

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

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

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）

研究要旨

本年度はガイドラインにおいては、新生児マススクリーニング対象疾患等ガイドライン 2015の改訂作業を行い、学会承認を得るためのガイドライン改定案を策定した。ケトン体代謝異常症に対する調査研究においては、上記に含まれる -ケトチオラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症についての診療ガイドラインの改訂を行った。 -ケトチオラーゼ欠損症のベトナム例、インド例、ドイツ、トルコ例などについて多数例の臨床像の解析を行なって本症の臨床経過について明らかにした。SCOT 欠損症についてはヘテロ保因者においてもケトン産生ストレスが強いと強いケトアシドーシスを来しうることを日本症例の解析から明らかにした。

研究協力者氏名

笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院助教）
大塚博樹（岐阜県総合医療センター新生児科医師）

査読というステップを踏み、推奨度などは前版と同様とした。

（倫理面への配慮）

ガイドラインの作成における倫理的な問題および利益相反はない。ケトン体代謝異常症に関する調査においては、遺伝子診断を含めて岐阜大学医学研究等倫理審査委員会も承認を得て行なっている。

ガイドライン策定

A．研究目的

2013~2014年から新たに始まったタンデムマスを用いた新たな新生児スクリーニングに対応するために、早急にこれらの疾患を広く知ってもらうとともに診断治療方針の統一をある程度図る必要性があり、本研究班の前身である遠藤班において2013~2014年にかけて「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン」を作成し、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へて、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして2015年に出版された。今回3年が経つため、診療ガイドラインの改定を行うことになった。

C．研究結果

表にあるような研究分担者、協力者によるガイドライン改訂委員により、改訂作業を行った。各グループでの検討、グループ内査読を終了し、別グループ間での査読荷進む予定である。この診療ガイドラインはそれ単独で疾患の診断、治療などの管理が行えること、前回のガイドライン以降の情報を加えること、ガイドライン本体の補足としてコラムを作成した。今回前回含まれていなかった鑑別上重要な高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、門脈体循環シャントの項を新たに追加する予定である。

B．研究方法

非常に希少疾患であり、ほとんどエビデンスレベルとして高い報告はないことは調べるまでもなく明白な疾患群であり、前回同様MINDSに準拠することは無理であるという共通認識からスタートした。今回は改定素案作成者、グループ内討議、グループ内

D．考察

診療ガイドラインはMINDSに準拠することがエビデンスに基づくガイドラインとして好ましいことは疑いのないことであるが、10万人に1名程度の希少疾患である先天代謝異常症では、欧米のガイドラインをみてもエビデンスレベルが高いものはほと

んどない。このためどうしてエキスパートオピニオン、症例報告に頼ることになり、それをふまえた作成が求められる。前回出版したガイドラインは増刷を行うほどの好評を呈しており、またこれ迄に問題点の指摘を読者からも受けていない。全国で開始されたマススクリーニング関連疾患について3年というスパンで今回改訂版を作成出来ることは意義のあることと考えられる

E．結論

本研究班において新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドラインの改訂をおこなった。

ケトン体代謝異常症

A．研究目的

ケトン体代謝異常症はケトン体の産生、利用のどちらかが問題となる代謝異常症で現在4疾患が知られており、そのうちの2疾患は新生児マススクリーニングでの1次もしくは2次対象疾患として上述の新生児マススクリーニング等診療ガイドラインに含まれる疾患で、そのほかの疾患は現在の方法ではスクリーニングが困難な疾患である。その臨床的調査研究を担当している。

B．研究方法

今回上記診療ガイドラインでは前回作成した2014年以降の論文についてレビューしてガイドラインを改正した。その中には本研究で調査研究した内容も含むようにした。

ケトン体代謝異常症の調査研究は、日本症例のみでなく海外症例においても遺伝子変異を同定した確定例の検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

ケトン体代謝異常症に関する調査においては、遺伝子診断を含めて岐阜大学医学研究等倫理審査委員会も承認を得て行なっている。

C．研究結果

-ケトチオラーゼ欠損症においては、インド症例、ベトナム症例、トルコやドイツ症例という集団における本症の臨床像と遺伝子変異について3つの論文にまとめて報告した。インド、ベトナム、トルコなど発展途上にある国においても、本症は診断された後は大きな発作を来しにくく、お

