

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における
生涯にわたる診療体制の整備に関する研究

令和 2～4 年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 公俊

令和 5 年 (2023) 年 5 月

目 次

I 総合研究報告

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

II 分担研究報告

1. フェニルケトン尿症、ビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に関する研究
濱崎考史 大阪公立大学大学院医学研究科 教授
2. 非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症に関する研究
和田陽一 東北大学病院 助教
3. 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
・Glut1欠損症の早期発見システムの構築と準備
伊藤 康 東京女子医科大学 医学部 非常勤講師
4. アミノ酸代謝異常症に関する研究
・ホモシスチン尿症・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
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 院長
5. 患者会との連携および有機酸代謝異常症に関する研究
村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
6. 脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究
小林弘典 島根大学医学部附属病院 検査部 講師
7. 糖原病に関する研究
・糖原病の診療ガイドラインの改訂と診療体制、成人期の診療と患者支援在り方の
検討
福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科寄附講座・特任教授
8. 患者登録制度および先天性ケトン体代謝異常症に関する研究
笹井英雄 東海国立大学機構 岐阜大学大学院医学系研究科 助教

9. 有機酸代謝異常症および特殊ミルクの適応に関する研究
伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授
10. 先天性銅代謝異常症の診療体制および移行期医療体制構築に関する研究
児玉浩子 帝京平成大学大学院 特任教授
11. リジン尿性蛋白不耐症に関する研究
高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科 教授
12. 患者登録制度および患者会との連携に関する研究
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
小須賀基通 国立成育医療研究センター遺伝診療センター遺伝診療科 診療部長
13. 新生児マススクリーニングに関する研究
但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室 室長
14. 新生児スクリーニングの海外との比較に基づいた課題整理
大石公彦 東京慈恵会医科大学小児科学講座 教授
15. 地域遺伝医療システムの構築と成人移行期医療の検討および疫学・統計担当
羽田 明 千葉大学 予防医学センター 特任教授
16. 先天代謝異常症の移行期医療と成人期の医療体制に関する研究
 - ・ GLUT1 欠損症の重症度予測、早期介入の効果判定基準、重症度寄与因子に関する研究
 - ・ GLUT1 欠損症のケトン食療法導入後の抗てんかん薬治療の意義について青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師
17. 先天性 GPI 欠損症をはじめとする先天性糖鎖異常症に関する研究
村上良子 大阪大学微生物病研究所 特任教授
18. 先天代謝異常症の成人期における治療に関する研究
石毛美夏 日本大学医学部 准教授
19. ウイルソン病の成人期の課題に関する研究
清水教一 東邦大学医学部 教授

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

総合研究報告書

新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における
生涯にわたる診療体制の整備に関する研究

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

令和 2-4 年度の研究では対象となる 47 疾患について、(1) 本研究班で作成し学会で承認された診療ガイドラインの改定と、新規のガイドラインの策定、(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備、(3) 先天代謝異常症の患者登録制度への登録の推進、患者会の支援および海外の患者会、登録制度との連携、(4) 新生児スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整理をおこなった。

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、本研究班が作成、日本先天代謝異常学会編として発行された「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 2019」（診断と治療社）の 25 疾患+2 つの病態の改訂作業に着手し、さらに、新規の診療ガイドラインとして残りの 21 疾患についてガイドラインを改訂または新規に作成し、理事会承認を申請した。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。その一部はガイドラインの新規作成、改訂作業に加筆している。これらのガイドライン作成などの結果として、当研究班の対象疾病のひとつであるホモシスチン尿症が新たに指定難病（指定難病 337）に追加され、それに伴ってホモシスチン尿症、メチオニン血症の診療ガイドラインの改訂を行っている。患者登録制度の推進と患者会の支援については、先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）において、3 年間に新たに 207 名の患者登録を達成し、総登録者数は 1,752 名となった。患者会の支援として、合同患者会「第 7, 8, 9 回先天代謝異常症患者会フォーラム」を令和 3 年 1 月、令和 4 年 1 月、令和 5 年 1 月にそれぞれ Web 配信、ハイブリッド形式にて毎年開催した。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、新規作成、改訂作業中のガイドラインに反映させている。特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」を出版後、その活用について学会での講演等を行い周知に努めた。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った。また、臨床調査個人票改定についての確認作業を、対象となる 31 の指定難病中 19 疾病について依頼があり対応した。厚労科研和田班から、「指定難病の各疾患群ごとの共通の重症度基準策定の試み」についての依頼を受け、中村班以外の研究班とも連携して、代謝疾患 43 疾患の重症度分類について共通の基準を用いることが可能な疾病と独自の基準が必要となる疾病についての分類をおこない和田班に報告した。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、研究班の目的や班の構成、課題や成果を公表し、承認されたガイドラインを掲載している。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

- 濱崎考史 大阪公立大学大学院医学研究科 教授
- 和田陽一 東北大学病院 助教
- 伊藤 康 東京女子医科大学医学部 非常勤講師
- 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 院長
- 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
- 小林弘典 島根大学医学部附属病院検査部 講師
- 福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科寄附講座 特任教授
- 笹井英雄 東海国立大学機構岐阜大学大学院 医学系研究科 助教
- 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部 教授
- 児玉浩子 帝京平成大学大学院 特任教授
- 高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科 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
- 小須賀基通 国立成育医療研究センター遺伝診療センター遺伝診療科 診療部長
- 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
- 大石公彦 東京慈恵会医科大学小児科学講座 教授
- 羽田 明 千葉大学予防医学センター 特任教授
- 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 特任教授
- 石毛美夏 日本大学 医学部 准教授
- 清水教一 東邦大学 医学部 教授

研究協力者

- 新宅治夫 大阪公立大学大学院 特任教授
- 呉 繁夫 宮城県立こども病院 院長
- 大浦敏博 仙台市立病院 臨床検査科 医師
- 菊池敦生 東北大学病院 小児科 教授
- 齋藤寧子 東北大学大学院 医学系研究科 小児病態学 大学院生

- 戸恒恵理子 東北大学大学院 医学系研究科 小児病態学 大学院生
- 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 教授
- 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
- 下野九理子 大阪大学大学院連合小児発達学研究科 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
- 中務秀嗣 東京女子医科大学小児科 助教
- 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 医長
- 長谷川有紀 松江赤十字病院小児科 部長
- 山田健治 大田市立病院 部長
- 大澤好充 群馬大学小児科 助教
- 伏見拓矢 千葉こども病院代謝科 医員
- 渡邊順子 久留米大学医学部質量分析医学応用研究施設/ 同小児科 教授
- 李 知子 兵庫医科大学小児科 講師
- 坊 亮輔 神戸大学小児科 助教
- 杉江秀夫 葵町こどもクリニック
- 松本英樹 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 臨床講師
- 森 真以 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 医員
- 大塚博樹 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 非常勤講師
- 青山友佳 中部大学生命健康科学部臨床工学科 准教授
- 仲間美奈 近畿大学理工学部生命科学科 講師
- 吾郷耕彦 デュポン小児病院 Post Doctoral Researcher
- 中島葉子 藤田医科大学医学部小児科 講師
- 前田康博 藤田医科大学医学部共同利用研究設備サポートセンター 准教授
- 藤澤千恵 東邦大学医学部医学科 講師
- 野口篤子 秋田大学小児科助教
- 徐 朱玟 国立成育医療研究センター 臨

- 床検査部
- 山下和香奈 国立成育医療研究センター
臨床検査部／埼玉医科大学ゲノム医療科
 - 岡田 賢 広島大学大学院医系科学研究科
小児科学 教授
 - 香川礼子 広島大学病院小児科 助教
 - 佐倉文祥 広島大学大学院医系科学研究科
小児科学 大学院生
 - 原 圭一 国立病院機構呉医療センター小
児科 医長
 - 宇都宮朱里 広島市立北部医療センター安
佐市民病院小児科 部長
 - 重松陽介 福井大学医学部医学科 客員教
授
 - 湯浅光織 福井大学医学部小児科 特命助
教
 - 山口清次 島根大学医学部医学科 客員教
授
 - 沼倉周彦 埼玉医科大学病院ゲノム医療科/
小児科 准教授
 - 此村恵子 国立保健医療科学院 保健医療
経済評価研究センター 研究員
 - 富永康仁 大阪大学連合小児発達学研究科
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
 - 岡本伸彦 大阪府立病院機構大阪母子医療
センター 遺伝診療科 研究所長
 - 高橋幸利 国立病院機構 静岡てんかん・
神経医療センター 院長
 - 星野廣樹 東邦大学医学部小児科学講座
(佐倉) 非常勤医師
 - 宇都宮真司 東邦大学医学部小児科学講座
(大橋) シニアレジデント
 - 雨宮歩実 東邦大学大学院医学研究科大学
院生
 - 服部美来 東邦大学医学部小児科学講座
(大橋) レジデント
 - 高野智圭 日本大学医学部 助教
 - 市野井那津子 日本大学医学部 助教
 - 小川えりか 日本大学医学部 助教
 - 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部
名誉教授
 - 松本志郎 熊本大学大学院生命科学研究部
准教授
 - 城戸 淳 熊本大学病院小児科 講師

- 澤田貴彰 熊本大学大学院生命科学研究部
特任助教

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、日本マスキリーニング学会などの関連委員会と連携し、(1) 本研究班で作成し学会で承認された診療ガイドラインの改定と、新規のガイドラインの策定、(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備、(3) 先天代謝異常症の患者登録制度への登録の推進、患者会の支援および海外の患者会、登録制度との連携、(4) 新生児スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整理をおこなった。

特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

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、 β 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。

令和 2-4 年度の研究では、(1) 対象となる 47 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、(3) 3 年間に JaSMIn へ 207 症例の新規患者登録と合同患者会の開催、(4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する

課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。他の研究組織との連携では、笹井班（診療ガイドラインと遺伝子診断）、奥山班（ライソゾーム病）、村山班（ミトコンドリア病）、斯波班（脂質異常症）、但馬班（新生児マススクリーニング）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ている。

B. 研究方法

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

今年度の研究では

(1) 対象となる 47 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。特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

(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、令和元年度に発行した「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」に引き続き、対象となる 21 疾患のガイドラインの改訂・新規作成を予定どおり進めて、日本先天代謝異常学会の理事会承認を申請した。令和 5 年度に診断と治療社から出版される予定である。作成した 21 疾患は以下のとおりである。

非ケトーシス型高グリシン血症、高チロシン血症 2 型、高チロシン血症 3 型、シスチン尿症、セピアプテリン還元酵素欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症、チロシン水酸化酵素欠損症、メチルグルタコン酸尿症、HMG-CoA 合成酵素欠損症、HSD10 病、SCOT 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症 (II 型、III 型、IV 型)、ウイルソン病、メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群、先天性葉酸吸収不全、先天性胆汁酸代謝異常症、先天性 GPI 欠損症、グルコーストランスポーター (GLUT) 1 欠損症

対象とした疾患の中で、以前作成した「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」の改訂作業に着手した。対象となる 25 疾患+2 つの病態は以下のとおりである。

非ケトーシス型高グリシン血症、高チロシン血症 2 型、高チロシン血症 3 型、シスチン尿症、セピアプテリン還元酵素欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症、チロシン水酸化酵素欠損症、メチルグルタコン酸尿症、HMG-CoA 合成酵素欠損症、HSD10 病、SCOT 欠損症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症 (II 型、III 型、IV 型)、ウイルソン病、メンケス病、オクシピタル・ホーン症候群、先天性葉酸吸収不全、先天性胆汁酸代謝異常症、先天性 GPI 欠損症、グルコーストランスポーター (GLUT) 1 欠損症 である。

(2) 移行期医療と成人期の診療体制の整備

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。その一部はガイドラインの新規作成、改訂作業に加筆している。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。疾患数は 15 疾患群 70 以上の疾患であり、令和 2-4 年度に合計 207 名の新たな患者登録がなされた。令和 2 年度には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。男性患者が 915 名 (54.8%)、女性患者は 752 名 (45.1%)、不明 2 名 (0.1%) で男性患者がやや多い傾向があった。引き続き患者会および専門医と連携し登録推進を行った。登録患者の総数は 1,752 人となり令和 4 年度は登録情報の研究利用も新規に 3 件開始された。第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会において JaSMIn 登録状況・運営状況の報告を行った。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した。具体的な方法として、JaSMIn 登録患者へのフィードバックとして情報提供誌 (特別記事リーフレット) を令和 3, 4, 5 年 2 月にそれぞれ制作、3 月に郵送配布した。患者会の支援として、合同患者会「第 7, 8, 9 回先天代謝異常症患者会フォーラム」を令和 3 年 1 月、令和 4 年 1 月、令和 5 年 1 月にそれぞれ Web 配信、ハイブリッド形式にて毎年開催し、JaSMIn に関する現状報告を行った。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。また、臨床調査個人票改定についての確認作業を、対象となる 31 の指定難病中 19 疾病について依頼があり対応した。

(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

新生児スクリーニングにおける新規の診断指標を検討し、新規作成、改訂作業中のガイドラインに反映させている。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。特殊ミルク供給事業は幅広い分野の関連学会として、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、特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めている。

また、担当疾患の研究としては、中村は尿素サイクル異常症、先天性葉酸吸収不全、先天性胆汁酸代謝異常症について診療ガイドラインの改訂作業を進めた。JaSMIn (先天代謝異常症患者登録制度) において、尿素サイクル異常症 113 名 (オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症: 62 名、カルバモイルリン酸合成酵素 I (CPSI) 欠損症: 11 名、シトルリン血症: 26 名、アルギニコハク酸尿症: 13 名、アルギニン血症 1 名) の患者登録を達成した。さらに、特殊ミルクによる治療の対象となる疾患、年齢などを記載した「特殊ミルク治療ガイドブック」の出版後に、その活用について学会での講演等を行い周知に努めた。

これらの成果から、本研究の特色として以下の 3 つがあげられる。

① 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。

② 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。

③ 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。

各分担研究者の個別研究の成果

濱崎は 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。SR 欠損症 3 人、AADC 欠損症 8 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。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。また BH4 反応性 PKU の診断と治療基準も改定した。これまでに SR 欠損症は第 2 例目 (乳幼児がエクソーム解析で診断) と第 3 例目 (16 歳の瀬川病疑いの女兒でプテリジン分析と遺伝子解析で診断) が発見された。AADC 欠損症は日本の患者 8 人に対して遺伝子治療が実施され成人 1 例を含む全ての患者で良好に経過している。TH 欠損症は 2 例目が今年度に発見された。エクソーム解析で TH 遺伝子の複合ヘテロ変異を同定し診断された。

さらに成人期の PKU 治療の実態把握のため、BH4 委員会事務局に 1 週間連続投与試験の依頼があった件数、年齢、試験結果を収集し分析を行なった。フェニルケトン尿症の鑑別疾患である DNAJC12 欠損症の診断体制について調査した。小児神経伝達物質病については、セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症、チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症の診療ガイドライン改訂後の診断数の集計を行なった。

和田は非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、およびガラクトース血症のうちガラクトース血症 II 型、III 型、IV 型の診療ガイドラインの草案を作成した。ガラクトース血症 IV 型は 2018 年に新しく報告された病型であるため、小児慢性特定疾病に関する疾病名の明示化に関する要望を行った。非ケトーシス型高グリシン血

症のガイドライン案においては、非ケトーシス型高グリシン血症に典型的な髄液/血漿グリシン濃度の上昇といった生化学的所見を認めるものの、退行や視神経萎縮といったミトコンドリア病で見られるような非典型的な症状を呈する類似疾患の報告に触れ、疾患の鑑別に有用な情報を追加した。ガラクトース血症 IV 型はガラクトース血症 II 型と同様のガラクトースプロファイルを呈するため、両者を区別し正確な病型診断を行うためには遺伝学的検査または酵素活性測定が必要であることを明記した。ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症は、糖新生系の障害によって幼少期に死亡するような重篤な症例が報告されていたが、次世代シーケンサーなどの網羅的遺伝子解析の発展により、過去の報告よりも軽症型の報告が相次いでいるため、確定診断における遺伝学的検査の重要性を強調した。ガラクトース血症 IV 型に関しては小児慢性特定疾病の疾病調査票を作成し、疾病名の明示化 (疾病名の外出し) を日本小児科学会の小児慢性・指定難病委員会に要望として提出した。

さらに、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 の対象疾患であったガラクトース血症 I 型について、近年のエビデンスの蓄積や医療技術の発展に伴って内容の一部に関する改訂が望まれていること、2018 年にガラクトース血症の新規病型として IV 型が報告されたことにより、ガラクトース血症 IV に関する疾患の全体像の解明も必要とされていることから、ガラクトース血症 I 型の個票修正案を立案・提出するとともに、ガラクトース血症 IV 型の全体像解明に向けた全国的調査研究を実施した。また、災害等の緊急時に必要な特殊ミルク供給体制を検討した。さらに、非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症 II 型、ガラクトース血症 III 型、ガラクトース血症 IV 型に関する診療ガイドライン案を完成させており出版予定となった。

伊藤 (康) はグルコーストランスポーター 1 (glucose transporter type 1 ; GLUT1) 欠損症の診療ガイドラインを策定する上での課題を検討した。本症の診療に主に携わっているのが小児神経科医であることに対しては、先天代謝異

常症としての側面や、未診断の成人例の存在および成人期の管理について強調した。既存の診断基準との整合については、問題点を抽出し、研究協力者の意見を参考に新しい診断基準を作成した。安定供給が懸念されている特殊ミルク（ケトンフォーミュラ®）の使用に関する記述に関しても配慮が求められた。さらに、Glut1欠損症の診断基準の見直しをおこなった。従来の診断基準は、小児神経科医の視点で作成され、小児期に発症し、幅広い表現型スペクトラムの重症端にある古典型 Glut1 欠損症が対象となっており、軽症例や成人期発症例の診断には不適であること、現状では国内での検査が困難である赤血球 3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験が確定診断項目に入っていることなど数々の問題点があり、見直しの必要があった。誘発・増悪因子や改善因子を伴う非てんかん性発作や慢性神経症状の程度の変動が本症の診断の手がかりとして重要であると考え、診断基準に新たに加えたことで、旧診断基準からの改定ポイントを明示した。

長尾はホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症について、移行期医療と成人期の診療体制を考慮した問題点を抽出し、高メチオニン血症・シトリン欠損症では **Clinical Question** の形式で整理した。ホモシスチン尿症は指定難病申請に向けて、病型分類や診断基準、重症度を見直し疾患個票の改訂も行った。シスチン尿症は尿路結石症ガイドラインや小児泌尿器科での診療実績も検討に加えた内容で出版準備に入った。今回、ホモシスチン尿症の疾患個票を作成した。他の3疾患（高メチオニン血症、シトリン欠損症、シスチン尿症）についても、移行期医療と成人期の診療体制を考慮した問題点を抽出し、長期の療養と重症度に関する臨床成績を蓄積していく必要がある。

さらに、2021年に指定難病となったホモシスチン尿症(HCU)1型の新生児スクリーニング指標について検討を行った。本症の頻度は約80万~100万人に1人と極めて稀な疾患であり、NBSではメチオニン(Met)の上昇を指標としているがその感度の低いことが諸外国で指摘されている。米国の **Region 4 Stork Project** 等を参考に、1次検査として Met とフェニルアラニン(Phe)の比、および2次検査として総ホモシステイン

(tHcy)測定による HCU 1 型のスクリーニング法を検討した。対象として NBS 検査結果 (73,377 検体) を用い、精査例とその診断結果および対照新生児集団の Met, Met/Phe 比, tHcy の測定値分布から至適なカットオフ値を推定した。1次検査で Met/Phe 比の併用により Met のカットオフ値を低下させても特異度を下げることなく、2次検査対象 (tHcy を測定) を抽出することができた。Met 上昇を示す他の疾患や病態の鑑別にも Met/Phe は有用であった。

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されている第7, 8, 9回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画した。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。昨年度ににらひ、ハイブリッド開催にて準備を進めた。令和3年1月、4年1月、5年1月にそれぞれ Web、ハイブリッド開催となり、参加者は第7回96名、第8回151名、第9回174名となった。参加者は年々増加傾向にあり、関心の高さが窺える。LSD の在宅酵素補充療法、脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療の実際、登録制度、COVID19 関連の話題など幅広い情報を共有することができた。

小林は脂肪酸カルニチン代謝異常症における2019年のガイドライン改訂以降の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た。文献レビューから、脂肪酸代謝異常症のわが国における新生児マススクリーニングにおける発見頻度が報告された。これらの頻度は VLCAD 以外の疾患では従来指摘されていた頻度と大きな変化はなかったが、VLCAD 欠損症の発見頻度が 1/9 万出生と従来よりも頻度が高くなった。これは同疾患で発見が増えている軽症例に起因すると推測される。VLCAD 欠損症について国内から成人 VLCAD 欠損症例の心筋症を合併した兄妹例が報告された。また、長鎖脂肪酸代謝異常症のあらたな治療薬として米国で奇数鎖中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインが承認を得た。さらに、わが国における成人期発症の脂肪酸代謝異常症について調査を行った。島根大学で2011年4月から2022年10月までに島根大学小児科でアシルカルニチン分析を行った成人

例 250 例の中から脂肪酸代謝異常症と診断された 10 例の患者について後方視的検討を行った。うち 6 例は VLCAD 欠損症, グルタル酸血症 II 型が 2 例, CPT2 欠損症および TFP 欠損症が各 1 例であった。反復性の横紋筋融解症を呈する症例が 8/10 例と多く, 脂肪酸代謝異常症患者が成人期においても継続的な医療の関与が必要であることが明らかになった。

福田は糖原病診療の均てん化を目的としエビデンスに基づいたガイドラインの改訂作業を実施した。改訂に向け抽出された CQ は、低血糖や長期合併症予防のための治療、治療効果のモニタリング、長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）治療や治療の適応基準、糖原病 I b 型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対する SGLT2 阻害薬の有効性や新規治療薬（遺伝子治療など）についてであった。糖原病の診療ガイドラインの作成、改訂により、生涯にわたる診療の重要課題に対する意思決定のサポート、治療の均てん化の実現を目指す。長期合併症、成人期への移行、成人期の診療体制の整備など、糖原病の成人期の診療における課題に対し、取り組む必要があると考えられた。生涯治療継続が必要な先天代謝異常症の診療では、小児期から長期に継続される診療だけでなく、長期合併症、長期予後を見据えての診療が必要である。診療の意思決定が、患者自身に移行することにより、治療のコンプライアンスが低下することがないように、移行期支援や関係機関の連携が重要である。

笹井は新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患に対し、genotype-phenotype correlation の情報を蓄積してエビデンス創出をしていくために、難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備を進めた。また、先天性ケトン体代謝異常症については、エビデンスを創出して今後のガイドラインに反映させるべく、引き続き症例解析を継続し論文報告を行なった。先天性ケトン体代謝異常症の調査研究においては、ケトン体のアセト酢酸と 3 ヒドロキシ酪酸とを代謝する BDH1 の KO マウスを用いた解析を行い、JIMD に報告した。この BDH1 の役割はケトン体代謝の病態を考えていくうえで、重要になると考える。また、ケトン体産生障害をひきおこす HMG-CoA 合成酵素欠損症に関して、国内で報

告された新規症例の変異について、in vitro で大腸菌を用いたタンパク精製と機能解析を行い、それらをまとめた論文を報告した。さらに全国の研究協力者によるレジストリー運営システムを準備しており、令和 4 年度までに 19 症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的に実施し、登録数を増加させていく予定である。

伊藤（哲）は有機酸代謝異常症について、患者登録の推進と家族会の支援を行っており、JaSMIn への登録や、患者会フォーラムの開催に協力した。メチルマロン酸血症については酵素活性測定を用いて重症度判定に貢献している。メチルマロン酸血症の重症度判定と治療経過などの臨床症状の関連等についてはAMED 笹井班とも連携し、難病プラットフォームを使用したデータの蓄積が求められており、今後の展開が待たれる。さらに、メチルマロン酸血症の重症度を正確に把握するために酵素活性測定を継続して行い、臨床症状との関連について継続的に検討している。特殊ミルクの安定供給については、本研究班のワーキンググループとして、日本先天代謝異常学会、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の各代表により策定し、日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会により出版された「特殊ミルク治療ガイドブック」の内容に準じて供給されており、特に近年需要増加が著しかったケトンフォーミュラの需要増大に関して一定の効果が認められ、供給量の減少が認められた。薬価収載品に対する定期的な薬価改定のために不採算品が発生することが予想されたため、乳業会社、特殊ミルク事務局、日本小児科学会、日本先天代謝医用学会と協議し、要望書の提出、薬価据え置きに貢献した。特殊ミルク治療ガイドブックには記載されていない特殊ミルク使用疾患もあり、今後ガイドブック改訂に向けて準備を行うこととなった。

児玉は Wilson 病の移行期医療に関して実施した患者対象アンケート結果を、日本肝臓学会誌および雑誌[肝・胆・膵]に投稿し、掲載された。Wilson 病の移行期医療を含めた診療ガイドラインを作成した。Wilson 病研究会と日本肝臓学会の協力制を構築した。情報交換、患者紹介など移行期医療への取り組み体制を構築した。また、

Menkes病の診療ガイドラインとOccipital horn症候群診療ガイドラインを作成した。移行期医療に関する患者アンケート結果を論文として発表した。移行期医療に関しては、肝臓専門医とWilson病について臨床・研究に造詣が深い小児科医やウィルソン病研究会と交流を深め対応する体制が構築された。

高橋はリジン尿性蛋白不耐症について、感染症などに伴う高アンモニア血症による神経予後や各臓器合併症に伴う長期予後など生涯にわたる課題を有する疾患であり、近年増加しつつある成人症例について管理指針を策定することとした。長期予後の実態把握と治療の有効性についての評価、そして現行ガイドラインの改定に向けての情報収集の目的で、これまでの診断症例を対象に長期予後調査研究を実施した。移行期医療と成人期の診療体制の整備については、秋田大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。令和4年度に国内施設への協力を依頼し、現在、調査を進めている。診療ガイドラインの作成と診療体制の検討については、AMED 笹井班との合同班会議にて情報交換を行った。患者登録の推進については、本年新規診断者が1名あることを踏まえJaSMIn(先天代謝異常症患者登録制度)における新規登録患者増加を見込んでいる。

奥山(令和2-3年度)、小須賀(令和4年度)は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。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。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と考えられた。2023年3月9日時点で15疾患群70以上の疾患について、計1774名の患者登録があった。登録者の性別は男性が978名(55.1%)、女性は794名(44.8%)、不明2名(0.1%)であった。登録患者の平均年齢は21.2歳、中央値は17

歳7ヶ月であり、20歳未満の患者が56.4%と全体の6割弱を占めた。全登録者について、先天代謝異常症の生涯にわたる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。本年度は、JaSMIn登録患者情報の集積および管理、研究への利活用の推進を行い、登録患者にはフィードバックとしてリーフレットの制作・配布をはじめとする情報提供を行った。日本先天代謝異常学会患者登録委員会による承諾を得た3件の研究について、JaSMIn登録情報の利用が開始され、JaSMIn事務局を介して調査票の郵送やWebアンケートの発送を実施した。

但馬は新生児マススクリーニング事業の有用性検証に必要となる、発見患者情報集約のための条件整備や、新規対象選定のための基準策定などの取り組みを進めた。現状で可能な具体的データ収集として、発見患者QOL調査やMCAD欠損症・VLCAD欠損症患者の予後調査を行った。さらに、現行新生児マススクリーニングによる発見患者情報の集約と追跡をおこなった。公的事業としての新生児マススクリーニングは、有用性検証や対象拡大などのための仕組みを備える必要がある。現行対象疾患については、(1)患者QOL調査結果の分析をおこない、小児(8歳以上)66名、成人90名を解析対象とした。健康関連QOLを低下させる主要因は発達障害であり、発達障害の無い小児患者の健康関連QOLは一般集団と同等であることがあきらかになった。成人患者も同様の傾向を示した。(2)発見患者情報の集約・追跡については、中央一括審査を申請(11月21日)したところ、承認が2月8日にずれ込んだ。この調査は自治体に事前了承を得る必要があるため、年度末の実施は難しく、年度明けてから実施することとした。全国での情報共有を促進する取り組みとして、各自治体の母子保健所管部門・マススクリーニング中核医師・検査技術者等が参加する「第6回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」を開催した際(2023年2月3日)、以上の経緯について説明し、調査への協力を要請した。(3)脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積については、前年度からの取り組みを継続した。新規スクリーニングについては、(4)対象疾患選定の評価基準を取りまとめ

た。各評価項目を重み付けし、専門家による議論を経て配点を確定して、新規対象疾患選定の評価基準案として報告することとした。

大石（令和 4 年度）は欧米など諸外国の新生児スクリーニングにおける対象疾患や運営体制を調査し、日本の現行システムと比較することで、今後の日本の新生児スクリーニングに向けての課題を明らかにした。米国のニューヨーク州における新生児スクリーニングの運用システムやその他海外諸国新生児スクリーニングの対象疾患についての概略をまとめた。特に米国では日本に先立ち多くの州でポンペ病や SMA、SCID の様な新規治療法が開発された疾患が頻度の高い変異検出のための DNA 検査なども併用しながら行われており、ニューヨーク州などでは 50 以上の疾患が公費でスクリーニングされていることが判明した。対象疾患は RUSP を参照にしながら各州で専門家のグループが現地の疾患頻度や治療のアクセスを考慮した上で決定していた。また、その運用は各州の法律によって規定され、それに基づいて定められた拠点病院の各疾患分野の医療従事者が協力的なコンソーシアムを作りながら患者のケアに漏れがないシステムを構築していた。特にスクリーン陽性患者の確定診断や精査の結果などの転帰を公的検査ラボに戻して検査の制度の向上やシステムの振り返りを行っていることは本邦とは異なるものであることがわかった。また、新規のスクリーニング法の検証のために、既存のろ紙血サンプルが使用可能であることも明らかになった。

羽田は診療報酬改定時に遺伝学的検査が保健収載された項目について、千葉県内の遺伝医療を担当している医療機関および項目によっては全国の施設から発注された遺伝子検査への対応を進めた。保険収載および保険未収載の解析結果へのコメント記載を担当し、今後の課題を検討した。成人移行期医療として、千葉県こども病院遺伝科からちば県民保健予防財団遺伝子診療科への 3 名の移行を実施した。今後の実践を通して、課題を抽出していく。NBS 新規項目に関しては検査室レベルに移行し、有料事業として継続するが、その際の問題点を抽出することとした。

さらに、千葉県全体を対象とした新生児マス

スクリーニングの新規項目として脊髄性筋萎縮症を 2021 年に有料事業として継続し、2022 年度からは原発性免疫不全症を追加負担なしで加え実施した。その結果、脊髄性筋萎縮症では 2022 年度に 2 例の陽性者を検出し、迅速に医療機関に紹介、1 か月前後での治療に結び付いた。かずさ DNA 研究所遺伝子検査室と連携し、引き続き保険収載および保険未収載疾患の一部の解析結果へのコメント記載を担当している。成人移行期医療として、千葉県こども病院遺伝科からちば県民保健予防財団遺伝子診療科への成人期移行医療の対象者は 10 名を越えた。

青天目は Glut1 欠損症において、後方視的に髄液検査結果と発達検査結果(DQ)、SARA の結果を検討した。SPSS ver25.0 を用い、まず、① DQ と髄液糖、②DQ と髄液糖血糖比、③SARA と髄液糖、④SARA と髄液糖血糖比で単回帰分析を行った。発達指数(新版 K 式の DQ)、小脳運動失調重症度スケール(SARA)とバイオマーカーを対照することで、重症度を決定する回帰式を求めることができた。GLUT1 欠損症の臨床的重症度には、髄液糖値や髄液糖血糖比といった、GLUT1 蛋白の活性を反映する値が影響を与えていることが理論的には考えられたが、それを数値化することができた。1 歳未満で診断した症例で、診断時の髄液糖と DQ の関連は、1 歳以上で診断した症例とは有意に差を認めたが、1 歳以上で再検した時のパラメーターでは差は認めなかった。したがって、1 歳以前で診断した症例は別に考慮する必要がある、早期介入例の治療効果判定時には、生来の重症度を考慮する必要があった。髄液乳酸と DQ、SARA でも中等度の相関を認めたが、髄液糖と髄液乳酸の間には高い相関は認めず、重回帰分析の結果、髄液糖と髄液乳酸は、神経症状に対して独立して寄与していることが判明した。

村上は先天性 GPI (Glycosylphosphatidylinositol) 欠損症 (IGD) の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た。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、新規に 2 遺伝子の欠損症が見つかり現在 23 種類の遺伝子変異による IGD が報告されている。先天性糖鎖異常症に疾患範囲を拡大し、SRL 社での

FACS 解析と母子医療センターでの糖鎖分析による全国的なスクリーニングを実施し、陽性例についてかざさ DNA 研究所での遺伝子解析による責任遺伝子の同定を行った。海外との共同研究により、今年度新たに PIGF、PIGK 遺伝子変異による IGD を報告した。これで 23 種の遺伝子異常による IGD の症例が国内外で約 380 例報告されている。国内の CDG の実態調査により、IGD は 49 例、その他の CDG は 44 例で 5 例以上見つかったのは PMM2-CDG, SLC35A2-CDG, ATP6V0A2-CDG であり、このことは、積極的にスクリーニングをしなければ見つからないということを意味する。陽性例の遺伝子解析を行った結果、8 例中 5 例に GPI 生合成経路に関わる遺伝子の変異が見つかり、効率の良いスクリーニング方法であることが確認できた。

さらに、網羅的な遺伝子解析によって見つかった国内の IGD 症例の機能解析を行い、PIGO (姉妹例) と PIGT の新規症例を診断した。いずれも新規の変異で、末梢顆粒球フローサイトメトリーとノックアウト細胞のレスキューによる機能解析法により病的変異であることを確認した。今年度は海外から多数の依頼があり 9 カ国からの 10 症例の IGD の機能解析を行った。メキシコから PIGA, アメリカから PIGG と PIGQ, カナダから PIGN, チリから PIGO, チュニジアから PIGT, イタリアから PIGT, インドから PIGV, スペインから PIGW, イギリスから PIGU のそれぞれ変異の機能解析の依頼があり、解析した。それぞれ確定症例については海外担当者が論文として投稿、あるいは準備をしている。国内の CDG については ALG6, SLC39A8, NGLY1 の欠損症の機能解析を行った。診断は血中、尿中 Asn-GlcNAc の蓄積を質量分析による定量することによる。この定量法を確立し患者サンプルで機能解析を行った。N 型およびムチン型糖鎖解析のエス・アール・エル社への技術移転を行い、正常コントロールを測定し、カットオフ値の設定を行なった。

石毛は先天代謝異常症等新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症およびメープルシロップ尿症の成人期における治療の現状について検討した。単一施設で 2019 年前後での 15 歳以上の患者のコントロール状況を検討したが、明らかな変化は認めなかった。これら

の患者では、成長期が過ぎてすでに特殊治療ミルクや低たんぱく食の量が固定しており改めての調整が難しい場合や、就労し社会生活をしており元々のコントロールが不十分な患者も多く、ガイドライン改定はただちに全員に説明されているにもかかわらず、すぐの治療変更に結びつかなかったのではないかと推察された。2019 年以降の新たな管理目標を守れている患者は約 1/3 に低下する結果となった。さらに、先天代謝異常症の成人期における経済状況と治療の現状を検討した。新生児マススクリーニング対象疾患では、成人後の社会経済状況が改善し、経済的に自立し治療を継続している患者が増加していたが、治療用食品等を含めた経済的支援を必要とする者もおり、成人期治療を安定して継続するためには経済的な支援策が必要である。成人後に受診医療機関の変更が必要となるばあいがあり、就学や就労による転居、前医小児科での継続受診困難などの理由であった。治療中断を防ぐ支援プログラムや中断後の再開を容易とするシステムの構築も期待された。

清水は通院している成人期ウイルソン病症例 116 症例に対し、他科受診に関する情報を検討した。受診が多いのは消化器内科、精神科、そして整形外科であり、受診契機は診療科ごとに異なった。成人期の本症症例に対しては、消化器内科や精神科などとの十分な連携が必要と考えられた。さらに、成人ウイルソン病症例を診療することが可能な脳神経内科、精神科ならびに産科の医療機関リストを作成する事を目的に全国調査を行った。計 779 施設 (診療科) より回答があり、脳神経内科は 115 施設、精神科は 27 施設ならびに産科は 74 施設がウイルソン病患者の診療とその情報の公開が可能であった。脳神経内科では、群馬県、奈良県、香川県ならびに沖縄県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した。産科は、青森県、秋田県、山形県、滋賀県、徳島県ならびに佐賀県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した。ウイルソン病を診療することが可能な精神科施設が存在するのは、25 都道府県にとどまった。

D. 考察

令和 2-4 年度の研究では、先天代謝異常症に対する「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」を出版した際に対象となった 25 疾病+2 病態のガイドラインの改定に着手し、それ以外の 21 疾病のガイドラインについて修正を完了し理事会承認を申請している。令和 5 年に出版予定である。これらのガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀である一方で、疾患数が極めて多い。したがって、エビデンスレベルの高い情報はほとんどない。また、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。したがって、コンセンサスを共有すべき専門家数が少ない。このような背景があって、海外における先天代謝異常症のガイドライン作成も進展を見せつつある状況である。さらに希少な疾患の診療においてはその特殊な背景を考え、いかに医学的に妥当性のあるガイドラインを作成するかという基本的な課題を達成するための、エビデンスの確認を同時に進める必要がある。本研究班では他の研究班や学会と連携しながら、この課題の達成に向けて研究を進めている。

また、特殊ミルクの安定供給に関わる課題の整理は、本研究班の主たる研究領域である先天代謝異常症以外に、小児神経、小児腎臓病、小児内分泌、小児栄養消化器肝臓など、さまざまな領域の研究者が共同で検討する必要がある。これらの関連学会から研究協力者を得たことで、令和 2 年度に出版した「特殊ミルク治療ガイドブック」に準拠した使用を推奨しており、実際に治療用ミルクを供給している特殊ミルク事務局では、このガイドブックの適応であることを確認して供給を行っている。本研究班ではこれらの成果の出版や学会ホームページ等での公開を行っており、「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」は、本研究班のホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~N-HanIMD/> と、日本先天代謝異常学会ホームページからダウンロードすることが可能である。指定難病均てん化に関する研究班や、先天代謝異常、新生児スクリーニングなどの関連する研究班と共同して、先天代謝異常症の診療や特殊ミルク治療の均てん化に役立つことが考えられる。

E. 結論

「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」として発行した診療・治療ガイドラインに続いて、21 疾患のガイドラインの日本先天代謝異常学会の理事会承認を申請した。令和 5 年度に発刊予定である。特殊ミルク治療ガイドブックの適応に基づいた特殊ミルクの供給について周知に努めている。特殊ミルクの安定供給につながる成果と考えられる。指定難病均てん化に関する研究班に参加し、重症度分類の課題を整理した。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, et al. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatrics International*. 2021;63(1):8-12.
- 2) Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7(1):17.
- 3) 濱崎考史. 【新生児マススクリーニングと治療の最前線】フェニルケトン尿症. *遺伝子医学*. 2021;11(3):33-40.
- 4) 濱崎考史. 【新ガイドラインの理解を深める 新生児マススクリーニング】総論 アミノ酸代謝異常症. *小児科診療*. 2021;84(2):157-162.
- 5) 濱崎考史. 【周産期医学必修知識(第9版)】先天性アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(増刊):901-904.
- 6) 濱崎考史. 【みんなで役立つよう 新生児スクリーニング検査】ろ紙法による新生児スクリーニング 対象疾患の診療 アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(2):181-184.

- 7) 新宅治夫, 岡本駿吾, 濱崎考史. 【私の処方 2021】内分泌・代謝疾患の処方 有機酸代謝異常症. 小児科臨床. 2021;74(増刊):1934-1938.
- 8) 新宅治夫. 先天性代謝異常症の栄養食事指導について メチルマロン酸血症と尿素サイクル異常症を中心に. *New Diet Therapy*. 2021;37(2):99.
- 9) 新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の病態と治療. *New Diet Therapy*. 2022;38(1):25-31.
- 10) 新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の栄養・食事療法 医師の立場から 有機酸代謝異常症と尿素サイクル異常症の病態と治療. *臨床栄養*. 2022;140(4):502-508.
- 11) 濱崎 考史. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 6 版】先天性代謝異常 フェニルアラニン代謝異常症. *小児内科*. 2022;54(増刊):36-43.
- 12) Wada, Y., Arai - Ichinoi, N., Kikuchi, A. & Kure, S. β - Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. *J Inherit Metab Dis* (2021) doi:10.1002/jimd.12444.
- 13) Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, De Giorgis V, Della Marina A, Engelstad K, Heussinger N, Kossoff EH, Leen WG, Leiendecker B, Monani UR, Oguni H, Neal E, Pascual JM, Pearson TS, Pons R, Scheffer IE, Veggiotti P, Willemsen M, Zuberi SM, De Vivo DC. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* 2020; 5: 354-365.
- 14) Takahashi S, Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Akaba Y, Ito Y. The role of molecular analysis of SLC2A1 in the diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci* 2020; 416: 117041.
- 15) 伊藤康. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症. *小児科臨床* 2020; 73: 649-653.
- 16) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *MGM reports* 2023; 34: 1-7.
- 17) 田中藤樹. 日常診療で先天性代謝異常症を見逃さないために 5. シトリン欠損症. *小児科*. 61 : 1387-1393, 2020.
- 18) 長尾雅悦. メープルシロップ尿症. 今日の治療指針 第 17 版 医学書院 (東京) .2020. p192-193.
- 19) 田中藤樹、長尾雅悦、小杉山清隆. 札幌市における先天性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. *札幌市医学会雑誌* 45:115-116, 2020.
- 20) 4Norioka R, Tobisawa S, Nishigori R, Kuhara T, Yazaki M, Nagao M, Ohura T, Takai Y, Funai A, Miyamoto K, Kawata A, Takahashi K. Saccharopinuria accompanied by hyperammonemia and hypercitrullinemia presented with elderly-onset epilepsy, progressive cognitive decline, and gait ataxia. *Intractable & Rare Diseases Research* 2021;10:126-130.
- 21) 石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口 亮、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 (2020 年度). *札幌市衛生研究所年報* 第 48 号 2021;48:42-48.
- 22) Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H. Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures. *Epilepsia Open* 2022;7:85-97.
- 23) 小杉山清隆、白石秀明、長尾雅悦、田中藤樹、石川貴雄、吉永美和、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、山口 亮、松本志郎、城戸淳 アルギニノコハク酸単独の上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の新生児マススクリーニング発見例 *日本マススクリーニング学会誌* 2021; 31:317-325
- 24) 長尾雅悦. アミノ酸代謝異常症 糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53: 362-369
- 25) Kido J, Häberle J, Sugawara K, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K. Clinical manifestation and long[1]term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2022; doi:10.1002/jimd.12483
- 26) 長尾雅悦 ホモシスチン尿症 新薬と臨床 2022 71:746-749
- 27) 長尾雅悦 ホモシスチン尿症 1 型と新生

- 児マススクリーニング 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:260-269
- 28) 三浦真之、花井潤師、田中稔泰、田中藤樹、小杉山清隆、棚橋祐展、長尾雅悦北海道における異なる検査法を用いたライソゾーム病スクリーニングの検査実績とカットオフ値の検討 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:298-307
- 29) 田中藤樹、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、長尾雅悦 Galactose mutarotase(GALM)欠損症の姉弟例 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:47-51
- 30) Bo R, Awano H, Nishida K, Fujioka K, Nishiyama A, Miyake O, Iijima K. False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100634.
- 31) Bo R, Musha I, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Awano H, Arao M, Kikuchi T, Taketani T, Ohtake A, Yamaguchi S, Iijima K. Need for strict clinical management of patients with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Experience with two cases detected by expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100611.
- 32) Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev.* 2021 Feb;43(2):214-219. doi: 10.1016/j.braindev.2020.07.019. Epub 2020 Aug 11.
- 33) Yamada K, Matsubara K, Matsubara Y, 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 Rep.* 2019 Jul 17;49(1):17-20.
- 34) 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.* 2020 Feb 19;20(1):41.
- 35) 小林 弘典,大澤 好充. 新生児マススクリーニングと治療の最前線: VLCAD 欠損症. 遺伝子医学 11 巻 3 号 Page56-60(2021.07)
- 36) 松井 美樹,小林 弘典. 治療可能な先天代謝異常症を診断しよう!: 診断のポイント 脂肪酸代謝異常症. 小児科診療 84 巻 12 号 Page1769-1774(2021.12)
- 37) Bo R, Awano H, Yamada K, Ooi M, Okata Y, Bitoh Y, Mizobuchi S, Iijima K. The perioperative transition of serum biomarkers of a 1.5-year-old boy with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Apr 19;27:100760. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100760. PMID: 33996489; PMCID: PMC8086129.
- 38) 山田健治. 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの有効性. 糖尿病・内分泌代謝科, 53(4):438-444,2021. 科学評論社.
- 39) Osawa Y, Kobayashi H, Tajima G, Hara K, Yamada K, Fukuda S, Hasegawa Y, Aisaki J, Yuasa M, Hata I, Okada S, Shigematsu Y, Sasai H, Fukao T, Takizawa T, Yamaguchi S, Taketani T. The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2022 May;136(1):74-79.
- 40) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Bo R, Mushimoto Y, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical and molecular investigation of 37 Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: p.Y507D in ETFDH, a common Japanese variant, causes a mortal phenotype. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Nov 14;33:100940.
- 41) Yuka Tanabe, Kenji Yamada, Shigeki Nakashima, Kenji Yasuda, Maiko Tachi, Yoshifumi Fujimoto, Hironori Kobayashi, Takeshi Taketani. Free Carnitine Levels During Cardiac Peri-Operative Periods with Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases—Secondary Publication. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 7(1): 18–26 (2023)
- 42) 田部有香, 山田健治, 中嶋滋記, 安田謙二, 城麻衣子, 藤本欣史, 小林弘典, 竹谷 健. 人工心肺を用いた小児心臓周術期における遊離カルニチン濃度の検討. 日本小児循環器学会雑誌 38(1): 29-37 (2022)
- 43) Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, Sato

- K, Kaji S, Saito Y, Takahashi M, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Yamashita H. Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. *Intern Med.* 59:2729-2732. 2020.
- 44) Ichimoto K, Fujisawa T, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Matsunaga A, Ogawa-Tominaga M, Akiyama N, Naruke Y, Horie H, Fukuda T, Sugie H, Inui A, Murayama K. Two cases of a non-progressive hepatic form of glycogen storage disease type IV with atypical liver pathology. *Mol Genet Metab Rep.* doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100601. 2020.
- 45) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via ¹³C-fatty acid loading test. *Pediatr Res.* 2022 Online ahead of print. PMID: 35136200
- 46) Mori T, Ishikawa A, Shigetomi H, Fukuda T, Sugie H. A novel PHKA2 variant in a Japanese boy with glycogen storage diseases type IXa. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14839. Epub 2021 PMID: 34837663
- 47) Munekane A, Ohsawa Y, Fukuda T, Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y. Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency. *Intern Med.* 2021. Online ahead of print. PMID: 34615823.
- 48) Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, Saito Y, Fukuda T, Sugie H, Nishino I, Takahashi Y. A 78-year-old Japanese male with late-onset PHKA1-associated distal myopathy: Case report and literature review. *Neuromuscul Disord.* 2022 32:769-773.
- 49) Baba K, Fukuda T, Furuta M, Tada S, Imai A, Asano Y, Sugie H, P Takahashi M, Mochizuki H. A Mild Clinical Phenotype with Myopathic and Hemolytic Forms of Phosphoglycerate Kinase Deficiency (PGK Osaka): A Case Report and Literature. *Intern Med.* 2022;61:3589-3594.
- 50) Saito Y, Nakamura K, Fukuda T, Sugie H, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. Muscle biochemical and pathological diagnosis in Pompe disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 25: -2022-329085.
- 51) 伊藤あかね, 平出 拓也, 古澤有花子, 松本由里香, 河崎 知子, 鶴井 聡, 才津 浩智, 緒方 勤, 福田 冬季子 c.116G>A, p.(Arg39His) ホモ接合性バリエーションが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例, 浜松医科大学小児科学雑誌 336-44, 2023
- 52) 村井 雄紀, 原 周平, 安本 倫寿, 近藤 立樹, 佐久間 美佳, 寺尾 紗世, 三神 美子, 塩田 勉, 上野 大蔵, 太田 達樹, 佐藤 恵, 森下 雄大, 大久保 由美子, 福岡 哲哉, 福田 冬季子 繰り返す低血糖発作を契機にミトコンドリア 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 合成酵素欠損症と診断した乳児の一例 浜松医科大学小児科学雑誌 2 ; 27-42,2022.
- 53) Nakama M., Sasai H., Kubota M., Hasegawa Y., Fujiki R., Okuyama T., Ohara O., Fukao T.: Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Hum Genome Var.* 7, 10 (2020).
- 54) Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Matsumoto H., Ohnishi H., Sasai H., Osawa M., Yamaguchi S., Mitchell G. A., Fukao T.: Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting. *J Inherit Metab Dis.* 43(5), 960-968 (2020).
- 55) Ago Y., Otsuka H., Sasai H., Abdelkreem E., Nakama M., Aoyama Y., Matsumoto H., Fujiki R., Ohara O., Akiyama K., Fukui K., Watanabe Y., Nakajima Y., Ohnishi H., Ito T., Fukao T.: Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations. *Exp Ther Med.* 20(5), 39 (2020).
- 56) Lee T., Yoshii K., Yoshida S., Suga T., Nakamura K., Sasai H., Murayama K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Takeshima Y.: Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients. *Clin Chim Acta.* 510, 633-637 (2020).
- 57) Uesugi M., Mori J., Fukuhara S., Fujii N.,

- Omae T., Sasai H., Ichimoto K., Murayama K., Osamura T., Hosoi H.: Short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency causes prominent ketoacidosis with normal plasma lactate levels: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* 25, 100672 (2020).
- 58) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 藤木亮次, 小原収, 吉長正博: MRI 検査により早期の拡張型心筋症と考えられた遅発型極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の兄妹例. *月刊心臓.* 53(2), 209-215 (2021)
- 59) Nakama M., Otsuka H., Sasai H., Ohnishi H., Morishige K.-I.: A short sequence within AluSx induces downstream exon skipping in an ACAT1 minigene model. *All Life.* 14(1), 869-873, (2021)
- 60) Shimozawa N., Takashima S., Kawai H., Kubota K., Sasai H., Orii K., Ogawa M., Ohnishi H.: Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 7(3), 58, (2021).
- 61) Matsumoto H., Kawashima N., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Esaka Y., Ohnishi H.: In vitro functional analysis of four variants of human asparagine synthetase. *J Inherit Metab Dis.* 44(5), 1226-1234, (2021).
- 62) Kido J., Mitsubuchi H., Watanabe T., Sugawara K., Sasai H., Fukao T., Nakamura K.: A female patient with GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Hum Genome Var.* 8(1), 45, (2021).
- 63) Tajima G., Kagawa R., Sakura F., Nakamura-Utsunomiya A., Hara K., Yuasa M., Hasegawa Y., Sasai H., Okada S.: Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant. *Int J Neonatal Screen.* 7(3), 35, (2021).
- 64) Miyazaki T., Ozeki M., Sasai H., Ohnishi H.: Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Int.* 63(6), 724-725, (2021).
- 65) Nohara F., Tajima G., Sasai H., Makita Y.: MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM. *Hum Genome Var.* 9(1), 2, (2022).
- 66) Sasai H., Goto H., Kawashiri M., Kuwahara T.: Long QT as a first sign for propionic acidemia in a 10-year-old girl. *Pediatr Int.* 64(1), e14752, (2022).
- 67) 横井あずさ, 横山能文, 篠田優, 原晃啓, 篠田邦大, 松本英樹, 笹井英雄, 堀友博, 久保田一生, 大西秀典, 高島茂雄, 下澤伸行: 小児大脳型発症前に診断し、極めて早期に造血幹細胞移植を施行できた、小児大脳型副腎白質ジストロフィーの一例. *日本マスキリーニング学会誌.* 31(1), 59-67 (2021)
- 68) Osawa Y., Kobayashi H., Tajima G., Hara K., Yamada K., Fukuda S., Hasegawa Y., Aisaki J., Yuasa M., Hata I., Okada S., Shigematsu Y., Sasai H., Fukao T., Takizawa T., Yamaguchi S., Taketani T.: The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 136(1), 74-79 (2022).
- 69) Kido J., Haberle J., Sugawara K., Tanaka T., Nagao M., Sawada T., Wada Y., Numakura C., Murayama K., Watanabe Y., Kojima-Ishii K., Sasai H., Kosugiyama K., Nakamura K.: Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 45(3), 431-444 (2022).
- 70) Kanamori H., Yoshida A., Sasai H., Miyazaki T., Mikami A., Okura H.: A case of endomyocardial biopsy-proven early stage cardiac involvement in heterozygous Fabry disease. *Cardiovasc Pathol.* 60, 107453 (2022).
- 71) 児玉浩子. Menkes 病、occipital horn 症候群. *小児内科増刊号*, 2022; 54: 229-233.
- 72) 児玉浩子. Wilson 病. *小児内科*, 特別号 エキスパートが教える薬物治療 in press
- 73) Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H3, Matuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y: Early clinical signs and early treatment in patients with Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2022; 31: 100849. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.
- 74) Yamagishi T, Kudo T, Oyumi M, Sakamoto Y, Takahashi K, Akashi T, Kobayashi S, Kawakami T, Goda H, Sato Y, Mimaki M, Kodama H, Munakata

- M, Makino K, Takahashi H, Fukami T, Ito K: Pharmacokinetics of CuGTSM, a Novel Drug Candidate in a Mouse Model of Menkes Disease. *Pharm Res* 2021; 38: 1335-1340.
- 75) Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y : Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson ' s disease: a prospective study. *BMJ Paediatrics Open*. 2021. e000948. doi:10.1136/bmjpo-2020-00094.
- 76) 岡山和代、児玉浩子、青木継稔ら : 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; 61(12): 700-714.
- 77) 児玉浩子, 岡山和代: (Wilson 病) 患者アンケート調査からみた移行期医療の課題. *肝胆膵* 2021; 82: 406-412.
- 78) 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
- 79) 野口篤子 特殊ミルク治療ガイドブック 「リジン尿性蛋白不耐症」 p33-35. 診断と治療社、東京、2020.
- 80) 野口篤子、矢野道広、高橋勉 [原発性免疫不全症候群～最新の疾患分類と新規疾患を中心に一] 免疫調節障害 家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) 症候群 SLC7A7 欠損症 (リジン尿性蛋白不耐症) 日本臨床 78 巻増刊 7 原発性免疫不全症候群 日本臨床社、東京、p233-235, 2020.
- 81) 野口篤子【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 6 版】先天代謝異常 リジン尿性蛋白不耐症(解説) 小児内科(0385-6305)54 巻増刊 Page80-83, 2022
- 82) Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021 Feb 27;21:67-75.
- 83) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, Yoshino M, Okano Y, Ito T, Okuyama T, Nakamura K, Matuo M, Endo F, Ida H. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatr Int*. 2021 Jan;63(1):8-12.
- 84) Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab* Rep. 2020 Dec 10;25:100692.
- 85) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Sato Y. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther*. 2021 Feb 3;29(2):671-679.
- 86) Iwahori A, Maekawa M, Narita A, Kato A, Sato T, Ogura J, Sato Y, Kikuchi M, Noguchi A, Higaki K, Okuyama T, Takahashi T, Eto Y, Mano N. Development of a Diagnostic Screening Strategy for Niemann-Pick Diseases Based on Simultaneous Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analyses of N-Palmitoyl-O-phosphocholine-serine and Sphingosylphosphorylcholine. *Biol Pharm Bull*. 2020 Sep 1;43(9):1398-1406.
- 87) Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Mol Genet Metab* Rep. 2020 Jul 29;24:100630.
- 88) Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, Yamamoto R, Okuyama T, Eto Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, a biosimilar of agalsidase beta, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. *Mol Genet Metab*. 2020 Jul;130(3):215-224.
- 89) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Biomarkers for Lysosomal Storage Disorders with an Emphasis on Mass Spectrometry. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 14;21(8):2704.
- 90) Nakama M, Sasai H, Kubota M, Hasegawa Y, Fujiki R, Okuyama T, Ohara O, Fukao T. Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Hum Genome Var*. 2020 Apr 2;7:10.
- 91) Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector. *Genes Cells*. 2021 Nov;26(11):891-904.
- 92) Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N,

- Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2021 Jul;133(3):277-288.
- 93) Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 10;22(20):10938.
- 94) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Physiology and Pathophysiology of Heparan Sulfate in Animal Models: Its Biosynthesis and Degradation. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 10;23(4):1963.
- 95) Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K. Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Sep 28;33:
- 96) Hattori A, Okuyama T, So T, Kosuga M, Ichimoto K, Murayama K, Kagami M, Fukami M, Fukuhara Y. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome. *Hum Genome Var.* 2022 Sep 12;9(1):32. 2.
- 97) Hirashio S, Kagawa R, Tajima G, Masaki T. A classic variant of Fabry disease in a family with the M296I late-onset variant. *CEN Case Rep.* 2021;10(1):106-110
- 98) 山口清次, 但馬剛. 新生児マススクリーニングの全国標準化. *公衆衛生情報.* 2020;50(4):10-12
- 99) 但馬剛, 原圭一, 宇都宮朱里, 香川礼子, 佐倉文祥. 有機酸代謝異常症. *小児科.* 2020;61(10):1359-1364
- 100) 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一. 脂肪酸代謝異常症. *小児科診療.* 2021;84(2):181-186
- 101) 但馬剛, 香川礼子. 先天性門脈-体循環シャントによる高ガラクトース血症. *小児科診療.* 2021;84(2):279-283
- 102) 但馬剛. 海外の新生児マススクリーニングと日本における対応. *周産期医学.* 2021;51(2):275-279
- 103) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一, 田中広美, 藤原紗季, 吉井千代子, 岡田賢. 新生児マススクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の3例. *日本マススクリーニング学会誌.* 2021;31(1):33-39.
- 104) 増田知佳, 坊亮輔, 栗野宏之, 小林弘典, 但馬剛, 飯島一誠. ピボキシル基含有抗菌薬内服母体から出生したイソ吉草酸血症の1例. *日本マススクリーニング学会誌.* 2021;31(1):41-47.
- 105) Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S. Current perspectives on neonatal screening for propionic acidemia in Japan: an unexpectedly high incidence of patients with mild disease caused by a common PCCB variant. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):35, doi: 10.3390/ijns7030035.
- 106) Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S. Pilot study on neonatal screening for methylmalonic acidemia caused by defects in the adenosylcobalamin synthesis pathway and homocystinuria caused by defects in homocysteine remethylation. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):39, doi: 10.3390/ijns7030039.
- 107) Shigematsu Y, Yuasa M, Ishige M, Nakajima H, Tajima G. Development of second-tier liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis for expanded newborn screening in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):44, doi: 10.3390/ijns7030044.
- 108) 山口清次, 但馬剛. 自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化. *公衆衛生情報.* 2021;51(3):10-12.
- 109) 但馬剛, 笹井英雄. 新生児マススクリーニングと治療の最前線: プロピオン酸血症. *遺伝子医学.* 2021;11(3):49-55.
- 110) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. *日本マススクリーニング学会誌.* 2021;31(3):11-21.
- 111) 但馬剛, 此村恵子. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. *日本小児科学会雑誌.* 2022;126(1):25-34.
- 112) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患拡充に関する現状と展望. *日本新生児成育医学会雑誌.* 2022;34(1):35-40.
- 113) Nohara F, Tajima G, Sasai H, Makita Y.

- MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM. *Hum Genom Var*, 2022;9(1):2, doi: 10.1038/s41439-021-00177-3.
- 114) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via ¹³C-fatty acid loading test. *Pediatr Res*, 2022 Feb 8. doi: 10.1038/s41390-022-01979-z.
- 115) Osawa Y, Kobayashi H, Tajima G, Hara K, Yamada K, Fukuda S, Hasegawa Y, Aisaki J, Yuasa M, Hata I, Okada S, Shigematsu Y, Sasai H, Fukao T, Takizawa T, Yamaguchi S, Taketani T. The frequencies of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2022;136(1): 74-79, doi: 10.1016/j.ymgme.2022.03.009.
- 116) 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. 沖縄県の新生児タンデムマスキリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症. *日本マスキリーニング学会誌*, 2022;32(3):318-324.
- 117) 但馬剛, 香川礼子, 宇都宮朱里. 小児疾患診療のための病態生理 3: プロピオン酸血症. *小児内科*, 2022;54(増):101-105.
- 118) 但馬剛. 新生児マスキリーニングの対象疾患は多い方がよいのか? 金子一成(編) *小児科診療 Controversy*, 中外医学社, 東京, 2022, pp.270-274.
- 119) 但馬剛, 酵素活性測定. 窪田満(編) 外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め, 中山書店, 東京, 2023, pp.261-267.
- 120) 但馬剛. 新生児マスキリーニング. 五十嵐隆, 中林正雄, 竹田省(編) *母子保健マニュアル*, 南山堂, 東京, 2023, pp.280.
- 121) 大石公彦. 米国における先天代謝異常症診療と新生児スクリーニングプログラム. *小児科臨床*. 2021 ; 74 (12) : 1494-1499
- 122) 羽田 明. 特集: 新生児スクリーニング検査の現状と今後の展望. *予防医学ジャーナル* 第 529 号, 2023 年 印刷中
- 123) Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.
- 124) Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.
- 125) Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.
- 126) Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J. Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Pediatr Neurol* 132:23-26, 2022.
- 127) Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord* 24(4):726-8, 2022.
- 128) Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome *J Neurol Sci* 447:120597, 2023
- 129) Fatima A, Hoeber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Ali Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, Kato M, Murakami Y, Abdullah U, Ali MA, Fadoul R, Laan L, Castillejo-López C, Liik M, Jin Z, Birnir B, Matsumoto N, Baig SM, Klar J, Dahl N. Mono-allelic and bi-allelic variants in NCDN causeneurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy *Am J Hum Genet*. 2021 doi: 10.1016/j.ajhg.2021.02.015
- 130) Salián S, Benkerroum H, Nguyen TTM, Nampoothiri S, Kinoshita T, Félix TM,

- Stewart F, Sisodiya SM, Murakami Y, Campeau PM. PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. *Hum Genet.* 2021 doi: 10.1007/s00439-020-02251-2
- 131) Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, Jansen JH, Blijlevens N, Inoue N, Muus P, Kinoshita T, Murakami Y. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q. *Blood Adv.* 2020 Nov 24;4(22):5755-5761.
- 132) Lee GH, Fujita M, Nakanishi H, Miyata H, Ikawa M, Maeda Y, Murakami Y, Kinoshita T. PGAP6, a GPI-specific phospholipase A2, has narrow substrate specificity against GPI-anchored proteins. *J Biol Chem.* 2020 Oct 16;295(42):14501-14509.
- 133) Nguyen TTM, Murakami Y, Mobilio S, Niceta M, Zampino G, Philippe C, Moutton S, Zaki MS, James KN, Musaev D, Mu W, Baranano K, Nance JR, Rosenfeld JA, Braverman N, Ciolfi A, Millan F, Person RE, Bruel AL, Thauvin-Robinet C, Ververi A, DeVile C, Male A, Efthymiou S, Maroofian R, Houlden H, Maqbool S, Rahman F, Baratang NV, Rousseau J, St-Denis A, Elrick MJ, Anselm I, Rodan LH, Tartaglia M, Gleeson J, Kinoshita T, Campeau PM. Bi-allelic Variants in the GPI Transamidase Subunit PIGK Cause a Neurodevelopmental Syndrome with Hypotonia, Cerebellar Atrophy, and Epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2020 Apr 2;106(4):484-495.
- 134) Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, Caliebe A, Muhle H, Nguyen TTM, Baratang NV, Kinoshita T, Percy ME, Campeau PM, Murakami Y, Cole DE, Krawitz PM, Mabry CC. A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: Molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder. *Genet.* 2020; 63(4): 103822.
- 135) Okuda, T., T. Yonekawa, Y. Murakami, T. Kinoshita, K. Matsushita, Y. Koike, M. Inoue, K. Uchida, N. Yodoya, H. Ohashi, H. Sawada, S. Iwamoto, Y. Mitani and M. Hirayama. 2021. PIGO variants in a boy with features of Mabry syndrome who also exhibits Fryns syndrome with peripheral neuropathy. *Am. J. Med. Genet.*, 185A:845-849.
- 136) Salian, S., H. Benkerroum, T. T. M. Nguyen, S. Nampoothiri, T. Kinoshita, T. M. Félix, F. Stewart, S. M. Sisodiya, Y. Murakami and P. M. Campeau. 2021. PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. *Hum. Genet.*, 140(6):879-884.
- 137) Tremblay-Laganière, C., Thi Tuyet Mai Nguyen, R. Maroofian, E. Ghayoor Karimiani, S. Kirmani, F. Akbar, S. Ibrahim, B. Afroze, M. Doosti, F. Ashrafzadeh, M. Babaei, S. Efthymiou, T. Sultan, R. L. Ladda, H. M. McLaughlin, R. Truty, S. Mahida, J. Cohen, K. Baranano, F. Ismail, M. S. Patel, A. Lehman, A. C. Edmondson, A. Nagy, M. A. Walker, S. Mercimek-Andrews, Y. Maki, R. Sachdev, R. Macintosh, E. E. Palmer, G. M. S. Mancini, T. Stefan Barakat, R. Steinfeld, C. Rüscher, G. Stettner, M. Wagner, S. B. Wortmann, U. Kini, A. F. Brady, K. L. Stals, N. Ismayilova, S. Ellard, H. Houlden, T. Kinoshita, P. M. Campeau and Y. Murakami. 2021. PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families. *Genet. Med.*, 23(10):1873-1881.
- 138) Tanigawa, J., S. Nabatame, K. Tominaga, Y. Nishimura, Y. Maegaki, T. Kinoshita, Y. Murakami and K. Ozono. 2021. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev.*, 43:680-687.
- 139) Duval, R., G. Nicolas, A. Willemetz, Y. Murakami, M. Mikdar, C. Vrignaud, H. Megahed, J.-P., Cartron, C. Masson, S. Wehbi, B. Koehl, M. Hully, K. Siquier, N. Chemlay, A. Rotig, S. Lyonnet, Y. Colin, G. Barcia, V. Cantagrel, C. Le Van Kim, O. Hermine, T. Kinoshita, T. Peyrard and S. Azouzi. 2021. Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. *Blood*, 137(26):3660-3669.
- 140) Liu, S.-S., Y.-S. Liu, X.-Y. Guo, Y. Murakami, G. Yang, X.-D. Gao, T. Kinoshita and M. Fujita. 2021. A knockout cell library of GPI biosynthetic genes for functional studies of GPI-anchored proteins. *Commun. Biol.*, 4:777.
- 141) Guerrero Muñoz, P. A.,* Y. Murakami,* A. Malik, P. H. Seeberger, T. Kinoshita and D. Varón Silva. 2021. Rescue of glycosylphosphatidylinositol-anchored protein biosynthesis using synthetic glycosylphosphatidylinositol oligosaccharides. *ACS Chem. Biol.*,

- 16:2297-2306.
- 142) Thompson MD, Li X, Spencer-Manzon M, Andrade DM, Murakami Y, Kinoshita T, Carpenter TO. Excluding Digenic Inheritance of PGAP2 and PGAP3 Variants in Mabry Syndrome (OMIM 239300) Patient: Phenotypic Spectrum Associated with PGAP2 Gene Variants in Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome-3 (HPMRS3) Genes (Basel). 14(2):359. 2023
- 143) Liu YS, Wang Y, Zhou X, Zhang L, Yang G, Gao XD, Murakami Y, Fujita M, Kinoshita T. Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1 J Cell Biol. 222(5) :e202208159. 2023
- 144) Salinas-Marín R, Murakami Y, González-Domínguez CA, Cruz-Muñoz ME, Mora-Montes HM, Morava E, Kinoshita T, Monroy-Santoyo S, Martínez-Duncker I. Case report: Functional characterization of a de novo c.145G>A p.Val49Met pathogenic variant in a case of PIGA-CDG with megacolon Front Genet. 13:971473. 2022
- 145) Loong L, Tardivo A, Knaus A, Hashim M, Pagnamenta AT, Alt K, Böhrer-Rabel H, Caro-Llopis A, Cole T, Distelmaier F, Edery P, Ferreira CR, Jezela-Stanek A, Kerr B, Kluger G, Krawitz PM, Kuhn M, Lemke JR, Lesca G, Lynch SA, Martinez F, Maxton C, Mierzevska H, Monfort S, Nicolai J, Orellana C, Pal DK, Płoski R, Quarrell OW, Rosello M, Rydzanicz M, Sabir A, Śmigiel R, Stegmann APA, Stewart H, Stumpel C, Szczepanik E, Tzschach A, Wolfe L, Taylor JC, Murakami Y, Kinoshita T, Bayat A, Kini U. Biallelic variants in PIGN cause Fryns syndrome, multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome, and neurologic phenotypes: A genotype-phenotype correlation study Genet Med. 25(1):37-48. 2023
- 146) Shichinohe N, Kobayashi D, Izumi A, Hatanaka K, Fujita R, Kinoshita T, Inoue N, Hamaue N, Wada K, Murakami Y. Sequential hydrolysis of FAD by ecto-5' nucleotidase CD73 and alkaline phosphatase is required for uptake of vitamin B2 into cells J Biol Chem. :298(12):102640 2022
- 147) Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue I, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy Nat Commun 13:3107 doi.org/10.1038/s41467-022-30847-x 2022
- 148) Ishida M, Maki Y, Ninomiya A, Takada Y, Campeau P, Kinoshita T, Murakami Y. The ethanolamine phosphate on the second mannose as an alternative bridge in GPI anchored proteins: Implications in the study of inherited GPI deficiency EMBO Rep, e54352.doi: 10.15252/embr.202154352 2022
- 149) Wang Y, Menon AK, Maki Y, Liu YS, Iwasaki Y, Fujita M, Guerrero PA, Varón Silva D, Seeberger PH, Murakami Y, Kinoshita T. Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. Proc Natl Acad Sci USA 119(14): e2115083119 2022
- 150) 清水教一: Wilson 病. 小児科 61: 1410-1414, 2020
- 151) 清水教一: 肝胆疾患 Wilson 病. 小児科臨床 73: 767-771, 2020
- 152) 清水教一: 銅代謝異常 (Wilson 病, Menkes 病) の治療. 小児科診療 84: 1817-1820, 2021
- 153) 清水教一: 金属代謝異常症. 小児科診療 84: 1789-1793, 2021
- 154) 清水教一: ATP7B (関連疾患: Wilson 病). 小児科診療 84: 1517-1519, 2021
- 155) 清水教一: 銅の最新知見, 生体内銅代謝と銅代謝異常症. 臨床栄養 141: 171-177, 2022
- 156) 清水教一: Wilson 病, 日本版ガイドラインをふまえて. 脳神経内科 97: 275-281, 2022
- 157) 清水教一: Wilson 病. 小児内科 54: 1627-1634, 2022
2. 学会発表
- 1) 濱崎考史 教育セミナー フェニルケトン尿症 第 16 回日本先天代謝異常学会セミナー 2020, 7 月 (オンライン)
- 2) 新宅治夫、他、タンデムマススクリーニングの問題点 フェニルケトン尿症における問題点(Phe 2mg/dL カットオフについて) 日本マス・スクリーニング学会 2020,9 月(岐阜)
- 3) 濱崎考史、新生児マススクリーニング 大阪での公的スクリーニングの現状 先天

- 代謝異常症について 大阪小児科学会 2020, 9月(大阪)
- 4) 新宅治夫、他、瀬川病 50 年 瀬川病におけるピオブテリン代謝 小児神経伝達物質病と先天代謝異常症 パーキンソン病・運動障害疾患 コングレスプログラム 2021, 2月
 - 5) 星野恭子、他、瀬川病患者 12 例における臨床的な多様性 第 62 回日本小児神経学会, 5月
 - 6) 星野恭子、他、瀬川病における臨床的多様性パーキンソン病・運動障害疾患 コングレスプログラム 2021, 2月
 - 7) 濱崎考史. 新生児スクリーニングの温故知新~PKU からの学びを未来に生かす. 特別講演: 第 445 回日本小児科学会京都地方会 2021 年 6 月 (京都).
 - 8) 濱崎考史, 酒井規夫, 位田忍, 藤田宏, 酒本和也, 新宅治夫. 大阪地域における拡大新生児スクリーニングの経過報告. 日本マス・スクリーニング学会. 2021 年 9 月 (千葉)
 - 9) 濱崎考史, 坂口知子, 中野紀子, 新宅治夫. 成人フェニルケトン尿症患者に対する BH4・1 週間投与試験のまとめ. 日本マス・スクリーニング学会. 2021 年 9 月 (千葉)
 - 10) 濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 希少疾患イノベーション企画 先天代謝疾患の未来について考える; 2022 年 4 月; 神奈川, 国内, 口頭(web).
 - 11) 濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児スクリーニング. シンポジウム. 第 10 回九州新生児スクリーニング研究会; 2022 年 5 月; 熊本, 国内, 口頭(web).
 - 12) 濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 第 18 回日本先天代謝異常学会セミナー; 2022 年 7 月; 東京, 国内, 口演.
 - 13) 濱田 康宏他. トリプトファン水酸化酵素障害が推測された瀬川病の一家系. 第 16 回 パーキンソン病・運動障害疾患 コングレス; 2022 年 7 月; 東京, 国内, 口演.
 - 14) 濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる新生児スクリーニングの話. 第 71 回大阪小児保健研究会; 2022 年 9 月; 大阪, 国内, 口演.
 - 15) 濱崎 考史. 小児外科医に気をつけてほしい小児内分泌・代謝性疾患. 特別講演. 第 38 回日本小児外科学会秋季シンポジウム; 2022 年 10 月; 岡山, 国内, 口演.
 - 16) Hamazaki T.et.al. Study 165-305: Interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. the 45th Human Genetics Society of Australasia (HGSA) Annual Scientific Meeting; 2022 年 11 月; 豪州, 海外, ポスター.
 - 17) 濱崎 考史. 高フェニルアラニン血症の新規疾患、DNAJC12 欠損症の発見について. 第 35 回日本プテリジン研究会; 2022 年 12 月; 大阪, 国内, 口頭(web).
 - 18) 濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる 新生児スクリーニングの話. 令和 4 年度 難病・小児慢性特定疾病児等保健師研修会; 2023 年 2 月; 大阪, 国内, 口演.
 - 19) 濱崎 考史. PKU 治療の現状と課題. 先天代謝異常症学会 第 1 回 BH4 専門小委員会共催 Web セミナー; 2023 年 2 月; 国内, 口演(web).
 - 20) 和田 陽一、市野井 那津子、菊池 敦生、呉 繁夫 β -galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation in type IV galactosemia 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会 (熊本) 2022 年 11 月 24 日~11 月 26 日
 - 21) 中務秀嗣, 伊藤康, 小国弘量, 衛藤薫, 平澤恭子, 中村幸恵, 小坂仁, 永田智. グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(Web), 2020.08.19 (脳と発達 52・S324・2020)
 - 22) 伊藤康, 中務秀嗣, 永田智, 小国弘量. Glut1 欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022.06.03 (脳と発達 54・S247・2022)
 - 23) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for glucose transporter 1 deficiency syndrome (Glut1DS). 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022.06.02 (脳と発達 54・S389・2022)
 - 24) 小坂仁, 中村幸恵, 伊藤康, 神保恵理子, 中嶋剛, 村松慎一, 山形崇倫. グルコーストランスポーター1 欠損症の遺伝子治療. 第 5 回 JMU-CGTR シンポジウム 2023, 栃木, 2023.02.10.
 - 25) 田中藤樹. ライソゾーム病新生児マススクリーニング~北海道での開始に向けて. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会イブニングセミナー. 2020.9.24. 岐阜 (WEB)
 - 26) 田中藤樹, 長尾雅悦, 斉藤淳人, 石田航平. 新生児早期から MCT ミルクを使用したシトリン欠損症の 2 例. 2020.9.24. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会. 岐阜 (WEB)

- 27) 花井潤師, 田中稔泰, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. ライソゾーム病スクリーニングのための検査法の比較. 2020.9.24. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会. 岐阜(WEB)
- 28) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆. 札幌市における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. 2020.2.16. 第 45 回札幌市医師会医学会. 札幌
- 29) 長尾雅悦, 重富浩子, 坪田朋佳, 田中藤樹. テトラヒドロピオプテリン反応性 Phenylalanine hydroxylase 欠損症における治療戦略. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021.11.4-6.名古屋)
- 30) 田中藤樹, 小林誠司, 長尾雅悦. 哺乳不良, 難治性皮疹が遷延しているプロピオン酸血症 Y435C ヘテロ症例. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021.11.4-6.名古屋)
- 31) 三浦真之, 花井潤師, 田中稔泰, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 北海道におけるライソゾーム病スクリーニングの検査実績. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021.9.17-18.千葉)
- 32) 田中藤樹, 長尾雅悦, 吉永美和, 石川貴雄, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁. GALM 欠損症の姉弟例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021.9.17-18.千葉)
- 33) 小杉山清隆, 白石秀明, 田中藤樹, 長尾雅悦, 石川貴雄, 吉永美和, 野町祥介, 細海伸仁, 松本志郎, 城戸淳. 新生児マススクリーニングにてアルギニノコハク酸高値を認めたがシトルリンは上昇しなかった ASL 遺伝子複合ヘテロ接合体の新生児例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021.9.17-18.千葉)
- 34) 長尾雅悦. ホモシスチン尿症からわかるメチオニン代謝の多面性 第 63 回日本先天代謝異常学会 2022.11.24-26.熊本
- 35) 長尾雅悦. 希少疾患における移行期医療の現状と問題点 日本小児科学会北海道地方会第 314 回例会 2022.6.12 旭川 (Web)
- 36) 長尾雅悦. 希少疾患・難病の早期診断「新生児マススクリーニングと未診断疾患イニシアチブ(IRUD)の役割」北海道難病診療連携拠点病院事業「RDD2022 in 北海道」2022.2.22 札幌 (Web)
- 37) 長尾雅悦, 田中藤樹, 石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 三上 篤, 山口 亮. ホモシスチン尿症 1 型のスクリーニング指標の見直し 2022.8.26-27.第 49 回日本マススクリーニング学会 大阪
- 38) 長尾雅悦, 田中藤樹, 石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 三上 篤, 山口 亮. 2 段階検査法によるホモシスチン尿症 3 病型の新生児マススクリーニングの検討 2022.11.24-26 第 63 回日本先天代謝異常学会 熊本
- 39) 山口清次, 山田健治, 長谷川有紀, 小林弘典, 大澤好充, Gu XF, Niu DM, Dung VC, Padilla C, 竹谷健. アジア諸国のタンデムマスによる新生児スクリーニング結果の比較. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web 開催)
- 40) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. 検量線を用いたアシルカルニチン分析法における血清・血漿検体のアシルカルニチンの安定性に関する研究. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web 開催)
- 41) 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 長谷川有紀, 但馬剛, 山口 清次, 竹谷健. 2013~2015 年度のタンデムマス・スクリーニング陽性例 184 例の 2019 年度までの追跡調査のまとめ. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web 開催)
- 42) 室谷 浩二, 岩野 麗子, 平野 泰大, 水谷 陽貴, 滝崎 奈穂, 朝倉 由美, 花川 純子, 長谷川有紀, 小林 弘典, 山口 清次. 臨床像、発症時期に差異を認めたグルタル酸血症 2 型の姉妹例. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
- 43) 服部 考成, 田中 美砂, 野津 吉友, 松井 美樹, 飯田 哲生, 渡辺 淳, 小林 弘典. タンデムマス・スクリーニングにおける C5 アシルカルニチンの偽陽性低減の検討(II). 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
- 44) 山田健治, 大澤好充, 松井美樹, 小林弘典, 長谷川有紀, 野津吉友, 竹谷健. ペマフィブラートは脂肪酸代謝異常症患者由来の皮膚線維芽細胞に対して効果がない. 第 63 回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022 年 11 月
- 45) 真玉千紘, 小林弘典, 山田健治, 松井美樹, 長谷川有紀, 加藤文英, 山口清次, 竹谷健. ケトン性低血糖を契機に診断されたヘテロ接合 PHKA2 p.G991A バリエントを有する 2 歳女児例. 第 63 回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022 年 11 月
- 46) 松井美樹, 小林弘典, 野津吉友, 山田健治, 長谷川有紀, 大澤好充, 山口清次, 竹谷健. 過去 10 年間で成人期に診断された、有機酸・脂肪酸代謝異常症の検討. 第 63 回日

- 本先天代謝異常学会. 熊本. 2022年11月
- 47) 斎藤 良彦, 中村 公俊, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 林 晋一郎, 野口 悟, 西野 一三
本邦における骨格筋切片を用いたポンペ病スクリーニング 第6回日本筋学会学術集会 名古屋 日本筋学会学術集会プログラム・抄録集 96, 2020.
 - 48) 福田 冬季子, CLN2 に対する酵素補充療法製剤を用いた治療経験 第63回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 53 巻 Suppl. S194, 2021.
 - 49) 福田冬季子, ムコ多糖症 II 型 脳室内治療薬の治療経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S121, 2021.
 - 50) 福田冬季子, セロイドリポフスチン症 2 型に対する脳室内注射薬セルリポナーゼ α による酵素補充療法の経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S120, 2021.
 - 51) 斎藤良彦, 中村 公俊, 福田冬季子, 杉江 秀夫, 林 晋一郎, 野口悟, 西野 一三
本邦における骨格筋切片を用いた Pompe 病スクリーニング第40回日本神経治療学会神経治療学 39 巻 6 号 S248, 2022
 - 52) 福田 冬季子 ムコ多糖症 2 型 脳室内治療薬の治療経験 第64回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 54Suppl. S200, 2022
 - 53) 中村 公俊, 石毛 美夏, 伊藤 哲哉, 大石 公彦, 小須賀 基通, 高橋 勉, 但馬 剛, 長尾 雅悦, 濱崎 考史, 村山 圭, 伊藤 康, 児玉 浩子, 小林 弘典, 笹井 英雄, 清水 教一, 青天目 信, 羽田 明, 福田 冬季子, 村上 良子, 和田 陽一
新生児スクリーニング対象疾患等の診療体制の整備に関する研究(中村班報告) 第63回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 38 : 235, 2022.
 - 54) 高田 ちひろ, 武藤 武志, 市橋 洋輔, 中野 さつき, 宗永 健志, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 石井 智弘, 長谷川 奉延
PHKA2 遺伝子に 2.4kb の新規欠失を認めた糖原病 IXa 型の男児例 第63回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌:38:215,2022.
 - 55) 笹井 英雄: シンポジウム 2 タンデムマスキリーニングの問題点; VLCAD 欠損症における問題点(新たに診断された症例の変異から). 日本マスキリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-9月26日 岐阜(オンライン))
 - 56) 笹井 英雄: シンポジウム 4 わが国での新規対象疾患の選定基準を策定する上での論点について考える; 指標の感度や特異度が十分でない疾患. 日本マスキリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
 - 57) 笹井 英雄: 症例検討ワークショップ; 一過性 C3 高値の新生児例 軽症プロピオン血症との比較. 日本マスキリーニング学会学術集会 (第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
 - 58) 宮崎 太地, 笹井 英雄, 小関 道夫, 安江 志保, 松本 英樹, 堀 友博, 遠藤 沙緒理, 吾郷 耕彦, 川本 典生, 大西 秀典: 高インスリン性低血糖症をきたした多発乳児血管腫・肝外門脈体循環シャントの新生児例. 日本マスキリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
 - 59) 横井 あずさ, 横山 能文, 篠田 優, 原 晃啓, 篠田 邦大, 松本 英樹, 笹井 英雄, 堀 友博, 高島 茂雄, 下澤 伸行: 大脳型発症前に診断し、極めて早期に造血幹細胞移植を施行できた小児大脳型副腎白質ジストロフィーの一例. 日本マスキリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
 - 60) 小林 正久, 松田 純子, 笹井 英雄, 石毛 信之, 大橋 十也, 井田 博幸: 新生児マスキリーニングで C5-OH 持続高値例の遺伝子型についての検討. 日本マスキリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
 - 61) 久保田一生, 笹井英雄, 川合裕規, 仲間美奈, 松本英樹, 堀友博, 高島茂雄, 大西秀典, 下澤伸行: 血縁者間で共有する ABCD1 バリエントをもち大脳型 ALD が疑われた男児例. 日本人類遺伝学会(第65回大会) (2020年11月18日-12月2日 愛知(オンライン))
 - 62) Matsumoto H., Sasai H., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Ohnishi H.: The functional analysis of the variants of human asparagine synthetase. The 14th International Congress on Inborn Errors in Metabolism (11/19-11/24/2021 Sydney, Australia; online).
 - 63) 久保田 一生, 笹井 英雄, 川合 裕規, 高島 茂雄, 大西 秀典, 下澤 伸行: 血縁者間で共有する ABCD1 バリエントをもち大脳型副腎白質ジストロフィーが疑われた男児例. 日本小児神経学会学術集会(第63回) (2021年5月27日-29日 福岡市(オ

- ンライン))
- 64) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 新生児マススクリーニングで発見されたホモシスチン尿症 1 型(シスタチオニンβ合成酵素欠損症)2 例の比較 高メチオニン血症と脳 MRI 高信号病変. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 48 回)(2021 年 9 月 17 日-18 日 千葉市(オンライン))
- 65) 松本 英樹, 川島 菜奈, 仲間 美奈, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 久保田 一生, 江坂 幸宏, 大西 秀典: Expression and enzyme activity measurement of recombinant human variant type asparagine synthetase. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 62 回)(2021 年 11 月 4 日-6 日 名古屋市(ハイブリッド))
- 66) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 乳児期早期に特徴的な MRI 所見を呈したホモシスチン尿症 1 型(シスタチオニンβ合成酵素欠損症)の男児例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 62 回)(2021 年 11 月 4 日-6 日 名古屋市(ハイブリッド))
- 67) 下澤 伸行, 高島 茂雄, 川合 裕規, 笹井 英雄, 久保田 一生, 松本 英樹, 堀 友博, 折居 建治, 鈴木 康之, 中田 智彦, 村松 秀城, 夏目 淳, 伊藤 哲哉, 大西 秀典: 拡大新生児マススクリーニングの展望と課題:新規候補疾患のエビデンス 副腎白質ジストロフィー新生児マススクリーニングの現状と課題. 日本小児科学会学術集会(第 125 回)(2022 年 4 月 15-17 日 郡山市)
- 68) 笹井 英雄, 森 真以, 松本 英樹, 堀 友博, 久保田 一生, 折居 建治, 下澤 伸行, 鈴木 康之, 小川 恵, 大西 秀典: 岐阜県における追加新生児マススクリーニングの現状. 日本小児科学会学術集会(第 125 回)(2022 年 4 月 15-17 日 郡山市)
- 69) 香川 礼子, 但馬 剛, 佐倉 文祥, 宇都宮 朱里, 原 圭一, 森田 理沙, 真田 和哉, 田原 昌博, 宇都宮 裕人, 湯浅 光織, 重松 陽介, 笹井 英雄, 岡田 賢: 心筋症・QT 延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 日本小児科学会学術集会(第 125 回)(2022 年 4 月 15-17 日 郡山市)
- 70) 下澤 伸行, 高島 茂雄, 川合 裕規, 笹井 英雄, 久保田 一生, 中田 智彦, 村松 秀城, 夏目 淳, 伊藤 哲哉, 大西 秀典: 難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング
国内新規導入の現状と課題 副腎白質ジストロフィー. 日本小児神経学会学術集会(第 64 回)(2022 年 6 月 2-5 日 高崎市)
- 71) 久保田 一生, 笹井 英雄, 山本 崇裕, 足立 美穂, 成田 綾, 大西 秀典: 石灰化を伴う肝内腫瘍性病変を認め Gaucheroma が疑われているゴーシェ病の 1 例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 63 回)(2022 年 11 月 24-26 日 熊本市)
- 72) 松本英樹, 笹井英雄, 森真以, 大塚博樹, 山本崇裕, 久保田一生, 大西秀典: 残存活性が比較的高値であったが典型的な臨床症状を呈したアスパラギン合成酵素欠損症の一例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第 63 回)(2022 年 11 月 24 日-26 日 熊本市)
- 73) 笹井 英雄: シンポジウム 1 「新生児スクリーニング: タンデムマス法と DNA 検査の融合」 様々なスクリーニング対象疾患の診断における遺伝学的検査の有用性. 日本小児遺伝学会学術集会(第 45 回)(2023 年 1 月 28 日-29 日 東京)
- 74) 伊藤哲哉 セカンドライン検査から 1 歩先へ〜特殊ミルクを使う時には〜、第 17 回日本先天代謝異常学会セミナー、2021 年 6 月 14 日〜7 月 31 日オンデマンド配信
- 75) 中島葉子 メチルマロン酸血症の食事療法〜肝移植後の食事管理も含めて〜 第 63 回日本先天代謝異常代謝異常学会、2022 年 11 月 26 日
- 76) 前田康博、中島葉子、横井克幸、伊藤哲哉 メチルマロン酸血症における新生児マススクリーニング時の C3 値および酵素活性値と症例の関連 第 63 回日本先天代謝異常代謝異常学会、2022 年 11 月 26 日
- 77) メンケス病患者の早期発見のための初期症状. 藤澤千恵、佐藤、児玉浩子. 第 20 回日本小児栄養研究会、2023 年 3 月 10 日、徳島
- 78) 佐藤恭弘、児玉浩子、泉陽一、元山華穂子、磯島豪、小川英伸、三牧正和: Wilson 病母親は母乳育児が可能である-母乳の銅、亜鉛濃度、薬剤分析の結果. 第 19 回日本小児栄養研究会、東京、2022 年 3 月 12 日 (優秀演題賞受賞)
- 79) 児玉浩子、泉陽一、佐藤恭弘、阿南弥寿美、小椋康光: 治療中の Wilson 病母親は、授乳栄養が可能か? 第 22 回亜鉛栄養治療研究会、2021 年 8 月 7 日、Zoom 会議 (優秀演題賞受賞)
- 80) 児玉浩子、岡山和代: Wilson 病患者は母乳授乳が可能である. 第 37 回日本肝臓学会総会、ワークショップ 5 アルコール性肝障

- 害・代謝性肝疾患の現状と課題、2021年6月17
- 81) 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.
 - 82) 山下和香奈 他, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 診療科移行に関する質問紙調査, 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会, 2021
 - 83) 山下和香奈 他, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 長期運用に向けた取り組みと課題, 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会, 2022
 - 84) 香川礼子, 但馬剛, 原圭一, 佐倉文祥, 宇都宮, 岡田賢, 深尾敏幸. 新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の心臓合併症に関する調査. 第 123 回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020/8/21-23
 - 85) 宇都宮朱里, 香川礼子, 津田玲子, 岡田賢, 原圭一, 吉井千代子, 西村裕, 前田堂子, 但馬剛. 広島県下メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児スクリーニング研究. 第 123 回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020/8/21-23
 - 86) 原圭一, 但馬剛, 岡田賢, 湯浅光織, 重松陽介. マススクリーニング陽性者の CPT2 遺伝子診断. 第 123 回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020/8/21-23
 - 87) 但馬剛, 長谷川有希, 湯浅光織, 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一: タンデムマス・スクリーニングで発見される軽症例への対応. 第 47 回日本マススクリーニング学会, シンポジウム 2「タンデムマス・スクリーニングの問題点」, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
 - 88) 重松陽介, 湯浅光織, 杉原啓一, 但馬剛. タンデムマス法新生児スクリーニング-ろ紙血キャリブレーション作成の試み. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
 - 89) 香川礼子, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 吉井千代子, 藤原紗季, 田中広美, 但馬剛, 岡田賢. 新生児マススクリーニングにて発見された胆道閉鎖症の 3 例. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
 - 90) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 但馬剛, 岡田賢. MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の予後調査. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
 - 91) 宇都宮朱里, 神野和彦, 香川礼子, 坂田園子, 岡田賢, 原圭一, 宮河真一郎, 但馬剛. 21 水酸化酵素欠損症患者における出生年代別にみた糖質コルチコイド量と成長経過の検討. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
 - 92) 松本裕子, 諏訪亜季子, 多田達史, 小亀恵, 三浦浩美, 舟越和代, 但馬剛. NBS 陽性児と家族への支援の輪を広げ、地域をつくる. 第 47 回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
 - 93) 但馬剛. 拡大する新生児マススクリーニング: ガスリーからタンデムマスへ/新規候補疾患の現状と課題. 第 227 回大阪小児科学会, 大阪市(会場からのライブ配信), 2020/9/27
 - 94) 但馬剛. ファブリー病診断の難しさ: 他のライソゾーム病との比較から. JCR 先天代謝セミナー in 広島 web 講演会, 広島市(会場開催+ライブ配信), 2020/10/5
 - 95) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 但馬剛, 岡田賢. MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の予後調査. 第 124 回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/16.
 - 96) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 湯浅光織, 重松陽介, 笹井英雄, 岡田賢. 心筋症・QT 延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 第 124 回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/17.
 - 97) 森田理沙, 浦山耕太郎, 真田和哉, 田原昌博: 新生児マススクリーニングで発見されたプロピオン酸血症患者における心臓合併症の検討-軽症プロピオン酸血症患者の長期予後解明に向けた取り組み. 第 57 回日本小児循環器学会学術集会, 奈良市, 2021/7/9-11.
 - 98) 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. 沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング前後の脂肪酸代謝異常症. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市, 2021/9/17.
 - 99) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市,

- 2021/9/17.
- 100) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング新規対象疾患の選定基準策定に関する検討. 日本人類遺伝学会第 66 回大会, 横浜市, 2021/10/14.
- 101) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会, 名古屋市, 2021/11/6.
- 102) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 森田理沙, 真田和哉, 田原昌博, 宇都宮裕人, 湯浅美織, 重松陽介, 笹井英雄, 岡田賢. 心筋症・QT 延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/15.
- 103) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム 15「拡大新生児マススクリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス」, 郡山市, 2022/4/17.
- 104) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング新規対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/17.
- 105) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの今後: よりよいものとするために. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 小慢・指定難病に関する委員会主催セミナー「脊髄性筋萎縮症の新生児マススクリーニング: 現状と課題」, 高崎市, 2022/6/2.
- 106) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 公的支援に向けての政策的な選定基準作成. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, シンポジウム 8「難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題」, 高崎市, 2022/6/3.
- 107) 此村恵子, 沼倉周彦, 但馬剛, 白岩健, 福田敬. 先天性代謝異常症患者を対象とした健康関連 QOL 調査. 第 49 回日本マススクリーニング学会学術集会, 大阪市, 2022/8/26.
- 108) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討(続報). 第 49 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 2「どないすんねん! 日本の新生児スクリーニングを考える」, 大阪市, 2022/8/27.
- 109) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. Study on criteria to add new target diseases to nationwide newborn screening in Japan (新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定). 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会, モーニングセミナー 3 “Current Situation and Perspectives of Expanded Newborn Screening”, 熊本市, 2022/11/26.
- 110) 但馬剛. 新生児マススクリーニング対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 福岡大学小児科クリニカルカンファレンス, 福岡市, 2022/12/19.
- 111) 但馬剛. 新生児マススクリーニング新規対象疾患選定基準策定の取り組みと DNA 検査によるスクリーニングの展望について. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会, シンポジウム 1「新生児スクリーニング: タンデムマス法と DNA 検査の融合」, 東京都, 2023/1/28.
- 112) 大石公彦. AMED 新生児マススクリーニング研究班 (但馬班) 第 1 回班会議 米国での新生児マススクリーニングに関する情報: ニューヨーク州の診療拠点病院での現状 2022 年 8 月 15 日
- 113) 大石公彦. 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会 ニューヨーク州の新生児マススクリーニングの実情 2022 年 11 月 25 日
- 114) 大石公彦. 第 6 回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議 米国ニューヨーク州の新生児マススクリーニング 2023 年 2 月 3 日
- 115) 羽田明. 九州新生児スクリーニング研究会 (同報告集・2020 年 7 月 19 日開催)
- 116) 羽田明. 第 65 回日本人類遺伝学会, 脊髄性筋萎縮症の千葉県新生児マススクリーニングへの新規導入. 2020 年 11 月 18 日 -12 月 2 日開催
- 117) 羽田明. 第 48 回日本マススクリーニング学会シンポジウム: 新しいスクリーニングに向けた課題と提言. 脊髄性筋萎縮症スクリーニングの試み 2021 年 9 月 17 日
- 118) 羽田明. 山形小児神経研究会 SMA の新生児マススクリーニングへの組入れと課題. 2021 年 12 月 10 日
- 119) Uda A, Hata A et al. Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Japan. 3rd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy, October 21–23, 2022, Barcelona, Spain
- 120) Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K. The effect of additional antiepileptic drugs for

- epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20.04.30, パリ
- 121) 浜野彰太, 青天目 信, 大藪恵一 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症の1例 第123回 日本小児科学会学術集会 : 20.4.10-12, Web 開催 日本小児科学会雑誌 124: 401, 2020
- 122) 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一, 山城隆 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について 第40回 日本骨形態計測学会 : 20.6.18-20, Web 開催
- 123) 白井謙太郎, 渡辺章充, 今村公俊, 堀 哲夫, 青天目 信, 桑山良子, 村上良子 先天性十二指腸閉鎖を伴い, 知的障害が軽度であった先天性 GPI 欠損症の1女児例 第62回 日本小児神経学会学術集会 : 20.08.18-20, Web 開催
- 124) 谷河純平, 青天目信, 富永康仁, 西村洋子, 前垣義弘, 木下タロウ, 村上良子, 大藪恵一. 先天性 glycosylphosphatidylinositol (GPI) 欠損症に対するピリドキシン大量療法. 第63回 日本小児神経学会学術集会 : 21.5.27-29 脳と発達 2021;53:S297
- 125) 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤 忠, 城所博之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴木良輔, 澤村文, 白木杏奈, 川口将宏, 牧祐輝, 山本啓之, 中田智彦, 青天目信, 夏目 淳. グルコーストランスポーター1欠損症の歩行異常三次元歩行解析を用いた検討. 第54回 日本てんかん学会学術集会 : 21.09.23-25
- 126) Shin Nabatame. Glucose Transporter 1 Deficiency : Past Experience, Current Status, and Future Challenges. The 22nd Annual Meeting of The Infantile Seizure Society : 21.10.22-24
- 127) 青天目信. 難治てんかんに対するケトン食療法. 第4回中性脂肪学会 : 21.12.04
- 128) 橋本有観, 渡辺陽和, 青天目信, 繁縄翔太, 菅野直記, 馬場達也, 三好宏昌, 川西邦洋, 濱田悠介, 吉川真紀子, 徳永康行, 茶山公祐. 当院で診断された GLUT1 欠損症の3例. 第126回日本小児科学会. 22.4.16
- 129) Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Shimono-Kagitani, Toshiyuki Mano, Keiichi Ozono. Ketogenic diet introduction and modification in an adult patient with Glut1 deficiency syndrome. 第64回日本小児神経学会学術集会 22.6.2
- 130) 青天目信. 『てんかん診療を多職種で考える』当施設のてんかん診療における食事療法の取り組み. 第10回全国てんかんセンター協議会 23.02.10
- 131) 青天目信. GLUT-1 欠損症治療におけるケトン食の実際. 第1回日本ケトン食療法学会 23.03.12
- 132) 村上良子 第57回日本補体学会学術集会 集会長 大阪 2021 9月
- 133) 村上良子 PNH の発症機序 第87回日本血液学会学術集会 教育講演 仙台(リモート) 2021 9月
- 134) 村上良子, 真木勇太, 木下タロウ GPI アンカー型タンパク質の第2マンノースを介した結合の発見:PIGG 欠損症の発症原理 第40回 日本糖質学会 鹿児島 口頭発表 2021 10月
- 135) 村上良子 PIGT,PIGB 変異による発作性夜間嫁グロビン尿症の自己炎症病態 第30回日本小児リウマチ学会学術集会 シンポジウム 招待公演 2021 10月
- 136) 村上良子 先天性 GPI 欠損症 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 教育講演 2021.11月
- 137) 村上良子 GPI 異常症: 先天性 GPI 欠損症と発作性夜間ヘモグロビン尿症 第63回日本神経学会シンポジウム 東京 2022 5月
- 138) 村上良子 先天性 GPI 欠損症 第18回先天代謝学会セミナー 東京 2022 7月
- 139) 村上良子 鈴木啓一郎 木下タロウ 先天性 PIGO 欠損症のモデルマウスの作製とその遺伝子治療 第41回日本糖質学会 大阪 2022 9月
- 140) Yoshiko Murakami, Tian Tian Lu, Xueying Li, Yicheng Wang, Taroh Kinoshita ARV1 works as a component of the first step complex of GPI biosynthesis facilitating the recruitment of the substrate; phosphatidylinositol. 第95回生化学会名古屋 2022 11月
- 141) 村上良子 先天性 GPI 欠損症の診断と治療 第45回分子生物学会 ワークショップオーガナイザー 千葉 2022 11-12月
- 142) 林歩実: 成人期における Wilson 病医療の課題に関する検討. 第5回東邦小児医療研究会, 東京. 2020. 12
- 143) 林歩実, 西原明子, 服部美来, 宇都宮真司, 星野廣樹, 小西弘恵, 清水教一, 青木 継稔: 成人期の Wilson 病医療における課題に関する検討. 第62回日本先天代謝異常学会学術集会. 名古屋, 2021.11

- 144) 林歩実, 西原明子, 服部美来, 宇都宮真司,
星野廣樹, 小西弘恵, 松裏裕行, 金村英秋,
清水教一, 青木継稔: Wilson 病の移行期医
療の課題に関する検討. 第 125 回日本小児
科学会学術集会. 福島, 2022 年 4 月

分担研究課題名

フェニルケトン尿症、ビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に関する研究

分担研究者： 濱崎 考史（大阪公立大学大学院医学研究科 教授）

本邦では、2019年にフェニルケトン尿症（PKU）診療ガイドラインを改訂し、成人期での治療目標が変更となった。そのため、BH4反応性PKUの診断と治療基準の改訂を行なった。成人期のPKU治療の実態把握のため、BH4・1週間投与試験の実施状況を調査し解析を行なった。小児神経伝達物質病については、セピアプテリン還元酵素（SR）欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症、チロシン水酸化酵素（TH）欠損症とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素（SSADH）欠損症の診療ガイドラインの作成と診断症例の調査を行なった。

研究協力者 新宅治夫

大阪公立大学大学院医学研究科特任教授

（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。

A. 研究目的

成人PKU患者の診療状況の課題として、2015年の指定難病の追加により成人例でのBH4・1週間投与試験の実施状況にどのような変化が生じたのかを調査し、試験成績を分析する。小児神経伝達物質病については、セピアプテリン還元酵素（SR）欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）欠損症、チロシン水酸化酵素（TH）欠損症とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素（SSADH）欠損症について、診断症例を調査し診療ガイドラインの作成を行なった。

B. 研究方法

2012年～2021年の期間に日本先天代謝異常症学会ホームページを通じてBH4委員会事務局に1週間連続投与試験の依頼があった件数、年齢、試験結果を収集し分析を行なった。

高フェニルアラニン血症の遺伝子診断における、DNAJC12欠損症の診断状況、SR欠損症、AADC欠損症、TH欠損症、SSADH欠損症についての診断状況を調査し2011年の全国調査での患者数との比較をおこなった。

C. 研究結果

BH4・1週間投与試験は、調査期間中、73例の実施依頼があった。73例中、成人例は33例で、年齢の中央値32歳（範囲21歳～51歳）（女性22例、男性7例、不明3例）であった。35例は全て2015年以降に依頼されていた。35例中、13例がBH4に反応性を認めた。高フェニルアラニン血症の鑑別疾患として2017年に発見されたDNAJC12欠損症を診断する体制については、かずさDNA研究所において、令和4年6月から、PAH遺伝子解析を依頼した場合に、結果を報告する体制となった。小児神経伝達物質病については、これまでにSR欠損症は3例診断された。AADC欠損症は8例、TH欠損症は2例、SSADH欠損症は5例診断された。診断の契機の多くはエクソーム解析が実施されていた。

D. 考察

2019年のガイドラインの改訂により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。しかし、成人期において食事療法を再導入することは極めて困難であり、小児期よりの継続が望まれる。今回、成人 PKU 患者において、BH4 に反応性が十分にあり、食事療法を緩和できる症例が存在する実態が明らかとなった。ただし、今回依頼のあった症例は女性の比率が高く、成人男性への情報提供の不足、および治療コンプライアンスの低さが懸念された。

遺伝子解析体制の整備、診療ガイドラインの改訂は、これまで見逃されていた超希少難病の発見につながる事が期待される。その一方で、新規診断例では、成人例は含まれておらず、成人診療科への本疾患の認知を高める必要性があると考えられた。

E. 結論

PKU は、2015 年指定難病に指定され、成人患者の治療の選択の幅は広がっているが、十分に周知されていない可能性がある。成人期において治療を継続することは重要であり、長期的な患者の QOL への影響を調査するレジストリ研究の構築が望まれる。

ビオプテリン代謝異常症および類縁する小児神経伝達物質病は、発見頻度が極めて低く、多くの例では、網羅的な遺伝子解析の結果偶発的に診断されていた。新規診断例は、小児例に偏っており、未だ指定難病に指定されていない TH 欠損症、SSADH 欠損症については、成人科での認知が低く診断に至らない可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, et al. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatrics International*. 2021;63(1):8-12.

・Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *International Journal of*

Neonatal Screening. 2021;7(1):17.

・濱崎考史. 【新生児マススクリーニングと治療の最前線】フェニルケトン尿症. *遺伝子医学*. 2021;11(3):33-40.

・濱崎考史. 【新ガイドラインの理解を深める 新生児マススクリーニング】総論 アミノ酸代謝異常症. *小児科診療*. 2021;84(2):157-162.

・濱崎考史. 【周産期医学必修知識(第9版)】先天性アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(増刊):901-904.

・濱崎考史. 【みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査】ろ紙法による新生児スクリーニング 対象疾患の診療 アミノ酸代謝異常症. *周産期医学*. 2021;51(2):181-184.

・新宅治夫, 岡本駿吾, 濱崎考史. 【私の処方 2021】内分泌・代謝疾患の処方 有機酸代謝異常症. *小児科臨床*. 2021;74(増刊):1934-1938.

・新宅治夫. 先天性代謝異常症の栄養食事指導について メチルマロン酸血症と尿素サイクル異常症を中心に. *New Diet Therapy*. 2021;37(2):99.

・新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の病態と治療. *New Diet Therapy*. 2022;38(1):25-31.

・新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の栄養・食事療法 医師の立場から 有機酸代謝異常症と尿素サイクル異常症の病態と治療. *臨床栄養*. 2022;140(4):502-508.

・濱崎 考史. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 フェニルアラニン代謝異常症. *小児内科*. 2022;54(増刊):36-43.

2. 学会発表

・濱崎考史 教育セミナー フェニルケトン尿症 第16回日本先天代謝異常学会セミナー

ー 2020, 7月 (オンライン)

・新宅治夫、他、タンデムマススクリーニングの問題点 フェニルケトン尿症における問題点(Phe 2mg/dL カットオフについて) 日本マス・スクリーニング学会 2020, 9月 (岐阜)

・濱崎考史、新生児マススクリーニング 大阪での公的スクリーニングの現状 先天代謝異常症について 大阪小児科学会 2020, 9月(大阪)

・新宅治夫、他、瀬川病 50年 瀬川病におけるピオプテリン代謝 小児神経伝達物質病と先天代謝異常症 パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム 2021, 2月
・星野恭子、他、瀬川病患者 12例における臨床的な多様性 第62回日本小児神経学会, 5月

・星野恭子、他、瀬川病における臨床的多様性パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム 2021, 2月

・濱崎考史. 新生児スクリーニングの温故知新~PKUからの学びを未来に生かす. 特別講演: 第445回日本小児科学会京都地方会 2021年6月(京都).

・濱崎考史, 酒井規夫, 位田忍, 藤田宏, 酒本和也, 新宅治夫. 大阪地域における拡大新生児スクリーニングの経過報告. 日本マス・スクリーニング学会. 2021年9月(千葉)

・濱崎考史, 坂口知子, 中野紀子, 新宅治夫. 成人フェニルケトン尿症患者に対するBH4・1週間投与試験のまとめ. 日本マス・スクリーニング学会. 2021年9月(千葉)

・濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 希少疾患イノベーション企画 先天代謝疾患の未来について考える; 2022年4月; 神奈川, 国内, 口頭(web).

・濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児スクリーニング. シンポジウム. 第10回九州新生児スクリーニング研究会; 2022年5月; 熊本, 国内, 口頭(web).

・濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 第18回日本先天代謝異常学会セミナー; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.

・濱田 康宏他. トリプトファン水酸化酵素障害が推測された瀬川病の一家系. 第16

回 パーキンソン病・運動障害疾患 コンgres; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.

・濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる新生児スクリーニングの話. 第71回大阪小児保健研究会; 2022年9月; 大阪, 国内, 口演.

・濱崎 考史. 小児外科医に気をつけてほしい小児内分泌・代謝性疾患. 特別講演. 第38回日本小児外科学会秋季シンポジウム; 2022年10月; 岡山, 国内, 口演.

・Hamazaki T.et.al. Study 165-305: Interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. the 45th Human Genetics Society of Australasia (HGSA) Annual Scientific Meeting; 2022年11月; 豪州, 海外, ポスター.

・濱崎 考史. 高フェニルアラニン血症の新規疾患、DNAJC12欠損症の発見について. 第35回日本プテリジン研究会; 2022年12月; 大阪, 国内, 口頭(web).

・濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる 新生児スクリーニングの話. 令和4年度 難病・小児慢性特定疾病児等保健師研修会; 2023年2月; 大阪, 国内, 口演.

・濱崎 考史. PKU治療の現状と課題. 先天代謝異常症学会 第1回 BH4 専門小委員会共催 Webセミナー; 2023年2月; 国内, 口演(web).

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

分担研究課題名

非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症に関する研究

分担研究者： 和田 陽一 （東北大学・病院・助教）

研究要旨

非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症を中心とした治療ガイドラインの策定と診療体制の検討を目的に、3年間で次のテーマを中心に研究を行った。令和2年度は非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症II型、III型、IV型の診療ガイドラインの草案を完成させた。ガラクトース血症IV型は2018年に新しく報告された病型であるため、小児慢性特定疾病に関する疾病名の明示化に関する要望を行った。令和3年度は診療ガイドライン案のピアレビューと改定案の作成を行った。また、ガラクトース血症IV型に関する特定臨床研究を実施し、既承認薬である乳糖分解酵素剤が血中ガラクトースを低下させることを示した。令和4年度はガラクトース血症I型の個票修正案を立案・提出した。また、ガラクトース血症IV型の全体像解明に向けた全国的調査研究を実施した。災害等の緊急時に必要な特殊ミルク供給体制を検討した。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

呉 繁夫、宮城県立こども病院、院長
大浦 敏博、仙台市立病院 臨床検査科、医師
菊池 敦生、東北大学病院 小児科、教授
齋藤 寧子、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、大学院生
戸恒 恵理子、東北大学大学院 医学系研究科
小児病態学、大学院生

A. 研究目的

先天代謝異常症は希少疾患であり、かつ専門性の高い医学的管理の必要性が高い。最新の知見と豊富な経験を下にして標準化された指針は臨床医にとって有益であることから、本研究班で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の作成・出版などを通じて、先天代謝異常

症の診療の質向上に寄与してきた。分担研究者および研究協力者らは、今までのガイドラインでカバーできなかった非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症の診療ガイドライン作成による、各疾患の診療の質向上を目的とした。また、2018年に本研究班のメンバーが中心となって世界に先駆けて新しく報告したガラクトース血症の新規病型であるガラクトース血症IV型について明らかにされていない、疾患の具体的な発症頻度・臨床症状・長期経過・乳糖制限以外の治療法について検討することを目的とした。

B. 研究方法

文献のレビューはPubmedで各疾患に関連するMeSHを用いて論文を収集した。報告の乏しい部分については自験例も考慮された内容とした。

ガラクトース血症 IV 型に対する治療薬候補として、乳糖分解酵素剤を特定臨床研究として非盲検単一施設試験様式で行った。登録順で A 群と B 群に振り分け、A 群は最初に乳糖分解酵素剤を併用した乳糖負荷試験を行った後に、乳糖単独の負荷試験を行い、B 群は最初に乳糖単独の負荷試験を行った後に、乳糖分解酵素剤を併用した乳糖負荷試験を行った。

ガラクトース血症 IV 型の全国調査は、全国的新生児マススクリーニング精査担当施設・全国マススクリーニング会議参加施設・中核病院小児科・地域小児科センター529 施設にアンケート調査を依頼した。

(倫理面への配慮)

ガラクトース血症 IV 型に対する乳糖分解酵素剤の特定臨床研究は東北大学東北臨床研究審査委員会から承認を得た(承認番号 2019-6-052)。ガラクトース血症 IV 型の全国調査は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会から承認を得た(承認番号:2021-1-759)。

C. 研究結果

ガイドライン作成においては各疾患の最新の知見や研究成果を反映させ、班員内で原案を作成した。ガラクトース血症 II 型、III 型に関しては、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2015を参考とした。当研究班の班会議において議論し、草案を完成させた。当研究班内でピアレビューを行った後に、一般公開しパブリックコメントを募集した。

非ケトーシス型高グリシン血症のガイドライン作成においては、リポ酸や鉄硫黄クラスター関連の異常によるグリシン開裂酵素の活性低下を原因とする症例において、非ケトーシス型高グリシン血症に典型的な髄液/血漿グリシン濃度の上昇といった生化学的所見を認めるものの、退行や視神経萎縮といったミトコンドリア病でみられるような非典型的な症状を呈する類似疾患の鑑別に有用な

情報を追加した。また難治性てんかんに対する有効性が注目されているケトン食が非ケトーシス型高グリシン血症に対しても臨床的な有用性を示す報告を追記した。ガラクトース血症のガイドラインでは正確な病型診断を行うために遺伝学的検査が必要であることを明記した。ガラクトース血症 III 型では重症型である全身型の臨床像を詳記した。ガラクトース血症 II 型では最新のエビデンスを反映させ、白内障の予防を目的として管理目標値を 1 mg/dL とした。ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症では、網羅的遺伝子解析により報告されている軽症例や遺伝学的検査の重要性を強調した。

ガラクトース血症 IV 型は 2018 年に報告された新規疾患であるが、他のガラクトース血症と同様、年齢が増加しても乳糖の負荷によって血中ガラクトースの上昇を認めること、ガラクトース上昇に伴うと考えられる合併症として白内障を認めた症例が存在すること、乳糖制限による長期的な食事管理が必要であること、眼科領域を含めた医療的フォローアップが必要であることから、小児慢性特定疾病の必要要件を満たすと判断し、疾病名の明示化(疾病名の外出し)を日本小児科学会の小児慢性・指定難病委員会に要望として提出して受理された。

ガラクトース血症 I 型の個票の修正案を、最新のエビデンスに基づいて作成した。特に遺伝子解析や診断基準に関しての修正を行った。

ガラクトース血症 IV 型の全国調査では、529 施設中 79.6%の施設から回答を得て、39 例の症例を把握することが出来た。調査内容の詳細については現在論文作成中である。

ガラクトース血症における災害時等の特殊ミルクの供給体制に関して検討し、「ガラクトース除去フォーミュラ(可溶性多糖類・ブドウ糖含有) 110、明治」以外にも、市販品であるノンラクト(森永乳業)、ボンラクト(和光堂)、ミルフィー(明治)、ニューMA-1(森永乳業)も代替品として使用可能であることを確認した。

D. 考察

非ケトーシス型高グリシン血症、ガラクトース血症II型、III型、IV型、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症のガイドラインに関して、出版に至る前段階まで完成させることが出来た。新しいガラクトース血症の病型であるガラクトース血症IV型に関しては、本研究班を中心として全国の小児医療機関の協力の下、多面的なエビデンス創出を遂行することができた。また、既存制度を最新のエビデンスや医療環境と合致させるために、難病個票の修正案提出や小児慢性特定疾病の疾病名の明示化を行うことができ、本研究班の活動によって医学的進歩のみならず医療制度の改善へも貢献する結果が得られた。しかしながら一方で、いずれもが希少疾患であることから、最新のエビデンスを集積しても、未解明や不十分な部分が存在することが浮き彫りとなった。ガラクトース血症ではIV型の発見によって、遺伝子解析の重要性が極めて高くなり、また新生児マススクリーニングの基準の見直しなど、新たな課題が萌出している。非ケトーシス型高グリシン血症ではケトン食などが選択肢となっているものの、難治性てんかんに対して治療効果は充分とは言えず、また精神運動発達遅滞など様々な合併症に対して有効な治療法は確立していない。本研究活動を通じて見いだされた新たな臨床的または社会的課題に対して、継続的な研究活動による多面的な解決方法の検討が今後必要である。

E. 結論

非ケトーシス型高グリシン血症とガラクトース血症を中心とした治療ガイドラインの策定と診療体制の検討を目的に、3年間で非ケトーシス型高グリシン血症、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症、ガラクトース血症II型、III型、IV型の診療ガイドラインを完成させた。ガラクトース血症IV型の新規治療法や疫学情報の集積に関する研究を遂行し、また小児慢性特定疾病に関する疾病名の明示化を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wada, Y., Arai - Ichinoi, N., Kikuchi, A. & Kure, S. β -Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency. J Inherit Metab Dis (2021) doi:10.1002/jimd.12444.

2. 学会発表

和田 陽一、市野井 那津子、菊池 敦生、呉 繁夫
 β -galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation in type IV galactosemia
第63回日本先天代謝異常学会学術集会
2022年11月24日～11月26日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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

Glut1 欠損症の早期発見システムの構築と準備

分担研究者： 伊藤 康 （東京女子医科大学 医学部 非常勤講師）

研究要旨

グルコーストランスポーター1 (Glut1) 欠損症は治療法が存在する疾患であるため、早期に発見し治療につなげる必要がある。そのためにも診断基準は適切でなければならず、従来の診断基準の問題点を適正化して改訂版を作成した。Glut1 欠損症の診断の手がかりとなりえる非てんかん性発作の認識を高めることも必要と考えて、実態調査を行い、てんかん発作との鑑別点をまとめた。本症はトランスポータ異常症であり、他の酵素異常症のように酵素活性の測定や、代謝基質や代謝産物の測定によるマススクリーニングが実施できないため、早期診断法の構築が必要であった。本症の確定診断に必要な髄液検査は侵襲的な検査である。今後、フローサイトメトリー法による赤血球膜 GLUT1 発現解析は簡易な検査であるため臨床応用が期待されるが、現時点では研究レベルの特殊検査である。現段階では早期受診を促すための介入が必要と考え、電子母子手帳を媒体として活用することにより、養育者による医療情報収集と医療者からの積極的な情報提供が早期診断につながることを期待する。

研究協力者氏名

青天目信（大阪大学大学院医学系研究科小児科講師）
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 教授）
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）
下野九理子（大阪大学大学院連合小児発達学研究科 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）
中務秀嗣（東京女子医科大学小児科 助教）

A. 研究目的

グルコーストランスポーター1 (Glut1) 欠損症は代謝異常を基盤とした神経疾患であり、代謝性脳症として病態を捉えることが

重要である。てんかん発作の合併以外に空腹や運動によるエネルギー不足が誘因となる一過性の脳機能障害としてのさまざまな発作性症状が出現する。Glut1欠損症では認知障害や運動異常症（運動失調、痙縮、ジストニアなど）などの慢性神経症状、及びてんかん性や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。

本症は治療法が存在する疾患であるため、早期に発見し治療につなげる上でも、診断基準は適切でなければならない。本症の診断の確定は髄液検査と遺伝子検査で行われるが、特に前者は侵襲的な検査であり、簡易なスクリーニング検査とはなりえない。本症はトランスポータ異常症であり、他の酵素異常症のように酵素活性の測定や、代謝基質や代謝産物の測定によるマススクリーニングができないという現状があり、早期診断法を構築する必要があった。

B. 研究方法

1. 診断基準の改定

中村班における診療ガイドライン策定および難病情報センターホームページ指定難病情報の定期更新の過程で、Glut1欠損症の早期診断から治療につなげる上で支障となると考えられた旧診断基準における不適切、不十分、あるいは現実的ではない問題点を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報扱っておらず、特に倫理的配慮を必要としない。

2. 非てんかん性発作の実態調査 [学会発表2]

東京女子医科大学病院に通院中のGlut1欠損症17例(男13、女4)のうち、非てんかん性発作を合併する14例(82%)を対象とし調査した。Glut1欠損症の臨床症候、および非てんかん性発作の発作症状、分類、発症年齢、誘発・改善因子、対処法と転帰について、診療記録から後方視的に情報を収集した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に準拠し研究を実施する(東京女子医科大学倫理委員会 承認番号:2021-0183)。

3. フローサイトメトリー法による赤血球膜GLUT1発現解析 [論文4]

*SLC2A1*変異(ミスセンス8、フレームシフト1、ナンセンス2、欠失2例)を有する遺伝的に確定診断されたGlut1欠損症患者13例と*SLC2A1*変異を持たず臨床的にGlut1欠損症と疑われる患者1例を対象に、インフォームドコンセントを得て全血採取を行った。患者から採取したペレット赤血球(1 μ L)をGlut1、RBDリガンドとヒト赤血球膜タンパク質を認識する抗グリコフォリンA抗体で染色し、フローサイトメトリーで解析した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言、遺伝子治療等臨床研究に関する指針に準拠し研究を実施する(東京女子医科大学倫理委員会 承認番号:2021-0205)。

4. 電子母子手帳による医療情報提供システ

ム構築に関する研究

先天代謝異常症を早期に発見するシステムとして新生児マススクリーニングがあるが、自覚症状を訴えることができない乳幼児の場合は我が子の他覚症状から養育者が判断した上での受診行動を待つしかない。近年、養育者は、マス媒体(新聞・雑誌・書籍などの紙媒体やラジオ・テレビなどの電波媒体)よりもインターネット媒体(検索エンジンなどのウェブメディア、情報共有サイト・動画共有サイト・ブログ・LINE・SNSなどのソーシャルメディア)を用いて主に情報収集を行っているが、マス媒体の役割も果たしつつ、インターネット媒体でもある電子母子手帳の機能を利用し医療情報を提供するシステムが早期受診に有用であるかを検討する(図1)。

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報扱っておらず、特に倫理的配慮を必要としない。

C. 研究結果

1. 診断基準の改定

従来の診断基準は、小児神経科医の視点で作成され、小児期に発症し、幅広い表現型スペクトラムの重症端にある古典型Glut1欠損症が対象となっており、軽症例や成人期発症例の診断には不適であること、また、現状では国内での検査が困難である赤血球3-O-メチル-D-グルコース取り込み試験が確定診断のための検査に入っていることなど数々の問題点があり、見直しの必要があった。誘発・増悪因子や改善因子を伴う非てんかん性発作や慢性神経症状の程度の変動が本症の診断の手がかりとして重要であると考え、診断基準に新たに加えた。

2. 非てんかん性発作の実態調査 [学会発表2]

非てんかん性発作は、対象14例の各々に複数合併しその総数は57発作で、発作性の意識変容8、運動異常症36(異常眼球運動6、運動失調7、痙性麻痺3、弛緩性麻痺・脱力6、その他の不随意運動13)、感覚異常症8、嘔吐症6に大別された。発症は1~10歳で好発した。全ての発作出現に誘発および改善因子を認めた。ケトン食療法(KDT)が行われた12例における総数43発作の非てんかん性発作のう

ち77%はKDTが有効であった。負荷の高い運動の前や発作中に補食することで予防あるいは軽快する事例もあった。

非てんかん性発作の診断には、“特定の誘発・改善因子を伴う状況関連発作である”ことが必須であり、“完全な意識消失はなく、応答可能である”、“前行性及び逆行性健忘はない”、“発作持続時間が長いことが多いが、発作後の回復が速やかである”、“別の発作が連続あるいは同時に複合して現れたり、同じ状況でステレオタイプに現れないこともある”などの点がてんかん発作との鑑別の手がかりになると考えられた。

3. フローサイトメトリー法による赤血球膜 GLUT1発現解析 [論文4]

Glut1欠損症患者13例中11例において、フローサイトメトリーにより定量化した相対的なGLUT1量は、健常対照者の90%以下であった。ミスセンス変異を有し知的障害のないGlut1欠損症患者13例中2例、*SLC2A1*変異のないGlut1欠損症様患者1例では相対的なGLUT1レベルは低下していなかった。*SLC2A1*変異を有し、より重度の知的障害と痙縮をもつGlut1欠損症患者では、相対的なGLUT1レベルが有意に減少していた。

4. 電子母子手帳による情報提供システム構築に関する研究

当初、電子母子手帳のアプリ開発により情報提供を行う計画であったが、アプリ開発には費用を要するため、妊産婦や養育者が関心をもつような記事を発信するプロモーション媒体として用いて、さらにアーカイブ保存することで、必要時に検索できるようにする(図1)。

Glut1欠損症だけでは早期発見システムとして不十分なので、治療法が存在し、母子手帳を活用する時期に重なる乳幼児期発症疾患を対象とし、気になる“医学的用語”ではなく、日常生活の中で気になる“様子”を早期発見の手がかりにすることにした(表1)。そのため、救急外来での症状や診察や検査でわかる所見(肝機能障害、角膜混濁など)、そして、受診理由に多い「成長・発達の遅れ」は含めない。「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(日本先天代謝異常学会編)」や「外来で見つける先天代謝異常症(窪田編)」などを参照し、「家庭で見つける先天代謝異常症」の資料作成をし、発信記事のエビデンスとし、ダウンロードもできるようにアーカイブ保存をする。

D. 考察

Glut1欠損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療法は根本的かつ第一選択の治療法である。早期に発見し治療につなげる上で、診断基準は適切でなければならない。従来の診断基準における不適切、不十分、あるいは現実的ではない問題点を抽出し、適正化することで改訂版を作成した。特に、早期発見の手がかりとして重要である非てんかん性発作の実態を調べ、必ずしも容易ではないが、てんかん発作との鑑別点をあげ、今後論文発表も通して認識を高めていく。

「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(AMEDシーズB橋渡し研究戦略的推進プログラム)」班(研究開発代表者:自治医科大学小児科 小坂仁)では現在遺伝子治療開始に向けて準備を進めており、Nakamuraらは循環赤血球表面に存在するGLUT1抗原発現量のフローサイトメトリーによる測定は非侵襲的かつ簡便であり、慢性的な低髄液糖症による不可逆的な神経学的障害を発症する前の初期段階で重症なGlut1欠損症患者を特定するのに適したスクリーニングアッセイであると報告し[論文4]今後の臨床応用が期待される。

今後、フローサイトメトリー法が早期発見を目的としたマススクリーニングに応用できる可能性があるが、現時点では研究レベルの特殊検査である。自覚症状を訴え、自ら受診することができない乳幼児においては、養育者が早期に我が子の変化に気づく必要がある。そのためには難しい医学用語ではなく、生活の中で気になる様子から養育者が検索できて、能動的に医療情報提供もできるシステムが必要と考えた。近年、養育者は、マス媒体よりもインターネット媒体を用いて情報収集を行っている。早期発見が必要な乳幼児期に活用され、マス媒体の役割も果たし、

かつインターネット媒体でもあり、能動的に情報提供ができるプロモーション媒体としての機能も持ち合わせている電子母子手帳は有用な医療情報提供システムになりえると考えた(図1)。

E. 結論

従来の診断基準の問題点を適正化して、改訂版を作成した。そして、Glut1欠損症の診断の手がかりとなる非てんかん性発作の認識を高めることも必要と考えた。Glut1欠損症は治療法が存在する疾患であり早期に診断される必要があるが、確定診断に必要な髄液検査は侵襲的な検査であり、今後、フローサイトメトリー法による赤血球膜GLUT1発現解析は簡易な検査であるため臨床応用が期待される。現状では早期受診を促すための介入が必要と考え、電子母子手帳を媒体として活用することにより、養育者による医療情報収集と医療者からの積極的な情報提供が早期診断につながることを期待する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, De Giorgis V, Della Marina A, Engelstad K, Heussinger N, Kossoff EH, Leen WG, Leiendecker B, Monani UR, Oguni H, Neal E, Pascual JM, Pearson TS, Pons R, Scheffer IE, Veggiotti P, Willemsen M, Zuberi SM, De Vivo DC. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* 2020; 5: 354-365.
- 2) Takahashi S, Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Akaba Y, Ito Y. The role of molecular analysis of SLC2A1 in the diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci* 2020; 416: 117041.
- 3) 伊藤康. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症. *小児科臨床*

2020; 73: 649-653.

- 4) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *MGM reports* 2023; 34: 1-7.

2. 学会発表

- 1) 中務秀嗣, 伊藤康, 小国弘量, 衛藤薫, 平澤恭子, 中村幸恵, 小坂仁, 永田智. グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査. 第62回日本小児神経学会学術集会, 幕張(Web), 2020.08.19 (脳と発達 52・S324・2020)
- 2) 伊藤康, 中務秀嗣, 永田智, 小国弘量. Glut1 欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究. 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022.06.03 (脳と発達 54・S247・2022)
- 3) Nakamura S, Ito Y, Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H. Establishment of a flow cytometry screening method for glucose transporter 1 deficiency syndrome (Glut1DS). 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022.06.02 (脳と発達 54・S389・2022)
- 4) 小坂仁, 中村幸恵, 伊藤康, 神保恵理子, 中嶋剛, 村松慎一, 山形崇倫. グルコーストランスポーター1欠損症の遺伝子治療. 第5回JMU-CGTRシンポジウム 2023, 栃木, 2023.02.10.

3. その他発表

- 1) 伊藤康. グルコーストランスポーター1欠損症. 代謝異常症が原因で発症する脳症～代謝性脳症～. *JaSMIn 通信特別記事* No.42 (2020.06)
- 2) 伊藤康. 遺伝子治療に対する意識調査からみた治験対象者の検討. 2020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」小坂班 第1回班会議, 栃木(Web), 2020.12.06.

- 3) 小坂仁, 中村幸恵, 神保恵理子, 山形崇倫, 村松慎一, 久米晃啓, 中嶋剛, 伊藤康. 2020 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porter1 欠損症に対する遺伝子治療開発」小坂班 第1回班会議, 栃木(Web), 2020. 12. 06.
- 4) 伊藤康. 代謝異常症が原因で発症する脳症～代謝性脳症～. 2020 年度 JaSMIn 通信特別記事リーフレット, p20-24 (2021. 03)
- 5) 伊藤康. 脳性麻痺と診断されているかもしれない治療可能な先天代謝異常症. JaSMIn 通信特別記事 No. 67(2022. 09. 05)

4. 班会議発表

- 1) 伊藤 康. 治療ガイドラインの策定と診療体制の検討 -グルコーストランスporter1 欠損症 診療ガイドラインに関わる課題-. 令和 2 年度第 1 回班会議(Web). 2020. 07. 11
- 2) 伊藤 康. 診療ガイドラインの策定 -GLUT1 欠損症 診療ガイドライン作成における「患者・家族会参加」について-. 令和 2 年度第 3 回班会議 (Web). 2020. 10. 17
- 3) 伊藤 康. グルコーストランスporter1 欠損症に関する調査研究 -成人期移行へ障壁となる課題への取り組み-. 令和 3 年度第 1 回班会議(Web). 2021. 07. 10
- 4) 伊藤 康. グルコーストランスporter1 欠損症に関する調査研究 -Glut1 欠損症

における非てんかん性発作とその対処法についての調査-. 令和 3 年度第 3 回班会議 (Web). 2021. 10. 31

- 5) 伊藤 康. グルコーストランスporter1 欠損症に関する調査研究 -治療法の存在する小児難病の早期発見に役立つ電子母子手帳のアプリ開発-. 令和 4 年度第 1 回班会議 (Web). 2022. 07. 02
- 6) 伊藤 康. グルコーストランスporter1 欠損症に関する調査研究 -遺伝性代謝性神経疾患であることを反映させた診断基準の改訂と重症度分類の適合性確認-. 令和 4 年度第 3 回班会議 (Web). 2022. 12. 04

5. 分担研究報告書

- 1) 伊藤 康. 治療ガイドラインを策定する上での「患者・家族会参加」の課題 (令和 2 年度)
- 2) 伊藤 康. Glut1 欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究 (令和 3 年度)
- 3) 伊藤 康. Glut1 欠損症における従来の診断基準および診断カテゴリーの問題点抽出と改訂 (令和 4 年度)

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

図1 早期受診の契機となる医療情報収集と情報提供の関係

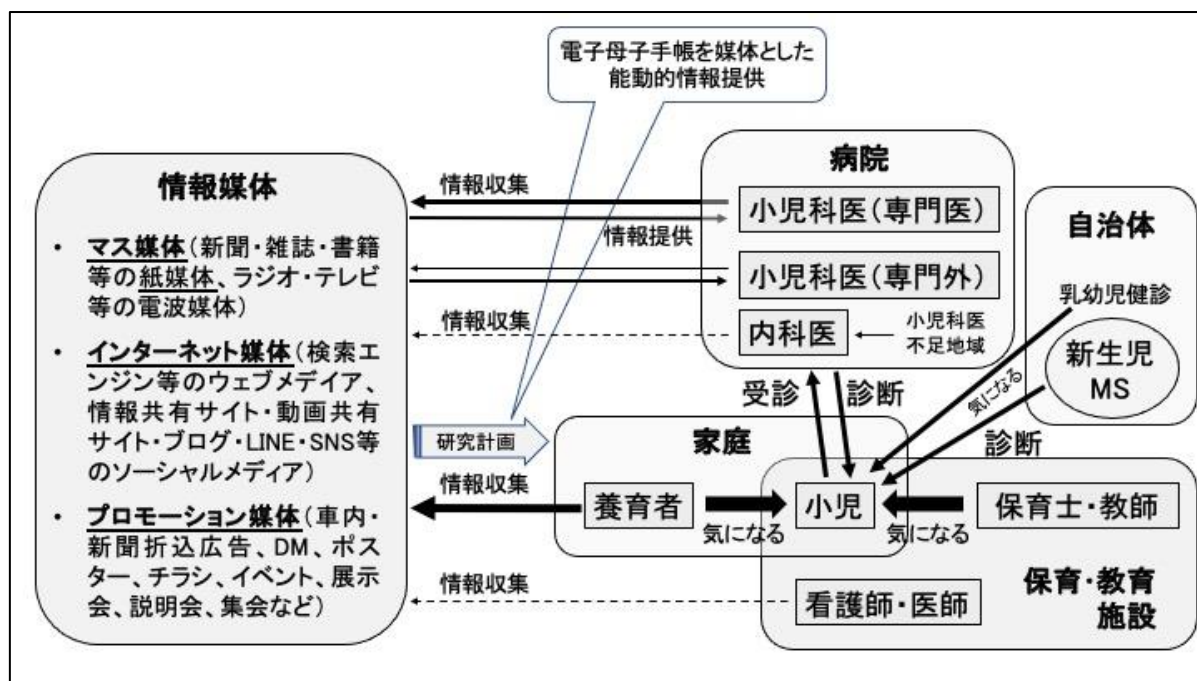


表1 日常生活で「気になる様子」(→早期発見の手がかり)

- からだが軟らかい(←筋緊張低下)
- 動きたがらない(←筋力低下、筋痛、易疲労性などの運動不耐)
- お腹が張って苦しそう(←腹部膨満、肝脾腫、…)
- 身体的特徴(←変質徴候:顔貌・大頭・骨格変形・皮膚・毛髪変化…)
- 尿臭・体臭、尿またはオムツの着色
- 食事の嗜好: 糖質を嫌い高蛋白・脂質を好む→シトリン血症/ アルギニンが多い食品(鶏肉、海老、大豆、ごま、レーズン)・シトルリンが多い食品(スイカ、タマネギ、ニンニク)で症状増悪→脳クレアチン欠損症/ …)
- 何かきっかけがあって生じる発作性現象(→情動変化によるカタプレキシー、体温上昇による足趾痛、持続運動による不随意運動、四つ這い時に頭部を持ち上げない、休息で改善するoculogyric crisisやジストニア、…)
- 近親者に突然死・早世、パーキンソン病、…
- ……

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に関する研究：ホモシスチン尿症・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

分担研究者： 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・院長）

研究要旨 現行の新生児マススクリーニングの対象および関連したアミノ酸代謝異常症であるホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症について、2019年に発行した診療ガイドラインの改訂に向け、移行期医療と成人期の診療体制を中心に調査し、問題を抽出整理した。ホモシスチン尿症は3つの病型を包含した形で指定難病申請として認可され、病型分類や診断基準、重症度を見直し疾患個票の改訂も行った。現行のメチオニンを単独指標とするスクリーニングの問題点を指摘し、新たな指標の追加によるプログラムを提言した。シスチン尿症は尿路結石症がトピックや小児泌尿器科での診療実績も検討に加えた内容でガイドライン第2弾として発刊準備を行った。

研究協力者氏名：田中 藤樹
所属機関名及び所属機関における職名：
国立病院機構北海道医療センター小児科・臨床
研究部 医長

A. 研究目的

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患診療ガイドライン2019には、ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症について記載されている。今後必要とされる移行期・成人期診療に対応するため、Clinical Question(CQ)を取り入れたガイドライン改訂の基盤を作る。2020年度時点でホモシスチン尿症は未だ指定難病には含まれておらず、原因遺伝子に基づいた病型分類や診断基準、重症度の見直しを行い、再申請し認可を得る。シスチン尿症は2019年度に診療ガイドラインの原案を作成し、ガイドライン第2弾として査読等を経た発行準備を行う。

B. 研究方法

ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・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

的に検討し、解析した。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、諸外国や関連する他学会のガイドラインを参照し、改訂準備作業を行った。(倫理面への配慮) NBS対象疾患とその関連疾患の遺伝学的調査研究は、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) 疾患個票とガイドライン改定準備(令和2年度)
 - ・ホモシスチン尿症を指定難病として再申請するため、疾患個票を作成した。
 - ・高メチオニン血症のガイドライン改定に向け、5つのクリニカルクエスチョン(CQ)原案を作成し、メチオニンの脳および肝臓への毒性機序について考察した。
 - ・シトリン欠損症に関しては、6つのCQ原案を作成し、NICCDの予後不良因子の抽出と学校給食や病院食の管理の指針を提案した。
- 2) ホモシスチン尿症の病型分類・診断基準・重症度(令和3年度)
 - ・ホモシスチン尿症は1977年から新生児マス

スクリーニングの対象疾患であったにも関わらず、症例数や重症度の観点からこれまで指定難病から外れていた。疾患個票の改訂(令和2年度)に合わせて、追加認定に対応した病型分類や診断基準、重症度を見直しも行った。今回は硫黄転移経路の1型CBS欠損症に加えて、再メチル化サイクルの2型cb1C欠損症とⅢ型MTHFR欠損症も含めた診断基準を作成した。疾患概要ではホモシスチン尿症の3つの病型に基づいた病態と診断法を明示し、栄養管理として1型でのメチオニン制限、2型と3型ではメチオニン補充、薬物療法としてベタイン、葉酸あるいはコバラミン投与を理論的に位置づけた。以上の内容が承認され、令和3年12月に追加認定された。

3) ホモシスチン尿症1型の新たな新生児マススクリーニング指標の導入(令和4年度)
・わが国のホモシスチン尿症(HCU)1型のNBSは1977年から開始されたが、上述のように2021年によく指定難病となった。頻度が約80万~100万人に1人と諸外国に比べても極めて稀な疾患である。NBSではメチオニン(Met)の上昇を指標としているが、その感度が低いことが指摘されている。そこで過去のNBS検査結果(73,377検体)を参照し、1次検査としてMetとフェニルアラニン(Phe)の比、および2次検査として総ホモシステイン(tHcy)測定によるHCU1型のスクリーニング法と至適なカットオフ値を推定した。1次検査でMet/Phe比の併用によりMetのカットオフ値を低下させても特異度を下げることなく、2次検査対象(tHcyを測定)を抽出することができた。Met上昇を示す他の疾患や病態の鑑別にもMet/Pheは有用であった。tHcy測定はコストと労力の問題があり、国内の各検査センターで容易に導入できるものではないが、2次検査として効率的に利用しHCU見逃し例の解消に繋がる。

D. 考察

これまでのホモシスチン尿症を指定難病とする申請では、NBSの対象疾患であるが成人例における重症例等の情報が不十分であり「長期の療養を必要とする」判断基準が明確でなかった。また重症度分類において、血管障害等に伴う評価が含まれていないため、客観的な診断基準等が確立していなかった。同様に

高メチオニン血症、シトリン欠損症、シスチン尿症についても、移行期医療と成人期の診療体制を考慮した問題点を抽出し、長期の療養と重症度に関する臨床成績を蓄積していく必要がある。

ホモシスチン尿症の疾患個票にⅡ型・Ⅲ型も含めることにより、ホモシスチン尿症全体で様々な臓器傷害による長期療養の必要性が理解され、重症な成人症例数の実態を把握できるようになった。今後のホモシスチン尿症ガイドラインの改訂が必要となるが、以下の6つのCQに取り組む必要がある。①NBSすり抜け例をどのような症状から疑うのか? ②食事療法とベタインにて治療中、血中メチオニン測定の意味はあるのか? ③生後6カ月以前にピリドキシン反応性を検査することは危険か? ④ベタイン(サイスタダン®)投与中も食事療法を併用するのか? ⑤成人女性で妊娠、出産は血栓症発症のリスクか? ⑥成人期の抗血栓療法は必要か?

NBSにおける新指標の導入やカットオフ値の変更にはその有効性や効率性も含めて慎重に検討する必要がある。今回の結果をもとに、HCU1型の見逃しをなくすことを主眼に、1次検査のMetのカットオフ値を40 μ Mまで下げた場合、Met/Phe比>0.75も加えた判定とすると陽性率0.06%と予想され、新たな検査負荷として現行体制で可能な範囲である。さらに2次検査でtHcyを測定するのでHCU1型疑い例を確実に選択できる。

タンデムマスによるtHcy測定はHCUⅡ型およびⅢ型疑い検体に対する二次検査として運用可能である。この測定系の堅牢性向上、妥当性検証のためには、多数の検体を検査しtHcy測定結果の分布を把握しておくことが重要である。Ⅱ型、Ⅲ型を併せて新生児マススクリーニングに取込んでいけるかが今後の課題である。

E. 結論

1) ホモシスチン尿症・高メチオニン血症・シトリン欠損症・シスチン尿症のガイドライン改訂に向け、国内の症例や疫学データの分析、診療の状況、海外での治療成績や成人後の合併症の情報収集を行った。

2) 令和3年度の指定難病追加申請に向けて、

ホモシスチン尿症Ⅱ型とⅢ型を含めた疾患概要と診断基準を作成した。成人症例数とその重症度及び長期療養の実態を調査し、NBS 受検例であっても移行期医療支援の重要性が明らかになり、指定難病に認可されることになった。3) Met のみを指標とした HCU1 型のスクリーニングでは見逃し例があり、マルファン症候群と誤診されて早期の治療介入ができず臨床的に不可逆的な症状に至っている。国内でのスクリーニング法の改善が早急に必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中藤樹. 日常診療で先天代謝異常症を見逃さないために 5. シトリン欠損症. 小児科. 61: 1387-1393, 2020.
- 2) 長尾雅悦. メープルシロップ尿症. 今日の治療指針 第 17 版 医学書院 (東京). 2020. p192-193.
- 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆. 札幌市における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. 札幌市医学会雑誌 45:115-116, 2020.
- 4) Norioka R, Tobisawa S, Nishigori R, Kuhara T, Yazaki M, Nagao M, Ohura T, Takai Y, Funai A, Miyamoto K, Kawata A, Takahashi K. Saccharopinuria accompanied by hyperammonemia and hypercitrullinemia presented with elderly-onset epilepsy, progressive cognitive decline, and gait ataxia. *Intractable & Rare Diseases Research* 2021;10:126-130.
- 5) 石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁, 山口 亮, 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 (2020 年度). 札幌市衛生研究所年報 第 48 号 2021;48:42-48.
- 6) Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H. Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures.

Epilepsia Open 2022;7:85-97.

- 7) 小杉山清隆, 白石秀明, 長尾雅悦, 田中藤樹, 石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁, 山口 亮, 松本志郎, 城戸淳 アルギニノコハク酸単独の上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の新生児マススクリーニング発見例 日本マススクリーニング学会誌 2021; 31:317-325
 - 8) 長尾雅悦. アミノ酸代謝異常症 糖尿病・内分泌代謝科 2021; 53: 362-369
 - 9) Kido J, Häberle J, Sugawara K, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K. Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inher Metab Dis*. 2022; doi:10.1002/jimd.12483
 - 10) 長尾雅悦. ホモシスチン尿症 新薬と臨床 2022 71:746-749
 - 11) 長尾雅悦. ホモシスチン尿症 1 型と新生児マススクリーニング 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:260-269
 - 12) 三浦真之, 花井潤師, 田中稔泰, 田中藤樹, 小杉山清隆, 棚橋祐展, 長尾雅悦. 北海道における異なる検査法を用いたライソゾーム病スクリーニングの検査実績とカットオフ値の検討 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:298-307
 - 13) 田中藤樹, 吉永美和, 石川貴雄, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁, 長尾雅悦. Galactose mutarotase (GALM) 欠損症の姉弟例 日本マススクリーニング学会誌 2022 32:47-51
- ### 2. 学会発表
- 1) 田中藤樹. ライソゾーム病新生児マススクリーニング～北海道での開始に向けて. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会イブニングセミナー. 2020. 9. 24. 岐阜 (WEB)
 - 2) 田中藤樹, 長尾雅悦, 齊藤淳人, 石田航平. 新生児早期から MCT ミルクを使用したシトリン欠損症の 2 例. 2020. 9. 24. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会. 岐阜 (WEB)
 - 3) 花井潤師, 田中稔泰, 長尾雅悦, 田中藤

樹, 小杉山清隆. ライソゾーム病スクリーニングのための検査法の比較. 2020. 9. 24. 第 47 回日本マススクリーニング学会学術集会. 岐阜 (WEB)

4) 田中藤樹, 長尾雅悦, 小杉山清隆. 札幌市における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. 2020. 2. 16. 第 45 回札幌市医師会医学会. 札幌

5) 長尾雅悦, 重富浩子, 坪田朋佳, 田中藤樹. テトラヒドロビオプテリン反応性 Phenylalanine hydroxylase 欠損症における治療戦略. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021. 11. 4-6. 名古屋)

6) 田中藤樹, 小林誠司, 長尾雅悦. 哺乳不良, 難治性皮疹が遷延しているプロピオン酸血症 Y435C ヘテロ症例. 第 62 回日本先天代謝異常学会 (2021. 11. 4-6. 名古屋)

7) 三浦真之, 花井潤師, 田中稔泰, 長尾雅悦, 田中藤樹, 小杉山清隆. 北海道におけるライソゾーム病スクリーニングの検査実績. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021. 9. 17-18. 千葉)

8) 田中藤樹, 長尾雅悦, 吉永美和, 石川貴雄, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁. GALM 欠損症の姉弟例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021. 9. 17-18. 千葉)

9) 小杉山清隆, 白石秀明, 田中藤樹, 長尾雅悦, 石川貴雄, 吉永美和, 野町祥介, 細海伸仁, 松本志郎, 城戸淳. 新生児マススクリーニングにてアルギニノコハク酸高値を認めたがシトルリンは上昇しなかった ASL 遺伝子複合ヘテロ接合体の新生児例. 第 48 回日本マススクリーニング学会 (2021. 9. 17-18. 千葉)

10) 長尾雅悦. ホモシスチン尿症からわかるメチオニン代謝の多面性 第 63 回日本先天代謝異常学会 2022. 11. 24-26. 熊本

11) 長尾雅悦. 希少疾患における移行期医療の現状と問題点 日本小児科学会北海道地方会第 314 回例会 2022. 6. 12 旭川 (Web)

12) 長尾雅悦. 希少疾患・難病の早期診断「新生児マススクリーニングと未診断疾患イニシアチブ (IRUD) の役割」北海道難病診療連携拠点病院事業「RDD2022 in 北海道」

2022. 2. 22 札幌 (Web)

13) 長尾雅悦, 田中藤樹, 石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 三上 篤, 山口 亮. ホモシスチン尿症 1 型のスクリーニング指標の見直し 2022. 8. 26-27. 第 49 回日本マススクリーニング学会 大阪

14) 長尾雅悦, 田中藤樹, 石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 三上 篤, 山口 亮. 2 段階検査法によるホモシスチン尿症 3 病型の新生児マススクリーニングの検討 2022. 11. 24-26 第 63 回日本先天代謝異常学会 熊本

(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

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

患者会との連携および有機酸代謝異常症に関する研究

分担研究者： 村山 圭 （千葉県こども病院代謝科部長）

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。本研究において、アウトリーチ活動として先天代謝異常症の患者会を対象とした先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を3回（第7回～9回）おこなったのでその概要を報告する。

この3年間はコロナ禍ということもありハイブリッド開催にて準備を進めた。最初のハイブリッド開催こそ不慣れであったものの、続く2回の開催は円滑に進められ参加者もオンラインでの参加に十分対応できるようになってきた。参加者も年々増加し、令和2年度は 人、R3年度は154人、R4年度は174名となった。参加者は年々増加傾向にあり、関心の高さが窺える。また今回COVID19のパンデミックの影響もあり、Web形式での患者フォーラムを計画し、無事に実施できた。その中で、在宅医療、新規治療法や特殊ミルク、登録制度、COVID19関連の話題など幅広い情報を共有することができたことは、新しい時代を感じさせるものと言える。

A. 研究目的

先天代謝異常症は希少疾患であり、その研究は患者登録やそれによる自然歴の検討など、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な立場でパートナーシップを確立し、早期診断、早期治療、新規治療法の開発に進んで行くことが重要である。この3年間、新型コロナウイルスの影響の中、ハイブリッド開催での第7～9回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画・支援した。その内容等につき報告する。

B. C. 研究方法および研究結果

2022年度先天代謝異常症患者会フォーラム以下のプログラムにて行った。講演者にはすべて会場に来ていただき会場からの発信していた

だいた。

第7回先天代謝異常症患者会フォーラム

《プログラム》

開催日 2021年1月30日

開催方法 Web配信（登壇者のみ31Builedge 八重洲）

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. 特殊ミルク、ずっとタダだといいのね！

藤田医科大学医学部小児科学

教授 伊藤 哲哉

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

山下 和香奈

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. 酵素製剤の脳室内投与によるムコ多糖症 II 型に対する知的障害予防に有効な新しい酵素補充療法の開発—日本発・世界初の試み
 国立成育医療研究センター臨床検査部
 統括部長、ライソゾーム病センター長
 奥山 虎之

シトリン財団
 シトルリン血症の会
 日本ニーマン・ピック病の会
 ニーマン・ピック病 C 型患者家族の会
 ミトコンドリア病患者会
 日本ムコ多糖症患者家族の会
 フェニルケトン尿症親の会連絡協議会
 健やか親子支援協会

以上 14 患者会・親の会



第 8 回先天代謝異常症患者会フォーラム
 《プログラム》

開催日 2022年1月29日
 開催方法 Web配信 (Zoom/YouTube)
 講演 1. COVID19と先天代謝異常

大阪大学医学部附属病院遺伝診療部
 副部長 酒井 規夫

講演 2. 福岡県でのライソゾーム病新生児スクリーニング

福岡大学筑紫病院小児科
 井上 貴仁

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
 山下 和香奈

講演 4. 小児在宅医療における先天代謝異常症—在宅での酵素補充療法を中心に

医療法人財団はるたか会あおぞら診療所松戸
 児玉 一男

講演 5. 2021 日本先天代謝異常学会 (名古屋) 見て歩き

帝京平成大学
 健康医療スポーツリハビリテーション学科
 教授 高柳 正樹

講演 6. 呼吸器の子 重い障害を生きる意味

松永クリニック小児科・小児外科
 院長 松永 正訓

【出席事前申込】

患者会 患者・家族	50 家族 61 名
製薬会社関連	22 名
医療関係者	4 名
一般	7 家族 9 名
合計	96 名

【最終的な参加状況】

Zoom 参加者 41 名
 Youtube のべ再生回数 137 回

【参加患者会一覧】

ひだまりたんぽぽの会
 PKU 親の会
 ALD の未来を考える会
 Glut1 異常症患者会
 全国尿素サイクル異常症患者と家族の会
 Fabry NEXT

日時 2022年1月29日[土] 13:00~17:00
形式 Web配信 (Zoom/ Youtube)
 ※どちらかお選びいただけます
参加無料 ※要参加申込

プログラム

13:00-13:35 COVID-19と先天代謝異常 (後編)
 大塚大学医学部附属病院 産科/小児科 藤原 浩先生

13:35-14:10 権関農でのライソゾーム病新生児スクリーニング
 福井大学医学部 小児科 井上 真仁先生

14:10-14:45 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の最新報告
 国立循環器病研究センター 臨床遺伝 山下 和香奈先生
 状態 (11分間)

15:00-15:35 小児在宅医療における先天代謝異常症
 在宅での酵素補充療法を中心に
 医療法人社団 小児在宅医療センター 院長 児玉 一男先生

15:35-15:55 2021 日本先天代謝異常学会 (名古屋) 見て歩き
 名古屋大学 健康増進スポーツ科学部/バイオテクノロジー学 高柳 正樹 先生

16:00-17:00 呼吸器の子 重い障害を生きる意味
 松永クリニック小児科/小児外科 院長 松永 正訓 先生

募集
 1987年に千葉大学医学部を卒業後、大塚病院を中心に19年間勤務。1800件の手術、82回の学会発表、1500人の患者に遇遇を行うなど、小児だけを専門に臨床・研究・医学教育を行う。2006年にクリニックを開設。

寄稿
 「藍色の子 トリソミー21症候」という題の著書を書いた。その著書の1冊、2冊を寄贈しますか？
 ※2013年小児学/メタボリック大賞を受賞している著者。お子様の病名を受け入れること、ほか、治療法と環境に関する著作が多数。

参加申込方法

【先天代謝異常症患者会フォーラム 参加登録】
 1. ご氏名 (複数で参加される方は全員のお名前) ;
 2. ご連絡先 (E-mail) ;
 3. 患者会名または所属など ;
 4. 参加方法 (Zoom, Youtube, どちらになりますでしょうか、) ;
 5. 当日出席した Youtube 動画を配信しますか？ ;
 6. その他のご希望 (お名前を掲載しますか？) ;
 7. 連絡事項 (もしありましたら) ;
 8. 質問事項 ;

申込先 : jsimd-forum@mo-bank.com
 締切 : 2022年1月20日 [木]

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

第9回先天代謝異常症患者会フォーラム

《プログラム》

開催日 2023年1月28日

開催方法 Web配信 (Zoom/YouTube)

講演1. ライソゾーム病における在宅酵素補充療法について

慶應義塾大学病院 予防医療センター/
循環器内科

山川 裕之

講演2. 脊髄性筋萎縮症の早期診断の重要性と最新の遺伝子治療経験

千葉県こども病院 神経科

小俣 卓

講演3. 先天性代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状報告

埼玉医科大学 ゲノム医療科

山下 和香奈

講演4. COVID-19に罹患した先天代謝異常症患者さんについて

～当院での経験～

兵庫医科大学 小児科

李 知子

【参加者】

患者会 42家族 49名

製薬会社 71名

医療関係者 12名

一般 5家族 6名

演者、座長、スタッフ 13名

合計 151名

【参加患者会一覧】

- ・全国尿素サイクル異常症患者と家族の会
- ・NPO法人 全国ポンペ病患者と家族の会
- ・Fabry NEXT
- ・ミトコンドリアみどりの会
- ・MCMの会
- ・ひだまりたんぽぽ
- ・日本ニーマン・ピック病の会
- ・小児神経伝達物質病家族会
- ・日本ゴーシェ病の会
- ・ミトコンドリア病患者・家族の会
- ・ニーマンピック病C型患者家族の会
- ・PND家族会
- ・MSUDの会 (メープルシロップ尿症の会)
- ・日本ライソゾーム病患者家族協議会
- ・ニーマンピック病患者家族会
- ・JaSMIn
- ・PKU親の会

以上17患者会・親の会

2022年度 先天代謝異常症患者会フォーラム

■ 日 時 2023年1月28日 (土) 13:00~16:00
 ■ 開催方法 **WEB配信** [Zoom / Youtube]
 ※各会場での開催はございません
 ■ 参加費 **無料** (事前参加登録制)

プログラム

13:00-13:05 開会の挨拶 熊本大学 小児科 中村 公俊 先生

13:05-14:00 **ライソゾーム病における在宅酵素補充療法について**
 慶應義塾大学病院 予防医療センター/循環器内科 山川 裕之 先生

14:00-14:40 **脊髄性筋萎縮症の早期診断の重要性と最新の遺伝子治療経験**
 千葉県こども病院 神経科 小俣 卓 先生

14:40-14:50 **メチルマロン酸血症の治療**
 ・ブクラデン治療 (cAMP前駆体) の治療情報発信
 藤田医科大学 伊藤 隆哉 先生

14:50-15:10 **先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状報告**
 埼玉医科大学 ゲノム医療科 山下 和香奈 さん

15:10-15:55 **COVID-19に罹患した先天代謝異常症患者さんについて**
 ～当院での経験～
 兵庫医科大学 小児科 李 知子 先生

15:55-16:00 閉会の挨拶 千葉県こども病院 代謝科 村山 圭 先生

参加登録方法

下記の必要事項1~5を記載し、メールをお送りください。
 ● 宛 先 : jsimd-forum@mo-bank.com
 ● 必要事項 : (先天代謝異常症患者会フォーラム 参加登録)
 1. ご氏名 (複数で参加される方は、全員のお名前) ;
 2. ご連絡先 E-mail ;
 3. 患者会名または所属など ;
 4. 参加方法 (Zoom, Youtubeどちらになりますでしょうか) ;
 5. 連絡事項 (もしありましたら) ;

● 締め切り : **2023年1月20日 (金)**

【主催】 先天代謝異常症患者会フォーラム実行委員会 【お問い合わせ先】 m.takayanagi@thu.ac.jp

【参加者】

患者会 68家族 75名
医療関係者 78名
一般 6家族 9名
演者、座長、スタッフ 12名
参加者総数 174名

【参加患者会一覧】

- ・全国尿素サイクル異常症患者と家族の会
- ・NPO法人 全国ポンペ病患者と家族の会
- ・ジャスミン
- ・一般社団法人全国ファブリー病患者と家族の会（ふくろうの会）
- ・ひだまりたんぽぽ
- ・PKU親の会連絡協議会
- ・日本ムコ多糖症患者家族の会
- ・日本ニーマン・ピック病の会
- ・ニーマンピック病C型患者家族の会
- ・認定NPO法人ALDの未来を考える会
- ・日本メープルシロップ尿症の会
- ・先天性代謝異常症患者会
- ・全国ファブリー病患者と家族の会（ふくろうの会）
- ・ポンペ病患者会

以上14患者会・親の会

（倫理面への配慮）

いずれの回も患者の個人名、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、個人情報管理に十分配慮した。

D. 考察

この3年間の先天代謝異常症を取り巻く状況として多くの関心を集めたのは、「COVID19と先天代謝異常症」であった。実際、ワクチンの是非や罹患状況などの問い合わせなどが寄せられたこともあり、2回取り上げて情報共有を行った。特に先天代謝異常学会が2023年1月16日付けでHPに出した「新型コロナウイルス感染拡大下における先天代謝異常症の診療～日本

先天代謝異常学会からのメッセージ」は、ワクチン接種問題などが話題になる中で非常にタイムリーな話題であった。

また、特殊ミルク供給問題、拡大新生児スクリーニングに関連した話題、在宅酵素補充療法を含む在宅医療についても取り上げて最新情報を共有するに至った。先天代謝異常症にとって、レジストリの運用は非常に重要な位置づけになる。その意味でも毎回のフォーラムにおいて、登録情報の提供を行いその重要性を共有することができた。

参加人数に関して3年間で96人→151人→174人と増加の一途を辿っている。これはオンラインでの参加・視聴が根付いた結果ともいえる。重要なことは多くの患者・ご家族に情報を共有することであり、ポストコロナに向けた本フォーラムのあり方を考える必要があるだろう。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ことが求められる。

E. 結論

3年間、先天代謝異常症患者会フォーラムを実施した。新型コロナウイルスの影響によりいずれの年ともハイブリッド形式での開催となったが、年々多くの方々にご参加頂けた。今後も先天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

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（島根大学医学部附属病院・検査部・講師）

研究要旨

2019年の脂肪酸カルニチン代謝異常症(FAODs)ガイドライン改訂以降の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の整理、および移行期医療や成人期における診療体制の課題、難病プラットフォームを含む患者登録体制への課題等の検討を行った。国内の新生児マススクリーニング(NBS)の実績から各疾患の発見頻度が新たに報告された。また、AMED難治性疾患実用化研究事業（笹井班）との連携の中から、NBS開始後に診断されたVLCAD欠損症には新規バリエーションのアレル頻度、とりわけp. C607Sの頻度が高いことが明らかになった。米国、欧州では奇数鎖中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインが長鎖FAODsに対して承認され、低血糖発作の改善と成人期の主要徴候となる筋症状も改善可能性が報告された。今後はわが国においても早期に利用可能となる事が望まれる。

成人期FAODsの調査からは、成人期に診断される症例であっても小児期から横紋筋融解症などの臨床像を繰り返す例が少なくなかった。また、VLCAD欠損症はFAODsの中で最も成人症例の報告例が多かった。繰り返す横紋筋融解症、筋痛などが中心であったが、拡張型心筋症や低血糖をきたした例もあった。依然としてFAODsの成人例に関する情報は限定的であるが、成人領域における認知を広める啓発を行い、診断例を増やし患者レジストリを進める必要がある。より良い管理指針を提供する為にも、成人期の臨床像が多彩なVLCAD欠損症については早期の指定難病化が望まれる。

研究協力者氏名

長谷川有紀（松江赤十字病院小児科・部長）
山田健治（大田市立病院・部長）
大澤好充（群馬大学小児科・助教）
村山圭（千葉こども病院代謝科・部長）
伏見拓矢（千葉こども病院代謝科・医員）
渡邊順子（久留米大学医学部質量分析医学応用
研究施設/ 同小児科・教授）
李知子（兵庫医科大学小児科・講師）
坊亮輔（神戸大学小児科・助教）

なくない。我々は先行する研究において、わが国における脂肪酸代謝異常症のガイドラインの改訂を通じて、本疾患群の診療の質向上を目指し、2019年に改訂版ガイドラインを作成した。本研究では、改訂以降の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、これらを今後のガイドラインに追加するための評価を行う。また、移行期医療や成人期における診療体制の整備における課題の整理、患者登録体制への課題の検討、を脂肪酸代謝・カルニチン回路異常症について行う事を目指した。

A. 研究目的

脂肪酸代謝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いずれも超稀少疾患であることから診療において解決すべき点が少

B. 研究方法

1. 国内外の論文レビュー

脂肪酸代謝異常症のうち、全身性カルニチン欠乏症、CPT1欠損症、CPT2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、現状のガイドラインにおける課題を整理し、ガイドライン改訂に向けた論文のレビューした。

2. 他の研究班との連携

先天代謝異常症患者の難病プラットフォーム登録と JaSMIn との連携について AMED 難治性疾患実用化研究事業（笹井班）を通じて 3 年間を通じて議論を行った。

AMED 研究班「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ための疾患選定基準の確立（研究代表者・但馬剛）」と連携し、本疾患群のスクリーニングにおける優先度等について同研究班の成果物である評価方法の策定や同評価法を用いた評価を行った。

3. VLCAD 欠損症の遺伝子型に関する調査

AMED 難治性疾患実用化研究事業（笹井班）との連携の中から、脂肪酸代謝異常症の新生児マススクリーニング開始後に新たに発見されている患者のうち、VLCAD 欠損症についての遺伝子型について検討した。

4. 成人例の脂肪酸代謝異常症に関する調査

新たな国内での報告例を整理するとともに、成人脂肪酸代謝異常症患者の臨床像調査した。島根大学において 2011 年 4 月から 2022 年 10 月までにアシルカルニチン分析を行った成人例 250 例の中から脂肪酸代謝

異常症と診断された 10 例の患者についてその診断名、診断年齢、発症年齢、臨床像などを検討した。

5. トリヘプタノイン(Triheptanoin)に関する調査

長鎖脂肪酸代謝異常症の新たな治療薬として期待されるトリヘプタノインについて、国内外の状況を論文および聞き取りにより調査した。

C. 研究結果

1. 国内外の論文レビュー

疾患頻度について、わが国の新生児マススクリーニング導入後の結果を踏まえた頻度が報告された。全身性カルニチン欠乏症、CPT1 欠損症、CPT2 欠損症、グルタル酸血症 2 型、VLCAD 欠損症、MCAD 欠損症、TFP 欠損症がそれぞれ、およそ 1/20 万出生、1/42 万出生、1/26 万出生、1/48 万出生、1/9 万出生、1/13 万出生、1/84 万出生である事が明らかになった。CACT 欠損症については、今回の報告では発見例の報告がなく、極めて低頻度であることが示唆された。

また、VLCAD 欠損症について、新生児マススクリーニングで発見される無症状例に関する報告が散見され、多くは無治療で観察されていることが明らかになった。

2. 他の研究班との連携

AMED 難治性疾患実用化研究事業(笹井班)

表 1. 島根大学で診断した成人 FAODs 患者の臨床像

診断名	診断年	診断年齢	発症年齢 (推測)	診断のきっかけとなった症候
VLCAD欠損症	2011	29歳	—	横紋筋融解症（4回）
	2011	41歳	16歳	横紋筋融解症（複数回）
	2013	21歳	—	横紋筋融解症、筋痛、ミオグロビン尿
	2014	35歳	28歳	筋痙攣(複数回)
	2018	20歳	小学1年	横紋筋融解症
	2021	20歳	19歳？	横紋筋融解症（2回）、ミオグロビン尿
グルタル酸血症2型	2013	52歳	—	横紋筋融解症
	2022	51歳	50歳？	横紋筋融解症、ミオパチー、生検+
CPT2欠損症	2013	25歳	24歳？	横紋筋融解症(2回)、筋生検+
TFP欠損症	2021	44歳	幼少期	末梢神経障害、知的障害、頭部画像

とは VLCAD 欠損症を含む脂肪酸代謝異常症の遺伝子型に関する研究成果を共有した。また、先天代謝異常症学会が運用している患者レジストリである JaSMIn と難病プラットフォームとのあり方について継続的な議論を行った。JaSMIn における患者登録数は、2022 年度末の時点で、VLCAD 欠損症が 34 例、MCAD 欠損症が 30 名、CPT2 欠損症が 16 名、全身性カルニチン欠乏症 15 例、グルタル酸血症 2 型が 10 例、TFP 欠損症 4 例、CPT1 欠損症 4 名となった。CACT 欠損症については登録がなかった。

AMED 研究班「成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY」(但馬班)との連携では同研究班の成果物である NBS 対象疾患選定のためのスコアリングシステムの構築に向けてのフィードバックを行った。

3. VLCAD 欠損症の遺伝子型に関する調査
わが国でのタンデムマス・スクリーニングによる NBS 開始後に診断された VLCAD 欠損症にはこれまで報告されていないバリエーションをもつ症例が多い事が報告された (アレル頻度 37.5%)。中でも p.C607S は日本人に特有のバリエーションである事が示唆され、そのアレル頻度は 18.8%であった。

4. 成人例の脂肪酸代謝異常症に関する調査

島根大学において診断された 10 例の成人脂肪酸代謝異常症患者の検討においては、10 例のうち 6 例は VLCAD 欠損症、グルタル酸血症 II 型が 2 例、CPT2 欠損症および TFP 欠損症が各 1 例であった。診断時の年齢や発症推定年齢、臨床像は表 1 に示す。

臨床症状は横紋筋融解を呈した 10 例中 8 例であった。その他の症状は筋痛やミオパチーを呈した患者がみられた。TFP 欠損症の患者については末梢神経障害が臨床像の中心になっていた。

国内における成人 VLCAD 欠損症の調査結果については表 2 にその概要を示す。6 例の成人 VLCAD 欠損症患者のうち、5 例は小児期から横紋筋融解症や筋痛発作などの臨床像を伴っていた。繰り返す横紋筋融解症が臨床像の中心であったが、40 代に診断された拡張型心筋症を合併していた例 (症例 6) や低血糖をきたした例 (症例 5) などみられ、VLCAD 欠損症は成人期であっても多様な臨床像を呈した。

5. トリヘプタノインに関する調査

トリヘプタノインは米国、ヨーロッパでの認可が進んでいる。臨床データからは低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期においてこれまで QOL を著しく損なう原因となっていた筋

表2. 国内での成人VLCAD報告例

症例	年齢	性	遺伝子型	経過
1	24	F	E285G/V400M	中学生時代から年に数回程度、激しい運動(運動会や山登りなど)後に、全身の筋肉痛や筋力低下、褐色尿が出現。安静のみで自然回復し、クラブ活動(テニス部)は問題なく出来ていた。 21歳 で、長時間の立ち仕事に筋痛・褐色尿・歩行障害が出現し、CK異常高値(142,140 IU/L)。筋生検やアシルカルニチン分析を契機に診断。
2	29	F	338-340del/K382Q	1歳5ヶ月頃から感染を契機に意識障害、痙攣、低血糖、高CK、高NH ₃ などを繰り返していた。5歳時、筋生検から診断。以後も運動後や感染を契機に筋痛や筋力低下が月に数回、強い横紋筋融解症発作を年に1回程度は繰り返していた。26歳時からベザフィブラート開始、QOL改善をみている。
3	39	M	不明	発育発達正常。中学生の時は水泳の選手。 18歳 頃から、筋痛のエピソードあり。寒冷時、長時間の立ち仕事は難しい。アシルカルニチン分析を契機にVLCAD欠損症と診断。年に数回は数日以上自宅安静が必要な筋痛発作を認める。
4	40	F	K382Q/K382Q	幼児期から運動後の筋肉痛を自覚。 22歳 で筋生検を契機に診断。31歳でIVF-ETで妊娠成立。35週までは筋痛、筋力低下などは認めなかった。発作予防目的で選択的帝王切開となり38週で分娩。分娩後1日から脱力感とCK上昇(4,082 IU/L)あり。また1ヶ月後にも誘引なく同様の発作あり(CKは4,164 IU/Lまで上昇)。
5	30代	F	R450H/V547M	6歳時に初めての横紋筋融解発作。以後も年に数回の横紋筋融解症を認めていた。小児期には診断されず 30代 になって全身筋強直、筋痛、低血糖、意識障害が出現。アシルカルニチン分析を契機にVLCAD欠損症と診断。食事、生活指導によって症状改善している。
6	40代	M	R450H/V547M	13歳時に水泳を契機に横紋筋融解症を発症。以後も肉体的な過労により横紋筋融解症を繰り返していたが診断はされなかった。 40代 になって全身筋強直、筋痛、労作時呼吸困難が出現した。同胞(症例5)の診断結果よりVLCAD欠損症と診断。MRIで早期の拡張型心筋症と診断された。

※年齢は報告時

症状の改善にも寄与する可能性が示唆されている。国内での導入予定についての調査を行ったが、現時点での国内導入に向けての治験開始の予定はなく、いわゆるコンパニョネートユースによる特定の患者に対する限定的な使用が検討されている現状であった。

D. 考察

本研究期間において、国内から新たに国内 NBS を踏まえた各脂肪酸代謝異常症の疾患頻度が報告された。これらの頻度は VLCAD 以外の疾患では従来指摘されていた頻度と大きな変化はなかったが、VLCAD 欠損症の発見頻度が 1/10 万出生を切る高頻度である事が明らかになった。これは新生児マススクリーニングで、これまでに比べて軽症と推定される症例の発見が散見されることに起因すると推測した。その一因として Y. Osawa らの報告した NBS 開始以降に多く診断されている VLCAD 欠損症の軽症例と推測される症例に見られる p. C607S を代表とするような NBS には見られなかったバリエーションを有する患者が増えていることが推測される。このような症例については、現状では詳細な臨床像や管理指針が定まっておらず、今後の基礎的研究成果および臨床情報の継続的な蓄積が強く望まれる。

NBS で発見される FAODs は VLCAD 欠損症に代表されるように、NBS 以前には知られていなかった遺伝子型や臨床像をもつケースが増えている。今後のガイドライン改訂に向けてこれらの患者を、悉皆性を保ちながら長期的に情報蓄積を続ける必要がある。また、生涯にわたり臨床像を変化させながら経過することからも、登録後は成人期までシームレスに追跡を行うシステムが必要である。現状の NBS は自治体事業であり、患者情報の取り扱いに関するポリシーも自治体間差が少なくないことから、患者レジストリを統一する事は困難な状況である。現状において NBS 陽性例の登録受皿になるのは、難病プラットフォームや先天代謝異常症学会が運用する患者レジストリである JaSMIn である。継続的な調査を行うためにも、これらを安定的に運用するための枠組

み形成が強く望まれる。

本研究における国内の成人 FAODs 患者に関する調査では、成人 FAODs 患者が生涯を通じて横紋筋融解症や筋痛発作などの骨格筋症状を中心とした症状によって、著しく QOL の低下を認める事が明らかになった。とりわけ VLCAD 欠損症については、低血糖や心筋症、出産を契機とした横紋筋融解発作例などが報告されており、多彩な臨床像を呈することが示された。わが国における大規模なタンデムマス・スクリーニングのパイロット研究は 2004 年に開始され、規模を拡大しながら研究が継続され、2014 年から全国実施となった。今後、NBS を受けた小児期診断の VLCAD 欠損症を含む FAODs は成人期に移行する患者が増えていくことが予測される。現在、FAODs のうち、カルニチン回路異常症 (CPT1 欠損症, CPT2 欠損症, CACT 欠損症, 全身性カルニチン欠乏症) および、三頭酵素欠損症、グルタル酸血症 II 型は指定難病である。NBS 対象疾患のなかで指定難病となっていないのは VLCAD 欠損症と MCAD 欠損症である。MCAD 欠損症は成人期において重篤もしくは繰り返す症状の報告例が僅かである。VLCAD 欠損症は NBS 対象の FAODs 中では 1/9 万出生と最も高頻度であり、成人期も含めた長期にわたる医療の関与が必須である。VLCAD 欠損症を含む長鎖 FAODs については、後述のようにトリヘプタノインによる治療対象となる可能性もある。この場合、小児慢性特定疾病制度などのカバーが外れたあとに治療継続が困難なケースが懸念される。可及的速やかに指定難病とすることが望まれる。

米国やヨーロッパからのトリヘプタノインに関する報告によると、長鎖 FAODs に対しては有力な治療法の 1 つとして使用する局面が増えている。わが国では、未承認薬であるが、一部の患者に対しては低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期にける筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆されている。わが国でも現状の偶数鎖中鎖脂肪酸 (MCT) に代わる、長鎖脂肪酸代謝異常症の有力な治療選択肢として期待される。わが国でも早期の使用開始を念頭に情報収集を行う必要が

ある。

E. 結論

2019年の脂肪酸カルニチン代謝異常症 (FAODs) ガイドライン改訂以降の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の整理, および移行期医療や成人期における診療体制の課題, 難病プラットフォームを含む患者登録体制への課題等の検討を行った。国内の新生児マススクリーニング (NBS) における各疾患の最新の発見頻度や, NBS 開始後の VLCAD 欠損症には p. C607S などの新規バリエーション頻度が高いことが明らかになった。また, 国内における成人期の FAODs の臨床像を整理し, 今後のガイドライン改訂に資する情報を得る事ができた。

成人期 FAODs の調査からは, 成人期 FAODs の中では VLCAD 欠損症患者が最も多いことが示唆された。成人 VLCAD 欠損症の臨床像は多彩かつ継続的であり, 生涯にわたり医療の関与が必要であることが明らかになった。VLCAD 欠損症の指定難病化が望まれる。

FAODs に対しては NBS 発見例も成人例についても, シームレスな患者レジストリの仕組みが望まれる。持続可能なプラットフォームとのあり方を, 難病プラットフォームや JaSMIn も含めて議論する必要がある。

米国, 欧州では長鎖 FAODs に対する新規治療薬であるトリヘプタノインが承認され, 効果が報告されている。わが国でも早期の承認が望まれる。低血糖発作の改善と成人期の主要徴候となる筋症状も改善可能性が報告された。今後はわが国においても早期に利用可能となる事が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Bo R, Awano H, Nishida K, Fujioka K, Nishiyama A, Miyake O, Iijima K. False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100634.
- 2) Bo R, Musha I, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Awano H, Arao M, Kikuchi T, Taketani T, Ohtake A, Yamaguchi S, Iijima K. Need for strict clinical management of patients with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Experience with two cases detected by expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100611.
- 3) Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev.* 2021 Feb;43(2):214-219. doi: 10.1016/j.braindev.2020.07.019. Epub 2020 Aug 11.
- 4) Yamada K, Matsubara K, Matsubara Y, 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 Rep.* 2019 Jul 17;49(1):17-20.
- 5) 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.* 2020 Feb 19;20(1):41.
- 6) 小林 弘典, 大澤 好充. 新生児マススクリーニングと治療の最前線: VLCAD 欠損症. *遺伝子医学* 11 巻 3 号 Page56-60 (2021.07)
- 7) 松井 美樹, 小林 弘典. 治療可能な先天代謝異常症を診断しよう!: 診断のポイント 脂肪酸代謝異常症. *小児科診療* 84 巻 12 号 Page1769-1774 (2021.12)
- 8) Bo R, Awano H, Yamada K, Ooi M, Okata Y, Bitoh Y, Mizobuchi S, Iijima K. The perioperative transition of serum biomarkers of a 1.5-year-old boy with

- very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Apr 19;27:100760. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100760. PMID: 33996489; PMCID: PMC8086129.
- 10) 山田健治. 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの有効性. *糖尿病・内分泌代謝科*, 53(4):438-444, 2021. 科学評論社.
 - 11) Osawa Y, Kobayashi H, Tajima G, Hara K, Yamada K, Fukuda S, Hasegawa Y, Aisaki J, Yuasa M, Hata I, Okada S, Shigematsu Y, Sasai H, Fukao T, Takizawa T, Yamaguchi S, Taketani T. The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2022 May;136(1):74-79.
 - 12) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Bo R, Mushimoto Y, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical and molecular investigation of 37 Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: p.Y507D in ETFDH, a common Japanese variant, causes a mortal phenotype. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Nov 14;33:100940.
 - 13) Yuka Tanabe, Kenji Yamada, Shigeki Nakashima, Kenji Yasuda, Maiko Tachi, Yoshifumi Fujimoto, Hironori Kobayashi, Takeshi Taketani. Free Carnitine Levels During Cardiac Peri-Operative Periods with Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases—Secondary Publication. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 7(1): 18–26 (2023)
- 【邦文 原著】
- 1) 田部有香, 山田健治, 中嶋滋記, 安田謙二, 城麻衣子, 藤本欣史, 小林弘典, 竹谷健. 人工心肺を用いた小児心臓周術期における遊離カルニチン濃度の検討. *日本小児循環器学会雑誌* 38(1): 29–37 (2022)
2. 学会発表
- 1) 山口清次, 山田健治, 長谷川有紀, 小林弘典, 大澤好充, Gu XF, Niu DM, Dung VC, Padilla C, 竹谷健. アジア諸国のタンデムマスによる新生児スクリーニング結果の比較. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web開催)
 - 2) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. 検量線を用いたアシルカルニチン分析法における血清・血漿検体のアシルカルニチンの安定性に関する研究. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web開催)
 - 3) 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 長谷川有紀, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健. 2013～2015年度のタンデムマス・スクリーニング陽性例184例の2019年度までの追跡調査のまとめ. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web開催)
 - 4) 室谷浩二, 岩野麗子, 平野泰大, 水谷陽貴, 滝崎奈穂, 朝倉由美, 花川純子, 長谷川有紀, 小林弘典, 山口清次. 臨床像、発症時期に差異を認めたグルタル酸血症2型の姉妹例. 第48回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
 - 5) 服部考成, 田中美砂, 野津吉友, 松井美樹, 飯田哲生, 渡辺淳, 小林弘典. タンデムマス・スクリーニングにおけるC5アシルカルニチンの偽陽性低減の検討(II). 第48回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
 - 6) 山田健治, 大澤好充, 松井美樹, 小林弘典, 長谷川有紀, 野津吉友, 竹谷健. ペマフィブラートは脂肪酸代謝異常症患者由来の皮膚線維芽細胞に対して効果がない. 第63回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022年11月
 - 7) 真玉千紘, 小林弘典, 山田健治, 松井美樹, 長谷川有紀, 加藤文英, 山口清次, 竹谷健. ケトン性低血糖を契機に診断されたヘテロ接合PHKA2 p. G991Aバリエントを有する2歳女児例. 第63回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022年11月
 - 8) 松井美樹, 小林弘典, 野津吉友, 山田健治, 長谷川有紀, 大澤好充, 山口清次, 竹谷健.

過去 10 年間で成人期に診断された、有機酸・脂肪酸代謝異常症の検討. 第 63 回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022 年 11 月

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

分担研究課題名：糖原病に関する研究

糖原病の診療ガイドラインの改訂と診療体制、成人期の診療と患者支援在り方の検討

分担研究者： 福田 冬季子（浜松医科大学医学部医学科寄附講座・特任教授）

研究要旨 糖原病診療の均てん化を目的としエビデンスに基づいたガイドラインの改訂作業を実施した。改訂に向け抽出されたCQは、低血糖や長期合併症予防のための治療、治療効果のモニタリング、長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）治療や治療の適応基準、糖原病Ib型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対するSGLT2阻害薬の有効性や新規治療薬（遺伝子治療など）についてであった。生涯治療継続が必要な先天代謝異常症の診療では、小児期から長期に継続される診療だけでなく、長期合併症、長期予後を見据えての診療が必要である。診療の意思決定が、患者自身に移行することにより、治療のコンプライアンスが低下することがないように、移行期支援や関係機関の連携が重要である。

研究協力者氏名

葵町こどもクリニック 医師 杉江 秀夫

A. 研究目的

糖原病の重要な臨床課題に対し、医療利用者と提供者の意思決定を支援すること、また、エビデンスに基づいた均てん化された診療を提供することを目的として、診療ガイドライン（GL）の改訂を行う。また、糖原病の移行期や成人期の診療を円滑に行うことを目的として、移行期医療・成人期医療の課題の解決策を提案する。

B. 研究方法

1. 糖原病の診療 GL の改訂

診療技術の進歩や治療薬の開発、介入へのアウトカムに対するエビデンスの集積などにより、診療 GL の推奨は、必然的に絶えず変化する。「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」の改訂に向け、臨床現場での課題や文献検索により、クリニカルクエスチョン（CQ）を抽出する。

2. 糖原病の診療体制の検討

糖原病の診療体制の整備における課題を抽出し、試案を作成する。

3. 糖原病成人期の診療と患者支援の在り方の検討

糖原病の移行期・成人期の課題を抽出し、移行期・成人期医療における小児科と成人科、内科系診療科と外科系診療科の役割モデルと成

人期の診療 GL を作成する。

（倫理面への配慮）

個人情報、臨床情報を扱わないため、倫理面の配慮を必要としない。

C. 研究結果

1. 糖原病の診療 GL の改訂

a. 診断の流れ

2022年4月に遺伝子パネルによる肝型糖原病・筋型糖原病の遺伝子解析が保険収載されたことにより確定診断の流れに若干の変更を加える。

診断の参考となる検査により糖原病が疑われた症例では遺伝子パネル（G6PC, SLC37A4, AGL, PYGL, PHKA2, PHKB, PHKG2, GBE1, GYS2, AGL, GBE1, PHKA1, GYS1, PYGM, PFKM, PGK1, PGAM2, LDHA, ALDOA, ENO3, PGM1）解析を実施する。解析結果について、American College of Medical Genetics（ACMG）のGLに則りバリエーションの病原性を評価し、Pathogenic, likely pathogenicでは診断が確定され、Uncertain significanceでは、診断確定のために更に検査が必要である。患者から採取した検体を用い酵素活性測定を行うことが一般的であり、酵素活性低下や欠損の証明により診断が確定する。又、mRNAの解析を行う場合もある。

b. 改訂 GL における糖原病の重要臨床課題

と CQ 案

CQ 案には Background question (BQ) と Foreground question を含む。

- ① 肝型糖原病において食事療法により長期合併症（例：糖原病 I 型では肝腺腫や腎障害など）の予防が可能か。
- ② 糖原病 IV 型に高タンパク食は有効か
- ③ 肝型糖原病において持続血糖測定は有用か。
- ④ 肝型糖原病の長期合併症（肝腺腫、疾患により肝線維症、腎障害など）の予防のために目標とされる代謝を反映する検査における指標は何か。
- ⑤ 糖原病 III 型と糖尿病の発症との関連はあるか。
- ⑥ 糖原病 I 型の腎障害の指標は何か。
- ⑦ 糖原病 III 型、IV 型の肝線維症の指標は何か。
- ⑧ 肝型糖原病の肝腫瘍の悪性化リスクは何か。
- ⑨ 肝型糖原病の肝腫瘍治療法の選択基準は何か（肝腺腫 genotype/phenotype、腫瘍サイズ）。
- ⑩ 糖原病 IV 型の肝移植適応基準は何か。
- ⑪ 糖原病 Ib 型の好中球減少症・機能障害に対し、SGLT2 阻害薬は有効か。
- ⑫ 糖原病における新規治療法（遺伝子治療、核酸治療薬、mRNA 医薬）の開発について
- ⑬ 糖原病診断スクリーニング検査は有用か

c. CQ 案についての補足事項

①肝型糖原病の現在の主要な治療方法である食事療法により、長期的な合併症予防が可能か。

糖原病I型の長期予後では、肝細胞腺腫を高率（37-53%）に合併し、肝細胞腺腫の数とサイズは進行性に増加、増大する。「代謝コントロールの改善により肝細胞腺腫が縮小する」という報告がある一方で、代謝コントロールのみでは、肝細胞腺腫の

形成を阻止できない可能性があるとの報告がある。

②糖原病 IV 型に対し食事療法は有効か。

食事療法の有効性へのエビデンスが認められる糖原病は I, III, VI, IX 型である。近年、異化とグリコーゲンの蓄積を予防する血糖を正常範囲に維持する高タンパク食の有効性を示す報告がある。

③肝型糖原病において、持続血糖モニタリング（CGM）は有用か。

スイスレジストリーの糖原病 1 型 CGM 研究では、非症候性の低血糖検出の CGM の有効性が示唆されている。

④肝型糖原病において、長期的な合併症（肝腺腫、腎障害）の予防のために、目標とされる検査指標は何か。（食前血糖、尿中乳酸、血清尿酸、血中中性脂肪）

項目	目標値
食前血糖	>63-72mg/dl
尿中乳酸/Cre	<0.06 mmol/mmol
血清尿酸	正常上限
静脈血 BE	>5 mmol/l
静脈血 HCO ₃ ⁻	>20 mmol/l
血中中性脂肪	<500 mg/dl
Body mass index	0.0 ~ + 2.0 SDS

⑤糖原病 III 型と糖尿病の発症との関連はあるか。

糖原病 III 型では、糖尿病の発症率が高いという報告がある。

⑥糖原病 I 型の腎障害の指標は何か。（糸球体過剰濾過、高尿酸血症）

⑧肝型糖原病の肝腫瘍の悪性化のリスクは何か

CTNNB1 の genotype などによる細胞肝腺腫の genotype/phenotype 分類が用いられている。

⑨肝腫瘍治療法の選択基準は何か（肝細胞腺腫の genotype/phenotype、腫瘍サイズ）現在は、以下の基準が提唱されている。5 cm 以上や出血を伴う腫瘍は切除。肝細胞腺腫のサイズが急激に増大する場合には悪性転化をうたがい、外科的治療。肝細胞がんへの悪性転化が疑われる腫瘍では、肝移

植も考慮。エタノール注入、経皮的ラジオ波焼灼療法、部分肝切除が行われる。

⑩糖原病 IV 型に対し肝移植は有効か

IV 型に対する肝移植の適応は、肝予備能により判断されている。肝以外の臓器に対する有効性のエビデンスは乏しい。

⑪糖原病 Ib 型の好中球減少症、好中球機能障害に対し、SGLT2 阻害薬は有効か

SGLT2 阻害薬は血液中に存在 (~150 μM) する分解されないグルコースのアナログである 1, 5AG を尿から排泄することにより好中球への 1, 5AG6P の蓄積を防ぎ、好中球機能を改善する。また、炎症性腸疾患も改善するとの複数の報告がある。国外では、臨床治験が計画されている。

糖原病診療の Unmet Needs に対する研究課題でもある CQ が多く存在する。現行の治療 (例えば肝型糖原病に対する食事療法) の下での臨床課題に関する研究に加え、Unmet Needs に対する新たな解決策となり得る新規治療法の研究が進行し、AAV8 を用いた遺伝子治療 (糖原病 Ia 型) や mRNA 医薬 (I, III 型) の臨床試験が登録されている。

持続血糖モニタリング (CGM) は、本邦では 2009 年に 1 型糖尿病に対し承認された。Real time の血糖値と、血糖値の変動を捉えることが可能であり、糖尿病診療に重要な役割を果たしているが、糖原病に対する保険適応はない。糖原病に対する CGM の有用性が示されている。

肝型糖原病では、糖原病 III 型と IV 型において肝線維化が進行する。糖原病 III 型では肝線維化が早期に発症しうること、肝線維化は潜在性に進行し重症化しうるということが報告されている。GL で取り上げる必要がある。III 型、IV 型の進行性肝硬変に対して肝移植が行われている。

米国では、新生児マススクリーニングを行う利益の大きい疾患が Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) に登録、実施される。本邦でもライソゾーム病などの先天代謝異常症を含めた新生児拡大マススクリーニングが、各地で実施されるようになってきている。RUSP のスコアリングには早期介入の利益、早期介入の死亡予防効果な

どを含む項目がある。今後の治療法の開発により糖原病スクリーニング検査の重要性が高まる可能性がある。

2. 糖原病の診療体制の検討

糖原病の診療は、小児科 (先天代謝異常・神経・肝臓・循環器)、成人科 (肝臓内科、肝臓外科、腎臓内科、腎臓外科、神経内科など) が連携し診療を行う必要がある。また、中核病院と連携して診療を行う必要がある。

診療態勢を構成する専門職種

- 1) 糖原病 (先天代謝異常症) に関する専門知識を有する医師
- 2) 各臓器疾患に関する専門知識を有する医師 (肝臓内科、肝臓外科、移植外科、循環器内科、血液内科、婦人科他)
- 3) 遺伝カウンセラー
- 4) 先天代謝異常症に関する知識を有する
- 5) 栄養士
- 6) 医療ソーシャルワーカー
- 7) コーディネーター

3. 糖原病成人期の診療と患者支援の在り方の検討

先天代謝異常症を専門とする医師 (多くは小児科医) の診療継続 (併診) を考慮すべき症例も少なくない。トランジションのためのコーディネーターの役割と、チームによる診療が重要である。

トランジション準備状況の評価と準備を、計画的に行う。先天代謝異常症では、生涯にわたり診療が必要であり、代諾者による診療の意思決定から、自立した診療行動への移行を支援することが、生涯にわたる治療に対するアドヒアランスの向上に役立つと考えられる。疾患や治療の詳細の理解、薬の管理、日常生活管理、自立して受診し、意思決定を行うなどの項目について、評価表などのツールを用いて移行準備状況を評価し、準備を推進することが、移行期・成人期医療を円滑に行う上で重要である。

又、移行期や成人期に臓器障害が進行する糖原病では、予後を推測し、適切な治療法を選択する必要がある。

糖原病 III 型では肥大型心筋症、肝疾患の進行、肝線維症、肝硬変、肝細胞腺腫、進行性ミオパチー、ニューロパチーの進行が見られる

ことがある。心筋症や筋症の進行はよく知られているが、肝線維化・肝硬変も生命予後を左右する病態で、早期に発症することがあり、潜在性に進行し、重篤化する。青年期にかけての肝逸脱酵素の低下は肝線維化の進行による可能性がある。肝生検をしないと、病勢の評価は困難である。非侵襲性モニタリングは確立されていないが、Fibroscan, vibration-controlled transient elastography (VCTE)が有用である可能性があり、バイオマーカーとしてFGF21, biotinidaseの有用性が報告されている。

「成人期の先天代謝異常」
文書(書籍)作成も成人期診療支援の一助である。糖原病I型(案)を抜粋する。

糖原病I型の成人期の症状と治療

糖原病I型では、成人後も低血糖は改善されないため、少量頻回食と治療用フォーミュラ、非加熱コーンスターチまたは夜間持続注入による小児期からの食事療法を生涯継続する。

10歳頃から良性の肝細胞腺腫が出現し、多発することが多い。稀に一部悪性化するため、定期的な画像検査が必要である。

15歳頃から蛋白尿、血尿、高血圧など腎障害が出現する。血糖コントロールが不良の症例では、慢性腎障害を合併しやすい。

ときに、肺高血圧症、思春期遅発症、膵炎や胆石症を発症することがある。

糖原病Ib型では炎症性腸疾患を合併することがある。糖原病Ib型の77%の患者に炎症性腸疾患がみられたとの報告がある。Ib型では甲状腺自己免疫疾患や甲状腺機能低下症の頻度が上昇する。

成人期診療科受診の契機

多くは成人科への小児科からの移行。ごく稀に成人期に診断される症例がある。

成人期診療科受診の目的

低血糖、関連する代謝(高脂血症、高尿酸血症)のコントロールと治療

肝細胞腺腫に対する治療

腎障害に対する治療

肺高血圧症に対する治療

糖原病Ib型：炎症性腸疾患、甲状腺自己免

疫疾患などの治療

D. 考察

糖原病の診療の均てん化を目的とし、エビデンスに基づいたGLの改訂作業を実施している。改訂に向け抽出されたCQは、低血糖や長期合併症予防のための治療、治療効果のモニタリング、長期合併症(肝腫瘍、腎機能障害など)の治療や治療の適応基準、糖原病I b型の好中球減少症、好中球機能異常、炎症性腸疾患に対し、症例が集積されているSGLT2阻害薬の有効性や新規治療薬(遺伝子治療など)についてであった。

生涯治療継続が必要な先天代謝異常症の診療では、小児期から長期に継続される診療だけでなく、長期合併症、長期予後を見据えての診療が必要である。診療の意思決定が、患者自身に移行することにより、治療のコンプライアンスが低下することがないように、移行期支援や関係機関の連携が重要である。

E. 結論

GL改訂に向けCQを抽出し、小児から成人期の病態を踏まえた診療を均てん化することも重要な課題である。治療の進歩に伴い、GLを常にアップデートする必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, Sato K, Kaji S, Saito Y, Takahashi M, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Yamashita H. Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations. Intern Med. 59:2729-2732. 2020.
- 2) Ichimoto K, Fujisawa T, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Matsunaga A, Ogawa-Tominaga M, Akiyama N, Naruke Y, Horie H, Fukuda T, Sugie H, Inui A, Murayama K. Two cases of a non-progressive hepatic form of glycogen storage disease type IV with atypical liver pathology. Mol Genet Metab Rep. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100601. 2020.

- 3) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via ¹³C-fatty acid loading test. *Pediatr Res*. 2022 Online ahead of print. PMID: 35136200
 - 4) Mori T, Ishikawa A, Shigetomi H, Fukuda T, Sugie H. A novel PHKA2 variant in a Japanese boy with glycogen storage diseases type IXa. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14839. Epub 2021 PMID: 34837663
 - 5) Munekane A, Ohsawa Y, Fukuda T, Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y. Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency. *Intern Med*. 2021. Online ahead of print. PMID: 34615823.
 - 6) Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, Saito Y, Fukuda T, Sugie H, Nishino I, Takahashi Y. A 78-year-old Japanese male with late-onset PHKA1-associated distal myopathy: Case report and literature review. *Neuromuscul Disord*. 2022 32:769-773.
 - 7) Baba K, Fukuda T, Furuta M, Tada S, Imai A, Asano Y, Sugie H, P Takahashi M, Mochizuki H. A Mild Clinical Phenotype with Myopathic and Hemolytic Forms of Phosphoglycerate Kinase Deficiency (PGK Osaka): A Case Report and Literature *Intern Med*. 2022;61:3589-3594.
 - 8) Saito Y, Nakamura K, Fukuda T, Sugie H, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. Muscle biochemical and pathological diagnosis in Pompe disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 25: -2022-329085.
 - 9) 伊藤あかね, 平出 拓也, 古澤有花子, 松本由里香, 河崎 知子, 鶴井 聡, 才津 浩智, 緒方 勤, 福田冬季子. c.116G>A, p.(Arg39His) ホモ接合性バリエントが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例, 浜松医科大学小児科学雑誌336-44, 2023
 - 10) 村井 雄紀, 原 周平, 安本 倫寿, 近藤 立樹, 佐久間 美佳, 寺尾 紗世, 三神 美子, 塩田 勉, 上野 大蔵, 太田 達樹, 佐藤 恵, 森下 雄大, 大久保 由美子, 福岡 哲哉, 福田 冬季子. 繰り返す低血糖発作を契機にミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-CoA合成酵素欠損症と診断した乳児の一例 浜松医科大学小児科学雑誌2 ; 27-42, 2022.
- ## 2. 学会発表
- 1) 斎藤 良彦, 中村 公俊, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 林 晋一郎, 野口 悟, 西野 一三. 本邦における骨格筋切片を用いたポンペ病スクリーニング 第6回日本筋学会学術集会 名古屋 日本筋学会学術集会プログラム・抄録集 96, 2020.
 - 2) 福田 冬季子, CLN2に対する酵素補充療法製剤を用いた治療経験 第63回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 53巻Suppl. S194, 2021.
 - 3) 福田冬季子, ムコ多糖症II型 脳室内治療薬の治療経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S121, 2021.
 - 4) 福田冬季子, セロイドリポフスチン症2型に対する脳室内注射薬セルリポナーゼαによる酵素補充療法の経験 第62回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌 Suppl. S120, 2021.
 - 5) 斎藤良彦, 中村 公俊, 福田冬季子, 杉江 秀夫, 林 晋一郎, 野口悟, 西野 一三. 本邦における骨格筋切片を用いたPompe病スクリーニング第40回日本神経治療学会

神経治療学39巻6号 S248, 2022

- 6) 福田 冬季子 ムコ多糖症2型 脳室内治療薬の治療経験 第64回日本小児神経学会学術集会 脳と発達 54Suppl. S200, 2022
- 7) 3中村 公俊, 石毛 美夏, 伊藤 哲哉, 大石 公彦, 小須賀 基通, 高橋 勉, 但馬 剛, 長尾 雅悦, 濱崎 考史, 村山 圭, 伊藤 康, 児玉 浩子, 小林 弘典, 笹井 英雄, 清水 教一, 青天目 信, 羽田 明, 福田 冬季子, 村上 良子, 和田 陽一新生児スクリーニング対象疾患等の診療体制の整備に関する研究(中村班報告) 第63回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌38 : 235, 2022.
- 8) 高田 ちひろ, 武藤 武志, 市橋 洋輔, 中野 さつき, 宗永 健志, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 石井 智弘, 長谷川 奉延 PHKA2遺伝子に2.4kbの新規欠失を認められた糖原病IXa型の男児例 第63回日本先天代謝異常学会学術集会 日本先天代謝異常学会雑誌:38;215,2022.

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

分担研究課題名
患者登録制度および先天性ケトン体代謝異常症に関する研究

分担研究者：笹井 英雄（東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科・助教）

研究要旨

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患に対し、genotype-phenotype correlationの情報を蓄積しエビデンス創出をしていくために、難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備・登録を進めた。また、先天性ケトン体代謝異常症についてはエビデンスを創出して今後のガイドラインに反映させるべく、引き続き症例解析を継続し論文報告を行なった。

研究協力者氏名

松本 英樹（東海国立大学機構・岐阜大学医学部附属病院・臨床講師）

森 真以（東海国立大学機構・岐阜大学医学部附属病院・医員）

大塚 博樹（東海国立大学機構・岐阜大学医学部附属病院・非常勤講師）

青山 友佳（中部大学生命健康科学部臨床工学科・准教授）

仲間 美奈（近畿大学理工学部生命科学科・講師）

吾郷 耕彦（デュボン小児病院・Post Doctoral Researcher）

と確定してフォローするというプロジェクトを安定的に運用できるようにする。

B. 研究方法

新生児マススクリーニング対象疾患はひとつひとつの疾患が非常に希少であり、情報を集めてエビデンス創出していくためには全国の研究者の協力が必要になる。難病プラットフォームのレジストリでは、研究協力者を含めると全国40名近いNBS対象疾患等の専門家に参加していただく。そして、難病プラットフォームへの患者登録や、その後の継続的なフォローアップ情報の入力を実施していく。

（倫理面への配慮）

京都大学の中央倫理委員会による一括審査で倫理承認を得て行なっている。

C. 研究結果

全国の研究協力者によるレジストリー運営システムを準備しており、これまでに19症例の登録を行った。今後、患者登録を積極的に実施し、登録数を増加させていく予定である。

D. 考察

継続的なプロジェクトとして難病プラットフォームレジストリーに症例が登録されていくことで、今後のNBS対象疾患等の診療に役立つ情報が蓄積されていき、いくつかの疾患で遺伝子型に基づく診療ガイドラインの改訂につなげて

患者登録制度

A. 研究目的

新生児マススクリーニング(NBS)対象疾患は、同一疾患であっても遺伝子型により臨床的重症度が異なる疾患が多くあり、疾患単位でのガイドラインでは過剰診療、不十分診療となる可能性があり、遺伝子型に基づいた個別化ガイドラインが求められている。そのため、当研究班で作成している「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」の今後の改訂に向けて、genotype-phenotype correlationの情報を蓄積してエビデンス創出をしていくことが重要となる。その目的のために、AMED 笹井班と連携し、難病プラットフォーム標準レジストリーを用いたレジストリーを確立し、遺伝子変異をきちんと

いくことが期待できる。

E. 結論

難病プラットフォームを用いた患者登録制度の準備・登録を進めた。

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(β ケトチオラーゼ欠損症)として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。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。また、関連疾患としてHSD10病やMCT1欠損症も重要である。それらの臨床的調査研究を担当している。

B. 研究方法

先行研究に引き続きケトン体代謝異常症の調査研究として、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

ケトン体のアセト酢酸と3ヒドロキシ酪酸とを代謝するBDH1という酵素があるが、この欠損症例はこれまでヒトでは報告はない。このBDH1のKOマウスを用いた解析を行い、

“Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting.”としてJIMDに報告した。このBDH1の役割はケトン体代謝の病態を考えていくうえで、重要になると考える。

また、ケトン体産生障害をひきおこすHMG-CoA合成酵素欠損症に関して、国内で報告された新規症例の変異について、in vitroで大腸菌を用

いたタンパク精製と機能解析を行い、それらをまとめた論文を”Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations.”として、Exp Ther Medに報告した。その後に見つかった新規症例群の解析も実施し、genotypeとの関連を検討しており、それらを報告すべく準備を進めている。

また、ケトン体利用障害をきたす β ケトチオラーゼ欠損症において、その責任遺伝子であるACAT1のAlu配列とエクソスキップの関連についての解析を行いAll Lifeに報告を行った。さらに、Acat1及びAcaa2のKOマウスの作成が完了し、現在その詳細な病態解析を進めている。

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) Nakama M., Sasai H., Kubota M., Hasegawa Y., Fujiki R., Okuyama T., Ohara O., Fukao T.: Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. Hum Genome Var. **7**, 10 (2020).
- 2) Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Matsumoto H., Ohnishi H., Sasai H., Osawa M., Yamaguchi S., Mitchell G. A., Fukao T.: Deficiency of 3-

- hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting. *J Inherit Metab Dis.* **43**(5), 960-968 (2020).
- 3) Ago Y., Otsuka H., Sasai H., Abdelkreem E., Nakama M., Aoyama Y., Matsumoto H., Fujiki R., Ohara O., Akiyama K., Fukui K., Watanabe Y., Nakajima Y., Ohnishi H., Ito T., Fukao T.: Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations. *Exp Ther Med.* **20**(5), 39 (2020).
- 4) Lee T., Yoshii K., Yoshida S., Suga T., Nakamura K., Sasai H., Murayama K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Takeshima Y.: Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients. *Clin Chim Acta.* **510**, 633-637 (2020).
- 5) Uesugi M., Mori J., Fukuhara S., Fujii N., Omae T., Sasai H., Ichimoto K., Murayama K., Osamura T., Hosoi H.: Short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency causes prominent ketoacidosis with normal plasma lactate levels: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* **25**, 100672 (2020).
- 6) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 藤木亮次, 小原収, 吉長正博: MRI検査により早期の拡張型心筋症と考えられた遅発型極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症の兄妹例. *月刊心臓.* **53**(2), 209-215 (2021)
- 7) Nakama M., Otsuka H., Sasai H., Ohnishi H., Morishige K.-I.: A short sequence within AluSx induces downstream exon skipping in an ACAT1 minigene model. *All Life.* **14**(1), 869-873, (2021)
- 8) Shimozawa N., Takashima S., Kawai H., Kubota K., Sasai H., Orii K., Ogawa M., Ohnishi H.: Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen.* **7**(3), 58, (2021).
- 9) Matsumoto H., Kawashima N., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Esaka Y., Ohnishi H.: In vitro functional analysis of four variants of human asparagine synthetase. *J Inherit Metab Dis.* **44**(5), 1226-1234, (2021).
- 10) Kido J., Mitsubuchi H., Watanabe T., Sugawara K., Sasai H., Fukao T., Nakamura K.: A female patient with GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Hum Genome Var.* **8**(1), 45, (2021).
- 11) Tajima G., Kagawa R., Sakura F., Nakamura-Utsunomiya A., Hara K., Yuasa M., Hasegawa Y., Sasai H., Okada S.: Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic

- Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant. *Int J Neonatal Screen.* **7**(3), 35, (2021).
- 12) Miyazaki T., Ozeki M., Sasai H., Ohnishi H.: Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Int.* **63**(6), 724-725, (2021).
- 13) Nohara F., Tajima G., Sasai H., Makita Y.: MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM. *Hum Genome Var.* **9**(1), 2, (2022).
- 14) Sasai H., Goto H., Kawashiri M., Kuwahara T.: Long QT as a first sign for propionic acidemia in a 10-year-old girl. *Pediatr Int.* **64**(1), e14752, (2022).
- 15) 横井あずさ, 横山能文, 篠田優, 原晃啓, 篠田邦大, 松本英樹, 笹井英雄, 堀友博, 久保田一生, 大西秀典, 高島茂雄, 下澤伸行: 小児大脳型発症前に診断し、極めて早期に造血幹細胞移植を施行できた、小児大脳型副腎白質ジストロフィーの一例. *日本マススクリーニング学会誌.* **31**(1), 59-67 (2021)
- 16) Osawa Y., Kobayashi H., Tajima G., Hara K., Yamada K., Fukuda S., Hasegawa Y., Aisaki J., Yuasa M., Hata I., Okada S., Shigematsu Y., Sasai H., Fukao T., Takizawa T., Yamaguchi S., Taketani T.: The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* **136**(1), 74-79 (2022).
- 17) Kido J., Haberle J., Sugawara K., Tanaka T., Nagao M., Sawada T., Wada Y., Numakura C., Murayama K., Watanabe Y., Kojima-Ishii K., Sasai H., Kosugiyama K., Nakamura K.: Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* **45**(3), 431-444 (2022).
- 18) Kanamori H., Yoshida A., Sasai H., Miyazaki T., Mikami A., Okura H.: A case of endomyocardial biopsy-proven early stage cardiac involvement in heterozygous Fabry disease. *Cardiovasc Pathol.* **60**, 107453 (2022).
2. 学会発表
- 1) 笹井 英雄: シンポジウム2 タンデムマススクリーニングの問題点; VLCAD欠損症における問題点(新たに診断された症例の変異から). *日本マススクリーニング学会学術集会(第47回)* (2020年9月25日-9月26日 岐阜(オンライン))
- 2) 笹井 英雄: シンポジウム4 わが国での新規対象疾患の選定基準を策定する上での論点について考える; 指標の感度や特異度が十分でない疾患. *日本マススクリーニング学会学術集会(第47回)* (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 3) 笹井 英雄: 症例検討ワークショップ; 一過性C3高値の新生児例 軽症プロピオン血症との比較. *日本マススクリーニング学会学術集会(第47回)* (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 4) 宮崎 太地, 笹井 英雄, 小関 道夫, 安江 志保, 松本 英樹, 堀 友博, 遠藤

- 沙緒理, 吾郷 耕彦, 川本 典生, 大西 秀典: 高インスリン性低血糖症をきたした多発乳児血管腫・肝外門脈体循環シヤントの新生児例. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 5) 横井 あずさ, 横山 能文, 篠田 優, 原 晃啓, 篠田 邦大, 松本 英樹, 笹井 英雄, 堀 友博, 高島 茂雄, 下澤 伸行: 大脳型発症前に診断し、極めて早期に造血幹細胞移植を施行できた小児大脳型副腎白質ジストロフィーの一例. 日本マススクリーニング学会学術集会(第47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 6) 小林 正久, 松田 純子, 笹井 英雄, 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47回) (2020年9月25日-26日 岐阜(オンライン))
- 7) 久保田一生, 笹井英雄, 川合裕規, 仲間美奈, 松本英樹, 堀友博, 高島茂雄, 大西秀典, 下澤伸行: 血縁者間で共有するABCD1バリエントをもち大脳型ALDが疑われた男児例. 日本人類遺伝学会(第65回大会) (2020年11月18日-12月2日 愛知(オンライン))
- 8) Matsumoto H., Sasai H., Yamamoto T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Kubota K., Ozeki M., Kawamoto N., Ohnishi H.: The functional analysis of the variants of human asparagine synthetase. The 14th International Congress on Inborn Errors in Metabolism (11/19-11/24/2021 Sydney, Australia; online).
- 9) 久保田 一生, 笹井 英雄, 川合 裕規, 高島 茂雄, 大西 秀典, 下澤 伸行: 血縁者間で共有するABCD1バリエントをもち大脳型副腎白質ジストロフィーが疑われた男児例. 日本小児神経学会学術集会(第63回) (2021年5月27日-29日 福岡市(オンライン))
- 10) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚 博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 新生児マススクリーニングで発見されたホモシスチン尿症1型(シスタチオニンβ合成酵素欠損症)2例の比較 高メチオニン血症と脳MRI高信号病変. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第48回) (2021年9月17日-18日 千葉市(オンライン))
- 11) 松本 英樹, 川島 菜奈, 仲間 美奈, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 久保田 一生, 江坂 幸宏, 大西 秀典: Expression and enzyme activity measurement of recombinant human variant type asparagine synthetase. 日本先天代謝異常学会学術集会(第62回) (2021年11月4日-6日 名古屋市(ハイブリッド))
- 12) 森 真以, 笹井 英雄, 横井 あずさ, 大塚 博樹, 松本 英樹, 久保田 一生, 山岸 篤至, 下澤 伸行, 大西 秀典: 乳児期早期に特徴的なMRI所見を呈したホモシスチン尿症1型(シスタチオニンβ合成酵素欠損症)の男児例. 日本先天代謝異常学会学術集会(第62回) (2021年11月4日-6日 名古屋市(ハイブリッド))
- 13) 下澤 伸行, 高島 茂雄, 川合 裕規, 笹井 英雄, 久保田 一生, 松本 英樹, 堀 友博, 折居 建治, 鈴木 康之, 中田 智彦, 村松 秀城, 夏目 淳, 伊藤 哲哉, 大西 秀典: 拡大新生児マススクリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス 副腎白質ジストロフィー新生

- 児マススクリーニングの現状と課題.
日本小児科学会学術集会(第125回)
(2022年4月15-17日 郡山市)
- 14) 笹井 英雄, 森 真以, 松本 英樹, 堀
友博, 久保田 一生, 折居 建治, 下澤
伸行, 鈴木 康之, 小川 恵, 大西 秀
典: 岐阜県における追加新生児マスス
クリーニングの現状. 日本小児科学会
学術集会(第125回) (2022年4月15-17日
郡山市)
- 15) 香川 礼子, 但馬 剛, 佐倉 文祥, 宇都
宮 朱里, 原 圭一, 森田 理沙, 真田
和哉, 田原 昌博, 宇都宮 裕人, 湯浅
光織, 重松 陽介, 笹井 英雄, 岡田
賢: 心筋症・QT延長症候群におけるプロ
ピオン酸血症罹患状況の調査. 日本小
児科学会学術集会(第125回) (2022年4
月15-17日 郡山市)
- 16) 下澤 伸行, 高島 茂雄, 川合 裕規, 笹
井 英雄, 久保田 一生, 中田 智彦, 村
松 秀城, 夏目 淳, 伊藤 哲哉, 大西
秀典: 難治性小児神経疾患の新生児ス
クリーニング国内新規導入の現状と課
題 副腎白質ジストロフィー. 日本小
児神経学会学術集会(第64回) (2022年6
月2-5日 高崎市)
- 17) 久保田 一生, 笹井 英雄, 山本 崇裕,
足立 美穂, 成田 綾, 大西 秀典: 石灰
化を伴う肝内腫瘍性病変を認め
Gaucheromaが疑われているゴーシェ病
の1例. 日本先天代謝異常学会学術集会
(第63回) (2022年11月24-26日 熊本市)
- 18) 松本英樹, 笹井英雄, 森真以, 大塚博
樹, 山本崇裕, 久保田一生, 大西秀典:
残存活性が比較的高値であったが典型
的な臨床症状を呈したアスパラギン合
成酵素欠損症の一例. 日本先天代謝異
常学会学術集会(第63回) (2022年11月
24日-26日 熊本市)
- 19) 笹井 英雄: シンポジウム1 「新生児ス
クリーニング: タンデムマス法とDNA検
査の融合」 様々なスクリーニング対象
疾患の診断における遺伝学的検査の有
用性. 日本小児遺伝学会学術集会(第45
回) (2023年1月28日-29日 東京)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし。
 3. その他
特になし。

有機酸代謝異常症および特殊ミルクの適応に関する研究

分担研究者： 伊藤 哲哉（藤田医科大学医学部小児科 教授）

研究要旨

有機酸代謝異常症について、メチルマロン酸血症の重症度を正確に把握するために酵素活性測定を継続して行い、臨床症状との関連について継続的に検討している。特殊ミルクの安定供給については、ケトンフォーミュラの需要過多に関しては、薬価収載品に対する定期的な薬価改定のために不採算品が発生することが予想されたため、乳業会社、特殊ミルク事務局、日本小児科学会、日本先天代謝医用学会と協議し、要望書の提出、薬価据え置きに貢献した。特殊ミルク治療ガイドブックにおいて適応基準を明確化、厳格化することにより供給量の低下を達成できた。今後は MCT フォーミュラなど他の特殊ミルクの供給体制も検討することに加え、治療用食品に関する制度についても検討すべきと思われた。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

中島 葉子

藤田医科大学医学部小児科 講師

前田 康博

藤田医科大学医学部共同利用研究設備サポート
センター 准教授

A. 研究目的

有機酸代謝異常症の治療管理は、それぞれの疾患が希少疾患であるため同一施設での症例の比較検討が困難で、施設ごとの治療管理法等の均一性に問題がある。診療ガイドラインでは主要疾患についての診療法についての記載がなされているが、重症度の把握は困難で各施設の症例経験も少ないことから、各症例に適した治療法の選択は今後のガイドライン改訂に期待されているところである。メチルマロン酸血症は新生児マススクリーニング対象疾患で、プロピオン酸血症と並び有機酸代謝異常症の中では最も頻度の多い疾患の一つであり、重症度も幅広く適切な治療が患児の予後を大きく規定する。この

ため我々は 2017 年～2019 年の AMED 深尾班においてメチルマロン酸血症全国調査を行いメチルマロン酸血症の現状について、その重症度や現行治療、酵素活性測定、遺伝子解析結果の関連などについて検討した。これにより、メチルマロン酸血症の薬物治療において、エルカルチンとビタミン B12 以外の使用については施設ごとに異なった方法を選択しており、薬物療法の優先順位を含めた内容の再確認が必要と考えられた。本研究では引き続き新規症例の酵素活性測定による重症度評価を行い、遺伝子変異との関連性や適正治療の検討を行う。

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は、現在の問題点として、登録特殊ミルク、登録外特殊ミルクの区分が存在し、登録外特殊ミルクは乳業会社はその費用の全額を、登録特殊ミルクについてもその約半額、対象症例が 20 歳以上の場合は全額を負担する制度となっている。また近年、特殊ミルクの供給需要が高まり産生限界の上限に迫っていることから、適正使用のさらなる厳格化が求められている。さらに、薬価収載品の特殊ミルクでは、診療報酬改定による定期的な薬価引き下げにより不採算品となる可能性があり、また医薬品規格のアミノ酸の供給量不足によりこれまで通

りの製品規格での産生ができなくなる可能性もあることから、これらの問題について検討する。

B. 研究方法

メチルマロン酸血症の酵素活性測定についてはLC-MS/MSを用いた酵素活性測定系を開発しすでに測定可能としている。活性測定の依頼を受けて順次測定し、その臨床像から重症度の検討を引き続き行った。

特殊ミルク供給については、特殊ミルクを使用する関連学会、特殊ミルクの供給を一般的に管理する特殊ミルク事務局、特殊ミルクを産生する乳業会社各社と今後の供給体制について検討した。

(倫理面への配慮)

藤田医科大学医学研究倫理審査委員会、HM20-005 承認

C. 研究結果

メチルマロン酸血症酵素活性測定について、期間内に20例以上の検体測定により臨床症状との比較を行い、いずれも妥当な酵素活性結果であることを確認した。これらの内容と重症度、新生児マススクリーニング時のスクリーニング項目であるC3値の関連について、日本先天代謝異常代謝異常学会にて発表した。

特殊ミルク供給に関しては、本研究班のワーキンググループとして、日本先天代謝異常学会、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の各代表により策定し、日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会により出版された「特殊ミルク治療ガイドブック」の内容に準じて供給されており、特に近年需要増加が著しかったケトンフォーミュラの需要増大に関して一定の効果が認められ、供給量の減少が認められた。一方で消化器病やシトリン欠損症に用いるMCTフォーミュラの需要増大が近年著しく、ケトンフォーミュラの供給量を上回る結果となった。MCTミルクの必要性は年長になる程低下し、MCTオイルへの変更も可能のほずであるため、特殊ミルク事務局からはその必要性について確認することとなった。薬価収載品目に対する薬価引き下げの懸念に

対しては、当該乳業会社と協議の上、日本小児科学会、並びに日本先天代謝異常学会と協力して要望書を提出することで対応し、今年度の薬価改定での引き下げを書きした。原料となるアミノ酸の規格変更については、厚生労働省難病対策課とも相談し、引き続き検討していただくこととなっている。

また海外視察において特殊ミルク等治療用食品の供給体制を検証し、欧米に比し本邦の状況が大変脆弱であるためこれに関しても今後検討していく必要があることを共有した。

特殊ミルク治療ガイドブックには記載されていない特殊ミルク使用疾患もあり、今後ガイドブック改訂に向けて準備を行うこととなった。

D. 考察

メチルマロン酸血症の重症度判定と治療経過などの臨床症状の関連等については、診療ガイドライン改定に向けてさらにエビデンスを蓄積していく必要があると思われる。

特殊ミルクの安定供給については関連各部署の連携により供給自体は安定化しつつあるが、企業負担により賄われている状況は継続しており、今後の永年的な安定供給の体制を考える抜本的な制度改革が必要と思われる。

E. 結論

有機酸代謝異常症のガイドライン改訂に向けたデータ蓄積を行っている。

特殊ミルク治療ガイドブックを作成、出版し供給の安定化を図り、改訂も含めて引き続き状況改善に努力している。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

セカンドライン検査から1歩先へ～特殊ミルクを使う時には～、第17回日本先天代謝異常学会セミナー、2021年6月14日～7月

31日オンデマンド配信

メチルマロン酸血症の食事療法～肝移植
後の食事管理も含めて～

中島葉子、第63回日本先天代謝異常代謝異常学会、2022年11月26日

メチルマロン酸血症における新生児マス
スクリーニング時のC3値および酵素活性値
と症例の関連

前田康博、中島葉子、横井克幸、伊藤哲哉
第63回日本先天代謝異常代謝異常学会、
2022年11月26日

(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

先天性銅代謝異常症の診療体制および移行期医療体制構築に関する研究

分担研究者： 児玉浩子（帝京平成大学大学院特任教授）

研究要旨

先天性銅代謝異常症には、Wilson病、Meknes病、occipital horn症候群がある。それぞれの疾患（Wilson病、Meknes病、occipital horn症候群）で、移行期医療を含む診療ガイドラインを作成した。

Wilson病に関しては日本肝臓学会とウイルソン病研究会が連携して、移行期医療をスムーズに行えるよう体制を整えた。

さらにWilson病の治療薬を内服しているWilson病患者である母親の母乳および出生児の発育を分析して、母乳中銅および亜鉛値は基準範囲であることおよび治療薬が母乳中に検出されないこと、出生児は問題なく発育していることを明らかにして、母親はWilson病治療薬を継続しながら、母乳授乳が可能であることを示した。

Menkes病に関しては、66例の日本人患者の遺伝子解析を行い、わが国患者での遺伝子変異の特徴を明らかにした。早期診断のための臨床症状をまとめて、新生児時期に発見するための症状を明らかにした。早期治療を受けた患者、すなわち、わが国で生後1か月以内からヒスチジン銅治療を開始した7例のMenkes病患者のその後の経過を解析した、生存例は3例で、現在10歳、11歳、14歳で、軽度の精神発達遅延はあるが、歩行は可能で、早期治療の効果が明らかになった。

研究協力者氏名、所属機関名及び所属機関における職名

新宅治夫：大阪公立大学大学院医学研究科
障がい医学・再生医学寄附講座
特任教授

藤澤千恵：東邦大学医学部医学科 講師

A. 研究目的

本研究は先天性銅代謝異常症であるWilson病、Meknes病、occipital horn症候群の診療ガイドラインを作成し、移行期医療体制を構築することである。さらに、それぞれの疾患で課題であるWilson某での母乳育児の問題およびMenkes病での早期診断のための症状および早期治療開始の効果などを明らかにすることである。

B. 研究方法

- 1) Wilson病、Menkes病およびoccipital horn症候群の移行期医療を含むガイドライン案を最新の知見を参考に作成する。
- 2) Wilson病患者は成人後も投薬が不可欠で、成人後も専門医が診療を継続する必要がある。移行期医療、成人医療を構築するために、日本肝臓学会との密なる交流が必要で、日本肝臓学会に働きかけて、充実した移行期医療体制を構築する。
- 3) Wilson病患者での課題の1つに、母乳栄養が可能かどうかの課題がある。Wilson病治療薬を継続しているWilson

病患者母親の母乳を採取して、母乳中の銅濃度および治療薬の母乳への移行を測定する。

- 4) Menkes病での早期治療の効果を評価する。また、早期診断のための症状などを解析する。

(倫理面への配慮)

帝京平成大学の倫理委員会に申請し、承諾された。

C. 研究結果および考察

- 1) Wilson病、Menkes病およびoccipital horn症候群のガイドライン作成に関しては、査読を受け、査読者らのコメントを参考に、ガイドライン案を修正し、最終原稿を本研究班に提出した。
- 2) 移行期医療に関しては、毎年、日本肝臓学会がシンポジウムやワークショップで取り上げ、肝臓専門医とWilson病について臨床・研究に造詣が深い小児科医やWilson病研究会と交流を深め対応する体制が構築された。
- 3) Menkes病に関しては、日本人Menkes病患者66例の遺伝子解析を行い、日本人での遺伝子変異の特徴を明らかにした。さらに64例に患者の初期症状を解析し、早期診断のための症状・所見を明らかにした。しかし、早期診断の全例は、兄など親戚にMenkes病患者があり、出生時より本症が疑われて例で、症状からのみで本症と新生児期に診断された患者はいなかった。

また、日本人患者で新生児期に診断され治療を開始した症例7例のその後の経過を追跡した。その結果、4例は症状の悪化や事故などで死亡していたが、生存例3例は現在10歳、11歳、14歳で、軽度の発達遅延があるが、歩行は可能で、早期治療の有効性が示された。

D. 考察

Wilson病診療ガイドラインは2015年に日本小児栄養消化器肝臓学会、日本移植学会、日本肝臓学会、日本小児神経学会、日本神経学会、日本先天代謝異常学会、Wilson病研究会、Wilson病友の会の8学会が共同で発

表している。引用論文は319編と非常に多く、また、Wilson病友の会の患者の意見や活動も掲載されている。今回発表したWilson病ガイドラインは、2015年以降の論文を多く引用し最近のWilson病の動向を示した。そのなかで2015年版との大きな違いは2つあり、相違1は病型分類である。2015年版では、肝型、神経型、肝神経型のように分類されていた。しかし、病型で分類しにくい場合もある。また、欧米の診療ガイドラインでは症状別に項目を設けて記載していることなどから、本ガイドラインでは、欧米の診療ガイドラインに準じた方法、すなわち、肝症状、神経症状など臨床症状で項目を設けて記載した、相違2、もう1つの大きな違いは、2015年版では、肝臓の銅含有量が診断基準に用いられていたが、現在、わが国では針生検サンプルで銅濃度が測定できる施設が見当たらない状況である。銅濃度測定に代わるものとして、組織サンプルでの銅染色を採用した点である。

移行期医療に関しては、日本肝臓学会では、毎年移行期医療に関するシンポジウムやワークショップが開催され、Wilson病診療を受け入れる日本肝臓専門医が増加している。今後も連携が強化されることが期待できる。しかし、神経症状の患者は依然として小児科医が診療している患者が多く、今後、神経症状患者の移行期医療をどのように構築するかが課題である。

Menkes病、occipital horn症候群の診療ガイドラインに関しては、厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患克服研究事業で「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」の平成22(2010)年～平成24(2012)年での総合研究報告として2013年に診断基準が示されていた。その後、欧米では両疾患の診断基準や診断基準のメタ分析、詳細な症例報告のまとめなどが発表されており、それらを踏まえて、診療ガイドラインを作成した。さらに、Menkes病患者で

の早期治療開始が予後を改善することを示し、早期診断のための症状・所見を検討した。しかし、症状からは早期診断を行うことは困難で、新生児マススクリーニングでのMenkes病の早期診断の確立が望まれる結果であった。

E. 結論

Menkes病、occipital horn症候群の移行期医療、成人医療を含む診療ガイドラインが作成された。

Wilson病母親は本症の治療薬を服用しながら母乳育児が可能であることを示された。

Menkes病では、新生児マススクリーニングが早期診断に必要であることが示された。また、ヒスチジン銅治療を新生児時期に開始すると、ある程度神経症状・結合織異常が改善することが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ①児玉浩子. Menkes 病、occipital horn 症候群. 小児内科増刊号、2022; 54: 229-233.
- ②児玉浩子. Wilson 病. 小児内科、特別号 エキスパートが教える薬物治療 in press
- ③Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H³, Matuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y: Early clinical signs and early treatment in patients with Menkes disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2022; 31: 100849. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100849.
- ④Yamagishi T, Kudo T, Oyumi M, Sakamoto Y, Takahashi K, Akashi T, Kobayashi S, Kawakami T, Goda H, Sato Y, Mimaki M, Kodama H, Munakata M, Makino K, Takahashi H, Fukami T, Ito K: Pharmacokinetics of CuGTSM, a Novel Drug Candidate in a Mouse Model of Menkes Disease. *Pharm Res* 2021; 38: 1335-1340.
- ⑤Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y: Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatrics Open*.

2021. e000948. doi:10.1136/bmjpo-2020-00094.

- ⑥岡山和代、児玉浩子、青木継稔ら：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; 61(12): 700-714.
- ⑦児玉浩子, 岡山和代: (Wilson病) 患者アンケート調査からみた移行期医療の課題. *肝胆膵* 2021; 82: 406-412.
- ⑧児玉浩子: 酢酸亜鉛水和物製剤 ノベルジン
- ⑨日本病院薬剤師会雑誌 2020. 56

2. 学会発表

- ①メンケス病患者の早期発見のための初期症状. 藤澤千恵、佐藤、児玉浩子. 第20回日本小児栄養研究会、2023年3月10日、徳島
- ②佐藤恭弘、児玉浩子、泉陽一、元山華穂子、磯島豪、小川英伸、三牧正和: Wilson 病母親は母乳育児が可能である-母乳の銅、亜鉛濃度、薬剤分析の結果。第19回日本小児栄養研究会、東京、2022年3月12日(優秀演題賞受賞)
- ③ 児玉浩子、泉陽一、佐藤恭弘、阿南弥寿美、小椋康光: 治療中のWilson病母親は、授乳栄養が可能か? 第22回亜鉛栄養治療研究会、2021年8月7日、Zoom会議(優秀演題賞受賞)
- ④ 児玉浩子、岡山和代: Wilson病患者は母乳授乳が可能である。第37回日本肝臓学会総会、ワークショップ5アルコール性肝障害・代謝性肝疾患の現状と課題、2021年6月17
- ⑤ 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.

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

分担研究課題名：リジン尿性蛋白不耐症に関する研究

分担研究者： 高橋 勉 （秋田大学大学院医学系研究科・教授）

研究要旨

リジン尿性蛋白不耐症は二塩基アミノ酸輸送体をコードするSLC7A7遺伝子の異常による常染色体潜性遺伝性疾患である。感染症などに伴う高アンモニア血症による神経予後や各臓器合併症に伴う長期予後など生涯にわたる課題を有する疾患である。2019年に国内の診療ガイドラインを確立した。その後、近年増加しつつある成人症例について管理指針を策定するにあたり長期予後の実態把握と治療の有効性についての評価、そして現行ガイドラインの改定に向けての情報収集の目的で、これまでの診断症例を対象に長期予後調査研究を実施している。

研究協力者氏名

秋田大学小児科助教 野口篤子

JaSMIn（先天代謝異常症患者登録制度）における患者登録を推進する。

A. 研究目的

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症について2019年に国内の診療ガイドラインを確立した。本ガイドラインが活用されるに際し、その整合性を評価する。

また近年増加しつつある成人症例について、その管理指針を策定するにあたり国内患者の現状調査を行い、また海外診療の状況について情報収集する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、倫理委員会の承認を得て実施した。

B. 研究方法

1. 診療ガイドラインの作成と診療体制の検討
2019年に作成されたガイドライン内容に関し、その後の海外報告などとの整合性について評価する。新規治療や診断手法に関しても国内外の状況に関する情報収集を行う。

2. 移行期医療と成人期の診療体制の整備

成人期患者の生活状況、加えて治療歴に関する海外の情報について収集する。
また国内患者の現状調査として2010年LPI患者調査の患者を対象にした、診療、合併症、治療など調査を実施した。

C. 研究結果

1. 診療ガイドラインの作成と診療体制の検討

昨年のGL作成時点以降の新規知見の収集に努めた。現時点では治療に関わる知見の追加はないが、診断やマスキング関連の情報が追加された。

2. 移行期医療と成人期の診療体制の整備

成人期患者の生活状況、加えて治療歴に関する海外の情報について文献をもとにスクリーニングし改訂の準備資料とした。現時点ではまだ文献報告はわずかであり、継続して情報収集に努める。

2010年LPI患者調査の患者を対象にした、診療、合併症、治療など調査を実施しているが結果については取りまとめ中である。

3. 患者登録の推進と患者会の支援

3. 患者登録の推進と患者会の支援

JaSMIn (先天代謝異常症患者登録制度) の患者登録を推進するため、診療現場での啓蒙とパンフレット配布、ほかホームページへの寄稿などを実施した。しかし実際に本疾患に関する登録増にはつながっておらず、引き続き活動が必要な状況である。

D. 考察

希少疾患であるために、国外を包含してもこの1年においてはその後の新規知見の報告は認められていなかった。ただし少数ながらも症例報告が散見されており、臨床情報の蓄積を進めることが今後の治療方針の評価につながることを期待される。

JaSMIn (先天代謝異常症患者登録制度) における患者登録については、2名の登録がされたがまだまだ未登録者が存在するはずであり、ひきつづき啓蒙に努める。

E. 結論

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、2019年に確立した国内の診療ガイドラインの内容に関し、その整合性を評価した。また近年増加しつつある成人症例について、その管理指針を策定するにあたり海外診療の状況について情報収集を試みた。

シトルリン治療が国際的にも標準的に推奨されるようになって数年が経過したがその後の大きな進捗や変更はなく、現行の治療が及ぼす影響については、さらなる長期的なスパンでの評価が望ましいと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

・野口篤子 特殊ミルク治療ガイドブック「リジン尿性蛋白不耐症」p33-35. 診断と治療社、東京、2020.

・野口篤子、矢野道広、高橋 勉 [原発性免疫不全症候群～最新の疾患分類と新規疾患を中心に]免疫調節障害 家族性血球貪食性リンパ組織球症(FHL)症候群 SLC7A7欠損症(リジン尿性蛋白不耐症) 日本臨床 78巻増刊7 原発性免疫不全症候群 日本臨床社、東

京、 p233-235, 2020.

・野口 篤子【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 リジン尿性蛋白不耐症(解説) 小児内科(0385-6305)54巻増刊 Page80-83, 2022

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

患者登録制度および患者会との連携に関する研究

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）
小須賀 基通（国立成育医療研究センター遺伝診療センター遺伝診療科 診療部長）

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。本年度は、JaSMIn 登録患者の情報を分析、成人期以後の診療科移行に関する質問紙調査の分析、登録患者に対するフィードバックとしてリーフレットの制作・配布などの情報提供を行った。

研究協力者氏名

徐 朱玟（国立成育医療研究センター 臨床検査部）
山下和香奈（国立成育医療研究センター 臨床検査部／埼玉医科大学ゲノム医療科）

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集計した。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における支援などを行い、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。
（倫理面への配慮）

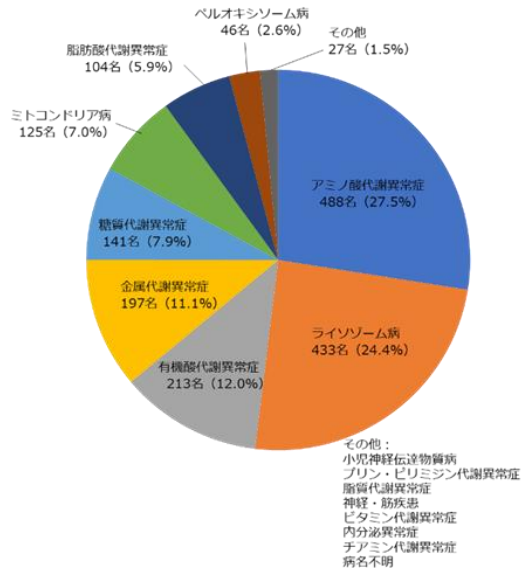
JaSMIn は、国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けている（受付番号 569、平成 24 年 5 月 21 日付）。

C. 研究結果

(1) JaSMIn の登録状況について

2023 年 3 月 9 日時点で 15 疾患群 70 以上の疾患について、計 1774 名の患者登録があった。図 1 に登録者の疾患群別分布を、表 1 に疾患別患者登録数を示す。また、登録者の性別は男性が 978 名（55.1%）、女性は 794 名（44.8%）、不明 2 名（0.1%）であった。登録患者の平均年齢は 21.2 歳、中央値は 17 歳 7 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 56.4%と全体の 6 割弱を占めた。

図 1. 疾患群別分布 (2023 年 3 月集計)



(2) 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まりリーフレットを制作した (図 2)。2020 年度版、2021 年度版、2022 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 5000 部を無料で配布した。

図 2. JaSMIn 通信特別記事リーフレット (2020 ~2022)



表 1. 疾患別登録者数 (2023 年 3 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尿症	13	
	アルギニン血症 (アルギナーゼ欠損症)	1	
	オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症	64	
	カルバモイルリン酸合成酵素 I (CPSI) 欠損症	12	
	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・ホモントリリン尿症 (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	20	
	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)	5	
	ツスチン尿症	14	
	シトリン欠損症	100	
	シトリン血症	27	
	テトラヒドロピオペリン欠損症 (BH4欠損症)	4	
	脳回転状神経線維腫瘍 (高オルニチン血症)	2	
	非ケトosis型高チロシン血症	4	
	フェニルケトン尿症	172	
	ホモシスチン尿症	21	
	メーブルシロップ尿症	22	
	リジン尿性蛋白不耐症	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	8	
	グルタル酸血症I型	13	
	グルタル酸血症II型	10	
	複合カルボキシルゼ欠損症 (MCD)	9	
	プロピオン酸血症	79	
	ミトコンドリアPHMG-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-CoA合成酵素欠損症)	4	
	メチルマロン酸血症	61	
	D-2-ヒドロキシグルタル酸尿症	1	
	L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症	1	
	β-ケトチオラーゼ欠損症 (ミトコンドリアアセチルCoAチオラーゼ欠損症)	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カルボキシルゼ欠損症 (メチルクロトニルグリシン尿症)	24	
	糖質代謝異常症	ガラクトース血症 (病型不明)	10
		ガラクトキナーゼ欠損症 (ガラクトース血症II型)	9
		グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症	45
先天性糖鎖合成異常症 (CDG) Ia型		1	
糖原病 (ポンペ病以外)		73	
フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) 欠損症		3	
α-マンノシドーシス		1	
ライソソーム病	異染色性白質シストロフィー	24	
	ガラクトシアリドーシス	10	
	クラッベ (Krabbe) 病	17	
	ゴーシェ (Gaucher) 病	64	
	シスチノーシス (シスチン症)	8	
	神経セロイドリポフスチン症	4	
	タノ病	3	
	ニーマンピック (Niemann-Pick) 病C型	21	
	ファブリー (Fabry) 病	63	
	フコシドーシス	1	
	ポンペ (Pompe) 病	36	
	ムコ多糖症	140	
	ムコリピドーシスII型・III型	12	
GM1-カングリオシドーシス	6		
GM2-カングリオシドーシス	23		
脂肪酸代謝異常症	カルニチン/カルニチン-オキシトランスフェラーゼ (CPT) I欠損症	4	
	カルニチン/カルニチン-オキシトランスフェラーゼ (CPT) II欠損症	16	
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	34	
	全身性カルニチン欠乏症 (カルニチントランスポーター異常症)	15	
	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	30	
	ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症	4	
	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)	46	
	脂質代謝異常症	無ベータリポ蛋白血症 1	
	低ベータリポ蛋白血症	1	
プリン・ピリミジン代謝異常症	レッシュナイハン (Lesch-Nyhan) 症候群	3	
	ミトコンドリア病 (MELAS)	20	
	ミトコンドリア病 (MERRF)	2	
ミトコンドリア病	慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)	4	
	ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症	12	
	リー (Leigh) 脳症	44	
	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)	41	
	コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 欠損症	1	
小児神経伝達物質病	セピアアデニン還元酵素 (SR) 欠損症	1	
	チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症	1	
	芳香族L-アミノ酸脱水素酵素 (AADC) 欠損症	6	
	コバラミン代謝異常症	1	
ピタミン代謝異常症	21-水酸化酵素欠損症	1	
	チアミン代謝異常症	1	
チアミン代謝異常症	チアミントランスポーター (SLC19A3) 欠損症	1	
	神経・筋疾患	2	
	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (CPH) 欠損症	2	
その他	診断名未確定	8	
合計		1774	

(3) 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。

① 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
- 関連する患者家族会情報のイベント等告知やリンクの掲載
- 関連学会・セミナー情報を掲載
- 先天代謝異常症患者会フォーラム実行委員会と連携し、フォーラム情報の周知等の開催支援

② JaSMIn 通信特別記事の作成

- 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.72
- 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

③ JaSMIn 通信の発行

- メールマガジン（月 1 回／最新号第 81 号）
- 特別記事最新号、専用 HP 新着情報配信

(4) JaSMIn 登録情報の研究への利活用

研究実施期間中、日本先天代謝異常学会患者登録委員会による承諾を得た 3 件の研究について、JaSMIn 登録情報の利用が開始され、JaSMIn 事務局を介して調査票の郵送や Web アンケートの発送を実施した。

D. 考察

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）は、現在登録患者数が 1700 名を超えている。総登録者数は 3 年前と比較し 209 名増加しており、多くの新規登録患者を獲得できた。関連する各患者家族会における登録案内など、連携協力が必要不可欠であった。

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 99.0% に上る。これは、JaSMIn の活動により、「患者家族との繋がり」を保てていると評価できる。また、登録情報は自然歴調査や質問紙調査など、各調査への利活用も進んでおり、JaSMIn が新規治療法の開発などにつながりうる関連研究において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

先天代謝異常症患者登録制度（JaSMIn）は登録事業開始から 10 年目を迎え、登録患者の新規獲得・維持、継続的情報提供、研究活用など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ている。また、関係患者会とは新規登録の推進、各イベント等の告知案内等、相互の協力体制を築いている。

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推進、患者への情報還元を進めていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021 Feb 27;21:67-75.
 - 2) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, Yoshino M, Okano Y, Ito T, Okuyama T, Nakamura K, Matuo M, Endo F, Ida H. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatr Int*. 2021 Jan;63(1):8-12.
 - 3) Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Dec 10;25:100692.
 - 4) Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Sato Y. A Phase 2/3

- Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):671-679.
- 5) Iwahori A, Maekawa M, Narita A, Kato A, Sato T, Ogura J, Sato Y, Kikuchi M, Noguchi A, Higaki K, Okuyama T, Takahashi T, Eto Y, Mano N. Development of a Diagnostic Screening Strategy for Niemann-Pick Diseases Based on Simultaneous Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analyses of N-Palmitoyl-O-phosphocholine-serine and Sphingosylphosphorylcholine. *Biol Pharm Bull.* 2020 Sep 1;43(9):1398-1406.
 - 6) Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jul 29;24:100630.
 - 7) Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, Yamamoto R, Okuyama T, Eto Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, a biosimilar of agalsidase beta, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and II/III clinical studies. *Mol Genet Metab.* 2020 Jul;130(3):215-224.
 - 8) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Biomarkers for Lysosomal Storage Disorders with an Emphasis on Mass Spectrometry. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 14;21(8):2704.
- Nakama M, Sasai H, Kubota M, Hasegawa Y, Fujiki R, Okuyama T, Ohara O, Fukao T. Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Hum Genome Var.* 2020 Apr 2;7:10.
- 1) Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R. Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector. *Genes Cells.* 2021 Nov;26(11):891-904.
 - 2) Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2021 Jul;133(3):277-288.
 - 3) Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 10;22(20):10938.
 - 4) Mashima R, Okuyama T, Ohira M. Physiology and Pathophysiology of Heparan Sulfate in Animal Models: Its Biosynthesis and Degradation. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 10;23(4):1963.
 - 5) Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K. Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Sep 28;33:
 - 6) Hattori A, Okuyama T, So T, Kosuga M, Ichimoto K, Murayama K, Kagami M, Fukami M, Fukuhara Y. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome. *Hum Genome Var.* 2022 Sep 12;9(1):32. 2.
2. 学会発表
- 1) 山下和香奈 他, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 診療科移行に関する質問紙調査, 第62回日本先天代謝異常学会学術集会, 2021
 - 2) 山下和香奈 他, 先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn) の現状: 長期運用に向けた取り組みと課題, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会, 2022
- 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
新生児マススクリーニングに関する研究

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

公的事業としての新生児マススクリーニングは、有用性検証や対象拡大などのための仕組みを備える必要がある。本分担研究では、現行対象疾患について、(1)患者 QOL 調査、(2)発見患者情報の集約・追跡、(3)脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積に取り組むとともに、新規スクリーニングについては、(4)対象疾患選定の評価基準を取りまとめた。今後は個々の現行・新規疾患について、この基準に沿って評価するために必要な知見を集積するための取り組みが必要となる。

研究協力者氏名

岡田 賢
広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・教授
香川 礼子
広島大学病院小児科・助教
佐倉 文祥
広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・大学院生
原 圭一
国立病院機構呉医療センター小児科・医長
宇都宮 朱里
広島市立北部医療センター安佐市民病院
小児科・部長
重松 陽介
福井大学医学部医学科・客員教授
湯浅 光織
福井大学医学部小児科・特命助教
山口 清次
島根大学医学部医学科・客員教授
沼倉 周彦
埼玉医科大学病院ゲノム医療科/小児科・
准教授
此村 恵子
国立保健医療科学院
保健医療経済評価研究センター・研究員

児マススクリーニングが、ガスリー法に比べて費用対効果に優れるという結果を得たが、この分析は先行文献等に依拠した多くの仮定を含んでいた。中でも特に重要な評価因子である、新生児マススクリーニングで発見された患者の QOL については、国内・海外を通じて本格的な検討に基づく知見は報告されていないことから、実際の国内患者でのデータを提示する。

2) 現行新生児マススクリーニングによる発見
患者情報の集約と追跡

スクリーニングで発見された患者情報の集約を長期的に継続させるには、そのための内容が受検時の説明・同意手続きに含まれるようにする必要があるが、実際には自治体ごとに取り決められているのが現状である。本研究では、記載内容の標準化に取り組みつつ、現状下で可能な限りの患者情報を収集する。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積・
発見患者の予後調査

脂肪酸代謝異常症は、長時間の空腹回避など低コストの方法で、重度障害～死亡に至りうる危険な急性発症を予防できる、新生児マススクリーニングの好適疾患群である。中でも我が国での頻度が比較的高い MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症・CPT2 欠損症について、我々はアシルカルニチン分析・酵素機能評価・遺伝子解析による確定検査を提供しており、臨床病型・発症リスクの大きさを評価するための生化学所見・残存酵素機能・遺伝子型のデータを集積する。

特に MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症は、タンデムマス法によるスクリーニングの自治体事業

A. 研究目的

1) 現行スクリーニング対象疾患の QOL 調査

2017～2019 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」(研究代表者：但馬剛) では、タンデムマス法を導入した新生

化以降、発見患者数が急激に増加しており、予後調査を実施してスクリーニングの有用性を検証する。

4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定

新たな検査法や治療法の実用化を受けて、新生児マススクリーニングの新規対象候補疾患が増加しているが、公的事業化の明確な仕組みはないのが現状である。2019年度AMED成育疾患克服等総合研究事業「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」では、米国の対象疾患リスト(Recommended Uniform Screening Panel; RUSP)選定用スコアリング法を援用して、各候補疾患の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。米国をはじめ国外の制度を参考にして、我が国の実情に即した選定基準を明確にする必要がある。

B. 研究方法

1) 現行スクリーニング対象疾患のQOL調査

山形大学小児科と国立保健医療科学院の共同研究として2019年度に開始した、小児(8~15歳, EQ-5D-YおよびPedsQOLを使用)と成人(16歳以上, EQ-5D-5LおよびSF-36を使用)を対象とする調査(回収目標数=小児250例+成人50例)を、本研究班で継続実施した。

2) 現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築

a) 説明・同意手続きの標準化

2020年度成育医療研究開発費「自治体の枠を超えた新生児マススクリーニングの標準化・効率化に関する研究」と連携して、地域ブロック(北海道・東北/関東・甲信越/中部/近畿/中国/四国/九州・沖縄)単位で研究協力者を配置し、受検時の説明・同意手続きの標準化について検討した。

b) 発見患者情報のアンケート調査

各自治体に選任を依頼している、新生児マススクリーニングに関する情報を取りまとめる「中核医師」を対象として、研究年度の前年度に発見された新規患者の診断病名と、その前々年度に発見された患者の予後情報に関するアンケート調査を毎年度実施した。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積・発見患者の予後調査

a) 全国各地の新生児マススクリーニングあるいは各種症状の精査で、MCAD欠損症・VLCAD欠損症・CPT2欠損症が疑われた症例について、血清アシルカルニチン分析・リンパ球酵素活性測定・単核球脂肪酸代謝能測定・遺伝子解析を実施した。

b) 1997年4月から2019年12月までに確定診断したMCAD欠損症・VLCAD欠損症の新生児マススクリーニング発見症例について、担当医へのアンケートによる予後調査を実施した。

4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定

AMED成育疾患克服等総合研究事業「新生児マススクリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立」と連携して、RUSP選定用スコアリング法を参考に、疾患頻度や臨床病型、発症前スクリーニングがもたらす心理社会的影響など、わが国の特徴を考慮した評価基準について検討した(各候補疾患の専門家に加えて、産科・人類遺伝学など中立的な立場からの意見も反映される班員構成とした)。

(倫理面への配慮)

- 1) QOL調査: 山形大学の倫理承認を取得して実施した。
- 3) 発見患者情報調査および脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積: 国立成育医療研究センターの承認を得て実施した。
- 4) 新規スクリーニング対象疾患選定基準に関する「一対比較」ウェブアンケート: 国立保健医療科学院の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1) 現行スクリーニング対象疾患のQOL調査

2022年3月末で調査票の回収を終了し、小児(8歳以上)66名、成人90名を解析対象とした。健康関連QOLを低下させる主要因は発達障害であり、発達障害の無い小児患者の健康関連QOLは一般集団と同等であった。成人患者も同様の傾向を示した。

2) 現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築

a) 説明・同意手続きの標準化

各自治体の「新生児マススクリーニング中核医師」を介して、説明・同意手続きの現状に関する情報を収集した。独自の書類が確立している自治体が多数あることから、最小限の標準化

として、以下の2項目の追記を要請した。

〇〇(自治体名)では、新生児マススクリーニングで要精密検査となった赤ちゃんの追跡調査を行ないます。精密検査病院の協力によって、本当に病気が確認されたか、そうであれば早期発見によって健康に育っているか、などを調べます。この調査を続けることで、新生児マススクリーニングをよりよいものにしていくことが可能となります。

残った検体は〇年間保存し、スクリーニング検査の改善や、母子保健・疾病予防の向上などのために利用させていただく可能性があります。具体的には、個々の利用目的ごとに、医学倫理や個人情報保護等に関する法令に従って可否が決定され、実施に際しては拒否の機会が適切に提供されます。

記載内容の修正には否定的な自治体がある一方で、標準版があれば利用したいという自治体もあり、説明・同意書全体の標準版を作成した。

b) 発見患者情報のアンケート調査

<2020年度調査>

2017年度NBS発見患者の予後調査および2019年度NBS発見患者数の調査を実施した(実際の作業期間は2021年)。29都道府県から回答があり、新規発見患者は495,433出生中56例(アミノ酸代謝異常症29,有機酸代謝異常症20,脂肪酸代謝異常症7)、患者頻度1/8,847出生という結果であった。2017年度発見患者は、当初確認済み123例中57例について回答があり、発達予後良好50,軽度遅滞4,中等度遅滞2,判定困難1,死亡例なしという結果が得られた。

<2021年度調査>

2018年度NBS発見患者の予後調査および2020年度NBS発見患者数の調査を実施した。28都道府県から回答があり、新規発見患者は374,909出生中48例(アミノ酸代謝異常症22,有機酸代謝異常症14,脂肪酸代謝異常症12)、患者頻度1/7,811出生という結果であった。2018年度発見患者は、当初確認済み67例中28例について回答があり、発達予後良好21,軽度遅滞7,死亡例なしという結果が得られた。

<2022年度調査>

今回から中央一括審査を申請(11月21日)したところ、承認が2月8日にずれ込んだ。この調査は自治体に事前了承を得る必要があるため、年度末の実施は難しく、年度明けから実施することとした。

全国での情報共有を促進する取り組みとして、各自治体の母子保健所管部門・マススクリーニング中核医師・検査技術者等が参加する「第6回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議」を開催した際(2023年2月3日)、以上の経緯について説明し、調査への協力を要請した。

3) 脂肪酸代謝異常症の確定診断データ集積

酵素活性測定・遺伝子解析による診断罹患と診断した症例数(2020/21/22年度)

MCAD 欠損症: 16例(7/4/5)

VLCAD 欠損症: 33例(8/9/16)

CPT2 欠損症: 13例(6/2/5)

脂肪酸代謝異常症3疾患スクリーニングの知見と課題

- MCAD 欠損症: タンデムマス法の自治体事業化以降、発症後に罹患が判明した症例には遭遇していない。
- VLCAD 欠損症: 新生児期に心筋症を伴って発症した重症例はその後の死亡が確認され、治療の難しさが再認識された。タンデムマス法の自治体事業化以降、低血糖を伴う急性発症例には遭遇していなかったが、マススクリーニング正常だった低血糖脳症が今年度確認された。骨格筋症状を契機とする新規診断例は散発している。
- CPT2 欠損症: マススクリーニングで異常なく、骨格筋症状を呈して診断される症例が多数報告されている。低血糖を伴って急性発症した報告例はないことから、本来の目標である、急性低血糖症による死亡や後遺障害の予防には有効と考えられる。

4) 新規スクリーニング対象疾患を選定するための評価基準の策定

「階層分析法」による各項目の重み付けを行うことを前提に、大項目5,中項目15の下に個々の小項目を置く評価項目リストを作成した。

大項目1. 疾患の疫学・自然歴が明らかであ

る

>中項目×4 >小項目 14

大項目 2. 検査方法が確立している

>中項目×6 >小項目 18

大項目 3. 治療方法が確立している

>中項目×3 >小項目 9

大項目 4. 継続的な診療体制が整っている

>中項目×2 >小項目 6

大項目 5. 診断や治療にかかる費用に対して

見合った治療効果が得られる

>中項目なし >小項目 3

これについて、階層分析法の手法である各項目同士の「一対比較」データを収集し、集計・分析した。

専門家集団による試行(n=19)では、予想通り「早期治療の有効性」や「費用対効果」に関する項目の評価が高くなっていった一方、「自然歴が明らかなこと」や「診療ガイドラインが整っていること」など、低評価に過ぎると思われる項目が見受けられた。「一対比較」は回答者の意思を反映する性質があるため、そのような条件が揃う以前から、新規疾患スクリーニングの実現を目指してきた専門家集団による評価ゆえの偏りと考えられた。

一対比較への参加者の属性を多様化するため、医療系学会・団体、患者家族会、医療系学生、自治体母子保健所管部門等を対象とするウェブアンケートを実施した。大・中項目の一対比較まで完遂した143名分の回答を分析し、上記のような偏りが緩和された結果が得られた。これに基づいて各評価項目を重み付けし、専門家による議論を経て配点を確定して、新規対象疾患選定の評価基準案として報告することとした。

D. 考察

1977年度にガスリー法で始まった新生児マススクリーニング事業は、2013年度から導入されたタンデムマス法によって、対象が6疾患から20疾患へ拡大した。さらに近年、新たな検査法・治療法の実用化によって、従来の代謝・内分泌疾患の枠を超えた新規疾患のスクリーニングが期待されている。このように、医学研究・医療技術の進歩によって新生児マススクリーニングがカバーする疾患領域が拡大する一方、事業の有効性の検証(それに必要となる情報集約)や、

新規疾患スクリーニングの事業化など、行政面での制度設計は不十分な状況が続いている。成育基本法の成立によって各自治体は、新生児マススクリーニングの事業主体として、発見患者の経過を評価する責務を負うことになったが、稀少疾患が対象であるため、個々の自治体で十分な知見を得るのは困難となっている。

新規対象疾患の選定については、AMEDの支援を受けて、評価基準案を取りまとめた。今後の運用方法として、日本小児科学会小児慢性特定疾病委員会内に設置された「新生児マススクリーニング検討小委員会」にて、新規スクリーニングに関する申請資料を評価し、学会からの政策提言につなげることを想定している。

評価基準案は作成したものの、その各項目に沿って個々の疾患を採点するための具体的な知見は、十分に集積されていないのが実情である。本研究では、現行対象疾患について、実行可能な様々な手段を駆使して、発見患者情報の収集に取り組んできたが、新生児マススクリーニングが自治体事業であることに伴う制約から、十分な集約は実現していない。今後、現行・新規対象各疾患について、全国各自治体にわたって研究分担者・協力者を配置し、新生児マススクリーニング対象としての評価に必要な情報を収集する取り組みが必要である。

E. 結論

新生児マススクリーニングの対象は多様な稀少疾患群であるため、対象疾患選定から事業評価までの全体を視野に入れて、自治体の枠を超えた仕組みづくりを進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirashio S, Kagawa R, Tajima G, Masaki T. A classic variant of Fabry disease in a family with the M296I late-onset variant. CEN Case Rep. 2021;10(1):106-110
- 2) 山口清次, 但馬剛. 新生児マススクリーニングの全国標準化. 公衆衛生情報. 2020;50(4):10-12
- 3) 但馬剛, 原圭一, 宇都宮朱里, 香川礼子, 佐倉文祥. 有機酸代謝異常症. 小児科. 2020;61(10):1359-1364

- 4) 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一. 脂肪酸代謝異常症. 小児科診療. 2021;84(2):181-186
- 5) 但馬剛, 香川礼子. 先天性門脈-体循環シャントによる高ガラクトース血症. 小児科診療. 2021;84(2):279-283
- 6) 但馬剛. 海外の新生児マススクリーニングと日本における対応. 周産期医学. 2021;51(2):275-279
- 7) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一, 田中広美, 藤原紗季, 吉井千代子, 岡田賢. 新生児マススクリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の3例. 日本マススクリーニング学会誌, 2021;31(1):33-39.
- 8) 増田知佳, 坊亮輔, 栗野宏之, 小林弘典, 但馬剛, 飯島一誠. ピボキシル基含有抗菌薬内服母体から出生したイソ吉草酸血症の1例. 日本マススクリーニング学会誌, 2021;31(1):41-47.
- 9) Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S. Current perspectives on neonatal screening for propionic acidemia in Japan: an unexpectedly high incidence of patients with mild disease caused by a common *PCCB* variant, *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):35, doi: 10.3390/ijns7030035.
- 10) Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S. Pilot study on neonatal screening for methylmalonic acidemia caused by defects in the adenosylcobalamin synthesis pathway and homocystinuria caused by defects in homocysteine remethylation. *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):39, doi: 10.3390/ijns7030039.
- 11) Shigematsu Y, Yuasa M, Ishige M, Nakajima H, Tajima G. Development of second-tier liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis for expanded newborn screening in Japan. *Int J Neonatal Screen*, 2021;7(3):44, doi: 10.3390/ijns7030044.
- 12) 山口清次, 但馬剛. 自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化. 公衆衛生情報, 2021;51(3):10-12.
- 13) 但馬剛, 笹井英雄. 新生児マススクリーニングと治療の最前線: プロピオン酸血症. 遺伝子医学, 2021;11(3):49-55.
- 14) 但馬剛. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. 日本マススクリーニング学会誌, 2021;31(3):11-21.
- 15) 但馬剛, 此村恵子. 新規疾患の新生児マススクリーニングに関する海外と我が国の現状と課題. 日本小児科学会雑誌, 2022;126(1):25-34.
- 16) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患拡充に関する現状と展望. 日本新生児成育医学会雑誌, 2022;34(1):35-40.
- 17) Nohara F, Tajima G, Sasai H, Makita Y. MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in *ACADM*. *Hum Genom Var*, 2022;9(1):2, doi: 10.1038/s41439-021-00177-3.
- 18) Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arai M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y. Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via ¹³C-fatty acid loading test. *Pediatr Res*, 2022 Feb 8. doi: 10.1038/s41390-022-01979-z.
- 19) Osawa Y, Kobayashi H, Tajima G, Hara K, Yamada K, Fukuda S, Hasegawa Y, Aisaki J, Yuasa M, Hata I, Okada S, Shigematsu Y, Sasai H, Fukao T, Takizawa T, Yamaguchi S, Taketani T. The frequencies of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2022;136(1):74-79, doi: 10.1016/j.ymgme.2022.03.009.
- 20) 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. 沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症. 日本マススクリーニング学会誌, 2022;32(3):318-324.
- 21) 但馬剛, 香川礼子, 宇都宮朱里. 小児疾患診療のための病態生理 3: プロピオン酸血症. 小児内科, 2022;54(増):101-105.
- 22) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの対象疾患は多い方がよいのか? 金子一成

- (編) 小児科診療Controversy, 中外医学社, 東京, 2022, pp. 270-274.
- 23) 但馬剛, 酵素活性測定. 窪田満(編) 外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め, 中山書店, 東京, 2023, pp. 261-267.
- 24) 但馬剛, 新生児マススクリーニング. 五十嵐隆, 中林正雄, 竹田省(編) 母子保健マニュアル, 南山堂, 東京, 2023, pp. 280.
2. 学会発表
- 1) 香川礼子, 但馬剛, 原圭一, 佐倉文祥, 宇都宮, 岡田賢, 深尾敏幸. 新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の心臓合併症に関する調査. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020/8/21-23
- 2) 宇都宮朱里, 香川礼子, 津田玲子, 岡田賢, 原圭一, 吉井千代子, 西村裕, 前田堂子, 但馬剛. 広島県下メチルマロン酸血症・ホモシスチン尿症関連疾患群の新生児スクリーニング研究. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020/8/21-23
- 3) 原圭一, 但馬剛, 岡田賢, 湯浅光織, 重松陽介. マススクリーニング陽性者のCPT2遺伝子診断. 第123回日本小児科学会学術集会, 神戸市(オンライン開催), 2020/8/21-23
- 4) 但馬剛, 長谷川有希, 湯浅光織, 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一: タンデムマス・スクリーニングで発見される軽症例への対応. 第47回日本マススクリーニング学会, シンポジウム2「タンデムマス・スクリーニングの問題点」, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
- 5) 重松陽介, 湯浅光織, 杉原啓一, 但馬剛. タンデムマス法新生児スクリーニング-ろ紙血キャリブレーション作成の試み. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
- 6) 香川礼子, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 吉井千代子, 藤原紗季, 田中広美, 但馬剛, 岡田賢. 新生児マススクリーニングにて発見された胆道閉鎖症の3例. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
- 7) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 但馬剛, 岡田賢. MCAD欠損症・VLCAD欠損症の予後調査. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
- 8) 宇都宮朱里, 神野和彦, 香川礼子, 坂田園子, 岡田賢, 原圭一, 宮河真一郎, 但馬剛. 21水酸化酵素欠損症患者における出生年代別にみた糖質コルチコイド量と成長経過の検討第. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
- 9) 松本裕子, 諏訪亜季子, 多田達史, 小亀恵, 三浦浩美, 舟越和代, 但馬剛. NBS陽性児と家族への支援の輪を広げ、地域をつくる. 第47回日本マススクリーニング学会, 岐阜市(オンライン開催), 2020/9/25-26
- 10) 但馬剛. 拡大する新生児マススクリーニング: ガスリーからタンデムマスへ/新規候補疾患の現状と課題. 第227回大阪小児科学会, 大阪市(会場からのライブ配信), 2020/9/27
- 11) 但馬剛. ファブリー病診断の難しさ: 他のライソゾーム病との比較から. JCR 先天代謝セミナー in 広島 web 講演会, 広島市(会場開催+ライブ配信), 2020/10/5
- 12) 佐倉文祥, 香川礼子, 宇都宮朱里, 原圭一, 但馬剛, 岡田賢. MCAD欠損症・VLCAD欠損症の予後調査. 第124回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/16.
- 13) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 湯浅光織, 重松陽介, 笹井英雄, 岡田賢. 心筋症・QT延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 第124回日本小児科学会学術集会, 京都市, 2021/4/17.
- 14) 森田理沙, 浦山耕太郎, 真田和哉, 田原昌博: 新生児マススクリーニングで発見されたプロピオン酸血症患者における心臓合併症の検討-軽症プロピオン酸血症患者の長期予後解明に向けた取り組み. 第57回日本小児循環器学会学術集会, 奈良市, 2021/7/9-11.
- 15) 知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一. 沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング前後の脂肪酸代謝異常症. 第48回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市, 2021/9/17.
- 16) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策

- 定に関する検討. 第 48 回日本マススクリーニング学会学術集会, 千葉市, 2021/9/17.
- 17) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング新規対象疾患の選定基準策定に関する検討. 日本人類遺伝学会第 66 回大会, 横浜市, 2021/10/14.
- 18) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会, 名古屋市, 2021/11/6.
- 19) 香川礼子, 但馬剛, 佐倉文祥, 宇都宮朱里, 原圭一, 森田理沙, 真田和哉, 田原昌博, 宇都宮裕人, 湯浅美織, 重松陽介, 笹井英雄, 岡田賢. 心筋症・QT 延長症候群におけるプロピオン酸血症罹患状況の調査. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/15.
- 20) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 分野別シンポジウム 15「拡大新生児マススクリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス」, 郡山市, 2022/4/17.
- 21) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新生児マススクリーニング新規対象疾患の選定基準策定に関する検討. 第 125 回日本小児科学会学術集会, 郡山市, 2022/4/17.
- 22) 但馬剛. 新生児マススクリーニングの今後: よりよいものとするために. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 小慢・指定難病に関する委員会主催セミナー「脊髄性筋萎縮症の新生児マススクリーニング: 現状と課題」, 高崎市, 2022/6/2.
- 23) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 公的支援に向けての政策的な選定基準作成. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, シンポジウム 8「難治性小児神経疾患の新生児スクリーニング国内新規導入の現状と課題」, 高崎市, 2022/6/3.
- 24) 此村恵子, 沼倉周彦, 但馬剛, 白岩健, 福田敬. 先天性代謝異常症患者を対象とした健康関連 QOL 調査. 第 49 回日本マススクリーニング学会学術集会, 大阪市, 2022/8/26.
- 25) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. 新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定に関する検討(続報). 第 49 回日本マススクリーニング学会学術集会, シンポジウム 2「どないすんねん! 日本の新生児スクリーニングを考える」, 大阪市, 2022/8/27.
- 26) 但馬剛, 此村恵子, 福田敬, 星野絵里. Study on criteria to add new target diseases to nationwide newborn screening in Japan (新規スクリーニング対象疾患の選定基準策定). 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会, モーニングセミナー 3 “Current Situation and Perspectives of Expanded Newborn Screening”, 熊本市, 2022/11/26.
- 27) 但馬剛. 新生児マススクリーニング対象拡充に関する国内外の現状と我が国での選定基準策定の取り組みについて. 福岡大学小児科クリニカルカンファレンス, 福岡市, 2022/12/19.
- 28) 但馬剛. 新生児マススクリーニング新規対象疾患選定基準策定の取り組みと DNA 検査によるスクリーニングの展望について. 第 45 回日本小児遺伝学会学術集会, シンポジウム 1「新生児スクリーニング: タンデムマス法と DNA 検査の融合」, 東京都, 2023/1/28.

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当案件なし。

新生児スクリーニングの海外との比較に基づいた課題整理

分担研究者： 大石 公彦（東京慈恵会医科大学小児科学講座 教授）

研究要旨

近年の新規治療法の開発により本邦でも新生児スクリーニング対象疾患数が増えつつある。しかし、それにあたって自治体によって様々な問題がある。本研究では、欧米など諸外国におけるスクリーニング対象疾患や運営体制を調査し、日本の現行システムと比較することで、今後の日本の新生児スクリーニングに向けての課題を明らかにする。

A. 研究目的

欧米など諸外国の新生児スクリーニングにおける対象疾患や運営体制を調査し、日本の現行システムと比較することで、今後の日本の新生児スクリーニングに向けての課題を明らかにする。

B. 研究方法

オンライン公開データなどを元に先進諸国の新生児スクリーニング対象疾患やその体制を調査する。同時に、米国ニューヨーク州などのスクリーニングに先進的に取り組んでいる海外の自治体において新生児スクリーニング運用にあたっての専門家へのインタビューなどを通じてまとめた。

C. 研究結果

公開データやキーパーソンとのインタビューなどを通して、米国のニューヨーク州における新生児スクリーニングの運用システムやその他海外諸国新生児スクリーニングの対象疾患についての概略をまとめた。特に米国では日本に先立ち多くの州でポンペ病やSMA、SCIDの様な新規治療法が開発された疾患が頻度の高い変異検出のためのDNA検査なども併用しながら行われており、ニューヨーク州などでは50以上の疾患が公費でスクリーニングされていることが判明した。対象疾患はRUSPを参照しながら各州で専門家のグループが現地の疾患頻

度や治療のアクセスを考慮した上で決定していた。また、その運用は各州の法律によって規定され、それに基づいて定められた拠点病院の各疾患分野の医療従事者が協力的なコンソーシアムを作りながら患者のケアに漏れがないシステムを構築していた。特にスクリーン陽性患者の確定診断や精査の結果などの転帰を公的検査ラボに戻して検査の制度の向上やシステムの振り返りをしていることは本邦とは異なるものであることがわかった。また、新規のスクリーニング法の検証のために、既存のろ紙血サンプルが使用可能であることも明らかになった。

D. 考察

海外での新生児スクリーニングはそれぞれの自治体によってその運用システムは異なる。特に患者のケアを目的とした拠点病院選定、検査結果の再検証、新規スクリーニング法の開発・検証を可能とさせる体制などのシステムは日本でも取り入れる長所であると考えた。また、すべての新生児に利益が齎されるような法的にスクリーニング体制を決める体制にも利点があると考えた。

E. 結論

海外諸国の新生児スクリーニングのシステムにはそれぞれに利点と問題点が存在する。しかし、個々の自治体などの運用方法

や取り組んできた改善策などを知ることが、今後の日本における新生児スクリーニングシステムの改善のために役に立つと考える。今後もさらに様々な海外の新生児スクリーニングにおけるキーパーソン達への連携などを通して情報を得る必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

大石公彦, 米国における先天代謝異常症診療と新生児スクリーニングプログラム. 小児科臨床. 2021;74(12):1494-1499

2. 学会発表

①大石公彦, AMED 新生児マススクリーニング研究班(但馬班)第1回班会議 米国での新生児マススクリーニングに関する情報: ニューヨーク州の診療拠点病院での現状 2022年8月15日

②大石公彦, 第63回日本先天代謝異常学会学術集会 ニューヨーク州の新生児マススクリーニングの実情 2022年11月25日

③大石公彦, 第6回新生児スクリーニング全国ネットワーク会議 米国ニューヨーク州の新生児マススクリーニング 2023年2月3日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

地域遺伝医療システムの構築と成人移行期医療の検討および疫学・統計担当

分担研究者： 羽田 明 （千葉大学・予防医学センター・特任教授）

千葉県全体を対象とした新生児マススクリーニングの新規項目として脊髄性筋萎縮症の実装研究を経て、有料事業とし、2022年度からは原発性免疫不全症を追加して運用している。また、かずさDNA研究所遺伝子検査室と連携し、保険収載および保険未収載疾患の一部の解析結果へのコメント記載を担当するとともに、新規検査項目の提案と今後の課題を検討してきた。成人移行期医療として、千葉県こども病院遺伝科からちば県民保健予防財団遺伝子診療科への20歳代以降の患者が、合計10名を越えた。障害者年金の更新、就労支援、精神的なサポートに加え、生活習慣病などへの対応のハブとして機能している。

A. 研究目的

地域遺伝医療システムの構築として、千葉県こども病院遺伝科（以下、千葉こども）、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部、ちば県民保健予防財団遺伝子診療科（以下、財団）に勤務している立場から、当事者の診断、治療、療育、就職、福祉施策のスムーズな利用等における課題を見出し、その解決を模索することが地域遺伝医療システムの構築に資すると考えている。

本研究ではそのうち、診断の面で、1. 千葉県の公的新生児スクリーニング(NBS)の追加項目の実装と事業化、および、2. かずさDNA研究所と連携した遺伝子診断の活用、成人移行期医療として、3. 千葉こどもでフォローしてきた成人期に達した患者の財団への移行の実践に関してまとめることを目的とした。

B. 研究方法

1. NBSの追加項目の事業化

財団では千葉県全体を対象としたNBSの新規追加項目として2020年度に研究助成を得て脊髄性筋萎縮症(SMA)の実装研究を行った。既存のNBSは財団の検査施設でタンデムマス、内分泌検査を実施してきたが、新規項目は定量PCRによる遺伝子検査であり、財団では対応できないため、かずさDNA研究所に検査の実施を委託した。

その結果、特に問題なくろ紙血を受け取ってから1週間程度で結果を返却する体制が構築できた。2021年4月からは有料事業として運用している。さらに、2022年4月からは追加費用の請求なしで原発性免疫不全症(PID)を対象としたスクリーニングも実施している。経過中および今後の課題を抽出する。

2. 遺伝子診断体制の整備

かずさDNA研究所遺伝子検査室と連携し保険収載および保険未収載疾患の疾患群のうち、班会議や学会で対応していないものについて、遺伝子検査結果のコメント記載を引き受けてきた。また、現場で遺伝子検査が必要と思われる疾患に対して積極的に提案し、検査可能項目の拡充に貢献してきた。その経験をもとに今後解決すべき課題を明らかにする。

3. 成人移行期医療の実践

2020年度に千葉こどもから財団へ3名の移行を手始めとして、毎年、成人移行期医療の対象者を増やしてきた、現時点で対象者は10名を超えた。当初、想定した役割は、千葉こどもでは20歳時点で申請する障害者年金申請書(精神)を長期間の診療情報をういて記載するが、その後の更新には対応できないため、この更新作業を担う事

であった。しかし、実際に運用をしてみると他にも多くの役割があることが分かってきたのでこれらの課題と対策をまとめる。

(倫理面への配慮)

千葉大学医学研究院の生命倫理審査委員会に倫理申請書を提出し、研究承認を受けている。今後、年金申請書などの書類作成には、それまでの医療情報が必要であるが、当事者が関与した共有システムが必要と思われる。

C. 研究結果

1. NBS追加項目の事業化

2021年4月から、既存のNBSにSMAのスクリーニングを有償事業として追加実施した。千葉県、千葉市から既存のろ紙血使用を認められたことから、検査自体は極めてスムーズに進んだ。2022年4月からはPIDのスクリーニングであるKREC/TRECの測定を検査料同額で追加した。現在使っている検査キットはPerkin Elmer社のNeoMDxであり、このキットはSMAスクリーニングのSMN1遺伝子と原発性免疫不全症スクリーニングのKREC/TRECを同時に定量PCRで判断するものであり、検査での追加負担はほとんどない。同キットによる検査実績データを利用して0.3%をカットオフ値とし、運用を開始した。検査で陽性が見つかった場合の引受先医療機関としては、SMAを千葉こども、PIDを千葉大附属病院とし、それぞれ窓口となる医師等を含めて受け入れ体制を構築できた。

検査を無料提供していた際は既存NBSスクリーニング対象者を分母として計算すると90%近くの参加率であったが、有料となった後は40%強の検査実施で推移していることは課題である。この状況を改善するために、追加検査の意義と有用性を広く県民に知ってもらう事が重要だと考えている。これまでSMAスクリーニング開始後、陽性例は出ていなかったが2022年11月と12月に相次いで2例の陽性例が見つかった。事前に整備していた対応フローに従い、千葉こどもへの紹介、産科施設を介しての陽性者当事者への連絡により、速やかに精査、治療につなぐことができた。2022年12月まで

のスクリーニング数が4万3千例弱であるので、有病率1-2万人にひとりという想定はほぼ妥当と考えられる。この機会に周知を諮ることを目的とし、2023年2月7日、県庁記者クラブでプレス発表を行った。幸いテレビ局、新聞社など多くのマスコミ関係者の参加を得て、ニュース番組、新聞等で取り上げてもらう事ができた。受検者数増加への効果を期待したい。

PIDの検査であるKRECおよびTRECのカットオフ値を0.3パーセントイルとした場合、KREC 462, TREC 575 (両者とも単位はcopies/10⁵cells)となるが、2023年1月末までKREC3例、TREC7例を精査目的で紹介した。カットオフ値ぎりぎりの場合、申請者の判断により再採血で様子を見ることがあったが、その後、数値の下落がみられたため、関係者で打合せを行った。その結果、2023年4月からはKRECは462とそのまま、TRECは400とし、再採血してカットオフ値を下回った方は全員、紹介とすることとした。また、低出生体重が影響する例もあるが、紹介は現時点では体重を考慮しないという方針を取り決めた。今後も定期的に打合せを行う事となった。なお、これまで要精検となったものは現時点ですべて一過性であることを確認した。

2. 遺伝子診断体制の整備

かずさDNA研究所遺伝子検査室のコメント記載数は2021年度、400件を超え、その後も同レベルで推移している。また、遺伝医療の現場から新規の対象疾患として、Holt-Oram症候群、Treacher Collins症候群などの追加を依頼し検査が開始された。また、全国からの診断項目追加の要望がある場合は、相談があり、結果として血友病、サラセミア、ポルフィリア原発性肺高血圧症など続々と新規項目が追加されている。この実績を基に厚生労働省が保険収載を進めている状況で、わが国の難病遺伝子診断システムが急速に充実している状況である。

3. 成人移行期医療の実践

2021年度の千葉こどもから財団に移行し

た患者は、ダウン症2例、22q11.2症候群1例、原因不明の奇形症候群1例である。その後、18p-症候群、Bardet-Biedl症候群、クラインフェルター症候群、ダウン症、22q11.2欠失症候群などが追加され、10例を超えた。移行した患者のニーズの一つとして障害者年金の更新申請書作成があるが、電子カルテ上で財団医事課に年金申請書の入力ファイルの作成を依頼し、実現した。また、特別障害者手当認定診断書（精神の障害用）の入力ファイルも追加整備され、実際に運用している。他のニーズとして、精神面の不調への対応が多くなってきた。ある程度以上の知的障害では就労支援A型あるいはB型で作業する事が多いが、何らかのイベントを契機に通うことができなくなることがあり、定期的に相談を受け対応を探っている。順調に仕事を続けている患者では聞き手に回っていることが多い。今後、年齢が上がるにしたがって、肥満等を原因とする生活習慣病の発症などが想定されるが、適切な医療施設を紹介するハブとしての役割が担えるのではないかと考えている。

D. 考察

1. NBS追加項目の事業化

現時点でNBSの対象疾患としてSMAとPIDの2疾患を追加する事ができた。全国においてもSMAの追加運用している自治体が半数近くになったので、わが国における流れは確固たるものとなっていると考えている。公的支援についても、熊本県が2021年から半額、栃木県が2022年4月から全額の負担を決めたことから、私たちを含めて国、自治体への要請、患者会との連携、国会議員へのアプローチなどの継続が必要と思われる。

PIDの暫定的なカットオフ値での運用を始め、課題を少しずつ解決してきた。検査施設と窓口となる医療施設が緊密に連携する事の重要性を実感している。

SMAスクリーニングでは陽性例がでたことから、その対応フローも機能する事が明らかとなった。

2024年度からはSMAおよびPIDの検査を財

団内で行うことを目指している。全国レベルでみると、すべての自治体が自前で検査、治療を行うのは現実的ではないので、どの様に複数自治体が連携するかなどは今後も検討していく課題と思われる。

2. 遺伝子診断体制の整備

順調に検査項目も充実し、わが国の現場のニーズに合致した遺伝子診断体制になってきた。これまでは、体制整備の試みとして運用してきたが、検査数が急激に増加していることから、かずさDNA研究所の遺伝子検査室の人員、検査結果のコメント記載の人員などの育成、採用が喫緊の課題となってきた。増えた仕事量を次世代に引き継ぐ体制整備を検討していく必要がある。

3. 成人移行期医療の実践

現在は私が関与している医療施設間で移行期医療の実践を試みているが、年金の更新申請等にあたっては紹介元の医療機関の情報が必要な場合が予想以上に多い事が分かった。20歳時の初回の障害者年金申請はこれまでの情報を具体的にまとめる必要がある。千葉こどもで作成するのが適切であると思われる。年金の更新等においても、連携して書類作成をしていくことが必要だと思われる。移行期医療においては現病の基本的理解に加えて、加齢に伴って起こる病態の理解と適切な医療機関につなげるハブとしての役割、精神的なサポートなどが介在機関に求められる。

E. 結論

NBS追加項目の事業化、遺伝子診断体制の整備、成人移行期医療の実践の3点に関して研究期間中の進展をまとめた。いずれも、当初の想定通り、大きな問題はなく運用が進んでいる。今後、残された課題の解決を目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 羽田 明. 特集：新生児スクリーニング検査の現状と今後の展望. 予防医学ジャーナル 第529号, 2023年 印刷中

2. 学会発表

- 九州新生児スクリーニング研究会（同報告集・2020年7月19日開催）
- 第65回日本人類遺伝学会，脊髄性筋萎縮症の千葉県新生児マススクリーニングへの新規導入．2020年11月18日-12月2日開催
- 第48回日本マススクリーニング学会シンポジウム：新しいスクリーニングに向けた課題と提言．脊髄性筋萎縮症スクリーニングの試み 2021年9月17日
- 山形小児神経研究会 SMAの新生児マススクリーニングへの組入れと課題．2021年12月10日
- Uda A, Hata A et al. Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Japan. 3rd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy, October 21-23, 2022, Barcelona, Spain

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし.
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
なし.

分担研究課題名：先天代謝異常症の移行期医療と成人期の医療体制に関する研究

GLUT1 欠損症の重症度予測、早期介入の効果判定基準、重症度寄与因子に関する研究
GLUT1 欠損症のケトン食療法導入後の抗てんかん薬治療の意義について
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） グルコーストランスポーター 1 欠損症 (Glucose transporter 1 deficiency syndrome: Glut1DS) において、髄液糖や髄液糖/血糖比といった髄液パラメーターは、発達指数 (DQ) や小脳運動失調重症度スケール (SARA) と単回帰分析を行ったところ中等度の関連を認めた。また、1 歳未満で診断した症例で、診断時の髄液糖と DQ の関連は、1 歳以上で診断した症例とは有意に差を認めたが、1 歳以上で再検した時のパラメーターでは差は認めなかった。したがって、1 歳以前で診断した症例は別に考慮する必要があり、早期介入例の治療効果判定時には、生来の重症度を考慮する必要があった。髄液乳酸と DQ, SARA でも中等度の相関を認めたが、髄液糖と髄液乳酸の間には高い相関は認めず、重回帰分析の結果、髄液糖と髄液乳酸は、神経症状に対して独立して寄与することが判明した。

（課題 2） Glut1DS でケトン食療法導入後に残存したてんかん発作に対する抗てんかん薬投与の効果の後方視的に検討した。てんかんを有する Glut1DS 患者 42 名に対し、ケトン食療法が導入された患者 38 名中、発作が消失した患者は 9 名 (24%)、90% 以上減少した患者は 12 名 (38%) であった。ケトン食療法後も発作が残存した患者 29 名中、抗てんかん薬を追加して改善を認めた症例は 10 例あり、ケトン食療法と抗てんかん薬の併用は有用であると考えられた。

研究協力者氏名
所属機関名及び所属機関における職名
下野 九理子
大阪大学連合小児発達学研究所（小児科）
准教授
富永康仁
大阪大学連合小児発達学研究所（小児科）
助教

A. 研究目的

グルコーストランスポーター 1 欠損症 (Glut1DS) は、血中から脳内にグルコースをとりこむ輸送体蛋白である Glut1 の機能低下による疾患で、発達遅滞、難治てんかん、種々の運動異常が主要な症状である。検査

所見として、髄液糖低下、髄液糖/血糖比の低下が重要である。また、髄液乳酸も低値となることも Glut1DS の特徴である。ケトン体はグルコースの代替エネルギーとして脳で利用可能であり、別の輸送体である MCT1 を介して脳内に入るため、ケトン体を大量に産生が可能となるケトン食療法を施行すると、種々の症状が改善する¹⁾。

（課題 1） Glut1DS において、早期発見・早期治療により、予後が改善する、あるいは正常化するという報告がある^{2, 3)}。一方で、重症度については、重症例から軽症例までスペクトラムを呈するとされている。患者を軽症群と重症群に分けて、髄液糖や髄液糖/血糖比に有意差があることは報告されている。今回、髄液パラメーターと重症度

の間の関連について、回帰分析を行った。髄液パラメーターとして、髄液糖、髄液糖/血糖比、髄液乳酸を、重症度としては、新版K式2001の発達指数(DQ)と小脳運動失調重症度スケール(SARA)を用いた。

また、乳児期に臨床症状から重症度を正確に予測することは容易ではなく、早期介入がどの程度の効果があると判定できるのか、乳児期診断・治療開始例についても同様の検討を行った。

(課題2) Glut1DS のてんかんにおけるケトン食療法の効果と、ケトン食療法開始後も残存したてんかんに対する追加した抗てんかん薬の有効性について検討した。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院に、2004年3月から2021年12月までに受診したGlut1欠損症の患者45名について、診療録から後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

当院、倫理委員会で、研究計画の審査を行い、承認された。

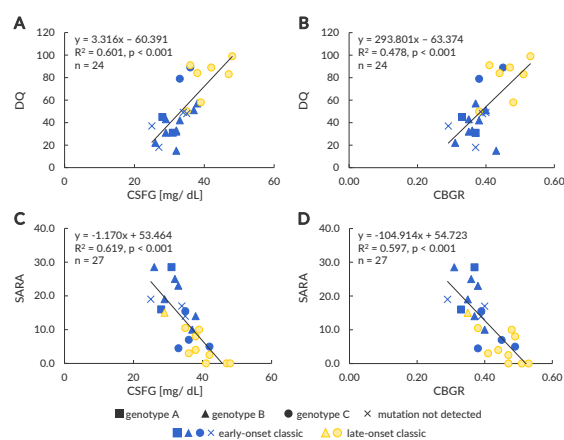
C. 研究結果

(課題1)

(1) 1歳以上で診断された患者についての回帰分析

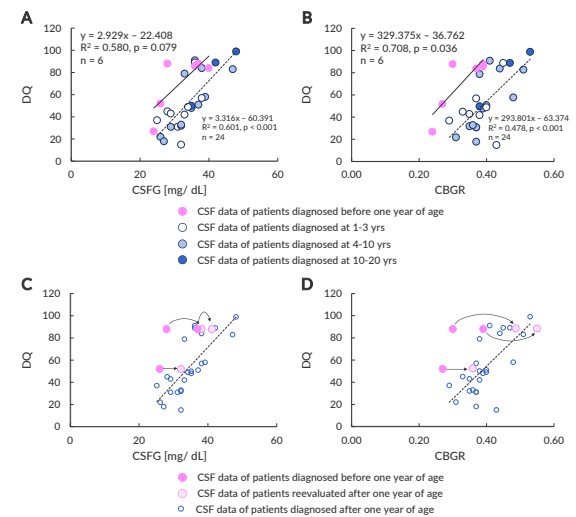
単回帰分析の結果、それぞれの回帰式と決定係数は図1の通りであった。

図1



(2) 1歳未満で診断された患者のデータの特

図2



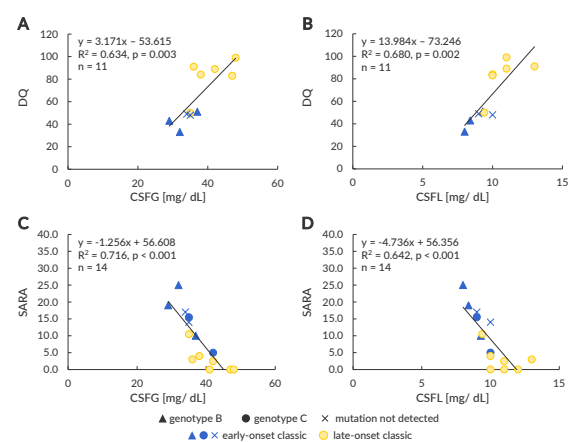
1歳未満で診された患者6名では、SARAは検討できなかったため、DQについて検討した。診断時の髄液パラメーターとDQの関連を、(1)で検討された回帰分析と比較した結果は図2の通りであった。共分散分析を施行すると、髄液糖とDQについては、 $p = 0.002$ 、髄液糖/血糖比とDQについては $p < 0.001$ で有意に差を認めた。

6名中3名で、1歳以上になった時に、髄液検査を再検した。再検時の髄液パラメーターとDQとの関連は、1歳以上で診断された患者の回帰直線に近くなった。

(3) 1歳以上で診断され、髄液乳酸を測定した患者についての回帰分析

単回帰分析の結果、それぞれの回帰式と決定係数は図3の通りであった。

図3



(4) 重症度における髄液乳酸の寄与

髄液糖と髄液乳酸の相関は、図4の通りで、中等度の相関を認めた。過去の報告でも、髄液糖と髄液乳酸には相関はないと

いう報告もある⁴⁾。髄液糖と髄液乳酸の相関が高くなかったため、それぞれが重症度に独立して寄与している可能性を考慮して、髄液糖、髄液乳酸の2変数を説明変数として重症度にどのように寄与しているか、重回帰分析を行った結果は表1のとおりである。

図4

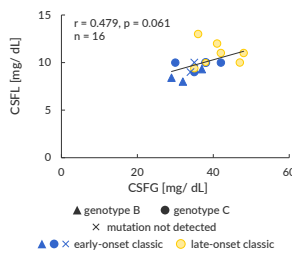


表1

		Beta (95% CI)	p-value
DQ R ² = 0.881	Constant	-107.682 (-160.081 to -55.302)	0.001
	CSFG	2.053 (0.767 to 3.340)	0.006
	CSFL	9.685 (4.206 to 15.164)	0.004
SARA R ² = 0.899	Constant	71.665 (57.533 to 85.797)	< 0.001
	CSFG	-0.876 (-1.242 to -0.511)	< 0.001
	CSFL	-2.944 (-4.399 to -1.488)	< 0.001

(課題2) てんかんを有する患者は42名であった。発作型は、欠伸発作が26名、焦点意識減損発作が25名、焦点強直発作が24名、焦点起始両側強直間代発作が16名、脱力発作が2名、スパズムが1名であった。ケトン食療法を導入した患者は40名であった。ケトン食療法の内訳は、古典的ケトン食療法が31名、修正アトキンズ食が7名、食事療法導入後に早期に脱落した患者が2名であった。

ケトン食療法を行って、てんかん発作が消失した患者は9名(24%)、90%以上減少した患者が12名(38%)、50%以上減少した患者が4名(11%)、減少率が50%に満たなかった患者が4名(11%)であった。また、食事療法開始前の発作頻度が低いため、比較でき

なかった患者が5名(13%)いた。

発作が残存した29名の患者の内、抗てんかん薬を追加することで発作が改善した患者は10名であった。

有効だった抗てんかん薬は、VPAが6名、LTGが1名、CLBが1名、NZPが1名であった。

D. 考察

(課題1) Glut1DSにおいて、重症度は、髄液糖、髄液糖/血糖比の双方と、中等度の関連を認めた。髄液糖の方が、髄液糖/血糖比よりも、良い関連を認めた。その理由として、髄液糖も血糖も、食事やホルモン、ストレスなどの影響を受けて日内変動を呈するが、髄液糖よりも血糖の方が変動の程度が大きく速い⁵⁾。このため、血糖を要素として含む髄液糖/血糖比は不安定であり、より安定した髄液糖が指標として優れていると考えられた。

乳児期に診断した例では、診断時の髄液パラメーターとDQの関連は、1歳以上で診断された患者における関連とは、共分散分析で有意に差があった。しかし、これらの乳児期診断例で、1歳以上になってから髄液検査を再検した再検時の髄液パラメーターとDQの関連は、1歳以上で診断された例における関連と差がないように見えた。これは、早期診断・早期介入をしても、DQについては1歳以上で診断した患者と差がないことを意味しているのかもしれない。今後、さらなる検討が必要だが、乳児期に早期診断・早期介入した患者の治療効果を判定する際に、こうした生来の重症度を考慮に入れた評価法が必要であることを示している。

髄液糖以外に、髄液乳酸をパラメーターとして、重症度との重回帰分析を行ったところ、髄液乳酸も中等度の関連を認めた。髄液糖と髄液乳酸の間には相関はあるが中等度であったため、重症度について、髄液糖と髄液乳酸の2変数を説明変数とする重回帰分析を行ったところ、DQでは0.881、SARAでは0.899と高い決定係数が得られた。これは、重症度を予測する際に髄液糖と髄液乳酸の2者を考慮した方が良く、髄液糖と髄

液乳酸が独立して重症度に寄与していることを示している。回帰分析で高い決定係数が得られることは、必ずしも因果関係があることを保証しない。神経細胞が活動するために、乳酸が重要な役割を果たしているという研究⁶⁾と、神経細胞が活動すると乳酸が上昇するという研究⁷⁾があり、今回の乳酸高値と神経症状が良いことが、どちらの要素によるものかはわからないが、髄液乳酸を上げる治療が治療法として候補となりえるとは考えられた。

(課題2) Glut1DSにおけるてんかん発作は難治であり、24%で発作消失、38%で90%以上発作を減少させたケトン食療法は、非常に有用な治療であった。また、ケトン食療法だけで発作を消失させられなかった症例でも、抗てんかん薬を追加することで発作が改善することがあった。また、逆に、抗てんかん薬のみでは発作抑制ができなくても、ケトン食療法に抗てんかん薬を併用することで発作の改善を認めたため、ケトン食療法と抗てんかん薬の併用は有用と考えられた。

また、VPAやベンゾジアゼピンは、細胞実験ではGlut1の活性を低下させるという報告があり、実臨床でも投与は避けるべきであるという報告もあった。しかし、今回の検討では有効な例もあり、注意をしながら投与する意義はあると考えられた。

E. 結論

(課題1) Glut1DSにおいて、髄液パラメータを用いて重症度を回帰式を用いて予測できた。髄液糖と髄液乳酸は、それぞれ独立して重症度に関連する因子であった。1歳未満で採取した髄液パラメータは、1歳以上で採取したパラメータと区別して評価する必要がある。治療効果の判定のためには、生来の重症度を考慮に入れる必要がある。

(課題2) Glut1DSのてんかんでは、ケトン食療法は有効であり、抗てんかん薬の追加は試みるべきと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.

2. Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.

3. Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.

4. Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J. Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Pediatr Neurol* 132:23-26, 2022.

5. Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord* 24(4):726-8, 2022.

7. Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and

developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome J Neurol Sci 447;120597, 2023

2. 学会発表

1. 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20.04.30, パリ The effect of additional antiepileptic drugs for epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K
2. 第123回日本小児科学会学術集会 : 20.4.10-12, Web開催 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症の1例 浜野彰太, 青天目信, 大藪恵一 日本小児科学会雑誌 124: 401, 2020
3. 第40回日本骨形態計測学会 : 20.6.18-20, Web開催 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について 黒坂寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目信, 大藪恵一, 山城隆
4. 第62回日本小児神経学会学術集会 : 20.08.18-20, Web開催 先天性十二指腸閉鎖を伴い, 知的障害が軽度であった先天性GPI欠損症の1女児例 白井謙太郎, 渡辺章充, 今村公俊, 堀哲夫, 青天目信, 桑山良子, 村上良子
5. 谷河純平, 青天目信, 富永康仁, 西村洋子, 前垣義弘, 木下タロウ, 村上良子, 大藪恵一. 先天性 glycosylphosphatidylinositol(GPI)欠損症に対するピリドキシン大量療法. 第63回日本小児神経学会学術集会 : 21.5.27-29 脳と発達 2021;53:S297
6. 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤忠, 城所博之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴井良輔, 澤村文, 白木杏奈, 川口将宏, 牧祐輝, 山本啓之, 中田智彦, 青天目信, 夏目淳. グルコーストランスポーター1欠損症の歩行異常 三次元歩行解析を用いた検討. 第54回日本てんかん学会学術集会 : 21.09.23-25

7. Shin Nabatame. Glucose Transporter 1 Deficiency : Past Experience, Current Status, and Future Challenges. The 22nd Annual Meeting of The Infantile Seizure Society : 21.10.22-24
8. 青天目信. 難治てんかんに対するケトン食療法. 第4回中性脂肪学会 : 21.12.04
9. 橋本有観, 渡辺陽和, 青天目信, 繁縄翔太, 菅野直記, 馬場達也, 三好宏昌, 川西邦洋, 濱田悠介, 吉川真紀子, 徳永康行, 茶山公祐. 当院で診断された GLUT1 欠損症の 3 例. 第 126 回日本小児科学会. 22.4.16
10. Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Shimono-Kagitani, Toshiyuki Mano, Keiichi Ozono. Ketogenic diet introduction and modification in an adult patient with Glut1 deficiency syndrome. 第64回日本小児神経学会学術集会 22.6.2
11. 青天目信. 『てんかん診療を多職種で考える』当施設のてんかん診療における食事療法の取り組み. 第10回全国てんかんセンター協議会 23.02.10
12. 青天目信. GLUT-1 欠損症治療におけるケトン食の実践. 第1回日本ケトン食療法学会 23.03.12

(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

分担研究課題名

先天性 GPI 欠損症をはじめとする先天性糖鎖異常症に関する研究

分担研究者： 村上良子（大阪大学微生物病研究所 特任教授）

研究要旨

先天性 GPI 欠損症（IGD）は欧米では先天性糖鎖異常症（CDG）の 1 型とされており、知的障害やてんかんなど共通した症状を呈する。両者を共通のラインで、FACS (IGD) と糖鎖解析（CDG）によるスクリーニング系を構築し、FACS に続いて糖鎖解析も検査会社での委託検査を進めている。超希少疾患で症状が他疾患とオーバーラップするので、診断のためには網羅的な遺伝子解析のデータのシェアリングや網羅的なスクリーニングが必要である。今期の成果としては 45 名の CDG 新規症例 (IGD 含む) の診断と CDG のうち N 型・ムチン型糖鎖異常症について診断基準を制定し、先天性グリコシル化異常症として小児慢性特定疾病に認定されたこと、IGD の遺伝子パネル検査が保険収載されたことがあげられる。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

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

岡本伸彦 大阪府立病院機構大阪母子医療セン
ター・遺伝診療科 研究部長

高橋幸利 国立病院機構 静岡てんかん・神経
医療センター 院長

イトメトリ検査と質量分析による糖鎖解析検査の保険収載を目指している。根本的な治療はないが、ピリドキシン（ビタミン B6）や活性化葉酸の補充療法が試みられている。

B. 研究方法

AMED 班（代表村上良子）と協力して CDG の実態調査としてアンケート調査を行った。また IGD を含めた CDG の共通のスクリーニング系を以下のように構築した。IGD はエス・アール・エル社に委託しているフローサイトメトリ検査による顆粒球上 CD16 の発現レベルがカットオフ値以下になった症例を陽性としてさらに疾患マーカーとして CEA 値を参考とした。残余血清を母子医療センターに送り、質量分析による糖鎖解析を実施し、これらの検査のいずれかが陽性の症例はかずさ DNA 研究所での遺伝子パネル解析を実施した。母子医療センターで実施しているトランスフェリンの糖鎖解析による N 型糖鎖解析と apo-CIII タンパク質の糖鎖解析によるムチン型糖鎖の解析についてエス・アール・エル社に技術移転を行い、正常コントロールを測定し、カットオフ値の設定を行なった。

（倫理面への配慮）

大阪大学における倫理委員会に申請し承認されている。検体の解析、保管、データベースへの登録、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

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昨年度同定された、新規の遺伝子 CLPTM1L と ARV1 が加わり、その生合成に 30 個の遺伝子が関与する。これら GPI 遺伝子群の変異により精神・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。現在 24 種類の遺伝子変異による潜性遺伝性疾患、先天性 GPI 欠損症 (IGD) が報告されている。現在までに国内症例は 55 例あり、海外症例を含めて約 600 例の報告がある。IGD は先天性糖鎖異常症 (CDG) の 1 病型で、臨床症状も類似しているので、国内では共通のラインで、FACS (IGD) と糖鎖解析 (CDG) によるスクリーニングを実施している。一方国内外の網羅的な遺伝子解析から見つかる例についてはその機能解析を実施している。症例を集積して疾患登録することにより、鋭敏な疾患マーカーを見つけ、早期の正確な診断を目指す。また検査の継続性を担保するために検査会社に技術移転をして IGD に対するフローサ

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

国内のCDGの実態調査では、IGDは49例、その他のCDGは44例でこれらはほぼ阪大および母子医療センターが把握している症例と重なっていた。このことは積極的にスクリーニングが必要であることを示唆するとともに、超希少疾患で症状が他疾患とオーバーラップするので、網羅的なスクリーニング方法を使って検体数を増やさないとなかなか見つからないことがわかる。CDGについてはこの3年間に700人の糖鎖解析を行い、33名の新規CDG症例を診断したが、そのほとんどは網羅的な遺伝子解析で先に変異が見つかり、糖鎖解析により確定診断できた症例である。IGDについても85例についてスクリーニングをおこなったが新規症例は見つからず、IRUDなど網羅的な遺伝子解析で見つかった12例についてフローサイトメトリーによる機能解析を行った。以前のデータであるが2017-2019年度は107例検査して4例、2012-2016年度142例検査して15例の新規症例がスクリーニングで見つかっている。CDGのうちN型・ムチン型糖鎖異常症について診断基準を制定し、先天性グリコシル化異常症として小児慢性特定疾病に認定された。またIGDの遺伝子パネル検査が保険収載された。

D. 考察

IGDを含め、CDGは症状が広範で、症状から診断をすることが困難である。IGDの遺伝子パネル検査が保険収載されたが、症例を絞り込むためにはスクリーニング検査が必須で、顆粒球におけるCD16のフローサイトメトリー検査の保険収載を目指している。新規の原因遺伝子を見つける上ではスクリーニングは重要であるが、既知の責任遺伝子については、網羅的な遺伝子解析が威力を発揮する。遺伝子解析が多くの施設で実施されているが依然としてデータのシェアが進んでいないので、我々のもとに連絡が届くのは一部の症例のみである。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。また将来的には遺伝子治療が実施できる可能性があり、マススクリーニングを視野に入れた網羅的なスクリーニング系の構築が必要にな

ると考えられ、準備を進めている。

E. 結論

IGDとCDGに共通のスクリーニングシステムを構築して運営している。CDGのうちN型・ムチン型糖鎖異常症について診断基準を制定し、先天性グリコシル化異常症として小児慢性特定疾病に認定された。IGDについては遺伝子パネル検査による遺伝子解析が保険収載された。また母子医療センターで実施しているトランスフェリンの糖鎖解析によるN型糖鎖解析とapo-CIIIタンパク質の糖鎖解析によるムチン型糖鎖の解析についてエス・アール・エル社に技術移転を行い、正常コントロールを測定し、カットオフ値の設定を行なった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Fatima A, Hoeber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Ali Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, Kato M, Murakami Y, Abdullah U, Ali MA, Fadoul R, Laan L, Castillejo-López C, Liik M, Jin Z, Birmir B, Matsumoto N, Baig SM, Klar J, Dahl N. Mono-allelic and bi-allelic variants in NCDN causeneurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy Am J Hum Genet. 2021 doi: 10.1016/j.ajhg.2021.02.015
- Salian S, Benkerroum H, Nguyen TTM, Nampoothiri S, Kinoshita T, Félix TM, Stewart F, Sisodiya SM, Murakami Y, Campeau PM. PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. Hum Genet. 2021 doi: 10.1007/s00439-020-02251-2
- Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, Jansen JH, Blijlevens N, Inoue N, Muus P, Kinoshita T, Murakami Y. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q Blood Adv. 2020 Nov 24;4(22):5755-5761.
- Lee GH, Fujita M, Nakanishi H, Miyata H, Ikawa M, Maeda Y, Murakami Y, Kinoshita T. PGAP6, a GPI-specific phospholipase A2, has narrow substrate specificity against GPI-anchored proteins J Biol Chem. 2020 Oct

- 16;295(42):14501-14509.
- Nguyen TTM, Murakami Y, Mobilio S, Niceta M, Zampino G, Philippe C, Moutton S, Zaki MS, James KN, Musaev D, Mu W, Baranano K, Nance JR, Rosenfeld JA, Braverman N, Ciolfi A, Millan F, Person RE, Bruel AL, Thauvin-Robinet C, Ververi A, DeVile C, Male A, Efthymiou S, Maroofian R, Houlden H, Maqbool S, Rahman F, Baratang NV, Rousseau J, St-Denis A, Elrick MJ, Anselm I, Rodan LH, Tartaglia M, Gleeson J, Kinoshita T, Campeau PM. Bi-allelic Variants in the GPI Transamidase Subunit PIGK Cause a Neurodevelopmental Syndrome with Hypotonia, Cerebellar Atrophy, and Epilepsy *Am J Hum Genet.* 2020 Apr 2;106(4):484-495.
 - Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, Caliebe A, Muhle H, Nguyen TTM, Baratang NV, Kinoshita T, Percy ME, Campeau PM, Murakami Y, Cole DE, Krawitz PM, Mabry CC.
A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: Molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder *Genet.* 2020; 63(4): 103822.
 - Okuda, T., T. Yonekawa, Y. Murakami, T. Kinoshita, K. Matsushita, Y. Koike, M. Inoue, K. Uchida, N. Yodoya, H. Ohashi, H. Sawada, S. Iwamoto, Y. Mitani and M. Hirayama. 2021. PIGO variants in a boy with features of Mabry syndrome who also exhibits Fryns syndrome with peripheral neuropathy. *Am. J. Med. Genet.*, 185A:845-849.
 - Salian, S., H. Benkerroum, T. T. M. Nguyen, S. Nampoothiri, T. Kinoshita, T. M. Félix, F. Stewart, S. M. Sisodiya, Y. Murakami and P. M. Campeau. 2021. PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome. *Hum. Genet.*, 140(6):879-884.
 - Tremblay-Laganière, C., Thi Tuyet Mai Nguyen, R. Maroofian, E. Ghayoor Karimiani, S. Kirmani, F. Akbar, S. Ibrahim, B. Afroze, M. Doosti, F. Ashrafzadeh, M. Babaei, S. Efthymiou, T. Sultan, R. L. Ladda, H. M. McLaughlin, R. Truty, S. Mahida, J. Cohen, K. Baranano, F. Ismail, M. S. Patel, A. Lehman, A. C. Edmondson, A. Nagy, M. A. Walker, S. Mercimek-Andrews, Y. Maki, R. Sachdev, R. Macintosh, E. E. Palmer, G. M. S. Mancini, T. Stefan Barakat, R. Steinfeld, C. Rüscher, G. Stettner, M. Wagner, S. B. Wortmann, U. Kini, A. F. Brady, K. L. Stals, N. Ismayilova, S. Ellard, H. Houlden, T. Kinoshita, P. M. Campeau and Y. Murakami. 2021. PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families. *Genet. Med.*, 23(10):1873-1881.
 - Tanigawa, J., S. Nabatame, K. Tominaga, Y. Nishimura, Y. Maegaki, T. Kinoshita, Y. Murakami and K. Ozono. 2021. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev.*, 43:680-687.
 - Duval, R., G. Nicolas, A. Willemetz, Y. Murakami, M. Mikdar, C. Vrignaud, H. Megahed, J.-P. Cartron, C. Masson, S. Wehbi, B. Koehl, M. Hully, K. Siquier, N. Chemlay, A. Rotig, S. Lyonnet, Y. Colin, G. Barcia, V. Cantagrel, C. Le Van Kim, O. Hermine, T. Kinoshita, T. Peyrard and S. Azouzi. 2021. Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. *Blood*, 137(26):3660-3669.
 - Liu, S.-S., Y.-S. Liu, X.-Y. Guo, Y. Murakami, G. Yang, X.-D. Gao, T. Kinoshita and M. Fujita. 2021. A knockout cell library of GPI biosynthetic genes for functional studies of GPI-anchored proteins. *Commun. Biol.*, 4:777.
 - Guerrero Muñoz, P. A.,* Y. Murakami,* A. Malik, P. H. Seeberger, T. Kinoshita and D. Varón Silva. 2021. Rescue of glycosylphosphatidylinositol-anchored protein biosynthesis using synthetic glycosylphosphatidylinositol oligosaccharides. *ACS Chem. Biol.*, 16:2297-2306.
 - Thompson MD, Li X, Spencer-Manzon M, Andrade DM, Murakami Y, Kinoshita T, Carpenter TO. Excluding Digenic Inheritance

- of *PGAP2* and *PGAP3* Variants in Mabry Syndrome (OMIM 239300) Patient: Phenotypic Spectrum Associated with *PGAP2* Gene Variants in Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome-3 (HPMRS3) *Genes* (Basel). 14(2):359. 2023
- Liu YS, Wang Y, Zhou X, Zhang L, Yang G, Gao XD, **Murakami Y**, Fujita M, Kinoshita T. Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1 *J Cell Biol.* 222(5) :e202208159. 2023
 - Salinas-Marín R, **Murakami Y**, González-Domínguez CA, Cruz-Muñoz ME, Mora-Montes HM, Morava E, Kinoshita T, Monroy-Santoyo S, Martínez-Duncker I. Case report: Functional characterization of a *de novo* c.145G>A p.Val49Met pathogenic variant in a case of PIGA-CDG with megacolon *Front Genet.* 13:971473. 2022
 - Loong L, Tardivo A, Knaus A, Hashim M, Pagnamenta AT, Alt K, Böhrer-Rabel H, Carollo A, Cole T, Distelmaier F, Edery P, Ferreira CR, Jezela-Stanek A, Kerr B, Kluger G, Krawitz PM, Kuhn M, Lemke JR, Lesca G, Lynch SA, Martinez F, Maxton C, Mierzevska H, Monfort S, Nicolai J, Orellana C, Pal DK, Płoski R, Quarrell OW, Rosello M, Rydzanicz M, Sabir A, Śmigiel R, Stegmann APA, Stewart H, Stumpel C, Szczepanik E, Tzschach A, Wolfe L, Taylor JC, **Murakami Y**, Kinoshita T, Bayat A, Kini U. Biallelic variants in PIGN cause Fryns syndrome, multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome, and neurologic phenotypes: A genotype-phenotype correlation study *Genet Med.* 25(1):37-48. 2023
 - Shichinohe N, Kobayashi D, Izumi A, Hatanaka K, Fujita R, Kinoshita T, Inoue N, Hamaue N, Wada K, **Murakami Y**. Sequential hydrolysis of FAD by ecto-5' nucleotidase CD73 and alkaline phosphatase is required for uptake of vitamin B₂ into cells *J Biol Chem.* ;298(12):102640 2022
 - Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue I, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, **Murakami Y** Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy *Nat Commun* 13:3107 doi.org/10.1038/s41467-022-30847-x 2022
 - Ishida M, Maki Y, Ninomiya A, Takada Y, Campeau P, Kinoshita T, **Murakami Y** The ethanolamine phosphate on the second mannose as an alternative bridge in GPI anchored proteins: Implications in the study of inherited GPI deficiency *EMBO Rep,* e54352.doi: 10.15252/embr.202154352 2022
 - Wang Y, Menon AK, Maki Y, Liu YS, Iwasaki Y, Fujita M, Guerrero PA, Varón Silva D, Seeberger PH, **Murakami Y**, Kinoshita T Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 119(14): e2115083119 2022
2. 学会発表
- 村上良子 第 57 回日本補体学会学術集会 集会長 大阪 2021 9 月
- 村上良子 PNH の発症機序 第 87 回日本血液学会学術集会 教育講演 仙台(リモート) 2021 9 月
- 村上良子、真木勇太、木下タロウ GPI アンカー型タンパク質の第 2 マンノースを介した結合の発見：PIGG 欠損症の発症原理 第 40 回 日本糖質学会 鹿児島 口頭発表 2021 10 月
- 村上良子 PIGT, PIGB 変異による発作性夜間嫁グロビン尿症の自己炎症病態 第 30 回日本小児リウマチ学会学術集会 シンポジウム 招待公演 2021 10 月
- 村上良子 先天性 GPI 欠損症 第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会 教育講演 2021. 11 月
- 村上良子 GPI 異常症：先天性 GPI 欠損症と

発作性夜間ヘモグロビン尿症 第 63 回日本
神経学会シンポジウム 東京 2022 5 月

村上良子 先天性 GPI 欠損症 第 18 回先天
代謝学会セミナー 東京 2022 7 月

村上良子 鈴木啓一郎 木下タロウ 先天性
PIGO 欠損症のモデルマウスの作製とその遺
伝子治療 第 41 回日本糖質学会 大阪 2022 9
月

Yoshiko Murakami, Tian Tian Lu, Xueying Li,
Yicheng Wang, Taroh Kinoshita ARV1 works
as a component of the first step complex of GPI
biosynthesis facilitating the recruitment of the
substrate; phosphatidylinositol.
第 95 回生化学会 名古屋 2022 11 月

村上良子 先天性 GPI 欠損症の診断と治療
第 45 回分子生物学会 ワークショップオー
ガナイザー 千葉 2022 11-12 月

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

先天代謝異常症の成人期における治療に関する研究

分担研究者： 石毛 美夏（日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授）

研究要旨 新生児マススクリーニング対象疾患の成人期における治療の現状について検討した。スクリーニング導入後の成人患者の社会経済状況は改善し治療も継続できていたが、コントロール目標内にある患者は少なく、また、成人期に妊娠や合併症により治療が不安定となる症例もみられていた。先天代謝異常症の患者が成人期に安定した治療を継続できるためには、妊娠や成人期合併症等の治療も加味したガイドライン策定に加えて、成人用ミルクの供給や経済面での支援策の充実などが必要と考えられた。

研究協力者氏名

高野智圭¹⁾、市野井那津子¹⁾、小川えりか¹⁾

所属機関名及び所属機関における職名

1) 日本大学・医学部・助教

A. 研究目的

先天代謝異常症の新生児マススクリーニング（NBS）検査は1977年に開始され、現在、半数以上の患者は成人期を迎えている。先天代謝異常症における成人期の治療の現状と問題点を明らかにするため、MBS対象疾患であるフェニルケトン尿症およびメープルシロップ尿症の成人期の治療の現状とその課題について検討した。

B. 研究方法

1977年からNBS対象疾患であるフェニルケトン尿症（PKU）、BH4欠損症、メープルシロップ尿症（MSUD）、ホモシスチン尿症（HCU）を対象疾患とし、単一施設（日本大学病院小児科）通院中の20歳以上の患者59名（男性22名、女性37名）の診断時期、性別、年齢、最終学歴、就労状況、公的医療費補助および指定難病申請の有無、受診状況、治療内容の調査を行った。受診状況においては、1年間に2回以上の受診がないものを不定期、2年以上の受診歴がないものを中断とした。同じく、日本大学病院に2017年以前から2年以上継続して通院中の15歳以上のPKU患者24名（男性6名、女性18名）の血中フェニルアラニン（Phe）値について、診療ガイドライン2019

改訂による管理目標血中Phe値変更によるコントロールの変化及び目標値内への到達率について検討した。

さらに、成人期の合併症を調査するために、通院歴が1回以上ある20歳以上のPKU患者39名（男性15名、女性24名）の身長、体重、血圧、HbA1cについて調査を行い、合併症の有無を検討した。国内で現在までに成功例のないMSUD成人女性の妊娠・分娩の管理について、その栄養療法および分娩時の対応および血中ロイシン、アルブミン、栄養状態について検討を行った。

いずれも、包括的同意（日本大学病院臨床研究審査委員会）の下に、診療録から後方視的に検討した。

C. 研究結果

経済的状況について

NBS開始前は6例（男性2名、女性4名）で、疾患の内訳はPKU 5名、HCU 1名、年齢は42歳から56歳（中央値50歳）であった。NBS開始後は、53例（男性20名、女性33名）で、疾患内訳や年齢は表1に示すとおりであった。NBS前の6例の最終学歴は普通高校（通信制含む）卒が2名、支援学校等が4名で、就労し経済的自立を得られている者はいなかった。NBS開始後では、大学（就学中含む）以上が70%、普通高校卒が23%、不明7%であった。正規雇用で就労できている者が30名（57%）、非正規雇用が10名（27%）で、経済的自立を得られている者

は35名（66%）であった。大学生を含め保護者が医療費や衣食住にかかる費用の一部を負担し援助を受けている者は15名（28%）、就労できず全面的に援助を受けている者も2名いた（表1）。援助の内容としては、住居費（同居も含む）や医療費があげられ、低タンパク食品等の治療用食品の一部を成人後も保護者が支払っている例が多かった。

受診回数は年4回が41%と最も多く、6回

疾患	人数	年齢	経済的 自立	一部 援助	全面 支援	不明
	(M/F)	中央値 (min-Max)				
PKU	45 (16/29)	29 (20-42)	32	12 (含学生)	0	1
BH4 欠損症	3 (2/1)	35 (34-40)	0	2	1	0
MSUD	4 (2/2)	34 (27-37)	2	1	1	0
HCU	1 (0/1)	26	1	0	0	0

表1：NBS開始後に新生児期に早期診断された成人患者の経済的状況

以上が28%であった。成人前から定期的に年2回以上の受診が継続できている患者は64%しかおらず、1年に2回以上の受診がない不定期通院が9%、一時中断後に受診を再開した者が21%もいた。受診が不定期となる理由として、就労による多忙や金銭的負担が大きい、小児科の受診への抵抗感があげられた。（一時）中断の理由として、当初成人期の治療の必要性を言われていなかった、医療費が高額（小児慢性特定疾病による医療費扶助がなくなった）、就学や就労による転居、通院施設の年齢制限（こども病院等）、治療ミルクを飲みたくない、などがあり、再開の理由としては、指定難病制度による医療費の軽減、治療中断による体調不良、結婚および妊娠希望、受診可能な施設が見つかったなどがあげられた

治療状況について

15歳以上のPKU患者の定期検査における血中Phe値について、ガイドライン変更前の2018年および変更後の2020年で比較した。24名の血中Phe値（平均±SD）は、2018年 644±421μmol/L、2020年 624±401μmol/Lであり、ガイドライン変更の前後で変化は認められなかった。重症度別ま

たは男女別群の検討でも同様の結果であった。コントロール状況について検討したところ、2018年までの血中Phe管理目標値120-600μmol/L内の患者は2018年 15名（63%）に対し、2019年改訂の目標値120-360μmol/L内は2020年 9名（38%）であった。ガイドライン変更後の2020年において、管理目標値の引き下げにより目標内で管理できている患者頻度は低下していた。

合併症について

20歳時に、BMI 25以上の肥満がみられるPKU患者は男性 6人（42%）、女性8人（33%）であった。そのうち1名は糖尿病を、2名は高血圧症を発症していた。3名には両親のどちらかに肥満がみられた。乳児期からの体格変化と血中Phe値が継続的に調査できた4人（男2人、女2人）のBMIを図1に示す。

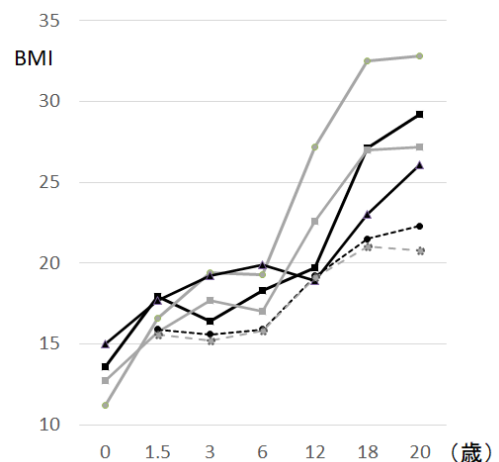


図1：肥満PKU成人患者4名のBMIの変化。黒：男性、灰色：女性。実線：患者、破線：日本人の平均身長と体重から計算されるBMI

平均身長と体重から示される日本人のBMIと比較すると、全例経過を通して平均値より高く、4例中3例は1.5歳時のBMIより3歳時のBMIの方が高かった。さらさらに女性患者2名では、小学生のうちに肥満がすすみ、12歳時にはBMIが大きく上昇していた。男性では2名とも高校2年生のときに運動部活動をやめてからBMIが上昇し肥満となっていた。Pheのコントロールは、男性患者2名は中学生までほぼコントロール内で

経過していたが、女性患者2名はコントロール不良であった

2型糖尿病を発症した31歳の男性患者は、内臓脂肪型肥満症と高血圧症、脂肪肝を合併していた。メトホルミン内服とともにPKUの低たんぱく食に加え1,600kcalのエネルギーコントロール食を提案し、Phe除去ミルクを減量し併用していた低Pheペプチド（MP-11）を増量し、Phe除去アミノ酸粉末（A-1）を導入した。治療によりBMIとHbA1cは低下し、肥満と糖尿病の改善を認められたが、Phe値は上昇しPKUのコントロールは不安定になった。

妊娠について

NBSを契機に古典的MSUDと診断されている成長発達良好な31歳女性の妊娠・分娩について管理を行った。非妊娠時の食事療法は自然蛋白20g、ロイシン1600mg、治療用特殊ミルク（ロイシン・バリン・イソロイシン除去ミルク；100g中のたんぱく量は12.6g）180gで行っていた。妊娠中～後期は特殊ミルクを1日240gまで増量したが、日本人の食事摂取基準2015に規定されたたんぱく推奨量には及ばず総たんぱく摂取量が不足したこと由来すると推定される低アルブミン血症をきたした。子宮筋腫合併妊娠のため、予定帝王切開で分娩を行った。麻酔前～中もブドウ糖含有点滴を継続し、分娩後は疼痛ストレスや子宮復古によるたんぱく異化を防ぐため、経口摂取が十分回復するまで中心静脈栄養を併用し、経口摂取量にあわせて漸減した。経過中、血中Leu値は治療目標範囲（75～300 $\mu\text{mol/L}$ ）で推移し、児は出生体重2,673gで外表奇形なく、3歳現在、成長発達良好である。

D. 考察

成人期の経済状況について

NBS後の診断例は、7割以上が大学・短期大学に進学し、3/4以上が就労しており、さらに半数以上は正規雇用職であり、NBS前の診断例と比較して社会・経済状況は大幅に改善している。反面、就労による多忙や通院施設が限られることから治療中断に至る例もある。社会生活をしながら治療を

継続できる体制の構築が必要であると考えられる。患者の2/3は経済的に自立し給与所得および健康保険や難病の医療費助成で治療を継続できている。しかし、住居費や治療用食品を含む医療費など、何らかの援助を受けている患者も1/3いる。平成27年7月のPKU, MSUDに加え、令和3年11月からはHCUも指定難病となり、医療費助成が行われているが、治療用食品は対象外である。患者の理解不足や経済的に不安定で受診が不定期または（一時）中断する場合はみられており、成人期の安定した治療継続のためには、年齢にあわせた自立（自律）をめざした支援プログラムや指導を行い、十分な経済的支援策が望まれる。また、ガイドラインの明記や医療費助成の拡大により、成人期の治療中断後に再開を希望する症例が増えている。速やかに専門医療機関を受診でき、再教育・経済的支援等によりスムーズに治療再開が可能となるよう、主治医がいない患者がアクセス容易な情報源や成人期の医療体制の構築が必要である。

成人期の治療状況について

2019年のPKU診療ガイドライン改訂では、成人後も認知機能や心理社会的機能を保ち生涯にわたりよりよい社会生活を遅れる成人となることを目標として、血中Phe 120-360 $\mu\text{mol/L}$ とヨーロッパより厳しい米国の管理目標値にあわせることとした。マターナルPKUによる胎児障がい回避する目的もある。今回、患者のコントロール状況に明らかな変化は認めなかった。成長期が過ぎてすでに特殊治療ミルクや低たんぱく食の量が固定しており改めての調整が難しい場合や、就労し社会生活をしており元々のコントロールが不十分な患者も多く、ガイドライン改定がただちに全員に説明されているにもかかわらず、すぐの治療変更結びつかなかったのではないかと推察された。また、2020年の血中Phe値が2018年に比較して低下していなかったことにより、2019年以降の新たな管理目標を守れている患者は約1/3に低下する結果となった。治療目標値の変更は、成人後の神経障害の合併症を回避するためであり、患者自身が

目標値変更の意味を理解し治療の強化が行えるように、今後、繰り返しての説明や周知、社会経済的支援などの提案が必要である。

成人患者の増加に伴い、今後はもともと治療中の先天代謝異常症に加えて様々な合併症を発症することが予想される。本邦でも健常成人の肥満が問題となっており、国民健康・栄養調査（2019年）ではBMI 25以上の肥満者が男性では33.3%、女性では22.3%にもおよぶとされ、HbA1c 6.5%以上又は糖尿病治療有の者の割合も増加する。諸外国からの報告では、PKU患者のBMIは健常者と差がないとするものも、PKU患者の一部で高いとするものもあり、対象年齢などの違いにより見解の一致を見ないが、同頻度であってもそれ以上であっても、前述のように成人期には肥満の頻度が上がるため、PKU患者の成人期にも肥満の者が増加しその合併に対して対応が必要になる。今回の調査からもPKU患者も成人期には男女ともに肥満の者が相当数おり、糖尿病を発症している者もいた。通常の糖尿病や肥満の食事療法では、低エネルギー高蛋白低炭水化物低脂肪の食事が食事療法の中心となるため、PKUの低蛋白米と治療ミルクを中心とした食事療法とは一致しない。したがって、2つの食事療法を同時に行うことは困難であり、本症例のように、糖尿病の食事療法の導入によりPKUコントロールが悪化する可能性が高い。そのため、糖尿病や肥満になる前の介入が求められる。今回の調査で成人期に肥満が認められる患者はすでに幼児期からBMIが高い傾向にあり、1例を除き3歳時のBMIが1歳半時より高く、アディポシティリバウンドが早い傾向がみられた。成人期の合併症を避けるためにはいつからどのような対策をすべきか、治療ガイドラインにも成人期の対応を記載していくことが必要であると考えられた。

今回初めてMSUD成人女性の妊娠分娩が我が国でも安全に行い得ることが示されたが、妊娠中期以降は推奨たんぱく量が十分に摂取できず、低栄養となり低アルブミン血症をきたした。乳幼児期のMSUD管理の改善により、発達良好な成人例が増加しており

、今後妊娠例が増えると推測される。現在の国内の本治療用特殊ミルクのたんぱく含有量は100gあたり12.8gと低く、今後安全にMSUD成人女性の妊娠の管理を行うには、PKUと同様にたんぱく濃度の高い成人用アミノ酸粉末等の国内導入が必須と考えられた。

E. 結論

NBS導入後の患者の学歴や経済状況は改善し多くは治療も継続できていたが、一度脱落した患者の治療再開は容易ではなく、また、治療を継続していてもコントロール目標内にある患者は多くはなかった。成人期に妊娠や合併症により治療状態が不安定となる症例もみられた。

先天代謝異常症の患者が成人期に治療を安定して継続できるようにするためには、小児期から脱落せず治療を継続できるような支援、妊娠や成人期の合併症治療も加味したガイドライン策定、各疾患の成人用ミルクの供給、メディカルフードのシステムなど医療費以外の面も含めた経済面での支援など、様々な対策が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takano C, Ishige M, Ogawa E, Nagano N, Morohashi T, Okahashi A, Kawakami K, Komatsu A, Kawana K, Urakami T, Morioka I. Nutrient management in the intrapartum period in maternal maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Jan 29;26:100711.eCollection 2021 Mar
- 2) 石毛美夏: 他科と連携したプレコンセプションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携 移行期医療への対応 代謝疾患. *周産期医学* 51(4) 615-7, 2021.04
- 3) 石毛美夏: 移行期医療の現状と課題について 先天代謝異常症. *小児科臨床* 74(6). 679-82, 2021.06
- 4) 石毛美夏: 成長に合わせた自立・自律支援 専門領域の自律支援 先天代謝異常症. *小児内科* 53(8). 1257-60, 2021.08

- 5) 石毛美夏. 成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理 先天代謝異常フェニルケトン尿症. 小児内科. 54(9):1618-1621. 2022

2. 学会発表

- 1) 石毛美夏:先天代謝異常症の成人移行支援-これまでとこれから- 先天代謝異常患児への成人移行支援の実際. 第 62 回日本先天代謝異常学会. 2021.11.6(名古屋)
- 2) 岡村 尚子, 藤城 緑, 高野 智圭, 市野井 那津子, 小川 えりか, 森岡 一朗, 石毛 美夏: 2 型糖尿病を合併した成人フェニルケトン尿症の栄養管理. 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会 (熊本) 2022. 11. 22-24
- 3) 岡村 尚子, 石毛 美夏, 高野 智生, 市野井 那津子, 小川 えりか, 森岡 一朗, 武内 美咲, 池田 迅, 小川 克彦, 鈴木 裕, 石原 寿光, 藤城 緑. . 肥満 2 型糖尿病を発症した成人フェニルケトン尿症の一例. 第 26 回日本病態栄養学会年次学術集会 (京都) . 2023. 1. 13-15

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究課題名
ウイルソン病の成人期の課題に関する研究

分担研究者： 清水 教一（東邦大学医学部小児科学講座（大橋）教授）

研究要旨

東邦大学医療センター大橋病院小児科に通院している成人期ウイルソン病症例 116 症例に対し他科受診に関する情報を検討した。その結果を基に、成人ウイルソン病症例を診療することが可能な脳神経内科、精神科ならびに産科の医療機関リストを作成する事を目的に全国調査を行った。

研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

星野廣樹（東邦大学医学部小児科学講座（佐倉）非常勤医師）

宇都宮真司（東邦大学医学部小児科学講座（大橋）シニアレジデント）

雨宮歩実（東邦大学大学院医学研究科大学院生）

服部美来（東邦大学医学部小児科学講座（大橋）レジデント）

東邦大学医療センター大橋病院小児科に通院歴のあるウイルソン病患者152症例のうち、20歳以上の116症例（76%）を対象とした。これらの症例の他科受診に関する診療情報を後方視的に検討した。

全国調査は、200床以上の病院の①脳神経内科、②精神科ならびに③産科を対象とした。これらの診療科・医療機関に対し、①成人ウイルソン病患者の診療が可能か否か、②もし可能であればその情報をホームページなどで公開することが可能か否かのアンケートを行った。検索の結果、全国で約1,700施設、3,200診療科が調査対象となった。そのうち2,500診療科に対してアンケート用紙の送付を行った。

（倫理面への配慮）

東邦大学医療センター大橋病院小児科に通院歴のあるウイルソン病患者の検討に関しては、東邦大学医療センター大橋病院倫理審査委員会の承認を得て行った（H20049）。

全国調査に関しては、「人を対象とする医学系研究」には該当せず、倫理審査の対象外であることを東邦大学医療センター大橋病院倫理委員会に確認済みである。

A. 研究目的

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病は治療可能な数少ない先天代謝異常症のひとつである。小児期に発症し診断されることが多いが、治療によりほとんどの症例が成人となることが出来る。本研究は、成人期に達した本症症例に対する医療の課題を明らかにするため、当科に通院中の成人期患者における他科受診の状況についての検討を行った。その結果、ほとんどの成人ウイルソン病症例が複数の科を受診していることが明らかとなった。この結果を受け、成人ウイルソン病症例を診療することが可能な医療機関のリストを作成し、本症患者やその家族、ならびに本症患者の診療を行っている医師に情報提供することを目的として全国調査を行った。

B. 研究方法

C. 研究結果

成人期ウイルソン病症例において、20歳代では41%、30歳代は65%、40歳代は80%、そして50歳代以上では全例小児科以外の診療科を受診していた。成人期症例が受診する診療科は多岐にわたっていたが、消化器

内科，精神科ならびに整形外科を受診していた症例が比較的多くみられた．受診契機の特徴は診療科ごとに異なっていた．ウイルソン病の状態評価のために施行した画像検査から偶発的に悪性腫瘍等が発見され，消化器内科等を受診した症例もみられた．また高度医療機関でなくとも診断や治療が可能な疾患を大橋病院で診療している症例が比較的多く存在していた．

全国調査の結果，計779施設（診療科）より回答があった．脳神経内科は115施設，精神科は27施設ならびに産科は74施設がウイルソン病患者の診療とその情報の公開が可能であった．脳神経内科では，群馬県，奈良県，香川県ならびに沖縄県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した．産科は，青森県，秋田県，山形県，滋賀県，徳島県ならびに佐賀県を除く各都道府県に診療可能な施設が存在した．しかしウイルソン病を診療することが可能な精神科施設が存在するのは，25都道府県にとどまった．

D. 考察

先天代謝異常症のように小児科特有の疾患に関しては，患者が成人になっても小児科医が継続して関与することが多い．加齢に伴い出現頻度が増加する疾患に関しては，小児科医がコーディネーターとしての役割を担わざるを得ないと考えられた．その点では大学病院において成人期症例の診療を行うことは，一つの病院で患者の全身を管理できるという利点があると考えられた．

全国調査の結果からは，脳神経内科ならびに産科に関しては，全国のかなりの地域を網羅する施設からウイルソン病患者を診療可能との情報を得ることができた．これに対してウイルソン病を診療可能な精神科施設の数が少ないことが明らかとなった．

ウイルソン病患者ならびに家族の会である「ウイルソン病友の会」の全国大会での聞き取りなどから，「ウイルソン病ということで受診あるいは診療継続を断られる」ことも少なくないことが分かっている．特に精神科の医療施設では，ウイルソン病を有することにより診療を断られる機会が

多い．また脳神経内科ならびに産科も，全国すべての都道府県を網羅する医療機関の情報は得られていない．そのため，より対象の幅を広げて調査を行うために病床数の少ない施設への同様の調査を行っている．

E. 結論

成人期のウイルソン病症例に対する診療に際しては，消化器内科や精神科などと十分な連携を取っていくことが重要であると考えられた．また成人科の医師が主治医の場合でも，自身の専門分野以外の症状が出現する可能性もあり，他科の医師との連携が必要となることは十分に考えられる．全国のウイルソン病患者診療可能医療機関リストは，本邦における成人期ウイルソン病医療の質を向上させる一助となると期待される．

F. 研究発表

1. 論文発表

清水教一：Wilson 病．小児科 61： 1410-1414，2020

清水教一：肝胆疾患 Wilson 病．小児科臨床 73： 767-771，2020

清水教一：銅代謝異常（Wilson 病，Menkes 病）の治療．小児科診療 84： 1817-1820，2021

清水教一：金属代謝異常症．小児科診療 84： 1789-1793，2021

清水教一：ATP7B（関連疾患：Wilson 病）．小児科診療 84： 1517-1519，2021

清水教一：銅の最新知見，生体内銅代謝と銅代謝異常症．臨床栄養 141： 171-177，2022

清水教一：Wilson 病，日本版ガイドラインをふまえて．脳神経内科 97： 275-281，2022

清水教一：Wilson 病．小児内科 54： 1627-1634，2022

2. 学会発表

林歩実：成人期における Wilson 病医療の課題に関する検討．第 5 回東邦小児医療研究会，東京．2020．12

林歩実，西原明子，服部美来，宇都宮真司，星野廣樹，小西弘恵，清水教一，青木 継稔：成人期の Wilson 病医療における課題に関する検討．第 62 回日本先天代謝異常学会学術集会．名古屋，2021．11

林歩実, 西原明子, 服部美来, 宇都宮真司, 星野廣樹, 小西弘恵, 松裏裕行, 金村英秋, 清水教一, 青木継稔: Wilson 病の移行期医療の課題に関する検討. 第 125 回日本小児科学会学術集会. 福島, 2022 年 4 月

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
笹井英雄	「遺伝子診断」	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症	中山書店	東京	2023	268-274
笹井英雄	「岐阜大学大学院医学系研究科小児科学教室」	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症	中山書店	東京	2023	318-319
但馬剛	酵素活性測定	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め	中山書店	東京	2023	261-267
石毛美夏	アミノ酸マーカー陽性例	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症 シマウマ診断の勧め	中山書店	東京	2023	114-121
青天目信	症状▶運動異常-運動麻痺, 運動失調, 不随意運動	窪田満	外来で見つける先天代謝異常症-シマウマ診断の勧め	中山書店	東京	2022	176-185
村山 圭 伏見 拓矢 杉山 洋平	II. 先天代謝異常 10. ミトコンドリア病	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会共編	小児疾患診療のための病態生理 3	東京医学社	東京	2022	84-91
福田 冬季子	糖原病 肝型糖原病を中心に	小児内科編集委員会	小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版	東京医学社	東京	2022	203-209
笹井英雄	「ケトン体代謝異常症」	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会共編	小児疾患診療のための病態生理3 改訂第6版	東京医学社	東京	2022	112-118
児玉浩子	微量元素欠乏症	水口雅, 市橋光, 崎山弘, 伊藤秀一	今日の小児治療指針17版	医学書院	東京	2020	261-262
野口篤子	リジン尿性蛋白不耐症	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	2020	33-35
但馬剛	新生児マススクリーニングの対象疾患は多い方がよいのか?	金子一成	小児科診療Controversy	中外医学社	東京	2022	270-274
但馬剛	新生児マススクリーニング	五十嵐隆, 中林正雄, 竹田省	母子保健マニュアル	南山堂	東京	2023	280

青天目信	Lennox-Gastaut 症候群	浜野晋一郎	新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療—Classification and Practice	中山書店	東京	2022	204-213
青天目信	てんかん	大 藪 恵一, 別所一彦, 北畠康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	632-641
青天目信	慢性頭痛(片頭痛・緊張性頭痛)	大 藪 恵一, 別所一彦, 北畠康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	697-702
清水教一	Wilson病	下畑享良	脳神経内科診断ハンドブック	中外医学社	東京	2022	293-296
伊藤康	脳性麻痺と診断されているかもしれない治療可能な先天代謝異常症.		JaSMIn 通信特別記事 No.67		東京	2022	
伊藤康	代謝異常症が原因で発症する脳症～代謝性脳症～		2020 年 度 JaSMIn 通信特別記事リーフレット	JaSMIn 事務局	東京	2021	20-24
志村 優 村山 圭	疾患 3 先天代謝異常	水口 雅 山形 崇倫	クリニカルガイド 小児科専門医の診断・治療	南山堂	東京	2021	382-389
村山 圭	各論◇治療 5 ミトコンドリア病	日本小児集中治療研究会	小児救急・ICUピックアップ5 内分泌・代謝救急疾患	メディカール・サイエンス・インターナショナル	東京	2021	161-167

笹井英雄	ケトン体、遊離脂肪酸	日本小児集中治療研究会	小児救命救急・ICUピックアップシリーズ『⑤内分泌・代謝救急疾患』	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2021	81-88
青天目信	FOXG1欠損症（先天性Rett症候群）.	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	画像で診る遺伝性白質疾患	診断と治療社	東京	2021	56-57
青天目信	グルタル酸尿症1型(GA1)	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	画像で診る遺伝性白質疾患	診断と治療社	東京	2021	78-79
清水教一	ウィルソン病（肝臓核変性症）	福井次矢ほか	今日の治療指針	医学書院	東京	2021	792
伊藤康	グルコーストランスポーター1欠損症. 代謝異常症が原因で発症する脳症～代謝性脳症～		JaSMIn 通信特別記事 No.42		東京	2020	
長尾雅悦	メープルシロップ尿症	水口 雅、他	今日の小児治療指針 第17版	医学書院	東京	2020	192-193
村山 圭,小坂仁,三牧 将和	ミトコンドリアと病気	村山 圭,小坂仁,三牧 将和	遺伝医学MOOK	メディカルドゥ	東京	2020	172-176
村山 圭	ミトコンドリア異常症	水口 雅, 市橋光, 崎山 弘, 伊藤 秀一	今日の小児診療指針	医学書院	東京	2020	194-195

笹井英雄	ミトコンドリア脂肪酸 化異常症	水口雅、市橋 光、崎山弘、伊 藤秀一	今日の小児治 療指針	医学書院	東京	2020	196-197
大浦敏博、伊 藤哲哉、中村 公俊、他	特殊ミルク治療ガ イドブック	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	2020	全 143 ペ ージ
野口篤子、矢 野道広、高橋 勉	SLC7A7欠損症		日本臨床増刊 号 原発性免 疫不全症候群	日本臨床社	東京	2020	233-235
野口篤子	リジン尿性蛋白不 耐症		特殊ミルクガ イドブック	診断と治療 社	東京	2020	33-35

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
Thompson MD, Li X, Spencer-Manzon M, Andrade DM, <u>Murakami Y</u> , Kinoshita T, Carpenter TO.	Excluding Digenic Inheritance of <i>PGAP2</i> and <i>PGAP3</i> Variants in Mabry Syndrome (OMIM 239300) Patient: Phenotypic Spectrum Associated with <i>PGAP2</i> Gene Variants in Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome-3 (HPMRS3)	Genes (Basel).	14(2)	359	2023
Liu YS, Wang Y, Zhou X, Zhang L, Yang G, Gao XD, <u>Murakami Y</u> , Fujita M, Kinoshita T.	Accumulated precursors of specific GPI-anchored proteins upregulate GPI biosynthesis with ARV1	J Cell Biol.	222(5)	e202208159.	2023
Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K.	Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome	J Neurol Sci	447	120597	2023
Nakamura S, <u>Ito Y</u> , Hayakawa H, Aoki S, Yamagata T, Osaka H.	Establishment of a flow cytometry screening method for patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome.	MGM reports	34	1-7	2023
Ogawa K, Tanigawa J, Mukai M, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K.	Epilepsy with myoclonic absence presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome.	Seizure	106	Sep-77	2023
児玉浩子	Wilson 病	小児内科、特別号 エキスパートが教える薬物治療	In press		2023
伊藤あかね, 平出 拓也, 古澤有花子, 松本由里香, 河崎 知子, 鶴井 聡, 才津浩智, 緒方 勤, 福田冬季子	c.116G>A, p.(Arg39His) ホモ接合性バリエントが同定された一過性眼振を伴う遊離シアル酸蓄積症の姉弟例	浜松医科大学小児科学雑誌	3	36-44	2023

羽田 明	新生児スクリーニング検査の現状と今後の展望	予防医学ジャーナル	529	印刷中	2023
福田冬季子	恣意春期に発症しうる疾患糖原病	臨床雑誌内科	131	428-430	2023
Saffari A, Kellner M, Jordan C, Rosengarten H, Mo A, Zhang B, Strelko O, Neuser S, Davis MY, Yoshikura N, Futamura N, Takeuchi T, Nabatame S, Ishiura H, Tsuji S, Aldeen HS, Cali E, Rocca C, Houlden H, Efthymiou S; SYNAPS Study Group, Assmann B, Yoon G, Trombetta BA, Kivisäkk P, Eichler F, Nan H, Takiyama Y, Tessa A, Santorelli FM, Sahin M, Blackstone C, Yang E, Schüle R, Ebrahimi-Fakhari D.	The clinical and molecular spectrum of ZFYVE26-associated hereditary spastic paraplegia: SPG15.	Brain			2022
Kashiki T, Kido J, Momosaki K, Kusunoki S, Ozasa S, Nomura K, Imai-Okazaki A, Tsuruoka T, Murayama K, Koga Y, Nakamura K	Mitochondrial DNA depletion syndrome with a mutation in SLC25A4 developing epileptic encephalopathy: A case report.	Brain Dev.	44(1)	56-62.	2022
Kanamori H, Yoshida A, Sasai H, Miyazaki T, Mikami A, Okura H.	A case of endomyocardial biopsy-proven early stage cardiac involvement in heterozygous Fabry disease	Cardiovasc Pathol.	60	107453	2022
Ishida M, Maki Y, Ninomiya A, Takada Y, Campeau P, Kinoshita T, <u>Murakami Y</u>	The ethanolamine phosphate on the second mannose as an alternative bridge in GPI anchored proteins: Implications in the study of inherited GPI deficiency	EMBO Rep,	e54352		2022
Takahashi Y, Ota A, Tohyama J, Kirino T, Fujiwara Y, Ikeda C, Tanaka S, Takahashi J, Shinoki T, Shiraga H, Inoue T, Fujita H, Bonno M, Nagao M, Kaneko H.	Different pharmacoresistance of focal epileptic spasms, generalized epileptic spasms, and generalized epileptic spasms combined with focal seizures.	Epilepsia Open	7(1)	85-97	2022

Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I.	Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan.	Epileptic Disord	24(1)	82-94	2022
Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K.	Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy.	Epileptic Disord	24(4)	726-8	2022
Salinas-Marín R, <u>Murakami Y</u> , González-Domínguez CA, Cruz-Muñoz ME, Mora-Montes HM, Morava E, Kinoshita T, Monroy-Santoyo S, Martínez-Duncker I.	Functional characterization of a <i>de novo</i> c.145G>A p.Val49Met pathogenic variant in a case of PIGA-CDG with megacolon	Front Genet.	13:971473		2022
Kido, J., Sugawara, K., Sawada, T., Matsumoto, S., Nakamura, K.	Pathogenic variants of ornithine transcarbamylase deficiency: Nation-wide study in Japan and literature review	Frontiers in Geneticst	13 DOI: 10.3389/fgene.2022.952467	952467	2022
Hattori A, Okuyama T, So T, Kosuga M, Ichimoto K, Murayama K, Kagami M, Fukami M, Fukuhara Y.	Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome.	Hum Genome Var.	9(1)	32	2022
Nohara F, <u>Tajima G</u> , Sasai H, Makita Y	MCAD deficiency caused by compound heterozygous pathogenic variants in ACADM	Human Genome Variation	9(1)	2	2022
Mashima R, Okuyama T, Ohira M.	Physiology and Pathophysiology of Heparan Sulfate in Animal Models: Its Biosynthesis and Degradation.	Int J Mol Sci.	23(4)	1963	2022

Shichinohe N, Kobayashi D, Izumi A, Hatanaka K, Fujita R, Kinoshita T, Inoue N, Hamaue N, Wada K, <u>Murakami Y.</u>	Sequential hydrolysis of FAD by ecto-5' nucleotidase CD73 and alkaline phosphatase is required for uptake of vitamin B ₂ into cells	J Biol Chem.	298(12)	102640	2022
Wada Yoichi, Arai - Ichinoi Natsuko, Kikuchi Atsuo, Kure Shigeo	β - Galactosidase therapy can mitigate blood galactose elevation after an oral lactose load in galactose mutarotase deficiency.	J Inherit Metab Dis	45	334-339	2022
Kido J, Haberle J, Sugawara K, Tanaka T, Nagao M, Sawada T, Wada Y, Numakura C, Murayama K, Watanabe Y, Kojima-Ishii K, Sasai H, Kosugiyama K, Nakamura K.	Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan	J Inherit Metab Dis.	45(3)	431-444	2022
Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitaoka T, Nabatame S, Ozono K.	Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series.	J Med Case Rep	16(1)	60	2022
Yuka Tanabe, Kenji Yamada, Shigeki Nakashima, Kenji Yasuda, Maiko Tachi, Yoshifumi Fujimoto, Hironori Kobayashi, Takeshi Taketani.	Free Carnitine Levels During Cardiac Peri-Operative Periods with Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases—Secondary Publication	Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery	7(1)	18-26	2022
Osawa Y, Kobayashi H, Tajima G, Hara K, Yamada K, Fukuda S, Hasegawa Y, Aisaki J, Yuasa M, Hata I, Okada S, Shigematsu Y, Sasai H, Fukao T, Takizawa T, Yamaguchi S, Taketani T.	The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening.	Mol Genet Metab	136(1)	74-79	2022

Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Bo R, Mushimoto Y, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Taketani T.	Clinical and molecular investigation of 37 Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: p.Y507D in ETFDH, a common Japanese variant, causes a mortal phenotype	Mol Genet Metab Rep	14:33:100940		2022
Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K.	Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms.	Mol Genet Metab Rep.	33	100921	2022
Fujisawa C, Kodama H, Sato Y, Mimaki M, Yagi M, Awano H, Matsuo M, Shintaku H, Yoshida S, Takayanagi M, Kubota M, Takahashi A, Akasaka Y.	Early clinical signs and treatment of Menkes disease.	Mol Genet Metab Rep.	31. doi: 10.1016/j.mgmr.2022.100849.		2022
Kawabata K., Kido J., Yoshida T., Matsumoto S., Nakamura K.	A case report of two siblings with hypertyrosinemia type 1 presenting with hepatic disease with different onset time and severity.	Molecular Genetics and Metabolism Reports	32	100892	2022
Sawada T., Kido J., Sugawara K., Yoshida S., Ozasa S., Nomura K., Okada K., Fujiyama N., Nakamura K.	Newborn screening for spinal muscular atrophy in Japan: One year of experience.	Molecular Genetics and Metabolism Reports	32 DOI: 10.1016/j.mgmr.2022.100908	100908	2022
Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue I, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, <u>Murakami Y</u>	Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy	Nat Commun	13(1):3107		2022
Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, <u>Murakami Y</u> .	Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy.	Nat Commun	13(1)	3107	2022
Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, Nabatame S, Taniike M.	Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSPO-PET study.	Neuroimage Clin	37	103288	2022

Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K	Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNM1L-related mitochondrial encephalopathy.	Pediatr Int	doi: 10.1111/pe d.14879.	e14879	2022
Nabatame S	The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation.	Pediatr Int	24(1)	e15091	2022
Mori T, Ishikawa A, Shigetomi H, Fukuda T, Sugie H	A novel PHKA2 variant in a Japanese boy with glycogen storage diseases type IXa	Pediatr Int.	64(1)	e14839.	2022
Sasai H, Goto H, Kawashiri M, Kuwahara T.	Long QT as a first sign for propionic acidemia in a 10-year-old girl	Pediatr Int.	64(1)	e14752	2022
Kinoshita Y, Momosaki K, Matsumoto S, Murayama K, Nakamura K	Severe metabolic acidosis with cardiac involvement in DNM1L-related mitochondrial encephalopathy.	Pediatr Int.	64(1)	e14879	2022
Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J.	Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome.	Pediatr Neurol	132	23-26	2022
Iwai M, Yoshimatsu H, Naramura T, Imamura H, Nakamura T, Sakamoto R, Inoue T, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H	Procalcitonin is associated with postnatal respiratory condition severity in preterm neonate.	Pediatr Pulmonol.		doi: 10.1002 /ppul.2 5846.	2022
Sugihara K, Yuasa M, Isozaki Y, Hata I, Ohshima Y, Hamazaki T, Kakiuchi T, Arao M, Igarashi N, Kotani Y, Fukuda T, Kagawa R, Tajima G, Shigematsu Y	Severity estimation of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency via ¹³ C-fatty acid loading test	Pediatr Res	8-Feb	doi: 10.1038 /s41390 -022- 01979-z	2022
Wang Y, Menon AK, Maki Y, Liu YS, Iwasaki Y, Fujita M, Guerrero PA, Varón Silva D, Seeberger PH, Murakami Y, Kinoshita T	Genome-wide CRISPR screen reveals CLPTM1L as a lipid scramblase required for efficient glycosylphosphatidylinositol biosynthesis.	Proc Natl Acad Sci USA	119(14)	e21150 83119	2022
新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史.	先天性代謝異常症の病態と治療.	New Diet Therapy	38(1)	25-31	2022
村山 圭	臨床編 新生児期発症のミトコンドリア病	医学のあゆみ	282(5)	391-398	2022
清水教一	Wilson 病	小児内科	54	1627-1634	2022
野口篤子	リジン尿性蛋白不耐症	小児内科	54	80-83	2022

福田冬季子	成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理 先天代謝異常 糖原病	小児内科	54	622-1626	2022
村山 圭	序—ミトコンドリア病の概念と変遷	小児内科	548(4)	539 - 543	2022
石毛美夏	成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理 先天代謝異常 フェニルケトン尿症	小児内科	54(9)	1618-1621	2022
濱崎 考史	【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 フェニルアラニン代謝異常症	小児内科	54(増)	36-43	2022
但馬剛, 香川礼子, 宇都宮朱里	小児疾患診療のための病態生理 3: プロピオン酸血症	小児内科	54 (増)	101-105	2022
和田 陽一	ガラクトース血症	小児内科	54(増)	210-214	2022
児玉浩子	Menkes 病、occipital horn 症候群	小児内科	54(増)	229-233	2022
長尾雅悦	ホモシスチン尿症	新薬と臨床	71	746-749	2022
笹井英雄	三頭酵素欠損症	新薬と臨床	71(2)	65-72	2022
田中藤樹、吉永美和、石川貴雄、和田光祐、野町祥介、細海伸仁、長尾雅悦	Galactose mutarotase(GALM)欠損症の姉弟例	日本マスキリーニング学会誌	32	47-51	2022
長尾雅悦、田中藤樹	ホモシスチン尿症 1 型と新生児マスキリーニング	日本マスキリーニング学会誌	32	260-269	2022
知念安紹, 仲村貞郎, 名嘉山賀子, 吉田朝秀, 高山良野, 原圭一, 但馬剛, 柳久美子, 要匡, 中西浩一	沖縄県の新生児タンデムマスキリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症	日本マスキリーニング学会誌	32 (3)	318-324	2022
三浦真之、花井潤師、田中稔泰、田中藤樹、小杉山清隆、棚橋祐展、長尾雅悦	北海道における異なる検査法を用いたライソゾーム病マスキリーニングの検査実績とカットオフ値の検討	日本マスキリーニング学会誌	32	298-307	2022
但馬剛, 此村恵子	新規疾患の新生児マスキリーニングに関する海外と我が国の現状と課題	日本小児科学会雑誌	126(1)	25-34	2022
田部有香, 山田健治, 中嶋滋記, 安田謙二, 城麻衣子, 藤本欣史, 小林弘典, 竹谷 健	人工心肺を用いた小児心臓周術期における遊離カルニチン濃度の検討.	日本小児循環器学会雑誌	38(1)	29-37	2022
但馬剛	新生児マスキリーニングの対象疾患拡充に関する現状と展望	日本新生児成育医学会雑誌	34(1)	35-40	2022
伊藤康, 中務秀嗣, 永田智, 小国弘量.	Glut1 欠損症において認識が十分でない非てんかん性発作についての研究.	脳と発達	54	S247	2022
清水教一	Wilson 病, 日本版ガイドラインをふまえて	脳神経内科	97	275-281	2022

村井 雄紀, 原 周平, 安本 倫寿, 近藤 立樹, 佐久間 美佳, 寺尾 紗世, 三神 美子, 塩田 勉, 上野 大蔵, 太田 達樹, 佐藤 恵, 森下 雄大, 大久保由美子, 福岡 哲哉, 福田 冬季子	繰り返す低血糖発作を契機にミトコンドリア 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 合成酵素欠損症と診断した乳児の一例	浜松医科大学 小児科学雑誌		37-42	2022
新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史	先天代謝異常症の栄養・食事療法 医師の立場から 有機酸代謝異常症と尿素サイクル異常症の病態と治療	臨床栄養	140(4)	502-508	2022
清水教一	銅の最新知見, 生体内銅代謝と銅代謝異常症	臨床栄養	141	171-177	2022
Katayama D, Baba H, Kuwabara T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Nakamura K	SGLT2 inhibition alleviated hyperglycemia, glucose intolerance, and dumping syndrome-like symptoms in a patient with glycogen storage disease type Ia: a case report.	J Med Case Rep.	75	15(1)	2021
Nakama M, Otsuka H, Sasai H, Ohnishi H, Morishige K.-I.	short sequence within AluSx induces downstream exon skipping in an ACAT1 minigene model.	All Life.	14(1)	869-873	2021
Fatima A, Hoerber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Ali Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, Kato M, Murakami Y, Abdullah U, Ali MA, Fadoul R, Laan L, Castillejo-López C, Liik M, Jin Z, Birnir B, Matsumoto N, Baig SM, Klar J, Dahl N.	Mono-allelic and bi-allelic variants in NCDN causeneurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy	Am J Hum Genet.	doi: 10.1016/j.ajhg.2021.02.015		2021
Okuda, T., T. Yonekawa, <u>Y. Murakami</u> , T. Kinoshita, K. Matsushita, Y. Koike, M. Inoue, K. Uchida, N. Yodoya, H. Ohashi, H. Sawada, S. Iwamoto, Y. Mitani and M. Hirayama.	PIGO variants in a boy with features of Mabry syndrome who also exhibits Fryns syndrome with peripheral neuropathy.	Am. J. Med. Genet.,	185A	845-849	2021
Kohrogi K, Hino S, Sakamoto A, Anan K, Takase R, Araki H, Hino Y, Araki K, Sato T, Nakamura K, Nakao M	LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling the lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBPα.	Blood Adv.	5(9)	2305-2318	2021

Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N	Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.	Brain Dev	43(2)	214-219	2021
Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, Takeshima T.	Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant.Brrrr	Brain Dev	43(9)	952-7	2021
Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K.	High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency.	Brain Dev	43(6)	680-7	2021
Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K.	Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome.	Brain Dev	43(1)	69-77	2021
Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y.	Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood.	Brain Dev.	43	2-31	2021
Hirashio S, Kagawa R, Tajima G, Masaki T	A classic variant of Fabry disease in a family with the M296I late - onset variant	CEN Case Reports	10 (1)	106-110	2021

Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi, T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi, K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H.	Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with intellectual disability using 3 whole-exome sequencing	Clin Genet.		doi: 10.1111/cge.13951	2021
Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, and Nabatame S. et.al	Current medico-psychosocial conditions of patients with West syndrome in Japan.	Epileptic Disord	23(4)	579-89	2021
Ohira M, Kikuchi E, Mizuta S, Yoshida N, Onodera M, Nakanishi M, Okuyama T, Mashima R.	Production of therapeutic iduronate-2-sulfatase enzyme with a novel single-stranded RNA virus vector.	Genes Cells.	891-904	26(11)	2021
Tremblay-Laganière, C., et al, P. M. Campeau and <u>Y. Murakami</u> (correspondence).	PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families.	Genet. Med.	23(10)	1873-1881.	2021
Salian S, Benkerroum H, Nguyen TTM, Nampoothiri S, Kinoshita T, Félix TM, Stewart F, Sisodiya SM, Murakami Y, Campeau PM.	PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome.	Hum Genet.	doi: 10.1007/s00439-020-02251-2		2021
Kido J, Mitsubuchi H, Watanabe T, Sugawara K, Sasai H, Fukao T, Nakamura K.	A female patient with GSD IXc developing multiple and recurrent hepatocellular carcinoma: a case report and literature review	Hum Genome Var.	8(1)	45	2021
Hama R, Kido J, Sugawara K, Nakamura T, Nakamura K	Hyperprolinemia type I caused by homozygous p.T466M mutation in PRODH.	Hum Genome Var.	8(1)	28	2021
Salian, S., H. Benkerroum, T. T. M. Nguyen, S. Nampoothiri, T. Kinoshita, T. M. Félix, F. Stewart, S. M. Sisodiya, <u>Y. Murakami</u> and P. M. Campeau.	PIGF deficiency causes a phenotype overlapping with DOORS syndrome.	Hum. Genet.	140(6)	879-884	2021

Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Morimoto H, Minami K, Yamamoto T, Yamaoka M, Ikeda T, So S, Tanizawa K, Sonoda H, Schmidt M, Sato Y.	Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data.	Int J Mol Sci.	22(20)	10938	2021
Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M.	Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan.	Int J Neonatal Screen	3(45)	45	2021
Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, Ogawa M, Ohnishi H.	Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan	Int J Neonatal Screen.	7(3)	58	2021
Tajima G, Kagawa R, Sakura F, Nakamura- Utsunomiya A, Hara K, Yuasa M, Hasegawa Y, Sasai H, Okada S.	Current Perspectives on Neonatal Screening for Propionic Acidemia in Japan: An Unexpectedly High Incidence of Patients with Mild Disease Caused by a Common PCCB Variant	Int J Neonatal Screen.	7(3)	35	2021
Munekane A, Ohsawa Y, <u>Fukuda T</u> , Nishimura H, Nishimatsu SI, Sugie H, Saito Y, Nishino I, Sunada Y.	Maximal Multistage Shuttle Run Test-induced Myalgia in a Patient with Muscle Phosphorylase B Kinase Deficiency.	Intern Med.	Online ahead of print	PMID: 34615823	2021
Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, et al.	Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan.	International Journal of Neonatal Screening	7(1)	17	2021
Shigematsu Y, Yuasa M, Ishige M, Nakajima H, <u>Tajima G</u>	Development of second-tier liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis for expanded newborn screening in Japan	International Journal of Neonatal Screening	7(3)	44	2021

Kagawa R, <u>Tajima G</u> , Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, Nishimura Y, Yuasa M, Shigematsu Y, Tanaka H, Fujihara S, Yoshii C, Okada S	Pilot study on neonatal screening for methylmalonic acidemia caused by defects in the adenosylcobalamin synthesis pathway and homocystinuria caused by defects in homocysteine remethylation	International Journal of Neonatal Screening	7(3)	39	2021
Norioka R, Tobisawa S, Nishigori R, Kuhara T, Yazaki M, Nagao M, Ohura T, Takai Y, Funai A, Miyamoto K, Kawata A, Takahashi K.	Saccharopinuria accompanied by hyperammonemia and hypercitrullinemia presented with elderly-onset epilepsy, progressive cognitive decline, and gait ataxia.	Intractable & Rare Diseases Research	10(2)	126-130	2021
Matsumoto H, Kawashima N, Yamamoto T, Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kawamoto N, Esaka Y, Ohnishi H.	In vitro functional analysis of four variants of human asparagine synthetase	J Inherit Metab Dis	44(5)	1226-1234	2021
Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, Murayama K, Lee T, Mochizuki H, Watanabe Y, Horikawa R, Kasahara M, Nakamura K	Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan	J Inherit Metab Dis.	44(4)	826-837	2021
Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Inomata Y, Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Tanemura A, Okajima H, Suzuki T, Nakamura K	Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan.	J Inherit Metab Dis.	44(6)	1311-1322	2021
Itai T, Miyatake S, Taguri M, and Nabatame S. et.al	Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants.	J Med Genet	58(8)	505-13	2021
Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M.	Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study.	J Neuroinflammation	18(1)	8	2021

Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M.	Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan.	J Neurol Sci	422	117321	2021
Katayama, D., Baba, H., Kuwabara, T., Kido, J., Mitsubuchi, H., Matsumoto, S., Nakamura, K.	SGLT2 inhibition alleviated hyperglycemia, glucose intolerance, and dumping syndrome-like symptoms in a patient with glycogen storage disease type Ia: a case report	Journal of Medical Case Reports	15(1)	10.1186/s13256-020-02658-5	2021
Takano C, Ishige M, Ogawa E, Nagano N, Morohashi T, Okahashi A, Kawakami K, Komatsu A, Kawana K, Urakami T, Morioka I.	Nutrient management in the intrapartum period in maternal maple syrup urine disease.	Mol Genet Metab Rep	26	100711	2021
Bo R, Awano H, Yamada K, Ooi M, Okata Y, Bitoh Y, Mizobuchi S, Iijima K	The perioperative transition of serum biomarkers of a 1.5-year-old boy with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Mol Genet Metab Rep	19;27:	100760	2021
Kido J, Matsumoto S, Takeshita E, Hayasaka C, Yamada K, Kagawa J, Nakajima Y, Ito T, Iijima H, Endo F, Nakamura K	Current status of surviving patients with arginase 1 deficiency in Japan.	Mol Genet Metab Rep.		doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100805.	2021
Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y.	Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan.	Mol Genet Metab.	277-288	133(3)	2021
Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T.	Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II.	Mol Ther Methods Clin Dev.	21	67-75	2021
Kido, J., Matsumoto, S., Ito, T., Hirose, S., Fukui, K., Kojima-Ishii, K., Mushimoto, Y., Yoshida, S., Ishige, M., Sakai, N., Nakamura, K.	Physical, cognitive, and social status of patients with urea cycle disorders in Japan	Molecular Genetics and Metabolism Reports	27	100724	2021

Okuyama, T., Eto, Y., Sakai, N., Nakamura, K., Yamamoto, T., Yamaoka, M., Ikeda, T., So, S., Tanizawa, K., Sonoda, H., Sato, Y.	A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II	Molecular Therapy	29(2)	671-679	2021
新宅治夫	先天性代謝異常症の栄養食事指導について メチルマロン酸血症と尿素サイクル異常症を中心に	New Diet Therapy	37(2)	99	2021
Miyazaki T, Ozeki M, Sasai H, Ohnishi H.	Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia	Pediatr Int.	63(6)	724-725	2021
Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, et al.	Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia	Pediatrics International	63(1)		2021
Yamagishi T, Kudo T, Oyumi M, Sakamoto Y, Takahashi K, Akashi T, Kobayashi S, Kawakami T, Goda H, Sato Y, Mimaki M, Kodama H, Munakata M, Makino K, Takahashi H, Fukami T, Ito K	Pharmacokinetics of CuGTSM, a Novel Drug Candidate, in a Mouse Model of Menkes Disease	Pharm Res	38	1335-1340	2021
濱崎考史	【新生児マススクリーニングと治療の最前線】フェニルケトン尿症	遺伝子医学	11(3)	33-40	2021
但馬剛, 笹井英雄	プロピオン酸血症	遺伝子医学	11(3)	49-55	2021
笹井英雄	遺伝学的検査のエビデンス創出	遺伝子医学	11(3)	27-32	2021
小林弘典, 大澤好充	新生児マススクリーニングと治療の最前線: VLCAD 欠損症	遺伝子医学	11(3)	56-60	2021
但馬剛, 笹井英雄	新生児マススクリーニングと治療の最前線: プロピオン酸血症	遺伝子医学	11(3)	49-55	2021
児玉浩子, 岡山和代, 道堯浩二郎	患者アンケートから見た移行期医療の課題	肝胆膵	82 (3)	405-412	2021
小野田幸男, 稲岡一考, 竹内真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 藤木亮次, 小原収, 吉長正博	MRI 検査により早期の拡張型心筋症と考えられた遅発型極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の兄妹例	月刊心臓	53(2)	209-215	2021
山口清次, 但馬剛	自治体の枠を超えた新生児スクリーニングの標準化・効率化	公衆衛生情報	51(3)		2021
石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁, 山口亮, 長尾雅悦, 田	新生児マススクリーニング代謝異常症検査結果 (2020 年度)	札幌市衛生研究所年報 第 48 号	48	42-48	2021

中藤樹、小杉山清隆					
濱崎考史	【周産期医学必修知識(第9版)】先天性アミノ酸代謝異常症	周産期医学	51(増)	901-904	2021
但馬剛	海外の新生児マススクリーニングと日本における対応	周産期医学	51(2)	275-279	2021
石毛美夏	他科と連携したプレコンセプションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携 移行期医療への対応 代謝疾患	周産期医学	51(4)	615-617	2021
濱崎考史	対象疾患の診療アミノ酸代謝異常症(特集みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査)	周産期医学	51(2)	181-4	2021
青天目信	【小児遺伝子疾患事典】代謝疾患 SLC2A1(関連疾患:グルコーストランスポーター1欠損症)	小児科診療	81(11)	1566-1568	2021
清水教一	ATP7B(関連疾患:Wilson病)	小児科診療	84	1517-1519	2021
濱崎考史	アミノ酸代謝異常症(特集新ガイドラインの理解を深める 新生児マススクリーニング)	小児科診療	84(2)	157-62	2021
笹井英雄	ケトン体代謝異常症	小児科診療	84(2)	187-192	2021
笹井英雄	確定検査:遺伝子検査を中心に	小児科診療	84(2)	199-204	2021
清水教一	金属代謝異常	小児科診療	84	1789-1793	2021
但馬剛, 佐倉文祥, 原圭一	脂肪酸代謝異常症	小児科診療	84(2)	181-186	2021
松井美樹, 小林弘典	治療可能な先天代謝異常症を診断しよう!: 診断のポイント 脂肪酸代謝異常症	小児科診療	84(12)	1769-1774	2021
但馬剛, 香川礼子	先天性門脈-体循環シャントによる高ガラクトース血症	小児科診療	84(2)	279-283	2021
清水教一	銅代謝異常(Wilson病, Menkes病)の治療	小児科診療	84	1817-1820	2021
新宅治夫, 岡本駿吾, 濱崎考史	【私の処方2021】内分泌・代謝疾患の処方 有機酸代謝異常症	小児科臨床	74(増)	1934-1938	2021
石毛美夏	移行期医療の現状と課題について 先天代謝異常症	小児科臨床	74(6)	679-682	2021
石毛美夏	成長に合わせた自立・自律支援 専門領域の自律支援 先天代謝異常症	小児内科	53(8)	1257-1260	2021
山田健治	脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの有効性	糖尿病・内分泌代謝科	53(4)	438-444	2021
杉山 洋平, 村山圭	先天代謝異常症のガイドライン	糖尿病・内分泌代謝科	53(4)	459-464	2021
長尾雅悦	アミノ酸代謝異常症	糖尿病・内分泌代謝科	53(4)	362-369	2021
小杉山清隆, 白石秀明, 長尾雅悦, 田中藤樹, 石川貴雄, 吉永美和, 和田光祐, 野町祥介, 細海伸仁, 山口 亮, 松本志	アルギニノコハク酸単独の上昇を認めたアルギニノコハク酸尿症の新生児マススクリーニング発見例	日本マススクリーニング学会誌	31(3)	317-325	2021

郎、城戸淳					
増田知佳,坊亮輔,栗野宏之,小林弘典,但馬剛,飯島一誠	ピボキシル基含有抗菌薬内服母体から出生したイソ吉草酸血症の1例	日本マスキリーニング学会誌	31(1)	41-47	2021
横井あずさ,横山能文,篠田優,原晃啓,篠田邦大,松本英樹,笹井英雄,堀友博,久保田一生,大西秀典,高島茂雄,下澤伸行	小児大脳型発症前に診断し、極めて早期に造血幹細胞移植を施行できた、小児大脳型副腎白質ジストロフィーの一例	日本マスキリーニング学会誌	31(1)	59-67	2021
但馬剛	新規疾患の新生児マスキリーニングに関する海外と我が国の現状と課題	日本マスキリーニング学会誌	31(3)		2021
香川礼子,但馬剛,佐倉文祥,原圭一,田中広美,藤原紗季,吉井千代子,岡田賢	新生児マスキリーニングでガラクトース血症を契機に発見された胆道閉鎖症の3例	日本マスキリーニング学会誌	31(1)	33-39	2021
Nguyen TTM, Murakami Y, Mobilio S, Niceta M, Zampino G, Philippe C, Moutton S, Zaki MS, James KN, Musaev D, Mu W, Baranano K, Nance JR, Rosenfeld JA, Braverman N, Ciolfi A, Millan F, Person RE, Bruel AL, Thauvin-Robinet C, Ververi A, DeVile C, Male A, Efthymiou S, Maroofian R, Houlden H, Maqbool S, Rahman F, Baratang NV, Rousseau J, St-Denis A, Elrick MJ, Anselm I, Rodan LH, Tartaglia M, Gleeson J, Kinoshita T, Campeau PM.	Bi-allelic Variants in the GPI Transamidase Subunit PIGK Cause a Neurodevelopmental Syndrome with Hypotonia, Cerebellar Atrophy, and Epilepsy	Am J Hum Genet.	106(4)	484-495	2020
Iwahori A, Maekawa M, Narita A, Kato A, Sato T, Ogura J, Sato Y, Kikuchi M, Noguchi A, Higaki K, Okuyama T, Takahashi T, Eto Y, Mano N.	Development of a Diagnostic Screening Strategy for Niemann-Pick Diseases Based on Simultaneous Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analyses of N-Palmitoyl-O-phosphocholine-serine and Sphingosylphosphorylcholine.	Biol Pharm Bull.	43(9)	1398-1406	2020

Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, Jansen JH, Blijlevens N, Inoue N, Muus P, Kinoshita T, Murakami Y.	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kbp microdeletion on 15q	Blood Adv.	4(22)	5755-5761	2020
Kido J, Inoue H, Shimotsu H, Yoshida Y, Suzuki Y, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S.	Effect of L-Carnitine on Amino Acid Metabolism in Elderly Patients Undergoing Regular Hemodialysis.	Blood Purification	49(5)	614-621	2020
Tanaka K, Sakamoto R, Imamura H, Naramura T, Matsumoto S, Iwai M, Mitsubuchi H, Nakamura K.	Reversal of blood flow in deep cerebral vein in preterm intraventricular hemorrhage: two case reports.	BMC Pediatrics	20(1)	517	2020
Kusunoki S, Kido J, Momosaki K, Sawada T, Kashiki T, Matsumoto S, Nakamura K.	Effect of Flunarizine on Alternating Hemiplegia of Childhood in a Patient with the p.E815K Mutation in ATP1A3: A Case Report.	Case Reports in Neurology		299-306	2020
Lee T., Yoshii K., Yoshida S., Suga T., Nakamura K., Sasai H., Murayama K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Takeshima Y.	Retrospective evaluations revealed pre-symptomatic citrulline concentrations measured by newborn screening were significantly low in late-onset ornithine transcarbamylase deficiency patients.	Clin Chim Acta.	510	633-637	2020
Takaki Y, Yamashita T, Kataoka N, Yokoyama S, Anan T, Nakamura K, Yoshimoto K, Hayashida S, Yamamoto H, Hibi T, Migita M.	Hepatoblastoma with multiple tumors in a school-aged child.	Clinical Case Reports	8(11)	2314-2315	2020
Ago Y., Otsuka H., Sasai H., Abdelkreem E., Nakama M., Aoyama Y., Matsumoto H., Fujiki R., Ohara O., Akiyama K., Fukui K., Watanabe Y., Nakajima Y., Ohnishi H., Ito T., Fukao T.	Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations.	Exp Ther Med.	20(5)	39	2020

Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, Caliebe A, Muhle H, Nguyen TTM, Baratang NV, Kinoshita T, Percy ME, Campeau PM, Murakami Y, Cole DE, Krawitz PM, Mabry CC	A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: Molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder	Genet.	63(4)	103822	2020
Nakama M., Sasai H., Kubota M., Hasegawa Y., Fujiki R., Okuyama T., Ohara O., Fukao T.	Novel HADHB mutations in a patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency.	Hum Genome.	7(10)	doi: 10.1038/s41439-020-0097-z	2020
Mashima R, Okuyama T, Ohira M.	Biomarkers for Lysosomal Storage Disorders with an Emphasis on Mass Spectrometry.	Int J Mol Sci.	21(8)	2704	2020
Fuseya Y, Sakurai T, Miyahara JI, Sato K, Kaji S, Saito Y, Takahashi M, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Yamashita H.	Adult-onset Repeat Rhabdomyolysis with a Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Due to Compound Heterozygous ACADVL Mutations.	Intern Med.	59	2729-2732	2020
Sawada T, Kido J, Nakamura K.	Newborn screening for pompe disease.	International Journal of Neonatal Screening	6(2)	31	2020
Lee GH, Fujita M, Nakanishi H, Miyata H, Ikawa M, Maeda Y, Murakami Y, Kinoshita T.	PGAP6, a GPI-specific phospholipase A2, has narrow substrate specificity against GPI-anchored proteins	J Biol Chem.	295(42)	14501-14509	2020
Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Matsumoto H., Ohnishi H., Sasai H., Osawa M., Yamaguchi S., Mitchell G. A., Fukao T.	Deficiency of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (BDH1) in mice causes low ketone body levels and fatty liver during fasting.	J Inherit Metab Dis.	43(5)	960-968	2020
Takahashi S, Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Akaba Y, Ito Y	The role of molecular analysis of SLC2A1 in the diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome	J Neurol Sci	416	117041	2020
Kohrogi K, Migita M, Anan T, Sugahara T, Yoshimoto K, Kanegane H, Nakamura K.	Successful Artery Embolization in a Patient with Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome Associated with Splenic Rupture.	Journal of Clinical Immunology	40(5)	780-782	2020

Liang K-H, Lu Y-H, Niu C-W, Chang S-K, Chen Y-R, Cheng C-Y, Hsu T-R, Yang C-F, Nakamura K, Niu D-M.	The Fabry disease-causing mutation, GLA IVS4+919G>A, originated in Mainland China more than 800 years ago.	Journal of Human Genetics	22		2020
Bo R, Awano H, Nishida K, Fujioka K, Nishiyama A, Miyake O, Iijima K	False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight	Mol Genet Metab Rep	24	100634	2020
Bo R, Musha I, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Awano H, Arao M, Kikuchi T, Taketani T, Ohtake A, Yamaguchi S, Iijima K	Need for strict clinical management of patients with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Experience with two cases detected by expanded newborn screening	Mol Genet Metab Rep	24	100611	2020
Seo JH, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M.	Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course.	Mol Genet Metab Rep.	24	100630	2020
Uesugi M., Mori J., Fukuhara S., Fujii N., Omae T., Sasai H., Ichimoto K., Murayama K., Osamura T., Hosoi H.	Short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency causes prominent ketoacidosis with normal plasma lactate levels: A case report.	Mol Genet Metab Rep.	25	100672(eCollection)	2020
Ichimoto K, Fujisawa T, Shimura M, Fushimi T, Tajika M, Matsunaga A, Ogawa-Tominaga M, Akiyama N, Naruke Y, Horie H, Fukuda T, Sugie H, Inui A, Murayama K.	Two cases of a non-progressive hepatic form of glycogen storage disease type IV with atypical liver pathology.	Mol Genet Metab Rep.		doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100601.	2020
Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T.	A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase.	Mol Genet Metab Rep.	25	100692	2020
Nakamura K, Kawashima S, Tozawa H, Yamaoka M, Yamamoto T, Tanaka N, Yamamoto R,	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of JR-051, a biosimilar of agalsidase beta, in healthy adults and patients with Fabry disease: Phase I and	Mol Genet Metab.	130(3)	215-224	2020

Okuyama T, Eto Y.	II/III clinical studies.				
Kido J, Nakamura K, Era T.	Role of induced pluripotent stem cells in lysosomal storage diseases.	Molecular and Cellular Neuroscience	108	103540	2020
Sawada T, Kido J, Sugawara K, Matsumoto S, Takada F, Tsuboi K, Ohtake A, Endo F, Nakamura K.	Detection of novel Fabry disease-associated pathogenic variants in Japanese patients by newborn and high-risk screening.	Molecular Genetics and Genomic Medicine	8(11)	e1502	2020
Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Mastumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K.	Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan.	Molecular Genetics and Metabolism Reports	22	100562	2020
Yoshida S, Kido J, Sawada T, Momosaki K, Sugawara K, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K.	Fabry disease screening in high-risk populations in Japan: A nationwide study.	Orphanet Journal of Rare Diseases	15(1)	220	2020
Momosaki K, Kido J, Matsumoto S, Ozasa S, Nakamura K.	Adrenocorticotrophic hormone therapy improved spasms and sleep disturbance in smith-magenis syndrome: A case report.	Pediatric Reports	12(3)	72-76	2020
Naramura T, Tanaka K, Inoue T, Imamura H, Yoshimatsu H, Mitsubuchi H, Nakamura K, Iwai M.	New reference ranges of procalcitonin excluding respiratory failure in neonates.	Pediatrics International	62(10)	1151-1157	2020
Sato S, Ohnishi T, Uejima Y, Furuichi M, Fujinaga S, Imai K, Nakamura K, Kawano Y, Suganuma E.	Induction therapy with rituximab for lupus nephritis due to prolidase deficiency.	Rheumatology (United Kingdom)	59(10)	E57-E59	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、藤澤智雄、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	61	700-714	2020
山口清次、但馬剛	新生児マススクリーニングの全国標準化	公衆衛生情報	50 (4)		2020
村山 圭	先天代謝異常症	今日の診断指針	第 8 版	1918-1920	2020
田中藤樹、長尾雅悦、小杉山清隆	札幌市における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	札幌市医学会雑誌	45	115-116	2020
清水教一	Wilson 病	小児科	61	1410-	2020

				1414	
田中藤樹	日常診療で先天代謝異常症を見逃さないために 5. シトリン欠損症.	小児科	61	1387-1393	2020
但馬剛, 原圭一, 宇都宮朱里, 香川礼子, 佐倉文祥	有機酸代謝異常症	小児科	61 (10)	1359-1364	2020
伊藤康	【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症	小児科臨床	73	649-653	2020
清水教一	肝胆疾患 Wilson 病	小児科臨床	73	767-771	2020
杉山 洋平 村山圭	新生児期に緊急対応が必要な先天代謝異常症	新生児内分泌ハンドブック	新版 7 代謝	213-225	2020
村山 圭	カルニチン回路異常症	新臨床内科学	第 10 版 第 6 章	784-786	2020
羽田 明	脊髄性筋萎縮症新生児スクリーニングの実施とその課題	第 9 回九州新生児スクリーニング研究会報告集		20-25	2020
村山 圭	ミトコンドリア病	特殊ミルク治療ガイドブック	24	71-73	2020
児玉浩子	セルロプラスミン	内科	125	815-816	2020
中務秀嗣, 伊藤康, 小國弘量, 衛藤薫, 平澤恭子, 中村幸恵, 小坂仁, 永田智	グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症の遺伝子治療に対する意識調査	脳と発達	52	S324	2020