

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

ケトンフォーミュラ 817-B の難治性てんかんに対する有効性

研究協力者 高橋幸利（静岡てんかん・神経医療センター 副院長）

研究要旨

難治性てんかんの中でも極めて発作頻度が高く、重複障害併存例を多数含む53例において、ケトン食療法の有効性を検討した。

53例中6例（11.3%）で発作が抑制され、6例の内訳はGlut-1異常症（3例）、周産期障害（1例）、染色体異常（1例）、脳形成異常（1例）を病因とする症例であった。ケトン食療法前後で入院日数が 14.5 ± 27 日（/3か月間）減少し（Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P = 0.0017$ ）、救急受診が 1.1 ± 2.1 回（/3か月間）減少し（ $P = 0.0006$ ）、救急搬送は 1.1 ± 2.1 回（/3か月間）減少した（ $P = 0.0002$ ）。就園就学日数は 1.2 ± 1.9 日（/1週間）増加した（ $P = 0.0195$ ）。

ケトン食療法は難治性てんかん症例の発作に対する医学的効果に優れ、入院日数などの短縮を可能にしており、経済社会的な貢献も大きい。

研究協力者：

今井克美（静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部長）

太田晶子（臨床研究部）

岡村和彦、杉浦真季、名切佑花、山田志帆、竹浪千景（静岡てんかん・神経医療センター 栄養管理室）

A. 研究目的

てんかんの病因・病態には様々なものがあり、てんかん治療で先ず行われる抗てんかん薬治療では37%が発作抑制に至らず、難治性てんかんとなる。難治性てんかん症例の発作予後改善のために種々の治療が試みられていて、MRI 画像等にて限局した発作焦点が同定できる症例では、てんかん外科治療が行われる。乳児期発病で遺伝子変異等が原因となる頻回の部分発作を有する症例や、West 症候群のような通常てんかん焦点が同定しにくいてんかん症候群では、てんかん外科治療は難しく、ケトン食療法などを検討することになる。

ケトン食療法の歴史は古いが、発作抑制機序は最近になって明らかとなった。ケトン体はシナプス終末にあるグルタミン酸トランスポーターのCl⁻イオンと置換してグルタミン酸のシナプス小胞へのトランスポーターによる搬入を抑制でき、最終的にシナプスへのグルタミン酸放出を減少させることでてんかん発作を起こす興奮性伝達を抑制できると推定されている。ケトン食療法の発作抑制効果は、50%発作減少率では41%と報告があり（Kang 2005）、最近発売された新規抗てんかん薬と同等である。

ケトン食療法は乳幼児では特殊ミルクであるケトンフォーミュラ（817-B）主体で、年長児では高脂肪食材と817-Bの併用で行われており、817-Bはケトン食療法に不可欠な特殊ミルクである。

本研究では難治性てんかんの中でも極めて発作頻度が高く、重複障害併存例を多数含む53例において、ケトン食療法の有効性を検討した。

B. 研究方法

2009年8月～2015年3月の間に、静岡てんかん・神経医療センターにおいてケトン食療法を行った症例で、コホート調査に文章で同意された53例について、てんかん診断などの患者基本情報、発作頻度、発達レベル、医療状況、就学就園状況などを調査し、当センター初診前3か月間の状況(ケトン食療法前)と、ケトン食療法導入後当センター最終退院後3か月間の状況(ケトン食療法後)を統計的に比較した。

(倫理面への配慮)

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会に「患者コホート調査」を申請し、許可を得た方法で文書同意を取得し、研究を行った(2014-17)(2014年11月7日承認)。

C. 研究結果

1. 患者属性

53例の内訳は男25例、女28例で、発病月齢は 7.5 ± 10.8 か月(平均 \pm SD)であった。ケトン食療法開始月例は 50.2 ± 29.6 か月、てんかん診断の内訳はWest症候群(18例)、部分てんかん(15例)、Dravet症候群(10例)、症候性全般てんかん(6例)、Glut-1異常症(3例)、MPSI (Migrating partial seizures in infancy)(1例)であった。てんかん発作頻度は日単位の症例が大多数で、運動機能障害、知的発達障害も重度の症例が多かった。ケトン食療法の継続日数は 663.0 ± 717.3 日であった。

2. 発作予後

53例中6例(11.3%)は発作が抑制され、内訳は、Glut-1異常症(3例)、周産期障害(1例)、染色体異常(1例)、脳形成異常(1例)を病因とする症例であった(図1)。

ケトン食療法前とケトン食療法導入後の発作頻度を比較すると、前後ともに日単位が多く有意差はわずかに出なかった(Chi-square, $P=0.0787$)。

3. 医療経済効果

ケトン食療法前の入院日数は 21.8 ± 30.7 日/3か月間(36例)で、ケトン食療法後の入院日数は

5.2 ± 12.4 日/3か月(36例)で、ケトン食療法前後35例での比較では有意に減少した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0017$)(図2)。

ケトン食療法前の救急受診回数は 1.2 ± 2.1 回/3か月間(36例)で、ケトン食療法後の救急受診回数は 0.2 ± 0.9 回/3か月(36例)で、ケトン食療法前後33例での比較では有意に減少した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0006$)。

ケトン食療法前の救急搬送回数は 0.9 ± 1.7 回/3か月間(36例)で、ケトン食療法後の救急搬送回数は 0.2 ± 0.8 回/3か月(36例)で、ケトン食療法前後33例での比較では有意に減少した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0002$)。

ケトン食療法前の就園就学出席日数は 2.6 ± 2.3 日/週(13例)で、ケトン食療法後の救就園就学出席日数は 4.2 ± 1.5 日/週(35例)で、ケトン食療法前後19例での比較では有意に増加した(Wilcoxon matched-pairs signed rank test, $P=0.0195$)。

