

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

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。

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。

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）

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。

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。

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

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。

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。

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

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。

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。

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

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。

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。

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 trans carbamylase 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 iPSC 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（ ））

トランジションについて

<患者本人について>

1. 本人が自身の病気について十分理解し服薬管理が（行える・行えない・不明）
2. 本人へトランジションの必要性、時期、プラン等について、説明実施（有・無・不明）
3. 本人だけで診察室に入ってくる積極性が（ある・ない・不明）
4. 本人が症状・治療に関する質問に十分に答えることが（できる・できない・不明）
5. 本人が家族を頼らず主治医と直接診療に関する話をする積極性が（ある・ない・不明）

<家族（親）について>

1. 親へトランジションの必要性、時期、プラン等について、説明実施（有・無・不明）
2. 親が治療方針やケアに関して主導的な役割を果たしている（いる・いない・不明）
3. 親が小児科での診療継続を希望し、トランジションを妨げる（感じる・感じない・不明）

<主治医の考え> 先生ご自身のお考えについてお聞かせ下さい。

1. トランジションについて家族にその必要性、時期、プランについて
説明し同意を得ることは(容易 1 2 どちらでもない 3 4 困難 5)
2. トランジションについて本人にその必要性、時期、プランについて
説明し同意を得ることは(容易 1 2 どちらでもない 3 4 困難 5)
3. トランジションに伴い費用負担増加の可能性があることを主治医が本人に伝える事は
(容易 1 2 どちらでもない 3 4 困難 5)
4. トランジション後に、同じ治療内容が継続できない可能性があることを
本人に受け入れてもらうことは(容易 1 2 どちらでもない 3 4 困難 5)
5. トランジションについての面談は、本人が（ ）歳頃から行っているか
6. トランジションについての面談は、本人が（ ）歳頃から行うのが理想と考えるか
7. トランジションについて（ 小児科で見るべき、 成人診療科で見るべき、 小児科と成人診療科で必要な部分をお互い連携する、 家族の希望通りにする、 その他（ ）)

<トランジションの体制について>

1. トランジションの予定先が（ある・ない）
ある（ ）科）
ない 複数選択可
（理由：1.家族側の受け入れが困難、2.受け入れ可能な診療科がない、3.医師自身がトランジションの実施に対して不安がある、4.その他（ ））
2. 他に本人が利用している相談機関が（ある・ない・不明）
ある場合（具体的な機関名：1.難病相談支援センター、2.障害者福祉センター、3.ハローワーク、4.その他（ ））
3. 医療費が理由で20歳以降は治療・検査内容を変更する可能性が（ある・ない・不明）
（継続困難と予想される治療・検査内容を具体的に： ）

患者状況について

1. 療育手帳を取得して(いる・いない・不明) いるの場合()級
2. 障がい者手帳を取得して(いる・いない・不明) いるの場合()級

日常生活について

1. 現在通学している(通学していた)学校(学級)
1.普通学級 2.特別支援クラス 3.特別支援学校
2. 現在就労して(いる・いない・不明)
いるの場合
障がい者雇用枠の利用(有・無・不明)
3. 妊娠・出産について
妊娠・出産を経験(有・無・不明)
有の場合 (経過中に生じた問題点があれば：
例.低血糖の頻発等)
4. 妊娠・出産の際に症状が増悪する可能性等について家族へ詳細に説明(有・無・不明)
5. 妊娠・出産の際に症状が増悪する可能性等について本人へ詳細に説明(有・無・不明)

患者支援体制について

1. 患者会を紹介したことが(ある・ない・不明)
2. 患者会と連絡を取って(いる・いない・不明)
3. 本人のみで患者会に参加して(いる・いない・不明)
4. 患者会を紹介して患者さんから感謝されたことが(ある・ない・不明)
5. 患者会を紹介して良かったと感じたことが(ある・ない・不明)
良かったこと(具体的に：)
6. 遺伝カウンセリングを受けたことが(ある・ない・不明)

自由記載欄

ご協力ありがとうございました。

