訳を表2に示す。化学診断が最も多く、ついでDNA診断がつづき、酵素活性測定は5疾患のみであった。年間の実施検体数は、数件〜数千件までさまざまであった。

施設名と検査項目の公開については、学会誌への掲載可が8施設、学会ウェブサイトへの掲載可が6、公開不可が3であった。検査費用については、無料が11、有料が1であったが、1年以内に有料化を検討している施設が2か所存在していた。今後の検査提供の継続については、継続予定が9、中止予定が1（定年退職）であった。

D. 考察

新生児マススクリーニング対象疾患に対する確定診断検査は、生涯にわたる治療を開始するための確証として極めて重要である。また、病型の確定をおこなって治療方針を決定する際にも有用である。たとえば、メチルマロン酸血症においてビタミン反応性かどうかを臨床的な負荷試験だけで確定することはしばしば困難である。遺伝学的にビタミン不応性である症例に対して漫然とB12投与を行うべきではなく、より適切な食事療法を早期に開始する必要がある。また、遺伝カウンセリングへの情報提供を行い、次子の罹患リスクの推定を行うとともに、出生前診断などの選択肢を両親に提示することも必要である。しかしながらその一方で、現在、保険診療が可能な確定診断検査はほとんどない。

本研究では以下のような点が明らかになった：

1) 国内における各疾患の確定診断提供体制がとりあえず存在し機能している。

2) 化学診断が主体で、酵素診断は数少ない。DNA診断はまだ未整備である。

3) 当面の検査継続はなされているが。長期的な保証はない。

4) 基本的には研究費で無償提供されているが、一部の施設では1年以内に有料化の計画があり、今後、費用負担が課題である。

調査の自由記載の項には様々な意見が寄せられた：

・学会としてどのように確定診断提供体制をとっていくのか、今後重要。

・スクリーニング疾患については確定診断が保険適応となり、検査ラボが一括して診断できるシステム構築が望ましい。こうすることでタンデムマススクリーニングが有効なものとなる。

・施設毎に様々な検査を提供するのは、コストもかかり、また、大学の教室の方針が変わると継続できないことはわかっていてもなかなか統一することは難しい。それでも検査を集中できる体制作りを目指し、代謝を志す後輩の育成ができればと思う。

・必ず事前にご相談下さい。お断りすることもあるかと思いますが、その節はご容赦下さい。

・現在当施設で対象としている疾患について、広く対応するのは困難な状況である。

・国の事業として、遺伝子診断のセンター化ができることを期待する。

これらを総合すると、現時点では、個別の研究者の奉仕に依存しており、全体的な調整の仕組みがないという問題点が浮かび上がってくる。その継続性には不安があり、研究費の逼迫、研究テーマの変更、 研究者の引退などが引き金となって提供体制が崩れる可能性があると考えられる。また、タンデムマス普及にともなう検体数増加への対処も課題である。

E. 結論

タンデムマス導入による新生児マススクリーニングシステムの普及に当たっては、全国的な確定診断検査提供体制を構築し、その継続性を担保できる人的、財政的基盤の整備が今後の大きな課題である。

F. 健康危険情報

緊急を要するものはない

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kobayashi T, et al. Molecular and clinical analysis

of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.Human Mutat 31:284-294.2010

2) Ohtake A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2010 Online

3) Komatsuzaki S, et al. SHOC2 mutation analysis in Noonan-like syndrome and hematologic malignancies. J Hum Genet 55:801-809, 2010

4) Aizaki K, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. Brain & Development 33:166-169, 2011

5) Kamada F, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. J Hum Genet 56:34-40, 2011

6) Ohashi H, et al. Implications of prenatal diagnosis of the fetus with both interstitial deletion and a small marker ring originatingfrom Chromosome 5. Am J Med Genet (in press)

2. 学会発表

1) 松原洋一　稀少遺伝性疾患への取り組み：現状と展望～基礎研究の成果を臨床応用へ　日本人類遺伝学会第 55 回大会、大宮、平成 22 年 10 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1. 新生児マススクリーニング対象疾患に対する確定診断検査の実態調査質問・回答用紙

メール返信先： genetest@medgen.med.tohoku.ac.jp

FAX送信先： 022 − 717 − 8142 （東北大学遺伝科）

（10月31日までにお送りくださるようお願いいたします）

貴施設名：
代表者名：
担当者名：
連絡先メールアドレス：
記入年月日： H22年 月 日

Q1. 貴施設・研究室で提供している確定診断検査の項目に○をつけてください

ここに記載していただいた内容を許可なく公表することはありません（Q2参照）

	（疾患名）	酵素診断	化学診断	DNA 診断
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症			
	メープルシロップ尿症			
	ホモシスチン尿症			
	高チロジン血症Ⅰ型			
	シトルリン血症（1型）			
	アルギニノコハク酸血症			
	アルギニン血症			
	シトリン欠損症			
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			
	3-ケトチオラーゼ欠損症			
	イソ吉草酸血症			
	メチルクロトニルグリシン尿症			
	HMG血症			
	複合カルボキシラーゼ欠損症			
	グルタル酸血症1型			
脂肪酸代謝異常症	MCAD欠損症			
	VLCAD欠損症			
	TFP（LCHAD）欠損症			
	CPT1欠損症			
	CPT2欠損症			
	TRANS欠損症			
	全身性カルニチン欠乏症			
	グルタル酸血症2型			
	SCHAD欠損症			

内分泌疾患	先天性甲状腺機能低下症			
	先天性副腎過形成			
糖代謝異常症	ガラクトース血症			

＊「酵素診断」は、酵素活性の測定や酵素蛋白の定量などのことです

＊「化学診断」は、種々の手法や機器を用いた代謝産物の測定のことです

Ｑ１に○をつけた項目が一つもない場合は、このページのみご返送ください。

以下、Ｑ１で確定診断検査の項目に○をつけた方に伺います。
該当項目の□に、■印または✓印をつけてください。

Ｑ2. 検査項目を貴施設名とともに公表しても差し支えありませんか？

□ 学会誌への掲載可（日本先天代謝異常学会誌および日本マススクリーニング学会誌）

□ 学会ホームページへの掲載可（日本先天代謝異常学会および日本マススクリーニング学会）

□ 公開は不可

Ｑ3. 年間のおよその実施検体数をお書きください（疾患毎あるいは全体として）

Ｑ4. 検査費用について

□ 無料で提供している

□ 有料で提供している　（1検体あたりの請求費用：＿＿＿＿＿＿＿＿円）

Ｑ5. 今後とも検査の提供を継続される予定ですか？

□ 継続して提供する予定

□ 中止する予定
(その理由をお書きください)

