

先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの
作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究

研究代表者： 中村 公俊 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

研究要旨

平成 29 年度の研究では（１）対象疾病のガイドラインの改定と新規ガイドラインの作成、（２）移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、（３）患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携、（４）新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこなった。対象となる 25 疾病（+2 つの病態）のガイドラインは、予定どおり改訂作業が進み、作成委員会内での 1 次査読まで終了した。また、平成 28 年度から引き続き作成をおこなっていた 4 疾病は、日本先天代謝異常学会と共同作業をおこない（日本先天代謝異常学会診断基準・診療ガイドライン委員会大竹明委員長）、平成 30 年度にパブリックコメントの募集をおこない、日本先天代謝異常学会理事会で承認予定である。移行期医療と成人期の診療体制の整備については、成人期の症例における課題の検討、尿素サイクル異常症、糖原病、ウイルソン病などでの移行期に関わる調査の準備、成人期の先天代謝異常症の診療についての書籍作成の準備などをおこなった。患者登録制度、患者会支援においては、先天代謝異常症の患者登録システムである JaSMIn の取り組みを継続し、86 名の新たな患者登録がなされた。患者会の支援として、平成 30 年 2 月に第 5 回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援し、本研究の課題であるガイドライン作成や特殊ミルクに関わる問題などについて、患者会と直接の意見交換をおこなうことができた。新生児代謝スクリーニングに関しては、CPT2 欠損症についてのデータをまとめ、平成 30 年度からの全自治体における CPT2 マスクリーニング導入にあたって必要となるエビデンスを示した。特殊ミルク制度における課題として、難病対策課からの依頼を受け、これまでに特殊ミルクが供給されていた 99 疾患を、特殊ミルクによる治療が必要と考えられる 51 疾患に整理し、ミルクが必要とされる年齢区分、必要量、治療の実際などについて疾患個票としてまとめて、難病対策課に提出した。

個別の課題として担当している尿素サイクル異常症の研究については、尿素サイクル異常症患者の肝移植における予後の検討をおこなった。発症時最高血中 NH₃ 濃度が 300 μ M 以上の症例では、肝移植をおこなったほうが、予後が改善することを示した。このことは、現在改訂中の尿素サイクル異常症ガイドラインに反映されている。さらに、尿素サイクル異常症の実態調査の準備を進めている。

これらの成果をさらに発展させ、ガイドラインに基づく患者の診療レベルの向上、移行期医療や成人期における診療、特殊ミルクに関わる課題の整理、そして生涯にわたる診療体制の整備をおこなっていききたい。

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
- 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 副院長
- 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
- 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
- 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- 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
- 伊藤哲哉 藤田保健衛生大学医学部小児科 教授
- 児玉浩子 帝京平成大学健康メディカル学部 教授
- 高橋 勉 秋田大学医学系研究科小児科学講座 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
- 但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所マスキリーニング研究室 室長
- 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
- 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

研究協力者

- 濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医科学 准教授
- 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・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究所 講師

- 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター病院長
- 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
- 田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター小児科 臨床研究部
- 重富浩子 国立病院機構北海道医療センター小児科 臨床研究部
- 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
- 山口清次 島根大学医学部小児科 特任教授
- 長谷川有紀 島根大学子どものこころ診療部 講師
- 山田健治 島根大学医学部小児科 助教
- 村山圭 千葉こども病院代謝科 部長
- 伏見拓矢 千葉こども病院代謝科 医員
- 渡邊順子 久留米大学小児科 准教授
- 李 知子 兵庫医科大学小児科 助教
- 坊 亮輔 神戸大学小児科 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
- 平出拓也 浜松医科大学 小児科 診療助教
- 林 泰壽 浜松医科大学 小児科 診療助教
- 漆畑 玲 浜松医科大学 小児科 診療助
- 中島葉子 藤田保健衛生大学医学部小児科 講師
- 原田 大 産業医科大学第3内科 教授
- 道堯浩二郎 愛媛県立中央病院消化器内科 副院長
- 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 教授
- 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 岐阜大学医学部附属病院小児科 医員
- 笹井英雄 岐阜大学医学部附属病院 助教
- 大塚博樹 岐阜県総合医療センター新生児科 医師
- 吾郷耕彦 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 大学院生
- 仲間美奈 岐阜大学医学部附属病院遺伝子診療部 遺伝カウンセラー

- 水落建輝 久留米大学医学部小児科学講座
講師
- 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
- 宮入真紀子 国立成育医療研究センター臨床検査部
- 原 圭一 国立病院機構呉医療センター小児科
医長
- 沼倉周彦 山形大学医学部小児科 講師
- 畑 郁江 福井大学医学部小児科・准教授
- 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
- 村上良子 大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門
籾本難病解明寄附研究部門 教授大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野
准教授
- 野口篤子 秋田大学医学部附属病院小児科
助教
- 大浦敏博 仙台市立病院小児科 副院長
- 高橋幸利 国立静岡てんかん・神経医療センター
副院長
- 位田 忍 大阪母子医療センター 副院長
- 濱崎祐子 東邦大学医療センター大森病院腎センター
准教授
- 石毛美夏 日本大学病院 総合診療センター
小児科 専任講師
- 松永綾子 千葉県立こども病院 代謝科 医長
- 一條昌志 山梨大学医学部内科学講座第 3 教室
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 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学
分野 准教授
- 坂本理恵子 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
- 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
- 平島 要 熊本大学医学部附属病院小児科
医員

A . 研究目的

本研究では遺伝性難病である先天代謝異常症

患者の生涯にわたる診療を支援するためのガイドラインの作成・改訂と、診療体制の整備をおこなうことを目的としている。そのために、診断および治療の実態を継続的に調査し、客観的診断基準や重症度分類を検証するとともに、診療ガイドラインとして標準化し出版・公開することとした。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などの関連委員会と連携し、(1)対象となる 46 疾病のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成、(2)移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、(3)患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携、(4)新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言とガイドライン作成をおこなっている。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させている。

対象とする疾患は、フェニルケトン尿症などのアミノ酸代謝異常症、メチルマロン酸血症などの有機酸代謝異常症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症、尿素サイクル異常症、ケトチオラーゼ欠損症などのケトン体代謝異常症、グルコーストランスポーター (GLUT) 1 欠損症、セピアプテリン還元酵素欠損症などのピオプテリン代謝障害、糖原病、ウイルソン病などの金属代謝異常症、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症などの糖代謝異常症、先天性胆汁酸代謝異常症である。

平成 29 年度の研究では、(1)対象となる 46 疾病中 25 疾患+2 つの病態のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成、(2)移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、(3)年間 80 症例の新規患者登録、患者会の支援と年 1 回の合同患者会の開催、(4)新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。他の研究組織との連携では、深尾班(診療ガイドラインと遺伝子診断)、奥山班(スクリーニング法の開発)、小林班(OTC 欠損症とムコ多糖症)、村山班(ミトコンドリア病)、衛

藤班(ライソゾーム病)、村上班(先天性 GPI 欠損症)、但馬班(新生児マススクリーニング)などと連携してきた。そして、先天代謝異常症に関わる専門医師、診断施設、学会などのオールジャパンとしての取り組みで、生涯にわたる診療支援が継続的に可能になる体制作りを目指している。

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 29 年度の研究では

(1) 対象となる 46 疾病中 25 疾患+2 つの病態のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

(3) 年間 80 症例の新規患者登録、患者会の支援と年 1 回の合同患者会の開催

(4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

(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) ガイドラインの作成

対象とした疾患の中で、新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2015 の改訂作業を行い、学会承認を得るためのガイドライン改定案を作成した。作成した 25 疾患+2 つの病態は以下のとおりである。

フェニルケトン尿症、BH4 欠損症と類縁疾患、

高チロシン血症 1 型、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、尿素サイクル異常症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症 1 型、複合カルボキシラーゼ欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症(3MCC 欠損症)、全身性カルニチン欠乏症、カルニチン回路異常症(CACT 欠損症、CPT1 欠損症、CPT2 欠損症)、三頭酵素欠損症、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、グルタル酸血症 2 型、ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、糖原病(筋型、肝型)、ガラクトース血症 1 型の 25 疾病と、門脈体循環シャント、代謝救急の 2 つの病態である。

さらに、H28 年度に作成したリジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全症、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について、日本先天代謝異常学会の診断基準、ガイドライン作成委員会において承認の作業を進めている。

また、中村が個別の研究課題として担当している尿素サイクル異常症の研究については、尿素サイクル異常症患者の肝移植における予後の検討をおこなった。発症時最高血中 NH₃ 濃度が 300 μ M 以上の症例では、肝移植をおこなったほうが、予後が改善することを示した。このことは、現在改訂中の尿素サイクル異常症ガイドラインに反映されている。さらに、尿素サイクル異常症の実態調査の準備を進めている。

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

ウイルソン病ガイドラインにおいて、移行期医療の在り方および患者家族の意見を反映したガイドラインにすることを試みた。成人医療に関しては、小児期の主治医が主に診療し、気管切開は耳鼻咽喉科、膀胱ろうは泌尿器科等必要時に他科の医師の協力を得る体制が基本となると思われるが、個々の患者により異なると考えられた。また、成人移行期治療連携計画策定料と成人移行期治療連携指導料について提案を試みた。

(3) 患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携

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1,337名、疾患数は約60疾患であり、今年度に86名の新たな患者登録がなされた。総登録数1,337名のうち、男性患者は742名(55.5%)、女性患者は594名(44.4%)、不明1名(0.1%)で男性患者がやや多い傾向があった。登録患者の平均年齢は20.0歳であり、中央値は16歳、20歳未満の患者が60.4%、20歳以上の患者が39.6%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。具体的な方法として、JaSMIn通信特別記事リーフレットを作成し、登録患者に配布した。

(4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言とガイドライン作成

特殊ミルク供給事業においては乳業会社の負担が大きく、安定供給に問題が生じていたため、他の関連学会と連携して特殊ミルク使用に関するガイドラインを作成することで安定した供給体制を構築することとなった。特殊ミルク供給事業は幅広い分野からの対応が必要で、関連学会が一丸となった対応が必要である。日本先天代謝異常学会のほか、日本小児神経学会、日本小児腎臓病学会、日本小児内分泌学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、さらに日本小児科学会などと連携して、特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこない、疾患個票として厚労省難病対策課に報告した。

これらの成果から、本研究の特色として以下の3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ている。そして、全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指し

ている。

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おこなっている。

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。改訂され学会で承認を受けたガイドラインは学会ホームページに公開予定である。

各分担研究者の個別研究の成果

窪田は平成30年度の診療報酬改正に向けて、日本小児科学会、内科系学会社会保険連合(内保連)等を通じて、特掲診療料の新設として、以下の項目を検討した。

成人移行期治療連携計画策定料 500点

成人移行期治療連携指導料 1,000点

[算定要件]

成人移行期治療連携計画策定料：18歳以降の患者に対して、患者の同意を得て、医師または看護師が移行期支援プログラムに基づき、移行支援計画書を作成して指導を行った場合、患者一人につき、計画策定病院において患者一人につき2回を限度として算定する。

成人移行期治療連携指導料：計画策定病院及び連携医療機関において患者の診療に関する情報提供をした場合に各施設毎に患者一人につき月1回を限度として算定する。

平成30年度の診療報酬改正では、上記の提案は採用されなかった。平成29年11月3日に行われた本研究班の班会議で、山梨大学医学部内科学講座第三教室の一條昌志先生から報告された「成人オルニチン・トランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症管理の課題」について、特掲診療料として成人移行期治療連携計画策定料と成人移行期治療連携指導料の新設の必要性を検証することができた。移行期支援プログラムに基づき、移行支援計画書を作成して指導を行い、それにより成人移行期治療連携計画策定料を算定することができていれば、定期受診は自己中断し、発作時のみ内科を受診するような事態は避けられたと考えられた。

新宅は PKU 患者の情報を患者自身が管理することのできる PKU 健康手帳を改訂した。また小児神経伝達物質病が指定難病に認定され、新たなガイドラインの作成が必要となり、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ブテリン還元酵素 (SR) 欠損症のガイドラインを作成し、同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで遺伝子治療が可能となった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、パブリックコメントを 2017 年 5 月 31 日に終了した。成人期に達した患者の医療体制については、これらのガイドラインに基づき BH4 反応性高 Phe 血症、BH4 欠損症はフェニルケトン尿症に、SR 欠損症と AADC 欠損症が新たに指定難病に認定されたが、2015 年に新たに発見されたチロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症はまだ成人例がなく指定難病に認定されていない。今後小児神経伝達物質病の全国疫学調査で成人例を調査する必要があると考えられた。

呉はアミノ酸代謝異常症から「メープルシロップ尿症」、「非ケトーシス型高グリシン血症」、「ホモシスチン尿症」、「シスチン尿症」に対し患者登録の状況を検討した。

1) メープルシロップ尿症の患者数：不明 (H29 年)、厚労省先天性異常等検査実施状況：87 名 (H23 年) 但し、確定診断がついていない例が含まれていると思われる、JaSMIn 登録数：19 名 (H29 年) であった。患者会に関して、PKU の会に含まれる形で行われていたが、平成 28 年より独自の会をもったことで、確定診断がついた例を対象に JaSMIn 登録がすすむ可能性がある。

2) 非ケトーシス型高グリシン血症

患者数：100 名 (H27 年)、JaSMIn 登録数：0 名 (H28 年) であった。患者会はなく、そちらから JaSMIn 登録がすすむ可能性はない。また、発症後、新生児医もしくは小児神経医が中心にかかわるため、主治医自身が JaSMIn を知らない可能性が高い。

3) ホモシスチン尿症

患者数：不明 (H29 年)、厚労省先天性異常等検査実施状況：201 名 (H23 年) 但し、確定診断がついていない他疾患の紛れ込み (高メチオニン血症など) が含まれていると思われる。サイスタダン内服者 (レクメド資料) 26 名 (H28 年)、JaSMIn 登

録数：11 名 (H29 年) であった。新生児マススクリーニング対象疾患の遺伝子検査が保険適応になったことで、確定診断がついた例において JaSMIn 登録がすすむ可能性がある。

4) シスチン尿症

患者数 (頻度)：2 万人に 1 人、JaSMIn 登録数：1 名 (H28 年) であった。患者会はなく、そちらから JaSMIn 登録がすすむ可能性はない。発症後、小児腎臓医もしくは泌尿器科医が中心にかかわるため、主治医自身が JaSMIn を知らない可能性が高いことが明らかになった。

小国は GLUT1DS 家族会に対して 2 回のアンケート調査を施行して本邦における KD 療法の問題点を検討した。第一回アンケートの最終分析結果としてアンケート調査に参加した 34 例では KD 療法の中でもより制限の緩い修正アトキンス食 (MAD) が全体の約 1/2 で施行され、家族から見た効果として 20 歳以上の患者を含め、てんかん発作、他の神経学的異常に対する有効性、副作用で患者家族の満足度は高いが、長期継続にあたり MAD においてもその忍容性を改善する必要性があるという結論であった。また自由意見で食事の献立、作成の困難さや、長期継続の困難さと長期予後に対する不安の訴えが多く、専門栄養士による KD 献立、作成の援助の必要性が強調されていた。また明治ケトンフォーミュラ 817-B (以下ケトンフォーミュラと略す) の供給の問題点を検討するため、その使用頻度や量を第二回アンケートで分析したが、主食相当は 4 名 (11%)、副食が 5 名 (14%)、おやつ 5 名 (14%)、飲み物 (ミルク) 8 名 [乳児～成人] (23%) であった。また未使用の家族も 9 名 (26%) いた。ケトンフォーミュラ (1 缶 250g) の使用量は、25 g/日以下が 9 名 (26%)、25～50 g/日が 9 名 (26%)、50～100 g/日が 5 名 (14%)、100 g/日以上が 3 名 (8%) であった。結論として GLUT1DS の多くの患者においては、主食でなくともケトン比をあげるためにケトンフォーミュラが必要であり、それは成人においても同様であった。今後、本ミルクの安定供給が長期にわたって必要であるという結論に達した。2016 年 4 月より KD 療法がてんかん食として保険適応となり KD 献立作成にも公費で援助が得られるようになった。しかしながらまだ専門栄養士の不足や地域辺在性、家族の養育能力に問題がある場合など、KD 療法導入や継続の維

