

201415082A

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 遠藤 文夫

平成 27 (2015) 年 4 月

## 目 次

### [I] 総括研究報告

|             |   |
|-------------|---|
| 研究代表者 遠藤 文夫 | 1 |
|-------------|---|

### [II] 分担研究報告

|   |    |
|---|----|
| 1. ビオプテリン代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究     | 19 |
| 新宅 治夫<br>大阪市立大学大学院医学研究科発達医学分野 教授            |    |
| 2. アミノ酸代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究に関する研究 | 21 |
| 呉 繁夫<br>東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授             |    |
| 3. GLUT-1 欠損症患者の重症度分類と生涯にわたる治療法についての問題      | 23 |
| 小国 弘量<br>東京女子医科大学小児科 教授                     |    |
| 4. シトルリン欠損症に関する研究および重症度分類に関する調査研究           |    |
| シトルリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症 (NICCD) : 重症例の検討      | 31 |
| 大浦 敏博<br>東北大学小児科非常勤講師、仙台市立病院                |    |
| 成人型シトルリン血症(CTLN2)の臨床像と治療戦略                  | 35 |
| 矢崎正英<br>信州大学バイオメディカル研究所・准教授                 |    |
| 5. 15歳を過ぎた先天代謝異常症患者の問題点 —トランジションを含めて—       | 37 |
| 高柳 正樹<br>千葉県こども病院副院長                        |    |
| 6. 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調査研究    | 39 |
| 山口 清次<br>島根大学医学部小児科 教授                      |    |

7. 高乳酸血症・ミトコンドリア異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究・・・ 44  
大竹 明  
埼玉医科大学小児科・教授
8. 糖原病に関する調査研究：糖原病の重症度分類に向けた臨床症状評価法について・・・ 50  
杉江 秀夫  
常葉大学保健医療学部 教授
9. 1) 新生児マススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン案策定の総括  
2) 日本の先天性ケトン体代謝異常症に関する調査研究・・・ 54  
深尾 敏幸  
岐阜大学大学院医学系研究科 教授
10. 患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究・・・ 56  
奥山 虎之  
(独) 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
11. 成人期の医療体制の整備に関する調査研究・・・ 62  
羽田 明  
千葉大学大学院医学研究院環境健康科学講座公衆衛生学 教授
12. 成人期の医療体制の整備に関する調査研究・・・ 65  
西野 一三  
(独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部 部長
13. 先天代謝異常症患者の長期神経予後および成人期の医療体制の整備に関する研究・・・ 68  
青天目 信  
大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教
14. 尿素サイクル異常症と糖原病に関する研究・・・ 72  
中村 公俊  
熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 准教授

|     |                |     |
|-----|----------------|-----|
| [Ⅲ] | ガイドライン         | 77  |
| [Ⅳ] | 研究成果の刊行に関する一覧表 | 367 |
| [Ⅴ] | 研究成果の刊行物・別刷    | 373 |
| [Ⅵ] | 研究構成員          | 681 |

# I. 総括研究報告

## 新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの 作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究

研究代表者： 遠藤 文夫 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

### 研究要旨

平成 26 年度の研究では（1）未達成の疾患のガイドラインの策定、（2）策定したガイドラインの学会での承認、（3）成人期の診療体制の整備に向けた研究、を行った。診療ガイドラインは日本先天代謝異常学会と共同作業を行い作成した（日本先天代謝異常学会ガイドライン策定委員会深尾敏幸委員長）。これを策定するに当たっては、深尾敏幸班員が中心となり、日本先天代謝異常学会の多くの若手研究協力者と協力し、新生児マススクリーニング対象疾患等の診療ガイドラインを作成した。平成 27 年 2 月までにパブリックコメントの募集を行い、平成 27 年 4 月の日本先天代謝異常学会理事会で承認された。これらのガイドラインは巻末に提示している。

同時に先天代謝異常症の重症度分類案を作成した。この作業では、従来案をもとに班会議での検討を経て最終案とした。この重症度分類案の作成によって難病対策での重症度判定の利用や今後の治療の評価などへ応用していく準備が整った。

成人期への移行問題では実態調査を開始した。また、患者会と共同で行っている患者登録制度については先天代謝異常学会と共同で進める体制がととのった。これらの成果をさらに発展させ、ガイドラインの基づく患者の診療レベルの向上、新薬開発。そして生涯にわたる診療体制の整備に結び付けていきたい。

### 研究分担者

- 新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野 教授
- 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授
- 小国弘量 東京女子医科大学小児科学 教授
- 大浦敏博 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 非常勤講師
- 高柳正樹 千葉県こども病院 副院長
- 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授
- 山口清次 島根大学医学部小児科 教授
- 杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授
- 深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
- 奥山虎之（独）国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
- 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
- 西野一三 国立精神・神経医療研究センター

### 神経研究所 部長

- 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 特任助教
- 中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 准教授

### 研究協力者

- 濱崎孝史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 講師
- 徳原大介 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 講師
- 工藤聡志 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 実験助手
- 伊藤 康 東京女子医科大学・小児科 講師
- 高橋 悟 旭川医科大学医学部・小児科 講師
- 夏目 淳 名古屋大学医学部・小児科 准教授
- 柳原恵子 大阪府立母子保健総合医療センタ

一 小児神経科 副部長

- 下野九里子 大阪大学大学院医学系研究科小児科学/大阪大学大学院連合小児発達学 講師
- 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター 病院長
- 岡野善行 兵庫県立医科大学遺伝学 非常勤講師
- 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 主任医長
- 山崎太郎 埼玉医科大学小児科 講師
- 原嶋宏子 埼玉医科大学小児科 助手
- 小村有紀 島根大学医学部小児科 助教
- 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- 山田健治 島根大学医学部小児科 医科医員
- 福田冬季子 浜松医科大学小児科 准教授
- 杉江陽子 浜松医科大学小児科 臨床教授
- 長嶋雅子 自治医科大学小児科 助教
- 伊藤哲哉 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野 准教授
- 大橋十也 東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部 教授
- 窪田 満 埼玉県立小児医療小児センター総合診療科 副部長
- 坂本 修 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 准教授
- 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授
- 下澤伸行 岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野 教授
- 鈴木康之 岐阜大学医学部・医学教育開発研究センター 教授
- 但馬 剛 広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学部門小児科学 助教
- 小林正久 東京慈恵会医科大学小児科 講師
- 折居建治 岐阜大学医学部新生児集中治療部 准教授
- 青山友佳 岐阜医療科学大学 保健科学部 臨床検査学科 助教
- 堀 友博 岐阜大学医学部附属病院小児科 医員
- 笹井英雄 岐阜大学医学部附属病院 医員
- 木田和宏 国立成育医療研究センター臨床検査部 上級フェロー
- 小須賀基道 国立成育医療研究センター臨床検査部 医長
- 徐 朱玟 国立成育医療研究センター臨床検査部 リサーチフェロー

査部 リサーチフェロー

- 中島英規 国立成育医療研究センター臨床検査部 研究員
- 福士 勝 札幌イムノ・ダイアグノスティックラボラトリー 所長
- 鈴木 健 公益財団法人東京都予防医学協会検査研究センター 参与
- 矢崎正英 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 准教授
- 藤田美鈴 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 助教
- 西川敦子 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部 流動研究員
- 小原 収 公益財団法人かずさ DNA 研究所ヒトゲノム研究部分子生物学分野 副所長
- 三淵 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学寄附講座 特任教授
- 松本志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 講師
- 坂本理恵子 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 助教
- 百崎 謙 熊本大学医学部小児科 大学院生

## A. 研究目的

本研究班は希少疾患である先天代謝異常症の診療（診断および治療）をガイドラインとして標準化することを目的としている。ガイドラインを作成するとともに、標準化された診療ガイドラインを臨床研究、新薬治験研究に役立てることを目指している。同時に我が国から学会誌・冊子・ホームページ等での情報発信をおこなうことを目標に掲げている。

具体的な作業として、本研究班においては3年間の研究の目標として、先天性代謝異常症の

- ① 治療ガイドラインの策定
- ② 重症度分類へむけた調査研究を進める
- ③ 成人期の診療体制の整備に向けた調査と方針の立案

ことを挙げた。

この研究班は疾患ごとに組織された研究班ではなく、先天代謝異常症という大きな疾患群と取り扱う統括的な班であり、上記の目的を達成するために、日本小児科学会・日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会との連携の上で研究を進め、最終的にはこれらの学会の承認を得た形の診療ガイドラインの策定を目

指すものである。

これらの研究を遂行するにあたり、これまでの平成 24-25 年度の研究「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究 (H24-難治等 (難) 一般-071) で策定してきた診断基準をあわせて総合的な診療基準作りを達成する。また重症度分類についてもこれまでに遠藤班で策定された基準を改定していくことを行うこととした。

対象とする疾患はフェニルケトン尿症、尿素サイクル異常症などのアミノ酸代謝異常症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症などの有機酸代謝異常症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症、ケトン体代謝異常症、GLUT1 欠損症、ビオプテリン代謝障害、糖原病である。

## B. 研究方法

ここで取り上げる疾患の中でフェニルケトン尿症などのアミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症の一部、メチルマロン酸血症などの有機酸血症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症などは全国の自治体の多くで新規に推進されている拡大新生児マススクリーニングの対象疾患になっている。

平成 26 年度の研究では

- ① 未達成の疾患のガイドラインの策定および学会での承認
  - ② 重症度分類の改訂
  - ③ 成人期の診療体制の整備
- について研究を行った。

ガイドラインの策定では班会議と日本先天代謝異常学会ガイドライン策定委員会が共同して作業を行った。重症度分類についても研究組織内に担当するグループを組織して検討を進め、最終的には班会議で総合的な議論を行って決定することとした。

(倫理面への配慮)

各研究者は施設における倫理審査をそれぞれ受けている。各研究者が本研究に参加するに当たり、所属する施設における倫理審査状況及び利益相反の管理について、施設庁長から報告文書で受理している。

## C. 研究結果

## 研究班の総合的成果

### (1) ガイドラインの策定について

ここで対象とした疾患は、フェニルケトン尿症、メチルマロン酸血症、ホモシスチン尿症、シトルリン欠損症、尿素サイクル異常症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症、複合カルボキシラーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、グルタル酸血症 1 型、グルタル酸尿症 2 型、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、三頭酵素欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 異常症)、カルニチン回路異常症、糖原病である。

### (2) 重症度分類について

この研究班において研究対象としている疾患について、ガイドラインとともに重症度分類を策定した。平成 26 年度においては対象とする疾患に共通して適応する重症度分類の策定を行った。

この先天性代謝異常症の重症度評価法では I ~ VI までの評価項目ごとに評点を充て、最終的には総合点などを基に総合評価する。総合評価における重症度と評価項目は以下の通りである。

**総合評価** (下記の I ~ VI までの各評価をもとに総合点を計算する)

- 重症 (4 点の項目が 1 つでもある場合)
- 重症 (2 点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合)
- 中等度 (加点した総点数が 3-6 点の場合)
- 軽症 (加点した総点数が 0-2 点の場合)

## 評価項目 (I ~ VI)

- I 薬物などの治療状況 (以下の中からいずれか 1 つを選択する)
  - a. 治療を要しない (0)
  - b. 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している (1)
  - c. 疾患特異的な薬物治療が中断できない (2)
  - d. 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする (4)
- II 食事栄養治療の状況 (以下の中からいずれか 1 つを選択する)
  - a. 食事制限など特に必要がない (0)
  - b. 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である (1)

- c. 特殊ミルクを継続して使用するなどの中等度の食事療法が必要である(2)
- d. 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である(4)
- e. 経管栄養が必要である(4)

### III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a. 特に異常を認めない(0)
- b. 軽度の異常値が継続している(目安として正常範囲から1.5SDの逸脱)(1)
- c. 中等度以上の異常値が継続している(目安として1.5SDから2.0SDの逸脱)(2)
- d. 高度の異常値が持続している(目安として2.0SD以上の逸脱)(3)

### IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a. 異常を認めない(0)
- b. 軽度の障害を認める(目安として、IQ70未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)(1)
- c. 中程度の障害を認める(目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害)(2)
- d. 高度の障害を認める(目安として、IQ35未満やほぼ寝たきりの状態)(4)

### V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a. 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない(0)
- b. 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある(目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)(1)
- c. 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)(2)
- d. 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)(4)

### VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a. 自立した生活が可能(0)
- b. 何らかの介助が必要(1)
- c. 日常生活の多くで介助が必要(2)

- d. 生命維持医療が必要(4)

この重症度分類の特徴は治療、食事療法、等の状況も評価し、検査値の異常、臓器障害、日常生活の制限などを総合的に評価しようとするものである。これによって、幅広い疾患の横断的な重症度評価が可能になると期待される。今後は個別の疾患に特徴的な判定についての検討をさらに進める。

#### (3) 移行期医療について

成人期に至った患者状況の調査結果を踏まえて、成人患者への診療体制提供の在り方、および生涯にわたる生活支援の在り方についての調査研究を開始した。

これらの成果の上に立って、27年度に新たに引き上げる重要な点として、以下の4つの目標が示された。

- ① 疾患ごとに成人期の診療体制の在り方に関する具体的な診療体制の供給に関する検討を進める。これに基づいて小児期から成人までの幅広い年齢の患者を対象とした診断と治療に関する診療体制の提言を目指す。
- ② 診断については全国で利用可能な診断施設のネットワークを明確に確立し、全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指す。
- ③ 診断施設ごとの特徴や役割分担と連絡先をホームページに掲載し、医師や患者・家族への情報提供を行う。また、これまで作成したガイドラインから早期診断と早期治療に必要な部分をまとめてホームページに公開する。
- ④ これまでに策定した学会認定診断基準を普及させ、早期診断を実現するためのネットワークを確立することにより、全国的に統一された診断を提供することが可能となる。

さらに、患者登録制度については26年度の本研究において、平成25年度までの厚生労働科学研究(奥山班)で確立されたJaSMIn(先天代謝異常症患者登録システム)をさらに発展させてきた。27年度においても日本先天代謝異常学会と協力し、この取り組みを継続する。

新薬開発に向けた研究では、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症において、具体的な新薬導入への治験が開始あるいは開始されようとして

いる。研究班としてはこれらの治験の状況を注視しながら、治験などへの患者会の意向を取り入れる方向での検討を進めたい。

### 各分担研究者の個別研究の成果

新宅はフェニルケトン尿症のなかでテトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症の調査研究を行った。この研究において、テトラヒドロピオプテリン (BH4) 反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症 (BPKU) の4歳未満のBH4治療の安全性と効果を調査した。その結果、BPKU患児では、血清フェニルアラニン値は、治療を4歳前に開始したすべての患者で正常範囲内に維持されており、BH4の副反応も認められなかった。この検討の結果、BPKUに対するBH4治療は4歳未満からの治療でも長期的に有効かつ安全な治療法であることを確認した。

BH4欠損症の研究においては、成人期に移行している患者での問題点について調査した。早期治療により正常に発達し成人期に達した患者ではその治療費が問題となる。これらのピオプテリン代謝異常症の成人期の診療体制を整備するため、BH4欠損症ではヤール分類でstage3、生活機能障害度2度以上の重症度を評価し、パーキンソン病関連疾患として難病指定を受けることができた。

呉はアミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する調査研究を行った。先天代謝異常症のような希少難病の場合、患者数把握が重要な課題であるが近年、個人情報保護の観点もあり、医療機関へのアンケート調査では未受診者が把握できず限界がある。呉は東北メディカル・メガバンク事業で実施されている住民コフォート1070名分のゲノム参照パネルを用い、変異予測ソフトによる保因者数を算定した。この研究の結果、この方法は我が国の遺伝性希少難病の患者数を把握する有効な一手段となる可能性を示した。

小国はグルコーストランスポーター1欠損症に関する調査研究を行った。本疾患は表現型の放出が多彩であり、様々な重症度の患者に対する適切な医療の必要性が強調される。また長期間の治療を考えると、GLUT-1 DS患者の生涯にわたる治療法の問題として、現時点では、ケトン食療法が標準的な治療で生涯継続する必要がある。問題点として、治療上の経済的な問題、養育者（特に調理

者）の負担、副作用（高脂血症・高尿酸血症など）が明らかにされた。新たな治療法の開発が必要とされる。また移行期医療に関しては成人例における全身管理をどの診療科が担うかの問題があると指摘した。

大浦はシトリン欠損症に関する研究および重症度分類に関する調査研究を行った。今年度は乳児期に生体肝移植を行った重症NICCDの臨床経過をまとめた。3症例とも新生児スクリーニングは正常であった。症例1, 2は精密検査時期が遅く、月齢はそれぞれ7か月、9か月であった。入院時の肝機能は著しく低下しており、その後急速に肝不全へと進行した。症例3はサイトメガロウイルス感染も合併しており、早期（6か月）の肝移植が必要であった。NICCDの重症化を防ぐためには早期治療介入が有効であると考えられる。またこれらの重症例が新生児マススクリーニングでは診断できない点も重要と考えられた。

高柳は有機酸代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究を行った。今年度は特に、年長の患者特に15歳を過ぎている患者での課題について、千葉県こども病院での実態からの研究を行った。その結果、患者の内科領域の医師への受け渡し（トランジション）は困難であることが判明した。これは先天代謝異常症の知識を持った内科医がほとんどいないことに起因すると考えられた。成人先天性心疾患という分野が10年以上前から日本においても確立されてきている。千葉県循環器センターでは、小児、成人の小児科医、内科医、循環器外科医さらに専門の看護師も加えて、チーム医療としてこれに対応している。先天代謝異常症もこれまで診療を行ってきた小児科医中心のチームに内科医に加わってもらい、共同で患者の治療管理にあたる必要性がこの研究から浮かび上がってきた。

大竹は高乳酸血症・ミトコンドリア異常症に関する研究および重症度分類に関する調査研究を行った。高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全や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必要がある。これらの鑑別人は有機酸代謝異常症、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) 異常症の鑑別が必要である。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 異常症を対象として作成する。

山口はスクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する調査研究を行った。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。本研究ではタンデムマス (TMS) を導入した新生児マススクリーニングの時代に対応するため、TMS スクリーニングの対象となる脂肪酸代謝異常症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。また、これまでの新生児マススクリーニングのシステムでは把握ができていなかった発見患者の正確な数、自然歴、スクリーニングの効果を明らかにするために、悉皆性を目指した患者コホート研究を開始した。今後の課題として、悉皆性のある患者コホート体制の構築がある。疾患の重症度別頻度、自然歴の把握、稀少疾患の治療法向上、事業評価、患者 QOL の向上、および障害予防事業の重要性を社会にアピールできることが期待される。

杉江は糖原病に関する調査研究を行った。今年度の研究では特に、糖原病の成人期の医療体制について患者の状況、主治医の意識について中村班員 (熊本大学) と共同し、アンケートを作成し調査を行った。糖原病患者に応用できる臨床症状評価尺度の開発が必要である観点から、そのため他の多様性を持つ疾患で既に症状評価が行われ、validation もできている Congenital Disorders of glycosylation (CDG) の症状評価に注目し、その評価基準に準拠しながら、糖原病用の重症度分について検討した。今後の研究で、その validation が必要でありさらに重症度分類への応用などについて検討が必要であるとされた。

深尾はガイドライン策定の総括および先天性

ケトン代謝異常症に関する調査研究を行った。先天性ケトン体代謝異常症は、1) ケトン体産生系の以上であるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症、および2) ケトン体産生障害をきたすサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症とβ-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症に分類される。ケトン体代謝が血糖維持に重要な幼少期を適切に管理すれば、重篤な発作を防ぎ、予後は比較的よいと考えられる疾患群であり、早期診断、発作予防が重要である。今回、HMG-CoA リアーゼ欠損症はタンデムマススクリーニング疾患の1次疾患、β-ケトチオラーゼ欠損症の2疾患に対する診療ガイドラインを策定した。このほか深尾は「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」班の主な研究分担者とともに、多くの若手研究協力者と、新生児マススクリーニング対象疾患等の診療ガイドラインの作成で中心的な役割を果たした。

奥山は患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究をおこなった。本研究では、新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けて、先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn & MC-Bank) の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。登録患者数は700名以上、疾患数は40疾患以上であった。登録情報の研究利用は学会報告が3件であった。また、第3回患者会フォーラムを開催し、関連患者会との連携を構築、患者登録を促し登録者へのフィードバックとして情報提供を行った。

羽田は成人期の医療体制の整備に関する調査研究を行った。この研究では先天代謝異常症を含む先天異常患者に必要な長い期間の支援体制構築のための重要な情報を得るために行った。今年度の研究では診断未確定の患児をもつ親への調査により、診断確定へのニーズを調査した。その結果、治療などにつながる可能性がほとんどないと考えられる場合でも、ニーズが極めて高い事が明らかになった。これらのことから、最新の網羅的解析を含めた、全国レベルの診断体制構築が求められていることが判明した。

西野は成人期の医療体制の整備に関する調査研究を行った。今年度は特に先天性代謝異常症の成人患者は、小児期に診断され成人期へと移行した患者と成人期に診断が付く患者に分けられる。成人期に診断される例は、小児期発症例と比較して非典型的な症状を来すことが多く、診断率が低いことが特徴である。近年、一部の成人疾患が代謝異常を基盤とすることが見いだされており、代謝異常症の枠組みが大きく変わりつつある。このような枠組みの変化に対応する必要性が判明した。

青天目は先天代謝異常症患者の長期神経予後の研究および成人期の医療体制の整備に関する調査研究を行った。過去に策定された個別の先天代謝異常を対象とした重症度判定基準として、ミトコンドリア病と先天性グリコシル化異常を対象としたNMDAS、NPMDS、NPCRSについて、どのように作成されたのかを調べたところ、項目選定は専門家の意見を聞き、選定項目の妥当性は外部専門家の意見と患者の意見を反映させたこと、判定基準の妥当性は、少数例の患者で判定基準を実際に複数の判定者で複数回試行し、異なる判定者間・異なる機会間で安定した結果を得られるかどうかで判定していた。この検討によって、評価項目の選定法、基準の妥当性の判定法が明らかになった。

中村はガイドラインの整理・統合及び尿素サイクル異常症に関する調査研究を行った。特に個別研究として、尿素サイクル異常症に対する治療として導入されるようになったシトルリン治療の現状についてアンケート調査を行った。シトルリン投与によって、臨床症状、検査データの改善がみられた。

#### D. 考察

平成24-25年度に実施された厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業「新しい新生児代謝スクリーニングの時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成及び新たな薬剤開発に向けた調査研究において、主な先天代謝異常症の診断基準案が作成された。またこの研究においては一部の診療ガイドライン案も作成された。H26年度の研究班においては、これらの研究成果の上に立って、さらに関係する

学会との共同作業によるガイドラインの作成と、当該学会の承認を得ることのできるガイドラインの策定を進めた。

ガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀である一方で、疾患数が極めて多い。したがって、エビデンスレベルの高い情報はほとんどない。また、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。したがって、コンセンサスを共有すべき専門家数が少ない。

このような背景があって、海外における先天代謝異常症のガイドライン作成も、つい最近になって進展を見せている状況である。たとえば、欧州では2012年に尿素サイクル異常症の診断治療基準が、初めて関連する学会の手によって作成された。その診断治療基準において推奨されている内容は専門家のコンセンサスから構成されている部分が多い。これは米国でもほぼ同じ状況である。例えばフェニルケトン尿症は欧米では頻度が高く、患者も多く、多くのデータが積み重ねられている。しかし高いレベルのエビデンスに基づいた治療基準は達成されていない。

代表的な疾患ですらこのような状況なので、さらに希少な疾患の診療においてはその特殊な背景を考え、いかに医学的に妥当性のあるガイドラインを作成するかという基本的な問題がある。

#### E. 結論

先天代謝異常症の疾患数は多いが、これらの多数の疾患の中から、アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸カルニチン代謝異常症、ケトン体代謝異常症、尿素サイクル異常症、GLUT1欠損症、ビオプテリン代謝障害、糖原病を取り上げ、ガイドラインを策定した。これについては日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会との共同で策定作業を進めた。同学会の委員会承認の後、平成27年2月にパブリックコメントの募集を行い、平成27年4月の日本先天代謝異常学会の理事会において承認された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) [Shintaku H, Ohura T. Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old](#)

- with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *J Pediatr.* 2014;165(6):1241-4.
- 2) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. *Brain Dev.* 2014;36(3):268-71.
  - 3) 新宅治夫: 先天性代謝異常症と新しい検査法 *日本栄養士会雑誌* 57(12), 887-892 (2014)
  - 4) 新宅治夫: 先天代謝異常 アミノ酸代謝異常 カテコールアミン・セロトニン代謝異常、神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-日本臨床、別冊神経症候群Ⅲ: 615-621(2014)
  - 5) 新宅治夫: 血液/髄液のプテリジン分析: ピンポイント小児医療 タンデムマス・スクリーニングの二次検査、小児内科、46 (4) : 496-500(2014)
  - 6) 塩田 睦記, 小国 弘量. 【けいれん・意識障害】 ピンポイント小児医療 けいれんに関する知識 てんかん重積(けいれん重積)状態とけいれん群発小児内科 2014; 46: 1221-1225
  - 7) 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 先天代謝異常膜輸送系の異常 グルコーストランスポーター1 欠損症候群 日本臨床(別冊神経症候群Ⅲ) 2014: 823-826.
  - 8) 伊藤 進, 小国 弘量. 【てんかん-基礎・臨床研究の最新知見-】 てんかんの治療 小児てんかんの治療 日本臨床 2014; 72: 845-852
  - 9) 伊藤 進, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 自己免疫性疾患 その他の炎症性疾患 免疫介在性脳炎 Rasmussen 脳炎 日本臨床(別冊神経症候群Ⅱ) 2014: 728-731.
  - 10) Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev* [Epub ahead of print] 2014
  - 11) Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev* [Epub ahead of print] 2014
  - 12) Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* [Epub ahead of print] 2014.
  - 13) 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群Ⅵ(第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症候群. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 464-467.
  - 14) 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群Ⅲ(第2版) -その他の神経疾患を含めて-先天代謝異常症-】 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28, 2014:823-826.
  - 15) 小国 弘量. 【神経症候群Ⅵ(第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー(失立)脱力発作てんかん. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 122-125.
  - 16) 大浦敏博. シトリン欠損症 (NICCD, CTLN2). *小児科診療* 77 巻、増刊号. *小児の治療指針*: 519-521 頁、2014 年
  - 17) Komatsu M, Kimura T, Yazaki M, Tanaka N, 他 11 名. Steatogenesis in adult-onset type II citrullinemia is associated with down-regulation of PPAR  $\alpha$ . *Biochim Biophys Acta.* 2014;1852:473-481.
  - 18) Kyo M, Mii H, Takekita Y, Tokuhara D, Yazaki M, 他 3 名. A case of adult-onset type II citrullinemia treated as schizophrenia for long times. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 doi: 10.1111/pcn.12253. (Epub ahead of print)
  - 19) 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* 36(8): 730-3, 2014. doi: 10.1016/j.braindev.2013.09.005. Epub

2013 Oct 7.

- 20) 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):180-187, 2014. doi: 10.1111/ped.12249. Epub 2014 Mar 6.
- 21) Ohtake A, Murayama, K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita Y, Kishita Y, Nakachi 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* 1840(4):1355-1359, 2014. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.025. Epub 2014 Jan 24.
- 22) Nagasaka H, Tsukahara H, Okano Y, Hirano K, Sakurai T, Hui S-P, Ohura T, Usui H, Yorifuji T, Hirayama S, Ohtake A, Miida T: Changes of lipoproteins in phenylalanine hydroxylase-deficient children during the first year of life. *Clin Chim Acta* 433:1-4, 2014. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.020. Epub 2014 Mar 5.
- 23) Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishino I, Ohtake A, King M-C, Matsumoto N: A girl with West syndrome and autistic features harboring a de novo TBL1XR1 mutation. *J Hum Genet* 59(10):581-3, 2014. doi: 10.1038/jhg.2014.71. Epub 2014 Aug 7.
- 24) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 59(11): 609-14, 2014. doi: 10.1038/jhg.2014.79. Epub 2014 Sep 18.
- 25) Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M, Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New MT-ND6 and NDUFA1 mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 1(5):361-9, 2014. doi: 10.1002/acn3.59. Epub 2014 Apr 28. PMID: 25356405 [PubMed]
- 26) Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A: Hypogonadotropic Hypogonadism in a Female Patient Previously Diagnosed as Having Waardenburg Syndrome Due to a SOX10 Mutation. *Endocrine*. 2014 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 27) Kopajtich R, Nicholls TJ, Rorbach J, Metodiev MD, Freisinger P, Mandel H, Vanlander A, Ghezzi D, Carrozzo R, Taylor RW, Marquard K, Murayama K, Wieland T, Schwarzmayr T, Mayr JA, Pearce SF, Powell CA, Saada A, Ohtake A, Invernizzi F, Lamantea E, Sommerville EW, Pyle A, Chinnery PF, Crushell E, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Assouline Z, Rio M, Feillet F, de Camaret BM, Chretien D, Munnich A, Menten B, Sante T, Smet J, Régal L, Lorber A, Khoury A, Zeviani M, Strom TM, Meitinger T, Bertini ES, Van Coster R, Klopstock T, Rötig A, Haack TB, Minczuk M, Prokisch H: Mutations in GTPBP3 cause a mitochondrial translation defect associated with hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis and encephalopathy. *Am J Hum Genet* 95(6):708-20, 2014. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.017. Epub 2014

- Nov 26.
- 28) Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev.* 2014 Nov 18. pii: S0387-7604(14)00261-7. doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.013. [Epub ahead of print]
- 29) Akatsuka J, Mochizuki M, Musha I, Ohtake A, Kobayashi K, Kikuchi T, Kikuchi N, Kawamura T, Urakami T, Sugihara S, Hoshino T, Amemiya S: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes: The ratio of glycated albumin to hemoglobin A1c measured in IFCC units accurately represents the glycation gap. *Endocr J* 62(2): 161-172, 2015. 2014 Nov 2. [Epub ahead of print]
- 30) Nozaki F, Kumada T, Kusunoki T, Fujii T, Murayama K, Ohtake A: Fever of Unknown Origin as the Initial Manifestation of Valproate-Induced Fanconi Syndrome. *Pediatr Neurol* 51(6): 846-849, 2014. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.007. Epub 2014 Sep 21.
- 31) Brea-Calvo G, Tobias B Haack, Karall D, Ohtake A, Invernizzi F, Carrozzo R, Kremer L, Dusi S, Fauth C, Scholl-Bürgi S, Graf E, Ahting U, Resta N, Laforgia N, Verrigni D, Okazaki Y, Kohda M, Martinelli D, Freisinger P, Strom TM, Meitinger T, Lamperti C, Lacson A, Navas P, Mayr JA, Bertini E, Murayama K, Zeviani M, Prokisch H, Ghezzi D: COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet* 96: 309-317, 2015. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.023. Epub 2014 Dec.
- 32) Shimbo H, Takagi M, Okuda M, Tsuyusaki Y, Takano K, Iai M, Yamashita S, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Aida N, Osaka H: A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mol Genet Metab* in press, 2015.
- 33) Haack T, Jackson C, Murayama K, Kremer L, Schaller A, Kotzaeridou U, de Vries M, Schottmann G, Santra S, Büchner B, Wieland T, Graf E, Freisinger P, Eggimann S, Ohtake A, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Sauer S, Memari Y, Kolb-Kokocinski A, Durbin R, Hasselmann O, Cremer K, Albrecht B, Wieczorek D, Engels H, Hahn D, Zink A, Alston C, Taylor R, Rodenburg R, Trollmann R, Sperl W, Strom T, Hoffmann G, Mayr J, Meitinger T, Bolognini R, Schuelke M, Nuoffer J-M, Kölker S, Prokisch H, Klopstock T: Deficiency of multifunctional ECHS1 causes mitochondrial encephalomyopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, in press, 2015.
- 34) Abe Y, Terashima H, Hoshino H, Sassa K, Sakai T, Ohtake A, Kubota M, Yamanouchi H: Characteristic MRI features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain Dev.* 2015 Feb 13. pii: S0387-7604(15)00022-4. doi: 10.1016/j.braindev.2015.01.006. [Epub ahead of print]
- 35) Naiki M, Ochi N, Kato YS, Purevsuren J, Yamada K, Kimura R, Fukushi D, Hara S, Yamada Y, Kumagai T, Yamaguchi S, Wakamatsu N: Mutations in HADHB, which encodes the  $\beta$ -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *American Journal of Medical Genetics A* 164(5): 1180-1187, 2014 (May)
- 36) Yasuno T, Osafune K, Sakurai H, Asaka I, Tanaka A, Yamaguchi S, Yamada K, Hitomi H, Arai S, Kurose Y, Higaki Y,

- Sudo M, Ando S, Nakashima H, Saito T, Kaneoka H: Functional analysis of iPSC-derived myocytes from a patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 448(2): 175-181, 2014 (May)
- 37) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A: Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Journal of The Neurological Sciences* 346(1-2): 350-352, 2014 (November)
- 38) Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyoe P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain and Development*, inpress
- 39) Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto YI: ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Human Mutation*, inpress
- 40) Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K: Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*, inpress (November)
- 41) 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社会的意義と課題. *公衆衛生情報* 44(3): 5-8, 2014 (6月)
- 42) Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, Montano AM, Kelly J, LaMarr WA, Kubaski F, Giugliani R, Guha A, Yasuda E, Mackenzie W, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Establishment of Glycosaminoglycan Assays for Mucopolysaccharidoses . *Metabolites* 4(3): 655-679, 2014 (Aug)
- 43) Mine J, Taketani T, Yoshida K, Yokochi F, Kobayashi J, Maruyama K, Nanishi E, Ono M, Yokoyama A, Arai H, Tamaura S, Suzuki Y, Otsubo S, Hayashi T, Kimura M, Kishi K, Yamaguchi S: Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia. *Developmental Medicine & Child Neurology: Online*, 2014 (OCT)
- 44) Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, Kelly J, LaMarr WA, Yasuda E, Shibata Y, Futatsumori H, Montano AM, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Assay for glycosaminoglycans by tandem mass spectrometry and its applications. *Journal of Analytical Bioanalytical Techniques Special Issue 2: Online*, 2014 (February)
- 45) 坊岡美奈, 比嘉明日美, 津野嘉伸, 熊谷健, 奥谷貴弘, 吉川徳茂, 城道久, 太田菜美, 八木重孝, 南佐和子, 井篁一彦, 山田健治, 山口清次: 胎児心不全で発症したミトコンドリア三頭酵素欠損症の1例. *日本周産期・新生児医学学会雑誌* 50(3): 1015-1021, 2014 (9月)
- 46) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: 周産期医療スタッフの役割. *日本周産期・新生児医学学会雑誌* 50(4): 1213-1216, 2015 (1月)
- 47) 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中嶋健二: ホモシスチン尿症をともなったメチルマロン酸尿症の1例. *臨床神経学* 55(1): 23-28, 2015 (1月)
- 48) 山口清次: ミトコンドリア脂肪酸β酸化異常症. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版) III - その他の神経疾患を含めて - VII 先天代謝異常 -, 日本臨床社, 大阪, p627-631, 2014 (6月)
- 49) 山口清次: 有機酸代謝異常. 編: 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版) III - その他の神経疾患を含めて - VII 先天代謝異常 -, 日本臨床社, 大阪, p622-626, 2014 (6月)
- 50) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症. 編:

- 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ  
No.31 神経症候群 (第2版) VI -その他の  
神経疾患を含めて- XIVてんかん症候群  
全般てんかんおよび症候群 症候性 特異  
症候群 先天代謝異常一, 日本臨床社, 大阪,  
p205-211, 2014 (12月)
- 51) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugie H, Shigematsu Y, Tamaoka A. Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electrontransfer flavoprotein dehydrogenase (ETFHDH) gene. *J Neurol Sci.* 2014 ;15:346(1-2):350-2
- 52) Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, Sugie H, Morita M, Kezuka T, Momoi M, Yamagata T. Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics.* 2014;45(3):196-9
- 53) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet.* 2014;133(2):225-34
- 54) 杉江秀夫:筋型糖原病 「代謝性ミオパチー」  
杉江秀夫総編集 診断と治療社 2014年5月
- 55) 杉江秀夫:筋型糖原病 神経内科研修ノート  
pp402-4、 診断と治療社 2015年1月
- 56) 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* 36(8): 730-3, 2014. doi: 10.1016/j.braindev.2013.09.005. Epub 2013 Oct 7.
- 57) 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):180-187, 2014. doi: 10.1111/ped.12249. Epub 2014 Mar 6.
- 58) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita Y, Kishita Y, Nakachi 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* 1840(4):1355-1359, 2014. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.025. Epub 2014 Jan 24.
- 59) Nagasaka H, Tsukahara H, Okano Y, Hirano K, Sakurai T, Hui S-P, Ohura T, Usui H, Yorifuji T, Hirayama S, Ohtake A, Miida T: Changes of lipoproteins in phenylalanine hydroxylase-deficient children during the first year of life. *Clin Chim Acta* 433:1-4, 2014. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.020. Epub 2014 Mar 5.
- 60) Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishino I, Ohtake A, King M-C, Matsumoto N: A girl with West syndrome and autistic features harboring a de novo TBL1XR1 mutation. *J Hum Genet* 59(10):581-3, 2014. doi: 10.1038/jhg.2014.71. Epub 2014 Aug 7.
- 61) Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M, Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New MT-ND6 and NDUFA1 mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 1(5):361-9, 2014. doi: 10.1002/acn3.59. Epub 2014 Apr 28.

PMID: 25356405 [PubMed]

- 62) Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A: Hypogonadotropic Hypogonadism in a Female Patient Previously Diagnosed as Having Waardenburg Syndrome Due to a SOX10 Mutation. *Endocrine*. 2014 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 63) Kopajtich R, Nicholls TJ, Rorbach J, Metodiev MD, Freisinger P, Mandel H, Vanlander A, Ghezzi D, Carrozzo R, Taylor RW, Marquard K, Murayama K, Wieland T, Schwarzmayr T, Mayr JA, Pearce SF, Powell CA, Saada A, Ohtake A, Invernizzi F, Lamantea E, Sommerville EW, Pyle A, Chinnery PF, Crushell E, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Assouline Z, Rio M, Feillet F, de Camaret BM, Chretien D, Munnich A, Menten B, Sante T, Smet J, Régal L, Lorber A, Khoury A, Zeviani M, Strom TM, Meitinger T, Bertini ES, Van Coster R, Klopstock T, Rötig A, Haack TB, Minczuk M, Prokisch H: Mutations in GTPBP3 cause a mitochondrial translation defect associated with hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis and encephalopathy. *Am J Hum Genet* 95(6):708-20, 2014. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.017. Epub 2014 Nov 26.
- 64) Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev*. 2014 Nov 18. pii: S0387-7604(14)00261-7. doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.013. [Epub ahead of print]
- 65) Akatsuka J, Mochizuki M, Musha I, Ohtake A, Kobayashi K, Kikuchi T, Kikuchi N, Kawamura T, Urakami T, Sugihara S, Hoshino T, Amemiya S: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes: The ratio of glycated albumin to hemoglobin A1c measured in IFCC units accurately represents the glycation gap. *Endocr J* 62(2): 161-172, 2015. 2014 Nov 2. [Epub ahead of print]
- 66) Nozaki F, Kumada T, Kusunoki T, Fujii T, Murayama K, Ohtake A: Fever of Unknown Origin as the Initial Manifestation of Valproate-Induced Fanconi Syndrome. *Pediatr Neurol* 51(6): 846-849, 2014. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.007. Epub 2014 Sep 21.
- 67) Brea-Calvo G, Tobias B Haack, Karall D, Ohtake A, Invernizzi F, Carrozzo R, Kremer L, Dusi S, Fauth C, Scholl-Bürgi S, Graf E, Ahting U, Resta N, Laforgia N, Verrigni D, Okazaki Y, Kohda M, Martinelli D, Freisinger P, Strom TM, Meitinger T, Lamperti C, Lacson A, Navas P, Mayr JA, Bertini E, Murayama K, Zeviani M, Prokisch H, Ghezzi D: COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet* 96: 309-317, 2015. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.023. Epub 2014 Dec.
- 68) Shimbo H, Takagi M, Okuda M, Tsuyusaki Y, Takano K, Iai M, Yamashita S, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Aida N, Osaka H: A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mol Genet Metab* in press, 2015.
- 69) Haack T, Jackson C, Murayama K, Kremer L, Schaller A, Kotzaeridou U, de Vries M, Schottmann G, Santra S, Büchner B, Wieland T, Graf E, Freisinger P, Eggimann S, Ohtake A, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Sauer S, Memari Y, Kolb-Kokocinski A, Durbin R, Hasselmann O, Cremer K, Albrecht B,

- Wieczorek D, Engels H, Hahn D, Zink A, Alston C, Taylor R, Rodenburg R, Trollmann R, Sperl W, Strom T, Hoffmann G, Mayr J, Meitinger T, Bolognini R, Schuelke M, Nuoffer J-M, Kölker S, Prokisch H, Klopstock T: Deficiency of multifunctional ECHS1 causes mitochondrial encephalomyopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, in press, 2015.
- 70) Abe Y, Terashima H, Hoshino H, Sassa K, Sakai T, Ohtake A, Kubota M, Yamanouchi H: Characteristic MRI features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain Dev.* 2015 Feb 13. pii: S0387-7604(15)00022-4. doi: 10.1016/j.braindev.2015.01.006. [Epub ahead of print]
- 71) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugie H, Shigematsu Y, Tamaoka A. Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electrontransfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *J Neurol Sci.* 2014 ;15:346(1-2):350-2
- 72) Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, Sugie H, Morita M, Kezuka T, Momoi M, Yamagata T. Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics.* 2014;45(3):196-9
- 73) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet.* 2014;133(2):225-34
- 74) 杉江秀夫:筋型糖原病 「代謝性ミオパチー」 杉江秀夫総編集 診断と治療社 2014年5月
- 75) 杉江秀夫:筋型糖原病 神経内科研修ノート pp402—4、 診断と治療社 2015年1月
- 76) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y. The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 59:609-14, 2014
- 77) Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev* in press.
- 78) Fukao T, Mitchell G, Saas JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y: Ketone body metabolism and its defects. *J Inherited Metab Dis* 2014 Jul;37(4):541-51
- 79) Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Kosaki K, Ogo A, Yamada T, Miyasaka M, Matsuoka K, Hirakiyama A, Okuyama T, Matsuda M, Nakabayashi K, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The complete type of pachydermoperiostosis : A novel nonsense mutation p.E141\* of the SLC02A1 gene. *J Dermatol Sci.* 2014;75:193-195.
- 80) Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014; 112: 154-159.
- 81) Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014;16:159-165.
- 82) Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. The novel

- SLCO2A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 1187-1189.
- 83) Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy Y, Fietz M, Fu A, Jin D, Kim OH, Kosuga M, Kwun Y, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9(1):192.
- 84) Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, Sakurai A, Endo F, Fukushima Y, Ikeda S p.E66Q Mutation in the GLA Gene is Associated with a High Risk of Cerebral Small-Vessel Occlusion in Elderly Japanese Males. *Eur J Neurol* 21, 49-56. (2014) DOI 10.1111/ene.12214
- 85) Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in Japan. *Pediatr Int.* 56, 506-509 (2014)
- 86) Fujisawa D, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Iwai M, Nakamura K, Hoshide R, Harada N, Yoshino M, Endo F Early intervention for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics International* (2015 in press)
- 87) Soga M, Fusaki N, Hamasaki M, Soejima Y, Yoneda K, Ban H, Hasegawa M, Furuya H, Matsuo M, Yamashita S, Kimura S, Ihn H, Irie T, Nakamura K, Endo F and Era T HPGCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type C during disease modeling with iPS cells. *Stem Cells* (2015 in press)
- 88) Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatrics International* (2015 in press)
2. 学会発表
- 1) Shintaku H: Diagnosis and Treatment of Tetrahydrobiopterin (BH4) Deficiency. The 1<sup>st</sup>. Asian Pediatric Inborn Error of Metabolism (APIEM) Seminar (Tokyo) 2014, January 9-11, 2014.
- 2) Shintaku H: Longterm treatment of tetrahydro biopterin (BH4) and neurotransmitter precursors in patients with BH4 deficiency in japan. International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur) Nov. 6-8, 2014.
- 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 皆川公夫, 新宅治夫: BH4欠損症の2例、第115回日本小児科学会(福岡) 2012.4.19-21
- 4) 小国弘量. 診断、治療に苦慮する小児てんかんのマネジメント (ACTH、ケトン食). 第70回東海てんかん集談会、2014年2月1日 グランドホテル浜松2F「飛鳥」
- 5) 小国弘量. 小児てんかんの薬物治療-レベチラセタムを中心に- Living with Neurological Disorders. ホテル阪急インターナショナル 4F「月華」平成26年6月4日
- 6) 小国弘量. 小児科医から見た治療連携の必要性 関東てんかん治療フォーラム、会場: 御茶ノ水の山の上ホテル 7月14日
- 7) 小国弘量. てんかん発作とその診かた. 第24回日本小児看護科学会共催セミナー 2014年7月21日 タワーホール舟堀
- 8) 小国弘量. 若年性ミオクロニーてんかん ラジオNIKKEI「医学講座」 2014年7月23日収録
- 9) 小国弘量. てんかん性脳症の診断と治療を巡って. 第10回日本てんかん学会近畿地方会特別後援、2014年8月2日(土) 大阪大学中之島センター
- 10) 小国弘量. てんかん症候群と臨床神経生理学の昔、今、将来。第487回日本てんかん学会会長講演。てんかん研究 2014 ; 32 : 123.
- 11) Hirokazu Oguni. Clinical and EEG evolution of Rasmussen's encephalitis. Preongress symposium: Update of Rasmussen syndrome 第48回日本てんかん