

疾患名：ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症  
mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency

## 1. 疾患概要

肝臓におけるケトン体産生が障害されるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症では、飢餓、感染などのストレスに対して、グルコース以外の代替エネルギー源となるケトン体が産生できないために低血糖をきたす(非ケトン性低血糖)。しかし発作間欠期にはまったく無症状である<sup>1,2</sup>。1p12 にミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素遺伝子 (*HMGCS2*) は存在し<sup>3</sup>、常染色体劣性遺伝をとる。非ケトン性低血糖のパターン、臨床像は脂肪酸 $\beta$ -酸化系異常症に似るが、アシルカルニチン、尿有機酸分析では特徴的な所見はなく非特異的である。

疫学 世界で 20 例程度の報告がある<sup>4-12</sup>。我が国で 3 例が診断されている。

## 2. 臨床病型

本症はこれまで急性の非ケトン性低血糖発作にて発症し、診断されている。現在のところそのほかの病型が存在するかは不明である。

発症前型： 家系内検索で発見される無症状の症例が含まれる。

急性発症型： 感染、飢餓などにより、意識障害、痙攣などを伴った低血糖発作で発症する。

## 3. 臨床症状

### (1) 臨床症状

通常生後数ヶ月から幼児期に発症する。6 歳での初発低血糖発作の報告もある<sup>10</sup>。飢餓、感染時に、嘔吐、意識障害、痙攣で発症する。発作時には多くの場合肝腫大、脂肪肝がみられる。

## 4. 参考となる一般検査・画像所見

### ① 一般検査所見

発作時

著しい非(低)ケトン性低血糖  
著明な代謝性アシドーシス  
AST, ALT, LDH 高値  
遊離脂肪酸は低血糖があれば反応性に高値なのに総ケトン体は低い。  
遊離脂肪酸/総ケトン体比は 2.5 以上 5 を超えることが多い。

非発作時

所見なし

### ② 画像検査

発作時肝腫大と脂肪肝が認められる。

## 5. 診断の根拠となる特殊検査

① 尿中有機酸分析：低ケトン性ジカルボン酸尿症がみられるが非特異的である。鑑別上必要な検査である

注) 発作時に trans-3-hydroxyhex-4-enoate, 3-hydroxy-5-ketohexanoate が増え診断に有用との報告はある<sup>12</sup>

② タンデムマスによるアシルカルニチン分析：非特異的所見である。鑑別上必要な検査である。

注) フリーカルニチンの低下とアセチルカルニチン上昇の報告がある<sup>10</sup>

③ 酵素活性： 現在日本では実施されていない。

④ 遺伝子解析： 2 アレルに病因となる変異が同定される。

## 6. 鑑別診断

### ① 脂肪酸 $\beta$ -酸化系異常症

本症と同様の非ケトン性低血糖症をきたす疾患群である。有機酸分析、アシルカルニチン分析所見での鑑別となる。

### ② HMG-CoA リアーゼ欠損症

本症と同様の非ケトン性低血糖症をきたす疾患である。有機酸分析、タンデムマス分析で鑑別可能である。

## 7. 診断基準

上記臨床症状を示し、一般検査の①を満たし、診断の根拠となる特殊検査の①②の非特異的所見を認めるものを診断疑い例とし、③④のどちらかを満たすものを確定例とする。

## 8. 急性期の治療

診断の確定していない段階での急性期治療は、日本先天代謝異常学会の代謝救急ガイドラインに準じる。

### ① 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様に緊急時には下記の項目について検査を行う。

- ・ 血液検査：血糖，血液ガス，電解質，Ca，IP，アンモニア，AST，ALT，LDH，BUN，Cre，CK，UA，末梢血，アミノ酸，乳酸，ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体
- ・ 尿検査：ケトン体，pH
- ・ 画像検査：頭部 CT・MRI
- ・ 確定診断のための検査のために，血清保存（冷凍），尿保存（冷凍）を行う。

本症では高アンモニア血症はまれであり，著しい高アンモニア血症があれば他の疾患を考慮すべきである。

### ② 急性期の治療方針：代謝救急を参照

代謝クライシスとして下記の治療を開始する。

#### 1) ブドウ糖投与による十分なカロリー補給

(1) 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液でブドウ糖投与速度（glucose infusion rate；GIR）8～10mg/kg/minのグルコースを必要とすることが多い。

そのため中心静脈を確保することが望ましい。

(2) 高血糖を認めた場合：糖濃度を減らすのではなく、インスリン併用（0.05 U/kg/時から開始）を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、ブドウ糖投与量を増やして対応する。

#### 2) 代謝性アシドーシスの補正

補正における最小限のガイドラインとしては以下のものである。循環不全や呼吸不全を改善させても pH 7.2> であれば、炭酸水素ナトリウム（以下メイロン<sup>®</sup>）を投与する。

メイロン<sup>®</sup>： BE×体重×0.2 ml の半量で（half correct）  
10分以上かけて静注

目標値は pH 7.2<、pCO<sub>2</sub> 20 mmHg<、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 10 mEq/L<とし、改善を認めたら速やかに中止する。

#### 3) 血液浄化療法

診断が確定していない初回発作においては、代謝性アシドーシスの改善のために血液浄化療法がおこなわれる場合がある。持続透析の準備などで、糖質投与というケトン産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意すべきである。

#### 4) 人工呼吸管理等

急性期管理に代謝性アシドーシスの代償のための多呼吸が強く、人工呼吸器管理を必要とすることがある。

## 9. 慢性期の治療方針

非発作時は無症状であるが、飢餓を避け、感染などによるストレス時、経口摂取不良時には速やかにブドウ糖補充を行う。脂肪酸代謝異常症と同様に年齢にあった夜間空腹時間の設定が重要と考えられる。

### 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 ヶ月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8-10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

## 10. フォローアップ指針

安定していても10才までは1年に数回程度の受診を奨める。 その後も1年に1回程度の確認のための受診が望ましい。

① 一般的評価と栄養学的評価は受診時に行う。

- ・身長、体重測定
- ・血液ガス分析、血糖、ケトン体、遊離脂肪酸、アンモニア、アルブミン、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査

- ・その他：上記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

② 神経学的評価

- ・年1回程度の発達チェック

診断時に一度MRI検査をしておくことが望ましい。

また発作が重篤であった場合はその後の変化をMRIでフォローする。

③ 運動制限の有無

本症では骨格筋症状はまれであり、十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不要と考えられる。

## 11. 成人期の問題

これまでの海外報告例は、ほとんどが最初の著しい低血糖発作で診断され、その後は低血糖発作を反復していない。一方初回発作時に死亡した例も2例学会報告が有る。長期的な予後の報告はない。血糖の維持におけるケトン体代謝への依存度が少なくなる小児期後半（10歳以降）は発作を起こしにくくなる可能性が高い。しかし中には低血糖を反復してその結果 精神運動発達遅滞を生じて診断に至る例も今後みつかるのではと考えられる。成人期に問題がないのかは、今後症例のフォローアップが必要と考えられる。特にストレスの生じる妊娠出産に問題がないかなどの検討が必要である。

#### 文献

1. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *Journal of inherited metabolic disease* 2014;37:541-51.
2. Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic & molecular basis of inherited disease* McGraw-Hill, New York. New York: McGraw-Hill; 2001:2327-56.
3. Boukaftane Y, Mitchell GA. Cloning and characterization of the human mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase gene. *Gene* 1997;195:121-6.
4. Thompson GN, Hsu BY, Pitt JJ, Treacy E, Stanley CA. Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase. *The New England journal of medicine* 1997;337:1203-7.
5. Morris AA, Lascelles CV, Olpin SE, Lake BD, Leonard JV, Quant PA. Hepatic mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a synthase deficiency. *Pediatr Res* 1998;44:392-6.
6. Bouchard L, Robert MF, Vinarov D, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: clinical course and description of causal mutations in two patients. *Pediatr Res* 2001;49:326-31.
7. Aledo R, Zschocke J, Pie J, et al. Genetic basis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *Hum Genet* 2001;109:19-23.
8. Zschocke J, Penzien JM, Bielen R, et al. The diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *J Pediatr* 2002;140:778-80.
9. Wolf NI, Rahman S, Clayton PT, Zschocke J. Mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency: identification of two further patients carrying two novel mutations. *European journal of pediatrics* 2003;162:279-80.
10. Aledo R, Mir C, Dalton RN, et al. Refining the diagnosis of mitochondrial HMG-CoA

synthase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 2006;29:207-11.

11. Ramos M, Menao S, Arnedo M, et al. New case of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Functional analysis of eight mutations. *European journal of medical genetics* 2013;56:411-5.

12. Pitt JJ, Peters H, Boneh A, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: urinary organic acid profiles and expanded spectrum of mutations. *Journal of inherited metabolic disease* 2015;38:459-66.