

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
早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究

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

研究要旨 本研究の対象疾患は、難病指定されているライソゾーム病（LSD）31 疾患、ペルオキシソーム病（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）難病プラットフォームを活用した患者登録と DB の構築、（2）患者登録制度の新薬治験に対する活用、（3）早期診断体制の確立、（4）診療ガイドラインの作成と更新を行う。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。2023 年度は、（1）難病プラットフォームを活用した患者登録と DB の構築は、ライソゾーム病の 5 疾患（ポンペ病、NPC、MPSI、II 型、GM2 ガングリオシドーシス、ムコリピドーシス）に関する患者登録が可能となる倫理承認を得た。うち、3 疾患（ポンペ病、NPC、MPSI、II 型）は EDC 上の実装を完了した。（2）我が国における AMED 資金などで開発が進む遺伝子治療の治験・臨床研究に対して、コントロールとなる臨床データ取得、プロトコル作成、患者リクルートなどにおいて支援し、開発の促進に寄与し、我が国への遺伝子治療製品の導入に繋げていく。①MPSII 型、② NPC、③ GM2 ガングリオシドーシスの 3 疾患を対象とし、3 疾患それぞれ調査研究チームを作成し検討した。（3）早期診断体制の確立は、①LSD/PD に対する新生児スクリーニングの実施状況の把握のアンケートを配布の上、結果の解析を行った。②診断相談システムの利活用は、これまで個別に受けてきた Web 診断相談を継続するとともに、分担研究者の施設で他機関共同研究を立ち上げ、相談症例のデータを蓄積する倫理承認を得た。③健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールについて、臨床研究計画の立案を行った。今後、必要な倫理申請等を進めていく。④健診情報をもとにした稀少疾患患者の新規拾い上げは、母子健康手帳の記載内容、あるいはその程度は健診で担当した医師や家庭によって異なるため、今後の基礎データとして、現状の母子健康手帳記載から参照しうる情報とその内容について、一般的な紙の母子健康手帳確認するパイロットスタディを計画し開始した。4）診療ガイドラインの作成と更新は、EBM 普及推進事業（Minds）の手法に則ったライソゾーム病診療 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。現在作成中の GL では、“Up to date, evidence based, user friendly” なライソゾーム病診療 GL の作成を目指している。副腎白質ジストロフィー 診療ガイドラインの作成は初年度に全ての原稿のとりまとめ作業は終了し、2 年目にあたる次年度に発刊する予定である。ポンペ病診療ガイドラインは、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 に則って実施している。推奨文準備、解説文までは完了し、2024 年度に推奨度決定の投票を行う。また、2023 年 1 月 20 日に市民公開フォーラムを開催し、本研究班の成果等を情報発信した。

研究分担者氏名：

衛藤義勝（一般財団法人脳神経疾患研究所先端医療研究センター&遺伝病治療研究所・センター長）、酒井規夫（大阪大学・大学院医学系研究科保健学専攻成育小児科学・特任教授）、村山圭（順天堂大学・大学院医学研究科難治性疾患診断・治療学・教授）、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）、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）、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）、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）、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・大学院生命科学研究部小児科学講座・教授）、濱崎考史（大阪公立大学・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（慶応義塾大学・医学部・専任講師）、大友孝信（川崎医科大学・分子遺伝医学・教授）、小林正久（東京慈恵会医科大学・小児科・准教授）、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・医学部臨床検査医学・教授）、守田雅志（富山大学・学術研究部薬学・和漢系分子細胞機能学・准教授）、笹井英雄（岐阜大学・大学院医学系研究科・特任准教授）、野口篤子（秋田大学・医学部医学科・講師）、瀬戸俊之（大阪公立大学・大学院医学研究科臨床遺伝学・准教授）、衛藤薫（東京女子医科大学附属足立医療センター・医学部・講師）、伊藤孝司（自治医科大学・医学部・客員教授）、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) 難病プラットフォームを活用した患者登録とDBの構築、(2) 患者登録制度の新薬治験に対する活用、(3) 早期診断体制の確立、(4) 診療ガイドラインの作成と更新を行う。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) 難病プラットフォームを活用した患者登録とDBの構築、(2) 患者登録制度の新薬治験に対する活用、(3) 早期診断体制の確立、(4) 診療ガイドラインの作成と更新の4項目について検討する。

(1) 難病プラットフォームを活用した患者登録とDBの構築

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

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

今年度はさらにムコ多糖症I/II型, GM2ガングリオシドーシス, ムコリピドーシスをEDC策定に追加し、また患者登録を開始する。

(2) 患者登録制度の新薬治験に対する活用

現在、我が国でAMED資金などで開発が進む遺伝子治療の治験・臨床研究に対して、コントロールとなる臨床データ取得、プロトコル作成、患者リクルートなどにおいて支援し、開発の促進に繋げる。

どのような支援が必要か MPSII/ NPC/ GM2

① 各治験での基本となるデータ取得
コントロール群 (非投与群、比較対象群) に求められる検査所見や診療情報 (酵素活性やバイオマーカー、典型的な症状など) を列挙し、それをレジストリの調査項目に反映させていく。

(方法)

- ・ 各治験チームでの調査検討 (検査項目、臨

床所見項目の選定)

- ・レジストリチームとの連携

②臨床プロトコルの作成支援: 基本的なプロトコル作成支援

(方法)

- ・各治験チーム責任者がたたき台を作ったうえで調査検討
: 期間, inclusion/exclusion criteria, end pointなど。先行治験 (論文) も参考にする
- ・各種ガイドライン準拠、安全確保の対策 (小児用・成人用)
- ・その他PMDAから指摘されたポイントなど

③患者リクルート支援: 各グループで必要な人数の想定

(方法)

- ・各治験チームでの調査検討 (候補患者リスト、臨床情報、治験実施施設の選定)
- ・新生児スクリーニングチームとの連携 (診断された患者への対応)
- ・診断システムチームとの連携 (診断された患者への対応)

(3) 早期診断体制の確立

3-1 LSD/PDに対する新生児スクリーニングの実施状況の把握とコンセンサスの形成

LSD/PDの新生児スクリーニングの実績のある地域や団体を対象にアンケート調査を行った上で、そのデータを取りまとめていく。

実際のアンケートは【資料1】の通りである。

3-2 診断相談システムの利活用

ライソゾーム病の一部では酵素補充療法やシャペロン療法、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ために診断までに時間がかかるケースも多い。ライソゾーム病の診断は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側面もあり、確定診断には疾患専門医による判定が必要なケースも多い。

本研究では、ライソゾーム病の速やかで適切な診断を提供するための疾患専門医による診断相談バックアップ体制を構築し、Web会議などのIT技術を用いた速やかな診断体制を提供することを目的とする。さらに、その相談情報を解析し、効率の良い診断 (拾い上げ) や啓発に利活用する。先行研究で検討したWeb相談システムをブラッシュアップし、研究班のWebサイトを通じて提供する。相談情報を研究データとして蓄積し、解析する。

3-3 健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発

健康診断総合サポートアプリの製作会社とタイアップをし、健診データと問診結果よりファブリー病患者が疑われる人を抽出するアルゴリズムを作成する。

本年度は、ファブリー病の専門医の中でディスカッションを行いファブリー病診断する問診項目を抽出した。また、健診データを蓄積したモバイルデ

ータから、ファブリー病を疑わせる項目と基準を検討している。これによって、健常の人から網羅的にファブリー病が疑われる人をデジタル的に抽出することが期待できる。

3-4 健診情報をもとにした稀少疾患患者の新規拾い上げ手法に関する研究

健診情報として、母子健康手帳に注目し解析する。母子健康手帳の記載データについて、乳幼児健診の記載について解析調査を行う。さらに、調査項目について、川崎医科大学大友孝信教授、成育医療研究センターの福原康之博士とともに検討中である。さらに本研究班の他の分担研究者と連携し、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を計画中である。

本年度は、これまでに浮き彫りになった問題点を取りまとめ、LSD/PDの診療と母子健康手帳での関連を検討した。必ずしも情報の解析のみが本システムの解決とはならず、診療可能な医療機関と、家族を結ぶ新たな手法も重要である。

(4) 診療ガイドラインの作成と更新

先行研究でムコ多糖症 (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、ニーマンピック病C型 (NPC)、MPSIVA型のGLを作成した。2023年度からは、副腎白質ジストロフィー、ポンペ病、ムコ多糖症II型のガイドラインの改訂を行っていく。

1) ライソゾーム病診療GL更新 対象疾患

副腎白質ジストロフィー (ALD)

ポンペ病

ムコ多糖症II型 (MPSII)

2) 診療GL作成組織

GL統括委員

GL作成全体の制御。

GL作成委員

CQの決定、執筆を行う。

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の評価を行う。

3) GL作成のロードマップ

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

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

推奨作成

診療GL草案作成

外部評価

パブリックコメント募集

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

本厚労省研究班作成のGLは、先天代謝異常学会との共同編集により、学会の査読・承認や、外部評価、パブリックオピニオンを受け、学会編集、厚労省研

究班監修・編集のGLとして発刊する。その後、本研究班からMindsにGL公開後評価を依頼し、Minds収載GLとして選定された後、Mindsホームページに公開される

(倫理面への配慮)

(1) 難病プラットフォームを活用した患者登録とDBの構築

難病プラットフォームは、患者の個人情報を含むデータ蓄積を行なうことが可能となるようセキュリティーが設計されている。本登録事業の実施にあたっては京都大学の中央倫理委員会による審査承認を得ており、実施施設の施設長承認を得た上で実施している。

(2) 患者登録制度の新薬治験に対する活用 該当なし

(3) 早期診断体制の確立

3-1 LSD/PDに対する新生児スクリーニングの実施状況の把握とコンセンサスの形成

遺伝情報を含む個人情報は、関連法令・ガイドラインを遵守し、適切な取り扱いを行う。

3-2 診断相談システムの利活用

相談情報の蓄積については、研究として倫理承認を得て行う。川崎医科大学の中央倫理審査委員会承認された研究計画を基本とし、実施施設の施設長承認を得て実施する。

3-3 健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発

本研究は、健診データを蓄積したモバイルデータを活用する臨床研究を実施する。臨床研究の実施にあたり、研究班が業務委託したCROと連携しながら、モバイルデータ活用のための手続き等を慎重に検討し、実施にあたっては、該当する倫理審査委員会の承認を得た上で実施する。

3-4 健診情報をもとにした稀少疾患患者の新規拾い上げ手法に関する研究

(4) 診療ガイドラインの作成と更新

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。

C. 研究結果

(1) 難病プラットフォームを活用した患者登録とDBの構築

難病プラットフォームの倫理について、京都大学の中央倫理審査委員会にて令和3年11月19日に承認を受けている。

患者登録の方法については、基本的に、難病プラットフォームから提供されたひな形に従い他指定難病チームと同一の手法により行われるが、当初のひな型では、紙媒体を介した登録となっていたものの、ポンペ病のデータをPMSに活用するべくPMDAに対面助言を求めた際、レジストリの質、すなわちデータの信頼性について、医療データの真正性、見読性、保存性を担保すること (信頼性通知Q&A) とされ、キュレーターが登録票・調査票の記載内容を修正する現在の登録方法は、レジストリ保有者側の担当者が原資料を修正することになるため、受け入れられ

ない。データの信頼性確保の観点から、本来、登録票、調査票を記入した医師等が修正する手順とする必要があると指摘された。これを受けて、主治医等が直性入力できるよう、京都大学の中央倫理審査委員会に変更申請した。併せて、GM2ガングリオシドーシスとムコリピドーシスの2疾患を追加した。また、MPSI. II型がEDCに実装され、患者登録を開始した。

(2) 患者登録制度の新薬治験に対する活用

ムコ多糖症II型 (MPSII)

自然歴：論文調査、患者レジストリ（難病プラットフォーム、JASMin）との連携

臨床プロトコル、患者リクルートもAMED研究班と連携して行う。

2026年度には治験届を提出する目標

GM2ガングリオシドーシス

自然歴：論文調査、患者レジストリ（難病プラットフォーム、JASMin）との連携

難病プラットフォームはNPCのものを参考に制作し、病型・診断基準は独自の項目を構築している

2026年春までに治験届を提出する目標

NPC（ニーマンピックタイプC）

自然歴：論文調査、患者レジストリ（難病プラットフォーム、JASMin）との連携

難病プラットフォームのEDCは完成している

現状はベクター再開発に入り、2026年春までに治験届を提出する目標としている

(3) 早期診断体制の確立

3-1 LSD/PDに対する新生児スクリーニングの実施状況の把握とコンセンサスの形成

2023年度、アンケートを配布の上、結果の解析を行った。2024年度中に取りまとめを行い、課題を抽出し検討を進める。

3-2 診断相談システムの利活用

これまで個別に受けてきたWeb診断相談を継続し、特に問題なく施行できることが確認できた。また分担研究者の施設で他機関共同研究を立ち上げ、相談症例のデータを蓄積する倫理承認を得た。

3-3 健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発

2023年度は、健診データを蓄積したモバイルデータから、ファブリー病を診断するアルゴリズムを構築することが目標となる

1つ目として、ファブリー病の専門医の中でディスカッションを行いファブリー病診断する問診項目を抽出した。2つ目として、健診データを蓄積したモバイルデータから、ファブリー病を疑わせる項目と基準を検討している。

3つ目としてモバイルアプリから、同意を取って希少疾患であるファブリー病を抽出することは、日本で初めてのことであり、倫理面などに慎重に配慮する必要があると考える。そのために、同意取得方法などに、十分にディスカッションをした。

3-4 健診情報をもとにした希少疾患患者の新規拾い上げ手法に関する研究

初年度である令和5年度には、母子健康手帳の記載

内容、あるいはその程度は健診で担当した医師や家庭によって異なるため、今後の基礎データとして、現状の母子健康手帳記載から参照しうる情報とその内容について、一般的な紙の母子健康手帳確認するパイロットスタディを計画し開始した。現在収集中である。

本研究の遂行において電子母子手帳の解析への倫理問題などを検討した。電子母子手帳は、アプリの提供をする自治体、運営をする企業、データの入力者など、記載内容の所有者・所有権限の所在が複雑である。倫理委員会への提出に先立ちデータの所有について問題点を整理した。CRO企業などからも助言をいただいた。

来年度にむけ、電子化された母子健康手帳の特質として情報の送信あるいは回答を得ることが可能な双方向性がある特質がある。稀少疾患のキーとなる症状についてアンケートとして、調査を行い疑いのあることがあれば、医療機関を紹介する取り組みを検討することを計画しており、現在準備中である。

これらの母子健康手帳データとアンケート調査で注目すべき症状のまとめを作成した。拾い上げに必要な文言とその症状を時間軸にあわせて抽出するためには、ナラティブな症状の表現が重要であり、その検討も開始した。たとえば、関節の拘縮にともなう症状は、年齢にあわせ医療と家庭とが共通に理解しうる表現は変わる。例えば肩関節の拘縮は幼児期であれば、頭に手が届きにくい、あるいは、苦手な手遊びなどから読み取る工夫が必要であり、学童期になれば、バンザイができない、シャツの脱ぎ着がしにくいなどで確認される。股関節では、年少時では、おむつの着脱などで気づく可能性があるが、年長児では、かけっこが遅い、特徴的な歩行の姿勢など、注目する記載や質問を変更することが重要と考えられる。本研究班全体での情報交換をすすめており、より適切な表現について準備をしている。

(4) 診療ガイドラインの作成と更新

1. 改訂GL作成組織

1) GL統括（委員長 福田冬季子、石垣景子）

2) ポンペ病

（作成委員長 石垣景子 副委員長 福田冬季子）

3) ALD（作成委員長 下澤伸行）

4) MPSII

（作成委員長 小須賀基通、副委員長 濱崎考史）

各ガイドラインの作成委員（各GL 約10名）、SR委員（各GL5～10名）が協力して作業を実施している。

2. GL作成

1) CQの選定

CQ（前景疑問：意思決定に関する疑問）として設定したものについてSRを実施。Background Question（BQ）と設定したものについてはエキスパートオピニオンを取り入れ記載する方針としている。

GPS（Good Practice Statement：診療上重要度の高い医療行為について、新たにSRを行わなくとも、明確な理論的根拠や大きな正味の益があると診療GL作成グループが判断した医療行為を提示するもの）としての取り扱いも考慮している。

2) 推奨の決定

ライソゾーム病GLでは、エビデンス総体の評価は、ランダム化比較試験（RCT）の論文が極めて限られているため、多くのCQで定量的統合（メタアナリシス）はできない。このため、定性的SRを行い、エビ

デンスに基づいて推奨を決定している。

作成中のGLでは、推奨の決定プロセスの透明性を高くするための手法の1つであるGRADE Grid

(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Grid) をCQによって採用し、Evidence-to-Decision (EtD) frameworkを使用している。

EtD frameworkでは、問題、望ましい効果、望ましくない効果、エビデンスの確実性、価値観、効果のバランス、費用対効果、必要資源量、容認性、実行可能性の評価基準項目がある。エビデンスに関しては、リサーチエビデンスだけでなく、追加的考察として、日常的に収集されたデータには、診療ガイドライン作成グループのメンバーの臨床的な経験なども記載し、推奨度の決定は、エビデンスの強さをもとにし、臨床的有用性の大きさ・有害事象なども踏まえて委員会で議論を尽くし投票により決定する。

3) GLの透明性の確保とGLの公開と普及

利益相反(COI)や研究費について記載し、十分に透明性を確保している。作成の厳密さは作成過程を明確に示すことで、明らかにする。

GLの公開と普及については、本年度は研究班主催の市民公開フォーラムで、ALD診療ガイドラインについてGL作成委員長が紹介した。学会などで広く紹介する計画である。

4) 各ガイドライン作成

各ガイドライン作成の詳細は、作成委員長の報告書を参照されたい。ALD、ポンペ病GLは2024年度の完成を目指している。

① 副腎白質ジストロフィー診療GLの更新

副腎白質ジストロフィー診療GL2017の更新であり、4つのCQを含む。本邦初のSRに基づくGLとなる。

② ポンペ病診療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世代の酵素製剤や新生児スクリーニングに対応する。

③ ムコ多糖症II型 (MPSII) GLの更新

MPSII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) に対応する。

3. 学会編集GLの発刊とMinds掲載GLとしての選定

「ニーマンピックC病診療ガイドライン2023」(先天代謝異常学会編集、2019年厚労省研究班監修・編集)がMindsにより選定され、2024年 Mindsホームページに公開された。

4-1 副腎白質ジストロフィー

作成委員会において概要、BQ、CQ、SRダイジェスト、最新のトピックスの原稿取りまとめは終了し、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020に準じて原案作成作業を進めている。次年度に日本先天代謝異常学会と日本神経学会の共同編集での発刊を予定している。

4-2 ポンペ病

CQを計12、BQを計8、全部で20のクエスチョン設定を行った。全てにキーワードを設定し、一次、二次文献検索を行い、SRを開始した。また、二次文献検索後にSRを開始した。2023年12月の段階で、全CQ、BQに推奨文、Q&Aの回答文が完成した。その後、202

4年の4月下旬を目安に解説文の準備を開始した。今後の予定として、2024年度に推奨文の投票を行う。

(5) その他

・2024年1月20日、市民公開フォーラムを開催し、本研究班の成果等を情報発信した。

D. 考察

(1) 難病プラットフォームを活用した患者登録とDBの構築

ライソゾーム病の5疾患(ポンペ病、NPC、MPSI、II型、GM2ガングリオシドーシス、ムコリピドーシス)に関する患者登録が可能となる倫理承認を得た。うち、3疾患(ポンペ病、NPC、MPSI、II型)はEDC上の実装を完了した。今後は患者情報の入力を進めていくことにより、疾患の自然歴や国内患者の診療状況の把握が可能になると思われる。またライソゾーム病、ペルオキシソーム病の多数疾患を対象とする本研究班のレジストリにおいて、EDC構築は最初の基盤であるが、その構築にはかなり高額な費用を要するが、今年度行ったすでに作成した疾患のEDCに最小限の項目追加を行うことにより、ある程度の追加料金でのEDC作成が可能になり、今後の他疾患のEDC作成の参考になると考えられた。今後、このデータ入力作業をいかに推進していくかが今後の課題と考えられる。

(2) 患者登録制度の新薬治験に対する活用
それぞれの疾患別に必要とされる支援の内容は異なり、それぞれの支援体制を構築した。

(3) 早期診断体制の確立

3-1 LSD/PDに対する新生児スクリーニングの実施状況の把握とコンセンサスの形成

LSDの濾紙血を用いた新生児スクリーニングは、酵素活性を測定する検査である。これまでの新生児スクリーニングは代謝産物を定量して測定する検査であり、検査法として異なってくる。これまでLC/MSMSや蛍光法などを用いて多くの症例が確定診断されてきている。一方で酵素活性が低下しても症状が出現しない遺伝子多型(pseudodeficiency)が一定数存在しており、これらは遺伝学的検査やウロン酸定量を行わないと判別できない。こうした状況を各地のスクリーニングでどのように対応しているのか、その実情を把握する必要がある。

新生児スクリーニングの際に重要になるのは精密検査や確定診断後の治療などを担うフォローアップ体制の構築である。ライソゾーム病の診療ネットワークは本研究班でも課題の一つとして取り組んできている。新生児スクリーニングにおいてフォローアップ体制の課題についても取り上げていく予定である。

3-2 診断相談システムの利活用

症例相談のシステムは稼働できるが、Web入り口の整備、病歴シート(作成済み)のアップデート、実際に相談が増加した際の対応などを検討していく必要がある。先行研究で構築したライソゾーム病の地域拠点病院との連携や、他の課題(電子母子手帳情報の活用など)との連携についても話し合いを開始している

が、具体的なビジョンを定め進捗していく必要がある。

3-3 健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発

本研究のように健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発することは、世界でもはじめとの試みである。そのために、倫理面などを配慮しながら慎重に進めている段階である。

ただし、本研究が実現できれば、健常の成人から網羅的にファブリー病が疑われる人をデジタル的に抽出することが期待できるために、とても意義の高い研究であると考ええる。

3-4 健診情報をもとにした稀少疾患患者の新規拾い上げ手法に関する研究

本研究でのターゲットとしてムコ多糖症I型、II型を念頭に検討を深めた。当研究班のほかの班員とともに密に連絡を取り、これまでの患者レジストリあるいは、専門家としての経験をもとに、患者拾い上げのキーとなる症状について検討をしている。今後のさらなる検討が必要であるが、研究の初年度として、解析にむけた準備をすすめることができおり、おおむね予定にそって進んでいる。電子母子手帳システムの利用については、個別の家族からの同意とともに、開発企業の協力、同システムを利用する自治体の理解が必要と考えており、現在までに企業の協力を得られており、自治体との連携をめざしている。

(4) 診療ガイドラインの作成と更新

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。現在作成中のGLでは、“Up to date, evidence based, user friendly” なライソゾーム病診療GLの作成を目指している。

Up to dateの視点から、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の更新作業が進んでいる。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。

evidence basedの視点から、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してきた。

現在作成中のガイドラインにおいても、リサーチエビデンスが極めて少ない課題もあるため、EtD frameworkを用い、リサーチエビデンスだけでなく、追加的考察として、日常的に収集されたデータには、診療ガイドライン作成グループのメンバーの臨床的な経験なども記載し、推奨度の決定する方法を採用した。このGRADE Gridは、現在ガイドライン作成において、国際的に透明性の高い方法とされている、希少疾患や難病のガイドラインにも有用な評価システムであると考えられる。

user friendlyの視点から、対象疾患が希少疾患であるため、教科書的な内容や、背景疑問、GPS (Good Practice Statement) を含むことにより、対象疾患を専門としない臨床医にとっても有用性が高いGLとなると考えられ、多くの基本的な内容を含むGL

としている。ライソゾーム病に対し遺伝子診断が保険適応され、遺伝子診断へのアプローチが簡素化された。また、ライソゾーム病を含む新生児拡大スクリーニングが各地で広がっており、ライソゾーム病がより早期に診断され、未診断例の診断や家族検索により診断される症例が増加することが見込まれる。そのため、ライソゾーム病を専門とする医師のみでなく、初めてライソゾーム病を診療する臨床医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。

今後も、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進むことにより、ガイドラインの更新が必要になるため、研究班が対応する必要がある。

E. 結論

(1) 難病プラットフォームを活用した患者登録とDBの構築

ライソゾーム病の5疾患 (ポンペ病、NPC、MPSI、II型、GM2ガングリオシドーシス、ムコリピドーシス) に関する患者登録が可能となる倫理承認を得た。うち、3疾患 (ポンペ病、NPC、MPSI、II型) はEDC上の実装を完了した。

(2) 患者登録制度の新薬治験に対する活用
各疾患の研究開発で今後もそれぞれの支援継続が必要であり、近い将来の治験に繋げていく。

(3) 早期診断体制の確立

3-1 LSD/PDに対する新生児スクリーニングの実施状況の把握とコンセンサスの形成
LSD・ALDの拡大新生児スクリーニングは早期診断・早期治療に大きく貢献することが見込まれるものの、現状と課題の整理を行うことが重要である。

3-2 診断相談システムの利活用

先行研究から引き続きライソゾーム病の診断相談システムを構築し、限定的ではあるが稼働させていく。今後利活用に向けた取り組みを加速させていく。

3-3 健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発

健康診断記録からのファブリー病患者検索ツールの開発について、臨床研究計画の立案を行った。今後、必要な倫理申請等を進めていく。

3-4 健診情報をもとにした稀少疾患患者の新規拾い上げ手法に関する研究

令和5年度は、母子健康手帳から注目すべき情報をまとめ将来の患者拾い上げに資するパイロット研究を開始した。従来からの紙の母子健康手帳を用いたプレリミナリーな検討を開始し、この成果から注目すべき症状や医療者と家族とが理解しやすい表現や症状に注目し、これらをもとにさらなる調査を継続する。令和6年度、7年度には、電子化された母子健康手帳情報をつかった本検証の実証と、より積極的な疾患の啓発と診断契機となることをめざし検証を行う。

(4) 診療ガイドラインの作成と更新

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。

副腎白質ジストロフィー診療ガイドラインの作成は初年度に全ての原稿のとりまとめ作業は終了し、2年目にあたる次年度に発刊する予定である。

ポンペ病診療ガイドラインは、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に則って実施している。推奨文準備、解説文までは完了し、2024年度に推奨度決定の投票を行う。

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

特願2019-002674

Hunter症候群の遺伝子治療に使用されるベクタープラスミド、レンチウイルスベクターシステム、細胞、及び、細胞製剤 2019年1月10日出

特許取得

特願2022-538046

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

※健康危険情報 なし

【資料1】ライソゾーム病（LSD）/副腎白質ジストロフィー（ALD）の拡大新生児スクリーニングの実施状況に関する調査アンケート用紙

**ライソゾーム病(LSD)/副腎白質ジストロフィー(ALD)の
拡大新生児スクリーニングの実施状況に関する調査**

ご記載年月日 年 月 日

ご記載者氏名：〆
ご所属名：〆
貴施設の所在地：（ ）都・道・府・県
メールアドレス：〆

各種新生児スクリーニングの実施状況等についてお聞かせください。

- LSD/ALD新生児スクリーニングについてあてはまる方に○をつけてください。
実施している（ ）→引き続き以下の質問をご回答ください。
実施していない（ ）→以下 質問 2、8、7(1)～(3)のみご回答ください。
- 現行の新生児スクリーニング(タンデムマス等)の検査実施施設はどこですか？
()
- LSD/ALD新生児スクリーニングの検査実施機関は2.でご記入いただいた現行の新生児マスキング検査施設と同一施設ですか？当てはまる方に○をつけてください。→（同じ・別施設）
別施設の場合名称をお書きください。
()
- LSD/ALD新生児スクリーニングの実施主体をお聞かせ下さい。(大学・医療機関・各種法人等)
()
- LSD/ALD新生児スクリーニング検査費用の対価について当てはまるものに○をつけてください。
() 公費補助あり
→ 償額について：（ ）全額 （ ）一部
地域について：（ ）都道府県内全域 （ ）一部の市町村
() 公費補助なし
→ （ ）受検者負担 （ ）研究費
() その他：_____

・ここからはLSD/ALD新生児スクリーニングの検体・検査・結果に関してお聞かせください。

8. LSD/ALD新生児スクリーニング実施項目に○をつけてください。

ボンベ病・ムコ多糖症Ⅰ型・Ⅱ型(男・女)・ⅣA型・ⅣB型・Ⅴ型・ゴーシェ病
 ファブリー病(男・女)・副腎白質ジストロフィー(男・女)・重症複合免疫不全症(SCID)
 腎性骨萎縮(SMA)・その他()

9. LSD/ALD新生児スクリーニング検査に用いる紙血について当てはまる方に○をつけてください。

現行の新生児スクリーニングに用いる紙血と(同じ検体を使用・新たな検体採取)

10. 各検体の検査方法をお教えてください。

LSD: タンデムマス法(LC-MS/MS・MS/MS)・蛍光酵素活性測定法(AM)・キット

その他()

ALD: タンデムマス法(LC-MS/MS・MS/MS)・その他()

SCID: qPCR法・その他()

SMA: qPCR法・その他()

11. 各検査項目のカットオフ値を教えてください。

(途中で変更となった場合、変更前後の値、何年から変更が記載ください。)

	カットオフ値	単位	変更ありの場合いつからいつになったか
NPSⅠ (IDUA)			
NPSⅡ (IDS)			
NPSⅣA (GALNS)			
NPSⅤ (ARSB)			
NPSⅥ (GUSB)			
Pompe (GAA)			
Fabry (GLA)			
Gaucher (GBA)			
ALD (COG-0-LCP)			
その他			

12. 判定基準(カットオフ値)はどのように決定されたかお聞かせください。

()

13. LSD/ALD 拡大新生児スクリーニングを開始した時期はいつですか。

(未実施疾患に関しては空欄のままで結構です。)

ボンベ病 年 月 ゴーシェ病 年 月

ムコ多糖症Ⅰ型 年 月 ファブリー病 年 月

Ⅱ型 年 月 ALD 年 月

ⅣA型 年 月

Ⅴ型 年 月

Ⅵ型 年 月

14. 以下の質問にあてはまる人数をLSD/ALDの各疾患別に表に記載ください。

(未実施疾患に関しては空欄のままで結構です。)

A. 拡大スクリーニング受検者数

B. 初回検査で再検査となった症例数

C. 再検査などを経て精密検査となった症例数

D. 検査にて診断に至った症例数

E. 検査にて偽陽性と診断された症例数

※実施期間: 同年4月～翌3月で集計してください。年度途中から開始した場合は開始年の年度に

含めてください。(例えば2018年3月開始の場合は2018年度に含める)

①ボンベ病

年度	A. 受検者数	B. 初回再検査	C. 要精密検査	D. 診断数	E. 偽陽性数
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人

②ムコ多糖症Ⅰ型

年度	A. 受検者数	B. 初回再検査	C. 要精密検査	D. 診断数	E. 偽陽性数
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人

③ムコ多糖症Ⅱ型

年度	A. 受検者数	B. 初回再検査	C. 要精密検査	D. 診断数	E. 偽陽性数
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人
年度	人	人	人	人	人

主催：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
「ライソソーム病、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
早期診断・早期治療を可能とする診療提供体制の確立に関する研究」（奥山班）

第10回市民公開フォーラム

参加無料
要参加登録

Program <総合司会> 福原 康之（国立成育医療研究センター）

13:30 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）
来賓ご挨拶

第1部 《奥山班研究概要2023》

13:40 座長 衛藤 義勝（一般財団法人脳神経疾患研究所/東京慈恵会医科大学）
演者 奥山 虎之（国立成育医療研究センター/埼玉医科大学）

《副腎白質ジストロフィー診療ガイドライン作成の意義と進捗状況》

座長 福田 冬季子（浜松医科大学）
演者 下澤 伸行（岐阜大学）

《質疑応答》

14:45 < 休憩 15分 >

第2部 《デジタルデバイスを活用した早期診断体制の構築をめざして》

15:00 座長 酒井 規夫（大阪大学）

- ・健康診断記録アプリからファブリー病患者検出のためのツール開発
山川 裕之（慶応義塾大学）
- ・小児希少疾患の早期診断をめざす手のひらからの新しい視点
右田 王介（聖マリアンナ医科大学）
- ・患者保護と情報利用による研究推進のバランスを考える
デジタル技術の利活用で「希少疾患の早期発見と診断につなげる」ために
谷田 隆（株式会社ファルフィールド）

15:45 《総合討論》

16:25 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）

●日時：2024・1/20（土）13:30～16:30
●会場：ステーションコンファレンス東京 6F
●開催：現地とWEBによるハイブリッド開催

会場案内
〒100-0005
東京都千代田区丸の内1-7-12
サビアタワー6F
TEL:03-6888-8080（代表）FAX:03-6888-8061
<https://www.tstc.jp/tokyo/access.html>

事前参加登録
【締め切り】
1月12日（金）

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://lsdpd10.umin.jp/>

・J R 東京駅日本橋口直結
新幹線日本橋口改札徒歩1分
八重洲北口改札徒歩2分
・東京メトロ東西線大手町B7出口直結

お問い合わせ：国立研究開発法人国立成育医療研究センター遺伝診療センター 奥山班研究班事務局
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 Mail: LSDPD-secret@nochd.go.jp