

ウイルソン病について昨年の診療ガイドライン案を相互査読してブラッシュアップを行った。そのガイドライン案は各研究分担者の確認も経て、学会の先天代謝異常学会診断基準、診療ガイドライン委員会を経て、学会承認を得る予定である。

## 2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

1) ガイドライン：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。

2) 日本における先天性ケトン体代謝異常症の現状：論文発表1、学会発表1、5、7に示すように、これまで日本で見つかっていなかった、そしてケトン体代謝異常症の $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症との鑑別に非常に重要なHSD10病(2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase 欠損症)が3例同定された。また日本ではじめてのミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症患者も発見することが出来た。今後これらの疾患についても十分に注意して行く必要がある。

## D. 考察

タンデムマスによる新生児スクリーニングが全国で開始され、これらの対象疾患の学会認定の診断基準の策定に続き、診療ガイドライン策定を行った。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。

## E. 結論

学会認定診療ガイドライン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

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. **Fukao T**, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y. The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 59:609-14, 2014

2. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, **Fukao T**, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev* in press.

3. **Fukao T**, Mitchell G, Saas JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y: Ketone body metabolism and its defects. *J Inherited Metab Dis* 2014 Jul;37(4):541-51

### 2. 学会発表

1. 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

2. **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

3. **Fukao T**: Clinical Importance of ketone body metabolism and its defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism and 3rd National Conference of ISIAM, Sep 19-21, Hyderabad(India), 2014

4. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. **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

## 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

## 患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究

研究分担者 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

本研究は、新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けて、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-Bank）の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。登録患者数は700名以上、疾患数は40疾患以上であった。登録情報の研究利用は学会報告が3件であった。また、第3回患者会フォーラムを開催し、関連患者会との連携を構築、患者登録を促し登録者へのフィードバックとして情報提供を行った。今後は、さらに登録数を増やす方策と登録情報の研究への利用について検討する。

### 研究協力者

徐 朱玟（（独）国立成育医療研究センター 臨床検査部）  
二階堂 麻莉（（独）国立成育医療研究センター研究所 バイオバンク バイオリソース倫理室）

### A. 研究目的

先行研究で確立した先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-bank）は、現在日本先天代謝異常学会の患者登録委員会が運用主体となり継続している。この登録制度は、患者本人あるいは保護者が自ら登録を行う自己登録制度であり、匿名化のプロセスがない実名による登録を前提としている。さらに、患者家族会の全面的な協力を得て登録事業を進めている。

本研究の目的は、新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けて、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-bank）の登録状況と各種研究等への利活用状況を把握し、登録数を増やす方策と登録情報の研究への利用について検討することである。

### B. 研究方法

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-bank）の登録状況を疾患別に調査・集計した。また、登録情報を用いた研究を学会や論文発表から検索した。さらに、第3回患者会フォーラムを開催し、MC-Bank登録情報の解析結果を報告した。

### C. 研究結果

#### (1) 先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-bank）の登録状況について

MC-Bankは、2014年10月までに18疾患（郡）に対し687件の登録があった。JaSMInは、2014年10月までに約40疾患に対し713件の登録があった。疾患別登録数を表1、表2に示す。

表1. MC-Bank 疾患別登録数(2014年10月集計)

疾患名(群)	登録数
ファブリー病	54
glut1異常症	20
GM1-ガングリオシドーシス	2
GM2-ガングリオシドーシス	5
ゴーシェ病	29
副腎白質ジストロフィー	29
フェニルケトン尿症	104
ウイルソン病	142
クラッペ病	8
異染性白質ジストロフィー	10
シトリン欠損症	40
尿素サイクル異常症	44
ニーマンピック病C型	9
有機酸血症	43
脂肪酸代謝異常症	15
ポンペ病	26
ムコ多糖症	104
小児神経伝達物質病	3
合計	687

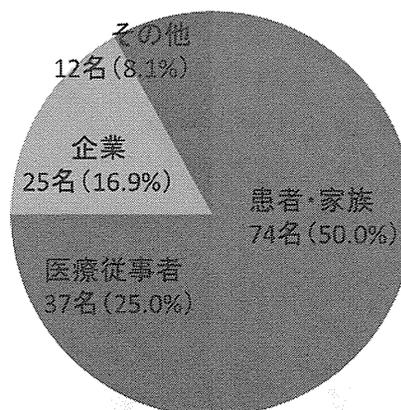
表 2. JaSMIn 疾患別登録数(2014 年 10 月集計)

疾患郡	疾患名	登録数
尿素サイクル異常症	アルギニンコハク酸尿症	7
	OTC欠損症	30
	シトルリン血症	11
	シトルリン欠損症	52
	NAGS欠損症	1
アミノ酸代謝異常症	CPS1欠損症	3
	フェニルケトン尿症	93
	BH4欠損症	2
	ホモシチン尿症	6
	メーブルシロップ尿症	6
ペルオキシゾーム病	OAT欠損症	2
	副腎白質ジストロフィー	32
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症	6
	メチルマロン酸血症	26
	プロピオン酸血症	13
	イソ吉草酸血症	2
	L-2-ヒドロクシグルタル酸尿症	1
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	1
脂肪酸代謝異常症	3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症	4
	VLCAD	3
	MCAD	2
	CPT欠損症	3
	TFP欠損症/LCHAD	1
ライゾゾーム病	ムコ多糖症	76
	ムコリポドーシス	4
	Pompe病	29
	Fabry病	37
	ニーマンピック病C型	8
	Gaucher病	28
	GM1,GM2ガングリオシドーシス	9
	異染性白質ジストロフィー	12
	ガラクトシアリドーシス	1
	クラッペ病	1
	糖質代謝異常症	glut-1欠損症
糖原病(Pompe病以外)	23	
金属代謝異常症	Menkes病	5
	Wilson病	75
ミトコンドリア病	Leigh脳症、MELAS、PDHC異常症の他	84
その他	診断名未確定	2
合計		713

ーラム]を開催した。

患者家族、専門医、研究者、企業等から 148 名が参加し、そのうち「患者・患者」が 74 名(50.0%)と一番多かった(図 1)。その他は、スタッフ、ボランティア、所属不明である。