□ その他（他の施設へ移管、有料化して継続提供など）
(具体的にお書きください)

Ｑ6. 確定診断検査の提供体制について、ご意見等あれば是非お聞かせください

アンケートは以上です。回答用紙（2枚）を、10月31日までに、メールあるいはFAXでご返送ください。ご協力ありがとうございました。

メール返送先：genetest@medgen.med.tohoku.ac.jp

FAX返送先：022?717 － 8142

表2.　各疾患の確定診断のための検査を提供している研究室数

	（疾患名）	酵素診断	化学診断	DNA 診断
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	0	3	1
	メープルシロップ尿症	0	4	0
	ホモシスチン尿症	0	5	1
	高チロジン血症Ⅰ型	0	3	0
	シトルリン血症（1型）	0	5	0
	アルギニノコハク酸血症	0	2	0
	アルギニン血症	0	3	0
	シトリン欠損症	0	2	4
有機酸代謝異常症	メチルマロン酸血症	0	6	2
	プロピオン酸血症	0	6	2
	3-ケトチオラーゼ欠損症	1	6	1
	イソ吉草酸血症	0	6	1
	メチルクロトニルグリシン尿症	0	6	0
	HMG血症	0	6	1
	複合カルボキシラーゼ欠損症	0	6	1
	グルタル酸血症1型	0	6	0
脂肪酸代謝異常症	MCAD欠損症	1	4	2
	VLCAD欠損症	1	4	1
	TFP（LCHAD）欠損症	1	4	1
	CPT1欠損症	0	3	1
	CPT2欠損症	0	4	1
	TRANS欠損症	0	3	1
	全身性カルニチン欠乏症	0	5	0
	グルタル酸血症2型	0	5	1
	SCHAD欠損症	0	2	0
内分泌疾患	先天性甲状腺機能低下症	0	2	0
	先天性副腎過形成	0	2	0
糖代謝異常症	ガラクトース血症	1	2	1

Ⅱ．分担研究報告書

4．患者の QOL 向上に関する研究

研究分担者　大浦敏博（仙台市立病院小児科）

分担研究課題

患者のQOL向上に関する研究

研究分担者　大浦敏博（仙台市立病院小児科）

研究要旨

タンデムマスを用いた拡大新生児スクリーニングが全国的に普及しつつある。現行の6疾患に加えて、新たに有機酸・脂肪酸代謝異常症の早期発見が期待されている。これらの疾患は稀少疾患であり、知識の普及も進んでいない。拡大スクリーニングで発見された患者家族のQOLの向上を目指して、今回研究班では「有機酸・脂肪酸代謝異常症って何？〜一般向けガイドブック」を作成した。このガイドブックでは病気の説明のみならず、日常生活の注意点や有用な情報サイトも記載した。拡大スクリーニングによって発見される病気の理解、ネットワーク作りにこのガイドブックが有効利用されることが望まれる。

A. 研究目的

タンデムマス・スクリーニングの対象疾患である有機酸・脂肪酸代謝異常症について、患者家族にとって分かりやすいガイドブックを作成する。

B. 研究方法

既に報告されている疾患についての文献的考察に加え患者会の意見も取り入れ、分かりやすい解説書の作成を目指した。

C. 研究結果

実際のガイドブックを以下に掲載する。

D. 考察

拡大新生児スクリーニングとは新たに有機酸・脂肪酸代謝異常症の患児を早期発見することより、多くの子どもたちを障がいから守ろうという事業である。このスクリーニングを効果的に生かすためには、患者・家族にもある程度病気のことを知って頂くことは重要である。このガイドブックにより病気のことや日常生活での注意点を良く理解することで患者のみならず、家族のQOLの向上が期待される。患者数が少ないため、患者家族が孤独感に陥ることが多いが、患者家族間でネットワークを作ることは重要である。このガイドラインが病気の理解のみならず、ネットワーク作りにも役立つことを願っている。

E. 結論

拡大新生児スクリーニングで発見される有機酸・脂肪酸代謝異常症の一般向けのガイドブックを作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

北川照男他：タンデムマス法による新生児マススクリーニングで見つかる有機酸・脂肪酸代謝異常症の理解のために　−−患者家族向けガイドブック−−　特殊ミルク情報　46号（2010年）印刷中

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

有機酸・脂肪酸代謝異常症って何？
一般向けガイドブック

○このガイドブックを利用される方へ

現在、厚生労働省のマススクリーニング研究班（研究代表者　山口清次）では、新生児マススクリーニングにタンデムマス法を導入して、対象とする病気の数を増やし、より多くの子ども達を障がいから守ろうという研究を進めています。これを「拡大スクリーニング」といいます。拡大スクリーニングでは、現行のアミノ酸代謝異常症3疾患に加えて有機酸・脂肪酸代謝異常症などの早期発見が可能となり、対象疾患は10数種類に増えます。

この拡大スクリーニングをより効果的に生かすためには、患者・家族にもある程度病気のことについて知っていただくことが大切です。しかし、いったん診断された家族にとっては、症状がなくて元気に過ごしていても大変ストレスです。

このガイドブックでは、新たに対象疾患として加わる有機酸・脂肪酸代謝異常症を中心に、患者家族が孤独感におちいらないよう、日常生活の注意点や、何かあったときの相談先などを解説しました。拡大スクリーニングによって発見される病気の理解、ネットワーク作りに、この冊子がお役に立てば幸いです。

A.　先天代謝異常症と新生児スクリーニング

1. 先天代謝異常症とはどのような病気ですか？

食べ物に含まれている栄養素はからだの中で消化・吸収され、筋肉や臓器を構成する成分になったり、必要なエネルギーとして使われたりした後、不要になったものは排泄されます。身体の中で起こるこのような一連の化学変化を代謝とよびます。この代謝をスムーズに進めるために酵素*1や輸送体という蛋白質が働いています。酵素は、身体の中に何千種類も知られています。また、輸送体は必要な栄養素を細胞の中に取り込み、不要なものを細胞外に出す働きをしています。

先天代謝異常症とは、生まれつき酵素や輸送体が正常に働かず、「代謝」の流れがせき止められることで、異常なものが身体に溜まったり、必要なものが欠乏したりする結果障がいが生じる病気です。図1に酵素異常による代謝異常症の成り立ちを模式的に示しました。

身体の中では、種々の栄養素が代謝されており、その代謝過程に障がいを受ける栄養素（有機酸、脂肪酸、アミノ酸、糖など）の種類によって、それぞれ有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症、糖質代謝異常症などと分類されています。

2. 新生児マススクリーニングとは？

先天性代謝異常症や内分泌の病気の中には症状が出る前に発見し、治療を開始すれば正常の発達が期待できる病気があります。この様な病気に対して出生後すぐに希望者全員に検査を行い、診断後早期に治療を開始することで障がいを防ごうとする事業を「新生児マススクリーニング」とよびます。わが国では1977年（昭和52年）より開始されました。

現在わが国では、ほぼ100%の赤ちゃんが、生まれて5日目頃にマススクリーニング検査を受けています。対象となっている病気は、アミノ酸代謝異常症のフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、糖質代謝異常症のガラクトース血症、さらに内分泌の病気である先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症の6つの病気です。

3. タンデムマス・スクリーニングとは？

タンデムマス法という技術が開発されて、現行の6つの病気だけでなく多数の病気を発見できるようになりました。この新しい検査法を用いてさらに多くの子どもたちを障がいから守ろうという動きがあり、拡大スクリーニングとよばれています。数年前から、この拡大スクリーニングが世界的に普及しつつあります。タンデムマス法を用いると、従来の3種類のアミノ酸代謝異常症に加えて、有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症など20

種類以上の病気が1回の検査で発見可能になりなります（表1）。

B. 有機酸代謝異常症

4. 有機酸代謝異常症とはどのような病気ですか？

食べ物の中の蛋白質は消化・吸収され体内でアミノ酸に分解されます。アミノ酸はさらに代謝を受けますが、その過程のどこかで酵素が欠損していると代謝の流れがせき止められ、有機酸という物質が体の中に溜まります。この有機酸が過剰に溜まる病気を、有機酸代謝異常症（有機酸血症）と言います。主な有機酸代謝異常症を表1-（2）に示しました。

有機酸代謝異常症の症状は、哺乳不良、嘔吐、傾眠（不活発でうとうとする状態）などで、さらに進行すると意識が消失し昏睡状態となり、けいれんを起こすこともあります。治療が遅れると短時間の内に、死亡することもあります。また、患児の多くに発達・発育の遅れが出てきます。乳児期に発熱・下痢などの感染を契機に症状が出たり、発達の遅れで幼児期に発見されたりする場合もあります。

検査では、アシドーシス*2や高アンモニア血症*3、尿ケトン体陽性*4などの所見が見られます。診断は尿有機酸分析や血液のタンデムマス分析で行われます。

5. 有機酸代謝異常症の治療について

①急性期の治療

病気の出始めで、症状が激しく生命にかかわる様な時期を急性期と言います。有機酸代謝異常症の急性期にはアシドーシス*2や高アンモニア血症*3などの重い症状を伴います。設備の整った病院に入院し集中治療が必要です。アシドーシスや高アンモニア血症が改善し、点滴が不要となり食事が摂れるようになったら次の慢性期の治療に移ります。

②慢性期の治療

アシドーシスが改善し、状態が落ち着いている時期を慢性期と言います。慢性期の治療は食事療法と薬物療法が主なものです。日常的に行うもので、家族の方も知っておく方がよい内容ですので、次項で詳しく説明します。

6. 有機酸代謝異常症の食事療法の考え方～異化と同化～

慢性期の治療の中心は食事療法です。食事療法の基本は十分なエネルギーを与えることと、食事中の蛋白質を少なくして有機酸のもとになるアミノ酸（これを前駆アミノ酸と言います）の摂取を制限することです（低蛋白・高カロリー食）。

ヒトが生きるためにはエネルギーが必要です。もし食事が摂れず食物からのエネルギーが不足すると、自分の身体の蛋白質や脂肪を分解してエネルギーを作ろうとします。これを異化作用と言います（図2）。異化作用が進むと体の蛋白質が分解されて出来たアミノ酸から有害な有機酸やアンモニアが産生されるため病状が悪化することになります（図3）。逆に十分なエネルギーが補給されると、異化作用は抑制され、アミノ酸は身体にとって必要な成分の合成に使用されます。その結果、体重も増加します。これを同化作用と言います（図2）。食事療法の基本は、異化作用を抑えて、同化作用を進めると言うことになります。

蛋白質の制限は有害な前駆アミノ酸の摂取を減らすために行いますが、厳格な制限が必要な場合は発育に必要な他の必須アミノ酸*5の摂取が不足してしまいます。この不足する必須アミノ酸や栄養素を補うために用いられるのが特殊ミルクです。現在20種類以上の特殊ミルクが供給されており、その組成は病気ごとに異なります。有機酸代謝異常症用の特殊ミルクには有害な前駆アミノ酸が含まれていません。前駆アミノ酸の種類は病気ごとに異なりますので、主治医はその病気に適した特殊ミルクを選択することになります。特殊ミルクは必要があれば生涯続けます。必要な自然蛋白（食品や母乳、調製粉乳からの蛋白質）やエネルギーの量は、体重の伸びや検査値を参考に決めます。具体的な食材や量の決定も患児ごとに工夫する必要がありますので、主治医、栄養士とよく相

談してください。

7. お薬にはどういう種類がありますか？

有機酸代謝異常症でよく使用される薬剤を紹介します。

a） カルニチン

体内に蓄積した有害な有機酸は、カルニチンという物質と結合し、尿中に排泄されます。この解毒作用を効率よく行なわせるためにカルニチン（エルカルチン®）を服用します。

一部の抗生物質（メイアクト®、フロモックス®、トミロン®、オラペネム® など）や抗てんかん薬のバルプロ酸ナトリウム（デパケン® など）を長期に服用すると、血中カルニチン濃度が低下することがあります。抗生剤を服用する場合は主治医の先生と相談して下さい。

b）ビタミン B_{12}

メチルマロン酸血症の中にはビタミン B_{12} がよく効く B_{12} 反応性メチルマロン酸血症とよばれるタイプがあります。この病型と診断された患児では、大量（例えば通常量の 20 倍以上）の B_{12} 製剤を服用するだけで症状が改善し、食事療法が不要になる場合もあります。

c） メトロニダゾール

メチルマロン酸血症やプロピオン酸血症にとっては好ましくないプロピオン酸を産生する腸内細菌がいます。このような腸内細菌を抑えて、身体の中に入るプロピオン酸を減らすために、抗生物質の一種であるメトロニダゾール（フラジール®）が投与される場合があります。

d） ビオチン

複合カルボキシラーゼ欠損症という病気では、大量のビオチン（10 ～ 40mg/日）を投与すると臨床症状が改善することが知られています。

e） リボフラビン（ビタミン B_2）

グルタル酸尿症 2 型の一部には、大量（100 ～ 300mg/日）のリボフラビンを投与すると臨床症状が改善する病型があることが知られています。

8. 食事が摂れない時は要注意！

状態が安定していて食事が十分摂取出来ている時は、異化と同化はバランスがとれています（図 2）。しかし、発熱によって体力が消耗したり、嘔吐・下痢などで十分に食事が摂れなくなったりした時は 6 の「食事療法の考え方」で述べたように異化作用が進み、有害な有機酸がたくさん発生してしまうので状態が悪くなります（図 3）。

