

- King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.
- 10) Oguni H. Treatment Strategies for Refractory Epilepsy of Childhood. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.
- 11) Oguni H. Ketogenic diet for specific epileptic syndromes – Long-term experiences in TWMU – . Pre-congress workshop on Ketogenic Diet. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14 September 2013.
- 12) Ohura T: Current treatment strategy for citrin deficiency. International Congress of Inherited Metabolic disease. ICIEM Barcelona 2013.9. 3~6.
- 13) YOSHIKO KURASHIGE, MASAKI TAKAYANAGI, TAKU OMATA, KIMIYOSHI ICHIDA . First case of isolated sulfite oxidase deficiency in Japan. JIMD 36: S150. 2013. 12th INTERNATIONAL CONGRESS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM Barcelona 2013
- 14) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/the 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Educational lecture-7. November 27-29. Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort (Chiba, Japan), 2013
- 15) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. International Symposium on Mitochondria 2013/The 13th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Symposium 3: Next Generation Technologies for Mitochondrial Disorders. November 6-7. Roppongi Academyhills 49 (Roppongi Hills Mori Tower 49F, Tokyo, Japan), 2013
- 16) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 1st International ALA and Porphyrin Symposium (IAPS1). Invited lecture-2. October 28. King Hamad University Hospital (Kingdom of Bahrain), 2013
- 17) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for disease gene identification. The 12th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting. Invited lecture. June 6 - 8, Sofitel Xi'an on Renmin Square (Xi'an, China), 2013
- 18) Kobayashi H, Yamada K, Hasegawa Y, Takahashi T, Minohata T, Yamaguchi S: Rapid analysis of orotic acid in dried blood spots using liquid chromatography – tandem mass spectrometry (MS/MS). MSACL (Mass Spectrometry Applicatios to the Clinical Lab) 2013. San Diego, USA, February 2013
- 19) Yamaguchi S, Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Fukao T, Shigematsu Y, Fukuda S: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS>S) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
- 20) Yamaguchi S: Diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation defects. The Second Forum of International Translational Medicine of Clinical Genetics in Beijing - Development and Application of Genetic Technology 講演. Beijing, China, August 2013
- 21) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Fukuda S, Ito M, Yamaguchi S: Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type II: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 22) Yamaguchi S, Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T,

- Hasegawa Y, Purevsuren J, Ohkubo T, Watanabe M, Tsunemi T, Ishii A, Takuma H, Tamaoka A, Shigematsu Y, Fukuda S: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of glutaric acidemia type II. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 23) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inbone errors of metabolism in referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 24) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 25) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanchai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 26) Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Vema J, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Haberle J, Kohli S, Babbar D, Gupta D, Verma I C: Biochemical and molecular diagnosis of urea cycle enzyme defects in Indian population. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 27) Nguyen KN, Chi DV, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S: The first continuous venous-venous hemofiltration with a Vietnamese newborn onset urea cycle disorder. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 28) Yamaguchi S: A new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation defects: Bezafibrate, a PPAR agonist. 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 2013
- 29) Yamaguchi S: Beriberi (Vitamin B1 deficiency) of young children lurking in modern life: A new approach for biochemical detection. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition シンポジウム. 東京, October 2013
- 30) Watanabe K, Nakagawa S, Yotsumata K, Sameshima K, Yonee C, Yamada K, Yamaguchi S: Two siblings with very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency developed rhabdomyolysis after supplementation of L-carnitine. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 31) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Effect and toxicity of high-dose bezafibrate on mitochondrial fatty acid oxidation in cultured cells. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 32) Dung VC, Ngoc CTB, Khanh NN, Yamada K, Furui M, Yamaguchi S: Genotype and phenotype of primary carnitine deficiency: a case report. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 33) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Selective screening for organic acidemias by urinary organic acids analysis using GC/MS in Asian countries. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 34) Dash P, Bijarnia-Mahay S, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Puri RD, Kotecha U, Verma J, Saxena R, Kohli S, Movva S, Gupta D, Vyas B, Verma IC: Diagnosis of small molecule disorders using TMS and GCMS-experience from one center in North India. The

- 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 35) Khanh NN, Dung VC, Mai NC, Yamaguchi S: Newborn onset urea cycle disorders in a referral center of Vietnam: Clinical features and outcom. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 36) Liu L, Yamada K, Takahashi T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Hypothermia improves oxidation ability in cultured fibroblasts with fatty acid β -oxidation disorders: Evaluation by vitro probe assay. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 37) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montano AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of Mucopolysaccharidoses. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 38) Yamaguchi S: Screening, diagnosis, and treatment of organic and fatty acid disorders. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD) Educational lecture. Chiba, November 2013
- 39) Kgyuen NK, Dung VC, Fukao T, Hoan NT, Ngoc CTB, Thao BP, Yamaguchi S: Betaketothiolase deficiency in a referral center of Vitnam: Clinical feature and outcom. The 3rd Asian Congress for inherited Metabolic Diseases (ACIMD) The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 40) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 41) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 42) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013年4月
- 43) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 中村信, 山口清次: シベレスタット (エラスポール®) 投与中のピバロイルカルニチン上昇の検討. 第116回日本小児科学会. 広島, 2013年4月
- 44) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013年4月
- 45) 小村有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: 新生児マス・スクリーニング対象疾患に対する出生前診断の経験. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 46) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血中アシルカルニチン値とヘマトクリットの関連性. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 47) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 長谷川有紀, 高橋知男, 三渕浩, 中村公俊, 遠藤文夫, 山口清次: タンデムマス法によるオルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症スクリーニングの可能性に関する検討. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 48) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏弘, 元木崇裕, 寺岡いづみ, 中野威史, 林正俊, 小林弘典, 山口清次: 突然死したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT2) 欠損症の9カ月男児例. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 49) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した10例の検討. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 50) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 高橋知男, 山口清次, 大野耕策, 神崎 晋: 山陰両県におけるタンデムマス・スクリーニングの現状. 第92回山陰小

