

厚生労働省科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業

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

平成 29 ~ 令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 公俊

令和 2 年 ( 2020 ) 年 5 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講座 教授

### 分担研究報告

1. 成人期の診療体制および先天性胆汁酸代謝異常症に関する研究  
窪田 満 国立成育医療研究センター 総合診療部 統括部長
2. ビオプテリン代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する研究  
・フェニルケトン尿症の成人期の診療体制と小児神経伝達物質病のガイドライン作成に関する調査研究  
濱崎考史 大阪市立大学発達小児医学 教授  
新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授
3. アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する研究  
・アミノ酸および糖代謝異常の臨床像と管理に関する研究  
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 欠損症に関する研究  
伊藤 康 東京女子医科大学小児科 講師  
小国弘量 東京女子医科大学小児科 名誉教授
5. シトリン欠損症と高メチオニン血症、シスチン尿症に関する研究  
・先天性高メチオニン血症、シトリン欠損症、シスチン尿症の診療ガイドライン改訂に向けた調査研究  
長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター 副院長
6. シトリン欠損症・先天性葉酸吸収不全に関する研究および重症度分類に関する調査研究  
・先天性葉酸吸収不全症のガイドラインの作成  
坂本 修 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)

7. 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研究
  - ・先天代謝異常症患者会を通じた医療者と患者の対等のパートナーシップの確立村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長  
高柳正樹 帝京平成大学健康医療スポーツ学部 教授
8. 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研究  
大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授
9. スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究  
小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
10. 糖原病に関する研究
  - ・糖原病症例の移行期・成人期医療体制および糖原病診療実態とガイドライン 2015 公開後の診療動向の検証
  - ・糖原病診療（ガイドライン 2015 を含む）に関するいくつかの課題および Fernandes 負荷テストの診断的意義の検討杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授
11. 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研究  
深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授  
笹井英雄 岐阜大学医学部附属病院 助教
12. ガラクトース代謝異常症および特殊ミルクの適応とガイドラインに関する研究  
伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授
13. 銅代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する研究
  - ・Wilson 病医療における移行期医療制度の確立、Menkes 病診療ガイドライン児玉浩子 帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科 教授
14. 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研究  
高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野 教授
15. 患者会との連携及び患者登録制度に関する研究  
奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 統括部長

16. マスクリーニングおよび遺伝学的検査に関する研究  
但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所マスクリーニング研究室 室長
17. 成人期の医療体制の整備に関する調査研究および疫学・統計担当  
・地域遺伝医療システムの構築と成人期医療の検討  
羽田 明 千葉大学大学院医学研究院 名誉教授
18. 先天代謝異常症患者の長期神経予後の研究および成人期の医療体制の整備に関する研究  
・先天代謝異常の成人期医療体制の整備について  
・ケトンフォーミュラ供給量に対する GLUT1 欠損症患者の対応について  
青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
19. 先天性 GPI 欠損症に関する研究  
村上良子 大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授

研究成果の刊行に関する一覧表

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

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

研究代表者： 中村公俊 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

研究要旨

平成 29 年度 - 令和元年度の研究では対象となる 48 疾患の ガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成、 移行期医療と成人期の診療体制の整備、 患者登録制度の推進と患者会の支援、 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備をおこなった。ガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成では、26 疾患と 2 つの病態の診療ガイドラインの新規作成または改定を完了し、日本先天代謝異常学会の承認を得て、「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」(診断と治療社)として、令和元年 9 月に出版した。さらに、新規の診療ガイドラインとして上記以外の 6 疾患について新たにガイドラインを作成した。移行期医療と成人期の診療体制の整備について、成人患者や移行期における課題を明らかにした。その一部は「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」にも記載することができた。患者登録制度の推進と患者会の支援については、72 以上の疾患において 3 年間で新たに 345 名の患者登録を達成した。さらに新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備については、新生児スクリーニングにおける新規の診断指標を検討したものをガイドラインに追加して出版した。特殊ミルクによる治療の医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢などを記載した疾患個票を平成 29 年に難病対策課に提出し、さらに図表や診療上の注意点などを加筆したものを「特殊ミルク治療ガイドブック」として令和 2 年 4 月に出版する予定である(4 月 27 日初版発行)。患者会との連携および患者登録制度、新生児マススクリーニング、診療と患者支援、成人期の診療については、これらの疾患を統合して対応する分担研究を並行して行い、平成 30 年 2 月に第 5 回、平成 31 年 2 月に第 6 回の先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援した。これらの成果について、研究班のホームページ( <http://plaza.umin.ac.jp/~N-HanIMD> )を作成し掲載している。これらの結果として、先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療が可能となり、疾患登録と患者会支援が進み、新生児スクリーニングや特殊ミルクなどの課題の解決が進むと考えられる。

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 統括部長
- 濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野 教授

- 新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科特任教授
- 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
- 伊藤 康 東京女子医科大学小児科学 講

- 小国弘量 東京女子医科大学小児科 名誉教授
- 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター小児科・臨床研究部 副院長
- 坂本 修 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野
- 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
- 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授
- 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- 杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授
- 深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
- 笹井英雄 岐阜大学医学部附属病院 助教
- 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部・小児科・教授
- 児玉 浩子 平成帝京大学 教授
- 高橋 勉 秋田大学小児科 教授
- 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 統括部長
- 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
- 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院 名誉教授
- 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
- 村上 良子 大阪大学 微生物病研究所 寄附研究部門教授
- 柳原恵子 大阪母子医療センター小児神経科 部長
- 下野九理子 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 准教授
- 藤井達哉 滋賀県立小児保健医療センター小児科・滋賀県病院事業庁 技監
- 田中藤樹 国立病院機構北海道医療センター小児科・臨床研究部
- 山口清次 島根大学医学部小児科 特任教授
- 長谷川有紀 島根大学子どものこころ診療部 講師
- 山田健治 島根大学小児科 助教
- 大澤好充 島根大学小児科 医科医員
- 伏見拓矢 千葉こども病院代謝科 医員
- 渡邊順子 久留米大学小児科 准教授
- 李 知子 兵庫医科大学小児科 助教
- 坊 亮輔 神戸大学小児科 医員
- 福田冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授
- 杉江陽子 浜松医科大学 小児科 臨床教授、葵町こどもクリニック院長
- 松本英樹 岐阜大学医学部附属病院 医員
- 吾郷耕彦 岐阜大学医学部附属病院 医員
- 大塚博樹 岐阜県総合医療センター新生児科 医師
- 青山友佳 中部大学 助教
- 中島葉子 藤田医科大学医学部小児科 講師
- 岡山和代 広島国際大学医療栄養学部医療栄養学科 准教授
- 除 朱玟 国立成育医療研究センター臨床検査部 研究員
- 原田 大 産業医科大学第3内科 教授
- 道堯浩二郎 愛媛県立中央病院消化器病センター センター長
- 清水教一 東邦大学小児科 教授

#### 研究協力者

- 菊池敦生 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助教
- 和田陽一 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 助教
- 松橋 徹郎 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 医員
- 高橋 悟 旭川医科大学小児科 講師
- 夏目 淳 名古屋大学大学院医学系研究科障害児(者)医療学 教授

- 野口篤子 秋田大学小児科 助教
- 中田邦子 国立成育医療研究センター 臨床検査部
- 原 圭一 国立病院機構呉医療センター小児科 医長
- 香川 礼子 広島大学病院小児科 医科診療医
- 岡田 賢 広島大学大学院医系科学研究科小児科学 講師
- 津村弥来 広島大学大学院医系科学研究科小児科学 研究員
- 重松陽介 福井大学医学部小児科 客員教授
- 畑 郁江 福井県立病院小児科 主任医長
- 湯浅光織 福井大学医学部小児科 特命助教
- 井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学分子遺伝学講座 教授
- 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 名誉教授
- 松本志郎 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 准教授
- 坂本理恵子 熊本大学病院総合周産期母子医療センター 講師
- 城戸 淳 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 助教
- 澤田貴彰 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 大学院生

#### A . 研究目的

本研究では遺伝性難病である先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療を支援するためのガイドラインの作成・改訂と、診療体制の整備をおこなうことを目的としている。そのために、診断および治療の実態を継続的に調査し、客観的診断基準や重症度分類を検証するとともに、診療ガイドラインとして標準化し出版・公開することとした。日本小児科学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会などの関連委員会

と連携し、( 1 ) 対象となる 48 疾病のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成、( 2 ) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、( 3 ) 患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携、( 4 ) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言とガイドライン作成をおこなっている。特殊ミルクによる治療の医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢などを記載した疾患個票に、図表や診療上の注意点などを加筆し、「特殊ミルク治療ガイドブック」として出版することとした。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させている。

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

平成 29 年度 - 令和元年度の研究では、( 1 ) 対象となる 48 疾病のガイドラインの改定または新規ガイドラインの作成、( 2 ) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成、( 3 ) 3 年間で 72 疾病以上に対する新規患者登録、患者会の支援、( 4 ) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガ

イドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。他の研究組織との連携では、深尾班・笹井班（診療ガイドラインと遺伝子診断）、奥山班（スクリーニング法の開発）、小林班（OTC 欠損症とムコ多糖症）、村山班（ミトコンドリア病）、衛藤班（ライソゾーム病）、斯波班（脂質異常症）、但馬班（新生児マススクリーニング）、小崎班（臨床ゲノム情報統合データベース）などと連携できた。そして、先天代謝異常症に関わる専門医師、診断施設、学会などのオールジャパンとしての取り組みで、生涯にわたる診療支援が継続的に可能になる体制作りを目指した。

## B．研究方法

ここで取り上げる疾患の中でフェニルケトン尿症などのアミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症の一部、メチルマロン酸血症などの有機酸血症、脂肪酸およびカルニチン代謝異常症などは全国の自治体の多くで新規に推進されている拡大新生児マススクリーニングの対象疾患になっている。

本研究では

- (1) 対象となる 48 疾患のガイドラインの改訂または新規ガイドラインの作成
- (2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備
- (3) 患者登録制度の推進と患者会の支援
- (4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備

をおこなった。特殊ミルクにおける課題は「特殊ミルク治療ガイドブック」として取りまとめて出版することとした。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

(倫理面への配慮)

各研究者は施設における倫理審査をそれぞれ

受けている。各研究者が本研究に参加するに当たり、所属する施設における倫理審査状況及び利益相反の管理について、施設長から報告文書で受理している。

## C．研究結果

研究班の総合的成果

### (1) ガイドラインの作成

対象とした疾患の中で「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2015」の改訂作業を行い、日本先天代謝異常学会の審査を経て、令和元年 9 月に「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」として出版した(9 月 20 日改訂第 2 版発行)。作成した 26 疾病 + 2 つの病態は以下のとおりである。

フェニルケトン尿症、BH4 欠損症と類縁疾患、高チロシン血症 1 型、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、尿素サイクル異常症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症 1 型、複合カルボキシラーゼ欠損症、メチルクロトニルグリシン尿症(3MC 欠損症)、全身性カルニチン欠乏症、カルニチン回路異常症(CACT 欠損症、CPT1 欠損症、CPT2 欠損症)、三頭酵素欠損症、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症、グルタル酸血症 2 型、ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、糖原病(筋型、肝型)、ガラクトース血症 1 型 の 26 疾病と、門脈体循環シャント、代謝救急の 2 つの病態である。

### (2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備に向けた調査と診療モデルの作成

「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」と連携して、移行期医療 Q&A を作成した。平成 30 年 2 月に第 5 回、平成 31 年 2 月に第 6 回の先天代謝異常症患者会フォーラム

の開催を支援した。令和2年2月に第7回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を予定していたが、COVID-19感染拡大の影響から開催を延期することとなった。また、成人期の先天代謝異常についてまとめた診療ガイドの準備として、診療ガイドライン2019を作成時に、成人診療科が必要とする情報を選別した。

(3)患者登録制度の推進、患者会の支援および海外の登録制度との連携

先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)の登録状況と各種研究等への利活用状況について調査した。登録患者数は1,565名、疾患数は約70疾患であり、3年間で345名の新たな患者登録がなされた。総登録数1,437名のうち、男性患者は862名(55.1%)、女性患者は701名(44.8%)、不明2名(0.1%)で男性患者がやや多い傾向があった。登録患者の平均年齢は20歳6か月であり、中央値は16歳4か月、20歳未満の患者が59.9%と全体の6割を占めているものの、20歳以上の患者が40.1%と、20歳未満の患者が59.5%と全体の約6割、20歳以上の成人患者は約4割となっていることは、成人期以降の先天代謝異常症医療への取り組みが重要であることを改めて示した。登録数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討する必要がある。具体的な方法として、JaSMIn通信特別記事リーフレットを作成し、登録患者に配布した。

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

新生児代謝スクリーニングに関しては、CPT2欠損症についてのデータをまとめ、平成30年度にCPT2欠損症新生児スクリーニングが全自治体に導入され、CPT2マススクリーニングに関わ

るエビデンスを示した。特殊ミルク制度に関する課題整備に関しては、特殊ミルク供給事業においては乳業会社の負担が大きく、安定供給への課題が生じているため、他の関連学会と連携して特殊ミルク使用に関するガイドラインを作成することで安定した供給体制の構築をおこなった。特殊ミルクによる治療の医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢などを記載した疾患個票を平成29年に難病対策課に提出し、さらに図表や診療上の注意点などを加筆した。特殊ミルク供給事業は幅広い分野の関連学会が一丸となった対応が必要であった。日本先天代謝異常学会のほか、日本小児神経学会、日本小児腎臓病学会、日本小児内分泌学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、さらに日本小児科学会などと連携して、特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこない、58の疾患項目について作成し、厚労省に提出した疾患個票をもとに、「特殊ミルク治療ガイドブック」を作成し、令和2年に出版することとなった(4月27日初版発行)。

#### D. 考察

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ている。そして、全国の先天代謝異常症診療の均質化を目指している。

先天代謝異常症の専門領域の診療において、成人患者を含む問題点を明らかにし、その診療体制や社会的支援についての必要性や問題点を

明らかにした。さらに、特殊ミルクや遺伝学的検査の供給体制など幅広い領域について提言をおこなっている。

診断施設ごとの特徴や役割分担と連絡先を日本先天代謝異常学会と連携してそのホームページに掲載し、医師や患者・家族への情報提供に協力した。改訂され学会で承認を受けたガイドラインは学会ホームページに公開中である。

## E . 結論

対象となる26疾病(+2つの病態とミニコラム)のガイドラインは、日本先天代謝異常学会の審査を受けて令和元年9月に「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」として発行した。指定難病の対象となる先天代謝異常症の診断と治療が全国のどこにおいても同様に行われるために必要なガイドラインとして用いられていくと考えられる。移行期医療と成人期の診療体制の整備については、移行期に関わる調査を行いガイドラインに反映させ、書籍を作成し成人期先天代謝異常症の診療に利用する。患者登録制度、患者会支援においては、3年間で345名の新たな患者登録を達成した。新生児代謝スクリーニングに関しては、CPT2欠損症についてのデータをまとめた。特殊ミルクによる治療の医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢などを記載した疾患個票に、図表や診療上の注意点などを加筆し、「特殊ミルク治療ガイドブック」として令和2年4月に出版する(4月27日初版発行)。これらを出版することで、さらに先天代謝異常症の診療の均てん化を図ることが可能となった。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 窪田 満：尿素サイクル異常症. 小児科診断・治療指針改訂第2版. 東京：中山書店, p299-303, 2017.4
- 2) 窪田 満：ケトン体, 小児臨床検査ガイド

第2版, 文光堂, p231-235, 2017.4

- 3) 窪田 満：保育所入所による頻回発熱への対応. 小児内科, 49(6): 855-858, 2017
- 4) 山口慶子, 涌水理恵, 江守陽子, 窪田 満: 先天代謝異常症児と家族の生活の医療社会面および健康関連QOLの実態-質問紙調査より-. 厚生の指標 64(7): 33-44, 2017
- 5) 窪田 満：ライ様症候群, 私の治療 2017-2018 年度版, 日本医事新報社, p1623-1624, 2017.7
- 6) 窪田 満：家族と意見がずれているときどうするか. 小児内科, 49(9): 1242-1244, 2017
- 7) 窪田 満：摂取不良、嘔吐、体重増加不良などを認める児の授乳・離乳. 小児内科, 50(1): 114-117, 2018
- 8) Yamaguchi K, Wakimizu R, Kubota M: Quality of Life and Associated Factors in Japanese Children With Inborn Errors of Metabolism and Their Families. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening, 6: 1-9, 2018
- 9) 小川雄大, 木下洋子, 山上祐次, 栗原 博, 窪田 満, 菊池信行, 安達昌功, 平原史樹, 古井民一郎：極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症に対する新指標の有用性. 日本マススクリーニング学会誌 第28巻 101-105, 2018
- 10) 窪田 満：先天代謝異常によるけいれん・意識障害. 小児内科, 50(4): 673-677, 2018
- 11) 窪田 満：在宅における医療的ケアと医行為. 小児内科, 50(11): 1769-1771, 2018
- 12) 窪田 満：代謝性肝疾患. 小児内科, 50(増刊号): 456-457, 2018
- 13) 窪田 満：小児期発症慢性疾患をもつ移行期患者に対する医療. 小児保健研究 78(3):180-185, 2019
- 14) 窪田 満：高度医療機関における在宅医療への関わり. 在宅新療0-100, 4(4): 321-325, 2019
- 15) 窪田 満：臨終の場の実際. 小児内科, 51(7): 1048-1050, 2019
- 16) 窪田 満：子どもと家族を支援するBPSとは. 小児内科, 51(11): 1736-1739, 2019
- 17) 窪田 満：小児慢性疾患の移行期医療とは. Journal of CLINICAL REHABILITATION, 28(13): 1246-1251, 2019
- 18) Nakagama Y, et al. Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis? Neurol Genet. 2019 Mar 25;5(2):e319.

- 19) Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet.* 2019 Feb;64(2):67-71.
- 20) Kuwabara K, et al. A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course.
- 21) 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症[指定難病 323],日医誌,2019,148:S289-290.
- 22) 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症[指定難病 319],日医誌,2019,148:S288-289.
- 23) 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系フェニルケトン尿症[指定難病 240],日医誌,2019,148:S270.
- 24) 原 圭一、他、経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例日本マス・スクリーニング学会誌 29 巻 3 号 257-262 2019 年
- 25) 濱崎考史、代謝機能検査 テトラヒドロピオプテリン負荷試験、小児内科 51 巻 4 号 513-515 2019 年
- 26) 新宅治夫、神経疾患とト्रेस・メタル-知っていますか?】銅 Menkes 病、*Clinical Neuroscience*,2019;37(3):324-328.
- 27) 新宅治夫、【正しく指示する 食事指導・食事療法】先天代謝異常症、小児科 2017 ; 58 ( 12 ) : 1537-1545.
- 28) 新宅治夫、指定難病最前線(Volume 48) セピアプテリン還元酵素欠損症の診断と治療、新薬と臨床、2017 ; 66 ( 10 ) : 1344-1348.
- 29) 藤岡弘季、新宅治夫、瀬川病では血液ネオブテリン値が低下する、関西福祉科学大学紀要、2017,20 : 91-98.
- 30) Kimura M, Kawai E, Yaoita H, Ichinoi N, Sakamoto O, Kure S. Central venous catheter-related bloodstream infection with *Kocuria kristinae* in a patient with propionic academia. *Case Reports in Infectious Diseases.* Article ID 1254175, 2017
- 31) Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, Okubo Y, Oikawa Y, Arai-Ichinoi N, Kure S, Uematsu M. Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev.* 39:532-535, 2017
- 32) 市野井那津子、坂本修、佐藤亮、二瓶真人、曾木千純、内田奈生、上村美季、菊池敦生、熊谷直憲、菅野潤子、呉繁夫 フェニル酪酸ナトリウム投与により蛋白耐容量が増加したカルバミルリン酸合成酵素 欠損症の新生児例 *小児科臨床* 70:533-538, 2017
- 33) 坂本修、市野井那津子、呉繁夫 新生児マススクリーニングで診断されたシトルリン血症 型の3例 日本マススクリーニング学会雑誌 27:283-287, 2017
- 34) Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, Niihori T, Nyuzuki H, Nakajima Y, Ogawa E, Ishige M, Hirai H, Sasai H, Fujiki R, Shirota M, Funayama R, Yamamoto M, Ito T, Ohara O, Nakayama K, Aoki Y, Koshiba S, Fukao T, Kure S. Biallelic GALT pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* 2018 Oct 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30451973.
- 35) 小国弘量,伊藤康.グルコーストランスポーター 1 ( GLUT1 ) 欠損症 . 日本てんかん学会編 : 稀少てんかんの診療指標 . 診断と治療社 ( 東京 ), p121-133: 2017
- 36) 伊藤康 . [ JaSMIn 通信特別記事 No.16 ] グルコーストランスポーター 1 欠損症 . JaSMIn 通信特別記事リーフレット . JaSMIn 事務局 ( 東京 ), p8-12: 2018
- 37) 伊藤康,小国弘量 . [ 神経系のトランスポーター -Up to date ] トランスポーターと疾患 てんかん . *Clin Neurosci* 2018; 36: 710-714.
- 38) Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *EJPN* 2018; 22: 482-487.
- 39) 伊藤康,中務秀嗣.発症前診断が早期治療・発症予防につながらなかったグルコーストランスポーター 1 ( GLUT1 ) 欠損症の家族例 . 特殊ミルク情報 2019; 55: 19-23 .
- 40) 伊藤康 . グルコーストランスポーター 1 欠損症 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 / 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編 : 治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き . 診断と治療社 ( 東京 ), p110-113: 2020
- 41) 長尾雅悦. ウィルソン病. 猿田享男、北村惣一郎監修 1336 専門家による私の治療 ( 2017-18 年度版 ). p807-809 東京、日本医事新報社 2017.
- 42) Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H. Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry. *Int J Neonatal Screen*, 2018; 4(1),5; doi:10.3990/ijms401005.
- 43) 吉永美和、手塚美智子、石川貴雄、野町祥介、

- 濱谷和代、東田恭明、三觜 雄、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. マススクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果 (2012 ~ 2017 年度). 札幌市衛研年報 2018; 45: 88-92.
- 44) 長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆. 新生児マススクリーニングとシトリン欠損症. 札幌市医師会医学誌 2018; 43: 73-74.
- 45) Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, Nagao M. Diagnostic value of the MAT1A gene mutations in methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Possible relevance to various neurological manifestations. *Neuropsychiatry (London)* 2018; 8: 1564-1570.
- 46) 手塚美智子, 石川貴雄, 吉永美和, 野町祥介, 東田恭明, 三觜 雄, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2018 年度). 札幌市衛研年報 2019; 46: 82-87.
- 47) 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 札幌市における新生児タンデムマススクリーニングの調査研究 ~ 新指標導入後に発見されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症の第一例 ~. 札幌市医師会医学誌 2019; 324 (増刊): 123-124.
- 48) 長尾雅悦. 北海道における新生児タンデムマス・スクリーニング. 特殊ミルク情報 2019; 55: 73-75.
- 49) 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
- 50) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth. *Mol Genet Metab Reports*: 59-61, 2017
- 51) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. *Journal of Human Genetics* 62: 809-814, 2017
- 52) Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K. Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr International* (in press) doi: 10.1111/ped.13419
- 53) Yamada K, Shiraishi H, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Ono K, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan.. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 55-63, 2018
- 54) Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S: Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 15: 121-123, 2018
- 55) Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, Dung VC, Khanh NN, Verma IC, Mahay SB, Lee DH, Niu DM, Hoffmann GF, Shigematsu Y, Fukao T, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S : Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. Expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 16: 5-10, 2018
- 56) Kaku N, Ihara K, Hirata Y, Yamada K, Lee S, Kanemasa H, Motomura Y, Baba H, Tanaka T, Sakai Y, Maehara Y, Ohga S.: Diagnostic potential of stored dried blood spots for inborn errors of metabolism: a metabolic autopsy of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Clin Pathol* 71(10): 885-889, 2018 (October)
- 57) Yamada K, Taketani T: Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.. *Journal of Human Genetics* 64(2): 73-85, 2018 (November)
- 58) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) 欠損症と診断された幼児例. *日本マススクリーニング学会誌* 28(3): 331-338, 2018
- 59) Miyaaki H, Kobayashi H, Miuma S, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M,

- Nakao K: Blood carnitine profiling on tandem mass spectrometry in liver cirrhotic patients. *BMC Gastroenterol* 20(1): 41, 2020
- 60) Yamada K, Ito M, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Flavin adenine dinucleotide synthase deficiency due to FLAD1 mutation presenting as multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency-like disease: A case report. *Brain and Development* 41(7):638-642, 2019
- 61) Yamada K, Matsubara K, Matsubara, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an affected baby. *JIMD Reports* 49(1):17-20, 2019
- 62) Ishige M, Fuchigami T, Furukawa M, Kobayashi H, Fujiki R, Ogawa E, Ishige N, Sasai H, Fukao T, Hashimoto K, Inamo Y, Morioka I. Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. *Journal of Infection Chemotherapy* 25(11):913-916, 2019
- 63) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. *Mol Genet Metab Rep.* 21:100535, 2019
- 64) Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, Yorifuji T, Tajima T, Yamagata T. : Sulfonylurea treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):165-169 .
- 65) 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、2017 ( 再発刊 )
- 66) 3 .杉江秀夫, 杉江陽子:【精神医学症候群(第2版)-発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ障害-】神経発達症群/神経発達障害群 遺伝的要因による神経発達障害 遺伝性代謝病 糖質代謝異常症(解説/特集) 日本臨床別冊精神医学症候群 I Page161-166、2017
- 67) 杉江秀夫、杉江陽子: ( 6 ) 糖原病 ( グリコーゲン代謝異常症 )、( 7 ) 先天性糖質代謝異常症 「内科学 11 版」矢崎義雄総編集 pp1773-1782 朝倉書店 東京 2017 年
- 68) Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M.:Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 13;17:31-37
- 69) Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the Responsible Gene in a Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion. *JIMD Rep.* 2018 May 12 3 .
- 70) 漆畑 伶, 杉江 秀夫:【小児疾患の診断治療基準】(第2部)疾患 神経・筋疾患 遺伝性運動感覚ニューロパチー(解説/特集) 小児内科 50 巻増刊 Page782-783
- 71) 杉江 秀夫, 杉江 陽子:指定難病最前線 (Volume68) 肝型糖原病と筋型糖原病 新薬と臨床 67 巻 9 号 1125-1131
- 72) Tanaka M, Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niiijima SI, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki , Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.: he effect of the guidelines for management of febrile seizures 2015 on clinical practices: Nationwide survey in Japan. *Brain Dev.* 2020 Jan;42(1):28-34. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.009. 2 .
- 73) Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. *JIMD Rep.* 2019 May 28;48(1):15-18. doi: 10.1002/jmd2.12041
- 74) 武中優,関口兼司, 関谷博頭,大野欽司,杉江秀夫,松本理器:神経筋接合部異常が示唆された phosphoglucomutase 1 欠損症の 1 例 臨床神経学 2020 27;60(2):152-156
- 75) Fukao T., Harding CO.: Chapter 10. Ketone Synthesis and Utilization Defects. In Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. eds 2nd edition, *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism.* McGraw Hill Education, NewYork. pp145-160 (2017).
- 76) 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 Rep.* **32**, 81-85 (2017).
- 77) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Nakama M., Hori T., Ohnishi H., Turner L., Fukao T.: Single-nucleotide substitution T to A in the polypyrimidine stretch at the splice acceptor site of intron 9 causes exon 10 skipping in the ACAT1 gene. *Mol Genet Genomic Med.* **5**(2), 177-184 (2017).
- 78) Abdelkreem E., Alobaidy H., Aoyama Y., Mahmoud S., Abd El Aal M., Fukao T.: Two Libyan siblings with beta-ketothiolase deficiency: A case report and review of literature. *Egypt J Med Hum Genet.* **18**(2), 199-203 (2017).
- 79) Nguyen K. N., Abdelkreem E., Colombo R., Hasegawa Y., Can N. T., Bui T. P., Le H. T., Tran M. T., Nguyen H. T., Trinh H. T., Aoyama Y., Sasai H., Yamaguchi S., Fukao T., Vu D. C.: Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherit Metab Dis.* **40**(3), 395-401 (2017).
- 80) Aoyama Y., Sasai H., Abdelkreem E., Otsuka H., Nakama M., Kumar S., Aroor S., Shukla A., Fukao T.: A novel mutation (c.12113T>A) in the polypyrimidine tract of the splice acceptor site of intron 2 causes exon 3 skipping in mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Med Rep.* **15**(6), 3879-3884 (2017).
- 81) Takano C., Ishige M., Ogawa E., Usui H., Kagawa R., Tajima G., Fujiki R., Fukao T., Mizuta K., Fuchigami T., Takahashi S.: A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant.* **21**(5), (2017).
- 82) Abdelkreem E., Akella R. R. D., Dave U., Sane S., Otsuka H., Sasai H., Aoyama Y., Nakama M., Ohnishi H., Mahmoud S., Abd El Aal M., Fukao T.: Clinical and Mutational Characterizations of Ten Indian Patients with Beta-Ketothiolase Deficiency. *JIMD Rep.* **35**, 59-65 (2017).
- 83) Grunert S. C., Schmitt R. N., Schlatter S. M., Gemperle-Britschgi C., Balci M. C., Berg V., Coker M., Das A. M., Demirkol M., Derks T. G. J., Gokcay G., Ucar S. K., Konstantopoulou V., Christoph Korenke G., Lotz-Havla A. S., Schlune A., Staufner C., Tran C., Visser G., Schwab K. O., Fukao T., Sass J. O.: Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab.* **122**(1-2), 67-75 (2017).
- 84) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis.* **40**(6), 845-852 (2017).
- 85) Tajima G., Hara K., Tsumura M., Kagawa R., Okada S., Sakura N., Maruyama S., Noguchi A., Awaya T., Ishige M., Ishige N., Musha I., Ajihara S., Ohtake A., Naito E., Hamada Y., Kono T., Asada T., Sasai H., Fukao T., Fujiki R., Ohara O., Bo R., Yamada K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Yamaguchi S., Takayanagi M., Hata I., Shigematsu Y., Kobayashi M.: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab.* **122**(3), 67-75 (2017).
- 86) Yamada K., Shiraishi H., Oki E., Ishige M., Fukao T., Hamada Y., Sakai N., Ochi F., Watanabe A., Kawakami S., Kuzume K., Watanabe K., Sameshima K., Nakamagoe K., Tamaoka A., Asahina N., Yokoshiki S., Miyakoshi T., Ono K., Oba K., Isoe T., Hayashi H., Yamaguchi S., Sato N.: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* **15**, 55-63 (2018).
- 87) Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H., Abdelkreem E., Aoyama Y., Fukao T.: Intronic antisense Alu elements have a negative splicing effect on the inclusion of adjacent downstream exons. *Gene.* **664**, 84-89 (2018).
- 88) Lee T., Misaki M., Shimomura H., Tanaka Y., Yoshida S., Murayama K., Nakamura K., Fujiki R., Ohara O., Sasai H., Fukao T., Takeshima Y.: Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a somatic mosaic mutation. *Hum Genome Var.* **5**, 22 (2018).
- 89) Shibata N., Hasegawa Y., Yamada K., Kobayashi H., Purevsuren J., Yang Y., Dung V. C., Khanh N. N., Verma I. C., Bijarnia-Mahay S., Lee D. H., Niu D. M., Hoffmann G. F., Shigematsu Y., Fukao T., Fukuda S., Taketani T., Yamaguchi S.: Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs.

- expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* **16**, 5-10 (2018).
- 90) Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shirota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshiba S., Fukao T., Kure S.: Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* (2018).
- 91) Fukao T.: Defects in ketone body metabolism and pregnancy. *J Korean Soc Inher Metab Dis.* **18**(3), 69-77 (2019)
- 92) Fukao T., Nakamura K.: Advances in inborn errors of metabolism. *J Hum Genet.* **64**(2), 65 (2019).
- 93) Fukao T., Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Ago Y., Matsumoto H., Abdelkreem E.: Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *J Hum Genet.* **64**(2), 99-111 (2019).
- 94) Abdelkreem E., Harijan R. K., Yamaguchi S., Wierenga R. K., Fukao T.: Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency. *Hum Mutat.* **40**(10), 1641-1663 (2019).
- 95) Alijanpour M., Sasai H., Abdelkreem E., Ago Y., Soleimani S., Moslemi L., Yamaguchi S., Rezapour M., Hakimi M. T., Matsumoto H., Fukao T.: Beta-ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of nonketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency. *JIMD Rep.* **46**(1), 23-27 (2019).
- 96) Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shirota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshiba S., Fukao T., Kure S.: Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* **21**(6), 1286-1294 (2019).
- 97) Ago Y., Sugie H., Fukuda T., Otsuka H., Sasai H., Nakama M., Abdelkreem E., Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. *JIMD Rep.* **48**(1), 15-18 (2019).
- 98) Lee T., Takami Y., Yamada K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Sasai H., Otsuka H., Takeshima Y., Fukao T.: A Japanese case of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency who presented with severe metabolic acidosis and fatty liver without hypoglycemia. *JIMD Rep.* **48**(1), 19-25 (2019).
- 99) Shiraishi H., Yamada K., Oki E., Ishige M., Fukao T., Hamada Y., Sakai N., Ochi F., Watanabe A., Kawakami S., Kuzume K., Watanabe K., Sameshima K., Nakamagoe K., Tamaoka A., Asahina N., Yokoshiki S., Miyakoshi T., Oba K., Isoe T., Hayashi H., Yamaguchi S., Sato N.: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey. *Mol Genet Metab Rep.* **20**, 100496 (2019).
- 100) Ishige M., Fuchigami T., Furukawa M., Kobayashi H., Fujiki R., Ogawa E., Ishige N., Sasai H., Fukao T., Hashimoto K., Inamo Y., Morioka I.: Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. *J Infect Chemother.* **25**(11), 913-916 (2019).
- 101) Orii K., Lim A., Tomatsu S., Stapleton M., Suzuki Y., Simonaro C. M., Schuchman E. H., Fukao T., Matsumoto T.: Safety Study of Sodium Pentosan Polysulfate for Adult Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *Diagnostics (Basel).* **9**(4), (2019).
- 102) Wada Y., Kikuchi A., et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* 2018 Oct 19. [Epub ahead of print]
- 103) 児玉浩子: Wilson 病診療ガイドライン 2015. *小児科臨床* 2017. 70:1001-1009
- 104) Harada M.: Management for acute liver failure of Wilson disease: Indication for liver transplantation. *Hepatol Res* 2017. 47:281-282.
- 105) 原田大 ヘモクロマトーシス・Wilson 病. *内科* 2017. 119:1141-1143
- 106) 原田大, 大江晋司, 草永真志, 本間雄一: ウイルソン病. *消化器 肝臓内科* 2017. 2:637-641
- 107) Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani Y, Araki M, Hara S, Kumagai H, Hagiwara S, Murayama K, Murakami J, Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki Y, Yamashita Y.: Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: a multicenter study in Japan. *J.Gastroenterology and Hepatology* 2018. 33:264-269.
- 108) Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y. Disulfiram enhanced delivery

- of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model. *J Inher Metab* 2018. 41:1285-1291.
- 109) Munakata M, Kodama H, Tani N, Kimura K, Takahashi H, Maruyama K, Sakamoto Y, Kure S.: Menkes disease. Oral administration of glyoxal-bis(N(4)-methylthiosemicarbazone)-copper(II) rescues the macular mouse. *Pediatric Research* 2018. 84:770-777.
- 110) 原田大: 銅代謝異常による肝疾患. *Modern Physician* 2018. 38:119-121
- 111) 原田大: ウィルソン病の処方. *Modern Physician* 2018. 38:1181
- 112) 原田大, 大江晋司, 草永真志, 本間雄一: 酢酸亜鉛水和物製剤. *消化器・肝臓内科* 2018. 4:243-248
- 113) 原田大: 慢性肝疾患の診療に関してウイルス性肝疾患とウィルソン病を中心に. *北九州市医報* 2018. (732):22-24
- 114) 清水教一: 先天代謝異常 Wilson 病. *周産期医学* 2018. 48:1357-1361
- 115) 清水教一: 先天性銅代謝異常症 Wilson 病の臨床研究. *生化学* 2018. 90:306-309
- 116) 清水教一: Wilson 病・過敏性腸症候群. *小児科* 2018. 59:659-664
- 117) 清水教一: Wilson 病. *小児科診療* 2018. 81:570-571
- 118) 清水教一: Wilson 病とゲノム診断 内科医が見逃さないためのコツ. *消化器・肝臓内科* 2018. 3:106-110
- 119) 児玉浩子: メンケス病(指定難病 169) 日医誌指定難病ペディア. *日本医師会雑誌* 2019 特別号(1). 148:S286
- 120) 児玉浩子: ウィルソン病(指定難病 171) 日医誌指定難病ペディア. *日本医師会雑誌* 2019 特別号(1). 148:S266
- 121) Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M.: ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection A gene analysis. *Pediatrics International* 2019. 61:345-350.
- 122) Kobayashi S, Yokoi K, Kamioka N, Hamajima N, Ban K, Kodama H, Suzuki S.: A severe case of Menkes disease with repeated bone fracture. *Brain & Development* 2019. 41:878-882.
- 123) Kusanaga M, Oe S, Ogino N, Minami S, Miyagawa K, Honma Y, Harada M.: Zinc attenuates the cytotoxicity of some stimuli by reducing endoplasmic reticulum stress in hepatocytes. *Int J Mol Sci* 2019. 20:E2192. doi: 10.3390/ijms20092192
- 124) 原田大: ウィルソン病の病態と診断・治療・予後は?. *日本医事新報* 2019. 953:62
- 125) 原田大, 大江晋司: ウィルソン病. *ディサースリア臨床研究* 2019. 9:80-82
- 126) 清水教一: ウィルソン病の診断と治療のポイント 日本版ガイドラインの発表をふまえて. *臨床神経学* 2019. 59:565-569
- 127) 清水教一: 銅 Wilson 病. *Clinical Neuroscience* 2019. 37:320-323
- 128) 児玉浩子: 酢酸亜鉛水和物製剤 ノベルジン 日本病院薬剤師会雑誌 2020. 56
- 129) Oe S, Honma Y, Yabuki K, Morino K, Kumamoto K, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Shibata M, Abe S, Harada M.: Importance of a liver biopsy in the management of Wilson disease. *Intern Med* 2020. 59:77-81.
- 130) Harada M, Honma Y, Yoshizumi T, Kumamoto K, Oe S, Harada N, Tanimoto A, Yabuki K, Karasuyama T, Yoneda A, Shibata M.: Idiopathic copper toxicosis: Is abnormal copper metabolism a primary cause of this disease? *Med Mol Morphol* 2020. 53:50-55
- 131) 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 doi: 10.1111/ped.12946.
- 132) 野口篤子, 高橋勉 指定難病最前線(Volume 43) リジン尿性蛋白不耐症の特徴と治療の実際(解説) 新薬と臨牀 (0559-8672)66 巻7号 Page959-963(2017.07)
- 133) Noguchi A, Takahashi T. "Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance." *J Hum Genet.* 2019 Jun 18. doi: 10.1038/s10038-019-0620-
- 134) 野口篤子, 高橋勉 「指定難病ペディア 2019」 日本医師会雑誌 148 特別号(1) 243 リジン尿性蛋白不耐症
- 135) Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10;20(20).
- 136) Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T. Narrowing down the region responsible for

- 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion. *Hum Genome Var.* 2019 Oct 18;6:47.
- 137) Maekawa M, Jinnoh I, Narita A, Iida T, Saigusa D, Iwahori A, Nittono H, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. Investigation of diagnostic performance of five urinary cholesterol metabolites for Niemann-Pick disease type C. *J Lipid Res.* 2019 Dec;60(12):2074-2081.
- 138) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance.. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):137.
- 139) Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Keenan HA, Munoz-Rojas MV, Okuyama T, Viskochil D, Whitley CB, Wijburg FA, Muenzer J. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet.* 2019 Oct;96(4):281-289.
- 140) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 29;14(1):118.
- 141) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev.* 2019 Jun;41(6):546-550..
- 142) Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev.* 2019 May;41(5):460-464.
- 143) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. *Mol Ther.* 2019 Feb 6;27(2):456-464.
- 144) Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, Okuyama T. Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats. *Pediatr Int.* 2019 Feb;61(2):180-189.2.
- 145) Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Fukami M, Jin DK, Okuyama T, Nishimura G. The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: a milder phenotype than originally reported. *Clin Dysmorphol.* 2019 Jan;28(1):26-29.
- 146) Ohira M, Okuyama T, Mashima R. Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Sep 7;17:9-15.
- 147) Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, Okuyama T, Jin DK. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jul 5.
- 148) Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev.* 2018 Aug 1.
- 149) Takase Y, Nagai T, Kubota T, Takeo H, Kosuga M, Okuyama T, Tabata H.

- Progression of Left Ventricular Fibrosis in a Woman with Anderson-Fabry Disease: Longitudinal Observations Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *CASE (Phila)*. 2018 Feb 14;2(2):69-72.
- 150) Mashima R, Maekawa M, Narita A, Okuyama T, Mano N. Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Mar 21;15:90-95.
- 151) Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Okuyama T, Sasaki M. Interpretation of acid  $\alpha$ -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. *Brain Dev*. 2018 Oct;40(9):837-840.
- 152) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M<sup>5</sup>, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. *JIMD Rep*. 2018;41:101-107.
- 153) Ozono T, Kinoshita M, Narita A, Hirakiyama A, Kosuga M, Okuyama T, Fukada K. Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) disease with a novel deletion and duplication in the PPT1 gene. *J Neurol Sci*. 2018 May 15;388:4-6
- 154) 櫻井謙, 大橋十也, 徐朱ヒョン, 奥山虎之, 井田博幸. 患者登録制度から判明した Fabry 病の診断と治療の現状と課題. *小児科臨床* 2017. 70(2): 225 -231.
- 155) Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. *Pediatrics*. 2017 Jul;140(Suppl 1):S24-S45.
- 156) Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Oct 31;14:3-9.
- 157) Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Sep 14;13:69-75.
- 158) Matsubara Y, Miyazaki O, Kosuga M, Okuyama T, Nosaka S. Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis. *Pediatr Radiol*. 2017 Nov;47(12):1659-1669.
- 159) Mashima R, Okuyama T. Enzyme activities of  $\alpha$ -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jul 7;12:110-114.
- 160) Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T. Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the AGA gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan. *Brain Dev*. 2017 May;39(5):422-425.
- 161) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab* 122 (3) 67-75, 2017.
- 162) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y: A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab Rep* 11: 69-71, 2017.
- 163) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング: カルニチン補充を行った2例. *日本マススクリーニング学会誌* 27 (1): 51-58, 2017.
- 164) 香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. *日本マススクリーニング学会誌* 27 (1): 63-67, 2017.
- 165) 重松陽介, 但馬剛: CPT2 欠損症の一次対象

- 疾患化に向けて. 日本マススクリーニング学会誌 27 (3): 245-250, 2017. 2.
- 166) Tajima G, Hara K, Yuasa M: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening. *J Hum Genet* 64: 87-98, 2019.
- 167) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y: Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids. *Dis Markers*. 2019 Feb 7. (<https://doi.org/10.1155/2019/2984747>)
- 168) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症と診断された幼児例. *日スクリーニング学会誌*, 28: 253-260, 2018.
- 169) 但馬剛: タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2 欠損症. *日本小児科学会雑誌*, 123 (4) 711-722, 2019
- 170) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介: コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (1) 51-56, 2019
- 171) 但馬剛: プロピオン酸血症. *日本医師会雑誌* 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019, 279 2019
- 172) 原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫: 経過観察中にBH4療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (3) 257-262, 2019
- 173) 但馬剛: 新生児スクリーニングの疫学的評価. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (3) 298-300, 2019
- 174) Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev*, 40(3): 188-195, 2018
- 175) Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat*, 38(7): 805-815, 2017
- 176) Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saitsu H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N. An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination. *J Hum Genet*, 62(11): 997-1000, 2017
- 177) Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev*, 40(3):188-95, 2018
- 178) 青天目信. グルコーストランスporter 1 欠損症. *小児内科*, 50:772-773, 2018
- 179) Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain*, 142(3):560-573, 2019
- 180) Itoh S, Kurosaka H, Murata Y, Morita C, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K, Yamashiro T. Analysis of craniofacial character of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Orthodont Waves*, 78:151-9, 2019
- 181) 青天目信, 酒井規夫. グルコーストランスporter 1 欠損症. *日本医師会雑誌 指定難病ペディア* 2019, 148(1):S281, 2019
- 182) 青天目信. グルコーストランスporter 1 欠損症 (GLUT1 欠損症) の多数例の検討. *特殊ミルク情報*, 55:43-46, 2019
- 183) Wang Y, Maeda Y, Liu YS, Takada Y, Ninomiya A, Hirata T, Fujita M, Murakami Y, Kinoshita T. Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation. *Nat Commun*. 2020 Feb 13;11(1):860.
- 184) Höchsmann, B.\*, Y. Murakami\*, M. Osato\*, A. Knaus, M. Kawamoto, N. Inoue, T. Hirata, S. Murata, M. Anliker, T. Eggerman, M. Jaeger, R. Floettmann, A. Höllein, S. Murase, Y. Ueda, J. Nishimura, Y. Kanakura, N. Kohara, H. Schrezenmeier+, P. M. Krawitz+ and T. Kinoshita+. 2019. Complement and

- inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. *J Clin Invest.* 2019 Dec 2;129(12):5123-5136.
- 185) Knaus, A., F. Kortüm, T. Kleefstra, A. Stray-Pedersen, D. Dukić, Y. Murakami, T. Gerstner, H. van Bokhoven, Z. Iqbal, D. Horn, T. Kinoshita, M. Hempel and P. M. Krawitz. 2019. Mutations in *PIGU* impair the function of the GPI transamidase complex causing severe intellectual disability, epilepsy and brain anomalies. *Am. J. Hum. Genet.*, 105:395-402.
- 186) Murakami Y, T. T. M. Nguyen, N. Baratang, P.K Raju, A.Knaus, S. Ellard, G. Jones, B. Lace, J. Rousseau, N.F Ajeawung, A.Kamei, G. Minase, M. Akasaka, N. Araya, E. Koshimizu, J. van den Ende, F. Erger, J. Altmüller, Z. Krumina, J. Strautmanis, I. Inashkina, J. Stavusis, A. E.Gharbawy, J. Sebastian, R.D. Puri, S.Kulshrestha, I. C Verma, E. M. Maier, T. B Haack, A. Israni, J. Baptista, A. Gunning, J. A Rosenfeld, P.Liu, M. Joosten, M.E. Rocha, M. O. Hashem, H. M Aldhalaan, F. S Alkuraya, S. Miyatake, N. Matsumoto, P. Krawitz, E. Rossignol, T. Kinoshita, P. M Campeau. Mutations in *PIGB* cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and metabolic abnormality in the severe cases *Am. J. Hum. Genet.*, 105:384-394.
- 187) Wang Y, Hirata T, Maeda Y, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T. Free, unlinked glycosylphosphatidylinositols on mammalian cell surfaces revisited. *J Biol Chem.* 2019 Feb 6. pii: jbc.RA119.007472.
- 188) Nguyen, T. T. M., Y. Murakami, K. M. Wigby, N. V. Baratang, A. St-Denis, J. A. Rosenfeld, S. C. Laniewski, J. Jones, A. D. Iglesias, GeneDx analyst, M. Jones, D. Masser-Frye, R.n Taft, M. Thompson, F. Le Deist, T. Kinoshita and P. M. Campeau. Mutations in *PIGS* encoding a GPI transamidase protein cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.*, 2018 103(4):602-611.
- 189) Kawamoto, M., Y. Murakami, T. Kinoshita and N. Kohara. Recurrent aseptic meningitis with *PIGT* mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab. *BMJ Case Reports*, 2018.doi: 10.1136/bcr-2018-225910.
- 190) Pagnamenta, A. T. +, Y. Murakami+, C. Anzilotti, H. Titheradge, A. J. Oates, J. Morton, The DDD Study, T. Kinoshita+, U. Kini+, J. C. Taylor+. A homozygous variant disrupting the *PIGH* start-codon is associated with developmental delay, epilepsy and microcephaly. *Hum Mutat*, 2018 39:822-826.
- 191) Mogami, Y., Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto and T. Kinoshita. Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency. *Epileptic Disord.*, 2018. 20:42-50.
- 192) Hirata, T., S. K. Mishra, S. Nakamura, K. Saito, D. Motooka, Y. Takada, N. Kanzawa, Y. Murakami, Y. Maeda, M. Fujita, Y. Yamaguchi and T. Kinoshita. Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain. *Nat. Commun.*, 2018. 9:405.

## 2. 学会発表

- 1) 窪田 満、田中恭子、横谷 進：トランジション外来担当医師の役割. 第120回日本小児科学会学術集会（東京）2017.4.14
- 2) 窪田 満：これだけは押さえておきたい小児代謝救急のツボ. 第120回日本小児科学会学術集会（東京）教育セミナー30 2017.4.16
- 3) 窪田 満：トランジション医療の現状とトランジション外来の試み. 第64回日本小児保健協会学術集会（大阪）2017.7.1
- 4) 窪田 満：「今」を支える、「未来」を支える. 第21回日本ムコ多糖症研究会（大阪）2017.8.5
- 5) 窪田 満、田中雄一郎、前川貴伸：トランジション. 第44回日本小児栄養消化器肝臓学会（福岡）シンポジウムC 2017.10.22
- 6) 窪田 満：代謝救急 -はじめの一步-. 日本小児科学会青森地方会（青森）特別講演 2017.10.28
- 7) 窪田 満：小児における代謝救急と神経救急. 第68回日本小児神経学会関東地方会（東京）特別講演 2018.3.24
- 8) 窪田 満、益田博司、田中恭子、掛江直子、平田陽一郎、一ノ瀬英史、本田雅敬、賀藤均：トランジション外来での経験に基づいた成人移行期支援基本プログラムの作成. 第121回日本小児科学会学術集会（福岡）口演 2018.4.20,
- 9) 窪田 満：複数の疾患を持つ患児のための移行期医療. 第121回日本小児科学会学術集会（福岡）シンポジウム 2018.4.22,

- 10) 窪田 満: Patient Journey Map を作ろう . 第 65 回日本小児保健協会学術集 ( 米子 ) 口演 2018.6.16
- 11) 窪田 満: 移行期医療-最善の医療を求めて -. 第 70 回北日本小児科学会 ( 秋田 ) 小児科診療セミナー2018.9.15
- 12) 窪田 満 : とにかくわかる先天代謝異常症 ー日常診療の場面でー. 第 60 回日本先天代謝異常学会 ( 岐阜 ) 教育講演 2018.11.10
- 13) 窪田 満: 症例検討会. 第 25 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 ( 岡山 ) 口演 2019.2.22.
- 14) 窪田 満: 小児から成人への移行期医療が目指す最善の医療 . 第 30 回日本医学会総会 2019 中部 ( 名古屋 ) 講演 2019.4.28
- 15) 窪田 満: 最善の医療としての成人移行期支援 ( トランジション ). 第 10 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会 ( 京都 ) シンポジウム 2019.5.17
- 16) 窪田 満: 成人移行支援 ー実際にどう取り組むべきかー 移行支援コアガイドからー取り組みのノウハウー . 第 66 回日本小児保健協会学術集会 ( 東京 ) シンポジウム 2019.6.21
- 17) 窪田 満、古尾谷 侑奈: 成人移行支援 ー実際にどう取り組むべきかー 模擬カンファレンス、模擬外来 . 第 66 回日本小児保健協会学術集会 ( 東京 ) シンポジウム 2019.6.21
- 18) 窪田 満: プライマリの現場に求められるトランジション医療 . 第 29 回外来小児科学会学術集会 ( 福岡 ) 講演 2019.8.31,
- 19) 窪田 満: 医療的ケア児の成人移行支援 . 第 9 回日本小児在宅医療支援研究会 ( 大宮 ) シンポジウム 2019.9.22,
- 20) 窪田 満: 先天代謝異常患者の移行支援. 第 73 回国立病院総合医学会 ( 名古屋 ) シンポジウム 2019.11.8
- 21) 窪田 満: 小児期発症の慢性疾患患者のための移行医療の実際. 第 1 回思春期看護研究会 成人移行期支援 10 周年記念集会 ( 東京 ) 講演 2019.11.9
- 22) 中釜悠、他: L-dopa 反応性の眼球運動異常発作を呈し、SPR 変異の同定により、セピアプテリン還元酵素欠損症と診断された 1 例、脳と発達、2019, 51: S529
- 23) 久世崇史、他、L-dopa 反応性のジストニアを呈し、遺伝子解析によりセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症と診断した 1 例(第 136 回静岡地方会発表症例の続報), 日児誌, 2019, 123 ( 9 ): 1450.
- 24) 芦村 恵、他、フェニルケトン尿症(PKU)合併妊娠の 4 例、日本女性栄養・代謝学会 2019 年 6 月.
- 25) 花山佳子、他、先天性代謝異常フェニルケトン尿症合併妊娠に対する栄養食事指導の経験から、日本病態栄養学会誌、2019; 22: S137.
- 26) 石毛美夏、他、PAH 遺伝子に delS70 変異をもつフェニルケトン尿症患者におけるテトラヒドロピオプテリン反応性の検討、日本先天代謝異常学会誌、2019; 35: 168.
- 27) 岡本 駿吾、他、センダイウイルスベクターを用いた Sepiapterin reductase 遺伝子導入における酵素活性測定による発現解析、第 33 回 日本プテリジン研究会 2019 年 11 月 2 日
- 28) 石毛美夏、他、長時間作用型ドパミンアゴニスト(プラミペキソール)が有効であった PTPS 欠損症の 13 歳女子例、日本先天代謝異常学会誌、2018; 34: 168.
- 29) 山本なぎさ、他、当院過去 3 年間に経験したマターナル PKU4 症例、日本新生児成育医学会雑誌、2018; 30 ( 3 ): 778.
- 30) 原圭一、他、BH4 療法を行っているマススクリーニング陽性フェニルケトン尿症 古典型変異ヘテロ接合体の一例、日本マススクリーニング学会誌、2018; 28 ( 2 ): 244.
- 31) 新宅治夫、PKU の最新治療 生涯治療を見据えて、日本先天代謝異常学会誌、2017; 33: 144.
- 32) 青柳藍、他、新生児マススクリーニングを契機に確定診断に至った PTPS 欠損症の 2 例、日児誌、2018、122 ( 2 ): 520.
- 33) 花山佳子、他、フェニルケトン尿症合併妊娠 2 症例に対する栄養食事指導の経験、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌、2017; 31: 136.
- 34) 越智悠一、他、L-dopa 投与によりジストニアが改善した瀬川病の 1 例、日児誌、121 ( 6 ): 1111.
- 35) 稲葉正子、他、右大腿部痛で発症した瀬川病の 1 男児例、日児誌、121 ( 6 ): 1098-1099.
- 36) 玉井香菜、他、新生児マススクリーニングで高フェニルアラニン(Phe)血症を発見され、BH4 負荷試験とプテリジン分析で 6-ビルボイルテトラヒドロピオプテリン合成酵素(PTPS)欠損によるテトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症と診断された 1 例、日児誌、121 ( 6 ): 1089.
- 37) 山田健治、他、成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査 新生児マススクリーニングの効果の検討、日本マススクリーニング学会誌、2017、27 ( 2 ): 198.
- 38) 市野井那津子、坂本修、村山圭、呉繁夫 BH4 投与し出産に至ったフェニルケトン尿症の 1 例 第 59 回日本先天代謝異常学会

- 総会 2017年10月12日~14日 埼玉
- 39) Ito Y. Glut1-deficiency and ketogenic diets: past, presence and future ; Clinical spectrum and genetic mechanism of GLUT1-DS. 6th Global Symposium on Ketogenic Therapies for Neurological Disorders (KETO 2018). 2018.10.07 (Jeju, Korea).
  - 40) 橋本泰子, 黒沢彩乃, 伊藤康, 小国弘量, 永田智. 乳児院と連携しグルコーストランスポーター1 欠損症患児にケトン食を導入した1例. 第16回日本臨床医療福祉学会. 2018.09.07 (東京).
  - 41) 田中藤樹, 重富浩子, 長尾雅悦. 遷延するNICCD に対するピルビン酸ナトリウムの投与経験. 第59回日本先天代謝異常学会総会 (2017.10.12-14. 埼玉)
  - 42) 田中藤樹, 重富浩子, 長尾雅悦. 胆汁うっ滞性肝障害を認めた Wilson 病の6か月乳児例. 第59回日本先天代謝異常学会総会 (2017.10.12-14. 埼玉)
  - 43) 田中藤樹, 重富浩子, 長尾雅悦. 遷延するNICCD に対してピルビン酸Naを投与したシトリン欠損症の一例 第16回東北・北海道代謝異常症研究会 (2018.5.11. 仙台)
  - 44) 田中藤樹, 長尾雅悦. 札幌市における先天代謝異常症スクリーニングの現況 第12回北海道先天代謝異常症研究会 (2018.7.7. 札幌)
  - 45) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆, 吉永美和, 斎藤翔太, 手塚美智子, 野町祥介, 東田恭明, 三觜 雄. 札幌市におけるタンデムマススクリーニングの5年間の検討 第45回日本マススクリーニング学会 (2018.8.18. 埼玉)
  - 46) 田中藤樹, 長尾雅悦. 新指標導入後に発見された北海道での CPT2 欠損症の第一例 第59回日本先天代謝異常学会 (2018.11.8. 岐阜)
  - 47) 田中藤樹, 長尾雅悦 (国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター, 臨床研究部遺伝子解析研究室). 酵素補充療法を開始したモルキオ病の2成人例. 北海道・東北 MPS フォーラム 2019 (2019.10.5. 札幌)
  - 48) 田中藤樹, 長尾雅悦 (国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター, 臨床研究部遺伝子解析研究室), 小杉山清隆 (北海道大学医学部小児科), 吉永美和, 石川貴雄, 手塚美智子, 野町祥介, 東田恭明, 三觜雄 (札幌市衛生研究所). 先天代謝異常症のハイリスクススクリーニングによる診断と経過観察. 第61回日本先天代謝異常学会総会 (2019.10.26. 秋田)
  - 49) 田中藤樹, 長尾雅悦 (国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター, 臨床研究部遺伝子解析研究室), 浜田亮 (留萌市立病院小児科), 林三起子, 花井潤師 (北海道薬剤師会公衆衛生検査センター), 吉永美和, 東田恭明, 野町祥介, 石川貴雄, 手塚美智子 (札幌市衛生研究所). 新生児マススクリーニングで発見したビタミン B12 欠乏の母子例. 第46回日本マススクリーニング学会 (2019.11.22. 沖縄)
  - 50) 田中藤樹, 長尾雅悦 (国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター, 臨床研究部遺伝子解析研究室). シトリン欠損による発育不全と脂質異常症 (FTTDCD) に対して MCT ミルクを使用した一例 第33回日本小児脂質研究会 (2019.12.1. 熊本)
  - 51) Yamaguchi S: Plenary diversity in disease distribution of targets in the TMS Screening in ASIA and prenatal diagnosis for severe cases. ISiEM 2017 (International Conference of the Indian Society of Inborn Errors of Metabolism). Chennai, India, February 2017 (2017.2.10-2.12, Dr. Sujatha Jagadeesh)
  - 52) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健: CPT-2 欠損症による突然死の予防~新生児スクリーニングで発見された CPT-2 欠損症の1例~. 第23回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 津, 3 2017
  - 53) 小林弘典: 先天代謝異常検査への質量分析の応用-尿中有機酸分析と血中アシルカルニチン分析-. 日本臨床検査自動化学会第31回春季セミナー. 出雲, 4 2017
  - 54) 小林弘典: ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 第120回 日本小児科学会 シンポジウム. 東京, 4 2017
  - 55) Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S: Diversity of organic acidemias and fatty acid oxidation defects in Asian Countries. The 1st Taiwan Korea Japan Joint congress on Neonatology & 27th Annual Meeting of Taiwan Society of Neonatology. Taiwan, March 2017
  - 56) 小林弘典: 患者登録コホート体制の現状と今後の課題. 第44回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
  - 57) 山田健治: 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査: 新生児マススクリーニングの効果の検討. 第44回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
  - 58) 小林弘典: 陰イオンモードによるオロト酸測定を加えたタンデムマスによる新生児スクリーニング対象疾患の拡大. 第42回日本医用マススペクトル学会年会. 東京, 9 2017

- 59) 山口清次: 脂肪酸 β 酸化異常症胎児の妊婦に起こる HELLP 症候群、AFLP. 第 38 回日本妊娠高血圧学会総会・学術講演会. 熊本, 9 2017
- 60) 小林弘典, 箕畑俊和, 三淵浩, 中村公俊, 窪田満, 坂本修, 渡邊順子, 福井香織, 古城真秀子, 山口清次: OTC 欠損症患者における紙血中オロト酸の後方視的検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越, 10 2017
- 61) 山田健治, 白石秀明, 朝比奈直子, 横式沙紀, 宮腰崇, 大野浩太, 磯江敏幸, 林宏至, 山口清次, 佐藤典宏: 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートのオープンラベル臨床治験結果. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長 大竹 明)
- 62) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長 大竹 明)
- 63) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原収, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長 大竹 明)
- 64) 李知子, 吉井勝彦, 吉田悟, 管健敬, 中村公俊, 深尾敏幸, 村山圭, 長谷川有紀, 竹島泰弘: 遅延型 OTC 欠損症では新生児タンデムマススクリーニングでのシトルリンが低値である. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長 大竹 明)
- 65) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 突然死を予防するために頻回の入院管理を行っている CPT-2 欠損症の 3 歳女児例. 第 69 回中国四国小児科学会, 岡山, 2017 年 11 月 (2017.11.25-26, 会長 塚原 宏一)
- 66) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原収, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 第 120 回 日本小児科学会, 東京, 2017 年 4 月 (2017.4.14-16, 会頭 高橋孝雄)
- 67) 城戸淳, 松本志郎, 三淵浩, 遠藤文夫, 中村公俊 新生児発症の中等度の UCD 患者は、早期の肝移植によって正常な精神神経発達を遂げるかもしれない 第 60 回日本先天代謝異常学会 2018 年 11 月 8-10 日 じゅろくプラザ
- 68) 野津吉友, 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 山口清次, 竹谷健, 長井篤: 新規検査項目が追加されたタンデムマススクリーニングキット (NeoBase2) の使用経験. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会, 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.8.17-18, 会長 大竹明)
- 69) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症の一例. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会, 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 70) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 但馬剛, 竹島康弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機に COT2 欠損症と診断された幼児例. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会, 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 71) 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: 島根県における OTC 欠損症パイロットスクリーニングの現況. 第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会, 埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 72) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yangu Y, Dung VC, Verma IC, Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T: Country-specific metabolic diseases detectable by mass spectrometry in Asian countries: symptomatic screening for organic acidemias, fatty acid oxidation defects as well as amino acidemias. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases. China, 2018 年 8 月 (2018.8.23-26, 会長 Luo Xiaoping)
- 73) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健: タンデムマス (TMS) スクリーニング対象疾患のアジア諸国における頻度の多様性: GC/MS と TMS による代謝異常スクリーニング. 第 43 回日本医用マススペクトル学会, 札幌, 2018 年 9 月 (2018.9.6-7, 会長 千葉仁志)
- 74) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的背景. 第 60

- 回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018年11月(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 75) 小林弘典, 大國翼, 中村公俊, 百崎謙, 折居建治, 深尾敏幸, Can Thi Bich Ngoc, Dung Chi Vu, Michael H Gelb, 戸松俊治, 田中美砂, 山田健治, 長谷川有紀, 渡辺淳, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: LC-MS/MSによる酵素活性測定によるスクリーニング法はムコ多糖 II 型の偽陽性例を低減する. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018年11月(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 76) 山田健治, 伊藤道徳, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングを契機に発見された FLAD1 変異によるグルタル酸血症 2 型の一例. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018年11月(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 77) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず, 横紋筋融解症を機に CPT2 欠損症と診断された幼児例. 第60回日本先天代謝異常学会総会. 岐阜市, 2018年11月(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 78) 小林弘典, 福土勝, 山田健治, 長谷川有紀, 大澤好充, 山口清次, 竹谷健: オロト酸測定を追加した OTC 欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究. 第122回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 79) 山口清次: 早く見つけて生涯予防: マススクリーニングの拡大に向けて. 第122回日本小児科学会学術集会 金沢, 2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 80) 三浦真理子, 福井香織, 田代恭子, 渡邊順子, 山下裕史朗. 当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症 25 例の診断契機に関する検討. 第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21 (金沢)
- 81) 山田健治, 大澤好充, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. VLCAD 欠損症の診断指標の検討: ろ紙血および血清の C14:1、C14:1/C2 比、C14:1/C12:1 比、C14:1/C16 比の比較. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 82) Yasuhiko Ago, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yoriko Watanabe, Kaori Fukui, Kazuteru Kitsuda, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Hidenori Ohnishi, Toshiyuki Fukao. Evaluation of wild-type and 5 variant HMGCS2 expressed in E.coli and human fibroblasts. 第61回日本先天代謝異常学会総会 2019.10.24-26 (秋田市)
- 83) 大澤好充, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: VLCAD 欠損症の高熱に伴う代謝不全発作に対する低温/平温療法の基礎的検討. 第61回日本先天代謝異常学会総会 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 84) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 福田誠司, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性. 第61回日本先天代謝異常学会総会. 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 85) 笹井英雄, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林弘典, 長谷川有紀, 小林正久, 但馬剛, 中村公俊, 濱崎考史, 深尾敏幸: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の5年間のまとめ. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 86) 大澤好充, 小林弘典, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: タンデムマス・スクリーニング導入前後における VLCAD 欠損症患者の遺伝子型に関する検討. 第61回日本先天代謝異常学会総会, 秋田, 2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 87) 小林弘典, 大澤好充, 原圭一, 山田健治, 長谷川有紀, 相崎潤子, 重松陽介, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健: VLCAD 欠損症患者の遺伝子型はタンデムマス・スクリーニング導入前後で変化している. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 88) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 大國翼, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 検量線を用いた新しい血清アシルカルニチン分析法による NBS 精密検査での脂肪酸代謝異常症の基準値に関する検討. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 89) 坊 亮輔, 栗野 宏之, 西田 浩輔, 藤岡 一路, 西山 敦史, 三宅 理, 飯島 一誠: 新生児マススクリーニングにおける C14:1 偽陽性例では出生後の体重減少が大きい. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄, 2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 90) 小野貴子, 山本若葉, 松澤悠, 竹内浩一, 戸塚実, 福土勝, 但馬剛, 小林弘典: 長野県におけるオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症パイロット スクリーニングの実施状況. 第46回日本マススクリーニング学会.

- 沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 91) 山田健治、山口清次、竹谷健、横山和紀、青木菊麿. 追跡可能な成人ホモシスチン尿症患者の主治医を対象にした長期予後のアンケート調査. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 92) 李 知子, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 第46回日本マススクリーニング学会. 沖縄、2019年11月(2019.11.22-23, 会頭 知念安紹)
- 93) 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 遠藤 雄策, 宮本 健, 平野 浩一, 杉江 陽子, 杉江 秀夫, 福田 冬季子: 当科における神経筋疾患症例の臨床経過について 第59回日本小児神経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
- 94) 福田 冬季子, 松林 朋子, 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 杉江 秀夫: 糖原病 III 型の食事療法が筋に及ぼす影響についての検討: 高炭水化物頻回摂取療法とケトン食療法の比較 第59回日本小児神経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
- 95) 森田 篤志, 西上 奈緒子, 中原 智子, 岩淵 敦, 鴨田 知博, 福田 冬季子, 杉江 秀夫: 低身長の主訴から IX 型糖原病と診断した 1 例. 第120回日本小児科学会学術集会 東京 2017.4.14-16
- 96) 福田 冬季子, 松林 朋子, 杉江 秀夫: 筋型および肝型糖原病の診断支援の現状. 第120回日本小児科学会学術集会 東京 2017.4.14-16
- 97) 藤野 雄三, 中村 拓真, 田中 章浩, 笠井 高士, 千代延 友裕, 吉田 路子, 滋賀 健介, 杉江 秀夫, 平松 有, 岡本 裕嗣, 高嶋 博, 水野 敏樹: PYGM 遺伝子新規変異 c.865G>A を認めた McArdle 病の一例. 第58回日本神経学会学術集会 京都 2017.9.16-21
- 98) 武中 優, 関谷 博頭, 立花 久嗣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 西野 一三, 大野 欽司, 杉江 秀夫, 戸田 達史: 反復刺激試験で神経筋接合部異常が示唆された Phosphoglucosyltransferase 1 欠損症の一例 (会議録) 第60回日本神経学会学術集会 大阪、2019.22-25
- 99) 田中 雅大(名古屋大学 大学院医学系研究科小児科学), 夏目 淳, 伊予田 邦昭, 金村 英秋, 久保田 雅也, 小島原 典子, 田辺 卓也, 吉永 治美, 新島 新一, 浜野 晋一郎, 三牧 正和, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 前垣 義弘: 熱性けいれん診療ガイドライン 2015 による小児科医の診療行動変化の全国調査 第60回日本小児神経学会学術集会 東京 2018.5.31-6.2
- 100) 福田 冬季子(浜松医科大学 小児科), 漆畑 伶, 林 泰寿, 石垣 英俊, 平出 拓也, 高橋 正紀, 鈴木 ゆめ, 石毛 美夏, 杉江 秀夫: 進行性筋力低下を示す糖原病 3 型の予後についての調査研究 成人症例の解析. 第61回日本小児神経学会 名古屋 2019年
- 101) Sasai H., Otsuka H., Fujiki R., Ohara O., Nakajima Y., Ito T., Kobayashi M., Tajima G., Sakamoto O., Matsumoto S., Nakamura K., Hamazaki T., Kobayashi H., Hasegawa Y., Fukao T.: Molecular Diagnosis for Target Metabolic Diseases of Newborn Screening Using a Gene Panel in Japan. The 4th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium. (9/3-9/4/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 102) Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Sasai H., Nakama M., Aoyama Y., Abrelkreem E., Ohnishi H., Osawa M., Yamaguchi S., Kawashima Y., Ohara O., Fukao T.: Insufficient Ketogenesis in 3-hydroxybutyrate Dehydrogenase (Bdh1) KO Mice in Fasting Test. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 103) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 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.: Molecular Diagnosis for Target Metabolic Diseases of Newborn Screening Using a Gene Panel in Japan. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 105) Sass JO., Schmitt RN., Schlatter SM., Gemperle-Britschgi C., Balci MC., Berg V., Çoker M., Das AM., Demirkol M., Derks TGJ., Gökçay G., Uçar SK., Konstantopoulou V., Christoph Korenke G., Lotz-Havla AS., Schlune A., Stauffer C.,

- Tran C., Visser G., Schwab KO., Fukao T., Grünert SC.: Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 106) Fukao T.: Genetic Diseases of Ketone Body Metabolism (Symposium 6 Complex Genetic Disease). The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
- 107) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
- 108) Sasai H., Otsuka H., Fujiki R., Ohara O., Nakajima Y., Ito T., Kobayashi M., Tajima G., Sakamoto O., Matsumoto S., Nakamura K., Hamazaki T., Kobayashi H., Hasegawa Y., Fukao T.: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn screening in Japan. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
- 109) Matsumoto H, Yamamoto T, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Kubota K, Kimura T, Ozeki M, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T: Asparagine synthetase deficiency: functional analysis of mutations identified in Japanese patients. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases, The 17th National Conference on Pediatric Endocrine and Genetic Metabolic Diseases (8/23-26/ 2018 Wuhan, China)
- 110) Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn mass screening in Japan -fatty acid oxidation defects-. The 5th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/2-3/ 2018 Athens, Greece)
- 111) Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Nakama M, Matsumoto H, Abdelkreem E, Sasai H, Fukao T: p.G991A variant in PHKA2 gene may be one major cause of ketotic hypoglycemia in Japanese children. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 112) Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslem L, Yamaguchi S, Rezapour M, Taghi M, Matsumoto H, Fukao T: Beta-Ketothiolase deficiency: unusual clinical presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to secondary carnitine deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 113) Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, T Fukao: Gene panel study for target metabolic diseases in newborn mass screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 114) Watanabe Y, Fukui K, Tashiro K, Sasai H, Fukao T, Hasegawa K, Y, Uchimura N, Yamashita Y: Urinary organic acid profiles in mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 115) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y, Fukui K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild- type and 5 variant proteins in vitro. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
- 116) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening - fatty acid oxidation defects-. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
- 117) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y, Fukui

- K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild- type and 5 variant proteins in vitro. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 118) Matsumoto H, Yamamoto T, Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T: Functional analysis for asparagine synthetase (ASNS) deficiency : analysis of ASNS gene knock- out cells and mutations identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 119) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 120) Sasai H, Goto H, Kawashiri M, Yamagishi A, Kuwahara T, Fukao T: Long QT as an important sign for propionic acidemia in two adolescent cases. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 121) Fukao T, Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y: Genetic diagnosis has been provided for 260 patients with inherited metabolic diseases positively screened by newborn screening in Japan since 2014. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 122) Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Abdelkreem E, Aoyama Y, Fukao T: Do Alu elements in intron affect alternative splicing?: identification of minimum sequence of inducing downstream exon skipping within antisense partial AluSx element in a minigene model. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 123) 但馬 剛, 長谷川 有紀, 小林 弘典, 小林 正久, 坂本 修, 窪田 満, 深尾 敏幸: ガイドラインから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患 ガイドラインからみた有機酸代謝異常症. 日本小児科学会学術集会(第 120 回) (2017 年 4 月 14 日-16 日 東京)
- 124) 小林 弘典, 長谷川 有紀, 村山 圭, 窪田 満, 深尾 敏幸: ガイドラインから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患 ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 日本小児科学会学術集会(第 120 回) (2017 年 4 月 14 日-16 日 東京)
- 125) 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, 藤木 亮次, 小原 収, 中島 葉子, 松本 志郎, AMED「新生児タンデムマス研究」班: 本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 日本小児科学会学術集会(第 120 回) (2017 年 4 月 14 日-16 日 東京)
- 126) 長谷川 有紀, 笹井 英雄, 坂本 修, 林 弘典, 大塚 博樹, 藤木 亮次, 小原 収, 深尾 敏幸: C5-OH 値高値症例における遺伝子解析 ~ 軽度上昇持続例の遺伝学的背景 ~. 日本マススクリーニング学会(第44回) (2017年8月18日-19日 秋田市)
- 127) 笹井 英雄, Abdelkreem Elsayed, 大塚 博樹, 吾郷 耕彦, 深尾 敏幸, 福井 香織, 田代 恭子, 渡邊 順子, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 李 知子, 秋山 和政, 長谷川 有紀: 当教室で遺伝子診断したミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症5症例の解析. 中部日本小児科学会(第53回) (2017年8月20日 金沢市)
- 128) Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T: Enzyme assay of phosphorylase b kinase with p.G991A variant in PHKA2 gene. 日本先天代謝異常学会総会(第59回) (2017年10月12日-10月14日 川越市)
- 129) 永松 扶紗, 大竹 明, 石毛 信之, 小林 弘典, 深尾 敏幸, 長谷川 行洋: 遺伝子パネル解析でPCCA遺伝子上に2つの変異がシス型に検出された全身性カルニチン欠乏症の 1 例. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14 川越市)
- 130) 吾郷 耕彦, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 大塚 博樹, 笹井 英雄, 仲間 美奈, エルセイド アブドルクリーム, 深尾 敏幸: PHKA2p.G991Aのvariant phosphorylase b kinaseの解析. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 131) 大塚 博樹, 木村 豪, 吾郷 耕彦, 仲間 美奈, Abdelkreem Elsayed, 青山 友佳, 笹井 英

- 雄, 大西 秀典, 大沢 匡毅, 川島 祐介, 小原 収, 山口 清次, 深尾 敏幸: 絶食負荷試験において3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 (Bdh1) KOマウスではケトン体産生が障害される. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 132) 山田 健治, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 高橋 明雄, 新宅 治夫, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 山口 清次, 竹谷 健: 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症2型5例のまとめ. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 133) 李 知子, 吉井 勝彦, 吉田 悟, 菅 健敬, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型OTC欠損症では新生児タンデムマススクリーニングでのシトルリンが低値である. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 134) 松井 美樹, 大西 聡, 李 知子, 起塚 庸, 橋本 泰佑, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 南 宏尚: 著明なアシドーシスと意識障害を認め先天性ケトン体代謝異常症が疑われた1例. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 135) 福井 香織, 渡邊 順子, 長井 考二郎, 田代 恭子, 安 忠輝, 笹井 英雄, 長谷川 有紀, 深尾 敏幸, 猪口 隆洋, 山下 裕史朗: 発達遅滞があり、低血糖と著明なCK上昇を認めたSCAD欠損症の一例. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 136) 笹井 英雄, 大西 秀典, 赤川 翔平, 秋葉 和壽, 長谷川 行洋, 小林 正久, 大塚 博樹, 青山 友佳, 深尾 敏幸: リコンビナントHSD17B10タンパクを用いたHSD10病の病態解析. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 137) 笹井 英雄, 藤木 亮次, 小原 収, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 小林 正久, 但馬 剛, 坂本 修, 松本 志郎, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 深尾 敏幸: 本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 138) 長谷川 有紀, 笹井 英雄, 坂本 修, 小林 弘典, 大塚 博樹, 藤木 亮次, 小原 収, 深尾 敏幸: C5-OH高値例の遺伝学的背景に関する検討. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 139) 深尾 敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) 遺伝子変異を同定してフォローする. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第45回) (2018年8月17-18日 さいたま市)
- 140) 笹井 英雄, 深尾 敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) AMED深尾班の遺伝子パネルの現状. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第45回) (2018年8月17-18日 さいたま市)
- 141) 大塚 博樹, 木村 豪, 吾郷 耕彦, 仲間 美奈, Abdelkreem Elsayed, 青山 友佳, 笹井 英雄, 大西 秀典, 大沢 匡毅, 川島 祐介, 小原 収, 山口 清次, 深尾 敏幸: 絶食負荷による3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KOマウスの病態解析. 日本小児科学会学術集会(第121回) (2018年4月20-22日 福岡市)
- 142) 福井 香織, 渡邊 順子, 田代 恭子, 長井 孝二郎, 北城 恵史郎, 坂口 廣高, 笹井 英雄, 長谷川 有紀, 深尾 敏幸, 山下 裕史朗: ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症における4-HMPの検討. 日本小児科学会学術集会(第121回) (2018年4月20-22日 福岡市)
- 143) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 大塚 博樹, 堀 友博, 久保田 一生, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 収, 中島 葉子, 伊藤 哲也, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 坂本 修, 城戸 淳, 松本 志郎, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 深尾 敏幸: 国内における新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 日本人類遺伝学会(第63回) (2018年10月10-13日 横浜市)
- 144) Abdelkreem E, Magdy R, Sadek A, Abd El Aal M., Sasai H, Fukao T: Inborn Metabolic Errors Presenting with Ketoacidosis: A Case Series from an Egyptian Medical Center. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 145) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Nishimura Y, Watanabe Y, Fukui K, Akiyama K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: Characterization of HMGCS2 identified in Japanese patients with its deficiency. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 146) 伊藤 哲哉, 横井 克幸, 中島 葉子, 深尾 敏幸: メチルマロン酸血症の全国調査. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 147) 大塚 博樹, 木村 豪, 吾郷 耕彦, 仲間 美奈, 青山 友佳, Abdelkreem Elsayed, 松本 英樹, 笹井 英雄, 大西 秀典, 深尾 敏幸: 乳児期の3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1) KOマウスにおける絶食負荷試験. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 148) 吾郷 耕彦, 大塚 博樹, アブデルクリム エルセイド, 笹井 英雄, 仲間 美奈, 青山 友

- 佳, 西村 洋子, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 深尾 敏幸, 渡邊 順子, 福井 香織, 秋山 和政, 李 知子: 日本におけるHMGCS2欠損症患者の変異酵素の特徴. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 149) 大塚 博樹, 水野 佑也, 三輪 友紀, 岩井 郁子, 福富 久, 神山 寿成, 近藤 應, 山本 裕, 河野 芳功, 深尾 敏幸: 早産児、極低出生体重児の生後1ヶ月タンデムマススクリーニング再検におけるカルニチン低値例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 150) 小林 弘典, 大國 翼, 中村 公俊, 百崎 謙, 折居 建治, 深尾 敏幸, Ngoc Can Thi Bich, Vu Dung Chi, H Michael, Gelb, 戸松 俊治, 田中 美砂, 山田 健治, 長谷川 有紀, 渡辺 淳, 野津 吉友, 山口 清次, 長井 篤, 竹谷 健: LC-MS/MS による酵素活性測定によるスクリーニング法はムコ多糖 II 型の偽陽性例を低減する. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 151) 折居 建治, 小林 弘典, 戸松 俊治, Dung Chi Vu, 深尾 敏幸: ムコ多糖症I型及びII型における新生児スクリーニングの検討. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 152) 杉山 洋平, 菅原 大輔, 但馬 剛, 藤木 亮次, 小原 収, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 一橋 光: 新生児マススクリーニング検査後のカラム分離による精査から診断に繋がったイソ吉草酸血症保因者の1例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 153) 松本 英樹, 山本 崇裕, 吾郷 耕彦, 笹井 英雄, 久保田 一生, 木村 豪, 小関 道夫, 川本 典生, 大西 秀典, 深尾 敏幸: 日本人アスパラギン合成酵素欠損症患者に同定されたASNS遺伝子に対する機能解析. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 154) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 収, 中島 葉子, 伊藤 哲也, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 坂本 修, 城戸 淳, 松本 志郎, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 深尾 敏幸: 国内での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 155) 笹井 英雄, 後藤 浩子, 桑原 尚志, 川尻 美和, 松本 英樹, 大塚 博樹, 吾郷 耕彦, 藤木 亮次, 小原 収, 深尾 敏幸: 学校心臓検診におけるQT延長の指摘から診断に至ったプロピオン酸血症の10歳女児例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 156) 大塚 博樹, 水野 佑也, 三輪 友紀, 岩井 郁子, 福富 久, 神山 寿成, 近藤 應, 山本 裕, 河野 芳功, 深尾 敏幸: 早産・極低出生体重児の生後1ヶ月タンデムマススクリーニング再検におけるカルニチン低値例から考えるカルニチン欠乏の可能性. 日本新生児成育医学会・学術集会(第63回) (2018年11月22-24日 東京)
- 157) 仲間 美奈, 大塚 博樹, 吾郷 耕彦, 笹井 英雄, Elsayed Abdelkreem, 青山 友佳, 深尾 敏幸: RNAプライミングにおけるAlu配列の影響の検討. 日本分子生物学会年会(第41回) (2018年11月28-30日 横浜市)
- 158) 深尾 敏幸: 特別講演 脂肪酸、ケトン体代謝とその異常症の病態. 日本小児脂質研究会(第33回) (2019年11月30日-12月1日 熊本市)
- 159) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 那津子, 坂本 修, 竹澤 祐介, 岩澤 伸哉, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲也, 小原 収, 青木 洋子, 小柴 生造, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: Blallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
- 160) 田中 靖彦, 李 知子, 笹井 英雄, 原 圭一, 但馬 剛, 小林 正久, 坂本 修, 依藤 亨, 山田 健治, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 山口 清次, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 竹島 泰弘: タンデムマス・スクリーニングで要精査となり当科を受診した症例の検討. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
- 161) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Matsumoto H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Akiyama K, Watanabe Y, Fukui K, Nishimura Y, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: Japanese HMGCS2 deficiency: Confirmation of pathogenicity of 5 variants. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19日 金沢市)
- 162) Tomatsu S, Kobayashi H, Orii KE, Watanabe J, Iida T, Fukao T: Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses by multiplex enzyme assays and GAG analysis. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 163) Tomatsu S, Stapleton M, Kobayashi H, Orii KE, Fukao T: Newborn screening for mucopolysaccharidoses by GAG assay. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10

- 月24-26日 秋田市)
- 164) 中島 葉子, 横井 克幸, 深尾 敏幸, 伊藤 哲哉: メチルマロン酸血症の全国調査による治療法の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 165) 吾郷 耕彦, 大塚 博樹, 笹井 英雄, 渡邊 順子, 福井 香織, 橘田 一輝, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 大西 秀典, 深尾 敏幸: ヒト繊維芽細胞と大腸菌での発現系におけるHMGCS2 variantの評価. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 166) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 奈津子, 坂本 修, 岩澤 伸也, 竹澤 祐介, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲哉, 小原 收, 青木 洋子, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: GALMの両アレレル性変異はガラクトース血症 型を呈する. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 167) 李 知子, 吉井 勝彦, 吉田 悟, 菅 健敬, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 168) 松本 英樹, 仲間 美奈, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 久保田 一生, 大西 秀典, 川島 菜奈, 江坂 幸宏, 文二 宇野, 深尾 敏幸: ヒトアスパラギン合成酵素の発現と活性測定法の模索 アスパラギン合成酵素欠損症の病態解明を目指して. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 169) 横山 真以, 笹井 英雄, 松本 英樹, 仲間 美奈, 山本 崇裕, 吾郷 耕彦, 増江 道哉, 桑原 直樹, 桑原 尚志, 深尾 敏幸: 低身長を契機に発見され短期間に急速な心機能の悪化を認めたミトコンドリアA3243G変異の9歳女児例. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 170) 湯浅 光織, 杉原 啓一, 磯崎由宇子, 大嶋 勇成, 畑 郁江, 飯島 弘之, 窪田 満, 市野井 那津子, 深尾 敏幸, 重松 陽介: タンデムマス・スクリーニングで発見されたβ-ケトチオラーゼ欠損症の2例. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 171) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 市野井 奈津子, 坂本 修, 城戸 淳, 松本 志郎, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 深尾 敏幸: 新生児マススクリー
- ニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析の5年間のまとめ. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 172) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 赤川 翔平, 秋葉 和壽, 長谷川 行洋, 小林 正久, 仲間 美奈, 青山 友佳, 深尾 敏幸: HSD17B10タンパクを用いたHSD10病の酵素活性測定. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 173) 仲間 美奈, 笹井 英雄, 窪田 満, 長谷川 有紀, 藤木 亮次, 奥山 虎之, 小原 收, 深尾 敏幸: 三頭酵素欠損症患者における欠失及びスプライシング異常を誘導する深部イントロン変異の同定. 日本人類遺伝学会(第64回) (2019年11月6-9日 長崎市)
- 174) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 那津子, 坂本 修, 岩澤 伸哉, 竹澤 祐介, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲哉, 小原 收, 青木 洋子, 小柴 生造, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: GALM の両アレレル性変異はガラクトース血症 IV型を呈する. 日本人類遺伝学会(第64回) (2019年11月6-9日 長崎市)
- 175) 深尾 敏幸, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 市野井 那津子, 城戸 淳, 中村 公俊, 松本 志郎, 濱崎 孝史, 小林 弘典, 長谷川 有紀: 新生児マススクリーニング対象代謝疾患の遺伝子診断. 日本人類遺伝学会(第64回) (2019年11月6-9日 長崎市)
- 176) 小林 正久, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 石毛 信之, 大橋 十也, 井田 博幸: 新生児マススクリーニングでC5-OH持続高値例の遺伝子型についての検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日 那覇市)
- 177) 李 知子, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日)
- 178) 笹井 英雄, 伊藤 哲哉, 但馬 剛, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 深尾 敏幸, 松本 英樹, 吾郷 耕彦, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 原 圭一, 中島 葉子, 小林 正久, 市野井 那津子, 坂本 修, 城戸 淳, 松本 志郎, 小林 弘典, 長谷川 有紀: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析5年間のまとめ. 日本マススクリーニング学会学

- 術集会(第46回)(2019年11月22-23日 那覇市)
- 179) Biallelic GALM pathogenic variants cause type IV galactosemia. Wada et.al. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2019 annual symposium, 4 September, 2019, Rotterdam, the Netherlands.
- 180) 伊藤哲哉、中村公俊他 難治性てんかん治療におけるケトンフォーミュラ等特殊ミルク供給の問題点 第61回日本小児神経学会、2019年5月31日、名古屋
- 181) 中村公俊、高橋幸利他 ケトンフォーミュラの適正使用に向けて:薬事小委員会主催セミナー1 第61回日本小児神経学会、2019年5月31日、名古屋
- 182) 中村公俊、高橋幸利 ケトンフォーミュラの適正使用に向けて 第53回日本てんかん学会学術集会、2019年10月31日、神戸
- 183) 原田大: 慢性肝疾患の診療に関して: ウイルス性肝疾患とウイルソン病を中心に. 小倉内科医会実地医科シリーズ講演会、北九州.2018.4.11 鹿児島
- 184) 宗形光敏, 児玉浩子, 谷紀彦, 木村和彦, 高橋秀依, 坂本吉正, 呉繁夫: Menkes 病モデルマウスに対する有機銅錯体の経口投与の効果について. 第 22 回ウイルソン病研究会. 2018.05.12 東京
- 185) 大江晋治, 森野香帆里, 草永真志, 本間雄一, 原田大. 繰り返しの肝生検による銅含量測定が治療効果判定に必要であったウイルソン病の1例. 第22回ウイルソン病研究会学術集会. 2018.05.12 東京
- 186) 草永真志, 大江晋司, 荻野学芳, 南創太, 宮川恒一郎, 本間雄一, 原田大. 肝細胞の様々なストレスに対する亜鉛の保護作用. 第22回ウイルソン病研究会学術集会. 2018.05.12 東京
- 187) 山本英一, 石田也寸志, 道堯浩二郎, 中野直子, 江口真理子: 銅代謝マーカーの推移を検討しえたウイルソン病の一治療例. 第22回日本ウイルソン病研究会. 2018.5.12 東京
- 188) 原田大. ウイルソン病の分子機構. 第54回日本肝臓学会総会. 2018/6/14 大阪
- 189) 服部美来, 星野廣樹, 清水教一, 青木継稔: 小児期に診断された Wilson 病症例における Kayser-Fleischer 角膜輪の出現頻度に関する検討. 第23回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京
- 190) 岡山和代, 児玉浩子, 除朱玟, 奥山虎之: Wilson 病診療ガイドラインでの移行期療養に関する検討 ウイルソン病患者を対象とした アンケート調査. 第23回日本ウイルソン病研究会. 2019.5.18 東京
- 191) Kudo T, Yamagishi Y, Nakamura Y, Inoue T, Kawakami T, Kobayashi S, Saito K, Koga H, Kodama H, Munakata M, Takahashi H, Fukami T, Ito K.: Pharmacokinetics of CuDTSM and CuATSM in a mouse model of Menkes disease. PSWC(Pharmaceutical Sciences World Congress) 2020.05.22-27.Canada.
- 192) 野口篤子、高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症の診断と治療」教育講演 九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議/第7回九州新生児スクリーニング研究会 2018/6/9 熊本
- 193) 野口篤子、近藤大喜、菊地和歌子、高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症: 血中一酸化窒素とレドックスマーカーの解析」東北代謝異常治療研究会 2018/5/11 仙台
- 194) 野口篤子、近藤大喜、菊地和歌子、高橋勉、高砂子裕平、塚原宏一「リジン尿性蛋白不耐症での血中一酸化窒素と酸化ストレスマーカーの測定」第60回日本先天代謝異常学会 2018/11/8 岐阜
- 195) 野口篤子、高橋勉「リジン尿性蛋白不耐症の疾患概念と臨床像」第27回アミノ酸セミナー 基礎と臨床を結ぶ会 2018/11/16 東京
- 196) 野口篤子、高橋勉 「国内リジン尿性蛋白不耐症の遺伝学的特徴と成人期の課題」第61回日本先天代謝異常学会 会長企画 2019/10/25 秋田市
- 197) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn): 先天代謝異常症患者の診療科移行に関するアンケート調査, 第61回日本先天代謝異常学会総会, 2019
- 198) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn)の現状: 患者家族との繋がり, 第60回日本先天代謝異常学会総会, 2018
- 199) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn)の現状: 登録から研究への活用、患者家族への還元に向けた体制の構築, 第59回日本先天代謝異常学会総会, 2017
- 200) 但馬剛: ガイドラインからみた有機酸代謝異常症. 第120回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム「ガイドラインから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患」, 東京都, 2017年4月14日
- 201) Tajima G: Newborn screening in Japan with a special focus on fatty acid oxidation disorders. 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Pre-Congress Workshop of Newborn Screening, Bangkok, Nov 8, 2017.
- 202) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 高柳正樹, 山口清次: カルニチンパルミトイルトランスフェラー

- ぜ2 (CPT2)欠損症の新生児マススクリーニング：2018年度からの全国実施を前に．第24回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会，京都市，2018年2月24日
- 203) 但馬剛，原圭一，香川礼子，津村弥来，岡田賢，湯浅光織，畑郁江，重松陽介，山口清次：CPT2欠損症スクリーニング新指標の有用性：最近の診断例を加えた検討．第45回日本マススクリーニング学会，さいたま市，2018年8月17-18日．
- 204) 李知子，起塚庸，山田健治，長谷川有紀，重松陽介，但馬剛，竹島泰弘：新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機にCPT2欠損症と診断された幼児例．第45回日本マススクリーニング学会，さいたま市，2018年8月17-18日．
- 205) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 206) Hara K, Tajima G, Kagawa R, Okada S. Newborn screening for VLCAD deficiency: risk assessment of positive subjects by genetic and enzymatic study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 207) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Shigematsu Y, Ohshima Y, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Hara K, Tajima G. Investigation of the beta-oxidation process in MCAD-deficient patients with normal enzyme activity. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
- 208) 但馬剛，原圭一，香川礼子，津村弥来，岡田賢，湯浅光織，畑郁江，重松陽介，山口清次：全国実施が実現したCPT2欠損症マススクリーニングの新指標に関する検討．第63回日本人類遺伝学会，横浜市，2018年10月11-13日．
- 209) 但馬剛，原圭一，津村弥来，香川礼子，岡田賢，湯浅光織，畑郁江，重松陽介，山口清次：新指標(C16+C18:1)/C2&C14/C3によるCPT2欠損症の新生児マススクリーニング．第60回日本先天代謝異常学会，岐阜市，2018年11月8-10日．
- 210) 麻田智子，宇藤山麻衣子，松山美静代，盛武浩，澤田浩武，原圭一，但馬剛：横紋筋融解を契機に判明したCPT2欠損症の兄弟例．第60回日本先天代謝異常学会，岐阜市，2018年11月8-10日．
- 211) 橋本芽久美，橋田一輝，大津成之，先崎秀明，原圭一，但馬剛：乳幼児期発症重症型と思春期に発症した筋型のCPT2欠損症同胞例．第60回日本先天代謝異常学会，岐阜市，2018年11月8-10日．
- 212) 李知子，山本和宏，起塚庸，山田健治，小林弘典，湯浅光織，重松陽介，原圭一，但馬剛，竹島泰弘：新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にCPT2欠損症と診断された幼児例．第60回日本先天代謝異常学会，岐阜市，2018年11月8-10日．
- 213) 但馬剛：マススクリーニング対象疾患の診断・治療の最近の話題．第122回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー1「はやくぼくをみつけて～早期スクリーニングの重要性」
- 214) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」さらに先へ．第10回北海道先天代謝異常症研究会，札幌市，2019年7月6日
- 215) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Utsunomiya A, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Neonatal screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 216) Tajima G, Maeda Y, Fukao T: Clinical, biochemical and genetic pictures of propionic acidemia patients detected by neonatal screening in Japan. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 217) Hara K, Okada S, Aisaki J, Tajima G: Screening of MCAD deficiency in Japan: 18-years' experience of enzymatic and genetic evaluation. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 218) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K, Hata I, Tajima G: A simple diagnostic test for carnitine palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass

- spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.
- 219) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」さらに先へ。第 14 回香川先天代謝異常症研究会，高松市，2019.10.11
- 220) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」さらにその先へ。第 68 回広島新生児研究会，広島市，2019.12.14
- 221) 但馬剛：先天代謝異常症の新生児マススクリーニング：「ガスリー」から「タンデムマス」さらにその先へ。第 8 回山口県新生児研究会，山口市，2020.2.13
- 222) Nabatame S, Yamashita T, Hirotsune M, Watanabe A, Tanigawa J, Iwatanni Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K. The Ratio of Cerebrospinal Fluid Glucose/ Blood Glucose is Correlated with the Severity of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology: 17.05.11-14, 福岡 Brain Dev 2017;39(Suppl3):235.
- 223) 青天目信, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 大園恵一. グルコーストランスポーター1欠損症の成人例の検討 (Adult cases of glucose transporter 1 deficiency syndrome). 第 59 回日本小児神経学会学術集会：17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456
- 224) 富永康仁, 谷河純平, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 岩谷祥子, 下野九理子, 青天目信, 村上良子, 木下タロウ, 大園恵一. 先天性 GPI アンカー欠損症における血清 ALP 値の検討. 第 59 回日本小児神経学会学術集会：17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S370
- 225) 保科めぐみ, 三島博, 青天目信, 下野九理子. 修正アトキンス食療法の継続が困難だったグルコーストランスポーター1欠損症の姉妹例. 第 59 回日本小児神経学会学術集会：17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017; 49 (Suppl):S334
- 226) 豊野美幸, 沢石由記夫, 青天目信, 下野九理子, 小國弘量. 修正アトキンス食と TRH 療法により認知機能が向上したグルコーストランスポーター1欠損症症候群の 1 例. 第 59 回日本小児神経学会学術集会：17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456
- 227) 西川 由衣, 三牧 正和, 青天目 信, 石井 淳子, 水野 雄太, 佐々木 亜希子, 永井 佳美, 堀江 豪, 佐々木 元, 本村 あい, 小田 洋一郎. 発作性異常眼球運動から診断に至ったグルコーストランスポーター1欠損症. 第 121 回日本小児科学会学術集会：18.04.20-22, 福岡 日本小児科学会雑誌 2018;122(2):262
- 228) 松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡桃子, 林 良子, 青天目 信, 長谷川 俊史. グルコーストランスポーター1欠損症としてフォロー中に白質信号異常を呈した 1 例. 第 60 回日本小児神経学会：18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)S312
- 229) 谷河 純平, 岡本 伸彦, 富永 康仁, 北井 征宏, 青天目 信, 宮武 聡子, 三宅 紀子, 松本 直通, 木下 タロウ, 村上 良子, 大園 恵一. 先天性 GPI 欠損症と鑑別を要した症例を含む ZTTK 症候群の新規 3 例の検討. 第 60 回日本小児神経学会：18.05.31-06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)
- 230) Shin NABATAME, Rie NAKAI, Ryoko Hayashi, Junpei TANIGAWA, Koji TOMINAGA, Kuriko KAGITANI-SHIMONO, Keiichi OZONO. Genetic, Biochemical and Clinical Characteristics Correlations in Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome in a Single Center Study. AAN2019, the 71st American Academy of Neurology Annual Meeting: 19.05.09, Philadelphia, USA.
- 231) 青天目信. 長期間の高脂質食の継続が必要な GLUT1 欠損症の長期経過について. 第 3 回 TG 学会：19.10.19, 東京.
- 232) 青天目信. 先天性 GPI 欠損症. 第 53 回日本てんかん学会シンポジウム 8「小児期発症のてんかん性脳症 up to date」：19.10.31, 神戸.
- 233) 村上 良子 シンポジウム 補体系と臨床医学 -up to date-補体と発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) をはじめとする GPI 欠損症 第 122 回日本小児科学会学術集会 2019-4-19~21 金沢 発表は 20 日
- 234) 王 宜成, 平田哲也, 柳芸石, 村上良子, 前田裕輔, 木下タロウ B3GALT4 は GPI アンカー側鎖のガラクトースをも転移する (ポスター発表) 第 38 回日本糖質学会年会 2019-8-19~21 名古屋大学 発表は 20 日
- 235) 村上良子 シンポジウム 1 「広がる補体の可能性—基礎研究・病態—」赤血球と補体：発作性夜間ヘモグロビン尿症をはじめとする GPI 欠損症第 56 回日本補体学会学術集会 2019-8-23~24 東京 発表は 23 日
- 236) Yoshiko Murakami A Novel Structure of GPI Anchored Proteins; The Ethanolamine

Phosphate on the Second Mannose Bridges  
Proteins 25<sup>th</sup> International Symposium on  
Glycoconjugate (Glyco 25) 2019-8-25~

31 Milano イタリア 口頭発表は 29 日

- 237) 王 宜成、平田哲也、村上良子、前田裕輔、  
木下タロウ B3GALT4 による GPI アンカー  
側鎖へのガラクトース付加にはラクトシル  
セラミドが必要である。第 37 回日本糖質学  
会年会 2018-8-28~30 仙台国際センター
- 238) 大里真幸子、村上良子、植田康敬、西村純一、  
金倉譲、木下タロウ PIGT 遺伝子欠損によ  
るインフラマソーム活性化メカニズムの解  
明 第 55 回日本補体学会学術集会 2018-8-  
31~9-1 北九州国際会議場 北九州市
- 239) Yoshiko Murakami, Makiko Osato,  
Yasutaka Ueda, Jun-ichi Nishimura,  
Yuzuru Kanakura and Taroh Kinoshita  
Mechanism of Autoinflammation in PIGT-  
PNH XXVII International Complement  
Workshop, 2018-9-16~20 Santa Fe, NM,  
USA

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の  
整備に向けた調査研究」 分担研究総合研究報告書

## 成人期の診療体制および先天性胆汁酸代謝異常症に関する研究

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 統括部長）

### 研究要旨

医療の進歩により、先天代謝異常症を持ちつつ成人する患者が増えてきている。そのため、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いる。先天代謝異常症を有する移行期の患者が、小児医療から成人診療へ転科することが困難である理由として、成人診療科にカウンターパートがないこと以外に、以下の問題が挙げられている。

一つ目は診療報酬の問題、二つ目は小児期の主治医と患者の認識の違い、最後が知的障害や医療的ケアを有する患者の問題である。

そこで、それぞれの問題に対して、解決を試みた。その結果、新しい診療報酬を認定して頂くのは困難であったが、小児期の主治医と患者に読んでいただきたいQ&Aの作成、医療的ケアがあっても成人診療への移行が可能な体制作りに関しては、一定の結論が出たので、ここに報告する。

研究協力者：なし

### A．研究目的

小児医療の進歩の結果、小児期発症の慢性疾患の死亡率が減少し、疾患を持ちながら成人する患者が増えている。しかし、小児医療では成人特有の病態に対応できないにもかかわらず、成人した患者が小児医療に留まることが多く、適切な「移行期医療」が提供されているとは言いがたい。

先天代謝異常症を有する移行期の患者が小児医療から成人医療へ転科することが困難である理由として、成人診療科にカウンターパートがないことが挙げられている。そのため、疾患そのものに関しては小児科医である先天代謝異常症専門医が継続的に診ていき、その上で成人診療科との併診を行って、全身管理や合併症の管理を行うことが望まれている。

しかし、その併診でさえうまくいかない現状がある。そのため、この問題を解決するために、診療報酬の問題、小児期の主治医と患者の認識の違い、知的障害や医療的ケアを有する患者の成人移行支援について、解決を試みることにした。

### B．研究方法

平成30年度、令和2年度の診療報酬改正に向けて、日本小児科学会、内科系学会社会保険連合（内保連）等を通じて、特掲診療料の新設を検討した。

平成27～29年度にかけて行われた「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」および日本先天代謝異常学会の患者登録システム JaSMIn に登録されている患者会の意見を参考に、Q&Aを作成した。作成後、患者会の目で内容を確認していただいた。

国立成育医療研究センターにトランジション外来が開設された2015年9月から2019年8月までの4年間で、トランジション外来に紹介された患者は344名（男性175名、女性169名）であった。そのうち、在宅療養指導管理料を算定している患者を抽出して検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は患者を特定した情報を扱わず、倫理審査は不要である。

## C. 研究結果

### 診療報酬の問題

#### 1) 平成30年度診療報酬改正への提案

i) 成人移行期治療連携計画策定料 500点

ii) 成人移行期治療連携指導料 1,000点

#### [算定要件]

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

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

#### [評価に当たって留意を要する点]

施設要件としては、移行支援プログラムの有無、各患者に関しては、移行支援計画書の有無を確認しなければならない。

#### 2) 令和2年度診療報酬改正への提案

i) 成人移行支援連携指導料1

(小児医療機関)(月1回1,000点)

ii) 成人移行支援連携指導料2

(成人医療機関)(月1回500点)

#### [算定要件]

i) 小児発症慢性疾患の成人移行期の患者に対し、患者又は家族の同意の下、小児医療機関と成人医療機関とで移行に向けた合同カンファレンスを行い、成人移行支援に関する計画書の策定を行った場合に、各施設毎に患者一人につき月1回を限度として算定する。なお、診療情報提供書には、指導料1の算定の有無を記載する。

ii) 成人移行支援連携指導料1を算定した患者を受入れ、継続的に診療を行った場合に受入れた医療機関すべてが各施設毎に患者一人につき月1回を限度として算定する。

#### [評価に当たって留意を要する点]

施設要件としては、成人移行支援プログラムの有無、各患者に関しては、成人移行支援に関する計画書の有無を確認しなければならない。

平成30年度の枠組みが少し複雑だったため、令和2年度では「計画書の策定」に重点を置き、わかりやすいものにした。これによって、小児期診療科、成人期診療科双方にインセンティブを置き、成人移行支援が進むことを期待したが、残念ながらいずれも診療報酬改定の際に採用されなかった。

#### 小児期の主治医と患者の認識の違い

その解決を目的として、「先天代謝異常症トランジション医療Q&A」を作成した。

Q1: 小児科の先生にはずっとお世話になってきました。これからもずっと診ていただくわけにはいきませんか？

A1: 確かに以前は、患者さんに対し、「ずっと(一生)診ていく」という小児科医の思いや約束もあったと思います。しかし、医学の進歩で多くの子どもたちを救命できるようになった反面、原疾患やその合併症を持ちつつ成人になる患者さんが増え、出産を含む成人としての健康管理や、小児ではなじみのない成人病への対応がますます重要になってきました。そうした課題に対しては、成人を専門に診療している診療科の方がより良い医療を提供できます。小児科医は小児医療に特化してきており、成人期の診療をしたいと考えても確信を持って行える状況ではありません。以上より、現代の医療システムでは、小児科医が「ずっと診ていく」ということが実現困難な状況になってきており、「ずっと診ていく」から、「最善の医療を考える」にシフトするべきだと考えるようになりました。成人期を迎えた患者さん一人ひとりにとって、最も適切な医療は何であるか、どこで誰が診療を担うべきなのか、それらを患者さん、そして御家族と一緒に真剣に考え、患者さんにとっての最善の利益を求めていきたいと考えています。

Q2: そうは言っても、成人診療科に先天代謝異常症の患者を診療できる先生はいないのでありませんか？

A2: まず、患者さん一人ひとりにとって最もよい診療のあり方をご家族と一緒に考えさせ

ていただいた場合、適切な成人医療を提供できる他の医療機関に全面的に紹介する、

小児医療機関と成人医療機関の両方で分担して診療する、といった選択肢があると思います。先天代謝異常症をお持ちの患者さんは、になる可能性が高いと思います。それは、御指摘のように、そのような疾患に詳しい成人診療科の医師がいないからです。その場合は、基本的には小児科の主治医が司令塔になり、関係する成人診療科と連携をとって成人期の診療を継続すべきと考えています。つまり、小児科医としてではなく専門医として、主治医としてではなくコンサルト医として、関わりを継続することが重要です。

具体的には年に1~2回、今まで継続して診療してきた小児科医を受診し、合併症に合わせて成人医療機関を選んでいくような形になると思います。日々の治療は、投薬を含め、成人診療科のかかりつけ医が、小児科医の指示、指導の下で行うのがベストです。さらに肺炎などで入院が必要な場合も、成人診療科に入院し、小児科医がコンサルトを受けるという形が望まれますので、あらかじめ、そういった連携を行う準備もしておかなければなりません。

Q3：小児科ではある年齢以上の患者は診ないということですか？

A3：患者さんごとに、現在そして将来の病状を考え、患者さんと共に最善の診療ができる場所を考えていきます。病状がまだ安定しておらず、小児科で診療を行うことが適切であると判断した患者さんは、小児科で継続的に診療をさせていただくこともあります。ある年齢以上の継続診療は行わないという意味ではありません。

しかし、より年齢が上がれば、いずれは成人診療の必要性は増してきます。そして、こういった患者さんの成人診療科での診療の必要性や受診機会を常に検討していくことは、医療側・患者さん側双方で取り組むべきことだと考えています。その結果、当初は上記のように小児科での診療継続が選択された場合でも、次第に病状の安定や家族状況の変化によって、状況が変わることも

考えられます。

Q4：成人年齢に近づく前から成人移行のための準備を行うと聞きますが、どのようなものですか。早すぎませんか。

A4：子ども自身が自分の病気を子どもなりに理解し、症状や治療にまつわる症状や気持ちを自分で気づきコントロールする力（ヘルスリテラシー）の獲得を支援することが成人移行支援の中心でもあります。成人診療科への転科はただの結果であり、より重要なことは、その子が大人になり、自分で診療科を選び、自分で受診することです。そのゴールに向けた、年齢に合わせたヘルスリテラシー獲得に向けた取り組みが重要です。そのための成人移行支援プログラムや成人移行支援看護師がいる病院もあります。

確かに先天代謝異常症をお持ちの患者さんの成人診療科への転科は困難で、前述の通り、小児科医との関わりが継続することも多いと思います。しかし、だからといって、ヘルスリテラシーの獲得をないがしろにしてはいけません。まずは、自分の病気の病名が言えるのか、どういった病気であるか言えるか、飲んでいる薬があれば、その名前や作用が言えるかから始まります。意外に多いのが、病名を知らない子ども達です。話をしてみると、「何か、訊いちゃいけないのかと思っていた」知らなくてもいいって言われた」と子どもたちは答えます。薬や特殊ミルクに関しては、「飲めと言われていたから飲んでる」が多いようです。

また、診察室で、医師と保護者だけが話していることがあります。それに対しても、「自分の事を大人が二人で話していて嫌だなあと思っていた」二人で話したいんだろうと思って口を挟まなかった」という子どもたちの答えを聞きます。

以上のことから、少なくとも中学生になった時点で、疾患に関して詳しく教え、診察室では状況を自分で話せるようにし、服薬や特殊ミルクの意味を考えながら薬やミルクを自己管理するようしていきます。それがヘルスリテラシーの獲得の第一歩です。

Q5:ヘルスリテラシーの獲得と言っても、うちの子は障害が重く、そういう状況ではないんですが、それでも成人移行支援は必要ですか。

A5:そのような場合はまず、保護者のヘルスリテラシーの獲得が重要になります。自分の子どもの病気に関して、最初は驚いて色々調べますが、パニック状態だったこともあり、あまり頭に残っていないことが多いと思います。その後落ち着いてくると、あまり調べない方がいいのかなと思います。主治医からの言葉だけで終わっていることがあります。そのため、一度、しっかりと勉強し直し、自分の子どもの病気、病状について深く知ることが重要です。そうやって知識が増えると様々な制度の問題点や矛盾に気がつくようになります。他の同じような疾患を持つご家族の大変さにも共感できるようにもなります。それは、患者会等、個人の利益だけでなく集団の利益に結び付く活動となっていき、より高度なヘルスリテラシーとなっていきます。

障害が重い患者さんの成人移行支援の話をしていただきますと、重症で寝たきりに近い患者さんの場合、在宅医をキーステーションにしていくと、成人診療科への移行がうまくいくことを経験しています。在宅医導入前は、毎月大きな病院を受診して、様々な物品をもらい、カニューレを交換し

ていたと思いますが、在宅医を導入すると、それが不要になります。しかも在宅医は、成人の医療機関と強く連携していますので、肺炎などに罹患した場合は、在宅医の紹介であれば、間違いなく大きな総合病院に入院させてもらえます。専門的な治療に関しても、小児科の主治医がコンサルトを受けつつ、成人診療科で治療する体制が組みやすくなります。

ただし、現時点ではなかなか在宅医の先生が見つからない場合もあります。ソーシャルワーカーさんや相談支援専門員の皆様の御努力には頭が下がりますが、それでも難しいことも経験します。しかし、数年後に、切迫した成人診療の必要性などから在宅医を含む成人診療科の理解が得られることもあります。今は成人診療科への移行が実現しなくても、将来に向けて一歩ずつ、一生が診られる体制を、成人診療科と協働しながら実現する努力を止めないことが重要です。

知的障害や医療的ケアを有する患者の成人移行支援

トランジション外来を受診した344名中74名が在宅療養指導管理料を算定されていた。彼らを医療的ケア児(者)と定義して検討した。図1にその結果を示す。

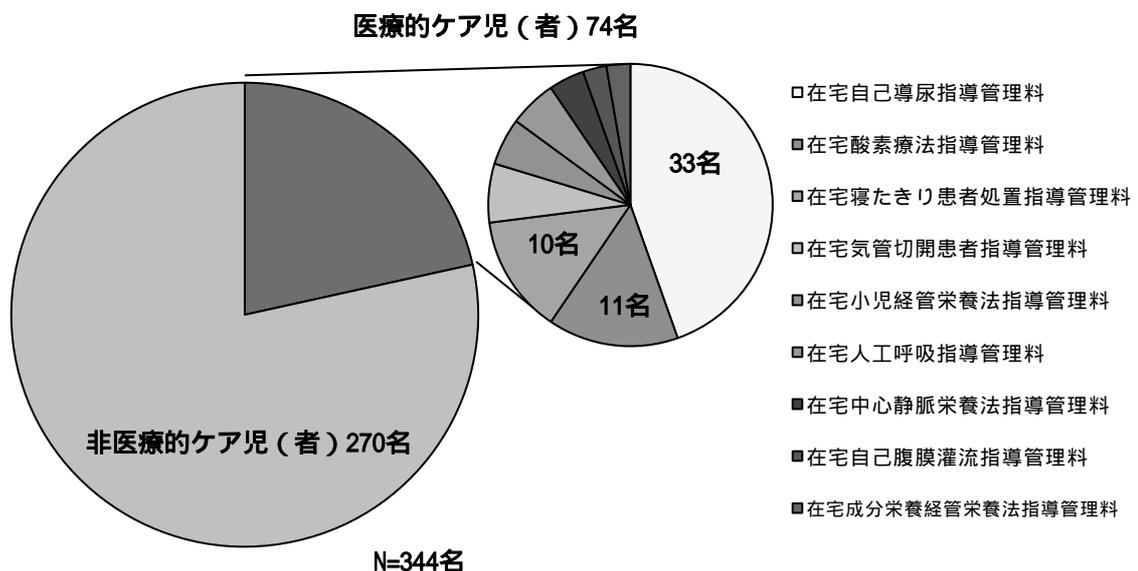


図1. 医療的ケア児(者)の割合

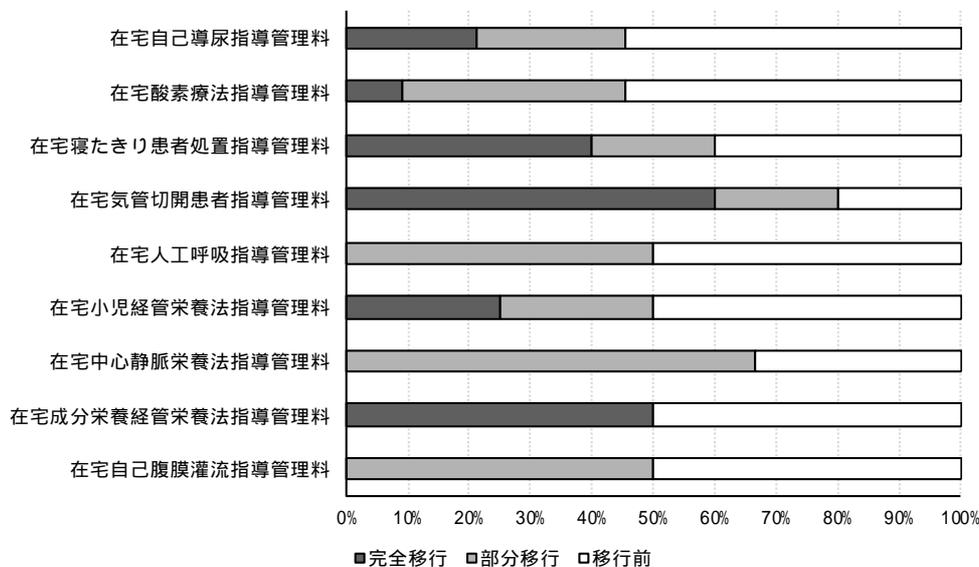


図2. 医療的ケア児（者）の成人移行の割合

医療的ケア児（者）の中では、在宅自己導尿指導管理料算定患者が33人と最多であった。また、在宅寝たきり患者処置指導管理料算定患者が10人と多くはなかった。

この74名の患者の成人移行の割合を検討したところ、図2に示す通り、比較的軽症の在宅自己導尿指導管理料算定患者が移行しやすいわけではなく、また、在宅寝たきり患者処置指導管理料算定患者や在宅気管切開患者指導管理料算定患者が移行しにくいわけでもなかった。

#### D. 考察

##### 診療報酬の問題

今後、成人移行支援を推進するために、これらの特掲診療料が新設されることが求められているが、その実現のためには、いくつかの検討が必要である。

まず、疾患範囲を小児慢性特定疾病に限定するべきであろう。小児発症慢性疾患では領域が広すぎるため、小児期から成人期まで、シームレスに支援が必要な疾患、特に先天代謝異常症の様な小児慢性特定疾病から移行期医療の充実を図るべきである。今回提案したような特掲診療料があれば問題の解決に繋がったと考えられる症例を集めることも必要である。

##### 小児期の主治医と患者の認識の違い

今回作成した「先天代謝異常症トランジション医療Q & A」は、小児期診療科の主治医と患者や家族に移行期医療を理解していただくためのツールになる。

特に急に成人診療科に行くように言われ、「今までの先生にはもう診てもらえないのではないか」「肩をたたかれ、追い出されるのではないか」という感情を患者と家族が持たないようにするために、重要な役割を持つと考えられる。一番大切なのは、成人移行支援は病院側の都合のために存在するのではなく、「その患者さんにとっての最善の医療」を探すために存在しているということである。それを強調しないと、小児期医療側の考えの押しつけになってしまう。この共通意識を小児医療の主治医も患者と家族も共有する必要がある。

また、主治医との強い結びつきが原因で成人診療科への転科に家族が難色を示す場合は、主治医ではない医師がご家族と話し合うことが有効なことがある。長くその患者さんとお付き合いしてきた主治医には言えないことが、主治医以外の医師には言えるからである。その際にも、このQ&Aは使えるものとなっている。

転院調整の中で、成人診療科の医師から、

馴染みのない疾患や多臓器にわたる複雑な病態を持つ患者の受け入れは難しいと言われることも多い。その場合、すぐにあきらめずに、先方の病院に出向いてカンファレンスを行うことで道が開けることもある。その時にもこの Q&A で小児医療側の考えを示すことができる。

今後は、この「先天代謝異常症トランジション医療 Q & A」を、冊子体などを用いて周知していきたいと考えている。

知的障害や医療的ケアを有する患者の成人移行支援

重症患者の成人移行が難しいかと考えていたが、意外にも医療的ケアの種類で成人移行の割合に変化はなかった。どのような医療的ケアを受けていても、部分移行を含めると半分が成人移行できていた。

その理由としては、国立成育医療研究センターが、移行先として、積極的に成人を診ているプライマリ・ケア医をカウンターパートにしていることが挙げられる。今までは、カウンターパートとして、高度医療機関の専門医に紹介し、診療を断られることが多かった。しかし、プライマリ・ケア医は、特に知的障害や医療的ケアを有する患者を受け入れてくださることが多く、移行先の第一候補である。彼らはもともと全人的な医療を掲げており、包括性と継続性が強みである。また、在宅診療（訪問診療）を行っているプライマリ・ケア医であれば、医療的ケア児（者）の医療機器の管理や物品の払い出し等も可能である。それが前述のように重症の医療的ケア児（者）でも、部分移行を含めると半分が成人移行できた理由と考えられる。

もちろん、無条件にプライマリ・ケア医が引き受けてくださるわけではない。特に先天代謝異常症の様に、成人診療に専門医がいない分野では、急変時も含め、最初は小児診療科が責任をもってバックアップすることが必要である。そして最終的には、急変時にも成人診療ネットワークの中で対応し、入院、入所施設の成人の専門医との連携もとってもらうように移行していくことが重要である。診療の多くが成人診療科に

移行した後も、小児診療科の医師は成人診療科の医師からのコンサルトにこたえ、主治医としての責任を果たしていかなばならない。その上で成人診療ネットワークの中に入ることが、その患者にとっての最善の医療であると考えられる。この方法は、先天代謝異常症の様な稀な疾患で、かつ、医療的ケアを有するような患者であっても有用な方法である。

## E . 結論

先天代謝異常症を持ちつつ成人する患者に対する成人移行支援は簡単ではない。成人診療科にカウンターパートがないこと以外にも多くの問題があり、それを解決するために、成人移行支援を診療報酬へ収載することを試みたが、今後の課題として持ち越しとなった。

小児期の主治医と患者の認識の違いを解決するために、「先天代謝異常症トランジション医療 Q & A」を作成した。これは、患者会にも見ていただいており、先天代謝異常症の主治医と患者や家族に移行期医療を理解していただくためのツールとして、貴重なものと考えられる。

最後に知的障害や医療的ケアを有する患者の問題であるが、医療的ケアをもつ重症の患者だからといって、成人診療への移行を諦めてはならないことがわかった。一番重要なことは、少しずつ、成人診療のネットワークと連携していくことである。

## F . 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 窪田 満：尿素サイクル異常症. 小児科診断・治療指針改訂第2版. 東京：中山書店, p299-303, 2017.4
  - 2) 窪田 満：ケトン体, 小児臨床検査ガイド第2版, 文光堂, p231-235, 2017.4
  - 3) 窪田 満: 保育所入所による頻回発熱への対応. 小児内科, 49(6): 855-858, 2017
  - 4) 山口慶子, 涌水理恵, 江守陽子, 窪田 満: 先天代謝異常症児と家族の生活の医療社会面および健康関連 Q O L の実態-質問紙調査より-. 厚生指標 64( 7 ):33-44, 2017

- 5) 窪田 満：ライ様症候群，私の治療 2017-2018 年度版，日本医事新報社，p1623-1624，2017.7
- 6) 窪田 満：家族と意見がずれているときどうするか．小児内科，49(9)：1242-1244，2017
- 7) 窪田 満：摂取不良、嘔吐、体重増加不良などを認める児の授乳・離乳．小児内科，50(1)：114-117，2018
- 8) Yamaguchi K, Wakimizu R, Kubota M: Quality of Life and Associated Factors in Japanese Children With Inborn Errors of Metabolism and Their Families. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening, 6: 1-9, 2018
- 9) 小川雄大、木下洋子、山上祐次、栗原 博、窪田 満、菊池信行、安達昌功、平原史樹、古井民一郎：極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症に対する新指標の有用性．日本マススクリーニング学会誌 第 28 巻 101-105，2018
- 10) 窪田 満：先天代謝異常によるけいれん・意識障害．小児内科，50(4)：673-677，2018
- 11) 窪田 満：在宅における医療的ケアと医行為．小児内科，50(11)：1769-1771，2018
- 12) 窪田 満：代謝性肝疾患．小児内科，50(増刊号)：456-457，2018
- 13) 窪田 満：小児期発症慢性疾患をもつ移行期患者に対する医療．小児保健研究 78(3)：180-185，2019
- 14) 窪田 満：高度医療機関における在宅医療への関わり．在宅新療 0-100，4(4)：321-325，2019
- 15) 窪田 満：臨終の場の実際．小児内科，51(7)：1048-1050，2019
- 16) 窪田 満：子どもと家族を支援する BPS とは．小児内科，51(11)：1736-1739，2019
- 17) 窪田 満：小児慢性疾患の移行期医療とは．Journal of CLINICAL REHABILITATION, 28(13)：1246-1251，2019
- 2) 窪田 満：これだけは押さえておきたい小児代謝救急のツボ．第 120 回日本小児科学会学術集会（東京）教育セミナー 30 2017.4.16
- 3) 窪田 満：トランジション医療の現状とトランジション外来の試み．第 64 回日本小児保健協会学術集会（大阪）2017.7.1
- 4) 窪田 満：「今」を支える、「未来」を支える．第 21 回日本ムコ多糖症研究会（大阪）2017.8.5
- 5) 窪田 満、田中雄一郎、前川貴伸：トランジション．第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会（福岡）シンポジウム C 2017.10.22
- 6) 窪田 満：代謝救急 -はじめの一步-．日本小児科学会青森地方会（青森）特別講演 2017.10.28
- 7) 窪田 満：小児における代謝救急と神経救急．第 68 回日本小児神経学会関東地方会（東京）特別講演 2018.3.24
- 8) 窪田 満、益田博司、田中恭子、掛江直子、平田陽一郎、一ノ瀬英史、本田雅敬、賀藤均：トランジション外来での経験に基づいた成人移行期支援基本プログラムの作成．第 121 回日本小児科学会学術集会（福岡）口演 2018.4.20，
- 9) 窪田 満：複数の疾患を持つ患児のための移行期医療．第 121 回日本小児科学会学術集会（福岡）シンポジウム 2018.4.22，
- 10) 窪田 満：Patient Journey Map を作ろう．第 65 回日本小児保健協会学術集（米子）口演 2018.6.16
- 11) 窪田 満：移行期医療-最善の医療を求めて-．第 70 回北日本小児科学会（秋田）小児科診療セミナー 2018.9.15
- 12) 窪田 満：とにかくわかる先天代謝異常症 日常診療の場面で．第 60 回日本先天代謝異常学会（岐阜）教育講演 2018.11.10
- 13) 窪田 満：症例検討会．第 25 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会（岡山）口演 2019.2.22.
- 14) 窪田 満：小児から成人への移行期医療が目指す最善の医療．第 30 回日本医学会総会 2019 中部（名古屋）講演 2019.4.28

## 2. 学会発表

- 1) 窪田 満、田中恭子、横谷 進：トランジション外来担当医師の役割．第 120 回日本小児科学会学術集会（東京）2017.4.14

- 15)窪田 満:最善の医療としての成人移行期支援(トランジション).第 10 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会(京都)シンポジウム 2019.5.17
- 16)窪田 満:成人移行支援 -実際にどう取り組むべきか- 移行支援コアガイドから -取り組みのノウハウ- 第 66 回日本小児保健協会学術集会(東京)シンポジウム 2019.6.21
- 17)窪田 満、古尾谷 侑奈:成人移行支援 -実際にどう取り組むべきか- 模擬カンファレンス、模擬外来.第 66 回日本小児保健協会学術集会(東京)シンポジウム 2019.6.21
- 18)窪田 満:プライマリの現場に求められるトランジション医療.第 29 回外来小児科学会学術集会(福岡)講演 2019.8.31,
- 19)窪田 満:医療的ケア児の成人移行支援.第 9 回日本小児在宅医療支援研究会(大宮)シンポジウム 2019.9.22,
- 20)窪田 満:先天代謝異常患者の移行支援.第 73 回国立病院総合医学会(名古屋)シンポジウム 2019.11.8
- 21)窪田 満:小児期発症の慢性疾患患者のための移行医療の実際.第 1 回思春期看護研究会 成人移行期支援 10 周年記念集会(東京)講演 2019.11.9

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許情報

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

ピオプテリン代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する研究

フェニルケトン尿症の成人期の診療体制と小児神経伝達物質病のガイドライン作成に関する調査研究

分担研究者： 濱崎考史（大阪市立大学発達小児医学教授）

新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科特任教）

フェニルケトン尿症(PKU)の新しい治療ガイドラインが作成され生涯治療が必要となり、指定難病にも認定されるようになった。このため成人になって一旦治療を中断していた患者も新たに治療を始めることを希望して病院を受診するようになった。このようなPKU患者の情報を患者自身が管理することのできる PKU 健康手帳を改訂した。また小児神経伝達物質病が指定難病に認定され、新たなガイドラインの作成が必要となり、新生児マススクリーニングで発見できない瀬川病とセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成し、同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで遺伝子治療が可能となった芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインも作成した。成人期に達した患者の医療体制については、これらのガイドラインに基づきBH4反応性高Phe血症、BH4欠損症はフェニルケトン尿症に、SR欠損症とAADC欠損症が新たに指定難病に認定されたが、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損症と2015年に本邦で新たに発見されたチロシン水酸化酵素(TH)欠損症は、まだ成人例がなく指定難病に認定されていない。今後小児神経伝達物質病の全国疫学調査で成人例を調査する必要があると考えられた。

A．研究目的

PKUの新しい治療指針を世界的な基準を元に作成する。AADC欠損症のガイドラインに遺伝子治療を追加する。TH欠損症とSSADH欠損症について成人例があれば指定難病に登録する。

B．研究方法

PKUの治療指針について2012年の日本の第2次改訂を基に2014年の米国と2017年のヨーロッパの治療指針を参考に第3次改訂を行った。瀬川病患者25人、SR欠損症2人、AADC欠損症6人、TH欠損症1人、SSADH欠損症3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

PKUの治療ガイドラインとして血中Phe値の維持範囲を米国と同様の基準である2-6 mg/dL (120-360 nmol/ml)とし、年齢性別妊娠にかかわらず同一基準とした。本基準に基づき診療ガイドラインを作成し、パブリックコメント、先天代謝異常症学会の承認を経て、2019年9月に新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019の改訂第2版として出版した。またBH4反応性PKUの診断と治療基準も改訂し統一をはかった。

小児神経伝達物質病のガイドラインについては、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の第2陣として、SR欠損症、AADC欠損症、TH欠損症、SSADH欠損症について作成した。AADC欠損症については新しい遺伝子治療が実施されるようになり診療ガイドラインに追記した。TH欠損

症の第2例目が発見されたが成人例では無かった。SSADH欠損症の成人例は発見されず、指定難病には認定されていない。

#### D . 考察

日本におけるPKUの血中Phe濃度の管理目標は2012年に改訂されて以来の改訂となった。今回の改訂により、乳幼児期に関しては、2-4 mg/dLから2-6 mg/dLとその上限が緩和されることとなった。これは、新生児マススクリーニングにより早期発見、早期治療にて児の発達予後が改善してきたことと、また厳格な食事療法を必要とする古典型の患児における現実的な管理目標として許容できるとのコンセンサスが得られたものと推察される。一方で、成人期の管理目標は、その上限が10mg/dLからより厳しい6mg/dLに下げることとなった。これは、成人期における認知機能、精神症状が血中Pheのコントロール状況と相関があるとのエビデンスが蓄積してきたことによる。生涯に渡り管理目標が一定となったため、予期せぬ妊娠などに対する母性PKUもリスクを回避できると考えられる。今後、成人期の患者に対し、この厳しい管理目標を達成するための具体的な支援の施策の改善が求められる。特殊ミルクのうちPhe除去ミルクは薬価収載され、指定難病による医療費補助を受ける事ができているが、A-1、MP-11などのミルクは安定供給に不安がある。また、特殊ミルクには、セレンなど微量元素が含まれていないという課題も指摘されている。低蛋白食を強化する場合、全額自己負担となり経済的な負担も課題となっている。従って、今後、この基準を導入後の成人期患者の実行可能性についての調査研究が必要と考えられた。さらに、現在、食事療法とBH4以外の新しい治療法の開発も進行中であり、治療法の選択肢が増えるなかでの、治療法の選択基準、管理目標についてのガイドラインの見直しが必要になるものと思われる。

#### E . 結論

PKU、小児神経伝達物質病は、成人期に移行しても多くの課題があり、生涯にわたる

診療、周囲のサポートが不可欠であり、改善に向けての調査研究が必要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 1. 論文発表

・ Nakagama Y, et al. Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis? *Neurol Genet.* 2019 Mar 25;5(2):e319.

・ Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet.* 2019 Feb;64(2):67-71.

・ Kuwabara K, et al. A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course.

・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症 [指定難病 323], *日医誌*, 2019, 148: S289-290.

・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症 [指定難病 319], *日医誌*, 2019, 148: S288-289.

・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系フェニルケトン尿症 [指定難病 240], *日医誌*, 2019, 148: S270.

・ 原 圭一、他、経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例 *日本マス・スクリーニング学会誌* 29 巻 3 号 257-262 2019 年

・ 濱崎考史、代謝機能検査 テトラヒドロbioプテリン負荷試験、*小児内科* 51 巻 4 号 513-515 2019 年

・ 新宅治夫、神経疾患とトレース・メタル-知っていますか?】銅 Menkes 病、*Clinical Neuroscience*, 2019; 37(3): 324-328.

・ 新宅治夫、【正しく指示する 食事指導・食事療法】先天代謝異常症、*小児科* 2017 ; 58 ( 12 ) : 1537-1545.

・新宅治夫、指定難病最前線 (Volume 48) セピアプテリン還元酵素欠損症の診断と治療、新薬と臨床、2017 ; 66 ( 10 ) : 1344-1348.

・藤岡弘季、新宅治夫、瀬川病では血液ネオプテリン値が低下する、関西福祉科学大学紀要、2017, 20 : 91-98.

## 2. 学会発表

・中釜悠、他 : L-dopa 反応性の眼球運動異常発作を呈し、SPR 変異の同定により、セピアプテリン還元酵素欠損症と診断された 1 例、脳と発達、2019 , 51 : S529

・久世崇史、他、L-dopa 反応性のジストニアを呈し、遺伝子解析によりセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症と診断した 1 例(第 136 回静岡地方会発表症例の続報), 日児誌, 2019, 123 ( 9 ) : 1450.

・芦村 恵、他、フェニルケトン尿症(PKU)合併妊娠の 4 例、日本女性栄養・代謝学会 2019 年 6 月.

・花山佳子、他、先天性代謝異常フェニルケトン尿症合併妊娠に対する栄養食事指導の経験から、日本病態栄養学会誌、2019 ; 22 : S137.

・石毛美夏、他、PAH 遺伝子に delS70 変異をもつフェニルケトン尿症患者におけるテトラヒドロピオプテリン反応性の検討、日本先天代謝異常学会誌、2019 ; 35 : 168.

・岡本 駿吾、他、センダイウイルスペクターを用いた Sepiapterin reductase 遺伝子導入における酵素活性測定による発現解析、第 33 回日本プテリジン研究会 2019 年 11 月 2 日

・石毛美夏、他、長時間作用型ドパミンアゴニスト(プラミペキソール)が有効であった PTPS 欠損症の 13 歳女子例、日本先天代謝異常学会誌、2018 ; 34 : 168.

・山本なぎさ、他、当院過去 3 年間に経験したマターナル PKU4 症例、日本新生児成育医学会雑誌、2018 ; 30 ( 3 ) : 778.

・原圭一、他、BH4 療法を行っているマススクリーニング陽性フェニルケトン尿症 古典型変異ヘテロ接合体の一例、日本マススクリーニング学会誌、2018 ; 28 ( 2 ) : 244.

・新宅治夫、PKU の最新治療 生涯治療を見据えて、日本先天代謝異常学会誌、2017 ; 33 : 144.

・青柳藍、他、新生児マススクリーニングを契

機に確定診断に至った PTPS 欠損症の 2 例、日児誌、2018、122 ( 2 ) : 520.

・花山佳子、他、フェニルケトン尿症合併妊娠 2 症例に対する栄養食事指導の経験、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌、2017 ; 31 : 136.

・越智悠一、他、L-dopa 投与によりジストニアが改善した瀬川病の 1 例、日児誌、121 ( 6 ) : 1111.

・稲葉正子、他、右大腿部痛で発症した瀬川病の 1 男児例、日児誌、121 ( 6 ) : 1098-1099.

・玉井香菜、他、新生児マススクリーニングで高フェニルアラニン(Phe)血症を発見され、BH4 負荷試験とプテリジン分析で 6-ピルポイルテトラヒドロプテリン合成酵素 (PTPS) 欠損によるテトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症と診断された 1 例、日児誌、121 ( 6 ) : 1089.

・山田健治、他、成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査 新生児マススクリーニングの効果の検討、日本マススクリーニング学会誌、2017、27 ( 2 ) : 198.

## G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

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

アミノ酸代謝異常症の発症頻度に関する研究

アミノ酸および糖代謝異常の臨床像と管理に関する研究

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）

研究要旨

アミノ酸代謝異常症及び糖代謝異常症の臨床像把握と管理改善の目的で、3年間で次のテーマについて調査研究を行った。平成29年度は、アミノ酸代謝異常症4疾患（メープルシロップ尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、ホモシスチン尿症、シスチン尿症）の患者登録状況を調査した。平成30年度は、新しい遺伝性ガラクトース血症IV型を見出し、診療ガイドライン作成のために必要な臨床経過、検査データの収集を行った。令和元年度は、非ケトーシス型高グリシン血症の論文検索を実施し、診療ガイドラインを作成した。

研究協力者氏名（所属・職名）

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）

菊池敦生（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・助教）

和田陽一（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・助教）

松橋 徹郎（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・医員）

A. 研究目的

アミノ酸代謝異常症4疾患（メープルシロップ尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、ホモシスチン尿症、シスチン尿症）の患者登録状況を調査

新たな遺伝性ガラクトース血症として見出したガラクトース血症IV型の診断基準や診療ガイドラインの作成に必要な臨床データを収集を目的とした。

非ケトーシス型高グリシン血症の療ガイドラインを作成し、臨床像把握とマネジメントの向上を目指した。

B. 研究方法

メープルシロップ尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、ホモシスチン尿症、シスチン尿症の患者登録状況を、医学中雑誌の検索および先天代謝異常症患者登録制度、難病のこども支援全国ネットワークHPなどから検索した。

高ガラクトース血症を呈する新生児は、血中ガラクトース濃度のスクリーニングにより発見される。陽性者の精査時に、1)一過性高ガラクトース血症が否定されること、2)ポイトラー法でI型が否定されること、3)遺伝子検査でII, III型が否定されること、4)二次性高ガラクトース血症が否定されること、の基準で症例を収集した。収集した症例のGALM遺伝子の変異をサンガー法にて検索することで、確定診断を行なった。計10症例を収集し、臨床所見の検討を行なった。

論文検索を実施し、自験症例における経験を考慮して、現時点での診断、治療、予後の面に関する知見を集約した。

（倫理面への配慮）

・メープルシロップ尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、ホモシスチン尿症、シスチン尿症の研究には、遺伝子検索結果や診療録などの個人情報に含まれておらず、症例報告などの臨床研究にも該当しない。

・VI型ガラクトース血症の研究は、東北大学病

院倫理委員会により承認されている(「希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」承認番号 2018-2-139、「ガラクトース異性体代謝産物の測定」承認番号 2017-1-108)。

#### C . 研究結果

メープルシロップ尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、ホモシスチン尿症、シスチン尿症の JaSmin 登録数は、それぞれ、19、0、11、1 名であった。

非ケトーシス型高グリシン血症の、疾患概要、疫学、臨床病型、症状および検査所見、特殊検査、鑑別診断、診断基準、急性期および慢性期の管理、成人期の問題、の各項目について調査結果を記述した。

10 例中 1 例で白内障を認めた。臨床検査所見では、血中ガラクトース 1 リン酸/ガラクトース濃度比が低値という特徴があり、この点で II 型や門脈体循環シャント症例に類似していた。

#### D . 考察

発症頻度の推定に加え自然歴の把握などには患者登録と追跡調査が必要になってくる。現時点で先天代謝異常症での患者登録システムは日本先天代謝異常学会の先天代謝異常症患者登録制度 (JasMin) のみであり、JasMin は患者自身が登録するシステムであるため、積極的な周知が重要である。

現在のところ、ガラクトース血症 IV 型の診断として、末梢血を用いた酵素診断や血漿を用いた化学診断は確立していないため、GALM の遺伝子変異を検索する遺伝子検査を実施する必要がある。今回の検討により、ガラクトース血症 IV 型では、血中ガラクトース 1 リン酸/ガラクトース濃度比が低値であることが明らかになり、今後の本症の診断に有用と考えられた。

非ケトーシス型抗グリシン血症の多くの症例は新生児発症型である。集中治療の進歩により新生児期の死亡は減ったが、その後重度の精神運動発達遅滞や難治性てんかんなどを認めるため、成人期を含めた長期の管理が重要になる。

#### E . 結論

発症頻度の推定に加え自然歴の把握などのためには、患者登録と追跡調査が必要であ

り、現行ではJasMin登録のために、学会を挙げた取り組みがより必要と思われる。

ガラクトース血症IV型の化学診断には、血中ガラクトース1リン酸/ガラクトース濃度比の低値が有用であることを見出した。

新生児集中治療により生命予後は大きく改善したが、神経学的な長期予後は依然として厳しく、生涯に渡る医療的ケア支援が重要になる。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kimura M, Kawai E, Yaoita H, Ichinoi N, Sakamoto O, Kure S. Central venous catheter-related bloodstream infection with *Kocuria kristinae* in a patient with propionic academia. *Case Reports in Infectious Diseases*. Article ID 1254175, 2017

2) Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, Okubo Y, Oikawa Y, Arai-Ichinoi N, Kure S, Uematsu M. Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev*. 39:532-535, 2017

3) 市野井那津子、坂本修、佐藤亮、二瓶真人、曾木千純、内田奈生、上村美季、菊池敦生、熊谷直恵、菅野潤子、呉繁夫 フェニル酪酸ナトリウム投与により蛋白耐容量が増加したカルバミルリン酸合成酵素 欠損症の新生児例 *小児科臨床* 70:533-538, 2017

4) 坂本修、市野井那津子、呉繁夫 新生児マススクリーニングで診断されたシトルリン血症 型の 3 例 *日本マススクリーニング学会雑誌* 27:283-287, 2017

5) Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S, Niihori T, Nyuzuki H, Nakajima Y, Ogawa E, Ishige M, Hirai H, Sasai H, Fujiki R, Shirota M, Funayama R, Yamamoto M, Ito T, Ohara O, Nakayama K, Aoki Y, Koshihara S, Fukao T, Kure S. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med*. 2018 Oct 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30451973.

##### 2. 学会発表

1)市野井那津子、坂本修、村山圭、呉繁夫 BH4  
投与し出産に至ったフェニルケトン尿症の1  
例 第59回日本先天代謝異常学会総会 2017  
年10月12日～14日 埼玉

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）  
総合分担研究報告書

分担研究課題名  
「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」

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 講師）  
小国弘量 （東京女子医科大学小児科 名誉教授）

**研究要旨**

生涯にわたる診療支援を目指した、国内でのグルコーストランスポーター1（GLUT1）欠損症の診療ガイドラインを作成した。新たに診断基準を考案し、GLUT1欠損症を疑うために有用な図「表現型スペクトラムと診断への手がかり」と、確定診断への手順とケトン食療法の年齢別選択の参考となる図「確定診断と治療のアルゴリズム」も作成した。治療指針は急性期治療と慢性期管理に分けて、さらにフォローアップ指針、軽症例に対する対応、成人期の課題についてもまとめた。標準治療であるケトン食療法に伴う身体的・精神的・経済的負担を軽減し、治療継続を容易にするサポートが必要とされるとともに、遺伝子治療を含めた新規治療法の実現が期待される。2011年より継続している「グルコーストランスポーター1欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究」における膨大な国内症例の診療情報の分析が未達であり、今回の診療ガイドラインの作成に反映させることはできなかった。将来のガイドライン改訂に備えて、新規治療法も含めた、診療情報を集積していく必要がある。

**研究協力者氏名**

小国弘量（東京女子医科大学小児科 名誉教授）  
高橋 悟（旭川医科大学小児科 講師）  
夏目 淳（名古屋大学大学院医学系研究科障害児  
（者）医療学 教授）  
柳原恵子（大阪母子医療センター小児神経科 部長）  
青天目信（大阪大学大学院医学系研究科小児科 講  
師）  
下野九理子（大阪大学大学院連合小児発達学研究所  
准教授）  
藤井達哉（滋賀県立小児保健医療センター 小児  
科・滋賀県病院事業庁技監）

**A．研究目的**

グルコーストランスポーター1（glucose transporter type 1；GLUT1）欠損症は、ケトン体を脳の代替エネルギー源として供給するケトン食（KD）療法が有効な疾患であり、患者のquality of lifeを著しく改善させる [ 3-5,8-12 ]。早期発見・治療が行わ

れれば、発作予後、知的予後を大きく改善させる可能性もあり、見逃してはならない疾患といえる。GLUT1欠損症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインを作成した。

**B．研究方法**

わが国で実施された患者実態調査 [ 6 ]、および海外文献[3,4]に基づき、診療指針を作成した。疾患概要、診断の基準、治療と管理（急性期治療・慢性期管理）に加えて、フォローアップ指針、軽症例に対する対応、成人期の課題についてもまとめた。

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の「基本的な考え方」に基づいて、治療法の推奨度、およびエビデンスレベル（III以上のみ）を明記した。検査および治療薬の保険適用については、本報告書では割愛した。

診療ガイドライン案に対する研究協力者

による助言、批判的校閲を修了し、現在先天代謝異常学会の診療ガイドライン委員会に提出中である。学会承認後、日本小児神経学会ガイドライン委員会にパブリックコメントを求める手続きを行う予定である。

なお、診療ガイドライン作成に向けて、平成26年度より以下の調査研究を班会議で報告した。

グルコーストランスポーター1欠損症の早期診断に関する研究-全国調査からみた乳児期の神経学的症状の分析-(平成26年度第1回)
グルコーストランスポーター1欠損症-重症度分類と成人期フォローアップ-(平成26年度第2回)
GLUT1欠損症患者の生涯にわたる治療法についての問題点(平成26年度第3回)
グルコーストランスポーター1欠損症の家族例で浮かび上がった問題点(平成27年度第3回)
GLUT1欠損症新生児例の早期診断について(平成28年度第1回)
家族会アンケート調査による成人期GLUT1欠損症治療の問題点 第1報(平成29年度第1回)
家族会アンケート調査による成人期GLUT1欠損症治療の問題点 第2報(平成29年度第3回)
グルコーストランスポーター欠損症-オプション治療について-(平成30年度第1回)
GLUT1欠損症における特殊ミルク治療(平成30年度第3回)
GLUT1欠損症-ガイドライン作成に向けて(診療の現状:疾患概念・診断・治療)-(令和元年度第1回)
GLUT1欠損症-ガイドライン作成に向けて(診断と治療アルゴリズム)-(令和元年度第2回)
グルコーストランスポーター1欠損症-診療ガイドライン(草案)-(令和元年度第3回)

#### (倫理面への配慮)

日本小児神経学会が支援する共同研究におけるわが国のグルコーストランスポーター1欠損症の全国実態調査(承認番号:2745)、およびグルコーストランスポーター1欠損症の遺伝子治療に対する意識調査(承認番号:5045)は、東京女子医科大学倫理委員会承認を得て行った。

## C. 研究結果

上記班会議報告をまとめ、平成29年度は「GLUT1欠損症のケトン食療法の現況と成人期以降の診療に関する研究」、平成30年度は「GLUT1欠損症の診療の現況と今後の治療展望に関する研究」、令和元年度は「グルコーストランスポーター1欠損症の診療ガイドライン作成に関する研究」として分担研究報告を行った。

### GLUT1欠損症の診療ガイドライン案の作成

#### 疾患概要

グルコーストランスポーター1 (glucose transporter type 1; GLUT1) 欠損症 (OMIM 606777) は、脳へのグルコース輸送 (図1) [1,2] の障害により、エネルギー産生が低下し脳機能障害をきたす代謝性脳症である。大多数に *SLC2A1* 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異や、重症例では microdeletion を認め、ハプロ不全が発症に関与する [3-7]。認知障害、運動異常症 (運動失調、痙縮、ジストニアなど) などの慢性神経症状や、てんかん性、非てんかん性の発作性症状を呈し、多様な臨床症状の組み合わせによって特徴付けられる (図2) [4]。表現型スペクトラムは幅広く、臨床的重症度も軽度の運動および認知機能障害から重度の神経学的障害まで様々である。重度の表現型 (古典型) は、治療抵抗性の乳児期発症発作、その後の発達遅滞・知的障害、後天性小頭症、そして運動失調・痙縮・ジストニアなどの組み合わせを伴う複合的運動異常症を呈する。本症は治療可能な疾患であり、ケトン体を脳の代替エネルギー源として供給するケトン食 (KD) 療法は根本的かつ第一選択の治療法である [3-5, 8-12]。

#### 疫学

欧米を中心に約 200 人が診断されている [3]。デンマーク人における *SLC2A1* 変異の頻度は約 1:83,000 と推定された [13]。日本小児神経学会が支援する共同研究におけるわが国の全国実態調査では 80 人以上の存在が確認されている (2020年3月時点)。

#### 診断の基準

##### 1. 臨床病型

GLUT1欠損症では、発症時期や臨床像による

一般的な病型分類はない。表現型は幅広く、重症度も様々で、GLUT1 蛋白の残存活性に依存したスペクトラム症とみなすべきである。残存活性が 50%となる大領域欠失、ナンセンス、フレームシフト、スプライシング部位変異などの蛋白合成が中断される変異では重度の表現型（古典型）を示す [ 14 ] 残存活性が 50-75%となるミスセンス変異では症状は軽症化し、75%以上の活性を有している場合には、一過性の軽微な症候のみを示す例（軽症例）もある。

## 2 . 主要症状および臨床所見 [ 3-6,15,16 ]( 図 2 )

### 初発症状

けいれん発作、異常眼球運動発作（オプソクローヌス様・眼振様）無呼吸・チアノーゼ発作が乳児期に認められる。

### 慢性神経症状

知的障害、運動失調、痙性（麻痺の有無にかかわらず）、ジストニアなどの運動異常症を呈し、任意の組合せで出現する。

#### （ 1 ）認知機能障害

認知機能は正常から重度の知的障害まで様々である。知的障害は 80～98%で観察されるが、しばしば軽度である。重度知的障害は、早発型の古典的表現型においてより頻度が多く、頭囲の成長とも関連する。

#### （ 2 ）運動異常症

運動症状は、空腹、疲労で増強し、糖質摂取、休息によって改善することがあるが、古典的表現型の患者でははっきりした誘因なく悪化することもある。約 90%に歩行障害があり、失調性または痙性歩行またはその両者からなる。運動失調症は通常は軽度で変動する。痙性麻痺が強いと、自力で歩けないこともある。言語障害の頻度も多く、痙性、失調性および運動過剰性の混合性構音障害の形をとる。運動異常症には、動作時ジストニア、舞踏アテトーゼ、ミオクローヌス、振戦、チックおよび常同症の様々な組み合わせが含まれる。ジストニアは最も多い運動異常症で遠位優位で、歩行や走行時に悪化する。

### 発作性症状

発作性症状の典型的な誘発因子は空腹（特に早朝空腹）と運動である。疲労、睡眠不足、発熱、感染症などの併発疾患、および心理的スト

レスも誘因となるが、自然にも起こりえる。そして、糖質摂取、休息、睡眠により改善する。軽症例では、発作性症状が本症の唯一の症状ということもある。特に、発作性労作誘発性ジスキネジア、早期発症欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作てんかんの患者では、GLUT1 欠損症を考慮する必要がある。

#### （ 1 ）てんかん発作

本症の中核的症状であり、患者の 80～90%に認める。通常は乳児期前半に発症し、成人期はまれである。発作型は様々で、約 70%で複数の発作型を有する。全般性強直間代発作および欠神発作が多く、他にミオクロニー発作、非定型欠神発作、焦点発作、脱力発作、強直発作を認め、まれにスパズムスもある。低月齢発症や、多様な発作型および脳波所見を呈するてんかんでは GLUT1 欠損症を考慮すべきである。また、抗てんかん薬治療に対する抵抗性や KD 療法に対する劇的な反応も診断を強く示唆する。

#### （ 2 ）非てんかん性発作

患者の約 30%に生じ、発作性運動異常症（発作性労作誘発性ジスキネジア、発作性非運動誘発性ジスキネジア、周期性運動失調症、ジストニア、舞踏病、ミオクローヌス、パーキンソニズム）、発作性脱力・運動麻痺、発作性疼痛（頭痛など）、一過性眠気、発作性嘔吐、発作性身体違和感から成る。発作は通常数分から数時間続き、その頻度は 1 日に数回から年に数回と幅広い。持続的な運動で誘発される発作性ジスキネジアが本症の唯一の症状であることもある。複数の発作性症状を有する場合には、診断に対する非常に良い手がかりとなる。

### 非神経症状

溶血性貧血を伴う症例が数例、重度の成長ホルモン欠乏による成長不全を伴う症例が 1 例報告されている。また、自覚的不調を改善するために糖質を過剰摂取し、肥満や脂肪肝に至った症例もある。

## 3 . 参考となる検査所見 [ 3,4,6 ]( 図 3 )

### 髄液検査

（ 1 ）髄液糖低値：検査所見では血糖値が正常であるにもかかわらず、髄液糖は 40mg/dL ( 2.2 nmoL/L ) 未満、髄液糖/血糖比は 0.45 未満（平均 0.35）と低値であることが診断への手がかりとなる。

(2) 髄液乳酸値低～正常値：髄液乳酸値が高値の場合、中枢神経系の嫌氣的解糖系の亢進を反映し、本症は否定的となる。

(3) 髄液細胞数正常、髄液蛋白正常値

#### 脳波検査

背景脳波の徐波化を認める。てんかん波を認めないことも多いが、初期は焦点性徐波化や棘徐波を、そして成長とともに 2.5～4Hz の全般性棘徐波を認める。脳波異常が食事やグルコース静注で改善する。

#### 頭部 MRI 検査

ほとんどの症例で正常であるか、大脳萎縮、髄鞘化遅延、皮質下白質の散在性高信号など非特異的な所見を示すことがある。

#### 脳 <sup>18</sup>F-DG-PET 所見

広汎な皮質の糖代謝低下、内側側頭葉領域と視床におけるさらに強い糖代謝低下と基底核における相対的糖代謝亢進を認める。

### 4. 診断の根拠となる特殊検査 [3-6] (図3)

#### 遺伝子解析

2019年12月時点では保険収載されていない。大多数に *SLC2A1* 遺伝子 (1p34.2) におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する。孤発症例が多いが、家族例の報告も散見される。

#### 赤血球取り込み試験

GLUT1 は血液脳関門の血管内皮細胞と赤血球に存在し、RI で標識した 3-O-メチル-D-グルコース (3-OMG) の取り込み試験によって中枢神経系へのグルコース輸送活性をみることができ、髄液糖低値および遺伝子異常がない場合に研究目的で検討されることもある。内皮細胞や赤血球における GLUT1 による細胞内から細胞外へのグルコース放出は低下しているが、細胞外から細胞内への取り込みは正常であるため、3-OMG 取り込み試験では正常となるまれな変異も報告されている [17]

### 5. 鑑別診断 [3,4,15]

髄液糖低値を呈する疾患 (低血糖性疾患、髄膜炎、クモ膜下出血、けいれん重積症、寄生虫症など) との鑑別は難しくない。シャントバルブ穿刺による髄液採取でも髄液糖が低値となることがある。家族例では、常染色体優性遺伝形式のてんかんに関与する他の遺伝子異常症も考

慮される。非てんかん性発作はチャネロパチーの主症状でもあるので鑑別が必要である。呼吸鎖異常症、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症、メープルシロップ尿症のような中間代謝異常症ではてんかん発作または発作性運動異常症が絶食により起こりえる。全国実態調査では、確定診断前に、てんかん、脊髄小脳変性症、痙性対麻痺 (複合型)、脳性麻痺、ミトコンドリア病、原因不明の神経変性疾患、周期性嘔吐症、小児交互性片麻痺などと診断されていた。

### 6. 診断基準 [3,4,6]

GLUT1 欠損症を疑う臨床症状、および診断への手がかりを図2に示す。

#### 疑診

(1) 乳児期発症の初発症状「2 主要症状および臨床所見の」を参照」

(2) 認知機能障害、後天性小頭症「2 主要症状および臨床所見の」-(1)を参照」

(3) (複合的) 運動異常症「2 主要症状および臨床所見の」-(2)を参照」

(4) てんかん発作 (特に、早期発症全般てんかん)「2 主要症状および臨床所見の」-(1)を参照」

(5) 非てんかん性発作 (特に、発作性労作誘発性ジスキネジア)「2 主要症状および臨床所見の」-(2)を参照」

(6) 症状が空腹、疲労で増悪し、糖質摂取、休息で改善

(7) 慢性神経症状の程度が変動

(8) 脳波異常が食事やグルコース静注で改善

(9) KD 療法による症状の改善

(10) (1)～(5)の症状や(6)～(9)の特徴を認める家族の存在

(1)～(5)のうち1つ以上の症状、および(6)～(10)のうち1つ以上の特徴や家族歴があれば、疑診例とする。

#### 確定診断 (図3)

(1) (低血糖の不在下で) 髄液糖低値、および髄液乳酸低～正常値「3 参考となる検査所見の」を参照」

(2) 病因となる *SLC2A1* 遺伝子変異の同定「4 診断の根拠となる特殊検査の」を参照」

(3) 赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み能の低下「4 診断の根拠となる特殊検査の」を参照」

疑診例に対し、(1)～(3)のうち1つ以上を認める時、確定診断とする。

## 治療と管理

### 1. 急性期の治療

本症においては、てんかん発作および非てんかん性発作が急性期症状となる。けいれん発作が5分以上持続すれば抗けいれん薬治療を行う。KD療法中で低血糖が原因であれば通常の低血糖の対応を行う。理論的に GLUT1 機能を抑制するジアゼパム、フェノバルビタールの使用については利益が上回る場合には慎重投与でもよい(推奨度; D)。非てんかん性発作(てんかん発作との区別が難しい場合もある)に対しては、意識消失を伴わない場合、安静、KD療法中ならチーズなどのケトン体産生に有利な食材の補食、睡眠で改善を待つ(推奨度; C)[4]

### 2. 慢性期の管理

#### 対症療法[4,8]

#### (1) 自己管理(推奨度; B)

増悪因子となる、空腹(特に早朝空腹時)、運動、体温上昇(発熱、暑い日、入浴)、疲労を回避する。理論的に GLUT1 の機能を抑制する飲食物(エタノール、カフェイン)は避けておいた方がよい。

#### (2) 薬物治療

てんかん発作は抗てんかん薬に対して治療抵抗性である。発作型によって抗てんかん薬を選択することになるが(推奨度; B)、炭酸脱水酵素阻害剤であるアセタゾラミドやゾニサミドが有効との報告もある(推奨度; C)。アセタゾラミドは発作性運動異常症を治療する上での選択肢ともなる。一方、アセタゾラミド、ゾニサミド、トピラメートは炭酸脱水酵素を阻害し、代謝性アシドーシスを増強することで腎結石の原因にもなりうることからその使用は慎重にすべきとの意見もある(推奨度; D)。理論的に GLUT1 の機能を抑制する薬物(フェノバルビタール、抱水クロラル、ジアゼパム、バルプロ酸、テオフィリンおよび三環系抗うつ薬)の使用については利益が上回る場合には慎重投与でもよい(推奨度; D)。実際、ベンゾジアゼピン系やバルプロ酸で発作が制御されていることもある。

### (3) 理学療法

基本的小および応用的動作能力の改善、維持を目的に行う。

#### 食事療法[3-5, 8-12](推奨度; B)

グルコースに代わりケトン体をエネルギー源として供給する KD 療法は GLUT1 欠損症における標準治療である。てんかん発作やその他の発作性症状、空腹時の一過性の増悪に著効し、発作間欠期の運動異常症の緩徐な改善とともに、認知機能、注意力、覚醒度の向上も期待される。GLUT1 欠損症が疑われたならばできるかぎり早期に開始し、そして効果があれば成人期まで維持されるべきである(図3)[3,4,10]

本症は、KD 療法用の調製粉乳であるケトンフォーミュラ(明治 817-B)の適応疾患であり、乳児早期からの治療も可能である。どの KD を導入するかは、年齢、病状、患者・家族のコンプライアンスも考慮して選択する。導入時に絶食は必要とせず、外来でも治療を開始することはできるが、栄養士を含む連携チームによる周知なモニタリングを必要とする。果物、野菜、穀物などが制限されるため、ビタミン・ミネラル・食物繊維が不足する。必要に応じて、欠乏しやすい水溶性ビタミン、L-カルニチン、ミネラルを内服薬で補充する(推奨度; B)。

その他の治療[3,4,18](エビデンスレベル; II)

食用油トリヘプタノインは、GLUT1 欠損症の有望な治療法としての初期報告にもかかわらず、発作症状に対するランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験では有効性を示せなかった[ClinicalTrials.gov: NCT02960217]

#### 治療の展望[19]

最近、GLUT1 欠損症モデルマウスに対し、アデノ随伴ウイルスベクターを用いてヒト *SLC2A1* 遺伝子を導入した結果、運動機能と髄液糖低値の改善がえられたという研究成果も報告されており、今後の臨床応用が期待される。

#### 「シックデイ」の対応

食欲不振時、発熱時、疲労時に症状が増悪する可能性があるが、他の先天代謝異常症にみられる緊急性を要する重篤な急性増悪はない。内服薬については、KD 療法中であることと、シロップ薬や糖質を含む粉薬は投与禁止であることを記載する。錠剤やカプセルを用いるが、粉碎や脱カプセルが必要な時には乳糖などの賦形

剤も投与禁止と記載する。同様に、輸液を要する場合にはグルコースを含まない製剤で補液するが、低血糖時や経口摂取不良が長期化する時、さらには災害時に KD を用意できない時も、グルコース入りの輸液治療を含めて一時的な KD の中断はやむを得ない。運動異常症の増悪は補食や安静で様子を見る。てんかん発作については状況によって入院での薬剤治療を検討する。

## フォローアップ指針

### 1. 一般的評価と栄養学的評価 [ 4,11,12,20 ]

KD 療法が適正に行われているか、治療による副作用がないかを評価する。KD 療法の合併症として、嘔気/嘔吐・下痢・便秘などの胃腸症状、易感染性、高脂血症、高尿酸血症のモニターが必要となる。初期には、脱水、低血糖、電解質異常、維持期には、成長障害、腎結石、骨密度低下、まれに、肝機能障害、急性膵炎、心筋症の出現に注意する。

#### ●受診間隔

～ は初期には月 1 回以上、状態が安定すれば 2～3 か月に 1 回、  
、 は年に 1～2 回、  
は必要時に受診

身長、体重測定による成長・栄養学的評価

血液検査；空腹時の血中脂質プロファイル、血糖、尿酸、電解質、微量元素、カルニチン分画、臓器障害逸脱酵素、ケトン体分画を測定する。血中 3-hydroxybutyrate 濃度は 2.0mM 以上を目安とする。

尿検査：尿ケトン体定性では 2～3+ 以上を目安とすればよいが、血中ケトン体値が低くても陽性となる場合がある。家庭でも 1 日 1 回定時（起床時）や体調不良時に確認してもらうとよい。ケトン体が十分に出ていなければ食事内容の見直しや、食材に実は糖質が多く含まれていないかの確認が必要である。尿カルシウム/クレアチニン比が 0.2 以上（7 歳以上）の場合は高カルシウム尿症である。

便秘、下痢、高尿酸血症、高カルシウム尿症・腎結石に対し、水分摂取量や食事内容の見直し、必要に応じて内服療法を行う。

骨密度低下は、骨関連酵素プロファイル、骨代謝ホルモンや骨密度の測定で評価し、カルシウムとビタミン D の補充で予防できる。

腹部エコーで尿路結石の有無を確認する。

栄養相談:メニューなどの助言を得る。

### 2. 神経学的評価

加齢に伴う病状の変化を経過観察し、治療の効果を判定する。

#### ●受診間隔

～ 治療開始時は月に 2 回以上、安定期は 2～3 か月に 1 回受診。

病歴聴取、神経学的診察を行う。

血液・尿検査；抗てんかん薬療法が行われている場合、血中濃度や副作用をチェックする目的で行う。

脳波検査；発作型や、非てんかん性発作であるか、発作時脳波で鑑別する。発作間欠期脳波では、てんかんの活動性や治療効果を評価する。安定期には年に 1-2 回行う。

発達評価：治療効果の評価を 1 年ごとに行う。就学前や書類作成時にも必要となる。

リハビリ；身体機能障害の状態を評価し、発達の促進、日常生活動作能力の向上、生活の質（QOL）の改善を目的に、訓練や装具・車椅子作成などを適時行う。

### 3. 遺伝カウンセリング

本疾患は常染色体優性遺伝形式で遺伝する疾患であるが、まれに常染色体劣性遺伝やモザイク変異による家族例も報告されている [ 21,22 ]。患者のおよそ 10% は、同一家系内で複数の患者が発症している家族例である [23]。親が体細胞モザイク変異を有する場合には、変異アレルを有する細胞の割合が低いと症状は軽症化する。また、体細胞には変異がなく、精子や卵子の前駆細胞である生殖細胞にのみ変異を持つ場合には、親は無症状である。遺伝カウンセリングに際しては、このようなモザイク変異を有する親から子への遺伝の可能性についても留意する必要がある。

#### 軽症例に対する対応

発作性症状が本症の唯一の症状ということもある。特に、発作性労作誘発性ジスキネジアや早期発症全般てんかんの患者では、GLUT1 欠損症を考慮する必要がある。軽微な症状の患者では KD 療法を行わずとも、カフェイン、エタノールの摂取を中止したり、早朝に糖質摂取を行うだけでも、QOL が改善される可能性がある [

14,21,24] 軽症例では、KD 療法を開始後、症状や QOL の改善というメリットが、社会的・経済的・身体的問題を上回らない場合、対症療法のみでよい。ただし、自己防衛的な糖質の過剰摂取は肥満に至ることには注意が必要である。

#### 成人期の課題

古典型 GLUT1 欠損症患者において、てんかんは小児期の重要な所見であるが、思春期を経て軽減し、さらには消失する [24]。一方、痙性麻痺や運動失調などの運動異常症、発作性労作誘発性ジスキネジアや他の発作性症状が、思春期以降に新たに出現したり、小児期から認めていけば悪化することもある。認知機能は一生を通じて固定しており、知的退行はない。

#### 食事療法の継続

本症のてんかん発作予後は良いため、抗てんかん薬とケトン食療法の中止を思春期後に考慮することもできる [24]。一方、思春期または成人期において発作性運動異常症が悪化または発症した場合、KD 療法を継続、または導入・再導入する。

#### 飲酒

エタノールは GLUT1 機能を抑制し、また、てんかんや運動異常症による歩行障害もあることから避けるべきである。

#### 運動

発作性症状、特に非てんかん性発作は持続運動、疲労を誘因とすることがあり、休息、睡眠、糖質摂取により改善する。

#### 妊娠・出産

本症の妊娠管理に関する報告はない。軽症例での事例はあり、てんかんの重篤度や生活能力で妊娠・出産が現実的であるかを考える必要がある。一般に、生理や妊娠によりてんかん発作が増悪することに留意し、催奇形性を考えての抗てんかん薬の調整も必要である。

#### 医療費の問題

本疾患は、20 歳未満までは小児慢性特定疾病（先天代謝異常 番号 73）成人期は指定難病（番号 248）の医療費助成の対象疾患となっている。てんかんがあれば外来通院医療費に対する自立支援医療の対象ともなる。身体障害者手帳（肢体不自由）療育手帳（知的障害）が交付されると、心身障害者医療費助成や様々な福祉サービスを受けることができ、障害者雇用枠への

応募も可能となる。また、国民年金や厚生年金に加入し障害年金を受け取れる対象ともなる。

#### 参考文献

- [1] Schönfeld P, et al. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33: 1493-1499
- [2] Rinholm JE, et al. Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. *J Neurosci* 2011; 31: 538-548.
- [3] Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012; 100: 272-277□
- [4] Gras D, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170: 91-99□
- [5] Leen WG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655-670.
- [6] Ito Y, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev* 2015; 37: 780-789□
- [7] Hashimoto N, et al. SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet* 2011; 56: 846-851.
- [8] Kass HR, et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016; 35: 83-87□
- [9] Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 8): 46-49
- [10] Klepper J, et al. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol* 2013; 28: 1045-1048
- [11] Fujii T, et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev* 2016; 38: 628-637□
- [12] Ito Y, et al. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose

transporter type 1 deficiency syndrome. Dev Med Child Neurol 2011; 53: 658-663.

- [13] Larsen J, et al. The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. Epilepsia 2015; 56: e203-208.
- [14] Wang D, et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. Ann Neurol 2005; 57: 111-118
- [15] Pong AW, et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. Epilepsia 2012; 53: 1503-1510
- [16] Pearson TS, et al. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13: 342
- [17] Fujii T, et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. Brain Dev 2007; 29: 92-97.
- [18] Hainque E, et al. Long-term follow-up in an open-label trial of triheptanoin in GLUT1 deficiency syndrome: a sustained dramatic effect. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90: 1291-1293
- [19] Nakamura S, et al. Gene therapy for a mouse model of glucose transporter-1 deficiency syndrome. Mol Genet Metab Rep. 2017; 10: 67-74
- [20] Kang HC, et al. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. Epilepsia 2004; 45: 1116-1123
- [21] 伊藤康, ほか. 家族性グルコーストランスポーター-1 欠損症候群. 東女医大誌 2013 ; 83 : E9-E13
- [22] Takahashi S, et al. Somatic mosaicism for a SLC2A1 mutation: implications for genetic counseling for GLUT1 deficiency syndrome. Clin Genet 2017; 91: 932-933.
- [23] Hully M, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. Eur J Med Genet 2015; 58: 443-454.
- [24] Leen WG, et al. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. J Neurol

2014 ; 261: 589-599

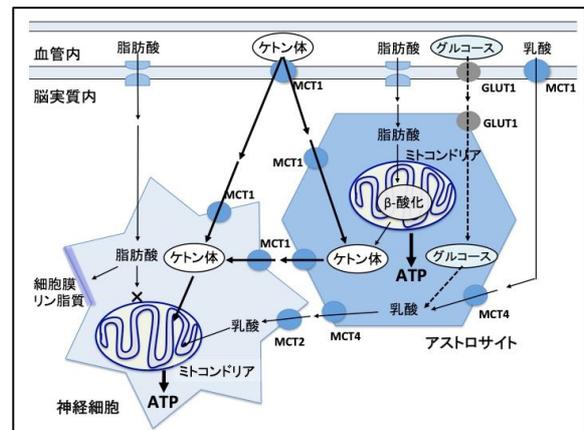


図 1 脳のエネルギー代謝経路 [ 1, 2 ]

脳の神経細胞やグリア細胞の主要なエネルギー源はグルコースで、血中のグルコースは GLUT1 でアストロサイトに取り込まれた後に乳酸に代謝される。乳酸は MCT によって神経細胞に輸送され、ミトコンドリアのクエン酸回路でエネルギー (ATP) が産生される。若年成長期、長期にわたる絶食・飢餓でのグルコースの不足時には、肝臓で産生されたケトン体もエネルギー源として利用することができる。血中のケトン体は MCT1 を介して取り込まれた後、2 分子のアセチル CoA となりミトコンドリアのクエン酸回路で ATP が産生される。

GLUT1 ; グルコーストランスポーター 1 型、  
MCT1、MCT 2、MCT 4 ; モノカルボン酸トランスポーター 1 型、2 型、4 型、  
ATP : アデノシン三リン酸。

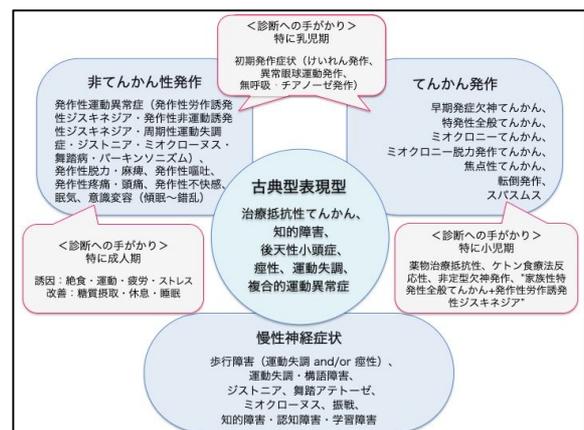


図 2 GLUT1 欠損症の表現型スペクトラムと診断への手がかり [ 4 ]

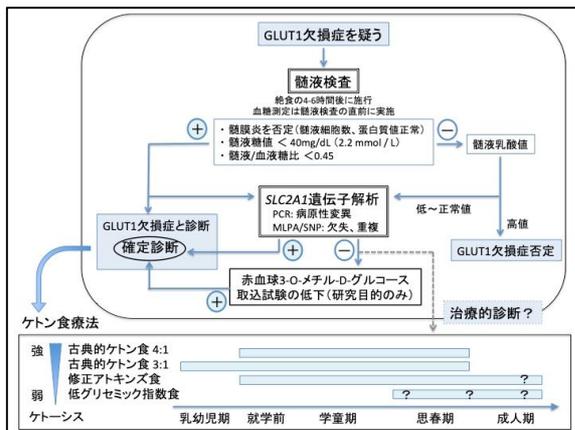


図3 GLUT1 欠損症の確定診断と治療のアルゴリズム [ 3,4 ]

GLUT1: glucose transporter type 1、

MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification

PCR: polymerase chain reaction、

SNP: single nucleotide polymorphism

## D . 考察

わが国で実施された患者実態調査 [ 6 ]、海外の臨床診療基準 [ 3,4 ]、および文献報告に基づき、生涯にわたる診療支援を目指したGLUT1欠損症の診療ガイドラインを作成した。本症の診療に関するエビデンスレベルは、case report、case seriesか、質問紙調査のような分析疫学的研究が中心であり、本症の診療に多く関わっている研究協力者のエキスパートオピニオンも採用した。2011年より継続している「グルコーストランスポーター 1 欠損症症候群の実態と診断治療指針に関する研究」における国内症例の診療情報 (2019 年 3 月時点で 88 名以上集積) の分析が実施できなかったため、将来の診療ガイドラインの改訂時に反映できるようにしたい。

本診療ガイドラインでは、新たに診断基準を考案し、GLUT1欠損症を疑う臨床症状、および診断への手がかりを図2 [ 4 ] に、疑診例に対する確定診断と治療のアルゴリズムを図3 [ 3,4 ] に示した。

長期にわたるKD療法に伴う身体的・精神的・経済的負担に対し、軽症例や、早期診

断による無症状例では治療へのモチベーションが上がらないという問題もある。KD療法の負担を軽減し、治療継続を容易にするサポートが必要とされるとともに、遺伝子治療を含めた新規治療法の実現が期待される。

また、体調不良時や非てんかん性発作出現時には、チーズやケトンフォーミュラなどのケトン体産生に有利な食材を補食することで実際対応されており、その実態も今後調査する必要があると考えた。

## E . 結論

生涯にわたる診療支援を目指した、国内でのGLUT1欠損症 診療ガイドラインを作成した。将来のガイドライン改訂に備えて、新規治療法も含めた、データを集積していく必要がある。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 小国弘量, 伊藤康 . グルコーストランスポーター 1 ( GLUT1 ) 欠損症 . 日本てんかん学会編 : 稀少てんかんの診療指標 . 診断と治療社 ( 東京 ) , p121-133: 2017
- 2) 伊藤康 . [ JaSMIn 通信特別記事 No.16 ] グルコーストランスポーター 1 欠損症 . JaSMIn 通信特別記事リーフレット . JaSMIn 事務局 ( 東京 ) , p8-12: 2018
- 3) 伊藤康 , 小国弘量 . [ 神経系のトランスポーター -Up to date ] トランスポーターと疾患 てんかん . Clin Neurosci 2018; 36: 710-714.
- 4) Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. EJPN 2018; 22: 482-487.
- 5) 伊藤康 , 中務秀嗣 . 発症前診断が早期治療・発症予防につながらなかったグルコーストランスポーター 1 ( GLUT1 ) 欠損症の家族例 . 特殊ミルク情報 2019; 55: 19-23 .
- 6) 伊藤康 . グルコーストランスポーター 1 欠損症 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 / 遺伝性白質疾患・知的障

害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班 編：治療可能な遺伝性神経疾患診断・治療の手引き.診断と治療社 (東京), p110-113: 2020

## 2. 学会発表

- 1) Ito Y. Glut1-deficiency and ketogenic diets: past, presence and future ; Clinical spectrum and genetic mechanism of GLUT1-DS. 6th Global Symposium on Ketogenic Therapies for Neurological Disorders (KETO 2018). 2018.10.07 (Jeju, Korea).
- 2) 橋本泰子, 黒沢彩乃, 伊藤康, 小国弘量, 永田智. 乳児院と連携しグルコーストランスポーター1欠損症患児にケトン食を導入した1例. 第16回日本臨床医療福祉学会. 2018.09.07 (東京).

## 3. その他発表

- 1) 伊藤康. GLUT1 欠損症と修正アトキンス食療法. 第1回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー. 2018.02.17 (東京).
- 2) 伊藤康. ケトン食療法の基本と最新. 第2回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー. 2019.02.09 (東京).
- 3) 伊藤康. 日本における GLUT1 欠損症患者の実態 -治療を中心に-. AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム「グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療開発」班 (小坂班). 2018.07.28 (東京)
- 4) 伊藤康. GLUT1 欠損症の現状. AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム「グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療開発」班 (小坂班). 2018.12.14 (東京)
- 5) 小国弘量. 病気の説明・概要. 藤井達哉 他編：グルコーストランスポーター1欠損症ハンドブック. glut1 異常症患者会 (大阪), p3-5: 2019
- 6) 伊藤康. 治療について. 修正アトキンス食. 藤井達哉 他編：グルコーストランスポーター1欠損症ハンドブック. glut1 異常

症患者会 (大阪), p34: 2019

- 7) 伊藤康. ケトン食療法の最新情報. 第3回東京女子医科大学ケトン食療法セミナー. 2019.12.07 (東京).
- 8) 中務秀嗣, 伊藤康. GLUT1 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. GLUT1 欠損症の医療情報交流会 in 東日本 2019. 2019.12.07 (東京)
- 9) 伊藤康. GLUT1 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. 2019年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構 シーズB 橋渡し研究戦略的推進プログラム「グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療開発」班 (小坂班). 2019.12.15 (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  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

## H. その他

教育・啓発事業にかかる実績

GLUT1 欠損症の医療情報交流会 in 東日本 2019 (テーマ：グルコーストランスポーター1欠損症の遺伝子治療) を開催した。  
日時：2019年12月7日(土) 10:25 ~ 12:00  
会場：東京女子医科大学病院 総合外来センター5階 大会議室

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

シトリン欠損症と高メチオニン血症、シスチン尿症に関する研究

先天性高メチオニン血症、シトリン欠損症、シスチン尿症の  
診療ガイドライン改訂に向けた調査研究

分担研究者： 長尾 雅悦（国立病院機構北海道医療センター 副院長）

研究要旨

平成27年度に『新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究』にて策定した先天性高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症）、シトリン欠損症、シスチン尿症の各診療ガイドラインを、これまで国内において遺伝子検査により確定診断された症例の集積による解析結果と、移行期医療と成人期の診療体制の実態の調査に基づいて改訂した。

研究協力者氏名

田中 藤樹（国立病院機構北海道医療センター  
小児科・臨床研究部）

重富 浩子（国立病院機構北海道医療センター  
小児科・臨床研究部）

A．研究目的

1）先天性高メチオニン血症（メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、以下 MAT 欠損症）は新生児マススクリーニング（NBS）にて発見される。シトリン欠損症は NBS で見逃され、乳児期以後に発症する症例が多い。シスチン尿症は NBS の対象疾患ではなく、小児期から青年期に再発性の尿路結石にて偶然に発見される。各疾患の年齢による病型の特徴や自然歴を反映した診療ガイドラインへの改定を行う。

2）各疾患の移行期医療と成人期の診療体制の実態を具体的な症例の調査により明らかにし診療モデルを提案する。

B．研究方法

1）MAT 欠損症、シトリン欠損症、シスチン尿症と診断された自験例ならびに国内外の報告症例を後方視的に解析・検討した。

2）日本先天代謝異常学会 診断基準・ガイドライン委員会より2018年に発表した診療ガイドライン案を元に、他学会やこれまで策定に携わった委員とも連携・協力し改訂作業を行った。

（倫理面への配慮） NBS 対象疾患および関連疾患の遺伝学的調査研究については国立病院機構北海道医療センターの倫理委員会の承認を受けている（平成25年2月25日、受付番号25-2-1）。

C．研究結果

1．MAT 欠損症

NBS 対象疾患であるが、指定難病には加えられていない。臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、生涯に渡って中枢神経病変の発症の可能性があるため、経過観察、検査、食事療法の必要性を主旨とする内容への改定を行った。

2．シトリン欠損症

NBS で見逃され、乳児期に発症せず適応・代償期へと移り変わって成人となっている症例の存在が推測された。青年～成人期にシトリン欠損症を発症し、原因不明の肝性脳症として治療される症例が潜在している。指定難病となり、原因

不明の意識障害、高アンモニア血症の成人患者にシトリン欠損症が潜在していることを啓蒙する診療ガイドラインへと発展させた。

### 3. シスチン尿症

シスチン尿症では他の尿路結石症には見られない特殊性を十分に理解して、診断および治療に関わる必要がある。未診断のまま尿路結石の再発を繰り返し、慢性腎不全に陥ることがないように、成人診療科においてもシスチン尿症の早期診断・治療に活用できる内容とした。

### 4. 成人期の課題

各疾患とも薬物療法と食事療法含めた治療は、臨床症状と各種検査の定期的な評価を行いながら生涯にわたり継続する必要がある。日常生活の中で病態を急激に悪化させる要因（例えばシトリン欠損症における過剰な糖質負荷）や治療の中断には十分気をつける必要がある。妊娠や出産に対するリスクは不明であるため、妊娠中の各種検査所見のモニタリングを行い妊婦に症状の出現や胎児への影響がないか慎重に観察する必要がある。成人期にも低メチオニンミルク（雪印メチオニン除去粉乳 S26）や MCT ミルク（あるいは MCT オイル）のような特殊ミルクを使用することがあり、今後もその供給体制と費用負担を検討する必要がある。

### D. 考察

タンデムマスによる NBS が全国展開し、MAT 欠損症とシトリン欠損症が一定の頻度で発見されるようになり、診断基準および診療ガイドラインの策定は診療レベルの向上に大きく寄与すると考えられる。シスチン尿症は泌尿器科など成人診療科と共同で診療する機会が多く、所属学会間でコンセンサスを得た内容へ改変していくことが今後の課題である。治療用ミルクの成人期以後の供給は保障されていない。また低蛋白食品や治療薬をサプリメントとして購入するなど保険診療適応外の出費がある。成人期に渡って継続的に診療を受

けられる医療供給体制の確立が必要である。

### E. 結論

NBS 対象および関連する MAT 欠損症、シトリン欠損症、シスチン尿症の診療ガイドラインを策定した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 長尾雅悦, ウィルソン病, 猿田享男, 北村惣一郎監修 1336 専門家による私の治療 (2017-18 年度版). p807-809 東京、日本医事新報社 2017.

2) Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H. Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry. *Int J Neonatal Screen*, 2018; 4(1),5; doi:10.3990/ijms401005.

3) 吉永美和, 手塚美智子, 石川貴雄, 野町祥介, 濱谷和代, 東田恭明, 三觜 雄, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. マスクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果 (2012~2017 年度). 札幌市衛研年報 2018; 45: 88-92.

4) 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 新生児マスクリーニングとシトリン欠損症. 札幌市医師会医学会誌 2018; 43; 73-74.

5) Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, Nagao M. Diagnostic value of the MAT1A gene mutations in methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Possible relevance to various neurological manifestations. *Neuropsychiatry (London)* 2018; 8: 1564-1570.

6) 手塚美智子, 石川貴雄, 吉永美和, 野町祥介, 東田恭明, 三觜 雄, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 新生児マスクリーニング代謝異常症検査結果 (2018 年度). 札幌市衛研年報 2019; 46: 82-87.

7) 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 札幌市に

における新生児タンデムマススクリーニングの調査研究～新指標導入後に発見されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症の第一例～.札幌市医師会医学会誌 2019;324(増刊):123-124.

8)長尾雅悦.北海道における新生児タンデムマス・スクリーニング.特殊ミルク情報 2019;55:73-75.

## 2. 学会発表

1)田中藤樹,重富浩子,長尾雅悦.遷延するNICCDに対するピルビン酸ナトリウムの投与経験.第59回日本先天代謝異常学会総会(2017.10.12-14.埼玉)

2)田中藤樹,重富浩子,長尾雅悦.胆汁うっ滞性肝障害を認めたWilson病の6か月乳児例.第59回日本先天代謝異常学会総会(2017.10.12-14.埼玉)

3)田中藤樹,重富浩子,長尾雅悦.遷延するNICCDに対してピルビン酸Naを投与したシトリン欠損症の一例.第16回東北・北海道代謝異常症研究会(2018.5.11.仙台)

4)田中藤樹,長尾雅悦.札幌市における先天代謝異常症スクリーニングの現況.第12回北海道先天代謝異常症研究会(2018.7.7.札幌)

5)田中藤樹,長尾雅悦,小杉山清隆,吉永美和,斎藤翔太,手塚美智子,野町祥介,東田恭明,三觜雄.札幌市におけるタンデムマススクリーニングの5年間の検討.第45回日本マススクリーニング学会(2018.8.18.埼玉)

6)田中藤樹,長尾雅悦.新指標導入後に発見された北海道でのCPT2欠損症の第一例.第59回日本先天代謝異常学会(2018.11.8.岐阜)

7)田中藤樹,長尾雅悦(国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター,臨床研究部遺伝子解析研究室).酵素補充療法を開始したモルキオ病の2成人例.北海道・東北MPSフォーラム2019(2019.10.5.札幌)

8)田中藤樹,長尾雅悦(国立病院機構北海道医

療センター小児遺伝代謝センター,臨床研究部遺伝子解析研究室),小杉山清隆(北海道大学医学部小児科),吉永美和,石川貴雄,手塚美智子,野町祥介,東田恭明,三觜雄(札幌市衛生研究所).先天代謝異常症のハイリスクスクリーニングによる診断と経過観察.第61回日本先天代謝異常学会総会(2019.10.26.秋田)

9)田中藤樹,長尾雅悦(国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター,臨床研究部遺伝子解析研究室),浜田亮(留萌市立病院小児科),林三起子,花井潤師(北海道薬剤師会公衆衛生検査センター),吉永美和,東田恭明,野町祥介,石川貴雄,手塚美智子(札幌市衛生研究所).新生児マススクリーニングで発見したビタミンB12欠乏の母子例.第46回日本マススクリーニング学会(2019.11.22.沖縄)

10)田中藤樹,長尾雅悦(国立病院機構北海道医療センター小児遺伝代謝センター,臨床研究部遺伝子解析研究室).シトリン欠損による発育不全と脂質異常症(FTTDCD)に対してMCTミルクを使用した一例.第33回日本小児脂質研究会(2019.12.1.熊本)

## 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

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研究

先天代謝異常症患者会を通じた医療者と患者の対等のパートナーシップの確立

分担研究者： 村山 圭（千葉県こども病院 代謝科部長）  
高柳正樹（帝京平成大学健康医療スポーツ学部 教授）

研究要旨

先天代謝異常症は希少疾患であり、医療者と患者が対等の立場でパートナーシップを確立し、疾患の早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。今回の分担研究において先天代謝異常症の患者会が多く参加される先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援したので、その概要を報告する。いずれも80名近い参加者数となり活発な議論がなされた。フォーラムとしては、組織としての形態の確立や財政面での安定性の保証など多くの問題点を十分に検討、協議して、持続性のある運動体を形成していく必要がある。

A．研究目的

近年先天代謝異常症はタンデムマススクリーニングも普及し、診療ガイドラインも作成され、診療の均質化が維持されてきている。今後の研究は患者登録やそのナチュラルヒストリーの検討など、患者会と協力して進めていかなければならないことが多い。また患者側も希少疾患による情報収集の困難性などから、医療者に密接にコンタクトをとることは重要である。このように希少疾患においては医療者と患者が対等の立場でパートナーシップを確立し、疾患の早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。本研究を通して先天代謝異常症の患者会が参加する先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を支援してきたので、その概要を報告する。

B．研究方法

フォーラム実行委員会を組織し、プログラム委員会を開き、Cに示すプログラムを企画した。広く患者、家族、医療関係者、研究者、製薬企業に参加を呼びかけた。第7回フォーラムに関し

ては新型コロナウイルスの影響によって急遽中止せざるを得なかった。

C．研究結果

各年度の患者フォーラムのプログラムと実際の参加者、患者団体、第7回は申し込みをされた参加者内訳を示す。

第5回先天代謝異常症患者会フォーラム

平成30年（2018年）2月25日

開催場所 T K P品川カンファレンスセンター

講演1．先天代謝異常症における遺伝カウンセリング

千葉県こども病院

遺伝カウンセラー 秋山 奈々

講演2．平成29年度日本先天代謝異常症学会  
見て歩き 新しい治療法はどうでしょう

帝京平成大学 健康医療スポーツ学部

教授 高柳 正樹

講演3．社会的資源をうまく使うには

千葉県こども病院

M S W 河野 司

講演4．先天代謝異常症診療ガイドライン

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 中村班 中村 公俊

講演 5 . 第 8 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォー  
ラム報告 先天代謝異常症への遺伝子治療は  
どこまで進んだか

国立成育医療研究センター臨床検査部  
部長 奥山 虎之

講演 6 . J a S M I n の取り組みについて

国立成育医療研究センター臨床検査部  
認定遺伝カウンセラー 徐 朱玟

【出席者】

患者家族：29名

(保育預かり 10名)

医療従事者：24名

企業：26名

合計 79名

ウェブ参加者 20名

【参加患者会一覧】

PKU 親の会連絡協議会

ニーマンピック病 C 型患者家族の会

全国尿素サイクル異常症患者と家族の会

glut1 異常症患者会

ファブリーnext

全国ファブリー病患者と家族の会

ポンペ病患者会

MPS 患者家族の会

MLD 患者会

ALD の未来を考える会

日本ゴーシェ病の会

小児神経伝達物質病家族会、

こいのぼり(ミトコンドリア病家族会)

ひだまりたんぼぼ(有機酸、脂肪酸代謝異常症の  
会)

メープルシロップ症の会

以上 15 患者会・親の会

第 6 回先天代謝異常症患者会フォーラム

平成 31 年(2019 年)2 月 23 日

開催場所 大日本住友製薬株式会社 東京本社

講演 1 . 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)  
の最新報告

国立成育医療研究センター臨床検査部  
認定遺伝カウンセラー 徐 朱玟

講演 2 . 海外で開発された希少疾患治療薬を早  
期に日本に導入するには?

レコルダディ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社  
代表取締役社長 藤原 聡

講演 3 . 先天代謝異常症の在宅管理のポイント  
(ライソゾーム病を例にして)

<医療的ケア児の概念と変わる小児在宅医療>  
医療法人財団はるたか会

沖本 由理

前田 浩利

講演 4 . 新しい新生児スクリーニング

国立成育医療研究センター臨床検査部  
部長 奥山 虎之

講演 5 . シトリン欠損症の病態と中鎖脂肪酸補  
充療法について

山形大学名誉教授・客員教授 早坂 清

講演 6 . 先天代謝異常症のトランジションに  
ついて

帝京平成大学健康医療スポーツ学部  
教授 高柳 正樹

【出席者】

患者会 患者・家族 45名

製薬会社関連 14名

医療関係者 19名

合計 78名

【参加患者会一覧】

ひだまりたんぼぼの会

成育医療センター肝移植患者会ドレミファクラブ

PKU 親の会

NPC 家族会

ALD の未来を考える会

Glut1 異常症患者会

MSUD の会

尿素サイクル患者会  
小児神経伝達物質病患者会  
Fabry NEXT  
ポンペ病患者会  
シトリン財団  
シトリン血症の会  
ふくろうの会

以上14患者会・親の会

【ウェブ参加者】

視聴希望19組

アクセス数 第一部 64  
第二部 11  
第三部 37

**第7回先天代謝異常症患者会フォーラム**

令和2年(2020年)2月29日

開催場所 フクラシア品川(高輪口)

講演1. 小児難病の早期診断と新生児スクリーニング

熊本大学大学院小児科学講座  
教授 中村 公俊

講演2. 第61回日本先天代謝異常学会(秋田)  
報告 新しい治療法を中心に

帝京平成大学健康医療スポーツ学部  
教授 高柳 正樹

講演3. 先天代謝異常症患者登録制度(JaSMIn)  
の最新報告

国立成育医療研究センター臨床検査部  
徐 朱弦

講演4. 小児慢性疾患のトランジション

国立成育医療研究センター総合診療部  
統括部長 窪田 満

講演5. いのちは輝く 重い障害を生きる意味

松永クリニック小児科・小児外科  
松永 正訓

【出席予定者】

患者会 患者・家族 40名程度  
製薬会社関連 10名程度

医療関係者 20名程度

合計 約70名を予定していた

また、ウェブ参加者として登録し視聴を希望された患者・家族は15組に達していた。

【参加患者会一覧】

ひだまりたんぼの会

成育医療センター肝移植患者会ドレミファクラブ

PKU 親の会

NPC 家族会

ALDの未来を考える会

Glut1 異常症患者会

MSUDの会

尿素サイクル患者会

小児神経伝達物質病患者会

Fabry NEXT

ポンペ病患者会

シトリン財団

シトリン血症の会

ふくろうの会

以上14患者会・親の会

(倫理面への配慮)

いずれのフォーラムも患者の個人名、疾患名などは講演においても、ホームページ上においても明らかにしていない。フォーラムをインターネット配信したが、その画像などに患者が映らないように留意するなど、個人情報の管理に十分配慮した。

各フォーラムのポスター

**第5回 先天性代謝異常症患者会フォーラム**  
 お互いの状況を知り合い、より良い未来に向けて手をつなぎましょう  
**2018.2.25 (日) 10:00~16:00**  
 in TKP品川カンファレンスセンター

**インターネット参加可能**  
 参加無料  
 スペースあり

10:00~10:30  
 先天性代謝異常症における遺伝カウンセリング  
 4名(小川 美穂、高橋 真由子、藤田 真由子、藤田 真由子)

11:00~12:00  
 平成29年度日本先天性代謝異常症学会 年度発表  
 一人一人の成長をどうしよう - 遺伝子検査と薬物治療

12:00~13:15  
 午餐

13:15~13:30  
 先天性代謝異常症と心臓について 寺田 隆雄(東京大学医学部附属病棟) 中野 孝典(東京大学医学部附属病棟)

13:30~14:15  
 社会的課題をうまく扱うには 中野 孝典(東京大学医学部附属病棟) 丸山 隆夫(東京大学医学部附属病棟)

14:15~15:30  
 先天性代謝異常症の患者と家族の絆 藤田 真由子(東京大学医学部附属病棟)  
 先天性代謝異常症への遺伝子診断とこれまで進んできた一歩 藤田 真由子(東京大学医学部附属病棟)

15:30~16:00  
 当日の振り返りについて 佐藤 隆雄(品川カンファレンスセンター)

会場建設の機会も、可能な限り、事前申し込みをお願ひ申し上げます。  
 [会場までの移動時間とインターネット参加の際は要領書を読み必ず2週間前までに] 事前申し込みをお願いします。

事前申し込み方法  
 ① 代表者様へお申し込み  
 ② 個人でお申し込み(インターネット参加)  
 ③ 郵送でお申し込み(インターネット参加)  
 ④ 郵送でお申し込み(インターネット参加)  
 ⑤ 郵送でお申し込み(インターネット参加)  
 ⑥ 郵送でお申し込み(インターネット参加)  
 ⑦ 郵送でお申し込み(インターネット参加)  
 ⑧ 郵送でお申し込み(インターネット参加)  
 ⑨ 郵送でお申し込み(インターネット参加)  
 ⑩ 郵送でお申し込み(インターネット参加)

品川駅  
 TKP品川カンファレンスセンター  
 〒108-8501 東京都港区品川1-1-1

**第6回 先天性代謝異常症患者会フォーラム**  
 先天性代謝異常症の患者・家族の未来を一緒に考える

日時 **2月23日 (日)**  
 10:00~15:30

場所 大日本住友製薬 東京本社  
 (東京都中央区京橋1-13-1)  
<https://www.ds-pharma.co.jp/profile/office/>  
 参加費 無料 (事前申込不要)

主催 患者会フォーラム実行委員会  
 お問い合わせ [m.takayanagi@thu.ac.jp](mailto:m.takayanagi@thu.ac.jp)

● 託児サービスはありませんが、別会場にてお子さんと一緒に中継を見ることが出来ます。  
 ● Web中継サービスがありますが、フォーラム終了後に中継の様子をWEBで公開する予定です。

**第7回 先天性代謝異常症患者会フォーラム**  
 参加費無料  
 事前申込不要

[日時] ▶▶▶ 2020年2月29日 (土) PM13:00~PM17:00  
 [会場] ▶▶▶ フクラシア品川 (高輪口)  
 (東京都港区高輪2-25-33 高輪1-6階)  
<https://www.fukuracia.jp/shinagawa2/access/>

★招待講演★  
 16:00~17:00  
 「いのちは輝く 重い障害を生きる意味」  
 ● 演者 松永 正訓 先生  
 千原大学医学部卒業後、大学病院を中心とし、19年間勤務。1500人の患者さんに治療を行うなど、小児科を専門に臨床、研究、医学教育に携わる。  
 著書「懸命の子 トリカドール：起命といふ定めの子を届かす 家族の物語」(2013年小児科・小児科医大賞受賞) 最新著書「いのちは輝く 重い障害を受け入れるとき」(中央公論社2019) など、障害児とその家族に関する著作が多数

松永 正訓 先生  
 松本クリニック小児科・小児外科

● 託児サービスはありませんが、別会場にてお子さんと一緒に中継を見ることが出来ます。  
 ● 当日の振り返りについて、可能な限り、事後申し込みをお願ひ申し上げます。

お問い合わせ [m.takayanagi@thu.ac.jp](mailto:m.takayanagi@thu.ac.jp) 主催 患者会フォーラム実行委員会

D. 考察  
 年度毎に話題を変えて行っているが、共通した事項として、1) 患者登録の最新報告およびレジストリの重要性、2) 新しい治療法について、3) 在宅医療の状況、4) 早期診断の重要性、5) 成人移行期医療の必要性と現状 を柱として組み立ててきた。  
 これらは希少疾患領域で重要なレジストリの構築と活用、創薬や病態解明などの国際連携、QOLの改善に密接に結びついてくる。

80名近い参加者(各疾患に関係する患者家族・医療従事者・製薬企業関係者)が参加し活発な議論が行われた。実際に昨年の患者フォーラムを聞いて、遠方から受診した先天性代謝異常症の患児も何人かいた。

予算の都合上、第6回からは託児システムは行わずに、別室に会場の画面と同じ映像を映すことにより子どもさんと一緒に講演を視聴する場を用意する形にした。業者によるフォーラムのウェブ公開も予算の都合で取りやめたが、YouTubeを用いた限定公開を行い広く共有できる形に変えていった。またフォーラムを開催する過程で、患者会の方々のフォーラムの内容を話し合う場を持つことができ、取り上げる内容については様々な意見が出された。今後もこのような会を開催する意味はあると考えられた。フォーラムとしては、引き続き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、持続可能な運動体を形成していく必要がある。

E. 結論  
 第5回、第6回先天性代謝異常症患者会フォーラムを企画し、実行した。いずれも非常に活発な議論がなされた。また第7回先天性代謝異常学会患者フォーラムも企画した。新型コロナウイルスの影響により開催は叶わなかったが、多くの参加者が見込まれていた。今後も先天性代謝異常症の研究は患者会との綿密な協力のもと実施する意義は十分にある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

日本人 Leigh 脳症 106 例の生化学診断・遺伝子診断のまとめをおこなった。新規病因遺伝子として、まずは ATAD3 遺伝子の欠失が、オーストラリア、フランス、オランダ、さらにはイギリスとの共同研究の中で明らかになった。C1QBP(p32)遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。また、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、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、などを示した。さらに、ミトコンドリア病データベースを、後藤班、村山班と連携して、JaSMIn（先天代謝異常症患者登録システム）と共有し、ミトコンドリア病に特化した。MO Bank の登録を進めている。

### 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、日本人 Leigh 脳症 106 例の生化学診断・遺伝子診断のまとめをおこなった。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。高乳酸血症を来す症例に遭遇した場合は、まず心不全他の二次的高乳酸血症症例を除外し、次いで以下に示す先天性高乳酸血症（Congenital Lactic Acidosis: CLA）を来す症例の鑑別を行うこと。鑑別の対象疾患は、有機酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、脂肪酸代謝異常症、グリコーゲン代謝異常症、糖新生系酵素異常症、ピルビン酸関連酵素異常症、TCA サイクル酵素異常

症、およびミトコンドリア呼吸鎖複合体（MRC）異常症等であること、などを示した。

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

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

### B．研究方法

ATAD3 遺伝子の解析は、オーストラリア、フランス、オランダ、さらにはイギリスとの共同研究としておこなった。ADAT3 遺伝子のクラスター欠失と小脳障害との関連についても解析した。C1QBP(p32)遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。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 全塩基配列と既報核病変遺伝子 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てはヒトゲノム・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

ATAD3 遺伝子の欠失が、オーストラリア、フランス、オランダ、さらにはイギリスとの共同研究の中で明らかになった。ADAT3 遺伝子のクラスタ欠失は、mtDNA とコレステロール代謝を変化させ、小脳障害の原因となることを明らかにした。患者細胞にはコレステロールが蓄積しており、ニーマンピック C との関連が注目される。C1QBP (p32) 遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。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。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。

## 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。

(倫理面への配慮)

患者の個人名、疾患名などは講演においても、ホームページ上においても明らかにしていない。フォーラムをインターネット配信したが、その画像などに患者が映らないように留意するなど、個人情報の管理に十分配慮した。

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

ADAT3 遺伝子のクラスター欠失は、mtDNA とコレステロール代謝を変化させ、小脳障害の原因となった。C1QBP(p32)遺伝子変異については、イギリス、オーストリア、イタリア、さらにはアメリカとドイツなどとの国際連携により解析をおこなった。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。

F . 研究発表

1. 論文発表

Ogawa E, Fushimi T, Ogawa-Tominaga M, Shimura M, Tajika M, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Ishige M, Fuchigami T, Yamazaki T, Kishita Y, Kohda M, Imai-Okazaki A, Okazaki Y, Morioka I, Ohtake A, Murayama K. Mortality of Japanese patients with Leigh syndrome: Effects of age at onset and genetic diagnosis. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Jan 22. doi: 10.1002/jimd.12218. [Epub ahead of print]

Shimizu K, Oba D, Nambu R, Tanaka M, Oguma E, Murayama K, Ohtake A, Yoshiura KI, Ohashi H. Possible mitochondrial dysfunction in a patient with deafness, dystonia, and cerebral hypomyelination (DDCH) due to BCAP31 Mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Mar;8(3):e1129. doi: 10.1002/mgg3.1129. Epub 2020 Jan 17.

Takada R, Tozawa T, Kondo H, Kizaki Z, Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K, Ohtake A, Chiyonobu T. Early infantile-onset Leigh syndrome complicated with infantile spasms associated with the m.9185T>C variant in the MT-ATP6 gene: Expanding the clinical spectrum. *Brain Dev.* 2020 Jan;42(1):69-72. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.006. Epub 2019 Sep 26.

Kadoya T, Sakakibara A, Kitayama K, Yamada Y, Higuchi S, Kawakita R, Kawasaki Y, Fujino M, Murakami Y, Shimura M, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Koga Y, Yorifuji T. Successful treatment of infantile-onset ACAD9-related cardiomyopathy with a combination of sodium pyruvate, beta-blocker, and coenzyme Q10. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Oct 25;32(10):1181-1185. doi: 10.1515/jpem-2019-0205.

Shimura M, Nozawa N, Ogawa-Tominaga M, Fushimi T, Tajika M, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Kishita Y, Ishii T, Takahashi K, Tanaka T, Nakajima M, Okazaki Y, Ohtake A, Murayama K. Effects of 5-aminolevulinic acid and sodium ferrous citrate on fibroblasts from individuals with mitochondrial diseases. *Sci Rep.* 2019 Jul 22;9(1):10549. doi: 10.1038/s41598-019-46772-x.

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

## スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究

分担研究者： 小林弘典（島根大学小児科・助教）

### 研究要旨

- 1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：本研究では、2015年に策定した脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに、新しく追加された知見や成人期の情報、フォローアップ指針、に関する記載を加えた。また、脂肪酸代謝異常症のうち特殊ミルクを使用すべき疾患を定め、各疾患における特殊ミルクの使用法等を記載した。今回の改訂では、CPT-2欠損症がスクリーニング対象疾患となったことを受けて、カルニチン回路異常症としてまとめられていた記載をCPT-2欠損症等に独立させ、ガイドラインを作成した。ガイドラインの素案は査読を経たのちにパブリックコメントを募り、寄せられた意見を反映させた。作成したガイドラインは2019年9月に「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019」として発刊された。
- 2) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：成人脂肪酸代謝異常症6例（VLCAD欠損症 3例、グルタル酸血症2型 2例、CPT-2欠損症 1例）の臨床像、治療状況などを検討した。成人例では筋症状が臨床像の中心であり、診断後もその症状のコントロールに難渋する例が少なくなかった。脂肪酸代謝異常症の成人例は報告例も少ないため、診断の契機を増やすためにアシルカルニチン分析の啓発や小児期を含めた患者の登録および追跡システムの構築が強く望まれる。
- 3) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究：OTC欠損症のスクリーニングパイロット研究について調査を行った。パイロット研究は島根県と長野県で行われており、安定的な運用が行われている。これまでに約17,000例が受検し、精密検査例、陽性例ともに無い。OTC欠損症の追加については、費用対便益の試算では十分な効果が期待できるので、本検査法による陽性例の発見が示されれば全国実施に向けて有力な情報になり得る。

### 研究協力者氏名

山口清次（島根大学医学部小児科 特任教授）  
長谷川有紀（島根大学子どものこころ診療部・講師）  
山田健治（島根大学小児科・助教）  
大澤好充（島根大学小児科・医科医員）  
村山圭（千葉こども病院代謝科・部長）  
伏見拓矢（千葉こども病院代謝科・医員）  
渡邊順子（久留米大学小児科・准教授）  
李知子（兵庫医科大学小児科・助教）  
坊亮輔（神戸大学小児科・医員）

### A．研究目的

- 1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症（酸化異常症）はタンデムマス・スクリーニングの対象疾患群の一つである。脂肪酸代謝異常症は超稀少疾患であり診断法、治療法には検討すべき点が少なくない。本研究では、2015年に策定した脂肪酸代謝異常症に関するガイドラインの改訂を目指した。ガイドラインには、新たな知見や診療の質向上に資すると考えられる情報等を整理し、これらをガイドラインに追加する事を目指した。また、特殊ミルクを利用する疾患を明記し、使用方法や成人期の利用に関する情報の整理を行うことを目指した。

- 2) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

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

- 3) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

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

## B．研究方法

- 1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

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

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

- 2) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

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

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

- 3) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

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

## C．研究結果

- 1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

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

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

2) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

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

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

3) タンデムマススクリーニングにおける OTC 欠損症追加に関する研究

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

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

- ・ QOL 向上・家族看護費用の節約:4 億 1456 万円

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

D. 考察

1) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

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

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

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

2) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

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

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

### 3) タンデムマススクリーニングにおける OTC 欠損症追加に関する研究

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

## E . 結論

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

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

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

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. *Brain & Development* 39(1): 48-57, 2017
- 2) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth . *Mol Genet Metab Reports*: 59-61, 2017
- 3) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. *Journal of Human Genetics* 62: 809-814, 2017
- 4) Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K. Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a

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

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

## 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Plenary diversity in disease distribution of targets in the TMS Screening in ASIA and prenatal diagnosis for severe cases. ISiEM 2017 (International Conference of the Indian Society of Inborn Errors of Metabolism). Chennai, India, February 2017 (2017.2.10-2.12, Dr. Sujatha Jagadeesh)
- 2) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健: CPT-2 欠損症による突然死の予防～新生児スクリーニングで発見されたCPT-2 欠損症の1例～. 第23回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会. 津, 3 2017
- 3) 小林弘典: 先天代謝異常検査への質量分析の応用-尿中有機酸分析と血中アシルカルニチン分析-. 日本臨床検査自動化学会第31回春季セミナー. 出雲, 4 2017
- 4) 小林弘典: ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 第120回 日本小児科学会 シンポジウム. 東京, 4 2017
- 5) Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S: Diversity of organic acidemias and fatty acid oxidation defects in Asian Countries. The 1st Taiwan Korea Japan Joint congress on Neonatology & 27th Annual Meeting of Taiwan Society of Neonatology. Taiwan, March 2017
- 6) Yamaguchi S: How to biochemically approach neuromuscular disorders with biochemical and mass spectrometric procedures. . . ,
- 7) 小林弘典: 患者登録コホート体制の現状と今後の課題. 第44回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 8) 山田健治: 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査: 新生児マススクリーニングの効果の検討. 第44回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 9) 小林弘典: 陰イオンモードによるオロト酸測定を加えたタンデムマスによる新生児スクリーニング対象疾患の拡大. 第42回日本医用マススペクトル学会年会. 東京, 9 2017
- 10) 山口清次: 脂肪酸 酸化異常症胎児の妊婦に起こるHELLP 症候群、AFLP. 第38回日本妊娠高血圧学会総会・学術講演会. 熊本, 9 2017
- 11) 小林弘典, 箕畑俊和, 三淵浩, 中村公俊, 窪田満, 坂本修, 渡邊順子, 福井香織, 古城真秀子, 山口清次: OTC 欠損症患者におけるろ紙血中オロト酸の後方視的検討. 第59回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 10 2017
- 12) 山田健治, 白石秀明, 朝比奈直子, 横式沙紀, 宮腰崇, 大野浩太, 磯江敏幸, 林宏至, 山口清次, 佐藤典宏: 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートのオープンラベル臨床試験結果. 第59回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017年10月 (2017.10.12-14, 会長大竹 明)
- 13) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症2型5例のまとめ. 第59回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017年10月 (2017.10.12-14, 会長大竹 明)
- 14) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原収, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析

- 第 59 回日本先天代謝異常学会総会。川越，2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長 大竹 明)
- 15) 李知子, 吉井勝彦, 吉田悟, 管健敬, 中村公俊, 深尾敏幸, 村山圭, 長谷川有紀, 竹島泰弘: 遅延型 OTC 欠損症では新生児タンデムマススクリーニングでのシトルリンが低値である。第 59 回日本先天代謝異常学会総会。川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長 大竹 明)
- 16) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 突然死を予防するために頻回の入院管理を行っている CPT-2 欠損症の 3 歳女児例。第 69 回中国四国小児科学会。岡山, 2017 年 11 月 (2017.11.25-26, 会長 塚原 宏一)
- 17) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸: 本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析。第 120 回 日本小児科学会。東京, 2017 年 4 月 (2017.4.14-16, 会頭 高橋 孝雄)
- 18) 城戸淳, 松本志郎, 三淵浩, 遠藤文夫, 中村公俊 新生児発症の中等度の UCD 患者は、早期の肝移植によって正常な精神神経発達を遂げるかもしれない 第 60 回日本先天代謝異常学会 2018 年 11 月 8-10 日 じゅうろくプラザ
- 19) 野津吉友, 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 山口清次, 竹谷健, 長井篤: 新規検査項目が追加されたタンデムマススクリーニングキット (NeoBase2) の使用経験。第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会。埼玉, 2018 年 8 月 (2018.8.17-18, 会長 大竹明)
- 20) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: 出生直後のアシルカルニチン分析で診断できなかったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症の一例。第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会。埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 21) 李知子, 山本和宏, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 但馬剛, 竹島康弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機に COT2 欠損症と診断された幼児例。第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会。埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 22) 小林弘典, 山田健治, 長谷川有紀, 梶谷晴香, 大國翼, 野津吉友, 山口清次, 長井篤, 竹谷健: 島根県における OTC 欠損症パイロットスクリーニングの現況。第 45 回日本マススクリーニング学会学術集会。埼玉, 2018 年 8 月 (2018.17-18, 会長 大竹明)
- 23) Yamaguchi S, Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yangu Y, Dung VC, Verma IC, Shigematsu Y, Fukao T, Taketani T: Country-specific metabolic diseases detectable by mass spectrometry in Asian countries: symptomatic screening for organic acidemias, fatty acid oxidation defects as well as amino acidemias. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases. China, 2018 年 8 月 (2018.8.23-26, 会長 Luo Xiaoping)
- 24) 山口清次, 柴田直昭, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 重松陽介, 竹谷健: タンデムマス (TMS) スクリーニング対象疾患のアジア諸国における頻度の多様性: GC/MS と TMS による代謝異常スクリーニング。第 43 回日本医用マススペクトル学会。札幌, 2018 年 9 月 (2018.9.6-7, 会長 千葉仁志 )
- 25) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで C5DC 高値を示す症例の臨床的背景。第 60 回日本先天代謝異常学会総会。岐阜市, 2018 年 11 月 (2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 26) 小林弘典, 大國翼, 中村公俊, 百崎謙

- ，折居建治，深尾敏幸，Can Thi Bich Ngoc, Dung Chi Vu, Michael H Gelb, 戸松俊治，田中美砂，山田健治，長谷川有紀，渡辺淳，野津吉友，山口清次，長井篤，竹谷健：LC-MS/MSによる酵素活性測定によるスクリーニング法はムコ多糖 II 型の偽陽性例を低減する。第60回日本先天代謝異常学会総会。岐阜市，2018年11月(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 27) 山田健治，伊藤道徳，小林弘典，長谷川有紀，山口清次，竹谷健：新生児マススクリーニングを契機に発見されたFLAD1変異によるグルタル酸血症2型の一例。第60回日本先天代謝異常学会総会。岐阜市，2018年11月(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 28) 李知子，山本和宏，山田健治，小林弘典，湯浅光織，重松陽介，原圭一，但馬剛，竹島泰弘：新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず，横紋筋融解症を機にCPT2欠損症と診断された幼児例。第60回日本先天代謝異常学会総会。岐阜市，2018年11月(2018.11.8-10, 会長 深尾敏幸)
- 29) 小林弘典，福士勝，山田健治，長谷川有紀，大澤好充，山口清次，竹谷健：オロト酸測定を追加したOTC欠損症のタンデムマス・スクリーニングパイロット研究。第122回日本小児科学会学術集会 金沢，2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 30) 山口清次：早く見つけて生涯予防：マススクリーニングの拡大に向けて。第122回日本小児科学会学術集会 金沢，2019年4月(2019.4.19-21 会頭 谷内江昭宏)
- 31) 三浦真理子，福井香織，田代恭子，渡邊順子，山下裕史朗。当院を受診し診断に至ったシトリン欠損症25例の診断契機に関する検討。第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21 (金沢)
- 32) 山田健治、大澤好充、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、竹谷健。VLCAD欠損症の診断指標の検討：ろ紙血および血清のC14:1、C14:1/C2比、C14:1/C12:1比、C14:1/C16比の比較。第61回日本先天代謝異常学会総会。秋田、2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 33) Yasuhiko Ago, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yoriko Watanabe, Kaori Fukui, Kazuteru Kitsuda, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Hidenori Ohnishi, Toshiyuki Fukao. Evaluation of wild-type and 5 variant HMGCS2 expressed in E.coli and human fibroblasts. 第61回日本先天代謝異常学会総会 2019.10.24-26 (秋田市)
- 34) 大澤好充，山田健治，小林弘典，長谷川有紀，山口清次，竹谷 健：VLCAD欠損症の高熱に伴う代謝不全発作に対する低温/平温療法の基礎的検討。第61回日本先天代謝異常学会総会。秋田、2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 35) 山口清次，柴田直昭，長谷川有紀，小林弘典，山田健治，大澤好充，福田誠司，竹谷健：タンデムマス・スクリーニング対象疾患のアジア諸国における多様性。第61回日本先天代謝異常学会総会。秋田、2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 36) 笹井英雄，中島葉子3，伊藤哲哉，小林弘典，長谷川有紀，小林正久，但馬剛，中村公俊，濱崎考史，深尾敏幸：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症に対する遺伝子パネル解析の5年間のまとめ。第61回日本先天代謝異常学会総会，秋田，2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 37) 大澤好充，小林弘典，原圭一，山田健治，長谷川有紀，相崎潤子，重松陽介，但馬剛，山口清次，竹谷健：タンデムマス・スクリーニング導入前後におけるVLCAD欠損症患者の遺伝子型に関する検討。第61回日本先天代謝異常学会総会 秋田，2019年10月(2019.10.24-26, 会長 高橋勉)
- 38) 小林弘典，大澤好充，原圭一，山田健治，長谷川有紀，相崎潤子，重松陽介，但馬剛，山口清次，竹谷健：VLCAD欠

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

1. 1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

糖原病に関する研究：

1. 糖原病症例の移行期・成人期医療体制および糖原病診療実態とガイドライン 2015 公開後の診療動向の検証
2. 糖原病診療（ガイドライン 2015 を含む）に関するいくつかの課題および Fernandes 負荷テストの診断的意義の検討

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

3 年間の研究期間に以下の 3 研究課題について検討した。

1. 糖原病症例の移行期・成人期医療体制および糖原病診療実態とガイドライン 2015 公開後の診療動向の検証を Web アンケートで調査した。糖原病では IX 型、I 型、III 型が多く診療されていた。糖原病患者のトランジションの在り方では小児科と成人科の併診が好ましいという意見が多かった。ガイドライン 2015 は 90%の臨床医が参考にしてしたが、満足度は約 77%にとどまった。ガイドライン 2015 公開後の診療動向ではガイドライン 2015 で I 型に対してグルカゴン負荷テストを推奨しないと指摘したところ、ガイドライン公開後には I 型に対してはグルカゴン負荷テストを施行する施設が明らかに減少し、ガイドラインの影響を受けた診療動向の変化と考えられた。
2. 今後新たな疾患に対してガイドラインを作成する場合には、どのような対象疾患を考慮すべきか、ガイドライン利用者としてどのような医療者を対象とするか、公開後のガイドラインの有効性の検証の 3 点を慎重に検討する必要がある。
3. 糖原病診断のスクリーニングに用いられている Fernandes 負荷テストの動向と有用性について再検証し、Fernandes 負荷テストによる糖原病病型診断と酵素診断の一致率は 73%であり、一定の診断的意義を持つと考えられた。

研究協力者氏名

福田 冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授  
杉江 陽子 浜松医科大学 小児科 臨床教授、葵町こどもクリニック院長

A. 研究目的

糖原病はグリコーゲン分解あるいは合成に関わる酵素の先天的な欠損により発症する。

3 年間の分担研究課題として 糖原病の成人期医療のあり方及びガイドライン 2015 公開後の診療動向の評価(初年度、2 年度)、ガイドライン策定に関する注意点(2 年度、最終年度)、Fernandes 負荷テストの有用性についての検証(最終年度)、の 3 点について検討を行った。

B. 研究方法

(1) 糖原病症例の移行期・成人期医療体制およ

## び糖原病診療実態とガイドライン 2015 公開後の診療動向の検証(初年度、2 年度)

全糖原病病型の約 90% を占める好発糖原病 (I 型、III 型、V 型、VI 型、IX 型) を調査対象とした (II 型は除く)。ガイドライン 2015 公開前後の診療動向調査としては「利用状況と評価」、「ガイドライン 2015 による診療動向変化・検査、特に遺伝子検査、Fernandes 負荷テストの位置づけがどのような変化をしているか」、「ガイドライン 2015 自体の評価」である。

以下の設問について Google Form を利用した Web アンケートを行った。疾患の希少性からあえて悉皆性を除くための全数調査ではなく、中村班、深尾班の班員、研究協力者に対象を絞り調査を行った。以下が調査項目である。

1. 性別
2. 勤務地域
3. 経験年数
4. 現在診療している糖原病患者の病型
5. 診療中の糖原病患者の症例数
6. 診療中の糖原病患者のうち 15 歳以上の症例数
7. 現在診療中の 15 歳以上の糖原病患者で他科と併診している成人診療科
8. トランジションについてどのような診療形態が好ましいか
9. 8 でそのその他と答えた方は具体的に記入
10. トランジションについて今までに成人科への転科依頼をしたことがあるか
11. 10 で「はい」と答えた方で、トランジションがうまくいかなかった事例では何が問題か
12. 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」が発行される以前：Fernandes 負荷テストのうちルーチンに行っている内容
13. 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」が公開後：Fernandes の負荷テ

ストのうちルーチンに行っている内容。

14. 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」発行される以前：型糖原病の診断の順序
15. 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」発行された以後：型糖原病の診断の順序
16. 日本先天代謝異常学会編集の「ガイドライン 2015」発行後：糖原病の確定診断として一つ選ぶとしたら以下のどれを選択
17. 糖原病の診断のための貴院における肝生検の頻度について「ガイドライン 2015」発行以前と発行後の比較
18. 日本先天代謝異常学会編集の「診療ガイドライン 2015」を参考にしているかどうか
19. 「診療ガイドライン 2015」の内容についての評価 (5 段階評価)

### (2) ガイドライン作成・改訂にあたって注意する点は何か? (2 年度、最終年度)

日本小児神経学会作成の「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」、厚生省医療技術評価推進検討会「診療ガイドライン作成の優先疾患の選定方法 (1999)」を参考にガイドライン策定に関してどのような方針であるべきかについて考察した。

### (3) 糖原病診断のスクリーニングに用いられている Fernandes 負荷テストの動向と有用性の検討 (最終年度)

血球を使用した酵素活性測定の依頼があった症例の中で、Fernandes 負荷テストが施行されている症例について後方視的に集計し、ガイドライン 2015 公開前後それぞれ 3 年間の負荷テストの施行状況と動向について検討した。本研究班及び深尾班の班員、研究協力者といった先天代謝異常疾患診療の専門性の高い医師群 (Expert) とそれ以外 (Non-Expert) の医師群に分けて集計した。また Fernandes 負荷テストによる病型診断と酵素診断の結果一致率も併せ

て検討した。

(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) 糖原病症例の移行期・成人期医療体制および糖原病診療実態とガイドライン 2015 公開後の診療動向の検証(初年度、2 年度)

1. 対象について : Web Form でのアンケート対象者は本研究班及び深尾班の班員、研究協力者の医師 32 名で、23 名から回答があった(回答率 72%)、男性 60%、女性 40%で、全体の 72%が医師となって 21 年以上であった。

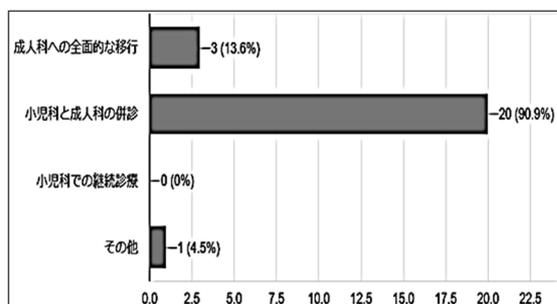
2. 糖原病の診療状況及び症例数について : 症例数 52 例のうち IX 型、I 型、III 型の診療件数で 73%を占めていた。

3. 診療症例のうち 15 歳以上の症例について : 25 名(48%)の症例が 15 歳以上で、そのうち I 型が最も多く(36%)、次に III 型、IX 型であった。

4. 15 歳以上で他科と併診している症例について : I 型、III 型で併診例が多く特に消化器、内分泌、循環器、腎臓内科、および移植外科などであった。

5. トランジションについて望ましい診療形態について : 90%の診療医師が「小児科と成人科の併診」を選択していた(図 1)。小児科のみでの継続診療を望むものはなかった。

<図 1. 糖原病患者のトランジションに対する意見>



### 6. ガイドライン 2015 公開前後での Fernandes

負荷テストの動向について : I 型を疑われた症例ではグルカゴン負荷テストがほとんど施行されなくなり、グルコース負荷のみ、あるいは Fernandes 負荷テストを行わない傾向が見られた。

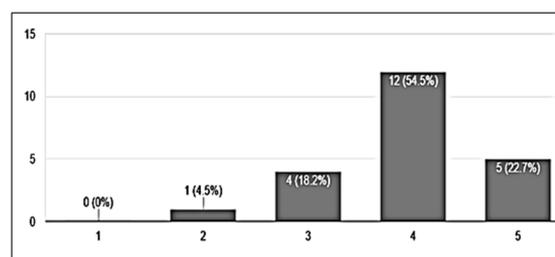
### 7. I 型の診断に用いる検査方法について :

ガイドライン公開後では I 型の診断ではまず好発遺伝子変異の検索を選択する医師が増加していた。

### 8. ガイドラインの評価について

ガイドライン 2015 は 90%の施設で利用されていたが、その 5 段階評価では「満足 + とても満足」(77%)とおおむね良好であるものの「どちらでもない + 不満」(23%)と一部内容に不満を持つ意見もあった(図 2)。

<図 2. ガイドライン 2015 に対する評価>



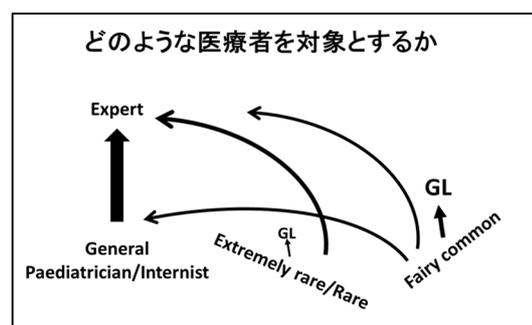
かなり不満

とても満足

### (2) ガイドライン作成・改訂にあたって注意する点(2 年度、最終年度)

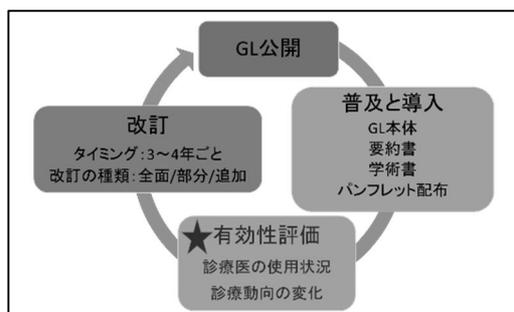
ガイドラインを作成するにあたっては どのような医療者を対象とするかを定義づけしておくこと、 どのような疾患を対象とするかを議論して選定する事(図 3)、 改訂、公開後のガイドラインの扱いについて図 4 のようなサイクルを

<図 3. ガイドライン利用の対象と疾患の選定>



### 6. ガイドライン 2015 公開前後での Fernandes

想定しておくことが重要である。



<図 4. ガイドライン公開後の改訂に受けた業務サイクル>

(3) 糖原病診断のスクリーニングに用いられている Fernandes 負荷テストの動向と有用性 (最終年度)

ガイドライン 2015 公開前後 3 年間で Fernandes 負荷テストが施行してあった症例はガイドライン公開前 Expert 9 例、non-Expert 41 例、ガイドライン公開後 Expert 15 例、non-Expert 27 例であった。Fernandes 負荷テストを施行する頻度はガイドライン 2015 公開前、後ともに Non-expert のほうが高かった(表 1)。

	cases	Fernandes 施行	Glucagon (Fasting)	Glucagon (P-Prandial)	Glucose
Expert	9	4 (44%)	2 (22%)	1 (11%)	4 (44%)
Non-Exp	41	31 (76%)	22 (54%)	17 (41%)	30 (73%)
Expert	15	7 (47%)	4 (27%)	4 (26%)	8 (53%)
Non-Exp	27	21 (78%)	14 (52%)	10 (37%)	17 (63%)

<表 1. Fernandes 負荷テスト実施状況>

	試料数	酵素診断で欠損あり	診断率
総数 (GL前)	50	31	62%
総数 (GL後)	40	29	73%
GL前			
Expert	9	6	67%
Non Expert	41	25	61%
GL後			
Expert	13	11	85%
Non Expert	27	18	67%

<表 2. ガイドライン 2015 公開前後の Fernandes 負荷テストの実施と診断率>

依頼検体の糖原病の臨床診断と酵素診断によ

る確定診断で何らかの糖原病であった症例の比較では、特にガイドライン公開後では Expert の診断率が Non-expert を上回っていた(表 2)。

次に Fernandes 負荷テストの負荷内容を A: グルコース負荷、グルカゴン負荷(空腹時、食後 2 時間)施行した症例、B: グルコース負荷、グルカゴン負荷(空腹時)施行した症例、C: グルコース負荷のみ施行した症例、D: Fernandes 負荷テスト未施行の症例とに分けて検討した。グルコースのみの負荷 (C) はすべて I 型疑い例のみに施行されていて、診断率は 100% であった(表 3)。

群	Fernandes 負荷内容	Fernandes 診断	酵素診断 (%)	一致率
A 28例	グルコース	III 4例	III 1例 25%	55%
	グルカゴン (Fasting/postprandial)	VI 5例 IX 13例	VI 2例 40% IX 9例 69%	
	グルコース	III,VI 2例 IX 6例	III,VI 2例 100% IX 3例 50%	
B 9例	グルコース	I 3例	I 3例 100%	100%
C 14例	グルコース			
D 27例	未施行(臨床診断)		III 6例 VI 2例 IX 7例	

<表 3. Fernandes 負荷テストの負荷内容による診断>

依頼検体における Fernandes 負荷テストでの病型診断と酵素診断の一致率は全体では 61% であった。ただし血球で酵素診断ができない IXa2 について遺伝子診断で確定した例を加えると Fernandes 負荷テストの病型診断一致率は 73% であった(表 4)。

items	Diagnosis confirmed
Overall Reliability Status	61% <b>73%*</b>
GSD I vs Fernandes	100%
Non-Diagnostic Results	58%
No test/only clinical diagnosis	56%

<表 4. Fernandes 負荷テストと酵素診断の病型診断一致率。\*

; 酵素診断できない IXa2 を遺伝子診断で確定した場合を加えた場合>

## D . 考察

Web アンケートで回答対象とした医師は調査疾患(糖原病)が希少疾患であることを考慮し、エキスパート集団、特に班会議の班員・研究協力者を対象とした。厚生労働省は症例の臨床的な調査においては悉皆性を考慮した指針に基づく全数調査を推奨しているが、我が国における糖原病症例の大部分が代謝異常症のエキスパートの診療を受けているため、今回のように調査対象を限定したものとした。

糖原病の診療状況、糖原病患者のトランジションの実態について現在までに本邦での調査は行われていないが、今回の調査結果では外来診療における糖原病の病型としてはI型、III型、IX型の診療数が多かった。一方15歳以上の症例ではI型、III型が多く、IX型は激減していた。I型、III型は合併症があることから終生の医療機関への関わりが必要なためと思われる。それに反しIX型は予後の良いIXa1,2型が大部分を占めるため、思春期を過ぎると肝機能、臨床症状もほぼ軽快するため、年齢が進むにつれ診療の継続が少なくなることによると考えられる。

糖原病患者のトランジションに対する医師の意識は、成人年齢に達してからも「小児科と成人科の併診」を希望する医師が90%を占めた。これは代謝性疾患の特殊性から、家族も専門性のある医師に継続的に診療を受けたいという希望があり、成人年齢になっても小児科で通院している症例が多いためと考えられる。現状では最も現実的と考えられる。一方小児科のみでの継続診療を望む医師は0%であった。これは小児科領域では遭遇しない成人病などの診療には小児科医は不慣れなことから、小児科のみで患

者を全身管理することが困難と考えているからと思われる。

診療ガイドラインの目指すものは、ある疾患について国内のどこでも、その疾患の専門医でなくても、均てん化した医療が受けられるようにするための一指針である、従ってガイドラインを作成するにあたっては策定疾患を選定することと並行してガイドラインを利用する対象医師についても検討を進めてゆくことが必要である。厚労省の指針では疾患の選定にあたっては比較的症例数の多いものを取り上げることになっているが、先天代謝異常症自体は希少疾患であり、その点は一般的なガイドラインとは異なる面を持っている。ガイドラインは公開したのち、そのガイドラインによりどのように診療動向が変化したか(より良い診療につながったか?)を検証することが重要である(INDS)。そのためガイドライン公開後は一定のスケジュールを立てて対応の準備を整えておくことが必要である。今回は糖原病について、Fernandesの負荷テストの中のグルカゴン負荷テストの施行について検討した。つまりFernandes負荷テストでは従来グルカゴン負荷テストをI型にも行っていたが、「ガイドライン2015」ではI型ではこれを推奨しないとしている。この点を調査することで、ガイドラインの診療に対する影響を見た。グルカゴン負荷テストは施行数が明らかに減少し、「ガイドライン2015」により医師の診療動向に変化があったと考えられた。なお「ガイドライン2015」の評価についてはおおむね良好であり、90%以上の施設で利用されていることから、医師に十分受け入れられている状況と思われた。

Fernandes 負荷テストによる病型診断と酵素

診断の一致率は 35.4% (杉江ら、2005 年)であったが今回の検討では 73%であった。15 年前のデータと比較すると飛躍的に Fernandes 負荷テストにより病型診断率が向上しているが、これは臨床的に糖原病を疑う臨床家の診断能力の向上にもよるのではないかと考えられる。総合的に考えると、Fernandes の負荷試験は古典的な方法ではあるものの、一定の有用性が認められた。

#### 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。またトランジションは医療者にとって大きな課題であるが疾患の特異性も考慮した上で、その疾患にふさわしいトランジションの形態を個別に検討することが必要である。糖原病の診療、診断について現状ではガイドライン公開後に一定の診療動向の変化が認められ、今後さらによりよく改訂してゆくことが望まれる。

#### F. 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, Yorifuji T, Tajima T, Yamagata T. : Sulfonylurea treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(3):165-169 .
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、2017 ( 再発刊 )

- 3 . 杉江秀夫, 杉江陽子 : 【精神医学症候群(第 2 版)-発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ障害-】 神経発達症群/神経発達障害群 遺伝的要因による神経発達障害 遺伝性代謝病 糖質代謝異常症(解説/特集) 日本臨床別冊精神医学症候群 I Page161-166、2017
4. 杉江秀夫, 杉江陽子 : ( 6 ) 糖原病 ( グリコーゲン代謝異常症 )、( 7 ) 先天性糖質代謝異常症 「内科学 11 版」 矢崎義雄総編集 pp1773-1782 朝倉書店 東京 2017 年
5. Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M.:Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review. Mol Genet Metab Rep. 2018 Sep 13;17:31-37
6. Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H. Disruption of the Responsible Gene in a Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion. JIMD Rep. 2018 May 12 3 .
7. 漆畑 伶, 杉江 秀夫:【小児疾患の診断治療基準】(第 2 部)疾患 神経・筋疾患 遺伝性運動感覚ニューロパチー(解説/特集) 小児内科 50 巻増刊 Page782-783
8. 杉江 秀夫, 杉江 陽子:指定難病最前線 (Volume68) 肝型糖原病と筋型糖原病 新薬と臨牀 67 巻 9 号 1125-1131
9. Tanaka M, Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima SI, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki , Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.: he effect of the guidelines for management of febrile

- seizures 2015 on clinical practices:  
Nationwide survey in Japan. Brain Dev.  
2020 Jan;42(1):28-34. doi:  
10.1016/j.braindev.2019.08.009. 2 .
10. Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. JIMD Rep. 2019 May 28;48(1):15-18. doi: 10.1002/jmd2.12041
  11. 武中優, 関口兼司, 関谷博顕, 大野欽司, 杉江秀夫, 松本理器: 神経筋接合部異常が示唆された phosphoglucomutase 1 欠損症の 1 例 臨床神経学 2020 27;60(2):152-156

## 2 . 学会発表

1. 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 遠藤 雄策, 宮本 健, 平野 浩一, 杉江 陽子, 杉江 秀夫, 福田 冬季子: 当科における神経筋疾患症例の臨床経過について 第 59 回日本小児神経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
2. 福田 冬季子, 松林 朋子, 平出 拓也, 林 泰寿, 漆畑 伶, 杉江 秀夫: 糖原病 III 型の食事療法が筋に及ぼす影響についての検討: 高炭水化物頻回摂取療法とケトン食療法の比較 第 59 回日本小児神経学会学術集会 大阪 2017.6.15-17
3. 森田 篤志, 西上 奈緒子, 中原 智子, 岩淵 敦, 鴨田 知博, 福田 冬季子, 杉江 秀夫: 低身長の主訴から IX 型糖原病と診断した 1 例. 第 120 回日本小児科学会学術集会 東京 2017.4.14-16
4. 福田 冬季子, 松林 朋子, 杉江 秀夫: 筋型および肝型糖原病の診断支援の現状. 第 120 回日本小児科学会学術集会 東京 2017.4.14-16
5. 藤野 雄三, 中村 拓真, 田中 章浩, 笠井 高士, 千代延 友裕, 吉田 路子, 滋賀 健介, 杉江 秀夫, 平松 有, 岡本 裕嗣, 高嶋 博, 水野 敏樹: PYGM 遺伝子新規変異 c.865G>A を認めた McArdle 病の一例. 第 58 回日本神経学会学術集会 京都 2017.9.16-21
6. 武中 優, 関谷 博顕, 立花 久嗣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 西野 一三, 大野 欽司, 杉江 秀夫, 戸田 達史: 反復刺激試験で神経筋接合部異常が示唆された Phosphoglucomutase 1 欠損症の一例 (会議録) 第 60 回日本神経学会学術集会 大阪、2019.22-25
7. 田中 雅大(名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学), 夏目 淳, 伊予田 邦昭, 金村 英秋, 久保田 雅也, 小島原 典子, 田辺 卓也, 吉永 治美, 新島 新一, 浜野 晋一郎, 三牧 正和, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 前垣 義弘: 熱性けいれん診療ガイドライン 2015 による小児科医の診療行動変化の全国調査 第 60 回日本小児神経学会学術集会 東京 2018.5.31-6.2
8. 福田 冬季子(浜松医科大学 小児科), 漆畑 伶, 林 泰壽, 石垣 英俊, 平出 拓也, 高橋 正紀, 鈴木 ゆめ, 石毛 美夏, 杉江 秀夫: 進行性筋力低下を示す糖原病 3 型の予後についての調査研究 成人症例の解析. 第 61 回日本小児神経学会 名古屋 2019 年

## 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

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  
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）  
笹井 英雄\*<sup>1</sup>（岐阜大学・医学部附属病院・助教）

研究要旨

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の改訂の総括をおこない、日本先天代謝異常学会の承認を得た後、「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 2019」として出版した。また、先天性ケトン体代謝異常症については、各疾患について臨床像の解析を継続して行い論文報告を行なった。そのエビデンスの一部を上記のガイドラインの改訂にも反映させた。

研究協力者氏名

笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院助教）  
松本英樹（岐阜大学医学部附属病院医員）  
吾郷耕彦（岐阜大学医学部附属病院医員）  
大塚博樹（岐阜県総合医療センター新生児科医師）  
青山友佳（中部大学助教）

ンスレベルとして高い報告はない疾患群であり、前回同様 MINDS に準拠することは困難であるという共通認識からスタートした。今回は改訂素案作成者、グループ内討議、グループ内査読というステップを踏み、推奨度などは前版と同様とした。

ガイドライン策定

A．研究目的

2013～2014年から新たに始まったタンデムマスを用いた新たな新生児スクリーニングに対応するために、早急にこれらの疾患を広く知ってもらうとともに診断治療方針の統一をある程度図る必要性があり、本研究班の前身である遠藤班において2013～2014年にかけて「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」が作成され、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、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして2015年に出版された。今回、出版から3年以上が経つため、診療ガイドラインの改訂をすべく、それを総括した。2019年版を作成し、日本先天代謝異常学会の診断基準診療ガイドライン委員会の承認を得て、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして出版した。

B．研究方法

新生児マススクリーニング対象疾患は非常に希少な疾患である。そのため、ほとんどエビデ

（倫理面への配慮）

ガイドラインの作成における倫理的な問題および利益相反はない。ケトン体代謝異常症に関する調査においては、遺伝子診断を含めて岐阜大学医学研究等倫理審査委員会の承認を得て行っている。

C．研究結果

表にあるような研究分担者、協力者によるガイドライン改訂委員により、改訂作業を行った。2019年版においても、前版と同様に各グループでの検討、グループ内査読、別グループ間での査読を経て、日本先天代謝異常学会の診療ガイドライン委員会の承認を得た。そして、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして出版された。この診療ガイドラインはそれ単独で疾患の診断・治療などの管理が行えること、前回のガイドライン以降の情報を加えることなどを念頭に作成され、診療ガイドライン本体の補足としてコラムも盛り込まれている。また、鑑別上の重要疾患である高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、門脈体循環シャントの項も新たに追加し

た。

#### D．考察

診療ガイドラインはMINDSに準拠することがエビデンスに基づくガイドラインとして好ましいことは疑いのないことであるが、10万人に1名程度の希少疾患である先天代謝異常症では、欧米のガイドラインをみてもエビデンスレベルが高いものはほとんどない。このためどうしてエキスパートオピニオン、症例報告に頼ることになり、それをふまえた作成が求められる。前回出版したガイドラインは増刷を行うほどの好評を呈しており、またこれ迄に問題点の指摘を読者からも受けていない。全国で開始されたマススクリーニング関連疾患について3-5年というスパンで改訂版を作成出来ることは意義のあることと考えられる。

#### E．結論

本研究班において「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」の改訂をおこなった。

### ケトン体代謝異常症

#### A．研究目的

ケトン体代謝異常症はケトン体の産生、利用のどちらかが問題となる代謝異常症で現在4疾患が知られている。そのうちの2疾患は新生児マススクリーニングでの1次対象疾患(HMG-CoA リアーゼ欠損症)と2次対象疾患(ケトチオラーゼ欠損症)として上述の新生児マススクリーニング等診療ガイドラインに含まれる疾患である。そのほかの疾患(HMG-CoA 合成酵素欠損症とSCOT欠損症)は現在の方法ではスクリーニングが困難な疾患である。その臨床的調査研究を担当している。

#### B．研究方法

今回、上記診療ガイドラインでは前回作成した2014年以降の論文についてレビューしてガイドラインを改訂した。その中には本研究で調査研究した内容も含むようにした。

昨年に引き続きケトン体代謝異常症の調査研究は、日本症例のみでなく海外症例においても遺伝子変異を同定した確定例の検討をおこなっ

た。

#### (倫理面への配慮)

ケトン体代謝異常症に関する調査においては、遺伝子診断を含めて岐阜大学医学研究等倫理審査委員会の承認を得て行なっている。

#### C．研究結果

-ケトチオラーゼ欠損症においては、インド症例、ベトナム症例、トルコやドイツ症例という集団における本症の臨床像と遺伝子変異について3つの論文にまとめて報告した。インド、ベトナム、トルコなど発展途上にある国においても、本症は診断された後は大きな発作を来しにくく、多くが1-2回の発作で済んでいる例が多いこと、遺伝子型は臨床経過とあまり相関しないことが確認された。これらの調査結果を含め、Recent advances in understanding beta-keto-thiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency という総説にまとめ、J Hum Genet に掲載された。また、"Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency." という総説も Hum Mutat. に掲載された。またケトン体代謝は妊娠出産という成人期のイベントにおいて大きな影響を与えることが、これまでの症例報告の積み重ねから明らかになってきており、それを Defects in ketone body metabolism and pregnancy という総説にまとめて報告した。これらの情報を診療ガイドラインに反映させた。サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症については、日本症例の解析から、保因者であっても重篤なケトアシドーシスを来しうることを明らかにした。

HMG-CoA リアーゼ欠損症については、日本において非常にまれであり、2014年以降、タンデムマスによるスクリーニングが開始されてもまだ1例も報告されておらず、成人における海外報告例について文献的な情報を収集した。

HMG-CoA 合成酵素については、本邦で6例がこれ迄に同定されており、現在その臨床報告を準備中である。また、ケトン性低血糖症で高頻度に発見される糖原病9a型のPHKA2パリアント(p.G991A)について考察した論文を"A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a

patient with ketotic hypoglycemia.”としてまとめ、JIMD Rep.に掲載された。

これらの内容について研究成果の公表、教育的目的で国際先天代謝異常学会、アジアパシフィック人類遺伝学会、アメリカ先天代謝異常学会等で講演および発表を行った。

#### D. 考察

ケトン体代謝異常症は、1つ1つをとれば非常に稀な疾患であるが、常に重篤な臨床像を呈する代謝不全の際の鑑別疾患として考慮されるべき疾患であり、その臨床像、遺伝子変異と臨床の関係を明らかにして情報を発信することは重要なことである。本研究班の成果としてこれらを世界に向けて発信することができた。

#### E. 結論

先天性ケトン体代謝異常症の調査研究を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Fukao T., Harding CO.: Chapter 10. Ketone Synthesis and Utilization Defects. In Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. eds 2nd edition, Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. McGraw Hill Education, NewYork. pp145-160 (2017).
- 2) 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 Rep. **32**, 81-85 (2017).
- 3) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Nakama M., Horii T., Ohnishi H., Turner L., Fukao T.: Single-nucleotide substitution T to A in the polypyrimidine stretch at the splice acceptor site of intron 9 causes exon 10 skipping in the ACAT1 gene. Mol Genet Genomic Med. **5**(2), 177-184 (2017).
- 4) Abdelkreem E., Alobaidy H., Aoyama Y., Mahmoud S., Abd El Aal M., Fukao T.: Two Libyan siblings with beta-ketothiolase deficiency: A case report and review of literature. Egypt J Med Hum Genet. **18**(2), 199-203 (2017).
- 5) Nguyen K. N., Abdelkreem E., Colombo R., Hasegawa Y., Can N. T., Bui T. P., Le H. T., Tran M. T., Nguyen H. T., Trinh H. T., Aoyama Y., Sasai H., Yamaguchi S., Fukao T., Vu D. C.: Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. J Inherit Metab Dis. **40**(3), 395-401 (2017).
- 6) Aoyama Y., Sasai H., Abdelkreem E., Otsuka H., Nakama M., Kumar S., Aroor S., Shukla A., Fukao T.: A novel mutation (c.12113T>A) in the polypyrimidine tract of the splice acceptor site of intron 2 causes exon 3 skipping in mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. Mol Med Rep. **15**(6), 3879-3884 (2017).
- 7) Takano C., Ishige M., Ogawa E., Usui H., Kagawa R., Tajima G., Fujiki R., Fukao T., Mizuta K., Fuchigami T., Takahashi S.: A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation. Pediatr

- Transplant. **21**(5), (2017).
- 8) Abdelkreem E., Akella R. R. D., Dave U., Sane S., Otsuka H., Sasai H., Aoyama Y., Nakama M., Ohnishi H., Mahmoud S., Abd El Aal M., Fukao T.: Clinical and Mutational Characterizations of Ten Indian Patients with Beta-Ketothiolase Deficiency. *JIMD Rep.* **35**, 59-65 (2017).
- 9) Grunert S. C., Schmitt R. N., Schlatter S. M., Gemperle-Britschgi C., Balci M. C., Berg V., Coker M., Das A. M., Demirkol M., Derks T. G. J., Gokcay G., Ucar S. K., Konstantopoulou V., Christoph Korenke G., Lotz-Havla A. S., Schlune A., Staufner C., Tran C., Visser G., Schwab K. O., Fukao T., Sass J. O.: Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab.* **122**(1-2), 67-75 (2017).
- 10) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis.* **40**(6), 845-852 (2017).
- 11) Tajima G., Hara K., Tsumura M., Kagawa R., Okada S., Sakura N., Maruyama S., Noguchi A., Awaya T., Ishige M., Ishige N., Musha I., Ajihara S., Ohtake A., Naito E., Hamada Y., Kono T., Asada T., Sasai H., Fukao T., Fujiki R., Ohara O., Bo R., Yamada K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Yamaguchi S., Takayanagi M., Hata I., Shigematsu Y., Kobayashi M.: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab.* **122**(3), 67-75 (2017).
- 12) Yamada K., Shiraishi H., Oki E., Ishige M., Fukao T., Hamada Y., Sakai N., Ochi F., Watanabe A., Kawakami S., Kuzume K., Watanabe K., Sameshima K., Nakamagoe K., Tamaoka A., Asahina N., Yokoshiki S., Miyakoshi T., Ono K., Oba K., Isoe T., Hayashi H., Yamaguchi S., Sato N.: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* **15**, 55-63 (2018).
- 13) Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H., Abdelkreem E., Aoyama Y., Fukao T.: Intronic antisense Alu elements have a negative splicing effect on the inclusion of adjacent downstream exons. *Gene.* **664**, 84-89 (2018).
- 14) Lee T., Masaki M., Shimomura H., Tanaka Y., Yoshida S., Murayama K., Nakamura K., Fujiki R., Ohara O., Sasai H., Fukao T., Takeshima Y.: Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a somatic mosaic mutation. *Hum Genome Var.* **5**, 22 (2018).

- 15) Shibata N., Hasegawa Y., Yamada K., Kobayashi H., Purevsuren J., Yang Y., Dung V. C., Khanh N. N., Verma I. C., Bijarnia-Mahay S., Lee D. H., Niu D. M., Hoffmann G. F., Shigematsu Y., Fukao T., Fukuda S., Taketani T., Yamaguchi S.: Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* **16**, 5-10 (2018).
- 16) Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shiota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshiba S., Fukao T., Kure S.: Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* (2018).
- 17) Fukao T.: Defects in ketone body metabolism and pregnancy. *J Korean Soc Inher Metab Dis.* **18**(3), 69-77 (2019)
- 18) Fukao T., Nakamura K.: Advances in inborn errors of metabolism. *J Hum Genet.* **64**(2), 65 (2019).
- 19) Fukao T., Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Ago Y., Matsumoto H., Abdelkreem E.: Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *J Hum Genet.* **64**(2), 99-111 (2019).
- 20) Abdelkreem E., Harijan R. K., Yamaguchi S., Wierenga R. K., Fukao T.: Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency. *Hum Mutat.* **40**(10), 1641-1663 (2019).
- 21) Alijanpour M., Sasai H., Abdelkreem E., Ago Y., Soleimani S., Moslemi L., Yamaguchi S., Rezapour M., Hakimi M. T., Matsumoto H., Fukao T.: Beta-ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of nonketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency. *JIMD Rep.* **46**(1), 23-27 (2019).
- 22) Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shiota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshiba S., Fukao T., Kure S.: Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* **21**(6), 1286-1294 (2019).
- 23) Ago Y., Sugie H., Fukuda T., Otsuka H., Sasai H., Nakama M., Abdelkreem E., Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. *JIMD Rep.* **48**(1), 15-18 (2019).
- 24) Lee T., Takami Y., Yamada K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Sasai H., Otsuka H., Takeshima Y., Fukao T.: A Japanese case of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA

- synthase deficiency who presented with severe metabolic acidosis and fatty liver without hypoglycemia. *JIMD Rep.* **48**(1), 19-25 (2019).
- 25) Shiraishi H., Yamada K., Oki E., Ishige M., Fukao T., Hamada Y., Sakai N., Ochi F., Watanabe A., Kawakami S., Kuzume K., Watanabe K., Sameshima K., Nakamagoe K., Tamaoka A., Asahina N., Yokoshiki S., Miyakoshi T., Oba K., Isoe T., Hayashi H., Yamaguchi S., Sato N.: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey. *Mol Genet Metab Rep.* **20**, 100496 (2019).
- 26) Ishige M., Fuchigami T., Furukawa M., Kobayashi H., Fujiki R., Ogawa E., Ishige N., Sasai H., Fukao T., Hashimoto K., Inamo Y., Morioka I.: Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. *J Infect Chemother.* **25**(11), 913-916 (2019).
- 27) Orii K., Lim A., Tomatsu S., Stapleton M., Suzuki Y., Simonaro C. M., Schuchman E. H., Fukao T., Matsumoto T.: Safety Study of Sodium Pentosan Polysulfate for Adult Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *Diagnostics (Basel).* **9**(4), (2019).
- 2) T., Kobayashi H., Hasegawa Y., Fukao T.: Molecular Diagnosis for Target Metabolic Diseases of Newborn Screening Using a Gene Panel in Japan. The 4th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium. (9/3-9/4/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 2) Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Sasai H., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Ohnishi H., Osawa M., Yamaguchi S., Kawashima Y., Ohara O., Fukao T.: Insufficient Ketogenesis in 3-hydroxybutyrate Dehydrogenase (Bdh1) KO Mice in Fasting Test. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 3) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 4) Sasai H., Otsuka H., Fujiki R., Ohara O., Nakajima Y., Ito T., Kobayashi M., Tajima G., Sakamoto O., Matsumoto S., Nakamura K., Hamazaki T., Kobayashi H., Hasegawa Y., Fukao T.: Molecular Diagnosis for Target Metabolic Diseases of Newborn Screening Using a Gene Panel in Japan. 13th the International
2. 学会発表
- 1) Sasai H., Otsuka H., Fujiki R., Ohara O., Nakajima Y., Ito T., Kobayashi M., Tajima G., Sakamoto O., Matsumoto S., Nakamura K., Hamazaki

- Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 5) Sass JO., Schmitt RN., Schlatter SM., Gemperle-Britschgi C., Balci MC., Berg V., Çoker M., Das AM., Demirkol M., Derks TGJ., Gökçay G., Uçar SK., Konstantopoulou V., Christoph Korenke G., Lotz-Havla AS., Schlune A., Staufner C., Tran C., Visser G., Schwab KO., Fukao T., Grünert SC.: Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)
- 6) Fukao T.: Genetic Diseases of Ketone Body Metabolism (Symposium 6 Complex Genetic Disease). The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
- 7) Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
- 8) Sasai H., Otsuka H., Fujiki R., Ohara O., Nakajima Y., Ito T., Kobayashi M., Tajima G., Sakamoto O., Matsumoto S., Nakamura K., Hamazaki T., Kobayashi H., Hasegawa Y., Fukao T.: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn screening in Japan. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)
- 9) Matsumoto H, Yamamoto T, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Kubota K, Kimura T, Ozeki M, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T: Asparagine synthetase deficiency: functional analysis of mutations identified in Japanese patients. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases, The 17th National Conference on Pediatric Endocrine and Genetic Metabolic Diseases (8/23-26/ 2018 Wuhan, China)
- 10) Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn mass screening in Japan - fatty acid oxidation defects-. The 5th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/2-3/ 2018 Athens, Greece)
- 11) Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Nakama M, Matsumoto H, Abdelkreem E, Sasai H, Fukao T: p.G991A variant in PHKA2 gene may be one major cause of ketotic hypoglycemia in Japanese children. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 12) Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E,

- Ago Y, Soleimani S, Moslem L, Yamaguchi S, Rezapour M, Taghi M, Matsumoto H, Fukao T: Beta-Ketothiolase deficiency: unusual clinical presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to secondary carnitine deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 13) Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, T Fukao: Gene panel study for target metabolic diseases in newborn mass screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 14) Watanabe Y, Fukui K, Tashiro K, Sasai H, Fukao T, Hasegawa K, Y, Uchimura N, Yamashita Y: Urinary organic acid profiles in mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)
- 15) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y, Fukui K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild- type and 5 variant proteins in vitro. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
- 16) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening -fatty acid oxidation defects-. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
- 17) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y, Fukui K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild- type and 5 variant proteins in vitro. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 18) Matsumoto H, Yamamoto T, Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T: Functional analysis for asparagine synthetase (ASNS) deficiency : analysis of ASNS gene knock- out cells and mutations identified in Japan. Annual

- symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 19) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 20) Sasai H, Goto H, Kawashiri M, Yamagishi A, Kuwahara T, Fukao T: Long QT as an important sign for propionic acidemia in two adolescent cases. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 21) Fukao T, Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y: Genetic diagnosis has been provided for 260 patients with inherited metabolic diseases positively screened by newborn screening in Japan since 2014. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 22) Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Abdelkreem E, Aoyama Y, Fukao T: Do Alu elements in intron affect alternative splicing?: identification of minimum sequence of inducing downstream exon skipping within antisense partial AluSx element in a minigene model. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 23) 但馬 剛, 長谷川 有紀, 小林 弘典, 小林 正久, 坂本 修, 窪田 満, 深尾 敏幸: ガイドラインから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患 ガイドラインからみた有機酸代謝異常症. 日本小児科学会学術集会(第 120 回) (2017 年 4 月 14 日-16 日 東京)
- 24) 小林 弘典, 長谷川 有紀, 村山 圭, 窪田 満, 深尾 敏幸: ガイドラインから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患 ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 日本小児科学会学術集会(第 120 回) (2017 年 4 月 14 日-16 日 東京)
- 25) 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, 藤木 亮次, 小原 収, 中島 葉子, 松本 志郎, AMED「新生児タンデムマス研究」班: 本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 日本小児科学会学術集会(第 120 回) (2017 年 4 月 14 日-16 日 東京)
- 26) 長谷川 有紀, 笹井 英雄, 坂本 修, 小林 弘典, 大塚 博樹, 藤木 亮次, 小原 収, 深尾 敏幸: C5-OH 値高値症例における遺伝子解析 ~ 軽度上昇持続例の遺伝学的背景 ~. 日本マススクリーニング学会(第44回) (2017年8月18日-19日 秋

- 田市)
- 27) 笹井 英雄, Abdelkreem Elsayed, 大塚博樹, 吾郷 耕彦, 深尾 敏幸, 福井 香織, 田代 恭子, 渡邊 順子, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 李 知子, 秋山 和政, 長谷川 有紀: 当教室で遺伝子診断したミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症5症例の解析. 中部日本小児科学会(第53回) (2017年8月20日 金沢市)
- 28) Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T: Enzyme assay of phosphorylase b kinase with p.G991A variant in PHKA2 gene. 日本先天代謝異常学会総会(第59回) (2017年10月12日-10月14日 川越市)
- 29) 永松 扶紗, 大竹 明, 石毛 信之, 小林 弘典, 深尾 敏幸, 長谷川 行洋: 遺伝子パネル解析でPCCA遺伝子上に2つの変異がシス型に検出された全身性カルニチン欠乏症の1例. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14 川越市)
- 30) 吾郷 耕彦, 杉江 秀夫, 福田 冬季子, 大塚 博樹, 笹井 英雄, 仲間 美奈, エルセイド アブドルクリーム, 深尾 敏幸 : PHKA2p.G991A の variant phosphorylase b kinaseの解析. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 31) 大塚 博樹, 木村 豪, 吾郷 耕彦, 仲間 美奈, Abdelkreem Elsayed, 青山 友佳, 笹井 英雄, 大西 秀典, 大沢 匡毅, 川島 祐介, 小原 収, 山口 清次, 深尾 敏幸: 絶食負荷試験において3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KOマウスではケトン体産生が障害される. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 32) 山田 健治, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 高橋 明雄, 新宅 治夫, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 山口 清次, 竹谷 健: 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症2型5例のまとめ. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 33) 李 知子, 吉井 勝彦, 吉田 悟, 管 健敬, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型OTC欠損症では新生児タンデムマススクリーニングでのシトルリンが低値である. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 34) 松井 美樹, 大西 聡, 李 知子, 起塚 庸, 橋本 泰佑, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 南 宏尚: 著明なアシドーシスと意識障害を認め先天性ケトン体代謝異常症が疑われた1例. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 35) 福井 香織, 渡邊 順子, 長井 考二郎, 田代 恭子, 安 忠輝, 笹井 英雄, 長谷川 有紀, 深尾 敏幸, 猪口 隆洋, 山下 裕史朗: 発達遅滞があり、低血糖と著明なCK上昇を認めたSCAD欠損症の一例. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 36) 笹井 英雄, 大西 秀典, 赤川 翔平, 秋葉 和壽, 長谷川 行洋, 小林 正久, 大塚 博樹, 青山 友佳, 深尾 敏幸: リコンビナントHSD17B10タンパクを用いたHSD10病の病態解析. 日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 37) 笹井 英雄, 藤木 亮次, 小原 収, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 小林 正久, 但馬 剛, 坂本 修, 松本 志郎, 中村 公俊, 濱崎 考史, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 深尾

- 敏幸：本邦での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析．日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 38) 長谷川 有紀, 笹井 英雄, 坂本 修, 小林 弘典, 大塚 博樹, 藤木 亮次, 小原 収, 深尾 敏幸: C5-OH高値例の遺伝学的背景に関する検討．日本先天代謝異常学会(第59回) (2017年10月12日-14日 川越市)
- 39) 深尾 敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) 遺伝子変異を同定してフォローする．日本マス・スクリーニング学会学術集会(第45回) (2018年8月17-18日 さいたま市)
- 40) 笹井 英雄, 深尾 敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) AMED深尾班の遺伝子パネルの現状．日本マス・スクリーニング学会学術集会(第45回) (2018年8月17-18日 さいたま市)
- 41) 大塚 博樹, 木村 豪, 吾郷 耕彦, 仲間 美奈, Abdelkreem Elsayed, 青山 友佳, 笹井 英雄, 大西 秀典, 大沢 匡毅, 川島 祐介, 小原 収, 山口 清次, 深尾 敏幸: 絶食負荷による3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KOマウスの病態解析．日本小児科学会学術集会(第121回) (2018年4月20-22日 福岡市)
- 42) 福井 香織, 渡邊 順子, 田代 恭子, 長井 孝二郎, 北城 恵史郎, 坂口 廣高, 笹井 英雄, 長谷川 有紀, 深尾 敏幸, 山下 裕史朗: ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症における4-HMPの検討．日本小児科学会学術集会(第121回) (2018年4月20-22日 福岡市)
- 43) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 大塚 博樹, 堀友博, 久保田 一生, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 収, 中島 葉子, 伊藤 哲也, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 坂本 修, 城戸 淳, 松本 志郎, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 深尾 敏幸: 国内における新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析．日本人類遺伝学会(第63回) (2018年10月10-13日 横浜市)
- 44) Abdelkreem E, Magdy R, Sadek A, Abd El Aal M., Sasai H, Fukao T: Inborn Metabolic Errors Presenting with Ketoacidosis: A Case Series from an Egyptian Medical Center. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 45) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Nishimura Y, Watanabe Y, Fukui K, Akiyama K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: Characterization of HMGCS2 identified in Japanese patients with its deficiency. 日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 46) 伊藤 哲哉, 横井 克幸, 中島 葉子, 深尾 敏幸: メチルマロン酸血症の全国調査．日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 47) 大塚 博樹, 木村 豪, 吾郷 耕彦, 仲間 美奈, 青山 友佳, Abdelkreem Elsayed, 松本 英樹, 笹井 英雄, 大西 秀典, 深尾 敏幸: 乳児期の3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1) KOマウスにおける絶食負荷試験．日本先天代謝異常学会総会(第60回) (2018年11月8-10日 岐阜市)
- 48) 吾郷 耕彦, 大塚 博樹, アブデルクリム エルセイド, 笹井 英雄, 仲間 美奈, 青山 友佳, 西村 洋子, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 深尾 敏幸, 渡邊 順子, 福井

- 香織, 秋山 和政, 李 知子: 日本におけるHMGCS2欠損症患者の変異酵素の特徴. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 49) 大塚 博樹, 水野 佑也, 三輪 友紀, 岩井 郁子, 福富 久, 神山 寿成, 近藤 應, 山本 裕, 河野 芳功, 深尾 敏幸: 早産児、極低出生体重児の生後1ヶ月タンデムマススクリーニング再検におけるカルニチン低値例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 50) 小林 弘典, 大國 翼, 中村 公俊, 百崎 謙, 折居 建治, 深尾 敏幸, Ngoc Can Thi Bich, Vu Dung Chi, H Michael, Gelb, 戸松 俊治, 田中 美砂, 山田 健治, 長谷川 有紀, 渡辺 淳, 野津 吉友, 山口 清次, 長井 篤, 竹谷 健: LC-MS/MS による酵素活性測定によるスクリーニング法はムコ多糖 II 型の偽陽性例を低減する. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 51) 折居 建治, 小林 弘典, 戸松 俊治, Dung Chi Vu, 深尾 敏幸: ムコ多糖症 I型及びII型における新生児スクリーニングの検討. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 52) 杉山 洋平, 菅原 大輔, 但馬 剛, 藤木 亮次, 小原 収, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 一橋 光: 新生児マススクリーニング検査後のカラム分離による精査から診断に繋がったイソ吉草酸血症保因者の1例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 53) 松本 英樹, 山本 崇裕, 吾郷 耕彦, 笹井 英雄, 久保田 一生, 木村 豪, 小関 道夫, 川本 典生, 大西 秀典, 深尾 敏幸: 日本人アスパラギン合成酵素欠損症患者に同定されたASNS遺伝子に対する機能解析. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 54) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 収, 中島 葉子, 伊藤 哲也, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 坂本 修, 城戸 淳, 松本 志郎, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 深尾 敏幸: 国内での新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 55) 笹井 英雄, 後藤 浩子, 桑原 尚志, 川尻 美和, 松本 英樹, 大塚 博樹, 吾郷 耕彦, 藤木 亮次, 小原 収, 深尾 敏幸: 学校心臓検診におけるQT延長の指摘から診断に至ったプロピオン酸血症の10歳女児例. 日本先天代謝異常学会総会(第60回)(2018年11月8-10日 岐阜市)
- 56) 大塚 博樹, 水野 佑也, 三輪 友紀, 岩井 郁子, 福富 久, 神山 寿成, 近藤 應, 山本 裕, 河野 芳功, 深尾 敏幸: 早産・極低出生体重児の生後1ヶ月タンデムマススクリーニング再検におけるカルニチン低値例から考えるカルニチン欠乏の可能性. 日本新生児成育医学会・学術集会(第63回)(2018年11月22-24日 東京)
- 57) 仲間 美奈, 大塚 博樹, 吾郷 耕彦, 笹井 英雄, Elsayed Abdelkream, 青山 友佳, 深尾 敏幸: RNAプライミングにおけるAlu配列の影響の検討. 日本分子生物学会年会(第41回)(2018年11月28-30日 横浜市)
- 58) 深尾 敏幸: 特別講演 脂肪酸、ケトン

- 体代謝とその異常症の病態. 日本小児脂質研究会(第33回) (2019年11月30日-12月1日 熊本市)
- 59) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 那津子, 坂本 修, 竹澤 祐介, 岩澤 伸哉, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲也, 小原 収, 青木 洋子, 小柴 生造, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: Blallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
- 60) 田中 靖彦, 李 知子, 笹井 英雄, 原 圭一, 但馬 剛, 小林 正久, 坂本 修, 依藤 亨, 山田 健治, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 山口 清次, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 竹島 泰弘: タンデムマス・スクリーニングで要精査となり当科を受診した症例の検討. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
- 61) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Matsumoto H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Akiyama K, Watanabe Y, Fukui K, Nishimura Y, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: Japanese HMGCS2 deficiency: Confirmation of pathogenicity of 5 variants. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19日 金沢市)
- 62) Tomatsu S, Kobayashi H, Orii KE, Watanabe J, Iida T, Fukao T: Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses by multiplex enzyme assays and GAG analysis. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 63) Tomatsu S, Stapleton M, Kobayashi H, Orii KE, Fukao T: Newborn screening for mucopolysaccharidoses by GAG assay. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 64) 中島 葉子, 横井 克幸, 深尾 敏幸, 伊藤 哲哉: メチルマロン酸血症の全国調査による治療法の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 65) 吾郷 耕彦, 大塚 博樹, 笹井 英雄, 渡邊 順子, 福井 香織, 橘田 一輝, 中島 葉子, 伊藤哲哉, 大西 秀典, 深尾 敏幸: ヒト繊維芽細胞と大腸菌での発現系におけるHMGCS2 variantの評価. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 66) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 奈津子, 坂本 修, 岩澤 伸也, 竹澤 祐介, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲哉, 小原 収, 青木 洋子, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: GALM の両アレル性変異はガラクトース血症型を呈する. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 67) 李 知子, 吉井 勝彦, 吉田 悟, 菅 健敬, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 68) 松本 英樹, 仲間 美奈, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 久保田 一生, 大西 秀典, 川島 菜奈, 江坂 幸宏, 文二 宇野, 深尾 敏幸: ヒトアスパラギン合成酵素の発

- 現と活性測定法の模索 アスパラギン合成酵素欠損症の病態解明を目指して. 日本先天代謝異常学会総会(第61回)(2019年10月24-26日 秋田市)
- 69) 横山 真以, 笹井 英雄, 松本 英樹, 仲間 美奈, 山本 崇裕, 吾郷 耕彦, 増江 道哉, 桑原 直樹, 桑原 尚志, 深尾 敏幸: 低身長を契機に発見され短期間に急速な心機能の悪化を認めたミトコンドリアA3243G変異の9歳女児例. 日本先天代謝異常学会総会(第61回)(2019年10月24-26日 秋田市)
- 70) 湯浅 光織, 杉原 啓一, 磯崎由宇子, 大嶋 勇成, 畑 郁江, 飯島 弘之, 窪田 満, 市野井那津子, 深尾 敏幸, 重松 陽介: タンデムマス・スクリーニングで発見された  $\alpha$ -ケトチオラーゼ欠損症の2例. 日本先天代謝異常学会総会(第61回)(2019年10月24-26日 秋田市)
- 71) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 市野井 奈津子, 坂本 修, 城戸 淳, 松本 志郎, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 深尾 敏幸: 新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析の5年間のまとめ. 日本先天代謝異常学会総会(第61回)(2019年10月24-26日 秋田市)
- 72) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 赤川 翔平, 秋葉 和壽, 長谷川 行洋, 小林 正久, 仲間 美奈, 青山 友佳, 深尾 敏幸: HSD17B10タンパクを用いたHSD10病の酵素活性測定. 日本先天代謝異常学会総会(第61回)(2019年10月24-26日 秋田市)
- 73) 仲間 美奈, 笹井 英雄, 窪田 満, 長谷川 有紀, 藤木 亮次, 奥山 虎之, 小原 收, 深尾 敏幸: 三頭酵素欠損症患者における欠失及びスプライシング異常を誘導する深部イントロン変異の同定. 日本人類遺伝学会(第64回)(2019年11月6-9日 長崎市)
- 74) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 那津子, 坂本 修, 岩澤 伸哉, 竹澤 祐介, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲哉, 小原 收, 青木 洋子, 小柴 生造, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: GALM の両アレル性変異はガラクトース血症 IV型を呈する. 日本人類遺伝学会(第64回)(2019年11月6-9日 長崎市)
- 75) 深尾 敏幸, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 市野井 那津子, 城戸 淳, 中村 公俊, 松本 志郎, 濱崎 孝史, 小林 弘典, 長谷川 有紀: 新生児マススクリーニング対象代謝疾患の遺伝子診断. 日本人類遺伝学会(第64回)(2019年11月6-9日 長崎市)
- 76) 小林 正久, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 石毛 信之, 大橋 十也, 井田 博幸: 新生児マススクリーニングでC5-OH持続高値例の遺伝子型についての検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回)(2019年11月22-23日 那覇市)
- 77) 李 知子, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回)(2019年11月22-23日)
- 78) 笹井 英雄, 伊藤 哲哉, 但馬 剛, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 深尾 敏幸, 松本 英

樹，吾郷 耕彦，細川 淳一，藤木 亮次，  
小原 收，原 圭一，中島 葉子，小林  
正久，市野井 那津子，坂本 修，城戸  
淳，松本 志郎，小林 弘典，長谷川 有  
紀：新生児マススクリーニング対象先  
天代謝異常症の遺伝子パネル解析5年間  
のまとめ．日本マススクリーニング学  
会学術集会(第46回) (2019年11月22-23  
日 那覇市)

## G．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

特になし。

### 2. 実用新案登録

特になし。

### 3. その他

\*1 令和2年2月11日より分担研究者を変更  
した。

疾患	担当委員
アミノ酸代謝異常	代表 中村
フェニルケトン尿症	石毛美夏(濱崎)
BH4欠損症と類縁疾患	濱崎考史(石毛)
高チロシン血症1型、2型、3型	坂本理恵子(中村)
メープルシロップ尿症	松本志郎
ホモシスチン尿症	小林正久
高メチオニン血症	田中藤樹(長尾)
リジン尿性蛋白不耐症	野口篤子
シトリン欠損症	中村公俊(仮)
尿素サイクル異常症	城戸淳(中村)沼倉周彦
有機酸代謝異常症	代表 但馬
プロピオン酸血症	但馬剛
メチルマロン酸血症	中島葉子
イソ吉草酸血症	畑郁江
グルタル酸血症1型	長谷川有紀
複合カルボキシラーゼ欠損症	市野井那津子(坂本修)
メチルクロトニルグリシン尿症	坂本修(市野井)
脂肪酸代謝異常症	代表 小林弘
全身性カルニチン欠乏症	小林弘典
カルニチン回路異常症CACT	坊亮輔
カルニチン回路異常症CPT1	渡邊順子
カルニチン回路異常症CPT2	坊亮輔
三頭酵素欠損症	李知子
極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症	山田健治(小林)
中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症	伏見拓矢(村山圭)
グルタル酸血症2型	山田健治
ケトン体代謝異常症とその他	代表 深尾
$\beta$ ケトチオラーゼ欠損症	笹井英雄(深尾)
HMG-CoAリアーゼ欠損症	深尾敏幸
門脈体循環シャント	但馬剛
代謝救急	松永綾子(窪田)
鑑別診断チャート	窪田満
糖原病 (筋型、肝型)	福田冬季子
ガラクトース血症	伊藤哲哉

## ガラクトース代謝異常症および特殊ミルクの適応とガイドラインに関する研究

分担研究者：伊藤 哲哉（藤田医科大学医学部 教授）

### 研究要旨

2015年に出版された日本先天代謝異常学会承認ガイドラインをよりグローバルスタンダードに近く実診療にも即した形へ改訂を行い、学会承認を経て改訂版の出版に至った。また、先天代謝異常症や内分泌疾患、栄養消化器、腎臓、神経疾患等で使用する特殊ミルクについて、近年供給体制や適応症についての問題点が指摘されているため、関連学会と連携のうえ特殊ミルク使用ガイドラインを作成し、日本小児科学会からの認証を得て、現在出版に向けての準備中である。

### 研究協力者氏名

中島 葉子

藤田医科大学医学部小児科 講師

### A．研究目的

I型が知られており新生児マススクリーニングの対象疾患となっているが、いずれもまれな疾患でその診断、治療が施設ごとで異なるのが現状であった。このため日本先天代謝異常学会が2015年に診療ガイドラインを発表したが、その後欧米での診療ガイドラインが改訂され、エビデンスに基づいた改訂版策定が求められている。

また、先天代謝異常症の治療に必要な不可欠な特殊ミルクの供給について、乳業会社が全額負担しているミルクも多く、20歳以上への供給が想定されていないなど安定供給に対する問題があり、これを是正する。

### B．研究方法

ガラクトース代謝異常症の診断、治療に関する論文検索等により新たなエビデンスを確認し、診療ガイドラインの改訂を行った。また、特殊ミルク供給に関しては、特殊ミルクを使用する疾患の関連学会と共同してそれぞれのミルクの必要性、使用方法、適応年代などについて検討を行った。

### C．研究結果

ガラクトース代謝異常症については International clinical guideline が2017年に Journal of Inherited Metabolic Disease に発表されこれがスタンダードとなることから、このガイドラインを踏まえ食事療法の方法、フォローアップ指針をより実際のなものに変更し、他委員の査読の後、日本先天代謝異常学会ガイドライン認定委員会に提出し、パブリックコメントを受けて承認された。このため、他疾患のガイドラインとともに改訂ガイドラインとして出版に至った。本疾患については AMED 深尾班との共同研究も行っているが、深尾班にて行った遺伝子パネル検査で確定診断がつかなかった症例に対して網羅的遺伝子解析を行ったところ、新規疾患としてガラクトースムタロターゼ欠損症が発見され IV 型として報告された (Wada et al)。

特殊ミルク供給体制については近年その使用量が飛躍的に増加し、需要量を供給量が上回ることが懸念されている。このため特殊ミルクを必要とする疾患を扱う各学会、即ち小児内分泌学会、小児腎臓病学会、小児神経学会、小児栄養消化器肝臓学会とも協議を行い、特殊ミルクの適正使用に関するガイドラインを作成した。承認学会は日本小児科学会となるため、ガイドライン承認に向けて日本小児科学会栄養委員会とも協議を行いパブリックコメントを経て現在出版に向けての準備中である。

#### D . 考察

今回、前ガイドライン出版から4年後に改訂ガイドラインを出版できたことは、新生児マスキリーニング対象疾患を扱う臨床医にとっても大変有用であると思われる。また、本研究とも関連したAMED 深尾班からの研究で新規疾患となるガラクトース血症 IV型が発見されたことは大変興味深く、今後この疾患についても詳細を確認しガイドラインへも含めていくことが必要と思われる。

特殊ミルクの安定供給体制については、現在の乳業会社に多大に依存している供給体制を是正するため、引き続き関連部署との連携を取りながら制度変更を求めていく。

#### E . 結論

ガラクトース代謝異常症の新たな診療ガイドラインを作成した。

特殊ミルクの安定供給体制を構築している。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia.

Wada Y, Kikuchi A, et al

Genet Med. 2018 Oct 19.[Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

Biallelic GALM pathogenic variants cause type IV galactosemia. Wada et.al. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2019 annual symposium, 4 September, 2019, Rotterdam, the Netherlands.

難治性てんかん治療におけるケトンフォーミュラ等特殊ミルク供給の問題点

伊藤哲哉、中村公俊他

第61回日本小児神経学会、2019年5月31日、名古屋

ケトンフォーミュラの適正使用に向けて  
：薬事小委員会主催セミナー1

中村公俊、高橋幸利他

第61回日本小児神経学会、2019年5月31日、名古屋

ケトンフォーミュラの適正使用に向けて

中村公俊、高橋幸利

第53回日本てんかん学会学術集会、2019年10月31日、神戸

#### 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

銅代謝異常症に関する研究および重症度分類に関する研究  
～Wilson病医療における移行期医療制度の確立、Menkes病診療ガイドライン作成～

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）

研究要旨

Wilson病患者の移行期医療に関する検討：

- 1) Wilson病に造詣の深い臨床医師の移行期医療に関する考え方および実態を調査した。その結果、以下の3つの方法が提案された。病型に応じて肝臓内科医または神経内科医またはWilson病に詳しい医師に診療を移行する。普段の診療・投薬は近医の内科医が行うが、年に1回程度Wilson病に詳しい医師の診療を受ける。小児科医が引き続き主治医となって診療する。
- 2) Wilson病患者の移行期医療に対する考え方のアンケート調査をまとめて、日本肝臓学会誌に投稿した。
- 3) 日本肝臓学会と協力して、日本肝臓学会の肝臓専門医に対して、成人Wilson病患者を診療してくれるかどうか調査し、83施設の肝臓専門医が診療可能と回答した。肝臓専門医と小児科主治医が連結する体制を構築する基盤ができた。
- 4) 日本ウイルソン病研究会のホームページを作成し、ウイルソン病に関する医師・患者家族・一般の方に対する情報発信を行う体制の準備を整えた。

Menkes病・occipital horn症候群の診療ガイドライン作成、移行期医療に関する検討：

診療ガイドラインに関しては[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(平成平成23年度総括報告書)]に掲載された診療ガイドラインを検討し、トランジションに関する項目を追加して、診療ガイドライン案を作成した。今後学会承認のガイドラインになるように関係学会に働きかける予定である。

研究協力者氏名

岡山和代（広島国際大学医療栄養学部医療栄養学科 准教授）

除朱玟（国立成育医療研究センター臨床検査部 研究員）

奥山虎之（国立成育威容研究センター臨床検査部 部長）

原田大（産業医科大学第3内科 教授）

道堯浩二郎（愛媛県立中央病院消化器病センター 長）

清水教一（東邦大学小児科 教授）

新宅治夫：大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授、

濱崎考史：大阪市立大学小児科教授

清水教一：東邦大学小児科教授

藤澤千恵：東邦大学医学部研究推進室講師

A. 研究目的

Wilson病に関しては、ウイルソン病友の会を含む8学会・研究会編集の[Wilson病診療ガ

イドライン2015]が発表されている。本研究の目的は、本症患者の移行期医療体制を構築することである。

Menkes病・occipital horn症候群に関しては、[難治性疾患克服事業]の研究成果で、診療ガイドラインが示されている。最新の知見およびトランジションに関する項目を追加して、学会承認のガイドラインを作成するのが目的である。

## B. 研究方法

### 1) Wilson病の移行期医療体制構築：

本疾患に関して造詣が深く、多くの本症患者を診療している医師に移行期医療に関する課題や問題点を聴取した。

Wilson病患者を対象として、主に移行期医療に関する患者の実態と要望などをアンケート調査で検討した。

トランジションに関しての肝臓専門医との連携：日本肝臓学会と協力して、日本肝臓学会の肝臓専門医に対して、成人Wilson病患者を診療してくれるかどうか調査する。

ウイルソン病研究会のホームページを作成し、ウイルソン病に関する医師・患者家族・一般の方向けの情報発信を行う体制を整える。

### 2) Menkes病およびoccipital horn症候群のガイドライン作成：

両疾患に造詣が深い医師および患者家族の意見を反映させ両疾患の診療ガイドライン案（移行期医療を含む）を作成する

#### （倫理面への配慮）

Wilson病患者を対象とするアンケート調査は、帝京平成大学倫理委員会で承認されている（30-050）。文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言の倫理的原則に従い実施した。

Menkes病、occipital horn症候群に関しては、帝京大学医学部の倫理委員会で承認されている（TEIRIN N012-14）

## C. 研究結果

### 1) Wilson病移行期医療に関する研究：

Wilson病に造詣の深い臨床医師の移行期医療に関する考え方および実態を調査した。

その結果、以下の3つの方法が提案された。

(1) 病型に応じて肝臓内科医または神経内科医またはWilson病に詳しい医師に診療を移行する。(2) 普段の診療・投薬は近医の内科医が行うが、年に1回程度Wilson病に詳しい医師の診療を受ける。(3) 小児科医が引き続き主治医となって診療する。

患者対象アンケート結果：20歳以上の本症患者の約50%は主治医が小児科医で、内科医への移行がスムーズに行えていない現状が明らかになった。また、要望として、「Wilson病の知識がある医師・病院の紹介」「医師間、診療所、病院間の連携」「主治医の変更に対する不安」などを訴えていた。これらの結果から、今後取り組むべき課題として、内科領域関連学会との連携、Wilson病を診療できる医師の育成、情報提供ツール(医療連携、患者教育等)が必要であると思われた。

トランジションに関して肝臓専門医との連携：日本肝臓学会の協力を得て、肝臓専門医にWilson病患者の診療受け入れ可能かどうかを問い合わせた。その結果、83施設で肝臓専門医が成人Wilson病の診療を行うことが可能と回答した。今後これらの施設・肝臓専門医と小児主治医が連携し移行期医療がスムーズに行える体制を構築する基盤が出来た。

ウイルソン病研究会のホームページ現在作成中である。今後はホームページを通して、医療関係者および患者家族に様々な情報を発信する基盤が出来た。

### 2) Menkes病およびoccipital horn症候群のガイドライン作成：

実態を調査し、診療ガイドライン案を作成した。基本的には[難治性疾患克服事業]の研究成果を検証し、この診療ガイドラインで可能と思われ

た。移行期医療に関しては20歳以降の患者数は非常に少ないことより、個々の症例により対応することが望ましいと思われた。また、診断のために必要な遺伝子変異に関して、日本人66例の本症患者のATP7A遺伝子異常をまとめた論文をPediatric Internationalに掲載した。55例の変異が同定され、そのうち20変異は新規の変異であった。これらの成果は今後の診断に有効な結果であった。また、30例の母親の76.7%は保因者であった。患者の男性同朋での本症患者の出現率は50%であった。

Menkes病は多彩な症状を呈する。症例報告を行い、症状・所見の項にまれな症状も追加し、ガイドライン案を充実させた。

#### D. 考察

1) Wilson病：当初考えられた移行期医療に関しての専門医の意見である。病型に応じて肝臓内科医または神経内科医またはWilson病に詳しい医師に診療を移行する。普段の診療・投薬は近医の内科医が行うが、年に1回程度Wilson病に詳しい医師の診療を受ける。小児科医が引き続き主治医となって診療するの3つの方法は、患者により適切な方法を選択できることが望ましいと思われる、そのためには、小児科医と内科医との連携が必要である。

Wilson病の症状は大きく分類すると肝障害と神経障害である。したがって、成人後の診療内科は、肝臓専門医と神経内科医が望ましいと考える。肝臓に関しては日本肝臓学会が協力的で、肝臓専門医との連携が構築されつつある。神経型の患者に関して、日本神経学会や神経内科医との関連構築を模索したが、日本神経学会や神経内科医との連携は非常に難しいことが明らかになった。神経内科医との連携構築が今後の課題である。

日本Wilson病研究会などが中心になって、医師および患者に対する情報発信を積極的に

行い、患者の自立の支援に必要な資料などを積極的に提供する予定である。

2) Menkes病・occipital horn症候群：Menkes病およびoccipital horn症候群は稀な疾患であるため、しばしば見逃されている。早期診断のためには、小児科医や整形外科医に対する啓発が必要である。今後、学会承認のガイドラインを作成し、小児科医や整形外科医に両疾患を広く周知する活動が求められる。

#### E. 結論

Wilson病の移行期医療に関して、今後取り組むべき課題として、内科領域関連学会との連携、Wilson病を診療できる医師の育成、情報提供ツール(医療連携、患者教育等)が必要であると思われた。

Menkes病およびoccipital horn症候群については、学会承認の診療ガイドラインを作成し、小児科医や整形外科医に両疾患を広く周知する活動が求められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

児玉浩子：Wilson病診療ガイドライン2015.小児科臨床2017. 70:1001-1009

Harada M.: Management for acute liver failure of Wilson disease: Indication for liver transplantation. Hepatol Res 2017. 47:281-282.

原田大：ヘモクロマトーシス・Wilson病. 内科2017. 119:1141-1143

原田大, 大江晋司, 草永真志, 本間雄一：  
ウイルソン病. 消化器 肝臓内科2017. 2:637-641

Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani Y, Araki M, Hara S, Kumagai H, Hagiwara S, Murayama K, Murakami J, Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki Y, Yamashita Y.: Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: a

- multicenterstudy in Japan.  
J.Gastroenterology and Hepatology 2018.  
33:264-269.
- Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S,  
Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H,  
Watanabe Y. Disulfiram enhanced delivery  
of orally administered copper into the  
central nervous system in Menkes disease  
mouse model. J Inherit Metab 2018.  
41:1285-1291.
- Munakata M, Kodama H, Tani N, Kimura K,  
Takahashi H, Maruyama K, Sakamoto Y,  
Kure S.: Menkes disease. Oral  
administration of glyoxal-bis(N(4)-  
methylthiosemicarbazone)-copper(II)  
rescues the macular mouse. Pediatric  
Research 2018. 84:770-777.
- 原田大: 銅代謝異常による肝疾患. Modern  
Physician 2018. 38:119-121
- 原田大: ウィルソン病の処方. Modern  
Physician 2018. 38:1181
- 原田大, 大江晋司, 草永真志, 本間雄一: 酢  
酸亜鉛水和物製剤. 消化器・肝臓内科 2018.  
4:243-248
- 原田大: 慢性肝疾患の診療に関してウイルス性  
肝疾患とウィルソン病を中心に. 北九州市医  
報 2018. (732):22-24
- 清水教一: 先天代謝異常 Wilson 病. 周産  
期医学 2018. 48:1357-1361
- 清水教一: 先天性銅代謝異常症 Wilson 病の臨  
床研究. 生化学 2018. 90:306-309
- 清水教一: Wilson 病・過敏性腸症候群. 小児科  
2018. 59:659-664
- 清水教一: Wilson 病. 小児科診療 2018.  
81:570-571
- 清水教一: Wilson 病とゲノム診断 内科医が見  
逃さないためのコツ. 消化器・肝臓内科 2018.  
3:106-110
- 児玉浩子: メンケス病(指定難病 169) 日医誌指  
定難病ペディア. 日本医師会雑誌 2019 特別  
号(1). 148:S286
- 児玉浩子: ウィルソン病(指定難病 171) 日医誌  
指定難病ペディア. 日本医師会雑誌 2019 特  
別号(1). 148:S266
- Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y,  
Hamanoue M.: ATP7A mutations in 66  
Japanese patients with Menkes disease  
and carrier detection A gene analysis  
Pediatrics International 2019. 61:345-  
350.
- Kobayashi S, Yokoi K, Kamioka N, Hamajima  
N, Ban K, Kodama H, Suzuki S.: A severe  
case of Menkes disease with repeated  
bone fracture. Brain & Development 2019.  
41:878-882.
- Kusanaga M, Oe S, Ogino N, Minami S,  
Miyagawa K, Honma Y, Harada M.:  
Zinc attenuates the cytotoxicity of some  
stimuli by reducing endoplasmic  
reticulum stress in hepatocytes. Int J  
Mol Sci 2019. 20:E2192.doi:  
10.3390/ijms20092192
- 原田大: ウィルソン病の病態と診断・治療・予  
後は?. 日本医事新報 2019. 4953:62
- 原田大, 大江晋司: ウィルソン病. ディサース  
リア臨床研究 2019. 9:80-82
- 清水教一: ウィルソン病の診断と治療のポイン  
ト 日本版ガイドラインの発表をふまえて.  
臨床神経学 2019. 59:565-569
- 清水教一: 銅 Wilson 病. Clinical  
Neuroscience 2019. 37:320-323
- 児玉浩子: 酢酸亜鉛水和物製剤 ノベルジン  
日本病院薬剤師会雑誌 2020. 56
- Oe S, Honma Y, Yabuki K, Morino K,  
Kumamoto K, Hayashi T, Kusanaga M,  
Ogino N, Minami S, Shibata M, Abe S,  
Harada M.: Importance of a liver biopsy  
in the management of Wilson  
disease. Intern Med 2020. 59:77-81.
- Harada M, Honma Y, Yoshizumi T, Kumamoto  
K, Oe S, Harada N, Tanimoto A, Yabuki K,  
Karasuyama T, Yoneda A, Shibata M.:  
Idiopathic copper toxicosis: Is abnormal  
copper metabolism a primary cause of  
this disease? Med Mol Morphol 2020.  
53:50-55
- 岡山和代, 児玉浩子, 青木継稔, 徐朱玟, 奥  
山虎之, 池田修一, 玉井浩, 藤澤知雄, 松  
浦晃洋, 清水教一, 林久男, 原田大,  
道堯浩二郎: 移行期医療に関する Wilson 病  
患者のアンケート調査結果. 肝臓 2020. 投稿

中

Sciences World Congress) 2020.05.22-27.Canada.

## 2. 学会発表

原田大：慢性肝疾患の診療に関して：ウイルス性肝疾患とウイルソン病を中心に。小倉内科医会実地医科シリーズ講演会，北九州.2018.4.11 鹿児島

宗形光敏，児玉浩子，谷紀彦，木村和彦，高橋秀依，坂本吉正，呉繁夫：Menkes 病モデルマウスに対する有機銅錯体の経口投与の効果について。第 22 回ウイルソン病研究会。2018.05.12 東京

大江晋治，森野香帆里，草永真志，本間雄一，原田大。繰り返しの肝生検による銅含量測定が治療効果判定に必要であったウイルソン病の 1 例。第 22 回ウイルソン病研究会学術集会。2018.05.12 東京

草永真志，大江晋司，荻野学芳，南創太，宮川恒一郎，本間雄一，原田大。肝細胞の様々なストレスに対する亜鉛の保護作用。第 22 回ウイルソン病研究会学術集会。2018.05.12 東京

山本英一，石田也寸志，道堯浩二郎，中野直子，江口真理子：銅代謝マーカーの推移を検討しえたウイルソン病の一治療例。第 22 回日本ウイルソン病研究会。2018.5.12 東京

原田大。ウイルソン病の分子機構。第 54 回日本肝臓学会総会。2018/6/14 大阪

服部美来，星野廣樹，清水教一，青木継稔：小児期に診断された Wilson 病症例における Kayser-Fleischer 角膜輪の出現頻度に関する検討。第 23 回日本ウイルソン病研究会。2019.5.18 東京

岡山和代，児玉浩子，除朱玟，奥山虎之：Wilson 病診療ガイドラインでの移行期依療に関する検討 ウイルソン病患者を対象としたアンケート調査。第 23 回日本ウイルソン病研究会。2019.5.18 東京

Kudo T, Yamagishi Y, Nakamura Y, Inoue T, Kawakami T, Kobayashi S, Saito K, Koga H, Kodama H, Munakata M, Takahashi H, Fukami T, Ito K.: Pharmacokinetics of CuDTSM and CuATSM in a mouse model of Menkes disease. PSWC(Pharmaceutical

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に関する研究および重症度分類に関する研究

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、国内診療ガイドラインを作成した。とくに、成人後に生じる主要な合併症や、生命予後に関わる問題についての情報収集を行い、ガイドライン作成のための根拠とした。さらに、国内診療ガイドラインの内容に準拠した上での特殊ミルクの使用ガイドラインの策定を行った。

研究協力者氏名

野口篤子 秋田大学小児科 助教

倫理面配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

### 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。

加えて、国内での本疾患診療の実地において専門家以外の臨床家に関しても導入可能となるような特殊ミルクの使用ガイドラインを作成し、患者診療の質の向上を目指す。

### 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ガイドライン作成WGを主体にブラッシュアップを図り決定した。

2) 診療ガイドライン案を作成した上で研究班内でのガイドライン作成WGを主体に、国内の特殊ミルク使用状況の把握を行い、その上で特殊ミルクの使用ガイドライン案を作成、ブラッシュアップを図り決定した。

（倫理面への配慮）

### C．研究結果

ガイドライン案として前回から現在までに数回の修正と査読を経て作成されたものについて報告する。

### 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、高アンモニア血症や成長障害を

主とした多彩な臨床症状を来す。

本疾患は常染色体劣性遺伝を呈し責任遺伝子 *SLC7A7* の病因変異が認められる。

### 代謝経路

$y^+$ LAT-1 は、主に腎、小腸などの上皮細胞基底膜側に存在する（図）。12の膜貫通領域をもった蛋白構造をとり、分子量は約40 kDaである。調節ユニットである4F2hc (the heavy chain of the cell-surface antigen 4F2) とジスルフィド結合を介してヘテロダイマーを

形成することで、機能発現する。本蛋白の異常により二塩基性アミノ酸の吸収障害、腎尿管上皮での再吸収障害を来す結果、これらの体内プールの減少、アミノ酸バランスの破綻を招き、諸症状を来す。所見の一つである高アンモニア血症は、尿素回路基質であるアルギニンとオルニチンの欠乏に基づくと推定されるが、詳細は不明である。また *SLC7A7* mRNA は全身の諸臓器（白血球、肺、肝、脾等）でも発現が確認されており、本疾患の多彩な症状は各々の膜輸送障害に基づく上述の病態に加え、細胞内から細胞外への輸送障害に起因する細胞内アルギニンの増加・一酸化窒素（NO）産生の過剰なども関与していることが推定されている。

## 疫学

わが国での患者数は 30-40 人と推定されている。患者はフィンランド、イタリア、日本に集積するが、散発例（孤発例）は世界各国において報告がある。

## 診断の基準

### 1. 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。

#### 1) 発症前型

同胞が診断されたことを契機に検索を行い、診断に至る例がある。この場合も軽度の低身長などを認めることが多い。

#### 2) 急性発症型

小児期の発症形態としては、高アンモニア血症に伴う意識障害やけいれん、嘔吐、精神運動発達遅滞などが多い。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。

#### 3) 慢性進行型

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る。本疾患の臨床像の多様性を伺わせる<sup>3)6)</sup>。

## 2. 主要症状および臨床所見

### 1) 低身長、体重増加不良、肝脾腫

離乳期以降、徐々に低身長（四肢・体幹均衡型）低体重が認められるようになる。

体重増加不良、肝腫大なども受診の契機となることが多い。肝脾腫は新生児期から認める場合もある。

### 2) 高アンモニア血症とそれに伴う神経症状（精神運動発達遅滞、けいれん、意識障害）

蛋白過剰摂取後には約半数で高アンモニア血症による嘔気/嘔吐、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なく経過する。一方、蛋白摂取と嘔吐の関連は気付かれにくいことも多く、診断が学童期や成人期まで遅れる場合もある。

### 3) 蛋白摂取後の嘔気嘔吐、腹痛、下痢

上述のように多くの症例において1歳前後から、牛乳、肉、魚、卵等の高蛋白食品を摂取すると嘔気・嘔吐、腹痛、下痢などを呈する為、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。

### 4) 骨粗鬆症、骨折

患者の2割に骨折の既往が認められる。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。そのほか疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展などを認める場合もある。

### 5) 免疫機能の異常、自己免疫疾患、血球貪食症候群

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DNA持続高値、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いる。

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。

### 6) その他

その他の臓器症状は発症初期には頻度は少ないが、時に重篤となることがある。

肺合併症として、間質性肺炎、肺胞蛋白症等がある。小児期は頻度は低いものの、発症時期や重症度は個人差が大きいため、留意しておく。これらは初期の段階では無症状であるが、その時点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。小児期の腎不全例はほとんど報告がないが、軽度の蛋白尿、微小血尿、尿 2 ミクログロブリンの上昇などを認めることがある。これらは緩徐進行性であることが多い。

循環器症状は少ないが、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。急性膵炎もときにみられる。

### 3. 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 程度に上昇していることが多い。LDH は基本的には肝型を主として全ての分画で増加する(分画の比率においてはLDH<sub>4,5</sub>は上昇を認める例が多く、一方でLDH<sub>1,2</sub>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：多くの患者で認められるが、その程度は症例によって異なる。

高アンモニア血症：新生

>120 μmol/L(200 μg/dL)、乳児期以降

>60 μmol/L(100 μg/dL)。血中アンモニア高値の既往はほとんどの例でみられる。最高血中アンモニア値は180~240 μmol/L(300~400 μg/dL)の範囲であることが多いが、症例によっては600 μmol/L(1000 μg/dL)程度まで上昇する例もある。また食後に採血することで蛋白摂取後の一過性高アンモニア血症が判明し、本症の診断に至ることがある。

\* 末梢白血球減少・血小板減少・貧血

上記の検査所見のほか、AST/ALT の軽度上昇(AST>ALT)、TG/TC 上昇、貧血、甲状腺結合蛋白(TBG)増加、IgG サブクラスの一部の低下、白血球貪食能や殺菌能の低下、NK 細胞活性低下、

補体低下、CD4/CD8 比の低下等がみられることがある。

#### 2) 血中・尿中アミノ酸分析

血中リジン 低下-正常(基準値：76-243nmol/mL)

血中アルギニン 低下-正常(基準値：42-143nmol/mL)

血中オルニチン 低下-正常(基準値：32.5-117nmol/mL)

尿中リジン ほぼ全例で増加(基準値：643nmol/mg Cre 以下)

尿中アルギニン 正常-増加(基準値：89.5nmol/mg Cre 以下)

尿中オルニチン 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1/3程度から正常域まで分布する。また二次的变化として、血中グルタミン、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(11.7-17.5mg/dL)程度に上昇していることが多い。

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。まれに(血中リジン量が極端に低い場合等)これらのアミノ酸の腎クリアランスの計算が必要となる場合がある。

(参考所見)尿中有機酸分析における尿中オロト酸測定：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。

#### 3) 診断の根拠となる特殊検査

遺伝子解析\*\*

SLC7A7(y<sup>+</sup>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50種以上の報告がある。本邦では約9種が同定されている。

#### 4) 鑑別診断

尿素サイクル異常症の各疾患：これらはいずれも高アンモニア血症を呈する。血液・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、場合によっては尿素サイクルに関わる肝酵素活性の測定などが必要となる。

ライソゾーム病：肝腫大や間質性肺疾患、血液異常などからゴーシェ病やニーマンピック病を疑う場合もある。

周期性嘔吐症、食物アレルギー、慢性腹痛、吸収不良症候群などの消化器疾患：蛋白摂取によって消化器症状が誘発されることからこれらの疾患と判断されることがある。

てんかん、精神運動発達遅滞：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。

#### 4. 診断基準

##### (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・気分不快。または高蛋白食品（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、頻回骨折

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(部分尿または酸性蓄尿)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* の2アレルにおける病因変異の確定

\* (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があり、さらに(C)を満たすもの。

\* または、(A)臨床所見で1つ以上、かつ(B)検査所見で3つ以上合致する項目があるもの。

< 診断に関して留意する点 >

尿中および血中アミノ酸分析は診断における重要な所見であるが、低栄養状態では血中アミノ酸値が全体に低値となり、尿中排泄も低下していることがある。また新生児や未熟児では尿のアミノ酸排泄が多いため、新生児尿中アミノ酸の評価においては注意が必要である。逆にアミノ酸製剤投与下、Fanconi 症候群などでは尿アミノ酸排泄過多を呈するので評価の際は注意する。

本疾患の5%程度では遺伝子変異が同定されないことがある。

#### 急性発作で発症した場合の診療

##### 1. 確定診断および急性期の検査

高アンモニア血症をきたす尿素サイクル異常症の各疾患の鑑別のため、治療薬投与前に血中・尿中アミノ酸分析を提出する。加えてLDHやフェリチンが上昇していれば本疾患の可能性が高まる。確定診断には遺伝子解析を検討する。

##### 2. 急性期の治療方針

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、速やかに窒素負荷となる蛋白を一旦除去するとともに、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。尿素サイクル異常症の高アンモニア血症に準じて行う。

##### 1) グルコース輸液

10%グルコースの輸液または中心静脈カテーテルによる高濃度輸液(60-100kcal/kg/d)を開始する。高血糖の際には適宜インスリンの併用も考慮する(推奨度B)。

##### 2) 薬物投与

L-アルギニン\*(アルギ U\*100-250mg/kg/日、静脈内投与)、フェニル酪酸ナトリウム(プフェニール)、安息香酸ナトリウム(100-250mg/kg/日、静脈内投与または経口投与)等を投与する(推奨度B)。

##### 3) 血液浄化

ほとんどの場合は上記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(CHD)の導入を図る(推奨度B)。

#### 4) その他

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(推奨度C)。

ここでは急性発作を高アンモニア血症として記載しているが、重症の急性経過のひとつに血球貪食症候群も挙げられる。血球貪食症候群の治療を最優先して行った上で背景となるリジン尿性蛋白不耐症の診断および治療介入に入る。

### 慢性期の管理

#### 1. 食事療法

十分なカロリー摂取と蛋白制限が主体となる。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 0.8-1.5g/kg/日,成人では 0.5-0.8g/kg/日が推奨されるが、軽症例では適宜摂取量を調整する。一方でカロリー及びCa、Fe、ZnやビタミンD等は不足しやすく、特殊ミルクである蛋白除去粉乳(雪印 S-23)の併用も適宜考慮する。(推奨度B)

#### 2. 薬物療法

1) L-シトルリン(日本では医薬品として認可されていない。入手については後述)

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るため、本疾患に有効である(推奨度B)。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。

2) L-アルギニン(アルギU® 120-380 mg/kg/d)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。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産生過剰の観点からは、議論の余地があると思われる

(推奨度C)。

#### 3) L-カルニチン

2次性の低カルニチン血症を来している場合には内服(20-50mg/kg/日)を併用する(推奨度C)。

#### 4) フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム

さらに血中アンモニア値が不安定な例ではこれらの定期内服を検討する(推奨度C)。

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投与、成長ホルモン分泌不全性低身長への成長ホルモン投与、重炭酸ナトリウム、抗けいれん薬、レボチロキシン投与などが試みられている。これらはいずれも対症療法である。

#### <L-シトルリンの入手について>

本剤は医薬品として認可されていないが、治療の有用性については多くの報告がある。そのため日本先天性代謝異常学会の対応として、現在は一般社団法人日本小児先進治療協議会を通し有償で供給するシステムをとっている。入手方法の詳細については日本先天性代謝異常学会ホームページを参照していただきたい。

もしくは食品(サプリメント)として、適宜個人で入手することも可能である。

#### 3. 移植医療

海外症例では末期腎不全に対する腎移植の報告がある。また重度の肺胞蛋白症に対し心肺移植を行った症例が報告されている。

### フォローアップ指針

#### 1 一般的評価と栄養学的評価

##### 1)身長・体重測定

2)血液検査:血中アミノ酸分析、アンモニア、フェリチン、LDH。ほか一般的な血液生化学検査項目。適宜微量元素や血中カルニチン濃度も測定する。ときに尿2MGや血清KL-6の測定を腎尿細管や肺間質所見の評価として行うことも有用である。

3)栄養評価:体重増加不良などがある場合は適宜栄養士との相談により摂取蛋白量やカロリー

の評価・調整を行っていく。

4)骨密度測定:数年に一度。可能であれば行う。

## 1. 神経学的評価

1)発達評価:新版K式やWISCによる評価。1回/年程度

2)2)脳MRI画像評価:1回/1-3年程度。特に高アンモニア血症を反復する、もしくは著しい高アンモニア血症の既往がある例では必要。

3n3)脳波検査(てんかん合併時):1回/年程度

## 2. 特殊ミルクの使用

本疾患は一般的には成人期の特殊ミルク使用は不要であるが、患者の全身状態によっては使用が必要となる場合もある。

## 3. その他(遺伝カウンセリングを含む)

成人期においては肺・腎に関し定期的な評価(胸部CT、腎機能、 $\alpha$ 2ミクログロブリン等)を実施することが望ましい。ウイルス感染では重症化する可能性があり十分な注意が必要である。水痘罹患時は免疫不全症に準じた管理も考慮する。

また、本疾患は常染色体劣性の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングをおこなう。

## 成人期の課題

### 1. 食事療法を含めた治療の継続

食事療法および薬物療法は生涯継続することが望ましい。

### 2. 飲酒

一般的に代謝に影響を与えるので推奨はできない。

### 3. 運動

基本的に運動制限は不要であるが、実際には易疲労や筋力低下のために激しい運動を好むことは少ない。就労においても重度の肉体労働は避けることが望ましい。

### 4. 妊娠・出産

リジン尿性蛋白不耐症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、血清カルシウム、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。

## 5. 医療費の問題

本疾患は指定難病となっており、保険診療内の諸検査および薬物治療については難病制度に即した医療費助成制度が適応される。

## 6. その他

肺合併症や腎病変は、一部の小児例でもみられるが、成人期ではより重要な管理項目である。これらはアミノ酸補充にも関わらず進行を抑えられないため、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。

### 1)腎臓所見

腎臓疾患は、成人期には高頻度に認められる進行性の合併症である。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、腎機能について注意が必要である。

### 2)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。胸部高分解能CT(high-resolution computed tomography;HRCT)によっても間質性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でのびまん性の網状結節性の間質陰影が特徴的に見られる。気管支肺泡洗浄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。

= 特殊ミルクガイドラインより =

## 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く。

本疾患の症状は成長障害や筋・骨所見、肝・腎・肺所見、血液・免疫学的異常など多岐にわたるが、知的な予後を左右するのが高アンモニア血症であり、それに伴う意識障害や精神運動発達遅延、てんかんなどである。これを予防することが本疾患の長期予後改善のためには必須である。蛋白過剰摂取後には約半数で高アンモニア血症によるめまい、嘔吐、意識障害を呈する。飢餓、感染、ストレスも高アンモニア血症の誘因となる。しかし軽症例は成人まで気づかれず、てんかん等の原因精査から診断されることもある。

## 使用する特殊ミルク

・蛋白除去乳 雪印 S-23

### 1. 特殊ミルク治療の実際

・ 必要な特殊ミルクと使用法

本疾患における高アンモニア血症は離乳期以降に気付かれる事が多い。診断時には多くの症例で食事(または離乳食)を開始している。しかしもとも蛋白嫌いであるケースが多く、少食であったり、野菜摂取が主体となっていて十分なカロリーを摂れていない場合も多い。

治療における栄養療法の基盤は十分なカロリー摂取と蛋白制限である。高アンモニア血症を予防する観点からは、小児では蛋白摂取量として0.8-1.5g/kg/日,成人では0.5-0.8g/kg/日が推奨される(推奨度B)。この蛋白制限を維持する結果、多くの症例でカロリー不足が生じやすくなる。加えてCa、Fe、ZnやビタミンDなども欠乏しやすい。

このような状況下で成長に必要な栄養素を十分摂取するには、蛋白除去乳(雪印 S-23)の併用が必要となる。導入時には普通の摂取カロリーや蛋白摂取量を確認した上で、不足カロリー分を特殊ミルクでカバーする。

乳児期発症例や経口摂取困難例においては経口または経管栄養での計画的な栄養療法を継続することが必要となる。乳児例では普通ミルク単独摂取の場合に蛋白摂取量が目標の2倍以上となることが予想されるため、蛋白除去粉乳(雪印 S-23)を適宜併用し、各児に適正となるミルク量を決定する。

薬物療法(L-アルギニン塩酸塩(100-250mg/kg/d)、L-シトルリン(100-250mg/kg/d)など)の併用によって、蛋白の摂取制限はある程度緩める事が可能で、高アンモニア血症のリスクも低減する(推奨度B)。血中アンモニア値や栄養状態を見ながら適宜調整する。ただし蛋白を無制限に摂取することは避けたほうがよい。

・ 代用品を用いた治療

市販の低蛋白または無蛋白食品(低タンパク米、お菓子、栄養飲料、ブドウ糖、など)を食事や補食に取り入れ、日々の蛋白摂取量を計算しながら調整することで蛋白制限食を継続することは可能である5)。しかし蛋白以外の栄養素のバランスの点においては蛋白除去乳に見合うものはなく、少なくとも学童期までは市販食品に依存しすぎることなく、蛋白除去乳(雪印 S-23)を適宜利用することが望ましい(推奨度C)。

### 3. 例外的に必要な場合

・ 乳児期以外に必要な期間とその理由

成人以降は代用食品の利用と薬物療法によってある程度のコントロールが可能である。しかし経管栄養を成人以降も継続している場合や摂取蛋白量の調整に苦慮する場合には、継続使用する。

### 4. 成人期のミルク治療(その必要性)

成人では代用食品を利用したり、自己管理によって摂取量を調整したりできることもあり、全例で蛋白除去乳を必要とするわけではない。しかし中には成人以降も経管栄養を実施している場合や摂取蛋白量の調整に苦慮する場合には、継続使用が必要となる。一般の経管栄養剤(エレンタール®、ラコール®、エンシュアリキッド®など)と蛋白除去乳(雪印 S-23)を併用して目標となる摂取カロリー、摂取蛋白量となるように投与量を設定する(推奨度B)。

## 5. 入院時・外来での指導

乳児期には1日の摂取カロリーと蛋白量の目安からミルクの摂取量を設定し、血中アンモニア値が異常変動しないことを確認する。適宜栄養指導を行い、摂取量の確認とミルク摂取量の調整を行う。幼児期以降は摂取食材の範囲が広がるため蛋白過剰摂取を懸念する一方で、患児の多くは蛋白食品を避ける傾向がある。むしろ低栄養にも留意し、自己の栄養摂取に支障がなくなる時期までは特殊ミルクの併用を継続する。

## 6. 課題と今後の展望

蛋白摂取量の適切な管理は高アンモニア血症による神経症状の進行抑制の点で、生涯にわたって有効である。症例によってはカロリーおよび蛋白摂取量の管理に苦慮し、血中アンモニアや栄養状態のコントロールが困難となる場合がある。必要に応じてミルク使用が可能である体制を整えておくことが、安全な栄養管理の点で望まれる。

## D. 考察

本疾患は希少疾患ではあるが、近年は成人症例が増加し、社会活動を考えるケースが増えつつある。その一方、いまだに成人期の晩期合併症への対応や治療法の確立には及んでいない。とりわけ栄養療法、すなわち特殊ミルクの導入は国内では十分に行われているとは言い難い。その背景としては重症度のばらつきが大きいこと、すべての医療者が特殊ミルクの使用に精通しているわけではないことも一因である。重症度とQOLに応じて必要なケースに適切に導入できるように整備していくことが望まれる。

また社会活動を行っていたとしても多数の症例は雇用形態や日常生活での不便を感じていることは事実であり、今後食事や薬物治療の成績に関する評価を進めるとともに、社会参加の仕方や支援についての検討が必要である。

## 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。加えて、特殊ミルクガイドラインについても提示した。

## 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.* ;58(10):979-983 doi: 10.1111/ped.12946.

- 野口篤子、高橋勉 指定難病最前線 (Volume 43) リジン尿性蛋白不耐症の特徴と治療の実際(解説) 新薬と臨床 (0559-8672)66巻7号 Page959-963(2017.07)

- Noguchi A, Takahashi T. "Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance." *J Hum Genet.* 2019 Jun 18. doi: 10.1038/s10038-019-0620-

- 野口篤子、高橋勉 「指定難病ペディア 2019」 日本医師会雑誌 148 特別号(1) 243 リジン尿性蛋白不耐症

### 2. 学会発表

- 野口篤子、高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症の診断と治療」教育講演 九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議/第7回九州新生児スクリーニング研究会 2018/6/9 熊本

- 野口篤子、近藤大喜、菊地和歌子、高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症：血中一酸化窒素とレドックスマーカーの解析」東北代謝異常治療研究会 2018/5/11 仙台

- 野口篤子、近藤大喜、菊地和歌子、高橋勉

、高砂子裕平、塚原宏一「リジン尿性蛋白  
不耐症での血中一酸化窒素と酸化ストレ  
スマーカーの測定」第60回日本先天代謝  
異常学会 2018/11/8 岐阜

- 野口篤子、高橋勉「リジン尿性蛋白不耐症  
の疾患概念と臨床像」第27回アミノ酸  
セミナー 基礎と臨床を結ぶ会  
2018/11/16 東京
- 野口篤子、高橋勉 「国内リジン尿性蛋白  
不耐症の遺伝学的特徴と成人期の課題」  
第61回日本先天代謝異常学会 会長企  
画 2019/10/25 秋田市

#### 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

## 患者会との連携及び患者登録制度に関する研究

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 統括部長）

### 研究要旨

本研究は、先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けて、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。本研究は、研究期間中 JaSMIn 登録事業を運用し、登録データを解析、登録患者を対象に成人期以後の診療科移行に関する意識調査を実施、診療科移行を支援するモデル案作成のためのデータ分析を行った。

### 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）  
宮入 真紀子（国立成育医療研究センター 臨床検査部）  
中田 邦子（国立成育医療研究センター 臨床検査部）

### A．研究目的

先天代謝異常症患者登録制度（Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases / 以下 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。また、JaSMIn は患者家族会の全面的な協力を得て登録事業を進めている。

本研究の目的は、先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けて、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。本研究は、研究期間中 JaSMIn 登録事業を運用し、登録された患者の情報を解析、成人期以後の診療科移行（トランジション）に関する質問紙調査を実施し、診療科移行を支援するモデル案作成のためのデータ分析を行った。また、登録患者へのフィードバックの一環として、JaSMIn 専用 HP の運用、JaSMIn 通信特別記事リーフレットの製作、配布、患者会フォーラムの開催など、定期的に登録

患者、家族への情報提供を行った。

### B．研究方法

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）の疾患（群）別の登録状況、登録患者の年齢、性別分布、地域分布について集計した。また、JaSMIn 登録患者（又は保護者）を対象に成人期以後の診療科移行に関するプレ調査及び質問紙調査を行った。

（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

JaSMInは、2020年2月末までに計12疾患群72以上の疾患に対し1565名の登録があった。本研究を開始した2017年4月の1251名と比較すると約3年間で314名の新規患者の登録があった。図1に疾患郡別分布を、表1に疾患別患者登録数を示す。また、男性患者は862名（55.1%）、女性

患者は701名（44.8%）、不明2名（0.1%）で男性患者がやや多い傾向がある。なお、登録患者の平均年齢は20歳6ヶ月、中央値は16歳4ヶ月であり、20歳未満の患者が59.5%と全体の6割を占めている（図2）。なお、日本の47都道府県、全ての地域において患者登録が確認されており、東京都、神奈川県、埼玉県を中心とした関東地域、愛知県、大阪府、兵庫県を中心とした中部・近畿地方の登録が多かった（図3）。

図1．疾患群別分布（2020年2月集計）

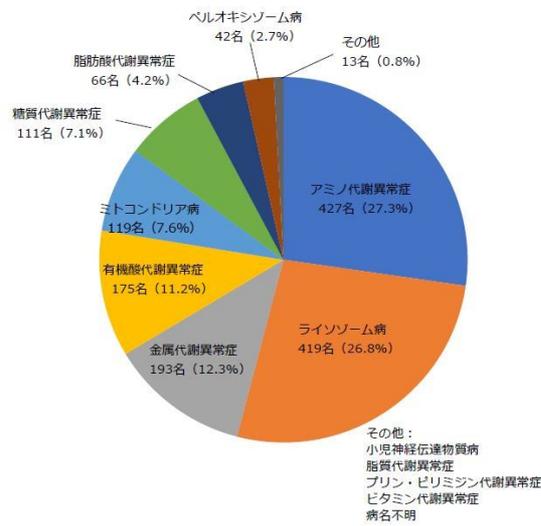


図2．年齢分布（2020年2月集計）

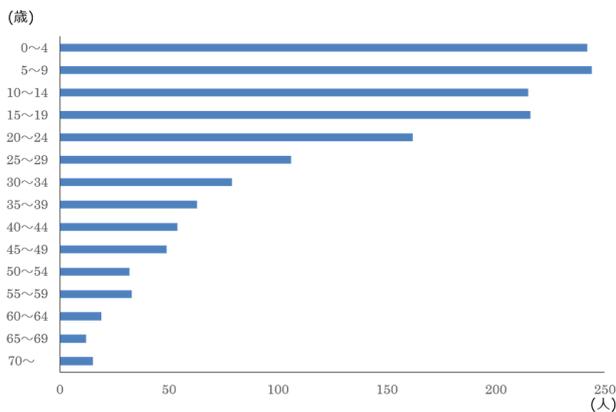


図3．地域分布（2020年2月集計）

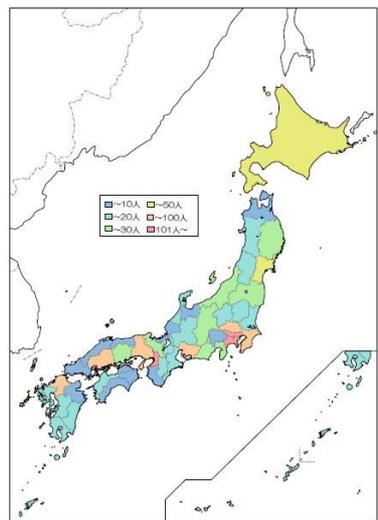


表1．疾患別患者登録数（2020年2月集計）

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血症	10
	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	55
	カルバモイルリン酸合成酵素I (CPS1) 欠損症	10
	カルバモイルリン酸合成酵素 (CPS) 欠損症 (病型不明)	2
	高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症 (HHH症候群)	1
	高チロシン血症I型	1
	高チロシン血症II型	1
	高フェニルアラニン血症	11
	高メチオニン血症 (メチオニニアテノシルトランスフェラーゼ欠損症)	2
	シスチン尿症	5
	シトルリン欠損症	89
	シトルリン血症	24
	テトラヒドロピオフェリン欠損症 (BH4欠損症)	4
	脳四肢神経根腫瘍様病変 (高オルニチン血症)	2
	非ケトアシッド型高チロシン血症	4
	フェニルケトン尿症	165
	ホモシスチン尿症	17
	メニルシロップ尿症	22
	リジン尿性蛋白不動態	1
	その他のアミノ酸代謝異常症 (詳細不明)	1
有機酸代謝異常症	イソ吉草酸血症	7
	グルタル酸血症I型	12
	グルタル酸血症II型	8
	複合カルボキシルーゼ欠損症 (MCD)	8
	プロピオン酸血症	66
	ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症 (ミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-CoA合成酵素欠損症)	1
	メチルマロン酸血症	51
	D-2-ヒドロキシグルタル酸血症	1
	L-2-ヒドロキシグルタル酸血症	1
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	2
	3-メチルクロトニル-CoAカルボキラーゼ欠損症 (メチルクロトニルグリシン血症)	18
	カクトース血症 (病型不明)	5
	カクトキナーゼ欠損症 (カクトース血症II型)	6
グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症	42	
先天性糖鎖合成異常症 (CDG) Ia型	1	
糖原病 (ボンベ病以外)	55	
フルクトース1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症	2	
金属代謝異常症	ウィルソン (Wilson) 病	184
	メンケス (Menkes) 病	9
ライソゾーム病	α-マンノシドーシス	1
	異常性白質シストロフィー	23
	カラクトシアリドーシス	9
	クラッベ (Krabbe) 病	14
	ゴーシェ (Gaucher) 病	61
	シスチノーシス (シスチン症)	8
	神経セロイドリポスタシス	3
	タタン病	3
	ニーマンピック (Niemann-Pick) 病C型	19
	ファブリー (Fabry) 病	65
	プロシドーシス	1
	ポンペ (Pompe) 病	36
	ムコ多糖症	140
ムコリポドーシス	12	
GM1-カングリオシドーシス	4	
GM2-カングリオシドーシス	20	
脂肪酸代謝異常症	カルニチン/ミトイルトランスフェラーゼ (CPT) I欠損症	2
	カルニチン/ミトイルトランスフェラーゼ (CPT) II欠損症	8
	糖長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	20
	短鎖アシルCoA脱水素酵素 (SCAD) 欠損症	12
	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	20
	ミトコンドリアトリプトファン欠損症 (TFP) 欠損症	3
	その他の脂肪酸代謝異常症 (詳細不明)	1
	副腎白質シストロフィー (ALD)	42
	無ベータリポ蛋白血症	1
	レッシュユナイハン (Lesch-Nyhan) 症候群	2
ミトコンドリア病	ミトコンドリア病 (MELAS)	18
	ミトコンドリア病 (MERRF)	2
	慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)	6
	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症	11
	リー (Leigh) 脳症	40
レーベル遺伝性視神経症 (レーベル病)	2	
ミトコンドリア病 (その他、詳細不明)	40	
小児神経伝達物質病	小児神経伝達物質病	4
ピタミド代謝異常症	コハラミン代謝異常症	5
その他	診断名未確定	5
合計		1565

## (2) 成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査

2018年度は、JaSMIn通信（メールマガジン）を利用し、メールアドレス登録のある患者1107名を対象にプレ調査を行った。2019年度は、住所登録のある1420名を対象に質問紙による本調査を行った。それぞれの調査結果については分担報告書にて報告した。

## (3) JaSMIn 通信特別記事リーフレットの制作

JaSMIn では、登録患者へのフィードバックの一環として、先天代謝異常症の専門医が特定の疾患について最新の臨床や研究情報をまとめた記事を作成し、登録状況の解析結果とまとめリーフレットを制作した（図4）。研究期間中に作成した特別記事は全35タイトルであり、リーフレットは、2017年度版、2018年度版、2019年度版を作成し、住所の登録のある患者、家族を対象に累計約4500部を無料で配布した。

図4 . JaSMIn通信特別記事リーフレット（2017～2019）



## (4) 登録患者へのフィードバック

JaSMIn では、登録患者へのフィードバックとして、研究期間中以下の活動を行った。

### 専用 HP の活用

- 2 か月に 1 回、JaSMIn 登録状況を更新
- 月 1 回、JaSMIn 特別記事（専門医による最新情報のまとめ）を掲載
- 登録情報を利用した研究の進捗・結果を掲載
- 患者家族会、関連学会・セミナー情報を掲載

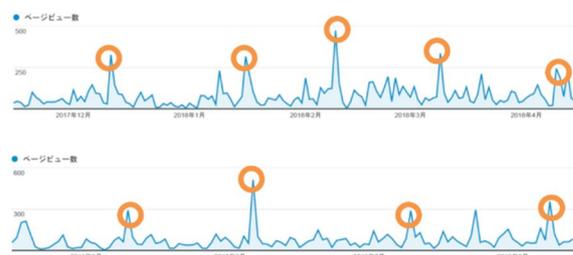
### JaSMIn 特別記事の作成

- 特定の疾患や治療法について専門医が最新情報をまとめたコラム
- 月 1 回 / 最新号 No.35
- 年 1 回 / 特別記事と登録状況についてリーフレットの制作、登録者に無料で配布

### JaSMIn 通信の発行

- メールマガジン（月 1 回 / 最新号第 40 号）
- 特別記事最新号、専用 HP 新着情報、患者・家族の参加できるイベント情報を配信
- JaSMIn 通信配信日は、専用 HP のページビュー数が平均（62）より約 3～6 倍（300～500）増加した（図 5）。

図 5 . JaSMIn 通信配信と専用 HP レビューの  
 相関



### 患者会フォーラムの開催

2018年2月25日と2019年2月23日に、第5回と第6回の先天代謝異常症患者会フォーラムを開催した(図6)。患者会フォーラムは、患者・家族、患者会との交流を深めるために、2012年から毎年開催されているものである。JaSMInでは、患者登録の必要性とJaSMInの誕生秘話、現在の登録状況と未来へ向けた取り組みについて報告し、患者・家族との協力関係をより強いものとするための努力について考察した。

図 6 . 先天代謝異常症患者会フォーラム



### D . 考察

先天代謝異常症患者登録制度 ( JaSMIn ) は、現在その登録患者数が1500名を超えている。本研究を開始した2017年4月の1251名と比較すると約3年間で314名の新規患者の獲得できた。希少疾患において短期間でこれだけの登録数を獲得できた背景には、多数の患者家族会との連携と協力が必要不可欠であった。

また、本研究では、成人期医療への移行を支援

するモデル案を作成するための基礎データをまとめることを目標に、JaSMIn登録データの解析と登録患者(又は保護者)を対象に成人期以後の診療科移行に関するプレ調査及び質問紙調査を行った。その結果、20歳以上の成人患者が全体の4割を示し、疾患によっては20歳以上の患者が半数以上を示した(50~90%)。また、移行期である15~19歳、20~24歳の患者の割合が多く、質問紙調査の結果からも、専門医の不在、チーム医療など、診療科移行のための支援対策が求められている。

JaSMIn登録患者の年齢分布が我が国の全ての先天代謝異常症患者の年齢分布を反映しているとは言えない。また、疾患によっては、発症時期、診断時期、治療法の有無、予後などが異なるため、疾患によって年齢分布も異なる。我々は、これらの調査結果をもとに、課題をより具体化し、疾患や患者に個別化した支援モデルについて検討する必要がある。

さらに、JaSMInは、登録患者へのフィードバックとして、専用HP、特別記事(専門医が作成した疾患情報コラム)、JaSMIn通信(メールマガジン)のツールを活用し、定期的に情報提供を行った。その結果、JaSMIn事務局から、郵送、メール、電話など、何らかの手段で連絡が可能な登録患者は全体の99.2%に上る。これは、JaSMInの活動により、「患者家族との繋がり」を保っていると評価できる。また、このJaSMInが新規治療法の開発など患者リスト情報が必要不可欠である関連研究に非常に有用なツールとして活用できる可能性を示唆している。

### E . 結論

本研究により、先天代謝異常症の移行期及び成人期患者の診療体制に対する検討の必要性について再確認でき、対策を立てるための基礎データを確保することができた。今後も登録情報について継続的に解析を行い、成人期医療への移行を支援するモデル案についてより多方

面に検討し、それぞれの患者に対する「最善の医療」を患者家族と一緒に考えていく必要がある。また、先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) は、様々な活動を通じて「患者家族との繋がり」を維持することができ、新規治療薬の開発に活用できる可能性を見出した。今後も現在の体制を維持、向上するとともに、長期運用に伴う問題の解決、登録情報の関連研究への活用、患者への還元を推進する必要がある。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 10;20(20).
- 2) Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T. Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion. *Hum Genome Var*. 2019 Oct 18;6:47.
- 3) Maekawa M, Jinnoh I, Narita A, Iida T, Saigusa D, Iwahori A, Nittono H, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N. Investigation of diagnostic performance of five urinary cholesterol metabolites for Niemann-Pick disease type C. *J Lipid Res*. 2019 Dec;60(12):2074-2081.
- 4) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JJ, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance.. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 13;14(1):137.
- 5) Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Keenan HA, Munoz-Rojas MV, Okuyama T, Viskochil D, Whitley CB, Wijburg FA, Muenzer J. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet*. 2019 Oct;96(4):281-289.
- 6) Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JJ, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 29;14(1):118.
- 7) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Jun;41(6):546-550..
- 8) Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M. A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev*. 2019 May;41(5):460-464.
- 9) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. *Mol Ther*. 2019 Feb 6;27(2):456-464.
- 10) Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, Okuyama T. Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats. *Pediatr Int*. 2019 Feb;61(2):180-189.2.
- 11) Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Fukami M, Jin DK, Okuyama T, Nishimura G. The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: a milder phenotype than originally reported. *Clin Dysmorphol*. 2019 Jan;28(1):26-29.
- 12) Ohira M, Okuyama T, Mashima R. Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Sep 7;17:9-15.
- 13) Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, Okuyama T, Jin DK. The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Jul 5.
- 14) O Sakurai K, Ohashi T, Shimozaawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H. Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system. *Brain Dev*. 2018 Aug 1.
- 15) Takase Y, Nagai T, Kubota T, Takeo H, Kosuga M, Okuyama T, Tabata H. Progression of Left

- Ventricular Fibrosis in a Woman with Anderson-Fabry Disease: Longitudinal Observations Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. CASE (Phila). 2018 Feb 14;2(2):69-72.
- 16) Mashima R, Maekawa M, Narita A, Okuyama T, Mano N. Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals. Mol Genet Metab Rep. 2018 Mar 21;15:90-95.
  - 17) Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Okuyama T, Sasaki M. Interpretation of acid  $\alpha$ -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy. Brain Dev. 2018 Oct;40(9):837-840.
  - 18) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M<sup>5</sup>, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years. JIMD Rep. 2018;41:101-107.
  - 19) Ozono T, Kinoshita M, Narita A, Hirakiyama A, Kosuga M, Okuyama T, Fukada K. Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) disease with a novel deletion and duplication in the PPT1 gene. J Neurol Sci. 2018 May 15;388:4-6
  - 20) 櫻井謙, 大橋十也, 徐朱ヒョン, 奥山虎之, 井田博幸. 患者登録制度から判明した Fabry 病の診断と治療の現状と課題. 小児科臨床 2017. 70(2): 225 -231.
  - 21) Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum. Pediatrics. 2017 Jul;140(Suppl 1):S24-S45.
  - 22) Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. Mol Genet Metab Rep. 2017 Oct 31;14:3-9.
  - 23) Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up. Mol Genet Metab Rep. 2017 Sep 14;13:69-75.
  - 24) Matsubara Y, Miyazaki O, Kosuga M, Okuyama T, Nosaka S. Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis. Pediatr Radiol. 2017 Nov;47(12):1659-1669.
  - 25) Mashima R, Okuyama T. Enzyme activities of  $\alpha$ -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles. Mol Genet Metab Rep. 2017 Jul 7;12:110-114.
  - 26) Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T. Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the AGA gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan. Brain Dev. 2017 May;39(5):422-425.
- ## 2. 学会発表
- 1) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn): 先天代謝異常症患者の診療科移行に関するアンケート調査, 第 61 回日本先天代謝異常学会総会, 2019
  - 2) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn)の現状: 患者家族との繋がり, 第 60 回日本先天代謝異常学会総会, 2018
  - 3) 徐朱玟, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn)の現状: 登録から研究への活用、患者家族への還元に向けた体制の構築, 第 59 回日本先天代謝異常学会総会, 2017
- ## G . 知的財産権の出願・登録状況
- ( 予定を含む。)
- 該当なし

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：マススクリーニングおよび遺伝学的検査に関する研究

分担研究者： 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）

研究要旨

21年間の試験研究を経てCPT2欠損症の新生児マススクリーニング全国実施を実現した。開始後2年間の結果からは、乳幼児急死予防への大きな効果が見込まれる。得られた知見を診療ガイドラインの策定に反映させた。CPT2欠損症での経験を、今後の新規スクリーニング候補疾患の速やかな評価・選定の仕組みづくりに繋げていくことが望まれる。

研究協力者

原 圭一  
国立病院機構呉医療センター小児科・医長  
香川 礼子  
広島大学病院小児科・医科診療医  
岡田 賢  
広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・講師（現・教授）  
津村 弥来  
広島大学大学院医系科学研究科  
小児科学・研究員  
重松 陽介  
福井大学医学部小児科・客員教授  
畑 郁江  
福井県立病院小児科・主任医長  
湯浅 光織  
福井大学医学部小児科・特命助教  
山口 清次  
島根大学医学部小児科・特任教授  
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・助教  
坊 亮輔  
神戸大学大学院医学研究科小児科学・助教

報集約は全くなされていないため、疾患を限定して患者情報集約の仕組みづくりを試みることにした。具体的な疾患としては、研究分担者が多数の国内症例の診断確定を通じて、正規対象疾患への追加を目指してきた脂肪酸代謝異常症「CPT2欠損症」に焦点を絞ることにした。

B．研究方法

(1)CPT2欠損症の新生児マススクリーニング  
成育医療研究センター・広島大学・福井大学・呉医療センターの共同研究として、CPT2欠損症の確定検査体制（血清アシルカルニチン分析・酵素活性測定・脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析）を構築し、各自治体の新生児マススクリーニング検査機関を通じて、精査医療機関に検体提供への協力を要請した。

(2)新生児マススクリーニング対象の拡充

2019年度AMED成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY「新生児マススクリーニング対象拡充の候補疾患を学術的観点から選定・評価するためのエビデンスに関する調査研究」と連携して、各候補疾患を専門とする研究者にて、公的スクリーニング対象としての適合性をスコア化して比較した。評価項目・配点は、米国での対象疾患リスト(Recommended Uniform Screening Panel; RUSP)の選定に用いられているスコアリング方法を一部改変して使用した。

A．研究目的

新生児マススクリーニングは多数の稀少な先天代謝異常症を対象としており、これを真に有用な事業とするには、個々の発見患者の経過を追跡する仕組みが不可欠である。しかしながら、自治体の枠を超えた情

#### (倫理面への配慮)

酵素・遺伝子診断については、国立成育医療研究センター・広島大学・福井大学・国立病院機構呉医療センターで、共同研究としての倫理承認を取得している。

#### C. 研究結果

##### (1) CPT2欠損症の新生児スクリーニング全国実施

タンデムマス法によるマススクリーニング試験研究期の2010年に、スクリーニング正常で急性発症したCPT2欠損症の乳児例が確認されてから、改訂指標 (C16+C18:1)/C2 and C16 による陽性者の確定診断事例を集積した。そのデータの検討から、より高い感度・特異度を示す新たな指標として C14/C3 が見出され、「(C16+C18:1)/C2 99.9パーセントイル かつ C14/C3 99.9パーセントイル」を指標とするマススクリーニングが2018年度から開始されることとなった。

##### (2) CPT2欠損症スクリーニング発見患者情報の集約

CPT2欠損症については、確定検査のための「遺伝学的検査料」が健康保険未収載であることから、分担者らのグループで確定検査を受けるよう要請する文書を作成し、各自治体・検査機関から精査担当医へ配布される手筈を整えた。その結果、2018年度からの2年間で、マススクリーニング陽性児10例をCPT2欠損症罹患者と確定診断した。試験研究当時の症例を含め、マススクリーニング発見患者には、乳幼児期の急死リスクが明らかな2種類の変異(p.F383Y, p.E174K)が高率に検出された。

##### (3) CPT2欠損症診療ガイドラインの策定

全国スクリーニング開始によって得られた知見を、当研究班で改訂作業を行った診療ガイドラインに反映させた。脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインでの記載は、各疾患間の共通性が高くなっているが、類似するMCAD欠損症・VLCAD欠損症などと比べても、CPT2欠損症は特に急死リスクが高いと目されており、発症予防にはより一掃の注意喚起が必要と考えられた。そこで、診療ガイドラインの記載内容に合わせつつ、より踏み込んだ表現を用いながら、担当医向けおよび患者家族向けの実践的な対応マニュアルを作成した。これを各自治体のマススクリーニング精査医療機関

へ配布するとともに、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のウェブサイトにてPDF版を掲載した。

(<http://nrichd.ncchd.go.jp/massscreening/original/mainpage.html>)

##### (4) 新生児マススクリーニング対象の拡充

2019年度末現在、新生児マススクリーニング対象へ追加された疾患は、CPT2欠損症が最後となっているが、世界的には新規治療法と検査法の確立に伴う対象疾患の拡大が進んでいる。そこで、現行のタンデムマス法に追加可能な7疾患群・ライソゾーム病4疾患・副腎白質ジストロフィー・原発性免疫不全症・先天性サイトメガロウイルス感染症・脊髄性筋萎縮症を取り上げ、わが国での新生児マススクリーニング対象としての適合性に関する現状評価を試みた。

その結果、原発性免疫不全症が最も高いスコアとなった。タンデムマス追加疾患として、-ケトチオラーゼ欠損症・全身性カルニチン欠損症・グルタル酸血症2型は、検査の感度・特異度に課題はあるものの、発見されれば予後改善効果が高いことから、対象疾患への追加が望ましいと評価された。有効な治療はあるが、速やかな診断が困難で、短期間のうちに重度障害や死亡に至ることから、スクリーニング実現に向けた課題克服が急がれる疾患として、副腎白質ジストロフィー・脊髄性筋萎縮症が挙げられた。

#### D. 考察

タンデムマス法による新生児マススクリーニングの試験研究は1997年度に開始され、15年間の研究期間を経て2013年度に自治体事業化されたが、その時点でCPT2欠損症は正規対象疾患に選定されず、その後の調査で本疾患による多数の乳幼児急死例が確認された。これらの事例の一部はタンデムマス法による新生児マススクリーニングデータが残っており、対象となっていれば発見できていたことが判明している。本疾患のマススクリーニングが公的事業へ組み込まれるまでに、21年の歳月が必要であった。

様々な疾患の治療法・検査法が急速な発展を示している今日、早期診断による発症予防法が実用化されている先天性疾患の子どもたちを救うための研究の成果は、公的事業化の適否について、より迅速に評価を受けるべきである。そのような仕組みがわが国には未

だ構築されておらず、喫緊の課題として取り組む必要がある。

## E. 結論

CPT2欠損症スクリーニング試験研究の結果を公的施策に反映させ、全国での新生児マススクリーニングを実現させた。開始後まだ2年間ながら、発見症例の確定検査データからは、乳幼児期の急死を防ぐ上で大きな効果が期待される。本疾患での経験を、今後の新規マススクリーニング候補疾患を速やかに評価・選定するための仕組みづくりに繋げたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M: Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab* 122 (3) 67-75, 2017.
- 2) Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakahana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y: A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab Rep* 11: 69-71, 2017.
- 3) 原圭一, 但馬剛, 香川礼子, 岡田賢, 岡野里香, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング: カルニチン補充を行った2例. *日本マススクリーニング学会誌* 27 (1): 51-58, 2017.
- 4) 香川礼子, 原圭一, 但馬剛, 重松陽介, 藤原紗季, 森岡千代美, 吉井千代子: マスクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミン B12 欠乏症の乳児例. *日本マススクリーニング学会誌* 27 (1): 63-67, 2017.
- 5) 重松陽介, 但馬剛: CPT2 欠損症の一次対象疾患化に向けて. *日本マススクリーニング学会誌* 27 (3): 245-250, 2017. 2.
- 6) Tajima G, Hara K, Yuasa M: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency with a focus on newborn screening. *J Hum Genet* 64: 87-98, 2019.
- 7) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y: Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids. *Dis Markers*. 2019 Feb 7. (<https://doi.org/10.1155/2019/2984747>)
- 8) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症と診断された幼児例. *日スクリーニング会誌*, 28: 253-260, 2018.
- 9) 但馬剛: タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2 欠損症. *日本小児科学会雑誌*, 123 (4) 711-722, 2019
- 10) 香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介: コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (1) 51-56, 2019
- 11) 但馬剛: プロピオン酸血症. *日本医師会雑誌* 148, 特別号(1) 指定難病ペディア 2019, 279 2019
- 12) 原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫: 経過観察中にBH4療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (3) 257-262, 2019
- 13) 但馬剛: 新生児スクリーニングの疫学的評価. *日本マススクリーニング学会誌*, 29 (3) 298-300, 2019

### 学会発表

- 1) 但馬剛: ガイドラインからみた有機酸代謝異常症. 第 120 回日本小児科学会学術

- 集会, 分野別シンポジウム「ガイドラインから学ぶ新生児マススクリーニング対象疾患」, 東京都, 2017年4月14日
- 2) Tajima G: Newborn screening in Japan with a special focus on fatty acid oxidation disorders. 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (APCHG 2017), Pre-Congress Workshop of Newborn Screening, Bangkok, Nov 8, 2017.
  - 3) 原圭一, 但馬剛, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 高柳正樹, 山口清次: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2)欠損症の新生児マススクリーニング: 2018年度からの全国実施を前に. 第24回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 京都市, 2018年2月24日
  - 4) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: CPT2欠損症スクリーニング新指標の有用性: 最近の診断例を加えた検討. 第45回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018年8月17-18日.
  - 5) 李知子, 起塚庸, 山田健治, 長谷川有紀, 重松陽介, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常指摘されず、横紋筋融解症を機にCPT2欠損症と診断された幼児例. 第45回日本マススクリーニング学会, さいたま市, 2018年8月17-18日.
  - 6) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamauchi S. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
  - 7) Hara K, Tajima G, Kagawa R, Okada S. Newborn screening for VLCAD deficiency: risk assessment of positive subjects by genetic and enzymatic study. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
  - 8) Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Shigematsu Y, Ohshima Y, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Hara K, Tajima G. Investigation of the beta-oxidation process in MCAD-deficient patients with normal enzyme activity. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium 2018, Athens, 2018.9.4-7
  - 9) 但馬剛, 原圭一, 香川礼子, 津村弥来, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 全国実施が実現したCPT2欠損症マススクリーニングの新指標に関する検討. 第63回日本人類遺伝学会, 横浜市, 2018年10月11-13日.
  - 10) 但馬剛, 原圭一, 津村弥来, 香川礼子, 岡田賢, 湯浅光織, 畑郁江, 重松陽介, 山口清次: 新指標(C16+C18:1)/C2&C14/C3によるCPT2欠損症の新生児マススクリーニング. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
  - 11) 麻田智子, 宇藤山麻衣子, 松山美静代, 盛武浩, 澤田浩武, 原圭一, 但馬剛: 横紋筋融解を契機に判明したCPT2欠損症の兄弟例. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
  - 12) 橋本芽久美, 橋田一輝, 大津成之, 先崎秀明, 原圭一, 但馬剛: 乳幼児期発症重症型と思春期に発症した筋型のCPT2欠損症同胞例. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
  - 13) 李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘: 新生児タンデムマススクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にCPT2欠損症と診断された幼児例. 第60回日本先天代謝異常学会, 岐阜市, 2018年11月8-10日.
  - 14) 但馬剛: マスクリーニング対象疾患の診断・治療の最近の話題. 第122回日本小児科学会学術集会モーニング教育セミナー1「はやくぼくをみつめて～早期スクリーニングの重要性」
  - 15) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング: 「ガスリー」から「タンデムマス」さらに先へ. 第10回北海道先天代謝異常症研究会, 札幌市, 2019年7月6日
  - 16) Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Utsunomiya A, Okada S, Yuasa M, Hata I, Shigematsu Y, Yamauchi S: Neonatal screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency in

Japan using (C16 + C18:1)/C2 and C14/C3. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.

17) Tajima G, Maeda Y, Fukao T: Clinical, biochemical and genetic pictures of propionic acidemia patients detected by neonatal screening in Japan. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.

18) Hara K, Okada S, Aisaki J, Tajima G: Screening of MCAD deficiency in Japan: 18-years' experience of enzymatic and genetic evaluation. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.

19) Shigematsu Y, Yuasa M, Sugisaka K, Hata I, Tajima G: A simple diagnostic test for carnitine palmitoyltransferase I deficiency using tandem mass spectrometer. International Society for Neonatal Screening (ISNS) 10th International Symposium / 11th Asia Pacific Regional Meeting, Hangzhou, China, Sep 19-22, 2019.

20) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」, さらに先へ. 第 14 回香川先天代謝異常症研究会, 高松市, 2019.10.11

21) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」, さらにその先へ. 第 68 回広島新生児研究会, 広島市, 2019.12.14

22) 但馬剛: 先天代謝異常症の新生児マススクリーニング:「ガスリー」から「タンデムマス」, さらにその先へ. 第 8 回山口県新生児研究会, 山口市, 2020.2.13

G . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当案件なし。

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

成人期の医療体制の整備に関する調査研究および疫学統計担当  
地域遺伝医療システムの構築と成人期医療の検討

分担研究者： 羽田 明（千葉大学予防医学センター・特任教授）

遺伝医療の現場で診断のための網羅的遺伝子検査が技術・価格面から可能になってきた。これを背景に平成30年度診療報酬の改定がおこなわれ、遺伝学的検査の保険点数が発表された。しかし、現場の判断で検査提出を行うには複雑で、適切な検査オーダー体制とするには課題が多い。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用方針を検討した。他に新生児マススクリーニングの新規項目追加における課題も検討した。

A．研究目的

ゲノム解析技術の急速な進展とコストの低減に伴って、遺伝医療の現場で診断のための網羅的遺伝子検査が技術的に可能になってきた。これを背景に平成30年度診療報酬の改定がおこなわれ、遺伝学的検査の保険点数が発表された。しかし、現場の判断で検査提出を行うには複雑で、適切な検査オーダー体制とするには課題が多い。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用方針を検討した。様々な状況で医療資源の無駄な消費を抑制しつつ、遺伝医療現場のニーズに的確にこたえる遺伝医療体制を構築することが目的であり、構築後は全国レベルでのモデルとなることを目指す。

新生児マススクリーニングの新規追加項目として脊髄性筋萎縮症（SMA：spinal muscular atrophy）の有用性が世界的にも認められてきた。そこで、検査項目を自治体レベルの既存マススクリーニングに追加する場合に解決すべき課題とその解決策を検討した。

B．研究方法

本研究では、遺伝医療の現場として、分担者が関与している千葉県こども病院遺伝科、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部

での状況を分析した。これにより現場でのニーズを分類し、それぞれのニーズに応えることができる遺伝学的検査を想定した。

遺伝学的検査を担当する機関は、公益財団法人かずさDNA研究所 かずさ遺伝子検査室である。同検査室は平成29年年7月、千葉県から衛生検査所として登録された。保険収載された遺伝子検査のうち、他の臨床検査会社が主に収益面で採算が取れないと判断し宙に浮いたものを主要な対象として解析サービスの提供を目指した。本研究に関して同研究所の小原収副所長と実現可能性のあるシステム構築へ向けた議論を進めた。

その間、診療報酬点数表の改定が検討され、平成30年度4月1日に実施された。この点数表の資料ではD006-4遺伝学的検査の項目が大きく改定された。そこで、この区分と遺伝医療現場での遺伝子疾患診断に向けたニーズとの整合性を検討し、現時点で妥当と考えられる検査体制をまとめた。その後、平成30年8月から班会議、学会などで解析結果を評価するシステムを持つもの以外の遺伝子検査に関して、発注施設へ返却する報告書の解析結果に正確な理解を支援するコメントを付してきた。実際の遺伝子検査結果の返却におけるコメント記載などを通してどのような内容が適切であるかを検討した。

SMAの既存新生児マススクリーニングへ

の追加に関しては、関係機関の方々と討議し、必要な手続きに関してまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究の遺伝医療の主要な現場とした、千葉県こども病院遺伝科および遺伝診療センター、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部は、千葉県の遺伝医療の最前線を担っている施設である。臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーの育成も担いながら臨床心理士、医療ソーシャルワーカーとの多職種連携も進んでいる。その為、遺伝学的検査を実施する前の十分な遺伝カウンセリングを徹底し、検査実施の適否を含め、被験者の自立性を最優先とする倫理的対応はほぼ確立していると思われる。本研究の事例についても課題の検討を連携して行った。

SMAの新生児マススクリーニングへの追加実施にあたっては、担当機関の倫理審査委員会での研究承認申請をおこなう。

#### C. 研究結果

平成30年8月からこれまでコメントを記載した症例は170症例となった。多くは千葉県内の千葉大学附属病院遺伝子診療部、千葉県こども病院遺伝診療センターを介したものであり、基本事項以外にコメントで追記すべき事項は少なかった。やはり、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士、Medical Social Worker、看護師、保健師が参加するチーム医療としての遺伝診療体制の構築が、遺伝医療の中の遺伝子検査においても必要不可欠と思われた。事実、他の施設からの発注では、その妥当性に関して、事前に十分、検討すべき例もあった。具体的な例として、新たに追加した血友病の家系例で、発端者の遺伝子診断が未実施であるにもかかわらず、保因者の可能性のある被験者の保因者診断を遺伝子検査に求めてきたものがあつた。この場合、被験者には症状がなく、疾患原因となるpathogenic variantを引き継いでいるかも未確定な状態である。検査パイプラインにしたがって検出した多型がpathogenic variantであることを決定するのは困難であり、判断を下すことは極めて危険である。

未収載項目に関する取り組みの結果、

多くの項目に関して令和2年度診療報酬改定において保健収載されることになった。現実にはかずさ遺伝子検査室で受託している検査に関しては、保険収載する方向で検討が進められていると思われる。

SMAの新生児マススクリーニングへの追加に関して、県内の産科施設への周知、千葉県と千葉市が実施している既存の20疾患の新生児マススクリーニングに用いられている血液ろ紙の利用許可、治療機関として千葉大学附属病院および千葉県こども病院の遺伝診療科および治療担当者への周知および受け入れ承諾、遺伝子検査施設であるかずさDNA研究所との検体送付及び結果受取、スクリーニング陽性検体への対応などの体制構築が必要であることがわかった。

#### D. 考察

遺伝子検査を発注できる施設の要件として臨床遺伝専門医の在籍があるが、在籍している事と個別案件において発注前にその妥当性をチームとして検討しているかは必ずしも一致していないと思われる。このような例を契機として、遺伝医療を行う施設の実質的な体制構築を促していくことが求められる。

具体的な対応として、都道府県単位の遺伝医療研究会のような相互討論を求める場の設定と、個別案件も検討する場が全体の施設の遺伝リテラシーをあげることに重要であると思われる。千葉県では千葉大学附属病院、千葉県がんセンター、千葉県こども病院、国立千葉東病院、それにちば県民保健予防財団などが参加する千葉県遺伝医療研究会をその場としている。今後のこの組織を活用して体制整備、臨床現場における遺伝リテラシーの向上を実現したい。

SMAの新生児マススクリーニングへの追加は、本分担研究の「地域遺伝医療システムの構築」を基盤とした取り組みとも言え、千葉県が全国に先駆けて実装すべき課題と思われる。

#### E. 結論

地域遺伝医療体制を構築する上で、臨床現場でニーズに従った遺伝学的検査体制が極めて重要な位置づけとなる。平成30年度4

月1日から実施された診療報酬点数の改定により、遺伝学的検査に関する点数が増え、内容も拡充されてきたことを契機に、千葉県での遺伝医療・遺伝子検査体制の構築を進めた。この取り組みが令和2年の診療報酬改定で遺伝子検査の保健収載が拡充されたことにもある程度寄与していると思われる。

F．研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

G．知的財産権の出願・登録状況

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

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

課題1 先天代謝異常の成人期医療体制の整備について

課題2 ケトンフォーミュラ供給量に対する GLUT1 欠損症患者の対応について

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・講師）

研究要旨

課題1 先天代謝異常は、かつて小児期特有の疾患であったが、新生児マススクリーニングによる早期発見・早期治療、病態理解の進歩による全身管理の向上や新規治療の開発により、成人期に至った患者が増えている。また、成人期発症や成人期に診断される軽症の患者もある。いくつかの例外的な先天代謝異常を除いては、従来、先天代謝異常は小児科医が診療していたが、小児科医は、成人期特有の疾患の診療は不得手であり、成人期の健康管理は、小児科医と成人診療科医が協力して行う必要がある。これまで成人診療科医が簡便に入手できる、成人期の先天代謝異常に関する先天代謝異常の資料はなかった。小児期については類書があり、極めて多彩な疾患のある先天代謝異常では、まずは目の前の患者を診療する医師にとっては、その疾患に関する情報が必要であることから、ネット上の資料としての書籍が有用であると考えられた。

課題2 ケトンフォーミュラ(KF)は、グルコーストランスポーター1欠損症(GLUT1欠損症)とピルビン酸脱水素酵素複合体異常症(PDHC異常症)や小児難治性てんかんでケトン食療法を行う際には重要な食材であるが、需要の急増により、需給がひっ迫している。Glut1異常症患者会や大阪大学医学部附属病院に通院する患者にアンケートを行い、KFは実施に必要なだが、適正使用に協力するという意識があることが判明した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

A. 研究目的

課題1 先天代謝異常の成人患者の診療は、現在、先天代謝異常を専門とする小児科医が担当していることが多い。しかし、成人特有の疾患については、小児科医は診療経験が乏しく、適切な対処が困難である。他の小児疾患でも、成人診療科への移行期医療体制の整備が必要であると言われるが、先天代謝異常では、どのように整備すべきか、次のように検討を進めた。

- 1) 成人診療科で、どのような時に成人診療科を受診することになるのか。
- 2) 成人診療科医にとって、先天代謝異常のどの

ような特徴が障害となっているのか。

3) こうした問題を克服するために、どのように対処すればよいかを検討した。

課題2 ケトンフォーミュラ(KF)は、グルコーストランスポーター1欠損症(GLUT1欠損症)とピルビン酸脱水素酵素複合体異常症(PDHC異常症)に用いる場合は登録特殊ミルクとして、小児難治性てんかんに用いる場合には登録外特殊ミルクとして供給される。KFは、特殊ミルクの中でも需要が急速に伸びているミルクで、製造供給能力の限界に近付いており、供給と使用の適正なバランスをとることが、今後必要である。現在の急速な需要増加は、登録外ミルクにあたる小児難治性てんかんの需要が増えていることによるが、登録ミルクの割合はおおむね3分の

1を占めている。

日本てんかん学会、日本小児神経学会では、KFの適正な供給体制の確立のためにシンポジウムを開き、特殊ミルクの治療ガイドを作成することになった。

今回、GLUT1欠損症について、KFの供給と使用に対する患者としての意見をまとめた。

## B．研究方法

課題1 エキスパートオピニオンとして、小児科で先天代謝異常、小児神経疾患を診療している専門医の意見を集約し、移行期医療での問題点を抽出した。また、実際に移行期診療を手掛けている医師の経験を反映して、解決のための方策を考えた。

(倫理面への配慮)

日常臨床経験からのエキスパートオピニオンを集積する研究であり、新規情報取得による倫理的な問題は生じないと考えられた。

課題2 大阪大学医学部附属病院に通院する患者、およびglut1異常症患者会に、KF供給について、アンケートを行った。

(倫理面への配慮)

当事者への意見聴取であり、回答を強制しなかった。

## C．研究結果

### 課題1

1) 成人診療科で先天代謝異常の患者を診療する場面は、どのような状況が想定されるか

・それまでに医療機関受診歴のない成人期発症、もしくは軽症型の患者が、成人診療科を受診した時

・成人期を迎えた先天代謝異常の患者が、生活習慣病や悪性疾患、心不全・腎不全・肝不全などを合併した際に、各専門診療科の医師に共観依頼をした時

・小児科医・先天代謝異常の専門医が小児期からフォローしていた患者が成人し、地域医療でフォローするようになった時。これには、小児病院では成人後の診療をしないという方針のある病院がある場合、神経症状が重度で自立できない患者では、保護者の高齢化に伴い、小児期に診療していた医療機関に通院し続けることが困難にな

る場合が考えられた。

2) 成人診療科で先天代謝異常の診療で困難を感じられると思われる点

・専門分科した成人診療科では、多臓器に影響の及ぶ先天代謝異常は、多くの専門家の調整役が必要である。

・安全な診療に生化学・分子細胞生物学的な理解が必要で、通常の医療行為でも、何らかの異常を引き起こすのではないかと言う危惧がある。

・食事療法が特殊で、栄養指導が可能な人材を見つけにくい。

3) こうした問題を克服するために可能な対処は何か。

・成人期の先天代謝異常に関して、入手が容易な資料を提供することを考えた。紙の書籍を出版するよりも経費面、何よりも成人診療科の医師にとって、先天代謝異常全般に精通することよりも、まずは眼前の患者の疾患に関する情報を容易に入手することのほうが重要であろうと考えられることから、ネット上で電子媒体で入手できる方が良いと考えられた。

資料の内容として、次の項目を考えた

総論

先天代謝異常の概説

食事療法

特殊ミルク制度

特殊な薬物療法

全身管理の注意点

各論

疾患として、アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常、尿素サイクル異常、脂肪酸代謝異常、ケトン体代謝異常、糖質代謝異常、ミトコンドリア病、神経伝達物質代謝異常、金属代謝異常、胆汁酸代謝異常、先天性GPI欠損症を含めた。

各章の内容は、病態、疫学、症状、成人診療科で診療するきっかけ、診断、緊急時の治療、慢性期の治療と日常生活管理、体調不良時診療の注意点、成人後の大きなライフイベント時の注意点(妊娠・出産・授乳、手術、悪性疾患の治療)、予後

### 課題2

glut1異常症患者会からの回答

基本的スタンス：GLUT1DSでも難治てんかんでも、KFが必要な人が手に入れられることが望ましい

・KFは必要である

KFを油に替えると食べられない人がいる  
KFなら飲めるが、油は飲めない人がいる  
ケトン食に油追加では消化器症状がでる患者がいる

油だと夏の調理法が限定される

油では弁当が作れない

時間的・経済的にギリギリの家族の中に、KFのおかげで、ケトン食を作ることができている人がいる

・KFの供給を制限することについて

KFの供給が厳しいことには、工夫をすることで使う量を減らすことに協力したい。

・医療者の認識を変えてほしい

栄養指導で、脂質摂取の重要性を教えられていない患者もいる

修正アトキンズ食が良い食事を言われているが、糖質含有量の少ない食材は手に入れにくく、修正アトキンズ食は、必ずしも実施しやすくはない

パンケーキやおやつを作るためにKFを使うのは贅沢と言う意見があるが、どうしても食べてくれない脂質を何とか食べさせるためのパンケーキ

途中で食事療法を切り替えるのは困難。食事の作り方は、試行錯誤で家族ごとに関拓してきた。慣れた方法を変えるのは大変

古典的ケトン食でも、修正アトキンズ食でも、作り慣れた食事療法を、継続できるようにしてほしい。

・ガイドラインに対して

ガイドラインは生涯継続できることをサポートしてくれるガイドラインであってほしい

ガイドラインが公表される前に、一番の当事者である患者・家族の声を届けられるようにしてほしい

栄養士にも意見を聞いてほしい

#### D. 考察

課題1 成人に至る先天代謝異常は、今はまだ多くはないが、確実に今後増えていくため、成人期の課題について情報を整備

することは、生涯にわたる健康管理の上で、重要と考えられた。成人診療科の医師にとって重要な情報は、特に緊急時の診療での基本的な治療方針や安全な治療方法について、すばやく検索可能であること、小児期と成人期で管理方針が異なることがあるか否かを明らかにすることと考えられた。

課題2 GLUT1欠損症では、食事療法は、思春期を超えたら中止できるかもしれないと当初言われていたが、成人後に診断された症例でも、食事療法が明らかに有効な症例があり、成人後も継続することが必要と判明してきた。

KFは、食事療法を続けるために非常に有用で、患者によっては、KFなしでの食事療法継続は困難である。一方で、患者家族も需給が逼迫していることは理解しており、節度を持ってKFを利用することに協力できるという患者は多かった。

今後も患者に継続的に情報を渡して、持続可能なKF利用を促すことが重要と考えられた。

#### E. 結論

課題1 成人期の先天代謝異常の患者の健康管理のために、電子媒体でネット上に資料を整備することが必要と考えられた。

課題2 KFは、食事療法を継続する上で、不可欠な人がいることが判明した。

KFの需給が厳しいことは、患者会や普段の診療の中で、患者には伝わっており、需給が崩れないように努力するつもりであることがわかった。

KFの供給に関する情報をもっと患者に積極的に伝えることで、患者が主体的にKF供給の問題に携わるきっかけになると思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. Brain Dev, 40(3): 188-195, 2018

2. 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 PIG0 deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat*, 38(7): 805-815, 2017

3. Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saito H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N. An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination. *J Hum Genet*, 62(11): 997-1000, 2017

4. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev*, 40(3):188-95, 2018

5. 青天目信. グルコーストランスポーター1欠損症. *小児内科*, 50:772-773, 2018

6. Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain*, 142(3):560-573, 2019

7. Itoh S, Kurosaka H, Murata Y, Morita C, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K, Yamashiro T. Analysis of craniofacial character of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Orthodont Waves*, 78:151-9, 2019

8. 青天目信, 酒井規夫. グルコーストランスポーター1欠損症. *日本医師会雑誌 指定難病ペディア* 2019, 148(1):S281, 2019

9. 青天目信. グルコーストランスポーター

1欠損症 (GLUT1 欠損症) の多数例の検討. *特殊ミルク情報*, 55:43-46, 2019

## 2. 学会発表

1. Nabatame S, Yamashita T, Hirotsune M, Watanabe A, Tanigawa J, Iwatanni Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K. The Ratio of Cerebrospinal Fluid Glucose/ Blood Glucose is Correlated with the Severity of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology: 17.05.11-14, 福岡 Brain Dev 2017;39(Suppl3):235.

2. 青天目信, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 大園恵一. グルコーストランスポーター1欠損症の成人例の検討 (Adult cases of glucose transporter 1 deficiency syndrome) 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456

3. 富永康仁, 谷河純平, 山下朋代, 広恒実加, 渡辺陽和, 岩谷祥子, 下野九理子, 青天目信, 村上良子, 木下タロウ, 大園恵一. 先天性 GPI アンカー欠損症における血清 ALP 値の検討. 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S370

4. 保科めぐみ, 三島博, 青天目信, 下野九理子. 修正アトキンス食療法の継続が困難だったグルコーストランスポーター1欠損症の姉妹例. 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S334

5. 豊野美幸, 沢石由記夫, 青天目信, 下野九理子, 小國弘量. 修正アトキンス食と TRH 療法により認知機能が向上したグルコーストランスポーター1欠損症症候群の1例. 第59回日本小児神経学会学術集会: 17.06.15-17, 大阪 脳と発達 2017;49(Suppl):S456

6. 西川 由衣, 三牧 正和, 青天目信, 石井 淳子, 水野 雄太, 佐々木 亜希子, 永井 佳美, 堀江 豪, 佐々木 元, 本村 あい, 小田 洋一郎. 発作性異常眼球運動から診断に至ったグルコーストランスポーター1欠損

症 . 第 121 回日本小児科学会学術集会 :  
18.04.20-22, 福岡 日本小児科学会雑誌  
2018;122(2):262

7. 松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか,  
岡 桃子, 林 良子, 青天目 信, 長谷川 俊  
史 . グルコーストランスポーター1 欠損症と  
してフォロー中に白質信号異常を呈した 1  
例 . 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-  
06.02, 千葉 脳 と 発 達  
2018;50;(Suppl)S312

8. 谷河 純平, 岡本 伸彦, 富永 康仁, 北  
井 征宏, 青天目 信, 宮武 聡子, 三宅 紀  
子, 松本 直通, 木下 タロウ, 村上 良子,  
大園 恵一 . 先天性 GPI 欠損症と鑑別を要し  
た症例を含む ZTK 症候群の新規 3 例の検討  
. 第 60 回日本小児神経学会: 18.05.31-  
06.02, 千葉 脳と発達 2018;50;(Suppl)

9. Shin NABATAME, Rie NAKAI, Ryoko  
Hayashi, Junpei TANIGAWA, Koji TOMINAGA,  
Kuriko KAGITANI-SHIMONO, Keiichi OZONO.  
Genetic, Biochemical and Clinical  
Characteristics Correlations in Glucose  
Transporter 1 Deficiency Syndrome in a  
Single Center Study. AAN2019, the 71st  
American Academy of Neurology Annual  
Meeting: 19.05.09, Philadelphia, USA.

10. 青天目信 . 長期間の高脂質食の継続が  
必要な GLUT1 欠損症の長期経過について .  
第 3 回 TG 学会 : 19.10.19, 東京 .

11. 青天目信 . 先天性 GPI 欠損症 . 第 53 回  
日本てんかん学会シンポジウム 8「小児期発  
症のてんかん性脳症 up to date」: 19.10.31  
, 神戸 .

( 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

## 先天性 GPI 欠損症に関する研究

分担研究者： 村上良子（大阪大学微生物病研究所 寄附研究部門教授）

### 研究要旨

先天性 GPI 欠損症 (IGD) は精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す遺伝性疾患で、厚労省の指示で平成 30 年度より中村班に合流した。国内で約 42 例、海外を合わせると約 330 例の報告があり、その多くに我々が関わっている。SRL 社に FACS 解析を委託し、カットオフ値を決めて患者検体のみで診断できるようにした。それにより全国的なスクリーニングを実施し、遺伝子解析による責任遺伝子の同定を行った。さらに昨年秋から先天性糖鎖異常症に疾患範囲を拡大して、AMED 研究班とともに実態調査を開始している。

### 研究協力者氏名

井上徳光 公立大学法人和歌山県立医科大学

分子遺伝学講座 教授

### A．研究目的

GPI (Glycosylphosphatidylinositol) アンカーは 150 種以上の蛋白質を細胞膜につなぐ糖脂質でその生合成に 27 個の遺伝子が関与する。これら GPI 遺伝子群の変異により重要な機能を担う GPI アンカー型蛋白質 (GPI-AP) の発現が低下し精神・運動発達遅滞やてんかん、奇形等の症状を来す先天性 GPI 欠損症 (IGD) となる。この 2 年で新規に 3 遺伝子の欠損症が見つかり現在 21 種類の遺伝子変異による先天性 GPI 欠損症 (IGD) が報告されている。IGD は症状が多様なのでベッドサイドでの診断が難しい。さらに生後も病態が進行する症例もあるので早期診断が必要である。疾患登録を推進して多症例の臨床像・検査所見を詳細に解析し、より鋭敏な疾患マーカーを見つけそれらを診療ガイドラインに反映させ、より早期の正確な診断を目指す。

### B．研究方法

平成 29 年度より指定難病、30 年度より小児慢性特定疾病に認定された。フローサイトメトリーによる顆粒球上の CD16b の発現量の低下がスク

リーニングに有効であることが今までの研究でわかってきた。この FACS 解析をベッドサイドで行えるよう SRL 社に委託し患者検体のみで判定できるようカットオフ値を決定した。CD16b の発現低下が見られれば、IGD の診断はほぼ確定する。責任遺伝子同定の為に末梢血から抽出したゲノムを用いて横浜市立大学の遺伝子解析拠点班と連携して全エクソームシーケンスを行っている。また FACS 解析で有意な低下が見られるにも係わらず、全エクソーム検査にても原因遺伝子が同定できない症例については、RNAseq や全ゲノムシーケンスを試みている。さらに疾患マーカーとして CEA の有用性を検証した。CEA は ALP と同様 GPI アンカー型タンパク質で IGD で血清中の分泌が増加すると考えられる。ALP は小児で高値であるので疾患マーカーとしては偽陽性例が多いが、CEA は小児では低値で疾患マーカーとして期待できる。

さらに大阪大学未来医療開発センターと共同して、米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システム REDCap を使ったデータベースを作成したのでの患者登録を進めている。

（倫理面への配慮）

診断に遺伝子解析を伴うので、大阪大学におけるヒトゲノム倫理委員会に申請し承認されてい

る。遺伝子診断に伴う利益、不利益などにつき書面提示し、患者の保護者に対して説明し同意を得た。また、診断や結果に対して、不安が生じた場合は、遺伝カウンセリングを提供できる体制を整えており、いつでも相談できる旨を併せて説明した。

#### C . 研究結果

海外との共同研究により、新たに PIGS,PIGB、PIGU 遺伝子変異による IGD を報告した。これで 21 種の遺伝子異常による IGD の症例が国内外で約 330 例報告されている。

SRL に委託したスクリーニング検査の結果、FACS における平均蛍光強度で、顆粒球上の CD16 発現量を定量し、カットオフ値を

IGD を疑うための基準値 possible<60000

強く IGD を疑う 基準値 probable<40000

とした。CEA は SRL でのカットオフ値を 2.2ng/ml 以上とすると感度 95.7%, 特異度 93.8% で優良なマーカーになり得ることがわかった。

#### D . 考察

今後疾患範囲を IGD を含めた先天性糖鎖異常症 (CDG) に拡大して実態調査と全国調査を進めて行く。疾患マーカーの検索のためには症例数を増やす必要があるが、希少疾患であるので難しく全国規模の調査研究が必要である。現在は AMED が推進している IRUD との連携の準備をしている。遺伝子解析から診断をするシステムが複数走り、診断がついても、その疾患の専門家である政策班に知らされていない。データシェアリングのシステムが早く構築されることを期待している。

#### E . 結論

先天性 GPI 欠損症 (IGD) は新しい疾患であるが最近原因不明の運動発達障害や難治性てんかんの症例の中から次々と見つかっている。末梢血

のフローサイトメトリーでスクリーニングが可能であり、遺伝子解析で変異遺伝子を同定し、機能解析で確認できる系がある。またビタミン B6 (ピリドキシン) の投与がけいれん発作に著効する症例がある。早期診断・早期治療を実現する為にベッドサイドでの鋭敏な疾患マーカーの検索と、新たな治療法の開発が重要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- Wang Y, Maeda Y, Liu YS, Takada Y, Ninomiya A, Hirata T, Fujita M, Murakami Y, Kinoshita T. Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation. *Nat Commun.* 2020 Feb 13;11(1):860.
- Höchsmann, B.\*, Y. Murakami\*, M. Osato\*, A. Knaus, M. Kawamoto, N. Inoue, T. Hirata, S. Murata, M. Anliker, T. Eggerman, M. Jaeger, R. Floettmann, A. Höllein, S. Murase, Y. Ueda, J. Nishimura, Y. Kanakura, N. Kohara, H. Schrezenmeier+, P. M. Krawitz+ and T. Kinoshita+. 2019. Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. *J Clin Invest.* 2019 Dec 2;129(12):5123-5136.
- Knaus, A., F. Kortüm, T. Kleefstra, A. Stray-Pedersen, D. Dukić, Y. Murakami, T. Gerstner, H. van Bokhoven, Z. Iqbal, D. Horn, T. Kinoshita, M. Hempel and P. M. Krawitz. 2019. Mutations in *PIGU* impair the function of the GPI transamidase complex causing severe intellectual disability, epilepsy and brain anomalies. *Am. J. Hum. Genet.*, 105:395-402.
- Murakami Y, T. T. M. Nguyen,, N. Baratang, P.K Raju, A.Knaus, S. Ellard, G. Jones, B.

- Lace, J. Rousseau, N.F Ajeawung, A.Kamei, G. Minase, M. Akasaka, N. Araya, E. Koshimizu, J. van den Ende, F. Erger, J. Altmüller, Z. Krumina, J. Strautmanis, I. Inashkina, J. Stavusis, A. E.Gharbawy, J. Sebastian, R.D. Puri, S.Kulshrestha, I. C Verma, E. M. Maier, T. B Haack, A. Israni, J. Baptista, A. Gunning, J. A Rosenfeld, P.Liu, M. Joosten, M.E. Rocha, M. O. Hashem, H. M Aldhalaan, F. S Alkuraya, S. Miyatake, N. Matsumoto, P. Krawitz, E. Rossignol, T. Kinoshita, P. M Campeau. Mutations in *PIGB* cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and metabolic abnormality in the severe cases *Am. J. Hum. Genet.*, 105:384-394.
- Wang Y, Hirata T, Maeda Y, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T. [Free, unlinked glycosylphosphatidylinositols on mammalian cell surfaces revisited](#). *J Biol Chem*. 2019 Feb 6. pii: jbc.RA119.007472.
  - Nguyen, T. T. M., Y. Murakami, K. M. Wigby, N. V. Baratang, A. St-Denis, J. A. Rosenfeld, S. C. Laniewski, J. Jones, A. D. Iglesias, GeneDx analyst, M. Jones, D. Masser-Frye, R.n Taft, M. Thompson, F. Le Deist, T. Kinoshita and P. M. Campeau. Mutations in *PIGS* encoding a GPI transamidase protein cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.*, 2018 103(4):602-611.
  - Kawamoto, M., Y. Murakami, T. Kinoshita and N. Kohara. Recurrent aseptic meningitis with *PIGT* mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab. *BMJ Case Reports*, 2018.doi: 10.1136/bcr-2018-225910.
  - Pagnamenta, A. T. <sup>+</sup>, Y. Murakami<sup>+</sup>, C. Anzilotti, H. Titheradge, A. J. Oates, J. Morton, The DDD Study, T. Kinoshita<sup>+</sup>, U. Kini<sup>+</sup>, J. C. Taylor<sup>+</sup>. A homozygous variant disrupting the *PIGH* start-codon is associated with developmental delay, epilepsy and microcephaly..*Hum Mutat*, 2018 39:822-826.
  - Mogami, Y., Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto and T. Kinoshita. Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency. *Epileptic Disord.*, 2018. 20:42-50.
  - Hirata, T., S. K. Mishra, S. Nakamura, K. Saito, D. Motooka, Y. Takada, N. Kanzawa, Y. Murakami, Y. Maeda, M. Fujita, Y. Yamaguchi and T. Kinoshita. Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain. *Nat. Commun.*, 2018. 9:405.
- ## 2. 学会発表
- 村上 良子 シンポジウム 補体系と臨床医学 –up to date-補体と発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)をはじめとする GPI 欠損症 第 122 回日本小児科学会学術集会 2019-4-19~21 金沢 発表は 20 日
  - 王 宣成、平田哲也、柳芸石、村上良子、前田裕輔、木下タロウ B3GALT4 は GPI アンカー側鎖のガラクトースをも転移する (ポスター発表) 第 38 回日本糖質学会年会 2019-8-19~21 名古屋大学 発表は 20 日
  - 村上良子 シンポジウム 1 「広がる補体の可能性—基礎研究・病態—」赤血球と補体：発作性夜間ヘモグロビン尿症をはじめとする GPI 欠損症第 56 回日本補体学会学術集会 2019-8-23~24 東京 発表は 23 日
  - Yoshiko Murakami A Novel Structure of GPI Anchored Proteins; The

Ethanolamine Phosphate on the Second  
Mannose Bridges Proteins\_\_25<sup>th</sup>  
International Symposium on  
Glycoconjugate (Glyco 25) 2019-8-25  
～31 Milano イタリア 口頭発表は29日

- 王 宜成、平田哲也、村上良子、前田裕輔、  
木下タロウ B3GALT4 による GPI アンカ  
ー側鎖へのガラクトース付加にはラクト  
シルセラミドが必要である。第 37 回日本  
糖質学会年会 2018-8-28～30 仙台  
国際センター
- 大里真幸子、村上良子、植田康敬、西村純  
一、金倉譲、木下タロウ PIGT 遺伝子欠損  
によるインフラマソーム活性化メカニズ  
ムの解明 第 55 回日本補体学会学術集  
会 2018-8-31～9-1 北九州国際会議場  
北九州市
- Yoshiko Murakami, Makiko Osato, Yasutaka  
Ueda, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura  
and Taroh Kinoshita Mechanism of  
Autoinflammation in PIGT-PNH XXVII  
International Complement Workshop,  
2018-9-16～20 Santa Fe, NM, USA

#### 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
Harada M.	Liver cirrhosis with inherited liver diseases: Wilson disease.	Yoshiji H, Kaji K ed.	The evolving landscape of liver cirrhosis management.	Springer	Berlin	2019	59-67
Fukao T, Harding CO	Chapter 10 Ketone Synthesis and Utilization Defects.	Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS	2nd edition Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism	McGraw Hill Education	New York	2017	S145-160.
Nakamura K, Ito M, Shigematsu Y, Endo F	Chapter 12 Tyrosinemia Type I in Japan: A Report of Five Cases.	RM Tanguay	Hereditary Tyrosinemia - Pathogenesis, Screening and management	Springer Cham,	Switzerland	2017	133-138
伊藤康	グルコーストランスporter 1 欠損症	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業/遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2020	110-113
濱崎考史	フェニルケトン尿症と類縁疾患	日本先天代謝異常学会編	新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019	診断と治療社	東京	2019	318
伊藤康	修正アトキンズ食	藤井達哉他	グルコーストランスporter 1 欠損症ハンドブック	glut1 異常症患者会	大阪	2019	34
小国弘量	病気の説明・概要	藤井達哉他	グルコーストランスporter 1 欠損症ハンドブック	glut1 異常症患者会	大阪	2019	3-5
長尾雅悦	ホモシスチン尿症 (シスタチオニンβ合成酵素欠損症)	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	32-33
長尾雅悦	高メチオニン血症 (MAT欠損症)	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	34-36

田中藤樹	高メチオニン血症	日本小児医療保健協議会(四者協)治療用ミルク安定供給委員会	特殊ミルク治療ガイドブック	診断と治療社	東京	2019	16-17
田中藤樹	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)	日本先天代謝異常学会	新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019	診断と治療社	東京	2019	43-48
田中藤樹	シトリン欠損症	日本先天代謝異常学会	新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019	診断と治療社	東京	2019	57-66
村山 圭, 他	新生児マススクリーニング対象疾患等	日本先天代謝異常学会	診療ガイドライン2019	診断と治療社	東京	2019	336頁
小林弘典 渡邊順子 山田健治 李知子 坊亮輔 伏見拓矢	20 脂肪酸代謝異常症:総論 21 極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 22 三頭酵素(TFP)欠損症 23 中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症 24 全身性カルニチン欠乏症(OCTN2異常症) 25 カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI(CPT1)欠損症 26 カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII(CPT2)欠損症 27 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 28 グルタル酸血症2型(複合アシルCoA脱水素酵素欠損症)	日本先天代謝異常学会	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	診断と治療社	東京都	2019	191-285
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ー最新の診療指針ー第4版	総合診療社	東京	2019	464-469
深尾敏幸, 山口清次	有機酸代謝異常症のスクリーニング概要	山口 清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	52-55

深尾敏幸	3-ヒドロキシ-3メチルグルタル酸血症	山口 清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	66-67
深尾敏幸	マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	68-69
深尾敏幸	グルタル酸血症1型	山口 清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	70-71
深尾敏幸	$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	72-73
笹井英雄, 深尾敏幸	HSD10病	山口 清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	74-75
深尾敏幸	極長鎖アシル-CoA脱水素欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	82-83
深尾敏幸	ミトコンドリア三頭酵素欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	86-87
深尾敏幸	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症	山口 清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	94-95
笹井英雄, 深尾敏幸	遺伝子診断, 遺伝子型とテーラーメイド治療	山口 清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	158-159
原田大	代謝性肝疾患による肝硬変		肝硬変治療マニュアル	南江堂	東京	2019	104-109
但馬剛	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT1) 欠損症	山口清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	88-90
但馬剛	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症	山口清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	91-93
但馬剛	高ガラクトース血症のスクリーニング概要	山口清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	132-133
但馬剛	ガラクトース血症 I 型	山口清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	134-135
但馬剛	ガラクトース血症 II 型	山口清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	136
但馬剛	ガラクトース血症 III 型	山口清次	よくわかる新生児マスキングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	137

但馬剛	高ガラクトース血症：その他の疾患	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	140-142
但馬剛	酵素活性測定	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	154-155
但馬剛	ガラクトース関連の基準値	山口清次	よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック	診断と治療社	東京	2019	188
青天目 信, 松尾怜奈	市役所や保健所に行く前に——知っておきたい福祉制度	井原 裕, 齋藤 環, 松本俊彦	こころの科学増刊 こころの科学メンタル系サバイバルシリーズ 知的障害の子をもつお母さんお父さんの笑顔のために	日本評論社	東京	2019	124-135
青天目 信	リボフラビン反応(7) ミトコンドリアグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ欠損症	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班	治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き	診断と治療社	東京	2019	92-95
羽田 明	疾患の遺伝要因と予防医学	森 千里	予防医学の未来	医歯薬出版	東京都	2019	81-86
長尾雅悦	ウィルソン病	猿田享男、他	専門家による私の治療 (2019-20年度版)	日本医事新報社	東京	2018	114-115
倉信奈緒美、村山圭	症候と鑑別診断：筋力低下・筋痛.	日本小児栄養消化器肝臓学会編集	小児臨床栄養学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2018	51-53
市本景子、村山 圭	症候と鑑別診断：筋力低下・筋痛、意識障害	日本小児栄養消化器肝臓学会編集 診断と治療社	小児臨床栄養学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2018	151-153
羽田 明	臨床遺伝の基本事項など	野村文夫, 羽田 明, 長田久夫	ここが知りたい 遺伝子医療はてなBOOK	中外医学社	東京	2018	308
青天目信, 永井利三郎	Dravet症候群 旧:Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI)	日本てんかん学会	てんかん学用語事典 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	36-37
小国弘量	West症候群(点頭てんかん)	日本てんかん学会編集	希少てんかんの診療視標	診断と治療社	東京	2017	45-48

小国弘量	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(Doose 症候群)	日本てんかん学会編集	希少てんかんの診療視標	診断と治療社	東京	2017	53-56
青天目信, 永井利三郎	Lennox-Gastaut 症候群	日本てんかん学会	希少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	60-63
青天目信	ミトコンドリア病	日本てんかん学会	希少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	113-120
小国弘量		小国弘量、編	図とイラストで学ぶ小児てんかんのインフォームドコンセント入門	医薬ジャーナル社	東京	2017	
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	1773-1779 1779-1782
長尾雅悦	ウィルソン病	猿田享男、 他	専門家による私の治療 (2017-18年度版)	日本医事新報社	東京	2017	1336
原田大	代謝性肝疾患. 消化器疾患		最新の治療 2017-2018	南江堂	東京	2017	363-365
原田大	.		「ここまできた肝臓病診療」	株式会社 中山書店	東京	2017	328-329

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
Oe S, Honma Y, Yabuki K, Morino K, Kumamoto K, Hayashi T, Kusanaga M, Ogino N, Minami S, Shibata M, Abe S, Harada M.	Importance of a liver biopsy in the management of Wilson disease.	Intern Med	59	77-81	2020
Harada M, Honma Y, Yoshizumi T, Kumamoto K, Oe S, Harada N, Tanimoto A, Yabuki K, Karasuyama T, Yoneda A, Shibata M.	Idiopathic copper toxicosis: Is abnormal copper metabolism a primary cause of this disease?	Med Mol Morphol	53	50-55	2020
Fujita M, Nagashima K, Takahashi S, Suzuki K, Fujisawa T, Hata A.	Handheld flow meter improves COPD detectability regardless of using a conventional questionnaire: A split-sample validation study.	Respirology	25	191-197	2020
Wang Y, Maeda Y, Liu YS, Takada Y, Ninomiya A, Hirata T, Fujita M, Murakami Y, Kinoshita T.	Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation.	Nat Commun.	11(1)	860	2020
Nakagama Y, Shintaku H, et al	Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis?	Neurol Genet.	5(2)	319	2019
Kure S, Shintaku H.	Tetrahydropterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency.	J Hum Genet.	64(2)	67-71	2019

Tanaka M, Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima SI, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki , Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.	The effect of the guidelines for management of febrile seizures 2015 on clinical practices: Nationwide survey in Japan.	Brain Dev	42(1)	28-34	2019
Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Abdelkreem E, Fukao T.	A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia.	JIMD Rep	48(1)	15-18	2019
Fukao T., Nakamura K	Advances in inborn errors of metabolism	J Hum Genet.	64(2)	65	2019
Abdelkreem E., Harijan R. K., Yamaguchi S., Wierenga R. K., Fukao T.	Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency	Hum Mutat.	40(10)	1641-1663	2019
Alijanpour M., Sasai H., Abdelkreem E., Ago Y., Soleimani S., Moslemi L., Yamaguchi S., Rezapour M., Hakimi M. T., Matsumoto H., Fukao T.	Beta-ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of nonketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency	JIMD Rep.	46(1)	23-27	2019
Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shirota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshiha S., Fukao T., Kure S.	Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia	Genet Med.	21(6)	1286-1294	2019
Lee T., Takami Y., Yamada K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Sasai H., Otsuka H., Takeshima Y., Fukao T.	A Japanese case of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency who presented with severe metabolic acidosis and fatty liver without hypoglycemia	JIMD Rep.	48(1)	19-25	2019
Ishige M., Fuchigami T., Furukawa M., Kobayashi H., Fujiki R., Ogawa E., Ishige N., Sasai H., Fukao T., Hashimoto K., Inamo Y., Morioka I.	Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis.	J Infect Chemother.	25(11)	913-916	2019
Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M.	ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection A gene analysis	Pediatrics International	61(4)	345-350	2019

Kobayashi S, Yokoi K, Kamioka N, Hamajima N, Ban K, Kodama H, Satoshi Suzuki	A severe case of Menkes disease with repeated bone fracture	Brain & Development	41	878-882	2019
Kusanaga M, Oe S, Ogino N, Minami S, Miyagawa K, Honma Y, Harada M.	Zinc attenuates the cytotoxicity of some stimuli by reducing endoplasmic reticulum stress in hepatocytes.	Int J Mol Sci	20: E2192.	doi: 10.3390/ijms20092192	2019
Noguchi A, Takahashi T	Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance	J Hum Genet		doi: 10.1038/s10038-019-0620-	2019
Maekawa M, Jinnoh I, Matsumoto Y, Narita A, Mashima R, Takahashi H, Iwahori A, Saigusa D, Fujii K, Abe A, Higaki K, Yamauchi S, Ozeki Y, Shimoda K, Tomioka Y, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, T Clayton P, Yamaguchi H, Mano N	Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C.	Int J Mol Sci.	20(20)		2019
Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T.	Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion.	Hum Genome Var.	6	47	2019
Maekawa M, Jinnoh I, Narita A, Iida T, Saigusa D, Iwahori A, Nittono H, Okuyama T, Eto Y, Ohno K, Clayton PT, Yamaguchi H, Mano N.	Investigation of diagnostic performance of five urinary cholesterol metabolites for Niemann-Pick disease type C.	J Lipid Res.	60(12)	2074-2081	2019
Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harnatz P, Hendriksz C, Scarpa M	MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance.	Orphanet J Rare Dis.	14(1)	137	2019
Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Keenan HA, Munoz-Rojas MV, Okuyama T, Viskochil D, Whitley CB, Wijburg FA, Muenzer J.	Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry.	Clin Genet.	96(4)	281-289	2019

Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M	MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance.	Orphanet J Rare Dis.	14(1)	118	2019
Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T.	Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings.	Brain Dev.	41(6)	546-550	2019
Kumagai T, Terashima H, Uchida H, Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M, Okuyama T, Tsunoda T, Inui A, Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota M.	A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis.	Brain Dev.	41(5)	460-464	2019
Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Minami K, Yamamoto T, Sonoda H, Yamaoka M, Tachibana K, Hirato T, Sato Y	Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial.	Mol Ther.	27(2)	456-464	2019
Toyama S, Migita O, Fujino M, Kunieda T, Kosuga M, Fukuhara Y, Nagahara Y, Li XK, Okuyama T.	Liver transplantation: New treatment for mucopolysaccharidosis type VI in rats.	Pediatr Int.	61(2)	180-189	2019
Thiha K, Mashimo Y, Suzuki H, Hamada H, Hata A, Hara T, Tanaka T, Ito K, Onouchi Y	Investigation of novel variations of ORAI1 gene and their association with Kawasaki disease.	J Hum Genet.	64	511-519	2019
Höchsmann, B., Y Murakami, M. Osato*, A. Knaus, M. Kawamoto, N. Inoue, T. Hirata, S. Murata, M. Anliker, T. Eggerman, M. Jaeger, R. Floettmann, A. Höllein, S. Murase, Y. Ueda, J. Nishimura, Y. Kanakura, N. Kohara, H. Schrezenmeier+, P. M. Krawitz+ and T. Kinoshita	Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation	<i>J Clin Invest.</i>	129(12)	5123-5136	2019

Knaus, A., F. Kortüm, T. Kleefstra, A. Stray-Pedersen, D. Dukić, Y. Murakami, T. Gerstner, H. van Bokhoven, Z. Iqbal, D. Horn, T. Kinoshita, M. Hempel and P, M. Krawitz.	Mutations in <i>PIGU</i> impair the function of the GPI transamidase complex causing severe intellectual disability, epilepsy and brain anomalies.	<i>Am. J. Hum. Genet</i>	105	395-402	2019
Murakami Y, T. T. M. Nguyen., N. Baratang, P.K Raju, A. Knaus, S. Ellard, G. Jones, B. Lace, J. Rousseau, N.F Ajeawung, A. Kamei, G. Minase, M. Akasaka, N. Araya, E. Koshimizu, J. van den Ende, F. Erger, J. Altmüller, Z. Krumina, J. Strautmanis, I. Inashkina, J. Stavusis, A. E. Gharbawy, J. Sebastian, R.D.	Mutations in <i>PIGB</i> cause an inherited GPI biosynthesis defect with an axonal neuropathy and metabolic abnormality in the severe cases	<i>Am. J. Hum. Genet</i>	105	384-394.	2019
Tajima G, Hara K, Yuasa M	Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: with a focus on newborn screening	Journal of Human Genetics	64 (2)	87-98	2019
Fukao T., Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Ago Y., Matsumoto H., Abdelkreem E	Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial aceto-acetyl-CoA thiolase, T2) deficiency.	J Hum Genet	64(2)	99-111	2019
Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Fukami M, Jin DK, Okuyama T, Nishimura G.	The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: a milder phenotype than originally reported.	Clin Dysmorphol.	28(1)	26-29	2019
Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, Tajima G, Shigematsu Y	Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids	Disease Markers		Doi:10.1155/2019/2984747	2019
Hamada H, Hata A et al.	Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial	Lancet	393(10176)	1128-1137	2019

Wang Y, Hirata T, Maeda Y, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T.	Free, unlinked glycosylphosphatidylinositols on mammalian cell surfaces revisited.	J Biol Chem.	Feb 6. pii: jbc.RA119.007472.		2019
Itoh M, Dai H, Horike SI, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto YI, Kato Y.	Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy.	Brain	142(3)	560-573	2019
Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kdama H, Shintaku H, Watanabe Y.	Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model.	Hoshina T, J Inherit Metab	41	1285-1291	2018
Munakata M, Kodama H, Tani N, Kimura K, Takahashi H, Maruyama K, Sakamoto Y, Kure S.	Menkes disease: Oral administration of glyoxal-bis(N(4)-methylthiosemicarbazone)-copper (II) rescues the macular mouse	Pediatric Research	84	770-777	2018
Hoshina T, Nozaki S, Hamazaki T, Kudo S, Nakatani Y, Kodama H, Shintaku H, Watanabe Y.	Disulfiram enhanced delivery of orally administered copper into the central nervous system in Menkes disease mouse model.	J Inherit Metab Dis.	41(6)	1285-1291	2018
Sohn YB, Ko AR, Seong MR, Lee S, Kim MR, Cho SY, Kim JS, Sakaguchi M, Nakazawa T, Kosuga M, Seo JH, Okuyama T, Jin DK.	The efficacy of intracerebroventricular idursulfase-beta enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II murine model: heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a clinical biomarker of neuropathology.	J Inherit Metab Dis.		[Epub ahead of print] doi: 10.1007/s10545-018-0221-0.	2018
Yokoi K, Nakajima Y, Ohye T, Inagaki H, Wada Y, Fukuda T, Sugie H, Yuasa I, Ito T, Kurahashi H	Disruption of the Responsible Gene in a Phosphoglucomutase 1 Deficiency Patient by Homozygous Chromosomal Inversion	JIMD Rep		Epub ahead of print doi: 10.1007/8904_2018_108	2018
Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M <sup>5</sup> , Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H.	P-Tau and Subunit c Mitochondrial ATP Synthase Accumulation in the Central Nervous System of a Woman with Hurler-Scheie Syndrome Treated with Enzyme Replacement Therapy for 12 Years.	JIMD Rep	41	101-107	2018

Kuwabara K, Kawarai T, Ishida Y, Miyamoto R, Oki R, Orlacchio A, Nomura Y, Fukuda M, Ishii E, Shintaku H, Kaji R.	A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course.	Parkinsonism Relat Disord.	46	87-89	2018
Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S	Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan	EJPN	22	482-7	2018
Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H.	Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry.	Int J Neonatal Screen	4(1),5	doi:10.3990/ijms401005.	2018
Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, Nagao M.	Diagnostic value of the MAT1A gene mutations in methionine adenosyltransferase I/III deficiency: Possible relevance to various neurological manifestations.	Neuropsychiatry (London)	8	1564-1570	2018
Iijima H, Iwano R, Tanaka Y, Muroya K, Fukuda T, Sugie H, Kurosawa K, Adachi M	Analysis of GBE1 mutations via protein expression studies in glycogen storage disease type IV: A report on a non-progressive form with a literature review.	Mol Genet Metab Rep	13;17	31-37	2018
Shibata N., Hasegawa Y., Yamada K., Kobayashi H., Purevsuren J., Yang Y., Dung V. C., Khanh N. N., Verma I. C., Bijarnia-Mahay S., Lee D. H., Niu D. M., Hoffmann G. F., Shigematsu Y., Fukao T., Fukuda S., Taketani T., Yamaguchi S.	Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening.	Mol Genet Metab Rep	16	5-10	2018
Ohira M, Okuyama T, Mashima R.	Quantification of 11 enzyme activities of lysosomal storage disorders using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	Mol Genet Metab Rep.	17	9-15	2018
Mashima R, Maekawa M, Narita A, Okuyama T, Mano N.	Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals.	Mol Genet Metab Rep.	15	90-95	2018

Lee T., Misaki M., Shimomura H., Tanaka Y., Yoshida S., Murayama K., Nakamura K., Fujiki R., Ohara O., Sasai H., Fukao T., Takeshima Y	Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a somatic mosaic mutation.	Hum Genome Var	5	22	2018
Oitani Y, Ishiyama A, Kosuga M, Iwasawa K, Ogata A, Tanaka F, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Okuyama T, Sasaki M.	Interpretation of acid $\alpha$ -glucosidase activity in creatine kinase elevation: A case of Becker muscular dystrophy.	Brain Dev.	40(9)	837-840	2018
Sakurai K, Ohashi T, Shimozawa N, Seo JH, Okuyama T, Ida H.	Characteristics of Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy and concerns of their families from the 1st registry system.	Brain Dev.		[Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.braindev.2018.07.007.	2018
Takase Y, Nagai T, Kubota T, Takeo H, Kosuga M, Okuyama T, Tabata H.	Progression of Left Ventricular Fibrosis in a Woman with Anderson-Fabry Disease: Longitudinal Observations Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography.	CASE (Phila)	2(2)	69-72	2018
Ozono T, Kinoshita M, Narita A, Hirakiyama A, Kosuga M, Okuyama T, Fukada K.	Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) disease with a novel deletion and duplication in the PPT1 gene.	J Neurol Sci.	388	4-6.	2018
Nguyen, T. T. M., Y. Murakami, K. M. Wigby, N. V. Baratang, A. St-Denis, J. A. Rosenfeld, S. C. Laniewski, J. Jones, A. D. Iglesias, GeneDx analyst, M. Jones, D. Masser-Frye, R.n Taft, M. Thompson, F. Le Deist, T. Kinoshita and P. M. Campeau.	Mutations in PIGS encoding a GPI transamidase protein cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy.	Am. J. Hum. Genet.	103(4)	602-611.	2018
Kawamoto, M., Y. Murakami, T. Kinoshita and N. Kohara.	Recurrent aseptic meningitis with <i>PIGT</i> mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab.	BMJ Case Reports	doi: 10.1136/bcr-2018-225910.		2018

Pagnamenta, A. T. +, Y. Murakami, C. Anzilotti, H. Titheradge, A. J. Oates, J. Morton, The DDD Study, T. Kinoshita, U. Kini, J. C. Taylor.	A homozygous variant disrupting the <i>PIGH</i> start-codon is associated with developmental delay, epilepsy and microcephaly.	.Hum Mutat,	39	822-826	2018
Mogami, Y., Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, N. Okamoto and T. Kinoshita.	Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency.	Epileptic Disord.,	20	42-50	2018
Hirata, T., S. K. Mishra, S. Nakamura, K. Saito, D. Motooka, Y. Takada, N. Kanzawa, Y. Murakami, Y. Maeda, M. Fujita, Y. Yamaguchi T. Kinoshita.	Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain.	Nat. Commun	9.405		2018
Asano K, Suzuki T, Saito A, Wei FY, Ikeuchi Y, Numata T, Tanaka R, Yamane Y, Yamamoto T, Goto T, Kishita Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Tomizawa K, Sakaguchi Y, Suzuki T.	Metabolic and chemical regulation of tRNA modification associated with taurine deficiency and human disease.	Nucleic Acids Res.	46(4)	1565-1583	2018
Lim SC, Tajika M, Shimura M, Carey KT, Stroud DA, Murayama K, Ohtake A, McKenzie M.	Loss of the Mitochondrial Fatty Acid $\beta$ -Oxidation Protein Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Disrupts Oxidative Phosphorylation Protein Complex Stability and Function	Sci Rep	8(1)	153	2018
Nishioka M, Inaba Y, Motobayashi M, Hara Y, Numata R, Amano Y, Shingu K, Yamamoto Y, Murayama K, Ohtake A, Nakazawa Y.	An infant case of diffuse cerebrospinal lesions and cardiomyopathy caused by a BOLA3 mutation.	Brain Dev.	40(6)	484-488	2018
Miyauchi A, Osaka H, Nagashima M, Kuwajima M, Monden Y, Kohda M, Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K, Ohtake A, Yamagata T.	Leigh syndrome with spinal cord involvement due to a hemizygous NDUFA1 mutation.	Brain Dev.	40(6)	498-502	2018

Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H.	Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy.	Brain.			2018
Ng YS, Lax NZ, Maddison P, Alston CL, Blakely EL, Hepplewhite PD, Riordan G, Meldau S, Chinnery PF, Pierre G, Chronopoulou E, Du A, Hughes I, Morris AA, Kamakari S, Chrousos G, Rodenburg RJ, Saris CGJ, Feeney C, Hardy SA, Sakakibara T, Sudo A, Okazaki Y, Murayama K, Mundy H, Hanna MG, Ohtake A, Schaefer AM, Champion MP, Turnbull DM, Taylor RW, Pitceathly RDS, McFarland R, Gorman GS.	MT-ND5 Mutation Exhibits Highly Variable Neurological Manifestations at Low Mutant Load	EBioMedicine		86-93	2018
Kido J, Inoue H, Suzuki Y, Tanaka M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S	A significant difference in the blood carnitine values obtained by the enzymatic cycling and tandem mass spectrometry methods.	Clinical Laboratory	64	211-215	2018
Sato R, Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Matsuhashi T, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Fujii Y, Murayama K, Ohtake A, Abe T, Kure S.	Novel biallelic mutations in the PNPT1 gene encoding a mitochondrial-RNA-import protein PNPase cause delayed myelination.	Clin Genet	93(2)	242-247	2018
Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani Y, Araki M, Hara S, Kumagai H, Hagiwara SI, Murayama K, Murakami J, Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki Y, Yamashita Y	Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: A multicenter study in Japan.	J Gastroenterol Hepatol.	33 (1)	264-269	2018

Imai-Okazaki A, Kishita Y, Kohda M, Yatsuka Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Hirono K, Ichida F, Noguchi A, Yoshida M, Tokorodani C, Nishiuchi R, Takeda A, Nakaya A, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y.	Barth Syndrome: Different Approaches to Diagnosis.	J Pediatr	193	256-260	2018
Harada M.	Management for acute liver failure of Wilson disease: Indication for liver transplantation.	Hepatol Res	47	281-282	2017
Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, Swoboda KJ, Kishnani PS	Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum.	Pediatrics.	140(Suppl 1)	S24-S45	2017
Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F	Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan.	Pediatrics International	59	422-426	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.	Pediatr Transplant	21(6)	Epub Jun 12	2017
Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K	Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD.	Pediatr International	59	1213	2017
Matsubara Y, Miyazaki O, Kosuga M, Okuyama T, Nosaka S.	Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis.	Pediatr Radiol	47(12)	1659-1669	2017
Yamazaki M, Sugie H, Oguma M, et al	Sulfonylurea treatment in an infant with transient neonatal diabetes mellitus caused by an adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8 gene mutation	Clin Pediatr Endocrinol	26(3)	165-169	2017
Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T.	A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan.	Mol Genet Metab Rep.	14	3-9	2017
Furujo M, Kosuga M, Okuyama T.	Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up.	Mol Genet Metab Rep.	13	69-75	2017

Mashima R, Okuyama T.	Enzyme activities of $\alpha$ -glucosidase in Japanese neonates with pseudodeficiency alleles.	Mol Genet Metab Rep.	12	110-114	2017
Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K, Sakamoto O, Tashiro K, Inokuchi T, Nakanishi K.	Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, l-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study	Mol Genet Metab Reports.	11	2-5	2017
Ikeda N, Maruyama S, Nakano K, Imakiire R, Ninomiya Y, Seki S, Yanagimoto K, Kakihana Y, Hara K, Tajima G, Okamoto Y, Kawano Y	A surviving 24-month-old patient with neonatal-onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency	Molecular Genetics and Metabolism Report	11	69-71	2017
Grunert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balci MC, Berg V, Coker M, Das AM, Demirkol M, Derks TGJ, Gokcay G, Ucar SK, Konstantopoulou V, Christoph Korenke G, Lotz-Havla AS, Schlune A, Staufner C, Tran C, Visser G, Schwab KO, Fukao T, Sass JO	Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency	Mol Genet Metab	122	67-75	2017
Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, Maruyama S, Noguchi A, Awaya T, Ishige M, Ishige N, Musha I, Ajihara S, Ohtake A, Naito E, Hamada Y, Kono T, Asada T, Sasai H, Fukao T, Fujiki R, Ohara O, Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Takayanagi M, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M	Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity	Molecular Genetics and Metabolism	122(3)	65-75	2017
Yamamoto T, Shimojima K, Matsufuji M, Mashima R, Sakai E, Okuyama T	Aspartylglucosaminuria caused by a novel homozygous mutation in the AGA gene was identified by an exome-first approach in a patient from Japan.	Brain Dev	39(5)	422-425	2017
Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, Okubo Y, Oikawa Y, Arai-Ichinoi N, Kure S, Uematsu M.	Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1.	Brain Dev.	39	532-535	2017

Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain&Dev	40(3)	188-195	2017
Desai R, Frazier AE, Durigon R, Patel H, Jones AW, Dalla Rosa I, Lake NJ, Compton AG, Mountford HS, Tucker EJ, Mitchell ALR, Jackson D, Sesay A, Di Re M, van den Heuvel LP, Burke D, Francis D, Lunke S, McGillivray G, Mandelstam S, Mochel F, Keren B, Jardel C, Turner AM, Ian Andrews P, Smeitink J, Spelbrink JN, Heales SJ, Kohda M, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y, Lombès A, Holt IJ, Thorburn DR, Spinazzola A.	ATAD3 gene cluster deletions cause cerebellar dysfunction associated with altered mitochondrial DNA and cholesterol metabolism.	Brain	140(6)	1595-1610	2017
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	40(5)	685-693.	2017
Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Naiki Y, Kubota M, Sekine Y, Itoh M, Nakama M, Ohnishi H, Fujiki R, Ohara O, Fukao T	Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis.	J Inherit Metab Dis	40	845-852	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 Inherit Metab Dis	40:	395-401	2017
Abdelkreem E, Akella RRD, Dave U, Sane S, Otsuka H, Sasai H, Aoyama Y, Nakama M, Ohnishi H, Mahmoud S, Abd El Aal M, Fukao T	Clinical and Mutational Characterizations of Ten Indian Patients with Beta-Ketothiolase Deficiency.	JIMD Rep	35	59-65	2017

Kimura M, Kawai E, Yaoita H, Ichinoi N, Sakamoto O, Kure S.	Central venous catheter-related bloodstream infection with <i>Kocuria kristinae</i> in a patient with propionic acidemia	Case Reports in Infectious Diseases		Article ID 1254175	2017
Abdelkreem E, Alobaidy H, Aoyama Y, Mahmoud S, Abd El Aal M, Fukao T	Two Libyan siblings with beta-ketothiolase deficiency: A case report and review of literature	Egypt J Med Hum Genet	18	1221-1223	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 Mutat	38(7)	805-15	2017
Imai-Okazaki A, Kohda M, Kobayashi K, Hirata T, Sakata Y, Murayama K, Ohtake A, Okazaki Y, Nakaya A, Ott J.	HDR-del: A tool based on Hamming distance for prioritizing pathogenic chromosomal deletions in exome sequencing.	Hum Mutat	38(12)	1796-1800	2017
Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K	Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia.	Hemodialysis International	21	E25-E29	2017
Minase G, Miyatake S, Nabatame S, Arai H, Koshimizu E, Mizuguchi T, Nakashima M, Miyake N, Saitsu H, Miyamoto T, Sengoku K, Matsumoto N.	An atypical case of SPG56/CYP2U1-related spastic paraplegia presenting with delayed myelination.	J Hum Genet	62(11)	997-1000	2017
Yoshida T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K	Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival	Hum Genome	4	17020	2017
Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinko E, Vignatelli L, Moshé SL.	The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1)	Epileptic Disord.	19(3)	233-298	2017

Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinká E, Vignatelli L, Moshé SL.	The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2).	Epileptic Disord	19(4)	385-437.	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.	J9	343-348	2017
Feichtinger RG, Oláhová M, Kishita Y, Garone C, Kremer LS, Yagi M, Uchiumi T, Jourdain AA, Thompson K, D'Souza AR, Kopajtich R, Alston CL, Koch J, Sperl W, Mastantuono E, Strom TM, Wortmann SB, Meitinger T, Pierre G, Chinnery PF, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Lightowlers RN, DiMauro S, Calvo SE, Mootha VK, Moggio M, Sciacco M, Comi GP, Ronchi D, Murayama K, Ohtake A, Rebelo-Guiomar P, Kohda M, Kang D, Mayr JA, Taylor RW, Okazaki Y, Minczuk M, Prokisch H.	Biallelic C1QBP Mutations Cause Severe Neonatal-, Childhood-, or Later-Onset Cardiomyopathy Associated with Combined Respiratory-Chain Deficiencies.	Am J Hum Genet.	101(4)	525-538	2017
武中優, 関口兼司, 関谷博, 頭, 大野欽司, 杉江秀夫, 松本理器	経筋接合部異常が示唆された phosphoglucomutase 1 欠損症の1例	臨床神経学	60(2)	152-156	2020
児玉浩子	酢酸亜鉛水和物製剤ノベルジン	日本病院薬剤師会雑誌	56		2020
岡山和代, 児玉浩子, 青木継稔, 徐朱玟, 奥山虎之, 池田修一, 玉井浩, 藤澤知雄, 松浦晃洋, 清水教一, 林久男, 原田大, 道堯浩二郎	移行期医療に関する Wilson 病患者のアンケート調査結果	肝臓			2020 1月投稿
窪田 満	小児期発症慢性疾患をもつ移行期患者に対する医療	小児保健研究	78	180-185	2019
窪田 満	小児慢性疾患の移行期医療とは	Journal of CLINICAL REHABILITATION	28	1246-1251	2019
新宅治夫	個別の指定難病 代謝・内分泌系 芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症 [指定難病323]	日医誌	148	S289-290	2019

新宅治夫	個別の指定難病 代謝・内分泌系 セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症[指定難病319]	日医誌	148	S288-289	2019
新宅治夫	個別の指定難病 代謝・内分泌系 フェニルケトン尿症[指定難病240]	日医誌	148	S270	2019
濱崎考史	代謝機能検査 テトラヒドロピオプテリン負荷試験	小児内科	51(4)	513-515	2019
伊藤康, 中務秀嗣.	発症前診断が早期治療・発症予防につながらなかったグルコーストランスポーター1 (GLUT1)欠損症の家族例.	特殊ミルク情報	55	19-23	2019
手塚美智子, 石川貴雄, 吉永美和, 野町祥介, 東田恭明, 三觜 雄, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆.	新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2018年度)	札幌市衛研年報	46	82-87	2019
長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆	札幌市における新生児タンデムマススクリーニングの調査研究～新指標導入後に発見されたカルニチンバルミトイルトランスフェラーゼII欠損症の第一例～	札幌市医師会医学会誌	324 (増刊)	123-124	2019
長尾雅悦	北海道における新生児タンデムマス・スクリーニング	特殊ミルク情報	55	73-75	2019
村山 圭	全身性疾患と腎update	腎と透析	86(増刊)	187-191	2019
村山 圭	小児科医に知ってほしいミトコンドリア病UPDATE	小児科診療	82(4)	447-455	2019
村山 圭	遺伝性疾患(遺伝病)を学ぶ ミトコンドリア病	遺伝子医学	9(2)	89-95	2019
村山 圭	知っておきたい小児の栄養	小児科臨床	72(4)	523-527	2019
村山 圭	ミトコンドリア病と遺伝カウンセリング	遺伝子医学	MOOK別冊	207-213	2019
児玉浩子	メンケス病(指定難病 169) 日医誌指定難病ペディア	日本医師会雑誌 特別号(1)	148	S286	2019
児玉浩子	ウィルソン病(指定難病 171) 日医誌指定難病ペディア	日本医師会雑誌 特別号(1)	148	S266	2019
原田大	ウィルソン病の病態と診断・治療・予後は?	日本医事新報	4953	62	2019
原田大、大江晋司	ウィルソン病	ディサースリア臨床研究	9	80-82	2019
清水 教一	ウィルソン病の診断と治療のポイント 日本版ガイドラインの発表をふまえて.	臨床神経学	59	565-569	2019
清水 教一	銅 Wilson病.	Clinical Neuroscience	37	320-323	2019
野口篤子、高橋勉	リジン尿性蛋白不耐症	「指定難病ペディア2019」日本医師会雑誌	148特別号(1)	243	2019

但馬剛	タンデムマススクリーニングの対象疾患に新たに加わったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2欠損症	日本小児科学会雑誌	123 (4)	711-722	2019
但馬剛	プロピオン酸血症	日本医師会雑誌	148, 特別号(1) 指定病イ 2019	279	2019
香川礼子, 但馬剛, 前田堂子, 原圭一, 西村裕, 吉井千代子, 重松陽介	コバラミン代謝障害によるメチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群のスクリーニング指標に関する検討	日本マススクリーニング学会誌	29 (1)	51-56	2019
原圭一, 但馬剛, 南花枝, 吉井千代子, 濱崎考史, 新宅治夫	経過観察中にBH4療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例	日本マススクリーニング学会誌	29 (3)	257-262	2019
但馬剛	新生児スクリーニングの疫学的評価	日本マススクリーニング学会誌	29 (3)	298-300	2019
廣恒実加, 下野九理子, 林良子, 橘雅弥, 岩谷祥子, 富永康仁, 松下賢治, 青天目信, 谷池雅子, 大藪恵一	West症候群に対するvigabatrinの有効性	脳と発達	51(4)	240-244	2019
桑山良子, 青天目信, 中井理恵, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 柿田明美, 貴島晴彦, 大藪恵一	West症候群を発症し、焦点発作が難治に経過した solitary cortical tuberの1例	大阪てんかん研究会雑誌	30(1)	13-17	2019
青天目信	レノックス・ガストー症候群	指定難病ペディア2019, 日本医師会雑誌	148(1)	S103-104	2019
新宅治夫, 保科隆男, 濱崎考史	メンケス病	Clinical Neuroscience	37(3)	324-328	2019
児玉浩子	神経系における銅の役割	Clinical Neuroscience	37(3)	316-319	2019
清水教一	Wilson病	Clinical Neuroscience	37	320-323	2019
原田大	ウィルソン病の処方	Modern Physician	38	1181	2018
原田大	銅代謝異常による肝疾患	Modern Physician	38	119-121	2018
原田大, 大江晋司, 草永真志, 本間雄一	酢酸亜鉛水和物製剤	消化器・肝臓内科	4(3)	243-248	2018
原田大	慢性肝疾患の診療に関してウィルス性肝疾患とウィルソン病を中心に	北九州市医報	732号	22-24	2018
清水教一	先天代謝異常 Wilson病.	周産期医学	48	1357-1361	2018

清水教一	先天性銅代謝異常症Wilson病の臨床研究.	生化学	90	306-309	2018
清水教一	Wilson病・過敏性腸症候群.	小児科	59	659-664	2018
清水教一	Wilson病.	小児科診療	81	570-571	2018
清水教一	Wilson病とゲノム診断 内科医が見逃さないためのコツ.	消化器・肝臓内科	3	106-110	2018
伊藤康, 小国弘量.	[神経系のトランスポーター-Up to dateトランスポーターと疾患] てんかん.	Clin Neurosci	36	710-4	2018
吉永美和、手塚美智子、石川貴雄、野町祥介、濱谷和代、東田恭明、三觜雄、長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆.	マススクリーニング関連疾患依頼検査 代謝異常症検査結果(2012~2017年度)	札幌市衛研年報	45	88-92	2018
長尾雅悦、田中藤樹、小杉山清隆.	新生児マススクリーニングとストリンク欠損症	札幌市医師会医学雑誌	43	73-74	2018
村山 圭	CPT2欠損症が新生児マススクリーニングの対象疾患に追加(解説)	Medical Technology	46巻3号	202-204	2018
金井 良浩, 高梨 浩一郎, 船曳 哲典, 村山 圭	けいれん時に乳酸値の上昇を認めなかったミトコンドリア病の1例	小児科臨床	71巻8号	1405-1408	2018
村山 圭	【小児の治療指針】代謝 尿素回路障害 OTC欠損症、ASS欠損症	小児科診療	81巻(増刊)	527-530	2018
青天目信	グルコーストランスポーター1欠損症	小児内科	50	772-773	2018
鶴岡 智子、村山 圭	新生児の薬物療法-update	先天代謝異常治療薬(解説/特集), 周産期医学	48巻2号	237-241	2018
鶴岡 智子、村山 圭	【知っておくべき治療可能な胎児・新生児希少疾患】先天代謝異常 ミトコンドリア病	周産期医学	48巻10号	1328-1331	2018
村山 圭	ミトコンドリア病の診断と治療の最前線	日本マス・スクリーニング学会誌	28巻1号	109-119	2018
村山 圭	新生児ライソゾーム病スクリーニングのパイロットスタディ	調査研究ジャーナル	7巻2号	179-179	2018
李知子, 山本和宏, 起塚庸, 山田健治, 小林弘典, 湯浅光織, 重松陽介, 原圭一, 但馬剛, 竹島泰弘	新生児スクリーニングで異常を認めず、横紋筋融解症を機にカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2(CPT2)欠損症と診断された幼児例	日本マススクリーニング学会誌	28(3)	253-260	2018
杉江秀夫, 杉江陽子	指定難病最前線: 肝型糖原病と筋型糖原病	新薬と臨床	67巻9号	1125-1131	2018
小国弘量 小児科診療	難治てんかんの食事療法	小児科診療	81	61-65	2018
児玉浩子	Wilson 病診療ガイドライン 2015	小児科臨床	70	1001-1009	2017
原田大	ヘモクロマトーシス・Wilson病.	内科	119	1141-1143	2017

原田大、大江晋司、草永真志、本間雄一	ウイルソン病. 消化器	肝臓内科	2	637-641	2017
越智悠一、下村豪、弓削健太郎、岡部留美子、渋谷郁彦、永光信一郎、山下裕史朗、新宅治夫	L-DOPA投与によりジストニアが改善した瀬川病の1例	日本小児科学会雑誌	121巻6号	1111	2017
玉井香菜、城賀本満登、大黒春夏、鴨田知博、新宅治夫	新生児マススクリーニングで高フェニルアラニン(Phe)血症を発見され、BH4負荷試験とプテリジン分析で6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)欠損によるテトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症と診断された1例	日本小児科学会雑誌	121巻6号	1089	2017
原圭一、但馬剛、香川礼子、岡田賢、岡野里香、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子	カルニチントランスポーター異常症のマススクリーニング：カルニチン補充を行った2例	日本マススクリーニング学会誌	27(1)	51-58	2017
香川礼子、原圭一、但馬剛、重松陽介、藤原紗季、森岡千代美、吉井千代子	マススクリーニング初回陽性・再採血正常の後に発症したビタミンB12欠乏症の乳児例	日本マススクリーニング学会誌	27(1)	63-67	2017
重松陽介、但馬剛	CPT2欠損症の一次対象疾患化に向けて	日本マススクリーニング学会誌	27(3)	245-250	2017
坂本修、市野井那津子、呉繁夫	新生児マススクリーニングで診断されたシトルリン血症I型の3例	日本マススクリーニング学会雑誌	27	283-287	2017
山田健治、青木菊麿、横山和紀、新宅治夫、上家 和子、山口清次	成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査 新生児マススクリーニングの効果の検討	日本マススクリーニング学会誌	27巻2号	198	2017
花山佳子、服部俊一、徳原大介、濱崎考史、新宅治夫	フェニルケトン尿症合併妊娠2症例に対する栄養食事指導の経験	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	31巻	136	2017
新宅治夫	先天代謝異常症	小児科	58巻12号	1535-1545	2017
児玉浩子	微量元素—亜鉛、銅、セレン、ヨウ素、マンガン	小児内科	49増刊	243-245	2017
市野井那津子、坂本修、佐藤亮、二瓶真人、曾木千純、内田奈生、上村美季、菊池敦生、熊谷直憲、菅野潤子、呉繁夫	フェニル酪酸ナトリウム投与により蛋白耐容量が増加したカルバミルリン酸合成酵素I欠損症の新生児例	小児科臨床	70	533-538	2017
櫻井謙、大橋十也、徐朱ヒョン、奥山虎之、井田博幸	患者登録制度から判明したFabry病の診断と治療の現状と課題	小児科臨床	70(2)	225-231	2017
西川 愛子、小国弘量	てんかんの治療・薬物療法	小児看護	40	786-792	2017
杉江秀夫、杉江陽子	遺伝的要因による神経発達障害 遺伝性代謝病 糖質代謝異常症	日本臨床	別冊精神医学症候群I	161-166	2017
大谷ゆい、小国弘量、西川愛子、伊藤進、衛藤薫、永田智.	ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例	脳と発達	49(6)	413-417	2017

野口篤子、高橋勉	リジン尿性蛋白不耐症の特徴と治療の実際(解説)	新薬と臨牀	66巻7号	959-963	2017
新宅治夫	セピオプテリン還元酵素欠損症の診断と治療	新薬と臨牀	66巻10号	1344-1348	2017
藤岡弘季、新宅治夫	瀬川病では血液ネオプテリン値が低下する	関西福祉科学大学紀要	20号	91-98	2017