

「非ケトーシス型高グリシン血症」診療ガイドライン

1. 疾患概要

非ケトーシス型高グリシン血症 (nonketotic hyperglycinemia, NKH) (MIM605899) は、グリシン脳症 (glycine encephalopathy) とも呼ばれ、生後数日以内に始まる脳症様の症状を特徴とし、グリシン解裂酵素系 (glycine cleavage system, GCS) の遺伝的欠損により生ずる (1, 2)。GCSは脳、肝、腎などのミトコンドリアに存在し、グリシンを二酸化炭素とアンモンニアへと分解し、その際テトラヒドロ葉酸 (THF) からメチレンテトラヒドロ葉酸 (methylene THF) を生成する (図1)。GCSは複合酵素であり、P, T, H, 及びL蛋白質と略称される4つの構成酵素から成る。P, T, H蛋白質はGCSに特異的な構成酵素である。L蛋白はピルビン酸脱水素酵素複合体などの構成蛋白であるE3と共通である。DLD欠損症は、高乳酸血症などを呈するLeigh脳症となりNKHにはならない (3)。P, T, H, L蛋白質のアミノ酸数、遺伝子名、エクソン数、染色体位置を表1に示す。

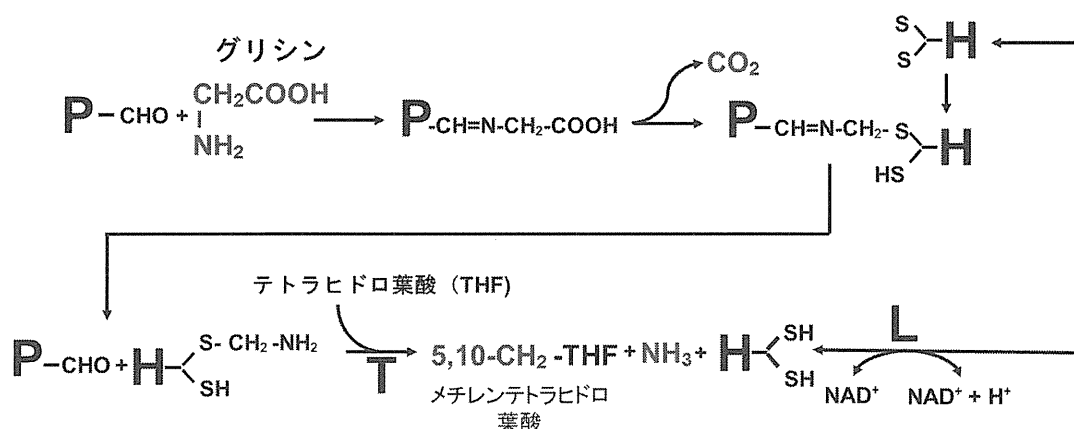


図1 グリシン開裂反応

表1 グリシン解裂酵素系の構成蛋白質

構成蛋白質略称	蛋白質名	アミノ酸数	遺伝子記号	エクソン数	染色体座位
P蛋白質	Glycine decarboxylase	1020	<i>GLDC</i>	25	9 p 24
T蛋白質	Aminomethyltransferase	403	<i>AMT</i>	9	3 p 21
H蛋白質	Hydrogen carrier protein	173	<i>GCSH</i>	5	16 q 24
L蛋白質	Dihydrolipoamide dehydrogenase	509	<i>GCSL</i>	14	7 q 31

NKHの臨床症状は、筋緊張低下、意識障害、けいれん、精神発達遅滞、などの中枢神経障害が中心になる。中枢神経においてグリシンは神経伝達物質として2種類の働きをしている。一つは、主に脳幹や脊髄に分布する抑制性神経伝達物質としての役割で、もう一つは主に大脳皮質や海馬などに分布するN-methyl-D-aspartate (NMDA)型グルタミン酸受容体の興奮をアロステリックに調節する調節因子としての役割である。中枢神経系におけるGCSは、大脳皮質や海馬などのアストロ細胞に強く発現し(4)、アストロ細胞内のグリシン濃度は細胞外に比べて低く保たれている。この濃度差により、細胞外のグリシンはアストロ細

