

を認める。

④ 筋生検

肝筋型糖原病(IIIa 型、III d 型、IXb 型)では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める。IIIa 型と III d 型ではバキューラーミオパチーの像を呈する。

⑤ 酵素診断

白血球もしくは生検肝組織、生検筋組織(肝筋型糖原病)で 1-1) に示す酵素活性が欠損もしくは低下。

【注】IX 型糖原病の一部では赤血球のホスホリラーゼキナーゼ活性低下を認めない症例があり、そのような症例を XLG2 型に分類している。肝組織では酵素診断の信頼性が上昇するが、酵素活性低下がなくても XLG2 型は否定できない。

⑥ 遺伝子解析

遺伝子診断にて病因となる遺伝子変異の同定。

I a 型では日本人好発変異(727g>t 変異)がある。

5) 鑑別診断

肝腫大、低血糖を示す疾患や肝炎など。

糖原病 I 型ではフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損、Fanconi-Bickel 症候群

6) 診断基準

疑診：①主要症状および参考となる検査所見のうち、肝腫大を認め、肝機能障害、もしくは低血糖のいずれか1つが存在し、グルコース負荷試験で乳酸低下を認めた場合は、糖原病 I 型の疑診例とする。

②主要症状および参考となる検査所見のうち、肝腫大、肝機能障害、もしくは低血糖のいずれか一つが存在し、グルコース負荷試験で糖原病 I 型の疑診例とならなかった症例は、I 型以外の肝型糖原病の疑診例とする。
確定診断：酵素活性の低下又は遺伝子解析で病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

【補記 負荷試験についての注意】

グルコース負荷試験、グルカゴン負荷試験、ガラクトース負荷試験を用いて血糖、乳酸の動態を検索し、その毛化から病型を判定する方法を Fernandes 負荷試験といい、糖原病を診断するために施行されるが、Fernandes 負荷試験による病型診断は必ずしも真の診断に合致しないことがある。そのため本研究班では Fernandes の負荷試験のうちグルコース負荷試験の結

果により、次のステップとして酵素測定あるいは遺伝子解析を行うことが推奨される。

特に I 型ではグルカゴン負荷試験で急激な代謝性アシドーシスをきたした事例があるため、I 型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は推奨しない。

2. IV 型糖原病(グリコーゲン分枝鎖酵素欠損症)

1) 臨床病型

- ① 肝型(重症肝硬変型)
- ② 非進行性肝型
- ③ 致死新生児神経・筋型
- ④ 幼児筋・肝型
- ⑤ 成人型(ポリグルコサン小胞体病)

2) 主要症状

- ① 肝型(重症肝硬変型)
低血糖は認めず、乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下を示す。徐々に肝硬変、門脈圧が亢進する。
- ② 非進行性肝型 肝機能異常のみで肝硬変を示さない。
- ③ 致死新生児神経・筋型 重度の神経症状。
- ④ 幼児筋・肝型 筋力低下および肝機能異常。
- ⑤ 成人型 おおむね 40 歳以降に認知症や神経症状を呈する。

3) 参考となる検査所見

- ① 肝機能障害
- ② 肝組織化学所見
光顕所見で間質の線維化、肝細胞の腫大。細胞質内に好塩基性のジアスターゼ耐性の PAS 陽性の封入体を認める。

4) 診断の根拠となる特殊検査

- ① 赤血球または肝臓におけるグリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下
- ② 遺伝子解析で病因となる遺伝子変異の同定
- ③ 電顕所見で肝あるいは筋組織にアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

5) 鑑別診断

肝硬変を呈する疾患。致死新生児神経・筋型では他のフロッピー インファントを示す疾患。

6) 診断基準

電顕所見で肝あるいは筋組織にアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積するもの、またはグリコーゲン分

枝鎖酵素活性の低下あるいは遺伝子解析により病因となる変異が確認されたものを確定診断例とする。

II) 筋型糖原病

糖原病はグリコーゲンの代謝障害により発症する疾患である。筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよび、骨格筋におけるグリコーゲンの蓄積を特徴とする。III型、IV型では肝症状を伴う(肝型糖原病の項参照)。V型(McArdle病)、VII型(垂井病)、IXd型(ホスホリラーゼキナーゼ欠損症)、ホスホグリセリンキナーゼ(PGK)欠損症、筋ホスホグリセリンキナーゼ(PGM)欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼAサブユニット(LDH-Aサブユニット)欠損症、アルドラーゼA欠損症、 β -エノラーゼ欠損症などがある。筋型糖原病の中ではII型(Pompe病)、III型、V型が多い。糖原病II型はリソゾーム病にも分類されるため、本項では取り扱わない。

1) 臨床病型

①運動誘発性に筋症状を示す型

糖原病V型(筋ホスホリラーゼ欠損症)

糖原病VII型(筋ホスホフルクトキナーゼ欠損症、垂井病)

糖原病IXd型(ホスホリラーゼキナーゼ欠損症d型)

PGK欠損症(ホスホグリセリンキナーゼ欠損症)

PGM欠損症(筋ホスホグリセリンキナーゼ欠損症)

LDH-Aサブユニット欠損症

β -エノラーゼ欠損症

②固定性の筋症状を示す型

糖原病III型(IIIa, IIId)

(グリコーゲン脱分枝酵素欠損症)

糖原病IV型(グリコーゲン分枝鎖酵素欠損症)

アルドラーゼA欠損症

2) 主要症状

① 運動誘発性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、痛性筋けいれんが生じる。

② 固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下。

3) その他の特徴的症狀または随伴症狀

① V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や有痛

性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認める。

② VII型では溶血を認めることがある。

③ PGK欠損症では溶血、精神遅滞を伴う例がある。

④ アルドラーゼA欠損症では溶血、精神遅滞を伴う例がある。

4) 参考となる検査所見

① 血清CK高値

運動誘発性筋症状出現時には著明に上昇する。

② 尿中・血中ミオグロビン、血清尿酸値の上昇

③ 血清BUN、クレアチニンの上昇。

④ 糖原病VII型、PGK欠損症、アルドラーゼA欠損症では溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加

5) 診断の根拠となる特殊検査

① 阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験 乳酸およびピルビン酸が上昇しない。

(前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とする。同時測定したアンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分ではないと判断する必要がある)

但しII型とホスホリラーゼキナーゼ欠損症では乳酸の反応は正常。LDH-Aサブユニット欠損症ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸は上昇しない

② 生検筋組織化学検査 筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性。

6) 確定診断のための検査

① 遺伝子解析 病因となる遺伝子変異を同定。

糖原病V型では日本人の好発変異を認める。

V型におけるPYGMの日本人好発変異(708/709 del TTC)の頻度は約50%である。

② 酵素活性測定 生検筋における酵素活性欠損または低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能。

7) 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア病など

8) 診断基準

疑診:主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐または運動時痛性筋けいれんが存在し、阻血下(非阻血下)前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を疑診例とする。

確定診断:酵素活性の低下または欠損を認めたもの

または遺伝子解析にて病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

III) その他の糖原病

本項目では糖原病 0 型に分類されているグリコーゲン合成酵素欠損症およびグルコーストランスポーター 2 (GLUT2) の異常症である Fanconi-Bickel 症候群を取り扱う。いずれもまれな疾患である。

1. 糖原病 0a 型 (肝型グリコーゲン合成酵素欠損症)

1) 臨床病型

- ① 発症前型
- ② 乳児発症型

2) 主要症状

空腹時の低血糖症状 (不機嫌、けいれん、意識障害など)。肝腫大は認めない

3) 参考となる検査所見

- ① 食後高血糖、食後高乳酸血症や高中性脂肪血症
- ② 空腹時のケトン性低血糖
- ③ 空腹時の血中アラニン低値

4) 診断の根拠となる特殊検査

① グルコース負荷試験

高血糖および高乳酸血症を認める。

② グルカゴン負荷試験

食後 3 時間グルカゴン負荷試験では血糖は正常反応を示すが、空腹時負荷では血糖は上昇しない。

③ 肝組織病理

PAS 染色でグリコーゲンがほとんど染色されない。

5) 診断基準

疑診: 空腹時ケトン性低血糖を示し、肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下を示す例を疑診例とする。

確定診断: 肝生検により生検肝組織のグリコーゲン含量の著明な低下とグリコーゲンシンターゼ活性低下を証明したものまたは GYS2 の病因となる遺伝子変異を確認したものを確定診断例とする。

2. 糖原病 0b 型 (筋グリコーゲン合成酵素欠損症)

1) 主要症状

運動時の失神、運動不耐、不整脈、突然死、(不整脈)

2) 参考となる検査所見

心筋症、心電図異常

3) 診断のための特殊検査

① 筋生検検査

グリコーゲンの欠乏、ホスホリラーゼ染色陰性

② 遺伝子解析

③ 骨格筋の酵素測定

④ イムノブロットで蛋白の欠損を証明する。

4) 診断基準

確定診断: 生検筋組織のグリコーゲンシンターゼ活性低下またはイムノブロットにおいて蛋白の欠損または病因となる GYS1 遺伝子変異を同定した症例を確定診断例とする。

3. Fanconi-Bickel 症候群

1) 主要症状

肝腫大、腹部膨満、成長障害、空腹時の低血糖症状、くる病症状

2) 参考となる検査所見

① 空腹時低血糖と食後の高血糖

② Fanconi 型尿細管障害

尿糖、汎アミノ酸尿、高カルシウム尿、低リン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、代謝性アシドーシス

③ 高ガラクトース血症

④ 高 ALP 血症

⑤ 骨 X 線でくる病の所見を認める

3) 診断の根拠となる特殊検査

組織所見

肝細胞、近位尿細管におけるグリコーゲンの蓄積と肝細胞の脂肪変性

4) 鑑別診断

糖原病 I 型, III 型, IV 型, VI 型, IX 型、高ガラクトース血症を示す疾患 (ガラクトース代謝異常症、門脈大循環シャント、シトリン欠損症など)

5) 診断基準

疑診: 主要症状における肝腫大を認め、参考となる検査所見において、空腹時低血糖と食後の高血糖、Fanconi 型尿細管障害、高ガラクトース血症の 3 つを認めるものを疑診例とする。

確定診断: 遺伝子解析にて病因となる変異が同定されたものを確定診断例とする。

II 糖新生系異常症

糖新生経路における障害により乳酸アシドーシスが低血糖を引き起こされる。我が国では I 型糖原病やフ

フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症が主な疾患である。本項ではフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症を取り扱う。

フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症

1) 主要症状

果糖不耐。体重増加不良。嘔吐や低血糖症状が発作性に反復して出現する。

2) 参考となる検査所見

- ① 低血糖
- ② 低リン血症
- ③ 高尿酸血症
- ④ 肝機能障害
- ⑤ 尿細管障害
- ⑥ 代謝性アシドーシス、高乳酸血症
- ⑦ 血中アラニン高値、ケトン体陽性

3) 診断の根拠となる特殊検査

尿中有機酸分析 グリセロール-3-リン酸の上昇。発作時にのみ上昇する症例もある。

【補記 負荷試験についての注意】

グリセロール負荷試験やフルクトース負荷試験では、血糖、リン、pH が低下し、乳酸は上昇し、疾患に特徴的な結果を得るが、危険を伴うため、実施する場合には専門施設で十分な注意のもとに行うことが望ましい。

4) 鑑別診断

ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、フルクトース不耐症、有機酸代謝異常症、糖原病 I 型

5) 診断基準

確定診断：主要症状を認め、尿中有機酸分析で特異的なグリセロール-3-リン酸の上昇を認めたものを確定診断例とする。特異的な所見が不十分な場合には、白血球のフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ (FBPase) 活性が欠損または低下、あるいは遺伝子異常が同定されたものを確定診断例とする。

2. 各糖原病の発症頻度の推定

我々は1994年から2012年までに全国から依頼をうけ149例の肝型糖原病の診断を行った。現在までに行われた2回の肝型糖原病全国調査では、I型糖原病の

頻度が最も高いとされるが、我々の経験ではIX型の症例数が最も多い。糖原病診断のための特殊検査は大学などの研究室によって行われるため、検査を行っている疾患に偏りがあるなどの現状があり、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。我々は、肝型糖原病のすべての型の診断を行っており、診断した疾患の偏りは少ない可能性があり、代表的な諸外国の発症頻度から各糖原病の発症頻度を推測した(表)。

	1982 大和田	2009 中村	1994-2012 杉江、福田	推定頻度	文献
Ia	71	65	41	1/3万人	1/5-10万人
III	22		48	1/2.8万人	
IV	1		12	1/11万人	
VI	23		17	1/8万人	
IX		32	149	1/9千人	1/1万人
計	123	127	412 (他病型含む)		

我々の経験から筋型糖原病の中ではII型(Pompe病)、III型、V型が多い。

D. 考察

我々が実施した2回の筋型糖原病の全国調査では、酵素補充療法の導入前後でPompe病の診断数の集計数が2倍以上に増加していたことを考慮すると、肝型糖原病において現状では診断されていない症例が少なからず存在することが推測される。本分担研究にて作成した診断ガイドラインにより、確定診断され、早期に治療介入が開始される症例の増加が期待される。

E. 結論

本年度の診断基準作成および来年度以降の診療ガイドライン作成により、広く標準化された診断と治療介入がなされる症例の増加が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Murata M. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. J Inherit Metab Dis. 2012 Mar;35):301-10.
4. Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. Neuromuscul Disord. 2012;22):162-5. .
5. 杉江 秀夫, 杉江 陽子, 福田 冬季子 検査からみる神経疾患 代謝性筋疾患のメタボローム解析 : Clinical Neuroscience(0289-0585)30巻12号 Page1428-1429(2012. 12)
6. 福田 冬季子【小児疾患の診断治療基準(第4版)】(第2部)疾患 運動器疾患 代謝性ミオパチー 小児内科44巻増刊 Page804-805(2012. 11)
7. 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
8. 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)
- 2. 学会発表**
1. 福田 冬季子(自治医科大学 小児科学), 石垣 景子, 杉江 陽子, 西野 一三, 杉江 秀夫:メタボローム解析による筋型糖原病の病態分析 第54回日本小児神経学会総会 札幌、5. 18, 2012
2. 福田冬季子、杉江秀夫、杉江陽子:生検筋メタボローム解析を用いた糖原病V型(McArdle病)の病態:新たな治療法の可能性について. 第54回日本先天代謝異常学会 岐阜 11. 16、2012
3. 杉江秀夫:糖原病:シンポジウム「日常診療と先天代謝異常症」 第54回日本先天代謝異常学会 岐阜 11. 17、2012
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究分担者 深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

学会認定診断基準が策定されていない主に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、脂肪酸代謝異常症と、糖尿病、ウイルソン病に対する診断基準案を策定し、研究分担者の確認を経て最終的に学会認定基準とすることができた。先天性ケトン体代謝異常症についても診断基準を検討した。またケトン体代謝異常、脂肪酸代謝異常症の遺伝子診断向上のための MLPA 法の確立を行った。

研究協力者

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）

窪田 満（埼玉県立小児医療センター総合診療科）

小林 弘典（島根大学医学部小児科）

坂本 修（東北大学医学系研究科小児病態学）

清水教一（東邦大学医療センター大橋病院小児科）

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小児科学）

長谷川（小村）有紀（島根大学医学部小児科）

濱崎孝史（大阪市立大学医学部小児科学）

福田冬季子（浜松医科大学小児科）

小林正久（東京慈恵会医科大学小児科）

堀 友博（岐阜大学医学部附属病院）

村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

の以上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。ケトン体代謝が血糖維持に重要な幼少期を適切に管理すれば、重篤な発作を防ぎ、予後は比較的良好と考えられる疾患群であり、早期診断、発作予防が重要である。このうち HMG-CoA リアーゼ欠損症はタンデムマススクリーニング疾患の 1 次疾患、 β -ケトチオラーゼ欠損症は 2 次疾患に分類され、今回の研究班での有機酸代謝異常症の範疇にも入れることができる。そのためこれらの 2 疾患の診断基準策定は有機酸代謝異常症というくくりで今回行っている。一方 HMG-CoA 合成酵素欠損症、SCOT 欠損症は、タンデムマススクリーニングでの診断できない疾患であり、独自の診断基準が必要と考えられることから本研究で独自に行った。

またこれまで T2 欠損症、SCOT 欠損症に対しての遺伝子診断率向上のために MLPA 法を独自に作成し、解析してきているが、それを HMG-CoA リアーゼ欠損症、および脂肪酸代謝異常症のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 欠損症とカルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症についても確立することを目的とした。

A. 研究目的

1) 代表的疾患における診断基準案策定のための検討

今回の研究班では研究班で先天代謝異常症において学会認定診断基準のない代表的疾患群に対して、これを検討して公表することが求められている。本分担研究では、それぞれの分野の若手エキスパートを研究協力者とし、形式を統一した診断基準案を策定し、それを各分担研究者に示し、学会認定の診断基準を統一した形式で作成できるための準備を行った。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

先天性ケトン体代謝異常症は、1) ケトン体産生系

B. 研究方法

1) 代表的疾患における診断基準案策定のための検討

表に示すように各先天代謝異常症疾患群について若手エキスパートからなるグループを設定し、その中で診断基準案を起案したのち、この過程において2泊3日の集中検討会を開き、形式の統一をはかり、相互に基準案のチェックを行った。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

