

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年度の研究では対象となる47疾患の①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。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、20疾患の診療ガイドラインの新規作成または改定を完了し、日本先天代謝異常学会の学会査読へと進めた。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。その一部は改訂中のガイドラインにも反映させている。患者登録制度の推進と患者会の支援については、12疾患群72以上の疾患に対して、新規104名、総数1,669名の患者登録がなされた。において患者登録を達成した。さらに新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備については、新生児スクリーニングにおける新規の診断指標を検討したものをガイドラインに追加した。特殊ミルクによる治療の医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢などを記載した疾患個票に、図表や診療上の注意点などを加筆し、「特殊ミルク治療ガイドブック」として令和2年4月に出版し、特殊ミルク供給制度においては、この治療ガイドブックの適応に基づいた供給が行われている。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。これらの成果について、研究班のホームページ（<http://plaza.umin.ac.jp/~N-HanIMD>）を作成し掲載している。これらの結果として、先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療が可能となり、疾患登録と患者会支援が進み、新生児スクリーニングや特殊ミルクなどの課題の解決が進むと考えられる。

研究分担者

- 濱崎考史 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学分野 教授
- 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 教授
- 伊藤 康 東京女子医科大学小児科学 教授
- 長尾雅悦 国立病院機構北海道医療センター小児科・臨床研究部 副院長
- 村山 圭 千葉県こども病院代謝科 部長
- 大竹 明 埼玉医科大学小児科 教授
- 小林弘典 島根大学医学部小児科 助教
- 福田冬季子 常葉大学保健医療学部 教授
- 笹井英雄 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 助教
- 伊藤哲哉 藤田医科大学医学部・小児科・教授
- 児玉 浩子 平成帝京大学 教授
- 高橋 勉 秋田大学小児科 教授
- 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長

- 但馬 剛 国立成育医療研究センター研究所・マスキング研究室 室長
- 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
- 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 特任助教
- 村上良子 大阪大学 微生物病研究所 寄附研究部門教授
- 石毛美夏 日本大学 医学部 専任講師
- 清水教一 東邦大学 医学部 教授

研究協力者

- 新宅治夫 大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授
- 呉 繁夫 東北大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
- 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 助教
- 齋藤寧子 大崎市民病院 医員
- 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 准教授
- 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
- 長谷川有紀 松江赤十字病院小児科 部長
- 山田健治 島根大学小児科 助教
- 大澤好充 島根大学小児科 医員
- 伏見拓矢 千葉こども病院代謝科 医員
- 渡邊順子 久留米大学医学部質量分析医学応用研究施設/同小児科 准教授
- 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
- 松本英樹 東海国立大学機構岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床助教
- 吾郷耕彦 東海国立大学機構岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 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小児科 臨床講師
- 仲間美奈 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院ゲノム疾患 遺伝子診療センター 助教
- 青山友佳 中部大学生命健康科学部生命医科学科 助教
- 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
- 岡山和代 広島国際大学医療栄養学部医療栄養学科 准教授
- 原田 大 産業医科大学第3内科 教授
- 道堯浩二郎 愛媛県立中央病院消化器病センター センター長
- 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
- 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 医科診療医
- 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 県立広島病院小児科 部長
- 重松陽介 福井大学医学部小児科 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 島根大学医学部小児科 特任教授
- 沼倉周彦 山形大学医学部附属病院小児科 講師
- 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
- 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
- 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 専修指導医
- 小川えりか 日本大学医学部 助教
- 星野廣樹 東邦大学医学部小児科学講座(佐

倉) 助教

- 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
- 林 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
- 遠藤文夫 熊本大学大学院生命科学研究部 小児科学講座 名誉教授
- 松本志郎 熊本大学大学院生命科学研究部 小児科学講座 准教授
- 坂本理恵子 熊本大学病院総合周産期母子医療センター 講師
- 城戸 淳 熊本大学病院小児科 講師
- 澤田貴彰 熊本大学病院小児科 診療助手

A. 研究目的

本研究では遺伝性難病である先天代謝異常症患者の生涯にわたる診療を支援するためのガイドラインの作成・改訂と、診療体制の整備をおこなうことを目的としている。そのために、診断および治療の実態を継続的に調査し、客観的診断基準や重症度分類を検証するとともに、診療ガイドラインとして標準化し出版・公開することとした。日本小児科学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会などの関連委員会と連携し、(1) 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に特化した診療ガイドの作成、(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医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢などを記載した疾患個票に、図表や診療上の注意点などを加筆し、「特殊ミルク治療ガイドブック」として出版した。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

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に向けた調査と診療モデルの作成、(3) 年間104症例の新規患者登録、患者会の支援、(4) 新生児代謝スクリーニングと特殊ミルク制度に関する課題整備と診断・治療体制への提言をおこなった。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。他の研究組織との連携では、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)、ス波班 (脂質異常症)、但馬班 (新生児マススクリーニング)、小崎班 (臨床ゲノム情報統合データベース) などと連携できた。そして、先天代謝異常症に関わる専門医師、診断施設、学会などのオールジャパンとしての取り組みで、生涯にわたる診療支援が継続的に可能になる体制作りを目指している。

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。特殊ミルクにおける課題は「特殊ミルク治療ガイドブック」として取りまとめて令和2年4月に出版

した。さらに患者会との合同で意見交換会を開催し、ガイドラインの役割、外来診療や成人期の診療について討議をおこないガイドラインに反映させた。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

研究班の総合的成果

（1）ガイドラインの作成

対象とした疾患の中で、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新規作成・改訂作業を完了し、日本先天代謝異常学会の学会査読へと進めた。作成した 21 疾患は以下のとおりである。

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 2015」の改訂作業を行い、日本先天代謝異常学会の審査を経て、令和元年 9 月に「新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2019」として出版した(9 月 20 日改訂第 2 版発行)。作成した 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に向けた調査と診療モデルの作成

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。登録患者数は 1,669 名、疾患数は 12 疾患群 72 以上の疾患であり、今年度に 104 名の新たな患者登録がなされた。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。20 歳未満の患者が 58.5%と全体の 6 割を占めているものの、20 歳以上の成人患者は約 4 割となっていることは、成人期以降の先天代謝異常症医療への取り組みが重要であることを改めて示した。登録数を増やす方策を考えるとともに、登録情報を新規治療薬・診断法の開発、スクリーニング体制を整えるための研究に有効に利用できる方法を検討し、具体的な方法として、JaSMIn 通信特別記事リーフレットを作成し、登録患者に配布した。

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

新生児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、「特殊ミルク治療ガイドブック」を作成し、令和 2 年 4 月に出版した。それ以降、特殊ミルク事務局における供給は、本ガイドブックの適応に基づいて行われている。

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 106 名（オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症：58 名、カルバモイルリン酸合成酵素 I（CPSI）欠損症：12 名、シトルリン血症：26 名、アルギニノコハク酸尿症：10 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医療上の必要性、代替品の有無、治療が必要となる対象者や補助対象とすべき年齢についての検討会を開催し、特殊ミルクの治療ガイドを完成させ、出版した。使用している患者家族については令和 3 年 1 月 30 日に予定されている患者会フォーラムにて、特殊ミルク事業の現状と課題について講演を行った。

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。

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み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。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に関して推奨を追加した。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。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として必要な以下 4 項目（①慢性に経過する疾病であること、②生命を長期にわたって脅かす疾病であること、③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること）を満たすと判断し、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。

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ついても配慮が求められた。診療ガイドラインの策定過程において、患者・家族会が、どのタイミングで参加し、どのように関与するかの課題は未確定のように思われる。本症の診療ガイドラインの策定過程では、エキスパートである研究協力者による助言、批判的校閲を受けたガイドライン原案について、Glut1 異常症患者会に意見を求めた。役員 9 名が精読し、「成人期の課題」に関する 3 つの問題点が挙げられ、患者会で意見を求め、回答が患者会により患者側の意見として集約された。今回の患者参加・関与の形式でも、患者視点の意見に医療者が傾聴することはでき、また、医療の現実を患者（社会）に伝える機会ともなり、双方向性のコミュニケーションが成立するという患者参加の目的は十分達成できた。医療者が原案を作成した後に、患者・家族会に意見を求めるのが適切なタイミングで、患者・家族の多様な意見を反映させることの難しさより、代表者・役員に意見を集約してもらうことが有用であった。

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。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。

今回、上記の内容を含めた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。

村山は先天代謝異常症の患者会で構成されている第 7 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。今年度は先天代謝異常症の患者会で構成されている第 7 回先天代謝異常症患者会フォーラムの開催を企画し、2021 年 1 月 30 日に Web はいしんと開催することができた。出席事前申込は、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 名であり、Zoom 参加者 41 名、YouTube のべ再生回数 137 回となった。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と考えられた。

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。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おこなった。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。脂肪酸代謝異常症は生涯にわたって症候を呈する疾患群であり、長期間の追跡システムとして難病プラットフォームにおけるが利用されることが望ましいとされた。

福田は糖原病に対するエビデンスに基づいた診療の均てん化を目的とし、ガイドラインの改訂を行った。本年度は、改訂に向けたクリニカルクエスト（CQ）を抽出した。糖原病の長期合併症（肝腫瘍、腎機能障害など）に関する CQ や、肝型糖原病の低血糖予防における、持続血糖測定についての CQ が抽出された。成人期の診療と患者支援に関しては、成人期のガイドライン作成、移行期準備ツールの作成、複数の診療科の連携体制の強化の重要性が示された。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、診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。

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。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いくことが期

待された。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 *Exp Ther Med* に報告した。

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。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。特殊ミルクの適応に関しては特殊ミルク使用ガイドラインを作成、出版し、その内容について特殊ミルク供給母体である特殊ミルク事務局と連携し安定供給につなげた。

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案を作成した。今後、パブリックコメントを経て、修正し、学会認定のガイドラインとして発表する予定である。Wilson 病研究会と日本肝臓学会の協力体制を構築した。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。Menkes 病の診療ガイドライン案を作成した。今後、パブリックコメントを経て、修正し、学会認定のガイドラインとして発表する予定である Occipital horn 症候群診療ガイドライン案を作成した。今後、パブリックコメントを経て、修正し、学会認定のガイドラインとして発表する予

定である。移行期医療での診療体制を含めた Wilson 病診療ガイドライン案、Menkes 病診療ガイドライン案、および occipital horn 症候群診療ガイドライン案を作成した。今後パブルックコメントなどを経て修正し、学会認定のガイドラインとして発表予定である。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。

高橋は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。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事が期待される。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ている。

奥山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 2021 年 2 月末までに計 12 疾患群 72 以上の疾患に対し、計 1669 名の登録があった（前年同月比+104 名）。登録者の性別は、男性患者が 915 名（54.8%）、女性患者は 752 名（45.1%）、不明 2 名（0.1%）であった。なお、登録患者の平均年齢は 20.3 歳、中央値は 16 歳 6 ヶ月であり、20 歳未満の患者が 58.5%と全体の約 6 割を占めた。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。

但馬は現行スクリーニング対象疾患の QOL 調査として、2021 年 2 月末までに、小児 60 例

+成人 77 例から回答が得られた。現行スクリーニング発見患者情報の集約・追跡体制の構築として、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、要精密検査となった新生児の追跡調査を行なうこと、検体を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することについての 2 項目の追記を要請した。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。

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。さらに新生児マススクリーニングの新規項目として、脊髄性筋委縮症の導入に向けた実装研究を本研究とは別に行ったが、実装における課題を整理した。遺伝子検査項目の検査結果のコメント記載は順調に増加しているが、臨床遺伝の専門家以外からの検査提出が増えてきたので、そのサポート体制が今後の検討課題となる。成人期移行医療に関しては、3 症例をモデルとして、移行の試みを始めた。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。

青天目は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、①DQ 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。DQ、SARA に影響を与える因子は多数想定されたため、重回帰分析をステップワイズ法を用いて行った。

重症度がスペクトラムを呈し、重症例から軽症例まで臨床像が幅広いことがわかってきた。これまで病型と髄液糖値や髄液糖血糖比を対照した研究により、重症度を決定する因子であると示されてきたが、それを定量化した検討はこれまでなかった。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。新規の介入治療が可能になった場合に、介入による改善度合いを算定できるようになった。

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、今年度新規に 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、陽性例についてかずさ 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 例以上見つかっているのは 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。糖鎖分析での陽性例については 11 例中 2 例で病的と考えられる ATP6VOA2 の遺伝子変異が見つかった。

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

びメーブ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。前者では、2019 年ガイドライン改訂後も治療状況に変化がなく、啓蒙や治療強化支援が必要と考えられた。後者では成人女性の妊娠中～後期の管理でたんぱく摂取量が不十分であり、成人治療用のたんぱく濃度の高い特殊治療ミルクの開発導入が必要と考えられた。PKU 診療ガイドライン改訂では、血中 Phe 120-360 μ 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。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。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と考えられた。また、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。妊娠中の血中 Leu 値のコントロールは順調であったが、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。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。

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ていた。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。

D. 考察

平成 29 年度～令和元年度の研究において、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。令和 2 年度の研究班においては、関係する学会との共同作業によるガイドラインの作成・改訂と、特殊ミルク治療ガイドブックの発行を行った。

ガイドライン策定上の問題点はいくつかある。まず、先天代謝異常症はどの疾患をとっても、極めて稀である一方で、疾患数が極めて多い。したがって、エビデンスレベルの高い情報はほとんどない。また、これらの疾患の診療に従事する専門医師の数は少ない。したがって、コンセンサスを共有すべき専門家が少ない。このような背景があって、海外における先天代謝異常症のガイドライン作成も最近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、実際の臨床に則した特殊ミルクの適応疾患、対象年齢、必要量などの検討をおこない、先天代謝異常症の領域を超えた「特殊ミルク治療ガイドブック」として令和 2 年 4 月に出版した。特殊ミルクの使用にあたっては、この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。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作成を行った。日本先天代謝異常学会の査読へと進み、令和 3 年度中に発行する予定である。さらに、特殊ミルク治療ガイドブックを出版し、その適応に基づいた特殊ミルクの供給が行われている。特殊ミルクの安定供給につながる成果と考えられる。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. 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*. 2021 Feb;84(2):157–62.
- 4) 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*. 2021 51(2):181–4.
- 5) 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.
- 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 長尾雅悦. メーブルシロップ尿症. 今日の治療指針 第17版 医学書院(東京). 2020. p192-193.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
- 20) 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).
 - 21) 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).
 - 22) 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).
 - 23) 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).
 - 24) 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).
 - 25) 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)
 - 26) 日本小児医療保健協議会治療用ミルク安定供給委員会、治療用特殊ミルクの適正使用に係る注意喚起、日本小児科学会雑誌、125,(1) 95-96, 2021
 - 27) 児玉浩子：セルロプラスミン．内科 2020;125:815-816.
 - 28) 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：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 (21), 700-714.
 - 29) 児玉浩子、岡山和代：患者アンケートから見た移行期医療の課題．*肝胆脾* 2021; 82(3):405-412
 - 30) 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 p.33-35 2020
 - 31) 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 p.233-235 2020
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
- 35) 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.
 - 36) 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.
 - 37) 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.
 - 38) 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.
 - 39) 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.
 - 40) 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.
 - 41) 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.
 - 42) 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.
 - 43) 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.
 - 44) 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.
 - 45) 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.
- 46) 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.
 - 47) 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.
 - 48) 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.
 - 49) 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.
 - 50) Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* in press.
 - 51) 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.
 - 52) Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M. Clinical evaluation of neuroinflammation in childhood-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study. *J Neuroinflammation* 2021;18(1):8.
 - 53) 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* 2021;422:117321.
 - 54) 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
 - 55) 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
- 56) 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.
 - 57) 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.
 - 58) 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. Biallelic 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.
 - 59) 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.
 - 60) 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
 - 61) 清水教一 : Wilson 病. 小児科 61: 1410-1414, 2020
 - 62) 清水教一 : 肝胆疾患 Wilson 病. 小児科臨床 73: 767-771, 2020
- ## 2. 学会発表
- 1) 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. 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) 田中藤樹. ライソゾーム病新生児マスキリーニング～北海道での開始に向けて. 第 47 回日本マスキ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)
 - 3) 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 回日本マスキリーニング学会学術集会. 岐阜 (WEB)
 - 4) 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 回日本マスキリーニング学会学術集会. 岐阜 (WEB)
 - 5) 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
 - 6) 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 回日本マスキリーニング学会学術集会. 2020.9 (web 開催)
 - 7) 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)
- 8) 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)
 - 9) 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.
 - 10) 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))
 - 11) 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))
 - 12) 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))
 - 13) 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))
 - 14) 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))
 - 15) 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))
 - 16) 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))
 - 17) 児玉浩子, 岡山和代, 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. 第 56 回日本肝臓学会, ワークショップ「肝疾患における移行期医療」、2020 年 8 月 28 日、大阪
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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

- 血キャリブレータ作成の試み. 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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)
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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, 大藁恵一 日本小児科学会雑誌 124: 401, 2020
- 33) 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, 大藁恵一, 山城 隆
- 34) 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
- 35) KCNA 遺伝子変異を認めた episodic ataxia type1 の 1 家族例 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大藁恵一 脳と発達 52: S222, 2020
- 36) 第 68 回 日本小児神経学会近畿地方会 : 20.10.17, 大阪 焦点発作の群発および stroke-like episode で発症した、不完全型 Sturge-Weber 症候群の一例 小川勝洋, 島盛雅, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大藁恵一
- 37) 第 16 回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21.01.17 比較的広範囲の白質石灰化を伴った限局性皮質異形成 Type IIb の一例 小川勝洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大藁恵一
- 38) 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
- 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