

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）

先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指した
ガイドラインの作成・改訂および診療体制の
整備に向けた調査研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 公俊

平成 30（2018）年 5 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 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 総合診療部長

2. ビオプテリン代謝異常症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

- ・フェニルケトン尿症の成人期の診療体制と小児神経伝達物質病のガイドライン作成に関する調査研究

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の発症頻度に関する調査研究

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欠損症のケトン食療法の現況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. 高メチオニン血症とシスチン尿症に関する調査研究

- ・先天性高メチオニン血症の診療ガイドライン改訂に向けた調査研究

長尾 雅悦

国立病院機構北海道医療センター 副院長

6. シトリン欠損症・先天性葉酸吸収不全に関する研究および重症度分類に関する調査研究
・先天性葉酸吸収不全症のガイドラインの作成
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
7. 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
・先天代謝異常症患者会を通じた医療者と患者の対等のパートナーシップの確立
高柳 正樹
帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科 教授
8. 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
9. 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
小林 弘典
島根大学医学部小児科 助教
10. 糖原病に関する調査研究
 - 1) 患者登録を基盤とした糖原病の調査研究と移行期・成人期医療体制
 - 2) ガイドライン公開後の診療動向の検証と糖原病の新知見杉江 秀夫
常葉大学保健医療学部 教授
11. 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
深尾 敏幸
岐阜大学大学院医学系研究科 教授
12. ガラクトース代謝異常症および特殊ミルクの適応に関する研究
伊藤 哲哉
藤田保健衛生大学医学部 教授

13. 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
 - ・ Menkes 病および occipital horn 症候群の診療ガイドライン作成
 - ・ Wilson 病診療ガイドラインでの移行期医療に関する検討児玉 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

14. 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分野 教授

15. 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

16. マスクリーニングおよび遺伝学的検査に関する調査研究
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

17. 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公衆衛生学 教授

18. 先天代謝異常症患者の長期神経予後の研究および成人期の医療体制の整備に関する調査研究
 - ・ 先天代謝異常の成人期医療体制の整備について青天目 信
大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

[] 研究成果の刊行に関する一覧表

[] 研究構成員

先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの
作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究

研究代表者： 中村 公俊 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

研究要旨

平成 29 年度の研究では（１）対象疾病のガイドラインの改定と新規ガイドラインの作成、（２）移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、（３）患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携、（４）新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこなった。対象となる 25 疾病（+2 つの病態）のガイドラインは、予定どおり改訂作業が進み、作成委員会内での 1 次査読まで終了した。また、平成 28 年度から引き続き作成をおこなっていた 4 疾病は、日本先天代謝異常学会と共同作業をおこない（日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会大竹明委員長）、平成 30 年度にパブリックコメントの募集をおこない、日本先天代謝異常学会理事会で承認予定である。移行期医療と成人期の診療体制の整備については、成人期の症例における課題の検討、尿素サイクル異常症、糖原病、ウイルソン病などでの移行期に関わる調査の準備、成人期の先天代謝異常症の診療についての書籍作成の準備などをおこなった。患者登録制度、患者会支援においては、先天代謝異常症の患者登録システムである JaSMIn の取り組みを継続し、86 名の新たな患者登録がなされた。患者会の支援として、平成 30 年 2 月に第 5 回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援し、本研究の課題であるガイドライン作成や特殊ミルクに関わる問題などについて、患者会と直接の意見交換をおこなうことができた。新生児代謝スクリーニングに関しては、CPT2 欠損症についてのデータをまとめ、平成 30 年度からの全自治体における CPT2 マスクリーニング導入にあたって必要となるエビデンスを示した。特殊ミルク制度における課題として、難病対策課からの依頼を受け、これまでに特殊ミルクが供給されていた 99 疾患を、特殊ミルクによる治療が必要と考えられる 51 疾患に整理し、ミルクが必要とされる年齢区分、必要量、治療の実際などについて疾患個票としてまとめて、難病対策課に提出した。

個別の課題として担当している尿素サイクル異常症の研究については、尿素サイクル異常症患者の肝移植における予後の検討をおこなった。発症時最高血中 NH₃ 濃度が 300 μ M 以上の症例では、肝移植をおこなったほうが、予後が改善することを示した。このことは、現在改訂中の尿素サイクル異常症ガイドラインに反映されている。さらに、尿素サイクル異常症の実態調査の準備を進めている。

これらの成果をさらに発展させ、ガイドラインに基づく患者の診療レベルの向上、移行期医療や成人期における診療、特殊ミルクに関わる課題の整理、そして生涯にわたる診療体制の整備をおこなっていききたい。

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
- 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 副院長
- 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
- 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
- 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- 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
- 伊藤哲哉 藤田保健衛生大学医学部小児科 教授
- 児玉浩子 帝京平成大学健康メディカル学部 教授
- 高橋 勉 秋田大学医学系研究科小児科学講座 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
- 但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所 マスククリーニング研究室 室長
- 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
- 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

研究協力者

- 濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 准教授
- 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・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 病院長
- 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
- 田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター小児科 臨床研究部
- 重富浩子 国立病院機構北海道医療センター小児科 臨床研究部
- 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
- 山口清次 島根大学医学部小児科 特任教授
- 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 島根大学医学部小児科 助教
- 村山圭 千葉こども病院代謝科 部長
- 伏見拓矢 千葉こども病院代謝科 医員
- 渡邊順子 久留米大学小児科 准教授
- 李 知子 兵庫医科大学小児科 助教
- 坊 亮輔 神戸大学小児科 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
- 平出拓也 浜松医科大学 小児科 診療助教
- 林 泰壽 浜松医科大学 小児科 診療助教
- 漆畑 玲 浜松医科大学 小児科 診療助
- 中島葉子 藤田保健衛生大学医学部小児科 講師
- 原田 大 産業医科大学第3内科 教授
- 道堯浩二郎 愛媛県立中央病院消化器内科 副院長
- 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 教授
- 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 医員
- 笹井英雄 岐阜大学医学部附属病院 助教
- 大塚博樹 岐阜県総合医療センター新生児科 医師
- 吾郷耕彦 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 大学院生
- 仲間美奈 岐阜大学医学部附属病院遺伝子診療部 遺伝カウンセラー

- 水落建輝 久留米大学医学部小児科学講座
講師
- 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
- 宮入真紀子 国立成育医療研究センター臨床検査部
- 原 圭一 国立病院機構呉医療センター小児科
医長
- 沼倉周彦 山形大学医学部小児科 講師
- 畑 郁江 福井大学医学部小児科・准教授
- 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
- 村上良子 大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門
籾本難病解明寄附研究部門 教授大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野
准教授
- 野口篤子 秋田大学医学部附属病院小児科
助教
- 大浦敏博 仙台市立病院小児科 副院長
- 高橋幸利 国立静岡てんかん・神経医療センター
副院長
- 位田 忍 大阪母子医療センター 副院長
- 濱崎祐子 東邦大学医療センター大森病院腎センター
准教授
- 石毛美夏 日本大学病院 総合診療センター
小児科 専任講師
- 松永綾子 千葉県立こども病院 代謝科 医長
- 一條昌志 山梨大学医学部内科学講座第 3 教室
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 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野
准教授
- 坂本理恵子 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
- 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
- 平島 要 熊本大学医学部附属病院小児科
医員

A . 研究目的

本研究では遺伝性難病である先天代謝異常症

患者の生涯にわたる診療を支援するためのガイドラインの作成・改訂と、診療体制の整備をおこなうことを目的としている。そのために、診断および治療の実態を継続的に調査し、客観的診断基準や重症度分類を検証するとともに、診療ガイドラインとして標準化し出版・公開することとした。日本小児科学会、日本先天代謝異常学会、日本マスキニング学会などの関連委員会と連携し、(1)対象となる 46 疾病のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成、(2)移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、(3)患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携、(4)新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言とガイドライン作成をおこなっている。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させている。

対象とする疾患は、フェニルケトン尿症などのアミノ酸代謝異常症、メチルマロン酸血症などの有機酸代謝異常症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症、尿素サイクル異常症、ケトチオラーゼ欠損症などのケトン体代謝異常症、グルコーストランスポーター (GLUT) 1 欠損症、セピアプテリン還元酵素欠損症などのピオプテリン代謝障害、糖原病、ウイルソン病などの金属代謝異常症、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症などの糖代謝異常症、先天性胆汁酸代謝異常症である。

平成 29 年度の研究では、(1)対象となる 46 疾病中 25 疾患+2 つの病態のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成、(2)移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、(3)年間 80 症例の新規患者登録、患者会の支援と年 1 回の合同患者会の開催、(4)新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。他の研究組織との連携では、深尾班(診療ガイドラインと遺伝子診断)、奥山班(スクリーニング法の開発)、小林班(OTC 欠損症とムコ多糖症)、村山班(ミトコンドリア病)、衛

藤班(ライソゾーム病)、村上班(先天性 GPI 欠損症)、但馬班(新生児マススクリーニング)などと連携してきた。そして、先天代謝異常症に関わる専門医師、診断施設、学会などのオールジャパンとしての取り組みで、生涯にわたる診療支援が継続的に可能になる体制作りを目指している。

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 29 年度の研究では

(1) 対象となる 46 疾病中 25 疾患+2 つの病態のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

(3) 年間 80 症例の新規患者登録、患者会の支援と年 1 回の合同患者会の開催

(4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

(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) ガイドラインの作成

対象とした疾患の中で、新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2015 の改訂作業を行い、学会承認を得るためのガイドライン改定案を作成した。作成した 25 疾患+2 つの病態は以下のとおりである。

フェニルケトン尿症、BH4 欠損症と類縁疾患、

高チロシン血症 1 型、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、尿素サイクル異常症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症 1 型、複合カルボキシラーゼ欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症(3MCC 欠損症)、全身性カルニチン欠乏症、カルニチン回路異常症(CACT 欠損症、CPT1 欠損症、CPT2 欠損症)、三頭酵素欠損症、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、グルタル酸血症 2 型、ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、糖原病(筋型、肝型)、ガラクトース血症 1 型の 25 疾病と、門脈体循環シャント、代謝救急の 2 つの病態である。

さらに、H28 年度に作成したリジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全症、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について、日本先天代謝異常学会の診断基準、ガイドライン作成委員会において承認の作業を進めている。

また、中村が個別の研究課題として担当している尿素サイクル異常症の研究については、尿素サイクル異常症患者の肝移植における予後の検討をおこなった。発症時最高血中 NH₃ 濃度が 300 μ M 以上の症例では、肝移植をおこなったほうが、予後が改善することを示した。このことは、現在改訂中の尿素サイクル異常症ガイドラインに反映されている。さらに、尿素サイクル異常症の実態調査の準備を進めている。

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

ウイルソン病ガイドラインにおいて、移行期医療の在り方および患者家族の意見を反映したガイドラインにすることを試みた。成人医療に関しては、小児期の主治医が主に診療し、気管切開は耳鼻咽喉科、膀胱ろうは泌尿器科等必要時に他科の医師の協力を得る体制が基本となると思われるが、個々の患者により異なると考えられた。また、成人移行期治療連携計画策定料と成人移行期治療連携指導料について提案を試みた。

(3) 患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携

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1,337名、疾患数は約60疾患であり、今年度に86名の新たな患者登録がなされた。総登録数1,337名のうち、男性患者は742名(55.5%)、女性患者は594名(44.4%)、不明1名(0.1%)で男性患者がやや多い傾向があった。登録患者の平均年齢は20.0歳であり、中央値は16歳、20歳未満の患者が60.4%、20歳以上の患者が39.6%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。具体的な方法として、JaSMIn通信特別記事リーフレットを作成し、登録患者に配布した。

(4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言とガイドライン作成

特殊ミルク供給事業においては乳業会社の負担が大きく、安定供給に問題が生じていたため、他の関連学会と連携して特殊ミルク使用に関するガイドラインを作成することで安定した供給体制を構築することとなった。特殊ミルク供給事業は幅広い分野からの対応が必要で、関連学会が一丸となった対応が必要である。日本先天代謝異常学会のほか、日本小児神経学会、日本小児腎臓病学会、日本小児内分泌学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、さらに日本小児科学会などと連携して、特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこない、疾患個票として厚労省難病対策課に報告した。

これらの成果から、本研究の特色として以下の3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ている。そして、全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指し

ている。

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おこなっている。

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。改訂され学会で承認を受けたガイドラインは学会ホームページに公開予定である。

各分担研究者の個別研究の成果

窪田は平成30年度の診療報酬改正に向けて、日本小児科学会、内科系学会社会保険連合(内保連)等を通じて、特掲診療料の新設として、以下の項目を検討した。

成人移行期治療連携計画策定料 500点

成人移行期治療連携指導料 1,000点

[算定要件]

成人移行期治療連携計画策定料：18歳以降の患者に対して、患者の同意を得て、医師または看護師が移行期支援プログラムに基づき、移行支援計画書を作成して指導を行った場合、患者一人につき、計画策定病院において患者一人につき2回を限度として算定する。

成人移行期治療連携指導料：計画策定病院及び連携医療機関において患者の診療に関する情報提供をした場合に各施設毎に患者一人につき月1回を限度として算定する。

平成30年度の診療報酬改正では、上記の提案は採用されなかった。平成29年11月3日に行われた本研究班の班会議で、山梨大学医学部内科学講座第三教室の一條昌志先生から報告された「成人オルニチン・トランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症管理の課題」について、特掲診療料として成人移行期治療連携計画策定料と成人移行期治療連携指導料の新設の必要性を検証することができた。移行期支援プログラムに基づき、移行支援計画書を作成して指導を行い、それにより成人移行期治療連携計画策定料を算定することができていれば、定期受診は自己中断し、発作時のみ内科を受診するような事態は避けられたと考えられた。

新宅は PKU 患者の情報を患者自身が管理することのできる PKU 健康手帳を改訂した。また小児神経伝達物質病が指定難病に認定され、新たなガイドラインの作成が必要となり、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ブテリン還元酵素 (SR) 欠損症のガイドラインを作成し、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、パブリックコメントを 2017 年 5 月 31 日に終了した。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 BH4 反応性高 Phe 血症、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が、2015 年に新たに発見されたチロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症はまだ成人例がなく指定難病に認定されていない。今後小児神経伝達物質病の全国疫学調査で成人例を調査する必要があると考えられた。

呉はアミノ酸代謝異常症から「メープルシロップ尿症」、「非ケトーシス型高グリシン血症」、「ホモシスチン尿症」、「シスチン尿症」に対し患者登録の状況を検討した。

1) メープルシロップ尿症の患者数：不明 (H29 年)、厚労省先天性異常等検査実施状況：87 名 (H23 年) 但し、確定診断がついていない例が含まれていると思われる、JaSMIn 登録数：19 名 (H29 年) であった。患者会に関して、PKU の会に含まれる形で行われていたが、平成 28 年より独自の会をもったことで、確定診断がついた例を対象に JaSMIn 登録がすすむ可能性がある。

2) 非ケトーシス型高グリシン血症

患者数：100 名 (H27 年)、JaSMIn 登録数：0 名 (H28 年) であった。患者会はなく、そちらから JaSMIn 登録がすすむ可能性はない。また、発症後、新生児医もしくは小児神経医が中心にかかわるため、主治医自身が JaSMIn を知らない可能性が高い。

3) ホモシスチン尿症

患者数：不明 (H29 年)、厚労省先天性異常等検査実施状況：201 名 (H23 年) 但し、確定診断がついていない他疾患の紛れ込み (高メチオニン血症など) が含まれていると思われる。サイスタダン内服者 (レクメド資料) 26 名 (H28 年)、JaSMIn 登

録数：11 名 (H29 年) であった。新生児マススクリーニング対象疾患の遺伝子検査が保険適応になったことで、確定診断がついた例において JaSMIn 登録がすすむ可能性がある。

4) シスチン尿症

患者数 (頻度)：2 万人に 1 人、JaSMIn 登録数：1 名 (H28 年) であった。患者会はなく、そちらから JaSMIn 登録がすすむ可能性はない。発症後、小児腎臓医もしくは泌尿器科医が中心にかかわるため、主治医自身が JaSMIn を知らない可能性が高いことが明らかになった。

小国は GLUT1DS 家族会に対して 2 回のアンケート調査を施行して本邦における KD 療法の問題点を検討した。第一回アンケートの最終分析結果としてアンケート調査に参加した 34 例では KD 療法の中でもより制限の緩い修正アトキンス食 (MAD) が全体の約 1/2 で施行され、家族から見た効果として 20 歳以上の患者を含め、てんかん発作、他の神経学的異常に対する有効性、副作用で患者家族の満足度は高いが、長期継続にあたり MAD においてもその忍容性を改善する必要性があるという結論であった。また自由意見で食事の献立、作成の困難さや、長期継続の困難さと長期予後に対する不安の訴えが多く、専門栄養士による KD 献立、作成の援助の必要性が強調されていた。また明治ケトンフォーミュラ 817-B (以下ケトンフォーミュラと略す) の供給の問題点を検討するため、その使用頻度や量を第二回アンケートで分析したが、主食相当は 4 名 (11%)、副食が 5 名 (14%)、おやつ 5 名 (14%)、飲み物 (ミルク) 8 名 [乳児～成人] (23%) であった。また未使用の家族も 9 名 (26%) いた。ケトンフォーミュラ (1 缶 250g) の使用量は、25 g/日以下が 9 名 (26%)、25～50 g/日が 9 名 (26%)、50～100 g/日が 5 名 (14%)、100 g/日以上が 3 名 (8%) であった。結論として GLUT1DS の多くの患者においては、主食でなくともケトン比をあげるためにケトンフォーミュラが必要であり、それは成人においても同様であった。今後、本ミルクの安定供給が長期にわたって必要であるという結論に達した。2016 年 4 月より KD 療法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など、KD 療法導入や継続の維

持に困難を伴うことが予想され、今後の課題であることを指摘した。

長尾は先天性高メチオニン血症(メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)診療ガイドラインを、これまで国内において遺伝子検査により確定診断された症例の集積による解析結果と、移行期医療と成人期の診療体制の実態の調査に基づいて改訂した。また、成人期の課題として、食事療法を含めた治療の継続については、脱髄や神経症状の出現した患者ではメチオニン制限食やSAM補充療法を組み合わせ、MRIによる画像の評価を行いながら生涯にわたりフォローする必要がある。メチオニン制限解除後にMRI画像が増悪した例も少数ながら報告はあるため、治療の中断には十分気をつける必要がある。また、治療を急に中止した場合、急激なメチオニン上昇から脳浮腫を起こす危険性があるため注意が必要である。妊娠や出産に対するリスクは不明であるため、妊娠中の血中メチオニン濃度のモニタリングを行い妊婦に神経症状の出現や胎児への影響がないか慎重に観察する必要がある。妊娠中に低メチオニンミルク(雪印メチオニン除去粉乳S26)を使用し、健康な新生児を出産した報告も少数ながらあることを明らかにした。

坂本は先天性葉酸吸収不全症のガイドラインを作成した。指定難病の疾患の概要では記載の少ない神経症状と脳髄液との葉酸について記載できた。ただし5-ホルミルテトラヒドロ葉酸(フォリン酸カルシウム)の治療量は個々に違っており、mg/kg単位での記載は困難であった。葉酸(folic acid)の大量投与で髄液の葉酸値の上昇を報告している例もあり、その一方でメカニズム上好ましくないという報告もある。今回これについては推奨度Cにして各主治医の判断に任せるようにした。現時点では治療としては、5-ホルミルテトラヒドロ葉酸(フォリン酸カルシウム)を用いて、脳脊髄液の葉酸値上昇を目標とするのが推奨されることを指摘した。

高柳は先天代謝異常症の患者会で構成されている第5回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援した。平成30年2月25日TKP品川カンファランスセンターにて開催した。参加者数：患者家族：29名+保育預かり10名、医

療従事者：24名、企業：26名、ウェブ参加者：20名。参加された患者家族会は15団体であった。講演を6つ行った。全部で15件の質問があがったが、そのうち3件の質問はインターネット参加の方からのご質問であった。今回のように参加が見込まれる対象が日本全国にいる時にはITを利用した方策が必須であると考えられた。保育スペースを設け小さい子供のいる方も安心してご参加できる体制としたことも、多くの方に参加していただくには有効な手段かと思われた。

フォーラムとしては、組織としての形態の確立や財政面での安定性の保証など多くの問題点を十分に検討、協議して、持続性のある運動体を形成していく必要があることを指摘した。

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。

小林は1)成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究:成人脂肪酸代謝異常症6例(VLCAD欠損症3例、グルタル酸血症2型2例、CPT-2欠損症1例)の臨床像、治療状況などを検討した。成人例では筋症状が臨床像の中心であり、診断後もその症状のコントロールに難渋する例が少なくなかった。成人例では初発時から診断までに時間を要する場合も多く、今後アシルカルニチン分析の有用性を強調するなど啓発が必要である。2)タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究:OTC欠損症のスクリーニングパイロット研究の手法について検

討した。OTC 欠損症においては新規スクリーニング法の研究という方法以外にも、自治体が二次検査として実施する場合においてはその成果を研究目的に使用する方法が考えられ、各自治体の状況に応じた柔軟な対応が必要であると考えられた。3) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：2015 年に策定した脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに成人期における情報、フォローアップ指針、新しく追加された知見などを加えてガイドライン改定のための素案を策定した。

杉江は筋型、肝型、肝筋型糖原病に関する調査研究について旧松原班で構築しその後引き継がれている JaSMIn のデータベースを利用して現在の本邦における本症のトランジションの実態を調査することを提案した。また、診療ガイドラインが日本先天代謝異常学会より刊行され 2 年経過し、事後調査を行う時期になっている。Web アンケートを利用した診療動向の変化を中心とした調査を計画した。さらに、糖原病の臨床症状の多彩さが明らかになり糖原病は glycogenoses spectrum と定義すべきであることを報告し、病態に応じた新分類を提案した。成人期の診療状況の実態把握は今後の診療を進めるうえで重要である。また「診療ガイドライン 2015」の公開後の診療動向の検証は改訂の際に重要であることを指摘した。

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。新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2015 の改訂作業を行い、学会承認を得るためのガイドライン改定案を作成した。作成した 25 疾患 + 2 つの病態は以下のとおりである。

- A1 フェニルケトン尿症、BH4 欠損症と類縁疾患
- A2 高チロシン血症 1 型
- A3 メープルシロップ尿症
- A4 ホモシスチン尿症
- A5 高メチオニン血症
- A6 リジン尿性蛋白不耐症
- A8 尿素サイクル異常症
- R1 プロピオン酸血症
- R2 メチルマロン酸血症
- R3 イソ吉草酸血症

- R4 グルタル酸血症 1 型
- R5 複合カルボキシラーゼ欠損症
- R6 メチルクロトニルグリシン尿症(3M C C 欠損症)
- F1 全身性カルニチン欠乏症
- F2 カルニチン回路異常症 CACT
- F3 カルニチン回路異常症 CPT1
- F4 カルニチン回路異常症 CPT2
- F5 三頭酵素欠損症
- F6 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
- F7 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
- F8 グルタル酸血症 2 型
- K1 ケトチオラーゼ欠損症
- K2 HMG-CoA リアーゼ欠損症
- K3 門脈体循環シャント
- K4 代謝救急
- K5 鑑別診断チャート
- K6 糖原病 (筋型、肝型)
- K7 ガラクトース血症 1 型

診療ガイドラインは MINDS に準拠することがエビデンスに基づくガイドラインとして好ましいことは疑いのないことであるが、10 万人に 1 名程度の希少疾患である先天代謝異常症では、欧米のガイドラインをみてもエビデンスレベルが高いものはほとんどない。このためどうしてエキスパートオピニオン、症例報告に頼ることになり、それをふまえた作成が求められる。前回出版したガイドラインは増刷を行うほどの好評を呈しており、またこれ迄に問題点の指摘を读者からも受けていない。全国で開始されたマススクリーニング関連疾患について 3 年というスパンで今回改訂版を作成出来ることは意義のあることと考えられた。また、ケトン体代謝異常症に対する調査研究においては、上記に含まれる -ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症についての診療ガイドラインの改訂を行った。-ケトチオラーゼ欠損症のベトナム例、インド例、ドイツ、トルコ例などについて多数例の臨床像の解析を行なって本症の臨床経過について明らかにした。SCOT 欠損症についてはヘテロ保因者においてもケトン産生ストレスが強いと強いケトアシドーシスを来しうることを日本症例の解析から明らかにした。ケトン体代謝異常症は、1 つ 1 つをとれば非常に稀な疾患であるが、常に重篤な臨床像を呈する代謝不全の際の鑑別疾患として考慮されるべき疾患であり、その臨床像、遺伝子

変異と臨床の関係を明らかにして情報を発信することは重要なことであると考えられた。

伊藤はガラクトース代謝異常症ガイドラインについては、欧米でのガイドライン変更を踏まえ、より適切な診療ガイドラインとすべく改訂を行った。ガラクトース代謝異常症の発生頻度は、早急な治療介入が必要な I 型、食事療法が必要な II 型とも数十万出生に 1 例と非常にまれで、本邦症例から治療エビデンスを得るのは困難と思われた。また、特殊ミルク供給事業においては乳業会社の負担が大きく、安定供給に問題が生じていたため、他の関連学会と連携して特殊ミルク使用に関するガイドラインを作成することで安定した供給体制を構築することとなった。特殊ミルク供給事業は幅広い分野からの対応が必要で、関連学会が一丸となった対応が必要と思われた。日本先天代謝異常学会のほか、日本小児神経学会、日本小児腎臓病学会、日本小児内分泌学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、さらに日本小児科学会などと連携して、特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこなった。

児玉は Wilson 病診療ガイドライン 2015 には記載されていない移行期医療体制について検討し、移行期医療のモデルプランを作成した。その結果以下の 3 つの案が提案された。小児科の主治医が中心になって引き続き診療する。病型に応じて、肝臓内科医または神経内科医またはウィルソン病に詳しい医師に診療を移行させる。普段の診療・投薬は近医の内科医が行い、年に 1 回程度ウィルソン病に詳しい医師の診療を受ける。今後、それぞれの案の課題を検討し、充実した診療体制を構築することとした。また、Menkes 病および occipital horn 症候群の診療ガイドライン案の見直しを行った。見直しの主な点は、移行期医療の在り方および患者家族の意見を反映したガイドラインにすることであった。成人医療に関しては、小児期の主治医が主に診療し、気管切開は耳鼻咽喉科、膀胱ろうは泌尿器科等必要時に他科の医師の協力を得る体制が基本となると思われるが、個々の患者により異なると考えられた。

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、国内診療ガイド

ラインを作成した。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と考えられた。

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治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けて、先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。登録患者数は 1,337 名、疾患数は約 60 疾患であり、今年度に 86 名の新たな患者登録がなされた。総登録数 1,337 名のうち、男性患者は 742 名 (55.5%)、女性患者は 594 名 (44.4%)、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、中央血は 16 歳、20 歳未満の患者が 60.4%、20 歳以上の患者が 39.6%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。具体的な方法として、JaSMIn 通信特別記事リーフレットを作成し、登録患者に配布した。

但馬は乳幼児の急死・重度障害の原因となる CPT2 欠損症について、国内症例の新生児濾紙血指標と酵素機能・遺伝子型の解析データをエビデンスとして提示した。これを受けて平成 30 年度から全自治体で本疾患の新生児マススクリーニングが実現した。発症を防ぐ医療管理充実と、発

見患者の追跡に取り組む必要があることを指摘した。本研究班での診療ガイドライン改訂に合わせ、担当医と保護者向けに、より実地的な手引き資料の作成を進めている。脂肪酸代謝異常症のNBSでは欧米から多くの知見が報告されているが、CPT2欠損症については、欧米患者の大半がNBSで発見困難かつ比較的予後良好な「骨格筋型」であるため、NBSに関する体系的な検討はなされていないことを明らかにした。一方わが国では、乳幼児期に重篤な急性症状を発症する病型の患者が少なくないと見られることから、NBSの全国的実施と診療体制整備の取組みからは、国内外に大きく寄与する成果が見込まれた。平成30年度からはNBS発見患者の登録・追跡を開始し、まずは3歳までの死亡・障害発生予防効果を検証することとした。

羽田は千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用方針を検討した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。ゲノム解析技術の急速な進展とコストの低減に伴って、遺伝医療の現場で診断のための網羅的遺伝子検査が技術的に可能になってきたことを背景として、平成30年度診療報酬の改定がおこなわれ、遺伝学的検査の保険点数が発表された。しかし、現場の判断で検査提出を行うには複雑で、適切な検査オーダー体制とするには課題が多い。地域遺伝医療体制を構築する上で、臨床現場でニーズに従った遺伝学的検査体制が極めて重要な位置づけとなる。平成30年度4月1日から実施された診療報酬点数の改定により、遺伝学的検査に関する点数が増え、内容も拡充されてきたことは極めて重要な流れである。これらの検査を受託する検査会社が増える可能性もあり、これまでのように点数だけは決まっているが、実際の検査が実施できないという状況は改善される見通しとなった。しかし一方、オーダーする医療機関の要件を明確に決め、その質を担保する事は、医療資源を適切に使うこと、当事者に害となることを防ぐなどの意味で極めて重要であることを指摘した。

青天目は成人の先天代謝異常の患者の診療に

ついて、小児科医だけではなく、成人診療科の医師と協力することは必須であることを示した。成人期特有の疾患の管理、小児科の先天代謝異常専門医への医療アクセスが、成人期には必ずしも容易ではなくなるかもしれないことが理由である。成人期の先天代謝異常の診療について、概説された書籍や情報をまとめることが必要である。具体的に、成人期医療の担い手が先天代謝異常診療を引き受けるときに障害になることとして、次のことが考えられた。1) 専門分科した成人診療科では、多臓器に影響の及ぶ先天代謝異常は診療しにくく、多診療科の調整役が必要である。2) 生化学・分子細胞生物学的な理解が必要で、通常の医療行為でも、何らかの異常を引き起こすのではないかとする危惧がある。3) 食事療法が特殊で、栄養指導が可能な人材が不足し、どこに紹介したら良いのかと言う情報も不足している。以上から、成人診療科の医師が先天代謝異常の診療を始めるために、先天代謝異常の基本について学べる書籍が有用であると考えられた。

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H26-28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。H29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。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。

また、特殊ミルクの安定供給に関わる課題の整理は、本研究班の主たる研究領域である先天代謝異常症以外に、小児神経、小児腎臓病、小児内分泌、小児栄養消化器肝臓など、さまざまな領域の研究者が共同で検討する必要がある。これらの関連学会から研究協力者を得たことで、実際の臨床に則した特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこなうことができた。

E . 結論

平成 24-25 年度の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」ならびに、H26-28 年度の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」において作成した診療ガイドラインの改訂作業を進めている。これまでに、25 疾患 + 2 つの病態について改訂案を作成した。H30 年度には、これらの診療ガイドラインについて日本先天代謝異常学会のガイドライン委員会承認の後、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、H31 年度に改訂版の出版を予定している。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura M, Kawai E, Yaoita H, Ichinoi N, Sakamoto O, Kure S. Central venous catheter-related bloodstream infection with *Kocuria kristinae* in a patient with propionic academia. *Case Reports in Infectious Diseases*. Article ID 1254175, 2017
- 2) Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, Okubo Y, Oikawa Y, Arai-Ichinoi N, Kure S, Uematsu M. Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev*. 39:532-535, 2017
- 3) Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinkka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord*. 2017 Sep 1;19(3):233-298.
- 4) Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinkka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disord*. 2017 Dec 1;19(4):385-437.
- 5) Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 Dec 26. pii: S1090-3798(17)31872-X. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.12.013. [Epub ahead of print]
- 6) Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K, Sakamoto O, et al. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. *Mol Genet Metab Reports*. 11:2-5, 2017
- 7) Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain*.

- 2018 Apr 27. doi: 10.1093/brain/awx104. [Epub ahead of print]
- 8) Feichtinger RG, Oláhová M, Kishita Y, Garone C, Kremer LS, Yagi M, Uchiyumi T, Jourdain AA, Thompson K, D'Souza AR, Kopajtich R, Alston CL, Koch J, Sperl W, Mastantuono E, Strom TM, Wortmann SB, Meitinger T, Pierre G, Chinnery PF, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Lightowlers RN, DiMauro S, Calvo SE, Mootha VK, Moggio M, Sciacco M, Comi GP, Ronchi D, Murayama K, Ohtake A, Rebelo-Guiomar P, Kohda M, Kang D, Mayr JA, Taylor RW, Okazaki Y, Minczuk M, Prokisch H. Biallelic C1QBP Mutations Cause Severe Neonatal-, Childhood-, or Later-Onset Cardiomyopathy Associated with Combined Respiratory-Chain Deficiencies. *Am J Hum Genet.* 2017 Oct 5;101(4):525-538. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.08.015. Epub 2017 Sep 21.
 - 9) Imai-Okazaki A, Kohda M, Kobayashi K, Hirata T, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Nakaya A, Ott J. HDR-del: A tool based on Hamming distance for prioritizing pathogenic chromosomal deletions in exome sequencing. *Hum Mutat.* 2017 Dec;38(12):1796-1800. doi: 10.1002/humu.23298. Epub 2017 Sep 21.
 - 10) Sato R, Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Matsuhashi T, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Fujii Y, Murayama K, Ohtake A, Abe T, Kure S. Novel biallelic mutations in the PNPT1 gene encoding a mitochondrial-RNA-import protein PNPase cause delayed myelination. *Clin Genet.* 2018 Feb;93(2):242-247. doi: 10.1111/cge.13068. Epub 2017 Oct 4.
 - 11) Desai R, Frazier AE, Durigon R, Patel H, Jones AW, Dalla Rosa I, Lake NJ, Compton AG, Mountford HS, Tucker EJ, Mitchell ALR, Jackson D, Sesay A, Di Re M, van den Heuvel LP, Burke D, Francis D, Lunke S, McGillivray G, Mandelstam S, Mochel F, Keren B, Jardel C, Turner AM, Ian Andrews P, Smeitink J, Spelbrink JN, Heales SJ, Kohda M, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y, Lombès A, Holt IJ, Thorburn DR, Spinazzola A. ATAD3 gene cluster deletions cause cerebellar dysfunction associated with altered mitochondrial DNA and cholesterol metabolism. *Brain.* 2017 Jun 1;140(6):1595-1610. doi: 10.1093/brain/awx094.
 - 12) 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 Sep;40(5):685-693. doi: 10.1007/s10545-017-0042-6. Epub 2017 Apr 20.
 - 13) 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
 - 14) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth. . *Mol Genet Metab Reports:* 59-61, 2017
 - 15) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. *Journal of Human Genetics* 62: 809-814, 2017
 - 16) Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, Yorifuji T, Tajima T, Yamagata T. : Sulfonylurea

- treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(3):165-169 .
- 17) Fukao T, Harding CO: Chapter 10 Ketone Synthesis and Utilization Defects. In Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS eds 2nd edition *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism* McGraw Hill Education NewYork 2017. pp145-160
 - 18) 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*, DOI 10.1007/8904_2016_26
 - 19) 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 J Inherit Metab Dis*. 2017;40:395-401. 2017
 - 20) Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balci MC, Berg V, Çoker M, Das AM, Demirkol M, Derks TGJ, Gökçay G, Uçar SK, Konstantopoulou V, Christoph Korenke G, Lotz-Havla AS, Schlune A, Staufner C, Tran C, Visser G, Schwab KO, Fukao T, Sass JO: Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017 Sep;122(1-2):67-75. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.06.012.
 - 21) Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Naik i Y, Kubota M, Sekine Y, Itoh M, Nakama M, Ohnishi H, Fujiki R, Ohara O, Fukao T: Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis*. 40(6):845-852, 2017 doi: 10.1007/s10545-017-0065-z. 2017
 - 22) Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. *Pediatrics*. 2017 Jul;140(Suppl 1):S24-S45.
 - 23) Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Oct 31;14:3-9.
 - 24) Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Sep 14;13:69-75.
 - 25) Matsubara Y, Miyazaki O, Kosuga M, Okuyama T, Nosaka S. Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis. *Pediatr Radiol*. 2017 Nov;47(12):1659-1669.
 - 26) Mashima R, Okuyama T. Enzyme activities of α -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jul 7;12:110-114.
 - 27) Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T. Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the AGA gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan. *Brain Dev*. 2017 May;39(5):422-425.
 - 28) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R,

- Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab* 122 (3) 67-75, 2017.
- 29) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y: A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab Rep* 11: 69-71, 2017.
- 30) 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 Mutat*, 38(7): 805-815, 2017
- 31) Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saitsu H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N. An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination. *J Hum Genet*, 62(11): 997-1000, 2017
- 32) Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F. Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* 59, 422-426 (2017). doi: 10.1111/ped.13163
- 33) Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K. Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. *Hemodialysis International* 21: E25-E29 (2017) doi: 10.1111/hdi.12506
- 34) 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) doi: 10.4254/wjh.v9.i6.343
- 35) Yoshida T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K. Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. *Hum Genome Var*. 4, 17020 (2017) Published online 2017 Jun 1. doi: doi: 10.1038/hgv.2017.20
- 36) 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. *Pediatr Transplant*. 21 (2017) doi: 10.1111/petr.12987. Epub 2017 Jun 12.
- 37) Kido J, Inoue H, Suzuki Y, Tanaka M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S. A significant difference in the blood carnitine values obtained by the enzymatic cycling and tandem mass spectrometry methods. *Clinical Laboratory* 64, 211-215 (2018) doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170805
- 38) Yamaguchi K, Wakimizu R, Kubota M: Quality of Life and Associated Factors in Japanese Children With Inborn Errors of Metabolism and Their Families. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening*, 6: 1-9, 2018 【corresponding author】
- 39) Kuwabara K, Kawarai T, Ishida Y, Miyamoto R, Oki R, Orlacchio A, Nomura

- Y, Fukuda M, Ishii E, Shintaku H, Kaji R
A novel compound heterozygous TH
mutation in a Japanese case of dopa-
responsive dystonia with mild clinical
course. *Parkinsonism Relat Disord* 46 87-
89. 2018
- 40) Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M,
Tsutsumi H. Early detection and
diagnosis of neonatal intrahepatic
cholestasis caused by citrin deficiency
missed by newborn screening using
tandem mass spectrometry. *Int J
Neonatal Screen*, 2018; 4(1),5; doi:10.
3990/ijms401005.
- 41) Miyauchi A, Osaka H, Nagashima M,
Kuwajima M, Monden Y, Kohda M,
Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K,
Ohtake A, Yamagata T. Leigh syndrome
with spinal cord involvement due to a
hemizygous NDUFA1 mutation. *Brain
Dev.* 2018 Jun;40(6):498-502. doi:
10.1016/j.braindev.2018.02.007. Epub
2018 Mar 3.
- 42) Ng YS, Lax NZ, Maddison P, Alston CL,
Blakely EL, Hepplewhite PD, Riordan G,
Meldau S, Chinnery PF, Pierre G,
Chronopoulou E, Du A, Hughes I, Morris
AA, Kamakari S, Chrousos G, Rodenburg
RJ, Saris CGJ, Feeney C, Hardy SA,
Sakakibara T, Sudo A, Okazaki Y,
Murayama K, Mundy H, Hanna MG,
Ohtake A, Schaefer AM, Champion MP,
Turnbull DM, Taylor RW, Pitceathly RDS,
McFarland R, Gorman GS. MT-ND5
Mutation Exhibits Highly Variable
Neurological Manifestations at Low
Mutant Load. *EBioMedicine.* 2018
Apr;30:86-93. doi:
10.1016/j.ebiom.2018.02.010. Epub 2018
Feb 24.
- 43) Nishioka M, Inaba Y, Motobayashi M,
Hara Y, Numata R, Amano Y, Shingu K,
Yamamoto Y, Murayama K, Ohtake A,
Nakazawa Y. An infant case of diffuse
cerebrospinal lesions and cardiomyopathy
caused by a BOLA3 mutation. *Brain Dev.*
2018 Jun;40(6):484-488. doi:
10.1016/j.braindev.2018.02.004. Epub
2018 Mar 2.
- 44) Asano K, Suzuki T, Saito A, Wei FY,
Ikeuchi Y, Numata T, Tanaka R, Yamane
Y, Yamamoto T, Goto T, Kishita Y,
Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y,
Tomizawa K, Sakaguchi Y, Suzuki T.
Metabolic and chemical regulation of
tRNA modification associated with
taurine deficiency and human disease.
Nucleic Acids Res. 2018 Feb
28;46(4):1565-1583. doi:
10.1093/nar/gky068.
- 45) Lim SC, Tajika M, Shimura M, Carey KT,
Stroud DA, Murayama K, Ohtake A,
McKenzie M. Loss of the Mitochondrial
Fatty Acid β -Oxidation Protein Medium-
Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase
Disrupts Oxidative Phosphorylation
Protein Complex Stability and Function.
Sci Rep. 2018 Jan 9;8(1):153. doi:
10.1038/s41598-017-18530-4.
- 46) Imai-Okazaki A, Kishita Y, Kohda M,
Yatsuka Y, Hirata T, Mizuno Y,
Harashima H, Hirono K, Ichida F,
Noguchi A, Yoshida M, Tokorodani C,
Nishiuchi R, Takeda A, Nakaya A, Sakata
Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y.
Barth Syndrome: Different Approaches to
Diagnosis. *J Pediatr.* 2018 Feb;193:256-
260. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.075.
Epub 2017 Dec 15.
- 47) Harada M. Management for acute liver
failure of Wilson disease: Indication for
liver transplantation. *Hepatol Res*
47(4);281-282:2017.
- 48) Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani
Y, Araki M, Hara S, Kumagai H,
Hagiwara SI, Murayama K, Murakami J,
Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki
Y, Yamashita Y : Zinc monotherapy for
young children with presymptomatic
Wilson disease: A multicenter study in
Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 33 (1):
264-269, 2018.

- 49) Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev*, 40(3): 188-195, 2018
- 50) 窪田 満：尿素サイクル異常症. 小児科診断・治療指針改訂第 2 版. 東京：中山書店, p299-303, 2017.4
- 51) 窪田 満：ケトン体, 小児臨床検査ガイド第 2 版, 文光堂, p231-235, 2017.4
- 52) 窪田 満：保育所入所による頻回発熱への対応. *小児内科*, 49(6): 855-858, 2017
- 53) 山口慶子, 涌水理恵, 江守陽子, 窪田 満: 先天代謝異常症児と家族の生活の医療社会面および健康関連 QOL の実態-質問紙調査より-. *厚生学の指標* 64(7): 33-44, 2017
【責任著者】
- 54) 窪田 満：ライ様症候群, 私の治療 2017-2018 年度版, 日本医事新報社, p1623-1624, 2017.7
- 55) 窪田 満：家族と意見がずれているときどうするか. *小児内科*, 49(9): 1242-1244, 2017
- 56) 花山佳子, 服部俊一, 徳原大介, 濱崎考史, 新宅治夫 フェニルケトン尿症合併妊娠 2 症例に対する栄養食事指導の経験 *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 31 巻 136. 2017
- 57) 新宅治夫 先天代謝異常症 *小児科* 58 巻 12 号 1535-1545 2017
- 58) 新宅治夫 セピアプテリン還元酵素欠損症の診断と治療 *新薬と臨牀* 66 巻 10 号 1344-1348 2017
- 59) 越智悠一, 下村豪, 弓削健太郎, 岡部留美子, 渋谷郁彦, 永光信一郎, 山下裕史朗, 新宅治夫 L-DOPA 投与によりジストニアが改善した瀬川病の 1 例 *日本小児科学会雑誌* 121 巻 6 号 1111 2017
- 60) 玉井香菜, 城賀本満登, 大黒春夏, 鴨田知博, 新宅治夫 新生児マススクリーニングで高フェニルアラニン(Phe)血症を発見され, BH4 負荷試験とプテリジン分析で 6-ピルポイルテトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)欠損によるテトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症と診断された 1 例 *日本小児科学会雑誌* 121 巻 6 号 1089 2017
- 61) 山田健治, 青木菊麿, 横山和紀, 新宅治夫, 上家和子, 山口清次 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査 新生児マススクリーニングの効果の検討 *日本マススクリーニング学会誌* 27 巻 2 号 198 2017
- 62) 藤岡弘季, 新宅治夫 瀬川病では血液ネオプテリン値が低下する *関西福祉科学大学紀要* 20 号 91-98 2017
- 63) 市野井那津子, 坂本修, 佐藤亮, 二瓶真人, 曾木千純, 内田奈生, 上村美季, 菊池敦生, 熊谷直憲, 菅野潤子, 呉繁夫 フェニル酪酸ナトリウム投与により蛋白耐容量が増加したカルバミルリン酸合成酵素 欠損症の新生児例 *小児科臨床* 70:533-538, 2017
- 64) 坂本修, 市野井那津子, 呉繁夫 新生児マススクリーニングで診断されたシトルリン血症 型の 3 例 *日本マススクリーニング学会雑誌* 27:283-287, 2017
- 65) 小国弘量: West 症候群(点頭てんかん) *日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標, 診断と治療社* 45-48: 2017
- 66) 小国弘量: ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(Doose 症候群) *日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標, 診断と治療社* 53-56: 2017
- 67) 小国弘量 編著 図とイラストで学ぶ小児てんかんのインフォームドコンセント入門 *医薬ジャーナル社* 2017 年発行
- 68) 大谷ゆい, 小国弘量, 西川愛子, 伊藤進, 衛藤薫, 永田智. ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例脳と発達 2018;50:
- 69) 西川 愛子, 小国弘量 てんかんの治療・薬物療法 *小児看護* 2017; 40: 786-792
- 70) 小国弘量 難治てんかんの食事療法 *小児科診療* 2018;81:61-65.
- 71) 長尾雅悦. ウィルソン病. 猿田享男, 北村惣一郎監修 1336 専門家による私の治療(2017-18 年度版). 東京, 日本医事新報社 2017.
- 72) 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, 2017(再発刊)
- 73) 杉江秀夫, 杉江陽子: 【精神医学症候群(第 2 版)-発達障害・統合失調症・双極性障害・抑

- うつ障害-】 神経発達症群/神経発達障害群 遺伝的要因による神経発達障害 遺伝性代謝病 糖質代謝異常症(解説/特集) 日本臨床別冊精神医学症候群 I Page161-166、2017
- 74) 杉江秀夫、杉江陽子:(6)糖原病(グリコーゲン代謝異常症)(7)先天性糖質代謝異常症 「内科学 11 版」矢崎義雄総編集 pp1773-1782 朝倉書店 東京 2017 年
- 75) 児玉浩子:Wilson 病診療ガイドライン 2015. 小児科臨床. 70 (6): 1001-1009, 2017
- 76) 原田 大. 代謝性肝疾患. 編集:小池 和彦、山本 博徳、瀬戸 泰之「消化器疾患最新の治療 2017-2018 南江堂 p.363-365:2017
- 77) 原田 大. Wilson 病. 総編集:矢崎 義雄「内科学 第 11 版」 2017. 朝倉書店 p.1854-1855:2017
- 78) 原田 大. Wilson 病. 総編集:佐々木 裕「ここまで来た 肝臓病診療」中山書店 p. 328-329:2017
- 79) 原田 大. 銅代謝異常による肝疾患. 編集:竹原 徹郎「Modern Physician」新興医学出版社 p.119-121:2018
- 80) 原田 大. ヘモクロマトーシス・Wilson 病. 内科 119(6):1141-1143:2017
- 81) 原田 大、大江 晋司、草永 真志、本間 雄一. ウィルソン病 (Wilson 病) 消化器・肝臓内科 2(6):637-641;2017
- 82) 原圭一、但馬剛、香川礼子、岡田賢、岡野里香、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子:カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング:カルニチン補充を行った 2 例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 51-58, 2017.
- 83) 香川礼子、原圭一、但馬剛、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子:マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 63-67, 2017.
- 84) 重松陽介、但馬剛:CPT2 欠損症の一次対象疾患化に向けて. 日本マススクリーニング学会誌 27 (3): 245-250, 2017.
- 85) 窪田 満:摂食不良、嘔吐、体重増加不良などを認める児の授乳・離乳. 小児内科, 50(1): 114-117, 2018
2. 学会発表
- 1) Kasuga S, Hoshina T, Hikita N, Sakaguchi T, Hamazaki T, Shintaku H : Long-term-follow-up of tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in patients with BH4 deficiency and BH4 responsive PKU (BPKU) in Japan. 10th ISNS-APRM 2017, (ウツバ`-トル) Aug.17-20, 2017.
- 2) Fujioka H, Hamazaki T, Sakaguchi T, Shintaku H : Incidence and prevalence rate of Segawa disease in Japan. European Academy of Pediatrics 2017 (EAP 2017), (スガ`キ) Oct.12-14, 2017.
- 3) 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 2017 (Lyon), Sep 5-8, 2017.
- 4) Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S: Diversity of organic acidemias and fatty acid oxidation defects in Asian Countries. The 1st Taiwan Korea Japan Joint congress on Neonatology & 27th Annual Meeting of Taiwan Society of Neonatology. Taiwan, March 2017
- 5) Yamaguchi S: How to biochemically approach neuromuscular disorders with biochemical and mass spectrometric procedures. AOCCN2017, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Hilton Fukuoka Sea Hawk. May 11(Thu)-14(Sun), 2017
- 6) Yamaguchi 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
- 7) Fukao T: Molecular and clinical aspects of beta-ketothiolase deficiency. Molecular

- studies on lipid metabolism: For better understanding and fostering human health Symposium to Honor the Careers of Prof. Kalervo Hiltunen and Prof. Rik Wierenga (5/5/2017 Oulu, Finland Speaker)
- 8) Fukao T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H.: Intronic Alu elements affect splicing efficiency in ACAT1 intron 10. The 2nd Japan-Korea International Symposium for Transposable Elements (6/27-6/28/2017 Tokyo, Japan Speaker)
 - 9) Fukao T.: Genetic Diseases of Ketone Body Metabolism (Symposium 6 Complex Genetic Disease). The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand Speaker)
 - 10) Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Sasai H., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Ohnishi H., Osawa M., Yamaguchi S., Kawashima Y., Ohara O., Fukao T.: Insufficient Ketogenesis in 3-hydroxybutyrate Dehydrogenase (Bdh1) KO Mice in Fasting Test. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
 - 11) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
 - 12) 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.: Molecular Diagnosis for Target Metabolic Diseases of Newborn Screening Using a Gene Panel in Japan. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
 - 13) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
 - 14) 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.: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn screening in Japan. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
 - 15) Takao HOSHINA, 2Satoshi NOZAKI, Satoshi KUDO, Takashi HAMAZAKI, Yuka NAKATANI, Emi HAYASHINAKA, Yasuhiro WADA, Hiroko KODAMA, Yasuyoshi WATANABE, Haruo SHINTAKU Takao HOSHINA*, Satoshi NOZAKI, 1Satoshi KUDO, Takashi HAMAZAKI, Yuka NAKATANI, Emi HAYASHINAKA, Yasuhiro WADA, Hiroko KODAMA, Yasuyoshi WATANABE, Haruo SHINTAKU : Potential new treatment of Menkes disease using a copper chelating agent: improvement of orally-administered copper biodistribution in MD model mice. Pediatric Academic Societies (PAS) 2017 Meeting in San Francisco, CA, May 6 - 9.
 - 16) Tajima G: Newborn screening in Japan with a special focus on fatty acid oxidation disorders. 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Pre-Congress Workshop of Newborn Screening, Bangkok, Nov 8, 2017.
 - 17) Nabatame S, Yamashita T, Hirotsune M, Watanabe A, Tanigawa J, Iwatanni Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono

- K. The Ratio of Cerebrospinal Fluid Glucose/ Blood Glucose is Correlated with the Severity of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology: 17.05.11-14, 福岡 Brain Dev 2017; 39(Suppl3): 235.
- 18) Nakamura K, Kido J, Matsumoto S and Endo F Improved neurodevelopmental outcomes in patients with urea cycle disorders after liver transplantation. International Conference on Urea Cycle Defects: Novel models and treatment options. Mar 19-21, 2018 Hotel Saratz, Pontresina, Switzerland
- 19) 窪田 満、田中恭子、横谷 進 : トランジション外来担当医師の役割. 第 120 回日本小児科学会学術集会 (東京) 2017.4.14
- 20) 窪田 満 : これだけは押さえておきたい小児代謝救急のツボ. 第 120 回日本小児科学会学術集会 (東京) 教育セミナー 30 2017.4.16
- 21) 窪田 満 : トランジション医療の現状とトランジション外来の試み. 第 64 回日本小児保健協会学術集会 (大阪) 2017.7.1
- 22) 窪田 満 : 「今」を支える、「未来」を支える. 第 21 回日本ムコ多糖症研究会 (大阪) 2017.8.5
- 23) 窪田 満、田中雄一郎、前川貴伸 : トランジション. 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (福岡) シンポジウム C 2017.10.22
- 24) 窪田 満 : 代謝救急 -はじめの一步-. 日本小児科学会青森地方会 (青森) 特別講演 2017.10.28
- 25) 市野井那津子、坂本修、村山圭、呉繁夫 BH₄ 投与し出産に至ったフェニルケトン尿症の 1 例 第 59 回日本先天代謝異常学会総会 2017 年 10 月 12 日~14 日 埼玉
- 26) 柳下友映、伊藤 進、水落 清、大谷ゆい、衛藤 薫、竹下暁子、平澤恭子、神林 崇、小国弘量、永田 智 長時間ビデオ脳波検査で特徴的な脱力発作を記録したナルコレプシーの 2 症例 第 59 回日本小児神経学会学術集会 2017 年 6 月 16 日大阪国際会議場 (大阪) 脳と発達 2017 ; 48 : S352 .
- 27) 杉本圭、小国弘量、伊藤進、大谷ゆい、衛藤薫、竹下暁子、平澤恭子、永田智. ミオクロニー発作とてんかん性スパズムが混在した非典型 West 症候群の 1 例 脳と発達 2017;48 : S353 .
- 28) 松島奈穂、伊藤 進、大谷ゆい、西川愛子、衛藤 薫、竹下暁子、平澤恭子、小国弘量、永田 智. West 症候群における ACTH0.005mg/kg/日極少量療法の発作予後についての比較検討
- 29) 伊藤進、松島奈穂、大谷ゆい、衛藤薫、小国弘量、永田智. Dravet 症候群の有熱時発作に対するミダゾラム持続静注の有効性についての検討 脳と発達 2017;48:S209.
- 30) 西川 愛子 小国 弘量 大谷 ゆい 伊藤 進 衛藤 薫 永田 智. ラモトリギン高血中濃度による臨床発作抑制効果の検討 脳と発達 2017;48:S209.
- 31) 田中藤樹、重富浩子、長尾雅悦. 遷延する NICCD に対するピルビン酸ナトリウムの投与経験. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会 (2017.10.12-14. 埼玉)
- 32) 田中藤樹、重富浩子、長尾雅悦. 胆汁うっ滞性肝障害を認めた Wilson 病の 6 か月児例. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会 (2017.10.12-14. 埼玉)
- 33) 坊 亮輔、山田健治、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、竹谷 健: CPT-2 欠損症による突然死の予防~新生児スクリーニングで発見された CPT-2 欠損症の 1 例~. 第 23 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 津, 3 2017
- 34) 小林弘典: 先天代謝異常検査への質量分析の応用-尿中有機酸分析と血中アシルカルニチン分析-. 日本臨床検査自動化学会第 31 回春季セミナー. 出雲, 4 2017
- 35) 小林弘典: ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 第 120 回 日本小児科学会 シンポジウム. 東京, 4 2017
- 36) 小林弘典: 患者登録コホート体制の現状と今後の課題. 第 44 回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 37) 山田健治: 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査: 新生児マススクリーニングの効果の検討. 第 44 回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 38) 小林弘典: 陰イオンモードによるオロト酸測定を加えたタンデムマスによる新生児ス

- クリーニング対象疾患の拡大. 第 42 回日本
医用マススペクトル学会年会. 東京, 9 2017
- 39) 山口清次: 脂肪酸 酸化異常症胎児の妊婦
に起こる HELLP 症候群、AFLP. 第 38 回
日本妊娠高血圧学会総会・学術講演会. 熊本
, 9 2017
- 40) 小林弘典, 箕畑俊和, 三淵浩, 中村公俊, 窪
田満, 坂本修, 渡邊順子, 福井香織, 古城真
秀子, 山口清次: OTC 欠損症患者における
る紙血中オロト酸の後方視的検討. 第 59 回
日本先天代謝異常学会総会. 川越, 10 2017
- 41) 山田健治, 白石秀明, 朝比奈直子, 横式沙
紀, 宮腰崇, 大野浩太, 磯江敏幸, 林宏至,
山口清次, 佐藤典宏: 脂肪酸代謝異常症に
対するベザフィブラートのオープンラベル
臨床治験結果. 第 59 回日本先天代謝異常学
会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-
14, 会長 大竹明)
- 42) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明
雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清
次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで
発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例
のまとめ. 第 59 回日本先天代謝異常学会総
会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会
長 大竹明)
- 43) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原収, 中島葉子, 伊
藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志
郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川
有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マススク
リーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パ
ネル解析. 第 59 回日本先天代謝異常学会総
会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会
長 大竹明)
- 44) 李知子, 吉井勝彦, 吉田悟, 管健敬, 中村公
俊, 深尾敏幸, 村山圭, 長谷川有紀, 竹島泰
弘: 遅延型 OTC 欠損症では新生児タンデ
ムマススクリーニングでのシトルリンが低
値である. 第 59 回日本先天代謝異常学会
総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14,
会長 大竹明)
- 45) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀,
山口清次, 竹谷健: 突然死を予防するた
めに頻回の入院管理を行っている CPT-2 欠損
症の 3 歳女児例. 第 69 回中国四国小児科学
会. 岡山, 2017 年 11 月 (2017.11.25-26, 会
長 塚原宏一)
- 46) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原収, 中島葉子, 伊
藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志
郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川
有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マススク
リーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パ
ネル解析. 第 120 回 日本小児科学会. 東
京, 2017 年 4 月 (2017.4.14-16, 会頭 高橋
孝雄)
- 47) 平出拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 朝比奈美輝,
松林朋子, 田口智英, 鈴木輝彦, 遠藤雄策,
宮本 健, 平野浩一, 杉江陽子, 杉江秀夫,
福田冬季子: 当科における神経筋疾患症例
の臨床経過について 第 59 回日本小児神
経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
- 48) 福田冬季子, 松林朋子, 平出拓也, 林 泰寿,
漆畑 伶, 杉江秀夫: 糖原病 III 型の食事療
法が筋に及ぼす影響についての検討: 高炭
水化物頻回摂取療法とケトン食療法の比較
第 59 回日本小児神経学会学術集会 大阪
2017.6.15-17
- 49) 森田篤志, 西上奈緒子, 中原智子, 岩淵 敦,
鴨田知博, 福田冬季子, 杉江秀夫: 低身長
の主訴から IX 型糖原病と診断した 1 例. 第
120 回日本小児科学会学術集会 東京
2017.4.14-16
- 50) 福田冬季子, 松林朋子, 杉江秀夫: 筋型お
よび肝型糖原病の診断支援の現状. 第 120 回
日本小児科学会学術集会 東京
2017.4.14-16
- 51) 藤野雄三, 中村拓真, 田中章浩, 笠井高士,
千代延友裕, 吉田路子, 滋賀健介, 杉江秀
夫, 平松 有, 岡本裕嗣, 高嶋 博, 水野敏樹
: PYGM 遺伝子新規変異 c.865G>A を認め
た McArdle 病の一例. 第 58 回日本神経学
会学術集会 京都 2017.9.16-21
- 52) 長谷川有紀, 笹井英雄, 坂本 修, 小林弘典
, 大塚博樹, 藤木亮次, 小原 収, 深尾敏幸
: C5-OH 値高値症例における遺伝子解析 ~
軽度上昇持続例の遺伝学的背景 ~ . 日本マ
ススクリーニング学会学術集会(第 44 回)
(2017 年 8 月 18 日 ~ 19 日, 秋田)
- 53) 大塚博樹, 木村 豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈,
Abdelkreem Elsayed, 青山友佳, 笹井英雄
, 大西秀典, 大沢匡毅, 川島祐介, 小原 収
, 山口清次, 深尾敏幸: 絶食負荷試験にお
いて 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KO

- マウスではケトン体産生が障害される．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
- 54) 笹井英雄，大西秀典，赤川翔平，秋葉和壽，長谷川行洋，小林正久，大塚博樹，青山友佳，深尾敏幸：リコピナント HSD17B10 タンパクを用いた HSD10 病の病態解析．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 55) 山田健治，小林弘典，長谷川有紀，高橋明雄，新宅治夫，笹井英雄，深尾敏幸，山口清次，竹谷 健：新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 56) 笹井英雄，藤木亮次，小原 収，中島葉子，伊藤哲哉，小林正久，但馬 剛，坂本 修，松本志郎，中村公俊，濱崎考史，小林弘典，長谷川有紀，深尾敏幸：本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析．日本先天代謝異常学会(第 59 回) (2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 57) 永松扶紗，大竹 明，石毛信之，小林弘典，深尾敏幸，長谷川行洋：遺伝子パネル解析で PCCA 遺伝子上に 2 つの変異がシス型に検出された全身性カルニチン欠乏症の 1 例．日本先天代謝異常学会(第 59 回) (2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 58) 長谷川有紀，笹井英雄，坂本 修，小林弘典，大塚博樹，藤木亮次，小原 収，深尾敏幸：C5-OH 高値例の遺伝学的背景に関する検討．日本先天代謝異常学会(第 59 回) (2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 59) 福井香織，渡邊順子，長井孝二郎，田代 恭子，安 忠輝，笹井英雄，長谷川有紀，深尾敏幸，猪口隆洋，山下裕史朗：発達遅滞があり、低血糖と著明な代謝性アシドーシスで発症したミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 60) 李 知子，吉井勝彦，吉田 悟，菅 健敬，中村公俊，深尾敏幸，村山 圭，長谷川有紀，竹島泰弘：遅発型 OTC 欠損症では新生児タンデムマススクリーニングでのシトルリンが低値である．日本先天代謝異常学会(第 59 回) (2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 61) 松井美樹，大西 聡，李 知子，起塚 庸，橋本泰佑，小林弘典，長谷川有紀，笹井英雄，深尾敏幸，南 宏尚：著明なアシドーシスと意識障害を認め先天性ケトン体代謝異常症が疑われた 1 例．日本先天代謝異常学会(第 59 回) (2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 62) 吾郷耕彦，杉江秀夫，福田冬季子，大塚博樹，笹井英雄，仲間美奈，エルセイドアブドルクリーム，深尾敏幸：PHKA2 p.G991A の variant phosphorylase b kinase の解析．日本先天代謝異常学会(第 59 回) (2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 63) 原田 大：代謝性肝疾患.平成 29 年度日本肝臓学会前期教育講演会.リーガロイヤルホテル広島(広島市) 2017/6/10
 - 64) 大江 晋司、宮川 恒一郎、草永 真志、本間 雄一、原田 大：過激な銅による肝細胞障害と亜鉛の役割 第 21 回ウイルソン病研究会学術集会 東邦大学医療センター大森病院臨床講堂(東京都大田区) 2017/5/20
 - 65) 北畑翔吾，道堯浩二郎，金藤美帆，山子泰加，平岡淳，壺内栄治，二宮朋之：肝細胞癌及び腎細胞癌を合併した Wilson 病の一例. 第 21 回ウイルソン病研究会学術集会(2017.5)
 - 66) 藤澤千恵，児玉浩子，他：日本人 Menkes 病 66 人の ATP7A 遺伝子解析と保因者・胎内診断. 第 21 回 Wilson 病研究会、東京、2017.5.6
 - 67) 保科 隆男，野崎 聡，濱崎 考史，山下 加奈子，佐久間 悟，瀬戸 俊之，中谷 友香，児玉 浩子，渡辺 恭良，新宅 治夫：メンケス病モデルマウスにおける銅キレート剤ジスルフィラムを用いた銅の経口投与についての検討(会議録).脳と発達 ;49 Suppl. S453 (2017.05)
 - 68) 徐朱玟，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 59 回日本先天代謝異常学会総会，2017
 - 69) 但馬剛：ガイドラインからみた有機酸代謝異常症. 第 120 回日本小児科学会学術集会，分野別シンポジウム「ガイドラインから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患」，東

京都, 2017 年 4 月 14 日

- 70) 青天目信, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 大藺恵一. グルコーストランスポーター1 欠損症の成人例の検討 (Adult cases of glucose transporter 1 deficiency syndrome) 第 59 回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456
- 71) 富永康仁, 谷河純平, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 岩谷祥子, 下野九理子, 青天目信, 村上良子, 木下タロウ, 大藺恵一. 先天性 GPI アンカー欠損症における血清 ALP 値の検討. 第 59 回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S370
- 72) 保科めぐみ, 三島博, 青天目信, 下野九理子. 修正アトキンス食療法の継続が困難だったグルコーストランスポーター1 欠損症の姉妹例. 第 59 回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S334
- 73) 豊野美幸, 沢石由記夫, 青天目信, 下野九理子, 小國弘量. 修正アトキンス食と TRH 療法により認知機能が向上したグルコーストランスポーター1 欠損症症候群の 1 例. 第 59 回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456
- 74) 窪田 満: 小児における代謝救急と神経救急. 第 68 回日本小児神経学会関東地方会 (東京) 特別講演 2018.3.24
- 75) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 高柳正樹, 山口清次: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症の新生児マススクリーニング: 2018 年度からの全国実施を前に. 第 24 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 京都市, 2018 年 2 月 24 日

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

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

医療の進歩により、先天代謝異常症を持ちつつ成人する患者が増えてきている。現在、小児医療から成人医療へのトランジションに関する問題が注目されているが、先天代謝異常症においては、患者数が非常に少ない上、成人診療科にカウンターパートがないことから、成人期も小児診療科と成人診療科の併診が望ましいと考えられている。しかし、併診の際にどのような形で連携すべきなのか、小児診療側も理解しておらず、成人診療側にもインセンティブがないため、うまくいかないことが多いのが現状である。

連携をスムーズにするための一つの方策として、移行期医療に診療報酬をつけることが、併診連携を促進すると考えられる。移行期医療に関する特掲診療料に関して検討した。残念ながら平成 30 年度の診療報酬改正では新設されなかったが、移行期医療の診療報酬化に向けて、今後取り組むべき課題に関しても考察した。

研究協力者：

なし

援が普及し、小児期発症慢性疾患を持つ成人の移行が大きく前進すると考えられる。

A. 研究目的

小児医療の進歩の結果、小児期発症の慢性疾患の死亡率が減少し、疾患を持ちながら成人する患者が増えている。しかし、小児医療では適切な医療を成人患者に提供できないにもかかわらず、成人した患者が小児医療に留まることが多く、適切な「移行期医療」が提供されているとは言いがたい。それは、成人診療科にカウンターパートのいない先天代謝異常症でも同様であり、疾患そのものに関しては小児医療側で診ていくことに問題はないが、成人医療の方が適切である併診部分に関して、良好な併診関係が築けていないことが多い。

小児期発症の慢性疾患を持つ患者が、小児診療から成人診療にスムーズ移行するために、小児医療、成人医療双方にインセンティブが与えられるような特掲診療料の新設を検討した。それにより、移行期支

B. 研究方法

平成 30 年度の診療報酬改正に向けて、日本小児科学会、内科系学会社会保険連合(内保連)等を通じて、特掲診療料の新設として、以下の項目を検討した。

成人移行期治療連携計画策定料 500 点

成人移行期治療連携指導料 1,000 点

[算定要件]

成人移行期治療連携計画策定料: 18 歳以降の患者に対して、患者の同意を得て、医師または看護師が移行期支援プログラムに基づき、移行支援計画書を作成して指導を行った場合、患者一人につき、計画策定病院において患者一人につき 2 回を限度として算定する。

成人移行期治療連携指導料：計画策定病院及び連携医療機関において患者の診療に関する情報提供をした場合に各施設毎に患者一人につき月1回を限度として算定する。

[評価に当たって留意を要する点]

施設要件としては、移行支援プログラムの有無、各患者に関しては、移行支援計画書の有無を確認しなければならない。

(倫理面の配慮)

本研究は患者情報を扱わず、倫理審査は不要である。

C. 研究結果

平成 30 年度の診療報酬改正では採用されなかった。しかし、平成 29 年 11 月 3 日に行われた本研究班の班会議で、山梨大学医学部内科学講座第三教室の一條昌志先生から「成人オルニチン・トランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症管理の課題」という御報告をいただき、特掲診療料として成人移行期治療連携計画策定料と成人移行期治療連携指導料の新設の必要性を検証することができた。

D. 考察

今回診療報酬が採用されなかった理由として、成人医療側からの情報提供が少なかったということが考えられる。ただ、少数ではあるが、成人診療からの症例報告が集まりつつある。一つの例として、山梨大学医学部内科学講座からの報告をもとに解説したい。

本発表は、OTC 欠損症の 31 歳男性に関する報告である。この患者は、1 歳 5 ヶ月時に嘔吐、意識障害にて山梨大学小児科に入院し、肝生検等で OTC 欠損症と診断された。その後も高アンモニア発作を繰り返し、小児科で治療されていたが、20 歳時に小児科と内科の併診となり、定期通院は小児科、発作時の治療は内科となった。ここまでは理想的な小児科と成人診療科の連携である。しかし、その後、定期受診は自己中断し、発作時のみ内科を受診するようになった。その後も服薬アドヒアランスは非常に不良で、食

事は気をつけているようだが飲酒もあった。患者は 29 歳で定期服薬を完全に中断し、31 歳の現在、定期受診も含めすべて内科で対応することになったが(特定疾患申請、フェニル酪酸、シトルリン投与など)、定期通院は中断されたままである。

なぜ、受診を中断しているのかという理由は、内服していてもしていなくても、発作の頻度が変わらないという本人の思いである。また、これも重要なのであるが、発作時は時間外に母と一緒に受診している。さらに、31 歳で初めて、自身の疾患名が「OTC 欠損症」という名前であることを知ったとのことである。即ち、この患者は小児期に自身の病気に対するヘルスリテラシーが確立していなかったのである。そのことが、成人診療への移行を困難にした。移行期支援プログラムに基づき、移行支援計画書を作成して指導を行い、それにより成人移行期治療連携計画策定料を算定することができていれば、このような事態を招くことはなかったと考えられる。

また、成人診療科の側からみると、慣れていない疾患を受け入れるのは困難で、知識や経験がないことで苦勞していることが伺える。小児診療側と連携し、患者の診療に関する情報交換を行い、成人移行期治療連携指導料を算定していれば、そういった問題も解決に導ける。小児診療側からの丸投げに近い状態が問題の解決を困難にしている。

以上のように、非常に問題の大きい症例を内科の先生から御呈示いただいたが、成人移行期治療連携計画策定料、成人移行期治療連携指導料があれば、解決できた可能性が高い。

今後、これらの特掲診療料が新設されるためには、いくつかの検討が必要である。

まず、疾患範囲を小児慢性特定疾病に限定すべきであろう。小児慢性特定疾病以外の疾患でも移行期医療の推進は必要であるが、医療経済上の問題から、全ての疾患に算定できるようにすることは難しい。小児期から成人期まで、シームレスに支援が必要な疾患、特に先天代謝異常症の様な小児慢性特定疾病から移行期医療の充実を図るべきであろう。

また、今回の山梨大学の症例のように、移行期医療の特掲診療料があれば問題の解決に繋がったと考えられる症例を集めることが必要である。

最後に、小児科受診を中断した理由の一つが、成人しているのに小児科を受診したくないという本人

の意思であったことも非常に重要である。今回、上記の特掲診療料に、「患者の同意を得て」と書いたが、「患者と共に良い医療を考えていく」というような、より患者中心の要件を入れるべきであると考えられる。

E. 結論

成人移行期治療連携計画策定料、成人移行期治療連携指導料という特掲診療料の新設は、移行期医療の推進のために必須であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 窪田 満: 尿素サイクル異常症. 小児科診断・治療指針改訂第 2 版. 東京: 中山書店, p299-303, 2017.4
- 2) 窪田 満: ケトン体, 小児臨床検査ガイド第2版, 文光堂, p231-235, 2017.4
- 3) 窪田 満: 保育所入所による頻回発熱への対応. 小児内科, 49(6): 855-858, 2017
- 4) 山口慶子, 涌水理恵, 江守陽子, 窪田 満: 先天代謝異常症児と家族の生活の医療社会面および健康関連QOLの実態—質問紙調査より—. 厚生指標 64(7): 33-44, 2017【責任著者】
- 5) 窪田 満: ライ様症候群, 私の治療 2017-2018 年度版, 日本医事新報社, p1623-1624, 2017.7
- 6) 窪田 満: 家族と意見がずれているときどうするか. 小児内科, 49(9): 1242-1244, 2017
- 7) 窪田 満: 摂食不良、嘔吐、体重増加不良などを認める児の授乳・離乳. 小児内科, 50(1): 114-117, 2018
- 8) Yamaguchi K, Wakimizu R, Kubota M: Quality of Life and Associated Factors in Japanese Children With Inborn Errors of Metabolism and Their

Familial. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening, 6: 1-9, 2018 [correcting author]

2. 学会発表

- 1) 窪田 満、田中恭子、横谷 進: トランジション外来担当医師の役割. 第 120 回日本小児科学会学術集会(東京)2017.4.14
- 2) 窪田 満: これだけは押さえておきたい小児代謝救急のツボ. 第 120 回日本小児科学会学術集会(東京)教育セミナー30 2017.4.16
- 3) 窪田 満: トランジション医療の現状とトランジション外来の試み. 第 64 回日本小児保健協会学術集会(大阪)2017.7.1
- 4) 窪田 満: 「今」を支える、「未来」を支える. 第 21 回日本ムコ多糖症研究会(大阪)2017.8.5
- 5) 窪田 満、田中雄一郎、前川貴伸: トランジション. 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会(福岡)シンポジウム C 2017.10.22
- 6) 窪田 満: 代謝救急 -はじめの一步-. 日本小児科学会青森地方会(青森)特別講演 2017.10.28
- 7) 窪田 満: 小児における代謝救急と神経救急. 第 68 回日本小児神経学会関東地方会(東京)特別講演 2018.3.24

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許情報

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

「ビオプテリン代謝異常症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」

フェニルケトン尿症の成人期の診療体制と小児神経伝達物質病のガイドライン作成に
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)

フェニルケトン尿症(PKU)の新しい治療ガイドラインが作成され生涯治療が必要となり、指定難病にも認定されるようになった。このため成人になって一旦治療を中断していた患者も新たに治療を始めることを希望して病院を受診するようになった。このようなPKU患者の情報を患者自身が管理することのできる PKU 健康手帳を改訂した。また小児神経伝達物質病が指定難病に認定され、新たなガイドラインの作成が必要となり、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、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、パブリックコメントを2017年5月31日に終了した。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BH4反応性高Phe血症、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が、2015年に新たに発見されたチロシン水酸化酵素(TH)欠損症はまだ成人例がなく指定難病に認定されていない。今後小児神経伝達物質病の全国疫学調査で成人例を調査する必要があると考えられた。

研究協力者氏名 濱崎 考史
大阪市立大学大学院 准教授

(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。

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。

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歳頃までに全肢にひろがり、20歳頃まで筋強剛が進行するが、その後、進行は緩やかになり、30歳以後は定常状態となる。10歳頃から姿勢振戦が認められる。

・動作ジストニア型は、姿勢ジストニアに加え、8歳以後、upper limb のジストニア運動、頸部後屈、眼球回轉発作(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: 瀨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持続する。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) 瀨川昌也: 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: 瀨川病)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欠損症と同様の中樞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⁾。乳児期には躯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. Parascandolo, 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-methyl-dopa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2)。海外では遺伝子治療が有効であるという報告がある3)。

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2)。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 Inherit 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.

(4)チロシン水酸化酵素(TH)欠損症

疾患概要

チロシン水酸化酵素(Tyrosine hydroxylase ; TH)はチロシンを水酸化しL-ドーパ(L-3,4-Dihydroxy phenylalanine ;DOPA)を産生する酵素である。この酵素の欠損症は神経伝達物質であるドーパミンを主とするカテコールアミン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)2)。

疫学

世界的にも頻度は不明で本邦では2015年に1例が報告されているにすぎない。

臨床病型

現在病型分類は重症度により軽症型、重症型、および最重症型の3つに分類することができる3)。

臨床所見

発症時期と症状の程度には大きな幅があるが、通常日内変動を認めない。発症は進行性脳症の症例で早く、生後3~6カ月に運動寡少、軀幹筋緊張低下、仮面様顔貌で発症し、これに腱反射亢進、錐体路徴候、注視発症、眼瞼下垂（交感神経作動点眼薬で改善）、縮瞳を伴う。また、間歇的に嗜眠を伴う全身倦怠、被刺激性、発汗、流涎が発現、致命的となることもある。しかし、症例によってはこれらの症状を示さず、進行性の運動障害が前景となる。ドーパ反応性ジストニアを主症状とする症例は、初発症状はジストニアと筋強剛で、乳児期から幼児期に発現、ジストニアは下肢から全身にひろがる。また、乳児期早期に振戦が下肢に始まり、頭部、舌、上肢とひろがる。症例により、これらの運動症状は睡眠により改善を示す。筋強剛、ジストニアを主体とする症例は、知的発達は正常である。症状は多彩であり、症例によりその強度が異なり多様性を示すが、特定の合併症はみられない。

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、ホモバニリン酸(homovanillic acid:HVA)、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール(3-methoxy-4-hydroxy-phenylethylene glycol:MHPG)は著減(-2SD以下)しているが、5-ヒドロキシインドール酢酸(5-hydroxy indole acetic acid:5HIAA)、プテリジン分析は正常。

血中プロラクチン値は著明に上昇している。

遺伝子解析:チロシン水酸化酵素欠損症の原因遺伝子と考えられているTH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 または特殊検査 を認めるものを疑診断例とし、特殊検査 を施行しTH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、AADC欠損症

治療

ジストニアを主体とする症例では、L-dopaが著効を示しその効果は永続する。ジスキネジアを併発することもあるが、用量を減じることで改善する。症例により多動、また、バリスムスの発現のため、L-dopaを中止せざるを得ないことがある。しかし、再度、少量で開始、漸増することで効果が得られる。著明な軀幹筋緊張低下とバリスムスを伴った症例には少量L-dopaとセレギリン・ヒドロクロライドの併用が有効であったことが報告されている4)5)。進行性脳症の症例には現時点では有効な治療法はない。遺伝子治療の可能性は残されている。

フォローアップ指針

薬物治療の効果を見ながらできるだけ長期に注意深く経過を観察する。

文献

- 1) van den Heuvel L.P.W.J., Luiten B., Smeitink J.A.M., de Rijk-van Andel, J. F., Hyland K., Steenbergen-Spanjers G.C.H., Janssen R.J.T., Wevers R.A. A common point mutation in the tyrosine hydroxylase gene deficiency gene in autosomal recessive L-DOPA-responsive dystonia in the Dutch population. Hum. Genet. 102: 644-646, 1998.

- 2) Hyland K, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency. In The Merbolic & Molecular Basis of Inherited Disease. (ed by Scriver et al) 1757-1759. MacGraw-Hill, New York, 2001.
- 3) Furukawa Y, Kish S. **Tyrosine Hydroxylase Deficiency**. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., edits. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
- 4) Willemsen MA, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. Brain 133:1810-1822, 2010
- 5) Chi CS, Lee HF, Tsai CR. Tyrosine hydroxylase deficiency in Taiwanese infants. Pediatr Neurol. 46:77-82, 2012

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。しかし瀬川病と臨床診断されているが遺伝子変異の見つからない症例も 10-20% 程度存在している。今後プロモーター領域やイントロンの解析などの検索が必要であると考えられる。

(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。疾患概念を広めて臨床症状から SR 欠損症を疑いプテリジン分析や *SPR* 遺伝子解析をすることでエクソーム解析の様な高額な診断費用を抑えることができると考えられる。

(3) AADC 欠損症に日本でも遺伝子治療が実施されるようになり、臨床症状と予後は著明に改善すると考えられるが、早期に診断することが治療の効果に直接影響することから、疾患概念を広めて臨床

症状から AADC 欠損症を疑いプテリジン分析や *DDC* 遺伝子解析を実施することが望まれる。

(4) TH 欠損症は本邦ではまだ 1 例しか報告されておらず今後の疾患概念を広めて新たな患者を発見し診断することが必要と考えられる。

昨年度に瀬川病は小児慢性特定疾病に、また SR 欠損症、AADC 欠損症は、第 3 次指定難病に認定され、平成 29 年 4 月からの医療費助成開始されることになった。今後指定難病の認定を受けるために新たに診断を希望する患者が増え、疾患概念が広がることが期待される。

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。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuwabara K, Kawarai T, Ishida Y, Miyamoto R, Oki R, Orlacchio A, Nomura Y, Fukuda M, Ishii E, Shintaku H, Kaji R. A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course. Parkinsonism Relat Disord 46 87-89 2018
- 2) 花山佳子、服部俊一、徳原大介、濱崎考史、新宅治夫 フェニルケトン尿症合併妊娠 2 症例に対する栄養食事指導の経験 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 31 巻 136 2017
- 3) 新宅治夫 先天代謝異常症 小児科 58 巻 12 号 1535-1545 2017
- 4) 新宅治夫 セピアプテリン還元酵素欠損症の診断と治療 新薬と臨床 66 巻 10 号 1344-1348 2017
- 5) 越智悠一、下村豪、弓削健太郎、岡部留美子、渋谷郁彦、永光信一郎、山下裕史朗、新宅治夫 L-DOPA 投与によりジストニアが改善した瀬川病の 1 例 日本小児科学会雑誌 121 巻 6 号 1111 2017

- | | |
|--|---|
| <p>6) 玉井香菜、城賀本満登、大黒春夏、鴨田知博、新宅治夫 新生児マススクリーニングで高フェニルアラニン(Phe)血症を発見され、BH4 負荷試験とプテリジン分析で6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)欠損によるテトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症と診断された1例 日本小児科学会雑誌 121 巻 6号 1089 2017</p> <p>7) 山田健治、青木菊麿、横山和紀、新宅治夫、上家子、山口清次 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査 新生児マススクリーニングの効果の検討 日本マススクリーニング学会誌 27 巻 2号 198 2017</p> <p>8) 藤岡弘季、新宅治夫 瀬川病では血液ネオプテリン値が低下する 関西福祉科学大学紀要 20号 91-98 2017</p> | <p>なし</p> <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3.その他
なし</p> |
|--|---|

2. 学会発表

- 1) Kasuga S, Hoshina T, Hikita N, Sakaguchi T, Hamazaki T, Shintaku H : Long-term-follow-up of tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in patients with BH4 deficiency and BH4 responsive PKU (BPKU) in japan. 10th ISNS-APRM 2017, (ウランパートル) Aug.17-20, 2017.
- 2) Fujioka H, Hamazaki T, Sakaguchi T, Shintaku H : Incidence and prevalence rate of Segawa disease in Japan. European Academy of Pediatrics 2017 (EAP 2017), (スロバキア) Oct.12-14, 2017.
- 3) 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 2017 (Lyon), Sep 5-8, 2017.

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

分担研究課題名

アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する調査研究

分担研究者： 呉繁夫（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

研究要旨

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

A．研究目的

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

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

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

B．研究方法

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

（倫理面への配慮）：資料検索なので不要

C．研究結果

1) メープルシロップ尿症

患者数：不明(H29年)

厚生省先天性異常等検査実施状況：87名(H23年)

但し、確定診断がついていない例が含まれていると思われる

JasMIn登録数：19名(H29年)

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

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

2) 非ケトーシス型高グリシン血症

患者数：100名(H27年)

JasMIn登録数：0名(H28年)

・患者会はなく、そちらからJasMIn登録がすすむ可能性はない。

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

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

3) ホモシスチン尿症

患者数：不明(H29年)

厚労省先天性異常等検査実施状況：201名
(H23年)

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

サイスタダン内服者(レクメド資料)
26名(H28年)

JasMIn登録数：11名(H29年)

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

4) シスチン尿症

患者数(頻度)：2万人に1人

JasMIn登録数：1名(H28年)

・患者会はなく、そちらからJasMIn登録がすす
む可能性はない。

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

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

D. 考察

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

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

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

数)。また案内した患者が登録しているかを
確認するシステムはない。

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

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

2. 学会発表

1) 市野井那津子、坂本修、村山圭、呉繁夫 BH₄
投与し出産に至ったフェニルケトン尿症の1
例 第59回日本先天代謝異常学会総会 2017
年10月12日~14日 埼玉

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 欠損症のケトン食療法の現況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 (GLUT1DS) 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 (KD) 療法による治療が可能な疾患である。成人期の診療においては 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 療法をいつまで継続すべきかのエビデンスは乏しい。今回、GLUT1DS 家族会に対して 2 回のアンケート調査を施行して本邦における KD 療法の問題点を検討した。第一回アンケートの最終分析結果としてアンケート調査に参加した 34 例では KD 療法の中でもより制限の緩い修正アトキンス食 (MAD) が全体の約 1/2 で施行され、家族から見た効果として 20 歳以上の患者を含め、てんかん発作、他の神経学的異常に対する有効性、副作用で患者家族の満足度は高いが、長期継続にあたり MAD においてもその忍容性を改善する必要性があるという結論であった。また自由意見で食事の献立、作成の困難さや、長期継続の困難さと長期予後に対する不安の訴えが多く、専門栄養士による KD 献立、作成の援助の必要性が強調されていた。また明治ケトンフォーミュラ 817-B (以下ケトンフォーミュラと略す) の供給の問題点を検討するため、その使用頻度や量を第二回アンケートで分析したが、主食相当は 4 名 (11%)、副食が 5 名 (14%)、おやつ 5 名 (14%)、飲み物 (ミルク) 8 名 [乳児～成人] (23%) であった。また未使用の家族も 9 名 (26%) いた。ケトンフォーミュラ (1 缶 250g) の使用量は、25 g/日以下が 9 名 (26%)、25～50 g/日が 9 名 (26%)、50～100 g/日が 5 名 (14%)、100 g/日以上が 3 名 (8%) であった。結論として GLUT1DS の多くの患者においては、主食でなくともケトン比をあげるためにケトンフォーミュラが必要であり、それは成人においても同様であった。今後、本ミルクの安定供給が長期にわたって必要であるという結論に達した。2016 年 4 月より KD 療法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など、KD 療法導入や継続の維持に困難を伴うことが予想され、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
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

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 (GLUT1DS) 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) 療法が有効な疾患と考えられている [1]。我々は、2012 年以降より制限が少なく食しやすい修正アトキンス食 (MAD) を導入して GLUT1DS 患者、家族がより長期に継続して作成しやすい、食しやすいを目的に施行してきた [2,3]。その中で全国調査も施行してきたが KD 療法の経験

の乏しい地域では必ずしも MAD 自体が困難ではないかという推測がされた。そこで GLUT1DS 家族会の協力を得て実際の患者会に属している患者、家族の現状について調査した。

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。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会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) GLUT1DS 患者会に属する患者について家族内での KD 療法の実際とその有効性、KD 療法継続にあたっての問題点についての最終アンケート調査結果

2016 年度の報告書に記載したように GLUT-1DS 親の会主催の 2016 年度関東食事療法に関する勉強会・交流会に参加した患者、あるいは家族の中でアンケート調査に協力していただいた GLUT1DS 患者、家族の 34 例（男 12；女 21；男女未記載 1）に 21 の質問項目からなるアンケート調査票を作成した[4]。

調査時年齢は生後 2 歳から 50 歳（中央値 11 歳）、診断時年齢は生後 3 ヶ月から 48 歳 5 ヶ月（中央値 4 歳 10 ヶ月）、KD 療法開始年齢は生後 3 ヶ月から 48 歳 5 ヶ月（中央値 5 歳 0 ヶ月）であった。KD 療法の継続期間は 4 ヶ月から 168 ヶ月（平均 69 ± 46 ヶ月）であった。KD のタイプは、MAD が 18 例（53%）、MCT ケトン食（MCT-KD）が 9 例（26%）、古典的 KD が 5 例（15%）、低 GI 食が 1 例（3%）、タイプの詳細不明の 1 例（3%）であった。この内、MAD の 3 例では、2 例が古典的 KD、1 例が MCT-KD より変更されていた。逆に MAD で改善が十分でなく MCT-KD に変更された例が 2 例あった。MAD では 5 例でその内容が記載され、糖質制限が 12.5 g までが 1 例、15g まで 1 例、20 g までが 2 例、45g までが 1 例であった。また古典的 KD の 4 例でケトン比が 2：1（3 例）、1.5：1（1 例）であった。MCT-KD では

ケトン比が 3：1 が 1 例、2：1 が 3 例、1.5：1 が 3 例、1：1 が 2 例であった。また KD の導入は、入院が 30 例、外来が 3 例（MCT-KD が 2 例、古典的 KD が 1 例）、不明が 1 例であった。アンケート調査時には 4 例ですでに KD 療法が中止されていた。その内訳は MAD で治療した 3 例（10 年以上継続し、中止したが症状は不変であった 1 例、2 年継続し神経症状は改善したが摂食困難より中止が 2 例）と古典的 KD の 1 例は、2.5 年継続したが神経症状の改善なく、副作用で嘔吐が多く中止した。経過中 KD 療法（古典的 KD、MCT-KD）のケトン比を変更した患者は 5 例で、4 例ではケトン比を下げたが残りの 1 例では効果不十分で 1.5：1 から 2.5：1 にケトン比をあげている。

尿中ケトン体に関しては 22 例で記載があり、3+< が 4 例、2~3+ が 12 例、1~2+ が 5 例、0~1+ が 1 例であった。KD のタイプ（MAD、古典的 KD、MCT-KD、低 IG 食）と各群患者の中で尿中ケトン体を 2+ 以上産生する比率の間には有意な差は認めなかった（ $P > 0.05$ ）[4]。

てんかん発作に対する有効性は、90%以上改善が 17 例、50-89%改善が 9 例、50%以下改善が 3 例、5 例では不明あるいは記載なしであった。てんかん発作以外の神経学的症状の改善は、著明改善が 14 例、中等度改善が 5 例、軽度改善が 7 例で、改善なしが 2 例であった。KD 療法の副作用としては、導入初期の嘔吐が 3 例、一時的に嘔吐やだるさが出現する例が 4 例、高尿酸血症が 1 例、便秘が 1 例であった。

20 歳以上の患者の分析

34 例中 8 例（男 3 人、女 5 人）が 20 歳以上の患者であった。内訳は 20 歳台 4 人、30 歳台 3 人、50 歳台 1 人で中央値は 29 歳であった。診断時年齢は 8 歳 8 ヶ月から 48 歳 5 ヶ月で中央値が 19 歳 6 ヶ月であった。KD 開始年齢は診断から 1-4 ヶ月以内に開始された。KD のタイプは修正 Atkins 4 例、MCT-KD 3 例、低 GI 食 1 例で、KD 継続期間は 2 年から 14 年で平均 7 年 8 ヶ月 \pm 4 年 2 ヶ月であった。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、改善したが KD 以外の要因もあるので不明が 1 例であ

った。この内 1 例では MAD を 10 年以上継続して現在は中止しているが、てんかん発作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が、改善の程度は記載がなかった。いずれも運動失調、認知機能の改善が主体であった。

KD 療法に関する自由意見

24 例：KD 治療の工夫や困難さについて記載

15 例：自身の経験による食事の献立、作成の工夫や食事の献立、作成の困難さの記載

14 例：KD 治療の長期継続の困難さと長期予後に対する不安

12 例：専門的な KD 献立、作成の援助の必要性

20 歳以上の 4/8 人：食事療法をいつまで続けるか不安を訴えていた。

2) 第二回アンケート調査は第 5 回 glut1 異常症患者会総会・勉強会(2017 年 8 月)の参加者で、13 の質問項目からなアンケート調査を行った。

アンケート調査の目的として明治ケトンフォーミュラ 817-B (以下ケトンフォーミュラと略す)の使用法、ケトンフォーミュラの 1 日使用量、ケトンフォーミュラの KD の全食事内におけるカロリー比率、ケトンフォーミュラなしでのケトン食作成の可否、ケトンフォーミュラ 1 缶あたりの支払可能料金、ケトンフォーミュラ使用に関する自由意見、18 歳以上患者のケトンフォーミュラの使用の実際、MCT オイルの使用状況、患者手帳の記載内容に対しての意見であった。

対象は GLUT1DS 患者 35 名 (男 15 名、女 20 名) 現在の年齢は 平均 13.2 歳 (2 歳 11 ヶ月～50 歳 10 ヶ月) 診断時年齢は平均 7.5 歳 (0y3 ヶ月～48 歳 1 ヶ月) であった。KD 開始年齢は 平均 7.8 歳 (0 歳 3 ヶ月～48 歳 3 ヶ月) 診断から KD 開始の期間は平均 1.4 ヶ月 (0～12 ヶ月) KD のタイプは古典的 KD 3 名 (9%) MCT-KD 7 名 (20%) MAD22 (63%) 低 GI 食 1 名、糖質軽度制限 + MCT オイル 1 名、開始前 1 名であった。ケトンフォーミュラが主な主食は 4 名 (11%) 副食が 5 名 (1

4%) おやつ 5 名 (14%) 飲み物 (ミルク) 8 名 [乳児～成人] (23%) であった。また主食 ± 副食 ± おやつ ± 飲み物 4 名 (11%) 未使用も 9 名 (26%) いた。ケトンフォーミュラ (1 缶 250g) の使用量は < 25 g/日が 9 名 (26%) 25～50 g/日が 9 名 (26%) 50～100 g/日が 5 名 (14%) 100 g/日 () 3 名 (8%) (ミルクとして 120, 130g 使用) 未使用が 9 名 (26%) であった。

ケトンフォーミュラの使用量増大に関してどのような対策が必要かという問いに関して、必要以上のケトンフォーミュラを受け取らない、栄養士に必要量を相談・無駄にしない、他の食材で何とかできるように使用を遠慮する、であった。また、成人後は一定額の自己負担はやむなし、明治乳業の厚意 (慈善活動) に感謝し、宣伝する、他のミルクメーカーや国へ働きかける、であった。

C. 結語

KD 療法は、20 歳以上の患者を含め、てんかん発作、他の神経学的異常に対する有効性、副作用で患者家族の満足度は高いが、長期継続にあたりその忍容性を改善する必要がある。そのためには、GLUT1DS 家族に対する KD 献立作成の支援が必要であるが、KD 療法がてんかん食として保険適応となったにも関わらず、まだ専門栄養士の不足や地域辺在性の問題を解決していく必要がある。

GLUT1DS の多くの患者において、ケトンフォーミュラがないとケトン食作成は年少児のみならず成人期においても困難であるというアンケート結果から、ケトンフォーミュラの安定供給は長期に渡って必要であるという結論に達した。

D. 考察

今回、Glut1 異常症患者会の協力を得て KD 療法についての 2 回のアンケート調査を行ったが、日本では修正 Atkins 食 (MAD) が全体の約 1/2 強を占め、米国の患者会でのアンケート研究 (92 例が返答) で約 2/3 が古典的 KD で MAD は 1/3 と好対照であった [3-5]。この差は前回の報告書で結論したように

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非常に少なく、より制限がなく簡便に作成できる MAD を選択する傾向があると考えられる。最終アンケート分析でも、より簡便な MAD においても長期継続して家族が調理、食べさせてケトン体を維持していくのが困難であるという意見が多くあった。成人期の KD 療法に関しては 8 例が 20 歳を超えた成人例であったが、1 例を除いた 7 例で KD 療法を継続中である。平均 7 年 8 ヶ月と長期継続しているが、20 歳を超えてもてんかん発作、神経学的異常の改善があるとしている。てんかん発作は小児期 GLUT-1DS の重要な合併症であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失する傾向が強いとされている。また痙性麻痺や運動失調などの運動障害、発作性労作誘発性ジスキネジアや他の発作性症状が、思春期以降に新たに出現したり、小児期から認めていれば悪化したりすることもあると報告されている。このような本症の経年的自然経過についてはまだ十分な知見がなく、いつまで KD 療法を継続するかが今後の研究課題である[6,7]。

また今回、KD に精通している栄養士が少なく、地方在住の患者では MAD 作成のサポートも十分得られない状態であることが明らかになった。むしろ GLUT1DS 患者会を通して様々な KD 情報を得ている実態があった。2016 年 4 月より KD 治療が「てんかん食」として保険適応となったが、KD の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、維持が困難であり、これは成人 GLUT1DS 患者を診ていく上でも大きな問題である。

明治ケトンフォーミュラ 817-B (1 缶 250g) は、KD を食べられない乳児や、嚥下等に問題のある併存症を持つ GLUT1DS 患者には必須のものである。また組成が 3:1 となっているため簡便に様々な副食作成やおやつ等に使用できるメリットがある。今回のアンケート調査時の年齢は平均 13.2 歳 (2 歳 11 ヶ月～50 歳 10 ヶ月)であったが、26 例の患者が主食、副食、おやつとして使用しており、50g/日以上

使用が 8 例あった。また未使用という患者も 9 名 (26%) 存在した。またケトンフォーミュラなしで献立可能が 10 名 (29%)、困難 17 名 (49%)、その他 7 名 (20%) は、今は使用していないが災害時に必要と答えた。年齢が長ずるにつれケトンフォーミュラを主食とする必要性がなくなると考えられたが、それでも約 1/2 の患者でケトンフォーミュラがないと KD 作成が困難という結果であった。

難治性てんかんの分野でも、乳幼児に対する KD 療法の関心が高まりケトンフォーミュラの需要が多くなっている。特に ACTH 治療不応性や導入困難な乳幼児に対してケトンミルク療法としてその有効性が本邦でも報告されている[8]。その意味でもケトンフォーミュラの需要はまだ増加していく可能性が高い。今後のケトンフォーミュラ安定供給に何らかの対策が必要である。

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] 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.
- [3] 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.
- [4] Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Eur J Ped Neurol* 2018 (in press)

[5] 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.

[6] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-

[7] Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al: GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol.* 2014; 261: 589-599.

[8] Kumada T, Imai K, Takahashi Y, et al. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain&Dev* 2017 in press

6.大谷ゆい,小国弘量,西川愛子,伊藤進,衛藤薫,永田智. ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例脳と発達 2018;50:

7.西川 愛子、小国弘量 てんかんの治療・薬物療法 小児看護 2017 ; 40 : 786-792

8.小国弘量 難治てんかんの食事療法 小児科診療 2018;81:61-65.

9.Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017 Dec 26. pii: S1090-3798(17)31872-X. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.12.013. [Epub ahead of print]

10.Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disord.* 2017 Dec 1;19(4):385-437.

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.小国弘量: West 症候群(點頭てんかん) 日本でてんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標、診断と治療社 45-48 : 2017

2.小国弘量: ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん (Doose 症候群) 日本でてんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標、診断と治療社 53-56 : 2017

3.小国弘量 編著 図とイラストで学ぶ小児てんかんのインフォームドコンセント入門 医薬ジャーナル社 2017 年発行

4.Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord.* 2017 Sep 1;19(3):233-298.

5.Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain&Dev* 2017 in press

2) 学会発表(抄録)

[1] 柳下友映,伊藤進,水落清,大谷ゆい,衛藤薫,竹下暁子,平澤恭子,神林崇,小国弘量,永田智 長時間ビデオ脳波検査で特徴的な脱力発作を記録したナルコレプシーの2症例 第59回日本小児神経学会学術集会 2017年6月16日大阪国際会議場(大阪)脳と発達 2017 ; 48 : S352 .

[2] 杉本圭,小国弘量,伊藤進,大谷ゆい,衛藤薫,竹下暁子,平澤恭子,永田智. ミオクロニー発作とてんかん性スパズムが混在した非典型 West 症候群の1例 脳と発達 2017 ; 48 : S353 .

[3] 松島奈穂,伊藤進,大谷ゆい,西川愛子,衛藤薫,竹下暁子,平澤恭子,小国弘量,永田智. West 症候群における ACTH0.005mg/kg/日極少量療法の発作予後についての比較検討

[4] 伊藤進,松島奈穂,大谷ゆい,衛藤薫,小国弘量,

永田智. Dravet 症候群の有熱時発作に対するミダゾラム持続静注の有効性についての検討

脳と発達 2017;48:S209.

[5] 西川 愛子 小国 弘量 大谷 ゆい 伊藤 進 衛藤 薫 永田 智. ラモトリギン高血中濃度による臨床発作抑制効果の検討 脳と発達 2017;48:S209.

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）

日本神経学会 てんかん治療ガイドライン 2010 改定

4. 健康危険情報

なし

5. 研究により得られた成果の今後の活用・提供

ケトンフォーミュラが安定供給できるようにエビデンスを集めていく。

ケトン食セミナーを開催してケトン食の普及に努めていく。

6.教育・啓発事業にかかる実績

第 1 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー開催

平成 30 年 2 月 17 日(土) 15 時 30 分～

会場：東京女子医科大学総合外来センター5 階

大会議室

全国から 93 名の GLUT1DS 並びに難治性てんかん患者家族、医療関係者が参加されケトン食の知識、実際について講演、実際に試食会を行った。

第1 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー



日時：2018 年 2 月 17 日 (土) 15 時 30 分～17 時 30 分
(開場 15 時 15 分)
場所：東京女子医科大学病院 総合外来センター5 階 大会議室対
象：医療関係者、栄養士・調理師、患者さん・ご家族など



第 1 部 ケトン食療法の基礎 (15 時 30 分～16 時 30 分)

座長 西川 愛子 (東京女子医科大学 小児科 助教)

1. ケトン食療法の歴史—世界の 100 年と女子医大の 50 年—
小国 弘量 (東京女子医科大学 小児科 教授)
2. 難治性てんかんと古典型ケトン食療法
伊藤 進 (東京女子医科大学 小児科 助教)
3. GLUT1 欠損症と修正アトキンス食療法
伊藤 康 (愛宕病院 小児科 育児・在宅医療支援担当)

第 2 部 ケトン食療法の実際 (16 時 30 分～17 時 30 分)

座長 大谷 ゆい (東京女子医科大学 小児科 助教)

1. ケトン食療法の献立作成と調理方法—栄養士の立場から—
橋本 泰子 (東京女子医科大学病院 栄養管理部 管理栄養士)
2. ケトン食療法の工夫—患者家族の立場から—
海上 美佳 (glut1 異常症患者会)
3. “ケトスイーツ” 試食会
東京女子医科大学病院 栄養管理部、コンディトライバハマ (平場) 提供
4. 質疑応答

<注意>

京女子医科大学 ケトン食療法チーム、小児科

<お申し込み方法>

・事前申込制 (定員 50 名) になります

・参加費は無料です

・お名前、ご所属、お電話番号を、お申し込み先までご連絡ください

・1 週間以上ご返信がない場合は、お問い合わせをご連絡ください

<お申し込み・お問い合わせ先>

ketab@twmu.ac.jp

<メール不通時のお問い合わせ先>

<会場地図> 都営大江戸線 若松河田駅 徒歩 5 分東



希少難治性てんかん市民公開講座講師

2018 年 2 月 25 日 (日) 14 : 00 ~ 16 : 30

会場：東京ステーションカンファレンス

「高メチオニン血症とシスチン尿症に関する調査研究」

先天性高メチオニン血症の診療ガイドライン改訂に向けた調査研究

分担研究者： 長尾 雅悦 （国立病院機構北海道医療センター 副院長）

研究要旨

平成27年度に『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』にて報告した先天性高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症）診療ガイドラインを、これまで国内において遺伝子検査により確定診断された症例の集積による解析結果と、移行期医療と成人期の診療体制の実態の調査に基づいて改訂した。

研究協力者氏名

田中 藤樹（国立病院機構北海道医療センター
小児科・臨床研究部）
重富 浩子（国立病院機構北海道医療センター
小児科・臨床研究部）

A．研究目的

1) 新生児マススクリーニング（NBS）で発見された先天性高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、以下MAT欠損症）の症例蓄積による知見を反映した診療ガイドラインの改定を行う。

2) MAT欠損症の移行期医療と成人期の診療体制の実態を具体的な症例の調査により明らかにし、診療モデルを提案する。

B．研究方法

1) MAT欠損症の遺伝子診断された症例を後方視的に検討し、NBSでのデータおよびその後の臨床経過に基づいた病型分類を行った。

2) 小児期に診断され成人後の妊娠分娩を契機に治療を再導入した症例に付いて文献的調査を行った。追跡可能な場合は主治医へのアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）MAT欠損症の遺伝学的調査研究については国立病院機構北海道医療センターの倫理委員会の承認を受けている（平成25年

2月25日、受付番号25-2-1）。

C．研究結果

1．臨床病型と主要症状および臨床所見

MAT欠損症を遺伝形式により大きく2つに分け診療ガイドラインに記載した。

AD（常染色体優性）型：一方のアレルにR264H変異を有するヘテロ接合体であり、dominant negative effectにより常染色体優性遺伝する。両親や同胞の検索により同じ病因による高メチオニン血症を発見することが多い。マススクリーニングでの初回検査値は2～10mg/dL：134～670 μ mol/Lであり、アミノ酸分析による再検でも228～763 μ mol/Lとなる。その後も血中メチオニン濃度は概ね10mg/dL：670 μ mol/L以下で経過する。臨床的に良性的無症候に経過することが多い。成人期になると血中メチオニン濃度が正常上限から2～3mg/dL：134～201 μ mol/L程度に低下する。

AR（常染色体劣性）型：両方のアレルに変異を認め、一般に両親の血中メチオニン濃度は正常である。多くの症例が10mg/dL：670 μ mol/L以上（763～2500 μ mol/L）の高メチオニン血症が持続し中枢神経症状を合併することがある。乳児期に軽度の肝機能障害やアンモニアの上昇、葉酸の高値、一過性に体重増加不良や筋トーンヌの亢進、さらにMRIで

ミエリン形成の遅延などが報告されている。
肝生検で一部脂肪変性を認めることがある。
R264H 以外の変異のホモあるいは複合ヘテロ接合体であり常染色体劣性遺伝する。

2. 成人期の課題

食事療法を含めた治療の継続については、脱髄や神経症状の出現した患者ではメチオニン制限食や SAM 補充療法を組み合わせ、MRI による画像の評価を行いながら生涯にわたりフォローする必要がある。メチオニン制限解除後に MRI 画像が増悪した例も少数ながら報告はあるため、治療の中断には十分気をつける必要がある。また、治療を急に中止した場合、急激なメチオニン上昇から脳浮腫を起こす危険性があるため注意が必要である。妊娠や出産に対するリスクは不明であるため、妊娠中の血中メチオニン濃度のモニタリングを行い妊婦に神経症状の出現や胎児への影響がないか慎重に観察する必要がある。妊娠中に低メチオニンミルク（雪印メチオニン除去粉乳 S26）を使用し、健康な新生児を出産した報告も少数ながらある。

D. 考察

一般的に合併症を有する症例は少なく予後良好な疾患であるが、新生児マススクリーニングで発見された症例の長期予後はまだ確定したものがなく全症例について成人期を含めた長期観察が必要となる。神経学的評価とし MRI による髄鞘化の評価が有用である。特に血中メチオニンの高値が持続し(763 μ mole/L 以上)、遺伝子型より重症と予想される症例では定期的な脳 MRI 検査により中枢神経合併症、特に脱髄の出現がないか注意を要する。治療用ミルクの成人期以後の供給は保障されていない。またメチオニン制限に必要な低蛋白食品や SAM(サプリメントとして輸入品)を購入するなど保険診療適応外の出費が必要となる。成人期に渡って継続的に診療を受けられる医療供給体制の確立が必要である。

E. 結論

臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、生涯に渡って中枢神経病変の発症の可能性があり、経過観察、検査、食事療法の必要性を主旨とする診療ガイドラインへの改定を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1)長尾雅悦. ウィルソン病. 猿田享男、北村惣一郎監修 1336 専門家による私の治療(2017-18 年度版). 東京、日本医事新報社 2017.
- 2) Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H. Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry. Int J Neonatal Screen, 2018; 4(1),5; doi:10. 3990/ijms401005.

2. 学会発表

- 1) 田中藤樹, 重富浩子, 長尾雅悦. 遷延する NICCD に対するピルビン酸ナトリウムの投与経験. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会(2017.10.12-14. 埼玉)
- 2) 田中藤樹, 重富浩子, 長尾雅悦. 胆汁うっ滞性肝障害を認めた Wilson 病の 6 か月乳児例. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会(2017.10.12-14. 埼玉)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

「シトリン欠損症・先天性葉酸吸収不全に関する研究および重症度分類に関する調査研究」

先天性葉酸吸収不全症のガイドラインの作成

分担研究者： 坂本修 （東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）

研究要旨

先天性葉酸吸収不全症は極めてまれな疾患である。指定難病にはすでに登録されて、診断基準は公示されており、重症度も他の先天代謝異常症と同様のものを用いている。しかしながら、これまで診断から診療までをととしたガイドラインがなく、今回作成した。

A．研究目的

先天性葉酸吸収不全症は葉酸の輸送体であるproton-coupled folate transporter（PCFT）の機能喪失を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。腸管からの葉酸吸収不全と脈絡膜における取り込み障害により、乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢、精神発達遅滞、痙攣などを来す。大脳基底核に石灰化病変を認めることがある。極めてまれな疾患であり、指定難病にはすでに登録されている。しかしながらこれまで診断から診療までをととしたガイドラインがなく、今回それを作成した。

B．研究方法

PubMed、医学中雑誌から「先天性葉酸吸収不全症」「葉酸」+「吸収不全」にて検索し、そのなかから30例の症例報告をひろいあげた。

（倫理面への配慮）：文献検索なので不要

C．研究結果

1. 症状

生後数か月から幼児期に巨赤芽球性貧血、反復する肺炎、遷延性下痢、体重増加不良で発症する。新生児例はなく、出生時に体内に備蓄された葉酸は枯渇した時期に発症するものと考えられた。同胞例において未診断・未治療例においての

生命予後は不良である。治療により葉酸血中濃度が維持することで貧血・下痢・易感染性のコントロールが可能である。しかしながら脳脊髄液中での濃度の上昇が得られない場合には、神経症状が進行する。

主要症状と臨床所見は下記のとおりである。

大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉免疫不全・易感染性：ニューモシスチス肺炎合併の報告が多い

遷延性下痢、体重増加不良

神経症状：精神発達遅滞、痙攣

2. 参考となる検査所見

一般血液

大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉

免疫学的検査

T+B+NK+型複合免疫不全

低ガンマグロブリン血症

マイトジェンに対するリンパ球芽球化反応の低下

血中アミノ酸および関連代謝物

血漿メチオニン 低下-正常

（基準値：20-40 μmol/L）

血漿サルコシン 高値（基準値：痕跡レベル）

血漿総ホモシステイン増加

（基準値：15 μmol/L 以下）

画像検査

一部に大脳基底核に石灰化

3. 診断の根拠となる特殊検査

血清葉酸値の測定：低値（基準値：4.0-13 ng/mL）

ビタミン B12 欠乏症の鑑別のため、血清ビタミン B12 値の測定もあわせて実施する

経口葉酸負荷試験

生理量の負荷では血清葉酸値の上昇を認めない。薬理量での負荷後も血清葉酸値の上昇は、通常予想される血中濃度よりはるかに低い

脳髄液葉酸値：低値（基準値：17-40

ng/mL、血清葉酸値：脳髄液葉酸値 = 1 : 2-

3）

薬理量の投与で血清葉酸値の上昇を認めても、血清葉酸値：脳髄液葉酸値 = 1 : 2-3 まで上昇しない。

遺伝子解析**

SLC46A1(PCFT をコードする遺伝子)の両アレルに病変変異を認める。

4. 診断基準

確定診断

「主要症状と臨床所見」の「大球性貧血・巨赤芽球性貧血、好中球過分葉」、「診断の根拠となる特殊検査」の「血清葉酸低値」を満たし、「葉酸欠乏症（食事性、非特異的な吸収障害、薬剤性）」、「ビタミン B12 欠乏症」「脳葉酸欠乏症 (FOLR1 欠乏症を含む)」をすべて除外できたものを確定診断例とする

遺伝子解析で診断できたものも確定診断例とする。

5. 治療

薬理量の 5-ホルミルテトラヒドロ葉酸（フォリン酸カルシウム：ロイコボリン®）を筋肉注射もしくは経口にて投与する（ただしロイコボリン®の適応症に HFM はないため適応外使用となる*）。治療により葉酸血中濃度の維持により貧血・下痢・易感染性のコントロールは可能であるが、脳脊髄液での濃度の上昇も得られない場合には神経症状が進行する。そのため脳脊髄液の葉酸値上昇を目標とする。一次的な病態が腸管からの吸収不全であるため、経口投与では筋注より利用効率が悪いとされる。過去の症例での投与量も個々に異なるため（筋注 1.5 mg⁹⁾ -7.5 mg、経口 15 mg-400 mg もしくは 15 mg/kg）、適宜血中・髄液葉酸値を測定し調整する。

5-メチルテトラヒドロ葉酸もサプリメントと

して購入可能なものがあるが、力価が十分でないと考えられている。

葉酸(folic acid)の大量投与(経口、筋注)で髄液の葉酸値の上昇を報告している例もある。しかしながら葉酸(酸化型)の葉酸受容体(FR)への結合が不可逆的であるため 5-メチルテトラヒドロ葉酸の結合を阻害するとして、HFM での使用をすべきではないという考察もある。

D. 考察

指定難病の疾患の概要では記載の少ない神経症状と脳髄液との葉酸について記載できた。ただし 5-ホルミルテトラヒドロ葉酸（フォリン酸カルシウム）の治療量は個々に違っており、0mg/kg などの記載は困難であった。

葉酸(folic acid)の大量投与で髄液の葉酸値の上昇を報告している例もあり、その一方でメカニズム上好ましくないという報告もある。今回これについては推奨度 C クラスにして各主治医の判断に任せるようにした。

E. 結論

現時点では治療としては、5-ホルミルテトラヒドロ葉酸（フォリン酸カルシウム）を用いて、脳脊髄液の葉酸値上昇を目標とするのが推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2) Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K, [Sakamoto O](#), et al. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. Mol Genet Metab Reports. 11:2-5,

2017

70. Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, et al.
Reversible brain atrophy in glutaric
aciduria type 1. Brain Dev. 39:532-535,
2017

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

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

「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」

先天代謝異常症患者会を通じた医療者と患者の対等のパートナーシップの確立

分担研究者： 高柳 正樹 （帝京平成大学健康医療スポーツ学部看護学科 教授）

研究要旨

先天代謝異常症は希少疾患であり、医療者と患者が対等の立場でパートナーシップを確立し、疾患の早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。今年度は先天代謝異常症の患者会で構成されている第5回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援したので、その概要を報告する。

平成30年2月25日TKP品川カンファランスセンターにて開催した。

参加者数：患者家族：29名+保育預かり 10名、医療従事者：24名、企業：26名、ウェブ参加者：20名。参加された患者家族会は15団体であった。

講演を6つ行った。全部で15件の質問があがったが、そのうち3件の質問はインターネット参加の方からのご質問であった。今回のように参加が見込まれる対象が日本全国にいる時にはITを利用した方策が必須であると考えられた。保育スペースを設け小さい子供のいる方も安心してご参加できる体制としたことも、多くの方に参加していただくには有効な手段かと思われた。

フォーラムとしては、組織としての形態の確立や財政面での安定性の保証など多くの問題点を十分に検討、協議して、持続性のある運動体を形成していく必要がある。

A．研究目的

先天代謝異常症は希少疾患であり、その研究は患者登録やそのナチュラルヒストリーの検討など、患者会と協力して進めていかなければならないことが多い。また患者側も希少疾患による情報収集の困難性などから、医療者に密接にコンタクトをとることは重要である。このように希少疾患においては医療者と患者が対等の立場でパートナーシップを確立し、疾患の早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。今年度は先天代謝異常症の患者会で構成されている、第5回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援したので、その概要を報告する。

B．C．研究方法および研究結果

第5回先天代謝異常症患者会フォーラム プログラム

平成30年2月25日

TKP品川カンファランスセンター

講演1．先天代謝異常症における遺伝カウンセリング

千葉県こども病院 遺伝カウンセラー 秋山 奈々

講演2．平成29年度日本先天代謝異常症学会 見て歩き 新しい治療法どうでしょうー

帝京平成大学 健康医療スポーツ学部看護学科 高柳正樹

講演3．社会的資源をうまく使うには

千葉県こども病院 MSW 河野司

講演4．先天代謝異常症診療ガイドライン

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 中村班 中村公俊

講演5. 第8回国際協力遺伝病遺伝子治療フォー
ラム報告 先天代謝異常症への遺伝子治療は
どこまで進んだかー

国立成育医療研究センター ライソゾーム病セ
ンター センター長、臨床検査部 部長 奥山
虎之

講演6. J a S M I n の取り組みについて
国立成育医療研究センター 臨床検査部 徐朱
玟

ファブリーnext

全国ファブリー病患者と家族の会

ポンペ病患者会

MPS 患者家族の会

MLD 患者会

ALD の未来を考える会

日本ゴーシェ病の会

小児神経伝達物質病家族会、

こいのぼり(ミトコンドリア病家族会)

ひだまりたんぼぼ(有機酸、脂肪酸代謝異常症の
会)

メープルシロップ症の会

(倫理面への配慮)

患者の個人名、疾患名などは講演においても、
ホームページ上においても明らかにしていない。
フォーラムをインターネット配信したが、その
画像などに患者が映らないように留意するなど、
個人情報管理に十分配慮した。

D. 考察

高柳の昨年度の先天代謝異常学会の治療面の
トピックスに関しては、PKU の患者会から新しい
治療法の日本での今後の開発についての質問が
あった。奥山先生による遺伝子治療の講演に関
しては、患者会から多くの質問があった。遺伝子
治療が患者にとっても期待の治療法であること
がうかがわれた。

各講演の最後には質疑応答の時間が設けられ、
活発な意見交換が行われた。全部で 15 件の質問
があがったが、そのうち 3 件の質問はインター
ネット参加の方からのご質問であった。パソコン、
スマホ、タブレットでリアルタイムに聴講およ
び質問ができることは非常に有用であり、今回
のように参加が見込まれる患者が日本全国に
いる時には必須ではないかと考えられた。
今回は会場の隣のお部屋に保育スペースを設け、
小さい子供のいる方も安心してご参加できる体
制としたことも多くの方に参加していただくに
は有効な手段かと思われた。

患者会フォーラムの目指すものの再確認をは

参加者数

患者家族：29名

保育預かり 10名

医療従事者：24名

企業：26名

ウェブ参加者 20名

参加された患者家族会は15団体。

PKU 親の会連絡協議会

ニーマンピック病C型患者家族の会

全国尿素サイクル異常症患者と家族の会

glut1 異常症患者会

じめいろいろな問題点はあるが、今後もこのような会を開催する意味はあると考えられた。

フォーラムとしては、組織としての形態の確立や財政面での安定性の保証など多くの問題点を十分に検討、協議して、持続性のある運動体を形成していく必要がある。

E．結論

第5回先天代謝異常症患者会フォーラムを開催した。今後も先天代謝異常症の研究は患者会との十分な協力のもと実施されなければならない。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

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

日本人 Leigh 脳症 106 例の生化学診断・遺伝子診断のまとめをおこなった。新規病因遺伝子として、まずは ATAD3 遺伝子の欠失が、オーストラリア、フランス、オランダ、さらにはイギリスとの共同研究の中で明らかになった。ADAT3 遺伝子のクラスター欠失は、mtDNA とコレステロール代謝を変化させ、小脳障害の原因となることを明らかにした。患者細胞にはコレステロールが蓄積しており、ニーマンピック C との関連が注目される。C1QBP (p32) 遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。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が重要である。

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、日本人 Leigh 脳症 106 例の生化学診断・遺伝子診断のまとめをおこなった。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

ATAD3 遺伝子の解析は、オーストラリア、フラン

ス、オランダ、さらにはイギリスとの共同研究としておこなった。ADAT3 遺伝子のクラスター欠失と小脳障害との関連についても解析した。C1QBP (p32) 遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。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シング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てはヒトゲノム・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

ATAD3 遺伝子の欠失が、オーストラリア、フランス、オランダ、さらにはイギリスとの共同研究の中で明らかになった。ADAT3 遺伝子のクラスター欠失は、mtDNA とコレステロール代謝を変化させ、小脳障害の原因となることを明らかにした。患者細胞にはコレステロールが蓄積しており、ニーマンピック C との関連が注目される。C1QBP(p32) 遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。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。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。

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

ADAT3 遺伝子のクラスター欠失は、mtDNA とコレステロール代謝を変化させ、小脳障害の原因となった。C1QBP(p32) 遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。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) Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H. *Brain*. 2018 Apr 27. doi: 10.1093/brain/awy104. [Epub ahead of print]
 - 2) Leigh syndrome with spinal cord involvement due to a hemizygous NDUFA1 mutation. Miyauchi A, Osaka H, Nagashima M, Kuwajima M, Monden Y, Kohda M, Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K, Ohtake A, Yamagata T. *Brain Dev*. 2018 Jun;40(6):498-502. doi: 10.1016/j.braindev.2018.02.007. Epub 2018 Mar 3.
 - 3) MT-ND5 Mutation Exhibits Highly Variable Neurological Manifestations at Low Mutant Load. Ng YS, Lax NZ, Maddison P, Alston CL, Blakely EL, Hepplewhite PD, Riordan G, Meldau S, Chinnery PF, Pierre G, Chronopoulou E, Du A, Hughes I, Morris AA, Kamakari S, Chrousos G, Rodenburg RJ, Saris CGJ, Feeney C, Hardy SA, Sakakibara T, Sudo A, Okazaki Y, Murayama K, Mundy H, Hanna MG, Ohtake A, Schaefer AM, Champion MP, Turnbull DM, Taylor RW, Pitceathly RDS, McFarland R, Gorman GS. *EBioMedicine*. 2018 Apr;30:86-93. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.010. Epub 2018 Feb 24.
 - 4) An infant case of diffuse cerebrospinal lesions and cardiomyopathy caused by a BOLA3 mutation. Nishioka M, Inaba Y, Motobayashi M, Hara Y, Numata R, Amano Y, Shingu K, Yamamoto Y, Murayama K, Ohtake A, Nakazawa Y. *Brain Dev*. 2018 Jun;40(6):484-488. doi: 10.1016/j.braindev.2018.02.004. Epub 2018 Mar 2.
 - 5) Metabolic and chemical regulation of tRNA modification associated with taurine deficiency and human disease. Asano K, Suzuki T, Saito A, Wei FY, Ikeuchi Y, Numata T, Tanaka R, Yamane Y, Yamamoto T, Goto T, Kishita Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Tomizawa K, Sakaguchi Y, Suzuki T. *Nucleic Acids Res*. 2018 Feb 28;46(4):1565-1583. doi: 10.1093/nar/gky068.
 - 6) Loss of the Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation Protein Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Disrupts Oxidative Phosphorylation Protein Complex Stability and Function. Lim SC, Tajika M, Shimura M, Carey KT, Stroud DA, Murayama K, Ohtake A, McKenzie M. *Sci Rep*. 2018 Jan 9;8(1):153. doi: 10.1038/s41598-017-18530-4.
 - 7) Barth Syndrome: Different Approaches to Diagnosis. Imai-Okazaki A, Kishita Y, Kohda M, Yatsuka Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Hirono K, Ichida F, Noguchi A, Yoshida M, Tokorodani C, Nishiuchi R, Takeda A, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. *J Pediatr*. 2018 Feb;193:256-260. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.075. Epub 2017 Dec 15.
 - 8) Biallelic C1QBP Mutations Cause Severe Neonatal-, Childhood-, or Later-Onset Cardiomyopathy Associated with Combined Respiratory-Chain Deficiencies. Feichtinger RG, Oláhová M, Kishita Y, Garone C, Kremer LS, Yagi M, Uchiumi T, Jourdain AA, Thompson K, D'Souza AR, Kopajtich R, Alston CL, Koch J, Sperl W, Mastantuono E, Strom TM, Wortmann SB, Meitinger T, Pierre G, Chinnery PF, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Lightowlers RN, DiMauro S, Calvo SE, Mootha VK, Moggio M, Sciacco M, Comi GP, Ronchi D, Murayama K, Ohtake A, Rebelo-Guimar P, Kohda M, Kang D, Mayr JA, Taylor RW, Okazaki Y, Minczuk M, Prokisch H. *Am J Hum Genet*. 2017 Oct 5;101(4):525-538. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.08.015. Epub 2017 Sep 21.
 - 9) HDR-del: A tool based on Hamming distance for prioritizing pathogenic chromosomal deletions in exome sequencing. Imai-Okazaki A, Kohda M, Kobayashi K, Hirata T, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Nakaya A, Ott J. *Hum Mutat*. 2017 Dec;38(12):1796-1800. doi: 10.1002/humu.23298. Epub 2017 Sep 21.

- 10) Novel biallelic mutations in the PNPT1 gene encoding a mitochondrial-RNA-import protein PNPase cause delayed myelination. Sato R, Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Matsuhashi T, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Fujii Y, Murayama K, Ohtake A, Abe T, Kure S. Clin Genet. 2018 Feb;93(2):242-247. doi: 10.1111/cge.13068. Epub 2017 Oct 4.
- 11) ATAD3 gene cluster deletions cause cerebellar dysfunction associated with altered mitochondrial DNA and cholesterol metabolism. Desai R, Frazier AE, Durigon R, Patel H, Jones AW, Dalla Rosa I, Lake NJ, Compton AG, Mountford HS, Tucker EJ, Mitchell ALR, Jackson D, Sesay A, Di Re M, van den Heuvel LP, Burke D, Francis D, Lunke S, McGillivray G, Mandelstam S, Mochel F, Keren B, Jardel C, Turner AM, Ian Andrews P, Smeitink J, Spelbrink JN, Heales SJ, Kohda M, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y, Lombès A, Holt IJ, Thorburn DR, Spinazzola A. Brain. 2017 Jun 1;140(6):1595-1610. doi: 10.1093/brain/awx094.
- 12) Clinical validity of biochemical and molecular analysis in diagnosing Leigh syndrome: a study of 106 Japanese patients. 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. J Inherit Metab Dis. 2017 Sep;40(5):685-693. doi: 10.1007/s10545-017-0042-6. Epub 2017 Apr 20.

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： 小林弘典（島根大学小児科・助教）

研究要旨

- 1) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：成人脂肪酸代謝異常症6例（VLCAD欠損症 3例、グルタル酸血症2型 2例、CPT-2欠損症 1例）の臨床像、治療状況などを検討した。成人例では筋症状が臨床像の中心であり、診断後もその症状のコントロールに難渋する例が少なくなかった。成人例では初発時から診断までに時間を要する場合も多く、今後アシルカルニチン分析の有用性を強調するなど啓発が必要である。
- 2) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究：OTC欠損症のスクリーニングパイロット研究の手法について検討した。OTC欠損症においては新規スクリーニング法の研究という方法以外にも、自治体が二次検査として実施する場合においてはその成果を研究目的に使用する方法が考えられ、各自治体の状況に応じた柔軟な対応が必要であると考えられた。
- 3) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：2015年に策定した脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに成人期における情報、フォローアップ指針、新しく追加された知見などを加えてガイドライン改定のための素案を策定した。

研究協力者

山口清次（島根大学医学部小児科 特任教授）
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）
村山圭（千葉こども病院代謝科・部長）
伏見拓矢（千葉こども病院代謝科・医員）
渡邊順子（久留米大学小児科・准教授）
李知子（兵庫医科大学小児科・助教）
坊亮輔（神戸大学小児科・医員）

A．研究目的

1)成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

脂肪酸代謝異常症（FAODs）はその発症時期によって、新生児期発症型（重症型）、乳幼児期発症型（肝型、中間型）、遅発型（骨格筋型）と分類される。成人期のFAODsには、成人期に発症、もしくは小児期に診断後、成人年齢に移行するものがあるが、自然歴や治療状況については不明な点が多い。本研究ではわが国における成人

FAODs症例の臨床像を検討する。

2)タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症は尿素サイクル異常症（UCD）の1つであり、わが国のUCD患者の約2/3を占める重要な疾患である。UCDのうち既にタンデムマススクリーニングの対象疾患であるシトルリン血症1型やアルギニノコハク酸尿症と比べても、乳児期以降の発症患者の割合も多く、近年は肝移植医療の進歩に伴う予後の改善している。近年、OTC欠損症診断のためのオロト酸の定量をタンデムマススクリーニングで簡便に行う手法が開発された。本研究ではタンデムマススクリーニングにOTC欠損症を追加するためのパイロット研究を行う上での課題について検討をおこなった。

3)脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症（酸化異常症）はタン

デムマス・スクリーニングの対象疾患群の一つである。酸化異常症は超稀少疾患であり診断法、治療法には検討すべき点が少ない。スクリーニング陽性者に対して迅速かつ適切に対応するための診療ガイドラインが2015年に出版され利用されている。今回は、前回作成したガイドラインに新たな知見や、診療の質向上に資すると考えられる情報等を整理し、これらをガイドラインに追加する事を目指した。

B．研究方法

1)成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

島根大学小児科学教室において把握している成人FAODs患者6例についての臨床像、治療状況、遺伝子型について検討を行った。検討した症例は、VLCAD欠損症 3例、グルタル酸血症2型(GA2) 2例、CPT-2欠損症 1例であった。

2)タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

現在行われているAMED研究班（成育疾患克服等総合研究事業・タンデムマス・スクリーニングへのオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の追加、およびムコ多糖症の新規スクリーニング法の開発および適応に関する研究.研究代表者：小林弘典）において、マススクリーニングにおけるパイロット研究を行う際の課題について検討した。

検討は、現在自治体事業として行われているタンデムマス・スクリーニングにパイロット研究として追加する方法と、自治体がNBS事業の中にOTC欠損症スクリーニングを追加した場合における研究方法について行った。

3)脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症のうち、全身性カルニチン欠乏症、CPT-1欠損症、CPT-2欠損症、CACT欠損症、グルタル酸血症2型、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、TFP欠損症についてガ

イドライン改定を行った。策定にあたっては、研究分担者および研究協力者6名が中心となり、国内外の報告やエキスパートオピニオンを参考にして可能な限りエビデンスを明らかにする事を意識して素案を作成した。尚、今回のガイドライン改定においては利用にあたっての利便性を向上させることを目的として、従来カルニチン回路異常症として1つの疾患単位として記載していたところを、CPT-1欠損症、CPT-2欠損症、CACT欠損症に分割して記載した。

C．研究結果

1)成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

表1に示すとおり、今回の検討では小児期に発症、小児期診断例が1例であったが、小児期発症にも関わらず、診断が成人期になった症例が3例（症例2、症例3、症例6）であった。また、成人期に発症した例は症例4および症例6の2例で、それぞれ29歳、40歳頃に初発症状が見られていた。今回検討した6例では初発時から診断までの時間が2年から27年（中央値18年）と長期間を要していた。

初発時の臨床像は小児期発症の症例1では低血糖が見られたが、他の症例ではミオパチーや筋痛、横紋筋融解症が臨床像の中心であった。また、筋症状は感染や運動を契機に発作性に見られていた。診断の契機となった検査は筋生検が6例中5例（重複あり）、アシルカルニチン分析が診断契機になった2例に比して多かった。

成人期における臨床像は今回検討した3疾患についてはいずれも筋症状が中心であり、一部の症例では治療にも関わらず、その症状コントロールが困難である事が明らかになった。また、治療については、ベザフィブラートによる治療が試みられることも多かった。症例5の様に治療無効例も見られたものの、使用された5例中4例では発作回数の減少などの臨床像改善が見られていた。

症例	疾患名	性別	遺伝子型	初発時年齢	初発時症状	診断時年齢	診断契機となった検査	診断前後の臨床像	治療	備考	
1	VLCAD欠損症	29歳 女性	ACADVL遺伝子338-340del/K382Q	1歳5か月	意識障害、痙攣、低血糖症、高CK血症、高アンモニア血症	5歳	筋生検	数回/月のミオパチー発作、1回/年程度の呼吸障害伴う横紋筋融解症発作	26歳からBezafibrate開始、治療開始後1年頃から発作頻度、発作程度の改善がみられた。	4	
2	VLCAD欠損症	24歳 女性	ACADVL遺伝子E285G/V400M	13歳頃	運動後のミオパチー、筋痛発作、ミオグロビン尿	21歳	アシルカルニチン分析、筋生検	生活指導、食事指導では横紋筋融解症発作を繰り返した	22歳からBezafibrate開始し、横紋筋融解症発作やCK上昇が改善している。	8	
3	VLCAD欠損症	40歳 女性	ACADVL遺伝子K382Q/K382Q	4歳頃	運動後の筋痛発作	22歳	筋生検	食事・生活指導で発作を抑制できている	食事・生活指導のみ	31歳、IVF-ETで妊娠成立、38週で選択的帝王切開。出産後1日より筋力低下、横紋筋融解症発作が出現。その1か月後も特に誘因なく発作が出現した	18
4	GA2	37歳 男性	ETFDH遺伝子W297L/P317R	29歳	であったが、29歳で引退頃から筋力低下、筋痛、肝機能障害を繰り返し	31歳	筋生検	ミオパチー、筋痛発作	33歳からBezafibrate開始し、発作回数が減少している。34歳からリボフラビン開始しているが生化学的異常は続く	2	
5	GA2	70歳 男性	ETFDH遺伝子P456L/P456L	40歳頃	頭痛、四肢の筋力低下、筋痛、運動後の関節違和感	58歳	筋生検	筋萎縮、筋力低下	L-カルニチン、リボフラビン、コエンザイムQ10、Bezafibrateを使用するが、いずれも臨床像の改善を認めず	安定期の血清アシルカルニチン分析では異常なし	18
6	OPT-2欠損症	47歳 男性	OPT2遺伝子S113L/S113L	14歳	運動を契機に年数回の横紋筋融解症融解症	41歳	アシルカルニチン分析	診断時は肺炎を契機に呼吸不全、横紋筋融解症	診断後MCTオイルやL-カルニチンを開始したが、数ヶ月に一度はミオグロビン尿を指定したが、Bezafibrateを開始後は頻度が約半分に改善している	安定期の血清アシルカルニチン分析では異常なし	27

2) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

わが国における「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」においては、自治体事業と切り離してパイロット研究を行う場合は、独立した研究として分類される。現在のガイドラインではNBSで用いるる紙血は「新規の試料」として分類される。説明および同意の取得は既存の方法に準じて産科施設で実施するとすれば、各産科施設はガイドライン上では「研究者等」と位置づけられるため、パイロット研究に参加する全ての施設はその規模に関わらず倫理審査を経たうえで研究参加を行う必要が生じ、自施設内で倫理審査を実施できない場合は他施設への審査依頼等を行う必要がある。この場合、る紙血を研究用に別採取する必要性が生じる可能性もある。

一方、各自治体で二次検査項目等にOTC欠損症の項目を追加した場合は、情報収集時に研究者が個人情報を得る事が無い場合は、収集する情報は「既存の試料」となり、各産科施設も独自の倫理審査を実施する必要はない。また、追加の採血も必要なく、児への追加の侵襲はない。

3) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

診療指針改定案は前述の手順によって改訂素案を2018年3月末までに作成した。成

人期における臨床像や合併症、フォローアップの指針についての記載を増やし、長期フォローアップに於いても利用できる指針作成をめざした。今後、先天代謝異常学会の評議員からなる診断基準策定委員会の委員間での相互査読を経て、2018年度中に先天代謝異常学会ホームページを通じてパブリックコメントを募集する予定である。

D. 考察

1) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

今回検討した6例においては、診断の契機となった検査に筋生検が重要な役割を果たしていた事が特徴的であった。小児での診断例のほとんどがタンデムマス・スクリーニングを含むアシルカルニチン分析を契機とする事とは対照的であった。成人例の診断時期が必ずしも最近では無い事も理由の1つとして推測されるが、成人領域ではアシルカルニチン分析自体が臨床医に周知されていない点も大きな理由の1つと推測した。また、成人発症例の多くは筋症状が中心となっていたため、神経内科等で筋生検を行われ診断の契機となる場合が多かった。しかし、今回の検討では初発時から診断までに長期間を要した症例も多く、その間に症例5のように筋障害が不可逆的に障害された可能性を疑わせる症例もあった。早期に確定診断を行うためにも、内科領域に

においても筋疾患の鑑別にFAODsが挙がることを啓発するとともに、アシルカルニチン分析の有用性を周知する必要があると考えられた。

また、成人期のFAODsでみられる筋症状はコントロールが困難であることも明らかになった。発作時には呼吸筋の障害が原因と推測される呼吸不全を合併する例もあった。また、食事・生活指導によって発作回数や筋痛などがコントロール困難な例もおおく、治療法の検討が引き続き大きな課題である。成人例では近年効果が指摘されているベザフィブラートが使用されている事が多かった。5例中4例では発作回数の減少やQOLの向上が見られているが、筋症状の進行が強いと思われる症例では有効な改善が見られていないことから、どのような症例に有効性があるかなど、今後も検討が必要である。

2) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

新しい分析法の研究として現行タンデムマス・スクリーニングと別に実施する場合は、産科施設の負担や児の負担が多くなる事が問題と考えられた。研究者がパイロット研究を実施する島根県では倫理審査を実施できない小規模な病院、医院などと連携を密にとり倫理審査の受託を行うなどして研究を進めている。現在、全国で検討されているタンデムマス・スクリーニング以外のNBS対象疾患はこの方法によってパイロット検査を実施する必要がある。一方、OTC欠損症のNBSに関しては自治体がタンデムマス・スクリーニングの二次対象疾患として検査項目に追加していれば、個人情報等を有さない既存試料としてのスクリーニング結果を用いることができる。児の負担も少なく、検討されるべき方法と考えられた。

3) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症においては主に成人例の臨床像において不明な点も多い。今後、NBS発見例が増えるに従い、成人例も増えると予測される。現在の発見例を長期追跡

するシステムが必要である。また、治療についてはカルニチン投与の是非や新しく検討されているベザフィブラートや海外で試験中の奇数鎖中鎖脂肪酸（トリヘプタノイン）などについてもエビデンスが十分とはいえ、今後の研究が必要とされている。

E. 結論

脂肪酸代謝異常症の成人例では筋症状が臨床像の中心となる事が明らかになった。成人例では初発時から診断までに時間を要する場合も少なく無い。今後アシルカルニチン分析を周知するなどの啓発が必要である。診断後も臨床症状をコントロールすることは容易でない場合も少なく無いことから、情報の蓄積と更なる治療法の研究が望まれる。

OTC欠損症のスクリーニングパイロット研究においては新規スクリーニング法の研究という方法以外にも、自治体が二次検査として実施する場合においてはその成果を研究目的に使用する方法が考えられ、各自治体の状況に応じた柔軟な対応が必要である。

脂肪酸代謝異常症のガイドライン改訂素案を作成した。今回の改訂においては、フォローアップ指針や成人期の臨床像などについての情報を可能な限り追加した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by

acylcarnitine analysis soon after birth. . Mol Genet Metab Reports: 59-61, 2017

- 3) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. Journal of Human Genetics 62: 809-814, 2017

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi 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 (2017.2.10-2.12, Dr. Sujatha Jagadeesh)
- 2) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健: CPT-2 欠損症による突然死の予防～新生児スクリーニングで発見された CPT-2 欠損症の 1 例～. 第 23 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 津, 3 2017
- 3) 小林弘典: 先天代謝異常検査への質量分析の応用-尿中有機酸分析と血中アシルカルニチン分析-. 日本臨床検査自動化学会第 31 回春季セミナー. 出雲, 4 2017
- 4) 小林弘典: ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 第 120 回 日本小児科学会 シンポジウム. 東京, 4 2017
- 5) Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S: Diversity of organic acidemias and fatty acid oxidation defects in Asian Countries. The 1st Taiwan Korea Japan Joint congress on Neonatology & 27th Annual Meeting of Taiwan Society of Neonatology.

Taiwan, March 2017

- 6) Yamaguchi S: How to biochemically approach neuromuscular disorders with biochemical and mass spectrometric procedures. . ,
- 7) 小林弘典: 患者登録コホート体制の現状と今後の課題. 第 44 回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 8) 山田健治: 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査: 新生児マススクリーニングの効果の検討. 第 44 回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 9) 小林弘典: 陰イオンモードによるオロト酸測定を加えたタンデムマスによる新生児スクリーニング対象疾患の拡大. 第 42 回日本医用マススペクトル学会年会. 東京, 9 2017
- 10) 山口清次: 脂肪酸 酸化異常症胎児の妊婦に起こる HELLP 症候群、AFLP. 第 38 回日本妊娠高血圧学会総会・学術講演会. 熊本, 9 2017
- 11) 小林弘典, 箕畑俊和, 三淵浩, 中村公俊, 窪田満, 坂本修, 渡邊順子, 福井香織, 古城真秀子, 山口清次: OTC 欠損症患者におけるろ紙血中オロト酸の後方視的検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 10 2017
- 12) 山田健治, 白石秀明, 朝比奈直子, 横式沙紀, 宮腰崇, 大野浩太, 磯江敏幸, 林宏至, 山口清次, 佐藤典宏: 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートのオープンラベル臨床治験結果. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長大竹 明)
- 13) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長大竹 明)
- 14) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史

- ， 小林弘典， 長谷川有紀， 深尾敏幸：
本邦での新生児マススクリーニング対
象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析
． 第 59 回日本先天代謝異常学会総会．
川越， 2017 年 10 月 (2017.10.12-14，
会長 大竹 明)
- 15) 李知子， 吉井勝彦， 吉田悟， 管健敬，
中村公俊， 深尾敏幸， 村山圭， 長谷川
有紀， 竹島泰弘： 遅延型 OTC 欠損症で
は新生児タンデムマススクリーニング
でのシトルリンが低値である． 第 59 回
日本先天代謝異常学会総会． 川越，
2017 年 10 月 (2017.10.12-14， 会長
大竹 明)
- 16) 山田健治， 坊亮輔， 小林弘典， 長谷川
有紀， 山口清次， 竹谷健： 突然死を予
防するために頻回の入院管理を行って
いる CPT-2 欠損症の 3 歳女児例． 第 69
回中国四国小児科学会． 岡山， 2017 年
11 月 (2017.11.25-26， 会長 塚原
宏一)
- 17) 笹井英雄， 藤木亮次， 小原収， 中島葉
子， 伊藤哲哉， 小林正久， 但馬剛， 坂
本修， 松本志郎， 中村公俊， 濱崎考史
， 小林弘典， 長谷川有紀， 深尾敏幸：
本邦での新生児マススクリーニング対
象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析
． 第 120 回 日本小児科学会． 東京，
2017 年 4 月 (2017.4.14-16， 会頭 高
橋 孝雄)

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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. 患者登録を基盤とした糖原病の調査研究と移行期・成人期医療体制
2. ガイドライン公開後の診療動向の検証と糖原病の新知見

分担研究者 杉江 秀夫（常葉大学保健医療学部 教授）

研究要旨

筋型、肝型、肝筋型糖原病に関する調査研究について旧松原班で構築しその後引き継がれている JaSMin のデータベースを利用して現在の本邦における本症のトランジションの実態を調査することを提案した。

診療ガイドラインが日本先天代謝異常学会より刊行され2年経過し、事後調査を行う時期になっている。Web アンケートを利用した診療動向の変化を中心とした調査を計画した。

糖原病の臨床症状の多彩さが明らかになり糖原病は glycogenoses spectrum と定義すべきであることを報告し、病態に応じた新分類を提案した。

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、葵町こどもクリニック
平出 拓也	浜松医科大学	小児科	診療助教
林 泰壽	浜松医科大学	小児科	診療助教
漆畑 玲	浜松医科大学	小児科	診療助教

A. 研究目的

糖原病（筋型・肝型）の病態の解明により、従来の治療法が見直され、新規診断患者については新たな治療法が試みられているが、成人年齢に達した患者についてはその情報が説明されているかどうか、また現状の診療状況が十分把握されていない。

今回は成人期に達した本症の患者の状況調査の準備と、2015年に公開されて2年が経過した糖原病に関する診療ガイドラインの有効性の検証について検討した。

B. 研究方法

1. 患者登録を基盤とした糖原病調査について

現在日本先天代謝異常学会主導で JaSMin データベースがあり、このデータベースを用いて表1に示すような Research Question を調査する。調査対象については「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」を参考に検討する。特に移行期医療と成人診療科との関連についてのアンケートを準備する。

患者登録を基盤とした糖原病の調査研究
と移行期・成人期医療体制



JasminなどのDatabaseの活用



Research Question:

- ・我が国の糖原病の自然歴はどうか？
- ・糖原病の移行期・成人期医療に何が必要か？
- ・糖原病の患者は何を求めているか？
- ・糖原病のわかりやすい分類案はあるのか？
- ・糖原病の新たな合併症にはどのようなものがあるか？
- ・その他……？

表1 成人期の糖原病患者の調査と Research Question

2. ガイドライン公開後の事後調査について

先天代謝異常学会監修の診療ガイドライン（診断治療基準）が2005年に公開され2年が経過した。その後の診療動向の変化など、本ガイドラインの意義を検証する必要がある（MINDS）。今回はそのためのアンケートを作成し、班会議での意見を集約し決定する。

（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. 患者登録を基盤とした糖原病調査について

本調査を行うには悉皆性を担保するために「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」に準拠することがAMEDで推奨されている。マニュアルでは対象とする施設として一定の基準が示されている。特に全病院を対象としてベッド数による抽出を設定しているが、本症は希少である上に、専門性の高さから患者が一部に集中していると考えられるため、特別階層病院を中心に調査をすることが合理的であると思われる。従って調査対象としては代謝異常研究班の班員、およびガイドラインワーキンググループの委員などが所属する大学病院、一般病院に絞って調査することとした。成人期の状況調査については表2に示すように、成人科の関与、トランジションに関する主治医の意見などを中心にまとめた。

2. ガイドライン公開後の事後調査について

糖原病に関してのガイドライン公開後の診療動向の変化については、特にFernandes 負荷テスト

1	医師になって何年になりますか
2	現在診療している糖原病の病型についてお答えください
3	診療中の糖原病の症例数を教えてください
4	15歳以上の患者の症例数を教えてください
5	現在診療中の症例で他科との併進がある成人診療科はどれですか
6	トランジションについてどのような形が好ましいですか
7	トランジションについて今までに他科への診療依頼をしたことがありますか
8	トランジションがうまくいかなかった事例では何が問題でしたか
9	日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」が発行される以前についてお聞きします。Fernandesの負荷テストについてお答えください
10	日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」が発行された以後についてお聞きします。Fernandesの負荷テストについてお答えください
11	日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」が発行される以前についてお聞きします。糖原病の診断として以下のどれで診断していますか
12	日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」が発行された以後についてお聞きします。糖原病の診断として以下のどれで診断していますか
13	あなたは日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」を知っていますか
14	あなたの施設では日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン2015」を参考にしていますか
15	「診療ガイドライン2015」の内容についてどのようにお考えですか

表2 アンケート内容

におけるグルカゴン負荷の扱い、診断バッテリーとして何を用いているか、ガイドラインの有用性の3点についてアンケートを作成した。

この3点に絞ったのは、この点を分析すればこのガイドラインが実際利用されているかどうかのよい目安になると考えられるからである。表2に成人期医療の現状も含むアンケート調査を作成した。アンケートはWebで回答できるようにした。

3. 糖原病の新分類案について

糖原病のClinical Phenotypeが多様である事が近年報告されるに至り、従来の糖原病分類では不十分な面が出てきている。今回私案として病態を基盤にした表3に示すような新分類を作成した。

Glycogen storage disease: Pathophysiological Classification (Sugie)
Due to primary biochemical problem
• Liver form 0a, I, IV, VI, IX,
• Muscle Form 0b, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV
• Cardiac Form IX,
• Brain form phosphoglycerate kinase
• Mixed form with above II, IIIa, IIIb
Due to secondary biochemical problem
• with glycosylation defect XIV
• with functional vulnerability
• with glucose intolerance I, III, IV, VI, IX
• pancreatic β -cell glycogenesis?

表3 糖原病の新分類（案）

D. 考察

糖原病患者のトランジションの実情については十分わかっていない。今回のアンケート調査ではトランジションの現況を調査するとともに、主治医の考えについても併せて調査をするようにした。トランジションについては小児科学会の横谷らが考え方を報告している（表4）。実際どのようなトランジション形態が糖原病の患者では多いの

移行期医療の基本的考え方

1. 患者の権利
2. 身体の変化への対応
3. 人格の成熟への対応
4. 医療体制

小児慢性疾患のトランジションの3つの形態

1. 転科(トランスファー)
2. 分担して両方を見る
3. 今は小児科で継続する

表4 移行期医療の考え方と実際の状況

か、その理由は何かなどを今後検討し参考にしてゆく必要がある。

診療ガイドラインは公開されたのち一定期間を経てその有効性を検証することがMINDSでは推奨されている。今回は糖原病について代表的なガイドライン項目の診療動向をチェックすることで、全体の診療動向の変化を検証することとした。つまりFernandes 負荷テストでは従来グルカゴン負荷テストをI型にも行っていたが、ガイドラインでは推奨しないとしている。この点の診療変化についてみることで、このガイドラインの検証を試みる。その他このガイドラインの使用状況なども併せてみることで、このガイドラインが日常診療に十分利用されているかどうかについてあわせて検証する。

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用いられているが、表3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考えると臨床病態を基盤とした新分類を開発してゆくことが糖原病の理解に重要であると考えられる。

E. 結論

成人期の診療状況の実態把握は今後の診療を進めるうえで重要である。また診療ガイドライン2015の公開後の診療動向の検証は改訂の際に重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, Yorifuji T, Tajima T, Yamagata T. : Sulfonyleurea treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(3):165-169.
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, 2017 (再発刊)
3. 杉江秀夫, 杉江陽子: 【精神医学症候群(第2版)-発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ

つ障害-】神経発達症群/神経発達障害群 遺伝的要因による神経発達障害 遺伝性代謝病 糖質代謝異常症(解説/特集) 日本臨床別冊精神医学症候群 I Page161-166, 2017

4. 杉江秀夫, 杉江陽子: (6) 糖原病(グリコーゲン代謝異常症)、(7) 先天性糖質代謝異常症 「内科学 11 版」矢崎義雄総編集 pp1773-1782 朝倉書店 東京 2017 年

2. 学会発表

1. 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 朝比奈 美輝, 松林 朋子, 田口 智英, 鈴木 輝彦, 遠藤 雄策, 宮本 健, 平野 浩一, 杉江 陽子, 杉江 秀夫, 福田 冬季子: 当科における神経筋疾患症例の臨床経過について 第59回日本小児神経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
2. 福田 冬季子, 松林 朋子, 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 杉江 秀夫: 糖原病 III 型の食事療法が筋に及ぼす影響についての検討: 高炭水化物頻回摂取療法とケトン食療法の比較 第59回日本小児神経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
3. 森田 篤志, 西上 奈緒子, 中原 智子, 岩淵 敦, 鴨田 知博, 福田 冬季子, 杉江 秀夫: 低身長の主訴から IX 型糖原病と診断した 1 例. 第120回日本小児科学会学術集会 東京 2017.4.14-16
4. 福田 冬季子, 松林 朋子, 杉江 秀夫: 筋型および肝型糖原病の診断支援の現状. 第120回日本小児科学会学術集会 東京 2017.4.14-16
5. 藤野 雄三, 中村 拓真, 田中 章浩, 笠井 高士, 千代延 友裕, 吉田 路子, 滋賀 健介, 杉江 秀夫, 平松 有, 岡本 裕嗣, 高嶋 博, 水野 敏樹: PYGM 遺伝子新規変異 c.865G>A を認めた McArdle 病の一例. 第58回日本神経学会学術集会 京都 2017.9.16-21

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

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

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）

研究要旨

本年度はガイドラインにおいては、新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2015の改訂作業を行い、学会承認を得るためのガイドライン改定案を策定した。ケトン体代謝異常症に対する調査研究においては、上記に含まれる -ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症についての診療ガイドラインの改訂を行った。 -ケトチオラーゼ欠損症のベトナム例、インド例、ドイツ、トルコ例などについて多数例の臨床像の解析を行なって本症の臨床経過について明らかにした。SCOT 欠損症についてはヘテロ保因者においてもケトン産生ストレスが強いと強いケトアシドーシスを来しうることを日本症例の解析から明らかにした。

研究協力者氏名

笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院助教）
大塚博樹（岐阜県総合医療センター新生児科医師）

査読というステップを踏み、推奨度などは前版と同様とした。

（倫理面への配慮）

ガイドラインの作成における倫理的な問題および利益相反はない。ケトン体代謝異常症に関する調査においては、遺伝子診断を含めて岐阜大学医学研究等倫理審査委員会も承認を得て行なっている。

ガイドライン策定

A．研究目的

2013~2014年から新たに始まったタンデムマスを用いた新たな新生児スクリーニングに対応するために、早急にこれらの疾患を広く知ってもらうとともに診断治療方針の統一をある程度図る必要性があり、本研究班の前身である遠藤班において2013~2014年にかけて「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン」を作成し、先天代謝異常学会の診断基準診療ガイドライン委員会をへて、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして2015年に出版された。今回3年が経つため、診療ガイドラインの改定を行うことになった。

C．研究結果

表にあるような研究分担者、協力者によるガイドライン改訂委員により、改訂作業を行った。各グループでの検討、グループ内査読を終了し、別グループ間での査読荷進む予定である。この診療ガイドラインはそれ単独で疾患の診断、治療などの管理が行えること、前回のガイドライン以降の情報を加えること、ガイドライン本体の補足としてコラムを作成した。今回前回含まれていなかった鑑別上重要な高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、門脈体循環シャントの項を新たに追加する予定である。

B．研究方法

非常に希少疾患であり、ほとんどエビデンスレベルとして高い報告はないことは調べらるまでもなく明白な疾患群であり、前回同様MINDSに準拠することは無理であるという共通認識からスタートした。今回は改定素案作成者、グループ内討議、グループ内

D．考察

診療ガイドラインはMINDSに準拠することがエビデンスに基づくガイドラインとして好ましいことは疑いのないことであるが、10万人に1名程度の希少疾患である先天代謝異常症では、欧米のガイドラインをみてもエビデンスレベルが高いものはほと

んどない。このためどうしてエキスパートオピニオン、症例報告に頼ることになり、それをふまえた作成が求められる。前回出版したガイドラインは増刷を行うほどの好評を呈しており、またこれ迄に問題点の指摘を読者からも受けていない。全国で開始されたマススクリーニング関連疾患について3年というスパンで今回改訂版を作成出来ることは意義のあることと考えられる

E．結論

本研究班において新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドラインの改訂をおこなった。

ケトン体代謝異常症

A．研究目的

ケトン体代謝異常症はケトン体の産生、利用のどちらかが問題となる代謝異常症で現在4疾患が知られており、そのうちの2疾患は新生児マススクリーニングでの1次もしくは2次対象疾患として上述の新生児マススクリーニング等診療ガイドラインに含まれる疾患で、そのほかの疾患は現在の方法ではスクリーニングが困難な疾患である。その臨床的調査研究を担当している。

B．研究方法

今回上記診療ガイドラインでは前回作成した2014年以降の論文についてレビューしてガイドラインを改正した。その中には本研究で調査研究した内容も含むようにした。

ケトン体代謝異常症の調査研究は、日本症例のみでなく海外症例においても遺伝子変異を同定した確定例の検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

ケトン体代謝異常症に関する調査においては、遺伝子診断を含めて岐阜大学医学研究等倫理審査委員会も承認を得て行なっている。

C．研究結果

-ケトチオラーゼ欠損症においては、インド症例、ベトナム症例、トルコやドイツ症例という集団における本症の臨床像と遺伝子変異について3つの論文にまとめて報告した。インド、ベトナム、トルコなど発展途上にある国においても、本症は診断された後は大きな発作を来しにくく、おお

くが1-2回の発作で済んでいる例が多いこと、遺伝子型は臨床経過とあまり相関しないことが確認された。

サクシニル-CoA:3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症においては、日本症例の解析から、保因者であっても重篤なケトアシドーシスを来しうることを明らかにした。

HMG-CoAリアーゼ欠損症については、日本においてひじょうにまれであり、2014年以降、タンデムマスによるスクリーニングが開始されてもまだ1例も報告されておらず、成人における海外報告例について文献的な情報を収集した。

HMG-CoA合成酵素については、本邦で4例がこれ迄に同定されており、現在その臨床報告を準備中である。

これらの内容について研究成果の公表、教育的目的で国際先天代謝異常学会、アジアパシフィック人類遺伝学会で講演および発表を行った。

D．考察

ケトン体代謝異常症は、1つ1つをとれば非常に稀な疾患であるが、常に重篤な臨床像を呈する代謝不全の際の鑑別疾患として考慮されるべき疾患であり、その臨床像、遺伝子変異と臨床の関係を明らかにして情報を発信することは重要なことである。

E．結論

先天性ケトン体代謝異常症の調査研究を行った。

F．研究発表

1. 論文発表

Fukao T, Harding CO: Chapter 10 Ketone Synthesis and Utilization Defects. In Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS eds 2nd edition Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism McGraw Hill Education NewYork 2017. pp145-160

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, DOI 10.1007/8904_2016_26

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 J Inherit Metab Dis*. 2017;40:395-401. 2017

Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balcı MC, Berg V, Çoker M, Das AM, Demirkol M, Derks TGJ, Gökçay G, Uçar SK, Konstantopoulou V, Christoph Korenke G, Lotz-Havla AS, Schlune A, Staufner C, Tran C, Visser G, Schwab KO, Fukao T, Sass JO: Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017 Sep;122(1-2):67-75. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.06.012.

Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Naik i Y, Kubota M, Sekine Y, Itoh M, Nakama M, Ohnishi H, Fujiki R, Ohara O, Fukao T: Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis*. 40(6):845-852, 2017 doi: 10.1007/s10545-017-0065-z. 2017

2. 学会発表

Fukao T.: Molecular and clinical aspects of beta-ketothiolase deficiency. Molecular studies on lipid metabolism: For better understanding and fostering human health Symposium to Honor the Careers of Prof. Kalervo Hiltunen and Prof. Rik Wierenga (5/5/2017 Oulu, Finland Speaker)

Fukao T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H.: Intronic Alu elements affect splicing efficiency in ACAT1 intron 10. The 2nd Japan-Korea International Symposium for Transposable Elements (6/27-6/28/2017 Tokyo, Japan Speaker)

Fukao T.: Genetic Diseases of Ketone Body Metabolism (Symposium 6 Complex Genetic Disease). The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand Speaker)

Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Sasai H., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Ohnishi H., Osawa M., Yamaguchi S., Kawashima Y., Ohara O., Fukao T.: Insufficient Ketogenesis in 3-hydroxybutyrate Dehydrogenase (Bdh1) KO Mice in Fasting Test. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)

Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)

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.: Molecular Diagnosis for Target Metabolic Diseases of Newborn Screening Using a Gene Panel in Japan. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)

Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)

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.: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn screening in Japan. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)

長谷川有紀, 笹井英雄, 坂本 修, 小林弘典, 大塚博樹, 藤木亮次, 小原 収, 深尾敏幸 : C5-OH 値高値症例における遺伝子解析 ~ 軽度上昇持続例の遺伝学的背景 ~ .日本マススクリーニング学会学術集会(第 44 回)(2017 年 8 月 18 日 ~ 19 日, 秋田)

大塚博樹, 木村 豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈, Abdelkreem Elsayed, 青山友佳, 笹井英雄, 大西秀典, 大沢匡毅, 川島祐介, 小原 収, 山口清次, 深尾敏幸 : 絶食負荷試験において 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KO マウスではケトン体産生が障害される .日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

笹井英雄, 大西秀典, 赤川翔平, 秋葉和壽, 長谷川行洋, 小林正久, 大塚博樹, 青山友佳, 深尾敏幸 : リコピナント HSD17B10 タンパクを用いた HSD10 病の病態解析 .日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次

, 竹谷 健 : 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

笹井英雄, 藤木亮次, 小原 収, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬 剛, 坂本 修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸 : 本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析 . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

永松扶紗, 大竹 明, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 長谷川行洋 : 遺伝子パネル解析で PCCA 遺伝子上に 2 つの変異がシス型に検出された全身性カルニチン欠乏症の 1 例 . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

長谷川有紀, 笹井英雄, 坂本 修, 小林弘典, 大塚博樹, 藤木亮次, 小原 収, 深尾敏幸 : C5-OH 高値例の遺伝学的背景に関する検討 . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

福井香織, 渡邊順子, 長井孝二郎, 田代 恭子, 安 忠輝, 笹井英雄, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 猪口隆洋, 山下裕史朗 : 発達遅滞があり、低血糖と著明な代謝性アシドーシスで発症したミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症 . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

李 知子, 吉井勝彦, 吉田 悟, 菅 健敬, 中村公俊, 深尾敏幸, 村山 圭, 長谷川有紀, 竹島泰弘 : 遅発型 OTC 欠損症では新生児タンデムマススクリーニングでのシトルリンが低値である . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

松井美樹, 大西 聡, 李 知子, 起塚 庸, 橋本泰佑, 小林弘典, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 南 宏尚 : 著明なアシドーシスと意識障害を認め先天性ケトン体代謝異常症が疑われた 1 例 . 日本先天代謝異常学会(

第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日, 埼玉)

吾郷耕彦, 杉江秀夫, 福田冬季子, 大塚博樹
, 笹井英雄, 仲間美奈, エルセイドアブドル
クリーム, 深尾敏幸: PHKA2 p.G991A の
variant phosphorylase b kinase の解析.
日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10
月 12 日～14 日, 埼玉)

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

疾患	担当委員
アミノ酸代謝異常	代表 中村
フェニルケトン尿症	石毛美夏(濱崎)
BH4欠損症と類縁疾患	濱崎考史(石毛)
高チロシン血症1型、2型、3型	坂本理恵子(中村)
メープルシロップ尿症	松本志郎
ホモシスチン尿症	小林正久
高メチオニン血症	田中藤樹(長尾)
リジン尿性蛋白不耐症	野口篤子
シトリン欠損症	中村公俊(仮)
尿素サイクル異常症	城戸淳(中村)沼倉周彦
有機酸代謝異常症	代表 但馬
プロピオン酸血症	但馬剛
メチルマロン酸血症	中島葉子
イソ吉草酸血症	畑郁江
グルタル酸血症1型	長谷川有紀
複合カルボキシラーゼ欠損症	市野井那津子(坂本修)
メチルクロトニルグリシン尿症	坂本修(市野井)
脂肪酸代謝異常症	代表 小林弘
全身性カルニチン欠乏症	小林弘典
カルニチン回路異常症CACT	坊亮輔
カルニチン回路異常症CPT1	渡邊順子
カルニチン回路異常症CPT2	坊亮輔
三頭酵素欠損症	李知子
極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症	山田健治(小林)
中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症	伏見拓矢(村山圭)
グルタル酸血症2型	山田健治
ケトン体代謝異常症とその他	代表 深尾
βケトチオラーゼ欠損症	笹井英雄(深尾)
HMG-CoAリアーゼ欠損症	深尾敏幸
門脈体循環シャント	但馬剛
代謝救急	松永綾子(窪田)
鑑別診断チャート	窪田清
糖原病 (筋型、肝型)	福田冬季子
ガラクトース血症	伊藤哲哉

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

ガラクトース代謝異常症および特殊ミルクの適応に関する研究

分担研究者： 伊藤 哲哉（藤田保健衛生大学医学部 教授）

研究要旨

ガラクトース代謝異常症ガイドラインについては、欧米でのガイドライン変更を踏まえ、より適切な診療ガイドラインとすべく改訂を行った。また、特殊ミルク供給事業においては乳業会社の負担が大きく、安定供給に問題が生じていたため、他の関連学会と連携して特殊ミルク使用に関するガイドラインを作成することで安定した供給体制を構築することとなった。

研究協力者 中島 葉子

藤田保健衛生大学医学部小児科 講師

他委員の査読中である。

特殊ミルク供給体制については関連学会とも協議を行い、特殊ミルク使用に関するガイドラインの作成し適正使用を行うことで公費負担の拡大を図ることとなった。

A．研究目的

ガラクトース代謝異常症にはI型、II型、III型が知られており新生児マススクリーニングの対象疾患となっているが、いずれもまれな疾患でその診断、治療が施設ごとで異なるのが現状であった。このため日本先天代謝異常学会が2015年に診療ガイドラインを発表したが、さらにエビデンスに基づいた改訂版の策定を行う。

また、先天代謝異常症の治療に必要な不可欠な特殊ミルクの供給について、乳業会社が全額負担しているミルクも多く、20歳以上への供給が想定されていないなど安定供給に対する問題があり、これを是正する。

B．研究方法

ガラクトース代謝異常症の診断、治療に関する論文検索等により新たなエビデンスを確認し、診療ガイドラインの改訂を行った。また、特殊ミルク供給に関しては、特殊ミルクを使用する疾患の関連学会と共同してそれぞれのミルクの必要性、使用方法、適応年代などについて検討を行った。

C．研究結果

ガラクトース代謝異常症についてはヨーロッパを中心としたガイドライン改訂が行われ、2017年発表となった。このガイドラインを踏まえ食事療法の方法、フォローアップ指針をより実地的なものに変更し、

D．考察

ガラクトース代謝異常症の発生頻度は、早急な治療介入が必要なI型、食事療法が必要なII型とも数十万出生に1例と非常にまれで、本邦症例から治療エビデンスを得るのは困難と思われた。

また特殊ミルク供給事業は幅広い分野からの対応が必要で、関連学会が一丸となった対応が必要と思われた。

E．結論

ガラクトース代謝異常症の新たな診療ガイドラインを作成中である。

特殊ミルクの安定供給体制を構築している。

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

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

- ・ Wilson 病診療ガイドラインでの移行期医療に関する検討
- ・ Menkes 病・Occipital horn 症候群の診療ガイドライン作成

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：“Wilson 病診療ガイドライン 2015”は移行期医療体制については記載されていない。移行期診療体制について検討した。その結果以下の 3 つの案が提案された。

小児科の主治医が中心になって引き続き診療する。

病型に応じて、肝臓内科医または神経内科医またはウィルソン病に詳しい医師に診療を移行させる。

普段の診療・投薬は近医の内科医が行い、年に 1 回程度ウィルソン病に詳しい医師の診療を受ける。

今後、それぞれの案の課題を検討し、充実した診療体制を構築する。また、患者が保持する医療連携冊子の必要性を検討した。

Menkes 病・Occipital horn 症候群については、昨年度に作成した Menkes 病および occipital horn 症候群の診療ガイドライン案の見直しを行った。見直しの主な点は、移行期医療の在り方および患者家族の意見を反映したガイドラインにすることであった。成人医療に関しては、小児期の主治医が主に診療し、気管切開は耳鼻咽喉科、膀胱ろうは泌尿器科等必要時に他科の医師の協力を得る体制が基本となると思われるが、個々の患者により異なる。

研究協力者

原田大：(産業医科大学第 3 内科教授)

道堯浩二郎：(愛媛県立中央病院消化器内科副院長)

濱崎考史：大阪市立大学小児科 准教授

昨年度作成した Menkes 病および Occipital horn 症候群の診療ガイドライン案を修正して、移行期医療の在り方および患者家族の意見を反映したガイドラインにすることである。

A．研究目的

<Wilson 病>

・学会認定の「Wilson 病診療ガイドライン 2015」では移行期医療・成人医療体制が記載されていない。移行期医療のモデルプランを作成する。

・患者登録を推進する。

<Menkes 病・Occipital horn 症候群>

B．研究方法

<Wilson 病>

1．移行期医療・成人医療体制についての検討：
ウィルソン病研究会の幹事の小児科医・神経内科医・消化器専門医・肝臓専門医の医師に“移行期医療・成人医療の体制の在り方”を質問した。

<Menkes 病・Occipital horn 症候群>

1．移行期医療に関して：現在の Menkes 病の年齢層を調査した。20 歳以上の患者での医療体制

を詳細に把握して、移行医療の在り方を検討した。

2. 患者家族会の意見の反映：2018年2月11日（土）に帝京大学病院で患者家族会を開催した。参加者は患者家族5家族11名、小児科医3名、薬学研究者6名、薬学部学生2名。

（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、個人情報には取り扱わない。したがって倫理委員会承認は不要である。

C. 研究結果

< Wilson 病 >

1. 移行期医療・成人医療に関する専門家の意見

1) 下記の3つの診療体制のパターンが提案された。

小児科の主治医が中心になって引き続き診療する。

病型に応じて、肝臓内科医または神経内科医に診療を移行させる。

（例：肝臓専門医は県別に公開されている）

普段の診療・投薬は近医の内科医が行い、年に1回程度ウィルソン病に詳しい医師の診療を受ける。

2) ウィルソン病に特化した医療連携冊子を学会またはウィルソン病研究会が作成し、その冊子に基づいて連携を図る。

3) ウィルソン病患者にアンケート調査を行い、移行期医療で困ったことや希望を調査する。

< Menkes 病・Occipital horn 症候群 >

1. 移行期医療・成人医療：

過去10年間の報告例 + 自験例の年齢別人数（表1）

年齢 (y)	0-4	5-9	10-14	15-20	合計
生存	7	6	2	1	16
死	28	12	1	1	42

亡					
計	35	18	3	2	58

20歳のMenkes病患者が1名

Menkes病患者の殆どは、神経症状が発症してから患者で、重度の中樞神経障害があり、筋力低下、骨粗しょう症、血管異常、膀胱憩室の症状・所見がみられ、20歳までに死亡している。

20歳患者は、2017年6月に呼吸困難、肺炎でICUに入院したが、改善し一般病棟への転棟では、小児科主治医、内科医、家族と相談し、小児科で診療を続けることになった。退院後に在宅医療を受けるにあたって、往診してくれる小児科医がおらず、内科医が診療してくれることになり、問題なく過ごしている。

2. 患者家族会：患者家族会からの要望として Menkes病を知らない小児科医が多い。早期発見のためにも、小児科医がMenkes病のことをよく知ってほしい。一般の方にも知ってほしい。特効薬が欲しい、特に経口で効く薬を開発してほしい、移行期および成人に関しては、よく知っている小児科主治医に引き続き診てもらいたいなどの意見があった。薬学研究者からは、効果的な治療薬の開発を研究しているとの説明があった。

D. 考察

本症での移行期医療・成人医療体制の在り方で、3つの診療体制が提案された（研究結果）。個々の患者の診療体制については、それぞれの患者の状況に応じて、適切な診療体制を整えるのが望ましいと思われた。今後の課題として、肝臓専門医や神経内科専門医ならびにウィルソン病に詳しい医師を地域で探すための情報を整備する必要がある。例えば、日本肝臓学会が発表している肝臓専門医や日本神経学会が発表している神経内科専門医を紹介してもよいかなど日本肝臓学会、日本神経学会との連携が必要である。また、ウィルソン病友の会を通して、患者の移行期医療に関する調査を行うことも提案された。

ウィルソン病に特化した医療連携冊子の作成：平成30年5月のウィルソン病研究会幹事会で検討する。

・患者登録の推進に関しても5月のウィルソン病の友の会で検討する。

Menkes 病の移行期医療・成人医療に関しては、患者は非常に少なく、現在 20 歳以上の患者は 1 例のみと思われる。成人対象の内科医・神経内科医は本症患者の経験がない。今までの小児科主治医が基本的に引き続いて主治医として診療し、必要に応じて、気管切開は耳鼻咽喉科、膀胱ろうは泌尿器科医、呼吸トラブルは呼吸器科、骨折は整形外科医と相談して行い、在宅医療支援も受けるのがよいと思われるが、症例により異なる。

早期治療開始患者は 4 例で、2 例は 14 歳と 6 歳で死亡、残りの 2 例は現在 5 歳と 7 歳で、7 歳児は歩行可能、会話も可能で、現在小学校に通っている。両患者の今後の経過が予想できないので、今は移行期医療を考える時期ではないと思われる。

今後、患者家族会の意見も入れたガイドライン案を作成し、パブリックコメントを受け、学会認定のガイドラインにする予定である。

また、薬学研究者との共同研究で新規の治療薬の開発研究も進行中である。

Occipital horn 症候群に関しては、診断された経緯により整形外科医が主治医の場合と小児科医が主治医の場合がある。移行期医療に関しても症例により状況は異なると思われるので、それぞれの症例に応じて望ましい医療体制を考える。

E . 結論

移行期医療・成人医療の診療体制について 3 つの案が提案された。今後、日本肝臓学会、日本神経学会との連携が必要である。また、移行期医療・成人医療体制に関しては、患者家族の意見も反映して、有り方を検討する。ウイルソン病に特化した医療連会冊子を作成して、連携を強化することが望まれる。また、Menkes 病患者の移行期医療・成人医療に関しては、症例が少なく、症例ごとの状況によると思われるが、基本的には、必要に応じて他科医師の協力を得ながら、小児期からの主治医が継続して診療するのがよいと思われる。また、在宅医療支援も受けることが推奨される。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani Y, Araki M, Hara S, Kumagai H, Hagiwara SI, Murayama K, Murakami J, Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki Y, Yamashita Y: Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: A multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 33 (1): 264-269, 2018.
- 2) 児玉浩子: Wilson 病診療ガイドライン 2015. *小児科臨床*. 70 (6): 1001-1009, 2017
- 3) Harada M. Management for acute liver failure of Wilson disease: Indication for liver transplantation. *Hepatol Res* 47(4);281-282:2017.
- 4) 原田 大. 代謝性肝疾患. 編集: 小池和彦、山本 博徳、瀬戸 泰之「消化器疾患最新の治療 2017-2018 南江堂 p.363-365:2017
- 5) 原田 大. Wilson 病. 総編集: 矢崎 義雄「内科学 第 11 版」2017. 朝倉書店 p.1854-1855:2017
- 6) 原田 大. Wilson 病. 総編集: 佐々木裕「ここまでの肝臓病診療」中山書店 p. 328-329:2017
- 7) 原田 大. 銅代謝異常による肝疾患. 編集: 竹原 徹郎「Modern Physician」新興医学出版社 p.119-121:2018
- 8) 原田 大. ヘモクロマトーシス・Wilson 病. *内科* 119(6);1141-1143:2017
- 9) 原田 大、大江 晋司、草永 真志、本間雄一. ウイルソン病 (Wilson 病) *消化器・肝臓内科* 2(6):637-641;2017

2 . 学会発表

- 1) 原田 大: 代謝性肝疾患. 平成 29 年度日本肝臓学会前期教育講演会. リーガロイヤルホテル広島 (広島市) 2017/6/10
- 2) 大江 晋司、宮川 恒一郎、草永 真志、本間 雄一、原田 大: 過激な銅による肝細胞障害と亜鉛の役割 第 21 回ウイルソン病研究会学術集会 東邦大学医療センター大森

病院臨床講堂（東京都大田区）2017/5/20

- 3) 北畑翔吾, 道堯浩二郎, 金藤美帆, 山子泰加, 平岡淳, 壺内栄治, 二宮朋之: 肝細胞癌及び腎細胞癌を合併した Wilson 病の一例. 第21回ウイルソン病研究会学術集会(2017.5)
- 4) 藤澤千恵, 児玉浩子, 他: 日本人 Menkes 病 66 人の ATP7A 遺伝子解析と保因者・胎内診断. 第21回 Wilson 病研究会、東京、2017.5.6
- 5) 保科 隆男, 野崎 聡, 濱崎 考史, 山下 加奈子, 佐久間 悟, 瀬戸 俊之, 中谷 友香, 児玉 浩子, 渡辺 恭良, 新宅 治夫: メンケス病モデルマウスにおける銅キレート剤ジスルフィラムを用いた銅の経口投与についての検討(会議録). 脳と発達 ;49 Suppl. S453 (2017.05)
- 6) Takao HOSHINA, Satoshi NOZAKI, Satoshi KUDO, Takashi HAMAZAKI, Yuka NAKATANI, Emi HAYASHINAKA, Yasuhiro WADA, Hiroko KODAMA, Yasuyoshi WATANABE, Haruo SHINTAKU Takao HOSHINA*, Satoshi NOZAKI, Satoshi KUDO, Takashi HAMAZAKI, Yuka NAKATANI, Emi HAYASHINAKA, Yasuhiro WADA, Hiroko KODAMA, Yasuyoshi WATANABE, Haruo SHINTAKU: Potential new treatment of Menkes disease using a copper chelating agent: improvement of orally-administered copper biodistribution in MD model mice. Pediatric Academic Societies (PAS) 2017 Meeting in San Francisco, CA, May 6 - 9.

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

分担研究課題名

「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」

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

ア血症や成長障害を主とした多彩な臨床症状を来す。本疾患は常染色体劣性遺伝を呈し、責任遺伝子 *SLC7A7* の病因変異が認められる。

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。

代謝経路

y^+ LAT-1 は、主に腎、小腸などの上皮細胞基底膜側に存在する。12 の膜貫通領域をもった蛋白構造をとり、分子量は約 40 kDa である。調節ユニットである 4F2hc (the heavy chain of the cell-surface antigen 4F2) とジスルフィド結合を介してヘテロダイマーを形成することで、機能発現する。本蛋白の異常により二塩基性アミノ酸の体内プールの減少、アミノ酸バランスの破綻を招き、諸症状を来す。また *SLC7A7* mRNA は全身の諸臓器（白血球、肺、肝、脾等）でも発現が確認されており、本疾患の多彩な症状は各々の膜輸送障害に基づく上述の病態に加え、細胞内から細胞外への輸送障害に起因する細胞内アルギニンの増加・一酸化窒素（NO）産生の過剰なども関与していることが推定されている。

B．研究方法

1) 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

研究班内でのガイドライン作成WGを主体に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。

疫学

わが国での患者数は 30-40 人と推定されている。患者はフィンランド、イタリア、日本に集積するが、散発例（孤発例）は世界各国において報告がある。

C．研究結果

ガイドライン案として現在までに作成されたものの概要について報告する。

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、高アンモニ

診断の基準

1. 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。

1) 発症前型

同胞が診断されたことを契機に検索を行い、診断に至る例がある。

2) 急性発症型

小児期の発症形態としては、高アンモニア血症に伴う意識障害やけいれん、嘔吐、精神運動発達遅滞などが多い。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。

3) 慢性進行型

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る。

2. 主要症状および臨床所見

1) 低身長、体重増加不良、肝脾腫

離乳期以降、徐々に低身長（四肢・体幹均衡型）、低体重が認められるようになる。

体重増加不良、肝腫大なども受診の契機となることが多い。肝脾腫は新生児期から認める場合もある。

2) 高アンモニア血症とそれに伴う神経症状

蛋白過剰摂取後には約半数で高アンモニア血症によるめまい、嘔気/嘔吐、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なく経過する。一方、蛋白摂取と嘔吐の関連は気付かれにくいことも多く、診断が学童期や成人期まで遅れる場合もある。

3) 蛋白摂取後の嘔気嘔吐、腹痛、下痢

上述のように多くの症例において1歳前後から、牛乳、肉、魚、卵等の高蛋白食品を摂取すると嘔気・嘔吐、腹痛、めまい、下痢などを呈する為、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られる。

4) 骨粗鬆症、骨折

患者の2割に骨折の既往が認められる。骨粗鬆症は半数近くあり、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。疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展などを認める場合もある。

5) 免疫機能の異常、自己免疫疾患、血球貪食症候群

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DNA持続高値、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いる。

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。

6) その他

肺合併症として、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。循環器症状は少ないが、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。急性膵炎もときにみられる。

3. 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程度に上昇していることが多い。LDHは基本的には肝型を主として全ての分画で増加する。

- 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：新生児

>120 $\mu\text{mol/L}$ 、乳児期以降>60 $\mu\text{mol/L}$ 。血中アンモニア高値の既往はほとんどの例で見られる。最高血中アンモニア値は180~240 $\mu\text{mol/L}$ の範囲であることが多いが、症例によっては600 $\mu\text{mol/L}$ 程度まで上昇する例もある。また食後に採血することで蛋白摂取後の一過性高アンモニア血症が判明し、本症の診断に至ることがある。

- 末梢白血球減少・血小板減少・貧血

上記の検査所見のほか、AST/ALTの軽度上昇（AST>ALT）、TG/TC上昇、貧血、甲状腺結合蛋白（TBG）増加、IgGサブクラスの異常、白血球貪食能や殺菌能の低下、NK細胞活性低下、補体低下、CD4/CD8比の低下等がみられることがある。

2) 血中・尿中アミノ酸分析

- 血中リジン 低下-正常
- 血中アルギニン 低下-正常
- 血中オルニチン 低下-正常
- 尿中リジン ほぼ全例で増加
- 尿中アルギニン 正常-増加
- 尿中オルニチン 正常-増加

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 1/3 程度から正常域まで分布する。また二次的变化として、血中グルタミン、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。

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。まれに(血中リジン量が極端に低い場合等)、これらのアミノ酸の腎クリアランスの計算が必要となる場合がある。

(参考所見)尿中有機酸分析における尿中オロト酸測定: 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。

3) 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)に病変変異を認める。*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 50 種以上の報告がある。本邦では約 9 種が同定されている。

4) 鑑別診断

- 尿素サイクル異常症の各疾患
- ライソゾーム病
- 周期性嘔吐症、食物アレルギー、慢性腹痛、吸収不良症候群などの消化器疾患
- てんかん、精神運動発達遅滞免疫不全症、血球貪食症候群、間質性肺炎
-

4. 診断基準

(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・気分不快。

または高蛋白食品を嫌う。

重症ウイルス感染、自己免疫疾患

若年からの骨粗鬆症、頻回骨折

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・フェリチン値の上昇

尿中リジン(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* の2アレルにおける病変変異の確定

(ア) (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があり、さらに(C)を満たすもの。

(イ) または、(A)臨床所見で1つ以上、かつ(B)検査所見で3つ以上合致する項目があるもの。

< 診断に関して留意する点 >

尿中および血中アミノ酸分析は診断における重要な所見であるが、低栄養状態では血中アミノ酸値が全体に低値となり、尿中排泄も低下していることがある。また新生児や未熟児では尿のアミノ酸排泄が多いため、新生児尿中アミノ酸の評価においては注意が必要である。逆にアミノ酸製剤投与下、Fanconi 症候群などでは尿アミノ酸排泄過多を呈するので評価の際は注意する。

本疾患の5%程度では遺伝子変異が同定されないことがある。

急性発作で発症した場合の診療

1. 確定診断および急性期の検査

高アンモニア血症をきたす尿素サイクル異常症の各疾患の鑑別のため、治療薬投与前に血中・尿中アミノ酸分析を提出する。加えてLDHやフェリチンが上昇していれば本疾患の可能性が高まる。確定診断には遺伝子解析を検討する。

2. 急性期の治療方針

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、速やかに窒素負荷となる蛋白を一旦除去するとともに、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。尿素サイクル異常症の高アンモニア血症に準じて行う。

1) グルコース輸液

10%グルコースの輸液または中心静脈カテーテルによる高濃度輸液(60-100kcal/kg/d)を開始する。高血糖の際には適宜インスリンの併用も考慮する(推奨度 B)。

2) 薬物投与

L-アルギニン(アルギU[®]100-250mg/kg/日、静脈内投与)、フェニル酪酸ナトリウム(ブフェニール[®])、安息香酸ナトリウム(100-250mg/kg/日、静脈内投与または経口投与)等を投与する(推奨度 B)。

3) 血液浄化

ほとんどの場合は上記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(CHD)の導入を図る(推奨度 B)。

4) その他

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(推奨度 C)。

ここでは急性発作を高アンモニア血症として記載しているが、重症の急性経過のひとつに血球貪食症候群も挙げられる。血球貪食症候群の治療を最優先して行った上で背景となるリジン尿性蛋白不耐症の診断および治療介入に入る。

慢性期の管理

1. 食事療法

十分なカロリー摂取と蛋白制限が主体となる。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0.8-1.5g/kg/日、成人では0.5-0.8g/kg/日が推奨されるが、軽症例では適宜摂取量を調整する。一方でカロリー及びCa、Fe、ZnやビタミンD等は不足しやすく、特殊ミルクである蛋白除去粉乳(雪印 S-23)の併用も適宜考慮する。(推奨度 B)

2. 薬物療法

1) L-シトルリン

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るため、本疾患に有効である(推奨度 B)。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。

2) L-アルギニン^{*}(アルギU[®]120-380 mg/kg/d)

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るため、注意して使用する。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産生過剰の観点からは、議論の余地があると思われる(推奨度 C)。

3) L-カルニチン

2次性の低カルニチン血症を来している場合には内服(20-50mg/kg/日)を併用する(推奨度 C)。

4) フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム

さらに血中アンモニア値が不安定な例ではこれらの定期内服を検討する(推奨度 C)。

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投与、成長ホルモン分泌不全性低身長への成長ホルモン投与、重炭酸ナトリウム、抗けいれん薬、レボチロキシン投与などが試みられている。これらはいずれも対症療法である。

<L-シトルリンの入手について>

本剤は医薬品として認可されていないが、治療の有用性については多くの報告がある。そのため日本先天性代謝異常学会の対応として、現在は一般社団法人日本小児先進治療協議会を通し有償で供給するシステムをとっている。もしくは食品(サプリメント)として、適宜個人で入手することも可能である。

3. 移植医療

海外症例では末期腎不全に対する腎移植の報告がある。また重度の肺胞蛋白症に対し心肺移植を行った症例が報告されている。

フォローアップ指針

1. 一般的評価と栄養学的評価
 - 1) 身長・体重測定
 - 2) 血液検査：血中アミノ酸分析、アンモニア、フェリチン、LDH。ほか一般的な血液生化学検査項目。適宜微量元素や血中カルニチン濃度も測定する。
 - 3) 栄養評価：体重増加不良などがある場合は適宜栄養士との相談により摂取蛋白量やカロリーの評価・調整を行っていく。
 - 4) 骨密度測定：数年に一度。可能であれば行う。
2. 神経学的評価
 - 1) 発達評価：新版K式やWISCによる評価。1回/年程度
 - 2) 脳MRI画像評価：1回/1-3年程度。特に高アンモニア血症を反復する、もしくは著しい高アンモニア血症の既往がある例では必要。
 - 3) 脳波検査（てんかん合併時）：1回/年程度
3. 特殊ミルクの使用
本疾患は一般的には成人期の特殊ミルク使用は不要であるが、患者の全身状態によっては使用が必要となる場合もある。
4. その他（遺伝カウンセリングを含む）
成人期においては肺・腎に関し定期的な評価（胸部CT、腎機能、 α 2ミクログロブリン等）を実施することが望ましい。ウイルス感染では重症化する可能性があり十分な注意が必要である。水痘罹患時は免疫不全症に準じた管理も考慮する。
また、本疾患は常染色体劣性の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングをおこなう。

成人期の課題

1. 食事療法を含めた治療の継続
食事療法および薬物療法は生涯継続することが望ましい。
2. 飲酒

一般的に代謝に影響を与えるので推奨はできない。

3. 運動

基本的に運動制限は不要であるが、実際には易疲労や筋力低下のために激しい運動を好むことは少ない。就労においても重度の肉体労働は避けることが望ましい。

4. 妊娠・出産

リジン尿性蛋白不耐症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、血清カルシウム、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。

5. 医療費の問題

本疾患は指定難病となっており、保険診療内の諸検査および薬物治療については難病制度に即した医療費助成制度が適応される。

6. その他

肺合併症や腎病変は、アミノ酸補充にも関わらず進行を抑えられないため、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。

1) 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。多くの患者で、軽度の蛋白尿、微小血尿が認められる。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、腎機能について注意が必要である。

2) 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性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によっても間質性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。気管支肺泡洗浄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。

参考文献

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.

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

なし

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

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、先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けて、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）
宮入 真紀子（国立成育医療研究センター 臨床検査部）

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、先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けて、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、成人期医療への移行を支援するモデル案を作成するための基礎データをまとめた。また、JaSMIn 通信特別記事リーフレットを製作、患者会フォーラムを実施し、患者・患者会との協力関係を深めた。

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ライソゾーム病8疾患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、2018年1月末までに60以上の疾患に対し1337名の登録があった。図1に疾患郡別分布を、表1に疾患（群）別患者登録数を示す。

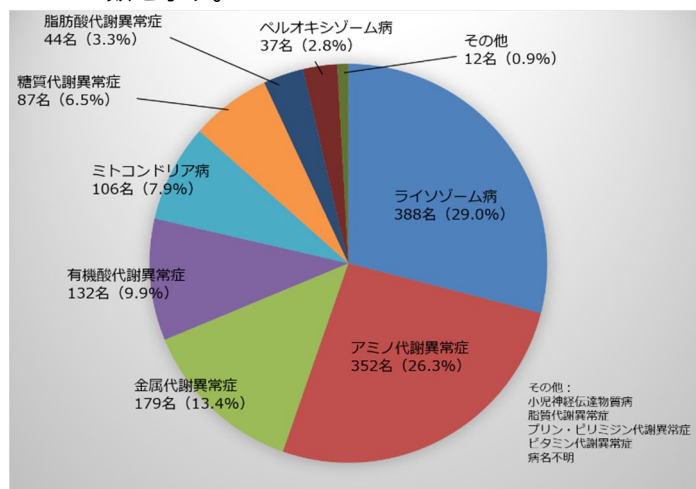


図 1．疾患群別分布

表1. 疾患(群)別患者登録数(2018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
	オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症	43
	シトルリン血症	15
	シトルリン欠損症	78
	カルバモイルリン酸合成酵素I(CPSI)欠損症	7
	カルバモイルリン酸合成酵素(CPS)欠損症(病型不明)	1
	フェニルケトン尿症	158
	BH4欠損症	2
	ホモシスチン尿症	11
	メープルシロップ尿症	19
	脳回転状脈絡膜網膜萎縮症(高オルニチン血症)	2
	高チロシン血症I型	1
	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
	高メチオニン血症	2
	その他のアミノ酸代謝異常症(詳細不明)	1
ペルオキシゾーム病	副腎白質ジストロフィー(ALD)	37
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症I型	9
	グルタル酸血症II型	5
	メチルマロン酸血症	41
	プロピオン酸血症	49
	イソ吉草酸血症	5
	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	2
脂肪酸代謝異常症	3-メチルクロトニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症	13
	複合カルボキシラーゼ欠損症(MCD)	6
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症	12
	中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症	12
	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)I欠損症	1
	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)II欠損症	7
	ミトコンドリア三頭酵素(TFP)欠損症	3
ライソゾーム病	全身性カルニチン欠乏症	8
	その他の脂肪酸代謝異常症(詳細不明)	1
	ムコ多糖症	136
	ムコリポドーシス	12
	ボンベ病	33
	ファブリー病	66
	ニーマンピック病C型	15
	ゴーシェ病	56
	GMI-ガングリオシドーシス	3
	GM2-ガングリオシドーシス	14
	異染性白質ジストロフィー	22
	ガラクトシアリドーシス	8
	フコシドーシス	1
	神経セロイドリポフスチン症	3
	ダノン病	2
	クラッペ病	11
	シスチノーシス(シスチン症)	6
糖質代謝異常症	グルコーストランスポーター1(GLUT-1)欠損症	37
	糖尿病(ボンベ病以外)	41
	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(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)	4
	ガラクトース血症(病型不明)	3
脂質代謝異常症	無ベータリポ蛋白血症	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	メンケス病	6
ミトコンドリア病	ウィルソン病	173
小児神経伝達物質病	リー脳症、MELAS、PDHC異常症の他	106
ビタミン代謝異常症	小児神経伝達物質病	4
その他	コバラミン代謝異常症	1
	病名不明	5
	合計	1337

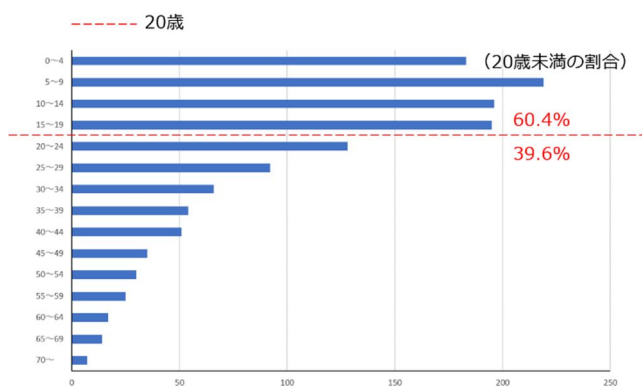


図2. 全患者の年齢分布

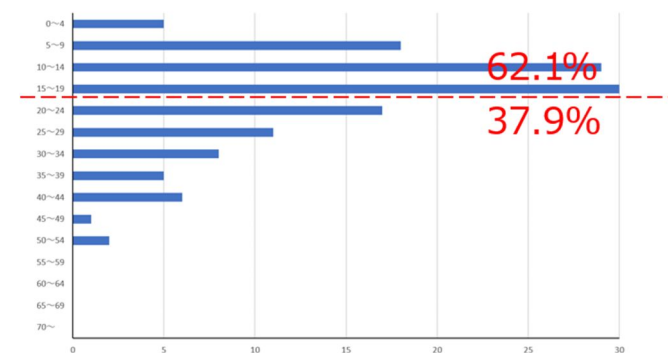


図3. ムコ多糖症

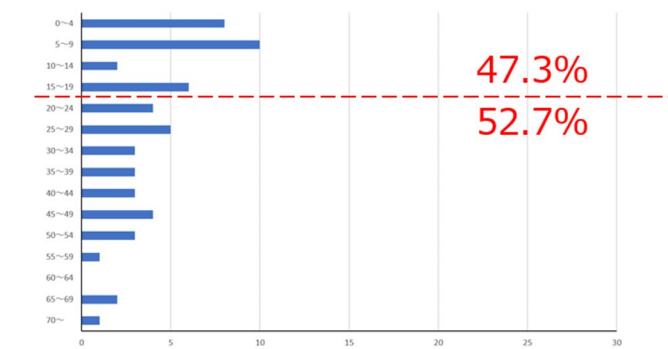


図4. ゴーシェ病

(2) 登録患者の年齢情報解析

総登録数1337名のうち、男性患者は742名(55.5%)、女性患者は594名(44.4%)、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、中央値は16歳である。20歳未満の患者が60.4%、20歳以上の患者が39.6%で、20歳以上の成人患者が全体の約4割を示す。全体の患者の年齢分布及びライソゾーム病8疾患の年齢分布を以下図2~10に示す

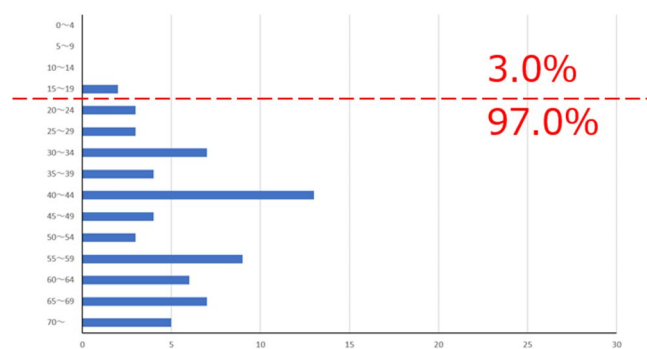


図5. ファブリー病

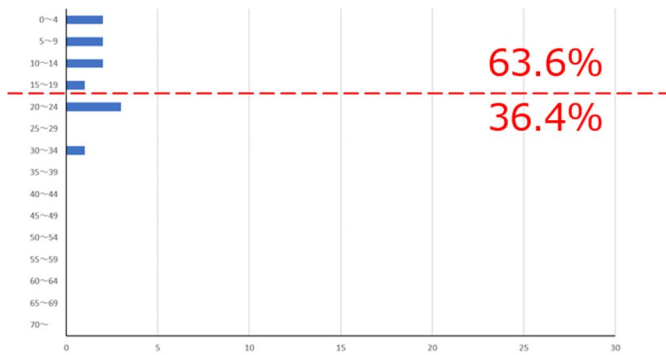


図 6 . ムコリピードシス

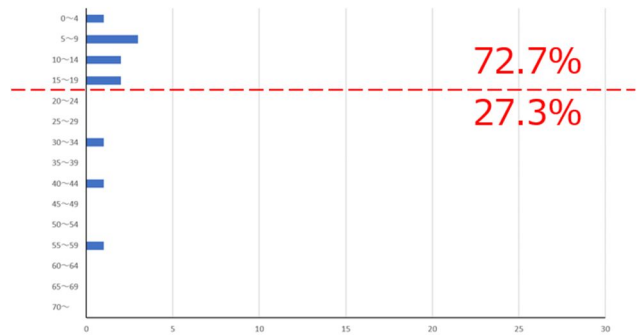


図 10 . クラッペ病

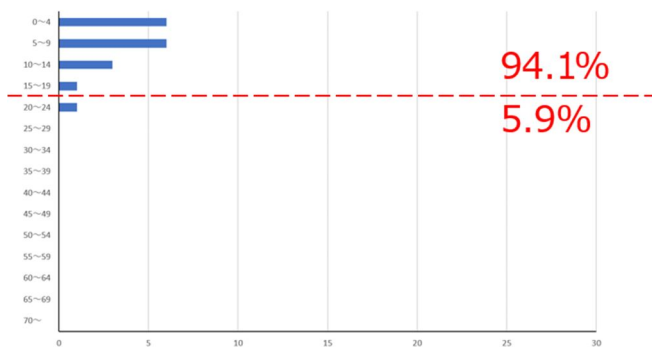


図 7 . GM1,GM2 ガングリオシドーシス

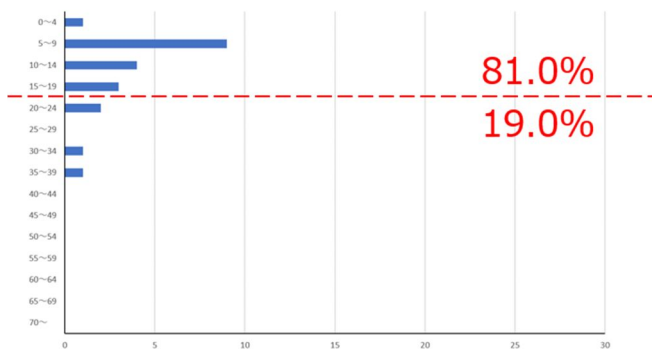


図 8 . 異染性白質ジストロフィー

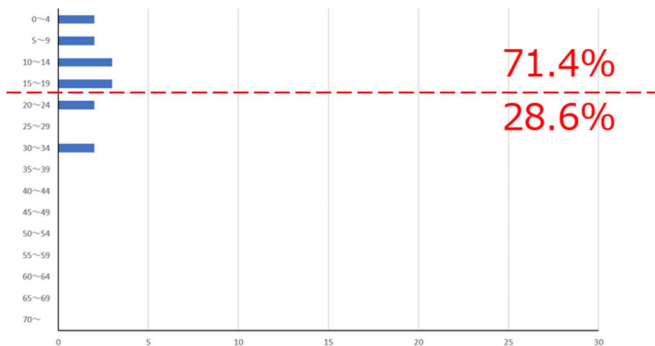


図 9 . ニーマンピック病 C 型

(3) JaSMIn 通信特別記事リーフレットの制作
 JaSMIn では、登録患者へのフィードバックの一環として、月 1 回、メールマガジンと専用 HP にて JaSMIn 通信特別記事を発行した。これは、先天代謝異常症の専門医が特定の疾患(群)の最新の臨床や研究情報を記事として作成し、登録患者への情報提供の役割を担っている。本研究では、この特別記事と登録状況の解析結果をリーフレットとして制作し、登録患者約 1300 人に無料で配布した。



(4) 患者会フォーラムの開催

2018年2月25日、第5回患者会フォーラムが開催された。患者会フォーラムは、患者・家族、患者会との交流を深めるために、2012年から毎年開催されているものである。今回、JaSMInでは患者登録の必要性和JaSMInの誕生秘話、現在の登録状況と未来へ向けた取り組みについて報告し、患者・家族との協力関係をより強いものとするための努力について考察した。

第5回
**先天性代謝異常症
患者会フォーラム**
お互いの状況を知り合い、より良い未来に向けて手をつなぎましょう
2018.2.25 (日) 10:00~16:00
in TKP品川カンファレンスセンター

インターネット参加可能
参加費無料!
当日参加歓迎

10:00~10:10
●先天性代謝異常症における遺伝カウンセリング
千葉医科大学 遺伝カウンセリングセンター 秋山原 文

11:00~12:00
●平成29年度日本先天性代謝異常症学会 月会 月会
— 新しい治療法はどうでしょう — 東京医科大学 高柳 正樹

12:00~13:10
●昼食 いこのグループに分かれて懇話会を行います
13:10~13:30
●先天性代謝異常症診療の現状について 東京医科大学 中村 公俊

13:30~14:10
●社会的課題をうまく扱うには 千葉医科大学 国際ソーシャルワーカー 岡野 司

14:10~15:20
●第8回国際遺伝子診断フォーラム開催
— 先天性代謝異常症への遺伝子診断はどこまで進んだか — 慶応義塾大学 栗山 成之

15:20~16:00
●JaSMInの取り組みについて 慶応義塾大学 藤本 誠

参加無料
(片道代/1000円)
当日参加歓迎
(写真であれば事前に申し込んでも可)

品川駅
TKP品川カンファレンスセンター
(品川駅より徒歩1分)

事前申し込み方法
【※会場での直接申込者とインターネット参加希望の方は事前申し込み必須です(2月20日〆期)】
以下をメールにてご連絡お願いいたします。
①氏名(お名前) ②年齢 ③性別
④連絡先(住所) ⑤インターネット参加希望
⑥連絡可能なメールアドレスが読取可能
⑦病歴(有無) (有の場合はお子様の情報)
⑧その他お問い合わせメッセージなど
メールのタイトルを「先天性代謝異常症フォーラム参加申し込み」として、送信をお願いします(1)まで送信をお願いします。
m.takayanagi@thu.ac.jp

D. 考察

先天性代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)は、現在その登録患者数が1300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。

本年度は、成人期医療への移行を支援するモデル案を作成するための基礎データをまとめることを目標に、まず、ライソゾーム病8疾患の年齢分布について解析を行った。その結果、Fabry病、Gaucher病、Pompe病においては、20歳以上の成人患者が全体の半分以上を示した。特に、

この3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、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る。

先天対象異常症は、これまでに「小児特有の疾患」というイメージが強かったが、「小児から成人まで幅広く分布する疾患」ということが明らかになった。そのため、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性代謝異常症は、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性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、先天性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。今後は、他の疾患(群)、登録情報について継続的に解析を行い、成人期医療への移行を支援するモデル案についてより多方面に検討する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 櫻井謙, 大橋十也, 徐朱ヒョン, 奥山虎之, 井田博幸. 患者登録制度から判明した Fabry 病の診断と治療の現状と課題. 小児科臨床 2017. 70(2): 225 -231.
- 2) Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. Pediatrics. 2017 Jul;140(Suppl 1):S24-S45.
- 3) Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. Mol Genet Metab Rep. 2017 Oct 31;14:3-9.
- 4) Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up. Mol Genet Metab Rep. 2017 Sep 14;13:69-75.
- 5) Matsubara Y, Miyazaki O, Kosuga M, Okuyama T, Nosaka S. Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis. Pediatr Radiol. 2017 Nov;47(12):1659-1669.
- 6) Mashima R, Okuyama T. Enzyme activities of α -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. Mol Genet Metab Rep. 2017 Jul 7;12:110-114.
- 7) Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T.

Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the AGA gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan. Brain Dev. 2017 May;39(5):422-425.

2. 学会発表

- 1) 徐朱玟, 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59回日本先天代謝異常学会総会, 2017

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

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：マススクリーニングおよび遺伝学的検査に関する調査研究

分担研究者： 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）

研究要旨

乳幼児の急死・重度障害の原因となる CPT2 欠損症について、国内症例の新生児濾紙血指標と酵素機能・遺伝子型の解析データをエビデンスとして提示した。これを受けて平成 30 年度から全自治体で本疾患の新生児マススクリーニングが実現する見通しとなった。発症を防ぐ医療管理充実と、発見患者の追跡に取り組む必要がある。

研究協力者

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医長

沼倉 周彦

山形大学医学部小児科・講師

畑 郁江

福井大学医学部小児科・准教授

山田 健治

島根大学医学部小児科・助教

坊 亮輔

神戸大学大学院医学研究科小児科学・助教

（倫理面への配慮）

酵素・遺伝子診断については、国立成育医療研究センター・広島大学・国立病院機構呉医療センターで倫理承認を取得して実施している。

C．研究結果

脂肪酸代謝異常症の内、重篤な急性発症の危険が特に高いCPT2欠損症が、これまでの診断症例のデータをまとめた論文（下掲「論文発表」1）をエビデンスとして、平成30年度から全自治体でスクリーニングされる予定となった。これを受けて、本研究班での診療ガイドライン改訂に合わせ、担当医と保護者向けに、より実的な手引き資料の作成を進めている。

D．考察

脂肪酸代謝異常症のNBSでは欧米から多くの知見が報告されているが、CPT2欠損症については、欧米患者の大半がNBSで発見困難かつ比較的予後良好な「骨格筋型」であるため、NBSに関する体系的な検討はなされていない。

一方わが国では、乳幼児期に重篤な急性症状を発症する病型の患者が少なくないと見られることから、NBSの全国的実施と診療体制整備の取組みからは、国内外に大きく寄与する成果が見込まれる。平成30年度からはNBS発見患者の登録・追跡を開始し、まずは3歳までの死亡・障害発生予防効果を検証する方針である。

A．研究目的

新生児マススクリーニング(以下 NBS)は多数の稀少な先天代謝異常症を対象としており、これを真に有用な事業とするには、個々の発見患者の経過を追跡する仕組みが不可欠である。しかしながら、自治体の枠を超えた情報集約は全くなされていないため、疾患を限定して患者登録・追跡システムを構築する。

B．研究方法

乳幼児期の急性発症による死亡・障害発生の原因となる脂肪酸代謝異常症 (MCAD/VLCAD/CPT2 欠損症)について、但馬・原が取り組んできた酵素活性 + 遺伝子解析による確定検査の提供を入り口として、NBS発見患者の一元的な把握を試みる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. Mol Genet Metab 122 (3) 67-75, 2017.
- 2) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y: A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Mol Genet Metab Rep 11: 69-71, 2017.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング: カルニチン補充を行った2例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 51-58, 2017.
- 4) 香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 63-67, 2017.
- 5) 重松陽介, 但馬剛: CPT2 欠損症の一次対象疾患化に向けて. 日本マススクリーニング学会誌 27 (3): 245-250, 2017.