- 児科学会. 米子, 2013年9月
- 51) 山口清次: 小児のカルニチン代謝と抗菌薬. 第40回日本小児臨床薬理学会学術集会 セミナー. 横浜, 2013年11月
- 52) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血を用いた普及型LC/MS/MSによる副腎ステロイド分析の検討. 第38回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013年9月
- 53) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: サリチル酸の β 酸化に及ぼす影響: *in vitro* probe assayによる評価. 第38回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013年9月
- 54) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE様症状で発症し先天代謝異常症と判明した10例の検討. 第65回中国四国小児科学会. 米子, 2013年11月
- 55) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: グルタル酸血症2型の2例に対するベザフィブラートの治療経験. 第27回日本小児脂質研究会. 福井, 2013年11月
- 56) 古居みどり, 竹谷健, 永瀬真弓, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 山口清次: マイクロサテライトマーカーによる個人識別を組み入れた先天代謝異常症の出生前診断. 日本人類遺伝学会 第58回大会. 仙台, 2013年11月
- 57) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会 第58回大会 講演. 仙台, 2013年11月
- 58) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 中村信, 立石浩, 山口清次: 新生児タンデムマス・スクリーニングでイソ吉草酸血症の診断マーカーが偽陽性を示した2例: シベレスタット投与例と母体への抗菌薬投与例. 第58回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2013年11.12月
- 59) 長谷川有紀, 古居みどり, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 竹谷健, 山口清次: ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症の出生前診断5症例の経験. 第11回中国四国出生前医学研究会. 岡山, 2014年2月
- 60) 杉江秀夫: 特別講演「一般検査で高CK血症を見た時の考え方と鑑別診断」第408回国際治療談話会例会 平成25年 東京
- 61) 青山友佳, 石毛美夏, 田中藤樹, 深尾敏幸: HMG-CoA リアーゼ欠損症のMPLA法の確立と1症例におけるエクソン2-4を含む欠失の同定. 第40回日本マススクリーニング学会 平成25年8月23-24日 大阪
- 62) 深尾敏幸: ケトン体代謝異常症と急性脳症 (シンポジウム4 代謝性疾患と神経感染症) 第18回日本神経感染症学会 平成25年10月11日-12日 宮崎
- 63) 深尾敏幸, 秋葉和壽, 桑山信希, 森田実喜子, 青山友佳, 後藤正博, Venkatesan Rajaran, Rikkert Wierenga, 臼田信光, 森山陽介, 重松陽介, 長谷川有紀, 大竹明, 村山圭, 堀友博, 長谷川行洋: 日本初のHSD10病 (2-methyl-3-hydroxybutryl-CoA脱水素酵素欠損症) の報告. 第58回日本人類遺伝学会 平成25年11月20日-23日 仙台
- 64) Fukao T: (Educational lecture 9) Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 65) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Ohtake A, Moriyama Y, Usuda N, Hasegawa Y: The first case of HSD10 disease (2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency) from Asia. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 66) Morimoto M, Fukao T, Otsuka H, Orii K, Tomita H, Takamatsu M, Hara A, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Kondo N: DD twin with neonatal-onset glutaric aciduria type 2. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari,

- Japan
- 67) Aoyama Y, Ishige M, Tanaka T, Fukao T: Development of MLPA and identification of a heterozygous alu-associated deletion including exons 2-4 in a patient with HMGCL deficiency. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 68) Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding Cary O, Kondo N: Molecular basis of two-exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene: Further analysis on splicing intermediates. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 69) Vu Chi Dung, Nguyen Ngoc Khanh, Bui Phuong Thao, Can Thi Bich Ngoc, Nguyen Chi Mai, Nguyen Thi Hoan, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Spectrum and emergency conditions of organic acidemias Referral Center in Vietnam. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55th Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
- 70) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanchai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
- 71) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: (P-293) Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
- 72) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inborn errors of metabolism in the referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
- 73) Screening for Lysosomal Storage Disorders. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, 2012.6.30
- 74) Screening for Fabry Disease in Japan. 4th International Forum for Lysosomal Storage Disease, 2012.10.5 Tokyo
- 75) Overview of Japan Newborn Screening Experience for Pompe Disease 14th Asia LSD Symposium, 2012.10.20, Beijing China
- 76) Screening for Fabry Disease in Japan. 2012 Joint Conference of Medical Genetics, Genomics & Korean LSD Symposium. 2012.11.23 Seoul, Korea
- 77) Newborn Screening in Japan. The 10th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2012.12.6-8, Kuala Lumpur, Malaysia
- 78) 生活習慣病患者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、三瀬浩、遠藤文夫
- 79) 第46回日本小児内分泌学会学術集会 2012年9月27～29日
- 80) 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
- 81) 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

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

II. 分担研究報告

研究課題：「ビオプテリン代謝異常症の治療ガイドライン作成と成人期の対策の研究」

新宅 治夫 大阪市立大学大学院教授

研究要旨

ビオプテリン代謝異常症の中で、高フェニルアラニン血症（高 Phe 血症）を伴うテトラヒドロビオプテリン（BH4）欠損症は、新生児マス・スクリーニングで高フェニルアラニン血症として発見される。平成 24 年度はその診断ガイドラインを作成し BH4 欠損症の鑑別診断を行い一定の成果を得た。平成 25 年度は新生児マス・スクリーニングで発見された BH4 欠損症の治療ガイドラインの作成について検討した。BH4 欠損症では高 Phe 血症の治療と同時に神経伝達物質の補充療法が必要がある。高 Phe 血症の治療は、BH4 欠損症では BH4 の投与が主体となるが、BH4 投与で血中フェニルアラニン値（血中 Phe 値）のコントロールが不十分な場合には従来のフェニルアラニン制限食が必要となる。BH4 欠損症でも欠損酵素により治療法が異なるため注意が必要である。GTP シクロヒドロラーゼ I（GTPCH）欠損症、6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素（PTPS）欠損症、プテリン-4 α -カルビノールアミン脱水酵素（PCD）欠損症では BH4 投与により血中 Phe 値のコントロールができるが、ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）欠損症では BH4 投与に加えてフェニルアラニン制限食が必要になることがある。神経伝達物質の補充療法は、カテコールアミンとセロトニンの両方の神経伝達物質の補充が必要である。カテコールアミンの補充には L-DOPA とカルビドーパの合剤を用いると、L-DOPA は 10-15mg/kg が標準的薬投与量である。セロトニンの補充には 5-ヒドロキシトリプトファン（5HTP）を用いるが、薬価収載されていないため試薬もしくはサプリメントを使用し、5-10mg/kg が標準的薬投与量である。この他、DHPR 欠損症では葉酸欠乏をきたすことが多く、この場合は葉酸の投与も必要となる。これらの治療は新生児期から開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。

A. 研究目的

平成 25 年度は治療ガイドラインと総合的な対策について研究した。

B. 研究方法

BH4 欠損症の治療ガイドラインの作成のために、1982 年から 2008 年に新生児マス・スクリーニングで発見され 4 歳までに治療を開始された PTPS 欠損症 17 人と、DHPR 欠損症患者 2 人についてビオプテリン®投与治療における全例調査データを基に、治療法と治療効果ならびに副作用について分析を行った。

C. 研究結果

BH4 欠損症の治療で、高 Phe 血症の治療は PTPS

欠損症 17 人全員が BH4 投与により血中フェニルアラニン値（血中 Phe 値）のコントロールができた。しかし DHPR 欠損症の 1 人は BH4 投与だけでは血中 Phe 値のコントロールが十分でなくフェニルアラニン制限食を併用した。神経伝達物質の補充療法は、BH4 欠損症 19 人全員が L-DOPA と 5-HTP の併用療法を行っていた。これらの治療は新生児期から開始され、成人期に移行しても継続され、特に副作用も無く発育発達も良好であった。

D. 考察

ビオプテリン代謝異常症の治療ガイドラインでは、BH4 欠損における高 Phe 血症の治療は、GTPCH 欠損症、PTPS 欠損症、PCD 欠損症では BH4 投与により、DHPR 欠損症では BH4 投与だけでは十分でな

い場合はフェニルアラニン制限食を併用する。神経伝達物質の補充療法は、BH4 欠損症と SR 欠損症と重症の瀬川病（動作型）ではカテコールアミンとセロトニンの両方の神経伝達物質の補充が必要であるが、一般的な瀬川病（姿勢型）では主にカテコールアミンの補充療法を行う。カテコールアミンの補充にはL-DOPA とカルビドーパの合剤を用いる。セロトニンの補充には5-ヒドロキシトリプトファン（5HTP）を用いるが、薬価収載されていないため試薬もしくはサプリメントを使用する。この他、DHPR 欠損症では葉酸欠乏をきたすことが多く、この場合は葉酸の投与も必要となる。

E. 結論

ビオプテリン代謝異常症は、早期に診断し治療開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。

アミノ酸代謝異常症の診療ガイドライン作成と成人期の対策の研究

研究分担者 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

研究要旨

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治療ガイドラインを作成する目的で、アミノ酸代謝異常症のなかの代表的疾患であるフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。診療ガイドラインは、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、班会議でさらに検討を加える方法で作成した。

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）

告に準じた。また、BH4 投与を開始し、食事療法を解除する際の将来的な問題にも配慮した。特に、成人期の医療費補助、女性の場合は妊娠時の制限食の再開の可能性についても触れた。

A. 研究目的

近年、タンデムマス試験による新しい新生児代謝スクリーニングが多くの自治体で開始され、従来のガストリー法によるスクリーニングに比べ、多くの代謝異常症が生後まもなく見いだされる時代を迎えた。見いだされた患児を的確に診断し、的確な治療に結びつけるためには、時代に適応した先天代謝異常症の診療ガイドラインを作成する必要がある。本研究では、アミノ酸代謝異常症のなかの代表的疾患であるフェニルケトン尿症の診療ガイドライン（案）を作成したので報告する。

E. 結論

アミノ酸代謝異常症の代表的疾患であるフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを作成した。

B. 研究方法

診療ガイドラインは、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。

F. 健康危険情報

なし

C. 研究結果

作成したフェニルケトン尿症の診療ガイドラインを添付する。

G. 研究発表

論文発表

- ① Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Hirano E, Kure S, Goto YI, Inoue K. Depletion of molecular chaperones from the endoplasmic reticulum and fragmentation of the Golgi apparatus associated with pathogenesis in Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Biol Chem.* 2013 Mar 15;288(11):7451-66.
- ② Horino S, Uchiyama T, So T, Nagashima H, Sun SL, Sato M, Asao A, Haji Y, Sasahara Y, Candotti F, Tsuchiya S, Kure S, Sugamura K, Ishii N. Gene therapy model of X-linked severe combined immunodeficiency using a modified foamy virus vector. *PLoS One.*

D. 考察

年齢別の血中 Phe 値維持範囲および治療乳摂取量は、2012 年に改訂された PKU 治療指針改訂委員会報

- ③ Wongkittichote P, Sukasem C, Kikuchi A, Aekplakorn W, Jensen LT, Kure S, Wattanasirichaigoon D. Screening of SLC25A13 mutation in the Thai population. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 21;19(43):7735-42.
- ④ Watanabe Y, Sasahara Y, Ramesh N, Massaad MJ, Yeng Looi C, Kumaki S, Kure S, Geha RS, Tsuchiya S. T-cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep;132(3):648-655.e1.
- ⑤ Kakisaka Y, Ohara T, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Kure S. Abdominal and lower back pain in pediatric idiopathic stabbing headache. *Pediatrics.* 2014
- ⑥ Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S. Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. *Pediatr Transplant.* 2014 Feb;18(1):E25-30.

学会発表

Kure S. Identification of a susceptibility gene for Moyamoya disease (MMD), RNF213, 3rd International Moyamoya Meeting, July 12-13, 2013, Sapporo.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究分担報告書

グルコーストランスポーター1欠損症症候群の治療ガイドラインと
成人期の対策の研究

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT-1DS)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、ケトン食治療により治療可能な疾患と考えられている。2011年度の全国実態調査とその後の追加症例もあわせて2014年2月の時点で58名(男26例、女31例、記載なし1例、)の二次調査票を解析し、GLUT-1DSの初発症状を検討した。本研究では、確定診断48例と疑い10例(臨床診断例)の合計58例を対象とした。調査時年齢は平均12.5歳(0歳1か月～35歳7か月)で、発症時年齢は平均0.89歳(0歳0か月～5歳0か月)に対し、診断時年齢は平均8.07歳(0歳1か月～33歳3か月)であった。1例はGLUT-1DS患者の母親から出生し、生後6か月の時点で未発症であった。疑い例10例の髄液/血液糖比は6例で0.4以下であった。初発症状は異常眼球運動が16例(オプソクローヌス様10例、眼振3例、哺乳時輻輳1例、眼球偏位1例、詳細不明1例)、無呼吸8例(中枢性2例、病型不明6例)、てんかん発作32例(無熱性けいれん15例、熱性けいれん1例、ミオクロニー発作4例、脱力発作2例、部分発作5例、欠神発作5例)であった。また発達遅滞が4例で認められた。その他に発作性運動失調が4例、過眠症が1例であった。また58例中6例は成人例(21～33歳)であり、てんかん発作に加え発作性の嘔吐、失調、傾眠、ジスキネジア等を伴っていた。トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。従って、どのような初発症状に対し、早期に髄液検査、遺伝子検査を施行し、ケトン食を早期に導入するかが課題であった。今回の検討より、乳児期発症例では異常眼球運動、繰り返すけいれん発作、無呼吸発作の3つの症状に注目し、髄液検査の対象とすべきと考えた。また成人例に関しては神経内科医や日本てんかん協会と連携した実態調査を行う必要がある。

研究協力者

伊藤康 東京女子医科大学小児科 講師
高橋悟 旭川医科大学小児科 講師
夏目淳 名古屋大学小児科 準教授
柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター
小児神経科医員
下野九理子 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学
大学連小児発達学研究所 助教
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター
病院長

A.研究目的

グルコーストランスポーター1欠損症症候群
(glucose transporter type 1 deficiency syndrome:
以下 GLUT-1DS と略す)は抗てんかん薬に対して
は治療抵抗性であるが、グルコースに代わりケトン
体をエネルギー源として供給するケトン食療法(ケ
トン指数 3:1～4:1)が有効かつ原因療法となり、
早期に治療開始できれば患者の発作予後、知的予後
を大きく改善できる可能性がある。しかしトランス
ポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の

測定による早期発見は困難である。従ってどのような初発症状に対し、早期に髄液検査、遺伝子検査を施行し、早期診断、早期ケトン食治療導入が可能か検討してきた。また成人になっている成人例と偶然見つかった親子例の経験より、未診断の成人例の発見、小児期診断例の成人期に向けての問題点も検討した。

B. 早期診断と治療指針について

2011年10月に一次調査票を小児神経学会専門医1,004名に送付し、495名から有効な回答が得られた(49.3%)。28名にGLUT-1 DS診療経験があり、担当患者計57名に対して文書同意を得て、二次調査を行った。2011年12月時点で33名(男15例、女18例)の二次調査票を回収し、平成23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)(分担)研究報告書で報告した²⁾。その後の追加症例もあわせて2014年2月の時点で58名(男26例、女31例、記載なし1例)の二次調査票を解析し、GLUT-1 DSの初発症状を中心に検討した。*SLC2A1*遺伝子あるいは赤血球3-OMG取り込み試験によって確定診断された48例と疑い10例(臨床診断例)を分析対象とした。本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、研究協力者の所属する各施設の倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た(東京女子医科大学倫理委員会 承認番号:2304)。

C. 研究結果

調査時年齢は平均12.5歳(0歳1か月~35歳7か月)で、発症時年齢は平均0.89歳(0歳0か月~5歳0か月)に対し、診断時年齢は平均8.07歳(0歳1か月~33歳3か月)であった。1例はGLUT-1 DS患者の母親から出生し、生後6か月の時点で未発症であった。疑い例10例の髄液/血液糖比は6例で0.4以下であった。初発症状は発症月齢が近接していた場合には複数回答とした。異常眼球運動が16例(オプスクローヌス様10例、眼振3例、哺乳

時輻輳1例、眼球偏位1例、詳細不明1例)、無呼吸8例(中枢性2例、病型不明6例)、てんかん発作32例(無熱性けいれん15例、熱性けいれん1例、ミオクロニー発作4例、脱力発作2例、部分発作5例、欠神発作5例)であった。実際には発達遅滞が上記の初発症状に先行あるいは併存している例もあるが、発達遅滞が初発症状となるのは4例であった。その他に発作性運動失調が4例、過眠症が1例であった。

発症年齢を見ると異常眼球運動は平均0歳4.5か月(0か月~12か月)、無呼吸は平均2.6か月(0か月~7か月)であった。てんかん発作は平均8.6か月(1か月~60か月)で、発作型別に無熱性けいれんが平均7.1か月(1か月~48か月)、ミオクロニー発作5.8か月(2か月~15か月)、脱力発作2か月(1か月~3か月)、部分発作7.6か月(1か月~24か月)、熱性けいれん15か月、欠神発作24.8か月(3か月~60か月)であった。発達遅滞は平均7.8か月(4~12か月)、発作性の運動失調は平均29.5か月(10~48か月)であった。

本結果を総合すると、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作)に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。このような症状が認められた場合にはGLUT-1DSを疑い髄液検査を行う必要がある。

今回の全国調査では6例の成人例の報告があり(21~33歳)、てんかん発作に加え発作性の嘔吐、失調、傾眠、ジスキネジアの精査を契機とした診断例がそれぞれ5例、発作性ジスキネジアのみの精査で1例であった。1例は児を発端者とする診断であり、全例で空腹や運動での症状増悪に気づかれていた。小児を含めて、GLUT-1 DSの確定診断以前に、てんかん、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺(複合型)、脳性麻痺、ミトコンドリア病、原因不明の神経変性疾患、周期性嘔吐症、小児交互性片麻痺、発作性過眠症、発作性ジスキネジアなどの診断がなされていた。

D. 考察

GLUT1DS 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、1991年に De Vivo らにより初めて報告された。乳児期早期に発作性異常眼球運動、てんかん発作で発症し、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症状を合併するとされる。中でもてんかん発作は、難治性とされていた。経過とともに慢性の脳神経糖欠乏状態のため徐々に神経・精神退行が進行していくものと考えられる。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、診断がつきしだいケトン食療法が行われているのが現状である。トランスポーター異常症である本症では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。従って、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(図 1)。これまでに、乳児期てんかん発作、オプソクローヌスに疑似した異常眼球運動発作、無呼吸発作が報告されていたが、わが国での全国調査では異常眼球運動もオプソクローヌス以外に眼振、輻輳、眼球偏位などの報告があった。てんかん発作型も多彩ではあったが、てんかん性脳症で認められるてんかん性スパズムは 1 例も認めなかった。本結果を総合すると、乳児期の初発症状として異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作)に発達遅滞が併存することが重要と考えられた。このような症状が認められた場合には GLUT-1DS を疑い髄液検査を行う必要がある。またその場合には、遺伝子検査結果を待たずにケトン食の導入が重要である。乳児期では、ケトン乳(明治乳業:ケトンフォーミュラ)が主体とであり国内で入手可能である。ただし、現在まで世界的にみても治療ガイドラインと呼べるものはなく、このケトン食治療も無作為比較試験などは皆無であり、あくまでもオープン研究のみである。すでに難治てんかんに関してケトン食は無作為比較試験が行われており、その有効性は実

証されている。今後の課題として GLUT1-DS 患者に対してはどの程度のケトーシスが必要か、何年続けるべきかなどの研究が必要である。

今回 6 例の成人例も確認され、診断がつくまでに様々な神経変性疾患やてんかんの診断がなされており、このような疾患内に見逃されている GLUT-1 症例が存在するものと推察される。今後、神経内科医、日本てんかん協会と連携した実態調査の検討、神経内科領域での講演・学会発表、全国療育施設における実態調査を介して、啓蒙していく必要があると考えた。

F.健康危険情報

特に報告されていない。

G.研究発表

(1)論文発表

- [1]Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:641-52.
- [2]Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol.* 2013;111:627-33.
- [3]Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):786-92.
- [4]Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, Baba K, Matsuda K, Oguni H, Sugai K, Ohtsuka Y, Fujiwara T, Inoue Y. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev.* 2013 ;35(8):778-85.
- [5]Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S.

Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients.

PLoS One. 2013;8(2):e56120.

[6]Oguni H. Epilepsy and intellectual and developmental disabilities. Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities 2013;10:89-92.

