



JSIMD News Letter

Vol. 7

2020
July



《本号の内容》

- 理事長挨拶
- 新理事および新監事の
紹介とあいさつ
- 第62回日本先天代謝異常
学会総会のご案内
- 委員会だより
- 第16回日本先天代謝異常
学会セミナーのお知らせ
- 受賞者寄稿
- 編集後記
- 秋の理事会議事録
- 春の理事会議事録

理事長あいさつ

日本先天代謝異常学会 理事長
国立成育医療研究センター臨床検査部
奥山 虎之

深尾先生の急逝を受けて、理事長に選出されました国立成育医療研究センターの奥山虎之です。どうぞよろしくお願い申し上げます。

深尾理事長は、1)次世代リーダーの育成、2)国際的プレゼンスの向上、3)学会員数の増加による活性化の3つを中心に活動していくことを明言しておられました。学会としては、志なかばで逝去された深尾前理事長の追悼文集を、後日、学会誌に特集として掲載する予定です。

新理事長の任を頂きました私は、深尾先生の御遺志を継いで、以下の課題に積極的に取り組みます。

現在欧米を中心に長足の進歩を遂げている遺伝子治療などの新しい先進的な治療法の臨床開発を進めます。特に、我が国から発信できる新しい治療法の開発研究を推進します。そのためには、基礎研究やトランスレーションリサーチができる医師や研究者だけでなく、医師主導治験などに積極的に取り組む若手医師や研究者を次世代のリーダーとして育成する必要があります。

先天代謝異常症のような希少疾患の臨床研究を推進するためには、充実した患者登録制度の維持発展が不可欠です。日本先天代謝異常学会には、すでにJaSMIn(Japan Registration System for Metabolic and Inherited Diseases)という登録制度があり、1500名以上の患者さんが登録されています。また、この登録制度は、患者さんとそのご家族と学会とのコミュニケーションの場となっています。このJaSMInをさらに維持・発展させ、臨床研究のデータベースとして活用できるように整備したいと考えます。

現在、新型コロナウイルスの感染拡大が世界的に広がり、学会活動も著しく制限されています。毎年、7月に行っていた日本先天代謝異常学会セミナーは、オンラインでの実施となります。本年度の大会(学術集会)は大変残念ですが中止としました。まさに非常事態ですが、このような時だからこそ、国内における先天代謝異常症の診療が滞ることがないように配慮する必要があります。

学会の諸活動を通して、新しい治療法や診断法が開発され、その結果として、病気に苦しむ患者さんやそのご家族に貢献できること、それが学会の本来のミッションです。新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより厳しい状況は続きますが、可能な限りこのミッションを果たしていきたいと考えます。皆様のご支援とご協力をお願い申し上げます。

新理事および新監事の紹介とあいさつ

<新理事および新監事の紹介>

- ◎理事
- | | |
|---------------|--|
| 石毛 美夏 | 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 |
| 伊藤 哲哉 | 藤田医科大学医学部小児科学 |
| 大竹 明 | 埼玉医科大学小児科 |
| ゲノム医療科・難病センター | |
| 大橋 十也 | 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
遺伝子治療研究部/小児科 |
| 奥山 虎之 | 国立成育医療研究センター臨床検査部 |
| 窪田 満 | 国立成育医療研究センター総合診療部 |
| 呉 繁夫 | 東北大学大学院医学系研究科
小児病態学分野 |
| 小林 正久 | 東京慈恵会医科大学小児科学講座 |
| 酒井 規夫 | 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
生命育成看護科学講座成育小児科学 |
| 高橋 勉 | 秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座 |
| 中村 公俊 | 熊本大学大学院生命科学研究部
小児科学講座 |
| 村山 圭 | 千葉県こども病院代謝科 |
- ◎新監事
- | | |
|-------|------------------|
| 井田 博幸 | 東京慈恵会医科大学小児科学講座 |
| 鈴木 康之 | 岐阜大学医学教育開発研究センター |

<新理事からあいさつ>

石毛 美夏 理事

新年度より理事となりました、日本大学小児科学系小児科学分野の石毛美夏です。小児慢性・指定難病委員会を担当させていただきます。COVID-19により国内も世界も大変な状況ですが、本学会の活動の充実と発展につとめ、学術・研究面はもとより、先天代謝異常症の子どもたちがどのような状況下でも生涯十分な治療を受けられるように努めさせていただきます。何卒よろしくお願い申し上げます。

伊藤 哲哉 理事

前期に引き続き今期も理事を仰せつかりました藤田医科大学医学部小児科の伊藤哲哉と申します。理事会ではこれまで同様、栄養・マスキニング委員会の委員長を担当させていただくこととなりました。特殊ミルク供給では日本小児科学会や他の関連学会とも連携し安定供給を継続できる体制強化に努め、またマスキニングについても新規候補疾患への対応など皆さんと協力しながら進めていきたいと思っています。なにとぞよろしくお願い申し上げます。

大竹 明 理事

埼玉医科大学小児科/ゲノム医療科/難病センターの大竹です。前回に引き続き今回も理事を拝命いたしました。年齢的に理事としてはこれが最後のご奉公になると思いますので、今まで以上に気合いが入っております。今回は、まずは故深尾前理事長のご指名でオンラインジャーナル委員会委員長として学会雑誌の改革(オンラインジャーナル化)を任せられ、続いて奥山現理事長のご指名で臨床研究推進委員会委員長も併任する事になりました。前者は日本小児科学会雑誌編集委員および担当理事として長らく培ってきた経験を、後者は現在自身が調整医師として施行中のミトコンドリア病への医師主導治験のノウハウをそれぞれ生かし、会員1人1人の皆様へより分かりやすい情報の発信を心掛けて参ります。前回の理事就任時申し上げました、“基礎研究の成果を少しでも多く、そして早くに患者さんへ届ける”ことを目標として精進して参りますので、どうぞよろしくお願いいたします。

大橋 十也 理事

新しく日本先天代謝異常学会理事に就任致しました、慈恵医大の大橋です。私は1983年頃から、当学会には参加させていただいておりましたので、既に37年間活動してまいりました。途中の米国留学期間を除き、毎年の学術集会へも参加してまいりました。主にライソゾーム病の研究、診療に携わってきましたが、当初は酵素診断が主な仕事でしたが、その後の遺伝子診断、そして酵素補充療法を始めとする治療法の開発という激動の時期を経験してまいりました。来年の3月には定年となりますが、理事の任期中は学会の発展に全力で努力する所存ですので、宜しくご指導ご鞭撻のほどお願い申し上げます。

窪田 満 理事

国立成育医療研究センター総合診療部の窪田です。前回に引き続き、今回も理事を拝命いたしました。最近、日本先天代謝異常学会に対して学術的な貢献ができていないのですが、教育、診療報酬を含む実臨床の場での貢献をしていきたいと思っております。特に、先天代謝異常症に罹患している患者さんに伴走しながら、患者さんご家族が生き生きと生活していける環境を作っていきたいと考えています。盟友である深尾前理事長を失った悲しみは大きく、新型コロナウイルス禍で診療も学会活動も影響を受けていますが、この難局を理事・監事一丸となって乗り切って行きたいと思っております。

呉 繁夫 理事

今期より総務委員会の担当理事となりました、東北大学小児科の呉繁夫です。新型コロナウイルス感染症の蔓延により小児医療・保健を取り巻く環境が変化し、先天代謝異常を持つお子さんが適切なケアを受けておられるかどうか懸念されます。懸念を払拭する学会活動を展開する必要があります。学会では、総務委員会を担当し、円滑な学会活動に貢献したいと考えています。どうぞよろしくお願い致します。

小林 正久 理事

今期より理事を仰せつかりました東京慈恵会医科大学小児科の小林正久です。これまで日本先天代謝異常学会セミナーの実行委員として学会運営に携わって参りましたが、理事就任にあわせ、社会保険委員会、移行期医療委員会、診断基準・診療ガイドライン委員会の副委員長を担当することになりました。特に診療ガイドラインは、これまでの知見をまとめ、標準治療を普及させるための重要なアイテムとなっております。私は、これまでに新生児マススクリーニング対象疾患、ファブリー病、ゴーシェ病、ムコ多糖症II型、副腎白質ジストロフィーの診療ガイドライン作成委員を担当し、今後も学会承認の診療ガイドラインの整備に関わっていきたくと考えております。何卒よろしくお願い致します。

酒井 規夫 理事

前回から引き続き理事を拝命いたしました。深尾先生のこと、COVID-19の中、本学会も様々な影響を被っていますが、ピンチの中にチャンスを求め、新しい時代を切り開くような活動を目指し、微力を尽くしたいと思います。と言いながら寄る年波にも揉まれていますので、是非会員みなさんのご協力、ご助力を得て学会運営に参加させて頂きたいと思っています。

高橋 勉 理事

この度、JSIMD理事を担当させて頂きます秋田大学小児科高橋勉です。理事会では広報委員会の委員長を仰せつかりました。本学会の充実と発展のため、また何より患者様へ貢献できるよう頑張りたいと思います。宜しくお願いいたします。

中村 公俊 理事

薬事委員会、生涯教育委員会、ICIEM委員会を担当しております中村です。今年度からは学会セミナーの実行委員長も拝命いたしました。本学会の発展と先天代謝異常症患者のみなさまのために尽力したいと存じます。よろしくお願いいたします。

村山 圭 理事

この度、新理事となりました村山です。診断基準・診療ガイドライン委員会、特殊検査適正化委員会の委員長を担当いたします。先天代謝異常症のこどもたちの豊かな未来のために、本学会活動を通じて貢献していきたいと思います。各種診断基準・診療ガイドラインの作成、及び特殊検査の適正な稼働は先天代謝異常症の医療の推進に不可欠なものです。学会員の皆様のご協力をよろしくお願いいたします。また本学会の発展にとって大変重要な国際連携についても、しっかりと取り組み強く発信していきたいです。どうぞよろしくお願いいたします。

第62回日本先天代謝異常学会のご案内

第62回日本先天代謝異常学会総会
第18回アジア先天代謝異常症シンポジウム
大会長 中村 公俊
(熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授)

第62回日本先天代謝異常学会学術集会の
開催(延期)について

数年来、2020年11月に熊本市で開催することで準備を進めておりました第62回日本先天代謝異常学会学術集会ですが、COVID-19感染拡大の影響で延期することとなりました。全国から、また世界各国からの数百人規模の人の動きがどの程度可能となるのか見通せないこと、患者さんを迎えての企画は困難であると考えられることなどが理由です。準備に関わり、ご支援いただいているみなさまには申し訳なく思います。学術集会を安全に確実に開催することは一番の優先事項と考えています。本学術集会は2年後の2022年11月24-26日に第63回として開催することとなりました。来年は伊藤哲哉先生が名古屋市で第62回の学術集会を開催されます。奮ってご参加くださいますようお願いいたします。

委員会だより

<国際渉外委員会だより>

委員長 奥山 虎之
副委員長 中村 公俊

新型コロナウイルスのパンデミックにより、国際的な活動が全く行えない状況が続いていますが、当面は、2025年に日本で開催予定の国際先天代謝異常学会(ICIEM)を、ICIEM準備委員会とともに進めていく予定です。

<薬事委員会だより>

委員長 中村 公俊
副委員長 伊藤 哲哉
副委員長 濱崎 考史

先天代謝異常症の診療に必要とされている薬剤の承認、適応拡大、ドラッグラグの解消などが本委員会の活動として挙げられます。伊藤哲哉先生、濱崎考史先生と中村が担当しています。これまで大浦敏博先生が約15年間にわたり委員長を務めてこられました。多くの薬剤の承認、適応拡大などに貢献されたことに深く感謝申し上げます。また、本委員会の活動には学会員のみなさまからのご指導、ご支援が不可欠です。なにとぞよろしくお願い申し上げます。

<栄養特殊ミルク・マススクリーニング委員会だより>

委員長 伊藤 哲哉
副委員長 石毛 美夏
副委員長 但馬 剛

特殊ミルクの安定供給について

先天代謝異常症等の治療に必要な不可欠な特殊ミルクについて、近年その需要の増加によりミルクメーカーへの経済的、物理的負担増が問題となっていることは、以前のニュースレターでも取り上げておりました。これまでの動きとして、特殊ミルクの使用、適応基準の明確化のため、先天代謝異常学会をはじめ関連する小児内分泌学会、小児栄養消化器学会、小児腎臓病学会、小児神経学会が連携して特殊ミルクワーキンググループを立ち上げ検討し、それぞれの関連疾患について特殊ミルクの必要性、治療法の実際、適応となる年齢区分などを記載したガイドラインを作成いたしました。これはパブリックコメントを求めた後、日本小児科学会理事会の承認を得て、「特殊ミルク治療ガイドブック 編集:日本小児医療保険協議会(四者協) 治療用ミルク安定供給委員会(診断と治療社)」として書籍出版に至っております。近年の特殊ミルク需要の増加は、難治性てんかんのためのケトン食療法に用いるケトンフォーミュラと腎疾患への低カリウム・中リンフォーミュラの需要増加によ

るものが大きく、他の特殊ミルク生産を圧迫しかねない状況ですが、今回このガイドラインにより使用対象疾患や治療効果の判定基準が明確化され、不必要な例に漫然と投与されたり、適応のない疾患に供給されたりすることの抑制が期待されます。特に難治性てんかんに対するケトンフォーミュラの供給については、本ガイドブックのなかに「難治性てんかんにおけるケトン食療法の開始継続手順（案）」として明記され、小児神経専門医による申請のもと、3ヶ月ごとの判定で一定の治療効果がある症例に対してのみ継続供給されることになりましたので、関連の先生におかれましてはご承知おきいただきたいと存じます。

今後も実際に特殊ミルクの供給を行っている特殊ミルク事務局とも連携し、安定した供給体制の維持に努めていきたいと思っておりますので、ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

<倫理・用語・利益相反委員会だより>

委員長 大橋 十也
副委員長 小須賀 基通

本学会の代表として第一回日本小児科学会用語委員会（7月9日開催予定）に出席する予定です。

<生涯教育委員会だより>

委員長 中村 公俊
副委員長 中島 葉子
副委員長 村山 圭

本委員会は、日本先天代謝異常学会セミナーの運営に関わるとともに、先天代謝異常領域の卒後教育を進める役割を担っています。村山圭先生、中島葉子先生、石毛信之先生と中村が担当しています。COVID-19の影響により、セミナーのありかたも変わりつつあります。先天代謝異常症の教育の機会を様々な形でご提案できるように活動を続けたいと存じます。

<広報委員会だより>

委員長 高橋 勉
副委員長 酒井 規夫
副委員長 松永 綾子

広報委員会では主に学会員への情報提供を担当し、JSIMDニュースレターの発行（1回/年）や学会ホームページの充実等を行っております。様々な情報発信や学会活動の充実に貢献できるよう活動したいと思っております。何卒宜しくお願い申し上げます。

<診断基準・診療ガイドライン委員会だより>

委員長 村山 圭
副委員長 中村 公俊
副委員長 野口 篤子
副委員長 小林 正久

この度大竹明委員長のあとを引き継ぎ、診断基準・診療ガイドライン委員会委員長になりました村山です。先天代謝異常学会の疾患は非常に多く、各疾患に対してしっかりとガイドラインを示していくことが学会の責任だと思います。現在作成が進行しているファブリー病ガイドライン、ゴーシェ病ガイドライン、ムコ多糖症I型ガイドラインなど診療の質を高める適切なガイドラインを本学会から出すべく、取り組んでいきたいと思っております。作成者として、あるいは評価者として学会員の皆様のお力をお借りしますのでその際はよろしくお願い致します。

<患者登録委員会だより>

委員長 酒井 規夫
副委員長 奥山 虎之

この委員会は前奥山虎之委員長が作られた「患者の、患者による、患者のための登録システム」JaSMInを、学会の中で見守り育てていくことを目標とする委員会と考えています。予定では深尾先生が委員長として引っ張ってゆくことになっていましたが、今般の状況により、この度奥山理事長から私が委員長を拝命いたしました。深尾先生が目指したと思われる、今後もますます患者さんや学会や社会から愛され、必要とされるJaSMInであり続けられるよう微力を尽くしたいと思います。

委員会の体制としては副委員長として奥山先生にそして委員には各疾患の専門の委員の先生24名の先生には継続してご協力をいただく予定です。この患者登録システムは厚生労働科学研究の奥山班の患者レジストリー班の活動とも連動して、新しい時代における患者登録システムについて模索することが重要なタスクとなると考えています。また実際のところでは経済的な維持基盤を備えたサステイナブルなシステムへの脱皮も重要課題です。学会員の皆様のご理解とご協力を是非いただきたく思っておりますのでよろしくお願い致します。

<オンラインジャーナル委員会だより>

委員長 大竹 明
副委員長 高橋 勉

日本先天代謝異常学会雑誌は、以前は年に2回発行されている時代もありましたが、近年は年に1回学会抄録を中心に発行されるだけになり低迷している感じは否めません。小児科学会専門医取得のための原著論文の受け皿としても今が発展させる好機と考えられた故深尾前理事長から委員長のご指名を受けました。副委員長に秋田の高橋先生、

委員として日大の石毛先生、川崎医大の大友先生、千葉県こども病院の志村先生、島根の山田先生にご参加いただき、現在まずは投稿規定の整備を行っております。今後は、英文、日本語を問わず、原著を中心に年間10編、60ページを目指して活動を始めます。当初は投稿論文の少ない事も予想されますので、理事・評議員の先生方に名指しのお願いが参ることになるかもしれません。その際には、宜しくお願い添えをお願いいたします。

＜将来計画委員会だより＞

委員長 酒井 規夫
副委員長 石毛 信之
副委員長 澤田 浩武
副委員長 村山 圭

この委員会は、本学会の学会運営を考える上で、1)幅広い学会参加を促すために、栄養士、薬剤師、遺伝カウンセラー、検査技師などの関連職種の方の学会参画の方策について検討すること、2)トランジションとも関連して成人の先天代謝異常症診療に関わる内科医、在宅診療医などの学会参画の方策を検討すること、を宿題としていただいた委員会です。この目的を達成するために、副委員長として村山圭先生、石毛信之先生、澤田浩武先生に参画していただくことにしていますし、委員、学会外部委員には栄養士、薬剤師、遺伝カウンセラー、検査技師、内科医、在宅診療医の先生にも入っていただいて、議論してゆきたいと思っています。活動場所や所属がバラバラですが、オンライン委員会なども活用して、今後の学会のあり方について模索してゆきたいと思っていますので、会員の皆さんにもご協力よろしくをお願いいたします。

＜特殊検査適正化委員会だより＞

委員長 村山 圭
副委員長 濱崎 考史

奥山理事長のあとを引き継ぎ、特殊検査適正化委員会委員長になりました村山です。先天代謝異常症の診断は多岐にわたり、各検査の専門性も高くなっています。臨床現場のニーズに応じ、かつ適切に特殊検査が受けられるように取り組んでいきたいと思っています。つきましては、学会HPにありますが精密検査施設一覧の改訂を進めていく予定です。関係者の皆様はご協力のほどよろしくお願いいたします。

＜臨床研究推進委員会だより＞

委員長 大竹 明
副委員長 大橋 十也

奥山理事長の発案で成立した新しい委員会です。目的は、従来の先天代謝異常学会が比較的弱い、医師主導治験のような介入研究を推進するためのもので、遺伝子治療の推

進も視野に入れて参ります。副委員長に慈恵の大橋先生、委員として慈恵の小林博司先生、鳥取の成田先生、さらには奥山理事長ご本人にもご参加いただき、まずは現在、会員の先生方が参画している治験情報をアンケート形式で集めているところです。今後、学会主導のトランスレーショナルリサーチを中心となって進めて参りたいと考えます。

＜ICIAM委員会だより＞

委員長 中村 公俊
副委員長 伊藤 哲哉
副委員長 村山 圭

2025年に予定されている国際先天代謝異常学会（ICIAM）の日本開催の準備をおこなうために設置されました。伊藤哲哉先生、村山圭先生、石毛美夏先生、小林博司先生、清水教一先生、成田綾先生、濱崎考史先生と中村が担当しています。ICIAM2025は、2025年9月に故深尾敏幸前理事長を大会長として名古屋市で開催することで、International Organizing Committee (IOC) の了解を得ていました。深尾先生のご逝去に伴い、あらためてproposalを練り直して2025年に日本で開催することをIOCに申し出たところです。国際学会の開催のために会員のみなさまからのご理解とご支援をなにとぞよろしくお願いいたします。

＜社会保険委員会だより＞

委員長 窪田 満
副委員長 石毛 美夏
副委員長 小林 正久

令和2年度診療報酬改正におきまして、日本先天代謝異常学会からの要望の結果は以下の通りです。本学会からの要望は採択率が高く、諸先輩方の努力が実を結んだのだと思っております。詳細は、以下のURLをご覧ください。
http://jsimd.net/revision_medicalfees2020.html
http://jsimd.net/revision_medicalfees2020_2nd.html

1) 尿中有機酸分析、血中極長鎖脂肪酸、タンデムマス分析について
「先天性代謝異常症検査」が、以下の様に変更されました。

- 先天性代謝異常症検査
イ 尿中有機酸分析1,141点
ロ 血中極長鎖脂肪酸1,141点
ハ タンデムマス分析1,141点
ニ その他1,141点

注1 イ、ロ及びハについては、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において行われる場合に、患者1人につき月1回に限り算定する。

2 二については、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、当該保険医療機関内で検査を行った場合に、患者1人につき月1回に限り算定する。

施設基準は以下の通りです。

1 先天性代謝異常症検査に関する施設基準

- (1)小児科を標榜している保険医療機関である。
- (2)児童福祉法第19条の3第1項に規定する指定医の常勤医師が1名以上配置されている。

上記の、「児童福祉法第19条の3第1項に規定する指定医」とは、小児慢性特定疾病の指定医のことです。児童福祉法第19条の3第1項を以下に転載します。

前回改定の1,176点から減点になりましたが、非常に大きな進歩となります。尿中有機酸分析、血中極長鎖脂肪酸、タンデムマス分析は、「小児科を標榜して小慢の指定医の常勤医師が1名以上いる病院」が地方厚生局長等に届け出て、そこで検体採取されれば、民間検査会社を含め、どこで検査をしても1,141点算定できるということになりました。これは、闇雲に高額な検査が提出されるのを防ぐため、検査する側のハードルは下げましたが、検体採取側の病院のハードルを上げたということです。対象疾患がすべて小慢疾患であり、整合性はあると思います。また、日本先天代謝異常学会の会員の先生方が所属しているような病院はこの条件を満たすと思われますので、届出さえいただければ、全く問題ないと考えています。

「二 その他」に関しては、主にムコ多糖分析が想定されていますが、「当該保険医療機関内での検査」と逆にハードルが上がってしまいました。これは、質量分析装置とことなり、医薬品医療機器等法で医療機器として認められていない検査であることが理由となっています。そのため、SRLでのムコ多糖分析は保険診療になりません。

2) 遺伝学的検査について

今回、非常に多くの先天代謝異常症が追加されました。

CPT2欠損症、CACT欠損症、OCTN-2異常症、シトリン欠損症、非ケトース型高グリシン血症、β-ケトチオラーゼ欠損症、メチルグルタコン酸血症、グルタル酸血症2型、セピアプテリン還元酵素欠損症、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、瀬川病、リジン尿性蛋白不耐症、副腎白質ジストロフィー、グルコーストランスポーター1欠損症、肝型糖原病(糖原病Ⅰ型、Ⅲ型、Ⅵ型、Ⅸa型、Ⅸb型、Ⅸc型、Ⅳ型)、筋型糖原病(糖原病Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅸd型)

3) 外来および入院栄養食事指導料の対象拡大

(日本臨床栄養学会との共同提案)

外来および入院栄養食事指導料の「別に厚生労働大臣が定めるもの」の中の「特別食」に、先天代謝異常症の特別食が増えました。

今まで認められていた先天代謝異常症は、フェニルケトン尿症食、楓糖尿症食、ホモシスチン尿症食、ガラクトース

血症食でしたが、そこに以下の5つの疾患が加わりました。

尿素サイクル異常症食
メチルマロン酸血症食
プロピオン酸血症食
極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症食
糖原病食

会員の皆様の施設でも、これらの疾患の食事指導に取り組まれていると思います。是非、診療報酬を算定するように、お取りはからいだけますと幸いです。

<移行期医療委員会だより>

委員長 窪田 満
副委員長 石毛 美夏
副委員長 酒井 規夫
副委員長 小林 正久

1)委員長の窪田が日本小児科学会理事として、日本小児科学会移行支援委員会の主担当理事になりました。今年度は、これを機会に日本小児科学会との連携をさらに強化していきたいと考えています。

2)以下の「疾患別移行支援ガイド」5つを日本小児科学会移行支援委員会に提出しました。(次頁資料)

フェニルケトン尿症(PKU)
ホモシスチン尿症(HCU)
メチルマロン酸血症(MMA)
尿路サイクル異常症(UCD)
極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(VLCADD)

3)2019年11月8日～9日に名古屋国際会議場で開催された第73回国立病院総合医学会のシンポジウムで、「先天代謝異常患者の移行支援」という発表を窪田が行いました。今後、成人医療を中心とした学会との連携も必要と考えています。なお、2020年2月19日に開催予定だった第7回先天代謝異常症患者会フォーラムでも先天代謝異常症患者のトランジションに関してお話しする予定でしたが、新型コロナウイルス禍により、中止になりました。



【機上から望むヨーロッパアルプス】

疾患別 移行支援ガイド【移行期医療委員会より】

フェニルケトン尿症(PKU)

1. 疾患名ならびに病態

フェニルケトン尿症

フェニルケトン尿症(PKU)は、L-フェニルアラニン(Phe)をL-チロシン(Tyr)に変換するフェニルアラニン水酸化反応の異常により血漿中Phe値が2mg/dlを越える状態で、その原因によりフェニルアラニン水酸化酵素(PAH)の異常とその補酵素のテトラヒドロピオプテリン(BH4)の代謝異常に分類される。PKUは、診断時の血漿中Phe値により古典的PKU(20mg/dL以上)、軽症PKU(10mg/dl以上20mg/dL未満)、軽症高フェニルアラニン血症(HPA)(10mg/dL未満)に分類されている。BH4反応性PAH欠損症は、PKUと同じPAHの異常であるが補酵素テトラヒドロピオプテリン(BH4)に反応して血中Phe値が低下するためBH4反応性PKUやBH4反応性HPAとよばれている。いずれも発症前に治療を開始すれば予後は良好である。

PKUの病因は12番染色体(12q23.2)に位置するPAH遺伝子(PAH)の変異に基づく遺伝性疾患で常染色体劣性遺伝形式をとる先天代謝異常症である。

頻度は古典的PKUが約9万人に1例、HPAが約16万人に1例で、両者をあわせるとPAHの異常によるHPAの頻度は約7.6万人に1例となる。BH4反応性PAH欠損症の頻度はPAH欠損症の約25～40%程度と推測される。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

古典的PKUでは無治療の場合、高Phe血症による精神発達遅延やチロシンの低下による色白や赤毛などの色素欠乏の症状を呈する。しかし、現在、ほとんどの患者が新生児マススクリーニングで発見されており、すぐに適切な治療を受けるために無症状で経過している。

◇ 診断の時期と検査法

高フェニルアラニン血症は新生児マススクリーニングで発見されるが、BH4欠損症との鑑別診断が重要である。BH4欠損症の鑑別は、血液・尿・髄液プテリジン分析と酵素活性の測定と必要に応じてBH4傾向負荷試験や遺伝子解析で行う。

1. 生化学的診断: 血液・尿・髄液プテリジン分析でBH4が低下している。
2. 酵素診断: 乾燥濾紙血ジヒドロプテリジン還元酵素(DHPR)の測定を行う。
3. BH4経口負荷試験: 血中Phe値の低下で判定する。BH4・1回負荷試験、BH4・1週間投与試験があり、BH4欠損症やBH4反応性PAH欠損症の診断に用いる。
4. 遺伝子診断: PAH遺伝子(PAH)解析により診断する。

◇ 経過観察のための検査法

定期的な血中Phe値の測定、身体計測

◇ 治療法

1) Phe制限

Pheを含む自然タンパクの摂取を厳しく制限し、一方でエネルギー量、三大栄養素、微量栄養素を同年齢の健常者と同じになるようにするため、Pheを除去した治療用ミルクを用いた食事療法が重要である。それにより、妊婦を含む全年齢で血中Phe濃度を2～6 mg/dL(120～360μmol/L)に保つようにする。Pheは必須アミノ酸であり、Phe除去ミルクのみの飲用ではPhe欠乏症となるため、必ず母乳・一般粉乳と併用する。

2) BH4投与

BH4反応性PAH欠損症の場合、適応になる。診断は、BH4・1回負荷試験(BH4 10 mg/kg)にて血中BH4値が20%以上低下する、あるいはBH4・1週間投与試験(BH4 20 mg/kg/day)にて血中BH4値が30%以上低下することで行う。投薬はBH4 20 mg/kg/dayを継続し、そこからゆっくり減量し、血中Phe濃度が2～6 mg/dL(120～360μmol/L)にコントロールされる必要最小量を投与する。

◇ 小児期の合併症および障がいとその対応

食事療法が守られていれば、合併症および障がいを予防できる。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と併診をおこなう。

◇ 成人期の診療の概要

食事療法を含めた治療の継続

食事療法が守られていれば、障がいを予防できる。しかし、成人患者が治療を中断すると、頭痛、うつ状態、神経症、認知能力の低下など、様々な精神神経学的問題をきたすことがわかっている。よって、これまで述べてきた食事療法は患者の性別や年齢を問わず生涯にわたって継続すべきであり、成人でも血中Phe値を2～6 mg/dL(120～360μmol/L)に維持することが推奨される。そのために、思春期以前と同様に、食事療法(低タンパク食と食事で不足するタンパクを補うための治療用特殊ミルク)を十分行う。高校・大学への進学や就職後に社会生活をしながら思春期以前と同様な食事療法を行うためには、本人の意志と医療従事者を含めた周囲のサポートが不可欠である。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

年齢にかかわらず、血中Phe濃度を2～6 mg/dL(120～360μmol/L)に保つようにする。

◇ 生殖の問題

PKU患者が女性の場合、妊娠中の高Phe血症は、胎児に小頭症や心奇形など重篤な影響を与え、流産・死産、児の難治性てんかんまたは治療不可能な精神運動発達遅滞

などをきたすことが報告されている。(母性PKU)。これらの合併症を予防するには、PKU患者が妊娠を希望する場合、低タンパク食と特殊治療ミルクにより、受胎前より全妊娠期間を通じて血中Phe値を厳格にコントロールすることが必要である。PKU妊娠に伴う栄養素摂取量の目安や妊娠期のための標準献立例は、特殊ミルク共同安全開発委員会が作成した食事療法ガイドブックに記載されており、これを参考に治療を行う。受胎前から妊娠初期は2-4週間毎に血中Phe値を測定し、食事内容や特殊治療ミルクを調整する。出産後の授乳に制限はない。

妊娠期の血中Phe目標値は新しい基準ではすべての年齢での目標値と同等に設定されたため、女性患者でも妊娠を意識することなく普段の治療を継続することができるようになった。患者がBH4反応性である場合には、BH4療法が母性PKUに対しても有効と報告されている。男性患者が妊娠に与える影響の報告はない。

◇ 社会的問題

1. 飲酒

蒸留酒を除きアルコール飲料には少なからずPheが含まれている。おつまみ類と併せてPheの過剰摂取となる可能性が高いため推奨しない。

2. 運動

制限はない。

5. 社会支援(小児期、成人期)

◇ 医療費助成

指定難病であり、治療用特殊ミルクのPhe除去ミルクを含む医療費は20歳以降も自己負担分を除き補助される。ただし、主食である低タンパク米をはじめとする低タンパク食にかかる費用の補助はないため、治療にかかる費用は大きい。

◇ 生活支援、社会支援

成人期の社会生活の中で、いかにQOLを保ちながら特殊な低蛋白食や治療ミルクを継続するかが難しい。拘束時間の長いフルタイムの仕事や食生活が不規則となる夜勤のある仕事に困難である。

[参考文献]

- ・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 編集 日本先天代謝異常学会
- 診断と治療社
- ・食事療法ガイドブック 特殊ミルク共同安全開発委員会

[文責] 日本小児科学会移行支援委員会、日本先天代謝異常学会 移行期医療委員会

ホモシスチン尿症(HCU)

1. 疾患名ならびに病態

ホモシスチン尿症

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。ホモシステインの重合体がホモシスチンである。ホモシスチン尿症の主な症状は、ホモシステインの蓄積が原因であると考えられている。ホモシステインはチオール基を介し、生体内の種々のタンパクとも結合する。その過程で生成されるスーパーオキシドなどにより血管内皮細胞障害などをきたすと考えられている。また、ホモシステインがフィブリリンの機能を障害するために、マルファン症候群様の眼症状や骨格異常を発現すると考えられている。

狭義のホモシスチン尿症はシスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損症を指す。CBSはホモシステインからシスチンを合成する経路の入り口に位置し、CBSの活性低下によりホモシステインが蓄積する。またホモシステイン代謝のもう一つの経路は再メチル化によるメチオニン合成であり、新生児マススクリーニングではメチオニンを指標としてCBS欠損症をスクリーニングしている。

CBSはビタミンB6を補酵素とする。CBS欠損症には大量のビタミンB6投与により血中メチオニン、ホモシステインが低下するタイプが知られている(ビタミンB6反応型)。ビタミンB6反応型と非反応型との違いは、CBS遺伝子変異の違いに起因すると考えられており、白人ではビタミンB6反応型が半数を占めるが、日本人では稀である。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

1. 知的障害・てんかん・精神症状などの中枢神経系の異常
2. 骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側彎症・鳩胸・凹足・外反膝などの骨格の異常(マルファン症候群様体型)
3. 水晶体亜脱臼: 無治療の場合8歳ころまでに認められる
4. 血栓症(冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症など): 無治療の場合10代後半から認められる。生命予後を規定する因子となる。なお、新生児マススクリーニング発見時には無症状である。

◇ 診断の時期と検査法

新生児マススクリーニングにおいては、血中メチオニン高値を以ってスクリーニングされる。スクリーニングが陽性の場合には一般生化学検査に加え、以下の検査を実施して診断をすすめる。

- ① 血中メチオニン高値*: 1.2 mg/dL (80 μmol/L) 以上
[基準値: 0.3-0.6 mg/dL (20-40 μmol/L)]
- ② 高ホモシステイン血症: 60 μmol/L以上
(基準値: 15 μmol/L以下)
- ③ 尿中ホモシスチン排泄 (基準値: 検出されない)
- ④ シスタチオニンβ合成酵素(CBS)活性低下: 線維芽細胞、リンパ芽球

⑤ 遺伝子解析: CBS遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を認める

①および②を満たせば、CBS欠損症と確定診断できる。血中ホモシステインが典型的でないため、他疾患との鑑別が困難な場合には、④もしくは⑤の実施を考慮する。

◇ 経過観察のための検査法

①血中メチオニン値

[基準値: 0.3–0.6 mg/dL (20–40 μ mol/L)]

②ホモシステイン(基準値: 15 μ mol/L以下)

③尿中ホモシステニン排泄 (基準値: 検出されない)

◇ 治療法

1.メチオニン制限:血中メチオニン濃度を1 mg/dL

(67 μ mol/L) 以下に保つようにする。メチオニンは必須アミノ酸であり、メチオニン除去粉乳[雪印メチオニン除去粉乳(S26)]のみの飲用ではメチオニン欠乏症となるため、必ず母乳・一般粉乳と併用する。

2.ピリドキシン大量投与:一部にピリドキシンの大量投与で、食事療法の緩和が可能となる例がある。

3.ベタイン(サイスタダンR):年長児においては食事療法にベタインを併用することが多い。この場合、血中メチオニン値は上昇するためコントロールの基準は血漿総ホモシステイン(20 μ mol/L以下 良好、50 μ mol/L以下 やや良好)とする。

◇ 小児期の合併症および障がいとその対応

前述の「主な症状」のところに記載した合併症が認められたら症状毎に対応する。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

小児期発症の症例がほとんどであるが、若年性脳梗塞などで成人期に発症する症例も認められる。成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と共診をおこなう。

◇ 成人期の診療の概要

1.食事療法を含めた治療の継続

食事療法(メチオニン除去粉乳(S-26ミルク)を用いたメチオニン制限食)、ピリドキシン大量投与、ベタイン内服等の治療は一生を通じて行う必要がある。成人期になってベタイン内服管理中にメチオニン制限食の管理が不十分となったことから、高メチオニン血症および脳浮腫を発症した症例報告がある。

2.若年成人以降では、血栓症等の合併症の問題があり、フォローアップをより慎重に行う必要がある。血栓症血栓予防のためアスピリン、ジピリダモールの投与がなされているが、長期的効果に関しては評価が定まっていない。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

年齢にかかわらず、メチオニン制限:血中メチオニン濃度を1 mg/dL (67 μ mol/L) 以下に保つようにする。

◇ 生殖の問題

成人女性において妊娠、出産は血栓症発症のリスクが高い。低容量アスピリンの妊娠期を通した内服および妊娠第3期から出産後6週間の低分子ヘパリン投与による血栓予防が提案されている。

◇ 社会的問題

1. 飲酒

一般的に代謝に影響を与えるので推奨はできない。

2. 運動

特に制限不要である。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

本疾患は、小児慢性特定疾患の対象疾患となっているが、指定難病の対象疾患とはなっていない。成人期にも増悪が進むなど課題が多く、指定難病への指定が望まれる。

◇ 社会支援

本疾患の罹患者は、低タンパク食品の購入、ベタイン内服、定期的な検査などに加え、成人期では血栓症予防のための治療が必要となり、小児期よりも成人期で医療費負担が高くなる。小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

[参考文献]

・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 編集 日本先天代謝異常

学会 診断と治療社

[文責]日本小児科学会移行支援委員会、日本先天代謝異常学会 移行期医療委員会

メチルマロン酸血症(MMA)

1. 疾患名ならびに病態

メチルマロン酸血症

メチルマロン酸血症は、メチルマロニル CoA (MM-CoA) ムターゼ (EC 5.4.99.2; MCM) の活性低下によって、メチルマロン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する疾患である。メチルマロニル CoA の代謝に障害を来す原因としては、MCM 欠損症 (MIM #251000) と、ビタミンB12 の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性型補酵素アデノシルコバラミン (コバマミド) 合成までの諸段階における障害が知られている。コバラミン代謝異常は相補性解析から cblA~cblG, cblJ, cblX に分類され、cblA, cblB は アデノシルコバラミン合成だけに障害を来して MCM 欠損症と同様の症状を呈するのに対し、メチオニン合成酵素に必要なメチルコバラミンの合成に

共通する経路の障害である cbIC, cbIE, cbIF, cbIG はホモシステイン増加を伴い、臨床像を異にする。cbIDは、責任分子 MMADHC が cbIC の責任分子 MMACHC による修飾を受けたコバラミン代謝中間体の細胞内局在(ミトコンドリアまたは細胞質)の振り分けを担っており、遺伝子変異の位置によって、メチルマロン酸血症単独型／ホモシステイン尿症単独型／混合型に分かれる。本診断基準では、MCM 欠損症, cbIA, cbIB, および cbID のうちホモシステイン増加を伴わない病型を対象として取り扱う。いずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

1) 急性代謝不全

典型的には新生児期から乳児期にかけて、ケトアシドーシス・高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠～昏睡など急性脳症の症状へ進展する。

2) 中枢神経症状

急性代謝不全の後遺症や慢性進行性の影響によって精神運動発達遅滞を呈することが多い。両側大脳基底核病変による不随意運動が出現することもある。

3) その他の症状

尿細管間質性腎炎による腎機能低下が緩徐に進行し、腎不全に至りうる。
他に心筋症・膵炎なども報告されている。

◇ 診断の時期と検査法

1) 血液検査

急性期にはアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシス・ケトアシドーシス・高アンモニア血症・汎血球減少・低血糖などを認める。高乳酸血症や血清アミノトランスフェラーゼ (AST, ALT) 上昇を伴うことも多い。

2) 化学診断

①タンデムマスによる血中アシルカルニチン分析

プロピオニルカルニチン (C3) の増加 (プロピオン酸血症と共通の所見)

②GC/MS による尿中有機酸分析

・メチルマロン酸の排泄増加 (プロピオン酸血症との鑑別所見)
・3-ヒドロキシプロピオン酸・プロピオニルグリシン・メチルクエン酸などの排泄増加 (プロピオン酸血症と共通の所見)

③血清ビタミンB12 濃度, 血漿総ホモシステイン濃度

ビタミンB12 欠乏 (栄養性あるいは吸収・輸送障害) が否定され、血漿総ホモシステイン濃度が正常であれば、MCM 欠損症, cbIA, cbIB, cbID variant 2 のいずれかによるメチルマロン酸血症と考えられる。

3) 酵素診断

酵素活性は末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いてアデノシルコバラミン共在下で測定され、反応低下があればMCM 欠損症と確定する。化学診断による確実例で酵素活性が正常であれば, cbIA, cbIB, cbID variant 2のいずれかと考えられる。

4) 遺伝子診断

コバラミン代謝異常によるメチルマロン酸血症と判定された場合、原因分子の確定には遺伝子解析 (cbIA → MMAA, cbIB → MMAB, cbID → MMADHC) が必要である。

◇ 経過観察のための検査法

①タンデムマスによる血中アシルカルニチン分析

プロピオニルカルニチン (C3) の増加 (プロピオン酸血症と共通の所見)

②GC/MS による尿中有機酸分析

・メチルマロン酸の排泄増加 (プロピオン酸血症との鑑別所見)
・3-ヒドロキシプロピオン酸・プロピオニルグリシン・メチルクエン酸などの排泄増加 (プロピオン酸血症と共通の所見)

◇ 治療法

1) 急性代謝不全発症時の治療

救命救急医療としての対応を取りながら、以下のよう
な治療を行う。

①異化亢進の抑制すべてのタンパク摂取を中止。

中心静脈路を確保の上、10%以上のブドウ糖を含む輸液で十分なエネルギーを補給する。

②代謝性アシドーシスの補正

③L-カルニチン投与

・50–100mg/kg/回 × 3回/日 静注

・すぐに入手できない場合は 100–150mg/kg/日 内服

④水溶性ビタミン: 診断確定前から投与開始。確定後はビタミンB12を除いて中止。

・チアミン 100–200 mg/日

・リボフラビン 100–300 mg/日

・ビタミンC 120 mg/kg/日

・ビオチン 5–20 mg/日

・ビタミンB12 ヒドロキシコバラミンまたはシアノコバラミン 1–2mg/日

⑤血液浄化療法

以上の治療開始後も代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善傾向が乏しい場合は、持続血液透析 (CHD) または持続血液透析濾過 (CHDF) を速やかに開始する。

2) 慢性期の治療

1.タンパク制限食

エネルギーおよびタンパク量の不足分は、バリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルク (雪印 S-22) などで補う。

2.L-カルニチン 50–150mg/kg/日 (分3)

血清 (または濾紙血) 遊離カルニチン濃度を 50 μmol/L 以上に保つ。

3.腸内細菌によるプロピオン酸産生の抑制

・メトロニダゾール 10mg/kg/日 (分3)

耐性菌出現防止のため 4日服薬／3日休薬、1週間服薬／3週間休薬などとする。

・ラクツロース 0.5–2mL/kg/日 (分3)

4. ビタミンB12

ビタミンB12 反応性の症例には、ヒドロキソコバラミン・シアノコバラミン・コバマミドのいずれか 10-40mg/日を内服させる。

5. 肝移植・腎移植

早期発症の重症例を中心に生体肝移植を考慮する。腎機能低下例の肝移植は成績不良のため、腎単独移植または肝腎同時移植が選択される。

◇ 小児期の合併症および障がいとその対応

前述の「主な症状」のところに記載した合併症が認められたら症状毎に対応する。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

小児期発症の症例がほとんどであり、成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と共診をおこなう。

◇ 成人期の診療の概要

前述の慢性期の治療の継続

肝移植を受けた患者では食欲の改善やタンパク摂取耐性の向上が観察されているが、そのような症例の一部にアシドーシス発作や大脳基底核病変の出現が報告されている。このような経験から、肝移植実施例も含め、成人期も食事療法を続ける必要があり、自然タンパク制限に加えて、特殊ミルク(S-22)を継続して使用する。慢性腎不全合併例で総タンパク制限が必要な場合は、エネルギー補給の目的で特殊ミルク(S-23)も使用する。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

前述の「主な症状」に気を付けて、治療を継続する。特に本疾患は慢性進行性の腎障害を伴うため、年長から成人期に腎不全に至りうる腎機能低下が深刻な問題となる。腎移植が必要となる症例も少なくない。

◇ 生殖の問題

女性患者の妊娠・出産の報告例は、少数ながら徐々に増えており、最近のレビュー(27)によれば、妊娠17例中13例が出産に至っている。母体の重大な危機は報告されておらず、児の生後経過も総じて良好とされており、慎重な管理の下で挙児を得ることは可能と考えられている。

◇ 社会的問題

1. 飲酒

アルコールは嘔気をもたらしなど体調を崩す誘因となりやすいことから、本疾患の罹患者にとっては急性増悪の危険を伴うため避けるべきである。

2. 運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲に留める必要がある。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

メチルマロン酸血症(指定難病246)

重症度に関しては難病情報センターHP参照

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4859>

◇ 生活支援、社会支援

本疾患の罹患者は、多量のカルニチン製剤服用をはじめ、定期的な検査、体調不良時の支持療法、低タンパク食品の購入など、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる。一方、安定した体調で継続的に就業するのは、罹患者にとって容易なことではなく、小児期に引き続いて十分な医療が不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれた。以上の要望を受けて平成27年7月より新たに指定難病の対象疾患となった。

〔参考文献〕

・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 編集 日本先天代謝異常

学会 診断と治療社

〔文責〕日本小児科学会移行支援委員会、日本先天代謝異常学会 移行期医療委員会

尿路サイクル異常症(UCD)

1. 疾患名ならびに病態

尿素サイクル異常症

尿素サイクルは主に肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、オルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4つのアミノ酸から構成されている。尿素サイクル異常症では、この尿素サイクルにおける尿素を生成する過程の遺伝的障害によって高アンモニア血症を呈する。尿素サイクルにかかわる酵素として、carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1)、ornithine transcarbamylase (OTC)、argininosuccinate synthetase (ASS)、argininosuccinate lyase (ASL)、arginase 1 (ARG1)、N-acetylglutamate synthase (NAGS)、ornithine/citrulline antiporter (ORNT1)があげられる。それぞれの欠損によりCPS1欠損症(MIM #237300)、OTC欠損症(#311250)、シトルリン血症I型(#215700)、アルギニノコハク酸尿症(#207900)、アルギニン血症(#20780)、NAGS欠損症(#237310)やhyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) 症候群(#238970)をきたす。小児期に発症する高アンモニア血症の原因は、尿素サイクル異常症をはじめとする先天代謝異常症のほか、門脈体循環シャント、重症感染症や薬物など多岐にわたる。尿素サイクル異常症の診療では、これらの疾患の鑑別を進める必要がある。先天代謝異常症では、「血中アンモニアが上昇」「アニオンギャップが正常」で「低血糖がない」場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症は、異化の亢進（発熱、絶食など）、タンパクの過剰摂取、薬物などによって生じる。臨床症状は非特異的な神経学的異常であることが多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる。同じ遺伝子変異を持つ同胞でも発症時期や重症度が異なることもある。女性患者では出産後に発症、又は症状の悪化がみられることがある。OTC欠損症の女性では、X染色体不活化の偏りの程度によって、無症状から新生児期発症まで様々な病態が存在する。また、髪の毛のねじれはアルギニノコハク酸尿症に、小児期から進行する両側麻痺はアルギニン血症によくみられる症状であり、これらは高アンモニア血症がほとんど見られなくても進行する。

◇ 診断の時期と検査法

1) 臨床症状・家族歴

- ① 嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状。
- ② 3親等内の尿素サイクル異常症の存在（OTC欠損症の場合）。
- ③ 新生児期における同胞の突然死。

2) 検査データ

- ① 血中アンモニア高値 新生児 $>120\mu\text{mol/L}$ ($200\mu\text{g/dL}$)、乳児期以降 $>60\mu\text{mol/L}$ ($100\mu\text{g/dL}$) 以上が持続してみられる。
- ② アニオンギャップ正常 (<20) である。
- ③ 血糖が正常範囲である（新生児期 $>40\text{mg/dL}$ ）。

3) 特異的検査

- ① 血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析（オロト酸）の特徴的高値あるいは低値。
- ② 酵素活性あるいは遺伝子解析における異常。

◇ 経過観察のための検査法

1) 一般検査

血算、血液凝固系検査、一般生化学検査（電解質、AST、ALT、Cre、BUN、LDH、CK（CK-MB）、血糖など）、血液ガス分析。

2) 血中アンモニア値

◇ 治療法

薬物治療によるアンモニアの低下を図る。蛋白異化を抑制するため、ブドウ糖電解質液の十分な輸液（ $60\sim100\text{kcal/kg/day}$ ）を行う。高血糖の際はインスリンを併用する。薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。さらに、安息香酸ナトリウムやフェニル酪酸ナトリウムの投与、高アンモニア血症の改善が困難であれば血液透析を行う。また、慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。急性増悪時には、ブドウ糖電解質液輸液（ $60\sim100\text{kcal/kg/day}$ ）を開始し、アンモニアの上昇の程度によって、急性期に準じた薬物治療を行う。蛋白制限を行うときには、必須アミノ酸の投与を合わせて行う。

◇ 小児期の合併症および障がいとその対応

前述の「主な症状」のところに記載した合併症が認められたら症状毎に対応する。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

小児期発症の症例がほとんどであるが、遅発型、ヘテロ女性患者として成人期に発症する症例も認められる。成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と共診をおこなう。

◇ 成人期の診療の概要

食事療法を含めた治療の継続

食事療法または／および薬物療法は生涯継続するべきである。表6. FAO/WHO/UNUの推奨している1日あたりのタンパク摂取量とエネルギー摂取量を参考に、一日のタンパク摂取量と摂取カロリー量を維持しながら、高アンモニア血症をコントロールしなければいけない。また、必要であれば、乳児期のみならず成人期においても蛋白除去粉乳（S-23）の継続使用も行う。また、薬物療法および蛋白除去粉乳（S-23）とともに、シトルリン血症I型およびアルギニノコハク酸尿症では、高アンモニア・シトルリン血症フォーミュラ（7925-A）、アルギニン血症では、アルギニン血症用フォーミュラ（8103）の使用も有効である。

一般的に、尿素サイクル異常症は、生涯にわたる食事療法が必要であるため、特殊ミルクを継続して使用する。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題（年齢変化や治療の集積に伴う問題等）

前述の「主な症状」に気を付けて、治療を継続する。

◇ 生殖の問題（妊娠・出産、遺伝の問題等）

尿素サイクル異常症の妊娠中や出産時は、血中アンモニア、グルタミン・グルタミン酸などの疾患特異的に変動のある血中アミノ酸の細目なチェックが必要である。また、尿素サイクル異常症患者の出産に関しての報告はあるが（26,27,28,29）、確立した方針は特にない。したがって、帝王切開や無痛分娩などの出産の方法や出産後の管理については、産科医と相談して個別に対応する必要がある。また、分泌される母乳中にはアミノ酸が含まれており、母体には母乳産生のためのアミノ酸代謝が亢進する。出産後の母乳を止めることについても産科医との話し合いが必要である。

◇ 社会的問題（就学・就労等での課題）

1. 飲酒

できるだけ飲酒は避けたほうがよいと考えられる。特に、血中アンモニアの上昇リスクがある場合や肝機能障害のある場合などには推奨されない。

2. 運動

基本的に運動制限は不要であり、通常の日常生活に支障がでることは稀であると思われる。激しい長時間の運動は、異化が亢進するため避けたほうがよい。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。

5. 社会支援(小児期、成人期)

◇ 医療費助成(指定難病の対象ではその疾病名とできれば重症度の説明等を含む)

尿素サイクル異常症(指定難病251)

重症度については難病情報センターのHP参照

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4733>

◇ 社会支援

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療法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。蛋白除去粉乳(S-23ミルク)も特殊ミルク事務局より無償で供給される。ただし、シトルリン供給については、先天代謝異常学会より有償で供給される。安息香酸ナトリウムについては、保険適応外のため、自費で購入して院内調整する必要がある。

[参考文献]

・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 編集 日本先天代謝異常

学会 診断と治療社

[文責]日本小児科学会移行支援委員会、日本先天代謝異常学会 移行期医療委員会

極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(VLCADD)

1. 疾患名ならびに病態

極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症

極長鎖アシル-CoA脱水素酵素(very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; VLCAD)欠損症は脂肪酸代謝異常症の代表的な疾患の一つである。脂肪酸代謝異常症はミトコンドリアでの脂肪酸β酸化が障害されることでエネルギー産生不全を来す疾患群で、エネルギー需要の多い脳、心臓、肝臓、骨格筋などが障害されやすい。発熱や運動などのエネルギー需要が増大した時や、下痢・嘔吐・飢餓などのエネルギー摂取が低下した際に重篤な低血糖や横紋筋融解症などを来す。

VLCAD欠損症は常染色体劣性遺伝疾患で、その臨床像は幅広い。新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖をきたし、生命予後の改善が困難である症例から、乳幼児期にReye様症候群や乳幼児突然死症候群(SIDS)様症状で発症する症例、幼児期以降に横紋筋融解症を呈する症例、成人期における筋痛、筋力低下のみの症例もある。また、新生児マススクリーニング(NBS)では発見されない症例もあり得るので、本疾患を示唆する臨床像がみられた場合はNBSで異常を認めなかった場合でも、鑑別から除外しない。非発作時は一般検査所見で明らかな異常はみられないことが多いが、急性期の非～低ケトン性の低血糖症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、心筋症所見などが診断の手がかりとなる。

なお、NBSで発見された例のなかには、発症後診断では見つからなかった遺伝子変異をもつ、極めて軽症と思われる症例が多く見つかっている。このような患者がいつ頃、どのような症状で発症するのかは明らかでない。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

臨床像は幅広く、新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖をきたし、生命予後の改善が困難である症例から、乳幼児期にライ様症候群で発症する症例、幼児期以降に横紋筋融解症を呈する症例、成人期における筋痛、筋力低下のみの場合もある。タンデムマスによる新生児マススクリーニングの対象疾患である。

◇ 診断の時期と検査法

主要症状および臨床所見、診断の根拠となる特殊検査に基づいて行う。

1. 主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

①意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と臨床診断される場合も多い。

②心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

③不整脈

心筋症に伴うことが多い。

④肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

⑤骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

⑥消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

⑦発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

2. 診断の根拠となる特殊検査

①血中アシルカルニチン分析

C14:1(cut off < 0.4 nmol/ml)の上昇、C14:1/C2比(cut off < 0.013)の上昇が最も重要な所見である※。本症では、C12～C16 鎖長の長鎖アシルカルニチンの上昇もみられる事があるが、その中でもC14:1が最も目立って上昇する。ごく軽症例を除いて急性期の検体であればC14:1は上昇が確認できる。但し、急性期を過ぎると血液ろ紙のアシルカルニチン分析では生化学的な異常が同定出来ないこともある。この場合、血清のアシルカルニチン分析が生化学診断に有用な場合が多い。また、時に遊離カルニチンが低下する症例がみられる。二次性カルニチン欠乏症時においてはC14:1を含むアシルカルニチンも全般に低値になるのでC14:1/C2やC14:1/C16などの指標で評価することも有用である。

②尿中有機酸分析

非ケトン性ジカルボン酸尿を呈し、脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られることが多い。本症を特異的に示唆する所見はみられない。

③末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定

④ in vitro probe assay(β酸化能評価)

⑤イムノブロットング

⑥遺伝子解析 責任遺伝子は、ADADVL遺伝子(OMIM # 201475)である。

◇ 経過観察のための検査法

1)一般検査

血算、血液凝固系検査、一般生化学検査(電解質、AST、ALT、Cre、BUN、LDH、CK(CK-MB)、血糖など)、血液ガス分析、アンモニアに加え、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体、血清アシルカルニチン分析(ろ紙血でのアシルカルニチン分析よりはるかに優先される)、尿中有機酸分析、尿中ミオグロビンを測定する。(即日検査ができない場合は保存検体を冷凍保存する)

2)心機能の評価

脂肪酸代謝異常症では経過中に心筋症を発症することがあり(肥大型・拡張型ともにみられる)超音波検査による評価が必要となる。また重篤な伝導障害、不整脈が突然出現することもあり心電図でのモニタリングは必須である。しかしながら入念な管理を行っていても重篤な転帰が防げない場合がある。

3)腹部臓器の評価

脂肪肝・肝腫大の有無の評価を行う。

◇ 治療法(外科的治療、内科的治療)

1)急性期の治療

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱する事が重要である。急性脳症様/ライ様症候群様発作として発症した場合は中心静脈ルートを確保し、グルコース投与量を6-8mg/kg/min以上を目安とする。

2)慢性期の治療

①異化亢進の予防

発熱を伴う感染症や消化器症状(嘔吐・口内炎など)際は、糖分を十分に摂るように指導し、経口摂取が出来ない時には、医療機関に救急受診し、血糖値をモニターしながら早期にブドウ糖を含む補液を行うことは、重篤な発作を防ぐためにも重要である。

②食事療法

特に乳幼児においては食事・哺乳間隔を短く保ち、飢餓による低血糖を防ぐことが重要である。

1. MCTミルクの使用

上記の生活指導のみで何らかの臨床症状・生化学所見が見られる場合は、必須脂肪酸強化MCTフォーミュラを用いる事も考慮する。

2. 非加熱コーンスターチの使用

夜間低血糖を繰り返す場合、1-2g/kg/回程度を投与する。1歳未満の乳児では膵アミラーゼの活性が不十分あるため、非加熱のコーンスターチは乳児に開始するべきではない。

3. 長鎖脂肪酸の制限

何らかの症状が見られるときは脂質の制限が必要になる。

③L-カルニチン投与

海外ではL-カルニチン補充は推奨されていない。国内での統一した意見は得られていないが、少なくとも過剰量のL-カルニチン投与は必要ないと考えられている。急性期の静注によるL-カルニチンの投与は禁忌である。

◇ 小児期の合併症および障がいとその対応

前述の「主要症状および臨床所見」のところに記載した合併症が認められたら症状毎に対応する。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

小児期発症の症例がほとんどであるが、横紋筋融解などで成人期に発症する症例も認められる。成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と共診をおこなう。

◇ 成人期の診療の概要

①特殊ミルクの使用:成人期に特殊ミルク(明治721)が必要になることはほとんどない。低血糖などの全身症状がある場合や、筋痛発作が頻回、程度が強い場合には低脂肪食(脂質は全摂取カロリーの30%まで)に加えてMCTの強化ならびにLCT摂取の制限が必要となることがある。それでも、成人期におけるMCTの強化には一般的に特殊ミルク(明治721)ではなく、MCTオイル/パウダーが用いられることが多い。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題(年齢変化や治療の集積に伴う問題等)

外科手術

手術そのものが代謝不全発作を誘発させるかどうかは一定の見解がないものの、術前術後(や鎮静)の絶食時間が長ければ発作を誘発する可能性があるため、術前～術後は十分なブドウ糖輸液が必要である。また、揮発性の麻酔薬やプロポフォールは長鎖脂肪酸鎖を含むため避けるべきと考えられていたが、近年では周術期に十分なブドウ糖輸液を行った上で、持続的な血糖とCKのモニタリングを行っていれば、特に禁忌とすべき麻酔薬はないとされる。

◇ 生殖の問題(妊娠・出産、遺伝の問題等)

VLCAD欠損症では妊娠中は胎盤あるいは胎児由来のβ酸化によって妊婦の症状が改善することが報告されているが、出生後には逆に横紋筋融解症発作が起きやすくなる。一方、妊娠中に急性妊娠脂肪肝(AFLP)を呈したTFP欠損症の報告

もあるが、上記の慢性期の管理を適切に行なうことで問題なく妊娠・出産に至った報告も多い。なお、母体が脂肪酸代謝異常症であっても産科的な問題がない限り必ずしも帝王切開は必要ない、とされるが、実際には妊娠経過中の管理が不十分な場合には帝王切開が選択されることもある。

◇ 社会的問題(就学・就労等での課題)

1. 飲酒
本疾患と直接的な関係ははっきりしないが、飲酒自体が脂肪酸代謝能を低下させる、という報告もある。また飲酒による不適切な食事内容(欠食含む)や嘔気の誘発は代謝不全発作を引き起こす可能性がある。実際に、MCAD欠損症の成人例においては飲酒後の死亡例が報告されており、飲酒は勧められない。
2. 運動
上述の通り、運動負荷によって急性発症・増悪するリスクがある。ただし、いつから、どの程度厳格に管理するかは不明である。学童以降では運動会や登山、持久走といった持続的な運動後はリスクが高いと考えられている。ただし、軽症例や発症前型では運動制限を行なわなくても良い症例がある。また、成人例では、運動制限を行ってなくても患者自身が発作を予見して、自主的に休んだり、運動強度を弱めることで、筋痛発作を回避することも経験される。

5. 社会支援(小児期、成人期)

◇ 医療費助成(指定難病の対象ではその疾病名とできれば重症度の説明等を含む)
本疾患は、小児慢性特定疾患の対象疾患となっているが、指定難病の対象疾患とはなっていない。成人期にも増悪が進むなど課題が多く、指定難病への指定が望まれる。

◇ 社会支援

本疾患は難病指定されておらず医療費の助成はない。L-カルニチンが症例によっては必要になる。他にも、MCTオイルの購入や、筋症状の程度によっては就労にも影響が出ることがあり、成人期における医療費の問題は小さくない。

〔参考文献〕

・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 編集 日本先天代謝異常学会 診断と治療社
〔文責〕日本小児科学会移行支援委員会、日本先天代謝異常学会 移行期医療委員会



第16回日本先天代謝異常学会セミナーのお知らせ

日本先天代謝異常学会セミナー実行委員長 中村 公俊
(熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座)

今年度の第16回日本先天代謝異常学会セミナーは、COVID-19感染拡大の影響により、これまでの対面講義から、Webを用いたオンデマンド配信に変更となりました。慣れないことで講師の先生方にも大変ご苦勞をおかけしましたが、おかげさまで844名というこれまでにない申し込みをいただき、潜在的なニーズの高さにあらためて驚いているところです。申し込みは既に締め切られ、7月1日~8月17日まで期間を限定して、13の講義にウェルカム講義を加えた配信となりました。来年度の第17回のセミナーの開催についても、対面でもWebでも受講できる方法を実行委員会でも模索中です。今回のプログラムを以下に示します。

第16回日本先天代謝異常学会セミナー プログラム

【身体診察からみつける】

- | | |
|--------------|--------|
| 講義① 顔貌異常 | 小須賀 基通 |
| 講義② 神経症状、肝脾腫 | 清水 教一 |
| 講義③ 救急外来の現場で | 和田 陽一 |

【検査所見からみつける】

- | | |
|-----------------------------|--------|
| 講義① 低血糖からみつける先天代謝異常症 | 小林 弘典 |
| 講義② アシドーシスからみつける先天代謝異常症 | 長谷川 有紀 |
| 講義③ 高乳酸血症からみつける先天代謝異常症 | 村山 圭 |
| 講義④ 高アンモニア血症からみつける先天代謝異常症 | 中島 葉子 |
| 講義⑤ 高ケトン、低ケトン血症からみつける先天代謝異常 | 笹井 英雄 |
| 講義⑥ マスクリーニングでみつける先天代謝異常 | 石毛 信之 |

【外来で先天代謝異常症を疑ったら】

- | | |
|-------------------|-------|
| 講義① 救急外来での治療 | 松永 綾子 |
| 講義② セカンドライン検査について | 但馬 剛 |

【共催セミナー(レコルダティ・レア・ディーズ・ジャパン)】

- | | |
|---------------|--------|
| 家族性高コレステロール血症 | 斯波 真理子 |
| 【教育セミナー】 | |
| フェニルケトン尿症 | 濱崎 考史 |

受賞者寄稿

<学会賞を受賞して>

東京慈恵会医科大学総合医科学
研究センター遺伝子治療研究部/小児科
大橋 十也

この度は、名誉ある日本先天代謝異常学会・学会賞にお選びいただき、誠にありがとうございました。今思うことは、この栄誉はけっして自分だけの成果ではないということです。これまで自分を指導し育てていただいた先輩の皆様と、自分を支えてくれた同僚や後輩の皆様のお蔭であると実感しています。また、今回の受賞は同時に、大学を卒業しての39年を振り返る良い機会になり、多くの教訓(lesson 1~6)を得ました。

私は1981年に慈恵大学を卒業し、小児科医としてのスタートを聖路加国際病院小児科で切りました。最初は麻酔科志望だったのですが、衛藤先生の半ば強引とも言える勧めで小児科医になりました。聖路加国際病院小児科は小児がん治療のメッカで白血病、固形腫瘍など沢山診させていただきました。今でも代謝病の造血幹細胞移植とか造血幹細胞を標的とした遺伝子治療に興味があるのはこの時の経験が刷り込まれているのかと思います。2年間のスーパーローテーションを含む研修を終えて、1983年に慈恵大学小児科に入局、神経班を経て(経路は変則的でしたが、当時、教授が神経の前川先生だったため)、代謝班に入りました。当時の代謝班の班長は言うまでもなく衛藤先生で、同級生は井田先生です。この時からの、お二人の先生と先天代謝異常症の付き合いになり、現在まで3人4脚でしょうか、お二人のリーダーシップのもとなんとか現在まで続けております。正直、その当時はこれほど長く大学にいても思いませんでしたし、衛藤先生、井田先生が居なかったら、おそらく違った道を歩んでいたと思います。それだけ、このお二人の影響は強かった(現在もですが)のです。私は同級生から2年遅れでの大学生活の開始でした。そこで代謝の研究を始めるにあたり、まずアメリカの研究室を見た方が良いとの衛藤先生の勧めで、UCSDのNyhan先生の所に、先輩が研究に使う有機酸代謝異常症の尿を貰ってくるというお役目のついでにアメリカの研究室も見学してくる事になりました。英語が全くわからないので心配でしたが、衛藤先生がNyhan先生には話が通じているから、英語が分からなくても、行くだけで大丈夫との事だったので一人で夏休みを利用して行くことになりました。ほぼ海外に行くのは初めてだったので、ものすごく心細く、かつ無事お役目を果たせるか心配だったのですが、衛藤先生の言葉を信じ、ようやくUCSDに着きました(着くだけでも本当に大変でした)。今考えると納得できるのですが、着いたとたんNyhan先生からは「そんな話は聞いてない(と言ったのだと思いますが)」となり目の前が真っ暗になりました。ただ代謝の神様は私を見捨てませんでした(lesson 1)。その時、UCSDには東北大学から成澤邦明先生がご留学されており、尿の調達から、研究室の見学、そして夕食までお

世話になりました(この時のお味噌汁の美味しかった事、成澤先生ありがとうございました)。本当に地獄に仏ではないですが、これで面目が立つと涙が出るほど安堵した事を思い出します。成澤先生のおかげもあり無事に尿を持って帰り、それを使用して先輩は学位を取りました。先輩は私の苦勞を知っていたのでしょうか？余談ですが、この先輩は今、外来小児科学分野の著名人です。その後、医局人事で開院したばかりの埼玉小児医療センターの神経科に出張することになりました。当時の埼玉小児医療センターには、小児がんの染色体分析で有名な林泰秀先生がおられ、これからは分子生物学の時代という事で神経芽細胞腫の遺伝子解析と一緒にはじめました。腫瘍細胞のN-Mycの増幅をサザンブロットで検出していました。そうこうしていると、またしても衛藤先生が「がん研究はライバルが一杯いるので、止めた方が良い(お前じゃ無理と言われている気がしましたが)」。代謝ならライバルも、がん分野ほど多くないのでどうせ遺伝子研究をするなら代謝病にしない」との非常に的確なアドバイスで、1986年と1988年に衛藤先生の紹介でマウントサイナイ医大、ロスアンゼルス小児病院に留学したのが今の研究テーマである遺伝子治療に接したきっかけでした。マウントサイナイ医大には6カ月しかいなかったのですが、桜庭先生がおられて、これまた色々助けていただきました。そう考えると本当に今まで学内は言うにおよばず、学外の方々の助けがあり、ここまで何とか来たのだと思います。人間関係、重要です(lesson 2)。たまたま、ロスアンゼルス小児病院時代、メンターであった故J. Barranger教授の隣の研究室が原発性免疫不全症の遺伝子治療の研究をしていたD. Kohn先生のお部屋でした。D. Kohn先生は世界で初めて遺伝子治療をヒトに行った米国NIHのM. Blaese先生の門下生でした。原発性免疫不全症の遺伝子治療はゴーシェ病にも応用できるのではないかと発想で研究が始まりました。同時期にライソゾーム病の酵素補充療法が開発され、ライソゾーム病が治療できる疾患になってきた時で、遺伝子治療は酵素補充療法に比べても非常に魅力的に見えました。ただこの時、研究室内に教授対准教授の内部抗争が起き、准教授が勝利、教授の故Barranger先生は出てゆくことになりました。衛藤先生に内部抗争が起きたのでどっちに付くべきか相談しましたが、衛藤先生曰く「教授と准教授が喧嘩したら教授が勝つに決まっているのだから教授につけ」と極めて日本的発想の助言を頂戴しました。それはそうだと思います、教授派についていたのですが、さすがアメリカで准教授が勝利しました。最初は10人くらい、いた教授派も一人欠け、二人欠けで最後は教授と私の二人になりました。結局教授と二人でピッツバーグ大に行くはめになりました。ピッツバーグに着いた時は研究室も完成しておらず、半年ぐらいは遊んで暮らしてました。この当時は半ばやけそでした。ただ、この時に、今につながる遺伝子治療研究者との沢山の繋がりができました。AAVベクターを開発したJ. Samulski先生、などがその際たるもので学会で世界的重鎮の方に声をかけて頂くのは嬉しいものでした。J. Samulski先生以外にもピッツバーグ大にはロスアンゼルス小児病院に比べて本当に多くの遺伝子治療研究者がおり、それらの先生と知り合えたのは私の大きな財産です。なにが幸いするか分かり

ません(lesson 3)。再度、話が逸れましたので、もどしますと、酵素補充療法はその後、順調に開発が進みましたが、遺伝子治療は、その後、暗黒の時代を迎えることになります。遺伝子治療は酵素補充療法ほど効果が上がらなかったばかりか、医学的にも倫理的にも問題のあるOTC欠損症に対する臨床試験で患者が死亡するというゲルシンガー事件が1999年に、原発性免疫不全症への遺伝子治療で発がんという副作用が起きる事件が2000年にそれぞれおきました。世界的にも本邦でも一気に遺伝子治療熱は冷めました。2015年に衛藤先生が慈恵に遺伝子治療研究部を設立したので私は小児科に籍を残したまま移動しました。私も、このころは、遺伝子治療は、やはり、夢の治療で、現実的には難しいのかなと思ったりもしてました。しかしながら近年、研究者たちの地道な努力により効率が良く安全なベクターが開発され承認薬も10を超えて結実を迎えております。酵素補充療法が始められたのが1970年、実用化が1990年なので、冷静に考えると遺伝子治療もそんなものかなとも思います。私は多少の心の迷いがあったものの、ここ20余年は一貫して遺伝子治療を研究してきました。受賞講演でも座長の松原先生に「石の上にも30年(lesson 4)」とお褒めの言葉(?)を頂き、嬉しかったです。ようやく研究の成果が臨床応用が視野に入ってきたところです。ただ、特に遺伝子治療の臨床開発という、多くの研究者が経験したことのない領域に踏み入れ、四苦八苦の状況で、道半ばの状態であります。ただ、言い換えると大変やりがいのある研究だと思っておりますし、遺伝子治療はやはり素晴らしい治療法だと確信がもてるようにもなりました。それが今回の荣誉ある賞の受賞対象になったのは存外の喜びです。私も来年3月には大学を定年退職になります。自分の意志ではなくて、衛藤先生に引っ張られた30余年とも思いますが、悪くはなかったです(lesson 5)。また、多くの後輩が育ってきているのが心強いし、頑張ってもらいたいと思っております。私は衛藤先生の様に後輩を引きずり回せたでしょうか？今思うのは、やはり遺伝子治療は先天性代謝異常症の究極の治療法という事です(lesson 6)。

最後になりましたが、このような晴れがましい賞をいただいた会員の皆様に御礼申し上げると共に、先天代謝異常学会の益々の発展と、後輩諸君の益々のご奮闘を祈念しております。ありがとうございます。



<奨励賞を受賞 Sincere gratitude >

Mohammad Arif Hossain

Being a paediatrician in Bangladesh I dreamed to develop my carrier in inborn error of metabolism (IEM). Japan is one of the best friends of Bangladesh and my elder brother studied in Osaka University and he praised about Japan too much. Finally, I decided to come Japan to reach out to my goal. Since, I was in my early medical carrier, I did not have enough financial ability to expense in my higher education. I wrote to Professor Norio Sakai of Osaka University about my interest to study IEM in his laboratory. He was extremely kind to arrange my higher education with full MEXT scholarship.

From the first day of my life in Japan October 1, 2009 I told Prof. Sakai that I have a clinical experience in IEM, but no idea related to basic research. He started to teach me from the A, B, C of basic research. My first experiment was DNA extraction from my own whole blood. Gradually I captured all most all the biological experiments in his lab. One name I must mention, I had a senior in our lab Dr. Takanobu Otomo, extremely talented, recently became a professor in 40 years of his age. He taught me the basic techniques of most of the experiments, which I am still applying in my daily experiments.

In my graduation period from October 2009 to March 2014, I worked on several lysosomal storage diseases (LSD), one variety of IEM including Krabbe disease, Galactosialidosis and Mucopolidosis. However, I published my Ph D thesis in Krabbe disease. In my graduation period I elaborately discovered the pathophysiology of Krabbe disease and novel therapy for Krabbe disease and Galactosialidosis.

After my graduation from Osaka University, I moved to Saudi Arabia for 2 years as a geneticist. While I was in Saudi Arabia, I kept my contact with Prof. Sakai and I continued my publication which I had done in my graduation period. With his active support I came back to Japan again in 2016 in my current institute Advanced Clinical Research Center as the laboratory chief scientist. Here I found the biggest scientist and father of LSD Prof. Yoshikatsu Eto. He is the teacher or mentor of most of the scientists in Japan who are working in IEM. In my current institute Prof. Eto allowed me lot of freedoms to work on several LSDs including Fabry disease, Pompe disease, MLD, ALD, NCL and NPC diseases. Within short period of time I could discover the novel pathophysiological mechanism of Fabry disease in Female.

Although, I achieved several national and international recognition to work on LSDs, I had a strong desire to achieve the annual best young scientist award from the Japanese Society of Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Because no one can apply for this award by himself, if the society choose someone for his scholarly works for a long

period of time, then the society may choose for a good candidate. The another cause of my desire was my mentor Prof. Sakai and my dearest senior Prof. Otomo achieved this prestigious award in their early carriers. Since I am not a Japanese scientist, I thought I would never be able to reach such a high ambition. But I had believed that Japan is a country where everyone get justice.

Firstly, I thank to the Almighty God who fulfilled my desire to became one of the best young scientists of 2019 as a first non-Japanese scientist in the history of JSIMD. My sincere gratitude to my mentors Prof. Eto, Prof. Sakai and very special thanks to Prof. Ida, ex-president of JSIMD and Prof. Takahashi who worked hard for the annual meeting of 2019.

Pathophysiological mechanism and treatment of lysosomal storage diseases

Mohammad Arif Hossain

Advanced clinical research centre, Institute of neurological disorders & Department of gene therapy, Jikei medical university, Tokyo

A. Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and the Japanese infantile mutant proteins undergo poor maturation into lysosome and enhance unfolded protein response in endoplasmic reticulum

Krabbe disease is an autosomal recessive leukodystrophy caused by the deficiency of the galactocerebrosidase (GALC) enzyme. It is pathologically characterized by demyelination of the central and peripheral nervous systems by accumulation of galactosylsphingosine (psychosine). It is reported that 90% of Caucasian patients have the infantile form (onset ≤ 6 months) of the disease. The remaining 10% have late-onset forms including late-infantile (7 months to 3 years), juvenile (3 to 8 years), or adult (≥ 9 years). The precursor form of GALC contains 685 amino acids (80 kDa) is synthesized in endoplasmic reticulum (ER) and is processed in lysosomes into two fragments, an N-terminal fragment (50 kDa) and a C-terminal fragment (30 kDa), and enzyme activity depends on the amount of active mature protein. We summarize 51 Japanese patients with Krabbe disease and only 41% patients showed infantile phenotype. We detected 7 common mutations which were distributed to 58% of mutant alleles. When we checked the expression of GALC in infantile and late-onset mutations by overexpression in COS1 or COS7 cells and in skin fibroblasts (SFs), both infantile and late-onset mutants expressed normally as precursor. However, mature protein expression declined abruptly for infantile mutants. The GALC enzyme activity by both natural and 4-MU substrate was also correlated to the protein maturation ratio. Unfolded protein response in ER were also being observed mostly in infantile form due to

aggregation of immature and misfolded protein. GENE. 2014, 534 (2), 144–54; JHG 2018, 63(6), 699-706.

B. Chaperone therapy for Krabbe disease: potential for patients with late-onset GALC mutations

Mesenchymal or hematopoietic stem cells transplantation is the only available treatment option for pre-symptomatic patients with Krabbe disease. The chaperone effect of N-octyl-4-epi- β -valienamine (NOEV) on mutant GM1 β -galactosidase proteins and in a murine GM1-gangliosidosis model was reported previously. In this study, we examined its chaperone effect on mutant GALC proteins and found strong inhibition to GALC activity in cell lysates and stabilized GALC activity under heat denaturation conditions. We also examined the effect of NOEV on cultured COS1 cells expressing mutant GALC activity and human skin fibroblasts from Krabbe disease patients: NOEV significantly increased the enzyme activity of mutants of late-onset forms. Moreover, we confirmed that NOEV could enhance the maturation of GALC precursor to its mature active form. Model structural analysis showed NOEV binds to the active site of human GALC protein. These results, for the first time, provide clear evidence that NOEV is a chaperone with promising potential for patients with Krabbe disease resulting from the late-onset mutations. JHG 2015, 60 (9), 539–45.

C. Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on β -galactosidase activities in fibroblasts

Galactosialidosis is a rare lysosomal storage disease caused by a combined deficiency of GM1 β -galactosidase (β -gal) and neuraminidase secondary to a defect of another lysosomal enzyme protective protein/cathepsin A (PPCA). Three subtypes are recognized: the early infantile type, the late infantile type, and the juvenile/ adult type. Regarding the treatment of galactosialidosis there is only one report for galactosialidosis model mice that is the bone marrow transplantation. We have previously reported the chaperone effect of N-octyl-4-epi- β -valienamine (NOEV) on mutant β -gal proteins and GM1 gangliosidosis model mice. Here, we reported four patients with galactosialidosis; one of them was typical early infantile form and another three were juvenile/ adult form. We found that NOEV stabilized β -gal activities in lysate from galactosialidosis patients' skin fibroblasts (SFs). Treatment of NOEV significantly enhanced β -gal activity in cultured SFs in absence of PPCA. These results provided the evidence that chaperone compound NOEV might have a beneficial effect for the patients with galactosialidosis. BRADEV 2016, 38 (2), 175–80.

D. DNA methylation study of GLA gene and its association with autophagy and clinical severity of heterozygous Fabry females

Fabry disease is an X-linked lysosomal disease caused by a deficiency of α -gal A. The clinical variability of the phenotypes in females is poorly understood. The degree of aberrant methylation of non-mutated alleles is thought to have an effects on X-chromosome inactivation (XCI). In this report, we quantified the methylation of non-mutated alleles of GLA gene in heterozygous Fabry females and observed its clinical and biochemical effects. We summarized 36 heterozygous females with a clinical severity score based on the FABry STabilization index (FASTEX). We quantified α -gal A activity, Gb3 and lyso-Gb3 accumulation and the methylation of normal alleles of GLA gene. We examined the mRNA expression level of the mutant allele and observed autophagic flux by LC3 turnover assay and p62 accumulation. The clinical severity score (FASTEX) of 36 patients was ranged 1-20. Quantification of methylation of normal allele was directly correlated to FASTEX score, Gb3 and lyso-Gb3 accumulation for 75% cases. The correlation between the mRNA expression level of mutant alleles and disease severity was also confirmed. Impaired autophagic flux and p62 accumulation were observed in severely affected cases. In our study, we found clear correlation between methylation of normal alleles of heterozygous females and their clinical severity. Therefore, methylation study of GLA gene can be useful for clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females and helpful for initiation of ERT at pre-symptomatic stage. Mol Genet Metab Rep. 2019, 20, 100497; Mol Genet Metab 2019, 126(4):460-465; Mol Genet Metab 2017, 120 (3), 173–179.

E. Evaluation of Long-Term Effects by ERT in Fabry Disease: Biochemical and EM Pictures
Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disorder caused by a deficiency of α -gal A, leading to the progressive accumulation of sphingolipids. Enzyme replacement therapy (ERT) is the most common therapy at present which has been approved in Japan since 2004. Different degrees of clinical improvements by ERT were reported in numerous articles based on patients' compliance, improved GFR, improved cardiac activity and etc. Few direct evidences of tissue biopsy during ERT were reported except for kidney biopsy. We presented plasma lyso-Gb3 data and electron microscopy (EM) of skin biopsy from 30 cases including male and female who were receiving ERT for almost 13 years. All the cases were diagnosed based on their family history, clinical, biochemical and molecular findings. Lyso-Gb3 was measured in plasma, skin biopsy was taken for electron microscopy (EM). The IgG antibody titre of the patients were measured against α -gal A enzyme. The male patients having

severe type of mutations with high antibody titres showed high plasma lyso-Gb3 and still massive accumulation of sphingolipids in the fibroblasts, exocrine glands and Schwann cells. The severely affected female cases also showed high lyso-Gb3 and sphingolipids accumulation. Morphological pictures in treated female cases showed rather different patterns from those of male. The patients who were receiving ERT before the phenotype appeared, had low plasma lyso-Gb3 and minimal sphingolipids accumulations in skin by EM. Several reports suggested that high plasma antibody titer minimizes the effect of the enzyme and also the uptake of enzyme were varied by tissues or cell types. Our study clearly indicated that EM studies in skin plus plasma lysoGb3 measurement could be valuable for the evaluation of the efficacy of ERT to follow up Fabry patients. Mol Genet Metab Rep. 2017, 14, 68-72.



<奨励賞を受賞して>

東北大学大学院 小児病態学分野
和田 陽一

この度は令和元年度の日本先天代謝異常学会奨励賞を頂戴し、身に余る光栄でございます。選考委員の先生方や、ご指導賜りました日本先天代謝異常学会の先生方に深謝申し上げます。受賞対象となったのは、ガラクトース血症IV型の発見に関する研究です (Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. Genet Med. 2019)。40年弱の間、ガラクトース血症はIII型までしか存在しないと考えられていました。しかし我々は原因不明のガラクトース上昇を来す症例に対して全エクソーム解析を行い、GALM遺伝子に病的バリエントを同定しました。GALM遺伝子はガラクトースムタローゼというガラクトースの異性化を触媒する酵素をコードしており、ルロワール経路の最初に位置する酵素として論文や教科書に散見されていましたが、それまで疾患原因遺伝子としての報告はありませんでした。全国の諸先生方からご協力頂いて合計8家系を同定でき、また酵素活性の低下、蛋白発現の低下、変異蛋白の不安定性を示すことで、遺伝学的および分子生物学的にGALM欠損症の存在を証明することができました。データベースのバリエント情報を利用した頻度推定では、日本においてGALM欠損症はガラクトース血症の中で最も多い病型である可能性を報告しています (The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants. Mol Genet Metab. 2019)。しかしながら、実際の発症頻度、長期的予後、病態生理など不明な点は数多く、今後もGALM欠損症の全体像を明らかにするべく研究を継続していきたいと考えています。本研究は、市野井那津子先生と故・坂本修先生の臨床的な慧眼と、菊池敦生先生と呉繁夫教授の卓越した研究力が中心となって成し得たものです。またご協力下さいました患者さん並びにご家族の方々、ご協力下さいました全国の諸先生方、関係各所の皆様にこの場を借りて謹んで感謝申し上げます。今後ともご指導を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

<JCRTラベルアワード受賞者寄稿>

千葉県こども病院 代謝科
杉山洋平

この度は、2019年度第61回日本先天代謝異常学会においてJCRTラベルアワードを頂き誠にありがとうございます。本格的に先天代謝異常を自分の専門として考え千葉県こども病院代謝科として研修を始めたのがまさに2019年で激動の1年でした。

今回SSIEM2019(オランダのロッテルダム)で発表させて頂いた演題は、「Identification of mutations in mitochondrial ribosomal protein PTC3 as a novel cause of Leigh syndrome」でした。近年ミトコンドリア翻訳に関わるミトリボソームの変異によるミトコンドリア病が新規で発見されてき

ており、今回ミトリボソーム構成蛋白の一つであるPTCD3の遺伝子変異を原因としたLeigh脳症をvalidation testまで含めて詳細に報告することで、1症例の発表ではありませんでしたが口演発表へと選ばれました。

このSSIEMが私自身初めての国際学会参加で、演題が口演発表へ決まったこともあり非常に忙しい毎日を過ごしました。ただ、スライド作成のための研究内容や詳細のディスカッションや口演発表のための英会話教室通いなどは忙しくもありましたが毎日がとても有意義な時間でしたし、更に国際学会場では自分の発表も勿論ですが、質疑応答や他の発表への質問など大変貴重な経験が得られました。自分の発表が終わって参加した、最終日の学会全体のパーティーでは故深尾先生含む諸先生方と非常に楽しく過ごすことができ、一部の先生方には非常に迷惑をお掛けしました。また是非参加したいと思える国際学会での口演発表だったことに重ねてトラベルアワードまで頂き、感無量です。最後に、常日頃より先天代謝異常症の診療・研究の御指導に加え国際学会での口演発表という貴重な経験を与えて下さった村山圭先生、埼玉医科大学小児科大竹明先生をはじめ、JCRTラベルアワードという素晴らしい賞に選考して下さった日本先天代謝異常学会の皆様には感謝を述べたいと思います。これからも先天代謝異常症の分野での発表を含め、自分での経験や研究も発信できるように努めていきます。今後とも何卒宜しくお願い致します。



＜トラベルアワード受賞者して＞

東北大学大学院 小児病態学分野
和田 陽一

この度は令和元年度日本先天代謝異常学会トラベルアワード(海外研究助成)を頂戴し、選考委員ならびに日本先天代謝異常学会の先生方に厚く御礼申し上げます。「Biallelic GALM pathogenic variants cause type IV galactosemia」と題し、奨励賞の対象にもなったガラクトース血症Ⅳ型の発見に関して、オランダで開催されたSSIEM2019で口演発表して参りました。具体的な内容は奨励賞の寄稿文をご参照ください。座長のLefeber先生とQuelhas先生が発表前に優しくアイスブレイクして下さいしたこと、また会場にいらして下さいました日本の先生方の顔を拝見したことで緊張が和らぎました。この場を借りて御礼申し上げます。さて私の拙い英語力にも関わらず、興味を持って下さった聴衆の方々から数多くの建設的な質問を頂戴し、日本から発信した我々の報告が国際的に認められたのだと実感しました。あの壇上の光景は今でも鮮明に覚えています(忘れられません)。

初めて参加したSSIEMは遺伝子治療などの最先端で興味深い内容ばかりでした。グローバルな連携により数多くの優れた成果が生まれており、国際的なネットワークがいかに重要であるかを目の当たりにしました。空いた時間で少し観光もさせて頂きました。オランダは個性的な建築物と豊富な水路が素晴らしい景観を成しており、特にアムステルダムは散歩でも充分楽しめるくらい素敵な街並みで溢れていました。また美術館を巡ってフェルメールやゴッホなどの原画を見ることができ、本物の圧倒的な存在感と美しさに心から感動しました。

今回経験させて頂いた貴重な機会を、今後の臨床と研究の糧にできるよう励んで参る所存です。改めまして本研究は市野井那津子先生、菊池敦生先生、故・坂本修先生、呉繁夫教授を始めとした日本先天代謝異常学会の先生方、関係各所の方々のおかげで成し得たものです。引き続きのご指導をどうぞ何卒よろしくお願い申し上げます。



＜受賞御礼:第61回日本先天代謝異常学会

若手優秀演題賞＞

第一三共株式会社 スペシャルティ第一研究所
伊藤 健太郎

この度、第61回日本先天代謝異常学会(2019年10月・秋田)におきまして若手優秀演題賞という名誉ある賞を頂き、大変光栄に存じます。本選考に当たって貴重なお時間を費やし、演題を評価していただいた先生方に心より御礼申し上げます。また発表に際し、熱いご指導を頂きました共同演者の神戸学院大学・松尾雅文 特命教授、国立成育医療研究センター・但馬剛 室長、中村秀文 室長、広島大学・岡田賢 教授に改めて感謝申し上げます。

臨床現場に接する機会が少ない企業の研究者にとって、本学会は、先天代謝異常症に関する最新の症例や研究動向を把握し、臨床の最前線で実際に患者さんを診療されている先生方のご見解・ご経験を伺える貴重な機会であり、入社以来、毎年参加し勉強させて頂いておりました。この度、「Splice-switching ENA oligonucleotides corrected GSDIa-like symptoms in G6PC c.648G>T knock-in mice」として発表するまで研究を進めることができたことも、疾患の基礎的なところから、日常診療の実情に至るまで、多くの先生に快く丁寧にご教示頂いたおかげとっております。また発表および受賞により先生方から頂きましたご質問、ご意見や激励の言葉、反響の大きさは私の想像を大きく超えるものであり、治療薬創出への使命を改めて感じるとともに、今後の研究活動への力強い支えとなりました。本研究は本邦頻発変異を有する糖原病Ⅰa型を対象としており、日本先天代謝異常学会の諸先生方のご指導なしに研究の成果を患者さんに届けることは不可能です。本研究にこれまで以上に邁進し、続報を本学会にてご報告できるよう、治療薬として患者さんに届けられるよう微力を尽くす所存ですので、今後ともご指導ご鞭撻を賜りたく、何卒よろしく願いいたします。

なお本賞の副賞として頂きました米国先天代謝異常学会(SIMD)での発表について、本来であれば本稿にてご報告差し上げるべきところですが、今年のSIMDはCOVID-19の影響で中止となりました。米国の研究者とのディスカッションを楽しみにしていただけに非常に残念でしたが、一方で、COVID-19によって有効な治療薬がない不安を経験し、創薬研究者として効果的な治療薬が望まれる疾患や症状を改善する薬剤の創出への想いを新たにしました次第です。末筆ではございますが、一日も早い事態の終息と、皆様のご健勝ならびにご研究のご発展を心よりお祈り申し上げます。この度は誠にありがとうございました。

<JSIMD受賞者寄稿 若手優秀演題賞を受賞して>

千葉県こども病院 代謝科
志村 優

この度は第61回日本先天代謝異常学会において栄えある賞を頂きまして、誠にありがとうございました。故 深尾敏幸理事長、高橋勉大会長をはじめ、選考委員の先生方には深く感謝申し上げます。

今回我々は、5-アミノレブリン酸(5-ALA)およびクエン酸第一鉄ナトリウム(SFC)の併用療法の、ミトコンドリア病の患者由来線維芽細胞においてミトコンドリア機能を改善させるということを、世界で初めて明らかにしました。5ALAおよびSFCを含有した培地で患者由来皮膚線維芽細胞を培養した結果、呼吸鎖複合体I~IVの発現亢進、ATP産生量やミトコンドリア酸素消費量の有意な増加、酸化ストレスの軽減に関与するヘムオキシゲナーゼI(HO-1)の発現亢進、さらにミトコンドリアDNAのコピー数が増加することが明らかとなりました。今回の研究結果は、2019年6月に「Scientific Reports」誌に報告させていただきました。

また現在国内では、ミトコンドリア病の一つであるLeigh脳症に対する5-ALA/SFCを用いた医師主導治験が進行中です。実際に私も外来で数例の患者さんの治験フォローを担当しており、治験薬の効果を目の当たりにし、まさに“bench to bedside”の創薬プロセスという貴重な経験をさせていただいております。本薬剤が承認され、世界中のミトコンドリア病で苦しむ患者さんに届けられるようになることを期待したいと思います。

最後になりますが、いつも先天代謝異常症の臨床・研究を指導していただいております千葉県こども病院代謝科 村山圭先生、埼玉医科大学小児科 大竹明先生をはじめ、多くの共同研究者の方々に深く感謝申し上げます。今後も世界に向けて日本発の研究成果を発信していくべく、精進して参ります。これからもご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

編集後記

ニュースレターVol.7 (2020)の発刊にあたり、ご寄稿頂きました皆様ありがとうございました。理事長あいさつ始め、新理事からのあいさつ、委員会だより、総会やセミナー情報、そして受賞者寄稿と充実した内容になったと思います。皆様には心より感謝申し上げます。

令和2年度は新型コロナウイルス・パンデミックにより世の全ての活動領域が大きな影響を受けスタートとなりました。学会活動も人が集うことの難しさから中止や延期が続いています。そして最近ではWeb等テクノロジーを活用した学会活動の新様式が作られつつあるように思います。そんな混乱の中ですが、季節は移っており、これから徐々に梅雨明けに向かいます。暑い夏が続きますが、皆様におかれましてはどうぞご自愛ください。

広報委員会 高橋 勉



2019年秋 理事会議事録

日本先天代謝異常学会理事会議事録

日時:2019年10月23日 13:00～17:00

場所:秋田キャッスルホテル 3階 天平の間

(出席者:五十音順、敬称略)

理事:井田 博幸 伊藤 哲哉 大浦 敏博 大竹 明

奥山 虎之 窪田 満 呉 繁夫 酒井 規夫

高橋 勉 中村 公俊 深尾 敏幸

監事:新宅 治夫 松原 洋一

幹事:櫻井 謙

A. 理事長挨拶 井田博幸理事長

B. 報告事項

1. 令和元年度会計中間報告(櫻井 謙幹事)

<一般会計 現在までの収支状況(10/11集計)>

収入:主に一般会員年会費、企業会員年会費で ¥6,106,281

支出:学会開催費、人件費、会議費、財団等年会費、通信費・
運搬費、印刷費、賞状・盾作成費、旅費・交通費、事
務費、で ¥9,673,035

※大きな支出として、会員専用ページ開設初期費用と年間保
持費用が合わせて¥4,800,000となっている。

<セミナー会計口座>

第15回日本先天代謝異常学会セミナーの会計処理は終了し
ているが、樋口会計士による会計監査を受けていないため、
本理事会では、セミナー報告の際に窪田実行委員長より「第15
回セミナー会計暫定報告」として報告して頂く事とした。会計士
監査後の正式報告は、令和2年度の春の理事会にて次期事務
局より報告して頂くよう、引継ぎを行う予定である。

2. 事務局関連報告(櫻井 謙幹事)

1) 会員数推移、会費納入状況

2019年10月3日現在の会員数は624名で、会費納入者は369名
(名誉会員10名、宛先不明者18名を除く)で納入率は58.3%であ
る。未納者においては1月に再請求をかける予定である。

2) 令和2年度Shire Scholarship ”Shire is a part of Takeda”(若手
研究者海外留学助成)の募集

令和2年度Shire Scholarship ”Shire is a part of Takeda”(旧名称:
シャイアースカラシップ)の募集を10月1日より開始した。対象者
は2020年4月1日～2021年3月31日に渡航予定のある若手研究者
で、締切は2019年12月20日(金)必着。

3) 会員専用ページ(名称:JSIMD member)の稼働状況

2019年8月1日より、会員専用ページの運用を開始し、開設後、大
きなトラブルもなく順調に稼働中である。まだ初回ログインをされ
ていない会員も多いようなので、学会場で初回ログインを促すスラ
イドを掲示する予定である。

4) オンラインジャーナルの稼働状況

2019年5月より投稿の受付を開始したが、現在のところ投稿は無し。

5) JCRTトラベルアワード(海外研究助成)の名称変更

JCR社からの申し出により、今年度よりJCRTトラベルアワードの名称
を「日本先天代謝異常学会トラベルアワード(海外研究助成)」と
変更する事とした。

6) 次期理事長選考会報告

日本先天代謝異常学会役員の改選に伴い、理事長の任期が満
了となる事から、会則第14条「理事長は理事の中から互選され、
必要に応じて理事会を招集し、その議長となり理事会の業務を総
理する」に基づき理事長選考会を開催した。

<選考方法>

新理事全員に選考方法についてのアンケートを取った結果、立
候補者を募り候補者はプレゼンテーションを行い、その後、投票
で決定する事となった。

<選考会>

2019年10月2日(水)に東京慈恵会医科大学にて開催。新理事7
名が出席。(欠席の3名は不在者投票) 自書式投票をし、開票を
行った。その結果、深尾 敏幸先生(岐阜大学)が次期理事長とし
て就任される事が決定した。

3. メール審議結果(井田 博幸理事長)

・2019年5月

<ICIEM2021 「JSIMD Award」の提案>

内容: 2021年にシドニーで開催されるICIEMの所属団体受賞者
講演に「JSIMD Award」として日本も入れて頂くよう、提案する事を
承認頂きたい。

結果:承認

・2019年5月

<シスチノーシス、ALDガイドライン訂正後承認>

内容: 春の理事会でも委員会報告としてあげられていた、「シス
チノーシス診療ガイドライン」および「副腎白質ジストロフィー診療
ガイドライン」の承認後訂正審査の依頼において、理事会でも決
定のとおりの再審査の場合は診断基準・診療ガイドライン委員会委
員長、副委員長での3名で行い、再度のパブコメは行わずにメー
ル審議を行う事となった。この度、委員長、副委員長での審査が
終了したので、訂正版ガイドラインの承認を頂きたい。

結果:承認

・2019年8月

<第62回日本小児神経学会で行われる

実践教育セミナーへの提案>

内容: 生涯教育委員会酒井先生より。

来年5月の日本小児神経学会学術集会時における実践教育セミ
ナーに、先天代謝異常症のセミナーを応募する事を承認頂きた
い。

結果:承認

・2019年10月

<ICIEM2021 Plenary演者の承認>

内容: 国際渉外委員会の深尾先生より。

2021年開催のICIEMのPlenary演者候補について各学会からの
承認が必要なため、理事会承認を諮りたい。

結果:承認

・2019年10月

＜診療報酬改定に向けた日本臨床栄養学会との共同提案＞

内容：栄養・マスコリーニング委員会伊藤先生より。

日本臨床栄養学会から今回の診療報酬改定に向けて「外来栄養食事指導料・入院栄養食事指導料」について提案がなされ、先天性代謝疾患も提案の中に含まれていることから、日本先天代謝異常学会も共同で提案することが検討されている。この提案について日本臨床栄養学会との連名で提出することについて理事会承認を頂きたい。

結果：承認

4. 令和元年度日本先天代謝異常学会各賞選考結果

＜学会賞＞

・大橋 十也先生（東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部 / 小児科）
「ライソゾーム病の遺伝子治療法など新規治療法の開発」

＜奨励賞＞

・Hossain Mohammad Arif先生（脳神経疾患研究所附属先端医療研究センター&遺伝病治療研究所）
「ライソゾーム病の病態代謝並びに治療に関する研究」
・和田 陽一先生（東北大学大学院小児病態学分野）
「ガラクトース血症IV型の発見」

＜日本先天代謝異常学会トラベラアワード（海外研究助成）＞

・杉山 洋平先生（千葉県こども病院）
「Identification of mutations in mitochondrial protein PTCD3 as a novel cause of Leigh syndrome」
・和田 陽一先生（東北大学大学院小児病態学分野）
「Biallelic GALM pathogenic variants cause typeIV galactosemia」

5. 2019年役員選挙報告（窪田 満選挙管理委員長）

窪田選挙管理委員長より、2019年の役員選挙について以下の報告がなされた。

・選挙管理委員会組織

委員長：窪田 満

委員：大竹 明（副委員長）、石毛信之、小須賀基通、小林正久、櫻井 謙、村山 圭

・評議員選挙

今回はインターネット選挙システム（株式会社MEC「i-vote」）を導入しWeb投票を行った。

投票期間は2019年5月7日～31日、投票権は正会員598名。投票率は44%であった。

2019年6月6日に東京慈恵会医科大学にて開票を行い、会則附則第3条「評議員は正会員15名に1名の割合で会員より選出される」に基づき、40名を当選とした。

＜評議員＞

石毛信之、石毛美夏、井田博幸、伊藤哲哉、井原健二、大竹 明、大橋十也、奥山虎之、折居建治、窪田 満、呉 繁夫、小須賀基通、小林博司、小林弘典、小林正久、酒井規夫、櫻井 謙、澤田浩武、清水教一、志村 優、下澤伸行、鈴木康之、高橋 勉、但馬 剛、中島葉子、中村公俊、成田 綾、野口篤子、長谷川奉延、長谷川有紀、廣瀬伸一、深尾敏幸、松永綾子、松本志郎、三淵 浩、村山 圭、望月 弘、山田健治、山本重則、渡邊順子（五十音順、敬称略）

・理事・監事選挙

投票期間は2019年6月26日～7月17日、投票権は評議員40名。投票率は100%であった。2019年7月22日に東京慈恵会医科大学にて開票を行い、会則附則第4条「理事の定数は評議員の約4分の1とする」に基づき、10名を当選とした。監事は評議員の投票により2名が選出された。

＜理事＞

石毛美夏、大竹 明、大橋十也、奥山虎之、呉 繁夫、酒井規夫、高橋 勉、中村公俊、深尾敏幸、村山 圭（五十音順、敬称略）

＜監事＞

井田博幸、鈴木康之（五十音順、敬称略）

6. 第15回日本先天代謝異常学会セミナー報告

（窪田 満実行委員長）

第15回セミナーの収支状況が報告され、収入が¥7,190,031、支出が¥6,540,492、収支差額がプラス¥649,539であった。収支差額を加えた次期繰越金は¥4,648,795である。現時点では会計監査をまだ行われておらず、領収書関係が揃い次第会計監査を行うとの報告があった。

7. 日本先天代謝異常学会総会今後の予定と準備状況

・2020年（第62回）：会長 中村 公俊先生（熊本大学）

「先天代謝異常症の10年後を語る」をテーマに11月5日～7日に熊本城ホールでの開催が決定。同時通訳システムを導入するとの報告があった。

・2021年（第63回）：会長 伊藤 哲哉先生（藤田医科大学）

2021年11月4日～7日に「ウイנק愛知（愛知県産業労働センター）」での開催が決定したとの報告があった。

8. 各委員会報告

1) 国際渉外委員会（深尾 敏幸理事）

国際渉外委員会として以下の報告があった。

＜国際交流＞

第61回日本先天代謝異常学会へ以下の先生を招聘した。

・南アメリカ先天代謝異常 / 新生児マスコリーニング学会

（SLEIMPN）Dr. Jose Abdenur

・米国先天代謝異常学会（SIMD）Dr. Daelyn Yvonne Richards

・欧州先天代謝異常学会（SSIEM）Dr. Johannes Haeberle

・韓国先天代謝異常学会（KSIMD）Dr. Chong Kun Cheon

・

2019年にアルゼンチンで開催されたSLEIMPNに伊藤哲哉先生が派遣された。

＜今後の関連国際学会＞

・欧州先天代謝異常学会（SSIEM 2020）：フライブルグ

・国際先天代謝異常学会（ICIEM 2021）：シドニー

※2022年開催のSSIEMはまだ決定していないが、エルサレム、ポルト、ヘルシンキのいずれかになる予定

※次回のACIMD（タイ）は2021年の2月または3月になる予定

＜ICIEM2021の情報＞

会期は2021年8月27日～31日。直前に国際マスコリーニング学会を開催するとの情報があったが、同時期の開催は無しとなった。講演については日本からはPlenary Speakerとして呉繁夫先生、山形崇倫先生が候補として残っている。

< ICIEM2025の日本招致について >

SSIEM2019(ロッテルダム)のIOC委員会でプレゼンを行い、2025年のICIEMは日本で開催されることがほぼ決定した。今後はICIEM2015開催に向けた委員会を組織し、将来的にはlocal organizing committeeとしてアジア各学会からもサポートを得ながら進めていく事が報告された。開催場所は名古屋国際会議場に決定、開催時期は2025年9月2日～5日、または9月9日～12日を候補としている。

2)薬事委員会(大浦 敏博理事)

「テトラヒドロピオブテリン(BH4)反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型BH4製剤サプロプロテリン塩酸塩の適正使用に関する指針」について論文として投稿を検討しているので、学会として承認を頂きたいとの報告があり、これについて承認された。今後のBH4関連について、BH4反応性高Phe血症診断のためのBH4供給および検査、判定は今まで通り大阪市大で行い、BH4委員会の継続や適正使用に向けた継続的活動については、次期理事会で検討する事となった。

3)生涯教育委員会(酒井 規夫理事)

・JSIMDセミナー

2019年7月13日、14日に開催した第15回JSIMDセミナーは204名の参加があった。本年度で窪田実行委員長の任期が終了し、次期実行委員長は熊本大学の中村先生が務められる事になる。2020年は東京でオリンピックが開催されるため、7月の開催は難しく、6月20日、21日に東京コンファレンスセンター品川で開催される事が報告された。

・アドバンスセミナー

2019年2月10日、11日に第2回アドバンスセミナーを多摩永山情報教育センターにて開催した。将来の先天代謝異常学会を担う若手23名が参加し、大変有意義なセミナーであった。今後も数年に1度はアドバンスセミナーを開催する事を検討していきたいとの報告があった。

・第62回日本小児神経学会の実践教育セミナー

第62回日本小児神経学会の実践教育セミナーの募集があり、日本先天代謝異常学会として申し込みを行ったところ、承認されたとの報告があった。

4)社会保険委員会(窪田 満理事)

令和2年度診療報酬改定に向け、日本先天代謝異常学会として以下の項目を申請しているとの報告があった。

<未掲載>

- ・尿中有機酸分析
- ・血中極長鎖脂肪酸検査(日本小児神経学会と共同提案)
- ・タンデムマス分析

<既掲載>

- ・遺伝学的検査(日本小児神経学会と共同提案):適応疾患拡大
- ・血中ガラクトース検査:点数の見直し、設定項目の見直し、検査法の変更

<日本先天代謝異常学会が共同提案となっている案件>

- ・内保連小児関連委員会:「遺伝学的検査」(日本人類遺伝学会を中心とした加盟学会全体での共同提案)
- ・日本小児神経学会:「顆粒球のフローサイトメトリーによるCD16測定」(GPI欠損症の診断)
- ・日本神経学会:「血清コレステロール測定」(脳髄黄色腫症の診断)

※本委員会は経由していないが、日本臨床栄養学会とも「外来栄養食事指導料・入院栄養食事指導料」について共同提案。

5)移行期医療委員会(窪田 満理事)

委員会活動として以下の報告があった。

- ・小児科学会移行支援委員会から依頼の「疾患別移行支援ガイド」の作成
- ・令和元年度難治性疾患政策研究事業「小児期発症慢性疾患を持つ移行期患者が疾患の個別性を超えて成人診療へ移行するための診療体制の整備に向けた調査研究」で「成人移行期支援コアガイド」を完成させたが、まだ配布はされていない。

委員会内で先天代謝異常症については患者数が少ないために成人期も小児診療科と成人診療科の併診が望ましいとの結論になっているため今後の委員会の継続については検討が必要と考える。

6)栄養・マスキング委員会(伊藤 哲哉理事)

特殊ミルク安定供給について以下の報告があった。

- ・特殊ミルク使用に関するガイドライン作成
各疾患における特殊ミルクの必要性を年代ごとに記載。これに基づいて特殊ミルクの供給が可能となるようにし、厚労省難病対策課へ提出した。使用年齢の細分化、使用量と、使用基準の明確化などを検討し、2019年3月31日の小児科学会治療ミルク安定供給委員会で「特殊ミルク治療ガイド」の発行が承認された。さらに5月の小児科学会理事会で承認があり、現在原稿の執筆を依頼しており、診断と治療社から「特殊ミルクガイドブック(仮)」として2020年春頃出版予定。現在、原稿の執筆中である。
- ・特殊ミルク供給の問題点などについて、下記の学会、セミナー等で啓蒙活動を行った。

①第61回日本小児神経学会(2019年5月31日～6月2日)

②第15回日本先天代謝異常学会セミナー

(2019年7月13日、14日)

7)学術委員会(呉 繁夫理事)

今年度の活動としては、第122回日本小児科学会学術集会(金沢)の総合シンポジウムとして「テーマ:我が国の小児を対象とした大規模バイオバンクとコホート研究」が採用されたとの報告があった。

8)倫理・用語委員会(奥山 虎之理事)

医療法の改正にともない、厚労省研究班「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究」(難波班)でも今後の方針を検討しているが、研究施設で行った検査は診断に供する事は出来ない方向に進んでいるため、現在研究室などで検査を行っている施設は後は衛生検査所の認定を取得する等の対策が必要となる事が考えられるとの報告があった。

9)患者登録委員会(奥山 虎之理事)

JaSMInの登録状況は2019年8月30日集計で1511名であるとの報告があった。その他の活動として以下を行った。

- ・メールマガジン(月1回配信)現在40号
- ・特別記事 現在No.35
- ・成人期以後の診療移行に関するアンケート調査の実施

(2019年4月～8月)

10)広報委員会(高橋 勉理事)

今年度はニュースレターのVol.6を発行したとの報告があった。印刷をセミナーまでに間に合わせ参加者に配布し、抄録集の発送と同時に全会員にも配布した。例年通りホームページにも掲載中である。

11) 診断基準・診療ガイドライン委員会(大竹 明理事)

今年度の学会承認の各ガイドラインの進捗状況が以下のように報告された。

- ・ムコ多糖症Ⅱ型:2019年6月19日付で発刊
- ・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2019:2019年9月20日付で発刊
- ・シスチノーシス:2019年10月中に発刊予定
- ・副腎白質ジストロフィー:2019年10月中に発刊予定
- ・Fabry病:予備審査、委員会内審議を経て、2019年6月に衛藤班に最終確認を依頼中
- ・Gaucher病:予備審査、委員会内審議を経て、2019年9月に衛藤班に最終確認を依頼中

12) 総務委員会(中村 公俊理事)

役員が変更になるので、来年度はCOI自己申告書の提出が必要になる旨の報告があった。

C. 審議事項

1. 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの

適応拡大について

島根大学小児科の山田先生より、ベザフィブラートの脂肪酸代謝異常症に対する適応拡大について、本学会と共同で未承認薬検討会議に申請させて頂きたいとの要望があり、審議を行った。結果がEUや北米で承認されているような条件を満たさないため、学会として共同提案は行わない事とした。

2. 小児科学会災害支援連絡会議の担当委員について

2019年12月22日に行われる「災害支援に関する連絡会議」に日本先天代謝異常学会から出席する担当委員についての検討を行った。その結果、熊本大学より委員を選出して頂く事とし、後日事務局に中村先生から連絡をして頂く事とした。

※後日、中村先生より連絡があり、松本志郎先生が担当委員として出席される事となった。

3. 名誉会員 橋本 隆先生の追悼について

2019年4月18日にご逝去された名誉会員橋本 隆先生の追悼企画についての検討を行った。

その結果、今回のニュースレターに追悼を掲載する事となった。

4. 厚生労働省成育医療協議会への要望について

小児科学会より、厚生労働省成育医療協議会への要望について各分科会に依頼があった。これについては、2019年10月28日までに各理事が内容を検討し、事務局まで連絡して頂く事とした。

※後日、各理事が検討した内容をまとめた要望案が窪田先生から提出され、櫻井幹事より小児小慢委員会の横谷進先生に提出した。

2019年冬 新理事会議事録

日本先天代謝異常学会 令和元年度第1回新理事会 議事録

日時:2019年12月21日(土)15:00~16:20

場所:ZoomによるWeb会議

(出席者:五十音順、敬称略)

理事:石毛 美夏、伊藤 哲哉、大竹 明、大橋 十也、奥山 虎之、窪田 満、呉 繁夫、酒井 規夫、高橋 勉、中村 公俊、深尾 敏幸、村山 圭

監事:鈴木 康之

幹事:笹井 英雄

1. 深尾敏幸理事長挨拶

理事の半分以上が参加しており、理事会の開催要件を満たしていることが報告された。

2. 報告事項

理事長深尾より

1) 副理事長について

奥山虎之先生に依頼した。

2) 評議員と幹事の追加について

評議員)長尾雅悦先生、依藤亨先生、濱崎考史先生に依頼、快諾を得た。

(今後、戸松俊治先生、矢野正二先生、大友孝信先生の3名に依頼予定)

渉外担当幹事)(大石公彦先生に依頼予定)

庶務幹事)笹井英雄先生

教育担当幹事)若手の幹事を想定しており、生涯教育担当理事からの推薦待ち

報告に異議はなかった。

3. 審議事項

1) 各種委員会の発足に向けて

理事から委員長および副委員長を選定したことが報告された。

学会運営の継続性を担保するため、委員長はさらに追加の副委員長を評議員より選定する。

現時点での委員案は以下の通りである。

【国際渉外委員会】

委員長:深尾敏幸先生

副委員長:中村公俊先生

【薬事委員会】

委員長:中村公俊先生

副委員長:伊藤哲哉先生、濱崎考史先生

【社会保険委員会】

委員長:窪田満先生

副委員長:石毛美夏先生

【移行期医療委員会】

委員長:窪田満先生

副委員長:酒井規夫先生

【小児慢性・指定難病委員会】

委員長:石毛美夏先生

副委員長:窪田満先生

【栄養特殊ミルク・マススクリーニング委員会】

委員長:伊藤哲哉先生

副委員長:石毛美夏先生

【学術委員会】

委員長:大橋十也先生

副委員長:呉繁夫先生

*企業の関係者が演題発表する場合の採択基準等についても検討する。

【倫理・用語・利益相反委員会】

委員長:大橋十也先生

副委員長:奥山虎之先生

【生涯教育委員会】

委員長:中村公俊先生

副委員長:村山圭先生、

委員として石毛信之先生、中島葉子先生

*「症例から学ぶ先天代謝異常症」の新版作成についても検討する。

【広報委員会】

委員長:高橋勉先生

副委員長:酒井規夫先生

【診断基準・ガイドライン委員会】

委員長:村山圭先生

副委員長:中村公俊先生

【患者登録委員会】

委員長:深尾敏幸先生

副委員長:奥山虎之先生

委員:以前のメンバー27名

【オンラインジャーナル委員会】

委員長:大竹明先生

副委員長:高橋勉先生

委員:石毛美夏先生(アミノ酸代謝)、大友孝信先生(ライソゾーム病)、山田健治先生(有機酸・脂肪酸代謝)、志村優先生(ミトコンドリア病)

ジャーナル活性化のための整備案を来年4月の理事会で審議する。

【総務委員会】

委員長:呉繁夫先生

副委員長:大竹明先生

【将来計画委員会】

委員長:酒井規夫先生

副委員長:村山圭先生、石毛信之先生、澤田浩武先生

*多職種スタッフの学会参加を促す具体案も来年4月の理事会で審議する。

【特殊検査適正化委員会】

委員長:奥山虎之先生

副委員長:村山圭先生(依頼予定)、濱崎考史先生

【臨床研究推進委員会】

委員長:奥山虎之先生

副委員長:大橋十也先生、大竹明先生、成田綾先生(依頼予定)

【ICIM準備委員会】

委員長:深尾敏幸先生

副委員長:伊藤哲哉先生

委員:中村公俊先生、村山圭先生、清水教一先生、濱崎考史先生、小林博司先生、石毛美夏先生、成田綾先生

アドバイザー:井田博幸先生

*韓国とタイからもlocal organize committeeに入ってもらったことが報告された。

結果:承認

2) 令和2年度Shire Scholarship ”Shire is a part of Takeda”(若手研究者海外留学助成)の募集について

応募が現時点で1名存在するが、他機関から総額300万円以上の助成を重複して受ける可能性があり、現在の規程のままでは応募不可であるため、その対応が相談された。

理事からは留学先から給与が出ないのであれば「時代に則した形で、他の助成と重複してもよいのではないか」との意見があり、募集要項を修正する方針となった。スカラシップ授与するかどうかについては規定に従った委員会で審議する。

結果:承認

3) 村上班からの依頼について

先天性糖鎖異常症の全国疫学調査の連絡を拝受した。主に小児神経科医宛にアンケート調査を実施予定である。JSIMD会員内で患者を診ている医師が多いようであれば評議員会等でもアナウンスする方針となった。

結果:承認

4) 名誉会員の推薦について

基準を満たしているため、衛藤義勝先生を名誉会員に推薦することが報告された。他に該当者がいる場合は、次回の理事会前までに事務局へ通知してもらう事が確認された。来年4月の理事会で決定し、評議員会での承認を得て、来年10月の総会で表彰する。

また、海外の名誉会員リストを学会雑誌に残すかどうかについての意見が交わされた。理事より「海外講演者は大会長が選任するので、学会組織とは区別すべき」等の意見があり、残さない方針となった。

結果:承認

5) 利益相反について

理事全員について、令和元年度のCOI書類を提出する必要がある事が確認された。

結果:承認

6) 企業関係者の学会発表について

企業関係者の学会発表に関して、宣伝・営業と学術的発表との線引きをどのように考えていくかについて意見が交わされた。理事からは「所属ではなく、演題内容で決めるべき。」や「科学的に質が担保された企業研究は多い。企業サポートのある臨床研究も増えてきたので、倫理審査が通っている企業研究は認めていくべき。」等の意見が出された。学会内でのコンセンサスを得る事が重要であり、何らかの基準を示した文章がある事が好ましいため、学術委員会で来年4月の理事会までに案を作成し、理事会で審議する方針となった。

企業関係者の学会員登録に関しては、理事からは「学会活性化のために、企業関係者のみならず、栄養士や教員等の他職種の方にも積極的に学会正会員になっていただき、いろいろな方面からの議論ができるとよい」等の意見が出された。

結果:来年4月の理事会で基準案を審議。

7) Recordati Rare Diseases Foundation企画のアジア先天代謝異常症セミナーについて(中村公俊理事)

若手中心の国際セミナーで、2021年の年末もしくは2022年中に日本開催を打診されている。先天代謝異常学会セミナーと同時開催を検討しており、セミナー実行委員会を中心に運営を行う方針が報告された。教育的価値も高く、学会としてサポートしていく方針となった。

結果:承認

8)その他

JSIMDの法人化について意見が交わされた。これまで、今のところはメリットが明確ではないとのことで積極的な法人化の動きはない状態であったが、理事からは「法人化に関しては、オープンな話し合いが必要では」との意見が出された。今後も将来計画委員会を中心に、理事会で継続議論していく方針となった。

結果:継続議論

2020年 臨時理事会議事録

日本先天代謝異常学会 令和元年度臨時理事会 議事録

日時：2020年2月29日(土)16:30～18:00

場所：TKP品川カンファレンスセンター
カンファレンスルーム6E

(ZoomによるWeb会議を組み合わせたハイブリッド方式)

(出席者：五十音順、敬称略)

理事：石毛美夏、伊藤哲哉、大竹明、大橋十也、奥山虎之、窪田満、呉繁夫、酒井規夫、高橋勉、中村公俊、村山圭

監事：井田博幸、鈴木康之

幹事：笹井英雄

(ZoomによるWeb参加：鈴木康之)

第1部

議事進行役として、副理事長である奥山理事より挨拶があり、臨時理事会の開催が報告された。

1. 深尾理事長のご逝去について

深尾理事長が令和2年2月11日(火)に脳出血が原因で急逝されたことが報告された。

2. 黙とう

3. 新理事長の選考方法について

前回・前々回の理事長選考と同様に立候補1名であれば信任投票、立候補が複数であれば投票によって多数決で決めることが提案された。

結果：承認

4. 新理事長の選考

立候補者は奥山理事一名であった。議事進行役として大橋理事が指名され、交代された。

奥山理事より所信表明演説として、深尾理事長の遺志をつぐことを第一に掲げ、本学会の国際的プレゼンス向上や、先天代謝異常の診療と研究ができる医師や研究者の育成、委員会活動として「患者登録制度」「臨床研究推進」「特殊検査・適正化」を推進していく旨が表明された。

今回のように現職の理事長が急逝されるという緊急事態下での理事長選挙について、現時点では会則にはこのようなケースを想定した規定がないため、今回は本理事会での話し合いで概要を決めることになり、信任投票を施行する前に以下の①～④の議論がなされた。

①新理事長の承認プロセスについて

新理事長は通常は総会で承認される。そのため、新理事長の承認プロセスについて話し合いがなされた。その結果、正式には次回の総会(2020年11月4日予定)で承認を得るが、それまでの期間においても、理事長の役職名で業務を遂行することが提案された。

②繰り上げ当選について

理事が任期中に何らかの理由で職務遂行が不可になった場合、それに伴う欠員に対しての繰り上げ当選について議論された。結果、前回の理事選挙で次点であった東京慈恵会医科大学の小林正久先生が自動で繰り上げ当選することが提案された。ただし、まだ承認前であるため今回の理事長選挙には関わらないことが確認された。

③今回の新役員の任期について

新役員(新理事長や新理事)の任期は、深尾理事長の残り任期である2022年秋の大会までということが提案された。

④事務局(会計)の移転について

事務局(会計)の所在について、理事長の変更によって銀行口座名義を含め変更が必要になる。2020年の春の理事会までは現行の岐阜大学で事務局を継続する。それまでに学会webページを更新して理事長変更を公的に証明し、新事務局への移転準備を進めることが提案された。

上記の①～④に関して、今回は緊急事態下における提案であり、将来的には総務委員会でも討議して詳しい会則を作っていく方針となった。

結果:①～④の全て承認

上記の議論を経て、新理事長候補である奥山理事に対する信任投票が実施された。

結果:満票で信任

今回、新理事長として奥山理事が選出された。

第2部

奥山理事長より挨拶があった。また、理事の繰り上げ当選として東京慈恵会医科大学の小林正久先生の名前があげられ、本人に理事就任の承諾を求めることとなった。

結果:承認

1. 深尾前理事長の追悼記事について(南米先天代謝異常学会 Dr. Giuglianiからの依頼)

南米先天代謝異常学会のDr. Giuglianiから深尾前理事長の追悼記事作成の依頼が来ており、井田監事が作成されることが決定された。(ドミニカで開催予定の学術集会で、井田監事による追悼プレゼンテーションも行われる予定である。)

結果:承認

2. 各委員会の委員長、副委員長について

深尾前理事長が委員長を務めていた三つの委員会(国際渉外委員会、ICIEP準備委員会、患者登録委員会)について、今後の方針が話し合われた。特にICIEP準備委員会に関しては、2025年に日本でのICIEP開催有無も含めて議論を今後も継続的に行っていくことが確認された。三つの委員会の新委員長については奥山理事長が任命することが確認された。

結果:承認

3. 次回、理事会の予定

次回の理事会は2020年4月11日(土)に開催予定となった(Web会議の可能性もあり)。

4. その他、連絡事項

- SIMDの学術集会(4/26-4/29 テキサス州オースティン)に関して。今回は、秋田の第61回 日本先天代謝異常学会総会で最優秀演題賞を受賞された第一三共株式会社の伊藤健太郎先生の発表が予定されていた。同行を予定していた深尾前理事長に代わって同行する理事を今後決める。
- 海外の先天代謝異常関連学会へ理事長交代の公式連絡をおこなう。
- 深尾前理事長のご逝去に関連し、今年の第47回 日本マスキニング学会学術集会是大会長が変更となり、岐阜大学の下澤伸行先生が大会長を務めることが連絡された。

2020年春 理事会議事録

日本先天代謝異常学会 令和2年理事会議事録

日時：2020（令和2）年4月11日 13：00-15：00
場所：Webカンファレンス

（参加者：五十音順、敬称略）

理事：石毛 美夏、伊藤 哲哉、大竹 明、大橋 十也、奥山 虎之、窪田 満、呉 繁夫、小林正久
酒井 規夫、高橋 勉、中村 公俊、村山 圭
監事：井田 博幸、鈴木 康之
幹事：笹井 英雄、小須賀 基通

A. 奥山虎之理事長より挨拶

理事の半分以上が参加しており、理事会の開催要件を満たしていることが報告された。

B. 審議事項

1. 2020年度予算について

2019年度会計（決算）報告は、次の理事会での報告とすることになった。2020年度予算案では、昨年度から新たに計上された個人情報の外部委託、オンラインジャーナル発行および患者登録システム移行の費用により、他の支出および収入が昨年通りであれば80万から100万円ほどの持ち出しとなる見込みであるが、秋の学会総会開催および患者登録システム費用負担の状況により収支バランスが変わる可能性があることが報告された。本予算案については理事会の承認を得た。

2. 会則第4条について（事務局所在地の変更について）

会則第4条上の事務局所在地は岐阜大学となっているが、学会の銀行口座の移動のために、会則上の事務局所在地を国立成育医療研究センターに変更することが必要であることについて、理事会での審議が諮られた。会則改正となるため、本来ならば学会総会での承認が必要となるが、年度途中の事務局変更であること、学会事務局の運営業務に支障を来すことなど勘案し、理事会で会則変更を承認した。この会則変更については、本年度学会総会においても承認を得ることとする。

3. 今年度の代謝セミナー開催と代謝セミナー実行委員会の口座名義について

代謝セミナーの収支・会計は、これまで学会理事長名義の口座を用いて実施していたが、今年度からは代謝セミナー実行委員長名義で行うことが提案された。学会と別名義の口座での管理について、税理士に問題ないことを理事長が確認することになった。またセミナー実行委員長の中村公俊理事より、今年度の代謝セミナーはweb上で開催し、参加費は例年より値下げして実施する方針であることが報告された。

4. 役員の改正

庶務幹事に小須賀基通先生（国立成育医療研究センター）を加え、現行の庶務幹事である笹井英雄先生（岐阜大学）は、事務局の引き継ぎが終了するまでは併任していただくことが承認された。

5. 委員会の再構成

委員会の再構成の報告に先だって、東京慈恵会医科大学小児科小林正久先生が新理事になったことが報告され、ご本人から挨拶を頂いた。

- ①2020年2月29日に行われた臨時理事会で討議された委員会の再構成について、以下の委員の変更についての提案に対して、理事会での承認を得た。
- ・国際渉外委員会:委員長を深尾敏幸前理事長から奥山虎之理事長に変更
 - ・倫理・用語・利益相反委員会:副委員長から奥山虎之理事長が退任する
 - ・患者登録委員会:委員長を深尾敏幸前理事長から酒井規夫理事に変更
 - ・特殊検査適正化委員会:委員長を奥山虎之理事長から村山圭理事に変更
 - ・臨床研究推進委員会:委員長を奥山虎之理事長から大竹明理事に変更
 - ・新理事の小林正久理事が社会保険委員会、診断基準・診療ガイドライン委員会、移行期医療委員会および法人化ワーキンググループの副委員長に就任する

- ②: 法人化ワーキンググループの立ち上げについて
学会の法人化について検討するワーキンググループ(委員長:大橋十也理事、副委員長:小林正久理事、廣瀬伸一評議員、委員:濱崎考史評議員)の立ち上げについて承認された。法人化ワーキンググループは、学会の法人化のメリット・デメリットなどについて検討し、秋の理事会までに答申をまとめることにした。

6. 第62回日本先天代謝異常学会総会の開催について

今年度開催予定の第62回日本先天代謝異常学会総会大会長の中村公俊理事より、新型コロナウイルス感染拡大による影響で、現状では抄録が集まらないことが懸念されること、すでに同時期に予定されている他学会が延期・中止されることなどが報告され、今年度の学会総会開催に関する討議の依頼があった。討議の結果、今年度の学会総会の開催および学会雑誌の発刊については、大会長の中村公俊理事に判断を一任し、4月中に決定していただくこととなった。

7. 国際先天代謝異常学会(ICIEM2025)の日本招致について

ICIEM準備委員会の委員長を務めておられた深尾前理事長の急逝を受けて、2025年のICIEM日本招致に関する今後の方針について審議された。その結果、2025年のICIEM日本開催の招致活動を継続していくことが確認され、新たな準備委員会委員長として中村公俊理事が選出され、副委員長に村山圭理事、アドバイザーに奥山虎之理事長が準備委員会に新たに加わることに決定した。

8. 次回の理事会日程・場所・方法について

次回の理事会は、2020年8月22日(日本小児科学会学術集会期間中)午後1もしくは2時、神戸市にて対面で実施する予定であるが、状況によってはWebカンファレンスあるいはハイブリッド参加となる可能性もある。また次回理事会で2019年決算、各種委員会活動、ICIEM招致活動状況の報告を行う予定である。本年秋の総会(学術集会)は中止となったが、例年通り理事会、評議員会、総会は今秋に対面で実施する予定である。

9. その他

- ・小児外科学会からの当学会編集のガイドラインの引用許可について

日本小児外科学会ガイドライン委員会より、小児外科学会ホームページ(<http://www.jsps.or.jp/login/member-cont>)の会員専用ページに「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」をリンクさせて頂きたいとの依頼があり、本件については理事会で承認された。

- ・特殊ミルク治療ガイドラインが診断と治療社より発売されたことが報告された。
- ・ニュースレターは今年を例年通り発刊することが確認された。