

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  
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）  
笹井 英雄\*<sup>1</sup>（岐阜大学・医学部附属病院・助教）

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訂の総括をおこない、日本先天代謝異常学会の承認を得た後、「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 2019」として出版した。また、先天性ケトン体代謝異常症については、エビデンスを創出して今後のガイドラインに反映させるべく、引き続き症例解析を継続し論文報告を行なった。

研究協力者氏名

笹井英雄（岐阜大学医学部附属病院助教）  
松本英樹（岐阜大学医学部附属病院医員）  
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

「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2015年版の改訂の総括を行なった。2019年版を作成し、日本先天代謝異常学会の診断基準診療ガイドライン委員会の承認を得て、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして出版した。

B．研究方法

新生児マススクリーニング対象疾患は非常に希少な疾患である。そのため、ほとんどエビデンスレベルとして高い報告はない疾患群であり、前回同様 MINDS に準拠することは困難であるという共通認識からスタートした。今回は改訂素案作成者、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なっている。

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。2019年版においても、前版と同様に各グループでの検討、グループ内査読、別グループ間での査読を経て、日本先天代謝異常学会の診療ガイドライン委員会の承認を得た。そして、日本先天代謝異常学会のガイドラインとして出版された。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などを念頭に作成され、診療ガイドライン本体の補足としてコラムも盛り込まれている。また、鑑別上の重要疾患である高メチオニン血症、リジン尿性蛋白不耐症、門脈体循環シャントの項も新たに追加した。

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3-5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疾患が知られている。そのうちの2疾患は新生児マススクリーニングでの1次対象疾患(HMG-CoA リアーゼ欠損症)と2次対象疾患(ケトチオラーゼ欠損症)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ある。そのほかの疾患(HMG-CoA 合成酵素欠損症と SCOT 欠損症)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訂した。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

-ケトチオラーゼ欠損症においては本症の臨床像と遺伝子変異について、岐阜大学で解析し

た症例も含め、”Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency.” という総説で Hum Mutat. に掲載された。

また、ケトン性低血糖症で高頻度に発見される糖原病9a型の *PHKA2* バリエント(p.G991A)について考察した論文を”A rare *PHKA2* variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia.”としてまとめ、JIMD Rep. に掲載された。

## 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

- 1) Abdelkreem E., Harijan R. K., Yamaguchi S., Wierenga R. K., Fukao T.: Mutation update on ACAT1 variants associated with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency. Hum Mutat. **40**(10), 1641-1663 (2019).
- 2) Alijanpour M., Sasai H., Abdelkreem E., Ago Y., Soleimani S., Moslemi L., Yamaguchi S., Rezapour M., Hakimi M. T., Matsumoto H., Fukao T.: Beta-ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of nonketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency. JIMD Rep.

- 46(1)**, 23-27 (2019).
- 3) 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.* **21(6)**, 1286-1294 (2019).
  - 4) Ago Y., Sugie H., Fukuda T., Otsuka H., Sasai H., Nakama M., Abdelkreem E., Fukao T.: A rare PHKA2 variant (p.G991A) identified in a patient with ketotic hypoglycemia. *JIMD Rep.* **48(1)**, 15-18 (2019).
  - 5) Lee T., Takami Y., Yamada K., Kobayashi H., Hasegawa Y., Sasai H., Otsuka H., Takeshima Y., Fukao T.: A Japanese case of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency who presented with severe metabolic acidosis and fatty liver without hypoglycemia. *JIMD Rep.* **48(1)**, 19-25 (2019).
  - 6) Shiraishi H., Yamada K., Oki E., Ishige M., Fukao T., Hamada Y., Sakai N., Ochi F., Watanabe A., Kawakami S., Kuzume K., Watanabe K., Sameshima K., Nakamagoe K., Tamaoka A., Asahina N., Yokoshiki S., Miyakoshi T., Oba K., Isoe T., Hayashi H., Yamaguchi S., Sato N.: Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey. *Mol Genet Metab Rep.* **20**, 100496 (2019).
  - 7) Ishige M., Fuchigami T., Furukawa M., Kobayashi H., Fujiki R., Ogawa E., Ishige N., Sasai H., Fukao T., Hashimoto K., Inamo Y., Morioka I.: Primary carnitine deficiency with severe acute hepatitis following rotavirus gastroenteritis. *J Infect Chemother.* **25(11)**, 913-916 (2019).
2. 学会発表
- 1) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y, Fukui K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild-type and 5 variant proteins in vitro. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
  - 2) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening -fatty acid oxidation defects-. The 6th Annual International Network for Fatty Acid Oxidation Research and Management symposium (9/1-2/2019 Amsterdam, Netherlands)
  - 3) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Watanabe Y,