持に困難を伴うことが予想され、今後の課題であることを指摘した。

長尾は先天性高メチオニン血症(メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症)診療ガイドラインを、これまで国内において遺伝子検査により確定診断された症例の集積による解析結果と、移行期医療と成人期の診療体制の実態の調査に基づいて改訂した。また、成人期の課題として、食事療法を含めた治療の継続については、脱髄や神経症状の出現した患者ではメチオニン制限食やSAM補充療法を組み合わせ、MRIによる画像の評価を行いながら生涯にわたりフォローする必要がある。メチオニン制限解除後にMRI画像が増悪した例も少数ながら報告はあるため、治療の中断には十分気をつける必要がある。また、治療を急に中止した場合、急激なメチオニン上昇から脳浮腫を起こす危険性があるため注意が必要である。妊娠や出産に対するリスクは不明であるため、妊娠中の血中メチオニン濃度のモニタリングを行い妊婦に神経症状の出現や胎児への影響がないか慎重に観察する必要がある。妊娠中に低メチオニンミルク(雪印メチオニン除去粉乳S26)を使用し、健康な新生児を出産した報告も少数ながらあることを明らかにした。

坂本は先天性葉酸吸収不全症のガイドラインを作成した。指定難病の疾患の概要では記載の少ない神経症状と脳髄液との葉酸について記載できた。ただし5-ホルミルテトラヒドロ葉酸(フォリン酸カルシウム)の治療量は個々に違っており、mg/kg単位での記載は困難であった。葉酸(folic acid)の大量投与で髄液の葉酸値の上昇を報告している例もあり、その一方でメカニズム上好ましくないという報告もある。今回これについては推奨度Cにして各主治医の判断に任せるようにした。現時点では治療としては、5-ホルミルテトラヒドロ葉酸(フォリン酸カルシウム)を用いて、脳脊髄液の葉酸値上昇を目標とするのが推奨されることを指摘した。

高柳は先天代謝異常症の患者会で構成されている第5回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援した。平成30年2月25日TKP品川カンファランスセンターにて開催した。参加者数：患者家族：29名+保育預かり10名、医

療従事者：24名、企業：26名、ウェブ参加者：20名。参加された患者家族会は15団体であった。講演を6つ行った。全部で15件の質問があがったが、そのうち3件の質問はインターネット参加の方からのご質問であった。今回のように参加が見込まれる対象が日本全国にいる時にはITを利用した方策が必須であると考えられた。保育スペースを設け小さい子供のいる方も安心してご参加できる体制としたことも、多くの方に参加していただくには有効な手段かと思われた。

フォーラムとしては、組織としての形態の確立や財政面での安定性の保証など多くの問題点を十分に検討、協議して、持続性のある運動体を形成していく必要があることを指摘した。

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。

小林は1)成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究:成人脂肪酸代謝異常症6例(VLCAD欠損症3例、グルタル酸血症2型2例、CPT-2欠損症1例)の臨床像、治療状況などを検討した。成人例では筋症状が臨床像の中心であり、診断後もその症状のコントロールに難渋する例が少なくなかった。成人例では初発時から診断までに時間を要する場合も多く、今後アシルカルニチン分析の有用性を強調するなど啓発が必要である。2)タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究:OTC欠損症のスクリーニングパイロット研究の手法について検

討した。OTC 欠損症においては新規スクリーニング法の研究という方法以外にも、自治体が二次検査として実施する場合においてはその成果を研究目的に使用する方法が考えられ、各自治体の状況に応じた柔軟な対応が必要であると考えられた。3) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：2015 年に策定した脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに成人期における情報、フォローアップ指針、新しく追加された知見などを加えてガイドライン改定のための素案を策定した。

杉江は筋型、肝型、肝筋型糖原病に関する調査研究について旧松原班で構築しその後引き継がれている JaSMIn のデータベースを利用して現在の本邦における本症のトランジションの実態を調査することを提案した。また、診療ガイドラインが日本先天代謝異常学会より刊行され 2 年経過し、事後調査を行う時期になっている。Web アンケートを利用した診療動向の変化を中心とした調査を計画した。さらに、糖原病の臨床症状の多彩さが明らかになり糖原病は glycogenoses spectrum と定義すべきであることを報告し、病態に応じた新分類を提案した。成人期の診療状況の実態把握は今後の診療を進めるうえで重要である。また「診療ガイドライン 2015」の公開後の診療動向の検証は改訂の際に重要であることを指摘した。

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。新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2015 の改訂作業を行い、学会承認を得るためのガイドライン改定案を作成した。作成した 25 疾患 + 2 つの病態は以下のとおりである。

- A1 フェニルケトン尿症、BH4 欠損症と類縁疾患
- A2 高チロシン血症 1 型
- A3 メープルシロップ尿症
- A4 ホモシスチン尿症
- A5 高メチオニン血症
- A6 リジン尿性蛋白不耐症
- A8 尿素サイクル異常症
- R1 プロピオン酸血症
- R2 メチルマロン酸血症
- R3 イソ吉草酸血症

- R4 グルタル酸血症 1 型
- R5 複合カルボキシラーゼ欠損症
- R6 メチルクロトニルグリシン尿症(3M C C 欠損症)
- F1 全身性カルニチン欠乏症
- F2 カルニチン回路異常症 CACT
- F3 カルニチン回路異常症 CPT1
- F4 カルニチン回路異常症 CPT2
- F5 三頭酵素欠損症
- F6 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
- F7 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
- F8 グルタル酸血症 2 型
- K1 ケトチオラーゼ欠損症
- K2 HMG-CoA リアーゼ欠損症
- K3 門脈体循環シャント
- K4 代謝救急
- K5 鑑別診断チャート
- K6 糖原病 (筋型、肝型)
- K7 ガラクトース血症 1 型

診療ガイドラインは MINDS に準拠することがエビデンスに基づくガイドラインとして好ましいことは疑いのないことであるが、10 万人に 1 名程度の希少疾患である先天代謝異常症では、欧米のガイドラインをみてもエビデンスレベルが高いものはほとんどない。このためどうしてエキスパートオピニオン、症例報告に頼ることになり、それをふまえた作成が求められる。前回出版したガイドラインは増刷を行うほどの好評を呈しており、またこれ迄に問題点の指摘を读者からも受けていない。全国で開始されたマススクリーニング関連疾患について 3 年というスパンで今回改訂版を作成出来ることは意義のあることと考えられた。また、ケトン体代謝異常症に対する調査研究においては、上記に含まれる -ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症についての診療ガイドラインの改訂を行った。 -ケトチオラーゼ欠損症のベトナム例、インド例、ドイツ、トルコ例などについて多数例の臨床像の解析を行なって本症の臨床経過について明らかにした。SCOT 欠損症についてはヘテロ保因者においてもケトン産生ストレスが強いと強いケトアシドーシスを来しうることを日本症例の解析から明らかにした。ケトン体代謝異常症は、1 つ 1 つをとれば非常に稀な疾患であるが、常に重篤な臨床像を呈する代謝不全の際の鑑別疾患として考慮されるべき疾患であり、その臨床像、遺伝子

変異と臨床の関係を明らかにして情報を発信することは重要なことであると考えられた。

伊藤はガラクトース代謝異常症ガイドラインについては、欧米でのガイドライン変更を踏まえ、より適切な診療ガイドラインとすべく改訂を行った。ガラクトース代謝異常症の発生頻度は、早急な治療介入が必要な I 型、食事療法が必要な II 型とも数十万出生に 1 例と非常にまれで、本邦症例から治療エビデンスを得るのは困難と思われた。また、特殊ミルク供給事業においては乳業会社の負担が大きく、安定供給に問題が生じていたため、他の関連学会と連携して特殊ミルク使用に関するガイドラインを作成することで安定した供給体制を構築することとなった。特殊ミルク供給事業は幅広い分野からの対応が必要で、関連学会が一丸となった対応が必要と思われた。日本先天代謝異常学会のほか、日本小児神経学会、日本小児腎臓病学会、日本小児内分泌学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、さらに日本小児科学会などと連携して、特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこなった。

児玉は Wilson 病診療ガイドライン 2015 には記載されていない移行期医療体制について検討し、移行期医療のモデルプランを作成した。その結果以下の 3 つの案が提案された。小児科の主治医が中心になって引き続き診療する。病型に応じて、肝臓内科医または神経内科医またはウィルソン病に詳しい医師に診療を移行させる。普段の診療・投薬は近医の内科医が行い、年に 1 回程度ウィルソン病に詳しい医師の診療を受ける。今後、それぞれの案の課題を検討し、充実した診療体制を構築することとした。また、Menkes 病および occipital horn 症候群の診療ガイドライン案の見直しを行った。見直しの主な点は、移行期医療の在り方および患者家族の意見を反映したガイドラインにすることであった。成人医療に関しては、小児期の主治医が主に診療し、気管切開は耳鼻咽喉科、膀胱ろうは泌尿器科等必要時に他科の医師の協力を得る体制が基本となると思われるが、個々の患者により異なると考えられた。

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、国内診療ガイド

ラインを作成した。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連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と考えられた。

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 1,337 名、疾患数は約 60 疾患であり、今年度に 86 名の新たな患者登録がなされた。総登録数 1,337 名のうち、男性患者は 742 名 (55.5%)、女性患者は 594 名 (44.4%)、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、中央血は 16 歳、20 歳未満の患者が 60.4%、20 歳以上の患者が 39.6%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。具体的な方法として、JaSMIn 通信特別記事リーフレットを作成し、登録患者に配布した。

但馬は乳幼児の急死・重度障害の原因となる CPT2 欠損症について、国内症例の新生児濾紙血指標と酵素機能・遺伝子型の解析データをエビデンスとして提示した。これを受けて平成 30 年度から全自治体で本疾患の新生児マススクリーニングが実現した。発症を防ぐ医療管理充実と、発

見患者の追跡に取り組む必要があることを指摘した。本研究班での診療ガイドライン改訂に合わせ、担当医と保護者向けに、より実地的な手引き資料の作成を進めている。脂肪酸代謝異常症のNBSでは欧米から多くの知見が報告されているが、CPT2欠損症については、欧米患者の大半がNBSで発見困難かつ比較的予後良好な「骨格筋型」であるため、NBSに関する体系的な検討はなされていないことを明らかにした。一方わが国では、乳幼児期に重篤な急性症状を発症する病型の患者が少なくないと見られることから、NBSの全国的実施と診療体制整備の取組みからは、国内外に大きく寄与する成果が見込まれた。平成30年度からはNBS発見患者の登録・追跡を開始し、まずは3歳までの死亡・障害発生予防効果を検証することとした。

羽田は千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用方針を検討した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。ゲノム解析技術の急速な進展とコストの低減に伴って、遺伝医療の現場で診断のための網羅的遺伝子検査が技術的に可能になってきたことを背景として、平成30年度診療報酬の改定がおこなわれ、遺伝学的検査の保険点数が発表された。しかし、現場の判断で検査提出を行うには複雑で、適切な検査オーダー体制とするには課題が多い。地域遺伝医療体制を構築する上で、臨床現場でニーズに従った遺伝学的検査体制が極めて重要な位置づけとなる。平成30年度4月1日から実施された診療報酬点数の改定により、遺伝学的検査に関する点数が増え、内容も拡充されてきたことは極めて重要な流れである。これらの検査を受託する検査会社が増える可能性もあり、これまでのように点数だけは決まっているが、実際の検査が実施できないという状況は改善される見通しとなった。しかし一方、オーダーする医療機関の要件を明確に決め、その質を担保する事は、医療資源を適切に使うこと、当事者に害となることを防ぐなどの意味で極めて重要であることを指摘した。

青天目は成人の先天代謝異常の患者の診療に

ついて、小児科医だけではなく、成人診療科の医師と協力することは必須であることを示した。成人期特有の疾患の管理、小児科の先天代謝異常専門医への医療アクセスが、成人期には必ずしも容易ではなくなるかもしれないことが理由である。成人期の先天代謝異常の診療について、概説された書籍や情報をまとめることが必要である。具体的に、成人期医療の担い手が先天代謝異常診療を引き受けるときに障害になることとして、次のことが考えられた。1) 専門分科した成人診療科では、多臓器に影響の及ぶ先天代謝異常は診療しにくく、多診療科の調整役が必要である。2) 生化学・分子細胞生物学的な理解が必要で、通常の医療行為でも、何らかの異常を引き起こすのではないかとする危惧がある。3) 食事療法が特殊で、栄養指導が可能な人材が不足し、どこに紹介したら良いのかと言う情報も不足している。以上から、成人診療科の医師が先天代謝異常の診療を始めるために、先天代謝異常の基本について学べる書籍が有用であると考えられた。

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H26-28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。H29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。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。

また、特殊ミルクの安定供給に関わる課題の整理は、本研究班の主たる研究領域である先天代謝異常症以外に、小児神経、小児腎臓病、小児内分泌、小児栄養消化器肝臓など、さまざまな領域の研究者が共同で検討する必要がある。これらの関連学会から研究協力者を得たことで、実際の臨床に則した特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこなうことができた。

E . 結論

平成 24-25 年度の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」ならびに、H26-28 年度の難治性疾患政策研究事業「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」において作成した診療ガイドラインの改訂作業を進めている。これまでに、25 疾患 + 2 つの病態について改訂案を作成した。H30 年度には、これらの診療ガイドラインについて日本先天代謝異常学会のガイドライン委員会承認の後、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、H31 年度に改訂版の出版を予定している。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura M, Kawai E, Yaoita H, Ichinoi N, Sakamoto O, Kure S. Central venous catheter-related bloodstream infection with *Kocuria kristinae* in a patient with propionic academia. *Case Reports in Infectious Diseases*. Article ID 1254175, 2017
- 2) Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, Okubo Y, Oikawa Y, Arai-Ichinoi N, Kure S, Uematsu M. Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev*. 39:532-535, 2017
- 3) Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinkka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord*. 2017 Sep 1;19(3):233-298.
- 4) Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinkka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disord*. 2017 Dec 1;19(4):385-437.
- 5) Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 Dec 26. pii: S1090-3798(17)31872-X. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.12.013. [Epub ahead of print]
- 6) Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K, Sakamoto O, et al. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. *Mol Genet Metab Reports*. 11:2-5, 2017
- 7) Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain*.

- 2018 Apr 27. doi: 10.1093/brain/awy104. [Epub ahead of print]
- 8) Feichtinger RG, Oláhová M, Kishita Y, Garone C, Kremer LS, Yagi M, Uchiyumi T, Jourdain AA, Thompson K, D'Souza AR, Kopajtich R, Alston CL, Koch J, Sperl W, Mastantuono E, Strom TM, Wortmann SB, Meitinger T, Pierre G, Chinnery PF, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Lightowlers RN, DiMauro S, Calvo SE, Mootha VK, Moggio M, Sciacco M, Comi GP, Ronchi D, Murayama K, Ohtake A, Rebelo-Guiomar P, Kohda M, Kang D, Mayr JA, Taylor RW, Okazaki Y, Minczuk M, Prokisch H. Biallelic C1QBP Mutations Cause Severe Neonatal-, Childhood-, or Later-Onset Cardiomyopathy Associated with Combined Respiratory-Chain Deficiencies. *Am J Hum Genet.* 2017 Oct 5;101(4):525-538. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.08.015. Epub 2017 Sep 21.
 - 9) Imai-Okazaki A, Kohda M, Kobayashi K, Hirata T, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Nakaya A, Ott J. HDR-del: A tool based on Hamming distance for prioritizing pathogenic chromosomal deletions in exome sequencing. *Hum Mutat.* 2017 Dec;38(12):1796-1800. doi: 10.1002/humu.23298. Epub 2017 Sep 21.
 - 10) Sato R, Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Matsuhashi T, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Fujii Y, Murayama K, Ohtake A, Abe T, Kure S. Novel biallelic mutations in the PNPT1 gene encoding a mitochondrial-RNA-import protein PNPase cause delayed myelination. *Clin Genet.* 2018 Feb;93(2):242-247. doi: 10.1111/cge.13068. Epub 2017 Oct 4.
 - 11) Desai R, Frazier AE, Durigon R, Patel H, Jones AW, Dalla Rosa I, Lake NJ, Compton AG, Mountford HS, Tucker EJ, Mitchell ALR, Jackson D, Sesay A, Di Re M, van den Heuvel LP, Burke D, Francis D, Lunke S, McGillivray G, Mandelstam S, Mochel F, Keren B, Jardel C, Turner AM, Ian Andrews P, Smeitink J, Spelbrink JN, Heales SJ, Kohda M, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y, Lombès A, Holt IJ, Thorburn DR, Spinazzola A. ATAD3 gene cluster deletions cause cerebellar dysfunction associated with altered mitochondrial DNA and cholesterol metabolism. *Brain.* 2017 Jun 1;140(6):1595-1610. doi: 10.1093/brain/awx094.
 - 12) Ogawa E, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Ishige M, Fuchigami T, Yamazaki T, Mori M, Kohda M, Kishita Y, Okazaki Y, Takahashi S, Ohtake A, Murayama K. Clinical validity of biochemical and molecular analysis in diagnosing Leigh syndrome: a study of 106 Japanese patients. *J Inher Metab Dis.* 2017 Sep;40(5):685-693. doi: 10.1007/s10545-017-0042-6. Epub 2017 Apr 20.
 - 13) 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
 - 14) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth. . *Mol Genet Metab Reports:* 59-61, 2017
 - 15) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. *Journal of Human Genetics* 62: 809-814, 2017
 - 16) Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, Yorifuji T, Tajima T, Yamagata T. : Sulfonylurea

- treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):165-169 .
- 17) Fukao T, Harding CO: Chapter 10 Ketone Synthesis and Utilization Defects. In Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS eds 2nd edition *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism* McGraw Hill Education NewYork 2017. pp145-160
 - 18) 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*, DOI 10.1007/8904_2016_26
 - 19) 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 J Inherit Metab Dis.* 2017;40:395-401. 2017
 - 20) Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balci MC, Berg V, Çoker M, Das AM, Demirkol M, Derks TGJ, Gökçay G, Uçar SK, Konstantopoulou V, Christoph Korenke G, Lotz-Havla AS, Schlune A, Staufner C, Tran C, Visser G, Schwab KO, Fukao T, Sass JO: Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2017 Sep;122(1-2):67-75. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.06.012.
 - 21) Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Naik i Y, Kubota M, Sekine Y, Itoh M, Nakama M, Ohnishi H, Fujiki R, Ohara O, Fukao T: Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis.* 40(6):845-852, 2017 doi: 10.1007/s10545-017-0065-z. 2017
 - 22) Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. *Pediatrics.* 2017 Jul;140(Suppl 1):S24-S45.
 - 23) Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Oct 31;14:3-9.
 - 24) Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Sep 14;13:69-75.
 - 25) Matsubara Y, Miyazaki O, Kosuga M, Okuyama T, Nosaka S. Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis. *Pediatr Radiol.* 2017 Nov;47(12):1659-1669.
 - 26) Mashima R, Okuyama T. Enzyme activities of α -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Jul 7;12:110-114.
 - 27) Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T. Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the AGA gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan. *Brain Dev.* 2017 May;39(5):422-425.
 - 28) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R,

- Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab* 122 (3) 67-75, 2017.
- 29) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y: A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab Rep* 11: 69-71, 2017.
- 30) Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat*, 38(7): 805-815, 2017
- 31) Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saitsu H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N. An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination. *J Hum Genet*, 62(11): 997-1000, 2017
- 32) Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F. Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* 59, 422-426 (2017). doi: 10.1111/ped.13163
- 33) Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K. Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. *Hemodialysis International* 21: E25-E29 (2017) doi: 10.1111/hdi.12506
- 34) 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) doi: 10.4254/wjh.v9.i6.343
- 35) Yoshida T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K. Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. *Hum Genome Var*. 4, 17020 (2017) Published online 2017 Jun 1. doi: doi: 10.1038/hgv.2017.20
- 36) 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. *Pediatr Transplant*. 21 (2017) doi: 10.1111/petr.12987. Epub 2017 Jun 12.
- 37) Kido J, Inoue H, Suzuki Y, Tanaka M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S. A significant difference in the blood carnitine values obtained by the enzymatic cycling and tandem mass spectrometry methods. *Clinical Laboratory* 64, 211-215 (2018) doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170805
- 38) Yamaguchi K, Wakimizu R, Kubota M: Quality of Life and Associated Factors in Japanese Children With Inborn Errors of Metabolism and Their Families. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening*, 6: 1-9, 2018 【corresponding author】
- 39) Kuwabara K, Kawarai T, Ishida Y, Miyamoto R, Oki R, Orlicchio A, Nomura

- Y, Fukuda M, Ishii E, Shintaku H, Kaji R
A novel compound heterozygous TH
mutation in a Japanese case of dopa-
responsive dystonia with mild clinical
course. *Parkinsonism Relat Disord* 46 87-
89. 2018
- 40) Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M,
Tsutsumi H. Early detection and
diagnosis of neonatal intrahepatic
cholestasis caused by citrin deficiency
missed by newborn screening using
tandem mass spectrometry. *Int J
Neonatal Screen*, 2018; 4(1),5; doi:10.
3990/ijms401005.
- 41) Miyauchi A, Osaka H, Nagashima M,
Kuwajima M, Monden Y, Kohda M,
Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K,
Ohtake A, Yamagata T. Leigh syndrome
with spinal cord involvement due to a
hemizygous NDUFA1 mutation. *Brain
Dev.* 2018 Jun;40(6):498-502. doi:
10.1016/j.braindev.2018.02.007. Epub
2018 Mar 3.
- 42) Ng YS, Lax NZ, Maddison P, Alston CL,
Blakely EL, Hepplewhite PD, Riordan G,
Meldau S, Chinnery PF, Pierre G,
Chronopoulou E, Du A, Hughes I, Morris
AA, Kamakari S, Chrousos G, Rodenburg
RJ, Saris CGJ, Feeney C, Hardy SA,
Sakakibara T, Sudo A, Okazaki Y,
Murayama K, Mundy H, Hanna MG,
Ohtake A, Schaefer AM, Champion MP,
Turnbull DM, Taylor RW, Pitceathly RDS,
McFarland R, Gorman GS. MT-ND5
Mutation Exhibits Highly Variable
Neurological Manifestations at Low
Mutant Load. *EBioMedicine.* 2018
Apr;30:86-93. doi:
10.1016/j.ebiom.2018.02.010. Epub 2018
Feb 24.
- 43) Nishioka M, Inaba Y, Motobayashi M,
Hara Y, Numata R, Amano Y, Shingu K,
Yamamoto Y, Murayama K, Ohtake A,
Nakazawa Y. An infant case of diffuse
cerebrospinal lesions and cardiomyopathy
caused by a BOLA3 mutation. *Brain Dev.*
2018 Jun;40(6):484-488. doi:
10.1016/j.braindev.2018.02.004. Epub
2018 Mar 2.
- 44) Asano K, Suzuki T, Saito A, Wei FY,
Ikeuchi Y, Numata T, Tanaka R, Yamane
Y, Yamamoto T, Goto T, Kishita Y,
Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y,
Tomizawa K, Sakaguchi Y, Suzuki T.
Metabolic and chemical regulation of
tRNA modification associated with
taurine deficiency and human disease.
Nucleic Acids Res. 2018 Feb
28;46(4):1565-1583. doi:
10.1093/nar/gky068.
- 45) Lim SC, Tajika M, Shimura M, Carey KT,
Stroud DA, Murayama K, Ohtake A,
McKenzie M. Loss of the Mitochondrial
Fatty Acid β -Oxidation Protein Medium-
Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase
Disrupts Oxidative Phosphorylation
Protein Complex Stability and Function.
Sci Rep. 2018 Jan 9;8(1):153. doi:
10.1038/s41598-017-18530-4.
- 46) Imai-Okazaki A, Kishita Y, Kohda M,
Yatsuka Y, Hirata T, Mizuno Y,
Harashima H, Hirono K, Ichida F,
Noguchi A, Yoshida M, Tokorodani C,
Nishiuchi R, Takeda A, Nakaya A, Sakata
Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y.
Barth Syndrome: Different Approaches to
Diagnosis. *J Pediatr.* 2018 Feb;193:256-
260. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.075.
Epub 2017 Dec 15.
- 47) Harada M. Management for acute liver
failure of Wilson disease: Indication for
liver transplantation. *Hepatol Res*
47(4);281-282:2017.
- 48) Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani
Y, Araki M, Hara S, Kumagai H,
Hagiwara SI, Murayama K, Murakami J,
Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki
Y, Yamashita Y : Zinc monotherapy for
young children with presymptomatic
Wilson disease: A multicenter study in
Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 33 (1):
264-269, 2018.

- 49) Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev*, 40(3): 188-195, 2018
- 50) 窪田 満：尿素サイクル異常症. 小児科診断・治療指針改訂第 2 版. 東京：中山書店, p299-303, 2017.4
- 51) 窪田 満：ケトン体, 小児臨床検査ガイド第 2 版, 文光堂, p231-235, 2017.4
- 52) 窪田 満：保育所入所による頻回発熱への対応. *小児内科*, 49(6): 855-858, 2017
- 53) 山口慶子, 涌水理恵, 江守陽子, 窪田 満: 先天代謝異常症児と家族の生活の医療社会面および健康関連 QOL の実態-質問紙調査より-. *厚生学の指標* 64(7): 33-44, 2017
【責任著者】
- 54) 窪田 満：ライ様症候群, 私の治療 2017-2018 年度版, 日本医事新報社, p1623-1624, 2017.7
- 55) 窪田 満：家族と意見がずれているときどうするか. *小児内科*, 49(9): 1242-1244, 2017
- 56) 花山佳子, 服部俊一, 徳原大介, 濱崎考史, 新宅治夫 フェニルケトン尿症合併妊娠 2 症例に対する栄養食事指導の経験 *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 31 巻 136. 2017
- 57) 新宅治夫 先天代謝異常症 *小児科* 58 巻 12 号 1535-1545 2017
- 58) 新宅治夫 セピアプテリン還元酵素欠損症の診断と治療 *新薬と臨牀* 66 巻 10 号 1344-1348 2017
- 59) 越智悠一, 下村豪, 弓削健太郎, 岡部留美子, 渋谷郁彦, 永光信一郎, 山下裕史朗, 新宅治夫 L-DOPA 投与によりジストニアが改善した瀬川病の 1 例 *日本小児科学会雑誌* 121 巻 6 号 1111 2017
- 60) 玉井香菜, 城賀本満登, 大黒春夏, 鴨田知博, 新宅治夫 新生児マススクリーニングで高フェニルアラニン(Phe)血症を発見され, BH4 負荷試験とプテリジン分析で 6-ピルポイルテトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)欠損によるテトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症と診断された 1 例 *日本小児科学会雑誌* 121 巻 6 号 1089 2017
- 61) 山田健治, 青木菊麿, 横山和紀, 新宅治夫, 上家和子, 山口清次 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査 新生児マススクリーニングの効果の検討 *日本マススクリーニング学会誌* 27 巻 2 号 198 2017
- 62) 藤岡弘季, 新宅治夫 瀬川病では血液ネオプテリン値が低下する *関西福祉科学大学紀要* 20 号 91-98 2017
- 63) 市野井那津子, 坂本修, 佐藤亮, 二瓶真人, 曾木千純, 内田奈生, 上村美季, 菊池敦生, 熊谷直憲, 菅野潤子, 呉繁夫 フェニル酪酸ナトリウム投与により蛋白耐容量が増加したカルバミルリン酸合成酵素 欠損症の新生児例 *小児科臨床* 70:533-538, 2017
- 64) 坂本修, 市野井那津子, 呉繁夫 新生児マススクリーニングで診断されたシトルリン血症 型の 3 例 *日本マススクリーニング学会雑誌* 27:283-287, 2017
- 65) 小国弘量: West 症候群(点頭てんかん) *日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標, 診断と治療社* 45-48: 2017
- 66) 小国弘量: ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(Doose 症候群) *日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標, 診断と治療社* 53-56: 2017
- 67) 小国弘量 編著 図とイラストで学ぶ小児てんかんのインフォームドコンセント入門 *医薬ジャーナル社* 2017 年発行
- 68) 大谷ゆい, 小国弘量, 西川愛子, 伊藤進, 衛藤薫, 永田智. ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例脳と発達 2018;50:
- 69) 西川 愛子, 小国弘量 てんかんの治療・薬物療法 *小児看護* 2017; 40: 786-792
- 70) 小国弘量 難治てんかんの食事療法 *小児科診療* 2018;81:61-65.
- 71) 長尾雅悦. ウィルソン病. 猿田享男, 北村惣一郎監修 1336 専門家による私の治療(2017-18 年度版). 東京, 日本医事新報社 2017.
- 72) 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, 2017(再発刊)
- 73) 杉江秀夫, 杉江陽子: 【精神医学症候群(第 2 版)-発達障害・統合失調症・双極性障害・抑

- うつ障害-】 神経発達症群/神経発達障害群 遺伝的要因による神経発達障害 遺伝性代謝病 糖質代謝異常症(解説/特集) 日本臨床別冊精神医学症候群 I Page161-166、2017
- 74) 杉江秀夫、杉江陽子:(6)糖原病(グリコーゲン代謝異常症)(7)先天性糖質代謝異常症 「内科学 11 版」矢崎義雄総編集 pp1773-1782 朝倉書店 東京 2017 年
- 75) 児玉浩子:Wilson 病診療ガイドライン 2015. 小児科臨床. 70 (6): 1001-1009, 2017
- 76) 原田 大. 代謝性肝疾患. 編集:小池 和彦、山本 博徳、瀬戸 泰之「消化器疾患最新の治療 2017-2018 南江堂 p.363-365:2017
- 77) 原田 大. Wilson 病. 総編集:矢崎 義雄「内科学 第 11 版」 2017. 朝倉書店 p.1854-1855:2017
- 78) 原田 大. Wilson 病. 総編集:佐々木 裕「ここまで来た 肝臓病診療」中山書店 p. 328-329:2017
- 79) 原田 大. 銅代謝異常による肝疾患. 編集:竹原 徹郎「Modern Physician」新興医学出版社 p.119-121:2018
- 80) 原田 大. ヘモクロマトーシス・Wilson 病. 内科 119(6):1141-1143:2017
- 81) 原田 大、大江 晋司、草永 真志、本間 雄一. ウィルソン病 (Wilson 病) 消化器・肝臓内科 2(6):637-641;2017
- 82) 原圭一、但馬剛、香川礼子、岡田賢、岡野里香、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子:カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング:カルニチン補充を行った 2 例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 51-58, 2017.
- 83) 香川礼子、原圭一、但馬剛、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子:マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. 日本マススクリーニング学会誌 27 (1): 63-67, 2017.
- 84) 重松陽介、但馬剛:CPT2 欠損症の一次対象疾患化に向けて. 日本マススクリーニング学会誌 27 (3): 245-250, 2017.
- 85) 窪田 満:摂食不良、嘔吐、体重増加不良などを認める児の授乳・離乳. 小児内科, 50(1): 114-117, 2018
2. 学会発表
- 1) Kasuga S, Hoshina T, Hikita N, Sakaguchi T, Hamazaki T, Shintaku H : Long-term-follow-up of tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in patients with BH4 deficiency and BH4 responsive PKU (BPKU) in Japan. 10th ISNS-APRM 2017, (ウツバ`-トル) Aug.17-20, 2017.
- 2) Fujioka H, Hamazaki T, Sakaguchi T, Shintaku H : Incidence and prevalence rate of Segawa disease in Japan. European Academy of Pediatrics 2017 (EAP 2017), (スガ`キフ) Oct.12-14, 2017.
- 3) 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 2017 (Lyon), Sep 5-8, 2017.
- 4) Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S: Diversity of organic acidemias and fatty acid oxidation defects in Asian Countries. The 1st Taiwan Korea Japan Joint congress on Neonatology & 27th Annual Meeting of Taiwan Society of Neonatology. Taiwan, March 2017
- 5) Yamaguchi S: How to biochemically approach neuromuscular disorders with biochemical and mass spectrometric procedures. AOCCN2017, 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Hilton Fukuoka Sea Hawk. May 11(Thu)-14(Sun), 2017
- 6) 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
- 7) Fukao T: Molecular and clinical aspects of beta-ketothiolase deficiency. Molecular

- studies on lipid metabolism: For better understanding and fostering human health Symposium to Honor the Careers of Prof. Kalervo Hiltunen and Prof. Rik Wierenga (5/5/2017 Oulu, Finland Speaker)
- 8) Fukao T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H.: Intronic Alu elements affect splicing efficiency in ACAT1 intron 10. The 2nd Japan-Korea International Symposium for Transposable Elements (6/27-6/28/2017 Tokyo, Japan Speaker)
 - 9) Fukao T.: Genetic Diseases of Ketone Body Metabolism (Symposium 6 Complex Genetic Disease). The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand Speaker)
 - 10) Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Sasai H., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Ohnishi H., Osawa M., Yamaguchi S., Kawashima Y., Ohara O., Fukao T.: Insufficient Ketogenesis in 3-hydroxybutyrate Dehydrogenase (Bdh1) KO Mice in Fasting Test. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
 - 11) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
 - 12) 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.: Molecular Diagnosis for Target Metabolic Diseases of Newborn Screening Using a Gene Panel in Japan. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
 - 13) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
 - 14) 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.: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn screening in Japan. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
 - 15) Takao HOSHINA, 2Satoshi NOZAKI, Satoshi KUDO, Takashi HAMAZAKI, Yuka NAKATANI, Emi HAYASHINAKA, Yasuhiro WADA, Hiroko KODAMA, Yasuyoshi WATANABE, Haruo SHINTAKU Takao HOSHINA*, Satoshi NOZAKI, 1Satoshi KUDO, Takashi HAMAZAKI, Yuka NAKATANI, Emi HAYASHINAKA, Yasuhiro WADA, Hiroko KODAMA, Yasuyoshi WATANABE, Haruo SHINTAKU : Potential new treatment of Menkes disease using a copper chelating agent: improvement of orally-administered copper biodistribution in MD model mice. Pediatric Academic Societies (PAS) 2017 Meeting in San Francisco, CA, May 6 - 9.
 - 16) Tajima G: Newborn screening in Japan with a special focus on fatty acid oxidation disorders. 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Pre-Congress Workshop of Newborn Screening, Bangkok, Nov 8, 2017.
 - 17) Nabatame S, Yamashita T, Hirotsune M, Watanabe A, Tanigawa J, Iwatanni Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono

- K. The Ratio of Cerebrospinal Fluid Glucose/ Blood Glucose is Correlated with the Severity of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology: 17.05.11-14, 福岡 Brain Dev 2017; 39(Suppl3): 235.
- 18) Nakamura K, Kido J, Matsumoto S and Endo F Improved neurodevelopmental outcomes in patients with urea cycle disorders after liver transplantation. International Conference on Urea Cycle Defects: Novel models and treatment options. Mar 19-21, 2018 Hotel Saratz, Pontresina, Switzerland
- 19) 窪田 満、田中恭子、横谷 進 : トランジション外来担当医師の役割. 第 120 回日本小児科学会学術集会 (東京) 2017.4.14
- 20) 窪田 満 : これだけは押さえておきたい小児代謝救急のツボ. 第 120 回日本小児科学会学術集会 (東京) 教育セミナー 30 2017.4.16
- 21) 窪田 満 : トランジション医療の現状とトランジション外来の試み. 第 64 回日本小児保健協会学術集会 (大阪) 2017.7.1
- 22) 窪田 満 : 「今」を支える、「未来」を支える. 第 21 回日本ムコ多糖症研究会 (大阪) 2017.8.5
- 23) 窪田 満、田中雄一郎、前川貴伸 : トランジション. 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会 (福岡) シンポジウム C 2017.10.22
- 24) 窪田 満 : 代謝救急 -はじめの一步-. 日本小児科学会青森地方会 (青森) 特別講演 2017.10.28
- 25) 市野井那津子、坂本修、村山圭、呉繁夫 BH₄ 投与し出産に至ったフェニルケトン尿症の 1 例 第 59 回日本先天代謝異常学会総会 2017 年 10 月 12 日~14 日 埼玉
- 26) 柳下友映、伊藤 進、水落 清、大谷ゆい、衛藤 薫、竹下暁子、平澤恭子、神林 崇、小国弘量、永田 智 長時間ビデオ脳波検査で特徴的な脱力発作を記録したナルコレプシーの 2 症例 第 59 回日本小児神経学会学術集会 2017 年 6 月 16 日大阪国際会議場 (大阪) 脳と発達 2017 ; 48 : S352 .
- 27) 杉本圭、小国弘量、伊藤進、大谷ゆい、衛藤薫、竹下暁子、平澤恭子、永田智. ミオクロニー発作とてんかん性スパズムが混在した非典型 West 症候群の 1 例 脳と発達 2017;48 : S353 .
- 28) 松島奈穂、伊藤 進、大谷ゆい、西川愛子、衛藤 薫、竹下暁子、平澤恭子、小国弘量、永田 智. West 症候群における ACTH0.005mg/kg/日極少量療法の発作予後についての比較検討
- 29) 伊藤進、松島奈穂、大谷ゆい、衛藤薫、小国弘量、永田智. Dravet 症候群の有熱時発作に対するミダゾラム持続静注の有効性についての検討 脳と発達 2017;48:S209.
- 30) 西川 愛子 小国 弘量 大谷 ゆい 伊藤 進 衛藤 薫 永田 智. ラモトリギン高血中濃度による臨床発作抑制効果の検討 脳と発達 2017;48:S209.
- 31) 田中藤樹、重富浩子、長尾雅悦. 遷延する NICCD に対するピルビン酸ナトリウムの投与経験. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会 (2017.10.12-14. 埼玉)
- 32) 田中藤樹、重富浩子、長尾雅悦. 胆汁うっ滞性肝障害を認めた Wilson 病の 6 か月児例. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会 (2017.10.12-14. 埼玉)
- 33) 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, 3 2017
- 34) 小林弘典: 先天代謝異常検査への質量分析の応用-尿中有機酸分析と血中アシルカルニチン分析-. 日本臨床検査自動化学会第 31 回春季セミナー. 出雲, 4 2017
- 35) 小林弘典: ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 第 120 回 日本小児科学会 シンポジウム. 東京, 4 2017
- 36) 小林弘典: 患者登録コホート体制の現状と今後の課題. 第 44 回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 37) 山田健治: 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査: 新生児マススクリーニングの効果の検討. 第 44 回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 38) 小林弘典: 陰イオンモードによるオロト酸測定を加えたタンデムマスによる新生児ス

- クリーニング対象疾患の拡大. 第 42 回日本
医用マススペクトル学会年会. 東京, 9 2017
- 39) 山口清次: 脂肪酸 酸化異常症胎児の妊婦
に起こる HELLP 症候群、AFLP. 第 38 回
日本妊娠高血圧学会総会・学術講演会. 熊本
, 9 2017
- 40) 小林弘典, 箕畑俊和, 三淵浩, 中村公俊, 窪
田満, 坂本修, 渡邊順子, 福井香織, 古城真
秀子, 山口清次: OTC 欠損症患者における
る紙血中オロト酸の後方視的検討. 第 59 回
日本先天代謝異常学会総会. 川越, 10 2017
- 41) 山田健治, 白石秀明, 朝比奈直子, 横式沙
紀, 宮腰崇, 大野浩太, 磯江敏幸, 林宏至,
山口清次, 佐藤典宏: 脂肪酸代謝異常症に
対するベザフィブラートのオープンラベル
臨床治験結果. 第 59 回日本先天代謝異常学
会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-
14, 会長 大竹明)
- 42) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明
雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清
次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで
発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例
のまとめ. 第 59 回日本先天代謝異常学会総
会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会
長 大竹明)
- 43) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原収, 中島葉子, 伊
藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志
郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川
有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マススク
リーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パ
ネル解析. 第 59 回日本先天代謝異常学会総
会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会
長 大竹明)
- 44) 李知子, 吉井勝彦, 吉田悟, 管健敬, 中村公
俊, 深尾敏幸, 村山圭, 長谷川有紀, 竹島泰
弘: 遅延型 OTC 欠損症では新生児タンデ
ムマススクリーニングでのシトルリンが低
値である. 第 59 回日本先天代謝異常学会
総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14,
会長 大竹明)
- 45) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀,
山口清次, 竹谷健: 突然死を予防するた
めに頻回の入院管理を行っている CPT-2 欠損
症の 3 歳女児例. 第 69 回中国四国小児科学
会. 岡山, 2017 年 11 月 (2017.11.25-26, 会
長 塚原宏一)
- 46) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原収, 中島葉子, 伊
藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志
郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川
有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マススク
リーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パ
ネル解析. 第 120 回 日本小児科学会. 東
京, 2017 年 4 月 (2017.4.14-16, 会頭 高橋
孝雄)
- 47) 平出拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 朝比奈美輝,
松林朋子, 田口智英, 鈴木輝彦, 遠藤雄策,
宮本 健, 平野浩一, 杉江陽子, 杉江秀夫,
福田冬季子: 当科における神経筋疾患症例
の臨床経過について 第 59 回日本小児神
経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
- 48) 福田冬季子, 松林朋子, 平出拓也, 林 泰寿,
漆畑 伶, 杉江秀夫: 糖原病 III 型の食事療
法が筋に及ぼす影響についての検討: 高炭
水化物頻回摂取療法とケトン食療法の比較
第 59 回日本小児神経学会学術集会 大阪
2017.6.15-17
- 49) 森田篤志, 西上奈緒子, 中原智子, 岩淵 敦,
鴨田知博, 福田冬季子, 杉江秀夫: 低身長
の主訴から IX 型糖原病と診断した 1 例. 第
120 回日本小児科学会学術集会 東京
2017.4.14-16
- 50) 福田冬季子, 松林朋子, 杉江秀夫: 筋型およ
び肝型糖原病の診断支援の現状. 第 120 回
日本小児科学会学術集会 東京
2017.4.14-16
- 51) 藤野雄三, 中村拓真, 田中章浩, 笠井高士,
千代延友裕, 吉田路子, 滋賀健介, 杉江秀
夫, 平松 有, 岡本裕嗣, 高嶋 博, 水野敏樹
: PYGM 遺伝子新規変異 c.865G>A を認め
た McArdle 病の一例. 第 58 回日本神経学
会学術集会 京都 2017.9.16-21
- 52) 長谷川有紀, 笹井英雄, 坂本 修, 小林弘典
, 大塚博樹, 藤木亮次, 小原 収, 深尾敏幸
: C5-OH 値高値症例における遺伝子解析 ~
軽度上昇持続例の遺伝学的背景 ~ . 日本マ
ススクリーニング学会学術集会(第 44 回)
(2017 年 8 月 18 日 ~ 19 日, 秋田)
- 53) 大塚博樹, 木村 豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈,
Abdelkreem Elsayed, 青山友佳, 笹井英雄
, 大西秀典, 大沢匡毅, 川島祐介, 小原 収
, 山口清次, 深尾敏幸: 絶食負荷試験にお
いて 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KO

- マウスではケトン体産生が障害される．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
- 54) 笹井英雄，大西秀典，赤川翔平，秋葉和壽，長谷川行洋，小林正久，大塚博樹，青山友佳，深尾敏幸：リコピナント HSD17B10 タンパクを用いた HSD10 病の病態解析．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 55) 山田健治，小林弘典，長谷川有紀，高橋明雄，新宅治夫，笹井英雄，深尾敏幸，山口清次，竹谷 健：新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 56) 笹井英雄，藤木亮次，小原 収，中島葉子，伊藤哲哉，小林正久，但馬 剛，坂本 修，松本志郎，中村公俊，濱崎考史，小林弘典，長谷川有紀，深尾敏幸：本邦での新生児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 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 57) 永松扶紗，大竹 明，石毛信之，小林弘典，深尾敏幸，長谷川行洋：遺伝子パネル解析で PCCA 遺伝子上に 2 つの変異がシス型に検出された全身性カルニチン欠乏症の 1 例．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 58) 長谷川有紀，笹井英雄，坂本 修，小林弘典，大塚博樹，藤木亮次，小原 収，深尾敏幸：C5-OH 高値例の遺伝学的背景に関する検討．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 59) 福井香織，渡邊順子，長井孝二郎，田代 恭子，安 忠輝，笹井英雄，長谷川有紀，深尾敏幸，猪口隆洋，山下裕史朗：発達遅滞があり、低血糖と著明な代謝性アシドーシスで発症したミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 60) 李 知子，吉井勝彦，吉田 悟，菅 健敬，中村公俊，深尾敏幸，村山 圭，長谷川有紀，竹島泰弘：遅発型 OTC 欠損症では新生児タンデムマススクリーニングでのシトルリンが低値である．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 61) 松井美樹，大西 聡，李 知子，起塚 庸，橋本泰佑，小林弘典，長谷川有紀，笹井英雄，深尾敏幸，南 宏尚：著明なアシドーシスと意識障害を認め先天性ケトン体代謝異常症が疑われた 1 例．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 62) 吾郷耕彦，杉江秀夫，福田冬季子，大塚博樹，笹井英雄，仲間美奈，エルセイドアブドルクリーム，深尾敏幸：PHKA2 p.G991A の variant phosphorylase b kinase の解析．日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日，埼玉)
 - 63) 原田 大：代謝性肝疾患．平成 29 年度日本肝臓学会前期教育講演会．リーガロイヤルホテル広島(広島市)2017/6/10
 - 64) 大江 晋司，宮川 恒一郎，草永 真志，本間 雄一，原田 大：過激な銅による肝細胞障害と亜鉛の役割 第 21 回ウイルソン病研究会学術集会 東邦大学医療センター大森病院臨床講堂(東京都大田区)2017/5/20
 - 65) 北畑翔吾，道堯浩二郎，金藤美帆，山子泰加，平岡淳，壺内栄治，二宮朋之：肝細胞癌及び腎細胞癌を合併した Wilson 病の一例．第 21 回ウイルソン病研究会学術集会(2017.5)
 - 66) 藤澤千恵，児玉浩子，他：日本人 Menkes 病 66 人の ATP7A 遺伝子解析と保因者・胎内診断．第 21 回 Wilson 病研究会、東京、2017.5.6
 - 67) 保科 隆男，野崎 聡，濱崎 考史，山下 加奈子，佐久間 悟，瀬戸 俊之，中谷 友香，児玉 浩子，渡辺 恭良，新宅 治夫：メンケス病モデルマウスにおける銅キレート剤ジスルフィラムを用いた銅の経口投与についての検討(会議録)．脳と発達 ;49 Suppl. S453 (2017.05)
 - 68) 徐朱玟，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 59 回日本先天代謝異常学会総会，2017
 - 69) 但馬剛：ガイドラインからみた有機酸代謝異常症．第 120 回日本小児科学会学術集会，分野別シンポジウム「ガイドラインから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患」，東

京都, 2017 年 4 月 14 日

- 70) 青天目信, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 大藺恵一. グルコーストランスポーター1 欠損症の成人例の検討 (Adult cases of glucose transporter 1 deficiency syndrome) 第 59 回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456
- 71) 富永康仁, 谷河純平, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 岩谷祥子, 下野九理子, 青天目信, 村上良子, 木下タロウ, 大藺恵一. 先天性 GPI アンカー欠損症における血清 ALP 値の検討. 第 59 回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S370
- 72) 保科めぐみ, 三島博, 青天目信, 下野九理子. 修正アトキンス食療法の継続が困難だったグルコーストランスポーター1 欠損症の姉妹例. 第 59 回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S334
- 73) 豊野美幸, 沢石由記夫, 青天目信, 下野九理子, 小國弘量. 修正アトキンス食と TRH 療法により認知機能が向上したグルコーストランスポーター1 欠損症症候群の 1 例. 第 59 回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456
- 74) 窪田 満: 小児における代謝救急と神経救急. 第 68 回日本小児神経学会関東地方会 (東京) 特別講演 2018.3.24
- 75) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 高柳正樹, 山口清次: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症の新生児マススクリーニング: 2018 年度からの全国実施を前に. 第 24 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 京都市, 2018 年 2 月 24 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし