

表 2. シトリン欠損症の遺伝子検査～日本人高頻度変異～

遺伝子変異	遺伝子変異	変異部位	アレル頻度
I	c.851del4	Exon 9	32.8 %
II	g.IVS11+1G>A	Intron 11	36.3 %
III	c.1638ins23	Exon 16	4.6 %
IV	p.S225X	Exon 7	3.2 %
V	g.IVS13+1G>A	Intron 13	9.8 %
XIX	g.IVS16ins3kb	Intron 16	4.3 %
			計 91.0 %

Tabata et al. J Hum Genet. 2008;53(6):534-45.

この方法を用いれば患者の変異アレルの91%が検出可能となる。従って、本症患者の約83%は両アレルの遺伝子変異が検出され、確定診断可能と推察される。残り約16%の患者は一方のアレルのみ変異が検出され、保因者との鑑別が問題となる。この場合、臨床症状の有無、他のスクリーニングの結果（メチオニン、フェニルアラニン、ガラクトース、シトルリンなど）を合わせて判断するのが実際的であろう。また、患者の約1%は両アレルとも高頻度変異を持たないため、本法では検出出来ない。

### 遺伝子診断の利点と欠点

症状よりNICCDが疑われ、遺伝子診断により確定した場合は、積極的に栄養療法・薬物療法などの治療介入が出来るため患者にとっては極めて有用である。それでは遺伝子変異をスクリーニングすることで未発症の患者を発見する場合はどうであろうか。

利点としてはシトリン欠損症と診断されることで過剰な糖質（ジュース、ジャム、アルコールなど）摂取を避け、CTLN2発症のリスクを軽減できる点あげられる。さらにピルビン酸ナトリウム投与による発症予防効果も期待されている。また、高カロリー輸液、グリセオール®の使用は本症に禁忌であるという情報を医療関係者に伝えることができることも重要である。

一方、欠点としてはシトリン欠損症と診断されることで、将来CTLN2を発症する不安、精神的ストレスを被ることや、保険加入、就職、結婚に際

表 3. シトリン欠損症の遺伝子診断の対象者（案）

1. High riskスクリーニング  
原因不明の胆汁うっ滞症、肝障害
2. 家族内検索  
家族がシトリン欠損と診断された場合
3. 化学診断スクリーニングで陽性（未発症）  
一過性高シトルリン血症
4. 新生児マススクリーニング  
新生児期に診断された場合、治療介入が可能か？

しての問題があげられる。遺伝子診断を実際に行うに当たっては、遺伝カウンセリングを行い病気の説明のみならず、利点、欠点についても十分説明した上で同意を取ることが重要である。

### 遺伝子診断の対象者

小児科領域でSLC25A13遺伝子の解析が有用な場合を表3に示した。乳児期の原因不明の肝内胆汁うっ滞症例など症状よりNICCDが疑われた場合は遺伝子診断の最も良い対象である（High riskスクリーニング）。また、シトリン欠損患者の無症状の同胞例やタンデムマス・スクリーニングでシトルリンが高値であるが無症状である例なども対象となるであろう。

新生児マス・スクリーニングへの導入に関しては発症前診断となるため、倫理的問題も含め未解決の問題が残されている。また、NICCDもしくはCTLN2の発症にはSLC25A13遺伝子異常に加えて素因（他遺伝子の関与？）や環境因子などの関与

があると想定されている。実際、変異遺伝子をホモ接合体として持っていたとしても発症するのは一部であり、生涯発症しないで過ごす場合も多いと想像される。発症に関与する因子が解明されていない時点では、新生児マス・スクリーニングに遺伝子診断を導入するのは時期尚早であると考えられる。

## 結 論

生化学的検査法を用いたマス・スクリーニングは多くの見逃し例が生じるため不適當である。6種類の高頻度変異を簡便にスクリーニングするシステムは変異アレルの91%が検出でき、High riskスクリーニングなどに極めて有用である。しかし、新生児スクリーニングに導入するには時期尚早であると考えられる。

## 最 後 に

シトリン遺伝子の発見をはじめ、本研究に中心的役割を果たされました小林圭子先生が2010年12月に急逝されました。心よりご冥福をお祈りします。

## 文 献

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, Yasuda T, Ikeda S, Hirano R, Terazono H, Crackower MA, Kondo I, Tsui LC, Scherer SW, Saheki T.: The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet.* 22:159-63, 1999.
- 2) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Nishi I, Abukawa D, Sakamoto O, Iinuma K, Saheki T.: Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet.* 108:87-90, 2001.
- 3) Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, Abukawa D, Nishinomiya F, Hosoda Y, Yamashita M, Nagata I, Kono Y, Yasuda T, Yamaguchi N, Saheki T.: Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr.* 138:735-40, 2001.
- 4) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, Shimura H, Fukusato T, Tabata M, Inoue Y, Ohwada S, Kasahara M, Morishita Y, Kimura M, Saheki T, Morikawa A.: Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr.* 138: 741-3, 2001.
- 5) 小林圭子, 飯島幹雄, 牛飼美晴, 池田さやか, 佐伯武頼.: シトリン欠損症. *日児誌* 110: 1047-1059, 2006
- 6) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T.: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 30:139-44, 2007.
- 7) 重松陽介.: わが国におけるタンデムマス・スクリーニング試験研究の現状と課題. *日本先天代謝異常学会雑誌* 26 (1):31-34, 2010
- 8) Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K.: Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 100: Suppl 1:S59-64, 2010.
- 9) 菊池敦生, 呉 繁夫, 坂本 修, 大浦敏博, 土屋 滋.: シトリン欠損症の簡便・迅速な遺伝子診断法の確立. *日本先天代謝異常学会雑誌* 26 (2) :112, 2010
- 10) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, Song YZ, Gao HZ, Lu YB, Okumura F, Iijima M, Mutoh K, Kishida S, Saheki T, Kobayashi K.: Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet.* 53: 534-45, 2008.

## シンポジウム：先天代謝異常症マス・スクリーニングのこれから

## ガラクトース血症マス・スクリーニングの現状と課題

岡野 善行

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

**要旨** ミルクの主成分である乳糖は小腸粘膜上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によってグルコースとガラクトースに分解、吸収された後、門脈を通過して肝臓へ運ばれ、代謝を受ける。上記の経路に異常がある場合に血中ガラクトースは高値となる。1) 肝臓への輸送経路の異常：門脈大循環シャント、肝内血管腫、2) 肝細胞内への取り込みの異常：Fanconi-Bickel 症候群、3) 肝臓での処理能力の異常：ガラクトース代謝異常症、シトリン欠損症、高チロシン血症、新生児肝炎、胆道閉鎖症などがある。新生児マススクリーニングによるガラクトース血症要精査患者では上記疾患について鑑別診断をガラクトースとその代謝産物、ガラクトース代謝酵素、肝機能検査、アミノ酸分析、尿検査、画像検査、遺伝子検査等で行う。ガラクトース代謝産物では、ガラクトース血症 I, III 型でガラクトース-1-リン酸の増加が、ガラクトース血症 II 型とその他の疾患ではガラクトースの増加が特徴である。

**Key words:** 新生児マススクリーニング、ガラクトース血症、シトリン欠損症、門脈大循環シャント、Fanconi-Bickel 症候群

## 序 言

新生児期から乳児期の栄養の大部分はミルクであり、その主成分は乳糖である。乳糖は小腸粘膜上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によってグルコースとガラクトースに分解、吸収され、門脈を通過して肝臓へ運ばれ、代謝を受ける。血中ガラクトース高値は上記の経路に異常がある場合に生じる。持続性高ガラクトース血症を来す原因としては表 1 に示すような各種疾患が知られている<sup>1)</sup>。ガラクトースは新生児期には体重 (kg) あたり 1 日 5g 以上が摂取されている。大量のガラクトース負荷がかかる新生児期には、種々の原因で容易にガラクトースは上昇する。本稿では、新生児期にガラクトースまたはガラクトース-1-リン酸 (Gal-1-P) が上昇する疾患として、遺伝性ガラクトース血症、シトリン欠損症、Fanconi-Bickel 症候群、門脈大循環シャントについて述べる。

## I. ガラクトース代謝と病型 (図 1)

ガラクトースは六炭糖であり、生体内では多糖

類、糖蛋白質、糖脂質、プロテオグリカンのような複合糖質の形で神経、結合織などに存在している。ガラクトースはガラクトキナーゼ (GALK) によって Gal-1-P に代謝される。Gal-1-P は UDP-グルコース (UDP-Glu) の存在下で、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ (GALT) によってグルコース-1-リン酸 (Glu-1-P) と UDP-ガラクトース (UDP-Gal) に転換される。本酵素の反応によって生成された UDP-Gal はウリジン 2 リン酸ガラクトース-4'-エピメラーゼ (GALE) によって UDP-Glu に再び転換される。この反応は可逆性で、生理的には UDP-Glu 生成の方向に働いている。しかしガラクトース摂取制限下では UDP-Gal 生成の方向に働き、生体構成成分にガラクトースを供給する役割を果たす。

ガラクトース血症には上記の 3 種類の酵素欠損症、すなわち、I 型：GALT 欠損症 (OMIM: 230400)、II 型：GALK 欠損症 (OMIM: 230200)、II 型：GALE 欠損症 (OMIM: 230350) が知られている<sup>2)</sup>。いずれも常染色体劣性遺伝疾患で、新生児マススクリーニングで早期発見、早期診断がな

されている。わが国での頻度は、GALT欠損症で1/920,000と欧米の約15分の1、GALK欠損症で1/1,000,000と欧米とほぼ同じである。GALE欠損症は1/50,000から1/70,000とされている。GALK、GALT、GALEのいずれも、赤血球、白血球、皮膚線維芽細胞を含む多くの組織に存在している。

## II. 新生児マススクリーニング

わが国ではガラクトース血症の新生児マススクリーニングが1977年より全国で開始されている。GALT活性を測定するBeutler法と血中ガラクトース濃度を測定するPaigen法もしくは酵素法が併用されている<sup>3)</sup>。施設により測定方法が異なるため、その値の解釈には注意が必要である。Paigen法で測定されたガラクトース値にはガラクトース、Gal-1-P、UDP-Galを含む。酵素法ではアルカリフォスファターゼ処理をしたもの(ALP+)はガラクトースとGal-1-Pの合計値を示し、アルカリフォスファターゼ未処理のもの(ALP-)はガラクトースのみの値を示す。

## III. 鑑別診断

ガラクトース血症はガラクトース代謝酵素のGALT、GALK、GALE欠損症だけでなく、乳糖が小腸で分解吸収され、肝で代謝を受ける経路の異常によっても生じる(表1)。そのため、肝機能検査、総胆汁酸、アミノ酸分析、尿検査、血糖、画像診断、遺伝子検査等が必要である。Beutler法での陽性結果はGALT欠損症以外にも溶血性貧血を発症するグルコース-6-リン酸脱水素酵素異常症をも考慮する<sup>4)</sup>。

### 1) 血中ガラクトース値と酵素活性

遺伝性ガラクトース血症の場合には総ガラクトース値は20 mg/dlを超えていることが多い。GALK欠損症ではGal-1-Pの非検出とガラクトース

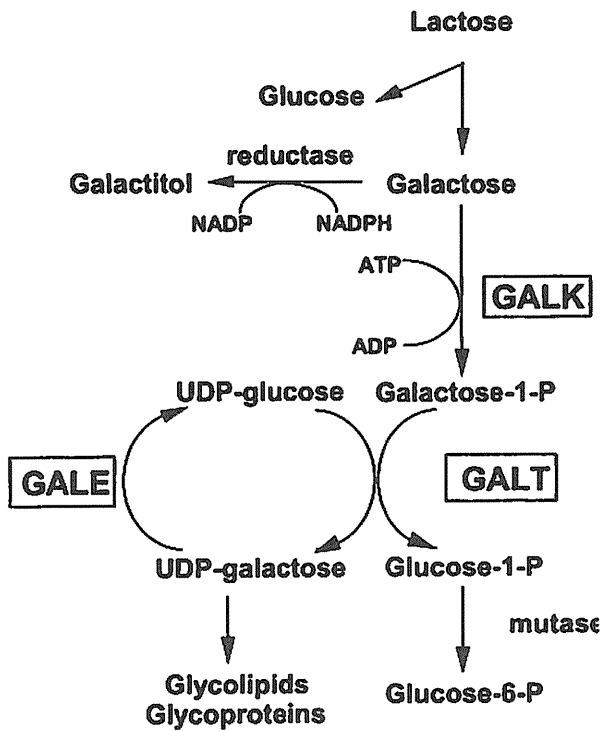


図1. ガラクトース代謝マップ

表1. ガラクトース血症の原因

1) 肝臓への輸送経路の異常 門脈大循環シャント	肝内シャント: 静脈管開存症、肝内門脈・肝静脈ろう、肝血管種 肝外シャント: 門脈無形成、門脈大循環短絡、門脈左腎短絡
2) 肝細胞内への取り込みの異常	Fanconi-Bickel症候群
3) 肝臓での処理能力の異常 遺伝性ガラクトース血症	I型 galactose-1-phosphate uridyltransferase 欠損症 II型 galactokinase欠損症 III型 UDP galactose 4-epimerase欠損症
肝内胆汁うつ滞症	先天代謝異常症: シトリン欠損症、高チロシン血症など 特発性新生児肝炎 ウイルス性新生児肝炎 肝内胆管低形成、減少症 進行性家族制肝内胆汁うつ滞症

の著増がある。但し、新生児期 GALK 活性は GALT 活性より高く、濾紙血で Gal-1-P が検出されるが、生後 3～6 ヶ月以降 GALK 活性は低下し、正常児では Gal-1-P は検出されなくなる。GALT 欠損症では Gal-1-P とガラクトースの著増がある。Beutler 法 (GALT 活性測定法) で異常となる。GALE 欠損症ではガラクトースの軽度増加と Gal-1-P と UDP-Gal の増加がある (表 2)。GALT と GALE 欠損症の迅速な診断には濾紙を利用した半定量測定が有用である。胆汁うっ滞症、シトリン欠損症、門脈大循環シャント、Fanconi-Bickel 症候群ではガラクトースが肝臓で十分に代謝されないことから、Gal-1-P よりガラクトースが高値となる。

## 2) 総胆汁酸、肝機能検査

胆汁酸は肝細胞においてコレステロールから生成され、胆汁の一部として胆道を経て腸管に排泄される。大部分の胆汁酸は腸管から再吸収され、門脈から再び肝細胞へとはいる。門脈大循環シャントではこの腸管循環が破綻するために、総胆汁酸が高くなる。肝内・肝外の胆汁うっ滞では細胆管系が破綻し、胆汁酸が肝静脈系へ流出するとされている。新生児期の総胆汁酸は成人より高値を示すが、総胆汁酸が 20～30  $\mu\text{mol/l}$  以上の場合には陽性と考え、再検、フォローを行う。

直接ビリルビンは胆汁うっ滞の指標となり、通常高値を示す。胆汁うっ滞症、新生児肝炎ではビタミン K 依存性の凝固機能が著しく低下することが多く、AST、ALT は乳児期に軽度上昇することが多い。

## 3) アミノ酸分析

シトリン欠損症ではシトルリンの高値が特徴的であり、スレオニン/セリン比の上昇が認められる。また、胆汁うっ滞、肝障害ではメチオニン、フェニルアラニン、チロシンが増加し、Fisher 比が低下する。先天代謝異常症では各疾患で特有のアミノ酸が高値を示す。

## 4) 尿検査

Fanconi-Bickel 症候群では汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿、 $\beta 2$  ミクログロブリン高値である。

## 5) 画像診断

門脈大循環シャントでは腹部超音波ドップラー検査、腹部造影ダイナミック CT 検査、直腸門脈シンチ検査が有用である。

## 6) その他

シトリン欠損症では確定診断は遺伝子診断が有用である。

## IV. 遺伝性ガラクトース血症

確定診断には赤血球内 GALK、GALT、GALE 活性を測定する。GALT、GALE 活性は濾紙血での半定量検査で酵素診断は可能である<sup>9)</sup>。

### 1) GALT 欠損症

新生児マススクリーニングではガラクトースと Gal-1-P とともに上昇し、総ガラクトース値は 40-50 mg/dl 以上となることが多く、生後 2 週以内に症状を呈することが多い。Gal-1-P は肝臓をはじめ多臓器に強い障害をもたらす、哺乳開始後、食欲不振、

表 2. 各疾患における血液中ガラクトースの増減

	Gal	Gal-1-P	UDP-Gal
GALK欠損症	著 増	無	無
GALT欠損症	増 加	著 増	微 量
GALE欠損症	軽度増加	増 加	著 増
門脈大循環シャント	増 加	軽度増加	
シトリン欠損症	著 増	±	
Fanconi-Bickel症候群	著 増	軽度増加	

不機嫌などの一般症状とともに嘔吐、下痢などの消化器症状を訴え、体重増加不良となる。肝障害の症状（黄疸、肝脾腫、肝機能異常）を示し、筋緊張低下、白内障、敗血症、髄膜炎などを併発する。乳糖除去ミルクを開始しなければ致命的で、治療開始が遅れた場合、精神運動発達遅滞も認められる<sup>6,7)</sup>。

### 2) GALK 欠損症

白内障が主な症状である。GALK 欠損症 19 例 (GALK 活性:  $4.73 \pm 3.65$  unit/gHb) におけるマススクリーニング時の総ガラクトース値は平均  $80 + 88.1$  mg/dl ( $20 \sim 400$  mg/dl) で、Gal-1-P はほとんど検出されない。

### 3) GALE 欠損症

わが国では GALE 活性の低下が赤血球に限られ、無症状である末梢型のみが発見されている。全身型は非常にまれで、世界で数例の報告しかない。末梢型の GALE 欠損症 16 例では ALP(+) が  $24.3 \pm 8.6$  mg/dl、ALP(-) が  $2.7 \pm 0.5$  mg/dl とガラクトースより Gal-1-P が著明に上昇している。

## V. その他の疾患

### 1) シトルリン欠損症<sup>8-10)</sup>

ミトコンドリア内膜に存在するシトルリン (アスパラギン酸・グルタミン酸輸送体) の異常によって発症する。アスパラギン酸の細胞質への供給が低下するために、アルギノコハク酸の合成障害、シトルリンとアンモニアが蓄積する。また、リンゴ酸を介するミトコンドリアへの NADH の供給が低下し、エネルギー産生が減少する。濾紙血の総ガラクトース値の平均は  $11.0 \pm 14.0$  mg/dl で約半数の患者で異常高値を示す。中には  $100$  mg/dl 以上のガラクトース血症を示した例もある。新生児から乳児期には胆汁うつ滞症の症状に加え、子宮内発育不全、低蛋白血症、低血糖、シトルリン血症などを認める。大多数の患児ではこれらの症状が生後 6 ヶ月から 1 年で自然軽快するが、中には生体肝移植を必要とする例もある<sup>9)</sup>。幼児から小児期は代償機構の働きにより無症状となるが、高蛋白質、高脂質食品を好み、糖質を避ける傾向を示す。一部の患者は成人発症 II 型シトルリン血症となる。

確定診断は遺伝子診断による。

### 2) Fanconi-Bickel 症候群<sup>11)</sup>

糖輸送体の一つである glucose transporter 2 (GLUT2) の異常によって発症する。GLUT2 は肝細胞、膵  $\beta$  細胞、腸管の上皮細胞および腎近位尿細管細胞に存在し、濃度依存性にグルコースとガラクトースを細胞内外へ輸送する。臨床症状は肝型糖原病と近位尿細管障害を合わせた症状となる。成長障害、低身長、腹部膨満、肝腫大、満月様顔貌と歯牙の異常、くる病と骨粗障症による骨折などを来す。検査所見では食前の低血糖、食後の高血糖、哺乳後の高ガラクトース血症は特徴的である。尿糖、汎アミノ酸尿、高カルシウム尿、尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン高値、ALP 高値を示す。わが国でこれまで報告された症例の総ガラクトース値は  $48 \sim 128$  mg/dl であった<sup>12)</sup>。

### 3) 門脈大循環シャント<sup>13)</sup>

肝内門脈の欠損や低形成、胎生期の静脈管の開存や脾腎静脈吻合 (門脈左腎静脈シャント)、門脈系とその他の血管の吻合、門脈-肝静脈、肝動脈-肝静脈吻合、肝血管腫など種々のシャント血管と原因によって生じる。診断は超音波ドップラー、腹部造影 CT によるシャント血管の描出、直腸門脈シンチによるシャントおよびシャント率の確定が重要である、乳幼児期に重篤な臨床症状を示すことは少ないが、中には心不全等を来す場合もある。合併症として、大脳基底核のマンガンの沈着、肺高血圧症が報告されている。当院で経験した門脈-大循環シャントは 9 例で、そのうち 1 例は他県からの転居例で、完全門脈欠損症例である。他 8 例の初回総ガラクトース値は  $5.0 \sim 18.0$  mg/dl、Gal-1-P 値は  $2.5 \sim 9.1$  mg/dl でガラクトース優位で上昇していた。また、総胆汁酸は  $17 \sim 92$   $\mu$ mol/L であった。

## VI. 大阪市のマススクリーニングの成績

大阪市ではガラクトース血症の新生児マススクリーニングにはガラクトース測定と GALT 活性測定が行われている。2000 年から 2009 年の 10 年間に於ける初回検査総数は 241,115 検体で、要精密検査のため医療機関へ紹介された患者数は 84 人

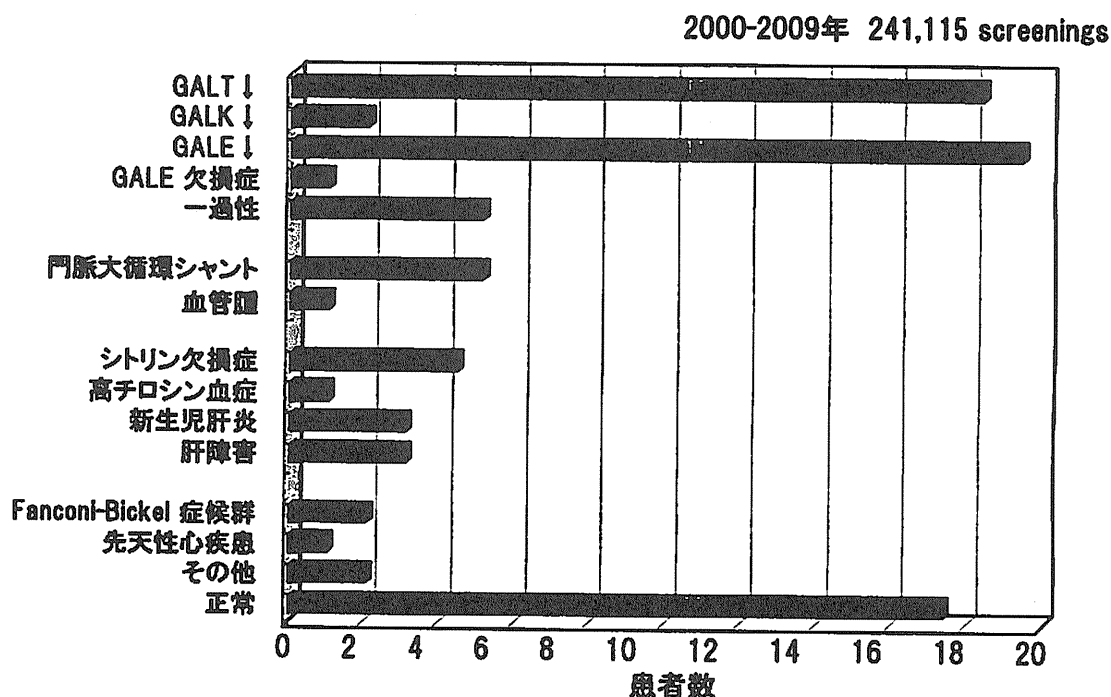


図2. 大阪市における10年間のガラクトース血症の新生児マス・スクリーニング要精密患者の最終診断  
GALK ↓、GALT ↓、GALE ↓は各酵素の活性低下(ヘテロ保因者レベルを含む)を示す。ただし患者レベルではない。

(0.035%)であった。精密検査の結果は図2のとおりで、ヘテロ保因者を含むGALT、GALE活性低下や一過性ガラクトース血症、正常が70%を占めていた。これらの多くの症例ではGal-1-Pが高値のために精密検査となっているものが多く、Gal-1-Pのカットオフ値を高くすることで偽陽性を少なくする事ができると推定される。また、門脈—大循環シャント、シトリン欠損症、Fanconi-Bickel症候群、新生児肝炎などではGal-1-Pよりもガラクトース値が上昇している。

## VII. おわりに

ガラクトース血症の新生児マススクリーニングは1)未熟児、新生児の身体状況：新生児肝炎をはじめとする各種疾患、2)ミルクの影響：ほ乳量とほ乳後経過時間、3)濾紙中の血液量の状況：厚い血液塗布、4)検査までの濾紙の保存期間と状態：特にポイトラー法、など種々の影響を容易に受け、再検率、要精密検査率の高い検査である。また、一過性に高ガラクトース血症を来すことも多い。新生児期は代謝動態がダイナミックに変化する時

期であり、そのことを考慮に入れながら診断することが重要である。

## 文 献

- 1) 佐倉伸夫：ガラクトース血症．小児疾患の診断治療基準．小児内科33：164-165, 2001.
- 2) Holton, J.B., Walter J.H. and Tyfield L.A.: Galactosemia. in *The Metabolic Basis of Inherited Disease* 8th ed, edited by Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., and Valle D., McGraw-Hill, New York, p.1553-1588, 2001.
- 3) 成瀬浩、松田一郎編：新生児マススクリーニングハンドブック 南江堂、東京、1989
- 4) Okano Y., Fujimoto A., Miyagi T., Hirono A., Miwa S., Niihira S., Hirokawa H. and Yamano T.: Two novel glucose-6-phosphate dehydrogenase variants found in newborn mass-screening for galactosaemia. *Eur. J. Pediatr.* 160: 105-108, 2001.
- 5) Fujimoto A., Okano .Y, Miyagi T., Isshiki G. and Oura T.: Quantitative Beutler test for

- newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader. *Clin. Chem.* 46:806-810, 2000.
- 6) Walter J.H., Collins J.E. and Leonard J.V.: UK Galactosemia Steering Group: Recommendations for the management of galactosemia. *Arch. Dis. Child.* 80: 93-96, 1999.
- 7) Waggoner D.D., Buist N.R.M. and Donnell G.N. : Long-term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. *J. Inher. Metab. Dis.* 13: 802-818, 1990.
- 8) Kobayashi K., Sinasac D.S., Iijima M., Boright A.P., Begum L., Lee J.R., Yasuda T., Ikeda S., Hirano R., Terazono H., Crackower M.A., Kondo I., Tsui L.C., Scherer S.W. and Saheki T.: The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat. Genet.* 22:159-163, 1999.
- 9) Tamamori A., Okano Y., Ozaki H., Fujimoto A., Kajiwarra M., Fukuda K., Kobayashi K., Saheki T., Tagami Y. and Yamano T.: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur. J. Pediatr.* 161:609-613, 2002.
- 10) Tamamori A., Fujimoto A., Okano Y., Kobayashi K., Saheki T., Tagami Y., Takei H., Shigematsu Y., Hata I., Ozaki H., Tokuhara D., Nishimura Y., Yorifuji T., Igarashi N., Ohura T., Shimizu T., Inui K., Sakai N., Abukawa D., Miyakawa T., Matsumori M., Ban K., Kaneko H. and Yamano T.: Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr. Res.* 56: 608-614, 2004.
- 11) Manz F., Bickel H., Brodehl J., Feist D., Gellissen K., Gescholl-Bauer B., Gilli G., Harms E., Helwig H., Nutzadel W., Waldherr R.: Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1:509-518, 1987.
- 12) 中川友紀子、岡野善行、愈幸秀、豊川三枝、今村卓司、藤本昭栄、山野恒一：新生児マススクリーニングで発見され、重度の低血糖を示した Fanconi-Bickel 症候群の 1 例。日本小児科学会雑誌 107 : 769-774, 2003.
- 13) Nishimura Y., Tajima G., Dwi Bahagia A., Sakamoto A., Ono H., Sakura N., Naito K., Hamakawa M., Yoshii C., Kubota M., Kobayashi K. and Saheki T.: Differential diagnosis of neonatal mild hypergalactosaemia detected by mass screening: clinical significance of portal vein imaging. *J. Inherit. Metab. Dis.* 27:11-18, 2004.