発熱時などは、異化作用が進行するのを防ぐためブドウ糖や特殊ミルクを用いていつもより多くのエネルギーを補給します。市販のウイダー in ゼリー® エネルギーインは無蛋白で、エネルギー補給に便利です。発熱があっても食事・水分が摂れている時は、あわてる必要はありません。食事がいつもの半分以下の時や、嘔吐に下痢を伴う時は、アシドーシス発作を起こす危険性が高くなりますのですぐに受診し、点滴でブドウ糖を補給してもらいます。数日間で回復しない場合は高カロリーブドウ糖液の点滴も必要になりますので入院治療が必要です。

インフルエンザをはじめとする高熱を伴う感染症に罹った時は、有機酸代謝異常症にとって大きなリスクとなります。調子の良い時に是非予防接種を受けるようにして下さい。インフルエンザに罹った時は抗インフルエンザ薬の使用をお勧めします。

発熱や嘔吐が無くても有機酸代謝異常症患児には、食欲不振、拒食傾向が多いという特徴があります。そのままにしておくと発育が遅れるだけではなく、十分なエネルギーが入らないので異化作用が進行し、重いアシドーシス発作を起こす危険性が高まります。その場合は鼻から栄養チューブを挿入して経管栄養を行なうことがあります。経管栄養が長期に及ぶ時はお腹に手術で胃に通じる穴を開け（これを胃瘻（いろう）とよびます）、そこから栄養チューブを挿入し経管栄養を行うこともあります。

9. 最軽症型の有機酸代謝異常症と診断された方へ

タンデムマス・スクリーニングで発見される有

機酸代謝異常症の一部には、診断時に症状がない、いわゆる最軽症型の患児がいます。このタイプの患児は尿中に極少量の有機酸を認めるのみで、将来症状が出るかどうかも分かっていません。一種の体質と考えている先生もいます。しかし、最軽症型の患児でもアシドーシス発作が起こる可能性は否定できませんので、発熱や嘔吐・下痢症のため食事も十分に取れず元気が無い時は主治医を受診しましょう。血中カルニチン濃度が低い場合は、最軽症型でもカルニチンを服用することがあります。

最軽症型患児が将来発症することがあるかどうかを確かめるためには経過や状態を長期的に追跡調査する必要があります。

C. 脂肪酸代謝異常症

10. 脂肪酸代謝異常症とはどのような病気でしょうか？

ヒトは食事を摂っている時は食事由来の栄養素より生命維持に必要なエネルギーを産生しますが、絶食が続いた時には体内の糖質、蛋白質、さらには脂肪を分解してエネルギーを産生します(「6. 有機酸代謝異常症の食事療法の考え方」参照)。脂肪酸代謝異常症の患児では脂肪からエネルギーを作り出す過程（これを脂肪酸ベータ酸化経路といいます）に障がいがあるため、空腹時や運動時にエネルギー不足に陥ってしまう代謝異常症です。主な脂肪酸代謝異常症を表 1-（3）に示します。

脂肪酸代謝異常症の症状で多いのは発熱時や絶食が続いた時におこるけいれんや意識障害です。しばしば急性脳症と診断されたりします。重症では、今まで元気であったのに突然死をすることがあります。また、筋力低下、筋痛、心筋症などといった筋症状で発症したりすることもあります。筋症状はエネルギーを必要とする運動時に現れるのが特徴です。筋症状が進行すると筋肉が壊れ、横紋筋融解症という合併症を生じ、尿の色が赤褐色になります。腎臓の障がいをおこす危険性がありますので、疑われた場合は大量の点滴をして腎障がいを予防します。ごく一部ですが、新生児期より心筋障害が急速に進行する最重症型も知られています。

検査上、低血糖[*6]、アシドーシス[*2]、高アンモニア血症[*3]、肝機能障害やクレアチニンキナーゼ（CK）[*7]の上昇が特徴です。特に脂肪酸代謝異常症では低血糖にもかかわらずケトン体[*4]が低値であるのが特徴で、診断する上で参考になります。症状のない時はこのような検査をしても異常が見られないことも多く、見逃されることもあります。診断は血液のタンデムマス分析や尿有機酸分析で行いますが、最終的には遺伝子検査や酵素活性の測定が必要な場合もあります。

> タンデムマス・スクリーニングで脂肪酸代謝異常症と診断されたかたへ

わが国のタンデムマス・スクリーニングで発見される脂肪酸代謝異常症の多くは無症状です。しかし、油断せずに発熱時や食事が摂れない時は発症後に診断された患児と同様病院を受診し、必要があれば検査、治療を行うようにしてください。

11. 脂肪酸代謝異常症の治療について

①急性期（けいれん、意識障害や筋症状のある時）の治療

脂肪酸代謝異常症の急性期にはけいれんや意識障害、筋痛などの筋症状が良く見られ、入院治療が必要です。低血糖や CK が高値の場合は、改善するまで十分なブドウ糖の点滴を行います。けいれんが長時間続き、意識障がいが改善しないなどの重い症状を伴う場合は、脳の障がいを予防するため集中治療が必要となります。

②慢性期（状態が落ち着いている時）の治療

長時間の絶食を避けることと食事療法が中心です。次項で詳しく述べます。

12. 脂肪酸代謝異常症では長時間の空腹を避けるのが重要です

既に述べた通り、ヒトは絶食が長く続き、エネルギー不足になると異化作用が進み、身体の構成成分を分解してエネルギーを作ります。しかし、

脂肪酸代謝異常症では脂肪から十分なエネルギーを産生できないので、絶食が続くとエネルギー不足に陥り低血糖、筋痛、アシドーシス*2などの症状が出現します（図4）。そのため長時間の空腹をさける事が最も重要です。表2に年齢別推奨食事間隔の目安を示します。

発熱や嘔吐・下痢などで十分食事が摂れない時は一大事です。脂肪酸代謝異常症では、発熱時や長時間食事をとってない時に症状が出ることが知られています。発熱時は普段よりエネルギー必要量も増えるので、十分なエネルギー摂取が必要です。糖質はエネルギー源として重要で、体調の悪いときには糖質の入っている甘いものをまず摂取しましょう。果汁やブドウ糖の入ったイオン飲料（エネルゲン®、ポカリスエット® など）、ウイダーinゼリー® エネルギーインなどもエネルギー補給に便利です。経口摂取が出来ない時は、ためらわずに主治医にブドウ糖の点滴をしてもらいましょう。普段から医療機関との連絡を密に保つことが必要です。

脂肪酸代謝異常症の患児はインフルエンザには要注意です。必ずワクチン接種を受けて予防または症状軽減につとめ、もしインフルエンザにかかったら抗ウイルス剤を処方してもらいましょう。

13. 脂肪酸代謝異常症の食事療法の考え方

脂肪酸は脂質の主要成分で、構成する炭素の数により長鎖、中鎖、短鎖脂肪酸に分類されています。このうち長鎖脂肪酸の代謝異常症（表1のVLCAD、TFP（LCHAD）、CPT1、CPT2、TRANSの各欠損症）ではエネルギー源として吸収の良い中鎖脂肪酸（MCT）が利用できます。乳児期はMCTを含んだMCTフォーミュラ（明治721）を母乳や調製粉乳と混ぜて与えます。通常MCTフォーミュラとの比率は1:1で開始しますが、低血糖が見られる場合はMCTフォーミュラの割合を多くします。離乳期以降は調理にMCT油を用いたり、市販のMCT油を使用した菓子類などを利用したりすることもできます。中鎖アシルCoA脱水素酵素（MCAD）欠損症やグルタル酸血症2型のように中鎖脂肪酸の代謝過程に障がいがある病気では、MCTを使用しないように注意して下さい。

また長鎖脂肪酸の代謝異常症では離乳期以降低脂肪食にします。具体的には長鎖脂肪酸摂取量が総カロリーの5-10%以下になるように食品を選択します。栄養士さんと相談して食事療法を行います。和食は元来低脂肪食ですので、是非和食中心の食生活にしてください。

14. お薬と運動について

○お薬について

脂肪酸代謝異常症では血液中のカルニチンが低下しやすいことが知られています。血液中のカルニチンが低下している場合は、カルニチン（エルカルチン®錠）を投与します。カルニチンは蓄積した有害物質と結合し、体外へ排泄する働きがあります。

全身性カルニチン欠乏症は他の脂肪酸代謝異常症と異なり、食事療法は不要で大量のカルニチンを服用するだけで症状が改善します。

○運動時の注意事項

運動する場合は低血糖にならないようにこまめに糖質でエネルギーを補給します。ここでもブドウ糖の入ったイオン飲料（エネルゲン®、ポカリスエット® など）、ウイダーinゼリー® エネルギーインは有用です。また筋痛を起こさないよう適宜休憩をとるようにします。マラソンや登山など長時間筋肉を使ってエネルギーを消費していくスポーツもなるべく避けた方がよいでしょう。症状の軽重は患者様によって異なりますので、よく主治医と相談しましょう。

D. 有機酸・脂肪酸代謝異常症の遺伝の知識

ほとんどの有機酸・脂肪酸代謝異常症は、ある特定の酵素の働き（活性）が生まれつき低下しているために起こります。一つ一つの酵素の設計図が遺伝子です。遺伝子は染色体の上にのっています。染色体は性別に関係する性染色体とそれ以外

の常染色体からなります。染色体は2本で一組になっており、それぞれ両親から1本ずつ受け継ぎます。

有機酸・脂肪酸代謝異常症の患児がいる家系の典型的な遺伝の様式を図3に示します。この図では病気の原因になる遺伝子を正常、変異1、変異2と表わしています。変異を持つ遺伝子から作られる酵素は活性が低下します。父親と母親では2つ持つ遺伝子のうち片方には変異がありますが、もう一方は正常で、このような組み合わせを保因者と言います。常染色体上に病気の原因となる遺伝子があり、保因者に症状がない（正常）である遺伝形式を常染色体劣性遺伝と呼びます。
この両親から生まれる子どもの遺伝子の組み合わせは4通りあります。図3に示した様に子1は正常、子2と3は両親と同じ保因者であり、病気にはなりません。子4の組み合わせの場合は、両方とも変異を持った遺伝子を受け継ぎ、活性を持たない酵素が作られるので患児となります。すなわち、この両親から患児が生まれる確率は1/4です。

ヒトの体には必要な遺伝子が2万以上もあると言われています。誰でも必ず5～10の遺伝子に変異をもっているといわれ、人類は全員何らかの遺伝病の保因者と考えられています。保因者自身は病気にならないので、そのことに気がつかないだけです。遺伝病は決して珍しいものではなく、身近な病気と言うことができます。

E. 有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者家族ネットワークの紹介

有機酸・脂肪酸代謝異常は頻度の少ない稀少疾患であるため、専門にしている医師でも診たことの無い病気がたくさんあります。専門病院でさえも実際に診る患者数は数人ですので、ネットワークを作って情報交換し、全国どこで患児が生まれてもコンサルト出来る体制を作ることが不可欠です。また現在多くの患者会も発足し、相互交流や情報交換を行い難病のこどもたちや家族の支えになっています。

以下に有機酸・脂肪酸代謝異常症に関係の深い3つの患者会を紹介しますので、一度ホームページをご覧になってください。

ひだまりたんぽぽ（プロピオン酸血症・メチルマロン酸血症のホームページ）
http://pa-mma.web5.jp/

PKUネット（フェニルケトン尿症親の会連絡協議会）
http://www.japan-pku.net/

難病のこども支援全国ネットワーク（全国の各種患者団体へのリンクあり）
http://www.nanbyonet.or.jp/

その他有用なサイト
特殊ミルク事務局・・・有機酸・脂肪酸代謝異常症の治療指針や食事療法についての情報が得られます（医家向け）。
http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html

こども健康倶楽部
国立成育医療研究センター研究所　原田正平先生が解説しているホームページ。フェニルケトン尿症をはじめ今後有機酸代謝異常症についても掲載する予定。
http://kodomo-kenkou.com/