図 1. フォーラム参加者数



患者会フォーラムでは、MC-Bank 登録情報の解析結果をポスター形式で発表し、診断、治療といった医学的なトピックのみならず、日常生活、就学・就労、患者会活動など幅広いテーマについて参加者同士で自由に話し合えるラウンドテーブルディスカッションを行った。また、フォーラムの継続と参加者へのフィードバックを目的に、参加者にはアンケートを実施した。全参加者 148 名のうちアンケート回答者は 68 名(45.9%)であった。フォーラムで一番興味があった演題としては、「患者登録制度」と「登録制度を利用した新規薬物研究の取り組み」の回答が一番多く、登録とその情報の利用に関する患者家族の関心が非常に高いことが分かる(図 2)。次回の患者会フォーラムで取り上げてほしいテーマについては、「最新治療に関する情報」と「研究や治療に関する国内および海外の情報」の回答が一番多く、このような患者のニーズに応えるため、患者会フォーラムは最新の治療や研究に関する情報を直接患者家族に提供できる場として活用できると思われる(図 3)。特に、ラウンドテーブルディスカッションについての意見、感想の記載が多く、主な内容を表 3 に示す。

本フォーラムのポスターを別紙に添付する。

(2) 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn & MC-bank) の登録情報を用いた研究・報告状況

登録制度の構築と運用、MC-Bank 登録情報の解析結果について、本年度 3 件の学会発表が実施された。また、JaSMIn 登録患者リストを利用した研究計画が本研究事業の中でも来年度実施される予定である。

(3) 先天代謝異常症患者会フォーラムの開催

本研究では、希少疾患を対象とする登録制度の必要性と現状について広く伝え、登録を促すと同時に、関連患者会との連携を構築、登録者への情報提供の場として「第 3 回先天代謝異常症患者会フォ

図 2. 一番興味があった演題(複数選択)

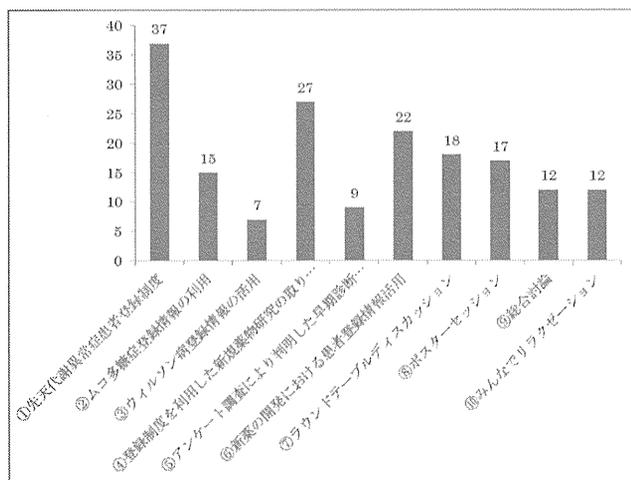
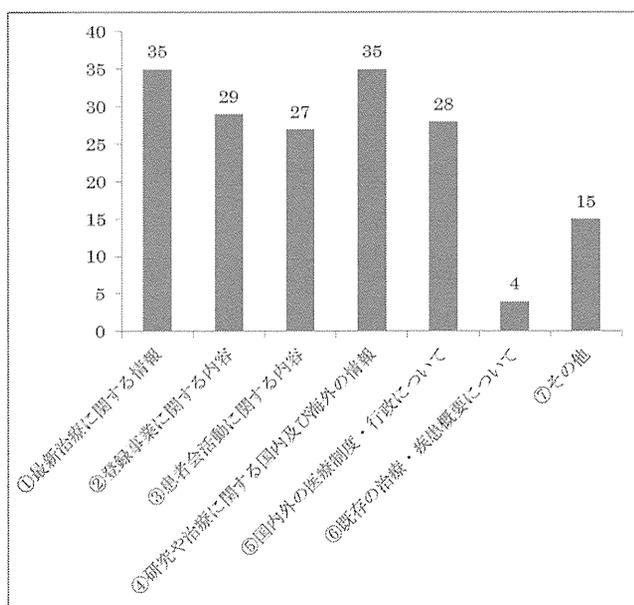


図 3. 次回取り上げてほしいテーマ(複数選択)



#### D. 考察

日本先天代謝異常学会が主導する先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn & MC-bank)は、登録患者数が 700 名を超えている。短期間でこれだけの登録数を獲得できた背景には、多数の患者会の協力が必要不可欠であった。

また、患者会フォーラムに参加した患者・家族は、患者家族と医療従事者、研究者、企業等の先天代謝異常症に係る者同士が、治療と診療体制の向上を目指し、情報交換とコミュニケーションの場として、このような機会を多く望んでいた。一生病気と付き合いがなければならぬ患者の生涯にわたるフォローアップ体制を作るためには、患者と医療側でより強い協力関係が必要であり、患

表 3. ラウンドテーブルディスカッションについての意見・感想(抜粋)

患者・家族
<ul style="list-style-type: none"> <li>日頃悩んでいた事が少し解消できた。一步勇気を持って行動してみようと思えるような助言をもらった。</li> <li>指定テーブル制はユニークな取組みであったと思います。どこでだれと話してよいかわからない人も多いため、よい出会いの場になります。</li> <li>同じ食事療法でもいろいろな制限や苦勞があるんだと思いました。他の病気への知識がある親御さんもいて驚きました。別の病気の知識を得ることで、自分の子供のためにもなると感じました。</li> <li>医師側、薬品会社側、他の難病の会の方のお話が聞けて情報が広がりました。</li> <li>患者家族が困っていること、不便なこと、要望(製薬会社へ)等、たくさん話せました。このような場がないと、意見を言うこともなく、情報もはいつてこないの、とても有意義な場となりました。</li> <li>情報開示、交換は出来るが、もう一步先に進んでいけないのがもどかしい。けれど、何かきっかけとなることは良い場であったと思う。</li> </ul>
医療者
<ul style="list-style-type: none"> <li>様々な立場の方とお話が出来てとても有意義な時間でした。</li> <li>小慢と難病の登録システムの統一をぜひ実現してほしい。</li> </ul>
企業
<ul style="list-style-type: none"> <li>PKU患者のお母さんとお話しする事が出来、ご家族は非常に多くの知識を持ち(自ら勉強し)新しい情報を必要としている事がわかりました。今後も高い使命感を持ち、従事しようと思えました。</li> <li>患者さんと直接話す機会がありました。ありがとうございました。企業は自社に関連する疾患以外の患者会に対してどのようにあるべきか、考え始めるきっかけとなりました。</li> </ul>

者会と共同で行った本登録制度(JaSMIn & MC-bank)は、非常に重要な役割を担っている。

さらに、本登録制度(JaSMIn & MC-bank)は、患者あるいはその保護者が、個人を特定できる情報と疾患の臨床情報とともに登録するシステムである。登録の際に、氏名・住所などの個人を特定できる情報が、患者登録委員会の委員に共有されることについての同意を患者あるいはその保護者から得ているため、研究者は、先天代謝異常症患者を対象とした調査研究などを効率よく行うことができる。今後は、登録数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討する必要がある。

## E. 結論

本研究により先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn & MC-bank)の研究利用における重要性と有用性を示唆する結果が得られた。今後は、登録数をより増やし登録情報を研究等へ有効に活用する方策を検討する必要がある。

## F. 健康危険情報

「特になし」

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) The complete type of pachydermoperiostosis: A novel nonsense mutation p.E141\* of the SLCO2A1 gene. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Kosaki K, Ogo A, Yamada T, Miyasaka M, Matsuoka K, Hirakiyama A, Okuyama T, Matsuda M, Nakabayashi K, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. *J Dermatol Sci*. 2014;75:193-195.
- 2) CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. *Mol Genet Metab*. 2014;112:154-159.
- 3) The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S. *Genet Med*. 2014;16:159-165.
- 4) The novel SLCO2A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. 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. *Br J Dermatol*. 2014;170:1187-1189.
- 5) Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy Y, Fietz M, Fu A, Jin D, Kim OH, Kosuga M, Kwun Y, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Nov 30;9(1):192.

### 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

- 3) 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
- 4) 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 64<sup>th</sup> Annual Meeting. San Diego, USA. 2014.10.19
- 5) ○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
- 6) ○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
- 7) ○清水教一、小川絢子、三嶋典子、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
- 8) 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
- 9) 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II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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患政策研究事業)）  
分担研究報告書

- 13) 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
- 14) 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

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

「該当なし」

第3回

# 先天代謝異常症 患者会フォーラム

お互いの状況を知り合い、より良い未来に向けて手をつなぎましょう

2014.11.9(日)

10:00～16:00



【第1～2部】10:10～12:10

- 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn』
- 登録情報の利用(ムコ多糖症/Wilson病/尿素サイクル異常症/Fabry病/副腎白質ジストロフィー)
- 海外での新薬開発における患者登録情報の利用と患者会の役割

【意見交換会】12:20～13:50

- ラウンドテーブルディスカッション  
昼食をいただきながら、テーブルごとに決められたテーマについて、参加者同士で意見を交換します。

【第3部】14:00～14:50

- ポスターセッション  
先天代謝異常症臨床情報/バンク『(旧)MC-Bank』解析結果を各担当者がポスターの前で報告します。  
報告対象疾患: 計17疾患(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/有機酸代謝異常症/Krabbe病/異染性白質ジストロフィー/ニーマンピック病C型/glut-1欠損症/Wilson病/Gaucher病/GM1,GM2-ガングリオシドーシス/フェニルケトン尿症/小児神経伝達物質病/シトリン欠損症/脂肪酸代謝異常症)

【第4部】15:00～15:50

- 総合討論 & みんなでリラクゼーション  
\*本プログラムは当日の都合により変更される可能性があります。ご了承ください。

会場参加  
要事前申し込み

先着200名/参加費1000円



日本先天代謝異常学会ホームページ [http://jsimd.net/JaSMIn\\_MC-Bank.html](http://jsimd.net/JaSMIn_MC-Bank.html)

事前参加  
申し込み  
方法

- ①【参加申込書】に必要事項を記入し、先天代謝異常症患者会フォーラム事務局にお送りください。(メール/FAX/郵送、どちらでも可能)
- ②会場参加/インターネット参加、どちらも【参加申込書】による事前登録が必要です。
- ③【参加申込書】は、先天代謝異常症患者会フォーラム事務局または日本先天代謝異常学会ホームページ(上記)から入手可能です。
- ④参加登録の締め切りは10月末日までです。

先天代謝異常症患者会フォーラム事務局

担当: 徐 朱玖(そしゅひゆん)

二階堂 麻莉(にかいどう まり)

(株)国立成育医療研究センター 臨床検査部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 (内線 7736)

FAX: 03-6734-1946

E-mail: jasmin-mcbank@ncchd.go.jp

主催: 患者会フォーラム実行委員会

共催: 成育医療研究開発費「成育希少疾患の症例登録と遺伝学的診断に関する研究」(研究代表者: 深見真紀)

厚生労働科学研究委託業務難治性疾患等克服研究事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン改訂、診療の質を高めるための研究」(研究代表者: 深尾敏幸)

厚生労働科学研究委託業務難治性疾患等克服研究事業「ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究」(研究代表者: 村山圭)

成育代謝異常症研究会 (代表世話人: 奥山虎之)

## 成人期の医療体制の整備に関する調査研究

研究分担者 羽田 明 （千葉大学大学院医学研究院環境健康科学講座公衆衛生学 教授）

研究協力者 小原玲子 （千葉大学大学院医学研究院 修士課程）

### 研究要旨

先天代謝異常症を含む先天異常患者の多くは、出生直後から様々な医療を要する状態にあり、これに対応するため、多様な診療科が関わる必要がある。その後の長いライフコースにおいて医療のみならず、教育あるいは療育、主に行政を介した福祉、就職支援などの包括的支援体制を構築することは、わが国を成熟した国家として位置づける為には必要不可欠である。本研究では診断することの意義、複数の診療科の連携体制のあり方、成人期の医療体制を含む包括的支援体制に関して考察する。今回は前者の診断に関して、診断未確定の患児をもつ親への調査により、診断確定へのニーズを調査した。その結果、治療などにつながる可能性がほとんどないと考えられる場合でも、ニーズが極めて高い事が明らかになった。この事実は、わが国において、最新の網羅的解析を含めた、全国レベルの診断体制構築が求められている事を示唆している。

