

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研究

分担研究者： 小林弘典（島根大学小児科・助教）

研究要旨

- 1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：本研究では、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、新しく追加された知見や成人期の情報、フォローアップ指針、に関する記載を加えた。また、脂肪酸代謝異常症のうち特殊ミルクを使用すべき疾患を定め、各疾患における特殊ミルクの使用法等を記載した。今回の改訂では、CPT-2欠損症がスクリーニング対象疾患となったことを受けて、カルニチン回路異常症としてまとめられていた記載をCPT-2欠損症等に独立させ、ガイドラインを作成した。ガイドラインの素案は査読を経たのちにパブリックコメントを募り、寄せられた意見を反映させた。作成したガイドラインは2019年9月に「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2019」として発刊された。
- 2) 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。脂肪酸代謝異常症の成人例は報告例も少ないため、診断の契機を増やすためにアシルカルニチン分析の啓発や小児期を含めた患者の登録および追跡システムの構築が強く望まれる。
- 3) 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について調査を行った。パイロット研究は島根県と長野県で行われており、安定的な運用が行われている。これまでに約17,000例が受検し、精密検査例、陽性例ともに無い。OTC欠損症の追加については、費用対便益の試算では十分な効果が期待できるので、本検査法による陽性例の発見が示されれば全国実施に向けて有力な情報になり得る。

研究協力者氏名

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（島根大学小児科・助教）
大澤好充（島根大学小児科・医科医員）
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）

A．研究目的

- 1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症（酸化異常症）はタンデムマス・スクリーニング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が少なくない。本研究では、2015年に策定した脂肪酸代謝異常症に関するガイドラインの改訂を目指した。ガイドラインには、新たな知見や診療の質向上に資すると考えられる情報等を整理し、これらをガイドラインに追加する事を目指した。また、特殊ミルクを利用する疾患を明記し、使用方法や成人期の利用に関する情報の整理を行うことを目指した。

2) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

脂肪酸代謝異常症はその発症時期によって、新生児期発症型（重症型）、乳幼児期発症型（肝型、中間型）、遅発型（骨格筋型）と分類される。成人期のFAODsでは、自然歴や治療状況については不明な点が多い。本研究ではわが国における成人FAODs症例の臨床像を検討した。

3) 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

オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症は尿素サイクル異常症（UCD）の1つであり、わが国のUCD患者の約2/3を占める重要な疾患である。UCDのうち既にタンデムマススクリーニングの対象疾患であるシトルリン血症1型やアルギニノコハク酸尿症と比べても、乳児期以降の発症患者の割合も多く、近年は肝移植医療の進歩に伴う予後の改善している。近年、OTC欠損症診断のためのオロト酸の定量をタンデムマススクリーニングで簡便に行う手法が開発された。本研究ではAMED研究班「タンデムマス・スクリーニングへのオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の追加、およびムコ多糖症の新規スクリーニング法の開発および適応に関する研究」（主任研究者：小林弘典）と連携し、タンデムマススクリーニングにOTC欠損症を追加するためのパイロット研究を行う上での課題について検討をおこなった。

B．研究方法

1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

研究分担者および研究協力者6名が中心になり、脂肪酸代謝異常症のうち、全身性カルニチン欠乏症、CPT-1欠損症、CPT-2欠損症、CACT欠損症、グルタル酸血症2型、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、TFP欠損症についてガイドライン改定の素案を作成した。作成した素案は先天代謝異常学会の評議員から構成される診断基準作成委員会内で相互査読を行ったのち、パブリックコメントを募り、それらの意見を踏まえてガイドラインを完成させた。

ガイドラインは本研究班で作成した特殊ミルクに関する疾患個票との整合性にも注意を払った。

2) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

島根大学小児科学教室において把握している成人FAODs患者6例についての臨床像、治療状況、遺伝子型の検討を行った。

検討した症例は、VLCAD欠損症 3例、グルタル酸血症2型(GA2) 2例、CPT-2欠損症 1例であった。

3) 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

本研究期間中に開始された島根県および長野県におけるOTC欠損症のパイロット研究の情報提供を受け、国内におけるOTC欠損症のタンデムマス・スクリーニングのパイロット研究に関する情報を調査した。

C．研究結果

1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

今回のガイドライン改定においては利用にあたっての利便性を向上させることを目的として、従来カルニチン回路異常症として3つの疾患(CPT-1欠損症、CPT-2欠損症、CACT欠損症)を1つの疾患単位として記載していたところを、各疾患に分割して記載した。とりわけ新たにマススクリーニング対象疾患に加えられたCPT-2欠損症は、新生児発見例であっても乳幼児死亡例が多かったことから、Sick dayの対応など具体的に注意喚起を行った。また、今回の改訂では脂肪酸代謝異常症のスクリーニング陽性例における血清アシルカルニチン分析の重要性を強調した。安定期もしくは遅発型症例のろ紙血中アシルカルニチン分析では生化学的異常を見逃す可能性が少なくない事を記載した。

その他、成人期における臨床像や合併症、フォローアップの指針についての記載を増やし、長期フォローアップに於いても現時点でエキスパートオピニオンとしてコンセンサスが得られる内容を積極的に記載し、臨床現場で利用しやすい内容とした。

2) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

今回の6例のうち、成人期に発症した例はGA2の2例で、それぞれの初発症状は29歳、40歳であった。VLCAD欠損症の1例は幼児期に発症・診断され成人期に移行した例であった。VLCAD欠損症の2例、CPT-2欠損症1例については小児期発症に筋症状で発症していたにも関わらず、診断が成人期であった。初発時から診断までの時間は2年から27年（中央値18年）であった。

成人期における臨床像は今回検討した3疾患についてはいずれも筋症状が中心であった。一部の症例では治療にも関わらず、症状コントロールが困難であった。また、治療については、ベザフィブラートによる治療が5例に対し試みられていた。使用された5例中4例では発作回数の減少などの臨床像改善が見られたと評価されていた。

3) 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

島根県では2017年からパイロット研究が行われており、2019年度末までで延べ9,501例の前向きスクリーニングを行った。長野県では2019年度からパイロット研究が開始され、2019年10月までに7,939例のスクリーニングが行われた。いずれも現在まで要精密検査となった症例はなく、新規患者も発見されなかったが、安定的な運用が可能であった。

AMED小林班からの情報提供で、OTC欠損症のスクリーニングに関する費用対便益の試算が示された。早期診断によって予後改善と治療に関わる肝移植を含めた医療費や介護等の費用などを1QALYを600万円、平均余命80年として試算を行ったところ以下の結果が得られた。尚、OTC欠損症の発見頻度は、パイロット研究で得られたスクリーニング母集団の数が十分でなかったことから、城戸ら(Kido(2012)JIMD)の報告に従い1/76,283人として計算した。医療費については追跡可能であった6例の医療費を抽出した。

- ・ QOL 向上・家族看護費用の節約:4 億 1456 万円

- ・ 生涯医療費の増加: 2943 万円
- ・ 安息香酸 Na とシトルリン費用の増加:238 万円
- ・ 合計:3 億 8275 万円の社会への利益

D. 考察

1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

今回のガイドライン改訂作業においては、2015年版から追加されたエビデンスの追加や検査法や治療法、特殊ミルクの使用方法等について可能な限り具体的な記載を行った。脂肪酸代謝異常症のマススクリーニングでは血清アシルカルニチン分析の有用性を強調したが、今後の国内における血清アシルカルニチン分析の利用状況については今後の調査が必要である。また、CPT-2欠損症がマススクリーニング対象疾患に追加されたが、CPT2欠損症はタンデムマススクリーニング開始後も乳幼児死亡例が散見される。本ガイドラインでは乳幼児期のシックデイにおける対応を具体的に記載した。本ガイドライン発表後の患者追跡調査などを通じて予後の変化などを検討し、継続的なガイドライン改善を行う必要がある。

今回のガイドラインでは成人期のフォローアップ指針を追加したが、国内における脂肪酸代謝異常症の成人例は非常に蓄積が少なく、今後の患者登録および追跡のシステム整備、成人領域での本疾患群の周知を行い、成人例におけるエビデンス蓄積を目指すことが大きな課題であると考えた。

ガイドライン改訂を通じて今後の課題も明らかになった。マススクリーニングで軽度の生化学的異常が続き、かつ遺伝子検査での診断確定が困難な例についての取り扱い、NBS開始後に散見されるようになった最軽症例と推測される患者の取り扱い、新生児期もしくは乳児期早期における重症度の予測、学童期以降の運動制限の是非など、今後の改訂作業で記載すべき課題も明らかになった。今後も国内におけるエビデンスの集積を行いながらガイドライン改訂を念頭に置いた臨床研究が必要である。

2) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

成人例の診断について、今回の検討では発症から診断まで長期間を要した例が少ない事が大きな課題と考えられた。脂肪酸代謝異常症は血清アシルカルニチン分析が有用であり、現在は保険収載もされている。しかしながら、成人領域ではアシルカルニチン分析自体が臨床医に周知されていないため、診断の契機となりにくいと推測される。早期に確定診断を行うためにも、内科領域においても筋疾患の鑑別に脂肪酸代謝異常症が挙がることを啓発するとともに、血清アシルカルニチン分析の有用性を周知する必要がある。

今回の調査ではベザフィブラートの使用例が多かった。ベザフィブラートはわが国で治験が行われ、有効性が証明されなかったと結論されたが、今回の調査からは症例によっては有効例もある事が示唆されており、引き続き検討が必要である。

3) 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

タンデムマススクリーニングにOTC欠損症を追加することによって、現行スクリーニングの質をより向上させる事ができると期待出来る。分析の安定性などについてはこれまでのパイロット研究から確認されている。今後、スクリーニングのパネルに加えるためには、受検者数を積み上げ、NBS発見例、見逃し例の割合（感度特異度）を明らかにすることでより正確な費用対便益の算出も可能になると思われる。

E . 結論

脂肪酸代謝異常症のガイドライン改訂について、臨床現場で利用しやすいことを念頭に改訂が行われた。エビデンスに基づき検査法や治療法を可能な限り具体的に記載した。特殊ミルクの使用法については利用が推奨される疾患を明記し、それらの対象となる基準や量などについても具体的な記載を行った。また、今回は成人期の臨床像やフォローアップ指針に関する記載を充実させた。今回のガイドラインは2019年9月に発行されたが、ガイドライン改訂後の脂肪酸代謝異常症における診療、予後の変化などについても評価が必用である。その為

にも、超稀少疾患である脂肪酸代謝異常症について、成人例を含めた患者の登録・追跡システムを整備する事が重要な課題である。

タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症の追加についてのパイロット研究は島根県と長野県で行われており、安定的な運用が行われている。これまでのところは陽性例の発見がないが、スクリーニング母数の蓄積が望まれる。OTC欠損症のスクリーニングに対するの費用対便益の試算では十分な効果が期待できるので、本検査法による陽性例の発見が示されれば全国実施に向けて有力な情報になり得る。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K. Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a

- female patient with OTCD. *Pediatr International* (in press) doi: 10.1111/ped.13419
- 5) Yamada K, Shiraishi H, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 55-63, 2018
 - 6) Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S: Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 121-123, 2018
 - 7) Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Mahay SB, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S: Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. Expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 16: 5-10, 2018
 - 8) Kaku N, Ihara K, Hirata Y, Yamada K, Lee S, Kanemasa H, Motomura Y, Baba H, Tanaka T, Sakai Y, Maehara Y, Ohga S.: Diagnostic potential of stored dried blood spots for inborn errors of metabolism: a metabolic autopsy of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Clin Pathol* 71(10): 885-889, 2018 (October)
 - 9) Yamada K, Taketani T: Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of Human Genetics* 64(2): 73-85, 2018 (November)
 - 10) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) 欠損症と診断された幼児例. *日本マススクリーニング学会誌* 28(3): 331-338, 2018
 - 11) Miyaaki H, Kobayashi H, Miuma S, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, Nakao K: Blood carnitine profiling on tandem mass spectrometry in liver cirrhotic patients. *BMC Gastroenterol* 20(1): 41, 2020
 - 12) Yamada K, Ito M, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Flavin adenine dinucleotide synthase deficiency due to FLAD1 mutation presenting as multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency-like disease: A case report. *Brain and Development* 41(7)638-642, 2019
 - 13) Yamada K, Matsubara K, Matsubara, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. *JIMD Reports* 49(1)17-20, 2019
 - 14) Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I. Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. *Journal of Infection Chemotherapy* 25(11)913-916, 2019
 - 15) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H,

Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. Mol Genet Metab Rep.21 100535, 2019

2. 学会発表

- 1) 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 (2017.2.10-2.12, Dr. Sujatha Jagadeesh)
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Yamaguchi S: How to biochemically approach neuromuscular disorders with biochemical and mass spectrometric procedures. . . ,
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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ろ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
- 12) 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試験結果. 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原收, 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)
- 18) 城戸淳, 松本志郎, 三淵浩, 遠藤文夫,
中村公俊 新生児発症の中等度の UCD
患者は、早期の肝移植によって正常な
精神神経発達を遂げるかもしれない
第 60 回日本先天代謝異常学会 2018 年
11 月 8-10 日 じゅうろくプラザ
- 19) 野津吉友, 小林弘典, 山田健治, 長谷
川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 山口清次
, 竹谷健, 長井篤: 新規検査項目が追
加されたタンデムマススクリーニングキ
ット (NeoBase2) の使用経験. 第 45 回
日本マススクリーニング学会学術集会
. 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.8.17-18,
会長 大竹明)
- 20) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山
口清次, 竹谷健: 出生直後のアシルカ
ルニチン分析で診断できなかったカル
ニチンパルミトイルトランスフェーラ
ゼ II (CPT2) 欠損症の一例. 第 45 回日
本マススクリーニング学会学術集会.
埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長
大竹明)
- 21) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘
典, 湯浅光織, 重松陽介, 但馬剛, 竹
島康弘: 新生児タンデムマススクリー
ニングで異常指摘されず、横紋筋融解
症を機に COT2 欠損症と診断された幼児
例. 第 45 回日本マススクリーニング学
会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月
(2018.17-18, 会長 大竹明)
- 22) 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶
谷晴香, 大國翼, 野津吉友, 山口清次
, 長井篤, 竹谷健: 島根県における
OTC 欠損症パイロットスクリーニング
の現況. 第 45 回日本マススクリーニ
ング学会学術集会. 埼玉, 2018 年 8 月
(2018.17-18, 会長 大竹明)
- 23) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y,
Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren
J, Yangu Y, Dung VC, Verma IC,
Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T:
Country-specific metabolic diseases
detectable by mass spectrometry in
Asian countries: symptomatic
screening for organic acidemias,
fatty acid oxidation defects as well
as amino acidemias. The 5th Asian
Congress of Inherited Metabolic
Diseases. China, 2018 年 8 月
(2018.8.23-26, 会長 Luo Xiaoping)
- 24) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山
田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健
: タンデムマス (TMS) スクリーニング
対象疾患のアジア諸国における頻度の
多様性: GC/MS と TMS による代謝異常ス
クリーニング. 第 43 回日本医用マス
スペクトル学会. 札幌, 2018 年 9 月
(2018.9.6-7, 会長 千葉仁志)
- 25) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山
口清次, 竹谷健: 新生児マススクリー
ニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的
背景. 第 60 回日本先天代謝異常学会総
会. 岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-
10, 会長 深尾敏幸)
- 26) 小林弘典, 大國翼, 中村公俊, 百崎謙

- ，折居建治，深尾敏幸，Can Thi Bich Ngoc, Dung Chi Vu, Michael H Gelb, 戸松俊治，田中美砂，山田健治，長谷川有紀，渡辺淳，野津吉友，山口清次，長井篤，竹谷健：LC-MS/MS による酵素活性測定によるスクリーニング法はムコ多糖 II 型の偽陽性例を低減する。第 60 回日本先天代謝異常学会総会。岐阜市，2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 27) 山田健治，伊藤道徳，小林弘典，長谷川有紀，山口清次，竹谷健：新生児マススクリーニングを契機に発見された FLAD 1 変異によるグルタル酸血症 2 型の一例。第 60 回日本先天代謝異常学会総会。岐阜市，2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 28) 李知子，山本和宏，山田健治，小林弘典，湯浅光織，重松陽介，原圭一，但馬剛，竹島泰弘：新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず，横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例。第 60 回日本先天代謝異常学会総会。岐阜市，2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 29) 小林弘典，福士勝，山田健治，長谷川有紀，大澤好充，山口清次，竹谷健：オロト酸測定を追加した OTC 欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究。第 122 回日本小児科学会学術集会 金沢，2019 年 4 月 (2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 30) 山口清次：早く見つけて生涯予防：マススクリーニングの拡大に向けて。第 122 回日本小児科学会学術集会 金沢，2019 年 4 月 (2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 31) 三浦真理子，福井香織，田代恭子，渡邊順子，山下裕史朗。当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症 25 例の診断契機に関する検討。第 122 回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21 (金沢)
- 32) 山田健治，大澤好充，小林弘典，長谷川有紀，山口清次，竹谷健。VLCAD 欠損症の診断指標の検討：ろ紙血および血清の C14:1、C14:1/C2 比、C14:1/C12:1 比、C14:1/C16 比の比較。第 61 回日本先天代謝異常学会総会。秋田、2019 年 10 月 (2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 33) Yasuhiko Ago, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yoriko Watanabe, Kaori Fukui, Kazuteru Kitsuda, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Hidenori Ohnishi, Toshiyuki Fukao. Evaluation of wild-type and 5 variant HMGCS2 expressed in E.coli and human fibroblasts. 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 2019.10.24-26 (秋田市)
- 34) 大澤好充，山田健治，小林弘典，長谷川有紀，山口清次，竹谷 健：VLCAD 欠損症の高熱に伴う代謝不全発作に対する低温/平温療法の基礎的検討。第 61 回日本先天代謝異常学会総会。秋田、2019 年 10 月 (2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 35) 山口清次，柴田直昭，長谷川有紀，小林弘典，山田健治，大澤好充，福田誠司，竹谷健：タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性。第 61 回日本先天代謝異常学会総会。秋田、2019 年 10 月 (2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 36) 笹井英雄，中島葉子 3，伊藤哲哉，小林弘典，長谷川有紀，小林正久，但馬剛，中村公俊，濱崎考史，深尾敏幸：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の 5 年間のまとめ。第 61 回日本先天代謝異常学会総会，秋田，2019 年 10 月 (2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 37) 大澤好充，小林弘典，原圭一，山田健治，長谷川有紀，相崎潤子，重松陽介，但馬剛，山口清次，竹谷健：タンデムマス・スクリーニング導入前後における VLCAD 欠損症患者の遺伝子型に関する検討。第 61 回日本先天代謝異常学会総会 秋田，2019 年 10 月 (2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 38) 小林弘典，大澤好充，原圭一，山田健治，長谷川有紀，相崎潤子，重松陽介，但馬剛，山口清次，竹谷健：VLCAD 欠

- 損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入前後で変化している。第46回日本マススクリーニング学会。沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 39) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 大國翼, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法による NBS 精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討。第46回日本マススクリーニング学会。沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 40) 坊 亮輔, 栗野 宏之, 西田 浩輔, 藤岡 一路, 西山 敦史, 三宅 理, 飯島 一誠: 新生児マススクリーニングにおける C14:1 偽陽性例では出生後の体重減少が大きい。第46回日本マススクリーニング学会。沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 41) 小野貴子, 山本若葉, 松澤悠, 竹内浩一, 戸塚実, 福士勝, 但馬剛, 小林弘典: 長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロットスクリーニングの実施状況。第46回日本マススクリーニング学会。沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 42) 山田健治, 山口清次, 竹谷健, 横山和紀, 青木菊麿: 追跡可能な成人ホモシスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査。第46回日本マススクリーニング学会。沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 43) 李 知子, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討。第46回日本マススクリーニング学会。沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)

1. 1. 特許取得
なし
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
(予定を含む。)