

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。3 年間の研究期間で、①NPC 診療ガイドライン 2021、MPSIVA 診療ガイドライン 2021 が 2020 年度に完成した。ALD、ポンペ病、MPSII は改訂中。ゴーシェ病、MPSI、ファブリー病は Minds に掲載された。②患者レジストリーは、京都大学の CIRB にて R3 年 11 月 19 日に承認を得て、ポンペ病、NPC、MPSI/II のシステム構築を完成させ、登録を開始した。③-1 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と 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った。PD は、保険診療による ALD を含むペルオキシゾーム病診断検査の社会実装を達成した。③-2 1)ライソゾーム病疾患別専門医グループを構築した。2)確定診断の為検査体制の調査により、ほぼ全ての疾患群においてコマーシャル検査のみでは最終的な確定診断に結びつかない症例が存在し、その場合は専ら大学の研究室などで行われる特殊な診断的研究が有用であることが判明した。3) 未診断症例相談体制の基盤整備を行った。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）、ムコリポリドーシス：アンチセンスオリゴでのエキソヌスキップ（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、それぞれの役割を整理した。また、全国アンケートを行った。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、市民公開フォーラム毎年開催し、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、ペルオキシソーム病(PD) 6疾患および副腎白質ジストロフィー(ALD)である。本研究班では、LSD/PDに対する質の高い研究・医療の実現とLSD/PD医療の均てん化を目指し、(1)診療ガイドライン(GL)の作成と更新、(2)患者レジストリーの構築とその利用、(3)診断法の改良、(4)先進的治療法の導入、(5)拠点病院の再編成について研究を行う。本研究、研究班活動を通して、

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

B. 研究方法

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

(1) 診療ガイドライン(GL)の作成と更新
先行研究で作成したムコ多糖症(MPS) I型、II型、ポンペ病、ファブリー病、ゴーシェ病、シスチノーシス、副腎白質ジストロフィーのGLに加えて、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)新規ガイドライン対象疾患
ニーマンピック病C型(NPC)
ムコ多糖症IVA型(MPSIVA)
- 2)改訂ガイドライン対象疾患
副腎白質ジストロフィー(ALD)

ポンペ病

ムコ多糖症II型(MPSII)

- 3)学会編集ガイドライン(先天代謝異常学会編集、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の学会の査読・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。

(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。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）。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証する。

（3）診断法の改良

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

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。

3-2. LSD/PD 診断支援システムの構築：

1) ライソゾーム病疾患別専門医グループの構築

ライソゾーム病を、類縁疾患、病態、必要検査などをもとに数グループに大きく分類し、各グループを担当する疾患専門医を指定した。本疾患グループは今後の診断・治療の振り分けのみならず、研究班で行う調査などにも活用した。

2) 確定診断の為検査体制の調査

上記疾患グループを対象として、確定診断のプロセスに関する調査を行った。特に確定診断へ至る為には、保険収載のされた（コマーシャル）検査のみで完結できるのか、従来から大学の研究室などで行われてきた診断的研究が必要であるのかについて調査した。

3) 未診断症例相談体制の整備

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
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。

(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新規ガイドライン作成と活用促進
NPC診療ガイドライン2021、MPSIVA診療ガイドライン2021が2020年度に完成した。2019年度厚労省研究班「ライソゾーム病に関する調査研究班」から引き継ぎ完成したものである。GLの活用促進の一環として、研究班主催の市民公開フォーラムで2つのGLを紹介した。

②改訂GL作成組織編成と活動

・GL統括(委員長 福田冬季子、副委員長石垣景子)

・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委員は本研究班が開催したSRセミナーに参加した。

③改訂GL作成の背景と対応

ポンペ病、MPSIIでは、現行のGLを作成した2017年当時と比較し、2017年当時の治療介入に対するエビデンスの蓄積が進み、新規治療薬も臨床の場に導入された。ポンペ病では第2世代の酵素製剤、MPSIIでは脳室内投与製剤、抗トランスフェリン受容体抗体融合酵素などの臨床経験が徐々に蓄積されている。改訂GLでは、新しい治療介入に対するエビデンス総体の評価やバックグラウンドクエスチョン(BQ)としての記載を行う。副腎白質ジストロフィーではex vivo 遺伝子治療(遺伝子改変造血幹細胞移植)が2022年米国では条件付き承認された。本邦で未承認の治療やfuture research questionについて、最新のトピックスとして掲載する。診断検査の利用環境・適応環境も、変化している。遺伝子検査の汎用性や保険適応(ABCD1)が広がり、化学検査においては、副腎白質ジストロフィーに対する極長鎖脂肪酸が保険適応となった。

拡大新生児マススクリーニングとして、これらの疾患の新生児期のスクリーニング検査の普及が、本邦においても少しずつ進んでいる。改訂ガイドラインでは、BQやトピックスとして記載する。

④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 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。

⑤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スコープが作成された。

⑥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

本研究班が策定した GL は、研究班編を完成させた後、外部評価、パブリックコメント、学会査読などを経て、先天代謝異常学会 (他学会を含む場合もある) 編集、厚労省研究班監修・編集のガイドラインとして上梓し、Minds の GL 公開後評価を受ける。

上記の行程を進めた結果、先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集のガイドラインとして、ゴーシェ病診療ガイドライン 2019、ムコ多糖症 (MPS) I 型診療ガイドライン 2019、ファブリー病診療ガイドライン 2020 が上梓され、3 つのガイドラインは、Minds 掲載のガイドラインとして選定された。

本年度はさらにニーマンピック病 C 型 (NPC) ガイドライン 2023 (先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集) が発刊された。本行程をさらに進めている。

(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。

(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、ペルオキシソーム病の疾患啓発：診断した症例報告に加えて、新生児スクリーニングの重要性、遺伝学的検査の保険収載、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、保険診療によるALDを含むペルオキシソーム病診断検査の社会実装を達成した。

(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。さらに令和3年度よりスクリーニング陽性者の精密診断を愛知県、宮崎県に提供している。また令和4年度より石川県、三重県、令和5年度より福井県において準備を経てALDの新生児スクリーニングを開始した。さらに宮城県に対して令和4年度より陽性者の精密診断を開始した。

(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年度の改訂にてほぼ全てのペルオキシソーム病の遺伝学的検査が保険診療で可能になった。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、正確な診断が短期間で提供できる体制を構築した。

3-2. LSD/PD 診断支援システムの構築：

1) ライソゾーム病疾患別専門医グループの構築

ライソゾーム病を以下の6つに大きく分類し、それぞれに担当の疾患専門医を配置した：

①ファブリー病、②ムコ多糖症・ムコリピドーシス、③ポンペ病、④ゴーシェ病・ニーマンピック病・酸性リパーゼ欠損症、⑤ロイコジストロフィー、⑥神経セロイドリポフスチノーシス

さらに、上記以外の疾患や、ライソゾーム病が疑われるものの診断がつかない症例について検討するグループ⑦を設定した。

2) 確定診断の為検査体制の調査

上記グループに対して現在の診断体制を調査した。ほぼ全ての疾患群においてコマーシャル検査のみでは最終的な確定診断に結びつかない症例が存在し、その場合は専ら大学の研究室などで行わ

れる特殊な診断的研究が有用であることが判った。

また、診断検査の可用性についても調査した。小児慢性特定疾病においては、75番「ムコ多糖症I型」～101番「神経セロイドリポフスチン症」に加えて、102番「75から101までに掲げるもののほか、ライソゾーム病」と全てのライソゾーム病が指定されている。一方、指定難病（臨床調査個人票ベース）においては、小児慢性特定疾病の75～101番の他に具体名が上がっていたものは、「シンドラー病／神崎病」、「ムコ多糖症IX型」、「ダノン病」であった。これらの疾患の診断の為に必要な特殊検査（DNA検査以外）を、日本先天代謝異常学会が公開している精密検査施設一覧と比較したところ、研究レベルでしか行われていない疾患（フコシドーシス、マンノシドーシス、シアリドーシス、ガラクトシアリドーシス、ニーマンピック病ABC、マルチプルサルファターゼ欠損症、ムコリピドーシスII/III、酸性リパーゼ欠損症、シスチン症、セロイドリポフスチノーシス（1型2型のみ））、国内のどこでも特殊検査が提供されていない疾患（アスパルチルグルコサミン尿症、ファーバー病、遊離シアル酸蓄積症、シンドラー病／神崎病、ムコ多糖症IX型、ダノン病）の存在が明らかとなった。

3) 未診断症例相談体制の整備

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検討をウェブ会議システムで実施した。未診断症例の検討の後、ある程度の診断の方向性が付けられた症例については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体制とした。また相談窓口を班会議のウェブサイト上にオープンする点について審議し全体の了承を得られた。症例相談の内容を蓄積し用いる研究をデザインし、倫理申請の準備を行なっている。

(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型に対するアンブプロキソール、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）、ムコリピドーシス：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）、およびレ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. 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（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。

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

・年 1 回、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。

遺伝子診断の保険適応がライソゾーム病にも拡大され、遺伝子診断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ューニングの導入が各地で広がっている現在、ライソゾーム病が、より早期に診断され、これまで診断に至らなかった症例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考えられる。又、31 種類以上あるライソゾーム病では、SR ができない疾患もあると考えられ、それらの疾患に対する GL 作成方法について考慮する必要である。

(2) 患者レジストリーの構築とその利用

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病には非常に多くの疾患が含まれており、そのレジストリーの意義は大きい。一方その臨床症状や診断方法、治療法はさまざまであり、全ての疾患に広げることの困難があると思われる。またレジストリーを継続するためのシステム作りが必須である。特に患者データの入力のための人員確保、患者データの収集方法の確立などが今後の課題である。

(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た。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を達成し、これらの実績も取り入れた ALD ガイドラインの改訂作業を進めている。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、令和 4 年度より保険収載された遺伝学的検査に効率的に繋がる診断システムを構築した。これらの到達目標において ALD 診療ガイドラインは次年度発刊予定になっているが、それ以外は早期診断による難病克服に向け、3 年間に十分達成できたと考えている。

3-2 LSD/PD 診断支援システムの構築：

ライソゾーム病の診断・治療においては専門医間の討議や研究レベルの解析（特殊な検査）が必要であることが再確認された。また、診断的な検査（DNA 検査以外）の可用性から取り残された超希少なライソゾーム病の存在も明らかになり、研究班としてはこれらの診断体制についても検討する必要がある。特殊検査の将来の持続可能性の観点からは、メジャーな特殊検査の保険収載を目指す方向性や、ライソゾーム病の基礎研究の裾野を広げ維持すること重要であると考えられる。

ライソゾーム病を専門としない医師に対しては、研究班を通じて明確な診断の道筋を示す必要がある。希少疾患である為、全国の拠点病院構想とも連動し、オールジャパンな視点に立った早期診断・フォローアップ・研究体制の構築が必要である。

(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（移行機医療）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に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。ガイドラインの改訂を定期的実施する必要がある。

(2) 患者レジストリーの構築とその利用
難病プラットフォームを利用したライソゾーム病・ペルオキシゾーム病のレジストリーとして、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。特に ALD を含むペルオキシゾーム病診断の社会実装では国立大学法人内に衛生検査所を設立、ALD 新生児スクリーニングも中部圏でのスクリーニング実施から全国への陽性者精密診断の提供により、新生児スクリーニングが国内に浸透しており、難病克服に向け貢献した。

3-2. LSD/PD 診断支援システムの構築

ライソゾーム病疾患専門医による早期診断のシステム体制を考案し、実施可能な準備を行った。

(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) の実用化に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。

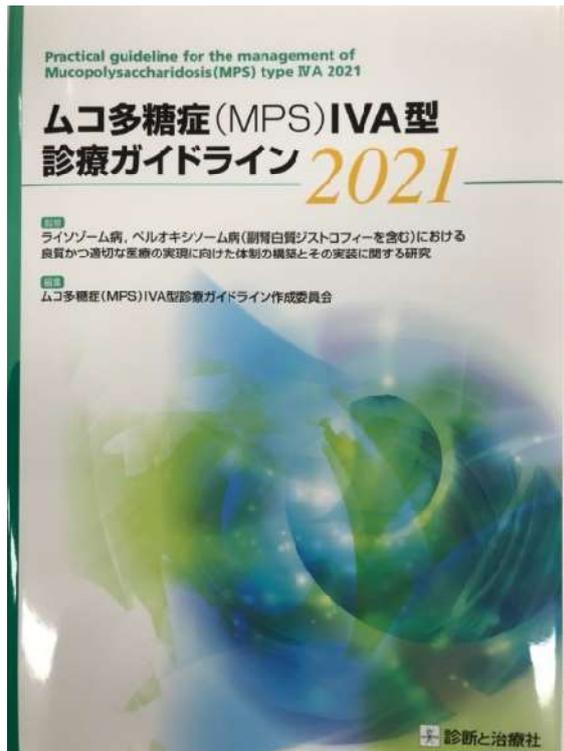
F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

