

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 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 公俊

令和元（2019）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

- ・新しい型のガラクトース血症 IV 型

～診断基準と診療ガイドラインの作成に向けて～

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

- ・GLUT1欠損症の診療の現況と今後の治療展望に関する研究

伊藤 康

東京女子医科大学小児科 講師

5. シトリン欠損症と高メチオニン血症、シスチン尿症に関する調査研究

- ・シトリン欠損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. 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の医療者と患者の対等のパートナーシップの確立村山 圭
千葉県こども病院代謝科 部長
7. 高乳酸血症・ミトコンドリア異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究
大竹 明
埼玉医科大学小児科 教授
8. スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する調査研究
小林 弘典
島根大学医学部小児科 助教
9. 糖原病に関する調査研究
 - ・糖原病診療実態及びガイドライン 2015 公開後調査およびガイドラインの pitfall杉江 秀夫
常葉大学保健医療学部 教授
10. ガイドライン策定の総括および先天性ケトン代謝異常症に関する調査研究
深尾 敏幸
岐阜大学大学院医学系研究科 教授
11. ガラクトース代謝異常症および特殊ミルクの適応とガイドラインに関する研究
 - ・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
12. 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 病ガイドラインでの移行期医療に関する検討
 - ・Menkes 病および occipital horn 症候群の診療ガイドライン作成児玉 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

13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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 講師
18. 先天性 GPI 欠損症に関する調査研究
村上 良子
大阪大学微生物病研究所寄附研究部門 教授

[] 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 30 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 26 疾病（ +2 つの病態とミニコラム ）のガイドラインは、予定どおり改訂作業が進み、日本先天代謝異常学会の審査を受けて令和元年 7 月に出版予定となった。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、121 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 31 年 2 月に第 6 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 年度に全自治体に導入された CPT2 マスクリーニングに関わるエビデンスを示した。高ガラクトース血症を呈する新しい疾患としてガラクトース血症 IV 型を報告し、これが GALM(galactose mutarotase)遺伝子変異によることを示した。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実態調査を行い、一次調査として 1009 施設中 731 施設（回収率 73%）から回答を得た。

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 統括部長
- 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 特任教授
- 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
- 伊藤 康 東京女子医科大学小児科学 講師
- 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 副院長
- 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
- 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 藤田医科大学医学部小児科 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分野 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 講師
- 村上良子 大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授

研究協力者

- 濱崎孝史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 准教授
- 菊池敦生 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助教
- 和田陽一 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 大学院生
- 市野井那津子 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助手
- 小国弘量 東京女子医科大学小児科 名誉教授
- 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 教授
- 柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センタ

—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 准教授
- 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病院長
- 田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター小児科 医長
- 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
- 大澤好充 島根大学小児科 医科医員
- 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、葵町こどもクリニック 院長
- 平出拓也 浜松医科大学小児科 診療助手
- 林 泰壽 自治医科大学小児科 診療助手
- 漆畑 玲 浜松医科大学小児科 診療助教
- 笹井英雄 岐阜大学医学部附属病院 助教
- 吾郷耕彦 岐阜大学医学部附属病院 医員
- 大塚博樹 岐阜県総合医療センター新生児科 医師
- 青山友佳 中部大学 助教
- 中島葉子 藤田医科大学医学部小児科 講
- 岡山和代 帝京平成大学健康栄養学科 特別研究員
- 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病センター センター長
- 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 教授
- 藤澤千恵 東邦大学医学部研究推進室 講師
- 野口篤子 秋田大学小児科 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
- 原 圭一 国立病院機構呉医療センター小児科 医長
- 香川礼子 広島大学病院小児科 医科診療医
- 岡田 賢 広島大学大学院医歯薬保健学研究

科小児科学 講師

- 津村弥来 広島大学大学院医歯薬保健学研究所小児科学 研究員
- 重松陽介 福井大学医学部小児科 客員教授
- 畑 郁江 福井大学医学部小児科 准教授
- 湯浅光織 福井大学医学部小児科 大学院生
- 井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学分子遺伝学講座 教授
- 坂本 修
- 大浦敏博 仙台市立病院 副院長
- 石毛美夏 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 専任講師
- 高橋幸利 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 東邦大学医学部小児腎臓学講座 講師
- 川井正信 大阪母子医療センター研究所環境影響部門 主任研究員
- 小貫孝則 厚生連小千谷総合病院小児科 医長
- 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
- 城戸 淳 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 助教
- 澤田貴彰 熊本大学医学部附属病院小児科診療助手
- 鈴木陽輔 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 技術補佐員

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、日本マススクリー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、セピアブ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30年度の研究では、(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)年間121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)、但馬班(新生児マススクリーニング)、小崎班(臨床ゲノム情報統合データベース)などと連携できた。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 30 年度の研究では

(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) 年間 121 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、以前作成した「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、日本先天代謝異常学会の審査を経て、令和元年 7 月に「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」として出版することとなった。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。

中村が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実態調査を行い、一次調査として 1009 施設中 731 施設 (回収率 73%) から回答を得た。また、研究分担者の呉らは、新たな遺伝性ガラクトース血症として GALM(galactose mutarotase) 遺伝子変異による IV 型を報告した。IV 型ガラクトース血症は、未だ診断方法や治療方法が確立していないため、診断基準や診療ガイドラインの確立に向けた研究として、ガラクトース血症 IV 型では血中 GAL-1-P/GAL 濃度比が低値であることを見出し、今後の本症の診断に有用と考えられた。

(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

「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」と連携して、移行期医療 Q&A を作成した。第 6 回先天代謝異常症患者会フォーラムにおいては、移行期医療に関わる「先天代謝異常症のトランジションについて」の講義とディスカッションを行った。さらに、成人期の先天代謝異常についてまとめた診療ガイドの準備を進めている。

(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 1,437 名、疾患数は約 60 疾患であり、今年度に 121 名の新たな患者登録がなされた。総登録数 1,437 名のうち、男性患者は 799 名 (55.6%)、女性患者は 637 名 (44.3%)、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 59.9% と全体の 6 割を占めているものの、20 歳以上の患者が 40.1% と、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、安定供給への課題が生じているため、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の構築を進めている。特殊ミルク供給事業は幅広い分野の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、58の疾患項目についてそれぞれ疾患個票を作成し、厚労省難病対策課に報告した。さらに、これらを特殊ミルク治療ガイドとして出版する準備を進めている。

これらの成果から、本研究の特色として以下の4つがあげられる。

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

各分担研究者の個別研究の成果

窪田は先天代謝異常症を有する移行期にあたり、主治医と患者のためのQ&Aを作成した。移行の障壁として、小児期的主治医と患者の認識の違い、あるいは誤解があることが多い。小児期的主治医と患者との間で合意形成がなされていない場合、部分的に成人診療科に移行することさえ困難になる。そこで、移行期医療の体制整備を目的として、「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」、および日本先天代謝異常学会の患者登録システム JaSMIn に登録されている患者会の意見を参考に、Q&Aを作成した。作成後、患者会の目で内容を確認していただいている。具体的なQとして、Q1：小児科の先生にはずっとお世話になってきました。これからもずっと診ていただくわけにはいきませんか？ Q2：そうは言っても、成人診療科に先天代謝異常症の患者を診療できる先生はいないのではありませんか？ Q3：小児科ではある年齢以上の患者は診ないということですか？ Q4：成人年齢に近く前から成人移行のための準備を行うと聞きますが、どのようなものですか。早すぎませんか。Q5：ヘルスリテラシーの獲得と言っても、うちの子は障害が重く、そういう状況ではないんですが、それでも成人移行支援は必要ですか。 などであった。今回作成したQ&Aは、小児期診療科の主治医と患者や家族に移行期医療を理解していただくためのツールになると考えられた。

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

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。

呉は新たな遺伝性ガラクトース血症として GALM (galactose mutarotase) 遺伝子変異による IV 型を報告した(Wada Y, et al, Genet Med, 2018)。IV 型ガラクトース血症は、未だ診断方法や治療方法が確立していないため、将来の診断基準や診療ガイドラインの確立に向けた研究を開始した。今回の研究において、ガラクトース血症 IV 型では血中 GAL-1-P/GAL 濃度比が低値であることを見出し、今後の本症の診断に有用と考えられた。

高ガラクトース血症を呈する新生児は、血中ガラクトース(Gal)濃度のスクリーニングにより発見される。陽性者の精査時に、1)一過性高ガラクトース血症が否定されること、2)ポイトラー法で I 型が否定されること、3)遺伝子検査で II, III 型が否定されること、4)二次性高ガラクトース血症が否定されること、の基準で症例を収集した。収集した症例の GALM 遺伝子の変異をサンガー法にて検索することで、確定診断を行なった。計 10 症例を収集し、臨床所見の検討を行なった。すると、10 例中 1 例で白内障を認めた。臨床検査所見では、血中 GAL-1-P/GAL 濃度比が低値という特徴があり、この点で II 型や門脈体循環シャント症例に類似していた。

遺伝性ガラクトース血症 IV 型という新しい疾患を見出し、診断に有用な臨床検査を検討し、血中 GAL-1-P/GAL 濃度比の低値が特徴的であることを見出した。

伊藤(康)はグルコーストランスポーター 1 (glucose transporter type 1; GLUT1) 欠損症の診療の現況と今後の治療展望について検討した。2011 年より継続している「グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究」の診療情報(2019 年 3 月時点で 88 名以上集積)を最終年度にまとめ、文献検索の結果とあわせて診療指針を策定する。また、

本症において、ケトン食(KD)療法が必要不可欠な治療となっているのが現状であるが、継続していく上でのさまざまな問題があり、また特殊ミルク(明治ケトンフォーミュラ)の供給問題もあり、現在治験中の遺伝子治療に関する情報や、ケトンフォーミュラの適正使用についてもガイドラインに反映させる必要があることを明らかにした。ガイドラインの策定にあたり、Gras(2014)ら[2]による臨床診療基準が実用的であると考えた。

ケトンフォーミュラの供給問題に関しては、メーカーが大きな負担を感じずに製造できることが重要であるが、患者・家族に対して適正な使用についての理解をえる必要もある。そのためには、栄養士を含めた総合医療チームによるケトンフォーミュラの適正使用を含めた綿密な栄養管理、モニタリングが必要である。さまざまな理由で KD 療法の継続が困難な症例、KD 療法によっても症状の改善を認めない症例などが遺伝子治療を望む可能性があるが、患者・家族の遺伝子治療に対する認識とニーズを共有することにより、よりよい医療の提供を目指す目的で調査をおこなっている。

長尾はシトリン欠損症の病態について、年齢依存性の特徴や、国内において遺伝子検査により確定診断された症例の解析をすすめた。それにより、移行期医療と成人期の診療体制の実態も考慮した診療ガイドラインの改訂を行なった。

今回のガイドライン改訂の過程で、新生児肝内胆汁うっ滞症(NICCD)を発症せずに、もしくは NICCD を未診断のまま経過し、適応・代償期へと移行変わって成人となっている症例の存在が推測された。その場合、突然の CTLN2 で発症し、原因不明の肝性脳症として治療されることとなる。成人診療科においても原因不明の意識障害、高アンモニア血症の患者に CTLN2 が潜在していることを啓蒙する診療ガイドラインへの発展が重要である。内科的に治療可能な NICCD を早期に発見する意義は大きく NBS での発見率を向上させ、シトリン欠損症と診断がついた後は、生涯にわたって注意深いフォローを行い CTLN2 の発症予防を行うことが重要であることを明らかにした。

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されて

いる第6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31年2月23日大日本住友製薬株式会社 東京本社にて開催した。参加者数：患者家族：45名、医療従事者：19名、企業：14名、ウェブ参加：64件。参加された患者家族会は14団体であった。患者登録制度、未承認治療薬の導入、小児在宅医療、拡大新生児スクリーニングや移行期医療など、6つの講演を行った。Web参加は事前の希望が19件、アクセスは最大で64件と、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。

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) 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をおこなった。鳥根県におけるパイロット研究成果から、オロト酸測定およびオロト酸/シトルリン比によるスクリーニングは現行タンデムマススクリーニングに容易に追加可能であるとともに安定的にスクリーニング可能であることが明らかになった。また費用対効果面でもスクリーニング対象として適切である事が明らかになった。2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討をおこ

なった。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した。また、CPT2欠損症については新たにスクリーニング対象となった事をふまえて、シックデイの対応などを詳細に記載した。脂肪酸代謝異常症における特殊ミルクの必要性についても検討を行い、CPT2欠損症、VLCAD欠損症、CACT欠損症、TFP欠損症についてはミルクの必要量や対象となる年齢などを検討した上で、特殊ミルクの必要性を記載した疾患個票を作成した。

杉江は我が国における糖原病患者の特に診療状況の現状調査について、好発糖原病に関する診療の現状およびトランジションの現況について調査を行った。またガイドライン2015公開前後の評価について、利用状況と評価、ガイドライン2015による診療動向変化：診断に与えた影響と推奨に基づいた診療がなされているかを調査した。糖原病ではIX型、I型、III型が多く診療されていたことが明らかになった。またトランジションの在り方では小児科と成人科の併診が好ましいという意見が多かった。ガイドライン2015は90%の臨床医が参考にしていただいていたが、満足度は約77%にとどまった。ガイドライン2015公開後の診療動向ではガイドラインでI型に対してグルカゴン負荷テストを推奨しないと指摘したところ、ガイドライン公開後にはI型に対してはグルカゴン負荷テストを施行する施設が明らかに減少し、ガイドラインの影響を受けた診療動向の変化が読み取れた。

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」の改訂をおこなった26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読者からも受けていない。全国で開始されたマスキリ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、 β -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。これらの調査結果を、Recent advances in understanding beta-keto-thiolase (mitochondrial aceto-acetyl-CoA thiolase, T2) deficiency という総説にまとめ、J Hum Genet に掲載された。

伊藤(哲)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。特に、食事療法の方法、フォローアップ指針をより実際的なものに変更した。ガラクトース血症診断についてはAMED 深尾班との共同研究も行っているが、深尾班にて行った遺伝子パネル検査で確定診断がつかなかった症例に対して網羅的遺伝子解析を行ったところ、ガラクトースムタローゼ欠損症が発見され、研究分担者の呉の報告のとおり、IV型として報告された。特殊ミルク供給体制については、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児神経学会、小児栄養消化器肝臓学会とも協議を行い、特殊ミルクの適正使用に関するガイドラインを作成した。承認学会は日本小児科学会となるため、ガイドライン承認に向けて日本小児科学会との協議を進めた。

児玉はWilson病患者171人に主にトランジションに関するアンケート調査を行った。108人から回答があった。20歳以上は88人で約半数は主治医が小児科医であった。主治医が小児科医であった15歳以上の患者は82人で、主治医が変更したのは29人(35.4%)、変更なしは53人(64.6%)で、変更なしの34%は成人対象の診療科(内科、神経内科など)への転科を希望していた。要望として、「Wilson病の知識がある医師・病院の紹介」「医師間、診療所・病院間の連携」「主治医の変更に対する不安」などを訴えていた。これらの結果から、今後取り組むべき課題として、内科領域関連学会との連携、Wilson病を診療できる医師の育成、情報提供ツール(医療連携、患者教育等)が必要であると思われた。また、Menkes病およびoccipital horn症候群の両疾患の診療ガイドライン、特に診断ガイドラインを作成するにあたって、今までの日本人の本症患者のATP7A遺伝子変異の部位を集計した。62例の本症患者で55の

変異が同定された。新規の変異を表1に示す。変異はエクソン4, 9, 10, 15に多く見られた。母親の76.7%は保因者であった。また、男性胎児の50%は患児であった。

高橋はリジン尿性蛋白不耐症に関し、移行期と成人期の診療のガイドラインを作成した。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。一般的に代謝に影響を与えるので推奨はできない。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。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。ことなどを明らかにした。

奥山は新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した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1,437名、疾患数は約60疾患であり、今年度に121名の新たな患者登録がなされた。総登録数1,437名のうち、男性患者は799名(55.6%)、女性患者は637名(44.3%)、不明1名(0.1%)で男性患者がやや多い傾向がある。なお、登録患者の平均年齢は20歳、中央値は16歳であり、20歳未満の患者が59.9%と全体の6割を占めている。20歳以上の患者が40.1%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。さらに、成人期以後の診療科移行に関する意識調査JaSMIn通信(メールマガジン)によるプレ調査をおこなった。メールアドレスの登録のある1107名のうち166名から返信があった(回答率15.0%)。現在、小児科を受診していると答えた

133名に、成人になってから希望する診療科について質問したところ、今後も引き続き小児科、小児科と成人科の両方で診てほしいという意見が全体の69%を占めたその理由としては専門医の有無、チーム医療の実践が多かった。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。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。

但馬は今年度のマススクリーニング陽性例の酵素活性測定結果から、5名の新生児をCPT2欠損症と診断した。うち2例は遺伝子解析を完了しており(3例は解析中)、複数の日本人急死例で既報のp.E174K変異が2例に同定された。マススクリーニング発見患者の医療管理における細心の注意を喚起するため、当研究班で改訂を進めている診療ガイドラインの内容に準拠する形で、但馬班と連携し、担当医用リーフレットを作成し、全国の主な精査医療機関とマススクリーニング検査機関へ配布した(連携:厚生労働行政推進調査事業「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」研究代表者:但馬剛)。一方、昨年度から今年度にかけて、骨格筋型の症状を発症して精査となった4例を本疾患と診断したが、これらは試験研究期のマススクリーニングで正常とされていた。今年度からの新指標を後方視的に適用したところ、やはり陽性基準未満と判定された。

羽田は平成30年度診療報酬における遺伝学的検査の保険点数について、地域遺伝医療体制での運用を試験的に実施し、抽出された課題とその対応を検討した。ゲノム医学研究とゲノム解析技術の急速な進展に伴うコストの低減を背景として、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への対応として、保険収載が進みつつある。しかし臨床現場から診断目的の遺伝子検査を発注する場合、従来の臨床検査とは異なる多くの解決すべき課題がある。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療

体制での運用を試験的に実施し、抽出された課題とその対応を検討した。その結果として、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っていた。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。一方、遺伝子検査を発注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明らかにした。

青天目は成人期の先天代謝異常について簡潔にまとめた書籍を発行することにより、先天代謝異常の移行期医療・成人期診療を充実させることを計画した。先天代謝異常の病態の理解が深まっていることで、成人期発症や軽症の患者が見つかっている。全身管理の向上や新規治療の開発により成人する先天代謝異常の患者が増えたことで、先天代謝異常の成人患者を成人診療科の医師が診療する機会・必要は増加している。しかし、病態が複雑で、非専門の医師には診療に取り組みにくい疾患群であることから、成人診療科で先天代謝異常の患者を診療する場面は、どのような状態が想定されるか、成人診療科で先天代謝異常の診療で困難を感じると思われる点などを想定した。先天代謝異常は、病態理解の進歩により成人期患者・軽症患者が診断されるようになった。また、全身管理の改善により成人期に達する患者が増えた。以上から、成人期先天代謝異常患者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とした。

村上は先天性 GPI (Glycosylphosphatidylinositol) 欠損症 (IGD) の疾患登録を推進して多症例の臨床像・検査所見を詳細に解析した。海外との共同研究により、今年度新たに PIGS 遺伝子変異による IGD を報告した。これで 19 種の遺伝子異常による IGD の症例が国内外で約 300 例報告されている。SRL での試験運用の結果、FACS における平均蛍光強度で、顆粒球上の CD16 発現量を定量し、カットオフ値を IGD probable <34492, 44326> IGD possible >34492 とした。コントロ

ールを含め 113 件の SRL での FACS 解析を行い、69 例の患者のうち 4 人が probable 1 人が possible であった。これらについて責任遺伝子同定の為に末梢血から抽出したゲノムを用いて GPI 関連遺伝子のターゲットエクソームシーケンスを行った。その結果上記のうち 2 人に PIGA 遺伝子に変異を認めた。より鋭敏な疾患マーカーを見つけそれらを診療ガイドラインに反映させ、より早期の正確な診断を目指すこととした。

D. 考察

平成 26 -28 年度の研究において、先天代謝異常症に対する「新世辞マスキング対象疾患等診療ガイドライン 2015」が作成された。平成 30 年度の研究班においては、平成 29 年度に引き続き、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、学会承認を得ることのできるガイドラインの策定を進めた。

ガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀である一方で、疾患数が極めて多い。したがって、エビデンスレベルの高い情報はほとんどない。また、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。したがって、コンセンサスを共有すべき専門家数が少ない。このような背景があって、海外における先天代謝異常症のガイドライン作成も、つい最近になって進展を見せている状況である。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課題を達成するための、エビデンスの確認を同時に進める必要がある。本研究班では他の研究班や学会と連携しながら、この課題の達成に向けて研究を進めている。

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い、先天代謝異常症の領域を超えた特殊ミルク治療ガイドとして、個票を作成することができた。

本研究班ではこれらの成果の出版や学会ホー

ムページ等で公開に向けての準備をすすめており、先天代謝異常症の診療や特殊ミルク治療の均てん化に役立つことが考えられる。

E . 結論

平成 26 -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が完了した。これまでに、26 疾患 + 2 つの病態とミニコラムについて日本先天代謝異常学会の審査を受け、令和元年 7 月に出版予定である。CPT2 欠損症の診療エビデンスの確認やガラクトース血症 IV 型の発見は指定難病の診療をさらに確実なものにすると考えられる。令和元年度は、特殊ミルク治療ガイドの出版や難病プラットフォームを用いた疾患登録などにも取り組む予定である。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小川雄大、木下洋子、山上祐次、栗原博、窪田満、菊池信行、安達昌功、平原史樹、古井民一郎：極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症に対する新指標の有用性．日本マススクリーニング学会誌 第 28 巻 101-105, 2018
- 2) 窪田満：先天代謝異常によるけいれん・意識障害．小児内科, 50(4): 673-677, 2018
- 3) 窪田満：在宅における医療的ケアと医行為．小児内科, 50(11): 1769-1771, 2018
- 4) 窪田満：代謝性肝疾患．小児内科, 50(増刊号): 456-457, 2018
- 5) Nakagama Y, Hamanaka K, Mimaki M, Shintaku H, Miyatake S, Matsumoto N, Hirohata K, Inuzuka R, Oka A. Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis? *Neurol Genet.* 5(2): e319 2019
- 6) Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet.* 64(2) 67-71 2019
- 7) Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y. Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. *J Inherit Metab Dis.* 41(6) 1285-1291 2018
- 8) 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
- 9) 伊藤康, 小国弘量. [神経系のトランスポーター -Up to date トランスポーターと疾患] てんかん. *Clin Neurosci* 2018; 36: 710-4.
- 10) 伊藤康. グルコーストランスポーター 1 欠損症. *JaSMIn 通信特別記事 No16 (2018.02)*
- 11) 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. *EJPN* 2018; 22: 482-7.
- 12) 吉永美和、手塚美智子、石川貴雄、野町祥介、濱谷和代、東田恭明、三觜 雄、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. マススクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果 (2012 ~ 2017 年度). 札幌市衛研年報 2018; 45: 88-92.
- 13) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. 新生児マススクリーニングとシトリン欠損症. 札幌市医師会医学会誌 2018; 43: 73-74.
- 14) 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 (2019-20 年度版). p114-115 東京、日本医事新報社 2018.
- 15) 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:10.3390/ijns4010005.
- 16) Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, Nagao M.

- Diagnostic value of the MAT1A gene mutations in methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Possible relevance to various neurological manifestations. *Neuropsychiatry (London)* 2018; 8: 1564-1570.
- 17) 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.
 - 18) Kopajtich R, Murayama K, Janecke AR, Haack TB, Breuer M, Knisely AS, Harting I, Ohashi T, Okazaki Y, Watanabe D, Tokuzawa Y, Kotzaeridou U, Kölker S, Sauer S, Carl M, Straub S, Entenmann A, Gizewski E, Feichtinger RG, Mayr JA, Lackner K, Strom TM, Meitinger T, Müller T, Ohtake A, Hoffmann GF, Prokisch H, Staufner C: Biallelic IARS Mutations Cause Growth Retardation with Prenatal Onset, Intellectual Disability, Muscular Hypotonia, and Infantile Hepatopathy. *Am J Hum Genet* 99 (2): 414-422, 2016.
 - 19) 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.
 - 20) 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.M T-ND5 Mutation Exhibits Highly Variable Neurological Manifestations at Low Mutant Load. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:86-93.
 - 21) 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.
 - 22) Sato R, Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Matsushashi 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. 2018 Feb;93(2):242-247.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K. Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr International* (in press) doi: 10.1111/ped.13419
 - 26) Yamada K, Shiraishi H, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe

- K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan.. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 55-63, 2018
- 27) Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S: Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase(VLCAD)deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 121-123, 2018
- 28) Kaku N, Ihara K, Hirata Y, Yamada K, Lee S, Kanemasa H, Motomura Y, Baba H, Tanaka T, Sakai Y, Maehara Y, Ohga S.: Diagnostic potential of stored dried blood spots for inborn errors of metabolism: a metabolic autopsy of medium-chainacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Clin Pathol* 71(10): 885-889, 2018 (October)
- 29) Yamada K, Taketani T: Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.. *Journal of Human Genetics* 64(2): 73-85, 2018 (November)
- 30) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症と診断された幼児例. *日本マススクリーニング学会誌* 28(3): 331-338, 2018
- 31) Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M.:Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 13;17:31-37 2. 2 . Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the Responsible Gene in a Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion. *JIMD Rep.* 2018 May 12 3 .
- 33) 漆畑 伶, 杉江 秀夫:【小児疾患の診断治療基準】(第2部)疾患 神経・筋疾患 遺伝性運動感覚ニューロパチー(解説/特集) *小児内科* 50 巻増刊 Page782-783
- 34) 杉江 秀夫, 杉江 陽子:指定難病最前線 (Volume68) 肝型糖原病と筋型糖原病 新薬と臨牀 67 巻 9 号 1125-1131
- 35) Fukao T., Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Ago Y., Matsumoto H., Abdelkreem E.: Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial aceto-acetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *J Hum Genet.* (2019) 64(2):99-111.
- 36) Fukao T: Defects in ketone body metabolism and pregnancy. *J Korean Soc Inher Metab Dis.* in press, (2019).
- 37) Lee T, Misaki M., Shimomura H., Tanaka Y., Yoshida S., Murayama K., Nakamura K., Fujiki R., Ohara O., Sasai H., Fukao T., Takeshima Y.: Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a somatic mosaic mutation. *Hum Genome Var.* 5, 22 (2018).
- 38) Shibata N., Hasegawa Y., Yamada K., Kobayashi H., Purevsuren J., Yang Y., Dung V. C., Khanh N. N., Verma I. C., Bijarnia-Mahay S., Lee D. H., Niu D. M., Hoffmann G. F., Shigematsu Y., Fukao T., Fukuda S., Taketani T., Yamaguchi S.: Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 16, 5-10 (2018).
- 39) Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shirota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshihara S., Fukao

- T., Kure S.: Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* (2018).
- 40) Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslemi L, Yamaguchi S, Rezapour M, Hakimi MT, Matsumoto H, Fukao T: Beta-Ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency. *JIMD report.* in press, (2019).
- 41) 原田 大: ウィルソン病の処方. *Modern Physician* 2018. 38(11):1181
- 42) 原田 大、大江 晋司、草永 真志、本間 雄一: 酢酸亜鉛水和物製剤. *消化器・肝臓内科* 2018. 4(3):243-248
- 43) 原田 大: 慢性肝疾患の診療に関してウィルス性肝疾患とウィルソン病を中心に. *北九州市医報* 2018. (732):22-24
- 44) 清水教一: Wilson 病. *小児科診療* 81 (増刊): 570-571, 2018
- 45) 清水教一: Wilson 病・過敏性腸症候群. *小児科* 59: 659-664, 2018
- 46) 清水教一: 先天性銅代謝異常症 Wilson 病の臨床研究. *生化学* 90: 306-309, 2018
- 47) 清水教一: 先天代謝異常 Wilson 病. *周産期医学* 48: 1357-1361, 2018
- 48) 清水教一: Wilson 病. *Clinical Neuroscience* 37: 320-323, 2019
- 49) Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M: ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection. *Pediatric International* in press
- 50) 新宅治夫、保科隆男、濱崎考史、メンケス病. *Clinical Neuroscience* 2019 ; 37(3) : 324-328
- 51) 児玉浩子、神経系における銅の役割. *Clinical Neuroscience* 2019 ; 37(3) : 316-319
- 52) 野口篤子、高橋勉 指定難病最前線 (Volume 43) リジン尿性蛋白不耐症の特徴と治療の実際(解説) 新薬と臨牀 (0559-8672)66 巻 7 号 Page959-963(2017.07)
- 53) Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Fukami M, Jin DK, Okuyama T, Nishimura G. The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: a milder phenotype than originally reported. *Clin Dysmorphol.* 2019 Jan;28(1):26-29.
- 54) Ohira M, Okuyama T, Mashima R. Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 7;17:9-15.
- 55) Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, Okuyama T, Jin DK. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jul 5.
- 56) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev.* 2018 Aug 1.
- 57) Takase Y, Nagai T, Kubota T, Takeo H, Kosuga M, Okuyama T, Tabata H. Progression of Left Ventricular Fibrosis in a Woman with Anderson-Fabry Disease: Longitudinal Observations Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *CASE (Phila).* 2018 Feb 14;2(2):69-72.
- 58) Mashima R, Maekawa M, Narita A, Okuyama T, Mano N. Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Mar 21;15:90-95.
- 59) Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino

- I, Okuyama T, Sasaki M. Interpretation of acid α -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2018 Oct;40(9):837-840.
- 60) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. *JIMD Rep.* 2018;41:101-107.
- 61) Ozono T, Kinoshita M, Narita A, Hirakiyama A, Kosuga M, Okuyama T, Fukada K. Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) disease with a novel deletion and duplication in the PPT1 gene. *J Neurol Sci.* 2018 May 15;388:4-6
- 62) Tajima G, Hara K, Yuasa M: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening. *J Hum Genet* 64: 87-98, 2019.
- 63) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y: Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids. *Dis Markers.* 2019 Feb 7. (<https://doi.org/10.1155/2019/2984747>)
- 64) Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain* in press
- 65) Wang Y, Hirata T, Maeda Y, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T. Free, unlinked glycosylphosphatidylinositols on mammalian cell surfaces revisited. *J Biol Chem.* 2019 Feb 6. pii: jbc.RA119.007472.
- 66) Nguyen, T. T. M., Y. Murakami, K. M. Wigby, N. V. Baratang, A. St-Denis, J. A. Rosenfeld, S. C. Laniewski, J. Jones, A. D. Iglesias, GeneDx analyst, M. Jones, D. Masser-Frye, R.n Taft, M. Thompson, F. Le Deist, T. Kinoshita and P. M. Campeau. Mutations in PIGS encoding a GPI transamidase protein cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.*, 2018 103(4):602-611.
- 67) Kawamoto, M., Y. Murakami, T. Kinoshita and N. Kohara. Recurrent aseptic meningitis with PIGT mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab. *BMJ Case Reports*, 2018.doi: 10.1136/bcr-2018-225910.
- 68) Pagnamenta, A. T., Y. Murakami, C. Anzilotti, H. Titheradge, A. J. Oates, J. Morton, The DDD Study, T. Kinoshita, U. Kini, J. C. Taylor. A homozygous variant disrupting the PIGH start-codon is associated with developmental delay, epilepsy and microcephaly..*Hum Mutat*, 2018 39:822-826.
- 69) Mogami, Y., Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto and T. Kinoshita. Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency. *Epileptic Disord.*, 2018. 20:42-50.
- 70) Hirata, T., S. K. Mishra, S. Nakamura, K. Saito, D. Motooka, Y. Takada, N. Kanzawa, Y. Murakami, Y. Maeda, M. Fujita, Y. Yamaguchi and T. Kinoshita. Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain. *Nat. Commun.*, 2018. 9:405.

- 1) 窪田満、益田博司、田中恭子、掛江直子、平田陽一郎、一ノ瀬英史、本田雅敬、賀藤均：トランジション外来での経験に基づいた成人移行期支援基本プログラムの作成．第121回日本小児科学会学術集会（福岡）口演 2018.4.20,
- 2) 窪田満：複数の疾患を持つ患児のための移行期医療．第121回日本小児科学会学術集会（福岡）シンポジウム2018.4.22,
- 3) 窪田満：Patient Journey Mapを作ろう．第65回日本小児保健協会学術集（米子）口演 2018.6.16
- 4) 窪田満：移行期医療-最善の医療を求めて-．第70回北日本小児科学会（秋田）小児科診療セミナー2018.9.15
- 5) 窪田満：とにかくわかる先天代謝異常症-日常診療の場面で-．第60回日本先天代謝異常学会（岐阜）教育講演2018.11.10
- 6) 窪田満：症例検討会．第25回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会（岡山）口演 2019.2.22.
- 7) Shintaku H, Fujioka H, Nakano N, Sakaguchi T, Hamazaki T: Segawa disease in Japan. Parkinson's & Movement Disorders Summit-2018, (バンコク)Feb.18-20, 2018
- 8) Shintaku H: Diagnosis and treatment of PKU in Japan. The PKU & LSD Summit in China 2018 (Moai), Oct. 27-28, 2018.
- 9) Shintaku H: Adult PKU patients in Japan. PKU gene therapy advisory board (Miami) Feb. 22-23, 2019.
- 10) Ito Y. Glut1-deficiency and ketogenic diets: past, presence and future; Clinical spectrum and genetic mechanism of GLUT1-DS. 6th Global Symposium on KETOGENIC THERAPIES FOR NEUROLOGICAL DISORDERS (KETO 2018). 2018.10.07 (Jeju, Korea).
- 11) 橋本泰子,黒沢彩乃,伊藤康,小国弘量,永田智. 乳児院と連携しグルコーストランスポーター1欠損症患児にケトン食を導入した1例. 第16回日本臨床医療福祉学会.2018.09.07（東京）.
- 12) 伊藤康．GLUT1欠損症と修正アトキンス食療法．第1回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー．2018.02.17(東京)．
- 13) 伊藤康．ケトン食療法の基本と最新．第2回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー．2019.02.09（東京）.
- 14) 田中藤樹,重富浩子,長尾雅悦．遷延するNICCDに対してピルビン酸 Na を投与したシトリン欠損症の一例 第16回東北・北海道代謝異常症研究会(2018.5.11 .仙台)
- 15) 田中藤樹,長尾雅悦．札幌市における先天代謝異常症スクリーニングの現況 第12回北海道先天代謝異常症研究会(2018.7.7 .札幌)
- 16) 田中藤樹,長尾雅悦,小杉山清隆,吉永美和,斎藤翔太,手塚美智子,野町祥介,東田恭明,三觜 雄．札幌市におけるタンデムマススクリーニングの5年間の検討 第45回日本マススクリーニング学会(2018.8.18 .埼玉)
- 17) 田中藤樹,長尾雅悦．新指標導入後に発見された北海道でのCPT2欠損症の第一例 第59回日本先天代謝異常学会(2018.11.8 .岐阜)
- 18) 城戸淳,松本志郎,三淵浩,遠藤文夫,中村公俊 新生児発症の中等度のUCD患者は,早期の肝移植によって正常な精神神経発達を遂げるかもしれない 第60回日本先天代謝異常学会 2018年11月8-10日 じゅうるくプラザ
- 19) 野津吉友,小林弘典,山田健治,長谷川有紀,梶谷晴香,大國翼,山口清次,竹谷健,長井篤: 新規検査項目が追加されたタンデムマススクリーニングキット(NeoBase2)の使用経験. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉,2018年8月(2018.8.17-18, 会長 大竹明)
- 20) 山田健治,小林弘典,長谷川有紀,山口清次,竹谷健: 出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII(CPT2)欠損症の一例. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉,2018年8月(2018.17-18, 会長 大竹明)
- 21) 李知子,山本和宏,山田健治,小林弘典,湯浅光織,重松陽介,但馬剛,竹島康弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機にCOT2欠損症と診断された幼児例. 第45回日本マススク

- リーニング学会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 22) 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: 島根県における OTC 欠損症パイロットスクリーニングの現況. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 23) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yangu Y, Dung VC, Verma IC, Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T: Country-specific metabolic diseases detectable by mass spectrometry in Asian countries: symptomatic screening for organic acidemias, fatty acid oxidation defects as well as amino acidemias. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases. China, 2018 年 8 月 (2018.8.23-26, 会長 Luo Xiaoping)
- 24) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健: タンデムマス (TMS) スクリーニング対象疾患のアジア諸国における頻度の多様性: GC/MS と TMS による代謝異常スクリーニング. 第 43 回日本医用マススペクトル学会. 札幌, 2018 年 9 月 (2018.9.6-7, 会長 千葉仁志)
- 25) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的背景. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 26) 小林弘典, 大國翼, 中村公俊, 百崎謙, 折居建治, 深尾敏幸, Can Thi Bich Ngoc, Dung Chi Vu, Michael H Gelb, 戸松俊治, 田中美砂, 山田健治, 長谷川有紀, 渡辺淳, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: LC-MS/MS による酵素活性測定によるスクリーニング法はムコ多糖 II 型の偽陽性例を低減する. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 27) 山田健治, 伊藤道徳, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングを契機に発見された FLAD 1 変異によるグルタル酸血症 2 型の一例. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 28) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 60 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 29) 武中 優, 関谷 博顕, 立花 久嗣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 西野 一三, 大野 欽司, 杉江 秀夫, 戸田 達史: 反復刺激試験で神経筋接合部異常が示唆された Phosphoglucomutase 1 欠損症の一例 (会議録) 第 60 回日本神経学会学術集会 大阪, 2019.22-25
- 30) 田中 雅大(名古屋大学 大学院医学系研究科小児科学), 夏目 淳, 伊予田 邦昭, 金村 英秋, 久保田 雅也, 小島原 典子, 田辺 卓也, 吉永 治美, 新島 新一, 浜野 晋一郎, 三牧 正和, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 前垣 義弘: 熱性けいれん診療ガイドライン 2015 による小児科医の診療行動変化の全国調査 第 60 回日本小児神経学会学術集会 東京 2018.5.31-6.2
- 31) Fukao T: (Invited lecture) Defects in Ketone body metabolism and their newborn screening. The 18th Annual Meeting of Korean Society of Inherited Metabolic Diseases (6/22/2018 Seoul, South Korea)
- 32) Fukao T: (symposium8) Recent advances of defect in ketone body metabolism. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases, The 17th National Conference on Pediatric Endocrine and Genetic Metabolic Diseases (8/23-26/ 2018 Wuhan, China)
- 33) Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn

- mass screening in Japan -fatty acid oxidation defects-. The 5th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/2-3/ 2018 Athens, Greece)
- 34) Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Nakama M, Matsumoto H, Abdelkreem E, Sasai H, Fukao T: p.G991A variant in PHKA2 gene may be one major cause of ketotic hypoglycemia in Japanese children. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 35) Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslem L, Yamaguchi S, Rezapour M, Taghi M, Matsumoto H, Fukao T: Beta-Ketothiolase deficiency: unusual clinical presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to secondary carnitine deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 36) Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, 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 in newborn mass screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 37) Watanabe Y, Fukui K, Tashiro K, Sasai H, Fukao T, Hasegawa K, Y, Uchimura N, Yamashita Y: Urinary organic acid profiles in mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 38) 深尾敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) 遺伝子変異を同定してフォローする. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 45 回) (2018 年 8 月 17-18 日 さいたま市)
- 39) 笹井英雄, 深尾敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) AMED 深尾班の遺伝子パネルの現状. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 45 回) (2018 年 8 月 17-18 日 さいたま市)
- 40) 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, 小原收, 山口清次, 深尾敏幸: 絶食負荷による 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KO マウスの病態解析. 日本小児科学会学術集会(第 121 回) (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)
- 41) 福井香織, 渡邊順子, 田代恭子, 長井孝二郎, 北城恵史郎, 坂口廣高, 笹井英雄, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 山下裕史朗: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症における 4-HMP の検討. 日本小児科学会学術集会(第 121 回) (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)
- 42) 笹井英雄, 吾郷耕彦, 大塚博樹, 堀友博, 久保田一生, 細川淳一, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲也, 原圭一, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 城戸淳, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎孝史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 国内における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. 日本人類遺伝学会(第 63 回) (2018 年 10 月 10-13 日 横浜市)
- 43) Abdelkreem E, Magdy R, Sadek A, Abd El Aal M., Sasai H, Fukao T: Inborn Metabolic Errors Presenting with Ketoacidosis: A Case Series from an Egyptian Medical Center. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)
- 44) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Nishimura Y, Watanabe Y, Fukui K, Akiyama K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: Characterization of HMGCS2 identified in Japanese patients with its deficiency. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年

- 11月8-10日 岐阜市)
- 45) 伊藤哲哉, 横井克幸, 中島葉子, 深尾敏幸: メチルマロン酸血症の全国調査. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 46) 大塚博樹, 木村豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈, 青山友佳, Elsayed Abdelkreem, 松本英樹, 笹井英雄, 大西秀典, 深尾敏幸: 乳児期の3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KOマウスにおける絶食負荷試験. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 47) 吾郷耕彦, 大塚博樹, アブデルクリム エルセイド, 笹井英雄, 仲間美奈, 青山友佳, 西村洋子, 中島葉子, 伊藤哲哉, 深尾敏幸, 渡邊順子, 福井香織, 秋山和政, 李知子: 日本におけるHMGCS2欠損症患者の変異酵素の特徴. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 48) 大塚博樹, 水野佑也, 三輪友紀, 岩井郁子, 福富久, 神山寿成, 近藤應, 山本裕, 河野芳功, 深尾敏幸: 早産児、極低出生体重児の生後1ヶ月タンデムマススクリーニング再検におけるカルニチン低値例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 49) 杉山洋平, 菅原大輔, 但剛, 藤木亮次, 小原 収, 笹井英雄, 深尾敏幸, 一橋光: 新生児マススクリーニング検査後のカラム分離による精査から診断に繋がったイソ吉草酸血症保因者の1例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 50) 松本英樹, 山本崇裕, 吾郷耕彦, 笹井英雄, 久保田一生, 木村豪, 小関道夫, 川本典生, 大西秀典, 深尾敏幸: 日本人アスパラギン合成酵素欠損症患者に同定されたASNS遺伝子に対する機能解析. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 51) 原田 大. 慢性肝疾患の診療に関して: ウイルス性肝疾患とウイルソン病を中心に. 小倉内科医会実地医科シリーズ講演会, 北九州, 2018/4/11
- 52) 大江 晋治, 森野 香帆里, 草永 真志, 本間 雄一, 原田 大. 繰り返しの肝生検による銅含量測定が治療効果判定に必要であったウイルソン病の1例. 第22回ウイルソン病研究会学術集会. 2018/5/12
- 53) 草永 真志, 大江 晋司, 荻野 学芳, 南創太, 宮川 恒一郎, 本間 雄一, 原田 大. 肝細胞の様々なストレスに対する亜鉛の保護作用. 第22回ウイルソン病研究会学術集会. 2018/5/12
- 54) 原田 大. ウイルソン病の分子機構. 第54回日本肝臓学会総会. 2018/6/14
- 55) 原田 大. 銅代謝異常症診療での注意点. 第112回日本消化器病学会九州支部例会. 2018/11/9
- 56) 原田 大. 銅代謝異常の病態と臨床. 第68回かもがわ肝臓カンファレンス. 2019/2/1
- 57) 野口篤子, 高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症の診断と治療」教育講演 九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議/第7回九州新生児スクリーニング研究会 2018/6/9 熊本
- 58) 野口篤子, 近藤大喜, 菊地和歌子, 高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症: 血中一酸化窒素とレドックスマーカーの解析」東北代謝異常治療研究会 2018/5/11 仙台
- 59) 野口篤子, 近藤大喜, 菊地和歌子, 高橋勉, 高砂子裕平, 塚原宏一「リジン尿性蛋白不耐症での血中一酸化窒素と酸化ストレスマーカーの測定」第60回日本先天代謝異常学会 2018/11/8 岐阜
- 60) 野口篤子, 高橋勉「リジン尿性蛋白不耐症の疾患概念と臨床像」第27回アミノ酸セミナー 基礎と臨床を結ぶ会 2018/11/16 東京
- 61) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の現状: 患者家族との繋がり, 第60回日本先天代謝異常学会総会, 2018
- 62) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: CPT2欠損症スクリーニング新指標の有用性: 最近の診断例を加えた検討. 第45回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018年8月17-18日.
- 63) 李知子, 起塚庸, 山田健治, 長谷川有紀, 重松陽介, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横

- 紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第 45 回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018 年 8 月 17-18 日.
- 64) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase \square II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 65) Hara K, Tajima G, Kagawa R, Okada S. Newborn screening for VLCAD deficiency: risk assessment of positive subjects by genetic and enzymatic study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 66) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Shigematsu Y, Ohshima Y, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Hara K, Tajima G. Investigation of the beta-oxidation process in MCAD-deficient patients with normal enzyme activity. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 67) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 全国実施が実現した CPT2 欠損症マススクリーニングの新指標に関する検討. 第 63 回日本人類遺伝学会, 横浜市, 2018 年 10 月 11-13 日.
- 68) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 新指標(C16+C18:1)/C2&C14/C3 による CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018 年 11 月 8-10 日.
- 69) 麻田智子, 宇藤山麻衣子, 松山美静代, 盛武浩, 澤田浩武, 原圭一, 但馬剛: 横紋筋融解を契機に判明した CPT2 欠損症の兄弟例. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018 年 11 月 8-10 日.
- 70) 橋本芽久美, 橋田一輝, 大津成之, 先崎秀明, 原圭一, 但馬剛: 乳幼児期発症重症型と思春期に発症した筋型の CPT2 欠損症同胞例. 第 60 回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018 年 11 月 8-10 日.
- 71) 西川 由衣, 三牧 正和, 青天目 信, 石井 淳子, 水野 雄太, 佐々木 亜希子, 永井 佳美, 堀江 豪, 佐々木 元, 本村 あい, 小田 洋一郎. 発作性異常眼球運動から診断に至ったグルコーストランスポーター1 欠損症. 第 121 回日本小児科学会学術集会: 18.04.20-22, 福岡 日本小児科学会雑誌 2018;122(2):262
- 72) 松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡 桃子, 林 良子, 青天目 信, 長谷川 俊史. グルコーストランスポーター1 欠損症としてフォロー中に白質信号異常を呈した1例. 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)S312
- 73) 岩谷 祥子, 下野 九理子, 林 良子, 廣恒 実加, 谷河 純平, 富永 康仁, 青天目 信, 押野 悟, 貴島 晴彦, 大園 恵一. 結節性硬化症における脳磁場計測による高周波律動の検討. 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)
- 74) 谷河 純平, 岡本 伸彦, 富永 康仁, 北井 征宏, 青天目 信, 宮武 聡子, 三宅 紀子, 松本 直通, 木下 タロウ, 村上 良子, 大園 恵一. 先天性 GPI 欠損症と鑑別を要した症例を含む ZTTK 症候群の新規 3 例の検討. 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)
- 75) 王 宜成, 平田哲也, 村上良子, 前田裕輔, 木下タロウ B3GALT4 による GPI アンカー側鎖へのガラクトース付加にはラクトシルセラミドが必要である. 第 37 回日本糖質学会年会 2018-8-28~30 仙台湾際センター
- 76) 大里真幸子, 村上良子, 植田康敬, 西村純一, 金倉譲, 木下タロウ PIGT 遺伝子欠損によるインフラマソーム活性化メカニズムの解明 第 55 回日本補体学会学術集会 2018-8-31~9-1 北九州国際会議場 北九州市
- 77) Yoshiko Murakami, Makiko Osato, Yasutaka Ueda, Jun-ichi Nishimura,

Yuzuru Kanakura and Taroh Kinoshita
Mechanism of Autoinflammation in
PIGT-PNH XXVII International
Complement Workshop, 2018-9-16～20
Santa Fe, NM, USA

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 統括部長)

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。そのため、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。先天代謝異常症を有する移行期の患者が、小児医療から成人診療へ転科することが困難である理由として、成人診療科にカウンターパートがないことが挙げられている。しかし、それを踏まえても、移行の障壁として、小児期の主治医と患者の認識の違い、あるいは誤解があることが多い。小児期の主治医と患者との間で合意形成がなされていない場合、部分的に成人診療科に移行することさえ困難になる。

そこで、小児期の主治医と患者に読んでいただきたいQ&Aを作成した。決して小児診療から追い出すために移行期医療があるわけではないことを、医師にも患者にも認識していただくためのツールになると考えている。

研究協力者:

なし

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。

先天代謝異常症を有する移行期の患者が、小児医療から成人医療へ転科することが困難である理由として、成人診療科にカウンターパートがないことが挙げられている。しかし、専門家がいなかったことを理由として、疾患そのものに関しては小児医療側で継続的に診ていくことになっても、成人医療の方が適切である併診部分(出産や高血圧、癌など)に関してさえ、良好な併診関係が築けていないことが多い。

その場合の移行の障壁として、小児医療の主治医と患者の認識の違い、あるいは誤解があることが多い。小児医療の主治医と患者との間で合意形成がなされていない場合、部分的に成人診療科に移行することさえ困難になる。

そこで、小児期の主治医と患者に読んでいただきたいQ&Aを作成した。決して小児診療から追い出すために移行期医療があるわけではないことを、医師にも患者にも認識していただくためのツールになると考えている。それにより、移行期支援に理解が得られ、先天代謝異常症を持つ成人の移行が大きく前進すると考えられる。

B. 研究方法

移行期医療の体制整備を目的として、平成 27 年度～29 年度にかけて、「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」、および日本先天代謝異常学会の患者登録システム JaSMIn に登録されて

いる患者会の意見を参考に、Q&A を作成した。作成後、患者会の目で内容を確認していただいている。

(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

実考案した「先天代謝異常症トランジション医療Q & A」を以下に記載する。

Q1: 小児科の先生にはずっとお世話になってきました。これからもずっと診ていただくわけにはいきませんか？

A1: 確かに以前は、患者さんに対し、「ずっと(一生)診ていく」という小児科医の思いや約束もあったと思います。しかし、医学の進歩で多くの子どもたちを救命できるようになった反面、原疾患やその合併症を持ちつつ成人になる患者さんが増え、出産を含む成人としての健康管理や、小児ではなじみのない成人病への対応がいっそう重要になってきました。そうした課題に対しては、成人を専門に診療している診療科の方がより良い医療を提供できます。小児科医は小児医療に特化してきており、成人期の診療をしたいと考えても確信を持って行える状況ではありません。以上より、現代の医療システムでは、小児科医が「ずっと診ていく」ということが実現困難な状況になってきており、「ずっと診ていく」から、「最善の医療を考える」にシフトするべきだと考えるようになりました。成人期を迎えた患者さん一人ひとりにとって、最も適切な医療は何であるか、どこで誰が診療を担うべきなのか、それらを患者さん、そして御家族と一緒に真剣に考え、患者さんにとっての最善の利益を求めていきたいと考えています。

Q2: そうは言っても、成人診療科に先天代謝異常症の患者を診療できる先生はいないのではありませんか？

A2: まず、患者さん一人ひとりにとって最もよい診療のあり方をご家族と一緒に考えさせていただいた場合、適切な成人医療を提供できる他の医療機関に

全面的に紹介する、小児医療機関と成人医療機関の両方で分担して診療する、といった選択肢があると思います。先天代謝異常症をお持ちの患者さんは、になる可能性が高いと思います。それは、御指摘のように、そのような疾患に詳しい成人診療科の医師がいないからです。その場合は、基本的には小児科の主治医が司令塔になり、関係する成人診療科と連携をとって成人期の診療を継続すべきと考えています。つまり、小児科医としてではなく専門医として、主治医としてではなくコンサルト医として、関わりを継続することが重要です。

具体的には年に1~2回、今まで継続して診療してきた小児科医を受診し、合併症に合わせて成人医療機関を選んでいくような形になると思います。日々の治療は、投薬を含め、成人診療科のかかりつけ医が、小児科医の指示、指導の下で行うのがベストです。さらに肺炎などで入院が必要な場合も、成人診療科に入院し、小児科医がコンサルトを受けるという形が望まれますので、あらかじめ、そういった連携を行う準備もしておかなければなりません。

Q3: 小児科ではある年齢以上の患者は診ないということですか？

A3: 患者さんごとに、現在そして将来の病状を考え、患者さんと共に最善の診療ができる場所を考えていきます。病状がまだ安定しておらず、小児科で診療を行うことが適切であると判断した患者さんは、小児科で継続的に診療をさせていただくこともあります。ある年齢以上の継続診療は行わないという意味ではありません。

しかし、より年齢が上がれば、いずれは成人診療の必要性は増してきます。そして、こういった患者さんの成人診療科での診療の必要性や受診機会を常に検討していくことは、医療側・患者さん側双方で取り組むべきことだと考えています。その結果、当初は上記の様に小児科での診療継続が選択された場合でも、次第に病状の安定や家族状況の変化によって、状況が変わることも考えられます。

Q4: 成人年齢に近づく前から成人移行のための準備を行うと聞きますが、どのようなものですか。早すぎませんか。

A4: 子ども自身が自分の病気を子どもなりに理解し、

症状や治療にまつわる症状や気持ちを自分で気づきコントロールする力(ヘルスリテラシー)の獲得を支援することが成人移行支援の中心でもあります。成人診療科への転科はただの結果であり、より重要なことは、その子が大人になり、自分で診療科を選び、自分で受診することです。そのゴールに向けた、年齢に合わせたヘルスリテラシー獲得に向けた取り組みが重要です。そのための成人移行支援プログラムや成人移行支援看護師がいる病院もあります。

確かに先天代謝異常症をお持ちの患者さんの成人診療科への転科は困難で、前述の通り、小児科医との関わりが継続することも多いと思います。しかし、だからといって、ヘルスリテラシーの獲得をないがしろにしてはいけません。まずは、自分の病気の病名が言えるのか、どういった病気であるか言えるか、飲んでいる薬があれば、その名前や作用が言えることから始まります。意外に多いのが、病名を知らない子ども達です。話をしてみると、「何か、訊いちゃいけないのかと思っていた」「知らなくてもいいって言われた」と子どもたちは答えます。薬や特殊ミルクに関しては、「飲めと言われているから飲んでいる」が多いようです。

また、診察室で、医師と保護者だけが話していることがあります。それに対して、「自分の事を大人が二人で話していて嫌だなあと思っていた」「二人で話したいんだろうと思って口を挟まなかった」という子どもたちの答えを聞きます。

以上のことから、少なくとも中学生になった時点で、疾患に関して詳しく教え、診察室では状況を自分で話せるようにし、服薬や特殊ミルクの意味を考えながら薬やミルクを自己管理するようになっていきます。それがヘルスリテラシーの獲得の第一歩です。

Q5: ヘルスリテラシーの獲得と言っても、うちの子は障害が重く、そういう状況ではないんですが、それでも成人移行支援は必要ですか。

A5: そのような場合はまず、保護者のヘルスリテラシーの獲得が重要になります。自分の子どもの病気に関して、最初は驚いて色々調べますが、パニック状態だったこともあり、あまり頭に残っていないことが多いと思います。その後落ち着いてくると、あまり調べない方がいいのかなと思い、主治医からの言葉だけで終わっていることがあります。そのため、一度、しっかりと勉強し直し、自分の子どもの病気、病状につい

て深く知ることが重要です。そうやって知識が増えると様々な制度の問題点や矛盾に気がつくようになります。他の同じような疾患を持つご家族の大変さにも共感できるようにもなります。それは、患者会等、個人の利益だけでなく集団の利益に結び付く活動となっていく、より高度なヘルスリテラシーとなっていきます。

障害が重い患者さんの成人移行支援の話をしていただきますと、重症で寝たきりに近い患者さんの場合、在宅医をキーステーションにしていくと、成人診療科への移行がうまくいくことを経験しています。在宅医導入前は、毎月大きな病院を受診して、様々な物品をもらい、カニューレを交換していたと思いますが、在宅医を導入すると、それが不要になります。しかも在宅医は、成人の医療機関と強く連携していますので、肺炎などに罹患した場合は、在宅医の紹介であれば、間違いなく大きな総合病院に入院させてもらえます。専門的な治療に関しても、小児科の主治医がコンサルトを受けつつ、成人診療科で治療する体制が組みやすくなります。

ただし、現時点ではなかなか在宅医の先生が見つからない場合もあります。ソーシャルワーカーさんや相談支援専門員の皆様の御努力には頭が下がりますが、それでも難しいことも経験します。しかし、数年後に、切迫した成人診療の必要性などから在宅医を含む成人診療科の理解が得られることもあります。今は成人診療科への移行が実現しなくても、将来に向けて一歩ずつ、一生が診られる体制を、成人診療科と協働しながら実現する努力を止めないことが重要です。

D. 考察

今回作成したQ&Aは、小児期診療科の主治医と患者や家族に移行期医療を理解していただくためのツールになる。

特に急に成人診療科に行くように言われ、「今までの先生にはもう診てもらえないのではないか」「肩をたたかれ、追い出されるのではないか」という感情を患者と家族が持たないようにするために、重要な役割を持つと考えられる。一番大切なのは、成人移行支援は病院側の都合のために存在するのではなく、「その患者さんにとっての最善の医療」を探すために存在

しているということである。それを強調しないと、小児期医療側の考えの押しつけになってしまう。この共通意識を小児医療の主治医も患者と家族も共有する必要がある。

また、主治医との強い結びつきが原因で成人診療科への転科に家族が難色を示す場合は、主治医ではない医師がご家族と話し合うことが有効なことがある。長くその患者さんとお付き合いしてきた主治医には言えないことが、主治医以外の医師には言えるからである。その際にも、この Q&A は使えるものとなっている。

転院調整の中で、成人診療科の医師から、馴染みのない疾患や多臓器にわたる複雑な病態を持つ患者の受け入れは難しいと言われることも多い。その場合、すぐにあきらめずに、先方の病院に出向いてカンファレンスを行うことで道が開けることもある。その時にもこの Q&A で小児医療側の考えを示すことができる。

今後は、この「先天代謝異常症トランジション医療 Q & A」を、冊子体などを用いてひろめていきたと考えている。

E. 結論

小児期診療科の主治医と患者や家族に移行期医療を理解していただくためのツールとして、「先天代謝異常症トランジション医療 Q & A」を作成した。これを用いて、成人移行支援を、全国のどの病院でも取り組んでいただきたいと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小川雄大、木下洋子、山上祐次、栗原博、窪田満、菊池信行、安達昌功、平原史樹、古井民一郎：極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症に対する新指標の有用性 . 日本マススクリーニング学会誌 第 28 巻 101-105, 2018

- 2) 窪田満：先天代謝異常によるけいれん・意識障害 . 小児内科, 50(4): 673-677, 2018
- 3) 窪田満：在宅における医療的ケアと医行為 . 小児内科, 50(11): 1769-1771, 2018
- 4) 窪田満：代謝性肝疾患 . 小児内科, 50(増刊号): 456-457, 2018

2. 学会発表

- 1) 窪田満、益田博司、田中恭子、掛江直子、平田陽一郎、一ノ瀬英史、本田雅敬、賀藤均：トランジション外来での経験に基づいた成人移行期支援基本プログラムの作成 . 第 121 回日本小児科学会学術集会(福岡)口演 2018.4.20,
- 2) 窪田満：複数の疾患を持つ患児のための移行期医療 . 第 121 回日本小児科学会学術集会(福岡)シンポジウム 2018.4.22,
- 3) 窪田満：Patient Journey Map を作ろう . 第 65 回日本小児保健協会学術集(米子)口演 2018.6.16
- 4) 窪田満：移行期医療—最善の医療を求めて— . 第 70 回北日本小児科学会(秋田)小児科診療セミナー 2018.9.15
- 5) 窪田満：とにかくわかる先天代謝異常症 日常診療の場面で . 第 60 回日本先天代謝異常学会(岐阜)教育講演 2018.11.10
- 6) 窪田満：症例検討会 . 第 25 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会(岡山)口演 2019.2.22.

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

分担研究課題名「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 特任教授）

フェニルケトン尿症(PKU)は新しい治療ガイドラインでは生涯治療が必要となり、厳しい食事治療により血中フェニルアラニン値のコントロールが必要で、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たい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、食事治療によらない新しい薬物治療が適応される BH4 反応性 PKU の治療ガイドラインの改定も検討している。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ビアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインの作成、また芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインに遺伝子治療を追加した。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 PKU、BH4 欠損症は PKU 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) 欠損症やコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 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

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

フェニルケトン尿症とピオプテリン(B)代謝異常症とその関連疾患である小児神経伝達物質病の成人期の医療体制を整備するためにガイドラインの作成と改訂、また健康手帳の作成と改訂について検討した。

B. 研究方法

PKU 家族会の協力を得て PKU 健康手帳の改訂を行った。BH4 反応性 PKU の暫定治療指針の改定は BH4 専門委員会で検討した。小児神経伝達物質病は、瀬川病患者 50 人、SR 欠損症 3 人、AADC 欠損症 6 人、SSADH 欠損症 2 人、TH 欠損症 1 人について調査し、ガイドラインの作成を行った。

(倫理面への配慮)

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ー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、眼球回転発作(oculogyric crisis: OGC)が発現、思春期以後、主に成人年齢で斜頸、書痙を併発する。この病型には運動誘発性ジストニア、むずむず足症候群を呈する症例もある。さらに、成人年齢で斜頸、書痙、または、パーキンソン病様症状で発症する症例がある。

参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

髄液ホモバニリン酸(homovanilic acid: HVA)・5 ヒドロキシ酢酸(5-hydroxy indole acetic acid: 5HIAA)値は低値(-2SD 以下)である。

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

遺伝子解析: 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あ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キ

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、日本では3例、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²⁾³⁾。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) Yu Nakagama, Kohei Hamanaka, Masakazu Mimaki, Haruo Shintaku, Satoko Miyatake, Naomichi Matsumoto, Koji Hirohata, Ryo Inuzuka, and Akira Oka: Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency; are milder cases escaping diagnosis? *Neurology: Genetics* in press.
- 2) 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)
- 3) Neville, R. Parascandalo, S. Attard Montalto, R. Farrugia, A.E. Felice, A congenital dopa responsive motor disorder: a Maltese variant due to sepiapterin reductase deficiency, *Brain* 128 (Pt10) (2005) 2291-2296

(3) 芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

疾患概要

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

疫学

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

臨床病型

現在病型分類はされていない。

臨床所見

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

参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

髄液検査では、AADCの基質(L-DOPAおよび5HTP)とその代謝産物である3-o-methyldopaの髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物であるホモバニリン酸(homovanillic acid:HVA)、5ヒドロキシインドール酢酸(5-hydroxyindolacetic acid:5HIAA)は著減(-2SD以下)している。血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。

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

診断基準

特殊検査 を認めるものを疑診断例とし、特殊検査 または、特殊検査 を施行しDDC遺伝子の両方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とす

る。

鑑別診断

脳性麻痺、BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

治療

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミンB6などを用いた薬物治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない²⁾。海外では遺伝子治療が有効であるという報告があり³⁾、本邦でもすでに6例に実施されいづれも改善が認められていると報告されている⁴⁾。

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, Willemssen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Régál 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) 小島華林、山形宗倫：AADC欠損症
(特集 ゲノム情報と遺伝子治療：遺伝
子治療の最新動向) -- (わが国の遺伝
子治療臨床試験)AADC deficiency、日
本臨床 2017;75(5):762-767

(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3)。

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4)。

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、躯幹筋緊張低下、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持続する。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。著明な躯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5)6)。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) 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.* 2018 ;46:87-89.
- 4) 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.
- 5) Willemsen MA, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 133:1810-1822, 2010
- 6) 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

ビ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
別紙 4
2. 学会発表

- 1) Shintaku H, Fujioka H, Nakano N, Sakaguchi T, Hamazaki T: Segawa disease in Japan. Parkinson's & Movement Disorders Summit-2018 , (ハノコック) Feb.18-20, 2018
- 2) Shintaku H: Diagnosis and treatment of PKU in Japan. The PKU & LSD Summit in China 2018 (Moai), Oct. 27-28, 2018.
- 3) Shintaku H: Adult PKU patients in Japan. PKU gene therapy advisory board (Miami) Feb. 22-23, 2019.

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

新しい型のガラクトース血症 IV 型
～ 診断基準と診療ガイドラインの作成に向けて～

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

これまで遺伝性ガラクトース血症には、I, II, III 型の 3 疾患が知られていたが、昨年、新たな遺伝性ガラクトース血症として *GALM* 遺伝子変異による IV 型を報告した (Wada Y, et al, Genet Med, 2018)。IV 型ガラクトース血症は、未だ診断方法や治療方法が確立していないため、将来の診断基準や診療ガイドラインの確立に向けた研究を開始した。今回の研究において、ガラクトース血症 IV 型では血中 GAL-1-P/GAL 濃度比が低値であることを見出し、今後の本症の診断に有用と考えられた。

研究協力者氏名（所属・職名）

菊池敦生（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・助教）

和田陽一（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・大学院生）

A．研究目的

これまで遺伝性ガラクトース血症には、I, II, III 型の 3 疾患が知られていたが、昨年、新たな遺伝性ガラクトース血症として IV 型を報告した (1)。IV 型ガラクトース血症は、*GALM* 遺伝子変異により発症し、新規疾患であり、診断方法や治療方法が確立していないため、診断基準や診療ガイドラインの確立に必要な臨床データを収集することを目的とする。

B．研究方法

まず、今年度は症例の収集を行なった。高ガラクトース血症を呈する新生児は、血中ガラクトース (Gal) 濃度のスクリーニングにより発見される。陽性者の精査時に、1) 一過性高ガラクトース血症が否定されること、2) ポイトラー法で I 型が否定されること、3) 遺伝子検査で II, III 型が否定されること、4) 二次性高ガラクトース血症が否定されること、の基準で症例を

収集した。収集した症例の *GALM* 遺伝子の変異をサンガー法にて検索することで、確定診断を行なった。計 10 症例を収集し、臨床所見の検討を行なった。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

10 例中 1 例で白内障を認めた。臨床検査所見では、血中 GAL-1-P/GAL 濃度

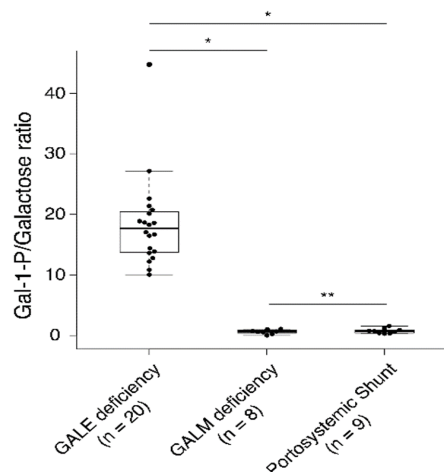


図 1. ガラクトース血症 IV 型における血中 Gal-1-P/Gal 比

比が低値という特徴があり、この点で II 型や門脈体循環シャント症例に類似していた (図1)。

D. 考察

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

E. 結論

遺伝性ガラクトース血症 IV 型という新しい疾患を見出し、診断に有用な臨床検査を検討し、血中 GAL-1-P/GAL 濃度比の低値が特徴的であることを見出した。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

GLUT1 欠損症の診療の現況と今後の治療展望に関する研究

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 講師）

研究要旨

本年度は、ガイドライン策定にあたり、グルコーストランスポーター1 (glucose transporter type 1 ; GLUT1) 欠損症の診療の現況と今後の治療展望について検討した。2011 年より継続している「グルコーストランスポーター1 欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究」の診療情報（2019 年 3 月時点で 88 名以上集積）を最終年度にまとめ、文献検索の結果とあわせて診療指針を策定する。また、本症において、ケトン食（KD）療法が必要不可欠な治療となっているのが現状であるが、継続していく上でのさまざまな問題があり、また特殊ミルク（明治ケトンフォーミュラ）の供給問題もあり、現在治験中の遺伝子治療に関する情報や、ケトンフォーミュラの適正使用についてもガイドラインに反映させる必要がある。

研究協力者氏名

小国弘量 東京女子医科大学小児科 名誉教授
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 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
青天目信 大阪大学小児科 講師
下野九理子 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学
大学連合小児発達学研究科 准教授
藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病
院長

A．研究目的

グルコーストランスポーター1 (glucose transporter type 1 ; GLUT1) 欠損症は、脳のエネルギー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ある。大多数に *SLC2A1* (*GLUT1*) 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する [1-6]。運動失調、痙縮、ジストニアなどの運動障害や、認知障害などの常在症状や、てんかん発作および非てんかん性発作などの臨床症状の多様な組み合わせによって特徴付けられる。

本症は治療可能な疾患であり、ケトン体を脳の代替燃料として供給するケトン食（

ketogenic diet ; KD）療法は根本的かつ第一選択の治療法である。しかしながら、KD 療法を継続していく上で、経済的な問題、養育者（特に調理者）の負担、日常生活の制限、副作用（高脂血症・高尿酸血症など）の問題、ケトンフォーミュラの供給問題などさまざまな課題もある。

ガイドライン策定に向けて、GLUT1 欠損症の診療の現況と今後の治療展望について検討した。

B．研究方法

ガイドライン策定に向けて、診療の現況と今後の治療展望を文献検索によりまとめた。

また、glut1異常症家族会の協力を得て、遺伝子治療という新しい治療法に対する認識とニーズを知るために「グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査」質問紙調査を開始した(東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：5045)。

C．研究結果

1) 本邦におけるGLUT1欠損症の患者数

2019年3月時点において、JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）における登録

数は41名で、2011年より継続している「グルコーストランスポーター1欠損症候群の実態と診断治療指針に関する研究」における質問紙調査では88名以上が確認されている（未発表）。

2) GLUT1欠損症の疾患概念

本症の表現型スペクトラムは広く、Mullen (2010) ら [3] による運動障害とてんかんとを基軸にしたとらえ方に加えて、てんかん性発作事象、非てんかん性の発作事象、固定した非発作性の臨床症状の組み合わせによって特徴付けられるといったGras (2014) ら [2] による疾患概念が診療指針として実用的である。

3) GLUT1欠損症の治療の現況

大多数でKD療法が行われ有効性が報告されている [1,2,4-6]。増悪因子を回避する生活管理に加えて、発作性症状に対する抗てんかん薬を中心とした対症療法が行われている。KD療法と併用して、TCA回路の中間体を補充できる治験薬トリヘプタインの臨床試験が米国で行われている。

4) KD療法の問題点

現時点でGLUT1欠損症ではKD療法が第1選択の治療となっており、GLUT1欠損症が疑われたならばできるかぎり早期に開始され、そして効果があれば成人期まで維持されるべきとされている。多くの症例でKD療法は有効であるが、効果が実感できない症例の中には存在する。また、軽症例や、早期診断による無症状例では治療へのモチベーションが上がらないという問題もある。

以下に、長期KD療法に伴う身体的・精神的・経済的問題を挙げる。

GLUT1欠損症患者

- ・ 副作用（高脂血症・高尿酸血症など）の問題
 - ・ 日常生活（外出・外泊・給食）の制限
 - ・ 他児と同じものを食べられない精神的ストレス
- 養育者
- ・ 調理できるのは母親のみと限定される
 - ・ 通常食と比べて、時間、労力、そして費用を要する
 - ・ 成人期の受診先やケトンフォーミュラ

の安定供給などの将来に対する不安

乳業メーカー（明治乳業）：明治ケトンフォーミュラ

- ・ 20歳未満のGLUT1欠損症患者では50%負担（登録特殊ミルク）
- ・ 成人GLUT1欠損症患者では100%負担

5) 特殊ミルク治療

明治ケトンフォーミュラはケトン体の生成が高まるように中鎖脂肪酸(MCT)油を配合した粉ミルクで、本症では乳児期(哺乳期)のKD療法として重要なだけでなく、エネルギー補給の目的で疲労時や発作症状出現時に、朝起床時の症状軽減の目的に起床時・就寝時に、飲料として補食することが実際には行われている。

また、献立作成や栄養素の充足に便利なこと、向ケトン性で効率的であること、粉状で小麦粉の代用となり主食として用意できること、ケトン乳としてお楽しみ的なデザートに応用できることなど、KD療法の補助食品としても用いられている。

6) 遺伝子治療

2017年に自治医科大学小児科から、GLUT1欠損症モデルマウスに対しアデノ随伴ウイルスベクターを用いてヒト*SLC2A1*遺伝子を導入した結果、運動機能と低髄液糖の改善がみられたという研究成果が報告された [7]。「グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療開発(A MEDシーズB橋渡し研究戦略的推進プログラム)」班(研究開発代表者:自治医科大学小児科 小坂仁)では現在治験開始に向けて準備中である(研究協力者として参加)。

D. 考察

今回ガイドラインの策定にあたり、Gras (2014)ら [2] による臨床診療基準が実用的であると考えた。

ケトンフォーミュラの供給問題に関しては、メーカーが大きな負担を感じずに製造できることが重要であるが、患者・家族に対して適正な使用についての理解をえる必要もある。そのためには、栄養士を含めた総合医療チームによるケトンフォーミュラの適正使用を含めた綿密な栄養管理、モニ

タリングが必要である。

KD療法という根本的な治療が存在する本症では、治療法の存在しない他の遺伝性疾患と異なり、遺伝子治療に対する認識が異なる可能性がある。さまざまな理由でKD療法の継続が困難な症例、KD療法によっても症状の改善を認めない症例などが遺伝子治療を望む可能性があるが、患者・家族の遺伝子治療に対する認識とニーズを共有することにより、よりよい医療の提供を目指す目的で、質問紙調査を継続中である。

参考文献

- [1] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-7.
- [2] Gras D, Roze E, Caillet S, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris).* 2014; 170: 91-9.
- [3] Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology.* 2010; 75: 432-40.
- [4] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37: 780-9.
- [5] Fujii T, Ito Y, Takahashi S, et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016; 38(7): 628-37.
- [6] 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.
- [7] Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, et al. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. *Mol Genet Metab Rep.* 2017; 10: 67-74.

E . 結論

現時点では、ケトン食療法は標準的な治療であり生涯継続する必要があるが、経済的な問題、養育者（特に調理者）の負担、日常生活の制限、副作用（高脂血症・高尿酸血症など）など継続していく上でのさまざまな問題がある。さらに、ケトンフォーミュラの供給問題もあり、現在治験中の遺伝子治療に関する情報や、ケトンフォーミュラの適正使用についてもガイドラインに反映させる必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤康, 小国弘量 . [神経系のトランスポーター -Up to date トランスポーターと疾患] てんかん . *Clin Neurosci* 2018; 36: 710-4.
- 2) 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. *EJPN* 2018; 22: 482-7.

2. 学会発表

- 1) Ito Y. Glut1-deficiency and ketogenic diets: past, presence and future; "Clinical spectrum and genetic mechanism of GLUT1-DS". 6th Global Symposium on KETOGENIC THERAPIES FOR NEUROLOGICAL DISORDERS (KETO 2018). 2018.10.07 (Jeju, Korea).
- 2) 橋本泰子, 黒沢彩乃, 伊藤康, 小国弘量, 永田智. 乳児院と連携しグルコーストランスポーター1 欠損症患者にケトン食を導入した1例. 第16回日本臨床医療福祉学会. 2018.09.07 (東京).

3. その他発表

- 1) 伊藤康. グルコーストランスポーター1 欠損症. *JaSMIn 通信特別記事 No16* (2018.02)
- 2) 伊藤康 . GLUT1 欠損症と修正アトキンス

食療法．第 1 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー．2018.02.17(東京)．

- 3) 伊藤康．ケトン食療法の基本と最新．第 2 回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー．2019.02.09 (東京)．
- 4) 伊藤康．日本における GLUT1 欠損症患者の実態 -治療を中心に- AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム「グルコーストランスポーター 1 欠損症に対する遺伝子治療開発」班 (小坂班)．2018.07.28 (東京)
- 5) 伊藤康．GLUT1 欠損症の現状．AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム「グルコーストランスポーター 1 欠損症に対する遺伝子治療開発」班 (小坂班)．2018.12.14 (東京)

G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

シトリン欠損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

シトリン欠損症は年齢依存性に特徴的な病態を示すが、国内において遺伝子検査により確定診断された症例が集積しその解析が進み新たな知見が得られている。『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 2015』にて本疾患の診療ガイドラインを報告したが、その後指定難病に登録されたことに伴い、移行期医療と成人期の診療体制の実態も考慮した内容に改訂を行った。

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）

A．研究目的

1) シトリン欠損症は年齢依存性に新生児肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD) と成人発症型シトルリン血症 (adult onset type 2 citrullinemia, CTLN2) の2つの大きな病型に分けられる。また新たな病型として移行期の FTTDCD (failure to thrive and dyslipidemia due to citrin deficiency) の存在も明らかになった。新生児マススクリーニング (NBS) では発見されず乳児期以後に発症した症例も多く、各病型の特徴や自然歴を反映した診療ガイドラインへの改定を行う。

2) シトリン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) シトリン欠損症と診断された自験例ならびに国内外の報告症例を後方視的に検討し、解析した。

2) 『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 2015』を元にこれまで策定に携わった委員とも連携・協力し改訂作業を行った。

（倫理面への配慮）シトリン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. 疾患概要

シトリンとは肝ミトコンドリア膜に存在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリア (AGC) のことであり、この機能低下により NADH 還元当量が細胞質内に過剰蓄積し、糖代謝、糖新生やアミノ酸代謝、尿素サイクルなど多彩な代謝障害を生じる。

新生児マススクリーニング (NBS) では二次対象疾患であるが、新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) では胆道閉鎖症との鑑別が重要である。NICCD が寛解すると見かけ上健康な適応・代償期となる。その後、一部は成人発症型シトルリン血症 (CTLN2) となり、肝不全、急性脳症を発症するため生涯にわたって注意深いフォローが必要である。

2. 疫学

本邦での保因者頻度は 1/65 であり、理論上の

有病率は 1/17,000 となる。CTLN2 の発症頻度は 1/10 万であり、シトルリン欠損症の約 20% が CTLN2 を発症することとなる。

3. 臨床病型

シトルリン欠損症には 3 つの病型がある。

①シトルリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: NICCD)

適応・代償期：シトルリン欠損による発育不全と脂質異常症 (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: FTTDCD)

成人発症 型シトルリン血症 (adult-onset type 2 citrullinemia: CTLN2)

4. 主要症状および臨床所見

①NICCD: 新生児期から乳児期にかけて遷延性黄疸となり、胆汁うっ滞、灰白色便、肝障害、体重増加不良などを認める。肝腫大、脂肪肝、低血糖を示すこともある。低蛋白血症、凝固能障害、ビタミン K 欠乏性出血症、ビタミン D 欠乏性くる病を認めることもある。ごくまれに、急性肝不全となり肝移植を要した例もある。

適応・代償期：見かけ上健康となるが、糖質を嫌い、高蛋白・高脂質を好む特異な食癖を示す。また、体重増加不良や低身長、低血糖、高脂血症などを示す“シトルリン欠損による発育不全と脂質異常症 (Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: FTTDCD)”と呼ばれる病態がみられる例もある。

CTLN2: 思春期以降に肝不全、急性脳症を発症し、高アンモニア血症、高シトルリン血症を呈する。内科的治療困難な症例では肝移植も行われている。

5. 参考となる検査所見

① NICCD:

A) 一般検査

- AST・ALT・GTP 上昇、総ビリルビン/直接ビリルビン上昇、総胆汁酸上昇、アンモニア軽度上

昇

- 総タンパク・アルブミン低値、低血糖、ALP 上昇

- 凝固能低下、

- AFP 高値、PIVKA II 上昇、25OH ビタミン D 低下、intPTH 上昇、

B) アミノ酸分析

- シトルリン、スレオニン、メチオニン、チロシン、フェニルアラニン値の上昇、スレオニン/セリン比の上昇

C) 腹部エコー、腹部 CT: 脂肪肝

D) 血中ガラクトース: ガラクトース高値

適応・代償期: 基本的には上記の NICCD 期の検査所見は消失していることが多い。

A) 一般検査

- AST・ALT 高値、(感染症罹患時)ケトン性低血糖

* FTTDCD

- 低血糖、高脂血症 (TG 高値、Tcho 高値)

CTLN2:

A) 一般検査

- AST・ALT・GTP 上昇、アンモニア上昇

B) アミノ酸分析

- シトルリン値上昇

6. 診断の根拠となる特殊検査

遺伝子解析 シトルリン欠損症の原因遺伝子は *SLC25A13* であり、常染色体劣性遺伝型式を取る。そのため *SLC25A13* の両アレルに病因変異を認めると確定診断となる。日本人シトルリン欠損症では高頻度変異 11 個で変異頻度の 95% を占める。

末梢血でのウエスタンブロット シトルリン分子が検出されない。(現在、国内で測定できる施設はない)

7. 鑑別診断

NICCD では胆道閉鎖症、新生児肝炎など胆汁うっ滞をきたす疾患が鑑別となる。

CTLN2 は、思春期以降の成人期での急性脳症の鑑別、高アンモニア血症の鑑別となる。

8. 診断基準

①疑診

臨床所見、検査所見からシトリン欠損症が強く疑われ、鑑別疾患が除外され、遺伝子解析で *SLC25A13* 遺伝子の片アレルにしか病因変異が見つからない。

確定診断

臨床所見、検査所見からシトリン欠損症が強く疑われ、鑑別疾患が除外され、遺伝子解析で *SLC25A13* 遺伝子の両アレルに病因変異を認める。

9. 新生児マススクリーニングで疑われた場合

NBS の中で、シトルリン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン高値やガラクトース高値で要精査となる中で診断されることも多い。胆汁うっ滞、肝障害などの肝症状や体重増加不良、低血糖、低蛋白血症、脂溶性ビタミン欠乏などの栄養欠乏症状がある場合、それらに対処する。急性肝不全の進行にも注意する。

10. フォローアップ指針

一般的評価と栄養学的評価の他に神経学的評価、特殊ミルクの使用、遺伝カウンセリングの必要性について示した。

11. 成人期の課題

食事療法を含めた治療の継続、飲酒、運動、妊娠・出産、医療費の問題、潜在する CTLN2 患者などが課題となっている。

D . 考察

今回のガイドライン改訂の過程で、NICCD を発症せずに、もしくは NICCD を未診断のまま経過し、適応・代償期へと移り変わって成人となっている症例の存在が推測された。その場合、突然の CTLN2 で発症し、原因不明の肝性脳症として治療されることとなる。成人診療科においても原因不明の意識障害、高アンモニア血症の患者に CTLN2 が潜在していることを啓蒙する診療ガイドラインへの発展が重要である。

E . 結論

内科的に治療可能な NICCD を早期に発見する

意義は大きく NBS での発見率を向上させ、シトリン欠損症と診断がついた後は、生涯にわたって注意深いフォローを行い CTLN2 の発症予防を行う。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉永美和、手塚美智子、石川貴雄、野町祥介、濱谷和代、東田恭明、三觜 雄、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. マススクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果 (2012 ~ 2017 年度). 札幌市衛研年報 2018; 45: 88-92.
- 2) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. 新生児マススクリーニングとシトリン欠損症. 札幌市医師会医学会誌 2018; 43; 73-74.
- 3) 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 (2019-20 年度版). p114-115 東京、日本医事新報社 2018.
- 4) 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. 3390/ijns4010005.
- 5) Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, Nagao M. Diagnostic value of the MAT1A gene mutations in methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Possible relevance to various neurological manifestations. *Neuropsychiatry (London)* 2018; 8: 1564-1570.

2. 学会発表

- 1) 田中藤樹, 重富浩子, 長尾雅悦. 遷延する NICCD に対してピルビン酸 Na を投与したシトリン欠損症の一例 第 16 回東北・北海道代謝異常症研究会 (2018.5.11. 仙台)
- 2) 田中藤樹, 長尾雅悦. 札幌市における先天代謝異常症スクリーニングの現況 第 12 回北海道先天代謝異常症研究会 (2018.7.7. 札幌)
- 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆, 吉永美和, 齋藤翔太, 手塚美智子, 野町祥介, 東田恭明, 三觜 雄. 札幌市におけるタンデムマススクリーニングの 5 年間の検討 第 45 回日本マススクリーニング学会 (2018.8.18. 埼玉)
- 4) 田中藤樹, 長尾雅悦. 新指標導入後に発見された北海道での CPT2 欠損症の第一例 第 59 回日本先天代謝異常学会 (2018.11.8. 岐阜)

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

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： 村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

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6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31年2月23日大日本住友製薬株式会社 東京本社にて開催し、講演を6つ行った。参加者数：患者家族・医療従事者・企業関係者合わせて78名、参加された患者家族会は14団体であった。さらに、ウェブ参加者は、視聴希望が19組で、アクセス数は第一部64、第二部11、第三部37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。

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6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6回先天代謝異常症患者会フォーラム
プログラム

開催日 2019年2月23日

開催場所 大日本住友製薬株式会社 東京本社

講演1．先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の最新報告

国立成育医療研究センター臨床検査部

認定遺伝カウンセラー 徐 朱玟

講演2．海外で開発された希少疾患治療薬を早期に日本に導入するには？

レコルダディ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社

代表取締役社長 藤原 聡

講演3．先天代謝異常症の在宅管理のポイント（ライソゾーム病を例にして）

<医療的ケア児の概念と変わる小児在宅医療>

医療法人財団はるたか会

沖本 由理

前田 浩利

講演4．新しい新生児スクリーニング

国立成育医療研究センター臨床検査部

部長 奥山 虎之

講演5．シトリン欠損症の病態と中鎖脂肪酸補充療法について

山形大学名誉教授・客員教授 早坂 清

講演6．先天代謝異常症のトランジションについて

帝京平成大学健康医療スポーツ学部

教授 高柳 正樹



【出席者】

患者会 患者・家族 45名

製薬会社関連 14名

医療関係者 19名

合計 78名

【参加患者会一覧】

ひだまりたんぼぼの会

成育医療センター肝移植患者会ドレミファクラブ

PKU 親の会

NPC 家族会

ALD の未来を考える会

Glut1 異常症患者会

MSUD の会

尿素サイクル患者会

小児神経伝達物質病患者会

Fabry NEXT

ポンペ病患者会

シトリン財団

シトリン血症の会

ふくろうの会

以上14患者会・親の会

【ウェブ参加者】

視聴希望19組

アクセス数 第一部 64

第二部 11

第三部 37

(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、個人情報の管理に十分配慮した。

D．考察

昨年度は遺伝カウンセリングの話や新しい先天代謝異常学会の治療法に関して遺伝子治療などを取り上げた。その続きとして、本年は早坂先生にシトリン欠損症の話をしてもらい、全国の同疾患患者から大きな興味を持って聞いていただいた。

先天代謝異常症のトランジションに関する講演では、患者・家族の会の方々からこの問題が急ぎ解決策を検討すべき課題であることを考えさせる体験談が語られた。

また、海外の治療薬を日本に導入する方策について現場の製薬会社の方に講演いただいた。大変興味深い内容であった。

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。

今回は予算の都合上託児システムは行わなかったが、別室に会場の画面と同じ映像を映すことにより子供さんと一緒に講演を視聴すること

ができた。業者によるフォーラムのウェブ公開も予算の都合で取りやめとなったが、Youtubeを用いた限定公開を行い全国でのリアルタイムの参加が可能になった。

先天代謝異常症は多岐にわたり、疾患毎に病態や治療法も異なる。しかしながらこうした共有する時間を持つことで、横のつながりができるなどのメリットもあり、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、引き続き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、持続性可能な運動体を形成していく必要がある。

E．結論

第6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する意義は十分ある。

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

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

高乳酸血症・ミトコンドリア異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

分担研究者： 大竹 明 （埼玉医科大学小児科 教授）

研究要旨

高乳酸血症・ミトコンドリア異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究を行った。高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症（Congenital Lactic Acidosis: CLA）を来す症例の鑑別を行うこと。鑑別の対象疾患は、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体（MRC）異常症等であること、などを示した。さらに、ミトコンドリア病データベースを、後藤班、村山班と連携して、JaSMIn（先天代謝異常症患者登録システム）と共有し、ミトコンドリア病に特化したMO Bank（Mitochondrial disease research Organization data Bank / 新生児・小児ミトコンドリア病臨床情報バンク）の登録を進めている。

A．研究目的

高乳酸血症・ミトコンドリア異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究を行った。高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症（Congenital Lactic Acidosis: CLA）を来す症例の鑑別を行うこと。鑑別の対象疾患は、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体（MRC）異常症等であること、などを示した。さらに、ミトコンドリア病データベースを、後藤班、村山班と連携して、JaSMIn（先天代謝異常症患者登録システム）と共有し、ミトコンドリア病に特化したMO Bank（Mitochondrial disease research

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

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病遺伝子 135 個のパネル解析。4) 以上で病因が判明しない症例に対する次世代シーケンス法を用いた全エキソーム解析。

(倫理面への配慮)

本研究の患者解析の部分は申請番号 482 (現在更新されて 482-XI) で埼玉医科大学倫理委員会における審査を受け承認を得て行った。遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・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。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 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. ○Kopajtich R, Murayama K, Janecke AR, Haack TB, Breuer M, Knisely AS, Harting I, Ohashi T, Okazaki Y, Watanabe D, Tokuzawa Y, Kotzaeridou U, Kölker S, Sauer S, Carl M, Straub S, Entenmann A, Gizewski E, Feichtinger RG, Mayr JA, Lackner K, Strom TM, Meitinger T, Müller T, Ohtake A, Hoffmann GF, Prokisch H, Stauffer C: Biallelic IARS Mutations Cause Growth Retardation with Prenatal Onset, Intellectual Disability, Muscular Hypotonia, and Infantile Hepatopathy. *Am J Hum Genet* 99 (2): 414-422, 2016.

2. 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.
3. 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. M T-ND5 Mutation Exhibits Highly Variable Neurological Manifestations at Low Mutant Load. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:86-93.
4. 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.
5. 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.
2018 Feb;93(2):242-247.

6. 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.
7. 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.

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

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) 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：島根県におけるパイロット研究成果から、オロト酸測定およびオロト酸/シトルリン比によるスクリーニングは現行タンデムマススクリーニングに容易に追加可能であるとともに安定的にスクリーニング可能であることが明らかになった。また費用対効果面でもスクリーニング対象として適切である事が明らかになった。
- 2) 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した。また、CPT2欠損症については新たにスクリーニング対象となった事をふまえて、シックデイの対応などを詳細に記載した。脂肪酸代謝異常症における特殊ミルクの必要性についても検討を行い、CPT2欠損症、VLCAD欠損症、CACT欠損症、TFP欠損症についてはミルクの必要量や対象となる年齢などを検討した上で、特殊ミルクの必要性を記載した疾患個票を作成した。

研究協力者氏名

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）
大澤好充（島根大学小児科・医科医員）
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) 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くない。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) 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)におけるパイロット研究の成果を踏まえてスクリーニングの効果について検討した。後方視的な患者検体の検討および遅発型の乳児をスクリーニング出来た場合の費用対便益についても情報提供を行った。

2) 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の素案を作成した。策定にあたっては、研究分担者および研究協力者 6 名が中心に行った。成人期の診療および特殊ミルクの利用についても検討を行った。

C. 研究結果

1) 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

現在島根県で実施している OTC 欠損症スクリーニングのパイロット研究では 5,755 名の前向きスクリーニングを行った。オロト酸およびオロト酸/シトルリン比でスクリーニングを行ったところ要精密検査となった症例はなく、新規患者も発見されなかったが、安定的な運用が可能であった。

費用対便益については、早期診断によって予後改善と治療に関わる肝移植を含めた医療費や介護等の費用などを 1QALY を 600 万円、平均余命 80 年として試算を行った。尚、OTC 欠損症の発見頻度は、パイロット研究で得られたスクリーニング母集団の数が十分でなかったことから、城戸ら (Kido(2012)JIMD) の報告に従い 1/76,283 人として計算を行った。医療費については追跡可能であった 6 例の医療費を抽出し検討した。

QOL 向上・家族看護費用の節約：4 億 1456 万

円

生涯医療費の増加：2943 万円

安息香酸 Na とシトルリン費用の増加：238 万円

合計：3 億 8275 万円の社会への利益

上記のような結果となった。尚、今回の検討ではパイロット研究からの感度特異度が反映されていない。

2) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

前年度に作成した素案をもとに相互査読を行い、2019 年 11 月末までに完成させた。現在、先天代謝異常学会において査読を行っている。本ガイドラインでは脂肪酸代謝異常症のスクリーニング陽性例における血清アシルカルニチン分析の重要性を強調した。安定期もしくは遅発型症例のろ紙血中アシルカルニチン分析では生化学的異常がマスクされる可能性がある事を記載した。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。また、妊娠および児のマススクリーニングを契機に発見される母体例についても、脂肪酸代謝異常症では散見されるため、ガイドライン反映した。

特殊ミルクについては、全身性カルニチン欠乏症、MCAD 欠損症では必要ないことを確認した。CPT1 欠損症については一部の乳児例を中心として特殊ミルクの必要がある事を記載した。CPT2 欠損症、VLCAD 欠損症、CACT 欠損症、TFP 欠損症についてはミルクの必要量や対象となる年齢などを検討した上で、特殊ミルクの必要性を記載した疾患個票を作成した。

D. 考察

1) 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

タンデムマススクリーニングに OTC 欠損症を追加することによって、現行スクリーニングの質をより向上させる事ができると期待出来る。今後、スクリーニングのパネルに加えるために、さらなるパイロット実績の追加と NBS 発見例、見逃し例の割合(感度特異度)を明らかにすることでより正確な費用対便益の算出も可能になると思わ

れる。

2) 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CPT2欠損症は本研究期間中にスクリーニング対象疾患に組み込まれた。脂肪酸代謝異常症の中でもCPT2欠損症はタンデムマススクリーニング開始後も乳幼児死亡例が散見されており、ガイドラインでは乳幼児期のシックデイにおける対応を具体的に記載した。CPT2欠損症を中心として本ガイドライン発表後の患者追跡調査などを通じて予後調査を行い、継続的な改善を行う必要がある。

また、本研究により未診断の成人例などをどの様にして発見、治療するか、現時点での課題が多いことも明らかになった。成人例の存在を社会に周知し、わが国における患者の実態を調査する事が今後の課題と思われた。

E . 結論

現行タンデムマススクリーニングにオロト酸分析を追加することでOTC欠損症のスクリーニングが可能であり、費用対効果の面からも推奨される事を示した。

また、脂肪酸代謝異常症のガイドライン作成を通じて、成人例が少なからず存在すること、それらの臨床像を示した。また、新規にスクリーニング対象疾患となったCPT2欠損症が乳幼児死亡例が多いことを踏まえ、シックデイ対応などの記載を充実させた。今後、今回のガイドラインの有効性を検討する上でもマススクリーニング発見例の追跡調査などを行い、評価を継続する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K. Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr International* (in press) doi: 10.1111/ped.13419
- 2) Yamada K, Shiraishi H, Oki E, Ishige

M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan.. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 55-63, 2018

- 3) Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S: Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase(VLCAD)deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 121-123, 2018
- 4) Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Mahay SB, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S : Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. Expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 16: 5-10, 2018
- 5) Kaku N, Ihara K, Hirata Y, Yamada K, Lee S, Kanemasa H, Motomura Y, Baba H, Tanaka T, Sakai Y, Maehara Y, Ohga S.: Diagnostic potential of stored dried blood spots for inborn errors of metabolism: a metabolic autopsy of medium-chainacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Clin Pathol* 71(10): 885-889, 2018 (October)
- 6) Yamada K, Taketani T: Management and diagnosis of mitochondrial fatty

acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.. Journal of Human Genetics 64(2): 73-85, 2018 (November)

- 7) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症と診断された幼児例. 日本マススクリーニング学会誌 28(3): 331-338, 2018

2. 学会発表

- 1) 城戸淳, 松本志郎, 三淵浩, 遠藤文夫, 中村公俊 新生児発症の中等度の UCD 患者は, 早期の肝移植によって正常な精神神経発達を遂げるかもしれない 第60回日本先天代謝異常学会 2018年 11月 8-10日 じゅうろくプラザ
- 2) 野津吉友, 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 山口清次, 竹谷健, 長井篤: 新規検査項目が追加されたタンデムマススクリーニングキット (NeoBase2) の使用経験. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018年 8月 (2018.8.17-18, 会長 大竹明)
- 3) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症の一例. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018年 8月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 4) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 但馬剛, 竹島康弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず, 横紋筋融解症を機に COT2 欠損症と診断された幼児例. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018年 8月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 5) 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: 島根県における OTC 欠損症パイロットスクリーニングの現況. 第45回日本マススクリーニング学会学術集会. 埼玉, 2018年 8月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 6) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yangu Y, Dung VC, Verma IC, Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T: Country-specific metabolic diseases detectable by mass spectrometry in Asian countries: symptomatic screening for organic acidemias, fatty acid oxidation defects as well as amino acidemias. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases. China, 2018年 8月 (2018.8.23-26, 会長 Luo Xiaoping)
- 7) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健: タンデムマス (TMS) スクリーニング対象疾患のアジア諸国における頻度の多様性: GC/MS と TMS による代謝異常スクリーニング. 第43回日本医用マススペクトル学会. 札幌, 2018年 9月 (2018.9.6-7, 会長 千葉仁志)
- 8) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的背景. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018年 11月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 9) 小林弘典, 大國翼, 中村公俊, 百崎謙, 折居建治, 深尾敏幸, Can Thi Bich Ngoc, Dung Chi Vu, Michael H Gelb, 戸松俊治, 田中美砂, 山田健治, 長谷川有紀, 渡辺淳, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: LC-MS/MS による酵素活性測定によるスクリーニング法は ムコ多糖 II 型の偽陽性例を低減する. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018年 11月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 10) 山田健治, 伊藤道徳, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 新生児マ

スクリーニングを契機に発見された
FLAD 1 変異によるグルタル酸血症 2 型
の一例. 第 60 回日本先天代謝異常学会
総会. 岐阜市, 2018 年 11 月
(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)

- 11) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘
典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但
馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマス
スクリーニングで異常を認めず, 横紋
筋融解症を機に CPT2 欠損症と診 断
された幼児例. 第 60 回日本先天代謝異
常学会総会. 岐阜市, 2018 年 11 月
(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)

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

糖原病に関する調査研究：糖原病診療実態及びガイドライン 2015 公開後調査およびガイドラインの pitfall

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

調査目的：

我が国における糖原病患者の特に診療状況の現状調査について、好発糖原病に関する診療の現状および トランジションの現況について調査を行った。またガイドライン 2015 公開前後の評価について、利用状況と評価、ガイドライン 2015 による診療動向変化：診断に与えた影響と推奨に基づいた診療がなされているかを調査した。

結果：

糖原病では IX 型、I 型、III 型が多く診療されていた。またトランジションの在り方では小児科と成人科の併診が好ましいという意見が多かった。ガイドライン 2015 は 90% の臨床医が参考にしていたが、満足度は約 77% にとどまった。ガイドライン 2015 公開後の診療動向ではガイドラインで I 型に対してグルカゴン負荷テストを推奨しないと指摘したところ、ガイドライン公開後には I 型に対してはグルカゴン負荷テストを施行する施設が明らかに減少し、ガイドラインの影響を受けた診療動向の変化が読み取れた。

研究協力者氏名

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授
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院長
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）の治療は病態の解明が進むことで、特に新規診断患者については新たな治療法が試みられ成果を上げている。また日本先天代謝異常学会編集の「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 2015」(以下ガイドライン 2015) が公開されてから約 3 年たち、ガイドライン 2015 がどのように診療医に影響を与えているか診療動向調査を合わせて行った。

B．研究方法

1. 調査方法について

Google Form を用いた Web アンケートを使用した。本調査法は現在幅広く使用されている調査アプリケーションで、内容は暗号化され基本的にはセキュリティは確保されている。なおアンケートの回答の前に暗証番号を設定し、Web 調査に入れるようにさらに設定を追加した。本疾患が希少疾患であり、診療医師は専門性の高い医師に限定されている場合が多い。従って調査対象は本研究班の班員及び深尾班の班員、研究協力者といった専門性の高い医師群とした。なお調査に当たり常葉大学倫理委員会で承認を得た（2018-002H）。

2．調査内容について

1．糖原病の診療状況調査：

全糖原病病型の 90% を占める好発糖原病（I 型、III 型、V 型、VI 型、IX 型）を調査対象とした。（II

型については今回の調査からは除外した。

2. ガイドライン 2015 公開前後の診療動向調査：
「利用状況と評価」、「ガイドライン 215 による診療動向変化・検査、特に遺伝子検査、フェルナデス負荷テストの位置づけがどのような変化をしているか」、「ガイドライン 2015 自体の評価」である。

各設問内容について以下のように示す。

- 1) 性別
- 2) 勤務地域
- 3) 経験年数
- 4) 現在診療している糖原病患者の病型
- 5) 診療中の糖原病患者の症例数
- 6) 診療中の糖原病患者のうち 15 歳以上の症例数
- 7) 現在診療中の 15 歳以上の糖原病患者で他科と併診している成人診療科
- 8) トランジションについてどのような診療形態が好ましいか
- 9) 8 でそのその他と答えた方は具体的に記入
- 10) トランジションについて今までに成人科への転科依頼をしたことがあるか
- 11) 10 で「はい」と答えた方で、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か
- 12) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」が発行される以前：Fernandes 負荷テストのうちルーチンに行っている内容
- 13) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」が公開後：Fernandes の負荷テストのうちルーチン行っている内容。
- 14) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」発行される以前：I 型糖原病の診断の順序
- 15) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」発行される以後：I 型糖原病の診断の順序
- 16) 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」発行後：糖原病の確定診断として一つ選ぶとしたら以下のどれを選択
- 17) 糖原病の診断のための貴院における肝生検の頻度について「ガイドライン 2015」発行以前と発行後の比較
- 18) 日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン 2015」を参考にしているかどうか
- 19) 「診療ガイドライン 2015」の内容についての評価（5 段階評価）

C. 研究結果

1. 対象について

本調査対象は 32 名であった、23 名の回答であった（72%）。男性 60%、女性 40%で 72%が医師となつて 21 年以上であった。

2. 糖原病の診療状況/症例数について

症例数 52 例のうち IX 型、I 型、III 型の診療件数で 73%を占めていた。

3. 診療症例のうち 15 歳以上の症例について

25 名（48%）の症例が 15 歳以上で、そのうち I 型が最も多く（36%）、次に III 型、IX 型であった。

4. 15 歳以上で他科と併診している症例について

I 型、III 型の併診例が多く特に消化器、内分泌、循環器、腎臓内科、および移植外科などであった。

5. トランジションについて望ましい診療形態

90%の診療医師が「小児科と成人科の併診」を選択していた。

6. ガイドライン 2015 公開前後での Fernandes 負荷テストの動向について

I 型の診断目的ではグルカゴン負荷テストがほとんど施行されなくなり、グルコース負荷のみあるいは負荷テストを行わない傾向が見られた。

7. I 型の診断に用いる検査方法について

ガイドライン公開後では I 型の診断としてはまず好発遺伝子変異の検索を選択する医師が増加していた。

8. ガイドラインの評価について

ガイドライン 2015 は 90%の施設で利用されていたが、その 5 段階評価では「満足 + とても満足」（77%）とおおむね良好であるものの「どちらでもない + 不満」（23%）と一部内容に不満を持つ意見もあった。

D. 考察

今回の調査は悉皆性を考慮した厚生労働省の指針に基づく全数調査ではなく、本疾患が希少疾患であるという特質を考慮して、あえてエキスパート集団、特に班会議の班員・研究協力者を対象とした。

おそらく我が国における大部分の症例が限定された代謝異常症のエキスパートに診療を受けていることが予想されるため、調査対象を限定したものとした。

我が国における糖原病の診療状況、糖原病患者のトランジションの実情については明らかではないが、今回の調査では I 型、III 型、IX 型の診療数が多

かった。これは本研究室で30年間にわたる症例頻度で予想された実績を反映していた。しかし15歳以上の症例で現在経過を追跡できている症例ではI型、III型が多く、他臓器の合併症を有する病型である事が原因となっていると思われる。したがって他科併診の症例もI型、III型が多い。一方糖原病IX型は、特にIXa型が圧倒的に多く占め予後は良好であることから、症例数は多いものの年齢が進むにつれ診療の継続がなくなることを示している。したがって糖原病をフォローするうえで、IX型はbenign glycogen storage diseaseといえる。

トランジションについては、「小児科と成人科の併診」を希望する医師が90%を占めた。これは最も現実的と考えられ、この状況が今後も続くことが想像できる。

診療ガイドラインは公開された後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、ある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。特に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、薬事情報でI型の診断には用いないことが望ましいことが報告されたため「ガイドライン2015」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た。グルカゴン負荷テストは使用数が明らかに減少し、「ガイドライン2015」により診療動向に変化があったと考えられた。「ガイドライン2015」の評価についてはおおむね良好であり、90%以上の施設で利用されていることから、有用性は認められるが今後さらに改訂を継続し我が国における糖原病診療が均てん化したレベルで行われることが必要である。

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. Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M.:
Analysis of GBE1 mutations via protein

expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review.

Mol Genet Metab Rep. 2018 Sep 13;17:31-37 2.

2. Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the Responsible Gene in a Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion. JIMD Rep. 2018 May 12 3.

3. 漆畑 伶, 杉江 秀夫:【小児疾患の診断治療基準】(第2部)疾患 神経・筋疾患 遺伝性運動感覚ニューロパチー(解説/特集) 小児内科 50巻増刊 Page782-783
4. 杉江 秀夫, 杉江 陽子:指定難病最前線 (Volume68) 肝型糖原病と筋型糖原病 新薬と臨牀 67巻9号 1125-1131

2. 学会発表

1. 武中 優, 関谷 博顕, 立花 久嗣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 西野 一三, 大野 欽司, 杉江 秀夫, 戸田 達史:反復刺激試験で神経筋接合部異常が示唆された Phosphoglucomutase 1 欠損症の一例(会議録)第60回日本神経学会学術集会 大阪、2019.22-25
2. 田中 雅大(名古屋大学 大学院医学系研究科小児科学), 夏目 淳, 伊予田 邦昭, 金村 英秋, 久保田 雅也, 小島原 典子, 田辺 卓也, 吉永 治美, 新島 新一, 浜野 晋一郎, 三牧 正和, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 前垣 義弘:熱性けいれん診療ガイドライン 2015 による小児科医の診療行動変化の全国調査 第60回日本小児神経学会学術集会 東京 2018.5.31-6.2

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

分担研究課題名
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・教授）

研究要旨

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定に向けた作業の総括をおこない、先天代謝異常学会の承認を得るために学会の方へ改定ガイドラインを提出した。先天性ケトン体代謝異常症については、ケトチオラーゼ欠損症に関する日本のみならず世界の症例についての総説、また先天性ケトン体代謝異常症罹患妊婦のリスクに対する総説を発表し、ガイドラインの一部を反映させた。

笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院助教）
吾郷耕彦（岐阜大学医学部附属病院医員）
大塚博樹（岐阜県総合医療センター新生児科医師）
青山友佳（中部大学助教）

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。昨年度から診療ガイドラインの改定を行っている

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の承認を得て行っている。

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を終了し、現在先天代謝異常学会の診療ガイドライン委員会にて学会承認のための審議を行なっている。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の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した。

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
スクリーニング関連疾患について3-5年と
いうスパンで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。

昨年に引き続き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
査委員会の承認を得て行なっている。

C. 研究結果

昨年度 -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
まり関連しないことが確認された。

本年度はこれらの調査結果を含め、Recent
advances in understanding beta-keto-

thiolase (mitochondrial aceto-acetyl-CoA
thiolase, T2) deficiency という総説にまと
め、J Hum Genet に掲載された。

またケトン体代謝は妊娠出産という成人期のイ
ベントにおいて大きな影響を与えることが、こ
れまでの症例報告の積み重ねから明らかになっ
てきており、それを Defects in ketone body
metabolism and pregnancy という総説にまとめ
て報告した。

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。本研究班の成果としてこれら
を世界に向けて発信することができた。

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., Sasai H., Aoyama Y., Otsuka
H., Ago Y., Matsumoto H., Abdelkrem E.:
Recent advances in understanding beta-
ketothiolase (mitochondrial aceto-
acetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. J
Hum Genet. (2019) 64(2):99-111.

Fukao T.: Defects in ketone body
metabolism and pregnancy. J Korean Soc
Inher Metab Dis. in press, (2019).

Lee T., Misaki M., Shimomura H.,
Tanaka Y., Yoshida S., Murayama K.,
Nakamura K., Fujiki R., Ohara O., Sasai
H., **Fukao T.**, Takeshima Y.: Late-onset
ornithine transcarbamylase deficiency
caused by a somatic mosaic mutation. Hum
Genome Var. **5**, 22 (2018).

Shibata N., Hasegawa Y., Yamada K.,
Kobayashi H., Purevsuren J., Yang Y.,
Dung V. C., Khanh N. N., Verma I. C.,
Bijarnia-Mahay S., Lee D. H., Niu D. M.,
Hoffmann G. F., Shigematsu Y., **Fukao T.**,
Fukuda S., Taketani T., Yamaguchi S.:
Diversity in the incidence and spectrum

of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* **16**, 5-10 (2018).

Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shiota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshihara S., **Fukao T.**, Kure S.: Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* (2018).

Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslemi L, Yamaguchi S, Rezapour M, Hakimi MT, Matsumoto H, **Fukao T**: Beta-Ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency. *JIMD report.* in press, (2019).

2. 学会発表

Fukao T: (Invited lecture) Defects in Ketone body metabolism and their newborn screening. The 18th Annual Meeting of Korean Society of Inherited Metabolic Diseases (6/22/2018 Seoul, South Korea)

Fukao T: (symposium8) Recent advances of defect in ketone body metabolism. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases, The 17th National Conference on Pediatric Endocrine and Genetic Metabolic Diseases (8/23-26/2018 Wuhan, China)

Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, **Fukao T**: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn mass

screening in Japan -fatty acid oxidation defects-. The 5th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/2-3/2018 Athens, Greece)

Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Nakama M, Matsumoto H, Abdelkreem E, Sasai H, **Fukao T**: p.G991A variant in PHKA2 gene may be one major cause of ketotic hypoglycemia in Japanese children. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)

Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslem L, Yamaguchi S, Rezapour M, Taghi M, Matsumoto H, **Fukao T**: Beta-Ketothiolase deficiency: unusual clinical presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to secondary carnitine deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)

Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, 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 in newborn mass screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)

Watanabe Y, Fukui K, Tashiro K, Sasai H, **Fukao T**, Hasegawa K, Y, Uchimura N, Yamashita Y: Urinary organic acid profiles in mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)

深尾敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義)

遺伝子変異を同定してフォローする. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 45 回) (2018 年 8 月 17-18 日 さいたま市)

笹井英雄, **深尾敏幸**: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) AMED 深尾班の遺伝子パネルの現状. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 45 回) (2018 年 8 月 17-18 日 さいたま市)

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, 小原收, 山口清次, **深尾敏幸**: 絶食負荷による 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KO マウスの病態解析. 日本小児科学会学術集会(第 121 回) (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)

福井香織, 渡邊順子, 田代恭子, 長井孝二郎, 北城恵史郎, 坂口廣高, 笹井英雄, 長谷川有紀, **深尾敏幸**, 山下裕史朗: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症における 4-HMP の検討. 日本小児科学会学術集会(第 121 回) (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)

笹井英雄, 吾郷耕彦, 大塚博樹, 堀友博, 久保田一生, 細川淳一, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲也, 原圭一, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 城戸淳, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎孝史, 小林弘典, 長谷川有紀, **深尾敏幸**: 国内における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. 日本人類遺伝学会(第 63 回) (2018 年 10 月 10-13 日 横浜市)

Abdelkreem E, Magdy R, Sadek A, Abd El Aal M., Sasai H, **Fukao T**: Inborn Metabolic Errors Presenting with Ketoacidosis: A Case Series from an Egyptian Medical Center. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Nishimura Y, Watanabe Y, Fukui K, Akiyama K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, **Fukao T**: Characterization of HMGCS2 identified in Japanese patients with its deficiency. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

伊藤哲哉, 横井克幸, 中島葉子, **深尾敏幸**: メチルマロン酸血症の全国調査. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

大塚博樹, 木村豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈, 青山友佳, Elsayed Abdelkreem, 松本英樹, 笹井英雄, 大西秀典, **深尾敏幸**: 乳児期の 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1) KO マウスにおける絶食負荷試験. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

吾郷耕彦, 大塚博樹, アブデルクリムエルセイド, 笹井英雄, 仲間美奈, 青山友佳, 西村洋子, 中島葉子, 伊藤哲哉, **深尾敏幸**, 渡邊順子, 福井香織, 秋山和政, 李知子: 日本における HMGCS2 欠損症患者の変異酵素の特徴. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

大塚博樹, 木村豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈, 青山友佳, Elsayed Abdelkreem, 松本英樹, 笹井英雄, 大西秀典, **深尾敏幸**: 乳児期の 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1) KO マウスにおける絶食負荷試験. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

大塚博樹, 水野佑也, 三輪友紀, 岩井郁子, 福富久, 神山寿成, 近藤應, 山本裕, 河野芳功, **深尾敏幸**: 早産児、極低出生体重児の生後 1 ヶ月タンデムマススクリーニング再検におけるカルニチン低値例. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

杉山洋平, 菅原大輔, 但剛, 藤木亮次, 小原收, 笹井英雄, **深尾敏幸**, 一橋光: 新生児マススクリーニング検査後のカラム分離による精査から診断に繋がったイソ吉草酸血症保因者の 1 例. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

松本英樹, 山本崇裕, 吾郷耕彦, 笹井英雄, 久保田一生, 木村豪, 小関道夫, 川本典生, 大西秀典, **深尾敏幸**: 日本人アスパラギン合成酵素欠損症患者に同定された ASNS 遺伝子に対する機能解析. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

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

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（藤田医科大学医学部 教授）

研究要旨

欧米での新規ガイドラインの内容を踏まえ、日本先天代謝異常学会承認ガイドラインをよりよりグローバルスタンダードに近く実診療にも即した形へ改訂を行い、学会承認への準備中である。特殊ミルク安定供給については、関連学会と連携し特殊ミルク使用ガイドラインを作成し、日本小児科学会からの認証を得るべく準備中である。

研究協力者氏名

中島 葉子

藤田医科大学医学部小児科 講師

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、その後欧米での診療ガイドラインが改訂され、エビデンスに基づいた改訂版策定が求められている。

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、他委員の査読を終えたため、日本先天代謝異常学会ガイドライン認定委員会に提出し、パブリックコメントを受けて承認後発表の予定である。ガラクトース血症診断についてはAMED深尾班との共同研究も行っているが、深尾班にて行った遺伝子パネル検査で確定診断がつかなかった症例に対して網羅的遺伝子解析を行ったところ、ガラクトースムタロターゼ欠損症が発見されIV型として報告された（Wada et al.）。

特殊ミルク供給体制については、小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児神経学会、小児栄養消化器肝臓学会とも協議を行い、特殊ミルクの適正使用に関するガイドラインを作成した。承認学会は日本小児科学会となるため、ガイドライン承認に向けて日本小児科学会栄養委員会との協議中である。

D．考察

本研究とも関連したAMED深尾班からの研究で新規疾患となるガラクトース血症IV型が発見されたことは大変興味深く、今後この疾患についても詳細を確認しガイドラインへも含めていくことが必要と思われる。

特殊ミルクの安定供給体制については、引き続き関連部署との連携を取りながら制度変更を求めていく。

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

Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia.

Wada Y, Kikuchi A, et al

Genet Med. 2018 Oct 19.[Epub ahead of print]

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

- ・Wilson 病ガイドラインでの移行期医療に関する検討
- ・Menkes 病および 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 病患者 171 人に主にトランジションに関するアンケート調査を行った。108 人から回答があった。20 歳以上は 88 人で約半数は主治医が小児科医であった。主治医が小児科医であった 15 歳以上の患者は 82 人で、主治医が変更したのは 29 人（35.4%、変更なしは 53 人（64.6%）で、変更なしの 34%は成人対象の診療科（内科、神経内科など）への転科を希望していた。要望として、「Wilson 病の知識がある医師・病院の紹介」「医師間、診療所・病院間の連携」「主治医の変更に対する不安」などを訴えていた。これらの結果から、今後取り組むべき課題として、内科領域関連学会との連携、Wilson 病を診療できる医師の育成、情報提供ツール（医療連携、患者教育等）が必要であると思われた。

Menkes 病および occipital horn 症候群の ATP7A 遺伝子変異の部位は症例により異なり、非常に多彩であることが指摘されている。本年度は、両疾患の診療ガイドライン、特に診断ガイドラインを作成するにあたって、今までの日本人の本症患者の遺伝子解析を集計した。62 例の本症患者で 55 の変異が同定された。新規の変異を表 1 に示す。変異はエクソン 4, 9, 10, 15 に多く見られた。母親の 76.7%は保因者であった。また、男性胎児の 50%は患児であった（表 2）。

研究協力者氏名（所属）

岡山和代（帝京平成大学健康栄養学科 特別研究員）

除朱玟（国立成育医療研究センター臨床検査部 研究員）

奥山虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部 部長）

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 消化器病センター センター長）

新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授）

濱崎考史（大阪市立大学小児科 教授）

清水教一（東邦大学小児科 教授）

藤澤千恵（東邦大学医学部研究推進室 講師）

A．研究目的

Wilson 病

Wilson 病患者のトランジションに関する患者・家族の考え方や要望を把握するために患者にア

ンケート調査調査を行った。

Menkes病、occipital horn症候群

ATP7A遺伝子診断は診断に不可欠である。わが国のMenkes病およびoccipital horn症候群患者の遺伝子解析結果を集計し、遺伝子変異の特徴を明らかにして、遺伝子診断および遺伝カウンセリングに有益な資料とすることを目的とした。

B．研究方法

Wilson 病

対象および方法：調査期間は2018年10月から12月で、JasMin登録Wilson病患者171人に、6項目の質問からなるアンケート用紙を郵送した。アンケートを記述回答して返信した20歳以上の患者を対象とした。

アンケート内容は、対象者の特性、診断時年齢、診断医師の専門、現在の主治医の専門、転科の有無、成人での転科の希望の有無、トランジションに関する要望などとした。

Menkes病、occipital horn症候群

対象および方法：1975年～2012年までに Menkes病と診断され66例の患者のATP7A遺伝子解析結果を検討した。30人の母親、9人の女性親戚のATP7A遺伝子解析で、保因者の有無を調べた。さらに胎内診断の目的で9人の胎児および10例の新生児で遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言の倫理的原則に従い実施した。帝京平成大学の倫理委員会に申請し承認された(30-050)(帝倫 No12-014)

C. 研究結果

Wilson 病

1. 対象

アンケート返信回答した対象は 108 人で、回答率は 63.2%であった。回答の記述内容から、本調査を回答した 108 人うち、36 人(33%)が対象の親または介護支援者による回答であった。

対象の平均年齢は 34.2 歳、最低は男子の 8 歳、最高は女性の 67 歳であった。20 歳以上の患者(対象)は 88 人で回答患者の 81%を占めていた。

2. 診断年齢

対象が Wilson 病と診断された年齢は平均 14.1 歳で、最小年齢 2 歳、最高年齢 50 歳であった。

3. 病型

対象の病型は、肝型が全体の 60%以上と最も多く、次いで脳神経型、神経型であった。(図 1)

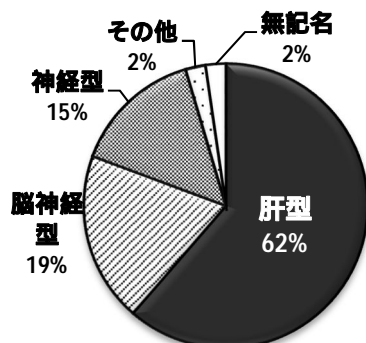


図1 病型の割合 対象n=88

4. 対象の診断医と主治医

対象の診断医、主治医の頻度は概ね 50%以上が小児科医であった。(図 2)

(対象が小児科医、その他の診療医の割合は、診断医に対し主治医が減少した。これに対して

消化器内科医が増加した。

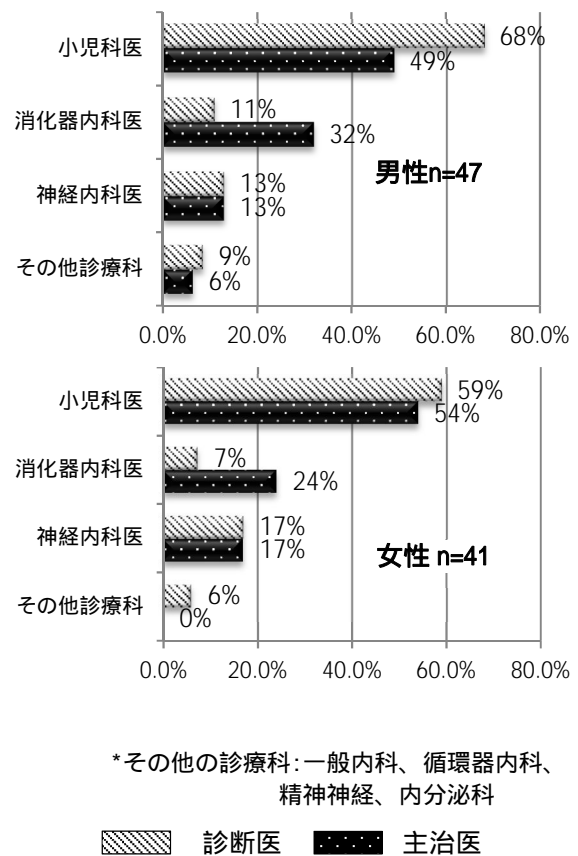


図2 対象の診断医と主治医の診療医別頻度 (%)

男性は診断医と主治医との小児科医の割合が 19%で、女性の 5%に比べ高値であったが、両者に有意な差はなかった。(カイ二乗検定 p=0.5) .

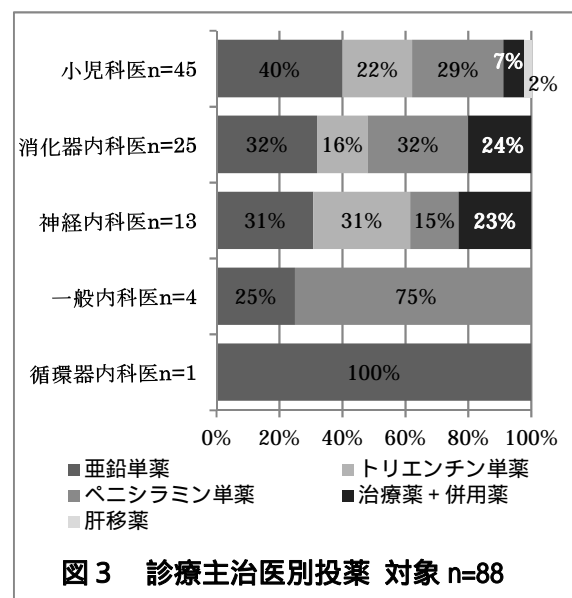


図3 診療主治医別投薬 対象 n=88

5. 処方薬

小児科医、消化器内科医、神経内科医は多種の薬を対象に処方していた。(図3)

6. 15歳以上の患者の転科について

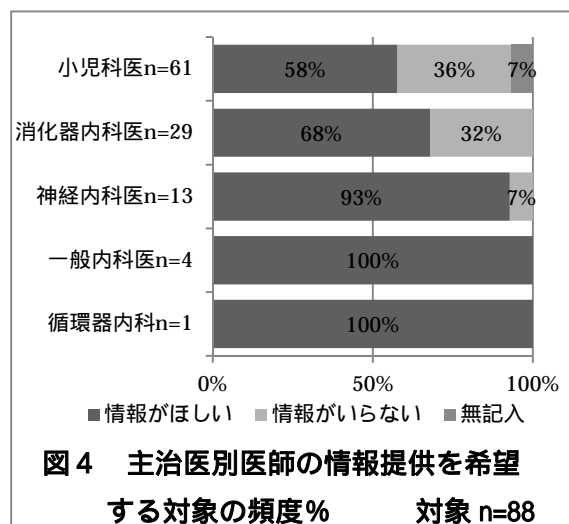
主治医が過去または現在、小児科医である15歳以上の患者は82名であった。

小児科医から他科の診療医に主治医を変更した患者は29人で、男性の20-29歳が78%(7/9人)、女性の30歳以上61%(11/18人)の患者に多く見られた。変更した患者の平均年齢は23.2歳、最小年齢は6歳、最高年齢は45歳の女性であった。転科の理由の多くは前主治医からのすすめや紹介であった。

一方、継続して主治医を小児科医とする変更のない患者は53人で、10代から50代の年代別の構成頻度は、各年代概ね50%であった。今後も小児科医を主治医に希望する患者は66.1%であった。一方、7人(平均年齢17.8歳)は主治医変更を希望すると回答していた。

7. 医師の情報提供

20歳以上の患者(対象)の60%以上は、「Wilson病患者の治療の経験を有する医師」の情報を希望していた。(図4) 特に、神経内科医、一般内科医、循環器内科医を主治医とする対象の頻度が顕著に高値であった。



8. 患者の自由回答～要望、困っている事～

108人の患者の自由回答のうち、要望として、「ウィルソン病の知識を有する医師や病院を紹介」「現主治医・病院での診療の継続」「医師間・診療間・病院間の連携」など多く記述されていた。一方、困っている事は、「主治医の変更に対

する不安」「親の心配」「生活環境の変化(進学、就職)、将来」などについて、多く記述されていた。

Menkes病、occipital horn症候群

1. 遺伝子変異

62例中55の変異が同定された。そのうち20例が新規の変異であった(表1)。

表1 Menkes病患者における新規遺伝子変異

Patient No.	Exon	Type	Nucleotide	Codon
1	3	deletion	c.611-612AA del	p.Lys156LysfsX5
2	4	deletion	c.818-819ATdel	p.Met225GlufsX5
3	4	deletion	c.979A del	p.Thr 278 ThrfsX27
4	4	deletion	c.1168G del	p.Gly341GlyfsX27
9	9	insertion	c.2157_2158ATins	p.Met 671IlefsX1
14	10	insertion	c.2499_2500Cins	p.Pro785fsX41
17	18	deletion	c.3778G del	p.Arg1211 ArgfsX4
18	18	deletion	c.3802T del	p.Asp1219Glu fsX6
21	4	missense	c.1152A>T	p.Glu336Val
22	4	missense	c.1175A>G	p.Arg344Gly
26	13	missense	c.2828A>T	p.Asn895Tyr
27	15	missense	c.3102G>A	p.Arg986Q
29	16	missense	c.3282C>T	p.Thr1046Ile
31	20	missense	c.4060C>G	p.Asp1305Glu
34	23	missense	c.A4394G	p.Ser1417Gly
38	4	nonsense	c.1403G>T	p.Gly 420X
40	5	nonsense	c.1618C>A	p.Tyr491X
43	6	nonsense	c.1793G>T	p.Gly 550X
50	IVS8+6	splice site	c.2091+6t>c	Skip exon 8
54	IVS19-2	splice site	c.3803a>g	Not detected

同定された遺伝子変異のタイプは、nonsense mutation、missense mutationがそれぞれ24%と最も多く、deletionが22%、splice site mutationが16%、insertionが12%、duplicationが2%であった。

変異が多いエクソンは、エクソン4(16%)続いて、エクソン9(12%)、エクソン10とエクソン15は約10%であった。エクソン1、2、11、12、17には変異は見られなかった。

保因者診断は30人で行われており、23人は患児と同じ変異を1つ持っていた。すなわち母親が保因者である割合は、76.7%であった。胎児期または新生児期に行った遺伝子診断では、19例中例(50%)がMenkes病である可能性が高かった(表2)。

表2 保因者診断及び胎児/新生児診断

Mutation type of proband	Carrier (%)	Prenatal/Neonatal (%)
insertion	2/3 (66.7)	1/2 (50)
deletion	6/6 (100)	4/8 (50)
missense	6/8 (75)	1/3 (33.3)
nonsense	4/8 (50)	2/4 (50)
splice site	5/5 (100)	1/2 (50)
Total	23/30 (76.7)	9/19 (50)

D 考察

Wilson 病

アンケート結果および昨年度の消化器内科医・神経内科医でWilson病に造詣が深い専門医での意見を合わせて、Wilson病のトランジションについて考えると、Wilson病が診療できる医師の育成、日本肝臓学会、日本神経学会等との連携、情報提供ツールの開発が考えられる。まずは日本肝臓学会の理事長・理事らに相談した。肝疾患診療連携拠点病院のネットワークはあるが、肝炎の情報提供が主で、Wilson病には対応できないだろうとのことであった。しかし、日本肝臓学会肝臓専門医は紹介することは可能で、ウィルソン病研究会のHPにリンクすることもできるとのことであった。今後、肝臓専門医にWilson病患者診療が可能かどうかのアンケートを行い、可能である肝臓専門医のリスト作成し、Wilson病の情報提供を行い、転科を希望する患者がスムーズに転嫁できるような支援体制を構築する予定である。例として、難治性の肝・胆道疾患に関する特定研究のHP (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1570>)では、相談窓口を設けており、参考にして、支援体制構築を目指す。

Menkes 病、occipital horn 症候群

Menkes 病は発症頻度が男児出生 12~14 万人に 1 人と非常にまれな疾患である。現在治療法としてヒスチジン銅の皮下注射が行われている。生後 2 か月以内に治療を開始すれば神経障害はある程度進行を抑えることが可能である。そのためには迅速な診断が必要で、遺伝子診断は確定診断に有効である。本研究で得られたわが国の多数の本症患者の遺伝子解析結果は、遺伝子

解析を行う際に有用である。また、保因者診断や胎内診断を行う際に参考となる資料である。ガイドライン作成に当たり、本研究成果が反映されると思われる。

E . 結論

Wilson 病

Wilson病患者のトランジションに関する患者に対するアンケート調査を行った。対象はWilson病患者171例。その結果、Wilson病に詳しい医師の育成、関連学会の連携、情報提供ツールの充実を希望していることがわかった。

Menkes 病、occipital horn 症候群

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) 原田 大：ウィルソン病の処方. Modern Physician 2018. 38(11):1181
- 2) 原田 大、大江 晋司、草永 真志、本間 雄一：酢酸亜鉛水和物製剤. 消化器・肝臓内科 2018. 4(3):243-248
- 3) 原田 大：慢性肝疾患の診療に関してウイルス性肝疾患とウィルソン病を中心に. 北九州市医報 2018. (732):22-24
- 4) 清水教一：Wilson 病. 小児科診療 81 (増刊): 570-571, 2018
- 5) 清水教一：Wilson 病・過敏性腸症候群. 小児科 59: 659-664, 2018
- 6) 清水教一：先天性銅代謝異常症 Wilson 病の臨床研究. 生化学 90: 306-309, 2018
- 7) 清水教一：先天代謝異常 Wilson 病. 周産期医学 48: 1357-1361, 2018
- 8) 清水教一：Wilson 病. Clinical

Neuroscience 37: 320-323, 2019

- 9) Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M: ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection. Pediatric International in press
- 10) 新宅治夫、保科隆男、濱崎考史、メンケス病 Clinical Neuroscience 2019;37(3): 324-328
- 11) 児玉浩子、神経系における銅の役割. Clinical Neuroscience 2019;37(3):316-319
- 12) Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y. Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. J Inherit Metab Dis. J Inherit Metab Dis. 41(6): 1285-1291. 2018

13)

2. 学会発表

- 1) 原田 大. 慢性肝疾患の診療に関して：ウイルス性肝疾患とウイルソン病を中心に。小倉内科医会実地医科シリーズ講演会，北九州，2018/4/11
- 2) 大江 晋治，森野 香帆里，草永 真志，本間 雄一，原田 大. 繰り返しの肝生検による銅含量測定が治療効果判定に必要であったウイルソン病の1例。第22回ウイルソン病研究会学術集会。2018/5/12
- 3) 草永 真志，大江 晋司，荻野 学芳，南 創太，宮川 恒一郎，本間 雄一，原田 大. 肝細胞の様々なストレスに対する亜鉛の保護作用。第22回ウイルソン病研究会学術集会。2018/5/12
- 4) 原田 大. ウイルソン病の分子機構，第 54

回日本肝臓学会総会。2018/6/14

- 5) 原田 大. 銅代謝異常症診療での注意点。第 112 回日本消化器病学会九州支部例会。2018/11/9
 - 6) 原田 大. 銅代謝異常の病態と臨床。第 68 回かもがわ肝臓カンファレンス。2019/2/1
- G. 知的財産権の出願・登録状況
- なし
1. 特許取得
- なし
2. 実用新案登録
- なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名

「先天代謝異常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：リジン尿性蛋白不耐症」

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教授）

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。とくに、成人後に生じる主要な合併症や、生命予後に関わる問題についての情報収集を行い、ガイドライン作成のための根拠とした。

研究協力者氏名

野口篤子 秋田大学小児科 助教

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

γ -LAT-1 は、主に腎、小腸などの上皮細胞基底膜側に存在する（図）。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吸収障害、腎尿細管上皮での再吸収障害を来す結果、これら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。所見の一つである高アンモニア血症は、尿素回路基質であるアルギニンとオルニチンの欠乏に基づくと推定されるが、詳細は不明である。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）

倫理面配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

C．研究結果

ガイドライン案として前回から現在までに数回の修正と査読を経て作成されたものについて報告する。

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 γ -LAT-1(γ -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、高アンモニア血症や成長障害を

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、散发例（孤発例）は世界各国において報告がある。

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。この場合も軽度の低身長などを認めることが多い。

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。本疾患の臨床像の多様性を伺わせる³⁾⁶⁾。

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（精神運動発達遅滞、けいれん、意識障害）

蛋白過剰摂取後には約半数で高アンモニア血症による嘔気/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、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。小児期～成人期において骨粗鬆症を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形、変形性関節症も認められる。そのほか疎な毛髪、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

その他の臓器症状は発症初期には頻度は少ないが、時に重篤となることがある。

肺合併症として、間質性肺炎、肺胞蛋白症等がある。小児期は頻度は低いものの、発症時期や重症度は個人差が大きい為、留意しておく。これらは初期の段階では無症状であるが、その時点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。小児期の腎不全例はほとんど報告がないが、軽度の蛋白尿、微小血尿、尿2ミクログロブリンの上昇などを認めることがある。これらは緩徐進行性であることが多い。

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（分画の比率においてはLDH4,5は上昇を認める例が多く、一方でLDH1,2は相対的には低下する傾向がみられる）。

* 血清フェリチン上昇：多くの患者で認めるが、そ

の程度は症例によって異なる。

高アンモニア血症：新生>120 μmol/L(200 μg/dL)、乳児期以降 >60 μmol/L(100 μg/dL)。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 μmol/L (300~400 μg/dL)の範囲であることが多いが、症例によっては 600 μmol/L (1000 μg/dL)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 サブクラスの一部の低下、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 比の低下等が見られることがある。

2) 血中・尿中アミノ酸分析

血中リジン 低下-正常(基準値：76-243nmol/mL)

血中アルギニン 低下-正常(基準値：42-143nmol/mL)

血中オルニチン 低下-正常(基準値：32.5-117nmol/mL)

尿中リジン ほぼ全例で増加(基準値：643nmol/mg Cre 以下)

尿中アルギニン 正常-増加(基準値：89.5nmol/mg Cre 以下)

尿中オルニチン 正常-増加(基準値：45.1nmol/mg Cre 以下)

血中二塩基性アミノ酸値(リジン、アルギニン、オルニチン)は、正常下限の 1/3 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(11.7-17.5mg/dL)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：これらはいずれも高アンモニア血症を呈する。血液・尿のアミノ酸分析によってある程度鑑別を行う。遺伝子解析、場合によっては尿素サイクルに関わる肝酵素活性の測定などが必要となる。

ライソゾーム病：肝腫大や間質性肺疾患、血液異常などからゴーシェ病やニーマンピック病を疑う場合もある。

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：蛋白摂取によって消化器症状が誘発されることからこれらの疾患と判断されることがある。

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

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

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。または高蛋白質食品(肉、魚、卵・乳製品)を嫌う。

ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患
若年からの骨粗鬆症、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 値の上昇、血清フェリチン値の上昇
尿中(部分尿または酸性蓄尿)アミノ酸分析でリジン(症例によりアルギニン、オルニチンも)の排泄

亢進

血中アミノ酸分析でリジン、アルギニン、オルニチンのいずれかまたは3者の低値

(C) 遺伝学的検査

責任遺伝子 *SLC7A7* の2アレルにおける病因変異の確定

- * (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。
- * 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(日本では医薬品として認可されていない。入手については後述)

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。入手方法の詳細については日本先天性代謝異常学会ホームページを参照していただきたい。

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。ときに尿 2MG や血清 KL-6 の測定を腎尿細管や肺間質所見

の評価として行うことも有用である。

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。

1. 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) 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。

3n3)脳波検査(てんかん合併時)：1 回/年程度

2. 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。

3. 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、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、一部の小児例でもみられるが、成人期ではより重要な管理項目である。これら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、成人期には高頻度に認められる進行性の合併症である。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。胸部高分解能 CT(high-resolution computed tomography;HRCT)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。気管支肺胞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。

D. 考察

成人症例が増加し、社会活動を考えるケースが増えつつある一方、いまだに成人期の晩期合併症への対応や治療法の確立には及んでいない。また社会活動

を行っていたとしても多数の症例は雇用形態や日常生活での不便を感じていることは事実であり、今後食事や薬物治療の成績に関する評価を進めるとともに、社会参加の仕方や支援についての検討が必要である。

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

野口篤子、高橋勉 指定難病最前線(Volume 43)
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 (0559-8672)66巻7号 Page959-963(2017.07)

2. 学会発表

野口篤子、高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症の診断と治療」教育講演 九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議/第7回九州新生児スクリーニング研究会 2018/6/9 熊本

野口篤子、近藤大喜、菊地和歌子、高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症：血中一酸化窒素とレドックスマーカーの解析」東北代謝異常治療研究会 2018/5/11 仙台

野口篤子、近藤大喜、菊地和歌子、高橋勉、高砂子裕平、塚原宏一「リジン尿性蛋白不耐症での血中一酸化窒素と酸化ストレスマーカーの測定」第60回日本先天代謝異常学会 2018/11/8 岐阜

野口篤子、高橋勉「リジン尿性蛋白不耐症の疾患概念と臨床像」第27回アミノ酸セミナー 基礎と臨床を結ぶ会 2018/11/16 東京

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、小児科から成人科移行（トランジション）についてアンケート調査を行い、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、小児科から成人科移行（トランジション）についてアンケート調査を行い、診療体制の在り方について検討を行った。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）の疾患（群）別の登録状況、登録患者の年齢、性別分布について集計した。また、JaSMIn登録患者を対象に成人期以後の診療科移行に関する意識調査を行った。

（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、2019年1月末までに60以上の疾患に対し1437名の登録があった。図1に疾患郡別分布を、表1に疾患別患者登録数を示す。また、男性患者は799名（55.6%）、女性患者は637名（44.3%）、不明1名（0.1%）で男性患者がやや多い傾向がある。なお、登録患者の平均年齢は20歳、中央値は16歳であり、20歳未満の患者が59.9%と全体の6割を占めている。

図1. 疾患群別分布 (2019年1月集計)

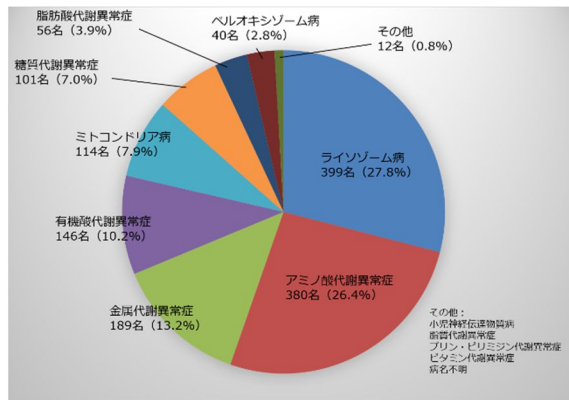


表1. 疾患別患者登録数 (2019年1月集計)

疾患群	疾患名	人数
アミノ酸代謝異常症	アルギニンコハク酸尿症	9
	オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症	47
	カルバモイルリン酸合成酵素I(CPSI)欠損症	8
	カルバモイルリン酸合成酵素(CPS)欠損症(病型不明)	2
	高チロシン血症I型	1
	高チロシン血症II型	1
	高フェニルアラニン血症	8
	高メチオニン血症 (メチオニリアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)	2
	シスチン尿症	2
	シトルリン欠損症	82
	シトルリン血症	16
	テトラヒドロピオプテリン欠損症(BH4欠損症)	3
	脳回状脈絡線網膜萎縮症(高オルニチン血症)	2
	非ケトーシス型高グリシニン血症	4
	フェニルケトン尿症	156
	ホモシスチン尿症	15
	メーブルシロップ尿症	20
	リジン尿性蛋白不耐症	1
その他のアミノ酸代謝異常症(詳細不明)	1	
有機酸代謝異常症	イソ吉草酸血症	5
	グルタル酸血症I型	9
	グルタル酸血症II型	6
	複合カルボキシルラーゼ欠損症(MCD)	7
	プロピオン酸血症	55
	メチルマロン酸血症	46
	D-2-ヒドロキシグルタル酸尿症	1
	L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症	1
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	2
	3-メチルクロトニル-CoAカルボキシルラーゼ欠損症 (メチルクロトニルグリシン尿症)	14
脂肪酸代謝異常症	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
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症	17
	全身性カルニチン欠乏症 (カルニチントランスポーター異常症)	10
	中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症	17
	ミトコンドリア三頭酵素(TFP)欠損症	3
	その他の脂肪酸代謝異常症(詳細不明)	1
ライソゾーム病	異染色性白質シストロフィー	22
	ガラクトシアリドーシス	8
	クラッペ(Krabbe)病	12
	ゴッシュェ(Gaucher)病	57
	シスチノーシス(シスチン症)	8
	神経セロイドリポフスチン症	3
	ダノン病	3
	ニーマンピック(Niemann-Pick)病C型	14
	ファブリー(Fabry)病	64
	フォドローシス	1
	ポンベ(Pompr)病	33
	ムコ多糖症	140
	ムコリポドーシス	12
	GM1-ガングリオシドーシス	4
GM2-ガングリオシドーシス	18	
糖質代謝異常症	ガラクトース血症(病型不明)	5
	ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)	4
	グルコーストランスポーター1(GLUT-1)欠損症	41
	糖尿病(ポンベ病以外)	49
	フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)欠損症	2
ヘルペキソーム病	副腎白質シストロフィー(ALD)	40
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	ウィルソン(Wilson)病	180
	メンケス(Menkes)病	9
ミトコンドリア病	リー(Leigh)脳症、MELAS、PDHC異常症の他	114
小児神経伝達物質病	小児神経伝達物質病	4
ビタミン代謝異常症	コバラミン代謝異常症	1
その他	病名不明	5
合計		1437

(2) 成人期以後の診療科移行に関する意識調査

JaSMIn通信(メールマガジン)によるプレ調査と質問紙による本調査を行う。本年度はプレ調査の結果を報告する。

メールアドレスの登録のある1107名のうち166名から返信があった(回答率15.0%)。現在、小児科を受診していると答えた133名に、成人になってから希望する診療科について質問したところ、今後も引き続き小児科、小児科と成人科の両方で診てほしいという意見が全体の69%を占めた(図2)。また、その理由としては専門医の有無、チーム医療の実践が多かった(表2)。

図2. 成人期以後の希望する診療科

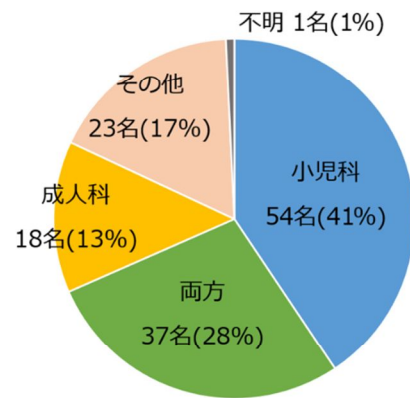


表2. 回答理由

小児科→小児科	<ul style="list-style-type: none"> ずっと同じ先生に診てもらいたい 成人科に専門医がいらない 引継ぎが不安、信頼関係を築くのが大変
小児科→成人科	<ul style="list-style-type: none"> 成人になってからも小児科を受診することに本人(患者)が抵抗を感じるのでは 成人科の専門医に診てもらいたい 成人の体のケアが小児科で十分にできるか不安
小児科→両方	<ul style="list-style-type: none"> 専門医に診てもらいたい 小児科と成人科の両方の視点で診てもらいたい 成人科へ移行することが不安なので小児科も一緒に 小児科を中心とした小児・成人チーム医療がほしい すぐにではなく、徐々に移行したい
その他	<ul style="list-style-type: none"> 適切な対応をしてもらえるのであれば科はどこでもいい 1人の先生ではなくチーム体制で対応してほしい 専門医がいらない まだ先のことを考えられない 科より担当医を優先する、今の先生に診てもらいたい いづれ病院を変えれば(移行すれば)いいかわからない

(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、メールマガジン(月1回)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 1400 人に無料で配布した。

(4) 患者会フォーラムの開催

2019 年 2 月 23 日、第 6 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。

D . 考察

先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は、現在その登録患者数が 1400 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、まずは、全登録患者の年齢分布について解析を行った。その結果、20 歳以上の成人患者が全体の 4 割を示し、疾患によっては 20 歳以上の患者が半数以上を示した (50~90%)。これは、新しい治療法の開発と臨床応用が進められたことにより、原疾患と合併症を持ったまま成人になる患者が増えたためと推測される。特に、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、診療科移行のための患者支援対策が求められている。

JaSMIn 登録患者の年齢分布が我が国の全ての先天代謝異常症患者の年齢分布を反映しているとは言えない。また、疾患によっては、発症時

期、診断時期、治療法の有無、予後などが異なるため、疾患によって年齢分布も異なる。我々は、本年度実施したプレ調査をもとに質問紙を作成、調査を実施することで課題をより具体化し、疾患や患者に個別化した支援モデルについて検討したい。

E . 結論

本研究により、先天代謝異常症の移行期及び成人期患者の診療体制に対する検討の必要性について再確認できた。今後も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し、それぞれの患者に対する「最善の医療」を患者家族と一緒に考えていく必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Fukami M, Jin DK, Okuyama T, Nishimura G. The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: a milder phenotype than originally reported. *Clin Dysmorphol.* 2019 Jan;28(1):26-29.
- 2) Ohira M, Okuyama T, Mashima R. Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 7;17:9-15.
- 3) Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, Okuyama T, Jin DK. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jul 5.
- 4) O Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev.* 2018 Aug 1.

- 5) Takase Y, Nagai T, Kubota T, Takeo H, Kosuga M, Okuyama T, Tabata H. Progression of Left Ventricular Fibrosis in a Woman with Anderson-Fabry Disease: Longitudinal Observations Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. CASE (Phila). 2018 Feb 14;2(2):69-72.
- 6) Mashima R, Maekawa M, Narita A, Okuyama T, Mano N. Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals. Mol Genet Metab Rep. 2018 Mar 21;15:90-95.
- 7) Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Okuyama T, Sasaki M. Interpretation of acid α -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. Brain Dev. 2018 Oct;40(9):837-840.
- 8) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M⁵, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. JIMD Rep. 2018;41:101-107.
- 9) Ozono T, Kinoshita M, Narita A, Hirakiyama A, Kosuga M, Okuyama T, Fukada K. Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) disease with a novel deletion and duplication in the PPT1 gene. J Neurol Sci. 2018 May 15;388:4-6

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: 患者家族との繋がり, 第60回日本先天代謝異常学会総会, 2018

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

2017 度の研究成果を受けて、乳幼児の急死・重度障害の原因となる CPT2 欠損症新生児マススクリーニングが全国で開始された。マススクリーニングによる発見患者の診断数は、2014～2017 年度の 4 年間 3 例（* 試験研究期から継続実施していた自治体による）に対して、2018 年度は 5 例となっており、全国実施の効果が看取された。

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

香川 礼子

広島大学病院小児科・医科診療医

岡田 賢

広島大学大学院医歯薬保健学研究科

小児科学・講師

津村 弥来

広島大学大学院医歯薬保健学研究科

小児科学・研究員

重松 陽介

福井大学医学部小児科・客員教授

畑 郁江

福井大学医学部小児科・准教授

湯浅 光織

福井大学医学部小児科・大学院生

山口 清次

島根大学医学部小児科・特任教授

小林 弘典

島根大学医学部小児科・助教

山田 健治

島根大学医学部小児科・助教

坊 亮輔

神戸大学大学院医学研究科小児科学・助教

A. 研究目的

欧米では大半が骨格筋症状にとどまる CPT2 欠損症は、日本では低血糖を伴う急性発症による乳幼児の死亡例が少なからず確認されている。しかしながら、2014 年度から全国実施された「タンデムマス法」による新生児マススクリーニングの導入に際しては、指標の感度不足から対象外となっていた。

試験研究段階での発見患者データの検討から、新指標 (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3 (カットオフ 99.9 パーセントイル) を昨年度提案し、これを受けて今年度から CPT2 欠損症のスクリーニングが全自治体で開始された。陽性例の診断・病型予測などに関する情報集積と、発見された患者の把握・追跡が求められる。

B. 研究方法

成育医療研究センター・広島大学・福井大学・呉医療センターの共同研究として、CPT2 欠損症の確定検査体制（血清アシルカルニチン分析・酵素活性測定・脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析）を構築し、各自治体の新生児マススクリーニング検査機関を通じて、精査医療機関に検体提供への協力を要請した。

（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・福井大学・国立病院機構呉医療センターで、共同研究

としての倫理承認を取得している。

C. 研究結果

今年度のマススクリーニング陽性例の酵素活性測定結果から、5名の新生児をCPT2欠損症と診断した。うち2例は遺伝子解析を完了しており(3例は解析中)、複数の日本人急死例で既報のp.E174K変異が2例に同定された。

マススクリーニング発見患者の医療管理における細心の注意を喚起するため、当研究班で改訂を進めている診療ガイドラインの内容に準拠する形で、担当医用リーフレットを作成し、全国の主な精査医療機関とマススクリーニング検査機関へ配布した(連携:厚生労働行政推進調査事業「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」研究代表者:但馬剛)。

一方、昨年度から今年度にかけて、骨格筋型の症状を発症して精査となった4例を本疾患と診断したが、これらは試験研究期のマススクリーニングで正常とされていた。今年度からの新指標を後方視的に適用したところ、やはり陽性基準未満と判定された。

D. 考察

タンデムマス法によるスクリーニングが全自治体で導入された2014年度から2017年度までの4年間、CPT2欠損症を対象疾患として扱うか否かは、自治体ごとに対応が異なる状況にあった。この期間に我々が診断したマススクリーニング陽性のCPT2欠損症罹患児は3例だったのに対し、今年度だけで5例が新たに診断されており、正規対象疾患化の効果が看取される。

迅速な診断確定にはリンパ球CPT2活性測定が適しているが、重症度評価・病型予測には、精査時の血清アシルカルニチン分析(C16-アシルカルニチン, C18:1-アシルカルニチン濃度)と脂肪酸代謝能測定が有用であり、マススクリーニング発見患者に最適な医療管理を提供できるよう、データ蓄積を続けていく必要がある。

その一方で、現在の新指標でも一部の患

者の発見は困難と言わざるを得ない発症例が確認されたが、それらはいずれも低血糖を伴わない骨格筋型のケースであった。共通変異p.S113Lに起因する骨格筋型患者が大半を占める欧米諸国からは、このタイプの患者を新生児マススクリーニングで発見することは困難であることが報告されている。わが国のマススクリーニングでも同様の限界が示唆される結果であるが、骨格筋型患者は発症しても特段の障害を残さず診断に至るのが通例であり、低血糖型患者が相対的に多いわが国での本疾患マススクリーニング実施が否定されるものではないと考える。

なお、各対象疾患の全発見患者数については、連携する研究班(日本公衆衛生協会地域保健総合推進事業「自治体と協力した新生児スクリーニングの全国ネットワーク化の推進に関する研究」分担事業者:山口清次)のアンケート調査で把握する方法を採っている。今年度のマススクリーニングで発見・診断されたCPT2欠損症患者の全数は、来年度の調査で確認する予定である。また、発見患者の登録については、連携研究班(AMED難治性疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」研究開発代表者:深尾敏幸)が「難病プラットフォーム」を活用して構築する予定のレジストリに協力する方針である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajima G, Hara K, Yuasa M: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening. *J Hum Genet* 64: 87-98, 2019.
- 2) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y: Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids. *Dis Markers*. 2019 Feb 7. (<https://doi.org/10.1155/2019/2984747>)
- 3) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治,

小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(CPT2)欠損症と診断された幼児例. 日スクリーニング会誌, 28: 253-260, 2018.

2. 学会発表

- 1) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: CPT2 欠損症スクリーニング新指標の有用性: 最近の診断例を加えた検討. 第45回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018年8月17-18日.
 - 2) 李知子, 起塚庸, 山田健治, 長谷川有紀, 重松陽介, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第45回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018年8月17-18日.
 - 3) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
 - 4) Hara K, Tajima G, Kagawa R, Okada S. Newborn screening for VLCAD deficiency: risk assessment of positive subjects by genetic and enzymatic study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
 - 5) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Shigematsu Y, Ohshima Y, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Hara K, Tajima G. Investigation of the beta-oxidation process in MCAD-deficient patients with normal enzyme activity. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
 - 6) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 全国実施が実現した CPT2 欠損症マススクリーニングの新指標に関する検討. 第63回日本人類遺伝学会, 横浜市, 2018年10月11-13日.
 - 7) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 新指標(C16+C18:1)/C2&C14/C3による CPT2 欠損症の新生児マススクリーニング. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
 - 8) 麻田智子, 宇藤山麻衣子, 松山美静代, 盛武浩, 澤田浩武, 原圭一, 但馬剛: 横紋筋融解を契機に判明した CPT2 欠損症の兄弟例. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
 - 9) 橋本芽久美, 橋田一輝, 大津成之, 先崎秀明, 原圭一, 但馬剛: 乳幼児期発症重症型と思春期に発症した筋型の CPT2 欠損症同胞例. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
 - 10) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
- F. 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）

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。これは、ゲノム医学研究とゲノム解析技術の急速な進展に伴うコストの低減を背景として、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への対応である。しかし臨床現場から診断目的の遺伝子検査を発注する場合、従来の臨床検査とは異なる多くの解決すべき課題がある。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用を試験的に実施し、抽出された課題とその対応を検討した。

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、平成30年4月1日から実施された。内容としてD006-4遺伝学的検査の項目における改訂が主要な部分である。

しかし、臨床各科から遺伝子検査を発注する場合、検査前の遺伝カウンセリング体制、解析結果がどのような内容となるのか検査前に想定できるか、解析結果は複数の多型に関する記載となる場合が多く、それぞれどのように解釈して、疾患との関連をクライアントに説明できるか、など従来の臨床検査とは大きく異なり、これらを適切に運用できる状況にするには多くの課題が立ちはだかっている。これらの課題へ適切に対応できる体制構築が、今後のわが国の遺伝医療には欠かせない。そこで、千葉県内で試験的に運用し、発生した課題ごとに対応を検討することとした。最終的に我が国全体における質の高い遺伝医療体制構築に貢献することを目的とする。今年度は保健収載された遺伝子検査に絞って検討した。

B. 研究方法

本研究では、次の4項目に分けて検討した。

1. 遺伝子検査前の遺伝カウンセリングと発注体制の検討
2. 遺伝子解析検査の実施
3. 解析結果の報告様式と内容の検討
4. 遺伝子検査提出施設からの問い合わせへの対応

1. 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。
2. 遺伝学的検査を担当する機関として、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。
3. 解析結果報告書の項目と、結果の解釈を記載するコメント内容を検討した。
4. 遺伝子検査の発注前、報告後の問い合わせに対する対応方法に関して検討した。

（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。

C. 研究結果

1. 遺伝子検査前の遺伝カウンセリングと発注体制の検討

遺伝子検査を発注する前に、遺伝カウンセリングは必須である。検査前にどのような結果が返ってくる可能性があるか臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーを中心とする遺伝医療スタッフ(GC)が説明し、それぞれの結果が出た場合、クライアント(患者)がどのように受け止めどのように対応するかを想定し、クライアントが十分、理解したことを確認した上で遺伝子検査を実施する必要がある。この手順が欠けた状態で実施した場合、クライアントに便益と同時に害となる場合もあり、適切な医療とは言えなくなる。遺伝子検査の結果によっては治療などのない場合もありうる。本当にクライアントが検査を必要と考えているのかを当事者自らが問い直す過程が必要となる場合さえある。深刻な結果が予想される場合は、検査前の臨床心理士による複数回のカウンセリングも必要となる。遺伝子診療部ではハンチントン病などの治療法のない神経疾患の場合にこのような対応をしている。もちろん大部分はここまで必要はないが、少なくともこのような状況に対応できる施設が中心となる必要があると思われる。臨床各科から直接、解析機関に発注したケースも経験したが、上の手順を踏むことは外来の場では難しく、千葉大では遺伝子診療部を、千葉県こども病院では遺伝医療センターに集約して対応することが妥当と考えられた。

2. 遺伝子解析検査の実施

現在、千葉県には遺伝子解析実施施設としてかずさDNA研究所がある。保険収載された遺伝子検査であっても、この点数で収益を上げることは少なくとも現状では至難であると考えられる。その為、ほとんどの

臨床検査会社は検査を受託できないのが現状である。かずさDNA研究所は千葉県が出資している公益財団法人であり、小原収副所長の奔走により、2018年8月に衛生検査書登録された。高収益を上げる必要はないが、コスト割れになることは防ぎ、持続性のある安定した体制が不可欠である。

コスト割れを防ぐため、十分なリード数を確保した上で、次世代シーケンサー(NGS)のみの結果を返却することとした。また、ローデータから専用に構築したパイプラインをとおり、ClinVarなどのデータベース照合までの結果をまとめることとした。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、臨床から遺伝子検査を発注する際、解析遺伝子を保健収載されたものに限り、その結果のみを返却する方式とした。NGSの場合は、対象としたパネルに掲載された疾患遺伝子の解析結果も得られるため、必要な場合は追加解析することが可能なように設定した。原則として、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。

3. 解析結果の報告様式と内容の検討

報告書は以下の項目として、運用している。

- 医療機関名
- 担当医氏名
- 検体ID
- 検体種別：現状では血液が大部分
- 検体受領日
- 結果報告日
- 検査名(ハイブリッドキャプチャーで対象とする疾患群ごとの名称)
- 遺伝学的検査コード番号(上記検査に対応するコード番号)
- 検査方法：シーケンスする領域、ハイブリッドキャプチャー法によるターゲットNGS法である事、得られた塩基配列の処理法、疾患責任遺伝子で

ある可能性を高めるためのパラメーターなどを記載している。

- 解析遺伝子名
- 解析結果：データベースの照合の結果を記載
- コメント：この部分に、本分担研究者が非常勤医師として勤務している公益財団法人 ちば県民保健予防財団の担当者として、発注者に結果をどのように判断しうるか、候補となり得る解析結果が得られなかった場合も必ずしも解析対象遺伝子が原因ではないとは断定できないことなどのコメントを記載する。
- 参考：用いたバリエーション頻度情報データベース
- 実施施設名：遺伝子解析施設としてかずさDNA研究所遺伝子検査室，報告書作成支援としてちば県民保健予防財団とその担当者の名前を記載。この方式で2018年8月から現在まで，約50例の報告書を作成してきた。その結果，以下のことが明らかになった。
- 千葉県内で遺伝子検査発注者が本分担研究者と面識がある場合は，発注者の遺伝リテラシーを把握しているのでそれに応じたコメントを記載することが可能である。
- しかし，岡山，愛媛，仙台などからの発注で面識がない発注者である場合，どのような記載をすると間違いが起こらないかなどの判断が極めて難しいことが明らかとなった。
- 当初，発注フォーマットに性別記載欄がなく，デュシャン型筋ジストロフィの様なX染色体連鎖遺伝形式の疾患が対象である場合，コメントの記載が困難であった。

4. 遺伝子検査提出施設からの問い合わせへの対応

これまでの試験運用で最大の課題がこの部分である。検査提出前からの問い合わせ，検査結果を返却した場合の問い合わせ，などがかずさDNA研究所遺伝子検査室の担当者に殺到し，これに忙殺される状況とな

ることが頻繁に起こった。解析のみでも過重な仕事量であるので，この部分をどのように対応すべきかが未解決である。

D. 考察

課題1に関して，少なくとも千葉大遺伝子診療部，千葉県こども病院遺伝診療センターを介して発注する場合は，これまでの長い遺伝医療の経験があるため，何ら問題ないことを確認した。しかし，千葉大でも各診療科から直接の発注の場合は対応が難しいことが改めて明らかになった。千葉大の場合は臨床のニーズと齟齬がない範囲で遺伝子診療部に集約して発注することが良いと思われる。しかし，遺伝子診療部のスタッフが限られていることから，発注者を遺伝子診療部のスタッフとして登録してもらい，結果の受け取りを遺伝子診療部に集約することで解決できると判断している。

課題2に関しては，かずさDNA研究所での取り組みにより，現行の保険収載された検査項目に関しては金銭的に何とか成り立つシステムとなった。

課題3に関して，結果にも記載したが，性別の記載がない場合は，結果の判断が難しい事例もあったことから記載法を改定することを検討している。染色体検査の結果を記載する案もあったが，必ずしも染色体検査を遺伝子検査に先立って実施するケースばかりではないため，性別を，男，女，不明の3択とし，不明の場合は自由記載でその状況の記載を求めるのが良いのではと考えている。

課題4が，現状では早急に解決すべきものである。岡山からの結果返却での問い合わせはちば県民保健予防財団の本分担研究者がメールベースで応じることで対応した。県内の面識のある発注者の場合，個別にコメントを記載したためか問い合わせは今のところない。誤った結果の解釈をし，そのままクライアントに返却することが最も避けるべき事態であるが，それを防ぐために慎重を期する記載にすると，その意図が分かりにくくなるというジレンマを抱える。また，今後のことを考えると一人に対応するには無理があるので，有料で問い合わせ

に対応可能な複数のスタッフからなる解析機関のかずさDNA研究所とは独立した組織が必要であると考えている。

また、少なくとも県レベルでの医療機関における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。今後のこの組織を活用して体制整備、臨床現場における遺伝リテラシーの向上を実現したい。

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。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。一方、遺伝子検査を発注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」

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・講師）

研究要旨

先天代謝異常の病態の理解が深まっていることで、成人期発症や軽症の患者が見つかっている。全身管理の向上や新規治療の開発により成人する先天代謝異常の患者が増えたことで、先天代謝異常の成人患者を成人診療科の医師が診療する機会・必要は増加している。しかし、病態が複雑で、非専門の医師には診療に取り組みにくい疾患群である。成人期の先天代謝異常について簡潔にまとめた書籍を発行することにより、先天代謝異常の移行期医療・成人期診療を充実させることを計画した。

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

成人期に入った先天代謝異常の患者の診療は、現在、先天代謝異常を専門とする小児科医が担当することが多いのが現状である。しかし、成人期には小児期にはない病態があり、成人診療を小児科医が全て行うことは困難である。

成人診療科で先天代謝異常の成人患者を診療する上で、課題や解決すべき問題点を明らかにし、それを解決するための方策を検討することを目的とした。

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専門医の意見を集約し、移行期医療での問題点を抽出した。また、実際に移行期診療を手掛けている医師の経験を反映して、解決のための方策を考えた。

（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を集積する研究であり、新規情報取得による倫理的問題は生じないと考えられた。

C．研究結果

1) 成人診療科で先天代謝異常の患者を診療する場面は、どのような状態が想定されるか。

・医療機関受診歴のない成人期発症、もしくは軽症型の患者が、成人診療科を受診した時

・成人期を迎えた先天代謝異常の患者が、生活習慣病や悪性疾患、心不全・腎不全・肝不全などを合併した際に、各専門診療科の医師に共観依頼をした時

・小児科医・先天代謝異常の専門医が小児期からフォローしていた患者が成人し、地域医療でフォローするようになった時

2) 成人診療科で先天代謝異常の診療で困難を感じると思われる点

・症状が多臓器に亘り、臓器ごとの専門医が、独力では診療完結が困難で、複数科・多職種の調整者が必要な点

・安全な診療に、生化学・分子細胞生物学的な理解が必要な点（通常の診療・処方でも何らかの異常を引き起こす危険がある）

・特殊な治療を実施するパートナーを見つけにくい(栄養士など)

以上を想定して、成人期の先天代謝異常

に関する書籍を編集することとした。

D . 考察

成人期の先天代謝異常に関する書籍を編集・出版することとしたが、類書や情報源も多いため、そうしたものを参照先としつつ、この出版物については、成人期の特徴について簡潔にまとめたものとするのが望ましいと考えられた。

書籍の内容として、次の項目を考えた
総論

- 先天代謝異常の概説
- 食事療法
- 特殊ミルク制度
- 特殊な薬物療法
- 全身管理の注意点

各論

疾患として、アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常、尿素サイクル異常、脂肪酸代謝異常、ケトン体代謝異常、糖質代謝異常、ミトコンドリア病、神経伝達物質代謝異常、金属代謝異常、胆汁酸代謝異常、先天性GPI欠損症を含めた。

各章の内容は、病態、疫学、症状、成人診療科で診療するきっかけ、診断、治療、日常生活管理、体調不良時診療の注意点、予後を含めた。

E . 結論

先天代謝異常は、病態理解の進歩により成人期患者・軽症患者が診断されるようになった。また、全身管理の改善により成人期に達する患者が増えた。以上から、成人期先天代謝異常患者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。

当研究班で、成人期の先天代謝異常に関する出版物を発行することとした。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S,

Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain in press*

2. 学会発表

1. 西川 由衣, 三牧 正和, 青天目 信, 石井 淳子, 水野 雄太, 佐々木 亜希子, 永井 佳美, 堀江 豪, 佐々木 元, 本村 あい, 小田 洋一郎. 発作性異常眼球運動から診断に至ったグルコーストランスポーター1欠損症. 第121回日本小児科学会学術集会: 18.04.20-22, 福岡 日本小児科学会雑誌 2018;122(2):262

2. 松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡 桃子, 林 良子, 青天目 信, 長谷川 俊史. グルコーストランスポーター1欠損症としてフォロー中に白質信号異常を呈した1例. 第60回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)S312

3. 岩谷 祥子, 下野 九理子, 林 良子, 廣恒 実加, 谷河 純平, 富永 康仁, 青天目 信, 押野 悟, 貴島 晴彦, 大園 恵一. 結節性硬化症における脳磁場計測による高周波律動の検討. 第60回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)

4. 谷河 純平, 岡本 伸彦, 富永 康仁, 北井 征宏, 青天目 信, 宮武 聡子, 三宅 紀子, 松本 直通, 木下 タロウ, 村上 良子, 大園 恵一. 先天性GPI欠損症と鑑別を要した症例を含むZTTK症候群の新規3例の検討. 第60回日本小児神経学会: 18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)

(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

分担研究課題名
先天性 GPI 欠損症の調査研究

分担研究者： 村上良子（大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授）

研究要旨

先天性 GPI 欠損症 (IGD) は精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す遺伝性疾患で、今年度新規に 1 遺伝子の欠損症が見つかり現在 19 種類の遺伝子変異による IGD が報告されている。国内で約 40 例、海外を合わせると約 300 例の報告があり、その多くに我々が関わっている。SRL 社に FACS 解析を委託し全国的なスクリーニングを実施するとともに、遺伝子解析による責任遺伝子の同定を行った。

研究協力者氏名

井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学
分子遺伝学講座 教授

A . 研究目的

GPI (Glycosylphosphatidylinositol) アンカーは 150 種以上の蛋白質を細胞膜につなぐ糖脂質でその生合成に 27 個の遺伝子が関与する。これら GPI 遺伝子群の変異により重要な機能を担う GPI アンカー型蛋白質 (GPI-AP) の発現が低下し精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す先天性 GPI 欠損症 (IGD) となる。今年度新規に 1 遺伝子の欠損症が見つかり現在 19 種類の遺伝子変異による先天性 GPI 欠損症 (IGD) が報告されている。IGD は症状が多様なのでベッドサイドでの診断が難しい。さらに生後も病態が進行する症例もあるので早期診断が必要である。疾患登録を推進して多症例の臨床像・検査所見を詳細に解析し、より鋭敏な疾患マーカーを見つけそれらを診療ガイドラインに反映させ、より早期の正確な診断を目指す。

B . 研究方法

効率的なスクリーニング体制の構築と疾患登録の運用

平成 29 年度より指定難病、30 年度より小児慢性特定疾病に認定された。フローサイトメトリ

ーによる顆粒球上の CD16b の発現量の低下がスクリーニングに有効であることが今までの研究でわかってきた。この FACS 解析をベッドサイドで行えるよう SRL 社に委託し、患者検体のみで判定できるようカットオフ値を設定する試験運用を施行した。CD16b の発現低下が見られれば、IGD の診断は確定する。責任遺伝子同定の為に末梢血から抽出したゲノムを用いて GPI 関連遺伝子のターゲットエクソームシーケンスを行った。ターゲットシーケンスで責任遺伝子が同定できない症例は横浜市立大学の遺伝子解析拠点班と連携して全エクソームシーケンスを行った。また FACS 解析で有意な低下が見られるにも係わらず、全エクソーム検査にて原因遺伝子が同定できない症例については、RNAseq や全ゲノムシーケンスを試みている。さらに大阪大学未来医療開発センターと共同して、米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システム REDCap を使ったデータベースを作成したのでの患者登録を進めている。

（倫理面への配慮）

診断に遺伝子解析を伴うので、大阪大学におけるヒトゲノム倫理委員会に申請し承認されている。遺伝子診断に伴う利益、不利益などにつき書面提示し、患者の保護者に対して説明し同意を得た。また、診断や結果に対して、不安が生じた

場合は、遺伝カウンセリングを提供できる体制を整えており、いつでも相談できる旨を併せて説明した。

C . 研究結果

海外との共同研究により、今年度新たにPIGS遺伝子変異によるIGDを報告した。これで19種の遺伝子異常によるIGDの症例が国内外で約300例報告されている。

SRLでの試験運用の結果、FACSにおける平均蛍光強度で、顆粒球上のCD16発現量を定量し、カットオフ値を

IGD probable <34492

44326> IGD possible >34492 とした。

今年度はコントロールを含め113件のSRLでのFACS解析を行い、69例の患者のうち4人がprobable 1人がpossibleであった。これらについて責任遺伝子同定の為に末梢血から抽出したゲノムを用いてGPI関連遺伝子のターゲットエクソームシーケンスを行った。その結果上記のうち2人にPIGA遺伝子に変異を認めた。

D . 考察

疾患マーカーの検索のためには症例数を増やす必要があるが、希少疾患であるので難しく全国規模の調査研究が必要である。またAMEDが推進しているIRUDとの連携を図る必要がある。遺伝子解析から診断をするシステムが複数走り、診断がついても、その疾患の専門家である政策班に知らされていない。データシェアリングのシステムが早く構築されることを期待している。

E . 結論

先天性 GPI 欠損症 (IGD) は新しい疾患であるが最近原因不明の運動発達障害や難治性てんかんの症例の中から次々と見つかっている。末梢血のフローサイトメトリーでスクリーニングが可能であり、遺伝子解析で変異遺伝子を同定し、機能解析で確認できる系がある。またビタミン B6 (ピリドキシン) の投与がけいれん発作に著効する症例がある。早期診断・早期治療を実現する為にベッドサイドでの鋭敏な疾患マーカーの検索

と、新たな治療法の開発が重要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

- Wang Y, Hirata T, Maeda Y, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T. [Free, unlinked glycosylphosphatidylinositols on mammalian cell surfaces revisited](#). *J Biol Chem*. 2019 Feb 6. pii: jbc.RA119.007472.
- Nguyen, T. T. M., Y. Murakami, K. M. Wigby, N. V. Baratang, A. St-Denis, J. A. Rosenfeld, S. C. Laniewski, J. Jones, A. D. Iglesias, GeneDx analyst, M. Jones, D. Masser-Frye, R.n Taft, M. Thompson, F. Le Deist, T. Kinoshita and P. M. Campeau. Mutations in PIGS encoding a GPI transamidase protein cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.*, 2018 103(4):602-611.
- Kawamoto, M., Y. Murakami, T. Kinoshita and N. Kohara. Recurrent aseptic meningitis with *PIGT* mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab. *BMJ Case Reports*, 2018.doi: 10.1136/bcr-2018-225910.
- Pagnamenta, A. T. ⁺, Y. Murakami⁺, C. Anzilotti, H. Titheradge, A. J. Oates, J. Morton, The DDD Study, T. Kinoshita⁺, U. Kini⁺, J. C. Taylor⁺. A homozygous variant disrupting the *PIGH* start-codon is associated with developmental delay, epilepsy and microcephaly..*Hum Mutat*, 2018 39:822-826.
- Mogami, Y., Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto and T. Kinoshita. Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency. *Epileptic Disord.*, 2018. 20:42-50.

- Hirata, T., S. K. Mishra, S. Nakamura, K. Saito, D. Motooka, Y. Takada, N. Kanzawa, Y. Murakami, Y. Maeda, M. Fujita, Y. Yamaguchi and T. Kinoshita. Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain. *Nat. Commun.*, 2018. 9:405.

2. 学会発表

- 王 宜成、平田哲也、村上良子、前田裕輔、木下タロウ B3GALT4 による GPI アンカー側鎖へのガラクトース付加にはラクトシルセラミドが必要である。第 37 回日本糖質学会年会 2018-8-28～30 仙台国際センター
- 大里真幸子、村上良子、植田康敬、西村純一、金倉譲、木下タロウ PIGT 遺伝子欠損によるインフラマソーム活性化メカニズムの解明 第 55 回日本補体学会学術集会 2018-8-31～9-1 北九州国際会議場 北九州市
- Yoshiko Murakami, Makiko Osato, Yasutaka Ueda, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura and Taroh Kinoshita Mechanism of Autoinflammation in PIGT-PNH XXVII International Complement Workshop, 2018-9-16～20 Santa Fe, NM, USA

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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（2019-20年度版）	日本医事新報社	東京	2018	114-115
倉信奈緒美、村山圭	症候と鑑別診断：筋力低下・筋痛．	日本小児栄養消化器肝臓学会編集	小児臨床栄養学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2018	51-53
市本景子、村山圭	症候と鑑別診断：筋力低下・筋痛、意識障害	日本小児栄養消化器肝臓学会編集 診断と治療社	小児臨床栄養学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2018	151-153
羽田 明	疾患の遺伝要因と予防医学	森 千里	予防医学の未来	医歯薬出版	東京都	2019	81-86

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
Nakagama Y, Hamanaka K, Mimaki M, Shintaku H, Miyatake S, Matsumoto N, Hirohata K, Inuzuka R, Oka A.	Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis?	Neurol Genet.	5(2):	e319	2019
Kure S, Shintaku H.	Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency.	J Hum Genet.	64(2)	67-71	2019
Tajima G, Hara K, Yuasa M	Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: with a focus on newborn screening	Journal of Human Genetics	64 (2)	87-98	2019

Fukao T., Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Ago Y., Matsumoto H., Abdelkreem E	Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial aceto-acetyl-CoA thiolase, T2) deficiency.	J Hum Genet	64(2)	99-111	2019
Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Fukami M, Jin DK, Okuyama T, Nishimura G.	The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: a milder phenotype than originally reported.	Clin Dysmorphol.	28(1)	26-29	2019
Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y	Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids	Disease Markers		Doi:10.1155/2019/2984747	2019
Hamada H, Hata A et al.	Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial	Lancet	393(10176)	1128-1137	2019

Wang Y, Hirata T, Maeda Y, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T.	Free, unlinked glycosylphosphatidylinositols on mammalian cell surfaces revisited.	J Biol Chem.	Feb 6. pii: jbc.RA119.007472.		2019
Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M	ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection	Pediatric International			2019 in press
Fukao T	Defects in ketone body metabolism and pregnancy.	J Korean Soc Inher Metab Dis			In press
Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shirota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshiba S., Fukao T., Kure S.	Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia.	Genet Med.			In press
Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslemi L, Yamaguchi S, Rezapour M, Hakimi MT, Matsumoto H, Fukao T	Beta-Ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency.	JIMD report			In press

Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y.	KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy.	Brain			In press
新宅治夫、保科隆男、濱崎考史	メンケス病	Clinical Neuroscience	37(3)	324-328	2019
児玉浩子	神経系における銅の役割	Clinical Neuroscience	37(3)	316-319	2019
清水教一	Wilson病	Clinical Neuroscience	37	320-323	2019
Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y.	Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model.	J Inherit Metab Dis.	41(6)	1285-1291	2018
Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo	The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as	J Inherit Metab Dis.		[Epub ahead of print] doi: 10.1007/s10545-018-0221-0.	2018

Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H	Disruption of the Responsible Gene in a Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion	JIMD Rep		Epub ahead of print doi: 10.1007/89 04_2018_1 08	2018
Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M ⁵ , Kosuga M, Okuyama	P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme	JIMD Rep	41	101-107	2018
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.	Parkinsonis m Relat Disord.	46	87-89	2018
Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, Niihori T, Nyuzuki H, Nakajima Y, Ogawa E, Ishige M, Hirai H, Sasai H, Fujiki R, Shirota M, Funayama R, Yamamoto M, Ito T, Ohara O, Nakayama K, Aoki Y, Koshihara S, Fukao T, Kure S.	Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia.	Genet Med.	In press		[Epub ahead of print] 2018 Oct 19.

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	EJPN	22	482-7	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
Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, Nagao M.	Diagnostic value of the MAT1A gene mutations in methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Possible relevance to various neurological manifestations.	Neuropsychiatry (London)	8	1564-1570	2018
Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M	Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review.	Mol Genet Metab Rep	13;17	31-37	2018
Shibata N., Hasegawa Y., Yamada K., Kobayashi H., Purevsuren J., Yang Y., Dung V. C., Khanh N. N., Verma I. C., Bijarnia-Mahay S., Lee D. H.,	Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn	Mol Genet Metab Rep	16	5-10	2018

Ohira M, Okuyama T, Mashima R.	Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	Mol Genet Metab Rep.	17	9-15	2018
Mashima R, Maekawa M, Narita A, Okuyama T, Mano N.	Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals.	Mol Genet Metab Rep.	15	90-95	2018
Lee T., Misaki M., Shimomura H., Tanaka Y., Yoshida S., Murayama K., Nakamura K., Fujiki R., Ohara O., Sasai H., Fukao T., Takeshima Y	Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a somatic mosaic mutation.	Hum Genome Var	5	22	2018
Wada Y, Kikuchi A, et al	Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia.	Genet Med.	19		2018
Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Okuyama T, Sasaki M.	Interpretation of acid α -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy.	Brain Dev.	40(9)	837-840	2018
Sakurai K, Ohashi T, Shimosawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H.	Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system.	Brain Dev.		[Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.braindev.2018.07.007.	2018

Takase Y, Nagai T, Kubota T, Takeo H, Kosuga M, Okuyama T, Tabata H.	Progression of Left Ventricular Fibrosis in a Woman with Anderson-Fabry Disease: Longitudinal Observations Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography.	CASE (Phila)	2(2)	69-72	2018
Ozono T, Kinoshita M, Narita A, Hirakiyama A, Kosuga M, Okuyama T, Fukada K.	Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) disease with a novel deletion and duplication in the PPT1 gene.	J Neurol Sci.	388	4-6.	2018
Nguyen, T. T. M., <u>Y. Murakami</u> , K. M. Wigby, N. V. Baratang, A. St-Denis, J. A. Rosenfeld, S. C. Laniewski, J. Jones, A. D. Iglesias, GeneDx analyst, M. Jones, D. Masser-Frye, R.n Taft, M. Thompson, F. Le Deist, T. Kinoshita and P. M. Campeau.	Mutations in PIGS encoding a GPI transamidase protein cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy.	Am. J. Hum. Genet.	103(4)	602-611.	2018
Kawamoto, M., <u>Y. Murakami</u> , T. Kinoshita and N. Kohara.	Recurrent aseptic meningitis with <i>PIGT</i> mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab.	BMJ Case Reports	doi: 10.1136/bcr-2018-225910.		2018

Pagnamenta, A. T. +, <u>Y. Murakami</u> , C. Anzilotti, H. Titheradge, A. J. Oates, J. Morton, The DDD Study, T. Kinoshita, U. Kini, J. C. Taylor.	A homozygous variant disrupting the <i>PIGH</i> start-codon is associated with developmental delay, epilepsy and microcephaly.	Hum Mutat,	39	822-826	2018
Mogami, Y., Y. Suzuki, <u>Y. Murakami</u> , T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto and T. Kinoshita.	Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency.	Epileptic Disord.,	20	42-50	2018
Hirata, T., S. K. Mishra, S. Nakamura, K. Saito, D. Motooka, Y. Takada, N. Kanzawa, <u>Y. Murakami</u> , Y. Maeda, M. Fujita, Y. Yamaguchi and T. Kinoshita.	Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain.	Nat. Commun	9.405		2018
伊藤康, <u>小国弘量</u> .	[神経系のトランスポーター -Up to dateトランスポーターと疾患] てんかん .	Clin Neurosci	36	710-4	2018
吉永美和、手塚美智子、石川貴雄、野町祥介、濱谷和代、東田恭明、三觜 雄、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆.	マススクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果 (2012~2017年度)	札幌市衛研年報	45	88-92	2018
長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆.	新生児マススクリーニングとシトリン欠損症	札幌市医師会医学雑誌	43	73-74	2018

村山 圭	CPT2欠損症が新生児 マススクリーニングの 対象疾患に追加(解説)	Medical Technology	46巻3号	202-204	2018
金井 良浩, 高梨 浩一郎, 船曳 哲 典, 村山 圭	けいれん時に乳酸値の 上昇を認めなかったミ トコンドリア病の1例	小児科臨床	71巻8号	1405-1408	2018
清水教一	Wilson病	小児科診療	81	570-571	2018
村山 圭	【小児の治療指針】代 謝 尿素回路障害 OTC 欠損症、ASS 欠損 症	小児科診療	81 巻(増刊)	527-530	2018
青天目信	グルコーストランスポ ーター 1 欠損症	小児内科	50	772-773	2018
鶴岡 智子、 村山 圭	新生児の薬物療法 -update	先天代謝異常 治療薬(解説/ 特集), 周産期 医学	48巻2号	237-241	2018
鶴岡 智子、 村山 圭	【知っておくべき治療 可能な胎児・新生児希 少疾患】 先天代謝異常 ミトコンドリア病	周産期医学	48 巻 10 号	1328-1331	2018
清水教一	先天代謝異常 Wilson 病	周産期医学	48	1357-1361	2018
清水教一	Wilson病・過敏性腸症 候群	小児科	59	659-664	2018
清水教一	先天性銅代謝異常症 Wilson病の臨床研究	生化学	90	306-309	2018
杉江秀夫, 杉江陽 子	指定難病最前線: 肝型 糖原病と筋型糖原病	新薬と臨牀	67巻9号	1125-1131	2018
原田大	ウィルソン病の処方	Modern Physician	38 (11)	1181	2018
原田 大、大江 晋司、草永 真 志、本間 雄一	酢酸亜鉛水和物製剤	消化器・肝臓 内科	4(3)	243-248	2018
原田大	慢性肝疾患の診療に関 してウイルス性肝疾患 とウイルソン病を中心 に	北九州医報	732	22-24	2018

村山 圭	ミトコンドリア病の診断と治療の最前線	日本マス・スクリーニング学会誌	28 巻 1 号	109-119	2018
村山 圭	新生児ライソゾーム病スクリーニングのパイロットスタディ	調査研究ジャーナル	7 巻 2 号	179-179	2018
李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘	新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(CPT2)欠損症と診断された幼児例	日本マススクリーニング学会誌	28 (3)	253-260	2018

平成 31 年 3 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 原田 信志

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相
いては以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院生命科学研究部 ・ 教授
（氏名・フリガナ） 中村 公俊 ・ ナカムラ キミトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3 月 6 日

国立保健医療科学院長 殿

国立研究開発法人
機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益
については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 総合診療部 統括部長
（氏名・フリガナ） 窪田 満・クボタ ミツル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪市立大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 荒川哲男

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究科 障がい医学・再生医学 特任教授
（氏名・フリガナ） 新宅治夫・シntax ハルオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利
いては以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 呉 繁夫・クレ シゲオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験 等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学所属研究機関長 職 名 学長氏 名 吉岡 俊正

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 小児科 ・ 講師
（氏名・フリガナ） 伊藤 康 ・ イトウ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関 :)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 :)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
北海道医療センター
所属研究機関長 職名 院長
氏名 菊地 誠志

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相
いは以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 副院長
(氏名・フリガナ) 長尾 雅悦 (ナガオ マサヨシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

31年 3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 千葉県こども病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 星岡 明

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 代謝科・部長
（氏名・フリガナ） 村山 圭・ムラヤマ ケイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉県こども病院倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名：学校法人 埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名：学長

氏 名：別所 正美

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 小児科・教授
（氏名・フリガナ） 大竹 明・オオタケ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人島根大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 服部 泰直

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・助教
(氏名・フリガナ) 小林 弘典・コバヤシ ヒロノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	島根大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 常葉大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 江藤 秀



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 常葉大学 保健医療学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 杉江秀夫 ・ スギエヒデオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	常葉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	常葉大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岐阜大学
所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長
氏 名 岩 間 幸

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等
については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 深尾 敏幸 ・ フカオ トシユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 30 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 藤田医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 星長 清隆

次の職員の平成29年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部小児科 教授
(氏名・フリガナ) 伊藤 哲哉 (イトウ テツヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申請中: 藤田医科大学)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京平成大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 沖 永 寛 子

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 健康メディカル学部健康栄養学科・教授
（氏名・フリガナ） 児 玉 浩 子 ・ コダマ ヒロコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京平成大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山本 文雄

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び
いては以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授
（氏名・フリガナ） 高橋 勉（タカハシ ツトム）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	秋田大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

2019年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 先天性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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床検査部 統括部長
(氏名・フリガナ) 奥山 虎之 (オクヤマ トラユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 27 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 研究所マスキング研究室・室長
（氏名・フリガナ） 但馬 剛 （タジマ ゴウ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

- （留意事項）
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究院 ・ 教授
（氏名・フリガナ） 羽田 明 ・ ハタ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 / 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学
所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長
氏名 金田 安史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 医学系研究科・助教
（氏名・フリガナ） 青天目 信（ナバタメ シン）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学微生物病研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 松浦 善治

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相
いては以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名）微生物病研究所・寄附研究部門教授
（氏名・フリガナ）村上 良子・ムラカミ ヨシコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学微生物病研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。