- Fukui K, Kitsuda K, Lee T, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: HMGCS2 deficiency in Japan: Characterization of wild- type and 5 variant proteins in vitro. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 4) Matsumoto H, Yamamoto T, Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kawamoto N, Ohnishi H, Fukao T: Functional analysis for asparagine synthetase (ASNS) deficiency : analysis of ASNS gene knock- out cells and mutations identified in Japan. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 5) Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukao T: Summary of 5-year gene panel study for target inherited metabolic diseases in newborn screening. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 6) Sasai H, Goto H, Kawashiri M, Yamagishi A, Kuwahara T, Fukao T: Long QT as an important sign for propionic acidemia in two adolescent cases. Annual symposium of the society for the study of inborn errors of metabolism 2019 (9/3-6/2019 Rotterdam, Netherlands)
- 7) Fukao T, Sasai H, Ago Y, Matsumoto H, Otsuka H, Hosokawa J, Fujiki R, Ohara O, Nakajima Y, Ito T, Hara K, Kobayashi M, Tajima G, Ichinoi N, Sakamoto O, Jun K, Matsumoto S, Nakamura K, Hamazaki T, Kobayashi H, Hasegawa Y: Genetic diagnosis has been provided for 260 patients with inherited metabolic diseases positively screened by newborn screening in Japan since 2014. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 8) Nakama M, Otsuka H, Ago Y, Sasai H, Abdelkreem E, Aoyama Y, Fukao T: Do Alu elements in intron affect alternative splicing?: identification of minimum sequence of inducing downstream exon skipping within antisense partial AluSx element in a minigene model. Annual meeting of American Society of Human Genetics 2019 (10/15-19/2019 Huston, USA)
- 9) 深尾 敏幸: 特別講演 脂肪酸、ケトン体代謝とその異常症の病態. 日本小児脂質研究会(第33回) (2019年11月30日-12月1日 熊本市)
- 10) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 那津子, 坂本 修, 竹澤 祐介, 岩澤 伸哉, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲也, 小原 収, 青木 洋子, 小柴 生造, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: Blallic GALM pathogenic

- variants cause a novel type of galactosemia. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
- 11) 田中 靖彦, 李 知子, 笹井 英雄, 原 圭一, 但馬 剛, 小林 正久, 坂本 修, 依藤 亨, 山田 健治, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 山口 清次, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 竹島 泰弘: タンデムマス・スクリーニングで要精査となり当科を受診した症例の検討. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
- 12) Ago Y, Otsuka H, Abdelkreem E, Matsumoto H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Akiyama K, Watanabe Y, Fukui K, Nishimura Y, Nakajima Y, Ito T, Ohnishi H, Fukao T: Japanese HMGCS2 deficiency: Confirmation of pathogenecity of 5 variants. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19日 金沢市)
- 13) Tomatsu S, Kobayashi H, Orii KE, Watanabe J, Iida T, Fukao T: Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucolipidoses by multiplex enzyme assays and GAG analysis. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 14) Tomatsu S, Stapleton M, Kobayashi H, Orii KE, Fukao T: Newborn screening for mucopolysaccharidoses by GAG assay. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 15) 中島 葉子, 横井 克幸, 深尾 敏幸, 伊藤 哲哉: メチルマロン酸血症の全国調査による治療法の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 16) 吾郷 耕彦, 大塚 博樹, 笹井 英雄, 渡邊 順子, 福井 香織, 橘田 一輝, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 大西 秀典, 深尾 敏幸: ヒト繊維芽細胞と大腸菌での発現系におけるHMGCS2 variantの評価. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 17) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 奈津子, 坂本 修, 岩澤 伸也, 竹澤 祐介, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲哉, 小原 收, 青木 洋子, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: GALMの両アレル性変異はガラクトース血症型を呈する. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 18) 李 知子, 吉井 勝彦, 吉田 悟, 菅 健敬, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 19) 松本 英樹, 仲間 美奈, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 久保田 一生, 大西 秀典, 川島 菜奈, 江坂 幸宏, 文二 宇野, 深尾 敏幸: ヒトアスパラギン合成酵素の発現と活性測定法の模索 アスパラギン合成酵素欠損症の病態解明を目指して. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 20) 横山 真以, 笹井 英雄, 松本 英樹, 仲間 美奈, 山本 崇裕, 吾郷 耕彦, 増江 道哉, 桑原 直樹, 桑原 尚志, 深尾 敏幸: 低身長を契機に発見され短期間に急速な心機能の悪化を認めたミトコンドリアA3243G変異の9歳女児例. 日本先

- 天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 21) 湯浅 光織, 杉原 啓一, 磯崎由宇子, 大嶋 勇成, 畑 郁江, 飯島 弘之, 窪田 満, 市野井那津子, 深尾 敏幸, 重松 陽介: タンデムマス・スクリーニングで発見された  $\alpha$ -ケトチオラーゼ欠損症の2例. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 22) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 市野井 奈津子, 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: 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の5年間のまとめ. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 23) 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 赤川 翔平, 秋葉 和壽, 長谷川 行洋, 小林 正久, 仲間 美奈, 青山 友佳, 深尾 敏幸: HSD17B10タンパクを用いたHSD10病の酵素活性測定. 日本先天代謝異常学会総会(第61回) (2019年10月24-26日 秋田市)
- 24) 仲間 美奈, 笹井 英雄, 窪田 満, 長谷川 有紀, 藤木 亮次, 奥山 虎之, 小原 收, 深尾 敏幸: 三頭酵素欠損症患者における欠失及びスプライシング異常を誘導する深部イントロン変異の同定. 日本人類遺伝学会(第64回) (2019年11月6-9日 長崎市)
- 25) 和田 陽一, 菊池 敦生, 市野井 那津子, 坂本 修, 岩澤 伸哉, 竹澤 祐介, 新堀 哲也, 入月 浩美, 中島 葉子, 小川 えりか, 石毛 美夏, 平井 洋生, 笹井 英雄, 藤木 亮次, 伊藤 哲哉, 小原 收, 青木 洋子, 小柴 生造, 深尾 敏幸, 呉 繁夫: GALM の両アレレル性変異はガラクトース血症 IV型を呈する. 日本人類遺伝学会(第64回) (2019年11月6-9日 長崎市)
- 26) 深尾 敏幸, 笹井 英雄, 吾郷 耕彦, 松本 英樹, 大塚 博樹, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 中島 葉子, 伊藤 哲哉, 原 圭一, 小林 正久, 但馬 剛, 市野井 那津子, 城戸 淳, 中村 公俊, 松本 志郎, 濱崎 孝史, 小林 弘典, 長谷川 有紀: 新生児マススクリーニング対象代謝疾患の遺伝子診断. 日本人類遺伝学会(第64回) (2019年11月6-9日 長崎市)
- 27) 大國 翼, 小林 弘典, 田中 美砂, 飯田 哲生, 渡辺 淳, 野津 吉友, 戸松 俊治, 折居 建治, 深尾 敏幸, 竹谷 健: タンデムマスを用いたムコ多糖症スクリーニング法の時短法の開発. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日 那覇市)
- 28) 小林 正久, 笹井 英雄, 深尾 敏幸, 石毛 信之, 大橋 十也, 井田 博幸: 新生児マススクリーニングでC5-OH持続高値例の遺伝子型についての検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日 那覇市)
- 29) 李 知子, 中村 公俊, 深尾 敏幸, 村山 圭, 小林 弘典, 長谷川 有紀, 竹島 泰弘: 遅発型オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症における新生児スクリーニングでのシトルリン値の検討. 日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日)
- 30) 笹井 英雄, 伊藤 哲哉, 但馬 剛, 中村 公俊, 濱崎 孝史, 深尾 敏幸, 松本 英樹, 吾郷 耕彦, 細川 淳一, 藤木 亮次, 小原 收, 原 圭一, 中島 葉子, 小林 正久, 市野井 那津子, 坂本 修, 城戸

淳，松本 志郎，小林 弘典，長谷川 有紀：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5年間のまとめ．日本マススクリーニング学会学術集会(第46回) (2019年11月22-23日 那覇市)

## 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

\*1 令和2年2月11日より分担研究者を変更した。

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	中島菜子
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	窪田満
糖原病 (筋型、肝型)	福田冬季子
ガラクトース血症	伊藤哲哉