

平成 26 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

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調査研究
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。本研究ではタンデムマス（TMS）を導入した新生児マススクリーニングの時代に対応するため、TMS スクリーニングの対象となる脂肪酸代謝異常症 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診療指針案を作成した。また、これまでの新生児マススクリーニングのシステムでは把握が出来ていなかった発見患者の正確な数、自然歴、スクリーニングの効果を明らかにするために、悉皆性を目指した患者コホート研究を開始した。現時点では 80.6%自治体からの回答を得たが、来年度は 100%を目指す。そして、TMS スクリーニングが国民の福祉に貢献するためには、医療機関、検査機関、および自治体の連携体制の強化する必要がある。さらに悉皆性のある患者コホート体制は、疾患の重症度別頻度、自然歴の把握、稀少疾患の治療法向上、事業評価、患者 QOL の向上、および障害予防事業の重要性を社会にアピールできることが期待される。

研究協力者

深尾敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学教授）

窪田 満（埼玉医療センター総合診療科副部長）

村山 圭（千葉こども病院代謝科部長）

小林弘典（島根大学医学部小児科助教）

長谷川有紀（島根大学医学部小児科助教）

A．研究目的

脂肪酸代謝異常症（酸化異常症）はタンデムマス・スクリーニング（TMS スクリーニング）の対象疾患群の一つである。酸化異常症は超稀少疾患であり診断法、治療法には検討すべき点が少なくない。このため、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ための診療ガイドライン作成が望まれている。これまで新生児マススクリーニング（NBS）の対象となっている脂肪酸代謝異常症の一般的な診断基準の作成を行ってきたが、今年度は疾患ごとの診療指針の策定を目指した。

タンデムマス法で発見される疾患の頻度は、国内のパイロット研究によると、個々の疾患は数万出生に 1 人ないし 200 万出生に 1 人以下の頻度で、二次

対象疾患を含めると全体として約 9 千人に 1 人と推定されている。いずれも稀少疾患のため、その自然歴や最適な治療法、治療効果、およびタンデムマス導入による臨床的、医療経済的効果について不明な点が残されている。また、一部では NBS の結果が伝えられる前に急性発症している症例のあることも知られている。NBS が小児の障がい発生防止に効率的に貢献しているかどうかを評価する必要がある。そのためには発見された患者について悉皆性のあるコホート体制が不可欠である。本研究では、タンデムマスで発見された疾患の正確な頻度、自然歴、臨床的効果を明らかにするために、疫学研究としての患者コホート体制の構築を目指して、TMS スクリーニングによる患者発見状況、患者登録体制の問題点について検討した。

B．研究方法

1) 脂肪酸代謝異常症の診療指針の作成

脂肪酸代謝異常症のうち、TMS スクリーニングの対象疾患となる疾患(表 1)の診療指針を作成した。策定にあたっては、研究分担者および研究協力者 4 名が中心となり、国内外の報告やエキスパートオピ

ニオンを参考にして可能な限りエビデンスを明らかにする事を意識して素案を作成した。

表 1. 診療指針を作成した疾患リスト

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. カニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT1)欠損症
5. カニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT2)欠損症
6. カニチンアシルカニチントランスカーゼ (CACT)欠損症
7. 全身性カルニチン欠乏症(OCTN2異常症)
8. グルタル酸尿症2型(GA2)

2)マスキングで発見された患者のコホート体制の検討

図 1 に示すように、本研究に同意の得られた自治体を対象にして、TMS スクリーニングによって発見された患者登録体制を下記の方法に従い実施した。患者に関しては連結可能匿名化で扱う方針とした。本研究は島根大学医学部、医の倫理委員会による承認（通知番号 1622 号）を受けた。

自治体を対象とした調査：

2013 年度内に発見された患者について以下の項目についてアンケート調査を行った。

- (a) 診断名
- (b) 患者生年月日および性別
- (c) 出生医療機関
- (d) 診断した病院
- (e) フォローアップ病院、主治医

診断した医療機関を対象とした 2 次調査：

自治体からの情報をもとに以下の項目について、診断した病院に対して登録時調査用紙を送付して、アンケート調査を行った。

- (a) 確定診断名（病型）
- (b) 患者の出生体重
- (c) 確定診断した方法
- (d) 診断時の症状の有無
- (e) その他（自由記載、特記すべき臨床所見）

情報の取り扱い：

自治体から得られた各症例（匿名化）に対して、研究事務局で任意に割り振った識別番号を付した。

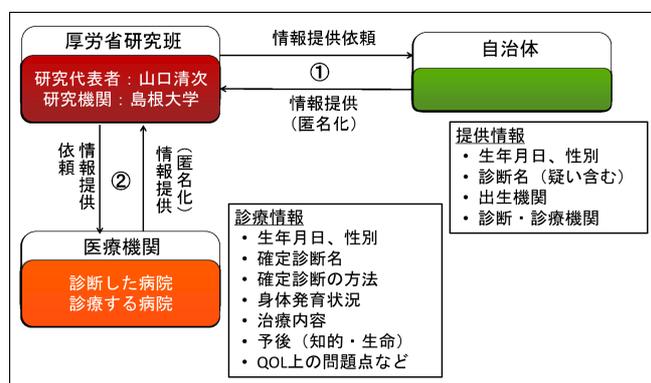


図 1 . タンデムマス・スクリーニング患者登録体制

C. 研究結果

1) 脂肪酸代謝異常症の診療指針の作成

診療指針の素案は、前述の方法によって策定し、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、2015年1月21日より2015年2月20日まで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に対してパブリックコメントを受け付けた。

(http://jsimd.net/guideline_pub-come.html)

今後、得られた意見を分担者・協力者間で協議し、学会ホームページ等を通じて公開する予定である。

今回策定した診療指針案では、TMS スクリーニング時代に対応するため、スクリーニングで発見された患者に対して、初期の対応や検査、治療等について詳細な解説を加えた。脂肪酸代謝異常症の治療のうち食事間隔の目安については、昨年の基準に加えて、病態等を考慮して夜間睡眠時の食事間隔の目安を別記載とした(表2参照)。

表2. 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 ヶ月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8-10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

2) 患者コホート体制による調査結果と体制の問題点

2014年11月に自治体に、発見された患者のアンケートを発送した。2015年1月時点で、調査用紙を送った67自治体のうち54自治体(80.6%)より回答を得た。回答の中から得られた患者数は68例でその内訳は表3の通りであった。パイロット研究のデータ(1997~2012年)と比較すると、ホモシスチン尿症やメチルマロン酸血症、MCAD欠損症などのように、予測される頻度に比べて明らかに差がある疾患もあった。

患者コホートの問題点として以下のような点があ

げられた。自治体の回答の中には、最終診断名を把握していないケースも少なくないこと、一部の自治体ではマススクリーニングの結果の把握がおろそかになっていると思われる自治体もあること、個人情報保護の観点から調査協力を慎重な自治体が少なくないこと、などが明らかになった。現在、自治体から得られた情報を元にして診断した医療機関を対象にして登録調査票の記入を依頼している。

表3. 自治体から得られた調査結果(患者数)

	本研究 (母数80万人)	発見 頻度	パイロット研究 (195万人)
PKU(高Phe血症)	14(6)	1.4万	1.5.3万
MSUD	1	1.80万	1.195万
ホモシスチン尿症	3	1.27万	1.65万
シトルリン血症1型	1	1.80万	1.33万
アルギニノコハク酸尿症	1	1.80万	1.98万
メチルマロン酸血症	1	1.80万	1.11万
プロピオン酸血症	12	1.7万	1.4.5万
メチルクロトニルグリシン血症	2	1.40万	1.15万
イソ吉相酸血症	1	1.80万	1.65万
グルタル酸血症1型	3	1.27万	1.28万
MCAD欠損症	2	1.40万	1.10万
VLCAD欠損症	8	1.10万	1.16万
TFP欠損症	1	1.80万	-
GPT1欠損症	2	1.40万	1.31万
シリン欠損症	4	1.20万	1.33万
βケトチオラーゼ欠損症	1	1.80万	-
CPT2欠損症	2	1.40万	1.26万
全身性カルニチン欠乏症	3	1.28万	1.26万
その他	9		
合計	68		

D. 考察

わが国では約16年のパイロット研究を経て、TMSスクリーニングが2014年度から全国実施となった。脂肪酸代謝異常症は稀少疾患であるが、TMSスクリーニングの重要な対象疾患である。今回検討した脂肪酸代謝異常症の診療指針策定にあたって、国内外のエキスパート間でも議論のある課題に直面した。例えば、長鎖脂肪酸代謝異常症に対するカルニチン内服の是非や、最近注目されているベザフィブラートの有効性の是非などである。これらの課題に対するエビデンスを出す研究を計画中である。エビデンスに基づいた診療指針を作成してゆく必要がある。

