

201128065A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

先天性ケトン体代謝異常症（HMG-CoA 合成酵素欠損症、  
HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、  
SCOT 欠損症）の発症形態と患者数の把握、  
診断治療指針に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 深尾敏幸

平成 24 (2012) 年 3 月

# 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

## I. 総括研究報告

- 先天性ケトン体代謝異常症（HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症）の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究 ..... 1
- 研究代表者 深尾敏幸（岐阜大学）

## II. 分担研究報告

1. 過去5年間のケトン体代謝異常症に関する相談、活性測定、遺伝子解析に関する検討  
研究分担者 深尾敏幸（岐阜大学） ..... 17
2. SCOT 欠損症の長期経過に関する研究  
研究分担者 新宅治夫（大阪市立大学） ..... 20
3. 重篤なケトアシドーシス症例に対するグルコースインスリン療法  
研究分担者 堀川玲子（国立成育医療研究センター） ..... 22
4. HMG-CoA リーゼ欠損症の化学診断  
研究分担者 重松陽介（福井大学） ..... 25
5. タンデムマス・有機酸診断、診断指針作成、症例スクリーニング  
研究分担者 山口清次（島根大学） ..... 27
6. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-lyase 欠損症の I 女児例の検討  
研究分担者 高柳正樹（千葉県こども病院） ..... 31
7. SCOT 欠損症の遺伝子診断に関する研究 MLPA 法の確立  
研究分担者 深尾敏幸（岐阜大学） ..... 33

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 35

## IV. 研究成果の刊行物・別冊 ..... 37

# I. 厚生労働科学研究費補助金統括研究報告書

先天性ケトン体代謝異常症（HMG-CoA 合成酵素欠損症、  
HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、  
SCOT 欠損症）の発症形態と患者数の把握、  
診断治療指針に関する研究

研究代表者 深尾敏幸（岐阜大学）

## 統括研究報告書

先天性ケトン体代謝異常症（HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症）の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究

研究代表者 深尾敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科教授

### 研究要旨

「先天性ケトン体代謝異常症（HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症）の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究」班において、昨年度の検討結果をふまえて、1) 先天性ケトン体代謝異常症のホームページを開設し、ケトン体代謝、ケトン体代謝異常症の概要、Q&A、問い合わせなどを設定した。2) 国際化にむけてさらにホームページの英語版を作成して公表した。3) 研究分担者かんでの十分な検討を行ってケトン体代謝異常症 4 疾患の診断治療指針を作成し、ホームページ上にて公開した。4) これらの一連の啓蒙活動により、ケトン体代謝異常に関する問い合わせはこの 2 年間で急増しており、班活動の成果と考えている。

### 研究分担者

深尾敏幸・岐阜大学大学院医学系研究科教授  
山口清次・島根大学医学部教授  
重松陽介・福井大学医学部看護学科教授  
高柳正樹・千葉県こども病院医療局長  
新宅治夫・大阪市立大学大学院教授  
堀川玲子・国立成育医療センター・第一  
専門診療部内分泌代謝科医長

### A. 研究目的

小児期にはケトーシスによく遭遇する。一方重篤なケトアシドーシスの中には死亡したり、後遺症を残すような先天性ケトン体代謝異常症が含まれている。先天性ケトン体代謝異常症である $\beta$ -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症とサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症は、合わせても世界で 130 例程度、日本で十数家系の報告しかない稀な先天代謝異常症である。

研究代表者らは、世界各地から T2 欠損症、SCOT 欠損症の報告例の大半の臨床情報、細胞を集め、診断および分子病態解析を行ってきた。これら疾患の臨床および研究に関して日本の研究代表者らが世界をリードしており、情報発信を続けることが重要である。

これらの疾患は診断が難しい疾患であり、日常診療の中ではいわゆる周期性嘔吐症（自家中毒）と区別がつきにくく診断が適切になされないために重篤なケトアシドーシスを繰り返し、中には精神発達遅滞をきたしたり死亡することもある疾患である。しかし診断さえつければ、高価な治療法を必要とせず、発作を未然に防ぎ正常発達ができる疾患である。そこにこれらの疾患の診断の重要性がある。研究代表者らにより、両疾患ともに非典型例が存在し、診断されていない例が多く存在する可能性が示唆されている。

一方ケトン体産生障害を来す HMG-CoA 合成酵素欠

損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症については、日本において前者の報告はなく、後者についても 8 例が報告されているのみで、その臨床経過、予後について昨年度の本研究班にて調査が行われた。

本研究班の本年度の目的は、ケトン体利用障害の $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症に加えて、ケトン体産生障害の HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症の発症形態の把握、患者数の把握、診断治療に関する研究を行い、これら疾患の早期発見、早期治療、QOL の向上をめざし、この 4 疾患に対する診断治療指針を作成、広く周知することである。

### B. 研究方法

1) 過去 5 年間のケトン体代謝異常症に関する相談、活性測定、遺伝子解析に関する検討  
今回この 5 年間（平成 19 年度から 23 年度）において岐阜大学にケトン体代謝に関する症例の相談件数、活性測定した症例数、遺伝子解析を行った症例数などについて集計した。

この中には平成 22 年度-23 年度に行ったケトン体代謝異常症に関するアンケートに基づき相談、活性測定を行った例も含まれる。

#### 2) 診断治療指針作成のための検討

研究班を組織し、昨年度に引き続き検討を行った。昨年から本年度にかけて研究分担者 山口清次、重松陽介らの有機酸分析、アシルカルニチン分析による化学診断の検討、昨年度の研究分担者高柳正樹による治療法の検討、本年度の研究分担者堀川玲子による急性期アシドーシス治療法の検討をとりいれ、これまでの研究班班員による診断症例などの臨床像の検討から 4 疾患に対する診断治療指針を作成した。

#### 3) 酵素診断および遺伝子診断のセンター的機能の充実

HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症の遺伝子検査実施体制を整え実際に解析を行った。

$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT欠損症については日本の症例を含めて酵素診断、遺伝子変異の同定を引き続き行った。遺伝子の一部欠失例の変異同定について SCOT 遺伝子の MLPA 法の独自開発をおこなった。

#### 4) in vitro probe assay 法による安定同位体ラベルを使用したケトン体代謝異常診断の基礎的検討

正常コントロールと SCOT 欠損症、T2 欠損症患者の培養皮膚線維芽細胞に 3-OH-酪酸の安定同位体 5mM を負荷して 96 時間培養し、タンデムマスによる培養液中のアシルカルニチンプロフィールを分析することで、ケトン体利用能を評価できるかを検討した。

(倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合も連結可能匿名化とする。遺伝子変異解析については『先天性ケトン体代謝異常症の診断と遺伝子解析に関する研究』として岐阜大学医学研究等倫理委員会の承認を既に得ており、十分なインフォームドコンセントを得て、承諾書に署名を得て行った。また今回のアンケート調査においては『先天性ケトン体代謝異常症 (HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症) の発症形態と患者数の把握のための疫学調査』として岐阜大学医学研究等倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

#### 1) 過去 5 年間のケトン体代謝異常症に関する相談、活性測定、遺伝子解析に関する検討

(分担報告書 深尾敏幸 1)

今回集計したのは、症例に関してケトン体の検査結果の解釈、原因不明の反復性ケトosis、原因不明の低血糖などの相談を含み、必ずしも活性測定依頼に直結しない相談をふくめた。

平成 19 年度、20 年度が 6-7 件であったのに対し、研究班を組織した平成 21 年度は 14 件と倍増し、さらにこの 2 年間は 24-27 件と急増しており、研究班での啓蒙活動、診断指針等の配布などの効果があったと考えられる。

相談があった場合、臨床像の確認によりケトン体利用障害の SCOT 欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症が否定出来ない場合に活性測定を行った。活性測定で明らかな異常がない場合でも、Km 変異等を考え、原因不明の重篤なケトアシドーシスの症例ではあえて遺伝子解析も行った。そのため T2、SCOT の遺伝子解析で異常のない症例が多くなっていった。

HMG-CoA リアーゼ (HL)、HMG-CoA 合成酵素 (HS) の遺伝子解析：明らかな非ケトン性低血糖症例に対しては HMG-CoA 合成酵素の遺伝子解析を行ったが、変異をもつものは同定出来なかった。また有機酸分析にて HMG-CoA リアーゼ欠損症と考えられた 2 例について HMG-CoA リアーゼの遺伝子解析を行い、遺伝子変異を同定している。

#### 2) SCOT 欠損症の長期経過に関する研究

(分担報告書 新宅治夫)

研究分担者新宅治夫は典型例の SCOT 欠損症を長期にわたりフォローしており、本症の自然経過についての重要な情報を提供している。

兄妹例の兄：1993 年生まれの男児で、生後 5 ヶ月に重症の代謝性アシドーシスで発症。SCOT 活性の測定を行い診断した。その後も胃腸炎などの感染症でケトン血症を認めたがいずれも入院又は外来で点滴を受け改善した。その後の経過は順調で、学童期に入っても尿中ケトンには常に陽性 (2+ から 3+) で、血中ケトン体も 0.86~1.83 (平均 1.25) mmol/L であったが、無症状に経過していた。精神発達も運動発達も共に正常で、現在 17 歳で普通の高校に進学しサッカーの選手としてクラブ活動も行っている。サッカーの練習後には尿ケトン体は 4+ となるがしんどい以外特に異常所見無し。身長 177cm、体重 60kg でやや細身。

兄妹例の妹：1995 年生まれの女児で、症例 1 の妹のため出生前診断で SCOT 欠損症と診断されていた。周産期に異常なく、生後 4 ヶ月の健診時に尿ケトン (4+) でケトン血症 (ケトン体 4 mmol/L) を認めたと無症状であった。その後も乳幼児期を通じて無症状で経過していた。学童期に入っても尿中ケトン体は常に陽性 (1+ から 3+) で、血中ケトン体も 0.79~0.95 (平均 1.25) mmol/L であったが無症状に経過し発達は正常であった。現在 16 歳で身長 161cm、体重 46kg でやや細身。このように診断がつけば、重篤な発作はなくなると正常発達しスポーツもできることが示された。

#### 3) 重篤なケトアシドーシス症例に対するグルコースインスリン療法

(分担報告書 堀川玲子)

研究分担者堀川玲子は、成育医療センターにおいて重篤なアシドーシス症例の治療経験から、グルコースインスリン療法を重篤なケトアシドーシスをきたす T2 欠損、SCOT 欠損症例の発作時に使用することを検討した。これは今回の指針に反映させている。

#### 4) HMG-CoA リアーゼ欠損症の化学診断

(分担報告書 重松陽介)

研究分担者重松陽介は、HMG-CoA リアーゼ欠損症の新生児マススクリーニングおよび化学診断の指標について、C5OH アシルカルニチンの有用性を昨年度報告した。本年度は逆に C5-OH 高値を示した症例について検討した。

タンデムマス・スクリーニング試験研究では約 5.2 万新生児をスクリーニングし、ハイリスク・スクリーニングでは約 620 検体を分析した。タンデムマス・スクリーニング試験研究では 4 例で C5-OH カルニチン上昇がみられ、3 例が早産低出生体重児で、1 例が 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症であった。ハイリスク・スクリーニングでは、23 例で C5-OH カルニチン上昇がみられ、そのうちの多くの乳児期早期の早産低出生体重児では、尿有機酸分析で 3-ヒドロキシイソ吉草酸の軽度排泄増多がみられ、軽度のビオチン欠

乏状態と診断した。また、数例の食事アレルギー治療用ミルクを摂取している乳児で、3-ヒドロキシイソ吉草酸のみならず3-メチルクロトニルグリシンも著しく増加していたが、ビオチン補充により有機酸排泄は速やかに正常化した。

このように C5-OH 高値は HMG-CoA リアーゼ欠損以外で陽性になることが多く、スクリーニングで C5-OH が陽性になった場合、有機酸分析が必要であること示した。

#### 5) タンデムマス・有機酸診断、診断指針作成、症例スクリーニング

(分担報告書 山口清次)

(1) T2 欠損症について、日本国内からの新たな症例はなく、新たに診断された症例はベトナムの 4 症例であった。全例に尿中有機酸分析で 2M3HB と TG の著明な排泄増加を、血中アシルカルニチン分析で C5:1、C5-OH の上昇を認めた。

(2) 日本における HMG 尿症の 4 例は全て発症後診断症例であった。2010 年以前に診断した 3 症例はいずれも強い低血糖から意識障害やけいれんを生じており、てんかんや発達遅滞などの後遺症を残した。一方、2011 年に診断された新生児症例は多呼吸と軽度のアンモニア高値を契機に尿中有機酸分析で診断された。日齢 5 のガスリーろ紙血を用いてタンデムマス分析を行ったところ、C5-OH が有意に上昇しており、新生児スクリーニングで発見できることを確認した。

(3) In vitro probe assay によるケトン体代謝異常スクリーニング：細胞でケトン体が利用されるとアセチル CoA が生成されることを利用して、基質に安定同位体ラベルの 3-ヒドロキシ酪酸を負荷して 96 時間培養して、アセチル-CoA の産生量を間接的アセチルカルニチン (C2) 産生量を測定して検討した。そのほか、参考として 3-ヒドロキシブチリルカルニチン (C4-OH) も測定した。ケトン体負荷前後で正常と患者の間でアセチルカルニチンの変化に明らかな差は認められなかった。また SCOT 欠損症ではケトン体の利用障害があるため、C4-OH が停滞すると仮説を立てたが、正常と有意な差はみられず、実用化は難しいと判断した。

#### 6) HMG-CoA lyase 欠損症の I 女児例の検討 (分担報告書 高柳正樹)

研究分担者高柳正樹は、HMG-CoA lyase 欠損症の 1 例の詳細な経過報告をおこなった。本症例は約 10 年前に診断された症例でその反復する低血糖症によると考えられる中枢神経障害などの臨床経過とともに、その治療法についての検討を行い、その結果を診断治療指針に反映させた。

#### 7) 酵素診断および遺伝子診断のセンタリック機能の充実 (SCOT欠損症の遺伝子診断に関する研究 MLPA法の確)

(分担報告書 深尾敏幸 2)

昨年度 T2 欠損症の解析のための MLPA 法を確立したが、本年度は SCOT 欠損症において MLPA 法を確立した。一方のアレルの変異の同定できていない 3 名について本法を用いたところ、GS20 でエクソン 17 を含む欠失の存在がヘテロで示唆された(図

1)。ほかの 2 症例では明らかな重複、欠失は認められなかった。遺伝子診断において、遺伝子内の 1 つ以上のエクソンを含む欠失や挿入変異は、ゲノム PCR-ダイレクトシーケンシング法では同定できないため問題である。MLPA 法はエクソンのコピー数の異常を検出する感度のいい方法であり、多くの疾患では既製の MPLA プローブキットが販売されている。しかし稀な疾患においては独自で作成する必要があり、今回 SCOT 欠損症について MLPA 法を独自で作成して、このような遺伝子内欠失、挿入変異を検出することが可能とすることができた。

#### 8) 先天性ケトン体代謝異常症のホームページの充実

(研究代表者 深尾敏幸)

昨年度に作成した先天性ケトン体代謝異常症のホームページ (<http://www.ketone.jp/>) について、さらに充実するとともに、本年度は英語版 (<http://www.ketone.jp/english/>) を作成して公表した。(図 1, 2)

#### 9) 先天性ケトン体代謝異常症 4 疾患の診断治療指針

(研究班全員)

添付するように診断治療指針を作成し、上記ホームページに掲載した。この指針については今後も改善しよりよいものとして、先天性ケトン体代謝異常症の診療に貢献していきたい。

#### D. 考察

本研究班は、平成 21 年度に難治性疾患克服事業の研究奨励分野として採択された「先天性ケトン体代謝異常症 (β-ケトチオラーゼ欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症) の発症形態と患者数の把握、診断指針に関する研究」をさらに拡大し、「先天性ケトン体代謝異常症 (HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、β-ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症) の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究」として昨年度と本年度に調査研究を行ってきた。

また 1 昨年度作成した「β-ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症に関する診断指針」を配布したこと、研究班の継続、ホームページ開設、啓蒙活動により、症例の相談、酵素診断の依頼件数も大幅に増加し研究班を組織して実績があがったと考えている。

1 名でも多くの先天性ケトン体代謝異常症の児が適切に診断されればと期待している。診断さえ適切につければ、安価なグルコースで治療できる先天性ケトン体代謝異常症をいかにして見逃さず、すべての症例が適切に診断され、後遺症なく成長してもらえるかということについてさらに今後活動していきたい。

#### E. 結論

平成22年度難治性疾患克服研究事業, 研究奨励分野の「先天性ケトン体代謝異常症 (HMG-CoA合成酵素欠損症、HMG-CoAリアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT欠損症) の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究」班にて、2年目の調査研究活動を行い、十分な臨床における貢献、学術的な研究が行えた。

本研究班の経費で スイスジュネーブでのSSIEMにおいて本研究班の研究成果を発表させていただいた。

## F. 健康危険情報 該当なし

## G 研究発表

### 原著

- 1) Fukao T, Sass JO, Kursula P, Thimm E, Wendel U, Ficicioglu C, Monastiri K, Guffon N, Varic I, Zobot M-T, Kondo N. Clinical and molecular characterization of five patients with Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochimica Biophysica Acta Molecular Basis of Disease* 1812:619-24, 2011
- 2) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, Kuwada N, Imamura M, Yuasa I, Wierenga RK, Yamaguchi S, Kondo N. Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency whoshare a mutation , c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. *JIMD reports in press*
- 3)Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Li H, Taketani T, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* 102(3): 343-348, 2011

### 総説

- 1) 深尾敏幸: 診療の秘訣 小児の診療における尿ケトン. *Modern Physician* 31:1126, 2011
- 2) 川内恵美, 高柳正樹. 【ちょっと気になる症候のみかた考えかた 2011】 吐きやすい. *小児内科* 43巻: 1615-1618, 2011
- 3) 高柳正樹. 先天代謝異常患者を見逃していませんか? *日本小児臨床薬理学会雑誌* 23巻:177-181, 2010
- 4) 藤浪綾子, 村山圭, 高柳正樹. 急性脳炎・脳症の病因・病態 先天代謝異常による急性脳症. *日本臨床* 69巻: 477-482, 2011

## 2. 学会発表

- 1) Fukao T, Hori T, Boneh A, Kondo N. Establishment of MLPA method for ACAT1 gene and identification of intragene deletions and duplication caused by Alu sequence-mediated non-equal homologous recombination in beta-ketothiolase deficiency. 2011 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 30-September 2, 2011 (Geneva, Switzerland)
- 2) Fukao T, Yamaguchi S, Takayanagi m, Shigematsu Y, Ishige M, Tanaka T, Takahashi T, Ihara T, Murakami J, Ohtsu Y, Onigata K, Kosaka K, Yorifuji T, Kondo N. HMG-CoA lyase deficiency in Japan: Question-based follow-up study. 2011 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 30-September 2, 2011 (Geneva, Switzerland)
- 3)Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T, Fukuda S: A hypolipidemic drug, bezafibrate, can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Denver, USA, April 2011
- 4) 深尾敏幸: 先天性ケトン体代謝異常症の発症形態と患者数の把握のための調査研究: 第14回中部出生前医療研究会 3月5日 名古屋 2011
- 5) 深尾敏幸, 堀友博, 近藤直実:  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の遺伝子診断: MLPA法の確立とエクソン欠失、重複の検出: 第114回日本小児科学会学術集会 4月15-17日 東京 2011
- 6) 深尾敏幸, 堀友博, 近藤直実:  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の遺伝子診断: MLPA法の確立とエクソン欠失、重複の検出. 第53回日本先天代謝異常学会 11月24-26日 幕張 2011
- 7) 深尾敏幸, 山口清次, 高柳正樹, 重松陽介, 新宅治夫, 堀川玲子: 日本人 HMG-CoA リアーゼ欠損症の臨床像: 研究班におけるアンケート調査から. 第53回日本先天代謝異常学会 11月24-26日 幕張 2011
- 8) 岡和田祥子, 加藤 寛幸, 勝又元, 古田千左子, 関根 裕司, 山内豊浩, 深尾敏幸. 急性胃腸炎を契機に発見された SCOT(サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ) 欠損症の1例. 第53回日本先天代謝異常学会 11月24-26日 幕張 2011
- 9) 長谷川有紀, 高橋知男, 佐野葉子, 中田節子, 小

林弘典, 虫本雄一, 山田健治, プレブスレン・ジャミヤン, 長沼邦明, 山口清次: 軽度の多呼吸を契機に GC/MS とタンデムマス・スクリーニングで診断された 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症の新生児例. 第 38 回日本マス・スクリーニング学会. 福井, 2011 年 10 月

1 0) 山口清次: ベザフィブレードのミトコンドリア  $\beta$  酸化異常症に対する治療 -in vitro probe assay による評価-. 第 53 回日本小児神経学会総会. 横浜, 2011 年 5 月

1 1) 山口清次, 李紅, Purevusren J, 古居みどり, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 福田誠司: タンデムマスと培養細胞を用いる in vitro probe assay の応用: ベザフィブレードのミトコンドリア  $\beta$  酸化異常症に対する効果の評価. 第 36 回日本医用マスペクトル学会年会. 大阪, 2011 年 9 月

1 2) 虫本雄一, 小林弘典, プレブスレン・ジャミヤン, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 御牧信義, 山口清次: タンデムマス法による新生児スクリーニングを契機に発見された母親のメチルクロトニルグリシン尿症. 第 38 回日本マス・スクリーニング学会. 福井, 2011 年 10 月

1 3) 長谷川有紀, 高橋知男, 佐野葉子, 中田節子, 小林弘典, 虫本雄一, 山田健治, プレブスレン・ジャミヤン, 長沼邦明, 山口清次: 軽度の多呼吸を契機

に GC/MS とタンデムマス・スクリーニングで診断された 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症の新生児例. 第 38 回日本マス・スクリーニング学会. 福井, 2011 年 10 月

1 4) 虫本雄一, プレブスレン ジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 山口清次: In vitro probe assay によるカルニチントランスポーター機能評価法: 原発性カルニチン欠乏症の酵素診断. 第 53 回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011 年 11 月

1 5) Nguyen K-N, Vu D-C, Nguyen H-T, Bui T-P, Can N-T-B, Khu D-T-K, Nguyen L-T, Yamaguchi S, Hasegawa Y, Purevsuren J, Kobayashi H: Methylmalonic acidemia in Vietnamese patients: Clinical characteristics and outcome. 第 53 回日本先天性代謝異常学会. 東京, 2011 年 11 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他



図1 日本語ホームページ1面

**厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業**

先天性ケトン体代謝異常症(HMG-CoA合成酵素欠損症、HMG-CoAリアーゼ 欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT欠損症)の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究班

[>> Site Map](#)   [>> English](#)

# 先天性ケトン体代謝異常症

## Inborn Errors in Ketone Body Metabolism

**Home**

**あいさつ**

**ケトン体代謝異常症  
診断治療指針**

**厚生労働省難治性疾患  
克服事業深尾班**

**ケトン体代謝とその異常  
症**

- ・医療者用
- ・一般の方用

**研究業績**

**ケトン体代謝Q&A**

**大学院生募集**

**問い合わせ**



国立大学法人  
**岐阜大学**  
GIFU UNIVERSITY

岐阜大学 **小児科** ▶

岐阜大学  
連合創薬医療情報研究科 ▶

**先天代謝異常学会** ▶

**研究概要**

ケトン体は、グルコース不足時に重要なエネルギー源として肝臓で主に産生され、肝外組織に取り込まれて利用されます。この産生がうまく行かないと低血糖を主症状とするケトン体産生障害をきたし、また利用がうまく行かないとケトアシドーシスを主症状とするケトン体利用障害をきたします。これらの疾患を先天性ケトン体代謝異常症と呼んでいます。

ケトン体産生障害

- HMG-CoA合成酵素欠損症
- HMG-CoA リアーゼ欠損症
- 脂肪酸 $\beta$ 酸化系酵素欠損症 もここに含まれます。

ケトン体利用障害

- $\beta$ -ケトチオラーゼ(T2)欠損症
- サクシニル-CoA:3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症

これらの疾患の臨床診断、酵素診断、遺伝子診断とその治療、および関連したケトン体代謝に関する研究を行っています。

**Topics**

- 2011年04月16日  
[先天代謝異常学会セミナー募集](#)

[\[過去のTopics一覧へ\]](#)

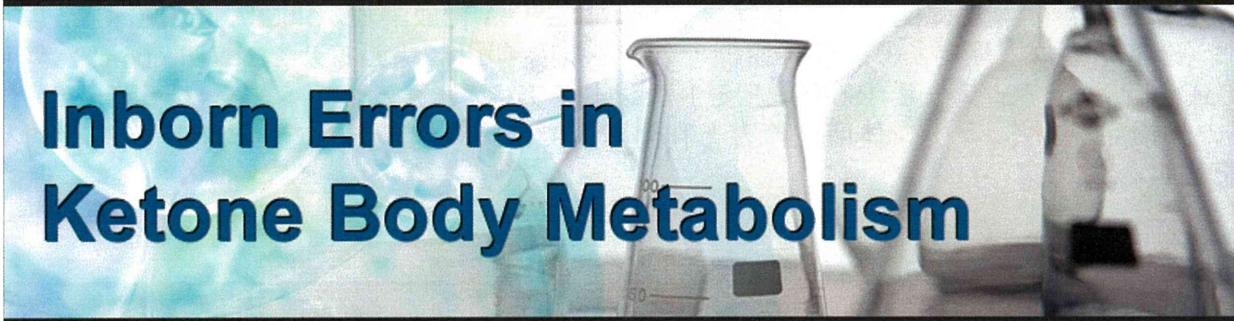
Toshiyuki Fukao, M.D. PhD.  
E-mail: [toshi-gif@umin.net](mailto:toshi-gif@umin.net)

図2 英語ホームページ1面

**Health and Labor Science Research Grants for Research on Intractable Diseases from The Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan**


The research group for the study on understanding clinical onset and patient's numbers in Japan and guidelines for diagnosis and treatment of disorders in ketone body metabolism

[» Site Map](#) [» Japanese](#)



# Inborn Errors in Ketone Body Metabolism

- Home**
- Greeting**
- Guideline for inborn errors in ketone body metabolism**
- Our research group for Researches on Intractable Diseases**
- Ketone body metabolism and its defects**
  - For medical staffs
  - For the public
- Publications**
- Q & A for ketone body metabolism**
- Recruit doctor course students**
- Inquiry**



**GIFU UNIVERSITY**

Department of Pediatrics  
Graduate School of Medicine  
Gifu University ▶

United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences,  
Gifu University ▶

Japanese Society for

## Home

### Research outline

Ketone bodies are produced in the liver as an important energy source, especially in the shortage of glucose, and are incorporated to extrahepatic tissues and used as an energy. Defects of ketone body synthesis result in severe and early fasting hypoglycemia and defects of ketone body utilization result in intermittent ketoacidosis. These defects are called as "inborn errors of ketone body metabolism"

### Defects in Ketogenesis

- ▣ Mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency
- ▣ HMG-COA lyase deficiency

### Defects in ketolysis

- ▣  $\beta$ -ketothiolase deficiency
- ▣ Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency

We perform clinical, enzymatic, molecular diagnosis of these disorders and their treatments and related studies of ketone body metabolism.

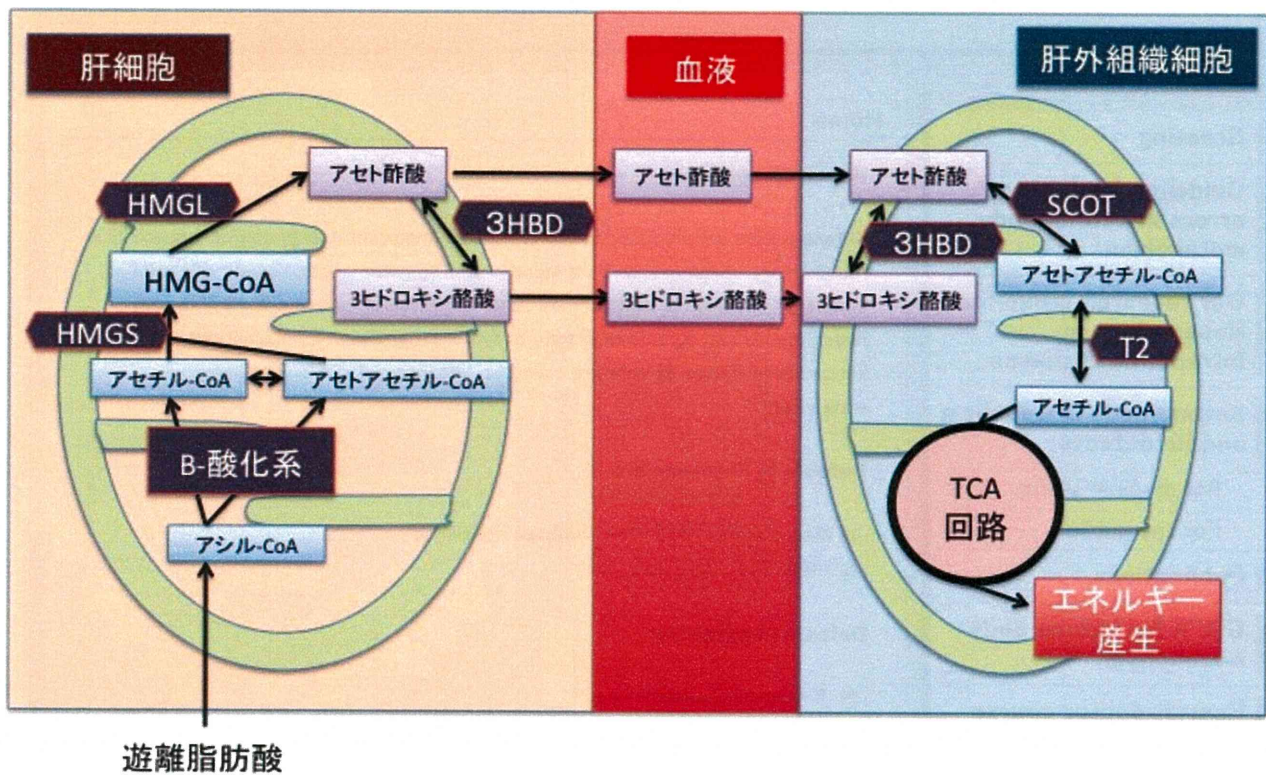
## Topics

[\[Archive\]](#)

# 先天性ケトン体代謝異常症 診断治療指針

ケトン体代謝マップを示す。

肝臓でのケトン体産生に関わるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) と HMG-CoA リアーゼ (HMGL) の欠損症があり、肝外組織でのケトン体利用に関わるサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) とミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の欠損症がある。ケトン体産生障害と利用障害では臨床像が異なるため診断指針は別々に記載する。



ケトン体代謝マップの説明：遊離脂肪酸が脂肪組織から動員されると肝細胞のミトコンドリアで $\beta$ 酸化系を経て大量のアセチル-CoA とアセトアセチル-CoA が産生され、それを基質としてミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) によって HMG-CoA (3-メチル-3-ヒドロキシグルタリル-CoA 長い名称のため本指針では HMG-CoA と略します) が産生される。HMG-CoA リアーゼ (HMGL) によりアセト酢酸に変換される。一部は3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 (3HBD) によって3ヒドロキシ酪酸となり血中に放出される。これらがケトン体である。肝外組織ではこれらを取り込み3ヒドロキシ酪酸は再び3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 (3HBD) によりアセト酢酸に変換され、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) によりアセトアセチル-CoA と活性化され、ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼによりアセチル-CoA となり、TCA サイクルでエネルギーに変換される。

# 1) ケトン体産生障害の診断指針

ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) 欠損症  
HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症

## 臨床症状

### 基本的な臨床像

ケトン体の産生が障害されるため、ケトン体の産生が促進される空腹、発熱、感染などに際して、ケトン体が産生できず、強い非ケトン性低血糖症をきたす。発作間欠期には全く無症状である。

どのような患者さんにおいてケトン体代謝異常（産生障害）を疑うか？

- 1) 新生児期に、ほ乳不良、嘔吐、筋緊張低下、not doing wellなどで発症して、**強い低血糖（代謝性アシドーシス、高アンモニア血症を伴うことがある）**をきたした症例。
- 2) 乳児期（特に5～6ヶ月以降）および幼児期に、飢餓状態、呼吸器感染症（上気道炎を含む）、急性胃腸炎などに続いて、昏睡や痙攣に至るような低血糖症をきたし、ケトーシスがないか非常にすくない症例。
- 3) Reye 様症候群で発症し、非ケトン性低血糖症を呈し、タンデムマス分析で脂肪酸代謝異常症が否定的な症例。

## 診断的検査

### 血液ガス、血糖、アンモニアなど第1次スクリーニング検査

低血糖が認められること。通常考えられるより飢餓、発熱などにより早期に低血糖がある。

HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症においては、著明な低血糖のほか、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症をとともなうことが多い。いわゆる有機酸代謝異常症の急性発症の形態（ライ症候群様）をとることが多い。アンモニアは  $1,000\mu\text{g/dl}$  以上には上昇することもある。

一方、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) 欠損症では、アシドーシスは目立たない。

### 血中ケトン体、遊離脂肪酸—ケトン体代謝評価

低血糖発作時の遊離脂肪酸、血中ケトン体の同時測定は診断上非常に有用である。生理的には低血糖にならないように遊離脂肪酸の動員がかかり、肝臓での $\beta$ 酸化が亢進してケトン体の産生が亢進する。したがって、低血糖時は遊離脂肪酸もケトン体も高値であるはずである。

ケトン体産生障害による低血糖では、以下の特徴がある。

遊離脂肪酸 2 mM 以上  
ケトン体 0.2mM(200  $\mu\text{mol/L}$ )以下と低値  
遊離脂肪酸/ケトン体比 > 5

このパターンミトコンドリア $\beta$ 酸化異常症と似ている。

(脂肪酸代謝異常症では、通常ケトン体が 1,000  $\mu$  mol/L 程度まで  
低血糖時に上昇することがある)  
高インスリン血症では遊離脂肪酸も低いのが鑑別点

### HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症の尿有機酸分析

急性発症時の尿では、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸や3-メチルグルタコン酸をはじめ、3-メチルグルタル酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、グルタル酸、3-メチルクロトニルグリシンなどが多量に排泄されており、間歇期でもこれらの有機酸は量的に減ることはあっても異常排泄されているので、精度良く GC/MS 分析すれば容易に診断できる。

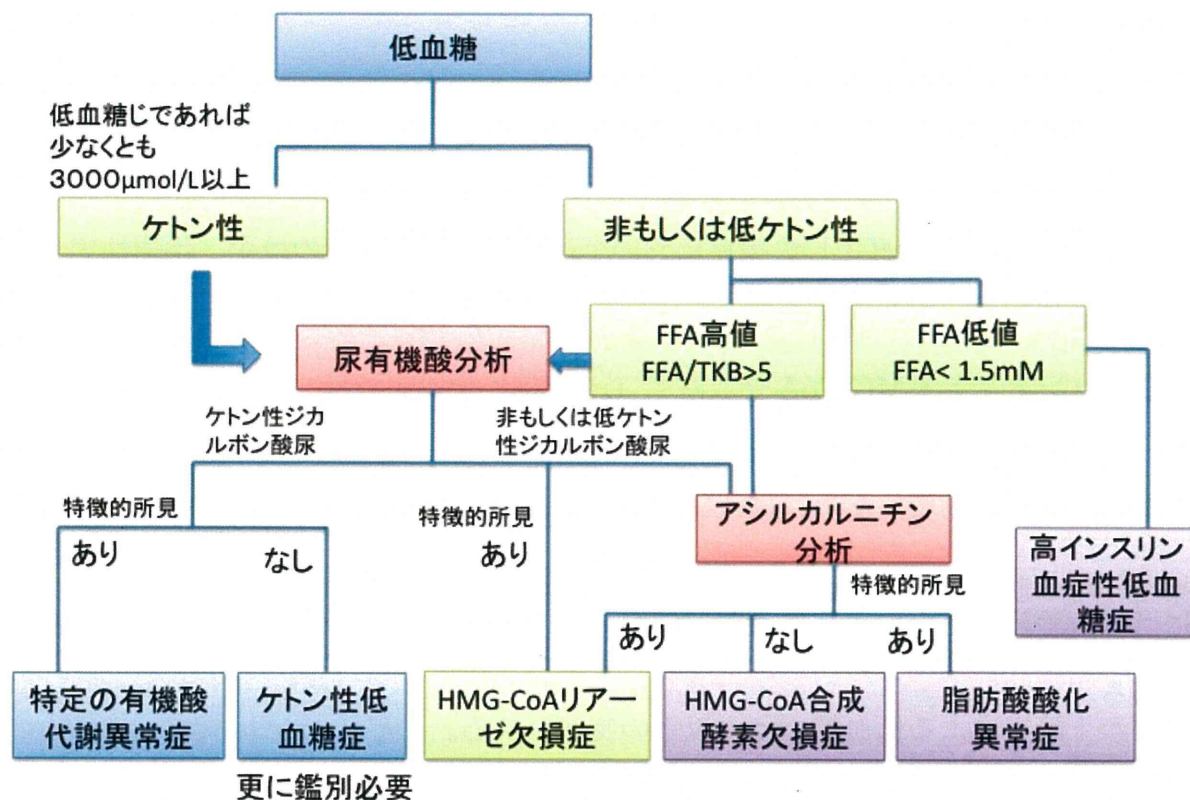
### HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症のアシルカルニチン分析

血清でもろ紙血でも、ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH) が常に増加している。急性発症時などでは、3-メチルグルタリルカルニチン (C6DC) も軽度増加するので、C5-OH と C6DC が両方上昇していれば HMG-CoA リアーゼ欠損症が強く示唆される。C5-OH のみの上昇であれば、尿有機酸分析で HMG-CoA リアーゼ欠損症をふくめた鑑別を行う。

### ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素(HMGS)欠損症の尿有機酸分析、アシルカルニチン分析

尿有機酸分析でも特徴的所見なく、非ケトン性ジカルボン酸尿となる。  
ろ紙血や血清アシルカルニチン分析にて特徴的所見はなく、化学診断不可能。

低血糖からみた鑑別のフォローチャートを示す。



## 2) ケトン体利用障害の診断指針

β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症

サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症

### 臨床症状

#### 基本的な臨床像

ケトン体の利用が障害されるため、ケトン体の産生が促進される空腹、発熱、感染などに際して、著しいケトン体の蓄積が生じ、ケトアシドーシス発作をきたす。発作間欠期には全く無症状である。

どのような患者さんにおいてケトン体代謝異常（利用障害）を疑うか？

- 1) 新生児期に、ほ乳不良、嘔吐、筋緊張低下、not doing wellなどで発症して、著しい代謝性アシドーシスをきたした症例。
- 2) 乳児期（特に5～6ヶ月以降）および幼児期に、呼吸器感染症（上気道炎を含む）、急性胃腸炎などに続いて、嘔吐、多呼吸、意識障害などをきたし、著しい代謝性アシドーシスをきたした症例。
- 3) 通常空腹や発熱に対する反応としてはケトosisが強くと見られる症例。
- 4) 元気で無症状なのに、尿ケトンが何度も陽性の症例

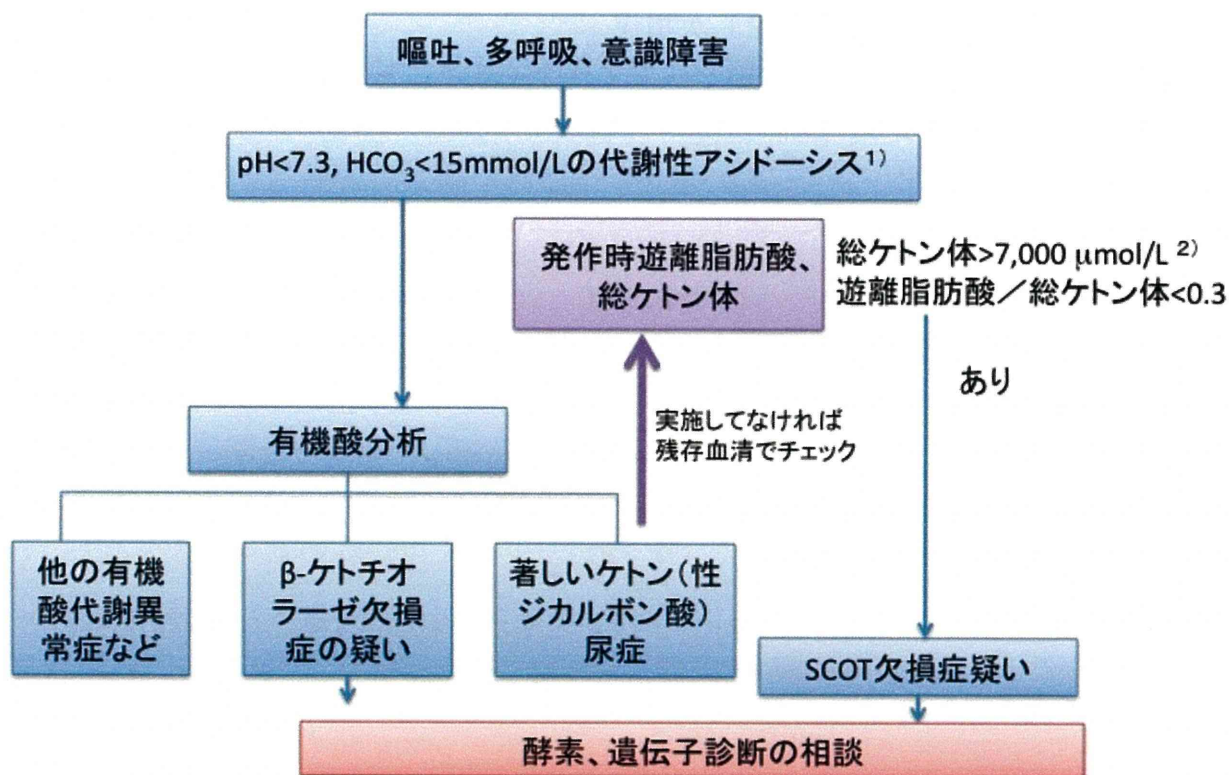
### 診断的検査

#### 血液ガス、血糖、アンモニアなど第1次スクリーニング検査

**まず著しいケトアシドーシス(pH7.3未満)が存在するかの判定が重要。**—これは他の有機酸代謝異常症でも認められるが、生理的な代謝性アシドーシスを超えているかが重要。通常ケトン体利用障害の場合、発作時の血液ガスではpHは6.8~7.2と著しく低下することがある。アンモニアは200-400 $\mu$ g/dl程度と上昇しても軽度であり、血液透析などを必要としない。通常血糖は正常、時にストレスによる高血糖がみられたり、新生児、乳児期の症例では低血糖のこともある。

#### 血中ケトン体、遊離脂肪酸—ケトン体代謝評価

アシドーシス発作時の遊離脂肪酸、血中ケトン体の同時測定は診断上非常に有用である。非発作時で、食後2時間などケトン体が低いはずの時間帯でありながら、著しく高い場合はケトン体利用障害の可能性が。生理的なケトosisでは遊離脂肪酸もケトン体と同様に高くなるが、ケトン体利用障害では、ケトン体の値は遊離脂肪酸の値と比して高く、空腹やストレス早期から遊離脂肪酸/ケトン体比は0.3以下となる。この検査は上記3)、4)の症状の患者さんの評価に必要。空腹負荷テストは専門施設において厳重な管理下で行うこと。空腹負荷テストではケトン体利用障害の患者さんでは、15時間空腹でもケトアシドーシスを来すことがあり、慎重に行う必要がある。



1) 通常発作時はpH<7.2, HCO<sub>3</sub><10 mmol/Lが多い

2) 通常発作時は総ケトン体10,000 μmol/Lを超えることが多い

## 有機酸分析

β-ケトチオラーゼ(T2)欠損症では、典型例の場合、発作時、非発作時を問わず尿有機酸分析にて2メチル3ヒドロキシ酪酸とチグリルグリシンの排泄が認められて、化学診断が可能である。しかし残存活性をもつβ-ケトチオラーゼ欠損症では、診断できないことがある。発作時でも典型的な尿有機酸所見を示さず、「著しいケトン体の排泄，ケトン性ジカルボン酸尿」という返事になることがある。非発作時には2メチル3ヒドロキシ酪酸の排泄が極わずかで、正常という判定もありうる。

サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症では特徴的有機酸はなく、発作時でも「著しいケトン体の排泄，ケトン性ジカルボン酸尿」となる。

発作時尿有機酸分析は、他の著しい代謝性アシドーシスを示す有機酸代謝異常症の否定にとって重要であり、有機酸分析によって「著しいケトン体の排泄，ケトン性ジカルボン酸尿」と原因未定の重篤なケトアシドーシスの場合、β-ケトチオラーゼ(T2)欠損症とサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症の可能性を常に考えておく必要がある。

## アシルカルニチン分析

タンデムマスによるアシルカルニチン分析（血清のほうろ紙より望ましい）でも典型例は C5:1, C5-OH の上昇がみられ、診断をうたうことができるが、上記有機酸分析同様診断できない例があることに注意。

## 確定診断のための検査（酵素診断と遺伝子診断）

先天性ケトン体代謝異常症のホームページをご覧ください。ホームページから診断依頼のためのフォーマット等が入手できます。また相談窓口についても記載してあります。

<http://www.ketone.jp/>

相談窓口 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科／  
大学院医学系研究科小児病態学  
深尾 敏幸  
E-mail: [toshi-gif@umin.net](mailto:toshi-gif@umin.net)  
Tel: 058-230-6000 (代表)

その他 下記研究班の研究者まで臨床的な問題など相談ください。

酵素診断：ヘパリン加血液からの末梢血単核球，線維芽細胞を用いて行う。β-ケトチオラーゼ(T2)欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症では酵素診断を行っています。β-ケトチオラーゼ欠損症では血球での測定は参考程度。

遺伝子診断：現在β-ケトチオラーゼ(T2)欠損症では90%以上は通常のゲノムレベルの遺伝子診断で診断可能。サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症についてはゲノムレベルでは80%程度の診断率（遺伝子上の欠失の可能性示唆）。現在診断率の向上を検討中。HMG-CoA リアーゼ(GMGL)欠損症とミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素(HMGS)欠損症では遺伝子診断も実施しています。

研究班が存続中は研究として遺伝子診断を受けれます（ただし臨床的、化学診断にて疑われる症例）。

それ以降でも

遺伝子診断—オーファンネット・ジャパン (<http://www.onj.jp/index.html>)  
を通して依頼可。



### 3) ケトン体代謝異常症の治療指針

#### 急性期治療

##### 1) 低血糖の是正、ケトン合成の抑制

ケトン体代謝異常症4疾患で空腹を避けることは重要である。低血糖時には10%ブドウ糖を2ml/kg (1.1mmol/kg) 投与して低血糖を是正する。その後患者の維持輸液量を10%ブドウ糖濃度と適切な電解質濃度の輸液として持続投与する。10%ブドウ糖濃度の輸液は高浸透圧なので、血管外への漏れに十分注意する。経過を観察して血糖は正常上限値を目標に管理する。サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症、β-ケトチオラーゼ欠損症でケトアシドーシス時に低血糖なくとも十分な糖の補充がないと改善が得られないことに注意。

##### 2) アシドーシスの抑制

HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症、β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症ではアシドーシス発作が合併する。β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症ではケトアシドーシスが臨床的問題の中心になる。一番重要な治療法は糖質を十分に投与してケトン体合成を抑えることであり、これが達成できれば数時間後にアシドーシスは改善する。

代謝性アシドーシスに対する治療法は現在いろいろな意見がある。

最小限のガイドラインとしては以下のコンセンサスがある。

pHが7.1以下で、循環器不全や呼吸器不全に陥っておらず、意識も清明のときには、重炭酸水素ナトリウム (メイロン 84®は1mmol/ml) を1mmol/kg ゆっくりと10分以上かけて静注する。その後持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。その目標値はpH>7.1, Pco<sub>2</sub>>20, Hco<sub>3</sub><sup>-</sup>>10である。もちろん生化学的なデータの改善が見られたら、速やかにテーパリングしていかなくてはならない。

透析などの血液浄化法は、アシドーシスと代謝物のコントロールに有用ではあるが、これを必要とすることはほとんどない。これまでもHMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症、β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症に腹膜透析、血液透析が使用されたという報告はある。持続透析の準備などで、糖質投与というケトン産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意すべきである。

#### 慢性期の治療

##### 1) 重篤な発作の予防

間欠的に発症するエピソードは的確に診断され、早期に治療されなければならない。軽い感染時などに炭水化物リッチなスナックなどの頻回の補食が奨められる。日本の環境であれば、迷ったら糖輸液を受ける。β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症では自宅での尿ケトン試験紙モニターも有用。

##### 2) 脂肪摂取

過剰な脂肪摂取は控えるべきである。ケトン食は明らかに禁忌である。日本人の食事は欧米人のそれに比して格段に脂肪摂取量が少ない。平均的な日本人の食事においては、ケトン代謝異常症の患者においても特段の脂肪制限をする必要はないと考えられる。しかし欧米化した食餌、ハンバーガーやフライドチキンを過食することは避けるべきであることは言うまでもない。

##### 3) タンパク摂取

HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症、β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症において、恐らくは、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症においてもタンパク制限は有効であろう。ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) 欠損症においては反対に高タンパク食が理論上は代謝経路のブロックを代償し、ケトン体の供給源となるであろう。

しかし長期的な効果は不明である。

適正なタンパク摂取量は人により差がある。臨床現場では HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の小児患者においては 1.5-2.0g/kg/day の摂取量で症状は安定している。

#### 4) カルニチンの補充

特に血中カルニチン濃度が低い患者において考慮されるべきである

本指針の内容についての問い合わせ、ご意見等は研究代表者 深尾敏幸までお願いします。

---

#### 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

先天性ケトン体代謝異常症 (HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症) の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究 (H22-23 年度) 班

研究代表者 深尾敏幸

(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学／大学院連合創薬医療情報研究科)

研究分担者

重松陽介 (福井大学医学部看護学科)

新宅治夫 (大阪市立大学大学院発達小児医学)

高柳正樹 (千葉県こども病院)

堀川玲子 (国立成育医療センター第一専門診療部内分泌代謝科)

山口清次 (島根大学医学部小児科学)

---

#### (文献)

1) 深尾敏幸：ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に。日本小児科学会雑誌 111 : 723-739、2007

2) Mitchell GA, Fukao T: Chapter102 Inborn errors of ketone body metabolism. (Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds: Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (8th edition), McGraw-Hill, Inc, NewYork) 2001, vol 2, pp2327-2356

3) 深尾敏幸：ケトン体利用異常症：高柳正樹 専門編集 小児科臨床ピクシス 見逃せない先天代謝異常，東京，中山書店 2010年：218-221

4) 深尾敏幸： $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症：高柳正樹 専門編集 小児科臨床ピクシス 見逃せない先天代謝異常，東京，中山書店 2010年：260-262

## II. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

先天性ケトン体代謝異常症（HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症）の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究

分担研究課題：過去 5 年間のケトン体代謝異常症に関する相談、活性測定、遺伝子解析に関する検討

研究分担者 深尾敏幸 所属 岐阜大学大学院医学系研究科

## 研究要旨

平成 21 年度にはじめて本難治性疾患克服事業の奨励研究にてケトン体代謝異常症の研究班が発足し、平成 22 年度から 23 年度の 2 年間はケトン体代謝異常症の 4 疾患を対象とした研究班が継続され、ホームページ作成、疾患啓蒙活動を行ってきた。今回平成 19 年度から 23 年度までの相談件数、解析件数について集計した。ケトン体が病態に関係すると考えられた症例についての問い合わせ件は、研究班の始まる前の 2 年間に比べ相談件数は 21 年度でほぼ倍に、そして 22、23 年度ではほぼ 4 倍に急増した。それはケトン体代謝に関する関心の高まりであり、研究班の成果であるといえる。今後も相談を受け、診断、治療へと貢献していきたい。

## A. 研究目的

先天性ケトン体代謝異常症はケトン体産生の障害される HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症とケトン体の利用が障害される  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症とサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症に分けられる。ケトン体は小児特に幼児までの血糖調節に大きく関与する重要なエネルギー源であり、低血糖、アシドーシスなどの病態でケトン体が問題となる。このため原因不明のケトアシドーシス、低ケトン性低血糖などで相談をうけたり、有機酸分析、アシルカルニチン分析の結果で、ケトン体代謝異常症が疑われ相談を受けたりしている。

## B. 研究方法

今回この 5 年間（平成 19 年度から 23 年度）において岐阜大学にケトン体代謝に関する症例の相談件数、活性測定した症例数、遺伝子解析を行った症例数などについて集計した。

## C. 研究結果

表 1 にその結果を示す。今回集計したのは、症例に関してケトン体の検査結果の解釈、原因不明の反復性ケトosis、原因不明の低血糖などの相

談を含み、必ずしも活性測定依頼に直結しない相談をふくめた。

1) 相談件数の推移について：平成 23 年度は 2 月 10 日までの結果である。平成 19 年度、20 年度が 6-7 件であったのに対し、研究班を組織した平成 21 年度は 14 件と倍増し、さらにこの 2 年間は 24-27 件と急増しており、研究班での啓蒙活動、診断指針等の配布などが効果があったと考えられる。

2) 活性測定：相談があった場合、臨床像の確認によりケトン体利用障害の SCOT 欠損、 $\beta$ -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症が否定出来ない場合に活性測定を行った。活性測定で明らかな異常がない場合でも、Km 変異等を考え、原因不明の重篤なケトアシドーシスの症例ではあえて遺伝子解析も行った。そのため T2、SCOT の遺伝子解析で異常のない症例が多くなっている。

3) HMG-CoA リアーゼ (HL)、HMG-CoA 合成酵素 (HS) の遺伝子解析：明らかな非ケトン性低血糖症例に対しては HMG-CoA 合成酵素の遺伝子解析を行ったが、変異をもつものは同定出来なかった。また有機酸分析にて HMG-CoA リアーゼ欠損症と