

平成 25 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

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-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。

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  
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

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.

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

2013 Aug 21;8(8):e71594.

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.

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.

Kakisaka Y, Ohara T, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Kure S. Abdominal and lower back pain in pediatric idiopathic stabbing headache. *Pediatrics.* 2014

Jan;133(1):e245-7.

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-1 DS 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-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、ミオクローニー発作 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性がある。

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  
大学連合小児発達学研究所 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<sup>2)</sup>。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、診断が付きた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、ミオクローニー発作、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osis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

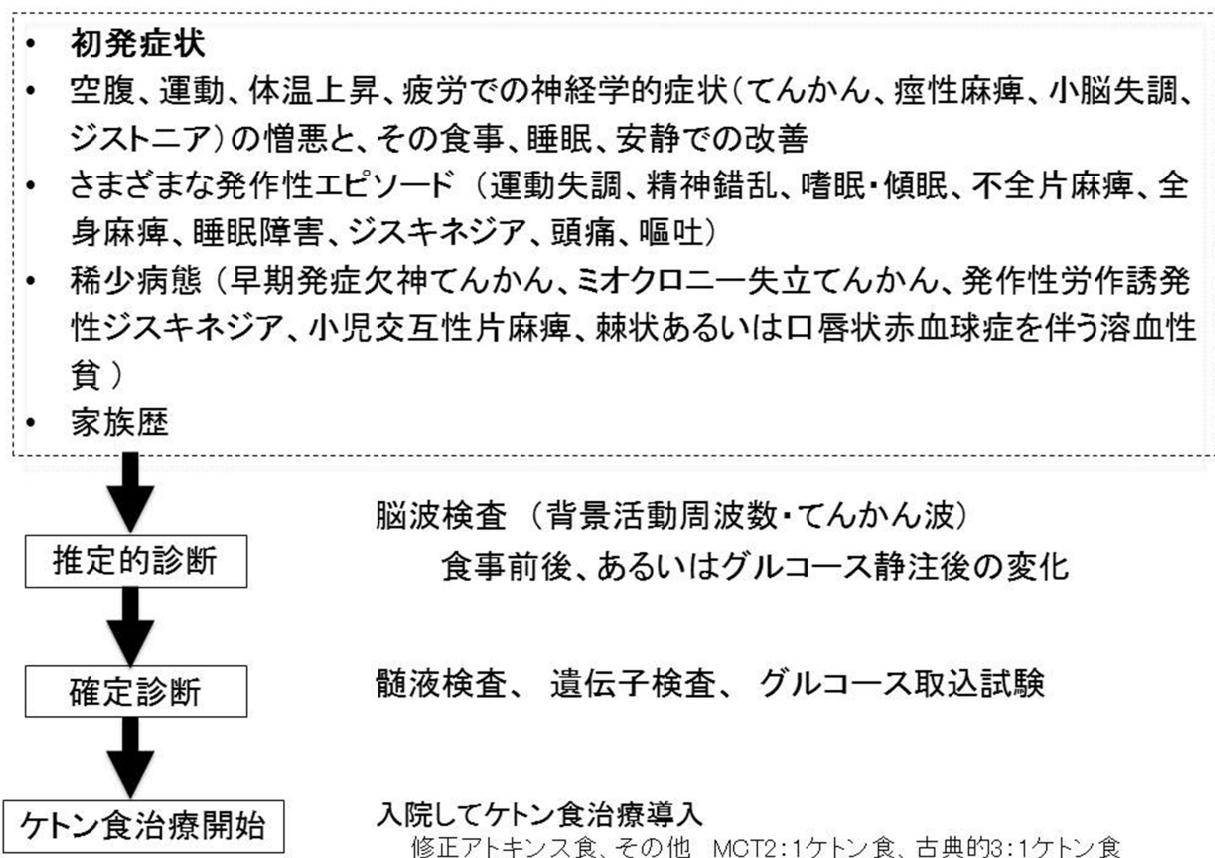
なし

### 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。

・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<sup>1, 2, 3, 4)</sup>。

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<sup>5)</sup> (胆汁うっ滞が遷延する場合)

ビタミン A (チョコラ A<sup>®</sup>) 100~500 IU/kg/日

ビタミン D (アルファロール<sup>®</sup>)

0.01~0.1 µg/kg/日

ビタミン E (ユベラ顆粒<sup>®</sup>)

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<sup>®</sup>)

2 mg/週~5 mg/日

4) 利胆剤<sup>5)</sup> (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<sup>6, 7, 8, 9)</sup>。

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。

・ 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)<sup>10, 11)</sup>。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<sup>+</sup> 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<sup>12)</sup>。

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。

・ 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<sup>®</sup>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<sup>13)</sup>。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<sup>®</sup>) も病状を悪化させるので禁忌である<sup>14, 15)</sup>。

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<sup>®</sup>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<sup>16)</sup>。

#### 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<sup>17, 18, 19, 20)</sup>。

#### ・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. *Hepatology.* 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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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

平成 25 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）  
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  
分担研究報告書

研究課題：「先天性有機酸代謝異常症診療ガイドラインに関する研究」

研究分担者 高柳 正樹 千葉県こども病院副病院長

## 研究要旨

有機酸代謝異常症においては、迅速な診断とそれに伴う早期治療が患者の生命的及び神経学的予後を決  
定する。このため充実した治療ガイドラインの作成は重要である。

日本先天代謝異常学会の診断基準策定委員会にてメチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 イソ吉  
草酸血症 グルタル酸血症 Ⅰ型 グルタル酸血症 Ⅱ型 ムルチプルカルボキシラーゼ欠損症 メチル  
クロトニルグリシン尿症 ケトチオラーゼ欠損症 について治療ガイドラインを作成している。

このたび治療ガイドラインを検討した疾患は多岐にわたり、画一的なガイドラインは構築できない。  
しかしながら共通な治療法として、栄養療法、ビタミン療法、血液浄化法、肝移植術などが挙げられて  
いる。これら治療法はそのエビデンスレベルの評価がCランクのものもある。今後日本全体で共同して  
エビデンスの構築を図っていく必要があると考える。

### A．研究目的

平成 24 年 4 月から全国的に施行されている拡大新生児マススクリーニングにおいて、有機酸代謝異  
常症も対象疾患となった。それに伴い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は急ぎ  
行わなければならない重要な課題である。診断基準は平成 24 年度の本研究班の研究成果として報告し  
た。本年は治療ガイドラインの作成を行う。

### B．研究方法

日本先天代謝異常学会に設置されている、岐阜大学深尾敏幸教授をチームリーダーとする、診断基準  
策定委員会が作成した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。

これまで診断基準策定委員会が作成した、または作成途中の疾患名とガイドライン作成者の一覧をい  
かに示す。

1. メチルマロン酸血症 広島大学但馬剛
2. プロピオン酸血症 慈恵医科大学小林博司
3. イソ吉草酸血症 島根大学長谷川有紀
4. グルタル酸血症 Ⅰ型 島根大学長谷川有紀
5. グルタル酸血症 Ⅱ型 島根大学小林弘典
6. ムルチプルカルボキシラーゼ欠損症 東北大学坂本修
7. メチルクロトニルグリシン尿症 島根大学長谷川有紀
8. ケトチオラーゼ欠損症 岐阜大学深尾敏幸

（倫理面への配慮）



本研究はこれまでの論文等に報告されたエビデンスの集約化を目指したものであり、倫理面での問題点はない。

### C．研究結果

治療ガイドライン作成に当たっては、それぞれの治療法のエビデンスレベルを から に評価し、それに基づき治療の推奨度をAからEに段階的に位置づけた。

推奨度：

- A：Ⅰ～Ⅲのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
- B：生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
- C：生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
- D：生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
- E：科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

以下に広島大学但馬剛先生が作成したメチルマロン酸血症の治療ガイドラインの概要を示す。

#### (1) 新生児マス・スクリーニングでメチルマロン酸血症を疑われた場合

診断確定までの対応 (B)

診断確定後の治療

(1) ビタミン B12 内服 (B)

(2) 食事療法 (B)

#### (2) 急性代謝不全を発症してメチルマロン酸血症を疑われた場合

状態の安定化 (重篤な場合)

(1) 気管内挿管と人工換気 (必要であれば)

(2) 静脈ルートの確保：

異化亢進の抑制 (B)

代謝性アシドーシスの補正 (B)

L-カルニチン投与 (B)

水溶性ビタミン投与 (B)

高アンモニア血症の薬物療法 (C)

血液浄化療法 (B)

#### (3) 急性発症型症例の急性期離脱後および慢性進行型症例の場合

急性期治療から慢性期の管理への移行：退院の計画

自宅での栄養療法メニューを設定する。

経腸栄養のための胃瘻または経鼻胃管を留置する。

カルニチンを経口投与へ移行させる。

腸内細菌叢をコントロールする治療について教育し、便秘の予防を図る。

心エコー、心電図、聴力スクリーニング、視野検査 (脳、その他の眼科的検査を含む) スクリーニング検査を実施する。

理学療法・作業療法を可及的速やかに開始する。

両親に対して、退院に先立って必要な訓練を施す。

治療

低タンパク食による食事療法 (B)

L-カルニチン (B)

腸内細菌によるプロピオン酸産生の抑制 (B)

ビタミン B12 (B)

肝移植・腎移植 (C or D ?)

精神発達・神経症状の治療管理 (B)

基底核梗塞様エピソードの管理 (B)

治療経過の評価

栄養状態に関する臨床検査

画像検査 (MRI/MRS)

#### D. 考察

このたび治療ガイドラインを検討した疾患は多岐にわたり、画一的なガイドラインは構築できない。しかしながら共通な治療法として、栄養療法、ビタミン療法、血液浄化法、肝移植術などが挙げられている。これら治療法はそのエビデンスレベルの評価がCランクのものもある。今後日本全体で共同してエビデンスの構築を図っていく必要があると考える。

さらに新しい薬剤、未承認の薬剤に関して、

1. 有機酸代謝異常症急性期のカルニチン静注療法のコンセンサス形成
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法
3. NTBC グリシン ベタインなどの承認認可

などに検討すべき問題があると考えられる。

今回取り上げた有機酸血症の生命予後は必ずしもよくなく、成人に達する症例は多いとは言えない。多くの症例は肝臓、腎臓移植などの適応の問題などを抱えることとなる。症例数が好きないことから治療経験の集約化を図るために、全国に5 - 10か所の成人先天代謝異常症外来などの設立を目指して努力すべきであると考えられる。

#### E. 結論

有機酸代謝異常症においては、迅速な診断とそれに伴う早期治療が患者の生命的及び神経学的予後を決定する。これが実際の診療において行えるようにするためには、きちんとした診断基準と治療ガイドラインの整備が必須である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

高柳 正樹. Reye 症候群はどこへ行った? 小児内科 45 : 2052 - 2055, 2013

高柳 正樹. カルニチンの臨床. 生物試料分析 35 巻 : 281-292, 2012

高柳 正樹. カルニチン欠乏症および2次性カルニチン欠乏症. 小児科 53 巻 : 1271-1279, 2012

##### 2. 学会発表

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

#### 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

**先天性高乳酸血症症候群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 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授****研究要旨**

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) を来す症例の鑑別を行う。有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症。

本診断基準では、直接の乳酸代謝に関係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 異常症を対象とするが、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準を参照していただきたい。

**研究協力者**

山崎 太郎 (埼玉医科大学小児科)

原嶋 宏子 (埼玉医科大学小児科)

**A. 研究目的**

タンデムマスを用いた新しい新生児代謝スクリーニングが全国に拡大し、対象各疾患に対する新しい診断基準の作成が急務となっている。有機酸代謝異常症とタイアップした先天性高乳酸血症もその一つであり、文献検索と自らの症例データを基に、本年度はその診療ガイドラインの作成と成人期の対策について研究した。

**B. 研究方法**

基本的に文献検索研究である。関連論文をエビデンスレベルに基づいて分類し内容を要約し、診療ガイドラインの素案を作成した。

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 (MRC) 異常症については、全国から集まった患者検体を以下の方法で分析した。

1) Blue Native 電気泳動を用いた Western Blot と *in gel* enzyme stain、および *in vitro* 酵素アッセイ

を用いた呼吸鎖酵素複合体蛋白レベルの解析。2) サンガーシーケンス法やライフテクノロジー社 Ion PGM シーケンサーによるミトコンドリア DNA 全周塩基配列の解析。3) ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (mitochondrial DNA depletion syndrome: MTDP) 疑い例については、定量的 PCR (qPCR) による診断確定後、サンガーシーケンス法による頻度の高い 11 種類の原因遺伝子解析。4) 以上で病因が判明しない症例に対する次世代シーケンス法を用いた全エクソーム解析。

(倫理面への配慮)

本研究の患者解析の部分は申請番号 482 (現在更新されて 482-VI) で埼玉医科大学倫理委員会における審査を受け承認を得て行った。遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) および、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (日本医学会 2011 年 2 月) に基づいて行い、さらにこれとは別に各研究機関の倫理審査委員会において承認を得て行った。

**C. 研究結果**

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) を来す症例の鑑別を行う。有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症。

本研究では、直接の乳酸代謝に関係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 異常症を対象とするが、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準 (後藤班) を参照のこと。

診療ガイドラインは未完成であり、ここには各疾病の疾患概要のみ記す。

### 1) ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症

PDHC はミトコンドリア内に存在し、嫌気性解糖系でブドウ糖から産生されたピルビン酸をアセチル-CoA に変換して TCA 回路に送り込む大切な酵素である。原因遺伝子として複合体の構成成分である、*E1* (PDHA1), *E1* (PDHB), *E2* (DLAT), *E3* (DLD), *PDP1-2*, *PDK1-4*, *PDHX*, (*LIAS*) の 8 種類が報告されており、世界で 400 例余りの報告がある。このうち最も多いのは X 連鎖遺伝形式を呈する *E1* 遺伝子異常症で、PDHC 欠損症全体の 6 割近くを占める。

臨床症状を形作るのはエネルギー産生不足と乳酸アシドーシスで、症状の重篤度により 3 病型に分類される。(1) 重症新生児型: 新生児期から乳児早期に、多呼吸、けいれん、意識障害、嘔吐、脳室拡大などの症状と重症高乳酸血症で発病し、いわゆる乳児致死型ミトコンドリア病 (LIMD) の主たる病因の 1 つである。女兒に多い。(2) 乳幼児型: 精神運動発達遅滞、けいれん、筋緊張低下、中枢神経奇形、顔貌異常などの症状と高乳酸血症で乳幼児期に発病する。画像上 Leigh 脳症を呈する患者も多い。(3) 遅発型: 軽い筋緊張低下、失調と高乳酸血症で幼児期から学童期に発病する。男児に多い。

診断にはまず乳酸 (L) /ピルビン酸 (P) 比が 10

前後と正常な高乳酸血症の存在を確認することが重要で、軽症型では糖負荷テストも有効である。確定診断には皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子解析が必要となる。

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対策は乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は厳禁であり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限し PDHC を介さずにエネルギーを産生できる高ケトン食、高脂肪食が有効である。ビタミン B1 の大量投与に反応する症例も軽症例には存在する。基本的に予後不良な疾患であるが、B1 反応例には予後良好で成人期に移行するものも存在する。

### 2) ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症

PC はミトコンドリア内に存在する糖新生系の律速酵素であり、ピルビン酸からオキサロ酢酸を生成する。原因遺伝子は 11q13 に局在する常染色体劣性遺伝病である。

臨床症状を形作るのは、低血糖と、オキサロ酢酸の低値がもたらす TCA 回路の作動不全によるエネルギー不足である。重症例ではオキサロ酢酸由来のアスパラギン酸の不足による尿素サイクル作動不全による高アンモニア血症も問題になる。症状の重篤度により Robinson は 3 病型に分類している。Group A: 乳児型は、主に生後 5 か月以内に発症し、低血糖、高乳酸血症、精神運動発達遅滞、腎尿管性アシドーシスが高頻度に認められる。Group B: 重症新生児型は、新生児期発症で多くは 3 か月以内に死亡し、低血糖、高アンモニア血症、高シトルリン血症、高リジン血症を伴い、いわゆる乳児致死型ミトコンドリア病 (LIMD) の病因の 1 つである。Group C: 軽症型は生化学上は Group A に似るが精神発達遅滞のほとんど認められない良性型である。

診断にはまず L/P 比が 20 以上と高値の高乳酸血症にもかかわらず 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸比は正常ないし低値を取ることが重要で、確定診断には皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子解析が必要となる。

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対

策は低血糖と乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は行っても一次的とすべきであり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限しビタミン B1、ピオチン、クエン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが試みられている。Group C 以外は基本的に予後不良な疾患であるが、Group C では成人期移行例も認められる。

### 3) 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

PEPCK はオキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸へ変換する酵素であり、ミトコンドリア PEPCK (PEPCK2) と細胞質 PEPCK (PEPCK1) の 2 つのアイソザイムが存在する。PEPCK2 は 14q11.2 に局在し主に乳酸からの糖新生を、PEPCK1 は 20q13.31 に局在し主にアミノ酸からの糖新生を司る。どちらも糖新生系の重要な酵素であり、その欠損症では、新生児期または乳児期早期に、成長障害、筋緊張低下、発達障害、けいれん、傾眠、肝腫大などで発症する。低血糖、代謝性アシドーシス、高乳酸血症 (L/P 比正常) を呈し、肝障害、尿酸管性アシドーシス、心筋症などの多臓器障害が進行し 2 才までに死亡する例が多い。

酵素活性測定と遺伝子解析で診断できるが、今までに遺伝子異常の報告例はない。治療は低血糖、代謝性アシドーシスへの対症療法が中心であるが、有効な根本療法はなく、成人期への移行症例の報告はない。

### 4) TCA サイクル酵素異常症

#### フマラーゼ欠損症

フマラーゼ欠損症は、フマル酸をリンゴ酸に変換する TCA 回路の主要構成酵素であるフマラーゼの遺伝的欠損に基づく先天代謝異常症である。まれな病気で、報告例は世界で 50 例前後のみである。フマラーゼは細胞質とミトコンドリアに 2 つの酵素が存在するが、遺伝子は 1q42.1 に存在する 1 つのみで 2 つの酵素は N 末端の数個のアミノ酸が異なるだけであり、報告された患者は全て 2 つの酵素の活性が共に欠損している。症状は、(時に胎生期からの) 脳奇形、精神運動発達遅滞、筋緊張低下、顔面奇形、けいれん、発育障

害、哺乳障害などの脳神経・筋症状が中心である。血球減少、消化管奇形、肝腫大、視覚障害などの合併は報告があるが、心筋症や心伝導障害の報告はない。高乳酸血症や高アンモニア血症などによる代謝性クライシスは希である。中枢神経症状と尿有機酸分析でのフマル酸著明増加 (正常対照の 15 ~ 1,000 倍) が特徴である。

症状と尿中フマル酸増加から本症を疑い、酵素診断と遺伝子診断で確定する。酵素診断対象組織としては、皮膚線維芽細胞、リンパ芽球様細胞、リンパ球、筋肉、肝臓が用いられている。

治療は対症療法のみであり多くが生後数年以内に死亡するか、生存しても重度の精神運動発達遅滞を残す非常に予後不良な疾患である。低タンパク療法が試みられたが有効ではなかった。

#### スクシニル-CoA リガーゼ (SUCL) 欠損症

SUCL 欠損症は、TCA サイクルの一回因でもある SUCL の活性欠損によりミトコンドリア呼吸鎖異常とメチルマロン酸の尿中への少量排泄を伴う常染色体劣性遺伝性疾患であり、古くはメチルマロン酸尿を伴う Leigh 脳症と呼ばれていた。SUCL は TCA サイクルでは -ケトグルタル酸に、それ以外は主にメチルマロニル-CoA に由来するスクシニル-CoA をコハク酸に転換する酵素で、GDP/GTP 系 (G-SUCL) と ADP/ATP 系 (A-SUCL) の 2 つのタイプが存在する。共に サブユニットとサブユニットから成るが、サブユニットは 2 つのタイプの酵素で共通の *SUCLG1* がコードし、サブユニットはそれぞれ *SUCLG2* と *SUCLA2* がコードする。現在までに *SUCLG1* 異常症 (ミトコンドリア DNA 枯渴症候群 (MTDPS) 9) と *SUCLA2* 異常症 (MTDPS 5) とが報告されている。典型例では生後数日から著名な乳酸アシドーシスを来し、致死型乳児ミトコンドリア病 (LIMD) と言われる経過を取る。G-SUCL、A-SUCL の活性が共に低下する *SUCLG1* 異常症の方がより重症で、画像上の基底核病変 (いわゆる Leigh 様症候群) 脂肪肝から肝不全も合併し、多くは乳児期早期までに死亡する。これに対し A-SUCL のみ低下する *SUCLA2* 異常症は、時には LIMD としての重症病型をとる者もあるが、乳児期に運動発達遅滞、筋緊張低下、ジストニア、難聴などの神経症状で発症し、画像上の基底核病変

も顕著な者が多く、メチルマロン酸排泄を除けば Leigh 脳症と鑑別できない。感染などを契機とし死亡する例も多いが成人期まで生存例の報告もある。SUCLG1 異常症と異なり肝障害はないが、これは A-SUCL が肝臓での発現が低いことで説明できる。

神経症状を伴い高乳酸血症で発症する例が多く、他のミトコンドリア呼吸鎖異常症との鑑別が必要となる。LIMD として嵐の様な経過で亡くなった場合でも、できるだけ多くの臓器、組織を診断のために生で凍結保存することを忘れてはならない。尿 GC/MS では、メチルマロン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸の排泄がありメチルマロン酸尿を来す各疾患との鑑別が必要になるが、その排泄量は極めて微量であり、患児では TCA サイクル中間代謝産物も一緒に検出される。血中に蓄積する C3、C4DC カルニチンもタンデムマス分析で検出できる。組織・臓器を用いてミトコンドリア呼吸鎖酵素活性を測定し複合型の酵素活性低下を認めたら、ミトコンドリア DNA の定量を行う。確定診断のためには SUCL 酵素活性、もしくは遺伝子解析が必要である。

有効な治療法はない。急性期にはミトコンドリアレスキュー療法を考慮し、慢性期には有効とされる各種試験薬を一つ一つ慎重に試すことが必要になる。

#### D . 考察

いずれの症例も重篤で調べ得た限り成人期移行例は少ない。しかも移行した者も身体的・精神的にハンディを背負う患者ばかりであり、医療の進歩で今後は長期生存例も増加するものと考えられる。今後も文献検索と実際の例数を重ね、より臨床に添うように順次改訂してゆきたい。

#### E . 結論

先天性高乳酸血症症候群 ( Congenital Lactic Acidosis: CLA ) の診療ガイドラインを作成中であり、成人期への移行対策を検討中である。

#### F . 健康危険情報

特になし。

#### G . 研究発表

#### 1 . 論文発表

原著

1) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, **Ohtake A**: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56 (2): in press, 2014

2) **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: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria.)*1840(4): 1355-1359, 2014.

3) Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, **Ohtake A**: Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55 (4): e103-6, 2013.

4) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, **Ohtake A**: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev*, 2013 Oct 7. doi:p11: S0387-7604 (13) 00286-6. 10.1016/j.braindev.2013.09.005. [Epub ahead of print]

#### 2 . 学会発表

( 国際学会のみ )

1) **Ohtake A**: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/the 55<sup>th</sup> 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

2) **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

3) **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

4) **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

H . 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。



## 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

研究分担者 山口清次(島根大学医学部小児科教授)

### 研究要旨

脂肪酸 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。カルニチンによる脂肪酸の転送・活性化、酸化回路、電子伝達、ケトン体生成の代謝群に大別される。本研究では前年度に作成した脂肪酸代謝異常症の診断基準を元に、新生児マススクリーニングの対象となる 8 疾患について、それぞれの診断、治療、フォローアップに関する指針案を作成した。

### 研究協力者

深尾敏幸（岐阜大学医学部小児科）  
窪田 満（埼玉医療センター総合診療科）  
村山 圭（千葉こども病院内分泌科）  
小林弘典（島根大学医学部小児科）

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。

脂肪酸代謝異常症は全国的な普及を控えるタンデムマスによる新生児マススクリーニングの対象疾患群の1つである。従って、スクリーニング陽性者に対して迅速かつ適切に対応する必要性が高まっている。前年度はこのような背景を踏まえ、新しい時代に対応するための脂肪酸代謝異常症全体としての診断基準を作成した。一方で、稀少疾患である脂肪酸代謝異常症患者の診療を全国で一定レベルの質を保ち、地域格差のない診療体制を作る必要がある。今年度は、前年度の成果を発展させ、新生児マススクリーニングで発見される脂肪酸代謝異常症について、エビデンスに基づいた各疾患における診療指針の策定を目指した。

### A. 研究目的

ミトコンドリア 酸化系は、ブドウ糖からのエネルギー供給が低下した時に代替エネルギー産生系として作動する代謝経路である。酸化系は表 1 に示すように大きく5つの代謝系に分けられ、それぞれの酵素欠損症、輸送蛋白の異常が知られている。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)長鎖脂肪酸酸化(炭素鎖C16~C12まで酸化で短縮する)、(c)中鎖・短鎖酸化(C10~C4まで酸

表1. 酸化各群の主な代謝異常症

代謝群	主な疾患
(a)カルニチン回路	全身性カルニチン欠乏症 CPT1 欠損症 CPT2 欠損症 CACT 欠損症
(b)長鎖脂肪酸 酸化回路	VLCAD 欠損症 TFP/LCHAD 欠損症
(c)中鎖脂肪酸酸化回路	MCAD 欠損症 SCAD 欠損 SCHAD 欠損症 SCKAT 欠損症
(d)電子伝達	グルタル酸血症 2 型 ( ETF 欠損症 ) ( ETFDH 欠損症 )
(e)ケトン体生成	HMGS 欠損症 HMGL 欠損症

略字は、参考図（文末）と同じ。ETF 欠損症、ETFDH 欠損症は  
いわゆるグルタル酸血症 2 型（GA2）である。SCKAT 欠損症は  
いわゆる ケトチオラーゼ欠損症（T2 欠損症）である。HMGL  
欠損症はいわゆるヒドロキシメチルグルタル酸血症（HMG 血症）  
である。

## B. 研究方法

脂肪酸代謝異常症のうち、表 2 に示す 8 疾患を対象  
に診療指針を作成した。診断基準策定にあたっては、  
研究分担者研究協力者 4 名が中心となり、国内外のエ  
キスパートオピニオン、報告等を参考にして素案を作  
成した（文末の[参考資料]を参照）。これらは先天代  
謝異常学会の評議員からなる診断基準策定委員会の  
委員間での相互査読を経て、日本先天代謝異常学会の  
理事会に稟議される予定である。診診療指針案は診断  
基準と同様に、日本先天代謝異常学会のホームページ  
を通じて学会員および一般公開、評価を受け付けた後、  
最終的に学会ホームページ等を通じて公開する予定  
である。

表 2 . 診断基準策定対象 8 疾患

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・リミトトランスフェラーゼ-1 (CPT1)欠損症
5. カルニチン・リミト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フェラーゼ (CACT)欠損症
7. 全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 異常症)
8. グルタル酸血症 2 型

## C. 研究結果

前述の様に、タンデムマス・スクリーニング対象疾患について個々の疾患における診療指針案を策定した。2014年1月末時点での素案は参考資料の通りである。現在、基準策定委員会の委員間での相互査読期間であり、25年度中に日本先天代謝異常学会の理事会に稟議され、パブリックコメントを受け付ける予定である。診断・治療については、現時点での保険適応有無を記

載した。脂肪酸代謝異常症の治療においてはエビデンスの集積が十分といえない場合も少なくないが、利用者が現在の標準的な治療を知る事が出来るように、エビデンスレベルの記載に加えて、推奨度を加える事で本疾患群の治療経験が少ない場合であっても国内における標準的治療が選択しやすい様に配慮した。本診療指針案で採用した保険適応の記載法、エビデンスレベルの定義、推奨度の定義は下記の通りである。

### 治療指針案に記載したエビデンスレベル、推奨度等

#### 保険適応について

##### 治療薬

- \* 保険適応であるもの
- \*\* 医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの
- \*\*\* 試薬など医薬品でないため、倫理委員会等を経て用いるべきもの

##### 検査

- \* 保険適応であるもの
- \*\* 保険適応ではなく、研究レベル、自費レベルであるもの

#### エビデンスレベル 基づいているエビデンス

- I systematic review/ RCTのメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV コホート，症例対象研究
- V 症例報告やケースシリーズ
- VI 患者データに基づかない専門家意見

#### 推奨度

- A I～IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
- B 生化学的・病態的に妥当性があり，症例で効果があると報告されており行うべきもの
- C 症例で効果があると報告されており，考慮すべきもの
- D 生化学的，病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
- E 科学的根拠や症例報告などに基づいて、行ってはいけないこと

## D. 考察

今回の診療指針案策では、診断基準と同様にスクリーニング陽性者として発見された場合、及びスクリーニング以外で何らかの症状を伴い発症した場合に分けてそれぞれの対応等を記載した。

脂肪酸代謝異常症に共通する治療指針として各年齢における許容される食事間隔については、国内外のエキスパートオピニオンに我が国の養育環境等を考慮して下記のように統一した。

### 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安

新生児期：3時間以内
6ヶ月未満：4時間以内
1才未満：6時間以内
3才未満：8時間以内
3才以上：10時間

長鎖脂肪酸代謝異常症に対するL-カルニチン投与についても検討がなされた。欧米からのエキスパートオピニオンでは長鎖脂肪酸代謝異常症に対するカルニチン投与は、主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されており、準禁忌として記載されているが、そのエビデンスに乏しい事、最近ではカルニチンの抗酸化作用などを報告するなどからガイドライン策定委員会の中でも意見が分かれた。カルニチン補充の是非については結論が得られていない事を明記した上で、投与する場合の推奨される遊離カルニチン血中濃度を0.20 nmol/mlとして記載し、投与する際は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターする事を記載した。

治療における指針案は、十分なエビデンスがあるとはいえず、今後も症例の情報を蓄積し、本指針案の妥当性を継続的に評価する必要がある。

## E. 結論

本研究では、タンデムマスによる新生児マススクリーニングの普及に伴い今後増加すると予想される。本

研究では診断、治療、フォローアップ指針等を含んだ診療指針案を作成した。診療指針案は今後パブリックコメントを受け付けた後、学会ホームページ等により公開予定である。

## F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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* 131(1): e327-30, 2013 (January)
- 2) 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. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 405(4): 1345-1351, 2013 (February)
- 3) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montañó AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 110(1-2): 42-53, 2013 (September-October)
- 4) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase

(MCAD) deficiency in Japan. 日本マススクリーニング学会誌 23(3): 270-276, 2013 (12月)

- 5) 山口清次: MS 解析による代謝障害の診断. 分子消化器病 10(1): 72-78, 2013 (1月)
- 6) 山口清次: 新生児スクリーニングの新時代 ; タンデムマス法の導入. 日本周産期・新生児医学会雑誌 48(4): 827-829, 2013 (1月)
- 7) 山田健治, 長谷川有紀, 吉川陽子, 高橋知男, 小林弘典, 虫本雄一, Jamiyan Purevsuren, 山口清次: 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討. 臨床神経学 53(3): 191-195, 2013 (3月)
- 8) 山口清次: タンデムマススクリーニングとは. チャイルドヘルス 16(2): 81-87, 2013 (2月)
- 9) 山口清次: タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断. 小児科臨床 66(2): 193-198, 2013 (2月)
- 10) 山口清次: 日常診療における代謝異常の豆知識. 香川県小児科医会誌 34: 32-35, 2013
- 11) 花井潤師, 吉永美和, 高橋広夫, 佐々木泰子, 野町祥介, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛伸之, 穴沢昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値(2) - 患者データ, 再採血率, 精査率から考える -. 日本マス・スクリーニング学会誌 23(1): 61-67, 2013
- 12) 高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次: 新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症: 有機酸とアシルカルニチンの推移. 日本マス・スクリーニング学会誌 23(1): 49-53, 2013
- 13) 山口清次: タンデムマスと新生児マススクリーニング. 小児科診療 UP-to-DATE ラジオNIKKEI 放送内容集 1: 42-47, 2013 (5月)
- 14) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスとGC/MS の臨床応用: 最近の進歩. 臨床病理 61(9): 817-824, 2013 (9月)

## 2. 学会発表

- 1) 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

- 2) 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&GTS) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
- 3) 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
- 4) 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 1: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 5) 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 gulutaric acidemia type 1. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 6) 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
- 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 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
  - 10) 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
  - 11) 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
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 14) 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
  - 15) 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
  - 16) 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
  - 17) 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
- 18) 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
  - 19) Liu L, Yamada K, Takahashi T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Hypothermia improves oxidation ability in cultured fibroblasts with fatty acid  $\beta$ -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
  - 20) 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
  - 21) 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
  - 22) Kguyen 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
  - 23) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
  - 24) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
  - 25) 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
  - 26) 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
  - 27) 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
  - 28) 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
  - 29) 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
  - 30) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 長谷川有紀, 高橋知男, 三淵浩, 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- H. 知的財産権の出願・登録状況
3. 特許取得  
該当なし
4. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書糖原病の診断基準作成と成人期の対策の研究  
研究分担者 杉江秀夫 自治医科大学小児科 教授

## 研究要旨

診断基準の設定は患者の診断に一定の基準を提示し、臨床場面で医師の診断支援をし、それによって患者が均てん化された治療を受けられるようにする事が目的である。本分担研究では糖原病を肝型糖原病・筋型糖原病・その他の糖原病に分類し、糖原病および糖新生異常症について診断基準を作成した。この診断基準が臨床現場で利用され、診断・治療の開始が的確に行われることが期待できる。また糖原病の治療は主に小児期から行われるが、成人になった場合の成人診療科へのトランジションをいかに行ってゆくかが今後重要な課題であり、患者、成人診療科領域との連携を進めるための指針も今後策定が必要である。

## 研究協力者

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授

## A．研究目的

糖原病は 16 種類の酵素あるいはグリコーゲン合成に関わるコア蛋白の欠損などにより生じるグリコーゲンの代謝異常症である。臓器特異性の酵素発現などから肝型、筋型、肝筋型、脳型などに分類されている。これらの症状は乳児期早期から始まることが多く、早期診断と早期の治療開始が望まれる。しかしながら本症自体が希少疾患であることもあり、専門性の高い医療施設でないと診断に至らない症例も存在する事が推測される。本症は新生児マススクリーニング対象疾患ではないが、今回診断基準策定に含まれるべき疾患として検討対象とした。本分担研究では、糖原病および糖新生異常症につき、診断方法の標準化をめざす目的で、診断基準を作成することとした。治療を含めた診断・治療ガイドライン（基準）については同時に検討を行った。

## B．研究方法

**1．診断基準（案）の作成について**

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会において糖原病を担当し、委員間での議論を深めた。なお II 型はリソゾーム病の中で扱うため、除外した。

## 1) 糖原病の症状による分類にそった診断基準の策定：

糖原病の症状は均一ではなく病型によって臨床症状、臨床検査所見が異なるため、前景に出る罹患臓器の症状から、肝型、筋型、その他の糖原病に分類し、肝型はさらに、(1) 空腹時の低血糖を主要症状とする群 (I 型、III 型、VI 型、IX 型) と、(2) 低血糖を発症しない群 (IV 型) に分類し、診断基準を作成した。その他の糖原病として、0 型、グルコーストランスポーター 2 欠損症 (GLUT2) を診断基準作成の対象疾患とした。糖新生異常症については、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症を対象とした。

## 2) 診断基準作成の基本項目：

(a)主要症状、(b)参考となる検査所見、(c)診断の根拠となる特殊検査、(d)鑑別すべき疾患の4項目について掲載する方式を採用した。特に特殊検査については検査の安全性を最も考慮し、患者の状態の悪化を招く検査には推奨しないことを記載した。

### 3) 診断基準の記載方法:

診断基準として確定診断の基準を記載し、疾患によっては疑診の基準を記載した。

### 4) 診断基準のブラッシュアップ:

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会および本研究班において、診断基準案のブラッシュアップを行った。

## 2. 小児科から成人診療科へのトランジションについて

国内外におけるトランジションの状況を調査した

(倫理面への配慮)

糖原病の酵素診断および遺伝子診断については自治医科大学遺伝子倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

### 1. 診断基準(案)の作成について

#### ◇ **肝型糖原病**

##### 疾患の概要:

グリコーゲン代謝経路の酵素や、トランスポーターの異常により起こる疾患で、多くは組織にグリコーゲンが蓄積するが、蓄積しない病型もある。I型、III型、IV型、VI型、IX型があり、症状には程度の差がある。頻度としてはIX型が最も多く、I型、III型がそれに次ぐ。

I型は、グルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)機構の障害による疾患で、Ia型(グルコース-6-ホスファターゼ欠損症)とIb型(グルコース-6-ホスフェート トランスロカーゼ欠損症)がある。肝臓、腎臓、腸管に多量のグリコーゲンが蓄積し、低血糖と高脂血症、高尿酸血症などの二次性代謝障害を呈する。Ib型では顆粒球減少と易感染性を伴う。

III型はグリコーゲン脱分枝酵素の欠損による疾患で、組織にグリコーゲン限界デキストリンが蓄積する。欠損活性の種類と罹患臓器(肝臓、骨格筋、心筋)によりサブタイプに分類される。III型の多くはIIIa型であり、低血糖、肝腫大、筋症状および症例によっては心症状を伴う。

IV型はグリコーゲン分枝鎖酵素欠損症である。組織に分枝鎖の少ないアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する。肝脾腫、筋力低下などが認められる。低血糖は認めない。

VI型は肝グリコーゲン ホスホリラーゼ欠損症、糖原病IX型はホスホリラーゼキナーゼ欠損症である。肝腫大と軽度の低血糖を生じる。なおIX型にはまれに筋症状や心筋症状と呈する型が存在する。

##### 空腹時に低血糖を認める群における基本項目:

(a)I型、III型、VI型、IX型に共通する主要症状

#### I型

空腹時の低血糖症状、人形様顔貌、成長障害、肝腫大、出血傾向(鼻出血)

Ib型では易感染性がみられる。

#### III型

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長。(I型に比し症状が軽度である)。IIIa型とIIId型では経過中に筋力低下を伴い、心筋障害を伴うこと症例もある。

#### VI型

空腹時の低血糖症状、肝腫大、低身長（I型に比し症状が軽度で、無症状例もある）

#### IX型

空腹時低血糖症状、肝腫大、低身長。（I型に比し症状が軽度で、無症状例もある。）IXb型では軽度のミオパチー症状を伴う。

#### (b)参考となる検査所見

空腹時低血糖

血中乳酸の上昇（I型では空腹時に上昇。III型、VI型、IX型では食後に上昇）

肝機能異常

低血糖時の代謝性アシドーシス（I型）

高尿酸血症

好中球減少（Ib型）

高CK血症（IIIa型およびIII d型）

画像検査

超音波検査、CT、MRIで肝腫大。肝超音波検査のエコー輝度上昇。肝臓CTの信号強度の上昇。

高脂血症の程度により脂肪沈着のためCT値が低下する場合もある。

#### (c)診断の根拠となる特殊検査

乳酸値あるいはグルコース負荷試験：

空腹時に高乳酸血症を呈する症例ではI型の疑いが強く、I型では食後もしくはグルコース負荷で乳酸値が低下する。III型、VI型、IX型では食後もしくはグルコース負荷で乳酸値が上昇するが多い。

グルカゴン負荷試験（I型が疑われる症例では実施は推奨しない）：

III型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後2時間の試験で血糖が上昇する。VI型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇しない。IX型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇する。

肝生検

肝組織にグリコーゲンの著明な蓄積および脂肪肝を認める。

酵素診断

白血球、赤血球もしくは生検肝組織、生検筋組織（肝筋型糖原病）で酵素活性が欠損もしくは低下している。

【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X-linked Liver glycogenosis (XLG)2型としている。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。

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。Ia型にはG6PC遺伝子に日本人好発変異(727g>t変異 [現行表記c. 648G>T])がIb型にはG6PT1遺伝子に好発変異p.W118Rがある。

#### (d)鑑別すべき疾患

糖原病を含む肝腫大、低血糖を示す疾患や肝炎など。

#### 以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

疑診

主要症状または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。

主要症状または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

酵素診断あるいは遺伝子診断で確定した  
もの。

#### 【補記1．負荷試験についての注意】

問う原病を診断する際に行われる Fernandes の負荷試験は必ずしも生化学的診断結果と合致しないこともあるので注意が必要である。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の報告があるため、Ⅰ型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は基本的には行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が望ましい。そのため負荷テストとしては、グルコース負荷試験の結果により、酵素測定あるいは遺伝子解析を行うことが推奨される。

#### 【補記2．肝腫大について】

Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅵ型、Ⅸ型糖原病における肝腫大は乳児期には発現するが、発現時期は様々であることを考慮して診断を進める必要がある。

#### **空腹時に低血糖を認めないⅣ型の基本項目：**

Ⅳ型には以下の病型が報告されている。

#### 臨床病型

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

#### (a)主要症状

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。

非進行性肝型

肝機能異常のみで肝硬変を示さない。

致死新生児神経・筋型

重度の神経症状。

幼児筋・肝型

筋力低下および肝機能異常。

成人型

おおむね40歳以降に認知症や神経症状を呈する。

#### (b)参考となる検査所見

- 肝機能障害
- 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。

(c) 診断の根拠となる特殊検査

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

遺伝子解析で病因となる遺伝子変異の同定

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。

(d) 鑑別すべき疾患

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

◇ **筋型糖原病**

**疾患の概要：**

筋症状を呈する糖原病を筋型糖原病とよぶ。III型、IV型では肝症状も伴う（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（PGAM）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、-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、本診断基準では取り扱わない。

**筋型糖原病の病型：**

1) 運動誘発性に筋症状（筋痛、筋硬直、横紋筋融解症）を示す病型：

V型（筋ホスホリラーゼ欠損症）

VII型（筋ホスホフルクトキナーゼ欠損症、垂井病）

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）

PGAM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

アルドラーゼA欠損症

-エノラーゼ欠損症

2) 固定性の筋症状（筋力低下）を示す型

III型（IIIa, IIId）（グリコーゲン脱分枝酵素欠損症）

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

**筋型糖原病における基本項目：**

(a-1) 主要症状

運動誘発性に筋症状を示す型：

運動不耐、運動時痛性筋けいれん、横紋筋融解症（ミオグロビン尿症）。特に強度の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やすい。

固定性筋症状を示す型：

非進行性/進行性の筋力低下を呈する。

(a-2) その他の特徴的症候または随伴症候

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。

VII型では溶血を認めることがある。

PGK欠損症では溶血、および中枢神経症候(てんかん、精神遅滞など)を伴う例がある。

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。

(b) 参考となる検査所見

血清CK高値

運動などで筋崩壊が進行すれば著明に上昇する。

尿中・血中ミオグロビン、血清尿酸値の上昇

ミオグロビン尿が見られる場合は血清BUN、クレアチニンの上昇。

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

(c) 診断の根拠となる特殊検査

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：

負荷後の血中乳酸およびピルビン酸の上昇不良。(前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とする。アンモニアを同時測定し、アンモニアが上昇しない場合には、運動負荷が十分ではない可能性がある)。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、乳酸の上昇がないのが特徴。

生検筋組織化学検査

III型、V型、VII型では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認め、いわゆるvacuolar myopathyの病理組織像がみられるが、そのたの病型ではグリコーゲンの蓄積が軽度である場合が多い。V型、VII型ではそれぞれホスホリラーゼ染色、PFK染色が陰性。

遺伝子解析

筋型糖原病ではV型のみ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。

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。

(d) 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア病など

**以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)**

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。

#### ◇ その他の糖原病の診療ガイドライン

0型(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)

###### 疾患の概要:

グリコーゲンシンターゼは、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの(1-4)結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。糖原病0a型では肝組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。臨床病型には発症前型および乳児発症型がある。

###### (a)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

###### (b)参考となる検査所見

食後の高血糖、食後高乳酸血症や高中性脂肪血症

空腹時のケトン性低血糖

空腹時の血中アラニン低値

###### (c)診断の根拠となる特殊検査

グルコース負荷試験

高血糖および高乳酸血症を認める。

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。

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。(グリコーゲンの枯渇)

###### 以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

###### 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)

###### 疾患の概念

グリコーゲンシンターゼは、UDP-グルコースを基質とし、グリコーゲンの(1-4)結合にグリコーゲン分子を付加し、グリコーゲンを伸長する。糖原病0b型では筋組織のグリコーゲンは欠損もしくは著しく低下する。

###### (a)主要症状

運動時の失神、運動不耐、不整脈、突然死、(不整脈)

###### (b)参考となる検査所見

心筋症、心電図異常

(c) 診断のための特殊検査

筋生検査

グリコーゲンの欠乏、ホスホリラーゼ染色陰性

遺伝子解析にて病因となる変異を同定

骨格筋の酵素測定にて酵素活性の低下または欠損を証明

イムノプロットで蛋白の欠損を証明する。

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

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プロットにおいて蛋白の欠損または *GYS1* の病因となる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 (糖原病 XI 型)

**疾患の概要**

Fanconi-Bickel 症候群は、グルコーストランスポーター 2 (GLUT 2) の機能障害により引き起こされる。

(a) 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

(b) 参考となる検査所見

空腹時低血糖と食後の高血糖

Fanconi 型近位尿細管障害

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

高ガラクトース血症

高 ALP 血症

骨 X 線でくる病の所見を認める

(c) 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

(d) 鑑別診断

糖原病 I 型, III 型, IV 型, VI 型, IX 型、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)

以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)

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。

4 . 糖新生系異常症の診療ガイドライン案



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。

### **疾患の概要**

肝型 FBPase の欠損によりフルクトース 1,6-ビスホスフェイトからフルクトース 6リン酸への反応が障害される。糖新生が障害され、低血糖と代謝性アシドーシスが引き起こされる。常染色体劣性遺伝性疾患で、原因遺伝子は *FBP1* である。

#### (a) 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。

#### (b) 参考となる検査所見

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

#### (c) 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。

#### (d) 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

### **以上の基本項目を基に作成した診断基準(案)**

#### 確定診断

主要症状を認め、尿中(2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) 小児科から成人診療科へのトランジションについて**

小児科から成人診療科へのトランジションについては、Peter (*Pediatrics*, 2009) らは米国の内科医に対する意識調査を行い、どのような問題があるかを報告した。それでは、先天性疾患や小児慢性疾患に対して管理のノウハウの不足、家族の関わりを求めながらの脳性麻痺や精神遅滞のケアの困難、青年期の心理的社会的要求への対応の難しさ、疾患の特殊性のため高度な専門性の必要性、青年期に医師と患者の関係が未発展のまま診療を開始する難しさ、移行期患者を診るための時間的制約や財政的問題、家族の医療者に対する期待の高さ、などを上げている。小児慢性特定疾患の補助が20歳で終了することもトランジションにとって課題である。

## D. 考察

今回の診断基準案は MINDS に準拠した方法ではなく、あくまでもエキスパートオピニオンの域を出ないが、本来希少疾患であり、十分な文献検索をしても高いエビデンスを持つ文献は少ない。今回示した案は、十分臨床場面では活用できる。そのためにはこの診断基準案を実際に用いた臨床医からのフィードバックを調査する必要があると思われる。この診断基準案を用いて早期に診断ができるようになれば、早期に治療介入が開始される症例の増加が期待される。同時に進めている治療基準についても今後整理してゆく必要がある。

成人診療科へのトランジションについては送る側と受ける側の相互の連携に問題がある。国内では久留米大学小児科の試みとしてキャリアオーバー外来を運営している。このような試みを通じて成育医療のあり方を根本的に考えなければならない。

## E. 結論

本年度の診断基準作成により、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。さらにはトランジションについて総合的な対応を考えてゆく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, **Sugie H**, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? Hum Genet. 2014;133(2):225-34
2. 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;44(4):436-40.
3. Murata KY, **Sugie H**, Nishino I, Kondo T, Ito H: A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Muscle Nerve. 2014 Feb;49(2):295-6
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(1):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(0

047-1852)別冊先天代謝異常症候群(上) 71-74(2012.10)

2. 学会発表

1. 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

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

代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討と先天性ケトン体代謝異常症の診療ガイドライン案の作成

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

昨年度診断基準を策定し学会認定を受けた疾患について、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、糖原病、ウイルソン病に対する診療ガイドライン案を統一的な考えで進めるための検討を行い、各研究分担者への橋渡しを行った。先天性ケトン体代謝異常症についても診療ガイドラインを検討した。

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）

A. 研究目的

1) 代表的疾患における診療ガイドライン策定のための検討

今回の研究班では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おり、本分担研究では昨年度診断基準案作成を行った。本年度も引き続きそれぞれの分野の若手エキスパートを研究協力者とし、形式を統一した診療ガイドライン案を策定し、それを各分担研究者に示し、学会認定の診療ガイドライン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  $\beta$ -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、 $\beta$ -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。今回その 2 疾患に対する診療ガイドライン案を作成し検討した。

B. 研究方法

1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

まずガイドライン作りのための共通の認識としてエビデンスレベルと推奨度レベルについてコンセンサスを作成し、その上でこの疾患につき、診断基準策定に加わった若手エキスパートから成るガイドライン策定班会議でコンセンサスを得て記載することになった。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

HMG-CoA リアーゼ欠損症および  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症についての診療ガイドライン案を上記の全体の形式に合わせて策定した。

C. 研究結果

推奨度	
A	I~IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
B	生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
C	症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
D	生化学的、病態的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
E	科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

## 1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

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療ガイドライン案を策定した。その過程でエビデンスレベル、推奨レベルをどのように設定するかが大きな課題であった。MINDsを参照したが、先天性代謝異常症は1疾患毎では疾患頻度は低く、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験のようなエビデンスレベルの高い治療に関するエビデンス(レベルIII以上)はほとんどの疾患において報告されておらず、症例報告レベル、エキスパートオピニオンによることが多い。そのため推奨レベルを表のようにとることで、何を治療で行うべきかについて明確にすることを心がけた。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、その中で診療ガイドライン案を起草したのち、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、メンバーの推奨度に対するコンセンサスを得て、全体討論にて問題点を改善修正し、各領域の診療ガイドライン案を作成した。

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療ガイドライン案となった。

エビデンスレベル	
レベル	基づいているエビデンス
I	systematic review/ RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のpランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	コホート、症例対象研究
V	症例報告やケースシリーズ
VI	患者データに基づかない専門家意見

## 2) 先天性ケトン体代謝異常症の診療ガイドライン案作成

HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症に対する診療ガイドライン案を作成した。 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症について添付する。

### 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を昨年度行った。今回診療ガイドライン策定も診断基準策定と同様に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、各疾患に共通のフォーマットで診療ガイドライン案を策定することで、研究分担者による診療ガイドライン策定を容易とし、それを学会で認定を受けたいと考えている。診療ガイドラインの策定により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、 $\beta$ -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、診療ガイドライン案を策定した。

### 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療ガイドラインを策定した。

### F. 健康危険情報

	起案者	共同起案者
ガラクトース血症	伊藤	但馬
フェニールケトン尿症	濱崎	伊藤
ホモシスチン血症	坂本	清水
メープルシロップ尿症	中村	清水
シトリン欠損	坂本	中村
尿素サイクル異常症	中村	坂本
メチルマロン酸血症	但馬	小林正久
プロピオン酸血症	小林正久	但馬
イソ吉草酸血症	長谷川	伊藤
HMG-CoA リアーゼ欠損症	長谷川	深尾
メチルクロトニルグリシン尿症	長谷川	深尾
マルチプルカルポキシラーゼ欠損	坂本	長谷川
$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症	深尾	長谷川
グルタル酸尿症I型	長谷川	但馬
グルタル酸尿症II型	小林弘典	小林正久
カルニチン回路	村山圭	小林弘典
OCTN2欠損	小林弘典	村山
3頭酵素欠損症	深尾	小林弘典
VLCAD欠損症	小林弘典	深尾
MCAD 欠損症	窪田	大竹
糖原病	福田	大竹
ウイルソン病	清水	福田
高乳酸血症 (ミトコンドリア病をのぞく)	大竹	窪田

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, **Fukao T**, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro acylcarnitine cylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. Anal Bioanal Chem 405:1345-1351, 2013
- 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 34:473-480, 2013.
- Shafqat N, Kavanagh KL, Sass JO, Christensen E, **Fukao T**, Lee WH, Oppermann U, Yue WW. A structural mapping of mutations causing succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. J Inherit Metab Dis. 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
- Buhas D, Bernard G, **Fukao T**, Lortie A, Décarie J-C, Chouinard S, Mitchell GA. A treatable new cause of cholea:beta-ketothiolase deficiency. Movement Disorders 28:1054-1056, 2013
- Fukao T**, Aoyama Y, Murase K, Hori T, Wierenga R, Boneh A, Kondo N: Development of MLPA for Human ACAT1 Gene and Identification of a Heterozygous Alu-mediated Deletion of Exons 2

- and 3 in a Patient with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2) Deficiency. *Mol Genet Metab*, 110:184-187, 2013
6. Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, **Fukao T**, Saito T: Three novel mutations in the carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals. *J Hum Genet*. 58(12):788-93, 2013
  7. Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, **Fukao T**: Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: The first report from India. *Brain Dev*. 2013 in press
  8. Yamaguchi S, Purevusren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fykuda S, **Fukao T**, Shigematsu Y : Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *J Jap Soc Mass-screening* 23 (3): 270-276, 2013.
2. 学会発表
1. 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
  2. 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
  3. 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-hydroxybutyryl-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
  4. Fukao T: (Educational lecture 9) Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  5. 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 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  6. 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 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited

- Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
7. 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 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  8. 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 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  10. 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 3<sup>rd</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases / The 55<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. November 27-29, 2013 Makuhari, Japan
  12. 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. 12<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
  13. 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. 12<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona
  14. 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. 12<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism. September 3-6, 2013 Barcelona

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

5. 特許取得 なし
6. 実用新案登録 なし
3. その他

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病態

研究分担者 太田孝男 琉球大学大学院 育成医学 教授

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る。本分担研究では、1) CETP 欠損状態におけるリポ蛋白の質的異常について検討、2) 診断基準策定のため小児の HDL レベルについて文献的考察を行った。

研究協力者

平野賢一 大阪大学 循環器内科学 助教

A. 研究目的

我が国固有のリポ蛋白代謝異常症である CETP 欠損症の病態を明らかにするため、CETP 欠損状態のリポ蛋白の量的、質的異常について検討するとともに、小児における HDL の経時的変化について文献的に検討した。

B. 研究方法

1) ヒト CETP 欠損状態における検討。

高 HDL-C 血症を持つ成人 171 名 (CETP 欠損高 HDL-C 血症 71 名、非 CETP 欠損高 HDL-C 血症 110 名)、HDL のコレステロール、TG 比、粒子サイズなどを検討した。

2) マウスは、CETP 欠損状態であることが知られている。野生型マウスを用いて、HDL の主要産生臓器である肝臓、及び小腸の灌流系を開発して、それぞれから分泌される HDL の粒子サイズ、組成などについて、検討した。

3) 小児における HDL の経時的変化についての文献的検討。以下の 3 文献から情報を得た。i) Nagasaka H, et al. Lipoprotein profiles in children with two common cholesteryl ester transfer protein gene mutations, D442G and I14A, during the first year of life. Clin Chim Acta. 2009 406: 52-6. ii) Nagasaka H, et al.



Reduced apolipoprotein E-rich high-density lipoprotein level at birth is restored to the normal range in patients with familial hypercholesterolemia in the first year of life. J Clin Endocrinol Metab. 2008.93: 779-83.  
iii) Nagasaka H, et al. Unique character and metabolism of high density lipoprotein in fetus. Atherosclerosis. 2002. 161: 215-23.

（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、動物実験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 HDL の特徴。

CETP 欠損高 HDL-C 血症例と非 CETP 欠損高 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。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。逆に、非 CETP 欠損高 HDL-C 症例では、CETP 欠損高 HDL-C 症例に比し、がんの有病率が高値を示した。

2 ) マウスにおける肝臓由来及び小腸由来 HDL の特徴

マウスは、ヒトに比し、HDL-C が高く、HDL は、コレステロールリッチであった。また、臓器別に検討すると、小腸由来 HDL と肝臓由来 HDL とを比較すると前者は、TG リッチ、比較的小粒子、アポリポ蛋白 A-IV がリッチであった。

3 ) 小児における HDL-C 量の経時的変化

生後 1 年までは、HDL-C は、成人と比し、数 10% 低値を示すことが明らかとなった。

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。本研究により、CETP 欠損状態では、HDL 及び LDL に明らかな質的異常が生じることが明らかとなった。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 値と組み合わせることが診断上、有用と考えられた。

E . 結論

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)）  
平成 25 年度分担研究報告書

CETP 欠損症の診断基準策定のため、CETP 欠損状態における HDL の質的異常を明らかにした。さらに、小児における HDL の経時的変化について、文献的考察を加えた。

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

## 患者家族会を介した患者登録制度の構築に関する研究

研究代表者 奥山 虎之（独）国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長

### 研究要旨

小児希少難病の中でも日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会が主体となり登録事業を行構築し、その運用を開始した。昨年度作成した疾患登録シートを本年度は、各患者に配布・回収を行った。回収の進んでいる疾患について集計を開始した。

### A. 研究目的

近年、小児希少難病の治療薬開発が進んでいる。特にライソゾーム病に対する酵素補充療法製剤など、先天代謝異常症に対する治療薬の進歩は著しい。しかし、これまでに日本は新薬の国際共同治験に参加できず、欧米での承認後、国内臨床開発に着手するため、深刻なドラッグラグ問題が生じていた。

そのような状況で我々は、ムコ多糖症 IV 型酵素製剤の第 3 相国際共同治験に参加することができた。これは、先行研究である厚生労働科学研究「治療法が確立した小児希少難病の疫学調査(研究代表者:奥山虎之)」の中で、日本ムコ多糖症親の会が把握しているムコ多糖症 IV 型患者リストをもとに日本人患者の現状を調査したことに端を発している。この調査報告書をもとに、酵素製剤を開発する米国企業と交渉したことにより、国際共同治験参加が可能となった。これは、患者家族会が積極的に臨床情報を収集することで、新薬の早期承認などに貢献できる可能性を明らかにしたものである。

上記を考慮し本研究事業は、小児希少難病の中でも日本先天代謝異常学会と相互協力関係にある患者家族会のネットワークが主体となり登録事業を行う枠組みを構築し、新規治療薬および早期診断法の開発等の研究に役立てることを目的とする。

### B. 研究方法

#### (1) 疾患登録シートの配布と回収

対象疾患は以下の 17 疾患である。ムコ多糖症、Pompe 病、Fabry 病、副腎白質ジストロフィー、尿素サイクル異常症、有機酸血症、Krabbe 病、異染性白質ジストロフィー、Niemann-Pick 病 C 型、glut1 欠損症、Wilson 病、Gaucher 病、フェニルケトン尿症、小児神経伝達物質病、シリン欠損症、脂肪酸代謝異常症、GM1 ガングリオシドーシス、GM2 ガングリオシドーシス。これらの疾患について、昨年度、作成した疾患登録シートを、患者家族会から患者家族会会員に郵送または直接配布した。

#### (2) 登録情報データの入力と管理

国立成育医療研究センター内にサーバーを設置し、データ入力及び管理ツールに入力した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に準拠し、(独)国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を経て、承認を得てから開始した。本研究の枠組みと疾患登録シートに関する研究申請を(独)国立成育医療研究センター倫理委員会に提出し、承認を得た(受付番号:619、平成 24 年 11 月 6 日承認)。

### C. 研究結果

### (3) 登録データの集計

17 疾患の登録シートから得られた患者データについて、各疾患を専門とする研究者が分担し集計を行った。H25 年 11 月から現在まで、登録シートの合計配布数は、1280 部、回収数は 531 部、回収率は 41.5%であった。回収した 531 部のうち、男性患者は 293 名(55.2%)、女性患者は 236 名(44.4%)、未記入 2 名(0.4%)であった。患者の平均年齢は 21.7 歳である。

### D. 考察

現在までの総登録数は 531 件で、回収率は 41.5%である。登録シートの回収は現在も続いているので、回収率はさらには上がると思われる。医師主導で行われた従来の登録システムに比べ、本登録事業の回収率が高いのは、患者家族会が積極的に参加し、登録へのモチベーションを高めたことが主な理由と考えられる。今後、データの信頼性(Reliability)と妥当性(Validation)を検討し、統計学的に意味のある解析を行うため、専門医(本研究事業の分担研究者及び研究協力者)によるデータの洗い直しを実施する予定である。

### E. 結論

本研究事業では、患者家族会を介した先天代謝異常症 17 疾患の患者登録制度を構築し、その運用を開始した。

### F. 健康危険情報

「特になし」

### G. 研究発表

1. Okuyama T, Yotsumoto J, Funato Y. Survey of second-trimester maternal serum screening in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 39:942-947,2013.
2. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings.Mol Genet Metab. 108: 172-177、2013.
3. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype.Br J Dermatol. doi:10.1111/bjd.12790. 2013 Dec 16.
4. 後藤由紀、柿島裕樹、藤直子、渡辺靖、小関満、松林守、木田和宏、小須賀基通、奥山虎之。ポンペ病を対象とした新生児マススクリーニングの運用、日本マススクリーニング学会誌、23:51-55,2013 .

### 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の診療ガイドライン作成と成人期の対策に関する研究

分担研究者 中村公俊 熊本大学医学部附属病院小児科

### 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療ガイドライン（案）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療ガイドラインの検討を行った。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患者に投与されたL-シトルリンの臨床効果を検討した。

### 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と診療ガイドラインを作成する。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患者に投与されたL-シトルリンの臨床効果を検討する。

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。この診断指針をさらに進めて、治療法についても検討を行い、診療ガイドライン（案）を作成した。

### 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・治療の状況を調査した。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・治療指針を作成した。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した。

### 倫理的配慮

遺伝子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

先天性尿素サイクル異常症の診療ガイドライン（案）の作成を行った（別表）。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。

診療ガイドライン（案）を別表 2 に示す。

尿素サイクル異常症の治療は、急性期と慢性期に分けられる。急性増悪の発症を可能な限り抑制し、発症しても速やかに改善させ、長期にわたり血中アンモニア値を正常に保ち、患者の良好な成長発達を目標とする。

### 急性期の治療

急性期にはまず絶食とし、薬物治療によるアンモニアの低下をおこなう。

高アンモニア血症に対する薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。

フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムは余剰窒素の排泄を目的として使用される<sup>1)</sup>。

アンモニアが低下し経口摂取が可能になれば、蛋白除去ミルク (S-23) で調整しながら必須アミノ酸製剤または自然蛋白 (ミルクや食事など) を徐々に増量する。

### 慢性期の治療

慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。

シトルリン、アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなどを併用しながら、できるだけ蛋白質摂取の制限が軽減できるように努める。

蛋白質摂取の制限を行うとカルニチン欠乏をきたすことがあるため、血中カルニチンを測定し、欠乏を認めれば血中カルニチン 50  $\mu\text{mol/L}$  を目標に L-カルニチン投与を行う。

腸内細菌によるアンモニア酸性の抑制のため、ラクツロース、メトロニダゾールの内服を行う。

治療効果の判定には、身長体重の順調な増加、血中アンモニア値、アミノ酸 (特にグルタミン、アルギニン、シトルリン、グリシン、その他の必須アミノ酸)、トランスアミナーゼ、BUN、電解質を定期的にチェックし、ときに肝臓や頭部の画像診断を行う。

### 遺伝カウンセリング

CPSI 欠損症・シトルリン血症 I 型・アルギニノコハク酸尿症・NAGS 欠損症・高アルギニン血症は、常染色体劣性形式で遺伝する。OTC 欠損症は X 連鎖形式で遺伝する。確定診断後には遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。家系内罹患患者における病因遺伝子変異が判明していれば、分子遺伝学的検査による出生前診断が可能である。

### 肝移植

先天代謝異常症に対して肝移植が行われるようになった。尿素サイクル異常症における適応は、血液浄化療法から離脱できない症例、急性増悪を繰り返す症例が考えられる。

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。

### D. 考察

わが国で診断基準、診療ガイドライン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 (案) 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い、専門施設と連携しながら治療を行うことが可能な内容となっている。診断の確定に必要な特異的検査や、重症患者の治療は、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特に重要と考えられた。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と診療ガイドライン (案) を、日本先天代謝異常学会と共同で作成した。診断の確定、重症患者の治療には専門施設との緊密な連携が重要である。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, NakamuraK, 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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特記なし