

## ガラクトース血症の診断基準、診療ガイドライン改訂に関する検討

担当責任者 伊藤 哲哉 藤田保健衛生大学医学部 教授

### 研究要旨

ガラクトース（Gal）代謝酵素欠損症は、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）欠損症（I型）、ガラクトキナーゼ（GALK）欠損症（II型）、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL4）欠損症（III型）が知られており、新生児マス・スクリーニングの対象疾患となっている。Gal、ガラクトース-1-リン酸（Gal-1-P）高値により検出される症例のうち、これらの酵素欠損症が占める割合は高くなく、門脈体循環シャントなど、その他の疾患が発見されることが多い。特に門脈体循環シャントは外科的介入が必要な例も多く、早期発見することで予後の改善が期待できる。ガラクトース代謝酵素欠損症以外の疾患も積極的に発見していくことが有用であると思われた。

### 協力者

藤田保健衛生大学医学部小児科助教  
中島葉子  
名古屋市立大学大学院薬学研究科病院薬剤学講師  
前田康博

### A. 研究目的

ガラクトース（Gal）代謝酵素欠損症は、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）欠損症（I型）、ガラクトキナーゼ（GALK）欠損症（II型）、UDPガラクトース-4-エピメラーゼ（GAL4）欠損症（III型）が知られており、新生児マス・スクリーニングの対象疾患となっている。Gal、ガラクトース-1-リン酸（Gal-1-P）高値により検出される症例のうち、これらの酵素欠損症が占める割合は高くなく、門脈体循環シャントなど、その他の疾患が発見されることが多い。このため、ガラクトース血症に対する診断法、フォローアップ体制は主治医の見解に任されており、必ずしも先天代謝異常症専門医が担当しているとも限らず、診療基準があいまいである可能性が高い。またガラクトース代謝関連酵素欠損症以外の疾患に対する取扱いに関して、対象疾患ではないので発見する必要はないとする意見と、そのほかの疾

患についても発見されれば積極的に関与すべきであるという意見があり、統一が図れていないのが現状である。今回我々は、ガラクトース血症に対する診断基準、診療ガイドラインの作成を行い、また愛知県内でGal、Gal-1-P高値により発見された症例の臨床経過を比較することにより、Galスクリーニングの意義を検討した。

### B. 研究方法

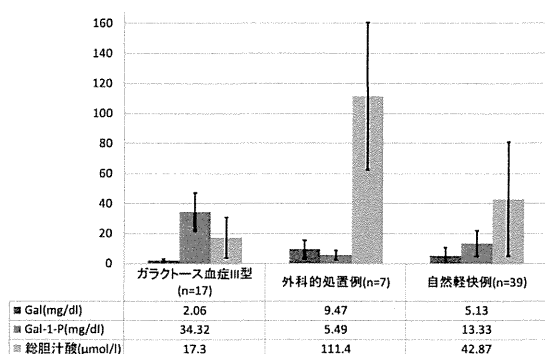
文献検索やエキスパートオピニオン、酵素活性測定など確定診断につながる検査法の実施状況などを確認した。また、2004年1月～2013年12月に高ガラクトース血症の精査を目的に当科（愛知県先天代謝異常症精査施設）を受診し、その後の経過を追えた63例について、その後の臨床経過、確定診断、治療について検討した。

また、同じマス・スクリーニング対象疾患であるプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、メープルシロップ尿症について、これまで共同研究を行ってきた研究協力者の前田康博博士と連携してHPLC-MS/MSを用いた酵素活性測定システムを検討した。

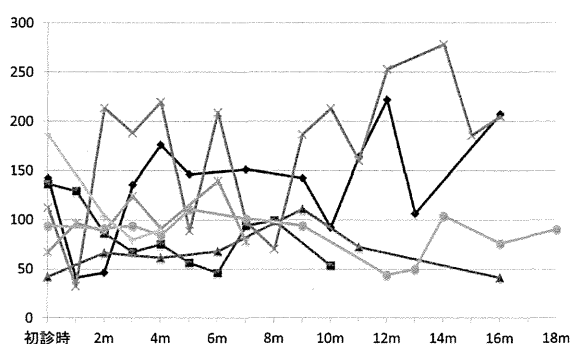
### C. 研究結果

ガラクトース血症の診断基準を作成し、日本先天代謝異常学会ホームページで公開した。

愛知県での10年間の集計では63例の高ガラクトース血症精査症例を経験したが、このうちガラクトース酵素異常症の診断を受けたものは17例ですべてエピメラーゼ欠損症(III型)であった。自然軽快例は39例で、残りの7例は門脈体循環シャントであった。門脈体循環シャント7例のうち手術などの外科的介入を要した例は6例で1例は経過観察中であった。初診時のガラクトース、ガラクトース-1-リン酸、総胆汁酸の比較では下図で示すようにIII型でガラクトース-1-リン酸が高値、外科処置例では総胆汁酸が高い傾向が認められた。



また、外科的処置が必要であった例の胆汁酸推移をみると一貫して高値が持続していた。(下図)



外科的処置を必要とした6例では、開腹術1例、コイル塞栓術2例、腹腔鏡下結紮術2例、生体部分肝移植1例が施行された。これらの症例では頭部MRI異常を認めることが多く、マンガン性脳症が疑われ、術後改善を認めた。2歳以降で腹腔鏡下結紮術を施行した1例では肺高血圧症が進行し現在在宅酸素療法を導入している。

プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症の酵素活性測定を検討では、患者末梢血リンパ球での活性測定で有意に低値を示し、この測定法が有用であることが示された。

### D. 考察

ガラクトース血症III型では初診時のGal-1-Pは一過性やシャント例と比較し著明に高値であった。

Gal、Gal-1-Pのみでは門脈体循環シャントと一過性高ガラクトース血症との鑑別は困難であった。

新生児期の総胆汁酸値のみでは自然閉鎖例と外科的処置が必要となる例の区別は困難なため、長期的な総胆汁酸値のフォローが必要であった。

9年間の検討で外科的介入を要する症例は63例中7例であり、門脈体循環シャントはマス・スクリーニングの対象として念頭に置くべきであると思われた。

これらの結果を踏まえ、門脈体循環シャントの扱いを含めたガラクトース血症診療ガイドラインを作成した。

### E. 結論

現在のガラクトース血症マス・スクリーニングは有効に活用されているが、ガラクトース代謝酵素異常症の発見に対する寄与は少ないと思われた。本法により門脈体循環シャントの症例が多く発見されるが、早期治療に結び付けられるため有用であることが示唆された。門脈体循環シャントを新生児マス・スクリーニングの対象疾患とすべきかは意見の分かれるところであるが、この時期に発見できなければ知能発達遅延等の症状発現後に発見されることとなり、本法を効率よく利用することが有効であると思われた。

### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

第41回日本マス・スクリーニング学会学術集会  
2014年8月22日、広島

### 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

## シトリン欠損症・アミノ酸代謝異常におけるクリニカルクエスチョンと それを解決する臨床研究の立ち上げおよび他領域の臨床研究への協力

担当責任者 坂本修 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授

### 研究要旨

フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メイプルシロップ尿症などのアミノ酸代謝異常においては従来からのマススクリーニングの対象疾患であり、治療経験の蓄積から各国より診療ガイドラインが作成されているが、ホモシスチン尿症、メイプルシロップ尿症においては症例数がより少ないこともあり、治療指針の改定には至っていない。

またシトリン欠損症は比較的最近解明された先天代謝異常症である。発症メカニズムからピルビン酸、MCT オイルの有用性が提唱され有用性が報告されている。

今回臨床研究の候補として下記のクリニカルクエスチョンの実効性を検討している。

- (1)メイプルシロップ尿症における試薬バリン、イソロイシン投与の適応
- (2)メイプルシロップ尿症での長期管理時のロイシン適正設定値は？
- (3)シトリン欠損症の代償期におけるコントロールにピルビン酸は有効か
- (4)シトリン欠損症の代償期におけるコントロールに MCT オイルは有効か

また有機酸血症領域での「軽症型プロピオン酸血症」に関わる臨床研究の協力のため、PCCB p. Y435C の迅速診断系の運用を実施している。

### A. 研究目的

2014 年度から、日本の全国自治体にて新生児マススクリーニングにタンデムマス法が導入された。フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メイプルシロップ尿症などのアミノ酸代謝異常においては従来からのマススクリーニングの対象疾患であり、治療経験の蓄積から各国より診療ガイドラインが作成されている。しかしながらその代表のフェニルケトン尿症においても成人期のコントロール値においては時代によりおよび国により違いがあり、本邦でも平成 24 年に新たな治療指針では中学生以降のコントロール値が引下げされた。ホモシスチン尿症、メイプルシロップ尿症においては症例数がより少ないこともあり、治療指針の改定には至っていない。

シトリン欠損症は本邦を含む極東・東南アジアで頻度が高い。これまでその発症メカニズムからピルビン酸、MCT オイルの有用性が提唱され、実際に成人型シトリン血症 II 型(CTLN2)でのピルビン酸投与や、NICCD における MCT ミルクの有用性が報告されている。そのなかでシトリン欠損症のコントロールのもっとも重要な視点は代償期の破綻(つまり CTLN2)を生じさせないことであり、代償期での治療が肝要となる。

### B. 研究方法

1)シトリン欠損症・アミノ酸代謝異常におけるクリニカルクエスチョンとそれを解決する臨床研究の立ち上げ

現時点で以下の 4 つのクリニカルクエスチョンに関し臨床研究の立ち上げの可能性を検討している。

(1)メイプルシロップ尿症における試薬バリン、イソ

ロイシン投与の適応

(2)メイプルシロップ尿症での長期管理時のロイシン適正設定値は？

(3)シトリン欠損症の代償期におけるコントロールにピルビン酸は有効か

(4)シトリン欠損症の代償期におけるコントロールに MCT オイルは有効か

2)臨床生化学的に軽症プロピオン酸血症と考えられる症例に関して遺伝子診断系の確立

有機酸代謝異常部門にて「軽症プロピオン酸血症」に関しての臨床研究が立ち上がる予定である。軽症プロピオン酸血症であることの前提として PCCB p.Y435C の検出が重要である。Light Cycler にて同変異の有無を解析し、変異のなかった例に関し PCCA、PCCB の全エクソンのシークエンスを実施するシステムを構築する。

### C. 研究結果

1)シトリン欠損症・アミノ酸代謝異常におけるクリニカルクエスチョンとそれを解決する臨床研究の立ち上げ

現時点で(3) シトリン欠損症代償期におけるピルビン酸の有効性、(4) シトリン欠損症代償期における MCT オイルの有効性を優先して倫理委員会など準備中である((3)につき添付:(4)と評価ポイントをすり合わせたのちに審査提出予定)。

2)臨床生化学的に軽症プロピオン酸血症と考えられる症例に関して遺伝子診断系の確立

11例にライトサイクラーによる迅速診断を行い、8例がPCCB p.Y435Cのホモ接合体であり、2例がヘテロ接合体であった(うち1例は他方の変異はp.T421I、1例は未検査)。残り1名はPCCA, PCCBの全エクソンのシーケンスにて、PCCAに変異を検出した。今後の発症の有無の観察が必要である(有機酸代謝異常部門にて「軽症プロピオン酸血症」に関する臨床研究の対象になると思われる)。

#### D. 考察

シトリン欠損症、軽症型プロピオン酸血症は本邦で症例が多く、臨床研究にも適していると考えられる。

メイプルシロップ尿症、ホモシスチン尿症においては患者数が少ないため少数例でも評価できるようなクリニカルクエスチョンの設定が必要である。

また軽症プロピオン酸血症においては代謝産物の蓄積からはPCCB p.Y435Cと同程度であっても、遅発型(未発症例)と思われる症例の混じりこみがある可能性が示唆された。

#### E. 結論

現時点では準備中であり、特段の結論はでていない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, et al. Clinical characteristics and mutation

analysis of propionic acidemia in Thailand. World Journal of Pediatrics 10:64-68, 2014

2) Kimura M, Wakayama Y, Sakamoto O, et al. Successful treatment of cardiac failure due to cardiomyopathy in propionic acidemia by cardiac resynchronization therapy and hemodialysis in a young adult. Open Journal of Pediatrics. 4:79-83, 2014

#### 2. 学会発表

1) 坂本修、市野井那津子、大浦敏博、呉繁夫 新生児マス・スクリーニングで発見された未発症プロピオン酸血症 -最軽症例との比較 第56回先天代謝異常学会総会(仙台、2014年11月13-15日)

#### 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

# 実 施 計 画 書

## I 課 題

シトルリン欠損症に対するピルビン酸ナトリウムの治療効果の研究

## II 研究等の概要（必要に応じ参考資料を添付すること。）

＜研究の意義・目的＞：（研究の背景や倫理的側面も含めること）

シトルリン欠損症は新生児期に一過性の肝炎様症状[シトルリン欠損による肝内胆汁うっ滞症（NICCD）]を呈し、一旦改善したのちに数十年後に成人発症 II 型シトルリン血症（CTLN2）を発症するという年齢依存性の二つの表現型を持つ疾患である（図 1）。CTLN2 は成人期に高アンモニア血症、シトルリン血症および精神神経症状で発症する疾患で、しばしば短期間で死の転帰をとることがある。この二つの病期の間には「見かけ上健康」な適応・代償期がある。適応・代償期は「見かけ上健康」であるものの、体重増加不良、易疲労感、低血糖などのマイナートラブルを呈することが多い。この適応・代償期のコントロールを良好にすることで CTLN2 に移行させないことが求められている。

シトルリンはミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸グルタミン酸輸送体（AGC）の機能を持ち、リンゴ酸シャトルを構成するほかアスパラギン酸をミトコンドリアから細胞質に運ぶ役割を有している。シトルリン欠損症の病因が明らかになったことから、AGC の機能に基づく治療の可能性がでてきた。本症患者では AGC の機能不全により細胞質内に NADH が過剰に蓄積することが疾患発症の原因であると想定されている（図 2）。今回我々は細胞内の NADH を消費させるピルビン酸ナトリウムに着目し（図 3）、治療効果を確認するべくシトルリン欠損患者に投与しその効果を検討する。

わが国では既に数名の CTLN2 患者に投与されており、臨床症状の改善を認めている。今回、それを CTLN2 急性期・回復後の患者のみならず適応・代償期の患者にも投与することで臨床症状・生化学的データの改善・変化の有無を検討することを目的とする。

＜対 象＞：（研究に必要な概略の対象人数等の数値を記すこと）

東北大学病院小児科にてシトルリン欠損症と診断され、ピルビン酸ナトリウム服用に関して本人の意思が確認（未成年の場合は親権者の同意と本人の年齢相当のアセントを取得）できる者（5 名程度）。

### ＜実施計画＞：

ピルビン酸ナトリウム：武蔵野化学研究所製を用いる。

投与方法：ピルビン酸ナトリウムは安全性を考慮して1回2g、1日3回食後で開始する。その後の経過を見ながら増量し、至適用量を決定する。最大1回5gまで増量する。

診察：初回投与後は1ヶ月毎に3回診察と検査を行う。その後はそれ以前の受診間隔に戻る。なんらかの異常を感じた場合は主治医に連絡する。

検査項目：血漿アミノ酸分析、生化学検査（アンモニア、血液一般、肝腎機能、脂質、乳酸、ピルビン酸）を来院毎に行う。

腹部エコー検査：1年に1回行う。

栄養調査：食事表をもとに摂取内容・カロリー

その他：生活活動状況、身体状況の日誌作成。

効果判定：投与前後で体重の変化、身体状況（疲れやすさ等に対しface scaleなどを利用）評価する。また、食事内容、血中アンモニア、乳酸/ピルビン酸比の変化を検討する。

研究期間：

平成 年 月（倫理委員会承認後）～ 年 月 日

本人が希望すれば、臨床試験終了後も継続投与を行う。

＜使用する主な研究費＞：（科学研究費補助金、委任経理金、運営費交付金など）

委任経理金

### Ⅲ 研究等の実施場所

東北大学小児科外来および病棟。

#### IV 実施に際しての倫理的配慮について

##### IV-1 <研究等の対象とする個人の人権への対策>

(プライバシー確保の方途その他について具体的に記すこと。)

本人の意思を充分確認した上で本研究に参加していただく。得られた結果は臨床データとしてカルテに記載されることで、病院の診療録管理指針に基づき管理される。

##### IV-2 <被験者を選ぶ方針・基準>

(謝金等の有無についても記すこと。)

本研究の目的、方法、危険性などを十分に理解し、本人の判断で参加を希望する患者を対象とする。謝金はない。

##### IV-3 <個人情報取り扱いについて>

(当該臨床研究に係る個人情報の保護の方法等又は委託先における個人情報の監督体制等について、具体的に記すこと。)

個人情報管理者が必要な場合

管理者氏名：

資格（医師）：小児病態学分野 講師

(委嘱される場合、守秘義務が生じる)

匿名化を行う場合

連結不可能匿名化  連結可能匿名化  その他 ( )

##### IV-4 <被験者に理解を求め同意を得る方法>

(下記の該当項目を○する)

被験者各人に（1.書面, 2.口頭, 3.書面と口頭）で説明した後

- A. 各人の署名入りの同意書を保管する。
- B. 各人の同意の署名が記された診療録を保管する。
- C. 各人の同意の署名が記された調査票を保管する。

または、説明の具体的内容：(被験者に対する説明と同意書を添付すること)

**IV-5<被験者が未成年者の場合、成年者でも十分な判断力のない場合  
又は病名に対する配慮が必要な場合などにおける対処方法。>**

(下記の該当項目に○そして対処方法を記載してください)

- A 未成年者
- B 成年者でも十分な判断力のない場合
- C 成年者で意識のない場合
- D 病名に対する配慮が必要な場合
- E その他
- F 上記のいずれにも該当しない (対処方法の記載は必要  
ありません)

具体的な対処方法：

A：未成年者の場合には年齢相当のアセントを取得するとともに親権者からの同意を取得する。

B，C：CTLN2 急性期など十分な判断力がない場合には、家族からの同意を取得する。

**V 予測される危険と不利益とそれに対する配慮**

(研究等によって被験者に生じうる危険と不快に対する配慮具体的に箇条書きで記し、それぞれに対する配慮の内容も記すこと)

ピルビン酸ナトリウムは、現在ミトコンドリア病や肝臓疾患への適用などが検討されつつあり、投与量の検討もされ、欧米ではサプリメントとして市販されている。また生体内に存在する物質であり、副作用も少ないであろうと想定される。ナトリウム塩であることから電解質代謝には注意を払う必要がある。

**VI 備考**

(特許申請等が絡んでいる場合あるいは、その他の利害関係がある場合についてもその旨記入すること。)

(注) 紙面がたりない場合は、別紙に記入すること。



## プロピオン酸血症の診断治療ガイドラインの改訂にむけて

担当責任者 小林正久（東京慈恵会医科大学小児科講師）

### 研究要旨

タンデムマススクリーニング対象疾患であるプロピオン酸血症の診療ガイドラインを作成した。先天代謝異常学会の承認を得る予定である。また、我が国に特徴的に認められる PCCB 遺伝子の Y435C 変異は、その病原性が不明であり、今後 Y435C 変異をもつプロピオン酸血症患者の自然歴調査についての臨床研究を計画中である。

て検討するために、今後、Y435C 変異を持つ患者の自然

#### A. 研究目的

プロピオン酸血症は、タンデムマススクリーニング対象疾患の有機酸代謝異常症である。タンデムマススクリーニングを使用した国内でのパイロットスタディでは、国内での罹患頻度は 4.5 万人に 1 人と有機酸代謝異常症では最も高頻度に発見されている疾患であるが、ほとんど無症状である最軽症型が多く発見されており、マススクリーニング陽性例の標準的な対応法を明記した診断治療ガイドラインの作成が必要であるため、今回本疾患の診療ガイドラインを作成した。

