

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筋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關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

例えば、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