

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

平成 26～28 年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 公俊

平成 29（2017）年 4 月

目 次

[] 総括研究報告

研究代表者 中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 准教授

[] 分担研究報告

1. 成人期の診療体制についての研究

窪田 満

国立成育医療研究センター 総合診療部長

2. ビオプテリン代謝異常症と小児神経伝達物質病に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究

新宅 治夫

大阪市立大学大学院医学研究科発達医学分野 教授

3. アミノ酸代謝異常症および先天性葉酸吸収不全の発症頻度に関する調査研究

・先天代謝異常症の保因者頻度と成人期のフォローに関する研究

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

4. グルコーストランスポーター1欠損症に関する調査研究

・GLUT-1欠損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

小国 弘量

東京女子医科大学小児科 教授

5. シトリン欠損症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

大浦 敏博

東北大学小児科非常勤講師、仙台市立病院

6. 有機酸代謝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
高柳 正樹
千葉県こども病院副病院長
7. 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
大竹 明
埼玉医科大学小児科・教授
8. 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
山口 清次
島根大学医学部小児科 教授
9. 糖原病に関する調査研究
 - 1) 糖原病診療ガイドラインに準拠した医学的対応と重症度分類評価の在り方
 - 2) 糖原病診断・治療ガイドライン公開後の対応、難病指定の重症度表及び成人期医療へのトランジションについて
 - 3) 糖原病診断ガイドラインを有効に活用するための新糖原病分類法の提案杉江 秀夫
常葉大学保健医療学部 教授
10. 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
 - 1) 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案策定の総括
 - 2) 日本の先天性ケトン体代謝異常症に関する調査研究深尾 敏幸
岐阜大学大学院医学系研究科 教授
11. 患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究
奥山 虎之
国立成育医療研究センター臨床検査部 部長
12. 成人期の医療体制の整備に関する調査研究
羽田 明
千葉大学大学院医学研究院環境健康科学講座公衆衛生学 教授

13. 成人期の医療体制の整備に関する調査研究

・先天性代謝異常症の成人期の医療体制および筋型先天性代謝異常症の実態調

西野 一三

(独) 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 部長

14. 先天代謝異常症患者の長期神経予後および成人期の医療体制の整備に関する研究

1) グルコーストランスポーター1欠損症の長期神経予後・成人期医療について

2) 先天性 GPI 欠損症の臨床像に関する調査研究

青天目 信

大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

15. 銅代謝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

児玉 浩子

帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科 教授

16. リジン尿性タンパク不耐症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

・リジン尿性蛋白不耐症の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

高橋 勉

秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座 教授

[] 研究成果の刊行に関する一覧表

[] 研究構成員

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））
総合研究報告書

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 26-28 年度の研究では（１）新生児マススクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症の診療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）。策定には、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が協力したことで、先天代謝異常症 35 疾患の診療ガイドラインを作成することができた。そのうち 31 疾患の診療ガイドラインは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されている。また、残りの 4 疾患については学会承認の過程である。

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、ピ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、2014 年 10 月以降に 538 名の新たな患者登録がなされ、登録総数は 1,251 名、疾患数は約 50 疾患となった。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学分野 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学分野 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学分野 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
- 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
- 坊 亮輔 神戸大学小児科 大学院生
- 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キリーニング研究室
- 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所研究科助教
- 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、
新生児マススクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症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
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、最終的に学会の承認を得た診療ガイドラインの策定を目指した。

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ガイドライン作りを達成した。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、ガラクトース血症、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-シス型高グリシン血症、リジン尿性蛋白不耐症、先天性葉酸吸収不全メンケス病、オキシピタル・ホーン症候群であり、これら35疾患についてのガイドラインを策定した。

さらに、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、移行期医療についての検討、先天代謝異常症の患者登録システムである JaSMIn の発展などに取り組んだ。

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。これら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本研究班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、ガラクトース血症、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、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・ホーン症候群の35疾患についての診療ガイドラインを作成した (各研究分担者)。31疾患は日本先天代謝異常学会の承認を得た。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・ホーン症候群の4

疾患については作成を修了し、学会承認の手続き中である。

(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 (新宅)、シトリン欠損症 (大浦)、高乳酸血症・ミトコンドリア異常症 (大竹)、脂質代謝異常症 (高柳)、尿素サイクル異常症 (中村) について、診断と治療の現状について調査を行ない、それぞれの疾患の診断と治療の問題点や成人期にわたる診療の課題が明らかになった。

(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行った (窪田、及び各研究分担者)。

(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、2014年10月以降に538名の新たな患者登録がなされ、2016年1月末までの登録総数は1,251名、疾患数は約50疾患となった (奥山)。また、第3回及び第4回の先天代謝異常症患者会フォーラムを開催するなど、患者会活動支援を行った (高柳)。

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、H28年12月には、特殊ミルクの安定供給に向けたヒアリングと、特殊ミルク供給状況の整理に対応し、H29年3月には指定難病へのICDコード付与について21疾病の問い

合わせに対応するなど、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。まず、(1)患者会を通じたアンケート調査を行った。関東の患者会からは、回答数 22、北海道の患者会からは回答数 11 と、良好な回収率であった。どちらの地域の家族も、その 6 割以上が中学生までの間に移行期医療の教育が必要で、22 歳までが移行の時期であると考えていた。一方で、「成人診療科への移行は考えられない」「小児科での診療を継続したい」とする家族も多く、専門医が少ない地域では患者家族の不安が反映されていた。

次に(2)フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関する、成人期の症状、治療と生活上の問題点に関して先天代謝異常症専門医師による意見のとりまとめを試みた。そこから、成人期の予後は明らかではなく合併症を適切に診断できない可能性がある。成人に特有な疾患や臓器障害に対して適切に対応できない。精神神経症状に対しての適切な治療やカウンセリングが進まず、成人に必要な社会的サポートへの関与が難しい。嗜好品（飲酒、喫煙など）に対し、適切に助言を行えない。先天代謝異常症患者であることを理由に診療を拒否されることがある。などの様々な問題点が明らかになった。

そして、(3)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。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。

新宅はテトラヒドロピオプテリン (BH4) 反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症 (BPKU) の安全性の検討と、ピオプテリン代謝異常症のガイドライン作成をおこなった。(1) 4 歳未満の BPKU 患者における BH4 治療の安全性と効果を調査する目的で、BH4 内服治療を行っている BPKU 患者の長期予後について調査しその安全性と効果について調査した。BPKU 患児では、血清フェニルアラニン値は、治療を 4 歳前に開始したすべての患者で正常範囲内に維持されており、BH4 の副反応も認められなかった。その結果、BPKU に対する BH4 治療は 4 歳未満からの治療でも長期的に有効かつ安全な治療法であることを確認した。

また、(2)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。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。遺伝子解析では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。

呉は先天代謝異常症のような希少難病の保因者頻度の推定と、ホモシスチン尿症患者の成人期のフォローアップ体制についての研究をおこなった。(1)先天代謝異常症のような希少難病の場合、患者数把握が重要な課題の一つとなる。医療機関へのアンケート調査では未受診者が把握できず限界があるため、次世代シーケンスの応用として、常染色体劣性先天代謝異常症の保因者頻

度の推定を試みた。東北メディカル・メガバンク事業で実施されている住民コフォート 1070 名分のゲノム参照パネルを用い、変異予測ソフトによる保因者数を算定した。PKU などのスクリーニング対象疾患で推定し、スクリーニング結果と照合する方法で有効性を検証した。その結果、フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH について推定疾患頻度は約 4 万 5 千人に 1 人であった。一方、我が国の新生児スクリーニングにおけるフェニルケトン尿症の頻度は 5 万 3 千人に 1 人と報告されている（山口班報告書による）この方法は、我が国の遺伝性希少難病の患者数を把握する有効な一手段となる可能性がある。

また、(2) 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、成人の CBS 欠損症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、医学中央雑誌においての「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。文献・抄録を確認できたものは 21 編(24 症例)であった。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。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 (GLUT-1) 欠損症の診断基準と診療ガイドラインの作成、小児期より成人期に移行する患者の予後と重症度、ケトン食治療と成人期の治療についての問題、新たな薬剤開発に向けた調査について研究をおこなった。(1) 診療ガイドライン作成にあたっては、軽症例(軽度の知的障害や不随意運動)や稀少病態(早期発症欠伸てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺、棘状赤血球症や口唇状赤血球症を伴う溶血性貧血)の報告が増加しており GLUT-1DS の表現型スペクトラムは、てんかんと運動障害の二つの軸によりその重症度を分類することが可能であった。早期発症例の発見増加とともに髄液糖、髄液糖/血糖、髄液乳酸標準値が生後 6 ヶ月までは過剰診断される可能性と、発作性不随意運動を主徴とする小児例においても遺伝子診断がより重要が指摘となることを指摘した。

(2) 成人期に移行する患者の予後と重症度の

研究では、患者 46 例の日常生活動作 (ADL) を診断前における SCD 重症度分類を参考として分析した。重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例では社会的不利はあるが未診断のまま通常の世界生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられた。

(3) ケトン食治療と成人期の治療については、アンケート調査の結果から、20 歳以上の患者 8 例中 7 例が現在もケトン食治療を続けており、食事を作る家族の負担が大きいことが明らかになった。

(4) 新たな薬剤開発に向けた調査研究において、TRH (プロチレリン) 療法の試みを紹介した。本邦においては脊髄小脳変性症の治療薬として使用されており、静注 TRH 療法後に TRH 経口療法に切り替えることで継続可能であるとされた。

大浦は NICCD の重症例、シトリン欠損症の代償期における臨床症状、CTLN2 の臨床像と治療法の開発について検討した。(1) 乳児期に生体肝移植を行った重症例 3 例の検討では全例新生児マススクリーニング (NBS) が正常であり、生後 2 か月以降に体重増加不良や黄疸を主訴として受診し、重篤な肝障害が明らかとなっていた。NICCD と診断された患児の約 40% は NBS 陽性を契機に生後 2 週間前後に精密検査機関を受診していた。残り 60% は NBS が正常であり、何らかの臨床症状 (体重増加不良、黄疸など) 出現後の生後 2 ~ 5 か月時に受診することが多いため、治療介入の遅れが重症化の要因であることを指摘した。

(2) シトリン欠損症の代償期における臨床症状の検討において、代償期患児の主訴で最も多いのは低血糖発作であった。意識障害や痙攣など重篤な低血糖症状や治療抵抗性の症例も存在した。代償期に入ると NICCD の症状は改善しており、本症の確定診断は困難であることが多い。しかし、CTLN2 の発症前にシトリン欠損症の診断をつけることは、発症予防の観点からも重要であり、成長障害、低血糖や高脂血症、肝障害などを認めた場合には本症も鑑別に挙げるということが重要であることを指摘した。

(3) CTLN2 の臨床像と治療法の開発については、脳症初発年齢は平均 40.1 ± 14.5 歳で、11 歳から最高齢が 73 歳であった。CTLN2 は繰り返す脳症様症状や高アンモニア血症が特徴的である。脳症発症以前にも肝炎、膵炎、脂肪肝、肝臓

癌、神経性食思不振症などを高頻度で合併していた。低炭水化物食事療法とピルビン酸投与は約60%の患者で、有効性が認められた。治療に関しては、16名の患者にこれまで肝移植が施行されていた。死亡例は1例で、他は術後経過良好であった。が、6名では脳症発作を繰り返しており、3名で肝移植を施行した。低炭水化物食と経口ピルビン酸投与は、多くの患者に有効で、脳症の発作消失も期待できるが、残存肝アルギニノコハク酸合成酵素活性の極めて低い患者や、腎不全患者に有効性が劣る可能性を指摘した。

高柳は有機酸血症の診療ガイドラインの作成、先天代謝異常症患者のトランジションに関する問題点の検討、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例における問題点、患者会活動支援の研究を行った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)診療ガイドラインは、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症、プロピオン酸血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症1型について、研究協力者と共同で作成した。

(2)移行期医療について、千葉県こども病院の診療録から、2024年に代謝科に受診したすべての患者を検索し、その患者を年齢別にソートし分析した。15歳以上の患者は78名、17.8%であった。最高年齢は69歳のファブリー病の女性患者であった。メチルマロン酸血症は5症例経験したが、新生児発症型の3症例はすべて10歳前後までに死亡していた。Late onset typeの2例は、1例が腎不全のため移植を受けていた。1例はビタミンB12反応性だが、治療に対するアドヒアランスに問題があったことを指摘した。

(3)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例では、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。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。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ぶ。成人期の急性発症で死亡する可能性がある。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。などの課題が明らかになった。

(4)第3回先天代謝異常症患者会フォーラム：2014年11月9日(日) TKP ガーデンシティ品川、

第4回先天代謝異常症患者会フォーラム 2015年11月29日(日) 東京慈恵会医科大学、を開催した。それぞれ、約50の患者・家族、約15団体の患者・家族会が参加した。

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。

山口は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、脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインの作成、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。

(1)診療ガイドラインとして、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症、三頭酵素(TFP)欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-(CPT1)欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-(CPT2)欠損症、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症、全身性カルニチン欠乏症(OCTN2 異常症)、グルタル酸尿症2型(GA2)についてのガイドラインを作成した。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ことを指摘した。

(2)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。

(3) 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。

杉江は糖原病診療ガイドラインの作成、成人期の医療体制に関して、患者の状況、主治医の意識についてのアンケート調査、重症度分類の検討、新たな分類法の提案を行った。

(1) 糖原病の重症度の評価試案を Congenital Disorders of glycosylation (CDG) の症状評価に注目し、その評価基準に準拠しながら、糖原病用に改編した。症状評価を用いることで軽症型の IX 型では、幼児期から学童期へスコアの低下が見られ、Ia 型では乳幼児期に比較すると、成人期で肝臓がんを合併するなど、臨床症状の悪化に伴って明らかにスコアも上昇した。深尾による重症度案との比較では、重症度を客観的に見るスコア化をはかることで、有用な評価法であることが判明した。

(2) 糖原病の成人期の医療体制に関して、臨床場面で申請書を作成する医師から、特に筋型糖原病では却下事例が認められるとの意見が寄せられた。肝型糖原病は食事療法、対症療法(薬物を含む)などの治療が一般的であり、先天代謝異常症の共通重症度分類を用いることで大きな問題はないようであるが、筋型糖原病では共有することが困難な点もあり、収載に当たって附則を用いてその特徴に合わせるように工夫した。横紋筋融解症発症から診断に至るまでのタイムラグは約 10 年間であり、附則にある「1 年以内の」という基準では 9% の症例が拾えるのみで、5 年以内としても 18% であり、大部分の症例で横紋筋融解症に関する附則が適応できないことが判明した。そのため、指定難病申請書の書式改訂を厚労省に申請し一部の変更が認められた。

(3) 糖原病の分類について特に病態を基本とした新たな分類法を提案した。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。

(1) 「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。25 疾患の診療ガイドラインを班で検討し、先天代謝異常学会にて承認を得ることができた。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。

(2) ケトン体代謝異常症においても HMG-CoA 合成酵素欠損症、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症についても診療ガイドラインを作成した。ガイドラインを作成した多くが指定難病となったが、依然指定難病になるべき疾患が取り残されており、今後のアピールが重要であると指摘した。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成人の症例を提示して、タンパク制限や痙攣のコントロール、横紋筋融解発作の繰り返し、薬物治療などそれぞれの課題を指摘した。

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 1,251 名、疾患数は約 50 疾患であり、本研究の開始年度の H26 年の 713 名から増加している。短期間でこれだけの登録数を獲得できた背景には多数の患者会の協力が不可欠であったことを指摘した。また、研究期間中に 2 回にわたり患者会フォーラムを開催、参加した患者・家族は、患者家族と医療従事者、研究者、企業等

の先天代謝異常症に係る者同士が、治療と診療体制の向上を目指し、情報交換とコミュニケーションの場として、このような機会を多く望んでいた。本研究により JaSMIn のような患者登録制度の重要性と有用性を示唆する結果が得られた。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。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。未確定診断の当事者の意識調査、千葉県こども病院の遺伝科における当事者とのやりとりにおいて医療の関わり的重要性、さらに網羅的ゲノム解析が可能になった状況において、二次的所見および偶発所見への適切な対応のあり方について検討した。未確定診断の子をもつ多くの親が、今後も確定診断を受けることを希望していた。最新の包括的遺伝子検査を利用しての確定診断については、現段階で積極的に希望する人が少なかった。背景要因について分析した結果、今後このような遺伝子検査を進めるにあたっては、患児の疾患の重症度、親の年齢、両親の検査に対する意見の一致、が重要な鍵となることが示唆された。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)可能性があるため、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を指摘した。

西野は成人期に診断される先天代謝異常症を見逃さないようにすべく、筋生検凍結筋切片を用いた Pompe 病全例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、通常の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、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た。さらに、国立精神・神経医療研究センターで脂質蓄積型ミオパチーと診断された例の最終診断についてのレビューを行った。半数以上の例で原因不明であったが、特に成人症例で原因不明例が多かった。これは、遺伝的要因以外に基礎疾患、薬物内服などの二次的要因が関与する可能性が小児例より高いことが一因と考えられた。Very long acyl-coA dehydrogenase(VLCAD) 欠損症の乳児例で、脂質蓄積ミオパチー像を呈する例が一例見いだされた。筋生検が施行される例がほぼ全例成人例に限られるためであり、筋生検が施行されない重症の乳児例では脂肪滴が増加している可能性が示唆された。

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。(1)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。成人後に診断がついた症例では、Glut-1-DS の古典的な臨床像を呈するもの以外に、軽症例や無症例までであることが判明した。成人でも食事療法導入は有効であった。施設入所後でも、施設との連絡をとるこ

とで食事療法の実施は可能だが、きめ細やかな調整が必要であることも判明した。軽症例で食事療法を行う場合、効果を報告してもらうことで、重症例での食事療法実施の参考になることが期待された。

(2) 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。

中村は、尿素サイクル異常症について診療ガ

イドラインを作成した。リジン尿性蛋白不耐症、シトルリン欠損症については、別のガイドラインとして取り扱った。また、シトルリン治療の現状調査を行ない 43 人分の回答を得た。OTC 欠損症が 32 人、CPS 欠損症が 10 人、不明が 1 人であった。シトルリンの平均投与開始量は 160 mg/kg/日であった。シトルリン開始前と開始後の症状や検査データを比較したところ、体重の標準偏差は 58%が改善し、月 1 回以上の嘔吐をきたしていた患者のうち 60%の症状が改善していた。また、意識レベルの改善を 9%に認めた。蛋白摂取量は 16%が増やすことができていたが、2%は減量していた。アルギニンは 39%が中止、13%が減量できていた。

肝型糖原病患者の主治医宛に「肝型糖原病患者のトランジション（移行期医療）に関する調査」のアンケート調査を行った。

127 名の肝型糖原病患者を診察している 53 施設の主治医に調査票を送付し、31 施設、88 名の患者分 (58%) の回答を得た。トランジションについての面談の時期は中央値が 16 才であり、主治医が望ましいと考えている面談の時期の中央値 15 歳とほぼ同じであった。トランジションの形態については、72%の主治医が小児科と成人診療科との共診が望ましいと考えていた。経過や治療について知識がある成人診療科を探すことは容易ではないと考えられた。

D. 考察

本研究班では、先天代謝異常症に対する診療ガイドラインとして、先天代謝異常症 35 疾患の診療ガイドラインを作成することができた。そのうち 31 疾患の診療ガイドラインは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されている。また、残りの 4 疾患については学会承認の過程である。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、これまでに作成した診療ガイドラインの改定を進める必要がある。ガイドライン作成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、最近になって進展を見せている。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を一つ一つ解決しながら、診療ガイドラインの作成と改訂を進める必要がある。

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により31疾患が承認され、さらに4疾患が承認予定である。

さらに、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、移行期医療

についての検討、先天代謝異常症の患者登録システムである JaSMIn の発展などに取り組んだ。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 窪田 満:医療者と教育者の協働-慢性の病気をもった子どもたちのために-(7) 先天代謝異常. チャイルドヘルス 17; 177-180, 2014
- 窪田 満:救急場面における初期対応 先天代謝異常症が疑われるとき. 小児の治療指針. 小児科診療 77(増刊号); 65-69, 2014
- 窪田 満:本当はやさしいタンデムマス・スクリーニング タンデムマス・スクリーニングと今までのスクリーニングの違いは? 小児内科 46; 431-436, 2014
- 窪田 満:けいれん、意識障害 II . 60 . 先天代謝異常によるけいれん・意識障害. 小児内科 46; 1369-1373, 2014
- Nasu T, Suzuki M, Uetake K, Kubota M: Newborn hypocarnitinemia due to long-term transplacental pivalic acid passage. *Pediatr Int* 56: 772-774, 2014 【corresponding author】
- 窪田 満:慢性疾患をもって成人に至る子どもや青年に提供される医療環境 -現状と課題. 日本医師会雑誌 143; 2101-2105, 2015
- 松岡 諒、望月 弘、窪田 満:新生児マススクリーニングで発見された高ガラクトース血症の鑑別診断における Gal-1-P/Gal 比と血清総胆汁酸の有用性. 日本マススクリーニング学会誌 第 25 巻 281-287, 2015 【責任著者】
- 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】
- 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】
- 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
- 11) 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】
 - 12) 窪田 満: 有機酸・脂肪酸代謝異常症. *小児内科*, 48(10): 1420-1422, 2016
 - 13) 窪田 満: アセトン血性嘔吐症. *小児内科*, 48(11): 1832-1835, 2016
 - 14) 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.
 - 15) 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児例 脳と発達 48 : S354. 2016.
 - 16) 新宅治夫: Q&A フェニルケトン尿症について教えてください. *健* 6月号:28-29,2015
 - 17) Shintaku H, Ohura T. Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *J Pediatr*. 2014;165(6):1241-4.
 - 18) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. *Brain Dev*. 2014;36(3):268-71.
 - 19) 新宅治夫: 先天性代謝異常症と新しい検査法, 日本栄養士会雑誌 57(12), 887-892(2014)
 - 20) 新宅治夫: 先天代謝異常 アミノ酸代謝異常 カテコールアミン・セロトニン代謝異常、神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-日本臨床、別冊神経症候群 : 615-621(2014)
 - 21) 新宅治夫: 血液/髄液のプテリジン分析:ピンポイント小児医療 タンデムマス・スクリーニングの二次検査、*小児内科*, 46(4): 496-500(2014)
 - 22) Katata Y, Uematsu M, Sato H, Suzuki S, Nakayama T, Kubota Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Saitsu 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
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) 塩田 睦記, 小国 弘量. 【けいれん・意識障害】 ピンポイント小児医療 けいれんに関する知識 てんかん重積(けいれん重積)状態とけいれん群発 *小児内科* 2014; 46: 1221-1225
 - 27) 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 先天代謝異常膜輸送系の異常 グルコーストランスポーター1 欠損症症候群 日本臨床(別冊神経症候群 III) 2014: 823-826.
 - 28) 伊藤 進, 小国 弘量. 【てんかん-基礎・臨床研究の最新知見-】 てんかんの治療 小児てんかんの治療 日本臨床 2014; 72: 845-852

- 29) 伊藤 進, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】自己免疫性疾患 その他の炎症性疾患 免疫介在性脳炎 Rasmussen 脳炎 日本臨床(別冊神経症候群 II) 2014: 728-731.
- 30) 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群 VI (第2版) -その他の神経疾患を含めて-】XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 グルコーストランスポーター1(GLUT-1)欠損症候群. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 464-467.
- 31) 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群 (第2版) -その他の神経疾患を含めて-先天代謝異常症-】別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28, 2014:823-826.
- 32) 小国 弘量. 【神経症候群 VI(第2版) -その他の神経疾患を含めて-】XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー(失立)脱力発作てんかん. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 122-125.
- 33) Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(1): 18-22
- 34) Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev.* 2015; 37(1): 49-58.
- 35) Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(8): 780-9.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 大浦敏博. シトリン欠損症 (NICCD, CTLN2). 小児科診療 77 巻、増刊号. 小児の治療指針: 519-521 頁、2014 年
- 40) 大浦敏博. シトリン欠損症. 水口 雅、市橋光、崎山 弘 総編集 今日の小児治療指針 第16版、210-211 頁 東京、医学書院、2015 年9月
- 41) 大浦敏博、岡野善行、坂本修. シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症の臨床像・診断と治療・フォローアップの留意点. 特殊ミルク情報 第51号: 6-11 頁、2015
- 42) 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
- 43) 高柳 正樹. 先天代謝異常症におけるトランジションの現状と問題点. 外来小児科 vol18:p304-308,2015.
- 44) 高柳 正樹. 【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】先天性代謝異常 糖原病. 小児科臨床 vol69: p684-688, 2016.
- 45) 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 β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *American Journal of Medical Genetics A* 164(5): 1180-1187, 2014 (May)
- 46) 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)
- 47) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugiee H, Shigematsu Y, Tamaoka A: Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Journal of The Neurological Sciences* 346(1-2): 350-352, 2014 (November)
- 48) 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)
- 49) 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)
- 50) 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)
- 51) 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)
- 52) 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, 井籠一彦, 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)
- 53) 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)
- 54) 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)
- 55) 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)
- 56) 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)
- 57) 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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) Yamada K, Aiba K, Kitauro 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 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
- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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
- 72) 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
- 73) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima 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
- 74) 杉江秀夫:筋型糖原病 神経内科研修ノート pp402-4, 診断と治療社 2015年1月
- 75) 福田 冬季子, 杉江 秀夫:【酵素補充療法】ボンベ病の酵素補充療法 長期的な治療効果と課題. *BRAIN and NERVE* 67:9; 1091-1098, 2015
- 76) 杉江 秀夫, 杉江 陽子.先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 筋型糖原病:概論 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.9-14, 2015
- 77) 杉江 秀夫, 杉江 陽子:先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症. 日本臨床 別冊骨格筋症候群(下) Pp.62-65, 2015
- 78) 杉江 秀夫, 杉江 陽子. 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 糖原病 XV 型(グリコゲン-1 欠損症) 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.59-61, 2015
- 79) 杉江 秀夫, 杉江 陽子:先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 ホスホグルコムターゼ欠損症(糖原病 XIV 型). 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.55-58, 2015
- 80) 杉江 秀夫:グリコーゲン代謝 筋肉から脳へ. *脳と発達* 47:2:94-98, 2015
- 81) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugie 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 electrontransfer flavoprotein dehydrogenase (ETFHDH) gene. *J Neurol Sci.* 2014 ;15;346(1-2):350-2
- 82) Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, Sugie H, Morita M, Kezuka T, Momoi M, Yamagata T. Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics.* 2014;45(3):196-9
- 83) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet.* 2014;133(2):225-34
- 84) 杉江秀夫:筋型糖原病 「代謝性ミオパチー」 杉江秀夫総編集 診断と治療社 2014年5月
- 85) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y. The first case in Asia of 2-methyl- 3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 59:609-14, 2014
- 86) Fukao T, Mitchell G, Saas JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y:Ketone body metabolism and its defects. *J Inherited Metab Dis* 2014 Jul;37(4):541-51
- 87) Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, Fukao T. Application of Multiplex ligation-dependent probe amplification and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two Japanese patients with 3-hydroxy- 3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-1560, 2015
- 88) Sasai H, Shimozaawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Matsui E, Fukao T. Successive MRI Findings of Reversible Cerebral White Matter Lesions in a Patient with Cystathionine β -Synthase Deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 237(4):323-327, 2015
- 89) 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.
- 90) 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
- 91) 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
- 92) 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
- 93) 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
- 94) 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
- 95) Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med.* 2016;55(18):2723-5.
- 96) 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.
- 97) 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.
- 98) 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.
- 99) 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.
- 100) 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. [Epub ahead of print]
- 101) Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new

- insights and future perspectives. *Redox Biol.* 2015; 6: 297-310.
- 102) Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet Metab.* 2015; 115: 41-47.
- 103) Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, Okuyama T, Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M. Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol.* 2015 Dec;161(2):391-3.
- 104) Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, Okuyama T, Shiohama A, Sasaki T, Kudoh J, Amagai M, Ishiko A. Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. *J Dermatol.* 2015 Jul;42 (7) :710-4.
- 105) The complete type of pachydermoperiostosis: A novel nonsense mutation p.E141* of the SLCO2A1 gene. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Kosaki K, Ogo A, Yamada T, Miyasaka M, Matsuoka K, Hirakiyama A, Okuyama T, Matsuda M, Nakabayashi K, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. *J Dermatol Sci.* 2014;75:193-195.
- 106) CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. *Mol Genet Metab.* 2014;112:154-159.
- 107) The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S. *Genet Med.* 2014;16:159-165.
- 108) The novel SLCO2A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. *Br J Dermatol.* 2014;170:1187-1189.
- 109) Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy Y, Fietz M, Fu A, Jin D, Kim OH, Kosuga M, Kwun Y, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9(1):192.
- 110) 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
- 111) 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
- 112) Preethish-Kumar V, Pogoryelova O, Polavarapu K, Gayathri N, Seena 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
- 113) Hatakeyama H, Katayama A, Komaki H, Nishino I, Goto YI: Molecular pathomechanisms and cell-type-specific disease phenotypes of MELAS caused by mutant mitochondrial tRNA (Trp). *Acta Neuropathol Commun.* 3(1): 52, Aug, 2015
- 114) Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev.* 37(7): 719-724, Aug 2015
- 115) Furuta A, Kikuchi H, Fujita H, Yamada D, Fujiwara Y, Kabuta T, Nishino I, Wada K, Uchiyama Y: Property of Lysosomal Storage Disease Associated with Midbrain Pathology in the Central Nervous System of Lamp-2 - Deficient Mice. *Am J Pathol.* 185(6): 1713-1723, Jun, 2015
- 116) 青天目信 .急性期 けいれんを呈する代謝異常増悪期の治療 . 小児科診療 2015;78(2):183-189
- 117) 青天目信 . てんかん食の調整と副作用. *Epilepsy* 2016;10(2):111-112.
- 118) Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in Japan. *Pediatr Int.* 56, 506-509 (2014)
- 119) Fujisawa D, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Iwai M, Nakamura K, Hoshide R, Harada N, Yoshino M, Endo F Early intervention for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Int.* Feb;57(1):e1-3. (2015)
- 120) Soga M, Fusaki N, Hamasaki M, Soejima Y, Yoneda K, Ban H, Hasegawa M, Furuya H, Matsuo M, Yamashita S, Kimura S, Ihn H, Irie T, Nakamura K, Endo F and Era T HPGCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type C during disease modeling with iPS cells. *Stem Cells* 33, 1075-88 (2015)
- 121) Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 57, 37-40 (2015)
- 122) Kourogi K, Imagawa E, Muto Y, Hirai K, Migita M, Mitsubuchi H, Miyake N, Matsumoto N, Nakamura K and Endo F Biotin-responsive basal ganglia disease: a case diagnosed by whole exome sequencing. *J Hum Genet* 16 April 2015
- 123) 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)
- 124) 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.
- 125) 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)
- 126) 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)
- 127) 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
- 128) Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R,

- Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K* Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. Hemodialysis International (in press)
- 129) 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)
- 130) 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)
- 131) 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)
- 132) 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)
- 133) 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)
- 134) 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)
- 135) 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： 先天代謝異常症のトランジションに向けて. 第56回日本先天代謝異常学会 (仙台) シンポジスト 2014.11.13~15.
 - 2) 窪田 満： 代謝疾患と乳幼児の急死 (代謝異常を死亡原因と判断する基準). 第21回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会 (松本) 教育講演 2015.3.6~3.7.
 - 3) 窪田 満、林 寛之、児玉 和彦： 小児救急疾患の非典型症例をいかにマネジメントするか. 第29回 日本小児救急医学会 (大宮) 2015.6.12
 - 4) 窪田 満、原 朋子、松岡 諒、利根澤慧、南部隆亮、萩原真一郎、鍵本聖一： 慢性軽度肝機能障害と不定愁訴から女兒のOTC欠損症を疑えるか. 第32回日本小児肝臓研究会 (米子) 2015.7.25.
 - 5) 窪田 満： 精査機関での診断と治療のポイント. 第42回日本マススクリーニング学会 (東京) シンポジウム 2 2015.8.21.
 - 6) Kubota M.: Opinions of patients with inherited metabolic diseases and their families regarding transitional care in Japan. SSIEM Annual Symposium Lyon 2015 (Lyon, France). 2015.9.1-9.4
 - 7) 窪田 満： コンサルタント医師が行う陽性例の評価と対応. 第40回日本医用マススペクトル学会 シンポジウム 1 (浜松) 2015.9.17
 - 8) 窪田 満： 成人移行期医療の問題点と今後の試み. 第20回日本ライソゾーム病研究会 (東京) 2015.10.2-10.3
 - 9) 窪田 満： 市民公開講座 -みんなで紹介状を作ろう! 第57回日本先天代謝異常学会 (大阪) 2015.11.12-11.14
 - 10) 窪田 満： 成人期へのトランジションの際の人権を考える. 第10回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム (大阪) 2016.2.28
 - 11) 窪田 満： 先天代謝異常症のトランジション. 関東成育代謝異常症研究会特別講演会 (東京) 2016.3.11
 - 12) 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
- 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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 18
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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回卒後教育セミナー (横浜) 2017.1.14M.
 - 22) Kubota: Opinions of patients with inherited metabolic diseases and their families regarding transitional care in Japan. SSIEM Annual Symposium Lyon 2015 (Lyon, France) 2015.9.1-9.4
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) Shintaku H, et al: Effectiveness of MLPA method in genetic diagnosis of Segawa disease. Excellence in Pediatrics (PiE) 2015 (London) Dec. 10-12, 2015.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) 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 .
 - 30) 衛藤薫, 伊藤康, 石垣景子, 舟塚真, 小国弘量, 大澤真木子, 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 .
 - 31) 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.
 - 32) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、呉繁夫、大浦敏博 . 代償期にシトリン欠損症と診断された18例における臨床症状の検討 . 第220回日本小児科学会宮城地方会 2015年11月8日 仙台

- 33) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫 .代償期にシトリン欠損症と診断された18例における臨床症状の検討 . 第57回日本先天代謝異常学会 2015年11月12日 大阪
- 34) 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
- 35) Yamaguchi S: Organic Acidaemias and emergency treatments. 1st Asia Pacific Inborn Errors of Metabolism Course 講演. Tokyo, January 2014
- 36) Vatanavicharn N, Taketani T, Nbangchang 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) Pitt JJ, Peters H, Ferdinandusse S, Ruiten J, Wanders RJA, Yaplito-Lee J, Kok F, Boy R, Korman SH, Fitzsimons PE, Crushell 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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

- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 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
- 59) 小林弘典, 森山あい, 東本和紀, 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 石垣景子, 小林博司, 杉江秀夫, 福田冬季子, 成田綾, 衛藤薫, 永田智, 大澤真木子, 衛藤義勝, 埜中征哉: 「本邦のPompe病患者における骨格筋画像の特徴」第57回日本小児神経学会学術集会。2015.5月 大阪
- 63) 杉江秀夫.: グリコーゲン代謝異常症(糖原病)のNew Phenotypeとその病態 山形先天代謝研究会 2015.6.26 山形市
- 64) 杉江秀夫: 精神発達分野におけるバイオマーカーの最近の知見と今後の展望について. 成育医療センターエコチル研究会 2015.7.9 東京
- 65) 杉江秀夫.: 「グリコーゲン代謝 筋肉から脳へ」第56回日本小児神経学会学術集会会長講演、2014.5.30 浜松市
- 66) 杉江秀夫. 「発達障害の医療教育連携」 第26回栃木県小児保健会総会 2014.7.19 宇都宮市
- 67) 杉江秀夫, 杉江陽子, 福田冬季子, 武関美香: 簡易血糖検査器を用いたベッドサイドで

- のPompe病スクリーニング 第56回日本小児神経学会学術集会、2014.5.浜松
- 68) 池田尚広, 山崎雅世, 鈴木峻, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫: ミトコンドリアDNA m.3243A>T変異を認めた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodesの1例 第56回日本小児神経学会学術集会、2014.5.浜松
- 69) Akiba K, Fukao T, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake T, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without intellectual disability. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014
- 70) Fukao T, Hori T, Sasai H, Ohtsuka H, Kimura T, Aoyama Y: Alu elements insertions into intron 9 affect exon 10 recognition with a suboptimal splice acceptor site in human ACAT1 gene. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014
- 71) Fukao T: Clinical Importance of ketone body metabolism and its defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism and 3rd National Conference of ISiEM, Sep 19-21, Hyderabad(India), 2014
- 72) 青山友佳, 市原朋子, 山本俊至, 大原克明, 深尾敏幸: HMG-CoAリアーゼ欠損症においてMLPA法を用いた1症例におけるUniparental disomyの同定. 日本マススクリーニング学会 8月22-23日 広島 2014
- 73) 赤川翔平, 保坂泰介, 石井紘介, 寺口正之, 村上貴孝, 園府寺美, 木野稔, 深尾敏幸, 青山友佳, 重松陽介: ケトン性低血糖発作を契機に診断したHSD10病の4歳男児. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 74) 折居建治, 森本将敬, 笹井英雄, 松井永子, 村上圭, 大竹明, 深尾敏幸: 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖複合体IV型異常症の姉弟例の検討. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 75) 小林正久, 深尾敏幸, 重松陽介, 長谷川有紀, 村山圭, 井田博幸: 本邦初の乳児期発症のHSD10病症例. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 76) 青山友佳, 山本俊至, 坂口直美, 石毛美夏, 田中藤樹, 市原朋子, 大原克明, 深尾敏幸: HMG-CoAリアーゼ (HMGCL) 遺伝子のMLPA法確立とHMGCL欠損症1症例におけるUniparental disomyの同定. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 77) 笹井英雄 北澤徹三 木村豪 川本典生 川本美奈子 深尾敏幸 下澤伸行, 山本崇裕: 経過中に大脳白質病変を呈したホモシスチン尿症の1例. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 78) 伊藤哲哉 中島葉子 加藤沙耶香 深尾敏幸: ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症の急性期症状. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 79) 深尾敏幸, 堀友博, 笹井英雄, 大塚博樹, 青山友佳: ACAT1遺伝子のイントロン9へのAlu挿入はエクソン10の認識に影響を与える. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
- 80) Fukao T: (Plenary lecture) Ketolysis and Ketogenesis Defects. XIII Metabolic Diseases and Nutrition Congress. April 14-18, Adana (Turkey) 2015
- 81) Fukao T: Metabolism of ketone bodies and its defects. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015
- 82) Fukao T: (plenary lecture) Organic academia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa

- Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015
- 83) Sasai H, Shimozawa N, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Fukao T: Successive MRI and MRS findings during the course of a reversible cerebral white matter lesion due to hypermethioninemia in a patient with homocystinuria. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
- 84) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hori T, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y. Three patients with HSD10 disease in Japan. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
- 85) Sasai H, Aoyama Y, Ohtsuka H, Ohara O, Fukao T: OXCT1 heterozygous carriers could develop severe ketoacidotic episodes in conjunction with ketogenic stresses. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 86) Bo R, Purevsuren J, Fukao T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Clinical and Genetic investigation of Japanese 16 patients with trifunctional protein deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 87) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y: Two patients with atypical form and one with infantile form of HSD10 disease were identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 88) Djouadi F, Habarou F, Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, 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. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 89) Mungan O, Yilmaz BS, Kor D, Bulut D, Okten M, Yildizdas D, Ceylaner S, Fukao T: Report of Five Turkish patients with ketolytic defects and four novel mutations. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 90) Nakajima Y, Fukao T, Nakano Y, Sasai H, Aoyama Y, Kato S, Hasegawa Y, Sakai Y, Yoshikawa T, Ito T: First two patients with mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency in Asia. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
- 91) 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、川本典生、川本美奈子、松井永子、深尾敏幸、沼倉周彦、早坂清: シトリン欠損症の兄妹例で行ったグルコース負荷試験結果およびMCTオイル投与の効果。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日~14日 大阪
- 92) 笹井英雄、青山友佳、大塚博樹、堀友博、藤木亮次、小原収、深尾敏幸: OXCT1ヘテロキャリアーでもケアアシドーシス発作を起こしうる。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日~14日 大阪
- 93) 李知子、浜平陽史、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、笹井英雄、大塚博樹、深尾敏幸、飯島一誠、竹島泰弘: インフルエンザ罹患を機に意識障害を呈し、ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症と診断した一例。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日~14日 大阪
- 94) 中島葉子、深尾敏幸、加藤沙耶香、中野優、笹井英雄、青山友佳、長谷川有紀、酒井好美、吉川哲史、伊藤哲哉: ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症の2例における臨床的、生化学的共通点。第57回日本先天代謝異常

- 常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪
- 95) 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉：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による遺伝子型同定の試み。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪
- 96) 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、深尾敏幸：ACAT1遺伝子のエクソン10のc.949G>Aによるエクソン10スキップ。青山友佳、笹井英雄、大塚博樹、Sandeep Kumar、Anju Sukla、Shrikiran Aroor、Suneel Mundkur、深尾敏幸：ACAT1遺伝子のイントロン2内のc.121-13T>A異変によるエクソン3のスキップ。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪
- 97) 山口清次、長谷川有紀、小林弘典、山田健治、坊亮介、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子的特徴：32例の検討。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪
- 98) 湯浅光織、畑郁江、河北亜希子、磯崎由宇子、巨田元礼、重松陽介、深尾敏幸、大嶋勇成：重圧なケトアシドーシスの治療中に眼球運動障害を呈した ケトチオラーゼ欠損症の1例。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪
- 99) 小川えりか、石毛美夏、碓井ひろみ、米沢龍太、笹井英雄、深尾敏幸、藤木亮次、小原收、淵上達夫、高橋昌里：ケトン体利用障害を疑い絶食試験、遺伝子解析により精査したが診断に至っていないケトン性低血糖症の男児例。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪
- 100) 但馬剛、香川礼子、前田康博、深尾敏幸：新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の臨床像と遺伝子型の相関：全国アンケート調査。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪
- 101) Fukao T: Disorders of Ketone Body Synthesis The International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management (INFORM), 2016, May 9-11, Boston
- 102) Fukao T: Newborn screening in Japan: past, present, and future (luncheon Seminar). The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, October 30-November 1, 2016 Tokyo
- 103) 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
- 104) 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
- 105) 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
- 106) 深尾敏幸：マス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)
- 107) 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)
- 108) 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
- 109) 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)
- 110) 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)
- 111) Elsayed Abdelkreem, Radha Rama Devi Akella, Usha Dave, Sudhir Sana, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yuka Aoyama, 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)
- 112) 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)
- 113) 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)
- 114) 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)
- 115) 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)
- 116) 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)
- 117) 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)
- 118) 張 春花, 舒 剣波, 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)
- 119) 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)
- 120) 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)
- 121) 森山あいさ, 小林弘典, 束本和紀, 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)
- 122) 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, 淵上達夫, 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)
- 123) 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)
- 124) 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
- 125) 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
- 126) 徐朱玟、二階堂麻莉、小須賀基通、田中あけみ、奥山虎之、先天代謝異常症臨床情報バンク(MC-Bank):ムコ多糖症における患者登録、日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015.10.15
- 127) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明、先天代謝異常症患者登録システム(JaSMIn & MC-Bank)の構築と運用、日本人類遺伝学会第60回大会、東京、2015.10.15
- 128) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明. 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn』の現状と展望. 第57回日本先天代謝異常学会総会(併催:第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム) 大阪、2015.11.14
- 129) 二階堂麻莉、徐朱玟、小須賀基通、奥山虎之. Pompe病患者家族からみたPompe病の実態. 第57回日本先天代謝異常学会総会(併催:第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム) 大阪、2015.11.14
- 130) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐朱玟、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank登録患者からみた本邦におけるWilson病治療の実態に関する検討. 第57回日本先天代謝異常学会総会(併催:第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム) 大阪、2015.11.14
- 131) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐朱玟、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank登録患者からみた神経症状を呈するWilson病症例の現状に関する検討. 第57回日本小児神経学会学術集会、大阪、2015.05.28
- 132) 徐ジユヒョン、二階堂麻莉、小須賀基通、古城真秀子、田中あけみ、奥山虎之. 先天代謝異常症臨床情報バンク【MC-Bank】:ムコ多糖症における患者登録. 第56回先天代謝異常学会. 仙台、2014.11.13
- 133) 徐ジユヒョン、二階堂麻莉、奥山虎之. 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn & MC-bank』の構築の運用. 第56回先天代謝異常学会. 仙台、2014.11.15
- 134) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐ジユヒョン、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank登録患者からみた日本人Wilson病患者の実態に関する検討. 第56回先天代謝異常学会. 仙台、2014.11.15
- 135) 青天目信、下野九理子、富永康仁、岸本加奈子、谷河純平、山崎早苗、中野さやか、岩谷祥子、柳原恵子、永井利三郎、大園恵一. 思春期前後のGlut-1欠損症の患者の臨床経過について第48回日本てんかん学会:2014/10/2, 東京 てんかん研究 32(2):444, 2014
- 136) Shin Nabatame, Kuriko Kagitani-Shimono, Kouji Tominaga, Kanako Kishimoto, Junpei Tanigawa, Sanae Yamazaki, Yoshiko Iwatani, Yoko Miyoshi, Keiko Yanagihara, Toshisaburo Nagai, Keiichi Ozono. A Causative Factor of Growth Hormone Defect in Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome第57回日本小児神経学会:2015/5/29, 大阪 脳と発達 47(Suppl):S393, 2015
- 137) 岸本加奈子, 青天目信, 渡辺陽和, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 真野利之, 永井利三郎, 大園恵一. 48歳で診断され、ケトン食療法を導入したGlucose transporter1欠損症の1例. 第58回日本小児神経学会近畿地方会:15.10.24, 大阪
- 138) 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 脳と発達 48(Suppl):S376, 2016
- 139) 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

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

分担研究課題

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小児科学分野 准教授）

成人期の診療体制についての研究

分担研究者 窪田 満（国立成育医療研究センター 総合診療部長）

研究要旨

先天代謝異常症を持ちつつ成人する患者さんが増えてきている。小児医療から成人医療へのトランジションに関する問題が注目されており、本研究では、先天代謝異常症の患者会にお願いしたアンケート調査、先天代謝異常症専門医同士の話し合い、国立成育医療研究センターのトランジション外来を通じた取り組みを含む調査研究を行った。患者アンケートでは、トランジション医療に関して多くの家族がその必要性を理解していた。先天代謝異常症専門医同士の話し合いでは、先天代謝異常症は患者数が非常に少なく、成人診療科にカウンターパートがないことから、成人期も小児診療科と成人診療科の併診が望ましいと考えられた。しかし、トランジション外来での試みから、成人診療科への転科は求めずとも、health literacy の獲得のための支援は 10 歳頃から始めるべきであり、先天代謝異常症にこだわらない介入を行うことの重要性が示された。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も含め、より良い形で小児診療科と成人診療科の併診が行われるのが望ましいと考えられた。

A．研究目的

小児医療の進歩により多くの命が救われた一方で、慢性疾患を持ちつつ成人する患者さんが増えてきている。それは先天代謝異常症に関しても同様である。

欧米でも小児期発症慢性疾患罹患者のトランジションのためのプログラムが発表されているが、患者やその家族の意見が反映されたものはみあたらない。本研究では、まず、トランジションに関する患者側の意識を知るために先天代謝異常症の患者会を通じてアンケート調査を行った。

また、いつまでも小児医療機関での医療を継続しているのが先天代謝異常症診療の現状である。先天代謝異常症に関しては、成人診療科でのカウンターパートの診療科がない。それを踏

まえ、先天代謝異常症の専門医同士で話し合いを行った。

最後に、トランジション医療の実践として、平成 27 年 9 月に国立成育医療研究センターにおいてトランジション外来を開設した。その経験を先天代謝異常症のトランジションに反映させることを目的として検討を行った。

B．研究方法

患者会を通じたアンケート

関東と北海道の患者会を通じて調査を行った。関東では、PA-MMA 患者の会（ひだまりたんぼ）主催のシンポジウムに参加した患者家族にオンラインあるいは紙媒体でアンケートを行った。北海道では、第 2 回先天性代謝異常症札

幌市北海道家族交流会に参加した患者家族に、紙媒体でアンケートを行った。

先天代謝異常症専門医の話し合い

先天代謝異常症の専門家が集まり、移行期医療における現状の問題点を抽出した。先天代謝異常症の代表的疾患として、フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関して検討した。その中で、小児期医療では対応できない問題点を抽出した。

トランジション外来

国立成育医療研究センターのトランジション外来は国立成育医療研究センターを受診している全患者（産科を除く）を対象とし、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を解析した。また、慢性疾患をもつ子どものhealth literacy獲得の機会を作ること、正しい知識を提供し、スムーズな自立を支える機会を作ることを目的とし、サマーフェスティバル2016『僕たち、私たちの未来計画』を開催した。さらに、地域の成人医療機関と話し合いを行った。

C. 研究結果

患者会を通じたアンケート

関東の患者会からは、回答数22、北海道の患者会からは回答数11と、良好な回収率であった。どちらの地域も自立可能な患者が8割程度で、残りの2割が自立を望めない障害児であった。疾患に関する教育の時期としては、どちらの地域の家族も、その6割以上が中学生までの間に教育しなければならないと考えていた。移行期の年齢に関しては、6割以上の家族が22歳までに移行期が来ると考えていた。一方で、北海道の方が「成人診療科への移行は考えられない」「小児科での診療を継続したい」とする家族が多かった。その理由としては「成人診療の不安」が最多で、北海道のよ

うに専門医が少ない地域での、患者家族の不安の反映と考えられた。最後に、「移行支援プログラム」について説明した。それは、お子さんが自己の健康管理に責任をもって受診できるような大人になり、成人科医は小児期発症慢性疾患に関して理解し、小児科医はスムーズでシームレスな移行を考えるプログラムであるということをお話しした結果、9割の家族がプログラムさえあれば何とか移行可能と答えた。

先天代謝異常症専門医の話し合い

フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関する、成人期の症状、治療と生活上の問題点に関して、添付資料1に示す。

その中で、小児科医では対応できない共通の問題点として、以下のものが挙げられた。

- ・ 先天代謝異常症の中高年の予後はいまだ明らかではなく、今後起こりうる中高年期の合併症を適切に診断できない可能性がある。
- ・ 小児科医では、偶発的に発症する成人に特有な疾患や臓器障害に対し、適切に対応できない。
- ・ 精神神経症状に対しての適切な治療やカウンセリングが進まず、病態が悪化する。また、軽度の発達の遅れに対する社会的サポートへの関与が難しい。
- ・ 成人になってからの嗜好品(飲酒,喫煙など)に対し、適切に助言を行えない。
- ・ 成人患者に期待される医師としての対応(疾患の説明、患者の自律指導など)が不十分になる可能性がある。
- ・ 小児科医のみが診療し続けることによって、患者が何らかの理由で成人診療科を受診しても、先天代謝異常症患者であることを理由に診療を拒否されることがある

さらに、移行期医療のためのツールの一つとして、フェニルケトン尿症の移行期に使用するためのチェックリストを作成したので、それも添付資料2に示す。

トランジション外来

国立成育医療研究センターのトランジション外来に紹介された患者は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診療科にわたった。

多職種カンファレンスが毎月1回行われた。医療連携室と協働し、400床の総合病院、800床の大病院、そして地元の内科医師会とそれぞれ話し合いを持った。

以上の活動を通じ、トランジション外来受診患者100名のうち、成人施設への完全移行できた患者は14名、部分移行できた患者が10名、病院検討中の患者が20名であった。面談をしていく中で、家族が介入中止を希望された症例は2例のみであった。

サマーフェスティバル2016には、慢性疾患患者12名、家族10名が参加し、患者と家族向けレクチャー（栄養師・薬剤師・メディカルソーシャルワーカー・医師からの講義）を受け、食事、薬の管理方法、医療保険のしくみ、心と身体のコントロールなどを学んだ。親子別々のワークショップも行い、患者とは自ら主体的に主治医と話をすることを共に考え、家族には自立をはぐくむための関わり方や、トランジションについての講演を行った。アンケートの結果、会の意義に関して子ども9割、親10割が“意義がある”と回答した。

D. 考察

患者会を通じたアンケート

トランジション医療を成人診療科への強制的な移行ではなく、「患者本人が病気を理解し自己管理できるようになること」を目的としたものと捉えた場合、多くの家族がその必要性を理解していた。一方で、「成人診療科への移行は考えられない」「小児科での診療を継続したい」とする理由としては「成人診療の不安」が最多で、成人診療科との連携を含む「移行支援プログラム」の重

要性が示唆された。9割の家族がプログラムさえあれば何とか移行可能と答えたという事実は大きい。

先天代謝異常症専門医の話し合い

先天代謝異常症は基本的に、小児科と成人診療科の併診が望ましいと考えられた。

（成人診療科名：総合内科、消化器内科、腎臓内科、循環器内科、神経内科、精神科、産婦人科（マターナルPKUの場合）、移植外科、泌尿器科（腎移植））

その理由として、先天代謝異常症は、患者数が非常に少なく、成人診療科にきちんと診療できる医師が少ないことが挙げられる。また、食事療法を含む治療が特殊であり、成人診療科の医師でそれらを指導できる医師がいないため、小児科医が成人患者を診ざるをえない現状もある。当該疾患における小児科と成人診療科との連携、混成チームの結成が望ましい。

但し、その年齢にあわせた移行期支援プログラムは必要であり、これを作成し、実行する重要性は変わらない。保護者のみの受診を基本的にやめ、親への依存を減らし、自立をうながすことも大切である。また、先天代謝異常症の中高年での予後、合併症に関する調査研究も重要である。

トランジション外来

トランジション外来は、「大人になりゆくことをサポートする外来」と位置づけ、自分の病気や治療のことを理解して、自分でできるようにすること、即ち、health literacyを獲得することを最大の目的とした。前述のごとく、成人診療科への転科はあくまでもイベントの一つであり、それを最終目標とはしないと考えるため、実際に成人診療科に移行できた患者は、トランジション外来受診患者100名のうち、部分移行を含めて24名であった。この数は決して多くはないが、health literacyを獲得し、適切な医療を受けるサポートをすることで、結果として成人診療科への転科が進むと考えられる。

サマーフェスティバル 2016 への参加は 10 歳からであったが、10 歳であれば、十分に health literacy 獲得のための取り組みを開始できると考えられた。

成人医療機関の医師の意見で最も多かったのが、診療経験の少なさであった。また、小児科におけるトランジションの動きが、成人医療の医師に見えていない現実が明確になった。今後、定期的なカンファレンスなどを行い、継続的に活動していくことが重要と考えられた。

E. 結論

患者会を通じたアンケートの結果、トランジション医療を成人診療科への強制的な移行ではなく、「患者本人が病気を理解し自己管理できるようになること」を目的としたものとし、そのプログラムを作成することが、家族からも望まれていることが分かった。私たちはご家族や成人診療科の医療者と協働して、患者が health literacy を獲得し、自己管理能力を身につけるように援助する必要がある。そして最終的なゴールは、患者自身が自分の健康管理に責任を持ち、移行期を経て成人となることである。先天代謝異常症は、患者数が非常に少なく、成人診療科にカウンターパートがないことから、基本的に、小児科と成人診療科の併診が望ましいと考えられた。しかし、成人診療科への転科は求めずとも、health literacy の獲得のための支援は 10 歳から始めるべきであり、先天代謝異常症にこだわらない介入を行うことの重要性が示された。そのためには、国立成育医療研究センターのトランジション外来のように、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も含め、より良い形で小児科と成人診療科の併診が行われるのが望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 窪田 満：医療者と教育者の協働-慢性の病気をもった子どもたちのために- (7) 先天代謝異常. チャイルドヘルス 17; 177-180, 2014
- 2) 窪田 満：救急場面における初期対応 先天代謝異常症が疑われるとき. 小児の治療指針. 小児科診療 77 (増刊号); 65-69, 2014
- 3) 窪田 満：本当はやさしいタンデムマス・スクリーニング タンデムマス・スクリーニングと今までのスクリーニングの違いは? 小児内科 46; 431-436, 2014
- 4) 窪田 満：けいれん、意識障害 II. 60. 先天代謝異常によるけいれん・意識障害. 小児内科 46; 1369-1373, 2014
- 5) Nasu T, Suzuki M, Uetake K, Kubota M: Newborn hypocarnitinemia due to long-term transplacental pivalic acid passage. *Pediatr Int* 56: 772-774, 2014
【corresponding author】
- 6) 窪田 満：慢性疾患をもって成人に至る子どもや青年に提供される医療環境 -現状と課題. 日本医師会雑誌 143; 2101-2105, 2015
- 7) 松岡 諒、望月 弘、窪田 満：新生児マススクリーニングで発見された高ガラクトース血症の鑑別診断における Gal-1-P/Gal 比と血清総胆汁酸の有用性. 日本マススクリーニング学会誌 第 25 巻 281-287, 2015 【責任著者】
- 8) 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】
- 9) 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】
- 10) 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

11) 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】

12) 窪田 満 : 有機酸・脂肪酸代謝異常症. 小児内科, 48(10): 1420-1422, 2016

13) 窪田 満 : アセトン血性嘔吐症. 小児内科, 48(11): 1832-1835, 2016

2. 学会発表

1) 窪田 満 : 先天代謝異常症のトランジションに向けて. 第 56 回日本先天代謝異常学会 (仙台) シンポジスト 2014.11.13~15.

2) 窪田 満 : 代謝疾患と乳幼児の急死 (代謝異常を死亡原因と判断する基準). 第 21 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 (松本) 教育講演 2015.3.6~3.7.

3) 窪田 満、林 寛之、児玉 和彦 : 小児救急疾患の非典型症例をいかにマネジメントするか. 第 29 回 日本小児救急医学会 (大宮) 2015.6.12

4) 窪田 満、原 朋子、松岡 諒、利根澤慧、南部隆亮、萩原真一郎、鍵本聖一 : 慢性軽度肝機能障害と不定愁訴から女兒の OTC 欠損症を疑えるか. 第 32 回日本小児肝臓研究会 (米子) 2015.7.25.

5) 窪田 満 : 精査機関での診断と治療のポイント. 第 42 回日本マススクリーニング学会 (東京) シンポジウム 2 2015.8.21.

6) Kubota M.: Opinions of patients with inherited metabolic diseases and their families regarding transitional care in Japan. SSIEM Annual Symposium Lyon 2015 (Lyon, France). 2015.9.1-9.4

7) 窪田 満 : コンサルタント医師が行う陽性例の評価と対応. 第 40 回日本医用マススペクトル学会 シンポジウム 1 (浜松) 2015.9.17

8) 窪田 満 : 成人移行期医療の問題点と今後の試み. 第 20 回日本ライソゾーム病研究会 (東京) 2015.10.2-10.3

9) 窪田 満 : 市民公開講座 -みんなで紹介状を作ろう! 第 57 回日本先天代謝異常学会 (大阪) 2015.11.12-11.14

10) 窪田 満 : 成人期へのトランジションの際の人権を考える. 第 10 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム (大阪) 2016.2.28

11) 窪田 満 : 先天代謝異常症のトランジション. 関東成育代謝異常症研究会特別講演会 (東京) 2016.3.11

12) 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

13) 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

14) 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

15) 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

16) 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

17) 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

18) 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

19) 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

20) 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

21) 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 回卒後教育セミナー (横浜) 2017.1.14

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究課題名「ピオプテリン代謝異常症と小児神経伝達物質病に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究」

分担研究者: 新宅 治夫 (大阪市立大学大学院 教授)

テトラヒドロピオプテリン (BH4) 反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症 (BPKU) の 4 歳未満の BH4 治療の安全性と効果を調査し、また BH4 欠損症の成人期以後の診療体制についても調査した。BPKU 患児では、血清フェニルアラニン値は、治療を 4 歳前に開始したすべての患者で正常範囲内に維持されており、BH4 の副反応も認められなかった。その結果、BPKU に対する BH4 治療は 4 歳未満からの治療でも長期的に有効かつ安全な治療法であることを確認した。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 BPKU、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。また瀬川病はジストニア関連疾患として難病に含まれていたが、新たに小児慢性特定疾病に指定された。

A. 研究目的

1. テトラヒドロピオプテリン (BH4) 反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症 (BPKU) は、BH4 の経口投与により高フェニルアラニン血症の治療ができるため、食事治療の代わりに BH4 の内服が認められているが、4 歳未満の乳幼児の使用については報告がなくその安全性が十分に確認されていなかった。今回、4 歳未満の BPKU 患者における BH4 治療の安全性と効果を調査する目的で、BH4 内服治療を行っている BPKU 患者の長期予後について調査しその安全性と効果について調査した。

また BH4 欠損症については成人期の診療体制に関する調査研究を行った。

2. 高フェニルアラニン血症を伴わないピオプテリン代謝異常症は、新生児マススクリーニングで発見できないため神経症状から診断しなければならず、ガイドラインの作成が必要である。また小児神経伝達物質病の中で芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症は 6 例の報告しかなく診断に苦慮することが多いためガイドラインの作成が求められている。難病指定をうけるためこれらの超希少小児難病のガイドラインを作

成した。

B. 研究方法

1. BH4 内服治療を行っている 43 人の BPKU 患者について 4 歳未満から開始している 21 人の患者の長期予後について調査し、安全性と効果について 4 歳以後に開始した 20 人の患者と比較し検討した。また成人の BH4 欠損症の 20 例について診療体制の調査を行った。

2. 瀬川病患者 25 人、SR 欠損症 1 人、AADC 欠損症 6 人について調査し、ガイドラインの作成を行った。(倫理面への配慮)

当院での倫理委員会での承認を受け、インフォームドコンセントを書面により取得して実施した。

C. 研究結果

1. 4 歳未満で BH4 治療を開始した 21 人の中で、4 年以上治療を継続している患者は 6 人であった。その 6 人の中で 3 人は 10 年以上治療を継続しており、3 人の中で最長は 16 年間治療を継続していた。血清フェニルアラニン (Phe) 値は、治療を 4 歳前に

開始したすべての患者で正常範囲内に維持(図)されており、BH4の副反応も認められなかった。

またBH4欠損症で成人期に達している20人のなかで、2人はパーキンソン病関連疾患として難病指定を受け、1人は申請中であった。

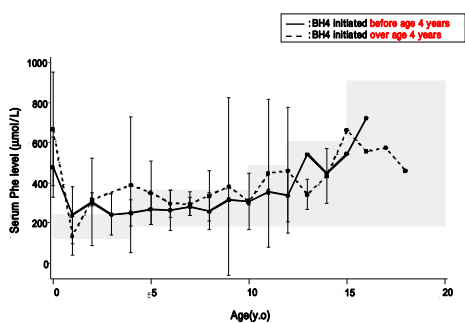


図1. BPKU患者のBH4治療の開始時期(4歳前:実線と4歳後:破線)における血清Phe値の経時変化(斜線部分は推奨維持範囲)

2. ガイドラインの作成

(1) 瀬川病

疾患概要

14q22.1-22.2に存在する*GCH1*の異常に起因する常染色体優性遺伝性疾患で1)、黒質線条体ドパミン神経系終末部のドパミン欠乏による固縮型筋緊張異常によるジストニア姿勢およびジストニア運動を主症状とする。典型例は10歳以下に発症、女性優位の性差を有する(男:女=1:4)。ジストニア、とくに小児期の姿勢ジストニアは著明な日内変動を呈する2)。

疫学

現在150人以上の患者の存在が確認されている。

臨床病型

遺伝子変異部位により、線条体へ投射するドパミン神経系の終末部のTH活性が低下する病型(姿勢ジストニア型)と視床下核へ投射する終末部のTH活性が低下する病型(動作ジストニア型)がある。

臨床所見

・姿勢ジストニア型は、多くは6歳頃、一側下肢内反尖足で発症し、同側の上半身に広がり対側の下肢そして上半身というようなN字型の進行性のジストニアが特徴である。15歳頃までに全肢にひろがり、20歳頃ま

で筋強剛が進行するが、その後、進行は緩やかになり、30歳以後は定常状態となる。10歳頃から姿勢振戦が認められる。

・動作ジストニア型は、姿勢ジストニアに加え、8歳以後、上半身のジストニア運動、頸部後屈、眼球回転発作(oculogyric crisis:OGC)が発現、思春期以後、主に成人年齢で斜頸、書痙を併発する。この病型には運動誘発性ジストニア、むずむず足症候群を呈する症例もある。さらに、成人年齢で斜頸、書痙、または、パーキンソン病様症状で発症する症例がある。

参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

髄液ホモバニリン酸(homovanilic acid:HVA)・5ヒドロキシ酢酸(5-hydroxy indole acetic acid:5HIAA)値は低値(-2SD以下)である。

髄液プテリジン分析では、ネオプテリンとピオプテリンの両方が低値(-2SD以下)である3)。

遺伝子解析:瀬川病の原因遺伝子と考えられている*GCH1*の遺伝子解析をおこない1つのアレルに病因となる変異が同定されること1)。

診断基準

臨床的に日内変動が有り一側の四肢から始まるジストニアでL-DOPAの投与で改善するもので、特殊検査を認める物を疑診例とし、を施行し*GCH1*遺伝子の片方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

鑑別診断

BH4欠損症、若年性パーキンソン病

治療

L-DOPAが著効を呈し、その効果は副作用なく持続する。しかし、動作ジストニア型では早期からの5ヒドロキシトリプトファン(5-hydroxy tryptophan:5-HTP)の投与が望まれる。

フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じてL-DOPAの投与を調節する。

成人期の問題

L-DOPAが著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

文献

- 1) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al.: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genetics* 8:236-242 (1994)
- 2) 瀬川昌也:L-DOPAが著効を呈した小児基底核疾患 - 著明な日内変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患 -、診療、24:667 - 672, 1971
- 3) 藤田繁、新宅治夫:著名な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア(HPD:瀬川病)の病因とプテリジン代謝、市立釧路医誌、2巻1号頁64-67,1990

(2)セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症疾患概要

SR欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロbioプテリン(BH4)の生合成に関わるSRをコードする遺伝子の異常により、BH4の欠乏をきたす遺伝性の先天代謝異常症である1)。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH4が合成されるため、高フェニルアラニン血症はきたさないが、脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く必要なBH4は合成されないため、カテコールアミン及びセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH4欠損症と同様の中枢神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症をきたさないため新生児マススクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。

疫学

本邦では2013年度に第1例が報告された極めて希な先天代謝異常症で、世界でも50例程度である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈する

臨床病型

現在病型分類はされていない。

臨床所見

乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示し、日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる2)。乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認める

こともある。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ、眼球回転発作の消失をみることもある。

参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

髄液ホモバニリン酸(homovanilic acid:HVA)・5ヒドロキシ酢酸(5-hydroxy indole acetic acid:5HIAA)値は低値(-2SD以下)である1)2)。

髄液プテリジン分析では、セピアプテリンとbioプテリンの両方が高値(-2SD以下)である1)2)。

遺伝子解析:SR欠損症の原因遺伝子と考えられているSPRの遺伝子解析をおこない、2つのアレルに病因となる変異が同定されること1)2)。

培養皮膚繊維芽細胞でSR活性の低下を明らかにする1)2)。

診断基準

原因不明のジストニアでL-DOPAの投与で改善するものを臨床診断例とし、特殊検査 を認めるものを化学診断例とし、特殊検査 を施行しSPR遺伝子の両方のアレルに変異を認め、 を認めたものを確定診断例とする。

鑑別診断

BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

治療

神経伝達物質の前駆物質であるL-ドーパと5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤を含むL-ドーパが著効を呈する1)2)。

フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じてL-DOPAと5HTPの投与を調節する。

成人期の問題

L-DOPA、5HTPが著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

文献

- 1) Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N: Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent

monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 69: 269-277 (2001)

2) Neville, R. Parascandalo, S. Attard Montalto, R. Farrugia, A.E. Felice, A congenital dopa responsive motor disorder: a Maltese variant due to sepiapterin reductase deficiency, *Brain* 128 (Pt10) (2005) 2291-2296

(3) 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

疾患概要

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (Aromatic L-amino acid decarboxylase ; AADC) は芳香族アミノ酸から酸を取り除いて生体活性アミンを産生する酵素である。この酵素の欠損症はカテコールアミンやインドールアミン (セロトニン) などの神経伝達物質の産生が低下し中枢神経障害が発症するきわめて希な遺伝性疾患である¹⁾。

疫学

世界の報告でも100例に満たないきわめて希な先天代謝異常症で本邦では2家系3人が報告されているにすぎない。

臨床病型

現在病型分類はされていない。

臨床所見

典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、およそ半数に哺乳障害、低体温、低血糖などの新生児期の異常の既往を認める。

参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

診断の根拠となる特殊検査

髄液検査では、AADC の基質 (L-DOPA および 5HTP) とその代謝産物である 3-o-methyl dopa の髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物であるホモバニリン酸 (homovanillic acid : HVA) , 5 ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindolacetic acid : 5HIAA) は著減 (-2SD 以下) している。

血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。

遺伝子解析 : AADC 欠損症の原因遺伝子と考えられている DDC の遺伝子解析をおこない、2 つのアレルに病因となる変異が同定されること。

診断基準

特殊検査 を認めるものを疑診断例とし、特殊検査 または、特殊検査 を施行し DDC 遺伝子の両方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

鑑別診断

脳性麻痺、BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

治療

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミンB6などを用いた薬物治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか期待できない²⁾。海外では遺伝子治療が有効であるという報告がある³⁾。

フォローアップ指針

薬物治療の効果を見ながらできる十分な効果が認められない場合は、遺伝子治療も考慮する。

成人期の問題

ドパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で多くは寝たきりで発語の無い状態にとどまる²⁾。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

文献

1) Hyland K, Clayton PT: Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis.* 1990; 13:301-304,

2) Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, Lee WT, Willemsen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Régál L, Orcesi S, Tonduti D, Accorsi P, Testard H, Abdenur JE, Tay S, Allen GF, Heales S, Kern I, Kato M, Burlina A, Manegold C, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. 2010; 10;75(6):576.

3) Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Byrne BJ, Tai CH,

Wu RM: Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Sci Transl Med. 2012 ;16;4(134):134ra61.

D. 考察

1. BPKU の治療について

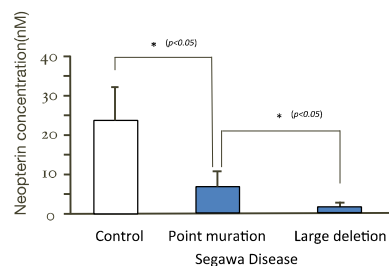
これまで BPKU は 4 歳まで食事治療を行いそれ以後に BH4 治療が推奨されていた。今回 4 歳未満の血中 Phe 値を BH4 治療群と食事治療群にわけて比較検討した。4 歳未満の血中 Phe 値は、実線で示した BH4 治療群は、破線で示した食事治療群に比べて、患者の血中 Phe 値はより安定しておりコントロールは BH4 治療群が食事治療群より良好な経過が認められた(図 1)。

BH4 欠損症の大部分の患者は小児慢性特定疾患の認定期間が終了した後、健康保険で高額医療としての還付を受けていたのを、パーキンソン病関連疾患として難病指定を受けるように勧めていた。しかし、指定難病に認定された 240 フェニルケトン尿症に BH4 欠損症も BPKU も含まれるようになったため、今後重症度評価を行うことで指定難病として生涯治療を継続することが望ましいと考えられる。

2. ガイドラインの作成における診断基準について

(1) 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ている。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ている(図 2)2)。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ている。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る。

a. 髄液中ネオプテリン値の比較



b. 髄液中ピオプテリン値の比較

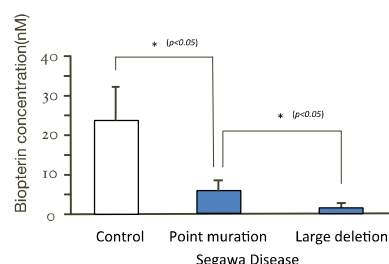


図 2. 髄液中のネオプテリン値(a)とピオプテリン値(b)のコントロールと瀬川病患者(点変異と大きな欠失)の比較

(2) SR 欠損症では臨床症状からエクソーム解析を行い遺伝子異常が明らかとなり酵素活性の測定による原因遺伝子であることを突き止めた症例である。エクソーム解析は既知の異常だけでなく未知の異常についても同定することができるため今後希少疾患の原因遺伝子同定に有力な手法と考えられる。

E. 結論

日本人 BPKU 患者において 4 歳前に BH4 治療を開始しても良好な範囲内に血清 Phe 値を維持することができ、長期的に有効かつ安全な治療法であることを確認した。ピオプテリン代謝異常症は、成人期に移行しても指定難病を受け、生涯治療を続けることが必要である。今回の研究の成果として SR 欠損症、AADC 欠損症は、平成 28 年 12 月 12 日に第 18 回指定難病検討委員会が行われ、パブコメ等を経て平成 29 年 1 月 18 日の第 1 回疾病対策

部会にて、第3次指定難病の診断基準・重症度分類（局長通知）は添付の文書の通りとなり、局長通知に則した臨床調査個人票も作成された。平成29年3月中の都道府県自治体への正式文書の告知、4月からの医療費助成開始することになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 新宅治夫: Q&Aフェニルケトン尿症について教えてください. 健 6月号:28-29,2015
- 4) Shintaku H, Ohura T. Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. J Pediatr. 2014;165(6):1241-4.
- 5) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. Brain Dev. 2014;36(3):268-71.
- 6) 新宅治夫: 先天性代謝異常症と新しい検査法, 日本栄養士会雑誌 57(12), 887-892(2014)
- 7) 新宅治夫: 先天代謝異常 アミノ酸代謝異常 カテコールアミン・セロトニン代謝異常、神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-日本臨床、別冊神経症候群 :615-621(2014)

- 8) 新宅治夫: 血液/髄液のプテリジン分析: ピンポイント小児医療 タンデムマス・スクリーニングの二次検査、小児内科、46(4):496-500(2014)

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 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 2015 (Lyon), Sep 1-4, 2015.
- 4) Shintaku H, et al: Effectiveness of MLPA method in genetic diagnosis of Segawa disease. Excellence in Pediatrics (PiE) 2015 (London) Dec. 10-12, 2015.
- 5) 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.
- 6) Shintaku H: Longterm treatment of tetrahydrobiopterin (BH₄) and neurotransmitter precursors in patients with BH₄ deficiency in Japan. International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur) Nov. 6-8, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録
無し。

3. その他

無し。

先天代謝異常症の保因者頻度と成人期のフォローに関する研究

分担研究者： 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）

研究要旨

次の2つの課題に関する研究を実施した。

1. 保因者頻度の推定

先天代謝異常症のような希少難病の場合、患者数把握が重要な課題の一つとなる。医療機関へのアンケート調査では未受診者が把握できず限界がある。私共は次世代シーケンシングの応用として、常染色体劣性先天代謝異常症の保因者頻度の推定を試みている。東北メディカル・メガバンク事業で実施されている住民コフォート 1070 名分のゲノム参照パネルを用い、変異予測ソフトによる保因者数を算定している。PKU などのスクリーニング対象疾患で推定し、スクリーニング結果と照合する方法で有効性を検証している。この方法は、我が国の遺伝性希少難病の患者数を把握する有効な一手段となる可能性がある。

2. 成人期のフォロー

近年の小児期医療の進歩により原疾患の生命予後が改善されたことから、原疾患自体や合併症が持続しながら思春期・成人期を迎える患者も多くなっている。今回ガイドラインの改定を見据えて、CBS 欠損症の成人期の現状と問題点について文献的に検討した。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る。また、診断後においても循環系、神経系、栄養系の問題に対し専門的な管理が必要となるため、CBS 欠損症は長期的な療養を必要とする疾患と考えられる。

研究協力者 坂本 修（東北大学大学院医学系
研究科小児病態学分野・特命教授）

A. 研究目的

< 保因者頻度の推定 >

先天代謝異常症を含む希少難病の診療体制の整備で、初めに問題となるのが患者数把握である。整備すべき診療リソースは、患者数に依存するからである。これまで、患者数の推定には、病院などの診療機関を対象としたアンケート調査が用いられてきた。しかしながら、この方法はアンケート回収率、未受診者が把握できない、などの限界がある。先天代謝異常症においては新生児スクリーニング対象疾患であれば確度の高い患者数を求められるが、非対象疾患では患者数把握は困難である。先天代謝異常症の多くは常

染色体劣性遺伝であるため、その保因者頻度が分かると Hardy-Weinberg 法則より罹患者頻度を推定できる。

本研究では、日本人ゲノム参照パネルを利用し、先天代謝異常症の病因となっている遺伝子中に、病的と考えられる変異の各頻度を *in silico* で求める。ここでは病的変異と遺伝子多型との区別が重要であるが、現在一般に利用されている変異効果予測ソフトの作動条件を検討する。本研究は、この検索結果を新生児スクリーニングの結果と比較することで、保因者頻度推定の至適化を目的とする。

< 成人期のフォロー >

近年の小児期医療の進歩により原疾患の生命予後が改善されたことから、原疾患自体や合併症が持続しながら思春期・成人期を迎える患者

も多くなっている。小児科学会では、移行期医療の取り組みが必要との提言があり、先天代謝異常領域においても例外ではない。

今回、今後のガイドラインの改定を見据えて、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。

B．研究方法

< 保因者頻度の推定 >

日本人のゲノム・シーケンス・データ 東北メディカル・メガバンク機構で決定した日本人ボランティア 1070 人の全ゲノム配列は、ゲノム参照パネルが整備されている。平均深度が x30 を超えているため、ヘテロ接合体保因者の検出用に十分な質を有する。

遺伝子変異の効果予測ソフト

PolyPhen2、SIFT、Mutation Taster などに加え、最近発表された、CADD (Combined Annotation Dependent Depletion) ソフトウェアを用い、種々のパラメーターで予測し、変異リストを出力する。

有用性評価

新生児スクリーニングの対象疾患の保因者頻度の予測を行ない、実際の頻度との比較により評価する。

< 成人期のフォロー >

- 1) 既存統計資料からの成人患者数の推定
- 2) 医学中央雑誌での検索による成人患者数の推定と問題点の抽出

(倫理面への配慮)

既に公表されているデータを用いた解析研究である。

C．研究結果

< 保因者頻度の推定 >

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH について試行したところ、推定疾患頻度は約 4 万 5 千人に 1 人であった。一方、我が国の新生児スクリーニングにおけるフェニルケトン尿症の頻度は 5 万 3 千人に 1 人と報告されている(山口班報告書による)。

< 成人期のフォロー >

- 1) 既存統計資料からの成人患者数の推定
- (1) 「先天代謝異常及び B 型肝炎母子感染防止事業実施状況」(厚生省児童家庭母子保健課(当時))

昭和 52 年から平成 8 年までに 152 人との集計値

がある。

ただしこの資料は報告ベースのため、高メチオニン血症(MAT 欠損症)が鑑別されずに報告されている可能性があり、実数はこれより少ないものと考えられる。

(2)サイスタダン R 使用実績(レクメド社提供資料)

CBS 欠損症として 26 名が投与されており、うち成人は 16 名である。

2) 医学中央雑誌での検索による成人患者数の推定と問題点の抽出

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乗らなかったものの、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。

報告での年齢に発表年からさらに経過した年月を加えた予想される現在の年齢は 20-90 歳であった。15 例は新生児マススクリーニング開始(1977 年)以前の症例であり、11 例が内科などの成人科からの報告であった(血栓症、ジストニアなど)。マススクリーニング以後の 13 例のうち、3 例はマススクリーニングすりぬけ例(思春期以降に脳梗塞での発症)であった。マススクリーニング発見例でも長期管理の経過中に、白質脳症、慢性血栓性肺高血圧、精神症状、低栄養などを来した例の報告がある。また女性患者の出産例もあり、血栓症を予防するような分娩管理を要している。

D．考察

< 保因者頻度の推定 >

フェニルケトン尿症の責任遺伝子である PAH 遺伝子の変異は殆どが点変異であり、今回の方法で予測しやすい疾患と考えられる。本法の問題点として、変異の効果予測ソフトの解析結果の信頼性、遺伝子コピー数異常が考慮されていない、稀な疾患の保因者頻度予測では 1000 人程度のデータベースでは不十分、などが挙げら

れる。

< 成人期のフォロー >

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る。マススクリーニング以前の例（もしくはマススクリーニング以後でも未受験例・すりぬけ例）では以後の例に比して知的予後が悪く、また血栓症で初めて診断がついた例では生活の質が極めて下がっている例もある。また、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。

E . 結論

< 保因者頻度の推定 >

今後の十分な条件検討が必要であるが、ゲノム参照パネルによる疾患頻度予測は有用と考えられる。

< 成人期のフォロー >

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る。マススクリーニング以前の例（もしくはマススクリーニング以後でも未受験例・すりぬけ例）では以後の例に比して知的予後が悪く、また血栓症で初めて診断がついた例では生活の質が極めて下がっている例もある。また、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。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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

3) 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

4) 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 *岩手県立病院医学会雑誌* 56:55-59, 2016

2. 学会発表

1) 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ルリン欠損症 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）

2) 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）

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

GLUT-1 欠損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

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (GLUT-1DS) は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、ケトン食療法 (KD) による治療が可能な疾患と考えられている。その表現型スペクトラムは多彩で、てんかんの重症度順より乳幼児難治てんかん、症候性ミオクロニー失立発作てんかん、治療抵抗性特発性全般てんかん、特発性全般てんかんを合併し、運動障害のそれではジストニア、痙性麻痺、失調の組み合わせを伴う複合的な運動障害、運動失調、発作性労作誘発性ジスキネジアを併存する。その診断基準では初発症状 (乳児期早期発症てんかん、異常眼球運動や無呼吸発作) 空腹、運動、体温上昇、疲労で憎悪する神経学的症状 (てんかん、痙性麻痺、小脳失調、ジストニア) とその食事、睡眠、安静での改善があれば本症を疑い、髄液検査 (髄液 / 血液糖比 < 0.45) にて低髄液糖を確認し、遺伝子検査で確定診断する。本症の臨床重症度分類では日常生活動作の分析で約 15% の患者は全介助を要する心身障害者、自立例が 40% にみられるように幅が広い。生活能力としては、自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある。構語障害は失調性でほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである。認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々であった。患者の生涯にわたる治療法の問題として、KD をいつまで維持継続するか、KD 以外の新たな治療法の開発、成人期の診療がある。KD をいつまで継続すべきかのエビデンスは少ないが、家族会アンケート調査でも 20 歳以上の患者で KD を 10 年以上継続している患者が多数存在し、患者の QOL の改善に貢献している。今後 KD 以外の新たな治療の試みとして TRH 療法等が試みられている。キャリアオーバー症例や成人期診断例など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。

研究協力者

伊藤康 東京女子医科大学小児科 講師
高橋悟 旭川医科大学小児科 講師
夏目淳 名古屋大学小児科 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委員
生天目信 大阪大学小児科 講師
下野九理子 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 病院長

A. 研究目的

グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群 (GLUT-1DS) は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースの中枢神経系への取り込み障害から生じる代謝性脳症で、ケトン食 (KD) 治療が有効な疾患と考えられている [1]。最近の研究では、本症候群の臨床症状や重症度は多彩で軽症例から重症例まで存在することが明らかになってきている [2-6]。典型例では当初報告されたように乳児期発症例が多い。しかしながら最近、特発性てんかんや発作性不随意運動のみの軽症例の報告も増加してき

ている。特に家族例において軽症例が多く観察されている[5]。このような軽症例は成人期では神経内科や精神科領域において不随意運動やてんかん、精神遅滞の成人例として潜在している可能性がある。本症では早期治療により慢性の脳神経系糖欠乏による後遺症が予防されうる可能性があることより、乳児期よりの早期診断体制の整備、早期治療が普及することにより障害が最低限に抑制されうる[7]。そのため本研究班では GLUT-1DS 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を行った。

本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。主任研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会、分担研究者の所属する各施設の倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：2745）。

B. 課題の検討

1) GLUT-1 欠損症の診断基準と診療ガイドラインの作成

軽症例(軽度の知的障害や不随意運動)や稀少病態(早期発症欠てんかん、発作性労作誘発性ジスキネジア、小児交互性片麻痺、棘状赤血球症や口唇状赤血球症を伴う溶血性貧血)の報告が増加しており GLUT-1DS の表現型スペクトラムは、てんかんと運動障害の二つの軸によりその重症度を分類することが可能である。てんかんでは、乳幼児難治てんかん、症候性ミオクロニー失立発作てんかん、治療抵抗性特発性全般てんかん、部分てんかん、特発性全般てんかんを合併、運動障害のそれではジストニア、痙性麻痺、失調の組み合わせを伴う複合的な運動障害、運動失調、発作性労作誘発性ジスキネジアの順となる[6]。このような臨床症状で初発し、その食事、睡眠、安静での改善があれば本症を疑う一番の根拠となりうる。軽症例の一部では髄液/血清糖比が正常下限という例も出てきており注意が必要である。特に家族発症例(常染色体優生遺伝が多い)では軽症例が多く無症候例や学習障害、

発達障害のみの例も報告されている。治療ガイドラインとして KD の早期導入が推奨されているが軽症例においては KD 治療の導入、継続維持は困難である。また早期発症例の発見増加とともに髄液糖、髄液糖/血糖、髄液乳酸標準値が生後 6 ヶ月までは過剰診断される可能性が指摘されている。生後 6 ヶ月までの髄液糖、髄液/血糖比のみ異常の場合には注意が必要である[8]。逆に稀な Paroxysmal exercised induced dystonia(PED)のみで発症する患者では髄液/血糖比は正常と報告されており、注意が必要である。最近、Gardiner らが報告した研究では 15 例の PED あるいは Paroxysmal kinesigenic dyskinesia(PKD)を呈し *SLC2A1* 変異が認められた症例の中で髄液糖/血糖比は 5 例で正常、4 例でやや低い 0.5-0.55 であったとしている[9]。発作性不随意運動を主徴とする小児例においても遺伝子診断がより重要となろう。

2) 小児期より成人期に移行する GLUT-1DS 患者の予後、重症度についての問題

これは本邦で行った平成 23 年度の全国実態調査における GLUT-1DS 患者 46 例の日常生活動作(ADL)を診断前における SCD 重症度分類を参考として分析した[10]。患者の日常生活動作の分析では、約 15%の患者は全介助を要する心身障害者であったが、自立例が 40%にみられた。生活能力としては、自力歩行は可能であるが、車椅子移動を必要とする症例もある。構語障害は失調性でほぼ全例に認め、重症例では言語表出は単語のみである。認知障害も、学習障害の程度から重度精神遅滞まで様々である。自閉性に乏しく社会性があり、親しみやすい性格である。総合すると重症例は重症心身障害児者として生活し、軽症例では社会的不利はあるが未診断のまま通常の世界生活、さらには夫婦生活を営んでいる可能性が考えられた。現在、2011 年に GLUT-1DS 全国調査を行ってから 5 年経過し、その当時の患者も思春期、成人期を迎えようとする年齢に達している。今後、再アンケート調査において成人期の状態が推測され、KD 治療の継続等がどのようになっているのか現状評価が

必要となる。

3) GLUT-1DS に対する KD 治療と成人期の治療 についての問題

Fuiriらは、本邦 GLUT-1DS 全国調査で KD 治療の有効性を検討している[11]。39 例の GLUT-1DS 確定例の中で 31 例(3~35 歳で平均 12 歳)が KD 治療を 1 ヶ月以上行い、修正アトキンス食が 55%、古典的 KD が 35%、MCT-KD が 10%の患者で施行していた。いずれの KD でもてんかん発作、空腹時の神経学的異常や失調に約 80%で有効であったとしているが、知的発達の促進に関しては明らかでなかったとしている。

また我々の Glut1 家族会アンケート調査の結果では 20 歳以上の患者(20 歳~50 歳、中央値:29 歳)が 8 例いてその内 7 例が現在も KD 治療を 2~14 年間続けている(中止した 1 例も 10 年以上 KD を継続していた)。これら成人例を含めてアンケート調査からは KD を作る家族の負担が大きいことが明らかになっている。

4) GLUT-1DS に対する新たな薬剤開発に向けた 調査研究

伊藤らは GLUT-1DS に対する TRH(プロチレリン)療法の試みを行っている。TRH は、本邦においては脊髄小脳変性症の治療薬として使用されている。まだ Preliminary ではあるが、静注 TRH 療法後に TRH 経口療法に切り替えその効果を継続可能としている[12]。軽症典型群の 1 例では、修正 Atkins 治療より症状憎悪なしに離脱可能であったとしている。最近、まだ実験段階ではあるが GLUT-1DS マウスモデルにおいて遺伝子治療の成功例が報告されており今後患者に対する応用が進むものと考えられる[13]。

D. 考察

トランスポーター異常症である GLUT-1DS では、代謝基質・産物の測定による早期発見は困難である。早期診断として、乳児期の異常眼球運動、無呼吸発作、てんかん発作(けいれん発作、脱力発作、

ミオクロニー発作、部分発作)、筋緊張低下、発達遅滞などの併存が重要であり、早期に髄液検査を行い髄液糖/血糖比 < 0.45 であれば *SLC2A1* (*GLUT1*) 遺伝子検査と KD 治療導入を行うことが推奨されてきた[7]。しかしながら最近の研究では、前述のように表現型スペクトラムが多彩な上、生後 6 カ月までの乳児例、てんかんや知的障害を持たない PED や PKD のみの症例では、この髄液糖/血糖比のみでは十分ではない可能性が出てきている[7、8]。また当然、軽症例、家族例や成人例の場合に髄液検査そのものも困難となる。今後は神経学的症状より直接遺伝子検査を行う必要性も出てくるがその体制整備が必要である。

成人期の診療に関して KD の継続をどうするかは重要な問題である。思春期以降、脳の糖質に対する要求度が減ることや長期の成長、発達に与える影響より中止してよいのではないかという報告[7]や、成人期になっても神経学的症状に有効であること、低髄液糖状態に対して理論的に脳保護作用を有していること、等より重篤な KD による副作用がなければ KD 治療を続けるべきであるという意見も多い[14]。しかし家族会アンケート調査を含めて KD 療法について症例が成人期に向かっていくにつれて下記のような問題がでてくる 1)ケトン食療法の継続(献立作成、調理者(母)の負担;高脂血症・高尿酸血症の副作用など) 2)医療費助成の問題(2015 年度より GLUT-1DS が指定難病、2012 年度にケトンフォーミュラ(明治 817-B)が登録ミルクに指定、2016 年度より KD が保険適応となり改善されてきている、) 3)キャリアオーバー患者の成人診療科への移行の問題(多くの患者で複合的症状があり、成人科への移行が困難) 4)KD 未実施軽症例の過食・肥満(生活習慣病)等の問題である。

Leen らは文献 review と自験例で 18 歳以上の合計 91 例について検討し、てんかん発作は小児期には問題となっても思春期以降は減少ないし軽快すること、新たに発作性不随意運動発作、特に PED が出現ないし悪化する可能性を指摘している。またそれらの治療として KD 治療を思春期以降も継

続することがよい結果をもたらせるのではないかとしている[15]。

2016年4月よりKD治療が「てんかん食」として保険適応となり、KDの献立作成にも公費で専門栄養士の助けが得られるようになった。しかしながらまだKD作成に関わることのできる専門栄養士の数が限られており今後の育成が重要である。また家族の養育能力に問題がある場合や、入所や一人暮らしとなった場合にはKDの導入や継続、維持が困難という問題がある。Glut1家族会のアンケート調査では、KDに関して修正Atkins食が53%を占め、古典的KD治療は15%であった。米国の患者会でのアンケート研究(92例が返答)では66%が古典的KDで修正Atkins食は32%であった[15]。この差は日本の方が先進的というより米国ではKDセンターが多く、専門栄養士の指導が受けられるのに反し、日本では専門栄養士も少なくより制限が少なく簡便に作成できる修正Atkinsを選択する傾向があるのかもしれない。アンケート調査でも長期間継続するには家族の負担が大きいくことが多く記載されていた。

今後のGLUT-1 DS患者の生涯にわたる治療法の問題として、現時点では、KD療法が標準的な治療で継続する必要があるが、経済的な問題、養育者(特に調理者)の負担、副作用(高脂血症・高尿酸血症など)の問題がある。新たな治療法としてTRH療法が試みられているが、まだ症例数は少ないものの中、軽症例に対しては今後、治療法の選択肢になる可能性がある。またGLUT-1遺伝子そのもので治療する可能性が報告されており今後患者に対する応用が進むことが期待される[13]。成人期の問題点として先天性代謝異常症一般にも当てはまることであるが、希少代謝異常症の全身管理を小児科より成人診療科に移行する連携の困難性はまだ解決できていない。全国の病院では20歳以上になっても小児科で治療を継続している神経疾患は多いのが実情である(個人的経験)。病院内に移行期外来の設置や連携できる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。

文献

- [1] De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991; 325: 703-9.
- [2] Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, et al: Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology.* 2010; **75**: 432-440.
- [3] Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; **53**: 1503-10.
- [4] Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012; **72**: 807-15.
- [5] Striano P, Weber YG, Toliat MR, Schubert J, Leu C, Chaimana R, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2012; **78**: 557-62.
- [6] Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Lefterink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010; **133**: 655-70.
- [7] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; **100**: 272-
- [8] Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and implications for clinical practice. *PLoS One.* 2012; **7**(8):e42745.

[9] Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, Labrum R, Erro R, Meyer E, Xiromerisiou G, Stamelou M, Walker M, Kullmann D, Warner T, Jarman P, Hanna M, Kurian MA, Bhatia KP, Houlden H. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias.

Brain. 2015;138:3567-80.

[10] 平山恵造. 厚生省運動失調症調査研究班平成3年度研究報告書 1992, 1-5.

[11] 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.

[12] 2014 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 研究分担報告書 - GLUT-1 欠損症患者の重症度分類と生涯にわたる治療法についての問題 -

[13] Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, Aoki S, Jimbo EF, Shimazaki K, Onaka T, Ohtsuki S, Terasaki T, Yamagata T. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome.

Mol Genet Metab Rep. 2017;10:67-74.

[14] De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. Seizure. 2013;22:803-11.

[15] Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al: GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. J Neurol. 2014; 261: 589-599.

[16] Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome.

Seizure 2016 ; 35 : 83-87.

F.健康危険情報

特に報告されていない。

G.研究発表

(1)論文発表

[1] 塩田 睦記, 小国 弘量. 【けいれん・意識障害】ピンポイント小児医療 けいれんに関する知識 てんかん重積(けいれん重積)状態とけいれん群発小児内科 2014; 46: 1221-1225

[2] 伊藤 康, 小国 弘量. 【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 膜輸送系の異常 グルコーストランスポーター1 欠損症症候群 日本臨床(別冊神経症候群 III) 2014: 823-826.

[3] 伊藤 進, 小国 弘量. 【てんかん-基礎・臨床研究の最新知見-】 てんかんの治療 小児てんかんの治療 日本臨床 2014; 72: 845-852

[4] 伊藤 進, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 自己免疫性疾患 その他の炎症性疾患 免疫介在性脳炎 Rasmussen 脳炎 日本臨床(別冊神経症候群 II) 2014: 728-731.

[5] 伊藤 康, 小国 弘量.【神経症候群 VI(第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症症候群. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 464-467.

[6] 伊藤 康, 小国 弘量.【神経症候群 (第2版) -その他の神経疾患を含めて-先天代謝異常症-】 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28, 2014:823-826.

[7] 小国 弘量.【神経症候群 VI (第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー(失立)脱力発作てんかん. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 122-125.

[8] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. Brain Dev. 2015; 37(1): 18-22

[9] Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. Brain Dev. 2015;

37(1): 49-58.

[10] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(8): 780-9.

(11) 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.

(12) 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.

(13) 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.

2) 学会発表 (抄録)

[1] 小国弘量. 診断、治療に苦慮する小児てんかんのマネジメント (ACTH、ケトン食).

第70回東海てんかん集談会、2014年2月1日
グランドホテル浜松2F「飛鳥」

[2] 小国弘量. 小児てんかんの薬物治療-レベチラセタムを中心に - Living with Neurological Disorders. ホテル阪急インターナショナル 4F「月華」平成26年6月4日

[3] 小国弘量. 小児科医から見た治療連携の必要性
関東てんかん治療フォーラム、会場: 御茶ノ水の山の上ホテル 7月14日(月) 19時~

[4] 小国弘量. てんかん発作とその診かた.
第24回日本小児看護科学会共催セミナー
2014年7月21日 タワーホール舟堀

[5] 小国弘量. 若年性ミオクロニーてんかん
ラジオ NIKKEI「医学講座」

2014年7月23日収録

[6] 小国弘量. てんかん性脳症の診断と治療を巡って. 第10回日本てんかん学会近畿地方会特別後援、2014年8月2日(土) 大阪大学中之島センター

[7] 小国弘量. てんかん症候群と臨床神経生理学の昔、今、将来. 第487回日本てんかん学会会長講演. てんかん研究 2014; 32: 123.

[8] Hirokazu Oguni. Clinical and EEG evolution of Rasmussen's encephalitis. Preongress symposium: Update of Rasmussen syndrome 第48回日本てんかん学会プレングレス
てんかん研究 2014; 32: 133.

[9] 伊藤康, 小国弘量など. グルコーストランスporter-1欠損症症候群4例に対するTRH療法の検討. 第56回日本小児神経学会学術集会. 2014年5月29日. 浜松.

[10] 伊藤康, 小国弘量. グルコーストランスporter-1欠損症46例の日常生活動作について. 第40回日本重症心身障害学会学術集会 2014年9月27日. 京都.

[11] 大谷 ゆい、小国 弘量、西川 愛子、平野 嘉子、伊藤 進、永田 智. 薬物療法に治療抵抗性の乳幼児ミオクロニーてんかんに対するケトン食治療の有効性. てんかん研究 2015;33(2):317.

[12] 西川愛子 小国弘量 永田智. 小児特発性部分てんかんの Atypical evolution - その頻度、臨床像の検討 - てんかん研究 2015;33(2):381

[13] 小国弘量. Rasmussen 脳炎 診断と治療 モーニングセミナー2 てんかん研究 2015; 33(2): 207-8.

[14] Hirokazu Oguni. Occipital lobe epilepsies during childhood - a review -. JES-KES joint symposium, てんかん研究 2015;33(2):169.

[15] 西川 愛子 小国 弘量 伊藤 進 永田 智. Malignant migrating partial seizures in infancy 2例における発作時ビデオ脳波所見の検討. 脳と発達 2015;47:S351.

[16] 大谷 ゆい、伊藤 進、西川愛子、坂内 優子、小国 弘量、永田 智. PCDH19 関連症候群6例

の臨床・脳波学的検討。脳と発達 2015;47:S352.

[17] 伊藤 進,小国 弘量,西川 愛子,永田 智
乳児期の発作性症状に対する長時間ビデオ脳波検査の有用性についての検討。脳と発達 2015;47:S296.

[18] 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 .

[19] 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 .

[20] 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.

[21] 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脳と発達 2016;48:S375

[22] 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.

[23] 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.

[24] 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.

[25] 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.

H.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

研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針又はガイドライン等）

小児慢性疾患において下記疾患の診断指針の作成

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- Rasmussen 症候群
- Dravet 症候群

難病情報センターホームページ「病気の解説」

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- グルコーストランスポーター1 欠損症

分担研究課題名：シトリン欠損症に関する研究および重症度分類に関する調査研究

分担研究者：大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師/仙台市立病院）

研究要旨

NICCD の重症化を防ぐためには、早期の診断と治療介入が重要である。新生児期～乳児期の原因不明の体重増加不良、黄疸、胆汁うっ滞、肝障害を認める患児に遭遇した場合はシトリン欠損症も念頭に入れ、鑑別を進めなくてはならない。代償期のシトリン欠損症の診断は困難であるが、診断することは CTLN2 発症予防に不可欠である。原因不明の低血糖、成長障害、特異な食癖をもつ小児例に対してはシトリン欠損症も鑑別に入れ検査する必要がある。

CTLN2 の臨床像は多様性に富んでおり、脳症発症以前に肝炎、膵炎、脂肪肝、肝臓癌、神経性食思不振症等を併発する可能性がある。ピルビン酸は約 60% の患者に有効であり、炭水化物制限食と経口ピルビン酸投与は、まず試みるべき治療法と思われる。

研究協力者氏名

和田陽一、市野井那津子、菊池敦生
(東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
坂本修(同 准教授)、呉繁夫(同 教授)
小暮高之
(東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 助教)
矢崎正英
(信州大学バイオメディカル研究所・准教授)

A．研究目的

シトリン欠損症(以下本症)は、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(以下 NICCD)および成人発症 II 型シトルリン血症(以下 CTLN2)の病型を示し、それら 2 つの病型の間は適応・代償期(以下代償期)として見かけ上健康に過ごすとされている(図 1 参照)。NICCD は予後良好な疾患と考えられているが、一部に肝不全に進行した症例も報告されている。

本研究では NICCD の重症化をきたす要因および代償期における臨床像の検討を行うことで NICCD の重症化およびシトリン欠損症の早期診断に資することを目的とした。さらに CTLN2 については、その臨床像を明らかにし、有効な治療

法を開発することを目的とした。

B．研究方法

NICCD 症例は重症例の文献検索および 2009 年 10 月～2015 年 8 月までに東北大学病院小児科で遺伝子診断された 18 症例の検査依頼書に記載された所見に基づいて評価した。CTLN2 症例は 1990 年以降、信州大学病院に入院した患者 36 名の臨床像と治療成績について後方視的に検討した。(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部および信州大学医学部倫理委員会の承認を受け、書面でのインフォームドコンセントを得た上で実施した。

C．研究結果

1．NICCD の重症例の検討

乳児期に生体肝移植を行った重症例 3 例の検討では全例新生児マススクリーニング(NBS)が正常であり、生後 2 か月以降に体重増加不良や黄疸を主訴として受診し、重篤な肝障害が明らかとなっている。生化学的検査では胆汁うっ滞、肝障害、低血糖、凝固能低下、AFP 上昇が認められ、尿中有機酸分析ではチロシン代謝産物の p-ヒドロキシフェニル乳酸等が著増していた。入

院後、肝不全に進行し、アミノ酸・尿有機酸分析よりチロジン血症が疑われ、生後6か月、10か月、12か月で生体肝移植が施行されていた。

2. シトリン欠損症の代償期における臨床症状の検討

代償期患児の主訴で最も多いのは低血糖発作で、18例中7例に認めた。意識障害や痙攣など重篤な低血糖症状や治療抵抗性の症例も存在した。無症候性の低血糖も4例に認めた。その他、成長障害、食癖、家族内検索などを契機に医療機関を受診していた。本症に特徴的な食癖は18例中15例に認めた。

3. CTLN2の臨床像と治療法の開発

患者36名の臨床像では、脳症初発年齢は平均 40.1 ± 14.5 歳で、11歳から最高齢が73歳であった。脳症以外の臨床像としては、全例で脂肪肝を認め、7例(21%)で脳症発症以前に膵炎の罹患歴が認められた。2例(6%)に肝臓癌、1例で十二指腸ソマトスタチン産生腫瘍を合併していた。

治療に関しては、16名の患者にこれまで肝移植を施行してきた。死亡例は1例で、他は術後経過良好である。成人患者15名のピルビン酸投与例において、最長で6年経過観察を行い、その内9名の患者(60%)で有効性が認められた。投与前後の肝性昏睡度(1-5度:犬山分類 1981年)の比較では、投与前の平均昏睡度が 3.87 ± 0.64 度であったが、治療開始後は 2.07 ± 1.75 度と有意に改善した($P < 0.01$)。

D. 考察

1. NICCDの重症例の検討

NICCDと診断された患児の約40%はNBS陽性を契機に生後2週間前後に精密検査機関を受診している。残り60%はNBSが正常であり、何らかの臨床症状(体重増加不良、黄疸など)出現後の生後2~5か月時に受診することが多い。今回検討した重症例は全員NBSが陰性であり、初診時年齢が2か月以降になっていた。治療介入の遅れが重症化の要因であることが示唆された。

2. シトリン欠損症の代償期における臨床症状の検討

代償期に入るとNICCDの症状は改善して

り、本症の確定診断は困難であることが多い。しかし、CTLN2の発症前にシトリン欠損症の診断をつけることは、発症予防の観点からも重要である。今回の検討では代償期の医療機関受診の契機としては低血糖が最多であり、その他体重増加不良や低身長などの成長障害も認められた。低出生体重、特異的な食癖に加え、成長障害、低血糖や高脂血症、肝障害などを認めた場合には本症も鑑別に挙げるのが重要であると考えられた。

3. CTLN2の臨床像と治療法の開発

CTLN2は繰り返す脳症様症状や高アンモニア血症が特徴的である。しかし、臨床像は多様性に富んでおり、脳症発症以前にも肝炎、膵炎、脂肪肝、肝臓癌、神経性食思不振症などを高頻度で合併していた。低炭水化物食事療法とピルビン酸投与は約60%の患者で、有効性が認められたが、6名では脳症発作を繰り返しており、3名で肝移植を施行した。また2名は慢性腎不全患者を併発していた。低炭水化物食と経口ピルビン酸投与は、多くの患者に有効で、脳症の発作消失も期待できるが、残存肝アルギニノコハク酸合成酵素活性の極めて低い患者や、腎不全患者に有効性が劣る可能性が示された。

E. 結論

NICCDの重症化を防ぐためには早期治療介入が有効である。新生児期~乳児期の原因不明の胆汁うっ滞症、肝障害に遭遇した場合は、NICCDを念頭に入れ、鑑別診断を行うべきである。低血糖発作や成長障害の鑑別においては本症も疑い、周産歴や食癖、肝障害、遷延性黄疸の有無などに重点を置いた問診がシトリン欠損症の早期診断に非常に有用であると考えられた。

CTLN2の臨床像は多様性に富んでおり、脳症発症以前に、肝炎、膵炎、脂肪肝、肝臓癌、神経性食思不振症を併発する場合がある。約60%の患者にピルビン酸が有効であり、炭水化物制限食と経口ピルビン酸投与は、まず試みられる治療法と考えられる。

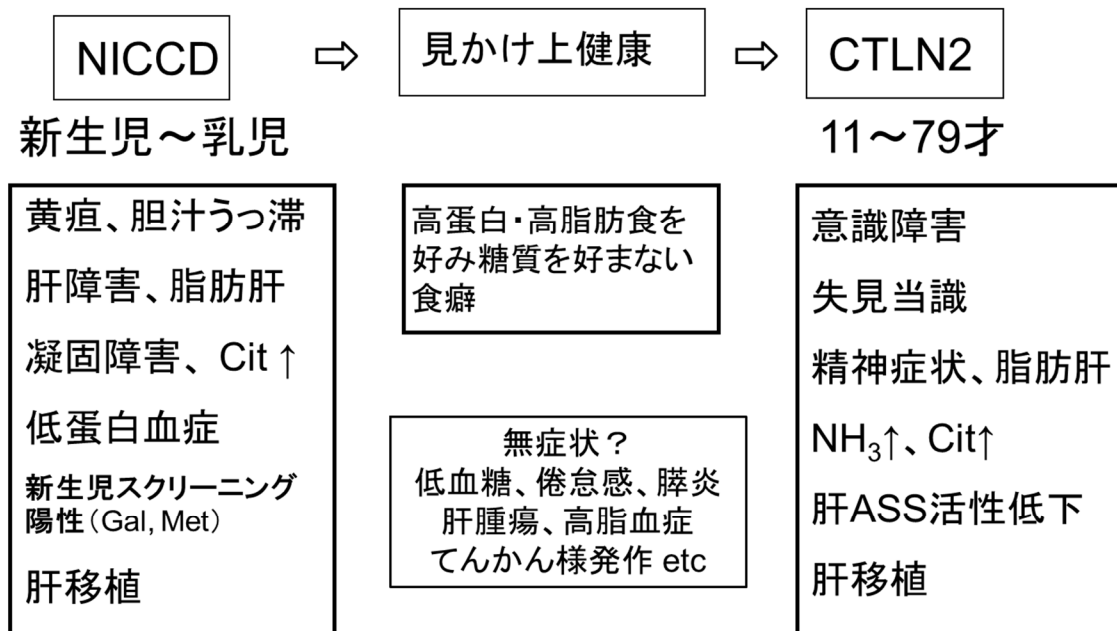
F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大浦敏博.シトリン欠損症(NICCD, CTLN2). 小児科診療 77巻,増刊号.小児の治療指針:

- 519-521 頁、2014 年
- 2) 大浦敏博 . シトリン欠損症 . 水口 雅、市橋光、崎山 弘 総編集 今日の小児治療指針 第 16 版、210-211 頁 東京、医学書院、2015 年 9 月
 - 3) 大浦敏博、岡野善行、坂本修 . シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症の臨床像・診断と治療・フォローアップの留意点 . 特殊ミルク情報 第 51 号 : 6-11 頁、2015
 - 4) 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
- 3) 大浦敏博 . アンパンが嫌いなのは訳がある！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
2. 学会発表
- 1) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、呉繁夫、大浦敏博 . 代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨床症状の検討 . 第 220 回日本小児科学会宮城地方会 2015 年 11 月 8 日 仙台
 - 2) 市野井那津子、菊池敦生、坂本修、大浦敏博、呉繁夫 . 代償期にシトリン欠損症と診断された 18 例における臨床症状の検討 . 第 57 回日本先天代謝異常学会 2015 年 11 月 12 日 大阪

図 : Citrin 欠損症の適応・代償と代償不全



NICCD: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency.

CTLN2: Adult-onset type 2 citrullinemia.

ASS: アルギニノコハク酸合成酵素

分担研究課題名

有機酸代謝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

分担研究者： 高柳正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科 教授）

研究要旨

1. 有機酸血症の診療ガイドラインの作成 2. 先天代謝異常症患者のトランジションに関する問題点の検討 3. 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例における問題点 4. 患者会活動支援の研究を行った。

有機酸代謝異常症の調査研究が進歩するためには、これら多方面からのアクセスが必要だろ
うと思われる。

研究協力者

但馬 剛 小児医療研究センター研究所マスキリーニング研究室 室長

長谷川 有紀 島根大学小児科講師

小林 博司 慈恵会医科大学小児科准教授

坂本 修 東北大学小児科准教授

患者会活動支援

第4回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援した

（倫理面への配慮）

患者の個人情報の保護に関してガイドラインを厳守した。

A. 研究目的

1. 有機酸血症の診療ガイドラインの作成
2. 先天代謝異常症患者のトランジションに関する問題点の検討
3. 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例における問題点
4. 患者会活動支援

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成

1. メチルマロン酸血症 但馬先生 2. イソ吉草酸血症 長谷川先生 3. プロピオン酸血症 小林先生 4. 複合カルボキシラーゼ欠損症 坂本先生 5. グルタル酸血症1型 長谷川先生の各先生が中心となって作成した。

トランジション

千葉県こども病院の診療録から、2024年に代謝科に受診したすべての患者を検索し、その患者を年齢別にソートし分析した。

HMG-CoA) リアーゼ欠損症

医学中央雑誌の検索システム、およびPubMedの検索システムを利用して、HMG-CoA リアーゼ欠損症の成人期の症状さらには成人期発症症例の収集を行った。

C. 研究結果

診療ガイドラインは2015年に新生児マスキリーニング対象疾患等診療ガイドライン、診断と治療社、東京として出版された。

2014年に千葉県こども病院に受診した患者数は438名であった。15歳以上の患者は78名、17.8%であった。最高年齢は69歳のファブリー病の女性患者であった。メチルマロン酸血症は5症例経験したが、新生児発症型の3症例はすべて10歳前後までに死亡している。Late onset typeの2例は、1例が腎不全のため移植を受けている。1例はビタミンB12反応性だが、治療に対するアドヒアランスに問題があった。

HMG-CoA リアーゼ欠損症は本邦では8例の乳児期、幼児期発症症例が収集され、海外より3例の成人期発症症例が収集された。これら症例の検討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る。

第4回先天代謝異常症患者会フォーラム開催概要

テーマ：明るい未来へ手を繋ごう

日時：2014年11月29日(日)9:30～15:30

場所：東京慈恵会医科大学(新橋)

参加者数

患者家族：45名(お子様3名含め)

医療従事者：22名

企業：29名

慈恵会医科大学音楽部管弦楽団19名。

ウェブ参加者 36名

参加された患者家族会は14団体。

D. 考察

診療ガイドラインは出版という形で完成しているが、今後の医療の進歩に応じて改変を積極的に進めていかなければならない。

トランジションに関して、有機酸代謝異常症は先天代謝異常症の専門家による治療は必須であり、小児科医である先天代謝異常症の専門家が関与し続けなければならない疾患である。トランジションをどのように行えば患者のQOLを保っていけるのかを真剣に考えなければならない。

HMG-CoA リアーゼ欠損症は決して乳児期、幼児期だけ管理すればよい疾患ではないと考えられる。

成人期に原因不明の脳症、心筋症、多臓器不全を診たときには、必ず鑑別疾患に上がらなくてはならない疾患であると思われる。

患者会の支援の在り方としては、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。

E. 結論

有機酸代謝異常症の調査研究が進歩するためには、多方面からのアクセスが必要だろうと思われる。

ことにトランジションに関しては精力的な研究、実践がなされなければならないと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 高柳 正樹 . 先天代謝異常症におけるトラン

ジションの現状と問題点 . 外来小児科 vol18:p304-308,2015.

2. 高柳 正樹 . 【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】 先天性代謝異常 糖原病 . 小児科臨床 vol69: p684-688, 2016.

2. 学会発表
なし

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

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 分担研究者 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授

研究要旨

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。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。

個別疾患の診療ガイドラインのうち、本年度は直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、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]、TCA サイクル酵素異常症の作成を手がけ、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症のガイドラインの学会承認を得た。

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) の登録を進めた。

研究協力者

山崎 太郎 (埼玉医科大学小児科)

原嶋 宏子 (埼玉医科大学小児科)

A. 研究目的

タンデムマスを用いた新しい新生児代謝スクリーニングが全国に拡大し、対象各疾患に対する新しい診断基準の作成が急務となっている。有機酸代謝異常症とタイアップした先天性高乳酸血症もその一つであり、文献検索と自らの症例データを基に、本年度はその診療ガイドラインの作成と成人期の対策について研究した。さらに、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) の登録を進めた。

B. 研究方法

基本的に文献検索研究である。関連論文をエビデン

スレベルに基づいて分類し内容を要約し、診療ガイドラインの素案を作成した。

これとは別に先天性高乳酸血症の最大の原因であるミトコンドリア呼吸鎖 (MRC) 異常症については、全国から集まった患者検体を以下の方法で分析した。

1) Blue Native 電気泳動を用いた Western Blot と *in gel* enzyme stain、および *in vitro* 酵素アッセイを用いた呼吸鎖酵素複合体蛋白レベルの解析。2) フラックスアナライザーを用いた細胞レベルでの酸素消費量の解析。3) 次世代シーケンサーを用いたミトコンドリア DNA 全周塩基配列と既報核病遺伝子 135 個のパネル解析。4) 以上で病因が判明しない症例に対する次世代シーケンス法を用いた全エキソーム解析。

(倫理面への配慮)

本研究の患者解析の部分は申請番号 482 (現在更新されて 482-XI) で埼玉医科大学倫理委員会における審査を受け承認を得て行った。遺伝子解析研究につい

ではヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）および、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（日本医学会 2011 年 2 月）に基づいて行い、さらにこれとは別に各研究機関の倫理審査委員会において承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 先天性高乳酸血症症候群の診療ガイドライン作成とその成人期対策について

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。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 MRC 異常症である。

本研究では、直接の乳酸代謝に関係するピルビン酸関連酵素異常症 [ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症、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]、TCA サイクル酵素異常症、および MRC 異常症を対象とするが、MRC 異常症の詳細はミトコンドリア病の診断基準（後藤班）を参照のこと。

本研究ではホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 欠損症のみ診療ガイドラインを完成し、学会承認を得た。それ以外の疾病については診療ガイドラインは未完成であり、ここには各疾病の疾患概要のみ記す。

1) 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

PEPCK はオキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸へ変換する酵素であり、ミトコンドリア PEPCK (PEPCK2) と細胞質 PEPCK (PEPCK1) の 2 つのアイソザイムが存在する。PEPCK2 は 14q11.2 に局在し主に乳酸からの糖新生を、PEPCK1 は 20q13.31 に局在し主にアミノ酸からの糖新生を司る。どちらも糖新生系の重要な酵素であり、その欠損症では、新生児期または乳児期早期に、成長障害、筋緊張低下、発達障害、けいれん、傾眠、肝腫大などで発症する。低血糖、代謝

性アシドーシス、高乳酸血症 (L/P 比正常) を呈し、肝障害、尿酸管性アシドーシス、心筋症などの多臓器障害が進行し 2 才までに死亡する例が多い。

酵素活性測定と遺伝子解析で診断できるが、今までに遺伝子異常の報告例はない。治療は低血糖、代謝性アシドーシスへの対症療法が中心であるが、有効な根本療法はなく、成人期への移行症例の報告はない。

2) ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症

PDHC はミトコンドリア内に存在し、嫌気性解糖系でブドウ糖から産生されたピルビン酸をアセチル-CoA に変換して TCA 回路に送り込む大切な酵素である。原因遺伝子として複合体の構成成分である、*E1* (PDHA1), *E1* (PDHB), *E2*(DLAT), *E3*(DLD), *PDP1-2*, *PDK1-4*, *PDHX*, (*LIAS*) の 8 種類が報告されており、世界で 400 例余りの報告がある。このうち最も多いのは X 連鎖遺伝形式を呈する *E1* 遺伝子異常症で、PDHC 欠損症全体の 6 割近くを占める。

臨床症状を形作るのはエネルギー産生不足と乳酸アシドーシスで、症状の重篤度により 3 病型に分類される。(1) 重症新生児型：新生児期から乳児早期に、多呼吸、けいれん、意識障害、嘔吐、脳室拡大などの症状と重症高乳酸血症で発病し、いわゆる乳児致死型ミトコンドリア病 (LIMD) の主たる病因の 1 つである。女兒に多い。(2) 乳幼児型：精神運動発達遅滞、けいれん、筋緊張低下、中枢神経奇形、顔貌異常などの症状と高乳酸血症で乳幼児期に発病する。画像上 Leigh 脳症を呈する患者も多い。(3) 遅発型：軽い筋緊張低下、失調と高乳酸血症で幼児期から学童期に発病する。男児に多い。

診断にはまず乳酸 (L) /ピルビン酸 (P) 比が 10 前後と正常な高乳酸血症の存在を確認することが重要で、軽症型では糖負荷テストも有効である。確定診断には皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子解析が必要となる。

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対策は乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は厳禁であり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限し PDHC を介さずにエネルギーを産生できる高ケトン食、高脂肪食が有効である。ビタミン B1 の大量

投与に反応する症例も軽症例には存在する。基本的に予後不良な疾患であるが、B1 反応例には予後良好で成人期に移行するものも存在する。

3) ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) 欠損症

PC はミトコンドリア内に存在する糖新生系の律速酵素であり、ピルビン酸からオキザロ酢酸を生成する。原因遺伝子は 11q13 に局在する常染色体劣性遺伝病である。

臨床症状を形作るのは、低血糖と、オキザロ酢酸の低値をもたらす TCA 回路の作動不全によるエネルギー不足である。重症例ではオキザロ酢酸由来のアスパラギン酸の不足による尿素サイクル作動不全による高アンモニア血症も問題になる。症状の重篤度により Robinson は 3 病型に分類している。Group A: 乳児型は、主に生後 5 か月以内に発症し、低血糖、高乳酸血症、精神運動発達遅滞、腎尿細管性アシドーシスが高頻度に認められる。Group B: 重症新生児型は、新生児期発症で多くは 3 か月以内に死亡し、低血糖、高アンモニア血症、高シトルリン血症、高リジン血症を伴い、いわゆる乳児致死型ミトコンドリア病 (LIMD) の病因の 1 つである。Group C: 軽症型は生化学上は Group A に似るが精神発達遅滞のほとんど認められない良性型である。

診断にはまず L/P 比が 20 以上と高値の高乳酸血症にもかかわらず 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸比は正常ないし低値を取ることが重要で、確定診断には皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子解析が必要となる。

治療は急性期と慢性期に大別される。急性期の主対策は低血糖と乳酸アシドーシスの是正で、糖質負荷は行っても一次的とすべきであり、乳酸を含まない輸液、アルカリ剤、呼吸・循環管理を行い、時には透析も必要となる。慢性期は乳酸の蓄積防止とエネルギー産生不足の解消であり、糖質は制限しビタミン B1、ピオチン、クエン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが試みられている。Group C 以外は基本的に予後不良な疾患であるが、Group C では成人期移行例も認められる。

4) TCA サイクル酵素異常症

・フマラーゼ欠損症

フマラーゼ欠損症は、フマル酸をリンゴ酸に変換す

る TCA 回路の主要構成酵素であるフマラーゼの遺伝的欠損に基づく先天代謝異常症である。まれな病気で、報告例は世界で 50 例前後のみである。フマラーゼは細胞質とミトコンドリアに 2 つの酵素が存在するが、遺伝子は 1q42.1 に存在する 1 つのみで 2 つの酵素は N 末端の数個のアミノ酸が異なるだけであり、報告された患者は全て 2 つの酵素の活性が共に欠損している。症状は、(時に胎生期からの) 脳奇形、精神運動発達遅滞、筋緊張低下、顔面奇形、けいれん、発育障害、哺乳障害などの脳神経・筋症状が中心である。血球減少、消化管奇形、肝腫大、視覚障害などの合併は報告があるが、心筋症や心伝導障害の報告はない。高乳酸血症や高アンモニア血症などによる代謝性クライシスは希である。中枢神経症状と尿有機酸分析でのフマル酸著明増加(正常対照の 15~1,000 倍)が特徴である。

症状と尿中フマル酸増加から本症を疑い、酵素診断と遺伝子診断で確定する。酵素診断対象組織としては、皮膚線維芽細胞、リンパ芽球様細胞、リンパ球、筋肉、肝臓が用いられている。

治療は対症療法のみであり多くが生後数年以内に死亡するか、生存しても重度の精神運動発達遅滞を残す非常に予後不良な疾患である。低タンパク療法が試みられたが有効ではなかった。

・スクシニル-CoA リガーゼ (SUCL) 欠損症

SUCL 欠損症は、TCA サイクルの一因でもある SUCL の活性欠損によりミトコンドリア呼吸鎖異常とメチルマロン酸の尿中への少量排泄を伴う常染色体劣性遺伝性疾患であり、古くはメチルマロン酸尿を伴う Leigh 脳症と呼ばれていた。SUCL は TCA サイクルでは -ケトグルタル酸に、それ以外は主にメチルマロニル-CoA に由来するスクシニル-CoA をコハク酸に転換する酵素で、GDP/GTP 系 (G-SUCL) と ADP/ATP 系 (A-SUCL) の 2 つのタイプが存在する。共に サブユニットとサブユニットから成るが、サブユニットは 2 つのタイプの酵素で共通の *SUCLG1* がコードし、サブユニットはそれぞれ *SUCLG2* と *SUCLA2* がコードする。現在までに *SUCLG1* 異常症 (ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (MTDPS) 9) と *SUCLA2* 異常症 (MTDPS 5) とが報告されている。典型例では生後数日から著名な乳酸アシドーシスを来し、致死型乳児ミトコンドリア病

(LIMD)と言われる経過を取る。G-SUCL、A-SUCLの活性が共に低下する *SUCLG1* 異常症の方がより重症で、画像上の基底核病変(いわゆる Leigh 様症候群) 脂肪肝から肝不全も合併し、多くは乳児期早期までに死亡する。これに対し A-SUCL のみ低下する *SUCLA2* 異常症は、時には LIMD としての重症病型をとる者もあるが、乳児期に運動発達遅滞、筋緊張低下、ジストニア、難聴などの神経症状で発症し、画像上の基底核病変も顕著な者が多く、メチルマロン酸排泄を除けば Leigh 脳症と鑑別できない。感染などを契機とし死亡する例も多いが成人期まで生存例の報告もある。*SUCLG1* 異常症と異なり肝障害はないが、これは A-SUCL が肝臓での発現が低いことで説明できる。

神経症状を伴い高乳酸血症で発症する例が多く、他のミトコンドリア呼吸鎖異常症との鑑別が必要となる。LIMD として嵐の様な経過で亡くなった場合でも、できるだけ多くの臓器、組織を診断のために生で凍結保存することを忘れてはならない。尿 GC/MS では、メチルマロン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸の排泄がありメチルマロン酸尿を来す各疾患との鑑別が必要になるが、その排泄量は極めて微量であり、患児では TCA サイクル中間代謝産物も一緒に検出される。血中に蓄積する C3、C4DC カルニチンもタンデムマス分析で検出できる。組織・臓器を用いてミトコンドリア呼吸鎖酵素活性を測定し複合型の酵素活性低下を認めたら、ミトコンドリア DNA の定量を行う。確定診断のためには SUCL 酵素活性、もしくは遺伝子解析が必要である。

有効な治療法はない。急性期にはミトコンドリアレスキュー療法を考慮し、慢性期には有効とされる各種治療薬を一つ一つ慎重に試すことが必要になる。

2. MRC 異常症の包括的診断システムの構築

1) 酵素診断

現在までのところ、461 家系 482 例を MRCD と診断した。臨床診断では Leigh 脳症が最も多く 104 例、次いで乳児ミトコンドリア病、脳筋症、肝症、心筋症、神経変性疾患と続き、突然死が 68 例、腸症、その他と極めて多岐にわたっていた。

2) ミトコンドリア遺伝子解析

210 例について解析を行い、既知・未知を合わせて

病因と考えられる遺伝子変異を 59 例(28%)に同定した。つまり 7 割の MRCD は核遺伝子異常と考えられた。

3) 核遺伝子解析

142 例についてエキソーム解析が終了し、まず 25 例で既知の原因遺伝子における新規変異を同定した。これらの中には、いずれも日本人初例となる、*BOLA3*、*ACAD9*、*EFTu* 異常患者等が含まれる。次いで 6 例で新規遺伝子を病因として同定した(*MRPS23*、*QRSL1*、*PNPLA4*、*SLC25A26*、*COQ4*、*GTPBP3*)。

4) 新薬の開発

5-アミノレブリン酸(5-ALA)は一部の患者細胞の ATP 合成能を回復し、その機序は主に呼吸鎖 III と IV の活性回復であった。現在 Leigh 脳症患者を対象に医師主導として治験を進行中である。

5) ミトコンドリア病データベース

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。

D. 考察

いずれの症例も重篤で調べ得た限り成人期移行例は少ない。しかも移行した者も身体的・精神的にハンディを背負う患者ばかりであり、医療の進歩で今後は長期生存例も増加するものと考えられる。今後も文献検索と実際の例数を重ね、より臨床に添うように順次改訂してゆきたい。

E. 結論

先天性高乳酸血症症候群(Congenital Lactic Acidosis: CLA)の診療ガイドラインを作成し、成人期への移行対策を検討した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev* 36(8):

730-3, 2014. doi: 10.1016/j.braindev.2013.09.005. Epub 2013 Oct 7.

2) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56(2):180-187, 2014. doi: 10.1111/ped.12249. Epub 2014 Mar 6.

3) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita Y, Kishita Y, Nakachi Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* 1840(4):1355-1359, 2014. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.025. Epub 2014 Jan 24.

4) Nagasaka H, Tsukahara H, Okano Y, Hirano K, Sakurai T, Hui S-P, Ohura T, Usui H, Yorifuji T, Hirayama S, Ohtake A, Miida T: Changes of lipoproteins in phenylalanine hydroxylase-deficient children during the first year of life. *Clin Chim Acta* 433:1-4, 2014. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.020. Epub 2014 Mar 5.

5) Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishino I, Ohtake A, King M-C, Matsumoto N: A girl with West syndrome and autistic features harboring a de novo TBL1XR1 mutation. *J Hum Genet* 59(10):581-3, 2014. doi: 10.1038/jhg.2014.71. Epub 2014 Aug 7.

6) Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 59(11): 609-14, 2014. doi: 10.1038/jhg.2014.79. Epub 2014 Sep 18.

7) Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M, Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New MT-ND6 and NDUFA1 mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 1(5):361-9, 2014. doi: 10.1002/acn3.59. Epub 2014 Apr 28. PMID: 25356405 [PubMed]

8) Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A: Hypogonadotropic Hypogonadism in a Female Patient Previously Diagnosed as Having

Waardenburg Syndrome Due to a SOX10 Mutation. *Endocrine*. 2014 Oct 2. [Epub ahead of print]

9) Kopajtich R, Nicholls TJ, Rorbach J, Metodiev MD, Freisinger P, Mandel H, Vanlander A, Ghezzi D, Carozzo R, Taylor RW, Marquard K, Murayama K, Wieland T, Schwarzmayr T, Mayr JA, Pearce SF, Powell CA, Saada A, Ohtake A, Invernizzi F, Lamantea E, Sommerville EW, Pyle A, Chinnery PF, Crushell E, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Assouline Z, Rio M, Feillet F, de Camaret BM, Chretien D, Munnich A, Menten B, Sante T, Smet J, Régál L, Lorber A, Houry A, Zeviani M, Strom TM, Meitinger T, Bertini ES, Van Coster R, Klopstock T, Rötig A, Haack TB, Minczuk M, Prokisch H: Mutations in GTPBP3 cause a mitochondrial translation defect associated with hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis and encephalopathy. *Am J Hum Genet* 95(6):708-20, 2014. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.017. Epub 2014 Nov 26.

10) Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev*. 2014 Nov 18. pii: S0387-7604(14)00261-7. doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.013. [Epub ahead of print]

11) Akatsuka J, Mochizuki M, Musha I, Ohtake A, Kobayashi K, Kikuchi T, Kikuchi N, Kawamura T, Urakami T, Sugihara S, Hoshino T, Amemiya S: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes: The ratio of glycated albumin to hemoglobin A1c measured in IFCC units accurately represents the glycation gap. *Endocr J* 62(2): 161-172, 2015. 2014 Nov 2. [Epub ahead of print]

12) Nozaki F, Kumada T, Kusunoki T, Fujii T, Murayama K, Ohtake A: Fever of Unknown Origin as the Initial Manifestation of Valproate-Induced Fanconi Syndrome. *Pediatr Neurol* 51(6): 846-849, 2014. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.007. Epub 2014 Sep 21.

13) Brea-Calvo G, Tobias B Haack, Karall D, Ohtake A, Invernizzi F, Carozzo R, Kremer L, Dusi S, Fauth C, Scholl-Bürgi S, Graf E, Ahting U, Resta N, Laforgia N, Verrigni D, Okazaki Y, Kohda M, Martinelli D, Freisinger P, Strom TM, Meitinger T, Lamperti C, Lacson A, Navas P, Mayr JA, Bertini E, Murayama K, Zeviani M, Prokisch H, Ghezzi D: COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet* 96: 309-317, 2015. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.023. Epub 2014 Dec.

14) Shimbo H, Takagi, M, Okuda M, Tsuyusaki Y, Takano K, Iai M, Yamashita S, Murayama K, Ohtake

- A, Goto Y, Aida N, Osaka H: A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mol Genet Metab* in press, 2015.
- 15) Haack T, Jackson C, Murayama K, Kremer L, Schaller A, Kotzaeridou U, de Vries M, Schottmann G, Santra S, Büchner B, Wieland T, Graf E, Freisinger P, Eggimann S, Ohtake A, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Sauer S, Memari Y, Kolb-Kokocinski A, Durbin R, Hasselmann O, Cremer K, Albrecht B, Wiczorek D, Engels H, Hahn D, Zink A, Alston C, Taylor R, Rodenburg R, Trollmann R, Sperl W, Strom T, Hoffmann G, Mayr J, Meitinger T, Bolognini R, Schuelke M, Nuoffer J-M, Kölker S, Prokisch H, Klopstock T: Deficiency of multifunctional ECHS1 causes mitochondrial encephalomyopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, in press, 2015.
- 16) Abe Y, Terashima H, Hoshino H, Sassa K, Sakai T, Ohtake A, Kubota M, Yamanouchi H: Characteristic MRI features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain Dev.* 2015 Feb 13. pii: S0387-7604(15)00022-4. doi: 10.1016/j.braindev.2015.01.006. [Epub ahead of print]
- 17) Kishita Y, Pajak A, Bolar NA, Marobbio CM, Maffezzini C, Miniero DV, Monné M, Kohda M, Stranneheim H, Murayama K, Naess K, Lesko N, Bruhn H, Mourier A, Wibom R, Nennesmo I, Jespers A, Govaert P, Ohtake A, Van Laer L, Loeys BL, Freyer C, Palmieri F, Wredenberg A, Okazaki Y, Wedell A: Intra-mitochondrial Methylation Deficiency Due to Mutations in SLC25A26. *Am J Hum Genet* 97(5):761-768, 2015.
- 18) Kohda M, Tokuzawa Y, Kishita Y, Nyuzuki H, Moriyama Y, Mizuno Y, Hirata T, Yatsuka Y, Yamashita-Sugahara Y, Nakachi Y, Kato H, Okuda A, Tamaru S, Borna NN, Banshoya K, Aigaki T, Sato-Miyata Y, Ohnuma K, Suzuki T, Nagao A, Maehata H, Matsuda F, Higasa K, Nagasaki M, Yasuda J, Yamamoto M, Fushimi T, Shimura M, Kaiho-Ichimoto K, Harashima H, Yamazaki T, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y: Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies. *PLoS Genet* 12(1): e1005679, 2016.
- 19) 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 Inherit Metab Dis.* 2017 Apr 20. doi: 10.1007/s10545-017-0042-6. [Epub ahead of print]
- 20) Borna NN, Kishita Y, Ishikawa K, Nakada K, Hayashi JI, Tokuzawa Y, Kohda M, Nyuzuki H, Yamashita-Sugahara Y, Nasu T, Takeda A, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2017 Apr;62(5):539-547. doi: 10.1038/jhg.2016.165. Epub 2017 Jan 26.
- 21) Zaha K, Matsumoto H, Itoh M, Saito H, Kato K, Kato M, Ogata S, Murayama K, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Nishino I, Ohtake A, Okazaki Y, Matsumoto N, Nonoyama S. DNM1L-related encephalopathy in infancy with Leigh syndrome-like phenotype and suppression-burst. *Clin Genet.* 2016 Nov;90(5):472-474. doi: 10.1111/cge.12805. Epub 2016 Jun 14.
- 22) Kopajtich R, Murayama K, Janecke AR, Haack TB, Breuer M, Knisely AS, Harting I, Ohashi T, Okazaki Y, Watanabe D, Tokuzawa Y, Kotzaeridou U, Kölker S, Sauer S, Carl M, Straub S, Entenmann A, Gizewski E, Feichtinger RG, Mayr JA, Lackner K, Strom TM, Meitinger T, Müller T, Ohtake A, Hoffmann GF, Prokisch H, Staufner C. Biallelic IARS Mutations Cause Growth Retardation with Prenatal Onset, Intellectual Disability, Muscular Hypotonia, and Infantile Hepatopathy. *Am J Hum Genet.* 2016 Aug 4;99(2):414-22. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.027. Epub 2016 Jul 14.
- 23) Imai A, Kishita Y, Nakayama Y, Fujita S, Futatani T, Kohda M, Yatsuka Y, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. Dried blood spots for newborn screening allows easy determination of a high heteroplasmy rate in severe infantile cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:446-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.287. Epub 2016 Jun 29.
- 24) Imai A, Kohda M, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Lathrop M, Okazaki Y, Ott J. HDR: a statistical two-step approach successfully identifies disease genes in autosomal recessive families. *J Hum Genet.* 2016 Nov;61(11):959-963. doi: 10.1038/jhg.2016.85. Epub 2016 Jun 30.
- 25) Hashimura Y, Morioka I, Hisamatsu C, Yokoyama N, Taniguchi-Ikeda M, Yokozaki H, Murayama K, Ohtake A, Itoh K, Takeshima Y, Iijima K. Mitochondrial respiratory chain complex IV deficiency complicated with chronic intestinal pseudo-obstruction in a neonate. *Pediatr Int.* 2016 Jul;58(7):651-5. doi: 10.1111/ped.12907. Epub 2016 Jun 6.
- 26) Imai A, Fujita S, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Nakaya A, Sakata Y, Takeda A, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. Rapidly progressive infantile cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex V deficiency due to loss of ATPase 6 and 8 protein. *Int J Cardiol.* 2016 Mar 15;207:203-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.026. Epub 2016 Jan 7.
- 27) Kohda M, Tokuzawa Y, Kishita Y, Nyuzuki H,

Moriyama Y, Mizuno Y, Hirata T, Yatsuka Y, Yamashita-Sugahara Y, Nakachi Y, Kato H, Okuda A, Tamaru S, Borna NN, Banshoya K, Aigaki T, Sato-Miyata Y, Ohnuma K, Suzuki T, Nagao A, Maehata H, Matsuda F, Higasa K, Nagasaki M, Yasuda J, Yamamoto M, Fushimi T, Shimura M, Kaiho-Ichimoto K, Harashima H, Yamazaki T, Mori M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y. A Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies. PLoS Genet. 2016 Jan 7;12(1):e1005679. doi: 10.1371/journal.pgen.1005679. eCollection 2016 Jan.

2. 学会発表

1) Ohtake A, Murayama K, Yamazaki T, Harashima H, Tokuzawa Y, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Shimura M, Fushimi T, Taniguchi M, Ajima M, Takayanagi M, Okazaki Y: 5-aminolevulinic acid and Fe can bring a permanent cure for mitochondrial respiratory chain disorders. Invited Lecture. Pediatric Neurology Branch Meeting and the 11th Course of the Latest Progress in Pediatric Nervous System Genetic and Metabolic Diseases Treatment. 2nd China

International Forum of Pediatric Development. October 9-11, China National Conventional Center, (Beijing, China), 2015

2) Ohtake A: A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies. Invited Special Lecture. 2015 Annual Conference of Medical Genetics & Genomics at AMC (Asan medical Center) "Bring next generation sequencing into the clinic: Are we ready?" November 6, Asan Institute for Life Science building B1 large auditorium (Seoul, Korea), 2015

以下の患者会フォーラムの実施

1) 第3回先天代謝異常症患者会フォーラム
2014.11.9 TKP ガーデンシティ品川

2) 第4回有機酸・脂肪酸代謝異常症 医師と患者のシンポジウム 2014.12.6 TKP 品川カンファレンスルーム

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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（島根大学子どものこころ診療部・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。

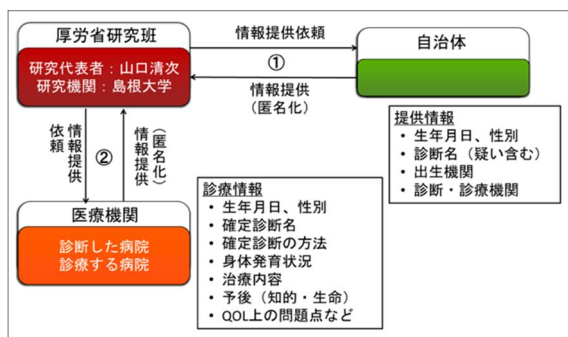


図1. タンデムマス・スクリーニング患者登録体制

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 β -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 (ETF_{DH}) 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

糖原病に関する調査研究：

1. 糖原病診療ガイドラインに準拠した医学的対応と重症度分類評価の在り方
2. 糖原病診断・治療ガイドライン公開後の対応、難病指定の重症度表及び成人期医療へのトランジションについて
3. 糖原病診断ガイドラインを有効に活用するための新糖原病分類法の提案

分担研究者 杉江 秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

研究要旨

- (1) 糖原病診療ガイドライン公開前後の先天代謝異常学会の対応と、準備について検討した。また糖原病の重症度の評価試案を Congenital Disorders of glycosylation (CDG)の症状評価に注目し、その評価基準に準拠しながら、糖原病用に改編した。
- (2) 糖原病の成人期の医療体制に関して、患者の状況、主治医の意識についてのアンケートを中村（熊本大学）と作成し調査を行った。
- (3) 糖原病には多くの病型、症状の多様性があり、他の先天代謝異常症と一律の症状評価は困難である。指定難病の重症度分類については筋型糖原病で附則を設けて対応した。実際の使用に伴って明らかになった問題点について改訂を行った。
- (4) 糖原病の分類について特に病態を基本とした新たな分類法を提案した。

研究協力者氏名

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授
松林 朋子 浜松医科大学 小児科 助教
杉江 陽子 浜松医科大学 小児科 臨床教授、葵町子どもクリニック

本分担研究では、研究期間において糖原病の診療ガイドラインの策定への協力、成人期医療のあり方、重症度分類に役立つための臨床評価尺度の検討を行った。また最終年度では糖原病の病態に基づいた理解しやすい分類法について私案を検討した。

A. 研究目的

分担研究者が担当する糖原病はグリコーゲンの分解あるいは合成に関わる酵素欠損に起因する代謝異常症である。本症は希少疾患であり専門性が高いため、確定診断に至るにはタイムラグが生じる。本症は新生児マススクリーニング対象疾患ではないが、先天代謝異常学会で診療ガイドライン策定に含まれるべき疾患として位置づけられている。

B. 研究方法

1. 糖原病診療ガイドラインに準拠した医学的対応と重症度分類評価の在り方（初年度）

糖原病診療ガイドラインについて：

日本先天代謝異常学会ガイドライン作成委員会（深尾班）の事業として「糖原病」を研究協力者福田が担当し、文献検索、ガイドライン担当委員の推奨基準の検討など

に協力した。これは厚労省が予定している指定難病策定との関連もあり早急な作成が必要であった。糖原病は筋型糖原病と肝型糖原病に分けて作成した。糖原病を2種類に分けて作成した理由は難治疾患の研究班が筋型糖原病と肝型糖原病の2班があったためである。

糖原病患者のトランジションの現状および主治医の意向調査について：

熊本大学中村と共同で「肝型糖原病患者のトランジション（移行期医療）に関する調査」のアンケート用紙を作成した（アンケート内容については、中村らの報告書を参照）。

重症度分類作成のための臨床症状評価法：

糖原病患者の重症度を客観的に評価するには臨床症状評価が必要である。糖原病には多くの病型があり、臨床症状が多彩であることから、単一の評価法での臨床症状評価は困難であるため、他疾患で多彩な症状を示す疾患においてすでに確立されている評価法がないかを検索することにした。

2. 糖原病診断・治療ガイドライン公開後の対応、難病指定の重症度表及び成人期医療へのトランジションについて（2年度）

診療ガイドラインの公開と公開後の対応：

日本先天代謝異常学会が公開した「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」について公開後すべきことを検討した。

指定難病に収載後の申請に関わる問題点について：

指定難病に収載された肝型糖原病、筋型糖原病の申請書類作成における問題点、特に重症度分類について現状を分析し検討した。

3. 糖原病診断ガイドラインを有効に活用す

るための新糖原病分類法の提案（最終年度）

新たに認知されつつある糖原病の病型について：

欧米の教科書においても従来の肝型、筋型の分類に続いて脳型を新たに加えている。今回脳機能障害を併せ持つ糖原病をレビューし、その病態について検討した。

病態に基づいた糖原病分類：

現在糖原病の病型は、原則的に発見順にローマ数字で分類がされている。近年糖原病は様々な症状が合併することが報告され、従来の分類法では臨床的な理解とややかい離している。そこで病態に基づいた分類を試みた。また解糖酵素障害によると考えられる一次的な症候と、代謝病態のために二次的に引き起こされた本来の症候を修飾するものに分類して評価した。

（倫理面への配慮）

疫学調査および検体を用いた酵素診断・遺伝子診断については常葉大学研究倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 糖原病診療ガイドラインに準拠した医学的対応と重症度分類評価の在り方（初年度）

糖原病の診断では糖原病Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅴ型、Ⅵ型の5型が主要病型であり、約90%を占めることから、一般臨床家向けのガイドラインを作成するにはこの5病型についてまず作成するのが効率的であろうと考えられる。つまり現在15病型ある糖原病の診断・治療基準を網羅するには時間がかかると思われるからである。深尾班のガイドライン作成委員である研究協力者福田を中心に糖原病について診療ガイドラインを策定した。文献検索、推奨度の設定を行いガイドラインの作成を行った。なおMINDSには準拠していないため、狭義にはエキ

スパートオピニオンである。

厚労省の策定する指定難病に筋型糖原病、肝型糖原病が候補になり、そのための重症度分類について検討した。これは先天代謝異常症に共通のものを作成するということが前提で進められた。

異なる代謝異常症で共通のものを作成するのは困難であるが、congenital disorders of glycosylation(CDG)で使用されている NPCRS の評価法を参考にした。評価は3つの domain からなり、表1のような domain と項目で作成した。Section 1は現在の状況、Section 2は臓器特異的障害程度、Section 3は患者報告アウトカムとした。採点は0; normal、1; mild、2; moderate、3; severe impairment と分類しスコアをつけた(0~63)。

Section 1: 現在の状態 コミュニケーション 発達 精神 運動 身体発育 身辺自立 学業 代謝病態コントロール 障害手帳 臨床全般印象	血液 神経筋 中枢神経
Section 2: 臓器特異的障害程度 消化器 内分泌 呼吸器 心血管系 腎 肝	Section 3: 患者報告アウトカム 社会適応(学校、仕事など) 通院 病気について 全体的な自分の状況の評価
	Rating 0: normal, 1: mild, 2: moderate, 3: severe impairment

表1 糖原病重症度を反映するための臨床症状評価(案)

本症状評価を用いることで軽症型のIX型では、幼児期から学童期へスコアの低下が見られ、Ia型では乳幼児期に比較すると、成人期で肝臓がんを合併するなど、臨床症状の悪化に伴って明らかにスコアも上昇した。深尾による重症度案との比較では、重症度を客観的に見るスコア化をはかることで、有用な評価法であることが判明した。

2. 糖原病診断・治療ガイドライン公開後の対応、難病指定の重症度表及び成人期医療へのトランジションについて(2年度)

「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」が公開され、このガイドラインの指針に沿った診療が実践されつつある。

今後はこのガイドラインがどのように利用され、運用上問題点がないかどうかを検証、それを踏まえて改訂に進む必要がある。特に普及・導入が重要であり表2のような項目があげられる。

また診療動向がガイドラインによってどのように変化したかについて、ガイドライン策定委員会を主導とした調査を行うことが望ましい。

利用者への広報

1. 詳細版
2. 実用版
3. 簡易版(臨床現場で携行する)
4. Kindle版 iPad、iPodなどで閲覧
5. Web公開(MINDS、学会HPなど)
6. 英語版(簡略)
7. 学会でのワークショップ、セミナー
8. 学会HPにQ&Aの窓口を設ける
評価との関連で利用者の疑問に答えてゆく

表2 ガイドライン公開後の対応、特に広報について

さて指定難病に糖原病(肝型、筋型)が収載されたが、臨床場面で申請書を作成する医師から、特に筋型糖原病では却下事例が認められるとの意見が寄せられた。肝型糖原病は食事療法、対症療法(薬物を含む)などの治療が一般的であり、先天代謝異常症の共通重症度分類を用いることで大きな問題はないようであるが、筋型糖原病では共有することが困難な点もあり、収載に当たって附則を用いてその特徴に合わせるように工夫した。しかしながら実際運用してみると現在の附則の条件では筋型糖原病の特有な病像を拾うことができないため、附則の改訂の基礎資料として我々の診断した過去10年間の症例を調査した。

その結果横紋筋融解症発症から診断に至るまでのタイムラグは約 10 年間であり、附則にある「1年以内の」という基準では9%の症例が拾えるのみで、5年以内としても18%であり、大部分の症例で横紋筋融解症に関する附則が適応できないことが判明した(図1)。

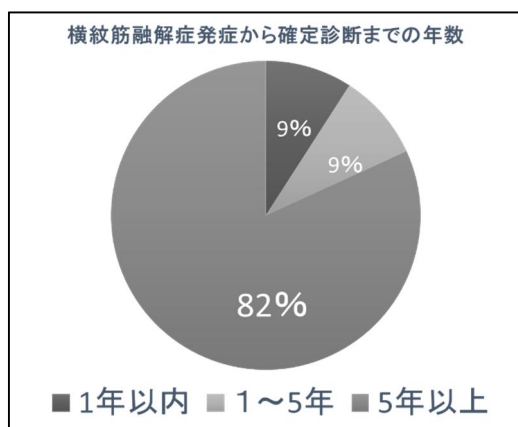


図1 横紋筋融解症発症から確定診断までのタイムラグ

そのため指定難病申請書の書式改訂を厚労省に申請し一部の変更が認められた。

熊本大学中村と共同で「肝型糖原病患者のトランジション(移行期医療)に関する調査」のアンケート用紙を作成した(アンケート内容については、中村らの報告書を参照)。トランジションについては現在各診療科の大きな注目点であり、今後その方策が提案されると思われる。

3. 糖原病診断ガイドラインを有効に活用するための新糖原病分類法の提案(最終年度)

当研究室で脳機能障害を合併している糖原病症例について検討した。その結果何らかの中枢神経症状(てんかん、知的発達症など)を持つものは糖原病II型(acid alpha glucosidase欠損症)、phosphoglycerate kinase(PGK)欠損症、XIV型(phosphoglucomutase1欠損症)、グルコーストランスポーター1欠損症、などがあり、糖原病において中枢神経症状は一つの重要な症候であることが確認できた。また糖原病の病態に

基いた糖原病の新分類を考えるために、酵素の臓器別発現、臨床症状、二次的な代謝異常による症状の修飾などを考慮した。その結果酵素障害による一次的な症状、代謝病態の結果に基づく二次的な症状について分類するのが理論的でわかりやすいと考えられた。表3にその案を示す。また従来の肝型、筋型に加え脳機能の異常を持つ脳型も独立した病型として考慮する考え方が必要であると考えられた、

Glycogen storage disease: Rough Pathophysiological Classification (Sugie)	
Due to primary biochemical problem	
<ul style="list-style-type: none"> • Liver form • Muscle Form • Cardiac Form • Brain form • Mixed form with above 	
Due to secondary biochemical problem	
<ul style="list-style-type: none"> • with glycosylation defect • with functional vulnerability 	

表3 病態に基づく糖原病の新分類(案)

D. 考察

先天代謝異常症は診断、検査法、治療法など進歩が著しい疾患分野であり、また希少疾患であることから、一般小児科医に役立つ診断・治療ガイドライン作成は重要である。学会主導で策定した診療ガイドラインは狭義ではエキスパートオピニオンではあるが、臨床医にとっては普段遭遇しない希少疾患の診断と治療に極めて有効であろうと考えられる。今後の課題はこのガイドラインを定期的(3~4年程度)に改訂してゆくための準備をしておくことである。

これは学会主導で継続的な事業として立ち上げてゆくことも必要である。そして本ガイドラインを普及・導入・広報し臨床医に活用してもらう必要がある。またガイドライン公開後の医

療者の診療動向の変化、患者のアウトカムの変化も評価する必要がある。

糖原病は他の先天代謝異常症と同様に乳幼児・学童期の対応は小児科で行われるものの、成人科へのトランジションについては、まだ十分な連携はできていない。今後のトランジションは成人科と小児科(専門外来)の併用が最も現実的と考えられる。その際患者自体のADL、つまり知的能力、移動能力などの自立度が大きな要素となってくる。患者自身で受診でき、医師の説明を十分理解できる能力がある場合は比較的トランジションもスムーズな場合が予想されるが、患者自身がそれをできない場合はトランジションの妨げとなっている。またトランジションについて急に告知するのではなくある一定の時期に家族を含めあらかじめ導入を図ってゆくことも重要と思われる。今回中村らは肝型糖原病についての現状調査を行い、そこで得られた結果は今後のトランジションのあり方の参考となると思われる。

厚労省の指定難病に収載された肝型・筋型糖原病は重症度分類に先天代謝異常学会共通のものが採用されている。糖原病では症状が多様なことから、本疾患を一つの評価法で評価するのは困難であり、一定の工夫が必要である。特に筋型では一般の先天代謝異常症とは異なり、発作がないときはほぼ正常な生活が送れ、投薬なども必要のない症例が多く、重症度の評価では指定難病に採択されることが困難な場合が多い。筋型糖原病では附則を設けて筋型糖原病の特徴を拾い上げるようにした。そこで改正点として「1年以内」を「過去に」と改訂することで横紋筋融解症を発症した症例の拾いあげが可能であると判断した。また臓器障害についても本来骨格筋の疾患であるので、項目Vに「筋肉」という臓器の追加も提案した。今回は一部

のみが改訂されたが、運用の状況を見ながらより良いものにしてゆく必要がある。

糖原病は古典的な肝型をプロトタイプとして診療、治療、分類がされているが、近年多彩な症状を併せ持つ症例も蓄積され、疾患の理解という意味では分類法も見直しが必要となっている。

E. 結論

診療ガイドラインの公開により、今後の対応についてシームレスに検討が必要である。また重症度判定の基準となる臨床症状評価について検討し今後この評価法の改訂も必要である。トランジションは医療者にとって大きな課題であり、できるところから少しずつ進めてゆく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima 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
- 6) 杉江秀夫:筋型糖原病 神経内科研修ノート pp402 4、診断と治療社 2015年1月
- 7) 福田 冬季子, 杉江 秀夫:【酵素補充療法】ポンペ病の酵素補充療法 長期的な治療効果と課題. *BRAIN and NERVE* 67:9; 1091-1098, 2015
- 8) 杉江 秀夫, 杉江 陽子. 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 筋型糖原病:概論 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.9-14, 2015
- 9) 杉江 秀夫, 杉江 陽子:先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症. 日本臨床 別冊骨格筋症候群(下) Pp.62-65, 2015
- 10) 杉江 秀夫, 杉江 陽子. 先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 糖原病 XV 型 (グリコゲン-1 欠損症) 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.59-61, 2015
- 11) 杉江 秀夫, 杉江 陽子:先天代謝異常によるミオパチー 筋型糖原病 ホスホグルコムターゼ欠損症(糖原病 XIV 型). 日本臨床別冊骨格筋症候群(下) Pp.55-58, 2015
- 12) 杉江 秀夫:グリコーゲン代謝 筋肉から脳へ. 脳と発達 47:2;94-98, 2015
- 13) 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 Dev.* 38:3;293-301,2016
- 14) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, **Sugie 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 electrontransfer flavoprotein dehydrogenase (ETFHD) gene. *J Neurol Sci.* 2014 ;15;346(1-2):350-2
- 15) Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, **Sugie H**, Morita M, Kezuka T, Momoi M, Yamagata T. Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics.* 2014;45(3):196-9
- 16) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, **Sugie H**, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N A hemizygous GYG2

mutation and Leigh syndrome: a possible link? Hum Genet. 2014;133(2):225-34
17) 杉江秀夫:筋型糖原病 「代謝性ミオパチー」杉江秀夫総編集 診断と治療社 2014年5月

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 石垣 景子, 小林 博司, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 成田 綾, 衛藤 薫, 永田 智, 大澤 真木子, 衛藤 義勝, 埜中 征哉. 「本邦の Pompe 病患者における骨格筋画像の特徴」代 5 7 回日本小児神経学会学術集会。2015.5 月 大阪
- 3) 杉江秀夫.: グリコーゲン代謝異常症(糖原病)の New Phenotype とその病態 山形先天代謝研究会 2015.6.26 山形市
- 4) 杉江秀夫: 精神発達分野におけるバイオマーカーの最近の知見と今後の展望について. 成育医療センターエコチル研究会 2015.7.9 東京
- 5) 杉江秀夫. 「グリコーゲン代謝 筋肉から脳へ」第 5 6 回日本小児神経学会学術集会 会長講演、2014.5.30 浜松市
- 6) 杉江秀夫. 「発達障害の医療教育連携」第 2 6 回栃木県小児保健会総会 2014.7.19 宇都宮市
- 7) 杉江秀夫, 杉江陽子, 福田冬季子, 武関美香: 簡易血糖検査器を用いたベッドサイドでの Pompe 病スクリーニング 第 5 6 回日本小児神経学会学術集会、2014.5. 浜松

8) 池田尚広, 山崎雅世, 鈴木峻, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫: ミトコンドリア DNA m.3243A>T 変異を認められた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes の 1 例 第 5 6 回日本小児神経学会学術集会、2014.5. 浜松

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

分担研究課題名

- 1) 新生児マススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン案策定の総括
- 2) 日本の先天性ケトン体代謝異常症に関する調査研究

分担研究者： 深尾敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授）

研究要旨

「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。平成28年度はさらに10疾患の診療ガイドラインを班で検討し、先天代謝異常学会にて承認を得ることができた。平成29年度にはさらに3疾患についてガイドライン案を作成した。ケトン体代謝異常症においても HMG-CoA 合成酵素欠損症、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症についても診療ガイドラインを作成した。ガイドラインを作成した多くが指定難病となったが、依然指定難病になるべき疾患が取り残されており、今後のアピールが重要である。

研究協力者氏名

伊藤哲哉（藤田保健衛生大学 小児科 教授）
小林弘典（島根大学医学部小児科 助教）
坂本修（東北大学医学系研究科小児病態学）
清水教一（東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授）
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 室長）
長谷川有紀（島根大学医学部小児科 講師）
濱崎孝史（大阪市立大学医学部小児科学講師）
福田冬季子（浜松医科大学小児科 准教授）
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科 講師）
村山 圭（千葉県こども病院代謝科 部長）
笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院 医員）
大塚博樹（岐阜大学医学部附属病院 医員）
折居建治（岐阜大学医学部附属病院 新生児集中治療部 准教授）

A. 研究目的と方法

1) 代表的疾患における診療ガイドライン策定のための検討

先行研究「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）」（遠藤）班において作成した。本研究班においては、さらにブラッシュアップと相互査読を行い、先天代謝異常学会認定を得て本として発刊する。さらにこれらの疾患においては指定難病への選定を目指す。

また平成27年度からは、診療ガイドラインが整備されていない指定難病候補についてのガイドライン案を同様に作成し指定難病申請を可能とする。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

先天性ケトン体代謝異常症には、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症と β -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症がある。ケトン体代謝が血糖維持に重要な幼少期を適切に管理すれば、重篤な発作を防ぎ、予後は比較的良好と考えられる疾患群であり、早期診断、発作予防が重要である。このうち HMG-CoA リアーゼ欠損症はタンデムマススクリーニング疾患の1次疾患、 β -ケトチオラーゼ欠損症は2次疾患に分類され、この2つの診療ガイドラインを先行作成し、あとの2疾患についてもガイドラインを作成する。

B. 研究結果

1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

タンデムマススクリーニング開始後の対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症、これに加えて糖原病、ウイルソン病について診療ガイドライン案が学会の先天代謝異常学会診断基準、診療ガイドライン委員会、学会承認を経て27年11月に発刊された。さらに先天代謝異常学会ホームページでPDFとして閲覧することを可能とした。

(<http://jsimd.net/pdf/newborn-mass-screening-disease-practice-guideline2015.pdf>)

新生児マススクリーニング対象疾患ではないものの関連性の深い疾患で指定難病に加えて申請する必要のある疾患について本研究班で検討し、表にある疾患について新たに診療ガイドラ

平成27年度 新しく診療ガイドラインを作成した疾患

スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症

非ケトーシス型高グリシン血症

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症

シスチン尿症

3-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欠損症

瀬川病

セピアブテリン還元酵素 (SR) 欠損症

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

平成28年度 新しく診療ガイドラインを作成した疾患

リジン尿性蛋白不耐症

先天性葉酸欠乏症

メンケス病とオクシピタルホーン症候群

インを策定した。27年度作成分は先天代謝異常学会の診断基準診療ガイドライン委員会を経て学会で承認された。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

ガイドライン：4疾患についてガイドラインを作成し、学会承認を得ている。

-ケトチオラーゼ欠損症は指定難病となった。しかし HMG-CoA リアーゼ欠損症は指定難病として成人期の療養をサポートすべき疾患であるが3次指定で見送られた。

[日本の HMG-CoA リアーゼ欠損症 17歳例]

1999年 に出生の女児。生後2日に低血糖、ほ乳不良で発症。初回発作後の脳室周囲白質軟化症。生後6, 8, 13ヶ月で低血糖発作。13ヶ月のときに本症と診断された。てんかん発達遅滞。7歳で低血糖アシドーシス発作あり。特別児童扶養手当申請のためにIQ検査行い、15歳11か月時のデータでIQ40(田中ビネー)であった。両親と同居で、特別支援学校の高等部に通学中。です。蛋白制限はほぼ行っており、治療ミルクも飲んでおりません。白米が大好きでおかずは学校給食以外はほとんど食べないという食癖があり、自然にタンパク制限となっている。薬剤は、メンドン30mg、ラミクタール100mg、エルカルチン400mgを使用しているが、痙攣のコントロールに難渋している。

3) 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の成人例の検討:

平成28年度班会議において VLCAD 欠損症の成人例の問題について検討を担当したのでここに記載する。

症例1、2:

現在41歳の男性: 13歳頃から筋痛発作を繰り返していたが、原因不明としてフォローされ、21歳で筋生検を受けたが診断に至らず。筋痛発作はストレス状態で悪化する。アシルカルニチン分析をきっかけに遺伝子診断で本症と確定した。筋痛発作は運動を避ける、ストレスを避けるなどで、初期に対応することで受診するほどにはならないが生活に制限が生じている。遺伝子変異はR450HとV547Mの複合ヘテロ接合体で、R450Hは残存活性を持つ軽症変異である。心電図にて幅広いQRSという異常があり、心臓MRIで拡張型心筋症が認められている。

現在34歳の妹も同じ遺伝子変異をもつ VLCAD 欠損症と診断されているが、13歳以降横紋筋融解症を年に4-5回繰り返し、それによる感情失禁でメンタルクリニックを受診していた。本患者も生活に制限が生じている。

症例3:

28歳男性。生後5ヶ月に低血糖、痙攣で発症。中学校に入って自転車通学、運動部に入ると横紋筋融解症をきたし、その後もストレス、運動時に反復性筋痛発作を繰り返している。現在も言語聴覚士として勤務。

多忙期、感染時にCK上昇する。治療薬の治験に参加してQOLの上昇がみられている。

4) 日本人ホモシスチン尿症の成人例の報告

研究班期間中にホモシスチン尿症が長期療養を必要とすることを示す症例を経験したので、本報告書にも記載する、本症例の詳細は Tohoku J Exp Med 2015,237, 323-327 に報告済みである。

新生児マススクリーニングで本症(ホモシスチン尿症 cystathionine beta-hsynthase deficiency)と診断された。その後メチオニン除去ミルクを用いたメチオニン制限食を継続し、2歳からはベタイン治療を開始した。19歳まではコントロール良好であったが、親元を離れたあとコントロールが不良となり、血中メチオニン濃度は非常に高かった。21歳になって頭痛を訴え、MRIで精査したところ、白質の広範な病変が認められた。治療を適正かすることで、この大脳の白質病変は改善しており、現在もメチオニン制限食、ベタイン治療を継続している。

D. 考察

タンデムマスによる新生児スクリーニングが全国で開始され、これらの対象疾患の学会認定の診断基準の策定に続き、診療ガイドラインを発刊することができた。これにより全国で一定の診療レベルが確保できると考えられる。指定難病に多くの新生児マススクリーニング対象疾患が認定されたが、まだ認定を要する疾患があると考えられる。極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症、ホモシスチン尿症、HMG-CoA リアーゼ欠損症などである。

ケトン体代謝異常症でもあるHMG-CoA リアーゼ欠損症については、本報告書で治療に難渋する17歳の症例を提示したが、海外で妊娠出産が非常に女性患者にとって、また胎児にとってリスクであるという報告、成人期に心筋症を来した例が報告されており、本症は長期に食事療法、薬物療法を行い、コントロールをして行く必要のある疾患であり、長期の療養を必要とするという要件を満たす疾患であることを次回アピールしなければいけない。

VLCAD 欠損症では、本報告書に提示した症例のように、成人になっても代謝障害は改善しておらず、筋痛発作をさけるためにQOLの低下があり、軽症な遺伝子変異の症例においても心筋症の合併が起こりうることを示された。このた

め成人期においても食事療法、運動制限、定期的検査、(治験薬が承認されればその内服加療)が必要となる。

ホモシスチン尿症においては無治療では血管障害を早期にきたすことが知られており、生涯治療継続することが望ましい。我々の経験した症例から成人期になっても継続したきちんとしたコントロールを行う必要のある疾患であることが明らかである。

E. 結論

本研究班において主に診療ガイドライン案作成のとりまとめと先天性ケトン体代謝異常症のガイドライン案作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. **Fukao T**, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y. The first case in Asia of 2-methyl- 3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. J Hum Genet 59:609-14, 2014

2. **Fukao T**, Mitchell G, Saas JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y: Ketone body metabolism and its defects. J Inherited Metab Dis 2014 Jul;37(4):541-51

3. 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 Dev 37:698-703, 2015

4. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, **Fukao T**. Application of Multiplex ligation-dependent probe amplification and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two Japanese patients with 3-hydroxy- 3-

methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-1560, 2015

5. Sasai H, Shimozawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Matsui E, **Fukao T**. Successive MRI Findings of Reversible Cerebral White Matter Lesions in a Patient with Cystathionine β -Synthase Deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 237(4):323-327, 2015

6. 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.

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. 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

2. 学会発表

1. Akiba K, **Fukao T**, Goto M, kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake T, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without intellectual disability. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014

2. **Fukao T**, Hori T, Sasai H, Ohtsuka H, Kimura T, Aoyama Y: Alu elements insertions into intron 9 affect exon 10 recognition with a suboptimal splice acceptor site in human *ACAT1* gene. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014

3. **Fukao T**: Clinical Importance of ketone body metabolism and its defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism and 3rd National Conference of ISLEM, Sep 19-21, Hyderabad(India), 2014

4. 青山友佳、市原朋子、山本俊至、大原克明、**深尾敏幸**: HMG-CoA リアーゼ欠損症において MLPA 法を用いた 1 症例における Uniparental disomy の同定. 日本マススクリーニング学会 8月22-23日 広島 2014

5. 赤川翔平、保坂泰介、石井紘介、寺口正之、村上貴孝、園府寺美、木野稔、**深尾敏幸**、青山友佳、重松陽介: ケトン性低血糖発作を契機に診断した HSD10 病の 4 歳男児. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

6. 折居建治、森本将敬、笹井英雄、松井永子、村上圭、大竹明、**深尾敏幸**: 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV 型異常症の姉弟例の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

7. 小林正久、**深尾敏幸**、重松陽介、長谷川有紀、村山圭、井田博幸: 本邦初の乳児期発症の HSD10 病症例. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

8. 青山友佳,山本俊至,坂口直美,石毛美夏,田中藤樹,市原朋子,大原克明,深尾敏幸: HMG-CoA リアーゼ (HMGCL) 遺伝子の MLPA 法確立と HMGCL 欠損症 1 症例における Uniparental disomy の同定. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
9. 笹井英雄 北澤徹三 木村豪 川本典生 川本美奈子 深尾敏幸 下澤伸行, 山本崇裕: 経過中に大脳白質病変を呈したホモシスチン尿症の 1 例. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
10. 伊藤哲哉 中島葉子 加藤沙耶香 深尾敏幸: _ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の急性期症状. 第 56 回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
11. 深尾敏幸、堀友博、笹井英雄、大塚博樹、青山友佳: ACAT1 遺伝子のイントロン 9 への Alu 挿入はエクソン 10 の認識に影響を与える。第 56 回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014
12. Fukao T: (Plenary lecture) Ketolysis and Ketogenesis Defects. XIII Metabolic Diseases and Nutrition Congress. April 14-18, Adana (Turkey) 2015
13. Fukao T: Metabolism of ketone bodies and its defects. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015
14. Fukao T: (plenary lecture) Organic academia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015
15. Sasai H, Shimozawa N, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Fukao T: Successive MRI and MRS findings during the course of a reversible cerebral white matter lesion due to hypermethioninemia in a patient with homocystinuria. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
16. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hori T, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y. Three patients with HSD10 disease in Japan. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
17. Sasai H, Aoyama Y, Ohtsuka H, Ohara O, Fukao T: OXCT1 heterozygous carriers could develop severe ketoacidotic episodes in conjunction with ketogenic stresses. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
18. Bo R, Purevsuren J, Fukao T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Clinical and Genetic investigation of Japanese 16 patients with trifunctional protein deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
19. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y: Two patients with atypical form and one with infantile form of HSD10 disease were identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
20. Djouadi F, Habarou F, Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, 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. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
21. Mungan O, Yilmaz BS, Kor D, Bulut D, Okten M, Yildizdas D, Ceylaner S, Fukao T: Report of Five Turkish patients with ketolytic defects and four novel mutations. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
22. Nakajima Y, Fukao T, Nakano Y, Sasai H, Aoyama Y, Kato S, Hasegawa Y, Sakai Y, Yoshikawa T, Ito T: First two patients with mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency

in Asia. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015

23. 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、川本典生、川本美奈子、松井永子、深尾敏幸、沼倉周彦、早坂清：シトリン欠損症の兄妹例で行ったグルコース負荷試験結果およびMCTオイル投与の効果。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

24. 笹井英雄、青山友佳、大塚博樹、堀友博、藤木亮次、小原収、深尾敏幸：OXCT1ヘテロキャリアーでもケアアシドーシス発作を起こしうる。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

25. 李知子、浜平陽史、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、笹井英雄、大塚博樹、深尾敏幸、飯島一誠、竹島泰弘：インフルエンザ罹患を機に意識障害を呈し、ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症と診断した一例。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

26. 中島葉子、深尾敏幸、加藤沙耶香、中野優、笹井英雄、青山友佳、長谷川有紀、酒井好美、吉川哲史、伊藤哲哉：ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症の2例における臨床的、生化学的共通点。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

27. 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉：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による遺伝子型同定の試み。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

28. 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、深尾敏幸：ACAT1遺伝子のエクソン10のc.949G>Aによるエクソン10スキップ。青山友佳、笹井英雄、大塚博樹、Sandeep Kumar、Anju Sukla、Shrikiran Aroor、Suneel Mundkur、深尾敏幸：ACAT1遺伝子のイントロン2内のc.121-13T>A異変によるエクソン3スキップ。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

29. 山口清次、長谷川有紀、小林弘典、山田健治、坊亮介、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子的特徴：32例の検討。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

30. 湯浅光織、畑郁江、河北亜希子、磯崎由宇子、巨田元礼、重松陽介、深尾敏幸、大嶋勇成：重症なケトアシドーシスの治療中に眼球運動障害を呈したケトチオラーゼ欠損症の1例。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

31. 小川えりか、石毛美夏、碓井ひろみ、米沢龍太、笹井英雄、深尾敏幸、藤木亮次、小原収、淵上達夫、高橋昌里：ケトン体利用障害を疑い絶食試験、遺伝子解析により精査したが診断に至っていないケトン性低血糖症の男児例。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

32. 但馬剛、香川礼子、前田康博、深尾敏幸：新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の臨床像と遺伝子型の相関：全国アンケート調査。第57回日本先天代謝異常学会総会、平成27年11月12日～14日 大阪

33. Fukao T: Disorders of Ketone Body Synthesis The International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management (INFORM), 2016, May 9-11, Boston

34. Fukao T: Newborn screening in Japan: past, present, and future (luncheon Seminar). The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, October 30-November 1, 2016 Tokyo

35. 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

36. 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

37. 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

38. 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)

39. 深尾敏幸: 治療法向上を目的としたマ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)

40. 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

41. 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)

42. 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)

43. Elsayed Abdelkreem, Radha Rama Devi Akella, Usha Dave, Sudhir Sana, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yuka Aoyama, 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)

44. 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)

45. 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)

46. 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)

47. 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)

48. 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)

49. 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)

50. 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)

51. 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)

52. 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)

53. 森山あいさ, 小林弘典, 束本和紀, 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)

54. 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, 淵上達夫, 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)

55. 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)

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

患者会との連携及び患者登録制度に関する調査研究

分担研究者： 奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部 部長）

研究要旨

本研究は、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、患者会との連携及び先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。JaSMInの登録患者数は、本研究の開始年度のH26年の713名から現在1251名にまで増加している。短期間でこれだけの登録数を獲得できた背景には多数の患者会の協力が必要不可欠であった。本研究によりJaSMInのような患者登録制度の重要性と有用性を示唆する結果が得られた。今後は、新規患者の獲得及び登録情報を研究等へ有効に活用する方策についてより多方面で検討する必要がある。

研究協力者

徐 朱玟（国立成育医療研究センター 臨床検査部）
二階堂 麻莉（国立成育医療研究センター研究所 バイオバンク バイオリソース倫理室）

A．研究目的

先天代謝異常症は、患者数の極端に少ない遺伝性超希少難病の集合体である。近年、病態解明の進歩に伴い、治療法の開発と臨床応用が急速に進展している。しかしながら、わが国における患者数や患者の重症度、生活の質（QOL）など、患者の実態が明確にされていなかったため、新薬の国際共同治験に参加できず、欧米での承認後に、国内臨床開発に着手するため、深刻なドラッグラグ問題が生じていた。患者情報は、診療レベルの向上や新規治療法の開発のためには必要不可欠である。このような状況を解決するため、本研究は、関連患者家族会の全面的な協力を得て、先天代謝異常症患者登録制度（Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases / 以下 JaSMIn）を構築した。JaSMInは、患者本人あるいは保護者が自ら登録を行う“Self-Registration（自己登録システム）”を基本とした総合的・継続的・実効性のある患者登録制度である。

本研究の目的は、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、患者会との連携及びJaSMInの運用、登録情報の臨床・研究への利用を目的としている。平成26年～28年度の研究内容及び成果について以下に報告する。

B．研究方法（登録制度の概要）

(1) 登録方法

先天代謝異常症の患者家族にJaSMInの登録を呼びかける。具体的には、患者登録委員会の委員を含む各疾患の専門医からの紹介、患者家族会との協力、関連研究グループとのコラボレーション、JaSMIn専用ホームページによる周知を行う。

本登録への同意は、「登録のお願い（図1）」の送付及び「登録申請書（図2）」の返信により行う。

JaSMIn (先天代謝異常症患者登録システム)
Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases

JaSMIn ご登録のお願い

先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn) は、患者さま (あるいは保護者さま) にご自身で登録していただく自己登録システムです。

JaSMIn に登録いただきました患者さまの情報は、新しい診断法と治療法の開発、臨床試験を円滑に進めるための重要なデータとして活用されます。

JaSMIn への登録を希望される方は、この冊子をよくお読みの上、別紙の【先天代謝異常症登録申請書】に必要事項をご記入後、ご返信ください。

登録方法

① 登録申請書 (はがき) を記入し、郵送します。

② 登録者には【登録番号】が交付されます。

③ 事務局から【登録完了のお知らせ】を郵送いたします (メールまたは郵送)。

④ メールアドレスに登録の方は郵送状況の確認のため、事務局にメールで返信します。

⑤ 登録いただいたメールアドレスに宛てて、定期的に事務局から最新情報をお届けします。

登録に関する注意

- 【登録番号】は、登録者の固有番号となります。登録内容に関するお問い合わせなどに必要ですので、必ず保存を取り大切に保管してください。
- 登録内容について確認するため、事務局から登録者の方にご返信する場合があります。
- JaSMIn に登録するかどうかはみなさまの自由です。登録されなくても診療上不利をこうむることは一切ありません。なお、いつでも登録を取り消すことができます。

登録申請書 (はがき) 記入方法

登録する情報はたったこれだけ

- 約5分で記入できます。
- 可能な限りすべての項目にご記入いただきますようお願いいたします。
- みなさまのお役に立つ最新情報を配信するためのメールアドレスは登録必須の手続きとなります。必ずご記入いただきますようお願いいたします。
- メールアドレス (携帯、メール) をお持ちでない方は、郵送でのご連絡となるため、お届けない情報があることをご了承下さい。

① 個人情報の取り扱いについて

- JaSMIn 登録申請書は、個人情報保護シール付きはがきを使用しております。患者さまの個人情報が漏れる心配はありません。
- 患者さまの個人情報は、事務局である国立成育医療研究センター内のセキュリティのかかった所定の場所に厳重に保管・管理されます。
- ご登録いただきました患者さまの臨床情報 (病名など) を研究目的以外に利用することはありません。

JaSMIn にご登録いただけます

みなさまのお役に立つ情報を配信いたします。

JaSMIn の登録状況、最新治療法などの研究成果、みなさまが参加できる学会、研究会、セミナー、患者会情報などについて定期的に配信いたします。

みなさまの情報は新しい治療法の開発に役立ちます。

患者登録委員会委員がご登録いただいた患者さまの情報を基に、新しい診断法や治療法の開発研究を行います。また JaSMIn にご登録いただいた患者さまは、近い将来、最先端治療法の臨床試験などに参加できる可能性があります。

ご登録いただける施設 (ご登録可能な施設)

東京大学 (東京大学)	高橋医院 (徳島大学)	京都府立医科大学 (京都府立医科大学)	京都府立医科大学 (京都府立医科大学)
大阪大学 (大阪大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)
大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)
大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)
大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)
大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)
大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)
大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)
大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)
大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)	大阪府立医科大学 (大阪府立医科大学)

② こんどは事務局までご連絡ください

- 登録申請書はがきを返ったが、1か月以上経っても【登録完了のお知らせ】が届いていない。
- メールアドレス (携帯、メール) を持っていない。
- 連絡先 (住所、電話番号、メールアドレス) が変わった。

【図1】登録のお願い

(2) 登録情報の管理

登録された患者情報は、事務局内のセキュリティのかかった所定の場所に設置されたサーバーへ、専用入力システムを通し安全に入力・保存・管理される。なお、登録情報の医学的正確性を担保するため、定期的に患者登録委員会によるデータクリーニングを行う。

登録者へは登録完了のお知らせ及び「JaSMIn 登録カード (図3)」を発行する。



登録番号: [Redacted]

登録者名: [Redacted]

- 登録番号は登録者の固有番号です。登録内容に関するお問い合わせやご本人確認のために必要ですので、大切に保管してください。
- 登録内容の変更があった場合や、紛失などで登録カードの再発行を希望する場合は、事務局までご連絡ください。

JaSMIn事務局担当: 徐 朱 瑛 (そじゅひょん) 二階堂麻希 (にかいどうまき)
国立成育医療研究センター 臨床検査部
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
TEL: 03-3416-0181 (内線736) FAX: 03-3417-2238
e-mail: jasmin-mcbank@inchi.igp.jp
HP: www.jasmin-mcbank.com
受付時間: 年末年始を除く月～金 09:00～17:00
スマートフォンで左のQRコードをスキャンするとホームページに接続できます。

【図3】登録カード

郵便はがき 157-8535

50円 切手

東京都世田谷区大蔵2-10-1

〈独〉国立成育医療研究センター
先天代謝異常症患者登録システム事務局
臨床検査部 奥山 虎之 行

登録申請書のご返信について

こちらの登録申請書は、ご記入いただいた内容や患者さまの個人情報に関係者以外の目に触れないよう、ご返信いただけます。ご使用方法は裏面に記載がございます。

個人情報の取り扱いについて

患者さまの個人情報は事務局とレビューボードメンバー (日本先天代謝異常症学会からの推薦を受けた各疾患の専門医) 以外には知られることはありません。なお、ご登録いただいた患者さまの情報は、セキュリティのかかった所定の場所に厳重に保管・管理されます。

JaSMIn
Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases

先代代謝異常症登録申請書

● 本誌「先天代謝異常症患者登録システム JaSMIn」の発行を機に、本登録システムに参画します。

● 登録された個人情報、本登録システムを基にしたセミナーとレポートメールなどを共有することに同意します。

● 登録料は一切不要ですが、参加による診療上の不利は無いことを理解しました。

氏名 性別 年齢 病名

患者氏名 (姓) 名字 姓 (漢/英)

患者連絡先 住所 〒 (郵便) 電話番号 (FAX) (FAX) メール アドレス

生年月日 (年齢) 年 月 日 (歳)

病名

患者で参加の診療 該当するものを○をつけてください。 (半角文字で記入)

① 診断 ② 治療 ③ 手術 ④ 検査 ⑤ 薬物療法 ⑥ 輸血 ⑦ 移植 ⑧ その他 (漢字)

⑨ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ⑩ その他 (漢字)

⑪ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ⑫ その他 (漢字)

⑬ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ⑭ その他 (漢字)

⑮ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ⑯ その他 (漢字)

⑰ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ⑱ その他 (漢字)

⑲ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ⑳ その他 (漢字)

⑳ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㉑ その他 (漢字)

㉒ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㉓ その他 (漢字)

㉔ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㉕ その他 (漢字)

㉖ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㉗ その他 (漢字)

㉘ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㉙ その他 (漢字)

㉚ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㉛ その他 (漢字)

㉜ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㉝ その他 (漢字)

㉞ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㉟ その他 (漢字)

㊱ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㊲ その他 (漢字)

㊳ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㊴ その他 (漢字)

㊵ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㊶ その他 (漢字)

㊷ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㊸ その他 (漢字)

㊹ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㊺ その他 (漢字)

㊻ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㊼ その他 (漢字)

㊽ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㊾ その他 (漢字)

㊿ 患者登録情報 (登録情報、お問い合わせ) ㊿ その他 (漢字)

お客様の情報をお守りする為のシール加工が施してございます。ご記入いただきましたら、下のイラストの要領でこの用紙をお割りいただき、ミシン目で折り曲げお持ち合わせ、ご返信ください。

ご使用方法

1. 用紙を折り曲げ、シールを剥がして貼ります。

2. ミシン目より折り曲げ、シールを剥がして貼ります。

3. シールを剥がして貼ります。

ここからお割りがしてください。

シール目より折り曲げ、シールを剥がして貼ります。

しっかりお持ち合わせ、ご返信ください。

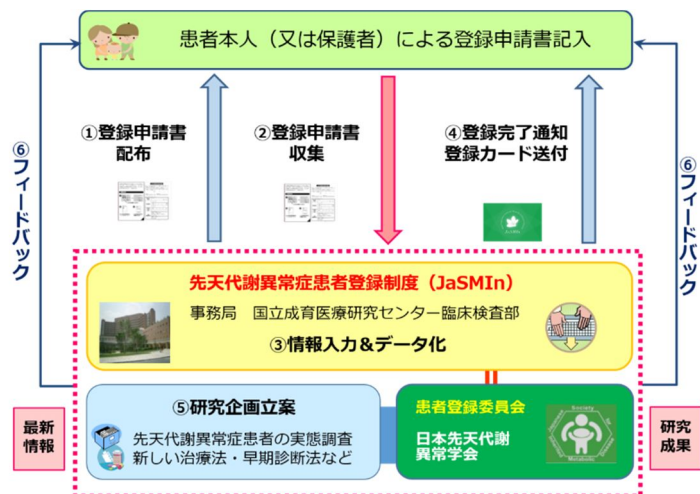
【図2】登録申請書(個人情報保護シール付きはがき)

(3) 登録情報の利用

患者登録委員会 (又は委員を含む研究グループ) は、JaSMIn に登録された患者情報をもとに先天代謝異常症患者の実態調査や新しい治療薬の開発に関する臨床研究等を企画・立案する。

(4) 登録者へのフィードバック

上記で得られた研究の成果及び最新情報、患者家族の参加できるセミナー、勉強会、当該疾患の患者家族会情報など、患者家族の役に立つ情報を JaSMIn 専用 HP にて掲載、定期的にメールマガジンを発行するなど、登録者へ情報提供を行う (図4)。



【図4】登録制度の概要

(倫理面への配慮)

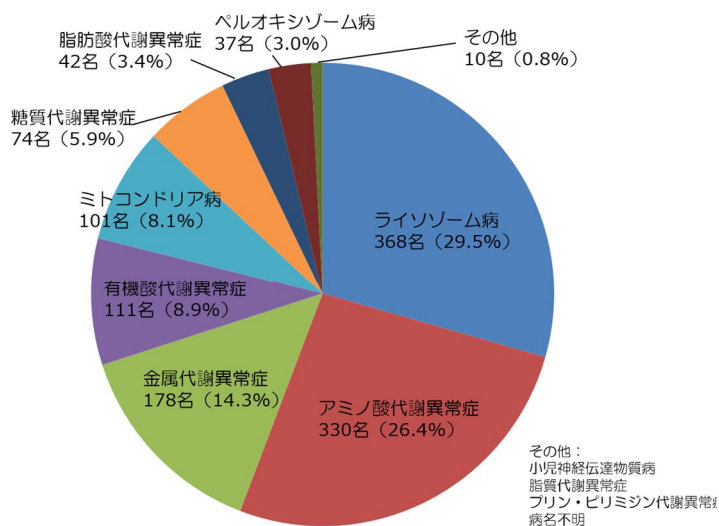
JaSMInは、国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けている(受付番号569、平成24年5月21日付け)

C. 研究結果

(1) JaSMInの登録状況について

患者登録数

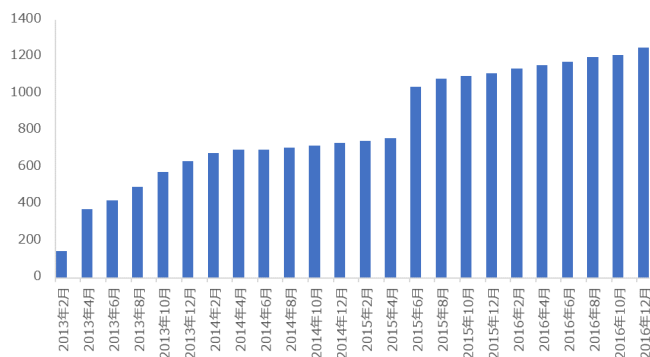
JaSMInは、2013年より登録を開始し2017年1月までに12疾患群(60疾患以上)に対し1251名の登録が確認されている。【図5】に疾患群別分布を、【表1】に疾患群別患者登録数を、【図6】に登録数の推移を示す。



【図5】疾患群別分布

疾患群	疾患名	人数
アミノ酸代謝異常症	アルギニンコハク酸尿症	9
	OTC欠損症	40
	シトルリン血症	14
	シトルリン欠損症	74
	CPS1欠損症	6
	CPS欠損症(病型不明)	1
	フェニルケトン尿症	149
	BH4欠損症	2
	ホモシスチン尿症	10
	メーブルシロップ尿症	17
	OAT欠損症	2
	高チロシン血症II型	1
	リジン尿性蛋白不溶解症	1
	シスチン尿症	1
	高メチオニン血症	2
	その他のアミノ酸代謝異常症	1
	ペルオキシゾーム病	副腎白質ジストロフィー
グルタル酸血症II型		8
有機酸代謝異常症	グルタル酸血症II型	4
	メチルマロン酸血症	38
	プロピオン酸血症	40
	イソ吉草酸血症	3
	L-2-ヒドロキシングタル酸尿症	2
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	1
脂肪酸代謝異常症	3-メチルクロニル-CoAカルボキシラーゼ欠損症	10
	複合カルボキシラーゼ欠損症	5
	VLCAD	10
	MCAD	11
	CPT1欠損症	1
	CPTII欠損症	8
	TFP欠損症/LCHAD/CDSF	3
	全身性カルニチン欠乏症	8
	その他の脂肪酸代謝異常症	1
	ライソゾーム病	ムコ多糖症
ムコリビドーシス		12
Pompe病		32
Fabry病		65
ニーマンピック病C型		15
Gaucher病		54
GM1-ガングリオシドーシス		3
GM2-ガングリオシドーシス		13
異染性白質ジストロフィー		20
ガラクトシアリドーシス		7
フォシドーシス		1
神経セロイドリポフスチン症		1
ダノン病		2
クラッペ病		9
糖質代謝異常症	glut-1欠損症	30
	糖尿病(Pompe病以外)	38
	FBPase欠損症	2
	ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)	3
脂質代謝異常症	ガラクトース血症(病型不明)	1
	無ベータリポ蛋白血症	1
プリン・ピリミジン代謝異常症	レッシュナイハン症候群	1
金属代謝異常症	Menkes病	6
	Wilson病	172
ミトコンドリア病	Leigh脳症、MELAS、PDHC異常症の他	101
小児神経伝達物質病	小児神経伝達物質病	4
その他	診断名未確定	4
合計		1251

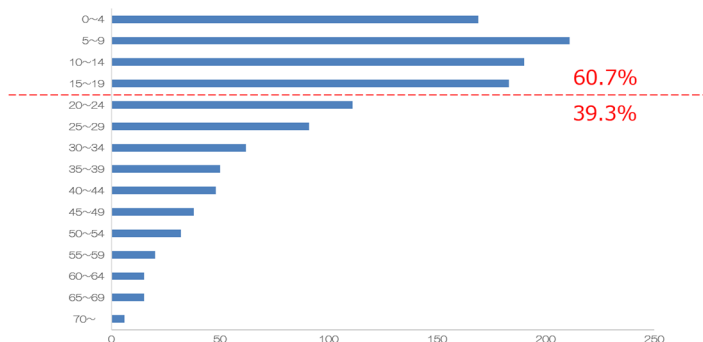
【表1】疾患群別患者登録数



【図6】患者登録数の推移

登録患者の性別及び年齢分布

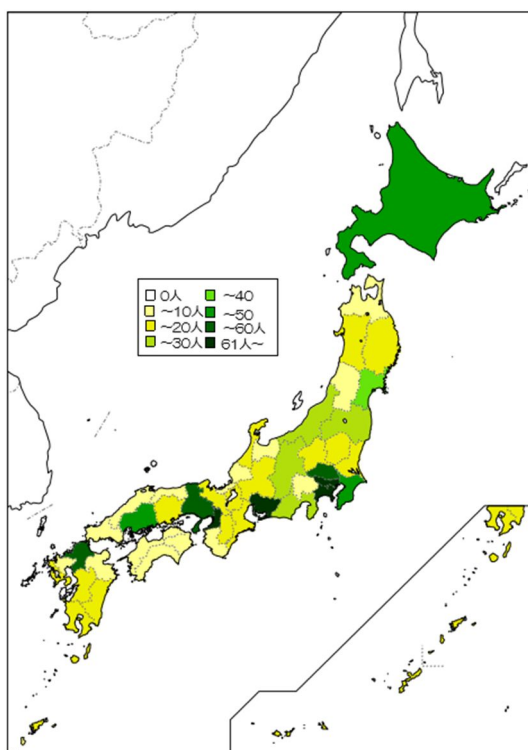
総登録数1251名のうち、男性患者は696名（55.6%）、女性患者は554名（44.3%）、不明1名（0.1%）で男性患者がやや多い傾向がある。登録患者の平均年齢は20.0歳であり、20歳未満の患者が60.7%、20歳以上の患者が39.3%で、20歳以上の成人患者が全体の約4割を示す。全患者の年齢分布を【図7】に示す。



【図7】登録患者の年齢分布

登録患者の地域分布

日本の47都道府県、すべての地域で登録があった。その中でも、東京都、神奈川県、埼



【図8】登録患者の地域分布

玉県、千葉県を中心とした関東地域、愛知県、大阪府を中心とした中部・近畿地方の登録が多かった。登録患者の地域分布を【図8】に示す。

D. 考察

現在、先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の登録患者数は1200名を超えている。短期間でこれだけの登録数を獲得できた背景には、多数の患者会の協力が必要不可欠であった。

また、研究期間中に2回にわたり患者会フォーラムを開催、参加した患者・家族は、患者家族と医療従事者、研究者、企業等の先天代謝異常症に係る者同士が、治療と診療体制の向上を目指し、情報交換とコミュニケーションの場として、このような機会を多く望んでいた。一生病気と付き合いがなければならぬ患者の生涯にわたるフォローアップ体制を作るためには、患者と医療側でより強い協力関係が必要であり、患者会と共同で行った本登録制度(JaSMIn)は、非常に重要な役割を担っている。

さらに、登録患者へのフィードバックとして、専用HPを改変し、メールマガジンを発行した。これにより登録患者には定期的に疾患情報や最新研究情報、患者会情報などを発信し、登録へのモチベーションを上げるとともに情報提供を行った。なお、現在、JaSMInの登録情報を用いて新たに4件の研究が行われており、今後その数は増える見込みである。

E. 結論

本研究により先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の研究利用における重要性と有用性を示唆する結果が得られた。今後は、新規患者の獲得及び登録情報を研究等へ有効に活用する方策についてより多方面で検討する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2016 Nov 18;9:98-105.
- 2) Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med.* 2016;55(18):2723-5.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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. [Epub ahead of print]
- 8) Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxigenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol.* 2015; 6: 297-310.
- 9) Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet Metab.* 2015; 115: 41-47.
- 10) Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, Okuyama T, Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M. Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol.* 2015 Dec;161(2):391-3.
- 11) Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, Okuyama T, Shiohama A, Sasaki T, Kudoh J, Amagai M, Ishiko A. Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. *J Dermatol.* 2015 Jul;42(7):710-4.
- 12) The complete type of pachydermoperiostosis: A novel nonsense mutation p.E141* of the *SLCO2A1* gene. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Kosaki K, Ogo A, Yamada T, Miyasaka M, Matsuoka K, Hirakiyama A, Okuyama T, Matsuda M, Nakabayashi K, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. *J Dermatol Sci.* 2014;75:193-195.
- 13) CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. *Mol Genet Metab.* 2014;112:154-159.
- 14) The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S. *Genet Med.* 2014;16:159-165.
- 15) The novel *SLCO2A1* heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J. *Br J Dermatol.* 2014;170:1187-1189.
- 16) Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy Y, Fietz M, Fu A, Jin D, Kim OH, Kosuga M, Kwun Y, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9(1):192.

2. 学会発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 徐朱玟、二階堂麻莉、小須賀基通、田中あけみ、奥山虎之、先天代謝異常症臨床情報バンク (MC-Bank): ムコ多糖症における患者登録、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.15
- 4) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明、先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn & MC-Bank) の構築と運用、日本人類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015.10.15
- 5) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明. 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn』の現状と展望. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 6) 二階堂麻莉、徐朱玟、小須賀基通、奥山虎之. Pompe 病患者家族からみた Pompe 病の実態. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 7) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐朱玟、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank 登録患者からみた本邦における Wilson 病治療の実態に関する検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会(併催: 第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム)、大阪、2015.11.14
- 8) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐朱玟、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank 登録患者からみた神経症状を呈する Wilson 病症例の現状に関する検討. 第 57 回日本小児神経学会学術集会、大阪、2015.05.28
- 9) 徐ジュヒョン、二階堂麻莉、小須賀基通、古城真秀子、田中あけみ、奥山虎之. 先天代謝異常症臨床情報バンク【MC-Bank】: ムコ多糖症における患者登録. 第 56 回先天代謝異常学会. 仙台、2014.11.13
- 10) 徐ジュヒョン、二階堂麻莉、奥山虎之. 先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn & MC-bank』の構築の運用. 第 56 回先天代謝異常学会. 仙台、2014.11.15
- 11) 清水教一、小川絢子、三嶋典子、小西弘恵、徐ジュヒョン、奥山虎之、青木継稔. MC-Bank 登録患者からみた日本人 Wilson 病患者の実態に関する検討. 第 56 回先天代謝異常学会. 仙台、2014.11.15

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

成人期の医療体制の整備に関する調査研究

分担研究者： 羽田 明 （千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授）

研究要旨

先天代謝異常を含む遺伝性疾患は、出生直後から様々な医療の関与が必要となる場合が多い。その中にはNICUでの対応、緊急手術を要するものなど様々である。また、容易に診断できる症例から、現行の診断法では未確定とならざるを得ない症例も多数存在する。さらに知的障害を有するものから、知的には正常範囲であるが身体障害を有するもの、適切な医療管理下では障害の発生は抑えられているが、管理から逸脱すると重症化するものなど様々である。このように多様な集団であるが、個々に応じた治療、療育、福祉、さらに就職などわが国における体制づくりを国民の理解を得ながら推進していくことは文化国家として真剣に取り組む課題である。本研究において、未確定診断の当事者の意識調査、千葉県こども病院の遺伝科における当事者とのやりとりにおいて医療の関わりの重要性、さらに網羅的ゲノム解析が可能になった状況において、二次的所見および偶発所見への適切な対応のあり方について考察した。

A．研究目的

本研究班では先天代謝異常の治療ガイドラインを作り、国がどのようなサポートをすることが適切かという課題の根拠を示すことが一義的な目的である。さらに医療管理が継続的に必要でありながら成人期に達する患者をどのように内科等に移行させるかなどを議論し、方針案を策定することも目的であると理解している。

これに対し研究分担者として、千葉県こども病院遺伝科外来の定期的な診療および千葉大附属病院遺伝子診療部を立ち上げ、これまで10年以上も運営に参画してきた経験から関連課題を整理することを目的としてきた。

B．研究方法

平成26年度は、千葉県こども病院において診断を基盤とした遺伝医療の実践をすすめている立場から、診断未確定の当事者がどのような意識を持っているのかアンケート調査で明らかにし、何が重要

かを考える事とした。

平成27年度は千葉大附属病院遺伝子診療部での遺伝カウンセリング経験も踏まえ、知的障害(Intellectual Disability: ID)を有する児の診断、治療、療育、福祉、就職支援全般にわたってどのような貢献ができるかを考察した。

平成28年度は千葉大学附属病院遺伝子診療部の立場で参加した、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)の責任遺伝子であるBRCA1およびBRCA2の安価な解析手法の開発というプロジェクトに参加した経験を元に以下を考察した。提供した正常対照群と想定したヒト試料から疾患病的多型の可能性がある2例が検出され、偶発的所見の対応の重要さを痛感し、今後の遺伝医療体制のあり方に関して論じた。

（倫理面への配慮）

本研究を始めるにあたって、課題ごとに千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会お

よびゲノム解析を含む場合は生命倫理審査委員会に、千葉県こども病院を対象とした場合は当該病院の倫理診査委員会に申請し、承認を受けてから研究を開始した。研究協力者の参加を求める際は、承認された書式に従って説明し、文書による同意を得て研究を進めた。

C. 研究結果

平成 26 年度は 42 名の患児の親に対して参加協力を依頼したが、3 名の親からは参加承諾が得られず、調査紙は 39 名の患児の親に対し配布した。最終的に 34 名の患児の親から回答を得られたが、3 名については両親から別個に回答を得ることができた。患児の情報に関して、回収率は 87.2%であった。解析した結果から、1. 未確定診断の子をもつ多くの親が、今後も確定診断を受けることを希望していた。2. 最新の包括的遺伝子検査を利用した確定診断については、検査費用の支払い請求の可能性を記載したこともあり、現段階で積極的に希望する人が少なかった。3. 背景要因について分析した結果、今後このような遺伝子検査を進めるにあたっては、患児の疾患の重症度、親の年齢、両親の検査に対する意見の一致、が重要な鍵となることが示唆された。

平成 27 年度は千葉県こども病院の様々な診療科のハブとして機能している遺伝科の重要性を確認した。さらに学校とのコミュニケーション、福祉の手続きに関して行政との関わり、20 歳時点での障害者年金の申請作業と行政とのやりとり、就職支援における様々な取り組みなどに関して機能していることを確認した。

平成 28 年度は HBOC の責任遺伝子、BRCA1 および 2 の解析手法の開発において正常対照として提供した 2 例において偶発的所見と言える解析結果が得られ、個々の症例に合わせた取り組みと、結果の解釈、家系分析への道筋をつけたという経験をした。

D. 考察

平成26年度は対象疾患を以下の3種類に分けて考えた。診断が治療に結びつく場合、既知の疾患と臨床診断されている、あるいは強く疑われている場合で

、遺伝子レベルで診断できれば、次子の出生前診断の適応が考えられる場合、診断未確定疾患で診断が治療にも結びつく可能性がほとんどない場合、である。従来の新生児マススクリーニングから陽性例に対して確定診断をしている対象疾患は のグループであり、治療に結びつくことからこの確定診断には異論のないところであろう。 の疾患群で次子希望のある場合は、診断方法を確立しておくことは遺伝カウンセリングで対応する場合にも、極めて有用である。調査対象疾患は のグループに入るが、両親が若い事から次子希望が強いケースが多い。全員ではないものの多くの当事者で「診断を確定する」事に対するニーズが極めて高い事がわかった。我々の解析でも未確定診断と両親の不安は関連するとの知見を得ており、診断を確定する事が、漠然とした不安や現状に対する疑問を軽減することにつながると考えられる。

臨床診断に至らない孤発例の解析は、最新の解析手法を駆使してもその遺伝子レベルでの診断にたどり着くのは難しいのが現状である。しかし のグループを含めて、引き続き解明に向けて努力することは、両親のニーズから見ても有意義であると言える。一方、十分な解析研究の限界を含めた理解は必須であり、多くの職種が関与するチーム医療はここでも欠かせない。

平成27年度は記述的な記載となるが、極めて多様な集団を対象としているこども病院において、遺伝科は医療において各診療科のハブとなり、当事者の意向を聞きながら選択肢を提供できるという意義も大きい事がわかった。さらに障害者年金取得は就労と相まって、社会において生きていく上で不可欠の制度であり、わが国の財政状況が益々厳しくなっても多様性を許容する社会を維持していくためには不可欠な取り組みであることを訴えたい。

平成28年度の偶発的所見の対応は網羅的ゲノム解析が臨床現場に取り入れられる状況において、適切な対応無しには当

事者に危害を加えることにもなりかねない重要な課題であるため、わが国における体制整備が強く求められる。

E．結論

遺伝性疾患の当事者は様々な医療，療育，福祉の支援が不可欠であるが，縦割りとなりがちな制度をニーズに従って有用なものにしていくためには，今後も積極的に取り組む事が求められている。余裕が無い事を理由にともすれば切り捨てられかねない十分とは言えない社会支援を有用なものにしていくためにも医療からの発信は欠かせない。

F．研究発表

1. 論文発表
無し。
2. 学会発表
第 24 回日本遺伝カウンセリング学会（2017 年 7 月）において発表予定

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。BRCA1 および BRCA2 を安価に検出する手法に関して井ノ上らが特許申請をしている。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

先天性代謝異常症の成人期の医療体制および筋型先天性代謝異常症の実態調査研究

研究分担者：西野 一三 国立研究開発法人 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 部長

研究分担者：福田 冬季子 浜松医科大学 小児科学 准教授

研究要旨

先天性代謝異常症の成人患者は、小児期に診断され成人期へと移行した患者と成人期に診断が付く患者に分けられる。これまで前者のグループについては、成人科への移行への対応を含めた議論が重ねられてきているが、後者の全容把握については十分な対策が取られてこなかった。加えて、成人期に診断される例は、小児期発症例と比較して非典型的な症状を来することが多く、診断が付いていない患者が多数存在する可能性が示唆される。このような患者を見逃さないようにすべく、筋生検凍結筋切片を用いた Pompe 病全例スクリーニングを開始している。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、通常の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、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。さらに、国立精神・神経医療研究センターで脂質蓄積型ミオパチーと診断された例の最終診断についてのレビューを行った。半数以上の例で原因不明であったが、特に成人症例で原因不明例が多かった。これは、遺伝的要因以外に基礎疾患、薬物内服などの二次的要因が関与する可能性が小児例より高いことが一因と考えられた。Very long acyl-coA dehydrogenase(VLCAD) 欠損症の乳児例で、脂質蓄積ミオパチー像を呈する例が一例見いだされた。通常 VLCAD 欠損症では、脂肪滴増加は認めないか、あっても極めて軽度である。これは、筋生検が施行される例がほぼ全例成人例に限られるためであり、筋生検が施行されない重症の乳児例では脂肪滴が増加している可能性が示唆された。

A：研究目的

1) 成人期先天性代謝異常症患者の実態把握

に向けた問題点を明らかにする。

2) 凍結筋切片を用いたPompe病スクリー

ニング実施の成果を明らかにする。

3) 脂質蓄積性ミオパチー例の最終診断と診断ごとの頻度を検討するとともに、小児例と成人例での違いの有無を明らかにする。

B：研究方法

1) 文献および公開情報、既知情報の整理と考察を行った。

2) 中村公俊班長の協力を得て、凍結筋切片を用いた Pompe 病スクリーニングを 2015 年 7 月より開始している。当初解析を行った 201 例での結果を再検討することにより、本邦筋疾患患者の中での Pompe 病の頻度を予測することとした。具体的には、ルーチンで施行されている筋病理診断用標本作製時にスライドグラスを 1 枚多く作製し、そのスライドを一定期間分まとめて熊本大学に送付して、酵素活性測定を行う。酵素活性のカットオフ値は 1 nmol/h/mg protein とした。カットオフ値以下であった例について筋病理標本を再評価し、標本不良や人口産物による二次的な酵素活性低下でないことを確認した例について、常葉大学・杉江秀夫先生および浜松医科大学・福田冬季子先生の協力を得て凍結筋での酵素活性測定を行う。カットオフ値は、酸性マルターゼ/中性マルターゼ活性比で 1 とした。カットオフ値以下であった例について、GAA 遺伝子解析を行い、病的変異の有無および偽欠損アレルの有無を確認する。

3) 国立精神・神経医療研究センターで筋病理学的に脂質蓄積型ミオパチーと診断された患者を対象とし、その年齢分布、診断についてレビューを行った。近年、国立精神・神経医療研究センターでは、次世代シーケンサーの臨床応用を進めており、筋疾患

の原因遺伝子変異スクリーニングを行いつつある。その結果も含めて、検討した。

C：研究結果

1) 本来、先天性代謝異常症は、小児科領域だけでなく、内科を含む各種成人科に幅広くまたがる分野であるが、本邦では、代謝異常症の研究は小児科領域でしか行われていないに近い。例えば、日本先天代謝異常症学会の役員は、理事長 1 名、理事 12 名、評議員 45 名、監事 2 名、幹事 1 名からなるが全員が小児科医または小児科出身の研究者である

(<http://jsimd.net/overview/member.html>)。このことを見ても、先天性代謝異常症の世界において、成人期患者への対策が十分ではないことが読み取れる。

先天性代謝異常症の成人患者は、小児期に診断され成人期へと移行した患者と成人期に診断が付く患者に分けられる。これまで前者のグループについては、遠藤班班会議を初めとして、成人科への移行への対応等を含めた議論が重ねられてきている。一方、後者のグループに関しては大きな問題がある。本邦の先天性代謝異常症研究者がほぼ小児科医だけで占められている現状を考えると、対策が不十分であることは想像に難くない。

特に成人期に診断される例は、小児期発症例と比較して非典型的な症状を来すことが多く、診断率が低いことはよく知られた事実である。すなわち、依然として診断が付かず、専門的な医療を受けられずにいる患者が多数存在することが示唆される。例えば、Pompe 病では臨床的には肢帯型筋ジストロフィー様の筋力低下と筋萎縮を来すものの疾患特異性の高い所見はなく、また筋組織でも乳児型や小児型で認められるライソゾーム性の特賞

的な空胞を認めないことがしばしばある。そのため多くの患者が見逃されていると考えられている。今後、このような患者を取りこぼしなく診断して行くためには、例えば、筋生検を受ける患者の酵素活性全例調査などを検討していくなど、何らかの具体的な対策が必要である。

もう一つの問題は、成人期にのみ発症する代謝性疾患が、そもそも先天性代謝異常症として認識されていないことである。例えば、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーは、*GNE* ミオパチーとも呼ばれ、シアル酸生合成経路の主要酵素である UDP-GlcNAc 2-epimerase およびその次の反応を触媒する ManNAc kinase の活性を有する蛋白質をコードする *GNE* 遺伝子の劣性変異を原因とする。本疾患においては、シアル酸合成量が減少することがミオパチーの根本的原因であり、シアル酸補充療法により少なくともモデルマウスではミオパチー発症を未然に防ぐことができることが示されている。このことは *GNE* ミオパチーが正に代謝異常症であることを示している。ところが、本疾患は発症が早くとも 10 代後半、通常は 20 代後半以降であることから、小児科医が診断を行うことはまずない。そのような事情もあり、少なくとも本邦では *GNE* ミオパチーが代謝異常症として取り上げられることはこれまでなかった。

また近年、一部の Parkinson 病患者で Gaucher 病の欠損酵素 glucocerebrosidase をコードする *GBA* 遺伝子変異が見いだされ、中年期以降に発症する Parkinson 病でもその一部は代謝異常が病態に関与する可能性が示唆されている。これらの事実は、先天性代謝異常症の枠組みがこれまでとは大きく変わりつつあることを示している。

日本先天性代謝異常症学会などの関係学会は、このような枠組みの変化に受難に対応していくことが求められるが、日本先天代謝異常症学会の役員（理事長 1 名、理事 12 名、評議員 45 名、監事 2 名、幹事 1 名）全員が小児科医または小児科出身の研究者であり

(<http://jsimd.net/overview/member.html>)、その構成からも、成人期疾患への対策が十分でないことが読み取れた。

2) 当初解析を行った 201 例中、凍結切片での活性がカットオフ値以下であったのは 11 例であった。これら 11 例について、筋病理標本を再評価したところ、そのうち 3 例は脂肪および線維組織のみの検体であり、筋線維が全く含まれていなかった。また、1 例では、強い化学的な人口差物が切片全体に認められた。従って、これら 4 例は、検体不良による二次的な酵素活性低値と判断した。残り 7 例のうち十分な検体量のあった 6 例で、凍結筋での酵素活性測定を行ったところ、4 例がカットオフ値以下であった。この 4 例に加えて、残余検体量が少なく生化学的解析を行えなかった 1 例について *GAA* 遺伝子解析を施行した。酵素活性がカットオフ値以下であった 4 例は何れも偽欠損アレルを有していた。4 例のうち 2 例はヘテロ接合型であったが、残り 2 例はホモ接合型で偽欠損アレルを有していた。ヘテロ接合型 2 例の酸性マルターゼ / 中性マルターゼ活性比は、0.6 および 0.84 であったが、ホモ接合型 2 例は、0.25 および 0.52 であった。更に興味深いことに、活性比が 0.25 と一番低かった例は、ホモ接合型の偽欠損アレルに加えて、乳児型の原因変異として知られる c.1798C>T (p.R600C) 変異をヘテロ接合型で有していた。当該例について、臨床および病理学的所見を

再検討したところ、臨床的にはLeigh脳症が疑われる例であり、Pompe病と全く異なる表現型であった。また、筋病理標本上も、タイプ2線維萎縮を認めるのみでPompe病を示唆するような空胞性病本はなく、非特異的ながらもLeigh脳症として矛盾しない所見であった。なお、検体量が少なく生化学的解析を行えなかった1例についてもGAA遺伝子解析を行ったが、病的変異も偽欠損アレルも認めなかった。

3) 1987年～2014年までに脂質蓄積性ミオパチーと診断された例は、47例であった。そのうち、小児例(30例 [64%])、成人例(17例 [36%])と小児例が多かった。また、診断不明例は小児例17例、成人例11例と成人例が多かった。主な診断確定例は、原発性カルニチン欠損症3例、多重アシルCoA脱水素酵素欠損症、ミオパチーを伴う中性脂質蓄積病およびミトコンドリア病であった。興味深いことに、小児例のうちの1例は、通常脂質蓄積を示さないVery long acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD欠損症)の乳児例であった。

D. 考察

1) 先天性代謝異常症の分野ではこれまで小児期の患者のみが主な対象であり、成人期の問題と言え、小児科から成人科への移行を如何にスムーズに行うかということが主な論点であった。しかし、先天性代謝異常症の中には、成人期発症のものもあり、さらには、これまで先天性代謝異常症とは考えられていなかった疾患の中にも代謝異常を基盤とするものがあることが分かるようになり、先天性代謝異常症の枠組み自体が変わりつつある。このような時代の変化

に対応すべく、日本先天性代謝異常症学会を初めとする当該学会では、対象疾患拡大などの対応が求められる。また、Pompe病など、臨床病理学的に特異的な所見が乏しく、見逃されている可能性が高い成人期患者については、筋生検全例の酵素活性測定スクリーニングなど、何らかの対策を検討する必要がある。

2) Pompe病と考えられる例は1例も存在しなかった。このことは、本邦ではPompe病の頻度が低いこと、また、筋病理診断の過程で少なくとも多数のPompe病例が見逃されている実態はないことが示された。また、従来から指摘されているとおり、本邦には一定の頻度で偽欠損アレル保有者が存在する事が確認された。まだ十分な症例数とは言えないことに加えて、酵素活性がカットオフ以上の例ではゲノム解析を施行していないことから正確な議論は困難であるが、今回の201例中に2例のホモ接合型偽欠損アレル保有者が居たことは、本邦ホモ接合型偽欠損アレル保有者の頻度は、少なくとも1%以上ある可能性が高いことが示唆される。一方で、偽欠損アレルのヘテロ接合型保有者、ホモ接合型保有者で接合型に比例して酵素活性が低下する傾向が認められたこと、更には、病的変異のヘテロ接合型保因者では更にその活性が低下していた事からは、今回の酵素活性測定システムが一定の感度を有し、診断スクリーニングとして一定の信頼度があることを示している。

3) 成人症例が少数であったが、これは、代謝性筋疾患の多くが小児例である可能性に加えて、成人例の一部では筋症状がはっきりしないために筋生検を受けない例もある可能性が疑われた。小児例も成人例も依然

として多くの例で原因が同定できないことが明らかとなったが、特に成人症例では半数以上が、最終診断不明であった。脂質蓄積性ミオパチーは筋線維内の脂肪滴増加が唯一の診断基準である。一方で、肥満や糖尿病などでは筋線維内の脂肪滴が増加する可能性があることが知られている。加えて、薬剤などにより二次的に脂肪滴が増加する可能性も否定できない。このような二次的な要因による脂質代謝異常の可能性は、成人患者でより高まることは想像に難くない。このような問題に関して、診断サービスを行う施設と診断を依頼する側の個々の医療施設との間で、患者の基礎疾患や薬剤歴の情報提供・連携を充実させるシステムづくりが必要であると考えられた。今回脂質蓄積性ミオパチーの病理増を呈したVLCAD欠損症の乳児例が存在することが明らかとなった。通常、VLCAD欠損症では、筋線維内の脂肪滴増加はないか、あってもごく軽度とされている。しかし、これまでにVLCAD欠損症と診断された例は、全ての例が青年期または成人期の患者であった。恐らく、重症の乳児例では筋症状よりも代謝性疾患としての症状が前景に立つために筋生検を受けることが殆どないのであろう。このことは、重症型のVLCAD欠損症は、筋症状が前景に立たないために筋生検は受けられないものの、筋線維内には脂肪滴が増加している可能性を示唆している。

E：結論

1) 成人期発症の代謝異常症ならびに最近代謝異常症を病態の基盤とすることが明らかになった成人期疾患は代謝異常症としての十分な対策ができていない。今後当該学会での対

象疾患拡大などの対応が求められる。Pompe病を初めとする見逃されやすい成人期患者については、筋生検全例スクリーニングなどの抜本的対策の検討が必要である。

2) 凍結筋切片を用いたPompe病スクリーニングが有効に機能していることが確認された。本邦では、Pompe病の頻度は低いこと、また、筋病理診断サービスの過程で多数のPompe病患者が見逃されている訳ではないことを示している。また、従来から指摘されているとおり、一定の頻度で偽欠損アレル保有者が存在する事も確認された。更には、偽欠損アレル保有者で病的変異のヘテロ接合型保因者の場合には、更に酵素活性が低下するものの、少なくとも筋生検時点ではPompe病を発症していない事が確認された。

3) 成人発症の脂質蓄積性ミオパチーでは、遺伝的要因以外の基礎疾患等の関与を検討する必要がある。重症VLCAD欠損症で脂質蓄積性ミオパチーの病理増を呈する例がある。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

1：論文発表

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

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, Mitsuhashi 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

Preethish-Kumar V, Pogoryelova O, Polavarapu K, Gayathri N, Seená 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

Hatakeyama H, Katayama A, Komaki H, Nishino I, Goto YI: Molecular pathomechanisms and cell-type-specific disease phenotypes of MELAS caused by mutant mitochondrial tRNA (Trp). *Acta Neuropathol Commun.* 3(1): 52, Aug, 2015

Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa

H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev.* 37(7): 719-724, Aug 2015

Furuta A, Kikuchi H, Fujita H, Yamada D, Fujiwara Y, Kabuta T, Nishino I, Wada K, Uchiyama Y: Property of Lysosomal Storage Disease Associated with Midbrain Pathology in the Central Nervous System of *Lamp-2* - Deficient Mice. *Am J Pathol.* 185(6): 1713-1723, Jun, 2015

2 : 学会発表
なし

H : 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

分担研究課題名

先天代謝異常患者の長期神経予後・成人期医療に関する調査研究

課題 1：「グルコーストランスポーター 1 欠損症の長期神経予後・成人期医療について」

課題 2：「先天性 GPI 欠損症の臨床像に関する調査研究」

分担研究者： 青天目 信（大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教）

研究要旨

課題 1：

新しく発見された先天代謝異常では、成人期の臨床像が十分に明らかにされていないことが多い。グルコーストランスポーター 1 欠損症 (Glut-1DS) は、1991 年に、De Vivo らにより報告された疾患で、国内では、60 名程度の患者が診断され、その後も成人例も含めて、さらに診断されることが増えている。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。

成人例で食事療法を導入した場合でも、神経症状は改善した。成人期から食事療法を行っても神経症状は改善するため、Glut-1DS では、生涯にわたって介入が可能であるということも判明したが、知的障害例ではだれが食事療法を料理するのかという問題があり、今後、小児期に診断された症例が成人するのに伴い、食事療法の体制をどのように維持するかということが、次の問題である。

課題 2：

先天性 GPI 欠損症 (inherited GPI deficiency: IGD) は、2006 年以降、Murakami らにより新しく報告された疾患群で、細胞表面上に発現する糖脂質であるグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) の生合成経路の異常により、GPI により細胞膜に結合している蛋白群の機能異常により発症する疾患である。症状は、知的障害、難治性てんかん、多発奇形（末節骨や爪の低形成、口唇・口蓋裂、鎖肛・Hirschsprung 病といった消化管奇形、腎・尿路奇形、魚鱗癬などを呈するが、症例報告数は少なく、全体像は不明である。一方で、神経症状にビタミン B6 が有効なことが報告されている。

我々は、IGD の患者を診断して、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。

現在までに、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。臨床像は、かなり幅広い程度の知的障害、てんかん、口唇口蓋裂・鎖肛・Hirschsprung 病といった消化管奇形を有する症例が多いが、魚鱗癬や易感染性を有して、乳児期早期に死亡する重症例から、軽度の学習障害のみを呈する軽症例まで、重症度は幅広かった。

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。現在までに 8 例が投与を行っている。結果は、今後発表する予定である。

研究協力者

- ・下野九理子 大阪大学連合小児発達学研究所(小児科) 講師
- ・富永康仁 大阪大学連合小児発達学研究所(小児科) 助教
- ・谷河純平 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 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

A. 研究目的

課題 1 :

グルコーストランスポーター 1 欠損症 (Glucose transporter 1 deficiency syndrome: Glut-1 DS) の成人期の症状・治療について検討する。

課題 2 :

細胞膜上に存在する蛋白には、グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)と呼ばれる糖脂質により細胞に結合されているものがあり、150種類以上が知られている。GPIは、粗面小胞体で合成され、その後ゴルジ体で修飾を受け、蛋白が結合して細胞表面に運ばれる。生合成に関わる遺伝子は、現在27種類が判明している。これらの遺伝子変異により、種々のGPIアンカー型蛋白質の細胞膜上の発現が変化して症状を呈する。

2006年に、先天性GPI欠損症 (inherited GPI deficiency: IGD) の症例が報告されて以降、数々のIGDの症例が報告されている。主な症状として、知的障害、難治性てんかん、四肢の奇形(特に末節骨や爪の低形成)、口唇・口蓋裂、鎖肛やHirschsprung病といった消化管奇形、腎・尿路奇形、魚鱗癬などがあるが、全体像は未知数である。

神経疾患の観点からは、GABAの代謝が重要なポイントになる。GABAは、中枢神経系における重要な抑制性神経伝達物質で、合成時に補酵素としてビタミンB6が必要である。通常、消化管から吸収されたビタミンB6は肝臓でリン酸化され、ピリドキサルリン酸となって、血中に出る。細胞内に取り込む際には、細胞表面上のアルカリフォスファターゼ(ALP)により脱リン酸化する必要があり、ALPはGPIアンカー型蛋白であ

り、IGDではALPの発現量低下のために、神経細胞内のピリドキサルリン酸が欠乏する結果、GABA合成が低下していると考えられる。ピリドキシンは、ビタミンB6の誘導体の一つでリン酸化されていないため、ALPを介さずに細胞内に取り込み可能で、この投与が神経症状の改善に有効であると予測された。2012年にKukiらにより、多発奇形と難治性てんかん、高ALP血症を有してPIGO欠損であると診断された患者に、ピリドキシンを投与して、てんかんが改善したという報告がなされ、理論的に不足すると考えられる物質の補充が、実際に治療薬として有効である可能性が示された。

これまでに全世界で報告された症例は50例以上だが、臨床像については不明のことが多い。また、治療可能性のある疾患であり、症例を蓄積して研究する必要が高い。我々は、GPIを研究してきた大阪大学微生物病研究所免疫不全分野の木下タロウ教授、村上良子准教授と共同研究を行い、症例の診断・臨床研究を行うことにした。

B. 研究方法

課題 1 :

当院においてGlut-1DSと診断された症例について、そして、国内で報告された成人例の症例報告についても併せて検討する。当院で成人期に診断した症例の治療について、特に食事療法を導入した際の問題について検討する。

(倫理面への配慮)

「グルコーストランスポーター 1 欠損症における臨床的特徴と長期経過に関する後方視的研究」は、大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて、審査を受けて承認されている。(承認番号 15332)なお、この研究については、当院の患者については、保護者の同意を得ている。

課題 2 :

1 患者の診断

当院に通院している患者の中から、難治性てんかん、体幹低緊張、多発奇形(末節骨・爪低形成、消化管奇形(口唇口蓋裂、鎖肛、Hirschsprung病)、腎・尿路奇形)、ALP異常値といった所見を有する患者について、順次、

フローサイトメトリーにて、顆粒球の CD16 の発現量を調べ、異常値を示した場合には、IGD と診断した。さらに、変異遺伝子を特定するために、エクソーム解析を施行した。

II 臨床像の解析

上記で診断がついた症例について、診察・検査を行い、臨床像を評価した。また、これまでに木下・村上研で診断がついた症例のうち、PIGO の異常を呈した症例について、後方視的に検討を行い、臨床像をまとめた論文を作成した。

なお、診療ガイドラインについては、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）「先天性 GPI 欠損症の疾患概念の確立と診断基準の制定：発達障害・てんかんを主症状とする新しい疾患」に関する研究にて、診療ガイドラインを作成し、日本小児神経学会の承認を得ている。

III ビタミン B6 を投与する前方視的臨床研究

2014 年 10 月から 2016 年 12 月までを症例登録期間として、ビタミン B6(ピリドキシン)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。臨床症状とフローサイトメトリーまたは遺伝子解析にて、IGD と診断された患者について、ピリドキシン 20-30mg/kg/day を投与して、てんかん発作の回数、発達の変化、安全性について評価した。

(倫理的問題への配慮)

各研究については、「先天性 GPI 欠損症の疾患データベース構築と臨床症状の検討」、「先天性 GPI 欠損症に対するビタミン B6 製剤の治療効果の検討」として、大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて審査を受けて承認されている(承認番号 15126、14181)。なお、この研究については、当院の患者については、保護者の同意を得ている。

C . 研究結果

課題 1 :

I 当院で診断された症例

(1) 検討症例の内訳

2016年12月現在、成人年齢に達した患者は9名。診断された契機は、小児期に診断されて成人した患者1名(診断時年齢7歳)、成人期に神経疾患の原因精査で診断された患者4名、家族内にGlut-1DSの患者がおり、家

族内検索により診断された患者4名。

このうち、神経学的診察を経ていない1名を除き、検討した。

(2) 発症年齢と初発症状

小児期診断例

・患者1(20歳、男性) 初発年齢は2ヵ月、初発症状は、眼球偏位。その後、難治性の部分発作が月単位で反復。7歳時に髄液検査を行い、髄液糖35mg/dL、血糖90mg/dL、髄液糖/血糖比 0.39で、赤血球糖取込能低下を確認して診断。SLC2A1遺伝子変異検出されず。ケトン食療法を開始して、てんかん発作、小脳運動失調、集中力、知的障害は改善したが、症状はいずれも残存。

成人期診断例

・患者2(50歳、女性) 初発年齢は7ヵ月、初発症状は部分発作。その後、発達遅滞と難治性の部分発作を認め、原因不明の脳性麻痺と診断されていた。意識減損発作が早朝に多かったため、低血糖を疑われて44歳時に内分泌内科で精査を行われたが原因不明とされた。48歳時、入所施設の顧問医師が交代した際に、病歴からGlut-1DSを疑われた。神経学的所見では、中等度知的障害、年単位の部分発作、運動誘発性ジスキネジアを認めた。髄液検査では、髄液糖35mg/dL、血糖89mg/dL、髄液糖/血糖比 0.39、SLC2A1遺伝子検査で、c.102T>G,p.N34K変異を認めて診断。診断後、ケトン食療法を導入して、小脳運動失調、運動誘発性ジスキネジアは改善、発語が単語レベルから文章レベルに改善した。

・患者3(31歳、女性) 初発年齢は1歳、初発症状は発達の遅れ。その後、3歳時から非定型欠神発作が出現し、難治に経過。26歳時に意識減損や脱力が起こるのが空腹時であることに気づかれて、Glut-1DSを疑われた。神経学的所見として、中等度知的障害、下肢痙縮、運動失調を認め、髄液検査では、髄液糖33mg/dL、血糖82mg/dL、髄液糖/血糖比 0.40、SLC2A1遺伝子検査で、c.110insC,p.Q37PfsX52変異を認めて診断。診断後、ケトン食療法を導入して、てんかん発作は消失。頻回の糖分摂取が不要となり、肥満が改善した。

・患者4(36歳、女性) 初発年齢は27歳、初

発症状は脱力による歩行困難と軽度意識障害。その後、短時間の反応性低下や長距離歩行時の下肢脱力が出現した。当初、てんかんと診断された。運動誘発性ジストニアとしては症状が30分以上長時間で、脳波異常を有することから、Glut-1DSを疑われた。神経学的所見では、軽度知的障害、軽度痙縮、運動誘発性ジスキネジアを認め、髄液検査では、髄液糖38mg/dL、血糖77mg/dL、髄液糖/血糖比 0.49、SLC2A1遺伝子検査で、c.635G>A, p.R212H変異を認めて診断した。診断後は、ケトン食療法は導入せずに経過観察としている。

・患者5(32歳、女性) 初発年齢は3ヵ月、初発症状はけいれん。その後、小児期に3回けいれんがあった。成人後、長距離歩行時に下肢の脱力が出現し、休憩や補食で改善した。29歳時に病歴からGlut-1DSを疑われた。神経学的所見では、軽度知的障害、軽度痙縮、運動誘発性ジスキネジアを認めた。髄液検査では、髄液糖42mg/dL、血糖85mg/dL、髄液糖/血糖比 0.49、SLC2A1遺伝子検査で、c.1154C>T, p.P385L変異を認めて診断した。診断後は、ケトン食療法を導入し、下肢脱力の回数が年単位に減少した。

・患者6(42歳、女性) 初発は6歳時、初発症状はけいれん。その後も下肢脱力が数回あった。成人後は無症状。髄液検査未検。子ども2人がGlut-1欠損症であったことから疑われ、SLC2A1遺伝子検査で、c.1031T>C, p.M344T変異を認めた。

・患者7(42歳、女性) これまで無症状。娘たちのてんかん精査の結果、遺伝子変異を有することが判明した。神経学的所見では、知的障害・運動障害を認めず。髄液検査未検。SLC2A1遺伝子検査で、c.1153C>T, p.P385S変異を認めた。娘は、3人おり、全員が患者。知能は正常値脳から境界域知能、全例で定型欠神発作を認めた。髄液検査では、髄液糖/血糖比は、境界域知能の1例が0.47、正常知能の2例が0.51、0.53であった。

・患者8(47歳、女性) 患者7の姉。初発は6歳時、無熱性けいれん。その後、小児期に数回、成人後に3回の発作がある。神経学的所見では、知的障害・運動障害を認めない。髄液検査未検。SLC2A1遺伝子検査で、

c.1153C>T, p.P385S変異を認めた。

(3) 症例まとめ

小児期から症状を有し、中等度知的障害や難治性てんかん、運動誘発性ジスキネジアを認めた症例(患者1-3)では、髄液糖/血糖比が0.40以下と低値であった。一方、軽度知的障害や知的障害の軽い症例(患者4-8)では、てんかん発作の回数は10回以下と少なく、主な症状は、運動誘発性ジスキネジアが多かった。これらの症例では、髄液糖/血糖比が、0.49と高値であったり、本人で髄液検査をしていなくても同じ家系内患者の髄液検査で、0.47-0.53と高値であったりした。

以上から、知的障害の程度やてんかん発作の重症度など、全体的な重症度は、髄液糖/血糖比と相関すると考えられた。Glut-1DSを疑われる前には、脳性麻痺、てんかん、運動誘発性ジスキネジアと診断されていたり、原因不明の低血糖と診断されていたりすることが多かった。

II 過去の日本人成人の報告例

(1) 症例の概要

・患者9(22歳、男性) 1)

初発は4ヵ月時、発達遅滞で発症、13ヵ月時に無熱性けいれん。空腹時に失調と多動が増悪して糖分補給で改善していた。22歳時に、病歴からGlut-1DSを疑われた。中等度発達遅滞、構音障害、下肢痙縮、運動失調、運動誘発性ジストニアを認めた。髄液検査では、髄液糖36mg/dL、血糖80mg/dL、髄液糖/血糖比 0.48で、SLC2A1遺伝子検査は報告時点では、未検討であった。

・患者10(29歳、男性) 2)

初発は3ヵ月で、しゃっくり様のけいれん。全身性けいれんもあり。成人後、朝の体幹失調と上肢振戦を呈した。髄液検査では、髄液糖38mg/dL、血糖83mg/dL、髄液糖/血糖比 0.43、SLC2A1遺伝子検査で、c.1034ins CAGCAGCTGTCTで、12塩基挿入を認めた。ケトン食療法を開始して、肥満が軽減した。

・患者10(35歳、女性) 3)

初発は1歳時から有熱時・無熱時けいれんを反復。境界域知能と発作性ジストニア四肢の感覚麻痺・運動麻痺を認めた。SLC2A1

遺伝子検査で、p.S324L変異を認めた。

- 1) 脳と発達 2005;37:S338
- 2) Brain Dev 2007;29:92-97
- 3) 脳と発達 2012;44:S289

III 成人後に食事療法を導入した症例について

成人期に診断がついた症例2症例について、食事療法を導入した。当初、成人例で食事療法の有効性については確証がなく、無効である可能性や副作用の出る可能性も含めて保護者に説明して、同意を得た上で導入した。また、施設に既に入所している症例については、その上さらに、施設に説明して食事療法が導入可能かを検討してから導入した。

症例2 50歳の中等度知的障害を有する患者。すでに施設に入所していた。まず、両親に施設の栄養士に食事療法について説明して、調理を行っている。しかし、全例でこうした協力を得られるとは限らないため、今後の食事療法を行う体制については、工夫が必要であると考えられた。

症例5 29歳時に診断が付き、食事療法を開始した。家庭内で治療を行っており、食事療法導入には、大きな調整は必要なかった。しかし、現在、調理は親が行っており、長期的な実施には問題があると考えられた。

課題2：

I 患者の診断

我々は、大阪大学医学部付属病院小児科外来で診療中の患者から、難治性てんかん、多発奇形を有する患者で、これまでに明らかな原疾患の診断がついていない患者について、順次フローサイトメトリーを行った。これまでで52人で検索し、7人が先天性GPI欠損症と診断された。

II 臨床像の解析

IGDで報告されている症状は、知的障害、運動発達遅滞、難治性てんかん、口唇口蓋裂や鎖肛、Hirschsprung病を含む消化管奇形、腎・尿路奇形、特異顔貌や手指・足趾の奇形、魚鱗癬など、全身臓器にわたって、多彩な症状があるが、重症度はさまざまであ

り、すべての症状が揃うとも限らない。

国内で診断のついたPIGO欠損例の臨床的特徴は、新生児期から難治性てんかんと感染症を反復して乳児期に死亡する重症例から重度知的障害と運動発達遅滞を呈する中等症例、学習障害を呈するのみの軽症例まで、神経学的には、かなり幅広い臨床像を呈した。また、身体所見として、神経学的軽症例を含めて、末節骨短縮と口蓋裂や鎖肛やHirschsprung病といった消化管奇形を有する例が多かった。PIGO欠損細胞に各患者の遺伝子変異を入れたPIGO cDNAを導入して機能解析を行ったところ、PIGOの活性と臨床的重症度には相関を認めた。

III ビタミンB6を投与する前方視的臨床研究

現在は投与期間中であり、最終結論は出ていないが、8名で投与が開始され、5名でてんかんの明らかな改善、あるいは発達の改善を認めた。特記すべき副作用は生じておらず、安全に施行できている。

D. 考察

課題1：

診断がついたきっかけは、小児期からGlut-1DS特有の症状を有している症例では、てんかんや脳性麻痺などという診断で気づかれずに過ごし、成人後に、空腹・運動・疲労といった誘発因子の存在に気づかれたというものであった。これは、不随意運動の一つである運動誘発性ジスキネジアの原因疾患として、神経内科の教科書でGlut-1DSが挙げられるようになったことが大きいと考えられる。一方で、家族がGlut-1DSと診断されたことを契機に診断された症例では、てんかんを有していても、明らかな誘発因子がなかったり、時に知的障害・神経症状・神経学的異常所見のいずれも認めない症例までがあったりして、家族歴がなければ、Glut-1DSと診断しえない症例も含まれた。髄液糖/血糖比と重症度に相関があるという点は、過去の小児例の検討とも対応する点であった。

Glut-1欠損症の唯一有効な治療は食事療法が報告されているのみだが、成人してから診断がついた症例の場合、炭水化物制限・

高脂質の食事であることから、受容が難しい。また、成人期に長期間継続した場合の安全性についても経験が乏しい。成人後、知的障害を有する症例では、食事療法を調理することが難しく、だれが食事療法を維持するのかという問題がある。患者2では、入所施設の栄養士・スタッフが協力して食事療法を導入したが、全国の入所施設で食事療法導入が可能かは、現時点では不明である。小児期に診断された患者が、成人後・入所後の食事療法をどのように維持するかは大きな問題である。

軽症例や知的障害のない例では、食事療法を開始後、本人と相談して調整し、適正な食事療法の調節方法について検討することが可能である。今後、成人期に達する他の小児期診断例の食事療法の施行法についても、ヒントが得られるであろう。

課題2：

IGDの臨床像は、当初、難治性てんかん、重度知的障害を有する症例に目標を絞っていたが、臨床的な重症度には、かなり幅があり、てんかんを有さない症例もあることが判明した。疑って検査した52名の中に、7名の患者がいたことから、相当数の未診断の患者がいると考えられる。

ビタミンB6は、これまでのところ安全に施行できており、効果は多剤に抵抗性で難治だったてんかん発作が消失した症例もあって、有効な場合もあることがわかりつつあるが、現時点では中間時点での結果である。全データがそろいのを待って、報告する予定である。

E．結論

課題1：

成人後に診断がついた症例では、Glut1-DSの古典的な臨床像を呈するもの以外に、軽症例や無症状例までであることが判明した。

成人でも食事療法導入は有効である。施設入所後でも、施設との連絡をとることで食事療法の実施は可能だが、きめ細やかな調整が必要であることも判明した。

軽症例で食事療法を行う場合、効果を報告

してもらうことで、重症例での食事療法実施の参考になることが期待された。

課題2：

IGDは、歴史の浅い疾患で、十分な数の患者も報告されておらず、臨床像の全体像は、いまだ不明である。だが、当初の予想よりも幅広い臨床像を呈し、意外に患者数も多い可能性が示唆された。ピリドキシン投与療法は有効例も認められそうで、新しい疾患ではあるが、介入方法もあり、今後も臨床研究を継続することが重要であると考えられた。

F．研究発表

1. 論文発表

・青天目信．急性期 けいれんを呈する代謝異常増悪期の治療．小児科診療 2015;78(2):183-189

・青天目信．てんかん食の調整と副作用．Epilepsy 2016;10(2):111-112.

・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

2. 学会発表

・第48回日本てんかん学会：2014/10/2，東京

青天目信、下野九理子、富永康仁、岸本加奈子、谷河純平、山崎早苗、中野さやか、岩谷祥子、柳原恵子、永井利三郎、大園恵一 思春期前後のGlut-1欠損症の患者の臨床経過について

てんかん研究 32(2):444, 2014

・第57回日本小児神経学会：2015/5/29，大阪

Shin Nabatame, Kuriko Kagitani-Shimono, Kouji Tominaga, Kanako Kishimoto, Junpei Tanigawa, Sanae Yamazaki, Yoshiko Iwatani, Yoko Miyoshi, Keiko Yanagihara, Toshisaburo Nagai, Keiichi Ozono

A Causative Factor of Growth Hormone

Defect in Glucose Transporter 1
Deficiency Syndrome

脳と発達 47(Suppl):S393, 2015

・第 58 回日本小児神経学会近畿地方会：
15.10.24, 大阪

岸本加奈子, 青天目信, 渡辺陽和, 岩谷祥子,
富永康仁, 下野九理子, 真野利之, 永井利
三郎, 大園恵一

48 歳で診断され、ケトン食療法を導入した
Glucose transporter1 欠損症の 1 例

・第 58 回日本小児神経学会：16.6.4, 東京
Shin Nabatame, Akito Watanabe, Kanako
Kishimoto, Junpei Tanigawa, Yoshiko
Iwatani, Kouji Tominaga, Kuriko Shiono,
Keiichi Ozono

Prognostic factor of seizures in glucose
transporter 1 deficiency syndrome

脳と発達 48(Suppl):S376, 2016

・第 56 回日本小児神経学会学術集会：
2014.5.29-31, 大分

谷河純平, 鈴木保宏, 岡本信彦, 才津浩智,
村上良子, 岡村隆行, 池田妙, 最上友紀子,
柳原恵子, 青天目信, 木下タロウ, 大園恵一
眼球運動異常、小脳萎縮を認めた先天性 GPI
欠損症(PIGN 遺伝子異常)の同胞例

脳と発達 46(Suppl):S263, 2014

・第 57 回日本小児神経学会学術集会：
2015.5.28-30, 大阪

谷河純平, 岸本加奈子, 山崎早苗, 岩谷祥子,
富永康仁, 下野九理子, 青天目信, 村上良
子, 木下タロウ, 永井利三郎, 大園恵一

先天性 GPI 欠損症に対する当院での取り組
み

脳と発達 47(Suppl):S333, 2015

・第 49 回日本てんかん学会：2015.10.30-
31, 東京

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, 大
園恵一

West 症候群を呈した先天性 GPI 欠損症に対
するビタミン B6(ピリドキシン)療法の効果
てんかん研究 33(2):601, 2015

・第 59 回日本小児神経学会近畿地方会：
2016.3.12, 大阪

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

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

・第 58 回日本小児神経学会学術集会：
2016.6.3-5, 東京

先天性 GPI 欠損症(PIGO 遺伝子異常)におけ
る臨床症状の検討

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

脳と発達 48(Suppl):S262, 2016

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

分担研究課題名：銅代謝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

分担研究者： 児玉 浩子 （帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科 教授・学科長）

研究要旨

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。

A．研究目的

Menkes病は、早期診断・早期治療開始が予後を著明に改善させるため、早期診断が非常に重要である。しかし、稀な疾患であるため、臨床医に十分周知されておらず、しばしば診断が遅れて予後不良になっている。しかし、今まで学会公認の診療ガイドラインがない。本研究の目的は、学会承認 Menkes病の診療ガイドラインを作成し、臨床に役立てるものである。

Occipital horn症候群はMenkes病の軽症型であるが、症状は異なる。本症候群に対しても診断・治療のために診療ガイドラインは不可欠である。ガイドラインを作成して臨床に役立てる。

B．研究方法

平成22年度（2010年）～平成24年度の厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発に関する研究」（研究代表者 児玉浩子）の結果および両疾患に関連する論文をPubMedおよび医学中央雑誌で検索し、エビデンスのある論文を資料として、ガイドライン作成を行った。

（倫理面への配慮）

本研究対象は、報告書および掲載済みの論文であり、個人情報とは取り扱わない。したがって倫理委員会申請・承認も不要である。

C．研究結果

平成22年度（2010年）～平成24年度の厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発に関する研究」（研究代表者 児玉浩子）で診療指針が記載されていたが、その後の知見などにより、指針を追加修正し、両疾患のガイドラインを作成した。

D．考察

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。

治療に関しては、現在行われているヒスチジン銅の皮下注射は、生後2か月過ぎに治療を開始しても中枢神経には全く効果がない、また、結合織異常にも効果がないことが論文などで明らかである。ヒスチジン銅皮下注射とジスルフィラム経口投与の併用療法が検討されているが、まだ確立した治療法にはなっていない。今後この併用療法が有効な治療法となるには、投与方法などの検討が必要である。さらに、新規の有効な治療法が開発されることが望まれる。

Occipital horn症候群に関しても非常にまれな疾患であることなどから、一般小児科医や整形外科医に周知されていない。本ガイドラインが周知されることにより、本新患に対する認知度が高まり、適切に診断できるようになることが期待できる。本疾患に関しては、現在治療法がない。本願度ラインで治療指針を提示することが出来た。しかしより有効な治療法の開発が待たれる。Menkes病で有効な治療法が確立された場合、本新患に対しても有効な治療法になると期待できる。

今後、新たな知見などから、本ガイドラインは改定されるものと思われる。

E．結論

現時点での、Menkesu病およびoccipital horn症候群の診療ガイドラインを提唱した。今後、本ガイドラインが広く周知され、診療に役立てることが可能である。

F．研究発表

研究分担者：児玉浩子が、本事業の研究分担者に加わったのは、平成 28 年 11 月である。したがって現時点(平成 29 年 3 月)では、論文発表および学会発表はない。

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

リジン尿性蛋白不耐症の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

分担研究者： 高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野）

研究要旨

希少疾患である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。

研究協力者氏名

野口篤子 秋田大学小児科助教

A．研究目的

リジン尿性蛋白不耐症患者の国内における現状を把握し、診断基準および診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

1) 国内におけるリジン尿性蛋白不耐症の現状を把握するために以前に施行した全国調査データや、最近の診療状況をもとに、診療ガイドライン案を作成した上で、研究班内でのブラッシュアップを図り決定した。

(倫理面への配慮)

倫理面の配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

C．研究結果

ガイドライン案を以下のように作成した。

1, 疾患概要

二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン、オルニチン)の輸送蛋白のひとつである y+LAT-1(y+L amino acid transporter-1)の機能異常によりおこる、二塩基性アミノ酸の膜輸送障害を主な病態とする。これらのアミノ酸の小腸での吸収障害、腎での再吸収障害を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下を招き、諸症状

を来す。

本疾患は常染色体劣性遺伝を呈し、責任遺伝子 SLC7A7 の変異が認められる。わが国での患者数は 30-40 人と推定されている³⁾。患者はフィンランド、イタリア、日本に集積するが、散発例も報告されている。

2, 臨床病型

本疾患の臨床症状と重症度は多彩である。一般には、出生時には症状を認めず、蛋白摂取量が増える離乳期以後に症状を認める例が多い。受診の契機としては、小児期では低身長、低体重、意識障害・けいれん、肝腫大が多い。しかし、一部では間質性肺炎、易感染、血球貪食症候群、自己免疫疾患、血球減少などが初発症状となり、精査にて診断に至る例もある。一方、軽症例は成人まで気づかれず、てんかん等の神経疾患の原因精査から診断されることもあり、本疾患の臨床像の多様性を伺わせる。

乳児期の症状としては、嘔吐、下痢、体重増加不良および筋緊張低下が多い。肝脾腫は、新生児期から認める場合もある。多くの症例において 1 歳前後から、牛乳、肉、魚、卵等の蛋白食品を摂取すると体調を崩す為、これらの食品を嫌うようになる。この「蛋白嫌い」は、本疾患の特徴の一つで 8 割程度の患者に認める。蛋白過剰摂取後には約半数で目眩、嘔気/嘔吐、高 NH₃ 血症による意識障害を呈する。飢餓、感染、ストレス等も高アンモニア血症の誘因となる。しかし、症

例によっては高アンモニア血症の既往がなく経過する場合もある。蛋白摂取と嘔吐の関連は気付かれにくいことも多いため、診断が学童や成人期にまで遅れる場合もある。

また、離乳期以降には、蛋白摂取不足のため、七割前後に低身長(四肢・体幹均衡型)、低体重が明らかになってくる。そのほか疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展もみられる。患者の2割に骨折の既往があるが、小児期～成人期において骨粗鬆症を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形、変形性関節症も認められる。

約 1/3 の症例に何らかの血液免疫学的異常所見を有する。水痘の重症化、EB ウイルス持続陽性、麻疹脳炎合併などのウイルス感染の重症化や感染防御能の低下が報告されており、予防接種においては慎重な対応が望ましい。さらに血球貪食症候群、自己免疫疾患(SLE、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性肝炎、関節リウマチ)合併の報告がある。肺合併症としては、間質性肺炎、肺胞蛋白症等がある。無症状でも画像上の肺の線維化が度々認められる。腎尿細管病変や糸球体腎炎も報告されており、十分な観察が望まれる。妊娠時には貧血、出血傾向、妊娠中毒症が生じやすい。循環器所見は少ないが、運動負荷後に心筋虚血性変化を示すとの報告もあるため、今後はNOとの関連メカニズムについても検討が望まれる。血管内皮機能障害に基づくと思われる血管病変(脳梗塞等)にも留意する必要がある。

3, 主要症状と臨床所見

低身長、体重増加不良、肝脾腫

高アンモニア血症およびそれに伴う神経症状(精神発達遅滞、けいれん、意識障害)

蛋白摂取後の嘔気嘔吐、腹痛、下痢

骨粗鬆症、免疫機能の異常

自己免疫疾患、血球貪食症候群

4, 参考となる検査所見

1) 一般血液検査所見

□血清LDH上昇: 600-1000IU/lが多い。LDHは基本的には肝型を主としてすべての分画で増加する(分画の比率においてはLDH4,5は上昇を認める例が多く、一方でLDH1,2は相対的には低下する傾向がみられる)。

□血清フェリチン上昇: 多くの患者で認めるが、その程度は症例によって異なる。

□高アンモニア血症の既往: 血中アンモニア高値の既往はほとんどの例でみられ、最高血中アンモニア値は300~400 μ g/dlの範囲であることが多い。症例によっては、1000 μ g/dlまで上昇している場合もある。食後に採血することで、高アンモニア血症を呈して本症の診断に至ることがある。

□末梢白血球・血小板減少・貧血ほか、AST/ALTの軽度上昇(AST>ALT)、TG上昇、貧血、白血球/血小板減少、IgGサブクラスの異常、白血球貪食能や殺菌能低下、NK細胞活性低下、補体低下、CD4/CD8比の低下等を起こすことがある。

2) 血中アミノ酸および関連代謝物

□血漿リジン 低下-正常(基準値: 76-243nmol/mL)

□血漿アルギニン 低下-正常(基準値: 42-143nmol/mL)

□血漿オルニチン 低下-正常(基準値: 32,5-117nmol/mL)

□尿リジン ほぼ全例で増加(基準値: 643nmol/mg Cre以下)

□尿アルギニン 正常-増加(基準値: 89.5nmol/mg Cre以下)

□尿オルニチン 正常-増加(基準値: 45.1nmol/mg Cre以下)

血中二塩基性アミノ酸値(リジン、アルギニン、オルニチン)は、正常下限の1/8程度から正常域まで分布する。尿の二塩基性アミノ酸濃度は通常増加(リジンは多量、アルギニン、オルニチンは中等度、シスチンは軽度)し、なかでもリジンの増加はほぼ全例にみられる。

また、血中アミノ酸分析においては、二次的变化として、グルタミン、アラニン、グリシン、セリン、プロリンなどの上昇を認めることがある。グルタミン値は高アンモニア血症を反映しており、800-1200nmol/mL程度に上昇していることが多い。

□(参考所見)尿オロト酸の増加: 高アンモニ

ア血症に付随して尿オロト酸の増加を認める。

5. 診断の根拠となる特殊検査

□遺伝子解析: SLC7A7(y+LAT-1 をコードする遺伝子)に病因変異を認める。

SLC7A7 は染色体 14q11.2 に位置し、11 のエクソンより構成され、512 のアミノ酸をコードする。遺伝子変異は今まで 43 種の報告がある。本邦では約 9 種が同定されている。

6. 診断基準 (難病のものとは異なります)

(A)臨床所見

- ・低身長、体重増加不良、肝腫大、脾腫大
- ・蛋白摂取後の嘔吐・腹痛がある。もしくは高蛋白食品(肉、魚、卵・乳製品)を嫌う。
- ・ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患
- ・若年からの骨粗鬆症
- ・筋力低下、易疲労

(B)検査所見

- ・高アンモニア血症の既往
- ・血清 LDH 値の上昇、血清フェリチン値の上昇
- ・尿中アミノ酸分析でリジン(症例によりアルギニン、オルニチンも)の排泄亢進
- ・血中アミノ酸分析で、リジン、アルギニン、オルニチンのいずれかまたは3者の低値

(C)遺伝学的検査

- ・責任遺伝子 SLC7A7 における変異の確定

1) 確診

A. 臨床所見で1つ以上、かつ B. 検査所見で2つ以上合致する項目あり、さらに C. を満たすもの。

2) 疑診

A. 臨床所見で2つ以上、かつ B. 検査所見で2つ以上合致する項目があるが、C. を満たさないもの。

鑑別すべき疾患

- ・* 尿素サイクル異常症の各疾患(N アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミ

ラーゼ欠損症、古典型シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、高アンモニア高オルニチン高ホモシトルリン尿症候群、シトルリン欠損症など): これらはいずれも高アンモニア血症を呈する。血漿・尿のアミノ酸分析によってある程度鑑別を行う。遺伝子解析、場合によっては肝酵素活性測定などが必要となる。

* 周期性嘔吐症、食物アレルギー、慢性腹痛などの消化器疾患: 蛋白摂取によって嘔吐が誘発されることから食物アレルギーを疑われたり、原因不明の腹痛や周期性嘔吐症と判断されたりすることがある。

* てんかん、精神運動発達遅延: これらは高アンモニア血症による二次的な所見であるがアンモニアの高値に気づかれない場合、原因不明の発達遅延とみなされる場合がある。

* 免疫不全症、血球貪食症候群、間質性肺炎: 小児期にこれらを初発症状とする例がある。

7. 治療

a. 急性期治療

高アンモニア血症の急性期で嘔気嘔吐や意識障害などの臨床症状を認める場合は、速やかに一旦窒素負荷となる蛋白を除去するとともに中心静脈栄養などにより十分なカロリーを補充することで蛋白異化の抑制を図る。アンモニア代謝改善のため、L-アルギニン(200-1000mg/kg/日)、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム等を投与する。また、腸管でのアンモニア産生・吸収を減少させるため、必要に応じ抗生剤(カナマイシン、ネオマイシン)、ラクツロース、乳酸菌製剤等を投与する。ほとんどの場合はこれらの薬物療法によって血中アンモニア値の低下が得られるが、無効な場合は持続血液透析の導入を図る。

なお、L-アルギニンの投与は、急性期の高アンモニア血症の治療としては有効であるが、本症における細胞内でのアルギニンの増加・NO 産生の過剰の観点からは、議論の余地があると思われる。

b. 維持療法

i) 栄養:

十分なカロリー摂取と蛋白制限、アミノ酸補充

が主体となる。高アンモニア血症を予防する観点からは、小児では摂取蛋白 1-1.5g/kg/日にてほぼ良好な経過を辿る。一方でカロリー及び Ca、Fe、Zn や VitD 等は不足しやすく、特殊ミルクである蛋白除去乳の併用も適宜考慮する。2 次性の低カルニチン血症を来している場合には L-カルニチン内服 (20-100mg/kg /日) も検討する。

ii) 薬物療法

L-シトルリン内服 (日本では医薬品として認可されていない) は中性アミノ酸であるため吸収障害はなく、肝でアルギニン、オルニチンに変換され本疾患に有効である。海外では 100mg/kg/日程度を推奨する報告が散見されるが、近年の本邦における使用状況としては 100-200mg/kg/日の範囲で、血中アンモニア値を目安に適宜増減している例が多い。L-シトルリンの投与により、血中アンモニア値の低下や嘔気減少、食事摂取量の増加、活動性の増加、肝腫大の軽減などが認められる。L-アルギニン (0.12-0.38g/kg/d) も有効だが、吸収障害のため効果が限られ、また浸透圧性下痢を来しうるため、注意して使用する。血中アンモニア値が不安定な例ではフェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム等の定期内服も検討する。

その他、免疫能改善のための グロブリン投与、肺・腎合併症に対するステロイド投与、骨粗鬆症へのビタミン D 製剤やビスフォスフォネート、GH 分泌不全性低身長への成長ホルモン、重炭酸ナトリウム、抗けいれん剤、レボチロキシン投与などが試みられている。

8. 成人期の患者の課題

8. 成人期の患者の課題

高アンモニア血症や感染症等の後遺症の程度によるが、成人に達した後、患者の約 20% に知能障害を残す。早期治療例ではほぼ正常な神経発達が見られる。近年は、早期診断・治療例が増えていることにより、以前に比して正常な神経発達を遂げる症例が増えてきた。また肺合併症 (間質性肺炎、肺胞蛋白症) や腎病変 (腎炎、尿細管障害、腎不全) は、アミノ酸補充にも関わらず進行を抑えられず、生命予後に大きく影響する。水痘や一般的な細菌感染は、腎臓・肺病変の重症化を招き得る。LDH 高値、フェリチン高値、凝固

系異常 (FDP 高値、TAT 高値など) 等に十分に注意するとともに、肺・腎に対する定期的な評価を実施する。

「腎臓所見」

腎臓疾患は、高頻度に認められる進行性の合併症である (17)。ほとんどの患者で、軽度の蛋白尿、微小血尿が数年にわたって認められる。組織学的には膜性またはメサンギウム増殖性糸球体腎炎の像を呈することが多い。さらに、Fanconi 症候群の併発もあり、適宜治療を要する。最終的には、腎不全に至る症例も多いため、腎機能については注意と十分なフォローが必要である。

「肺所見」

呼吸器疾患は、生命予後を最も左右する合併症である。肺病変の初期は無症状であるが間質病変の所見が胸部単純写真などでみられる。胸部高分解能 CT (high-resolution computed tomography; HRCT) によっても間質性肺病変を観察することができる。進行すると胸部単純写真または HRCT でのみまん性の網状結節性の間質陰影が特徴的に見られる。BAL では細胞数の増加と泡沫状マクロファージを認める。さらには、肺生検でコレステロール肉芽種 and/or 肺胞蛋白症を呈することがある。肺胞蛋白症は急速に進行し生命を脅かすことがあり、肺疾患の末期症状として典型的なものと考えられる。呼吸器症状はどの年齢でも発症する可能性があり、新規患者の初発症状のこともある。また標準的な治療を行っていたとしても、月単位や年単位で進行することがある。

「妊娠期の問題」

LPI 女性の妊娠においては、高アンモニア血症、貧血の進行、妊娠中毒症および分娩時/産後出血、および胎児子宮内発育遅延などの合併症が生じやすい。妊娠中および分娩に関しては血圧、血算、生化学所見 (特に腎機能、Ca、亜鉛、アルブミン値等)、アミノ酸分析、尿検査などの十分なモニタリングと、蛋白摂取量の調節およびアミノ酸補充を伴う適切な食事療法が必要である。これらの介入により、母親および新生児の健全な身体状態の確保が可能となる。

D．考察

この10年ほどの経過からは徐々に成人症例が増えていくことがうかがえる。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。

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る。

E．結論

希少疾患である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。

F．研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

第57回日本先天代謝異常学会総会

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 日本先天代謝異常学会雑誌
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Fukao T, Harding CO	Chapter 10 Ketone Synthesis and Utilization Defects	Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS	Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism	McGraw Hill Educatio	NewYork	2017	145-160
杉江秀夫 杉江陽子	(6)糖原病 (7)先天性糖質代謝 異常症	矢崎義雄 総編集	内科学11版	朝倉書店	東京	2017年	発行予定
小国弘量	薬物治療：小児期	日本てんか ん学会	てんかん白書	南江堂	東京	2016	48-49
野口篤子	リジン尿性蛋白不 耐症	日本小児科 学会監修	小児慢性特定 疾病—診断の 手引き—	診断と治 療社		2016	
深尾敏幸	ケトン性低血糖・ア セトン血性嘔吐症	五十嵐隆	小児科診療ガ イドライン— 最新の診療指 針—	総合診療 社	東京	2016	413-417
羽田 明	川崎病	松原洋一	子どもの病気 「遺伝につい て聞かれたら」	診断と治 療社	東京	2015	9-10
青天目信		青天目信,伊 藤雅之	レット症候群 診療ガイドブ ック	大阪大学 出版会	大阪	2015	
新宅治夫	ビオプテリン代謝 異常症	水口雅、他	今日の小児治 療指針第16版	医学書院	東京	2015年	208
新宅治夫	カテコールアミ ン・セロトニン代謝 異常、	水澤英洋	別冊日本臨床 新領域別症候 群シリーズ No.28 神経症 候群(第2版) その他の神経 疾患を含めて	日本臨床	大阪	2014年	615-621

羽田 明	多因子疾患を理解するにはどうしたらよいの？	斎藤加代子	いまさら聞けない「遺伝医学」	メディカルドゥ	大阪	2014	83-90
羽田 明	臨床遺伝専門医	福嶋義光	遺伝子医療の現状とゲノム医療の近未来	医歯薬出版	東京	2014	447-448
青天目信	錐体外路症候(錐体外路障害)	遠藤文夫,井田博幸,山口清次,高柳正樹,深尾敏幸	引いて調べる先天代謝異常	診断と治療社	東京	2014	74-75
青天目信	錐体路症候(錐体路障害)	遠藤文夫,井田博幸,山口清次,高柳正樹,深尾敏幸	引いて調べる先天代謝異常	診断と治療社	東京	2014	75-76
青天目信	統合失調様症状	遠藤文夫,井田博幸,山口清次,高柳正樹,深尾敏幸	引いて調べる先天代謝異常	診断と治療社	東京	2014	80-81
青天目信	発達退行	遠藤文夫,井田博幸,山口清次,高柳正樹,深尾敏幸	引いて調べる先天代謝異常	診断と治療社	東京	2014	85

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Tanaka K, Nakamura K*, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F	Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan.	Pediatrics Int.	59	422-426	2017

Mori H, Momosaki K, Kido J, Tamura H, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H, Endo F, Iwai M*	Amelioration of Brain Damage by Glycine in Neonatal Rat Brain Following Hypoxia-Ischemia.	Pediatrics Int	59	321-327	2017
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
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_2 016_26	2017
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		doi: 10.1007/ s10545- 017-002 6-6	2017

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 Mut			2017
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)
Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F, and <u>Nakamura K*</u>	Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation.	Hepatology Research			(in press)
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)
Katata Y, Uematsu M, Sato H, Suzuki S, Nakayama T, Kubota Y, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Saito H, <u>Kure S.</u>	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

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
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
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
Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, Ohnishi H, Konstantopoulou V, Sass JO, Fukao T	Exon 10 skipping in <i>ACAT1</i> caused by a novel mutation (c.949G>A) located at an exonic splice enhancer site	Mol Med Rep	14	4906-4910	2016

Purevsuren J, Bolormaa B, Narantsetseg C, Batsolongo R, Enkhchimeg O, Bayalag M, Hasegawa Y, <u>Shintaku H</u> , Yamaguchi S	The first Mongolian cases of phenylketonuria in selective screening of inborn errors of metabolism.	MGMR	9	71-74	2016
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
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.	9	6-11	2016
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.	7	16-19.	2016
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.	7	87-91	2016

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
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		DOI: 10.1177/2326409816651281	2016
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		DOI: 10.1007/8904_2016_570	2016
Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T.	A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease.	Intern Med.	55(18)	2723-5	2016
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 <i>IDS</i> gene: genetic, pathological and structural studies of iduronate-2-sulfatase.	Mol Genet Metab	118	190-197	2016

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.	58(10)	979-983	2016
Onouchi et al.	Variations in ORAI1 gene associated with Kawasaki disease	PLoS One	11	e0145486	2016
Fujita M et al.	Income Related Inequality of Health Care Access in Japan: A Retrospective Cohort Study	PLoS One	11	e0151690	2016
Yamamoto M	Survey of motivation to participate in a birth cohort	J Hum Genet	61	787-791	2016
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		doi: 10.1002/mu s.25369. PMID: 27500519	[Epub ahead of print]

<p>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, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N</p>	<p>Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy.</p>	<p>Am J Hum Genet.</p>	<p>99(4)</p>	<p>950-961 doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005. PMID: 27666374</p>	<p>Oct, 2016</p>
<p>Preethish-Kumar V, Pogoryelova O, Polavarapu K, Gayathri N, Seena V, Hudson J, Nishino I, Prasad C, Lochmuller H, Nalini A</p>	<p>Beevor's sign: a potential clinical marker for GNE myopathy.</p>	<p>Eur J Neurol.</p>	<p>23(8)</p>	<p>e46-8 doi: 10.1111/ene.13041. PMID: 27431025</p>	<p>Aug, 2016</p>
<p>Junji Azuma, Shin Nabatame, Toshiya Katsura, Kyoko Yamamoto, Hiroshi Kaneno, Eri Kijima, Yoshimi Mizoguchi, Tunesuke Shimotsuji, Takehisa Yamamoto, Keiichi Ozono.</p>	<p>Marked elevation of urinary β2-microglobulin in patients with reversible splenic lesions: A small case series.</p>	<p>J Neurol Sci</p>	<p>368</p>	<p>109-12</p>	<p>2016</p>

<u>Nakamura K*</u> , 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
Kido J, Mitsubuchi H, Ito F, Yoshida T, Matsumoto S, Sakamoto R, Endo F and <u>Nakamura K*</u>	Advanced endometrial cancer in phenylketonuria.	Medical Science Case Reports	3	108-111	2016
Sakamoto R, <u>Nakamura K*</u> , 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	20	1081-1086	2016
Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and <u>Nakamura K*</u>	Pulmonary artery hypertension in methylmalonic acidemia.	Hemodialysis International		doi: 10.1111/hdi.12506. [Epub ahead of print]	2016
Kouroggi K, Imagawa E, Muto Y, Hirai K, Migita M, Mitsubuchi H, Miyake N, Matsumoto N, <u>Nakamura K*</u> and Endo F	Biotin-responsive basal ganglia disease: a case diagnosed by whole exome sequencing.	J Hum Genet	60	381-385	2015
Fujisawa D, Mitsubuchi H*, Matsumoto S, Iwai M, <u>Nakamura K</u> , Hoshide R, Harada N, Yoshino M, Endo F	Early intervention for late-onset ornithine transcarbamylase deficiency.	Pediatrics International	57	e1-3	2015
<u>Nakamura K*</u> , Matsumoto S, Mitsubuchi H and Endo F	Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan.	Pediatr Int	57	37-40	2015

Maruo Y. et al.	A novel large deletion (exons 12, 13) and a missense mutation (p.G46R) in the PAH in a Japanese patient with phenylketonuria.	World J Pediatr	11(2)	181-184	2015
Fujita M et al.	Predictive power of a body shape index for development of diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Japanese adults: a retrospective cohort study.	PLoS One	10	e0128972	2015
Aoyagi R et al.	KAICA Trial investigators. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial)	BMJ Open	5	e009562	2015
Hatakeyama H, Katayama A, Komaki H, Nishino I, Goto YI	Molecular pathomechanisms and cell-type-specific disease phenotypes of MELAS caused by mutant mitochondrial tRNA (Trp).	Acta Neuropathol Commun.	3(1)	52	Aug, 2015
Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K	Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report.	Brain Dev.	37(7)	719-724	Aug 2015

Azuma J, Nabatame S, Nakano S, Iwatani Y, Kitai Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Yamamoto T, Nagai T, Ozono K.	Prognostic factors for acute encephalopathy with bright tree appearance.	Brain Dev	37(2)	191-9	2015
Furuta A, Kikuchi H, Fujita H, Yamada D, Fujiwara Y, Kabuta T, Nishino I, Wada K, Uchiyama Y	Property of Lysosomal Storage Disease Associated with Midbrain Pathology in the Central Nervous System of <i>Lamp-2</i> - Deficient Mice.	Am J Pathol.	185(6)	1713-1723	Jun, 2015
Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H.	SPTAN1 encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes.	J Hum Genet	60(4)	167-73	2015
Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, Nabatame S, Azuma J, Fujii Y, Hara M, Tsurusawa R, Inoue T, Ogata R, Watanabe Y, Togashi N, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N.	De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy.	Epilepsia	56(9)	121-8	2015
Mashima R, <u>Okuyama T.</u>	The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives.	Redox Biol	6	297-310.	2015

Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramanian S, Fietz M, Fu A, Inwood A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Lin HY, Lin SP, Mendelsohn NJ, <u>Okuyama T</u> , Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Thong MK, Toh TH, Yang AD, McGill J.	Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI).	Mol Genet Metab.	115	41-47	2015
Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, <u>Okuyama T</u> , Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M.	Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient.	Clin Immunol.	161(2)	391-3	2015
Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, <u>Okuyama T</u> , Shiohama A, Sasaki T, Kudoh J, Amagai M, Ishiko A.	Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis.	J Dermatol.	42 (7)	710-4	2015
Ohba C, Nabatame S, Iijima Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Ozono K, Saito H, Matsumoto N.	De novo WDR45 mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition in brain.	J Hum Genet	59(5)	292-5	2014

Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Kosaki K, Ogo A, Yamada T, Miyasaka M, Matsuoka K, Hirakiyama A, Okuyama T, Matsuda M, Nakabayashi K, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J.	The complete type of pachydermoperiostosis : A novel nonsense mutation p.E141* of the SLCO2A1 gene.	J Dermatol Sci	75	193-195	2014
Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T	CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses .	Mol Genet Metab.	112	154-159	2014
Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S.	The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry.	Genet Med	16	159-165	2014
Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J.	The novel SLCO2A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype.	Br J Dermatol	170	1187-1189	2014
Bhattacharya K, Balasubramanian S, Choy Y, Fietz M, Fu A, Jin D, Kim OH, Kosuga M, Kwun Y, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP.	Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome.	Orphanet J Rare Dis.	9(1)	192	2014

<u>Shintaku H</u> , Ohura T.	Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency.	J Pediatr.	165(6)	1241-4	2014
Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, <u>Shintaku H</u> , Kure S.	Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation.	Brain Dev.	36(3)	268-71.	2014
<u>Nakamura K*</u> , Kido J, Mitsubuchi H, Endo F	Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in Japan.	Pediatr Int.	56	506-509	2014
Mitsubuchi, H*., <u>Nakamura, K.</u> , Matsumoto, S., Endo, F.	Biochemical and clinical features of hereditary hyperprolinemia.	Pediatrics International	56	492-496	2014
杉江秀夫、杉江陽子	精神医学症候群(第2 版) 糖質代謝異常症	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No.37 (No37	161-166	2017
坂本修、市野井那津子、 <u>呉繁夫</u>	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
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、 <u>菊池敦生</u> 、 <u>呉繁夫</u>	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リン欠損症	岩手県立病院医学会雑誌	56	55-59	2016
小国弘量	ケトン食によるてんかんの治療（総説）	小児科	57:	1033-103885	2016
小国弘量	小児の薬物治療	クリニシアン.	63	605-610	2016

小国弘量	小児難治性てんかんにおける成人期移行の問題	小児科臨床	69	729-733	2016
吉永 治美, 小国弘量	小児神経疾患における活性型ビタミンB6の意義	脳と発達	48	114-116	2016
大浦敏博、坂本修、岡野善行	シトリン欠損症	小児科診療	79	805-811	2016
高柳 正樹.	【小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点】先天性代謝異常 糖原病.	小児科臨床	69	p684-688	2016
杉江秀夫、杉江陽子	【筋ジストロフィー・筋疾患-最近の進歩】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	医学の歩み	259	133-139	2016
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	699-705	2016
青天目信, 水島昇	シンポジウム 5 : オートファジーと小児神経疾患 序論	脳と発達	48(3)	174-6	2016
青天目信	てんかん食の調整と副作用	Epilepsy	10(2)	111-112	2016
野口 篤子, 高橋 勉	【肝胆膵の指定難病を整理する】平成27年7月1日施行の指定難病リジン尿性蛋白不耐症	肝・胆・膵	72巻4号	677-683	2016
高柳 正樹	先天代謝異常症におけるトランジションの現状と問題点 .	外来小児科	18	p304-308	2015.
青天目信	けいれんを呈する代謝異常増悪期の治療	小児科診療	78(2)	183-190	2015

新宅治夫	いかに的確に対応するか 高アンモニア血症	周産期医学	45巻7号	965-969	2015
新宅治夫	Q&Aフェニルケトン尿症について教えてください.	健	6月号	28-29	2015
新宅治夫	有機酸代謝異常症	小児科臨床	68巻4号	878-882	2015
新宅治夫	先天性代謝異常症と新しい検査法	日本栄養士会雑誌	57(12)	887-892	2014
新宅治夫	血液/髄液のプテリジン分析	小児内科	46(4)	496-500	2014

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	中村 公俊	熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野	准教授
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	助教
	児玉 浩子	帝京平成大学健康メディカル学部・健康栄養学科	教授
高橋 勉	秋田大学大学院医学系研究科小児科学講座	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学分野	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学分野	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学分野	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消化器病態学分野	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
坊 亮輔	神戸大学小児科	大学院生
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/葵町子供クリニック	臨床教授/院長
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	室長
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	助教
笹井 英雄	岐阜大学医学部附属病院	医員
大塚 博樹	岐阜大学医学部附属病院	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	臨床研究員
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科	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