

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業政策研究）  
研究分担報告書

- 1) 新生児マススクリーニング対象疾患の診療ガイドライン案策定の総括
- 2) 日本の先天性ケトン体代謝異常症に関する調査研究

研究分担者 深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科 教授

### 研究要旨

「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」班の主な研究分担者の指導のもとで、多くの若手研究協力者と、新生児マススクリーニング対象疾患等の診療ガイドラインの第1版を作成した。先天代謝異常学会診断基準、診療ガイドライン委員会を経て、先天代謝異常学会承認のガイドラインとして公表する予定である。

日本において、これまで報告のなかったケトン体代謝異常症の1つである HMG-CoA 合成酵素欠損症、ケトン体代謝異常症の1つである  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の鑑別上重要な HSD10 病などがこの数年で見つかってきており、今後これらの疾患の啓蒙も必要である。

### 研究協力者

伊藤 哲哉（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野）  
窪田 満（埼玉県立小児医療センター総合診療科）  
小林 弘典（島根大学医学部小児科）  
坂本 修（東北大学医学系研究科小児病態学）  
清水教一（東邦大学医療センター大橋病院小児科）  
但馬 剛（広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学小児科学）  
長谷川（小村）有紀（島根大学医学部小児科）  
濱崎孝史（大阪市立大学医学部小児科学）  
福田冬季子（浜松医科大学小児科）  
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科）  
堀 友博（岐阜大学医学部附属病院）  
村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

### A. 研究目的

#### 1) 代表的疾患における診療ガイドライン策定のための検討

昨年までの先行研究「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究（H24-難治等（難）一般-071）」（遠藤）班において、1昨年度診断基準案作成を行った。昨年度は引き続きそれぞれの分野の若手エキスパートを研究協力者とし、形式を統一した診療ガイドライン案を策定し、それを各分担研究者に示し、学会認定の診療ガイドラインを統一した形式で作成できるための準備を行った。本年度はそのブラッシュアップと相互査読を行い、学会認定に持っていくのが目的である。

#### 2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

先天性ケトン体代謝異常症は、1)ケトン体産生系の以上であるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症、および 2)ケトン

体産生障害をきたすサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症と  $\beta$ -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症に分類される。ケトン体代謝が血糖維持に重要な幼少期を適切に管理すれば、重篤な発作を防ぎ、予後は比較的よいと考えられる疾患群であり、早期診断、発作予防が重要である。このうち HMG-CoA リアーゼ欠損症はタンデムマススクリーニング疾患の1次疾患、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症は2次疾患に分類され、今回の研究班での有機酸代謝異常症の範疇にも入れることができる。今回その2疾患に対する診療ガイドラインのブラッシュアップ、学会提出案を作成する。

### B. 研究方法

#### 1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

まずガイドライン作りのための共通の認識としてエビデンスレベルと推奨度レベルについてコンセンサスを作成し、その上でこの疾患につき、診断基準策定に加わった若手エキスパートから成るガイドライン策定班会議でコンセンサスを得て記載することになった。その後相互査読によるブラッシュアップを行った。

#### 2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

HMG-CoA リアーゼ欠損症および  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症についての診療ガイドライン案を上記の全体の形式に合わせて策定した。また先天性ケトン体代謝異常症の診断について引き続き、患者相談、酵素診断、遺伝子診断を行った。

### C. 研究結果

#### 1) 代表的疾患における診療ガイドライン案策定のための検討

タンデムマススクリーニング開始後の対象疾患であるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症、これに加えて糖尿病、

ウイルソン病について昨年の診療ガイドライン案を相互査読してブラッシュアップを行った。そのガイドライン案は各研究分担者の確認も経て、学会の先天代謝異常学会診断基準、診療ガイドライン委員会を経て、学会承認を得る予定である。

## 2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

1) ガイドライン：HMG-CoA リアーゼ欠損症、  
-ケトチオラーゼ欠損症に対する診療ガイドライン案を作成した。  
-ケトチオラーゼ欠損症について添付する。

2) 日本における先天性ケトン体代謝異常症の現状：論文発表1、学会発表1、5、7に示すように、これまで日本で見つかっていなかった、そしてケトン体代謝異常症の -ケトチオラーゼ欠損症との鑑別に非常に重要な HSD10 病 (2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase 欠損症) が3例同定された。また日本ではじめてのミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症患者も発見することが出来た。今後これらの疾患についても十分に注意して行く必要がある。

## D. 考察

タンデムマスによる新生児スクリーニングが全国で開始され、これらの対象疾患の学会認定の診断基準の策定に続き、診療ガイドライン策定を行った。診療ガイドラインの策定により全国で一定の診療レベルが確保できると考えられる。

## E. 結論

学会認定診療ガイドラインが策定されていない主に新たな新生児マススクリーニング対象疾患に対する診療ガイドラインを策定した。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. **Fukao T**, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y. The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. J Hum Genet 59:609-14, 2014

2. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, **Fukao T**, Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Sathienkijkanchai A, Yamaguchi S, Wasant P: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. Brain Dev in press.

3. **Fukao T**, Mitchell G, Saas JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y: Ketone body metabolism and its defects. J Inherited Metab Dis 2014 Jul;37(4):541-51

### 2. 学会発表

1. Akiba K, **Fukao T**, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake T, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without intellectual disability. Annual

symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014

2. **Fukao T**, Hori T, Sasai H, Ohtsuka H, Kimura T, Aoyama Y: Alu elements insertions into intron 9 affect exon 10 recognition with a suboptimal splice acceptor site in human ACAT1 gene. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, 2-5 September, Innsbruck, 2014

3. **Fukao T**: Clinical Importance of ketone body metabolism and its defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism and 3rd National Conference of ISIM, Sep 19-21, Hyderabad(India), 2014

4. 青山友佳、市原朋子、山本俊至、大原克明、**深尾敏幸**: HMG-CoA リアーゼ欠損症において MLPA 法を用いた1症例における Uniparental disomy の同定. 日本マススクリーニング学会 8月22-23日 広島 2014

5. 赤川翔平、保坂泰介、石井紘介、寺口正之、村上貴孝、園府寺美、木野稔、**深尾敏幸**、青山友佳、重松陽介: ケトン性低血糖発作を契機に診断した HSD10 病の4歳男児. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

6. 折居建治、森本将敬、笹井英雄、松井永子、村上圭、大竹明、**深尾敏幸**: 新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV 型異常症の姉弟例の検討 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

7. 小林正久、**深尾敏幸**、重松陽介、長谷川有紀、村山圭、井田博幸: 本邦初の乳児期発症の HSD10 病症例. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

8. 青山友佳、山本俊至、坂口直美、石毛美夏、田中藤樹、市原朋子、大原克明、**深尾敏幸**: HMG-CoA リアーゼ (HMGCL) 遺伝子の MLPA 法確立と HMGCL 欠損症1症例における Uniparental disomy の同定. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

9. 笹井英雄 北澤徹三 木村豪 川本典生 川本美奈子 **深尾敏幸** 下澤伸行、山本崇裕 経過中に大脳白質病変を呈したホモシスチン尿症の1例. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

10. 伊藤哲哉 中島葉子 加藤沙耶香 **深尾敏幸**: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の急性期症状. 第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

11. **深尾敏幸**、堀友博、笹井英雄、大塚博樹、青山友佳: ACAT1 遺伝子のイントロン9への Alu 挿入はエクソン10の認識に影響を与える。第56回日本先天代謝異常学会 11月12-15日 仙台、2014

## H. 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