

- 学会プレコングレス てんかん研究  
2014 ; 32 : 133.
- 12) 伊藤康, 小國弘量など. グルコーストランスポーター1欠損症候群4例に対するTRH療法の検討. 第56回日本小児神経学会学術集会. 2014年5月29日. 浜松.
  - 13) 伊藤康, 小國弘量. グルコーストランスポーター1欠損症46例の日常生活動作について. 第40回日本重症心身障害学会学術集会. 2014年9月27日. 京都.
  - 14) 矢崎正英, 池田修一: 成人型シトルリン血症患者の内科的治療戦略: 低炭水化物食と経口ピルビン酸の有効性. 第55回日本神経学会総会, 福岡, 5月, 2014
  - 15) Yamaguchi S: Organic Acidaemias and emergency treatments. 1st Asia Pacific Inborn Errors of Metabolism Course 講演. Tokyo, January 2014
  - 16) Vatanavicharn N, Taketani T, Nabangchang C, Yamaguchi S: Isolated sulfite oxidase deficiency: A rare metabolic disorder with neuroimaging mimicking perinatal asphyxia. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 11 2014
  - 17) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 管理に難渋しているCPT-2欠損症の4か月女児例. 第93回山陰小児科学会. 米子, 2014年9月
  - 18) 李知子, 鶴田悟, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 飯島一誠, 竹島泰弘: 黄疸を契機に診断に至った全身性カルニチン欠乏症の一例. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
  - 19) 杉江秀夫. 「グリコーゲン代謝—筋肉から脳へ」第56回日本小児神経学会学術集会会長講演, 2014.5.30 浜松市
  - 20) 杉江秀夫. 「発達障害の医療教育連携」第26回栃木県小児保健会総会 2014.7.19 宇都宮市
  - 21) 杉江秀夫, 杉江陽子, 福田冬季子, 武関美香: 簡易血糖検査器を用いたベッドサイドでのPompe病スクリーニング 第56回日本小児神経学会学術集会, 2014.5.浜松
  - 22) 池田尚広, 山崎雅世, 鈴木峻, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫: ミトコンドリアDNA m.3243A>T変異を認めた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodesの1例 第56回日本小児神経学会学術集会, 2014.5.浜松
  - 23) 大竹明: 第3回先天代謝異常症患者会フォーラムの実施 2014.11.9 TKPガーデンシティ品川
  - 24) 大竹明: 第4回有機酸・脂肪酸代謝異常症 医師と患者のシンポジウムの実施 2014.12.6 TKP品川カンファレンスルーム
  - 25) 杉江秀夫. 「グリコーゲン代謝—筋肉から脳へ」第56回日本小児神経学会学術集会会長講演, 2014.5.30 浜松市
  - 26) 杉江秀夫. 「発達障害の医療教育連携」第26回栃木県小児保健会総会 2014.7.19 宇都宮市
  - 27) 杉江秀夫, 杉江陽子, 福田冬季子, 武関美香: 簡易血糖検査器を用いたベッドサイドでのPompe病スクリーニング 第56回日本小児神経学会学術集会, 2014.5.浜松
  - 28) 池田尚広, 山崎雅世, 鈴木峻, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫: ミトコンドリアDNA m.3243A>T変異を認めた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodesの1例 第56回日本小児神経学会学術集会, 2014.5.浜松
  - 29) Akiba K, Fukao T, Goto M, kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake T, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without intellectual disability. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014
  - 30) Fukao T, Hori T, Sasai H, Ohtsuka H, Kimura T, Aoyama Y: Alu elements insertions into intron 9 affect exon 10 recognition with a suboptimal splice acceptor site in human ACAT1 gene. Annual symposium of the society for the

- study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014
- 31) Fukao T: Clinical Importance of ketone body metabolism and its defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism and 3rd National Conference of ISIEM, Sep 19-21, Hyderabad(India), 2014
- 32) 青山友佳、市原朋子、山本俊至、大原克明、深尾敏幸: HMG-CoAリアーゼ欠損症においてMLPA法を用いた1症例におけるUniparental disomyの同定. 日本マススクリーニング学会 8月22-23日 広島 2014
- 33) 赤川翔平、保坂泰介、石井紘介、寺口正之、村上貴孝、園府寺美、木野稔、深尾敏幸、青山友佳、重松陽介: ケトン性低血糖発作を契機に診断したHSD10病の4歳男児. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 34) 折居建治、森本将敬、笹井英雄、松井永子、村上圭、大竹明、深尾敏幸: 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖複合体IV型異常症の姉弟例の検討 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 35) 小林正久、深尾敏幸、重松陽介、長谷川有紀、村山圭、井田博幸: 本邦初の乳児期発症のHSD10病症例. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 36) 青山友佳、山本俊至、坂口直美、石毛美夏、田中藤樹、市原朋子、大原克明、深尾敏幸: HMG-CoAリアーゼ(HMGCL)遺伝子のMLPA法確立とHMGCL欠損症1症例におけるUniparental disomyの同定. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 37) 笹井英雄 北澤徹三 木村豪 川本典生 川本美奈子 深尾敏幸 下澤伸行、山本崇裕 経過中に大脳白質病変を呈したホモシスチン尿症の1例. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 38) 伊藤哲哉 中島葉子 加藤沙耶香 深尾敏幸: ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症の急性期症状. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 39) 深尾敏幸、堀友博、笹井英雄、大塚博樹、青山友佳: ACAT1遺伝子のイントロン9へのAlu挿入はエクソン10の認識に影響を与える. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 40) 奥山虎之他. 教育セミナー「治療可能なライソゾーム病の診断ポイント」第117回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014年4月11日
- 41) 中島英規、前田堂子、鈴木恵美子、渡辺倫子、小須賀基通、奥山虎之、重松陽介、原田正平. 二次検査応用に向けたLC-MSによる疾患マーカー分子分離分析系確立. 第41回日本マススクリーニング学会. 広島、2014.8.23
- 42) Kosuga M, Kumagai T, Tajika M, Miwa Y, Fujimaki K, Uemura S, Fukuda T, Sugie H, Okuyama T, Umeda Y. Effects of pre-symptomatic initiation of enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease : Comparison in two siblings. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Innsbruck, Austria. 2014.9.4
- 43) Kosuga M, Tajika M, Miwa Y, Fujimaki K, Matsuoka T, Soga K, Uemura S, Fukuda T, Sugie H, Umeda Y, Okuyama T . Effects of pre-symptomatic initiation of enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. American Society of Human Genetics 64th Annual Meeting. San Diego, USA. 2014.10.19
- 44) 徐ジュヒョン、二階堂麻莉、小須賀基通、古城真秀子、田中あけみ、奥山虎之. 先天代謝異常症臨床情報バンク【MC-Bank】: ムコ多糖症における患者登録. 第56回先天代謝異常学会. 仙台、2014.11.13
- 45) 徐ジュヒョン、二階堂麻莉、奥山虎之. 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn & MC-bank』の構築の運用. 第56回先天代謝異常学会. 仙台、2014.11.15
- 46) 清水教一、小川絢子、三寫典子、小西弘恵、徐ジュヒョン、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank登録患者からみた日本人Wilson病患者の実態に関する検討. 第56回先天代謝異常学会. 仙台、2014.11.15

- 47) 中島英規、原田正平、石毛信之、穴澤昭、小須賀基通、藤本純一郎、山口清次、重松陽介、奥山虎之。新生児マススクリーニングにおけるLC-MSによる二次検査法開発。第56回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.14
- 48) 熊谷淳之、奥山虎之、小須賀基通、藤直子、五十嵐仁美、開山麻美、二階堂麻莉。日本人ムコ多糖症 I 型患者81家系の遺伝子変異と表現型の相関について。第56回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.14
- 49) 新井修平、小須賀基通、藤直子、奥山虎之、中島公子、田中健佑、石井陽一郎、池田健太郎、下山伸哉、小林富男。ポンペ病の酵素診断におけるピットフォール・ $\alpha$ グルコシダーゼ活性値の解釈について。第56回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.14
- 50) 小須賀基通、熊谷淳之、田鹿牧子、三輪善之、藤巻考一郎、上村茂、福田冬季子、杉江秀夫、奥山虎之、梅田陽。乳児型ポンペ病に対する酵素補充療法—早期治療の重要性。第56回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.14
- 51) 田中あけみ、濱崎孝史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基通、加藤剛二、小林良二、加藤俊一。ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について。第56回先天代謝異常学会。仙台、2014.11.15
- 52) 小須賀基通、田鹿牧子、三輪善之、藤巻考一郎、松岡孝、曾我恭司、上村茂、福田冬季子、杉江秀夫、奥山虎之、梅田陽。乳児型ポンペ病に対する酵素補充療法の効果(姉妹例における検討)。第59回日本人類遺伝学会。東京、2014.11.21
- 53) 田中あけみ、濱崎孝史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基通、新理子、加藤剛二、小林良二、澤田智、鈴木康之、石毛美香、麦島秀雄、矢部普正、加藤俊一。ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について。第59回日本人類遺伝学会。東京、2014.11.22
3. その他  
なし

#### G. 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

## Ⅱ. 分担研究報告

研究課題：「ビオプテリン代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究」

分担研究者 新宅 治夫 大阪市立大学大学院教授

## 研究要旨

テトラヒドロビオプテリン（BH4）反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症（BPKU）の4歳未満のBH4治療の安全性と効果を調査し、またBH4欠損症の成人期以後の診療体制についても調査した。BPKU患児では、血清フェニルアラニン値は、治療を4歳前に開始したすべての患者で正常範囲内に維持されており、BH4の副反応も認められなかった。その結果、BPKUに対するBH4治療は4歳未満からの治療でも長期的に有効かつ安全な治療法であることを確認した。

一方BH4欠損症では、早期治療により正常に発達し成人期に達した患者ではその治療費が問題となる。これらのビオプテリン代謝異常症の成人期の診療体制を整備するため、BH4欠損症ではヤール分類でstage3、生活機能障害度2度以上の重症度を評価し、パーキンソン病関連疾患として難病指定を受けることができた。

### A. 研究目的

テトラヒドロビオプテリン（BH4）反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症（BPKU）は、BH4の経口投与により高フェニルアラニン血症の治療ができるため、食事治療の代わりにBH4の内服が認められているが、4歳未満の乳幼児の使用については報告がなくその安全性が十分に確認されていなかった。今回、4歳未満のBPKU患者におけるBH4治療の安全性と効果を調査する目的で、BH4内服治療を行っているBPKU患者の長期予後について調査しその安全性と効果について調査した。

BH4欠損症については成人期の診療体制に関する調査研究を行った。

### B. 研究方法

BH4内服治療を行っている43人のBPKU患者について4歳未満から開始している21人の患者の長期予後について調査し、安全性と効果について4歳以後に開始した20人の患者と比較し検討した。また成人のBH4欠損症の20例について診療体制の調査を行った。

### C. 研究結果

4歳未満でBH4治療を開始した21人の中で、4年以上治療を継続している患者は6人であった。その6人の中で3人は10年以上治療を継続しており、3人の中で最長は16年間治療を継続していた。血清フェニルアラニン（Phe）値は、治療を4歳前に開始したすべての患者で正常範囲内に維持（図）されており、BH4の副反応も認められなかった。

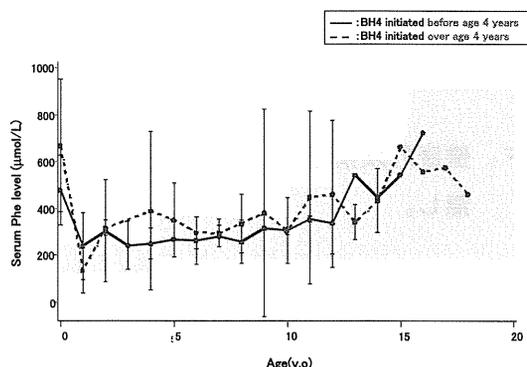


図. BPKU患者のBH4治療の開始時期（4歳前：実線と4歳後：破線）における血清Phe値の経時変化（斜線部分は推奨維持範囲）

またBH4欠損症で成人期に達している20人のなかで、2人はパーキンソン病関連疾患として難病指定を受け、1人は申請中であった。

#### D. 考察

これまでBPKUは4歳まで食事治療を行いそれ以後にBH4治療が推奨されていた。今回4歳未満の血中Phe値をBH4治療群と食事治療群にわけて比較検討した。4歳未満の血中Phe値は、実線で示したBH4治療群は、破線で示した食事治療群に比べて、患者の血中Phe値はより安定しておりコントロールはBH4治療群が食事治療群より良好な経過が認められた(図)。

BH4欠損症の大部分の患者は小児慢性特定疾患の認定期間が終了した後、健康保険で高額医療としての還付を受けていたが、パーキンソン病関連疾患として難病指定を受けることができるため、今後重症度評価を行うことで難病指定を受け生涯治療を継続することが望ましいと考えられる。

#### E. 結論

この研究で日本人BPKU患者において4歳前にBH4治療を開始しても良好な範囲内に血清Phe値を維持することができ、長期的に有効かつ安全な治療法であることを確認した。ピオプテリン代謝異常症は、成人期に移行してもパーキンソン病関連疾患として難病指定を受け、生涯治療を続けることが必要である。

#### F. 健康危険情報

無し。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shintaku H, Ohura T. Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. J Pediatr. 2014;165(6):1241-4.
- 2) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T,

Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. Brain Dev. 2014;36(3):268-71.

- 3) 新宅治夫: 先天性代謝異常症と新しい検査法, 日本栄養士会雑誌 57(12), 887-892(2014)
  - 4) 新宅治夫: 先天代謝異常 アミノ酸代謝異常 カテコールアミン・セロトニン代謝異常、神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-日本臨床、別冊神経症候群III: 615-621(2014)
  - 5) 新宅治夫: 血液/髄液のプテリジン分析: ピンポイント小児医療 タンデムマス・スクリーニングの二次検査、小児内科、46(4): 496-500(2014)
- #### 2. 学会発表
- 1) Shintaku H: Diagnosis and Treatment of Tetrahydrobiopterin (BH4) Deficiency. The 1<sup>st</sup>. Asian Pediatric Inborn Error of Metabolism (APIEM) Seminar (Tokyo) 2014, January 9-11, 2014.
  - 2) Shintaku H: Longterm treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) and neurotransmitter precursors in patients with BH4 deficiency in japan. International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur) Nov. 6-8, 2014.
  - 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 皆川公夫, 新宅治夫: BH4欠損症の2例、第115回日本小児科学会(福岡) 2012. 4. 19-21

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

無し。

##### 2. 実用新案登録

無し。

##### 3. その他

無し

アミノ酸代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する  
調査研究に関する研究

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

先天代謝異常症のような希少難病の場合、患者数把握が重要な課題の一つとなる。医療機関へのアンケート調査では未受診者が把握できず限界がある。私共は次世代シーケンスの応用として、常染色体劣性先天代謝異常症の保因者頻度の推定を試みている。東北メディカル・メガバンク事業で実施されている住民コフォート 1070 名分のゲノム参照パネルを用い、変異予測ソフトによる保因者数を算定している。PKU などのスクリーニング対象疾患で推定し、スクリーニング結果と照合する方法で有効性を検証している。この方法は、我が国の遺伝性希少難病の患者数を把握する有効な一手段となる可能性がある。

A. 研究目的

先天代謝異常症を含む希少難病の診療体制の整備で、初めに問題となるのが患者数把握である。整備すべき診療リソースは、患者数に依存するからである。これまで、患者数の推定には、病院などの診療機関を対象としたアンケート調査が用いられてきた。しかしながら、この方法はアンケート回収率、未受診者が把握できない、などの限界がある。先天代謝異常症においては新生児スクリーニング対象疾患であれば確度の高い患者数を求められるが、非対象疾患では患者数把握は困難である。先天代謝異常症の多くは常染色体劣性遺伝であるため、その保因者頻度が分かると Hardy-Weinberg 法則より罹患者頻度を推定できる。

本研究では、日本人ゲノム参照パネルを利用し、先天代謝異常症の病因となっている遺伝子中に、病的と考えられる変異の各頻度を *in silico* で求める。ここでは病的変異と遺伝子多型との区別が重要であるが、現在一般に利用されている変異効果予測ソフトの作動条件を検討する。本研究は、この検索結果を新生児スクリーニングの結果と比較することで、

保因者頻度推定の至適化を目的とする。

B. 研究方法

① 日本人のゲノム・シーケンス・データ

東北メディカル・メガバンク機構で決定した日本人ボランティア 1070 人の全ゲノム配列は、ゲノム参照パネルが整備されている。平均深度が  $\times 30$  を超えているため、ヘテロ接合体保因者の検出用に十分な質を有する。

② 遺伝子変異の効果予測ソフト

PolyPhen2、SIFT、Mutation Taster など加え、最近発表された、CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) ソフトウェアを用い、種々のパラメーターで予測し、変異リストを出力する。

③ 有用性評価

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH について試行したところ、推定疾患頻度は約 4 万 5 千人に 1 人であった。一方、我が国の新生児スクリーニングにおけるフェニルケトン尿症の頻度は 5 万 3 千人に 1 人と報告されている(山口班報告書による)。

### C. 研究結果

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH について試行したところ、推定疾患頻度は約 4 万 5 千人に 1 人であった。一方、我が国の新生児スクリーニングにおけるフェニルケトン尿症の頻度は 5 万 3 千人に 1 人と報告されている (山口班報告書による)。

### D. 考察

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH 遺伝子の変異は殆どが点変異であり、今回の方法で予測しやすい疾患と考えられる。本法の問題点として、変異の効果予測ソフトの解析結果の信頼性、遺伝子コピー数異常が考慮されていない、稀な疾患の保因者頻度予測では 1000 人程度のデータベースでは不十分、などが挙げられる。

### E. 結論

今後の十分な条件検討が必要であるが、ゲノム参照パネルによる疾患頻度予測は有用と考えられる。

### 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

(予定を含む。)

#### 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

GLUT-1 欠損症患者の重症度分類と生涯にわたる治療法についての問題

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、ケトン食療法による治療が可能な疾患と考えられている。表現型スペクトラムは多彩で、最近の研究ではてんかんの重症度の高い順より乳幼児難治てんかん、症候性ミオクローニー失立発作てんかん、治療抵抗性特発性全般てんかん、部分てんかん、特発性全般てんかんを合併し、運動障害のそれではジストニア、痙性麻痺、失調の組み合わせを伴う複合的な運動障害、運動失調、発作性労作誘発性ジスキネジアを併存する。そのため乳児期発症の典型群のみではなく、稀少病態（早期発症欠神てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺等）にも注意する必要がある。そのため本症の臨床重症度分類を作成するためには軽症例や稀少病態に考慮する必要がある。平成23年度の全国実態調査による日常生活動作の分析では、約15%の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が40%にみられた。生活能力としては、自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある。構語障害は失調性でほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである。認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。総合すると重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例の多くでは社会的不利はありつつも未診断のまま通常の社会生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられた。多くの症例はその中間位に存在する。GLUT-1 DS患者の生涯にわたる治療法の問題として、現時点では、ケトン食療法が標準的な治療で生涯継続する必要があるが、経済的な問題、養育者（特に調理者）の負担、副作用（高脂血症・高尿酸血症など）の問題、TRH療法などの新たな治療法の可能性、キャリアオーバー例に対し全身管理をどの診療科が担うかの問題がある。

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 准教授  
柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科委員  
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

ルコースの中枢神経系への取り込み障害から生じる代謝性脳症で、ケトン食療法が有効な疾患と考えられている[1]。最近までの研究報告をみると本症候群の臨床症状や重症度は当初報告された以上に多彩で軽症例から重症例まで存在することが明らかになってきている[2-5]。2013年度班報告で記載したように我々が行った全国調査では乳児期発症例が圧倒的に多いことは事実ではあるが、一部で特発性てんかんや発作性不随意運動のみで本症の典型群とは異なる臨床症状の患者も認められた。特に家族例においてそのような症例が一部観察された[6]。このような軽症例は神経内科や精神科領域において不随意運動やてんかん、精神遅滞の成人例として診断がつかずに

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(GLUT-1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグ

潜在している可能性もある。軽症例のてんかん発作、不随意運動、学習障害や発達障害に対しても、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うる可能性がある[7]。本症では早期治療により慢性の脳神経系糖欠乏による後遺症が予防されることが理解されれば、乳児期よりの早期診断体制の整備、早期治療が普及することにより障害が最低限に抑制される可能性がある[8]。患者が将来的に様々な程度に生活の自立と就労が可能となれば、患児の生涯にわたる医療と福祉に要する社会経済学的負担が軽減する可能性がある。今回は、我々は GLUT-1DS 患者の重症度分類と生涯にわたる治療法について文献的考察を加え検討した。

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。主任研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、分担研究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）。

## B. 課題の検討

### 1) 治療ガイドラインの改定の方向性

古典的 GLUT-1DS だけでなく、軽症例（軽度の知的障害）や稀少病態（早期発症欠神てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺、棘状赤血球症や口唇状赤血球症を伴う溶血性貧血）の報告が増加している。そのため GLUT-1DS の表現型スペクトラムは、てんかんと運動障害の二つの軸によりその重症度を分類することが可能である。てんかんでは、重症な順より乳幼児難治てんかん、症候性ミオクロニー失立発作てんかん、治療抵抗性特発性全般てんかん、部分てんかん、特発性全般てんかんを合併する[2-5,7]。運動障害のそれではジストニア、痙性麻痺、失調の組み合わせを伴う複合的な運動障害、運動失調、発作性労作誘発性ジスキネジアの順となろう（図 1）。

結論として、初発症状（乳児期早期発症てんかん、異常眼球運動や無呼吸発作）、空腹、運動、体温上昇、

疲労で憎悪する神経学的症状（てんかん、痙性麻痺、小脳失調、ジストニア）とその食事、睡眠、安静での改善、さまざまな一過性の発作性エピソード（運動失調、精神錯乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺、全身麻痺、睡眠障害、ジスキネジア、頭痛、嘔吐）、さらに稀少病態（早期発症欠神てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺）があれば本症を疑い、脳波検査（背景活動周波数・てんかん波）、食事前、あるいはグルコース静注後の変化をみる。そして髄液検査（髄液/血液糖比 < 0.45）にて低髄液糖を確認し、遺伝子検査、グルコース取込試験で確定診断する[8,9]。

### 2) GLUT-1DS の予後

てんかん発作は小児期の重要な所見であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失する傾向が強い。一方、痙性麻痺や運動失調などの運動障害、発作性労作誘発性ジスキネジアや他の発作性症状が、思春期以降に新たに出現したり、小児期から認めていれば悪化したりすることもある。認知機能は一生を通じて固定しており、知的退行はないとされる[10]。

平成 23 年度の全国実態調査より今回 GLUT-1DS 患者の日常生活動作（ADL）について検討した。年齢分布は 3-35 歳で、46 名中 42 名は *SLC2A1* 遺伝子解析、赤血球取込試験で確定診断されていた。本調査における GLUT-1DS 患者の日常生活動作の分析では、約 15% の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が 40% にみられた（図 2）。生活能力としては、自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある。構語障害は失調性でほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである。認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。自閉性に乏しく社会性があり、親しみやすい性格である。総合すると重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例では社会的不利はあるが未診断のまま通常の世界生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられた。古典型（GLUT-1 脳症）の成人期の臨床像は、症例数が限られ検討できなかった。

### 3) 成人期 GLUT-1DS 患者の診療体制についての問題点

小児期に診断され、ケトン食療法が開始された症例が成人期に向かっていくにつれて様々な問題が浮かび上がってきている。(1)ケトン食療法の継続(食費;調理者が母のみ;外出制限;高脂血症・高尿酸血症など)、(2)医療費助成(難病指定なし;ケトン食の保健適応なし、明治 817-B(ケトンフォーミュラ)の無償提供は 20 歳まで)の問題、(3)キャリーオーバー患者の成人診療科への移行の問題(多くの患者で複合的症状がある)、(4)ケトン食未実施軽症例の過食・肥満(生活習慣病)等の問題である。

### 4) 重症度分類について

本症の重症度分類は、他疾患、特に類似の神経変性疾患の中で既存の背髄小脳変性疾患、多系統萎縮症の分類が参考となる。前者では重症度を 5 段階に分け(厚生労働省運動失調症調査研究班による SCD 重症度分類 1992 年)、下肢機能障害では独立歩行可、介助歩行可、常時介助歩行(つたい歩き)、車椅子移動、臥床状態、さらに上肢機能障害の程度(手の使い方の拙劣さ)、会話障害(聞き取りが可能か)も 5 段階に分けている[11]。治療前の本症ではこの分類でⅢ度(中等症)、Ⅳ度(重症)が中心である。日本語版 modified Rankin scale での判定ではグレード 2~5 となり、軽度から重度の ADL 障害を示した[12]。また多系統萎縮症では、バーセルインデックス(基本的生活動作)の 10 項目で採点化しているが[13]、同様に 50 点前後が多い。また重症例では大島の分類が参考となる。重症度分類の参考となる情報については主に社会的不利なく、自立できるのかどうか、本症の病型では固定神経症状も、発作性神経症状も社会生活に不利であり、GLUT-1 脳症(古典型)と軽症あるいは稀少病態例のようにかなりの ADL の違いが存在するなど問題も多い。また精神遅滞に関して精神障害用の診断書の日常生活能力の判定が適用でき、障害等級 1-2 級(手帳 1-2 級、障害基礎年金 1-2 級)が多いと考えられる。

### 5) GLUT-1DS 患者の生涯にわたる治療法の問題

脳のグルコースの利用は、胎生期・出生時には低く、出生後に増加、3 歳頃をピークに高めで維持し、10 歳代に入り減少するとされるが、臨床症状発現のリスクは胎児期や新生児期には少なく、遅れて乳幼児期以降に高まる。そのため治療の工夫として下記のような治療法の工夫がなされている。

(1) 年齢に合わせたケトン食の選択:ケトン食の方法として図 3 のような長期摂食が可能なケトン食が推奨されている。

(2) GLUT-1DS に対する TRH(プロチレリン)療法の試み:我々は、典型 2 例と軽症典型 2 例に対し、TRH 0.05mg/kg(最大 2mg/回)を 1 日 1 回連日滴静注、1クール(2 週間)施行。静注 TRH 療法終了後、典型 2 例は 1~2 か月間、軽症典型 2 例は退院後も効果が持続した。経口 TRH(タルチレリン)療法を開始した典型 2 例と軽症典型 2 例では現在も効果は持続している。この軽症典型 1 例で、糖質摂取量を増量し、現在はケトン食療法なしで生活に支障はない。

しかしながら GLUT-1DS 患者の生涯にわたる治療法の問題として、現時点では、ケトン食療法が標準的な治療で生涯継続する必要があるが、経済的な問題、養育者(特に調理者)の負担、副作用(高脂血症・高尿酸血症など)の問題がある。TRH 療法は、軽症例ではケトン食療法に依存しなくてもすむ可能性があるし、典型例においてはケトン食の軽減化がはかれる可能性がある。また成人診療科ではケトン食に精通していないため、キャリーオーバー例に対し全身管理をどこが担うかの問題がでてきている。

### D. 考察

トランスporter異常症である GLUT-1DS では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。早期診断として、乳児期の異常眼球運動、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)、筋緊張低下、発達遅滞などの併存が重要であり、早期に髄液検査を行い髄液糖/血糖比 $<0.45$ であれば *SLC2A1* (*GLUT1*) 遺伝子検査とケトン食治療導入を行うのがよいとされる[8]。しかしながら最近の研究では、表現型スペクト

ラムが多彩で、てんかんでは、乳幼児難治てんかん、症候性ミオクロニー失立発作てんかん、治療抵抗性特発性全般てんかん、部分てんかん、特発性全般てんかんと多彩なてんかん症候群の表現形をとり、運動障害では重度の順よりジストニア、痙性麻痺、失調の組み合わせを伴う複合的な運動障害、運動失調、発作性労作誘発性ジスキネジアを併存するとされている[2]。また多くの稀少病態（早期発症欠伸てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺）等にも注目する必要がある[14-16]。本症の重症度分類に関しては、平成 23 年度の全国実態調査による日常生活動作の分析では、約 15%の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が 40%にみられたように臨床予後にも幅がある。生活能力としては、自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある。構語障害は失調性ではほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである。認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。総合すると重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例においては、社会的不利は存在しつつも未診断のまま通常の社会生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられ、多くはその中間にあたる重症度と考えられる。これらの臨床予後に関して早期のケトン食療法導入が予後を改善する可能性があり、その早期発見、早期治療を徹底させる必要がある。

今後の GLUT-1 DS 患者の生涯にわたる治療法の問題として、現時点では、ケトン食療法が標準的な治療で生涯継続する必要があるが[17]、経済的な問題、養育者（特に調理者）の負担、副作用（高脂血症・高尿酸血症など）の問題がある。新たな治療法として今回 TRH 療法を試みたが、中、軽症例に対しては今後、治療法の選択肢になろう。成人期の問題点として先天性代謝異常症一般にも当てはまることであるが稀少代謝異常症の全身管理を小児科より成人科に移行することの困難性もあり、どのように移行を進めていくか課題も多い。

文献

- [1] De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991; 325: 703-9.
- [2] Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, et al: Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology.*2010; 75: 432-440.
- [3] Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; 53: 1503-10.
- [4] Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012; 72: 807-15.
- [5] Striano P, Weber YG, Toliat MR, Schubert J, Leu C, Chaimana R, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2012; 78: 557-62.
- [6] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev* [Epub ahead of print] 2014.
- [7] Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Lefterink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010; 133: 655-70.
- [8] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-7.
- [9] Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Gobbi G. Glut1 deficiency: when to suspect and how to diagnose? *Eur J Paediatr Neurol.* 2012; 16: 3-9.

[10] Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al: GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol*. 2014; 261: 589-599.

[11] 平山恵造. 厚生省運動失調症調査研究班平成3年度研究報告書 1992, 1-5.

[12] 篠原幸人, 峰松一夫, 天野隆弘, 大橋靖雄. mRS 信頼性研究グループ. modified Rankin Scale の信頼性に関する研究-日本語版判定基準書および問診表の紹介. *脳卒中*. 2007; 29: 6-13.

[13] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965; 14: 61-5.

[14] Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012; 53: e204-7.

[15] Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, Della Giustina E, Buti D, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol*. 2011; 68: 1152-5.

[16] Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-44.

[17] Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53: 658-63.

## 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] 塩田 睦記, 小国 弘量. 【けいれん・意識障害】ピンポイント小児医療 けいれんに関する知識 てんかん重積(けいれん重積)状態とけいれん群発 *小児内科* 2014; 46: 1221-1225

[2] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 先天代謝異常 膜輸送系の異常 グルコーストランスポーター1 欠損症候群 *日本臨床(別冊神経症候群 III)* 2014: 823-826.

[3] 伊藤 進, 小国 弘量. 【てんかん-基礎・臨床研究の最新知見-】 てんかんの治療 小児てんかんの治療 *日本臨床* 2014; 72: 845-852

[4] 伊藤 進, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 自己免疫性疾患 その他の炎症性疾患 免疫介在性脳炎 Rasmussen脳炎 *日本臨床(別冊神経症候群 II)* 2014: 728-731.

[5] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev* [Epub ahead of print] 2014

[6] Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev* [Epub ahead of print] 2014

[7] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev*. [Epub ahead of print] 2014.

[8] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群 VI (第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症候群. 別冊 *日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31*. 2014: 464-467.

[9] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群Ⅲ (第2版) -その他の神経疾患を含めて-先天代謝異常症-】 別冊 *日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28*, 2014:823-826.

[10] 小国 弘量. 【神経症候群 VI (第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー (失立) 脱力発作 てんかん. 別冊 *日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31*. 2014: 122-125.

## 2.学会発表（抄録）

- [1] 小国弘量. 診断、治療に苦慮する小児てんかんのマネジメント (ACTH、ケトン食).  
第 70 回東海てんかん集談会、2014 年 2 月 1 日 グランドホテル浜松 2F「飛鳥」
- [2] 小国弘量. 小児てんかんの薬物治療-レベチラセタムを中心に- Living with Neurological Disorders.  
ホテル阪急インターナショナル 4F「月華」 平成 26 年 6 月 4 日
- [3] 小国弘量. 小児科医から見た治療連携の必要性 関東てんかん治療フォーラム、会場：御茶ノ水の山の上ホテル 7 月 14 日（月）19 時～
- [4] 小国弘量. てんかん発作とその診かた.  
第 24 回日本小児看護科学会共催セミナー  
2014 年 7 月 21 日 タワーホール舟堀
- [5] 小国弘量. 若年性ミオクロニーてんかん ラジオ NIKKEI「医学講座」  
2014 年 7 月 23 日収録
- [6] 小国弘量. てんかん性脳症の診断と治療を巡って. 第 10 回日本てんかん学会近畿地方会特別後援、  
2014 年 8 月 2 日（土）大阪大学中之島センター
- [7] 小国弘量. てんかん症候群と臨床神経生理学の昔、今、将来。 第 487 回日本てんかん学会会長講

演。てんかん研究 2014 ; 32 : 123.

- [8] Hirokazu Oguni. Clinical and EEG evolution of Rasmussen's encephalitis. Preongress symposium: Update of Rasmussen syndrome  
第 48 回日本てんかん学会プレコングレス  
てんかん研究 2014 ; 32 : 133.
- [9] 伊藤康, 小國弘量など. グルコーストランスポーター1 欠損症症候群 4 例に対する TRH 療法の検討. 第 56 回日本小児神経学会学術集会. 2014 年 5 月 29 日. 浜松.
- [10] 伊藤康, 小國弘量. グルコーストランスポーター1 欠損症 46 例の日常生活動作について. 第 40 回日本重症心身障害学会学術集会. 2014 年 9 月 27 日. 京都.

## 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. GLUT-1欠損症の表現型スペクトラム

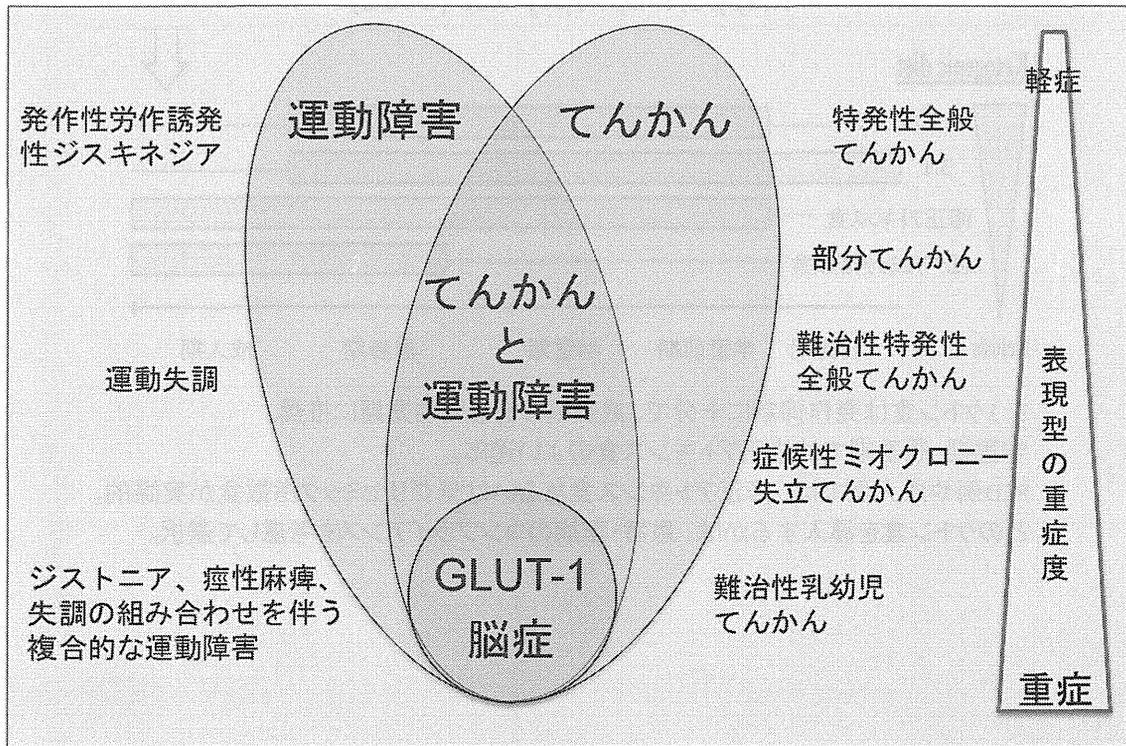


図2. GLUT-1欠損症患者の日常生活動作 (ADL)

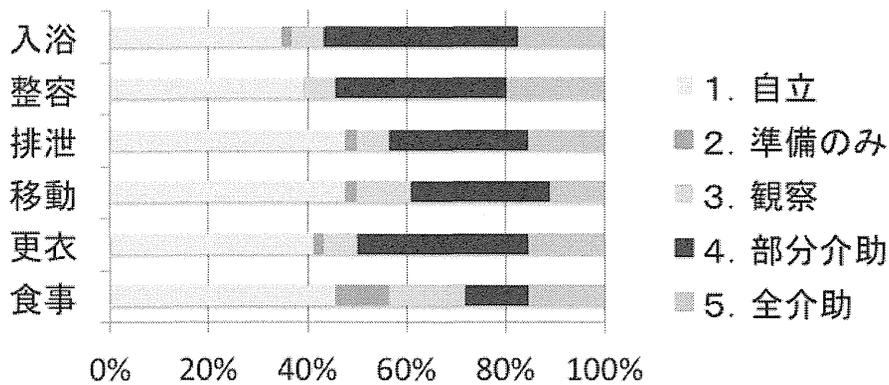
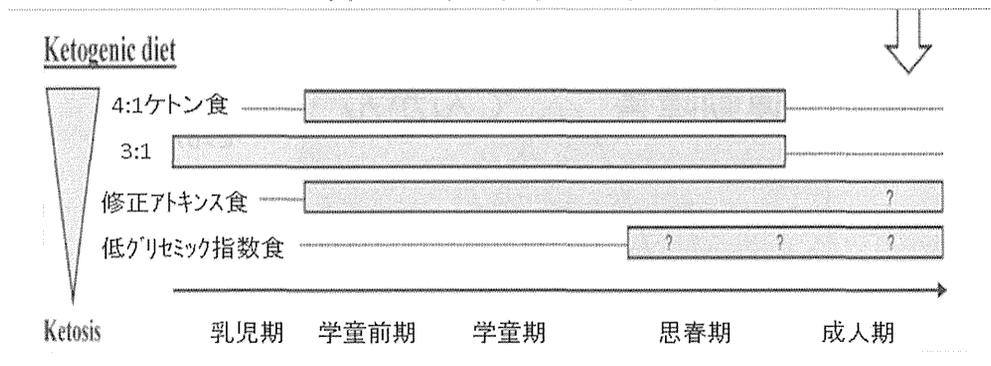


図3. GLUT-1欠損症の年齢別食事療法

Klepper: *Epilepsy Res* (2011)



3:1ケトン食は発作抑制に十分で、成長期にある乳幼児期に推奨。  
学童期・思春期では修正アトキンス食のよい適応。  
PED例や成人例では、修正アトキンス食あるいは低グリセミック指数食が実際の。  
どのケトン食を導入するかは、患者・家族のコンプライアンスも考慮して選択。

分担研究課題：シトリン欠損症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

## シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）：重症例の検討

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師、仙台市立病院）

### 研究要旨

乳児期に生体肝移植を行った重症 NICCD の臨床経過をまとめた。3 症例とも新生児スクリーニングは正常であった。症例 1, 2 は精密検査時期が遅く、月齢はそれぞれ 7 か月、9 か月であった。入院時の肝機能は著しく低下しており、その後急速に肝不全へと進行した。症例 3 はサイトメガロウイルス感染も合併しており、早期（6 か月）の肝移植が必要であった。NICCD の重症化を防ぐためには早期治療介入が有効であると考えられる。

### 研究協力者

坂本 修（東北大学小児病態学分野准教授）

### A. 研究目的

シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（以下 NICCD）の多くは 1 歳までに肝機能、胆汁うっ滞は改善し、予後良好な疾患であると考えられていた。しかし、一部に 1 歳までに肝不全に進行し、生体肝移植を施行された症例が報告されている。今回、重症化の要因を探るべく、報告のあった 3 症例についてその特徴・経過をまとめた。

### B. 研究方法

文献検索により、肝不全に陥った NICCD 症例を収集し、その特徴をまとめた。

（倫理面への配慮）該当なし。

### C. 研究結果

報告のあった 3 症例の周産歴、主訴を表 1 にまとめた。次に精密検査のために入院した時期の生化学的検査データを表 2 に、アミノ酸分析結果を表 3 にまとめた。最後に治療内容、臨床診断を表 4 に示した。

周産歴は症例 3 が低出生体重であったこと以外、特記すべきことなし。新生児マススクリーニング

（NBS）は全例正常であった。症例 1 は生後 1 か月より体重増加不良、2 か月に黄疸、肝障害を指摘され、改善しないため 7 か月に入院となった。症例 2 は 1 か月以降体重増加が著しく、9 か月時に体重 11.2kg、腹部膨満、黄疸を指摘され入院。症例 3 は 3 か月に黄疸を指摘され、胆道閉鎖疑いで入院となっている。

生化学的検査では 3 症例とも胆汁うっ滞、肝障害、低血糖、凝固能低下、AFP 上昇が認められ、尿中有機酸分析ではチロシン代謝産物の p-ヒドロキシフェニル乳酸等が著増していた。症例 1, 2 では遺伝性チロジン血症 1 型に特異的なサクニルアセトンが測定されたが、増加は認めなかった。

入院後、3 症例とも肝不全に進行し、アミノ酸・尿有機酸分析よりチロジン血症と診断され、それぞれ 10 か月、12 か月、6 か月で生体肝移植が施行された。肝組織所見は肝硬変、線維化、脂肪変性、胆汁うっ滞が特徴であった。

### D. 考察

NICCD75 例の臨床像のまとめでは、40%が NBS 陽性を契機に 1 か月以内に受診し、胆汁うっ滞、肝障害が明らかとなり、最終的にシトリン欠損症と診断されている。一方、残り 60%の NBS 正常例は、生後 2～5 か月の間に黄疸、灰白色便、体

重増加不良を主訴に受診することがほとんどである。すなわち、NICCD の臨床型は新生児期早期より発症し、NBS が陽性となる新生児型と乳児期以降に発症し、黄疸、体重増加不良などを主訴に受診する乳児型および未発症型の 3 型に大別されることが考えられる。今回生体肝移植に至った重症例はいずれも NBS は正常であったことは興味深い。新生児型は早期に受診し肝障害、胆汁うっ滞に気付かれ、治療介入がなされるため重症化しない可能性がある。症例 1, 2 が精密検査になったのはそれぞれ 7 か月、9 ヶ月と遅く、この間に肝硬変に進行したものと考えられる。症例 3 は 4 か月で肝不全に陥っており、他の 2 症例と比べ進行が急速であった。その理由としてサイトメガロウイルス感染症の影響は否定できない。また、急変時に全身管理目的に中心静脈ラインが使用されているが、高濃度ブドウ糖投与による影響については検討されていない。

3 症例の生体肝移植時の臨床診断名はチロジン血症であった。何れの症例も血中チロジンの軽度～中等度の上昇、チロジン代謝産物の尿 p-ヒドロキシフェニル乳酸、p-ヒドロキシフェニルピルビン酸の増加が認められていた。しかし、症例 1, 2 で測定したサクシニルアセトンは陰性であり、チロジン血症型であった可能性は低い。肝障害による二次的変化と考えられる。

## E. 結論

NICCD の重症化を防ぐためには早期治療介入が有効である。新生児期～乳児期の原因不明の胆汁うっ滞症、肝障害に遭遇した場合は、NICCD を念頭に入れ、鑑別診断を行うべきである。

## [参考文献]

- 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

- Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). J Hum Genet. 47:333-341, 2002
- Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts. Mol Genet Metab. 100 Suppl 1:S59-64, 2010
- 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
- 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
- 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

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

大浦敏博. シトリン欠損症 (NICCD, CTLN2). 小児科診療 77 巻、増刊号. 小児の治療指針: 519-521 頁、2014 年

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 : 遺伝子型、周産歴、初診時年齢

| Case (YOB)  | Case 1 (1998)                  | Case 2 (1998)                | Case 3 (2000)           |
|-------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| 遺伝子型        | I/II                           | II/XIX                       | I/II                    |
| 周産歴         | 39 週、3114g                     | 41 週、3150g                   | 38 週、2530g              |
| NBS         | 正常                             | 正常                           | 正常                      |
| 初診時年齢       | 2 か月                           | 9 か月                         | 3 か月                    |
| 主訴          | 体重増加不良<br>黄疸、肝障害               | 黄疸、肝脾腫<br>腹部膨満               | 黄疸<br>胆道閉鎖疑い            |
| 入院時月齢<br>現症 | 7 か月<br>黄疸、肝脾腫<br>肝 2.5、脾 5 cm | 9 か月<br>黄疸、肝脾腫<br>肝 5、脾 3 cm | 4 か月<br>黄疸、肝脾腫<br>浮腫、腹水 |

YOB, Year of Birth; NBS, 新生児マススクリーニング

I, c.851delGTAT; II, c.1018+1G>A, XIX, g.IVS16ins3kb

表 2 : 精査時の生化学的検査所見

| Case (age)     | Case 1 (7M) | Case 2 (9M) | Case 3 (4M) |
|----------------|-------------|-------------|-------------|
| T. Bil (mg/dl) | 5.9         | 6.45        | 10.6        |
| D. Bil (mg/dl) | 3.2         | 4.39        | 4.8         |
| AST (IU/l)     | 191         | 227         | 94          |
| ALT (IU/l)     | 78          | 69          | 20          |
| -GTP (IU/l)    | 292         | 78          | 129         |
| TP (g/dl)      | 6.0         | 7.9         | 5.4         |
| TBA (nmol/ml)  | 88.3        | 156         | 370         |
| FBS (mg/dl)    | 21          | 32          |             |
| PT (%)         | 28.6        | 24          | 29          |
| APTT (sec)     | 68.5        | 54.1        | 71          |
| AFP (ng/ml)    | 207,000     | 65880       | 49097       |
| U-PHPLA        | ++          | ++          | ++          |
| U-SA           | 陰性          | 陰性          | ND          |
| その他            |             |             | CMV (+)     |

U-PHPLA, 尿中 p-ヒドロキシフェニル乳酸

U-SA, 尿中サクシニルアセトン; CMV, サイトメガロウイルス

表 3 : 精査時の血中アミノ酸分析 (mg/dl)

| Case (age)    | Case 1 (7M) | Case 2 (9M) | Case 3 (4M) | Ref       |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| Threonine     | 3.5         | 4.17        | 11.3        | 0.78~1.82 |
| Serine        | 1.47        | —           | 5.71        | 1.14~2.18 |
| Citrulline    | 1.52        | 8.09        | 19.0        | 0.09~0.65 |
| Methionine    | 3.67        | 14.9        | 2.60        | 0.20~0.48 |
| Tyrosine      | 3.31        | 9.78        | 6.70        | 0.62~1.70 |
| Phenylalanine | 0.93        | 4.08        | 1.69        | 0.69~1.85 |
| Lysine        | 2.85        | 10.1        | —           | 1.49~2.97 |
| Arginine      | 2.06        | 5.99        | 7.79        | 0.49~1.72 |

表 4 : 治療内容、最終臨床診断

|      | Case 1  | Case 2                               | Case 3   |
|------|---|--------------------------------------|--|
| 治療内容 | Phe/Tyr 除去粉乳<br>MCT ミルク<br>FFP<br>赤血球濃厚液輸血<br>生体肝移植 (10M) | Phe/Tyr 除去粉乳<br>ニチシノン<br>生体肝移植 (12M) | FFP, Ganciclovir<br>GI 療法、PE, IVH<br>Phe/Tyr 除去粉乳<br>へパン ED <sup>®</sup><br>生体肝移植 (6M) |
| 臨床診断 | チロジン血症  | チロジン血症                               | チロジン血症   |

MCT, 中鎖脂肪酸 ; FFP, 新鮮凍結血漿 ; GI, グルカゴン-インスリン  
PE, 血漿交換 ; IVH, 経静脈的高カロリー輸液