D. 考察

難治性てんかんの中でも極めて発作頻度が高く、運動機能障害、知的発達障害も重度のものを併存する症例を多数含む53例において、ケトン食療法の有効性を検討した。

てんかん発作に対する効果は、発作抑制率(SFR)が11.3%と、当センターの6歳以下の局在関連性てんかん症例でのレベチラセタム、トピラマートのSFRが16%、17%であることを考えると、ケトン食療法のSFRは新規抗てんかん薬に匹敵するSFRと言える。今回の53例では重篤な副作用がなかったことも考えると、高脂血症、尿路結石、胃腸症状や成長に対する影響を注意深く観察しながら、難治性てんかん症例にケトン食療法を試みることは有用で、検討すべき治療法であると言える。発作頻度を日単位、週単位、月単位、年単位、抑制に分類した場合のケトン食療法前後で

の発作頻度の変化に有意差はなかったが、日単位の発作頻度の症例が多く、1日の発作回数は減っても、日単位には変わらないためであったと推測している。

ケトン食療法を導入し退院後、入院日数、救急受診回数、救急搬送回数が減少しており、恐らくは群発発作や重積発作が減少して、緊急対応が必要な状況が緩和され、自宅でも対応が可能となったためと思われる。ケトン食療法はてんかん発作の属性も改善できると推測できた。

ケトン食療法で発作が減少し、35例では3か月間の入院日数が 14.5 ± 27 日（平均±SD）減少したことから、入院医療費を4万円/日として推定すると患者一人当たり232.2万円/年の節減となる（表1）。特にWest症候群、症候性全般てんかん症例で節減効果が大きかった。3か月間の救急受診の減少は33例で 1.1 ± 2.1 回みられ、救急受診料を1万円/1回として推定すると患者一人当たり4.4万円/年の節減となる。特に局在関連性てんかん症例で節減効果が大きかった。3か月間の救急搬送の減少は33例で 1.1 ± 2.1 回みられ、救急搬送料をパリの価格である2万円/30分として推定すると患者一人当たり4.4万円/年の節減となる。特に局在関連性てんかん、Dravet症候群症例で節減効果が大きかった。

1週間の就園就学日数の増加は19例で 1.2 ± 1.9 日（平均±SD）みられ、就園就学でパートに母親が就けるとすると、自給1000円として推定すると患者一人当たり27.8万円/年の収入増となる。特に症候性全般てんかん症例で収入増効果が大きかった。

これらの医療社会経済的効果を合算すると、ケトン食療法を行うことで一人当たり平均年270万円の効果が推定できる。その他にも医薬品の節約効果、福祉予算の節約効果、特別支援教育の費用節減、救急医療対策経費の節減も可能となり、年間300万円程度の医療社会経済的効果があると推測する。817-Bは年間100例に供給されており、3億円の医療社会経済的効果を生んでいることになる。2014年度には5500kg供給されていて、基

準単価を19円/gとすると、1億円/年の費用となり、費用の3倍の効果があると推測できるので、ケトンフォーミュラ817-B供給のために税金を投入する意義は大きいと考える。

E. 結論

ケトン食療法は難治性てんかん症例のてんかん発作抑制、てんかん発作属性改善などの医学的効果に優れ、入院日数の短縮や救急受診の減少などを可能にしており、保護者の就労も可能にしている。以上より医療経済社会的な貢献は大きく、ケトンフォーミュラ817-Bの安定供給対策は国策として取り組んでいくべきである。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi, et al., Intrathecal overproduction of pro-inflammatory cytokines and chemokines in febrile infection related refractory status epilepticus, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2015; 86: 820-822.
- 2) Amiko Hakuta, Yukitoshi Takahashi, et al., Reduction of IL-10 production by B cells in intractable toxic epidermal necrolysis, *J Dermatology*, 2015; 42: 804-808.
- 3) Takahiro Furukawa, Yukitoshi Takahashi, et al., CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015; 2(5): e138.
- 4) Kaori Morimoto, Yukitoshi Takahashi, T et al., Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case

- report. *BMC Neurol.* 2015; 15: 130.
- 5) Daisuke Kurita, Yukitoshi Takahashi, et al., Deterioration of clinical features of a patient with autism spectrum disorder after anti-NMDA-receptor encephalitis, *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69(8): 507.
 - 6) Ryohei Takahashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Determination of stiripentol in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2015; 41(9): 643-650.
 - 7) Matsumoto R, Takahashi Y, et al., Possible induction of multiple seizure foci due to parietal tumour and anti-NMDAR antibody. *Epileptic Disord.* 2015; 17(1): 89-94.
 - 8) Nahoko Kaniwa, Yukitoshi Takahashi, et al., Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Allergology International*, 2015; 64: 379-381.
 - 9) Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, et al., Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications, *Brain & Development*, 2015; 37: 874-879.
 - 10) Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of glutamine synthetase gene polymorphisms on the development of hyperammonemia during valproic acid-based therapy, *Seizure* 2015; 33: 76-80.
 - 11) Tetsuhiro Fukuyama, Yukitoshi Takahashi, et al., Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome, *Epilepsy Res.* 2015; 113: 34-43.
 - 12) Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2015; 37(2): 229-235.
 - 13) Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy, *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015; 30(3): 214-220.
 - 14) Masaki Yoshimura, Yukitoshi Takahashi, et al., An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography, *Epilepsy Res.* 2015; 110: 139-45.
 - 15) Norimichi Higurashi, Yukitoshi Takahashi, et al., Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy, *Seizure.* 2015; 27: 1-5.
 - 16) Yoshiki Kawamura, Yukitoshi Takahashi, et al., Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy, *J Infect Dis.* 2015; 212(7): 1014-21.
 - 17) Takashi Hosaka, Kiyotaka Nakamagoe, Yukitoshi Takahashi, Naomi Mamada, Akira Tamaoka, Opsoclonus associated with autoantibodies to glutamate receptors $\delta 2$, *Neurol Sci.* 2015; 36(9): 1741-2.
 - 18) Tomoyuki Saito, Yukitoshi Takahashi, et al., Brain FDG-PET reflecting clinical course of depression induced by systemic lupus erythematosus: two case reports, *J Neurol Sci.* 2015; 358(1-2): 464-466.
 - 19) Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Changing incidence of hyperammonemia in Japan from 2006 to 2013: Expansion of new antiepileptic drugs

reduces the risk of hyperammonemia, Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71(12): 1517-1524.

