

分担研究課題名
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・教授）

研究要旨

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定に向けた作業の総括をおこない、先天代謝異常学会の承認を得るために学会の方へ改定ガイドラインを提出した。先天性ケトン体代謝異常症については、ケトチオラーゼ欠損症に関する日本のみならず世界の症例についての総説、また先天性ケトン体代謝異常症罹患妊婦のリスクに対する総説を発表し、ガイドラインの一部を反映させた。

笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院助教）
吾郷耕彦（岐阜大学医学部附属病院医員）
大塚博樹（岐阜県総合医療センター新生児科医師）
青山友佳（中部大学助教）

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。昨年度から診療ガイドラインの改定を行っている

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の承認を得て行っている。

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を終了し、現在先天代謝異常学会の診療ガイドライン委員会にて学会承認のための審議を行なっている。この診療ガイドラインはそれぞれで疾患の診断、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の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した。

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、またこれ返に問題点の指摘を
読者からも受けていない。全国で開始されたマ
スクリーニング関連疾患について3-5年と
いうスパンで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。

昨年に引き続き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
査委員会の承認を得て行なっている。

C. 研究結果

昨年度 -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
まり関連しないことが確認された。

本年度はこれらの調査結果を含め、Recent
advances in understanding beta-keto-

thiolase (mitochondrial aceto-acetyl-CoA
thiolase, T2) deficiency という総説にまと
め、J Hum Genet に掲載された。

またケトン体代謝は妊娠出産という成人期のイ
ベントにおいて大きな影響を与えることが、こ
れまでの症例報告の積み重ねから明らかになっ
てきており、それを Defects in ketone body
metabolism and pregnancy という総説にまとめ
て報告した。

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。本研究班の成果としてこれら
を世界に向けて発信することができた。

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., Sasai H., Aoyama Y., Otsuka
H., Ago Y., Matsumoto H., Abdelkreem E.:
Recent advances in understanding beta-
ketothiolase (mitochondrial aceto-
acetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. J
Hum Genet. (2019) 64(2):99-111.

Fukao T.: Defects in ketone body
metabolism and pregnancy. J Korean Soc
Inher Metab Dis. in press, (2019).

Lee T., Misaki M., Shimomura H.,
Tanaka Y., Yoshida S., Murayama K.,
Nakamura K., Fujiki R., Ohara O., Sasai
H., **Fukao T.**, Takeshima Y.: Late-onset
ornithine transcarbamylase deficiency
caused by a somatic mosaic mutation. Hum
Genome Var. **5**, 22 (2018).

Shibata N., Hasegawa Y., Yamada K.,
Kobayashi H., Purevsuren J., Yang Y.,
Dung V. C., Khanh N. N., Verma I. C.,
Bijarnia-Mahay S., Lee D. H., Niu D. M.,
Hoffmann G. F., Shigematsu Y., **Fukao T.**,
Fukuda S., Taketani T., Yamaguchi S.:
Diversity in the incidence and spectrum

of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* **16**, 5-10 (2018).

Wada Y., Kikuchi A., Arai-Ichinoi N., Sakamoto O., Takezawa Y., Iwasawa S., Niihori T., Nyuzuki H., Nakajima Y., Ogawa E., Ishige M., Hirai H., Sasai H., Fujiki R., Shiota M., Funayama R., Yamamoto M., Ito T., Ohara O., Nakayama K., Aoki Y., Koshihara S., **Fukao T.**, Kure S.: Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* (2018).

Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslemi L, Yamaguchi S, Rezapour M, Hakimi MT, Matsumoto H, **Fukao T**: Beta-Ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency. *JIMD report.* in press, (2019).

2. 学会発表

Fukao T: (Invited lecture) Defects in Ketone body metabolism and their newborn screening. The 18th Annual Meeting of Korean Society of Inherited Metabolic Diseases (6/22/2018 Seoul, South Korea)

Fukao T: (symposium8) Recent advances of defect in ketone body metabolism. The 5th Asian Congress of Inherited Metabolic Diseases, The 17th National Conference on Pediatric Endocrine and Genetic Metabolic Diseases (8/23-26/2018 Wuhan, China)

Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, **Fukao T**: Gene panel study for target metabolic diseases of newborn mass

screening in Japan -fatty acid oxidation defects-. The 5th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/2-3/2018 Athens, Greece)

Ago Y, Sugie H, Fukuda T, Otsuka H, Nakama M, Matsumoto H, Abdelkreem E, Sasai H, **Fukao T**: p.G991A variant in PHKA2 gene may be one major cause of ketotic hypoglycemia in Japanese children. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)

