

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小児科 教授）

研究要旨

有機酸代謝異常症について、メチルマロン酸血症の重症度を正確に把握するために酵素活性測定を継続して行い、臨床症状との関連について継続的に検討している。特殊ミルクの安定供給については、ケトンフォーミュラの需要過多に関しては、薬価収載品に対する定期的な薬価改定のために不採算品が発生することが予想されたため、乳業会社、特殊ミルク事務局、日本小児科学会、日本先天代謝医用学会と協議し、要望書の提出、薬価据え置きに貢献した。特殊ミルク治療ガイドブックにおいて適応基準を明確化、厳格化することにより供給量の低下を達成できた。今後は MCT フォーミュラなど他の特殊ミルクの供給体制も検討することに加え、治療用食品に関する制度についても検討すべきと思われた。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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各施設の症例経験も少ないことから、各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ところである。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頻度の多い疾患の一つであり、重症度も幅広く適切な治療が患児の予後を大きく規定する。この

ため我々は 2017 年～2019 年の 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、メチルマロン酸血症の薬物治療において、エルカルチンとビタミン B12 以外の使用については施設ごとに異なった方法を選択しており、薬物療法の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。

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いることから、適正使用のさらなる厳格化が求められている。さらに、薬価収載品の特殊ミルクでは、診療報酬改定による定期的な薬価引き下げにより不採算品となる可能性があり、また医薬品規格のアミノ酸の供給量不足によりこれまで通

りの製品規格での産生ができなくなる可能性もあることから、これらの問題について検討する。

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引き続き行った。

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一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、期間内に20例以上の検体測定により臨床症状との比較を行い、いずれも妥当な酵素活性結果であることを確認した。これらの内容と重症度、新生児マススクリーニング時のスクリーニング項目であるC3値の関連について、日本先天代謝異常代謝異常学会にて発表した。

特殊ミルク供給に関しては、本研究班のワーキンググループとして、日本先天代謝異常学会、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の各代表により策定し、日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会により出版された「特殊ミルク治療ガイドブック」の内容に準じて供給されており、特に近年需要増加が著しかったケトンフォーミュラの需要増大に関して一定の効果が認められ、供給量の減少が認められた。一方で消化器病やシトリン欠損症に用いるMCTフォーミュラの需要増大が近年著しく、ケトンフォーミュラの供給量を上回る結果となった。MCTミルクの必要性は年長になる程低下し、MCTオイルへの変更も可能のはずであるため、特殊ミルク事務局からはその必要性について確認することとなった。薬価収載品目に対する薬価引き下げの懸念に

対しては、当該乳業会社と協議の上、日本小児科学会、並びに日本先天代謝異常学会と協力して要望書を提出することで対応し、今年度の薬価改定での引き下げを書きした。原料となるアミノ酸の規格変更については、厚生労働省難病対策課とも相談し、引き続き検討していただくこととなっている。

また海外視察において特殊ミルク等治療用食品の供給体制を検証し、欧米に比し本邦の状況が大変脆弱であるためこれに関しても今後検討していく必要があることを共有した。

特殊ミルク治療ガイドブックには記載されていない特殊ミルク使用疾患もあり、今後ガイドブック改訂に向けて準備を行うこととなった。

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、診療ガイドライン改定に向けてさらにエビデンスを蓄積していく必要があると思われる。

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、今後の永年的な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り、改訂も含めて引き続き状況改善に努力している。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

セカンドライン検査から1歩先へ～特殊ミルクを使う時には～、第17回日本先天代謝異常学会セミナー、2021年6月14日～7月

31日オンデマンド配信

メチルマロン酸血症の食事療法～肝移植
後の食事管理も含めて～

中島葉子、第63回日本先天代謝異常代謝異常学会、2022年11月26日

メチルマロン酸血症における新生児マス
スクリーニング時のC3値および酵素活性値
と症例の関連

前田康博、中島葉子、横井克幸、伊藤哲哉
第63回日本先天代謝異常代謝異常学会、
2022年11月26日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし