

分担研究課題

マスキングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 特任教授）

研究要旨

2014 年度から新生児マスキング（NBS）にタンデムマス（TMS）法が導入されて 3 年が経過した。各地区の現状と課題を調査したところ、課題として特殊検査の依頼先・費用負担などの問題、自治体との連携の問題などが挙げられたが、おおむね順調に定着しつつあると思われる。患者の QOL 向上、診療の質向上、および行政側からの事業評価を目的として、発見された患者の登録コホート体制のあり方に関する研究を行った。NBS の事業主体は自治体（全国 67 自治体）であるが、自治体の約半数は、患者の情報を外部に出すことが困難と考えており、別の仕組みが必要である。主治医（小児科医）にアクセスできれば 100%近い回収率となるので、今後の体制づくりに生かしたい。

2016 年度に、長期追跡の意義を確認する目的で行った成人 PKU の生活実態調査の結果、成人後に治療を中断する患者があり、それらは精神症状をきたすことが多いことが分かった。せっかく小児期に治療しても成人後の医療支援体制が不完全では NBS の本来の目的を達成することはできない。移行期医療の体制、成人後の患者診療のための小児科医や内科医の研修・教育が望まれる。

TMS スクリーニングで発見される疾患は重症度、臨床像は個人差が大きい。不必要な治療をされている可能性もある。重症型患者などの標準的治療が確立してない可能性もある。患者コホートや genotyping などを通じてエビデンスに基づいた診療、カウンセリング体制が望まれる。

研究協力者

長尾雅悦（国立北海道医療センター副院長）	中村公俊（熊本大学小児科学分野准教授）
坂本修（東北大学小児病態学分野准教授）	知念安紹（琉球大学育成医学准教授）
高橋勉（秋田大学小児科教授）	高柳正樹（帝京平成大学看護学科教授）
大竹明（埼玉医科大学小児科教授）	竹島泰弘（兵庫医科大学小児科学教授）
荒尾正人（埼玉医科大学小児科）	粟野宏之（神戸大学小児科学）
但馬剛（国立成育医療センター研究所室長）	坊 亮輔（神戸大学小児科）
窪田満（国立成育医療研究センター総合診療部長）	村山 圭（千葉県こども病院代謝科部長）
伊藤哲哉（藤田保健衛生大学小児科教授）	伏見拓矢（千葉県こども病院代科）
深尾敏幸（岐阜大学小児病態学教授）	入月浩美（新潟大学小児科医員）
笹井英雄（岐阜大学小児病態学）	伊達木澄人（長崎大学小児科講師）
大塚博樹（岐阜大学小児病態学）	中富明子（諫早療育センター小児科）
新宅治夫（大阪市立大学発達小児医学教授）	長谷川有紀（島根大学小児科講師）
井上貴仁（福岡大学医学部小児科講師）	小林弘典（島根大学小児科）
廣瀬伸一（福岡大学医学部小児科教授）	山田健治（島根大学小児科）

川口耕一（TMS 普及協会東京オフィス）
青木菊麿（母子愛育会）
横山和紀（母子愛育会）

A．研究目的

2014 年度から、わが国の新生児マススクリーニング（NBS）に、ガスリー法に代わってタンデムマス（TMS）法が導入された。TMS 法ではガスリー法に比べ対象疾患が飛躍的に増え、検査精度も精密になった。対象疾患の種類は多いが、それぞれが超稀少疾患であり、現場では戸惑うこともある。本研究では、新技術のスムーズな導入、稀少疾患の診療を支援する TMS コンサルテーションセンター（TMS コンサルセンター）の有用性、NBS（とくに TMS スクリーニング）で発見される患者の登録追跡体制の構築、治療技術向上のための研究を行った。

B．研究方法

1．各地区のタンデムマス・スクリーニング実施状況の調査

北海道、札幌市、青森、宮城、仙台市、山形、秋田、福島、新潟、埼玉、千葉、関東地区、岐阜、愛知、大阪市、兵庫、広島、長崎、九州（福岡、福岡市、北九州、佐賀、熊本、熊本市）、沖縄等における各地区の中核医師を対象に患者発見数、診断上の問題、地域の活動、あるいは課題について調査した。