歴を明らかにする必要がある、現在、臨床研究を計画中である。

#### E. 結論

プロピオン酸血症の診療ガイドラインを作成した。先天代謝異常学会での承認を得た上で、今後、本疾患の診療の標準化されることが期待される。

#### B. 研究方法

プロピオン酸血症についての、診断、治療についての文献を集め、これまでに明らかになっている知見をまとめるとともに、海外のエキスパートオピニオン等を参考に、我が国での診療に適応した診療ガイドラインを作成した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 2. 学会発表

1) 小林正久：プロピオン酸血症の診断と治療。九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議。2014 年 5 月 10 日、熊本大学

2) 小林正久，目澤秀俊，梅田千里，深尾敏幸，笹井英雄，重松陽介，長谷川有紀，村山圭，大橋十也，井田博幸：本邦初の乳児期発症の HSD10 病の 1 例。第 56 回日本先天代謝異常学会学術集会。2014 年 11 月 13-15 日，仙台

#### C. 研究結果

作成した診療ガイドラインについては、別紙のとおりである。先天代謝異常学会での承認を今年度中に得る予定である。

#### D. 考察

日本人では、プロピオン酸血症の原因遺伝子の一つである PCCB 遺伝子の Y435C 変異が多く同定されている。本変異を持つ患者は、生化学的にはプロピオン酸血症と診断されるが、非常に軽症であり、プロピオン酸血症に特徴的な代謝不全症状を発症した報告がない。我が国に特徴的に多く同定される Y435C 変異の病原性につい

#### 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

## 有機酸代謝異常症の現状および新生児スクリーニング陽性者の 診断・フォローアップ改善のための臨床研究計画

担当責任者 但馬 剛  
広島大学大学院医試薬保健学研究院小児科学 講師

### 研究要旨

有機酸代謝異常症の新生児スクリーニングに関する現状と課題について、最重要対象疾患であるメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症を中心に検討した。日本人では、発症後診断例には見られない高頻度変異(*PCCB* 遺伝子 Y435C 変異)によるプロピオン酸血症例が多発し、「最軽症型」と呼ばれる一方、広島県では、新生児期に捕捉できなかったビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症の急性発症例を経験した。遅発型メチルマロン酸血症のスクリーニング向上のための指標調整を進めるには、同時に「最軽症型」プロピオン酸血症の患者・家族への負担を必要最小限に留めるための情報集積が必要であり、来年度は国内実態調査の実施を計画している。

### 協力者

津村弥来（広島大学大学院小児科学 研究員）  
香川礼子（広島大学大学院小児科学 大学院生）  
平田 修（広島大学病院小児科 医科診療医）  
岡田 賢（広島大学病院小児科 助教）  
原 圭一  
（国立病院機構呉医療センター小児科 医員）  
佐倉伸夫（重症児者福祉医療施設鈴が峰 病院長）  
柘田紗季（広島市医師会臨床検査センター）  
森岡千代美（広島市医師会臨床検査センター）  
吉井千代子（広島市医師会臨床検査センター）  
前田康博  
（名古屋市立大学大学院病院薬剤学分野 講師）

### A. 研究目的

タンデムマス新生児スクリーニングを効果的なものとする上で、確定診断の検査提供体制を構築・維持することは重要な課題のひとつである。広島大学小児科では1999年から一貫して、主な対象疾患の酵素活性測定と遺伝子解析に取り組んでおり、本スクリーニング検査の全国導入に当たって、有機酸代謝異常症を中心に、改善すべき課題を検討した。

### B. 研究方法

#### 1) 検討対象：

タンデムマス新生児スクリーニング陽性所見、あるいは各種症状の精査としてのタンデムマス分析所見に基づいて、当科で診断を試みた国内症例。

#### 2) 解析方法

酵素活性はリンパ球破碎液を粗酵素源とし、酵素反応産物を HPLC-UV（紫外吸光度計）で測定した。プロピオニル CoA カルボキシラーゼ活性については、感度を高めた UPLC-MS/MS 法（名市大）で測定した。酵素活性低下例については、各エクソンの直接シーケンスによる遺伝子解析を実施した。

### C. 研究結果

#### 1) メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症

いずれも同一指標(C3, C3/C2)でスクリーニングされる両疾患について、広島県では2013年2月の自治体事業化以降4例が陽性となり、うち2例は偽陽性と判定された。2例は尿中有機酸分析にてプロピオン酸血症と診断され、いずれも「軽症」とされる *PCCB* 遺伝子の高頻度変異 Y435C をホモ接合性に認めた。発症後診断例の酵素活性（定量限界未満）に対して、両例では正常対照の4~5%の酵素反応が認められた。

一方、試験研究中であった2012年には、メチルマロン酸血症の急性発症例を経験した。本例の新生児濾紙血 C3 値は基準値を超えていたが、C3/C2 がわずかに基準値を下回っていたため、正常と判定されていた。ビタミン B12 を加えた酵素活性測定系では正常反応で「ビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症」と診断。その後、疑われるコバラミン代謝障害の原因遺伝子(*MMAA*, *MMAB*, *MMADHC*)の解析を進めた結果、*MMADHC* に複合ヘテロ接合性変異を同定し、コバラミン D 病(cblD)と確定した（国内初例）。

VLCAD 10 例：罹患者 1, 保因者 2, 偽陽性 7  
CPT-2 2 例：罹患者 1, 偽陽性 1

## 2) その他の有機酸代謝異常症

同じく自治体事業化後の広島県スクリーニングで、ピボキシル基含有薬剤使用による多数の C5 偽陽性が生じる中、イソ吉草酸血症 1 例が発見された。本例の診断は、尿中有機酸分析とリンパ球酵素活性にて確定した。

C5-OH 陽性は 4 例あり、いずれも血清では正常で、濾紙血でのみ軽度異常値が持続した。尿中有機酸分析では、2 例には異常なかったが、別の 2 例には 3-OH-イソ吉草酸の軽度増加が認められ、潜在的なビオチン欠乏が原因と推測された。

C5-DC 陽性は 1 例のみで、偽陽性と判定した。

## 3) 脂肪酸代謝異常症

広島県では試験研究期間中に、新生児スクリーニングで捕捉できなかった CPT-2 欠損症の急性発症例を経験したことから、自治体事業化後は積極的に要精査とし、酵素活性測定等にて速やかに診断を確定（除外）する方針を採用した。その結果、C0 低値 14 例／C8 高値 1 例／C14:1 高値 17 例／C16・C18:1 高値 9 例／C8～C16 高値 2 例（計 43 例）が精査対象となった。

C0 低値例は哺乳による回復の有無と尿中カルニチン排泄率にて評価し、2 例を軽症患者と判定。いずれもカルニチン補充が必要であった。

C8, C14:1 についてはリンパ球 MCAD, VLCAD 活性を測定し、4 例が VLCAD 欠損症の保因者と推定された。うち 1 例は遺伝子解析で既報の変異のヘテロ保因者と判明している。C14:1 偽陽性例の大半が特定の産科施設に集中しており、母乳不足による著しい体重減少を示していた。

C16・C18:1 陽性例は当初、培養リンパ球による脂肪酸代謝能測定と遺伝子解析で診断を行っていたが、より簡便な検査が求められたことから、HPLC-UV 法によるリンパ球 CPT-2 活性測定法を新たに実用化した。1 例が正常対照の 35% 程度の活性低下を示し、既報のヘテロ接合性変異が同定された。

C8～C16 にわたる多項目陽性 2 例は、尿中有機酸分析で異常所見がなく、グルタル酸血症 2 型は除外された。

同一期間中、国内各地からの依頼検体についても MCAD/VLCAD/CPT-2 各欠損症の酵素・遺伝子診断を実施した。

### <新生児スクリーニング陽性例>

MCAD 17 例：罹患者 15, 保因者 1, 偽陽性 1  
VLCAD 15 例：罹患者 10, 保因者 4, 偽陽性 1  
CPT-2 3 例：罹患者 3

### <症候例>

MCAD 3 例：罹患者 2, 偽陽性 1

## D. 考察

### 1) 有機酸代謝異常症スクリーニングの課題

最重要疾患となるメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症については、重症例はスクリーニング前に発症してしまうため、乳幼児期に発症しうる遅発型患者の発見が目標となる。しかし、試験研究段階で明らかにされていた通り、日本人に頻度の高い Y435C 変異によるプロピオン酸血症例が突出して多いのが実情である。この変異が従来の発症後診断例に見出されていないことなどから、本患者群は「最軽症型」と呼ばれているが、その臨床経過の全体像は未詳である。

一方、発症後診断例では最多であったメチルマロン酸血症の発見症例数は相対的に少なく、特に遅発型に相当する症例はほとんど見つかっていないことから、C3, C3/C2 を指標とする現行のスクリーニングは、この患者群を捕捉するには感度が不足している可能性が懸念されていたところ、実際に「見逃し例」の急性発症を経験した。

このような、真に新生児スクリーニングの効果が高い症例を捕捉する上で、発症リスクの有無が曖昧な「最軽症型」プロピオン酸血症例が多数見つかる状況は、大きな障害となっている。患者・家族に無用な不安を与えず、必要最小限の診療に留めるべく、試験研究段階から現在までに発見されたプロピオン酸血症例の臨床情報を集積し、遺伝子型および残存酵素活性と比較対照して、発症リスク・予後に関するデータを提示することが求められている。

他疾患でも同様の問題は生じており、特に C5-OH 陽性例で顕著となっている。これは複数の疾患に共通の指標であるが、実際にはいずれも否定的で、しかしながら濾紙血で軽微な異常値が続くケースが多い。その一部はメチルクロトニルグリシン尿症罹患者母体から胎児への影響による一過性所見であることが示されているが、それまで「健康」であった母親を診断することの是非について、軽々に判断することはできない。また、潜在的なビオチン欠乏状態が原因として推測されるケースもあるが、確言することは難しく、診断不明瞭なままの経過観察を余儀なくされるため、患者・家族の負担は不釣り合いに大きなものとなる。このように、C5-OH 陽性群についても、全国的な実態調査の必要性が高い。

### 2) 脂肪酸代謝異常症スクリーニングの課題

対象疾患のうち、MCAD/VLCAD/CPT-2/三頭酵素の各欠損症については、濾紙血で再検すると異常が不明瞭化する傾向を示すため、初回陽性例は即精査とする方針が提案されている。広島県では CPT-2 欠損症の「見逃し例」が重篤な転帰となったこともあり、

上記方針に沿ってスクリーニングを進めた結果、多数の偽陽性を生じることとなった。そのほとんどは、厳格な母乳主義を採用する産科施設で出生し、母乳不足で飢餓状態に置かれたことによる、非特異的な異化亢進所見と判断されたが、中にはヘテロ保因者と結論された症例も含まれており、偽陰性例を見逃している可能性は最小化されていると考えられる。

このような方針を採るには、速やかに診断を確定（除外）できる検査体制が不可欠である。広島大学小児科では試験研究の初期から MCAD/VLCAD 欠損症の酵素・遺伝子診断に取り組んでおり、特に酵素活性測定の結果は採血翌日に報告できるようになっている。タンデムマス新生児スクリーニングの全国導入以降、両疾患の発症前診断例は明らかに急増しており、数年後には急性発症による SID/ALTE 事例はほとんどなくなることが見込まれる。

CPT-2 欠損症も同様の大きな効果が期待される疾患であるが、捕捉の不確実性などが指摘され、現在は「二次対象疾患」とされている。この位置づけが曖昧なため、自治体ごとに対応がまちまちとなっており、発見可能であったにも関わらず精査対象から漏れた突然死例が発生している。広島県では見逃し事例を受けて、罹患者の発見をより確実にするための指標変更を行ったが、偽陽性例が多発するようになったため、MCAD/VLCAD と同様の迅速酵素診断法を新たに実用化し、今年度から運用を開始した。CPT-2 欠損症も「一次対象疾患」として全国共通の対応が実現するよう、確定検査の提供を続ける方針である。

## E. 結論

タンデムマス新生児スクリーニングを真に有用なものとするためには、速やかな確定（除外）診断体制の構築・維持と、重症度に応じた診療方針・予後評価を可能にする情報の集積が必須である。現状での重要課題のひとつとして、Y435C 変異による「最軽症型」プロピオン酸血症例の実態を明らかにするべく、別紙の通り調査研究計画を立案している。来年度初頭までに広島大学倫理委員会の審査を受け、承認が得られ次第実施に移す予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 佐倉伸夫, 但馬剛, 他: ビオプテリン欠乏症例の妊娠分娩時の問題点. 日本マス・スクリーニング学会誌 24 (1): 33-38, 2014.

2) 小野浩明, 但馬剛, 他: 新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性とならず, 1歳時ノロウイルス感染を契機に発症したビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症の1例. 日本マス・スクリーニング学会誌 24 (1): 43-47, 2014.

3) 重松陽介, 畑郁江, 他: 二次検査法と組み合わせるメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症のタンデムマス・スクリーニング指標の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌, 24 (1): 49-56, 2014.

4) 松本裕子, 但馬剛, 他: 保健師における新生児マス・スクリーニングの認知度と陽性例への支援について. 日本マス・スクリーニング学会誌 24 (1): 57-66, 2014.

5) 原圭一, 但馬剛, 他: CPT-II 欠損症の新生児スクリーニング: 見逃し例経験後の指標変更の影響. 日本マス・スクリーニング学会誌 24 (3): 261-266, 2014.

6) Sato T, Muroya K, et al: Neonatal case of classic maple syrup urine disease: Usefulness of <sup>1</sup>H-MRS in early diagnosis. *Pediatr Int* 56 (1): 112-115, 2014.

7) Yamamoto H, Tachibana D, et al: Successful management of pregnancy with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Obstet Gynecol Res*, 2015 (online first).

## 2. 学会発表

1) 但馬剛, 津村弥来, 他: タンデムマス新生児スクリーニング in 広島: 自治体事業化後の現状. 第 41 回 日本マス・スクリーニング学会, 広島市, 2014 年 8 月 22-23 日.

2) 原圭一, 但馬剛, 他: 日本人初と考えられるメチルマロン酸血症 cblD 型の 1 歳男児. 第 56 回 日本先天代謝異常学会, 仙台市, 2014 年 11 月 13-15 日.

3) Tajima G, Tsumura M, et al: Heterozygous carriers of VLCAD deficiency detected by newborn screening may have latent risk of symptomatic hypoglycemia. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2014. Innsbruck, Austria, Sep 2-5, 2014.

4) Hara K, Ono H, et al: The first Japanese case of isolated methylmalonic acidemia caused by cblD defect. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2014. Innsbruck, Austria, Sep 2-5, 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 |

## 脂肪酸代謝異常症におけるミトコンドリア呼吸機能への関与

担当責任者 村山 圭 千葉県こども病院代謝科

### 研究要旨

新生児マス・スクリーニング対象疾患のガイドライン作成にあたり、カルニチン回路異常症異常症について中心に行った。その際に生じたCQをいくつか挙げ、それを解決させるための研究を構築した。特に脂肪酸代謝異常症とミトコンドリア呼吸機能との関わりについて、本研究の分担として行うことになった。これまで行ってきた高乳酸血症症例の診断に関して、short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency (ECHS1 gene 変異)を発見した。さらに今後脂肪酸代謝異常症とミトコンドリア呼吸機能との関わりについて、繊維芽細胞を用いた機能解析等を進めていく。

### A. 研究目的

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の改定のための準備を行い、その過程で挙げてきたクリニカルクエスション(CQ)である、「脂肪酸代謝異常症におけるミトコンドリア呼吸機能への関与」について、解決していくための臨床研究を行っていくことが本研究の課題である。

またその前提として、先天代謝異常症の診断に関わることも多く、本邦の診断の1拠点としてカルニチン代謝異常症をはじめとする脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、ミトコンドリア病などの診断を担っている。

### B. 研究方法

カルニチン回路異常症のガイドライン作成の際に、CQを設置した。設置したCQに対して班全体で検討を行った。これにより決まった上記研究課題に対して下記の方法で進めて行く。

- 1) 従来行ってきた先天性高乳酸血症の生化学診断及び包括的遺伝子診断のなかで、脂肪酸代謝異常症が含まれているかについての検索を行う
- 2) 脂肪酸代謝異常症と診断された症例の皮膚繊維芽細胞を用いて、ミトコンドリア呼吸鎖酵素解析、酸素消費量(OCR)の測定を行い、ミトコンドリア呼吸機能解析を行う。

### C. 研究経過・結果

作成したカルニチン回路異常症に関する診療ガイドラインについて作成し、現在パブリックコメントを募集中である。[http://jsimd.net/guideline\\_pub-come.html](http://jsimd.net/guideline_pub-come.html)

また、それらの策定過程で以下のようなCQを作成した。

- 1) CPT2欠損症は新生児マス・スクリーニングで1次対象疾患に入れなくて良いのか。
  - 2) CPT2欠損症にL-カルニチンは有効か。
  - 3) カルニチン回路異常症などの脂肪酸代謝異常症はミトコンドリア呼吸機能に影響を及ぼしているか。
- このうち 1)は他の研究班(山口班)で検討されている。3)

に関しては本研究班の中で取り上げていくことになった。当院の倫理委員会にて承認された同意書を取得の上で、ミトコンドリア呼吸鎖酵素活性、酸素消費量の測定、包括的遺伝子解析等を行っていく予定である(高乳酸血症症例に関しては、従来の診断ラインにて既に行っている)。

また、本年度、ミトコンドリア呼吸鎖機能が低下した症例に関して包括的遺伝子解析を行ったところ、short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency (ECHS1 gene 変異)を発見し報告した(Ann Clin Transl Neurol. in press)。

また、酸素消費量の測定は2月にMicroscale oxygraphyを導入する予定であり、順次測定を行っていく。

### D. 考察

多くの先天代謝異常症において、ミトコンドリア呼吸鎖の障害が起こることが判っている。また、ミトコンドリア病を引き起こす原因にも様々なpathwayが存在する。脂肪酸代謝も呼吸鎖機能に影響を及ぼすことは十分予想される。

本年度私たちが報告した short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency も脂肪酸β酸化関連酵素であり、本年度に3つの報告が出た。このことは、脂肪酸代謝異常が呼吸鎖機能に2次的に影響しているといった証左である。また、リン脂質障害(Phospholipid disorder)もミトコンドリア病を引き起こす原因にもなっており、その分子レベルでのinteractionは興味深いところである。

### E. 結論

脂肪酸代謝異常症とミトコンドリア呼吸機能は密接に関わりがあることが予想されるが、さらなる解析を要する。

### G. 研究発表

特になし

### 1. 論文発表

英文

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.* 2014 Sep 18. doi: 10.1038/jhg.2014.79. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## フェニルケトン尿症とその関連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

担当責任者 濱崎 考史 大阪市立大学医学部発達小児医学 講師

**研究要旨** 新生児タンデムマススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症 (PKU) とその関連疾患の診療ガイドライン改訂のための調査研究を行い以下の結論に至った。1) PKU に対する新規酵素療法 (PEG-PAL) の第 III 相試験が現在海外で進行中であり、BH<sub>4</sub> に反応性のない古典型に対する治療法として期待される。2) BH<sub>4</sub> 反応性 PKU に関しては乳幼児への BH<sub>4</sub> 投与に関する安全性が確立されたことから、より早期に開始することが推奨される。3) BH<sub>4</sub> 欠損症の治療に必須である L-Dopa、5-HTP の投与量、期間に関して患者年齢、施設により異なるため、より正確な実態把握が必要と判断され、全例調査を計画した。4) BH<sub>4</sub> 欠損症の一部は高フェニルアラニン血症を来さず見逃され診断に苦慮する事から鑑別診断に有用な遺伝子パネルを作成した。

協力者 新宅治夫

床試験が進行中であり、今後本邦での患者も臨床試験に参加できる国際共同治験の開始が期待される。

### A. 研究目的

フェニルケトン尿症 (PKU) とその関連疾患の診療ガイドライン改訂のために必要な最新情報の収集を行い、診療のエビデンスの向上が必要な項目については臨床研究を計画することを目的とする。

### B. 研究方法

既知のエビデンスを用いてこれまでフェニルケトン尿症 (PKU) とその関連疾患の診療ガイドラインの作成をおこなってきた。その過程で生じてきたクリニカルエクセプション (QC) に関して、本研究班会議にてエキスパートによる検討を行い日本発または日本を含む国際的な臨床研究計画を策定した。

### C. 研究結果

#### 1) PKU 患者治療におけるアンメットニードの検討

現行の PKU のガイドラインにおける標準的治療法は、食事から摂取されるフェニルアラニン (Phe) 量を厳密に管理することである。しかし厳密な食事制限を行うことによる日常生活での QOL 低下、総合的タンパク質摂取不足による 2 次的な成長障害が懸念されている。また、年長児になるにつれて食事療法へのアドヒアレンスが低下し、血中 Phe 値のコントロール不良から認知、実行機能不全、精神障害との関連性が指摘されている。患者 QOL および予後の改善には食事療法を緩和できる薬物療法などの新規治療法の開発が望まれている。本邦では、すでにフェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) の補酵素であるテトラヒドロピオプテリン (BH<sub>4</sub>) 製剤の使用が承認され、BH<sub>4</sub> 反応性の PKU に対して使用され QOL の改善を認めている。しかし、BH<sub>4</sub> に反応しない古典型の PKU に対しては、承認された代替薬物療法が存在しない。現在海外では、BH<sub>4</sub> 非反応性 PKU 患者を対象に Phe の代謝酵素製剤 (PEG-PAL) の第 III 相臨

#### 2) BH<sub>4</sub> 製剤の乳児への安全性についての検討

BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症に対する BH<sub>4</sub> (天然型 BH<sub>4</sub> 製剤塩酸サブプロテリン) 療法は米国での臨床試験では 4 才児以上の患者を対象に行われたため 4 才児以上への投与適応承認がされず、これまでのガイドラインでは 4 才児未満への投与の安全性についての検討が望まれていた。今回、新宅らは、本邦で BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症と診断され BH<sub>4</sub> 製剤の投与が行われている 43 例について、4 才以下で投与が開始されていた 21 例に関して効果と安全性についての詳細な検討を行った。患者背景：21 例中 11 例がサブプロテリンを 10mg/kg/日以上で投与を開始されていた。観察期間が 4 年以上の患者は 11 例中 6 例で、その 6 例中 3 例の観察期間は 10 年以上であった。結果：血中の Phe 値は全 21 例において適正な範囲にコントロールされていた。1 例でのみ重篤ではない肝逸脱酵素が上昇する有害事象が認められた。結論として、サブプロテリンの乳児への投与は安全かつ有効であることが示された。実際のサブプロテリン療法の導入時期としては、離乳が始まり食事性の Phe 摂取量が問題となる生後 6 ヶ月までに BH<sub>4</sub> 反応性を確認し導入することが患者 QOL、予後改善につながると考察された。また海外では、マターナル PKU に対するサブプロテリンの使用の安全性、優位性が示されつつあり今後のガイドラインへの反映が望まれる。

#### 3) BH<sub>4</sub> 欠損症における適正な神経伝達物質補充療法についての検討

BH<sub>4</sub> 欠損症患者では BH<sub>4</sub> 製剤の補充に加えて、神経伝達物質前駆体 (L-Dopa、5-HTP) の補充が神経発達、長期予後に必須である。しかし、本邦では BH<sub>4</sub> 製剤のみしか当該疾患に対する治療薬としての保

健適応がない。さらに、5-HTP は医薬品がなく、試薬もしくはサプリメントとして購入し投与される実態がある。そのため薬剤の適切な投与量、副作用などについての情報が不足している。現行のガイドラインでは、エキスパートオピニオンとしての投与量の推奨を行っており、実際の診療において投与量、治療のコンプライアンス、および副作用に関する情報が不足している。L-Dopa 補充における問題点としては、乳幼児期に L-Dopa 投与量が不足すると言語発達に影響を及ぼすことが懸念され、ガイドラインでは 10mg/kg としているが、実際には増量が必要な症例が存在している。また L-Dopa は生涯必要であり、成人後に怠薬し突然死との関連が指摘されている。5-HTP 補充における問題点としては、5歳までの補充が不十分である場合に自閉傾向が出現するとの報告がある一方で、成人例では消化器症状の副作用により休薬する例が多く成人期での 5-HTP 補充の意義については不明な点が多い。今回われわれは、BH<sub>4</sub> 製剤の市販後調査で登録されている約 40 例の BH<sub>4</sub> 欠損症患者全例を対象にこれまでの BH<sub>4</sub> 製剤、L-Dopa、5-HTP の投与量の推移および用量を変更した場合の症状の変化、客観的指標としての、血液検査、髄液検査、心理発達検査等の情報を収集する研究計画を立案した。すでに倫理委員会の承認を得ており次年度から開始予定である。

#### 4) 遺伝子パネルを用いた小児神経伝達物質病診断法の検討

これまで BH<sub>4</sub> 欠損症は高 Phe 血症を呈する場合には新生児マススクリーニングにて発見されうるが、一部の症例では高 Phe 血症が軽度であり、軽症の高 Phe 血症と見逃されて必要な神経伝達物質の補充が遅れることが懸念される。BH<sub>4</sub> 欠損症の 1 つであるセピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症は高 Phe 血症を呈しないため新生児マススクリーニングでは発見されず、神経症状が進行する。神経症状から疑われ本邦第 1 例を診断しえた。現在全国から新生児マススクリーニングにて高 Phe 血症陽性例の 2 次精査および BH<sub>4</sub> 投与試験のプテリジン分析を年間約 40 件行い、ダイレクトシーケンス法による PAH 遺伝子変異の同定を行っている。ダイレクトシーケンス法で変異が発見し得ない症例には MLPA 法などの手法にて変異検索を行っている。またジストニアなどの神経症状から神経伝達物質病が疑われた症例に関しても同様にプテリジン分析にて BH<sub>4</sub> 欠損症の鑑別診断、責任遺伝子変異同定、酵素診断を行っている。しかしながら、同様な症状を呈する鑑別すべき遺伝性の疾患は多岐にわたり必ずしも確定診断に至らない症例も存在する。診断の遅れによる疾患特異的な治療の開始が遅れることが危惧されている。近年のゲノム解析技術の進歩により、網羅的な候補遺伝子の変異解析が可能となってきた。当該疾患の診断、病態把握のための候補遺伝子の遺伝型の確認と鑑別診断を迅速にかつ費用効果

の高い遺伝子パネルの設計を行った。実施にあたりヒトゲノムに関する倫理規定の承認をすでに受けており次年度から開始予定である。

#### D. 考察

フェニルケトン尿症とその関連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として、調査および検討を行った結果、さまざまな CQ が提起された。希少疾患であるため、本邦のみならず海外においても十分なエビデンスレベルの高い研究報告が少ないのが現状である。今後、全例登録制度および詳細な追跡調査により、自然歴、治療効果、副作用、予後に関するデータが蓄積できるシステム作りが望まれる。また、近年のゲノム解析技術の進歩を利用した効率のよい診断システムの構築が必要と考えられた。

#### E. 結論

ガイドライン改訂に必要な情報収集およびエビデンスレベル向上のための臨床計画を策定することができた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Shintaku H, Ohura T. : Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH<sub>4</sub>-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.

##### 2. 学会発表

1. Shintaku H : Longterm treatment of tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) and neurotransmitter precursors in patients with BH<sub>4</sub> deficiency in japan. *International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur) Nov. 6-8, 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



## 一般・疫学研究実施計画書

課題名 BH<sub>4</sub>欠損症患者の診療状況に関する全例調査

大阪市立大学大学院医学研究科  
発達小児医学  
研究責任者 新宅治夫

第一稿：2014年12月26日  
第二稿：20〇〇年〇月〇日  
第三稿：20〇〇年〇月〇日

大阪市立大学大学院医学研究科 倫理委員会承認  
20〇〇年〇月〇日  
(承認番号 〇〇〇〇)

## I. 研究の目的・背景

### 1. 目的

新生児マススクリーニングの対象疾患の1つであるBH<sub>4</sub>欠損症患者の神経伝達物質前駆体（L-Dopa、5-HTP）の補充量とその臨床的効果と副作用についての診療録調査を行い、適性使用についての基礎情報を収集し、診療ガイドラインの改訂、診療の質向上に向けての検討を行うことを目的とする。

### 2. 背景

新生児マススクリーニングの対象疾患の1つであるBH<sub>4</sub>欠損症患者の治療において、BH<sub>4</sub>製剤の補充に加えて、神経伝達物質前駆体（L-Dopa、5-HTP）の補充が神経発達、長期予後に必須である。しかし、本邦ではBH<sub>4</sub>製剤のみしか当該疾患に対する治療薬としての保健適応がない。さらに、5-HTPは医薬品がなく、試薬もしくはサプリメントとして購入し投与される実態がある。そのため薬剤の適切な投与量、副作用などについての情報が不足しており、より詳細な使用成績調査が必要とされている。

## II. 参加者の選定方針

### 1. 適格基準

当科にてBH<sub>4</sub>欠損症と診断され治療を受けている症例

### 2. 除外基準

主治医が本調査への参加登録が不適切と判断した症例

## III. 研究方法

### 1. 研究デザイン

後ろ向き観察研究

### 2. 方法

当科にてBH<sub>4</sub>欠損症と診断された患者の主治医より、診療録から、BH<sub>4</sub>製剤、L-Dopa、5-HTPの投与量の推移および用量を変更した場合の症状の変化、客観的指標としての、血液検査、髄液検査、心理発達検査等の情報を収集する。

### 3. 検査内容、検査スケジュール

診療録に以下のデータがあれば収集する。

- 診断時年齢、身体計測の記録。
- L-Dopa、5-HTPの投与量の推移。その際の症状の変化。
- 血中および髄液中、HVA、VMA、5HIAA値、プテリジン分析。
- 血中プロラクチン値。
- 心理発達検査（新版K式、WISC-IIIなど）

### 4. 期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態

(1) 期待される利益

本研究により明らかになった薬剤投与量と効果、副作用に関する評価を各施設に還元することでより安全で有効な神経症状コントロールが期待される。

(2) 起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態

診療上入手したデータのみを使用するため該当しない。

(3) 緊急時の報告方法

本研究では対象患者に健康被害が生ずる可能性はない。

5. 解析方法

薬剤の投与量を年齢別、体重当たり、体表面積当りに換算して解析する。各検査の基準値は健康個体を基準群とし、分布から95%信頼域上限を基準値とする。効果、副作用などイベント発生リスクは、統計ソフト JMP (SAS Institute Japan) を用い、年齢を調節因子としたロジスティック回帰分析を行いオッズ比を算出して評価を行う。

6. 研究予定期間

参加者集積期間：参加者のカルテ上の診療期間 ～ 2015年12月31日（西暦）  
研究期間：承認後 ～ 2016年12月31日（西暦）

7. 研究予定参加者数とその設定根拠

40例 当科で診断されたBH4欠損症の総数

8. 研究終了後の資料の保存、利用又は廃棄の方法

(他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む)

本研究のデータは匿名化して保存し、他の研究への利用に関しては個別に倫理申請を必要とする。

9. 研究組織

(研究責任者)

新宅治夫(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学)

住所：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

電話番号：06-6645-3816

(実施分担者)

濱崎考史(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学)

住所：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

#### IV. 研究における医学倫理的配慮について

##### 1. 研究の安全性に対する配慮の方法

本研究では診療上入手したデータのみを使用するため対象患者に健康被害が生ずる可能性はない。

##### 2. インフォームドコンセントのための手続き

別紙添付する。被験者が小児（未成年者）の場合は、保護者に十分なインフォームドコンセントを行った後、本研究参加への承諾を得られた者のみを対象とする。理解可能な年齢（基本的には中学生以上）に達している場合には、本人にも十分なインフォームドコンセントを行い、本人の意志を尊重する。同意は、口頭と文書により説明し、患者本人、または保護者の署名をもって同意取得とする。

##### 3. 研究対象となる個人の人権の擁護方法

本臨床研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守して施行される。

実施者は、本研究の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、研究内容について十分説明した上で、本申請書に添付する文書で、参加者の同意を得る。研究に参加するか否かは、参加者本人の自由意思により決定され、同意後であっても、参加者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。

本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。

##### 4. 健康被害に対する補償

該当しない。

##### 5. 研究の費用負担及び謝礼

費用は研究費でまかなう。参加患者への謝礼は発生しない。

##### 6. 研究成果の帰属と結果の公表

研究成果は、大阪市立大学大学院医学研究科および研究組織に帰属し、参加者個人には属さない。研究結果については、すべて匿名化された後、学会および学術論文で発表する予定である。