

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題名

- 1) 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

分担研究者： 深尾敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授）

研究要旨

本研究班においては、班の研究対象疾患が新生児マススクリーニング対象疾患のみでなく、関連疾患が追加され、その診療ガイドライン案の作成をおこなっている。昨年度も指定難病との関連で10の新規ガイドライン案を作成したが、本年度も3つの新規ガイドライン案の検討を行った。その中でケトン体代謝異常症については、4疾患のうち1疾患のみが指定難病となったが、成人期に医療が必要なHMG-CoA リアーゼ欠損症は3次審査では指定難病とならなかった。成人期の問題について本研究班の対象疾患であるHMG-CoA リアーゼ欠損症、ホモシスチン尿症、極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症について症例を提示し議論した。

研究協力者氏名

伊藤哲哉（藤田保健衛生大学 小児科 教授）  
小林弘典（島根大学医学部小児科 助教）  
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 准教授）  
但馬 剛（国立成育医療研究センター研究所 マスクリーニング研究室 室長）  
長谷川（小村）有紀（島根大学医学部小児科 講師）  
濱崎孝史（大阪市立大学医学部小児科学 講師）  
福田冬季子（浜松医科大学小児科 准教授）  
小林正久（東京慈恵会医科大学小児科 講師）  
村山 圭（千葉県こども病院代謝科 部長）  
笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院 医員）  
大塚博樹（岐阜大学医学部附属病院 医員）  
折居建治（岐阜大学医学部附属病院 新生児集中治療部 准教授）

A. 昨年度班会議で新たに作成した診療ガイドライン案

メチルグルタコン酸血症  
高メチオニン血症  
非ケトーシス型高グリシン血症  
シスチン尿症  
瀬川病

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  
HMG-CoA 合成酵素欠損症  
サクシニル-CoA:3-ケト酸CoA トランスフェラーゼ欠損症  
胆汁酸代謝異常症  
について先天代謝異常学会での学会承認を得ている。  
それに続いて本年度は以下の疾患の新たな診療ガイドライン案を作製した。  
リジン尿性蛋白不耐症  
先天性葉酸欠乏症  
メンケス病とオクシピタルホーン症候群  
さらに検討を重ねて先天代謝異常学会での承認を受ける予定である。

B. ケトン体代謝異常症の診療ガイドライン作成と指定難病申請

-ケトチオラーゼ欠損症、3頭酵素欠損症が3次審査で指定難病の候補となっていることは成果である。しかし同様に担当したサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症、HMG-CoA 合成酵素欠損症、HSD10 病においては、残念な

がら長期の療養を必要とするという要件をみたしていないと判断された。

[日本の HMG-CoA リアーゼ欠損症 17 歳例]

1999 年に出生の女児。生後 2 日に低血糖、ほ乳不良で発症。初回発作後の脳室周囲白質軟化症。生後 6, 8, 13 ヶ月で低血糖発作。13 ヶ月のときに本症と診断された。てんかん 発達遅滞 7 歳で低血糖アシドーシス発作あり。特別児童扶養手当申請のために IQ 検査行い、15 歳 11 か月時のデータで IQ40 (田中ビネー)であった。両親と同居で、特別支援学校の高等部に通学中。です。蛋白制限はほぼ行っており、治療ミルクも飲んでおりません。白米が大好きでおかずは学校給食以外はほとんど食べないという食癖があり、自然にタンパク制限となっている。薬剤は、メンドン 30mg、ラミクタール 100mg、エルカルチン 400mg を使用しているが、痙攣のコントロールに難渋している。

考案：

HMG-CoA リアーゼ欠損症については、海外で妊娠出産が非常に女性患者にとって、また胎児にとってリスクであるという報告、成人期に心筋症を来した例が報告されており、本症は長期に食事療法、薬物療法を行い、コントロールをして行く必要のある疾患であり、長期の療養を必要とするという要件を満たす疾患であることを次回アピールしなければいけない。

### C. 日本人ホモシスチン尿症の成人例の報告

本症例の詳細は Tohoku J Exp Med 2015, 237, 323-327 に報告済みである。

新生児マススクリーニングで本症 (ホモシスチン尿症 cystathionine beta-synthase deficiency) と診断された。その後メチオニン除去ミルクを用いたメチオニン制限食を継続し、2 歳からはベタイン治療を開始した。19 歳まではコントロール良好であったが、親元を離れたあとコントロールが不良となり、血中メチオニン濃度は非常に高かった。21 歳になって頭痛を訴え、MRI で精査したところ、白質の広範な病変が認められた。治療を適正かすることで、この大脳の白質病変は改善しており、現在もメチオニン制限食、ベタイン治療を継続している。

考案

本症においては我々の経験した症例から成人期になっても継続したきちんとしたコントロールを行う必要のある疾患であることがわかった。

### D. 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の成人例の検討

班会議において VLCAD 欠損症の成人例の問題について検討した。

症例 1、2：

現在 41 歳の男性：13 歳頃から筋痛発作を繰り返していたが、原因不明としてフォローされ、21 歳で筋生検を受けたが診断に至らず。筋痛発作はストレス状態で悪化する。アシルカルニチン分析をきっかけに遺伝子診断で本症と確定した。筋痛発作は運動を避ける、ストレスを避けるなどで、初期に対応することで受診するほどにはならないが生活に制限が生じている。遺伝子変異は R450H と V547M の複合ヘテロ接合体で、R450H は残存活性を持つ軽症変異である。心電図にて幅広い QRS という異常があり、心臓 MRI で拡張型心筋症が認められている。

現在 34 歳の妹も同じ遺伝子変異をもつ VLCAD 欠損症と診断されているが、13 歳以降横紋筋融解症を年に 4-5 回繰り返し、それによる感情失禁でメンタルクリニックを受診していた。本患者も生活に制限が生じている。

症例 3：

28 歳男性。生後 5 ヶ月に低血糖、痙攣で発症。中学校に入って自転車通学、運動部に入ると横紋筋融解症をきたし、その後もストレス、運動時に反復性筋痛発作を繰り返している。現在も言語聴覚士として勤務。多忙期、感染時に CK 上昇する。治療薬の治験に参加して QOL の上昇あり。

考案

VLCAD 欠損症では、成人になっても代謝障害は改善しておらず、筋痛発作をさけるために QOL の低下があり、軽症な遺伝子変異の症例においても心筋症の合併が起こりうることを示された。このため成人期においても食事療法、運動制限、定期的検査、(治験薬が承認されればその内服加療)が必要となる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Kamiya T, Tanimoto Y, Kikuchi A, Kure S, Numakura C, Hayasaka K, **Fukao T**: Effectiveness of Medium-Chain Triglyceride Oil Therapy in Two Japanese

Citrin-Deficient Siblings: Evaluation Using Oral Glucose Tolerance Tests. *Tohoku J Exp Med* 240:323-328, 2016.

2. Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, Ohnishi H, Konstantopoulou V, Sass JO, **Fukao T**. Exon 10 skipping in *ACAT1* caused by a novel mutation (c.949G>A) located at an exonic splice enhancer site, *Mol Med Rep* 14:4906-4910, 2016

3. Erdol S, Türe M, Yakut T, Saglam H, Sasai H, Abdelkreem E, Ohtsuka H, **Fukao T**: A Turkish patient with Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency mimicking diabetic ketoacidosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016 DOI: 10.1177/2326409816651281

4. Akagawa S, **Fukao T**, Akagawa Y, Sasai H, Kohdera U, Kino M, Shigematsu Y, Aoyama Y, Kaneko K: Japanese male siblings with 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) without neurological regression. *JIMD reports* in press. DOI: 10.1007/8904\_2016\_570

5. Abdelkreem E, Akella R, Dave U, Sane S, Osuka H, Sasai H, Aoyama Y, Nakama M, Ohnishi H, Mahmoud S, Abd El Aal M, **Fukao T**: Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency. *JIMD reports*, in press DOI 10.1007/8904\_2016\_26

6. Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R, Hasegawa Y, Can NT, Bui TP, Le HT, Tran MT, Nguyen HT, Trinh HT, Aoyama Y, Sasai H, Yamaguchi S, Fukao T, Vu DC: Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherited Metab Dis* 2017 in press. doi: 10.1007/s10545-017-0026-6

## 2. 学会発表

1) **Fukao T**: Disorders of Ketone Body Synthesis The International Network for

Fatty Acid Oxidation Research and Management (INFORM), 2016, May 9-11, Boston

2) Toshiyuki Fukao: Newborn screening in Japan: past, present, and future (luncheon Seminar). The 13 th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, October 30-November 1, 2016 Tokyo

3) Otsuka H, Sasai H, Abdelkreem E, Kawamoto N, Kawamoto M, Ohnishi H, Numakura C, Hayasaka K, Fukao T: Oral glucose tolerance tests in two Japanese citrin-deficient siblings before and after MCT-oil supplementation. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 6-9, Rome(Italy) 2016

4) Sasai H, Otsuka H, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Japan-wide gene panel study for target metabolic diseases in newborn mass screening using tandem mass spectrometry. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 6-9, Rome(Italy) 2016

5) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Nakama M, Ohnishi H, Turner L, Sweetman L: An IVS9-9T>A substitution identified in beta-ketothiolase deficient patients results in exon 10 skipping in most transcripts of *ACAT1* gene. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism, September 6-9, Rome(Italy) 2016

6) 深尾敏幸: マスクリーニング対象疾患の診療ネットワーク体制:分野別シンポジウム 先天代謝異常症の早期診断□治療に向けた診療ネットワーク .日本小児科学会学術集会 (第119回) (2016年5月13日—15日 札幌)

7) 深尾敏幸: 治療法向上を目的としたマスクリーニング対象疾患の遺伝型評価:分野別シンポジウム 今後検討すべき新生児マスス

クリーニング対象疾患 .日本小児科学会学術集会 (第119回)(2016年5月13日—15日札幌)

8) 深尾敏幸：先天代謝異常症：シンポジウム難病治療法の原況と未来

第4回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2016年11月28日-19日 名古屋

9) 長谷川有紀, 坊 亮輔, 小林弘典, 山田健治, 中島葉子, 伊藤哲哉, 李 知子, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次:日本人 HMG - CoA 合成酵素 (HMCS2) 欠損症例の診断 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

10) 小林弘典, 山田健治, 坊 亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健, 深尾敏幸:脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態に関する横断的調査 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

11) Elsayed Abdelkreem, Radha Rama Devi Akella, Usha Dave, Sudhir Sana, Hiroki Otsuka, Hideo Sasai, Yuka Aoyama, Mina Nakama, Hidenori Ohnishi, Shaimaa Mahmoud, Mohames Abd El Aal, Toshiyuki Fukao : Clinical and mutational characterizations of 10 Indian patients with beta-ketothiolase deficiency 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

12) 大塚博樹, 木村 豪, 仲間美奈, Elsayed Abdelkreem, 青山友佳, 笹井英雄, 大西秀典, 大沢匡毅, 深尾敏幸 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 *Bdh1* Ko マウスの作成とその病態解析 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

13) 福田冬季子, 大竹 明, 荻原康子, 中富明子, 濱田悠介, 熊田知浩, 藤井達哉, 酒井規夫, 深尾敏幸, 杉江秀夫:糖原病 III 型の心筋および骨格筋症状に対する治療法の検討 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

14) 笹井英雄, 大塚博樹, 志村 優, 小林弘典, 坂本 修, 但馬 剛, 沼倉周彦, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸:ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 1 ~Overview~ 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

15) 笹井英雄, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬 剛, 坂本 修, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸:本邦における新生児タンデム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解析 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

16) 但馬 剛, 香川礼子, 前田康博, 深尾敏幸:プロピオン酸血症例の全国調査:発症後診断例とマススクリーニング発見例の比較検討 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

17) 近藤 應, 河野芳功, 村上博昭, 柘植智史, 三浦良介, 寺澤大祐, 山本 裕, 長澤宏幸, 深尾敏幸:横紋筋融解症をきたした新生児メチルマロン酸血症の一例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

18) 張 春花, 舒 剣波, ダーヴィ ウシャ, 深尾敏幸:尿中 2 メチル 3 ヒドロキシ酪酸高排泄 2 症例の化学診断 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

19) 小野田幸男, 稲岡一考, 竹内 真, 笹井英雄, 深尾敏幸, 吉長正博:遅発型 VLCAD 欠損症の有症状の成人兄弟例 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

20) 志村 優, 前田朋子, 税所純也, 鈴木慎二, 西亦繁雄, 笹井英雄, 福田冬季子, 杉江秀夫, 深尾敏幸, 河島尚志:ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 2 ~新生児期より繰り返すケトン性低血糖症の 2 男児例~ 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

21) 森山あいさ, 小林弘典, 束本和紀, 和田啓介, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷 健:ケトン性低血糖症における PHKA2 G991A の意義 3-PKA2 に G991A 変異を認めたケトン性低血糖症の 2 男児例 日本先天代謝異常学会(第58回)(2016年10月27~29日,東京)

22) 高野智圭, 小川えりか, 石毛美夏, 渡辺和宏, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 笹井英雄, 淵上達夫, 高橋昌里:新生児マススクリーニングを契機に発見された全身性カルニチン欠乏症保因者の母子例 日本先天代謝異常学会 (第58回)(2016年10月27~29日,東京)

)  
23) 小林正久, 深尾敏幸, 笹井英雄, 石毛信之, 大橋十也, 井田博幸: C5-OH 高値が持続する超低出生体重児の一例 - タンデムマス・スクリーニング陽性例での遺伝子解析の有用性  
日本先天代謝異常学会 (第 58 回) (2016 年 10 月 27 ~ 29 日, 東京)

(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

G . 知的財産権の出願・登録状況