

疾患名：スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症
Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency

1. 疾患概要

スクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼは肝外組織においてケトン体のエネルギーとしての利用に必須の酵素であり、本酵素の欠損は、感染や飢餓など肝臓におけるケトン体産生が高まると、血中にケトン体が蓄積しケトアシドーシス発作をきたす疾患である¹⁻³。そのようなストレス状態でなければ全く無症状である。SCOT 遺伝子 (*OXCT1*) は染色体 5p13.1^{4,5} にあり、SCOT 欠損症は常染色体劣性遺伝をとる。血液アシルカルニチン分析や尿有機酸分析では特異的な所見はなく、疑ったら活性測定、遺伝子解析にて診断する必要がある。典型例では持続性ケトーシス、持続的ケトン尿がみられ、診断価値があるが、すべての症例に見られる所見ではない。重篤なケトアシドーシスのため死亡することもある疾患である。本症とわかれば、早期のグルコース補給で重篤な発作は避けられることから診断を確定してフォローすることが重要である。

疫学

これまで世界で30例程度の報告が有り⁴⁻²⁵、日本では4家系6症例が診断されている^{9,17,23}。

2. 臨床病型

① 発症前型

新生児タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症状例を指す。

② 急性発症型

新生児発症と生後数ヶ月から2歳頃に乳幼児期発症の2つの発症ピークがある¹⁻³。

3. 臨床症状

新生児発症型：患者の半数は新生児期に哺乳障害、多呼吸などで発症、ケトアシドーシスをきたす。

乳幼児期発症型：通常生後数ヶ月から2歳頃に、飢餓、感染時に、嘔吐、多呼吸、意識障害を伴うケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状である。

4. 参考となる一般検査・画像所見

① 一般検査所見

ケトアシドーシス時

著しい代謝性アシドーシス (pH<7.3, HCO₃<15mmol/L)

典型例では pH<7.2, HCO₃<10mmol/L を示す

総ケトン体>7mM (日本でμmol/L で示されることが多いので7000μmol/L 以上)

典型例では10mM を超える

遊離脂肪酸<<総ケトン体

発作早期から遊離脂肪酸/総ケトン体比は0.3を切ることが多い。

血糖 高血糖、低血糖もある。

非発作時

持続性ケトーシス [食事摂取時も含めて血中ケトンが高く、尿ケトン体陽性] が見られれば本症が疑われる。しかし持続性ケトーシスのない症例もある¹⁷。

5. 診断の根拠となる特殊検査

①有機酸分析：非特異的 他のケトアシドーシスをきたす疾患を鑑別上必要

- ② タンデムマスによるアシルカルニチン分析：非特異的
他のケトアシドーシスをきたす疾患を鑑別上必要
- ③ 線維芽細胞もしくはリンパ球にて酵素活性，イムノブロット：
SCOT 活性の著しい低下（正常の20%以下）
もしくはイムノブロットでT2 蛋白の著しい低下（正常の20%以下）
- 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 β -ケトチオラーゼ欠損症

本症と同様のケトアシドーシス発作をきたす疾患である。有機酸分析，アシルカルニチン分析所見，酵素活性，遺伝子解析で最終的に鑑別する。

③ ロタウイルス感染症などによる著しい異化によるケトアシドーシス

SCOT 欠損症もロタウイルス感染などに伴って発症することがあるが，重篤な胃腸炎などでは SCOT 活性が正常でも一般検査所見①に示すような著しいケトアシドーシス所見を示すことがある。

7. 診断基準

上記臨床症状の①，一般検査の①を満たし，診断の根拠となる特殊検査の ①もしくは②を認めるものを疑診例とし，③④のどちらかを満たすものを確定例とする。

8. 急性期診療

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。

著しいケトアシドーシス発作にて本症を疑われた場合の対応

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

ケトン体産生，脂肪酸 β -酸化系を完全に抑制することが必要であり，それに見合うだけのグルコースを輸液することが必要である。

（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）8~10 mg/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

ケトン体産生が抑制されればアシドーシスは改善に向かう。

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[®]）を投与する。

メイロン®: 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<、pCO₂ 20 mmHg<、HCO₃⁻ 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

診断が確定していれば、必要とすることはほとんどない。しかし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

急性期管理に人工呼吸器管理を必要とすることがある。

9. 慢性期治療

重篤なケトアシドーシスをいかに起こさないかが重要である。一般には食後6-8時間でグリコーゲン枯渇し、脂肪酸β酸化によるケトン体産生が亢進し血糖維持に重要となる。SCOT欠損症ではその後急激なケトン体の上昇をきたすことになる。このため空腹時間を短くすることが基本的な対応となる。ケトン原性アミノ酸の負荷を避けるため軽度の蛋白制限、高炭水化物食も有効と考えられる。また重炭酸ナトリウムの内服を行っている例もみられる。飢餓をさけ、胃腸炎などで摂食不能時や、発熱など異化亢進時などケトン産生ストレスの時には早期の十分なブドウ糖輸液により重篤なケトアシドーシスを防ぐことが重要である。

1) 重篤な発作の予防

間欠的に発症するエピソードは的確に診断され、早期に治療されなければならない。軽い感染時などに炭水化物リッチなスナックなどの頻回の補食が奨められる。日本の環境であれば、迷ったら糖輸液を受ける。自宅での尿ケトン試験紙モニターも有用。

2) 脂肪摂取

過剰な脂肪摂取は控えるべきである。ケトン食は明らかに禁忌である。平均的な日本人の食事においては、ケトン代謝異常症の患者においても特段の脂肪制限をする必要はないと考えられる。しかし欧米化した食餌、ハンバーガーやフライドチキンを過食することは避ける。

3) タンパク摂取

SCOT欠損症においてもタンパク制限は有効であろう。しかし長期的な効果は不明である。小児患者においては2.0g/kg/day程度の摂取量で症状は安定している。

4) カルニチンの補充

特に血中カルニチン濃度が低い患者において考慮されるべきである

10. フォローアップガイドライン

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。

一般的評価と栄養学的評価

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう注意する。

・身長、体重測定

・血液ガス分析、血液ガス、血糖、ケトン体、遊離脂肪酸、アンモニア、血漿アミノ酸分析、末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目など： 検査は受診時、体調不良時におこ

なう。

・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。

神経学的評価

年1回程度の発達チェックや1回/1～3年程度の頭部MRI（MRS）の評価
発作が重篤であった場合はその後確認のためMRIをとっておくことが望ましい。

- ・てんかん合併時：脳波検査も年1回程度行う。
- ・運動機能障害：早期からの理学療法、作業療法、言語療法の介入が必要である。

心臓エコー検査

本症において心筋症の報告がある。1年1回程度の心エコーが望ましい。

11. 成人期の問題

成人期の本症の臨床像についての報告は乏しい。そのため定期的なフォローは必要と考えられる。

食事療法等

本症では10歳以降ケトアシドーシス発作の危険性は低下すると考えられている。

運動等

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。

妊娠、出産

1例の女性において十分な管理のもとで正常出産をしていることが報告されている²²。つわりの強い時期には異化亢進状態にならないように注意することは必要である。

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. 深尾敏幸：ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に。日児誌 111：723-739、2007
4. Fukao T, Mitchell GA, Song XQ, et al. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT): cloning of the human SCOT gene, tertiary structural modeling of the human SCOT monomer, and characterization of three pathogenic mutations. *Genomics* 2000;68:144-51.
5. Kassovska-Bratinova S, Fukao T, Song XQ, et al. Succinyl CoA: 3-oxoacid CoA transferase (SCOT): human cDNA cloning, human chromosomal mapping to 5p13, and mutation detection in a SCOT-deficient patient. *American journal of human genetics* 1996;59:519-28.
6. Cornblath M, Gingell RL, Fleming GA, Tildon JT, Leffler AT, Wapnir RA. A new syndrome of ketoacidosis in infancy. *J Pediatr* 1971;79:413-8.
7. Tildon JT, Cornblath M. Succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. *The Journal of clinical investigation* 1972;51:493-8.
8. Perez-Cerda C, Merinero B, Sanz P, et al. A new case of succinyl-CoA: acetoacetate transferase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 1992;15:371-3.
9. Sakazaki H, Hirayama K, Murakami S, et al. A new Japanese case of succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 1995;18:323-5.
10. Pretorius CJ, Loy Son GG, Bonnici F, Harley EH. Two siblings with episodic ketoacidosis

- and decreased activity of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA-transferase in cultured fibroblasts. *Journal of inherited metabolic disease* 1996;19:296-300.
11. Niezen-Koning KE, Wanders RJ, Ruiten JP, et al. Succinyl-CoA:acetoacetate transferase deficiency: identification of a new patient with a neonatal onset and review of the literature. *European journal of pediatrics* 1997;156:870-3.
 12. Rolland MO, Guffon N, Mandon G, Divry P. Succinyl-CoA:acetoacetate transferase deficiency. Identification of a new case; prenatal exclusion in three further pregnancies. *Journal of inherited metabolic disease* 1998;21:687-8.
 13. Snyderman SE, Sansaricq C, Middleton B. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *Pediatrics* 1998;101:709-11.
 14. Song XQ, Fukao T, Watanabe H, et al. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency: two pathogenic mutations, V133E and C456F, in Japanese siblings. *Human mutation* 1998;12:83-8.
 15. Baric I, Sarnavka V, Fumic K, et al. A new case of succinyl-CoA:acetoacetate transferase deficiency: favourable course despite very low residual activity. *Journal of inherited metabolic disease* 2001;24:81-2.
 16. Berry GT, Fukao T, Mitchell GA, et al. Neonatal hypoglycaemia in severe succinyl-CoA:3-oxoacid CoA-transferase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* 2001;24:587-95.
 17. Fukao T, Shintaku H, Kusubae R, et al. Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA Transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res* 2004;56:858-63.
 18. Longo N, Fukao T, Singh R, et al. Succinyl-CoA:3-ketoacid transferase (SCOT) deficiency in a new patient homozygous for an R217X mutation. *Journal of inherited metabolic disease* 2004;27:691-2.
 19. Fukao T, Sakurai S, Rolland MO, et al. A 6-bp deletion at the splice donor site of the first intron resulted in aberrant splicing using a cryptic splice site within exon 1 in a patient with succinyl-CoA: 3-Ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Mol Genet Metab* 2006;89:280-2.
 20. Fukao T, Kursula P, Owen EP, Kondo N. Identification and characterization of a temperature-sensitive R268H mutation in the human succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene. *Mol Genet Metab* 2007;92:216-21.
 21. Yamada K, Fukao T, Zhang G, et al. Single-base substitution at the last nucleotide of exon 6 (c.671G>A), resulting in the skipping of exon 6, and exons 6 and 7 in human succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene. *Mol Genet Metab* 2007;90:291-7.
 22. Merron S, Akhtar R. Management and communication problems in a patient with succinyl-CoA transferase deficiency in pregnancy and labour. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:280-3.
 23. Fukao T, Ishii T, Amano N, et al. A neonatal-onset succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c.658-666dupAACGTGATT p.N220_I222dup mutations in the OXCT1 gene. *Journal of inherited metabolic disease* 2010.
 24. Fukao T, Sass JO, Kursula P, et al. Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:619-24.
 25. Hori T, Fukao T, Murase K, Sakaguchi N, Harding CO, Kondo N. Molecular basis of two-exon skipping (exons 12 and 13) by c.1248+5g>a in OXCT1 gene: study on intermediates of OXCT1 transcripts in fibroblasts. *Human mutation* 2013;34:473-80.