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独自に作成した。

MLPA probe design というソフトを用いて HMGL 遺伝子の CPT2 遺伝子の5エクソン、CACT 遺伝子の9エクソンおのおのにプローブを設計し、独自の CPT2 , CACT 遺伝子 MLPA 法を作成した。

(倫理面への配慮)

先天性ケトン体代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の遺伝子解析については岐阜大学医学研究等倫理委員会の承認を得て行っており、十分な倫理的に配慮して研究を進めた。

C. 研究結果

1) 代表的疾患における診断基準案策定のための検討特にタンデムマススクリーニング開始後の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、ガラクトース血症、これに加えて糖原病、ウイルソン病について診断基準案を策定した。これまで診断基準の策定されているミトコンドリア病、ライソゾーム病を参考にして以下のメンバーにより原案作成を行い、その後全体討論にて問題点を改善修正し、各領域の診断基準案を作成した。

原案作成者

アミノ酸代謝異常症 (尿素サイクル異常症、ピオブテリン代謝異常、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

その原案は、それぞれの疾患群の研究分担者によりさらに検討され、今回それぞれの分担者の報告する診断基準となった。

またこれらの疾患を包括する重症度分類について、重症の児が重症に分類され、軽症の児が軽症に分類されるよう、各疾患について検討を行い、いかのように策定した

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

3点以下を軽症とする。

4点以上を重症とする。

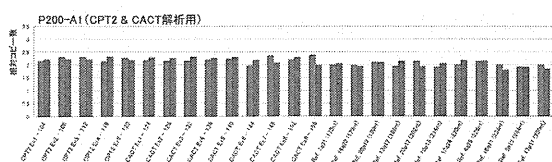
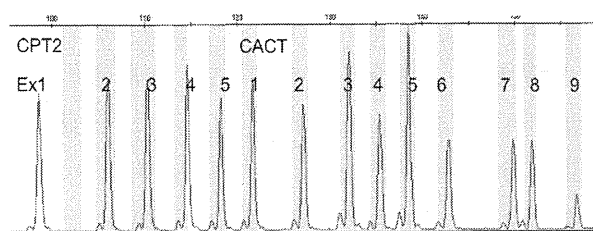
7点以上を最重症とする

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症は、これまで本邦において報告はないが、脂肪酸代謝異常症の鑑別上重要で有り、また SCOT 欠損症は有機酸代謝異常症の鑑別上重要で有り、それぞれの下位診断基準となるよう別添1, 2のように作成した。

遺伝子診断向上のために今回作成した MLPA 法は、

CPT2 および CACT 遺伝子の各エクソンに1つずつプローブをおいた設計になっており、一部エクソンにて反応不良が認められて、プローブの再設計を行ったが、最終的には良好な MPLA 法が確立できた。2009年に堀らの報告した CPT2 欠損症例は、一方のアレルの変異が不明であったため。本 MLPA 法を行ってみたが、各エクソンの欠失は認められず。現在再度遺伝子変異の確認を行っている。下にこの MLPA 法のパターンを示した。また HMG-CoA リアーゼ欠損症についても現在検討中である。



D. 考察

タンデムマスによる新生児スクリーニングが全国で広まりつつあり、これらの対象疾患の学会認定の診断基準の策定は急務である。今回多くの若手エキスパート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、それを学会認定の基準とすることができた。来年度にむけて同じメンバーで、診療ガイドラインの策定を現在進めており、これを示すことで全国で一定の診療レベルが確保できると考えられる。

先天性ケトン体代謝異常症においては、 β -ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症は、タンデムマススクリーニング対象疾患であり、有機酸代謝異常症の診断基準に含むことができたが、タンデムマススクリーニングで診断できない2疾患については、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症の鑑別疾患として重要で有り、下位診断基準として今回べつに策定した。これについても今後学会認定基準とすることが重要

である。

今回作成した MLPA 法は、CPT2 および CACT 遺伝子の各エクソンに1つずつプローブをおいた設計になっており、一部エクソンにて反応不良が認められて、プローブの再設計を行ったが、最終的には良好な MPLA 法が確立できた。2009年に堀らの報告した CPT2 欠損症例は、一方のアレルの変異が不明であったため。本 MLPA 法を行ってみたが、各エクソンの欠失は認められず。現在再度遺伝子変異の確認を行っている。

E. 結論

学会認定診断基準が策定されていない主に新たな新生児マススクリーニング対象疾患に対する診断基準案を策定し、最終的に学会認定基準とすることができた。先天性ケトン体代謝異常症についても診断基準を検討し、遺伝子診断向上のための MLPA 法の確立を行った。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 whoshare 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
2. 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. Mol Genet Metab 107(1-2):237-40, 2012
3. Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty

acid oxidation disorder: evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Mol Genet Metab* 107:87-91, 2012

4. Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda, Yamaguchi S: Intracellular in vitro acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Anal Bioanal Chem* in press

5. 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

5. 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

2. 学会発表

1) Fukao T, Sass JO, Konstantopoulou V, Marquardt T, Frauendienst-Egger G, Kondo N. An Exonic splicing enhancer mutation indentified in German beta-ketothiolase deficient patients. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)

2) Hori T, Fukao T, Harding CO, Kondo N. Molecular

basis of two exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5G>A in fibroblasts from a SCOT deficient patient. Study of splicing order in SCOT transcripts in fibroblasts from controls and the patient. Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. September 4-7, 2012(Birmingham, UK)

3) 大倉絵梨, 長沼邦明, 中田節子, 萩元緑朗, 佐野葉子, 多田明良, 山口清次, 長谷川有紀, 小林弘典, 深尾敏幸: 新生児期に診断され, 良好な経過を示している3-ヒドロキシ3-メチルグルタル酸血症の1例.

第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2012年11月15日-17日

4) 大塚博樹, 深尾敏幸, 森本将敬, 折居建治, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 近藤直実: 新生児期にGA2と診断され, 生後5か月よりBEZ投与を開始した二絨毛膜二羊膜双胎例. 第54回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜, 2012年11月15日-17日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

疾患名：ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症
mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency

(1) 臨床症状

通常生後数ヶ月から幼児期に発症
飢餓，感染時に，嘔吐，意識障害，痙攣で発症

(2) 参考となる一般検査・画像所見

① 一般検査所見

発作時

著しい非（低）ケトン性低血糖
遊離脂肪酸 >> 総ケトン体
遊離脂肪酸 / 総ケトン体比は 5 以上 20 を超えることが多い。
AST, ALT, LDH 高値

非発作時

所見なし

(3) 診断の根拠となる特殊検査

- ① 有機酸分析：低ケトン性ジカルボン酸尿症がみられるが非特異的である。鑑別上必要
- ② タンデムマスによるアシルカルニチン分析：非特異的 鑑別上必要
- ③ 酵素活性：現在日本では実施されていない。
- ④ 遺伝子解析：2 アレルに病因となる変異が同定される。

(4) 鑑別診断

① 脂肪酸β-酸化系異常症

本症と同様の非ケトン性低血糖症をきたす疾患群である。有機酸分析，アシルカルニチン分析所見での鑑別となる。

② HMG-CoA リアーゼ欠損症

本症と同様の非ケトン性低血糖症をきたす疾患である。有機酸分析，タンデムマス分析で鑑別可能。

診断基準

上記臨床症状を示し，一般検査の①を満たし，診断の根拠となる特殊検査の①②の非特異的所見を認めるものを診断疑い例とし，③④のどちらかを満たすものを確定例とする。

疾患名：サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症
Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency

(1) 臨床症状

①通常生後数ヶ月から2歳頃に、飢餓、感染時に、嘔吐、多呼吸、意識障害を伴うケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状

(2) 参考となる一般検査・画像所見

① 一般検査所見

ケトアシドーシス時

著しい代謝性アシドーシス (pH<7.3, HCO₃<15mmol/L)

典型例ではpH<7.2, HCO₃<10mmol/Lを示す

総ケトン体>7mM (日本でμmol/Lで示されることが多いので7000 μmol/L以上)

典型例では10mMを超える

遊離脂肪酸<<総ケトン体

発作早期から遊離脂肪酸/総ケトン体比は0.3を切ることが多い。

血糖 高血糖, 低血糖もある。

非発作時

持続性ケトosis [食事摂取時も含めて血中ケトンが高く、尿ケトン体陽性]が見られれば本症が疑われる。しかし持続性ケトosisのない症例が多い。

(3) 診断の根拠となる特殊検査

①有機酸分析：非特異的 他のケトアシドーシスをきたす疾患を鑑別上必要

② タンデムマスによるアシルカルニチン分析：非特異的

他のケトアシドーシスをきたす疾患を鑑別上必要

③酵素活性, イムノプロット:

サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)の著しい低下 (正常の20%以下)

もしくはイムノプロットでT2蛋白の著しい低下 (正常の20%以下)

④遺伝子解析：2アレルに病因となる変異が同定される。

(4) 鑑別診断

①β-ケトチオラーゼ欠損症

本症と同様のケトアシドーシス発作をきたす疾患である。有機酸分析, アシルカルニチン分析所見, 酵素活性, 遺伝子解析で最終的に鑑別する。

③ ロタウイルス感染症などによる著しい異化によるケトアシドーシス

サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症もロタウイルス感染などに伴って発症することがあるが, 重篤な胃腸炎などではサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ活性が正常でも一般検査所見①に示すような著しいケトアシドーシス所見を示すことがある。

診断基準

上記臨床症状の①, 一般検査の①を満たし, 診断の根拠となる特殊検査の ①もしくは②を認めるものを疑診例とし, ③④のどちらかを満たすものを確定例とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 太田孝男 琉球大学大学院 育成医学 教授
研究協力者 平野賢一 大阪大学 循環器内科学 助教

研究要旨

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。本分担研究では、2 年間に CETP 欠損症の診断基準を策定することをその目的とする。初年度は、CETP 欠損症の診断基準（案）を呈示するとともに、次年度への課題について考察する。

A. 研究目的

我が国固有のリポ蛋白代謝異常症である CETP 欠損症について、その診断基準を策定する。

B. 研究方法

1) 対象

研究協力者である平野らは、1990 年代に、本症の集積地域を見出し (Hirano K, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995, 1997)、同地域においてコホート研究を実施している。平成 21 年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 CETP 欠損症研究班 (平野班) において、同地区に居住する高 HDL-C 血症を持つ住民 171 名を対象に健康診断を実施した。

2) 血清脂質、リポ蛋白分析

3) CETP 蛋白測定

4) CETP 遺伝子解析

5) 本邦において報告された 231 文献からの情報収集。

PubMed を「CETP, Japan」をキーワードに検索した。

(倫理面への配慮)

大阪大学医学部附属病院及び大阪大学ヒトゲ

ノム倫理委員会における承認を受け、研究を実施した。

C. 研究結果

1) CETP 欠損症の遺伝的基盤

これまで少なくとも 10 種の CETP 遺伝子変異が本邦において見出されている。その約 90%をイントロン 14 のスプライス異常 (c.1321+1G>A) とエクソン 15 のミスセンス変異 (c.1376A>G) が占める。前者のホモ接合体は、CETP 活性は、完全欠損するのに対して、後者は、正常者の約 50%を呈する。

2) 成人における CETP 欠損症ホモ接合体及びヘテロ接合体の血清 HDL-C 値

丸山らの報告 (Maruyama, et al. *Atherosclerosis.* 2003; 166: 177-85)によると、c.1321+1G>A のホモ接合体の血清 HDL-C 値は、107~303 mg/dL、c.1376A>G のホモ接合体では、93~158 mg/dL であった。ヘテロ接合体では、それぞれ 18~284, 24~198 mg/dL であった。

3) 成人における CETP 欠損症ホモ接合体及びヘテロ接合体の CETP 蛋白量

Nagano らの報告 (Nagano et al. *J Ather*

-oscler Thromb 2004; 11: 110-121) によると c.1321+1G>A のホモ接合体の CETP 蛋白質量は、完全欠損、c.1376A>G のホモ接合体では対象の約 38~62% (平均 50%) を示した。ヘテロ接合体では、それぞれ 38~79%, 58-108% であった。

4) 小児における CETP 欠損症の血清 HDL-C 値及び CETP 蛋白質量
長坂らの報告によると (Nagasaka H, et al. Clin Chim Acta. 2009; 406: 52-56)、生直後から 1 才までの間で、ヘテロ接合体では、対照に比べて、約 10% 程度、HDL-C が持続高値を示した。一方、LDC-C 値は、生直後で 30% 低値を示し、生後 1 年では、対照の約 15% 低値を示した。CETP 蛋白質量は、対照の 32-70% 程度を示す。CETP 蛋白質量は、LDL-C 値と正の、HDL-C 値と負の相関を示した。ホモ接合体では、年齢を問わず血清 HDL-C が高値を示した (130-250mg/dL)。CETP 蛋白質量は、1.0 mg/dL 以下であった。ホモ接合体で角膜輪が認められることがある。

5) CETP 欠損症のリポ蛋白の質的異常
山下らは (Yamashita et al. Atherosclerosis. 1988; 70: 7-12)、CETP 欠損症ホモ接合体では、LDL 粒子が、polydisperser を示すことを報告している。
我々は、今回、前述した秋田県大仙市における高 HDL-C 血症住民のリポ蛋白を詳細に検討した。CETP 欠損を持つ高 HDL-C 血症例と CETP 欠損を持たない高 HDL-C 血症例において、LDL 及び HDL のトリグリセリド・コレステロール (TG/Chol) 比を検討した。前者において、LDL-TG/Chol が有意に高値を HDL-TG/Chol が、有意に低値を示した。

6) 成人における病態との関わり
大仙市における高 HDL-C 血症住民においては、CETP 欠損を持つ高 HDL-C 症例において、非 CETP 欠損高 HDL-C 症例例に比し、心血管病の有病率が有意に高値を示した。

7) 診断基準 (案) の提示 (添付)
以上をもとに、診断基準 (案) を作成した。

D. 考察

我が国固有のリポ蛋白代謝異常である CETP 欠損症の病態解明、診断基準策定の重要性はいうまでもない。成人例、小児例において血清 HDL-C の著明な高値から本症を疑うことは可能である。そして、CETP 遺伝子解析によって確定診断しえる。しかしながら、遺伝子解析には費用面、同意取得など負担が多いことも事実である。

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と思われる。

以上を鑑みると、CETP 蛋白質量、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 値と組み合わせることが診断上、有用と考えられ、次年度の課題としたい。

E. 結論

CETP 欠損症の診断基準 (案) を呈示した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

コレステリルエステル転送蛋白欠損症 診断基準 (案) (Cholesteryl ester transfer protein deficiency)

H25年 2月

【基本病態】

1980年代に、わが国で発見された常染色体性優性遺伝形式をとる家族性高HDL-コレステロール(HDL-C)血症。欧米には、ほとんど見られず、わが国、固有といってもよいリポ蛋白代謝異常である。発見当時から本症の病態に関して、動脈硬化惹起性、全く、逆に動脈硬化防御性(長寿症候群)とする論争がある。

1、臨床症状

生来健康で、症例によっては、50-70才台で、脳卒中や狭心症などを来す。
脂質蓄積症状として、角膜輪を呈する症例も存在する。

2、検査所見

(1) 末梢血：特記すべきことなし。

(2) 生化学的検査

血清HDL-Cが高値を示す(ホモ接合体では、150-250 mg/dL、ヘテロ接合体では、50-150 mg/dL)。アポリポ蛋白AI, AII, Eが高値を示す。

(3) 血清CETP活性、蛋白量

欠損～低値を示す。

(4) そのほか、臨床検査

LDLのpolydispersityなど質的異常を伴う。

心血管合併症を持つ症例では、それに伴う検査所見を示す。

3、鑑別診断

血清HDL-Cが、100mg/dLを超える著明な高HDL血症の場合：

1) 肝性トリグリセリドリパーゼ欠損症、原発性胆汁性肝硬変
正常上限から100 mg/dL以下程度の高HDL血症の場合：

薬剤投与(エストロゲン、フィブラート系薬剤、スタチン系薬剤、
女性ホルモン剤)、運動、減量、アルコール摂取など。

4、臨床経過および予後

未だ明らかでない。

5、小児において

年齢を問わず、ホモ接合体では、血清HDL-C 130-250 mg/dL, CETP蛋白量は、1.0ng/mL以下を呈する。ヘテロ接合体では、HDL-Cが高値を示すが、正常者とのオーバーラップがある。ホモ接合体では、角膜輪を持つ症例がある。

注) 欧米においては、CETP阻害剤が開発され、臨床試験が複数実施されたが不成功に終わった。現在、他の化合物を用いた臨床試験が行われている。

患者会を介した患者登録に関する研究

研究分担者 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長

研究要旨

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。

研究協力者

小須賀基通：国立成育医療研究センター臨床検査部

木田和宏：国立成育医療研究センター臨床検査部

徐 朱玟：国立成育医療研究センター臨床検査部

(倫理面への配慮)

本研究の対象とした登録システムは、すべて国立成育医療研究センター倫理委員会での審査を経て、承認されている。

A. 研究目的

先天代謝異常症のような希少疾患においては、新薬の臨床開発などを考慮すると、罹患者総数、重症度別の生活実態などを把握することはきわめて重要である。しかし、現状では国内の罹患者の現状を把握することが、比較的困難な状況にあり、精度の高い患者登録およびフォローアップ体制の構築が必要である。本研究では、上記の目的で計画された複数の患者登録制度についてそのメリットと問題点を抽出し、希少疾患における患者登録の望ましい体制を見いだすことを目的とする。

B. 研究方法

既存の患者登録制度 1 種（成育医療委託研究費による「先天代謝異常症の登録と長期フォローアップシステムに関する研究」と、現在試験運用されている 2 登録システム（成育医療研究開発費による先天代謝異常症自己登録システム：JaSMIn）および厚生労働省難治性疾患克服研究事業による先天代謝異常症患者臨床情報バンク（MC-bank）を対象とした。

個々の登録システムの特徴・利点、および問題点を抽出し、先天代謝異常症の登録のあり方を検討した。

C. 研究結果

1) 成育医療委託研究費による「先天代謝異常症の登録と長期フォローアップシステムに関する研究」は医師主導の患者登録システムである。診断に必要な特殊検査を行っている専門医が患者を発見した際に、検査を依頼した主治医に患者登録を依頼する。主治医は、あらかじめ決められた調査票に定期的にデータの記入を行い、各専門医に提出するシステムである。調査項目は慎重かつ詳細に検討されており、質の高い患者情報を入手できる体制が確立していたが、調査項目が複雑であり、主治医に患者登録のインセンティブが生まれず、登録数が伸び悩み、打ち切りとなった。また、全体を統括する事務局の機能を果たす部門が欠如していたこと、関連学会である日本先天代謝異常学会との連携が不十分であり、対象疾患も限定されていたことも問題であった。

2) 成育医療研究開発費による先天代謝異常症自己登録システム（JaSMIn）

1) の登録システムの問題点を克服するため、登録者を主治医から患者個人に変更し、必要最小限の情報のみを収集するシステムを構築した。収集する情報は、氏名、生年月日、性別、疾患名、現在受けている治療法のみである。事務局を国立成育医療研究センター内

に設置し、集めた情報は日本先天代謝異常学会が推薦する専門医により情報の確認を行うとともに、あらたな研究資源とする。本システムは、立ち上がったばかりであるが順調に登録数が増加している。

3) 難治性疾患克服研究事業による先天代謝異常症患者臨床情報バンク (MC-bank)

JaSMIn と同様に患者の自己登録を基本にした登録制度である。先天代謝異常症の約 15 の患者会の代表と専門医がチームを作り、調査票を作成する。患者の視点を重視した登録制度で、患者にとって真に必要な医療や福祉・行政などを把握すること、および発症早期の症状・兆候などの情報を得ることにより、早期診断やハイリスクスクリーニングを可能とする事を目的とする。患者会の協力により、患者の生活実態をより鮮明にする調査が可能であるが、患者会に参加していない患者さんの情報が欠如する、医師の診察所見や検査データの調査ができない、などの問題がある。

D. 考察

先天代謝異常症を対象とした 3 つの登録システムの状況、特徴、問題点などを調査した。医師主導の調査においては、正確な臨床情報を入手できる可能性が高いが、多忙な医師が何のインセンティブもなく調査票を記入する事に期待したため、登録数は伸び悩み、中止せざるを得なくなった。医師主導で行う場合にも、調査票の項目を必要最小限に限定する、主治医ではなく当該疾患に興味がある専門医が行うなどの配慮が必要である。

一方、患者の自己登録については、患者会の協力が得られれば、登録数は急増することが分かった。また、主治医とは異なった切実さがあり、詳細な調査にも積極的な参加が期待できる。ただし、患者から一方的に得る診療情報の正確性については検証が必要である。従って、患者自己登録と医師主導の登録には一長一短があり、二つのシステムを統合・連携できるような仕組みを検討する必要がある。

E. 結論

先天代謝異常症の登録システムとして、医師主導の

登録と患者自己登録の両者が必要であり、それぞれを統合できるような仕組みを構築することが望ましい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012;107:513-520.

Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci.* 2012;68:36-44.

Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab.* 2012;107:136-144.

D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 2012;171:911-919.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

徐ジュヒョン、木田和弘、小須賀基通、奥山虎之. 先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn) の構築と運用. 先天代謝異常学会会雑誌 Vol. 28. 182. 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

尿素サイクル異常症に関する研究

研究分担者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科 講師

研究要旨

日本先天代謝異常学会と共同で尿素サイクル異常症の診断指針を作成した。そして、日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会と共同で、この尿素サイクル異常症の診断指針の検討を行った。また、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を把握し、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症を対象としたLシトルリンを患者へ投与する臨床研究を実施した。

研究協力者

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

本研究では日本先天代謝異常学会と共同で尿素サイクル異常症の診断指針を作成する。また、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状況を把握し、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症を対象としたLシトルリンを患者へ投与する臨床研究を実施する。

尿素サイクル異常症では、血中アンモニア地の測定や血液ガス分析、血中アミノ酸分析、尿有機酸分析、酵素活性の測定や遺伝子解析などを用いて診断を行っている。また、治療においては、アルギニン、安息香酸ナトリウム、シトルリン、フェニル酪酸ナトリウムなどによる薬物治療や、血液浄化療法、肝臓移植治療などが試みられている。しかし、尿素サイクル異常症における診断・治療指針は確立していない。日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会と共同で、この尿素サイクル異常症の診断指針を策定した。

B. 研究方法

日本先天代謝異常学会を通じて、尿素サイクル異常症の各疾患において現在行われている診断・治療の状

況を調査する。また、日本先天代謝異常学会の診断指針策定委員会と共同で尿素サイクル異常症の診断・治療指針を作成する。また、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、リジン尿性蛋白不耐症患者に対して、Lシトルリンを日本先天代謝異常学会を通じて配布し、その臨床的効果を検討する。

（倫理面への配慮）

なお本研究において行った遺伝子検査の実施の際には、各実施施設にて「遺伝学手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

先天性尿素サイクル異常症の診断指針の作成を行った（別表）。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が重要である。本診断指針の対象となる疾患は、CPSI 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、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 遅発型と分類した。また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タンデムマス検査があげられる。

シトルリンを配布した対象患者は、CPSI 欠損症 13 例、OTC 欠損症 29 例、リジン尿性タンパク不耐症 25 例であった。これまでに副作用などは報告されていない。

作成した診断指針を別表に示す。この指針は、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/7FA0D.pdf>)を通じて学会員および一般公開し、評価を受け付けた。

D. 考察

わが国で診断基準が確定していない尿素サイクル異常症の診断の指針となる基準を、日本先天代謝異常学会と共同で作成した。現在利用可能な検査を用いることで、本疾患の経験がない医師でも鑑別を行うことが可能な基準となっている。しかし、診断の確定に必要な特異的検査は、専門医師の判断が必要となる場合が多く、専門施設との連携が重要と考えられた。また、シトルリンは多くの施設で尿素サイクル異常症の治療手段の一つとして利用されており、今後も継続した供給体制の確立が必要であると考えられた。

E. 結論

尿素サイクル異常症の診断基準を、日本先天代謝異常学会と共同で作成した。診断の確定には専門施設との連携が重要である。また、シトルリンは多くの施設

で尿素サイクル異常症の治療手段の一つとして利用されていた。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表
1. 論文発表

Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, Nakamura K, Matsumoto T, Endo F, Kohno S Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail.* 34, 566-570 (2012)

Katsuren K, Nakamura K, Ohta T Effect of body mass index-z score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. *Pediatr Int.* 54, 200-204 (2012)

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)

Lee D, Oka T, Hunter B, Robinson A, Papp S, Nakamura K, Srisakuldee W, Nickel BE, Light PE, Dyck JRB, Lopaschuk GD, Kardami E, Opas M, and Michalak M Calreticulin induces dilated cardiomyopathy. *Plos One* (2013 in press)

Yamamoto A, Nakamura K, Matsumoto S, Iwai M, Shigematsu Y, Tajima G, Tsumura M, Okada S, Mitsubuchi H, Endo F. VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly of an RSV infection. (2013 in press)

Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation

in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* (2013 in press)

Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S Newborn screening for Fabry disease in Japan: Prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J. Hum. Genet.* (2013 in press)

2. 学会発表

Screening for Lysosomal Storage Disorders. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 2012.6.30

Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012.10.5 Tokyo

Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012.10.20, Beijing China

Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012.11.23 Seoul, Korea
Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics

2012.12.6-8, Kuala Lumpur, Malaysia

生活習慣病患児における血中アミノ酸プロファイルおよび糖尿病発症予測の試み 松本志郎、中村公俊、中村俊郎、三淵浩、遠藤文夫

第46回日本小児内分泌学会学術集会 2012年9月27～29日

3 cases of Wilsonian fulminant hepatitis in Kumamoto University. Ken Momosaki, Shiro Matsumoto, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15～17日

Treatment plans and genetic counseling for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. Daisuke Fujisawa, Hiroshi Mitsubuchi, Shiro Matsumoto, Jun Kido, Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, Takashi Ohba, Nawomi Harada, Makoto Yoshino 第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月15～17日

先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn) の構築と運用. 先天代謝異常学会会雑誌 Vol.28.182.2012

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記なし。

(別表)

尿素サイクル異常症の診断指針

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、CPS I 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。

1. 尿素サイクル異常症の臨床病型

① 発症前型

家族解析やスクリーニング検査等で発見された無症状例を指す。タンパク負荷や、感染、嘔吐下痢といった異化の亢進によって高アンモニア血症を発症する可能性がある。

② 新生児期発症型

新生児期(通常生後数日)に、頻回におこる嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害などで急性に発症し、高アンモニア血症を呈する。

③ 遅発型

乳児期以降に神経症状が現れ、徐々に、もしくは感染や飢餓などを契機に高アンモニア血症と症状の悪化がみられる。行動異常、嘔吐、発達障害、痙攣などの症状を呈する。

2. 主要症状および臨床所見

① 発症前型

早期に発見され治療介入された症例は比較的安定に経過することも多い。しかし、感染、嘔吐下痢といった異化の亢進やタンパク過剰摂取などで急性発作をきたすことが多い。

② 新生児期発症型

激しい嘔吐、活力低下、嗜眠、易興奮性、痙攣、などを引き起こし、速やかにアンモニアを除去できな

ければ死に至る。いったん急性期を離脱した後は、異化亢進した際、タンパク過剰摂取時に再発することがある。

③ 遅発型

行動異常、失見当識、などの精神症状を呈する。

3. 検査所見

- 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。

4. 診断の根拠となる特殊検査

- ① 血中・尿中アミノ酸分析の異常高値あるは低値
血中・尿中アミノ酸分析は最も重要な鑑別のための検査であり、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、HHH 症候群はこの結果をもとにほぼ診断できる。シトルリンの低値は CPS I 欠損症、NAGS, OTC 欠損症の診断に重要である。
- ② 尿有機酸分析における尿中オロト酸測定
尿中オロト酸が高値の場合、OTC 欠損症、ASS 欠損症、ASL 欠損症、HHH 症候群が疑われる。症状の悪化に伴って尿中オロト酸は増加する。OTC 欠損症の女性患者あるいは保因者の診断にオロト酸の測定が有用である。アロプリノール負荷試験において尿中のオロト酸排泄が増加することが多い。
- ③ 酵素診断あるいは遺伝子解析
OTC 欠損症、CPS I 欠損症においては遺伝子診断が有用である。シトルリン欠損症では遺伝子解析が確定診断に利用される。
- ④ タンデムマス検査
新生児マススクリーニングにおいて用いられている検査である。シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症ではシトルリンの、アルギニン血症ではアルギニンの増加を認める。また、高アンモニア血症をきたす有