

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する研究

アミノ酸および糖代謝異常の臨床像と管理に関する研究

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

アミノ酸代謝異常症及び糖代謝異常症の臨床像把握と管理改善の目的で、3年間で次のテーマについて調査研究を行った。平成29年度は、アミノ酸代謝異常症4疾患（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）の患者登録状況を調査した。平成30年度は、新しい遺伝性ガラクトース血症IV型を見出し、診療ガイドライン作成のために必要な臨床経過、検査データの収集を行った。令和元年度は、非ケトーシス型高グリシン血症の論文検索を実施し、診療ガイドラインを作成した。

研究協力者氏名（所属・職名）

坂本修（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・准教授）

菊池敦生（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・助教）

和田陽一（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・助教）

松橋 徹郎（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・医員）

A．研究目的

アミノ酸代謝異常症4疾患（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）の患者登録状況を調査

新たな遺伝性ガラクトース血症として見出したガラクトース血症IV型の診断基準や診療ガイドラインの作成に必要な臨床データを収集を目的とした。

非ケトーシス型高グリシン血症の療ガイドラインを作成し、臨床像把握とマネジメントの向上を目指した。

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、シスチン尿症の患者登録状況を、医学中雑誌の検索および先天代謝異常症患者登録制度、難病のこども支援全国ネットワークHPなどから検索した。

高ガラクトース血症を呈する新生児は、血中ガラクトース濃度のスクリーニングにより発見される。陽性者の精査時に、1)一過性高ガラクトース血症が否定されること、2)ポイトラー法でI型が否定されること、3)遺伝子検査でII, III型が否定されること、4)二次性高ガラクトース血症が否定されること、の基準で症例を収集した。収集した症例のGALM遺伝子の変異をサンガー法にて検索することで、確定診断を行なった。計10症例を収集し、臨床所見の検討を行なった。

論文検索を実施し、自験症例における経験を考慮して、現時点での診断、治療、予後の面に関する知見を集約した。

（倫理面への配慮）

・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、シスチン尿症の研究には、遺伝子検索結果や診療録などの個人情報に含まれておらず、症例報告などの臨床研究にも該当しない。

・VI型ガラクトース血症の研究は、東北大学病

院倫理委員会により承認されている(「希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」承認番号 2018-2-139、「ガラクトース異性体代謝産物の測定」承認番号 2017-1-108)。

#### C . 研究結果

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、シスチン尿症の JaSmin 登録数は、それぞれ、19、0、11、1 名であった。

非ケトーシス型高グリシン血症の、疾患概要、疫学、臨床病型、症状および検査所見、特殊検査、鑑別診断、診断基準、急性期および慢性期の管理、成人期の問題、の各項目について調査結果を記述した。

10 例中 1 例で白内障を認めた。臨床検査所見では、血中ガラクトース 1 リン酸/ガラクトース濃度比が低値という特徴があり、この点で II 型や門脈体循環シャント症例に類似していた。

#### 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) のみであり、JasMin は患者自身が登録するシステムであるため、積極的な周知が重要である。

現在のところ、ガラクトース血症 IV 型の診断として、末梢血を用いた酵素診断や血漿を用いた化学診断は確立していないため、GALM の遺伝子変異を検索する遺伝子検査を実施する必要がある。今回の検討により、ガラクトース血症 IV 型では、血中ガラクトース 1 リン酸/ガラクトース濃度比が低値であることが明らかになり、今後の本症の診断に有用と考えられた。

非ケトーシス型抗グリシン血症の多くの症例は新生児発症型である。集中治療の進歩により新生児期の死亡は減ったが、その後重度の精神運動発達遅滞や難治性てんかんなどを認めるため、成人期を含めた長期の管理が重要になる。

#### 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。

ガラクトース血症IV型の化学診断には、血中ガラクトース1リン酸/ガラクトース濃度比の低値が有用であることを見出した。

新生児集中治療により生命予後は大きく改善したが、神経学的な長期予後は依然として厳しく、生涯に渡る医療的ケア支援が重要になる。

#### 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、熊谷直恵、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

5) Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, Niihori T, Nyuzuki H, Nakajima Y, Ogawa E, Ishige M, Hirai H, Sasai H, Fujiki R, Shirota M, Funayama R, Yamamoto M, Ito T, Ohara O, Nakayama K, Aoki Y, Koshiba S, Fukao T, Kure S. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med*. 2018 Oct 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30451973.

##### 2. 学会発表

1)市野井那津子、坂本修、村山圭、呉繁夫 BH4  
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