

## 分担研究課題名

有機酸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

有機酸代謝異常症について患者登録の推進と家族会の支援を行っており、JaSMI nへの登録や、患者会フォーラムの開催に協力した。メチルマロン酸血症については酵素活性測定を用いて重症度判定に貢献している。特殊ミルクの適応に関しては特殊ミルク使用ガイドラインを作成、出版し、その内容について特殊ミルク供給母体である特殊ミルク事務局と連携し安定供給につなげている。

### 研究協力者

中島 葉子

藤田医科大学医学部小児科 講師

前田 康博

藤田医科大学医学部共同利用研究設備サポート

センター 准教授

### A. 研究目的

有機酸代謝異常症の治療管理は、それぞれの疾患が希少疾患であるため同一施設での症例の比較検討が困難で、施設ごとの治療管理法等の均一性に問題がある。診療ガイドラインでは主要疾患についての診療法についての記載がなされているが、重症度の把握は困難でその症例に適した治療法の選択は今後のガイドライン改訂に期待されている。また患者登録や患者会の支援も他の疾患同様行っていく必要がある。メチルマロン酸血症は新生児マススクリーニング対象疾患でプロピオン酸血症と並び、有機酸代謝異常症の中では最も主要な疾患の一つであり、重症度も幅広く適切な治療が求められる。このため我々はAMED深尾班においてメチルマロン酸血症全国調査を行いメチルマロン酸血症の現状について、その重症度や現行治療、酵素活性測定、遺伝子解析結果の関連などについて検討した。これにより、エルカルチンとビタミンB12以外

の投薬については、施設ごとに異なった方法を選択しており、薬物療法について優先順位を含めた内容の再確認が必要と考えられた。本研究では引き続き新規症例の酵素活性測定による重症度評価を行い、遺伝子変異との関連性や適正治療の検討を行うこととした。

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は、現在の問題点として、登録特殊ミルク、登録外特殊ミルクの区分が存在し、登録外特殊ミルクは乳業会社はその費用の全額を、登録特殊ミルクについてもその約半額、対象症例が20歳以上の場合は全額を負担する制度となっている。また近年、特殊ミルクの供給需要が高まり産生限界の上限に迫っており、適正使用のさらなる厳格化が求められているなど特殊ミルク供給についての多くの問題があり、これを是正する。

### B. 研究方法

メチルマロン酸血症の酵素活性測定についてはLC-MS/MSを用いた酵素活性測定系を開発しすでに測定可能としている。活性測定の依頼を受けて順次測定し、その臨床像から重症度の検討を行った。

特殊ミルク供給については、特殊ミルクを使用する関連学会、特殊ミルクの供給を全般的に管理する特殊ミルク事務局、特殊

ミルクを産生する乳業会社各社と今後の供給体制について検討した。

(倫理面への配慮)

藤田医科大学医学研究倫理審査委員会、HM20-005 承認

### C. 研究結果

メチルマロン酸血症酵素活性測定については依頼のあった症例について随時受け付け検査を行った。

特殊ミルク供給体制については特殊ミルクを必要とする疾患を扱う各学会、即ち小児内分泌学会、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。この内容を日本小児科学会にて検討し、日本小児医療保健協議会安定供給委員会の編集のもと、「特殊ミルク治療ガイドブック」として診断と治療社から2020年4月に出版となった。この内容では、近年需要増加の著しい難治てんかんに対するケトンフォーミュラの使用について、開始基準、継続のための効果判定基準が明確化された。実際の特殊ミルク供給は、主治医からの依頼を受けた社会福祉法人恩賜財団母子愛育会、特殊ミルク事務局が各乳業会社に依頼し供給がなされるため、この特殊ミルク事務局の安全開発委員会にて治療ガイドブックの内容も検討され、このガイドブックの記載内容に準拠した形で実際のミルク供給が行われることが確認された。これに基づき、ケトンフォーミュラの供給依頼の際は、治療ガイドブックに記載された開始基準、継続基準に基づいていることを確認する申請書類が新規に準備され運用されている。

また、このような特殊ミルク供給状況を広く周知するため、2021年1月に行われた第7回先天代謝異常症患者会フォーラムで、前述した特殊ミルク供給の現状、問題点、その対応について発表を行った。さらに一般小児科医に対しては、日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会からの要請として「治療用特殊ミルクの適正使用に係る注意喚起」を日本小児科学会誌に掲載した。

### D. 考察

メチルマロン酸血症の重症度判定と治療経過などの臨床症状の関連等についてはAMED笹井班とも連携し、難病プラットフォームを使用したデータの蓄積が求められており、今後の展開が待たれる。

特殊ミルクの安定供給については関連各部署の連携により供給自体は安定化しつつあるが、企業負担により賄われている状況は継続しており、今後の永年の安定供給の体制を考える抜本的な制度改革が必要と思われる。

### E. 結論

有機酸代謝異常症のガイドライン改訂に向けたデータ蓄積を行っている。

特殊ミルク治療ガイドブックを作成、出版し供給の安定化を図っている。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会、治療用特殊ミルクの適正使用に係る注意喚起、日本小児科学会雑誌、125, (1) 95-96, 2021

### 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