

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

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

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。

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）

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。

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

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。

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歳頃から肝臓腫が出現し、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ることは容易ではないと考えられた。

D . 考察

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。

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

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。

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 iPSCs. *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