

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））
総括研究報告書

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： 中村 公俊 熊本大学大学院生命科学研究部 准教授

研究要旨

平成 28 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、（ 4 ）先天代謝異常症患者登録システムの継続と利用、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、先天代謝異常症 4 疾患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。これまでに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。さらに先天代謝異常症の患者登録システムである JaSMIn の発展への取り組みを継続し、116 名の新たな患者登録がなされた。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 総合診療部長
- 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 特任教授
- 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
- 児玉 浩子 平成帝京大学 教授
- 高橋 勉 秋田大学小児科 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
- 和田陽一 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 大学院生
- 市野井那津子 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助手
- 小暮高之 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助教
- 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
- 松林朋子 浜松医科大学小児科 助教
- 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
- 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

マススクリーニング研究室

- 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 岐阜大学医学部付属病院小児科 医員
- 笹井英雄 岐阜大学医学部付属病院 医員
- 大塚博樹 岐阜大学医学部付属病院 医員
- 水落建輝 久留米大学医学部小児科学講座 助教
- 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
- 二階堂麻莉 国立成育医療研究センター バイオバンク バイオリソース倫理室 臨床研究員
- 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
- 高山和子 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 研究生
- 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
- 中岡博史 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門 助教
- 井ノ上逸朗 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門 教授
- 宇津野恵美 千葉大学附属病院遺伝子診療部臨床検査技師・認定遺伝カウンセラー
- 野村文夫 千葉大学附属病院遺伝子診療部 特任教授
- 富永康仁 大阪大学連合小児発達学研究科

助教

- 河谷純平 大阪大学連合小児発達学研究所大学院生
- 村上良子 大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野 准教授
- 木下タロウ 大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野 教授
- 野口篤子 秋田大学医学部附属病院小児科助教
- 遠藤文夫 熊本大学 名誉教授
- 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
- 城戸 淳 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、追加の診療ガイドラインの策定

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

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と取り扱う統括的な班であり、上記の目的を達成するために、日本小児科学会・日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会との連携の上で研究を進め、最終的にはこれらの学会の承認を得た形の診療ガイドラインの策定を目指すものである。

これらの研究を遂行するにあたり、これまでの

平成24-25年度の研究「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究（H24-難治等（難）一般-071）」で策定してきた診断基準をあわせて総合的な診療基準作りを達成してきた。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、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既に診療ガイドラインを作成し、新たに、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群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28年度の研究では

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

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

成人期の診療体制の整備

先天代謝異常症患者登録システムの継続と利用

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、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は既に診療ガイドラインを策定した。さらに、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群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開始した。

(4) 先天代謝異常症の患者登録システムである JaSMIn の発展への取り組みを継続し、116 名の新たな患者登録がなされた。

これらの成果から、本研究の特色として以下の 4 つがあげられる。

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てきた。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についてガイドラインにおいて言及した。さらに、診断についてはわが国で利用可能な診断項目を明らかにして、保険診療が可能かどうかも含めてガイドラインに記載した。そして、全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指した。

先天代謝異常症の専門領域の診療において、成人患者を含む問題点を明らかにし、その診療体制や社会的支援についての必要性や問題点を明らかにした。さらに、特殊ミルクや遺伝学的検査の供給体制など幅広い領域について提言を行った。

診断施設ごとの特徴や役割分担と連絡先を日本先天代謝異常学会と連携してそのホームページに掲載し、医師や患者・家族への情報提供に協力した。また、これまで作成し学会で承認を受け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学会ホームページに公開した。

これまでに策定した学会認定診療ガイドラインを普及させ、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療を提供することを目指した。

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。平成 27 年 9 月に国立成育医療研究センターのトランジション外来を開設し、主治医からの紹介で外来の待ち時間などを利用して介入を行った。トランジション外来は、移行期支援看護師、外来師長、総合診

療部医師、こころの診療部医師、メディカルソーシャルワーカーで構成した。平成 27 年 9 月～平成 29 年 2 月までの 1 年半で介入した症例は 100 名(男性 40 名、女性 60 名)で、彼らに対する看護師面談は 333 回であった。15 歳～19 歳が 31%と最も多かった。トランジション外来受診患者のうち医師の介入は 16 名で、医師による面談は 38 回であった。紹介元の診療科は 14 診療科にわたり、外科からの紹介が 22%と最も多かった。トランジション外来では、移行期支援看護師や、主治医ではない医師が介入することで、一定の効果をj得ている。先天代謝異常症のトランジションにもその試みは生かすことができると指摘した。

新宅はピ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。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た。これらの症例ではダイレクトシーケンス法で異常が発見された症例よりも生化学的異常がより大きいという結果が得られた。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を数例経験した。これらの症例については遺伝子解析で従来のダイレクトシーケンス法だけでなく MLPA 法を行い大きな欠失についても今後検索が必要であると考えられた。

