

分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

パーキンエルマーTREC 測定システムによる新生児 SCID マススクリーニングの検討

研究協力者 小島勢二（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授）

研究要旨

重症複合型免疫不全症（severe combined immunodeficiency; SCID）に対する、新生児マススクリーニングが世界的に普及しつつある。我が国に導入するための基礎的検討として、健康な日本人新生児集団および日本人SCID患者の検体を用いてT細胞の産生の指標であるT-cell receptor excision circles（TREC）の定量解析をパーキンエルマー社 ARVO EnLiteを用いて行った。新生児乾燥濾紙血のTREC中央値は139（32～473）copies/ $\mu$ Lで、全例で海外において用いられるカットオフ値29 copies/ $\mu$ L以上を示した。SCID患者のTRECの中央値（範囲）は4（3～8）copies/ $\mu$ Lであり、日本人集団においてもTRECを用いた新生児マススクリーニングが有用である可能性が示された。我が国においても、早急に本マススクリーニングの導入を考慮すべきである。

研究協力者

小島大英（名古屋大学医学系研究科小児科学・医員）

奥野友介（名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター・講師）

村松秀城（名古屋大学医学系研究科小児科学・助教）

TREC 解析を行った。ARVO EnLite により、パンチアウトしたろ紙から、DNA 溶出、PCR 増幅、蛍光法による TREC の定量を自動で行った。さらに SCID 患者 9 例の末梢血由来の保存 DNA 中の TREC についても測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認後に施行された。（倫理審査課題番号 2015-0077）遺伝情報に関して保護者に不安や疑問が生じた場合は遺伝カウンセリングで対応した。

A. 研究目的

本研究の目的は、本邦における重症複合型免疫不全症（SCID）を早期に診断し、予後を改善するために、新生児マススクリーニング（以下、NBS）のシステムを確立することである。

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院および関連病院で出生し代諾者の同意を得られた新生児に対し、代謝スクリーニングの採血と同時に足底より採血を行った。

パーキンエルマー社 ARVO EnLite を用いて

C. 研究結果

新生児乾燥濾紙血の TREC 中央値は 139（32～473）copies/ $\mu$ L で、全例が海外において用いられるカットオフ値 29 copies/ $\mu$ L 以上であった。保存 DNA 検体を用いた検討では SCID 患者の TREC の中央値（範囲）は 4（3～8）copies/ $\mu$ L であった（図 1）。

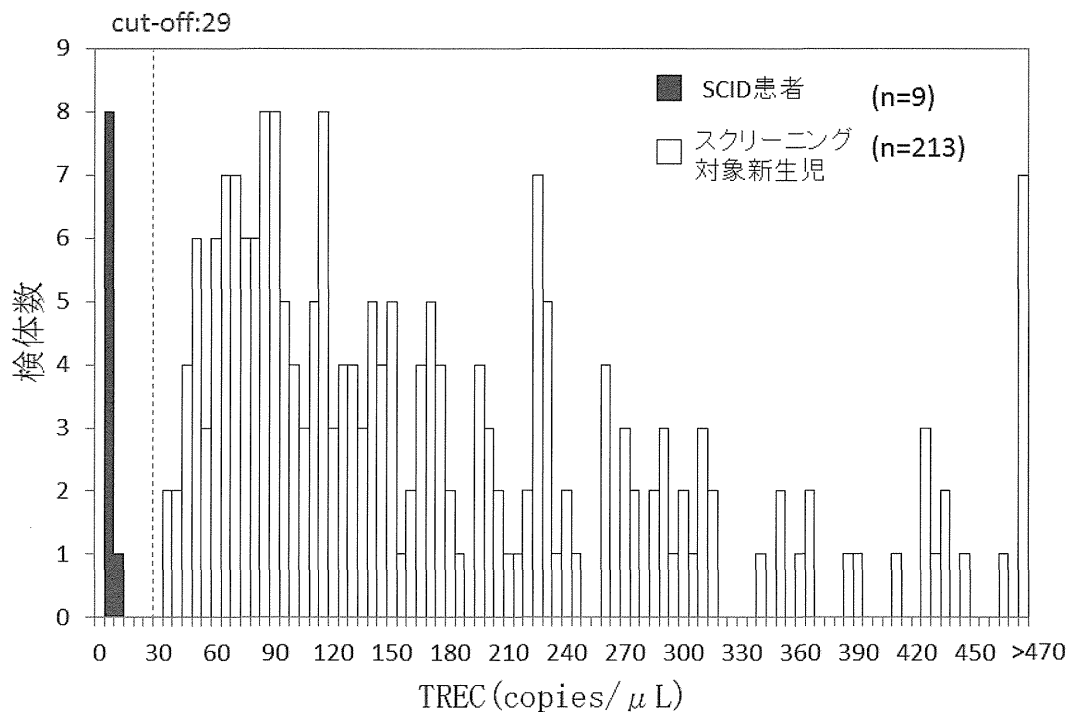


図1. 新生児ガスリー濾紙血中の TREC 値

#### D. 考察

TREC を用いた SCID に対する NBS は米国において実用化されており、その有用性が示されている。2013 年 7 月までに、全米で 303 万人の新生児がスクリーニングを受け、52 例の SCID 症例が診断されたと報告されている。SCID の頻度は 58,000 出生当たり 1 人 (95% 信頼区間, 1/46,000 ~ 1/80,000) であり、厚生労働省人口動態統計の日本の年間出生数は 100 万人 (2014 年) であるため、米国における SCID 患者の発生頻度を当てはめれば、日本では年間 17.2 人の SCID 患者が診断されると推定される。

本研究と同じパーキンエルマー社 ARVO EnLite®を用いたパイロット試験が英国で行われた。全体で 5,081 人の新生児がスクリーニングを受け、TREC の平均値、中央値 (範囲) はそれぞれ、119, 101 (0~1160) copies/μL であった。TREC のカットオフ値 29 copies/μL の設定では、初回検査で陽性例が 0.77%、再検後の陽性例が 0.12% であった。また、SCID 症例 18 例は全例で TREC が 15 copies/μL 以下であった。本研究における測定も同様の結果であり、日本人新生児集団でも本スクリーニングが有用であると思われる。

#### E. 結論

日本人集団においても TREC を用いた SCID に対する新生児マススクリーニングが有用である可能性が示された。我が国においても、早急に本マススクリーニングの導入を考慮すべきである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, Wada T, Gunji M, Toma T, Kato T, Shiraishi Y, Iwata A, Hori T, Kitoh T, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takahashi Y, Nonoyama S, Ito M, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H: Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism. *Journal of clinical immunology* 35:610-614, 2015

## 2. 学会発表

- 1) 小島大英、奥野友介、王希楠、村松秀城 村上典寛、鈴木喬悟、関屋由子、川島希 谷口理恵子、秋田直洋、成田敦、亀井美智、土居崎小夜子、西尾信博、濱麻人、高橋義行、小島勢二：原発性免疫不全症候群の診断における次世代シーク

エンサーを用いたターゲットシークエンスの有用性. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会. 甲府, 2015年11月29日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

原発性免疫不全症 (PID) マススクリーニングの現状と課題

研究協力者 今井耕輔（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
茨城県小児・周産期地域医療学講座）

研究要旨

原発性免疫不全症 (PID) は、主に、易感染を認める疾患群であるが、最初の感染症が致死性であることもまれではなく、海外では、最重症の SCID を対象とした TREC を用いた新生児マススクリーニングが普及しつつある。本邦では、一般医からの疑い例を確定診断する体制を PIDJ ネットワークとして確立させ、KREC によるマススクリーニング法の開発、そのキット化、ろ紙血からの次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断法の確立、最小量の血液からの FACS による診断法の開発などを行ってきた。候補遺伝子のシーケンス機能解析を行う仕組みを構築し、現在までに約 4000 例が登録された。このうち約半数が TREC、KREC に異常を示すことを明らかにした。今後、前方視的パイロットスクリーニングを開始し、本邦の PID 患者の予後の改善に寄与できればと考えている。

A. 研究目的

原発性免疫不全症 (PID) は、主に、易感染を認める疾患群であるが、最初の感染症が致死性であることもまれではない。海外では、新生児ろ紙血を用いて、TREC（T 細胞受容体遺伝子再構成断片）を測定することで、T 細胞産生障害に起因する重症複合免疫不全症 (SCID) を新生児期にスクリーニングする方法が行われている。

特にアメリカでは 300 万人のスクリーニングが終了し、50 人以上の SCID 患者を発見し、治療し救命している。台湾でも、10 万人のスクリーニングにより、3 人の SCID 患者が発見され、救命された。日本では、乳児期にロタワクチン、BCG ワクチン、麻疹・風疹・水痘ワクチンなどの生ワクチンを接種していることもあり、このスクリーニングの導入は急務である。さらに、我々が開発した KREC（Ig $\kappa$  鎖遺伝子再構成断片）定量を用いたスクリーニングにより、通常 3 歳以上で発見される B 細胞欠損症や、7 歳で

発見される毛細血管拡張性運動失調症も発見することが可能であり、重症感染症や、放射線照射を避けることで合併症を予防することができると考えられる。

B. 研究方法

日本における PID マススクリーニング体制の構築に必要な問題点等について検討した。また、TREC, KREC, RNaseP のプライマー・プローブを 1 well に入れたキットを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究については、東京医科歯科大学医学部倫理委員会での承認を受けて、各種倫理指針を遵守し、患者への説明と同意の下に実施している。

C. 研究結果

我々は 2008 年から、厚労省研究班（13 大学・病院）、理化学研究所およびかずさ DNA 研究所の共同研究として、PIDJ（Primary

Immunodeficiency Database in Japan) ネットワークを構築し、一般医が専門医にPIDについて、相談出来、候補となる既知遺伝子をシーケンスして遺伝子診断を行い、機能解析を行うしくみを構築してきた。これにより、すでに、4,000例を超える症例が登録され、そのうち約半数が、TREC、KREC 異常が出る獲得免疫異常症であることがわかった。このネットワーク施設を新生児マススクリーニング後の精密検査施設・治療対応施設とすることを考えている。

一方、パイロットスクリーニングについては、現在、成育医療研究センター病院出生児について、前向きのパイロットスクリーニングを始めたほか、東京医科歯科大学も含めた複数の施設で同様の前向きスクリーニングを行うことを計画している。当初はこうした施設でのスクリーニングは研究費で行うが、方法確立後は、自費による検査体制を作っていくことも考えている。

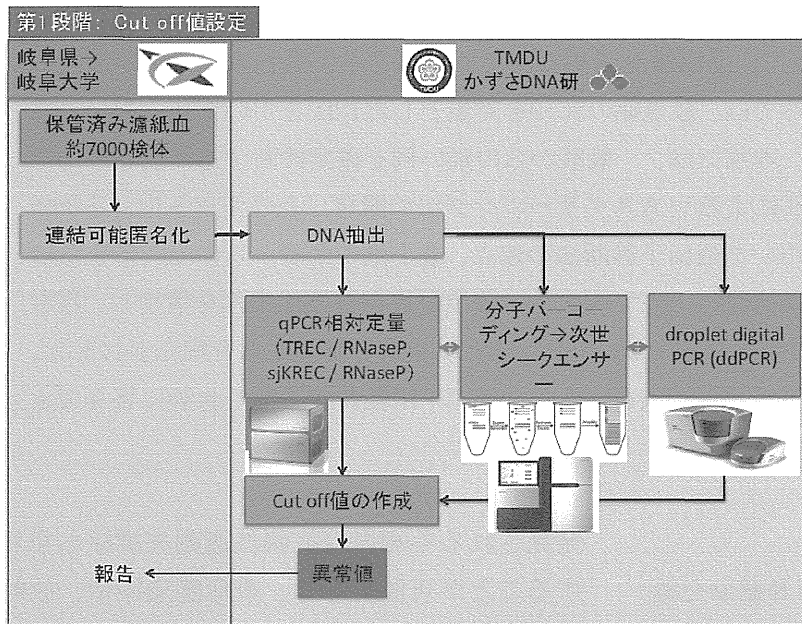


図1. 第1段階: Cut off値設定 略字: TMDU=東京医科歯科大学

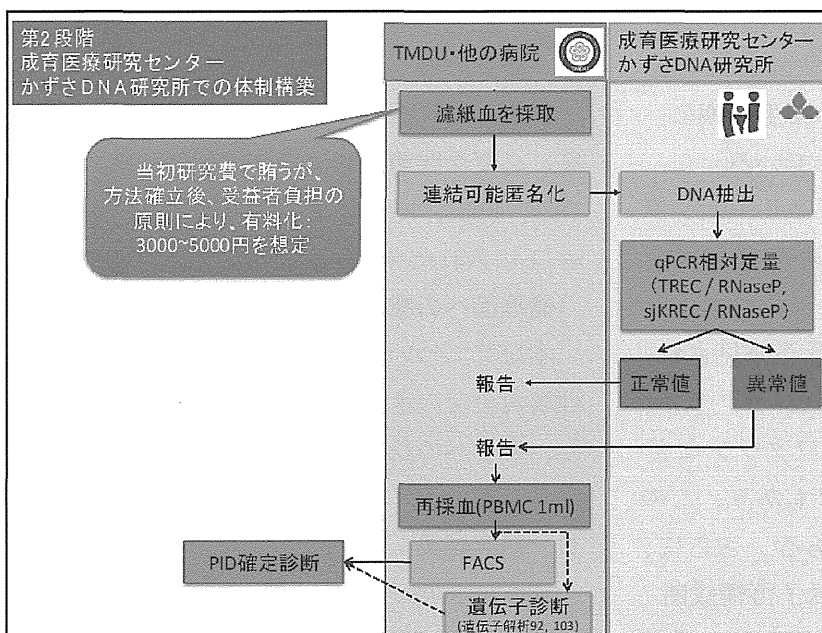


図2. 第2段階: 体制構築 略字: TMDU=東京医科歯科大学

第3段階：各スクリーニングセンターでの体制構築

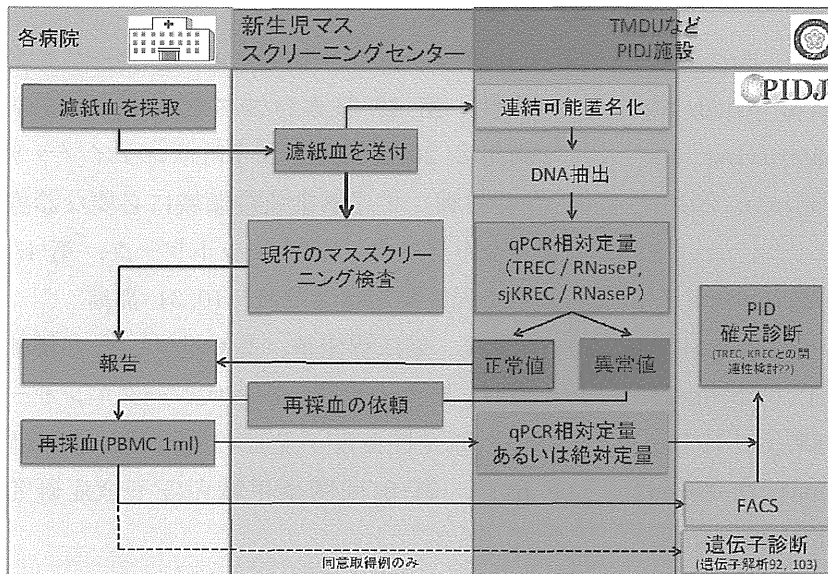


図3. 第3段階：各スクリーニングセンターでの体制構築 略字：TMDU=東京医科歯科大学

また、TREC、KREC、RNaseP に対するプライマー・プローブ等を固相化したキットを特許取得済みの方法を用いて開発中である。preliminary な結果は、市販のキットと同様であり、コストの削減、在庫の確保の面からも普及できるよう、さらにデータを取得したいと考えている。

さらに、発見後の少量血液(500ul)で評価可能な FACS パネルの作成、ろ紙血からの DNA を用いたアンプリコンシーケンス法を用いた次世代シーケンス法による SCID 関連 29 遺伝子の迅速診断法を確立しており、マススクリーニング後の体制については、確立出来ていると考えられる。

D. 考察

日本は海外に比べ、PID 新生児マススクリーニング自体は出遅れた状況ではあるが、諸外国が TREC のみを用いているのに比べて、我々は KREC を用いた B 細胞欠損症、AT についてもマススクリーニング可能な体制を構築中であり、今後さらに体制を確立させ、パイロットスクリーニングを開始する必要があると考えられる。

E. 結論

PID 新生児マススクリーニングの方法としては、すでに確立しつつあり、精密検査法についても確立しつつある。あとは少数例から実際に前方視的検査を開始し、その問題点を明らかにして行きつつ、全国一律な開始に向けて、努力していくことが、マススクリーニングがないことにより、命を落としたり、重症感染症に罹患しているこどもたちの予後を改善することにつながると考えられる。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura KI, Kanazawa N: Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined

- immunodeficiency. Clin Immunol. 160:255-260, 2015
- 2) Rawat A, Imai K, Suri D, Gupta A, Bhisikar S, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Singh S: Ataxia Telangiectasia Masquerading as Hyper IgM Syndrome. Indian J Pediatr. 2015. [Epub ahead of print]
- 3) Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, Recher M, Gruhn B, Holbro A, Heijnen I, Meyer D, Grigoleit G, Einsele H, Baumann U, Witte T, Sykora KW, Goldacker S, Regairaz L, Aksoylar S, Ardeniz Ö, Zecca M, Zdziarski P, Meyts I, Matthes-Martin S, Imai K, Kamae C, Fielding A, Seneviratne S, Mahlaoui N, Slatter MA, Gungör T, Arkwright PD, van Montfrans J, Sullivan KE, Grimbacher B, Cant A, Peter HH, Finke J, Gaspar HB, Warnatz K, Rizzi M: Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 135:988-97. e6, 2015
- 4) Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, Nishida N, Kanegane H, Wada T, Yachie A, Ohara O, Morio T, Notarangelo LD, Imai K, Nonoyama S: RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 35:280-8, 2015
- 5) Mitsuiki N, Yang X, Bartol SJ, Grosserichter-Wagener C, Kosaka Y, Takada H, Imai K, Kanegane H, Mizuani S, van der Burg M, van Zelm MC, Ohara O, Morio T: Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses. Int J Hematol. 101:305-13, 2015
- ## 2. 学会発表
- 1) 今井耕輔: 免疫不全症マスキングの可能性. 第 42 日本マスキング学会 学術集会 2015. 08. 21 大手町サンケイプラザ
- 2) 今井耕輔: 小児感染免疫領域に必要な診療支援ネットワーク PIDJ ネットワーク. 第 47 回 日本小児感染症学会 2015. 10. 31 福島
- 3) 加藤環、釜江智佳子、高島健浩、今井耕輔、小原収、野々山恵章: 次世代シーケンサーを用いた原発性免疫不全症の迅速遺伝子診断法の確立. 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015. 09. 27
- 4) 友田昂宏、宮本智史、久保田真理、小野真太郎、足洗美穂、満生紀子、高木正稔、今井耕輔、梶原道子、金兼弘和、森尾友宏: 経口ロタウイルスワクチン株の持続排泄を認めた X 連鎖重症複合免疫不全症の一例. 第 47 回小児感染症学会 2015. 10. 31 福島
- 5) 岡野翼、渡辺恵理、友田昂宏、久保田真理、宮本智史、高島健浩、満生紀子、高木正稔、今井耕輔、金兼弘和、森尾友宏. 肝脾腫・高 IgG 血症を呈した 9 か月男児: 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015. 09. 27 東京
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
- 該当無し
- ### 1. 特許取得
- 該当無し
- ### 2. 実用新案登録
- 該当無し
- ### 3. その他
- 該当無し

## Ⅱ. 分担研究報告

### 5. 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

分担研究者 大浦敏博（東北大学非常勤講師）



## 分担研究課題

### 治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院小児科部長）

#### 研究要旨

新生児マススクリーニング（NBS）で発見された症例に対する治療用特殊ミルクの安定供給が最近問題となっている。そこで特殊ミルク供給の現状と必要性について検討した。2014年度の特特殊ミルクの出荷量は登録品20,084kg、登録外品7,912kgで総計は約28,000kgとなり、事業当初の5倍以上となっている。登録品の約13%が20歳以上に供給されているが、20歳以上の患者は助成対象外であるため、事実上全額乳業メーカーの負担になっている。登録外品はケトンフォーミュラと低カリウム・中リンフォーミュラの出荷量が著増しており、両者合わせて年間約9,000万円を乳業メーカーが負担している。登録品・登録外品合わせた乳業メーカー3社の年間負担は2億円を超えていると推計される。メーカーの負担の上に成り立つ体制は安定供給上の問題であり、早急に登録特殊ミルクに対する予算の拡充、必要性の高い登録外品の登録品化を行い、最終的には医療用食品として食品の規格のまま医師の処方箋で購入できる仕組みを構築すべきである。

#### 研究協力者

青木菊麿（母子愛育会 総合母子保健センター研究開発部長）

横山和紀（母子愛育会 総合母子保健センター特殊ミルク事務局課長代理）

金子哲夫（株式会社明治 食機能科学研究所参与）

庄田卓司（株式会社明治 栄養営業部専任課長）

藤田 孝（雪印メグミルク ミルクサイエンス研究所所長）

内田俊昭（雪印メグミルク 特殊ミルク開発室）

武田安弘（森永乳業 栄養科学研究所所長）

和泉裕久（森永乳業 栄養科学研究所栄養機能研究部）

を通して主治医に供給されている。本研究では、特殊ミルクの供給状況を明らかにすることを目的として、登録品および登録外品の出荷量の推移に焦点を当て、運用上の問題点を洗い出し、効率的かつ安定的に運用するための方策を検討した。

#### B. 研究方法

分担研究者の大浦が中心となり、文献調査及び特殊ミルク事務局並びに特殊ミルクの製造・供給に関係する乳業メーカー担当者への聞き取り調査を行い、課題を挙げるとともに、解決策の検討を行なった。

（倫理面への配慮）

該当なし。

#### A. 研究目的

特殊ミルクには「市販品」、医薬品および先天代謝異常症を対象とした国庫補助のある「登録」特殊ミルクと、それ以外を対象とする「登録外」特殊ミルクがある。登録外品は国庫助成がなく全額乳業メーカー負担で供給される。登録特殊ミルクおよび登録外特殊ミルクは、特殊ミルク事務局

#### C. 研究結果

##### 1. 特殊ミルクの年間出荷量の推移

特殊ミルク事業が発足した 1980 年当初から特殊ミルクを、先天代謝異常症を対象とした登録特殊ミルクとそれ以外の登録外特殊ミルクに分類し、出荷量は登録特殊ミルクについて把握されて

きた。1981年の出荷量はおよそ5,000kg前後であるが、2001年からの出荷量の推移は、毎年増加傾向を示している（図1）。

2008年度からは登録外特殊ミルク出荷量についても事務局で把握するようになり、2014年度の出荷量は登録品20,084kg、登録外品7,912kgで総計は28,000kgに達している。この事業開始当初から比較すると、出荷量は5倍以上になり、登録特殊ミルクに限っても2001年度から2014年度までの間に2倍に増加している。

## 2. 成人患者の占める割合

特殊ミルク供給事業は、厚生労働省母子保健課所管の国庫補助を受け過去35年間実施されてきたが、事業対象が小児であるため、登録特殊ミルクの供給は20歳未満に限られている。しかし1977年に新生児マス・スクリーニング（以下、NBS）が開始されて以来、既に38年が経過しており、スクリーニング当初に発見された患児は成人期に達している。表1にNBSによるフェニルケトン尿症（PKU）発見数と20歳以上の割合を示した。

2013年の時点で、PKUの40%以上が成人例である。また表2に示すように、PKUの年長者の治療に使用されることが多いA-1（フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末、雪印メグミルク）、およびMP-11（低フェニルアラニンペプチド粉末、森永乳業）の成人への供給量は2014年度50%を超えているが、20歳以上は事業対象外となるため、供給した場合全額乳業メーカーからの無償供与となってしまう。

PKU以外についてみると、表3のように、糖原病の12～13%が20歳以上であり、S-26（メチオンin除去粉乳、雪印メグミルク）使用者では38%が成人である。20歳を超えた成人例への特殊ミルクの出荷量は登録品全体の約13%を占めており、乳業メーカーの負担になっている。先天代謝異常症の多くは生涯治療を継続することが必要であり、今後も特殊ミルクを必要とする成人患者は増え続けることは明らかである。

## 3. 817-B（ケトンフォーミュラ）と8806（腎臓病用フォーミュラ）の出荷量

登録外特殊ミルクについては、特殊ミルク事務局で2008年から登録品と同様に「特殊ミルク供給申請書」により供給を行っている。図2に示すように、明治ケトンフォーミュラ（817-B）と明治低カリウム・中リンフォーミュラ（8806）の2品目の出荷量がここ数年の間に急激に増加し、登録外特殊ミルク全体の80%を占めるようになった。

817-Bはこの事業開始当初から登録外特殊ミルクとして難治性てんかんの治療に用いられてきた。しかし、グルコーストランスポーター1（Glut1）異常症とピルビン酸脱水素酵素複合体（PDHC）欠損症が2012年4月より対象疾患として認められ、登録品としての出荷量が急激に増加した（図3）。患者数は難治性てんかんが圧倒的に多いが、増加傾向は上述の2疾患によるところが大きい（表4）。817-Bは難治性てんかんに用いた場合は全額乳業メーカー負担の登録外品として、Glut1異常症もしくはPDHC欠損症に使用された場合は助成対象の登録品として供給されている。2014年度の817-Bの出荷量は登録品1,910kg、登録外品3,614kgとなっている。

8806は小児慢性腎臓病の治療用特殊ミルクとして我が国で開発された特殊ミルクであり、塩類喪失を伴う低形成・異形成腎や腎不全の患児に用いられている（表5）。対象疾患は小児腎臓病であるため、登録外品として全額メーカー負担で供給されている。小児慢性腎臓病患児の栄養管理上欠かせないミルクであり、2008年度から使用症例数の増加傾向が見られ、2014年度の出荷量は3,135kgである。

## 4. タンデムマス・スクリーニングによる患者数増加

2011年3月31日厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長よりNBSにタンデムマス法の導入を推奨する通知が出されたのを受けて、2014年度からはすべての自治体で開始された。表6は

2013 年度以降に特殊ミルク供給申請書から集計した NBS で発見されたと思われる疾患とその患者数である。極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、メチルマロン酸血症やグルタル酸血症 1 型などが増加している。今後早期発見・早期治療例が増えることにより、治療に用いられる特殊ミルクの出荷量も増加していくものと考えられる。

## D. 考察

### 1. 特殊ミルク供給上の問題点

登録および登録外特殊ミルクの総出荷量は年々漸増傾向にある（図 1）。この背景として患者数は累積的に増えることと、糖原病用ミルクなど新しい特殊ミルクの開発や明治ケトンフォーミュラ（817-B）の Glut1 異常症、PDHC 欠損症への適応拡大など対象疾患の増加がある。また、現在胆道閉鎖症に対して登録品である必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ（明治 721）が供給されているが、遺伝性胆汁うっ滞症への対象拡大も求められている。さらに表 6 に示す様にタンデムマス・スクリーニングで新たに発見される有機酸・脂肪酸代謝異常症患児の増加により、今後ますます特殊ミルクの需要は高まるであろう。患者数の増加に見合った国庫補助の増額が求められる。

NBS が開始され 38 年が経過した現在、PKU 患者の 44% が成人である（表 1）。PKU の食事療法は生涯継続することが標準治療となっているが、他の多くの先天代謝異常症でも成人以降も治療を継続する必要がある。一方登録品の供給対象年齢は 20 歳未満となっているが、NBS により早期発見・治療の恩恵を受けた患児が 20 歳で特殊ミルクの供給が中止されたことが原因で、症状が悪化するような事態があってはならない。20 歳以上の患者に供給した場合は全額メーカー負担となる制度を改め、20 歳を超えても継続的に登録品が供給出来る仕組みを作る必要がある。先天代謝異常症は難病であることに鑑みれば難病対策の一環として取り組むべきであろう。

難治性てんかんに使用される明治ケトンフォーミュラ（817-B）と小児慢性腎臓病に使用され

る明治低カリウム・中リンフォーミュラ（8806）は治療に必須のミルクであるが、対象となる疾患が先天代謝異常症でないためメーカー全額負担の登録外品として扱われている。817-B と 8806 の 1g あたりの製造原価はそれぞれ 18 円と、8 円であり、掛かる費用は 817-B では約 6,500 万円、8806 では約 2,500 万円、合計でおおよそ 9,000 万円と計算される。

患者の治療に不可欠な治療用ミルクがこの様に全額一企業の負担により行われていることは、安定供給上の問題であり、早急に改善すべきである。また、工場生産ラインの能力に限度があることから、817-B の様に供給量が急速に増加することは、他の特殊ミルクの在庫確保、安定供給にも障害となり得る。

2014 年度乳業メーカー 3 社で供給している登録品と登録外品の総量はそれぞれ 20,084kg、7,912kg である。これを特殊ミルクの平均製造単価である 1g を 12 円で計算すると、掛かる費用は登録品、登録外品それぞれ 2 億 4,100 万円、9,500 万円となり、総計では大凡 3 億 3,600 万円となる。これに対して 2014 年度に支出された国からの補助金のうち事務諸費を除いた事業諸費は 1 億円であり、乳業メーカー全体で合わせて年間 2 億円以上負担していると推計される。

特殊ミルク供給事業による特殊ミルクの出荷量は毎年増加傾向にあるが、この事業に対する国からの助成は特殊ミルクの供給量の増加に対して不十分であり、乳業メーカーの負担は益々増えているのが現状であろう。乳業メーカーはこの事業を社会貢献という立場で協力してきたと思われるが、この状態を放置すれば、いずれ破綻することが憂慮され、抜本的改革が急務であると思われる。

### 2. 特殊ミルクの安定供給のための方策

特殊ミルクの安定供給を確保するための現時点で考え得る方策を検討した。

#### ① 現在の特殊ミルク供給体制の充実を図る

現在の登録特殊ミルクの供給体制は患者家族

に負担はなく、医療機関を通して医師の指示の下に患者に供給される良い方法である。対象疾患の増加に見合った予算の増額だけでなく、817-B と 8806 に関しては難治性てんかん、慢性腎臓病という小児希少難病が対象であることに鑑み早急に登録品化すべきである。さらに難病対策として 20 歳以上も国庫補助事業の対象とし、継続的に供給できる仕組みを構築すべきである。その為にも、相応の予算の増額が求められる。

#### ②医療用食品として新たな枠組みを作る

特殊ミルク供給事業が発足した当時、登録特殊ミルクは医薬品化を目指していた。現在医薬品は 2 品目のみであるが、以前は低メチオニンミルクや糖原病用ミルクが医薬品として薬価収載されていた。しかし、2005 年の薬事法改正により GMP (Good Manufacturing Practice) など各種管理規制が強化されたため、特殊ミルクを医薬品の品質で製造することが極めて困難になり、一部のミルクで薬価収載の取り下げが行われた。

欧米先進国では特殊ミルクは医療用食品 (Medical Food) と位置づけられ、医師の処方箋により入手し、医療保険や償還制度の適応となっている<sup>1)</sup>。多くの治療用特殊ミルクは患者にとって有害となる成分が除去されたミルクである。この中には特定の必須アミノ酸が除去されたミルクも多く、誤使用された場合は重大な栄養障害をもたらすことがある。

使用に当たっては医師、管理栄養士の指導の下、医薬品として処方箋で供給されるのが望ましい。一方特殊ミルクの規格は制度上、食品衛生法とそれに基づく「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」に位置付けられている。医薬品としての品質管理を求めるのではなく、現在の食品の規格のまま保険収載の医薬品として扱い、医師の処方箋で入手可能な新しい仕組みを構築することが求められている。

糖質・アミノ酸・有機酸・脂肪酸・尿素回路の各代謝異常症および腎・消化器・神経疾患の治療に対する特殊ミルクの有効性に関しては大浦らが既に報告している<sup>2)</sup>。また、本研究報告書(分

担研究者 大浦敏博、研究協力者 岡野善行、高橋幸利、濱崎祐子)でも詳細に検討されている。供給量が多く、特殊ミルクとして治療効果が明らかな品目を対象に、順次処方箋で供給できる新たな体制作りを進めるべきである。

#### ③特別用途食品化

先天代謝異常症の種類は多いが、個々の疾患の患者数は極めて少ない。その為、健康増進法に基づく特別用途食品における病者用食品の許可基準型として市販する場合は、販売価格を高く設定せざるを得ない。患者・家族の経済的負担を減らすためには、何らかの補償制度が必要となる。また、特殊ミルクは栄養学的には不完全な食品であり、市販品として患者・家族が直接購入した場合は誤使用の危険がある。医師、管理栄養士の指導下に使用できる制度を合わせて構築する必要がある。

#### ④特殊ミルクに対する基金の創設

心身障がい児への補償や療育・研究等への補助金としては、分娩に関連して発症した脳性まひ児を対象とする産科医療補償制度や一般からの献金による「おぎゃー献金」が知られている。特殊ミルクに対する基金とは生後特殊ミルクが必要になる児のために、分娩費用の中に「特殊ミルク基金(仮称)」として一律に掛金を徴収するものである。例えば生まれてくる児一人当たり 400 円とすると、100 万人出生した場合、年間 4 億円の基金が集まることになる。現在の特殊ミルク事務局による供給体制は残したまま、この基金を元に特殊ミルクの製造費用に充てる制度を構築できないか、検討する余地はあると思われる。実現のためには国民、分娩医療機関および関連学会の理解と協力が必要であることは言うまでもない。

## E. 結論

先天代謝異常症に対する特殊ミルク供給事業が発足して 35 年が経過した。この間、医学の進歩に従い①登録品対象疾患の拡大、②治療継続を必要とする成人患者の増加、③小児腎・神経・消化器疾患に対する特殊ミルクの開発など特殊ミ

ルク全体の出荷量は年々増加している。乳業メーカーの負担による現在の制度は安定供給上大きな問題であり、早急に新たな供給体制を構築する必要がある。最終的には特殊ミルクを医療用食品と位置づけ、医師の処方箋で入手できる新たな仕組みを構築するのが望ましい。

(参考文献)

- 1) 森臨太郎、大西香世. 諸外国における特殊ミルクに関する経済的支援制度の比較研究. 厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)「新生児マススクリーニングのコホート体制、支援体制、および精度向上に関する研究」. 平成 26 年度総括・分担報告書(研究代表者 山口清次): 104~108 頁、平成 27 年 3 月.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳(特殊ミルク)の効果的使用に関する研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書(研究代表者 大浦敏博)、平成 25 年 3 月.

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 大浦敏博. シトリン欠損症. 水口 雅、市橋光、崎山 弘 総編集 今日の小児治療指針第 16 版、210-211 頁 東京、医学書院、2015 年 9 月

### 2. 学会発表

- 1) 大浦敏博. 先天代謝異常症の栄養療法. 第 118 回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム 先天代謝異常症の治療の進歩. 平成 27 年 4 月 19 日
- 2) 大浦敏博. 問題点の整理: 誰が特殊ミルクの費用を負担するべきか。第 2 回治療用ミルク安定供給のためのワークショップ. 日本小児連絡協議会治療用ミルク安定供給委員会主催. 平成 27 年 12 月 13 日、東京

図1. 登録・登録外特殊ミルクの出荷量(kg)  
の推移(2001-2014)

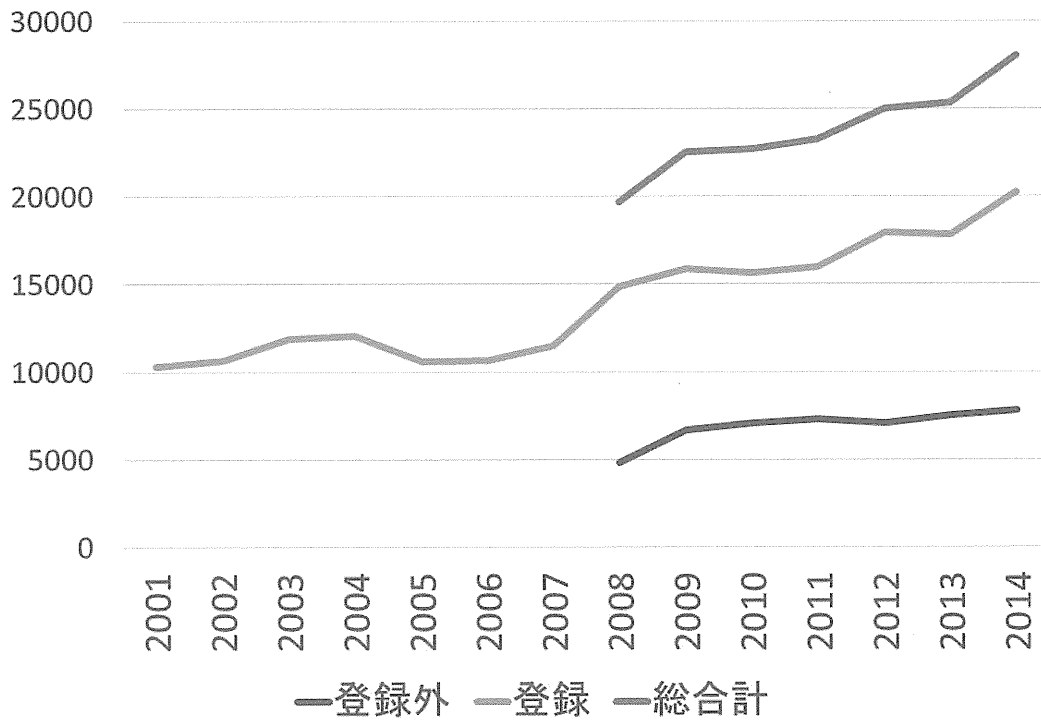


図2. 年度別登録外特殊ミルク出荷量(kg)

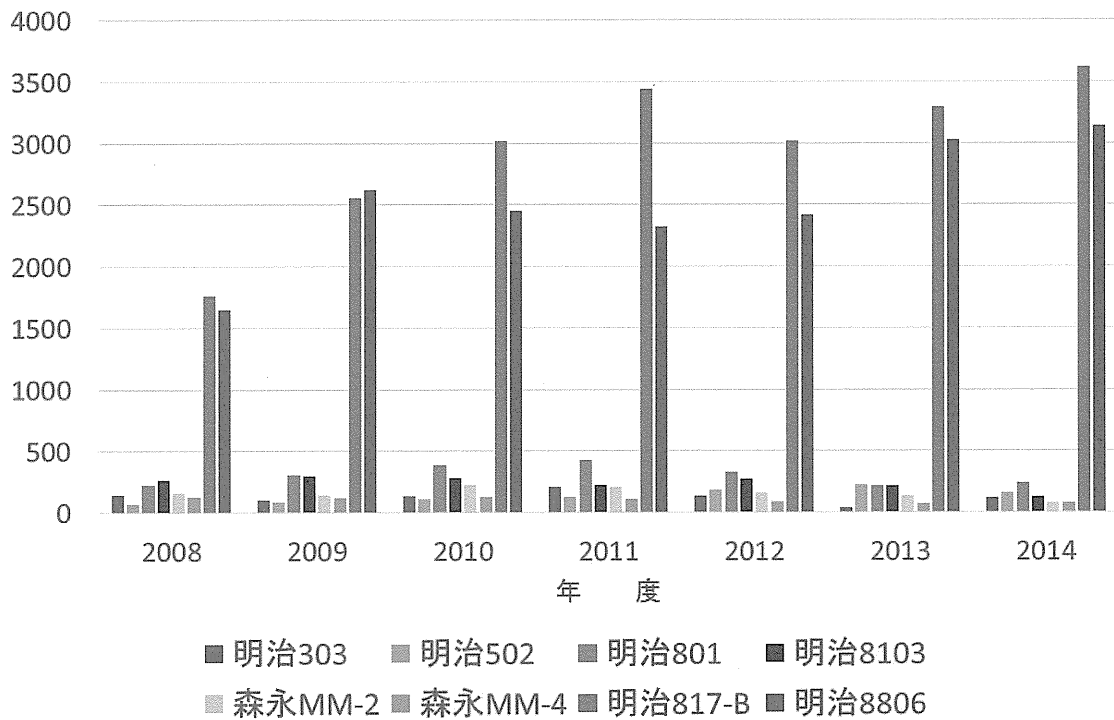


図3. 817-B の登録外品と登録品の供給量推移

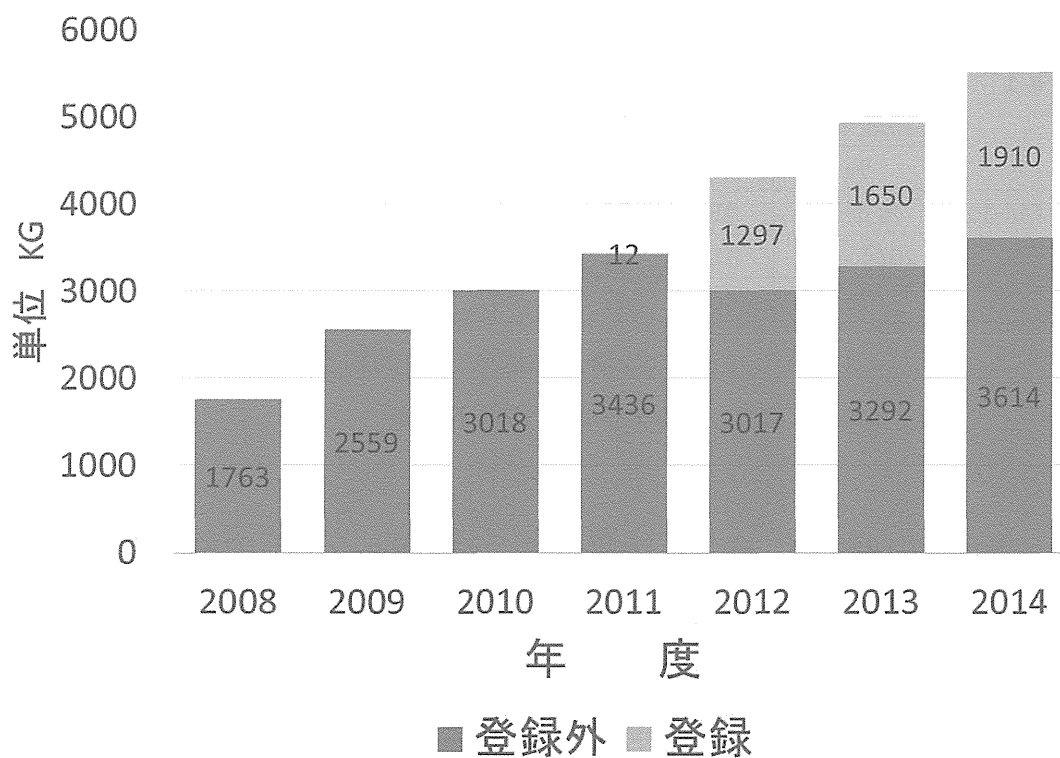


表1. スクリーニングによるPKU 発見数と20歳以上の割合

年度	発見数	累積数	20歳以上	%
1977 昭和52年	6	—	0	0
1990 平成2年	14	232	0	0
1997 平成9年	16	343	6	1.7
2000 平成12年	11	394	79	20
2010 平成22年	12	570	232	40.7
2013 平成25年	25	635	278	43.7

PKU, フェニルケトン尿症

表2. A-1 および MP-11 の年度別患者数と20歳以上の割合

品名	年度	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
A-1	全症例	54	53	54	54	57	65	63
	20歳以上	23	24	23	24	27	31	32
	%	42.6	45.2	42.6	44.4	47.3	47.7	50.8
MP-11	全症例	45	50	52	57	63	59	68
	20歳以上	18	21	23	27	28	31	37
	%	40	42	44	47	44	52.5	54.4

A-1: フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末

MP-11: 低フェニルアラニンペプチド粉末

表3. 2014年度における 20歳以上の特殊ミルク出荷の割合(%)

品名	出荷量 (kg)	全患者 数	20歳以上 の患者数	%
糖原病用フォーミュラ-昼間用	1570	91	11	12
糖原病用フォーミュラ-夜間用	1961	116	15	13
必須脂肪酸強化MCT 721	3348	210	1	0.5
高アンモニア血症 7925-A	294	15	3	20
ケトンフォーミュラ 817-B	5524	103	4	3.8
フェニルアラニン・チロシン除去粉乳 S-1	228	12	3	25
イソロイシン・バリン・メチオニン・ スレオニン・グリシン除去 S-22	2504	102	8	8
たんぱく除去粉乳 S-23	2272	123	12	10
メチオニン除去粉乳 S-26	1460	44	17	38

表4. 年度別・疾患別 817-B 使用の症例数の推移

疾患名	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
グルコーストランスポー ター1異常症	0	1	20	43	56	62	62
ピルビン酸脱水素酵素 複合体欠損症	5	9	12	16	35	38	40
てんかん・難治性痙攣	133	159	149	143	174	184	189
ミトコンドリア異常症	1	3	16	16	6	12	17
その他	8	8	10	6	11	11	11

817-Bはグルコーストランスポーター1異常症、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症に対しては登録品、その他の疾患に対しては登録外品として供給される。



表5. 低カリウム中リンフォーミュラ(8806)使用の症例数の推移

疾患名	2011年	2012年	2013年	2014年
腎不全	71	73	90	91
先天性腎低形成	15	20	20	24
その他の腎疾患	10	6	11	6
腎機能障害	0	0	2	6
その他	3	3	2	6
合計	99	102	125	133

表6. タンデムマス・スクリーニングにより発見された疾患と症例数

疾患名	2013年	2014年	2015年
シトリン欠損症	5	8	8
メチルマロン酸血症	4	5	13
プロピオン酸血症	3	7	9
メチルクロトニルグリシン尿症	1	4	6
グルタル酸血症1型	6	9	8
ヒドロキシメチルグルタル酸血症(HMG血症)	2	1	1
極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症	4	10	12
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1欠損症	0	1	2
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症	5	5	7
グルタル酸血症2型	1	0	2
	31名	50名	68名

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

20 歳以上でも特殊ミルクが必要である理由

研究協力者 岡野善行（兵庫医科大学遺伝学教室非常勤講師・おかのこどもクリニック）

研究要旨

成人フェニルケトン尿症 (PKU) 患者においても高フェニルアラニン (Phe) 血症が精神神経症状を来すことから、良好な血中 Phe 値を維持することが求められている。そのため、成人患者にもたんぱく質の厳しい制限が必要とされている。この食事療法では、PKU 患者は微量元素、ビタミンの多くを Phe 除去ミルクから供給される状況となっている。しかしながら、Phe 除去ミルクは新生児から乳児用に開発されており、幼児から成人では、セレン、ビオチンの著明な摂取不足とマグネシウム、亜鉛、ヨウ素、リンの摂取不足が認められている。幼児から成人に適した Phe 除去総合代替物の開発が望まれる。

研究協力者

服部俊一（大阪市立大学医学部附属病院栄養部）

藤本浩毅（大阪市立大学医学部附属病院栄養部）

野井香梨（大阪市立大学医学部附属病院栄養部）

岡本美紀（愛仁会高槻病院栄養管理科）

A. 研究目的

フェニルケトン尿症 (PKU) では治療の中断や不十分な治療により、高フェニルアラニン (Phe) 血症による EEG、MRI の異常、神経伝達物質の低下、行動異常、神経症状を来すことが報告され、良好な血中 Phe 値を生涯維持することが求められている。PKU の食事療法では、たんぱく質の摂取を厳しく制限しながら、エネルギー量および三大栄養素、微量元素の摂取を健康成人とほぼ等しくすることが目標とされている。そのために、日本では Phe 除去ミルク、Phe 除去アミノ酸粉末 (A-1) や低 Phe ペプチド粉末 (MP-11) が使用されている。20 歳以上でも特殊ミルクが必要である理由を明らかにするために、PKU 患者の栄養状態、中でも、微量元素とビタミンについて検討した。

B. 研究方法

今回、4～40 才の古典型 PKU 患者 14 人の患者を対象に食事療法とその栄養評価を行った。食事療法は日本人の食事摂取基準 (2010 年版) をもとに、性別、年齢別のたんぱく質推奨量の 80% 以上を Phe 除去代替物で補い、20% を自然食品由来のたんぱく質から摂取することを原則とした。患者及びその両親、介護者により記載された食事記録を栄養士が栄養評価を行った。2～4 日間の平均を 1 回の評価とした。複数回栄養評価を実施している患者では、1 年以上の期間をあけて評価を行った。各患者の栄養評価回数は Phe 除去ミルク単独群と Phe 除去ミルクと A-1 / MP-11 併用群の各群で 2 回までとした。食品中の三大栄養素、微量元素、ビタミン量を日本食品標準成分表 2010 にて評価した。

（倫理面への配慮）

本研究はフェニルケトン尿症の一般臨床で必要な栄養評価の分析によって得られた成果である。これらの結果の報告については、患者の名前などの個人情報については公表しない。本試験のデータは研究責任者が責任をもって管理し、患者

のプライバシーの保護を十分に配慮する。

### C. 研究結果

たんぱく質の推奨量を満たすためには 10 才以降の PKU 患者では Phe 除去ミルクに加えて、A-1 もしくは MP-11 を必要とした。その結果、エネルギー摂取量は性別・年齢別の推定エネルギー必要量の  $100.6 \pm 18.4\%$ 、たんぱく質摂取量は推奨量の  $106.4 \pm 18.7\%$ 、Phe 摂取量は  $9.8 \pm 2.2$  mg/kg/day で、血中 Phe をほぼ良好に維持することができた。たんぱく質・脂質・炭水化物 (PFC) 比率は 9.5 : 23.9 : 66.6%エネルギーであった。また、各栄養素の全摂取量に占める自然食品から得られた摂取量の割合はたんぱく質で 17.9%、脂質で 33.3%、炭水化物で 62.3%であった (図 1)。微量元素とビタミンでは、Phe 除去ミルクに添加されていないセレンの摂取量は推奨量の 25.0%、ビオチンの摂取量は目安量の 18.1%に低下していた。一方、ミルクに添加されているマグネシウム、亜鉛、ヨウ素の各摂取量は推奨量の 71.5、79.5、71.0%、リン摂取量は目安量の 79.7%と低下していた。幼児期以降では微量元素とビタミンの摂取は Phe 除去ミルクと A-1 / MP-11 におおきく依存していた (図 2)。通常、たんぱく質と共に摂取される微量元素、ビタミン類の摂取量の不足が認められた。

### D. 考察

Phe 除去アミノ酸代替物と低たんぱく質食品の開発は自然食品からのタンパク質の摂取量を減少させ、より厳しい血中フェニルアラニンの目標値 (2-10 mg/dl) を達成することを可能としている。その一方で、微量元素やビタミンについては自然食品からの摂取量を低下させている。このように、PKU 患者の食生活環境は年齢そして時代と共に変化しており、決して恒常的なものではない。

今回の PKU 患者の栄養評価は単施設での解析結果であり、より一般的な結論を得るためには、多施設での解析結果を待たなければならない。しかしながら、セレン、ビオチン摂取量の不足は著し

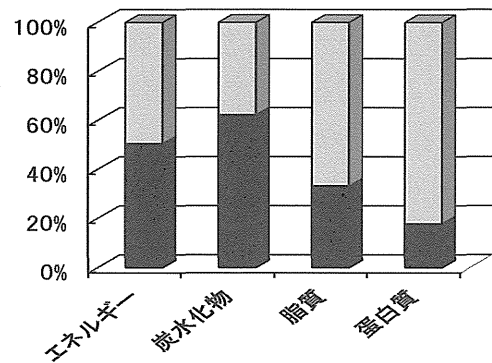


図 1. PKU 患者のエネルギーと三大栄養素の由来  
PKU 患者の摂取量を 100%とし、自然食品からの摂取量 (黒色部分) とアミノ酸代替物からの摂取量 (灰色部分) の割合を示す。

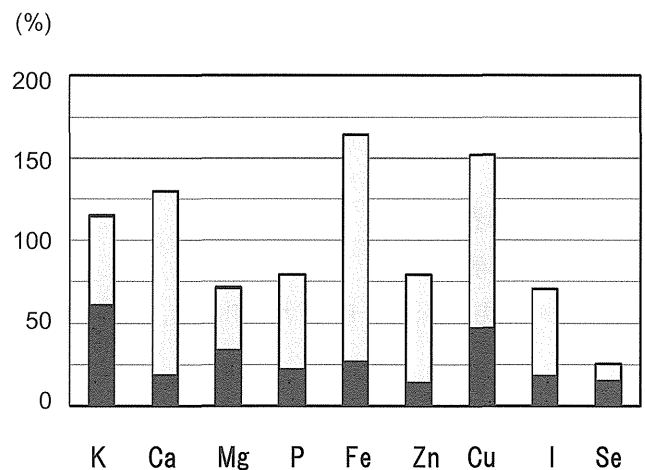


図 2. PKU 患者の微量元素の由来

日本人の食事摂取基準 (2010 年版) の推奨量、目安量に対する PKU 患者の摂取量 (%) を示している。推奨量、目安量に対して、黒色部分は自然食品由来、灰色部分はアミノ酸代替物由来の摂取量 (%) を示す。

いものであり、早急に Phe 除去ミルクへのセレン、ビオチンの添加を必要としている。また、A-1、MP-11 の微量元素やビタミン類の組成についても満足のいく結果ではなく、マグネシウム、亜鉛、ヨウ素、リンについては再検討する必要性がある。

## E. 結論

1. たんぱく質推奨量の80%をPhe除去ミルク、A-1、MP-11から得ることで、良好なコントロールが得られた(80%ルール)。
2. Phe除去ミルク、A-1、MP-11は幼児から成人PKU患者のたんぱく質、脂質と微量栄養素の供給に必要不可欠である。
3. Phe除去ミルクへのビオチン、セレンの添加が必要である。
4. A-1、MP-11の微量栄養素の調整が必要である。幼児から成人PKU患者に適したPhe除去総合代替物が必要である。
5. 食生活の変化、治療の変化にともない、医療用ミルク、医療用食品は適宜改良されなければならない。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 北川照男, 松田一郎, 大和田 操, 岡野善行,

大浦敏博, 山口清次, 青木菊麿;新しい視点からみた我が国の成人期 PKU の管理についての研究. 平成 26 年度特殊ミルク改良開発部会・第一部会共同研究報告. 特殊ミルク情報(先天性代謝異常症の治療) 50 号 Page50-59 (2014)

### 2. 学会発表

- 1) 岡野善行; 幼児から成人 PKU 患者に適したフェニルアラニン除去総合代替物の開発. 日本先天代謝異常学会. 仙台. 2014 年 11 月 13-15 日
- 2) 岡野善行, 徳原大介; 成人 PKU 患者に適したフェニルアラニン除去総合代替物の必要性について. 日本小児科学会. 名古屋. 2014 年 4 月 11-13 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

無し