

201510037A

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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 遠藤 文 夫

平成 28 (2016) 年 3 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. 成人期の診療体制についての研究	17
窪田 満	
国立成育医療研究センター総合診療部 部長	
2. ビオプテリン代謝異常症と小児神経伝達物質病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	21
新宅 治夫	
大阪市立大学大学院 教授	
3. アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する調査研究～シトリン欠損症～	26
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	
4. 成人期 GLUT-1 欠損症患者の状況と診療体制の現状	28
小国 弘量	
東京女子医科大学小児科 教授	
5. 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 シトリン欠損症代償期における臨床症状の検討	35
大浦 敏博	
東北大学小児科 非常勤講師／仙台市立病院	
6. 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. 患者会活動に関する研究	38
高柳 正樹	
帝京平成大学地域医療学部看護学科 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	40
大竹 明	
埼玉医科大学小児科 教授	



8. 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 . . . . . 43  
山口 清次  
島根大学医学部小児科 教授
  
9. 糖原病に関する調査研究：糖原病診断・治療基準公開後の対応、難病指定の重症度表及び成人期医療へのトランジションについて . . . . . 49  
杉江 秀夫  
常葉大学保健医療学部 教授
  
10. 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 . . . . . 53  
深尾 敏幸  
岐阜大学大学院医学系研究科 教授
  
11. 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  
国立成育医療研究センター 臨床検査部 部長
  
12. 成人期の医療体制の整備に関する調査研究 . . . . . 61  
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,  
千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部 医師, 千葉県こども病院遺伝科 非常勤医師
  
13. 筋型脂質代謝異常症の病理・遺伝学的解析 . . . . . 64  
西野 一三  
国立研究開発法人 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
  
14. 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 . . . . . 67  
青天目 信  
大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
  
15. 尿素サイクル異常症と糖原病に関する研究 . . . . . 70  
中村 公俊  
熊本大学大学院 准教授

[Ⅲ]	ガイドライン	73
[Ⅳ]	研究成果の刊行に関する一覧表	123
[Ⅴ]	研究成果の刊行物・別刷	133
[Ⅵ]	研究構成員	433

# 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 27 年度の研究では（1）新たな疾患のガイドラインの策定、（2）策定したガイドラインを用いた診断と治療の現状についての実態調査、（3）成人期の診療体制の整備に向けた研究、を行った。新たな疾患の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。パブリックコメントの募集を行い、日本先天代謝異常学会理事会で承認予定である。新たなガイドラインは巻末に提示している。

策定したガイドラインを用いた診断と治療の現状についての実態調査では、ビオプテリン代謝異常症、シトリン欠損症、高乳酸血症・ミトコンドリア異常症、脂質代謝異常症、尿素サイクル異常症について、診断と治療の現状について調査を行った。これによって難病対策での診断や治療の評価が期待できる。

成人期への移行問題では実態調査、患者登録制度、患者会支援を行った。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

- 窪田 満 国立成育医療研究センター総合診療部 部長
- 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 帝京平成大学地域医療学部看護学科 教授
- 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 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ー小児神経科 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 国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室
- 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
- 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 熊本大学医学部附属病院小児科診療助手

#### 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。

本研究班においては3年間の研究の目標として、

- ① 追加の診療ガイドラインの策定。
- ② 診療ガイドラインをもちいた疾患の診断と治療の現状についての調査研究を進める。
- ③ 成人期の診療体制の整備に向けた調査と方針の立案。

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を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)」ならびに本研究課題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してきた。ここで対象とした疾患は、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、シトリン欠損症、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、β-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、糖原病について既に診療ガイドラインを作成し、新たに、瀬川病、セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症、メチルグルタコン酸尿症、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、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症、シスチン尿症、高メチオニン血症 (メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)、非ケトーシス型高グリシン血症についてのガイドラインを策定した。

## 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 26-27 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。

(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

対象とした疾患の中で、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、シトリン欠損症、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、β-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、糖原病については既に診療ガイドラインを策定した。さらに、瀬川病、セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症、メチルグルタコン酸尿症、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、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症、シスチン尿症、高メチオニン血症 (メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)、非ケトーシス型高グリシン血症についてのガイドラインを策定した。

- (2) 診療ガイドラインをもちいた疾患の診断と治療の現状についての調査研究

ビオプテリン代謝異常症、シトリン欠損症、高乳酸血症・ミトコンドリア異常症、脂質代謝異常症、尿素サイクル異常症について、診断と治療の現状について調査を行った。



### (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行った。

これらの成果の上に立って、27年度には新たに以下の4つを達成した。

- 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行う。
- 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行う。
- 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。

さらに、患者登録制度については26-27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した。

### 各分担研究者の個別研究の成果

窪田は小児医療から成人期医療への移行期における取り組みについて注目した。先天代謝異常症は、カウンターパートの成人診療科がなく、移行期における問題点が多い。先天代謝異常症の代表的疾患として、フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関して検討した結果、先天代謝異常症は基本的に、小児科と成人診療科の併診が望ましいと考えられた。但し、重要なことは、患者がhealth literacyを獲得し、自己管理能力を身につけ、自分の健康管理に責任を持ち、移行期を経て成人となることである。その結果、より良い形で小児科と成人診療科の併診が行われることが

理想であることを指摘した。

新宅はビオプテリン代謝異常症で高フェニルアラニン血症を伴わないため新生児マススクリーニングで発見できない瀬川病とセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成した。同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインも作成した。この研究において、瀬川病患者25人、SR欠損症1人、AADC欠損症3人について調査した。その結果、瀬川病、セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインを作成した。これらのガイドラインは巻末の「ガイドライン」の項に示した。この調査の中で、瀬川病では臨床症状と生化学検査から偽診断例とされ遺伝子検査でダイレクトシーケンス法を用いて異常の見つからなかった症例の中からMLPA法で大きな欠失が発見されている。同様にAADC欠損症でも臨床的、生化学的異常がありながら遺伝子異常の見つからない症例が数例発見されている。SR欠損症では臨床症状からエクソーム解析を行い遺伝子異常が明らかとなり酵素活性の測定による原因遺伝子であることを突き止めた症例が報告されている。エクソーム解析は既知の異常だけでなく、未知の異常についても同定することができるため、今後希少疾患の原因遺伝子同定に有力な手法と考えられる。

呉はシトリン欠損症の診断の確定のために遺伝子検査を用いた11種の高頻度SLC25A13変異の迅速診断法についての検討を行った。これまで検査した114例のうち両アレルとも判明した症例は36例(31.6%)、1アレルのみ判明した症例が19例(16.7%)、両アレルとも不明であった症例は59例存在した。両アレル判明した症例数と一方のアレルのみ判明した症例数に基づき、Hardy-Weinberg法則を利用して、本解析法における変異検出効率を推定すると79%であった。一般日本人420名において、高頻度遺伝子変異11種類の有無を検索すると10名がいずれかの遺伝子変異をヘテロ接合体で保有していた(約2.4%)。今回、本法の変異検出効率は79%であることが判明したため、我が国のシトリン欠損症の保因者頻度は約37名に1名(約3.0%)と考えられ、両アレルに変異を持つ患者の頻度は約4,500

人に1人と推定した。

小国はグルコーストランスポーター1欠損症候群(GLUT-1DS)についての治療上の問題点について検討した。平成23年度の全国実態調査による日常生活動作の分析では、約15%の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が40%にみられた。成人期に移行するにあたり様々な問題が提起されているが、特に

- ① ケトン食療法の継続(献立の作成、調理者の負担、高脂血症・高尿酸血症の副作用など)
- ② 医療費助成(ケトンフォーミュラ[明治817-B]の適応疾患になるもケトン食自体には保険適応がないためその献立作成は地域、病院により困難を伴う;ただし2015年度より指定難病となり、医療費助成の対象となった)
- ③ キャリーオーバー患者の成人診療科への移行(多くの患者で複合的症状がある)
- ④ ケトン食未実施軽症例の過食・肥満(生活習慣病)

がある。希少代謝異常症の全身管理を小児科より成人科に移行する連携の困難性もある。病院内に移行外来の設置や連携できる内科医とのネットワークをどのように作っていくかが今後の課題であると指摘した。

大浦は代償・適応期に診断されたシトリン欠損症患者18例について、その臨床像の解析を行った。医療機関受診契機で最も多いのは低血糖発作で、7例に認めた。意識障害や痙攣など重篤な低血糖症状や治療抵抗性の症例も存在した。無症候性の低血糖も4例に認めた。その他、成長障害、食癖、家族内検索などを契機に医療機関を受診していた。本症に特徴的な食癖は18例中15例に認めた。既往歴では、低出生体重児または不当軽量児(72%)、新生児期・乳幼児期・学童期まで含めた成長障害(56%)、胆汁うっ滞所見(44%)などがみられた。以上より、低血糖発作や成長障害の鑑別においては本症も疑い、周産歴や食癖、遷延性黄疸の有無などに重点を置いた問診がシトリン欠損症の早期診断に非常に有用であると考えられた。

高柳は難病対策における患者会の役割について研究を進めた。その活動の一つとして高柳は

2015年11月29日(日)に東京慈恵会医科大学において第4回先天代謝異常症患者会フォーラムを開催した。14の患者会が参加し6つの講演を実施した。

参加患者会(14団体)

- ◆ PKU親の会連絡協議会
- ◆ ニーマンピック病C型患者家族の会
- ◆ 全国尿素サイクル異常症患者と家族の会
- ◆ glut1異常症患者会
- ◆ ファブリーnext
- ◆ 全国ファブリー病患者と家族の会
- ◆ ポンペ病患者会
- ◆ MPS患者家族の会
- ◆ MLD患者会
- ◆ ALDの未来を考える会
- ◆ 日本ゴーシェ病の会
- ◆ 小児神経伝達物質病家族会
- ◆ ミトコンドリア病家族会
- ◆ ひだまりたんぼぼ

患者会の連合組織としての形態の確立や財政面での安定性の保証など、多くの問題点を十分に検討、協議して、持続性のある運動体を形成していく必要があること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こと。鑑別の対象疾患は、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)異常症等であることを、などを示した。

個別疾患の診療ガイドラインのうち、本年度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の作成を手がけ、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)欠損症のガイドラインを完成した。MRC異常症の詳細は、ミトコ

ンドリア病を担当している後藤班との共同で作成した。これらのガイドラインを「ガイドライン」の項で示す。

山口は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継続した。自治体が把握している陽性例の情報提供を受け、それらを元に各医療機関に全数調査を行うものであるが、昨年度に比して自治体から情報提供を受ける事が困難であった。その背景は各自治体における個人情報保護条例が大きな部分を占めていた。悉皆性のある患者コホート体制は、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するために必須と考えられ、新生児マススクリーニング事業の中にこの患者コホート体制を整備するようなシステム構築が望まれる。

杉江は糖原病に関する調査研究を行った。糖原病診断・治療基準が公開されたが、公開後の対応にどのような観点から留意するべきかについて検討した。特に普及と有効性の検証、さらに定期的な改訂が必要である。普及については刊行物のみならず、モバイルデバイスで閲覧できる Kindle 版や、学会 Web での公開などが重要である。また難病指定の重症度分類について検討が必要であったとした。そして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アンケートを中村（熊本大学）と作成し調査を行った。

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。本研究において検討した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が出版された。本年度はさらに 10 疾患の診療ガイドラインを班で検討し、先天代謝異常学会にて承認を得ることができた。新生児マススクリーニング関連疾患は、指定難病として十分な検討が今後されるべき疾患であるとした。そして日本において、ケトン体代謝異常症である HMG-CoA 合成酵素欠損症、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症について診療ガイドラインを策定した。

本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。

奥山は新しい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) 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。登録患者数は約 1100 名、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 4 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。登録制度 (JaSMIn) は、患者あるいはその保護者が、個人を特定できる情報と疾患の臨床情報とともに登録するシステムである。登録の際に、氏名・住所などの個人を特定できる情報が、患者登録委員会の委員に共有されることについての同意を患者あるいはその保護者から得ているため、研究者は、先天代謝異常症患者を対象とした調査研究などを効率よく行うことができる。今後は、登録数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討する必要があることを指摘した。

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。先天代謝異常症を含む先天異常患者の多くは、出生直後から様々な医療を要する状態にあり、これに対応するため、多様な診療科が関わる必要がある。その後の長いライフコースにおいて医療のみならず、教育あるいは療育、主に行政を介した福祉、就職支援などの包括的支援体制を構築することは、わが国を成熟した国家として位置づけるには必要不可欠である。知的障害を有する児の診断・治療、療育、福祉、就職支援の現状と課題を、千葉県こども病院遺伝科の外来担当者としての経験を通してまとめた。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。

西野は脂質代謝異常について、国立精神・神経医療研究センターで過去に筋病理学的に脂質蓄積型ミオパチーと診断された例の最終診断につ

いてのレビューを行った。半数以上の例で原因不明であったが、特に成人症例で原因不明例が多かった。これは、遺伝的要因以外に基礎疾患、薬物内服などの二次的要因が関与する可能性が小児例より高いことが一因と考えられた。Very long acyl-coA dehydrogenase(VLCAD) 欠損症の乳児例で、脂質蓄積ミオパチー像を呈する例が一例見いだされた。通常 VLCAD 欠損症では、脂肪滴増加は認めないか、あっても極めて軽度である。これは、筋生検が施行される例がほぼ全例成人例に限られるためであり、筋生検が施行されない重症の乳児例では脂肪滴が増加している可能性が示唆された。

青天目は難病患者の食事療法に関する検討を行った。具体的には、経管栄養ではなく、経口摂取による食事が必要だが、知的障害のために、自ら食事を準備できない疾患に置いて、成人期、特に親が養育困難となった場合に、どのように食事療法を継続するのかについて検討した。このことは食事療法を行っている保護者にとっては、大きな不安材料となっている。成人期、施設入所後にグルコーストランスポーター1欠損症と診断がついた症例で、施設と連携をとり、無事に食事療法を導入できた症例を経験した。過程を分析し、施設入所例で食事療法を導入するために必要なこと、課題を後方視的に検討した。事前に、保護者への説明を行い、施設担当者にも食事療法の内容を説明して、食事療法の意義の理解を深めた。最終的には、本人の状態が改善したことが、食事療法を継続するために有用であったと考えた。

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。また、糖原病の成人期の医療体制について、アンケート調査を杉江（常葉大学）とともにに行った。

#### 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 H26 年度の研究においては先天代謝異常症に対する診療ガイドラインも作成された。

H27 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、既に作成された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、糖原病のガイドラインに加えて、瀬川病、セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症、メチルグルタコン酸尿症、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、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症、ミトコンドリア HMG-CoA

合成酵素欠損症、シスチン尿症、高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症）、非ケトーシス型高グリシン血症についての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、パブリックコメントの募集を行い、日本先天代謝異常学会の理事会において承認予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 窪田 満：慢性疾患をもって成人に至る子どもや青年に提供される医療環境 -現状と課題. 日本医師会雑誌 143; 2101-2105, 2015
- 2) 新宅治夫：Q&A フェニルケトン尿症について教えてください. 健 6月号:28-29,2015
- 3) Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(1): 18-22
- 4) 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.* 2015; 37(1): 49-58.
- 5) 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.* 2015; 37(8): 780-9.
- 6) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano SI, Sugai K; FACE study group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2015ec 10. pii: S0387-7604(15)00234-X. doi: 10.1016/j.braindev.2015.11.004. [Epub ahead of print]
- 7) Fukuyama T, Takahashi Y, Kubota Y, Mogami Y, Imai K, Kondo Y, Sakuma H, Tominaga K, Oguni H, Nishimura S. Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-d-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome. *Epilepsy Res.* 2015 Jul;113:34-43. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.03.004. Epub 2015 Mar 27.
- 8) 大浦敏博. シトリン欠損症. 水口 雅、市橋光、崎山 弘 総編集 今日の小児治療指針 第16版、210-211頁 東京、医学書院、2015年9月
- 9) Kishita Y, Pajak A, Bolar NA, Marobbio CM, Maffezzini C, Miniero DV, Monné M, Kohda M, Stranneheim H, Murayama K, Naess K, Lesko N, Bruhn H, Mourier A, Wibom R, Nennesmo I, Jespers A, Govaert P, Ohtake A, Van Laer L, Loeys BL, Freyer C, Palmieri F, Wredenberg A, Okazaki Y, Wedell A: Intra-mitochondrial Methylation Deficiency Due to Mutations in SLC25A26. *Am J Hum Genet* 97(5):761-768, 2015.
- 10) Kohda M, Tokuzawa Y, Kishita Y, Nyuzuki H, Moriyama Y, Mizuno Y, Hirata T, Yatsuka Y, Yamashita-Sugahara Y, Nakachi Y, Kato H, Okuda A, Tamaru S, Bornha NN, Banshoya K, Aigaki T, Sato-Miyata Y, Ohnuma K, Suzuki T, Nagao A, Maehata H, Matsuda F, Higasa K, Nagasaki M, Yasuda J, Yamamoto M, Fushimi T, Shimura M, Kaiho-Ichimoto K, Harashima H, Yamazaki T, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y: Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies. *PLoS Genet* 12(1): e1005679, 2016.
- 11) Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y: ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Human Mutation* 36(2): 232-239, 2015
- 12) 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. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 41(5): 799-802, 2015
- 13) 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 and Development* 37(7): 698-703, 2015
- 14) Yamamoto K, Fukuda S, Mushimoto Y, Minami N, Kanai R, Tsukamoto K, Yamaguchi S: Acute myositis associated with concurrent infection of rotavirus and norovirus in a 2-year-old girl. *Pediatric Reports* 7(3): 51-53, 2015
- 15) Yamada K, Aiba K, Kitaura Y, Kondo Y, Nomura N, Nakamura Y, Fukushi D, Murayama K, Shimomura Y, Pitt J, Yamaguchi S, Yokochi K, Wakamatsu N: Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency: significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine excretion. *Journal of Medical Genetics* 52(10): 691-698, 2015
- 16) Yamada K, Kobayashi K, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S: Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain & Development* 38(3): 293-301, 2016
- 17) Bo R, Hasegawa Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: A fetus with mitochondrial trifunctional protein deficiency: Elevation of 3-OH-acylcarnitines in amniotic fluid functionally assured the genetic diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 6: 1-4, 2016
- 18) 山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中島健二: 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
- 19) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏宏, 元木崇裕, 中野威史, 林正俊, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: スクリーニング後に発症したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II 欠損症. *日本小児科学会雑誌* 119(6): 1024-1028, 2015
- 20) 1.福田 冬季子, 杉江 秀夫: 【酵素補充療法】ボンペ病の酵素補充療法 長期的な治療効果と課題.
- 21) *BRAIN and NERVE* 67: 9; 1091-1098, 2015
- 22) 2.杉江 秀夫, 杉江 陽子: 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 筋型糖原病: 概論
- 23) 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.9-14, 2015
- 24) 3.杉江 秀夫, 杉江 陽子: 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症. *日本臨床 別冊骨格筋症候群(下)* Pp.62-65, 2015
- 25) 4.杉江 秀夫, 杉江 陽子: 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 糖原病 XV 型(グリコゲン-1 欠損症) *日本臨床別冊骨格筋症候群(下)* Pp.59-61, 2015
- 26) 5.杉江 秀夫, 杉江 陽子: 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 ホスホグルコムターゼ欠損症(糖原病 XIV 型). *日本臨床別冊骨格筋症候群(下)* Pp.55-58, 2015
- 27) 6.杉江 秀夫: グリコーゲン代謝 筋肉から脳へ. *脳と発達* 47:2:94-98, 2015
- 28) 7. Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S
- 29) Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S: Clinical,

- biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain Dev.* 38 : 3 ; 293-301,2016
- 30) 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* 37:698-703, 2015
- 31) Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, Fukao T. Application of Multiplex ligation-dependent probe amplification and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-1560, 2015
- 32) Sasai H, Shimosawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Matsui E, Fukao T. Successive MRI Findings of Reversible Cerebral White Matter Lesions in a Patient with Cystathionine  $\beta$ -Synthase Deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 237(4):323-327, 2015
- 33) Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr Int.* 2016 Feb 10. . [Epub ahead of print]
- 34) Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol.* 2015; 6: 297-310.
- 35) Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet Metab.* 2015; 115: 41-47.
- 36) Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, Okuyama T, Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M. Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol.* 2015 Dec;161(2):391-3.
- 37) Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, Okuyama T, Shiohama A, Sasaki T, Kudoh J, Amagai M, Ishiko A. Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. *J Dermatol.* 2015 Jul;42 (7) :710-4.
- 38) 奥山虎之、ゴーシェ病の酵素補充療法、BRAIN and NERVE - 神経研究の進歩 (特集 : 酵素補充療法) .2015. 67 卷 9 号、1109-1113.
- 39) Hatakeyama H, Katayama A, Komaki H, Nishino I, Goto YI: Molecular pathomechanisms and cell-type-specific disease phenotypes of MELAS caused by mutant mitochondrial tRNA (Trp). *Acta Neuropathol Commun.* 3(1): 52, Aug, 2015
- 40) 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.* 37(7): 719-724, Aug 2015
- 41) Furuta A, Kikuchi H, Fujita H, Yamada D, Fujiwara Y, Kabuta T, Nishino I, Wada K, Uchiyama Y: Property of Lysosomal

- Storage Disease Associated with Midbrain Pathology in the Central Nervous System of Lamp-2-Deficient Mice. *Am J Pathol.* 185(6): 1713-1723, Jun, 2015
- 42) 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. *Pediatr Int.* Feb;57(1):e1-3. (2015)
- 43) 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* 33, 1075-88 (2015)
- 44) Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 57, 37-40 (2015)
- 45) Kourogi K, Imagawa E, Muto Y, Hirai K, Migita M, Mitsubuchi H, Miyake N Matsumoto N, Nakamura K and Endo F Biotin-responsive basal ganglia disease: a case diagnosed by whole exome sequencing. *J Hum Genet* 16 April 2015
- 46) Sawada J, Katayama T, Kano K, Asanome A, Takahashi K, Saito T, Chinda J, Nakagawa N, Sato N, Kimura T, Yahara O, Momosaki K, Nakamura K and Hasebe N A sporadic case of Fabry disease involving repeated fever, psychiatric symptoms, headache, and ischemic stroke in an adult Japanese woman. *Intern Med* 54: 3069-3074, 2015, DOI: 10.2169 / internalmedicine .54.4719
- 47) Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T Clinical and Genetic Features of Japanese Patients with Lysinuric Protein Intolerance. *Pediatrics International* (in press)
- 48) Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Clinical manifestations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan *J Hum Genet* ((in press)
- 49) Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F, and Nakamura K Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation. *Hepato Res* ((in press)
- 50) Yoshida S, Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Mitsubuchi H, Shimazu T, Sugawara K, Endo F, Nakamura K Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing. *Pediatrics International* ((in press)
2. 学会発表
- 1) M. Kubota: Opinions of patients with inherited metabolic diseases and their families regarding transitional care in Japan. SSIEM Annual Symposium Lyon 2015 (Lyon, France) 2015.9.1-9.4
- 2) 窪田 満 : 成人移行期医療の問題点と今後の試み. 第20回日本ライソゾーム病研究会 (東京) 2015.10.2-10.3
- 3) 窪田 満 : 市民公開講座 –みんなで紹介状を作ろう! 第57回日本先天代謝異常学会 (大阪) 2015.11.12-11.14
- 4) 窪田 満 : 成人期へのトランジションの際の人権を考える. 第10回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム (大阪) 2016.2.28
- 5) 窪田 満 : 先天代謝異常症のトランジション. 関東成育代謝異常症研究会特別講演会 (東京) 2016.3.11
- 6) Shintaku H, Oura T: Tetrahydrobiopterin (BH4) was safe and effective in patients less than 4 years old with BH4-responsive PKU in Japan and the dosage should be increased. The SSIEM Annual Symposium 2015 (Lyon), Sep 1-4, 2015.
- 7) Shintaku H, et al: Effectiveness of MLPA method in genetic diagnosis of Segawa

- disease. Excellence in Pediatrics (PiE) 2015 (London) Dec. 10-12, 2015.
- 8) 大谷 ゆい、小国 弘量、西川 愛子、平野 嘉子、伊藤 進、永田 智. 薬物療法に治療抵抗性の乳幼児ミオクロニーてんかんに対するケトン食治療の有効性。てんかん研究 2015;33(2):317.
  - 9) 西川愛子 小国弘量 永田智. 小児特発性部分てんかんのAtypical evolution - その頻度、臨床像の検討 - てんかん研究 2015;33(2):381
  - 10) 小国弘量. Rasmussen脳炎 - 診断と治療 - モーニングセミナー2 てんかん研究 2015 ; 33 ( 2 ) : 207-8.
  - 11) Hirokazu Oguni. Occipital lobe epilepsies during childhood - a review -. JES-KES joint symposium, てんかん研究 2015;33(2):169.
  - 12) 西川 愛子 小国 弘量 伊藤 進 永田 智. Malignant migrating partial seizures in infancy
  - 13) 2例における発作時ビデオ脳波所見の検討。脳と発達 2015;47:S351.
  - 14) 大谷 ゆい、伊藤 進、西川愛子、坂内 優子、小国 弘量、永田 智. PCDH19関連症候群 6例の臨床・脳波学的検討。脳と発達 2015;47:S352.
  - 15) 伊藤 進、小国 弘量、西川 愛子、永田 智 乳児期の発作性症状に対する長時間ビデオ脳波検査の有用性についての検討。脳と発達 2015;47:S296.
  - 16) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫。「代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨床症状の検討」日本小児科学会分会宮城地方会 2015 年 11 月 8 日
  - 17) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫。「代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨床症状の検討」第 57 回日本先天代謝異常学会 2015 年 11 月 12 日
  - 18) Ohtake A, Murayama K, Yamazaki T, Harashima H, Tokuzawa Y, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Shimura M, Fushimi T, Taniguchi M, Ajima M, Takayanagi M, Okazaki Y: 5-aminolevulinic acid and Fe can bring a permanent cure for mitochondrial respiratory chain disorders. Invited Lecture. Pediatric Neurology Branch Meeting and the 11th Course of the Latest Progress in Pediatric Nervous System Genetic and Metabolic Diseases Treatment. 2nd China International Forum of Pediatric Development. October 9-11, China National Conventional Center, (Beijing, China), 2015
  - 19) Ohtake A: A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies. Invited Special Lecture. 2015 Annual Conference of Medical Genetics & Genomics at AMC (Asan medical Center) "Bring next generation sequencing into the clinic: Are we ready?" November 6, Asan Institute for Life Science building B1 large auditorium (Seoul, Korea), 2015
  - 20) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects and its clinical significance. The 8th International & 13th National Congress on Quality Improvement in Clinical Laboratories workshop. Tehran, Iran, April 2015
  - 21) Pitt JJ, Peters H, Ferdinandusse S, Ruiter J, Wanders RJA, Yaplito-Lee J, Kok F, Boy R, Korman SH, Fitzsimons PE, Crushell E, Hughes J, Yamaguchi S, Goto Y, Wakamatsu N, Yokochi K, Yamada K, Chen BC, Ngu LH: Leigh disease and the valine pathway. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
  - 22) 山口清次, 長谷川有紀: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のうち重篤な代謝異常の出生前診断. 第29回日本医学会総会 講演. 京都, 4 2015
  - 23) 深尾敏幸, 中村公俊, 伊藤哲哉, 大竹明, 窪田満, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本修, 清水教一, 但馬剛, 小林正久, 村山圭, 福田冬季子, 濱崎孝史, 遠藤文夫: 新しい診療ガイド

- ラインについて. 第42回日本マススクリーニング学会 シンポジウム. 東京, 2015年8月
- 24) 若松延昭, 山田憲一郎, 北浦靖之, 近藤雄介, 野村紀子, 村山 圭, 山口清次, 下村吉治, 横地 健治, ピット ジェームス: 軽症 Short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) 欠損症の生化学的解析: 診断に有効な化合物の同定. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
- 25) 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 坂本 修, 山口清次: プロピオン酸血症児の尿中メチルクエン酸濃度. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
- 26) 山口清次, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 古居みどり, 竹谷 健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人グルタル酸血症2 型の臨床的分子遺伝的特徴: 32 例の検討. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
- 27) 石垣 景子, 小林 博司, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 成田 綾, 衛藤 薫, 永田 智, 大澤 真木子, 衛藤 義勝, 埜中 征哉. 「本邦のPompe病患者における骨格筋画像の特徴」代5 7回日本小児神経学会学術集会. 2015.5月 大阪
- 28) 杉江秀夫.: グリコーゲン代謝異常症(糖原病)のNew Phenotypeとその病態 山形先天代謝研究会 2015.6.26 山形市
- 29) 杉江秀夫: 精神発達分野におけるバイオマーカーの最近の知見と今後の展望について. 成育医療センターエコチル研究会 2015.7.9 東京
- 30) Fukao T: (Plenary lecture) Ketolysis and Ketogenesis Defects. XIII Metabolic Diseases and Nutrition Congress. April 14-18, Adana (Turkey) 2015
- 31) Fukao T: Metabolism of ketone bodies and its defects. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015
- 32) Fukao T: (plenary lecture) Organic academia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015
- 33) Sasai H, Shimozawa N, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Fukao T: Successive MRI and MRS findings during the course of a reversible cerebral white matter lesion due to hypermethioninemia in a patient with homocystinuria. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
- 34) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hori T, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y. Three patients with HSD10 disease in Japan. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
- 35) Sasai H, Aoyama Y, Ohtsuka H, Ohara O, Fukao T: OXCT1 heterozygous carriers could develop severe ketoacidotic episodes in conjunction with ketogenic stresses. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 36) Bo R, Purevsuren J, Fukao T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Clinical and Genetic investigation of Japanese 16 patients with trifunctional protein deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 37) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y: Two patients with atypical form and one with infantile form of HSD10 disease were identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 38) Djouadi F, Habarou F, Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, Lonlay P, Olpin S, Fukao T, Yamaguchi S, Strauss AW, Wanders RJA, Bastin J:



- Mitochondrial trifunctional protein deficiency in human cultured fibroblasts: effects of bezafibrate. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 39) Mungan O, Yilmaz BS, Kor D, Bulut D, Okten M, Yildizdas D, Ceylaner S, Fukao T: Report of Five Turkish patients with ketolytic defects and four novel mutations. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 40) Nakajima Y, Fukao T, Nakano Y, Sasai H, Aoyama Y, Kato S, Hasegawa Y, Sakai Y, Yoshikawa T, Ito T: First two patients with mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency in Asia. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 41) 深尾敏幸、中村公俊、伊藤哲哉、大竹明、窪田満、小林弘典、長谷川有紀、坂本修、清水教一、但馬剛、小林正久、村山圭、福田冬季子、濱崎考史、遠藤文夫：新しい診療ガイドラインについて。シンポジウム タンデムマス似よる代謝異常スクリーニングの現状の問題点と今後の展望。第42回日本マススクリーニング学会学術集会 平成27年8月21日-22日 東京
- 42) 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、川本典生、川本美奈子、松井永子、深尾敏幸、沼倉周彦、早坂清：シトリン欠損症の兄妹例で行ったグルコース負荷試験結果およびMCTオイル投与の効果。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 43) 折居建治、戸松俊治、鈴木康之、折居忠夫、深尾敏幸、：ムコ多糖症Ⅱ型成人患者に対するポリ硫酸ペトサン投与の検討。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 44) 笹井英雄、青山友佳、大塚博樹、堀友博、藤木亮次、小原収、深尾敏幸：OXCT1ヘテロキャリアーでもケアアシドーシス発作を起こしうる。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 45) 李知子、浜平陽史、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、笹井英雄、大塚博樹、深尾敏幸、飯島一誠、竹島泰弘：インフルエンザ罹患を機に意識障害を呈し、ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症と診断した一例。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 46) 中島葉子、深尾敏幸、加藤沙耶香、中野優、笹井英雄、青山友佳、長谷川有紀、酒井好美、吉川哲史、伊藤哲哉：ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症の2例における臨床的、生化学的共通点。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 47) 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 48) 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、深尾敏幸：ACAT1遺伝子のエクソン10のc.949G>Aによるエクソン10スキップ。青山友佳、笹井英雄、大塚博樹、Sandeep Kumar, Anju Sukla, Shrikiran Aroor, Suneel Mundkur、深尾敏幸：ACAT1遺伝子のイントロン2内のc.121-13T>A異変によるエクソン3のスキップ。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 49) 山口清次、長谷川有紀、小林弘典、山田健治、坊亮介、古居みどり、竹谷健、福田誠司、深尾敏幸：日本人グルタル酸血症2型の臨床的分子遺伝子的特徴：32例の検討。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 50) 湯浅光織、畑郁江、河北亜希子、磯崎由宇子、巨田元礼、重松陽介、深尾敏幸、大嶋勇成：

- 重圧なケトアシドーシスの治療中に眼球運動障害を呈した $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の1例。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 51) 小川えりか、石毛美夏、碓井ひろみ、米沢龍太、笹井英雄、深尾敏幸、藤木亮次、小原収、澁上達夫、高橋昌里：ケトン体利用障害を疑い絶食試験、遺伝子解析により精査したが診断に至っていないケトン性低血糖症の男児例。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 52) 但馬剛、香川礼子、前田康博、深尾敏幸：新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の臨床像と遺伝子型の相関：全国アンケート調査。第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日～14日 大阪
- 53) 小須賀基通、熊谷淳之、藤直子、開山麻美、五十嵐仁美、二階堂麻莉、三浦愛、高林奈穂子、真嶋隆一、奥山虎之。ムコ多糖症II型日本人81家系の遺伝子変異と表現型との相関について。日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015.10.17
- 54) 徐朱玟、二階堂麻莉、小須賀基通、田中あけみ、奥山虎之、先天代謝異常症臨床情報バンク (MC-Bank)：ムコ多糖症における患者登録、日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015.10.15
- 55) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明、先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn & MC-Bank) の構築と運用、日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015.10.15
- 56) 佐々木愛子、和田誠司、小澤克典、杉林里佳、藤村千鶴子、西山深雪、李紅蓮、右田王介、福原康之、小須賀基通、小崎里華、奥山虎之、佐合治彦。当センターにおける遺伝性疾患の出生前遺伝子学的検査。日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015.10.16
- 57) 奥山虎之。ライソゾーム病の中樞神経症状に対する酵素補充療法の開発。第57回日本先天代謝異常学会総会 (併催：第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 58) 熊谷淳之、奥山虎之、小須賀基通、開山麻美、久保田雅也、内田猛、福田晃也、笹原群生、乾あやの、成田綾。新生児ヘモクロマトーシスの診断で肝移植にNiemann-Pick病C型と診断された1例。第57回日本先天代謝異常学会総会 (併催：第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 59) 真嶋隆一、田中美砂、坂井英里、中島英規、熊谷淳之、小須賀基通、奥山虎之。極長鎖脂肪酸を指標とした副腎白質ジストロフィーのスクリーニング法の開発。第57回日本先天代謝異常学会総会 (併催：第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 60) 小須賀基通、熊谷淳之、木田和宏、矢部普正、奥山虎之。早期の造血細胞移植により予後良好なムコ多糖症I型の症例。第57回日本先天代謝異常学会総会 (併催：第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 61) 奥山虎之、小須賀基通、徐朱玟、こうあら、じんどんきゅう。ムコ多糖症II型に対する脳内酵素補充療法臨床試験に向けた新たなバイオマーカーの創出。第57回日本先天代謝異常学会総会 (併催：第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.12
- 62) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明。先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn』の現状と展望。第57回日本先天代謝異常学会総会 (併催：第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 63) 二階堂麻莉、徐朱玟、小須賀基通、奥山虎之。Pompe病患者家族からみたPompe病の実態。第57回日本先天代謝異常学会総会 (併催：第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 64) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐朱玟、奥山虎之、青木継稔。MC-Bank登録患者からみた本邦におけるWilson病治療の実態に関する検討。第57回日本先天代謝異常学会総会 (併催：第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 65) 藤直子、小須賀基通、開山麻美、五十嵐仁美、高林奈穂子、三浦愛、奥山虎之。Pompe病29症例の遺伝子解析結果について。第57回日本先天代謝異常学会総会 (併催：第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.13