呉はホモシスチン尿症(CBS 欠損症)の成人期の現状と問題点について検討した。まず、CBS 欠損症成人患者数の推定を試みた。サイスタダン R 使用実績(レクメド社提供資料)によると、CBS 欠損症として 26 名が投与されており、うち成人は 16 名であった。また、医学中央雑誌における「ホモシスチン尿症+成人」での検索で、1980-2016 の報告として 85 編をピックアップした。うち「解説」、「MTFHR 欠損症・MTFHR C667T 多型によるもの」、「施設名から重複と考えられるもの」を除い

たところ、27 編となった。さらに文献・抄録を確認できたものは 21 編(24 症例)であった。なお、検索外 4 編 4 症例(発表当時は成人ではなかった検索に載らなかったものの、現在成人になっているもの)を加え、25 編(28 例)を確認できた。本邦においては成人期の CBS 欠損症が 20 症例以上存在することが推察された。診断後においても循環系、神経系、栄養系でのトラブルが認められ、女性例では妊娠・出産が血栓症のリスク回避のため専門的な管理が必要となることを指摘した。

小国はグルコーストランスポーター 1 欠損症症候群(GLUT-1DS)について現在のガイドラインでは網羅できないような軽症例の報告、乳児期早期診断の際の髄液/血清糖比の正常値の問題点について検討した。Paroxysmal exercised induced dystonia(PED)のみで発症する患者では髄液/血糖比は正常範囲と報告されている。欧米からの報告では新生児期から生後 6 カ月までの髄液/血糖比の正常値は生後 6 ヶ月以降より低く、現在のガイドラインによる髄液検査の疾患スクリーニングでは疑陽性例が増加することが懸念される。そのため、本邦においても今後生後 6 カ月未満の GLUT-1DS 児の症例集積、検討が必要であることを指摘した。また、成人期の診療においてケトン食(KD)療法の維持が重要な問題となる。本邦における KD 療法についてのアンケート調査でも 20 歳以上の患者(20 歳～34 歳)で KD を 10 年以上継続している患者が存在している。今後の成人期診療や治療に関して移行外来の設置や連携できる KD 専門栄養士、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。

大浦は肝細胞癌を併発した 71 歳の成人型シトルリン症(CTLN2)を報告した。初回発作を乗り切った後、食事療法、薬物療法で症状再燃なく、経過良好であったが、経過フォロー中に肝腫瘍を指摘された。術後は再発や転移なく経過している。CTLN2 では原疾患の再燃以外にも膵炎・脂肪肝・肝腫瘍等の発症も念頭におき、フォローする必要がある。このことから、CTLN2 の臨床像は多彩であり、脳症以外にも膵炎・脂肪肝・肝癌の発症も念頭におき、フォローする必要がある。また原因不明の脳症・膵炎などの患者に本疾患が含まれている可能性があるが、診断にはアミノ酸分析や

遺伝子検査などの特殊検査が必要となるため、鑑別疾患に挙げることが肝要であると指摘した。

高柳は 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA (HMG-CoA) リアーゼ欠損症の成人期における問題点を検討した。

1 .カルニチン治療の中断は成人期に重篤な臓器障害をきたす可能性がある。

2 .乳幼児期、小児期に全く症状のない場合でも、成人期に急性発症する可能性がある。

3 .成人期における障害臓器は中枢神経や心臓などいくつか及び。

4 .成人期の急性発症で死亡する可能性がある。

5 .成人期発症症例でもカルニチン投与により症状、病態の改善が期待される

以上から本疾患は発症時のみならず、臨床的にたとえ安定していても、酵素異常は継続しており、疾病が「潜在」した状態であり、十分な経過観察、検査、食事療法を必要とすると考えられた。

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、などを示した。さらに、ミトコンドリア病データベースを、後藤班、村山班と連携して、JaSMIn (先天代謝異常症患者登録システム) と共有し、ミトコンドリア病に特化した

MO Bank (Mitochondrial disease research Organization data Bank / 新生児・小児ミトコンドリア病臨床情報バンク) の登録を進めている。

山口は我が国における成人 VLCAD 欠損症患者に関する研究をおこなった。脂肪酸代謝異常症の中でも比較的頻度の高い VLCAD 欠損症患者成人例の臨床像を検討するために、過去 5 年間における成人 VLCAD 欠損症患者の報告例に自験例を加えた 8 例の臨床像を比較した。周産期発症例の報告が 3 例であった。全例が繰り返す横紋筋

融解や筋痛、心筋症を契機に診断されていた。骨格筋症状や心筋症に難渋する症例の治療や妊娠例の周産期管理における課題も明らかになった。また、マススクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討をおこなった。自治体からの情報提供を出発点とする現状の患者登録体制では、個人情報保護条例により協力が得られない自治体が増加しており、悉皆性という意味からも限界がある事が明らかになった。一方、患者コホートによって得られる質の高い情報は新生児マススクリーニングの質向上に資することを指摘した。

