

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

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

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 奥山 虎之

令和5（2023）年 5月

I. 総括研究報告

ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における 良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究 研究代表者 奥山虎之	1
---	---

II. 分担研究報告

1. ニーマンピックC病ガイドライン/レジストリ作成&バイオマーカーに関する研究 衛藤義勝	9
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 酒井規夫	11
3. 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 高橋勉	13
4. 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 村山圭	15
5. 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 辻省次	17
6. 診断法の改良に関する調査研究 檜垣克美	18
7. 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 鈴木康之	19
8. 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 坪井一哉	21
9. 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 松田純子	24
10. 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 下澤伸行	29
11. ALD診療ガイドラインの作成 今中常雄	31
12. 先進的治療法の導入 小林博司・小須賀基通	32
13. ファブリー病レジストリーに関する調査研究 小林博司・小林正久・櫻井謙	34
14. 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 加我牧子	35
15. 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 横山和明	37
16. 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 渡辺順子	38
17. ボンペ病診療ガイドライン改訂に関する研究 石垣景子	40
18. 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 成田綾	42

19.	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」 小林正久	43
19.	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 福田冬季子	44
21.	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、ペルオキシソーム病の早期診断スクリーニング体制の構築 中村公俊	47
22.	ガイドラインの作成・更新、患者登録体制の確立に関する研究 濱崎考史	49
23.	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 矢部普正	51
24.	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 山川裕之	53
25.	ライソゾーム病診断支援システムの構築 大友孝信	55
26.	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 右田王介	56
27.	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 福原康之	59
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	61

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書ライソゾーム病、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

研究代表者 奥山虎之 [国立成育医療研究センター 遺伝診療センター遺伝診療科 医師]

研究要旨 本研究の対象疾患は、難病指定されているライソゾーム病（LSD）31疾患、ペルオキシゾーム病（PD）6疾患および副腎白質ジストロフィー（ALD）である。本研究班では、LSD/PDに対する質の高い研究・医療の実現とLSD/PD医療の均てん化を目指し、（1）診療ガイドライン（GL）の作成と更新、（2）患者レジストリーの構築とその利用、（3）診断法の改良、（4）先進的治療法の導入、（5）拠点病院の再編成について研究を行う。本研究、研究班活動を通して、LSD/PD患者を含む国民への普及・啓発、LSD/PD患者の療養生活環境やQOLの向上、LSD/PD診断・診療体制の整備を通してLSD/PDの望ましい診療提供体制の構築、小児・成人LSD/PD患者を切れ目なく研究・診療できる体制の構築を実現する。2022年度は、①副腎白質ジストロフィーGLは日本先天者異常学会と日本神経学会の学会承認を得ることを目標に改訂作業中。ポンペ病、MPSIIのGLの改訂作業も開始。「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。②患者レジストリーについては、ポンペ病とNPCでのパイロットスタディを踏まえ、EDCの改修を実施した。また、MPSの特異項目についても実装した。難病プラットフォームのEDCの受託会社であるEPクルーズのEP山梨への社名変更、引き続きに伴い、EDCの改修・実装の納期に大幅な遅れが出た影響で、患者登録作業自体にも遅れが生じ、今年度はポンペ病の3名の登録に止まった。③九州地区においてファブリー病、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症I型、ムコ多糖症II型の新生児スクリーニングを実施した。また、酵素活性の測定、代謝産物の解析にNGS等を効率的に連結した診断システムの開発を行っており、それに伴って必須となる遺伝カウンセリングについても検討した。④3年間の調査で以下の臨床研究・治験・シーズがピックアップされた。遺伝子治療製品；Gaucher病：LVV-HSC、AAV-IT、ALD：LVV-HSC、LVV静注(in vivo)、MLD：LVV-HSC、GLDとKrabbe病：AAV-IT、ポンペ病：LVV-HSC、AAV、MPS：1型、2型、3型に対するLVV-HSC等、Fabry病：LVV-HSC、AAV、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ソール、ALD：クロロキンによる毒性緩和（シーズ）、MLD：LVV-HSC、GLD：MIR219によるオリゴデンドロサイトレスキュー（シーズ）、ムコリポドーシス：アンチセンスオリゴでのエキソンスキップ（シーズ）、Pompe病：ERT、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 α ）、およびルセラスタットなどのSRT治験、NPC：シクロデキストリン髄注、⑤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を実施し、今後の多方面の体制構築を研究した。トランジションは、「小児から成人への移行期支援プログラム」を完成させた。⑥その他、2023年1月21日、市民公開フォーラムを開催し、本研究班の成果等を情報発信した。

研究分担者氏名：

衛藤義勝（一般財団法人脳神経疾患研究所・先端医療研究センター&遺伝病治療研究所・センター長）、酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻・教授）、高橋勉（秋田大学・大学院医学系研究科・教授）、村山圭（千葉県こども病院・代謝科・部長）、辻省次（国際医療福祉大学・ゲノム医学研究所・教授）、檜垣克美（鳥取大学・研究推進機構・准教授）、鈴木康之（岐阜大学・医学部医学教育開発研究センター・特任教授）、坪井一哉（名古屋セントラル病院・ライソゾーム病センター、血液内科・センター長）、松田純子（川崎医科大学・病態代謝学・教授）、下澤伸行（岐阜大学・高等研究院・特任教授）、今中常雄（広島国際大学・薬学部・客員教授）、小林博司（東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター遺伝子治療研究部・教授）、加我牧子（都立東部療育センター・名誉院長）、横山和明（帝京大学・薬学部・教授）、渡邊順子（久留米大学・医学部・質量分析医学応用研究施設・小児科・教授）、石垣景子（東京女子医科大学・小児科・准教授）、成田綾（鳥取大学・医学部附属病院脳神経小児科・講師）、小林正久（東京慈恵会医科大学・小児科・准教授）、福田冬季子（浜松医科大学・浜松成育医療学講座・特任教授）、中村公俊（熊本大学・大学院生命科学部小児科学講座・教授）、濱崎考史（大阪市立大学・大学院医学研究科発達小児医学・教授）、矢部普正（東海大学・医学部医学科・客員教授）、山川裕之（慶應義塾大学・医学部・循環器内科/予防医療センター・専任講師）、大友孝信（川崎医科大学・分子遺伝医学・教授）、櫻井謙（東京慈恵会医科大学・小児科・講師）、右田王介（聖マリアンナ医科大学・臨床検査医学講座・教授）、小須賀基通（国立成育医療研究センター・遺伝診療センター遺伝診療科・診療部長）、福原康之（国立成育医療研究センター・遺伝診療センター遺伝診療科・医長）

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

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

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

①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診療ガイドライン作成組織編成

本研究を担う3層構造の組織を編成

1) ガイドライン統括

2) ガイドライン作成委員

クリニカルクエスチョン (clinical question:CQ) を決定し、執筆も行う。

3) システムティックレビュー委員

CQ に沿ってシステムティックレビューレポートを作成しエビデンス総体を評価する。

③ガイドライン作成の計画

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

1) 重要臨床課題の選定

スコープ作成

CQ選定

PICO (P: Patients, Problem, Population, I: Interventions, C: Comparisons, Controls, Comparators, O: Outcomes) の抽出

2) 文献検索 (文献一次・二次スクリーニング)

システムティックレビュー (定量・定性的)

エビデンス総体評価

システムティックレビューレポート作成

3) 推奨作成

診療ガイドライン草案作成

4) 外部評価

パブリックコメント募集

5) 公開

評価

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掲載GLとして選定された後、Mindsホームページに公開される

(2) 患者レジストリーの構築とその利用

先行研究の全国調査をもとに、ファブリー病、ポンペ病、NPC、MPSI, IIの難病プラットフォームを用いた患者登録を行う。登録情報に基づく疫学研究を実施し、各種治療法の効果と限界を明らかにする。特に、酵素補充療法の中枢神経症状 (CNS症状) への効果について、レジストリーを活用して検証する。本レジストリーの開始にあたり、①調査項目の確定

②調査・登録方法の確定、③各種手順書等の整備、④中央倫理審査委員会 (京都大学) での承認が必要である。

(3) 診断法の改良

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

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築: 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。PDについては、早期に診断して適切な治療に繋げるため以下の方法で進める。

(1)ALD早期診断のための疾患啓発: 多彩な症状で

発症するALD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。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築：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。

(4) 先進的治療法の導入

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

1. 治験・臨床研究に関する公開データベースを用いた情報収集による現状把握

ClinicalTrials.gov

EU Clinical Trials Register (EU CTR)

Japan Primary Registry Network (JPRN)

Japan Registry of Clinical Trials (J-RCT)

UMIN-CTR

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

3. シーズンとして有望な基礎研究も調査し、臨床開発の可能性を検討する

(5) 拠点病院の再編成

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。トランジションについて、

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機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)

(1) 診療ガイドライン (GL) の作成と更新
個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

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

(3) 診断法の改良

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

3-2. 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）。

(5) 拠点病院の再編成

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しう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

(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。

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 questi

on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用性

- ・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

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。

④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、スコープが作成された。

⑤学会編集ガイドラインの発刊とMinds掲載ガイドラインとしての選定

「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への掲載を目指しており、「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。

(2) 患者レジストリーの構築とその利用

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

2021年度は、本レジストリーの実施について、京都

大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会(中央倫理審査委員会)において、倫理申請を行い、承認を得た。ポンペ病について、サノフィ社のNeo GAA - avalglucosidase alfaの市販後調査に本レジストリーを活用する方針のもと、PMDAレジストリー信頼性調査相談の事前面談(2021.7.15)、対面助言(2021.10.14)を活用した。事前面談では、1)信頼性を担保する手順書の不足、2)逸脱データの体系的な検出の確認、3)データクリーニング、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 - avalglucosidase alfaの市販後調査に本レジストリーを活用する件については、継続対応中であるものの、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の対象となる通常の実験登録については、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。難病プラットフォームのEDC受託先であるEPクルーズがEP山梨に社名変更するにあたり、改修作業の大幅な遅れが生じ、実際の登録者数は、ポンペ病の3名にとどまった。

(3) 診断法の改良

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

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築: I. LSD/PDの早期診断スクリーニング法のエビデンス輩出と啓発

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

られている。ハイリスク患者におけるファブリー病の頻度は、0.2~5%と、報告によってさまざまである。これまでのわれわれのファブリー病ハイリスクスクリーニングでは、腎障害患者の0.2%、心障害患者の0.5%にファブリー病が発見され、痛みを主訴とする患者では約6%にファブリー病が発見されている。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。

PDについては、

(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。

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築：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。

(4) 先進的治療法の導入

3年間の調査で以下の臨床研究・治験・シーズがピックアップされた。遺伝子治療製品；Gaucher病：LVV-HSC、AAV-IT、ALD：LVV-HSC、LVV静注(in vivo)、MLD：LVV-HSC、GLDとKrabbe病：AAV-IT、ポンペ病：LVV-HSC、AAV、MPS：1型、2型、3型に対するLVV-HSC等、Fabry病：LVV-HSC、AAV、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ソール、ALD：クロロキニンによる毒性緩和(シーズ)、MLD：LVV-HSC、GLD：MIR219によるオリゴデンドロサイトレスキュー(シーズ)、ムコリポドーシス：アンチセンスオリゴでのエキソンスキップ(シーズ)、Pompe病：ERT、MPS 中枢系へ到達する酵素製剤(BB B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 α)、およびルセラスタットなどのSRT治験、NPC：シクロデキストリン髄注

(5) 拠点病院の再編成

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

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

更に、トランジションについて、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。

(6) その他

・2023年1月21日、市民公開フォーラムを開催し、本研究班の成果等を情報発信した。

D. 考察

(1) 診療ガイドライン (GL) の作成と更新

本研究班では、EBM普及推進事業 (Minds) の手法に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キ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。

(2) 患者レジストリーの構築とその利用

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。

(3) 診断法の改良

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築

診断の根拠となる酵素活性の測定や遺伝子解析によって、早期診断、治療に至る症例が増えてきている。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ことができると考えられた。また、酵素補充療法のほかに基質合成阻害薬やシャペロン療法などの開発が進んでおり、これまで以上に早期診断が重要になると考えられ、スクリーニングシステムの全国展開が急務であると思われる。

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

一方、ALDを除くペルオキシゾーム病については診断に至るまでの検査や時間を効率的に進めるために代謝産物の診断スクリーニングをファーストラインにした診断システムを構築している。さらに今年度からALD以外のペルオキシゾ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。

3-2 LSD/PD診断支援システムの構築：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。

(4) 先進的治療法の導入

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。

(5) 拠点病院の再編成

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

トランジションは、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がある場合には、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上の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た。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

(1) 診療ガイドライン(GL)の作成と更新
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。

(2) 患者レジストリーの構築とその利用
難病プラットフォームを利用したライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のレジストリーとして、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

(3) 診断法の改良

3-1. LSD/PDの早期診断スクリーニング体制の構築

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

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

3-2. LSD/PD診断支援システムの構築

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。

(4) 先進的治療法の導入

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 α(Protalix biotherapeutics)の実用化が近い製品として紹介された。

また患者会、海外治験の仲介業者とも連絡を取り、

日本への導入検討および導入前に海外の治験参加を希望される患者さんへの対応も検討した。(ホームページの事務局にご連絡頂くことで対応)

(5) 拠点病院の再編成

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。

トランジションは、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。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

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