

2011-28065A

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、 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

平成 22～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 深尾敏幸

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

- 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、 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 1
- 研究代表者 深尾敏幸（岐阜大学）

II. 分担研究報告

1. ケトン体代謝異常症の患者調査、酵素遺伝子診断
研究分担者 深尾敏幸（岐阜大学） 17
2. サクシニル-CoA：3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ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） 22
3. SCOT 欠損症が疑われたが SCOT 活性から否定された症例に関する研究
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（国立成育医療センター） 25
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） 29
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） 31
6. 先天性ケトン体代謝異常症における治療法の検討
研究分担者 高柳正樹（千葉県こども病院） 39

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 43

IV. 研究成果の刊行物・別冊 47

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、 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

研究代表者 深尾敏幸（岐阜大学）

総合研究報告書

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、 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

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、 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」班において、1) 全国アンケート調査による患者数の把握を行い、2次調査も実施でき、特に HMG-CoA リアーゼ欠損症の症例把握、長期経過が明らかとなった。2) HMG-CoA リアーゼ欠損症の有機酸、アシルカルニチン解析結果を検討した。3) 典型的 SCOT 欠損症の臨床経過、SCOT 欠損症が疑われたが活性測定で正常であった症例の臨床経過を検討した。4) 日本を含むアジアにおける β -ケトチオラーゼ欠損症の有機酸、アシルカルニチン分析の検討で、日本人症例の特徴を明らかにできた。5) β -ケトチオラーゼ欠損症の遺伝子診断において MLPA 法を確立し新たな変異を同定した。また HMG-CoA リアーゼ欠損症、HMG-CoA 合成酵素欠損症の遺伝子診断体制を整えた。6) β -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症などにおけるケトアシドーシス発作時、慢性期の治療についての検討を加えた。これらの解析から 7) ケトン体代謝異常症の診断治療指針を作成した。8) 日本語および英語の先天性ケトン体代謝異常症のホームページを立ち上げた。この2年間ケトン体代謝異常症を疑う症例に関する質問が急増し、研究班活動が着実に成果をあげていると考えられた。

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

小児期にはケトアシド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 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、後者についても数例が報告されているのみで、その臨床経過、予後についても不明である。

そこで本研究の目的は、これまで行ってきたケトン体利用障害の β -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2年間で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) 国内患者把握のためのアンケート調査
1次調査

実際に日本でどの程度の患者がいるのか？について全国調査を行った。昨年度の研究班では β -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症、原因不明のケトアシドーシスの症例についてのアンケートを行ったが、本年度はそれに加え HMG-CoA 合成酵素欠損

症、HMG-CoAリアーゼ欠損症、原因不明の非ケトン性低血糖症についてのアンケートを行った。ケトアシドーシス発作、非ケトン性低血糖発作を来した症例は開業医や小児科医のいない施設での治療は行われないと考えられ、小児科専門医研修施設へのアンケート調査とした。

2次調査

21年度および22年度の1次調査にて「症例あり」のうち既に把握されていたβ-ケトチオラーゼ欠損症、SCOT欠損症の症例を除いて、詳細な臨床経過、臨床検査結果、予後に関する調査を行った。

2) 診断治療指針作成のための検討

研究班を組織し、22年度は21年度まとめたβ-ケトチオラーゼ欠損症、SCOT欠損症に関する診断指針を広く配布して、疑われる症例の相談を受け臨床にフィードバックする1年目であり、HMG-CoA合成酵素欠損症、HMG-CoAリアーゼ欠損症にかんしては、その臨床診断、化学診断を検討、アンケート結果のまとめを行った。また22年度からは堀川班、中村班との協力体制により7名の研究協力者を得て、広く情報収集を可能とした。23年度にはHMG-CoAリアーゼ、HMG-CoA合成酵素欠損症を含む総合的なケトン体代謝異常症の診断治療指針を策定した。

3) 酵素診断および遺伝子診断のセンター的機能の充実

上記アンケート調査を行うのに先立ち、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、いつでも依頼があれば解析出来るように準備した。

β-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MLPA法の独自開発をおこなった。

ケトン体代謝異常症のスクリーニングを3ヒドロキシ酪酸を線維芽細胞培養液に加えた *In vitro* probe assay で行う研究では、¹³Cの安定同位元素でラベルした3ヒドロキシ酪酸を用いた。

(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、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) 国内患者把握のためのアンケート調査

本年度は515施設に1次調査を送付し380施設から回答を得た(回答率74%)。HMG-CoAリアーゼ欠損症は本邦にて数例の報告があるが、5例が症例として報告された。HMG-CoA合成酵素欠損症の報告は本邦ではこれまでなく、アンケートでもやはり症例として報告されなかった。

β-ケトチオラーゼ(T2)欠損症は6例、SCOT欠損症は5例の報告があった。

HMG-CoA リアーゼ欠損症について：5例の1次調査の結果および有機酸スクリーニング、タンデムマススクリーニングを行っている施設、本研究班の研究協力者からの情報で追加4名の計9症例について2次調査を行った。1例は追跡の結果重複(2施設からの報告)であり、実際本邦での把握症例は8症例であった。そのうち2症例は現在追跡調査ができなかった。8例中4例が生後1-4日に低血糖、ほ乳不良、低体温、嗜眠などで発症し、代謝性アシドーシス、低血糖をきたし、その他の4例は生後3ヶ月~2歳2ヶ月に感染症にともなって嘔吐、痙攣、昏睡などのライ様症候群で発症していた。発作回数は1例が1回のみで、多くの症例は診断してコントロール中にも発作がみられ、15歳でも発作を来していた。このことはケトン体利用障害のβ-ケトチオラーゼ欠損症、SCOT欠損症が10歳を越えると重篤なケトアシドーシス発作を来さないのとは異なっていた。8例中2例で発達遅滞、3例でてんかんの合併がみられ、初回などの重篤な低血糖発作の後遺症と考えられた。

この調査により我が国におけるHMG-CoAリアーゼ欠損症の臨床経過や予後が明らかになった。

この結果については平成23年度第53回日本先天代謝異常学会総会、第10回アジア先天代謝異常症シンポジウム およびヨーロッパ先天代謝異常学会年会において班研究成果として発表し、日本国内および国際的にアピールした。

2) 診断治療指針作成のための検討

A) 先天性ケトン体代謝異常症 (T2欠損症、SCOT欠損症)の診断指針—日本での診断された症例の検討から

平成21年度の1年間の先行研究で作成した2疾患の診断指針について平成22年度第52回日本先天代謝異常学会総会、第9回アジア先天代謝異常症シンポジウムにて、班研究成果として発表した。

B) SCOT欠損症の長期経過に関する研究

日本のSCOT欠損症の症例のうち残存活性をもたない兄弟例では、学童期にはいっても尿ケトンには常に陽性、血中のケトン体が高いことが明らかになった。しかし実際にケトアシドーシス発作は来しておらず、精神発達、成長ともに問題がないことが示された。長期経過の十分な報告は世界でもなく、貴重なフォローアップデータである。

C) SCOT欠損症疑い例 (SCOT活性正常) の経過

について

発症時の症状、臨床検査所見からは、SCOT 欠損症が疑われ、酵素診断が行われたが、SCOT 欠損症は否定的であり、間欠期の経過、検査所見からは SCOT 欠損症とは異なっている症例があることがわかった。このような症例の経過を検討することは SCOT 欠損症の臨床像を理解する上でも重要であり、今後の課題でもある。

D) HMG-CoA リーゼ欠損症の化学診断

HMG-CoA リ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、既診断例 2 例で検討した。血中アシルカルニチン分析では、C5OH アシルカルニチン (3-hydroxyisovaleryl carnitine) と C6DC アシルカルニチン (methyl glutarylcarnitine) の濃度が増加していた。尿有機酸分析では、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸と 3-ヒドロキシイソ吉草酸をはじめとする疾患特異的な有機酸が確認された。新生児期ろ紙血でのアシルカルニチンは確認できなかったが、血中 C5OH アシルカルニチンの上昇は無症状間歇期にも確認されているのでスクリーニング指標として有用と考えられ、尿有機酸分析で確実な化学診断が可能であると判断された。

E) β -ケトチオラーゼ欠損症のタンデムマス分析、有機酸分析の検討

β ケトチオラーゼ欠損症の日本人患者と、日本以外のアジア諸国の患者の尿中有機酸、血中アシルカルニチン所見を比較した。日本人患者のうち尿中有機酸異常 (2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の上昇) が検出されたのは 7 例中 6 例であった。血中アシルカルニチン分析では、7 例中 3 例で異常 (C5:1 または C5-OH の上昇) が観察された。これに対しアジア諸国の患者では、28 例中全例に尿中有機酸分析で異常がみられ、血中アシルカルニチンは、C5:1 の上昇は 23/28 例、C5-OH の上昇が 20/28 例と異常が高頻度に検出された。さらに有機酸排泄量、血中アシルカルニチン濃度もアジア諸国の患者の方が高い傾向がみられた。アジア諸国では日本よりも本症の頻度は高く、異常有機酸、アシルカルニチンの量も高い可能性がある。

日本人では β ケトチオラーゼ欠損症は発見しにくい傾向があり、新生児マススクリーニングでも見逃す可能性があることに注意すべきであることを明らかにした。このことは平成 21 年度班研究で明らかにしたように、日本においては、残存活性のある変異を持つ症例が多いことが原因であると考えられた。

F) ケトン体代謝異常症の急性期慢性期治療に関する研究

ケトン体代謝異常症の急性期および慢性期の治療に関する検討を行った。臨床実地上、ケトン体合成の抑制、低血糖、アシドーシスの治療について、過去の症例報告、総説、教科書をレビューした上で、指針案とした。これについても今後ホームページにて公開し、更に充実したものとしていく。

G) 先天性ケトン体代謝異常症の診断治療指針の

作成

以上の検討をふまえこの 2 年間の大きな目標の 1 つである先天性ケトン体代謝異常症の診断治療指針を作成した。これは後述する先天性ケトン体代謝異常症のホームページから自由にダウンロード可能であり、これに対する意見も受け付けられるようになっており、よりよい指針としていく予定である (添付)。

3) 酵素診断および遺伝子診断のセンター的機能の充実.

A) in vitro probe assay によるケトン体代謝異常診断法の検討

培養細胞とタンデムマスを組み合わせる in vitro probe assay を応用してケトン体代謝異常の酵素的スクリーニング法の開発のための基礎的検討を行った。すなわちケトン体を培養液に添加して最終産物であるアセチルカルニチンの量を比較した。平成 22 年度は通常の 3 ヒドロキシ酪酸を用いたが、正常とケトン体代謝異常に有意な差は観察できなかった。また C4-OH は、ケトン体負荷後にすべての細胞において著明な増加がみられた。これは添加したケトン体がカルニチン抱合された 3-ヒドロキシブチリルカルニチンを反映しているものと思われた。そこで平成 23 年度は¹³C の安定同位元素でラベルした 3 ヒドロキシ酪酸を細胞に負荷し、¹³C2 アシルカルニチン、¹³C4-OH の増減をマーカーに検討した。今回の検討では、時間経過とともに C4-OH 同位体が減少し、C2 同位体の増加が観察され、コントロールとケトン体代謝異常症のアシルカルニチンの増減に差が生じることを期待したが、その傾向は認められなかった。本スクリーニング法は更に検討が必要で、現時点では実用化はできていない。

B) 酵素診断および遺伝子診断のセンター的機能の充実 (T2 欠損症の遺伝子診断に関する研究 MLPA法の確立)

T2 欠損症の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挿入、欠失変異は、ゲノム PCR-ダイレクトシーケンス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 T2 欠損症について MLPA 法を独自で作成した。すでに従来同定していたエクソン 2-4 を含む欠失のホモ接合例、エクソン 8-9 のタンデムな重複のホモ接合例をポジティブコントロールとして、これらが検出できることを明らかにし、更に上記 2 例の DNA を 1:1 に混合した仮想ヘテロ接合例も同定出来ることを確認した。そしてこれまで 1 方のアレル変異の同定出来ていない GK44 において新たなエクソン 3-4 を含んだ欠失があることを図 1 のように明らかにすることが出来た。T2 欠損症における遺伝子内欠失、挿入変異を検出することを可能とする MLPA 法が確立できた。

現在 SCOT 欠損症についても同様に MLPA 法を開発

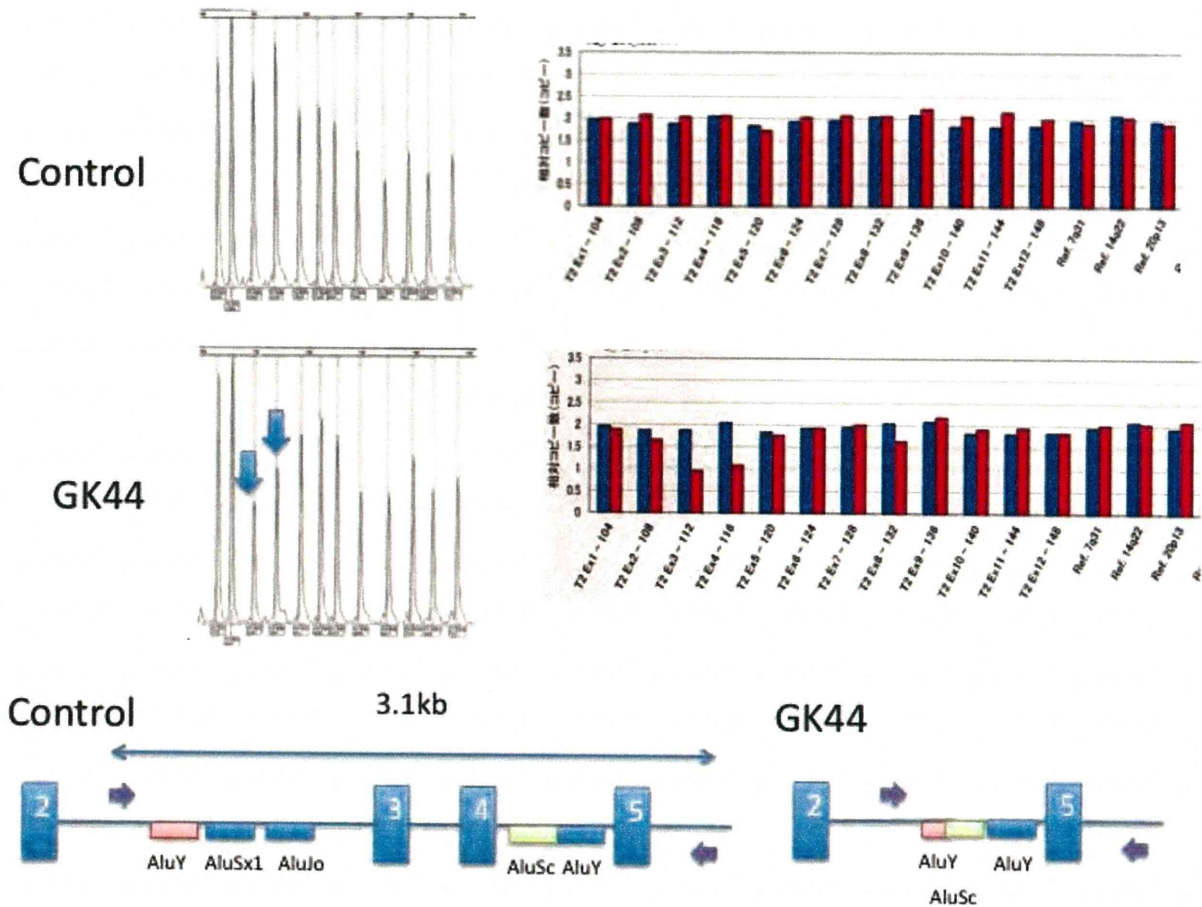
中である。SCOT 欠損においては一方のアレルしか変異が同定出来ていない症例も多くあるため、MLPA 法が遺伝子解析に有力な手段となりうる。

現在 HMG-CoA リアーゼ欠損症、HMG-CoA 合成酵素欠損症についてもゲノムレベルでの遺伝子診断を行えるように準備し、現在疑いのある症例につ

いての解析を進行中である。

HMG-CoA リアーゼ欠損症においては、海外の報告でも遺伝子内の大きな欠失例の報告があり、今後 MLPA 法の開発を考慮していく。

図 1) β -ケトチオラーゼ欠損症における MLPA 法の確立と新たなエクソン 3-4 を含む欠失の同定



4) 先天性ケトン体代謝異常症のホームページ
平成 22 年度に先天性ケトン体代謝異常症のホームページを立ち上げた (www.ketone.jp/) (図 2)。そこには、本研究班の班員名簿、作成した診断治療指針、ケトン体とその異常症の一般向けおよび医療者向け解説、ケトン体代謝 Q&A、相談窓口 (問い合わせ) を含むホームページとなった。平成 23 年度には公約としていた英語によるホームページ (<http://www.ketone.jp/english/>) も完成させ、国際的な貢献を行う体制を強化した。指針の公表、ホームページの公開により、相談件数が倍増している (図 2)

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」として平成 22-23 年度調査研究を行ってきた。新たに対象疾患として加えた HMG-CoA リアーゼ欠損症について、我が国における症例把握、臨床経過と予後に重要な知見を得ることができた。その一方、HMG-CoA 合成酵素欠損症と診断された例はなく、疑いの症例も 1 次調査で拾いだせなかった。海外では一度の低血糖発作で本症と診断されている例もあり、この疾患についての啓蒙の必要性を感じた。

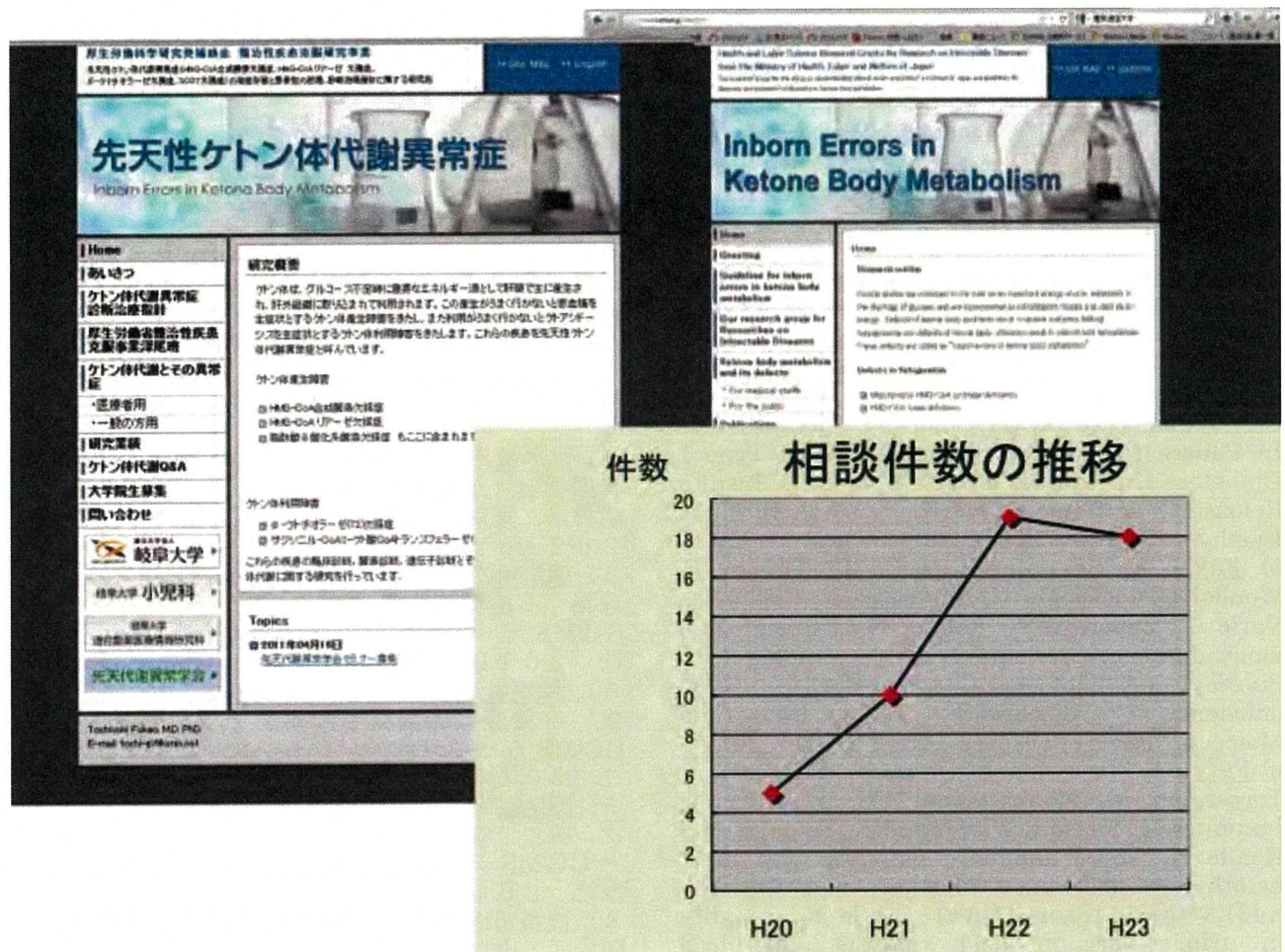
また21度作成した「 β -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT欠損症に関する診断指針」を配布したことにより、症例の相談、酵素診断の依頼件数も倍増し、21度の研究が、臨床にフィードバックできていることが明らかとなった。あらたにSCOT欠損症2症例を診断できた。相談件数はこの2年間急増している(図2)

β -ケトチオラーゼ欠損症の遺伝子診断におけるMLPA法を確立でき、診断精度をあげることができた。またHMG-CoAリアーゼ欠損症、HMG-CoA合

成酵素欠損症の遺伝子診断を開始して、いつでも解析出来る体制を整えた。今後SCOT欠損症の遺伝子診断精度をあげることを目標にしたい。

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。

図2 先天性ケトン体代謝異常症のホームページ(日本語、英語版作成と相談件数の増加)



E. 結論

平成22-23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、 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」班にて、1) 全国アンケート調査による患者数の把握を行い、2次調査も実施でき、特にHMG-CoAリアーゼ欠損症の症例把握、長期経過が明らかとなった。2) HMG-CoAリアーゼ欠損症の有機酸、アシルカルニチン解析結果を検討した。3) 典型的SCOT欠損症の臨床経過、SCOT欠損症が疑われたが活性測定で正常であった症例の臨床経過を検討した。4) 日本を含むアジアにおける β -ケトチオラーゼ欠

損症の有機酸、アシルカルニチン分析の検討で、日本人症例の特徴を明らかにできた。5) β -ケトチオラーゼ欠損症の遺伝子診断においてMLPA法を確立し新たな変異を同定した。またHMG-CoAリアーゼ欠損症、HMG-CoA合成酵素欠損症の遺伝子診断体制を整えた。6) β -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT欠損症などにおけるケトアシドーシス発作時、慢性期の治療についての検討を加えた。これらの解析から7) ケトン体代謝異常症の診断治療指針を作成した。8) 日本語および英語の先天性ケトン体代謝異常症のホームページを立ち上げた。この2年間のケトン体代謝に関連する問い合わせは以前の数倍になっており(図2)、十分に研究班活動、ホームページが機能していると結論づけら

れた。

F 研究発表 (研究代表者、分担者に下線)

1. 論文発表

原著論文

1) Fukao T, Horikawa R, Naiki Y, Tanaka T, Takayanagi M, Yamaguchi S, Kondo N: A novel mutation (c.951C>T) in an exonic splicing enhancer results in exon 10 skipping in the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Genet Metab* 100:339-344, 2010

2) Fukao T, Ishii T, Amano N, Kursula P, Takayanagi M, Murase K, Sakaguchi N, Kondo N, Hasegawa T. A neonatal onset succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c.658-666dup AACGTGATT p.N220_I222dup mutations in the OXCT1 gene. *J Inherit Metab Dis*. 33:636, 2010

3) Hori T, Fukao T, Kobayashi H, Teramoto T, Takayanagi M, Hasegawa Y, Yasuno T, Yamaguchi S, Kondo N. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: The time-course of blood and urinary acylcarnitine levels during initial L-carnitine supplementation. *Tohoku J Exp Med* 221:191-195, 2010

4) Hasan NM, Longacre MJ, Seed-Ahmed M, Kendrick MA, Gu H, Ostenson CG, Fukao T, Macdonald MJ. Lower Succinyl-CoA:3-ketoacid-CoA Transferase (SCOT) and ATP Citrate Lyase In Pancreatic Islets of A Rat Model of Type 2 Diabetes: Knockdown of SCOT Inhibits Insulin Release In Rat Insulinoma Cells. *Arch Biochem Biophys*. 499(1-2):62-68, 2010

5) 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

6) 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

7) Endo M, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Yotsumoto Y, Mushimoto Y, Li H, Purevsuren J, Yamaguchi S: In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type2. *Journal of Chromatography B* 878: 1673-1676, 2010

8) Li H, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Mushimoto Y, Yamaguchi S: Heat Stress Deteriorates Mitochondrial β -Oxidation of Long-chain Fatty Acids in Cultured Fibroblasts with Fatty Acid β -Oxidation Disorders. *Journal of Chromatography B* 878(20): 1669-1672, 2010

9) Kawana S, Nakagawa K, Hasegawa Y,

Yamaguchi S: Simple and rapid analytical method for detection of amino acids in blood using blood spot on filter paper,fast-GC/MS and isotope dilution technique. *Journal of Chromatography B* 878: 3113-3118, 2010

10) 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: 343-348, 2011

総説

1) 深尾敏幸: 診断へのアプローチ 2. First line 検査 2) アシドーシス・ケトーシス

小児内科 42(7): 1093-1096, 2010

2) 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

著書

1) 深尾敏幸: ケトン体: 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: 93-95

2) 深尾敏幸: ケトーシス: 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: 14-17

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: β -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

5) 深尾敏幸: β -ケトチオラーゼ欠損症: 山口清次 編集 有機酸代謝異常ガイドブッカー臨床所見とGC/MS データ解釈のノウハウ, 東京, 診断と治療社 2010年: 56-57

6) 深尾敏幸: ケトン体代謝異常症: 山口清次 編集 有機酸代謝異常ガイドブッカー臨床所見とGC/MS データ解釈のノウハウ, 東京, 診断と治療社 2010年: 112-113

7) 深尾敏幸: 3-ヒドロキシイソ酪酸尿症: 山口清次 編集 有機酸代謝異常ガイドブッカー臨床所見とGC/MS データ解釈のノウハウ, 東京, 診断と治療社 2010年: 74-75

8) 渡邊宏雄, 深尾敏幸: 3-ヒドロキシジカルボン酸尿症: 山口清次 編集 有機酸代謝異常ガイドブッカー臨床所見とGC/MS データ解釈のノウハウ, 東京, 診断と治療社 2010年: 120-121

9) 渡邊宏雄, 深尾敏幸: ケトン性ジカルボン酸尿症: 山口清次 編集 有機酸代謝異常ガイドブッカー臨床所見とGC/MS データ解釈のノウハウ, 東京, 診断と治療社 2010年: 116-117

10) 渡邊宏雄, 深尾敏幸: 非ケトン性ジカルボン酸尿症: 山口清次 編集 有機酸代謝異常ガイドブッカー臨床所見とGC/MS データ解釈のノウハウ, 東京, 診断と治療社 2010年: 118-119

2. 学会発表

1) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Toyoshima M, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Kondo N. Subtle abnormality in urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles may result in misdiagnosis of

beta-ketothiolase (T2) deficiency with mild mutations. 2010 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 31-September 3, 2010 (Istanbul, Turkey)

2) Fukao T, Sass, JO, Thimm E, Wendel U, Ficicioglu C, Monastiri K, Guffon N, Baric I, Zobot M-T, Kondo N. Clinical and molecular studies of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency. 2010 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. August 31-September 3, 2010 (Istanbul, Turkey)

3) Yamaguchi S: Pediatric emergency and nutritionally treatable inborn errors of metabolism. 7th Asia-pacific regional meeting of the international society for neonatal screening, Lecture. Indonesia, October 2010

4) Yamaguchi S: Expanded newborn screening in JAPAN, and the benefit for collaboration with developing countries.. 7th Asia-pacific regional meeting of the international society for neonatal screening, Symposium. Indonesia, October 2010

5) Yamaguchi S: Organic acidemia and its treatment in JAPAN. 7th Asia-pacific regional meeting of the international society for neonatal screening, Symposium. Indonesia, October 2010

6) 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)

7) 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)

8) 深尾敏幸、山口清次、重松陽介、高柳正樹、新宅治夫、堀川玲子 「先天性ケトン体代謝異常症の発症形態と患者数の把握、診断指針に関する研究」班先天性ケトン体代謝異常症(T2 欠損症、SCOT 欠損症)の診断指針—日本での診断された症例の検討から 第52回日本先天代謝異常学会総会 10月2

1~23日、大阪、2010

9) 深尾敏幸、堀友博、近藤直実: サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症5症例の検討。 第52回日本先天代謝異常学会総会 10月21~23日、大阪、2010

10) 堀友博、深尾敏幸、深澤佳絵、寺澤大祐、近藤直実: 間欠的嘔吐、不機嫌で発症した男児遅発性OTC欠損症の1例。 第52回日本先天代謝異常学会総会 10月21~23日、大阪、2010

11) 岡和田祥子、跡部真人、大木乃理子、後藤孝匡、廣瀬彬、山内豊浩、関根裕司、古田千左子、黒澤茶、勝又元、加藤寛幸、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251回日本小児科学会東海地方会 2月6日 名古屋 2011

12) 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

13) 深尾敏幸、堀友博、近藤直実: β -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

14) 深尾敏幸、堀友博、近藤直実: β -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

15) 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

16) 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

17) 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

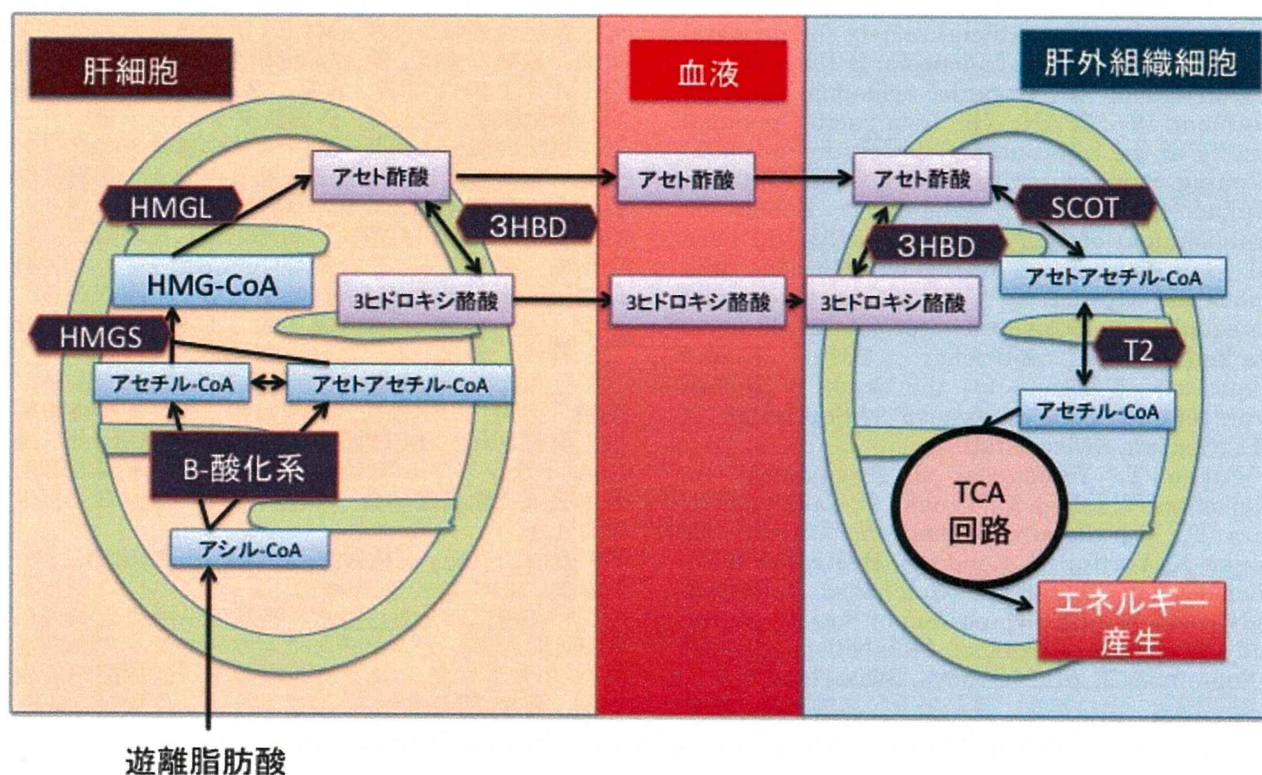
G. G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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β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 μ 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 β 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 μ 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 β 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 $1,000 \mu\text{mol/L}$ 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。

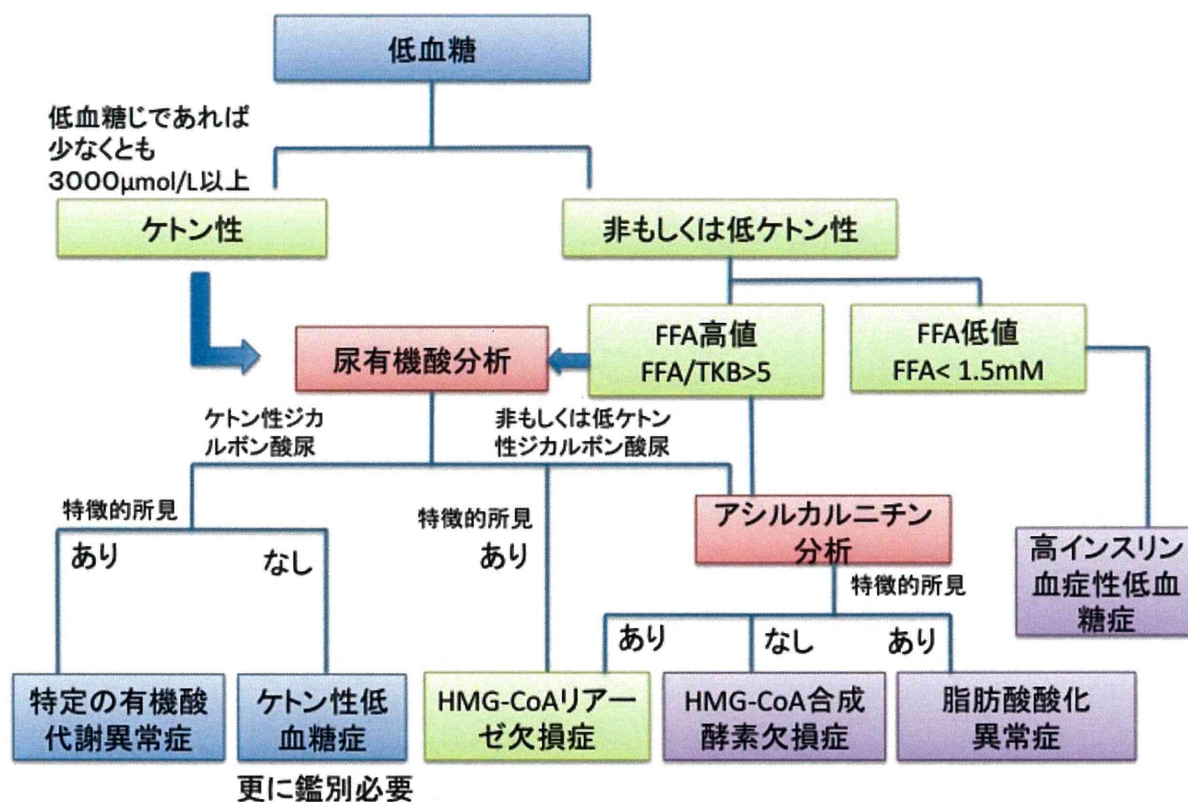
HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症のアシルカルニチン分析

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

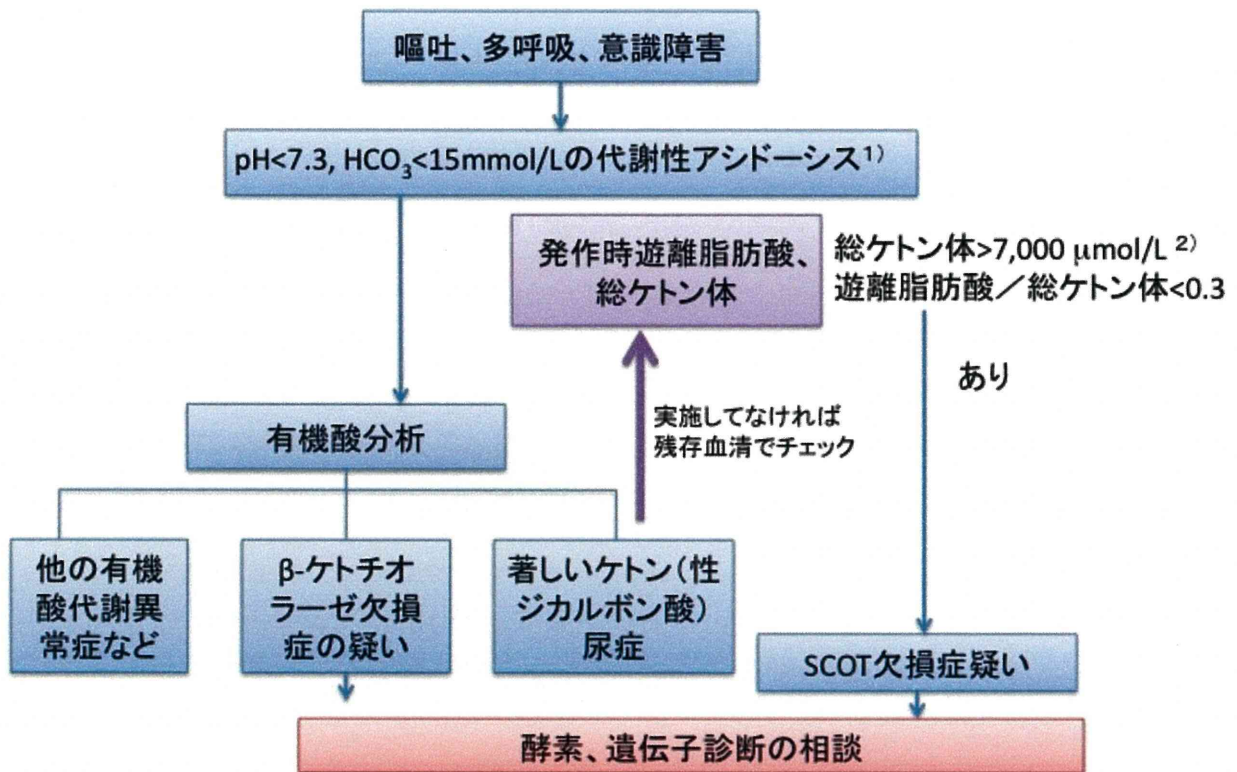
診断的検査

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 μ 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もある。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, HCO₃<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、2メチル3ヒドロキシ酪酸の排泄がマスクされ、「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(血清のほうがろ紙より望ましい)でも典型例はC5:1, C5-OHの上昇がみられ、診断をうたがうことができるが、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
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 $\text{pH} > 7.1$, $\text{Pco}_2 > 20$, $\text{Hco}_3^- > 10$ 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、 β -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、 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 (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: β -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

総合研究報告書

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、 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

分担研究課題 ケトン体代謝異常症の患者調査、酵素遺伝子診断

研究分担者 深尾 敏幸 所属 岐阜大学大学院

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、 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」班において、1) 全国アンケート調査による患者数の把握を行い、2次調査も実施でき、特に HMG-CoA リアーゼ欠損症の症例把握、長期経過が明らかとなった。 β -ケトチオラーゼ欠損症と SCOT 欠損症の遺伝子診断において MLPA 法を確立し新たな変異を同定した。また過去 5 年間のケトン体代謝異常症に対する問い合わせ件数、酵素診断依頼、遺伝子解析依頼について集計したところ、この研究班の 2 年間で相談件数が急増していた。

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 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、後者についても数例が報告されているのみで、その臨床経過、予後についても不明である。

そこで本研究の目的は、これまで行ってきたケトン体利用障害の β -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 2 年間で 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) 国内患者把握のためのアンケート調査
1次調査

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 4 疾患は発症すれば救急対応可能な小児科専門医研修施設を受診、加療を受けることが想定されるため、全国の 515 の小児科専門医研修施設について 1 次アンケートを実施した。アンケート用紙を送付し、4 疾患および、原因不明の重篤なケトアシドーシス発作の症例 (β -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症の未診断候補症例) および、原因不明の非ケトン性低血糖発作症例 (HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症) の有無について回答をお願いした。また有機酸スクリーニング、タンデムマススクリーニングを行っている施設、本研究班の研究協力者に対しても、同様のアンケートを行った。

2次調査

症例があったという回答の病院および検査施設や研究協力者から症例があると情報を得た病院に対して二次調査用紙を送付し、患者臨床情報を収集した。

2) β -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症、SCOT 欠損症の MLPA 法

A) T2 遺伝子

MLPA probe design というソフトを用いて T2 遺伝子の 12 の各エクソンにプローブを設計し、独自の T2 遺伝子 MLPA 法を確立した。すでに報告したエクソン 2-4 を含む欠失およびエクソン 8-9 のタンデム重複のホモ接合体および人工的に作成したそれらのヘテロ接合体が同定可能であるかどうかを調べた。