

先天代謝異常症の子どもを持つ家族のエンパワメント -アンケート調査と介入方法の検討-

担当責任者 窪田 満 埼玉県立小児医療センター総合診療科 副部長

研究要旨

先天代謝異常症が患児とその家族の在宅生活やQOL、人生に与える影響は大きく、先天代謝異常症児と家族は特徴的なエンパワメント特性を示すと考えられる。本研究の目的は、先天代謝異常症児と家族のエンパワメントおよび養育者が抱く困難感を明らかにすることである。そのアセスメント尺度を検討した結果、Family Empowerment Scale 34項目（以下FES）の日本語版が最も適していると考えられた。対象となる患者家族（研究参加者）は、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）に登録している患者と家族が倫理的にも問題がないと考えられた。本研究が稀少疾患である先天代謝異常症児と家族の生活実態、QOLおよび家族エンパワメントを明らかにすることで、当該家族の在宅医療の量的な実態把握が可能となり、当該家族の求めるサポートに寄与するものであると考えられる。

A. 研究目的

先天代謝異常症は、それぞれ数万～数十万人に一人の極めて稀な疾患であり、その病名を疑われた初期の段階から、家族が感じるストレスは相当なものであると予想される。発症後診断に至るまでの紆余曲折に由来する医療者への不信感、インターネットなどで検索しても情報が乏しいことによる不安感、遺伝疾患であることにより自分に責任があるとしてしまう罪悪感など、疾患は異なっても「先天代謝異常症」という疾患群を宣告された家族には共通する問題が生じる。また、診断後も、一生に渡り特殊な治療を要するケースもあり、障害を抱えながら生きていかねばならないケースも多い。

発症前に発見された場合であっても家族に与えるストレスは大きい。特に今年度からタンデムマスキリーニングが全国で実施されるようになり、一般的な小児科医は詳細を知らない稀な疾患を宣告されることもある。一見健康に見える児であっても、「突然死」の可能性があり、自分のせいで死んでしまうこともあるという不安に苛まれることになる。

しかしながら、医療者は疾患を持った患児を中心に考えるため、医療者は家族を、患児の治療や発症予防に尽力してくれる「医療の協力者」とはみるが、

「支援の対象者」として見る視点に欠ける傾向がある。

先天代謝異常症が患児とその家族の在宅生活やQOL、人生に与える影響は大きく、特に我々医療者を含む当該家族を取り巻く社会は、その理解に努めるべきである。また、疾患を持つ児を養育する家族は、養育困難感を抱きやすく、家族自身が持つ内発的な力、自らの生活をコントロールする力（以下、エンパワメントと定義する）が低下すると考えられる。先天代謝異常症児と家族は特徴的なエンパワメント特性を示すと考えられることから、本研究の目的は、診断後の先天代謝異常症児と家族のエンパワメントおよび養育者が抱く困難感を明らかにすることである。

B. 研究方法

本年度は、先天代謝異常症の子どもをもつ家族に対し、どのようなアセスメント尺度が適切であるかを検討する。

次に対象となる患者家族（研究参加者）をどのように抽出し、倫理的にも問題がないかどうかを検討する。そのために患者家族会に参加し、患者家族と直接、この問題に関して討論を行う。

次年度からは実際に研究参加者宛に調査票を郵

送する。それらのデータを層化し統計解析を行う。

C. 研究結果

アセスメント尺度として、Family Empowerment Scale 34 項目（以下 FES；別紙）、WHOQOL 26 項目、KINDL 30 項目、PSI 育児ストレスインデックス 78 項目、STAI 特性不安検査 20 項目を候補として挙げた。上記の中で、FES が最も今回の目的に合致していると考えられた。但し、こういった項目別のアンケートでは抽出できない部分も想定され、記述式の調査票や半構造化インタビューの実施も視野に入れる必要があると考えられた。

関東と北海道の患者家族会（別紙）に参加し、家族エンパワメントについて説明し、調査協力の可否に関して検討した。その結果、研究参加者は、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）に登録している方が最適であるとの結論を得た。先天代謝異常症の患者会に協力していただいて作成された JaSMIn は患者自身の意志で個人情報を登録していることに特徴があり、分担研究者はそのレビューボードメンバーであり、この個人情報を利用することが承認されている。

D. 考察

FES の利用に当たって、次年度からは、家族エンパワメント研究の第一人者であり、FES 日本語版の作成に携わった筑波大学大学院人間総合科学研究科看護科学 涌水 理恵先生、山口 慶子先生に研究協力を依頼している。涌水先生は、在宅で療育している重症心身障害児や発達障害児と家族のエンパワメント研究をされており、生活実態の調査や半構造化インタビューによる質的研究を行っている。本研究においても多大な貢献が期待される場所である。

次年度、JaSMIn 登録者数 713 件（平成 26 年 10 月時点）に重複することのないよう調査票を郵送する。養育者に養育困難感に関して記述的に回答してもらい、併せて FES に回答してもらおう。アンケート調査は自記式とし、研究責任者まで郵送していただく予定である。

本研究が稀少疾患である先天代謝異常症児と家

族の生活実態、QOL および家族エンパワメントを明らかにすることで、当該家族の在宅医療の量的な実態把握が可能となる。最後に、関係者が当該家族の求めるサポートを検討していく上で役立つよう、本結果は積極的に社会に発信していく予定である。

E. 結論

先天代謝異常症児と家族のエンパワメントおよび養育者が抱く困難感を明らかにするための方法として、FES を用いる事が最適であると考えられた。研究参加者は、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）に登録している患者本人と家族とし、次年度、研究参加者宛に調査票を郵送し、解析を行う予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

窪田 満：慢性疾患をもって成人に至る子どもや青年に提供される医療環境—現状と課題。日本医師会雑誌 143；2101-2105, 2015

2. 学会発表

窪田 満：先天代謝異常症のトランジションに向けて。第 56 回日本先天代謝異常学会（仙台）シンポジウム 1. 2014.11.13～15.

