

201231172A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した
先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライ
ンの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 遠藤 文夫

平成 25 (2013) 年 4 月

目次

[I] 総括研究報告

研究代表者 遠藤 文夫	1
-------------	---

[II] 分担研究報告

1. ビオプテリン代謝異常症に関する研究	15
新宅 治夫 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野	
2. アミノ酸代謝異常症の診断基準策定に関する研究	18
呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	
3. グルコーストランスポーター1欠損症症候群の症例登録と 診断治療指針作成に関する研究	23
小国 弘量 東京女子医科大学小児科学	
4. シトリン異常症に関する研究	30
大浦 敏博 仙台市立病院小児科、東北大学小児科	
5. 有機酸代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライン作成に関する研究	35
高柳 正樹 千葉県こども病院	
6. 先天性高乳酸血症症候群の診断基準作成についての研究	39
大竹 明 埼玉医科大学小児科	
7. スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究	43
山口 清次 島根大学医学部小児科	
8. 糖原病に関する研究	54
杉江 秀夫 自治医科大学小児科	

9. 代表的疾患における診断基準案策定のための検討と 先天性ケトン体代謝異常症の研究 深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科	61
10. コレステリルエステル転送蛋白欠損症の診断基準（案）の作成 太田 孝男 琉球大学大学院育成医学	67
11. 患者会を介した患者登録に関する研究 奥山 虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部	70
12. 尿素サイクル異常症に関する研究 中村 公俊 熊本大学医学部附属病院小児科	72
[Ⅲ] 診断基準	78
[Ⅳ] 研究成果の刊行に関する一覧表	119
[Ⅴ] 研究成果の刊行物・別刷	125
[Ⅵ] 研究構成員	339

I. 総括研究報告

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイド
ラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究

研究代表者 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

研究要旨

先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀である一方で、この範疇に入る疾患数が極めて多い。そして、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。これは我が国だけの特殊な状況ではなく、欧州、北米をみてもその実情は共通している。本研究では先天代謝異常症の診断基準の作成を行った。我が国においてはタンデムマスによる新生児スクリーニングが公費負担によって全国で広まりつつある。これらの対象疾患について学会が認定する診断基準の策定は急務である。その中で今回の研究が開始できる意義は大きい。とくに多くの若手専門医師に研究協力者として加わってもらい、各疾患群に共通のフォーマットで診断基準案を策定することで、研究分担者による診断基準策定を容易とし、それを検討したうえで学会認定の基準とすることができた。欧州では2012年に尿素サイクル異常症の診断治療基準が初めて学会の手によって作成された。米国でもほぼ同じ状況である。しかも、患者数が希少ないことなどから、高いレベルのエビデンスに基づいた基準は達成されていない。これは我が国においても同様である。極めて希少な疾患の診療においては、その特殊な背景を考え、いかに医学的に妥当性のある基準を作成するかという基本的な問題も考えていく必要がある。世界に10数例しかいない疾患のガイドラインを高いレベルのエビデンスに基づいて作成することは困難である。また、我が国に一人しかいない疾患の治療薬について治験を行う学術的な意義は乏しい。そのような疾患を取り扱う研究としての困難性を克服するための新しい視点が必要である。診療ガイドラインの策定を現在進めており、来年度にむけてさらに研究を継続し、ガイドラインを用いた患者の診療の質の向上を図りたい。

分担研究者

- ・ 新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野 教授
- ・ 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授
- ・ 小国弘量 東京女子医科大学小児科学 教授
- ・ 大浦敏博 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 非常勤講師
- ・ 高柳正樹 千葉県こども病院 副院長
- ・ 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授
- ・ 山口清次 島根大学医学部小児科 教授
- ・ 杉江秀夫 自治医科大学小児科学 教授

- ・ 深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
- ・ 太田孝男 琉球大学大学院医学研究科育成医学講座 教授
- ・ 奥山虎之 (独) 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
- ・ 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科 講師

研究協力者

- ・ 濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 講師
- ・ 徳原大介 大阪市立大学大学院医学研究科発達

小児医科学 講師

- ・ 工藤聡志 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 実験助手
- ・ 伊藤 康 東京女子医科大学小児科 講師
- ・ 高橋 悟 旭川医科大学医学部小児科 講師
- ・ 夏目 淳 名古屋大学医学部小児科 准教授
- ・ 柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科 副部長
- ・ 下野九里子 大阪大学医学部小児科 助教
- ・ 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病院長
- ・ 岡野善行 兵庫県立医科大学遺伝学 非常勤講師
- ・ 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 医長
- ・ 山崎太郎 埼玉医科大学小児科 助教
- ・ 原嶋宏子 埼玉医科大学小児科 助手
- ・ 小村有紀 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 山田健治 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 山田健治 島根大学医学部小児科 助教
- ・ 高橋知男 島根大学医学部小児科 医科医員 (大学院生)
- ・ LIU LI 島根大学医学部小児科 研究生
- ・ 福田冬季子 浜松医科大学小児科 准教授
- ・ 杉江陽子 浜松医科大学小児科 臨床教授
- ・ 長嶋雅子 自治医科大学小児科 助教
- ・ 伊藤哲哉 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児小児医学分野 准教授
- ・ 大橋十也 東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部 教授
- ・ 窪田 満 埼玉県立小児医療センター総合診療科 副部長
- ・ 坂本 修 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授
- ・ 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授
- ・ 下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野 教授
- ・ 鈴木康之 岐阜大学医学部・医学教育開発研究センター 教授
- ・ 但馬 剛 広島大学大学院医歯薬保健学研究院

統合健康科学部門小児科学 助教

- ・ 小林正久 東京慈恵会医科大学小児科 講師
- ・ 壕 友博 岐阜大学医学部附属病院小児科 医員
- ・ 青山友佳 岐阜医療科学大学保健学部 助教
- ・ 平野賢一 大阪大学医学系研究科医学専攻 助教
- ・ 知念安紹 琉球大学大学院医学研究科成育医学講座 准教授
- ・ 木田和宏 国立成育医療研究センター臨床検査部 上級フェロー
- ・ 小須賀基通 国立成育医療研究センター臨床検査部 医長
- ・ 中島英規 国立成育医療研究センター臨床検査部 研究員
- ・ 徐朱玟 国立成育医療研究センター臨床検査部リサーチフェロー
- ・ 福士 勝 札幌イムノ・ダイアグノスティックラボラトリー 所長
- ・ 鈴木 健 公益財団法人東京都予防医学協会検査研究センター 参与
- ・ 松本志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 助教

A. 研究目的

先天代謝異常症の診療においては、その疾患の希少性、診断方法の確立の遅れ、治療方法の確立の遅れ、専門医療施設の不足、専門医の不足など多くの要因があることによって、診断基準及び診療ガイドラインの確立が遅れている。本研究では、先天代謝異常症の中で、対象疾患はアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸カルニチン代謝異常症、ケトン体代謝異常症、尿素サイクル異常症、GLUT1欠損症、ビオプテリン代謝障害、糖原病、コレステリルエステル転送障害を取り上げて、我が国における診断治療の標準化を目指した診断基準及び診療ガイドラインの策定を目指すものである。

研究機関としては2年間を予定し、この期間に達成すべきこととして4つの目標を掲げた。

- 1) 学会認定診断基準の策定：臨床研究、新薬の開

発治験などにおいては、厳密な診断基準が必要である。先天代謝異常症では確定診断に特殊診断が必要な疾患が多いため、全国で利用可能な診断基準を策定し、学会認定を受けて全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指す。診断基準の策定は最も優先されるべき課題であり、初年度から早急に取り組むこととした。

2) 学会認定の治療ガイドラインの策定：希少難病である先天代謝異常症を治療する際の、学会で認定された治療ガイドラインを作成することを目指した。とくに、最近のスクリーニング事業の発展によって疾患の症状が発症する前にスクリーニング検査によって発見される疾患が増加している。これらの疾患を対象とした治療ガイドライン作成は、スクリーニング検査の効果判定においても重要である。とくに公費による多項目新生児スクリーニングが多くの自治体で実施されるようになった状況においては、全国的に均一な診断のための環境を整備する必要があると考えた。その観点から、多くの診療施設で応用可能な統一的な診断基準の策定を目指した。とくに専門家の集団である日本先天代謝異常学会の学会内委員会との共同作業を進めることで、学会が認定するところの診断基準の策定を目指すものとした。

3) 上記診断を支える診断体制を旧奨励研究班から継続、発展させていく：これまで多くの専門医及び研究者が厚生労働科学研究において、先天代謝異常症の研究に取り組んできた。その中にはそれぞれの立場からの研究成果として優れた診断基準、あるいは治療基準などの提案がみられている。これらの研究成果をみると、希少な先天代謝異常症の診断には代謝物の化学分析、欠損の疑いのある酵素に関する。

酵素活性の測定、疾患責任遺伝子の変異解析、あるいは病理診断などにおいて、全国的なネットワークを活用した取り組みが必須である。このような特殊診断技術を有する専門施設及び専門家の連携を有機的に組織している必要がある。本研究においてはこれまでに構築されてきているこのような診療協力体制をさらに発展させることを目指す。

4) 新規治療薬の臨床研究、効果検証、新薬開発：

先天代謝異常の治療はいまだ臨床的に十分なレベルにはるかに到達していない。このことは、この範疇に入る患者の生命予後知的予後がまだまだ十分ではないことに直接つながっている。そこで、我が国における治療状況を速やかに完全していく努力が必要である。まず、すでに海外で認可され我が国へ導入が必要と考えられる新規治療薬（カルバグル、ニチシノン、シスタダデインなど）については研究組織として、また関連する学会と研究組織が協力することで、速やかな導入を推進する。これらの海外で開発された薬剤とは別に、海外の研究においても、新規薬剤の開発への研究は精力的になされている。本研究組織においてはこれまで我が国において基礎研究が進み臨床応用の可能性のある新規治療薬（ベザフィブレートなど）について、臨床応用への展望が開けるよう、患者情報の収集などを含めた取り組みを行うこととした。またこれまで我が国への導入の計画が進んでいない薬剤も次々と出現している。たとえば欧州において最初に開発された先天性高アンモニア血症の治療薬である。カルバグルについては、すでに米国でも使用されている。このような新規の薬剤については学会と協力した臨床研究の体制作りをすすめることとした。

本研究班は先天代謝異常症の明確な診断基準、治療ガイドラインを示すことで、担当医や患者会への情報提供を行う。小児希少難病の患者会ネットワークに関する研究班（奥山班）の成果を活用しながら患者会と協力し臨床研究を推進する。診断基準が明らかになることで、これまで診断が困難であった希少難病の解析が進む。

B. 研究方法

本研究における対象疾患と分担は以下の通りである。

1) 対象疾患

本研究の対象疾患はアミノ酸代謝異常症（呉）、ピオプテリン代謝障害（新宅）、尿素サイクル異常症（遠藤・中村）、有機酸代謝異常症（高柳）、脂肪酸代謝障害（山口・深尾）、高乳酸血症（大竹）、ケトン代謝障害（深尾）、グルコーストランスポーター1（GLUT1）欠損症（小国）、糖原病（杉江）、コレステリルエステ

ル転送障害（太田）である。診断基準の策定の全体的な方針は分担研究者の深尾が主に担当した。

2) 学会認定診断基準の策定：

これまでの厚生科学研究の旧奨励研究班で作成された指針の多くはいわゆる「診断の手引き」であり、確立された診断の基準としては不十分である。今後の我が国で実施される臨床研究においてとくに新薬の開発のための臨床試験（治験）などにおいては、厳密な診断基準を疾患ごとに策定する必要がある。これらの診断基準は学会（日本先天代謝異常学会及び日本小児科学会）の認定を受け、広く周知することが必要である。

そこで問題となるのは、対象疾患の数が多きこと、疾患ごとの患者数が極端に少ないことなどである。これらの理由などによって、米国および欧州においても診療ガイドラインが策定されている疾患は数種類しかない。このような状況の下で我が国の研究者が取り組む課題は大きい。

そこで本研究においては研究組織に参加する分担研究者と日本先天代謝異常学会（遠藤文夫理事長）内に従来から設置されている診療ガイドライン策定委員会（深尾敏幸岐阜大学教授、本研究組織の分担研究者）との共同作業を行うこととした。さらにこれまでの班研究で達成された研究成果を十分に活用することとした。

3) 治療ガイドラインの策定

上記診断を支える診断体制を旧奨励研究班から継続、発展させていく：旧研究班の大きな財産である酵素測定、遺伝子解析、病理診断や新規診断法の診断体制を効率よく維持、発展させていくことは本研究班の1つの重要な役割である。

4) 新規治療薬の臨床研究、効果検証、新薬開発

2年間にアミノ酸代謝異常症治療や脂肪酸代謝異常症治療などにおけるシーズを検討し、新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究への進展を目指す。

5) 患者会組織との連携による新規治療方法の開発に向けて

患者会が組織されている疾患は少ない。平成24年度から発足した難治性疾患克服事業奥山虎之研究班における新規の「患者登録制度」の事業と協力して、患者登録に参加することとした。また奥山班と共同で希少難病患者会との合同のシンポジウムを開催することとした。

（倫理面への配慮）

本研究において行った遺伝子検査、染色体検査などの遺伝学的検査の実施の際には、各実施施設にて「遺伝学的検査の実施に関するガイドライン」を遵守することとした。

C. 研究結果

研究結果は各分担研究者が担当した疾患ごとにまとめを記載している。なお各分担研究者が日本先天代謝異常学会ガイドライン策定委員会（深尾敏幸委員長）と共同で取りまとめた「学会認定された疾患の診断基準」についてはこの冊子の末尾にまとめて収録した。この「研究結果」の項では各分担研究者が実施した診断基準の策定に至る独自の研究結果を分担研究者ごとに概略を記載している。

● ビオプテリン代謝異常症

ビオプテリン代謝異常症（以下BH4欠損症）

分担研究者の新宅はビオプテリン代謝異常症（以下BH4欠損症）の診断ガイドライン作成の研究を実施した。

この研究においては、新宅らは新生児マス・スクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症（HPA）の17名を対象にBH4欠損症の鑑別診断を行った。そのなかで4歳以上の古典的PKUを含むHPA患者にはテトラヒドロビオプテリン（BH4）反応性PKUの鑑別診断を行った。またBH4欠損症患者には血液・髄液のプテリジン分析をおこなった。

プテリジン分析と乾燥濾紙血ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）活性の測定とBH4経口負荷試験を行った結果、患者の正確な鑑別には、プテリジン分析とDHPR活性の測定が必須の検査であることが明らかになった。

今後の研究課題である「治療ガイドライン」の策定に向けてさらに研究を実施した。この研究では、BH4

欠損症患者に対する BH4 長期投与について予後調査をおこなった。その結果、これらの患者では血中 Phe 値のコントロールは良好で、発育発達に異常なく、最長で 28 年間副作用を認めず、その有効性と安全性が明らかになった。これらの成果は、今後この研究班で実施する治療ガイドライン策定に向けた研究を大きく進めるものと評価できる。

● アミノ酸代謝異常症（ホモシスチン尿症その他）

分担研究者の呉は新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準を作成する目的で、アミノ酸代謝異常症の全般ととくにこれらのアミノ酸代謝異常症の中でホモシスチン尿症の診断基準の策定の研究を実施した。

ここで作成した診断基準は、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会が作成した原案に加筆し、改訂版を作成し、班会議でさらに検討を加える方法で作成した。その結果、アミノ酸代謝異常症の全般にわたる診断の進め方と最終的な診断に至る基準を示した、「アミノ酸代謝異常症の診断基準」と「ホモシスチン尿症の診断基準」の 2 つの診断基準を作成した。

アミノ酸代謝異常症全体の診断基準の策定に当たっては、この範疇に数多くの疾患が含まれる。そのためにそのすべての診断基準を今回作成することには研究遂行上の制約があった。そこでまず疾患の重要性などを鑑みて、診断基準策定の優先基準について検討した。その結果、従来から我が国において公費で実施されている新生児スクリーニングの対象疾患をまず取り上げることとした。すなわち、(1) フェニルケトン尿症、(2) メープルシロップ尿症、(3) ホモシスチン尿症の 3 種のアミノ酸代謝異常症について日本先天代謝異常学会との共同で診断基準を作成することとした。この 3 疾患の中で分担研究者の呉がアミノ酸代謝異常症全体とホモシスチン尿症の 2 つの診断基準について最終案を確定した。

● グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群

分担研究者の小国はグルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (GLUT1DS) の診断基準の策定の研究を実施した。

本疾患は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコー

スが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症である。そのため、慢性的に脳神経系の糖欠乏状態が持続する。その結果、てんかん発作等の神経変性症状や神経・精神的退行が進行する。この疾患の治療方法として、ケトン食治療を実施することが有効ではないかと考えられている。

海外においては現在までに、欧米を中心に約 200 例の症例報告がある。本症はケトン食療法により、神経細胞のエネルギー供給物質をグルコースからケトン体に代用させることができ、本治療法によりてんかん発作や神経・精神症状が改善すると考えられており、診断が付きしだいケトン食療法が行われているのが現状である。

これまでの我が国の厚生労働科学研究において実施された調査研究によると、2011 年度の全国実態調査において国内で 57 例の確定あるいは疑い例が確認されている。これらの患者では SLC2A1 (GLUT1) 遺伝子のヘテロ接合性の変異あるいは赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験の低下が認められていた。57 例中 33 例の臨床所見の詳細を分析し、乳児期の初発症状として発作性異常眼球運動、無呼吸発作、(ミオクロニーを含む) けいれん発作が重要であり、その後、様々なてんかん発作 (学童期より欠神発作が増加)、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの神経学的異常を呈した。症状は、空腹時や食前に悪化し、食後に改善する特徴があった。髄液糖低値 (髄液糖/血糖 < 0.45) が特徴であった。GLUT1DS 患者の臨床症状は多彩であり、今後の早期診断、早期治療を進めていくためには、どのような初発症状に対し、早期に髄液検査、遺伝子検査を行うかを検討していく必要がある。

本疾患の発生状況の全体像もすべてが明らかにされているとは言い難い。これまでの調査は小児神経学会専門医のみを対象としたアンケート調査であるため成人期の患者の把握はあまり進んでいない。臨床症状からは、軽症患者での親子例の報告があり、成人期に至っている軽症患者もかなり存在するのではないかと推定される。このような未診断成人例について今後発見し、疾患の全体像を明らかにしていくことは、GLUT1 DS 小児患者の早期発見・治療に重要であると考えられる。