Alijanpour M, Sasai H, Abdelkreem E, Ago Y, Soleimani S, Moslem L, Yamaguchi S, Rezapour M, Taghi M, Matsumoto H, **Fukao T**: Beta-Ketothiolase deficiency: unusual clinical presentation of non-ketotic hypoglycemic episodes due to secondary carnitine deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)

Sasai H, Ago Y, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, 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 in newborn mass screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)

Watanabe Y, Fukui K, Tashiro K, Sasai H, **Fukao T**, Hasegawa K, Y, Uchimura N, Yamashita Y: Urinary organic acid profiles in mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2018 (9/4-9/7/2018 Athens, Greece)

深尾敏幸: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義)

遺伝子変異を同定してフォローする. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 45 回) (2018 年 8 月 17-18 日 さいたま市)

笹井英雄, **深尾敏幸**: 代謝性疾患マススクリーニング診療における遺伝子検査の重要性(意義) AMED 深尾班の遺伝子パネルの現状. 日本マス・スクリーニング学会学術集会(第 45 回) (2018 年 8 月 17-18 日 さいたま市)

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, 小原收, 山口清次, **深尾敏幸**: 絶食負荷による 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1)KO マウスの病態解析. 日本小児科学会学術集会(第 121 回) (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)

福井香織, 渡邊順子, 田代恭子, 長井孝二郎, 北城恵史郎, 坂口廣高, 笹井英雄, 長谷川有紀, **深尾敏幸**, 山下裕史朗: ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症における 4-HMP の検討. 日本小児科学会学術集会(第 121 回) (2018 年 4 月 20-22 日 福岡市)

笹井英雄, 吾郷耕彦, 大塚博樹, 堀友博, 久保田一生, 細川淳一, 藤木亮次, 小原收, 中島葉子, 伊藤哲也, 原圭一, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 城戸淳, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎孝史, 小林弘典, 長谷川有紀, **深尾敏幸**: 国内における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. 日本人類遺伝学会(第 63 回) (2018 年 10 月 10-13 日 横浜市)

Abdelkreem E, Magdy R, Sadek A, Abd El Aal M., Sasai H, **Fukao T**: Inborn Metabolic Errors Presenting with Ketoacidosis: A Case Series from an Egyptian Medical Center. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Nishimura Y, Watanabe Y, Fukui K, Akiyama K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, **Fukao T**: Characterization of HMGCS2 identified in Japanese patients with its deficiency. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

伊藤哲哉, 横井克幸, 中島葉子, **深尾敏幸**: メチルマロン酸血症の全国調査. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

大塚博樹, 木村豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈, 青山友佳, Elsayed Abdelkreem, 松本英樹, 笹井英雄, 大西秀典, **深尾敏幸**: 乳児期の 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1) KO マウスにおける絶食負荷試験. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

吾郷耕彦, 大塚博樹, アブデルクリムエルセイド, 笹井英雄, 仲間美奈, 青山友佳, 西村洋子, 中島葉子, 伊藤哲哉, **深尾敏幸**, 渡邊順子, 福井香織, 秋山和政, 李知子: 日本における HMGCS2 欠損症患者の変異酵素の特徴. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

大塚博樹, 木村豪, 吾郷耕彦, 仲間美奈, 青山友佳, Elsayed Abdelkreem, 松本英樹, 笹井英雄, 大西秀典, **深尾敏幸**: 乳児期の 3 ヒドロキシ酪酸脱水素酵素(Bdh1) KO マウスにおける絶食負荷試験. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

大塚博樹, 水野佑也, 三輪友紀, 岩井郁子, 福富久, 神山寿成, 近藤應, 山本裕, 河野芳功, **深尾敏幸**: 早産児、極低出生体重児の生後 1 ヶ月タンデムマススクリーニング再検におけるカルニチン低値例. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

杉山洋平, 菅原大輔, 但剛, 藤木亮次, 小原收, 笹井英雄, **深尾敏幸**, 一橋光: 新生児マススクリーニング検査後のカラム分離による精査から診断に繋がったイソ吉草酸血症保因者の 1 例. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

松本英樹, 山本崇裕, 吾郷耕彦, 笹井英雄, 久保田一生, 木村豪, 小関道夫, 川本典生, 大西秀典, **深尾敏幸**: 日本人アスパラギン合成酵素欠損症患者に同定された ASNS 遺伝子に対する機能解析. 日本先天代謝異常学会総会(第 60 回) (2018 年 11 月 8-10 日 岐阜市)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

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