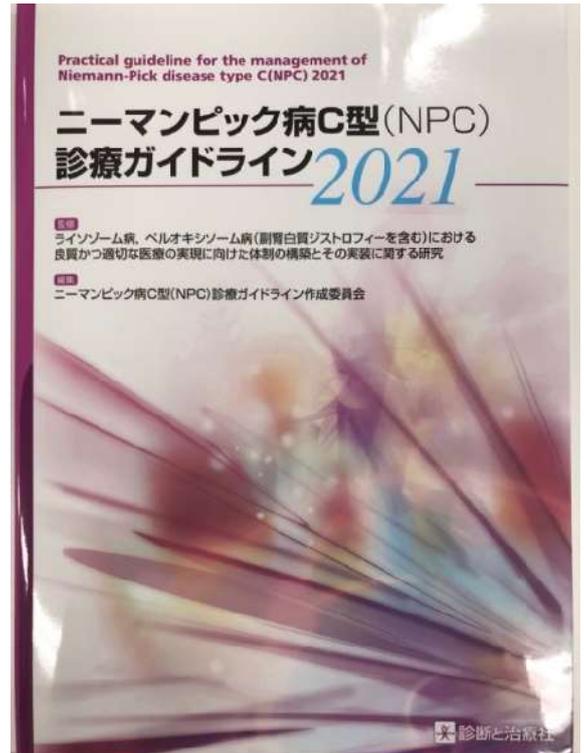
G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

(資料1) ムコ多糖症IVA型診療ガイドライン2021



(資料2) ニーマンピック病C型診療ガイドライン2021



(資料3) 第7回市民公開フォーラムプログラム

第7回 市民公開フォーラム WEB開催

ライソゾーム病・ペロオキシゾーム病 (LSD/PD) 診療の現状と未来
～コロナ禍をいかに乗り切るか

日時 2021年1月24日(日) 13:00～16:45 *事前登録制

主催 厚生労働省難病性疾患政策研究事業
ライソゾーム病・ペロオキシゾーム病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班

PROGRAM

総合司会 福原 康之(国立成育医療研究センター)

13:00-13:05 研究代表者挨拶 奥山 虎之(国立成育医療研究センター)

第1部：講演

13:05-13:20 司会：高橋 勉(利根大学)

1. ライソゾーム病研究の最新のトピックス 演者：南藤 壽勝(一般財団法人神経疾患研究所/東京慈恵会医科大学)

13:20-13:50 司会：原田 久生(全国ファブリー病患者と家族の会「ふくらうの会」)

2. わが国における在宅酵素補充療法の実現に向けて 演者：山川 裕之(慶應義塾大学)
秋山 武之(日本ムコ多糖症患者家族の会)
星野ゆき代(全国ファブリー病患者と家族の会「ふくらうの会」)

13:50-14:10 司会：辻 資次(東京大学)

3. 成人期発症の副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植 演者：松川 敬志(東京大学)

14:10-14:30 司会：清崎 寿史(大阪市立大学)

4. 脳室内酵素補充療法によるムコ多糖症II型の知的障害の抑制 演者：奥山 虎之(国立成育医療研究センター)

14:30～14:40 休憩

第2部：パネルディスカッション

14:40-16:40 **コロナ禍におけるLSD/PD診療と患者会活動**

司会：酒井 規夫(大阪大学)、下瀬 伸行(岐阜大学)

パネリスト：ALDの未来を考える会、全国ボンバ病患者と家族の会、全国ファブリー病患者と家族の会、日本ムコ多糖症患者家族の会、GM1・GM2、ニーマンピック病C型患者家族の会、クラット病患者とその家族の会、システノーシス患者と家族の会、日本コーンレ病の会 など

16:40-16:45 閉会のことば 奥山 虎之(国立成育医療研究センター)

事前参加登録 <http://lsdpd7.umin.jp/>

申し込み

締切り延長 1/22 金 17時

締切り 2021 1/20

事務局 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 臨床検査部 研究班事務局
〒157-8535 東京都目黒区文京2-10-1 | Email: LSDF@ccrcr@nccid.go.jp

(資料4) 第8回市民公開フォーラムプログラム

主催：令和3年度 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（難習自覚性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態に関する研究」（奥山 虎之）

第8回市民公開フォーラム

Program

実行委員長 奥山 虎之（国立成育医療研究センター）

<第1部>
14:10～14:30 新しい診療ガイドラインについて
司会 榎田 永幸子（国立成育医療研究センター）

- 1) ニーマンピック病 C型 診療ガイドライン
司会 高橋 勉（国立成育医療研究センター）
- 2) ムコ多糖症 IV A型 診療ガイドライン
司会 坂崎 幸史（国立成育医療研究センター）

14:35～15:00 トランジションに向けた支援
司会 高橋 勉（国立成育医療研究センター）
司会 石田 圭介（国立成育医療研究センター）

<第2部>
15:35～16:40 患者レジストリーの構築とその利用
司会 酒井 規夫（国立成育医療研究センター）

- 1) 難病プラットフォーム レジストリ活用現状と取り組みについて
司会 古澤 善孝（難病プラットフォーム）
- 2) ボンベ病における患者レジストリーの構築
司会 石垣 真子（東京女子医科大学）
- 3) ニーマンピック病 C型におけるレジストリーの構築
司会 成田 健（国立成育医療研究センター）
- 4) 全体討論 + 質疑応答

総司会 奥山 虎之（国立成育医療研究センター）
実行委員長 福原 康之（国立成育医療研究センター）

開催日時
2022年1月23日（日）
14:00～17:00

会場
Zoom Webinar（御茶ノ水ラシティよりオンライン配信）

参加登録締め切り
2022.1/20（木）

参加登録URL
<http://lsdpd8.umin.jp/>

参加登録料
オンライン開催

参加登録締め切り
2022.1/20（木）

(資料5) 第9回市民公開フォーラムプログラム

主催：令和4年度 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（難習自覚性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態に関する研究」（奥山 虎之）

第9回市民公開フォーラム

●日時 2023年1月21日（土）14:00-17:00（13:30開場）
●会場 国立成育医療研究センター 病院1階 講堂

参加無料
要参加登録

※講演内容は後日配信公開予定

プログラム

<総司会> 福原 康之（国立成育医療研究センター）

14:00 研究代表者挨拶
御挨拶 奥山 虎之（国立成育医療研究センター/埼玉医科大学）
東賓挨拶 衛藤 義勝（一般財団法人脳神経発達研究センター/東京医科歯科大学）

14:10 **第1部 ライソゾーム病の在宅酵素補充療法マニュアル作成**
司会 小須賀 基通（国立成育医療研究センター）

1. ライソゾーム病の在宅酵素補充療法（概論・専門医）
山川 裕之（慶應義塾大学病院）
2. ライソゾーム病の在宅酵素補充療法マニュアル
・ かかりつけ医 戸谷 剛（おおぞら診療所豊田）
・ 看護師 野正 佳奈（一般財団法人脳神経発達研究センター/東京医科歯科大学）
・ 薬剤師 井手口 直子（帝京平成大学）
・ 診療報酬 窪田 満（国立成育医療研究センター）
3. ドローンの現状と今後の展望 ～レベル4飛行の実現、さらにその先へ～
平林 孝太（国土交通省航空安全部安全企画室）

15:45 **第2部 先進的治療法の導入**
司会 衛藤 義勝（一般財団法人脳神経発達研究センター/東京医科歯科大学）

1. 遺伝子治療 Up to Date 小林 博司（東京慈恵会医科大学）
2. ムコ多糖症II型：脳を守る酵素補充療法の開発 奥山 虎之（国立成育医療研究センター/埼玉医科大学）

16:45 研究代表者挨拶 奥山 虎之（国立成育医療研究センター/埼玉医科大学）

事前参加登録
以下の登録フォームにアクセスし
必要事項をご登録ください
<http://lsdpd9.umin.jp/>

【締め切り】
1月13日（金）正午

会場案内
〒157-8535
東京都目黒区文才2-10-1
国立成育医療研究センター
病院1階 講堂

【アクセス・交通案内】
国立成育医療研究センター
ホームページをご参照ください
<https://www.nccchd.go.jp/access/>

- 敷地内駐車場あり
- 発熱や風邪の症状がある場合は、ご入場いただくことができません。

【敷地内地図】
当日は西正面玄関より
お入りください
（13～16時開場）

【お問い合わせ】
国立成育医療研究センター 遺伝性疾患研究センター 遺伝性疾患センター内 奥山虎之研究室
〒157-8535 東京都目黒区文才2-10-1 e-mail: LSDD-secret@nccchd.go.jp

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

研究分担者 衛藤 義勝 [財脳神経疾患研究所先端医療研究センター センター長]

研究要旨

ニーマンピック C (NPC) の3年間の研究成果として、ニーマンピック病 C 型 (NPC) 診療ガイドラインを日本先天代謝異常学会編で発刊出来たことは、NPC ガイドラインが全国的に普及する上で重要であり、3年間の成果として一般に公開できた。本研究では3年間で①、臨床、診断、治療法に関してガイドラインを作成した。NPC の臨床として、発症年齢により臨床症状は異なる。新生児期は黄疸、著明な肝脾腫、神経症状が主体であり、運動失調、知能障害が強くなる。時に肝移植を必要なケースもある。年齢が上がるると共に眼球運動障害、嚥下障害、ジストニア、てんかん、認知症に関して年齢別の合併症が出現する。②診断のバイオマーカー、特に 17-ketcholesterol, 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性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 細胞を作成、神経細胞に分化し、NPC 患者神経細胞の特性を Proteomics を含めてタンデム MS で検討した。NPC ガイドライン作成は NPC 診断、治療法の Management に極めて有用であることを示した。

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き可能な限り科学的根拠を明示、医療の実践面で貢献し、患者並びに医療者へ情報提供し、医療者への支援をMindsの手法で示す。特にNPC患者の臨床症状の特徴、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Mindsの手法に基づき臨床症状の発症年齢、臨床症状の特異性、バイオマーカーを用いた臨床型と診断法、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の年齢別、臨床型別に患者血漿、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した。更にNPC患者の診断の流れ、アルゴリズムに関して検討を加えた。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 遺伝子治療の前臨床テストとしての、NPCマウスモデルのバイオマーカーも併せて検討した。又NPCの治療としてミグルスタットの治療の有用性に関して精神症状の治療の可能性等も検討を加えた。更にサイクロデキストリン治療の有用性もガイドラインに加えた。

(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、予後が異なること。神経症状の発症年齢で5つの病型に分けられ発症年齢が臨床症状、経過、予後と関係することを示した。又肝脾腫は低年齢の患者で多く見られること。臓器症状の主な症状であり、神経症状の発症に先行する。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の診断に有用である。偽陽性も認められることから注意を要する。NPCのレジストリの作成はNPCガイドラインに沿った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。治療ではカタプレキシーの治療薬の有用性、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。サイクロデキストリンは神経症状改善に効果があるが、難聴などの副作用に注意する。

D. 考察

NPCの診療ガイドラインは臨床的重症度の評価Severity Scoreの評点は有用であり、AgreeII法の評価も有用であった。NPCの各種臨床症状、特にカタプレキシー、核上性垂直性眼球障害 (VSGP) は特に重要で、肝脾腫の臓器障害もNPCの診断に有用である。NPCの各種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NPCの診断に有用であることが示された。治療に関して、ミグルスタット、サイクロデキストリンの有効性、副作用等治療の効果と限界を示した。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りことから重要である。本NPC診療ガイドラインはNPC患者の診断、治療に関してNPC診療にあたる専門医に有用な情報を与え、強いては患者診療へ貢献する。

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広くNPCガイドライン本としてMINDS, AgreeIIに沿って作成したことは、NPC患者の診断、治療に有用であることを示した。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。

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。難病プラットフォーム倫理申請を京都大学の CIRB に提出し承認を受けた。難病プラットフォームへの EDC をポンペ病、ニーマン・ピック C 病、ムコ多糖症 I/II 型に関して行い、改訂作業を行った。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い、ポンペ病の入力に関して 3 例の仮登録を行い今後の正式登録の準備まで整えることができた。

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。

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 型についても項目設定を行い，順次対象疾患を増やしていく予定である。

（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・ペルオキシゾーム病には非常に多くの疾患が含まれており，そのレジストリーの意義は大きい，一方その臨床症状や診断方法，治療法はさまざまであり，全ての疾患に広げることの困難があると思われる。またレジストリーを継続するためのシステム作りが必須である。特に患者データの输入のための人員確保，患者データの収集方法の確立などが今後の課題である。

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/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 拠点病院構想として1) 地域型拠点病院と、2) 疾患別研究拠点病院について役割分担して、具体的な構想を研究して作成を試みた。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4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(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. ロイコシ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。

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。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った。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 3 回開催し、その中で患者登録の重要性や MPS2 の新しい治療法、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

パンフレット作成に関わった。特に図1のような自己チェックリスト等の作成に関わった。さらに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。

図1



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。診断拠点を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を明確化を図った。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料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。

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. 質問票のチェック	7
2. 移行医療に向けた確認チェック	9
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
治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
主な移行準備	10
ムコ多糖症の連携あるいはトランジションに向けたサマリー	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

C. 研究結果

ガイドラインに関してはファブリー病、MPS1、ゴーシェ病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まで持っていくことができた。さらに、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。診断拠点を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

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ことが重要である。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、本研究で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

ライソゾーム病・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、今後の研究に繋がるものである。

副腎白質ジストロフィーの臨床像についての検討、及び脳脊髄液中ニューフィラメント軽鎖のbiomarkerとしての意義に関する研究

研究分担者 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(Adrenoleukodystrophy: ALD)は、*ABCD1*を原因遺伝子とするX連鎖性の進行性中枢神経障害を認める疾患で、副腎不全を来すこともある。発症年齢、臨床症候は多彩で、様々な臨床病型を認めるが、遺伝子表現型連関は認めない。すなわち、同一家系内でも異なる臨床像を呈することがある。当院当科で経過観察を行った60症例について、その臨床像、自然経過について検討を行った。さらに、臨床病型の中で、小脳・脳幹型ALDの臨床的特徴の詳細やHSCTの治療効果について検討した。また、ALDの診療において、非大脳型から大脳型ALDへの移行を判断する定量的バイオマーカーが求められているが、我々はALDでAMNに比して脳脊髄液中ニューフィラメント軽鎖(NFL)が著明に高値であることを明らかにした。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー (ALD)は様々な表現型を認めるが、遺伝子表現型連関は認めない。当院当科で経過観察を行った60症例について、その臨床像、自然経過について検討を行った。

