

ガイドライン策定の総括および先天性ケトン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」班が検討した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が出版された。本年度はさらに10疾患の診療ガイドラインを班で検討し、先天代謝異常学会にて承認を得ることができた。新生児マススクリーニング関連疾患は、指定難病として十分な検討が今後されるべき疾患である。

日本において、ケトン体代謝異常症である HMG-CoA 合成酵素欠損症、スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症について診療ガイドラインを本年度策定することができた。

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（国立成育医療研究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）
- 村山 圭（千葉県こども病院代謝科）
- 笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院）

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

新しい新生児マススクリーニングの対象疾患等に対して診療ガイドラインを策定し、これらの疾患へのスクリーニング陽性時への対応、治療の標準化をはかるとともに、指定難病への選定を目指す。

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スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症と 3-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、予後は比較的良好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。これら疾患に対する診療ガイドラインを策定する。

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

本年度はすでに新生児マススクリーニング対象疾患でガイドラインを策定した HMG-CoA リアーゼ欠損症および T2 欠損症に引き続き、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と SCOT 欠損症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。

新しく診療ガイドライン作成した疾患
スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症
ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症
非ケトーシス型高グリシン血症
メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症
シスチン尿症
3-メチルグルタコン酸尿症
ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症
瀨川病
セピアプテリン還元酵素 (SR) 欠損症
芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症

C. 研究結果

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

新しいマススクリーニング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、これに加えて糖原病、ウイルソン病については、平成27年11月に発刊となった。指定難病に加えられた疾患もあったが、マススクリーニング対象疾患で脂肪酸代謝異常症の多くが指定難病

に加えられておらず、次回の3次検討会に引き続き申請することとなった。同様に新生児マススクリーニング対象疾患ではないものの関連性の深い疾患で指定難病に加えて申請する必要のある疾患について本研究班で検討し、表にある疾患について本年度新たに診療ガイドラインを策定した。これは先天代謝異常学会の診断基準診療ガイドライン委員会を経て学会で承認された。

2) 先天性ケトン体代謝異常症の研究

新たなガイドラインの策定：上記の検討で、ケトン体代謝異常症の2疾患を同時に指定難病として申請するための診療ガイドライン案の策定をおこない、研究班での検討を得て、先天代謝異常学会の承認を得たガイドラインとすることができた。その内容は本研究報告書にPDFで添付する。

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、診療ガイドラインを発刊することができた。これ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。一方指定難病にこれら新生児マススクリーニング対象疾患の多くがまだ認定されていないことは問題である。

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、および関連疾患等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. 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* 37:698-703, 2015
2. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, **Fukao T**. Application of Multiplex ligation-dependent probe amplification and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-1560, 2015
3. Sasai H, Shimozawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Matsui E, **Fukao T**. Successive MRI Findings of Reversible Cerebral White Matter Lesions in a Patient with Cystathionine β -Synthase Deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 237(4):323-327, 2015

2) 学会発表

海外特別講演等

1. Fukao T: (Plenary lecture) Ketolysis and Ketogenesis Defects. XIII Metabolic Diseases and Nutrition Congress. April 14-18, Adana (Turkey) 2015
2. Fukao T: Metabolism of ketone bodies and its

defects. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015

3. Fukao T: (plenary lecture) Organic academia and beta-oxidation defects: expanded neonatal screening in Japan. X Congreso Latinoamericano De Errores Innatos Del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal November 17-20 Santiago (Chile) 2015

海外一般発表

1. Sasai H, Shimozawa N, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Fukao T: Successive MRI and MRS findings during the course of a reversible cerebral white matter lesion due to hypermethioninemia in a patient with homocystinuria. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
2. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hori T, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y. Three patients with HSD10 disease in Japan. 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease 2015 March 20-21, Taipei, 2015
3. Sasai H, Aoyama Y, Ohtsuka H, Ohara O, Fukao T: OXCT1 heterozygous carriers could develop severe ketoacidotic episodes in conjunction with ketogenic stresses. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
4. Bo R, Purevsuren J, Fukao T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Clinical and Genetic investigation of Japanese 16 patients with trifunctional protein deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
5. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Akiba K, Goto M, Hasegawa Y, Kobayashi M, Ida H, Akagawa S, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y: Two patients with atypical form and one with infantile form of HSD10 disease were identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
6. Djouadi F, Habarou F, Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, Lonlay P, Olpin S, Fukao T, Yamaguchi S, Strauss AW, Wanders RJA, Bastin J: Mitochondrial trifunctional protein deficiency in human cultured fibroblasts: effects of bezafibrate. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015
7. Mungan O, Yilmaz BS, Kor D, Bulut D,