### A. 研究目的

わが国では、先天代謝異常スクリーニング、陽性例の診断、治療などに関する医療体制は、全国の拠点となる施設を中心に確立し、医療レベルの標準化、均てん化も達成できていると考えられる。しかし、本研究班に課せられた課題である「新しいスクリーニングおよび診断技術への対応」と「生涯にわたる診療体制の確立」へ向けて解決すべき点が多い。本研究ではこの中から、遺伝子レベルでの確定診断に関する有用性、小児期から成人期にかけて医療を含む包括的支援体制に関するあり方について検討することが目的であるが、今回は前者についての報告とする。

### B. 研究方法

1. 診療現場での聞き取りとアンケート調査  
確定診断をすることの意義を検討するた

めに、診断が未確定である児の保護者に対する聞き取り調査とアンケートを実施した。実施対象は本分担研究者が担当している千葉県こども病院遺伝科外来、千葉大学附属病院小児科外来、当事者グループでの会における参加者である。アンケートの質問事項は、両親の確定診断希望に関わるのではないかと推論した要因とした。具体的にはQ1. アンケート回答者（父または母）、Q2. 患児の年齢、Q3. 患児の性別、Q4. 両親の年齢、Q5. 最初に出現した患児の症状、Q6. 最初に症状が出現した時期、Q7-1. これまでの受診病院数、Q7-2. これまでの受診診療科数、Q8. 現在の通院状況、Q9. 現在の患児の発達状況、Q10. 受検した遺伝学的検査、Q11. 検査内容に関する理解度、Q12. 検査結果に関する理解度、Q13. 確定診断に関する希望の有無、Q14. 最新の遺伝子検査に対する考え、の14項目とした。アンケート実施

に際して引用する参考資料「遺伝学的検査を理解するために知っておきたいDNAのABC」も作成し、調査紙と一緒に配布した。

## 2. 解析

有意差検定にはマン・ホイットニーU検定を用いて解析した。有意差検定では、回答で「希望している／利用したい」を選択した“A：希望する群”と、「どちらとも言えない」または「希望しない／利用しない」を選択した“B：現時点では積極的に希望しない群”の2群に分け、両群間で有意差のある背景要因を探った。数値については、回答で得られた値をそのまま解析に使用した。

さらに、確定診断、最新検査の希望の有無に関して、回答者の属性に何らかの有意性が見られるかどうかを検討した。

## C. 研究結果

42名の患児の親に対して参加協力を依頼したが、3名の親からは参加承諾が得られず、調査紙は39名の患児の親に対し配布した。最終的に34名の患児の親から回答を得られたが、3名については両親から別個に回答を得ることができた。患児の情報に関して、回収率は87.2%であった。解析した結果から、1. 未確定診断の子をもつ多くの親が、今後も確定診断を受けることを希望していた。2. 最新の包括的遺伝子検査を利用しての確定診断については、検査費用の支払い請求の可能性を記載したこともあり、現段階で積極的に希望する人が少なかった。3. 背景要因について分析した結果、今後このような遺伝子検査を進めるにあたっては、患児の疾患の重症度、親の年齢、両親の検査に対する意見の一致、が重要な鍵となることが示唆された。

## D. 考察

現在、先天代謝異常症を含む先天異常の診断技術の進歩は著しい。従来の新生児代謝異常マスキングにタンデムマス・スクリーニングが導入されたことにより、診断可能な疾患数は急増した。原因不明の知的障害に対する検査も、保険診療である染色体検査から、ゲノムアレイによる微細ゲノムの重複、欠失などのコピー数多型が解析できるようになり、その精度は格段に増加した。ゲノムアレイもBACを使ったアレイからSNPアレイとなり、染色体検査よりも自動化しやすいことから、欧米ではこちらを最初の検査の選択肢とする傾向がある。さらに、次世代シーケンサーの登場によりターゲットを絞った遺伝子配列解析から、疾患を引き起こすことが知られている遺伝子全体の網羅的解析、エクソン全部を対象としたエクソーム解析、さらに全ゲノムを対象とした解析まで、臨床診断レベルとなってきた。もちろん、急激な解析コストの低下があるにしても、実際の臨床診断には誰がコストを負担するにせよ、まだ高価である事、偶発所見をどうするかなどの倫理的問題への対応が残っている。しかし、現時点で確定診断することへの保護者の意識を知ることとは、網羅的解析における遺伝カウンセリングのあり方を含めて、重要な基盤となる知見と考えられる。

対象疾患は以下の3種類に分けて考えるとわかりやすい。①診断が治療に結びつく場合、②既知の疾患と臨床診断されている、あるいは強く疑われている場合で、遺伝子レベルで診断できれば、次子の出生前診断の適応が考えられる場合、③診断未確定疾患で診断が治療にも結びつく可能性がほとんどない場合、である。従来の新生児マスキングから陽性例に対して確定診断をしている対象疾患は①のグループであり、治療に結びつくことからこの確定診断には異論のないところで

あろう。②の疾患群で次子希望のある場合は、診断方法を確立しておくことは遺伝カウンセリングで対応する場合にも、極めて有用である。今回の調査対象疾患は③のグループに入るが、両親が若い事から次子希望が強いケースが多い。全員ではないものの多くの当事者で「診断を確定する」事に対するニーズが極めて高い事がわかった。我々の解析でも未確定診断と両親の不安は関連するとの知見を得ており、診断を確定する事が、漠然とした不安や現状に対する疑問を軽減することにつながると思われる。

臨床診断に至らない孤発例の解析は、最新の解析手法を駆使してもその遺伝子レベルでの診断にたどり着くのは難しいのが現状である。しかし②のグループを含めて、引き続き解明に向けて努力することは、両親のニーズから見ても有意義であると言える。一方、十分な解析研究の限界を含めた理解は必須であり、多くの職種が関与するチーム医療はここでも欠かせない。