さらに、臨床病型の中で、小脳・脳幹型ALDの臨床的特徴の詳細やHSCTの治療効果について検討した。

また、脳脊髄液中のニューフィラメント軽鎖(NFL)がALDの病型分類に役立つかどうかの検討を行った。

B. 研究方法

ALD 60症例 (思春期大脳型 1例、成人大脳型 7例、Adrenomyeloneuropathy (AMN)から大脳型への移行例 24例、小脳脳幹型 5例、AMNから小脳脳幹型への移行例 2例、AMN 18例、アジソン単独型 2例、未発症 1例)について、神経所見、頭部MRIを含めた経過観察を行った。

さらに、小脳・脳幹型ALDの臨床像を呈したところのある症例の臨床経過、検査所見、治療効果について、詳細な検討を行った。

過去に脳脊髄液検査を受けた41名のALDの患者において、NF-light Kit® (UmanDiagnostics社製)を用いてNFLを測定した。NFLと、病型、MRI、WAISを用いて測定された知能指数(IQ)との関係を調べた。

(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、患者から同意を得ている。

過去の脳脊髄液検体の使用については、当施設の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

ALD症例の平均経過観察期間は5.6年であった。AMNから大脳型・小脳脳幹型への移行例の中で、大脳・小脳脳幹病変出現までの期間は平均9.8年であった。前向きな観察により早期の大脳・小脳脳幹病変を捉えることが可能であった。

小脳・脳幹型症例は7例で、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。小脳・脳幹型でHSCT施行例は5例であった。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。

脳脊髄液中NFLは大脳型ALD(22名)でAMN(14名)よりも有意に高かった(中央値5,545 vs 1,490 pg/mL; $p < 0.001$)。また数が少なく有意な差とはならなかったが、小脳脳幹型においてもNFLは高い傾向にあった。MRIでの白質病変の広がりを表すLoes scoreはNFLと正の相関があった($p < 0.001$)。MRIで造影増強効果のある病変を有する患者では、造影増強効果のない患者に比べNFLが有意に高かった(中央値6,410 vs 1,650 pg/mL; $p < 0.001$)。Full-scale IQ, verbal IQ, performance IQはいずれもNFLと負の相関を示した($p < 0.01$ for all)。

D. 考察

緩徐進行性の下肢痙性を主体とするAMN 44例の中で、26例(59.1%)の症例が平均9.8年で大脳型または小脳脳幹型へ移行していた。前向きな観察により、早期の段階で大脳・小脳脳幹の白質病変を捉えることができ、造血幹細胞移植の適応を判断していく上で重要であると考えた。

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。

脳脊髄液中NFLは大脳型ALDで有意に上昇していた。脳脊髄液中NFLは大脳病変の広がりや認知機能に相関した。これはNFLが病勢を反映するバイオマーカーとして信頼できるものであることを支持する。

E. 結論

緩徐進行性の非大脳型であっても、慎重に経過観察を行い、大脳型、小脳・脳幹型への移行を早期に判定することができる。

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。

脳脊髄液中NFLは大脳型ALDとAMNの弁別に有用な定量的バイオマーカーである

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 GM1-ガングリオシドーシスについて、診断法および新規治療法開発に関する最新の知見の調査を行った。特に、様々なモダリティーを用いた新規治療法開発の現状、課題および今後について、情報を収集した。

A. 研究目的

ライソゾーム病に対し、従来の酵素補充療法に加え、遺伝子治療などさまざまな新規治療法の臨床研究が進行中である。GM1-ガングリオシドーシスは中枢神経症状を主症状とするライソゾーム病の一疾患であるが、本疾患を一つの例とし、診断、バイオマーカーおよび治療法開発に関する現状の知見を得ることで、今後の課題と展望について考察することを目的とした。

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 2020-2022 Virtual Family Meeting に参加し、GM1-ガングリオシドーシスに対する治療法、自然歴研究および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）

当該年度は、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

（令和 2 年度）

GM1-ガングリオシドーシスに対し、脳に有効な AAV ベクターを用いた遺伝子治療法について、Lysogene 社、Passage Bio 社、Axovant 社による臨床研究の計画が報告された。また、Gain Therapeutic 社によるアロステリックシャペロン療法開発の基礎的な成果が報告された。さらに、脳移行性を伴う植物由来レクチンで修飾された酵素補充療法の開発状況について、Bio Strategies LC 社により報告された。

（令和 3 年度）

エクソームシーケンスによる変異解析により診断された GM1-ガングリオシドーシス患者の症例が紹介された。AAV 遺伝子治療法について、Passage Bio 社と Bio Gene Therapeutic 社は、新生児型を主対象として計画しているが、臨床効果の判定に有用な、脳病態を反映する病態マーカーの開発の課題が指摘されていた、また、新生児マスキ

ングのパイロット試験に関する計画が報告された。

（令和 4 年度）

脳に有効性を示す AAV 遺伝子治療（Lysogene 社、Passage Bio 社）に関する臨床試験の現状が報告された。また、新たな基質合成抑制療法（Azofaro 社）、髄腔内酵素補充療法（TEGA Therapeutic 社）および、ゲノム編集法を用いた新規治療法に関する基礎研究成果について報告された。さらに、新規治療法開発において、疾患バイオマーカーの確立、自然歴研究および早期診断法の確立の重要性が示された。

D. 考察

GM1-ガングリオシドーシスは患者数も少なく、特徴的な中枢神経症状が少ないことから、エクソームシーケンスによる変異型の同定の有用性が示され、今後そのような症例が増える可能性が示唆されている。また、GM1-ガングリオシドーシスの脳病態に対する新規治療法として酵素補充療法（脳移行型、脳室・髄腔内投与）、低分子療法（基質合成抑制療法）、遺伝子治療法（in vivo 法、ex vivo 法）などさまざまなモダリティーが用いられている。一方、個々のモダリティーの有用性が示されている反面、それぞれ薬効の限界、安全性などの課題も明らかになっている。今後は、それぞれの治療法開発を進めると同時に、標的の異なる手法を組み合わせることによる相乗効果を狙った、新たな治療法の可能性を試みることも重要であると考えられる。また、治療効果を判定するための疾患マーカーの確立、さらには、早期治療のための早期診断法の確立なども必須の課題であると思われた。

E. 結論

中枢神経症状を主症状とする GM1-ガングリオシドーシスをライソゾーム病の一例として、本疾患に対する診断、治療法開発に関する現状と課題を最新の知見をもとにまとめた。

ムコ多糖症の早期診断・治療に関する研究

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

- 1) ムコ多糖症 I 型 II 型新生児スクリーニングの文献的考察：第 1 段階（酵素活性測定）、第 2 段階（GAG 測定・遺伝子解析）が主流で、欧米では MPS-I のみが主流であるが、東アジアでは MPS-II も対象としている。対象疾患拡大、効果的治療法開発とともに、家族の理解促進とフォローアップの充実が必要である。
- 2) ムコ多糖症 IVA 型患者の ADL に関する研究：MPS 用 ADL 調査票によって MPS-IVA の重症度を評価することができた。また身体トレーニングによる ADL 改善が示され、効果判定に利用できることが示唆された。
- 3) ムコ多糖症・その他の疾患に対するポリ硫酸ペントサンナトリウム NaPPS の効果に関する文献研究：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、ヒトでは I 型・II 型患者の他に、関節炎・変形性関節症に対する効果も報告されている。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報告され注意深いフォローが必要である。

A. 研究目的

- 1) MPS-I・II 型の新生児スクリーニングについて、国内外の現状と課題について調査を行い考察した。
- 2) MPS IVA 患者の日常生活動作 ADL と ERT/HSCT の治療効果を明らかにする目的で、我々が開発した MPS 用 ADL 調査票を用いて分析した。
- 3) ムコ多糖症およびその他の疾患に対するポリ硫酸ペントサンナトリウム (NaPPS) の効果に関する文献を調査し現状と課題を検討した。

B. 研究方法

- 1) 国内外の MPS スクリーニングについて、文献的に情報収集し考察した。
- 2) 研究者らが開発した 4 領域（動作、認知を伴う動作、認知、MPS 症状）からなる MPS 用 ADL 調査票を使用して、duPont 小児病院でフォローされている MPS-IVA 患者 159 名（重症型 134 名、軽症型 25 名）を対象として分析した。
- 3) NaPPS に関する研究成果の文献についてレビューし、検討課題を明らかにする。

（倫理面への配慮）

- 1) 該当せず
- 2) 米国 duPont 小児病院の倫理審査委員会の承認を受け実施した。
- 3) 該当せず

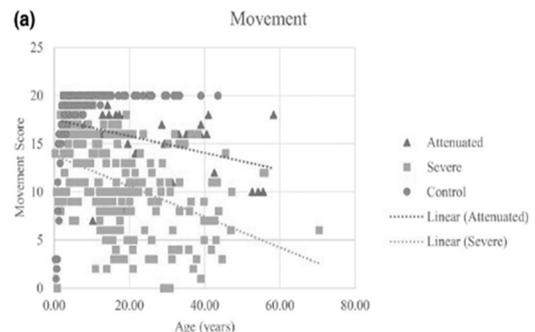
C. 研究結果

1) 国内外の MPS スクリーニング：米国、イタリア、台湾、日本でパイロットスタディが進んでいるが、世界的にみて実施国はまだ一部に限られていた。スクリーニング第 1 段階は酵素活性測定を行い、第 2 段階で GAG 測定・遺伝子解析を行う国が多かった。欧米では MPS-I のみを対象とする国が主流であったが、MPS-II の多い台湾・日本など東アジアでは MPS-II も対象としていた。

Countries	Condition screened	First tier assay	Second tier assay	False positive rate
Taiwan	MPS I	Enzyme MS/MS	GAG DMP, two-dimensional electrophoresis, and MS/MS	0.0037%
Taiwan	MPS II	Enzyme MS/MS	GAG DMP, two-dimensional electrophoresis, and MS/MS	0.108%
Italy	MPS I	Enzyme LC-MS/MS	GAG MS/MS, molecular analysis	0.027%
Kentucky	MPS I	Enzyme MS/MS	GAG MS/MS	0.002%
Washington	MPS I	Enzyme MS/MS	Molecular analysis	0.004%
Illinois	MPS I	Enzyme MS/MS	Molecular analysis	-
New York	MPS I	Enzyme MS/MS	Molecular analysis	0.020%
Missouri	MPS I	Enzyme DMF	Molecular analysis	0.040%

2) MPS IVA 患者の日常生活動作 ADL と ERT/HSCT の治療効果：MPS-IVA においても重症型、軽症型、健常者の間で有意な ADL の差を検出した。ERT 治療群と未治療群と比較して ADL 3 領域で差を認めなかった。HSCT 治療群についても同様であった。身体トレーニングによって ADL の顕著な増加をもたらした症例があった。

(Mol Genet Genom Med 2021;9:e1806)



3) NaPPS に関する文献レビュー：最も多かったのが Interstitial cystitis (IC)、次いでヘパリン類

似物質としての文献であった。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が増加していた。免疫・炎症反応への作用機序に関する基礎研究、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た。MPSに関する文献数は6、関連疾患としてGaucher, Fabryに関する文献が1つ報告されていた。

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

<ムコ多糖症に関する文献>

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、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。(PLoS One 2013;8:e54459)

ii) MPS-VI型ラットに対する週1回のNaPPS皮下注は毎日の経口投与と同等かそれ以上の治療効果をもたらした。(PLoS One 2014;9:e100882)

iii) MPS I型犬へのNaPPS投与により、炎症性サイトカイン・GAGの減少、大動脈の炎症抑制が認められた。(PLoS One 2016;11:e0153136)

iv) 成人I型患者4名に対して、NaPPS1mg or 2mg/kg/wを週1回12週間その後隔週12週間投与し、良好な忍容性、尿中GAG低下、関節可動域と痛みの改善を認めた。(J Inherit Metab Dis 2016;39:831-7)

v) MPS-IIIAマウスに対するNaPPS皮下注は、サイトカインとマクロファージ浸潤を減少させ、脳病理、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。(PLoS One 2019;14:e0217780)

vi) 成人MPS-II型患者に投与し、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。(Diagnostics 2019;9(4):226)

<その他の主な文献>

i) NaPPSは痛みのメディエーターであるNGFの放出を抑制し、変形性膝関節症の疼痛改善作用があることが示唆された。(PLoS One 2019;14:e0222602)

ii) ヒアルロン酸にNaPPSを結合させた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新しい治療アプローチとなりうる。(Med Hypotheses. 2021;157:110713)

iii) ラット関節炎モデルに対するNaPPS皮下投与は、関節炎症状の抑制、臨床スコア、病理組織を改

善し、各種生体マーカー・サイトカインをダウンレギュレーションする。(Res Vet Sci. 2019;122:179-85)

v) ファブリー病、ゴーシェ病の培養単核細胞をNaPPSに曝露すると、炎症性サイトカインの産生を抑制する。(PLoS One. 2019;14:e0217780)

vi) PPSはin vivoでHTLV-1感染と炎症発生を抑制する。(J Virol. 2019;93:e00413-9)

vii) 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、非定型黄斑症が7年後で有意に増加した。(Br J Ophthalmol. 2020;104:1093-7)

D. 考察

1) MPSの新生児スクリーニングは、疾患頻度、治療法の効果、コスト面など多様な要因が関係している。対象疾患の拡大、より効果的な治療法の開発だけでなく、家族および社会の理解促進と、フォローアップ体制の充実が必要である。

2) MPS用ADL調査票がIVA型の重症度判定に利用可能であること、MPS-IVAに対するERTおよびHSCTの治療効果がADLの有意の改善に至っていないことを明らかにした。

3) NaPPSは複数のムコ多糖症病型の骨軟骨・関節症状の改善に一定の有効性が認められると考えられ、また関節炎・変形性膝関節症にも有効と考えられたが、長期投与による影響を慎重に考慮する必要がある。

E. 結論

MPSスクリーニングは患者に恩恵をもたらすが、家族・社会の理解促進とフォローアップ体制の充実が必要である。MPS用ADL調査票はMPS-IVA患者においても重症度評価および治療効果の判定に利用できることが示された。NaPPSはムコ多糖症各病型の骨関節症状に効果が期待され、開発を進める価値があると考えられた。

F. 研究論文発表

1. Arunkumar N, Langan TJ, Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Singh R, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii K, Orii T, Fukao T, Tomatsu S. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. J Hum Genet 2020 doi.org/10.1038/s10038-020-0744-8

2. Chen H, Khan S, Celik B, Suzuki Y, Ago Y, Tomatsu S. Activity of daily living in mucopolysaccharidosis IVA patients: evaluation of therapeutic efficacy. Mol Genet Genom Med 2021;9:e1806. Doi:10.1002/mgg3.1806

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書
移行期医療・移行支援プログラム作成のための予備調査
-ファブリー病の臨床的特徴（総括）-

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 α -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。心筋肥大、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。

今回、ファブリー病の移行支援プログラムの作成のための前段階として、ファブリー病患者への移行期に関するアンケート調査、早期診断のバイオマーカーとしてマルベリー小体、男女の臨床的特徴について検討を行った。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 α -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。心筋肥大、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 連鎖性劣性遺伝であり、通常、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。

今回、ファブリー病の移行支援プログラムの作成のための前段階として、ファブリー病患者への移行期に関するアンケート調査、早期診断のバイオマーカーとしてマルベリー小体について、男女の臨床的特徴について解析を行った。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を受診したファブリー病患者を対象とした。なお、E66Q 遺伝子変異の症例

は対象外とした。

2. 方法

◆ 移行期医療についてアンケート調査

未成年のファブリー病患者をもつ父親または母親を対象に移行期医療（トランジション）について簡単なアンケート調査を行った。アンケート調査の回答は、クローズ質問形式で原則的に「はい」「いいえ」の表現で行う単純な質問にした（令和 20 年度）。

◆ 尿中マルベリー小体の解析

ファブリー病 62 症例について光学顕微鏡を使用し尿中マルベリー小体の解析を行った。各臨床所見は初診時に測定し、性差（病型）、年齢、EF、血中 BNP、血中 eGFR、尿蛋白定性、発症から診断までの年数についてマルベリー小体との相関について解析を行った（令和 21 年度）。

◆ ファブリー病男女の臨床所見の解析

ファブリー病と診断された患者男女 78 例について解析を行った。初診時に測定した胸痛、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。一方、心機能機能検査、腎機能検査に関しても解析を行った（令和 22 年度）。

（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。また、本研究のための特定の侵襲的検

査などはなく、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

◆ 移行期医療についてアンケート調査

アンケート調査の結果で、移行期医療（トランジション）について聞いたことがある方は、1名（16.7%）のみで、他の5名（83.3%）の方は聞いたことがなかった。移行期医療（トランジション）を聞いたことがある1名の方に続けて移行期医療の必要性を伺ったが、内容までは分からなかった。ただ、対象者全員、年齢とともに小児科から成人科への移行の必要性は認識されており、実社会の中では、高校生頃からは成人科に移行することは理解されていた。

◆ 尿中マルベリー小体の解析

ファブリー病患者62例のうちマルベリー小体は46例で陽性であり、16例で陰性（陽性率74%）であった。性差については、男性21例のうちマルベリー小体陽性13例、陰性8例（陽性率61.9%）、女性42名のうち陽性34例、陰性8例（陽性率81%）であった。

発症から診断までの期間については、発症から10年以内に診断された21例のうちマルベリー小体陽性14例、陰性7例（66.7%）であり、発症後10年以上に診断された16例のうち陽性14例、陰性2例（陽性率87.5%）であった。

尿蛋白定性については、尿蛋白陽性の13例のうちマルベリー小体陽性7例、陰性6例（陽性率54%）であり、尿蛋白陰性である40例のうち陽性32例、陰性8例（陽性率80%）で、このことからマルベリー小体が尿蛋白漏出より早期に検出可能であり、腎障害発症前にファブリー病を検出することが可能であると考えられた。

◆ ファブリー病ヘテロ型の臨床所見の解析

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状率が有意に高く、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。心重量に関しては、男女に有意な差が認められた。しかしながら、女性は加齢に伴い心機能に顕著な悪化が認められ、腎機能に関しては、eGFRの減少が認められた。

D. 考察

移行期医療についてのアンケート調査に連動しインタビューを行った中で、“いつまで小児科に通院するのですか？”など、小児科の受診年齢に関する疑問が多く聞かれた。現在、明確な基準がないため、多くのお子さんは成長や発達する成長期を迎えるにあたり小児専門の診療科から内科・成人

診療科への移行を社会通念的に各自で判断されている。そのため、小児期から成人期への移行期間に様々な課題が含まれている。今回の、調査に協力して頂いた母親の子供の一人が16歳であり小児科の領域か、内科・成人科の領域かで悩まれたと言われ、小児慢性疾患だけでなく、感冒などの common diseases の場合においても同様に困られたとのことであった。また、別の患者の子供は小児科へ通われていたが、中学生になった頃より待合室の中が幼児ばかりで恥ずかしい感情も芽生えてきたと言われた。

小児科の対象年齢に明確な基準はないものの千葉県こども病院のホームページでは、小児の“対象患者は15歳未満”としており、国立成育医療センターのホームページでは、“成人移行支援は年齢で区切られるものではないとしながらも、中学生になった時点で取り組むべきとし、診療連携の調整・支援は状況によっては20歳代で行われることもある”と記載されている。日本小児科学会では、“小児科が診療する対象年齢を、現在の「中学生まで」から「成人するまで」に引き上げること、そして、その運動を全国的に展開すること”を、平成18年4月に提言している。

小児慢性特定疾病の医療費助成は、小児慢性特定疾病にかかっており厚生労働大臣が定める疾病に罹患している18歳未満の児童等が対象となっている。ただし、18歳到達時点において本事業の対象になっており、かつ、18歳に到達後も引き続き治療が必要と認められる場合には、20歳未満の者も対象とするとしている。今回、調査対象のファブリー病は、小児慢性特定疾病の医療費助成の“先天性代謝異常”の“ライソゾーム病”に含まれ対象疾患に指定されている。

成人診療科への転科や転院が必要な理由の一つは、成人期特有の合併症や併発する疾患を適切に治療するうえで、多くの小児専門の診療科（施設）では成人期に多い生活習慣病、心筋梗塞、脳梗塞、さらには悪性腫瘍などを診療するための適切な医療体制が整っていない場合があるためである。また、小児慢性疾患の多くは、思春期から青年期、そして成人期に病状が進行したり加齢の影響を受けたりするなどにより、小児期とは異なる病状やさまざまな問題を生じることが少なくない。そのため、成人診療科への移行は、“生涯継続して医療を必要とする小児慢性疾患をもつ子供たちが、成人向けの診療体制に移っていくこと”であり、成長や発達とともに成人診療科への移行に向けて準備をすることが必要である。

今回、ファブリー病における「小児から成人への移行期支援プログラム」の作成のための予備調査として、移行期医療（トランジション）について簡単なアンケート調査、および、早期診断のバイオマーカーとしてマルベリー小体、男女の臨床的特徴

の解析を行い、この結果をふまえ移行期医療（トランジション）のプログラムの作成を行った。今後、これらの結果は、「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になると考えられる。

E. 結語

今回、ファブリー病の移行支援プログラムの作成のための前段階として、ファブリー病患者への移行期に関するアンケート調査、早期診断のバイオマーカーとしてマルベリー小体、男女の臨床的特徴について検討を行った。

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, Shimosawa 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、早期治療のできる体制を構築することが急務である。

本研究では、まず、地域型拠点病院のモデルケースとして、岡山県を含む中国四国地方各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療体制の現状を、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医療提供体制情報と各県庁ホームページの情報をを用いて調査した。その結果、岡山県の難病診療連携拠点病院である岡山大学病院のホームページにおいてのみ、ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーの診療が可能な疾患別県内医療機関の情報が提供されていた。

次に、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）との連携がなされていたのは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酸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。

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受けて、日常診療の流れの中で、いかに早い段階で鑑別疾患にあげ、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ようにす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

(1) 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医療提供体制情報と各県庁ホームページの情報をを用いて、中国四国地方各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療体制を調査した。

(2) 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) 岡山県における難病医療の概要

岡山県における2018年3月末時点の医療機関数は、病院162か所、診療所1,656か所、訪問看護事業所153か所であった。2018年3月末時点の指定難病認定者数は15,783人、小児慢性特定疾病認定者数は1,824人（岡山市791人、倉敷市472人、その他561人）であった。指定医療機関数（2018年11月1日）は、難病が1,181か所、小児慢性特定疾病が313か所であった。指定医数は難病が2,519人、小児慢性特定疾病が809人であった。

岡山県における難病医療拠点病院は岡山大学病院で、協力病院として16病院が指定されていた。岡山県難病診療連携拠点病院のホームページ（<http://okayama-nanbyo.hospital.okayama-u.ac.jp/>）が公開されており、疾患別に診療可能な県内医療機関の情報が提供されていた。ライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーに関しては、疾患別に各病院における「診断可能」、「治療可能」、「診療実績」の情報が公開されていた。

拠点病院である岡山大学病院の脳神経内科内には、県内かかりつけ医等からの難病に関する個別相談に応じるための「難病診療相談専門医サポートセンター」が開設されており、相談はメールまたはFaxにより24時間体制で受付されるシステムになっていた。あらゆる疾病分野に対応するため、院内の24診療科が連携して回答に当たる体制になっていたが、現状では「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に特化した相談窓口の開設はなかった。

(2) 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

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

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り組み

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

9) LSD/PD相談件数：

7施設 168件

10) 疾患別診療拠点病院との連携：

あり 6施設

なし 22施設

11) LSD/PD医療提供体制に向けての課題および研究班への要望（自由記載）

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 診療についての道筋がわからないものも多いた

め、対応できる医療施設を集約化が望ましい。

- ④ 各疾患が稀で、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診断が遅れがちになる。
- ⑤ 専門以外の医師が疾患を疑った場合、診断への検査提出のアプローチ（どこに、何を）が容易になるような、全国的なシステム・情報サイトの構築。
- ⑥ どの施設でも診断が可能となる検査体制の整備。
- ⑦ 診断にかかる酸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する。
- ⑧ 希少疾患に対する地域での情報周知の向上。
- ⑨ 専門医の育成（専門医が不在である）。
- ⑩ 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。
- ⑪ 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。
- ⑫ 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。
- ⑬ 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）。
- ⑭ 成人で総合的に診療する医師の不在。
- ⑮ 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。
- 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スムーズな移行システム。
- ⑰ 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。
- ⑱ 指定難病診療に関する一般人への周知及び疫学的調査
- ⑲ 診療に関する情報（治療薬など）の広報。
- ⑳ 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。
- ㉑ 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。
- ㉒ 長時間の説明に対する診療報酬がない。
- ㉓ ERTにおいて酵素製剤が高価で、薬価差益がない。
- ㉔ 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。
- ㉕ 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。

D. 考察

地域型拠点病院のモデルとして、中国四国地方の各県におけるライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の診療体制の現状を、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医療提供体制情報を用いて、調査した。その結果、疾患別にライソゾーム病、副腎白質ジストロフィーの診療が可能なのは岡山県のみであった。岡山県においても、「先天代謝異常症あるいはライソゾーム病・ペルオキシゾーム病」に特化した相談窓口の開設はなかった。次年度に向けて、後述のような課題を念頭に、さらなる体制整備の提案を行っていく必要を痛感した。

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酸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) Oji Y, Hatano T, Ueno SI, Funayama M, Ishikawa KI, Okuzumi A, Noda S, Sato S, Satake W, Toda T, Li Y, Hino-Takai T, Kakuta S, Tsunemi T, Yoshino H, Nishioka K, Hattori T, Mizutani Y, Mutoh T, Yokochi F, Ichinose Y, Koh K, Shindo K, Takiyama Y, Hamaguchi T, Yamada M, Farrer MJ, Uchiyama Y, Akamatsu W, Wu YR, **Matsuda J**, Hattori N. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain* 143 (4):1190-1205 (2020).

2) 小林正久、**松田純子**、笹井英雄、石毛信之、大橋十也、井田博幸. 新生児マスキリーニングでC5-OH 持続高値例の遺伝子型についての検討. 日本マスキリーニング学会誌 30: 53-57 (2020).

3) 春石和子、三木淳司、荒木俊介、後藤克聡、赤池洋人、**松田純子**、尾内一信、桐生純一. 視覚障害を契機に副腎白質ジストロフィーと診断された1例. 神経眼科 37:165-170 (2020).

4) Tsuboi K, Tai T, Yamashita R, Ali H, Watanabe T, Uyama T, Okamoto Y, Kitakaze K, Takenouchi Y, Go S, Rahman IAS, Houchi H, Tanaka T, Okamoto Y, Tokumura A, **Matsuda J**, Ueda N. Involvement of acid ceramidase in the degradation of bioactive N-acyl ethanolamines. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 1866 (9):158972 (2021)

5) Inamura N, Go S, Watanabe T, Takase H, Takakura N, Nakayama A, Takebayashi H, **Matsuda J** and Enokido Y. Reduction in MIR-219 expression underlies cellular pathogenesis of oligodendrocytes in a mouse model of Krabbe disease. *Brain Pathology* 31 (5) e12951. doi:10.1111/bpa.12951. (2021).

6) 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).

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

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

9) 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) 坪井一人、田井達也、山下量平、宇山 徹、岡本蓉子、郷 慎司、渡邊悦子、Iffat Ara Sonia Rahman、芳地 一、田中 保、岡本安雄、徳村 彰、**松田純子**、上田夏生. 抗炎症・食欲抑制性脂質メデイエーターであるN-アシルエタノールアミンの酸性セラミダーゼによる細胞・組織内での加水分解. 第93回日本生化学会大会 (2020年9月14日、16日・横浜)

2) 坪井一人、田井達也、山下量平、宇山 徹、岡本蓉子、郷 慎司、渡邊悦子、Iffat Ara Sonia Rahman、芳地 一、田中 保、岡本安雄、徳村 彰、**松田純子**、上田夏生. N-アシルエタノールアミンの加水分解における内在性酸性セラミダーゼの関与. 第62回日本脂質生化学会 (2020年5月14日、15日・東京)

3) **松田純子**. 小児代謝疾患 (スフィンゴリピドーシス) における神経変性のメカニズム. The 20th Takamatsu International Symposium for PD & MD in Tokyo. (2021年3月13日・東京、招待講演)

4) 渡邊 昂、郷 慎司、坪井一人、小野綾可、**松田純子**. Krabbe病の病態は「サイコシン仮説」のみでは説明できない. 第62回日本先天代謝異常大会 (名古屋) 2021年11月4-6日.

5) 坪井一人、渡邊 昂、北風圭介、竹之内康広、**松田純子**、岡本安雄. サポシンD欠損マウスを用いた酸性セラミダーゼのN-アシルエタノールアミン加水分解活性の検討. 第94回日本生化学会大会 (横浜) 2021年11月3-5日.

6) 稲村直子、郷慎司、渡邊 昂、高瀬弘嗣、中山敦雄、竹林浩秀、**松田純子**、榎戸靖. マイクロRNAがクラブベ病モデルマウスのオリゴデンドロサイトの発達異常を改善する. 第44回日本分子生物学会 (横浜) 2021年12月1-5日.

7) **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.

8) **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.

9) **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.

10) **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.

11) 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Twitcher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.

12) 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

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

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年間に以下の3点で成果を挙げた。

① 副腎白質ジストロフィー（ALD）診療ガイドラインの改訂：ALDは小児から成人以降も発症するため日本先天代謝異常学会と日本神経学会から編集委員の推薦を受けて編集体制を構築し、スコープ、CQ4項目、BQ14項目等を設定して文献検索からSR、編集作業を進めた。改訂版は令和5年度の発刊を予定している。

② 保険診療によるALDを含むペルオキシソーム病診断検査の社会実装：3年間に岐阜大学において附属病院検査部遺伝子検査室と登録衛生検査所高等研究院遺伝子検査室の二つの組織を設置し、全国医療機関に対して保険診療による診断検査の提供を開始した。さらに令和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に寄与している。また令和3年度より岐阜県においてALD新生児スクリーニングを開始し、陽性者の精密診断も愛知県、宮崎県に提供している。さらに令和4年度より石川県、三重県、令和5年度より福井県においてALDのスクリーニングを開始している。

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ている。

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年度の診療報酬改訂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。令和 4 年度内に CQ 4 項目のうち 1 つは完了し、残り 3 つは SR による 2 次スクリーニングから原案を作成中。BQ14 項目のうち 6 つは完了し、最新のトピックス 4 項目は全て完了している。次年度に全体会議での議論を経て、前半に全ての編集作業を終了し、研究班での改訂版を作成、発刊予定。その後、パブリックコメント、両学会承認を経て、市販版を出版予定。

②早期診断体制の構築

(1)ALD、ペルオキシソーム病の疾患啓発：診断した症例報告に加えて、新生児スクリーニングの重要性、遺伝学的検査の保険収載、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、保険診療による ALD を含むペルオキシソーム病診断検査の社会実装を達成した。

(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。さらに令和 3 年度よりスクリーニング陽性者の精密診断を愛知県、宮崎県に提供している。また令和 4 年度より石川県、三重県、令和 5 年度より福井県において準備を経て ALD の新生児スクリーニングを開始した。さらに宮城県に対して令和 4 年度より陽性者の精密診断を開始した。

(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 年度の改訂にてほぼ全てのペ

ルオキシソーム病の遺伝学的検査が保険診療で可能になった。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、正確な診断が短期間で提供できる体制を構築した。

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繋げるために全国 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た。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を達成し、これらの実績も取り入れた ALD ガイドラインの改訂作業を進めている。

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、令和 4 年度より保険収載された遺伝学的検査に効率的に繋がる診断システムを構築した。

これらの到達目標において ALD 診療ガイドラインは次年度発刊予定になっているが、それ以外は早期診断による難病克服に向け、3 年間に十分達成できたと考えている。

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。特に ALD を含むペルオキシソーム病診断の社会実装では国立大学法人内に衛生検査所を設立、ALD 新生児スクリーニングも中部圏でのスクリーニング実施から全国への陽性者精密診断の提供により、新生児スクリーニングが国内に浸透しており、難病克服に向け貢献した。

ムコ多糖症（MPS）IVA型ならびに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]

ムコ多糖症（MPS）IVA型診療ガイドラインの作成に関わった。BQとしては、MPSIVA型の病因、発生頻度、遺伝形式、症状、診断、治療法を、CQとしては、酵素補充療法、整形外科的治療（頸椎固定術/除圧術ならびにX脚矯正術）、耳鼻科的手術（扁桃・アデノ切除術等）が身体機能ならびに生活の質・生命予後を改善させるかどうかを取り上げた。1次スクリーニング、2次スクリーニング、システマティックレビューを経て推奨文を作成し、2021年3月に発刊した。ALD診療ガイドラインの作成に関わった。2019年度版を基本として、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執筆した。今後、推奨文の作成を含めたガイドラインの全体の確認と校正を行う。

A. 研究目的

客観的な評価に基づくムコ多糖症（MPS）IVA型ならびにALD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と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にする。早期診断と介入、適切な治療法の選択を可能にする。

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。ALDについては、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ならびに女性発症者に対する治療戦略などを最新のトピックスとして取り上げる。

（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

MPSIVA型診療ガイドラインは、SRの意見、エキスパートオピニオンを取り入れて2021年3月に発刊した。さらに、日本先天代謝異常学会の承認を得るため、ガイドラインの修正を行った。ALD診療ガイドラインに関しては、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とシステマ

ティックレビューに関する事項を検討した。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を取り入れた。

D. 考察

ガイドライン作成にあたっては、文献のエビデンスとSR、エキスパートオピニオンを考慮した。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

ガイドラインの作成に当たっては、希少疾患の特異性も考慮した。MPSIVA型診療ガイドラインの完成により、MPSIVA型患者の早期診断、早期介入、適切な治療法の選択が可能となった。ALDについては、診療ガイドラインの初稿が出来上がった。引き続きガイドラインの完成を目指す。

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。

前半2年は各分担の疾患について情報を収集し、現在の世界の治験状況を把握し、最終年度でこれらをまとめ議論した。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、Alynlyam 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 α（Protalix biotherapeutics）が紹介された。また患者会、海外治験の仲介業者と連絡を取り、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。

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

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 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（AAV-IT） 各1件
副腎白質ジストロフィ（ALD） LVV-HSC 2件 LVV静注（in vivo）1件
異染性白質ジストロフィ（MLD） LVV-HSC 2件うち1件はEUで承認
グロボイド細胞白質ジストロフィ（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ソール
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 α）、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 α（Protalix biotherapeutics）**が実用化の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）

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
 6. ClinicalTrials.gov
 7. EU Clinical Trials Register（EU CTR）
 8. Japan Primary Registry Network（JPRN）
 9. Japan Registry of Clinical Trials（J-RCT）
 10. 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

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 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（AAV-IT） 各1件

副腎白質ジストロフィ（ALD） LVV-HSC 2件 LVV静注（in vivo）1件

異染性白質ジストロフィ（MLD） LVV-HSC 2件うち1件はEUで承認

グロバイド細胞白質ジストロフィ（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ソール

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 α）、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 α（Protalix biotherapeutics）**を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）

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り、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。

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と思われる。

B. 研究方法

主に東京慈恵会医科大学小児科外来にて経過観察している患者について、その年齢、性別、使用している酵素の種類、開始時期などの基礎調査を電子カルテの記載をもとにデータベース化している。

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している。

（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

これまでこのデータベースを用い、主に以下の学会発表、論文を報告している。

1. 心臓合併症についての臨床研究（日本人での心電図変化）
2. 心臓合併症についての臨床研究（心臓MRIでのT1値での評価）
3. 次世代シーケンサー、AIを用いたファブリー病心臓合併症予後因子の検討
4. MRI画像と四肢末端痛との関連
5. ヘテロ女性に対する酵素開始年齢の検討
6. 薬理的シャペロン療法の治療効果
7. LyGb3のバイオマーカーとしての有用性
8. ERT開始時尿蛋白と腎機能予後の関連に関する検討

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。

そのうち観察期間経過中の死亡10例、18歳未満の登録患者9例、酵素補充療法施行75例、シャペロン療法施行24例、慈恵医大以外での経過観察例が47例となっている。

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。またこれらのデータを用いてファブリー病の基礎・臨床研究に役立てていく方針である。

D. 考察

現行治療下の基礎資料・効果判定や安全性に関

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)で本研究者は研究期間中に(1)Nieman-Pick病C(NPC及びALDの診断治療ガイドライン(GL)作成、(2)患者レジストリー構築、(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に参画した。NPCのGLは令和3年度に完成し上梓された。ALDのGL改定では神経生理・心理検査についてのBQ、SRをまとめ、研究班として次期研究期間内の完成をめざしている

(2)(3)については研究班として患者登録とデータベース構築の運用準備、地域型拠点病院と研究拠点病院をいかに準備し、ネットワークの構築をするか引き続き検討中である。(4)ALDの長期経過観察中に生じる副腎脊髄ニューロパチー(AMN)、身体図式の変化、大脳障害部位の推定における脳波突発性デルタ波に着目し、意義を明らかにした。

研究協力者
崎原ことえ
中村雅子

帝京大学医療技術学部
神尾記念病院耳鼻咽喉科

小野早織 東京都立東部療育センター小児科
松川敬志 東京大学神経内科
久保田一生 岐阜大学小児科

A. 研究目的

厚生労働科学研究奥山班（第一次）としての診断治療ガイドライン(GL)策定につき、本分担研究者はNieman-Pick病C(NPC)ならびに副腎白質ジストロフィー症(ALD)のGL改定、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、拠点病院の再編成案作成に寄与する。またALDの早期診断・治療に資する事象を明らかにする。

B. 研究方法

(1) NPCのGLについては高橋勉先生をリーダーとしてMINDSの手法に従って作成する。ALDのGLは下澤伸行先生をリーダーとして2005年ALDハンドブックを発行、2017年にGLとして改定し発行したが、MINDSに基づく再改定を行う。はじめにCQ、BQを決定し、SRを行って最終的な推奨文作成を行い、公刊をめざす。

(2) LSD/PDの患者レジストリーは酒井規夫先生を中心に石垣景子・成田綾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、他施設で応用できるようにする。初年度は現状把握と問題点の抽出、2年度には疾患別、地域別への調査内容を検討、実施、3年度はまとめから提言に至る準備を行い、第二次奥山班で長期運用を実現できるよう準備する。

(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、疾患ごと、地域ごと、現時点での拠点病院の課題を明らかにした上で、近隣の大学、機

関病院等の存在や人口分布など必要性を鑑みて適切な場、条件を検討する。このための調査を企画、実行の上、提言ならびに実現を目指す。

(4) ALDの早期診断とフォローアップについては臨床50症例の観察から問題となる課題の解決をめざし、早期診断、治療に寄与する事象、造血幹細胞移植後の臨床経過、視覚認知障害、脳波の変化に注目して検討した。

(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たうえで実施し、施設内倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

(1) NPCのGLについてはBQとしての神経画像検査の診断上の意義を検討し、病変の存在を確認できるが、非特異的で直接の診断意義は乏しいと結論した。ALDの診断治療GLについてはMINDSに従い、CQ、

BQの選定から開始した。分担研究者は研究協力者と共にBQについて神経生理、神経心理検査の適用につき、臨床例の経過を参考にしながら文献検索を行い検討した。その結果、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小児・成人ともWechsler系検査を中心に実施し、成人ではMMTも採用することを考慮した。Systematic review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。結果は、報告例が少なく限られた施設での有効例の検討のみでは、強い推奨が難しいが、最終結論は第二次奥山班研究体制下で下澤伸行先生を中心に、担当研究者、reviewerとの合議を待つことになる。

(2) (3) 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、合議が行われ提言の準備が継続中である。使い続けられる形が必須であるが、完成後もバージョンアップが必要であろう。

(4) ALD の早期診断とフォローアップについては造血幹細胞移植 (HSCT) 終了後、認知機能は維持され、成長がみられる。治療後10年前後からAMNを発症した症例の存在が明らかになった。視覚認知障害、身体図式の変化にも注目した。主病変の部位に脳波上の局在性徐波の存在が見られることが多く、治療経過にも反映されることが示唆された。ただし13歳以上では関連しないこともみられた。

D. 考察

(1) NPCのGLは高橋勉先生を中心に行い、完成し公刊できた。治療薬のさらなる導入などで、数年後の改定が期待される。ALDの最新のGL発刊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あり、来年度完成予定である。ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病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で原因遺伝子の多くが特定され、新生児期に診断可能疾患が増加しつつある。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、経験のバージョンアップと同時に患者さん、ご家族と共に考える姿勢を保ち続けること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、石垣景子、成田綾各先生、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し、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て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) 幹細胞移植による直接的治療の有無にかかわらず、AMN、視空間認知障害の発現など臨床症状の推移把握は重要であり、適切な対応が求められる。

脳波上の局在性徐波の存在はMRI障害部位と一致する可能性が高く、未発症例の治療時期の決定にも役立てられる可能性があり、治療経過にも反映されていると考えられる。ただし年齢とともに背景脳波の徐波は減少するところから10歳以上では直接の対応関係は難しくなりうる。

E. 結論

MINDSの基準に基づいたNPCのGLは完成し、公刊された。ALD診断・治療GLは第二次奥山班として完成すべく準備中である。

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と提案が行われたが、さらに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δ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限界はあるが有用であると示唆された。今後、発達に伴う背景脳波の影響について検討を継続して判断する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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) 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, Feb;26(1):e14125. doi: 10.1111/petr.14125. Epub 2021 Oct 18.
- 3) Kaga M. Adrenoleukodystrophy. In Kaga M et al. ed. Landau-Kleffner syndrome and central auditory disorders in children. Springer, Singapore pp97-117. 2021.

2. 学会発表

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

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およびMPS IVa型のガイドライン作成

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、以下の項目について担当した。(1)次世代診断システムを構築するために、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、システムティックレビューを実施中である。さらに(4)ライソゾーム病のムコ多糖症IVa型の診療ガイドラインの策定を完了した。

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。さらに(4)ライソゾーム病のムコ多糖症IVa型の診療ガイドラインを策定する。

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。(4)ムコ多糖症IVa型の診療ガイドラインに関しては、文献調査に基づくシステムティックレビューを行い、推奨文を策定した。さらに各CQの解説文についてオンライン形式で討議した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「ペルオキシソーム病・ライソゾーム病で蓄積する、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。また代謝変動の解析に必要な同位体ラベル脂肪酸の化学合成法を共同研究により開発し、特許出願した。(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。(4)ムコ多糖症IVa型の診療ガイドラインに関しては、ガイドライン冊子の原稿作成が完了した。

D. 考察

(1)～(3)は実施中である。特にALDの線維芽細胞で複数の糖脂質クラスで極長鎖脂肪酸含有分子種の増加が認められた。これはリン脂質と同様の傾向であると考えられた。また同位体ラベル脂肪酸の化学合成法は代謝変動の解析に有用である。さらに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。特にALDの線維芽細胞で複数の糖脂質クラスの極長鎖脂肪酸含有分子種の増加が認められ、論文として報告した。同位体ラベル脂肪酸の化学合成法を共同研究により開発し、特許出願と論文発表した。(4)ムコ多糖症IVa型の診療ガイドラインの策定は完了した。

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

1. 分野別拠点病院構想に関する研究および
2. 診療ガイドライン作成に関する研究
(①ニーマンピック病C型診療ガイドライン、②ポンペ病診療ガイドライン改訂)
3. 患者レズトリー研究

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. 患者レズ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、レズ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

3. 難病プラットフォーム等の患者レズトリーの構築とその利用を推進する。レズ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する。担当者ごと、分野ごとにアンケートを作成し、拠点病院やライソゾーム病・ペルオキシゾーム病を診療している中核病院、および患

者会会員に対してアンケートを配布、回収、解析をすすめる。

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、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。システム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、レズトリーを構築する。

(倫理面への配慮)

レズトリーの構築・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

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)を学会での承認を受け、2023年に発刊した。

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。

ニーマンピック病C型もゴーシェ病と同様大変希少な疾患である。国内では特に患者数が少ないためエビデンスも少ないことが予想されている。当班の担当者によるエキスパートオピニオンが盛り込まれ、これまでの経験を活かした有用なガイドライン作成が可能であった。

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、患者レジストリー構築と合わせ、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。

エビデンスに基づくポンペ病診療ガイドライン改定と患者レジストリ構築に関する研究

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 ERT の承認を受け、新たに改定を実施することとした（以下①）。また、2019 年度に日本医療研究開発機構（AMED）運営による難病プラットフォームを利用したライソゾーム患者のレジストリ構築を行った。ポンペ病に関しては、新薬が承認され、薬事利用可能な前方視的データ収集を目標とし、項目を設定した。仮運用まで実施したところ、運用に問題が見つかったため、最終年度で大きく改定し確定した（以下②）。

A. 研究目的

①2017～2018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ERTの承認を受け、新たに改定作業に着手した。

②創薬開発にあたり、患者リクルート以外に、新しい治療法の長期有効性評価及び安全性監視を目的として、患者レジストリの構築は必須である。ライソゾーム病疾患では、近年治療薬の開発が進んでいることから、2019年度に日本医療研究開発機構（AMED）の公的データベースである難病プラットフォームを利用したライソゾーム患者のレジストリ構築を行った。継続性に関し、企業マッチングも含め検討した。

B. 研究方法

①Minds 2020の方式に基づき、診療ガイドライン改定を行った。診療ガイドライン2018の重要臨床課題を継承したが、クリニカルクエスチョン（CQ）と、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）として設定した。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、文献検索の後、システム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。②難病プラットフォームのレジストリ登録項目について検討した。中央倫理申請倫理書類の準備を開始し、研究実施計画書案を作成の上、京都大学にて中央倫理審査を受ける。…継続的なレジストリ研究の継続のために、企業との提携を目的として、PMDAのレジストリ信頼性調査相談（承認申請・再審査申請）行なった。

（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。レジストリに関しては、患者情報、遺伝情報、扱う際

に発生するため、中央倫理審査を申請した。

C. 研究結果

①新たに脳神経内科医1名、小児科医1名が編集委員に加わった。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、新たにCQとして、側弯症に対する手術療法、BQとして、新生児スクリーニング、IARが起こった場合の対処法、免疫抑制療法との併用、改良型酵素補充療法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、一次スクリーニングまで完了した。同時にシステムティックレビュー研修会も実施した。

② 企業サノフィよりPMDAの「レジストリ信頼性調査相談（医薬品・再生医療等製品）」の審査部に申請を行い、事前面談を行い、7月に2回目の事前面談、10月に対面助言を受けた。対面助言では、外部委託者が管理しているレジストリの定期報告実施、データベースが適切に構築されている事の確認資料、標準データ入力システム構築と管理の手順書、医療データが正しく入力・取り込まれたことの確認手順、品質保証の確認に関して手順追加などが指摘され対応したが、市販後調査に近い質を求められた。試験的に東京女子医大の症例をレジストリに記載することを開始したが、項目の問題点が多数見つかり、2022年度1年かけて改定作業に入り、2023年2月に完了した。

D. 考察

①以前のガイドラインで不足していた項目を加えた。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。高額薬剤に関し、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、前回の診療ガイドライン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検討する必要がある。

②レジストリの役割は年々変化している。当初は患者の把握、リクルートのみであったが、治療開発に伴い、市販後調査、有効性の評価に自然歴集積のため、薬事利用可能なレベルが求められるようになった。一方で、長期継続性には、多くの人材確保および経費獲得が必要であるが、今までは研究者の個人的努力に委ねられてきた。これらの問題に対応するため、市販後調査、自然歴研究に対応できる項目を設定し、企業と提携した上で、PMDAのレジストリ信頼性調査相談に臨んだが、結果としては非常に厳しいものであった。特に、これらの調査相談では、データマネジメント、クエリ対応の手順書の作成、定期的なモニタリングなどが求められているが、逆に、これらに対応することで、レジストリ担当医師への負担は大きくなることが判明した。結果的には、②

経費の問題の解決が残り、まずは研究班内での情報蓄積を適切にデータ収集ができるように項目を設定し、2022年度は改定作業を実施し、完成させた。来年度以後に、班員の各施設で中央倫理審査申請を行い、班員が直接EDC入力を行う形での実施を開始する。最終結論として、レジストリ構築までは研究班の研究として実施可能であるが、維持に関しては、厚労省他、公的機関の理解と協力が必要である。

E. 結論

①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。

① 実際のレジストリ運用を開始し、継続性についての検討が今後も必要である。

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

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 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、診療ガイドラインの作成と更新、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。診療ガイドラインは、Minds 準拠のNPC 診療ガイドラインを作成終了した。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、ゴーシェ病ならびにニーマン・ピック病C型に関して、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、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項目について取り組んだ。

B. 研究方法

診療ガイドラインは、ニーマン・ピック病C型（NPC）のガイドライン作成を行った。文献検索、システマティックレビューを行い、ガイドラインを作成した。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、レジストリーの基本骨格は難病プラットフォームの形式を利用する事に加えて、特定疾患ならびに小児慢性特定疾患の調査票をベースとしたライソゾーム病共通項目を設定し、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構成で構築する方針とした。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を整備する事を目標とした。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

診療ガイドラインは、Minds 準拠のNPC 診療ガイドラインを作成終了し、先天代謝異常症学会の承認を取得した。現在、Minds 掲載の審査中である。

患者レジストリーは、ライソゾーム病共通項目と疾患個別項目（ポンペ病、NPC、ファブリー病、ムコ多糖症II型）を作成し、ポンペ病とNPCに関しては患者登録を開始した。また、企業マッチングについて交渉を行った。

診断法の改良は、6つの疾患別専門医のグループ（ファブリー病、ムコ多糖症/ムコリピドーシス、ポンペ病、ゴーシェ病/ニーマン・ピック病/酸性リパーゼ欠損症、白質ジストロフィー、神経セロイドリポフスチノーシス）と前述の疾患グループに分類されない general の計7グループの担当者とチームメンバーを選定し、非専門医からの相談をスムーズに検査から診断まで進めるためのネットワーク構築を行った。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に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、ゴーシェ病とNPCに関して、国内外で行われている先進的治療法についてデータベース検索を行い、遺伝子治療とその他の治療法に大別して開発中の基礎研究や臨床研究を整理し、我が国で導入・実施可能な先進的治療法の絞り込みを行った。

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、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、今回構築したシステムを用いて継続して取り組む必要がある。

E. 結論

NPC 診療ガイドライン作成、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進める。

ファブリー病診療ガイドライン作成に関する研究

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

ファブリー病診療ガイドラインを日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業 (Minds) の「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠し作成した。草案は 2019 年に完成し、2020 年に日本先天代謝異常学会で査読を受け、パブリックコメント、関係する各学会からの評価を受けた後、日本先天代謝異常学会編・ファブリー病診療ガイドライン 2020 を診断と治療社から出版した。出版後、Minds の評価で適切な手法によって作成されたガイドラインとして選定され、Minds のホームページで公表されている (https://minds.jcqh.or.jp/medical_guideline/guideline_list)

A. 研究目的

酵素補充療法が開発され、ファブリー病は治療可能な先天代謝異常症の一つである。ファブリー病の酵素補充療法が承認され15年以上が経過し、エビデンスが集積されている。このような背景の中で、わが国での標準的な治療方針を確立することが本研究の目的である。

B. 研究方法

日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業 (Minds) の「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に従い、下記の手順でファブリー病診療ガイドラインを作成した。

- 1) クリニカルクエスト (CQ)、アウトカムの選定
- 2) エビデンスとなる論文を収集
- 3) システマティックレビュー
- 4) 推奨文、解説文の作成
- 5) 診療ガイドライン草案の作成
- 6) 患者会からの評価
- 7) 日本先天代謝異常学会の査読
- 8) 学会査読で指摘事項の修正、改訂
- 9) パブリックコメントの募集
- 10) 関連学会からの承認
- 11) 日本先天代謝異常学会承認の診療ガイドラインとして公表

C. 研究結果

治療に対するクリニカルクエストは、酵素補充療法で 8、対症療法で 4 つ選定し、それぞれに対してシステマティックレビューを行い、推奨文、解説文を作成した。希少疾患であるため、エビデンスレベルの高い研究報告は少なく、一部はエキスパートオピニオンとなった。2019 年末に草案が

完成し、2020 年に日本先天代謝異常学会の査読を受け、2020 年 12 月に「日本先天代謝異常学会編ファブリー病診療ガイドライン 2020」として診断と治療社から発刊された。発刊後、Minds の評価で適切な手法によって作成されたガイドラインとして選定され、Minds のホームページで公開されている (https://minds.jcqh.or.jp/medical_guideline/guideline_list)

D. 考察

ファブリー病は、稀少疾患であるために、エビデンスレベルの高いランダム化比較臨床試験は少なく、ほとんどが酵素補充療法の知見の報告であった。対症療法については、観察研究のみで、エビデンスの高い研究はなかった。そのため、エビデンスレベルの高い推奨部を作成できた CQ は限られ、エビデンスのない CQ の推奨文はエキスパートオピニオンとなった。

本診療ガイドラインでは、各クリニカルクエストのエビデンスとなった研究論文の検索法、選定法、推奨文・解説文の審議結果を明記し、内容の客観性、公平性に配慮した。これらのが、Minds の選定ガイドラインに選ばれた大きな要因と考えられた。

今後、さらに質の高い診療ガイドラインとするために、定期的 (3-5 年毎) 改訂を行っていくことが必要である。

E. 結論

日本先天代謝異常学会の査読・承認を受けた、日本先天代謝異常学会編・ファブリー病診療ガイドライン 2020 を出版した。

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3年間の研究内容を報告する。ライソゾーム病に関する調査研究班から継続課題であった「ニーマンピック病C型診療GL2021」、ムコ多糖症IVA型診療GL2021」2つの新規ガイドラインが完成した。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た。改訂GLでは、小児領域と成人領域の連携を深め、新規治療薬に対する推奨を策定する。「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 掲載GLとして選定された後、本年度Minds ホームページに公開された。またニーマンピック病診療C型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。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や、患者や家族に広く利用されるガイドラインを目指している。

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、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、また、益と害のバランスを勘案し、最適と考えられる推奨を提示するEBM 普及推進事業（Minds）の手法に則り、ライソゾーム病診療ガイドライン（GL）を作成する。

治療の進歩や、エビデンスの変化などにより、GLのクリニカルクエスチョン（CQ）や推奨も変化するという必然から、適切な時期にGLを更新する必要がある。更新された最適な推奨を提供することを目的に、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の改訂を行い、作成したGLの活用促進を推進する。

B. 研究方法

ライソゾーム病診療ガイドライン作成

1. 対象疾患と対象ガイドライン

- 1) 新規ガイドライン対象疾患
ニーマンピック病C型（NPC）
ムコ多糖症IVA型（MPSIVA）
- 2) 改訂ガイドライン対象疾患
ポンペ病
副腎白質ジストロフィー
ムコ多糖症II型（MPSII）
- 3) 学会編集ガイドライン（先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集）作成対象
ゴーシェ病診療ガイドライン2019（2021）
ニーマンピック病C型（NPC）
ムコ多糖症IVA型（MPSIVA）
ムコ多糖症（MPS）I型診療ガイドライン2019
ファブリ病診療ガイドライン2020

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

- 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の学会の査読・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。

（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. 新規ガイドライン作成と活用促進

NPC診療ガイドライン2021、MPSIVA診療ガイドライン2021が2020年度に完成した。2019年度厚労省研究班「ライソゾーム病に関する調査研究班」から

引き継ぎ完成したものである。GLの活用促進の一環として、研究班主催の市民公開フォーラムで2つのGLを紹介した。

2. 改訂GL作成組織編成と活動

- ・GL統括(委員長 福田冬季子、副委員長石垣景子)
- ・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G1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委員は本研究班が開催したSRセミナーに参加した。

3. 改訂GL作成の背景と対応

ポンペ病、MPSIIでは、現行のGLを作成した2017年当時と比較し、2017年当時の治療介入に対するエビデンスの蓄積が進み、新規治療薬も臨床の場に導入された。ポンペ病では第2世代の酵素製剤、MPSIIでは脳室内投与製剤、抗トランスフェリン受容体抗体融合酵素などの臨床経験が徐々に蓄積されている。改訂GLでは、新しい治療介入に対するエビデンス総体の評価やバックグラウンドクエスチョン(BQ)としての記載を行う。

副腎白質ジストロフィーではex vivo遺伝子治療(遺伝子改変造血幹細胞移植)が2022年米国では条件付き承認された。本邦で未承認の治療やfuture research questionについて、最新のトピックスとして掲載する。

診断検査の利用環境・適応環境も、変化している。遺伝子検査の汎用性や保険適応(ABCD1)が広がり、化学検査においては、副腎白質ジストロフィーに対する極長鎖脂肪酸が保険適応となった。

拡大新生児マススクリーニングとして、これらの疾患の新生児期のスクリーニング検査の普及が、本邦においても少しずつ進んでいる。改訂ガイドラインでは、BQやトピックスとして記載する。

4. ALD診療ガイドライン改訂

「副腎白質ジストロフィー診療GL2017」の更新である。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ともみなすことが可能である「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。

5. ポンペ病診療GLの改訂

「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

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。

6. ムコ多糖症II型 (MPSII) 診療GLの改訂

「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ように目指す。

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ズロネート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、細胞内にデルマトン硫酸、ヘパラン硫酸が蓄積し、様々な症状を呈するX連鎖潜性(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ン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 Panel11 (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。

6. 学会編集ガイドラインの発刊とMinds収載ガイドラインとしての選定

本研究班が策定したGLは、研究班編を完成させた後、外部評価、パブリックコメント、学会査読などを経て、先天代謝異常学会(他学会を含む場合もある)編集、厚労省研究班監修・編集のガイドラインとして上梓し、MindsのGL公開後評価を受ける。

上記の行程を進めた結果、先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集のガイドラインとして、ゴーシェ病診療ガイドライン2019、ムコ多糖症(MPS) I型診療ガイドライン2019、ファブリ病診療ガイドライン2020が上梓され、3つのガイドラインは、Minds収載のガイドラインとして選定された。

本年度はさらにニーマンピック病C型(NPC)ガイドライン2023(先天代謝異常学会編集、厚労省研究班監修・編集)が発刊された。本行程をさらに進めている。

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。

遺伝子診断の保険適応がライソゾーム病にも拡大され、遺伝子診断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いる現在、ライソゾーム病が、より早期に診断され、これまで診断に至らなかった症例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考えられる。又、41種類以上あるライソゾーム病では、SRができない疾患もあると考えられ、それらの疾患に対するGL作成方法について考慮する必要である。

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。ガイドラインの改訂を定期的実施する必要がある。

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、これまでに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。

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。

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チョン（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とした。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。

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

同種造血細胞移植（HSCT）を施行したムコ多糖症（MPS）I型、II型およびIV型の20例において、 α -L-イブロンダーゼ等それぞれの疾患における欠損酵素の活性が正常化し、尿中ウロン酸は酵素補充療法の場合の1/10前後まで低下して、HSCTはこれらのMPSに対して生化学的にも極めて有効であった。次にMPSや副腎白質ジストロフィー（ALD）など代謝異常に対するHSCTの移植成績を移植時期別に解析し、全生存率、無イベント生存率は2007年以前でそれぞれ76%、70%、2007年以降でそれぞれ97%、95%と、2007年以降はHSCTの安全性が著明に向上したことを明らかにした。進行期ALDを対象に、診断後速やかに緊急移植に対応する拠点病院で構成された移植ネットワークの構築を進め、同時に移植技術の均てん化を図る試みを行った。

A. 研究目的

一部のライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の治療において、造血細胞移植（HSCT）は重要な治療の選択肢であるが、その有効性を酵素活性や尿中代謝物などで生化学的に実証し、治療の位置づけを確立するために近年のHSCTの安全性を検証、さらに緊急移植が必要な進行期副腎白質ジストロフィー（ALD）に対応するための移植ネットワークの構築を進める。この際、Web会議等で代謝異常のHSCTに不慣れな施設における移植技術の均てん化を図る。

B. 研究方法

①HSCT後6ヶ月以上生存しているムコ多糖症（MPS）I型、II型およびIV型の20例を対象に、 α -L-イブロンダーゼ、イブロンネート-2-スルファターゼ、あるいはN-アセチルガラクトサミン-6-硫酸サルファターゼ活性の測定と尿中ウロン酸定量を、エス・アール・エル（株）に外注した。

②1986年6月より2021年5月までにHSCTを施行した先天代謝異常の87例を対象とし、2007年より前に移植された群（以下、前期群）と、2007年以降に移植された群（以下、後期群）とに分けて、全生存率と、生着不全や全ての原因による死亡をイベントとした無イベント生存率を比較した。

③移植ネットワーク候補施設は非血縁移植の認定があり、緊急移植が可能で、臍帯血移植の経験が比較的豊富という基準で選択した。これらは日本造血・免疫細胞療法学会の認定施設であることや、造血細胞移植登録による実績で確認した。同時に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Webカンファレンス、Eメールによって移植臍帯血の選択や、移植前処置、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。

C. 研究結果

①移植前の酵素活性はMPS-Iの1例で4.04 nmol/mg Pr/hr、MPS-IIの1例で1.4 nmol/mg Pr/4hrで、他の例は測定感度以下であったが、移植後はMPS-Iで 40.2 ± 8.9 （平均±標準偏差）nmol/mg Pr/hr、MPS-IIで 92.8 ± 32.1 （同）nmol/mg Pr/4hr、MPS-IVで228.5 nmol/mg Pr/17hrと著明に増加した。一方、尿中ウロン酸は移植前の 295.8 ± 122.9 mg/g Crより、移植後6～9カ月で 48.3 ± 11.8 mg/g Cr、移植後1～2年で 44.1 ± 20.9 mg/g Cr、移植後5～6年で 24.4 ± 9.9 mg/g Crと酵素補充療法（ERT）の約1/10まで低下した。

②早期生着不全は前期群の8例、後期群の1例に認め、晚期拒絶は前期群の1例、後期群の5例に認めた。前期群生着不全8例のうち5例で再移植が行われ、2例で生着を得た。後期群生着不全例6例のうち4例が再移植を受け、4例とも生着を得た。急性GVHD及び慢性GVHDの頻度は両群で変わらなかったが、致死性GVHDは後期群で少なく、1996年以降はgrade IVの急性GVHDは認めず、以後はGVHDによる死亡例を認めていない。全生存率、無イベント生存率は2007年以前でそれぞれ76%、70%、2007年以降でそれぞれ97%、95%と、2007年以降はHSCTの安全性が著明に向上した（ $P=0.003$ ）。

③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、移植前処置やGVHD予防と治療などの技術指導を行い、東海大学方式で移植した7例全例が速やかな生着を得て生存している。

D. 考察

HSCT後の α -L-イゾロニダーゼ等の酵素活性は全例で著明に上昇かつ持続し、かつ抗酵素抗体が産生されていないことが示された。重症型MPSではERT後に抗酵素抗体が産生されやすいのに対し、HSCTが優れていることを示している。

わが国では2006年～2007年にかけて静注用ブスルファンや抗胸腺細胞グロブリン(サイモグロブリン)が承認されるなど、代謝異常のHSCTに必要な薬剤が使用可能となった。もとより2000年前後からHLAの検査法の進歩や新たな抗真菌剤、抗ウイルス剤の開発、さらにリアルタイムPCRによるウイルスモニタリングや細胞系列別のshort-tandem repeat (STR)法によるキメリズム解析が導入されたこと等、様々な支持療法・合併症対策が進歩したことも、HSCTの安全性向上に寄与したものと考えられる。

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造血細胞移植の技術指導・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造血細胞移植についてのreviewを執筆し、参考に供することで可能となった。

E. 結論

MPSに対するHSCTでは、生着後に当該酵素活性の著明な上昇と尿中ウロン酸の低下が得られ、生化学的にもERTよりも有効であることが示された。また、近年の移植技術の進歩により、先天代謝異常に対するHSCTの安全性は飛躍的に向上しており、今後は移植適応の拡大を検討すべきと考えられた。進行期ALDを対象とした移植ネットワークを構築し、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。

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 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

→ 在宅酵素補充療法マニュアルを作成のために、インターネットや、各種学会から日本における在宅ERTの重要性の情報を得る。また、LSD患者の4団体を主体にアンケート調査をおこなった。それを踏まえて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

→ ファブリー病およびムコ多糖症2型のトランジションの文案の作成を行い。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

→ 在宅酵素補充療法マニュアルを作成のために、インターネットや、各種学会から日本における在宅ERTの重要性の情報をえた。また、LSD患者の4団体を主体にアンケート調査をおこなった。それを踏まえて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。

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年度に共有予定である。

・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。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予定である。

ライソゾーム病診断支援システムの構築に関する研究

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。近年、一般の検査センターが遺伝学的検査を提供するようになったが、確定診断には結果の適切な解釈や、酵素活性や蓄積物質の測定のような特殊な検査も組み合わせて実施することが必須である。ライソゾーム病の一部では酵素補充や基質抑制などの治療法が開発され、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症例に対して早期の診断を提供する為、疾患専門医による診断の体制を考案し、その実施体制を構築した。

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様になった。しかし、ライソゾーム病の確定診断には、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することが重要であり、疾患専門家による判定が必須である。

本研究ではライソゾーム病が疑われる症例を拾い上げ早期に診断に導く為のシステムを構築することを目的とする。

B. 研究方法

1) ライソゾーム病疾患別専門医グループの構築
ライソゾーム病を、類縁疾患、病態、必要検査などをもとに数グループに大きく分類し、各グループを担当する疾患専門医を指定した。本疾患グループは今後の診断・治療の振り分けのみならず、研究班で行う調査などにも活用した。

2) 確定診断の為検査体制の調査

上記疾患グループを対象として、確定診断のプロセスに関する調査を行った。特に確定診断へ至る為には、保険収載のされた（コマーシャル）検査のみで完結できるのか、従来から大学の研究室などで行われてきた診断的研究が必要であるのかについて調査した。

3) 未診断症例相談体制の整備

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)

3) に関して、症例相談内容を今後蓄積し、統計情報を活用したり、効率の良い診断につなげる為の研究に用いたりする予定である。本相談体制を多機関共同研究としてデザインし、倫理申請の準備を行っている（未申請）。

C. 研究結果

1) ライソゾーム病疾患別専門医グループの構築

ライソゾーム病を以下の6つに大きく分類し、それぞれに担当の疾患専門医を配置した：

①ファブリー病、②ムコ多糖症・ムコリピドーシス、③ポンペ病、④ゴーシェ病・ニーマンピック病・酸性リパーゼ欠損症、⑤ロイコジストロフィー、⑥神経セロイドリポフスチノーシス

さらに、上記以外の疾患や、ライソゾーム病が疑われるものの診断がつかない症例について検討するグループ⑦を設定した。

2) 確定診断の為検査体制の調査

上記グループに対して現在の診断体制を調査した。ほぼ全ての疾患群においてコマーシャル検査のみでは最終的な確定診断に結びつかない症例が存在し、その場合は専ら大学の研究室などで行われる特殊な診断的研究が有用であることが判った。

また、診断検査の可用性についても調査した。小児慢性特定疾病においては、75番「ムコ多糖症I型」～101番「神経セロイドリポフスチン症」に加えて、102番「75から101までに掲げるもののほか、ライソゾーム病」と全てのライソゾーム病が指定されている。一方、指定難病（臨床調査個人票ベース）においては、小児慢性特定疾病の75～101番の他に具体名が上がっていたものは、「シンドラー病／神崎病」、「ムコ多糖症IX型」、「ダノン病」であった。これらの疾患の診断の為に必要な特殊検査（DNA検査以外）を、日本先天代謝異常学会が公開している精密検査施設一覧と比較したところ、研究レベルで行われていない疾患（フコシドーシス、マンノシドーシス、シアリドーシス、ガラクトシアリドーシス、ニーマンピック病ABC、マルチプルサルファターゼ欠損症、ムコリピドーシスII/III、酸性リパーゼ欠損症、シスチン症、セロイドリポフ

スチノーシス（1型2型のみ））、国内のどこでも特殊検査が提供されていない疾患（アスパルチルグルコサミン尿症、ファーバー病、遊離シアル酸蓄積症、シンドラー病／神崎病、ムコ多糖症IX型、ダノン病）の存在が明らかとなった。

3) 未診断症例相談体制の整備

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検討をウェブ会議システムで実施した。未診断症例の検討の後、ある程度の診断の方向性が付けられた症例については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体制とした。また相談窓口を班会議のウェブサイト上にオープンする点について審議し全体の上の了承を得られた。症例相談の内容を蓄積し用いる研究をデザインし、倫理申請の準備を行っている。

D. 考察

ライソゾーム病の診断・治療においては専門医間の討議や研究レベルの解析（特殊な検査）が必要であることが再確認された。また、診断的な検査（DNA検査以外）の可用性から取り残された超希少なライソゾーム病の存在も明らかになり、研究班としてはこれらの診断体制についても検討する必要がある。特殊検査の将来の持続可能性の観点からは、メジャーな特殊検査の保険収載を目指す方向性や、ライソゾーム病の基礎研究の裾野を広げ維持すること重要であると考えられる。

ライソゾーム病を専門としない医師に対しては、研究班を通じて明確な診断の道筋を示す必要がある。希少疾患である為、全国の拠点病院構想とも連動し、オールジャパンな視点に立った早期診断・フォローアップ・研究体制の構築が必要である。

E. 結論

ライソゾーム病疾患専門医による早期診断のシステム体制を考案し、実施可能な準備を行った。

F. 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）

G. 知的財産権所得状況

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

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

ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の移行期医療（トランジション）の
サポートに関する研究

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・教授]

研究要旨

先天代謝異常症であるライソゾーム病、ペルオキシゾーム病は治療や医療提供の改善により慢性疾患として、その疾患と共存しながら成人期を迎えることが増えている。小児から引き続くこのような慢性疾患では、医療機関での定期フォローと円滑な治療の継続のために、成人医療に引き継ぐことに課題がある。

先天代謝異常症には様々な治療が開発され、疾患への特有の治療は小児期から成人期にも継続的に実施される必要がある。一方、成人に起こる特有の疾患へ最善の対応を行うには成人診療科での対応が望ましく、成人を専門とする医師、医療スタッフへの引き継ぎが必須である。このような移行期医療（トランジション）の適応への障壁を明らかにし、その解決に向けた提言をおこなうことを目指し、実地調査と個別の疾患への提言に個別疾患のトランジションを支援するツールの作成を行った。

調査は、当初実地調査を検討したが、コロナ禍のなか他医療機関への訪問は困難となった。そのため、役割の異なる病院（こども病院、大学病院、地域基幹病院）の小児科と成人診療科との医師からの聞き取り、遠隔ツールによる座談会形式の調査を行った。これらで抽出された問題点をもとに、全国で医療の中核をになう病院およびこども病院へアンケート調査を作成し、のべ53施設（回収率 38%）からの回答を得られた。小児科医師は、代謝疾患に対応する成人診療科が不在であること（小児科医の 73%、成人診療科医・医療スタッフでは 29%）がトランジションの最大の障壁と考えているが、一方で成人診療科の医師からは、十分な時間をかけた小児科からの連携や情報共有を求める声が回答され、また患者や家族がトランジションの必要性を知らない、あるいは理解していないとの指摘もあがった。小児科と成人診療科の医師、また患者本人や家族とのトランジションに向けた姿勢にギャップがあることが示唆され、このことは後述の「小児から成人への移行期支援プログラム」を作成に向けた基礎的データとなった。

成人期の医療提供では、医師だけでなく他職種の医療スタッフへの橋渡しが必要である。我々は代表的なファブリー病、ムコ多糖症、ポンペ病の疾患を対象に「小児から成人への移行期支援プログラム」を支援する書面によるツールの作成を行なった。本支援ツールでは、トランジションという概念の紹介と必要性を患者、家族と共有し、病態認識、トランジションに向けたステップの検討するチェックリスト、また患者の治療歴や合併症の記載をひとつの冊子として纏めた。リスト項目をチェックし医療情報の記載を小児科医療スタッフ、患者家族、そして成人科スタッフとで一緒に埋めていく作業をするツールである。成人前から段階を踏んだ連携をはかり、トランジションの障壁を改善する有用な手段となることが期待される。

A. 研究目的

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、急速に拡大する課題となっている。小児期に発見されるライソゾーム病（LSD）31 疾患、ペルオキシゾーム病（PD）6 疾患および副腎白質ジストロフィー（ALD）は、とくに医療の発展にともなって臓器障害の改善が得られるようになり、成人期の意向が重要である。小児から引き続くこのような慢性疾患は、継続的な医療機関でのフォローと円滑な治療継続とともに、生活への支援への必要性も高まっている。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問題解決、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い、トランジションの課題の検討と改善への提言を目的とした。

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。本研究の開始当初は、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は不可能であった。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、また Web 座

談会、そして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。1年ごとに、ファブリー病、ムコ多糖症、ポンペ病を対象としたツールを作成し、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その改善点など聞き取りを行なった。1) および前年度のツールに対して判明した問題点を改善し、継続的なブラッシュアップを行い移行機支援ツールとして作成した。

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、疾患の疑い症例を拾い上げるツールの開発を行った。

(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。本研究での情報収集やアンケートの実施には倫理委員会の審査をうけ、委員会の承認後に実施を開始した。回収したデータの解析や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

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。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1年ごとに異なる疾患を対象に作成した。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。また、成人での最善の治療効果をめざすためには、ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病の早期発見が重要である。AIを用いたあらたな診断支援はこの問題の解決への糸口となりえる。我々は、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。

トランジションについて、調査で抽出された問題点をもとに、全国で医療の中核をになう病院および子ども病院へのアンケート調査を実施した。のべ53施設(回収率38%)からの回答を得られた。この結果から、小児科からは、代謝疾患について対応する成人診療科が不在であること(小児科医の73%、成人診療科では29%)がトランジションの最大の障壁とされているが、成人診療科あるいは医療スタッフからは、小児科からの早期の連携がないことを指摘する回答が多く得られ、

両者の連携の不足が見てとられた。また、同時に患者やその家族のトランジションへの理解、あるいは必要性への認識が不足することも指摘された。患者団体へのアンケート調査では、そもそもトランジションの概念を認識するものは少なく、LSD/PDの疾患への理解と意識、また成人診療科での継続的な診療提供の重要性について、今後の啓発活動も重要と考えられ、より早期からの診療開始と、それを目指した連携の強化の重要性があらかとなった。

D. 考察

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、転院などの連携が重要である。先天代謝疾患は、成人期にも小児期と同様に定期的に通院し、その合併症をふくむ症状の進展を医療機関で継続的に検討する必要がある。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、先天代謝異常症であるライソゾーム病、ペルオキシゾーム病は治療や医療提供の改善により慢性疾患として、その疾患と共存しながら成人期を迎えることが増えているにも関わらず、小児科から移行先として対応する専門診療科は存在しない。とくに、LSD/PDなどの代謝疾患においては、欠損あるいは機能低下した酵素基質(ムコ多糖、糖脂質など)の過剰な蓄積を来すと、不可逆的な臓器障害に至る。酵素補充療法をはじめとする様々な疾患治療が実現され、成人期においても治療の継続的な実施によりそれら疾患の進展を遅延させ、臓器障害を防止は必要である。また、小児科医は成人特有の疾患への最善の対応に精通しておらず、小児専門病棟では、成人の入院管理にも困難がある。このようなとき、成人期の患者へは、成人診療科での対応が必要となるため、どのように円滑に医療提供を引き継ぐかは課題である。

本研究での調査から、代謝疾患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ことは大きな問題と認識されていた。このことは小児内科と内科が協働し、医療機関(病院、診療施設)、地域の実情にあわせ成人医療機関との連携と移行の必要性を窺わせる。一方で現に治療に関わる成人診療科や医療スタッフからは異なる問題も指摘された。トランジションを引き継ぐべき成人科がないことよりも、小児科あるいは家族から成人診療科への連携がより大きな問題と認識されている可能性が示唆された。小児科側から成人診療科の医師とスタッフへLSD/PD診療への参加を働きかけ、成人の慢性疾患患者の

一つとして特質や特徴を理解し、患者本人やその家族がトランジションへの意向を高める必要もある。さらに異なる診療科、医療機関の診療連携を構築することがより重要である可能性がある。こうした調査から得られた手がかりには、同一の病院であれば、成人診療科を交えたカンファレンスなどの開催により工夫されている実情も明らかとなった。移行期には医療機関をまたぐ連携も重要であるため、このような問題意識を共有し、その体制の拡充が望まれていることは明らかである。我々は、これらの問題を克服する、具体的な作業を含む支援ツールとして提言したい。医師、医療スタッフ、そして患者とその家族が、病態や問題を理解しトランジションへの同じ目標を共有するために閲覧性にすぐれた紙面での検討が重要である。具体的なステップとして医療提供側と患者側とで同時に共有できるチェックリストを作成し、円滑な連携をはかるための情報を整理することを目指した冊子体は有効と思われる。このようなツールを活用しながら、成人前に十分な時間をとって準備を開始し、小児科と成人診療科の円滑な連携をはかることが上述の問題を解決しうるものと推定された。

一方で、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、トランジションの目的は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最大の目的である。新しい診療の取り組みとして、就業などとの両立支援、あるいは通院困難な場合の治療継続、また救急、入院加療での成人科の医療スタッフ対応など、あらたな課題も抽出された。今後も最善の医療提供には、医師と医療スタッフ、さらには患者とその家族がその違いを理解し、最善の医療提供と同じチームとしての医療に向かうトランジションの改善に支援が必要である。

E. 結論

本研究により、ライソゾーム病(LSD)31疾患、ペルオキシソーム病(PD)6疾患及び、副腎白質ジストロフィー(ALD)へのトランジションにむけた問題点を抽出することができた。全国の医療機関および家族団体へ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ことができた。

これらの問題点を解決するために、移行期に必要な情報をまとめた。分担者は、坪井一哉医師(名古屋セントラル病院)、山川裕之医師(慶応義塾大学)、村山圭医師(千葉県こども病院)らと共同で、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。これらの検討は、さらなる検討も必要があり、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。

成人に達した小児慢性疾患患者は、成人専門診療科での診療が重要である。成人診療科は臓器別の体制が基本にあり、全身疾患である代謝疾患を専門とする小児科のカウンターパートとなる成人診療科がない。したがって内科および小児科のチームが、さまざまな医療機関(病院、診療施設)と地域の実情にあわせた連携が成人医療機関への移行が必要となる。医師、医療スタッフだけでなく、患者とその家族が診療へ積極的に参画し疾患患者の特質や特徴、そしてその診療体制の構築にむけた連携が重要である。我々の作成した診療支援ツールの活用がその一助になればと考えている。チームを形成し、移行期にむけた準備を早い時期から行い可能なかぎり連携を密にとる体制が望まれる。

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

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 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

3年間の研究期間を通し、研究班事務局の運営を行った。個別の研究については、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；古城真寿子，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。

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

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)逸脱データのシステム的な検出の確認、3)データクレンジング、EDC入力者の明確化と教育について指摘を受け、対面助言では、1)データ二次利用者側（サノフィ）の責務として、ベンダーであるEPクルーズの組織体制の把握、研究班、難病プラットフォーム、EPクルーズの役割と責任範囲の把握、定期報告の必要性、2)データ修正時の対応：原資料を事務局が修正するのは受け入れられない、具体的には、担当医師が修正内容を確認の上、署名された文書を事務局へ郵送する、3)監査、モニタリング、更には、必要時の立ち入り検査といった通常の市販後調査の規制よりも一段階高いハードルを課せられ、限られた人員、予算の中での継続的な運用の可否について、再検討することとなった。

ポンペ病についての、サノフィ社のNeo GAA - α -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、ムコリビ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。

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。