

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、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、特殊ミルク治療ガイドブックの改訂作業について特殊ミルク事務局と検討し、ガイドブックの著作権が小児科学会から特殊ミルク事務局へ委譲されたことから、今後は特殊ミルク事務局を主体に進めていくこととなった。災害時の特殊ミルク供給についても継続して検討していくこととなった。

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。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。またビタミン B12 反応型メチルマロン酸血症の一種である CblC 欠損症においてはヒドロキソコバラミンの静注が治療に必要なとなるが、その静注製剤の供給が不安定となる事態が発生した。これに対しても対応を行う。

特殊ミルク供給についての懸案事項として、登録、登録外の区分や乳業会社が費用負担している実態が引き続き存在し、また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、近年の自然災害の甚大化から、特殊ミルク供給の災害時対応についても検討する。

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。ヒドロキソコバラミン供給問題については供給元であるエイワイファーマと右薬剤供給体制について検討を行った。

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。災害対策については小児科学会、特殊ミルク事務局と対応を検討した。

(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引き続き測定依頼を受け、評価を継続している。ヒドロキシコバラミン供給問題について、原末供給の困難さから一時供給停止が示されたが、その必要性を示したところエイワイファーマの企業努力により原末供給の一時再開を受け、供給停止問題は回避された。しかし長期的には同ルートからの供給は困難であるため、別ルートの開拓と共にメチルマロン酸血症治療用の専用製剤開発を検討していただけることとなった。PMDAとの交渉、製剤形態の相談など、引き続き安定供給に向け協同していくこととなった。

特殊ミルク供給に関しては、特殊ミルク治療ガイドブックの内容について、記載されていない疾患に対する需要など、現行の供給体制との齟齬が指摘されており、早急に改訂版を作成することが求められた。このため、小児科学会にある著作権を特殊ミルク事務局へ委譲し改訂作業を進めることとなった。大規模災害時の特殊ミルク供給に対しては、特殊ミルク事務局を中心に小児科学会、乳業会社とも協議し、特殊ミルク事務局のミルク発注業務の分散化を主体として、災害時のミルク供給体制を整えることとなった。

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。

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。大規模災害時の対応も検討している。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

災害時の特殊ミルク供給の課題

伊藤哲哉

第 64 回日本先天代謝異常学会、2023 年 10 月 5 日、大阪

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