2. 学会発表

- 1) 但馬剛: ガイドラインからみた有機酸代謝異常症. 第120回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム「ガイドライ

ンから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患」, 東京都, 2017年4月14日

- 2) Tajima G: Newborn screening in Japan with a special focus on fatty acid oxidation disorders. 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Pre-Congress Workshop of Newborn Screening, Bangkok, Nov 8, 2017.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 高柳正樹, 山口清次: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) 欠損症の新生児マススクリーニング: 2018年度からの全国実施を前に. 第24回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 京都市, 2018年2月24日

(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) 該当案件なし。

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

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）

ゲノム解析技術の急速な進展とコストの低減に伴って、遺伝医療の現場で診断のための網羅的遺伝子検査が技術的に可能になってきた。これを背景に平成30年度診療報酬の改定がおこなわれ、遺伝学的検査の保険点数が発表された。しかし、現場の判断で検査提出を行うには複雑で、適切な検査オーダー体制とするには課題が多い。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用方針を検討した。

A．研究目的

ゲノム解析技術の急速な進展とコストの低減に伴って、遺伝医療の現場で診断のための網羅的遺伝子検査が技術的に可能になってきた。これを背景に平成30年度診療報酬の改定がおこなわれ、遺伝学的検査の保険点数が発表された。しかし、現場の判断で検査提出を行うには複雑で、適切な検査オーダー体制とするには課題が多い。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用方針を検討した。様々な状況で医療資源の無駄な消費を抑制しつつ、遺伝医療現場のニーズに的確にこたえる遺伝医療体制を構築することが目的であり、構築後は全国レベルでのモデルとなることを目指す。

B．研究方法

本研究では、遺伝医療の現場として、分担者が関与している千葉県こども病院遺伝科、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部での状況を分析した。これにより現場でのニーズを分類し、それぞれのニーズに応えることができる遺伝学的検査を想定した。

遺伝学的検査を担当する機関としては、公益財団法人かずさDNA研究所を想定し、同研究所の小原収副所長と実現可能性のあるシステム構築へ向けた議論を進めた。

その間、診療報酬点数表の改訂が検討され、平成30年度4月1日に実施された。この改訂された点数表の資料ではD006-4遺伝学

的検査の項目が大きく改訂された。そこで、この区分と遺伝医療現場での遺伝子疾患診断に向けたニーズとの整合性を検討し、現時点で妥当と考えられる検査体制をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究の遺伝医療の現場とした千葉県こども病院遺伝科、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部は千葉県の遺伝医療の最前線を担っている機関であり、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーをはじめ多くの関連職種とのチーム医療を実施してきた。その為、遺伝学的検査を実施する前の十分な遺伝カウンセリングを徹底し、検査実施の有無を含め被験者の自立性を最優先にする倫理的対応をしている。また、探索的検査に関しては各機関の倫理審査委員会に申請し、承認を受けた後に実施している。

C．研究結果

上記遺伝医療現場の遺伝学的検査ニーズとして、現状での対応状況の有無を考慮しなければ、大きく以下の4つに状況を想定することができる。臨床診断に基づいた保険診療として認められた疾患の確定診断につながるオーダー、未診断の症例で、診断候補を挙げることができる疾患のオーダー、診断候補が絞り切れないが、既知疾患を対象とした探索的な網羅的解析のオーダー、遺伝子疾患が想定されるが、既知疾患の網羅的解析で結果が得られなかった場合の全エクソンを対象とした網羅的解

析のオーダー，である．

今回の診療報酬の改定では，D006-4遺伝学的検査は現場のニーズに応えるべく大きな改訂が実施された．まず，遺伝学的検査は，1.処理が容易なもの 3,880点，2.処理が複雑なもの 5,000点，3.処理が極めて複雑なもの 8,000点の3区分に分けられた．対応する遺伝性疾患は，ア～エの疾患分類ごとに，どの疾患が3区分のどれにあたるかを具体的な疾患名を記載の上，適応できるようになった．

遺伝学的検査解析機関としてかずさDNA研究所が保険診療の検査解析機関として稼働するためには，衛生検査所として登録される必要がある．そこで，千葉県に対して申請していたが，平成29年8月に認められた．これはその当時の診療報酬点数では，民間の検査会社が収益を上げることが難しく，遺伝学的検査も一部を除いてオーダーする事さえできなかった状況を克服するものであった．しかし，公益財団法人とはいえ，かずさDNA研究所での解析で赤字になることは避けなければならないので，その為の技術開発は小原副所長の下，綿密に進められた．その結果，今回，保険診療として認められた遺伝性疾患に関しては，対応できるようになった．今回の診療報酬の改定で想定していたよりも高い点数がついたことで，やりくりがさらに容易となり，解析範囲も広げることができる余地ができた．実際の解析は，臨床の担当医が想定される疾患群ごとに解析遺伝子群をまとめ，その遺伝子群の解析のためハイブリッドキャプチャー法で網羅的に解析するという手法をとった．ただし，この遺伝子群をすべて詳細に解析していくのはコスト面から無理であるため，臨床からオーダーする際，解析遺伝子を数個以内に指定し，その結果のみを返却する方式とした．また，疾患の診断に関しては解析機関が判断することはなく，オーダーした遺伝医療機関の担当医師が責任を持つこととした．

まず，臨床現場ニーズの に相当する疾患でオーダーしてみたところ，検査試料の処理，運搬，オーダーおよび解析，その結果の返却など，各ステップに関して想定通

り運用でき，迅速に解析結果も得られた．その結果，診断を確定することができ，医学的管理を含めた遺伝医療を順調に進めることができるようになった．また，想定した疾患で原因となる病的variantが検出できなかった場合，解析されたデータの二次利用申請をかずさDNA研究所にオーダーし，最初に依頼した遺伝子以外に考えうる遺伝子を追加して解析依頼するという手法をとっている．これが可能であるのは，最初の解析により，次世代シーケンサー(NGS)によるraw dataは既に取得してあるので，追加の解析オーダーがあった場合は，NGSを新たに稼働させることなく，データ解析で結果が出せる事が背景にある．もちろん追加のデータ情報処理作業にかかるコストがかかるが，これをどのように見積もるかも課題となることがわかった．今回の検討中も，この流れによって確定診断に至ったものもある．

次にニーズの に関する疾患に関して，運用したが， でのオーダーで解析遺伝子を数個に絞らず，解析依頼遺伝子を増やすのみで対応できることが分かった．

ところで上記ニーズでは分類が難しいが，遺伝医療の現場で診断をする場合，これまでも使われてきたものとして染色体検査がある．ダウン症をはじめとする染色体異常の臨床診断に基づくG分線法による染色体検査，22q11.2欠失症候群，Williams症候群などの微細ゲノムコピー数異常が想定される場合のFISH法などはすでに臨床検査会社に対応している．しかし，臨床診断ができない場合のゲノムワイドのコピー数異常検出にはゲノムアレイ解析をする必要があり，臨床的には重要なステップである．しかしまだ，保険診療としては認められていないのでこの部分は今後の課題である．

ニーズ に関しては，原因遺伝子の判明している既知疾患の網羅的解析キットを利用する必要がある．またこの解析で原因となる疾患が検出できなかった場合は，患者および両親のトリオを対象とした全エクソーム解析が選択肢となる．しかしこの両者のニーズに対して，現在の保険診療では対応できない．当事者に支払いを求めるとい

う選択肢も考えられるが、現場の感覚としては相当にハードルが高い。これらのニーズへの対応は今後の課題となる。

D. 考察

わが国では、これまで診療報酬点数が低すぎたため、民間の検査会社がその点数で受託する遺伝学的検査の対象疾患は一部に限られていた。我々は公益財団法人がずさDNA研究所の小原収副所長と遺伝学的検査のあり方を検討してきた。技術開発の結果、改定前の点数でも、ある程度受託検体数が見込めれば何とか継続的に運用できる目処を立てることができていた。今回の改定で点数が増えたこと、読み替え可能な診断名も掲載されたことなどから、今後のわが国の遺伝医療の現場での診断に大きな後押しとなった事は間違いない。

しかし、解決すべき課題も当然のことながら多い。以下に記載する。

疾患の分類と検査の選択肢が必ずしも実態を反映しているとは言えない。例えば3.処理が極めて複雑なものに分類される疾患の中には数個の遺伝子解析で診断に至るものも含まれるので、このような疾患のみを受託する検査会社が出てきて、困難でコストがかかるものが置き去りにされる可能性がある。

「先天異常症候群」、「遺伝性自己免疫疾患及びエプスタイン症候群」のような分類は、現場で診断を求める場合、この診断名に読み替えることでオーダーできる疾患が多いので有益と思われる。一方、しっかりした見識で使わなければ無駄な医療費が消費される結果となり得る。

これらをどのように解決していくかはわが国遺伝医療にとって極めて重要である。これからも技術面で急速に進歩していくことは間違いないので、その進歩を取り入れ、比較的短いサイクルで診療報酬点数の見直しをしていくことが重要と思われる。また、遺伝学的検査をオーダーできる施設要件をしっかり策定することは極めて重要である。遺伝学的検査は、臨床遺伝に関する

専門的な知識がなければその結果を正確に把握することができない。オーダーを出す側が、得られた結果を正確に理解できない状態では、不適切な結果返却により、むしろ当事者の害になることが十分に考えられる。臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーの存在はもちろん不可欠であるが、チーム医療が不可欠な遺伝医療において医療機関の十分な認識とサポート、これを可能にする診療報酬などに継続的な見直し作業が必要である。

また、少なくとも県レベルでの医療機関での遺伝リテラシー向上に努めることが重要で、千葉県では千葉大学附属病院、千葉県がんセンター、千葉県こども病院、国立千葉東病院、それにちば県民保健予防財団などが参加する千葉県遺伝医療研究会をその場としている。

E. 結論

地域遺伝医療体制を構築する上で、臨床現場でニーズに従った遺伝学的検査体制が極めて重要な位置づけとなる。さいわい、平成30年度4月1日から実施された診療報酬点数の改定により、遺伝学的検査に関する点数が増え、内容も拡充されてきたことは極めて重要な流れである。これらの検査を受託する検査会社が増える可能性もあり、これまでのように点数だけは決まっているが、実際の検査が実施できないという状況は改善される見通しとなった。しかし一方、オーダーする医療機関の要件を明確に決め、その質を担保する事は、医療資源を適切に使うこと、当事者に害となることを防ぐなどの意味で極めて重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究課題名

「先天代謝異常患者の長期神経予後・成人期医療体制の整備に関する調査研究」
先天代謝異常の成人期医療体制の整備について

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

成人の先天代謝異常の患者の診療について、小児科医だけではなく、成人診療科の医師と協力することは、成人期特有の疾患の管理、小児科の先天代謝異常専門医への医療アクセスが、成人期には必ずしも容易ではなくなるかもしれないために、必須である。成人期の先天代謝異常の診療について、概説された書籍や情報をまとめることが必要である。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

A．研究目的

先天代謝異常の成人患者の診療は、現時点では、小児科医である先天代謝異常を診療している医師が担当している。しかし、成人特有の疾患については、小児科医は診療経験が乏しく対処が困難であること、特に神経症状が重度で自立できない患者の場合、保護者の高齢化に伴い、小児期に診療していた医療機関に通院し続けることは困難で、地域医療・成人医療の担い手に引き継いでいく必要が生じることが、臨床経験からは考えられた。

B．研究方法

エキスパートオピニオンとして、小児科で先天代謝異常、小児神経疾患を診療している小児神経専門医で集まり、移行期医療での問題点を抽出した。

（倫理面への配慮）

日常臨床経験からのエキスパートオピニオンの集積であり、新規情報取得による倫理面の問題は生じないと考えられた。

C．研究結果

成人期医療の担い手が先天代謝異常診療

を引き受けるときに障害になることとして、次のことが考えられた。

1) 専門分科した成人診療科では、多臓器に影響の及ぶ先天代謝異常は診療しにくく、多診療科の調整役が必要である。

2) 生化学・分子細胞生物学的な理解が必要で、通常の医療行為でも、何らかの異常を引き起こすのではないかという危惧がある。

3) 食事療法が特殊で、栄養指導が可能な人材が不足し、どこに紹介したら良いのかという情報も不足している。

D．考察

以上から、成人診療科の医師が先天代謝異常の診療を始めるために、先天代謝異常の基本について学べる書籍が有用であると考えられた。

書籍の内容として、次のものが適当と考えられた。

総論

概説（主だった分類と各疾患の特徴）

検査・診断法

特異的な治療

全身管理の注意点（平時・疾患罹患時）

専門的な情報の入手先

各論

疾患各論

受診しうる診療科ごとの疾患一覧

E. 結論

先天代謝異常は、従来、小児科内で完結することの多い疾患であったが、病態理解の広がりにより成人期患者が見つかってきたこと、管理の改善により成人期に達する患者が増えたことにより、成人期の医療の担い手が必要である。また、成人特有の疾患に罹患した際の診療を円滑に進めるためにも、成人診療科の医師が先天代謝異常について、理解しやすい情報源が必要である。書籍やインターネットなどで、入手できるようにする必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.

Brain Dev, 40(3): 188-195, 2018

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

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.

Hum Mutat, 38(7): 805-815, 2017

3. An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination.

Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saitsu H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N.

J Hum Genet, 62(11): 997-1000, 2017

2. 学会発表

1. Nabatame S, Yamashita T, Hirotsune M, Watanabe A, Tanigawa J, Iwatanni Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K. The Ratio of Cerebrospinal Fluid Glucose/ Blood Glucose is Correlated with the Severity of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology: 17.05.11-14, 福岡 Brain Dev 2017;39(Suppl3):235.

2. 青天目信, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 大園恵一. グルコーストランスポーター1欠損症の成人例の検討 (Adult cases of glucose transporter 1 deficiency syndrome) 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456

3. 富永康仁, 谷河純平, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 岩谷祥子, 下野九理子, 青天目信, 村上良子, 木下タロウ, 大園恵一. 先天性 GPI アンカー欠損症における血清 ALP 値の検討. 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S370

4. 保科めぐみ, 三島博, 青天目信, 下野九理子. 修正アトキンス食療法の継続が困難だったグルコーストランスポーター1欠損症の姉妹例. 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S334

5. 豊野美幸, 沢石由記夫, 青天目信, 下野九理子, 小國弘量. 修正アトキンス食とTRH療法により認知機能が向上したグルコーストランスポーター1欠損症候群の1例. 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456

(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

別紙 4

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	2nd edition Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism	McGraw Hill Educatio n	New York	2017	S145-160.
Nakamura K, Ito M, Shigemats u Y, Endo F	Chapter 12 Tyrosinemia Type I in Japan: A Report of Five Cases.	RM Tanguay	Hereditary Tyrosinemia - Pathogenesis, Screening and management	Springer Cham,	Switzerla nd	2017	133-138
羽田 明	臨床遺伝の基本事 項など	野村文夫,羽 田 明,長田 久夫	ここが知りた い遺伝子医療 はてなBOOK	中外医学 社	東京	2018	308
青天目信, 永井利三郎	Dravet症候群 旧:Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI)	日本てんか ん学会	てんかん学用 語事典 改訂第 2版	診断と治 療社	東京	2017	36-37
小国弘量	West症候群(点頭 てんかん)	日本てんか ん学会編集	希少てんか んの診療視標	診断と治 療社	東京	2017	45-48
小国弘量	ミオクロニー脱力 発作を伴うてんか ん(Doos 症候群)	日本てんか ん学会編集	希少てんか んの診療視標	診断と治 療社	東京	2017	53-56
青天目信, 永井利三郎	Lennox-Gastaut症 候群	日本てんか ん学会	希少てんか んの診療指標	診断と治 療社	東京	2017	60-63
青天目信	ミトコンドリア病	日本てんか ん学会	希少てんか んの診療指標	診断と治 療社	東京	2017	113-120
小国弘量		小国弘量、編	図とイラスト で学ぶ小児て んかんのイン フォームドコ ンセント入門	医薬ジャ ーナル社	東京	2017	
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	1773-177 9 1779-178 2
長尾雅悦	ウィルソン病	猿田享男、他	専門家による 私の治療 (2017-18年度 版)	日本医事 新報社	東京	2017	1336

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
Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS	Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum.	Pediatrics.	140(Suppl 1)	S24-S45	2017
Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F	Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan.	Pediatrics International	59	422-426	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.	Pediatr Transplant	21(6)	Epub Jun 12	2017
Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K	Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD.	Pediatr International	59	1213	2017
Matsubara Y, Miyazaki O, Kosuga M, Okuyama T, Nosaka S.	Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis.	Pediatr Radiol	47(12)	1659-1669	2017
Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, et al	Sulfonylurea treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation	Clin Pediatr Endocrinol	26(3)	165-169	2017
Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, et al	Sulfonylurea treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation	Clin Pediatr Endocrinol	26(3)	165-169	2017
Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T.	A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan.	Mol Genet Metab Rep.	14	3-9	2017

Furujo M, Kosuga M, Okuyama T.	Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up.	Mol Genet Metab Rep.	13	69-75	2017
Mashima R, Okuyama T.	Enzyme activities of α -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles.	Mol Genet Metab Rep.	12	110-114	2017
Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K, Sakamoto O, Tashiro K, Inokuchi T, Nakanishi K.	Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study	Mol Genet Metab Reports.	11	2-5	2017
Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y	A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency	Molecular Genetics and Metabolism Report	11	69-71	2017
Grunert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balci MC, Berg V, Coker M, Das AM, Demirkol M, Derks TGJ, Gokcay G, Ucar SK, Konstantopoulou V, Christoph Korenke G, Lotz-Havla AS, Schlune A, Staufner C, Tran C, Visser G, Schwab KO, Fukao T, Sass JO	Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency	Mol Genet Metab	122	67-75	2017
Tajima G, Hara K, Tsumura M, et. al..	Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity.	Mol Genet Metab.	122	67-75	2017

Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M	Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity	Molecular Genetics and Metabolism	122(3)	65-75	2017
Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T	Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the AGA gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan.	Brain Dev	39(5)	422-425	2017
Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, Okubo Y, Oikawa Y, Arai-Ichinoi N, Kure S, Uematsu M.	Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1.	Brain Dev.	39	532-535	2017
Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain&Dev	40(3)	188-195	2017

Desai R, Frazier AE, Durigon R, Patel H, Jones AW, Dalla Rosa I, Lake NJ, Compton AG, Mountford HS, Tucker EJ, Mitchell ALR, Jackson D, Sesay A, Di Re M, van den Heuvel LP, Burke D, Francis D, Lunke S, McGillivray G, Mandelstam S, Mochel F, Keren B, Jardel C, Turner AM, Ian Andrews P, Smeitink J, Spelbrink JN, Heales SJ, Kohda M, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y, Lombès A, Holt IJ, Thorburn DR, Spinazzola A.	ATAD3 gene cluster deletions cause cerebellar dysfunction associated with altered mitochondrial DNA and cholesterol metabolism.	Brain	140(6)	1595-1610	2017
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	40(5)	685-693.	2017
Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Naiki Y, Kubota M, Sekine Y, Itoh M, Nakama M, Ohnishi H, Fujiki R, Ohara O, Fukao T	Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis.	J Inherit Metab Dis	40	845-852	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 Inherit Metab Dis	40:	395-401	2017

Abdelkreem E, Akella RRD, Dave U, Sane S, Otsuka H, Sasai H, Aoyama Y, Nakama M, Ohnishi H, Mahmoud S, Abd El Aal M, Fukao T	Clinical and Mutational Characterizations of Ten Indian Patients with Beta-Ketothiolase Deficiency.	JIMD Rep	35	59-65	2017
Kimura M, Kawai E, Yaoita H, Ichinoi N, Sakamoto O, Kure S.	Central venous catheter-related bloodstream infection with <i>Kocuria kristinae</i> in a patient with propionic acidemia	Case Reports in Infectious Diseases		Article ID 1254175	2017
Abdelkreem E, Alobaidy H, Aoyama Y, Mahmoud S, Abd El Aal M, Fukao T	Two Libyan siblings with beta-ketothiolase deficiency: A case report and review of literature	Egypt J Med Hum Genet	18	1221-1223	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 Mutat	38(7)	805-15	2017
Imai-Okazaki A, Kohda M, Kobayashi K, Hirata T, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Nakaya A, Ott J.	HDR-del: A tool based on Hamming distance for prioritizing pathogenic chromosomal deletions in exome sequencing.	Hum Mutat	38(12)	1796-1800	2017
Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K	Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia.	Hemodialysis International	21	E25-E29	2017

Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saito H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N.	An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination.	J Hum Genet	62(11)	997-1000	2017
Yoshida T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K	Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival	Hum Genome	4	17020	2017
Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinko E, Vignatelli L, Moshé SL.	The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1)	Epileptic Disord.	19(3)	233-298	2017
Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S.	Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan.	Eur J Paediatr Neurol.		Epub ahead of print	2017 Dec 26.
Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinko E, Vignatelli L, Moshé SL.	The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2).	Epileptic Disord	19(4)	385-437.	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

Feichtinger RG, Oláhová M, Kishita Y, Garone C, Kremer LS, Yagi M, Uchiumi T, Jourdain AA, Thompson K, D'Souza AR, Kopajtich R, Alston CL, Koch J, Sperl W, Mastantuono E, Strom TM, Wortmann SB, Meitinger T, Pierre G, Chinnery PF, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Lightowlers RN, DiMauro S, Calvo SE, Mootha VK, Moggio M, Sciacco M, Comi GP, Ronchi D, Murayama K, Ohtake A, Rebelo-Guiomar P, Kohda M, Kang D, Mayr JA, Taylor RW, Okazaki Y, Minczuk M, Prokisch H.	Biallelic Mutations Severe Childhood-, Later-Onset Cardiomyopathy Associated with Combined Respiratory-Chain Deficiencies.	C1QBP Cause Neonatal-, or	Am J Hum Genet.	101(4)	525-538	2017
Asano K, Suzuki T, Saito A, Wei FY, Ikeuchi Y, Numata T, Tanaka R, Yamane Y, Yamamoto T, Goto T, Kishita Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Tomizawa K, Sakaguchi Y, Suzuki T.	Metabolic and chemical regulation of tRNA modification associated with taurine deficiency and human disease.		Nucleic Acids Res.	46(4)	1565-1583	2018
Lim SC, Tajika M, Shimura M, Carey KT, Stroud DA, Murayama K, Ohtake A, McKenzie M.	Loss of the Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation Protein Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Disrupts Oxidative Phosphorylation Protein Complex Stability and Function		Sci Rep	8(1)	153	2018

Nishioka M, Inaba Y, Motobayashi M, Hara Y, Numata R, Amano Y, Shingu K, Yamamoto Y, Murayama K, Ohtake A, Nakazawa Y.	An infant case of diffuse cerebrospinal lesions and cardiomyopathy caused by a BOLA3 mutation.	Brain Dev.	40(6)	484-488	2018
Miyauchi A, Osaka H, Nagashima M, Ku wajima M, Monden Y, Kohda M, Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K, Ohtake A, Yamagata T.	Leigh syndrome with spinal cord involvement due to a hemizygous NDUFA1 mutation.	Brain Dev.	40(6)	498-502	2018
Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H.	Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy.	Brain.			2018
Kuwabara K, Kawarai T, Ishida Y, Miyamoto R, Oki R, Or lacchio A, Nomura Y, Fukuda M, Ishii E, Shintaku H, Kaji R.	A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course.	Parkinsonism Relat Disord	46	87-89	2018
Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H.	Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry.	Int J Neonatal Screen	4(1),5	doi:10.3990/ ijms401005.	2018

Ng YS, Lax NZ, Maddison P, Alston CL, Blakely EL, Hepplewhite PD, Riordan G, Meldau S, Chinnery PF, Pierre G, Chronopoulou E, Du A, Hughes I, Morris AA, Kamakari S, Chrousos G, Rodenburg RJ, Saris CGJ, Feeney C, Hardy SA, Sakakibara T, Sudo A, Okazaki Y, Murayama K, Mundy H, Hanna MG, Ohtake A, Schaefer AM, Champion MP, Turnbull DM, Taylor RW, Pitceathly RDS, McFarland R, Gorman GS.	MT-ND5 Mutation Exhibits Highly Variable Neurological Manifestations at Low Mutant Load	EBioMedicine		86-93	2018
Kido J, Inoue H, Suzuki Y, Tanaka M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S	A significant difference in the blood carnitine values obtained by the enzymatic cycling and tandem mass spectrometry methods.	Clinical Laboratory	64	211-215	2018
Sato R, Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Matsubashi T, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Fujii Y, Murayama K, Ohtake A, Abe T, Kure S.	Novel biallelic mutations in the PNPT1 gene encoding a mitochondrial-RNA-import protein PNPase cause delayed myelination.	Clin Genet	93(2)	242-247	2018
Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani Y, Araki M, Hara S, Kumagai H, Hagiwara SI, Murayama K, Murakami J, Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki Y, Yamashita Y	Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: A multicenter study in Japan.	J Gastroenterol Hepatol.	33 (1)	264-269	2018

Imai-Okazaki A, Kishita Y, Kohda M, Yatsuka Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Hirono K, Ichida F, Noguchi A, Yoshida M, Tokorodani C, Nishiuchi R, Takeda A, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y.	Barth Syndrome: Different Approaches to Diagnosis.	J Pediatr	193	256-260	2018
越智悠一、下村豪、弓削健太郎、岡部留美子、渋谷郁彦、永光信一郎、山下裕史朗、新宅治夫	L-DOPA投与によりジストニアが改善した瀨川病の1例	日本小児科学会雑誌	121巻6号	1111	2017
玉井香菜、城賀本満登、大黒春夏、鴨田知博、新宅治夫	新生児マススクリーニングで高フェニルアラニン(Phe)血症を発見され、BH4負荷試験とプテリジン分析で6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)欠損によるテトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症と診断された1例	日本小児科学会雑誌	121巻6号	1089	2017
原圭一、但馬剛、香川礼子、岡田賢、岡野里香、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子	カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング：カルニチン補充を行った2例	日本マススクリーニング学会誌	27(1)	51-58	2017
香川礼子、原圭一、但馬剛、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子	香川礼子、原圭一、但馬剛、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子	日本マススクリーニング学会誌	27(1)	63-67	2017
重松陽介、但馬剛	CPT2欠損症の一次対象疾患化に向けて	日本マススクリーニング学会誌	27(3)	245-250	2017
坂本修、市野井那津子、呉繁夫	新生児マススクリーニングで診断されたシトルリン血症 型の3例	日本マススクリーニング学会雑誌	27	283-287	2017
山田健治、青木菊麿、横山和紀、新宅治夫、上家和子、山口清次	成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査 新生児マススクリーニングの効果の検討	日本マススクリーニング学会誌	27巻2号	198	2017
花山佳子、服部俊一、徳原大介、濱崎考史、新宅治夫	フェニルケトン尿症合併妊娠2症例に対する栄養食事指導の経験	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	31巻	136	2017
新宅治夫	先天代謝異常症	小児科	58巻12号	1535-1545	2017
小国弘量 小児科診療	難治てんかんの食事療法	小児科診療	81	61-65	2018

児玉浩子	微量元素—亜鉛、銅、セレン、ヨウ素、マンガン	小児内科	49増刊	243-245	2017
市野井那津子、坂本修、佐藤亮、二瓶真人、曾木千純、内田奈生、上村美季、菊池敦生、熊谷直憲、菅野潤子、呉繁夫	フェニル酪酸ナトリウム投与により蛋白耐容量が増加したカルバミルリン酸合成酵素欠損症の新生児例	小児科臨床	70	533-538	2017
児玉浩子	Wilson病診療ガイドライン2015	小児科臨床	70(6)	1001-1009	2017
櫻井謙、大橋十也、徐朱ヒョン、奥山虎之、井田博幸	患者登録制度から判明したFabry病の診断と治療の現状と課題	小児科臨床	70(2)	225-231	2017
西川 愛子、小国弘量	てんかんの治療・薬物療法	小児看護	40	786-792	2017
杉江秀夫、杉江陽子	遺伝的要因による神経発達障害遺伝性代謝病糖質代謝異常症	日本臨床	別冊精神医学症候群I	161-166	2017
大谷ゆい、小国弘量、西川愛子、伊藤進、衛藤薫、永田智	ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例	脳と発達	49 (6)	413-417	2017
野口篤子、高橋勉	リジン尿性蛋白不耐症の特徴と治療の実際(解説)	新薬と臨床	66巻7号	959-963	2017
新宅治夫	セピアプテリン還元酵素欠損症の診断と治療	新薬と臨床	66巻10号	1344-1348	2017
藤岡弘季、新宅治夫	瀬川病では血液ネオプテリン値が低下する	関西福祉科学大学紀要	20号	91-98	2017

先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究班

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	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
	長尾 雅悦	国立病院機構北海道医療センター	副院長
	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
	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
	小林弘典	島根大学医学部小児科	助教
	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
	伊藤 哲哉	藤田保健衛生大学医学部小児科	教授
	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
	奥山 虎之	国立成育医療研究センター臨床検査部	部長
	但馬 剛	国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室	室長
羽田 明	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学	教授	
青天目 信	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	助教	
研究協力者	濱崎 考史	大阪市立大学小児科	准教授
	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
	藤井 達哉	滋賀県立小児保健医療センター	病院長
	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
	田中 藤樹	国立病院機構北海道医療センター 小児遺伝代謝センター・臨床研究部	小児科医長
	重富 浩子	国立病院機構北海道医療センター 小児遺伝代謝センター・臨床研究部	小児科医師
	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
	山口 清次	島根大学医学部小児科	特任教授
	長谷川有紀	島根大学医学部子どものこころ診療部	講師

山田 健治	島根大学医学部小児科	助教
村山 圭	千葉県こども病院代謝科	部長
伏見 拓矢	千葉県こども病院代謝科	医員
渡邊 順子	久留米大学小児科	准教授
李 知子	兵庫医科大学小児科	助教
坊 亮輔	神戸大学小児科	医員
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/葵町子供クリニック	臨床教授/院長
平出 拓也	浜松医科大学小児科	診療助手
林 泰壽	浜松医科大学小児科	診療助手
漆畑 玲	浜松医科大学小児科	診療助手
堀 友博	岐阜大学附属病院小児科	医員
笹井 英雄	岐阜大学医学部附属病院新生児集中治療部	助教
大塚 博樹	岐阜県総合医療センター新生児科	医師
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
吾郷 耕彦	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学	大学院生
青山 友佳	中部大学生命健康科学部 生命医科学科	助教
仲間 美奈	岐阜大学医学部附属病院遺伝子診療部	遺伝カウンセラー
清水 教一	東邦大学医療センター大橋病院小児科	教授
小林 正久	東京慈恵会医科大学小児科	講師
原田大	産業医科大学第3内科	教授
道堯浩二郎	愛媛県立中央病院消化器内科	副院長
中島 葉子	藤田保健衛生大学医学部小児科	講師
野口 篤子	秋田大学大学院医学系研究科 小児科学講座	助教
水落 建輝	久留米大学医学部小児科学講座	助教
徐 朱玟	国立成育医療研究センター	臨床検査部
宮入真紀子	国立成育医療研究センター	臨床検査部
小原 収	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
原 圭一	国立病院機構呉医療センター小児科	医長
沼倉 周彦	山形大学医学部小児科	講師
畑 郁江	福井大学医学部小児科	准教授
村上 良子	大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門 難本難病解明寄附研究部門	教授
大浦 敏博	仙台市立病院 小児科	副院長
高橋 幸利	国立静岡てんかん・神経医療センター	副院長
位田 忍	大阪母子医療センター消化器内分泌科	副院長
濱崎 祐子	東邦大学医療センター大森病院腎センター	准教授

石毛 美夏	日本大学病院総合診療センター小児科	専任講師
松永 綾子	千葉県立こども病院代謝科	医長
一條 昌志	山梨大学医学部内科学口座第3教室	助教
遠藤 文夫	熊本大学	名誉教授
三泷 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	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野	准教授
坂本理恵子	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
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
平島 要	熊本大学医学部附属病院小児科	医員