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

I. COI

本研究は「臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省、平成 21 年 4 月 1 日施行）」に準じて実施するものであり、本研究において、経済的な利益関係は発生せず、「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest : COI）の管理に関する指針」にもとづき、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれることはないと考えられる。以上に関しては、埼玉県立小児医療センターの倫理委員会で承認を得ている。

Appendix

FESファミリーエンパワメントスケール日本語版（涌水ら、2010）

次のこと(1～34のしつもん)はあなたにとってどの程度、該当しますか？

	まったく 該当し ない	あまり 該当し ない	たまに 該当す る	よく該 当する	ほとん どいつ も該当 する	カテゴリ
1. わが子が受ける全てのサービスを、親として認める権利があると感じている。	1	2	3	4	5	SS
2. わが子に問題が生じるとき、それらをうまく処理できている。	1	2	3	4	5	FA
3. 地域社会で、子どもたちのためのサービスを改善するのに、自分は何らかの役割を担えると思う。	1	2	3	4	5	SP
4. わが子が育ち、成長するのを助けることに自信がある。	1	2	3	4	5	FA
5. わが子が十分なサービスを受けられていない時、取るべきステップを知っている。	1	2	3	4	5	SS
6. わが子に必要なサービスに関する親としての意見を、専門職者 ^{注1)} は理解していると思う。	1	2	3	4	5	SS
7. わが子に問題が生じたとき、何をすべきかを知っている。	1	2	3	4	5	FA
8. 子どもたちに関する重要な法案や問題が放っておかれているとき、(市区町村の)行政にたずさわる議員に接触することがある。	1	2	3	4	5	SP
9. 家庭生活は自分の思うようになっていると感じている。	1	2	3	4	5	FA
10. 子どもたちのためのサービス体制が、どのように組織されているかを理解している。	1	2	3	4	5	SP
11. わが子に必要なサービスについて、よい決定ができている。	1	2	3	4	5	SS
12. わが子なサービスを決定するために、サービスを提供する専門職者 ^{注1)} や機関 ^{注2)} と協働することができる。	1	2	3	4	5	SS
13. わが子に関わる専門職者 ^{注1)} と定期的な接触を取っていると思う。	1	2	3	4	5	SS
14. 地域社会で生活する子どもたちのための理想的なサービス体制について、アイデアを持っている。	1	2	3	4	5	SP
15. 地域社会で生活する他の家族が必要とするサービスを得られるよう、自分なりに援助している。	1	2	3	4	5	SP

16. わが子をよりよく理解するための情報を得ることができている。	1	2	3	4	5	FA
17. (自分も含め)親は、子どもたちのためのサービスに影響力を持っていると思う。	1	2	3	4	5	SP
18. わが子に必要なサービスを決定する際、専門職者 ^{注1)} の意見と同様に親の意見も重要である。	1	2	3	4	5	SS
19. わが子が受けているサービスについて、自分の考えを、専門職者 ^{注1)} に伝えている。	1	2	3	4	5	SS
20. 地域社会で生活する子どもたちのためのサービスをどうしたら改善できるかについて、(市区町村の)行政にたずさわる議員や職員に話をする機会がある。	1	2	3	4	5	SP
21. わが子に問題が生じたとき、それらを解決可能だと考えている。	1	2	3	4	5	FA
22. (市区町村の)行政にたずさわる議員や職員に、自分の話を聞いてもらう方法を知っている。	1	2	3	4	5	SP
23. わが子にとって必要なサービスは何かを知っている。	1	2	3	4	5	SS
24. 学校教育法のなかで、「特別支援教育」のもとでの親や子どもたちの権利がどのようなものであるか知っている。	1	2	3	4	5	SP
25. 親としての知識や経験は、地域社会で生活する子どもや家族のサービスを改善するために使えると思う。	1	2	3	4	5	SP
26. 自分たち家族の問題に助けが必要なとき、他人に助けを求めていることができる。	1	2	3	4	5	FA
27. わが子が育ち、成長するのに役立つ新たな方法を学ぶために、努力している。	1	2	3	4	5	FA
28. わが子や自分たち家族のためのサービスを探す際、必要時は、自分が主導権を握っている。	1	2	3	4	5	SS
29. わが子と接するとき、発達上の問題や課題だけではなく良い面にも目を向けている。	1	2	3	4	5	FA
30. わが子にかかわるサービス体制をよく理解している。	1	2	3	4	5	SS
31. わが子が問題に直面したとき、親として何をすべきかを決め、それを実行している。	1	2	3	4	5	FA
32. 専門職者 ^{注1)} は、親が子どものためにどのようなサービスを求めているかを尋ねるべきだ。	1	2	3	4	5	SS

33. 自分はわが子の発達上の問題や課題をよく理解している。	1	2	3	4	5	FA
34. 自分は良い親であると感じている。	1	2	3	4	5	FA

注1) 医療関係者、教育関係者、福祉関係者、及び、保健センター等の担当者…等

注2) 福祉センター、保健センター、(療育・発達)支援センター…等

採点方法: 以下の3つのカテゴリごとに総点を算出する。エンパワメントの高さは総点の高さに正比例する。

「家族内」 12項目

「サービスシステム」 12項目

「社会/政治」 10項目

参考文献: 涌水 理恵、藤岡 寛、古谷 佳由理、宮本 信也、家島 厚、米山 明: 障害児を養育する家族のエンパワメント測定尺度 Family Empowerment Scale (FES) 日本語版の開発、厚生労働省、第11巻、33-41頁、2010

第4回

有機酸・脂肪酸 代謝異常症

医師と家族の シンポジウム

病名を超えて、
地域で安心して生活するための
連携について考えよう

日時 2014年12月6日(土)
開会13:00～17:30(受付開始:12:30)

場所 TKP品川カンファレンスセンター
バンケットルーム 4C
東京都港区高輪3-26-33京急第10ビル

◆参加者募集 先着70名

有機酸・脂肪酸代謝異常症のご家族、
その他の病気をもちながら地域でがんばる皆さん、
家族をサポートする立場にある医療・教育・福祉従事者、
議員・行政関係者等の方を歓迎いたします！

◆参加費 1,000円

司会/窪田 満 (埼玉小児医療センター総合診療科 副部長)
柏木明子 (ひだまりたんぼほ)

お申込
お問合せ

申込期限・11月末日

[http://pa-mma.
web5.jp/form.html](http://pa-mma.web5.jp/form.html)



保育士・看護師による
保育
スペースあり
見守りの必要なお子様や
そのご兄弟姉妹も
一緒に
どうぞ！



【第1部】 13:00～16:00

◆講演

笠原群生先生 (国立成育医療研究センター臓器移植センター長)

「私たちが取り組んでいること」

1. 有機酸代謝異常症に対する肝移植
2. スタンフォード大学との共同研究
～メチルマロン酸血症のお子様の生活の質を
より高めていくための治療の在り方について～
3. 肝細胞移植
4. 疾患IPSを用いた病態研究 5. 海外協力

◆リラックス&リフレッシュワーク

ファインプレス!! 呼吸で代謝をUPしてイキイキとした毎日に

ボイスビルダー/阿部あかね
パーソナルストレッチトレーナー/KEN

呼吸の筋肉を活性化して身体と心を整えてゆきます
今日から生活に取り入れて、キレイかとながらう

◆ワークショップ

大竹明先生 (埼玉医科大学小児科学教室教授)

「先天代謝異常症の患者自己登録システムJaSMInとは？
どのように活用できるかみんなで考えよう」

窪田満先生 (埼玉小児医療センター総合診療科 副部長)

「小児科から成人診療科への移行、地域クリニックとの
連携について、その可能性と方法について考えよう」

【第2部】 16:00～17:30

◆地域の輪をつくろう

参加者で地域毎の輪を作り、課題や悩みを語りあいましょう

◆グループ・ディスカッション

皆様が特に大きな課題として捉えられているテーマについて、
家族とアドバイザーとでお話しましょう

主催：PA-MMA 患者の会ひだまりたんぼほ

協賛：厚生労働科学研究(難治性疾患実用化研究事業)新生児タンデムマ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班(研究代表者:深尾敏幸/分担研究者:窪田満)
VOICELABO / 成育医療研究センター肝移植家族会 ドレミファクラブ

Ⅲ. 学会等発表実績

委託業務題目「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」

機関名 国立大学法人 岐阜大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without intellectual disability (ポスター)	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	Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Innsbuck)	2014	国外
Alu elements insertions into intron 9 affect exon 10 recognition with a suboptimal splice acceptor site in human ACAT1 gene (ポスター)	Fukao T, Hori T, Sasai H, Ohtsuka H, Kimura T, Aoyama Y	Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism (Innsbuck)	2014	国外
Clinical Importance of ketone body metabolism and its defects (ポスター)	Fukao T	International Conference on Inborn Errors of Metabolism and 3rd National Conference of ISIEM (India)	2014	国外
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（口演）	青山友佳, 市原朋子, 山本俊至, 大原克明, 深尾敏幸	日本マススクリーニング学会	2014	国内
ケトン性低血糖発作を契機に診断したHSD10病の4歳男児（口演）	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	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
本邦初の乳児期発症のHSD10病症例(口演)	小林正久, 深尾敏幸, 重松陽介, 長谷川有紀, 村山圭, 井田博幸	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
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(口演)	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	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
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(口演)	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	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内

ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症の急性期症状(口演)	伊藤哲哉, 中島葉子, 加藤沙耶香, 深尾敏幸	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
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(口演)	深尾敏幸, 堀友博, 笹井英雄, 大塚博樹, 青山友佳	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
ゲノミクスにおけるインベーションとイノベーション(口演)	小原收	第18回分子複合医薬研究会	2014	国内
ヒト遺伝性疾患の構造バイオインフォマティクス(口演)	土方敦司, 小原收	第86回日本遺伝学学会	2014	国内
臨床研究のための疾患遺伝子解析パイプラインの構築(口演)	小原收	第59回日本人類遺伝学会	2014	国内
Pediatric emergency and inborn metabolic disease (口演)	Yamaguchi S	Updates on Inborn Errors of Metabolism Seminar (Malaysia)	2014	国外
Current topics in mass screening and collaboration studies with Asian countries (口演)	Yamaguchi S	Updates on Inborn Errors of Metabolism Seminar (Malaysia)	2014	国外
管理に難渋しているCPT-2欠損症の4か月女児例(口演)	坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次	第93回山陰小児科学会	2014	国内
脂肪酸代謝異常症の診断におけるろ紙血および血清アシルカルニチンプロファイルの差異に関する検討(口演)	小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
HIBCH欠損症の同定と変異タンパク質の生化学的解析(口演)	山田憲一郎, 内木美紗子, 星野伸, 北浦靖之, 近藤雄介, 下澤伸行, 山口清次, 下村吉治, 三浦清邦, 若松延昭	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
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(口演)	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	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
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(ポスター)	坂本修, 市野井那津子, 大浦敏博, 呉繁夫	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
プロピオン酸血症の診断と治療(口演)	小林正久	九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議	2014	国内
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(口演)	但馬剛, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 原圭一, 松本裕子, 柘田紗季, 森岡千代美, 吉井千代子, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介	第41回 日本マス・スクリーニング学会	2014	国内
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(ポスター)	原圭一, 但馬剛, 小野浩明, 岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内

Heterozygous carriers of VLCAD deficiency detected by newborn screening may have latent risk of symptomatic hypoglycemia (ポスター)	Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M	Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium (Innsbruck)	2014	国外
The first Japanese case of isolated methylmalonic acidemia caused by cblD defect (ポスター)	Hara K, Ono H, Kagawa R, Okada S, Tajima G, Sakura N, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M	Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium (Innsbruck)	2014	国外
Longterm treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) and neurotransmitter precursors in patients with BH4 deficiency in Japan (口演)	Shintaku H	International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) (Kuala Lumpur)	2014	国外
幼児期早期に診断された発症前型Wilson病の治療に関する検討(口演)	小西弘恵, 清水教一, 梶山亜希子, 中村孝裕, 那須野聖人, 館野昭彦, 佐地勉, 関根孝司, 青木継稔	第117回日本小児科学会学術集会	2014	国内
Wilson病の発症年齢と初発症状に関する検討(口演)	中澤祥子, 清水教一, 小川絢子, 小西弘恵, 館野昭彦, 佐地勉, 関根孝司, 青木継稔	第117回日本小児科学会学術集会	2014	国内
思春期の服薬コンプライアンス不良により肝機能障害を認めた発症前型Wilson病の1例(ポスター)	朴殊亨, 清水教一, 中澤祥子, 小川絢子, 藤原順子, 館野昭彦, 佐地勉, 関根孝司, 青木継稔	第117回日本小児科学会学術集会	2014	国内
神経症状を呈するWilson病症例の初発症状に関する検討	清水教一, 中澤祥子, 小西弘恵, 青木継稔	第56回 日本小児神経学会学術集会	2014	国内
酢酸亜鉛での治療中に妊娠・出産を経験したWilson病症例に関する検討	清水教一, 三島典子, 青木継稔	第25回 日本微量元素学会学術集会	2014	国内
MC-Bank患者登録からみた日本人Wilson病患者の実態に関する検討(口演)	清水教一, 小川絢子, 三島典子, 小西弘恵, 徐朱玟, 奥山虎之, 青木継稔	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
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(口演)	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	第41回 日本マススクリーニング学会	2014	国内
先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn & MC-bank』の構築の運用(口演)	徐ジュヒョン, 二階堂麻莉, 奥山虎之	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
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(口演)	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	第56回 日本先天代謝異常学会	2014	国内
横紋筋融解症・溶血性貧血を認めたPhosphoglycerate kinase欠損症の一例(ポスター)	大園 秀一, 渡邊 順子, 西村 美穂, 中川 慎一郎, 上田 耕一郎, 稲田 浩子, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 松石 豊次郎	第117回日本小児科学会学術集会	2014	国内
先天代謝異常症のトランジションに向けて(口演)	窪田 満	第56回 日本先天代謝異常学会 シンポジウム1	2014	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation.	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	J Hum Genet,59:609-614	2014	国内
Ketone body metabolism and its defects.	Fukao T, Mitchell G, Saas JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y	J Inherited Metab Dis,37:451-551	2014	国外
Inborn errors of ketone body utilization.	Hori T, Yamaguchi S, Shintaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Hakayanagi M, Fukao T	Pediatr Int,157:41-48	2015	国内
Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response.	Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P	Brain Dev,In press		国内
ビオプテリン欠乏症例の妊娠分娩時の問題点	佐倉伸夫, 但馬剛, 阪本直美, 森岡千代美, 吉井千代子	日本マス・スクリーニング学会誌 24(1):33-38	2014	国内
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	小野浩明, 但馬剛, 重松陽介, 畑郁江, 原圭一, 佐倉伸夫, 吉井千代子	日本マス・スクリーニング学会誌 24(1):43-47	2014	国内
二次検査法と組み合わせて実施す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	重松陽介, 畑郁江, 林泰平, 小野浩明, 但馬剛	日本マス・スクリーニング学会誌 24(1):49-56	2014	国内
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	松本裕子, 但馬剛, 阪本直美, 森岡千代美, 吉井千代子, 原圭一, 佐倉伸夫	日本マス・スクリーニング学会誌 24(1):57-66	2014	国内
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	原圭一, 但馬剛, 小野浩明, 津村弥来, 岡田賢, 佐倉伸夫, 畑郁江, 重松陽介	日本マス・スクリーニング学会誌 24(3):49-54	2014	国内

Neonatal case of classic maple syrup urine disease: Usefulness of 1H-MRS in early diagnosis	Sato T, Muroya K, Hanakawa J, Asakura Y, Aida N, Tomiyasu M, Tajima G, Hasegawa T, Adachi M	Pediatrics International, 56(1):112-115	2014	国内
Successful management of pregnancy with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency	Yamamoto H, Tachibana D, Tajima G, Shigematsu Y, Hamasaki T, Tanaka A, Koyama M	The Journal of Obstetrics and Gynecology Research in press	2015	国外
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 (ETFDH) gene	Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A	Journal of The Neurological Sciences, 346(1- 2):350-352	2014	国外
Clinical characteristics and mutation analysis of propionic acidemia in Thailand	Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, Kamolailp M, Sathienkijkanchai A , Wasant P.	World Journal of Pediatrics,10:64-68	2014	国外
Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation.	Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino- Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S	Brain Dev.,36:268-271	2014	国内
Successful treatment of cardiac failure due to cardiomyopathy in propionic acidemia by cardiac resynchronization therapy and hemodialysis in a young adult.	Kimura M, Wakayama Y, Sakamoto O, Kawano K, Ohura T, Kure S	Open Journal of Pediatrics,4:79-83	2014	国外
Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency	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	Biochem Biophys Res Commun,448:175-181	2014	国外
Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency	Shintaku H, Ohura T	J Pediatr,165:1241	2014	国外
Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in Japan	Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F	Pediatr Int,56:506-509	2014	国内

Mutations in HADHB, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy	Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N	Am J Med Genet A, 164A:1180-1187	2014	国外
先天代謝異常症 (特集 慢性疾患をもつ子どもの 成人へのtransition, 長期予後と 成人後の医学的問題)	深尾敏幸	日本医師会雑誌, 143:2121-2124	2015	国内
A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome	Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N	Hum Genet. 133:225-34	2014	国外
A primigravida with very-long- chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H	Muscle Nerve. 49:295-6	2014	国外
慢性疾患をもって成人に至る子 どもや青年に提供される医療環 境 -現状と課題	窪田 満	日本医師会雑誌, 143: 2101-2105	2015	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

IV. 研究成果の刊行物・別冊

20 アミノ酸代謝異常症

疾患の概要

▶ 病態

フェニルケトン尿症(phenylketonurea: PKU),
 メープルシロップ尿症(楓糖尿症, maple syrup urine
 disease: MSUD), ホモシスチン尿症は新生児マス
 スクリーニングの対象疾患である。

PKUはフェニルアラニン(Phe)をチロシンへ代謝
 するフェニルアラニン水酸化酵素(PAH)の遺伝的障
 害に起因する¹⁾(図1)。無治療の場合には知的障害
 (IQ 30~50), 小頭症, てんかん, 特有の尿臭(ネ
 ズミ尿臭, カビ臭), 赤毛, 色白, 湿疹などをきた
 す。通常食事下での血中Phe値により①古典的
 PKU: 20 mg/dL(1,200 μM)以上, ②軽症PKU: 10
 ~20 mg/dL(600~1,200 μM), ③軽症高Phe血
 症: 2~10 mg/dL(120~600 μM)に分類される。

MSUDは分枝鎖ケト酸脱水素酵素の異常によ
 り, 分枝鎖アミノ酸であるバリン, ロイシン, イソ
 ロイシン由来の分枝鎖ケト酸の代謝が障害される²⁾
 (図1)。特にロイシンとα-ケトイソカプロン酸の
 神経毒性が強い。古典型(最重症型)では生後数日で

ケトアシドーシス, 哺乳不良, 嘔吐, 筋緊張低下,
 けいれん, 意識障害, 脳浮腫などで発症する。

新生児マススクリーニングで対象としているホモ
 シスチン尿症はシスタチオンβ合成酵素(cystathi-
 onine β-synthase: CBS)欠損症である³⁾(図1)。メ
 チオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に
 蓄積し, 血管内皮細胞障害をきたす。無治療・コン
 トロール不良の場合のおもな症状は①中枢神経系異
 常(知的障害, てんかん, 精神症状), ②骨格異常
 (高身長, 側彎症, Marfan症候群様体型), ③眼症
 状(水晶体亜脱臼, 緑内障), ④血栓症(冠動脈血栓
 症, 肺塞栓, 脳血栓塞栓症)である。

▶ 頻度^{1~3)}

わが国におけるPKUの発生頻度は約9.2万人に1
 人であり, PAH欠損症全体でも約5.8万人に1人
 である。MSUD, CBS欠損症の頻度はそれぞれ約50
 万人に1人, 80万人に1人とされる。

▶ 治療・予後

PKUではPhe, MSUDでは分枝鎖アミノ酸,
 CBS欠損症ではメチオニンを制限する。それらを
 完全に制限すると「必須アミノ酸欠乏症」となるた
 め, それぞれ疾患用の除去ミルクを使用しながら,
 必要最低限の量を食品から摂取する。年齢別の血中
 Phe値の維持範囲を表1に示す⁴⁾。成人期でも
 10 mg/dL(600 μM)以下を目標とする。MSUDでは
 血中ロイシンを2~5 mg/dL(150~380 μM)に,
 CBS欠損症では血中メチオニンを1 mg/dL(67 μM)
 以下にする。

PKUでは一部の症例でビオプテリン(BH₄)の内服
 で血中Pheが低下する症例もある(BH₄反応型PAH
 欠損症)。CBS欠損症ではベタインの内服で血中ホ
 モシステインの低下を図ることができる。MSUD
 の急性発作には有機酸代謝異常症に準じて, 高張糖
 液を持続点滴し, 脱水・電解質・アシドーシスなど
 の補正を行う。

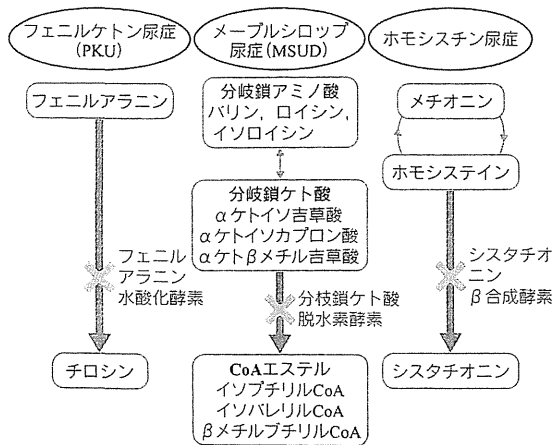


図1 フェニルケトン尿症, メープルシロップ尿症,
 ホモシスチン尿症の代謝経路

表1 年齢別血中フェニルアラニン値の維持範囲

乳児期～幼児期前半	2～4 mg/dL (120～240 μmol/L)
幼児期後半～小学生前半	2～6 mg/dL (120～360 μmol/L)
小学生後半	2～8 mg/dL (120～480 μmol/L)
中学生以後	2～10 mg/dL (120～600 μmol/L)

〔特殊ミルク共同安全開発委員会 PKU 治療指針改定委員会：特殊ミルク情報. 2012; 48: 82-84. より〕

PKU, CBS 欠損症の生命予後は良好であるが、MSUD はこれらに比して死亡率が高く、神経学的予後も悪い(生存率は 82% で、そのうち 46% に神経学的後遺症)。

遺伝

- 遺伝形式：常染色体劣性遺伝
- 同胞再発率：25%

PKU, MSUD, CBS 欠損症はいずれも常染色体劣性遺伝性疾患であり、同胞再発率は 25%、一卵性双生児の発症一致率は原則的に 100% である。

遺伝学的検査

いずれも生化学的に診断されるため、遺伝子検査は確定診断に必須ではなく、日常的には施行されていない。

PAH は PAH 遺伝子にコードされ、わが国では R413P, R241C, IVS4-1g>a, R111X, R243Q の変異頻度が比較的高い。

分枝鎖ケト酸脱水素酵素は E1 α , E1 β , E2, E3 の 4 つのサブユニットの複合体であり、それぞれ別の遺伝子にコードされる。遺伝子検査のためにはそれぞれの遺伝子について解析が必要である。日本人に特異的な変異は認められていない。

CBS は CBS 遺伝子にコードされている。日本人患者特有の高頻度変異はない。p.I278T 変異は B6 反応型と関連しているため、この変異の有無の検討は病型診断に有用である。

遺伝カウンセリングのポイント

前述のようにいずれも同胞再発率は 25% であり、この点においての説明は他の常染色体性劣性遺伝性疾患と内容は同じである。

PKU 特有の遺伝カウンセリングのポイントのひとつは、PKU 女性が妊娠した際の次世代におけるマターナル PKU の予防がある。母体由来の高濃度の Phe が催奇形性因子として働き、子宮内発育不全、小頭症、知的発達障害、心奇形などの原因となる。予防のためには計画妊娠を前提に妊娠前から血中 Phe 濃度が 2～6 mg/dL (120～360 μM) になるように食事療法を実施する⁵⁾。

MSUD では次児出生直後の管理も話題となる。罹患同胞の発症時期やロイシン値を参考に、発症の徴候があればすぐさま急性期の治療が可能な体制づくりが必要である。

CBS 欠損症では、罹患女性が妊娠した際の血栓症発症のリスクの説明を要する。低容量アスピリンの妊娠期を通した内服および妊娠第 3 期から出産後 6 週間の低分子ヘパリン投与による血栓予防が提案されている。

(坂本 修)

文献

- 1) 濱崎考史：フェニルケトン尿症—BH₄ 欠損症を含めて。小児内科。2014; 46: 460-464.
- 2) 三淵 浩：メープルシロップ尿症。小児内科。2014; 46: 465-469.
- 3) 坂本 修：ホモシスチン尿症。小児内科。2014; 46: 470-473.
- 4) 特殊ミルク共同安全開発委員会 PKU 治療指針改定委員会：特殊ミルク情報。2012; 48: 82-84.
- 5) Committee on Genetics: Maternal Phenylketonuria. Pediatrics. 2008; 122: 445-449.

21 尿素回路障害

疾患の概要

▶ 病態

尿素回路異常症は、アンモニアを解毒して、尿素を生成する生化学的経路に異常が生じ、その結果、体液中のアンモニア濃度の増加代謝異常に関連するアミノ酸などの過剰・欠乏による症状が出現する疾患群である。共通した異常として、アンモニア濃度の上昇によって中枢神経系に障害が生じることがあげられる。おもな疾患とその特徴は以下のとおりである。

a) オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症

X連鎖遺伝性疾患でオルニチントランスカルバミラーゼ(ornithine transcarbamylase: OTC)遺伝子に突然変異がある。一般に男性では重症例が多く、新生児発症例のほとんどは男児である。最重症例では生後1～2日から血中アンモニアが上昇し、意識障害、呼吸障害、けいれんで発症し、死亡することが多い。生後1か月以降に発症する遅発型でも嘔気、嘔吐、意識障害、けいれんなどで発症する。女性で発症し重要な患者もいる。また女性患者では経過とともに症状が悪化する例が多い。症状は高アンモニア血症による。

b) カルバモイルリン酸合成酵素欠損症

上述の OTC 欠損症に類似して高アンモニア血症による症状が出現する。中枢神経系以外の臓器障害は原則として現れない。尿中のオロチン酸排泄が増加していない点で OTC 欠損症と区別される。この疾患と類似した N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症は、酵素あるいは遺伝子の分析によって鑑別する。

c) シトルリン血症

遺伝形式は常染色体劣性で、アルギニノコハク酸合成酵素遺伝子に突然変異がある。発症時期により①新生児発症型、②遅発型、③成人型に分類されて

いる。症状は高アンモニア血症による。タンデムマス・スクリーニングでは、シトルリン高値が著明となる。

d) アルギニノコハク酸尿症

アルギニノコハク酸分解酵素の欠損に伴い、アルギニノコハク酸が血中、尿中に増加する。高アンモニア血症と肝腫大を特徴とし、一部の患者では毛髪の異常(ねじれ)がみられる。精神発達の遅れがみられ、検査では肝機能障害を認めることが多い。タンデムマス・スクリーニングでは、シトルリン高値となる。

e) アルギニン血症

アルギニン血症は、主に肝臓のアルギナーゼ I の欠損によって発症する。高アンモニア血症のほか、治療に抵抗する重度の精神発達の遅れと神経症状(痙性対麻痺)が特徴である。

▶ 頻度

全国調査では 180～260 例が登録されているが、実際の患者数はこれより多い。OTC 欠損症は男性患者と女性患者の数はほぼ同数とみられており、その全体の頻度はおよそ 5 万人に 1 人と推定される。CPS I 欠損症はこれよりも少なく、20 万人に 1 人程度である。わが国のタンデムマス・スクリーニング検査ではシトルリン血症とアルギニノコハク酸尿症が見つかっており、シトルリン血症は 20 万人に 1 人、アルギニノコハク酸尿症は 100 万人に 1 人程度と推定される。先天性尿素回路異常症の全体頻度は、3～4 万人に 1 人と推定される。

米国と欧州では OTC 欠損症は 5.6 万人に 1 人とされている。また尿素回路異常症の全体の頻度はおよそ 3.5 万人に 1 人と推定されている。

▶ 治療・予後

急性期には体内からのアンモニアの除去を行う。急性期を脱した患者は食事療法(低蛋白食)、アミノ酸製剤(アルギニン塩酸塩)の投与、アンモニア降下

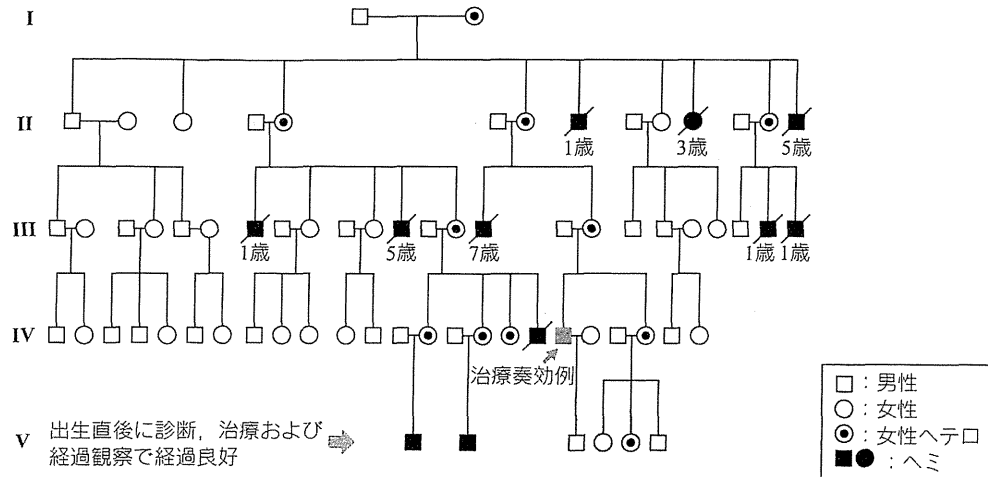


図1 OTC欠損症の家系図

5代にわたって OTC 欠損症の女性ヘテロと男性ヘミ患者が出現している。遅発型の患者であるが、治療をしないと死亡する。発端者の患者⇒(c.221GtoA 変異)は発症後早期に診断して治療を行い、正常に発達育し成人期に達し、結婚し子をもっている。その後出生している患者では妊娠時からカウンセリングを行って、出生後の治療についてよく家族と話し合い、出生直後から治療を行っている。2人の患者が誕生しているが、彼らは1度も高アンモニア血症を発症することなく、治療を継続し順調に発達・発育している。この家系では出生前診断は実施していない。

薬(フェニル酢酸ナトリウム)の与投与を行い、血中アンモニア値を正常範囲に保つよう治療を行う。食品であるL-シトルリンは CPSI 欠損症と OTC 欠損症に効果がある。わが国では OTC 欠損症、CPSI 欠損症、シトルリン血症、アルギニノコハク酸血症で肝臓移植の実施例がある。肝臓移植を受けた患者の予後はおおむね良好である。

遺伝

a) OTC 欠損症

- 遺伝形式：X連鎖準優性遺伝
- 同胞再発率：OTC 欠損症は母が保因者のとき男児の 50%，女児は X 染色体不活性化の割合によって発症するかどうか左右される。男性患者の場合、5～30%は *de novo* 変異による。女性患者の場合、約 80%が *de novo* 変異である。一卵性双生児における発症一致率は原則 100%だが、女児の場合、X 染色体不活性化の割合によって異なる。

b) その他の疾患

- 遺伝形式：常染色体劣性遺伝
- 同胞再発率：25%

尿素回路異常症は遺伝性疾患である。OTC 欠損症は X 連鎖性である。その他の疾患は常染色体劣性である。遺伝しない高アンモニア血症を生じる疾患である新生児一過性高アンモニア血症や、肝障害・肝硬変に伴う高アンモニア血症、門脈大循環シャントによる食後高アンモニア血症などと鑑別する必要がある。

注意点として、OTC 欠損症では女性で発症する患者も多い。女性 OTC 欠損症患者も重症者が多く、死亡例もある。図 1 には遅発性 OTC 欠損症の家系図を示した。主に男性に発症し、治療が遅れると死亡する。女性での発症もある。

遺伝学的検査

責任遺伝子が判明しているので、可能であれば遺伝子検査を実施して患者の変異を同定する。鑑別診断においても遺伝子検査が有用な場合がある。また遺伝子診断情報は家族内の変異の広がりや出生前診断に利用できる。出生前診断は絨毛を用いた遺伝子診断が行われる。

X 連鎖性疾患である OTC 欠損症では遺伝カウンセリングが特に重要である。女性でも発症はよくみ

られる点には注意が必要である。出生前診断の結果、出産前に疾患の存在が強く疑われる場合、出生直後から予防的な治療を行う。

遺伝カウンセリングのポイント

尿素回路異常症における遺伝カウンセリングの到達目標を上げるとすれば、以下の3点に要約される。①疾病と遺伝に関する正確な理解を家族と共有すること、②患者と家族がおかれた状況について感情的な側面での受け入れを手助けすること、そして、③家族が自律的に選択できる方向での方針の決定、である。

必要な医療、その効果と予後、疾患の遺伝形式、検査、そして家族に対する様々な医療支援、の情報を適切に提供する必要がある。特に、出生前診断とそれに関するカウンセリングについては、それぞれの疾患について特有で専門的な部分がある。

OTC欠損症の家系図(遅発型で男児発症が多い家系)におけるカウンセリングの実際には、肝臓移植や新しい薬剤など最新の治療状況についてよく説明すること、家族の希望をよく聞きとることで出生直後からの治療が選択され、良好な経過が観察されている例もある。OTC欠損症では *de novo* 変異も少ないため、患児の母親が保因者と決めつけてしまわないよう留意する必要がある。

(遠藤文夫)

参考文献

- ・ Häberle J, et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 32.
- ・ Kido J, et al.: Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35, 777-785.
- ・ Summar ML, et al.: The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013; 110(1-2): 179-180.
- ・ King SL, et al.: Genetic counseling issues in urea cycle disorders. *Crit Care Clin.* 2005; 21 (4 Suppl): S37-44.

22 有機酸代謝異常症

疾患の概要

▶ 病態

有機酸とは図1に示すようにアミノ酸から脱アミノ反応を受けた短鎖カルボン酸の総称であり、有機酸代謝異常症はアミノ酸中間代謝異常症である。30以上の多くの疾患が有機酸代謝異常症に分類されているが、新生児マススクリーニングの対象(2次対象も含む)となっている主な疾患を表1に示す。一般には有機酸の蓄積は代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、低血糖などをきたし、急激な発症形態をとるものが多い。尿有機酸分析にて特異的所見が得られれば生化学診断として確定診断とできるものが多いが、有機酸分析でも特異的所見が不十分な場合には、酵素活性、遺伝子解析での確定診断が必要な場合もある。先天代謝異常学会で策定した診断基準¹⁾では以下の3病型に分類している。

a) 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症例をさす。新生児期に一過性低血糖、一過性多呼吸などを、軽度の非特異的所見を示すこともある。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

b) 急性発症型

安定しているときは正常に生活しているように見えるが、哺乳や感染、長時間の飢餓などを契機に呼吸障害や多呼吸、けいれん、意識障害などで急性に発症し、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、高アンモニア血症、ケトーシス、低血糖などの検査異常を呈する。新生児期と感染、飢餓を契機とする乳幼児期に発症の2つのピークがある。そのため新生児発症型、乳幼児期発症型と分類することもある。急性脳症、あるいは乳幼児危急的突発性事態(ALTE)/乳幼児突然死症候群(SIDS)様症状で初めて診断され

