

「乳幼児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

平成 26 年度～28 年度 分担研究報告書

研究課題：SIDS 背景因子としての代謝異常症の関わりに関する研究

研究分担者：山口清次（島根大学医学部小児科・特任教授）

研究協力者：山田健治（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）

長谷川有紀（島根大学医学部子どものこころ診療部・講師）

高橋知男（島根大学医学部小児科大学院生）

坊 亮輔（神戸大学医学部小児科・大学院生）

研究要旨

乳幼児突然死症候群（sudden unexpected death syndrome：SUDI）または乳幼児突発性危急事態（ALTE）類似症状で発症する症例の背景疾患として、先天代謝異常症、特に脂肪酸代謝異常症（FAOD）、有機酸血症（OAD）などの関わりについて研究した。OAD や FAOD は、GC/MS 法による尿中有機酸分析、タンデムマス（TMS）法による血中アシルカルニチン分析によって比較的容易に生化学診断ができ、全国から診断依頼を受けた。代謝異常症の発見されたのは計 458 例中 25 例（5.4%）であった。発症形態は、狭義の SIDS の定義とは異なり、感冒症状、下痢、嘔吐などに引き続いて急性経過をとることが多い。検体不測のために代謝異常が疑われながら確定診断に至らなかった例も少なくなかった。SUDI/ALTE に遭遇した時、代謝異常症の検索も念頭に置いた検体採取保存への配慮も必要である。最近 TMS 法による新生児スクリーニングが始まり代謝異常症による突然死の予防が期待されている。しかし発症前に診断されても、CPT-2 欠損症のような一部の疾患では、一定期間（少なくとも約 3 年間）は、慎重な管理の必要な疾患のあることが分かった。先天代謝異常症に基づく突然死の予防のために症例の蓄積が必要である。また先天代謝異常症でなくても代謝検索によって SUDI/ALTE の病態が明らかになることもありうる。臨床現場で SUDI/ALTE に遭遇した時代代謝検索を念頭に置く必要がある。

A. 研究目的

乳幼児突然死症候群（sudden unexpected death syndrome：SUDI）または乳幼児突発性危急事態（ALTE）に類似した症状で発症する症例の背景疾患として、先天代謝異常症、特に脂肪酸代謝異常症（FAOD）、有機酸血症（OAD）、または尿素回路異常症（UCD）などが隠れている可能性が指摘されている。OAD、FAOD、または UCD は、GC/MS 法による尿中有機酸分析、あるいはタンデムマス（TMS）法による血中アシルカルニチン分析によって、比較的容易に生化学

診断ができるようになった。TMS 法による新生児マススクリーニング（TMS スクリーニング）も 2014 年度から全国で始まり、先天代謝異常症による SUDI/ALTE の予防が期待されている。

我々は、急性脳症や SIDS/ALTE など患児について、GC/MS 法と TMS 法による代謝解析を全国から依頼受されている。そこで、これまで島根大学に分析依頼された症例で、代謝異常症と診断された例の年齢分布、臨床像について検討した。さらに SIDS/ALTE で発症することの多い脂肪酸β酸化異常症の CPT-2 欠損症の発作予防対策について検討した。

B. 研究方法

1. SUDI/ALTE 症例を対象とした質量分析による代謝異常症の診断

OAD、FAOD、またはUCDの生化学診断を、GC/MS法による尿中有機酸分析、あるいはTMS法による血中アシルカルニチン分析によって行った。

対象は、主治医がSUDI/ALTEと診断され、島根大学に代謝異常スクリーニングを依頼された日齢7～3歳以前の乳幼児である。一部の症例は、確定診断のために遺伝子解析も行った。調査期間は2004年1月～2015年9月で、診断された代謝異常患者の年齢別内訳を検討した。

2. カルニチンパルミトイル-CoA トランスフェラーゼ-II (CPT-2) 欠損症と乳児突然死との関連

現在、CPT-2欠損症はNBSの2次対象疾患とされており、自治体によっては確定診断が行われない。しかし以前より乳児突然死との関連が報告されている。今回CPT-2欠損症例の臨床経過を検討した。

TMSスクリーニングで発見されながら1才3か月に突然死を起こした症例と、2才10か月時点まで無症状で経過している症例について経過を比較検討した。

(倫理面への配慮)

島根大学は分析施設であり、代謝異常の分析依頼はすべて家族の同意の下に行われている。当施設での集計においては、年齢や初発症状の

検討に際して個人が特定できないよう、個人情報保護に十分に配慮した。

C. 研究結果

1. SUDI/ALTE 症例を対象とした質量分析による代謝異常症の診断

(1) 分析依頼を受けた症例数

A群(日齢2～7)59例(SUDI22例、ALTE37例);B群(生後7日～30日)49例(SUDI22例、ALTE27例);C群(生後1か月～3か月)82例(SUDI40例、ALTE42例);D群(生後3か月～6か月)87例(SUDI41例、ALTE46例);E群(生後6か月～12か月)86例(SUDI62例、ALTE24例);F群(1才～1才6か月)48例(SUDI30例、ALTE18例);G群(1才6か月～2才)25例(SUDI12例、ALTE13例);H群(2才～3才)22例(SUDI10例、ALTE12例)であった。合計すると、全体で458例(SUDI239例、ALTE219例)であった。

(2) 発見された代謝異常症の年齢別内訳

代謝異常症が発見されたのは、全体の458例中25例(5.4%)であった(SUDI3例、ALTE22例)。年齢別内訳は、A群12例、B群3例、C群1例、D群0例、E群5例、F群1例、G群3例、H群0例であった。25例と疑い例12例を含めた疾患内訳は、図1に示すように、OAD(UCD9例を含む)は20例、FAODが17例であった。

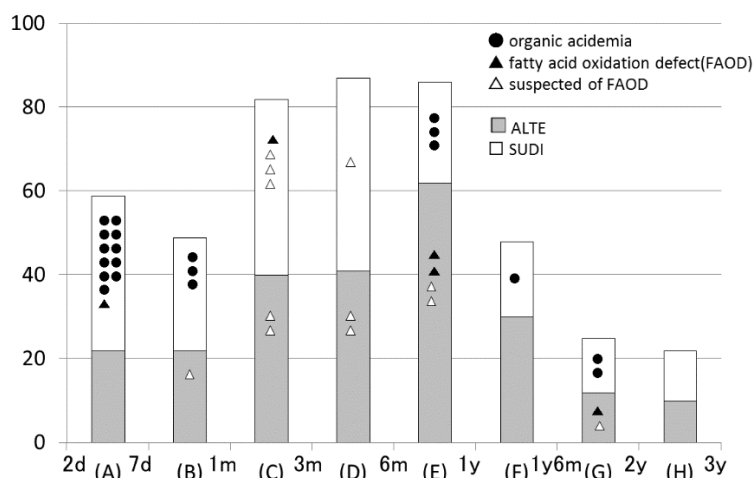


図1. 依頼されたSUDI/ALTE症例と発見された代謝異常症の年齢別分布。

● (OAD); ▲ (FAOD); △ (FAOD疑い)

(3) 代謝異常症の種類

疾患内訳と発症年齢、前駆症状、発症時の症状を表1に示す。疾患は、①尿素回路異常症9例；②メチルマロン酸血症(MMA)8例；③中鎖アシル-CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症2例；④CPT-2欠損症2例；⑤HMG-CoA合成酵素欠損症2例；および三頭酵素(TFP)欠損症とメチルグルタコン酸血症がそれぞれ1例で

あった。

(4) 発症前後の臨床像

直前まで無症状だった症例は2例(MMAとTFP欠損症)のみであった。他では、発熱、嘔吐、下痢、筋緊張低下などがあった(表1)。発作時には、けいれん、意識障害、呼吸不全などがあった。

表1. GC/MSまたはMS/MSによって診断された先天代謝異常症の年齢、種類、臨床像

Case	Age at onset	sex	Diagnosis	GC/MS	MS/MS	Prodromal illness	Acute symptom
ALTE							
1	2d	F	UCD (Cit)	?	◎	vomiting, poor feeding	seizure
2	2d	F	UCD	◎	◎	poor feeding	resp. failure
3	2d	?	UCD	◎	◎	weight loss	resp. failure seizure
4	2d	M	UCD	◎	◎	vomiting	cyanosis
5	2d	M	MCAD def ^{*2}	◎	◎	poor feeding	resp. failure seizure
6	3d	F	UCD	◎	◎	hypotonia	resp. failure
7	3d	M	MMA	◎	◎	—	resp. failure
8	4d	M	UCD	◎	◎	poor feeding	resp. failure
9	4d	M	MMA	◎	◎	weight loss	unconscious
10	5d	F	MMA	◎	◎	hypotonia, poor feeding	unconscious
11	6d	F	MMA	◎	◎	hypotonia, poor feeding	resp. failure
12	6d	F	UCD (Cit)	◎	◎	weight loss	resp. failure
13 ^{*1}	7d	F	MMA	◎	◎	poor feeding	
14 ^{*1}	8d	F	UCD (Cit)	◎	◎	lethargy	resp. failure
15 ^{*1}	8d	F	UCD	◎	◎	poor feeding, lethargy	unconscious
16 ^{*1}	1m	M	TFP def ^{*2}	◎	◎	—	resp. failure
17	6m	M	HMGs def ^{*2}	◎	?	fever, diarrhea	unconscious
18	7m	M	MGC	◎	?	vomiting	unconscious
19 ^{*1}	8m	M	MMA	◎	◎	vomiting	resp. failure, unconscious
20	1y0m	M	HMGs def ^{*2}	◎	?	fever	resp. failure, unconscious
21 ^{*1}	1y8m	F	MMA	◎	◎	cough, vomiting	unconscious, cyanosis
22 ^{*1}	1y10m	M	MMA	◎	◎	fever, vomiting	resp. failure
SUDI							
23 ^{*1}	6m	F	CPT2 def ^{*2}	◎	◎	cough	unconscious
24	9m	M	CPT2 def ^{*2}	◎	◎	fever	resp. failure
25 ^{*1}	1y8m	M	MCAD def ^{*2}	◎	◎	fever, cough	unconscious

^{*1}, previously reported cases by Takahashi et al; ^{*2}, confirmed by gene analysis

Abbreviations: UCD, Urea cycle disorder (elevation of uracil and orotic acid in urinary organic acid analysis by GC/MS); Cit, *citrullinemia identified by MS/MS analysis*; MCAD, Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase; MMA, Methylmalonic acidemia; TFP, mitochondrial trifunctional protein; GA2, Glutaric acidemia type II; HMGs, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthetase; MGC, 3-methylglutaconic acidemia; CPT2, Carnitine

2. カルニチンパルミトイル-CoA トランスフェラーゼ-II (CPT2) 欠損症と乳児突然死との関連

TMS スクリーニング対象疾患のうち、SUDI/ALTE 様症状で発症する疾患として CPT-2 欠損症が注目されている。TMS スクリーニングで発見されたにもかかわらず 1 才 3 か月に突然死したケース (症例 1) と、TMS スクリーニングで発見されて厳重な管理によって 2 歳 10 か月まで正常に発達しているケース (症例 2) の臨床経過を比較した (表 2)。

【症例 1 (SIDS 例)】 1 歳 3 ヶ月 (死亡時) 男児。遺伝子解析で R151W/F383Y の複合ヘテロ変異を持つ CPT-2 欠損症であった。以後、L-カルニチン内服、頻回授乳などの栄養指導が行われた。1 歳 0 ヶ月時にノロウイルス胃腸炎の時、脱水症、低ケトン性低血糖 (血糖値 54 mg/dL) のため入院となった。これを契機に中鎖脂肪酸

(MCT) 摂取も開始された。1 歳 3 ヶ月時 (死亡の 2 日前より) 発熱、上気道症状があり、生化学的な異常は認められなかったが、入院してブドウ糖輸液などを受けた。翌日には状態が良いため退院となったが、退院翌日早朝に CPA で発見され死亡した。

【症例 2 (生存例)】 現在 2 歳 10 ヶ月の女児。TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症と診断された。CPT2 遺伝子に F383Y のホモ接合変異を認めた。本児は乳児期より頻繁にクレアチンキナーゼ (CK) 上昇を繰り返した。発熱や嘔吐が見られた際には、全身状態が良くても、生化学所見が正常でも、短期入院させる方針とした。治療は、カルニチン療法、MCT ミルクの併用、夜間のコーンスターチ内服も行ってきた。これまで (2 歳 10 ヶ月現在) に 41 回の入院歴があるが、重篤な代謝不全発作はなく良好に発育発達している。

表 2. SIDS 例と生存例の臨床所見の比較

	症例 1 (突然死例)	症例 2 (生存例)
年齢・性別	1y3m、男児	2y10m、女児
遺伝子変異	R151W/F383Y	F383Y/F383Y
治療	L-カルニチン (2m~) MCT ミルク (1y0m~)	L-カルニチン (1m~) MCT ミルク (4m~) コーンスターチ (1y10m~)
頻回授乳	きちとん守られていなかった	厳密に管理
入院の契機	★ノロウイルス胃腸炎 (1 歳) → 経口摂取不良・低血糖 ★上気道炎 (死亡前々夜) → 経口摂取不良	★計 41 回 発熱 (予防接種後含む) 嘔吐 下痢・軟便 CK 上昇 など
低血糖発作	あり (1 回?)	なし
入院回数	2 回	41 回
転帰	突然死 (1 才 3 か月時死亡)	発育発達正常 (2 歳 10 か月時点)

D. 考察

SUDI (または SIDS) /ALTE の背景疾患として、OAD や FAOD などの先天代謝異常が注目されている。OAD や FAOD 患者は、安定しているときには無症状で、感染などのストレスを契機に急性発症して、突然死する疾患が少ないからである。最近 TMS スクリーニングの普及によって、これらの代謝異常症の診断が容易になり、スクリーニングによる突然死の予防が期待されている。

SUDI/ALTE を主訴に診断依頼された患者 458 例中 25 例 (5.4%) に、代謝異常症が後方視的に同定された。確定できなかったものの疑わしい症例がさらに 10 例以上あった。検体の不足や検体採取のタイミングの問題があった症例である。臨床の場で、SUDI/ALTE に遭遇した時、代謝検索を念頭において、必要な検体を採取、保存しておく、よりの確な原因究明に役立つと思われる。

新生児スクリーニングの対象疾患は、治療法のある疾患という条件があり、発症前に診断できれば救命できる疾患が多い。しかし FAOD の一種の CPT-2 欠損症は、安定しているときは無症状でありながら、原因不明の突然死などのケースから死後に多く診断される疾患である。しかし、以前のパイロット研究で偽陽性・偽陰性率が非常に戦ったため、必須の対象疾患 (1 次対象疾患) にリストされてない。このため、TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症が疑われても、必須対象疾患でないからという理由で診断プロセスを省略したために、のちに突然死して死後に確定診断されたというケールもある。最近、CPT-2 欠損症の偽陽性、偽陰性を著しく減らすことのできる診断マーカーが開発されたので、CPT-2 欠損症は、突然死予防のためにも TMS スクリーニングの「1 次対象疾患」とすべきである。

一方新生児スクリーニングで発見されても、意外なタイミングで突然死を起こすこともある。死亡した症例と正常に発達している症例を比較検討した。死亡した症例は 1 歳 3 か月までに入院は 2 回のみ、無症状で経過している症例は 2 歳 10 か月までに 41 回も短期入院を繰り返していた。また発熱などのストレス時でも、血中 CK 値、アシルカルニチン所見は必ずしも臨床所見とは平行でないことも念頭に置く必要がある。症状や生化学所見のみで、病態を過小評価しないよう注意が必要である。

いつまでこのように慎重な対応が必要かと

いうことになる。MCAD 欠損症では 3 歳以後には生命にかかわる発作は起こさなくなるといわれている。代謝異常に基づく突然死予防のために、症例を蓄積して、エビデンスに基づいた治療法の向上が必要である。

E. 結論

SUDI/ALTE の背景疾患として、OAD や FAOD のような先天代謝異常症が隠れている可能性がある。広義の SIDS の定義に当てはまる症例のうち、代謝異常症患者の占めるのは約 5% (5.4%) と推定された。先天代謝異常症に基づく突然死は、狭義の SIDS でなく感冒症状、下痢、嘔吐、哺乳力低下などに引き続いて急性経過をとるのが特徴である。また CPT-2 欠損症などの一部の疾患は、新生児スクリーニングで発見されても、一定期間は (おおよそ 3 才以前は) 生命にかかわる発作の危険があるので、軽微な症状であっても医療機関の受診を促す指導を徹底し、患者家族の理解を得ながら、乳幼児期は厳格な管理が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *American Journal of Medical Genetics A* 164(5): 1180-1187, 2014 (May)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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 (ETF_{ADH}) gene. *Journal of The Neurological Sciences* 346(1-2): 350-352, 2014 (November)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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, 883)
- 9) 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, 883)
- 10) 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-, 日本臨床社, 大阪, p205-211, 2014 (12月)
- 11) Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatrics International* 57(3): 348-353, 2015
- 12) 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
- 13) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa T, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S: Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Molecular Genetics and Metabolism* 116(3): 192-194, 2015
- 14) Yamada K, Kobayashi H, 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 (March)
- 15) Takahashi T, Hasegawa Y, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic survey of hidden inherited metabolic diseases in children with apparent life-threatening event (ALTE) or sudden unexpected death in infancy (SUDI) by analyses of organic acids and acylcarnitines using mass spectrometries. *Shimane Journal of Medical Science* 32(2): 61-68, 2016 (April)
- 16) Yamamoto F, Nakamagoe K, Yamada K, Ishii A, Furuta J, Yamaguchi S: A case of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations. *Journal of the Neurological Sciences* 368(15): 165-167, 2016 (September)
- 17) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. *Brain & Development* 39(1): 48-57, 2017 (January)
- ## 2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S: Organic Acidaemias and emergency treatments. 1st Asia Pacific Inborn Errors of Metabolism Course. Tokyo, January 2014
- 2) Yamaguchi S: Pediatric emergency and inborn metabolic disease. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014
- 3) Yamaguchi S, Liu L, Furui M, Yamada K, Taketani T, Shibata N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S: Improvement of fatty acid oxidation capacity of cells from fatty acid oxidation defects at low temperature: evaluation by in vitro probe assay. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Innsbruck, Austria, September 2014
- 4) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 新井真理, 室谷浩二, 山口清次: 尿中有機酸分析によりトルエン中毒が疑われた5ヵ月男児例: 虐待の疑いのあるALTE症例. 第20回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会. さいたま市, 2014年3月
- 5) 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ピボキシル基を含む抗菌薬内服後の二次性カルニチン欠乏症22例の検討. 第117回日本小児科学会. 名古屋, 2014年4月
- 6) 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 管理に難渋しているCPT-2欠損症の4ヵ月女児例. 第93回山陰小児科学会. 米子, 2014年9月
- 7) Vatanavicharn N, Taketani T, Nembangchang C, Yamaguchi S: Isolated sulfite oxidase deficiency: A rare metabolic disorder with neuroimaging mimicking perinatal asphyxia. 第56回

- 日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
- 8) 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 高橋知男, 山口清次: GC/MSを用いた尿中有機酸分析によるアジア各国の有機酸血症の特徴. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
 - 9) 山田健治, 小林弘典, 坊亮輔, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: VLCAD欠損症でどうしてC14:1が上昇するのか?. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
 - 10) 李知子, 鶴田悟, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 飯島一誠, 竹島泰弘: 黄疸を契機に診断に至った全身性カルニチン欠乏症の一例. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
 - 11) 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
 - 12) Bijarnia-Mahay S, Gupta D, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Saxena R, Verma IC: Ethylmalonic encephalopathy in an Indian boy: a report of mutations in ETHE1 gene. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
 - 13) 長谷川有紀, 坊亮輔, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング導入後にSIDS/ALTE症例で発見された代謝異常症. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
 - 14) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Shibata N, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Taketani T, Chi DV, Thu NN: Diversity of disease distribution and genetic background of inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asian countries. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April 2016
 - 15) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects: A causative muscular disease detectable by mass spectrometric procedure (GC/MS and MS/MS). 15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016. Hsinchu, Taipei, May 2016
 - 16) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Furui M, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Nishino I: Clinical and genetic aspects of 50 Japanese cases of VLCAD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016. Roma, Italy, September 2016
 - 17) 山口清次: ミトコンドリアβ酸化異常症の診断・治療の進歩と臨床的意義. 第104回東海臨床遺伝・代謝懇話会. 名古屋, 2016年2月
 - 18) 平井貴彦, 井上真改, 後藤綾子, 金海武志, 瀬戸上貴資, 橋口千鶴, 太田栄治, 中村公紀, 山口清次, 廣瀬伸一: 心筋症で発症した三頭酵素欠損症の1例. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
 - 19) 山口清次, 長谷川有紀, 古居みどり, 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 竹谷健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人極長鎖アシル-CoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症50例の臨床遺伝的検討. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
 - 20) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断治療の進歩. 第98回山陰小児科学会. 米子, 2016年9月
 - 21) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: R1トレーサー法によるβ酸化能評価とin vitro probeアッセイの比較: ベザフィブラートの反応性について. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 1) 特許取得
 - 2) 実用新案登録
 - 3) その他