この疾患に治療状況に関する調査も実施されている。本症は早期に診断にいたれば、ケトン食療法を開始でき、脳低血糖状態を是正することが可能である。現在、乳児期においてはケトン乳（明治乳業：ケトンフォーミュラ）が開発されており、乳児期早期より治療が可能である。

早期診断には大きな課題もある。その一つは臨床所見に関する理解がまだ普及していないことである。今回の全国的な調査では詳細な臨床検査についても実施している。これらの結果の分析では、本症は、乳児>幼児期に発症し、初発症状としては異常眼球運動発作、無呼吸発作、けいれん発作が先行し、合併てんかん発作型は、全般性強直間代、ミオクロニー、欠神、脱力、部分発作と多彩であった。また神経学的所見も重要であり程度の差はあれ高率に筋緊張低下、小脳失調、ジストニー肢位、軽度の痙性や構音障害を呈することがわかった。早期診断を考慮すると発症当初でこのような発作性症状と軽度の発達、神経症状を見た場合はまず本症も鑑別診断にに入れて髄液検査をすることが重要と考えられた。

これまでの海外を含む研究で明らかにされているところによれば、現時点では代謝基質・産物の測定による早期発見は困難であるとされている。また現状では多彩な初発症状に対応した具体的な検査指針は確立していない。とくに早期の髄液検査及び遺伝子検査を実施するにあたり、適切なガイドラインはまだ策定されていない。これまでの患者発生状況の研究からは詳細な臨床症状の分析、特に異常眼球運動発作、無呼吸発作けいれんなどの症状について疾患特異的な所見を明らかにする必要があると考えられる。

関連する学会との関連では、日本小児神経学会共同研究支援を受け、研究協力施設（委員）、患者会とコア診療ネットワークの作成が進んでいる。このような事業を通じて、症例登録作業を行うことが今後の症例の集積と詳細な検討に重要であると考えられる。また早期治療により慢性の脳神経系糖欠乏による後遺症が予防あるいは軽減される事実が明らかになったので、全国の患者登録の促進により症例の蓄積と早期臨床症状の分析を進めていくことはとくに予後の改善の点でも重要と考えられる。

診断検査については、現在実施されている有効な検

査に赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験がある。しかしこの検査は煩雑であり、実施可能な専門的な施設も限られている。最終的には、早期発見の生化学的マーカー等の発見を達成する必要があると同時に、さらに改善されたケトン食治療のメニューなどを通して、患者の予後改善につながる努力がさらに必要である。

● 尿素サイクル異常症

分担研究者の中村は先天性尿素サイクル異常症の診断基準の作成を行った。

小児期に発症する高アンモニア血症の原因は、尿素サイクル異常症をはじめとする先天代謝異常症以外にも、先天的脈管形成異常、重症感染症や薬物など多岐にわたる。尿素サイクル異常症の診療では、これらの疾患の鑑別を進める必要がある。先天代謝異常症では、血中アンモニアが上昇しアニオンギャップが正常で低血糖がない場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。本診断指針の対象となる疾患は、CPS1 欠損症、OTC 欠損症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、高アルギニン血症、NAGS 欠損症、シトルリン欠損症、HHH 症候群、オルニチンアミノ基転移酵素欠損症、リジン尿性タンパク不耐症である。

とくに重要な点としては、あらたに臨床病型の分類をおこなった。すなわち、尿素サイクル異常症の臨床病型を① 発症前型、② 新生児期発症型、③ 遅発型とした。また主要症状および臨床所見として、① 発症前型、② 新生児期発症型、④ 遅発型として。重要な検査所見のなかで。とくに血中アンモニアの範囲の設定などをおこなった。

- ① 血中アンモニア高値：新生児 $>120\mu\text{mol/L}(200\mu\text{g/dl})$ 、乳児期以降 $>60\mu\text{mol/L}(100\mu\text{g/dl})$ 以上。
- ② アニオンギャップ正常 (<20)であることが多い。
- ③ 血糖が正常範囲である（新生児期 $>40\text{mg/dl}$ ）。
- ④ BUN が低下していることが多い。
- ⑤ OTC 欠損症の女児例は肝機能障害を契機に発見されることがある。

以上の検査結果に基づいてさらに診断の根拠となる特殊検査として、①血中・尿中アミノ酸分析の異常

高値あるは低値、②尿有機酸分析における尿中オロト酸測定、③酵素診断あるいは遺伝子解析、④タンデムマス検査をあげている。

欧州機構では欧州先天代謝異常学会との共同で尿素サイクル異常症の診断基準の策定を行った。米国においても現在作業がなされている。これらの国際的な動きと統一して、今後の検討を進めていく必要がある。

● シトリン欠損症

分担研究者の大浦はシトリン欠損症の診断基準と治療ガイドラインの策定に向けた研究を実施した。

大浦は主に NICCD の早期発見のための診断基準を作成に関する研究を実施した。本疾患は我が国において大浦らによって初めて明らかにされたものである。大浦自身が経験している症例もかなり蓄積されている。今回の研究ではこれらの自験例および国内外の報告論文を収集、解析した。また、日本先天代謝異常学会診断基準策定委員会委員とも連携・協力し診断基準を作成した。

シトリンをコードする遺伝子は SLC25A13 で成人発症Ⅱ型シトルリン血症の原因遺伝子として初めて単離された 4)。本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の有病率は 1/17,000 となる 5)。CTLN2 の発症頻度は約 1/10 万であり、シトリン欠損症の約 20% の患者が CTLN2 を発症することになる。CTLN2 を顕在化させる原因については、遺伝的要因とともに食事などの環境的要因の関与が推定されているものの、いまだ明確ではない。

疾患概要：

シトリンは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリアであり、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルの一員として細胞質で生じた NADH 還元当量のミトコンドリアへの輸送に関与する 1, 2, 3)。シトリンの障害による細胞質内 NADH の蓄積がシトリン欠損症の病態の根底にあると考えられている。過剰な糖負荷は細胞質内の「NADH 過剰・NAD+ 枯渇」状態をもたらすため、糖類を嫌う食癖はこれをさけるための自己防衛反応と考えられる 6)。

シトリン欠損症は小児期の病型であるシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (neonatal

intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD) と成人期の病型である成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2) の 2 型に分類される。NICCD の 40% は新生児マス・スクリーニング陽性を契機に診断され、60% は遷延性黄疸より胆道閉鎖、新生児肝炎が疑われ受診している。しかし、特徴的臨床症状は一過性であり、急性期を過ぎると診断は困難であるため、最終診断は遺伝子検査が必要である。また、患児では 1 歳以降糖質を好まず高蛋白、高脂肪食を好むという食癖があり、診断の一助となる。

診断基準の概要は (1) 確定診断、(2) 臨床病型、(3) 臨床像、(4) 診断基準から構成されている。本疾患の調査研究はこれまでも繰り返し実施されてきており、また最近では遺伝子検査が普及しているところから、詳細な診断基準の作業が可能になっている。この診断基準の特徴をあげると、多彩な臨床症状から本疾患を疑い生化学検査を実施し、最終的な診断は遺伝子検査を実施するというものである。

● 有機酸血症

分担研究者の高柳は有機酸血症に関する診断基準の策定研究を実施した。

この研究においては、日本先天代謝異常学会に設置されている診断基準策定委員会 (深尾委員長) が作成した診断基準と治療ガイドラインを基礎に、その妥当性と有効性を検討した。診断基準策定委員会が作成した対象疾患は、メチルマロン酸血症 (MMA)、プロピオン酸血症 (PA)、イソ吉草酸血症 (IVA)、グルタル酸血症Ⅰ型 (GAI)、ヒドロキシメチルグルタル酸血症 (HGM-CoAL) の 5 疾患である。本研究においてもこれらの疾患について取り上げて、研究を実施した。

有機酸血症の範疇には数多くの疾患が含まれている。一般的に使用されている専門書によると 47 疾患が挙げられている。また分担研究者の高柳らが 2009 年にまとめた我が国の有機酸代謝異常症の全国調査によれば、高乳酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、ホロカルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症Ⅱ型、グルタル酸血症Ⅰ型は頻度の比較的高い疾患である。また本疾患群に含まれている疾患には、ほかのグループに属する糖代謝異常

症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症とのオーバーラップもみられる。これらの背景を考えると、日本先天代謝異常学会診断基準策定委員会が選定した疾患は重要性が高いと考えられるので、診断基準委員会が策定した有機酸代謝異常症に共通した診断基準については最終的に本研究においてまとめることとしたものである。

本疾患において診断に至るには、臨床症状から疾患の存在を疑い、化学診断から遺伝子診断に至る道筋と、マススクリーニングで発見され、さらに詳細な化学診断及び遺伝子診断から最終診断に至る二つのグループの患者に大まかに大別される。

この診断のプロセスで問題となるのは、酵素診断、遺伝子診断を実施する施設が極めて限られていることであることが、高柳らの研究で改めて明らかにされた。今後の提言として、高柳らは検査施設の充実だけではなく、これら検査のコマーシャルベースへの移行、移管、全国的あるいは地域での診断支援センターの設置などを提言した。これらの検査が容易にしかも迅速に行える体制構築が必要である。この問題の解決策の一つとしてマススクリーニング検査センターの関与も可能性の一つとして検討する必要があると考える。

これらの問題となっている検査の中で、血液および尿の有機酸分析の精度管理は非常に重要な問題であると本研究では指摘されている。関連する学会が主導する施設認定制度を創設することも一つの解決策である。有機酸分析検査の保険収載への努力とともに、検査の標準化は最優先で取り組むべき課題である。関連する学会としては日本先天異常学会、日本マススクリーニング学会などとの共同が必要である。

このような課題を克服しながら、今後の研究課題としては治療ガイドラインの策定があげられる。これらの策定にあたっては、もっとも大きな問題は我が国で利用可能な治療薬物が欧米と比較して限られていることである。

新規薬剤、未承認の薬剤に関しては、①有機酸代謝異常症急性期のカルニチン静注療法のコセンサス形成、②メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のカルバグルの使用 ③NTBC ④グリシン ⑤ベタインなどに検討すべき問題があると考ええる。

ただ、いずれも希少で予後不良な疾患であるために治療に関するエビデンスレベルは低い。欧州、および米国でもそれぞれ独自に診療ガイドラインの策定が進められているが、その作業を見ても治療に関してはその有効性についてのエビデンスのレベルに留意した検討が必要である。今後この課題を克服するには、海外との共同で実施する臨床研究が重要になると考えられる。

● 先天性高乳酸血症

分担研究者の大竹は高乳酸血症疾患群について診断基準の策定の研究を実施した。

診断基準の策定に当たってはまず文献検索を中心に行った。関連論文をエビデンスレベルに基づいて分類し、各論文の内容を要約した。これらの情報に基づき、専門家の議論を経て診断基準を作成した。

本診断基準では、直接の乳酸代謝に関するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症]、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症について作成している。

これとは別に先天性高乳酸血症の最大の原因であるミトコンドリア呼吸鎖異常症については、全国から集まった患者検体について分析を行った。

これらの研究の結果として、診断基準の策定およびミトコンドリア呼吸鎖異常症に関する新しい診断システムの検証を行った。なおミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断基準についてはミトコンドリア病の診断基準に準じている。

● 糖原病

分担研究者の杉江は糖原病に関する診断基準を策定した。

糖原病は 14 種類の酵素欠損により生じるグリコーゲンの代謝異常症である。しかしながら診断には多くの高乳酸血症を呈する疾患などとの鑑別を要し、診断基準の策定が重要な課題であった。

杉江らは 1994 年から 2012 年の間、全国の医療施設から依頼をうけて糖原病の診断研究を行ってきた。その結果、これまでに 149 例の肝型糖原病の診

断を行っている。

一方、肝型糖原病の患者発生状況などに関する全国調査は2回実施されている。その結果をみると、I型糖原病は最も頻度の高い病型とされている。その一方で、分担研究者の杉江らが自ら診断した症例の分類では、IX型の症例数が最も多いとしている。アンケートによる全国調査では、真の発症数が明らかにならない可能性が高いことを指摘している。今後の課題としては診断方法を標準化し、患者発生状況をより正確に把握することがまず重要と考えられる。そのためにも本研究で取り組んだ診断基準の策定は重要といえる。

この診断基準が臨床現場で利用されることにより、的確な診断がなされ、治療が開始されることが期待できる。さらには従来診断されていなかった症例の発見にも寄与することが予想される。なお我が国における肝型糖原病の正確な発症率は不明であるが、杉江らの研究によってIX型(X連鎖性)が最も頻度が高く、I型、III型がそれに次ぐことが判明した。

● 脂肪酸β酸化代謝異常症

分担研究者の山口は脂肪酸β酸化異常症の診断基準の作成をおこなった。

脂肪酸β酸化経路は、炭水化物からのエネルギー供給が低下した時に作動する代謝系である。大きく5つの代謝系に分けられ、それぞれの酵素欠損症が知られている。すなわち(a)カルニチン回路(長鎖脂肪酸をカルニチンによってミトコンドリアに転送しアシル-CoAまで活性化する)、(b)長鎖脂肪酸β酸化(炭素鎖C16~C12までβ酸化で短縮する)、(c)中鎖・短鎖β酸化(C10~C4までβ酸化)、(d)電子伝達(アシル-CoA脱水素酵素反応から電子を受け取り呼吸鎖に転送する経路)、および(e)ケトン体生成(アセチル-CoAとアセトアセチル-CoAからケトン体を生成する経路)である。それぞれの群に酵素欠損症が知られている。

β酸化異常症では、エネルギー産生不全の症状がみられ、乳幼児では、急性脳症などの全身反応、年長者では筋肉症状が前面に出る傾向がある。本研究において、β酸化調節機構の最近の知見を踏まえて、各代謝群の代表的な代謝異常症を中心に、臨床所見、代謝プロフィールの評価、確定診断に至るまでの診断基準の作成を行った。

脂肪酸代謝異常症はタンデムマスによる新生児マスクリーニングの対象疾患群の1つであり、発症前に迅速かつ適切に対応する必要性を分担研究者は強調している。

なお本研究ではいかなる8種の疾患について診断基準を策定した。

1. 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症
2. 三頭酵素(TFP)欠損症
3. 中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症
4. カルニチン⁺ルミトイルトランスフェラーゼ⁻-1 (CPT1)欠損症
5. カルニチン⁺ルミトイルトランスフェラーゼ⁻-2(CPT2)欠損症
6. カルニチン⁺アシルカルニチン⁻トランスカーゼ⁻ (CACT)欠損症
7. 全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 異常症)
8. グルタル酸尿症 2

とくに重要な点を挙げると、脂肪酸代謝異常症の臨床病型として ① 発症前型② 新生児期発症型(重症型)③ 乳幼児発症型(間欠発作型)④ 遅発型(骨格筋型)に分けて臨床所見を整理した。とくに重要な臨床症状及び所見として、① 意識障害、けいれん② 骨格筋症状③ 心筋症状④ 呼吸器症状⑤ 消化器症状⑥ 肝腫大、があげられている。また7参考となる検査所見としては① 低-非ケトン性低血糖が最も重要である。すなわち、低血糖の際に血中/尿中ケトン体が低値となる現象である。しかしケトン体は完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。山口らは低血糖発作の際に尿ケトン体定性で±-1+程度、血中ケトン体が 1,000μmol/l 程度であれば、低ケトン性低血糖と考えると指摘している。また血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン > 2.5、遊離脂肪酸/3HB > 1.0 であれば脂肪酸β酸化異常を疑うことを指摘している。このほか、② 肝逸脱酵素上昇、③ 血中 CK 高値、④ 高アンモニア血症、⑤ 筋病理所見、を診断を疑う際に重要な所見としている。

診断の根拠となる特殊検査としては① 血中アシルカルニチン分析、② 尿中有機酸分析、③ 酵素学的診断、④ in vitro probe assay(β酸化能評価)、⑤ イムノブロットングによる酵素たんぱく質の異常の検出、

⑥ 遺伝子解析病因遺伝子の変異を同定、を挙げている。課題となるのは、これらの検査を実施できる施設が少ないこと、および、臨床医間での情報ネットワークが十分整備されていないことである。タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングが普及するとともに、迅速な診断を必要とする症例も増加していくことが当然考えられる。スクリーニング施設と臨床医、及び専門的な診断施設、専門医療施設の間の連携の速やかな構築が望まれる。

● 先天性ケトン体代謝異常症

分担研究者の深尾はこの研究における診断基準策定の全体の方針を決定しそれぞれの診断基準策定にも関与する傍ら、ケトン体代謝異常症の診断基準の策定にも中心的に関与した。

先天性ケトン体代謝異常症は、1) ケトン体産生系の異常であるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症、および2) ケトン体産生障害をきたすサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症と β -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症に分類される。

上記代表的疾患の診断基準からもれた2疾患については、HMG-CoA 合成酵素欠損症は脂肪酸代謝異常症の診断基準の下位に、SCOT 欠損症は有機酸代謝異常症の下位に位置する診断基準として深尾らが今回独自に作成した。

コレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症

分担研究者の太田は我が国固有のリポ蛋白代謝異常症である CETP 欠損症の診断基準の策定を行った。

コレステリルエステル転送蛋白 (Cholesteryl ester transfer protein, CETP)は、高比重リポ蛋白(HDL)のコレステロールを低比重リポ蛋白 (LDL)などのアポ B 含有リポ蛋白に転送することにより HDL の量や質を決定する。CETP 欠損症は、1980 年代に、我が国で見出された固有のリポ蛋白代謝異常症であり、分担研究者らは、これまでそのリポ蛋白代謝異常の詳細について研究してきた。

本症の病態、特に動脈硬化との関わりについては長年の論争があるが、近年、欧米で開発された CETP 阻害剤による複数の臨床治験が失敗に終わったことから、本症について情報の収集、さらなる病態解明の重

要性、必要性は高い。

まず診断においては、HDL コレステロールの測定による。成人例、小児例の双方において、血清 HDL-C の著明な高値から本症を疑う。添えに続く CETP 遺伝子の変異解析によって確定診断にいたる。

一方、ヘテロ接合体では、成人、小児とも正常対照群と HDL-C 値が overlap しており、日常診療において本症を疑うことは必ずしも容易ではない。

今後は CETP 蛋白量、活性測定、CETP 欠損症例の持つリポ蛋白の質の解析結果などを血清 HDL-C 値と組み合わる診断指標の作成などが必要であろう。また遺伝子解析には費用面、実施施設などの点でも課題は多く、今後検討すべきである。

● 患者登録制度の連携

分担研究者の奥山は先天代謝異常症の患者登録のあり方について検討した。

医師主導による既存の登録制度と現在検討されている患者自身による登録制度の両者についての問題点や利点を検討した。また、患者自身による登録数を増やし、患者情報の登録内容の質を高めるために患者会を活用する方法を確立した。

本研究では対象としている先天代謝異常症に関して、全体的に使用できる可能性のある重症度分類案を提案する。

重症度分類の提案(深尾)

重症度分類	
発症の契機	
新生児マススクリーニングで異常が指摘された	1点
家族内検索で異常が指摘された	1点
発症の時期	
新生児期に発症した	3点
乳幼児期に発症した	2点
学童期以降に発症した	1点
臨床経過と治療	
反復して症状を呈した	1点
診断後も画像所見, 検査異常がある。	1点
急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要としたことがある	3点
精神運動発達遅滞, 神経筋症状をみとめる	2点
食事療法が必要である	2点
継続的薬物療法が必要である	2点
移植医療が必要である	3点

D. 考察

本研究は、我が国における診断治療を標準化し、診断基準や治療ガイドラインを策定し、国際的競争力のある臨床研究を行い、新薬の治験、新規治療法の開発を目指したものである。しかし研究計画を申請した時点では、関連する学会が認定する診断基準の策定が完了していない。そこでこれまで策定されていない疾患について、本研究において診断基準を策定し、関連する学会との意見交換を通して、最終的に学会が公認するところの診断基準の策定を行った。

とくに我が国において実施されている先天性代謝異常症の新生児マススクリーニングの対象疾患は極めて重要である。そこで本研究は、優先的に取り組むべき疾患として、新たな新生児マススクリーニング対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、

脂肪酸代謝異常症を取り上げた。また、スクリーニングの対象疾患には含まれないが、患者数が多いこと、長期にわたる治療が必要なこと、成人期の患者が今後も増大していくことなど多くの点から、新たな難病対策が必要と考えられている糖原病、ウイルソン病に対する診断基準案を策定した。

E. 結論

この研究で策定した診断基準は研究分担者と学会の策定委員会が緊密な議論を交わすことで完成した。その後、学会のホームページにも掲載し、広く意見を求め、最終的に学会認定基準とすることができた。

これを実現するに当たり、それぞれの分野の若手専門家(エキスパート)を研究協力者として、研究に参加していただいた。

主に深尾分担研究者と中村分担研究者が中心となり、様式・形式を統一した診断基準案を策定し学会認定の診断基準を統一した。

本研究における診断基準案策定のための検討に参加した分担研究者及び研究協力者は以下の通りである。

原案作成者

- ・ アミノ酸代謝異常症 (尿素サイクル異常症、ビオプテリン代謝異常、シトリン異常含む) 中村公俊、坂本修、濱崎考史
- ・ 有機酸代謝異常症 高乳酸血症 (ミトコンドリア病を除く) 長谷川有紀、但馬剛、村山圭、大竹明、小林正久
- ・ 脂肪酸、カルニチン代謝 小林弘典、深尾敏幸、窪田満
- ・ 糖原病(糖代謝) ウイルソン病 伊藤哲哉、福田冬季子、清水教一

作成した素案は、日本先天代謝異常学会の理事会に稟議され、日本先天代謝異常学会のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/7FAOD.pdf>)を通じて学会員および一般公開し、評価を受け付けた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(主要論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと。)

1. 新宅治夫：テトラヒドロビオプテリン(BH4)代謝障害、別冊先天代謝異常症候群(上) アミノ酸代謝異常 高フェニルアラニン血症 日本臨床：154-158(2012.10)
2. 新宅治夫：芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症、別冊先天代謝異常症候群(上) アミノ酸代謝異常 カテコールアミン、セロトニン代謝異常 日本臨床：299-302(2012.10)
3. 藤岡弘季、新宅治夫：チロシン水酸化酵素(TH)欠損症、別冊先天代謝異常症候群(上)アミノ酸代謝異常 カテコールアミン、セロトニン代謝異常 日本臨床：303-306(2012.10)
4. 新宅治夫：グアノシン三リン酸シクロヒドラーゼ I(GTPCH)欠損症、別冊先天代謝異常症候群(上)アミノ酸代謝異常 カテコールアミン、セロトニン代謝異常 日本臨床：307-311(2012.10)
5. 濱崎考史、新宅治夫：セピアプテリン還元酵素欠損症、別冊先天代謝異常症候群(上)アミノ酸代謝異常 カテコールアミン、セロトニン代謝異常 日本臨床：312-315(2012.10)
6. 瀬戸俊之、新宅治夫： γ -アミノ酪酸代謝異常、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損症 別冊先天代謝異常症候群 (第2版) 上 アミノ酸代謝異常 日本臨床：293-295(201.10)
7. 新宅治夫：フェニルケトン尿症、小児内科・小児外科編集委員会 (編) 小児疾患の診断治療基準 (第4版)、東京医学社、東京、pp140-141、2012
8. Shintaku H, Ohwada M.: Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. Brain Dev. 2012 Jul 23. [Epub ahead of print]
9. Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Stanier P, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Copp AJ, Greene NDE, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects. Hum Mol Genet, 21:1496-503,
10. 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 Metabol, 105:553-558, 2012
11. Uchida N, Sakamoto O, Irie M, Abukawa D, Takeyama J, Kure S, Tsuchiya S. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. Tohoku J Exp Med. 227:69-72, 2012
12. 伊藤康、小国弘量 グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 小児内科：1682-1686, 2012
13. 伊藤康、小国弘量 グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ 日本臨床：836-839, 2012
14. 高柳正樹 有機酸代謝異常症 小児科学レクチャー1 巻：96-102、2011
15. 川内恵美、高柳正樹 グリセロール不耐症日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上)：472-474、2012
16. 川内恵美、高柳正樹 グリセロールキナーゼ欠損症 日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上)：468-471、2012
17. 高柳正樹、村山圭、長坂博範、真山義民、鶴岡智子、藤浪綾子 先天性有機酸代謝異常症全国調査 (1990-1999) 日本マス・スクリーニング学会誌 19:243-248, 2009
18. 大竹 明：XIII ミトコンドリア病 1. ミトコンドリア病：概論. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天代謝異常症候群 (第2版) 下—病因・病態研究、診断・治療の進歩— 日本臨床社 大阪 pp623-630, 2012
19. 大竹 明：XIII ミトコンドリア病 2. ミト

- コンドリア呼吸鎖酵素複合体 I 欠損症. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天代謝異常症候群 (第 2 版) 下-病因・病態研究、診断・治療の進歩- 日本臨床社 大阪 pp631-637, 2012
20. Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev* 34(2): 115-7, 2012.
 21. Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012.
 22. Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 34(10): 861-5, 2012.
 23. Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106(4): 474-7, 2012.
 24. Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, Ohtake A, Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H: Detection of $\Delta(4)$ -3-oxo-steroid 5 β -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 900(1): 24-31, 2012.
 25. Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, Ohtake A, Taguchi T, Miwa I: Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children. *J Inher Metab Dis* 36(1): 75-81, 2013
 26. Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)
 27. Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 237-240, 2012 (September)
 28. Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* 10: Online, 2012 (November)
 29. Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication. *Pediatrics: Online*, 2012 (December)
 30. 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. *小児科* 53: 1101-1110, 2012 (7 月)
 31. 杉江秀夫、杉江陽子 【先天代謝異常症候群 (第 2 版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】ホスホグルコムターゼ欠損症 日本臨床 pp75-7, 2012
 32. 福田冬季子 【先天代謝異常症候群(第 2 版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】

- ファンコニ・ビッケル(Fanconi-Bickel)症候群
日本臨床 pp78-80, 2012
33. 福田 冬季子【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】糖質代謝異常 糖原病 その他の糖原病および関連する筋解糖系異常 グリコーゲンシンターゼ欠損症日本臨床(0047-1852)別冊先天代謝異常症候群(上) 71-74(2012.10)
34. Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H. Confirmation of the efficacy of vitamin B6 supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Muscle Nerve*. 2012;4):436-40.
35. Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology. *Neuromuscul Disord*. 2012 May;22(5):389-93.
36. Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency who share a mutation, c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. *JIMD reports* 3:107-115, 2012
37. Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene. Study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. *Hum Mutat* in press
38. 深尾敏幸：脂肪酸代謝異常症，ケトン体代謝異常症の最近の進歩．日児誌 116:1801-1812, 2012
39. Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R and Endo F. Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J. Hum. Genet.* (2013 in press)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

II. 分担研究報告

ビオプテリン代謝異常症に関する研究

研究分担者 新宅 治夫 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学分野 教授

研究要旨

ビオプテリン代謝異常症（以下 BH4 欠損症）の診断ガイドラインを作成するために新生児マス・スクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症（HPA）を対象にプテリジン分析と乾燥濾紙血ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）活性の測定と BH4 経口負荷試験を行い、プテリジン分析と DHPR 活性の測定が必須の検査であることを明らかにした。次に治療ガイドラインを作成するために、BH4 欠損症患者に対する BH4 長期投与について予後調査した結果、血中 Phe 値のコントロールは良好で、発育発達に異常なく、最長で 28 年間副作用を認めず、その有効性と安全性を明らかにした。

研究協力者

濱崎 考史（大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児
医学分野 講師）

トして行った。

（倫理面への配慮）

調査は主治医、患者と家族の同意を得て行った。

A. 研究目的

ビオプテリン代謝異常症（以下 BH4 欠損症）の診断と治療に関するガイドラインを作成するために、①新生児マス・スクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症（HPA）を対象に BH4 欠損症の鑑別診断を行い、②4 歳以上の古典的 PKU を含む HPA 患者にテトラヒドロビオプテリン（BH4）反応性 PKU の鑑別診断を行い、③BH4 欠損症患者には血液・髄液のプテリジン分析をおこなった。また④4 歳未満に治療を開始した 19 人の BH4 欠損症患者の長期予後について調査した。⑤治療は PKU 患者に食事治療を BH4 反応性 PKU には BH4 の内服を BH4 欠損症には神経伝達物質前駆体の服用の指導を行った。

B. 研究方法

新生児マス・スクリーニングで発見された 17 人の HPA 患児に血液・尿プテリジン分析、血液アミノ酸分析、ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）活性の測定を行った。BH4 欠損症の長期予後の調査は、4 歳未満に治療を開始した 19 人（6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素（PTPS）欠損症 17 人、DHPR 欠損症 2 人）患者ビオプテン特定使用成績調査追跡調査票と主治医と患者あるいはその家族に直接アンケート

C. 研究結果

①新生児マス・スクリーニングで発見された高 Phe 血症 17 人につきプテリジン分析と乾燥濾紙血 DHPR 活性の測定を行い、古典的 PKU3 人、軽症 PKU1 人、軽症 HPA13 人で、BH4 欠損症は 0 であった。BH4 欠損症鑑別のために BH4・1 回負荷試験を 5 人（古典的 PKU3 人、軽症 PKU1 人、軽症 HPA1 人）について行い、BH4 欠損症は 0 人であったが、軽症 HPA の 1 人は Phe 低下率が 52% で BH4 反応性高 Phe 血症と診断された。②BH4 反応性 PKU の鑑別診断のために BH4・1 週間投与試験を 10 人（古典的 PKU6 人、軽症 PKU2 人、軽症 HPA2 人）について行い、軽症 PKU は 1 人、軽症 HPA は 2 人が BH4 反応性 PKU と診断された。③BH4 欠損症 2 人について検査結果のご報告中 BH4 は高値であったが、髄液中 BH4 はきわめて低値であった。④PTPS 欠損症では 17 人全員の血中 Phe 値のコントロールはきわめて良好であったが、DHPR 欠損症では 1 人は血中 Phe 値のコントロールが不安定であった。19 人全員発育発達に異常は無く、最長 28 年間の長期投与でも BH4 製剤による副作用を認めなかった。⑤PKU の食事治療には栄養のバランスを考えたレシピの作成を行った。

D. 考察