今年度TMSスクリーニングをモデルとして、悉皆

性を重視した患者コホート体制を作り調査を開始した。今回の調査では年度末の時点で自治体からの回答率は約 80.6%であったが、患者コホート体制における疫学研究の意義を理解してもらい、来年度には自治体からの回答率 100%を目指したい。引き続き、本研究の結果などを公開し、また自治体等に得られた成果をフィードバックすることにより、本研究の安全性、社会的意義等について理解を促す必要がある。

さらに今年度自治体からの回答結果から見てきたことは、自治体によっては、最終診断名を把握してなかったり、患者数が正確でなかったり、あるいは患者追跡についてフォローする仕組みのないことが明らかになった。マススクリーニング事業が国民の福祉に貢献するためには、検体を採取する産科機関、検査する検査機関、診療を担当する医療機関、および事業の実施母体である自治体の連携を強化することが不可欠である。患者コホートから得られる情報は、行政レベルから事業評価にもつながり、また NBS の意義を社会に向けてアピールすることにつながる。

E. 結論

本研究では、TMS 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脂肪酸代謝異常症に対応可能な診療指針案を策定した。今後、得られたパブリックコメントを協議した最終版を学会のホームページ等に公開する予定である。また、TMS スクリーニングの事業評価等に必須である全患者の追跡情報を調査するためのコホート研究を開始した。これまでの疫学情報と実際の患者数などには乖離が見られることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K,

Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N: Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *American Journal of Medical Genetics A* 164(5): 1180-1187, 2014 (May)

2) Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y, Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H: Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 448(2): 175-181, 2014 (May)

3) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A: Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFHDH) gene. *Journal of The Neurological Sciences* 346(1-2): 350-352, 2014 (November)

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

5) Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto YI: ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Human Mutation*, inpress

6) Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K: Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*, inpress (November)

7) 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社会的意義と課題. 公衆衛生情報

- 44(3): 5-8, 2014 (6 月)
- 8) Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, Montano AM, Kelly J, LaMarr WA, Kubaski F, Giugliani R, Guha A, Yasuda E, Mackenzie W, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Establishment of Glycosaminoglycan Assays for Mucopolysaccharidoses . *Metabolites* 4(3): 655-679, 2014 (Aug)
 - 9) Mine J, Taketani T, Yoshida K, Yokochi F, Kobayashi J, Maruyama K, Nanishi E, Ono M, Yokoyama A, Arai H, Tamaura S, Suzuki Y, Otsubo S, Hayashi T, Kimura M, Kishi K, Yamaguchi S: Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia. *Developmental Medicine & Child Neurology: Online*, 2014 (OCT)
 - 10) Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, Kelly J, LaMarr WA, Yasuda E, Shibata Y, Futatsumori H, Montano AM, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Assay for glycosaminoglycans by tandem mass spectrometry and its applications. *Journal of Analytical Bioanalytical Techniques Special Issue 2: Online*, 2014 (February)
 - 11) 坊岡美奈, 比嘉明日美, 津野嘉伸, 熊谷健, 奥谷貴弘, 吉川徳茂, 城道久, 太田菜美, 八木重孝, 南佐和子, 井籠一彦, 山田健治, 山口清次: 胎児心不全で発症したミトコンドリア三頭酵素欠損症の 1 例. *日本周産期・新生児医学学会雑誌* 50(3): 1015-1021, 2014 (9 月)
 - 12) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: 周産期医療スタッフの役割. *日本周産期・新生児医学学会雑誌* 50(4): 1213-1216, 2015 (1 月)
 - 13) 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中嶋健二: ホモシスチン尿症をともなったメチルマロン酸尿症の 1 例. *臨床神経学* 55(1): 23-28, 2015 (1 月)
 - 14) 山口清次: ミトコンドリア脂肪酸 酸化異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 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 -, 日本臨床社, 大阪, p627-631, 2014 (6 月)
 - 15) 山口清次: 有機酸代謝異常. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 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 -, 日本臨床社, 大阪, p622-626, 2014 (6 月)
 - 16) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31 神経症候群(第2版) -その他の神経疾患を含めて- - てんかん症候群 全般てんかんおよび症候性 特異症候群 先天代謝異常 -, 日本臨床社, 大阪, p205-211, 2014 (12 月)
- ## 2 . 学会発表
- 1) Yamaguchi S: Organic Acidaemias and emergency treatments. 1st Asia Pacific Inborn Errors of Metabolism Course 講演. Tokyo, January 2014
 - 2) 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
 - 3) 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
 - 4) 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
- ## H . 知的財産権の出願・登録状況
- 1 . 特許取得
該当するものなし。
 - 2 . 実用新案登録
該当するものなし。
 - 3 . その他
該当するものなし。

