

201128064B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

シトリン欠損症の実態調査と診断方法および
治療法の開発に関する研究

平成 22 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 岡野 善行

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告	-----	2
シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発に関する研究	-----	3
岡野 善行		
(資料1) 疾患概要	-----	16
(資料2) 研究者リスト	-----	17
(資料3) PedsQL疲労尺度（子どものQOL）調査用紙	-----	18
(資料4) シトリン欠損症ピルビン酸ナトリウムの投与研究について	-----	20
説明書		
(資料5) シトリン欠損症ピルビン酸ナトリウムの投与研究について	-----	24
調査用紙		
(資料6) シトリン欠損症の治療指針（試案）	-----	36
(資料7) 平成22年度班会議抄録	-----	38
(資料8) 平成23年国際シンポジウム抄録	-----	48
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	71
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	76

[1] 総合研究報告

シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発に関する研究

研究代表者 岡野 善行 大阪市立大学 講師

研究要旨：シトリン欠損症は新生児期には胆汁うつ滞症、幼児期から青年期は適応・代償期、そして、予後不良な疾患である成人発症 II 型シトルリン血症（CTLN2）を示す。本研究では、シトリン欠損症の出生から老年に至るまでの自然歴・生活歴を明らかにし、各年代に適した生活指導を含めた食事療法、薬物療法等の治療法を開発し、治療指針を作成し、成人発 CTLN2 の発症予防と発症後の肝移植の回避を目標としている。CTLN2 発症後の治療には、ピルビン酸ナトリウム投与と低炭水化物食療法がその進行を抑制し、肝移植を回避できる可能性を示唆する結果を得た。幼児期以降は適応・代償期として見かけ上健康であるが、食癖異常、低血糖、成長障害、易疲労感などの症状とともに、生活全般において著しい QOL の低下を示していた。この時期にも食事療法と共に適切な治療が必要であり、血中シトルリン、酸化ストレスマーカー、患者 QOL 調査、食事調査、身体発育をマーカーとした臨床研究の結果ではピルビン酸ナトリウムの有効性が示唆されている。新生児期の NICCD に対する適切な治療指針の作成のために調査票を作成した。MCT ミルクの有用性が示唆され、乳児期肝移植の回避に有用である。タンデムマス法による新生児マススクリーニングでの患者発見は予防医学の観点から重要かつ効果的であるが、一部の患者が発見されているにすぎない。遺伝カウンセリングツールの開発と患者家族、学校を対象としたパンフレットを作成している。研究成果は、生命の危険を伴う移植治療を回避するとともに医療費の軽減化をはかる。また、患者の学校生活、社会生活上での QOL の向上に貢献し、そして、社会全体でその認識と理解を深め、国民の保健・医療・福祉の向上に貢献する。

研究分担者

佐伯武頼 熊本大学生命資源研究支援センター
教授
小林圭子 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
准教授
浅川明弘 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
心療内科 准教授
池田修一 信州大学医学部医学科神経内科学
教授
大浦敏博 東北大学医学部小児科 臨床教授
玉置(橋本) 兵庫医科大学人類遺伝学 教授
知子
塚原宏一 岡山大学生体応答学 准教授

A. 研究目的

Kobayashi らは高アンモニア血症、高シトルリン血症、肝障害、精神症状を主症状とし、予後不良な疾患である成人発症 II 型シトルリン血症（CTLN2）が SLC25A13 異常で生じることを報告した(Nat Genet. 1999)。その遺伝子産物であるシトリンはミトコンドリア内膜に局在する肝型アスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送体であり、その欠損は細胞質へのアスパラギン酸供給障害やミトコンドリアへの NADH の供給障害、糖新生障害となる (Palmieri L, EMBO J. 2001)。

シトリン欠損症は新生児期に子宮内発育不全、肝内胆汁うっ滞症 (NICCD)で発症し、生後1才までに自然寛解する (Tamamori A, Eur J Pediatr 2002, Ped Res 2004)。幼児から思春期は適応・代償期として見かけ上健康であるが、食癖異常、成長障害、易疲労感などの症状が指摘されている。成人期にはシトリン欠損症患者の20%に CTLN2 が発症し、肝移植を必要とする。この CTLN2 発症には遺伝子型の違いは関与せず、環境因子、生活習慣、食事習慣等の関与が推定されている。現在、肝移植以外の確定された治療法はない。その概要を資料1に示す。

本研究の目的は、シトリン欠損症の出生から老年に至るまでの自然歴・生活歴を明らかにし、各年代に適した生活指導を含めた食事療法、薬物療法等の開発とガイドラインを作成することである。また、モデル動物を用いた新しい治療薬の開発と迅速で簡便な診断方法の開発を行う。その結果、患者のよりよい QOL をめざした生活指導と食事療法、薬物療法を行い、CTLN2 発症を予防する。以上のような研究を行うために資料2に示す研究班を組織した。

B. 研究方法

1. 病歴・病態調査

1) 小児領域の患者 (100 例以上) について病歴調査を行う。本症例を多く経験している窪田満 (手稲溪仁会病院)、長尾雅悦 (西札幌病院)、

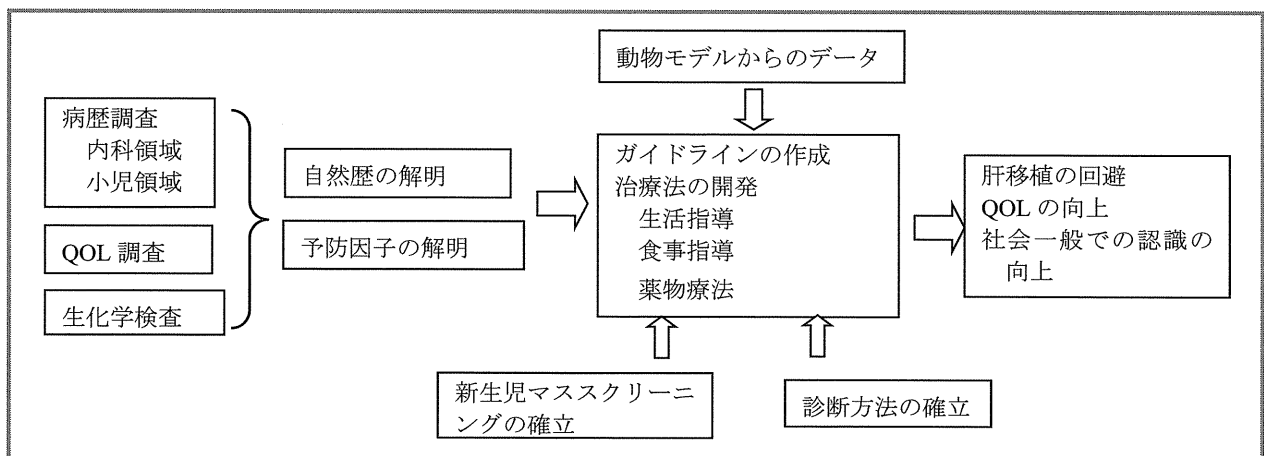
野口篤子 (秋田大学)、堀川玲子 (国立生育医療センター)、藤沢知雄・乾あやの (済生会横浜東部病院)、高柳正樹 (千葉県こども病院)、大竹明 (埼玉医科大学)、虫明聡太郎 (大阪大学)、伊藤哲哉 (名古屋市立大学)、梶俊策 (津山中央病院) 玉森晶子 (長吉総合病院) 芳野信、渡辺順子 (久留米大学)、井原健二 (九州大学) の各研究協力者に患者登録を依頼し、調査を行った。大浦敏博 (研究分担者)、岡野善行 (研究代表者) が担当した。

2) 成人領域の患者の病歴調査：内科領域で最も多くの患者を経験している池田修一 (研究分担者) と矢崎正英 (研究協力者、信州大学) が担当した。

3) 新生児・乳児期の NICCD に対する治療ガイドラインを作成するために、症状 (胆汁うっ滞症、発育不全等) と治療 (薬物療法と食事療法) を比較検討した。(岡野善行、武田泰輔；研究協力者)

2. QOL 調査

Kobayashi らは小児の疲労尺度の測定法を開発し、その有効性を確認している。シトリン欠損症の適応・代償期 (見かけ上健康) で指摘されている倦怠感の実態は、これまで明らかにされていない。我々が開発した日本語版 PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (倦怠感尺度) にて (資料3)、シトリン欠損症患者の倦怠感と一般 QOL の実態を明らかにし、



両者の関連を検索した。小林京子（研究協力者、東京大学家族看護学分野）が担当した。

3. 成人発症 II 型シトルリン血症の治療法の開発

成人発症 II 型シトルリン血症では、緊急救命的な治療として、ピルビン酸ナトリウムの投与と食事療法がなされている。CTLN2 患者 31 名の臨床像と治療内容を検討し、ピルビン酸ナトリウムと食事療法の有効性について検討した。池田修一と大浦敏博が担当した。

4. 代償期・無症状期シトルリン欠損症患者の薬物療法（ピルビン酸ナトリウム）の効果

代償期・無症状期である小児に対するピルビン酸ナトリウムの有効性を検討するために、臨床試験を開始した（資料 4、5）。

その効果判定に、当研究で明らかにした酸化ストレスマーカー、アミノ酸、糖、脂質代謝を中心に測定し、その他に食事内容、身体的発育、PedsQL を指標とした。岡野善行、塚原宏一、長坂博範（研究協力者、宝塚市立病院）が担当した。

5. 新生児マススクリーニング

タンデムマス法による新生児マススクリーニングでの患者発見は予防医学の観点から非常に重要で効果的である。また、新生児期の無症状シトルリン欠損症患者の存在の有無と CTLN2 発症との関連性を明らかにする。遺伝子診断からの患者頻度 1/1.7 万人に比較して、その発見率は低く偽陰性に対してマススクリーニング法の改善とその有効性を再検討する。重松陽介（福井大学）、稲岡一孝（大阪府立母子総合医療センター）酒本和也（大阪市環境保健協会）の各研究協力者が担当した。

6. 迅速な診断方法の開発

シトルリン欠損症はその症状の多様性からも確定診断には遺伝子診断を必要としている。迅

速診断法の開発を行った。シトルリン欠損症には比較的頻度の高い優位な変異が報告されている。この 11 種類の変異の有無をスクリーニングすることで変異を持つ遺伝子の 95% が診断可能である。今回、Real-time PCR 法を用いた解析手法に Hybprobe (Roche) という蛍光フォーマットを組み合わせ、融解温度曲線を解析することで変異を検出した。解析には LightCycler® を使い、一つのチューブに入れたまま約 1 時間で解析が終了できる。大浦敏博が担当した。

7. 動物モデルを用いた病態解明と治療方法の開発

佐伯（研究分担者）と小林（研究分担者）はシトルリン欠損症モデル動物（Ctrn/mGPD double-KO マウス）で、詳細な病態解析、治療法の効果判定を行い、森山光章（研究協力者、大阪府立大学）の協力の下、ピルビン酸ナトリウムの効果を本動物実験で確認した (Moriyama et al. J. Hepatol. 2006, Saheki et al J Biol Chem 2007)。種々の有効な食事療法や薬物療法の効果を解明し、治療法を開発を行う。

シトルリン欠損症モデルを用いて、食餌（CE-2 と AIN-93M）による摂食量と体重の変化、メタボローム解析を行った。さらに、ピルビン酸ナトリウム、アミノ酸、脂肪投与による効果を検討した。佐伯武頼（研究分担者）が担当した。

8. シトルリン欠損症の遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングはクライアントに、疾患に関するその個人が必要とする情報を提供し、正しい理解をはかることを通じてその個人の将来をサポートすることを目的とする。研究分担者は、治療法が確定していない多数の疾患に対する遺伝カウンセリングを経験し、その不安は、1) 疾患の症状や予後はどうか、2) 自分が発症するのか、3) 自分の子供や家族が患者となるのかどうか、という点に集約されるため、それを起点に検討した。玉置知子、(兵庫医科大学) が担当。

(倫理面への配慮)

シトリン欠損症の DNA 診断については、各遺伝子診断機関である大阪市立大学、信州大学、東北大学の倫理委員会の承認後、患者および代諾者へのインフォームド・コンセントでの同意の後、解析を行っている。

疫学研究については、国立成育医療センター委託研究「先天代謝異常症の診断ネットワークを介した長期予後追跡システムの構築」および、鹿児島大学、大阪市立大学で、倫理委員会の承認を得ている。薬物療法であるピルビン酸ナトリウムの投与については、大阪市立大学、信州大学、東北大学、筑波大学、済生会横浜東部病院、京都赤十字病院、九州大学の各実施施設で倫理委員会の承認を得ている。対象者に対する人権擁護へ十分な配慮とインフォームド・コンセントにもとづく同意を得ている。大阪市立大学では、この一連の統括的な研究計画に応じた臨床研究に関して倫理委員会にて承認されている（承認番号 1698）。

インフォームド・コンセントでは患者に対する説明書、同意書を作成し、1) 検査目的、2) 検査法と費用、3) プライバシーの保護、4) 検査をすることの利益と不利益、5) 診断後のカウンセリング体制について説明、書面での同意を得た。また、検査を受けなくても不利益を受けないこと、同意後にも検査を中止する権利があること、結果については希望に応じて知らせる（知りたくない権利の尊重）事などを説明し、患者、家族の人権の擁護および不利益の排除に努めた。

C. 研究結果

1. 新生児肝内胆汁うっ滞の治療

本研究に参加する患者登録を進め、110 例を登録した。新生児胆汁うっ滞に対する診断と治療指針(案)を作成するため、平成 21 年度に作成した 0-2 才まで臨床経過と治療についての調査票から、新生児乳児期の NICCD における有

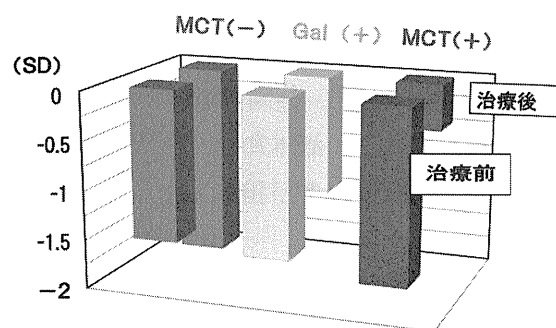
効な治療法について検討した。その調査票の中から、0-2 才まで臨床経過と治療について検討した。対象患者を治療群別に通常ミルク群、MCT ミルク使用群、ガラクトース除去ミルク使用群（MCT 使用はない）に分けた。治療の有効性は体重改善度、血中総胆汁酸、直接ビリルビンを指標として判定した。MCT ミルク使用群では他の群に比較して、体重増加の改善（下図）、胆汁うっ滞の改善が認められた。シトリン欠損症の多くは生後 6 カ月までに自然軽快する。しかしながら、中には生体肝移植の必要とした重篤例も存在し、MCT ミルクによる積極的な治療が有効であった。（岡野善行、武田泰輔）

2. 代償期・無症状期の治療

1) PedsQL 疲労感尺度について

シトリン欠損症の適応・代償期（見かけ状健康）で指摘される倦怠感の実態は、これまで明らかにされておらず、この時期の倦怠感と QOL との関連も明らかになっていない。前年度、小児の倦怠感の主観的評価を可能にする PedsQL Multidimensional Fatigue Scale（以下倦怠感尺度）の日本語版の開発を行った。小児の倦怠感尺度は、米国の Varni が開発し、高い信頼性と妥当性が示されており、全 18 項目、「全般的な疲労について」「睡眠／休息時の疲労について」「知る／理解することの疲労について」の 3 つの下位尺度で構成されている。小児自身が回答する自己評価尺度と親が回答する代理評価尺度を備えている。

体重増加におけるMCTの効果



シトリン欠損症患者の倦怠感と一般 QOL の実態を PedsQL 倦怠感尺度および一般 QOL 尺度を用いて明らかにするとともに、両者の関連を検索した。53 名のシトリン欠損症患者とその保護者 51 名から回答を得た。シトリン欠損症患者の倦怠感は、健康な子どもに比して強く、その QOL は低いことが明らかになった。倦怠感と一般 QOL の間に、強い相関が示され、倦怠感による QOL の低下は明らかであった。さらに、シトリン欠損症患者と保護者間における倦怠感および一般 QOL の評価に差が認められた。保護者は患者自身よりも、倦怠感を低く、すなわち、QOL を高く評定し、患者自身よりも患者の健康状態を良好であると捉えていた。(小林京子、岡野善行)

2) ピルビン酸ナトリウムの有効性

幼児から青年期のシトリン欠損症患者を対象として、ピルビン酸ナトリウムの治療効果について検討した。現在のところプレリミナリーな結果では、1) 食癖異常の著明な改善はないが、穀物を摂取できるようになった。2) 乳酸ピルビン酸比の改善、酸化ストレスマーカーの改善が認められた。また、これまで体重減少など著明な症状を示していた患者では、より明確な改善、体重増加の回復と日常生活の QOL の改善が認められた。(塚原宏一、長坂博範、岡野善行)

3. 成人発症 II 型シトルリン血症(CTLN2)患者の治療 (池田修一、矢崎正英)

1) CTLN2 の症状

本症患者 31 名(男性 19 名;女性 12 名)の脳症初発年齢は平均 38.5 ± 15 歳(12-73 歳)であり、その程度は肝性昏睡度 I-V 度と様々であった。初発症状は、意識障害が最多で、ほかに抑うつ症状、てんかん発作、幻覚などの精神症状での発症者が存在した。body mass index は 18.5 ± 2.6 と痩せた患者が多かった。全例に軽度から高度の脂肪肝を認め、27%の患者で膵炎の

罹患歴を、8%で肝癌を併発していた。

治療に関しては、15 名で生体肝移植を施行し、2 名で、国内で脳死体肝移植を施行した。内科的治療としては、低炭水化物食による食事療法(食事の炭水化物熱量を 45%-40%)、アルギニン製剤(3-12g/日)、4 年前からピルビン酸ナトリウム(3-15g/日)を導入した。ピルビン酸ナトリウムを導入した 10 名の患者では(脳死体肝移植を施行した 2 名を除いて)、脳症の発作頻度も激減して、経過良好である。

2) 成人患者での栄養特性

39-52 歳の男性 5 名の全例に、ピーナッツや大豆、肉や魚類、乳製品などの高蛋白・高脂質食を好み、糖質や飲酒を嫌う傾向が認められた。平均蛋白質、脂質、炭水化物のエネルギー比(PFC 比)は $19 \pm 3\%:44 \pm 5\%:37 \pm 4\%$ であった。以前報告された若年層(1-33 歳)のシトリン欠損症患者($19 \pm 2\%:44 \pm 5\%:37 \pm 7\%$) Saheki et al. *J Inherit Metab Dis* 2008 とほぼ一致していた。特に CTLN2 患者は穀類摂取量が少なく、同世代の日本人平均の 56%であった。また、一般的な日本人では脂質摂取量は加齢とともに低下するが、この傾向は CTLN2 患者には見られなかった。

今回の結果から、過去の若年層シトリン欠損症患者の結果と同様に、成人 CTLN2 患者でも、低炭水化物、高蛋白・高脂質食が特徴的であり、その PFC 比は年齢や CTLN2 の発症に影響されない可能性が示唆された(Nakamura et al *J Nutr Sci Vitaminol*)。

3) ピルビン酸ナトリウムの有効性

6 名の患者に対して、4-9g/日の投与を行い、その有効性について検討している。最長で 3 年半投与を継続しているが、6 名中 5 名で、明らかに脳症発作の頻度が減少した。しかしながら 1 名では、投与後も複数回、アンモニア上昇に伴う脳症発作を繰り返しており、非有効例も存在する可能性が示唆された。

4) 症例

患者は 33 歳男性。突然の見当識、意識障害で発症、近医にて高アンモニア血症($400 \mu\text{g/dl}$ 以上)を指摘され入院、シトルリン高値より成

