

分担研究課題名

非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症に関する研究

分担研究者： 和田 陽一 （東北大学・病院・助教）

研究要旨

非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症を中心とした治療ガイドラインの策定と診療体制の検討を目的に、3年間で次のテーマを中心に研究を行った。令和2年度は非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症II型、III型、IV型の診療ガイドラインの草案を完成させた。ガラクトース血症IV型は2018年に新しく報告された病型であるため、小児慢性特定疾病に関する疾病名の明示化に関する要望を行った。令和3年度は診療ガイドライン案のピアレビューと改定案の作成を行った。また、ガラクトース血症IV型に関する特定臨床研究を実施し、既承認薬である乳糖分解酵素剤が血中ガラクトースを低下させることを示した。令和4年度はガラクトース血症I型の個票修正案を立案・提出した。また、ガラクトース血症IV型の全体像解明に向けた全国的調査研究を実施した。災害等の緊急時に必要な特殊ミルク供給体制を検討した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

呉 繁夫、宮城県立こども病院、院長
大浦 敏博、仙台市立病院 臨床検査科、医師
菊池 敦生、東北大学病院 小児科、教授
齋藤 寧子、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、大学院生
戸恒 恵理子、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、大学院生

A. 研究目的

先天代謝異常症は希少疾患であり、かつ専門性の高い医学的管理の必要性が高い。最新の知見と豊富な経験を下にして標準化された指針は臨床医にとって有益であることから、本研究班では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2019の作成・出版などを通じて、先天代謝異常

症の診療の質向上に寄与してきた。分担研究者および研究協力者らは、今までのガイドラインでカバーできなかった非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症の診療ガイドライン作成による、各疾患の診療の質向上を目的とした。また、2018年に本研究班のメンバーが中心となって世界に先駆けて新しく報告したガラクトース血症の新規病型であるガラクトース血症IV型について明らかにされていない、疾患の具体的な発症頻度・臨床症状・長期経過・乳糖制限以外の治療法について検討することを目的とした。

B. 研究方法

文献のレビューはPubmedで各疾患に関連するMeSHを用いて論文を収集した。報告の乏しい部分については自験例も考慮された内容とした。

ガラクトース血症 IV 型に対する治療薬候補として、乳糖分解酵素剤を特定臨床研究として非盲検単一施設試験様式で行った。登録順で A 群と B 群に振り分け、A 群は最初に乳糖分解酵素剤を併用した乳糖負荷試験を行った後に、乳糖単独の負荷試験を行い、B 群は最初に乳糖単独の負荷試験を行った後に、乳糖分解酵素剤を併用した乳糖負荷試験を行った。

ガラクトース血症 IV 型の全国調査は、全国的新生児マススクリーニング精査担当施設・全国マススクリーニング会議参加施設・中核病院小児科・地域小児科センター529 施設にアンケート調査を依頼した。

(倫理面への配慮)

ガラクトース血症 IV 型に対する乳糖分解酵素剤の特定臨床研究は東北大学東北臨床研究審査委員会から承認を得た(承認番号 2019-6-052)。ガラクトース血症 IV 型の全国調査は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会から承認を得た(承認番号: 2021-1-759)。

C. 研究結果

ガイドライン作成においては各疾患の最新の知見や研究成果を反映させ、班員内で原案を作成した。ガラクトース血症 II 型、III 型に関しては、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を参考とした。当研究班の班会議において議論し、草案を完成させた。当研究班内でピアレビューを行った後に、一般公開しパブリックコメントを募集した。

非ケトーシス型高グリシン血症のガイドライン作成においては、リポ酸や鉄硫黄クラスター関連の異常によるグリシン開裂酵素の活性低下を原因とする症例において、非ケトーシス型高グリシン血症に典型的な髄液/血漿グリシン濃度の上昇といった生化学的所見を認めるものの、退行や視神経萎縮といったミトコンドリア病でみられるような非典型的な症状を呈する類似疾患の鑑別に有用な

情報を追加した。また難治性てんかんに対する有効性が注目されているケトン食が非ケトーシス型高グリシン血症に対しても臨床的な有用性を示す報告を追記した。ガラクトース血症のガイドラインでは正確な病型診断を行うために遺伝学的検査が必要であることを明記した。ガラクトース血症 III 型では重症型である全身型の臨床像を詳記した。ガラクトース血症 II 型では最新のエビデンスを反映させ、白内障の予防を目的として管理目標値を 1 mg/dL とした。ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症では、網羅的遺伝子解析により報告されている軽症例や遺伝学的検査の重要性を強調した。

ガラクトース血症 IV 型は 2018 年に報告された新規疾患であるが、他のガラクトース血症と同様、年齢が増加しても乳糖の負荷によって血中ガラクトースの上昇を認めること、ガラクトース上昇に伴うと考えられる合併症として白内障を認めた症例が存在すること、乳糖制限による長期的な食事管理が必要であること、眼科領域を含めた医療的フォローアップが必要であることから、小児慢性特定疾病の必要要件を満たすと判断し、疾病名の明示化(疾病名の外出し)を日本小児科学会の小児慢性・指定難病委員会に要望として提出して受理された。

ガラクトース血症 I 型の個票の修正案を、最新のエビデンスに基づいて作成した。特に遺伝子解析や診断基準に関しての修正を行った。

ガラクトース血症 IV 型の全国調査では、529 施設中 79.6%の施設から回答を得て、39 例の症例を把握することが出来た。調査内容の詳細について現在論文作成中である。

ガラクトース血症における災害時等の特殊ミルクの供給体制に関して検討し、「ガラクトース除去フォーミュラ(可溶性多糖類・ブドウ糖含有) 110、明治」以外にも、市販品であるノンラクト(森永乳業)、ボンラクト(和光堂)、ミルフィー(明治)、ニューMA-1(森永乳業)も代替品として使用可能であることを確認した。

D. 考察

非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症のガイドラインに関して、出版に至る前段階まで完成させることが出来た。新しいガラクトース血症の病型であるガラクトース血症IV型に関しては、本研究班を中心として全国の小児医療機関の協力の下、多面的なエビデンス創出を遂行することができた。また、既存制度を最新のエビデンスや医療環境と合致させるために、難病個票の修正案提出や小児慢性特定疾病の疾病名の明示化を行うことができ、本研究班の活動によって医学的進歩のみならず医療制度の改善へも貢献する結果が得られた。しかしながら一方で、いずれもが希少疾患であることから、最新のエビデンスを集積しても、未解明や不十分な部分が存在することが浮き彫りとなった。ガラクトース血症ではIV型の発見によって、遺伝子解析の重要性が極めて高くなり、また新生児マススクリーニングの基準の見直しなど、新たな課題が萌出している。非ケトーシス型高グリシン血症ではケトン食などが選択肢となっているものの、難治性てんかんに対して治療効果は充分とは言えず、また精神運動発達遅滞など様々な合併症に対して有効な治療法は確立していない。本研究活動を通じて見いだされた新たな臨床的または社会的課題に対して、継続的な研究活動による多面的な解決方法の検討が今後必要である。

E. 結論

非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症を中心とした治療ガイドラインの策定と診療体制の検討を目的に、3年間で非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症II型、III型、IV型の診療ガイドラインを完成させた。ガラクトース血症IV型の新規治療法や疫学情報の集積に関する研究を遂行し、また小児慢性特定疾病に関する疾病名の明示化を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wada, Y., Arai - Ichinoi, N., Kikuchi, A. & Kure, S. β -Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. J Inherit Metab Dis (2021) doi:10.1002/jimd.12444.

2. 学会発表

和田 陽一、市野井 那津子、菊池 敦生、呉 繁夫
 β -galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation in type IV galactosemia
第63回日本先天代謝異常学会学術集会
2022年11月24日～11月26日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし