

シトリン欠損症代償期における臨床症状の検討

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)

研究要旨

代償・適応期シトリン欠損症(以下本症)の症状は非特異的であり、診断は難しい。今回代償・適応期に診断された 18 例について、その臨床像の解析を行った。医療機関受診契機で最も多いのは低血糖発作で、7 例に認めた。意識障害や痙攣など重篤な低血糖症状や治療抵抗性の症例も存在した。無症候性の低血糖も 4 例に認めた。その他、成長障害、食癖、家族内検索などを契機に医療機関を受診していた。本症に特徴的な食癖は 18 例中 15 例に認めた。既往歴では、低出生体重児または不当軽量児(72%)、新生児期・乳幼児期・学童期まで含めた成長障害(56%)、胆汁うっ滞所見(44%)などがみられた。以上より、低血糖発作や成長障害の鑑別においては本症も疑い、周産歴や食癖、遷延性黄疸の有無などに重点を置いた問診がシトリン欠損症の早期診断に非常に有用であると考えられた。

研究協力者

市野井那津子、菊池敦生、坂本修、呉繁夫
(東北大学大学院医学系研究科小児病態学)

A. 研究目的

シトリン欠損症(以下本症)は、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(以下 NICCD)および成人発症 II 型シトルリン血症(以下 CTLN2)の病型を示し、それら 2 つの病型の間は適応・代償期(以下代償期)として見かけ上健康に過ごすとされている。本症患者の内 NICCD 症状を呈するのは一部であり、未診断のまま代償期に至る症例も少なからず存在する。代償期には糖質を嫌い、高蛋白・高脂肪食を好む特徴的な食癖とともに低血糖発作や成長障害、肝障害、倦怠感、高脂血症など非特異的な症状をきたしうるが、臨床症状や生化学所見に基づく診断は困難であることが多い。代償期の臨床徴候を把握し本症の確定診断に至ることは、予後不良である CTLN2 発症予防のため非常に重要である。そこで本研究は、幼児期以降の代償期に本症と診断された症例における臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

I. 対象: 2009 年 10 月～2015 年 8 月までに施行した本症の原因遺伝子である *SLC25A13* 遺伝子解析において、1 もしくは 2 アレルに病因変異が同定された患者 137 名中、1 歳以上の症例を対象とした。CTLN2 発症が診断契機となった患者は除外した。

II. 方法: 遺伝子解析は、本症の簡便かつ迅速なスクリーニングを目的として確立した日本人に高頻度に認められる 11 種の変異検出法によって行われた(Kikuchi A et al. Mol Genet Metab 105:553-8, 2012)。高頻度遺伝子変異の検出には、real-time PCR による融解温度解析法を用いた。各症例の臨床症状、検査所見は検査依頼書に記載された所見に基づいて評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を受け、書面でのインフォームドコンセントを得た上で実施した。

C. 研究結果

代償期に本症と診断された症例は 18 名(18/137, 13.1%)であった。平均診断年齢は 4.9 ± 4 歳(1 歳 0 ヶ月～13 歳 11 ヶ月)で、男女比は 10:8 であった。こ

の内、家族歴を有する症例は5例、残りの13例は発端者であった。

これらの症例の医療機関受診および精査の契機となった症状は、低血糖発作7名、成長障害5名、食癖2名、家族歴+食癖4名などであった。低血糖発作は感染や経口摂取不良などのシックデイに発症し、意識低下や痙攣、発汗、非常にぐったりしていることなどにより気づかれていた。またこれらの低血糖発作症例のうち、反復性が5名、治療抵抗性が3名存在した。低血糖に比較シケトン体は低めであることが多かった(表1)。初診時の血液検査異常所見は、症候性低血糖が最多で7例、無症候性低血糖(血糖80 mg/dl未満)も4例に認められた。高脂血症(中性脂肪150 mg/dl以上、総コレステロール170 mg/dl以上)は6例、シトルリン上昇など血中アミノ酸の異常は3例、肝障害は2例に認められた。

既往歴聴取では、低出生体重児(出生体重<2,500 g)または不当軽量児は13例(72%)に認め、平均出生体重2,313±402 g(範囲1,432-2,770 g)、平均在胎週数は38週(33週5日~40週4日)であった(n=17、1名はデータなし)。また問診により、糖質を嫌い豆類・蛋白質を好む食癖は9例、胆汁うっ滞や肝障害などの乳児期NICCD様臨床所見も8例に判明した。新生児低血糖(5例)、成長障害(5例)、新生児マススクリーニング陽性(ガラクトース高値、3例)、アミノ酸分析異常(2例)なども身体所見や問診による既往として明らかになった。

18例における各変異のアリル頻度を、本邦のNICCDおよびCTLN2におけるアリル頻度(Tabata A et al. J Hum Genet 53:534-45, 2008)と比較したところほぼ同等であり、代償期に特異的な遺伝子型は認めなかった。

D. 考察

代償期には、シトルリン欠損に伴う代謝障害を代償させる特異的な食事内容により見かけ上健康に経過するため、代償期における本症の確定診断は困難であることが多い。医療機関受診・診断の契機としては、低血糖発作が最多(7名)であり感染や発熱に伴い出現していた。反復性あるいは治療反応性不良であることが多く、低血糖時の総ケトン体値は相対的に低い傾向

を認めた。また、家族内検索で発見された症例の中にも、症状を呈さない無症候性低血糖例を認めた。シトルリン欠損症では、糖新生系が障害されるため低血糖が引き起こされると考えられている。

体重増加不良や低身長などの成長障害も認められた。-2から-3 SDの成長障害の精査で食癖や家族歴より疑い、本症の診断に至った。2例には成長ホルモン分泌不全も認められていた。

血液検査異常所見には、低血糖のほか、高脂血症、アミノ酸異常、肝障害などが認められた。高脂血症や肝障害は比較的年長児に多く認められ、その変化は重篤ではなかった。アミノ酸異常は特異性が高いが頻度は高くなかった。一般診療において、低血糖や高脂血症、肝障害などを認めた場合には本症も鑑別に挙げるのが重要であると考えられた。

本症の鑑別には問診が簡便で有用であると考えられた。食癖は受診契機および問診、診察で判明した例を含めると18例中15例(83%)に認められた。食癖を認めない3例はいずれも1~2歳台であり、今後食癖を呈する可能性が高いと考えられた。また食癖出現の時期は、乳児期からその傾向を認める場合や学童期に明らかとなった例(1例)もあるが、おおむね3~4歳頃までには糖質を嫌い高蛋白・高脂質の食事を好む特徴が形成されていた。食癖に加えて、低出生体重児または不当軽量児(13例、72%)、新生児期・乳幼児期・学童期まで含めた成長障害(10例、56%)、NICCD様遷延性黄疸などの胆汁うっ滞所見(8例、44%)、新生児マススクリーニング陽性(3例、17%)などに重点を置いた既往の有無の問診により、本症を積極的に疑うことが可能になると考えられた。最終的には本症の確定診断においては遺伝子解析が有用である。

E. 結論

代償期シトルリン欠損症の医療機関受診契機は低血糖発作が最多であった。シックデイや経口摂取不良に伴う治療抵抗性の低血糖発作あるいは繰り返す低血糖発作においては、本症も鑑別に挙げるのが重要である。無症状であっても、軽度の肝障害や高脂血症、無症候性低血糖などの血液検査所見の異常を呈する場合がある。本症を疑った場合、周産歴や遷延性黄疸、成長障害の既往の有無、そして食事内容について問診

することが鑑別には有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫.
「代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨床症状の検討」

日本小児科学会分会宮城地方会 2015 年 11 月 8 日第 57 回日本先天代謝異常学会 2015 年 11 月 12 日「代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨床症状の検討」市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫

表 1. 代償期に認めた低血糖時のケトンプロファイル

患者 ID	年齢	血糖 (mg/dl)	総ケトン体 ($\mu\text{mol/L}$)	3-OH 酪酸 ($\mu\text{mol/L}$)	遊離脂肪酸 ($\mu\text{mol/L}$)	FFA/TKB
1	1 y 3 m	48	2952	2320	2930	0.99
2	2 y 11 m	19	2499	2147	2413	0.96
3	6 y 9 m	42	94	ND	ND	ND
4	9 y	42	1408	967	ND	ND
Ref.	1-7 y	59.4	3500	2500	ND	0.6

Ref.: reference values (Bonnefont JP et al. Eur J Pediatr 150: 80-5, 1990)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

有機酸代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究。
患者会活動に関する研究

1. 分担研究者： 高柳 正樹 （帝京平成大学地域医療学部看護学科 教授）

研究要旨

2015年11月29日(日)に東京慈恵会医科大学において第4回先天代謝異常症患者会フォーラムを開催した。14の患者会が参加した。6つの講演を実施した。患者会の連合組織としての形態の確立や財政面での安定性の保証など、多くの問題点を十分に検討、協議して、持続性のある運動体を形成していく必要がある。

A. 研究目的

有機酸代謝異常症の患者の親を中心にして患者会が組織されている。有機酸代謝異常症の研究は患者登録やそのナチュラルヒストリーの検討など、患者会と協力して進めていかなければならないことが多い。今年度は有機酸代謝異常症患者会をはじめとする多くの患者会で構成されている、第4回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援したので、その概要を報告する。

B. C. 研究方法および研究結果

第4回先天代謝異常症患者会フォーラム開催概要

テーマ：明るい未来へ手を繋ごう

日時：2015年11月29日(日)9:30～15:30

場所：東京慈恵会医科大学(新橋)

1号館5階講堂、6階講堂

参加者数

☆患者家族：45名（お子様3名含め）

☆医療従事者：22名

☆企業：29名

☆慈恵会医科大学音楽部管弦楽団19名。

☆ウェブ参加者 36名

参加された患者家族会は14団体。

PKU親の会連絡協議会

ニーマンピック病C型患者家族の会

全国尿素サイクル異常症患者と家族の会

glut1異常症患者会

ファブリーnext

全国ファブリー病患者と家族の会

ポンペ病患者会

MPS患者家族の会

MLD患者会

ALDの未来を考える会

日本ゴーシェ病の会

小児神経伝達物質病家族会

ミトコンドリア病家族会

ひだまりたんぼぼ

講演

講演1「先天代謝異常症における肝移植のインパクトについて」 高柳正樹(帝京平成大学)

講演2「いま世界で臨床応用が行われている遺伝子治療について」 大橋十也(東京慈恵会医科大学)

講演3「特殊ミルクの現状について」 金子哲夫(明治乳業株式会社)

講演4「米国の先天代謝異常症の患者さんはどうしているの？」 大石公彦先生(米国マウントサイナイ病院)

講演5「大きく変わった小児慢性疾患、難病対策の最新情報」 掛江直子先生(国立成育医療研究センター)

講演6「患者登録に関する情報提供」 徐朱玟先生(国立成育医療研究センター/JaSMIn事務局)

また昼食時に、東京慈恵会医科大学吹奏楽部有志の方 19 名による音楽演奏が行われました。午後の部開催前に、今年 7 月に急逝された田中あけみ先生追悼の会がしめやかに営まれました。



写真 1 会場風景

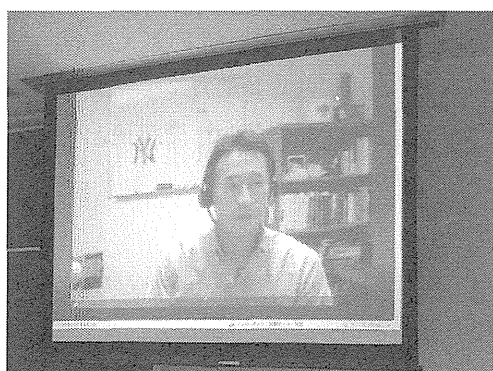


写真 2

大石先生のインターネットを介した講演
(倫理面への配慮)

フォーラムをインターネット配信したが、その画像などに患者が映らないように留意した。ウェブ参加はハンドルネームで処理し個人が特定されないように留意した。

D. 考察

大橋教授による遺伝子治療の講演に関しては、患者会から多くの質問があった。遺伝子治療が患者にとっても期待の治療法であることがうかがわれた。

ニューヨークのマウントサイナイ病院の大石先生とはインターネットで結び、リアルタイムで講演を行うことができた。世界中まったく違和感なく直接に結びつけることができる時代であり、今後患者会活動も世界規模で行っていくことが可能であり、また行っていかなければな

らないと思われる。

患者会フォーラムの目指すものの再確認をはじめいろいろな問題点はありますが、今後もこのような会を開催する意味はあるだろうと考えられた。

フォーラムとしては、組織としての形態の確立や財政面での安定性の保証など多くの問題点を十分に検討、協議して、持続性のある運動体を形成していく必要がある。

E. 結論

第 4 回先天代謝異常症患者会フォーラムを開催した。今後も先天代謝異常症の研究は患者会との十分な協力のもと実施されなければならない。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

高乳酸血症・ミトコンドリア異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究 分担研究者 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授

研究要旨

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) を来す症例の鑑別を行う。鑑別の対象疾患は、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症等である。

個別疾患の診療ガイドラインのうち、本年度は直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症]、TCA サイクル酵素異常症の作成を手がけ、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症のガイドラインを完成した。MRC 異常症の詳細は、後藤班との共同で作成したので、こちらの診断基準を参照していただきたい。

研究協力者

山崎 太郎 (埼玉医科大学小児科)

原嶋 宏子 (埼玉医科大学小児科)

A. 研究目的

タンデムマスを用いた新しい新生児代謝スクリーニングが全国に拡大し、対象各疾患に対する新しい診断基準の作成が急務となっている。有機酸代謝異常症とタイアップした先天性高乳酸血症もその一つであり、文献検索と自らの症例データを基に、本年度はその診療ガイドラインの作成と成人期の対策について研究した。

B. 研究方法

基本的に文献検索研究である。関連論文をエビデンスレベルに基づいて分類し内容を要約し、診療ガイドラインの素案を作成した。

これとは別に先天性高乳酸血症の最大の原因であるミトコンドリア呼吸鎖 (MRC) 異常症については、全国から集まった患者検体を以下の方法で分析した。

1) Blue Native 電気泳動を用いた Western Blot と

in gel enzyme stain、および *in vitro* 酵素アッセイを用いた呼吸鎖酵素複合体蛋白レベルの解析。2) フラックスアナライザーを用いた細胞レベルでの酸素消費量の解析。3) 次世代シーケンサーを用いたミトコンドリア DNA 全周塩基配列と既報核病遺伝子 135 個のパネル解析。4) 以上で病因が判明しない症例に対する次世代シーケンス法を用いた全エクソーム解析。

(倫理面への配慮)

本研究の患者解析の部分は申請番号 482 (現在更新されて 482-XI) で埼玉医科大学倫理委員会における審査を受け承認を得て行った。遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) および、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (日本医学会 2011 年 2 月) に基づいて行い、さらにこれとは別に各研究機関の倫理審査委員会において承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 先天性高乳酸血症症候群の診療ガイドライン作成

とその成人期対策について

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) を来す症例の鑑別を行う。鑑別の対象疾患は、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症である。

本研究では、直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症]、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症を対象とするが、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準 (後藤班) を参照のこと。

本年はホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症のみ診療ガイドラインを完成したので、その疾患概要のみ記す。

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症

PEPCK はオキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸へ変換する酵素であり、ミトコンドリア PEPCK (PEPCK2) と細胞質 PEPCK (PEPCK1) の 2 つのアイソザイムが存在する。PEPCK2 は 14q11.2 に局在し主に乳酸からの糖新生を、PEPCK1 は 20q13.31 に局在し主にアミノ酸からの糖新生を司る。どちらも糖新生系の重要な酵素であり、その欠損症では、新生児期または乳児期早期に、成長障害、筋緊張低下、発達障害、けいれん、傾眠、肝腫大などで発症する。低血糖、代謝性アシドーシス、高乳酸血症 (L/P 比正常) を呈し、肝障害、尿管性アシドーシス、心筋症などの多臓器障害が進行し 2 才までに死亡する例が多い。

酵素活性測定と遺伝子解析で診断できるが、今までに遺伝子異常の報告例はない。治療は低血糖、代謝性アシドーシスへの対症療法が中心であるが、有効な根本療法はなく、成人期への移行症例の報告はない。

2. MRC 異常症の包括的診断システムの構築

1) 酵素診断

現在までのところ、461 家系 482 例を MRCD と診断した。臨床診断では Leigh 脳症が最も多く 104 例、次

いで乳児ミトコンドリア病、脳筋症、肝症、心筋症、神経変性疾患と続き、突然死が 68 例、腸症、その他と極めて多岐にわたっていた。

2) ミトコンドリア遺伝子解析

210 例について解析を行い、既知・未知を合わせて病因と考えられる遺伝子変異を 59 例 (28%) に同定した。つまり 7 割の MRCD は核遺伝子異常と考えられた。

3) 核遺伝子解析

142 例についてエキソーム解析が終了し、まず 25 例で既知の原因遺伝子における新規変異を同定した。これらの中には、いずれも日本人初例となる、*BOLA3*, *ACAD9*, *EFTu* 異常患者等が含まれる。次いで 6 例で新規遺伝子を病因として同定した (*MRPS23*, *QRSL1*, *PNPLA4*, *SLC25A26*, *COQ4*, *GTPBP3*)。

4) 新薬の開発

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は一部の患者細胞の ATP 合成能を回復し、その機序は主に呼吸鎖 III と IV の活性回復であった。現在 Leigh 脳症患者を対象に医師主導として治験を進行中である。

D. 考察

いずれの症例も重篤で調べ得た限り成人期移行例は少ない。しかも移行した者も身体的・精神的にハンディを背負う患者ばかりであり、医療の進歩で今後は長期生存例も増加するものと考えられる。今後も文献検索と実際の例数を重ね、より臨床に添うように順次改訂してゆきたい。

E. 結論

先天性高乳酸血症症候群 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) の診療ガイドラインを作成中であり、成人期への移行対策を検討中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kishita Y, Pajak A, Bolar NA, Marobbio CM, Maffezzini C, Miniero DV, Monné M, Kohda M, Stranneheim H, Murayama K, Naess K, Lesko N, Bruhn H, Mourier A, Wibom R, Nennesmo I, Jespers A, Govaert P, Ohtake A, Van Laer L, Loeys BL, Freyer C, Palmieri F, Wredenberg A, Okazaki Y, Wedell A:

Intra-mitochondrial Methylation Deficiency Due to Mutations in SLC25A26. *Am J Hum Genet* 97(5):761-768, 2015.

2) Kohda M, Tokuzawa Y, Kishita Y, Nyuzuki H, Moriyama Y, Mizuno Y, Hirata T, Yatsuka Y, Yamashita-Sugahara Y, Nakachi Y, Kato H, Okuda A, Tamaru S, Bornhauser NN, Banskaya K, Aigaki T, Sato-Miyata Y, Ohnuma K, Suzuki T, Nagao A, Maehata H, Matsuda F, Higasa K, Nagasaki M, Yasuda J, Yamamoto M, Fushimi T, Shimura M, Kaiho-Ichimoto K, Harashina H, Yamazaki T, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y: Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies. *PLoS Genet* 12(1): e1005679, 2016.

2. 学会発表

1) Ohtake A, Murayama K, Yamazaki T, Harashina H, Tokuzawa Y, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Shimura M, Fushimi T, Taniguchi M, Ajima M, Takayanagi M, Okazaki Y: 5-aminolevulinic acid and Fe can bring a permanent cure for mitochondrial respiratory

chain disorders. Invited Lecture. Pediatric Neurology Branch Meeting and the 11th Course of the Latest Progress in Pediatric Nervous System Genetic and Metabolic Diseases Treatment. 2nd China International Forum of Pediatric Development. October 9-11, China National Conventional Center, (Beijing, China), 2015

2) Ohtake A: A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies. Invited Special Lecture. 2015 Annual Conference of Medical Genetics & Genomics at AMC (Asan medical Center) “Bring next generation sequencing into the clinic: Are we ready?” November 6, Asan Institute for Life Science building B1 large auditorium (Seoul, Korea), 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する調査研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科教授）

研究要旨

前年度に引き続き、これまでの新生児マススクリーニングのシステムでは把握ができていなかった発見患者の正確な数、自然歴、スクリーニングの効果を明らかにするために、悉皆性を目指した患者コホート研究を継続した。本研究は自治体が把握している陽性例の情報提供を受け、それらを元に各医療機関に全数調査を行うものであるが、本年度は昨年度に比して自治体から情報提供を受ける事が困難であった。その背景は各自治体における個人情報保護条例が大きな部分を占めていた。悉皆性のある患者コホート体制は、疾患の重症度別頻度、自然歴の把握、稀少疾患の治療法向上、事業評価、患者 QOL の向上、および障害予防事業の重要性を社会にアピールするために必須と考えられる。新生児マススクリーニング事業の中にこの患者コホート体制を整備するようなシステム構築が望まれる。

研究協力者

深尾敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学教授）

窪田 満（国立成育医療センター総合診療部部长）

村山 圭（千葉こども病院代謝科部長）

小林弘典（島根大学医学部小児科助教）

長谷川有紀（島根大学医学部小児科助教）

について不明な点が残されている。また、一部では新生児マススクリーニング（以下、NBS）の結果が伝えられる前に急性発症している症例のあることも知られている。昨年調査ではこれまで国が自治体に対して行った調査を元に把握していた情報は、必ずしも正確な情報ではない事も明らかになった。本研究では、昨年度に引き続き、疫学研究としての患者コホート体制の構築を目指して研究を行うなかで浮かび上がる問題点について検討した。

A. 研究背景

タンデムマス法で発見される疾患の頻度は、国内のパイロット研究によると、個々の疾患は数万出生に1人ないし200万出生に1人以下の頻度で、二次対象疾患を含めると全体として約9千人に1人と推定されている。いずれも稀少疾患のため、その自然歴や最適な治療法、治療効果、およびタンデムマス導入による臨床的、医療経済的効果に

B. 研究方法

昨年度と同様に、新規登録患者(2014年度発見例)については、図1に示すように、本研究に協力の得られた自治体を対象にして、タンデムマス（以下、TMS）スクリーニングによって発見された患者登録体制を下記の方法に従い実施した。ま

た、前年度に登録された 2013 年度発見患者については、2 年目のフォローアップ調査を下記の方法に従い実施した。患者に関しては協力医療機関において連結可能匿名化されるため、研究班の事

務局では保持しない仕組みで行った。本研究は島根大学医学部、医の倫理委員会による承認（通知番号 1622 号）を受けている。

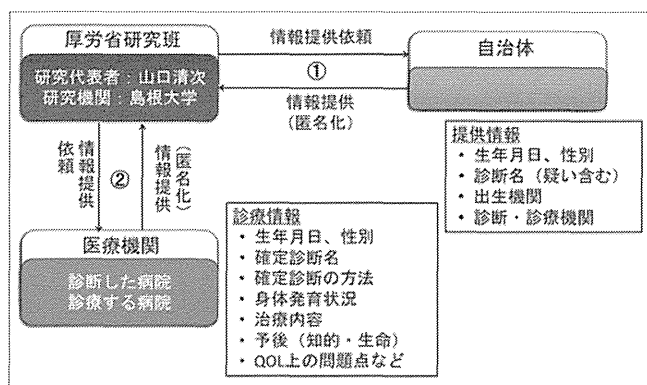


図 1. タンデムマス・スクリーニング患者登録体制

1) 自治体を対象とした調査：

2014 年度内に発見された患者について以下の項目についてアンケート調査を行った。

- (a) 診断名
- (b) 患者生年月日および性別
- (c) 出生医療機関
- (d) 診断した病院
- (e) フォローアップ病院、主治医

3) 2 年目のフォローアップ調査

- (a) 身体発育状況（体重や身長状況）
- (b) 発達状況
- (c) 治療状況
- (d) その他（自由記載、特記すべき検査異常や QOL 上の問題点等）

C. 研究結果

2) 医療機関を対象とした調査：

新規症例の調査

- (a) 確定診断名（病型）
- (b) 患者の出生体重
- (c) 確定診断した方法
- (d) 診断時の症状の有無
- (e) その他（自由記載、特記すべき臨床所見）

2014 年度に行った調査では図 2 に示すとおり、最終的には調査用紙を送った 67 自治体のうち 58 自治体(87%)から協力の回答を得たが、本年度の調査では協力が得られたのは、67 自治体中 35 自治体(53%)にとどまった。本年度は未回答の自治体も多いが昨年度と比して協力不可と回答した自治体が 11（昨年度は 2 自治体）と大幅に増加した。協力が得られない理由は 10 自治体においては各自治体の個人情報保護条例に抵触するとの理由であった。

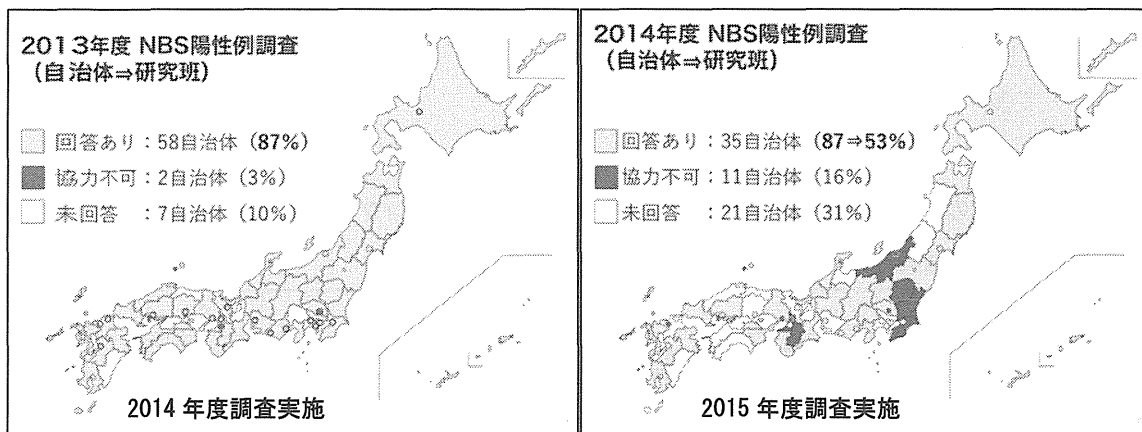


図 2. 研究協力が得られた自治体の推移

2014年度調査を開始した2013年度に診断された症例については、自治体からの回答を得たのは98例でその中で実際に患者と診断されたのは73例であった。各疾患の患者数を表1に示す。この結果からはフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、VLCAD欠損症などは厚労省からの集計データと比べて大きな乖離があることが明らかになった。脂肪酸代謝異常症であるVLCAD欠損症に注目すると、厚労省のデータでは9例の陽性例となっていたにも関わらず、本研究で調査したところ確定診断されたのは5例のみであった。VLCAD欠損症は偽陽性例が多い事が指摘されているが、診断未確定例が患者として計上されていると考えられる。

2013年度発見例のフォローアップ調査については結果の回収中であるが、現時点で得られた情報からは新たに2例の死亡例が確認された。一例は日齢40で死亡した三頭酵素欠損症例で重症例であった。残りの一例は古典型メチルマロン酸血症例で1歳4ヶ月時に感染症罹患を契機に死亡した。

脂肪酸代謝異常症に関しては、2013年に診断された17症例のうち、現時点での死亡例はTFP欠損症の一例のみであり、他の患者は発育・発達ともに良好との結果であった。

D. 考察

わが国では約16年のパイロット研究を経て、TMSスクリーニングが2014年度から全国実施となった。脂肪酸代謝異常症は稀少疾患であるが、TMSスクリーニングの重要な対象疾患である。

昨年度からTMSスクリーニングをモデルとして、悉皆性を重視した患者コホート体制の研究を進めている。今年度は情報提供に協力できる自治体数が大幅に減少した。その理由のほとんどが各自治体における個人情報保護条例であった。患者コホート体制に悉皆性をもたせるためには、これらの問題をクリアする必要がある。その1つとして、自治体はもとより社会全体に患者コホート体制における疫学研究の意義を理解してもらい、自治体が情報を出すに足る理由がある事を社会の総意として得られるような啓発をしていくとともに、全国的にスクリーニング同意をする際に陽性例のフォローアップを行うための同意取得を行うなどしてより良いシステムのための下地づくりを行う必要もあると考えられた。

また、今回の結果からVLCAD欠損症は現状の疫学データは実際の患者数よりも多めに見積もられていた可能性が示唆される。VLCAD欠損症で指標となるC14:1は、採血時に体重減少の強い児や

哺乳量が確保出来ない児における偽陽性が多いとされる。厚労省が集計したデータが本研究の患者数にくらべて多い理由として、前述のような偽

陽性例の転帰を十分に把握出来ず、陽性として計上している可能性がある。

表 1. 2013 年度の医療機関を対象とした調査結果と厚労省アンケートによる患者数（特殊ミルク情報データ）との比較

年度	2013				97~12
	研究班調査		特殊ミルク情報		パイロット
疾患名	数	頻度	数	頻度	頻度
PKU	3				
BH4 反応性高 Phe 血症	4	1: 47K	25	1: 41K	1: 53K
高 Phe 血症	12				
MSUD	2	1: 450K	3	1: 340K	1: 1950K
ホモシスチン尿症	0	—	4	1: 260K	1: 650K
シトルリン血症 I 型	2	1: 450K	2	1: 515K	1: 330K
ASA	1	1: 900K	1	1: 103K	1: 980K
メチルマロン酸血症	6	1: 150K	6	1: 170K	1: 110K
PPA (古典型)	5	1: 60K	15	1: 70K	1: 45K
PPA (軽症型)	10				
MCD	0	—	0	0	1: 650K
MCC 欠損症	3	1: 300K	3	1: 340K	1: 150K
イソ吉草酸血症	1	1: 900K	1	1: 1030K	1: 650K
GA1	2	1: 450K	3	1: 340K	1: 180K
MCAD 欠損症	3	1: 300K	4	1: 260K	1: 100K
VLCAD 欠損症	5	1: 180K	9	1: 110K	1: 160K
TFP 欠損症	1	1: 90K	1	1: 1030K	—
CPT1 欠損症	2	1: 450K	1	1: 1030K	1: 310K
シトリン欠損症	5	1: 180K	37	1: 28K	1: 80K
BKT 欠損症	1	1: 900K			—
CPT2 欠損症	2	1: 450K			1: 260K
PCD	3	1: 300K			1: 260K
GA2	0	—			1: 310K
CACT 欠損症	0	—			—
計	73	1: 1.2 万			115
調査母数	90 万		103 万		195 万

略字：PKU＝フェニルケトン尿症；MSUD＝メープルシロップ尿症；ASA＝アルギニノコハク酸尿症；PPA＝プロピオン酸血症；MCD＝マルチプルカルボキシラーゼ欠損症；MCC＝メチルクロニル-CoA；GA1＝グルタル酸血症 I 型；MCAD＝中鎖アシル-CoA 脱水素酵素；VLCAD＝極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素；TFP＝三頭酵素；CPT1＝カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-I；BKT＝βケトチオラーゼ；CPT2＝カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II；PCD＝原発性カルニチン欠乏症；GA2＝グルタル酸血症 II 型；CACT＝カルニチンアシルカルニチントランスフェラーゼ

E. 結論

TMSスクリーニングの事業評価等に必須である全患者の追跡情報を調査するためのコホート研究を継続した。本研究の継続には実施主体である自治体からの情報提供が必須であるが、各自治体における個人情報保護条例により、自治体によっては情報提供が出来ない場合も少なくない事が明らかになった。一方、本研究で得られた疫学データは既存の情報に比べても医学的にも行政的にも有用である事が示唆された。患者コホート体制を確立するためには、社会全体へ本事業の重要性を啓発することに加え、NBSの同意取得時に患者コホートへの同意を得るなどの各自治体の個人情報保護条例に配慮した仕組みを検討する事も重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y: ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Human Mutation* 36(2): 232-239, 2015
- 2) Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K: Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 41(5): 799-802, 2015
- 3) Vatanaicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S,

Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain and Development* 37(7): 698-703, 2015

- 4) Yamamoto K, Fukuda S, Mushimoto Y, Minami N, Kanai R, Tsukamoto K, Yamaguchi S: Acute myositis associated with concurrent infection of rotavirus and norovirus in a 2-year-old girl. *Pediatric Reports* 7(3): 51-53, 2015
- 5) Yamada K, Aiba K, Kitaura Y, Kondo Y, Nomura N, Nakamura Y, Fukushi D, Murayama K, Shimomura Y, Pitt J, Yamaguchi S, Yokochi K, Wakamatsu N: Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency: significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine excretion. *Journal of Medical Genetics* 52(10): 691-698, 2015
- 6) Yamada K, Kobayashi K, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S: Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain & Development* 38(3): 293-301, 2016
- 7) Bo R, Hasegawa Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: A fetus with mitochondrial trifunctional protein

deficiency: Elevation of 3-OH-acylcarnitines in amniotic fluid functionally assured the genetic diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 6: 1-4, 2016

- 8) 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中島健二: ホモシスチン尿症をともなったメチルマロン酸尿症の1例. *臨床神経学* 55(1): 23-28, 2015
- 9) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏宏, 元木崇裕, 中野威史, 林正俊, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: スクリーニング後に発症したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II 欠損症. *日本小児科学会雑誌* 119(6): 1024-1028, 2015

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects and its clinical significance. The 8th International & 13th National Congress on Quality Improvement in Clinical Laboratories workshop. Tehran, Iran, April 2015
- 2) Pitt JJ, Peters H, Ferdinandusse S, Ruitter J, Wanders RJA, Yapfitee J, Kok F, Boy R, Korman SH, Fitzsimons PE, Crushell E, Hughes J, Yamaguchi S, Goto Y, Wakamatsu N, Yokochi K, Yamada K, Chen BC, Ngu LH: Leigh disease and the valine pathway. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015

- 3) 山口清次, 長谷川有紀: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のうち重篤な代謝異常の出生前診断. 第29回日本医学会総会講演. 京都, 4 2015
- 4) 深尾敏幸, 中村公俊, 伊藤哲哉, 大竹明, 窪田満, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本修, 清水教一, 但馬剛, 小林正久, 村山圭, 福田冬季子, 濱崎孝史, 遠藤文夫: 新しい診療ガイドラインについて. 第42回日本マススクリーニング学会シンポジウム. 東京, 2015年8月
- 5) 若松延昭, 山田憲一郎, 北浦靖之, 近藤雄介, 野村紀子, 村山圭, 山口清次, 下村吉治, 横地健治, ピットジェームス: 軽症 Short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) 欠損症の生化学的解析: 診断に有効な化合物の同定. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
- 6) 長谷川有紀, 坊亮輔, 小林弘典, 山田健治, 坂本修, 山口清次: プロピオン酸血症児の尿中メチルクエン酸濃度. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
- 7) 山口清次, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 古居みどり, 竹谷健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人グルタル酸血症2型の臨床的分子遺伝的特徴: 32例の検討. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月

G. 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）
分担研究報告書

糖原病に関する調査研究：

糖原病診断・治療基準公開後の対応、難病指定の重症度表及び成人期医療へのトランジションについて

研究分担者 杉江 秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

研究要旨

- (1) 糖原病診断・治療基準が公開されたが、公開後の対応にどのような観点から留意すべきかについて検討した。特に普及と有効性の検証、さらに定期的な改訂が必要である。普及については刊行物のみならず、モバイルデバイスで閲覧できる Kindle 版や、学会 Web での公開などが重要である。また難病指定の重症度分類について考察を行った。
- (2) 糖原病の成人期の医療体制について患者の状況、主治医の意識についてアンケートを中村（熊本大学）と作成し調査を行った。

研究協力者

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授
杉江 陽子 浜松医科大学 小児科

「ガイドライン 2015」を公開した。そこで今後検討すべき課題として (1)、(2) をあげた。

- (1) 糖原病について今後の対応について小児神経学会の作成した「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」を参考に何が必要なのかを項目を挙げた。
- (2) 指定難病に収載された肝型糖原病、筋型糖原病の申請書類作成における問題点、特に重症度分類について現状を分析し検討した。

A. 研究目的

分担研究者が担当する糖原病はグリコーゲンの分解あるいは合成に関わる酵素欠損に起因する代謝異常症である。本症自体が希少疾患であることもあり、確定診断に至るにはある程度の時間がかかる。

一方確定診断後にどのように医療的フォローを行うかについて有用な指針が各代謝異常症について公開されたが、今後はその運用について考えていく必要がある。今回はその対応について考察するとともに、糖原病患者の成人科へのトランジションについて私見を含め検討した。

また本ガイドラインは厚労省指定難病と連携しており、特に申請に当たっての問題点などを検討してその問題点を明らかにする。

2. 糖原病患者のトランジションについて

熊本大学中村と共同で「肝型糖原病患者のトランジション（移行期医療）に関する調査」のアンケート用紙を作成した（アンケート内容と結果については村らの報告書を参照）。それを元にどのような問題点があるかを検討した。

（倫理面への配慮）

疫学調査については常葉大学研究倫理委員会の承認を得ている。

B. 研究方法

1. 診断・治療基準の公開と公開後の対応および指定難病との関連について

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会は「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイ

C. 研究結果

1. 診断・治療基準の公開と公開後の対応および指定難病との関連について

(1) 診断治療基準(ガイドライン)が公開され、医療機関で本ガイドラインを参考にした治療が始まっていると推測される。現在は公開後間もない事からどのような利用の仕方、あるいは利用上の問題点については今後の評価が必要である。そのために必要な学会(ガイドライン策定委員会)の対応として、(1) 普及・導入、(2) 評価、(3) 改訂がありそれは順番にサークル状にその対応は存在している(図1)。

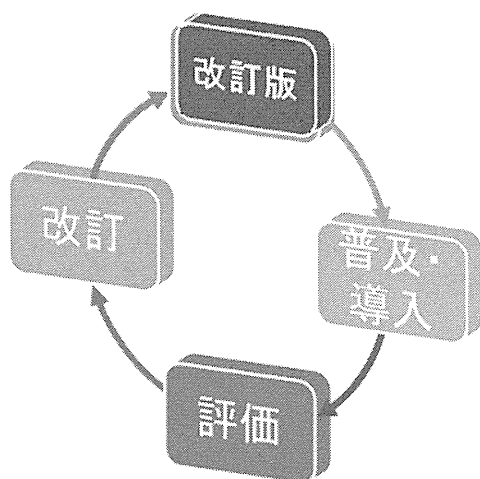


図1 ガイドラインサークル

これらの項目に対して組織的(ガイドライン策定委員)な準備と対応を予定する必要がある。

(2) 指定難病に糖原病(肝型、筋型)が収載され、本学会策定のガイドラインと密接な関係を有している。実際の運用では指定難病の申請書を作成するうえで、特に筋型について小児神経科医、神経内科医の若干名の意見を聴取したところ、却下事例があることが判明した。特に重症度の評価で中等症以上を対象にするという規定がありそれに適応しないという判定によるものであろうと思われる。肝型糖原病は食事療法、対症療法(薬物を含む)などの治療が一般的であり、この重症度分類を用いることで大きな問題はないようであるが、筋型糖原病に肝型糖原病と共通の重症度分類を共有することが困難な点もあり、収載に当たって附則を用いてその特徴に合わせるように工夫した。しかしながら実際運用してみると現在の附則の条件では筋型糖原病の特徴的な症状を拾うことができないことが判明した。

我々の過去10年間の調査では、横紋筋融解症発症から診断に至るまでのタイムラグは約10年間であり、附則にある「1年以内の」という基準では9%の症例が拾えるのみで、5年以内としても18%であり、大部分の症例で横紋筋融解症に関する附則が

適応できない(表1、図2)。

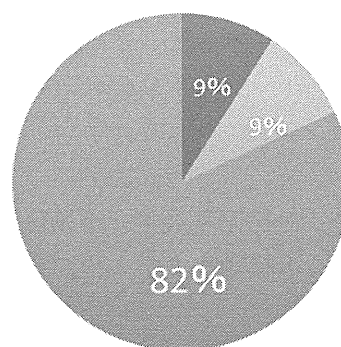
筋型糖原病(平成20年~27年度):
好発のものについて n=21

	III型*	V型	VII型
発症時年齢(筋症状あるいは高CKに気づかれた時点)	42.3±5.6歳 (35-48)	10.3±5.5歳 (4-14)	6.2±3.1歳 (13-4)
横紋筋融解症初発年齢	—	16.5±14.2歳 (3-46)	10.2±4.7歳 (3-18)
診断時年齢	51.0±4.2歳 (47-56)	30.4±18.2歳 (10-57)	22.0±15.1歳 (10-41)
横紋筋融解症発症から確定診断までの平均年数	—	13.7年	12.8年

*III型は横紋筋融解症を起こすことは稀で、筋力低下、心筋障害が見られる。低血糖・肝腫大は乳幼児期に発見されている。

表1 発症時期と確定診断までの経緯

横紋筋融解症発症から確定診断までの年数



■ 1年以内 ■ 1~5年 ■ 5年以上

図2 横紋筋融解症発症から確定診断まで

2. 糖原病患者のトランジションについて

熊本大学中村と共同で「肝型糖原病患者のトランジション(移行期医療)に関する調査」のアンケート用紙を作成した(アンケート結果については、中村らの報告書を参照)。

D. 考察

学会主導で策定した診療ガイドラインは実際上ではエキスパートオピニオンではあるが、臨床医にとっては普段遭遇しない希少疾患の診断と治療に極めて有効であろうと考えられる。しかしながら一旦公開したことから事後の責任としてそのガイドラインをさらに良いものに改訂してゆく義務が自然に生ずる。従ってそのための手順として導入・普及、評価、改訂というガイドラインサークルとして早くから計画的に対応してゆく必要がある。

まず普及・導入に関しては利用者がガイドラインを知ることが必要である。つまり広報によりこのガイドラインを臨床医が活用する環境を整えなければ

ばいけない。表2にその主なものを記す。その後ガイドラインが公開後の医療者の診療動向の変化、患者のアウトカムの変化を評価する必要がある。以上を踏まえ新たな知見、治療法の改訂などをリアルタイムにモニターして3～4年後に改訂版を発行するという手順となる(表3)。

利用者への広報

1. 詳細版
2. 実用版
3. 簡易版(臨床現場で携行する)
4. Kindle版 iPad、iPodなどで閲覧
5. Web公開(MINDS、学会HPなど)
6. 英語版(簡略)
7. 学会でのワークショップ、セミナー
8. 学会HPにQ&Aの窓口を設ける
評価との関連で利用者の疑問に答えてゆく

表2 普及・導入への手順

- ・ガイドライン策定委員会→ガイドライン改訂委員会
(メンバーは基本同じ)
- ・3～4年で改訂(MINDS)
 - ・改訂の形態
 - 全面改訂
 - 部分改訂
 - 追加
 - 取り下げ
 - ・新しいエビデンスの収集
 - ・ガイドライン利用における重大な問題の発生
 - ・評価で得た利用者の意見、モニタリング

表3 改訂への手順

このような繰り返しにより、きわめて信頼性の高いガイドラインが完成してゆくと思われる。

さて疾患の重症度を科学的に評価するには、その疾患の臨床症状の客観的評価を行うことが必須である。糖原病は肝型糖原病と筋型糖原病の2つのカテゴリーに分けて難病指定を受けた。しかし肝型と筋型を同一の重症度分類で行うことには当初より危惧があった。糖原病では症状が多彩なことから、本疾患を一つの評価法で評価するのは困難であり、一定の工夫が必要である。その方策として筋型糖原病では附則を設けて筋型糖原病の特徴を拾い上げるようにした。しかし我々の調査では筋型糖原病の特に横紋筋融解症を呈する病型では大部分を拾えないことが判明した。そこで改正点として「1年以内」を「過去に」と改訂することで横紋筋融解症を発症した症例の拾いあげが可能であると判断した(表4)。

また臓器障害についても本来骨格筋の疾患であるので、項目Vに「筋肉」という臓器の追加も提案した。

附則

「発作性ミオグロビン尿症/横紋筋融解症」発症例の扱い:

過去1年間にける頻度および症状により、または過去の発作性ミオグロビン尿症/横紋筋融解症頻度および症状により下記のように分類し、IからIVまでに加え、当該附則の各評価及び当該附則の点数も加えた総合点数をもとに最終評価を決定する。

a	発症はない	0
b	発症は1回	2
c	2回以上再発、又は腎透析を要する発作を1回以上	4

表4 附則の改訂案(下線部)

小児期発症の難治性あるいは慢性の心臓、腎臓、神経、内分泌、先天代謝異常、消化器疾患などが医療の進歩により生命予後が改善したことから患者の成人期に向かったの診療について移行期医療(トランジション:transition)が注目されている。しかしながら、日本における現状、あるいはトランジションに対する医師の意識については十分な調査がなされていない。今回中村らは肝型糖原病について調査を行い、そこで得られた結果は今後のトランジションのあり方の参考となるとと思われる(中村らを参照)。今後のトランジションの形には成人科と小児科(専門外来)の併用が最も現実的と考えられるが、もう一つの要素として患者自体のADL、つまり知的能力、移動能力などの自立度が大きな要素となってくる。患者自身で受診でき、医師の説明を十分理解できる能力がある場合は比較的トランジションもスムーズな場合が予想されるが、患者自身が出来ない場合はトランジションの妨げとなっている。またトランジションについて急に告知するのではなくある一定の時期に家族を含めあらかじめ導入を図ってゆくことも重要と思われる。

トランジションは小児期から成人期医療へ移行するプロセスであり、適切な時期にトランジションを進めることで成人としての役割や機能の受け入れが促進されると考えられている。

一方心理的な問題として小児期からかかわっていると、医療側も家族側も強い信頼感系で結び付いてしまい、離れがたくなってしまいうという側面もある。この点も含めトランジションに関する患者・家族への意識導入は早期に行ってゆく必要があると思われる。

E. 結論

診療ガイドラインの公開により、今後の対応についてシームレスに検討が必要である。また重症度判定の基準となる臨床症状評価について検討し今後この評価法の改訂が必要である。トランジションは医療者にとって大きな課題であり、できるところから少しずつ進めてゆく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 福田 冬季子, 杉江 秀夫: 【酵素補充療法】 ポンペ病の酵素補充療法 長期的な治療効果と課題. BRAIN and NERVE 67 : 9 ; 1091-1098, 2015
2. 杉江 秀夫, 杉江 陽子. 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 筋型糖原病:概論 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.9-14, 2015
3. 杉江 秀夫, 杉江 陽子:先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症. 日本臨床 別冊骨格筋症候群(下) Pp.62-65, 2015
4. 杉江 秀夫, 杉江 陽子. 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 糖原病 XV 型(グリコゲン-1 欠損症) 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.59-61, 2015
5. 杉江 秀夫, 杉江 陽子:先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 ホスホグルコムターゼ欠損症(糖原病 XIV 型). 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.55-58, 2015
6. 杉江 秀夫:グリコーゲン代謝 筋肉から脳へ. 脳と発達 47:2;94-98, 2015
7. Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S. : Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. Brain Dev. 38 : 3 ; 293-301, 2016

2. 学会発表

1. 石垣 景子, 小林 博司, 杉江 秀夫, 福田 冬季子,

成田 綾, 衛藤 薫, 永田 智, 大澤 真木子, 衛藤 義勝, 埜中 征哉. 「本邦の Pompe 病患者における骨格筋画像の特徴」代 5 7 回日本小児神経学会学術集会. 2015. 5 月 大阪

2. 杉江秀夫. : グリコーゲン代謝異常症(糖原病)の New Phenotype とその病態 山形先天代謝研究会 2015. 6. 26 山形市
3. 杉江秀夫:精神発達分野におけるバイオマーカーの最近の知見と今後の展望について. 成育医療センターエコチル研究会 2015. 7. 9 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

1. 実用新案登録

なし

2. その他

なし

ガイドライン策定の総括および先天性ケトン代謝異常症に関する調査研究
研究分担者 深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科 教授**研究要旨**

「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」班が検討した新生児マススクリーニング対象疾患等の診療ガイドラインが出版された。本年度はさらに10疾患の診療ガイドラインを班で検討し、先天代謝異常学会にて承認を得ることができた。新生児マススクリーニング関連疾患は、指定難病として十分な検討が今後されるべき疾患である。

日本において、ケトン体代謝異常症である HMG-CoA 合成酵素欠損症、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症について診療ガイドラインを本年度策定することができた。

研究協力者

伊藤 哲哉（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野）
窪田 満（国立成育医療研究センター総合診療科）
小林 弘典（島根大学医学部小児科）
坂本 修（東北大学医学系研究科小児病態学）
清水教一（東邦大学医療センター大橋病院小児科）
但馬 剛（広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学小児科学）
長谷川（小村）有紀（島根大学医学部小児科）
濱崎孝史（大阪市立大学医学部小児科学）
福田冬季子（浜松医科大学小児科）
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科）
村山 圭（千葉県こども病院代謝科）
笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院）

策定に加わった若手エキスパートから成るガイドライン策定班会議でコンセンサスを取得して記載することになった。その後相互査読によるブラッシュアップを行った。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

本年度はすでに新生児マススクリーニング対象疾患でガイドラインを策定した HMG-CoA リアーゼ欠損症および T2 欠損症に引き続き、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と SCOT 欠損症診療ガイドライン案を上記の全体の形式に合わせて策定した。また先天性ケトン体代謝異常症の診断について引き続き、患者相談、酵素診断、遺伝子診断を行った。

新しく診療ガイドライン作成した疾患

スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症

非ケトーシス型高グリシン血症

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症

システニン尿症

3-メチルグルタコン酸尿症

ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症

瀬川病

セピアブテリン還元酵素 (SR) 欠損症

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

A. 研究目的**1) 代表的疾患における診療ガイドライン策定のための検討**

新しい新生児マススクリーニングの対象疾患等に対して診療ガイドラインを策定し、これらの疾患へのスクリーニング陽性時への対応、治療の標準化をはかるとともに、指定難病への選定を目指す。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

先天性ケトン体代謝異常症は、1) ケトン体産生系の以上であるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症、および 2) ケトン体産生障害をきたすスクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症と β -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症に分類される。ケトン体代謝が血糖維持に重要な幼少期を適切に管理すれば、重篤な発作を防ぎ、予後は比較的良好と考えられる疾患群であり、早期診断、発作予防が重要である。これら疾患に対する診療ガイドラインを策定する。

B. 研究方法**1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討**

まずガイドライン作りのための共通の認識としてエビデンスレベルと推奨度レベルについてコンセンサスを作成し、その上でこの疾患につき、診断基準

C. 研究結果**1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討**

新しいマススクリーニングの対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症、これに加えて糖原病、ウイルソン病については、平成27年1月に発刊となった。指定難病に加えられた疾患もあったが、マススクリーニング対象疾患で脂肪酸代謝異常症の多くが指定難病

に加えられておらず、次回の3次検討会に引き続き申請することとなった。同様に新生児マススクリーニング対象疾患ではないものの関連性の深い疾患で指定難病に加えて申請する必要のある疾患について本研究班で検討し、表にある疾患について本年度新たに診療ガイドラインを策定した。これは先天代謝異常学会の診断基準診療ガイドライン委員会を経て学会で承認された。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

新たなガイドラインの策定：上記の検討で、ケトン体代謝異常症の2疾患を同時に指定難病として申請するための診療ガイドライン案の策定をおこない、研究班での検討を得て、先天代謝異常学会の承認を得たガイドラインとすることができた。その内容は本研究報告書にPDFで添付する。

D. 考察

タンデムマスによる新生児スクリーニングが全国で開始され、これらの対象疾患の学会認定の診断基準の策定に続き、診療ガイドラインを発刊することができた。これにより全国で一定の診療レベルが確保できると考えられる。一方指定難病にこれら新生児マススクリーニング対象疾患の多くがまだ認定されていないことは問題である。

E. 結論

学会認定診療ガイドラインが策定されていない主に新たな新生児マススクリーニング対象疾患、および関連疾患等に対する診療ガイドラインを策定した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, **Fukao T**, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev* 37:698-703, 2015
2. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, **Fukao T**. Application of Multiplex ligation-dependent probe amplification and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-1560, 2015
3. Sasai H, Shimozawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Matsui E, **Fukao T**. Successive MRI Findings of Reversible Cerebral White Matter Lesions in a Patient with Cystathionine β -Synthase Deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 237(4):323-327, 2015

2) 学会発表

海外特別講演等

1. Fukao T: (Plenary lecture) Ketolysis and Ketogenesis Defects. XIII Metabolic Diseases and Nutrition Congress. April 14-18, Adana (Turkey) 2015
2. Fukao T: Metabolism of ketone bodies and its

defects. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015

3. Fukao T: (plenary lecture) Organic acidemia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015

海外一般発表

1. Sasai H, Shimozawa N, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Fukao T: Successive MRI and MRS findings during the course of a reversible cerebral white matter lesion due to hypermethioninemia in a patient with homocystinuria. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
2. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hori T, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y. Three patients with HSD10 disease in Japan. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
3. Sasai H, Aoyama Y, Ohtsuka H, Ohara O, Fukao T: OXCT1 heterozygous carriers could develop severe ketoacidotic episodes in conjunction with ketogenic stresses. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
4. Bo R, Purevsuren J, Fukao T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Clinical and Genetic investigation of Japanese 16 patients with trifunctional protein deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
5. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y: Two patients with atypical form and one with infantile form of HSD10 disease were identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
6. Djouadi F, Habarou F, Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, Lonlay P, Olpin S, Fukao T, Yamaguchi S, Strauss AW, Wanders RJA, Bastin J: Mitochondrial trifunctional protein deficiency in human cultured fibroblasts: effects of bezafibrate. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
7. Mungan O, Yilmaz BS, Kor D, Bulut D,