

城戸 淳 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

我が国における先天代謝異常症の実態調査～診断方法、治療および長期的予後について～
(Current status of inherited metabolic diseases in Japan~ Diagnoses, interventions and long-term outcomes~)

尿素サイクル異常症および糖原病は、先天代謝異常症の中でも最も頻度の高い疾患のひとつである。これらの疾患に関する長期的予後の報告は海外では多数存在するが、我が国の尿素サイクル異常症の報告は一報のみであり、肝型糖原病の報告は全くなされていない。本研究は我が国におけるこれらの疾患の現状を明らかにすることを目的としてアンケート調査を行い、診断方法、治療及び長期的予後について検討したものである。

日本国内の病床数 300 床以上の医療機関、計 928 施設を対象に 1999 年 1 月から 2009 年 12 月の間に診断および治療された尿素サイクル異常症と肝型糖原病の患者についてアンケート調査を行った。最終的には尿素サイクル異常症 177 名と肝型糖原病 127 名の診断方法、治療及び長期的予後について検討した。

尿素サイクル異常症の調査では、約 2/3 が OTC 欠損症患者で前回の調査と同様の結果であった。今回の調査では血中アンモニア濃度が $360\mu\text{mol/l}$ 以上であっても、精神発達障害がなく救命できる症例が増えていた。肝型糖原病の調査では、本邦の糖原病 Ia 型患者の 98% が g727t の遺伝子変異を有し、糖原病 Ib 型患者では 83% が W118R の遺伝子変異を有していた。13 歳 4 ヶ月以上の糖原病 Ia 型患者の 41%、糖原病 Ib 型患者 18% が肝 adenoma を発症していた。糖原病 Ia 型患者の 1 名が hepatocellular carcinoma (HCC) を発症していた。10 歳以上の糖原病 Ia 型患者の 19% が腎障害を発症し、糖原病 Ib 型患者では一人も腎障害を発症していなかった。18 歳以上の糖原病 Ia 型患者は男女とも低身長であった。肝移植は両疾患とも有効な治療法であった。

尿素サイクル異常症では、血中アンモニア濃度が予後のマーカーとなるが、早期に診断し透析などの導入を行うことが予後の改善につながっていると考えられた。肝型糖原病患者は、食事療法などにより長期生存できるようになってきたことが明らかになった。

審査では、1. 今回のアンケートから推測される実際の患者数、2. OTCD は X 連鎖劣性遺伝なのに男性とほぼ同数の女性患者が認められた理由、3. 肝移植の実態と効果、4. 酵素の変異部位と臨床病型との関連、5. 調査対象、方法の前回調査との差異、6. 尿素サイクル異常症のアンモニアなどのマーカーの妥当性、7. アンケート調査の回収率を上げる方法、8. アルギニンなどの薬物療法と食事療法の効果、9. 糖原病 Ia 型患者が低身長である理由、10. 今後の治療の展望などについて質問が行われ、申請者からは概ね良好な回答が得られた。

本研究は我が国の尿素サイクル異常症および糖原病患者において、最新の診断方法、生存率、遺伝子変異の頻度、治療法や長期予後などを明らかにした貴重な研究として評価できる。

審査委員長 神経内科学担当教授

安東由喜雄