

Okten M, Yildizdas D, Ceylaner S, Fukao T: Report of Five Turkish patients with ketolytic defects and four novel mutations. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015

8. Nakajima Y, Fukao T, Nakano Y, Sasai H, Aoyama Y, Kato S, Hasegawa Y, Sakai Y, Yoshikawa T, Ito T: First two patients with mitochondrial HMG-COA synthase deficiency in Asia. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015

国内シンポジウム発表

1. 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、濱崎考史、遠藤丈夫：新しい診療ガイドラインについて。シンポジウム タンデムマスによる代謝異常スクリーニングの現状の問題点と今後の展望。第42回日本マススクリーニング学会学術集会 平成27年8月21日-22日 東京

国内一般発表

以下は全て第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日~14日 大阪にて発表

1. 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、川本典生、川本美奈子、松井永子、深尾敏幸、沼倉周彦、早坂清：シトリン欠損症の兄妹例で行ったグルコース負荷試験結果およびMCTオイル投与の効果。
2. 折居建治、戸松俊治、鈴木康之、折居忠夫、深尾敏幸：ムコ多糖症II型成人患者に対するポリ硫酸ペトサン投与の検討。
3. 笹井英雄、青山友佳、大塚博樹、堀友博、藤木亮次、小原收、深尾敏幸：OXCT1ヘテロキャリアーでもケアアシドーシス発作を起こしうる。第57回日本先天代謝異常学会総会、
4. 李知子、浜平陽史、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、笹井英雄、大塚博樹、深尾敏幸、飯島一誠、竹島泰弘：インフルエンザ罹患を機に意

識障害を呈し、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と診断した一例。

5. 中島葉子、深尾敏幸、加藤沙耶香、中野優、笹井英雄、青山友佳、長谷川有紀、酒井好美、吉川哲史、伊藤哲哉：ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の2例における臨床的、生化学的共通点
6. 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。
7. 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、深尾敏幸：ACAT1 遺伝子のエクソン10のc.949G>Aによるエクソン10スキップ。青山友佳、笹井英雄、大塚博樹、Sandeep Kumar、Anju Sukla、Shrikiran Aroor、Suneel Mundkur、深尾敏幸：ACAT1 遺伝子のイントロン2内のc.121-13T>A異変によるエクソン3のスキップ。
8. 山口清次、長谷川有紀、小林弘典、山田健治、坊亮介、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子的特徴：32例の検討。
9. 湯浅光織、畑郁江、河北亜希子、磯崎由宇子、巨田元礼、重松陽介、深尾敏幸、大嶋勇成：重圧なケトアシドーシスの治療中に眼球運動障害を呈したβ-ケトチオラーゼ欠損症の1例。
10. 小川えりか、石毛美夏、碓井ひろみ、米沢龍太、笹井英雄、深尾敏幸、藤木亮次、小原收、淵上達夫、高橋昌里：ケトン体利用障害を疑い絶食試験、遺伝子解析により精査したが診断に至っていないケトン性低血糖症の男児例。
11. 但馬剛、香川礼子、前田康博、深尾敏幸：新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の臨床像と遺伝子型の相関：全国アンケート調査。

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

患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究

研究分担者 奥山 虎之 国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長

研究要旨

本研究は、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て、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。登録患者数は約 1100 名、疾患数は 40 疾患以上であった。登録情報の研究利用は学会報告が 3 件であった。また、第 4 回患者会フォーラムを開催し、関連患者会との連携を構築、患者登録を促し登録者へのフィードバックとして情報提供を行った。今後は、さらに登録数を増やす方策と登録情報の研究への利用について検討する。

研究協力者

徐 朱玟 （国立成育医療研究センター 臨床検査部）
二階堂 麻莉 （国立成育医療研究センター研究所 バイオバンク バイオリソース倫理室）

A. 研究目的

先行研究で確立した先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn & MC-bank）は、現在日本先天代謝異常学会の患者登録委員会が運用主体となり継続している。この登録制度は、患者本人あるいは保護者が自ら登録を行う自己登録制度であり、匿名化のプロセスがない実名による登録を前提としている。さらに、患者家族会の全面的な協力を得て登録事業を進めている。

本研究の目的は、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て、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の登録状況と各種研究等への利活用状況を把握し、登録数を増やす方策と登録情報の研究への利用について検討することである。

B. 研究方法

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の登録状況を疾患別に調査・集計した。また、登録情報を用いた研究を学会や論文発表から検索した。さらに、第 4 回患者会フォーラムを開催し、現在の患者登録状況について報告した。

（倫理面への配慮）先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）は、国立成育医療研究センターの倫理委員

会の承認を受けている（受付番号 569、平成 24 年 5 月 21 日付け）。

C. 研究結果

(1) 先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の登録状況について

① 患者登録数

JaSMIn は、2015 年 10 月までに約 40 疾患に対し 1097 件の登録があった。図 1 に疾患別分布を、表 1 に疾患別登録数を示す。

図 1. JaSMIn の疾患別分布（2015 年 10 月集計）

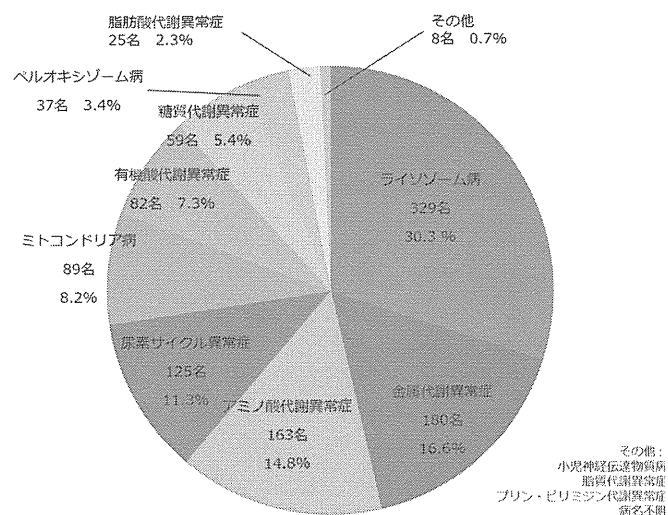


表 1. JaSMIn の疾患別登録数(2015 年 10 月集計)

疾患群	疾患名	登録数
尿素サイクル異常症	シトルリン血症	9
	シリン欠損症	70
	アルギニノコハク酸尿症	7
	OTC 欠損症	34
	CPSI 欠損症	4
	その他の尿素サイクル異常症	1
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	138
	BH4 欠損症	2
	ホモシスチン尿症	9
	メープルシロップ尿症	9
その他のアミノ酸代謝異常症	4	
ペルオキシゾーム病	副腎白質ジストロフィー	37
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症	10
	メチルマロン酸血症	33
	プロピオン酸血症	25
	イソ吉草酸血症	3
	その他の有機酸代謝異常症	12
	脂肪酸代謝異常症	VLCAD ^{※1}
	MCAD ^{※2}	7
	CPTI, II 欠損症	6
	その他の脂肪酸代謝異常症	6
ライソゾーム病	ムコ多糖症	122
	ムコリビドーシス	8
	ポンペ病	32
	ファブリー病	65
	ニーマンピック病 C 型	13
	ゴーシェ病	44
	GM1-ガングリオシドーシス	13
	GM2-ガングリオシドーシス	13
	異染性白質ジストロフィー	18
	クラッペ病	9
	その他のライソゾーム病	5
糖質代謝異常症	GULT-1 欠損症	26
	糖原病(ポンペ病以外)	30
	その他の糖質代謝異常症	3
脂質代謝異常症	無ベータリポ蛋白血症	1
金属代謝異常症	メンケス病	6
	ウイルソン病	174
ミトコンドリア病	Leigh 脳症、MELAS、PDHC 異常症の他	89
小児神経伝達物質病	小児神経伝達物質病	4
プリン・ピリミジン代謝異常症	HPRT 欠損症など	1
その他	診断名不明	2
	合計	1097

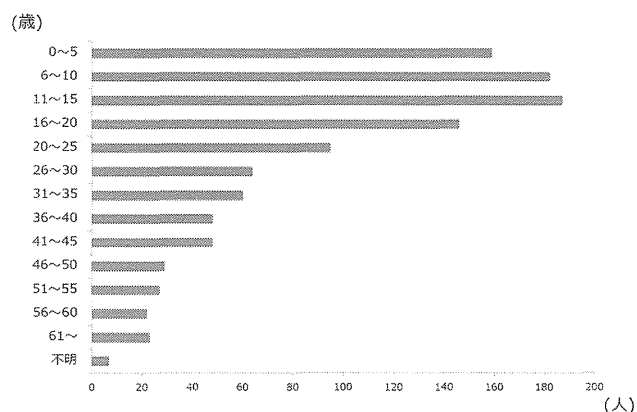
※1 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

※2 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

② 性別・年齢分布

総登録数 1095 名のうち、男性患者は 623 名(56.8%)、女性患者は 473 名(43.1%)、不明 1 名(0.1%)であった。登録患者の男女比は約 6:4 で、男性患者がやや多い傾向にある。登録患者の平均年齢は、20.7 歳で、20 歳以下の患者が全体の 60.3%と約 6 割を占めている(図 2)。

図 2. 年齢分布



③ 地域分布

日本の 47 都道府県、すべての地域から登録があり、その中でも、東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県を中心とした関東地域、愛知県、大阪府を中心とした中部・近畿地方の登録が多かった(図 3)。

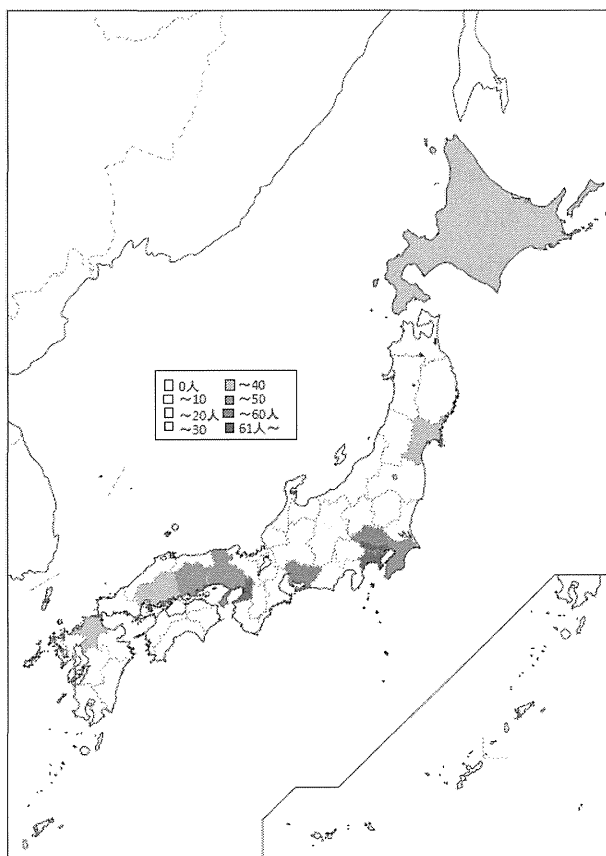
(2) 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の登録情報を用いた研究・報告状況

登録制度の構築と運用、登録情報の解析結果について、本年度 5 件の学会発表が実施された。また、JaSMIn 登録患者リストを利用した研究計画が 2016 年 2 月の時点で計 4 件あり、そのうち 3 件はすでに開始されている。

(3) 先天代謝異常症患者会フォーラムの開催

本研究では、希少疾患を対象とする登録制度の必要性和現状について広く伝え、登録を促すと同時に、関連患者会との連携を構築、登録者への情報提供の場として「第 4 回先天代謝異常症患者会フォーラム(以下、患者会フォーラム)」を開催した。

図 3. 地域分布

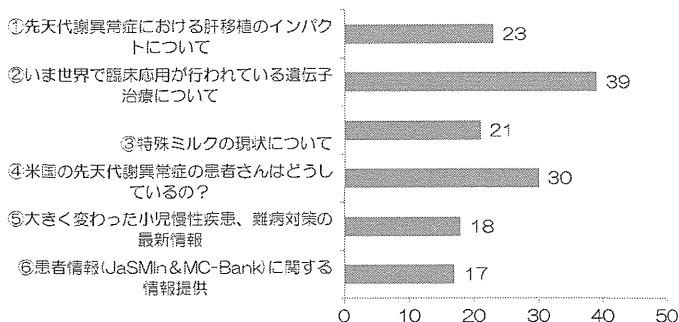


患者家族、医療従事者（専門医、研究者等）、企業等から約 96 名が参加し、そのうち「患者・患者」が 45 名（46.8%）と一番多く、14 の患者家族会団体、13 の医療機関、13 の企業から参加があった。

第 4 回患者会フォーラムでは、先天代謝異常症における肝移植、遺伝子治療、特殊ミルクといった現在の治療法や小児慢性特定疾患及び難病対策に関する最新情報を専門家により情報提供した。また、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の現在の登録状況と登録情報の研究への活用法について報告し、患者家族会との連携の必要性と登録制度の重要性について再確認した。なお、今回のフォーラムでは、アメリカマウントサイナイ病院の日本人専門医とインターネット回線を利用してリアルタイムで講演を行い、アメリカの先天代謝異常症患者に対する医療体制等について情報共有を行った。さらに、フォーラムの継続と参加者へのフィードバックを目的に、アンケートを実施した。全参加者 96 名のうちアンケート回答者は 52 名（54.2%）であった。フォーラムで一番興味があった演題として、最も多く選択さ

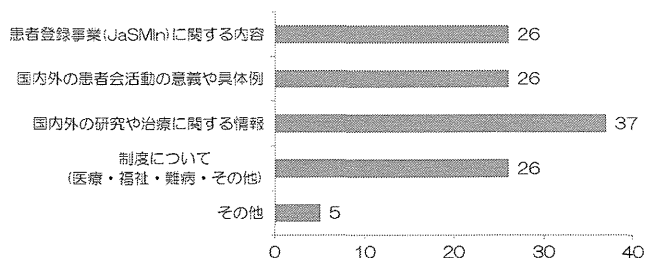
れた演題は「②いま世界で臨床応用が行われている遺伝子治療について」（75.0%）と「④米国の代謝異常症の患者さんはどうしているの？」（57.7%）であった（図 4）。

図 4. 一番興味があった演題（複数選択）



次回取り上げてほしいテーマとして最も多く選択されたテーマは、「国内外の研究や治療に関する情報」（71.2%）であった。その他としては、「代謝以外の分野との連携」、「患者さんのお話（生きていく上で困ること、生活、成長など）」、「メディアの有効活用（普及のための認知度向上、誤解の解消など）」が挙げられた（図 5）。

図 5. 次回取り上げてほしいテーマ（複数選択）



D. 考察

日本先天代謝異常学会の患者登録委員会が主体として運用する先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）は、登録患者数が 1000 名を超えている。短期間でこれだけの登録数を獲得できた背景には、多数の患者会の協力が必要不可欠であった。

また、患者会フォーラムに参加した患者・家族は、患者家族と医療従事者、研究者、企業等の先天代謝異常症に係る者同士が、治療と診療体制の向上を目指し、情報交換とコミュニケーションの場として、このような機会を多く

望んでいた。一生病気と付き合いがなければならぬ患者の生涯にわたるフォローアップ体制を作るためには、患者と医療側でより強い協力関係が必要であり、患者会と共同で行った本登録制度 (JaSMIn) は、非常に重要な役割を担っている。

さらに、本登録制度 (JaSMIn) は、患者あるいはその保護者が、個人を特定できる情報と疾患の臨床情報とともに登録するシステムである。登録の際に、氏名・住所などの個人を特定できる情報が、患者登録委員会の委員に共有されることについての同意を患者あるいはその保護者から得ているため、研究者は、先天代謝異常症患者を対象とした調査研究などを効率よく行うことができる。今後は、登録数を増やす方策を考えると同時に、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討する必要がある。

E. 結論

本研究により先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の研究利用における重要性と有用性を示唆する結果が得られた。今後は、登録数をより増やし登録情報を研究等へ有効に活用する方策を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

「特になし」

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr Int.* 2016 Feb 10. . [Epub ahead of print]
- 2) Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxigenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol.* 2015; 6: 297-310.
- 3) Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet*

Metab. 2015; 115: 41-47.

- 4) Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, Okuyama T, Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M. Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol.* 2015 Dec;161(2):391-3.
- 5) Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, Okuyama T, Shiohama A, Sasaki T, Kudoh J, Amagai M, Ishiko A. Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. *J Dermatol.* 2015 Jul;42(7):710-4.
- 6) 奥山虎之、ゴーシェ病の酵素補充療法、BRAIN and NERVE - 神経研究の進歩 (特集: 酵素補充療法) .2015. 67 巻 9 号、1109-1113.

2. 学会発表

- 1) 小須賀基通、熊谷淳之、藤直子、開山麻美、五十嵐仁美、二階堂麻莉、三浦愛、高林奈穂子、真嶋隆一、奥山虎之、ムコ多糖症 II 型日本人 81 家系の遺伝子変異と表現型との相関について。日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.17
- 2) 徐朱玟、二階堂麻莉、小須賀基通、田中あけみ、奥山虎之、先天代謝異常症臨床情報バンク (MC-Bank): ムコ多糖症における患者登録、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.15
- 3) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明、先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn & MC-Bank) の構築と運用、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.15
- 4) 佐々木愛子、和田誠司、小澤克典、杉林里佳、藤村千鶴子、西山深雪、李紅蓮、右田王介、福原康之、小須賀基通、小崎里華、奥山虎之、佐合治彦。当センターにおける遺伝性疾患の出生前遺伝子学的検査。日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.16
- 5) 奥山虎之。ライソゾーム病の中枢神経症状に対する酵素補充療法の開発。第 57 回日本先天代謝異常学会総会 (併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 6) 熊谷淳之、奥山虎之、小須賀基通、開山麻美、久保田雅也、内田猛、福田晃也、笹原群生、乾あやの、成田綾。新生児ヘモクロマトーシスの診断で肝移植に Niemann-Pick 病 C 型と診断された 1 例。第 57 回日本先天代謝異常学会総会 (併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 7) 真嶋隆一、田中美砂、坂井英里、中島英規、熊谷淳之、小須賀基通、奥山虎之。極長鎖脂肪酸を指標とした副腎白質ジストロフィーのスクリーニング法の開発。第 57 回日本先天代謝異常学会総会 (併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 8) 小須賀基通、熊谷淳之、木田和宏、矢部普正、奥山虎之。早期の造血細胞移植により予後良好なムコ多糖症 I 型の症例。第 57 回日本先天代謝異常学会総会 (併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 9) 奥山虎之、小須賀基通、徐朱玟、こうあら、じんどん

きゅう、ムコ多糖症 II 型に対する脳内酵素補充療法
臨床試験に向けた新たなバイオマーカーの創出。
第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13
回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、
2015.11.12

- 10) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明. 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn』の現状と展望. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 11) 二階堂麻莉、徐朱玟、小須賀基通、奥山虎之. Pompe 病患者家族からみた Pompe 病の実態. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 12) 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 登録患者からみた本邦における Wilson 病治療の実態に関する検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 13) 藤直子、小須賀基通、開山麻美、五十嵐仁美、高林奈穂子、三浦愛、奥山虎之. Pompe 病 29 症例の遺伝子解析結果について. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催:第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.13
- 14) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

「該当なし」

成人期の医療体制の整備に関する調査研究

研究分担者 羽田 明

（千葉大学大学院医学研究院環境健康科学講座公衆衛生学 教授，千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部医師，千葉県こども病院遺伝科非常勤医師）

研究要旨

先天代謝異常症を含む先天異常患者の多くは，出生直後から様々な医療を要する状態にあり，これに対応するため，多様な診療科が関わる必要がある．その後の長いライフコースにおいて医療のみならず，教育あるいは療育，主に行政を介した福祉，就職支援などの包括的支援体制を構築することは，わが国を成熟した国家として位置づける為には必要不可欠である．本研究では知的障害（以下，ID：intellectual Disability）を有する児の診断・治療，療育，福祉，就職支援の現状と課題を，千葉県こども病院遺伝科の外来担当者としての経験を通してまとめた．

A. 研究目的

わが国では，先天代謝異常スクリーニング，陽性例の診断，治療などに関する医療体制は，全国の拠点となる施設を中心に確立し，医療レベルの標準化，均てん化も達成できていると考えられる．しかし，本研究班に課せられた課題である「新しいスクリーニングおよび診断技術への対応」と「生涯にわたる診療体制の確立」へ向けて解決すべき点が多い．後者の課題に対して本研究班では，窪田 満班員が成育医療センターにおいて，知的障害（以下，ID：intellectual Disability）のない先天代謝異常をもつ患児が成人に達した場合の医療体制のあり方を検討している．本研究では，IDのある患児が成人に達した場合のあり方に関して，非常勤医師として常勤不在の千葉県こども病院遺伝科の責任者を勤めている経験から，現状と課題，今後の展望に関してまとめる．

B. 研究方法

遺伝科外来における聞き取り

千葉県こども病院遺伝科は，先天奇形症候群，ダウン症などの染色体異常，先天代謝異常，原因不明のID，単一遺伝子疾患（家族性腫瘍，結合組織疾患）などの児とその家族を対象として，外来診療と入院患児を含めた各科からのコンサルトに対応している．業務内容は，患児の年齢および病態により多岐にわたる．新生児および乳児期は主に診断・遺伝カウンセリング・複数科での診療が必要な場合のハブとしての機能が中心となる．医療的介入の必要性が少なくなる状況になった場合は，知的発達の評価，療育に関する相談，行政などの福祉の利用の案内，リハビリテーション，咀嚼機能の訓練など状況に応じた他科あるいはこども病院外の施設の紹介を担う．療育に関しては発達に応じた保育園，幼稚園，小学校，特別支援学級，特別支援学校などの選択に関して相談に対応する．特別支援学校

の高等部では就職をめざして職業訓練などを実施するが、その適性、保護者の希望などを聞き取り、進路の選択などの相談に対応する。これらの対応における、様々な課題を抱えている患児およびその家族の状況と課題をまとめる。

C. 研究結果

本研究の対象となる疾患群では、新生児期から幼児期まで循環器内科、循環器外科、小児外科、整形外科、脳外科、眼科、耳鼻科、内分泌科などの多岐にわたる診療科で対応に追われる患児が多い。しかし、この時期を乗り越えた患児とその家族にとってIDの存在と将来への不安が最も大きな課題となる場合が多い。もちろんIDのレベルは極めて多様で、日常生活をほぼ自立して行えるグループから、ある程度のコミュニケーションができるが常時見守りが必要なグループ、さらに常に全面的な介護が必要な重度心身障害児（者）まですべて含まれる。

医療の関与が必要な病態としては、視覚障害、聴力障害、心疾患などがやはり多いが、年長になるにつれ、側湾症、内反足、外反足などの整形外科疾患が増えてくる。さらに、IDを伴う自閉症スペクトラム(ASD)、統合失調症が以前、認識されていた以上に多いことがわかってきた。特にIDのレベルが比較的軽い22q11.2欠失症候群、IDも重度である22q13.33欠失症候群(Phelan-McDermid症候群)、Prader-Willi症候群などで発達障害、精神障害が重度になる場合があり、療育において大きな障壁となる場合がある。

いずれにしても、IDのレベルに応じた選択肢を考えながら、児の発達を最大限に達成させる療育環境の整備が家族、医療者の役割になると思われる。成人期になった時点で最も重要な社会性を獲得するためには、できるだ

け幼児期早期から健常児と接することが極めて重要であることは、年齢の近い同胞の有無が大きな促進要因であると思われることから明らかである。家族のしつけも重要であるが、同年代のこどもと過ごす環境を可能な限り提供することが重要であると思われる。

児の発達にとって他の重要な要因はコミュニケーションの手段の獲得である。外来での診察を通して、最も効率が良く内容も深く伝えられるのは言葉によるコミュニケーションであることを再認識した。こどもの自傷行為、ものを破壊したり他人をたたいたりする暴力行為の根底には、コミュニケーションがうまくいかないため、自分の思いが伝えられず、代替行為として自傷行為、暴力行為がでてくる場合が多く、何らかの手段を獲得すると急速に消えていく例を多く経験している。発音の問題や、疾患によっては言葉を見込めないグループもあるが、その場合は、動作やサインでコミュニケーションを図ることも効果的である場合が多い。まわりの子供たちや大人の言うことがかなりのレベルまで理解できる場合も、言葉が出てくるまでに至らない事も多い。

また、インプットされる情報が不十分、不正確である場合、重度のIDがあると誤解される場合も多い。実際、角膜混濁で視覚情報が不十分だった子で、ほとんど理解無く暴れ、重度のIDがあると判断していた子が、ある時点から急速な発達が見られコミュニケーションがとれるようになったことを経験した。また、経験はあまりないが、聴覚障害でも同様なことがあるのではないと思われる。

以上から言えることは、新たなコミュニケーションの手段さえ入手できれば、多くのIDを持つ子供たちの発達は見込める可能性が高いということである。今後の研究の方向性としても十分考慮する価値があると思われる。

D. 考察

IDのある患児が成人に達した場合の診療体制のあり方は、IDのない患児の場合よりもはるかに多様でその確立は容易ではない。このグループも持てる能力を最大限に生かして、可能な限り就労に結びつけることが、わが国の医療費削減という観点からもIDをもつ方々の自己実現という点からも追求する価値がある目標である。政策上、障害者雇用の制度も徐々にではあるが改善されつつある。障害者雇用には障害者が雇用契約を結んで就労訓練を受ける「就労継続支援A型」と雇用契約を結ばないで利用する「就労継続支援B型」がある。家族との話し合いでは、小児期から前者の税金を支払う立場である「就労継続支援A型」で就労することを目標として、療育を考えていくことを進めている。この場合、最低限、獲得しておくべき能力としては、きちんと挨拶ができること、作業をある程度までは継続することができる根気を獲得し、限界となったら、できた部分までを記録して休み、その後、再開できるという2点がある。IDを持つ人材の雇用はまだ始まったばかりであるが、先行して特定子会社を作っている企業の中にはこの2点を就労可能とするまでに訓練をしているところもある。この様な試みを企業に課すことは、せつかくの機運を冷やすことにもなりかねない。その為、療育の段階で十分にカリキュラムを考え、18歳の特別支援学校高等部修了時点での獲得をめざすべきだと思う。その為、新たなコミュニケーションの手段獲得にICTを全面的に活用する研究を進めるべきだろう。視力、聴力などの感覚器、筋肉などの運動器の障害をサポートするのは、

すでに多くの研究が進んでいる。コミュニケーションの新たな手段を開発できれば多くのIDをもつ成人が「就労継続支援A型」の事業所に雇用されうると期待できる。この意味でももっと企業も含めた学際的な取り組み、研究が不可欠だと思われる。

その上で、「就労継続支援A型」には至らない場合に「就労継続支援B型」の事業所に、それも難しい場合は福祉制作で対応するのがわが国の考えるべき道筋である。

E. 結論

IDのある障害をもった患児が成人に達した場合の医療体制を考える上で、社会でどう受け入れていくかという医療を超えた体制構築が望まれる。その為、様々な学際的研究が必要であり、そのことがわが国の医療体制の維持、社会の安定につながると確信する。

F. 研究発表

現時点ではない

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
- <引用文献>
なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

筋型脂質代謝異常症の病理・遺伝学的解析

研究分担者：西野 一三 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第一部 部長

研究協力者：高山 和子 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第一部 研究生

西川 敦子 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第一部 流動研究員

研究要旨

脂質代謝異常は通常臨床症状、筋病理および生化学的検査によって診断がなされるが、近年は遺伝子解析が導入されつつある。今回、国立精神・神経医療研究センターで過去に筋病理学的に脂質蓄積型ミオパチーと診断された例の最終診断についてのレビューを行った。半数以上の例で原因不明であったが、特に成人症例で原因不明例が多かった。これは、遺伝的要因以外に基礎疾患、薬物内服などの二次的要因が関与する可能性が小児例より高いことが一因と考えられた。Very long acyl-coA dehydrogenase (VLCAD) 欠損症の乳児例で、脂質蓄積ミオパチー像を呈する例が一例見いだされた。通常 VLCAD 欠損症では、脂肪滴増加は認めないか、あっても極めて軽度である。これは、筋生検が施行される例がほぼ全例成人例に限られるためであり、筋生検が施行されない重症の乳児例では脂肪滴が増加している可能性が示唆された。

A：研究目的

脂質蓄積性ミオパチー例の最終診断と診断ごとの頻度を検討するとともに、小児例と成人例での違いの有無を明らかにする。

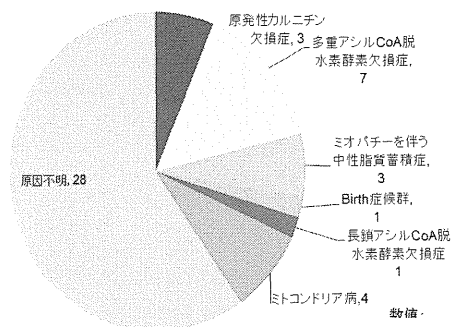
B：研究方法

国立精神・神経医療研究センターで筋

病理学的に脂質蓄積型ミオパチーと診断された患者を対象とし、その年齢分布、診断についてレビューを行った。近年、国立精神・神経医療研究センターでは、次世代シーケンサーの臨床応用を進めており、筋疾患の原因遺伝子変異スクリーニングを行いつつある。その結果も含めて、検討した。

C: 研究結果

1987年～2014年までに脂質蓄積性ミオパチーと診断された例は、47例であった。そのうち、小児例（30例 [64%]）、成人例（17例 [36%]）と小児例が多かった。また、診断不明例は小児例17例、成人例11例と成人例が多かった。主な診断確定例は、原発性カルニチン欠損症3例、多重アシルCoA脱水素酵素欠損症、ミオパチーを伴う中性脂質蓄積病およびミトコンドリア病であった。興味深いことに、小児例のうちの1例は、通常脂質蓄積を示さない Very long acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD欠損症)の乳児例であった。

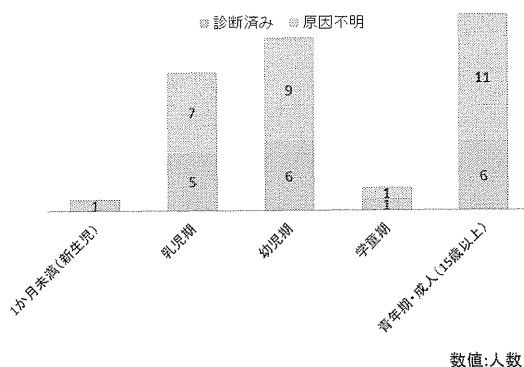


D. 考察

成人症例が少数であったが、これは、代謝性筋疾患の多くが小児例である可能性に加えて、成人例の一部では筋症状がはっきりしないために筋生検を受けない例もある可能性が疑われた。

小児例も成人例も依然として多くの例で原因が同定できないことが明らかとなったが、特に成人症例では半数以上が、最終診断不明であった。脂質蓄積性ミオパチーは筋線維内の脂肪滴増加が唯一の診断基準である。一方で、肥満や糖尿

病などでは筋線維内の脂肪滴が増加する可能性があることが知られている。加えて、薬剤などにより二次的に脂肪滴が増加する可能性も否定できない。このような二次的な要因による脂質代謝異常の可能性は、成人患者でより高まることは想像に難くない。このような問題に関して、診断サービスを行う施設と診断を依頼する側の個々の医療施設との間で、患者の基礎疾患や薬剤歴の情報提供・連携を充実させるシステムづくりが必要であると考えられた。



今回脂質蓄積性ミオパチーの病理増を呈したVLCAD欠損症の乳児例が存在することが明らかとなった。通常、VLCAD欠損症では、筋線維内の脂肪滴増加はないか、あってもごく軽度とされている。しかし、これまでにVLCAD欠損症と診断された例は、全ての例が青年期または成人期の患者であった。恐らく、重症の乳児例では筋症状よりも代謝性疾患としての症状が前景に立つために筋生検を受けることが殆どないのであろう。このことは、重症型のVLCAD欠損症は、筋症状が前景に立たないために筋生検は受けないものの、筋線維内には脂

肪滴が増加している可能性を示唆している。

E : 結論

成人発症の脂質蓄積ミオパチーでは、遺伝的要因以外の基礎疾患等の関与を検討する必要がある。重症 VLCAD 欠損症で脂質蓄積性ミオパチーの病理増を呈する例がある。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

Hatakeyama H, Katayama A, Komaki H, Nishino I, Goto YI: Molecular pathomechanisms and cell-type-specific disease phenotypes of MELAS caused by mutant mitochondrial tRNA (Trp). *Acta Neuropathol Commun.* 3(1): 52, Aug, 2015

Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev.* 37(7): 719-724, Aug 2015

Furuta A, Kikuchi H, Fujita H, Yamada D, Fujiwara Y, Kabuta T, Nishino I, Wada K, Uchiyama Y: Property of Lysosomal

Storage Disease Associated with Midbrain Pathology in the Central Nervous System of *Lamp-2*-Deficient Mice. *Am J Pathol.* 185(6): 1713-1723, Jun, 2015

2 : 学会発表

なし

**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

先天代謝異常症患者の長期神経予後および成人期の医療体制の整備に関する研究

研究分担者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師

研究要旨

先天代謝異常で食事療法を必要とする疾患は多い。特に、経管栄養ではなく、経口摂取による食事が必要だが、知的障害のために、自ら食事を準備できない疾患に置いて、成人期、特に親が養育困難となった場合に、どのように食事療法を継続するのかと言うことは、食事療法を行っている保護者にとっては、大きな不安材料となっている。

今回、成人期、施設入所後にグルコーストランスポーター1欠損症と診断がついた症例で、施設と連携をとり、無事に食事療法を導入できた症例を経験した。過程を分析し、施設入所例で食事療法を導入するために必要なこと、課題を後方視的に検討した。

事前に、保護者への説明を行い、施設担当者にも食事療法の内容を説明して、食事療法の意義の理解を深めた。最終的には、本人の状態が改善したことが、食事療法を継続するために有用であったと考えた。

A. 研究目的

先天代謝異常患者の成人期の医療体制の整備の一例として、グルコーストランスポーター1欠損症 (Glucose transporter 1 deficiency syndrome: Glut-1 DS)で行われている特殊な食事療法（ケトン食療法）を、入所施設で導入できた過程を検証する。

B. 研究方法

当院において成人後に Glut-1DS と診断され、診断時点、そして現在も入所施設で生活している患者において、ケトン食療法の導入に成功した経過を後方視的に検討する。

(倫理的問題への配慮)

今回は、一症例の後方視的な検討であり、厚生労働省の医学的研究ガイドラインにて、倫理委員会による検討を必要とする条件から外れる。なお、この研究については、保護者の同意を得ている。

C. 結果

I 食事療法導入までの経過

患者は現在 49 歳。乳児期からてんかんを発症、難治に経過し、重度知的障害も合併している。食前や食事中に発作が多く、入所施設の顧問医師の交代後、Glut-1DS を疑われて、47 歳 10 ヶ月時、当院に紹介となった。

当院にて検査を行い、髄液糖 35mg/dL、血糖 86mg/dL、髄液糖/血糖比 0.39、SLC2A1 遺伝子検査にて、c.102T>G, pN34K の変異を認めて診断確定した。

診断確定後、(1)両親への食事療法の説明、(2)入所施設との相談、(3)食事療法導入のための入院の順に、診療を進めた。

(1) 両親への説明

Glut-1DS であり、食事療法が症状改善に有効な可能性があるが、成人例のため効果は保証できないこと、炭水化物制限と脂肪摂取増加となる食事であり、嗜好に合わず、継続できない可能性があること、長

期継続による合併症が出現する可能性があることを説明した。また、食事療法が有効で適合できても、入所施設で対処が不可能であれば、継続できないことも説明した。

説明の結果、入所施設と相談を進めて、実施可能であれば、食事療法を試してみたいという合意形成ができた。

(2) 入所施設との相談

両親同席の元、施設長、看護師、栄養士と会議を開いた。

疾患に関する説明、食事療法の内容の説明を行い、特に、通常、主食となる炭水化物の摂取制限と脂肪を多く摂取する食事療法で、炭水化物の予期せぬ摂取により症状が悪化する可能性を説明した。

導入可能とのことのため、入院で導入し、有益であればそのまま導入して退院し、施設でも食事療法を継続することにした。

(3) 食事療法の導入のための入院

48歳3ヵ月時、導入のために入院した。本人には、脂っぽい食事を食べることで、症状が良くなる可能性があること、長く歩くと足がもつれる症状が良くなる可能性があることを説明して、食事療法を開始する同意を得た。食事療法を導入したが、味や食事内容にも抵抗はなく、大きな副作用もなく導入できた。本人の抵抗もないため、当初ケトン比1：1で導入したが、症状の改善が不明瞭であり、食事開始6日目朝より、2：1に増強した。

II 食事療法導入後の経過

食事療法を2：1に上げた当日日中から、運動機能の改善を認めた。運動機能は、導入前には、4-5分歩き続けると下肢のジストニアが生じて歩けなくなっていたが、30分以上歩行可能となり、また歩行速度も速くなった。知能では、導入前には、会話は単語でしか返事ができなかったが、数語を連ねて返事ができるようになった。てんかん発作は年単位であったため、導入後2年の現時点でも、完全消失にできたのか、判定はできていない。

入院してから、施設では、昼食を施設外で摂るため、弁当の準備ができず、食事療法の継続は困難かと考えたが、著明に改善している様子を見て、施設が迎えに行つて施設で食事を食べるようにスケジュールを変更された。

導入して、施設での食事療法のケトン比は1.5前後となり、その後1年2ヵ月が経過したが、順調に経過している。

食事療法を継続するために必要な費用として、油を購入する費用が必要となっている。

D. 考察

知的障害を生じる疾患で、食事療法が必要な場合、小児期には保護者の努力により可能だが、成人後、特に保護者が養育困難となった場合には、食事療法の継続が困難になる。特に、Glut-1DSのように、嚥下困難に陥るような退行のない疾患では、食事療法を実施するためには、食事を準備する家族・職員の深い理解と協力が不可欠である。

今回、成人後・施設入所後に診断がついたGlut-1DSの症例で食事療法を導入したが、施設担当者と密接に連絡をとり、実際に食事療法で全身状態が改善したことが、施設が食事療法を継続するために重要であった。ただ、食事環境の詳細な聞き取りが必要と考えられた。

この食事療法には費用がかかり、現在は保護者が負担している。長期的には、本人の障害者年金から賄うことになるが、全体的にみると豊富な財源があるわけではない入所施設の収入減となる。医療としては認められていない食事療法を、医療制度に組み込む必要があると考えられる。

また、本症例とは異なり、小児期から食事療法を継続してきた場合、食事療法の連続性の問題もある。どの程度の食事療法が成人期には必要とされるのかと言う診療指針が求められる。

E. 結論

成人後・施設入所後に診断がつき、食事療法を導

入できた Glut1DS の患者例を検討することで、今後の他の症例での食事療法導入・継続に向けた課題を確認できた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 58 回日本小児神経学会近畿地方会: 15. 10. 24, 大

阪

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

H. 知的財産権の出願・登録

なし

尿素サイクル異常症と糖原病に関する研究

研究分担者 中村 公俊 熊本大学大学院 准教授

研究要旨

- ①尿素サイクル異常症に対するシトルリン治療の現状について前年度に引き続き調査を行った。シトルリン投与によって、臨床症状、検査データの改善がみられた。
- ②糖原病の成人期の医療体制について、アンケート調査を杉江（常葉大学）とともに行った。

A. 研究目的

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症に対する治療としてシトルリン内服がもちいられている。我々は日本におけるシトルリン治療の現状について前年度に引き続き調査を行った。また、成人期の医療体制について、糖原病における調査を行った。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

- ①日本先天代謝異常学会と厚生労働省班研究において配布しているシトルリンを内服した 60 人の患者の主治医にアンケートを送り、返送による結果を得た。
- ②常葉大学杉江と共同で「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」のアンケート調査を行った。

C. 研究結果

- ①シトルリン治療の現状調査について43人分の回答を得た。OTC欠損症が32人、CPS欠損症が10人、不明が1人であった。27人が現在まで内服を続行していたが、8人が肝移植後に中止、1人がアルギニンに変更して中止、3人が死亡していた。4人の中止理由は不明であった。シトルリンの平均投与開始

量は160mg/kg/日であった。シトルリン開始前と開始後の症状や検査データを比較したところ、体重の標準偏差は58%が増加、29%が減少、12%が不変であった。月1回以上の嘔吐をきたしていた患者のうち60%の症状が改善した。意識レベルの改善を9%に認めた。ASTは改善したのが18%、悪化が5%、正常値のままであったのが52%、異常値が続いたのが10%であった。ALTは改善したのが11%、悪化が2.3%、正常値のままであったのが53%、異常値が続いたのが18%であった。高アンモニア血症は34%が改善していたが7%が悪化していた。蛋白摂取量は16%が増やすことができていたが、2%は減量していた。アルギニンは39%が中止、13%が減量できていた。

- ②肝型糖原病患者の主治医宛に「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」のアンケート調査を行った。127名の肝型糖原病患者を診察している53施設の主治医に調査票を送付し、31施設、88名の患者分（58%）の回答を得た。確認の調査で主治医と連絡が取れなかった1施設3名の患者を除いた、31施設、85名の患者分の回答を解析した。

トランジションについての面談の時期は中央値が16才であり、また、主治医が望ましいと考えている面談の時期の中央値15歳とほぼ同じであった。トランジションの形態については、72%の主治医が小児科と成人診療科との共診が望ましいと考えていた。しかし79%の主治医がトランジションの予定先はないと回答しており、その実施には困難が予想された。さらに、I型糖原病患者では、成人期以降もコーンスターチを含んだ3回食+2回の間食を続け、夜間には未調理のコーンスターチを摂取する必要がある。10歳頃から肝腺腫が出現し、一部は悪性化する。15歳以上の症例で蛋白尿、血尿、高血圧など腎臓の障害が出現することがある。などの困難を伴っており、これらの経過や治療について知識がある成人診療科を探すことは容易ではないと考えられた。

D. 考察

- ①診断基準シトルリン投与後、臨床症状・検査データが改善した症例が多かった。シトルリンは尿素サイクル異常症の治療に有効であると考えられる。
- ②アンケート調査によって、糖原病の移行期医療の実態と問題点が明らかになると考えられる。

E. 結論

- ①尿素サイクル異常症に対する治療として導入されるようになったシトルリン治療の現状についてアンケート調査を行った。シトルリン投与によって、臨床症状、検査データの改善がみられた。
- 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常葉大学杉江と作成し調査を行ない、

その問題点を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujisawa D, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Iwai M, Nakamura K, Hoshide R, Harada N, Yoshino M, Endo F Early intervention for late-onset ornithine trans carbamylase deficiency. *Pediatr Int. Feb;57(1):e1-3.* (2015)

Soga M, Fusaki N, Hamasaki M, Soejima Y, Yoneda K, Ban H, Hasegawa M, Furuya H, Matsuo M, Yamashita S, Kimura S, Ihn H, Irie T, Nakamura K, Endo F and Era T HPGCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type C during disease modeling with iPS cells. *Stem Cells* 33, 1075-88 (2015)

Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 57, 37-40 (2015)

Kouroggi K, Imagawa E, Muto Y, Hirai K, Migita M, Mitsubuchi H, Miyake N, Matsumoto N, Nakamura K and Endo F Biotin-responsive basal ganglia disease: a case diagnosed by whole exome sequencing. *J Hum Genet* 16 April 2015

Sawada J, Katayama T, Kano K, Asanome A, Takahashi K, Saito T, Chinda J, Nakagawa N, Sato N, Kimura T, Yahara O, Momosaki K, Nakamura K and Hasebe N A sporadic case of Fabry disease involving repeated fever, psychiatric symptoms, headache, and ischemic stroke in an adult Japanese woman. *Intern Med* 54: 3069-3074, 2015, DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4719

Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T Clinical and Genetic Features of Japanese Patients with Lysinuric Protein Intolerance. *Pediatrics International* (in press)

Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Clinical mani

festations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan J Hum Genet ((in press))

Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F, and Nakamura K Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation. Pediatric Transplantation ((in press))

Yoshida S, Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Mitsubuchi H, Shimazu T, Sugawara K, Endo F, Nakamura K Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing. Pediatrics International ((in press))

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. ガイドライン

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 limb に広がり対側の下肢そして upper limb 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、上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。