胞の細胞膜上の特異的担体を介し細胞内に取り込まれ、細胞外グリシン濃度上昇によるNMDA型グルタミン酸受容体の過剰興奮を防いでいる。NKHにおける中枢神経症状の発症機序は、グリシン濃度の上昇による抑制性グリシン受容体の過剰興奮とNMDA受容体の過剰興奮による興奮毒性とが関与しているものと考えられる(2, 5)。

## 1. 疫学

我が国におけるNKHの発症頻度は、約50～100万出生に1例、北米で約25万出生に1例(2)、カナダで約6万出生に1例程度(6)であるが、フィンランド北部では1.2万出生に1例と際立って高い(7)。

## 2. 臨床病型

新生児型と乳児型の2病型がある。

### ① 新生児型

NKHの80%を占める。出生後数時間から数日以内に哺乳力低下、吃逆、筋緊張低下、呼吸障害、などの症状で気づかれ、NICUに入室することが多い。新生児型の極めて稀な亜型として、一過性高グリシン血症と呼ばれる病型がある。発症時には新生児型と区別出来ないが、一過性では生後2-8週間後に上昇していた血清や髄液のグリシン濃度が正常化し症状が軽減ないしは消失する(8-10)。神経学的予後は、新生児型よりも良い。

### ② 乳児型

新生児期は無症状に過ごし、生後2-12ヶ月で筋緊張低下、発達の遅れ、けいれん、などの症状が出現してくる非典型例を乳児型と呼んでいる(11-13)。新生児型に比べ生命予後は良い。幼児～学童期には、衝動的行動、注意欠陥／多動性障害(attention deficit/hyperactivity disorder、AD/HD)様行動、自閉症様行動、など行動面での異常を示す。軽度から中等度の知的障がいを示す。大分部の症例はてんかんを持つが、欠く症例も存在する。

## 3. 臨床所見

新生児型の症例では、意識障害 昏睡、筋緊張低下などで発症する。この時期には、吃逆を認める症例が多く診断の契機になることが多い(14)。その後けいれん重積、精神発達遅滞などを呈する。新生児型における精神発達遅滞は、重度であり、多くは定額や独歩を獲得できない。意識障害、呼吸抑制、筋緊張低下などの症状は、抑制性グリシン受容体の過剰刺激のためであり、けいれん重積、易興奮性、精神発達遅滞などの症状はNMDA受容体の過剰刺激の結果とすると理解しやすい(5)。実際には両者の複雑な相互作用の結果として症状が決定されているのであろう。

新生児型症例では、脳梁欠損、小頭症、小脳低形成などの脳形成異常を高率に合併する(15)。成因は不明であるが、胎生期、GCSは脳室周囲の神経上皮細胞などの神経幹細胞に強く発現している(16)。GCSの反応により、テトラヒドロ葉酸からメチレンテトラヒドロ葉酸を生成するため、NKHでは神経幹細胞における葉酸代謝の障害が脳形成異常に結びついている可能性が示唆されている(17, 18)。

## 4. 参考となる検査所見

### 1) 脳波

新生児型では、suppression burstやhypsarrhythmiaを示す(2)。乳児型では種々の脳波異常を示すが、脳波異常を認めない症例もある。

## 2) 頭部CTやMRI

新生児型症例では、脳梁欠損症、小脳低形成、脳回異常、脳室拡大、時に水頭症、などの脳形成異常が半数以上の症例に認められる(15)。新生児型では、頭部MRS検査でグリシンを示すピークを検出可能である事が多く、診断の助けとなる(19)。

## 5. 診断の根拠となる特殊検査

### 1) 血漿/髄液グリシン濃度

血漿グリシン濃度は食事などの影響を受けやすいため、髄液グリシン濃度の上昇がより診断的価値が高い。NKHにおいては、血漿グリシン濃度の上昇に比べ髄液グリシン濃度の上昇が著しいため、髄液/血漿グリシン濃度比が高値となる。正常ではこの比が0.03未満であるのに対し、新生児型では多くの症例で0.1を越え、乳児型でも0.04以上となる(2)。

### 2) $^{13}\text{C}$ グリシン呼気試験

非侵襲的な酵素診断法として安定同位体 $^{13}\text{C}$ を用いた $[1-^{13}\text{C}]$ グリシン呼気試験がある(20)。経口投与された $[1-^{13}\text{C}]$ グリシンは、図1に示すように肝臓のGCSにより脱炭酸され、 $^{13}\text{CO}_2$ が呼気中に排出される。正常では、 $[1-^{13}\text{C}]$ グリシン服用後5時間で投与されたグリシンの24%が呼気中の二酸化炭素として検出されるが、NKH患児では呼気中への $^{13}\text{CO}_2$ 排出が少ない。この検査は保険適応がなく、服用する $[1-^{13}\text{C}]$ グリシンも一般試薬であるため、実施時にはインフォームドコンセントが必要になる。

### 3) 遺伝子診断

現在までに、GCSの構成蛋白質をコードする4つの遺伝子のうち、GLDC遺伝子とAMT遺伝子に変異が同定されている。約70%はGLDC遺伝子変異により発症し、残りはT蛋白遺伝子変異による(21)。GLDC遺伝子の複数のエクソンを含む欠失が変異アレルの20~30%を占めるため、まずMLPA(multiplex-ligation mediated probe application)法にてGLDC遺伝子の欠失の有無を確認する(22)。その後、GLDCとAMT遺伝子の各エクソンを増幅し、直接シーケンスする。

#### ① MLPA法によるGLDC遺伝子の欠失スクリーニング

欠失範囲は、単独のエクソンから25個すべてのエクソンを含むものまで様々であり、欠失の断端は、イントロン2, 3に高頻度に見られる(22)。この領域にはAlu配列が高密度に存在するため、これを介する相同組み換えが原因と考えられる。

#### ② エクソンシーケンスによる変異検出

我が国におけるGLDC及びAMT遺伝子変異は異質性が強く、高頻度遺伝子変異は報告されていない(21)。

### 4) GCS酵素活性測定

GCSは肝臓、腎臓、脳などに発現しており、酵素学的診断には生検肝を用いたGCS活性の測定が行なわれていた(1)。肝生検は侵襲が強いため、現在では遺伝子検査が第一選択となっている。

## 6. 診断基準と重症度分類

### 診断基準

## A. 新生児型

下の 1) ~ 5) の基準により診断する

- 1) 新生児期に次の一つ以上の症状を呈する。
  - ・筋緊張低下
  - ・けいれん重積
  - ・意識障害（多くは呼吸障害を伴う昏睡）
- 2) 脳波所見が、サプレッション・バースト 又はヒプス・アリスミア
- 3) 尿有機酸分析で異常を認めない。
- 4) 髄液グリシン濃度が18  $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつ髄液/血漿グリシン濃度比が0.07以上。
- 5) 遺伝子変異検索で、*GLDC*, *AMT*, *GCSH*いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める
- 6) 以下のいずれかの検査で陽性
  - ・ $^{13}\text{C}$ グリシン呼気試験で、異常低値
  - ・肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

