

## スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する調査研究

分担研究者： 山口清次（島根大学医学部小児科 特任教授）

### 研究要旨

- 1) マ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：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クリーニングの質向上に資する。
- 2) 脂肪酸代謝異常症の診療指針の作成：診療指針策定にあたって、国内外のエキスパート間でも議論のある課題に直面した。エビデンスに基づく指針を作成するためには、わが国における十分な患者情報の収集とともに臨床研究の推進が望まれる。
- 3) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究：脂肪酸代謝異常症の中でも高頻度である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。周産期における報告が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。

### 研究協力者氏名

深尾敏幸（岐阜大学医学部小児科）  
窪田 満（埼玉医療センター総合診療科）  
村山 圭（千葉こども病院内分泌科）  
小林弘典（島根大学小児科・助教）  
長谷川有紀（島根大学子どもこころ診療部・講師）  
山田健治（島根大学小児科・助教）  
坊 亮輔（神戸大学小児科・大学院生）

ついて不明な点が残されている。また、一部では新生児マスクリーニング（以下、NBS）の結果が伝えられる前に急性発症している症例のあることも知られている。昨年の調査ではこれまで国が自治体に対して行った調査を元に把握していた情報は、必ずしも正確な情報ではない事も明らかになった。本研究では、昨年度に引き続き、疫学研究としての患者コホート体制の構築を目指して研究を行うなかで浮かび上がる問題点について検討した。

### A．研究目的

1) タンデムマス・スクリーニングによって発見された症例のコホート体制の検討（平成26～28年度）

タンデムマス法で発見される疾患の頻度は、国内のパイロット研究によると、個々の疾患は数万出生に1人ないし200万出生に1人以下の頻度で、二次対象疾患を含めると全体として約9千人に1人と推定されている。いずれも稀少疾患のため、その自然歴や最適な治療法、治療効果、およびタンデムマス導入による臨床的、医療経済的効果に

2) 脂肪酸代謝異常症の診療指針の作成（平成26年度）

脂肪酸代謝異常症（カルニチン代謝異常を含む）はタンデムマス・スクリーニング（TMS）の対象疾患群の一つである。脂肪酸代謝異常症は超稀少疾患であり診断法、治療法には検討すべき点も多い。TMSで発見された患者が迅速かつ適切な診断および治療を受ける事ができる体制を構築するための診療ガイドライン作成が望まれていた。

3) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究(平成28年度)

極長鎖アシルCoA脱水素酵素(very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase: VLCAD)欠損症はタンデムマス(TMS)スクリーニングの対象となっている脂肪酸代謝異常症のなかでも比較的頻度の高い疾患であり、常染色体劣性の遺伝形式をとる。タンデムマススクリーニングの試験研究では16万人に1人の発見頻度であった。臨床像は幅広く、新生児期から重度の心筋症や低血糖を来し生命予後の改善が困難である新生児期型、乳幼児期にReye様症候群や乳幼児突然死(SID)として発症する乳幼児期発症型(肝型)、および幼児期や成人期に発症し横紋筋融解症や筋痛、筋力低下といった骨格筋症状を中心に呈する遅発型(骨格筋型)に大別される。近年、TMSスクリーニングの全国実施により未発症診断例も増加しているが、我が国における成人例の臨床像等については不明な点が多い。今回は自験例に加えて、過去5年間の我が国における報告例をまとめた。

B. 研究方法

1) タンデムマス・スクリーニングによって発見された症例のコホート体制の検討

図1に示すように、本研究に同意の得られた自治体を対象にして、TMSスクリーニングによって発見された患者登録体制を下記の方法に従い実施した。患者に関しては連結可能匿名化で扱う方針とした。本研究は島根大学医学部、医の倫理委員会による承認(通知番号1622号)を受けた。

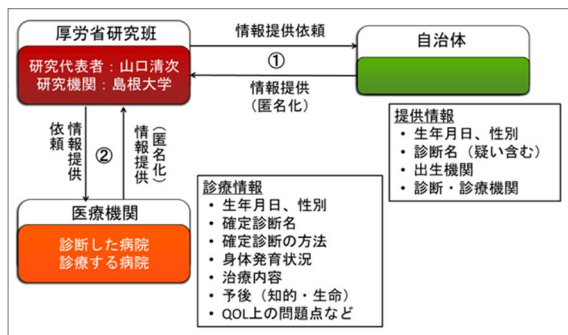


図1. タンデムマス・スクリーニング患者登録体制

調査票によって収集する情報は以下の通りとした。

1) 自治体を対象とした調査:

前年度内に発見された患者について以下の項目についてアンケート調査を行った。

- (a) 診断名
- (b) 患者生年月日および性別
- (c) 出生医療機関
- (d) 診断した病院
- (e) フォローアップ病院、主治医

2) 医療機関を対象とした調査: 新規症例の調査

- (a) 確定診断名(病型)
- (b) 患者の出生体重
- (c) 確定診断した方法
- (d) 診断時の症状の有無
- (e) その他(自由記載、特記すべき臨床所見)

3) 2年目以降のフォローアップ調査

- (a) 身体発育状況(体重や身長状況)
- (b) 発達状況
- (c) 治療状況
- その他(自由記載、特記すべき検査異常やQOL上の問題点等)

2) 脂肪酸代謝異常症の診療指針の作成

脂肪酸代謝異常症のうち、TMS対象疾患となる疾患(表1)の診療指針を作成した。策定にあたっては、研究分担者および研究協力者4名が中心となり、国内外の報告やエキスパートオピニオンを参考にして素案を作成した。

表1. 診療指針を作成した疾患リスト

1. 極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症
2. 三頭酵素(TFP)欠損症
3. 中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症
4. カニチンパルミトイルトランスフェラーゼ - (CPT1)欠損症
5. カニチンパルミトイルトランスフェラーゼ - (CPT2)欠損症
6. カニチンアシルカニチントランスロカーゼ (CACT)欠損症
7. 全身性カルニチン欠乏症(OCTN2異常症)
8. グルタル酸血症2型(GA2)

### 3) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

医中誌において「VLCAD」を検索語として症例を抽出したのち、16歳以上の報告例を今回の調査対象とした。これらの報告から重複例と考えられる症例を除外した7例に、自験例1例を加えた8例について、各症例の臨床像を検討した。

2015年度、2016年度調査でそれぞれ87%、63%、54%と年々低下した。回答不可の理由は各自治体における個人情報保護のポリシーに相反するという回答であった。

(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したところ、調査票の回収率は2014年度、2015年度調査でそれぞれ98%、100%と高水準で推移した(2016年度は調査中)。

(3)追跡調査:今回は死亡例について検討した。死亡例は、2年目までに3例の死亡例が報告された(メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、TFP欠損症が各1例)。3年目の調査で1歳のCPT-2欠損症が追加された。本症例は感染症罹患時の急性代謝不全が原因であった。

### 2) 脂肪酸代謝異常症の診療指針の作成

先天代謝異常学会の評議員からなる診断基準策定委員会の委員間での相互査読を経て、2015年1月21日より2015年2月20日まで

表2. 過去5年間ににおける成人VLCAD欠損症の臨床像まとめ※

症例	年齢	性別	臨床像
1	34	女性	妊娠後の悪阻で横紋筋融解症、筋力低下。予定帝王切開で正常新生児を出産。その後、産褥期に心筋症を発症し、VLCAD欠損症と診断
2	17	女性	12歳時に繰り返す筋痛発作を契機にVLCAD欠損症と診断。17歳時に妊娠し、VLCAD欠損症として管理を受けた。健常児を出産したが、1か月後に横紋筋融解症を発症。
3	31	女性	幼少時から筋痛発作を繰り返していたが26歳時にVLCAD欠損症と診断。妊娠経過中および産後の細心の注意により重篤な発作を回避できた。
4	21	女性	反復する運動後の筋痛、横紋筋融解症を契機としてVLCAD欠損症と診断。
5	17	男性	反復する運動中後の重度筋痛、筋力低下を契機にVLCAD欠損症と診断。
6	41	男性	反復する筋痛、横紋筋融解症を契機にVLCAD欠損症と診断。心筋症を合併。
7	30	女性	症例6の同胞例。反復する横紋筋融解症を契機にVLCAD欠損症と診断。
8	38	男性	反復する横紋筋融解症を契機に青年期に診断された。診断後も横紋筋融解症を繰り返したが、ベザフィブラート内服後から筋痛発作の頻度が激減した。

※ 2011年~2016年の期間に医中誌でVLCADで検索したのち、重複例と考えられる症例を除外したもの

### C. 研究結果

#### 1) タンデムマス・スクリーニングによって発見された症例のコホート体制の検討

(1)一次調査(自治体からの回答率):自治体からの協力可という回答は2014年度、

日本先天代謝異常学会のホームページを通じて学会員および一般に対してパブリックコメントを受け付けた。その後、「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015」の一部として発刊され、現在は学会ホームページからPDFとしてダウン

ロード可能になっている (<http://jsimd.net/index.html>)。今回の診療指針では、TMS対応するため、スクリーニングで発見された無症状患者に対する初期の対応や検査、治療等について詳細な解説を加えるとともにフォローアップ方法についても現状で奨められる方法を記載した。

### 3) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

今回検討した8症例の年齢は17歳から41歳までに分布していた(表2)。8例のうち男性は3例、女性が5例であった。5例の女性のうち、3例は妊娠時の経過に関する報告で、そのうち2例はVLCAD欠損症と診断後の妊娠経過に対する報告であった。妊娠を契機に妊娠経過中および産褥期に急性代謝不全に陥る事が報告された。また、成人例はいずれも反復する筋痛もしくは横紋筋融解症を契機に診断されていた。また、心筋症の発症例が2例あった(症例1および6)。症例8では、高脂血症薬のベザフィブラート開始後に筋症状の著明な改善が報告されていた。

## D. 考察

### 1) タンデムマス・スクリーニングによって発見された症例のコホート体制の検討

本研究は自治体からの情報提供を第一段階として、第二段階の調査で各患者の診断や情報が正しいかを確認する体制としてきた。しかし、本研究を進めるに従い、自治体内における個人情報保護に慎重な姿勢をとる傾向が強まり、3年間の調査では初年度87%、2年目63%、3年目54%と減少している。二次調査における各医療機関からの調査回収率がほぼ100%である事とは対照的であるが、TMSで発見された可能な限り全ての患者を継続的に追跡するという当初の目的を達成する方法としてはこの方法には限界があると思われる。一方、3年間の追跡調査でもそれまで障がいなく養育されていたCPT-2欠損症患者が急性代謝不全で死亡するなどの、TMS後のフォローアップ体制や治療指針を見直す必要性を示唆する

情報が得られることも明らかになった。今後、どのような体制であれば各自治体の個人情報保護条例に抵触せずに、社会全体に有用な患者登録が出来るかを議論する必要がある。

2) 脂肪酸代謝異常症の診療指針の作成  
2014年度からTMSが全国実施となった。対象となる脂肪酸代謝異常症はそれぞれ超稀少疾患である。診療指針策定にあたって、国内外のエキスパート間でも議論のある課題に直面した。長鎖脂肪酸代謝異常症に対するカルニチン内服の是非や、最近注目されているベザフィブラートの有効性については十分なエビデンスが無い事が問題となった。エビデンスに基づく指針を作成するためには、わが国における十分な患者情報の収集とともに臨床研究の推進が望まれる。

### 3) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

今回の検討では成人VLCAD欠損症患者は成人期においても、コントロールが困難な骨格筋症状を有する症例が多く、一部の症例では心筋症などの重篤な臨床像を呈する事が明らかになった。特に過去5年間における報告では周産期における報告例が7例中3例もあり、未診断例では極めて重篤な経過を取りうる可能性が示唆された。周産期における診療指針の整備が望まれる。また今回の8例のうち、2例が心筋症を発症しているが、これは通常の乳幼児型では問題になることが稀であった。タンデムマス・スクリーニングの普及に伴い、発見されたVLCAD欠損症患者らに対してどのような治療を継続し、代謝不全の発症を予防するか、または成人期の予後改善につなげるかは大きな課題である。

## E. 結論

自治体から見つかった患者の情報提供を出発点とする患者コホート体制について、個人情報の保護を優先する条例により限界

がある。一方、3年の追跡調査からも遠隔期の死亡例が明らかになるなど、NBS体制にとって重要な情報が得られることも明らかになった。TMS発見症例を、悉皆性をもちつつ追跡する仕組みの構築が望まれる。

過去5年間に於ける成人VLCAD欠損症患者の報告例に自験例を加えた8例の臨床像について検討した。繰り返す横紋筋融解や筋痛、心筋症を契機に診断されいた。骨格筋症状や心筋症に難渋する例の今後の治療、妊娠例の周産期管理における課題も明らかになり、今後の研究が望まれる。

## F. 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  $\beta$ -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) 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 (ETFHDH) gene. *Journal of The Neurological Sciences* 346(1-2): 350-352, 2014 (November)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)

- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Yamada K, Kobayashi K, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S: Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain & Development* 38(3): 293-301, 2016
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
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) 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 2014
- 3) 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 か月女児例. 第 93 回山陰小児科学会. 米子, 2014 年 9 月
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Pitt JJ, Peters H, Ferdinandusse S, Ruiters J, Wanders RJA, Yaplito-Lee J, Kok F, Boy R, Korman SH, Fitzsimons PE, Crusell 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
- 7) 山口清次, 長谷川有紀: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のうち重篤な代謝異常の出生前診断. 第 29 回日本医学会総会講演. 京都, 4 2015
- 8) 深尾敏幸, 中村公俊, 伊藤哲哉, 大竹明, 窪田満, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本修, 清水教一, 但馬剛, 小林正久, 村山圭, 福田冬季子, 濱崎孝史, 遠藤文夫: 新しい診療ガイドラインについて. 第 42 回日本マススクリーニング学会 シンポジウム. 東京, 2015 年 8 月
- 9) 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
- 10) 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

- 11) 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 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Yamaguchi 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

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし