

# 繰り返す低血糖発作を契機にミトコンドリア3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA合成酵素欠損症と診断した乳児の一例

著者	村井 雄紀, 原 周平, 安本 倫寿, 近藤 立樹, 佐久間 美佳, 寺尾 紗世, 三神 美子, 塩田 勉, 上野 大蔵, 太田 達樹, 佐藤 恵, 森下 雄大, 大久保 由美子, 福岡 哲哉, 福田 冬季子
雑誌名	浜松医科大学小児科学雑誌
巻	2
号	1
ページ	37-42
発行年	2022-03-15
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004070">http://hdl.handle.net/10271/00004070</a>

原著(症例報告)

繰り返す低血糖発作を契機にミトコンドリア 3-ヒドロキシ-3-メチル

グルタリル-CoA 合成酵素欠損症と診断した乳児の一例

## An infantile case of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency presenting recurrent severe hypoglycemia

静岡済生会総合病院小児科<sup>1)</sup>, 浜松医科大学浜松成育医療学講座<sup>2)</sup>

村井 雄紀<sup>1)</sup>, 原 周平<sup>1)</sup>, 安本 倫寿<sup>1)</sup>, 近藤 立樹<sup>1)</sup>, 佐久間美佳<sup>1)</sup>, 寺尾 紗世<sup>1)</sup>,  
三神 美子<sup>1)</sup>, 塩田 勉<sup>1)</sup>, 上野 大蔵<sup>1)</sup>, 太田 達樹<sup>1)</sup>, 佐藤 恵<sup>1)</sup>, 森下 雄大<sup>1)</sup>,  
大久保由美子<sup>1)</sup>, 福岡 哲哉<sup>1)</sup>, 福田冬季子<sup>2)</sup>

Department of Pediatrics, Shizuoka Saiseikai General Hospital<sup>1)</sup>

Department of Hamamatsu Child Health and Development, Hamamatsu University School of Medicine<sup>2)</sup>

Yuki MURAI<sup>1)</sup>, Shuhei HARA<sup>1)</sup>, Tomohisa YASUMOTO<sup>1)</sup>, Tatsuki KONDO<sup>1)</sup>, Mika SAKUMA<sup>1)</sup>,  
Sayo TERAO<sup>1)</sup>, Yoshiko MIKAMI<sup>1)</sup>, Tsutomu SHIODA<sup>1)</sup>, Daizo UENO<sup>1)</sup>, Tatsuki OTA<sup>1)</sup>,  
Megumi SATO<sup>1)</sup>, Takehiro MORISHITA<sup>1)</sup>, Yumiko OKUBO<sup>1)</sup>, Tetsuya FUKUOKA<sup>1)</sup>, Tokiko FUKUDA<sup>2)</sup>

キーワード: ミトコンドリアHMG-CoA合成酵素欠損症, *HMGCS2*遺伝子, 非ケトン性低血糖,  
ケトン体産生障害

### 〈概要〉

ミトコンドリア 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA (HMG-CoA) 合成酵素欠損症は, *HMGCS2* 遺伝子の異常による常染色体劣性遺伝性ケトン体産生異常症であり, 非ケトン性低血糖症, 意識障害, 肝腫大, 代謝性アシドーシスを引き起こす。

月齢 7 ヶ月, 胃腸炎症状と経口摂取不良時に血糖値 10 mg/dL 未満の低血糖を初発し, その後反復。低血糖発症時の検査で, 肝逸脱酵素上昇と遊離脂肪酸/総ケトン体比 11.2 と著明高値を認め, *HMGCS2* 遺伝子に, c.1175C>T (p.Ser392Leu) と c.437T>C

(p.Met146Thr) の複合ヘテロ接合性変異を同定し, HMG-CoA 合成酵素欠損症と診断した男児例を報告する。

HMG-CoA 合成酵素欠損症の診断確定には遺伝子解析が有用であるが, 特徴的な有機酸分析やアシルカルニチン分析のパターンがないため, 本疾患を疑って検査しないと診断は不可能であり, 多くの未診断例が存在すると推定されている。診断が確定され, 代謝ストレス時の飢餓を予防すれば, 一般に予後良好とされているため, 確実に診断することが重要である。

### 〈緒言〉

ミトコンドリア 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA (HMG-CoA) 合成酵素は, 肝臓で脂肪酸 β 酸化

2021年11月15日受付, 2021年12月23日受理

Corresponding Author: 村井 雄紀

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL & FAX 053-435-2312・053-435-2311

E-mail: yuki522m@gmail.com

系において産生されたアセチル-CoA, アセトアセチル-CoA から HMG-CoA を合成する酵素である。HMG-CoA はその後 HMG-CoA リアーゼによりアセト酢酸に変換される。

HMG-CoA 合成酵素欠損症 (OMIM# 605911) は, HMG-CoA 合成酵素遺伝子 (*HMGCS2*) の異常による, 常染色体劣性遺伝形式をとる希少なケトン体代謝異常症である。乳幼児期に, 感染や飢餓などにより低血糖発作を発症し, しばしば代謝性アシドーシスや昏睡を伴う。本疾患はケトン体産生障害が主病態であり, 脂肪酸代謝異常症を示唆する非 (低) ケトン性低血糖, 脂肪肝, ジカルボン酸尿を呈するが, 血清/濾紙血アシルカルニチン分析に異常を認めない症例では, ケトン体産生異常症を疑い, 遺伝子検査を行う必要がある。

今回, 重度の低血糖を繰り返し認め, HMG-CoA 合成酵素欠損症の診断に至った 7 ヶ月男児の症例について報告する。

〈症例〉

7 ヶ月男児。

【出生歴】在胎 38 週 4 日, 帝王切開 (既往帝王切開)。身長 48.0 cm (-0.5 SD), 体重 2,910 g (-0.2 SD)。

新生児一過性多呼吸の診断で NICU に約 1 週間入院。

【発達歴】頸定 4 ヶ月, 寝返り 6 ヶ月, ずり這い 7 ヶ月, 座位保持不可。

【既往歴】特記事項なし。

【家族歴】特記事項なし。

【現病歴】入院 2 週間前に嘔吐を認め, 近医で急性胃腸炎と診断された。同時期より経口摂取不良が続いていた。入院当日朝の哺乳後から嘔吐が出現し, その後経口摂取困難となり近医受診した。急性胃腸炎や腸重積が疑われ当院に紹介受診した。

【受診時現症】身長: 68.0 cm (-0.5 SD), 体重: 7,198 g (-1.2 SD), 体温: 38.2 °C, 心拍数: 140 回/分, 血圧: 104/47 mmHg, 呼吸数: 60 回/分, SpO<sub>2</sub>: 99% (室内気)。意識清明だったが, 顔面はやや蒼白だった。腹部は軟で腸蠕動音やや亢進しており, 肝を右季肋下に 4 cm 触知した。発疹は認めなかった。

診察中に視線が合わなくなり意識障害を疑い, 簡易血糖測定器で血糖測定を行い, 血糖値 10 mg/dL 未満と重度の低血糖を認めた。点滴静脈注射用ルート

表 1 入院時血液検査、尿検査

WBC	31390	/ $\mu$ L	pH	7.298	
RBC	434	$\times 10^4/\mu$ L	PvCO <sub>2</sub>	32.5	mmHg
Hb	11.3	g/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	15.9	mmol/L
Ht	34.4	%	ABE	-9.5	mmol/L
MCV	79.3	fL	Lactate	25.0	mg/dL
MCHC	32.8	%	AG	15.1	mEq/L
Plt	61.2	$\times 10^4/\mu$ L	(尿検査)		
AST	69	U/L	pH	5.5	
ALT	72	U/L	蛋白	(-)	
LDH	285	U/L	糖	(-)	
T-Bil	0.50	mg/dL	ケトン体	(1+)	
Cre	0.21	mg/dL	ウロビリノーゲン	( $\pm$ )	
BUN	15	mg/dL	ビリルビン	(-)	
Na	138	mEq/L	潜血	(-)	
K	3.7	mEq/L	白血球エステラーゼ	(-)	
Cl	106	mEq/L	亜硝酸塩	(-)	
BS	123	mg/dL	尿比重	1.015	
CRP	0.027	mg/dL			

ブドウ糖液経静脈投与から約10分後に採取した検体。

を確保し、20%ブドウ糖液 10 mL を経静脈投与した後、ブドウ糖加酢酸リンゲル液を 60 mL/h で投与開始した。その後、血糖値は速やかに 100 mg/dL 以上まで上昇した。輸液開始から約 1.5 時間後に意識清明となったことを確認した上で、入院とした。

#### 【入院時検査所見】

**血液・尿検査** (表 1) : 白血球数 31,390/ $\mu$ L と高値だったが、CRP は 0.027 mg/dL と上昇を認めなかった。pH 7.298,  $\text{HCO}_3^-$  15.9 mmol/L, BE -9.5 mmol/L, AG 15 mEq/L とアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスを認めた。AST 69 U/L, ALT 72 U/L と肝逸脱酵素の軽度上昇を認めた。尿中ケトン体は (1+) であった。

**胸腹部単純 X 線検査** : 心胸郭比 0.49 と心拡大なく、両肺野の透過性は良好であった。腸管ガス像に明らかな分布異常を認めなかった。

**腹部超音波検査** (図 1) : 肝臓のエコー輝度が上昇しており、肝腎コントラストを認めた。

**腹部単純 CT 検査** (図 2) : 肝実質は低吸収であり、軽度の肝腫大を認めた。脾腫は認めなかった。

【特殊検査所見】 critical sample による血液検査 (表 2) では、AST 148 U/L, ALT 163 U/L と肝逸脱酵素の上昇、また遊離脂肪酸/総ケトン体比 11.2 と著明な

上昇を認めた。濾紙血アシルカルニチン分析では異常所見を認めなかった。尿中有機酸分析では、アジピン酸  $206 \times 10^5$  (正常 :  $0.0-5.0 \times 10^5$ )、スベリン酸  $122 \times 10^5$  (正常 :  $0.3-4.7 \times 10^5$ )、セバシン酸  $118 \times 10^5$  (正常 :  $0.4-7.0 \times 10^5$ ) と著明な上昇を認めた一方で、3-ヒドロキシ酪酸  $38 \times 10^5$  (正常 :  $0-3.7 \times 10^5$ )、アセト酢酸  $8 \times 10^5$  (正常 :  $0-0 \times 10^5$ ) とケトン体上昇は軽度であった。また、グルタル酸  $13 \times 10^5$  (正常 :  $0.0-4.0 \times 10^5$ ) と軽度上昇を認めた。

【入院後経過】入院後は嘔吐を認めなかった。入院 2 日目から水様性下痢が出現したことから、急性胃炎とそれに伴う哺乳不良により低血糖をきたしたと考えた。便中のノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルスの迅速検査はいずれも陰性であった。

入院後、低血糖を認めず、400 mL/日程度の哺乳が可能となったため、入院 3 日目に輸液を終了した。空腹時血糖値は輸液終了後も 60-90 mg/dL 程度で推移していた。しかし、入院 6 日目、母乳を 110 mL 摂取した約 2.5 時間後に再び意識障害と顔面蒼白を認め、血糖値 10 mg/dL 未満の低血糖が出現した。critical sample を採取後に 20%ブドウ糖液 10 mL を経静脈投与し、約 30 分後に意識清明となった。

その後、輸液を行いながら経口摂取増量を試みた

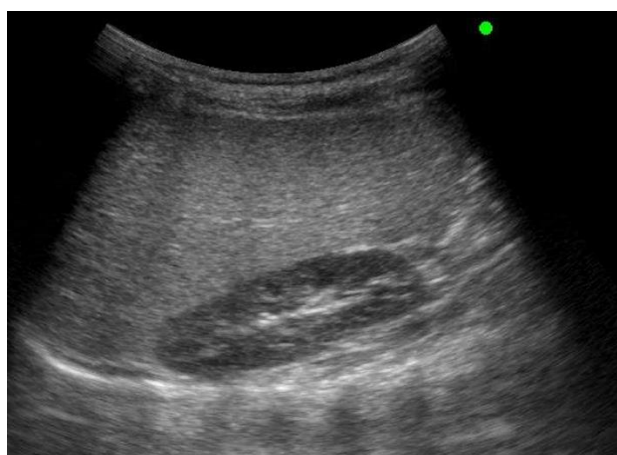


図 1 腹部超音波検査 (入院3日目)

肝臓のエコー輝度が上昇しており、肝腎コントラストを認める。

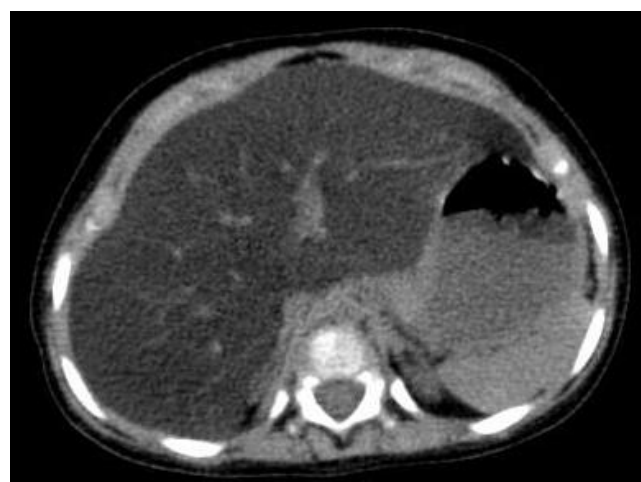


図 2 腹部単純CT検査 (入院7日目)

肝実質は低吸収、軽度の肝腫大を認める。

表 2 critical sample (入院 6 日目)

AST	148	U/L	FreeT <sub>3</sub>	2.19	pg/mL
ALT	163	U/L	FreeT <sub>4</sub>	0.99	ng/dL
LDH	341	U/L	インスリン	1.0	μU/mL
NH <sub>3</sub>	50	μg/dL	遊離カルニチン	10.8	μmol/L
BS	10	mg/dL	アシルカルニチン	39.9	μmol/L
ACTH	1600	pg/mL	遊離脂肪酸(FFA)	3145	μmol/L
コルチゾール	52.5	μg/dL	総ケトン体(TKB)	280	μmol/L
TSH	0.170	μIU/mL	FFA/TKB	11.2	

が、正常血糖値を維持するための十分な経口摂取ができなかったため、入院 11 日目から経管栄養を導入し、入院 14 日目に輸液を終了した。入院 27 日目に施行した頭部 MRI 検査では、拡散強調画像における内包、放線冠、脳梁膨大部などの高信号域といった低血糖脳症の所見を認めなかった。家族に経管栄養の手技を指導し、入院 41 日目に退院とした。

【退院後経過】退院後は 1 歳時点まで低血糖発作の再燃を認めていない。11 ヶ月時点でつかまり立ち、1 歳 3 ヶ月時点で独歩可能となったことを確認した。一方で、その後も経口摂取が進まず、経管栄養は継続中である。退院から 197 日後の受診時 (1 歳 3 ヶ月)、肝逸脱酵素は正常範囲内まで低下し、腹部超音波検査で入院時と比して肝腎コントラストの改善を認めた (図 3)。

【遺伝子検査】先天性ケトン体および脂肪酸代謝異常症遺伝子パネル検査の結果、*HMGCS2* 遺伝子に、父由来の NM\_005518.4:c.1175C>T (p.Ser392Leu) と、母由来の NM\_005518.4:c.437T>C (p.Met146Thr) が、複合ヘテロ接合性に検出された。前者は既報<sup>1)</sup>で病的変異として報告があり、後者は報告のない rare variant であった。

#### 〈考察〉

本疾患は 1997 年に初めて報告され<sup>2)</sup>、現在までに 30 以上の症例が報告されている<sup>3)</sup>。多くの症例が乳児期から幼児期に発症し、重篤な低血糖発作を呈し、意識障害や痙攣を認める。数日間に渡る胃腸炎症状



図 3 腹部超音波検査 (退院から 197 日後)

肝腎コントラストは入院時と比較して軽減している。

の後に発症した症例<sup>2)4)5)</sup>や、上気道炎症状に経口摂取量減少を伴い発症した症例<sup>6)7)</sup>が報告されている。発作時には、非ケトン性低血糖、代謝性アシドーシス、肝逸脱酵素上昇、遊離脂肪酸/ケトン体比高値 (>2.5) を認めることが一般的である。画像検査では脂肪肝や肝腫大を認めることが多い<sup>7)</sup>。また、非発作時にはそれらの所見を認めないことも特徴である。尿中有機酸分析では、グルタル酸などのジカルボン酸や、4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン (4HMP) の高値を認めた例が報告されている<sup>6)9)</sup>。一方で、特徴的なアシルカルニチン分析のパターンがないことや、欠損酵素の活性測定が困難であることから、診断確定例が少ないとされている。診断確定には遺伝子解析が有用だが、本疾患を疑って検査しないと診断は不可能であり、多くの未診断例が存在すると推定されている。

表 3 *HMGCS2* NM\_005518.4:c.437T>C (p.Met146Thr) の *in silico* 解析結果

解析プログラム	病原性スコア
PolyPhen-2	0.999
CADD	26.7
SIFT	0.056
Mutation Taster	0.9999

上記より、母由来の variant の病原性が示唆された (1). 同じ部位の missense mutation である c.437T>G (p.Met146Arg) は病的変異と報告されている (2). 父由来の NM\_005518.4:c.1175C>T (p.Ser392Leu) は病的変異であると報告されており (3), また本症例の臨床像は本疾患として矛盾しないものである (4).

ACMG のガイドラインに照らし合わせると、(1) より PP3, (2) より PM5, (3) より PM3, (4) より PP4 を満たすと考えられるため、上記の母由来の variant は Likely Pathogenic であると判断した。

本疾患は、*HMGCS2* 遺伝子に両アレル性の病的変異を認めると、確定診断となる。本症例では前述の通り *HMGCS2* 遺伝子に両アレル性の変異を認めた。このうち、c.1175C>T (p.Ser392Leu) は、日本国内の症例で検出された rare variant であり、Ago らが機能解析を行っている。Ago らは、大腸菌を用いて変異型の酵素を発現させ、*in vitro* で酵素活性の低下を確認したことより、c.1175C>T (p.Ser392Leu) は病的変異であると報告している<sup>1)</sup>。一方、c.437T>C (p.Met146Thr) は、未報告の rare variant だが、同じ部位の missense mutation である c.437T>G (p.Met146Arg) は病的変異と報告されている<sup>10)</sup>。ここで、c.437T>C (p.Met146Thr) の *in silico* 解析結果を表 3 に示す。このうち、SIFT では病原性は示唆されなかったが、PolyPhen-2, CADD, Mutation Taster ではいずれも病原性が示唆された。これらの結果を、the American College of Medical Genetics (ACMG) などが 2015 年に発表したガイドライン<sup>11)</sup> に照らし合わせると、PM3, PM5, PP3, PP4 を満たすと考えられるため、Likely Pathogenic と判断した。本症例は、本疾患の臨床所見を満たすことと、遺伝子検査で 1 つの病的変異と 1 つの Likely Pathogenic のバリエーションを複合ヘテロ接合性に認めたことより、本疾患と確定診断した。

既報では、初回の重度の低血糖発作を契機として診断に至り、その後は長時間の絶食を避けることで低血糖発作を反復せずに経過した例が多い<sup>2)4)7)</sup>。し

かし、本症例では診断までに低血糖発作を 2 回認めた。1 回目の低血糖発作後、経口摂取が十分には改善していなかったこと、胃腸炎に伴う吸収不全が遷延していたことにより、2 回目の低血糖発作が起こった可能性がある。本疾患の低血糖発作の予防には、空腹を避けることが重要である。特に感染症罹患時などの異化亢進時には、糖質の補給を行う必要がある。糖質摂取不良時には、糖質の経静脈投与を行い、低血糖を予防する必要がある。

低血糖発作の反復を予防できた症例が存在する一方で、発作後に死亡した例<sup>8)</sup>や、低血糖脳症を発症した例<sup>6)</sup>もあり、注意が必要である。本症例では、低血糖発作後の頭部 MRI 検査で低血糖脳症の所見を認めなかったが、退院後も経口摂取が不十分なまま経過している。低血糖発作との関連は断定できないが、発達遅滞を含めた神経学的後遺症の評価を続けていく必要がある。本疾患の長期的な予後の報告はなく、今後の症例のフォローアップが必要である。

#### 〈結論〉

乳児期の低血糖発作を契機に HMG-CoA 合成酵素欠損症と診断し、未報告の遺伝子変異を認めた一例を報告する。乳児期や幼児期において、非 (低) ケトン性低血糖や低血糖時の遊離脂肪酸/総ケトン体比 >2.5, 代謝性アシドーシス, 肝機能異常, 脂肪肝を認めた際は、本疾患も考慮する必要がある。

〈謝辞〉

本症例の遺伝子検査は、岐阜大学小児科学教室に検体を提出し、遺伝子結果報告は、吾郷耕彦先生、笹井英雄先生に、遺伝子解析は、かずさDNA研究所の細川淳一先生、小原收先生に施行していただいた。

本研究の *in silico* 解析は、浜松医科大学小児科学講座の増永陽平先生のご協力を得て行った。

本研究の一部は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の難治性疾患実用化研究事業の支援によって行われた (課題番号 : JP19ek0109276, JP20ek0109482)。

〈引用文献〉

- 1) Ago Y, Otsuka H, Sasai H, et al. Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations. *Exp Ther Med*. 2020;20:39.
- 2) Thompson GN, Hsu BY, Pit JJ, et al. Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase. *N Engl J Med*. 1997;337:1203–1207.
- 3) Wang Q, Yang YL, Liu M, et al. Clinical, biochemical, molecular and therapeutic characteristics of four new patients of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency. *Clin Chim Acta*. 2020;509:83–90.
- 4) Morris AA, Lascelles CV, Olpin SE, et al. Hepatic mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency. *Pediatr Res*. 1998;44:392–396.
- 5) Ramos M, Menao S, Arnedo M, et al. New cases of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. Functional analysis of eight mutations. *Eur J Med Genet*. 2013;56:411–415.
- 6) Conboy E, Vairo F, Schultz M, et al. Mitochondrial 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA synthase deficiency: unique presenting laboratory values and a review of biochemical and clinical features. *JIMD Rep*. 2018;40:63–69.
- 7) Lee T, Takami Y, Yamada K, et al. 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*. 2019;48:19–25.
- 8) Liu H, Miao JK, Yu CW, et al. Severe clinical manifestation of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency associated with two novel mutations: a case report. *BMC Pediatr*. 2019;19:344.
- 9) Conlon TA, Fitzsimons PE, Borovickova I, et al. Hypoglycemia is not a defining feature of metabolic crisis in mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: Further evidence of specific biochemical markers which may aid diagnosis. *JIMD Rep*. 2020;55:26–31.
- 10) Puisac B, Marcos-Alcalde I, Hernández-Marcos M, et al. Human mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency: role of enzyme dimerization surface and characterization of three new patients. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1010.
- 11) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–424.