Okten M, Yildizdas D, Ceylaner S, Fukao T: Report of Five Turkish patients with ketolytic defects and four novel mutations. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015

8. Nakajima Y, Fukao T, Nakano Y, Sasai H, Aoyama Y, Kato S, Hasegawa Y, Sakai Y, Yoshikawa T, Ito T: First two patients with mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency in Asia. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 1-4, Lyon (FRANCE) 2015

国内シンポジウム発表

1. 深尾敏幸、中村公俊、伊藤哲哉、大竹明、窪田満、小林弘典、長谷川有紀、坂本修、清水教一、但馬剛、小林正久、村山圭、福田冬季子、濱崎考史、遠藤文夫：新しい診療ガイドラインについて。シンポジウム タンデムマスによる代謝異常スクリーニングの現状の問題点と今後の展望。第42回日本マススクリーニング学会学術集会 平成27年8月21日-22日 東京

国内一般発表

以下は全て第57回日本先天代謝異常学会総会、第13回アジア先天代謝異常症シンポジウム 平成27年11月12日~14日 大阪にて発表

1. 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、川本典生、川本美奈子、松井永子、深尾敏幸、沼倉周彦、早坂清：シトリン欠損症の兄妹例で行ったグルコース負荷試験結果およびMCTオイル投与の効果。
2. 折居建治、戸松俊治、鈴木康之、折居忠夫、深尾敏幸：ムコ多糖症 型成人患者に対するポリ硫酸ペトサン投与の検討。
3. 笹井英雄、青山友佳、大塚博樹、堀友博、藤木亮次、小原收、深尾敏幸：OXCT1ヘテロキャリアーでもケアアシドーシス発作を起こしうる。第57回日本先天代謝異常学会総会、
4. 李知子、浜平陽史、小林弘典、長谷川有紀、山口清次、笹井英雄、大塚博樹、深尾敏幸、飯島一誠、竹島泰弘：インフルエンザ罹患を機に意

識障害を呈し、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と診断した一例。

5. 中島葉子、深尾敏幸、加藤沙耶香、中野優、笹井英雄、青山友佳、長谷川有紀、酒井好美、吉川哲史、伊藤哲哉：ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症の2例における臨床的、生化学的共通点
6. 深尾敏幸、小林正久、中村公俊、松本志郎、但馬剛、小林弘典、長谷川有紀、濱崎考史、坂本修、伊藤哲哉：新生児マススクリーニング対象先天代謝異常症の遺伝子パネルによる遺伝子型同定の試み。
7. 大塚博樹、笹井英雄、青山友佳、深尾敏幸：ACAT1 遺伝子のエクソン10のc.949G>Aによるエクソン10スキップ。青山友佳、笹井英雄、大塚博樹、Sandeep Kumar, Anju Sukla, Shrikiran Aroor, Suneel Mundkur、深尾敏幸：ACAT1 遺伝子のイントロン2内のc.121-13T>A 異変によるエクソン3のスキップ。
8. 山口清次、長谷川有紀、小林弘典、山田健治、坊亮介、古居みどり、竹谷健、福田誠司、深尾敏幸：日本人グルタル酸血症2型の臨床的分子遺伝子の特徴：32例の検討。
9. 湯浅光織、畑郁江、河北亜希子、磯崎由宇子、巨田元礼、重松陽介、深尾敏幸、大嶋勇成：重圧なケトアシドーシスの治療中に眼球運動障害を呈した ケトチオラーゼ欠損症の1例。
10. 小川えりか、石毛美夏、碓井ひろみ、米沢龍太、笹井英雄、深尾敏幸、藤木亮次、小原收、淵上達夫、高橋昌里：ケトン体利用障害を疑い絶食試験、遺伝子解析により精査したが診断に至っていないケトン性低血糖症の男児例。
11. 但馬剛、香川礼子、前田康博、深尾敏幸：新生児マススクリーニングで発見されるプロピオン酸血症患者の臨床像と遺伝子型の相関：全国アンケート調査。

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