杉江は糖原病に関する調査研究を行った。糖原病は従来筋型、肝型が 2 大病型として扱われ、分類もそれに基づいてされていた。近年糖原病の症状、病態に多様性が認められるようになり、従来の疾患分類では疾患の理解が困難な場合もある、糖原病の臨床症状は病態に合わせたスペクトラムとして認識することが必要になってきた。疾患の分類として臨床上用いるには症状と関連した病態分類が理解しやすいことから新たな糖原病の分類試案を作成した。この分類では、糖原病を一次性の生化学異常によるものと、二次性の生化学異常によるものに大別し、一時性の中にこれまでの肝型、筋型に加えて心臓型、脳型、混合型などを加えたものを示した。

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。

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」班が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 4 疾患の診療ガイドラインを班で検討して作成した。また、ケトン体代謝異常症については、本研究班で研究対象としている 4 疾患のうち 1 疾患のみが指定難病となったが、成人期に医療が必要な HMG-CoA リアーゼ欠損症は指定難病とならなかった。成人期の問題について本研究班の対象疾患である HMG-CoA リアーゼ欠損症、ホモシスチン尿症、極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症について症例を提示し議論した。「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」班の主な研究分担

者とともに、多くの若手研究協力者と、新生児マススクリーニング対象疾患等の診療ガイドラインの作成で中心的な役割を果たした。

奥山は新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した診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1,251名、疾患数は約50疾患であり、今年度に116名の新たな患者登録がなされた。総登録数1251名のうち、男性患者は696名（55.6%）、女性患者は554名（44.3%）、不明1名（0.1%）で男性患者がやや多い傾向がある。登録患者の平均年齢は20.0歳であり、20歳未満の患者が60.7%、20歳以上の患者が39.3%で、20歳以上の成人患者が全体の約4割となっていることは、成人期以降の先天代謝異常症医療への取り組みが重要であることを改めて示した。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を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。

羽田はゲノム解析手法の進歩により、エクソンあるいはゲノム全体のシーケンシングにより、疾患責任遺伝子を探索する、あるいは候補遺伝子が複数ある場合、まとめて解析することが一般的となってきた現状について調査した。解析コストの急激な低下により、ゲノム研究の手法を臨床診断に応用することが可能となり、クリニカルシーケンスと称されるようになった。一方、これにより対象患者においては解析前には想定しなかった遺伝子の異常が検出される（二次的所見）、対照集団からも疾患責任遺伝子多型が検出される（偶発的所見）可能性がある。本研究では解析手法の開発中に対照集団において偶発的所見が見つかった自験例を紹介し、今後の課題を検討したこれら

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。

西野は凍結筋切片を用いたPompe病スクリーニングを開始した。当初解析を行った201例中活性低下の可能性が指摘されたのは11例であった。このうち4例は検体不良による酵素活性低値であった。GAA遺伝子解析および凍結筋での酵素活性測定では、偽欠損アレルを2例がヘテロ接合型で、2例がホモ接合型で有していた。更に、ホモ接合型で偽欠損アレルを有していた例のうち1例は、乳児型の原因変異をもヘテロ接合型で有しており、その活性は酸性マルターゼ/中性マルターゼ活性比が、通常患者で見られる活性比ほどの低下ではないものの、0.25と著明な低下を示していた。以上の結果は、今回の201例の中にPompe病患者は存在しないもこと、すなわち、本邦ではPompe病が極めて稀であり、少なくとも高頻度に患者が見逃されているわけではないことを示している。また、また予てより指摘されているとおり、一定の頻度で偽欠損アレルを有する患者が存在する事、更には、病的変異の保因者が偽欠損アレルを有する場合には酵素活性がかなり低下する事が示された。

青天目はグルコーストランスポーター1欠損症(Glut-1DS)自験例の成人例と、国内の成人報告例を合わせて検討して、成人期における臨床像を明らかにした。小児期からGlut-1DS特有の症状を呈しながらも、成人期になって診断された症例では、空腹・運動・疲労といった誘発因子により、てんかん発作やジスキネジアなどが顕在化することに気づかれたことがきっかけとなっていた。これは、運動誘発性ジスキネジアの原因疾患として、Glut-1DSが知られていることが大きいと考えられる。子どもが診断されたことを契機に診断がつく家族例では、てんかんや軽度の知的障害などはあっても、明らかな誘発因子がなかったり、神経症状が全くなかったりすることもあり、臨床像がさらに広いことが判明した。

さらに、先天性GPI欠損症(inherited GPI deficiency: IGD)患者を診断して、臨床像を解析して全体像を明らかにすること、ビタミンB6を投与する前方視的試験を行って、ビタミンB6投与の有用性を実証することを目的に、大阪大学微

生物病研究所木下タロウ教授、村上良子准教授と協力して研究を行った。国内で診断された PIGO 異常 6 症例について、臨床的特徴を検討して報告した。フローサイトメトリーで診断した IGD 患者に対して、大阪大学医学部附属病院で、ビタミン B6 を投与する前方視的非対称非無作為化非盲検試験を開始したことを明らかにした。

児玉は Menkes 病および occipital horn 症候群の診療ガイドラインを作成するために、関連論文レビューおよび過去に発表されている両疾患の診療指針の検証を行い、診療ガイドラインを作成した。Menkes 病は神経症状が発症する前の生後 2 か月以内に診断し治療を開始すれば、予後は良好になる。新生児期および 1 か月健診で本症を疑い、精査することが早期診断に繋がる。本ガイドラインが広く一般小児科医に周知され、患児が早期に診断され治療を開始されることが期待される。さらに、新生児マススクリーニングで Menkes 病がスクリーニングされる方法の開発が切望されることを指摘した。

高橋はリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内での診療ガイドラインを作成した。その検討の中で、この 10 年ほどの経過からは徐々に成人症例が増えていることがうかがえた。これは早期診断によって予後が改善していることに加え、疾患の認知度や診断方法の広まりによって、成人期の診断例が増えていることも関与していると考えられた。今後、成人症例が増えていくことを踏まえ、晩期合併症にも留意が必要であり、また継続調査による国内症例の蓄積が必須であることを指摘した。

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 -27 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。H28 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、ピオプテリン代謝障害、糖原病瀬川病、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のガイドラインに加えて、リジン尿性蛋白不耐

症、先天性葉酸吸収不全メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群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) 五十嵐信吾, 荒木妙子, 荒木忠晴, 杉原志朗, 高橋健郎, 樺澤直樹, 津久井智, 宮内紀代美, 丸山健一, 窪田 満 : 群馬県におけるタンデムマス・スクリーニングの実施状況と今後の課題. 予防医学ジャーナル 489: 72-76 【責任著者】
- 2) Hagiwara S, Kubota M, Nambu R, Kagimoto S: Screening of Carnitine and biotin deficiencies by tandem mass spectrometry. *Pediatr Int*, 2016 Sep 8.[accepted] 【責任著者】
- 3) 中澤枝里子, 菊池信行, 小林弘典, 長谷川有紀, 窪田 満, 山口清次: 新生児マススクリーニングを契機に診断された全身性カルニチン欠乏症の母体例. 日本マススクリーニング学会誌 26 : 73-77, 2016
- 4) Fuwa K, Kubota M, Kanno M, Miyabayashi H, Kawabata K, Kanno K, Shimizu M: Mitochondrial Disease as a Cause of Neonatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Case Reports in Pediatrics*, 2016, Article ID 3932646, 5 pages 【責任著者】
- 5) 窪田 満 : 有機酸・脂肪酸代謝異常症. 小児内科, 48(10): 1420-1422, 2016
- 6) 窪田 満 : アセトン血性嘔吐症. 小児内科, 48(11): 1832-1835, 2016
- 7) Purevsuren J, Bolormaa 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. *MGMR* 9: 71-74, 2016.
- 8) 桑原こずえ, 城賀本敏宏, 福田光成, 宮本真知子, 石田也寸志, 石井榮一, 新宅治夫 : ヘテロ接合性変異を認めた Tyrosine hydroxylase 欠損症 ドーパ反応性ジストニアの一女兒例 脳と発達 48 : S354. 2016.
- 9) Katata Y, Uematsu M, Sato H, Suzuki S, Nakayama T, Kubota Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Saito H, Kure S. Novel missense mutation in CLN8 in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: The first report of a CLN8 mutation in Japan. *Brain Dev.* 38:341-345, 2016
- 10) Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, Negishi Y, Kudo T, Ito R, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Saitoh S. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. *J Pediatr.* 171:171-177, 2016
- 11) 坂本修, 市野井那津子, 呉繁夫 新生児マススクリーニング C3 , C3/C2 陽性を契機に発見されたプロピオン酸血症 - PCCA 変異例と PCCB p.Y435C 変異例との比較 日本マススクリーニング学会誌 26:59-64, 2016
- 12) 吉田美智子, 三上仁, 池田秀之, 梅木郁美, 西野美奈子, 星能元, 島岡理, 市野井那津子, 菊池敦生, 呉繁夫 新生児マススクリーニングでのシトルリン/セリン比が早期診断の契機となったシトルリン欠損症 岩手県立病院医学雑誌 56:55-59, 2016
- 13) Hirano Y, Oguni H, Nagata S. Refractory and severe status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Brain Dev.* 2016;38:746-9.
- 14) Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.
- 15) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, et al. 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.*

- 2016;38:449-60.
- 16) 中務秀嗣, 伊藤康, 竹下暁子, 平澤恭子, 高橋悟, 小国弘量, 永田智. SLC2A1 遺伝子変異をもつ母親から出生した GLUT-1 欠損症の姉妹に対する早期診断. 脳と発達 2016 ; 48 : S352 .
 - 17) 衛藤薫, 伊藤康, 石垣景子, 舟塚真, 小国弘量, 大澤眞木子, 永田智. 当科における代謝性神経疾患の診断と転帰について. 脳と発達 2016 ; 48 : S353 .
 - 18) 大谷 ゆい, 小国 弘量, 西川 愛子, 衛藤薫, 伊藤進, 舟塚真, 平澤恭子, 永田 智. Angelman 症候群のてんかん発作治療薬の後方視的検討. 脳と発達 2016;48:S274.
 - 19) 西川愛子, 小国弘量, 大谷ゆい, 伊藤進, 舟塚真, 永田智. Atypical benign partial epilepsy of childhoodあるいは関連てんかんに対する特殊治療. 脳と発達 2016 ; 48 : S375
 - 20) 小国弘量. West 症候群に対するピガバトリン治療. 脳と発達 2016;48:S209.
 - 21) Oguni H, Ito Y. Neurological manifestations of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1 DS). J2nd Asia Pacific course: Pediatric neurometabolic and movement disorders, Taipei 10 June 2016.
 - 22) 大谷 ゆい, 伊藤 進, 小国 弘量, 西川愛子, 衛藤薫, 竹下暁子, 伊藤康, 平澤恭子, 永田智. 乳児一過性発作性ジストニアとてんかん発作の鑑別. てんかん研究 2016;34:S306.
 - 23) 平野嘉子, 小国 弘量, 丸山博. 経過中に徐波睡眠期持続性棘徐波複合を呈した Panayiotopoulos 症候群の 2 例. てんかん研究 2016 ; 34 : S459.
 - 24) 大浦敏博, 坂本 修, 岡野善行. シトリン欠損症. 小児科診療 第 79 巻 6 号 805-811 頁, 2016 年
 - 25) 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
 - 26) 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
 - 27) 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
 - 28) 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
 - 29) 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
 - 30) 宮内 彰彦, 杉江 秀夫: 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 5 版 神経疾患 遺伝性運動感覚性ニューロパチー. 小児内科 48 巻増刊:441-444, 2016
 - 31) 杉江 秀夫, 杉江 陽子: 代謝性ミオパチーの治療、現状と未来 筋型糖原病の治療戦略病態からみた治療の進歩. 医学のあゆみ 259 (1):133-139, 2016
 - 32) 杉江 秀夫: 肝胆膵の指定難病を整理する. 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病肝型糖原

- 病(肝型グリコーゲン代謝異常症) . 肝・胆・膵 72 (4) : 699-705、2016
- 33) Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y: Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep.* 18;9:98-105, 2016
 - 34) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijjima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.:New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.* 39(1):2-9, 2017
 - 35) Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Kamiya T, Tanimoto Y, Kikuchi A, Kure S, Numakura C, Hayasaka K, Fukao T: Effectiveness of Medium-Chain Triglyceride Oil Therapy in Two Japanese Citrin-Deficient Siblings: Evaluation Using Oral Glucose Tolerance Tests. *Tohoku J Exp Med* 240:323-328, 2016.
 - 36) Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, Ohnishi H, Konstantopoulou V, Sass JO, Fukao T. Exon 10 skipping in ACAT1 caused by a novel mutation (c.949G>A) located at an exonic splice enhancer site, *Mol Med Rep* 14:4906-4910, 2016
 - 37) Erdol S, Türe M, Yakut T, Saglam H, Sasai H, Abdelkreem E, Ohtsuka H, Fukao T : A Turkish patient with Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency mimicking diabetic ketoacidosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016 DOI: 10.1177/2326409816651281
 - 38) Akagawa S, Fukao T, Akagawa Y, Sasai H, Kohdera U, Kino M, Shigematsu Y, Aoyama Y, Kaneko K: Japanese male siblings with 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without neurological regression. *JIMD reports* in press. DOI: 10.1007/8904_2016_570
 - 39) Abdelkreem E, Akella R, Dave U, Sane S, Osuka H, Sasai H, Aoyama Y, Nakama M, Ohnishi H, Mahmoud S, Abd El Aal M, Fukao T: Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency. *JIMD reports*, in press DOI 10.1007/8904_2016_26
 - 40) Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R, Hasegawa Y, Can NT, Bui TP, Le HT, Tran MT, Nguyen HT, Trinh HT, Aoyama Y, Sasai H, Yamaguchi S, Fukao T, Vu DC: Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherited Metab Dis* 2017 in press. doi: 10.1007/s10545-017-0026-6
 - 41) Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med.* 2016;55(18):2723-5.
 - 42) Mashima R, Sakai E, Kosuga M, Okuyama T. Levels of enzyme activities in six lysosomal storage diseases in Japanese neonates determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2016, 9:6-11.
 - 43) Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T.. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep.* 2016, 7:16-19.
 - 44) Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T.. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by

- liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* (2016) 7:87-91.
- 45) Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo J-H, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized 16 novel mutations in the IDS gene: genetic, pathological and structural studies of iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2016, 118: 190-197.
- 46) Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, Nishino I, Murata M: Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Muscle Nerve*. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/mus.25369. PMID: 27500519
- 47) Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsunashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N: Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 99(4): 950-961, Oct, 2016 doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005. PMID: 27666374
- 48) Preethish-Kumar V, Pogoryelova O, Polavarapu K, Gayathri N, Seenaa V, Hudson J, Nishino I, Prasad C, Lochmuller H, Nalini A: Beevor's sign: a potential clinical marker for GNE myopathy. *Eur J Neurol.* 23(8): e46-8, Aug, 2016 doi: 10.1111/ene.13041. PMID: 27431025
- 49) 青天目信 . てんかん食の調整と副作用. *Epilepsy* 2016;10(2):111-112.
- 50) Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Tominaga K, Nabatame S, et al. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Human mutation* 2017
- 51) 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. doi: 10.1111/ped.12946.
- 52) 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.* 61, 613-616 (2016)
- 53) 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. *Hepatol Res.* (2016) Mar 23. doi: 10.1111/hepr.12711.
- 54) 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* 58:946-949 (2016)
- 55) Sakamoto R, Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant. *Pediatric Transplantation* (in press)
- 56) Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* (2016) Sep 10. doi: 10.1111/ped.13163
- 57) Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K.

- Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. Hemodialysis International (in press)
- 58) Kido J, Mitsubuchi H, Ito F, Yoshida T, Matsumoto S, Sakamoto R, Endo F and Nakamura K. Advanced endometrial cancer in phenylketonuria. Medical Science Case Reports (in press)
- 59) Chinen Y, Nakamura S, Yoshida T, Maruyama H, Nakamura K A new mutation in newborn screening for Fabry disease evaluated by plasma globotriaosylsphingosine levels. Human Genome Variation (in press)
- 60) Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K* Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. World J Hepatol. 9:343-348 (2017)
- 61) Kishnani P, Hwu WL, Atherton A, Bodamer Olaf, Burton B, Day-Salvatore D, Giugliani R, Jones S, Kronn David, Nakamura K, Okuyama T, Scott C, Swoboda K Newborn Screening, Diagnosis, and Treatment for Pompe Disease Guidance Supplement. Pediatrics (in press)
- 62) Sakamoto R, Matsumoto S, Shimazu T, Yoshida S, Kuraoka S, Mitsubuchi H and Nakamura K* A case of A case of treated Gaucher disease with progressive neurological damage. Medical Science Case Reports (in press)
- 63) Kido J, Yoshida T, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K. Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. Human Genome Variation (in press)
- 64) Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K. Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high risk patients with urea cycle disorders. Pediatric Transplantation (in press)
2. 学会発表
- 1) 窪田 満:小児総合診療の3つの柱～skilled, academic, translational～. 京都小児科医会専攻医・研修医合同講演会, 京都, 2016.4.23
- 2) 窪田 満 : トランスファー困難例へのアプローチ. 第119回日本小児科学会学術集会 (札幌) シンポジウム2016.5.13
- 3) 窪田 満 : 代謝救急. 第30回日本小児救急医学会学術集会 (仙台) 教育講演2016.7.1
- 4) 窪田 満 : 小児期から成人期への移行 (トランジション) を考えるにあたって. 第52回日本小児循環器学会学術集会 (東京) 市民公開講座2016.7.8
- 5) 窪田 満 : 先天代謝異常症を持つ成人患者さんに対するトランジション医療の課題. 第58回日本先天代謝異常学会 (東京) シンポジウム2016.10.28
- 6) 窪田 満 : 国立成育医療研究センターにおけるトランジション外来. 第32回日本小児外科学会秋季シンポジウム (埼玉) 2016.10.29
- 7) 窪田 満 : 小児領域での保護者対策、主治医対策 Q&A、トランジション医療と薬剤師. 第220回 薬剤師スキルアップ研究会 (東京) 2016.11.13
- 8) 窪田 満 : 先天代謝異常症のトランジション. 北海道先天代謝異常症研究会 特別講演会 (札幌) 2016.11.14
- 9) 窪田 満、田中恭子、江崎陽子、中村沙織、渡邊佐恵美、木暮紀子、横谷 進 : トランジション医療の現状と課題. 第16回世田谷区医師会医学会 (東京) 2016.12.3
- 10) 窪田 満 : 移行期医療 (トランジション医療). 日本小児栄養消化器肝臓学会第9回卒業後教育セミナー (横浜) 2017.1.14
- 11) Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T, Hamazaki T : Analysis of GTP cyclohydrolase i gene (GCH1) by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for diagnosis of Segawa disease. The 10th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) 2016, (Lisbon) March.17-20, 2016.

- 12) Shintaku H, Fujioka H, Kudo S, Sakaguchi T, Hamazaki T : Effectiveness of pteridines analysis for diagnosis of Segawa disease. The 15th Asian and Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2016), (Kuala Lumpur) Aug.18-21, 2016.
- 13) 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.
- 14) Shintaku H, et al: Effectiveness of MLPA method in genetic diagnosis of Segawa disease. Excellence in Pediatrics (PiE) 2015 (London) Dec. 10-12, 2015.
- 15) Shintaku H: Diagnosis and Treatment of Tetrahydrobiopterin (BH4) Deficiency. The 1st. Asian Pediatric Inborn Error of Metabolism (APIEM) Seminar (Tokyo) 2014, January 9-11, 2014.
- 16) Shintaku H: Longterm treatment of tetrahydro- biopterin (BH4) and neurotransmitter precursors in patients with BH4 deficiency in japan. International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur) Nov. 6-8, 2014.
- 17) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫 代償期に診断されたシトリン欠損症18例における診断契機の特徴 第119回日本小児科学会学術集会（札幌、2016年5月13-15日）
- 18) 市野井那津子、坂本修、小林正和、中村尚子、黒田宙、呉繁夫 妊娠中に高アンモニア血症を呈し尿素サイクル異常症が疑われる1例 第58回日本先天代謝異常学会総会(東京、2016年10月27-29日)
- 19) 大浦敏博 . アンパンが嫌いなのには訳がある！我が国で発見された、特異な食癖をもつ遺伝性疾患～シトリン欠損症～ .日本先天異常学会教育講演 2016年7月31日 姫路
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: 「GC/MS を用いた尿中有機酸分析による日本人HMG-CoA 合成酵素欠損症例の診断.

- 第41回日本医用マススペクトル学会年会.
名古屋, 2016年9月
- 29) 長谷川有紀, 坊亮輔, 小林弘典, 山田健治,
中島葉子, 伊藤哲哉, 李知子, 笹井英雄, 深
尾敏幸, 山口清次: 日本人HMG-CoA合成酵
素(HMCS2)欠損症例の診断. 第58回日本先
天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
- 30) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀,
山口清次, 竹谷健, 深尾敏幸: 脂肪酸代謝異
常症患者に対するカルニチン投与の実態に
関する横断的調査. 第58回日本先天代謝異
常学会. 東京, 2016年10月
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 小林弘典, 森山あい, 束本和紀, 和田啓介,
虫本雄一, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄,
深尾敏幸, 山口清次, 竹谷 健: ケトン性低
血糖症を発症した男児の中に糖原病 型
(PHKA2遺伝子変異)が潜んでいる. 第106
回日本小児科学会島根地方会. 出雲, 2016年
12月
- 34) Yamaghuchi S: Plenary Diversity in
disease distribution of Targets in the TMS
Screening in ASIA and prenatal diagnosis
for severe cases. ISIEM 2017
(International Conference of the Indian
Society of Inborn Errors of Metabolism).
Chennai, India, February 2017
- 35) 小貫 孝則, 田屋 光将, 佐藤 大祐, 川島 英
志, 松井 亨, 阿部 裕樹, 上原 由美子, 渡辺
徹, 阿部 時也, 佐藤 誠一, 杉江 秀夫, 福田
冬季子: 「肝機能障害、腹部膨満を主訴に診
断に至った糖原病 IX 型の 1 例」第 119 回日
本小児科学会学術集会、2016 年 5 月 札幌
- 36) Fukao T: Disorders of Ketone Body
Synthesis The International Network for
Fatty Acid Oxidation Research and
Management (INFORM), 2016, May 9-11,
Boston
- 37) Toshiyuki Fukao: Newborn screening in
Japan: past, present, and future (luncheon
Seminar). The 13 th Conference of Asian
Society for Mitochondrial Research and
Medicine, October 30-November 1, 2016
Tokyo
- 38) Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E,
Kawamoto N, Kawamoto M, Ohnishi H,
Numakura C, Hayasaka K, Fukao T: Oral
glucose tolerance tests in two Japanese
citrin-deficient siblings before and after
MCT-oil supplementation. Annual
symposium of the society for the study of
inborn errors of metabolism, September
6-9, Rome(Italy) 2016
- 39) Sasai H, Otsuka H, Fujiki R, Ohara O,
Nakajima Y, Ito T, Kobayashi M, Tajima G,
Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K,
Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y,
Fukao T: Japan-wide gene panel study for
target metabolic diseases in newborn mass
screening using tandem mass spectrometry.
Annual symposium of the society for the
study of inborn errors of metabolism,
September 6-9, Rome(Italy) 2016
- 40) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H,
Abdelkreem E, Nakama M, Ohnishi H,
Turner L, Sweetman L: An IVS9-9T>A
substitution identified in beta-ketothiolase
deficient patients results in exon 10
skipping in most transcripts of ACAT1
gene. Annual symposium of the society for
the study of inborn errors of metabolism,
September 6-9, Rome(Italy) 2016
- 41) 深尾敏幸: マスクリーニング対象疾患の
診療ネットワーク体制: 分野別シンポジウム
先天代謝異常症の早期診断□治療に向けた
診療ネットワーク .日本小児科学会学術集会
(第119回) (2016年5月13日-15日 札幌)
- 42) 深尾敏幸: 治療法向上を目的としたマス
スクリーニング対象疾患の遺伝型評価: 分野別

- シンポジウム 今後検討すべき新生児マススクリーニング対象疾患.日本小児科学会学術集会 (第119回)(2016年5月13日-15日札幌)
- 43) 深尾敏幸: 先天代謝異常症: シンポジウム難病治療法の原況と未来 第4回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2016年11月28日-19日 名古屋
- 44) 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 中島葉子, 伊藤哲哉, 李 知子, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次: 日本人HMG - CoA 合成酵素 (HMCS2) 欠損症例の診断 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 45) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健, 深尾敏幸: 脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態に関する横断的調査 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 46) Elsayed Abdelkreem, Radha Rama Devi Akella, Usha Dave, Sudhir Sana, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, YukaAoyama, Mina Nakama, Hidenori Ohnishi, Shaimaa Mahmoud, Mohames Abd El Aal, Toshiyuki Fukao : Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 47) 大塚博樹, 木村 豪, 仲間美奈, Elsayed Abdelkreem, 青山友佳, 笹井英雄, 大西秀典, 大沢匡毅, 深尾敏幸3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素Bdh1 Koマウスの作成とその病態解析 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 48) 福田冬季子, 大竹 明, 荻原康子, 中富明子, 濱田悠介, 熊田知浩, 藤井達哉, 酒井規夫, 深尾敏幸, 杉江秀夫: 糖原病III型の心筋および骨格筋症状に対する治療法の検討 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 49) 笹井英雄, 大塚博樹, 志村 優, 小林弘典, 坂本 修, 但馬 剛, 沼倉周彦, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸: ケトン性低血糖症におけるPHKA2 G991A の意義1 ~ Overview ~ 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 50) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬 剛, 坂本 修, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦における新生児タンデム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解析 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 51) 但馬 剛, 香川礼子, 前田康博, 深尾敏幸: プロピオン酸血症例の全国調査: 発症後診断例とマススクリーニング発見例の比較検討 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 52) 近藤 應, 河野芳功, 村上博昭, 柘植智史, 三浦良介, 寺澤大祐, 山本 裕, 長澤宏幸, 深尾敏幸: 横紋筋融解症をきたした新生児メチルマロン酸血症の一例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 53) 張 春花, 舒 劍波, ダーヴィ ウシャ, 深尾敏幸: 尿中2メチル3ヒドロキシ酪酸高排泄2症例の化学診断 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 54) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内 真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 吉長正博: 遅発型VLCAD 欠損症の有症状の成人兄弟例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 55) 志村 優, 前田朋子, 税所純也, 鈴木慎二, 西亦繁雄, 笹井英雄, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸, 河島尚志: ケトン性低血糖症におけるPHKA2 G991A の意義2 ~ 新生児期より繰り返すケトン性低血糖症の2 男児例 ~ 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 56) 森山あいさ, 小林弘典, 東本和紀, 和田啓介, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷 健: ケトン性低血糖症におけるPHKA2 G991A の意義3-PKHA2 にG991A 変異を認めたケトン性低血糖症の2 男児例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 57) 高野智圭, 小川えりか, 石毛美夏, 渡辺和宏, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 笹井英雄, 瀧上達夫, 高橋昌里: 新生児マススクリーニングを契機に発見された全身性カルニチン欠乏症保因者の母子例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

- 58) 小林正久, 深尾敏幸, 笹井英雄, 石毛信之, 大橋十也, 井田博幸: C5-OH 高値が持続する超低出生体重児の一例 - タンデムマス・スクリーニング陽性例での遺伝子解析の有用性 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)
- 59) 徐じゅひょん, 井上永介, 小須賀基通, 濱崎考史, 新宅治夫, 奥山虎之. 酵素製剤の静脈内投与を行っている重症型ムコ多糖症II型患者の発達年齢の推移. 第58回先天代謝異常学会. 東京, 2016.10.27~29
- 60) 二階堂麻莉, 徐じゅひょん, 奥山虎之, 大竹明. 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の現状: 登録から研究への活用, 患者家族への還元に向けた体制の構築. 第58回先天代謝異常学会. 東京, 2016.10.27~29
- 61) Shin Nabatame, Akito Watanabe, Kanako Kishimoto, Junpei Tanigawa, Yoshiko Iwatani, Kouji Tominaga, Kuriko Shimono, Keiichi Ozono. Prognostic factor of seizures in glucose transporter 1 deficiency syndrome第58回日本小児神経学会: 16.6.4, 東京
- 62) 富永康仁, 岸本加奈子, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 青天目信, 下野九理子, 村上良子, 木下タロウ, 永井利三郎, 大園恵一. West症候群を合併した先天性GPI欠損症の男児例に対するピリドキシン療法の効果. 第59回日本小児神経学会近畿地方会: 2016.3.12, 大阪
- 63) 谷河 純平, 村上 良子, 富永 康仁, 青天目信, 見松 はるか, 城所 博之, 早川 昌弘, 水野 誠司, 若松 延昭, 岡本 伸彦, 夏目 淳, 木下 タロウ, 大園 恵一. 先天性GPI欠損症(PIGO遺伝子異常)における臨床症状の検討. 第58回日本小児神経学会学術集会: 2016.6.3-5, 東京
- 64) 野口篤子, 中畑 徹, 森 礼佳, 中村多一郎, 小出信雄, 坂本 修, 呉 繁夫, 高橋 勉 (2015) 新生児期より遷延性黄疸と貧血を呈したリジン尿性蛋白不耐症の一例. 第57回日本先天代謝異常学会総会

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし