

坂本修

メチルクロトニルグリシン尿症 島根大学長谷川有紀

β ケトチオラーゼ欠損症 岐阜大学深尾敏幸

有機酸代謝異常症に対する確定診断に至るシステミックな体制構築や新規薬剤、未承認薬に対するコンセンサスの形成の必要性についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はこれまでの論文等に報告されたエビデンスの集約化を目指したものであり、倫理面での問題点はない。

C. 研究結果、D. 考察

対象疾患の選定：日本臨床 領域別症候群 有機酸・脂肪酸代謝異常症の項目には 23 項目、47 疾患が挙げられている。高柳が 2009 年にまとめた本邦の有機酸代謝異常症の全国調査によれば、その発生頻度の多い順に、高乳酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、ホロカルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症 II 型、グルタル酸血症 I 型である。糖代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症とのオーバーラップも考えて、診断基準策定委員会が選定した疾患は重要性が高い。診断基準委員会が策定した有機酸代謝異常症に共通した診断基準を最後に添付する。

診断のシステミックな体制構築：診断基準に記載されている酵素診断、遺伝子診断は現在行うことが難しいものも多い。これらの検査が容易にしかも迅速に行える体制構築が必要である。この問題の解決策の一つとしてマススクリーニング検査センターの関与も可能性の一つとして検討する必要があると考える。

診断上の問題を解決するためには全国レベルの検査センターを設立して、診断に関する検査に集約化を行うことが一番望ましい。しかし経済的自立や保険診療報酬との関連、さらには日本全体でいくつ必要かなど検討すべき課題が多い。日本先天異常学会、日本マススクリーニング学会など学会が主導して検討すべき問題である。

治療ガイドライン作成に当たっては、それぞれ

の治療法のエビデンスレベルを I から VI に評価し、それにもとずき治療の推奨度を A から E に段階的に位置づけた。

推奨度：

A: I~III のエビデンスに基づく推奨で行うべきものの

B: 生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの

C: 生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの

D: 生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの

E: 科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

以下に広島大学但馬剛先生が作成したメチルマロン酸血症の治療ガイドラインの概要を示す。

(1) 新生児マス・スクリーニングでメチルマロン酸血症を疑われた場合

① 診断確定までの対応 (B)

② 診断確定後の治療

(1) ビタミン B12 内服 (B)

(2) 食事療法 (B)

(2) 急性代謝不全を発症してメチルマロン酸血症を疑われた場合

① 状態の安定化 (重篤な場合)

(1) 気管内挿管と人工換気 (必要であれば)

(2) 静脈ルートの確保：

② 異化亢進の抑制 (B)

③ 代謝性アシドーシスの補正 (B)

④ L-カルニチン投与 (B)

⑤ 水溶性ビタミン投与 (B)

⑥ 高アンモニア血症の薬物療法 (C)

⑦ 血液浄化療法 (B)

(3) 急性発症型症例の急性期離脱後および慢性進行型症例の場合

◎ 急性期治療から慢性期の管理への移行：退院の計画

自宅での栄養療法メニューを設定する。

経腸栄養のための胃瘻または経鼻胃管を留置する。

カルニチンを経口投与へ移行させる。
腸内細菌叢をコントロールする治療について教育し、便秘の予防を図る。
心エコー、心電図、聴力スクリーニング、視野検査（脳、

その他の眼科的検査を含むスクリーニング検査を実施する。
理学療法・作業療法を可及的速やかに開始する。
両親に対して、退院に先立って必要な訓練を施す。

◎治療

- ①低タンパク食による食事療法 (B)
 - ②L-カルニチン (B)
 - ③腸内細菌によるプロピオン酸産生の抑制 (B)
 - ④ビタミン B12 (B)
 - ⑤肝移植・腎移植 (C or D?)
 - ⑥精神発達・神経症状の治療管理 (B)
 - ⑦基底核梗塞様エピソードの管理 (B)
- ◎治療経過の評価
- ①栄養状態に関する臨床検査
 - ②画像検査 (MRI/MRS)

D. 考察

このたび治療ガイドラインを検討した疾患は多岐にわたり、画一的なガイドラインは構築できない。

しかしながら共通な治療法として、栄養療法、ビタミン療法、血液浄化法、肝移植術などが挙げられている。これら治療法はそのエビデンスレベルの評価がCランクのものもある。今後日本全体で共同してエビデンスの構築を図っていく必要があると考える。

さらに新しい薬剤、未承認の薬剤に関して、

1. 有機酸代謝異常症急性期のカルニチン静注療法のコンセンサス形成
2. メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症のカルバグルの使用法
3. NTBC グリシン ベタインなどの承認認可などに検討すべき問題があると考ええる。

今回取り上げた有機酸血症の生命予後は必ずしもよくなく、成人に達する症例は多いとは言えない。多くの症例は肝臓、腎臓移植などの適応の

問題などを抱えることとなる。症例数が好きないことから治療経験の集約化を図るために、全国に5-10か所の成人先天代異常症外来などの設立を目指して努力すべきであると考えられる。

E. 結論

有機酸代謝異常症においては、迅速な診断とそれに伴う早期治療が患者の生命的及び神経学的予後を決定する。これが実際の診療において行えるようにするためには、きちんとした診断基準と治療ガイドラインの整備が必須である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

高柳正樹。有機酸代謝異常の乳児 意識障害、痙攣。小児科学レクチャー1巻：189-193、2011
高柳正樹。有機酸代謝異常症。小児科学レクチャー1巻：96-102、2011

川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロール不耐症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上)：472-474、2012

川内 恵美, 高柳 正樹。グリセロールキナーゼ欠損症。日本臨床別冊先天代謝異常症候群(上)：468-471、2012

高柳 正樹。先天性代謝異常症における特殊ミルクの役割。日本医事新報 4612号：50-51、2012

高柳 正樹。Reye 症候群はどこへ行った？小児内科 45：2052-2055,2013

高柳 正樹。カルニチンの臨床。生物試料分析 35巻：281-292、2012

高柳 正樹。カルニチン欠乏症および2次性カルニチン欠乏症。小児科 53巻：1271-1279、2012

2. 学会発表

YOSHIKO KURASHIGE, MASAKI TAKAYANAGI, TAKU OMATA, KIMIYOSHI ICHIDA. First case of isolated sulfite oxidase deficiency in Japan. JIMD