## E. 結論

出生時から幼児期にいたるまでに発症する希少疾患では、例え治療に結びつかなくても

診断を確定するニーズは極めて高い事がわかった。臨床現場での確定診断のニーズに応えるには、多くの検討すべき課題は残っているものの、網羅的な解析を含めたわが国における診断体制のあり方に関する議論は進めていかなければならない。

## F. 研究発表

1. 小原令子. 未確定診断のお子さんをもつご両親に向けての冊子作成とアンケート調査. 2014年度 千葉大学大学院医学薬学府修士課程 修士論文として発表

## G. 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
- <引用文献>  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

成人期の医療体制の整備に関する調査研究

研究分担者： 西野 一三 （独）国立精神・神経医療研究センター 神経研究所  
疾病研究第一部 部長

研究協力者： 西川 敦子 （独）国立精神・神経医療研究センター 神経研究所  
疾病研究第一部 流動研究員

**研究要旨**

先天性代謝異常症の成人患者は、小児期に診断され成人期へと移行した患者と成人期に診断が付く患者に分けられる。これまで前者のグループについては、成人科への移行への対応を含めた議論が重ねられてきているが、後者の全容把握については十分な対策が取られてこなかった。加えて、成人期に診断される例は、小児期発症例と比較して非典型的な症状を来すことが多く、診断率が低いことが特徴である。すなわち、依然として診断が付いていない患者が多数存在する可能性があると考えられる。例えば、Pompe 病成人患者では、臨床的にも病理学的にも疾患特異性の高い所見を認めないことがしばしばあり、多くの患者が見逃されていると考えられる。このような患者に対しては、今後筋生検の全例スクリーニングなどの抜本的な対策が必要であると考えられる。また、遠位型ミオパチーの一部がシアル酸代謝異常であったり、Parkinson 病患者の一部に GBA 変異が見られたりするなど、近年、一部の成人疾患が代謝異常を基盤とすることが見いだされており、代謝異常症の枠組みが大きく変わりつつある。このような枠組みの変化に対応すべく、当該学会は何らかの対策を立てる必要があると思われる。

**A：研究目的**

成人期先天性代謝異常症患者の実態把握に向けた問題点を明らかにする。

**B：研究方法**

文献および公開情報、既知情報の整理と考察。  
（倫理面への配慮）  
患者資料を用いた研究ではなく、各種倫理指針の対象とならない。

**C：研究結果**

本来、先天性代謝異常症は、小児科領域だけでなく、内科を含む各種成人科に幅広くまたがる分野であるが、本邦では、代謝異常症の研究は小児科領域でしか行われていないに近い。例えば、日本先天代謝異常症学会の役員は、理事長 1 名、理事 12 名、評議員 45 名、監事 2 名、幹事 1 名からなるが全員が小児科医または小児科出身の研究者である

(<http://jsimd.net/overview/member.html>)。

このことを見ても、先天性代謝異常症の世界において、成人期患者への対策が十分ではないことが読み取れる。

先天性代謝異常症の成人患者は、小児期に診断され成人期へと移行した患者と成人期に診断が付く患者に分けられる。これまで前者のグループについては、遠藤班班会議を初めとして、成人科への移行への対応等を含めた議論が重ねられてきている。一方、後者のグループに関しては大きな問題がある。本邦の先天性代謝異常症研究者がほぼ小児科医だけで占められている現状を考えると、対策が不十分であることは想像に難くない。

特に成人期に診断される例は、小児期発症例と比較して非典型的な症状を来すことが多く、診断率が低いことはよく知られた事実である。すなわち、依然として診断が付かず、専門的な医療を受けられずにいる患者が多数存在することが示唆される。例えば、Pompe 病では臨床的には肢帯型筋ジストロフィー様の筋力低下と筋萎縮を来すものの疾患特異性の高い所見はなく、また筋組織でも乳児型や小児型で認められるライソゾーム性の特異的な空胞を認めないことがしばしばある。そのため多くの患者が見逃されていると考えられている。今後、このような患者を取りこぼしなく診断して行くためには、例えば、筋生検を受ける患者の酵素活性全例調査などを検討していくなど、何らかの具体的な対策が必要である。

もう一つの問題は、成人期にのみ発症する代謝性疾患が、そもそも先天性代謝異常症として認識されていないことである。例えば、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーは、GNE ミオパチーとも呼ばれ、シアル酸生合成経路の主要酵素である UDP-GlcNAc 2-epimerase お

よびその次の反応を触媒する ManNAc kinase の活性を有する蛋白質をコードする *GNE* 遺伝子の劣性変異を原因とする。本疾患においては、シアル酸合成量が減少することがミオパチーの根本的原因であり、シアル酸補充療法により少なくともモデルマウスではミオパチー発症を未然に防ぐことができることが示されている。このことは *GNE* ミオパチーが正に代謝異常症であることを示している。ところが、本疾患は発症が早くとも 10 代後半、通常は 20 代後半以降であることから、小児科医が診断を行うことはまずない。そのような事情もあり、少なくとも本邦では *GNE* ミオパチーが代謝異常症として取り上げられることはこれまでなかった。

また近年、一部の Parkinson 病患者で Gaucher 病の欠損酵素 glucocerebrosidase をコードする *GBA* 遺伝子変異が見いだされ、中年期以降に発症する Parkinson 病でもその一部は代謝異常が病態に関与する可能性が示唆されている。これらの事実は、先天性代謝異常症の枠組みがこれまでとは大きく変わりつつあることを示している。

日本先天性代謝異常症学会などの関係学会は、このような枠組みの変化に受難に対応していくことが求められるが、日本先天代謝異常症学会の役員（理事長 1 名、理事 12 名、評議員 45 名、監事 2 名、幹事 1 名）全員が小児科医または小児科出身の研究者であり

(<http://jsimd.net/overview/member.html>)、その構成からも、成人期疾患への対策が十分でないことが読み取れる。

## D : 考察

先天性代謝異常症の分野ではこれまで小児期の患者のみが主な対象であり、成人期の問題

たとえば、小児科から成人科への移行を如何にスムーズに行うかということが主な論点であった。しかし、先天性代謝異常症の中には、成人期発症のものもあり、さらには、これまで先天性代謝異常症とは考えられていなかった疾患の中にも代謝異常を基盤とするものがあることが分かるようになり、先天性代謝異常症の枠組み自体が変わりつつある。このような時代の変化に対応すべく、日本先天性代謝異常症学会を初めとする当該学会では、対象疾患拡大などの対応が求められる。また、Pompe 病など、臨床病理学的に特異的な所見が乏しく、見逃されている可能性が高い成人期患者については、筋生検全例の酵素活性測定スクリーニングなど、何らかの対策を検討する必要がある。

#### **E：結論**

成人期発症の代謝異常症ならびに最近代謝異常症を病態の基盤とすることが明らかになった成人期疾患は代謝異常症としての十分な対策ができていない。今後当該学会での対象疾患拡大などの対応が求められる。Pompe 病を初めとする見逃されやすい成人期患者については、筋生検全例スクリーニングなどの抜本的対策の検討が必要である。

#### **F：健康危険情報**

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

先天代謝異常症患者の長期神経予後および成人期の医療体制の整備に関する研究

研究分担者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨

先天代謝異常全般を対象とした重症度判定の方法を検討した。過去に策定された個別の先天代謝異常を対象とした重症度判定基準として、ミトコンドリア病と先天性グリコシル化異常を対象としたNMDAS、NPMDS、NPCRSについて、どのように作成されたのかを調べたところ、項目選定は専門家の意見を聞き、選定項目の妥当性は外部専門家の意見と患者の意見を反映させたこと、判定基準の妥当性は、少数例の患者で判定基準を実際に複数の判定者で複数回試行し、異なる判定者間・異なる機会間で安定した結果を得られるかどうかで判定していた。

先天代謝異常では、全般の重症度判定基準を作成するためには、広範な臓器に応用可能な種々の項目を考慮に入れる必要があった。特に、先天性代謝異常では、特異的な治療を厳密に順守することにより初めて問題のない生活を送ることができ、治療を継続しなければ、すぐに障害を生じる疾患群が存在する。そうした、外見上重症と見えない患者への治療支援を継続するために、どのような患者を支援要(=重症)と判定するかという基準を考慮する必要があった。

A. 研究目的

先天代謝異常全般に応用できる重症度判定の方法を検討する。これまで、そうした広範な重症度判定基準はなく、海外の研究でも個別の疾患群を対象としたものしかない。重症度判定をすることにより、医学研究としての疾患臨床像の把握、治療・介入の効果判定、重症度判定をされた患者数を把握することによる医療費・社会保障費の概算のための統計資料、重症度判定に応じた医療費配分決定のための基礎資料などに役立てることができる。

B. 研究方法

過去に策定された多系統の臓器にわたって障害を生じる重症度判定基準を参考にして、どのような項目を基準に含めるべきか、どのようにして判定基準の妥当性を担保すべきかを調べる。

(倫理的問題への配慮)

今回は重症度の判定基準について、既存の資料を用いて計画するのみのものであるため、倫理的配慮は必要なかった。

C. 結果

I 過去に提案された重症度判定基準(表)

次に紹介する判定基準は、多臓器にわたって症状が存在する疾患として、ミトコンドリア病と先天性グリコシル化異常(CDG)について提案された重症度判定基準である。

(1) Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS) (Schaefer AM, et al. Neurology 2006)

(2) Newcastle Padiatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) (Phoenix C, et al. Neuromuscular Disord 2006)

2006年に、ミトコンドリア病の臨床症状を評価するために提案された。成人の評価にはNMDASを、小児の評価にはNPMDSを用いる。ミトコンドリア

病が多系統の臓器に多様な症状を呈すること、疾患の進行と症状の全身状態の影響の双方を評価すること、医師だけでなく、患者本人やコメディカルでも入力できること、簡潔であることを目標として、現在の身体機能、臓器ごとの評価、現在の臨床症状、QOLについて評価する。NPMDSは年齢に応じて項目が異なり、NMDASは成人を対象としたもののため、項目が一部かなり異なるものもある。

全身各臓器にわたる評価であるが、各項目ごとの重症度評価が粗いために、治療などで変化しても、大きく変化しないとそれを検出できないという欠点がある。

### (3) Nijmegen paediatric CDG rating scale (NPCRS) (Achouitar S, et al. J Inherit Metab Dis 2011)

班員の杉江秀夫先生より、第3回班会議において紹介のあったrating scale。前のNMDAS, NPMDSを参考にして、同じく全身性に症状が出現するCDGのために提案された。

3つとも、各項目の選定にあたって、各疾患を診療する専門家に項目の選定を依頼し、選ばれた項目を質問化して、曖昧な部分や冗長な部分を添削して質問票を作った。また、実際に12人から20人の患者について、複数人で反復して評価し、評価者間で評価点数に差がないか、時間をおいて評価をして、同一人物が評価をしても安定して評価が可能かということも検討した。選択された項目が妥当かどうかについては、NMDASでは患者個人に重要な問題を含んでいるかと思うかと問い、NPMDSでは独立した別の専門家集団に批評してもらった。それぞれの評価法が妥当かどうかについては、コーエンのカッパ係数(Cohen's kappa coefficient)を算定して、検討した。

以上の3種類の疾患重症度基準は、多系統の臓器に症状を生じる先天代謝異常の重症度を算定する際に有用であると考えられる。

## II 重症度の判定法を選定する前に解決すべき諸問

### 題

患者の重症度を判定する上で、事前に決定しなくてはならない事項が存在する。

#### (1) 重症度判定の目的

医学研究としての疾患臨床像の把握、治療・介入の効果判定、重症度判定をされた患者数を把握することによる医療費・社会保障費の概算のための統計資料、重症度判定に応じた医療費配分決定のための基礎資料などが考えられる。

#### (2) 重症度判定の判定基準選定の基準

純粹に医学的・身体的重症度を判定する、患者の診療・介助に要する労力により判定する、患者の診療に必要な医療資源・医療経済学的観点で判定するなどが考えられる。

重症度を判定する主体は、主治医のことが多いと考えられる。医学的・身体的重症度と診療・介助に要する労力については、比較的近い関係にあり、主治医にて判定することが可能である。しかし、医療資源・医療経済学的観点から正確に判定することは、患者がどのような社会資源を利用しているのかを、臨床医が全て把握しがたいため、現実的には困難であると考えられる。

また別に考慮すべき点として、臓器ごとの重症度の重みづけをどのように行うのかという問題がある。一つは異なる臓器における重症度をどの段階の重症度に振り分けるのかということで、心移植を要する重度心不全の患者と重度心身障害で呼吸器離脱困難・経管栄養のADL全介助の患者では、どちらが重症か、次いで、心移植候補となる直前の段階の患者と先の重度心身障害の患者は重症度判定で異なる階層に分類してよいのかというような問題である。これを回避する方法として、重症度判定を合計点式に判定するのではなく、臓器ごとに算出された点数の最高点式で判定する方法がある。

また、知的障害を判定するために用いる知能指数で、重度・中等度・軽度知的障害、境界域知能と分けられるが、軽度知的障害者が社会資源の必要度が低いかという点と必ずしもそうではないという問題が

存在する。

生命予後・知的予後といった指標以外に、生活の質を保つという観点も問題になる。皮膚疾患では、生命予後・神経学的予後には問題がなくとも、疾患のために社会参加が困難、精神的負担があるという理由で重症と認定すべきという要望がある。

### (3) 重症度判定の基準設定

重症度を判定するために、個々の疾患ごとの重症度判定基準は既存のものもある。こちらの方が、個別の疾患の特異性を反映させやすい、国際的に認められた疾患の重症度分類をそのまま応用させやすい、同じ疾患群の中では重症度を客観的に判定できていることを示しやすいといった長所があるが、他の疾患と比較した時に、同様の身体的重症度の患者が異なる重症度として判定される、あるいはその逆といったように、疾患間の不公平感につながる。全疾患を包括的に評価すると、その逆であるが、政策として重症度判定を行うのであれば、こちらの方がなじみやすいと考えられる。全疾患を包括的に評価する重症度基準は、どの程度を基準として決定するのかという問題点がある。

### (4) 重症度判定への治療内容の反映

治療内容をどのように反映するのか。

これは、特に疾患の進行を確実に止めることのできる治療法が存在する疾患群で問題になる。特に先天代謝異常で特異的な治療が可能になった疾患群では、その治療を定期的に継続しなければ機能を維持できないことも多く、治療をしていれば通常の生活を送れるが、治療を中止すれば機能が悪化する場合は、きちんと治療を継続することを支援する必要がある。

ある。

## D. 考察

先天代謝異常症の重症度判定基準に特有の問題点

Iで論じた3種類の重症度分類は、いずれもミトコンドリア病、CDG異常といった、限定された疾患群に関する分類であったため、今回策定しようとする広範な先天代謝異常症全般の判定基準としては、症状として漏れが生じうるため、より広い臓器を評価する必要がある。また、重症度判定を日常臨床で用いる簡便なものにするために、重症患者のみを抽出するための評価項目と、治療などで生じるわずかな変化を検出するための、きめ細やかな評価項目の2種類を策定する必要があるかもしれない。

## E. 結論

本研究で、過去の個別疾患を対象とした重症度判定基準を参考とすることにより、評価項目の選定法、基準の妥当性の判定法が明らかになった。

## 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

なし

表 過去の個別の先天代謝異常に対する重症度判定基準

重症度判定法		NPCRS(2011)		NMDAS(2006)	NPMDS(2006)		
年齢		0-24m	2-18y		0-24m	2-11y	11-18y
<b>Section I</b>	<b>現在の機能*1</b>						
視覚		○	○	○	○	○	○
聴力		○	○	○	○	○	○
コミュニケーション		◎	◎	-	◎	◎	◎
	言語			●			
	書字			●			
嚥下機能・栄養法		○	○	○	○	○	○
ADL	保清・更衣・摂食まとめて評価	-	◎	-	-	◎	◎
	保清	-	-	●	-	-	-
	更衣	-	-	●	-	-	-
	摂食	-	-	●	-	-	-
移動能力		○	○	○*2	○	○	○
運動不耐		-	-	●	-	-	-
学業成績		-	○	-	-	○	○
<b>Section II</b>	<b>臓器ごとの評価*3</b>						
けいれん		○	○	○	○	○	○
脳症・意識		○	○	○	○	○	○
梗塞様エピソード		-	-	○	-	○	○
精神症状		-	-	●	-	-	-
片頭痛		-	-	●	-	-	-
消化管		○	○	○	○	○	○
内分泌	内分泌全般	○	○	-	○	○	○
	糖尿病	-	-	●	-	-	-
呼吸器		○	○	○	○	○	○
心血管		○	○	○	○	○	○
腎臓		○	○	-	○	○	○
肝臓		○	○	-	○	○	○
血液		○	○	-	○	○	○
出血傾向		○	○	-	-	-	-
<b>Section III</b>	<b>現在の状態</b>						
最近の成長発育(6カ月間)		○	○	-	○	○	○
最近の発達*4		○	○	-	○	○	○
視力		○	○	○	○	○	○
斜視・眼球運動異常		○	○	-	-	-	-
眼瞼下垂・眼球運動異常		-	-	-	-	-	○
眼瞼下垂		-	-	○	-	-	-
慢性進行性外眼筋麻痺		-	-	○	-	-	-
筋症状		○	○	○	○	○	○
運動失調		○	○	○	○	○	○
錐体路症状		○	○	○	○	○	○
錐体外路症状		○	○	○	○	○	○
末梢神経障害		○	○	○	○	○	○
認知障害		-	-	●	-	-	-
<b>Section IV</b>	<b>QOL</b>	-	-	○	○	○	○

\*1 0-24mでは最近2週間、それ以外は最近4週間、NMDASでは特別な記載なし  
 \*2 歩行の安定性を評価  
 \*3 NMDASでは最近12か月、それ以外は最近6か月  
 \*4 NPMDS(0-24mは4か月、それ以外は6か月)

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

尿素サイクル異常症と糖原病に関する研究

研究分担者 中村 公俊 熊本大学大学院 准教授

研究要旨

- ①尿素サイクル異常症診断・治療基準の設定に向けて、ガイドライン策定を行い、パブリックコメント、外部評価による意見収集へと進んでいる。
- ①尿素サイクル異常症に対する治療として導入されるようになったシトルリン治療の現状についてアンケート調査を行った。シトルリン投与によって、臨床症状、検査データの改善がみられた。
- ②糖原病の成人期の医療体制について、患者の状況、主治医の意識についてアンケートを杉江（常葉大学）と作成し調査を行った。

A. 研究目的

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症に対する治療として近年シトルリン内服が導入されるようになった。我々は日本におけるシトルリン治療の現状についてアンケート調査を行ったので報告する。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

- ①尿素サイクル異常症診断・治療基準の設定に向けて、ガイドライン策定を行い、医師間での議論を深め最終版への準備を行った。
- ②日本先天代謝異常学会と厚生労働省班研究において配布しているシトルリンを内服した60人の患者の主治医にアンケートを送り、返送による結果を得た。
- ③常葉大学杉江と共同で「肝型糖原病患者のトランジション（移行期医療）に関する調査」のアンケート用紙を作成した。

C. 研究結果

- ①診断・治療基準について

尿素サイクル異常症においてガイドライン策定を行い、パブリックコメントを得た。

②シトルリン治療の現状調査について43人分の回答を得た。OTC欠損症が32人、CPS欠損症が10人、不明が1人であった。27人が現在まで内服を続行していたが、8人が肝移植後に中止、1人がアルギニンに変更して中止、3人が死亡していた。4人の中止理由は不明であった。シトルリンの平均投与開始量は160mg/kg/日であった。シトルリン開始前と開始後の症状や検査データを比較したところ、体重の標準偏差は58%が増加、29%が減少、12%が不変であった。月1回以上の嘔吐をきたしていた患者のうち60%の症状が改善した。意識レベルの改善を9%に認めた。ASTは改善したのが18%、悪化が5%、正常値のままであったのが52%、異常値が続いたのが10%であった。ALTは改善したのが11%、悪化が2.3%、正常値のままであったのが53%、異常値が続いたのが18%であった。高アンモニア血症は34%が改善していたが7%が悪化していた。蛋白

摂取量は16%が増やすことができていたが、2%は減量していた。アルギニンは39%が中止、13%が減量できていた。

③別紙のとおりアンケート用紙を、常葉大学杉江とともに作成した。杉江がこれまでに診断を行った肝型糖原病患者の主治医と、中村が実態調査を行った糖原病患者の主治医宛にこのアンケートを送付した。

#### D. 考察

①尿素サイクル異常症のガイドラインは、先天代謝異常症の専門医師のみならず、一般の医師に役立つ診断・治療基準として有用であると考えられ得た。このガイドラインは数年ごとの改定が必要であると考えられる。

②診断基準シトルリン投与後、臨床症状・検査データが改善した症例が多かった。シトルリンは尿素サイクル異常症の治療に有効であると考えられる。

③アンケート調査によって、糖原病の移行期医療の実態と問題点が明らかになると考えられる。

#### E. 結論

①尿素サイクル異常症診断・治療基準の設定に向けて、ガイドライン策定を行い、パブリックコメント、外部評価による意見収集へと進んでいる。

①尿素サイクル異常症に対する治療として導入されるようになったシトルリン治療の現状についてアンケート調査を行った。シトルリン投与によって、臨床症状、検査データの改善がみられた。

②糖原病の成人期の医療体制について、患者の状況、主治医の意識についてアンケートを常葉大学杉江と作成し調査を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* 21, 49-56. (2014) DOI 10.1111/ene.12214

Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in Japan. *Pediatr Int*. 56, 506-509 (2014)

Fujisawa D, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Iwai M, Nakamura K, Hoshide R, Harada N, Yoshino M, Endo F Early intervention for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics International* (2015 in press)

Soga M, Fusaki N, Hamasaki M, Soejima Y, Yoneda K, Ban H, Hasegawa M, Furuya H, Matsuo M, Yamashita S, Kimura S, Ihn H, Irie T, Nakamura K, Endo F and Era T HPGCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type C during disease modeling with iPS cells. *Stem Cells* (2015 in press)

Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatrics International* (2015 in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 糖原病患者のトランジション（移行期医療）に関する調査

平成 26 年度厚生労働省研究「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」

（研究代表者：遠藤 文夫）で、糖原病患者のトランジション（移行期医療）に関するアンケート調査を実施いたします。今後の糖原病における診療体制の充実のために、是非ご協力の程よろしくお申し上げます。

複数患者を診察している場合は、それぞれの患者について調査票をご記入下さい。

記入者氏名： 記載年月日 平成 27 年 月 日  
貴施設名： 現在も担当医で（ある・ない）  
連絡先：住所 診療科：  
e-mail： tel： fax：

### <患者背景>

患者 ID： 性別： （本人の）生年月日 平成 年 月 日  
診断名： 糖原病（ ）型、病型不明、（ ）型疑い  
診断時年齢： 歳 カ月（生後 日）  
現在の診療医療機関： 1.貴施設 2.他施設（ ） 3.不明

### 特殊診断と施行施設（複数回答可）

1. 負荷試験（結果： 、施行施設 ）
2. 酵素活性（結果： 、施行施設 ）
3. 遺伝子検査（結果： 、施行施設 ）
4. 肝生検（結果： 、施行施設 ）
5. その他（ 、施行施設 ）

### <現在の診療状況>

1. 診断・治療について相談している専門医： 1.有（専門医名 ）、2.無
2. 受診状況：1.主に入院、2.主に通院、3.入院と通院、4.未受診、5.施設入所
3. 通院：1. 月 1 回以上、2. 2-3 か月毎、3. それ未満の頻度
4. 病状の安定性：1.過去 2 年以内に予定外での外来受診なし  
2.過去 2 年以内に予定外の受診はあるが入院歴なし 3.過去 2 年以内に入院歴あり
5. 肝移植（有・無）
6. 身体的合併症（有・無）  
有の場合→複数選択可（1.肝腫瘍、2.腎疾患、3.肺高血圧症、4.骨粗鬆症、  
5.痛風、6.高脂血症、7.神経症状、8.その他（ ））