

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

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

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 公俊

平成 29 (2017) 年 4 月

## 目 次

### [ ] 総括研究報告

研究代表者 中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 准教授

### [ ] 分担研究報告

#### 1. 成人期の診療体制についての研究

窪田 満

国立成育医療研究センター 総合診療部長

#### 2. ビオプテリン代謝異常症と小児神経伝達物質病に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究

新宅 治夫

大阪市立大学大学院医学研究科発達医学分野 教授

#### 3. アミノ酸代謝異常症および先天性葉酸吸収不全の発症頻度に関する調査研究

・診断の客観的指標や長期の療養を要する疾患についての検討(ホモシスチン尿症)

呉 繁夫

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授

#### 4. グルコーストランスポーター1欠損症に関する調査研究

・GLUT-1欠損症のガイドラインの修正と成人期以降の診療に関する研究

小国 弘量

東京女子医科大学小児科 教授

#### 5. シトルリン欠損症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

・肝細胞癌を併発した成人型シトルリン症の検討

大浦 敏博

東北大学小児科非常勤講師、仙台市立病院

6. 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
  - ・3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA ( HMG-CoA ) リアーゼ欠損症の成人期における症状についての文献学的検討高柳 正樹  
千葉県こども病院副病院長
7. 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  
大竹 明  
埼玉医科大学小児科・教授
8. スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する調査研究  
山口 清次  
島根大学医学部小児科 教授
9. 糖原病に関する調査研究
  - 1) 糖原病スペクトラムと脳型糖原病について
  - 2) 糖原病の病態を基礎とした分類試案について杉江 秀夫  
常葉大学保健医療学部 教授
10. 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
  - 1) 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案策定の総括
  - 2) 日本の先天性ケトン体代謝異常症に関する調査研究深尾 敏幸  
岐阜大学大学院医学系研究科 教授
11. 患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究  
奥山 虎之  
国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
12. 成人期の医療体制の整備に関する調査研究  
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

13. 成人期の医療体制の整備に関する調査研究

・凍結筋切片を用いた Pompe 病スクリーニング

西野 一三

(独) 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

14. 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

1) グルコーストランスポーター 1 欠損症の長期神経予後・成人期医療について

2) 先天性 GPI 欠損症の臨床像に関する調査研究

青天目 信

大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

15. 銅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

児玉 浩子

帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科 教授

16. リジン尿性タンパク不耐症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

高橋 勉

秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座 教授

[ ] 研究成果の刊行に関する一覧表

[ ] 研究構成員

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））  
総括研究報告書

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

研究代表者： 中村 公俊 熊本大学大学院生命科学研究部 准教授

研究要旨

平成 28 年度の研究では（ 1 ）新たな疾患のガイドラインの策定、（ 2 ）策定したガイドラインを用いた診断と治療の現状についての実態調査、（ 3 ）成人期の診療体制の整備に向けた研究、（ 4 ）先天代謝異常症患者登録システムの継続と利用、を行った。新たな疾患の診療ガイドラインは日本先天代謝異常学会と共同作業を行い作成した（日本先天代謝異常学会ガイドライン策定委員会深尾敏幸委員長）。これを策定するに当たっては、深尾敏幸班員が中心となり、日本先天代謝異常学会の多くの若手研究協力者と協力し、先天代謝異常症 4 疾患の診療ガイドラインを作成した。パブリックコメントの募集を行い、日本先天代謝異常学会理事会で承認予定である。新たなガイドラインは巻末に提示している。これまでに策定したガイドラインを用いた診断と治療の現状についての実態調査では、ビオプテリン代謝異常症、シトリン欠損症、高乳酸血症・ミトコンドリア異常症、脂質代謝異常症、尿素サイクル異常症について、診断と治療の現状について調査を行った。これによって難病対策での診断や治療の評価が期待できる。

成人期への移行問題では実態調査、患者登録制度、患者会支援を行った。さらに先天代謝異常症の患者登録システムである JaSMIn の発展への取り組みを継続し、116 名の新たな患者登録がなされた。これらの成果をさらに発展させ、ガイドラインの基づく患者の診療レベルの向上、新薬開発、そして生涯にわたる診療体制の整備に結び付けていきたい。

研究分担者

- 窪田 満 国立成育医療研究センター総合診療部 総合診療部長
- 新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野 教授
- 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授
- 小国弘量 東京女子医科大学小児科学 教授
- 大浦敏博 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 非常勤講師
- 高柳正樹 帝京平成大学地域医療学部看護学科 教授
- 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授
- 山口清次 島根大学医学部小児科 特任教授
- 杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授
- 深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児

病態学 教授

- 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
- 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
- 西野一三 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長
- 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 特任助教
- 児玉 浩子 平成帝京大学 教授
- 高橋 勉 秋田大学小児科 教授

研究協力者

- 濱崎孝史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 講師
- 徳原大介 大阪市立大学大学院医学研究科発

達小児医科学 講師

- 工藤聡志 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 実験助手
- 伊藤 康 東京女子医科大学・小児科 講師
- 高橋 悟 旭川医科大学医学部・小児科 講師
- 夏目 淳 名古屋大学医学部・小児科 准教授
- 柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科 副部長
- 下野九里子 大阪大学大学院医学系研究科小児科学/大阪大学大学院連合小児発達学 講師
- 和田陽一 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 大学院生
- 市野井那津子 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助手
- 小暮高之 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助教
- 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター病院長
- 岡野善行 兵庫県立医科大学遺伝学 非常勤講師
- 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 主任医長
- 山崎太郎 埼玉医科大学小児科 講師
- 原嶋宏子 埼玉医科大学小児科 助手
- 小村有紀 島根大学医学部小児科 助教
- 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- 山田健治 島根大学医学部小児科 医科医員
- 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 臨床教授
- 松林朋子 浜松医科大学小児科 助教
- 長嶋雅子 自治医科大学小児科 助教
- 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 准教授
- 大橋十也 東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部 教授
- 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
- 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授
- 下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野 教授
- 鈴木康之 岐阜大学医学部・医学教育開発研究センター 教授
- 但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所

マススクリーニング研究室

- 小林正久 東京慈恵会医科大学小児科 講師
- 折居建治 岐阜大学医学部新生児集中治療部 准教授
- 青山友佳 岐阜医療科学大学 保健科学部 臨床検査学科 助教
- 堀 友博 岐阜大学医学部付属病院小児科 医員
- 笹井英雄 岐阜大学医学部付属病院 医員
- 大塚博樹 岐阜大学医学部付属病院 医員
- 水落建輝 久留米大学医学部小児科学講座 助教
- 木田和宏 国立成育医療研究センター臨床検査部 上級フェロー
- 小須賀基道 国立成育医療研究センター臨床検査部 医長
- 徐 朱玟 国立成育医療研究センター臨床検査部 リサーチフェロー
- 中島英規 国立成育医療研究センター臨床検査部 研究員
- 二階堂麻莉 国立成育医療研究センター バイオバンク バイオリソース倫理室 臨床研究員
- 福士 勝 札幌イムノ・ダイアグノスティックラボラトリー 所長
- 鈴木 健 公益財団法人東京都予防医学協会 検査研究センター 参与
- 矢崎正英 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 准教授
- 藤田美鈴 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 助教
- 西川敦子 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
- 高山和子 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
- 小原 収 公益財団法人かずさDNA研究所ヒトゲノム研究部分子生物学分野 副所長
- 中岡博史 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門 助教
- 井ノ上逸朗 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門 教授
- 宇津野恵美 千葉大学附属病院遺伝子診療部臨床検査技師・認定遺伝カウンセラー
- 野村文夫 千葉大学附属病院遺伝子診療部 特任教授
- 富永康仁 大阪大学連合小児発達学研究科

助教

- 河谷純平 大阪大学連合小児発達学研究所大学院生
- 村上良子 大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野 准教授
- 木下タロウ 大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野 教授
- 野口篤子 秋田大学医学部附属病院小児科助教
- 遠藤文夫 熊本大学 名誉教授
- 三淵 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学寄附講座 特任教授
- 松本志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 講師
- 坂本理恵子 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 助教
- 百崎 謙 熊本大学医学部附属病院小児科診療助手
- 城戸 淳 熊本大学医学部附属病院小児科診療助手

#### A．研究目的

本研究班は希少疾患である先天代謝異常症の診療（診断および治療）をガイドラインとして標準化することを目的としている。ガイドラインを作成するとともに、標準化された診療ガイドラインを臨床研究、新薬治験研究に役立てることを目指している。同時に我が国から学会誌・冊子・ホームページ等での情報発信をおこなうことを目標に掲げている。

本研究班においては3年間の研究の目標として、追加の診療ガイドラインの策定

診療ガイドラインをもちいた疾患の診断と治療の現状についての調査研究を進める

成人期の診療体制の整備に向けた調査と方針の立案

を挙げた。

この研究班は疾患ごとに組織された研究班ではなく、先天代謝異常症という大きな疾患群と取り扱う統括的な班であり、上記の目的を達成するために、日本小児科学会・日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会との連携の上で研究を進め、最終的にはこれらの学会の承認を得た形の診療ガイドラインの策定を目指すものである。

これらの研究を遂行するにあたり、これまでの

平成24-25年度の研究「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究（H24-難治等（難）一般-071）」で策定してきた診断基準をあわせて総合的な診療基準作りを達成してきた。ここで対象とした疾患は、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、シトリン欠損症、尿素サイクル異常症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、HMG-CoAリアーゼ欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症、複合カルボキシラーゼ欠損症、β-ケトチオラーゼ欠損症、グルタル酸血症1型、グルタル酸尿症2型、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、三頭酵素欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、全身性カルニチン欠乏症（OCTN2 異常症）、カルニチン回路異常症、糖原病、瀬川病、セピアプテリン還元酵素（SR）欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症、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（PEPCK）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、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症、シスチン尿症、高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症）、非ケトーシス型高グリシン血症について既に診療ガイドラインを作成し、新たに、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群についてのガイドラインを策定した。

#### B．研究方法

ここで取り上げる疾患の中でフェニルケトン尿症などのアミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症の一部、メチルマロン酸血症などの有機酸血症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症などは全国の自治体の多くで新規に推進されている拡大新生児マススクリーニングの対象疾患になっている。

平成28年度の研究では

未達成の疾患のガイドラインの策定および学会での承認

策定したガイドラインを用いた診断と治療の現状についての実態調査

成人期の診療体制の整備

先天代謝異常症患者登録システムの継続と利用

について研究を行った。

ガイドラインの策定では班会議と日本先天代謝異常学会ガイドライン策定委員会が共同して作業を行った。

(倫理面への配慮)

各研究者は施設における倫理審査をそれぞれ受けている。各研究者が本研究に参加するに当たり、所属する施設における倫理審査状況及び利益相反の管理について、施設長から報告文書で受理している。

## C. 研究結果

### 研究班の総合的成果

(1) ガイドラインの策定について

対象とした疾患の中で、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、シトリン欠損症、尿素サイクル異常症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症、複合カルボキシラーゼ欠損症、β-ケトチオラーゼ欠損症、グルタル酸血症 1 型、グルタル酸尿症 2 型、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、三頭酵素欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、全身性カルニチン欠乏症(OCTN2 異常症)、カルニチン回路異常症、糖原病、瀬川病、セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症、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(PEPCK)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、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症、シスチン尿症、高メチオニン血症(メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)、非ケトーシス型高グリシン血症については既に診療ガイドラインを策定した。さらに、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群についてのガイドラインを策定した。

(2) 診療ガイドラインをもちいた疾患の診断と治療の現状についての調査研究

ビオプテリン代謝異常症、シトリン欠損症、高乳酸血症・ミトコンドリア異常症、脂質代謝異常症、尿素サイクル異常症について、診断と治療の現状について調査を行った。

(3) 移行期医療について

成人期に至った患者状況の調査結果を踏まえて、成人患者への診療体制提供の在り方、および生涯にわたる生活支援の在り方についての調査研究を開始した。

(4) 先天代謝異常症の患者登録システムである JaSMIn の発展への取り組みを継続し、116 名の新たな患者登録がなされた。

これらの成果から、本研究の特色として以下の 4 つがあげられる。

疾患ごとに成人期の診療体制の在り方に関する具体的な診療体制の供給に関する検討を進めてきた。これに基づいて小児期から成人までの幅広い年齢の患者を対象とした診断と治療に関する診療体制についてガイドラインにおいて言及した。さらに、診断についてはわが国で利用可能な診断項目を明らかにして、保険診療が可能かどうかも含めてガイドラインに記載した。そして、全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指した。

先天代謝異常症の専門領域の診療において、成人患者を含む問題点を明らかにし、その診療体制や社会的支援についての必要性や問題点を明らかにした。さらに、特殊ミルクや遺伝学的検査の供給体制など幅広い領域について提言を行った。

診断施設ごとの特徴や役割分担と連絡先を日本先天代謝異常学会と連携してそのホームページに掲載し、医師や患者・家族への情報提供に協力した。また、これまで作成し学会で承認を受けたガイドラインから早期診断と早期治療に必要な部分を学会ホームページに公開した。

これまでに策定した学会認定診療ガイドラインを普及させ、早期診断を実現するためのネットワークを確立することにより、全国的に統一された診療を提供することを目指した。

### 各分担研究者の個別研究の成果

窪田は小児医療から成人期医療への移行期における取り組みについて注目した。平成 27 年 9 月に国立成育医療研究センターのトランジション外来を開設し、主治医からの紹介で外来の待ち時間などを利用して介入を行った。トランジション外来は、移行期支援看護師、外来師長、総合診



療部医師、こころの診療部医師、メディカルソーシャルワーカーで構成した。平成 27 年 9 月～平成 29 年 2 月までの 1 年半で介入した症例は 100 名(男性 40 名、女性 60 名)で、彼らに対する看護師面談は 333 回であった。15 歳～19 歳が 31%と最も多かった。トランジション外来受診患者のうち医師の介入は 16 名で、医師による面談は 38 回であった。紹介元の診療科は 14 診療科にわたり、外科からの紹介が 22%と最も多かった。トランジション外来では、移行期支援看護師や、主治医ではない医師が介入することで、一定の効果を得ている。先天代謝異常症のトランジションにもその試みは生かすことができると指摘した。

新宅はピオプテリン代謝異常症で高フェニルアラニン血症を伴わないため新生児マススクリーニングで発見できない瀬川病とセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成した。同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインも作成した。この研究において、瀬川病患者 25 人、SR 欠損症 1 人、AADC 欠損症 3 人について調査した。瀬川病では臨床症状と生化学検査から偽診断例とされ遺伝子検査でダイレクトシーケンス法を用いて異常の見つからなかった症例の中から MLPA 法で大きな欠失が発見された。これらの症例ではダイレクトシーケンス法で異常が発見された症例よりも生化学的異常がより大きいという結果が得られた。同様に AADC 欠損症でも臨床的、生化学的異常がありながら遺伝子異常の見つからない症例を数例経験した。これらの症例については遺伝子解析で従来のダイレクトシーケンス法だけでなく MLPA 法を行い大きな欠失についても今後検索が必要であると考えられた。

呉はホモシスチン尿症(CBS 欠損症)の成人期の現状と問題点について検討した。まず、CBS 欠損症成人患者数の推定を試みた。サイスタダン R 使用実績(レクメド社提供資料)によると、CBS 欠損症として 26 名が投与されており、うち成人は 16 名であった。また、医学中央雑誌における「ホモシスチン尿症+成人」での検索で、1980-2016 の報告として 85 編をピックアップした。うち「解説」、「MTFHR 欠損症・MTFHR C667T 多型によるもの」、「施設名から重複と考えられるもの」を除い

たところ、27 編となった。さらに文献・抄録を確認できたものは 21 編(24 症例)であった。なお、検索外 4 編 4 症例(発表当時は成人ではなかった検索に載らなかったものの、現在成人になっているもの)を加え、25 編(28 例)を確認できた。本邦においては成人期の CBS 欠損症が 20 症例以上存在することが推察された。診断後においても循環系、神経系、栄養系でのトラブルが認められ、女性例では妊娠・出産が血栓症のリスク回避のため専門的な管理が必要となることを指摘した。

小国はグルコーストランスポーター 1 欠損症候群(GLUT-1DS)について現在のガイドラインでは網羅できないような軽症例の報告、乳児期早期診断の際の髄液/血清糖比の正常値の問題点について検討した。Paroxysmal exercised induced dystonia(PED)のみで発症する患者では髄液/血糖比は正常範囲と報告されている。欧米からの報告では新生児期から生後 6 カ月までの髄液/血糖比の正常値は生後 6 ヶ月以降より低く、現在のガイドラインによる髄液検査の疾患スクリーニングでは疑陽性例が増加することが懸念される。そのため、本邦においても今後生後 6 カ月未満の GLUT-1DS 児の症例集積、検討が必要であることを指摘した。また、成人期の診療においてケトン食(KD)療法の維持が重要な問題となる。本邦における KD 療法についてのアンケート調査でも 20 歳以上の患者(20 歳～34 歳)で KD を 10 年以上継続している患者が存在している。今後の成人期診療や治療に関して移行外来の設置や連携できる KD 専門栄養士、内科医とのネットワークをどのように作っていくかが今後の課題であると指摘した。

大浦は肝細胞癌を併発した 71 歳の成人型シトルリン症(CTLN2)を報告した。初回発作を乗り切った後、食事療法、薬物療法で症状再燃なく、経過良好であったが、経過フォロー中に肝腫瘍を指摘された。術後は再発や転移なく経過している。CTLN2 では原疾患の再燃以外にも膵炎・脂肪肝・肝腫瘍等の発症も念頭におき、フォローする必要がある。このことから、CTLN2 の臨床像は多彩であり、脳症以外にも膵炎・脂肪肝・肝癌の発症も念頭におき、フォローする必要がある。また原因不明の脳症・膵炎などの患者に本疾患が含まれている可能性があるが、診断にはアミノ酸分析や

遺伝子検査などの特殊検査が必要となるため、鑑別疾患に挙げることが肝要であると指摘した。

高柳は 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA (HMG-CoA) リアーゼ欠損症の成人期における問題点を検討した。

1 .カルニチン治療の中断は成人期に重篤な臓器障害をきたす可能性がある。

2 .乳幼児期、小児期に全く症状のない場合でも、成人期に急性発症する可能性がある。

3 .成人期における障害臓器は中枢神経や心臓などいくつか及び。

4 .成人期の急性発症で死亡する可能性がある。

5 .成人期発症症例でもカルニチン投与により症状、病態の改善が期待される

以上から本疾患は発症時のみならず、臨床的にたとえ安定していても、酵素異常は継続しており、疾病が「潜在」した状態であり、十分な経過観察、検査、食事療法を必要とすると考えられた。

大竹は高乳酸血症・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を行った。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こと。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) 異常症等であること、などを示した。さらに、ミトコンドリア病データベースを、後藤班、村山班と連携して、JaSMIn (先天代謝異常症患者登録システム) と共有し、ミトコンドリア病に特化した

MO Bank (Mitochondrial disease research Organization data Bank / 新生児・小児ミトコンドリア病臨床情報バンク) の登録を進めている。

山口は我が国における成人 VLCAD 欠損症患者に関する研究をおこなった。脂肪酸代謝異常症の中でも比較的頻度の高い VLCAD 欠損症患者成人例の臨床像を検討するために、過去 5 年間における成人 VLCAD 欠損症患者の報告例に自験例を加えた 8 例の臨床像を比較した。周産期発症例の報告が 3 例であった。全例が繰り返す横紋筋

融解や筋痛、心筋症を契機に診断されていた。骨格筋症状や心筋症に難渋する症例の治療や妊娠例の周産期管理における課題も明らかになった。また、マススクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討をおこなった。自治体からの情報提供を出発点とする現状の患者登録体制では、個人情報保護条例により協力が得られない自治体が増加しており、悉皆性という意味からも限界がある事が明らかになった。一方、患者コホートによって得られる質の高い情報は新生児マススクリーニングの質向上に資することを指摘した。

杉江は糖原病に関する調査研究を行った。糖原病は従来筋型、肝型が 2 大病型として扱われ、分類もそれに基づいてされていた。近年糖原病の症状、病態に多様性が認められるようになり、従来の疾患分類では疾患の理解が困難な場合もある、糖原病の臨床症状は病態に合わせたスペクトラムとして認識することが必要になってきた。疾患の分類として臨床上用いるには症状と関連した病態分類が理解しやすいことから新たな糖原病の分類試案を作成した。この分類では、糖原病を一次性の生化学異常によるものと、二次性の生化学異常によるものに大別し、一時性の中にこれまでの肝型、筋型に加えて心臓型、脳型、混合型などを加えたものを示した。

深尾は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を行った。

「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 4 疾患の診療ガイドラインを班で検討して作成した。また、ケトン体代謝異常症については、本研究班で研究対象としている 4 疾患のうち 1 疾患のみが指定難病となったが、成人期に医療が必要な HMG-CoA リアーゼ欠損症は指定難病とならなかった。成人期の問題について本研究班の対象疾患である HMG-CoA リアーゼ欠損症、ホモシスチン尿症、極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症について症例を提示し議論した。「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」班の主な研究分担

者とともに、多くの若手研究協力者と、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の作成で中心的な役割を果たした。

奥山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診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1,251名、疾患数は約50疾患であり、今年度に116名の新たな患者登録がなされた。総登録数1251名のうち、男性患者は696名（55.6%）、女性患者は554名（44.3%）、不明1名（0.1%）で男性患者がやや多い傾向がある。登録患者の平均年齢は20.0歳であり、20歳未満の患者が60.7%、20歳以上の患者が39.3%で、20歳以上の成人患者が全体の約4割となっていることは、成人期以降の先天代謝異常症医療への取り組みが重要であることを改めて示した。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を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ともに、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ことを指摘した。

羽田はゲノム解析手法の進歩により、エクソンあるいはゲノム全体のシーケンシングにより、疾患責任遺伝子を探索する、あるいは候補遺伝子が複数ある場合、まとめて解析することが一般的となってきた現状について調査した。解析コストの急激な低下により、ゲノム研究の手法を臨床診断に応用することが可能となり、クリニカルシーケンスと称されるようになった。一方、これにより対象患者においては解析前には想定しなかった遺伝子の異常が検出される（二次的所見）、対照集団からも疾患責任遺伝子多型が検出される（偶発的所見）可能性がある。本研究では解析手法の開発中に対照集団において偶発的所見が見つかった自験例を紹介し、今後の課題を検討したこれら

のことから、最新の網羅的解析を含めた、全国レベルの診断体制構築が求められていることが判明した。

西野は凍結筋切片を用いたPompe病スクリーニングを開始した。当初解析を行った201例中活性低下の可能性が指摘されたのは11例であった。このうち4例は検体不良による酵素活性低値であった。GAA遺伝子解析および凍結筋での酵素活性測定では、偽欠損アレルを2例がヘテロ接合型で、2例がホモ接合型で有していた。更に、ホモ接合型で偽欠損アレルを有していた例のうち1例は、乳児型の原因変異をもヘテロ接合型で有しており、その活性は酸性マルターゼ/中性マルターゼ活性比が、通常患者で見られる活性比ほどの低下ではないものの、0.25と著明な低下を示していた。以上の結果は、今回の201例の中にPompe病患者は存在しないもこと、すなわち、本邦ではPompe病が極めて稀であり、少なくとも高頻度に患者が見逃されているわけではないことを示している。また、また予てより指摘されているとおり、一定の頻度で偽欠損アレルを有する患者が存在する事、更には、病的変異の保因者が偽欠損アレルを有する場合には酵素活性がかなり低下する事が示された。

青天目はグルコーストランスポーター1欠損症(Glut-1DS)自験例の成人例と、国内の成人報告例を合わせて検討して、成人期における臨床像を明らかにした。小児期からGlut-1DS特有の症状を呈しながらも、成人期になって診断された症例では、空腹・運動・疲労といった誘発因子により、てんかん発作やジスキネジアなどが顕在化することに気づかれたことがきっかけとなっていた。これは、運動誘発性ジスキネジアの原因疾患として、Glut-1DSが知られていることが大きいと考えられる。子どもが診断されたことを契機に診断がつく家族例では、てんかんや軽度の知的障害などはあっても、明らかな誘発因子がなかったり、神経症状が全くなかったりすることもあり、臨床像がさらに広いことが判明した。

さらに、先天性GPI欠損症(inherited GPI deficiency: IGD)患者を診断して、臨床像を解析して全体像を明らかにすること、ビタミンB6を投与する前方視的試験を行って、ビタミンB6投与の有用性を実証することを目的に、大阪大学微

生物病研究所木下タロウ教授、村上良子准教授と協力して研究を行った。国内で診断された PIGO 異常 6 症例について、臨床的特徴を検討して報告した。フローサイトメトリーで診断した IGD 患者に対して、大阪大学医学部附属病院で、ビタミン B6 を投与する前方視的非対称非無作為化非盲検試験を開始したことを明らかにした。

児玉は Menkes 病および occipital horn 症候群の診療ガイドラインを作成するために、関連論文レビューおよび過去に発表されている両疾患の診療指針の検証を行い、診療ガイドラインを作成した。Menkes 病は神経症状が発症する前の生後 2 か月以内に診断し治療を開始すれば、予後は良好になる。新生児期および 1 か月健診で本症を疑い、精査することが早期診断に繋がる。本ガイドラインが広く一般小児科医に周知され、患児が早期に診断され治療を開始されることが期待される。さらに、新生児マススクリーニングで Menkes 病がスクリーニングされる方法の開発が切望されることを指摘した。

高橋はリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内での診療ガイドラインを作成した。その検討の中で、この 10 年ほどの経過からは徐々に成人症例が増えていることがうかがえた。これは早期診断によって予後が改善していることに加え、疾患の認知度や診断方法の広まりによって、成人期の診断例が増えていることも関連していると考えられた。今後、成人症例が増えていくことを踏まえ、晩期合併症にも留意が必要であり、また継続調査による国内症例の蓄積が必須であることを指摘した。

#### D . 考察

平成 24-25 年度に実施された厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業「新しい新生児代謝スクリーニングの時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成及び新たな薬剤開発に向けた調査研究において、主な先天代謝異常症の診断基準案が作成された。また H26 -27 年度の研究においては先天代謝異常症に対する診療ガイドラインも作成された。H28 年度の研究班においては、これら

の研究成果の上に立って、さらに関係する学会との共同作業によるガイドラインの作成と、当該学会の承認を得ることのできるガイドラインの策定を進めた。

ガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀である一方で、疾患数が極めて多い。したがって、エビデンスレベルの高い情報はほとんどない。また、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。したがって、コンセンサスを共有すべき専門家数が少ない。

このような背景があって、海外における先天代謝異常症のガイドライン作成も、つい最近になって進展を見せている状況である。たとえば、欧州では 2012 年に尿素サイクル異常症の診断治療基準が、初めて関連する学会の手によって作成された。その診断治療基準において推奨されている内容は専門家のコンセンサスから構成されている部分が多い。これは米国でもほぼ同じ状況である。例えばフェニルケトン尿症は欧米では頻度が高く、患者も多く、多くのデータが積み重ねられている。しかし高いレベルのエビデンスに基づいた治療基準は達成されていない。

代表的な疾患ですらこのような状況なので、さらに希少な疾患の診療においてはその特殊な背景を考え、いかに医学的に妥当性のあるガイドラインを作成するかという基本的な問題がある。

#### E . 結論

先天代謝異常症の疾患数は多いが、これらの多数の疾患の中から、既に作成されたアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸カルニチン代謝異常症、ケトン体代謝異常症、尿素サイクル異常症、GLUT1 欠損症、ピオプテリン代謝障害、糖原病瀬川病、セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症、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 (PEPCK) 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、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症、シスチン尿症、高メチオニン血症 (メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)、非ケトーシス型高グリシン血症のガイドラインに加えて、リジン尿性蛋白不耐

症、先天性葉酸吸収不全メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群についてのガイドラインを策定した。これについては日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会との共同で策定作業を進めた。同学会の委員会承認の後、パブリックコメントの募集を行い、日本先天代謝異常学会の理事会において承認予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 五十嵐信吾, 荒木妙子, 荒木忠晴, 杉原志朗, 高橋健郎, 樺澤直樹, 津久井智, 宮内紀代美, 丸山健一, 窪田 満 : 群馬県におけるタンデムマス・スクリーニングの実施状況と今後の課題. 予防医学ジャーナル 489: 72-76 【責任著者】
- 2) Hagiwara S, Kubota M, Nambu R, Kagimoto S: Screening of Carnitine and biotin deficiencies by tandem mass spectrometry. *Pediatr Int*, 2016 Sep 8.[accepted] 【責任著者】
- 3) 中澤枝里子, 菊池信行, 小林弘典, 長谷川有紀, 窪田 満, 山口清次: 新生児マススクリーニングを契機に診断された全身性カルニチン欠乏症の母体例. 日本マススクリーニング学会誌 26 : 73-77, 2016
- 4) Fuwa K, Kubota M, Kanno M, Miyabayashi H, Kawabata K, Kanno K, Shimizu M: Mitochondrial Disease as a Cause of Neonatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Case Reports in Pediatrics*, 2016, Article ID 3932646, 5 pages 【責任著者】
- 5) 窪田 満 : 有機酸・脂肪酸代謝異常症. 小児内科, 48(10): 1420-1422, 2016
- 6) 窪田 満 : アセトン血性嘔吐症. 小児内科, 48(11): 1832-1835, 2016
- 7) Purevsuren J, Bolormaa B, Narantsetseg C, Batsolongo R, Enkhchimeg O, Bayalag M, Hasegawa Y, Shintaku H, Yamaguchi S: The first Mongolian cases of phenylketonuria in selective screening of inborn errors of metabolism. *MGMR* 9: 71-74, 2016.
- 8) 桑原こずえ, 城賀本敏宏, 福田光成, 宮本真知子, 石田也寸志, 石井榮一, 新宅治夫 : ヘテロ接合性変異を認めた Tyrosine hydroxylase 欠損症 ドーパ反応性ジストニアの一女兒例 脳と発達 48 : S354. 2016.
- 9) Katata Y, Uematsu M, Sato H, Suzuki S, Nakayama T, Kubota Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Saitsu H, Kure S. Novel missense mutation in CLN8 in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: The first report of a CLN8 mutation in Japan. *Brain Dev.* 38:341-345, 2016
- 10) Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Saitoh S. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. *J Pediatr.* 171:171-177, 2016
- 11) 坂本修, 市野井那津子, 呉繁夫 新生児マススクリーニング C3 , C3/C2 陽性を契機に発見されたプロピオン酸血症 - PCCA 変異例と PCCB p.Y435C 変異例との比較 日本マススクリーニング学会誌 26:59-64, 2016
- 12) 吉田美智子, 三上仁, 池田秀之, 梅木郁美, 西野美奈子, 星能元, 島岡理, 市野井那津子, 菊池敦生, 呉繁夫 新生児マススクリーニングでのシトルリン/セリン比が早期診断の契機となったシトルリン欠損症 岩手県立病院医学会雑誌 56:55-59, 2016
- 13) Hirano Y, Oguni H, Nagata S. Refractory and severe status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Brain Dev.* 2016;38:746-9.
- 14) Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.
- 15) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, et al. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.*

- 2016;38:449-60.
- 16) 中務秀嗣, 伊藤康, 竹下暁子, 平澤恭子, 高橋悟, 小国弘量, 永田智. SLC2A1 遺伝子変異をもつ母親から出生した GLUT-1 欠損症の姉妹に対する早期診断. 脳と発達 2016 ; 48 : S352 .
  - 17) 衛藤薫, 伊藤康, 石垣景子, 舟塚真, 小国弘量, 大澤眞木子, 永田智. 当科における代謝性神経疾患の診断と転帰について. 脳と発達 2016 ; 48 : S353 .
  - 18) 大谷 ゆい, 小国 弘量, 西川 愛子, 衛藤薫, 伊藤進, 舟塚真, 平澤恭子, 永田 智. Angelman 症候群のてんかん発作治療薬の後方視的検討. 脳と発達 2016;48:S274.
  - 19) 西川愛子, 小国弘量, 大谷ゆい, 伊藤進, 舟塚真, 永田智. Atypical benign partial epilepsy of childhood あるいは関連てんかんに対する特殊治療. 脳と発達 2016 ; 48 : S375
  - 20) 小国弘量. West 症候群に対するピガバトリン治療. 脳と発達 2016;48:S209.
  - 21) Oguni H, Ito Y. Neurological manifestations of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1 DS). J2nd Asia Pacific course: Pediatric neurometabolic and movement disorders, Taipei 10 June 2016.
  - 22) 大谷 ゆい, 伊藤 進, 小国 弘量, 西川愛子, 衛藤薫, 竹下暁子, 伊藤康, 平澤恭子, 永田智. 乳児一過性発作性ジストニアとてんかん発作の鑑別. てんかん研究 2016;34:S306.
  - 23) 平野嘉子, 小国 弘量, 丸山博. 経過中に徐波睡眠期持続性棘徐波複合を呈した Panayiotopoulos 症候群の 2 例. てんかん研究 2016 ; 34 : S459.
  - 24) 大浦敏博, 坂本 修, 岡野善行. シトリン欠損症. 小児科診療 第 79 巻 6 号 805-811 頁, 2016 年
  - 25) Djouadi F, Habarou F, Le Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, de 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. Journal of Inherited Metabolic Disease 39(1): 47-58, 2016
  - 26) Bo R, Hasegawa Y, Yamada K, 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
  - 27) 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 & Development 38(3): 293-301, 2016
  - 28) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. Brain & Development 39(1): 48-57, 2017
  - 29) Yamamoto F, Nakamagoe K, Yamada K, Ishii A, Furuta J, Yamaguchi S: A case of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations. Journal of the Neurological Sciences 368(15): 165-167, 2016
  - 30) 宮内 彰彦, 杉江 秀夫: 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 5 版 神経疾患 遺伝性運動感覚性ニューロパチー. 小児内科 48 巻増刊:441-444, 2016
  - 31) 杉江 秀夫, 杉江 陽子: 代謝性ミオパチーの治療、現状と未来 筋型糖原病の治療戦略病態からみた治療の進歩. 医学のあゆみ 259 ( 1 ):133-139, 2016
  - 32) 杉江 秀夫: 肝胆膵の指定難病を整理する. 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病肝型糖原

- 病(肝型グリコーゲン代謝異常症) . 肝・胆・膵 72 ( 4 ) : 699-705、2016
- 33) Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y: Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep.* 18;9:98-105, 2016
  - 34) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.:New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.* 39(1):2-9, 2017
  - 35) Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Kamiya T, Tanimoto Y, Kikuchi A, Kure S, Numakura C, Hayasaka K, Fukao T: Effectiveness of Medium-Chain Triglyceride Oil Therapy in Two Japanese Citrin-Deficient Siblings: Evaluation Using Oral Glucose Tolerance Tests. *Tohoku J Exp Med* 240:323-328, 2016.
  - 36) Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, Ohnishi H, Konstantopoulou V, Sass JO, Fukao T. Exon 10 skipping in ACAT1 caused by a novel mutation (c.949G>A) located at an exonic splice enhancer site, *Mol Med Rep* 14:4906-4910, 2016
  - 37) Erdol S, Türe M, Yakut T, Saglam H, Sasai H, Abdelkreem E, Ohtsuka H, Fukao T : A Turkish patient with Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency mimicking diabetic ketoacidosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016 DOI: 10.1177/2326409816651281
  - 38) Akagawa S, Fukao T, Akagawa Y, Sasai H, Kohdera U, Kino M, Shigematsu Y, Aoyama Y, Kaneko K: Japanese male siblings with 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without neurological regression. *JIMD reports* in press. DOI: 10.1007/8904\_2016\_570
  - 39) Abdelkreem E, Akella R, Dave U, Sane S, Osuka H, Sasai H, Aoyama Y, Nakama M, Ohnishi H, Mahmoud S, Abd El Aal M, Fukao T: Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency. *JIMD reports*, in press DOI 10.1007/8904\_2016\_26
  - 40) Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R, Hasegawa Y, Can NT, Bui TP, Le HT, Tran MT, Nguyen HT, Trinh HT, Aoyama Y, Sasai H, Yamaguchi S, Fukao T, Vu DC: Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherited Metab Dis* 2017 in press. doi: 10.1007/s10545-017-0026-6
  - 41) Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med.* 2016;55(18):2723-5.
  - 42) Mashima R, Sakai E, Kosuga M, Okuyama T. Levels of enzyme activities in six lysosomal storage diseases in Japanese neonates determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2016, 9:6-11.
  - 43) Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T.. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep.* 2016, 7:16-19.
  - 44) Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T.. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by

- liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* (2016) 7:87-91.
- 45) Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo J-H, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized 16 novel mutations in the IDS gene: genetic, pathological and structural studies of iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2016, 118: 190-197.
- 46) Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, Nishino I, Murata M: Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Muscle Nerve*. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/mus.25369. PMID: 27500519
- 47) Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsunashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N: Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 99(4): 950-961, Oct, 2016 doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005. PMID: 27666374
- 48) Preethish-Kumar V, Pogoryelova O, Polavarapu K, Gayathri N, Seená V, Hudson J, Nishino I, Prasad C, Lochmuller H, Nalini A: Beevor's sign: a potential clinical marker for GNE myopathy. *Eur J Neurol.* 23(8): e46-8, Aug, 2016 doi: 10.1111/ene.13041. PMID: 27431025
- 49) 青天目信 . てんかん食の調整と副作用. *Epilepsy* 2016;10(2):111-112.
- 50) Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Tominaga K, Nabatame S, et al. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Human mutation* 2017
- 51) 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. doi: 10.1111/ped.12946.
- 52) Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Clinical manifestations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan *J Hum Genet.* 61, 613-616 (2016)
- 53) 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. *Hepatol Res.* (2016) Mar 23. doi: 10.1111/hepr.12711.
- 54) 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* 58:946-949 (2016)
- 55) Sakamoto R, Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant. *Pediatric Transplantation* (in press)
- 56) Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* (2016) Sep 10. doi: 10.1111/ped.13163
- 57) Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K.



- Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. Hemodialysis International (in press)
- 58) Kido J, Mitsubuchi H, Ito F, Yoshida T, Matsumoto S, Sakamoto R, Endo F and Nakamura K. Advanced endometrial cancer in phenylketonuria. Medical Science Case Reports (in press)
- 59) Chinen Y, Nakamura S, Yoshida T, Maruyama H, Nakamura K A new mutation in newborn screening for Fabry disease evaluated by plasma globotriaosylsphingosine levels. Human Genome Variation (in press)
- 60) Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K\* Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. World J Hepatol. 9:343-348 (2017)
- 61) Kishnani P, Hwu WL, Atherton A, Bodamer Olaf, Burton B, Day-Salvatore D, Giugliani R, Jones S, Kronn David, Nakamura K, Okuyama T, Scott C, Swoboda K Newborn Screening, Diagnosis, and Treatment for Pompe Disease Guidance Supplement. Pediatrics (in press)
- 62) Sakamoto R, Matsumoto S, Shimazu T, Yoshida S, Kuraoka S, Mitsubuchi H and Nakamura K\* A case of A case of treated Gaucher disease with progressive neurological damage. Medical Science Case Reports (in press)
- 63) Kido J, Yoshida T, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K. Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. Human Genome Variation (in press)
- 64) Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K. Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high risk patients with urea cycle disorders. Pediatric Transplantation (in press)
2. 学会発表
- 1) 窪田 満:小児総合診療の3つの柱～skilled, academic, translational～. 京都小児科医会専攻医・研修医合同講演会, 京都, 2016.4.23
  - 2) 窪田 満 : トランスファー困難例へのアプローチ. 第119回日本小児科学会学術集会 (札幌) シンポジウム2016.5.13
  - 3) 窪田 満 : 代謝救急. 第30回日本小児救急医学会学術集会 (仙台) 教育講演2016.7.1
  - 4) 窪田 満 : 小児期から成人期への移行 (トランジション) を考えるにあたって. 第52回日本小児循環器学会学術集会 (東京) 市民公開講座2016.7.8
  - 5) 窪田 満 : 先天代謝異常症を持つ成人患者さんに対するトランジション医療の課題. 第58回日本先天代謝異常学会 (東京) シンポジウム2016.10.28
  - 6) 窪田 満 : 国立成育医療研究センターにおけるトランジション外来. 第32回日本小児外科学会秋季シンポジウム (埼玉) 2016.10.29
  - 7) 窪田 満 : 小児領域での保護者対策、主治医対策 Q&A、トランジション医療と薬剤師. 第220回 薬剤師スキルアップ研究会 (東京) 2016.11.13
  - 8) 窪田 満 : 先天代謝異常症のトランジション. 北海道先天代謝異常症研究会 特別講演会 (札幌) 2016.11.14
  - 9) 窪田 満、田中恭子、江崎陽子、中村沙織、渡邊佐恵美、木暮紀子、横谷 進 : トランジション医療の現状と課題. 第16回世田谷区医師会医学会 (東京) 2016.12.3
  - 10) 窪田 満 : 移行期医療 (トランジション医療). 日本小児栄養消化器肝臓学会第9回卒業後教育セミナー (横浜) 2017.1.14
  - 11) Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T, Hamazaki T : Analysis of GTP cyclohydrolase i gene (GCH1) by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for diagnosis of Segawa disease. The 10th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) 2016, (Lisbon) March.17-20, 2016.

- 12) Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T, Hamazaki T : Effectiveness of pteridines analysis for diagnosis of Segawa disease. The 15th Asian and Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2016), (Kuala Lumpur) Aug.18-21, 2016.
- 13) Shintaku H, Oura T: Tetrahydrobiopterin (BH4) was safe and effective in patients less than 4 years old with BH4-responsive PKU in Japan and the dosage should be increased. The SSIEM Annual Symposium 2015 (Lyon), Sep 1-4, 2015.
- 14) Shintaku H, et al: Effectiveness of MLPA method in genetic diagnosis of Segawa disease. Excellence in Pediatrics (PiE) 2015 (London) Dec. 10-12, 2015.
- 15) Shintaku H: Diagnosis and Treatment of Tetrahydrobiopterin (BH4) Deficiency. The 1st. Asian Pediatric Inborn Error of Metabolism (APIEM) Seminar (Tokyo) 2014, January 9-11, 2014.
- 16) Shintaku H: Longterm treatment of tetrahydro- biopterin (BH4) and neurotransmitter precursors in patients with BH4 deficiency in japan. International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur) Nov. 6-8, 2014.
- 17) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫 代償期に診断されたシトリン欠損症18例における診断契機の特徴 第119回日本小児科学会学術集会（札幌、2016年5月13-15日）
- 18) 市野井那津子、坂本修、小林正和、中村尚子、黒田宙、呉繁夫 妊娠中に高アンモニア血症を呈し尿素サイクル異常症が疑われる1例 第58回日本先天代謝異常学会総会(東京、2016年10月27-29日)
- 19) 大浦敏博 . アンパンが嫌いなものには訳がある！我が国で発見された、特異な食癖をもつ遺伝性疾患～シトリン欠損症～ .日本先天異常学会教育講演 2016年7月31日 姫路
- 20) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Shibata N, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Taketani T, Chi DV, Thu NN: Diversity of disease distribution and genetic background of inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asian countries. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April 2016
- 21) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects: A causative muscular disease detectable by mass spectrometric procedure (GC/MS and MS/MS). 15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016. Hsinchu, Taipei, May 2016
- 22) Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: The effect of riboflavin is limited in Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016. Roma, Italy, September 2016
- 23) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Furui M, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Nishino I: Clinical and genetic aspects of 50 Japanese cases of VLCAD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016. Roma, Italy, September 2016
- 24) 山口清次: ミトコンドリア 酸化異常症の診断・治療の進歩と臨床的意義. 第104回東海臨床遺伝・代謝懇話会. 名古屋, 2016年2月
- 25) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 坊亮輔, 竹谷健, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対するコンサルテーションセンターの利用状況. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
- 26) 山口清次, 長谷川有紀, 古居みどり, 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 竹谷健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人極長鎖アシル-CoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症50例の臨床遺伝的検討. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
- 27) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断治療の進歩. 第98回山陰小児科学会. 米子, 2016年9月
- 28) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: 「GC/MS を用いた尿中有機酸分析による日本人HMG-CoA 合成酵素欠損症例の診断.

- 第41回日本医用マススペクトル学会年会.  
名古屋, 2016年9月
- 29) 長谷川有紀, 坊亮輔, 小林弘典, 山田健治,  
中島葉子, 伊藤哲哉, 李知子, 笹井英雄, 深  
尾敏幸, 山口清次: 日本人HMG-CoA合成酵  
素(HMCS2)欠損症例の診断. 第58回日本先  
天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
- 30) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀,  
山口清次, 竹谷健, 深尾敏幸: 脂肪酸代謝異  
常症患者に対するカルニチン投与の実態に  
関する横断的調査. 第58回日本先天代謝異  
常学会. 東京, 2016年10月
- 31) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀,  
山口清次, 竹谷健: R1トレーサー法による  
酸化能評価とin vitro probe アッセイの比  
較: ベザフィブラートの反応性について. 第  
58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年  
10月
- 32) 山口清次, 長谷川有紀, 後藤雄一, 坂井千香,  
若松延昭, 長友太郎, 大竹明, 村山圭, 岸和  
子, 竹谷健: 尿中有機酸分析によるECHS1  
異常症の簡便な代謝スクリーニング: Leigh  
脳症の病因検索に向けて. 第58回日本先天  
代謝異常学会. 東京, 2016年10月
- 33) 小林弘典, 森山あい, 束本和紀, 和田啓介,  
虫本雄一, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄,  
深尾敏幸, 山口清次, 竹谷 健: ケトン性低  
血糖症を発症した男児の中に糖原病 型  
(PHKA2遺伝子変異)が潜んでいる. 第106  
回日本小児科学会島根地方会. 出雲, 2016年  
12月
- 34) Yamaghuchi S: Plenary Diversity in  
disease distribution of Targets in the TMS  
Screening in ASIA and prenatal diagnosis  
for severe cases. ISIEM 2017  
(International Conference of the Indian  
Society of Inborn Errors of Metabolism).  
Chennai, India, February 2017
- 35) 小貫 孝則, 田屋 光将, 佐藤 大祐, 川島 英  
志, 松井 亨, 阿部 裕樹, 上原 由美子, 渡辺  
徹, 阿部 時也, 佐藤 誠一, 杉江 秀夫, 福田  
冬季子: 「肝機能障害、腹部膨満を主訴に診  
断に至った糖原病 IX 型の 1 例」第 119 回日  
本小児科学会学術集会、2016 年 5 月 札幌
- 36) Fukao T: Disorders of Ketone Body  
Synthesis The International Network for  
Fatty Acid Oxidation Research and  
Management (INFORM), 2016, May 9-11,  
Boston
- 37) Toshiyuki Fukao: Newborn screening in  
Japan: past, present, and future (luncheon  
Seminar). The 13 th Conference of Asian  
Society for Mitochondrial Research and  
Medicine, October 30-November 1, 2016  
Tokyo
- 38) Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E,  
Kawamoto N, Kawamoto M, Ohnishi H,  
Numakura C, Hayasaka K, Fukao T: Oral  
glucose tolerance tests in two Japanese  
citrin-deficient siblings before and after  
MCT-oil supplementation. Annual  
symposium of the society for the study of  
inborn errors of metabolism, September  
6-9, Rome(Italy) 2016
- 39) Sasai H, Otsuka H, Fujiki R, Ohara O,  
Nakajima Y, Ito T, Kobayashi M, Tajima G,  
Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K,  
Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y,  
Fukao T: Japan-wide gene panel study for  
target metabolic diseases in newborn mass  
screening using tandem mass spectrometry.  
Annual symposium of the society for the  
study of inborn errors of metabolism,  
September 6-9, Rome(Italy) 2016
- 40) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H,  
Abdelkreem E, Nakama M, Ohnishi H,  
Turner L, Sweetman L: An IVS9-9T>A  
substitution identified in beta-ketothiolase  
deficient patients results in exon 10  
skipping in most transcripts of ACAT1  
gene. Annual symposium of the society for  
the study of inborn errors of metabolism,  
September 6-9, Rome(Italy) 2016
- 41) 深尾敏幸: マスクリーニング対象疾患の  
診療ネットワーク体制: 分野別シンポジウム  
先天代謝異常症の早期診断□治療に向けた  
診療ネットワーク .日本小児科学会学術集会  
(第119回) (2016年5月13日-15日 札幌)
- 42) 深尾敏幸: 治療法向上を目的としたマス  
スクリーニング対象疾患の遺伝型評価: 分野別

- シンポジウム 今後検討すべき新生児マススクリーニング対象疾患. 日本小児科学会学術集会 (第119回) (2016年5月13日-15日 札幌)
- 43) 深尾敏幸: 先天代謝異常症: シンポジウム 難病治療法の原況と未来 第4回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2016年11月28日-19日 名古屋
- 44) 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 中島葉子, 伊藤哲哉, 李 知子, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次: 日本人HMG - CoA 合成酵素 (HMCS2) 欠損症例の診断 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 45) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健, 深尾敏幸: 脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態に関する横断的調査 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 46) Elsayed Abdelkreem, Radha Rama Devi Akella, Usha Dave, Sudhir Sana, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, YukaAoyama, Mina Nakama, Hidenori Ohnishi, Shaimaa Mahmoud, Mohames Abd El Aal, Toshiyuki Fukao : Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 47) 大塚博樹, 木村 豪, 仲間美奈, Elsayed Abdelkreem, 青山友佳, 笹井英雄, 大西秀典, 大沢匡毅, 深尾敏幸3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素Bdh1 Koマウスの作成とその病態解析 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 48) 福田冬季子, 大竹 明, 荻原康子, 中富明子, 濱田悠介, 熊田知浩, 藤井達哉, 酒井規夫, 深尾敏幸, 杉江秀夫: 糖原病III型の心筋および骨格筋症状に対する治療法の検討 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 49) 笹井英雄, 大塚博樹, 志村 優, 小林弘典, 坂本 修, 但馬 剛, 沼倉周彦, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸: ケトン性低血糖症におけるPHKA2 G991A の意義1 ~ Overview ~ 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 50) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬 剛, 坂本 修, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦における新生児タンデム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解析 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 51) 但馬 剛, 香川礼子, 前田康博, 深尾敏幸: プロピオン酸血症例の全国調査: 発症後診断例とマススクリーニング発見例の比較検討 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 52) 近藤 應, 河野芳功, 村上博昭, 柘植智史, 三浦良介, 寺澤大祐, 山本 裕, 長澤宏幸, 深尾敏幸: 横紋筋融解症をきたした新生児メチルマロン酸血症の一例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 53) 張 春花, 舒 劍波, ダーヴィ ウシャ, 深尾敏幸: 尿中2メチル3ヒドロキシ酪酸高排泄2症例の化学診断 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 54) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内 真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 吉長正博: 遅発型VLCAD 欠損症の有症状の成人兄弟例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 55) 志村 優, 前田朋子, 税所純也, 鈴木慎二, 西亦繁雄, 笹井英雄, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸, 河島尚志: ケトン性低血糖症におけるPHKA2 G991A の意義2 ~ 新生児期より繰り返すケトン性低血糖症の2 男児例 ~ 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 56) 森山あいさ, 小林弘典, 東本和紀, 和田啓介, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷 健: ケトン性低血糖症におけるPHKA2 G991A の意義3-PKHA2 にG991A 変異を認めたケトン性低血糖症の2 男児例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 57) 高野智圭, 小川えりか, 石毛美夏, 渡辺和宏, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 笹井英雄, 瀧上達夫, 高橋昌里: 新生児マススクリーニングを契機に発見された全身性カルニチン欠乏症保因者の母子例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

- 58) 小林正久, 深尾敏幸, 笹井英雄, 石毛信之, 大橋十也, 井田博幸: C5-OH 高値が持続する超低出生体重児の一例 - タンデムマス・スクリーニング陽性例での遺伝子解析の有用性 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 59) 徐じゅひょん, 井上永介, 小須賀基通, 濱崎考史, 新宅治夫, 奥山虎之. 酵素製剤の静脈内投与を行っている重症型ムコ多糖症II型患者の発達年齢の推移. 第58回先天代謝異常学会. 東京, 2016.10.27~29
- 60) 二階堂麻莉, 徐じゅひょん, 奥山虎之, 大竹明. 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の現状: 登録から研究への活用, 患者家族への還元に向けた体制の構築. 第58回先天代謝異常学会. 東京, 2016.10.27~29
- 61) Shin Nabatame, Akito Watanabe, Kanako Kishimoto, Junpei Tanigawa, Yoshiko Iwatani, Kouji Tominaga, Kuriko Shimono, Keiichi Ozono. Prognostic factor of seizures in glucose transporter 1 deficiency syndrome第58回日本小児神経学会: 16.6.4, 東京
- 62) 富永康仁, 岸本加奈子, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 青天目信, 下野九理子, 村上良子, 木下タロウ, 永井利三郎, 大園恵一. West症候群を合併した先天性GPI欠損症の男児例に対するピリドキシン療法の効果. 第59回日本小児神経学会近畿地方会: 2016.3.12, 大阪
- 63) 谷河 純平, 村上 良子, 富永 康仁, 青天目信, 見松 はるか, 城所 博之, 早川 昌弘, 水野 誠司, 若松 延昭, 岡本 伸彦, 夏目 淳, 木下 タロウ, 大園 恵一. 先天性GPI欠損症(PIGO遺伝子異常)における臨床症状の検討. 第58回日本小児神経学会学術集会: 2016.6.3-5, 東京
- 64) 野口篤子, 中畑 徹, 森 礼佳, 中村多一郎, 小出信雄, 坂本 修, 呉 繁夫, 高橋 勉 (2015) 新生児期より遷延性黄疸と貧血を呈したリジン尿性蛋白不耐症の一例. 第57回日本先天代謝異常学会総会

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

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

分担研究課題

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

研究代表者 中村 公俊（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 准教授）

成人期の診療体制についての研究

分担研究者 窪田 満（国立成育医療研究センター 総合診療部長）

研究要旨

小児医療の進歩により多くの命が救われた一方で、慢性疾患を持ちつつ成人する患者さんが増えてきている。国立成育医療研究センターでは平成 27 年 7 月に移行期委員会を設置し、同年 9 月にトランジション外来を開設した。トランジション外来は当院受診中の全患者（産科を除く）を対象とし、平成 27 年 9 月～平成 29 年 2 月までの 1 年半で 100 名（男性 40 名、女性 60 名）の患者が受診した。紹介元の診療科は 14 診療科にわたった。また、慢性疾患をもつ子どもの health literacy 獲得の機会を作ることとを目的とし、サマーフェスティバル 2016『僕たち、私たちの未来計画』を開催した。先天代謝異常症は、小児科と成人診療科の併診が望ましいと考えられているが、成人診療科への転科は求めずとも、health literacy の獲得のための支援は 10 歳から始めるべきであり、先天代謝異常症にこだわらない介入も含め、まずは基本的に大人になりゆくことをサポートすることが必要である。

A．研究目的

小児医療の進歩により多くの命が救われた一方で、慢性疾患を持ちつつ成人する患者さんが増えてきている。それは先天代謝異常症に関しても同様である。移行期＝トランジションとは小児医療から成人医療へと移り変わりが行われる段階のことを指し、そこでなされる医療を移行期医療＝トランジション医療と呼ぶ。転科＝トランスファーはあくまでもその中のイベントの一つである。この問題を解決するために、国立成育医療研究センターでは平成 27 年 7 月に移行期委員会を設置し、同年 9 月にトランジション外来を開設した。

B．研究方法

トランジション外来は当院受診中の全患者（産科を除く）を対象とし、主治医からの紹介で、外来の待ち時間などを利用して介入を行った。トランジション外来は、移行期支援看護師、外来師長、

総合診療部医師、こころの診療部医師、メディカルソーシャルワーカーで構成した。平成 27 年 9 月～平成 29 年 2 月までの 1 年半で介入した症例を解析した。また、慢性疾患をもつ子どもの health literacy 獲得の機会を作ること、正しい知識を提供し、スムーズな自立を支える機会を作ることとを目的とし、サマーフェスティバル 2016『僕たち、私たちの未来計画』を開催した。さらに、地域の成人医療機関と話し合いを行った。

C．研究結果

トランジション外来に紹介された患者は 100 名（男性 40 名、女性 60 名）で、彼らに対する看護師面談は 333 回であった。15 歳～19 歳が 31%と最も多かった。トランジション外来受診患者のうち医師の介入は 16 名で、医師による面談は 38 回であった。紹介元の診療科は 14 診療科にわたり、外科からの紹介が 22%と最も多かった。

多職種カンファレンスが毎月1回行われた。

移行困難症例はトランジション外来受診患者100名のうち21名で、その理由としては患者本人の問題(重症な疾患や障害であること、小児科への依存が強いこと、心理発達面での問題等)、家族の問題(患者への過度な干渉、小児科への依存等)、成人施設の受け入れ困難の3つが挙げられたが、最も多いのはその3つがすべて重複している症例で、10名がそれに該当した。

地域の成人医療機関に対しては、医療連携室と協働し、400床の総合病院、800床の大病院、そして地元の医師会とそれぞれ話し合いを持った。

以上の活動を通じ、トランジション外来受診患者100名のうち、成人施設への完全移行できた患者は14名、部分移行できた患者が10名、病院検討中の患者が20名であった。面談をしていく中で、家族が介入中止を希望された症例は2例のみであった。

サマーフェスティバル2016には、慢性疾患で通院中の患者12名、家族10名が参加し、患者と家族向けレクチャー(栄養師・薬剤師・メディカルソーシャルワーカー・医師からの講義)を受け、食事、薬の管理方法、医療保険のしくみ、心と身体のコントロールなどを学んだ。親子別々のワークショップも行い、患者とは自ら主体的に主治医と話をすることを共に考え、家族には自立をはぐくむための関わり方や、トランジションについての講演を行った。アンケート結果では、会の意義に関して子ども9割、親10割が“意義がある”と回答した。

#### D. 考察

##### 1) 国立成育医療研究センターの考え方

トランジション外来は、「大人になりゆくことをサポートする外来」と位置づけ、自分の病気や治療のことを理解して、自分でできるようにすること、即ち、health literacyを獲得することを最大の目的とした。前述のごとく、成人診療科への転科はあくまでもイベントの一つであり、それを最終目標とはしないと考えているため、実際に

成人診療科に移行できた患者は、トランジション外来受診患者100名のうち、部分移行を含めて24名であった。この数は決して多くはないが、health literacyを獲得し、適切な医療を受けるサポートをすることで、結果として成人診療科への転科が進むと考えられる。

現在、多くの診療科からトランジション外来の重要性が認められてきており、専門診療科の個別性に関係のないところでの関わりの意味がグロースアップされてきた。先天代謝異常症のトランジションも非常に困難ではあるが、こういった専門性とは違う部分からのアプローチも有効であると考えられる。

##### 2) health literacy 獲得の取り組みの開始時期

サマーフェスティバル2016において、討議場面では子ども同士の積極的参加がみられ、将来の夢などを双方に語りあっていた。今回の参加は10歳からであったが、10歳であれば、十分にhealth literacy 獲得のための取り組みを開始できると考えられた。

##### 3) 成人医療機関からの意見

成人医療機関の医師の意見で最も多かったのが、診療経験の少なさであった。また、小児科におけるトランジションの動きが、成人医療の医師に見えていない現実が明確になった。今後、定期的なカンファレンスなどを行い、継続的に活動していくことが重要と考えられた。

##### 4) 先天代謝異常症のトランジション

昨年度までの取り組みの中で、先天代謝異常症は、患者数が非常に少なく、成人診療科にきちんと診療できる医師が少ないことから、基本的に、小児科と成人診療科の併診が望ましいと考えられた。しかし、今回の検討から、成人診療科への転科は求めずとも、health literacyの獲得のための支援は10歳から始めるべきであり、先天代謝異常症にこだわらない介入を行う必要があると考えられた。疾患毎の移行期支援プログラムや成人診療科との連携、成人診療科への情報提供や教育・啓発と共に、基本的に大人になりゆくことをサポートすることが必要である。

## E. 結論

国立成育医療研究センターのトランジション外来では、移行期支援看護師や、主治医ではない医師が介入することで、一定の効果を得ている。先天代謝異常症のトランジションにもその試みは生かすことができると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 五十嵐信吾、荒木妙子、荒木忠晴、杉原志朗、高橋健郎、樺澤直樹、津久井智、宮内紀代美、丸山健一、窪田 満：群馬県におけるタンデムマス・スクリーニングの実施状況と今後の課題。予防医学ジャーナル 489: 72-76 【責任著者】

2) Hagiwara S, Kubota M, Nambu R, Kagimoto S: Screening of Carnitine and biotin deficiencies by tandem mass spectrometry. *Pediatr Int*, 2016 Sep 8.[accepted] 【責任著者】

3) 中澤枝里子、菊池信行、小林弘典、長谷川有紀、窪田 満、山口清次：新生児マススクリーニングを契機に診断された全身性カルニチン欠乏症の母体例。日本マススクリーニング学会誌 26 : 73-77, 2016

4) Fuwa K, Kubota M, Kanno M, Miyabayashi H, Kawabata K, Kanno K, Shimizu M: Mitochondrial Disease as a Cause of Neonatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Case Reports in Pediatrics*, 2016, Article ID 3932646, 5 pages 【責任著者】

5) 窪田 満：有機酸・脂肪酸代謝異常症。小児内科, 48(10): 1420-1422, 2016

6) 窪田 満：アセトン血性嘔吐症。小児内科, 48(11): 1832-1835, 2016

### 2. 学会発表

1) 窪田 満:小児総合診療の3つの柱～skilled, academic, translational～. 京都小児科医会

専攻医・研修医合同講演会, 京都, 2016.4.23

2) 窪田 満 : トランスファー困難例へのアプローチ. 第119回日本小児科学会学術集会(札幌)シンポジウム 2016.5.13

3) 窪田 満 : 代謝救急. 第30回日本小児救急医学会学術集会(仙台)教育講演 2016.7.1

4) 窪田 満 : 小児期から成人期への移行(トランジション)を考えるにあたって. 第52回日本小児循環器学会学術集会(東京)市民公開講座 2016.7.8

5) 窪田 満 : 先天代謝異常症を持つ成人患者さんに対するトランジション医療の課題. 第58回日本先天代謝異常学会(東京)シンポジウム 2016.10.28

6) 窪田 満 : 国立成育医療研究センターにおけるトランジション外来. 第32回日本小児外科学会秋季シンポジウム(埼玉) 2016.10.29

7) 窪田 満 : 小児領域での保護者対策、主治医対策 Q&A、トランジション医療と薬剤師. 第220回 薬剤師スキルアップ研究会(東京) 2016.11.13

8) 窪田 満 : 先天代謝異常症のトランジション. 北海道先天代謝異常症研究会 特別講演会(札幌) 2016.11.14

9) 窪田 満、田中恭子、江崎陽子、中村沙織、渡邊佐恵美、木暮紀子、横谷 進 : トランジション医療の現状と課題. 第16回世田谷区医師会医学会(東京) 2016.12.3

10) 窪田 満 : 移行期医療(トランジション医療). 日本小児栄養消化器肝臓学会第9回卒後教育セミナー(横浜) 2017.1.14

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



分担研究課題名 「ビオプテリン代謝異常症と小児神経伝達物質病に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究」

分担研究者: 新宅 治夫 (大阪市立大学大学院 教授)

ビオプテリン代謝異常症で高フェニルアラニン血症を伴わないため新生児マススクリーニングで発見できない瀬川病とセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成した。同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで遺伝子治療が可能となった芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインも作成した。成人期に達した患者の医療体制については、これらのガイドラインに基づきBPKU、BH4欠損症はフェニルケトン尿症に、SR欠損症とAADC欠損症が新たに指定難病に認定された。また瀬川病はジストニア関連疾患として難病に含まれていたが、新たに小児慢性特定疾病に指定された。

研究協力者氏名 濱崎 考史  
大阪市立大学大学院 講師

#### A. 研究目的

高フェニルアラニン血症を伴わないビオプテリン代謝異常症は、新生児マススクリーニングで発見できないため神経症状から診断しなければならず、ガイドラインの作成が必要である。また小児神経伝達物質病の中で芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症は6例の報告しかなく診断に苦慮することが多いためガイドラインの作成が求められている。難病指定をうけるためこれらの超希少小児難病のガイドラインを作成した。

#### B. 研究方法

瀬川病患者 25 人、SR 欠損症 1 人、AADC 欠損症 6 人について調査し、ガイドラインの作成を行った。

(倫理面への配慮)

当院での倫理委員会での承認を受け、インフォームドコンセントを書面により取得して実施した。

#### C. 研究結果

ガイドラインの作成

(1) 瀬川病

#### 疾患概要

14q22.1-22.2に存在する*GCH1*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 歳頃までに四肢にひろがり、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

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

#### 診断の根拠となる特殊検査

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。

髄液プテリジン分析では、ネオプテリンとピオプテリンの両方が低値(-2SD以下)である3)。

遺伝子解析:瀬川病の原因遺伝子と考えられている *GCH1* 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 を認める物を疑診例とし、 を施行し *GCH1*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。

#### 成人期の問題

L-DOPA が著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

#### 文献

- 1) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al.: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genetics* 8:236-242 (1994)
- 2) 瀬川昌也:L-DOPAが著効を呈した小児基底核疾患 - 著明な日内変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患 -、診療、24:667 - 672、1971
- 3) 藤田繁、新宅治夫:著名な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア(HPD:瀬川病)の病因とプテリジン代謝、市立釧路医誌、2巻1号頁64-67、1990

#### (2)セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症

##### 疾患概要

SR欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロピオプテリン(BH4)の生合成に関わるSRをコードする遺伝子の異常により、BH4の欠乏をきたす遺伝性の先天代謝異常症である1)。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH4が合成されるため、高フェニルアラニン血症はきたさないが、脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く必要なBH4は合成されないため、カテコールアミン及びセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH4欠損症と同様の中枢神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症をきたさないため新生児マススクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。

##### 疫学

本邦では2013年度に第1例が報告された極めて希な先天代謝異常症で、世界でも50例程度である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈する

##### 臨床病型

現在病型分類はされていない。

##### 臨床所見

乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示し、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、初期に低

緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる 2)。乳児期には軀幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めることもある。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、眼球回転発作の消失をみることもある。

#### 参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

#### 診断の根拠となる特殊検査

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 1) 2)。

髄液プテリジン分析では、セピアプテリンとピオプテリンの両方が高値 (-2SD 以下) である 1) 2)。

遺伝子解析: SR 欠損症の原因遺伝子と考えられている *SPR* の遺伝子解析をおこない、2つのアレルに病因となる変異が同定されること 1) 2)。

培養皮膚繊維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする 1) 2)。

#### 診断基準

原因不明のジストニアで L-DOPA の投与で改善するものを臨床診断例とし、特殊検査 を認めるものを化学診断例とし、特殊検査 を施行し *SPR* 遺伝子の両方のアレルに変異を認め、 を認めたものを確定診断例とする。

#### 鑑別診断

BH4 欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病治療

神経伝達物質の前駆物質である L-ドーパと 5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) 補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤を含む L-ドーパが著効を呈する 1) 2)。

#### フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じて L-DOPA と 5HTP の投与を調節する。

#### 成人期の問題

L-DOPA、5HTP が著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

#### 文献

1) Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N : Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 69: 269-277 (2001)

2) Neville, R. Parascandalo, S. Attard Montalto, R. Farrugia, A.E. Felice, A congenital dopa responsive motor disorder: a Maltese variant due to sepiapterin reductase deficiency, *Brain* 128 (Pt10) (2005) 2291-2296

(3) 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

#### 疾患概要

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (Aromatic L-amino acid decarboxylase ; AADC) は芳香族アミノ酸から酸を取り除いて生体活性アミンを産生する酵素である。この酵素の欠損症はカテコールアミンやインドールアミン (セロトニン) などの神経伝達物質の産生が低下し中枢神経障害が発症するきわめて希な遺伝性疾患である 1)。

#### 疫学

世界の報告でも 100 例に満たないきわめて希な先天代謝異常症で本邦では 2 家系 3 人が報告されているにすぎない。

#### 臨床病型

現在病型分類はされていない。

#### 臨床所見

典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、およそ半数に哺乳障害、低体温、低血糖などの新生児期の異常の既往を認める。

#### 参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

## 診断の根拠となる特殊検査

髄液検査では、AADC の基質 (L-DOPA および 5HTP) とその代謝産物である 3-*o*-methyldopa の髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物であるホモバニリン酸 (homovanillic acid: HVA), 5 ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindolacetic acid: 5HIAA) は著減 ( $-2SD$  以下) している。

血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。

遺伝子解析: AADC 欠損症の原因遺伝子と考えられている *DDC* の遺伝子解析をおこない、2 つのアレルに病因となる変異が同定されること。

## 診断基準

特殊検査 を認めるものを疑診断例とし、特殊検査 または、特殊検査 を施行し *DDC* 遺伝子の両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

脳性麻痺、BH4 欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

## 治療

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミン B6 などを用いた薬物治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない<sup>2)</sup>。海外では遺伝子治療が有効であるという報告がある<sup>3)</sup>。

## フォローアップ指針

薬物治療の効果を見ながらできる十分な効果が認められない場合は、遺伝子治療も考慮する。

## 成人期の問題

ドパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で多くは寝たきりで発語の無い状態にとどまる<sup>2)</sup>。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

## 文献

- 1) Hyland K, Clayton PT: Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inher Metab Dis.* 1990; 13:301-304,

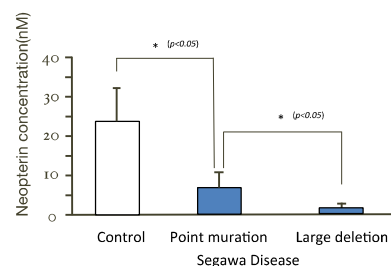
- 2) Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, Lee WT, Willemsen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Régal L, Orcesi S, Tonduti D, Accorsi P, Testard H, Abdenur JE, Tay S, Allen GF, Heales S, Kern I, Kato M, Burlina A, Manegold C, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *2010; 10;75(6):576.*

- 3) Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Byrne BJ, Tai CH, Wu RM: Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med.* 2012 ;16;4(134):134ra61.

## D. 考察

(1) 瀬川病では臨床症状と生化学検査から偽診断例とされ遺伝子検査でダイレクトシーケンス法を用いて異常の見つからなかった症例の中から MLPA 法で大きな欠失が発見されている。これらの症例ではダイレクトシーケンス法で異常が発見された症例よりも生化学的異常がより大きいという結果が得られている(図 2) 2)。同様に AADC 欠損症でも臨床的、生化学的異常がありながら遺伝子異常の見つからない症例を数例経験している。これらの症例については遺伝子解析で従来のダイレクトシーケンス法だけでなく MLPA 法を行い大きな欠失についても今後検索が必要であると考えられる。

### a. 髄液中ネオプテリン値の比較



### b. 髄液中ヒオプテリン値の比較

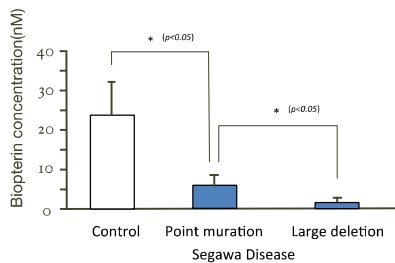


図 2、髄液中のネオプテリン値(a)とピオプテリン値(b)のコントロールと瀬川病患者(点変異と大きな欠失)の比較

(2)SR 欠損症では臨床症状からエクソーム解析を行い遺伝子異常が明らかとなり酵素活性の測定による原因遺伝子であることを突き止めた症例である。エクソーム解析は既知の異常だけでなく未知の異常についても同定することができるため今後希少疾患の原因遺伝子同定に有力な手法と考えられる。

## E . 結論

ピオプテリン代謝異常症は、成人期に移行しても指定難病を受け、生涯治療を続けることが必要である。今回の研究の成果として SR 欠損症、AADC 欠損症は、平成 28 年 12 月 12 日に第 18 回指定難病検討委員会が行われ、パブコメ等を経て平成 29 年 1 月 18 日の第 1 回疾病対策部会にて、第 3 次指定難病の診断基準・重症度分類(局長通知)は添付の文書の通りとなり、局長通知に則した臨床調査個人票も作成された。平成 29 年 3 月中の都道府県自治体への正式文書の告知、4 月からの医療費助成開始することになった。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Purevsuren J, Bolormaa B, Narantsetseg C, Batsolongo R, Enkhchimeg O, Bayalag M, Hasegawa Y, Shintaku H, Yamaguchi S: The first Mongolian cases of phenylketonuria in

selective screening of inborn errors of metabolism. MGMR 9: 71-74, 2016.

- 2) 桑原こずえ、城賀本敏宏、福田光成、宮本真知子、石田也寸志、石井榮一、新宅治夫:ヘテロ接合性変異を認めたTyrosine hydroxylase欠損症 ドーパ反応性ジストニアの一女兒例 脳と発達 48:S354. 2016.
  - 3) 新宅治夫:Q&Aフェニルケトン尿症について教えてください。健 6月号:28-29,2015
  - 4) Shintaku H, Ohura T. Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. J Pediatr. 2014;165(6):1241-4.
  - 5) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. Brain Dev. 2014;36(3):268-71.
  - 6) 新宅治夫:先天性代謝異常症と新しい検査法,日本栄養士会雑誌 57(12), 887-892(2014)
  - 7) 新宅治夫:先天代謝異常 アミノ酸代謝異常カテコールアミン・セロトニン代謝異常、神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-日本臨床、別冊神経症候群 :615-621(2014)
  - 8) 新宅治夫:血液/髄液のプテリジン分析:ピンポイント小児医療 タンデムマス・スクリーニングの二次検査、小児内科、46(4):496-500(2014)
- ### 2. 学会発表
- 1) Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T, Hamazaki T : Analysis of GTP cyclohydrolase i gene (GCH1) by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for diagnosis of Segawa disease. The 10th World Congress on

Controversies in Neurology (CONy) 2016,  
(Lisbon) March.17-20, 2016.

- 2 ) Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T,  
Hamazaki T : Effectiveness of pteridines  
analysis for diagnosis of Segawa disease. The  
15th Asian and Oceanian Congress of  
Neurology (AOCN 2016), (Kuala Lumpur)  
Aug.18-21, 2016.
- 3 ) Shintaku H, Oura T: Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>)  
was safe and effective in patients less than 4  
years old with BH<sub>4</sub>-responsive PKU in Japan  
and the dosage should be increased. The  
SSIEM Annual Symposium 2015 (Lyon), Sep  
1-4, 2015.
- 4 ) Shintaku H, et al: Effectiveness of MLPA  
method in genetic diagnosis of Segawa disease.  
Excellence in Pediatrics (PiE) 2015 (London)  
Dec. 10-12, 2015.
- 5 ) Shintaku H: Diagnosis and Treatment of  
Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) Deficiency. The 1<sup>st</sup>.  
Asian Pediatric Inborn Error of Metabolism  
(APIEM) Seminar (Tokyo) 2014, January 9-11,  
2014.
- 6 ) Shintaku H: Longterm treatment of tetrahydro-  
biopterin (BH<sub>4</sub>) and neurotransmitter  
precursors in patients with BH<sub>4</sub> deficiency in  
japan. International Conference on Neurology  
& Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur)  
Nov. 6-8, 2014.

#### 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

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

診断の客観的指標や長期の療養を要する疾患についての検討（ホモシスチン尿症）

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教授）

研究要旨

近年の小児期医療の進歩により原疾患の生命予後が改善されたことから、原疾患自体や合併症が持続しながら思春期・成人期を迎える患者も多くなっている。

今回ガイドラインの改定を見据えて、CBS 欠損症の成人期の現状と問題点について文献的に検討した。本邦においては成人期の CBS 欠損症が 20 症例以上存在することが推察される。また、診断後においても循環系、神経系、栄養系の問題に対し専門的な管理が必要となるため、CBS 欠損症は長期的な療養を必要とする疾患と考えられる。

研究協力者氏名

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

値がある。

ただしこの資料は報告ベースのため、高メチオニン血症(MAT 欠損症)が鑑別されずに報告されている可能性があり、実数はこれより少ないものと考えられる。

A．研究目的

近年の小児期医療の進歩により原疾患の生命予後が改善されたことから、原疾患自体や合併症が持続しながら思春期・成人期を迎える患者も多くなっている。小児科学会では、移行期医療の取り組みが必要との提言があり、先天代謝異常領域においても例外ではない。

今回、今後のガイドラインの改定を見据えて、ホモシスチン尿症(CBS 欠損症)の成人期の現状と問題点について検討した。

B．研究方法

- 1) 既存統計資料からの成人患者数の推定
- 2) 医学中央雑誌での検索による成人患者数の推定と問題点の抽出

C．研究結果

- 1) 既存統計資料からの成人患者数の推定
  - (1) 「先天代謝異常及び B 型肝炎母子感染防止事業実施状況」(厚生省児童家庭母子保健課(当時))

昭和 52 年から平成 8 年までに 152 人との集計

- (2) サイスタダン<sup>®</sup> 使用実績(レクメド社提供資料)

CBS 欠損症として 26 名が投与されており、うち成人は 16 名である。

- 2) 医学中央雑誌での検索による成人患者数の推定と問題点の抽出

医学中央雑誌においての「ホモシスチン尿症 + 成人」での検索で、1980-2016 の報告として 85 編をピックアップした。うち「解説」、「MTFHR 欠損症・MTFHR C667T 多型によるもの」、「施設名から重複と考えられるもの」を除いたところ、27 編となった。さらに文献・抄録を確認できたものは 21 編(24 症例)であった。なお、検索外 4 編 4 症例(発表当時は成人ではなかった検索に乗らなかったものの、現在成人になっているもの)を加え、25 編(28 例)を確認できた。

報告での年齢に発表年からさらに経過した年月を加えた予想される現在の年齢は 20-90 歳であった。15 例は新生児マススクリーニング開始(1977 年)以前の症例であり、11 例が内科などの成人科からの報告であった(血栓症、ジストニアなど)。マススクリーニング以後の 13 例のうち

、3例はマススクリーニングすりぬけ例(思春期以降に脳梗塞での発症)であった。マススクリーニング発見例でも長期管理の経過中に、白質脳症、慢性血栓性肺高血圧、精神症状、低栄養などを来した例の報告がある。また女性患者の出産例もあり、血栓症を予防するような分娩管理を要している。

#### D. 考察

本邦においては成人期のCBS欠損症が20症例以上存在することが推察される。マススクリーニング以前の例(もしくはマススクリーニング以後でも未受験例・すりぬけ例)では以後の例に比して知的予後が悪く、また血栓症で初めて診断がついた例では生活の質が極めて下がっている例もある。また、診断後においても循環系、神経系、栄養系でのトラブルが認められ、女性例では妊娠・出産が血栓症のリスク回避のため専門的な管理が必要となる。

#### E. 結論

CBS欠損症は長期的な療養を必要とする疾患と考えらえる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Katata Y, Uematsu M, Sato H, Suzuki S, Nakayama T, Kubota Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Saito H, Kure S. Novel missense mutation in CLN8 in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: The first report of a CLN8 mutation in Japan. *Brain Dev.* 38:341-345, 2016
- 2) Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Saitoh S. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. *J Pediatr.* 171:171-177, 2016
- 3) 坂本修、市野井那津子、呉繁夫 新生児マススクリーニング C3, C3/C2 陽性を契機に発見されたプロピオン酸血症 - PCCA 変異例と PCCB p.Y435C 変異例との比較 日

本マススクリーニング学会誌 26:59-64, 2016

4) 吉田美智子、三上仁、池田秀之、梅木郁美、西野美奈子、星能元、島岡理、市野井那津子、菊池敦生、呉繁夫 新生児マススクリーニングでのシトルリン/セリン比が早期診断の契機となったシトルリン欠損症 岩手県立病院医学会雑誌 56:55-59、2016

#### 2. 学会発表

- 1) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫 代償期に診断されたシトルリン欠損症 18例における診断契機の特徴 第119回日本小児科学会学術集会(札幌、2016年5月13-15日)
- 2) 市野井那津子、坂本修、小林正和、中村尚子、黒田宙、呉繁夫 妊娠中に高アンモニア血症を呈し尿素サイクル異常症が疑われる1例 第58回日本先天代謝異常学会総会(東京、2016年10月27-29日)

#### 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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

GLUT-1 欠損症のガイドラインの修正と成人期以降の診療に関する研究

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群(GLUT-1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、ケトン食療法による治療が可能な疾患と考えられている。現在のガイドラインでは網羅できないような軽症例の報告、乳児期早期診断の際の髄液/血清糖比の正常値の問題がでてきており、その代表として最近 Paroxysmal exercised induced dystonia(PED)のみで発症する患者では髄液/血糖比は正常範囲と報告されている。また欧米からの報告では新生児期から生後 6 ヶ月までの髄液/血糖比の正常値は生後 6 ヶ月以降より低く、現在のガイドラインによる髄液検査の疾患スクリーニングでは疑陽性例が増加することが懸念される。本邦においても今後生後 6 ヶ月未満の GLUT-1DS 児の症例集積、検討が必要である。成人期の診療においてケトン食 (KD) 療法の維持が重要な問題となる。未だ本症候群患者の長期コホート研究がなく KD をいつまで継続すべきかのエビデンスは乏しい。しかしながら本邦における KD 療法についてのアンケート調査でも 20 歳以上の患者 (20 歳 ~ 34 歳) で KD を 10 年以上継続している患者が存在している。いずれも大きな副作用なく継続していたが、KD を作る家族の負担が大きくなったことが明らかになった。2016 年 4 月より KD 治療がてんかん食として保険適応となり KD 献立作成にも公費で援助が得られるようになった。しかしながらまだ専門栄養士の不足や地域辺在性、家族の養育能力に問題がある場合や、逆に入所や一人暮らしとなった場合には KD 治療導入や継続が困難である。今後の成人期診療や治療に関して移行外来の設置や連携できる KD 専門栄養士、内科医とのネットワークをどのように作っていくかが今後の課題である。

研究協力者

伊藤康 東京女子医科大学小児科 講師  
高橋悟 旭川医科大学小児科 講師  
夏目淳 名古屋大学小児科 准教授  
柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科委員  
生天目信 大阪大学小児科 講師  
下野九理子 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究所 講師  
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター病院 病院長

(GLUT-1DS)は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースの中枢神経系への取り込み障害から生じる代謝性脳症で、ケトン食 (KD) 治療が有効な疾患と考えられている[1]。我々は、2015 年度に成人期 GLUT-1 欠損症患者の状況と診療体制の現状について報告した。その中で、本症候群の臨床症状や重症度は当初報告された以上に多彩で軽症例から重症例まで存在することが明らかになってきている[2-6]。今回は現在の GLUT-1DS のガイドラインで修正が必要な点がないかどうか、成人期以降の診療体制についてさらに検討を行った。またその他に本症候群における KD 療法についての検討した。

A. 研究目的

グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群

本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。主任研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、分担研究者の所属する各施設の倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：2745）。

## B. 課題の検討

### 1) GLUT-1 欠損症のガイドラインの修正の可能性について

昨年も報告したように現在のガイドラインでは網羅できないような軽症例の報告、乳児期早期診断の際の髄液/血清糖比の正常値の問題がでてきており修正が必要であるが、現段階では下記のように検討中である。(1)最近家族例の報告が増加しており、発端者がいる GLUT-1DS の家族発症例（常染色体優生遺伝が多い）では軽症例が多く無症候例や学習障害、発達障害のみの例も報告されている。従来のでんかん、精神遅滞、神経学的異常を伴わない例の診断は困難である。また軽症例においては KD 治療の導入、継続維持は困難である。(2)特に GLUT-1DS 新生児、乳児早期の診断について現在のガイドラインでこの年齢の髄液/血清糖比によるスクリーニングでは疑陽性例が増加する可能性がある。髄液検査が行われる新生児、乳児早期例では、頭蓋内出血、中枢神経系感染症やけいれん頻発など、髄液糖が低値になる病態を合併していることも多く、GLUT-1DS ではなくても髄液糖、髄液/血清糖比が既存の定義を満たす可能性がある。また授乳中は、髄液検査のタイミング（空腹時）が難しい。GLUT1DS の初発症状である異常眼球運動等は、健常新生児あるいは他疾患においても認める。Leen らは年齢特異性髄液糖、髄液糖/血糖、髄液乳酸標準値を多数例で検討し、新生児期から生後 6 カ月までの髄液糖、髄液/血糖比の正常値は生後 6 カ月以降より低いことを明らかにした[7]。この結果では生後 6 カ月未満の GLUT-1DS 患者の髄液検査スクリーニングでは疑陽性例が増加する。しかしながら本邦における同様の研究結果は

なく、本邦においても今後生後 6 カ月未満の GLUT-1DS 児の症例集積、検討が必要である。

また稀な Paroxysmal exercised induced dystonia(PED)のみで発症する患者では髄液/血糖比は正常と報告されており、やはり当てはまらない。最近、Gardiner らが報告した研究では 15 例の PED あるいは Paroxysmal kinesigenic dyskinesia(PKD)を呈し *SLC2A1* 変異が認められた症例の中で髄液糖/血糖比は 5 例で正常、4 例でやや低い 0.5-0.55 であったとしている[8]。発作性不随意運動を主徴とする小児例においても遺伝子診断がより重要となろう。

### 2) 小児期より成人期に移行する GLUT-1DS 患者の診療体制についての問題

現在、2011 年に GLUT-1DS 全国調査を行ってから 5 年経過し、その当時の患者も思春期、成人期を迎えようとする年齢に達している。今後、再アンケート調査において成人期の状態が推測され、KD 治療の継続等どのようになっているのか現状評価が必要となる。Fuii らは、本邦 GLUT-1DS 全国調査で KD 治療の有効性を検討している[9]。39 例の GLUT-1DS 確定例の中で 31 例（3～35 歳で平均 12 歳）が KD 治療を 1 カ月以上行い、修正アトキンス食が 55%、古典的 KD が 35%、MCT-KD が 10%の患者で施行していた。いずれの KD でもてんかん発作、空腹時の神経学的異常や失調に約 80%で有効であったとしているが、知的発達の促進に関しては明らかでなかったとしている。

我々は Glut1 異常症患者会の協力を得て同会の主催した 2016 食事療法に関する勉強会・交流会 in 関東にて KD 療法についてのアンケート調査を行った。現在までに 34 例について検討しているが、20 歳以上の患者（20 歳～50 歳、中央値：29 歳）を 8 例含んでいる。この 8 例中 1 例を除き現在も KD 治療を 2～14 年間続けている（中止した 1 例も 10 年以上 KD を継続していた）。修正 Atkins 食が 4 例、MCT ケトン食が 3 例、低 GI 食が 1 例であった。てんかん発作に対する有効性は発作消失が 3 例、90%以上改善が 2 例、50-89%が 1 例、

50%以下が1例、改善したもののどの程度の改善に位置付けるか不明が1例であった。この1例では10年以上継続して現在はKDを中止しているが、中止後も神経学的異常の悪化はないとしている。他の神経学的症状の改善としては著明改善が1例、中等度改善が1例、軽度改善は2例、改善なしが1例で、残りの3例でも様々な程度の改善は認められた。いずれも運動失調、認知機能の改善が主体であった。しかしながらアンケート内容からはKDを作る家族の負担が大きいことが明らかになった。

#### D. 考察

トランスporter異常症であるGLUT-1DSでは、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。早期診断として、乳児期の異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、ミオクローニー発作、部分発作)、筋緊張低下、発達遅滞などの併存が重要であり、早期に髄液検査を行い髄液糖/血糖比 $< 0.45$ であれば*SLC2A1*(*GLUT1*)遺伝子検査とケトン食治療導入を行うことが推奨されてきた[10]。しかしながら最近の研究では、前述のように表現型スペクトラムが多様な上、生後6カ月までの乳児例、てんかんや知的障害を持たないPEDやPKDのみの症例では、この髄液糖/血糖比のみでは十分ではない可能性が出てきている[7][8]。また当然、軽症例、家族例や成人例の場合に髄液検査そのものも困難となる。今後は神経学的症状より直接遺伝子検査を行う必要性も出てこよう。

成人期の診療に関してKDの継続をどうするかは重要な問題である。思春期以降、脳の糖質に対する要求度が減じることや長期の成長、発達に与える影響より中止してよいのではないかという報告[10]や、成人期になっても神経学的症状に有効であること、低髄液糖状態に対して理論的に脳保護作用を有していること、等より重篤なKDによる副作用がなければKD治療を続けるべきであるという意見も多い[11]。

Leenらは文献reviewと自験例で18歳以上の

合計91例について検討し、てんかん発作は小児期には問題となっても思春期以降は減少ないし軽快すること、新たに発作性不随意運動発作、特にPEDが出現ないし悪化する可能性を指摘している。またそれらの治療としてKD治療を思春期以降も継続することがよい結果をもたらせるのではないかとしている[12]。

2016年4月よりKD治療が「てんかん食」として保険適応となり、小児から成人GLUT-1DSには欠かせないKDの献立作成にも公費で専門栄養士の助けが得られるようになった。しかしながらまだKD作成に関わることでできる専門栄養士の数も限られており今後の育成が重要である。また家族の養育能力に問題がある場合や、入所や一人暮らしとなった場合にはKDの導入や継続、維持が困難である。

今回、Glut1異常症患者会の協力を得てKD療法についてのアンケート調査を行ったが、日本では修正Atkins食が53%を占め、古典的KD治療は15%であった。米国の患者会でのアンケート研究(92例が返答)では66%が古典的KDで修正Atkins食は32%であった[13]。この差は日本の方が先進的というより米国ではKDセンターが多く、専門栄養士の指導が受けられるのに反し、日本では専門栄養士も少なくより制限が少なく簡便に作成できる修正Atkinsを選択する傾向があるのかもしれない。それでも長期間継続するには家族の負担が大きいことがアンケートにも多く記載されていた。献立しやすく、またより単純で調理しやすい修正Atkins食治療がGLUT-1DS治療の主流を成してきているが、それでも通常食に比べ厳格な食事制限が必要である[13]。どのような形で社会的なサポートを行っていくかも重要となってくる。成人期の問題点として先天性代謝異常症一般にも当てはまることであるが、希少代謝異常症の全身管理を小児科より成人診療科に移行する連携の困難性はまだ解決できていない。全国の病院では20歳以上になっても小児科で治療を継続している神経疾患は多いのが実情である(個人的経験)。病院内に移行期外来の設置や連携できる内科医とのネ

ネットワークをどのように作っていくかが今後の課題である。

## 文献

- [1] De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991; 325: 703-9.
- [2] Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, et al: Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology.*2010; **75**: 432-440.
- [3] Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; 53: 1503-10.
- [4] Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012; 72: 807-15.
- [5] Striano P, Weber YG, Toliat MR, Schubert J, Leu C, Chaimana R, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2012; 78: 557-62.
- [6] Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Lefterink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010; 133: 655-70.
- [7] Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and implications for clinical practice. *PLoS One.* 2012;7(8):e42745.

- [8] Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, Labrum R, Erro R, Meyer E, Xiromerisiou G, Stamelou M, Walker M, Kullmann D, Warner T, Jarman P, Hanna M, Kurian MA, Bhatia KP, Houlden H. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain.* 2015;138:3567-80.
- [9] Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.
- [10] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-
- [11] De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure.* 2013;22:803-11.
- [12] Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al: GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol.* 2014; 261: 589-599.
- [12] Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016 ; 35 : 83-87.
- [13] Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 658-63.

## F.健康危険情報

特に報告されていない。

## G.研究発表

### (1)論文発表

- (1) Hirano Y, Oguni H, Nagata S. Refractory and severe status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Brain Dev.*

2016;38:746-9.

(2) Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.

(3) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, et al. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2016;38:449-60.

## 2) 学会発表 (抄録)

[1] 中務秀嗣, 伊藤康, 竹下暁子, 平澤恭子, 高橋悟, 小国弘量, 永田智. SLC2A1 遺伝子変異をもつ母親から出生した GLUT-1 欠損症の姉妹に対する早期診断. *脳と発達* 2016; 48 : S352 .

[2] 衛藤薫, 伊藤康, 石垣景子, 舟塚真, 小国弘量, 大澤眞木子, 永田智. 当科における代謝性神経疾患の診断と転帰について. *脳と発達* 2016;48:S353 .

[3] 大谷 ゆい, 小国 弘量, 西川 愛子, 衛藤薫, 伊藤進, 舟塚真, 平澤恭子, 永田 智. Angelman 症候群のてんかん発作治療薬の後方視的検討. *脳と発達* 2016;48:S274.

[4] 西川愛子, 小国弘量, 大谷ゆい, 伊藤進, 舟塚真, 永田智. Atypical benign partial epilepsy of childhood あるいは関連てんかんに対する特殊治療. *脳と発達* 2016;48:S375

[5] 小国弘量. West 症候群に対するピガバトリン治療. *脳と発達* 2016;48:S209.

[6] Oguni H, Ito Y. Neurological manifestations of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1 DS). J2nd Asia Pacific course: Pediatric neurometabolic and movement disorders, Taipei 10 June 2016.

[7] 大谷 ゆい, 伊藤 進, 小国 弘量, 西川愛子, 衛藤薫, 竹下暁子, 伊藤康, 平澤恭子, 永田 智. 乳児一過性発作性ジストニアとてんかん発作の鑑別. *てんかん研究* 2016; 34 : S306.

[8] 平野嘉子, 小国 弘量, 丸山博. 経過中に徐波睡眠期持続性棘徐波複合を呈した Panayiotopoulos 症候群の 2 例. *てんかん研究* 2016; 34 : S459.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

研究課題の実施を通じた政策提言 (寄与した指針又はガイドライン等)

小児慢性疾患において下記疾患の診断指針の作成

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- Rasmussen 症候群
- Dravet 症候群

難病情報センターホームページ「病気の解説」

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- グルコーストランスポーター1欠損症

分担研究課題：シトリン欠損症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

肝細胞癌を併発した成人型シトルリン症の検討

分担研究者：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

肝細胞癌を併発した 71 歳の成人型シトルリン症 (CTLN2) を報告した。初回発作を乗り切った後、食事療法、薬物療法で症状再燃なく、経過良好であったが、経過フォロー中に肝腫瘍を指摘された。術後は再発や転移なく経過している。CTLN2 では原疾患の再燃以外にも膵炎・脂肪肝・肝腫瘍等の発症も念頭におき、フォローする必要がある。

研究協力者氏名

和田陽一、市野井那津子

(東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)

坂本修(同 准教授) 呉繁夫(同 教授)

小暮高之

(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分

野 助教)

A．研究目的

肝細胞癌を合併した成人型シトルリン血症 (CTLN2) の症例を詳細に検討し、長期予後の改善に資するフォローアップ体制を構築する。

B．研究方法

患者様の診療録の後方視的解析を行う。

(倫理面への配慮)

個人情報の保護に十分留意しながら研究を実施する。結果を公表する場合は個人名が特定されない形で実施する。

C．研究結果

【症例】71歳男性。

家族歴：両親はいとこ婚、9人兄弟の3番目である。

生活歴：農業に従事している。喫煙20本/

日。アルコール類は飲めない、甘いものは好まない。大豆製品、ピーナッツ、牛乳を好む。

既往歴：68歳で高アンモニア血症を伴う異常行動を発症し、*SLC25A13*遺伝子解析でG531Dのホモ接合体であったため成人型シトルリン血症(CTLN2)と診断された。低炭水化物食、アルギニンおよびピルビン酸ナトリウムの内服で症状再燃なく、コントロールは良好であった。

現病歴：CTLN2として東北大学病院消化器内科・小児科で定期フォローされていた。X年11月にフォローアップの腹部超音波検査で肝S7の腫瘍を指摘され、腹部CTおよびMRIで肝細胞癌が疑われた。AFP・PIVKA・HBs抗原・HCV抗体などは陰性だった。X+1年1月に肝部分切除を施行され、肉眼所見で肝は明らかな脂肪肝を呈していた。病理では中～高分化型肝細胞癌で、T2N0M0 / stage (Cur A2)だった。高アンモニア血症などなく、術後経過は良好だった。2か月後に術後イレウスによる敗血症性ショックとなり、抗菌薬やイレウス解除術などで加療されて軽快したが、術直後にアンモニアは最大371  $\mu\text{g}/\text{dl}$ に上昇した。X+1年6月

にフォローアップの腹部MRIで肝癌の再発が疑われた。7月に肝部分切除を施行され、離断面の再発であった。病理では高分化型肝細胞癌で、T1N0M0/stage だった。高アンモニア血症などなく術後は経過良好だった。その後は再発や転移なく経過している。

#### D．考察

CTLN2はシトリン欠損症のうち成人期の病型で、致死性の脳症を起こす可能性がある。近年長期生存例の報告が散見されており、晩期合併症について注目されている。矢崎らは36例のCTLN2を報告している。それによると脳症以外の臨床像として、全例で脂肪肝を認め、7例で脳症発症前に膵炎の罹患歴があった。2例に肝癌、1例に十二指腸ソマトスタチン産生腫瘍を合併していた。また2例で多発嚢胞腎、1例で巣状糸球体硬化症による慢性腎臓病を併発していた。

この様にCTLN2の臨床像は多彩であり、脳症以外にも膵炎・脂肪肝・肝癌の発症も念頭におき、フォローする必要がある。また原因不明の脳症・膵炎などの患者に本疾患が含まれている可能性があるが、診断にはアミノ酸分析や遺伝子検査などの特殊検査が必要となるため、鑑別疾患に挙げるのが肝要である。

#### E．結論

68才でCTLN2を発症、71歳で肝細胞癌を合併した症例について検討した。治療法の開発により長期生存例が増えており、晩期合併症に注意する必要がある。膵炎、脂肪肝、肝腫瘍などが報告されており、フォローに際しては定期的に腹部エコー検査及びCT、MRI検査を実施することが望ましい。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

- 大浦敏博、坂本 修、岡野善行．シトリン欠損症．小児科診療 第79巻 6号 805-811頁、2016年

##### 2. 学会発表

- 大浦敏博．アンパンが嫌いなのは訳がある！我が国で発見された、特異な食癖をもつ遺伝性疾患～シトリン欠損症～．日本先天異常学会教育講演 2016年7月31日 姫路

### 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA (HMG-CoA) リアーゼ欠損症の 成人期における症状についての文献学的検討

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

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA (HMG-CoA) リアーゼ欠損症の成人期における問題点を今回医学中央雑誌の検索システム、および PubMed の検索システムを利用して検討した。

1. カルニチン治療の中断は成人期に重篤な臓器障害をきたす可能性がある。
2. 乳幼児期、小児期に全く症状のない場合でも、成人期に急性発症する可能性がある。
3. 成人期における障害臓器は中枢神経や心臓などいくつかに及ぶ。
4. 成人期の急性発症で死亡する可能性がある。
5. 成人期発症症例でもカルニチン投与により症状、病態の改善が期待される

以上から本疾患は発症時のみならず、臨床的にたとえ安定していても、酵素異常は継続しており、疾病が「潜在」した状態であり、十分な経過観察、検査、食事療法を必要とすると考えられる。

#### A. 研究目的

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA (HMG-CoA) リアーゼ欠損症は多くの症例の発症時期が乳児期、幼児期のため、成人期における症状についての知見がよく知られていない。成人期における以下の点につき情報の収集を行う。

- 乳児期、幼児期発症患者の非可逆的な神経症状の頻度
- 成人発症症例
- 妊娠出産に関する問題点

#### B. 研究方法

今回医学中央雑誌の検索システム、およびPubMedの検索システムを利用して、HMG-CoAリアーゼ欠損症の成人期の症状さらには成人期発症症例の収集を行った。特にHMG-CoAリアーゼ欠損症症例の妊娠出産にかかわる問題点に関しても収集を行った。（倫理面への配慮）  
患者の個人情報の保護に関してガイドラインを厳守した。

#### C. 研究結果

平成21年度に深尾が全国の小児科専門医

研修施設523施設に対して行ったアンケート調査で8例のHMG-CoAリアーゼ欠損症が集積された。収集できた症例のまとめを表1に示した。

アンケート調査で集計された8症例中、予後の把握されている5例中3例にてんかん、発達遅滞が認められている。

内1例は自験例なのでその経過を簡単に示す。

- A. 症例M.O. 女児
- B. 家族歴 特記なし。
- C. 現病歴

低ケトン性低血糖がしばしば認められた。

PVLが認められる

症候性てんかんが1歳1か月より始まる。発達に関しては1歳7か月時の新版K式でDQ=67であった。現在17歳であるがてんかんのコントロールは難しい。

アトピー性皮膚炎

以上より「長期の療養を必要とする」ことはこれらの症例の存在から疑いのないことである。

PubMedによる検索で数例の成人発症のHMG-CoAリアーゼ欠損症が収集できた。それら症例のまとめを表2に示す。

これら成人発症症例の検討から



1. カルニチン治療の中断は重篤な臓器障害をきたす可能性がある。

2. 乳幼児期、小児期に全く症状のない場合でも、成人期に急性発症する可能性がある。

3. 障害臓器は中枢神経や心臓などいくつかに及ぶ。

4. 成人期の急性発症で死亡する可能性がある。

5. 成人期発症症例でもカルニチン投与により症状、病態の改善が期待される

以上から本疾患は発症時のみならず、臨床的にたとえ安定していても、酵素異常は継続しており、疾病が「潜在」した状態であり、十分な経過観察、検査、食事療法を必要とすると考えられる。

PubMedによる検索でHMG-CoAリアーゼ欠損症の妊娠出産にかかわる論文が収集できた。これら論文によると周産期に急に嘔吐と代謝性アシドーシスが進行したが、糖の補充、カルニチンの投与などで回復した症例が報告されている。また2例のHMG-CoAリアーゼ欠損症症例の妊娠出産において適切な母体管理、周産期管理をすることにより安全に出産に至ったとのことである。

HMG-CoAリアーゼ欠損症の妊娠出産管理は慎重を期する必要があると思われる。

#### D. 考察

HMG-CoAリアーゼ欠損症は乳児期、幼児期発症症例の多くが非可逆的な中枢神経障害を残し、難治性のおてんかん、知能発達遅滞、四肢麻痺などの身体障害が成人期まで継続する。

また乳児期、幼児期に診断されている症例も治療が中断されると、成人期に心筋症のような重篤な症状が発症することがある。乳幼児期、小児期に全く症状のない場合でも、成人期に急性発症した症例も報告されている。

HMG-CoAリアーゼ欠損症は決して乳児期、幼児期だけ管理すればよい疾患ではないと考えられる。

成人期に原因不明の脳症、心筋症、多臓器不全を診たときには、必ず鑑別疾患に上がらなくてはならない疾患であると思われる。

#### E. 結論

1. この疾患は急性発症時の重篤な中枢神経障害のため、一生治療を要する病態が持続する可能性のある疾患である。

2. 乳幼児期、小児期に全く症状のない場合でも、成人期に急性発症する可能性がある。

3. 本疾患に対するカルニチン等の治療の中断はその後重篤な臓器障害をきたす可能性がある。

4. 日本において成人症例の報告のないのは、おそらく一般臨床医に先天代謝異常に関する知識がなく、多くの症例が診断されずにいるものと考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

#### 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の学会承認を得た。

さらに、ミトコンドリア病データベースを、後藤班、村山班と連携して、JaSMIn(先天代謝異常症患者登録システム)と共有し、ミトコンドリア病に特化したMO Bank(Mitochondrial disease research Organization data Bank / 新生児・小児ミトコンドリア病臨床情報バンク)の登録を進めた。

**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。さらに、ミトコンドリア病に特化したMO Bank(Mitochondrial disease research Organization data Bank / 新生児・小児ミトコンドリア病臨床情報バンク)の登録を進めた。

**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キソーム解析。

(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

ではヒトゲノム・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。

### 5) ミトコンドリア病データベース

さらに、ミトコンドリア病データベースを、後藤班、村山班と連携して、JaSMIn (先天代謝異常症患者登録システム) と共有し、ミトコンドリア病に特化した MO Bank (Mitochondrial disease research Organization data Bank / 新生児・小児ミトコンドリア病臨床情報バンク) の登録を進めている。

## 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し、成人期への移行対策を検討した。

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) Ogawa E, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Ishige M, Fuchigami T, Yamazaki T, Mori M, Kohda M, Kishita Y, Okazaki Y, Takahashi S, Ohtake A, Murayama K. Clinical validity of biochemical and molecular analysis in diagnosing Leigh syndrome: a study of 106 Japanese patients. *J Inherit Metab Dis.* 2017 Apr 20. doi: 10.1007/s10545-017-0042-6. [Epub ahead of print]

2) Borna NN, Kishita Y, Ishikawa K, Nakada K, Hayashi JI, Tokuzawa Y, Kohda M, Nyuzuki H, Yamashita-Sugahara Y, Nasu T, Takeda A, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2017 Apr;62(5):539-547. doi: 10.1038/jhg.2016.165. Epub 2017 Jan 26.

3) Zaha K, Matsumoto H, Itoh M, Saitsu H, Kato K, Kato M, Ogata S, Murayama K, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Nishino I, Ohtake A, Okazaki Y, Matsumoto N, Nonoyama S. DNMT1L-related encephalopathy in infancy with Leigh syndrome-like phenotype and suppression-burst. *Clin Genet.* 2016 Nov;90(5):472-474. doi: 10.1111/cge.12805. Epub 2016 Jun 14.

4) Kopajtich R, Murayama K, Janecke AR, Haack TB, Breuer M, Knisely AS, Harting I, Ohashi T, Okazaki Y, Watanabe D, Tokuzawa Y, Kotzaeridou U, Kölker S, Sauer S, Carl M, Straub S, Entenmann A, Gizewski E, Feichtinger RG, Mayr JA, Lackner K, Strom TM, Meitinger T, Müller T, Ohtake A, Hoffmann GF, Prokisch H, Staufner C. Biallelic IARS Mutations Cause Growth Retardation with Prenatal Onset, Intellectual Disability, Muscular Hypotonia, and Infantile Hepatopathy. *Am J Hum Genet.* 2016 Aug 4;99(2):414-22. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.027. Epub 2016 Jul 14.

5) Imai A, Kishita Y, Nakayama Y, Fujita S, Futatani T, Kohda M, Yatsuka Y, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. Dried blood spots for newborn screening allows easy determination of a high heteroplasmy rate in severe infantile cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:446-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.287. Epub 2016 Jun 29.

6) Imai A, Kohda M, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Lathrop M, Okazaki Y, Ott J. HDR: a statistical two-step approach successfully identifies disease genes in autosomal recessive families. *J Hum Genet.* 2016 Nov;61(11):959-963. doi: 10.1038/jhg.2016.85. Epub 2016 Jun 30.

7) Hashimura Y, Morioka I, Hisamatsu C, Yokoyama N, Taniguchi-Ikeda M, Yokozaki H, Murayama K, Ohtake A, Itoh K, Takeshima Y, Iijima K. Mitochondrial respiratory chain complex IV deficiency complicated with chronic intestinal pseudo-obstruction in a neonate. *Pediatr Int.* 2016 Jul;58(7):651-5. doi: 10.1111/ped.12907. Epub 2016 Jun 6.

8) Imai A, Fujita S, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Nakaya A, Sakata Y, Takeda A, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. Rapidly progressive infantile cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex V deficiency due to loss of ATPase 6 and 8 protein. *Int J Cardiol.* 2016 Mar 15;207:203-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.026. Epub 2016 Jan 7.

9) 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, Borna NN, Banshoya 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, Harashima H, Yamazaki T, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. A Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies. *PLoS Genet.* 2016 Jan 7;12(1):e1005679. doi: 10.1371/journal.pgen.1005679. eCollection 2016 Jan.

### 2. 学会発表

特になし

## H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する調査研究

分担研究者： 山口清次（島根大学医学部小児科 特任教授）

### 研究要旨

- 1) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究：脂肪酸代謝異常症の中でも比較的頻度の高いVLCAD欠損症患者成人例の臨床像を検討するために、過去5年間に於ける成人VLCAD欠損症患者の報告例に自験例を加えた8例の臨床像を比較した。周産期発症例の報告が3例であった。全例が繰り返す横紋筋融解や筋痛、心筋症を契機に診断されていた。骨格筋症状や心筋症に難渋する症例の治療や妊娠例の周産期管理における課題も明らかになった。
- 2) マスクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討：自治体からの情報提供を出発点とする現状の患者登録体制では、個人情報保護条例により協力が得られない自治体が増加しており、悉皆性という意味からも限界がある事が明らかになった。一方、患者コホートによって得られる質の高い情報は新生児マスクリーニングの質向上に資する。

### 研究協力者

小林弘典（島根大学小児科・助教）  
長谷川有紀（島根大学子どものこころ診療部・講師）  
山田健治（島根大学小児科・助教）

発型（骨格筋型）に大別される。近年、TMSスクリーニングの全国実施により未発症診断例も増加しているが、我が国における成人例の臨床像等については不明な点が多い。今回は自験例に加えて、過去5年間の我が国における報告例をまとめた。

### 2) マスクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討

新生児マスクリーニング（以下、NBS）にタンデムマス法が導入されたが、いずれの疾患も稀少疾患であるため、正確な自然歴や治療法、タンデムマス導入による臨床的、社会的な効果については不明な点が残されている。一方、これまで発見された患者を正確に追跡するシステムがなかった。本研究では前年度までの研究に引き続き、疫学研究として患者コホートを行う場合の問題点等について検討するとともに、得られた追跡情報について検討を行う。

### A．研究目的

#### 1) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

極長鎖アシルCoA脱水素酵素(very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase: VLCAD)欠損症はタンデムマス(TMS)スクリーニングの対象となっている脂肪酸代謝異常症のなかでも比較的頻度の高い疾患であり、常染色体劣性の遺伝形式をとる。タンデムマススクリーニングの試験研究では16万人に1人の発見頻度であった。臨床像は幅広く、新生児期から重度の心筋症や低血糖を来し生命予後の改善が困難である新生児期型、乳幼児期にReye様症候群や乳幼児突然死(SID)として発症する乳幼児期発症型(肝型)、および幼児期や成人期に発症し横紋筋融解症や筋痛、筋力低下といった骨格筋症状を中心に呈する遅

### B．研究方法

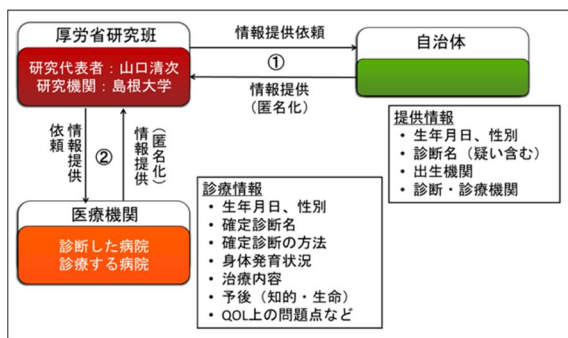
#### 1) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

医中誌において「VLCAD」を検索語としたのち、16歳以上の報告例を今回の調査対象とし

た。これらの報告から重複例と考えられる症例を除外した7例に、自験例1例を加えた8例について、各症例の年齢や臨床像を検討した。

## 2) マスクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討

前年度までと同様に、新規登録患者(2015年度発見例)については、本研究に協力の得られた自治体を対象にして、タンデムマスクリーニング(以下、TMS)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、前年度までに登録された2013年度、2014年度発見患者



については、2年目および3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。

## C. 研究結果

### 1) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

各症例のまとめを表1に示す。年齢は17歳から41歳までに分布していた。8例のうち男性は3例、女性が5例であった。5例の女性のうち、3例は妊娠時の経過に関する報告であった。2例はVLCAD欠損症と診断後の妊娠であった。症例3では頻回の輸液や異化亢進予防により妊娠中、産後においても重篤な発作を回避出来た。一方、症例2では妊娠中は本疾患の生化学的指標であるC14:1が低下したが、産後2週間から再度上昇し、産後1か月時に横紋筋融解症を発症した。また、妊娠前に診断されていなかった症例1は、妊娠後の悪阻による異化亢進を契機に筋力低下、横紋筋融解症を発症した。その後は帝王切開で正常新生児を得たが、産褥期に心筋症を発症した。このエピソードを契機にVLCAD欠損症と診断されていた。その他の症例4から8は、いずれも反復する筋痛もしくは横紋筋融解症を契機に診断されていた。症例6は心筋症が記載されていた。症例8は、高脂血症薬のベザフィブラート開始後に筋症状が劇的に改善した。

### 2) マスクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討

2015年度に発見された症例について、自治体を対象にアンケート調査したところ、協力が得

表1. 過去5年間における成人VLCAD欠損症の臨床像まとめ※

症例	年齢	性別	臨床像
1	34	女性	妊娠後の悪阻で横紋筋融解症、筋力低下。予定帝王切開で正常新生児を出産。その後、産褥期に心筋症を発症し、VLCAD欠損症と診断
2	17	女性	12歳時に繰り返す筋痛発作を契機にVLCAD欠損症と診断。17歳時に妊娠し、VLCAD欠損症として管理を受けた。健常児を出産したが、1か月後に横紋筋融解症を発症。
3	31	女性	幼少時から筋痛発作を繰り返していたが26歳時にVLCAD欠損症と診断。妊娠経過中および産後の細心の注意により重篤な発作を回避できた。
4	21	女性	反復する運動後の筋痛、横紋筋融解症を契機としてVLCAD欠損症と診断。
5	17	男性	反復する運動中後の重度筋痛、筋力低下を契機にVLCAD欠損症と診断。
6	41	男性	反復する筋痛、横紋筋融解症を契機にVLCAD欠損症と診断。心筋症を合併。
7	30	女性	症例6の同胞例。反復する横紋筋融解症を契機にVLCAD欠損症と診断。
8	38	男性	反復する横紋筋融解症を契機に青年期に診断された。診断後も横紋筋融解症を繰り返したが、ベザフィブラート内服後から筋痛発作の頻度が激減した。

※ 2011年～2016年の期間に医中誌でVLCADで検索したのち、重複例と考えられる症例を除外したもの

られた自治体は 54%であり、前年度の 63%を下回った。この自治体から得られた情報を元に行った医療機関向けの二次調査は回収率が 100%で 73 例の回答が得られた。追跡調査では、3 年目の追跡になる 2013 年度発見例において CPT-2 欠損症の死亡例が新たに追加され、前年度までの TFP 欠損症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症の各 1 例を併せて 4 例となった。脂肪酸代謝異常症は TFP 欠損症の重症例と CPT-2 欠損症例となったが、今回明らかになった症例は 1 歳時に感染症罹患を契機として急性代謝不全として発症した症例であった。

#### D . 考察

##### 1)我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

今回の検討において、成人VLCAD欠損症患者は、コントロールが困難な骨格筋症状を有する症例が多く、一部の症例では心筋症などの重篤な臨床像を呈する事が明らかになった。特に過去5年間の報告では周産期発症例が7例中3例もあり、未診断例では極めて重篤な経過を取りうる可能性がある。今回の8例のうち、2例が心筋症を発症している。本症の最重症型である新生児型ではしばしば心筋症の合併が問題となるが、乳幼児型では心筋症は稀であった。TMSスクリーニングの普及に伴い、発見されたVLCAD欠損症患者に対する治療、代謝不全の発症予防、あるいは成人期のQOL改善は、今後検討すべき大きな課題である。また、VLCAD欠損症患者の周産期の管理指針を策定することも重要な課題である。そのためにも成人例の臨床像をさらに収集していくことが重要である。

##### 2) マススクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討

本研究は自治体からの情報提供を第一段階として、第二段階の調査で各患者の診断や情報が正しいかを確認する体制としてきた。しかし、年々自治体内における個人情報保護に慎重な姿勢をとる傾向が強まり、3年間の調査回収率をみると初年度 87%、2年目 63%、3年目 54%と減少していた。二次調査（主治医、小児科医対象）における回収率がほぼ 100%である事とは

対照的である。TMS で発見された可能な限り全ての患者を継続的に追跡するという当初の目的を達成する方法としてはこの方法には限界があると思われる。一方、3年間の追跡調査でも障がいなく成長していたにもかかわらず急性代謝不全で死亡した CPT-2 欠損症の症例もあった。TMS スクリーニング後のフォローアップ体制や治療指針を見直す必要がある。これはエビデンスに基づいた正確な疫学、自然歴、および診療技術向上のためには不可欠である。今後、どのような体制であれば各自治体の個人情報保護条例に抵触せずに、社会全体に有用な患者登録が出来るかを議論する必要がある。

#### E . 結論

過去5年間ににおける成人VLCAD欠損症患者の報告例に自験例を加えた8例の臨床像について検討した。繰り返す横紋筋融解や筋痛、心筋症を契機に診断されいた。骨格筋症状や心筋症に難渋する例の今後の治療、妊娠例の周産期管理における課題も明らかになり、今後の研究が望まれる。

NBSで発見された患者について自治体からの情報提供を出発点とする患者コホート体制構築には限界がある。一方、NBS発見患者のコホート体制は、3年の追跡調査からも遠隔期の死亡例が明らかになるなど、重要な情報が得られることも明らかになった。TMSスクリーニング発症例の全数登録長期追跡体制の構築が望まれる。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Djouadi F, Habarou F, Le Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, de 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. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 39(1): 47-58, 2016
- 2) Bo R, Hasegawa Y, Yamada K, 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
- 3) 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 & Development* 38(3): 293-301, 2016
  - 4) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. *Brain & Development* 39(1): 48-57, 2017
  - 5) Yamamoto F, Nakamagoe K, Yamada K, Ishii A, Furuta J, Yamaguchi S: A case of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations. *Journal of the Neurological Sciences* 368(15): 165-167, 2016
2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Shibata N, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Taketani T, Chi DV, Thu NN: Diversity of disease distribution and genetic background of inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asian countries. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April 2016
  - 2) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects: A causative muscular disease detectable by mass spectrometric procedure (GC/MS and MS/MS). 15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016. Hsinchu, Taipei, May 2016
  - 3) Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: The effect of riboflavin is limited in Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016. Roma, Italy, September 2016
  - 4) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Furui M, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Nishino I: Clinical and genetic aspects of 50 Japanese cases of VLCAD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016. Roma, Italy, September 2016
  - 5) 山口清次: ミトコンドリア 酸化異常症の診断・治療の進歩と臨床的意義. 第104回東海臨床遺伝・代謝懇話会. 名古屋, 2016年2月
  - 6) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 坊亮輔, 竹谷健, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対するコンサルテーションセンターの利用状況. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
  - 7) 山口清次, 長谷川有紀, 古居みどり, 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 竹谷健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人極長鎖アシル-CoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 50 例の臨床遺伝的検討. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
  - 8) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断治療の進歩. 第98回山陰小児科学会. 米子, 2016年9月
  - 9) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: 「GC/MS を用いた尿中有機酸分析による日本人 HMG-CoA 合成酵素欠損症例の診断. 第41回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2016年9月
  - 10) 長谷川有紀, 坊亮輔, 小林弘典, 山田健治, 中島葉子, 伊藤哲哉, 李知子, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次: 日本人 HMG-CoA 合成



- 酵素(HMCS2)欠損症例の診断. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
- 11) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健, 深尾敏幸: 脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態に関する横断的調査. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
  - 12) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: R1トレーサー法による酸化能評価と in vitro probe アッセイの比較: ベザフィブラートの反応性について. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
  - 13) 山口清次, 長谷川有紀, 後藤雄一, 坂井千香, 若松延昭, 長友太郎, 大竹明, 村山圭, 岸和子, 竹谷健: 尿中有機酸分析によるECHS1異常症の簡便な代謝スクリーニング: Leigh脳症の病因検索に向けて. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
  - 14) 小林弘典, 森山あい, 束本和紀, 和田啓介, 虫本雄一, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷健: ケトン性低血糖症を発症した男児の中に糖原病型(PHKA2 遺伝子変異)が潜んでいる. 第106回日本小児科学会島根地方会. 出雲, 2016年12月
  - 15) Yamaghuchi S: Plenary Diversity in disease distribution of Targets in the TMS Screening in ASIA and prenatal diagnosis for severe cases. ISLEM 2017 (International Conference of the Indian Society of Inborn Errors of Metabolism). Chennai, India, February 2017

#### 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

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：

1. 糖原病スペクトラムと脳型糖原病について
2. 糖原病の病態を基礎とした分類試案について

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

糖原病は従来筋型、肝型が2大病型として扱われ、分類もそれに基づいてされていた。近年糖原病の症状、病態に多様性が認められるようになり、従来の疾患分類では疾患の理解が困難な場合もある、糖原病の臨床症状は病態に合わせたスペクトラムとして認識することが必要になってきた。疾患の分類として臨床上用いるには症状と関連した病態分類が理解しやすいことから新たな糖原病の分類試案を作成した。

研究協力者氏名

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授  
松林 朋子 浜松医科大学 小児科 助教  
杉江 陽子 浜松医科大学 小児科 臨床教授、葵町子どもクリニック

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。糖原病は希少疾患であり、一般臨床医がその診断、治療を行うには熟練が必要である。ガイドラインの公開はこの点一般臨床医に対して有意義な指針であるが、一方疾患の理解にはその疾患のわかりやすい分類が求められる。

今回糖原病の病態を基盤とした分類法を検討するとともに、糖原病の脳機能への影響についても検討した。

B．研究方法

1. 脳型糖原病について

従来診断した脳機能障害を持つ糖原病をレビューし、その病態について検討した。

2．病態に基づいた糖原病分類

現在 15 種類ある糖原病の病型を、その病態に基づいて分類を試みる。また（倫理面への配慮）

診断および患者の扱いについては、常葉大学倫理研究委員会の承認を得て行った。

C．研究結果

1．脳型糖原病について

糖原病と診断した症例について脳機能障害を合併している症例について検討した。その結果何らかの中樞神経症状（てんかん、知的発達症など）を持つものは糖原病 II 型(acid alpha glucosidase 欠損症)、phosphoglycerate kinase(PGK)欠損症、XIV 型(phosphoglucomutase 欠損症)、グルコーストランスポーター 1 欠損症、などがあった。

2．病態に基づいた糖原病分類

酵素の臓器別発現、臨床症状、その病態を加味して分類を試みた。特に酵素障害による一次的な症状、代謝病態の結果に基づく二次的な症状についてその特徴を踏まえて考察した。特に近年糖原病 XIV 型に合併する糖鎖修飾異常の問題については新たな症状の広がりをもたらす重要な合併症と考えられた。特に今回注目した脳型については De Vivo が提唱した brain energy failure syndrome の概念を参考にした。（表 1）

その結果 1, 2、より新たに脳型糖原病を独立させる分類法が妥当と考えるに至った。今回の提案として表 2 のような分類法を提案した。

**Metabolic Encephalopathies:  
Brain energy failure syndrome**

Classification

- glucose transporter 1 deficiency
- hypoglycemic syndromes
- hypoketonemic syndromes associated with fatty acid oxidation defects
- **glycolytic enzymopathies**
- mitochondrial defects

De Vivo DC *J Child Neurol* 2002

**Glycogen storage disease:  
Rough Pathophysiological Classification (Sugie)**

**Due to primary biochemical problem**

- Liver form
- Muscle Form
- Cardiac Form
- Brain form
- Mixed form with above

**Due to secondary biochemical problem**

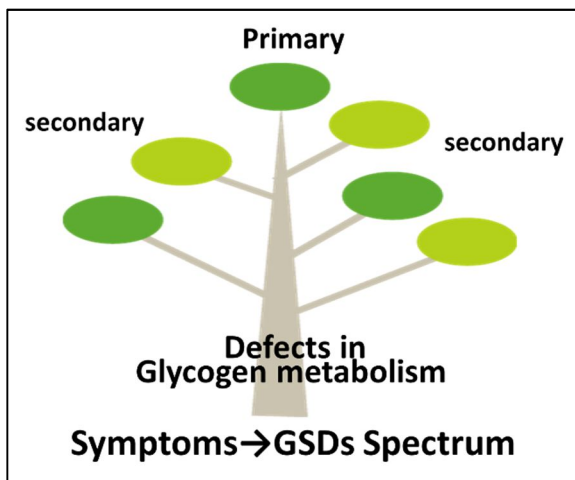
- with glycosylation defect
- with functional vulnerability

表1 中枢神経症状を示す代謝異常症

表2 病態に基づく新分類の提案

D. 考察

学会主導で策定した診療ガイドラインは一般小児科医にとって希少疾患の診断指針として有用である。しかしそれを診断した際に、いかにその疾患の病態を理解するかはその後の治療にとって重



要である。疾患の分類はその疾患について理解整理するうえで一種の指針となるためわかり

図1 糖原病スペクトラムの概念

やすい疾患の分類法は必須である。糖原病については従来単に酵素障害が発見された順番でローマ数字を冠した分類が一般的であった。病態から見た分類でその中に従来の分類がどこに当てはまるのかを今後入れてゆくことで糖原病に対する臨床像が病態と相まって理解しやすくなると期待される。図1に示すように糖原病は単一の症状を示すのではなく糖原病スペクトラムとした幅広い概念でとらえることが良いと思われる。

E. 結論

有用な疾患分類は診療に当たる医師の疾患への理解を容易にすると考えられ、特に病態を基にした分類の開発は重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮内 彰彦, 杉江 秀夫: 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第5版 神経疾患 遺伝性運動感覚性ニューロパチー. 小児内科 48 巻増刊:441-444、2016
2. 杉江 秀夫, 杉江 陽子: 代謝性ミオパチーの治療、現状と未来 筋型糖原病の治療戦略 病態からみた治療の進歩. 医学のあゆみ 259 (1):133-139、2016
3. 杉江 秀夫: 肝胆膵の指定難病を整理する・平成27年7月1日施行の指定難病肝型糖原病(肝型グリコーゲン代謝異常症). 肝・胆・膵 72 (4): 699-705、2016
4. Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y: Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep.* 18;9:98-105, 2016
5. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niiijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.: New guidelines for management of febrile seizures in Japan.

Brain Dev. 39(1):2-9, 2017

2. 学会発表

1. 小貫 孝則, 田屋 光将, 佐藤 大祐, 川島 英志, 松井 亨, 阿部 裕樹, 上原 由美子, 渡辺 徹, 阿部 時也, 佐藤 誠一, 杉江 秀夫, 福田 冬季子: 「肝機能障害、腹部膨満を主訴に診断に至った糖原病 IX 型の 1 例」第 119 回日本小児科学会学術集会、2016 年 5 月 札幌

G. 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

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

分担研究課題名

- 1) 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案策定の総括
- 2) 日本の先天性ケトン体代謝異常症に関する調査研究

分担研究者： 深尾敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授）

研究要旨

本研究班においては、班の研究対象疾患が新生児マススクリーニング対象疾患のみでなく、関連疾患が追加され、その診療ガイドライン案の作成をおこなっている。昨年度も指定難病との関連で10の新規ガイドライン案を作成したが、本年度も3つの新規ガイドライン案の検討を行った。その中でケトン体代謝異常症については、4疾患のうち1疾患のみが指定難病となったが、成人期に医療が必要なHMG-CoAリアーゼ欠損症は3次審査では指定難病とならなかった。成人期の問題について本研究班の対象疾患であるHMG-CoAリアーゼ欠損症、ホモシスチン尿症、極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症について症例を提示し議論した。

研究協力者氏名

伊藤哲哉（藤田保健衛生大学 小児科 教授）  
小林弘典（島根大学医学部小児科 助教）  
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 准教授）  
但馬 剛（国立成育医療研究センター研究所 マスクリーニング研究室 室長）  
長谷川（小村）有紀（島根大学医学部小児科 講師）  
濱崎孝史（大阪市立大学医学部小児科学 講師）  
福田冬季子（浜松医科大学小児科 准教授）  
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科 講師）  
村山 圭（千葉県こども病院代謝科 部長）  
笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院 医員）  
大塚博樹（岐阜大学医学部附属病院 医員）  
折居建治（岐阜大学医学部附属病院 新生児集中治療部 准教授）

A. 昨年度班会議で新たに作成した診療ガイドライン案

メチルグルタコン酸血症  
高メチオニン血症  
非ケトーシス型高グリシン血症  
シスチン尿症  
瀬川病

セピアプテリン還元酵素（SR）欠損症  
芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症  
HMG-CoA 合成酵素欠損症  
サクシニル-CoA:3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ欠損症  
胆汁酸代謝異常症  
について先天代謝異常学会での学会承認を得ている。  
それに続いて本年度は以下の疾患の新たな診療ガイドライン案を作製した。  
リジン尿性蛋白不耐症  
先天性葉酸欠乏症  
メンケス病とオクシピタルホーン症候群  
さらに検討を重ねて先天代謝異常学会での承認を受ける予定である。

B. ケトン体代謝異常症の診療ガイドライン作成と指定難病申請

-ケトチオラーゼ欠損症、3頭酵素欠損症が3次審査で指定難病の候補となっていることは成果である。しかし同様に担当したサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症、HMG-CoA 合成酵素欠損症、HSD10 病においては、残念な

がら長期の療養を必要とするという要件をみたしていないと判断された。

[日本の HMG-CoA リアーゼ欠損症 17 歳例]

1999 年に出生の女児。生後 2 日に低血糖、ほ乳不良で発症。初回発作後の脳室周囲白質軟化症。生後 6, 8, 13 ヶ月で低血糖発作。13 ヶ月のときに本症と診断された。てんかん 発達遅滞 7 歳で低血糖アシドーシス発作あり。特別児童扶養手当申請のために IQ 検査行い、15 歳 11 か月時のデータで IQ40 (田中ビネー)であった。両親と同居で、特別支援学校の高等部に通学中。です。蛋白制限はほぼ行っており、治療ミルクも飲んでおりません。白米が大好きでおかずは学校給食以外はほとんど食べないという食癖があり、自然にタンパク制限となっている。薬剤は、メンドン 30mg、ラミクタール 100mg、エルカルチン 400mg を使用しているが、痙攣のコントロールに難渋している。

考案：

HMG-CoA リアーゼ欠損症については、海外で妊娠出産が非常に女性患者にとって、また胎児にとってリスクであるという報告、成人期に心筋症を来した例が報告されており、本症は長期に食事療法、薬物療法を行い、コントロールをして行く必要のある疾患であり、長期の療養を必要とするという要件を満たす疾患であることを次回アピールしなければいけない。

### C. 日本人ホモシスチン尿症の成人例の報告

本症例の詳細は Tohoku J Exp Med 2015, 237, 323-327 に報告済みである。

新生児マススクリーニングで本症 (ホモシスチン尿症 cystathionine beta-hsynthase deficiency) と診断された。その後メチオニン除去ミルクを用いたメチオニン制限食を継続し、2 歳からはベタイン治療を開始した。19 歳まではコントロール良好であったが、親元を離れたあとコントロールが不良となり、血中メチオニン濃度は非常に高かった。21 歳になって頭痛を訴え、MRI で精査したところ、白質の広範な病変が認められた。治療を適正かすることで、この大脳の白質病変は改善しており、現在もメチオニン制限食、ベタイン治療を継続している。

考案

本症においては我々の経験した症例から成人期になっても継続したきちんとしたコントロールを行う必要のある疾患であることがわかった。

### D. 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の成人例の検討

班会議において VLCAD 欠損症の成人例の問題について検討した。

症例 1、2：

現在 41 歳の男性：13 歳頃から筋痛発作を繰り返していたが、原因不明としてフォローされ、21 歳で筋生検を受けたが診断に至らず。筋痛発作はストレス状態で悪化する。アシルカルニチン分析をきっかけに遺伝子診断で本症と確定した。筋痛発作は運動を避ける、ストレスを避けるなどで、初期に対応することで受診するほどにはならないが生活に制限が生じている。遺伝子変異は R450H と V547M の複合ヘテロ接合体で、R450H は残存活性を持つ軽症変異である。心電図にて幅広い QRS という異常があり、心臓 MRI で拡張型心筋症が認められている。

現在 34 歳の妹も同じ遺伝子変異をもつ VLCAD 欠損症と診断されているが、13 歳以降横紋筋融解症を年に 4-5 回繰り返し、それによる感情失禁でメンタルクリニックを受診していた。本患者も生活に制限が生じている。

症例 3：

28 歳男性。生後 5 ヶ月に低血糖、痙攣で発症。中学校に入って自転車通学、運動部に入ると横紋筋融解症をきたし、その後もストレス、運動時に反復性筋痛発作を繰り返している。現在も言語聴覚士として勤務。多忙期、感染時に CK 上昇する。治療薬の治験に参加して QOL の上昇あり。

考案

VLCAD 欠損症では、成人になっても代謝障害は改善しておらず、筋痛発作をさけるために QOL の低下があり、軽症な遺伝子変異の症例においても心筋症の合併が起こりうることを示された。このため成人期においても食事療法、運動制限、定期的検査、(治験薬が承認されればその内服加療)が必要となる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Kamiya T, Tanimoto Y, Kikuchi A, Kure S, Numakura C, Hayasaka K, **Fukao T**: Effectiveness of Medium-Chain Triglyceride Oil Therapy in Two Japanese

Citrin-Deficient Siblings: Evaluation Using Oral Glucose Tolerance Tests. *Tohoku J Exp Med* 240:323-328, 2016.

2. Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, Ohnishi H, Konstantopoulou V, Sass JO, **Fukao T**. Exon 10 skipping in *ACAT1* caused by a novel mutation (c.949G>A) located at an exonic splice enhancer site, *Mol Med Rep* 14:4906-4910, 2016

3. Erdol S, Türe M, Yakut T, Saglam H, Sasai H, Abdelkreem E, Ohtsuka H, **Fukao T**: A Turkish patient with Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency mimicking diabetic ketoacidosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016 DOI: 10.1177/2326409816651281

4. Akagawa S, **Fukao T**, Akagawa Y, Sasai H, Kohdera U, Kino M, Shigematsu Y, Aoyama Y, Kaneko K: Japanese male siblings with 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without neurological regression. *JIMD reports* in press. DOI: 10.1007/8904\_2016\_570

5. Abdelkreem E, Akella R, Dave U, Sane S, Osuka H, Sasai H, Aoyama Y, Nakama M, Ohnishi H, Mahmoud S, Abd El Aal M, **Fukao T**: Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency. *JIMD reports*, in press DOI 10.1007/8904\_2016\_26

6. Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R, Hasegawa Y, Can NT, Bui TP, Le HT, Tran MT, Nguyen HT, Trinh HT, Aoyama Y, Sasai H, Yamaguchi S, Fukao T, Vu DC: Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherited Metab Dis* 2017 in press. doi: 10.1007/s10545-017-0026-6

## 2. 学会発表

1) **Fukao T**: Disorders of Ketone Body Synthesis The International Network for

Fatty Acid Oxidation Research and Management (INFORM), 2016, May 9-11, Boston

2) Toshiyuki Fukao: Newborn screening in Japan: past, present, and future (luncheon Seminar). The 13 th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, October 30-November 1, 2016 Tokyo

3) Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Ohnishi H, Numakura C, Hayasaka K, Fukao T: Oral glucose tolerance tests in two Japanese citrin-deficient siblings before and after MCT-oil supplementation. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 6-9, Rome(Italy) 2016

4) Sasai H, Otsuka H, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Japan-wide gene panel study for target metabolic diseases in newborn mass screening using tandem mass spectrometry. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 6-9, Rome(Italy) 2016

5) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Nakama M, Ohnishi H, Turner L, Sweetman L: An IVS9-9T>A substitution identified in beta-ketothiolase deficient patients results in exon 10 skipping in most transcripts of *ACAT1* gene. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 6-9, Rome(Italy) 2016

6) 深尾敏幸： マスクリーニング対象疾患の診療ネットワーク体制:分野別シンポジウム 先天代謝異常症の早期診断□治療に向けた診療ネットワーク .日本小児科学会学術集会 (第119回) (2016年5月13日—15日 札幌)

7) 深尾敏幸： 治療法向上を目的としたマスクリーニング対象疾患の遺伝型評価:分野別シンポジウム 今後検討すべき新生児マスス

クリーニング対象疾患 .日本小児科学会学術集会 (第119回)(2016年5月13日—15日札幌)

8) 深尾敏幸：先天代謝異常症：シンポジウム難病治療法の原況と未来

第4回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2016年11月28日-19日 名古屋

9) 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 中島葉子, 伊藤哲哉, 李 知子, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次:日本人 HMG - CoA 合成酵素 (HMCS2) 欠損症例の診断 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

10) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健, 深尾敏幸:脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態に関する横断的調査 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

11) Elsayed Abdelkreem, Radha Rama Devi Akella, Usha Dave, Sudhir Sana, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yuka Aoyama, Mina Nakama, Hidenori Ohnishi, Shaimaa Mahmoud, Mohames Abd El Aal, Toshiyuki Fukao : Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

12) 大塚博樹, 木村 豪, 仲間美奈, Elsayed Abdelkreem, 青山友佳, 笹井英雄, 大西秀典, 大沢匡毅, 深尾敏幸 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 *Bdh1* Ko マウスの作成とその病態解析 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

13) 福田冬季子, 大竹 明, 荻原康子, 中富明子, 濱田悠介, 熊田知浩, 藤井達哉, 酒井規夫, 深尾敏幸, 杉江秀夫:糖原病 III 型の心筋および骨格筋症状に対する治療法の検討 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

14) 笹井英雄, 大塚博樹, 志村 優, 小林弘典, 坂本 修, 但馬 剛, 沼倉周彦, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸:ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 1 ~Overview~ 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

15) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬 剛, 坂本 修, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸:本邦における新生児タンデム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解析 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

16) 但馬 剛, 香川礼子, 前田康博, 深尾敏幸:プロピオン酸血症例の全国調査:発症後診断例とマススクリーニング発見例の比較検討 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

17) 近藤 應, 河野芳功, 村上博昭, 柘植智史, 三浦良介, 寺澤大祐, 山本 裕, 長澤宏幸, 深尾敏幸:横紋筋融解症をきたした新生児メチルマロン酸血症の一例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

18) 張 春花, 舒 剣波, ダーヴィ ウシャ, 深尾敏幸:尿中 2 メチル 3 ヒドロキシ酪酸高排泄 2 症例の化学診断 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

19) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内 真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 吉長正博:遅発型 VLCAD 欠損症の有症状の成人兄弟例 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

20) 志村 優, 前田朋子, 税所純也, 鈴木慎二, 西亦繁雄, 笹井英雄, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸, 河島尚志:ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 2 ~新生児期より繰り返すケトン性低血糖症の 2 男児例~ 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

21) 森山あいさ, 小林弘典, 束本和紀, 和田啓介, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷 健:ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 3-PKA2 に G991A 変異を認めたケトン性低血糖症の 2 男児例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

22) 高野智圭, 小川えりか, 石毛美夏, 渡辺和宏, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 笹井英雄, 淵上達夫, 高橋昌里:新生児マススクリーニングを契機に発見された全身性カルニチン欠乏症保因者の母子例 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)



)  
23) 小林正久, 深尾敏幸, 笹井英雄, 石毛信之, 大橋十也, 井田博幸: C5-OH 高値が持続する超低出生体重児の一例 - タンデムマス・スクリーニング陽性例での遺伝子解析の有用性  
日本先天代謝異常学会 (第 58 回) (2016 年 10 月 27 ~ 29 日, 東京)

(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

G . 知的財産権の出願・登録状況

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

患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究

分担研究者： 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、患者会との連携及び先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。本年度は、JaSMIn登録患者の情報を分析し、移行期及び成人期の診療体制の在り方について検討を行った。

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

先天代謝異常症患者登録制度（Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases / 以下 JaSMIn）は、患者本人あるいは保護者が自ら登録を行う“Self-Registration（自己登録システム）”を基本とした総合的・継続的・実効性のある患者登録制度である。また、JaSMIn は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、患者会との連携及び JaSMIn の運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。本年度は、JaSMIn 登録患者の情報を分析し、移行期及び成人期の診療体制の在り方について検討を行った。

B．研究方法

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の登録状況について疾患（群）別に集計した。また、全登録患者の年齢分布と登録数の多い主要疾患（群）16グループの年齢分布について解析

を行った。

（倫理面への配慮）

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) JaSMInの登録状況について

JaSMInは、2017年1月末までに約50疾患（群）に対し1251名の登録があった。図1に疾患（群）別分布を、表1に疾患（群）別患者登録数を示す。

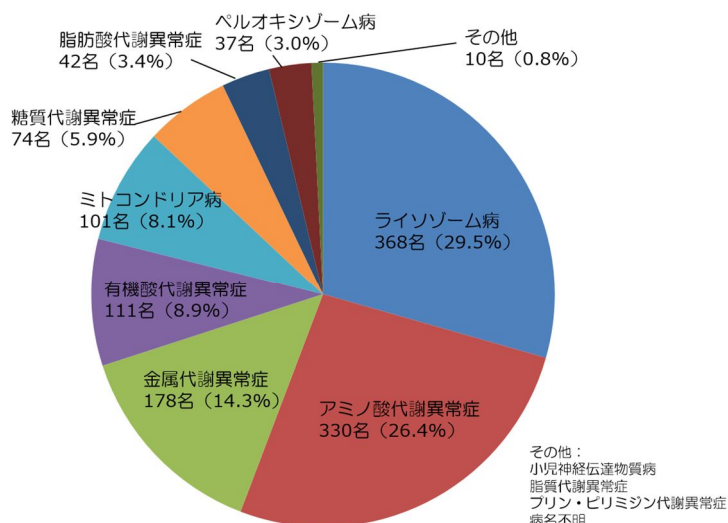


図1．疾患（群）別分布

表1. 疾患(群)別患者登録数(2017年1月集計)

疾患群	疾患名	人数	
アミノ酸代謝異常症	アルギニノコハク酸尿症	9	
	OTC欠損症	40	
	シトルリン血症	14	
	シトルリン欠損症	74	
	CPSII欠損症	6	
	CPS欠損症(病型不明)	1	
	フェニルケトン尿症	149	
	BH4欠損症	2	
	ホモシスチン尿症	10	
	メーブルシロップ尿症	17	
	OAT欠損症	2	
	高チロシン血症II型	1	
	リジン尿性蛋白不耐症	1	
	シスチン尿症	1	
ベルオキシゾーム病	高メチオニン血症	2	
	その他のアミノ酸代謝異常症	1	
有機酸代謝異常症	副腎白質ジストロフィー	37	
	グルタル酸血症I型	8	
	グルタル酸血症II型	4	
	メチルマロン酸血症	38	
	プロピオン酸血症	40	
	イソ吉草酸血症	3	
	L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症	2	
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	1	
	3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症	10	
	複合カルボキシラーゼ欠損症	5	
脂肪酸代謝異常症	VLCAD	10	
	MCAD	11	
	CPTII欠損症	1	
	CPTII欠損症	8	
	TFP欠損症/LCHAD/CDSP	3	
	全身性カルニチン欠乏症	8	
	その他の脂肪酸代謝異常症	1	
	ライソゾーム病	ムコ多糖症	134
		ムコリビドーシス	12
		Pompe病	32
Fabry病		65	
ニーマンピック病C型		15	
Gaucher病		54	
GM1-ガングリオシドーシス		3	
GM2-ガングリオシドーシス		13	
異染性白質ジストロフィー		20	
ガラクトシアリドーシス		7	
フコシドーシス		1	
神経セロイドリポフスチン症		1	
ダン病		2	
クラッペ病		9	
糖質代謝異常症	glut-1欠損症	30	
	糖原病(Pompe病以外)	38	
	FBPase欠損症	2	
	ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)	3	
	ガラクトース血症(病型不明)	1	
脂質代謝異常症	無ペータリポ蛋白血症	1	
プリン・ピリミジン代謝異常症	レッシュナイハン症候群	1	
金属代謝異常症	Menkes病	6	
	Wilson病	172	
ミトコンドリア病	Leigh脳症、MELAS、PDHC異常症の他	101	
小児神経伝達物質病	小児神経伝達物質病	4	
その他	診断名未確定	4	
合計		1251	

(2) 登録患者の年齢情報解析

全患者の性別・年齢分布

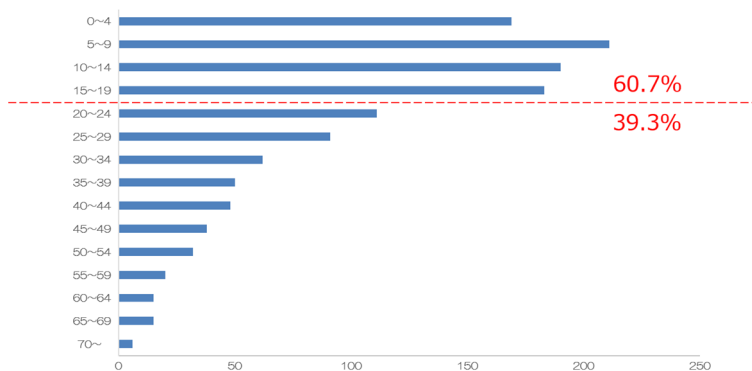


図2. 全患者の年齢分布

総登録数1251名のうち、男性患者は696名(55.6%)、女性患者は554名(44.3%)、不明1名(0.1%)で男性患者がやや多い傾向がある。登録患者の平均年齢は20.0歳であり、20歳未満の患者が60.7%、20歳以上の患者が39.3%で、20歳以上の成人患者が全体の約4割を示す。全患者の年齢分布を図2に示す。

(3) 主要疾患(群)別年齢分布

比較的患者登録数の多い疾患(群)16グループの年齢分布について以下図3~18に示す。

有機酸代謝異常症

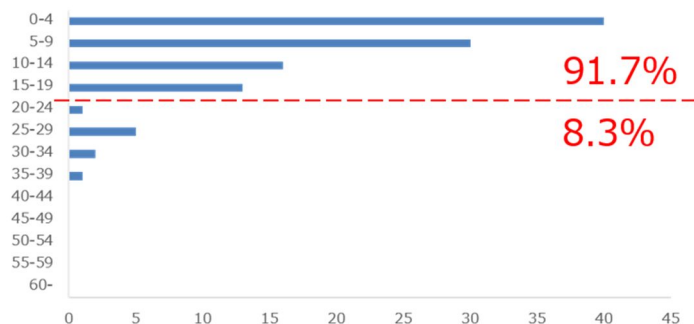


図3. 有機酸代謝異常症

脂肪酸代謝異常症

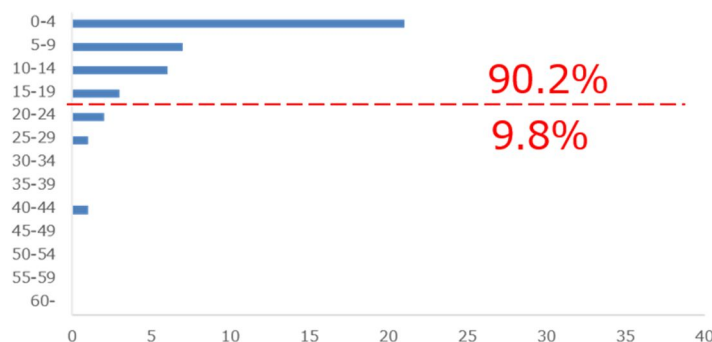


図4. 脂肪酸代謝異常症

尿素サイクル異常症

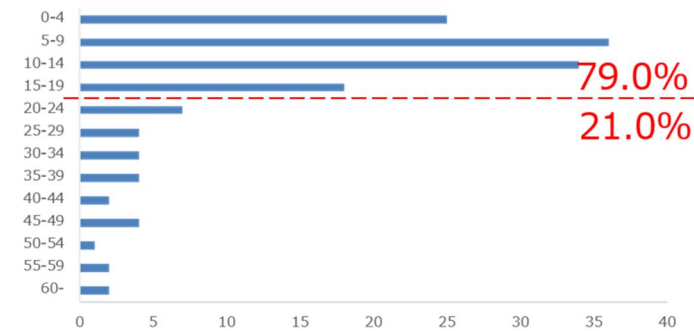
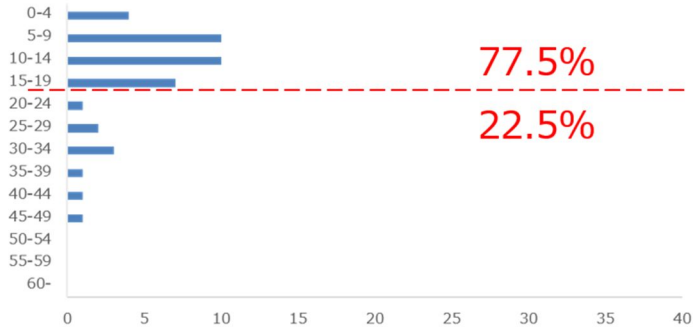


図5. 尿素サイクル異常症

OTC欠損症 (尿素サイクル異常症のうち)

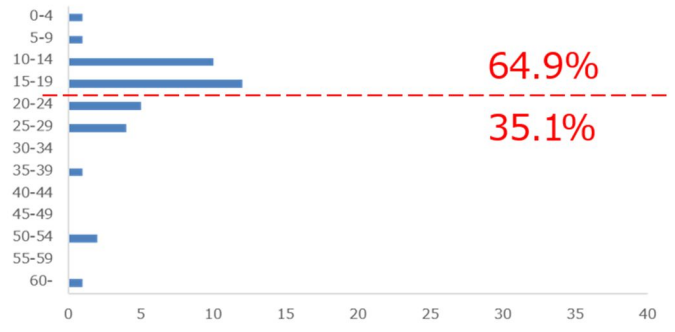


77.5%

22.5%

図 6 . OTC 欠損症

ALD

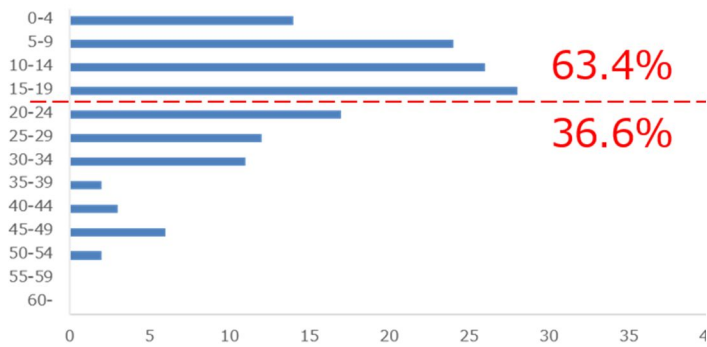


64.9%

35.1%

図 10 . 副腎白質ジストロフィー

PKU

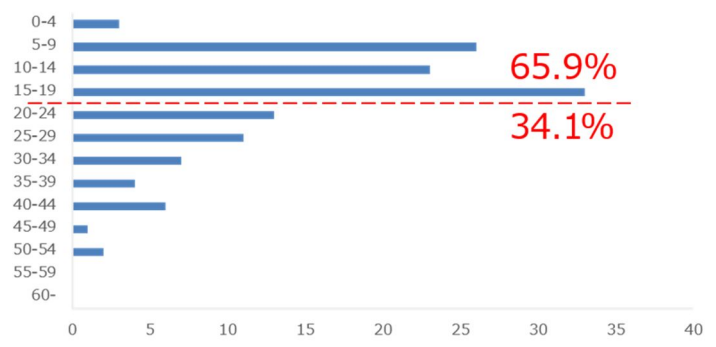


63.4%

36.6%

図 7 . フェニルケトン尿症

MPS

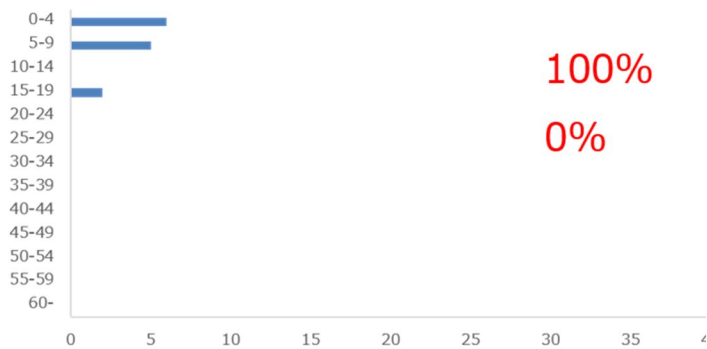


65.9%

34.1%

図 11 . ムコ多糖症

GM2

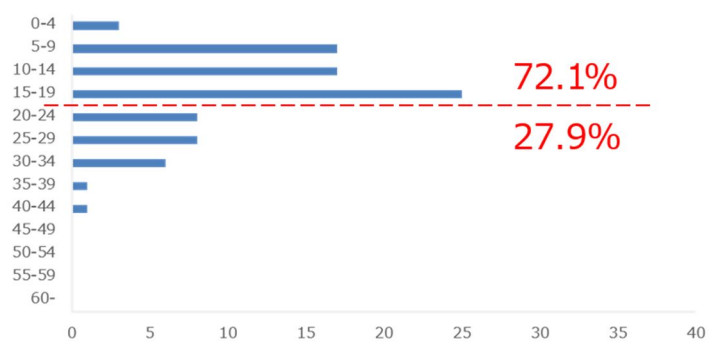


100%

0%

図 8 . GM2 ガングリオシドーシス

MPSII (MPSのうち)

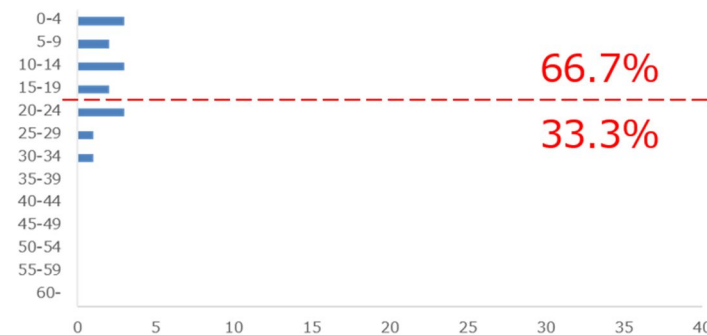


72.1%

27.9%

図 12 . ムコ多糖症 II 型

NPC

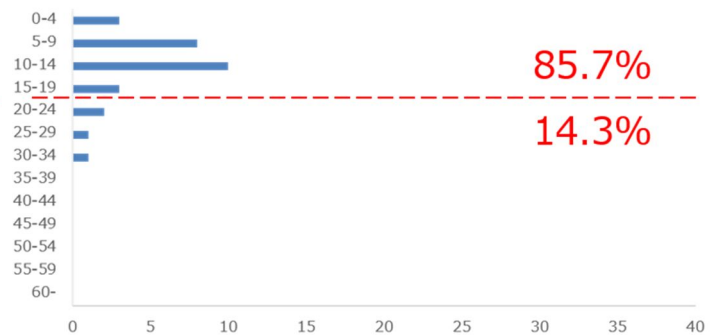


66.7%

33.3%

図 9 . ニーマンピック病 C 型

Glut-1



85.7%

14.3%

図 13 . glut-1 欠損症

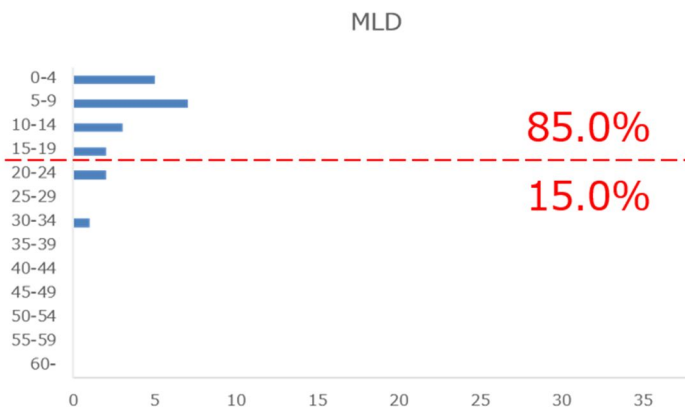


図 14 . 異染性白質ジストロフィー

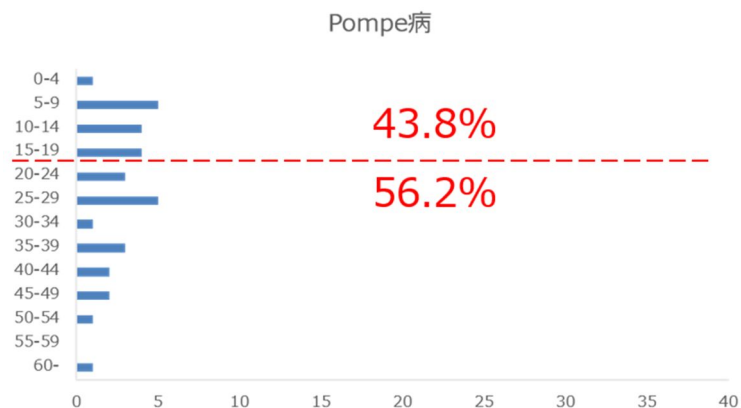


図 18 . Pompe 病

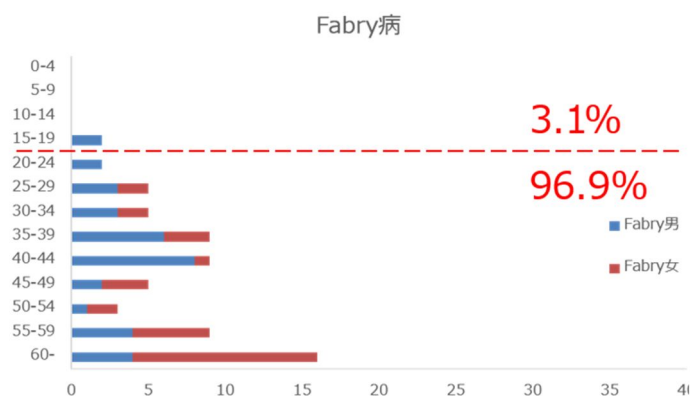


図 15 . Fabry 病

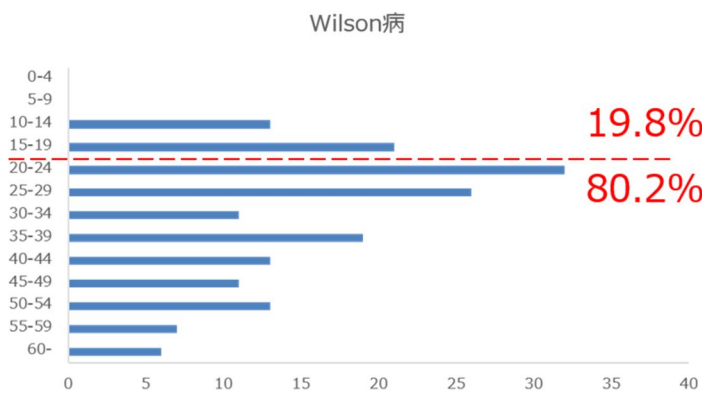


図 16 . Wilson 病

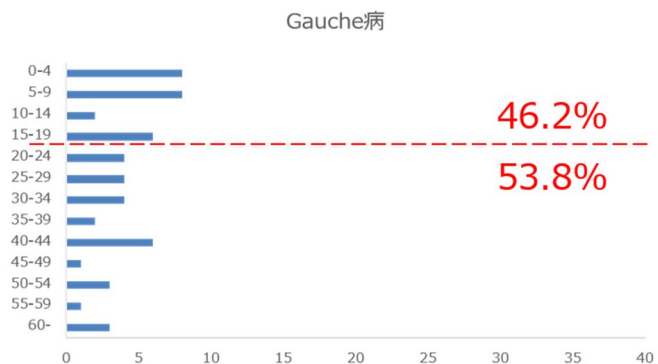


図 17 . Gaucher 病

#### D . 考察

先天代謝異常症患者登録制度 ( JaSMIn ) は、現在その登録患者数が1200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、多数の患者家族会との連携と協力が必要不可欠であった。

本年度の研究では、移行期及び成人期の診療体制の在り方について検討を行うため、比較的登録数の多い主要疾患 ( 群 ) 16グループの年齢分布について解析を行った。その結果、20歳以上の成人患者が全体の半分以上を示す疾患は、Fabry病、Gaucher病、Pompe病、Wilson病であった。この4疾患は、酵素補充療法をはじめとする治療法の存在する疾患である。他の疾患においても、特に、近年新しい治療法の開発が活発に進められているライソゾーム病を中心に、20歳以上の成人患者の割合が増加する傾向を示し、全体的に患者の予後が向上していると推測される。また、ムコ多糖症II型を含むいくつかの疾患においては、移行期である15～19歳、20～24歳の患者の割合が多く、患者の身体的症状の改善により自然歴や予後が変化してきた可能性があり、今後、成人期へのトランジションについてどう対処するかが重要な課題となる。

JaSMInは、患者または保護者が自ら登録を行う自己登録システムであるため、登録へのモチベーションが高い、診断期、治療期の患者の登録

が多い傾向がある。また、患者のリクルートは主に診断が行われる医療施設で行われることが多いため、小児期発症の疾患が多い先天代謝異常症は、20歳未満の小児患者の登録が多いのである。

しかし、JaSMIn登録患者の年齢分布が我が国の全ての先天代謝異常症患者の年齢分布を反映しているとは言えない。また、疾患によっては、発症時期、診断時期、治療法の有無、予後などが異なるため、疾患によって年齢分布も異なる。移行期及び成人期患者に対する診療体制については、疾患(群)別に検討する必要があると思われる。

#### E . 結論

本研究により、先天代謝異常症の移行期及び成人期患者の診療体制に対する検討の必要性について再確認できた。また、JaSMIn登録情報の研究利用における重要性和有用性を示唆する結果が得られた。今後は、新規患者の獲得及び登録情報を研究等へ有効に活用する方策についてより多方面で検討する必要がある。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Nov 18;9:98-105.
- 2) Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med.* 2016;55(18):2723-5.
- 3) Mashima R, Sakai E, Kosuga M, Okuyama T. Levels of enzyme activities in six lysosomal storage diseases in Japanese neonates determined by liquid chromatography-tandem mass

spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2016, 9:6-11.

- 4) Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep.* 2016, 7:16-19.
- 5) Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* (2016) 7:87-91.
- 6) Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo J-H, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized 16 novel mutations in the *IDS* gene: genetic, pathological and structural studies of iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2016, 118: 190-197.

##### 2. 学会発表

- 1) 徐じゅひょん、井上永介、小須賀基通、濱崎考史、新宅治夫、奥山虎之. 酵素製剤の静脈内投与を行っている重症型ムコ多糖症II型患者の発達年齢の推移. 第58回先天代謝異常学会. 東京、2016.10.27~29
- 2) 二階堂麻莉、徐じゅひょん、奥山虎之、大竹明. 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の現状:登録から研究への活用、患者家族への還元に向けた体制の構築. 第58回先天代謝異常学会. 東京、2016.10.27~29

#### G . 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

分担研究者： 羽田 明 （千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授）

### 研究要旨

先天代謝異常を含む単一遺伝子疾患の原因遺伝子探索手法の進歩は著しい。以前は症状や生体試料の解析などから疾患発症原因として可能性のある遺伝子を個々に解析する手法が一般的であった。しかし、ゲノム解析手法の進歩により、エクソンあるいはゲノム全体のシーケンシングにより、疾患責任遺伝子を探索する、あるいは候補遺伝子が複数ある場合、まとめて解析することが一般的となってきた。また、解析コストの急激な低下により、ゲノム研究の手法を臨床診断に応用することが可能となり、クリニカルシーケンスと称されるようになった。一方、これにより対象患者においては解析前には想定しなかった遺伝子の異常が検出される（二次的所見）、対照集団からも疾患責任遺伝子多型が検出される（偶発的所見）可能性がある。本研究では解析手法の開発中に対照集団において偶発的所見が見つかった自験例を紹介し、今後の課題を検討した。

### 研究協力者氏名

中岡博史，井ノ上逸朗（国立遺伝学研究所）  
宇津野恵美，野村文夫（千葉大学附属病院遺  
伝子診療部）

### A．研究目的

ゲノム研究手法の急激な進歩と解析コストの急減により、臨床診断を目的としたクリニカルシーケンスが現実のものとなりつつある。この背景には次世代シーケンサーの発達により網羅的に多くの領域を一気に解析することが可能になったこと、そのデータから目的とする部位を抽出するバイオインフォマティックスの手法が発達したことが大きく寄与している。具体的な手法として、症状からある一群の疾患を考え得る場合、疾患責任遺伝子になり得る遺伝子群をまとめて解析する、既知の単一遺伝子病の責任遺伝子として報告されている遺伝子群を網羅的に解析する、エクソン部のみを濃縮し、全エクソンを網羅的に解析する、ゲノム全体を網羅的に解析する、と考えられる。現在のところ、は研

究的な手法で、臨床検査としては使われていない。しかし、はすでに一部において応用研究が行われている。現時点では安価になったとは言え保険には未収載なのでコストの問題から一般的では無いが、わが国においても数年以内に一般化してくるものと思われる。

網羅的解析をすることにより、診断が確定され、それに基づいたフォローアップや治療が可能になるなど臨床的メリットは多大である。一方、目的とする遺伝子以外も解析されるため、解析前には考慮していなかった疾患責任多型が見つかる可能性がある。これを二次的所見 (secondary findings: SF) と称する。また、別の研究で収集したDNAを、他の研究目的に使う場合に、予期しない疾患責任多型が見つかる場合があり、これを偶発的所見 (incidental findings: IF) と称する。今後、網羅的解析が臨床レベルで使われる事は間違いないので、これにどのような対応をするのか、わが国における方針を決め、基本的なガイドラインを作っておくことは、国民がゲノム医療のメ



リットを最大限，享受する為にも不可欠である．

本研究では，我々が経験した例を紹介し，課題を整理することが目的である．

## B．研究方法

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群（HBOC）の責任遺伝子であるBRCA1およびBRCA2を安価に解析する手法を開発するにあたって，既に遺伝子診断が確定した患者DNAと一般集団からボランティアを募って収集した対照DNAを提供した．

確定した患者DNA試料の解析結果は，既に得ていた結果と一致したが，対照群から2例の疾患責任遺伝子多型の可能性が高いものが検出された．

DNA試料の取り違いなどの可能性を否定するため，遺伝カウンセリング後，再度，当該2例の解析を実施する事となった．また，再解析の結果，取り違いが否定された段階で，被験者に結果を開示し，説明する事を計画した．

引き続いて血縁者の罹患可能性を説明し，家系解析のメリット，デメリットを話し合い，今後の方針を決める遺伝カウンセリングを行う予定とした．

### （倫理面への配慮）

本研究を始めるにあたって，遺伝解析手法の開発に関する倫理申請課題を学内生命倫理診査委員会で承認を得ている．対照群は別の生命倫理審査で他の研究にも使用することのインフォームド・コンセントを得ていたが，遺伝子解析手法の開発研究に使用するにあたって，新たに生命倫理申請をおこない，承認を得ている．2例の遺伝カウンセリングは，千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部において，臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーの二人で個別に実施した．

## C．研究結果

2例の疾患責任多型の可能性がある判断されたものはいずれもBRCA2遺伝子における多型であった．1例目は女性でスプライシングのコンセンサス配列の

1塩基欠失でフレームシフトを来すものであった．2例目は男性でリジンのコドンが一塩基置換によりストップコドンに変化するノンセンス変異であった．

1例目は本人に既に乳がんの既往があり，同胞にも乳がんの家族歴がある事から，責任遺伝子多型である事は間違いないと判断した．確認のため，再度採血し解析したところ，間違いがないことが明らかになった．家系解析に関しても本人の同意を得た．本人から遠方に居住している血縁者に連絡をとったところ，近日中に遺伝子診療部に来室することになり，進めることとなった．

2例目は現在，海外に居住しているため，コミュニケーションがうまくいかないリスクはあったものの，遺伝子診療部での討議の結果，メールでのやりとりで確認に向け手順を進めることとなった．その結果，十分な理解を得たため，現地で採血し，血液を日本に送付することになったが，生物試料のため業者が送付できない事が判明し，断念した．その後，現地で遺伝カウンセリングを受けることになり，こちらのデータを元にBRCA2の解析を実施し，データが間違いのないことを確認した．しかし，その後の解析結果の検討により，ノンセンス変異が存在する場所がエクソン11であり，このエクソンはalternative splicingでスキップされるトランスクリプトがあり得ること，家系内の血縁者で若年期の乳がん患者が存在しないことの2点から，この多型はvariant of uncertain significance (VUS)と判断した．両親は日本に在住し，説明を受けたいという希望があるため，連絡があれば遺伝子診療部で対応することになっている．

## D．考察

ゲノムの網羅的解析が利用できるようになったことから，今後，SF，IFが頻繁に検出され，その病的，臨床的意味の判断に迷う事例が多発すると想定される．The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)が最近，提唱した遺伝子多型の分類は以下の



通りである。この分類は従来、使われてきた変異(mutation)と多型(polymorphism)という言葉の意味が不明確になったための対応である。

1. Pathogenic (病的多型): affects function
2. likely pathogenic: 90%以上の確かさ
3. VUS: variants of unknown significance
4. likely benign
5. benign

今回の結果により、少なくとも以下の3点の検討が必要である。

1番目に正常対照群として収集していた100例未満の少数例から2例も病的変異の可能性が検出されたことより、一般集団において、従来、考えられているよりも病的変異の頻度が高い可能性がある。このことはこれまで、家系図情報から家族性腫瘍を疑われた場合のみに遺伝子検査の適応を考慮していたが、すべての乳がん罹患者まで対象を広げる妥当性を検証する必要がある事を示唆している。2番目として、病的多型の可能性があるかと判断されても、VUSである可能性を否定するのは困難な場合があり、誰が責任を持って判断し、どのように伝えるか、結果開示の体制を構築する必要がある。3番目として、VUSを判断するためには、少なくとも医療関係者が自由にアクセスできる充実したデータベースの存在が不可欠である。

今回はBRCA1とBRCA2の解析経験から得られた結果の検討であったが、先天代謝異常を含む単一遺伝子疾患すべてで緊急度に違いはあるものの早急に検討しなければならない事を強く示唆している。

#### E. 結論

臨床現場に網羅的ゲノム解析手法が実際に使われ始めている状況は、今後、急速に進展することは間違いない。その場合、解析する前の適切な遺伝カウンセリングによって、どのような結果が戻って

くるかを十分に説明し、被験者が理解した上で本人の意思で検査を実施する事が前提となる。また、解析結果を十分に理解して、適切に伝える集団体制が欠かせない。その意味でもある程度以上の規模の医療施設における遺伝子診療部の重要性は今後益々重要となってくると思われる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
無し。
2. 学会発表  
第24回日本遺伝カウンセリング学会(2017年7月)において発表予定

#### 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。BRCA1およびBRCA2を安価に検出する手法に関して井ノ上らが特許申請をしている。
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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

凍結筋切片を用いた Pompe 病スクリーニング

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：福田 冬季子 浜松医科大学 小児科学 准教授

**研究要旨**

Pompe 病は、臨床病理学的に疾患特異的变化が乏しく、多数例が見逃されている可能性が指摘されている。国立精神・神経医療研究センターでは 1978 年以来、全国の医療機関に向けて筋病理診断サービスを提供している。その解析数は近年増加の一途を辿り、2016 年は 914 検体を数えるに至っており、本邦で施行される筋生検の約 8 割が集まっているものと推測される。この筋病理診断サービスにおいて治療可能な Pompe 病例を見逃さないことが重要であることは言うまでもない。そこで、凍結筋切片を用いた Pompe 病スクリーニングを開始した。当初解析を行った 201 例中活性低下の可能性が指摘されたのは 11 例であった。このうち 4 例は検体不良による酵素活性低値であった。GAA 遺伝子解析および凍結筋での酵素活性測定では、偽欠損アレルを 2 例がヘテロ接合型で、2 例がホモ接合型で有していた。更に、ホモ接合型で偽欠損アレルを有していた例のうち 1 例は、乳児型の原因変異をもヘテロ接合型で有しており、その活性は酸性マルターゼ / 中性マルターゼ活性比が、通常の患者で見られる活性比ほどの低下ではないものの、0.25 と著明な低下を示していた。以上の結果は、今回の 201 例の中に Pompe 病患者は存在しないもこと、すなわち、本邦では Pompe 病が極めて稀であり、少なくとも高頻度に患者が見逃されているわけではないことを示している。また、また予てより指摘されているとおり、一定の頻度で偽欠損アレルを有する患者が存在する事、更には、病的変異の保因者が偽欠損アレルを有する場合には酵素活性がかなり低下する事が示された。

**A：研究目的**

筋病理診断を受ける例の中で治療可能な Pompe 病を見逃さないために開始された凍結筋切片を用いた Pompe 病スクリーニング実施の成果を明らかにし、本邦 Pompe 病の

実態に迫る事を目的とする。

**B：研究方法**

Pompe 病は、特に遅発型の例は、臨床病理学的に疾患特異的变化が乏しく、多数例が

見逃されている可能性が指摘されている。国立精神・神経医療研究センターでは1978年以来、全国の医療機関に向けて筋病理診断サービスを提供している。その解析数は近年増加の一途を辿り、2016年は914検体を数えるに至っており、本邦で施行される筋生検の約8割が集まっているものと推測されている。この筋病理診断サービスにおいて治療可能なPompe病例を見逃さないことが重要であることは言うまでもない。そこで、中村公俊班長の協力を得て、凍結筋切片を用いたPompe病スクリーニングを2015年7月より開始している。今回は、当初解析を行った201例での結果を再検討することにより、本邦筋疾患患者の中でのPompe病の頻度を予測することとした。

具体的には、ルーチンで施行されている筋病理診断用標本作製時にスライドグラスを1枚多く作製し、そのスライドを一定期間分まとめて熊本大学に送付して、酵素活性測定を行う。酵素活性のカットオフ値は1 nmol/h/mg proteinとした。カットオフ値以下であった例について筋病理標本を再評価し、標本不良や人口産物による二次的な酵素活性低下でないことを確認した例について、常葉大学・杉江秀夫先生および浜松医科大学・福田冬季子先生の協力を得て凍結筋での酵素活性測定を行う。カットオフ値は、酸性マルターゼ/中性マルターゼ活性比で1とした。カットオフ値以下であった例について、GAA遺伝子解析を行い、病的変異の有無および偽欠損アレルの有無を確認する。

## C:研究結果

当初解析を行った201例中、凍結切片での活性がカットオフ値以下であったのは

11例であった。これら11例について、筋病理標本を再評価したところ、そのうち3例は脂肪および線維組織のみの検体であり、筋線維が全く含まれていなかった。また、1例では、強い化学的な人口差物が切片全体に認められた。従って、これら4例は、検体不良による二次的な酵素活性低値と判断した。

残り7例のうち十分な検体量のあった6例で、凍結筋での酵素活性測定を行ったところ、4例がカットオフ値以下であった。この4例に加えて、残余検体量が少なく生化学的解析を行えなかった1例についてGAA遺伝子解析を施行した。

酵素活性がカットオフ値以下であった4例は何れも偽欠損アレルを有していた。4例のうち2例はヘテロ接合型であったが、残り2例はホモ接合型で偽欠損アレルを有していた。ヘテロ接合型2例の酸性マルターゼ/中性マルターゼ活性比は、0.6および0.84であったが、ホモ接合型2例は、0.25および0.52であった。更に興味深いことに、活性比が0.25と一番低かった例は、ホモ接合型の偽欠損アレルに加えて、乳児型の原因変異として知られるc.1798 C>T (p.R600C)変異をヘテロ接合型で有していた。当該例について、臨床および病理学的所見を再検討したところ、臨床的にはLeigh脳症が疑われる例であり、Pompe病と全く異なる表現型であった。また、筋病理標本上も、タイプ2線維萎縮を認めるのみでPompe病を示唆するような空胞性病本はなく、非特異的ながらもLeigh脳症として矛盾しない所見であった。なお、検体量が少なく生化学的解析を行えなかった1例についてもGAA遺伝子解析

を行ったが、病的変異も偽欠損アレルも認めなかった。

#### D. 考察

Pompe病と考えられる例は1例も存在しなかった。このことは、本邦ではPompe病の頻度が低いこと、また、筋病理診断の過程で少なくとも多数のPompe病例が見逃されている実態はないことが示された。

また、従来から指摘されているとおり、本邦には一定の頻度で偽欠損アレル保有者が存在する事が確認された。まだ十分な症例数とは言えないことに加えて、酵素活性がカットオフ以上の例ではゲノム解析を施行していないことから正確な議論は困難であるが、今回の201例中に2例のホモ接合型偽欠損アレル保有者が居たことは、本邦ホモ接合型偽欠損アレル保有者の頻度は、少なくとも1%以上ある可能性が高いことが示唆される。

一方で、偽欠損アレルのヘテロ接合型保有者、ホモ接合型保有者で接合型に比例して酵素活性が低下する傾向が認められたこと、更には、病的変異のヘテロ接合型保因者では更にその活性が低下していた事からは、今回の酵素活性測定システムが一定の感度を有し、診断スクリーニングとして一定の信頼度があることを示している。

#### E : 結論

凍結筋切片を用いた Pompe 病スクリーニングが有効に機能していることが確認された。今回の 201 例の解析結果では 1

例も Pompe 病患者が同定されなかったことは、本邦では、Pompe 病の頻度は低いこと、また、筋病理診断サービスの過程で多数の Pompe 病患者が見逃されている訳ではないことを示している。また、従来から指摘されているとおり、一定の頻度で偽欠損アレル保有者が存在する事も確認された。更には、偽欠損アレル保有者で病的変異のヘテロ接合型保因者の場合には、更に酵素活性が低下するものの、少なくとも筋生検時点では Pompe 病を発症していない事が確認された。

#### F : 健康危険情報

なし

#### G : 研究発表

##### 1 : 論文発表

Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, Nishino I, Murata M: Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Muscle Nerve*. [Epub ahead of print]  
doi: 10.1002/mus.25369. PMID: 27500519

Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N:

Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. Am J Hum Genet. 99(4): 950-961, Oct, 2016  
doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005. PMID: 27666374

Preethish-Kumar V, Pogoryelova O, Polavarapu K, Gayathri N, Seená V, Hudson J, Nishino I, Prasad C, Lochmuller H, Nalini A: Beevor's sign: a potential clinical marker for GNE myopathy. Eur J Neurol. 23(8): e46-8, Aug, 2016  
doi: 10.1111/ene.13041. PMID: 27431025

**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

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

分担研究課題名

「先天代謝異常患者の長期神経予後・成人期医療に関する調査研究」

課題 1：グルコーストランスポーター 1 欠損症の長期神経予後・成人期医療について

課題 2：先天性 GPI 欠損症の臨床像に関する調査研究

分担研究者： 青天目 信（大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教）

研究要旨

課題 1：

新しく発見された先天代謝異常では、成人期の臨床像が十分に明らかにされていないことが多い。グルコーストランスポーター 1 欠損症 (Glut-1DS) は、1991 年に、De Vivo らにより報告された疾患で、国内では、60 名程度の患者が診断され、その後も成人例も含めて、さらに診断されることが増えている。自験例の成人例と、国内の成人報告例を合わせて検討して、成人期における臨床像を明らかにした。

小児期から Glut-1DS 特有の症状を呈しながらも、成人期になって診断された症例では、空腹・運動・疲労といった誘発因子により、てんかん発作やジスキネジアなどが顕在化することに気づかれたことがきっかけとなっていた。これは、運動誘発性ジスキネジアの原因疾患として、Glut-1DS が知られていることが大きいと考えられる。子どもが診断されたことを契機に診断がつく家族例では、てんかんや軽度の知的障害などはあっても、明らかな誘発因子がなかったり、神経症状が全くなかったりすることもあり、臨床像がさらに広いことが判明した。

課題 2：

先天性 GPI 欠損症 (inherited GPI deficiency: IGD) は、2006 年以降、Murakami らにより新しく報告された疾患群で、細胞表面上に発現する糖脂質であるグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) の生合成経路の異常により、GPI により細胞膜に結合している蛋白群の機能異常により発症する疾患である。症状は、知的障害、難治性てんかん、多発奇形（末節骨や爪の低形成、口唇・口蓋裂、鎖肛・Hirschsprung 病といった消化管奇形、腎・尿路奇形、魚鱗癬などを呈するが、症例報告数は少なく、全体像は不明である。一方で、神経症状にビタミン B6 が有効なことが報告されている。

我々は、IGD の患者を診断して、臨床像を解析して全体像を明らかにすること、ビタミン B6 を投与する前方視的試験を行って、ビタミン B6 投与の有用性を実証することを目的に、大阪大学微生物病研究所木下タロウ教授、村上良子准教授と協力して研究を行った。

現在までに、国内で診断された PIGO 異常 6 症例について、臨床的特徴を検討して報告した。臨床像は、かなり幅広い程度の知的障害、てんかん、口唇口蓋裂・鎖肛・Hirschsprung 病といった消化管奇形を有する症例が多いが、魚鱗癬や易感染性を有して、乳児期早期に死亡する重症例から、軽度の学習障害のみを呈する軽症例まで、重症度は幅広かった。

フローサイトメトリーで診断した IGD 患者に対して、大阪大学医学部附属病院で、ビタミン B6 を投与する前方視的非対称非無作為化非盲検試験を開始した。現在までに 8 例が投与を行っている。結果は、今後発表する予定である。

## 研究協力者

- ・下野九理子 大阪大学連合小児発達学研究所(小児科) 講師
- ・富永康仁 大阪大学連合小児発達学研究所(小児科) 助教
- ・谷河純平 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 大学院生
- ・村上良子 大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野 准教授
- ・木下タロウ 大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野 教授

## A. 研究目的

### 課題 1 :

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)の成人期の症状・治療について検討する。

### 課題 2 :

細胞膜上に存在する蛋白には、グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)と呼ばれる糖脂質により細胞に結合されているものがあり、150種類以上が知られている。GPIは、粗面小胞体で合成され、その後ゴルジ体で修飾を受け、蛋白が結合して細胞表面に運ばれる。生合成に関わる遺伝子は、現在27種類が判明している。これらの遺伝子変異により、種々のGPIアンカー型蛋白質の細胞膜上の発現が変化して症状を呈する。

2006年に、先天性GPI欠損症 (inherited GPI deficiency: IGD)の症例が報告されて以降、数々のIGDの症例が報告されている。主な症状として、知的障害、難治性てんかん、四肢の奇形(特に末節骨や爪の低形成)、口唇・口蓋裂、鎖肛やHirschsprung病といった消化管奇形、腎・尿路奇形、魚鱗癬などがあるが、全体像は未知数である。

神経疾患の観点からは、GABAの代謝が重要なポイントになる。GABAは、中枢神経系における重要な抑制性神経伝達物質で、合成時に補酵素としてビタミンB6が必要である。通常、消化管から吸収されたビタミンB6は肝臓でリン酸化され、ピリドキサルリン酸となって、血中に出る。細胞内に取り込む際には、細胞表面上のアルカリフォ

スファターゼ(ALP)により脱リン酸化する必要がある。ALPはGPIアンカー型蛋白であり、IGDではALPの発現量低下のために、神経細胞内のピリドキサルリン酸が欠乏する結果、GABA合成が低下していると考えられる。ピリドキシンは、ビタミンB6の誘導体の一つでリン酸化されていないため、ALPを介さずに細胞内に取り込み可能で、この投与が神経症状の改善に有効であると予測された。2012年にKukiらにより、多発奇形と難治性てんかん、高ALP血症を有してPIGO欠損であると診断された患者に、ピリドキシンを投与して、てんかんが改善したという報告がなされ、理論的に不足すると考えられる物質の補充が、実際に治療薬として有効である可能性が示された。

これまでに全世界で報告された症例は50例以上だが、臨床像については不明のことが多い。また、治療可能性のある疾患であり、症例を蓄積して研究する必要が高い。我々は、GPIを研究してきた大阪大学微生物病研究所免疫不全分野の木下タロウ教授、村上良子准教授と共同研究を行い、症例の診断・臨床研究を行うことにした。

## B. 研究方法

### 課題 1 :

当院においてGlut-1DSと診断された症例について、そして、国内で報告された成人例の症例報告についても併せて検討する。当院で成人期に診断した症例の治療について、特に食事療法を導入した際の問題について検討する。

### (倫理面への配慮)

「グルコーストランスポーター 1 欠損症における臨床的特徴と長期経過に関する後方視的研究」は、大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて、審査を受けて承認されている。(承認番号 15332)なお、この研究については、当院の患者については、保護者の同意を得ている。

### 課題 2 :

#### 1 患者の診断

当院に通院している患者の中から、難治

性てんかん、体幹低緊張、多発奇形（末節骨・爪低形成、消化管奇形（口唇口蓋裂、鎖肛、Hirschsprung病）、腎・尿路奇形）ALP異常値といった所見を有する患者について、順次、フローサイトメトリーにて、顆粒球のCD16の発現量を調べ、異常値を示した場合には、IGDと診断した。さらに、変異遺伝子を特定するために、エクソーム解析を施行した。

## II 臨床像の解析

上記で診断がついた症例について、診察・検査を行い、臨床像を評価した。また、これまでに木下・村上研で診断がついた症例のうち、PIGOの異常を呈した症例について、後方視的に検討を行い、臨床像をまとめた論文を作成した。

なお、診療ガイドラインについては、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）「先天性 GPI 欠損症の疾患概念の確立と診断基準の制定：発達障害・てんかんを主症状とする新しい疾患」に関する研究にて、診療ガイドラインを作成し、日本小児神経学会の承認を得ている。

## III ビタミン B6 を投与する前方視的臨床研究

2014年10月から2016年12月までを症例登録期間として、ビタミン B6（ピリドキシン）を投与する前方視的非対称非無作為化非盲検試験を開始した。臨床症状とフローサイトメトリーまたは遺伝子解析にて、IGD と診断された患者について、ピリドキシン 20-30mg/kg/day を投与して、てんかん発作の回数、発達の変化、安全性について評価した。

### （倫理的問題への配慮）

各研究については、「先天性 GPI 欠損症の疾患データベース構築と臨床症状の検討」、「先天性 GPI 欠損症に対するビタミン B6 製剤の治療効果の検討」として、大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて審査を受けて承認されている（承認番号 15126、14181）。なお、この研究については、当院の患者については、保護者の同意を得ている。

## C . 研究結果

### 課題 1 :

## I 当院で診断された症例

### (1) 検討症例の内訳

2016年12月現在、成人年齢に達した患者は9名。診断された契機は、小児期に診断されて成人した患者1名（診断時年齢7歳）、成人期に神経疾患の原因精査で診断された患者4名、家族内にGlut-1DSの患者がおり、家族内検索により診断された患者4名。

このうち、神経学的診察をえていない1名を除き、検討した。

### (2) 発症年齢と初発症状

#### 小児期診断例

・患者1(20歳、男性) 初発年齢は2ヵ月、初発症状は、眼球偏位。その後、難治性の部分発作が月単位で反復。7歳時に髄液検査を行い、髄液糖35mg/dL、血糖90mg/dL、髄液糖/血糖比 0.39で、赤血球糖取込能低下を確認して診断。SLC2A1遺伝子変異検出されず。ケトン食療法を開始して、てんかん発作、小脳運動失調、集中力、知的障害は改善したが、症状はいずれも残存。

#### 成人期診断例

・患者2(50歳、女性) 初発年齢は7ヵ月、初発症状は部分発作。その後、発達遅滞と難治性の部分発作を認め、原因不明の脳性麻痺と診断されていた。意識減損発作が早朝に多かったため、低血糖を疑われて44歳時に内分泌内科で精査を行われたが原因不明とされた。48歳時、入所施設の顧問医師が交代した際に、病歴からGlut-1DSを疑われた。神経学的所見では、中等度知的障害、年単位の部分発作、運動誘発性ジスキネジアを認めた。髄液検査では、髄液糖35mg/dL、血糖89mg/dL、髄液糖/血糖比 0.39、SLC2A1遺伝子検査で、c.102T>G, p.N34K変異を認めて診断。診断後、ケトン食療法を導入して、小脳運動失調、運動誘発性ジスキネジアは改善、発語が単語レベルから文章レベルに改善した。

・患者3(31歳、女性) 初発年齢は1歳、初発症状は発達の遅れ。その後、3歳時から非定型欠神発作が出現し、難治に経過。26歳時に意識減損や脱力が起こるのが空腹時であることに気づかれて、Glut-1DSを疑われた。神経学的所見として、中等度知的障害、下肢痙縮、運動失調を認め、髄液検査では、髄



液糖33mg/dL、血糖82mg/dL、髄液糖/血糖比0.40、SLC2A1遺伝子検査で、c.110insC, p.Q37PfsX52変異を認めて診断。診断後、ケトン食療法を導入して、てんかん発作は消失。頻回の糖分摂取が不要となり、肥満が改善した。

・患者4(36歳、女性) 初発年齢は27歳、初発症状は脱力による歩行困難と軽度意識障害。その後、短時間の反応性低下や長距離歩行時の下肢脱力が出現した。当初、てんかんと診断された。運動誘発性ジストニアとしては症状が30分以上長時間で、脳波異常を有することから、Glut-1DSを疑われた。神経学的所見では、軽度知的障害、軽度痙縮、運動誘発性ジスキネジアを認め、髄液検査では、髄液糖38mg/dL、血糖77mg/dL、髄液糖/血糖比 0.49、SLC2A1遺伝子検査で、c.635G>A, p.R212H変異を認めて診断した。診断後は、ケトン食療法は導入せずに経過観察としている。

・患者5(32歳、女性) 初発年齢は3ヵ月、初発症状はけいれん。その後、小児期に3回けいれんがあった。成人後、長距離歩行時に下肢の脱力が出現し、休憩や補食で改善した。29歳時に病歴からGlut-1DSを疑われた。神経学的所見では、軽度知的障害、軽度痙縮、運動誘発性ジスキネジアを認めた。髄液検査では、髄液糖42mg/dL、血糖85mg/dL、髄液糖/血糖比 0.49、SLC2A1遺伝子検査で、c.1154C>T, p.P385L変異を認めて診断した。診断後は、ケトン食療法を導入し、下肢脱力の回数が年単位に減少した。

・患者6(42歳、女性) 初発は6歳時、初発症状はけいれん。その後も下肢脱力が数回あった。成人後は無症状。髄液検査未検。子ども2人がGlut-1欠損症であったことから疑われ、SLC2A1遺伝子検査で、c.1031T>C, p.M344T変異を認めた。

・患者7(42歳、女性) これまで無症状。娘たちのてんかん精査の結果、遺伝子変異を有することが判明した。神経学的所見では、知的障害・運動障害を認めず。髄液検査未検。SLC2A1遺伝子検査で、c.1153C>T, p.P385S変異を認めた。娘は、3人おり、全員が患者。知能は正常値脳から境界域知能、全例で定型欠神発作を認めた。髄液検査で

は、髄液糖/血糖比は、境界域知能の1例が0.47、正常知能の2例が0.51、0.53であった。

・患者8(47歳、女性) 患者7の姉。初発は6歳時、無熱性けいれん。その後、小児期に数回、成人後に3回の発作がある。神経学的所見では、知的障害・運動障害を認めない。髄液検査未検。SLC2A1遺伝子検査で、c.1153C>T, p.P385S変異を認めた。

### (3) 症例まとめ

小児期から症状を有し、中等度知的障害や難治性てんかん、運動誘発性ジスキネジアを認めた症例(患者1-3)では、髄液糖/血糖比が0.40以下と低値であった。一方、軽度知的障害や知的障害の軽い症例(患者4-8)では、てんかん発作の回数は10回以下と少なく、主な症状は、運動誘発性ジスキネジアが多かった。これらの症例では、髄液糖/血糖比が、0.49と高値であったり、本人で髄液検査をしていなくても同じ家系内患者の髄液検査で、0.47-0.53と高値であったりした。

以上から、知的障害の程度やてんかん発作の重症度など、全体的な重症度は、髄液糖/血糖比と相関すると考えられた。Glut-1DSを疑われる前には、脳性麻痺、てんかん、運動誘発性ジスキネジアと診断されていたり、原因不明の低血糖と診断されていたりすることが多かった。

## II 過去の日本人成人の報告例

### (1) 症例の概要

・患者9(22歳、男性) 1)

初発は4ヵ月時、発達遅滞で発症、13ヵ月時に無熱性けいれん。空腹時に失調と多動が増悪して糖分補給で改善していた。22歳時に、病歴からGlut-1DSを疑われた。中等度発達遅滞、構音障害、下肢痙縮、運動失調、運動誘発性ジストニアを認めた。髄液検査では、髄液糖36mg/dL、血糖80mg/dL、髄液糖/血糖比 0.48で、SLC2A1遺伝子検査は報告時点では、未検討であった。

・患者10(29歳、男性) 2)

初発は3ヵ月で、しゃっくり様のけいれん。全身性けいれんもあり。成人後、朝の体幹失調と上肢振戦を呈した。髄液検査では、髄液糖38mg/dL、血糖83mg/dL、髄液糖/血糖比 0.43、SLC2A1遺伝子検査で、c.1034ins

CAGCAGCTGTCTで、12塩基挿入を認めた。ケトン食療法を開始して、肥満が軽減した。

・患者10(35歳、女性) 3)

初発は1歳時から有熱時・無熱時けいれんを反復。境界域知能と発作性ジストニア四肢の感覚麻痺・運動麻痺を認めた。SLC2A1遺伝子検査で、p.S324L変異を認めた。

1) 脳と発達 2005;37:S338

2) Brain Dev 2007;29:92-97

3) 脳と発達 2012;44:S289

## 課題2：

### I 患者の診断

我々は、大阪大学医学部付属病院小児科外来で診療中の患者から、難治性てんかん、多発奇形を有する患者で、これまでに明らかな原疾患の診断がついていない患者について、順次フローサイトメトリーを行った。これまでで52人で検索し、7人が先天性GPI欠損症と診断された。

### II 臨床像の解析

IGDで報告されている症状は、知的障害、運動発達遅滞、難治性てんかん、口唇口蓋裂や鎖肛、Hirschsprung病を含む消化管奇形、腎・尿路奇形、特異顔貌や手指・足趾の奇形、魚鱗癬など、全身臓器にわたって、多彩な症状があるが、重症度はさまざまであり、すべての症状が揃うとも限らない。

国内で診断のついたPIGO欠損例の臨床的特徴は、新生児期から難治性てんかんと感染症を反復して乳児期に死亡する重症例から重度知的障害と運動発達遅滞を呈する中等症例、学習障害を呈するのみの軽症例まで、神経学的には、かなり幅広い臨床像を呈した。また、身体所見として、神経学的軽症例を含めて、末節骨短縮と口蓋裂や鎖肛やHirschsprung病といった消化管奇形を有する例が多かった。PIGO欠損細胞に各患者の遺伝子変異を入れたPIGO cDNAを導入して機能解析を行ったところ、PIGOの活性と臨床的重症度には相関を認めた。

### III ビタミンB6を投与する前方視的臨床研究

現在は投与期間中であり、最終結論は出していないが、8名で投与が開始され、5名でてんかんの明らかな改善、あるいは発達の

改善を認めた。特記すべき副作用は生じておらず、安全に施行できている。

## D . 考察

### 課題1：

診断がついたきっかけは、小児期からGlut-1DS特有の症状を有している症例では、てんかんや脳性麻痺などという診断で気づかれずに過ごし、成人後に、空腹・運動・疲労といった誘発因子の存在に気づかれたというものであった。これは、不随意運動の一つである運動誘発性ジスキネジアの原因疾患として、神経内科の教科書でGlut-1DSが挙げられるようになったことが大きいと考えられる。一方で、家族がGlut-1DSと診断されたことを契機に診断された症例では、てんかンを有していても、明らかな誘発因子がなかったり、時に知的障害・神経症状・神経学的異常所見のいずれも認めない症例までがあったりして、家族歴がなければ、Glut-1DSと診断しえない症例も含まれた。髄液糖/血糖比と重症度に相関があるという点は、過去の小児例の検討とも対応する点であった。

### 課題2：

IGDの臨床像は、当初、難治性てんかん、重度知的障害を有する症例に目標を絞っていたが、臨床的な重症度には、かなり幅があり、てんかンを有さない症例もあることが判明した。疑って検査した52名の中に、7名の患者がいたことから、相当数の未診断の患者がいると考えられる。

ビタミンB6は、これまでのところ安全に施行できており、効果は多剤に抵抗性で難治だったてんかん発作が消失した症例もあって、有効な場合もあることがわかりつつあるが、現時点では中間時点での結果である。全データがそろいのを待って、報告する予定である。

## E . 結論

### 課題1：

成人後に診断がついた症例では、Glut1-DSの古典的な臨床像を呈するもの以外に、軽症

例や無症状例までであることが判明した。  
成人でも食事療法導入は有効である。

## 課題 2 :

IGDは、歴史の浅い疾患で、十分な数の患者も報告されておらず、臨床像の全体像は、いまだ不明である。だが、当初の予想よりも幅広い臨床像を呈し、意外に患者数も多い可能性が示唆された。ピリドキシン投与療法は有効例も認められそうで、新しい疾患ではあるが、介入方法もあり、今後も臨床研究を継続することが重要であると考えられた。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

・ 青天目信 . てんかん食の調整と副作用 .  
Epilepsy 2016;10(2):111-112.

・ Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S,  
Tominaga K, Nabatame S, et al.

Phenotype-genotype correlations of PIGO  
deficiency with variable phenotypes from  
infantile lethality to mild learning  
difficulties. Human mutation 2017

### 2. 学会発表

・ 第 58 回日本小児神経学会: 16.6.4, 東京  
Shin Nabatame, Akito Watanabe, Kanako  
Kishimoto, Junpei Tanigawa, Yoshiko  
Iwatani, Kouji Tominaga, Kuriko Shimono,  
Keiichi Ozono

Prognostic factor of seizures in glucose  
transporter 1 deficiency syndrome

脳と発達 48(Suppl):S376, 2016

・ 第 56 回日本小児神経学会学術集会:  
2014.5.29-31, 大分 谷河純平, 鈴木保宏,  
岡本信彦, 才津浩智, 村上良子, 岡村隆行,  
池田妙, 最上友紀子, 柳原恵子, 青天目信,  
木下タロウ, 大園恵一、

眼球運動異常、小脳萎縮を認めた先天性 GPI  
欠損症(PIGN 遺伝子異常)の同胞例

脳と発達 46(Suppl):S263, 2014

・ 第 57 回日本小児神経学会学術集会:  
2015.5.28-30, 大阪

谷河純平, 岸本加奈子, 山崎早苗, 岩谷祥子,  
富永康仁, 下野九理子, 青天目信, 村上良子,  
木下タロウ, 永井利三郎, 大園恵一

先天性 GPI 欠損症に対する当院での取り組み

脳と発達 47(Suppl):S333, 2015

・ 第 49 回日本てんかん学会:2015.10.30-31,  
東京

富永康仁, 岸本加奈子, 渡辺陽和, 谷河純  
平, 岩谷祥子, 青天目信, 下野九理子, 大  
園恵一

West 症候群を呈した先天性 GPI 欠損症に対  
するビタミン B6(ピリドキシン)療法の効果  
てんかん研究 33(2):601, 2015

・ 第 59 回日本小児神経学会近畿地方会:  
2016.3.12, 大阪

West 症候群を合併した先天性 GPI 欠損症の  
男児例に対するピリドキシン療法の効果

富永康仁, 岸本加奈子, 渡辺陽和, 谷河純  
平, 岩谷祥子, 青天目信, 下野九理子, 村  
上良子, 木下タロウ, 永井利三郎, 大園恵一

・ 第 58 回日本小児神経学会学術集会:  
2016.6.3-5, 東京

先天性 GPI 欠損症(PIGO 遺伝子異常)におけ  
る臨床症状の検討

谷河 純平, 村上 良子, 富永 康仁, 青天目  
信, 見松 はるか, 城所 博之, 早川 昌弘,  
水野 誠司, 若松 延昭, 岡本 伸彦, 夏目  
淳, 木下 タロウ, 大園 恵一

脳と発達 48(Suppl):S262, 2016

## G . 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

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

分担研究課題名：銅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

分担研究者： 児玉 浩子 （帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科 教授・学科長）

研究要旨

Menkes 病および occipital horn 症候群の診療ガイドラインを作成するために、関連論文レビューおよび過去に発表されている両疾患の診療指針の検証を行い、診療ガイドラインを作成した。

A．研究目的

Menkes病は、早期診断・早期治療開始が予後を著明に改善させるため、早期診断が非常に重要である。しかし、稀な疾患であるため、臨床医に十分周知されておらず、しばしば診断が遅れて予後不良になっている。しかし、今まで学会公認の診療ガイドラインがない。本研究の目的は、学会承認Menkes病の診療ガイドラインを作成し、臨床に役立てるものである。

Occipital horn症候群はMenkes病の軽症型であるが、症状は異なる。本症候群に対しても診断・治療のために診療ガイドラインは不可欠である。ガイドラインを作成して臨床に役立てる。

B．研究方法

平成22年度（2010年）～平成24年度の厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発に関する研究」（研究代表者 児玉浩子）の結果および両疾患に関連する論文をPubMedおよび医学中央雑誌で検索し、エビデンスのある論文を資料として、ガイドライン作成を行った。

（倫理面への配慮）

本研究対象は、報告書および掲載済みの論文であり、個人情報とは取り扱わない。したがって倫理委員会申請・承認も不要である。

C．研究結果

平成22年度（2010年）～平成24年度の厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発に関する研究」（研究代表者 児玉浩子）で診療指針が記載されていたが、その後の知見などにより、指針を追加修正し、両疾患のガイドラインを作成した。

D．考察

Menkes病は神経症状が発症する前の生後2か月以内に診断し治療を開始すれば、予後は良好になる。新生児期および1か月健診で本症を疑い、精査することが早期診断に繋がる。本ガイドラインが広く一般小児科医に周知され、患児が早期に診断され治療を開始されることが期待される。さらに、新生児マススクリーニングでMenkes病がスクリーニングされる方法の開発が切望される。

治療に関しては、現在行われているヒスチジン銅の皮下注射は、生後2か月過ぎに治療を開始しても中枢神経には全く効果がない、また、結合織異常にも効果がないことが論文などで明らかである。ヒスチジン銅皮下注射とジスルフィラム経口投与の併用療法が検討されているが、まだ確立した治療法にはなっていない。今後この併用療法が有効な治療法となるには、投与方法などの検討が必要である。さらに、新規の有効な治療法が開発されることが望まれる。

Occipital horn症候群に関しても非常にまれな疾患であることなどから、一般小児科医や整形外科医に周知されていない。本ガイドラインが周知されることにより、本新患に対する認知度が高まり、適切に診断できるようになることが期待できる。本疾患に関しては、現在治療法がない。本願度ラインで治療指針を提示することが出来た。しかしより有効な治療法の開発が待たれる。Menkes病で有効な治療法が確立された場合、本新患に対しても有効な治療法になると期待できる。

今後、新たな知見などから、本ガイドラインは改定されるものと思われる。

#### E．結論

現時点での、Menkesu病およびoccipital horn症候群の診療ガイドラインを提唱した。今後、本ガイドラインが広く周知され、診療に役立てることが可能である。

#### F．研究発表

研究分担者：児玉浩子が、本事業の研究分担者に加わったのは、平成 28 年 11 月である。したがって現時点(平成 29 年 3 月)では、論文発表および学会発表はない。

#### 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

## リジン尿性蛋白不耐症の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

分担研究者： 高橋 勉 （秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野）

### 研究要旨

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内での診療ガイドラインを作成した。

### 研究協力者氏名

野口篤子 秋田大学小児科 助教

### A．研究目的

リジン尿性蛋白不耐症患者の国内における現状を把握し、診断基準および診療ガイドラインを作成する。

### B．研究方法

国内におけるリジン尿性蛋白不耐症の現状を把握するために以前に施行した全国調査データや、最近の診療状況をもとに、診療ガイドライン案を作成した上で研究班内でのブラッシュアップを図り決定した。

#### （倫理面への配慮）

倫理面の配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

### C．研究結果

ガイドライン案を以下のように作成した。

#### 1, 疾患概要

二塩基性アミノ酸（リジン、アルギニン、オルニチン）の輸送蛋白のひとつである y+LAT-1 (y+L amino acid transporter-1) の機能異常によりおこる、二塩基性アミノ酸の膜輸送障害を主な病態とする。これらのアミノ酸の小腸での吸収障害、腎での再吸収障害を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下を招き、諸症状を来す。

本疾患は常染色体劣性遺伝を呈し、責任遺伝子 SLC7A7 の変異が認められる。わが国での患者数は 30-40 人と推定されている<sup>3)</sup>。患者はフィンランド、イタリア、日本に集積するが、散発例も報告されている。

#### 2, 臨床病型

本疾患の臨床症状と重症度は多彩である。一般には、出生時には症状を認めず、蛋白摂取量が増える離乳期以後に症状を認める例が多い。受診の契機としては、小児期では低身長、低体重、意識障害・けいれん、肝腫大が多い。しかし、一部では間質性肺炎、易感染、血球貪食症候群、自己免疫疾患、血球減少などが初発症状となり、精査にて診断に至る例もある。一方、軽症例は成人まで気づかれず、てんかん等の神経疾患の原因精査から診断されることもあり、本疾患の臨床像の多様性を伺わせる。

乳児期の症状としては、嘔吐、下痢、体重増加不良および筋緊張低下が多い。肝脾腫は、新生児期から認める場合もある。多くの症例において 1 歳前後から、牛乳、肉、魚、卵等の蛋白食品を摂取すると体調を崩す為、これらの食品を嫌うようになる。この「蛋白嫌い」は、本疾患の特徴の一つで 8 割程度の患者に認める。蛋白過剰摂取後には約半数で目眩、嘔気/嘔吐、高 NH<sub>3</sub> 血症による意識障害を呈する。飢餓、感染、ストレス等も高アンモニア血症の誘因となる。しかし、症例によっては高アンモニア血症の既往がなく経

過する場合もある。蛋白摂取と嘔吐の関連は気付かれにくいことも多いため、診断が学童や成人期にまで遅れる場合もある。

また、離乳期以降には、蛋白摂取不足のため、七割前後に低身長（四肢・体幹均衡型）、低体重が明らかになってくる。そのほか疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展もみられる。患者の2割に骨折の既往があるが、小児期～成人期において骨粗鬆症を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形、変形性関節症も認められる。

約 1/3 の症例に何らかの血液免疫学的異常所見を有する。水痘の重症化、EB ウイルス持続陽性、麻疹脳炎合併などのウイルス感染の重症化や感染防御能の低下が報告されており、予防接種においては慎重な対応が望ましい。さらに血球貪食症候群、自己免疫疾患（SLE、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性肝炎、関節リウマチ）合併の報告がある。肺合併症としては、間質性肺炎、肺胞蛋白症等がある。無症状でも画像上の肺の線維化が度々認められる。腎尿細管病変や糸球体腎炎も報告されており、十分な観察が望まれる。妊娠時には貧血、出血傾向、妊娠中毒症が生じやすい。循環器所見は少ないが、運動負荷後に心筋虚血性変化を示すとの報告もあるため、今後はNOとの関連メカニズムについても検討が望まれる。血管内皮機能障害に基づくと思われる血管病変（脳梗塞等）にも留意する必要がある。

### 3、主要症状と臨床所見

- 低身長、体重増加不良、肝脾腫
- 高アンモニア血症およびそれに伴う神経症状（精神発達遅滞、けいれん、意識障害）
- 蛋白摂取後の嘔気嘔吐、腹痛、下痢
- 骨粗鬆症、免疫機能の異常
- 自己免疫疾患、血球貪食症候群

### 4、参考となる検査所見

#### 1）一般血液検査所見

□血清 LDH 上昇：600-1000IU/l が多い。LDH は基本的には肝型を主としてすべての分画で増加する（分画の比率においては LDH4,5 は上昇を認める例が多く、一方で LDH1,2 は相対的には低下する傾向がみられる）。

□血清フェリチン上昇：多くの患者で認めるが、その程度は症例によって異なる。

□高アンモニア血症の既往：血中アンモニア高値の既往はほとんどの例でみられ、最高血中アンモニア値は 300～400 μg/dl の範囲であることが多い。症例によっては、1000 μg/dl まで上昇している場合もある。食後に採血することで、高アンモニア血症を呈して本症の診断に至ることがある。

□末梢白血球・血小板減少・貧血ほか、AST/ALT の軽度上昇 (AST>ALT)、TG 上昇、貧血、白血球/血小板減少、IgG サブクラスの異常、白血球貪食能や殺菌能低下、NK 細胞活性低下、補体低下、CD4/CD8 比の低下等を起こすことがある。

#### 2）血中アミノ酸および関連代謝物

□血漿リジン 低下-正常（基準値：76-243nmol/mL）

□血漿アルギニン 低下-正常（基準値：42-143nmol/mL）

□血漿オルニチン 低下-正常（基準値：32,5-117nmol/mL）

□尿リジン ほぼ全例で増加（基準値：643nmol/mg Cre 以下）

□尿アルギニン 正常-増加（基準値：89.5nmol/mg Cre 以下）

□尿オルニチン 正常-増加（基準値：45.1nmol/mg Cre 以下）

血中二塩基性アミノ酸値（リジン、アルギニン、オルニチン）は、正常下限の 1/8 程度から正常域まで分布する。尿の二塩基性アミノ酸濃度は通常増加（リジンは多量、アルギニン、オルニチンは中等度、シスチンは軽度）し、なかでもリジンの増加はほぼ全例にみられる。

また、血中アミノ酸分析においては、二次的变化として、グルタミン、アラニン、グリシン、セリン、プロリンなどの上昇を認めることがある。グルタミン値は高アンモニア血症を反映しており、800-1200nmol/mL 程度に上昇していることが多い。

□（参考所見）尿オロト酸の増加：高アンモニア血症に付随して尿オロト酸の増加を認める。

## 5. 診断の根拠となる特殊検査

□ 遺伝子解析: SLC7A7(y+LAT-1 をコードする遺伝子)に病因変異を認める。

SLC7A7 は染色体 14q11.2 に位置し、11 のエクソンより構成され、512 のアミノ酸をコードする。遺伝子変異は今まで 43 種の報告がある。本邦では約 9 種が同定されている。

## 6. 診断基準 (難病のものとなります)

### (A) 臨床所見

- ・低身長、体重増加不良、肝腫大、脾腫大
- ・蛋白摂取後の嘔吐・腹痛がある。もしくは高蛋白食品(肉、魚、卵・乳製品)を嫌う。
- ・ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患
- ・若年からの骨粗鬆症
- ・筋力低下、易疲労

### (B) 検査所見

- ・高アンモニア血症の既往
- ・血清 LDH 値の上昇、血清フェリチン値の上昇
- ・尿中アミノ酸分析でリジン(症例によりアルギニン、オルニチンも)の排泄亢進
- ・血中アミノ酸分析で、リジン、アルギニン、オルニチンのいずれかまたは3者の低値

### (C) 遺伝学的検査

- ・責任遺伝子 SLC7A7 における変異の確定

#### 1) 確診

A. 臨床所見で1つ以上、かつB. 検査所見で2つ以上合致する項目あり、さらにC. を満たすもの。

#### 2) 疑診

A. 臨床所見で2つ以上、かつB. 検査所見で2つ以上合致する項目があるが、C. を満たさないもの。

#### 鑑別すべき疾患

- ・\* 尿素サイクル異常症の各疾患(N アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、古典型シトルリン血症、アルギニ

ノコハク酸尿症、アルギニン血症、高アンモニア高オルニチン高ホモシトルリン尿症候群、シトルリン欠損症など): これらはいずれも高アンモニア血症を呈する。血漿・尿のアミノ酸分析によってある程度鑑別を行う。遺伝子解析、場合によっては肝酵素活性測定などが必要となる。

\* 周期性嘔吐症、食物アレルギー、慢性腹痛などの消化器疾患: 蛋白摂取によって嘔吐が誘発されることから食物アレルギーを疑われたり、原因不明の腹痛や周期性嘔吐症と判断されたりすることがある。

\* てんかん、精神運動発達遅延: これらは高アンモニア血症による二次的な所見であるがアンモニアの高値に気づかれない場合、原因不明の発達遅延とみなされる場合がある。

\* 免疫不全症、血球貪食症候群、間質性肺炎: 小児期にこれらを初発症状とする例がある。

## 7. 治療

### a. 急性期治療

高アンモニア血症の急性期で嘔気嘔吐や意識障害などの臨床症状を認める場合は、速やかに一旦窒素負荷となる蛋白を除去するとともに中心静脈栄養などにより十分なカロリーを補充することで蛋白異化の抑制を図る。アンモニア代謝改善のため、L-アルギニン(200-1000mg/kg/日)、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム等を投与する。また、腸管でのアンモニア産生・吸収を減少させるため、必要に応じ抗生剤(カナマイシン、ネオマイシン)、ラクツロース、乳酸菌製剤等を投与する。ほとんどの場合はこれらの薬物療法によって血中アンモニア値の低下が得られるが、無効な場合は持続血液透析の導入を図る。

なお、L-アルギニンの投与は、急性期の高アンモニア血症の治療としては有効であるが、本症における細胞内でのアルギニンの増加・NO 産生の過剰の観点からは、議論の余地があると思われる。

### b. 維持療法

#### i) 栄養:

十分なカロリー摂取と蛋白制限、アミノ酸補充が主体となる。高アンモニア血症を予防する観



点からは、小児では摂取蛋白 1-1.5g/kg/日にてほぼ良好な経過を辿る。一方でカロリー及び Ca、Fe、Zn や VitD 等は不足しやすく、特殊ミルクである蛋白除去乳の併用も適宜考慮する。2 次性の低カルニチン血症を来している場合には L-カルニチン内服(20-100mg/kg /日)も検討する。

#### ii) 薬物療法

L-シトルリン内服(日本では医薬品として認可されていない)は中性アミノ酸であるため吸収障害はなく、肝でアルギニン、オルニチンに変換され本疾患に有効である。海外では 100mg/kg/日程度を推奨する報告が散見されるが、近年の本邦における使用状況としては 100-200mg/kg/日の範囲で、血中アンモニア値を目安に適宜増減している例が多い。L-シトルリンの投与により、血中アンモニア値の低下や嘔気減少、食事摂取量の増加、活動性の増加、肝腫大の軽減などが認められる。L-アルギニン(0.12-0.38g/kg/d)も有効だが、吸収障害のため効果が限られ、また浸透圧性下痢を来しうするため、注意して使用する。血中アンモニア値が不安定な例ではフェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム等の定期内服も検討する。

その他、免疫能改善のための グロブリン投与、肺・腎合併症に対するステロイド投与、骨粗鬆症へのビタミンD製剤やビスフォスフォネート、GH 分泌不全性低身長への成長ホルモン、重炭酸ナトリウム、抗けいれん剤、レボチロキシン投与などが試みられている。

#### 8. 成人期の患者の課題

高アンモニア血症や感染症等の後遺症の程度によるが、成人に達した後、患者の約 20%に知能障害を残す。早期治療例ではほぼ正常な神経発達を得られる。近年は、早期診断・治療例が増えていることにより、以前に比して正常な神経発達を遂げる症例が増えてきた。また肺合併症(間質性肺炎、肺胞蛋白症)や腎病変(腎炎、尿細管障害、腎不全)は、アミノ酸補充にも関わらず進行を抑えられず、生命予後に大きく影響する。水痘や一般的な細菌感染は、腎臓・肺病変の重症化を招き得る。LDH 高値、フェリチン高値、凝固系異常(FDP 高値、TAT 高値など)等に十分に注意するとともに、肺・腎に対する定期的な評

価を実施する。

#### 「腎臓所見」

腎臓疾患は、高頻度に認められる進行性の合併症である(17)。ほとんどの患者で、軽度の蛋白尿、微小血尿が数年にわたって認められる。組織学的には膜性またはメサンギウム増殖性糸球体腎炎の像を呈することが多い。さらに、Fanconi 症候群の併発もあり、適宜治療を要する。最終的には、腎不全に至る症例も多いため、腎機能については注意と十分なフォローが必要である。

#### 「肺所見」

呼吸器疾患は、生命予後を最も左右する合併症である。肺病変の初期は無症状であるが間質病変の所見が胸部単純写真などでみられる。胸部高分解能 CT(high-resolution computed tomography;HRCT)によっても間質性肺病変を観察することができる。進行すると胸部単純写真または HRCT でのびまん性の網状結節性の間質陰影が特徴的に見られる。BAL では細胞数の増加と泡沫状マクロファージを認める。さらには、肺生検でコレステロール肉芽種 and/or 肺胞蛋白症を呈することがある。肺胞蛋白症は急速に進行し生命を脅かすことがあり、肺疾患の末期症状として典型的なものと考えられる。呼吸器症状はどの年齢でも発症する可能性があり、新規患者の初発症状のこともある。また標準的な治療を行っていたとしても、月単位や年単位で進行することがある。

#### 「妊娠期の問題」

LPI 女性の妊娠においては、高アンモニア血症、貧血の進行、妊娠中毒症および分娩時/産後出血、および胎児子宮内発育遅延などの合併症が生じやすい。妊娠中および分娩に関しては血圧、血算、生化学所見(特に腎機能、Ca、亜鉛、アルブミン値等)、アミノ酸分析、尿検査などの十分なモニタリングと、蛋白摂取量の調節およびアミノ酸補充を伴う適切な食事療法が必要である。これらの介入により、母親および新生児の健全な身体状態の確保が可能となる。

#### D. 考察

この10年ほどの経過からは徐々に成人症例が増えていることがうかがえる。これは早期診断によって予後が改善していることに加え、疾患の認知度や診断方法の広まりによって、成人期の診断例が増えていることも関連している。

今後、成人症例が増えていくことを踏まえ、晩期合併症にも留意が必要であり、また継続調査による国内症例の蓄積が必須と考えられる。

#### E．結論

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内での診療ガイドラインを作成した。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

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.* ;58(10):979-983 doi: 10.1111/ped.12946.

##### 2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Fukao T, Harding CO	Chapter 10 Ketone Synthesis and Utilization Defects	Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS	Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism	McGraw Hill Education	New York	2017	145-160
杉江秀夫 杉江陽子	(6)糖原病 (7)先天性糖質代謝異常症	矢崎義雄 総編集	内科学11版	朝倉書店	東京	2017年	発行予定
小国弘量	薬物治療：小児期	日本てんかん学会	てんかん白書	南江堂	東京	2016	48-49
野口篤子	リジン尿性蛋白不耐症	日本小児科学会監修	小児慢性特定疾病—診断の手引き—	診断と治療社		2016	
深尾敏幸	ケトン性低血糖・アセトン血性嘔吐症	五十嵐隆	小児科診療ガイドライン—最新の診療指針—	総合診療社	東京	2016	413-417

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada K, Kobayashi H, Bor, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay	Brain & Development	39 (1)	48-57	2017
Tanaka K, Nakamura K*, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F	Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan.	Pediatrics Int.	59	422-426	2017

Mori H, Momosaki K, Kido J, Tamura H, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H, Endo F, Iwai M*	Amelioration of Brain Damage by Glycine in Neonatal Rat Brain Following Hypoxia-Ischemia.	Pediatrics Int	59	321-327	2017
Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K*	Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency.	World J Hepatol	9	343-348	2017
Abdelkreem E, Akella R, Dave U, Sane S, Osuka H, Sasai H, Aoyama Y, Nakama M, Ohnishi H, Mahmoud S, Abd El Aal M, <b>Fukao T</b>	Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency.	JIMD reports,		DOI 10.1007/ /8904_2 016_26	2017
Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R, Hasegawa Y, Can NT, Bui TP, Le HT, Tran MT, Nguyen HT, Trinh HT, Aoyama Y, Sasai H, Yamaguchi S, Fukao T, Vu DC	Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam.	J Inherited Metab Dis		doi: 10.1007/ s10545- 017-002 6-6	2017

Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y.	Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties	Hum Mut			2017
Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K*	Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high risk patients with urea cycle disorders.	Pediatric Transplantation			(in press)
Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F, and <u>Nakamura K*</u>	Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation.	Hepatology Research			(in press)
Kido J, Yoshida T, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K*	Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival.	Human Genome Variation			(in press)
Katata Y, Uematsu M, Sato H, Suzuki S, Nakayama T, Kubota Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Saito H, <u>Kure S.</u>	Novel missense mutation in CLN8 in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: The first report of a CLN8 mutation in Japan.	Brain Dev.	38	341–345	2016

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 & Development	38 ( 3 )	293-301	2016
Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, <b>Kure S</b> , Saitoh S.	Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing.	J Pediatr.	171	171-177	2016
Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Kamiya T, Tanimoto Y, Kikuchi A, Kure S, Numakura C, Hayasaka K, <b>Fukao T</b>	Effectiveness of Medium-Chain Triglyceride Oil Therapy in Two Japanese Citrin-Deficient Siblings: Evaluation Using Oral Glucose Tolerance Tests	Tohoku J Exp Med	240	323-328	2016
Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, Ohnishi H, Konstantopoulou V, Sass JO, <b>Fukao T</b>	Exon 10 skipping in <i>ACAT1</i> caused by a novel mutation (c.949G>A) located at an exonic splice enhancer site	Mol Med Rep	14	4906-4910	2016

Purevsuren J, Bolormaa B, Narantsetseg C, Batsolongo R, Enkhchimeg O, Bayalag M, Hasegawa Y, <u>Shintaku H</u> , Yamaguchi S	The first Mongolian cases of phenylketonuria in selective screening of inborn errors of metabolism.	MGMR	9	71-74	2016
Bo R, Hasegawa Y, Yamada K, 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
Mashima R, Sakai E, Kosuga M, Okuyama T.	Levels of enzyme activities in six lysosomal storage diseases in Japanese neonates determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	Mol Genet Metab Rep.	9	6-11	2016
Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T.	A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS.	Mol Genet Metab Rep.	7	16-19.	2016
Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T	The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	Mol Genet Metab Rep.	7	87-91	2016

Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y.	Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state.	Mol Genet Metab Rep.	18(9)	98-105.	2016
Erdol S, Türe M, Yakut T, Saglam H, Sasai H, Abdelkreem E, Ohtsuka H, <b>Fukao T</b>	A Turkish patient with Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency mimicking diabetic ketoacidosis.	Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening		DOI: 10.1177/2326409816651281	2016
Akagawa S, <b>Fukao T</b> , Akagawa Y, Sasai H, Kohdera U, Kino M, Shigematsu Y, Aoyama Y, Kaneko K	Japanese male siblings with 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without neurological regression.	JIMD reports		DOI: 10.1007/8904_2016_570	2016
Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T.	A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease.	Intern Med.	55(18)	2723-5	2016
Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo J-H, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T.	Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized 16 novel mutations in the <i>IDS</i> gene: genetic, pathological and structural studies of iduronate-2-sulfatase.	Mol Genet Metab	118	190-197	2016



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.	58(10)	979-983	2016
Onouchi et al.	Variations in ORAI1 gene associated with Kawasaki disease	PLoS One	11	e0145486	2016
Fujita M et al.	Income Related Inequality of Health Care Access in Japan: A Retrospective Cohort Study	PLoS One	11	e0151690	2016
Yamamoto M	Survey of motivation to participate in a birth cohort	J Hum Genet	61	787-791	2016
Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, Nishino I, Murata M	Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A.	Muscle Nerve		doi: 10.1002/mu s.25369. PMID: 27500519	[Epub ahead of print]

Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N	Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy.	Am J Hum Genet.	99(4)	950-961 doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005. PMID: 27666374	Oct, 2016
Preethish-Kumar V, Pogoryelova O, Polavarapu K, Gayathri N, Seena V, Hudson J, Nishino I, Prasad C, Lochmuller H, Nalini A	Beevor's sign: a potential clinical marker for GNE myopathy.	Eur J Neurol.	23(8)	e46-8 doi: 10.1111/ene.13041. PMID: 27431025	Aug, 2016
Junji Azuma, Shin Nabatame, Toshiya Katsura, Kyoko Yamamoto, Hiroshi Kaneno, Eri Kijima, Yoshimi Mizoguchi, Tunesuke Shimotsuji, Takehisa Yamamoto, Keiichi Ozono.	Marked elevation of urinary $\beta$ 2-microglobulin in patients with reversible splenic lesions: A small case series.	J Neurol Sci	368	109-12	2016

<u>Nakamura K*</u> , Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F	Clinical manifestations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan	J. Hum. Genet	61	613-616	2016
Kido J, Mitsubuchi H, Ito F, Yoshida T, Matsumoto S, Sakamoto R, Endo F and <u>Nakamura K*</u>	Advanced endometrial cancer in phenylketonuria.	Medical Science Case Reports	3	108-111	2016
Sakamoto R, <u>Nakamura K*</u> , Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F	Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant.	Pediatric Transplantation	20	1081-1086	2016
Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and <u>Nakamura K*</u>	Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia.	Hemodialysis International		doi: 10.1111/hdi.12506. [Epub ahead of print]	2016
杉江秀夫、杉江陽子	精神医学症候群(第2 版) 糖質代謝異常症	別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズ No.37 (	No37	161-166	2017
坂本修、市野井那津子、 <u>呉繁夫</u>	新生児マススクリーニングC3 ,C3/C2陽性を契機に発見されたプロピオン酸血症 - PCCA変異例とPCCB p.Y435C変異例との比較	日本マススクリーニング学会誌	26	59-64	2016
吉田美智子、三上仁、池田秀之、梅木郁美、西野美奈子、星能元、島岡理、市野井那津子、菊池敦生、 <u>呉繁夫</u>	新生児マススクリーニングでのシトルリン/セリン比が早期診断の契機となったシトルリン欠損症	岩手県立病院医学会雑誌	56	55-59	2016
小国弘量	ケトン食によるてんかんの治療（総説）	小児科	57:	1033-10388 5	2016
小国弘量	小児の薬物治療	クリニシアン.	63	605-610	2016

小国弘量	小児難治性てんかんにおける成人期移行の問題	小児科臨床	69	729-733	2016
吉永 治美, 小国弘量	小児神経疾患における活性型ビタミンB6の意義	脳と発達	48	114-116	2016
大浦敏博、坂本修、岡野善行	シトリン欠損症	小児科診療	79	805-811	2016
高柳 正樹.	【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】先天性代謝異常 糖原病.	小児科臨床	69	p684-688	2016
杉江秀夫、杉江陽子	【筋ジストロフィー・筋疾患-最近の進歩】代謝性ミオパチーの治療現状と未来 筋型糖原病の治療戦略 病態からみた治療の進歩	医学の歩み	259	133-139	2016
杉江 秀夫	【肝胆膵の指定難病を整理する】平成27年7月1日施行の指定難病 肝型糖原病(肝型グリコーゲン代謝異常症)	肝・胆・膵	72	699-705	2016
青天目信, 水島昇	シンポジウム 5 : オートファジーと小児神経疾患 序論	脳と発達	48(3)	174-6	2016
青天目信	てんかん食の調整と副作用	Epilepsy	10(2)	111-112	2016
野口 篤子, 高橋 勉	【肝胆膵の指定難病を整理する】平成27年7月1日施行の指定難病リジン尿性蛋白不耐症	肝・胆・膵	72巻4号	677-683	2016

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	中村 公俊	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野	准教授
研究分担者	窪田 満	国立成育医療研究センター総合診療部	総合診療部長
	新宅 治夫	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野	教授
	呉 繁夫	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	教授
	小国 弘量	東京女子医科大学小児科学	教授
	大浦 敏博	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	非常勤講師
	高柳 正樹	帝京平成大学地域医療学部看護学科	教授
	大竹 明	埼玉医科大学小児科	教授
	山口 清次	島根大学医学部小児科	特任教授
	杉江 秀夫	常葉大学保健医療学部	教授
	深尾 敏幸	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学	教授
	奥山 虎之	国立成育医療研究センター臨床検査部	部長
	羽田 明	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学	教授
	西野 一三	国立精神・神経医療研究センター神経研究所	部長
	青天目 信	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	助教
	児玉 浩子	帝京平成大学健康メディカル学部・健康栄養学科	教授
高橋 勉	秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座	教授	
研究協力者	濱崎 孝史	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野	講師
	徳原 大介	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野	講師
	工藤 聡志	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野	実験助手
	伊藤 康	東京女子医科大学・小児科	講師
	高橋 悟	旭川医科大学医学部・小児科	講師
	夏目 淳	名古屋大学医学部・小児科	准教授
	柳原 恵子	大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科	副部長
	下野九里子	大阪大学大学院医学系研究科小児科学/大阪大学大学院連合小児発達学	講師
	和田 陽一	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	大学院生
	市野那津子	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	助手
	小暮 高之	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野	助教
	藤井 達哉	滋賀県立小児保健医療センター	病院長
	岡野 善行	兵庫県立医科大学遺伝学	非常勤講師
	村山 圭	千葉県こども病院代謝科	主任医長
	山崎 太郎	埼玉医科大学小児科	講師

原嶋 宏子	埼玉医科大学小児科	助手
小村 有紀	島根大学医学部小児科	助教
小林 弘典	島根大学医学部小児科	助教
山田 健治	島根大学医学部小児科	医科医員
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/葵町子供クリニック	臨床教授/院長
松林 朋子	浜松医科大学小児科	助教
長嶋 雅子	自治医科大学小児科	助教
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	准教授
大橋 十也	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部	教授
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
清水 教一	東邦大学医療センター大橋病院小児科	准教授
下澤 伸行	岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野	教授
鈴木 康之	岐阜大学医学部・医学教育開発研究センター	教授
但馬 剛	国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室	室長
小林 正久	東京慈恵会医科大学小児科	講師
折居 建治	岐阜大学医学部新生児集中治療部	准教授
青山 友佳	岐阜医療科学大学 保健科学部 臨床検査学科	助教
堀 友博	岐阜大学医学部附属病院小児科	助教
笹井 英雄	岐阜大学医学部附属病院	医員
大塚 博樹	岐阜大学医学部附属病院	医員
水落 建輝	久留米大学医学部小児科学講座	助教
木田 和宏	国立成育医療研究センター臨床検査部	上級フェロー
小須賀基道	国立成育医療研究センター臨床検査部	医長
徐 朱玟	国立成育医療研究センター臨床検査部	臨床研究員
中島 英規	国立成育医療研究センター臨床検査部	研究員
二階堂 麻莉	国立成育医療研究センター バイオバンク バイオリソース倫理室	臨床研究員
福士 勝	札幌イムノ・ダイアグノスティックラボラトリー	所長
鈴木 健	公益財団法人 東京都予防医学協会 検査研究センター	参与
矢崎 正英	信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所	准教授
藤田 美鈴	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学	助教

西川 敦子	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
高山 和子	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
小原 收	公益財団法人 かずさ DNA 研究所ヒトゲノム研究部分分子生物学分野	副所長
中岡 博史	国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門	助教
井ノ上逸朗	国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門	教授
宇津野 恵美	千葉大学附属病院遺伝子診療部	臨床検査技師・認定 遺伝カウンセラー
野村 文夫	千葉大学附属病院遺伝子診療部	特任教授
富永 康仁	大阪大学連合小児発達学研究所	助教
河谷 純平	大阪大学連合小児発達学研究所	大学院生
村上 良子	大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野	准教授
木下 タロウ	大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野	教授
野口 篤子	秋田大学医学部附属病院小児科	助教
遠藤 文夫	熊本大学	名誉教授
三淵 浩	熊本大学医学部附属病院新生児学寄附講座	特任教授
松本 志郎	熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター	講師
坂本理恵子	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野	助教
百崎 謙	熊本大学医学部附属病院小児科	診療助手
城戸 淳	熊本大学医学部附属病院小児科	診療助手