2．患者登録・コホート体制の構築

TMS スクリーニングで発見された患者でを対象に、第一ステップとして自治体の把握している患者数の調査、第二ステップとして自治体から情報提供された診断医療機関を対象に診断されたときの患者の状況についてアンケート調査した。第三ステップとして、1 年毎に患者追跡データをアンケートで調査した。また患者長期追跡の意義を明らかにすることを目的として、成人 PKU 患者の

生活実態調査を行った。母子愛育会特殊ミルク事務局から PKU 治療用アミノ酸粉末の A-1、または MP-11 の供給をしている 20 歳以上の成人 PKU 患者 85 例について、神経症状の有無、学歴、就職、結婚、および治療中断歴などの生活の問題点などについて主治医を対象に調査した。

3．TMS コンサルセンターの効率化の検討

2014 年度から、TMS スクリーニング診療をスムーズに行い、また地域格差を是正することを目的として、TMS コンサルセンターが NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会（TMS 普及協会：03-3376-2550）東京オフィスに設置された。この 3 年間の活動状況、有用性、および課題について検討した。

4．TMS スクリーニング対象疾患の乳幼児突然死症例の収集

TMS スクリーニングによる乳幼児突然死予防の効果を上げるために、対象疾患のうち乳幼児突然死を起こした症例を、医学中央雑誌検索、学会発表、パーソナルコミュニケーションなどを通じて収集した。そして疾患の種類、死亡時期、臨床経過を調査した。

5．TMS スクリーニング対象疾患の genotyping

効率的な治療を行うことを目的として、TMS スクリーニングで発見された患者の主治医に呼び掛けて、同意の得られた小児を対象に NGS で genotyping を行った。遺伝子解析は AMED の支援を受けて、マルチプレックス PCR 法によって行った。臨床経過とつぎ合わせてテイラーメイド医療への応用の可能性について検討した。遺伝子パネル疾患数は、2015 年 5 月～2016 年 6 月は 60 遺伝子で、2016 年 7 月以降は 168 遺伝子に拡大した。（倫理面への配慮）

患者コホート研究については、島根大学医の倫理委員会で承認されたものである（第 1622 号）、データ管理は当面島根大学（研究分担者の所属機関）でオフラインのパソコンに情報を蓄積する。

調査する患者情報は連結可能匿名化として、事務局では個人名を取り扱わない。

C. 研究結果

1. 各地区のタンデムマス・スクリーニング実施状況と課題

各地区のTMSスクリーニング現状と課題について行ったアンケート調査からの抜粋を以下に示す。

(1)北海道地区

自治体の協力体制がよく、診断体制が整い、また精度管理体制も全国検査機関をリードしている。

(2)東北地区

青森、岩手、山形、福島各県で発見された陽性者は東北大学（仙台市）を受診する体制となっている。秋田県は秋田大学が中核医療機関となっている。広域のため精査機関の偏りが問題となる。

(3)関東甲信越地区

栃木県、茨城県、群馬県、埼玉県、東京都、神奈川県行政職、検査技師、医師らが一堂に集まって、関東タンデムマス・スクリーニング・フォーラムを開催し、各地区の課題を討論し地域格差をなくす取り組みをしている。人口が多すぎて患者登録等の問題はやや困難である。新潟県からの意見として、検査機関または医療機関から家族への連絡システムが十分でないという課題があげられた。

(4)東海地区

愛知県は、愛知医大小児科に集中している。患者登録の問題は自治体が特に慎重である。

(5)関西・西日本地区

兵庫県では、見逃し例の確認、正確な患者数の把握体制を検討中である。課題として、軽症例の治療指針の要望が挙げられた。示してほしい、特殊検査GC/MS分析などの事務手続きに時々問題が提起される。大阪市、広島県はおおむね順調に推移しているという報告であった。

(6)九州・沖縄地区

九州先天代謝異常フォーラムで熊本を中心に情報交換の活動の場がある。長崎県では、有機酸分析等の特殊検査の費用負担が明確になってない点が課題として挙げられた。その他行政担当者の移動に伴う連携がスムーズでないことがある、最終診断の確認体制が十分でない、などの課題が挙げられた。

2. 患者登録・コホート体制の構築

(1)一次調査（自治体からの回収率）：自治体を対象に各年度に発見された患者数、疾患、および診断医療機関を調査した。アンケート回収率は表1に示すように、3年間で減少傾向であった。研究班の調査に協力すると答えた自治体は87%（2014年度）63%（2015）54%（2016）であった。

表1. 自治体を対象とした調査の回収率

自治体数 (N=67)	2014年	2015年	2016年
未回答等	8	12	22
協力不可	1	13	9
協力可	58 (87%)	42 (63%)	36 (54%)

*2017年2月現在

(2)二次調査（医療機関からの回収率）：協力の得られた自治体の医療機関を対象として二次調査を行った。表2に示すように医療機関からの回収率は良好であった（98%～100%）。報告された死亡例は2年目までに計3例で、登録初年度メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、TFP欠損症の各1例で、3年目に報告された死亡例（2才台）は1例のCPT-2欠損症であった。

表 2 . 医療機関からの調査回収率 (二次調査)

	2014* ¹	2015	2016
陽性者* ²	98	73	61
協力症例 (回収率)	94 (98%)	73 (100%)	未
確定診断	80	60	未
追跡調査* ³			
発達遅滞	12 例	4	未
死亡	1 例	0	

*2014 年とは 2013 年度の患者数を示す。追跡調査は、2013 年度出生症例 (2014 年調査) で 2016 年度行った追跡調査の結果である。 **陽性者とは、協力自治体からの症例数であり、日本全体の症例数ではない。

(3)成人 PKU 患者の実態調査 : 85 例の主治医を対象として調査したところ回収率は全例 (100%) であった。今年度 NBS 開始から 39 年目にあたるため、38 歳以上とそれ以下に分けて検討した。

a. 神経障害に関しては、NBS 開始前 (38 才以上) の群では 19 例中 13 例 (68%) に神経障害がみられた (2 例が精神症状、5 例が境界域、6 例が精神遅滞)。一方 NBS 開始後に生まれた群 (20 才 ~ 37 才) で神経障害のみられたのは 66 例中 7 例 (10%) であった。

b. 最終学歴 : 返事があった 61 例中 55 例 (90%) は、大学、高校または専門学校を卒業していた。養護学校卒業 6 例のうち 5 例は 38 歳以上 (NBS の開始前) であった。Nokori 1reiha NBS 未受験の症例であった。

c. 就労状況 : 85 例中 9 例が就労不可という状態であった。9 例全例が 38 歳以上で NBS 開始前の症例であった。

3 . TMS コンサルセンターの効率化の検討

2016 年度 (4 月 ~ 12 月) の相談件数は 67 件 (2015 年度 12 か月間で 96 件) で、件数自体は例年と同程度であった。表 3 に示すように、質問者は、小児科医が最も多く、次いで自治体関係者、病院事務部からの相談が続いた。相談内容は表 4 に示すように、診療に関するもの、精密検査の相談 (費

用を含む) などが多かった。

表 3 . TMS コンサルセンターの質問者内訳

相談者	2014	2015	2016*
小児科医師等	66	59	34
産婦人科医師等	4	2	2
法医学医師等	0	1	1
検査機関	20	6	4
助産師	3	0	1
自治体	17	13	14
医療機関事務局等	4	15	11
計	114	96	67

*2016 年度は 4 月 ~ 12 月の期間

表 4 . TMS コンサルセンターの質問内容

相談内容	2014	2015	2016*
数値データ	10	2	2
検査・検査基準	27	8	15
精密検査の相談依頼	21	37	11
診断・治療方針	12	15	18
検体採取法に関して	6	2	2
再採血・再検査	6	3	0
検体輸送	2	0	1
検査費用	13	6	8
検体保存	2	3	1
その他	15	20	9
計	114	96	67

* 2016 年度は 4 月 ~ 12 月の 9 か月間の数

4 . TMS スクリーニング対象疾患の乳幼児突然死症例の収集

表 5 に示すように、収集した計 20 例のうち CPT-2 欠損症が 15 例で最も多く、次いで VLCAD 欠損症 2 例、MCAD 欠損症 2 例、およびグルタル酸血症型 (GA2) が 1 例であった。20 例のうち TMS スクリーニングを受けていたのは 4 例のみであった。4 例のうち、症例 1 と 2 は、結果的に CPT2 欠損症が見過ごされていた。症例 3 と 4 は CPT-2

欠損症と診断されていたが、1例は一次対象疾患でないことを理由に確定診断されずに放置されていた。もう1例は、診断されていたが呪い腸炎

を契機に外来で死亡した。それ以外はTMSスクリーニング開始以前の症例であった。

表5. 乳幼児期に突然死様症状で発症した症例

症例	新生児期 NBS 結果	発症 年齢	発症形態 前駆症状	死亡 日	転帰	診断 欠損症	備考
1	TFP 疑い (再検正常)	8m	インフルエンザ	当日	突然死	CPT2	死亡時に診断
2	異常なし (見逃し)	7m	発熱、急性脳症		重度心 身障害	CPT2	発作時に診断
3	CPT2 (検出)	8m	発熱、倦怠	?	突然死	CPT2	1次対象でないため精査せず
4	CPT2 (検出)	1y3m	ノロ胃腸炎	数日	突然死	CPT2	診断していたが死亡
5	開始前	3d	チアノーゼ、低体温	翌日	突然死	CPT2	
6	開始前	1m		当日	突然死	VLCAD	睡眠中死亡
7	開始前	4m	感冒症状	数日	突然死	CPT2	
8	開始前	6m	感冒症状	数日	突然死	CPT2	
9	開始前	8m	?		突然死	MCAD	
10	開始前	9m	発熱、下痢	翌日	突然死	CPT2	
11	開始前	9m	?		突然死	GA2	
12	開始前	11m	感冒症状	当日	突然死	CPT2	
13	開始前	1y1m	発熱	?	突然死	CPT2	
14	開始前	1y1m	低血糖、けいれん	6日	突然死	CPT2	死亡時に診断
15	開始前	1y5m	意識障害、けいれん		突然死	VLCAD	
16	開始前	1y8m	?		突然死	MCAD	
17	開始前	?	ライ症候群	?	突然死	CPT2	
18	開始前	?	インフルエンザ	数日	突然死	CPT2	
19	開始前	?	?	?	突然死	CPT2	双胎例
20	開始前	?	?	?	突然死	CPT2	

* 症例1~4はTMSスクリーニング開始後の症例。TFP=三頭酵素；CPT2=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ；VLCAD=極長鎖アシル-CoA脱水素酵素；GA2=グルタル酸血症型

5. TMSスクリーニング対象疾患のgenotyping

マススクリーニング対象疾患のgenotypingを行ったのは、2015年5月以降(1年8か月間)で164例であった。内訳は表6に示すように、この

うちガラクトース血症10例以外はすべてTMSスクリーニング対象疾患であった。多かった疾患はプロピオン酸血症30例、メチルマロン酸血症17例、高フェニルアラニン血症15例、などであった。

genotyping のできたプロピオン酸血症の 22 アレルのうち 16 アレルに PCCB の Y435C 変異が見いだされ、この変異を持つ 10 例中 8 例はこの変異のホモ接合体であった。少なくともこれらはすべてアシドーシス発作などの症状はなかった。

表 6. 遺伝子検索した症例数
(2015 年 5 月～2016 年 12 月)

臨床暫定診断	症例数		
	2015	2016	合計
プロピオン酸血症	13	17	30
メチルマロン酸血症	10	7	17
高フェニルアラニン血症	3	12	15
VLCAD 欠損症	5	9	14
メチルコリン尿症	6	6	12
メープルシロップ尿症	1	10	11
ガラクトース血症	1	9	10
全身性カルニチン欠乏症	7	3	10
MCAD 欠損症	3	5	8
シトルリン血症 1 型	3	4	7
グルタル酸血症 1 型	2	4	6
CPT2 欠損症		4	4
CPS1 欠損症/NAGS 欠損症	1	3	4
OTC 欠損症	2	1	3
シトリン欠損症	2		2
メチルコリン尿症		2	2
ホモシスチン尿症		2	2
一過性高メチオン血症の疑い		2	2
アルギニノコハク酸尿症	1	1	2
CPT1 欠損症		1	1
軽症型メチルコリン尿症	1		1
三頭酵素欠損症	1		1
計	62	102	164

D. 考察

2014 年度から NBS に TMS 法が導入されて 3 年が経過した。この 3 年間、TMS スクリーニングのスムーズな導入と、診療の質向上、および発見された患者の登録コホート体制の構築に関する研究を行った。

各地区の導入状況では、検査施設の精度管理体制の課題などはあるものの、概ね順調に定着しつつあるように思われる。課題として挙げられた主なことは、診断のための特殊検査の依頼・費用負担が地区によって異なること、自治体との連携、稀少疾患の診療のことなどが挙げられた。

TMS コンサルセンターの活用は、地域格差の是正に一定の効果을上げていていると思われる。さらに周知してゆくことが望ましい。

患者登録コホート体制について、第一段階（自治体を対象）と第二段階（医療機関と対象）で研究してきた。第一段階で自治体からの協力は年々減少傾向にあり（2014 年度 87% 2016 年度 54%）、別の仕組みを考える必要がある。自治体サイドでは個人情報の漏えいの問題が一番大きいと思われる。第二段階では調査票の回収は極めて良好であり、この 2 年間は 99%～100%の回収率であった。患者全数登録ができれば主治医（小児科医）へのアクセスは良好と思われる。また 2016 年度に、長期追跡の意義を確認する目的で、成人 PKU の生活実態調査を行った。この結果、NBS 開始後の患者では開始前の患者に比べて明らかに神経障害の頻度が低いことが示された。さらに成人後に治療を中断するとせっかく小児期に正常に発達しても、精神症状などが出現してくるといふ深刻な課題が明らかになった。成人後の医療支援、移行期医療の在り方を重点的に検討してゆく必要がある。

対象疾患は開始当初 16 疾患であったが、乳幼児突然死様の症状で発症する疾患は CPT2 欠損症が大部分を占めることが分かった。CPT2 欠損症は以前「偽陽性と偽陰性になる頻度が高い」という理由で一次対象疾患にされていなかった。一次疾患でないからという理由で精査されずみすみす突然死した症例もあった。その後診断精度の高い診断指標が開発されたので、乳幼児突然死、あるいは重症心身障害の予防のために、CPT2 欠損症を一次対象疾患として積極的に検査すべきである。

TMS スクリーニング対象疾患は、疾患ごとに症状は異なるが、同じ疾患でも最重症～軽症型のある場合がある。軽症型では結果的に不要な治療が行われるケースもあり、また中等症～重症型症例でも最適な治療法が確立していないケースもある。患者コホートによって自然歴、治療効果を明らかにすることと、本研究で試験的に行われている genotyping によるオーダーメイド医療も効率的

な NBS 事業を進めるうえで不可欠となる。

E . 結論

2014年にTMSスクリーニングが全国導入されたが、この3年間でTMSスクリーニングは各地区で、いくつかの課題を抱えつつも定着しつつあるように思われる。患者登録コホート体制、稀少疾患のコンサルテーション体制、発見された患者の genotyping 等の情報によってエビデンスに基づく診療の質向上が期待される。また新生児Mの診療は、これまで主に小児科医の努力が中心であったが、成人後の医療に目を向けて、患者家族の支援を進めるべきである。

F . 健康危険情報

特になし

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 α -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 deficiency. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 448(2): 175-181, 2014 (May)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Shimada T, Tomatsu S, Yasuda E, Mason RW, Mackenzie WG, Shibata Y, Kubaski F, Giugliani R, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii K, Orii T: Chondroitin 6-sulfate as a novel biomarker for mucopolysaccharidosis IVA and VII. *J Inher Metab Dis Rep* 16: 15-24, 2014
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Shimada T, Tomatsu S, Mason RW, Yasuda E, Mackenzie WG, Hossain J, Shibata Y, Montaña AM, Kubaski F, Giugliani R, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii KE, Fukao T, Orii T: Di-sulfated keratan sulfate as a novel biomarker for mucopolysaccharidosis IVA and IVB. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports* 21: 1-13, 2015
- 15) Bunai Y, Ishii A, Akaza K, Nagai A, Nishida N, Yamaguchi S: A case of sudden death after Japanese encephalitis vaccination. *Legal Medicine* 17(4): 279-282, 2015
- 16) 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
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 山口清次: ミトコンドリア脂肪酸酸化異常症. 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) -その他の神経疾患を含めて- - 先天代謝異常 -, 日本臨床社, 大阪, p627-631, 2014 (6月,

- 883)
- 22) 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) -その他の神経疾患を含めて- - 先天代謝異常 -, 日本臨床社, 大阪, p622-626, 2014 (6月, 883)
- 23) 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) -その他の神経疾患を含めて- - 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)
- 24) 山口清次: タンデムマス法の導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制. 小児保健研究 74(6): 768-773, 2015
- 25) 原口康平, 里龍晴, 伊達木澄人, 時沢亜佐子, 白川利彦, 中富明子, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 森内浩幸: 急性期にアシルカルニチン分析で異常を示さなかったグルタル酸血症1型の1例. 日本小児科学会雑誌 119(3): 595-599, 2015
- 26) 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ァラーゼ-欠損症. 日本小児科学会雑誌 119(6): 1024-1028, 2015
- 27) 花井潤師, 福土勝, 石毛信之, 田崎隆二, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングにおける精度管理の現状と今後の課題-内部精度管理の充実に向けた取組み-. 日本マススクリーニング学会誌 25(1): 57-66, 2015
- 28) 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
- 29) Djouadi F, Habarou F, Le Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, de 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. Journal of Inherited Metabolic Disease 39(1): 47-58, 2016 (January)
- 30) Bo R, Hasegawa Y, Yamada K, 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 (March)
- 31) 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)
- 32) 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)
- 33) 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)

- 34) Purevsuren J, Bolorma B, Narantsetseg C, Batsolongo R, Enkhchimeg O, Bayalag M, Hasegawa Y, Shintaku H, Yamaguchi S: The first Mongolian cases of phenylketonuria in selective screening of inborn errors of metabolism. Molecular Genetics and Metabolism Reports 9: 71-74, 2016 (11月)
- 35) 山口清次: .テクノロジーの進歩 タンデムマス・スクリーニング. 小児科診療 79(6): 745-752, 2016
- 36) 山口清次: 周産期領域の新しい検査法 新生児編 タンデムマス. 周産期医学 46(6): 800-801, 2016

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Organic Acidaemias and emergency treatments. 1st Asia Pacific Inborn Errors of Metabolism Course 講演. Tokyo, January 2014
- 2) Yamaguchi S: Pediatric emergency and inborn metabolic disease. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism セミナー. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014
- 3) Yamaguchi S: Current topics in mass screening and collaboration studies with Asian countries. Seminar: Updates on Inborn Errors of Metabolism セミナー. Kubang Kerian Kelantan, Malaysia, April 2014
- 4) Yamaguchi S: Expanded newborn screening for inborn metabolic disease using tandem mass spectrometry (MS/MS) in Japan, and its beneficial effects. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research Joint Meeting. Vancouver, Canada, May 2014
- 5) 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
- 6) Vatanavicharn N, Taketani T, Nabangchang 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, 11月2014
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 山口清次: タンデムマス導入を機に整備すべき新生児マススクリーニング体制. 第41回日本マス・スクリーニング学会 セミナー. 広島, 2014年8月
- 10) 山田健治, 高橋知男, 小林弘典, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: L-カルニチン内服によるアシルカルニチンプロファイルの変化. 第41回日本マス・スクリーニング学会. 広島, 2014年8月
- 11) 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
- 12) 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: 脂肪酸代謝異常症の診断におけるろ紙血および血清アシルカルニチンプロファイルの差異に関する検討. 第56回

- 日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
- 13) 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
 - 14) 高橋知男, 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 解熱剤の脂肪酸酸化に対する影響: サリチル酸、ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェンの評価. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
 - 15) 深澤元晶, 白田信光, 厚沢季美江, 古居みどり, 橋本隆, 山口清次: ラット初代培養線維芽細胞におけるミトコンドリア脂肪酸酸化系酵素の局在と酸化能の評価. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
 - 16) 山田憲一郎, 内木美紗子, 星野伸, 北浦靖之, 近藤雄介, 下澤伸行, 山口清次, 下村吉治, 三浦清邦, 若松延昭: HIBCH 欠損症の同定と変異タンパク質の生化学的解析. 第56回日本先天代謝異常学会. 仙台, 2014年11月
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) Yamaguchi S: Inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asia: collaboration study. The 8th International & 13th National Congress on Quality Improvement in Clinical Laboratories lecture. Tehran, Iran, April 2015
 - 20) Yamaguchi S: Inborn metabolic disease in Asia: collaborative study with mass spectrometry. The 118th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society / The 11th Asian Society for Pediatric Research Symposium. Osaka, April 2015
 - 21) Yamaguchi S, Fukao T, Vu Chi D, Nguen Thu N: Genetic diversity of organic and fatty acid disorders detectable in expanded newborn screening in Asian countries. The 11th Asia-Pacific Conference on Human Genetics 2015 Symposium. Hanoi, Vietnam, September 2015
 - 22) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Serum C14:1/C12:1 ratio is a sensitive diagnostic marker for VLCAD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
 - 23) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S: Prenatal diagnosis on 143 cases with organic and fatty acid diseases by biochemical and gene analyses with amniocentesis. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
 - 24) Pitt JJ, Peters H, Ferdinandusse S, Ruitter J, Wanders RJA, Yapliito-Lee J, Kok F, Boy R, Korman SH, Fitzsimons PE, CrusheII 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
 - 25) Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Ramprasad VL, Kohli S, Saxena R, Yamaguchi S, Deb R, Verma IC: Identification of a novel mutation in start codon of MMAB gene in an Indian family with methylmalonic acidemia using targeted next generation sequencing and prenatal diagnosis. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2015. Lyon, France, September 2015
 - 26) 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
- 27) Yamaguchi S: Country report: Japan. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, December 2015
- 28) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S: Prenatal diagnosis for severe forms of organic acidemias and fatty acid oxidation defects which are targets of expanded newborn screening. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, December 2015
- 29) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Takahashi T, Yamaguchi S: The disease distribution of organic acidemias and fatty acid oxidation defects detected in Asian countries. 9th Asia-Pacific Regional Meeting 2015 - International Society for Neonatal Screening. Penang, Malaysia, December 2015
- 30) 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, 2015年4月
- 31) 山口清次: タンデムマス導入にともなう新しい新生児マススクリーニング体制. 第118回日本小児科学会学術集会 シンポジウム. 大阪, 2015年4月
- 32) 山口清次: タンデムマス導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制. 第62回日本小児保健協会学術集会 教育講演. 長崎, 2015年6月
- 33) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: VLCAD 欠損症の診断マーカーにおける血清 C14:1/C12:1 比の有用性. 第42回日本マススクリーニング学会. 東京, 2015年8月
- 34) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 城下友義, 井手野晃, 大原利成: タンデムマス・スクリーニングにおける Tetradecenoylcarnitine(C14:1). 第42回日本マススクリーニング学会. 東京, 2015年8月
- 35) 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス・スクリーニングにおける C5-OH 上昇例の検討. 第42回日本マススクリーニング学会. 東京, 2015年8月
- 36) 坊亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: CPT-2 欠損症患者の異化亢進を反映するバイオマーカーに関し検討 ~ アシルカルニチン分析との比較から. 第96回山陰小児科学会. 米子, 2015年9月
- 37) 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
- 38) 箕畑俊和, 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス法による尿素サイクル異常症スクリーニング法の検討. 第57回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015年11月
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 中澤枝里子, 山口清次, 小林弘典, 長谷川有紀, 窪田 満, 菊池信行: 新生児マススクリー

ニングを契機に診断された母の全身性カルニチン欠乏症. 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月

- 42) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング陽性例の前向き患者追跡調査の試み(第一報). 第 57 回日本先天代謝異常学会. 大阪, 2015 年 11 月
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: The effect of riboflavin is limited in Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016. Roma, Italy, September 2016
- 47) 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

- 48) 山口清次: ミトコンドリア 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
- 49) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 坊亮輔, 竹谷健, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対するコンサルテーションセンターの利用状況. 第 119 回日本小児科学会. 札幌, 2016 年 5 月
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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 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
- 53) 山口清次, 長谷川有紀, 後藤雄一, 坂井千香, 若松延昭, 長友太郎, 大竹明, 村山圭, 岸和子, 竹谷健: 尿中有機酸分析による ECHS1 異常症の簡便な代謝スクリーニング: Leigh 脳症の病因検索に向けて. 第 58 回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016 年 10 月
- 54) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健: CPT-2 欠損症による突然死の予防~ 新生児スクリーニングで発見された CPT-2 欠損症の 1 例~. 第 23 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 津, 2017 年 3 月

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

