

200936097A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症）、
尿素サイクル異常症（CPS1、OTC 欠損症）、肝型糖原病の新規
治療法の確立と標準化に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀川 玲子

平成 22（2010）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症）、
尿素サイクル異常症（CPS1、OTC 欠損症）、肝型糖原病の新規
治療法の確立と標準化に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀川 玲子

平成 22（2010）年 3 月

目次

I 総括研究報告

1. 有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症(CPS1、OTC欠損症)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究 1
国立成育医療センター第一専門診療部内分泌代謝科 堀川玲子

(資料) 代謝性疾患有病者数全国疫学調査用紙

有機酸代謝異常症・尿素サイクル異常症・肝型糖原病二次調査用紙

先天性代謝異常症における(生体)肝移植 適応基準の提言

先天性代謝疾患の周術期管理:透析について(案)

生体肝移植後の術後感染管理(案)

合同研究発表会プログラム

II 分担研究報告

1. 実態調査, 適応判定・周術期管理の診療指針作成に関する研究 42
国立成育医療センター第一専門診療部内分泌代謝科 堀川玲子
2. 代謝性疾患に対する肝移植治療 47
国立成育医療センター第二専門診療部移植外科 笠原群生
3. 生体肝移植適応判定基準・周術期管理診療指針の検討 52
福井大学医学部看護学科 重松陽介
4. プロピオン酸血症患者における晩期合併症について 55
東北大学大学院医学系研究科小児病態学 大浦敏博
5. プロピオン酸血症に対する生体肝移植の効果と中期予後に関する研究 59
京都大学医学研究科発達小児科学 依藤亨
6. 有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化の研究
—実態調査— 62
熊本大学医学部附属病院小児科 中村公俊
7. 先天代謝異常疾患における生体肝移植の周術期の感染予防の研究 64
国立成育医療センター第一専門診療部 齊藤昭彦

8. 周術期管理の診療指針作成	67
国立成育医療センター第一専門診療部 伊藤秀一	
9. 摘出肝を用いた細胞バンク・合併症としての脂肪肝・NASH 進展機序の解明	70
国立成育医療センター研究所生殖医療研究部 梅澤明弘	
III 研究成果の刊行に関する一覧表	72
IV 研究成果の刊行物・別刷	79
V 平成 21 年度研究者名簿	142

有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症）、
尿素サイクル異常症（CPS1、OTC 欠損症）、肝型糖原病の新規
治療法の確立と標準化に関する研究

平成 21 年度

I 総括研究報告書

有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症(CPS1 欠損症,OTC 欠損症)、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究

研究代表者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科医長

研究要旨

内科的治療でのコントロールが困難で予後不良であり外科的治療法の対象となる先天代謝異常症のうち、本邦で生体肝移植治療実績のある有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症(CPS1 欠損症, OTC 欠損症)、肝型糖原病に限定して、その診療実態の把握を行い、外科的治療(生体肝移植、将来的には肝細胞移植も含む)の適応基準の提言、周術期診療指針の原案を作成した。また、基礎的研究として疾病 DNA・細胞バンク登録を行い、合併症進展の機序解明等臨床研究のバックアップを行う体制を整備した。

研究分担者

笠原群生 国立成育医療センター移植外科医長
重松陽介 福井大学医学部看護学科教授
大浦敏博 東北大学大学院医学系研究科臨床教授
依藤亨 京都大学医学研究科発達小児科学講師
中村公俊 熊本大学医学部小児科講師
斉藤昭彦 国立成育医療センター感染症科医長
伊藤秀一 国立成育医療センター腎臓科医長
梅澤明弘 国立成育医療センター研究所
生殖医療研究部部長

A. 研究目的

先天代謝異常症は、アミノ酸・糖質・脂質の代謝異常により、成長発達障害、重症型では致死的となりうる代謝発作を来す疾患群である。いずれの疾患も内科的治療で治癒は図れず、多くの疾患で厳密な食事療法が必須で、患者及び家族の QOL は不良であり、食事療法による脂肪肝や肝線維化が生じるジレンマを有する。近年一部の先天代謝異常症で、新規外科的治療として肝移植(本邦では生体肝移植)が施行され、生命予後の著しい改善が見られるようになり、身体的・神経学的予後の改善も期待されるようになった。一方で移植治療実態は十分に把握されておらず、治療法としては未だ確立していない。

そこで本研究は、先天代謝異常症の新規外科的治療法を確立することで患者の生命予後や QOL 改善を図ることを目的とし、内科的治療でのコントロールが困難で予後不良であり外科的治療法の対象となる先天代謝異常症のうち、本邦で生体肝移植治療実績のある有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症(CPS1 欠損症, OTC 欠損症)、肝型糖原病に限定して、その診療実態の把握を行い、外科的治療(生体肝移植、将来的には肝細胞移植も含む)の適応基準、周術期診療指針の確立を検討した。また、長期予後評価の体制を整えることで、現行治療や診療指針へのフィードバックを行い、さらに基礎的研究として疾病 DNA・細胞バンク登録を行い、合併症進展の機序解明等臨床研究のバックアップを行うこととした。

B. 研究方法

本研究では、現在本邦で生体肝移植が多く行われている以下の疾患を対象とした。

- 有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)
- 尿素サイクル異常症(CPS1 欠損症, OTC 欠損症)
- 肝型糖原病

疾病・肝移植実態調査、意識調査について、全員

で調査票作成を行い、事務局・解析を堀川・中村が担当した。

疫学指針に則った調査票を作成し、当該疾患について症例数、発症時期、発症年齢、診断方法、重症度、内科的治療内容、栄養摂取の評価、合併症の有無、予後の判定方法、食事療法を調査した。生体肝移植施行例については、移植の適応基準、周術期管理の問題点、予後を調査し、その実態を把握した。

【調査の概要】

一次調査：有病者数全国疫学調査。

二次調査：一次調査で症例有りの施設に対し、以下の二次調査を実施。

- I. 対象疾患症例の実態調査：発症年齢、診断の根拠、臨床症状、治療、予後、医療環境、QOL等
- II. 対象疾患症例の生体肝移植実態調査（移植前・後の臨床所見、治療、QOL等）
- III. 先天代謝性疾患の（生体）肝移植の適応に関する関連分野の医療従事者の意識調査

【調査対象】

全国のベッド数 300 床以上の医療機関（病院、全育機関付属病院、小児専門病院）の小児科、内分泌代謝科、新生児科、遺伝科、神経科、肝移植施行施設の外科（計 1014 診療科）

【対象症例】

1999 年 1 月 1 日～2008 年 12 月 31 日に各診療科を受診した、対象疾患症例。

【方法】

調査期間一次調査 2009 年 5 月 16 日～6 月 3 日

二次調査 2009 年 9 月 5 日～9 月末日

依頼文及び調査票を調査対象となる診療科に送付、疫学調査事務局（国立成育医療センター内分泌代謝科、熊本大学小児科）へ返信し疫学調査事務局において集計

各分担研究者においては、以下のような分担研究課題で研究を行った。

（1）対象疾患における生体肝移植の実態調査・適応に関する提言(案)作成（分担：堀川玲子）

現行生体肝移植について調査票を解析、予後検討から妥当性を検討、個々の症例の適応判定は、現在肝移植適応判定委員会等各施設の基準で判定が行われているが、実態調査を基に判定項目を設定、適応外となる条件を明確にし、画一化が可能か検討、生体肝移植実態調査結果の学会発表を行い、現状における適応の提言(案)を作成した。

（2）対象疾患の実態調査（分担：中村公俊）

調査票による有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の診断名、病型、発症年齢と診断年齢、診断の根拠と検査方法、臨床症状、食事療法や薬物療法などの治療や、肝臓移植の状況、予後などについて調査した。

（3）対象疾患における生体肝移植の適応判定・周術期管理の検討（分担：笠原群生）

国立成育医療センターにおける代謝性疾患の生体肝移植施行例について、適応・周術期の問題点、予後について検討した。

（4）生体肝移植適応判定基準・周術期管理診療指針の検討（分担：重松陽介）

生体肝移植の適応判定における重症度評価や周術期管理のための検査項目を検討するために、9 例の肝移植を受けたメチルマロン酸血症患児の体液（血清・尿・髄液）中の異常代謝産物濃度（MMA、遊離カルニチン・プロピオニルカルニチン（C3）を含むアシルカルニチン）をガスクロマト質量分析（SIM-GC/MS）、タンデム質量分析（MS/MS）にて測定した。

（5）実態調査・生体肝移植適応判定基準・長期予後の検討 -プロピオン酸血症における晩期合併症について（分担：大浦敏博）

本研究の対象疾患であるプロピオン酸血症について、生体肝移植適応検討の症例比較データとして同疾患の長期予後の検討を行った

東北大学病院にてフォロー中の有機酸代謝異常症患者のカルテの記載をもとに後方視的研究を行った。

（6）実態調査・生体肝移植適応判定基準・周術期管理及び長期予後の検討 -プロピオン酸血症に対する生体肝移植の効果と中期予後に関する研究
（分担：依藤亨）

京都大学において、1999年—2002年にかけて生体肝移植を受けた、男児2例、女児1例の重症プロピオン酸血症患児を対象とし、分担研究者による直接の診療、一部診療録からのデータ取得により移植後経過を検討した。

（7）周術期管理の検討 -先天代謝異常患者における生体肝移植の周術期の感染予防の研究

（分担：斉藤昭彦）

国立成育医療センターにおいて過去に行われた先天代謝異常患者に対する生体肝移植の感染症関連のデータを集積し、その現状把握を行った。このデータの後方視的検討より、適切な予防、診断、治療の手段を検討、再考し、患者の予後、死亡率の改善のための指針（原案）作成を行った。

（8）周術期管理の検討 -周術期管理の診療指針作成
（分担：伊藤秀一）

自施設の経験例および文献により、腎合併症、血液浄化療法に関して骨格となる治療項目の選択を行い、血液浄化療法の種類と選択・実施上の注意点、生体肝移植後の腎機能について後方視的検討をおこなった。

（9）摘出肝を用いた細胞バンク・合併症としての脂肪肝・NASH進展機序の解明（分担：梅澤明弘）

肝移植の際、摘出したドナー肝臓の一部は移植された肝組織の機能上の問題、解剖学的理由等により、一部移植に用いられない肝組織が生じる（余剰肝）。国立成育医療センターにてインフォームドコンセントが得られた、前述のヒト余剰肝、および肝移植を受けた先天性代謝性肝疾患の患者から摘出されたレシピエント肝を用い、効率よく正常な機能を保持した肝細胞を分離、培養、凍結保存する方法の開発と、その方法で得られた培養肝細胞の *in vitro* および免疫不全マウスを用いた *in vivo* における特性解析、研究材料として有用な培養肝細胞の寿命延長株の樹立を試みた。

3）周術期管理診療指針原案作成

周術期における栄養、感染症管理、血液透析の適応について、国立成育医療センター診療指針原案を作成した。予防接種・抗生剤・G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）使用等の感染症管理指針作成（齊藤）、移植に関連する免疫抑制の管理指針（笠原）、腎機能評価と血液濾過療法適応の指針作成（伊藤）、疾患に応じた内科的薬物療法と栄養管理指針作成（堀川・大浦・依藤・中村）、血中・尿中有機酸分析による臨床検査データからの管理評価指針作成（重松）を行う。以上を総合し、周術期管理診療指針としてまとめる。

（倫理面への配慮）

本研究においては、すでに健康保険法上で承認されている医療行為や実施するすべてにおいて、患者もしくは保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。

本研究の疾患実態調査は、疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省、平成19年8月16日全部改正、以下「疫学倫理指針」という）を遵守して実施した。本調査の対象には、多施設で診療・診断を受けている例、死亡例が含まれるため、インフォームドコンセントの取得は困難であり、本調査は匿名化された既存資料のみを用いる観察研究であることから、疫学倫理指針『第3の1（2）②イ 既存資料等のみを用いる観察研究の場合』に基づき対象症例からの同意の取得は省略し（同項に基づく情報公開については、「7. 本研究に関する情報公開」参照）、同指針『第4の3（1）研究実施に当たっての措置』に基づき、主任研究者が所属機関外の者から既存資料等の提供を受けて研究を実施することについて国立成育医療センター及び熊本大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

（1）対象疾患における生体肝移植の実態調査・適応に関する提言（案）作成（分担：堀川玲子）

対象疾患における生体肝移植は、意識調査の結

果（78 回答）、なお周知の徹底が必要な段階にあることが判明した。すなわち、生体肝移植の適応になり得ることを知らない医師も多かった。一方、治療法の一つであることを知っていても経験がないため適応についての判断は「わからない」とする医師が多かった。生体肝移植症例については 77 症例の回答を得た。77 症例のうち、5 例が周術期の合併症で死亡した。死因は移植肝不全 3 例、感染症関連 2 例であった。生存の 72 例では、消化器症状や代謝不全回数の著しい改善、食事療法の緩和、成長発達の一部改善/一部増悪阻止がみられ、患者家族共に QOL は著明に改善していた。

（2）対象疾患の実態調査（分担：中村公俊）

一次調査において症例数の把握を全国の 930 施設を対象に行った。さらに二次調査として、一次調査で症例の報告があった施設の担当医を対象とした 201 施設へのアンケート形式による実態調査を行い、103 施設（回答率 51.2%）有機酸代謝異常症 111 症例、尿素サイクル異常症 134 症例、糖原病 130 症例の回答を得た。特に有機酸血症ではメチルマロン酸血症が 51 名(53%)、プロピオン酸血症が 24 名(25%)、尿素サイクル異常症では OTC 欠損症が 76 名(63%)、CPS 欠損症が 10 名(8%)、古典型シトルリン血症が 18 名(15%)、また糖原病では Ia 型 55 名(47%)、Ib 型 10 名(9%)であった。

尿素サイクル異常症において発症時のアンモニア値と予後とを比較すると、発症時のアンモニア値 $600 \mu\text{g/dl}$ 未満の症例では障害なく経過している症例が多かったが、 $600 \mu\text{g/dl}$ 以上の症例では死亡例や障害を伴った症例が増加していた。

（3）対象疾患における生体肝移植の適応判定・周術期管理の検討（分担：笠原群生）

2005 年 11 月から 2009 年 11 月の 4 年で生体肝移植 112 例を実施した。代謝性疾患は 25 例で有機酸代謝異常 11 例 (Methylmalonic academia (MMA) 10 例, Propionic academia (PA) 1 例)、尿素サイクル異常症 8 例 (Ornithin transcarbamylase deficiency (OTCD) 4 例、Carbamyl phosphate synthetase 1 deficiency

(CPS1D) 4 例)、糖原病 (GSD) 1b 4 例、Wilson 病 2 例に肝移植を適応した。頻回の Metabolic decompensation, 著しい QOL の低下、易感染性、および非代償性肝硬変を肝移植適応とした。移植時年齢は 4 か月から 10 歳 8 か月であった。急性拒絶反応にひき続く Acidosis 発作、感染症で MMA 1 例を失った。代謝性肝疾患に対する生体肝移植の患者・移植グラフト生存率は 95.8%であった。

尿素サイクル異常症の移植時年齢は 9.7 ± 9.6 カ月（4 か月～2 歳 9 カ月）、体重 $8.3 \pm 2.1\text{kg}$ ($6.1 \sim 13.0\text{kg}$) と非常に小さい症例が多かった。比較的早期の肝移植適応にも関わらず、当院での OTCD 男児 3 例、CPS1D 3 例においては、頻回の高アンモニア血症発作によると思われる発達遅延を認めた。

糖原病 Ib 4 例においては肝移植後に血糖値ばかりでなく、好中球数も改善を認め G-CSF 使用なく、易感染性も改善した。glucose-6-phosphate-catalytic subunit 3 関与の可能性があり、解析中である。

有機酸血症においては、移植後も原疾患に対する内科治療を継続する必要がある、短期予後は満足すべきものだが、長期予後に関しては未だ結論を得ていない。

（4）生体肝移植適応判定基準・周術期管理診療指針の検討（分担：重松陽介）

血中/髄液中 MMA 濃度、血中 C3 濃度について検討した。術前は嚴重な蛋白制限療法を受けた状態であり、また初期の手術例では血液透析により血中 MMA 濃度が低下させられていた。このような条件下で、髄液中の MMA 濃度は血中濃度と比べ高値を示していた。術後の血中 MMA 濃度については、全身状態が悪く数ヶ月後に死亡した例で術直後より上昇が見られたが、その他の症例では食事療法の緩和と共に上昇する傾向が見られたが、術前の嚴重な蛋白制限下での濃度と比べて、それと同等か低い濃度で推移していた。血中 C3 濃度も同様であった。一方、髄液中濃度は症例によりばらつきはあるものの、低下傾向を見せず、更に上昇する

例も見られた。

（5）実態調査・生体肝移植適応判定基準・長期予後の検討 -プロピオン酸血症における晩期合併症について
（分担：大浦敏博）

プロピオン酸血症長期生存例について経過と予後を検討した。幼児期以降は重篤なアシドーシス発作も認めず、順調な経過であった。しかし、20歳過ぎより視神経萎縮、心筋症、中枢神経系の合併症が出現した。

（6）実態調査・生体肝移植適応判定基準・周術期管理及び長期予後の検討 -プロピオン酸血症に対する生体肝移植の効果と中期予後に関する研究
（分担：依藤亨）

3例のプロピオン酸血症肝移植例の予後を検討した。いずれにおいても、移植前と比較してアシドーシス発作の頻度が激減しており食事療法の緩和も可能となった。その結果、術前に発育抑制の見られた女児1例においては術後成長が改善した。しかしながら、アシドーシス発作は完全に消失したわけではなく、うち2例で1回ずつ移植後もアシドーシス発作を経験した。

3例ともに移植後も血中プロピオニルカルニチン濃度、尿メチルクエン酸の排泄には大きな改善がなく、肝以外でのプロピオン酸代謝産物の産生が続いている。いずれも軽度発達遅滞をきたしているが、現時点で目立った心筋症、錐体外路症状はない。

（7）周術期管理の検討 -先天代謝異常患者における生体肝移植の周術期の感染予防の研究

（分担：齊藤昭彦）

当院での先天代謝異常患者に対する生体肝移植患者は、計25名(女性14名)であり、年齢中央値は26ヶ月(5-128ヶ月)であり、うち24名が生存している。術後細菌感染症28%であったが真菌感染症はなかった。CMV,EBVについての検討も併せて行い、免疫抑制剤との関連を検討した。

術前ワクチン接種については有効性/問題点についてデータを収集を継続している。周術期の感染症管理指針を作成した。

（8）周術期管理の検討 -周術期管理の診療指針作成
（分担：伊藤秀一）

血液浄化療法に関しては、尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症における術前・術後の急性発作時の血液浄化療法は、持続血液透析（CHD）を基本とすべきであることが明らかとなった。腹膜透析や交換輸血では効率が不十分な事が多く勧められず、さらに、一般的な急性腎不全に対する持続血液透析とは条件設定等が大きく異なることが示された。

（9）摘出肝を用いた細胞バンク・合併症としての脂肪肝・NASH 進展機序の解明(分担：梅澤明弘)

先天性代謝性肝疾患の患者から摘出されたレシピエント肝より、肝細胞を分離することに成功した。また得られた肝細胞を培養下で増殖させることにも成功した。具体的には肝移植の際に生じた余剰肝13例の供与を受けた。13例の肝組織の詳細は以下の通りである。メチルマロン酸血症(MMA)のレシピエント肝；1例、CPS1欠損症のレシピエント肝；1例、OTC欠損症のレシピエント肝；1例、アラジール症候群のレシピエント肝；1例、先天性門脈閉鎖症のレシピエント肝；1例、胆道閉鎖症のレシピエント肝；6例、胆道閉鎖症のドナー肝（正常肝）；2例。以上、13例の肝組織より13株の肝細胞の分離に成功した。肝細胞特異的遺伝子のプライマーセットを用いてPCR反応を行った結果、初代培養肝細胞において正常肝細胞特異的遺伝子の発現を確認することができた。また、メチルマロン酸血症(MMA)のレシピエント肝細胞、およびCPS1欠損症のレシピエント肝細胞の寿命延長株作製に成功した。

D. 考察

内科的治療でコントロール困難な先天代謝異常症で、生体肝移植が施行されている疾患についてその有効性を検討し治療の標準化と確立を目指し、実態調査と意識調査を施行してそれに基づいた指針の作成を行った。

全国疫学調査にて本邦における研究対象疾患の有病者概数(診断確定例数)が明らかとな

り、二次調査（個別実態調査）にて、各疾患病型の実態を把握するために十分な症例数が得られた。これらの症例解析により、各診療施設における診断可能な時期や特徴的な臨床症状、治療法の選択、予後などが明らかになった。内科的治療として、本邦未承認薬であるフェニル酪酸、シトルリンの有効性が示された。

生体肝移植施行例の実態調査では、国内移植例の80%近くが網羅され、移植前の臨床所見、患者と家族のQOL、肝移植後の改善の詳細が明らかとなるとともに、術後の疾患特異的合併症（有機酸血症における腎障害等）や長期フォローアップにおける問題点（免疫抑制剤による合併症など）の整理も可能であった。対象疾患の実態把握から、治療選択の妥当性が検証され、次年度以降の治療指針作成に資するデータが得られたほか、長期生存例の症例検討により、移植医療の有無に伴う疾患の経過と移植医療のメリットと問題点も明らかとなった。すなわち、治癒が望めない疾患においては、移植後の内科的治療の在り方を検討する必要がある、晩期合併症の完全な予防が困難であることから、疾患管理上の問題と共に、移植前にこれらを患者/家族に正確に伝える必要背が示された。また、代謝不全無くコントロールされている症例においても、長期的には様々な合併症が出現するため、これらの合併症を移植の有無で比較することも必要になってくると考えられた。

先天代謝異常症の肝移植治療についての意識調査では、肝移植治療の認識が予想以上に低く、適応基準合意形成確立を目指す上で啓発活動が必要なことが判明した。よって、本研究の目的である外科的治療法の適応基準は、「指針」ではなく「提言」とすることとし、「尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、肝型糖原病における肝移植治療指針の作成」堀川玲子, 他 第51回日本先天代謝異常学会（東京, 2009年11月5日）にて中間集計による暫定的提言を発表、生体肝移植治療の周知を図ることが必要と思われた。生体肝移植治療のコンセンサス形成は、症例経験施設や先天代謝異常

症及び（生体）肝移植医療の専門家による者が妥当であると考えられた。

有機酸血症における生体肝移植治療では、生化学的な改善はある程度認められるものの、髄液中のMMA濃度などの改善は見られず、神経学的予後への影響は注意深く観察する必要があると思われた。

生体資料のバンク化は順調に進行しており、今後も細胞バンクの体制を推進していく。

難病を患う患者にとって、新規外科的治療法の有効性、問題点が明らかとなり、適切な治療選択による予後改善がもたらされることは、医療福祉においても、医療経済上も有益であり、社会的貢献は大きい。

先天代謝異常症の生体肝移植治療の多数例がまとまった報告は国際的にも少なく、移植前後の生化学的変化や摘出肝組織の分子生物学的変化の機序検討も含め、今後検討を重ねる予定である。

E. 結論

先天代謝異常症の生体肝移植について、実態を調査し、現行の内科的治療法との比較、生体肝移植に対する意識調査を行った。生体肝移植の適応について、提言（原案）をまとめ、周術期管理の指針を作成した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

別頁記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

3. その他

なし

代謝性疾患有病者数 全国疫学調査

以下の疾患の経験症例数（過去の経験例、死亡例を含む）
をご記入ください。該当症例がない場合は、0名とご記
入の上、ご返送下さいませようお願い申し上げます。

有機酸代謝異常症

メチルマロン酸血症 名
プロピオン酸血症 名
その他 疾患名： 名

尿素サイクル異常症

オルニチントランスカルバミラーゼ 名
その他 疾患名： 名

肝型糖原病

I型 (a, b) 名
その他 疾患名： 名

貴施設名 _____ 科

記載者御氏名 _____

Email: _____
(該当症例がある施設には連絡させていただく場合もあります)

記載年月日 2009年 ____月 ____日

〒157-8535
東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療センター
内分泌代謝科内

疫学調査事務局

診療科 責任者様

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
小児希少難病（先天性アミノ酸代謝異常症等）の新規治療導入状況と実
態の把握及び長期フォローアップ体制の確立研究班
研究代表者 遠藤文夫（熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野）

有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の新規治療法の確
立と標準化研究班
研究代表者 堀川玲子（国立成育医療センター内分泌代謝科）

拝啓

薫風の候、皆様にはますますご健勝のこととお慶び申し上げます。さ
て、今回、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の研
究班が合同で、尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝型糖原病の全国調
査を実施させていただくこととなりました。本調査は、熊本大学および
国立成育医療センターの倫理委員会の承認を得て行い、患者数の推計、
診断・治療・予後の実態を把握し、肝移植をはじめとする新規治療法
の標準化と診療の均てん化をはかることを目的とします。

つきましては、ご多忙中誠に恐縮に存じますが、貴診療科における該
当患者経験数をご記入いただき、**2009年6月3日（水）**までにご返信下
さいませよう、お願い申し上げます。なお、患者数は、過去10年間（1999
年1月1日～2008年12月31日）を目安としますが、それ以前でもご経
験がおありでしたらご記入をお願いいたします。該当患者ご経験ありの
場合、後日二次調査を送らせていただきますので、重ねてご協力をお願
い申し上げます。

ご不明の点がございましたら、下記事務局までお問い合わせ下さい。
敬具

2009年5月

疫学調査事務局：（熊本大学）〒860-8556 熊本市本荘1-1-1
熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野 担当 中村公俊
Tel: 096-373-5191 Fax: 096-366-3471
（国立成育医療センター）〒157-8535 世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療センター内分泌代謝科 担当 吉井啓介
Tel: 03-3416-0181 Fax: 03-5494-7136

尿素サイクル異常症・有機酸血症・肝型糖原病の
全国調査（二次調査）のお願い

診療科 責任者 殿

厚生労働科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業「小児希少難病（先天性アミノ酸代謝異常症等）の新規治療導入状況と実態の把握及び長期フォローアップ体制の確立」研究班

研究代表者 遠藤文夫（熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野）

厚生労働科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業「有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化」研究班

研究代表者 堀川玲子（国立成育医療センター内分泌代謝科）

拝啓

初秋の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、尿素サイクル異常症、有機酸血症、肝型糖原病の全国調査（一次調査）につきまして貴診療科のご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にもかかわらずご協力を頂き、誠にありがとうございました。

二次調査は原則として全国の病院から報告をいただいた全ての受診患者症例を対象として行うこととし、一次調査のご回答に基づき二次調査票を同封いたしました。重ねてのお願いで誠に恐縮でございますが、過去10年間（1999年1月1日～2008年12月31日）の貴診療科における該当疾患の受診患者症例につきまして調査個人票に可能な範囲でご記入いただき、2009年9月30日までにご返送いただきますようお願い申し上げます。二次調査の記載内容に関しましては、個人の秘密は固く守り、患者の皆様へ直接の問い合わせはいたしません。本調査によって該当疾患の診断、治療の実態を明らかにし、新規治療法とフォローアップ体制を確立したいと考えております。先生方には多大なご負担をおかけすることとなり、申し訳ございません。本調査の趣旨をご理解いただき、二次調査につきましても何卒ご協力下さいますようお願い申し上げます。また、本研究班では先天代謝異常症における（生体）肝移植治療について、合意形成と診療指針作成も研究目的としています。そこで皆様の肝移植治療に対する意識調査も併せて行いたいと存じます。この調査につきましても何卒ご協力下さいますよう、お願い申し上げます。

調査票は一括して熊本大学内疫学事務局で回収し、解析を下記のように分担いたします。

なお、本調査は疫学研究に関する倫理指針『第3の1（2）②イ 既存資料等のみを用いる観察研究の場合』に基づき、受診患者症例からの個別の同意の取得を省略いたします。また、調査票を提出いただく貴診療科につきましては、同指針『第4の3（2）既存資料等の提供に当たっての措置』に基づき、各診療科は受診患者症例からの同意取得及び各所属施設内倫理委員会における承認を必ずしも要しないことを、国立成育医療センター及び熊本大学倫理委員会において確認しております。本調査実施に関する情報は国立成育医療センターホームページに公開いたしますが、掲示用ポスターを別添いたしましたので、施設内に掲示してください。また、自施設の倫理委員会等による審査を必要とする診療科は、国立成育医療センター及び熊本大学倫理委員会において審査した資料を送付いたしますので、下記までご連絡くださいますようお願いいたします。

敬具

2009年9月

【解析施設・お問い合わせ先】

- 尿素サイクル異常症・有機酸血症・肝型糖原病の全国調査（二次調査）について

熊本大学内疫学調査事務局：〒860-8556 熊本市本庄1-1-1

熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野 担当 中村公俊

電話：096-373-5191 FAX：096-373-3471

- 先天代謝異常症の（生体）肝移植に関する調査及び先天代謝異常症の（生体）肝移植に関する意識調査について

国立成育医療センター内疫学調査事務局：〒157-8535 世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療センター内分泌代謝科 担当 吉井啓介

電話：03-3416-0181 FAX:03-5494-7136

平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業

有機酸代謝異常症 (MMA, PA) に関する調査

二次調査票

記載年月日：平成 21 年 月 日

記入者氏名：	現在も担当医で (ある・ない)
貴施設名：	診療科：
連絡先：住所	tel
e-mail	fax

患者イニシャル (姓、名)： ,	性別： 男・女	生年月：昭・平 年 月
診断名： 1 メチルマロン酸血症 病型： 1 B12 不応型 2 B12 反応型 3 不明 2 プロピオン酸血症 3 その他 ()		
現在の身長 cm、体重 kg (歳 ヶ月時)		
発症年齢： 歳 ヶ月 (日)	診断年齢： 歳 ヶ月 (日)	
診断医療機関 : 1. 貴施設 2. 他施設() 3. 不明		
現在の診療医療機関 : 1. 貴施設 2. 他施設() 3. 不明		
診断の根拠(複数回答可)		
1. タンデムマス 2. 尿中有機酸分析 3. 酵素活性 4. その他 ()		
遺伝子検索： 1. あり () 2. なし		
家族歴： 1. あり (続柄：) 2. なし		

診療状況									
診断・治療について相談している専門医： 1 あり(専門医名) 2 なし									
受診状況： 1 主に入院		2 主に通院		3 入院と通院		¹⁾ 入院回数	回/年	入院日数	日/年
死亡の場合：死亡年齢 歳 ヶ月 (日) 死因 ()									
2) 臨 床 所 見	嘔気/嘔吐	1 有	2 無	3 不明					
	食欲不振	1 有	2 無	3 不明					
	成長障害	1 有	2 無	3 不明					
	低血糖	1 有	2 無	3 不明					
	アシドーシス	1 有	2 無	3 不明					
	高アンモニア血症	1 有	2 無	3 不明					

2) 臨 床 所 見	高尿酸血症	1 有	2 無	3 不明	
	白血球または血小板減少	1 有	2 無	3 不明	
	けいれん	1 有	2 無	3 不明	
	精神発達遅延	1 有	2 無	3 不明	
	視力障害	1 有	2 無	3 不明	
	肝腫大	1 有	2 無	3 不明	
	脂肪肝	1 有	2 無	3 不明	
	肝機能障害	1 有	2 無	3 不明	
	腎機能障害	1 有	2 無	3 不明	
	心疾患	1 有 ()	2 無	3 不明	
	膵炎	1 有	2 無	3 不明	
	易感染性	1 有	2 無	3 不明	
	頭部 MRI・CT	1 有 (所見)	2 無		
	脳波	1 有 (所見)	2 無		
	3) 血液 (濾過) 透析	1 有	2 無	3 不明	
	3) 腹膜透析	1 有	2 無	3 不明	
	その他	1 有 ()	2 無		
治 療	肝移植	1 有 (肝移植時の年齢 歳 ヶ月)	2 無	3 不明	
	食 事 療 法	栄養摂取方法: 1 経口摂取のみ 2 主に経口摂取 3 主に経管栄養 4 経管栄養のみ 5 主に経静脈栄養 6 経静脈栄養のみ 7 その他()			
		経管栄養方法: 1 経鼻胃カテーテル 2 胃瘻 3 ED チューブ			
		栄養摂取量: 摂取目標 1 有 (kcal/kg/日)・ 2 無			
		栄養摂取回数: 1 3回/日 2 4~7回 3 8回以上 4 持続注入 5 その他()			
		特殊ミルク: 1 有 (ミルク名)・ 2 無			
		タンパク制限: 1 有 (自然タンパク g/kg/日) ・ 2 無			
	薬 物 療 法	ビタミンB12	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		L-カルニチン	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		アルギニン	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		メトロニダゾール	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		安息香酸 Na	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		ウラリット・重曹	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
その他 ()			用量	(m)g/kg/日	
その他 ()			用量	(m)g/kg/日	

自由記載欄	
-------	--

- 1) 入院回数・入院日数は直近1年間（1歳未満では生後現在まで）のものを記載
- 2) 臨床所見はこれまでに認めたものを記載
- 3) 発症から現在までの血液（濾過）透析、腹膜透析の有無を記載

ご協力ありがとうございました。

【解析施設・お問い合わせ先】

- 尿素サイクル異常症・有機酸血症・肝型糖原病の全国調査（二次調査）について
熊本大学内疫学調査事務局：〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1
熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野 担当 中村公俊
電話：096-373-5191 FAX：096-373-3471
- 先天代謝異常症の（生体）肝移植に関する調査及び先天代謝異常症の（生体）肝移植に関する意識調査について
国立成育医療センター内疫学調査事務局：〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1
国立成育医療センター内分泌代謝科 担当 吉井啓介
電話：03-3416-0181 FAX:03-5494-7136

平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業

尿素サイクル異常症に関する調査

二次調査票

記載年月日：平成 21 年 月 日

記入者氏名：	現在も担当医で (ある・ない)
貴施設名：	診療科：
連絡先：住所	tel
e-mail	fax

患者イニシャル (姓、名)：	性別： 男・女	生年月：昭・平 年 月
診断名： 1 OTC 欠損症 2 CPS1 欠損症 3 NAGS 欠損症 4 古典型シトルリン血症 5 アルギニノコハク酸尿症 6. アルギニン血症 7. その他 ()		
現在の身長	cm、体重	kg (歳 ヶ月時)
発症年齢： 歳 ヶ月 (日)	診断年齢： 歳 ヶ月 (日)	
診断医療機関	： 1. 貴施設 2. 他施設 () 3. 不明	
現在の診療医療機関	： 1. 貴施設 2. 他施設 () 3. 不明	
診断の根拠(複数回答可)		
1 血中アミノ酸分析 2 尿中アミノ酸分析 3 尿中有機酸分析 4 尿中オロト酸 5 酵素活性 (診断した組織： 肝臓 ・ 線維芽細胞 ・ 血液) 5 その他 ()		
発症時のアンモニア最高値：() $\mu\text{g/dl}$ または () $\mu\text{mol/L}$		
遺伝子検索： 1. あり () 2. なし		
家族歴 : 1. あり (続柄：) 2. なし		

診療状況					
診断・治療について相談している専門医： 1 あり(専門医名) 2 なし					
受診状況： 1 主に入院 2 主に通院 3 入院と通院		¹⁾ 入院回数	回/年	入院日数	日/年
死亡の場合：死亡年齢 歳 ヶ月 (日) 死因 ()					
²⁾ 臨 床 所 見	嘔気/嘔吐	1 有	2 無	3 不明	
	食欲不振	1 有	2 無	3 不明	
	成長障害 (低身長を含む)	1 有	2 無	3 不明	
	低血糖	1 有	2 無	3 不明	
	アシドーシス	1 有	2 無	3 不明	

2) 臨床 所見	高アンモニア血症	1 有	2 無	3 不明	
	高尿酸血症	1 有	2 無	3 不明	
	けいれん	1 有	2 無	3 不明	
	精神発達遅延	1 有	2 無	3 不明	
	視力障害	1 有	2 無	3 不明	
	肝腫大	1 有	2 無	3 不明	
	脂肪肝	1 有	2 無	3 不明	
	肝機能障害	1 有	2 無	3 不明	
	腎機能障害	1 有	2 無	3 不明	
	心疾患	1 有 ()	2 無	3 不明	
	易感染性	1 有	2 無	3 不明	
	頭部 MRI・CT	1 有 (所見)	2 無		
	脳波	1 有 (所見)	2 無		
	3) 血液 (濾過) 透析	1 有	2 無	3 不明	
	3) 腹膜透析	1 有	2 無	3 不明	
その他	1 有 ()	2 無			
治療	肝移植	1 有 (肝移植時の年齢 歳 ヶ月)	2 無	3 不明	
	食事療法	栄養摂取方法: 1 経口摂取のみ 2 主に経口摂取 3 主に経管栄養 4 経管栄養のみ 5 主に経静脈栄養 6 経静脈栄養のみ 7 その他()			
		経管栄養方法: 1 経鼻胃カテーテル 2 胃瘻 3 ED チューブ			
		栄養摂取量: 摂取目標 1 有 (kcal/kg/日)・ 2 無			
		栄養摂取回数: 1 3回/日 2 4~7回 3 8回以上 4 持続注入 5 その他()			
		特殊ミルク: 1 有 (ミルク名)・ 2 無			
		タンパク制限: 1 有 (自然タンパク g/kg/日) ・ 2 無			
	薬物療法	アルギニン	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		安息香酸 Na	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		シトルリン	1 現在有 2 以前有 3 無	用量	(m)g/kg/日
		ブフェニール(フェニル酪酸 Na)	1 現在 2 以前 3 無	用量	(m)g/kg/日
		その他 ()		用量	(m)g/kg/日
その他 ()			用量	(m)g/kg/日	
その他 ()		用量	(m)g/kg/日		

自由記載欄	
-------	--

- 1) 入院回数・入院日数は直近1年間（1歳未満では生後現在まで）のものを記載
- 2) 臨床所見はこれまでに認めたものを記載
- 3) 発症から現在までの血液（濾過）透析、腹膜透析の有無を記載

ご協力ありがとうございました。

【解析施設・お問い合わせ先】

- 尿素サイクル異常症・有機酸血症・肝型糖原病の全国調査（二次調査）について
熊本大学内疫学調査事務局：〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1
熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野 担当 中村公俊
電話：096-373-5191 FAX：096-373-3471
- 先天代謝異常症の（生体）肝移植に関する調査及び先天代謝異常症の（生体）肝移植に関する意識調査について
国立成育医療センター内疫学調査事務局：〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1
国立成育医療センター内分泌代謝科 担当 吉井啓介
電話：03-3416-0181 FAX:03-5494-7136

平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業

肝症状を呈する糖原病に関する調査

二次調査票

記載年月日：平成 21 年 月 日

記入者氏名： 現在も担当医で (ある・ない)

貴施設名： 診療科：

連絡先：住所 tel

e-mail fax

患者イニシャル (姓、名)：	性別： 男・女	生年月：昭・平 年 月
診断名： 1 糖原病 I 型 () Ia 型 () Ib 型 () 不明 2 糖原病 III 型 (脱分枝酵素異常症) 3 糖原病 IV 型 (分枝酵素異常症) 4 糖原病 VI 型 (肝型ホスホリラーゼ異常症) 5 糖原病 VIII 型 (ホスホリラーゼキナーゼ異常症) 6 その他 ()		
現在の身長 cm、体重 kg (歳 ヶ月時)		
発症年齢： 歳 ヶ月 (日)		診断年齢： 歳 ヶ月 (日)
診断医療機関： 1 貴施設 2 他施設 () 3 不明		
現在の診療医療機関： 1 貴施設 2 他施設 () 3 不明		
診断の根拠 (複数回答可)		
1 肝腫大 2 OGTT 3 グルカゴン負荷試験 (またはフェルナンデス負荷試験) 4 肝生検 5 酵素活性 (診断した組織： 肝臓・線維芽細胞・白血球・赤血球) 5 その他 ()		
遺伝子検索： 1. あり () 2. なし		
家族歴： 1. あり (続柄：) 2. なし		

診療状況						
診断・治療について相談している専門医： 1 あり (専門医名) 2 なし						
受診状況： 1 主に入院		2 主に通院		3 入院と通院		入院回数 ¹⁾ 回/年
入院日数 日/年		死亡の場合：死亡年齢 歳 ヶ月 (日) 死因 ()				
臨 床 所 見	²⁾ 成長障害 (低身長を含む)	1 有	2 無	3 不明		
	低血糖	1 有	2 無	3 不明		
	高乳酸血症	1 有	2 無	3 不明		
	高尿酸血症	1 有	2 無	3 不明		
	痛風	1 有	2 無	3 不明		