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

先天性高乳酸血症症候群の診療ガイドラインと総合的な対策についての研究

研究分担者 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授

研究要旨

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) を来す症例の鑑別を行う。有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC) 異常症。

本診療ガイドラインでは、直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症]、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症を対象とするが、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準を参照していただきたい。

研究協力者

山崎 太郎 (埼玉医科大学小児科)

原嶋 宏子 (埼玉医科大学小児科)

A. 研究目的

タンデムマスを用いた新しい新生児代謝スクリーニングが全国に拡大し、対象各疾患に対する新しい診断基準の作成が急務となっている。有機酸代謝異常症とタイアップした先天性高乳酸血症もその一つであり、文献検索と自らの症例データを基に、本年度はその診療ガイドラインの作成と成人期の対策について研究した。

B. 研究方法

基本的に文献検索研究である。関連論文をエビデンスレベルに基づいて分類し内容を要約し、診療ガイドラインの素案を作成した。

これとは別に先天性高乳酸血症の最大の原因であるミトコンドリア呼吸鎖 (MRC) 異常症については、全国から集まった患者検体を以下の方法で分析した。

1) Blue Native 電気泳動を用いた Western Blot と *in gel* enzyme stain、および *in vitro* 酵素アッセイ

を用いた呼吸鎖酵素複合体蛋白レベルの解析。2) サンガーシーケンス法やライフテクノロジーズ社 Ion PGM シーケンサーによるミトコンドリア DNA 全周塩基配列の解析。3) ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (mitochondrial DNA depletion syndrome: MTDPS) 疑い例については、定量的 PCR (qPCR) による診断確定後、サンガーシーケンス法による頻度の高い 11 種類の原因遺伝子解析。4) 以上で病因が判明しない症例に対する次世代シーケンス法を用いた全エクソーム解析。

(倫理面への配慮)

本研究の患者解析の部分は申請番号 482 (現在更新されて 482-VI) で埼玉医科大学倫理委員会における審査を受け承認を得て行った。遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) および、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (日本医学会 2011 年 2 月) に基づいて行い、さらにこれとは別に各研究機関の倫理審査委員会において承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 先天性高乳酸血症症候群の診療ガイドライン作成とその成人期対策について

高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) を来す症例の鑑別を行う。有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症。

本研究では、直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症]、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症を対象とするが、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準 (後藤班) を参照のこと。

診療ガイドラインは未完成であり、ここには各疾病の疾患概要のみ記す。

1) ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症

PDHC はミトコンドリア内に存在し、嫌気性解糖系でブドウ糖から産生されたピルビン酸をアセチル-CoA に変換して TCA 回路に送り込む大切な酵素である。原因遺伝子として複合体の構成成分である、*E1α* (PDHA1), *E1β* (PDHB), *E2* (DLAT), *E3* (DLD), *PDPI-2*, *PDK1-4*, *PDHX*, (*LIAS*) の 8 種類が報告されており、世界で 400 例余りの報告がある。このうち最も多いのは X 連鎖遺伝形式を呈する *E1α* 遺伝子異常症で、PDHC 欠損症全体の 6 割近くを占める。

臨床症状を形作るのはエネルギー産生不足と乳酸アシドーシスで、症状の重篤度により 3 病型に分類される。(1) 重症新生児型: 新生児期から乳児早期に、多呼吸、けいれん、意識障害、嘔吐、脳室拡大などの症状と重症高乳酸血症で発病し、いわゆる乳児致死型ミトコンドリア病 (LIMD) の主たる病因の 1 つである。女兒に多い。(2) 乳幼児型: 精神運動発達遅滞、けいれん、筋緊張低下、中枢神経奇形、顔貌異常などの症状と高乳酸血症で乳幼児期に発病する。画像上 Leigh 脳症を呈する患者も多い。(3) 遅発型: 軽い筋緊張低下、失調と高乳酸血症で幼児期から学童期に発病する。男児に多い。

診断にはまず乳酸 (L) /ピルビン酸 (P) 比が 10 前後と正常な高乳酸血症の存在を確認することが重要で、軽症型では糖負荷テストも有効である。確定診断には皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子解析が必要となる。

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対策は乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は厳禁であり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限し PDHC を介さずにエネルギーを産生できる高ケトン食、高脂肪食が有効である。ビタミン B1 の大量投与に反応する症例も軽症例には存在する。基本的に予後不良な疾患であるが、B1 反応例には予後良好で成人期に移行するものも存在する。

2) ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症

PC はミトコンドリア内に存在する糖新生系の律速酵素であり、ピルビン酸からオキサロ酢酸を生成する。原因遺伝子は 11q13 に局在する常染色体劣性遺伝病である。

臨床症状を形作るのは、低血糖と、オキサロ酢酸の低値がもたらす TCA 回路の作動不全によるエネルギー不足である。重症例ではオキサロ酢酸由来のアスパラギン酸の不足による尿素サイクル作動不全による高アンモニア血症も問題になる。症状の重篤度により Robinson は 3 病型に分類している。Group A: 乳児型は、主に生後 5 か月以内に発症し、低血糖、高乳酸血症、精神運動発達遅滞、腎尿細管性アシドーシスが高頻度に認められる。Group B: 重症新生児型は、新生児期発症で多くは 3 か月以内に死亡し、低血糖、高アンモニア血症、高シトルリン血症、高リジン血症を伴い、いわゆる乳児致死型ミトコンドリア病 (LIMD) の病因の 1 つである。Group C: 軽症型は生化学上は Group A に似るが精神発達遅滞のほとんど認められない良性型である。

診断にはまず L/P 比が 20 以上と高値の高乳酸血症にもかかわらず 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸比は正常ないし低値を取ることが重要で、確定診断には皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子解析が必要となる。

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対

策は低血糖と乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は行っても一次的とすべきであり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限しビタミン B1、ピオチン、クエン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが試みられている。Group C 以外は基本的に予後不良な疾患であるが、Group C では成人期移行例も認められる。

3) ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症

PEPCK はオキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸へ変換する酵素であり、ミトコンドリア PEPCK (PEPCK2) と細胞質 PEPCK (PEPCK1) の 2 つのアイソザイムが存在する。PEPCK2 は 14q11.2 に局在し主に乳酸からの糖新生を、PEPCK1 は 20q13.31 に局在し主にアミノ酸からの糖新生を司る。どちらも糖新生系の重要な酵素であり、その欠損症では、新生児期または乳児期早期に、成長障害、筋緊張低下、発達障害、けいれん、傾眠、肝腫大などで発症する。低血糖、代謝性アシドーシス、高乳酸血症 (L/P 比正常) を呈し、肝障害、尿酸管性アシドーシス、心筋症などの多臓器障害が進行し 2 才までに死亡する例が多い。

酵素活性測定と遺伝子解析で診断できるが、今までに遺伝子異常の報告例はない。治療は低血糖、代謝性アシドーシスへの対症療法が中心であるが、有効な根本療法はなく、成人期への移行症例の報告はない。

4) TCA サイクル酵素異常症

フマラーゼ欠損症

フマラーゼ欠損症は、フマル酸をリンゴ酸に変換する TCA 回路の主要構成酵素であるフマラーゼの遺伝的欠損に基づく先天代謝異常症である。まれな病気で、報告例は世界で 50 例前後のみである。フマラーゼは細胞質とミトコンドリアに 2 つの酵素が存在するが、遺伝子は 1q42.1 に存在する 1 つのみで 2 つの酵素は N 末端の数個のアミノ酸が異なるだけであり、報告された患者は全て 2 つの酵素の活性が共に欠損している。症状は、(時に胎生期からの) 脳奇形、精神運動発達遅滞、筋緊張低下、顔面奇形、けいれん、発育障害、哺乳障害などの脳神経・筋症状が中心である。血球減少、消化管奇形、肝腫大、視覚障害などの合併は

報告があるが、心筋症や心伝導障害の報告はない。高乳酸血症や高アンモニア血症などによる代謝性クライシスは希である。中枢神経症状と尿有機酸分析でのフマル酸著明増加 (正常対照の 15~1,000 倍) が特徴である。

症状と尿中フマル酸増加から本症を疑い、酵素診断と遺伝子診断で確定する。酵素診断対象組織としては、皮膚線維芽細胞、リンパ芽球様細胞、リンパ球、筋肉、肝臓が用いられている。

治療は対症療法のみであり多くが生後数年以内に死亡するか、生存しても重度の精神運動発達遅滞を残す非常に予後不良な疾患である。低タンパク療法が試みられたが有効ではなかった。

スクシニル-CoA リガーゼ (SUCL) 欠損症

SUCL 欠損症は、TCA サイクルの一因でもある SUCL の活性欠損によりミトコンドリア呼吸鎖異常とメチルマロン酸の尿中への少量排泄を伴う常染色体劣性遺伝性疾患であり、古くはメチルマロン酸尿を伴う Leigh 脳症と呼ばれていた。SUCL は TCA サイクルでは α -ケトグルタル酸に、それ以外は主にメチルマロンル-CoA に由来するスクシニル-CoA をコハク酸に転換する酵素で、GDP/GTP 系 (G-SUCL) と ADP/ATP 系 (A-SUCL) の 2 つのタイプが存在する。共に α サブユニットと β サブユニットから成るが、 α サブユニットは 2 つのタイプの酵素で共通の *SUCLG1* がコードし、 β サブユニットはそれぞれ *SUCLG2* と *SUCLA2* がコードする。現在までに *SUCLG1* 異常症 (ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (MTDPS) 9) と *SUCLA2* 異常症 (MTDPS 5) とが報告されている。典型例では生後数日から著名な乳酸アシドーシスを来し、致死型乳児ミトコンドリア病 (LIMD) と言われる経過を取る。G-SUCL、A-SUCL の活性が共に低下する *SUCLG1* 異常症の方がより重症で、画像上の基底核病変 (いわゆる Leigh 様症候群)、脂肪肝から肝不全も合併し、多くは乳児期早期までに死亡する。これに対し A-SUCL のみ低下する *SUCLA2* 異常症は、時には LIMD としての重症病型をとる者もあるが、乳児期に運動発達遅滞、筋緊張低下、ジストニア、難聴などの神経症状で発症し、画像上の基底核病変も顕著な者が多く、メチルマロン酸排泄を除けば Leigh 脳症と鑑別できない。感染などを契機とし死亡する例も多いが成人期まで生存例の報告もある。

SUCLG1 異常症と異なり肝障害はないが、これは A-SUCL が肝臓での発現が低いことで説明できる。

神経症状を伴い高乳酸血症で発症する例が多く、他のミトコンドリア呼吸鎖異常症との鑑別が必要となる。LIMDとして嵐の様な経過で亡くなった場合でも、できるだけ多くの臓器、組織を診断のために生で凍結保存することを忘れてはならない。尿 GC/MS では、メチルマロン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸の排泄がありメチルマロン酸尿を来す各疾患との鑑別が必要になるが、その排泄量は極めて微量であり、患児では TCA サイクル中間代謝産物も一緒に検出される。血中に蓄積する C3、C4DC カルニチンもタンデムマス分析で検出できる。組織・臓器を用いてミトコンドリア呼吸鎖酵素活性を測定し複合型の酵素活性低下を認めたら、ミトコンドリア DNA の定量を行う。確定診断のためには SUCL 酵素活性、もしくは遺伝子解析が必要である。

有効な治療法はない。急性期にはミトコンドリアレスキュー療法を考慮し、慢性期には有効とされる各種治療薬を一つ一つ慎重に試すことが必要になる。

2. MRC 異常症の包括的診断システムの構築

1) 酵素診断

現在までのところ、314 家系 318 例を MRCD と診断した。臨床診断では乳児ミトコンドリア病が最も多く 72 例、次いで Leigh 脳症、脳筋症、肝症、心筋症、神経変性疾患と続き、突然死が 28 例、その他が 15 例と極めて多岐にわたっていた。

2) ミトコンドリア遺伝子解析

160 例について解析を行い、既知・未知を合わせて病因と考えられる遺伝子変異を 50 例 (31%) に同定した。つまり 7 割の MRCD は核遺伝子異常と考えられた。

3) 核遺伝子解析

150 例についてエキソーム解析が終了し、まず 33 例で既知の原因遺伝子における新規変異を同定した。これらの中には、いずれも日本人初例となる、*BOLA3*, *ACAD9*, *EFTu* 異常患者等が含まれる。次いで 13 例でミトコンドリア局在の未報告遺伝子における変異を同定した。最後に 62 例で上記に当てはまらない新規原因遺伝子候補を同定した。

4) 新薬の開発

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は一部の患者細胞の ATP 合成能を回復し、その機序は主に呼吸鎖 III と IV の活性回復であった。

D. 考察

いずれの症例も重篤で調べ得た限り成人期移行例は少ない。しかも移行した者も身体的・精神的にハンディを背負う患者ばかりであり、医療の進歩で今後は長期生存例も増加するものと考えられる。今後も文献検索と実際の例数を重ね、より臨床に添うように順次改訂してゆきたい。

E. 結論

先天性高乳酸血症症候群 (Congenital Lactic Acidosis: CLA) の診療ガイドラインを作成中であり、成人期への移行対策を検討中である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 原著

1) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev* 34(2): 115-7, 2012.

2) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012.

3) Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 34(10): 861-5, 2012.

4) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu

- Y, Ohtake A, Matoba R: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106(4): 474-7, 2012.
- 5) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明: 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 45-8, 2012.
- 6) Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, Ohtake A, Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H: Detection of $\Delta(4)$ -3-oxo-steroid 5β -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 900(1): 24-31, 2012.
- 7) Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, Ohtake A, Taguchi T, Miwa I: Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children. *J Inherit Metab Dis* 36(1): 75-81, 2013
- 8) Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, Ohtake A, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, Matsuishi T: Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1(AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov 16. [Epub ahead of print]
- 9) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T: Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 416 (1): 54-9, 2013
- 10) 加藤いづみ、村山 圭、鈴木康浩、岩松利至、今井郁子、大塚晴美、大竹 明: 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖異常症の兄妹例. *日本小児科学会雑誌* 116(11): 1717-1723, 2012
- 11) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明: 門脈欠損症 II 型 (門脈低形成症) に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例. *埼玉県医学会雑誌* 47(1): 224-227, 2012
- 12) Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, Ohtake A: Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55 (4): e103-6, 2013.
- 13) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev*, 2013 Oct 7. doi:pii: S0387-7604 (13) 00286-6. 10.1016/j.braindev.2013.09.005. [Epub ahead of print]
- 14) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56 (2): in press, 2014
- 15) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria.)* 1840(4): 1355-1359, 2014.

2. 学会発表

(患者会講演、全国レベルの招待・教育講演と国際学会のみ)

- 1) 大竹 明: ミトコンドリア呼吸鎖ってなあに? : 包括的診断と治療へ向けての取り組み. ミトコンドリア病患者・家族の会 (MCM 家族の会) 講演 6月3日 日本医科大学武蔵小杉キャンパス (川崎市), 2012
- 2) Murayama K, Kawachi E, Tsuruoka T, Mori M, Yamazaki T, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: the experiment of systematic analysis for causative gene. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
- 3) Takahashi T, Hattori M, Furui M, Yamada K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Ohtake A, Wanders RJA, Yamaguchi S: Chemical Diagnosis of Methylmalonate Semialdehyde Dehydrogenase (MMSDH) Deficiency: A First Case Report in East Asia. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
- 4) Fukuoka S, Murayama K, Fushimi T, Muta K, Kawachi E, Ajima M, Mori M, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Clinical manifestation and molecular, biochemical, and histological findings of mitochondrial cardiomyopathies. SSIEM (Society for the Study Group of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2012, September 4-7, ICC (Birmingham, UK), 2012
- 5) 大竹 明: S3-4 迷った時にはミトコンドリア病. 第54回日本先天代謝異常学会総会 シンポジウム

3: 日常診療と先天代謝異常症 11月15-17日 じゅうろくプラザ (岐阜市), 2012

- 6) Ohtake A, Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 7) Arao M, Sakai T, Musha I, Yamazaki T, Abe Y, Amemiya S, Uehara N, Tokuzawa Y, Okazaki Y, Murayama K, Mori M, Ohtake A: Pyruvate therapy for two infantile mitochondrial diseases due to mitochondrial DNA mutations. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 8) Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Iwasa H, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Mimaki M, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Mitochondrial respiratory chain disorders in Japan and the West, focusing principally on the mitochondrial DNA depletion syndrom. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 9) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. International Symposium on Mitochondria 2013/The 13th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Symposium 3: Next Generation Technologies for Mitochondrial Disorders. November 6-7. Roppongi Academyhills 49 (Roppongi Hills Mori Tower 49F, Tokyo, Japan), 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科教授）

研究要旨

脂肪酸β酸化経路は、炭水化物からのエネルギー供給が低下した時に作動する代謝系である。カルニチンによる長鎖脂肪酸の転送・活性化、β酸化回路、電子伝達、ケトン体生成の代謝群に大別される。本研究ではタンデムマスによる新生児マススクリーニングの時代に対応するため、平成 24 年度において脂肪酸代謝異常症の診断基準を策定し、25 年度には新生児マススクリーニングの対象となる 8 疾患について、それぞれの診断、治療、フォローアップに関する診療指針案を作成した。

研究協力者

深尾敏幸（岐阜大学医学部小児科）
窪田 満（埼玉医療センター総合診療科）
村山 圭（千葉こども病院内分泌科）
小林弘典（島根大学医学部小児科）

ル-CoA脱水素酵素反応から電子を受け取り呼吸鎖に転送する経路)、および(e)ケトン体生成(アセチル-CoAとアセトアセチル-CoAからケトン体を生成する経路)である。

脂肪酸代謝異常症は全国的に普及しつつ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群の1つである。従って、スクリーニング陽性者に対して迅速かつ適切に対応する必要性が高まっている。また、稀少疾患である脂肪酸代謝異常症患者の診療を全国で一定レベルの質を保ち、地域格差のない診療体制を作る必要性も高まっている。本研究では、このような背景を踏まえ、新生児マススクリーニングで発見される疾患を中心に、脂肪酸代謝異常症全体としての診断基準を作成とエビデンスに基づいた各疾患における診療指針の策定を目指した。

A. 研究目的

ミトコンドリアβ酸化系は、ブドウ糖からのエネルギー供給が低下した時に代替エネルギー産生系として作動する代謝経路である。β酸化系は（文末の[参考資料1]参照）、表1に示すように大きく5つの代謝系に分けられ、それぞれの酵素欠損症、輸送蛋白の異常が知られている。すなわち(a)カルニチン回路（長鎖脂肪酸をカルニチンによってミトコンドリアに転送しアシル-CoAまで活性化する）、(b)長鎖脂肪酸β酸化（炭素鎖C16～C12までβ酸化で短縮する）、(c)中鎖・短鎖β酸化（C10～C4までβ酸化）、(d)電子伝達（アシ

表1. β 酸化各群の主な代謝異常症

代謝群	主な疾患
(a) カルニチン回路	全身性カルニチン欠乏症 CPT1 欠損症 CPT2 欠損症 CACT 欠損症
(b) 長鎖脂肪酸 β 酸化回路	VLCAD 欠損症 TFP/LCHAD 欠損症
(c) 中鎖脂肪酸酸化回路	MCAD 欠損症 SCAD 欠損 SCHAD 欠損症 SCKAT 欠損症
(d) 電子伝達	グルタル酸血症2型 (ETF 欠損症) (ETFDH 欠損症)
(e) ケトン体生成	HMGS 欠損症 HMGL 欠損症

略字は、参考図（文末）と同じ。ETF 欠損症、ETFDH 欠損症はいわゆるグルタル酸血症2型（GA2）である。SCKAT 欠損症はいわゆる β ケトチオラーゼ欠損症（T2 欠損症）である。HMGL 欠損症はいわゆるヒドロキシメチルグルタル酸血症（HMG血症）である。

B. 研究方法

1) 脂肪酸代謝異常症の診断基準策定(平成24年度)

脂肪酸代謝異常症のうち、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となる疾患（表2）を対象に作成した。診断基準策定にあたっては、研究分担者研究協力者4名が中心となり、国内外の報告等を参考にして素案を作成した（文末の[参考資料1]を参照）。先天代謝異常学会の理事会に稟議され、日本先天代謝異常学会のホームページを通じて学会員および一般公開し、評価を受け付けた。

2) 脂肪酸代謝異常症の診療指針案の作成(25年度)

表2に示す8疾患を対象に診療指針を作成した。診断基準策定にあたっては、研究分担者研究協力者4名が中心となり、国内外のエキスパートオピニオン、報告等を参考にして素案を作成した（文末の[参考資料2]を参照）。先天代謝異常学会の評議員からなる診断

基準策定委員会の委員間での相互査読を経て、日本先天代謝異常学会の理事会に稟議される予定である。診療指針案は診断基準と同様に、日本先天代謝異常学会のホームページを通じて学会員および一般公開、評価を受け付けた後、学会ホームページ等を通じて公開する予定である。

表2. 診断基準策定対象8疾患

1. 極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症
2. 三頭酵素(TFP)欠損症
3. 中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症
4. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-i I (CPT1)欠損症
5. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II (CPT2)欠損症
6. カルニチンアシルカルニチントランスカーゼ(CACT)欠損症
7. 全身性カルニチン欠乏症(OCTN2異常症)
8. グルタル酸血症2型

C. 研究結果

診断基準については、前述の方法によって策定し、学会ホームページを通じて公表中である

(<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/7FAOD.pdf>) (参考資料 2 参照)。新たに策定した診断基準では、タンデムマス・スクリーニングによる未発症例の発見が増加する事が予想される事から、病型の一つに発症前型という項目を設置し、詳細な臨床病型が決定するまでの暫定的な分類を可能とした。

疾患毎の診療指針案についても前述の方法に沿って策定を行った。2014年1月末時点での素案は参考資料3の通りである。現在、基準策定委員会の委員間

での相互査読期間であり、25年度中に日本先天代謝異常学会の理事会に稟議され、パブリックコメントを受け付ける予定である。診断・治療については、現時点での保険適応がないものもあるので、臨床現場で使用する事を念頭に、保険収載の有無を記載した。脂肪酸代謝異常症の治療においてはエビデンスの集積が十分でない場合も少なくないが、利用者が現在の標準的な治療を知る事が出来るように、エビデンスレベルの記載に加えて、推奨度を加える事で本疾患群の治療経験が少ない場合であっても国内における標準的治療が選びやすい様に配慮した。本診療指針案で採用した保険適応の記載法、エビデンスレベルの定義、推奨度の定義は下記の通りである。

治療指針案に記載したエビデンスレベル、推奨度等

保険適応について

治療薬

- * 保険適応であるもの
- ** 医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの
- *** 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

検査

- * 保険適応であるもの
- ** 保険適応ではなく、研究レベル、自費レベルであるもの

エビデンスレベル 基づいているエビデンス

- I systematic review/ RCTのメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV コホート, 症例対象研究
- V 症例報告やケースシリーズ
- VI 患者データに基づかない専門家意見

推奨度

- A I~IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
- B 生化学的・病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
- C 症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
- D 生化学的, 病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
- E 科学的根拠や症例報告などに基づいて、行ってはいけないこと

D. 考察

今回策定した診断基準では、タンデムマス・スクリーニングの時代に対応するため、スクリーニング陽性者として発見された場合、スクリーニング以外で何らかの症状を伴い発症した場合に分けてそれぞれの対応等を記載した。

確定診断の根拠となる特殊検査については、検査可能施設が限られており、今後の継続性やスクリーニング陽性例が増えることによる検査数の増加などにより対応が難しくなる可能性もある。また、保険収載されていない検査も少なくない事から、これらの整備は今後の課題といえる。

脂肪酸代謝異常症に共通する治療指針として各年齢における許容される食事間隔については、国内外のエキスパートオピニオンに我が国の養育環境等を考慮して下記の様に統一した。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安

新生児期：3時間以内
6ヶ月未満：4時間以内
1才未満：6時間以内
3才未満：8時間以内
3才以上：10時間

長鎖脂肪酸代謝異常症に対するL-カルニチン投与についても検討がなされた。欧米からのエキスパートオピニオンでは長鎖脂肪酸代謝異常症に対するカルニチン投与は、主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されており、準禁忌として記載されているが、そのエビデンスに乏しい事、近年はカルニチンの抗酸化作用を再評価する報告もある事などから本治療指針案においては、カルニチン補充の是非については結論が得られていない事を明記した上で、投与する場合の推奨される遊離カルニチン血中濃度を $CO\ 20\ \text{nmol/ml}$ として記載した。投与する際は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターする事も併せて推奨した。

治療における指針案は、十分なエビデンスがあるとはいえ、今後も症例の情報を蓄積し、本指針案の妥当性を継続的に評価する必要がある。

E. 結論

本研究では、タンデムマスによる新生児マススクリーニングの普及に伴い今後増加すると予想される発症前型の脂肪酸代謝異常症にも対応する診断基準を策定し、疾患ごとについて、診断、治療、フォローアップ指針等を含んだ診療指針案を作成した。診療指針案は今後パブリックコメントを受け付けた後、学会ホームページ等により公開予定である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)
- 2) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 237-240, 2012 (September)
- 3) 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 三觜雄, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値 -各指標の施設間差の検討-. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 49-60, 2012 (6月)

- 4) 山田健治, 虫本雄一, 高橋知男, 小林弘典, 長谷川有紀, 臼田信光, 山口清次: 遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 22(1): 29-34, 2012 (6月)
- 5) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマス法について. 臨床検査 56(7): 770-776, 2012 (7月)
- 6) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. 小児科 53: 1101-1110, 2012 (7月)
- 7) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. 公衆衛生 76(11): 853-857, 2012 (11月)
- 8) Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication. *Pediatrics* 131(1): e327-30, 2013 (January)
- 9) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 405(4): 1345-1351, 2013 (February)
- 10) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montaña AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 110(1-2): 42-53, 2013 (September-October)
- 11) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. 日本マススクリーニング学会誌 23(3): 270-276, 2013 (12月)
- 12) 山口清次: MS 解析による代謝障害の診断. 分子消化器病 10(1): 72-78, 2013 (1月)
- 13) 山口清次: 新生児スクリーニングの新時代 ; タンデムマス法の導入. 日本周産期・新生児医学会雑誌 48(4): 827-829, 2013 (1月)
- 14) 山田健治, 長谷川有紀, 吉川陽子, 高橋知男, 小林弘典, 虫本雄一, Jamiyan Purevsuren, 山口清次: 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討. 臨床神経学 53(3): 191-195, 2013 (3月)
- 15) 山口清次: タンデムマススクリーニングとは. チャイルドヘルス 16(2): 81-87, 2013 (2月)
- 16) 山口清次: タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断. 小児科臨床 66(2): 193-198, 2013 (2月)
- 17) 山口清次: 日常診療における代謝異常の豆知識. 香川県小児科医会会誌 34: 32-35, 2013
- 18) 花井潤師, 吉永美和, 高橋広夫, 佐々木泰子, 野町祥介, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛伸之, 穴沢昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値(2) - 患者データ, 再採血率, 精査率から考える-. 日本マス・スクリーニング学会誌 23(1): 61-67, 2013
- 19) 高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次: 新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症 : 有機酸とアシルカルニチンの推移. 日本マス・スクリーニング学会誌 23(1): 49-53, 2013
- 20) 山口清次: タンデムマスと新生児マススクリーニング. 小児科診療 UP-to-DATE ラジオNIKKEI 放送内容集 1: 42-47, 2013 (5月)
- 21) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスとGC/MS の臨床応用 : 最近の進歩. 臨床病理

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Current topics in diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Symposium. Seoul, Korea, April 2012
- 2) Prevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydroge (MCAD) deficiency. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 3) Kobayashi H, Yamada K, Prevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Ito M, Yamaguchi S: Beneficial effect of bezafibrate on boy with the late-onset gluracic aciduria type 2. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 4) Prevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Application of in-vitro probe acylcarnitine assay using tandem mass spectrometry for the evaluation of mitochondrial fatty acid oxidation. 19th International Mass Spectrometry Conference. 京都, September 2012
- 5) Yamaguchi S, Prevsuren J, Yamada K, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takayanagi M, Fukuda S: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various C0 concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 6) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Ichiyama T, Yamaguchi S: Effect of proinflammatory cytokines on mitochondrial fatty acid oxidation in development of acute encephalopathy. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 7) Yamaguchi S: Clinical pictures, diagnosis, treatment and prognosis of mitochondrial Fatty acid oxidation disorders. 12th Meeting of Paediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Disease (The Subsoecialty Group of Endocrinologic Hereditary and Metabolic Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association). , October 2012
- 8) 山口清次, Prevsuren J, 小林弘典, 長谷川有紀: セレウス菌食中毒による急性脳症はミトコンドリアβ酸化障害を介して起こる. 第54回日本小児神経学会. 札幌, 2012年5月
- 9) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの新時代. 第48回日本周産期・新生児医学会講演. 埼玉, 2012年7月
- 10) 福士勝, 重松陽介, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング分析法と精度管理の標準化と検査施設基準. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月
- 11) 重松陽介, 畑郁江, 伊藤順庸, 新井田要, 但馬剛, 田崎隆二, 新宅治夫, 小林弘典, 大浦敏博: CPT-1欠損症のスクリーニング指標の妥当性の検討. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月

- 12) 高橋知男、山田健治、小林弘典、プレブスレン・ジャミヤン、長谷川有紀、山口清次: 新生児ろ紙血で後方視的に診断された長鎖脂肪酸代謝異常症による突然死症例: タンデムマスを行っていない地域での発生例. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012 年 8 月
- 13) 山口清次: 質量分析を応用した有機酸・脂肪酸代謝異常の診断と病態解析に関する研究. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 14) 山田健治, 小林弘典, Jamiyan Purevsuren, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児発症型グルタル酸血症 2 型に対するベザフィブラートの有効性の検討: In vitro probe acylcarnitine assay の結果との関連性. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 15) 長谷川有紀, Jamiyan Purevsuren, 山田健治, 高橋知男, 小林弘典, 山口清次: GC/MS による有機酸分析の実際. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 16) 山口清次: 脂肪酸 β 酸化異常に対する新しい治療とカルニチンプロフィール. 第 54 回日本先天代謝異常学会 セミナー. 岐阜, 2012 年 11 月
- 17) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, プレブスレン ジャミヤン, 古居みどり, 詫間浩, 常深泰司, 玉岡晃, 山口清次: 成人期に発症した「骨格筋型」グルタル酸血症 2 型の 2 例. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 18) 高橋知男, 山田健治, プレブスレンジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: アスピリンと β 酸化機能の関連性の検討: in vitro probe assay による評価. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 19) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスと GC/MS の臨床応用: 最近の進歩. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム. 京都, 2012 年 11 月
- 20) Kobayashi H, Yamada K, Hasegawa Y, Takahashi T, Minohata T, Yamaguchi S: Rapid analysis of orotic acid in dried blood spots using liquid chromatography – tandem mass spectrometry (MS/MS). MSACL (Mass Spectrometry Applicatios to the Clinical Lab) 2013. San Diego, USA, February 2013
- 21) Yamaguchi S, Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Fukao T, Shigematsu Y, Fukuda S: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS>S) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
- 22) Yamaguchi S: Diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation defects. The Second Forum of International Translational Medicine of Clinical Genetics in Beijing - Development and Application of Genetic Technology 講演. Beijing, China, August 2013
- 23) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Fukuda S, Ito M, Yamaguchi S: Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type II: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 24) Yamaguchi S, Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Ohkubo T, Watanabe M, Tsunemi T, Ishii A, Takuma H, Tamaoka A, Shigematsu Y, Fukuda S: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of gulutaric acidemia type II. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 25) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inbone errors of metabolism in referal center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013

- 26) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 27) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanchai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 28) Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Vema J, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Haberle J, Kohli S, Babbar D, Gupta D, Verma I C: Biochemical and molecular diagnosis of urea cycle enzyme defects in Indian population. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 29) Nguyen KN, Chi DV, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S: The first continuous venous-venous hemofiltration with a Vietnamese newborn onset urea cycle disorder. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 30) Yamaguchi S: A new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation defects: Bezafibrate, a PPAR agonist. 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 2013
- 31) Yamaguchi S: Beriberi (Vitamin B1 deficiency) of young children lurking in modern life: A new approach for biochemical detection. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition シンポジウム. 東京, October 2013
- 32) Watanabe K, Nakagawa S, Yotsumata K, Sameshima K, Yonee C, Yamada K, Yamaguchi S: Two siblings with very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency developed rhabdomyolysis after supplementation of L-carnitine. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 33) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Effect and toxicity of high-dose bezafibrate on mitochondrial fatty acid oxidation in cultured cells. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 34) Dung VC, Ngoc CTB, Khanh NN, Yamada K, Furui M, Yamaguchi S: Genotype and phenotype of primary carnitine deficiency: a case report. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 35) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Selective screening for organic acidemias by urinary organic acids analysis using GC/MS in Asian countries. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 36) Dash P, Bijarnia-Mahay S, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Puri RD, Kotecha U, Verma J, Saxena R, Kohli S, Movva S, Gupta D, Vyas B, Verma IC: Diagnosis of small molecule disorders using TMS and GCMS-experience from one center in North India. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases

- (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 37) Khanh NN, Dung VC, Mai NC, Yamaguchi S: Newborn onset urea cycle disorders in a referral center of Vietnam: Clinical features and outcom. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 38) Liu L, Yamada K, Takahashi T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Hypothermia improves oxidation ability in cultured fibroblasts with fatty acid β -oxidation disorders: Evaluation by vitro probe assay. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 39) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montano AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of Mucopolysaccharidoses. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 40) Yamaguchi S: Screening, diagnosis, and treatment of organic and fatty acid disorders. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD) Educational lecture. Chiba, November 2013
- 41) Kguyen NK, Dung VC, Fukao T, Hoan NT, Ngoc CTB, Thao BP, Yamaguchi S: Betaketothiolase deficiency in a referral center of Vitnam: Clinical feature and outcom. The 3rd Asian Congress for inherited Metabolic Diseases (ACIMD) The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 42) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 43) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 44) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013年4月
- 45) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 中村信, 山口清次: シベレスタット (エラスポール®) 投与中のピバロイルカルニチン上昇の検討. 第116回日本小児科学会. 広島, 2013年4月
- 46) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013年4月
- 47) 小村有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: 新生児マス・スクリーニング対象疾患に対する出生前診断の経験. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 48) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血中アシルカルニチン値とヘマトクリットの関連性. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 49) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 長谷川有紀, 高橋知男, 三淵浩, 中村公俊, 遠藤文夫, 山口清次: タンデムマス法によるオルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症スクリーニングの可能性に関する検討. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 50) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏弘, 元木崇裕, 寺岡いづみ, 中野威史, 林正俊, 小林弘典, 山口清次:

突然死したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT2) 欠損症の9カ月男児例. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月

- 51) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した10例の検討. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 52) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 高橋知男, 山口清次, 大野耕策, 神崎 晋: 山陰両県におけるタンデムマス・スクリーニングの現状. 第92回山陰小児科学会. 米子, 2013年9月
- 53) 山口清次: 小児のカルニチン代謝と抗菌薬. 第40回日本小児臨床薬理学会学術集会 セミナー. 横浜, 2013年11月
- 54) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血を用いた普及型LC/MS/MSによる副腎ステロイド分析の検討. 第38回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013年9月
- 55) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: サリチル酸の β 酸化に及ぼす影響: *in vitro* probe assay による評価. 第38回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013年9月
- 56) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した10例の検討. 第65回中国四国小児科学会. 米子, 2013年11月
- 57) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山

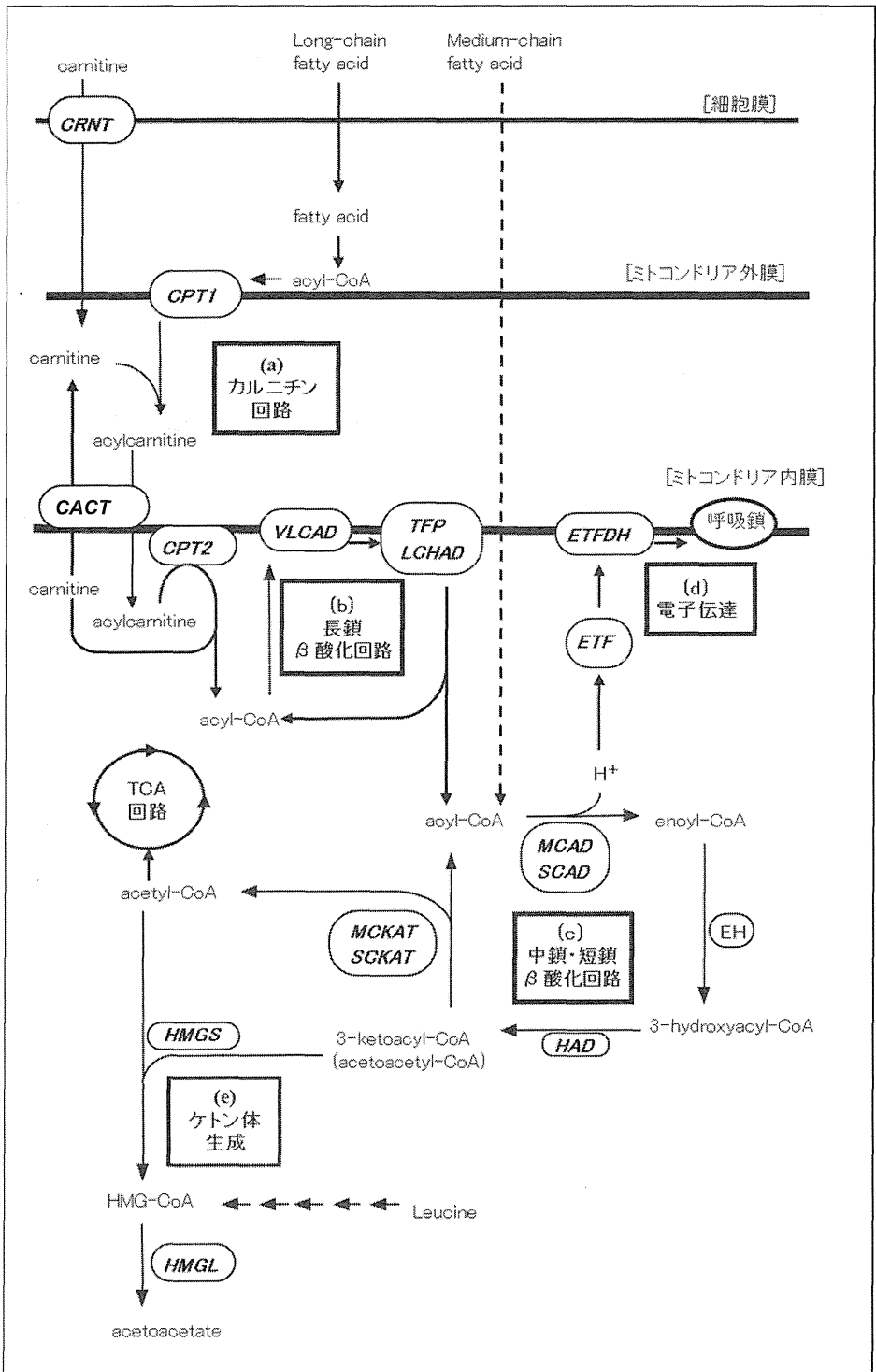
口清次: グルタル酸血症2型の2例に対するベザフィブラートの治療経験. 第27回日本小児脂質研究会. 福井, 2013年11月

- 58) 古居みどり, 竹谷健, 永瀬真弓, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 山口清次: マイクロサテライトマーカーによる個人識別を組み入れた先天代謝異常症の出生前診断. 日本人類遺伝学会 第58回大会. 仙台, 2013年11月
- 59) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会 第58回大会 講演. 仙台, 2013年11月
- 60) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 中村信, 立石浩, 山口清次: 新生児タンデムマス・スクリーニングでイソ吉草酸血症の診断マーカーが偽陽性を示した2例: シベレスタット投与例と母体への抗菌薬投与例. 第58回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2013年11.12月
- 61) 長谷川有紀, 古居みどり, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 竹谷 健, 山口清次: ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症の出生前診断5症例の経験. 第11回中国四国出生前医学研究会. 岡山, 2014年2月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

[参考資料 1] ミトコンドリアβ酸化の概略図



(a): カルニチン回路、(b): 長鎖脂肪酸β酸化回路、(c): 中鎖・短鎖β酸化回路、(d): 電子伝達、(e): ケトン体生成。略字: CRNT= カルニチントランスポーター; CPT1、CPT2= カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 および-2、CACT= カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ、VLCAD=極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素、TFP= 三頭酵素、LCHAD=長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素; MCAD、SCAD= それぞれ中鎖および短鎖アシル-CoA 脱水素酵素、EH=エノイル-CoA ヒドラターゼ、HAD=3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素、MCKAT、SCKAT 中鎖および短鎖 3-ケトチオラーゼ、ETF=電子伝達フラビンタンパク; ETFDH=ETF 脱水素酵素; HMGS= 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 合成酵素、HMGL= 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA リアーゼ。