

疾患名：ホモシスチン尿症

担当者：小林正久

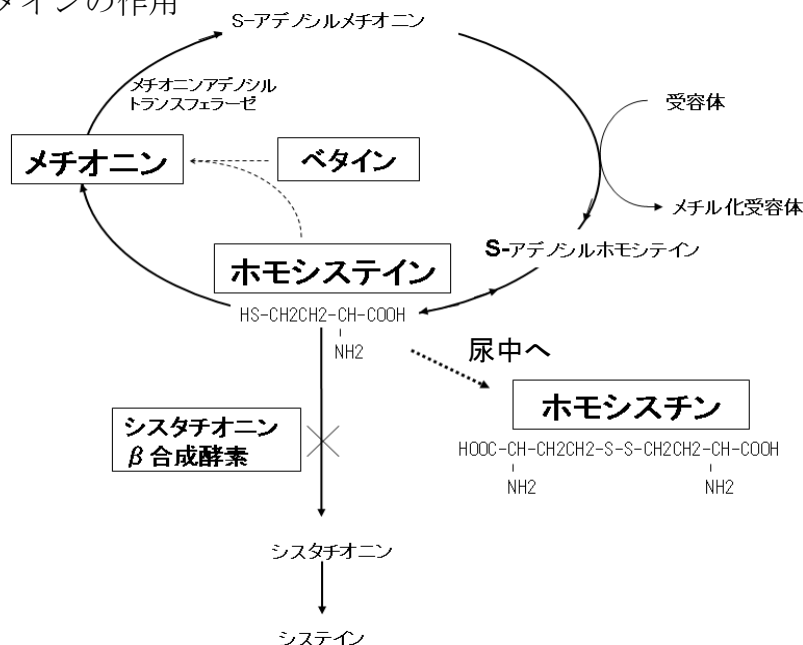
### 疾患概要

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<sup>1)</sup>。**

狭義のホモシスチン尿症はシスタチオン β合成酵素(CBS)欠損症を指す<sup>1), 2), 3)</sup>。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<sup>1)</sup>、日本人では稀である<sup>6), 7)</sup>。**

### 代謝経路とベタインの作用



## 疫学

本邦での患者発見頻度は約 1/80 万とされる。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### 慢性進行型

無治療の場合、およびコントロール不良の場合には、成長に伴い中枢神経障害や骨格異常、眼症状、血管系障害を発症してくる。

### 2. 主要症状および臨床所見

無治療(およびコントロール不良)の場合には、以下の症状を呈する。

- ①中枢神経系異常: 知的障害、てんかん、精神症状(パーソナリティ障害、不安、抑うつなど)
- ②骨格異常: 骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・凹足・外反膝(マルファン症候群様体型)
- ③眼症状: 水晶体亜脱臼に起因する近視(無治療の場合には、10歳までに80%以上の症例で水晶体亜脱臼を呈する<sup>4)</sup>)、緑内障
- ④血管系障害: 冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症、大動脈解離  
血栓症は一般に思春期以降に起こり、生命予後を規定する因子となるため<sup>5)</sup>、治療は一生涯を通じて行う必要がある。

### 3. 参考となる検査所見

#### ①一般血液・尿検査

一般検査において特徴的な所見を認めない。

#### ②画像検査

脳血栓塞栓症などの際には、梗塞所見が認められる。

### 4. 診断の根拠となる特殊検査

#### ①血中メチオニン高値\*: 1.2 mg/dL (80 $\mu$ mol/L) 以上

[基準値: 0.3–0.6 mg/dL (20–40  $\mu$ mol/L)]

#### ②高ホモシステイン血症\*: 60 $\mu$ mol/L 以上 (基準値: 15 $\mu$ mol/L 以下)

#### ③尿中ホモシステリン排泄\* (基準値: 検出されない)

#### ④線維芽細胞、あるいはリンパ芽球でのシスタチオニン $\beta$ 合成酵素(CBS)活性低下\*\*

#### ⑤遺伝子解析\*: CBS 遺伝子の両アレルに病因として病原性変異を認める。

本疾患は保険収載の対象外の疾患であり、2019年4月現在では、AMED 難治性疾患実用化研究事業深尾班のフォローアップ研究に参加することで、研究班による遺伝

子診断を行うことが可能である(班研究詳細は <http://www.jsiem.com>)。 遺伝子診断を行なった上でフォローアップする上記研究に協力し、公的マススクリーニングの重要な情報を次世代に情報財産として残すことを研究班として呼びかけている

## 5. 鑑別診断

### 1)高メチオニン血症をきたす疾患

#### (1) メチオニンアデノシル転移酵素(MAT)欠損症

血中アミノ酸分析ではメチオニンのみが特異的に上昇

血中ホモシステインは正常から軽度高値(60  $\mu\text{mol/L}$  以下)

#### (2) シトリン欠損症(別項参照)

血中メチオニン高値は一過性

血中アミノ酸分析ではメチオニン以外の複数のアミノ酸も非特異的に上昇  
(Cit、Thr、Tyr、Phe、Arg など)

#### (3) 新生児肝炎等の肝機能異常

血中メチオニン高値は一過性

血中アミノ酸分析ではメチオニン以外の複数のアミノ酸も非特異的に上昇  
(Cit、Thr、Tyr、Phe、Arg など)

### 2)高ホモシステイン血症(広義の「ホモシスチン尿症」)をきたす疾患

#### (1) メチオニン合成酵素欠損症

血中メチオニンは低値

#### (2) メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症

血中メチオニンは低値

#### (3) ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症(コバラミン代謝異常症 C 型など)

血中メチオニンは低値。尿中にメチルマロン酸の排泄

## 6. 診断基準

### 確定診断

血中メチオニン高値:1.2 mg/dL (80  $\mu\text{mol/L}$ ) 以上、かつ血中総ホモシステイン:60  $\mu\text{mol/L}$  以上を満たせば、CBS 欠損症の確定診断とする。

### 新生児マススクリーニングで疑われた場合

#### 1. 診断までのながれ

メチオニン高値[1.0-1.2 mg/dL (67 - 80  $\mu\text{mol/L}$ ):スクリーニングのカットオフ値は施設ごとに若干の違いがある]を以ってスクリーニングされる。新生児マススクリーニングで発見後、以下の検査を実施して診断をすすめる。

- ・血中アミノ酸分析\* 血中メチオニン高値: 1.2 mg/dL (80  $\mu$ mol/L) 以上  
[基準値: 0.3–0.6 mg/dL (20–40  $\mu$ mol/L)]
- ・血中総ホモシステイン\* 60  $\mu$ mol/L 以上(基準値: 15  $\mu$ mol/L 以下)
- ・尿中アミノ酸分析\* ホモシステン排泄 (基準値: 検出されない)

並行して下記の高メチオニン血症をきたす疾患を鑑別する。

- ・MAT 欠損症: 血中ホモシステインは正常から軽度高値(60  $\mu$ mol/L 以下)<sup>8),9)</sup>
- ・シトリン欠損症: 血中メチオニン高値は一過性<sup>8)</sup>であり、血中アミノ酸分析ではメチオニン以外の複数のアミノ酸も非特異的に上昇
- ・新生児肝炎等の肝機能異常: 血中メチオニン高値は一過性であり、血中アミノ酸分析ではメチオニン以外の複数のアミノ酸も非特異的に上昇

血中メチオニン高値: 1.2 mg/dL (80  $\mu$ mol/L) 以上、かつ血中総ホモシステイン: 60  $\mu$ mol/L 以上を満たせば、CBS 欠損症と確定となるが、血中ホモシステインが「やや高値」であるため、メチオニンアデノシル転移酵素(MAT)欠損症などとの鑑別が困難な場合には、酵素診断\*\* (線維芽細胞やリンパ芽球での CBS 活性低下の証明)もしくは遺伝子診断\*(CBS 遺伝子解析の両アレルに病因として妥当な変異を認める)の実施を考慮する。

## 2. 診断確定までの対応

新生児マススクリーニングでの発見時は無症状であり、発症前段階の状態である。治療は、確定診断後から開始する。

## 3. 診断確定後の治療

### 1)メチオニン制限食(推奨度 B)

治療は血中ホモシステイン値の低下を目標とする。

食事療法としてメチオニン摂取制限を実施し、血中メチオニン濃度を 1 mg/dL (67  $\mu$ mol/L) 以下に保つようにする。維持量は症例により個体差があるので、特に治療開始 1 ヶ月間はできるだけ頻回に血中メチオニン値を測定し、さらに臨床症状、体重増加、血清蛋白値、血色素値に留意する。

欧州のガイドラインでは、血中総ホモシステインを指標とした治療基準として、血中総ホモシステイン値 50  $\mu$ mol/L 以下で管理することが推奨されている<sup>10)</sup>。新生児・乳児期には許容量かつ発育必要量のメチオニンを母乳・一般粉乳、離乳食などより摂取し、不足分のカロリー・必須アミノ酸などは治療乳〔雪印メチオニン除去粉乳(S-26)〕から補給する。メチオニン除去粉乳(S-26)は特殊ミルク事務局に申請して入手

する。幼年期以降の献立は、食事療法ガイドブック〔特殊ミルク事務局のホームページより入手できる(<http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>)〕を参考にする。

## 2) L-シスチン補充(推奨度 B)

ホモシステインの下流にある L-シスチンを補充する。前述の雪印メチオニン除去粉乳(S-26)には L-シスチンが添加されている。市販されている L-シスチンのサプリメントを併用することもある。

## 3) ピリドキシン\*の大量投与(推奨度 B)

ビタミン B6 反応型においてはピリドキシンの大量投与(30~40 mg/kg/day)を併用する<sup>1), 5)</sup>。ビタミン B6 反応型ではピリドキシン投与で、食事療法の緩和が可能であることが多い。

反応型か否かの確認には、ホモシスチン尿症の確定診断後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を行い、生後 6 ヶ月時に普通食にした後、ピリドキシン 40 mg/kg/日を 10 日間経口投与し、血中メチオニン、ホモシスチン値の低下を検討する。反応があれば投与量を漸減し、有効な最小必要量を定め継続投与する。反応がなければ食事療法を再開し、体重が 12.5 kg に達する 2~3 歳時に再度ピリドキシン 500 mg/日の経口投与を 10 日間試みる。(資料 1<sup>12)</sup>)。

1977年に発表されたホモシスチン尿症の暫定治療指針<sup>11)</sup>では、確定診断後に 500mg/日の投与により反応型か否かを判定することとなっていた。しかしながら新生児期ないし乳児期前半に行ったビタミンB6 大量投与後に急性呼吸不全、筋緊張低下、意識障害、肝障害などの重篤な症状を呈した症例があったため<sup>13)</sup>、前段落のように実施時期を遅らせることとなった経緯がある。ただしこの時期であっても慎重に実施する必要がある。

また長期大量投与例で手足のしびれ等の末梢神経障害の報告があり、900 mg/日以上(成人)ではそのリスクが高いとされる<sup>10)</sup>。

資料 1 ホモシスチン尿症の治療指針の一部改定(ホモシスチン尿症の治療に関するお知らせ)<sup>12)</sup>

新生児マススクリーニングで発見され、ホモシスチン尿症の確定診断後、まず低メチオニン・高シスチン食事療法を行い、生後 6 ヶ月時に入院させて普通食にした後、ピリドキシン 40 mg/kg/日を 10 日間経口投与し、血中メチオニン、ホモシスチン値の低下を調べ、反応があれば投与量を漸減し、有効な最小必要量を定め継続投与する。反応がなければピリドキシンを一旦中止して、食事療法を再開する。体重が 12.5kg に達する 2~3 歳児に入院させて普通食にした後、ピリドキシン 500 mg/日の経口投与

を 10 日間試み、反応の有無を再度確認する。また、ピリドキシン継続投与中は、定期的に末梢神経伝導速度など、末梢神経機能の電気生理学的検査によってニューロパチー発症の早期発見に努める。

#### 4)ベタイン(サイスタダン<sup>R</sup>)\*(推奨度 B)

年長児においてはベタインが併用されることが多い<sup>5), 14), 15)</sup>。ベタイン内服によりホモシステインの再メチル化を促進しメチオニンに代謝することとで、結果としてホモシステインを低下させることができる(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前述したホモシステイン値を使用する)。投与量は 11 歳以上には 1 回 3 g、11 歳未満には 1 回 50 mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、適宜増減する。メチオニン制限を緩和できたとしても、ベタイン投与のみでホモシステイン値を 50  $\mu\text{mol/L}$  以下でコントロールすることは多くの場合困難であり<sup>16)</sup>、食事療法との併用が必要である<sup>17)</sup>。ベタイン療法中に脳浮腫をきたした症例が報告されている。高メチオニン血症がその原因として推察されているため、ベタイン投与中のメチオニン値は 15 mg/dL (1000  $\mu\text{mol/L}$ )以下にすることとされている<sup>18), 19)</sup>。

#### ・葉酸\*、ビタミン B12\*(推奨度 C)

血中葉酸、ビタミン B12 値が低い場合には、適宜補充する。

急性発作で発症した場合の診療

急性発症する例はないと考えられる。

## 6. マスクリーニングすり抜け例の対応

ビタミン B6 反応型では高メチオニン血症が軽度であることがあることや、新生児マスクリーニング時にミルクの摂取が不十分であったことなどから、血中メチオニン値が基準値以下となり、学童・思春期以降に下記の症状から診断されるすり抜け例が存在する。また未実施例(本邦での 1970 年代以前の出生例など)にも注意が必要である<sup>21), 22)</sup>。

### ① 水晶体亜脱臼、マルファン症候群様体型にて本症を疑われた場合の対応

以下の可能性を考えて鑑別を行う。

- ・ マルファン症候群<sup>20)</sup>
- ・ CBS 欠損症
- ・ CBS 欠損症以外のホモシスチン尿症

- 1) メチオニン合成酵素欠損症：血中メチオニンは低値
- 2) メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 欠損症：  
血中メチオニンは低値
- 3) ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症（コバラミン代謝異常症 C 型<sup>23)</sup> など）：血中メチオニンは低値。血中アシルカルニチン分析（タンデムマス法）での C3 の上昇、尿中にメチルマロン酸の排泄

マルファン症候群の診断基準にある診察・画像診断に加え、「血中アミノ酸分析」「血中総ホモシステイン」「尿中アミノ酸分析」「血中アシルカルニチン分析（タンデムマス法）」「尿中有機酸分析」を実施する。

知的障害などの症状がある場合には CBS 欠損症（およびそれ以外のホモシスチン尿症）を念頭において、上述の検査を実施する。この場合も「血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80  $\mu$ mol/L) 以上」および「血中総ホモシステイン：60  $\mu$ mol/L 以上」を満たせば、CBS 欠損症と確定する。

治療については、前述の診断後の治療と同様である。

## ②若年性脳梗塞などにて本症を疑われた場合の診療ガイドライン

不整脈（心房細動など）、血管奇形（脳動脈瘤、モヤモヤ病）、血管炎、抗リン脂質抗体症候群などの鑑別疾患に、CBS 欠損症（マススクリーニングすり抜け例など）、CBS 欠損症以外のホモシスチン尿症を加え、「血中アミノ酸分析」「血中総ホモシステイン」「尿中アミノ酸分析」「尿中有機酸分析」を実施する。

知的障害、水晶体亜脱臼、マルファン様体型などの症状を認める場合には CBS 欠損症（およびそれ以外のホモシスチン尿症）を念頭において、上述の検査を実施する。この場合も「血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80  $\mu$ mol/L) 以上」および「血中総ホモシステイン：60  $\mu$ mol/L 以上」を満たせば、CBS 欠損症と確定する。

治療については、前述の診断後の治療と同様である。

## 慢性期の管理

### 1. 食事療法

前述の診断後の治療と同様

### 2. 薬物療法

前述の診断後の治療と同様

### 3. Sick day の対応

特別な対応は不要。

## 適応はない

### フォローアップ指針

#### 1. 一般的評価と栄養学的評価(推奨度 B)

評価は初期には月 1 回以上、状態が安定すれば最低 3 か月に 1 回は行う。

- ・身長、体重測定
- ・血中アミノ酸分析、血中総ホモシステイン
- ・末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目
- ・凝固機能検査(成人期以降、血栓症発症例に対して適時)
- ・その他: 上記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

#### 2. 神経学的評価(推奨度 C)

- ・発達チェック: 年 1 回程度
- ・頭部 MRI の評価: 1 回/1-3 年程度。脳梗塞症状を呈した場合には適時
- ・てんかん合併時: 脳波検査も年 1 回程度行う。
- ・ピリドキシン継続投与中は、末梢神経障害発症のリスクがあるため、受診時に手足のしびれ等の末梢神経症状の有無を確認する。必要があれば、末梢神経伝導速度など、末梢神経機能の電気生理学的検査によって末梢神経障害の早期発見に努める。

#### 3. その他

### 成人期の課題

#### 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涯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<sup>24)</sup>。

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(推奨度 C)。

#### 2. 飲酒



一般的に代謝に影響を与えるので推奨はできない。

### 3. 運動

特に制限不要である。

### 4. 妊娠・出産

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じ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<sup>25), 26)</sup>(推奨度C)。

### 5. 医療費の問題

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。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。

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。

### 6. その他

本疾患は常染色体劣性遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングをおこなう。

## 引用文献

- 1) Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 ed. New York: McGraw Hill; 2001b:2016–40.
- 2) Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: A review. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 157:3–32, 2011
- 3) Picker JD, Levy HL, et al. Gene Review: Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>
- 4) Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. Am J Hum Genet. 37:1–31, 1985
- 5) Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. J Inher Metab Dis 20:295–300:1997
- 6) 勝島史夫、坂本修、勝島由利子 ほか 日本人におけるシスタチオニン $\beta$ 合成酵素欠損症の遺伝子解析 日本小児科学会雑誌 109:1205–1210:2005
- 7) Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Neurological manifestations and relevance of S-adenosylmethionine. Mol Genet Metab. 107:253–256, 2012
- 8) Linnebank M, Lagler F, Muntau AC, et al. Methionine adenosyltransferase (MAT) I/III deficiency with concurrent hyperhomocysteinaemia: two novel cases. J Inher Metab Dis. 28:1167–1168, 2005
- 9) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methionine and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Eur J Pediatr. 162:317–322, 2003
- 10) Morris AAM, Kozich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management cystathionine beta-synthase deficiency. 40: 49–74, 2017
- 11) 多田啓也、大浦敏明、北川照男、松田一郎、川村正彦、和田義郎 先天性代謝異常症の治療指針 –新生児マス・スクリーニングの対象疾患– 日本小児科学会雑誌 81:84–845:1977
- 12) 多田啓也 ホモシスチン尿症の治療に関するお知らせ 日本小児科学会雑誌 99:598, 1995
- 13) Shoji Y, Takahashi T, Sato W, et al. Acute life-threatening event with rhabdomyolysis after starting on high-dose pyridoxine therapy in an infant with homocystinuria. J Inher Metab Dis. 21:439–440, 1998

- 14) Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, et al. Homocystinuria—the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. *N Engl J Med.* 309:448–453, 1983
- 15) Lawson–Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab* 88:201–207:2006
- 16) Sakamoto A, Sakura N. Limited effectiveness of betaine therapy for cystathionine  $\beta$  synthase deficiency. *Pediatr Int* 45:333–338, 2003
- 17) Singh RH, Kruger WD, Wang L, et al. Cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency: effects of betaine supplementation after methionine restriction in B6–nonresponsive homocystinuria. *Genet Med.* 6:90–95, 2004
- 18) Yaghmai R, Kashani AH, Geraghty MT, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet* 108:57–63:2002
- 19) Devlin AM, Hajipour L, Gholkar A, et al. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr* 144:545–548:2004
- 20) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 47:476–485, 2010
- 21) Mulvihill A, Yap S, O’Keefe M, Howard PM, et al. Ocular findings among patients with late–diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well–controlled population. *J AAPOS.* 5:311–315, 2001
- 22) 鈴木圭、村上謙介、富田隆治、鈴木保宏、高橋昇、倉橋幸造、大浦敏博、西寫美知春 脳梗塞を契機に診断されたホモシスチン尿症の1成人例 脳と神経 56:781–784:2004
- 23) Heil SG, Hogeveen M, Kluijtmans LA, et al. Marfanoid features in a child with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (CbIC type). *J Inherit Metab Dis.* 30:811, 2007
- 24) Sasai H, Shimosawa N, Asano T, et al. Successive MRI findings of reversible cerebral white matter lesions in a patient with cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 237: 323–327, 2015
- 25) Yap S, Barry–Kinsella C, Naughten ER. Maternal pyridoxine non–responsive homocystinuria: the role of dietary treatment and anticoagulation. *BJOG.* 108:425–428, 2001
- 26) Vilaseca MA, Cuartero ML, Martinez de Salinas M, et al. Two successful pregnancies in pyridoxine–nonresponsive homocystinuria. *J Inherit Metab Dis.* 27:775–777,2004

さらに、  
検査については、\*保険適用であるもの、\*\*保険適用ではなく研究レベル、自費レベルであるものに分けて記載

エビデンスレベルは、I : systematic review/RCT のメタアナリシス～VI : 患者データに基づかない専門家の意見 としましたが、エビデンスレベルを記載できたのは一部に限られます。

推奨度は A～E これはほとんどに記載しています。

治療薬についても、\*保険適用であるもの、\*\*医薬品として認められているが、現時点で保険適用でないもの、試薬など医薬品でないため、倫理委員会等を経て用いるべきもの、を記載しています。