

## 分担研究課題名

### アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する調査研究

分担研究者： 呉繁夫（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

#### 研究要旨

先天代謝異常症の多くは希少疾患である。そのため、発症頻度の推定や自然歴の把握などのためには、患者登録と追跡調査が必要になってくる。今回はアミノ酸代謝異常症から「メープルシロップ尿症」、「非ケトーシス型高グリシン血症」、「ホモシスチン尿症」、「シスチン尿症」に対し患者登録の状況を検討した。

#### A．研究目的

先天代謝異常症はほとんどが、希少疾患であり、アミノ酸代謝異常症もその例外ではない。

発症頻度の推定は実際に発症した患者数を基礎資料にするものと、一般コホートから全ゲノムを読み込み、そこで得られた各疾患のヘテロ接合体の頻度から罹患率を推定する手法がある。後者には多人数のコホートおよびハイスpekクのシーケンサー、スーパーコンピューターなどが必要であるが、現実化しつつある。

それでもなお現時点では、発症頻度の推定に加え自然歴の把握などを考慮すると、患者登録と追跡調査が必要になってくる。今回はアミノ酸代謝異常症いくつかの疾患に対し上記を検討した。

#### B．研究方法

「メープルシロップ尿症」、「非ケトーシス型高グリシン血症」、「ホモシスチン尿症」、「シスチン尿症」について、PubMed、医学雑誌の検索および先天代謝異常症患者登録制度（JasMIIn）、難病のこども支援全国ネットワーク HP などから情報をひろいあげた。

（倫理面への配慮）：資料検索なので不要

#### C．研究結果

##### 1) メープルシロップ尿症

患者数：不明(H29年)

厚生省先天性異常等検査実施状況：87名(H23年)

但し、確定診断がついていない例が含まれていると思われる

JasMIIn登録数：19名(H29年)

・患者会に関して、PKUの会に含まれる形で行われていたが、平成28年より独自の会をもったことで、確定診断がついた例を対象にJasMIIn登録がすすむ可能性がある。

・新生児マススクリーニング対象疾患の遺伝子検査が保険適応になったことも、確定診断がついた例でJasMIIn登録がすすむ可能性がある。

##### 2) 非ケトーシス型高グリシン血症

患者数：100名(H27年)

JasMIIn登録数：0名(H28年)

・患者会はなく、そちらからJasMIIn登録がすすむ可能性はない。

・新生児マススクリーニング対象疾患ではないため、そちらからJasMIIn登録へのアプローチはできない。

・発症後、新生児医もしくは小児神経医が中心にかかわるため、主治医自身がJasMIInを知らない可能性が高い。

### 3) ホモシスチン尿症

患者数：不明(H29年)

厚労省先天性異常等検査実施状況：201名  
(H23年)

但し、確定診断がついていない他疾患  
の紛れ込み（高メチオニン血症など）が  
含まれていると思われる

サイスタダン内服者（レクメド資料）  
26名(H28年)

JasMIn登録数：11名(H29年)

・新生児マススクリーニング対象疾患の遺伝子  
検査が保険適応になったことで、確定診断がつ  
いた例においてJasMIn登録がすすむ可能性があ  
る。

### 4) シスチン尿症

患者数（頻度）：2万人に1人

JasMIn登録数：1名(H28年)

・患者会はなく、そちらからJasMIn登録がすす  
む可能性はない。

・新生児マススクリーニング対象疾患ではない  
ため、そちらからJasMIn登録へのアプローチは  
できない。

・発症後、小児腎臓医もしくは泌尿器科医が中  
心にかかわるため、主治医自身がJasMInを知ら  
ない可能性が高い。

### D. 考察

発症頻度の推定に加え自然歴の把握などには患者登録と追跡調査が必要になってくる。現時点で先天代謝異常症での患者登録システムは日本先天代謝異常学会の先天代謝異常症患者登録制度（JasMIn）のみである。

JasMInは患者自身が登録するシステムであるため、患者にその情報が伝わらない限りは登録には繋がらない。特に主治医が先天代謝異常医でない場合（今回の非ケトーシス型高グリシン血症、シスチン尿症など）の場合には主治医自身がJasMInを知らない可能性が高いため、患者に対して情報が伝わらない。

また、患者自身の登録のため、主治医からの案内があっても必ずしも登録に至るとは限らない（東北大学病院での実績では登録は約半数

）。また案内した患者が登録しているかを確認するシステムはない。

当面、患者会をとおした案内、診断とリンクした案内などを通じて、登録を推進していきながら続けていき、追跡調査にも利用できるようなデータベースにする必要がある。

### E. 結論

発症頻度の推定に加え自然歴の把握などのためには、患者登録と追跡調査が必要であり、現行ではJasMIn登録のために、学会を挙げた取り組みがより必要と思われる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Kimura M, Kawai E, Yaoita H, Ichinoi N, Sakamoto O, Kure S. Central venous catheter-related bloodstream infection with *Kocuria kristinae* in a patient with propionic academia. *Case Reports in Infectious Diseases*. Article ID 1254175, 2017

2) Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, Okubo Y, Oikawa Y, Arai-Ichinoi N, Kure S, Uematsu M. Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev*. 39:532-535, 2017

3) 市野井那津子、坂本修、佐藤亮、二瓶真人、曾木千純、内田奈生、上村美季、菊池敦生、熊谷直憲、菅野潤子、呉繁夫 フェニル酪酸ナトリウム投与により蛋白耐容量が増加したカルバミルリン酸合成酵素欠損症の新生児例 *小児科臨床* 70:533-538, 2017

4) 坂本修、市野井那津子、呉繁夫 新生児マススクリーニングで診断されたシトルリン血症 型の3例 *日本マススクリーニング学会雑誌* 27:283-287, 2017

#### 2. 学会発表

1) 市野井那津子、坂本修、村山圭、呉繁夫 BH<sub>4</sub>投与し出産に至ったフェニルケトン尿症の1例 第59回日本先天代謝異常学会総会 2017年10月12日～14日 埼玉

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