人型シトルリン血症 2 型と診断された。遺伝子検査では S225X/Q549X の複合ヘテロ接合体であった。また兄は新生児肝炎の既往歴があり、患者と同じ変異を有していたが、現在未発症である。

第 45 病日より低炭水化物食 (P:F:C= 19:46:35) を開始した。しかし、その後もシトルリン値は 13.2mg/dl と上昇、中性脂肪も 1239mg/dl と著増した。アンモニアも 150-200 μ g/dl と高値で推移した。第 111 病日よりピルビン酸ナトリウムを 3g/日より開始。2 週間後に 6g、開始 1 か月 (第 146 病日) 後に 9g/日まで増量し維持量とした。中性脂肪はピルビン酸ナトリウム開始後漸減し、正常化した。PSTI も 97ng/ml を最高に漸減したが、60 前後と高値で推移している。アンモニア値は 150 以下で、意識障害などの症状は見られなくなった。ピルビン酸ナトリウム投与後中性脂肪値は徐々に改善し、PSTI、シトルリン値も漸減した。これは、ピルビン酸ナトリウムにより肝細胞内 NADH/NAD⁺比が改善し、代謝不全が是正されたものと推察される。(大浦敏博)

4. 新生児マススクリーニング

タンデムマス法による新生児マススクリーニング(NMS)を大阪府では 2008 年から、大阪市では 2009 年から同意の得られた全新生児に対して開始された。その結果、174,000 人の NMS で 5 例のシトルリン欠損症患者が発見され、大阪地区でのシトルリン欠損症の頻度は 1/35,000 人であった。また、この大阪地区から NMS が正常であるにもかかわらず、1 例のシトルリン欠損症患者が発見されている。わが国のタンデムマススクリーニングの全国調査ではシトルリン欠損症の発見率は 12/91 万人と、遺伝子診断からの患者頻度 1/1.7 万人に比較して非常に少ない。しかしながら、大阪地区ではシトルリン欠損症患者の 1/2 を NMS で発見し、NICCD や CTLN2 発症を予防、治療できる可能性が示唆された。

(重松陽介、稲岡一孝、酒本和也)

5. シトルリン欠損症の診断

海外の臨床施設からも多くの依頼を受け、約 600 例シトルリン欠損症患者から、SLC25A13 遺伝子解析を行い、57 種の変異・塩基配列の変化を同定した。日本人症例で頻度の高い変異は、中国・韓国・ベトナム・マレーシアなど東南アジア人にも共通に認められていた。イスラエル人や白人集団などとは 2 種の変異以外すべて異なっていた。すなわち、優位な遺伝子変異の起源は黄色人種が各人種に分かれる前に発生し、白人種とはその起源が異なることが推測された。(小林圭子)

PCR 産物にハイブリダイズしたプローブの融解温度曲線分析により変異を検出した。日本人で頻度の高い 11 種類の変異 (95% の患者対立遺伝子) はすべて検出可能で、偽陽性を認めてない。より迅速な診断が可能となり、間違った食事を避け、禁忌となる薬剤の投与を防ぐことが出来る。(大浦敏博)

6. シトルリン欠損症モデルマウスを用いた病態解析と新規治療法の開発。

シトルリン欠損症モデル (citritin/mGPDH double-KO) マウスのメタボローム解析から以下の結果を得た。Capillary electrophoresis /mass spectrometry (CE/MS) 解析、酵素法による代謝物定量、LC/MS を用いるアミノ酸分析の結果、double-KO マウスは、ショ糖投与によって、大きく以下の 4 種の異常を示すことが判明した。

(1) glycerol 3-phosphate の顕著な蓄積と細胞質 NADH/NAD⁺比の上昇：これは、細胞質 NADH をミトコンドリアへ輸送できないため、NADH が蓄積して解糖系の glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase の段階が阻害され、DHAP が G3P に還元されて生じる。細胞質 NADH の蓄積の結果であることが示された。肝臓 G3P 濃度は、シトルリン欠損症の病態を感知する有力なマーカーと考えられる。

(2) TCA サイクル中間体濃度の低下: この現象は、シヨ糖投与によって解糖系が阻害された結果と考えられる。

(3) Citrulline 濃度の上昇に代表できる尿素合成の異常: 明らかに citrulline→ASA の段階が阻害され、細胞質 Asp の欠如を伴っていると推測される。なお、citrulline の増加、ASA の低下に比べ、Arg の減少は少ないので、Glu 分解を主とするアミノ酸分解とともに尿素合成の促進が同時に起こっていると推測している。

(4) Saccharopine dehydrogenase (NADP)の阻害に基づく Lysine 濃度の上昇: メタボローム解析では Lys 代謝経路の中間体である saccharopine、2-aminoadipic acid、N⁶-acetyllysine が検出できた。前2者の著しい低下と N⁶-acetyllysine の増加が Lys 濃度の上昇とともに見出せたことから、明らかに Lys→saccharopine の段階が阻害されていると断定される。

これらの異常所見は、全てアスパラギン酸・グルタミン酸ミトコンドリア膜輸送体としてのシトリンの機能喪失に起因することが明確であり、治療法開発において重要なマーカーとして使用可能であると考えられる。

次にモデルマウスにおける食事の影響を検討した。固形食 CE-2 から成熟げっ歯類には充分とされる低蛋白の合成飼料 AIN-94M への食餌の変化はモデルマウスの摂食量減少と体重減少をもたらすことを明らかにした。AIN-93M の蛋白量が少ないので、AIN-93M にカゼインを添加すると摂食量の増加と体重の増加をもたらすことを明らかにした。さらに同様の効果は、Na-Pyr や新たに見出した有効物質であるアミノ酸 (Ala と Glu) ならびに中鎖トリグリセリド (MCT) の添加でも見出された。しかしながら、それらの効果が異なることを肝アミノ酸の変化から推定された。(佐伯武頼、森山光章)

7. シトリン欠損症の遺伝カウンセリング

シトリン欠損症は、常染色体劣性遺伝性(AR)疾患であり、その診断には遺伝子解析が不可欠

である。しかしながら、AR 疾患と異なり、1) 同じ遺伝子変異であっても症状が大きく異なる場合があること。2) 乳幼児 (NICCD) と成人 (CTLN2) では全く異なる病型を示し、その間には無症状期があること。3) NICCD もしくは CTLN2 の一方しか発症しない場合もあること。4) 保因者確率が 1/60 程度と高頻度であるにも関わらず、実際の発症率は低いこと。5) 自然歴が予測困難であること。以上がこの疾患の特徴であり、遺伝カウンセリングを困難なものとしている。

したがって、本疾患の頻度が本邦ではきわめて高く、自然歴がきわめて多様であることを、遺伝カウンセリング担当医に情報提供することを目的とし、遺伝情報を的確に提供できるツールの整備を行った。1) 本症の基本的知識を的確に知るため、GeneReviews の和訳 (Kobayashi, K and Saheki T 著)、2) up-to-date 情報を知る目的で、「The AASPP-international Symposium on Citrin Deficiency in Matsumoto (2011.10)」を DVD に記録した。(玉置知子)

D. 考察

シトリン欠損症の研究は、成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) は SLC25A13 異常で生じることを研究分担者の Kobayashi らが Nat Genet (1999) に報告したことに始まる。その後も、研究代表者や研究分担者によって、わが国を中心にその研究がなされてきた。本疾患の頻度は日本で 1/17,000、中国南部で 1/6,400 と東アジアを中心に高い頻度を示し、北米、欧州では低頻度の疾患である。以上のように、本疾患の解明にはわが国での研究開発が重要なポイントとなっており、国際的にもその病態解明と治療法の開発が待たれている。

シトリン欠損症では、年齢によって生化学検査所見・症状が大きく変化するため、診断は容易ではない。大部分の NICCD 症例は生後 6 ヶ月～1 歳までに検査所見の正常化と胆汁うつ滞

などの症状は消失する。しかしながら、中には肝移植を必要とする重篤な症例も存在する (4例/253例: 1.6%)。幼児から青年期では、適応・代償期としてその症状は非常に個人差が大きく、一見無症状から発育不良、精神神経症状まで様々な病像を示す。そして、成人に達すると疾患遺伝子をホモで持つ患者の約 20%において CTLN2 を発症する。以上のような症状の多様性と年齢的变化のために、シトリン欠損症の確定診断として、SLC25A13 遺伝子に異常を見いだす遺伝子診断は不可欠な状況である。大浦らのグループは PCR 産物にハイブリダイズしたプローブの融解温度曲線分析により変異を検出する方法を開発し、95%の患者について迅速な遺伝子診断を可能としている。

本研究ではシトリン欠損症による新生児期の NICCD に対する治療指針の作成、生活指導と食事療法による CTLN2 の発症予防、薬物治療の開発を行うことで、肝移植を回避することを目標としている。成人の CTLN2 発症患者に対するプレリミナリーな研究結果では、理論的に有効であろうと考えられていたピルビン酸ナトリウムと患者の食癖からその有効性が推定されていた高蛋白質高脂肪低炭水化物食の併用はその疾病の進行を抑制し、肝移植を回避できる可能性が示唆されている。しかしながら、その併用療法の限界性をも示唆する症例も報告され、これからの検討が待たれる。

適応・代償期においても、本疾患の病態であるエネルギー産生障害、糖新生障害からの、易疲労性、低血糖、成長障害を示す患者は少なくない。アミノ酸、糖質、脂質、そして、酸化ストレスの検査マーカーの探索では、シトルリン高値、ミトコンドリア機能異常、酸化ストレスの増加、高コレステロール血症が明らかであった。たとえ無症状であっても、生体代謝環境は正常コントロールと明らかに異なる結果となっている。また、患者および保護者の QOL 調査では、対照コントロールと比較して明らかに

一般尺度および特に疲労尺度評価は低下しており、QOL の低下が示唆された。その結果で注目されることは、保護者の認識以上に患児自身はその疲労感を強く感じているという結果を得ており、一見明らかな症状のない状況であっても、代謝機能の異常は QOL に大きな影響を与えていた。

代償期・無症状期においても、症状の改善を必要とする患者と病態であることは明らかで、CTLN2 と同様にピルビン酸ナトリウム治療の臨床研究を開始している。その治療効果の判定には患者の QOL 調査、栄養調査、検査マーカーを合わせた 3 者を総合的に評価する。これまでのプレリミナリーな結果ではピルビン酸ナトリウムの投与により酸化ストレスについては改善が認められ、また、症状の重篤な患者ほど身体的にも精神的にもその改善度は大きい。NICCD から CTLN2 発症までの治療指針(試案)を資料 6 として掲載した。

わが国では CTLN2 発症後 45 例以上で肝移植が実施されている。その発症予防のために、生活習慣の改善、食事療法、薬物療法を行うためにも、新生児マススクリーニングによるシトリン欠損症の早期発見は非常に重要である。シトリン欠損症を対象疾患としたタンデムマス法による新生児マススクリーニングの有効性とその限界は今回の調査ではいまだ不確かである。そのため、NICCD 未発症のシトリン欠損症患者が発見できる新たなスクリーニング法の開発について検討する必要がある。シトリン蛋白検出による診断法が報告されており (Tokuhara Mol Genet Metab 2007)、より迅速で鋭敏な診断方法の開発を行っている。

シトリン欠損症モデルマウスの開発とその研究はピルビン酸ナトリウムの有効性を実証している。そして、メタボローム解析の結果は治療効果を判定すべきマーカーをも明らかにしている。これらのモデルマウスとマーカーを用いて、新しい治療薬の開発、食事療法の開発

を進めることができるようになった。資料 7、8 には本研究班の班会議およびシンポジウムに関する資料を掲載している。

E. 結論

本研究の結果、1) 新生児マススクリーニングで早期発見と早期治療を行える可能性がある。2) 新生児から乳児期の肝内胆汁うつ滞症 (NICCD)、幼児から青年期の適応・代償期、成人期の成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) の各ステージにおいて、食事療法と薬物療法によって、患者の治療と QOL の改善が可能であり、CTLN2 の発症を予防できる。3) モデルマウスを用いた研究で新たな薬物療法の開発が可能である。これらの研究成果は、将来、患者とその保護者に対して、学校生活、社会生活上での QOL の向上に貢献し、そして、社会全体でその認識と理解を深め、国民の保健・医療・福祉の向上に貢献できる可能性を十分に示している。

F. 健康危険情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kimura A, Kage M, Nagata I, Mushiake S, Ohura T, Tazawa Y, Maisawa S, Tomomasa T, Abukawa D, Okano Y, Sumazaki R, Takayanagi M, Tamamori A, Yorifuji T, Yamato Y, Maeda K, Matsushita M, Matsuishi T, Tanikawa K, Kobayashi K, Saheki T. Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Hepatol Res* 2010; 40: 295-303.
2. Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, Tanaka N, Kobayashi K, Saheki T, Takei H, Ikeda S. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency.

Inter Med 2010; 49 (3): 243-247

3. Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 2010;100 Suppl 1:S59-64.
4. Contreras L, Urbietta A, Kobayashi K, Saheki T, Satrústegui J. Low levels of citrin (SLC25A13) expression in adult mouse brain restricted to neuronal clusters. *J Neurosci Res.* 2010; 88: 1009-1016.
5. Kobayashi K, Okano Y, Hohashi N. Reliability and validity of the PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Japan. *Qual Life Res.* 2011; 20:1091-1102.
6. Saheki T, Inoue K, Ono H, Tushima A, Katsura N, Yokogawa M, Yoshidumi Y, Kuhara T, Ohse M, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Kobayashi K. Metabolomic analysis reveals hepatic metabolite perturbations in citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mice, a model of human citrin deficiency. *Mol Genet Metab.* 2011; 104:492-500.
7. Pardo B, Rodrigues TB, Contreras L, Garzón M, Llorente-Folch I, Kobayashi K, Saheki T, Cerdan S, Satrústegui J. Brain glutamine synthesis requires neuronal-born aspartate as amino donor for glial glutamate formation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011 ;31:90-101.
8. Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, Fukushima K, Ikeda S, Kobayashi K, Saheki T, Nakaya Y. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2011;57:239-245.
9. Ramos M, Pardo B, Llorente-Folch I, Saheki T, Del Arco A, Satrústegui J. Deficiency of the mitochondrial transporter of aspartate/glutamate aralar/AGC1 causes hypomyelination and neuronal defects unrelated to myelin deficits in mouse brain. *J Neurosci Res.* 2011;89:2008-20017.

10. Song YZ, Deng M, Chen FP, Wen F, Guo L, Cao SL, Gong J, Xu H, Jiang GY, Zhong L, Kobayashi K, Saheki T, Wang ZN. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: five-year experience in a Chinese pediatric center. *Int J Mol Med*. 2011; 28:33-40.
 11. Ushikai M, Horiuchi M, Kobayashi K, Matuda S, Inui A, Takeuchi T, Saheki T. Induction of PDK4 in the heart muscle of JVS mice, an animal model of systemic carnitine deficiency, does not appear to reduce glucose utilization by the heart. *Mol Genet Metab*. 2011; 102:349-355.
 12. Fu HY, Zhang SR, Wang XH, Saheki T, Kobayashi K, Wang JS. The mutation spectrum of the SLC25A13 gene in Chinese infants with intrahepatic cholestasis and aminoacidemia. *J Gastroenterol*. 2011; 46:510-518.
 13. Hutchin T, Preece MA, Hendriksz C, Chakrapani A, McClelland V, Okumura F, Song YZ, Iijima M, Kobayashi K, Saheki T, McKiernan P, Baumann U. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) as a cause of liver disease in infants in the UK. *J Inherit Metab Dis*. (in press)
 14. Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Saheki T, Kobayashi K, Ohura T, Kure S. Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol Genet Metab*. (in press)
 15. 大浦敏博. シトリン欠損症. 小児科臨床ピクシス 23 「見逃せない先天代謝異常」 総編集 五十嵐隆、専門編集 高柳正樹 252-253、中山書店、東京 2010年12月
 16. 矢崎正英、池田修一、小林圭子、佐伯武頼. 成人型シトルリン血症の治療—低炭水化物食と経口ピルビン酸投与の有効性 臨床神経学 2010;50:844-847
 17. 大浦敏博、呉繁夫、菊地敦生、坂本修、重松陽介、岡野善行、小林圭子、佐伯武頼. シトリン欠損症マス・スクリーニングの可能性. 日本先天代謝異常学会雑誌 2011;27:42-45.
2. 学会発表
 1. 菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫：シトリン欠損症の迅速遺伝子診断. 第113回日本小児科学会、2010. 4. 23-25 (盛岡)
 2. 佐伯武頼、井上加奈子、津島杏弥、小野裕実、小林圭子、山本隆. シトリン欠損症モデルマウスの病態解析—発症誘導因子、嗜好および肝代謝—. 第57回日本実験動物学会 2010.5.10 (京都)
 3. Okano Y, Kobayashi K, Saheki T.: A dynamic change of clinical manifestations by age in citrin deficiency. AASPP (Asia Africa Science promotion Project) Joint Meeting at Beijing 2010.5.24 (Beijing, China)
 4. Saheki T, Kobayashi K. Pathophysiology and therapy of citrin deficiency judging from analysis of the model mice. AASPP (Asia Africa Science Promotion Project) Joint Meeting at Beijing 2010.5.24 (Beijing, China)
 5. 佐伯武頼、小林圭子. シトリン欠損症. 代謝におけるアスパラギン酸・グルタミン酸ミトコンドリア膜輸送体の重要性—新規治療法の開発を目指して. 熊本大学生命資源研究・支援センターセミナー 2010.7.9 (熊本)
 6. Okano Y, Kobayashi K, Saheki T.: A dynamic change of clinical manifestations by age in citrin deficiency. AASPP Symposium at Changchu 2010.7.31 (Changchu, China)
 7. Saheki T, Kobayashi K. Pathophysiology and therapy of citrin deficiency judging from analysis of the model mice. AASPP Symposium at Changchu 2010.7.31 (Changchu,

- China)
8. 岡野善行：ガラクトース血症マスキリーニングの現状と課題. 第 52 回日本先天代謝異常学会 (2010.10.23) 大阪
 9. 大浦敏博：シトリン欠損症マスキリーニングの可能性 (Feasibility of mass screening for citrin deficiency). 第 52 回日本先天代謝異常学会、2010.10.23 (大阪)
 10. 佐伯武頼, 桂菜摘, 横川茉奈, 吉積由加里, 井上可奈子, 小林圭子. シトリン欠損症モデルマウスはげっ歯類標準飼料 AIN-93M を嫌い, 摂取量低下による体重減少が起こる. 第 52 回日本先天代謝異常学会 2010.10.23 (大阪)
 11. Okano Y, Kobayashi K, Saheki T.: A dynamic change of clinical manifestations by age in citrin deficiency. Asia Pacific Conference on Human Genetics. 2010.12.2 (Hong Kong, China)
 12. Saheki T, Kobayashi K. Citrin deficiency: Pathophysiology and treatment based on animal model analysis. Asia Pacific Conference on Human Genetics 2010.12. 2 (Hong Kong, China)
 13. 佐伯武頼, 井上可奈子, 小野裕実, 桂菜摘, 横川茉奈, 吉積由加里, 小林圭子. Citrin 欠損症における糖質の毒性とたんぱく質 (アミノ酸)・脂質の治療効果. 第 14 回日本病態栄養学会 2011.1.16 (横浜) シンポジウム
 14. 矢崎正英, 池田修一, 成人型シトルリン血症患者におけるピルビン酸ナトリウムの有効性. 日本神経学会. 2011.5.20 (名古屋)
 15. 佐伯武頼, 井上可奈子, 小野裕実, 小林圭子モデルマウスを用いたシトリン欠損症の肝代謝病態とピルビン酸ナトリウムの治療効果. 日本実験動物学. 2011.5.27 (東京)
 16. 佐伯武頼, 小林圭子 ワークショップ「代謝・酸化ストレスの場としての肝臓」成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) における糖質等発症誘発因子の作用機構—モデルマウスの解析から. 日本肝臓学会 2011.6.2. (福岡)
 17. Saheki T, Kobayashi K: Pathophysiology of Citrin, a liver-type mitochondrial aspartate glutamate carrier, deficiency and development of therapeutics-Analysis using a mouse model 12th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. 2011.8.1-5 (Beijing)
 18. 岡野善行, 武田泰輔, 重松陽介, 但馬剛, 依藤亨, 小林圭子. タンデムマス法で発見, 診断された疾患の問題点と遺伝子診断の有用性. 第 114 回日本小児科学会学術集会 2011.8.12-14 (東京)
 19. 大浦敏博 タンデムマス対象疾患と陽性者への対応. 分野別シンポジウム タンデムマスを導入した新しい新生児スクリーニング. 第 114 回日本小児科学会学術集会 2011.8.12-14 (東京)
 20. Okano Y, Citrin deficiency working group. Sodium-Pyruvate therapy for citrin-deficient patients in the adaptation period. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
 21. Takeda T, Okano Y, Citrin deficiency working group. Efficacy of MCT-milk in NICCD. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
 22. Kobayashi K, Okano Y, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe J, Kaji J, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiaki S, Hohashi N, Fatigue and quality of life in patients with citrin deficiency during adaptation and compensation stage. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
 23. Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, Miida T, Ohura T, Kobayashi K, Saheki T, Hirano K, Takayanagi M, Yorifuji T. Sustaining hypercitrullinemia, hyper-cholesterolemia and

- augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate /glutamate carrier isoform 2-citrin- deficiency even during the silent period. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
- 24 Saheki T. Overview of Citrin Deficiency: Pathophysiology and therapy for citrin deficiency based on the mouse model analysis. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
- 25 Moriyama M, Ushikae M, Kuroda E, Takano K, Nakamura Y, Kobayashi K, Saheki T. Analysis of hepatic metabolism in CTLN2 model mouse by using perfusion system. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
- 26 Kure S, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Matsubara Y, Ohura T. A simple and rapid genetic test for Citrin deficiency. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
- 27 Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Saheki T. Clinical presentations of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) in Japan. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
- 28 Ikeda S-I, Yazaki M. A rare manifestation of the patients with citrin deficiency: chronic pancreatitis and hepatic cancer. . International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
- 29 Miyagawa S-I, Ikegami T, Ikeda S-I. Liver Transplantation for Citrullinemia Type II Patients- Shinshu University Experience. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
- 30 Yazaki M, Fukushima K, Komatsu M, Ikeda S-I, Saheki T. Therapeutic approaches for patients with adult onset type II citrullinemia (CTLN2) – low carbohydrate diet and oral administration of sodium pyruvate. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
- 31 Zhao X-J, Deng M, Yang Z-G, Song Y-Z, Saheki T. Variomics investigation of Citrin Deficiency: Six-year experience in a Chinese Pediatric Center. International Symposium on Citrin Deficiency 2011. 10. 6-7 (Matsumoto)
- 32 佐伯武頼, シンポジウム 1 4 「代謝性・遺伝性肝疾患研究の進歩」成人発症 II 型シトルリン血症の治療法は他の高アンモニア血症治療とはまったく異なる。JDDW2011 (第 19 回日本 消化器関連疾患週間) 2011.10.20-23
- 33 岡野善行, 武田泰輔, 重松陽介, 但馬剛, 依藤亨, 小林圭子 タンデムマス法で発見、診断された疾患の問題点と遺伝子診断の有用性。日本マススクリーニング学会 2011.10.28-29 (福井)
- 34 佐伯武頼, 井上可奈子, 小野裕美.シトルリン欠損症の研究 (1) モデルマウス肝病態のメタボローム解析. 第 53 回日本先天代謝異常学会 2011.11.24-26
- 35 佐伯武頼, 井上可奈子, 小野裕美, 桂菜摘, 横川菜菜, 吉積由香里. シトルリン欠損症の研究 (2) マウスモデルを用いる治療法の開発. 第 53 回日本先天代謝異常学会 2011.11.24-26 (千葉)
- 36 菊池敦生, 市野井那津子, 坂本修, 大浦敏博, 佐伯武頼, 小林圭子, 松原洋一, 呉繁夫. シトルリン欠損症の簡便・迅速な遺伝子診断法の確立—感度のさらなる改善と 2 年間の運用実績について—. 第 53 回日本先天代謝異常学会 2011. 11. 24-26 (千葉)
- 37 小林京子, 岡野善行, 井原健二, 伊藤哲也, 芳野信, 渡辺順子, 梶俊策, 大浦敏博, 長尾雅悦, 野口篤子, 虫明聡太郎, 法橋尚宏. シトルリン欠損症患者の倦怠感と QOL の実態と関連に関する研究. 第 53 回日本先天代謝異常学会 2011.11.24-26 (千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) シトリン欠損症の治療薬「ピルビン酸ナトリウム」 「特願2004-214483」 (登録決定)

(12)代謝疾患分野

シトリン欠損症

1. 概要

シトリンはミトコンドリア内膜に局在する肝型アスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送体で、その欠損は細胞質へのアスパラギン酸供給障害やミトコンドリアへの NADH の供給障害、糖新生障害を引き起こす。その欠損症は新生児・乳児期では肝内胆汁うつ滞症、高シトルリン血症、幼児・青年期では無症状ながら食癖異常など、成人期では高アンモニア高シトルリン血症、精神症状、肝不全などの成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) を発症する。年齢依存性に、また、各個人で多彩多様な症状を呈することを特徴としている。治療は確定したものはないが、各症状に対して対処療法を行い、最終的には肝移植を必要とする場合もある。最近、CTLN2 発症予防、治療としてピルビン酸ナトリウム投与、食事療法が考えられている。

2. 疫学

シトリン欠損症は日本で 1/17,000、中国南部で 1/6,400 と東アジアを中心に高い頻度を示す。欧米白人種の頻度は明確ではないが、東アジアにと比較してかなり低いと考えられている。日本では 6,000 人前後の患者数が推定されている。

3. 原因

高アンモニア血症、高シトルリン血症、肝不全、精神症状を呈し、予後不良な疾患である成人発症 II 型シトルリン血症 (CTLN2) の原因遺伝子として SLC25A13 が同定された。その遺伝子産物であるシトリンはミトコンドリア内膜に局在する肝型アスパラギン酸・グルタミン酸膜輸送体であり、その欠損により細胞質へのアスパラギン酸供給障害やミトコンドリアへの NADH の供給障害、糖新生障害を生じる。新生児・乳児期では胆汁うつ滞症、高シトルリン血症、幼児・青年期では原則無症状ながら食癖異常などを示し、成人期にはその代償機構の破綻により、約 20% の患者で CTLN2 を発症する。この CTLN2 を顕在化せしめる原因についてはいまだ明確ではなく、遺伝的要因とともに環境的要因の関与が推定されている。

4. 症状

シトリン欠損症は新生児から老年までの幅広い年齢にわたり、また、それぞれの患者で異なる症状を呈する。

- 1) 新生児・乳児期：子宮内発育不全、高シトルリン血症、ガラクトース血症、肝内胆汁うつ滞症、黄疸、発育不全、低血糖症、ビタミン K 欠乏性凝固異常を呈するが生後 6~12 ヶ月で自然軽快する。
- 2) 幼児から青年期：食癖異常（高脂肪高蛋白低糖質、頻回摂取）、成長障害（体重増加不良）、易疲労感、低血糖症、肝機能異常。
- 3) 成人期：成人発症 II 型シトルリン血症—高アンモニア血症、高シトルリン血症、高アルギニン血症、肝不全、けいれん、精神症状（見当識障害、異常行動など）。

5. 合併症

- 1) 新生児・乳児期：凝固障害による脳内出血、ガラクトース血症による白内障。
- 2) 学童から成人期：胃腸の不快感、高脂血症、脂肪肝、肝癌、膵炎。

6. 治療法

現在確立したものはない。

- 1) 新生児・乳児期：胆汁うつ滞に対する治療（利胆剤、脂溶性ビタミン剤、MCT ミルク）、ガラクトース除去ミルク。肝不全をきたし、肝移植を必要とする症例もある。
- 2) 食事療法（高脂肪・高蛋白・低炭水化物食）。
- 3) 成人期（成人発症 II 型シトリン欠損症）：高アンモニア血症に対する対処療法（血液透析、血漿交換療法、フェニル酪酸、安息香酸ナトリウム、アルギニンの投与）、食事療法、ピルビン酸ナトリウムの投与、肝移植。

7. 研究班

シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発研究班

シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	岡野 善行	大阪市立大学医学部小児科	講師
研究分担者	佐伯 武頼	熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野	特任教授
	小林圭子	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	准教授
	浅川 明弘	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科学分野	准教授
	池田 修一	信州大学医学部医学科神経内科学	教授
	大浦 敏博	東北大学医学部小児科	臨床教授
	玉置(橋本)知子	兵庫医科大学遺伝学・臨床遺伝部	教授
	塚原 宏一	岡山大学医学部小児科	准教授
研究協力者	窪田 満	手稲溪仁会病院	主任医長
	長尾 雅悦	独立行政法人国立病院機構西札幌病院	部長
	野口 篤子	秋田大学医学部小児科	助教
	堀川 玲子	国立成育医療センター	医長
	大竹 明	埼玉医科大学小児科	教授
	藤沢 知雄	済生会横浜東部病院子供センター	部長
	乾 あやの	済生会横浜東部病院子供センター	副部長
	高柳 正樹	千葉県こども病院	医療局長
	長坂 博範	宝塚市立病院	部長
	重松 陽介	福井大学医学部看護学科	教授
	伊藤 哲哉	名古屋市立大学	准教授
	井原 健二	九州大学医学部小児科	講師
	木崎 善郎	京都第一赤十字病院	部長
	依田 忍	大阪府立母子保健総合医療センター	科長
	虫明 聡太郎	摂南総合病院小児科	部長
	梶 俊策	津山中央病院	部長
	玉森 晶子	長吉総合病院小児科	医長
	小林 京子	東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻	大学院
	芳野 信	久留米大学医学部小児科	教授
	渡辺 順子	久留米大学医学部小児科	講師
	稲岡 一考	大阪府立母子保健総合医療センター	検査室長
	酒本 和也	大阪市環境保健協会	検査室主査
	森山 光章	大阪府立大学大学院	准教授
矢崎 正英	信州大学医学部医学科神経内科学	講師	
事務局	岡野 善行	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3 T E L 06-6645-3816 F A X 06-6636-8737 e-mail okano@med.osaka-cu.ac.jp	
経理事務担当者	坂口 知子	同上 T E L 06-6645-3816 F A X 06-6636-8737 e-mail saka-tomo@med.osaka-cu.ac.jp	

ID#

Date: _____

PedsQL™

(子供の QOL)

疲労尺度

Standard Version - 日本語

小児用 (13-18 才用)

方 法

次のページには、あなたにとってたいへんなことかもしれないことが、表になっています。この1ヶ月間、それぞれがあなたにとってどれくらいたいへんだったのかあてはまるものに○をしておしえてください。

- | | | |
|---|---------|-------------|
| 0 | ぜんぜん | たいへんではない |
| 1 | ほとんど | たいへんではない |
| 2 | ときどき | たいへんでなことがある |
| 3 | よく | たいへんでなことがある |
| 4 | ほとんどいつも | たいへんである |

答えに正解、不正解はありません。
質問内容がわからないことがあれば、きいてください。

名前と年齢、性別を記載してください。

名前： _____ 年齢： _____ 才、 男 女

この1ヶ月間に、あなたにとって次のことは、どれくらいたいへんでしたか？

全般的な疲労について (…について問題がある)	ぜんぜん ない	ほとんど ない	ときどき ある	よく ある	ほとんど いつも
1. (私は) 疲れを感じる	0	1	2	3	4
2. 体力がない(強くない) と感じる	0	1	2	3	4
3. 疲れていて好きなことができない	0	1	2	3	4
4. 疲れていて友達と遊べない	0	1	2	3	4
5. 何かを最後まで行うことはたいへんです	0	1	2	3	4
6. 何かを始めることはたいへんです	0	1	2	3	4

睡眠/休息時の疲労について (…について問題がある)	ぜんぜん ない	ほとんど ない	ときどき ある	よく ある	ほとんど いつも
1. (私は) たくさん寝ている (疲れているので)	0	1	2	3	4
2. 夜中に目が覚めることがある	0	1	2	3	4
3. 朝起きたとき疲れていると感じる	0	1	2	3	4
4. よく休けいする	0	1	2	3	4
5. よく昼寝をする	0	1	2	3	4
6. ふとんの中で長い時間を過ごす	0	1	2	3	4

知る/理解することの疲労について (…について問題がある)	ぜんぜん ない	ほとんど ない	ときどき ある	よく ある	ほとんど いつも
1. (私は) 何かに集中し続けることはたいへんです	0	1	2	3	4
2. 人に言われたことを覚えるのはたいへんです	0	1	2	3	4
3. たった今聞いたことを思い出すのはたいへんです	0	1	2	3	4
4. 早く考えることはたいへんです	0	1	2	3	4
5. たった今考えていたことを思い出すのはたいへんです	0	1	2	3	4
6. 同時に2つ以上のことを覚えるのはたいへんです	0	1	2	3	4