

- 66) 清水教一、小川絢子、三寫典子、小西弘恵、徐朱玟、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank登録患者からみた神経症状を呈するWilson病症例の現状に関する検討. 第57回日本小児神経学会学術集会、大阪、2015.05.28
- 67) 岸本加奈子, 青天目信, 渡辺陽和, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 真野利之, 永井利三郎, 大藪恵一 48歳で診断され、ケトン食療法を導入したGlucose transporter1欠損症の1例 第58回日本小児神経学会近畿地方会: 15.10.24, 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## Ⅱ. 分担研究報告

分担研究課題

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（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授）

成人期の診療体制についての研究

分担研究者 窪田 満（国立成育医療研究センター総合診療部 部長）

研究要旨

最近、小児医療から成人期医療への移行期における取り組みが注目されている。先天代謝異常症は、カウンターパートの成人診療科がなく、移行期における問題点が多い。先天代謝異常症の代表的疾患として、フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関して検討した結果、先天代謝異常症は基本的に、小児科と成人診療科の併診が望ましいと考えられた。但し、重要なことは、患者が health literacy を獲得し、自己管理能力を身につけ、自分の健康管理に責任を持ち、移行期を経て成人となることである。その結果、より良い形で小児科と成人診療科の併診が行われることが理想である。

A. 研究目的

小児医療の進歩により多くの命が救われた一方で、慢性疾患を持ちつつ成人する患者が増えてきている。移行期と呼ぶのは小児医療から成人医療へと移り変わりが行われる段階のことを指す。

この移行期において適切な対応が困難であり、いつまでも小児科での医療を継続しているのが先天代謝異常症診療の現状である。小児医療では、成人の病態への適切な医療、成人に適した医療環境を提供できるとは言えない。一つの疾病はその人間の一面に過ぎず、それ以外の多くの部分を、私たち小児科医だけで生涯にわたってケアすることはできないからである。しかし、特に先天代謝異常症に関しては、成人診療科でのカウンターパートの診療科がないというのも現実である。

この研究は、先天代謝異常症の移行期医療における問題点を明らかにし、具体的な対策を実行することを目的とした。

B. 研究方法

先天代謝異常症の専門家が集まり、移行期医療における現状の問題点を抽出する。先天代謝異常

症の代表的疾患として、フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関して検討する。その中で、小児期医療では対応できない問題点を抽出する。さらに、移行期医療のためのツールの一つとして、フェニルケトン尿症の移行期に使用するためのチェックリストを作成する。

C. 研究結果

① フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関する、成人期の症状、治療と生活上の問題点  
1) フェニルケトン尿症の場合：

コントロール良好例では、通常の進学、就労や結婚が可能であり、生活上問題となるほどの明確な精神神経症状はない。その他の問題としては、骨粗鬆症をきたしやすい、酸化ストレスが大きいなどがあげられる。最近の研究により、生涯予後を良好とするための血中 Phe コントロール基準が厳しくなっており、大学や職場など成人期の社会生活の中でいかに QOL を保ちながら特殊な低蛋白食と治療ミルクを継続するかという課題があり、生活上の障害であると考えられる。

コントロール不良例では、実行機能や高次認知

機能の障害、注意欠陥/多動性障害 (ADHD)、無気力、易怒性、頭痛、うつ傾向など精神神経障害の問題が顕在化し、生活上の障害となる。幼小児期からの適切な低蛋白食と治療ミルク摂取の習慣がない場合、精神神経症状とも相まって患者自身の努力でコントロールの改善を行うのは難しく、さらに、これらの症状は直近のコントロールよりも幼小児期のコントロールに依存するとされ、残念ながら治療中断にいたる例もみられる。

平成 27 年 7 月に難病指定となる前は、20 歳以降の小児慢性特定疾患終了後の治療ミルクや BH4 など高額な治療費も問題であった。これについては難病指定により改善されたが、前述のように低蛋白食品にかかる食費が非常に高額であるということとはわかりがなく、定職につきにくいコントロール不良例はもとより、定職についたコントロール良好例でも就労後早期の給料では、親から独立して経済的に自立することは難しい。

成人女性にはマターナル PKU の問題がある。これは十分な食事療法を行わずに妊娠すると、母体の Phe 高値により胎児が流死産や小頭症、心奇形をきたすもので、十分なコントロールができずに妊娠をした場合は人工妊娠中絶を余儀なくされる。妊娠を希望する成人女性は妊娠前から十分な治療(目標血中 Phe5mg/dl 以下)が必要であるが、就労や結婚生活など社会人としての生活を行いながら乳幼児期とほぼ同等の治療レベルを保つのは非常に困難である。拘束時間の長いフルタイムの仕事や食生活が不規則となる夜勤のある仕事で支障が出る場合がある。

新生児マススクリーニング施行以前に臨床症状から発見された患者では、治療開始が遅れて精神発達遅滞がみられている場合が多いが、さらに、神経症やうつ病の発症、認知機能の著しい低下などの問題が出現し、生活を管理するのが困難となる。

## 2) ウイルソン病の場合：

臨床症状は、小児期と同様に肝障害と神経障害が中心となるが、成人期には精神症状が出現する

症例が一定頻度 (20-50%程度) 存在する。またこの時期に肝不全にて発症する症例は少ないものの、治療薬の怠薬によって肝不全に陥る症例がみられる。治療は小児期と同様である。生活上の障害は、小児期同様のものに加え、本疾患であるがために就職が困難であったり保険に加入できなかったりするなどの問題がある。また、遺伝性疾患であるがために育児への不安や、医療費に対する経済的不安を感じている症例も少なくない。

本症の予後は、診断・治療開始の時期と服薬コンプライアンスに依存している。早期に発見されて治療が開始されれば、十分な社会復帰あるいは発症の予防が可能である。しかし、発症から診断・治療開始まで時間がかかると、肝臓あるいは中枢神経に不可逆的变化が生じ、治療にて銅代謝を改善しても各臓器の機能が十分に回復しない場合がある。またウイルソン病の内科的治療は、あくまで薬により銅代謝の状態を良好に保持するものであり、決して治癒させるものではない。治療は生涯に渡って継続されねばならない。

## 3) 糖原病の場合：

成人期の臨床症状であるが、肝型糖原病では血糖コントロールが良好になり、肝腫大や成長障害が改善することが多いが、肝硬変や肝腫瘍が出現し、一部は悪性化する。I 型では、腎障害が進行することがある。筋型糖原病では、運動不耐、筋力低下が見られ、歩行不能となる症例が存在する。特に III 型では心不全により死亡する症例がある。

成人期の治療として、肝型糖原病では、低血糖の程度により、食事療法を継続する。高尿酸血症、高脂血症に対しては薬物療法を行う。糖原病 I b 型では G-CSF の投与が必要な症例がある。I 型では腎障害に対する薬物療法や、腎移植が必要な症例がある。肝硬変や肝がんに対し、肝移植を行う症例がある。

生活上の障害として、肝硬変、腎不全、心不全、筋力低下、運動不耐がある場合には、生活が制限される。

## ② 小児科医では対応できない問題点

- ・ 先天代謝異常症の中高年の予後はいまだ明らかではなく、今後起こりうる中高年期の合併症を適切に診断できない可能性がある。
- ・ 小児科医では、偶発的に発症する成人に特有な疾患や臓器障害に対し、適切に対応できない。
- ・ 精神神経症状に対しての適切な治療やカウンセリングが進まず、病態が悪化する。また、軽度の発達の遅れに対する社会的サポートへの関与が難しい。
- ・ 成人になってからの嗜好品(飲酒, 喫煙など)に対し、適切に助言を行えない。
- ・ 成人患者に期待される医師としての対応(疾患の説明、患者の自律指導など)が不十分になる可能性がある。
- ・ 小児科医のみが診療し続けることによって、患者が何らかの理由で成人診療科を受診しても、先天代謝異常症患者であることを理由に診療を拒否されることがある。

## ③ フェニルケトン尿症の移行期に使用するためのチェックリストは別紙

### D. 考察

#### 1) 成人期の診療体制

前述の検討により、先天代謝異常症は基本的に、小児科と成人診療科の併診が望ましい。

(診療科名：総合内科、消化器内科、腎臓内科、循環器内科、神経内科、精神科、産婦人科(マターナル PKU の場合)、移植外科、泌尿器科(腎移植))

その理由として、先天代謝異常症は、患者数が非常に少なく、成人診療科にきちんと診療できる医師が少ないことが挙げられる。また、食事療法を含む治療が特殊であり、成人診療科の医師でそれらを指導できる医師がいないため、小児科医が成人患者を診ざるをえない現状もある。

#### 2) 今後の対策

- ・ 症例毎に、その年齢にあわせた移行期支援プログラムを作成し、実行する。
- ・ 保護者のみの受診を基本的にやめ、親への依存を減らし、自立をうながす。
- ・ 当該疾患における小児科と成人診療科との混成チームを結成する。
- ・ 症例毎に、対応していただく成人診療科の医療者を対象に、疾患についての教育・啓発を行う。
- ・ 原疾患と無関係な病態で受診したときに対応できるシステムづくりを行う。(医師同士の連携、患者の health literacy の獲得)
- ・ 先天代謝異常症の中高年での予後、合併症に関する調査研究を行う。

### E. 結論

私たちはご家族や成人診療科の医療者と協働して、患者が health literacy を獲得し、自己管理能力を身につけるように援助する必要がある。そして最終的なゴールは、患者自身が自分の健康管理に責任を持ち、移行期を経て成人となることである。その結果、より良い形で小児科と成人診療科の併診が行われるのが望ましい。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 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

- 1) M. Kubota: Opinions of patients with inherited metabolic diseases and their families regarding transitional care in Japan. SSIEM Annual Symposium Lyon 2015 (Lyon, France) 2015. 9. 1-9. 4
- 2) 窪田 満: 成人移行期医療の問題点と今後の試

み. 第 20 回日本ライソゾーム病研究会 (東京) 2015. 10. 2-10. 3	2016. 3. 11
3) 窪田 満: 市民公開講座 -みんなで紹介状を作ろう! 第 57 回日本先天代謝異常学会 (大阪) 2015. 11. 12-11. 14	H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)
4) 窪田 満: 成人期へのトランジションの際の人權を考える. 第 10 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム (大阪) 2016. 2. 28	1. 特許取得 なし
4) 窪田 満: 先天代謝異常症のトランジション. 関東成育代謝異常症研究会特別講演会 (東京)	2. 実用新案登録 なし
	3. その他 なし

研究課題：「ビオプテリン代謝異常症と小児神経伝達物質病に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究」

研究分担者 新宅 治夫 大阪市立大学大学院教授

## 研究要旨

ビオプテリン代謝異常症で高フェニルアラニン血症を伴わないため新生児マススクリーニングで発見できない瀬川病とセピアプテリン還元酵素（SR）欠損症のガイドラインを作成した。同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症のガイドラインも作成した。

### A. 研究目的

高フェニルアラニン血症を伴わないビオプテリン代謝異常症は、新生児マススクリーニングで発見できないため神経症状から診断しなければならず、ガイドラインの作成が必要である。また小児神経伝達物質病の中で芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症は3例の報告しかなく診断に苦慮することが多いためガイドラインの作成が求められている。難病指定をうけるためこれらの超希少小児難病のガイドラインを作成した。

### B. 研究方法

瀬川病患者 25 人、SR 欠損症 1 人、AADC 欠損症 3 人について調査し、ガイドラインの作成を行った。

（倫理面への配慮）

当院での倫理委員会での承認を受け、インフォームドコンセントを書面により取得して実施した。

### C. 研究結果

#### (1) 瀬川病

##### 疾患概要

14q22.1-22.2に存在する*GCHI*の異常に起因する常染色体優性遺伝性疾患で1)、黒質線条体ドパミン神経系終末部のドパミン欠乏による固縮型筋緊張異常によるジストニア姿勢およびジストニア運動を主症状とする。典型例は10歳以下に発症、女性優位の性差を有する（男：女=1：4）。ジストニア、とくに小児期の姿勢ジストニアは著明な日内変動を呈する2)。疫学

現在150人以上の患者の存在が確認されている。

##### 臨床病型

遺伝子変異部位により、線条体へ投射するドパミン神経系の終末部の TH 活性が低下する病型（姿勢ジストニア型）と視床下核へ投射する終末部の TH 活性が低下する病型（動作ジストニア型）がある。

##### 臨床所見

・姿勢ジストニア型は、多くは6歳頃、一側下肢内反尖足で発症し、同側の upper 肢に広がり対側の下肢そして upper 肢というようなN字型の進行性のジストニアが特徴である。15歳頃までに全肢にひろがり、20歳頃まで筋強剛が進行するが、その後、進行は緩やかになり、30歳以後は定常状態となる。10歳頃から姿勢振戦が認められる。

・動作ジストニア型は、姿勢ジストニアに加え、8歳以後、upper 肢のジストニア運動、頸部後屈、眼球回転発作（oculogyric crisis : OGC）が発現、思春期以後、主に成人年齢で斜頸、書痙を併発する。この病型には運動誘発性ジストニア、むずむず足症候群を呈する症例もある。さらに、成人年齢で斜頸、書痙、または、パーキンソン病様症状で発症する症例がある。

##### 参考となる検査所見

- ① 一般検査所見 特になし
- ② 画像所見 特になし

##### 診断の根拠となる特殊検査

- ① 髄液ホモバニリン酸（homovanilic acid : HVA）・5ヒドロキシ酢酸（5-hydroxy indole acetic acid : 5HIAA）値は低値（-2SD以下）である。
- ② 髄液プテリジン分析では、ネオプテリンとビオプテリンの両方が低値（-2SD以下）である3)。

- ③ 遺伝子解析：瀬川病の原因遺伝子と考えられている *GCHI* の遺伝子解析をおこない1つのアレルに病因となる変異が同定されること 1)。

#### 診断基準

臨床的に日内変動が有り一側の四肢から始まるジストニアでL-DOPAの投与で改善するもので、特殊検査①②を認める物を疑診例とし、③を施行し *GCHI* 遺伝子の片方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

#### 鑑別診断

BH4欠損症、若年性パーキンソン病

#### 治療

L-DOPAが著効を呈し、その効果は副作用なく永続する。しかし、動作ジストニア型では早期からの5ヒドロキシトリプトファン (5-hydroxy tryptophan : 5-HTP) の投与が望まれる。

#### フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じてL-DOPAの投与を調節する。

#### 成人期の問題

L-DOPA が著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

#### 文献

- 1) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al.: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genetics* 8:236-242 (1994)
- 2) 瀬川昌也：L-DOPAが著効を呈した小児基底核疾患－著明な日内変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患－、*診療*、24：667－672、1971
- 3) 藤田繁、新宅治夫：著名な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア (HPD：瀬川病) の病因とプテリジン代謝、*市立釧路医誌*、2巻1号 頁64－67、1990

#### (2) セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症

#### 疾患概要

SR欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロピオプテリン (BH4) の生合成

に関わるSRをコードする遺伝子の異常により、BH4の欠乏をきたす遺伝性の先天代謝異常症である1)。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH4が合成されるため、高フェニルアラニン血症はきたさないが、脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く必要なBH4は合成されないため、カテコールアミン及びセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH4欠損症と同様の中樞神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症をきたさないため新生児マス・スクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。

#### 疫学

本邦では2013年度に第1例が報告された極めて希な先天代謝異常症で、世界でも50例程度である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈する

#### 臨床病型

現在病型分類はされていない。

#### 臨床所見

乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示し、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる2)。乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、眼球回転発作の消失をみることもある。

#### 参考となる検査所見

- ① 一般検査所見 特になし
- ② 画像所見 特になし

#### 診断の根拠となる特殊検査

- ① 髄液ホモバニリン酸 (homovanilic acid : HVA) ・5ヒドロキシ酢酸 (5-hydroxy indole acetic acid : 5HIAA) 値は低値 (-2SD 以下) である 1) 2)。
- ② 髄液プテリジン分析では、セピアプテリンとピオプテリンの両方が高値 (-2SD 以下) である 1) 2)。
- ③ 遺伝子解析：SR欠損症の原因遺伝子と考えられている *SPR* の遺伝子解析をおこない、2つのアレルに病因となる変異が同定されること 1) 2)。



④ 培養皮膚繊維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする 1) 2)。

#### 診断基準

原因不明のジストニアでL-DOPAの投与で改善するものを臨床診断例とし、特殊検査①②を認めるものを化学診断例とし、特殊検査③を施行しSPR遺伝子の両方のアレルに変異を認め、④を認めたものを確定診断例とする。

#### 鑑別診断

BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

#### 治療

神経伝達物質の前駆物質であるL-ドーパと5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤を含むL-ドーパが著効を呈する1) 2)。

#### フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じてL-DOPAと5HTPの投与を調節する。

#### 成人期の問題

L-DOPA、5HTPが著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

#### 文献

1) Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N : Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 69: 269-277 (2001)

2) Neville, R. Parascandalo, S. Attard Montalto, R. Farrugia, A.E. Felice, A congenital dopa responsive motor disorder: a Maltese variant due to sepiapterin reductase deficiency, *Brain* 128 (Pt10) (2005) 2291-2296

#### (3) 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症疾患概要

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(Aromatic L-amino acid decarboxylase ; AADC)は芳香族アミノ酸から酸を取り除いて生体活性アミンを産生する酵素である。この酵素の欠損症はカテコールアミンやインドール

アミン(セロトニン)などの神経伝達物質の産生が低下し中枢神経障害が発症するきわめて希な遺伝性疾患である1)。

#### 疫学

世界の報告でも100例に満たないきわめて希な先天代謝異常症で本邦では2家系3人が報告されているにすぎない。

#### 臨床病型

現在病型分類はされていない。

#### 臨床所見

典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、およそ半数に哺乳障害、低体温、低血糖などの新生児期の異常の既往を認める。

#### 参考となる検査所見

- ① 一般検査所見 特になし
- ② 画像所見 特になし

#### 診断の根拠となる特殊検査

- ① 髄液検査では、AADCの基質(L-DOPAおよび5HTP)とその代謝産物である3-o-methyldopaの髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物であるホモバニリン酸(homovanillic acid : HVA)、5ヒドロキシインドール酢酸(5-hydroxyindolacetic acid : 5HIAA)は著減(-2SD以下)している。
- ② 血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。
- ③ 遺伝子解析：AADC欠損症の原因遺伝子と考えられているDDCの遺伝子解析をおこない、2つのアレルに病因となる変異が同定されること。

#### 診断基準

特殊検査①を認めるものを疑診断例とし、特殊検査②または、特殊検査③を施行しDDC遺伝子の両方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

#### 鑑別診断

脳性麻痺、BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

#### 治療

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミンB6などを用いた薬物治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果し

か期待できない2)。海外では遺伝子治療が有効であるという報告がある3)。

#### フォローアップ指針

薬物治療の効果を見ながらできる十分な効果が認められない場合は、遺伝子治療も考慮する。

#### 成人期の問題

ドパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で多くは寝たきりで発語の無い状態にとどまる2)。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

#### 文献

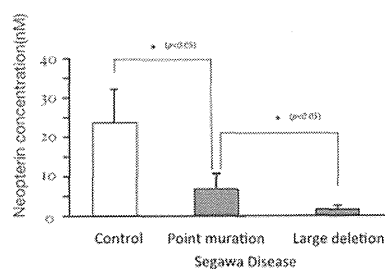
- 1) Hyland K, Clayton PT: Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis.* 1990; 13:301-304,
- 2) Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, Lee WT, Willemsen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Régál L, Orcesi S, Tonduti D, Accorsi P, Testard H, Abdenur JE, Tay S, Allen GF, Heales S, Kern I, Kato M, Burlina A, Manegold C, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *2010; 10;75(6):576.*
- 3) Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Byrne BJ, Tai CH, Wu RM: Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med.* 2012 ;16;4(134):134ra61.

#### D. 考察

瀬川病では臨床症状と生化学検査から偽診断例とされ遺伝子検査でダイレクトシーケンス法を用いて異常の見つからなかった症例の中から MLPA 法で大きな欠失が発見されている。これらの症例ではダイレクトシーケンス法で異常が発見された症例よりも生化学的異常がより大きいという結果が得られている(図1)2)。同様に AADC 欠損症でも臨床的、生化学的異常がありながら遺伝子異常の見つからない症例を数例経験している。これらの症例については遺伝子解析で従来のダイレクトシーケンス法だけで

なく MLPA 法を行い大きな欠失についても今後検索が必要であると考えられる。

#### a. 髄液中ネオプテリン値の比較



#### b. 髄液中ビオプテリン値の比較

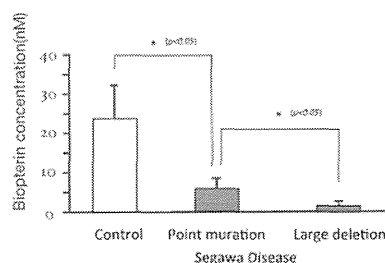


図1、髄液中のネオプテリン値(a)とビオプテリン値(b)のコントロールと瀬川病患者(点変異と大きな欠失)の比較

SR 欠損症では臨床症状からエクソーム解析を行い遺伝子異常が明らかとなり酵素活性の測定による原因遺伝子であることを突き止めた症例である。エクソーム解析は既知の異常だけでなく未知の異常についても同定することができるため今後希少疾患の原因遺伝子同定に有力な手法と考えられる。

#### E. 結論

ビオプテリン代謝異常症は、成人期に移行しても難病指定を受け、生涯治療を続けることが必要である。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 新宅治夫：Q&Aフェニルケトン尿症について教えてください。 健 6月号:28-29, 2015

2. 学会発表

2) Shintaku H, Oura T: Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) was safe and effective in patients less than 4 years old with BH<sub>4</sub>-responsive PKU in Japan and the dosage should be increased. The SSIEM Annual Symposium 2015 (Lyon), Sep 1-4, 2015.

3) Shintaku H, et al: Effectiveness of MLPA method in genetic diagnosis of Segawa disease. Excellence in Pediatrics (PiE) 2015 (London) Dec. 10-12, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し

アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する調査研究  
～シトリン欠損症～

研究分担者 呉 繁夫（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・教授）

共同研究者 市野井那津子\*、菊池敦生\*、坂本 修\*、大浦敏博\*\*

（\*東北大学医学系研究科小児病態学分野、\*\*仙台市立病院小児科）

研究要旨

シトリン欠損症（以下本症）は、SLC25A13の遺伝的変異により発症する常染色体劣性遺伝病である。臨床症状は肝不全を示す症例からほぼ無症状の症例まで多様で化学診断も困難であるため、診断の確定には遺伝子検査が必要である。我が国には、11種の高頻度SLC25A13変異が存在し、その迅速診断法を既に確立した（Kikuchi A, Mol Genet Metab, 2012;105:553）。東北小児科では、この迅速診断法を利用した遺伝子検査を提供している。これまで検査した114例のうち両アレルとも判明した症例は36例（31.6%）、1アレルのみ判明した症例が19例（16.7%）、両アレルとも不明であった症例は59例存在した。両アレル共に不明である症例にはシトリン欠損症以外の症例も含まれる。そこで、両アレル判明した症例数と一方のアレルのみ判明した症例数に基づき、Hardy-Weinberg法則を利用して、本解析法における変異検出効率を推定すると79%であった。一般日本人420名の中に、高頻度遺伝子変異11種類の有無を検索すると10名がいずれかの遺伝子変異を保有していた（約2.4%）。今回、本法の変異検出効率は79%であることが判明したため、我が国のシトリン欠損症の保因者頻度は約37名に1名（約3.0%）と考えられ、両アレルに変異を持つ患者の頻度は約4,500人に1人と推定された。

A. 研究目的

シトリン欠損症（以下、本症）は、SLC25A13の遺伝的変異によって発症する、常染色体劣性遺伝性疾患である。症状は、多彩で非特異的な場合が多く、その確定診断は遺伝子診断によって行われる。我々は、本症における11種（mutation [I]、[II]、[III]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[XIX]、[XXI]）の高頻度遺伝子変異を簡便かつ迅速に検出する方法を確立した。本遺伝子解析法によって本症と確定診断がついた患者の診断年齢、診断の契機となった症状などについて解析する。2アレルとも検出された症例数と1アレルのみ判明した症例数との比をもとに変異アレルの検出率を検討し、その結果を基に保因者頻度および患者頻度の推定を行なう。

B. 研究方法

臨床症状からシトリン欠損症が疑われ、東北大学小児科へ遺伝子検査の依頼があった114症例のDNA検

体を対象とした。遺伝子検査へのインフォームドコンセントは書面で取得した。SLC25A13 遺伝子変異は、リアルタイム PCR (LightCycler480, Roche)を用い、hybprobe 法にて変異の検出を行った（Kikuchi A, Mol Genet Metab, 2012;105:553）。検出対象とした高頻度遺伝子変異は、mutation [I]、[II]、[III]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[XIX]、[XXI]の11種であった。

C. 研究結果

114例中、ホモ接合体は mutation [II]が8例と最も多く、mutation [I]、mutation [IV]、mutation [VI]がそれぞれ1例ずつであった。複合ヘテロ接合体は25例であり、両アレルとも判明した症例は合わせて36例（31.6%）であった。1アレルのみ判明した症

例が 19 例（16.7%）であった。以上の結果から、変異アレルの変異検出効率を推定する。

- ・ 遺伝子変異 11 種類のアレル頻度の和  $a$
  - ・ 遺伝子変異 11 種類以外のアレル頻度  $b$
- とすると、 $a+b=1$  (①) となる。

Hardy-Weinberg 法則により各遺伝子型の頻度は、

- ・ 両アレルとも判明  $a^2$
  - ・ 少なくとも一方のアレルが判明  $2ab$
  - ・ 両アレルとも不明  $b^2$
- となる。

今回の両アレルとも判明したのは 36 名、一方のアレルのみ判明したのは 19 名であったので、

$$a^2 : 2ab = 36 : 19 \text{ (②)}$$

① ②から、 $a=0.79$ ,  $b=0.21$  となる。

つまり、このスクリーニング法で検出できない変異アレルは、21%存在する

以前実施した保因者頻度検索では、日本人 420 名のなかに 11 種 (mutation [I]、[II]、[III]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[XIX]、[XXI]) の遺伝子変異のいずれかを持つ保因者は、10 名存在していた。その内訳は、mutation [I] 4 名、mutation [II] 3 名、mutation [IV] 2 名、mutation [VIII] 1 名、であることを報告した (Kikuchi A, Mol Genet Metab, 2012;105:553)。今回の研究結果から、本法では検出できない遺伝子変異が 21%存在すると考える。従って、420 名中には保因者が 12.5 名存在すると考えられ、保因者頻度は 33.6 名に 1 名と推定された。

#### D. 考察

高頻度遺伝子変異 11 種類の有無を検出する遺伝子検査にシトリン欠損症の変異アレルの検出効率は 79%と推定された。この結果をもとに以前行なった保因者頻度に修正を加えると、両アレルに変異を持つ患者の頻度（患者頻度）は、約 4,500 人に 1 人と推定された。タンデムマス検査による新生児スクリーニングから推定された頻度は約 8 万出生に 1 名であり、今回の推定とは大きな差が存在する。シトリン欠損症の浸透率はかなり低い可能性が考えられた。

#### E. 結論

遺伝検査を基に検出した保因者の頻度から推定すると、シトリン欠損症頻度は 4.5 万人に 1 名と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### 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

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

成人期 GLUT-1 欠損症患者の状況と診療体制の現状

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT-1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、ケトン食療法による治療が可能な疾患と考えられている。平成23年度の全国実態調査による日常生活動作の分析では、約15%の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が40%にみられた。総合すると重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例の多くでは社会的不利はありつつも未診断のまま通常の社会生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられた。成人期に移行するにあたり様々な問題が提起されているが、特に1)ケトン食療法の継続（献立の作成、調理者の負担、高脂血症・高尿酸血症の副作用など）、2)医療費助成（ケトンフォーミュラ[明治817-B]の適応疾患になるもケトン食自体には保険適応がないためその献立作成は地域、病院により困難を伴う；ただし2015年度より指定難病となり、医療費助成の対象となった）、3)キャリアオーバー患者の成人診療科への移行（多くの患者で複合的症状がある）、4)ケトン食未実施軽症例の過食・肥満（生活習慣病）等の問題である。また家族例における問題点として治療の核となる軽症例の罹患母親の養育能力の問題より、早期のケトン食治療導入や継続が困難なことがある。どのような形で社会的なサポートを行っていくかが重要となってくる。成人期の問題点として先天性代謝異常症一般にも当てはまることであるが希少代謝異常症の全身管理を小児科より成人科に移行する連携の困難性もある。病院内に移行外来の設置や連携できる内科医とのネットワークをどのように作っていくかが今後の課題である。

研究協力者

伊藤康 東京女子医科大学小児科 講師  
高橋悟 旭川医科大学小児科 講師  
夏目淳 名古屋大学小児科 准教授  
柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科委員  
下野九理子 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究所 助教  
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター病院 病院長

A.研究目的

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT-1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースの中枢神経系への取り込み障害から生

じる代謝性脳症で、ケトン食治療が有効な疾患と考えられている[1]。最近までの研究報告をみると本症候群の臨床症状や重症度は当初報告された以上に多彩で軽症例から重症例まで存在することが明らかになってきている[2-6]（図1）。2014年度班報告で記載したように我々が行った全国調査で分析すると、診断前におけるSCD重症度分類[7]ではⅢ度（中等症）、Ⅳ度（重症）が中心であった。また精神遅滞に関しては精神障害用の診断書の日常生活能力の判定で障害等級1-2級（手帳1-2級、障害基礎年金1-2級）が多かった。今後、早期診断、早期治療介入により重症度が改善していくかどうかは今後の検討課題であるが、本症の生命予後自体は悪くないため乳児から小児期にかけて診断されてきた患者も、また実際、成人期に診断さ

れた患者も含めて成人期の診療をどうしていくかも大きな問題となってきた。特に家族例や特発性てんかん、発作性不随意運動のみで本症の典型群とは異なる軽症の GLUT-1DS 患者の思春期から成人期における治療、診療体制について検討していく必要がある。このような軽症例は神経内科や精神科領域において不随意運動やてんかん、精神遅滞の成人例として診断がつかずに潜在している可能性があり、小児科とどのように連携していくかも大きな課題である。今回、我々は成人期 GLUT-1 欠損症患者の状況と診療体制の現状について文献的考察を加え検討した。

本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。主任研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、分担研究者の所属する各施設の倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：2745）。

## B. 課題の検討

### 1) GLUT-1 欠損症の生活能力

Leen らは、患者の生活能力として 1) 自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある、2) 構語障害は失調性でほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである、3) 認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である、4) 社会性があり、親しみやすい性格である、の 4 点を特徴として挙げている[8]。またその長期予後として 1) てんかんは小児期の重要な所見であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失する、2) 一方、痙性麻痺や運動失調などの運動障害、発作性労作誘発性ジスキネジアや他の発作性症状が、思春期以降に新たに出現したり、小児期から認めていれば悪化したりすることもある、3) 認知機能は一生を通じて固定しており、知的退行はない、としている[6]。これは本邦で行った平成 23 年度の全国実態調査における GLUT-1DS 患者の日常生活動作 (ADL) でも同様の事実が明らかとなっている[9]。年齢分布は

3-35 歳で、46 名中 42 名は *SLC2A1* 遺伝子解析、赤血球取込試験で確定診断されていた。本調査における GLUT-1DS 患者の日常生活動作の分析では、約 15% の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が 40% にみられた。生活能力としては、自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある。構語障害は失調性でほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである。認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。自閉性に乏しく社会性があり、親しみやすい性格である。総合すると重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例では社会的不利はあるが未診断のまま通常の社会生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられた。

### 2) 成人期 GLUT-1DS 患者の診療体制についての問題点

2014 年度報告書でも挙げたように小児期に診断され、ケトン食療法が開始された症例が成人期に向かっていくにつれて様々な問題が浮かび上がってきている。1) ケトン食療法の継続 (献立作成、調理者 (母) の負担；高脂血症・高尿酸血症の副作用など)、2) 医療費助成に関しては 2015 年度より GLUT-1DS が指定難病となり、医療費助成の対象となった。2012 年度にケトンフォーミュラ (明治 817-B) が登録ミルクに指定されるも、ケトン食自体に治療食としての保険適応がないため、その献立作成には地域、病院により困難を伴うことがある、3) キャリーオーバー患者の成人診療科への移行の問題 (多くの患者で複合的症状がある)、4) ケトン食未実施軽症例の過食・肥満 (生活習慣病) 等の問題である。

### 3) グルコーストランスポーター 1 欠損症の家族例で浮かび上がった問題点

GLUT-1 欠損症では、*SLC2A1* 遺伝子にヘテロ接合性の *de novo* 変異を認める孤発例が多いが、家族例も散見され、常染色体優性遺伝が多数である[5,6]。常染色体劣性遺伝の家系も報告されている。家族例では同一変異の患者間、さらに常優遺

伝家系内でさえ臨床的重症度・表現型には多様性がある。知的障害やてんかんは上位世代では無症候・軽症が多いが、世代を経ると重症化し、発症年齢も早期化するといった次世代の表現促進様現象も観察される[10]。

症例1： 13歳の男子（発端者）（図2）

発達遅滞、てんかん（2歳後半発症、4歳最終発作）、発作性ジスキネジア、運動失調、ジストニア、痙性対麻痺を認め、7歳時に *SLC2A1* 遺伝子解析で S324L 変異認め、GLUT-1 欠損症と確定診断。8歳時に修正アトキンス食療法を開始したが、12歳時に継続困難で中止、TRH 療法を開始。軽度精神遅滞。

症例2： 39歳の女性

乳児期の発達は正常であったが、1歳時にてんかんと診断され、成人期にジストニア・傾眠・四肢麻痺を発作性に認めた。境界域知能。母も S324L 変異を認めたが、ケトン食（KD）療法は希望しなかった。

症例3： 2歳の女児

母肥満で妊娠後期まで受胎に気づかれずに出生。5か月時に S324L 変異を認め、10か月時から KD 療法を開始。10か月時には伝い歩き可能であったが、始歩は1歳2か月。下肢に軽度の痙性認めた。1歳6か月時に熱性けいれんを反復し、1歳3か月からすでに無熱性けいれんがあったことと、KD 療法を怠っていたことが判明。KD 療法を徹底し、抗てんかん薬療法行わずとも再発なく、発達も順調。

症例4： 0歳5か月の女児

2か月時に軽度の下肢痙性を認め、脳波上で焦点性棘波も認めた。3か月時に S324L 変異を認め、KD 療法を導入予定。

本家族例では、患者である母親にある程度社会性はあるが精神遅滞があるため家族計画がたてられない。治療に関してもそれなりには理解力があり、病状の変化などを伝えてくれることやケトン食の献立・調理はできるが、常に周囲の支持がないとケトン食治療も継続できない。特に本家族例のように罹患した子供が多いとさらに困難となる。

母親自身がケトン食を受け入れることができず、長年摂食による脳内低血糖を防ぐ機序ができあがっているのか、常におかしやジュース類を摂取する生活習慣のためか、肥満が顕著であり、またそれを見ている罹患した子どももケトン食の継続が困難になってしまう。家系内の未発症の乳児に早期治療を開始し、予後を良くする可能性はあるが、患者である母親の理解力や意志の弱さより患者母による養育では限界があり、社会による生活全般のサポートが必要である。

#### D. 考察

トランスポーター異常症である GLUT-1DS では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。早期診断として、乳児期の異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作（けいれん発作、脱力発作、ミオクロニー発作、部分発作）、筋緊張低下、発達遅滞などの併存が重要であり、早期に髄液検査を行い髄液糖/血糖比 $<0.45$  であれば *SLC2A1* (*GLUT1*) 遺伝子検査とケトン食治療導入を行うのがよいとされる[11]。しかしながら最近の研究では、表現型スペクトラムが多彩で、てんかんでは、乳幼児難治てんかん、症候性ミオクロニー失立発作てんかん、治療抵抗性特発性全般てんかん、部分てんかん、特発性全般てんかん多彩なてんかん症候群の表現型をとり、運動障害では重度の順よりジストニア、痙性麻痺、失調の組み合わせを伴う複合的な運動障害、運動失調、発作性労作誘発性ジスキネジアを併存するとされている[2-6,12]。このようなことより実際の診断年齢は必ずしも早期に診断されるとは限らない、特に軽症例ほど遅れる傾向があること、さらに診断例においても徐々に思春期、青年期と年齢を経ておりケトン食をいつまで続けるのか、成人期においての治療手段をどうしていくのか、また成人期への診療連携をどうしていくのか問題である。

ケトン食治療に関してはいまだ保険適応がないため、GLUT-1DS には欠かせないケトン食の献立作成を行う専門の栄養士の育成も困難で、地域によっては継続が困難である。また前述のように家



族例において、治療の核になってもらわないといけない、軽症例患者である母親の養育能力に問題があり、早期の治療導入や継続が困難なこともある。

現在、より献立しやすく、またより単純で調理しやすい修正 Atkins 食治療を推奨しているが、それでも通常食に比べ厳格な食事制限は必要である[13]。どのような形で社会的なサポートを行っていくかも重要となってくる。成人期の問題点として先天性代謝異常症一般にも当てはまることであるが、希少代謝異常症の全身管理を小児科より成人診療科に移行する連携の困難性もある。病院内に移行期外来の設置や連携できる内科医とのネットワークをどのように作っていくかが今後の課題である。

#### 文献

- [1] De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991; 325: 703-9.
- [2] Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, et al: Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology.*2010; 75: 432-440.
- [3] Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; 53: 1503-10.
- [4] Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012; 72: 807-15.
- [5] Striano P, Weber YG, Toliat MR, Schubert J, Leu C, Chaimana R, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2012; 78: 557-62.
- [6] Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010; 133: 655-70.
- [7] 平山恵造. 厚生省運動失調症調査研究班平成3年度研究報告書 1992, 1-5.
- [8] Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al: GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol.* 2014; 261: 589-599.
- [9] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015;37(8):780-9.
- [10] 伊藤康, 小国弘量, 大澤眞木子. 家族性グルコーストランスポーター1欠損症候群. *東女医大誌* 2013; 83(E1), E9-E13.
- [11] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-7.
- [12] Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-44.
- [13] Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 658-63.

#### F.健康危険情報

特に報告されていない。

## G.研究発表

### (1)論文発表

- [1] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(1): 18-22
- [2] Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev.* 2015; 37(1): 49-58.
- [3] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(8): 780-9.
- [4] Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano SI, Sugai K: FACE study group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2015ec 10. pii: S0387-7604(15)00234-X. doi: 10.1016/j.braindev.2015.11.004. [Epub ahead of print]
- [5] Fukuyama T, Takahashi Y, Kubota Y, Mogami Y, Imai K, Kondo Y, Sakuma H, Tominaga K, Oguni H, Nishimura S. Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-d-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome. *Epilepsy Res.* 2015 Jul;113:34-43. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.03.004. Epub 2015 Mar 27.
- [6] 嘉子, 伊藤 進, 永田 智. 薬物療法に治療抵抗性の乳幼児ミオクロニーてんかんに対するケトン食治療の有効性。 *てんかん研究* 2015;33(2):317.
- [7] 西川愛子 小国弘量 永田智. 小児特発性部分てんかんの Atypical evolution - その頻度、臨床像の検討 - *てんかん研究* 2015;33(2):381
- [8] 小国弘量. Rasmussen 脳炎 - 診断と治療 - モーニングセミナー2 *てんかん研究* 2015 ; 33 (2) : 207-8.
- [9] Hirokazu Oguni. Occipital lobe epilepsies during childhood - a review -. JES-KES joint symposium, *てんかん研究* 2015;33(2):169.
- [10] 西川 愛子 小国 弘量 伊藤 進 永田 智. Malignant migrating partial seizures in infancy  
2例における発作時ビデオ脳波所見の検討。*脳と発達* 2015;47:S351.
- [11] 大谷 ゆい, 伊藤 進, 西川愛子, 坂内 優子, 小国 弘量, 永田 智. PCDH19 関連症候群 6例の臨床・脳波学的検討。*脳と発達* 2015;47:S352.
- [12] 伊藤 進, 小国 弘量, 西川 愛子, 永田 智 乳児期の発作性症状に対する長時間ビデオ脳波検査の有用性についての検討。*脳と発達* 2015;47:S296.

### (2) 学会発表 (抄録)

- [1] 大谷 ゆい、小国 弘量、西川 愛子、平野

## H.知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3.その他

研究課題の実施を通じた政策提言 (寄与した指針又はガイドライン等)

小児慢性疾患において下記疾患の診断指針の作成

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- Rasmussen 症候群
- Dravet 症候群

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- グルコーストランスポーター1欠損症

図1. GLUT-1欠損症の表現型スペクトラム

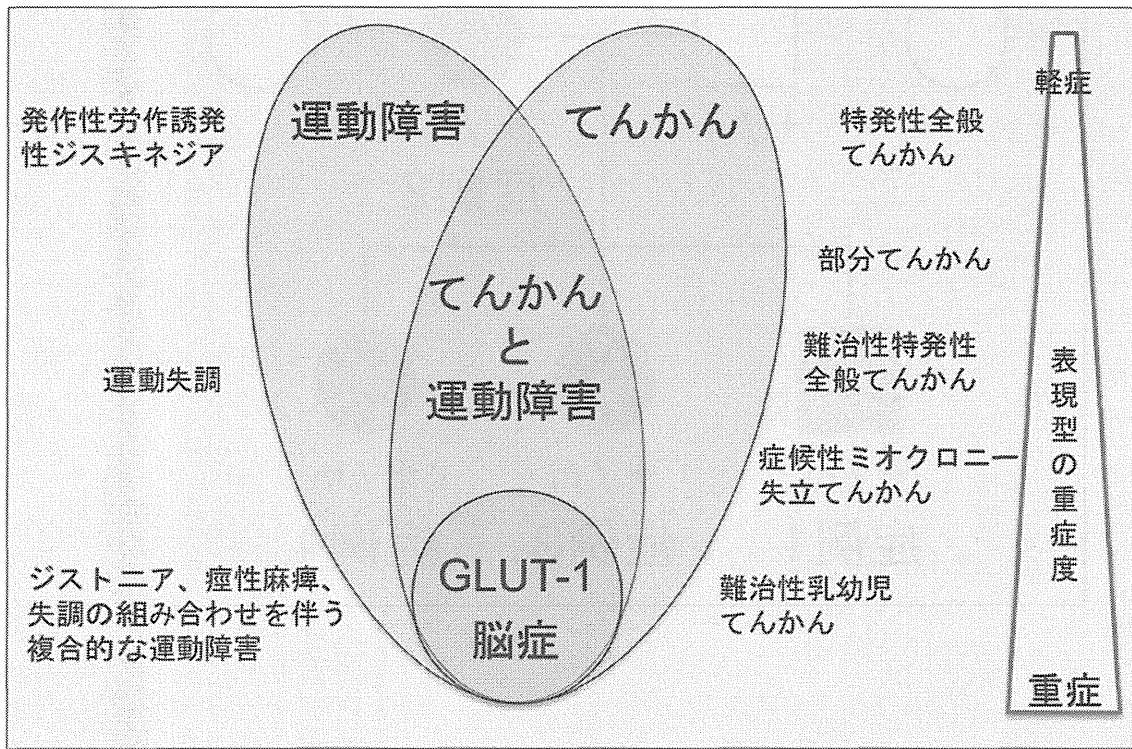


図2 症例の家系図