20) Akiko Tamasaki, Yukitoshi Takahashi, et al., wn syndrome, Brain & Development, in press.

21) Keiko Maekawa, Yukitoshi Takahashi, et al., HLA-A*31:01-tagging SNPs in the extended HLA region: A simple screening method for prediction of carbamazepine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese, Pharmacogenomics, in press.

22) Akihiko Miyauchi, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange, Brain & Development, in press.

2. 学会発表

1) 高橋幸利、プランルカストの難治てんかんの臨床効果、シンポジウム：神経-グリア伝達の基礎：新たなバイオマーカーとしての炎症性反応物質の役割、第 49 回日本てんかん学会、2015 年 10 月 29 -11 月 1 日、長崎。

2) 高橋幸利、森達夫、NMDA 型グルタミン酸受容体抗体の役割：基礎-臨床、モーニングセミナー：自己免疫性脳炎とてんかん、第 49 回日本てんかん学会、2015 年 10 月 29 -11 月 1 日、長崎。

3) 高橋 幸利、ケトンフォーミュラ 817-B の難治性てんかんに対する有効性、第 2 回治療用ミルク安定供給のためのワークショップ、2015 年 12 月 13 日、東京。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2015 年 8 月 28 日、NMDA 型グルタミン酸受容体抗体による記憶障害モデルマウスの開発、発明者：高橋幸利⇒特願 2015-168646、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

A) 発作抑制: 6/53例 (11.3%)

Glut-1異常症(3例)、周産期障害(1例)、染色体異常(1例)、
脳形成異常(1例)

B) 発作頻度

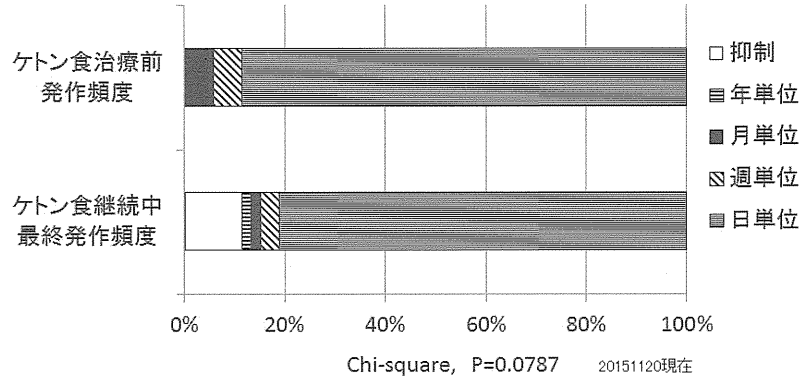


図1. 発作予後

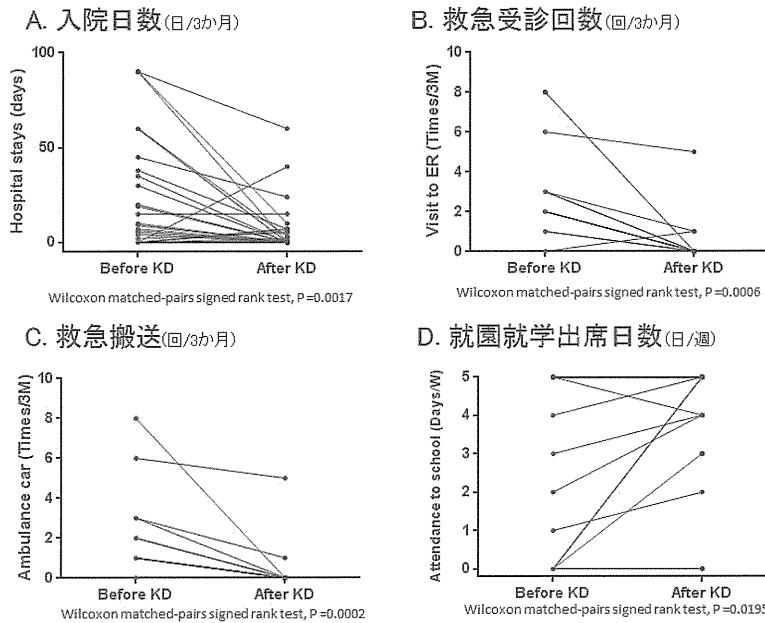


図2. 医療社会効果

20151120現在

表1. 医療経済効果

単位: 万円(1年間)

	症例数	入院医療費減少		救急受診医療費		救急搬送費		就園就学効果	
		全症例	患者一人	全症例	患者一人	全症例	患者一人	全症例	患者一人
全症例	53	¥8,128.0 /35例	¥232.2	¥144.0 /33例	¥4.4	¥288.0 /33例	¥8.7	¥528.0 /19例	¥27.8
Dravet症候群	10	¥2,240.0 /10例	¥224.0	¥60.0 /9例	¥6.7	¥88.0 /9例	¥9.8	¥48.0 /2例	¥24.0
West症候群	18	¥2,832.0 /8例	¥354.0	¥8.0 /9例	¥0.9	¥16.0 /9例	¥1.8	¥48.0 /4例	¥12.0
局在関連性てんかん	15	¥1,520.0 /8例	¥190.0	¥80.0 /8例	¥10.0	¥80.0 /8例	¥10.0	¥120.0 /8例	¥15.0
症候性全般てんかん	6	¥1,536.0 /5例	¥307.2	¥-4.0 /3例	¥-1.3	¥0.0 /3例	¥0.0	¥240.0 /2例	¥120.0
Glut-1異常症	3	¥-112.0 /3例	¥-37.3	¥0.0 /3例	¥0.0	¥8.0 /3例	¥2.7	¥0.0 /2例	¥0.0

+MPSI: 1例

20151120現在

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

低カリウム・中リンフォーミュラ 8806 の小児慢性腎疾患に対する有効性

研究協力者 濱崎祐子（東邦大学医学部小児腎臓学講座 講師）

研究要旨

小児慢性腎臓病（CKD）に対する腎不全用特殊ミルク（低カリウム・中リンフォーミュラ：明治 8806 ミルク）の有用性について検討した。CKD に伴う電解質異常の補正薬は製剤の性質上内服困難で、多くは小児に保険適応がないという難点がある。それを補う 8806 ミルクは、長年にわたり本邦の乳幼児期 CKD 患者に広く安全に用いられてきた。

国内外のCKDガイドラインや論文において、腎不全に伴う電解質異常の是正や塩分補充の重要性が取り上げられており、これらに記載されている組成は8806ミルクとほぼ同等であったことより、本ミルクの有用性が示された。

A. 研究目的

小児慢性腎臓病（CKD）に対する、腎不全用特殊ミルク（低カリウム・中リンフォーミュラ（明治 8806 ミルク））の有用性のエビデンスを評価する。

B. 研究方法

文献的検索によりエビデンスを収集した。
（倫理面への配慮）

文献的解析であり、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

小児 CKD の原因疾患として最も多い低形成・異形成腎は尿管障害により低張多尿を呈し、塩分喪失を伴う特徴がある。そのため水分や塩分投与が不十分であると、慢性脱水症にともなう成長障害および腎機能障害進行などの悪影響をおよぼす。小児 CKD に特有で重要な合併症である成長障害において、乳幼児期の成長には栄養が最も影響すると言われている。小児 CKD 患者の成長障害を防ぐためには、乳幼児期から十分な栄養を与える

必要があり、さらに腎不全に伴う高カリウム血症や高リン血症などに対応するため¹⁾特殊ミルクが必要になる。

CKD の治療は対症療法が主体である。食事療法や薬物療法による各種電解質の補正、低身長に対する成長ホルモン投与などが行われ、末期腎不全にいたった場合は腎代替療法（腹膜透析、血液透析、腎移植）を行う。本邦では透析技術が優れており、また移植の成績も良好なことから生命予後は良好である。

8806 ミルクは CKD 患者用に開発されたミルクであり、高ナトリウム（Na=2.7mEq/100ml）、低カリウム（K=0.8mEq/100ml）、中リン（リン=24mg/100ml）の組成となっている。

腎不全用ミルクの有用性について、国内では小児腹膜透析治療マニュアル、CKD 診療ガイド 2012²⁾、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2103³⁾、慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014⁴⁾などに記載されている。一方で、8806 ミルク使用の有無によるランダム化比較試験などは存在しない。米国の KDOQI ガイドライン¹⁾では、乳児 CKD

患者には低リンフォーミュラを使用し、高カリウム血症の危険性があるときはカリウム摂取を制限すべきであるとしている。また多尿の小児では慢性的な血管内脱水を避け適正な成長を促すために水分およびナトリウムを補う必要があることが述べられている。オーストラリアの CARI CKD ガイドライン⁵⁾でも、高ナトリウム腎臓病ミルクの使用が推奨されている。さらに多尿を呈する乳児 CKD 患者に対して十分な水分量とナトリウム補充ミルク (Na 2-4 mEq/100ml) を与えた結果、身長 SD 値はコントロール群に較べて有意に上昇したという報告がある⁶⁾。ここで使用されているミルクのナトリウム濃度は 8806 ミルクとほぼ同等であった。

小児 CKD 患者において電解質補正のための薬剤 (塩化ナトリウム、カリウム交換樹脂製剤、リン吸着剤など) は製剤の性質上内服させることが難しく、また多くは小児に保険適応がないという難点がある。そのため、特殊ミルクで電解質調整を行えることは大変有意義なことである。以上のように、8806 ミルクは腎不全に伴う電解質異常に最適であり、乳幼児 CKD の栄養管理上は欠かせない特殊ミルクである。

D. 考察

小児 CKD 患者に対する特殊ミルク 8806 ミルクの有用性について検討した。8806 ミルクに関するランダム化比較試験は行われていないが、本邦の腎不全医療は世界に誇れる良好な成績である。その一端を担う栄養管理に関して、8806 ミルクは重要な役割を果たしてきた。

国海外のガイドラインや論文においても、腎不全に伴う電解質異常 (高カリウム・高リン血症) の是正や塩分補充の重要性が取り上げられている。これらに記載されている組成は 8806 ミルクとほぼ同等であったことから本特殊ミルクの有用性が示された。

E. 結論

小児 CKD 患者の栄養および電解質管理において

8806 ミルクは必要不可欠である。

参考文献

- 1) KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD. Am J Kidney Dis Vol 53, No 3, Suppl 2 (March), S61-S74, 2009
- 2) 濱崎祐子. 生活指導・食事指導:小児. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京:東京医学社:p57-60, 2012
- 3) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2103. 日本腎臓学会編. 東京医学社:p187-188, 2013
- 4) 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014. 日本腎臓学会編. 東京医学社:p14-23, 2014
- 5) V Pollock C, Voss D, Hodson E et al. The CARI guidelines. Sodium chloride and water intake in children. Nephrology (Carlton) 10: S211-S212, 2005
- 6) Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE et al. Improved Growth in Young Children with Severe Chronic Renal Insufficiency Who Use Specified Nutritional Therapy. J Am Soc Nephrol 12: 2418-2426, 2001

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M.: Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. Clin Exp Nephrol. 19: 1142-1148, 2015

2. 学会発表

- 1) Hamasaki Y, Shishido S, Inaba Y, Yoshida Y, Takahashi Y, Itabashi Y, Takeshi K, Aikawa A: Immunosuppression induction therapy of Everolimus in pediatric kidney transplantation. IPTA 8th Congress on