くが1-2回の発作で済んでいる例が多いこと、遺伝子型は臨床経過とあまり相関しないことが確認された。

サクシニル-CoA:3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症においては、日本症例の解析から、保因者であっても重篤なケトアシドーシスを来しうることを明らかにした。

HMG-CoAリアーゼ欠損症については、日本においてひじょうにまれであり、2014年以降、タンデムマスによるスクリーニングが開始されてもまだ1例も報告されておらず、成人における海外報告例について文献的な情報を収集した。

HMG-CoA合成酵素については、本邦で4例がこれ迄に同定されており、現在その臨床報告を準備中である。

これらの内容について研究成果の公表、教育的目的で国際先天代謝異常学会、アジアパシフィック人類遺伝学会で講演および発表を行った。

D．考察

ケトン体代謝異常症は、1つ1つをとれば非常に稀な疾患であるが、常に重篤な臨床像を呈する代謝不全の際の鑑別疾患として考慮されるべき疾患であり、その臨床像、遺伝子変異と臨床の関係を明らかにして情報を発信することは重要なことである。

E．結論

先天性ケトン体代謝異常症の調査研究を行った。

F．研究発表

1. 論文発表

Fukao T, Harding CO: Chapter 10 Ketone Synthesis and Utilization Defects. In Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS eds 2nd edition Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism McGraw Hill Education NewYork 2017. pp145-160

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, DOI 10.1007/8904_2016_26

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 J Inherit Metab Dis*. 2017;40:395-401. 2017

Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balcı MC, Berg V, Çoker M, Das AM, Demirkol M, Derks TGJ, Gökçay G, Uçar SK, Konstantopoulou V, Christoph Korenke G, Lotz-Havla AS, Schlune A, Staufner C, Tran C, Visser G, Schwab KO, Fukao T, Sass JO: Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017 Sep;122(1-2):67-75. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.06.012.

Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Naik i Y, Kubota M, Sekine Y, Itoh M, Nakama M, Ohnishi H, Fujiki R, Ohara O, Fukao T: Heterozygous carriers of succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency can develop severe ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis*. 40(6):845-852, 2017 doi: 10.1007/s10545-017-0065-z. 2017

2. 学会発表

Fukao T.: Molecular and clinical aspects of beta-ketothiolase deficiency. Molecular studies on lipid metabolism: For better understanding and fostering human health Symposium to Honor the Careers of Prof. Kalervo Hiltunen and Prof. Rik Wierenga (5/5/2017 Oulu, Finland Speaker)

2Fukao T., Nakama M., Otsuka H., Ago Y., Sasai H.: Intronic Alu elements affect splicing efficiency in ACAT1 intron 10. The 2nd Japan-Korea International Symposium for Transposable Elements (6/27-6/28/2017 Tokyo, Japan Speaker)

Fukao T.: Genetic Diseases of Ketone Body Metabolism (Symposium 6 Complex Genetic Disease). The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand Speaker)

Otsuka H., Kimura T., Ago Y., Sasai H., Nakama M., Aoyama Y., Abdelkreem E., Ohnishi H., Osawa M., Yamaguchi S., Kawashima Y., Ohara O., Fukao T.: Insufficient Ketogenesis in 3-hydroxybutyrate Dehydrogenase (Bdh1) KO Mice in Fasting Test. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)

Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)

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.: Molecular Diagnosis for Target Metabolic Diseases of Newborn Screening Using a Gene Panel in Japan. 13th the International Congress of Inborn Errors of Metabolism. (9/5-9/8/2017 Rio De Janeiro, Brazil)

Sasai H., Aoyama Y., Otsuka H., Abdelkreem E., Naiki Y., Kubota M., Sekine Y., Itoh M., Nakama M., Ohnishi H., Fujiki R., Ohara O., Fukao T.: Heterozygous Carriers of Succinyl-CoA:3-oxoacid CoA Transferase Deficiency Can Develop Severe Ketoacidosis. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)

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.: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn screening in Japan. The 12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics (11/8-11/10/2017 Bangkok, Thailand)

長谷川有紀, 笹井英雄, 坂本 修, 小林弘典, 大塚博樹, 藤木亮次, 小原 収, 深尾敏幸 : C5-OH 値高値症例における遺伝子解析 ~ 軽度上昇持続例の遺伝学的背景 ~ .日本マススクリーニング学会学術集会(第 44 回)(2017 年 8 月 18 日 ~ 19 日, 秋田)

大塚博樹, 木村 豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈, Abdelkreem Elsayed, 青山友佳, 笹井英雄, 大西秀典, 大沢匡毅, 川島祐介, 小原 収, 山口清次, 深尾敏幸 : 絶食負荷試験において 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KO マウスではケトン体産生が障害される .日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

笹井英雄, 大西秀典, 赤川翔平, 秋葉和壽, 長谷川行洋, 小林正久, 大塚博樹, 青山友佳, 深尾敏幸 : リコピナント HSD17B10 タンパクを用いた HSD10 病の病態解析 .日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次

, 竹谷 健 : 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

笹井英雄, 藤木亮次, 小原 収, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬 剛, 坂本 修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史, 小林弘典, 長谷川有紀, 深尾敏幸 : 本邦での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解析 . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

永松扶紗, 大竹 明, 石毛信之, 小林弘典, 深尾敏幸, 長谷川行洋 : 遺伝子パネル解析で PCCA 遺伝子上に 2 つの変異がシス型に検出された全身性カルニチン欠乏症の 1 例 . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

長谷川有紀, 笹井英雄, 坂本 修, 小林弘典, 大塚博樹, 藤木亮次, 小原 収, 深尾敏幸 : C5-OH 高値例の遺伝学的背景に関する検討 . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

福井香織, 渡邊順子, 長井孝二郎, 田代 恭子, 安 忠輝, 笹井英雄, 長谷川有紀, 深尾敏幸, 猪口隆洋, 山下裕史朗 : 発達遅滞があり、低血糖と著明な代謝性アシドーシスで発症したミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症 . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

李 知子, 吉井勝彦, 吉田 悟, 菅 健敬, 中村公俊, 深尾敏幸, 村山 圭, 長谷川有紀, 竹島泰弘 : 遅発型 OTC 欠損症では新生児タンデムマススクリーニングでのシトルリンが低値である . 日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日 ~ 14 日, 埼玉)

松井美樹, 大西 聡, 李 知子, 起塚 庸, 橋本泰佑, 小林弘典, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 南 宏尚 : 著明なアシドーシスと意識障害を認め先天性ケトン体代謝異常症が疑われた 1 例 . 日本先天代謝異常学会(

第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日, 埼玉)

吾郷耕彦, 杉江秀夫, 福田冬季子, 大塚博樹, 笹井英雄, 仲間美奈, エルセイドアブドルクリーム, 深尾敏幸: PHKA2 p.G991A の variant phosphorylase b kinase の解析.
日本先天代謝異常学会(第 59 回)(2017 年 10 月 12 日～14 日, 埼玉)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

疾患	担当委員
アミノ酸代謝異常	代表 中村
フェニルケトン尿症	石毛美夏(濱崎)
BH4欠損症と類縁疾患	濱崎考史(石毛)
高チロシン血症1型、2型、3型	坂本理恵子(中村)
メープルシロップ尿症	松本志郎
ホモシスチン尿症	小林正久
高メチオニン血症	田中藤樹(長尾)
リジン尿性蛋白不耐症	野口篤子
シトリン欠損症	中村公俊(仮)
尿素サイクル異常症	城戸淳(中村)沼倉周彦
有機酸代謝異常症	代表 但馬
プロピオン酸血症	但馬剛
メチルマロン酸血症	中島葉子
イソ吉草酸血症	畑郁江
グルタル酸血症1型	長谷川有紀
複合カルボキシラーゼ欠損症	市野井那津子(坂本修)
メチルクロトニルグリシン尿症	坂本修(市野井)
脂肪酸代謝異常症	代表 小林弘
全身性カルニチン欠乏症	小林弘典
カルニチン回路異常症CACT	坊亮輔
カルニチン回路異常症CPT1	渡邊順子
カルニチン回路異常症CPT2	坊亮輔
三頭酵素欠損症	李知子
極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症	山田健治(小林)
中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症	伏見拓矢(村山圭)
グルタル酸血症2型	山田健治
ケトン体代謝異常症とその他	代表 深尾
βケトチオラーゼ欠損症	笹井英雄(深尾)
HMG-CoAリアーゼ欠損症	深尾敏幸
門脈体循環シャント	但馬剛
代謝救急	松永綾子(窪田)
鑑別診断チャート	窪田清
糖原病 (筋型、肝型)	福田冬季子
ガラクトース血症	伊藤哲哉