

令和5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
総括研究報告書

第II相医師主導治験の実施に向けた特発性全身性毛細血管漏出症候群
(Clarkson病)のガイドライン作成と疾患レジストリ構築
研究代表者 兼松 孝好 名古屋市立大学地域医療学教授

研究要旨：希少疾患である特発性全身性毛細血管漏出症候群 (Clarkson 病) について、診療ガイドラインの作成と疾患レジストリを構築するため、全国実態調査を実施し、国内 1312 医療機関中 353 施設 (26.9%) からの回答で、計 18 例 (13 施設) の症例を確認でき、全国で 100 症例程度の発症と予測できた。2 次調査による詳細の確認を行えるよう、該当医療機関とともに共同研究を行えるよう準備し、2 次調査を行い、登録レジストリを作成できるよう準備中である。また、経験医師による診療ガイドライン作成班を立ち上げて、作成を計画中である。一方、病態解明に向けて、自験例 2 症例の保存血清を用い、網羅的タンパク質アレイ解析を行い、複数の候補タンパク質を同定した。今後、他症例での検討を追加し、発症原因の解明に結び付けたいと考えている。また、発症後の治療候補薬についても、医師主導治験につながるように、対象症例の選定と担当医師に治験協力を要請できるよう準備中である。

研究分担者：

奥野友介・名古屋市立大学ウイルス学教授

濱田太立・名古屋市立大学ウイルス学講師

赤津裕康・名古屋市立大学地域医療教育学教授

川出義浩・名古屋市立大学地域医療教育学准教授

A. 研究目的

特発性全身性毛細血管漏出症候群 (Clarkson 病) は、感染等を契機に (時に識別可能な契機なく) 全身の発作的な毛細血管漏出に伴う急激な低血圧、血液濃縮等をきたし、時に致死的な超稀少疾患である (Mayo Clin Proc. 2010;85:905)。漏出發作時には、循環血症量減少性ショックを伴い大量補液が必要となるが、わずか数日間で 10Kg 以上に及ぶ体重増加と重症浮腫を来すことで、気道狭窄や圧迫症候群などの致死性発作を起こすリスクを有するにもかかわらず、血管内皮細胞のサイトカインへの過剰反応が一因と推定されるものの、病態や発症原因には不明点が多く、治療法も確立されて

いない。また、漏出發作が停止した後は、過剰な水分が急激に血管内へ再吸収されて、循環動態に負荷がかかるが、その際の心・血管系リスクについても集計されて精査されていない。本疾患は、ウイルス感染などが致命的な発作を誘発し得るため、その予防による患者の生活の質は著しく障害されやすい。疾患の重篤性は明らかであるにもかかわらず、その希少性から集学的研究が困難であるため、本邦はもちろん、国際的にも本疾患の診療ガイドラインは定められておらず、経験的治療に頼らざるを得ない状況が続いている。そのため、本研究提案では、本邦における本疾患のレジストリ構築と診療ガイドライン作成を主な目的として全国調査を開始するとともに、発症契機や機序について研究開発を行い、治療候補薬の治験開始に向けた体制作りを可能とすることを目的としている。

B. 研究方法

国内症例数の把握を把握するため、全国医療機関のうち、300床以上の病床を有する医療機関に対し、郵送およびWebアンケートの形で、3か月間にわたる1次アンケート調査を行った。2000年以降の症例を目安としたが、それ以前の症例で

あっても、本疾患の可能性があると考えられる症例について回答を求めた。その後、第2年度（R6）中に詳細な集計を可能とする2次アンケート調査のために、経験症例を有する医療機関との多施設共同研究の形で研究倫理審査を準備した。

また、発症に起因する可能性のあるタンパク質等を同定するため、予備的検査として自験例2症例の保存血清を用い、発作期、非発作期それぞれについて、網羅的タンパク質アレイ解析を実施した。

（倫理面への配慮）

現時点では個人情報扱わない形で情報収集を進め、2次調査からは倫理審査を通した多施設共同臨床研究の形で、情報収集を進める予定である。また、予備的血清たんぱく質解析についても検査同意を取得する形で実施した。

C. 研究結果：

第1年度（R5）に全国施設への1次アンケート調査を行い、1312医療機関中、351施設（26.8%）からの回答を得た。本疾患に該当する可能性が高い症例は、計11施設で確認でき、計16例を集計した。（アンケート終了後に、さらに2施設からの情報提供が得られ、2症例を追加登録したため、現在把握できている国内例は、計18例（13施設）に及んでいる。）1次調査の回答には、本疾患を担当する診療科が特定できず、各医療機関内での確認が非常に困難であるとの報告も多く認められた。さらに、予備的検査として自験例2症例の保存血清を用い、発作期、非発作期それぞれについて、網羅的タンパク質アレイ解析を実施した。現在、解析中であるが複数の候補が得られた。

D. 考察

全国の症例集計結果からは、多くても100例程度の症例に留まることが予測される結果となったが、レジストリが構築され、診療ガイドラインが作成できた後には、効率良く症例把握できる可能性が示唆された。疾患の特徴を示して集計したものの、疑診例が含まれ

ている可能性もあることから、さらに詳細な2次調査が必要と考えられるため、現在、同意が得られた施設との共同研究を準備し、情報共有が可能になるように準備を始めている。第2年度（R6）中には、2次アンケート調査を行うとともに、レジストリ構築を行って登録を進めるとともに、全国施設にも症例登録開始を案内し、追加集計できるシステムを構築する予定である。症例経験医師を含めた診療ガイドライン作成班を立ち上げて作成をめざしているが、イタリアおよびUSAの同疾患研究グループと意見交換が進んでおり、国際共同ガイドラインの作成を目標とした論文の作成を計画中である。

また、レジストリを構築すると同時に、発作期に血管漏出阻止可能薬と期待されるFX06を治験投与できるように、発作を繰り返す症例を主に選択して医師主導治験の被験者に登録するとともに、担当医師に治験協力を依頼できる様に準備する予定である。

また、網羅的タンパク質アレイ解析については複数の候補となりえるタンパク質の発現が認められたが、有意なものかどうかについてはさらに検証が必要であり、第2年度（R6）中にも、さらに他の症例でも検討を重ね、より関与の強い候補については機能解析を追加する予定である。

E. 結論

本研究において、同疾患が極めて稀な疾患であることが確認されるとともに、十分な集計ができていない可能性も示唆された。病態解明と診療の改善のためには、レジストリ構築や診療ガイドラインの作成を急ぐ必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

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