- Pediatric Transplantation, Mar./2015, San Francisco, USA
- 2) Hamasaki Y, Shishido S, Inaba Y, Yoshida Y, Takahashi Y, Kawamura T, Aikawa A: THE COMBINATION IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY OF EVEROLIMUS WITH LOW DOSE TACROLIMUS IN DE NOVO KIDNEY TRANSPLANTATION IN CHILDREN. 52nd ERA-EDTA congress, May/2015, London, UK
 - 3) Hamasaki Y, Yamaguchi T, Shishido S, Aikawa A, Tazaki M: The quality of life of parents of Pediatric Kidney Transplantation. Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov/2015, San Diego, USA
 - 4) 濱崎祐子、高橋雄介、稲葉泰洋、吉田賢弘、
宍戸清一郎、板橋淑裕、河村毅、酒井謙、相川厚：完全寛解へ導入できた献腎移植後 FSGS 再発の 1 例。第 48 回日本臨床腎移植学会、名古屋、2015 年 2 月
 - 5) 濱崎祐子、宍戸清一郎、稲葉泰洋、吉田賢弘、高橋雄介、板橋淑裕、河村毅、相川厚：リツキシマブによる小児腎移植前処置後の遅発性好中球減少症。第 50 回日本小児腎臓病学会、神戸、2015 年 6 月
 - 6) 濱崎祐子、宍戸清一郎：小児腎移植における長期生着を目指して。第 37 回日本小児腎不全学会、金沢、2015 年 11 月

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山口清次	グルタル酸血症Ⅱ型 (マルチプルアシル -CoA 脱水素酵素欠 損症)	埜中征哉	骨格筋症候群 (第2版) 下	日本臨床 社	大阪	2015	121-126
山口清次	極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	埜中征哉	骨格筋症候群 (第2版) 下	日本臨床 社	大阪	2015	89-94
山口清次	ミトコンドリア三頭 酵素 (TFP) /長鎖3- ヒドロキシアシル -CoA 脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症	埜中征哉	骨格筋症候群 (第2版) 下	日本臨床 社	大阪	2015	95-100
山口清次	ミトコンドリア脂肪 酸β酸化異常症：概 論	埜中征哉	骨格筋症候群 (第2版) 下	日本臨床 社	大阪	2015	66-73
畑 郁江, 重松 陽介	カルニチン/アシル カルニチントランス ロカーゼ欠損症	埜中征哉	骨格筋症候群 (第2版) 下	日本臨床 社	大阪市	2015	87-89
畑 郁江, 重松 陽介	カルニチンパルミト イルトランスフェラ ーゼⅡ欠損症	埜中征哉	骨格筋症候群 (第2版) 下	日本臨床 社	大阪市	2015	83-86
重松 陽介	カルニチンパルミト イルトランスフェラ ーゼⅠ欠損症	埜中征哉	骨格筋症候群 (第2版) 下	日本臨床 社	大阪市	2015	79-82
重松 陽介	全身性カルニチン欠 乏症	埜中征哉	骨格筋症候群 (第2版) 下	日本臨床 社	大阪市	2015	75-78
重松陽介	マススクリーニング で陽性となった新生 児への対応	水口雅, 市橋 光, 崎山弘	今日の小児治 療指針第16版	医学書院	東京	2015	229-230
大浦敏博	シトリン欠損症	水口雅, 市橋 光, 崎山弘	今日の小児治 療指針 第16版	医学書院	東京	2015	210-211

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	* 本誌掲載頁
Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y	ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome	Human Mutation	36(2)	232-239	2015	
Shimada T, Tomatsu S, Mason RW, Yasuda E, Mackenzie WG, Hossain J, Shibata Y, Montaño AM, Kubaski F, Giugliani R, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii KE, Fukao T, Orii T	Di-sulfated keratan sulfate as a novel biomarker for mucopolysaccharidosis II IVA and IVB	Journal of Inherited Metabolic Disease Reports	21	1-13	2015	
Bunai Y, Ishii A, Akaza K, Nagai A, Nishida N, Yamaguchi S	A case of sudden death after Japanese encephalitis vaccination	Legal Medicine	17(4)	279-282	2015	
Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K	Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency	Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	41(5)	799-802	2015	* p149
Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events	Pediatrics International	57(3)	348-353	2015	* p153
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 and Development	37(7)	698-703	2015	
Yamamoto K, Fukuda S, Mushimoto Y, Minami N, Kanai R, Tsukamoto K, Yamaguchi S	Acute myositis associated with concurrent infection of rotavirus and norovirus in a 2-year-old girl	Pediatric Reports	7(3)	51-53	2015	
Yamada K, Aiba K, Kitaura Y, Kondo Y, Nomura N, Nakamura Y, Fukushi D, Murayama K, Shimomura Y, Pitt J, Yamaguchi S, Yokochi K, Wakamatsu N	Clinical, biochemical and metabolic characterisation of a mild form of human short-chain enoyl-CoA hydratase deficiency: significance of increased N-acetyl-S-(2-carboxypropyl)cysteine excretion	Journal of Medical Genetics	52(10)	691-698	2015	
Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa T, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S	Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children	Molecular Genetics and Metabolism	116(3)	192-194	2015	* p159

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	* 本誌掲載頁
Yamada K, Kobayashi K, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S	Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases	Brain & Development	38(3)	293-301	2016	* p162
Bo R, Hasegawa Y, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S	A fetus with mitochondrial trifunctional protein deficiency: Elevation of 3-OH-acylcarnitines in amniotic fluid functionally assured the genetic diagnosis	Molecular Genetics and Metabolism Reports	6	1-4	2016	* p171
山本幹枝, 安井建一, 渡辺保裕, 古和久典, 山口清次, 中島健二	ホモシスチン尿症をともなったメチルマロン酸尿症の1例	臨床神経学	55(1)	23-28	2015	* p175
原口康平, 里龍晴, 伊達木澄人, 時沢亜佐子, 白川利彦, 中富明子, 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次, 森内浩幸	急性期にアシルカルニチン分析で異常を示さなかったグルタル酸血症1型の1例	日本小児科学会雑誌	119(3)	595-599	2015	
桑原優, 岡本典子, 城賀本敏宏, 元木崇裕, 中野威史, 林正俊, 山田健治, 小林弘典, 山口清次	スクリーニング後に発症したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II欠損症	日本小児科学会雑誌	119(6)	1024-1028	2015	* p181
花井潤師, 福士勝, 石毛信之, 田崎隆二, 山口清次, 重松陽介	タンデムマス・スクリーニングにおける精度管理の現状と今後の課題-内部精度管理の充実に向けた取組み-	日本マススクリーニング学会誌	25(1)	57-66	2015	* p186
山口清次	タンデムマス法の導入にともなう新生児マススクリーニングの新しい体制	小児保健研究	74(6)	768-773	2015	* p196
Hitomi T, Matsuura N, Shigematsu Y, Okano Y, Shinozaki E, Kawai M, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A.	Importance of molecular diagnosis in the accurate diagnosis of systemic carnitine deficiency.	J Genet.	94(1)	147-150	2015	
Yamamoto H, Tachibana D, Tajima G, Shigematsu Y, Hamasaki T, Tanaka A, Koyama M.	Successful management of pregnancy with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.	J Obstet Gynaecol Res.	Epub ahead of print		2015	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	* 本誌掲載頁
林泰平、岩井和之、津田英夫、重松陽介	母親の慢性萎縮性胃炎が原因となったビタミン B12 欠乏症の乳児例.	日本小児科学会雑誌	119(3)	589-594	2015	
重松陽介, 畑 郁江	アシルカルニチンプロフィールを参照した脂肪酸酸化異常症スクリーニング陽性判定の重要性	日本マス・スクリーニング学会誌	25(1)	67-73	2015	* p202
但馬剛, 津村 弥来, 香川 礼子, 岡田 賢, 原圭一, 松本 裕子, 栢田 紗季, 森岡 千代美, 吉井 千代子, 佐倉 伸夫, 畑 郁江, 重松 陽介	タンデムマス新生児スクリーニング in 広島-自治体事業化後の現状	日本マス・スクリーニング学会誌	25(1)	75-82	2015	
Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nagasaki K, Horikawa R, Nagai T, Tsuchiya T, Suzuki E, Miyado M, Hata K, Nakabayashi K, Hayashi K, <u>Matsubara Y</u> , Baba T, Morohashi K, Igarashi A, Ogata T, Takada S, Fukami M.	Testicular dysgenesis/regression without campomelic dysplasia in patients carrying missense mutations and upstream deletion of SOX9	Mol Genet Genomic Med.	3(6)	550-557	2015	
Fujiwara I, Murakami Y, Niihori T, Kannno J, Hakoda A, Sakamoto O, Okamoto N, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Kinoshita K, Kure S, <u>Matsubara Y</u> , Aoki Y.	Mutations in <i>PIGL</i> in a patient with Mabry syndrome.	Am J Med Genet A	167A(4)	777-785	2015	
Moriya M, Inoue SI, Miyagawa-Tomita S, Nakashima Y, Oba D, Niihori T, Hashi M, Ohnishi H, Kure S, <u>Matsubara Y</u> , Aoki Y.	Adult mice expressing a Braf Q241R mutation on an ICR/CD-1 background exhibit a cardio-facio-cutaneous syndrome phenotype.	Hum Mol Genet.	24(25)	7349-7360	2015	
Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, Sato A, Saito-Nanjo Y, Funayama R, Nagashima T, Inoue S, Nakayama K, Ozono K, Kure S, <u>Matsubara Y</u> , Imaizumi M, Aoki Y.	Mutations in <i>MECOM</i> , encoding oncoprotein <i>EVII</i> , cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia.	Am J Hum Genet.	97(6)	848-854	2015	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	* 本誌掲載頁
Komatsuzaki S, Ogawa E, Shimozawa N, Sakamoto O, Haginoya K, Uematsu M, Hasegawa Y, <u>Matsubara Y</u> , Ohura T.	First Japanese case of Zellweger syndrome with a mutation in PEX14.	Pediatr Int.	57(6)	1189-92	2015	
Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, <u>Matsubara Y</u> , Kure S, Aoki Y.	Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations.	Hum Genet.	135(2)	209-22	2016	
大浦敏博、岡野善行、坂本修	シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症の臨床像・診断と治療・フォローアップの留意点	特殊ミルク情報	第 51 号	6-11	2015	

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency

Tomoko Kobayashi¹, Sawako Minami¹, Ayuki Mitani¹, Yuko Tanizaki¹, Mina Booka², Takahiro Okutani², Seiji Yamaguchi³ and Kazuhiko Ino¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Division of Neonatology, Maternal and Perinatal Care Center, Wakayama Medical University, Wakayama, and ³Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

Abstract

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) is a devastating disorder of the maternal liver in the third trimester. Recent studies have demonstrated an association between AFLP and fetal fatty acid oxidation disorders. Here, we report a case of AFLP caused by fetal mitochondrial trifunctional protein (TFP) deficiency. A 21-year-old parous woman presented with nausea, genital bleeding and abdominal pain at 33 weeks of gestation. Laboratory data revealed hepatic failure and disseminated intravascular coagulopathy. The patient underwent emergency cesarean section and was diagnosed with AFLP from the clinical characteristics. She was successfully treated with frequent plasma exchange. The newborn presented severe heart failure and died on the 39th day after birth. Tandem mass spectrometry indicated long-chain fatty acid oxidation disorder. Gene analysis demonstrated homozygous mutation in exon 13 of *HADHB*, the gene responsible for mitochondrial TFP deficiency. The parents carried a heterozygous mutation at the same location in *HADHB*.

Key words: acute fatty liver of pregnancy, coagulopathy, fatty acid oxidation disorder, gene analysis, mitochondrial trifunctional protein deficiency.

Introduction

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) is a serious condition occurring in the third trimester of pregnancy, with significant perinatal mortality.¹ Starting from non-specific manifestations including headache, nausea and fatigue, hepatic dysfunction and coagulopathy progress rapidly, with renal failure and hepatic encephalopathy. Although the etiology of AFLP is still unclear, recent evidence has linked it to an inherited fetal disorder of mitochondrial fatty acid oxidation.^{1–5} Fatty acid oxidation involves the activities of four enzymes: long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (VLCAD), long-chain enoyl-coenzyme A hydratase (LCEH), long-chain 3-hydroxy-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) and long-chain 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase (LCKT). Three of them, LCEH, LCHAD and

LCKT, are known as trifunctional protein (TFP). TFP deficiency can cause diseases of various degrees of severity which include a form with neonatal onset, a hepatic form with infant onset and a myopathic form with onset in late adolescence. Here, we report a case of AFLP, which was caused by fetal mitochondrial TFP deficiency, diagnosed by gene analysis.

Case Report

A 21-year-old woman (gravida 1, para 1) was referred to Wakayama Medical University Hospital with genital bleeding and abdominal pain at 33 weeks and 4 days of gestation. She bore a healthy baby without any obstetric problems. Prior history and family history were unremarkable, including in terms of inherited disorders. She had pharyngeal pain, nausea and anorexia for

Received: May 19 2014.

Accepted: September 3 2014.

Reprint request to: Dr Sawako Minami, Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University, 811-1 Kimiidera, Wakayama 641-0012, Japan. Email: sawako@wakayama-med.ac.jp

The copyright line for this article was changed on 12 May 2015 after original online publication.

© 2014 The Authors. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research published by Wiley Publishing Asia Pty Ltd 799 on behalf of Japan Society of Obstetrics and Gynaecology

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1 week and laboratory tests revealed elevated liver enzymes with hyperbilirubinemia. On admission, the blood pressure was 136/85 mmHg and other vital signs were normal. On vaginal examination, there was a small amount of genital bleeding. Laboratory data revealed alarmingly disturbed liver function: aspartate aminotransferase (AST), 313 IU/L; alanine aminotransferase (ALT), 454 IU/L; lactate dehydrogenase (LDH), 649 IU/L; total bilirubin, 7 mg/mL; and direct bilirubin, 5.1 mg/dL. Prothrombin time was prolonged to 36.6%, fibrinogen was decreased to 22 mg/dL, anti-thrombin activity was only 9% and fibrin degradation product was increased to 186.7 µg/dL, demonstrating disseminated intravascular coagulopathy (DIC). Glucose was 89 mg/dL and ammonia was 51 µg/dL. Viral serology tests including hepatitis A, B, C and Epstein–Barr virus were all negative. Her data did not show hemolysis or anemia (hemoglobin, 11.5 g/dL), and the platelet count was relatively low ($11.1 \times 10^4/\mu\text{L}$).

Fetal ultrasonography showed cardiac dilation and the cardiothoracic area ratio was 40%. Estimated fetal bodyweight was 1802 g (−1.1 standard deviations [SD]). There was no evidence of retroplacental hematoma. A cardiocotogram showed a normal baseline with decreasing variability and some late decelerations.

In view of the severe liver dysfunction, maternal DIC and non-reassuring fetal status, emergency cesarean delivery was performed after fresh frozen plasma (FFP) and fibrinogen transfusion. The mother and the baby were admitted to the intensive care unit and the neonatal intensive care unit, respectively. On the 2nd day after delivery, the mother was somnolent because of severe hypoglycemia. Results of abdominal ultrasound and computed tomography scans demonstrated her fatty liver. Combined with laboratory findings such as liver failure and severe coagulopathy, as well as the clinical features, she was diagnosed with AFLP, which fulfilled the Swansea criteria.⁶ Frequent plasma exchange and transfusion of platelets and FFP led to gradual recovery of her general condition (Fig. 1). Liver biopsy was performed on the 58th day. Pathologic examination showed hepatocyte dropout, cholestasis and portal fibrosis, lacking microvesicular steatosis, which is a typical finding of AFLP. She was discharged on the 60th day after cesarean delivery.

The newborn was a female with a birthweight of 1659 g (−1.2 SD). Apgar scores were 9 and 9 at 1 and 5 min, respectively. The baby showed severe metabolic acidosis, while the liver function was within the

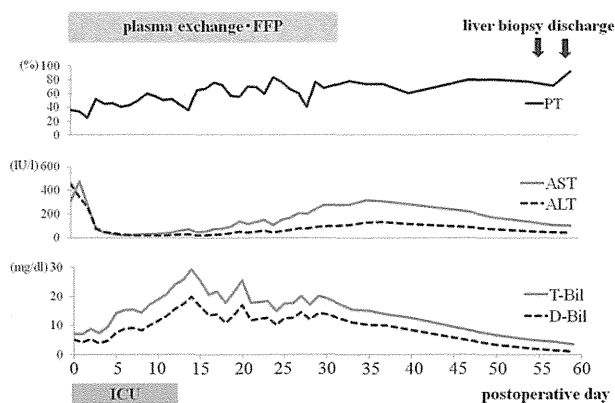


Figure 1 Trend of the maternal laboratory data after cesarean delivery. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; D-Bil, direct bilirubin; FFP, fresh frozen plasma; ICU, intensive care unit; PT, prothrombin time; T-Bil, total bilirubin.

normal range: lactic acid, 140.8 mg/dL; AST, 26 IU/L; ALT, 9 IU/L; LDH, 355 IU/L; total bilirubin, 1.7 mg/dL; and direct bilirubin, 0.3 mg/dL. The baby had severe heart failure. Despite intensive therapy, the baby died of cardiomyopathy on the 39th day after birth. Tandem mass spectrometry revealed that C16-OH and C18:1-OH were increased to 1.42 and 2.17 nmol/mL, respectively, indicating long-chain fatty acid oxidation disorder. In order to clarify the inherited disorder associated with fatty acid oxidation, gene analysis was performed on skin fibroblasts obtained from the baby and on blood samples from the parents, after acquiring informed consent. Gene analysis of the baby demonstrated homozygosity of 1136A>G, PH 379R, in exon 13 of *HADHB*, the gene responsible for mitochondrial TFP deficiency. The parents carried a heterozygous mutation at the same location in *HADHB*. We did not perform gene analysis on the parents' first baby because this baby was 2 years old and could not consent to genetic examination. The parents' first baby had undergone acylcarnitine profile analysis, showing normal results. We provided genetic counseling for the parents about subsequent pregnancies including pre-implantation genetic diagnosis.

Discussion

Acute fatty liver of pregnancy is a rare liver disorder with an incidence of 1/13 000 deliveries, and has significant perinatal morbidity and mortality.¹ Clinically, non-specific manifestations including abdominal pain, nausea/vomiting and fatigue are presented for 1 or

2 weeks at an early stage. It is common that women with AFLP exhibit elevated liver enzymes and bilirubin, elevated ammonia, hypoglycemia, coagulopathy, acute renal failure and hepatic encephalopathy.⁷ Pregnant women with AFLP and their fetuses are at risk of death even if they are delivered quickly.⁸

Histologically, AFLP is characterized by microvesicular hepatic steatosis, while widespread necrosis or inflammation is absent. Although liver biopsy is needed to make a definitive diagnosis of AFLP, it is seldom performed considering the complications in the presence of coagulopathy and hepatic dysfunction. In our case, there were no typical histological characteristics of AFLP in specimens of liver biopsy performed on the 58th day, possibly because the subject's liver tissues had recovered. Our case was diagnosed as AFLP from the clinical features, including imaging and laboratory findings based on the Swansea criteria.⁶

Despite manifestations of the clinical features of AFLP, its pathogenesis remains to be clarified, and until recently, it has been considered a mysterious disorder. Recent evidence has demonstrated that AFLP is associated with a fetal disorder of mitochondrial fatty acid oxidation. Mitochondrial β -oxidation of fatty acids is a complex process that consists of four enzymatic reactions resulting in the sequential removal of two-carbon, acetyl-coenzyme A units (Fig. 2). One of the

mitochondrial enzymes, TFP, is a hetero-octamer of four α - and β -subunits and catalyzes the last three reactions of the mitochondrial fatty acid β -oxidation spiral with longer chain substrates. The α -subunit has LCEH and LCHAD activities, while the β -subunit has LCKT activity (Fig. 2). The genes that encode the α - and β -subunits are *HADHA* and *HADHB*, respectively.^{1,9}

Trifunctional protein deficiency is classified into two different biochemical phenotypes: one represents the existence of both subunits and the lack of only LCHAD activity, and the other represents the absence of both subunits and the lack of all three TFP activities, although their clinical features are similar.¹⁰ LCHAD defect is usually caused by the common 1528G>C transversion in *HADHA* in Caucasians, and over 60 cases have been described to date.¹¹ More than 50 cases of TFP deficiency have been reported and 26 of them showed mutations of *HADHB*.¹¹ In Japan, nine cases of TFP deficiency with mutations of *HADHB* were reported until now, whereas LCHAD defect characterized by *HADHA* mutations were not reported. Inheritance of TFP defects occurs in an autosomal recessive manner, which means affected individuals must have two mutated alleles of the TFP gene for which the enzymatic activities of their products are impaired and both parents are heterozygous carriers.⁹

In 1991, Schoeman *et al.* first reported the association between recurrent AFLP cases and LCHAD defect, suggesting that affected women may have an inherited enzyme deficiency in β -oxidation, predisposing them to AFLP.² Chakrapani *et al.* reported the association of maternal liver disease and complete TFP deficiency in four cases.⁴ In the present study, homozygous mutation of *HADHB*, which is the gene responsible for TFP deficiency, was found in a newborn baby. The parents showed heterozygosity at the same location in *HADHB*. Purevsuren *et al.* reported compound heterozygous mutations of *HADHB*,¹¹ one of which was the same as ours. Their transient expression analysis of mutant cDNA revealed that the enzyme activity of the mutated TFP was extremely reduced.

It is hypothesized that unmetabolized free fatty acids return to the mother's circulation via the placenta in cases in which the fetal enzyme activity of TFP is extremely impaired. Toxic metabolites strain maternal hepatic activity and overwhelm any diminished maternal hepatic enzyme activity, resulting in the symptoms of AFLP (Fig. 3). Environmental stress including a high-fat diet may lead to the further accumulation of toxic metabolites in the genetically susceptible mother.¹ In terms of fetal pathophysiology, intrauterine

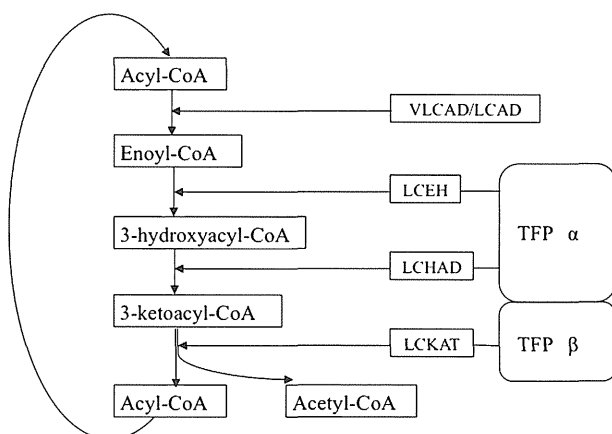


Figure 2 Mitochondrial fatty acid β -oxidation spiral pathway. Trifunctional protein (TFP) catalyzes the last three reactions of mitochondrial fatty acid β -oxidation. The α -subunit has long-chain enoyl-coenzyme A hydratase (LCEH) and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) activities, while the β -subunit has long-chain 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase (LCKT) activity.