専門用語の解説
＊1酵素：代謝が正しく働くために必要な物質が酵素（図1参照）です。酵素は体の中にたくさんの種類があり、様々の代謝がうまく進むように働いています(触媒作用)。先天代謝異常症の多くは酵素の働きが生まれつき低下しており、その結果障がいがもたらされます。

＊2アシドーシス：身体は常に中性付近になるように調節されています。しかし、有機酸代謝異常症では酸性物質が過剰に溜まるため血液が酸性に傾きます。この様に血液が酸性に傾いた状態をア

シドーシス（酸血症）と言います。

＊3アンモニア：アミノ酸が分解されてアンモニアが作られます。アンモニアは身体にとって有害なので、肝臓で速やかに尿素という物質に変換され尿中へ排泄されます。しかし、有機酸代謝異常症ではこの働きが弱いため、しばしばアンモニアが上昇します（高アンモニア血症と言います）。高アンモニア血症は脳に障がいを引き起こしますので、速やかに下げる必要があります。

＊4ケトン体：絶食が続き食事からのエネルギー補給が不足した時に、体内の脂肪を分解して作られ、エネルギー源として利用されます。有機酸代謝異常症ではアシドーシスや異化（本文Ⅱ-2-2）参照）が進んだ状態の時に増加し、尿中に大量に排泄されます。尿検査で簡単に調べることが出来ます。有機酸代謝異常症で尿ケトン体が陽性の時は要注意です。脂肪酸代謝異常症ではケトン体が産生されにくいので絶食が続いても尿ケトンは弱陽性～陰性にとどまります。

＊5必須アミノ酸：身体の中で作られないため、食事から補わなくてはならないアミノ酸のことです。現在リジン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、バリン、スレオニン、トリプトファン、ヒスチジンの9種類が知られています。有機酸代謝異常症に用いる特殊ミルクは特定の必須アミノ酸を含んでいないので、必ず母乳や一般調整粉乳、食事と併用します。

＊6血糖：血液のブドウ糖濃度のことです。脂肪酸代謝異常では絶食状態が続くと容易に低血糖発作を起こします。小児では通常40～60mg/dl以下の場合を低血糖としますが、低血糖症状が起こる血糖値には個人差があります。症状は初期には空腹感、冷や汗、顔面蒼白、ふるえ、動悸、頭痛などがおこり、進行すると意識障害、けいれん、昏睡に陥ります。脂肪酸代謝異常症では低血糖時にもケトン体が増加しないのが特徴です。

＊7クレアチンキナーゼ：筋肉に存在する酵素でCKと略されます。筋肉が障がいを受けた時に血液中に出現し、血液中の濃度が上昇します。脂肪酸代謝異常症では食事が摂れない時や運動時にしばしば筋痛が生じ、筋肉が壊れます（横紋筋融解）。血中CKを測定することでその程度を把握することができます。

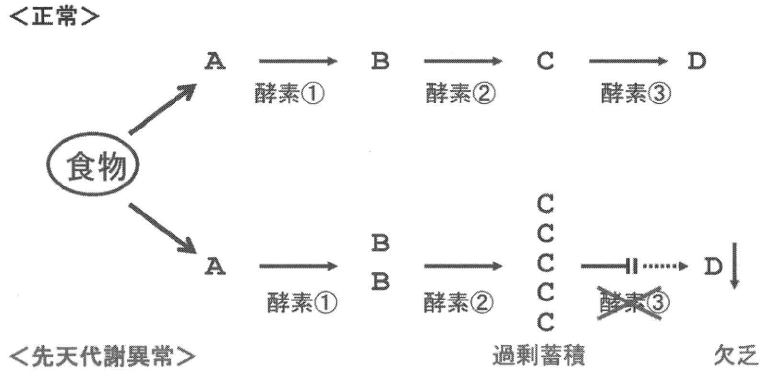


図1:酵素欠損による先天代謝異常のしくみ

正常の代謝（上段）と酵素の働きが欠損した場合（下段）の代謝過程を示しました。酵素は代謝をスムーズに進行させる触媒として働きます。例えばAという物質は酵素①の作用によりBという物質になります。遺伝子はその酵素を作るための設計図の役割をしています。

ここで遺伝子③に生まれつきの変異があったとします（下段）。その結果触媒となる酵素③が作られなくなり、代謝の流れが止まってしまいます。酵素①、②は正常に働いていますので、流れの止まった直前の物質C、もしくはその前駆物質Bが体内に大量に過剰に蓄積し、身体にとって有害な作用を引き起こします。

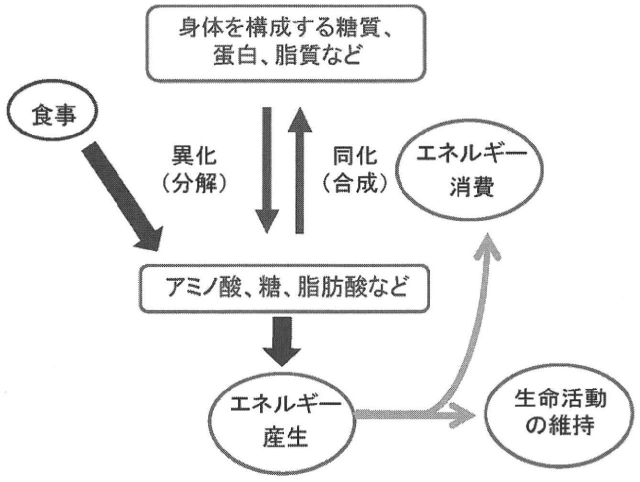


図 2:食事が摂れている時の異化作用と同化作用

身体に必要なエネルギーの多くは食べ物から作られます。食事から十分なエネルギーが作られていると異化は抑制されています。このエネルギーは同化作用や身体の生命活動を維持するのに消費されます。

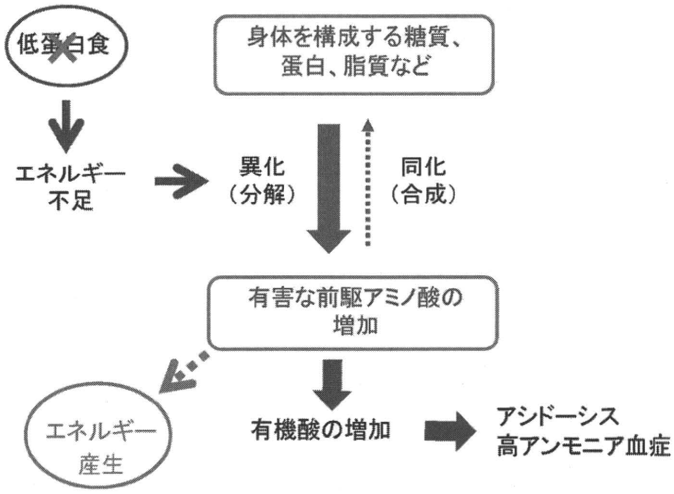


図 3:食事が摂れず、異化作用が進んだ状態（有機酸代謝異常症の場合）

食事が摂れない状態が長く続いた場合、身体に蓄えられた脂肪から脂肪酸が作られ、この脂肪酸がベータ酸化を受けてエネルギーを産生します。脂肪酸代謝異常症ではこのベータ酸化経路に異常があるため、エネルギーが獲得できず、空腹時にエネルギー枯渇状態になり低血糖、筋痛、アシドーシスなどの症状が出現します。

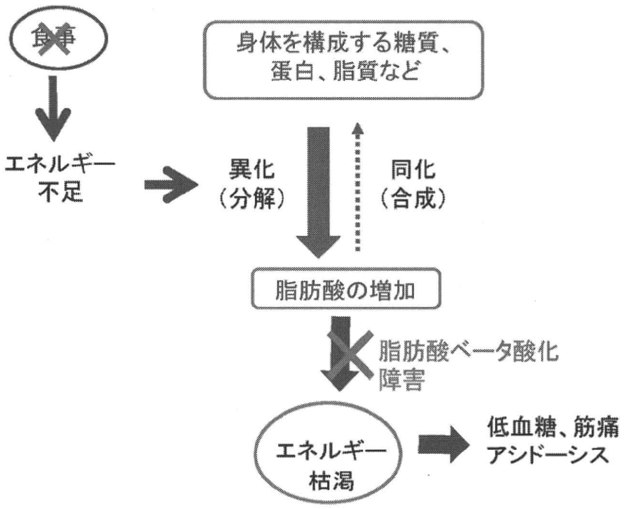


図4:食事が摂れず、異化作用が進んだ状態(脂肪酸代謝異常症の場合)

食事が摂れない状態が長く続いた場合、身体に蓄えられた脂肪から脂肪酸が作られ、この脂肪酸がベータ酸化を受けてエネルギーを産生します。脂肪酸代謝異常症ではこのベータ酸化経路に異常があるため、エネルギーが獲得できず、空腹時にエネルギー枯渇状態になり低血糖、筋痛、アシドーシスなどの症状が出現します。

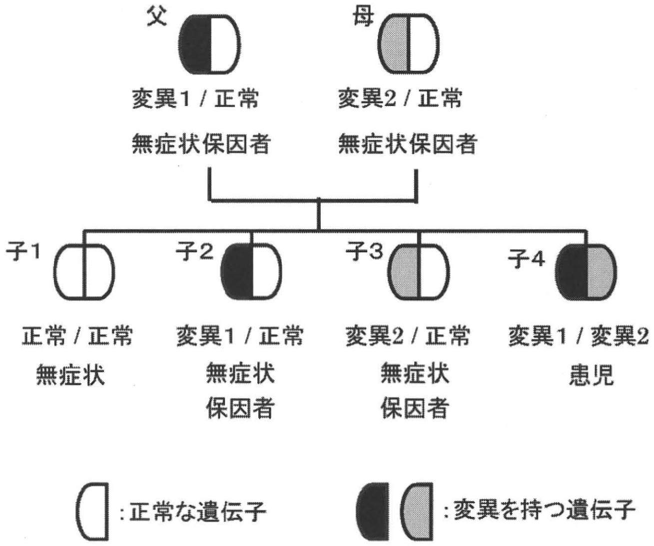


図5:常染色体劣性遺伝病の典型的な家系図

A. アミノ酸代謝異常症	5) メチルクロトニルグリシン尿症
1) フェニルケトン尿症＊	6) HMG血症
2) メープルシロップ尿症＊	7) 複合カルボキシラーゼ欠損症
3) ホモシスチン尿症＊	8) グルタル酸血症1型
4) 高チロジン血症1型	C. 脂肪酸代謝異常症
5) シトルリン血症1型	1) MCAD欠損症
6) アルギニノコハク酸尿症	2) VLCAD欠損症
7) アルギニン血症	3) TFP(LCHAD)欠損症
8) シトリン欠損症	4) CPT1欠損症
B. 有機酸代謝異常症	5) CPT2欠損症
1) メチルマロン酸血症	6) CACT欠損症
2) プロピオン酸血症	7) 全身性カルニチン欠乏症
3) 3ーケトチオラーゼ欠損症	8) グルタル酸血症2型
4) イソ吉草酸血症	

表 1:タンデムマス・スクリーニングで見つかる主な疾患

HMG, 3- ヒドロキシ-3- メチルグルタル酸 ; MCAD, 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 ; VLCAD, 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 ; TFP (LCHAD), 三頭酵素(長鎖 3- ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素) ; CPT, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ;CACT, カルニチン / アシルカルニチントランスロカーゼ
＊ , 現行の対象疾患

赤ちゃんの年令	食事間隔の目安
新生児期	3時間以内
6ヶ月まで	4時間以内
1歳まで	6時間以内
3歳まで	8時間以内
4歳以上	10時間以内

表 2 : 脂肪酸代謝異常症患児の食事間隔の目安

Ⅱ. 分担研究報告書

5. 新技術を応用した有機酸血症治療法の開発

研究分担者　宮崎　徹（東京大学大学院医学系研究科教授）

分担研究課題

新技術を応用した有機酸血症治療法の開発

ナノ・テクノロジーを用いたプロピオン酸血症の新規治療法の開発

研究分担者　宮崎徹（東京大学大学院医学系研究科教授）

研究要旨

小児の先天性代謝疾患であるプロピオン酸血症(PA)は、Propionyl-CoA calboxylase（PCC）が欠損もしくは機能が低下する劣性遺伝病である。特定のアミノ酸・脂肪酸の代謝不全により中間代謝産物が蓄積するため、出生後ミルク摂取によりケトアシドーシスを呈し最悪の場合死に至る。PAの治療法はカルニチンを併用した栄養制限療法が主であるが、低栄養による様々な副作用の併発などにより予後は必ずしも良くない。最近肝移植が一定の効果をあげているが、長期的予後の判定は今後の課題であり、患者にとり侵襲は小さくない。従って、新たな根治的治療法の開発が望まれる。私たちはPCC・鎖（PCCA）遺伝子をノックアウトすることにより、PAモデルマウスを確立した。さらに、このマウスの肝臓に正常の10-15%のPCC酵素活性を戻すことにより症状が著しく改善することを証明した。この成果をもとに本申請研究では、非ウイルス性のナノ・ミセルを用い、患者胎児の肝臓にPCC遺伝子をデリバリーする胎児治療法を提案し、その効果と安全性についてモデルマウスを用い実証する。そのために、2年間で以下の研究項目を学内生命倫理委員会における承認等、生命倫理・安全対策に対する十全な取り組み行った上で研究する：(1) 胎児治療による酵素補填の効率、(2) ナノ・ミセルにより補填した酵素遺伝子の発現持続性の検討、(3) 生存率、PA症状、臨床データーの改善効果の検討・判定、(4) 毒性等考えられる副作用の解析と安全性の検討、(5) 出生後の遺伝子デリバリー（経門脈など）の可能性の検討 (6) 食餌療法との併用効果の検討。

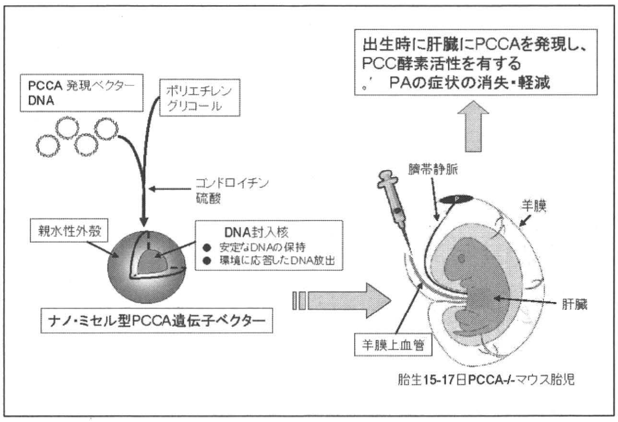
A. 研究目的

PA治療法は栄養制限療法が主であるが低栄養による副作用により予後は良くない。また肝移植については長期的予後が不明であり患者への侵襲も大きい。新たな根治的治療法の開発は、患者並びに患者家族によって切望されている。したがって本研究は、プロピオン酸血症（PA）に対し、ナノ・ミセルを用い、患者胎児の肝臓に欠損しているPCC遺伝子を補填する胎児治療法を提案し、その効果と安全性についてモデルマウスで実証することを目的とする。

B. 研究方法

(1) ナノ・ミセル型遺伝子ベクター作製・最適化

遺伝子発現プラスミドDNAをポリエチレングリコールの外殻で被ったものがナノ・ミセルベクターの基本形である（図参照）。DNAとポリエチレングリコールの量比、コンドロイチン硫酸（細胞取り込み効率を上昇すると言われている）の必要性、他の親水性外殻の使用の検討など本使用目的への最適化を行う。



(2) GFP発現ベクターを用いた胎児肝臓での発現に関する予備実験

妊娠メスマウスを麻酔下で腹側より子宮を露出し子宮壁を一部切開する。羊膜上血管（Yolk-sac vessel）を確認後、GFP発現ベクターDNAを封入したナノ・ミセルベクターを注入する。注入後肝臓でのGFP発現を組織学的に解析する。結果をもとに、低毒性で、出生時に十分な発現があり、多くの肝細胞で長期間にわたり発現する条件を決定し、プロトコールを最適化する。

(3) PCC-/-マウスの胎児治療法確立

上記GFPを用いた予備実験によって、最適化された条件により、PCC-/-マウス胎児にPCC発現ベクターを封入したナノ・ミセルを導入し、PAの治療効果を判定する。

►発現解析：出生後24時間毎に、導入したPCCの発現を肝臓の免疫染色、RT-PCRによって解析する。また、肝臓におけるPCC酵素活性を測定する。

►治療効果解析：血液・尿（血中アシルカルニチン、尿中3-OH-propionate、Methylcitrate、ケトン体）、組織学的解析:肝臓（グリコーゲン、脂肪酸沈着）、腎臓（糸宮体変化、尿細管拡張、ヒアリン小体沈着）、脳（アポトーシス）；生存率、体重、体長。

以上の解析結果から、PA胎児治療の最適プロトコールを確立する。

（倫理面への配慮）組換えDNA実験に対しては、東京大学「医学部組換えDNA実験安全委員会」において、承認がおりている。動物実験に際しては、学内動物実験審査委員会において承認されている。また、実験動物に与える苦痛を最小限にするなど、動物愛護上の配慮等を十分に行う。

C. 研究結果

以下、各研究項目について平成22年度中の研究結果を記載する。

1) ナノ・ミセル型遺伝子ベクター作製・最適化：DNAとポリエチレングリコールの量比、コンドロイチン硫酸の濃度等の検討により、ナノ・ミセルベクターの条件検討を行い、PCC-/-マウス胎児治療のための最適化ベクターの条件を見出した。
2) GFP発現ベクターを用いた胎児肝臓での発現に関する予備実験：上記条件に基き作製したGFPナノ・ミセルベクターをE17マウス胎児に羊膜上血管より注入した。注入後肝臓でのGFP発現を組織学的に解析した結果、この方法でほぼ肝臓特異的にナノ・ミセルベクターを取り込ませる事ができ、さらにGFPの発現は出生後2週間以上維持されることを確認した。
3) PCC-/-マウスの胎児治療法確立：上記GFPを用いた予備実験の結果に基き、現在PCCナノ・ミセルベクターの作製、PCC-/-マウスコロニーの拡大によるrecipientの確保など、PCC-/-マウス胎児にPCC発現ベクターを封入したナノ・ミセルを導入し、PAの治療効果を判定するための準備を行っている。

D. 考察、E. 結論

本年度中に得られた上記実験結果をもとに、23年度にPCC-/-マウスの胎児治療法を完成させ、さらに出生後治療法の開発や食餌療法との併用効果の検討を行う予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Mori, M., Kitazume, M., Ose, R., Kurokawa, J., Arai, S. & Miyazaki, T. Death effector domain-containing protein (DEDD) is required for uterine decidualization during early pregnancy in mice. J. Clin. Invest. 121:318-327 (2011)

2) Kurokawa, J., Arai, S., Nakashima, K., Nagano, H., Nishijima, A., Miyata, K., Ose, R., Mori, M., Kubota, N., Kadowaki, Oike, Y., T., Koga, H., Febbraio, M., Iwanaga, T. & Miyazaki, T.