

- [95] Prashanth, L.K.; Taly, A.B.; Sinha, S.; Arunodaya, G.R.; Swamy, H.S. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **2004**, *75*(6), 907-909.
- [96] Owada, M.; Suzuki, K.; Fukushi, M.; Yamauchi, K.; Kitagawa, T. Mass screening for Wilson's disease by measuring urinary holoceruloplasmin. *J. Pediatr.*, **2002**, *140*(5), 614-616.
- [97] Yamaguchi, Y.; Aoki, T.; Arashima, S.; Ooura, T.; Takada, G.; Kitagawa, T.; Shigematsu, Y.; Shimada, M.; Kobayashi, M.; Ito, M.; Endo, F. Mass screening for Wilson's disease: results and recommendations. *Pediatr. Int.*, **1999**, *41*(4), 405-408.
- [98] Nakayama, K.; Kubota, M.; Katoh, Y.; Sawada, Y.; Saito, A.; Nishimura, K.; Katsura, E.; Ichihara, N.; Suzuki, T.; Kouguchi, H.; Tamura, M.; Honma, H.; Kanzaki, S.; Itami, H.; Ohtake, A.; Kobayashi, K.; Ariga, T.; Fujieda, K.; Shimizu, N.; Aoki, T. Early and presymptomatic detection of Wilson's disease at the mandatory 3-year-old medical health care examination in Hokkaido Prefecture with the use of a novel automated urinary ceruloplasmin assay. *Mol. Genet. Metab.*, **2008**, *94*(3), 363-367.
- [99] Brewer, G.J. and Askari, F.K. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J. Hepatol.*, **2005**, *42* (Suppl 1), S13-S21.
- [100] Walshe, J.M. Monitoring copper in Wilson's disease. *Adv. Clin. Chem.*, **2010**, *50*, 151-163.
- [101] Hill, V.A.; Seymour, C.A.; Mortimer, P.S. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa and cutis laxa in Wilson's disease. *Br. J. Dermatol.*, **2000**, *142*(3), 560-561.
- [102] Kodama, H.; Murata, Y.; Iitsyka, T.; Abe, T. Metabolism of administered triethylene tetramine dihydrochloride in humans. *Life Sci.*, **1997**, *61*(9), 899-907.
- [103] Taylor, R.M.; Chen, Y.; Dhawan, A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur. J. Pediatr.*, **2009**, DOI 10.1007/s00431-008-0886-8.
- [104] Brewer, G.J.; Hill, G.M.; Prasad, A.S.; Cossack, Z.T.; Rabbani, P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann. Intern. Med.*, **1983**, *99*(3), 314-319.
- [105] Hoogenraad, T.U. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: Zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev.*, **2006**, *28*(3), 141-146.
- [106] Shimizu, N.; Fujiwara, J.; Ohnishi, S.; Sato, M.; Kodama, H.; Kohsaka, T.; Inui, A.; Fujisawa, T.; Tamai, H.; Ida, S.; Itoh, S.; Ito, M.; Horiike, N.; Harada, M.; Yoshino, M.; Aoki, T. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Transl. Res.*, **2010**, *156*(6), 350-357.
- [107] Brewer, G.J.; Askari, F.; Dick, R.B.; Sitterly, J.; Fink, J.K.; Carlson, M.; Kluin, K.J.; Lorincz, M.T. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl. Res.*, **2009**, *154*(2), 70-77.
- [108] Brewer, G.J.; Askari, F.; Lorincz, M.T.; Carlson, M.; Schilsky, M.; Kluin, K.J.; Hedera, P.; Moretti, P.; Fink, J.K.; Tanlanow, R.; Dick, R.B.; Sitterly, J. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch. Neurol.*, **2006**, *63*(4), 521-527.
- [109] Pestana Knight, E.M.; Gilman, S.; Selwa, L. Status epilepticus in Wilson's disease. *Epileptic Disord.*, **2009**, *11*(2), 138-143.
- [110] Brewer, G.J. Neurologically presenting Wilson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*, **2005**, *19*(3), 185-192.
- [111] Wiggelinkhuizen, M.; Tilanus, M.E.C.; Bollen, C.W.; Houwen, R.H.J. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **2009**, *29*(9), 947-958.
- [112] Linn, F. H.H.; Houwen, R.H.J.; van Hattum, J.; van der Kleij, S.; van Erpecum, K.J. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: Experience in 17 patients. *Hepatol.*, **2009**, *50*(5), 1442-1452.
- [113] Duarte-Rojo, A.; Zepeda-Gomez, S.; Garcia-Leiva, J.; Remes-Troche, J.M.; Angeles-Angeles, A.; Torre-Delgado, A.; Olivera-Martinez, M.A. Liver transplantation for neurologic Wilson's disease: reflections on two cases within a Mexican cohort. *Rev. Gastroenterol. Mex.*, **2009**, *74*(3), 218-223.
- [114] Komatsu, H.; Fujisawa, T.; Inui, A.; Sogo, T.; Sekine, I.; Kodama, H.; Uemoto, S.; Tanaka, K. Hepatic copper concentration in children undergoing living related liver transplantation due to Wilsonian fulminant hepatic failure. *Clin. Transplant.*, **2002**, *16*(3), 227-232.
- [115] Masebas, W.; Chabik, G.; Czlonkowska, A. Persistence with treatment in patients with Wilson disease. *Neurol. Neurochir. Pol.*, **2010**, *44*(3), 260-263.
- [116] Tsubota, A.; Matsumoto, K.; Mogushi, K.; Nariai, K.; Namiki, Y.; Hoshina, S.; Hano, H.; Tanaka, H.; Saito, H.; Tada, N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis*, **2010**, *31*(3), 504-511.
- [117] Staib, F.; Hussain, S.P.; Hofseth, L.J.; Wang, X.W.; Harris, C.C. TP53 and liver carcinogenesis. *Hum. Mutat.*, **2003**, *21*(3), 201-216.
- [118] Fryer, M.J. Potential of vitamin E as an antioxidant adjunct in Wilson's disease. *Med. Hypotheses*, **2009**, *73*(6), 1029-1030.
- [119] Brewer, G.J. Copper control as an antiangiogenic anticancer therapy: Lessons from treating Wilson's disease. *Exp. Biol. Med.*, **2001**, *226*(7), 665-673.
- [120] Brewer, G.J. Tetrathiomolybdate anticopper therapy for Wilson's disease inhibits angiogenesis, fibrosis and inflammation. *J. Cell Mol. Med.*, **2003**, *7*(1), 11-20.
- [121] Tümer, Z. and Møller, L.B. Menkes disease. *Eur. J. Hum. Genet.*, **2010**, *18*(5), 511-518.
- [122] Meskini, R.E.; Culotta, V.C.; Mains, R.E.; Eipper, B.A. Supplying copper to the cuproenzymes peptidylglycine α -amidating monooxygenase. *J. Biol. Chem.*, **2003**, *278*(14), 12278-12284.
- [123] Chen, H.; Huang, G.; Su, T.; Gao, H.; Attieh, Z.K.; McKie, A.T.; Anderson, G.J.; Vulpe, C.D. Decrease hephaestin activity in the intestine of copper-deficient mice causes systemic iron deficiency. *J. Nutr.*, **2006**, *136*(5), 1236-1241.
- [124] Riordan, J.F. 14-Structure and function of angiogenin. *Ribonuclease*, **1997**, 445-489.
- [125] Ganz, T. Angiogenin: an antimicrobial ribonuclease. *Nat. Immunol.*, **2003**, *4*(3), 213-214.
- [126] Hooper, L.V.; Stappenbeck, T.S.; Hong, C.V.; Gordon, J.I. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat. Immunol.*, **2003**, *4*(3), 269-273.
- [127] Toninello, A.; Pietrangeli, P.; Marchi, U.D.; Salvi, M.; Mondovi, B. Amine oxidases in apoptosis and cancer. *Biochim. Biophys. Acta.*, **2006**, *1765*(1), 1-13.
- [128] Ogiwara, K.; Nogami, K.; Nishiya, K.; Shima, M. Plasmin-induced procoagulant effects in the blood coagulation: a crucial role of coagulation factor V and VIII. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, **2010**, *21*(6), 568-576.
- [129] George, G.N.; Pickering, I.J.; Harris, H.H.; Gailer, J.; Klein, D.; Lichtmannegger, J.; Summer, K.K. Tetrathiomolybdate causes formation of hepatic copper-molybdenum clusters in an animal model of Wilson's disease. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*(7), 1704-1705.
- [130] Brewer, G.J.; Terry, C.A.; Aisen, A.M.; Hill, G.M. Worsening of neurological syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch. Neurol.*, **1987**, *44*(5), 490-493.

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gu Y, Kodama H, Kato T.	Congenital abnormalities in Japanese patients with Menkes disease.	Brain Dev.	34(9)	746-749	2012
Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W.	Inherited Copper Transport Disorders: Biochemical Mechanisms, Diagnosis, and Treatment.	Curr Drug Metab.	13(3)	237-250	2012
Ogawa E, Kodama H	Effects of disulfiram treatment in patients with Menkes disease and occipital horn syndrome.	J Trace Elem Med Biol.	26	102-104	2012
Bhadhprasit W, Kodama H, Fujisawa C, Hiroki T, Ogawa E.	Effect of copper and disulfiram combination therapy on the macular mouse, a model of Menkes disease.	J Trace Elem Med Biol.	26	105-108	2012
Munakata M, Kodama H, Fujisawa C, Hiroki T et al.	Copper-trafficking efficacy of copper-pyruvaldehyde bis(N4-methylthiosemicarbazone) on the macular mouse, an animal model of Menkes disease.	Pediatr Res.	72(3)	270-276	2012
Gu YH, Kodama H, Kato T.	Congenital abnormalities in Japanese patients with Menkes disease.	Brain Dev.	34(9)	746-749	2012
Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W.	Inherited Copper Transport Disorders: Biochemical Mechanisms, Diagnosis, and Treatment.	Curr Drug Metab.	13(3)	237-250	2012
Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W.	Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders -focus on neurologic aspects.	Brain Dev.	33(3)	243-251	2011
Mogensen M, Skjorringe T, Kodama H, Silver K, Horn N, Moller LB.	Exon duplications in the ATP7A gene: frequency and transcriptional behaviour.	Orphanet J Rare Dis.	6	73 (1-11)	2011
Li J, Funato M, Tamai H, Wada H, Nishihara M, Iwamoto H, Okazaki Y, Shintaku H.	Predictors of neurological outcome in cooled neonates.	Pediatr Int.			In press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakazaki H, Niwa K, Nakazawa M, Saji T, Nakanishi T, Takamuro M, Ueno M, Kato H, Takatsuki S, Matsushima M, Kojima N, Ichida F, Kogaki S, Kido S, Arakaki Y, Waki K, Akagi T, Joo K, Muneuchi J, Suda K, Lee HJ, Shintaku H	Clinical features of adult patients with Eisenmenger's syndrome in Japan and Korea.	Int J Cardiol			In press
Shintaku H, Ohwada M.	Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan.	Brain Dev.	35(5)	406-10	2013
Shintaku H	Pediatric neurotransmitter disease in Japan	No To Hattatsu	44 (5)	361-7	2012
Shintaku H	Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations	J Hum Genet.	57(3)	159-60	2012
Wakahara R, Kunimoto H, Tanino K, Kojima H, Inoue A, Shintaku H, Nakajima K	Phospho-Ser727 of STAT3 regulates STAT3 activity by enhancing dephosphorylation of phospho-Tyr705 largely through TC45.	Genes Cells.	17(2)	132-45	2012
Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K.	Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at high-care unit in a children's hospital.	Eur J Pediatr.	171(2)	301-5	2012
Aso K, Okano Y, Takeda T, Sakamoto O, Ban K, Iida K, Yamano T, Shinkaku H.	Spectrum of glutamate dehydrogenase mutations in Japanese patients with congenital hyperinsulinism and hyperammonemia syndrome.	Osaka City Med J.	57(1)	1-9	2011
Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y.	Trends in occurrence of twinbirths in Japan.	Am J Med Genet A.	158A (1)	75-7	2012
Saito H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Turusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N.	Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Split-Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2).	Am J Med Genet A.	158A (1)	199-205	2012
Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K.	A case of Sjogren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy.	Pediatr Radiol.	42	380-382	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M.	Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia.	Cong Anom	52	78-81	2012
Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y.	Trends in occurrence of twin births in Japan.	Am J Med Genet Part A	158A	75-77	2012
Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M.	Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3)	Cong Anom	52	106-110	2012
Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masun M, Yamada K, Kurosawa K.	Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, including YWHAE, but not PFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl.	Am J Med Genet Part A	158A	2347-2352	2012
Asakura Y, Muroya K, Sato T, Kurosawa K, Nishimura G, Adachi M.	First case of a Japanese girl with Myre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation.	Am J Med Genet A.	158	1982-6	2012
Ozawa K, Ishikawa H, Maruyama Y, Nagata T, Nagase H, Itani Y, Kurosawa K, Yamanaka M.	Congenital omphalocele and polyhydramnios: A study of 52 cases.	Fetal Diagn Ther.	30(3)	184-8	2011
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurisawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takeda F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies.	J Hum Genet.	56(2)	110-124	2011
Nagase H, Ishikawa H, Nishikawa T, Kurisawa K, Itani Y, Yamanaka M.	Prenatal management of the fetus with lethal malformation: from a study of oligohydramnios sequence.	Fetal Pediatr Pathol.	30(3)	145-149	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Nishikawa N, Shendure J, Bamshad MJ.	Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome.	Am J Med Genet A.	155(7)	1511-1516	2011
Takagi M, Hori N, Chinen Y, Kurosawa K, Tanaka Y, Oku K, Sakata H, Fukuzawa R, Nishimura G, Spranger J, Hasegawa T,	Heterozygous C-propeptide mutations in COL1A1: osteogenesis imperfecta type IIC and dense bone variant.	Am J Med Genet A.	155(9)	2269-2273	2011
Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Saito H, Matsumoto N.	A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant.	Clin Genet.	80(3)	293-296	2011
Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y.	HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome.	J Hum Genet.	56(10)	707-15	2011
Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M.	Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome.	Brain Dev.	33(5)	437-441	2011
Yamamoto T, Tanaka H, Matsumoto K, Lee T, Awano H, Yagi M, Imanishi T, Hayashi N, Takeshima Y, Kawai H, Kawano S, Hirata KI.	Utility of Transmural Myocardial Strain Profile for Prediction of Early Left Ventricular Dysfunction in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy.	Am J Cardiol.	902-7	111(6)	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Thu Tran TH, Zhang Z, Yagi M, Lee T, Awano H, Nishida A, Okinaga T, Takeshima Y, Matsuo M.	Molecular characterization of an X(p21.2;q28) chromosomal inversion in a Duchenne muscular dystrophy patient with mental retardation reveals a novel long non-coding	J Hum Genet	58(1)	33-9	2013
Thu Tran TH, Zhang Z, Yagi M, Lee T, Awano H, Nishida A, Okinaga T, Takeshima Y, Matsuo M.	Molecular characterization of an X(p21.2;q28) chromosomal inversion in a Duchenne muscular dystrophy patient with mental retardation reveals a novel long non-coding	J Hum Genet	58(1)	33-9	2013
Yamamoto T, Tanaka H, Matsumoto K, Lee T, Awano H, Yagi M, Imanishi T, Hayashi N, Takeshima Y, Kawai H, Kawano S, Hirata KI.	Utility of Transmural Myocardial Strain Profile for Prediction of Early Left Ventricular Dysfunction in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy.	Am J Cardiol.	902-7	111(6)	2013
Lee T, Takeshima Y, Okizuka Y, Hamahira K, Kusunoki N, Awano H, Yagi M, Sakai N, Matsuo M, Iijima K.	A Japanese child with geleophysic dysplasia caused by a novel mutation of FBN1.	Gene.	512(2)	456-9	2013
Ota M, Takeshima Y, Nishida A, Awano H, Lee T, Yagi M, Matsuo M.	A G-to-T Transversion at the splice acceptor site of dystrophin exon 14 shows multiple splicing outcomes that are note exemplified by transition mutations.	Genet Test Mol Biomarkers.	13	23	2012
Malueka R G, Takaoka Y, Yagi M, Awano H, Lee T, Dwianingsih E K, Nishida A, Takeshima Y, Matsuo M.	Categorization of 77 dystrophin exons into 5 groups by a decision tree using indexes of splicing regulatory factors as decision markers.	BMC Genet.	13	23	2012
Takeshima Y, Yagi M, Matsuo M.	Optimizing RNA/ENA chimeric antisense oligonucleotides using in vitro splicing.	Methods Mol Biol.	867	131-41	2012
児玉浩子	微量元素	小児内科	44(8)	381-385	2012
神田隆、児玉浩子、廣瀬源二郎	ウィルソン病100年	BRAIN and NERVE:神経研究の進歩	64(9)	1035-1046	2012
児玉浩子	先天性銅代謝異常症の進歩と課題	脳と発達	44(2)	107-112	2012
児玉浩子、藤澤千恵、小川英伸	微量元素の代謝異常症を見逃していませんか?	小児内科	42(7)	1172-1179	2011
小川英伸、児玉浩子	先天性代謝疾患・principles and practice	内分泌・代謝		321-332	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
新宅治夫	疾患からみる臨床検査の進めかたーアミノ酸代謝異常が疑われるとき	小児科診療	74	329-339	2011
齊藤三佳、新宅治夫	早産児の取り扱い	ペリネイタルケア	30(2)	129-134	2011
清水教一	治療法の実際と現状 Wilson病の治療	小児科診療	76(1)	137-143	2013
清水教一	ウイルソン病の最新の治療方法 亜鉛療法を中心に	小児内科	44(10)	1657-1660	2012
清水教一	Wilson病	小児科	53(10)	1297-1303	2012
清水教一	【小児疾患の診断治療基準（第4版）】（第2部）疾患 先天代謝異常症 Wilson病	小児内科	44増刊	160-161	2012
清水教一	肝・胆道 ウイルソン病の新しい治療法（治療アルゴリズム）	小児内科	44(6)	909-912	2012
清水教一	銅代謝異常症 Wilson病	内分泌・糖尿病・代謝内科	34(3)	229-233	2012
清水教一	日常生活における管理・指導 先天性代謝異常 銅代謝異常	小児科臨床	65(4)	795-800	2012
清水教一	Wilson病が疑われる時	小児科診療	74	315-319	2011
清水教一	Wilson病に対する亜鉛治療の実際	亜鉛栄養治療	2	30-34	2011
清水教一	新しい治療法の適応とガイドラインWilson病	日本先天代謝異常学会雑誌	27(1)	25-30	2011
石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、黒澤健司	CHARGE症候群26例の臨床的検討	日児誌	116	1357-1364	2012

Menkes 病の診断・診療指針

診断指針

1. 生後 2 か月以前でも、低体温のエピソード、頭髪異常(少ない、縮れ毛、色素減少など)、硬膜下出血、骨折があれば Menkes 病を疑い、精査を行う (Class I, Level B)。
2. 生後 2 か月以降にけいれん、哺乳力減少、発達遅延、筋緊張低下が発症する (Class I, Level B)。
3. 膀胱憩室、血管蛇行、頭蓋内出血、骨粗鬆症、やせ、下痢、著明な発達遅延、発育障害が発症するが、発症時期や程度は症例により異なる(Class I, Level B)。
4. 生後 2 か月以降は、血清銅は 30 μ g/dL 以下、セルロプラスミンは 15mg/dL 以下と著明に低値である。しかし、新生児期は健常でも血清銅とセルロプラスミンは成人に比べて低値であるため、新生児期にはこれら値で評価することがしばしば困難である。新生児期で判断できない場合は、1～2 週間後に再検する。本症では低下傾向を示す (Class I, Level B)。
5. カテコラミン代謝物質である血漿 DOPAC/DHPG (cut off<5.0)、尿中 HVA/VMA (cut off<4.0)も神経症状発症後では診断に有効である。しかし、新生児期の検討はされていない (Class I, Level B)。
6. 培養皮膚繊維芽細胞の銅濃度は著明に高い。最も信頼性が高い確定診断法である(Class I, Level B)。
7. ATP7A 遺伝子異常を同定する。同定されれば確定診断できるが、非常にまれに変異が同定されない本症患者がいる(Class I, Level B)。
8. 発端者の遺伝子異常が同定されていたら、胎内診断は可能である。胎児が女児であれば、胎内診断は行わない。男児の場合は、両親と十分に話し合い、胎内診断を検討する (Class I, Level B)。
9. 銅の経口負荷試験は、対照比較データが少ないため、行わないほうがよい (Class IIb, Level C)。
10. 画像検査：
 - ① 頭部 MRI：生後 2 か月以降に、脳萎縮、硬膜下血腫、白質変化が見られる。稀に、生後 2 か月以内でも見られる。側頭葉を中心とした一過性の嚢胞様変化を生じる場合もある (Class I, Level B)。
 - ② 頭部 MRA：結合織異常に伴う脳動脈の著しい蛇行を認める。発症時期や程度は患児により異なる(Class I, Level B)。
 - ③ 膀胱エコー・膀胱造影：多くの症例で、結合織異常に伴う膀胱憩室を認める。発症の時期や程度は患児により異なる(Class I, Level B)。

治療指針

1. できるだけ早期にヒスチジン銅の皮下注射を開始する。治療開始が、生後 2 か月以降であれば、神経障害に効果がない(Class I, Level B)。
2. ヒスチジン銅皮下注射の目安は、血清銅、セルロプラスミン値を基準範囲内に維持することである。通常は、銅として 70~150 μ g/kg/回を、投与開始時には連日あるいは隔日皮下投与する。血清銅・セルロプラスミン値が基準値に達した後は、基準値を維持できるように週 1~3 回の投与へと調整する(Class IIa, Level B)。
3. 新生児期~2 か月以内にヒスチジン銅治療を開始しても、発育・発達は全く正常ではないが、未治療患児に比較して著しく症状が軽い。軽度の発達遅延、筋力低下が認められる。また、軽度の骨粗鬆症、膀胱憩室、血管蛇行、繰り返す尿路感染症を発症する例が多い。症状の程度は、遺伝子変異部位や残存活性の程度によると思われる(Class I, Level B)。
4. 治療開始が 2 か月以降になると、神経障害、筋力低下、結合織異常は改善しない。頭髪異常や血清銅、セルロプラスミン値は改善する(Class I, Level B)。
5. ヒスチジン銅皮下注射とジスルフィラム経口投与の併用療法が試みられている。モデルマウスでは脳の銅濃度・銅酵素活性の改善が報告されている。しかし、患者での効果は十分検証されていない(Class IIb, Level C)

I. 病態

Menkes 病は 1962 年に小児科医である Menkes が X 染色体劣性遺伝形式の発育不全、特徴的毛髪異常、脳変性を示す男子例を報告したことに始まる¹⁾。1972 年オーストラリアの小児科医である Danks は銅欠乏の羊の体毛にヒントを得て、本症が銅の吸収障害による銅欠乏症状であることを明らかにした²⁾。

銅は生体に不可欠な必須微量元素で、銅が欠乏すると銅酵素の活性が低下する。成人の銅の 1 日推奨量は 0.9mg とされている³⁾。腸管から吸収された銅は肝臓に取り込まれ、肝臓からの銅の一部はセルロプラスミンとして血液中に分泌されるが、大部分は胆道へ排泄される。尿中への銅の排泄はごく少量である (50 μ g/日以下)。血液中では、血清銅の約 90% はセルロプラスミン結合銅で、残りの約 10% はアルブミンやアミノ酸と結合している (図 1)。血清中の銅は様々な細胞に取り込まれ利用される。様々な細胞では、細胞膜に存在する銅輸送トランスポーターである CTR1 で細胞内に取り込まれる。サイトソルに取り込まれた銅は、COX1、CCC2、ATOX1 (HAH1) の銅シャペロンにより、それぞれミトコンドリアのチトクローム C オキシダーゼ、サイトソルの Zn/Cu スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、ゴルジ体膜にある ATP7A または ATP7B に運ばれる (図 2)。ATP7A と ATP7B は構造が非常に類似しており (図 3)、サイトソルからゴルジ体への銅の輸送を司っているが、ATP7B は肝細胞で作用しており、ATP7A は肝細胞以外のほとんど全身の細胞で作用している。Menkes 病 (MD) および occipital horn 症候群 (OHS) は ATP7A の遺伝子異

図 1. 正常人の銅の代謝

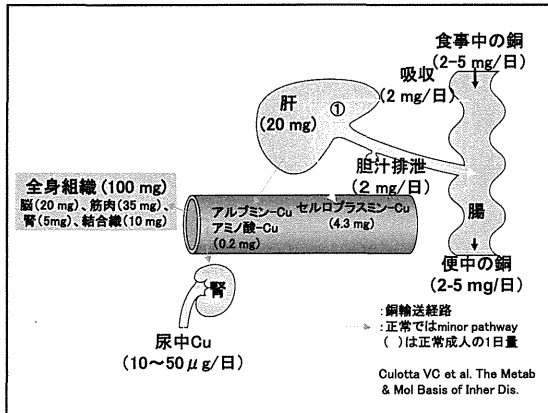


図 2. 銅の細胞内代謝

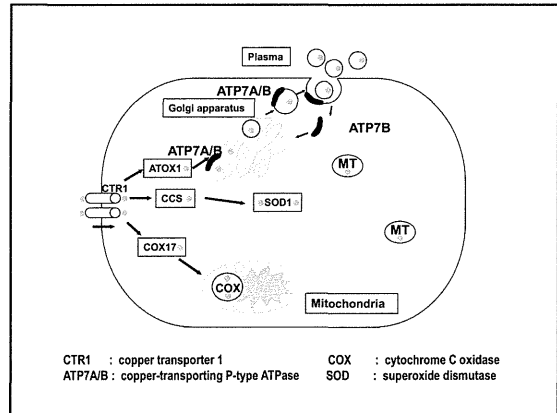


図 3. ATP7A/B の構造

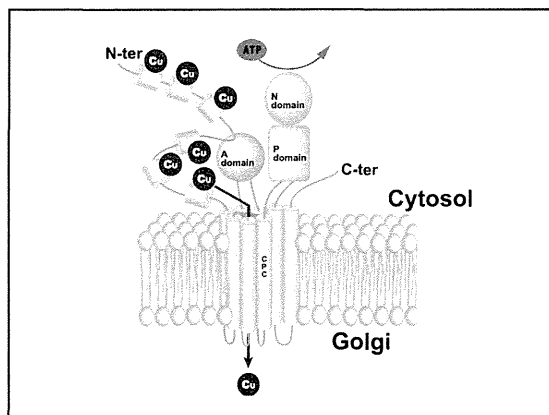
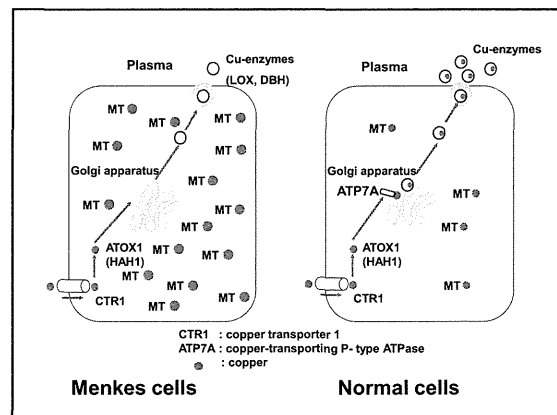


図 4. Menkes 病の細胞内銅代謝病態



常で、ATP7A の機能障害により発症する^{4,5)}。

ATP7A が機能しないと、銅はサイトソルからゴルジ体内に輸送されない。その結果、銅はサイトソルにメタロチオネインと結合して蓄積し、ゴルジ体は銅欠乏になる。ゴルジ体の銅欠乏により、分泌銅酵素の活性低下をきたす (図 4)。

MD では腸粘膜細胞の ATP7A 機能低下により、経口摂取された銅は腸粘膜に吸収されるが、体内に分泌されないために、体内は著明な銅欠乏になる (図 5)。肝臓での銅欠乏により、血清セルロプラスミンおよび銅は低下する。その他の細胞では、銅の供給が低下するため銅欠乏の状態になっている。さらに、細胞内では ATP7A が機能しない結果、ゴルジ体内は著明な銅欠乏になり、銅分泌酵素であるリシルオキシダーゼやドーパミンβヒドロキシダーゼ活性は低下する (表 1)^{2,3)}。血液脳関門を構成する脳血管内皮細胞およびアストロサイトの銅輸送にも ATP7A が関与しており、MD では、血液脳関門に銅が蓄積し神経細胞に輸送されないことがモデルマウスで報告されている (図 6)⁶⁻⁸⁾。

図 5. Menkes 病の体内銅代謝病態

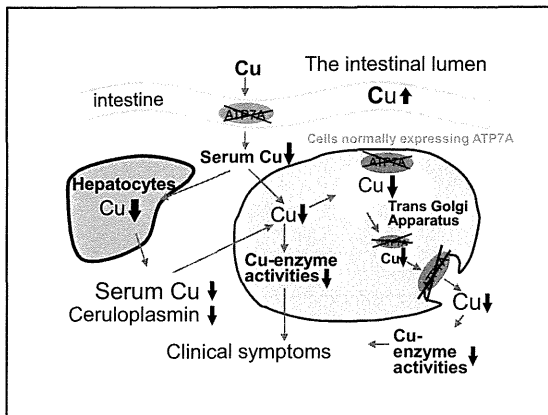
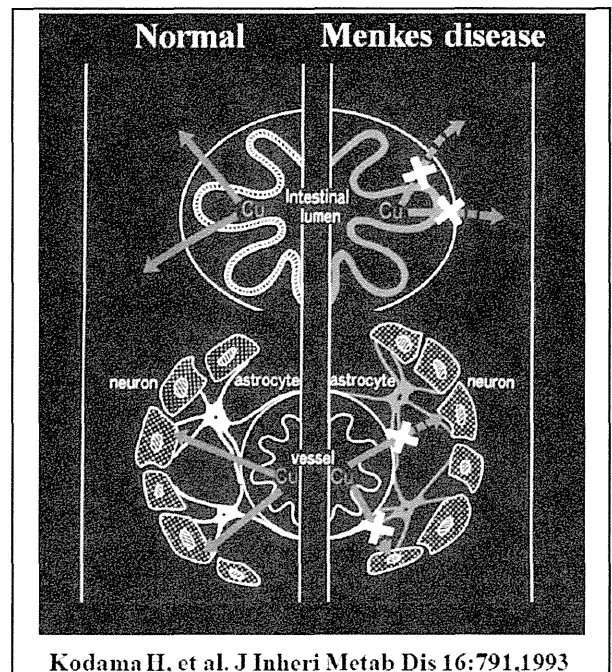


図 6. 血液脳関門(BBB)にも腸と同様に銅蓄積病態がある。



Kodama H, et al. J Inheri Metab Dis 16:791,1993

II. 遺伝形式・遺伝子異常

1993年に本症の責任遺伝子が同定された⁹⁻¹¹⁾。ATP7Aは染色体上ではXq13.3に存在し、本症はX染色体劣性遺伝形式を示す。本症患者での遺伝子変異は様々で、350以上の変異が報告されている。通常、母親は保因者であるが、約25%は母親に変異は同定されず、患児での突然変異で発症している。稀であるが、女兒例が報告されている。今まで15例の女子例が報告されており、そのうちの5例はX染色体/常染色体の転座、1例は45X/46XXのモザイク、残りの9例中6例はGバンドでの染色体には異常がないが、skewed X-inactivation patternが認められたと報告されている¹²⁻¹⁸⁾。軽症MDおよびOHSはMDの軽症型で、ATP7A活性がある程度残存している。ATP7A遺伝子異常はsplice-siteまたはmissense変異が多い^{19,20)}。

III. 発症頻度

我が国での発症頻度に関しては、平成22年度の厚生労働省難治性疾患克服事業でMenkes病患者の実態調査を行った。一次調査は、小児神経専門医、公立病院および大学病院、重症心身障害児施設、Menkes病患児主治医(合計3,161)に過去10年間での経験症例を調査した。回収率は54.8%であった。2次調査で、62例のMenkes病患者が登録された。この間の全国出生数より、発症率は男児出生100万人当たり約8.03人であった。すなわち、男児出生約124,533人に1人であった²¹⁾。先行する報告では、1992-2002年の間に日本での発症率は総出生354,507人に1人(95%信頼区間: 270,270人に1人~555,555人に1人)、男児では出生204,088人に1人(95%信頼区間: 151,515人に1人~312,500人に1人)

であった²²⁾。また、1999-2003年の間に総出生252,884人に1人(95%信頼区間:166,667に1人~333,333人に1人)、男児では出生135,791人に1人(95%信頼区間:90,909に1人~200,000人に1人)であった²³⁾。本事業での発症頻度は先行報告よりやや多いが、おそらくMenkes病に関する知識が普及し、見逃し例が少なくなっているためと考えられた。他の諸国の報告を合わせて表2に示す²⁴⁻²⁶⁾。

また、本事業での実態調査では、女子例が2例報告された。

表1. Menkes病の発症率

報告年(研究期間)	研究場所	発症率(in live birth)
1971 ²⁾	オーストラリア	1:40,000
1989 ²⁴⁾	オーストラリア	1:90,000
1991(1976-1987) ²⁵⁾	ヨーロッパ5カ国(デンマーク、フランス、オランダ、イギリスと西ドイツ)の共同研究	1:254,000
1988 ²⁶⁾	スイス	1:114,273
2005(1992-2002) ²²⁾	日本	1:354,507 男児では1:204,088
2008(1999-2003) ²³⁾	日本	1:252,884 男児では1:135,791
2011(2000-2010) ²¹⁾	日本	男児では1:124,533 女子は2例

IV. 症状

1) 神経症状発症前の特徴

本症患者の平均在胎週数は36.9週(33-39週、n=36)、平均出生時体重は2.62kg(1.65-2.83kg、n=35)、平均身長は47.1cm(43.6-48.3cm、n=15)、平均頭囲は31.9cm(31.2-32.0cm、n=12)とやや早産、低出生で出生する傾向がある。在胎週数別の出生時の体重、身長、頭囲を表2に示す^{22, 23)}。また、高口蓋や小顎症などの小希形を合併している場合がある(表3²⁷⁾。新生児期の症状としては、黄疸、低体温、頭髪異常(縮れ毛、色素脱、少ない頭髪など)が認められる患児が多い(表4)^{22, 23)}。しかし、症状の程度は様々で、出生時にすでに硬膜下出血や骨折がみられる例から出生時に症状がない場合もある。症状の程度が症例により異なるのは、遺伝子変異のタイプと残存酵素活性によると考えられる。頭髪異常は特徴的で出生時から認められる症例が多いが、それに注目して本症が診断される症例は少ない。生後2か月後以降に、けいれん、哺乳力低下などで気づかれる。

2) 生後2か月以降の特徴

未治療であれば、生後2～3か月以降に、頭髪異常の進行、けいれん、筋力低下、哺乳量減少、体重増加不良、下痢が出現し顕著になる。90%以上の患者でけいれんが発症する²⁸⁾。小沢らの検討では、けいれん発症本症患者18例のうち、West症候群が半数であった²⁹⁾。難治性で抗痙攣剤に効果がない例が多い。筋力低下も重症で、頸定がなく、寝たきりである。硬膜下出血が発症する例もある。骨粗鬆症、骨折、膀胱憩室、血管蛇行、消化系のポリープ、尿路感染症などが経過中に発症する。発症時期は症例により異なる。腎機能では、タンパク尿の出現はほとんど見られないが、尿中NGA、 β ミクログロブリンは高値で近位尿細管障害があると思われる³⁰⁾。

3) Menkes病の早期発見の症状・所見（日本人データ）

表3-5に示すように、やや早産低出生体重児が多い。また、高口蓋、小顎症、頭蓋内のう胞などの奇形を合併していることもある。頭髪異常は本症に神経症状発症前に見られる所見であるが、気づかれない場合も多いと思われる。しかし、頭髪異常は本症に特徴的な所見であり、頭髪異常に注目することが早期発見につながる（図7）。低体温は一過性であるが、本症に特徴的な症状の1つである。

図7. Menkes病患者の頭髪

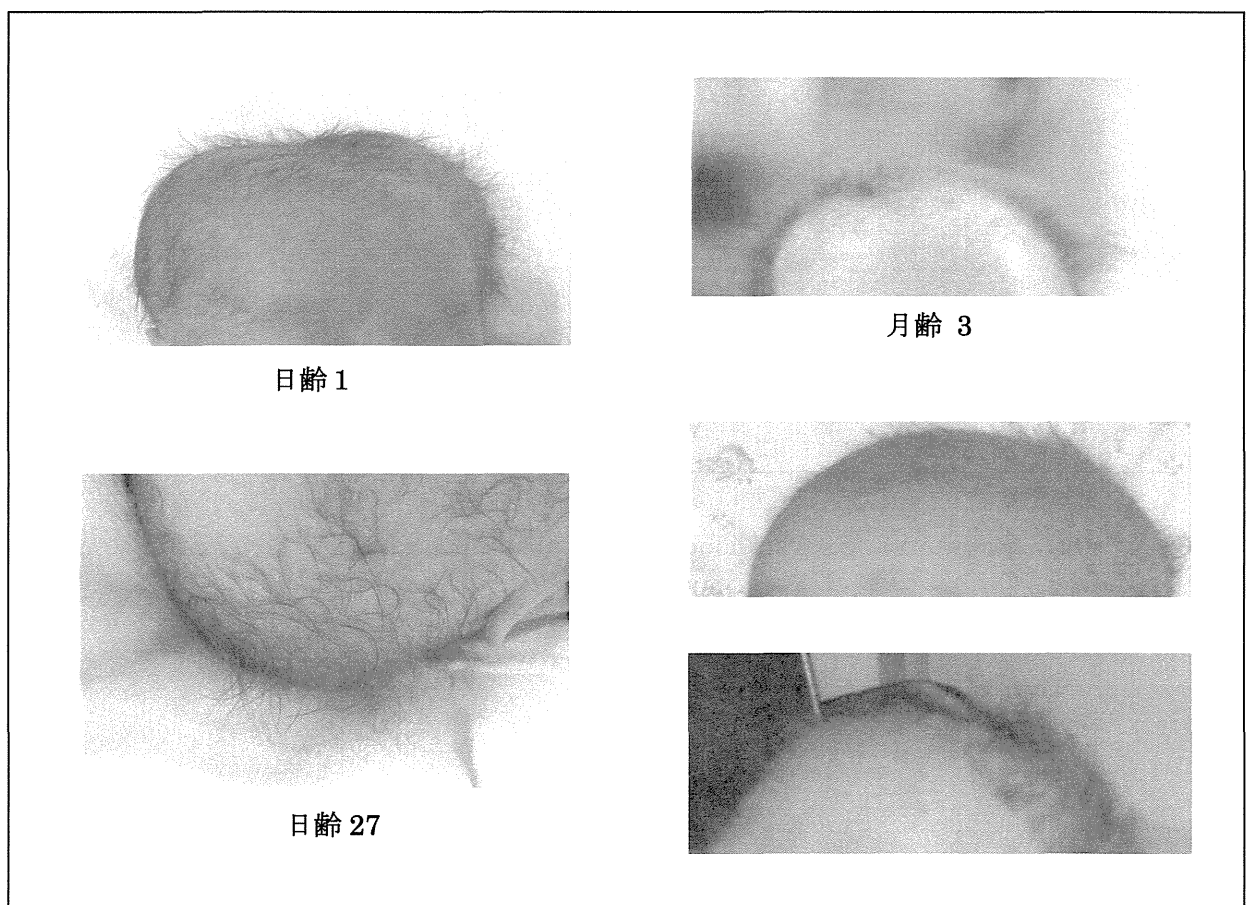


表 2. Menkes 病男児の出生時体重、出生身長と出生時頭囲、及び一般出生男児データとの比較

	在胎週数*	Menkes 病患者 (男子)			男子	P 値***
		実数	平均値 (実測値)	標準偏差	(平成 22 年乳幼児身体 発育調査データ**)	
					平均値	
出生時体重 (kg)	33	1	(1.65)	-	-	-
	35	3	2.22	0.35	2.35	0.576
	36	8	2.52	0.31	2.53	0.944
	37	12	2.69	0.20	2.72	0.659
	38	8	2.83	0.26	2.94	0.255
	39	3	2.79	0.17	3.10	0.085
	Total	35	2.62	0.34	-	-
出生時身長 (cm)	35	3	43.6	1.2	45.7	0.096
	36	2	48.3	2.5	46.5	-
	37	7	47.9	1.1	47.5	0.389
	38	2	48.3	2.4	48.5	-
	39	1	(47.0)	-	49.2	-
	Total	15	47.1	2.23	-	-
出生時頭囲 (cm)	35	3	31.2	3.33	32.2	0.645
	36	2	32.0	-	32.6	-
	37	5	32.0	1.34	33.1	0.410
	38	1	(33.0)	-	33.4	-
	39	1	(32.5)	-	33.5	-
	Total	12	31.9	1.72	-	-

*在胎週数の平均値±標準偏差は 36.9±1.27 週であった(n=36)。

** <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001t3so.html> 「平成 22 年乳幼児身体発育調査の概況について」

***1 サンプルの t 検定

- : 不明

表 3. 日本人 Menkes 病患者で見つかった先天異常と遺伝子変異

患者	先天異常	遺伝子変異
1	高口蓋、両眼裂狭小、睫毛内反、後頭部扁平、猿線	IVS20+5G>A
2	高口蓋、小顎症、動脈管開存症、副脾	2491-2492insA(D782FS826X)
3	高口蓋、猿線	3101C>T(R986X)
4	高口蓋、停留睪丸	1730G>T(E529X)
5	高口蓋、先天性幽門狭窄症、左精索水腫	Not found, 46 XY
6	小顎症	2298-2299insAluYa5a2
7	小顎症	IVS21+1T>G
8	猿線、両眼裂狭小、後頭部扁平、脳梁低形成、小脳虫部の下部形成不全、房室ブロック (Mobitz type II)	IVS9+12-+13insAATTG
9	脳白質内のう胞	2429-2430delTT(S761FS770X)
10	完全房室ブロック	IVS9+5G>C
11	小陰茎	Not found
12	内反足	4177T>A & 4178A>T (S1344R & I1345F)
13	肺内のう胞	1474delC
14	くも膜のう胞	Unknown
15	小脳半球低形成	Not found
16	停留睪丸	Unknown
17	耳介奇形、漏斗胸、小頭症	Low RNA activity (Northern blotting)
18	脊椎側湾、右下肢内転屈曲拘縮	1173-1174insA
19	特徴的な顔 (詳細は不明)	3143T>C(C1000R)

表 4. 出生時状態—奇形有無、出生後 2 ヶ月までの症状の特徴（日本人データ）

出生直後あるいは新生児期に見られた異常	% (人数)
先天異常	26.6% (17/64)*
頭髪異常 (ちぢれ毛、ブロンドあるいは茶色頭髪)	15.2% (7/46)
哺乳困難	15.2% (7/46)
低体温	13.0% (6/46)
新生児呼吸窮迫症候群	10.7% (5/46)
筋緊張低下症	2.2% (1/46)
皮膚異常	2.2% (1/46)
高ビリルビン血症	2 人において、記録があった

*1999 年から 2006 年までの日本全国先天異常の発症率 (1.9%、クリアリングハウス国際モニタリングセンター日本支部) より、統計上有意に高かった (P < 0.05)。

V. 検査

1) 生化学的臨床検査

(1) 血清銅、血清セルロプラスミン

血清銅値 30 μ g/dL 以下、血清セルロプラスミン値 15mg/dL 以下である場合、Menkes 病を疑う²³⁾。

しかし、新生児期は、健常児であっても成人と比較すると低値であるため、この時期に血清銅値（基準値：臍帯血 31 \pm 7 μ g/dL、生後 1 か月 70 \pm 8 μ g/dL、小児・成人：98 \pm 20 μ g/dL）、セルロプラスミン値（基準値：生後 1 か月 15~32mg/dL、小児・成人 24~45mg/dL）のみから判断するのは難しい³¹⁾。臨床症状が本症に特徴的な臨床症状があり、血清銅、セルロプラスミン値が基準値より明らかに低下している場合は、本症が強く疑われる。血清銅およびセルロプラスミン値の判断が難しい場合は、血清銅、セルロプラスミン値の経過を追うことが大切である。日齢を追うにつれ（1~2 週間）、健常児では血清銅・セルロプラスミン値は上昇傾向を示す。しかし、本症患者では、低下傾向を示す。

(2) 経口銅負荷試験

腸管粘膜における ATP7A 欠損のため、銅の経口投与を行っても血清銅・セルロプラスミン値は上昇しない。このことを利用し、硫酸銅、あるいは、酢酸銅を用いて経口銅負荷試験を実施し、銅負荷後の血清銅、セルロプラスミンの上昇が前値の 30%以下であれば異常と判断する。

方法：硫酸銅あるいは酢酸銅を、銅として 90 μ g/kg/day（分 3） \times 5 日間、空腹時に経口投与。負荷前、2, 4, 6, 24, 48, 72, 96, 120, 144 時間後に血清銅、セルロプラスミン値を測定する³²⁾。

しかし、同年齢の対照の値が少ないことなどより、現在は推奨されていない。

(3) カテコラミン代謝産物（血漿中、尿中）の測定

銅欠乏により、銅酵素の一つである dopamine β -hydroxylase (DBH)活性が低下する。その結果、カテコラミン代謝（図 8）が障害され、血漿中 DOPAC/DHPG 比や尿中 HVA/VMA 比の上昇を認める³³⁻³⁵。この病態を基に、以下の cut off 値が診断の目安となる。

- ・血漿中 DOPAC/DHPG 比 : cut off<5.0
- ・尿中 HVA/VMA 比 : cut off<4.0

しかし、新生児期の対照および本症患者のデータが少ないため、今後、新生児での研究が必要である。

2) 画像検査

(1) 頭部 MRI（図 9）

側頭葉を中心とした一過性の嚢胞様変化（図 2a : T1 強調画像および FLAIR 法にて低吸収域、T2 強調画像にて高吸収域）、白質変化、脳萎縮（図 2b）、硬膜下血腫（図 2c）を認める^{36,37}。

(2) 頭部 MRA（図 10）

結合織異常に伴う脳動脈の著しい蛇行を認める³⁸。

(3) 膀胱エコー・膀胱造影

多くの症例で、結合織異常に伴う膀胱憩室を認める³⁸。

図 8. Menkes 病における銅酵素 (DBH)

とカテコラミン代謝

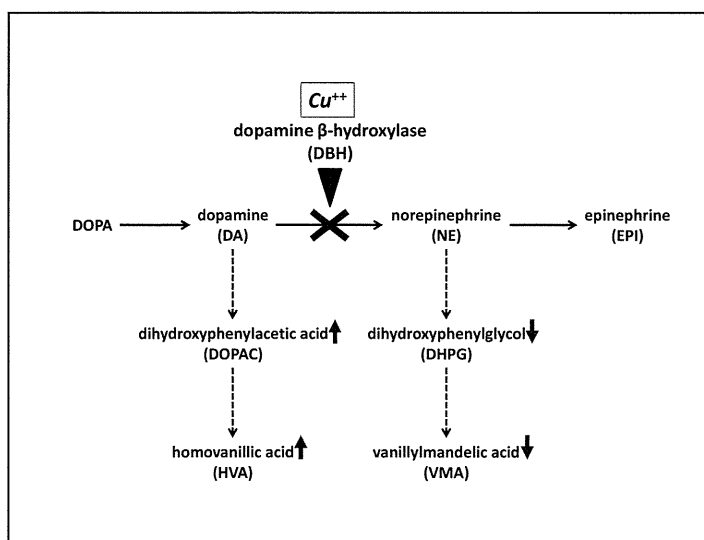


図 9. 頭部 MRI 画像

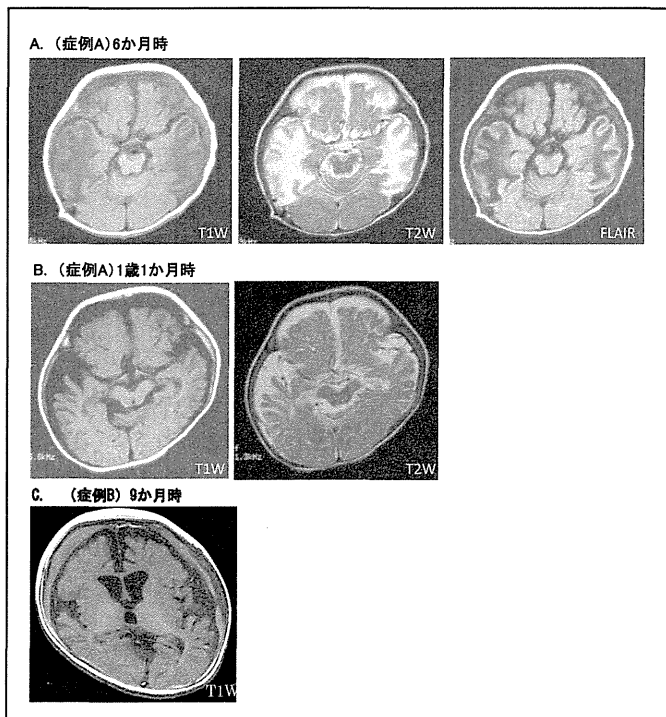
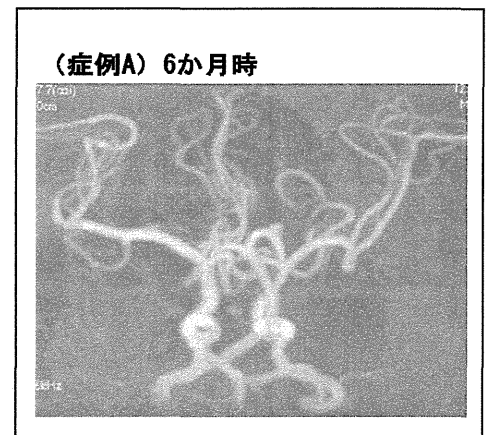


図 10. 頭部 MRA 画像



VI. 治療

治療法は、体内で欠乏している銅の補充である。脳への移行が良いとされる、ヒスチジン銅の皮下注射により銅補充を行う^{39,40)}。尚、ATP7A 欠損のため、経口摂取した銅は腸管粘膜に蓄積し血液中には取り込まれず、経口投与では血清銅・セルロプラスミン値の上昇は得られない。

1) ヒスチジン銅

銅錯体の中では、ヒスチジン銅が最も脳への移行が良いとされている⁵⁾。

(1) 方法

ヒスチジン銅の投与量の目安は、血清銅・セルロプラスミン値を基準値に保つことである。銅として 70~150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ を、投与開始時には連日あるいは隔日皮下投与する。血清銅・セルロプラスミン値が基準値に達した後は、基準値を維持できるように週 1~3 回の投与へと調整する^{41,42)}。

尚、日本ではヒスチジン銅注射薬は薬価未収載であるため、特級試薬を使用し無菌的に使用時調整しなければならない⁴²⁾。

(2) 効果

・早期治療の効果

神経症状を発症する前、生後 2 か月以内に非経口銅補充療法を開始した場合、中枢神経症状の改善が期待できる。血液脳関門 (blood-brain-barrier) が成熟する前に、銅補

充を開始することにより、神経細胞に銅が輸送され、銅酵素の活性が改善し、中枢神経障害の予防あるいは軽症化を図ることができる⁴⁰⁻⁴²⁾。しかしながら、その効果は様々であり、中枢神経障害を全く認めない症例から、ほとんど効果を認めなかった症例まで存在する。早期治療の効果の程度は、遺伝子型および ATP7A の残存活性によると考えられる^{43,44)}。

一方、血管の蛇行や膀胱憩室などの結合織異常は、生後早期より銅補充療法を行っても改善しない⁴⁵⁾。結合織の架橋に關与する lysyl oxydase は Golgi 体で銅と結合し活性を得るが、非経口銅補充療法を行っても、ATP7A 欠損のために Golgi 体内の銅欠乏が改善されず、lysyl oxydase 活性は低下したままであるためと考えられる⁴⁶⁾。

・神経症状発症後の治療

生後 2 か月を過ぎ、神経症状発症後に非経口銅補充療法を開始した場合、毛髪所見 (kinky hair) は改善するが、中枢神経症状は改善しないとされる⁴⁷⁾。この原因として、血液脳関門成熟後に銅補充療法を行っても、神経細胞に銅が輸送されないことや、神経細胞の不可逆的変化が起こっていることが考えられている⁶⁻⁸⁾。しかし、2 か月以降に非経口銅補充療法を開始し、筋緊張や易刺激性が若干改善した例も報告されている⁴⁸⁾。残存酵素活性の程度により、治療効果に差が見られると考えられる。

2) ジスルフィラム併用療法

1990 年、Tanaka ら⁴⁹⁾ はメンケス病モデルマウスである macular mouse に対して塩化銅とともに油性キレート剤である DEDTC (Diethyl) を投与したところ、脳内銅濃度が上昇したことを報告した。現在抗酒癖薬として使用されるジスルフィラム (ノックビン) は、DEDTC の二量体であり体内で DEDTC に分解されることから、DEDTC と同様の効果⁵⁰⁾を示すことが期待され、動物実験では脳内銅濃度の上昇や、銅酵素活性の増加が示されている⁵¹⁾。ヒトでも、ヒスチジン銅では効果のみられない神経症状や銅酵素欠乏による結合織障害への改善を期待して、これまでにヒスチジン銅にジスルフィラムを併用した症例の報告がみられ⁵²⁾。現時点では明らかな有効性が示されていないものの、症状の改善がみられた例もあり、投与量・投与方法・投与時期などの検討が必要である。

VII. 予後

メンケス病における ATP7A の異常は胎盤における銅の転送にも影響するため、その異常はすでに胎児期より始まっている。このため治療は新生児期又は可能であれば胎児期より開始されると効果が良いとされている^{34,39,40,45)}。銅は中枢神経系の発達の初期段階で重要であるため、予後は治療の開始時期に依存する。出生後できるだけ早期に銅の投与を開始すると予後は著しく改善し、特に早期産の患児でその効果は顕著である。しかし、生後 2 ヶ月を超えると血液脳関門により非経口的に投与された銅 (ヒスチジン銅でも) が脳に移行しないため、寝たきりで難治性痙攣や骨粗鬆症による骨折、硬膜下出血や膀胱憩室などを発症し、誤飲による呼吸不全や感染症で幼児期に死亡する事が多い^{4,5,47)}。

補足

近年、診療のガイドラインを作成するにあたって、そのエビデンスレベルと推奨グレード分類などを検討し“エビデンスに基づく診療ガイドライン”を作成する必要性が言われている。エビデンスレベルや推奨グレードの判定方法として、Minds (Medical Information Network Distribution Service)、Oxford Centre for Evidence などが多くの方法が発表されている。本診療指針を作成するにあたって、個々の論文のエビデンスレベルは提示せず、冒頭に提示した指針に対してエビデンスレベルと推奨グレードを American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) が発表している判定法⁵³⁾(表5)に準拠して決定した。今回提示した指針は本疾患に対しての初めての診療指針であり、今後、より充実したものに改正されることと思われる。

表 5. Grading System for Recommendations⁵³⁾

Classification	Description
Class I	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure or treatment is beneficial, useful, and effective.
Class II	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment.
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
Class III	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful.

Level of Evidence	Description
Level A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level B	Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.
Level C	Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

参考文献

1. Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar