, Nakamura K, Oshiumi H. Circulating extracellular vesicle microRNAs associated with adverse reactions, proinflammatory cytokine, and antibody production after COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines*. 2022 Feb 8; 7(1):16. doi: 10.1038/s41541-022-00439-3.

Sawada T., Kido J., Sugawara K., Yoshida S., Ozasa S., Nomura K., Okada K., Fujiyama N., Nakamura K. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Japan: One year of experience. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 32, 100908 (2022)

Saito Y., Nakamura K., Fukuda T., Sugie H., Hayashi S., Noguchi S., Nishino I. Muscle biochemical and pathological diagnosis in Pompe disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry Online First*: 25 April 2022. doi: 10.1136/jnnp-2022-329085 (2022)

Shimizu M., Fujii H., Kono K., Watanabe K., Goto S., Nozu K., Nakamura K., Nishi S. Screening for Fabry disease among male patients on hemodialysis in Awaji Island. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2022 Mar 8. doi: 10.1111/1744-9987.13834. Online ahead of print (2022)

Imasawa, T., Murayama, K., Sawada, T., Takayanagi, M., Nakamura, K. High-risk screening for Fabry disease in hemodialysis patients in Chiba Prefecture, Japan *Clinical and Experimental Nephrology* this link is disabled, 2023, 27(3), pp. 288–294

Kido, J., Sugawara, K., Sawada, T., Matsumoto, S., Nakamura, K. Pathogenic variants of ornithine transcarbamylase deficiency: Nationwide study in Japan and literature review *Frontiers in Genetics* this link is disabled, 2022, 13, 952467

119. Kuraoka, S., Oda, M., Mitsubuchi, H., Nakamura, K., Katoh, T. Impaired Height Growth Associated with Vitamin D Deficiency in Young Children from the Japan Environment and Children's Study *Nutrients* 2022, 14(16), 3325

##### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他



## 研究要旨

ムコ多糖症IVA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の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い、発刊したガイドラインの普及をおこなった。

## 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ション（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（頸椎固定術・除圧術）は

身体機能を改善させるか？

CQ4: 整形外科的治療（頸椎固定術・除圧術）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。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。今年度は、発刊したガイドラインの普及活動を行なった。また学会承認のための作業をおこなった。今後、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を作成した。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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 該当なし

##### 2. 学会発表

1. Takashi Hamazaki. Summary of Recent Advances of MPS. International Web Seminar for Young Doctors and Researchers, 2022; July 1, 2022; 国際, 口演(Web).

2. 濱崎 考史. 小児外科医に気をつけてほしい小児内分泌・代謝性疾患. 特別講演 第38回日本小児外科学会秋季シンポジウム; October 27, 2022; 岡山, 国内, 口演.

3. 濱崎 考史. ライソゾーム病と酵素補充療法について. 第4回大阪難病医療ネットワーク研修会; March 24, 2023; 国内, 口演(web).

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病（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

研究分担者 矢部 普正 [東海大学医学部医学科・客員教授]

## 研究要旨

造血細胞移植（HSCT）は副腎白質ジストロフィー（ALD）の唯一の治療であるが、進行期症例では緊急移植が必要になる。ALDの移植施設は全国で数施設に限られていたため、診断からシームレスにHSCTを行うためには代謝異常のHSCTに対応した移植ネットワークを構築する必要がある。また移植細胞ソースや移植前処置・GVHD予防の選択など、すでに安定した成績が確認された方法を共有して、移植技術を均てん化しなくてはならない。緊急移植に適した臍帯血移植を前提に、全国で移植経験が比較的豊富な施設に呼びかけてALD移植ネットワークの構築を進めた。同時に、今まで代謝異常の移植経験が無かった数施設とWeb会議やメールで移植方法を指導してALDに対する臍帯血移植を実施し、良好な結果を得た。

## A. 研究目的

進行期副腎白質ジストロフィー（ALD）で移植適応のある症例では緊急の造血細胞移植（HSCT）が必要なため、全国各地の当該患者が可及的速やかにHSCTを受けられるために、早期診断からシームレスに移植するための医療ネットワークを確立する。先天代謝異常の造血細胞移植については経験値の低い施設が多いため、Web会議等を用いて移植適応判断、移植細胞ソース、移植前処置やGVHD予防の選択、実際に起こった移植後合併症の治療などを指導し、移植技術の均てん化を図ることを目的とする。

## B. 研究方法

移植ネットワーク候補施設の選定は①非血縁移植が可能、②緊急移植が可能、③臍帯血移植の経験が比較的豊富とした。①については日本造血・免疫細胞療法学会の認定施設であること、②については2ヵ月以内の移植が可能であること、③については造血細胞移植登録による実績を確認して選定した。他に、地域性やソーシャルワーカー、移植コーディネーターなど家族のサポート体制も考慮した。各施設の移植責任者には代謝異常に対する移植ネットワークの構築の目的、遂行方法等について移植責任者に説明し、協力の意思を確認した。

移植技術の均てん化を図るため、移植適応患者が生じた地域の担当施設とはWebカンファレンス、Eメールによって移植臍帯血の選択基準を示し、移植前処置の具体的スケジュール、GVHDの予防と治療について東海大学小児科で実践している方法を提示した。

### （倫理面への配慮）

「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、説明、同意は文書をもって保護者より得た。Webカンファレンス、Eメールでの情報交換は個人情報情報を切り離して行った。

## C. 研究結果

拠点病院として北海道、東北、関東、東海北陸、

近畿、中国四国、九州、沖縄にそれぞれ1施設を選定し、7施設から協力の回答を得て、1施設で検討中である。拠点病院の移植スケジュールが混んでいる場合を考慮して、各地域の協力病院も選定し、現時点で7施設から協力の意思表示を得ている。

移植技術の均てん化研究では、6施設10例の進行期ALDに対する非血縁臍帯血移植に対して、移植臍帯血ユニットの選定方法の指導、移植前処置やGVHD予防と治療などの技術指導が行われた。その結果、施設判断で前処置スケジュールをmodifyした3例中2例で拒絶されたが、提示した東海大学方式で移植された7例全例が速やかな生着を得て生存している。

## D. 考察

先天代謝異常に対するHSCTの経験が豊富な施設は少なく、2013年時点で10例以上経験していたのは全国で僅か3施設のみであった。これは白血病、再生不良性貧血、原発性免疫不全に較べて先天代謝異常のHSCTでは高率に生着不全が起こるために一般的な移植施設では敬遠されていたこと、稀少疾患である先天代謝異常を診断する代謝異常専門医からの移植専門医への紹介ルートが確立されていないことによる。本研究はこれらの問題の解決にもつながる可能性が期待できる。

今回、ALDの移植ネットワークの構築においては、候補施設の選定方法と代謝異常のHSCTの技術指導・サポートが重要であった。前者については日本造血・免疫細胞療法学会で行っている「非血縁者間造血幹細胞移植を施行する診療科の認定基準」による施設基準、医療安全・危機管理体制の確認と、日本造血細胞移植データセンターによる全国調査報告書での移植実績の把握が可能であった。後者については症例毎に当該移植施設とWebカンファレンスやEメールによるディスカッション、さらに移植後合併症の治療についても助言を送ることや代謝異常のHSCTについてのreviewを執筆し、参考に供することで可能となった。

本移植ネットワークは進行期ALDに対する緊急HSCTを目的に構築されたが、現在新生児マススクリー

ニングの対象が原発性免疫不全や一部のライソゾーム病にも拡大されており、早期診断された移植適応疾患に対してもシームレスに移植治療に繋がられることが期待される。

#### E. 結論

進行期ALDを対象とした移植ネットワークを構築し、居住地区に関係なく診断後速やかにHSCTを受けられる体制づくりを推進し、同時に参加施設の移植技術の均てん化を目指した医療サポートを行うことで、安全に移植ができることを実証した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yanagisawa R, Hirakawa T, Doki N, Ikegami K, Matsuoka KI, Fukuda T, Nakamae H, Ota S, Hiramoto N, Ishikawa J, Ara T, Tanaka M, Koga Y, Kawakita T, Maruyama Y, Kanda Y, Hino M, Atsuta Y, Yabe H, Tsukada N. Severe short-term adverse events in related bone marrow or peripheral blood stem cell donors. *Int J Hematol.* 2023; 117(3): 421-427
2. Toyama D, Koganosawa M, Akiyama K, Yabe H, Yamamoto S. Invasive Pulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Granulocyte Transfusions Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Severe Childhood Aplastic Anemia. *Tokai J Exp Clin Med.* 2022 Sep 20;47(3):136-138. PMID: 36073285
3. Ishida Y, Kamibeppu K, Sato A, Inoue M, Hayakawa A, Shiobara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Karnofsky performance status and visual analogue scale scores are simple indicators for quality of life in long-term AYA survivors who received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in childhood. *Int J Hematol.* 2022 116(5): 787-797.
4. Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Koutaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Atsuta Y, Koder a Y. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther.* 2022 28(10): 677.e1-677.e6.
5. Murakami T, Hamada M, Odagiri K, Koike T, Yabe H. A Case of Intratemporal Rhabdomyosarcoma in a Child Presenting with VIIth, IXth, and Xth Cranial Nerve Paralysis. *Tokai J Exp Clin Med.* 2022 Jul 20;47(2):85-89. PMID: 35801554
6. ○Yabe H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Int J Hematol.* 2022 116(1): 28-40.

7. Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Tsukada N, Iino M, Atsuta Y, Koder a Y, Okamoto S, Yabe H. The safety and efficacy of hematopoietic stem cell mobilization using biosimilar filgrastim in related donors. *Int J Hematol.* 2022 115(6): 882-889.

8. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. *J Clin Immunol.* 2022 42(3): 529-545.

##### 2. 学会発表

1. 外山大輔、秋山康介、杉下友美子、藤田祥央、小池隆志、山本将平、内山 温、矢部みはる、矢部普正 ハプロ一致移植を施行したファンconi貧血の3例 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会 2023年2月
2. ○秋山康介、外山大輔、杉下友美子、藤田祥央、小池隆志、山本将平、内山 温、矢部みはる、矢部普正 先天代謝異常に対する臍帯血移植に必要な輸注細胞数の検討 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会 2023年2月
3. 杉下友美子、柴田真由子、川端奈央子、藤田祥央、秋山康介、外山大輔、山本将平、小池隆志、内山 温、高田 穰、矢部みはる、矢部普正 新規遺伝性骨髄不全症候群、Aldehyde degradation deficiency (ADD) 症候群の2例 第84回日本血液学会学術集会 2022年10月
4. ○柴田真由子、杉下友美子、川端奈央子、藤田祥央、秋山康介、外山大輔、山本将平、小池隆志、内山 温、高田 穰、矢部みはる、矢部普正 進行速度が異なる2例の若年型Krabbe病に対する造血幹細胞移植 第84回日本血液学会学術集会 2022年10月

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

※健康危険情報  
該当なし

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

研究分担者 [山川裕之] [慶應義塾大学 医学部 予防医療センター/循環器内科 専任講師]

### 研究要旨

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）難病プラットフォーム等の患者レジストリーの構築とその利用、（3）早期診断体制の構築などの診断法の改良（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。特に、研究者は、（4）先進的治療法の導入、（5）拠点病院の再編成、およびLSDの酵素補充療法を在宅に向けての活動をおこなった。

### A. 研究目的

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）難病プラットフォーム等の患者レジストリーの構築とその利用、（3）早期診断体制の構築などの診断法の改良（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。

特に、研究者は、（4）先進的治療法の導入、（5）拠点病院の再編成、およびLSDの酵素補充療法を在宅に向けての活動をおこなった。

### B. 研究方法

・先進的治療法の導入  
→ インターネットが、学会などを通じ、LSD関連の最先端の治療の情報収集を行う

・トランジションについて、患者あるいは家族への説明  
→ ファブリー病およびムコ多糖症2型のトランジションの文案を作成する。

・LSDの酵素補充療法を在宅に向けての活動  
→ 先天代謝異常者学会および在宅医療連合角界を含めた約30人の先生方々が参加いただき、在宅酵素補充療法マニュアルを完成させた。これを踏まえて在宅酵素補充療法において、学会活動、LSDの患者団体に周知をする。

### （倫理面への配慮）

本研究は倫理面への配慮を要する状態には該当しない。

### C. 研究結果

・先進的治療法の導入  
→ ファブリー病の遺伝子治療および、先進的な治療法の情報収集をした。多数の治療法を認めた。

・トランジションについて、患者あるいは家族への説明  
→ ファブリー病のトランジションの文案作成を行い。対外的な原稿を作成した。

・在宅酵素補充療法へ向けての活動  
→ 患者団体と相談しながら在宅酵素補充療法のアンケートや、厚生労働省へ活動をおこなった。また、2先天代謝異常者学会および在宅医療連合角界を含めた約30人の先生方々が参加いただき、在宅酵素補充療法マニュアルを完成させた。

### D. 考察

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーは疾患毎の頻度は稀である。その中で、先進的治療法の導入、拠点病院の再編成を行った。また、およびLSDの酵素補充療法を在宅に向けての活動をおこない、在宅酵素補充療法の実現が近くなった。

### E. 結論

・先進的治療法の導入  
→ ファブリー病の遺伝子治療収集と、遺伝子治療以外の先進的な治療法を探索した。

・トランジションについて、患者あるいは家族への説明  
→ ファブリー病の改訂版、ムコ多糖症（MPS）II型のトランジションの文案を作成した。2023年度に共有予定。

・在宅酵素補充療法へ向けての活動  
→ 患者団体と相談しながら在宅酵素補充療法のア

ンケートや、厚生労働省へ活動をおこなった。また、2先天代謝異常者学会および在宅医療連合角界を含めた約30人の先生方々が参加いただき、在宅酵素補充療法マニュアルを完成させた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Tani H, Sadahiro T, Yamada Y, Isomi M, Yamakawa H, Fujita R, Abe Y, Akiyama T, Nakano K, Kuze Y, Seki M, Suzuki Y, Fujisawa M, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Fukuda K, Ieda M. Direct Reprogramming Improves Cardiac Function and Reverses Fibrosis in Chronic Myocardial Infarction. *Circulation*. 2023 Jan 17;147(3):223-238. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058655. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36503256

(2) Arai T, Kanazawa H, Kimura K, Munakata M, Yamakawa H, Shinmura K, Yuasa S, Sano M, Fukuda K.

Upregulation of neuropeptide Y in cardiac sympathetic nerves induces stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Front Neurosci*. 2022 Nov 3;16:1013712. doi: 10.3389/fnins.2022.1013712. eCollection 2022. PMID: 36408384 Free PMC article.

(3) Ito S, Hashimoto H, Yamakawa H, Kusumoto D, Akiba Y, Nakamura T, Momoi M, Komuro J, Katsuki T, Kimura M, Kishino Y, Kashimura S, Kunitomi A, Lachmann M, Shimojima M, Yozu G, Motoda C, Seki T, Yamamoto T, Shinya Y, Hiraide T, Kataoka M, Kawakami T, Suzuki K, Ito K, Yada H, Abe M, Osaka M, Tsuru H, Yoshida M, Sakimura K, Fukumoto Y, Yuzaki M, Fukuda K, Yuasa S. The complement C3-complement factor D-C3a receptor signalling axis regulates cardiac remodelling in right ventricular failure. *Nat Commun*. 2022 Sep 15;13(1):5409. doi: 1

0.1038/s41467-022-33152-9.

PMID: 36109509

(4) 1. 山川 裕之 【心筋症診療のフロントライン-概念から最新の治療まで】心肥大と出会ったら肥大を呈する二次性心筋症 心Fabry病 循環器ジャーナル(2432-3284)70巻1号 Page126-136(2022.01)

### 2. 学会発表

(1) 山川裕之 在宅ERTについて ポンペ病患者会主催 (2022年4月23日)

(2) 山川裕之 エクソーム解析の二次的所見結果開示が血縁者のファブリー病診断に有効だった一例 第5回日本腫瘍循環器学会学術集会 (2022年9月17日)

(3) 山川裕之 パネルディスカッション6「多領域連携によるこれからの心不全管理 : 治療ができる心筋症」 第70回心臓病学会 (2022年9月25日)

(4) 山川裕之 「ファブリー病診療 -Past, Present, and Future-」第70回心臓病学会 (2022年9月25日)

(5) 山川裕之 ライソゾーム病在宅酵素補充療法 (在宅ERT) 実施マニュアル作成2022年度 先天代謝異常症患者会フォーラム (2023年1月28日)

## H. 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。

ライソゾーム病診断支援システムの構築

研究分担者 大友 孝信 [川崎医科大学 分子遺伝医学 教授]

**研究要旨**

ライソゾーム病は希少かつ多彩な症状を呈する疾患群である為、一般医においては診断を確定することが難しいケースがある。一方、ライソゾーム病のいくつかに対しては治療法が開発され、早期診断が良好な予後につながる事が示されている。そこで、全国のライソゾーム病が疑われる未診断症例に関して、主治医を通じてライソゾーム病の疾患専門医に相談することができる体制を本研究班を中心に構築する。

疾患別専門医グループを構築し、未診断症例の相談を受付ける為のフォーマットを作成した。また実際にウェブ会議による症例相談を実施した。

**A. 研究目的**

ライソゾーム病の一部では酵素補充療法や基質抑制療法等が開発され、早期に治療を開始することが予後の改善に寄与する。しかしライソゾーム病は多彩な症状を呈し、また希少疾患である為に診断までに時間がかかるケースが多い。ライソゾーム病の診断はこれまで研究レベルでの酵素活性測定や遺伝子解析に支えられてきた。近年、一般の検査センターが次世代シーケンサーを用いて遺伝学的検査を提供するようになり、一般臨床医がライソゾーム病の検査を提出できるようになった。しかし、ライソゾーム病の診断には遺伝子検査のみならず臨床症状、酵素活性や蓄積物質の測定等を総合し、疾患専門家による判定が未だ必須である。

そこで本研究ではライソゾーム病が疑われる症例を拾い上げ、臨床症状の聴取、適切な検査指示やその結果解釈を通じて早期診断へ導くことを目的とする。全国のライソゾーム病を疑った主治医に対してスムーズな相談体制を提供する。

**B. 研究方法**

症例の相談を受け付ける為の病歴シートの検討、研究班のウェブサイト上への相談窓口開設準備、オンラインによる診断会議の開催をシミュレーションした。

（倫理面への配慮）

相談内容を今後蓄積し、統計情報の解析や効率の良い診断につなげる研究に用いる為、本相談体制を多機関共同研究としてデザインした。現在倫理申請の準備を行なっている（未申請）。

**C. 研究結果**

班員と相談の上、ライソゾーム病に特徴的な症状を効率よく拾い上げる為の病歴記載シートを完成させた。また、パイロットスタディとして未診断症例の相談があった際にウェブ会議システムで

会議を行った。本未診断症例診断会議である程度の診断の方向性が付けられた後には前年度までに構築した疾患別専門医グループがその後の確定診断及び治療を引き継ぐ。

**D. 考察**

現在倫理申請も準備しており、相談体制の開始に関する準備が整いつつある。今後は体制の周知や、実際の運用上で生じる問題の解決、また収集したデータの活用を検討していく必要がある。

**E. 結論**

ライソゾーム病が疑われる未診断症例に関して全国の主治医が専門家（班員）へ相談出来るシステムを考案し、開始する為の準備を行った。

**G. 研究発表**

1. 論文発表  
本研究に関してなし

2. 学会発表  
本研究に関してなし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

※予定を含む

1. 特許取得  
本研究に関してなし

2. 実用新案登録  
本研究に関してなし

3. その他  
本研究に関してなし

## 小児期から継続する成人ライソゾーム病の医療改善に関する研究

研究分担者 [右田王介] [聖マリアンナ医科大学医学部・臨床検査医学講座 教授]

### 研究要旨

医療の進展とともに小児期からの慢性疾患の治療成績が向上し、成人期を迎える患者が増加した。難病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)は、酵素補充をはじめとする治療介入が広く行われている。早期診断をどうすすめる、よりよい成人期医療を展開し、患者の福祉に貢献することを目指した。疾患の早期発見と移行期に医療が円滑に行われるため、早期発見の手法の開発と移行期医療（トランジション）の現状調査と支援ツールの作成を行なった。本研究の成果として、初年度 Fabry 病、R3 年度にはムコ多糖症、R4 年度にはポンペ病を対象とした「小児から成人への移行期支援プログラム」を作成した。これらは、ライソゾーム病の病型であるが、細胞内のリソソームで分解される基質と相互に作用する酵素活性の低下により、細胞内に基質の蓄積とそれに伴う障害を来す先天性代謝異常症である。実際のツールでは、疾患ごとの病態と症状をコンパクトにまとめ、患者あるいはその家族への理解を深める構成を工夫した。並行して、より成人期の治療成績を改善するために早期発見をめざす診療支援ツールの開発を行なった。さらに、移行期医療の現場と将来に向けた提言の作成をめざす患者および医療者にむけたアンケート調査を実施した。これらは、「小児から成人への移行期支援プログラム」を作成するための必要な基礎的データとなり移行期医療への援助を深めることにつながった。LSD/PD および ALD に対する質の高い医療の実現を目指している。

### A. 研究目的

近年、遺伝性疾患の診療、治療が大幅に改善した。小児科から成人診療科への転科、転院など移行期医療（トランジション）は、医療の個別化や高度化、さらに小児疾患への治療や対応の改善によって対象患者が増大し、急速に拡大する問題となっている。小児期に発見されるライソゾーム病(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)は、医療の発展にともなって臓器障害が改善して成人期を迎えるようになった。小児から継続的に医療提供を行うとともに、生活への支援への必要性も高まっている。成人となった小児慢性疾患患者への医療提供の継続に解決すべき問題は多く、適切な時期に小児科から成人診療科への転科、転院などの連携である移行期医療（トランジション）が不十分であると、患者が成人特有の疾患した際に、生涯を通じた最適な医療提供に不利益な状態となる。しかし、LSD/PDの多くは成人期の専門疾患を担当するカウンターパートとなる成人診療科がない。従って内科および小児内科のチームが参加し、さまざまな医療機関（病院、診療施設）、地域の連携した成人医療機関への移行が必要である。成人診療分野の医師へLSD/PD診療への参加の働きかけ、成人となったLSD/PDの慢性疾患患者としての特質や特徴、そしてその診療体制の構築にむけた連携の検討が急務と考えられている。そこで、本研究は、1) 現時点での問題を調査し、2) 適切な実施にむけた提言、3) 治療効果を最大化する早期診断にむけた診療支援ツールの作成を行うことを目的

として実施を行った。

### B. 研究方法

#### 課題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実施した。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となった。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い、これらで判明した問題点を盛り込んだアンケートを作成した。

課題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。昨年度ムコ多糖症を対象とした印刷物としてツールを準備し、関連する診療科の医師などから聞き取りを行なった。これらで判明した問題点を改善し、本年度はポンペ病をターゲットに移行期支援ツールとしてまとめ作成した。

#### 課題3) ライソゾーム病の診療支援ツール

一般診療で実施される一般検査をもとに、診断を支援するAIを開発することとし、Fabry病をターゲットに尿沈渣画像から疑い症例を拾い上げるツールの作成をめざした。

(倫理面への配慮)



本研究は、各種指針を遵守し研究を行った。本研究の開始には、倫理委員会の審査をうけ、承認後に検討を開始した。検討には個人を特定する情報は使用しておらず、倫理的な問題の発生はなかった。

### C. 研究結果

トランジションについて、その状況と問題点を探る患者団体、医療機関へのアンケート調査を実施した。昨年度までに得られた知見、また作成したツールを配布したフィードバック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。本研究班の他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が実施できた。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。さらに、成人での治療効果をさらに増すためには、ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病のさらなる早期発見が重要である。AIを用いたあらたな診療支援ツールはその糸口になりうる。そのコンセプトが実施可能であることを証明し、論文として発表した。(添付資料) 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。より早期から診療開始に資する研究の重要性もあきらかとなった。

### D. 考察

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、本人の疾患への理解と、医療側の成人期特有の合併症や併発する疾患への深い理解、さらには成人診療科への転科や転院によって適切に治療展開が継続される必要がある。このようにトランジション(移行期医療)は、円滑な治療の継続とともに、自立支援の両面というのが重要である。

現在、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である。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。

成人期での疾患の影響を最小化するには、早期発見と治療開始が重要である。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。さらに、新生児スクリーニングの検査実施が困難あるいは検出に困難にある場合には、希少疾患として検出が困難である。早期発見への取り組みの継続は重要である。さらに、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、自立支援だけではなく、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、多くの小児科あるいは小児専門病院では、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律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、依然として精神運動発達の改善には限定的になる場合がある。したがって、従来まで移行期医療が議論されてきた先天性疾患や代謝疾患、あるいはがん疾患と異なり、成人期の移行には主体が家族という状況が継続となる場合がある。このため、両親の高齢化、きょうだい児のサポートも移行期医療に重要である。患者の生涯継続したサポートは重要であり、診断時からその後の知識が更新されにくい疾患の病態理解や、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に有用性があると思われる。本研究では、移行期支援ツールとして、LSD/PDでは小児期からの医療ケアの必要性がたかく、治療継続に主眼を置きつつ、疾患の病態理解、福祉との協力についても指摘されている。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は課題があることも認識された。

### E. 結論

本研究により、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。

移行期に必要な情報をまとめた。分担者らは、本研究の成果として複数の疾患への「小児から成人への移行期支援プログラム」を完成させた。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、さらなる検討をすすめている。本研究であきらかになった問題点と、それらの解決に向けたより充実したツールの開発が必要と考えられた。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Watanabe S, Lei M, Nakagawa E, Takeshita E, Inamori KI, Shishido F, Sasaki M, Mitsuhashi S, Matsumoto N, Kimura Y, Iwasaki M, Takahashi Y, Mizusawa H, **Migita O**, Ohno I, Inokuchi JI. Neurological insights on two siblings with GM3 synthase deficiency due to novel compound heterozygous ST3GAL5 variants. *Brain Dev.* 2023;45(5):270-277. doi: 10.1016/j.braindev.2023.01.002.
2. Hori A, **Migita O**, Isogawa N, Takada F, Hata K. A novel TP63 variant in a patient with ankyloblepharon-ectodermal defect-cleft lip/palate syndrome and Rapp-Hodgk

in syndrome-like ectodermal dysplasia. Hum Genome Var. 2022;9(1):17. doi: 10.1038/s41439-022-00186-w.

3. Uryu H, **Migita O**, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K. Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms. Mol Genet Metab Rep. 2022;33:100921. doi:10.1016/j.ymgmr.2022.100921.
4. Oshina K, Kamei Y, Hori A, Hasegawa F, Taniguchi K, **Migita O**, Itakura A, Hata K. A novel FLNA variant in a fetus with skeletal dysplasia. Hum Genome Var. 2022;9(1):45. doi: 10.1038/s41439-022-00224-7
5. 本吉 愛, 久我 亜沙美, 鈴木 由妃, 杉下 陽堂, **右田 王介**, 津川 浩一郎  
包括的がんゲノムプロファイリング検査で抽出される二次的所見に関する実態調査 単施設の遡及的観察研究 遺伝性腫瘍 2022;22(2):36-40

## 2. 学会発表

1. **右田王介**. Child Death Review に際しての死因検索高度化をめぐる医学的・社会的課題について死因究明における遺伝解析 網羅的ゲノム解析が果たしうる役割と課題. 第 125 回日本小児科学会(福島) 2022 年 4 月
2. 徐じゅひょん, 小須賀基通, **右田王介**, 田中藤樹, 伏見拓矢, 村山圭, 高柳正樹, 望月弘, 大竹明, 奥山虎之. オプショナルスクリーニングの実施状況と今

後の課題 第 49 回日本マス・スクリーニング学会学術集会(大阪)2022 年 8 月

3. 鈴木由妃, 杉下陽堂, 澤田紫乃, 岩端秀之, 高江正道, 洞下由記, **右田王介**, 鈴木直. 早発卵巣不全患者における染色体異常に関する後方視的検討. 第 74 回日本産科婦人科学会(福岡) 2022 年 8 月
4. 右田王介. 全ゲノム解析の臨床への応用. 第 63 回日本人間ドック学会(千葉) 2022 年 9 月
5. 徐じゅひょん, 小須賀基通, **右田王介**, 田中藤樹, 伏見拓矢, 村山圭, 高柳正樹, 望月弘, 大竹明, 奥山虎之. オプショナルスクリーニングの実施状況と今後の課題 第63回日本先天代謝異常学会学術集会(熊本)2022 年 11 月
6. 小澤 南, **右田 王介**, 吉岡 耕平, 宮本 雄策, 岩崎俊之, 北東 功, 山本 仁, 清水 直樹. 当院での選択的新生児スクリーニングと対応 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会(熊本)2022 年 11 月

## H. 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

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

研究分担者 福原康之 [国立成育医療研究センター・遺伝診療科・医長]

### 研究要旨

ライソゾーム病（LSD）、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィーに対する質の高い医療を実現する目的で設定された5課題のうち、(2)患者レジストリーの構築とその利用、(3)診断法の改良について取り組んだ。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、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大、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。ポンペ病とNPCについてのパイロットスタディを実施し、EDC入力上の問題点を抽出し、システム変更を行った。また、MPSの特異項目について、国内専門家チームにて検討を行い、項目を確定させた後、EDCへの実装を完了した。また、ムコリポドーシスを本患者登録システムに組み込むことを班会議に提案し、実装する方向で検討を開始した。難病プラットフォームのEDCの管理を行うEPクルーズのEP山梨への社名変更に伴い進捗が遅れが生じたが、患者登録を開始できる環境の整備を完了した。LSD診断支援システムについては、7つの疾患別専門班を構成し、コンサルテーションから診断体制への体制の整備を行った。

### 研究分担者

ムコ多糖症I, II型（代表；福原康之，分担；小須賀基通，濱崎考史，渡邊順子，研究協力者；古城真秀子，田中藤樹）

### A. 研究目的

ライソゾーム病（LSD）、ペルオキシソーム病および副腎白質ジストロフィー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。

### B. 研究方法

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、酵素補充療法の中樞神経症状（CNS症状）への効果について、レジストリーを活用して検討する。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。

診断法の改良の分類されるLSD診断支援システムの構築については、迅速な確定診断を提供する事と一般医などからの幅広い相談窓口と体制の整備を目標とした。

#### （倫理面への配慮）

本研究は倫理面への配慮を要する状態には該当しないが、全ての作業は学内倫理委員会の承認の元を実施した。

患者レジストリーの実施にあたっては、京都大学の中央倫理審査委員会にて承認された。

### C. 研究結果

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)データクリーニング、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 -  $\alpha$ -glucosidase 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、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。2022年は、ポンペ病、NPCにおいてパイロットスタディを行い、修正を要する箇所を抽出し、EDCの改修を行うとともに、MPSの特異項目の実装を行った。また、ムコリピドーシスを本患者登録システムに組み込むことを班会議に提案し、実装する方向で検討を開始した。難病プラットフォームのEDCの管理を行うEPクルーズのEP山梨への社名変更に伴い進捗が遅れたが生じたが、患者登録を開始できる環境の整備を完了した。

診断法の改良(LSD診断支援システムの構築)は、一般医などから相談を前提に、臨床情報などを記入する相談シートを作成した。LSDの中で、明確に鑑別疾患のあがらないようなケースについて、研究班内で相談のパイロット的な運用を行った。今後は、相談窓口を研究班ホームページに設置する方向で検討を進める。

#### D. 考察

本研究班は、ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病および副腎白質ジストロフィーについて、質の高い医療の提供、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

編成の5項目について検討しているところである。

患者レジストリーは、稀少疾患患者の自然歴把握や将来の新規治療法開発、治験の実施にとって、非常に重要なツールとなる反面、維持に係るコスト、人材等が常に懸念材料となる。持続可能なシステムの構築に向けて、例えば、全国の主治医等が自ら入力出来るような方法等の検討を行っていきたい。

LSD診断支援システムについて、臨床的な運用を行うのか、研究的な運用を行うのかで、必要な同意書の取り方、施設の承認の在り方が変わってくるのでは?という指摘があった。基本的には、研究運用出来ることも視野に入れて、倫理申請なども行っていく方向である。

#### E. 結論

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として、ポンペ病、ニーマンピック病C型のEDCの改訂作業を行い、運用を開始した。ムコ多糖症のEDCも完成したため、今後運用開始となる。

LSD診断支援システムに関しては、現在実施しているパイロット的な相談を継続するとともに、倫理承認も含めた手続きを進めていく。

- F. 研究発表 なし
- 1. 論文発表 なし
- 2. 学会発表 なし

#### 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