2.学会発表（抄録）

[1]小国弘量. 小児難治性てんかんのトピックス.第55回日本小児神経学会抄録集 S203 2013

[2]小国弘量. 小児良性部分てんかんとその Atypical evolution. 第47回日本てんかん学会マラソンレクチャー てんかん研究 2013;31:298.

[3]Hirokazu Oguni. Epilepsy and Intellectual and Developmental Disabilities 3rd IASSID Asia Pacific Regional Conference, Waseda University, Tokyo, Japan, August 23.

[4] Oguni H. Semiology in Epilepsy Diagnosis. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14-18 September 2013.

[5] Oguni H. Treatment Strategies for Refractory Epilepsy of Childhood. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia.

14-18 September 2013.

[6] Oguni H. Ketogenic diet for specific epileptic syndromes—Long-term experiences in TWMU—. Pre-congress workshop on Ketogenic Diet. The 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology. King Faisal Hall, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. 14 September 2013.

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

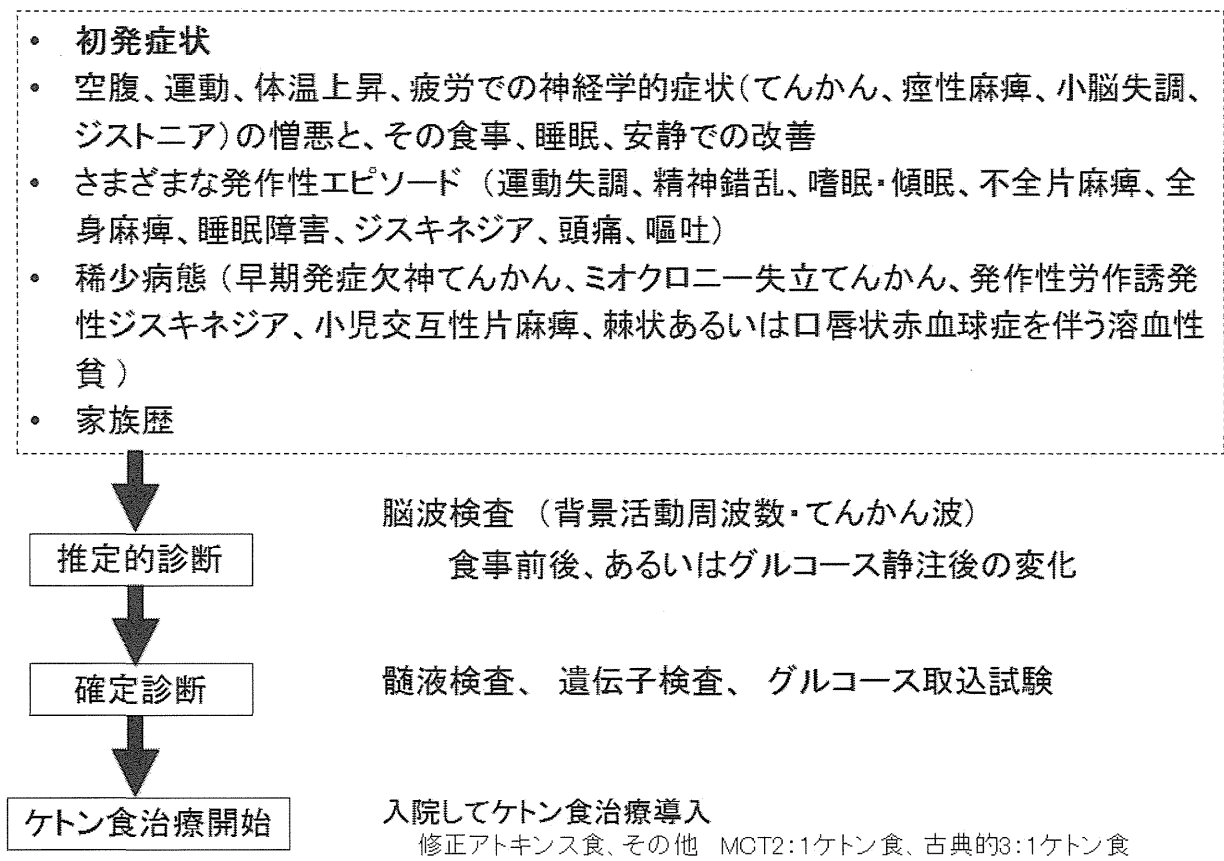
2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

図 1. グルコーストランスポーター1欠損症症候群 (GLUT1DS) の診断・治療手順案



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

シトリン異常症（欠損症）の治療ガイドライン作成と成人期の対策の研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学医学部非常勤講師、仙台市立病院小児科）

研究要旨

シトリン欠損症は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治療の中心は中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）投与とガラクトース制限食である。さらに重症度に応じて脂溶性ビタミン、利胆剤、新鮮凍結血漿を用いる。肝不全例には肝移植が必要である。CTLN2は低炭水化物食が基本であり、さらにアルギニン、ピルビン酸ナトリウム、MCTなどが試みられている。脳症発作を繰り返す例には肝移植が適応である。高蛋白・高脂肪食を好む「特異な食癖」は矯正してはならない。シトリン欠損症では高カロリー輸液、濃グリセリン・果糖配合剤の投与は禁忌である。

研究協力者

坂本 修（東北大学小児病態学分野准教授）

岡野善行（兵庫医科大学非常勤講師、おかのこどもクリニック）

A. 研究目的

シトリン欠損症は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）と成人発症Ⅱ型シトルリン血症（adult-onset type 2 citrullinemia, CTLN2）の二つの年齢依存性の臨床像を呈する疾患である。昨年度はシトリン欠損症の診断基準を作成した。本年度は発症年齢別にシトリン欠損症の治療ガイドライン（案）を作成する。

B. 研究方法

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・協力し治療ガイドライン（案）を作成した。

（倫理面への配慮）

自験例の後方視的解析および文献による調査が主であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

シトリン欠損症の治療ガイドライン（案）は以下の通りである。

I. 新生児期に本症を疑われた場合（NICCD）の治療ガイドライン

1) 中鎖脂肪酸トリグリセリド

治療として胆汁うっ滞があっても吸収がよく、脂肪酸β酸化系からエネルギーを産生できる中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）を使用する。MCT含有特殊ミルク（特殊ミルク事務局に申請）もしくは市

販品を用いる。

例：必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ

(明治 721；特殊ミルク事務局に申請して入手)

2) 高ガラクトース血症や肝機能障害が遷延している場合にはガラクトースを制限する^{1, 2, 3, 4)}。

例 1：蛋白質加水分解 MCT 乳 (森永 ML-3；特殊ミルク事務局に申請して入手)

MCT が添加され、ガラクトースは除去されている。現時点の適応症はのう胞性線維症。

例 2：乳糖除去ミルク (市販品もしくは明治 110、森永 MC-2) 100 mL+MCT オイル (市販品) 2mL

3) 脂溶性ビタミン経口補充⁵⁾ (胆汁うっ滞が遷延する場合)

ビタミン A (チョコラ A[®]) 100~500 IU/kg/日

ビタミン D (アルファロール[®])

0.01~0.1 µg/kg/日

ビタミン E (ユベラ顆粒[®])

軽症 5~10 mg/kg/日

中等症 20~50 mg/kg/日

重症~100mg/kg/日

ビタミン K (ケイツーシロップ[®])

2 mg/週~5 mg/日

4) 利胆剤⁵⁾ (胆汁うっ滞が遷延する場合)

ウルソデオキシコール酸 (5~15 mg/kg/日)

5) 新鮮凍結血漿 (FFP) (著明な凝固能異常がある場合)

6) 肝移植 (コントロールできない肝不全がある場合)

症例の多数は軽快するが、一部の症例で肝不全の進行のため肝移植を要した^{6, 7, 8, 9)}。

7) 高カロリー輸液使用の禁忌

原因不明の肝不全、遷延性の凝固異常などで NICCD が鑑別にあがった場合には、高カロリー輸液を使用しない。

II. 幼児期以降に本症を疑われた場合 (適応・代償期) の治療ガイドライン

1) 高脂肪・低炭水化物食

前述のように「特異な食癖」は、単なる「好き嫌い」ではなく、自己防衛反応であると考えられるため、それを矯正しないようにする。症例解析では、この場合の摂取エネルギー比は蛋白：脂質：糖質=15~25：40~50：30~40 となることが知られている (日本人の食事の一般平均は 15：25：60)^{10, 11)}。成人期のアルコール摂取は厳禁である。

2) MCT オイル

この時期においても MCT オイルが有効との報告がある。

3) ピルビン酸ナトリウム

細胞質内の NADH を NAD⁺に変換することを目的にピルビン酸ナトリウム 0.1~0.3 g/kg/日の投与が試みられ、体調の改善や食癖の変化が報告されている¹²⁾。

4) 低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際においての輸液

低血糖、嘔吐下痢症などで点滴が必要な際においては、低糖濃度の輸液 (ブドウ糖濃度 5%以下) を使用する。この場合でも食事が可能になったら、早めに高脂肪・低炭水化物食を再開するようにする。

III. 思春期以降に本症を疑われた場合 (CTLN2) の治療ガイドライン

1) 高カロリー輸液およびグリセオール[®]使用の禁忌

一般に高アンモニア血症の治療としては「蛋白負荷の軽減」および「(糖質による) 高カロリー輸液」がなされるが、CTLN2 においては禁忌である¹³⁾。また、脳浮腫の治療薬である濃グリセリン・果糖配合剤 (グリセオール[®]) も病状を悪化させるので禁忌である^{14, 15)}。

2) 食事療法

高脂肪・低炭水化物：糖質のエネルギー割合を 40~50%にする。MCT オイル (市販品) の使用。

3) 薬剤

静注用脂肪乳剤

L-アルギニン (アルギ U[®]配合顆粒)：3~12g/日

ピルビン酸ナトリウム

カナマイシン：1.5 g/日

ラクツロース：15~60 mL/日

上記の投与などで全身状態が改善すれば、前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療をおこなう¹⁶⁾。

4) 肝移植（コントロール困難な場合）

コントロールが困難な場合（月2回以上の意識障害発作、頭部MRIの異常所見、麻痺・失調・全身痙攣などの中枢神経の器質的障害）には肝移植を考慮する^{17, 18, 19, 20)}。

IV. 成人期の患者の課題

以下の1)および4)を遵守し、CTLN2の発症を防ぐことを目標にする。

1) 日常生活指導

「特異な食癖」を矯正しないようにする。成人期のアルコール摂取は厳禁。

2) 治療

前述の「適応・代償期の診療ガイドライン」に沿った治療を行う。

3) 日常の受診および検査

乳・幼児期は1~2ヵ月ごとに成長の確認（身長、体重）、血算、一般生化学に加え血中アミノ酸、血糖、アンモニアをチェックする。学童期以降は1~4ヵ月ごとに定期診察・検査を実施する。20歳以降は肝腫瘍の発生を念頭に、数年に一回腹部エコーを行う。

4) 留意点

体重減少、身長・体重の停滞、疲労感の増強、血中アンモニア値・シトルリン値・スレオニン/セリン値の上昇が認められた場合は注意が必要である。食事内容の再検討（糖質が過剰になっていないかなど）を行い、MCTオイルやピルビン酸ナトリウムの投与を検討する。

「高カロリー輸液」・「グリセオール®」使用の禁忌についての情報カードの携帯を心がける。

文献

- 1) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis.* 30:139-144, 2007
- 2) 大浦敏博 シトリン欠損症研究の進歩 -発祥予防・治療法の開発にむけて 日本小児科学会雑誌 113:1649-1653, 2009
- 3) Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 100 Suppl 1:S59-64, 2010
- 4) Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, et al. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *JIMD Rep.* 2:37-44, 2012
- 5) 長田郁夫 新生児肝炎. 大関、古川、横田、水口 総編集 今日の小児治療指針 第15版 医学書院 446-447頁、2012年
- 6) 玉森晶子、岡野善行、徳原大介ほか 生体肝移植を要した重症1例を含めた乳児期シトリン欠損症(NICCD)8例の臨床経過について 特殊ミルク情報 40:19-24, 2004
- 7) Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr.* 161:609-613, 2002
- 8) 中林啓記、村上仁彦、北澤恵美子ほか 乳児期に肝不全をきたし生体肝移植を施行した citrin 欠損症の1例 特殊ミルク情報 40:30-35, 2004
- 9) Shigeta T, Kasahara M, Kimura T, et al. Liver transplantation for an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using heterozygote living

- donor. *Pediatr Transplant.* 14:E86-88, 2010
- 10) Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 31:386-394, 2008
 - 11) Nakamura M, Yazaki M, Kobayashi Y, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 57:239-245, 2011
 - 12) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis.* 31(Suppl 2):S343-347, 2008
 - 13) Fukushima K, Yazaki M, Nakamura M, et al. Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. *Intern Med.* 49:243-247, 2010
 - 14) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med.* 44:188-195, 2005
 - 15) Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia - deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. *Med Sci Monit.* 12:CS13-15, 2006
 - 16) Kogure T, Kondo Y, Kakazu E, et al. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies: Efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet. *Hepatol Res.* 2013 doi: 10.1111/hepr.12170.
 - 17) Kasahara M, Ohwada S, Takeichi T, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor. *Transplantation.* 71:157-159, 2001
 - 18) 志村英恵、金子浩章、塚田昌大ほか 乳児期に特異な臨床像を呈した成人型シトルリン血症の1例 *小児科臨床* 65:1010-1014, 2002
 - 19) Takashima Y, Koide M, Fukunaga H, et al. Recovery from marked altered consciousness in a patient with adult-onset type II citrullinemia diagnosed by DNA analysis and treated with a living related partial liver transplantation. *Intern Med.* 1:555-560, 2002
 - 20) Hirai I, Kimura W, Suto K, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor. *Hepatogastroenterology.* 55:2211-2216, 2008

D. 考察

シトル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。その機能が低下することにより肝細胞質中のアスパラギン酸欠乏と NADH 還元当量の蓄積が生じ、高アンモニア血症、NADH/NAD⁺比の上昇、解糖系からのエネルギー産生低下がもたらされる。その為、治療の基本は肝細胞質中の NADH/NAD⁺比を低下させる治療と効率の良いエネルギー供給である。

糖質過剰摂取は NADH/NAD⁺比を増大させるため、本症では高脂肪・低炭水化物食が治療の基本となる。特異な食癖も NADH を増やさないための合理的なものであり、矯正してはいけない。NADH/NAD⁺比を低下させる薬物としてはピルビン酸ナトリウムが試みられている。また、効率のよいエネルギー源として MCT オイルが用いられる。

小児期に NICCD と診断された患児は将来 CTLN2 を発症する危険性がある。本症の病態の理

解により高脂肪・低炭水化物食を励行し、症状に合わせて MCT オイル、ピルビン酸ナトリウムを服用することで CTLN2 の発症を予防できる可能性が出てきた。また、発症の誘因と考えられる飲酒、糖質過剰摂取を避けることで脳症発症を避けることが可能である。また、高カロリー輸液や濃グリセリン・果糖配合剤の使用禁忌についての情報カードの携帯も心がけるべきであろう。

一方、診断されていない未発症のシトリン欠損症も多く存在することが予想されている。本症の早期診断のためのスクリーニング法を開発し、CTLN2 の発症を予防する体制を確立することが喫緊の課題である。

E. 結論

シトリン欠損症の治療の基本は低炭水化物食である。シトリン欠損症が早期診断されることにより、MCT オイルやピルビン酸ナトリウムによる治療介入や CTLN2 発症の契機となる飲酒、糖質過剰摂取を避けることで発症予防が可能となる。本症を早期発見するためのスクリーニング法の開発が求められている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe Y, Kaji S, Ohura T, Nagao M, Noguchi A, Mushiake S, Hohashi N, Hashimoto-Tamaoki T. Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage. *Mol Genet Metab.* 2013 May;109(1):9-13.

2. 学会発表

Ohura T: Current treatment strategy for citrin deficiency. *International Congress of Inherited Metabolic disease. ICIEM Barcelona 2013.9. 3~6.*

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし