

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

**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**

有機酸代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 高柳 正樹 千葉県こども病院 副院長

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。

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 について診断基準と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。

研究分担者氏名・所属研究機関名及

び所属研究機関における職名

高柳正樹

千葉県こども病院 副院長

研究協力者

村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

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診断基準と治療ガイドラインを基礎に、その妥当性と有効性を検討した。

対象疾患の選定に関しては、その発生頻度や糖代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症とのオーバーラップを選定条件においた。

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。

メチルマロン酸血症 広島大学但馬剛

プロピオン酸血症 慈恵医科大学小林博司

イソ吉草酸血症 島根大学長谷川有紀

グルタル酸血症 Ⅰ型 島根大学長谷川有紀

グルタル酸血症 Ⅱ型 島根大学小林弘典

ムルチプルカルボキシラーゼ欠損症 東北大学

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。治療ガイドラインの作成は平成25年度の研究成果として報告書に記した。

坂本修

メチルクロトニルグリシン尿症 島根大学長谷川有紀

ケトチオラーゼ欠損症 岐阜大学深尾敏幸

有機酸代謝異常症に対する確定診断に至るシステミックな体制構築や新規薬剤、未承認薬に対するコンセンサスの形成の必要性についても検討を行った。

(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、D. 考察

対象疾患の選定：日本臨床 領域別症候群 有機酸・脂肪酸代謝異常症の項目には 23 項目、47 疾患が挙げられている。高柳が 2009 年にまとめた本邦の有機酸代謝異常症の全国調査によれば、その発生頻度の多い順に、高乳酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、ホロカルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症型、グルタル酸血症型である。糖代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症とのオーバーラップも考えて、診断基準策定委員会が選定した疾患は重要性が高い。診断基準委員会が策定した有機酸代謝異常症に共通した診断基準を最後に添付する。

診断のシステミックな体制構築：診断基準に記載されている酵素診断、遺伝子診断は現在行うことが難しいものも多い。これらの検査が容易にしかも迅速に行える体制構築が必要である。この問題の解決策の一つとしてマススクリーニング検査センターの関与も可能性の一つとして検討する必要があると考える。

診断上の問題を解決するためには全国レベルの検査センターを設立して、診断に関する検査を集約化を行うことが一番望ましい。しかし経済的自立や保険診療報酬との関連、さらには日本全体でいくつ必要かなど検討すべき課題が多い。日本先天異常学会、日本マススクリーニング学会など学会が主導して検討すべき問題である。

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、それにもとずき治療の推奨度を 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ゲルの使用法

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。

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。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

高柳正樹。有機酸代謝異常の乳児 意識障害、痙攣。小児科学レクチャー1巻：189-193、2011
高柳正樹。有機酸代謝異常症。小児科学レクチャー1巻：96-102、2011

川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロール不耐症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上)：472-474、2012

川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロールキナーゼ欠損症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上)：468-471、2012

高柳 正樹。先天性代謝異常症における特殊ミルクの役割。日本医事新報 4612号：50-51、2012

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 COGRESS
OF INBORN ERRORS OF METABOLISM Barcelona
2013

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

