

非ケトン性高グリシン血症の臨床象と病態生理について

松石 豊次郎¹⁾、渡邊 順子²⁾

1) 久留米大学 小児科学、2) 久留米大学 GC/MS 医学応用研究施設

【概要】 グリシン開裂酵素 (glycine cleavage system; GCS) の欠損に基づく、先天代謝異常である。GCSはP、H、TおよびL蛋白から成る複合酵素であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。日本での有病率は出生70 - 100万人に1人と稀であるが、北欧での頻度は高い(約1万人に1人)。古典型の重症例では、生後数時間後からミオクロニー痙攣、無呼吸、意識障害といった激しい中枢神経症状を呈し急速に進行するため、新生児期に診断不明のまま死亡する例も多いと推測される。血漿、尿、髄液中のグリシンが高値であり、髄液/血液グリシン比が0.1以上を示す。

【原因の解明】 GCSの構成成分であるP蛋白、T蛋白、H蛋白をそれぞれコードする、GLDC、AMT、GCSHの遺伝子異常が原因である。80%の患者でGLDC遺伝子異常を、10 - 15%の患者でAMT遺伝子の異常を認める。脳内グルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体を介した、過量なグリシンによる興奮毒性が中枢神経症状の機序として注目されている。遺伝子型と症状との相関関係は明らかではないが、残存酵素活性が高い場合には軽症型を呈すると考えられる。

【主な症状】 初発症状と年齢、臨床的な予後により、新生児期発症重症型・軽症型、乳児期発症重症型・軽症型、非典型例に分類される。

新生児期発症型 (古典型) : 出生後数時間 (多くは48時間以内) に進行性の中枢神経症状 (筋緊張低下、活気不良、痙攣、意識障害、無呼吸発作など) を呈し、数週以内に死亡するか重篤な脳障害を遺す。しゃっくりはNKHの特徴的な症状のひとつである。無呼吸や昏睡といった重篤な症状を呈するにもかかわらず、肝臓、腎臓、心臓などの中枢神経以外の臓器障害徴候や感染徴候が全くみられないことも特徴である。初期の脳波はサプレッションバーストを呈し、3ヶ月時までにヒブスアリスミアへと移行することが多い。

乳児期発症型 : 新生時期の活気不良や神経症状は認めないが、乳児期早期から筋緊張低下を認める。発達遅滞、痙攣が初発症状となる。痙攣は治療に反応

性から難治性まで様々である。

重症度分類 重症型 : DQが20以下で、発達の停滞または遅滞を認める。座位獲得が何とかできた場合でも周囲との関わりもごく限られたものとなる。難治性の痙攣を合併し、抗けいれん剤の多剤併用を必要とする。早期に進行性の痙攣麻痺を来す。

軽症型 : DQが20 - 65程度までの発達を認める。歩行や簡単な言葉の獲得が可能で、周囲との意思疎通が可能。

頭部エコー、頭部CT、MRI : 正常例の他、脳梁欠損または非薄化、髄鞘化の遅れや大脳皮質の萎縮、水頭症などの報告がある。多くの症例において、ミエリンの空砲化を示唆する拡散強調画像での高輝度病変を認める。

【主な合併症】 新生時期を乗り越えた後にも、小頭症、様々なタイプのでんかんやWest症候群を発症することもあり、知的、運動の退行が著明。乳児期以降から成人期発症では、症状の重症度は軽度から重度まで多様である。軽症間歇型 (軽度の精神遅滞に間歇的な舞踏病、せん妄、垂直性の注視麻痺を伴う)、遅発型 (痙攣や精神遅滞を伴わない痙攣対麻痺と視神経萎縮の合併症例、アテトーゼ舞踏病を持つ軽度の精神遅滞症例、精神遅滞と稀な痙攣を合併した症例、痙攣も脳波異常も認めずに肺高血圧および進行性の神経症状の退行を認めた vacuolating leukoencephalopathy 症例の報告がある。

【主な治療法】 有効な特異的な治療法は無い。血中グリシンを低下させるために安息香酸ナトリウムが有効であるが、髄液中のグリシンが正常化することはない。NMDAリセプターへの過剰な刺激に対するアンタゴニストとして、デキストロメタルファン、ケタミン、フェバメート、ラミクタールの使用が試みられているが、その効果には限界がある。抗けいれん薬ではバルプロ酸は禁忌。

【参考文献】

症例から学ぶ先天代謝異常症、～日常診療からのアプローチ～ 日本先天代謝異常学会 Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. Gilles Lyon. GENE Review Ada Hamosh.

AADC 欠損症の臨床像・病態生理・遺伝子解析・診断基準

加藤 光広

山形大学医学部 小児科学講座

【初報告】 Hyland & Clayton (1990) J Inherit Metab Dis 13 : 301-304

(原因不明の神経症状を呈する小児患者の髄液の神経伝達物質をスクリーニング)

【特徴】 髄液 HVA と 5-HIAA 低値、L-DOPA、5-HTP、3-O-MD 高値、プテリン正常

(注：ピリドキサルリン酸代謝の欠損でも同様の髄液所見を呈することがある)

症例によっては尿中ドーパミン代謝産物の過剰産生を認める (逆説的高ドーパミン尿症)

(HVA : homovanillic acid, 5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HTP : 5-hydroxytryptophan, 3OMD : 3-ortho-methyldopa)

【報告】 欧米 30 家系以上。国内 2 家系 3 名のみ。台湾では 10 家系以上。

【原因】 芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 aromatic L-aminoacid decarboxylase (AADC) 欠損
DDC 遺伝子変異 常染色体劣性遺伝 (7p11)

【発症】 乳児期

【症状】 発達遅滞・錐体外路徴候 (ジストニアなど)・異常眼球運動 (発作性)・自律神経症状 (発汗

や皮膚発赤など)・神経過敏・睡眠障害

【検査】 血液・尿・髄液の一般検査は正常。脳波・MRI も正常。

【診断】 原因不明の発達遅滞 (脳性麻痺) 患者 + 間欠性斜視もしくは奇妙なてんかん様発作で先ず疑う。次に髄液検査を行い、L-DOPA、MHPG、HVA、5-HIAA を測定する。さらに血漿酵素活性測定、遺伝子解析で確定

【治療】 ドーパミン作働薬や MAO 阻害剤により症状が軽減 (約半数の症例のみ) し、一部の患者は支持歩行可能

L-ドーパ L-dihydroxyphenylalanine ドパストン
ビタミン B6 Pyridoxal phosphate アデロキザール
ドーパミン受容体作働薬 メシル酸プロモクリプチン パーロデル

ドーパミン受容体作働薬 メシル酸ペルゴリド ペルマックス

MAO 阻害剤 塩酸セレギリン エフピー

アドレナリン α 2 作働薬 塩酸チザニジン テルネリン

【AADC】 脳内と脳外 non-neuronal Vit.B6 が補酵素 パーキンソン病の遺伝子治療に利用

SR 欠損症の臨床像と病態生理について

分担研究者：遠山 潤

国立病院機構西新潟中央病院 小児科

セピアプテリン還元酵素欠損症 (Sepiapterin reductase deficiency OMIM #612716)

【概念と病因】 2001年に初めて報告された代謝異常症。神経伝達物質病。

セピアプテリン合成系酵素欠損症の一つで sepiapterin reductase (SR) の欠損。

常染色体劣性遺伝、SR 遺伝子 (SPR) は 2 番染色体 2p14-12 に存在。

【臨床像】 生後 1 ヶ月から症状が発現しうるが、多くの例は生後 2 - 6 ヶ月に精神運動発達異常にきづかれる。認知機能の遅れ、言語発達遅滞。筋緊張は低下するが後に亢進や痙性になる例もあり、錐体路症状、運動退行、パーキンソン様振戦、ヒョレア、自律神経症状 (発汗、眠気)。無治療では歩行不能になる例が多い。著明な日内変動 (日の終わりにむけて悪化する) を認める。

2つの大きな症状：oculogyric crisis とジストニア (dystonic movement)。これらは 6 ヶ月から 2 歳の間に出現する。

その他の症状：小頭症、成長障害、運動失調、けいれん、球麻痺、抑鬱と興奮の異常行動

【検査所見】

頭部画像所見：正常

血漿アミノ酸分析でフェニルアラニン値正常

髄液でホモパリニック酸 (HVA) と 5-HIAA の低下 (DHPR 欠損症と類似)

尿中プテリジン分析：正常

髄液プテリジン分析：ネオプテリン値は正常、セピアプテリン値が著明に増加。

DHPR 活性正常 (濾紙血で測定可能)

皮膚線維芽細胞で SR 活性測定：低値

SPR 遺伝子解析：遺伝子異常

【治療】 L-dopa (1 ~ 10mg/kg/day)、5-HTP (1 ~ 8 mg/kg/day) の投与

【病態生理】 SR は BH4 合成経路の酵素の一つ。BH4 の合成経路中、6-pyruvoyl tetrahydropterin (PTP) は 6-Lactoyl tetrahydropterin (LTP)、さらに 1'-OH-2'-Oxopropyl tetrahydropterin (ジヒドロセピアプテリン) となり、そこから BH4 が合成される。この LTP から BH4 合成の際に SR が関与する。SR 欠損症では、肝臓では BH4 の低下はみられないことから、SR によらない別の BH4 合成経路も考えられている。その経路では LTP から sepiapterin、7-8-dihydrobiopterin となり、さらにジヒドロ葉酸還元酵素 (Dihydrofolate reductase : DHFR) により BH4 が合成される。脳内では DHFR 活性が低いためにこの迂回路はほとんど働かず脳内で BH4 欠乏になるため、SR 欠損症では神経症状を呈すると考えられている。SR 欠損症では脳内では活性型の BH4 は欠損しているために、Tyr 水酸化酵素と Trp 水酸化酵素の活性も低下しており、神経伝達物質とその代謝産物の HVA や 5-HIAA は減少する。

チロシン水酸化酵素欠損症 (Tyrosine hydroxylase efficiency) の臨床像と病態整理

前垣 義弘

鳥取大学医学部 脳神経小児科

【概要】 L-チロシンをL-ドーパに分解する際に必要なチロシン水酸化酵素 (TH) が欠損するために、脳内のカテコラミン (ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリン) の欠乏を来たすことで神経症状を来たす。これまでの報告例は、50 例程度。

【原因】 TH 遺伝子 (11p15.5) の遺伝子異常。常染色体劣性遺伝

【主症状】 発症時期と症状の程度には、大きな幅がある。通常日内変動を認めない。

軽症例： 幼児期から小児期に歩行障害で発症する。片側下肢から発症する場合がある。尖足や下肢の強剛、ジストニアを認める。初期に痙性対麻痺と診断される場合がある。緩徐に進行し、全身性ジストニアに進展。学習や行動異常 (不注意) を伴うことがある。L-ドーパが著効する (常染色体劣性瀬川病)。

中等症例： 幼児期に歩行障害で発症。歩行時にジストニア姿勢を生じる。失調や下肢の痙性を認める例がある。一瞬の眼球上転や明らかな oculogyric crisis、言語の遅を認めることがある。L-ドーパが有効だが、改善には数ヶ月を要する。

重症例： 生後 3 - 6 ヶ月に運動寡少や仮面様顔貌で

発症。発症初期にはフロッピーインファントを呈する場合があるが腱反射亢進、錐体路徴候を認める。全般性発達遅滞、四肢の筋緊張亢進 (ジストニア・筋強剛)、眼球運動異常 (oculogyric crisis) が徐々に明瞭となる (infantile Parkinson's disease variant)。四肢の twitching や tremor、ミオクローヌス、間欠的にジストニアを来たすことがある。L-ドーパの効果は乏しい。

最近香港で報告された 8 例：軽症—中等症 3 例、重症 5 例。

【合併症】 重症例では、自律神経症状 (顔色不良、体温変化、血圧変動、縮瞳、流涎、眼瞼下垂) や低血糖 (新生児期) を間欠的に認めることがある。これらは、体調不良時に生じやすい。

【検査】 脳脊髄液：HVA と HVA/5-HIAA、MHPG の低値。脳画像：軽症例は正常、重症例で大脳・小脳萎縮と髄鞘化遅延。

【確定診断】 TH 遺伝子解析

【治療】 L-ドーパ (/carbidopa) と selegiline、trihexyphenidyl の併用

瀬川病の生化学的スクリーニング法

研究協力者：藤岡 弘季^{1), 2)}

1) 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学、2) 大阪市保健所

【緒言】 瀬川病は著明な日内変動を伴うドーパ反応性ジストニア (DRD) を示す遺伝性疾患で、基底核におけるドーパミン欠乏により不随意運動が生じる。1994年に一瀬らがBH4合成系の律速酵素であるGTP cyclohydrolase I (GTPCH) の部分欠損が瀬川病の原因遺伝子であることを報告した。また、古川らは瀬川病患者の死後解剖による検討で中枢神経系におけるBH4濃度の低下を報告している。このことから、BH4合成系の代謝産物であるネオプテリン、ビオプテリンの体液中濃度と瀬川病の関連性について検討した。

【方法】 当科にて瀬川病患者に行った髄液・血漿プテリジン分析結果について検討を行った。このうち、ドーパ反応性のジストニア症状を認め、GTPCH遺伝子に変異を認めるものをDRD群、ドーパ反応性のジストニア症状を認めるが、GTPCH遺伝子に変異を認めないものをDRIM群、ジストニア症状を認めるがドーパに対する反応性が認められないか不明である群をDystonia群、ジストニア症

状を認めない群を対照群 (Disease Control) とした。複数回検査を行った症例については初回測定値を用いた。各検体は採取時にアスコルビン酸を添加し、HPLC法にて測定した。検定はANOVAを用い、post hocとしてBonferroniの方法を用いた。

【結果】 症例は計61例でDRD群は7例、DRIM群は7例、Dystonia群は31例、対照群は7例であった。DRD群では髄液ネオプテリンは 5.31 ± 1.65 nM、ビオプテリンは 6.39 ± 4.45 nMと対照群 (各 19.23 ± 5.49 nM、 20.91 ± 8.11 nM) に比べて低値であった。血清ネオプテリンはDRD群 6.80 ± 2.73 nMと対照群 22.37 ± 6.50 nMに比べて低値であった。DRIM群、Dystonia群はいずれも対照群と同様の傾向を示した。

【考察】 瀬川病のスクリーニングとして、髄液ネオプテリン・ビオプテリン値の測定は有用であることが示された。また、血漿ネオプテリン値も同様に有用であることが示唆された。

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査

一次調査票

貴施設名：

貴診療科：

ご記入者氏名：

ご記入日：平成 21 年 月 日

【調査対象期間：平成 18 年 1 月 1 日～平成 20 年 12 月 31 日】

モノアミン合成に関連する疾患 () 例

その内 ① TH 欠損症 () 例

その内 ② AADC 欠損症 () 例

ビオプテリン合成に関連する疾患 () 例

その内 ③ 瀬川病 () 例

モノアミン分解に関連する疾患 () 例

グリシン代謝に関連する疾患 () 例

GABA 合成に関連する疾患 () 例

GABA 分解に関連する疾患 () 例

その内 ④ SSADH 欠損症 () 例

原因不明のジストニア、oculogyric crisis、その他の不随意運動を示す患者数 () 例

該当する患者様がおられない場合には、「0」とご記入ください。

* 郵送時には同封のセキュリティシー

病歴記録用紙

患者情報(2)

家系図

周産期歴 在胎週数 週 日 出生体重 g
分娩様式 (NSD・吸引・鉗子・殿位・帝王切開(適応:))
アプガー 1分 点 5分 点 仮死 有・無・不明
発達歴 定頸 月 寝返り 月 独座 月 ハイハイ 月 独歩 月
始語 月 二語文 月 三語文 月 利き手(右・左) 歳 月
6歳時の身長 (歳時) cm
身長発達の停滞(+/-)(歳 カ月)(明らかになった年月齢)
現在の身長 (歳 月)
自律神経症状 有・無・不明
ジストニア 有・無・不明 部位:(右・左) (顔面上部・下顎・頸部・上肢・下肢・体幹)
日内変動 有・無・不明 症状が悪化する時間:(朝・起床時・日中・夕方・夜・就寝時)
l-dopa反応性 有・無・不明
l-dopa負荷量 薬剤名 負荷量 mg/kg/dose

てんかん発作 有・無・不明 発作型・頻度
脳波所見
左右差(胸鎖乳突筋:右>/<左、四肢筋:右>/<左)
姿勢ジストニア・動作ジストニア・書痙・斜頸
振戦(姿勢時・動作時・静止時)
腱反射(亢進・正常・低下・足クローヌス(+/-))
パビンスキー(陰性・等価徴候・陽性)
ロコモーション(這い這い:正常・異常、歩行:正常・異常)
寝相(ほとんど動かない・激しい・普通)

確定診断
診断名
診断の根拠
遺伝子解析結果
測定遺伝子 検出変異

病歴記録用紙

3

治療 現在使用している薬剤のうち主要なものを3種まで記載してください

使用薬剤名(1) _____
 投与量 _____ mg/日 もしくは _____ mg/kg/day
 (最大投与量を記入してください)

使用薬剤名(2) _____
 投与量 _____ mg/日 もしくは _____ mg/kg/day
 (最大投与量を記入してください)

使用薬剤名(3) _____
 投与量 _____ mg/日 もしくは _____ mg/kg/day
 (最大投与量を記入してください)

画像所見など

単純Xp	(検査日時: 年 月 日)
Scoliosis	(有・無) (凸側、右・左)
その他の所見	
頭部CT	(検査日時: 年 月 日)
検査所見	
頭部MRI	(検査日時: 年 月 日)
検査所見	
その他の検査	
検査名	(検査日時: 年 月 日)
検査所見	
その他の検査	
検査名	(検査日時: 年 月 日)
検査所見	

病歴記録用紙

4

その他必要な臨床症状や検査値の経過などについて自由にご記入ください

検査項目	検査結果	検査機関
尿検査		
血液検査		
脳脊髄液検査		
その他		

病歴記録用紙

1

貴施設名称 _____
 貴施設住所 (〒 _____) _____

 記入医師名 _____
 連絡時電話番号 _____ 内線 (_____)
 連絡時Fax番号 _____
 e-mailアドレス _____

患者基本情報

患者ID _____
 患者氏名 (イニシャル：姓・名) _____ 出身都道府県 _____
 患者性別 男・女・不明 生年月日 S・H 年 月 日 (満 歳 月)
 臨床診断 _____
 発症年月日 S・H 年 月 日 発症時年齢 (満 歳 月)
 診断年月日 S・H 年 月 日 診断時年齢 (満 歳 月)
 最終受診年月日 S・H 年 月 日 他院受診状況 (有・無) 施設名： _____
 主訴 _____
 初発症状 _____
 現病歴 _____

家族歴

生化学的検査 (検査日：西暦 年 月 日)

血中GABA 血中4-ヒドロキシ酪酸 (4-hydroxybutyric acid)
 [_____] [_____] o
 血中SSADH活性
 [_____]

髄液細胞数 /3hpf 細胞分類 (単核 多核)
 髄液蛋白 mg/dl
 髄液GABA 髄液4-ヒドロキシ酪酸 (4-hydroxybutyric acid)
 [_____] [_____]

尿中4-ヒドロキシ酪酸 (4-hydroxybutyric acid)
 [_____]

その他の尿中有機酸分析における異常値
 [_____]

知能指数 (IQ) もしくは発達指数 (DQ) _____ 検査方法： _____
 (測定日時) _____ VIQ : _____ PIQ : _____ FIQ : _____

病歴記録用紙

2

患者情報 (2)

家系図

周産期歴	在胎週数	_____週	出生体重	_____g						
	分娩様式 (NSD・吸引・鉗子・殿位・帝王切開 (適応: _____))									
	アプガー	1分 _____点	5分 _____点	仮死 有・無・不明						
発達歴	定頸	_____月	寝返り	_____月	独座	_____月	ハイハイ	_____月	独歩	_____月
	始語	_____月	二語文	_____月	三語文	_____月	利き手 (右・左)	_____	歳	_____月
現在の体重	_____kg									
筋緊張低下	有・無・不明									
精神遅滞	有・無・不明									
多動	有・無・不明									
不眠	有・無・不明									
自閉	有・無・不明									
運動失調	有・無・不明									
けいれん、てんかん発作	有・無・不明									
てんかんの発作型	_____									
	部分発作・二次性全般化発作									
	全般発作 (強直発作・スバズム・ミオクロニー発作									
	・欠伸発作・全身強直間代発作)									
	不明 ・ その他 (_____)									
てんかん発作の詳細	_____									

不随意運動	有・無・不明									
不随意運動の詳細	_____									

腱反射	亢進、正常、低下、足クローヌス (+/-)									
バビンスキー	(陰性、等価徴候、陽性)									
ロコモーション	(這い這い; 正常・異常、歩行; 正常・異常)									
	確定診断									
診断名	_____									
診断の根拠	_____									
	遺伝子解析結果									
測定遺伝子	_____	検出変異	_____							

二次調査票 (SSADH 欠損症)

病歴記録用紙

3

治療 現在使用している薬剤のうち主要なものを3種まで記載してください

使用薬剤名 (1) _____

投与量 _____ mg/日 もしくは _____ mg/kg/day

(最大投与量を記入してください)

使用薬剤名 (2) _____

投与量 _____ mg/日 もしくは _____ mg/kg/day

(最大投与量を記入してください)

使用薬剤名 (3) _____

投与量 _____ mg/日 もしくは _____ mg/kg/day

(最大投与量を記入してください)

画像所見など

単純Xp (検査日時: 年 月 日)

Scoliosis (有・無) (凸側、右・左)

その他の所見

頭部CT (検査日時: 年 月 日)

検査所見

頭部MRI (検査日時: 年 月 日)

検査所見

脳波 (初めて行ったとき)

検査名

(検査日時: 年 月 日)

検査所見

脳波 (最終)

検査名

(検査日時: 年 月 日)

検査所見

その他の検査

検査名

(検査日時: 年 月 日)

検査所見

病歴記録用紙

4

その他必要な臨床症状や検査値の経過などについて自由にご記入ください

Blank area for recording clinical symptoms and test results.

二次調査票 (SSADH 欠損症)

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と 患者数の実態調査に関する研究

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業・研究班

患者様への同意説明文

課題名：小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究

小児神経伝達物質病研究班による多施設参加臨床研究

— 診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究 —

試験への参加について

私たち医学研究者は、病気が発現するメカニズムの解明や、通常一般的に行なわれている治療の効果の検証、あるいは健康食品などの摂取が健康にどのような作用を及ぼすのかなど様々な研究に取り組んでいます。

今回計画しました試験は大阪市立大学医学研究科倫理委員会で審査を受け、倫理的に問題がないと認められ、承認をうけております。

あなたは、これからご説明いたします試験への参加基準に合っているため、この試験にご参加いただけるかどうかをお伺いいたします。

試験の内容をよく理解していただいた上で、参加されるかどうかをあなたの自由意思で決定して下さい。あなたが参加されないと決定されても何ら不利益はありません。また、参加すると決定されても、いつでも自由に取りやめることができます。なお、途中でやめられる場合は、あなたに関わる研究結果は破棄され、それ以降は研究目的に用いられることはありませんが、すでに研究結果が論文などにより公表されていた場合には、研究結果を破棄することはできません。

この試験に参加してもよいと判断されましたら、「同意書」に署名をお願いいたします。

1. 被験者として選ばれた理由

この調査では、以下の基準を満たす方を対象としています。

- 1) 幼少期より中枢神経系に症状があり代謝異常に起因すると考えられるまれな小児神経疾患の患者様

以下の項目に当てはまる方は、この調査に参加していただけません。

- 1) 染色体異常や脳の奇形を有する疾患と診断された患者様

2. この試験の目的、意義

この調査は全国の幼少期より中枢神経系に症状があり代謝異常に起因すると考えられるまれな小児神経疾患の患者さんに協力いただいてデータベースをつくり、神経伝達物質病の診断、頻度、治療実態などを分析して、今後の診断技術の向上と新しい治療法の開発に役立てることを目的としています。この調査は、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の科学研究補助金により、日本小児神経学会の会員が中心となって行なっています。

3. 方法、期間

調査への参加に同意いただいた場合には、調査を始めるまでの病歴やその時の治療の状況をあなたの基本情報として登録します。そして、調査の開始から毎年数回、5年間にわたって、次の検査の結果を登録していきます。

- 身体検査：体重、身長、頭囲を測定します。

- 血液検査、尿検査、髄液検査：カテコールアミン3分画、セロトニン、プテリジンなど神経伝達物質にかかわる項目を検査します。
- 問診票による調査：運動機能、発達などについて問診票でお聞きします。
- 期間：症例集積期間：承認後 ～ （西暦）2010年6月15日
症例追跡期間：承認後 ～ （西暦）2014年3月31日

4. 期待される利益

この調査によって、あなたに何らかの利益が生じることはありませんが、調査結果によっては今後の新しい治療法の開発を推進することが期待されます。

5. 起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態

この調査のために新たな投薬を受けることはありませんし、試験薬を飲んでいただくことはありません。ですから、この調査に参加してあなたが治療上の不利益を被ることはありません。また、収集するデータは、通常の診療に必要な検査項目ですので、あなたが普段の診療で支払っている費用よりも負担が増えることはありません。

6. 危険又は必然的に伴う不快な状態が起こりうる場合の補償等の対応

該当なし

7. 試験にかかる費用及び資金源

該当なし

8. 利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

該当なし

9. 研究から生じる知的財産権とその帰属先について

この研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は研究遂行者に属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたが、あなたはこれについて権利がありません。

10. プライバシーは守られます

この試験を行うにあたっては、あなたの人権が最大限尊重されます。この試験で得られた情報は、医学雑誌や学会発表にて公表の予定で、貴重な資料として使わせていただきます。その際、あなたの名前などの個人情報については記号・番号などで匿名化され、外部からはわからないようにされます。また本試験のすべてのデータは大阪市立大学大学院医学研究科で責任をもって管理されますので、あなたのプライバシーの保護は十分配慮されています。

11. 個人情報の取扱い、第三者へ提供する可能性がある項目

あなたから個人情報の利用目的等の通知、開示、訂正、利用停止の申し出があった場合には、申し出の内容に応じ対処させていただきます。

12. 資料の保存、使用方法、保存期間、研究終了後の利用又は廃棄方法

あなたの検査データなどの資料や生体試料は、本研究のために用いさせていただき、研究終了後は、誰のものかわからないようにして廃棄されます。もし、あなたの同意がいただければ今後の神経伝達物質病研究のための貴重な資料（試料）として研究終了後も保管させていただきます。なお、新たな目的に資料（試料）を用いる場合は、改めてその研究計画を倫理委員会に諮り承認を得たうえで利用いたします。

13. 代諾者から同意を受ける場合、研究の重要性、必要不可欠性

本研究が神経伝達物質病の病態解明のために特に必要があり、患者が幼少で本人の同意が得ることが困難である場合は、両親または家族など代諾者を選定し、被験者からインフォームドコンセントを受けないで試料等を利用することがあります。

なお、本研究に関し、研究の方法に関する資料の閲覧、疑問、苦情などある際には、下記までご連絡ください。

〈医学および医療に関する問い合わせ〉

大阪市立大学大学院医学研究科
研究代表者：新宅治夫
所属・職名：発達小児医学分野・准教授
住所：大阪市阿倍野区旭町1-4-3
電話番号：06-6645-3816

〈その他、苦情等の窓口〉

大阪市立大学医学部事業課
電話番号：06-6645-3435

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業研究班

研究代表者：新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）

研究分担者：瀬川昌也（瀬川小児神経学クリニック）

加藤光広（山形大学医学部小児科学講座）

斉藤伸治（北海道大学病院小児科）

浜野晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科）

久保田雅也（国立成育医療センター神経内科）

遠山潤（国立病院機構西新潟中央病院小児科）

夏目淳（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

服部英司（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）

前垣義弘（鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経小児科）

松石豊次郎（久留米大学大学院医学研究科小児科学）

井手秀平（東京都立東部療育センター）

同意書

大阪市立大学大学院医学研究科長 殿

私は、「小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究」について説明を受けました。

1. 被験者として選ばれた理由
2. この試験の目的、意義
3. 方法、期間
4. 期待される利益
5. 起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態
6. 危険並びに必然的に伴う不快な状態が起こりうる場合の補償等の対応
7. 試験にかかる費用及び資金源
8. 利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
9. 研究から生じる知的財産権とその帰属先
10. プライバシーは守られること
11. 個人情報の取扱い
12. 資料の保存、使用方法、保存期間、研究終了後の利用又は廃棄方法
13. 代諾者から同意を受ける場合、研究の重要性、必要不可欠性

上記の内容を承知した上で本試験に参加することに同意します。

(西暦) 年 月 日

本人署名： _____

代諾者署名： _____ 本人との関係 ()

上記の方に対する試験内容については、私が説明し、同意されたことを確認致しました。

(西暦) 年 月 日

説明者署名： _____

(この書類は複写式になっています。3枚目のコピーは患者様用の控えです)

同意書

大阪市立大学大学院医学研究科長 殿

私は、「小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究」について説明を受けました。

1. 被験者として選ばれた理由
2. この試験の目的、意義
3. 方法、期間
4. 期待される利益
5. 起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態
6. 危険並びに必然的に伴う不快な状態が起こりうる場合の補償等の対応
7. 試験にかかる費用及び資金源
8. 利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
9. 研究から生じる知的財産権とその帰属先
10. プライバシーは守られること
11. 個人情報の取扱い
12. 資料の保存、使用方法、保存期間、研究終了後の利用又は廃棄方法
13. 代諾者から同意を受ける場合、研究の重要性、必要不可欠性

上記の内容を承知した上で本試験に参加することに同意します。

(西暦) 年 月 日

本人署名： _____

代諾者署名： _____ 本人との関係 ()

上記の方に対する試験内容については、私が説明し、同意されたことを確認致しました。

(西暦) 年 月 日

説明者署名： _____

〈この書類は複写式になっています。3枚目のコピーは患者様用の控えです〉