< 確診例 >

- ・ 1) ~ 4) のすべての基準を満たす
- ・ 1) と 5) の基準を満たす
- ・ 3)、4)、6) のすべての基準を満たす

< 疑診例 >

- ・ 3)、4) の基準を満たす

## B. 乳児型

下の 1) ~ 5) の基準により診断する。

- 1) 乳児期以降に次のいずれかの症状を示す（新生児期は、原則無症状）
  - ・筋緊張低下
  - ・けいれん
  - ・精神発達遅滞
  - ・行動異常（多動、自閉症様症状など）
- 2) 尿有機酸分析で異常を認めない。
- 3) 髄液グリシン濃度が15  $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、かつ髄液/血漿グリシン濃度比が0.03以上
- 4) 遺伝子変異検索で、*GLDC*, *AMT*, *GCSH*いずれかの遺伝子に病因と考えられる変異を認める
- 5) 以下のいずれかの検査で陽性
  - ・ $^{13}\text{C}$ グリシン呼気試験で、異常低値
  - ・肝組織を用いたグリシン開裂酵素系の活性が異常低値

< 確診例 >

- ・ 1) と 4) の両方の基準を満たすもの

< 疑診例 >

- ・ 1 ~ 3) および 5) の基準を満たすもの

## 重症度分類

～日本先天代謝異常学会で作成された先天性代謝異常症の重症度評価による

	点数
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程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 1  
（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）
  - c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある 2  
（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）
  - 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 4  
（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）
- 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

#### 総合評価

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- (1) 4点の項目が1つでもある場合 重症
- (2) 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 重症
- (3) 加点した総点数が3-6点の場合 中等症
- (4) 加点した総点数が0-2点の場合 軽症

#### 注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 7. 鑑別診断

新生児期に脳症様症状を示し、血中グリシン濃度が上昇する疾患が鑑別対象となる(2)。メチルマロン酸血症やプロピオン酸血症などの有機酸血症では、血中グリシン濃度が上昇し、正常上限の3倍以上に達することもあるが、髄液グリシン濃度の上昇は軽度であるため、髄液/血中グリシン比は0.04を越えない。また、尿有機酸分析を実施すれば鑑別できる。尿素回路異常症でも血漿グリシン濃度が上昇するが、NKHでは基本的に血中アンモニア濃度の上昇はなく、尿素回路異常症では髄液グリシン濃度の上昇は軽度に留まる。

## 8. 治療

### A. 急性期治療

#### 1) 人工換気

新生児型の発症時には大部分の症例で筋緊張低下・呼吸障害が強く、気管内挿管後に人工呼吸器による呼吸管理が必要になるが、乳児期までには自発呼吸を認め、抜管が可能となることが多い。

#### 2) 薬物治療

実施されている薬物治療をしめす。

##### ① 安息香酸ナトリウム (推奨度C)

安息香酸と結合したグリシンは馬尿酸となって尿中に排泄されるため、体内に蓄積したグリシンを除去する目的で投与される。通常、250 mg/kg/day (分3) で使用されるが、急性期には700 mg/kg/dayまで使用された症例が報告されている(23)。血中グリシン濃度が600 nmole/ml以下になるように投与量を調節する。急性期を過ぎたら、250 mg/kg/dayで維持する。グリシンは脳脊髄関門を通過できないため、血中グリシン濃度が低下しても、髄液グリシン濃度の低下は軽度である。中枢神経症状の改善に一定の効果を示すことが多い。

##### ② NMDA受容体アンタゴニスト (推奨度C)

NMDA受容体の過興奮を抑制する目的で、デキストロメトルファン(5~10 mg/kg/day、分3)(23)やケタミン2~8mg/kg/day(24)の投与。哺乳力や脳波所見の改善に有効との報告もあるが、長期予後の改善効果に関しては否定的と報告もある(25)。

##### ③ 抗けいれん薬 (推奨度C)

NKHに伴うけいれんは、一般に抗けいれん薬治療に抵抗性である。バルプロ酸ナトリウムの副作用として高グリシン血症が報告されているため使用されない(26,27)。フェノバル、ジアゼパム、クロバザム、ゾニサミド、などが用いられているが、症例により効果は一定しない。

### B. 慢性期 (安定期) 治療

新生児期を乗り切った新生児型症例や乳児型では、抗けいれん薬によるけいれんのコントロールと適切な療育の提供が治療目標となる。乳児型の学童期では、行動異常に対する薬物治療(メチルフェニデートなど)が用いられている症例もある。

## 9. 確定診断後のフォローアップ指針

急性期を過ぎ、安定期に入ったら外来フォローとする。

### ① 一般評価

初期には1ヶ月1回、状態が落ち着けば3ヶ月に1回の外来評価を実施する。

- ・身長、体重測定
- ・血中アミノ酸分析
- ・末梢血液像
- ・一般的な血液生化学検査

### ② 神経学的評価

- ・発達チェック（乳児期は3ヶ月に1回、それ以降は年1回）
- ・脳波検査（乳児期～3歳まで6ヶ月に1回、それ以降は1年に1回）
- ・頭部MRI（MRS）検査（年1回）

## 10. 成人期の問題

新生児型の場合、近年の医療的ケアの進歩により長期生存例が増え、重度の精神発達遅滞を持ちながら成人を迎える症例もみられるようになり、重症心身障がいに対する療育と医療ケアが必要になる。医療ケアとしては、けいれんや強い四肢硬直への対応が必要となる。

乳児型の場合、生命予後は新生児型に比べて良いため、成人期に移行後のケアが重要になる。てんかんの合併はしばしば認められ、抗てんかん薬による治療が必要になる。学童期から行動面の異常を示すことが多く、衝動的な行動が目立つ症例、注意欠陥／多動性障害（attention deficit/hyperactivity disorder、AD/HD）の診断を受ける症例、などがあり、学童期、思春期、成人期を通じた精神医学的ケアが必要になる。軽度～中等度の知的障がいを伴うため社会生活は著しく制限されることが多いが、就業が可能であった症例も報告されている（11）。

## 12. 文献

- 1) Tada K, et al: Hyperglycinemia: a defect in glycine cleavage reaction. *Tohoku J Exp Med* 98:298-305, 1969
- 2) Hamosh A, et al: Nonketotic hyperglycinemia. In Scriver CR, et al (eds): *The metabolic and molecular bases of inherited metabolic disease*. Vol.2, 8th ed. New York: McGraw-Hill, pp2065-2078, 2001
- 3) Hong YS et al: Identification of two mutations in a compound heterozygous child with dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency. *Hum Mol Genet* 12:1925-1930, 1996
- 4) Sato K, et al: Glycine cleavage system in astrocytes. *Brain Res* 567:64-70, 1991
- 5) 呉 繁夫：非ケトーシス型高グリシン血症。「小児内科」「小児外科」編集委員会共編「小児疾患診療のための病態生理2」第4版小児内科増刊、東京医学社、355-358頁、2009年
- 6) Applegarth DA et al: Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*, 2000, 105(1): e10.
- 7) Kure S, et al: Identification of a common mutation in Finnish patients with nonketotic hyperglycinemia. *J Clin Invest* 90:160-164, 1992
- 8) Schiffman R, et al: transient neonatal hyperglycinemia *Ann Neurol* 25:201-203, 1989



- 9) Luder AS, et al: Transient nonketotic hyperglycinemia in neonates. *J Pediatr.* 1989;114:1013-5.
- 10) Aliefendioğlu Det al: Transient nonketotic hyperglycinemia: two case reports and literature review. *Pediatr Neurol.* 2003;28:151-5.
- 11) Dinopoulos A, et al: Glycine decarboxylase mutations: A distinctive phenotype of nonketotic hyperglycinemia in adults. *Neurology* 64:1225-1227, 2005
- 12) Flusser H, et al: Mild glycine encephalopathy (NKH) in a large kindred due to a silent exonic GLDC splice mutation. *Neurology.* 2005;64:1426-30.
- 13) Dinopoulos A et al: Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab.* 2005;86:61-9.
- 14) 高柳俊充他 : 日齡2より筋緊張低下、無呼吸を呈した男児. 日本先天代謝異常学会編集「症例から学ぶ先天代謝異常症～日常診療からのアプローチ～」診断と治療社、60-63頁、2009年
- 15) Dobyns WB: Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestations of nonketotic hyperglycinemia. *Neurology.* 1989;39:817-20.
- 16) Ichinohe A, et al: Glycine cleavage system in neurogenic regions *Eur J Neurosci* 19:2365-70, 2004
- 17) Narisawa A, et al: Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet.* 2012;21:1496-503.
- 18) Pai YJ, et al: Glycine decarboxylase deficiency causes neural tube defects and features of non-ketotic hyperglycinemia in mice. *Nat Commun* 2015;6:6388.
- 19) Heindel W , et al: Noninvasive detection of increased glycine content by proton MR spectroscopy in the brains of two infants with nonketotic hyperglycinemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14:629-35.
- 20) Kure S, et al: Rapid and non-invasive diagnosis of glycine encephalopathy by <sup>13</sup>C-glycine breath test. *Ann Neurol.* 59:862-867, 2006
- 21) Kure S, et al: Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT, and GCSH in nonketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy). *Hum Mutat* 343-352, 2006
- 22) Kanno J, et al: Genomic deletion within GLDC is a major cause of nonketotic hyperglycinemia. *J Med Genet* 44:e69, 2007
- 23) Harmosh A et al: Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *J Pediatr.* 1992;121:131-5.
- 24) Ohya Y, et al: Nonketotic hyperglycinemia: treatment with NMDA antagonist and consideration of neuropathogenesis. *Pediatr Neurol.* 1991;7:65-8.
- 25) Chien YH, et al: Poor outcome for neonatal-type nonketotic hyperglycinemia treated with high-dose sodium benzoate and dextromethorphan. *J Child Neurol.* 2004;19:39-42.
- 26) Mrrison PF, et al: Valproate-induced chorea and encephalopathy in atypical nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol.* 2006;35:356-8.
- 27) Tsuyusaki Y, et al: Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev.* 2012;34:72-5.

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新宅治夫	ビオプテリン代謝異常症	水口雅、他	今日の小児治療指針第16版	医学書院	東京	2015	208
小国弘量	West症候群	兼本浩裕 丸栄一 小国弘量 池田昭夫 川合謙	臨床てんかん学	医学書院	東京	2015	359-362
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	埜中征哉	日本臨床別冊骨格筋症候群(下)	日本臨床社	東京	2015	9-14
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	埜中征哉	日本臨床別冊骨格筋症候群(下)	日本臨床社	東京	2015	62-65
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)	埜中征哉	日本臨床別冊骨格筋症候群(下)	日本臨床社	東京	2015	59-61
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)	埜中征哉	日本臨床別冊骨格筋症候群(下)	日本臨床社	東京	2015	55-58
大浦敏博	シトリン欠損症	水口 雅、 市橋 光、 崎山 弘	今日の小児治療指針第16版	医学書院	東京	2015	210-211
青天目信	レット症候群の診断基準	青天目信, 伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	15-24
青天目信	手の合目的運動の消失	青天目信, 伊藤雅之	レット症候群診療ガイドブック	大阪大学出版会	大阪	2015	57-63

青天目信	手の常同運動	青天目信, 伊藤雅之	レット症候群 診療ガイドブ ック	大阪大学 出版会	大阪	2015	65-73
青天目信	言語コミュニケー ションの消失	青天目信, 伊藤雅之	レット症候群 診療ガイドブ ック	大阪大学 出版会	大阪	2015	75-85
青天目信	歩行障害	青天目信, 伊藤雅之	レット症候群 診療ガイドブ ック	大阪大学 出版会	大阪	2015	87-93
青天目信	てんかん	青天目信, 伊藤雅之	レット症候群 診療ガイドブ ック	大阪大学 出版会	大阪	2015	107-119
青天目信	筋緊張異常、不随 意運動	青天目信, 伊藤雅之	レット症候群 診療ガイドブ ック	大阪大学 出版会	大阪	2015	129-136
青天目信	痛覚鈍麻と自傷行 為	青天目信, 伊藤雅之	レット症候群 診療ガイドブ ック	大阪大学 出版会	大阪	2015	145-156
青天目信	社会福祉資源	青天目信, 伊藤雅之	レット症候群 診療ガイドブ ック	大阪大学 出版会	大阪	2015	229-240

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Maruo Y. et al.	A novel large deletion (exons 12, 13) and a missense mutation (p.G46R) in the PAH in a Japanese patient with phenylketonuria.	World J Pediatr	11(2)	181-184	2015
新宅治夫	いかに的確に対応するか 高アンモニア血症	周産期医 学	45巻7号	965-969	2015
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
新宅治夫	有機酸代謝異常症	小児科臨 床	68巻4号	878-882	2015
Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M	Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan.	Brain Dev	37(1)	18-22	2015

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	37(1)	49-58	2015
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	37(8)	780-789	2015
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.	113	34-43	2015
平野 嘉子. 小国 弘量. 永田 智.	West症候群に対するケトン食療法の有効性について	東京女子医科大学雑誌	85(4)	131-137	2015
西川愛子、小国弘量	けいれんがとまらない	小児科	56 (4)	465-470	2015
伊藤康、小国弘量、大澤真木子	Fabry病における疼痛発作の実態調査.	日児誌	119	1733-1741	2015
小国 弘量	Ethosuximide	精神科治療学	30(8)	1085-1090	2015
小国 弘量	小児てんかんの特徴と治療	最新医学	70(6)	62-67	2015
小国 弘量	點頭てんかんをどのようにして治療して発達退行からこどもを守るか	東京女子医科大学雑誌	85(2)	33-39	2015
高柳正樹	先天代謝異常症におけるタンデムマスと遺伝学検査の併用	遺伝子医学MOOK	28	149-155	2015
高柳正樹	先天代謝異常症におけるトランジションの現状と問題点	外来小児科	18	304-308	2015

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
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
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
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
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
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
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

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
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
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.
Sasai H, Shimozawa 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	323-327	2015
深尾 敏幸	長期予後と成人後の医学的問題 先天代謝異常症	日本医師会雑誌	143(10)	2121-2124	2015
Mashima R, Okuyama T.	The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives.	Redox Biol.	6	297-310	2015
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.	115	41-47	2015
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.	161(2)	391-3	2015

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	42 (7)	710-4	2015
奥山虎之	ゴーシェ病の酵素補充療法	RAIN and NERVE - 神経研究の進歩	67(9)	1109-1113	2015
Fujita M, Sato Y, Nagashima K, Takahashi S, Hata A.	Predictive power of a body shape index for development of diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Japanese adults: a retrospective cohort study.	PLoS One	10	e0128972	2015
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	2015
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	2015
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 <i>Lamp-2</i> -Deficient Mice.	Am J Pathol.	185(6)	1713-1723	2015
Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H.	SPTAN1 encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes.	J Hum Genet	60(4)	167-73	2015



Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, Nabatame S, Azuma J, Fujii Y, Hara M, Tsurusawa R, Inoue T, Ogata R, Watanabe Y, Togashi N, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Saito H, Matsumoto N.	De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy.	Epilepsia	56(9)	121-8	2015
青天目信	けいれんを呈する代謝異常増悪期の治療	小児科診療	78(2)	183-190	2015
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.	57(1)	e1-3	2015
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, 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
Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F	Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan.	Pediatr Int.	57(1)	37-40	2015
Kouroggi 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	60	381-385	2015
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, 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

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	Epub ahead of print		2015
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 Dev.	38(3)	293-301	2016
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
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, Borna 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
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. [Epub ahead of print]	—	-	2016

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			in press
Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F	Clinical manifestations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan	J Hum Genet			in press
Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F, Nakamura K	Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation.	Hepatol Res			in press
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.	Pediatr Int			in press

## V. 研究成果の刊行物・別刷