

201128050A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

日本人長鎖脂肪酸代謝異常症の
診断方法の確立、及び治療方法の開発に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大竹 明

平成24（2012）年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
日本人長鎖脂肪酸代謝異常症の診断方法の確立、 及び治療方法の開発に関する研究		
研究代表者 大竹 明 (埼玉医科大学医学部小児科)	-----	1
(資料) タンデムマス・スクリーニング導入に向けての提言 (埼玉県、さいたま市マス・スクリーニング合同連絡会議)		
(別冊資料) 長鎖脂肪酸代謝障害のハンドブック		
II. 分担研究報告		
1. 新生児期発症VLCAD欠損症患者への治療介入とその予後		
遠藤文夫 (熊本大学大学院生命科学研究部 教授)	-----	13
2. 長鎖脂肪酸代謝異常症の遺伝学的検査実施時の倫理的配慮について		
奥山虎之 (国立成育医療研究センター臨床検査 部長)	-----	19
3. タンデムマスを使用した新生児拡大マススクリーニングにて発見される 長鎖脂肪酸代謝異常症のフォローアップ体制の整備についてに関する研究		
高柳正樹 (千葉こども病院 副院長)	-----	21
4. タンデムマス法によって発見された長鎖脂肪酸代謝異常症例の検討		
長谷川有紀 (島根大学医学部 小児科)	-----	23
5. VLCAD 欠損症と CPT-2 欠損症の確定診断：実績と課題		
但馬 剛 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学)	-----	27
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	35

〔I〕 総括研究報告

日本人長鎖脂肪酸代謝異常症の診断方法の確立、
及び治療方法の開発に関する研究

研究代表者 大竹 明 埼玉医科大学医学部 小児科 教授

研究要旨

遠藤は、VLCAD 欠損症の新生児に対し、迅速な救急対応にて救命、正常発達を呈していたが、RS ウイルス感染時に突然死した症例を経験し、本症の感染対策を重要な課題として提示した。奥山は、本症の長期追跡調査を可能にする体制を検討し、適切な登録・追跡事業としては既存の体制はいずれも多くあることを指摘し、新生児マス・スクリーニング事業と先天代謝異常学会のような関連学会が協力した新たな体制の確立を必要とした。高柳は、マス・スクリーニングで発見された患者をきちんと治療管理するための要件を検討し、かかりつけ医、近隣の救急病院、代謝異常症専門医のいる施設の 3 者の連携体制構築が急務とした。長谷川は、新生児発症型は重症で生命予後不良であるが、他の病型は生命予後良好であることより発症前に本疾患を早期診断することは発症・障害予防につながることを強く指摘した。VLCAD 欠損症の遺伝子解析も継続し、K264E と K382Q が日本人症例の hot spot である可能性を示唆した。但馬は、VLCAD 欠損症 1 例を新規に確定診断すると共に、過去に見逃されていた遺伝子異常がスプライシング異常をもたらす変異であることを確認した。さらに現行の日齢 5 での採血で CPT2 欠損症を見逃しなくスクリーニングするためには、低めの陽性基準に速やかな確定・除外診断のための酵素診断法を組み合わせるシステムの構築が必須であると結論した。大竹は、アンケート調査により日本における長鎖脂肪酸代謝異常症患者数と頻度を確定した。最多の VLCAD 欠損症の頻度が 1/12.8 万、全体の頻度が 1/5.6 万であり、マス・スクリーニングで発見された全例が後遺症無く生存していることを示し、タンデムマス・スクリーニングの重要性を示した。以上より長鎖脂肪酸代謝異常症は、タンデムマスを用いた新生児マス・スクリーニングとその後の確定診断・フォローアップ体制、および長期追跡調査体制構築の重要性が明らかとなった。（各酵素の略語については表 1 を参照）

研究分担者

遠藤 文夫

（熊本大学大学院生命科学研究部 教授）

奥山 虎之

（国立成育医療研究センター臨床検査 部長）

高柳 正樹

（千葉県こども病院 副院長）

長谷川 有紀

（島根大学医学部小児科 助教）

但馬 剛

（広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 助教）

A. 研究目的

長鎖脂肪酸代謝異常症は、従来から乳児突然死症候群、ライ症候群、インフルエンザ脳症などに紛れて診断のできないまま亡

くなる例も多かった。タンデムマス法を中心とする診断法の進歩と相俟って最近診断症例数が急増しているが、全体像の把握は未だ完全と言うにはほど遠い。そこで本研究においては長鎖脂肪酸代謝異常症の（１）患者数と病状の現状把握、（２）新規の診断基準の作成、（３）病態に合わせた治療指針の作成、（４）医療現場へのフィードバックに基づく今後の長期フォローアップ・支援体制の確立を目的とする。本疾患の管理は、例外はあるものの、基本的には難しくない。今後、タンデムマス法を利用した新生児マス・スクリーニング（NBS）の進展に伴い新規患者の大幅な増加が見込まれる今こそ、大規模なコホートスタディに基づく正確な病像の把握と、それに準拠した新規の診断・フォローアップ指針の作成、およびその結果を医療機関にフィードバックすることにより長期フォローアップ・支援体制の確立を行うことが急務と考える。

B. 研究方法

以下の３つの集団を対象として、インフォームド・コンセントを得た後に検体を採取し、タンデムマス法を用いて候補症例をピックアップする。３つの集団とは、１）タンデムマス法を用いた NBS で疑われた症例、２）乳児突然死症候群やライ症候群、インフルエンザ脳症などとして急性発症した症例、３）幼児期以降に筋肉痛、脱力、肝機能障害のエピソードなど骨格筋症状で発症した症例である。

研究の進め方としては以下の手順で行う。上記の研究を進めるとともに文献調査、アンケート調査を実施し、我が国における長鎖脂肪酸代謝異常症の発生状況を調査する。

これらの研究から患者数と病状の現状把握を行う。長鎖脂肪酸代謝異常症の上記疫学調査をもとに本疾患のスクリーニングから確定診断に至る診断支援体制を構築する。それを基に長鎖脂肪酸代謝異常症の各病状に応じた治療指針の作成を試みる。これらを基に、スクリーニング→確定診断→病状・病型に応じたきめ細かな治療とフォローアップに至る、全国的なシステム作りを試みる。

長期フォローアップ体制を整えるとともに年長児～成人における症例の観察を進め、長期の治療あるいは支援体制の試案を作成する。

（倫理面への配慮）

アンケート調査等による臨床情報の収集は、埼玉医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。遺伝子解析研究についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）および、医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（日本医学会 2011 年 2 月）に基づいて、これとは別に各研究機関の倫理審査委員会において承認を得て行った。

C. 研究結果

遠藤は、VLCAD（略語については表 1 を参照）欠損症の新生児に対し、迅速な救急対応にて救命し、以後正常発達を示していたが、2 歳になり RS ウイルス感染時に突然死した症例を経験した。新生児期に救命しえたものの非常に危険な疾患であることがあらためて認識された。タンデムマス・スクリーニングでの発症予防は不可能であったが、診断においては効果的であり、また他大学との連

携により迅速な確定診断が可能であった。診断が確定すれば、日常生活の管理、薬物療法により正常発達が期待される。しかし、感染を契機に悪化することが予想され今後の重要な課題であると考えられた。

奥山は、既存の登録・フォローアップシステムとして小児慢性特定疾患、新薬の市販後調査、製薬企業の支援による登録事業、公的研究事業による研究・追跡事業が、長鎖脂肪酸代謝異常症における長期追跡調査を可能にする体制かどうかを検討し、いずれも問題を抱えていることを指摘した。NBS 事業と先天代謝異常学会のような関連学会とが協力した新たな体制の確立が必要である。

高柳は、今後タンデムマスのよる NBS で発見された患者をきちんと治療管理するための要件を検討し、①かかりつけ医、②近隣の救急病院、③代謝異常症専門医のいる施設の 3 者の連携体制構築が急務とした。このような協力体制がない限り、発見された患者をうまく治療管理していくことは困難と考えられるので、全国の先天代謝異常症の専門家が協力して希少疾患の情報を整理して、インターネットなどで一般小児科医が容易に情報にアクセスできる環境を構築すべきであるとした。

長谷川は、島根大学においてタンデムマス法で発見された長鎖脂肪酸代謝異常症例の自然歴を検討すると共に、昨年までに島根大学で発見された VLCAD 欠損症例の遺伝子解析を行った。自然歴については、新生児発症型は重症で生命予後不良であるが、他の病型は生命予後良好であること、またスクリーニング発見例は 2 例ではあったが、生活指導やカルニチン投与などで現在まで

健常発達が可能であることから、発症前に本疾患を早期診断することは発症・障害予防につながることを強く提言した。VLCAD 欠損症の遺伝子解析では、K264E と K382Q が既報告例でも認められており、日本人症例の hot spot である可能性を示唆した。

但馬は、タンデム質量分析法による NBS 陽性例および有症状精査陽性例の確定検査として、HPLC を用いた酵素活性測定及び確定診断例における遺伝子解析を継続して検討した。その結果、VLCAD 欠損症については 1 例を新規に確定診断すると共に、過去に見逃されていた遺伝子異常がスプライシング異常をもたらす変異であることを確認した。次いで CPT2 欠損症については、NBS で見逃されて重篤な転帰を辿った前年の乳児例を受けて、広島県の陽性判定基準値を切り下げた結果を報告した。その結果 3 例の新生児が相次いで陽性となったが、いずれも遺伝子変異は検出されず、現行の日齢 5 での採血で本疾患を見逃しなくスクリーニングするためには、低めの陽性基準に速やかな確定・除外診断のための酵素診断法を組み合わせることが不可欠と考えられた。

大竹は、全国の臨床医からのアンケート結果とタンデムマスパイロット研究（福井大学重松先生）を合わせた患者集計をまとめた（表 1）。最も多い疾患が VLCAD 欠損症でその頻度は 1/12.8 万、長鎖脂肪酸代謝異常症全体での頻度は 1/5.6 万と計算される。

さらにアンケートの集計結果を表 2 にまとめる。性別は CPT1 欠損症が女性ばかりであることを反映しやや女性が多い。スク

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

病名	略号	確定患者数 (アンケートによる)	NBS/パイロットスタディに基づく 英数(1,277,670当たり)と頻度*
カルニチン転送障害	OCTN2	4	5(1/25万)
脂肪酸転送障害	FA-Trans	0	0
カルニチンハルミトイル トランスフェラーゼ1欠損症	CPT1	5	4(1/32万)
カルニチンハルミトイル トランスフェラーゼ2欠損症	CPT2	7	4(1/32万)
カルニチン/アシルカルニチン トランスロカーゼ欠損症	Trans	1	0
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	VLCAD	17	10(1/13万)
長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	LCAD	0	0
3-ヒドロクシクエン酸欠損症	TFP	3	0

表 1. 患者数集計（アンケートと
タンデムマスパイロット研究*）

*重松陽介：タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究
（分担研究報告書）、厚生労働科学研究費補助金・成育疾患克服等次世代育
成基盤研究事業「タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の
整備と質的向上に関する研究」/平成 22 年度総括・分担研究報告書、49-57、
2011. 3.

リーニング診断例が 10 例、発症後診断例が 27 例で、発症例の多くは急性発症例であるが、VLCAD 欠損症と TFP 欠損症の一部に慢性発症例（全て横紋筋融解・筋肉痛症状）が見られる。後遺症無く生存が 29 例(78%)であるが、死亡例も 4 例(11%)認められ、CPT2 欠損症と VLCAD 欠損症に SIDS 様突然死症例が認められた。強調すべきは、タンデムマスによる NBS で診断された 10 例全てが正常発育を示している点である。

病名	患者数	性別		MS	発症		家族歴 あり	予後	
		男	女		急性	慢性		障害なし	障害有り
OCTN2	4	2	2		4		2	3	1
FA-Trans	0								
CPT1	5	0	5	2	3		2	4	1
CPT2	7	3	4		7		3	5	1
Trans	1	1	0		1				1
VLCAD	17	8	9	8	5	4	7	15	2
LCAD	0								
TFP	3	2	1		2	1		2	1
合計	37	16	21	10	22	5	14	29	4

表 2. アンケート集計結果
（記載のない例があり一部総数が合わない）

これらと平行して、大竹は社会的活動も行っている。巻末に示す提言書を作成するなどして埼玉県におけるタンデムマスによる NBS の必要性を県医師会等に訴え、その効果もあり埼玉県も来年度中には本スクリーニングシステムが稼働する見込みである。

さらに大竹は長鎖脂肪酸代謝異常症と鑑別が最も重要な疾患の一つであるミトコンドリア呼吸鎖異常症（MRCD）の診断と分子病理に関する研究も行ったので、その結果も以下に記す。平成 23 年 11 月末現在、合計 581 家系 594 症例から 941 検体（皮膚線維芽細胞 435 検体、肝臓 218 検体、筋肉 188 検体、心臓 68 検体、腎臓 20 検体、脳 6 検体など）の提供を頂いた。現在までのところ 541 家系 554 名において Blue Native 電気泳動(BN-PAGE)を用いた Western Blot と *in gel* enzyme stain、および *in vitro* 酵素アッセイを用いた蛋白レベルの解析が終了し 189 家系 200 名を MRCD と診断した(診断率 200/554=36.1%)。その内訳は、単独酵素異常症 123 例（特に呼吸鎖 I 異常症が 91 例）、複合型酵素異常症 74 例等である（図 1）。

診断のついた MRCD 症例のうち 23 例について新世代シーケンス法を用いた病因となる核遺伝子異常の解析が終了し、うち 5 症例で既知遺伝子 (*SURF1*, *NDUFA10*, *ACAD9*, *ABCB7*, *RARS2*) 内の新規遺伝子変異を、5 症例で新規候補遺伝子 (*NDUFB11*, *PARL*, *PDPR*, *COQ4*, *CYP27A1*) 内の遺伝子異常を同定できている。発見された遺伝子異常の病原性をレスキュー実験で確認すると共に、今後例数を増やして検討する予定である。

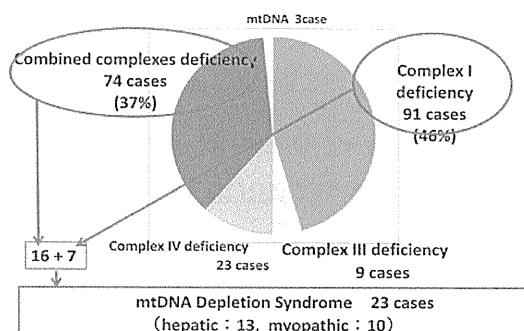


図 1. 呼吸鎖異常症の酵素診断

D. 考察

長鎖脂肪酸代謝異常症は、早期に診断し簡単な生活指導を行うことにより、その多くで脳症や突然死を避けることが可能である。タンデムマスを用いた NBS とその後の確定診断・フォローアップ体制、および長期追跡調査体制構築の必要性を再確認した。

今後タンデムマスを用いた NBS が開始された場合にその鑑別疾患として最も大切なものの一つであるミトコンドリア呼吸鎖異常症についても検討し、BN-PAGE を用いた Western Blot と *in vitro* 酵素アッセイを用いた蛋白レベルの迅速酵素診断に引き続き、新世代シーケンス法を用いた病因核遺伝子の解析方法が非常に有効であることも確認できた。

E. 結論

以上よりタンデムマスを用いた NBS の必要性は明らかである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sakamoto O, Ohura T, Murayama K,

Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S: Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int* 53(6): 921-925, 2011

2) Nihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Nijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y: HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet*, 56(10): 707-15, 2011.

3) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura 3, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012

4) 菅沼広樹、鈴木光幸、吉川尚美、原 聡、染谷朋之介、李 翼、久田 研、東海林宏道、村山 圭、高柳正樹、大竹 明、清水俊明：劇症肝不全として発症したミトコンドリア DNA 枯渇症候群の新生児例。日本小児科学会雑誌 115: 1067-1072, 2011

5) Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome

caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 2012 Mar 10. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 大竹 明：教育講演 何か迷うミトコンドリア病. 第7回日本先天代謝異常学会セミナー 7月23日～24日（横浜市・パシフィコ横浜），2011

2) 大竹 明：救急医療の現場における先天性代謝異常症の診断と治療. 第114回日本小児科学会学術集会 教育講演 11月8日12-14日 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール（東京都港区），2011

3) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: the use of next generation sequencing technology. The 5th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia), the 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and the 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Invited lecture. August 31 - September 4, Kagoshima Citizen's Culture Hall (Kagoshima, Japan), 2011.

4) 大竹 明：ミトコンドリア病の新しい展開－組織特異性と核遺伝子異常ミトコンドリア病－. 日本小児科学会沖縄地方会第73回例会 特別講演 9月11日 沖縄県医師会館（沖縄県南風原町），2011

5) 大竹 明：小児内分泌医が知っておくべき先天代謝異常症の基礎知識. 第45回日本小児内分泌学会学術集会 教育セミナー1

10月6-8日 大宮ソニックシティ（さいたま市），2011

6) 大竹 明：シンポジウム2：ミトコンドリア病 Up to Date—ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症(MRCD)としての理解—。企画意図の提示と座長 第53回日本先天代謝異常学会 11月24-26日 ホテルニューオータニ幕張（千葉市），2011

7) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Ichimoto K, Takayanagi M: Tissue specificity of mitochondrial respiratory chain disorders with neurological symptoms. 第53回日本小児神経学会総会 5月26-28日 パシフィコ横浜（横浜市），2011

8) Kawachi E, Murayama K, Fushimi T, Ichimoto K, Tsuruoka T, Fujinami A, Ajima M, Harashima H, Okazaki Y, Takayanagi M, Mori M, Ohtake A: Tissue-specificity of respiratory chain disorders in Japanese experience. SSIEM (Society for the Study Group of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2011 August 30 - September 2 (Geneva, Switzerland), 2011

9) Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, Ishige-Wada M, Usui Y, Yoshino M, Ohtake A, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Miida T, Fukui M, Okano Y: Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. SSIEM (Society for the Study Group of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2011

August 30 - September 2, (Geneva, Switzerland), 2011

10) Okazaki Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Mori M, Murayama K, **Ohtake A**: Systematic search for mutations in mitochondrial respiratory chain disorders and functional analysis focusing on neural cells. The 5th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research·Asia (SFRR·Asia), the 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and the 11th Conference of Japanese Society of

Mitochondrial Research and Medicine (J·mit). August 31 - September 4, Kagoshima Citizen's Culture Hall (Kagoshima, Japan), 2011.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

タンデムマス・スクリーニング 導入に向けての提言

埼玉医科大学小児科 大竹 明

1) 新生児マス・スクリーニングの実際

新生児マス・スクリーニングは、早期に発見して治療を開始する事により救命したり障害の発生を防止できる疾患に対して行われる検査であり、我が国でも1977年（昭和52年）から全国的に実施されている。現在は代謝異常と内分泌疾患の合わせて6疾患に対して行われているが、それでも日本全国で毎年400人から700人の子ども達の命を救い、障害を未然に防いでいる。

① わが国の出生数と現行スクリーニングの発見患者数

年	1992	1997	2002	2007
出生数	121万	119万	114万	109万
フェニルケトン尿症	11	16	15	19
メーブルシロップ尿症	1	1	3	2
ホモシスチン尿症	9	3	2	5
ガラクトース血症*	33	49	27	32
先天性甲状腺機能低下症	306	460	566	590
先天性副腎過形成症	54	77	53	76
合計(現行スクリーニング)	414	606	686	714
タンデムマスで発見される患者数(試算)	年間 100~120人?			

*ガラクトース血症は2次性(門脈形成異常など)が大部分を占め、真の酵素欠損症は10%以下と推測される。

2) タンデムマスとは何か?

タンデムとは直列に2つ並んでいるとの意味で、マスとは物質の質量のことである。タンデムマスとは、液体クロマトグラフィーに質量分析計が2つ直列に配置された分析計のことで、濾紙血中の多数のアミノ酸とアシルカルニチンを一斉に分析することができる。一検体の処理時間がわずか1~2分で24時間稼働が可能であるため、一台の機械で年間約5~6万人分の検査ができる。

3) タンデムマスで早期発見・早期治療が可能となった疾患

有機酸代謝異常症とは、アミノ酸代謝の第2、第3段以降の代謝障害によって中間体である有機酸が体内に蓄積し、その蓄積物質の毒性で臓器・組織障害を起こす疾患群である。脂肪酸代謝反応は空腹・餓餓時に必要となるため、その異常症では感染時などに急性エネルギー産生障害を呈し、特にエネルギー消費の高い臓器(筋肉、心臓)に異常が現れやすく、突然死の危険もある。

タンデムマス対象疾患

	タンデムマスの対象疾患	発症時期	主な臨床症状	発見頻度*	感度
アミノ酸代謝異常	1) フェニルケトン尿症**	新~乳	けいれん、発達遅滞	1:6万	○
	2) メーブルシロップ尿症**	新~乳	多呼吸、アシドーシス	-	○
	3) ホモシスチン尿症**	新~乳	遅れ、発育異常	-	○
	4) 高チロシン血症1型	新~乳	肝・腎不全	-	▲
	5) シトルリン血症(1型)	新~乳	興奮、多呼吸、昏睡	1:40万	○
	6) アルギニノコハク酸血症	新~乳	興奮、多呼吸、昏睡	1:80万	○
	7) アルギニン血症	新~乳	興奮、多呼吸、昏睡	-	▲
	8) シトルリン欠損症	新~乳	一過性乳児肝炎類似症状	1:9万	▲
有機酸代謝異常	9) メチルマロン酸血症	新~乳	アシドーシス、遅れ	1:11万	○
	10) プロピオン酸血症	新~乳	アシドーシス、遅れ	1:4万	○
	11) 3-ケトチオラーゼ欠損症	新~乳	ケトアシドーシス発作	-	▲
	12) イソ吉草酸血症	新~乳	アシドーシス、体臭	1:40万	○
	13) メチルクロトニルグリシン尿症	新~乳	筋緊張低下、ライ症様群	1:13万	○
	14) HMG血症	新~乳	ライ症様群、低血糖	-	○
	15) 複合カルボキシラーゼ欠損症	新~乳	湿疹、乳酸アシドーシス	1:40万	○
	16) グルタル酸血症1型	新~幼	アテトーゼ、遅れ	1:20万	○
脂肪酸代謝異常	17) MCAD欠損症	乳~幼	ライ症様群、SIDS	1:13万	○
	18) VLCAD欠損症	乳~成	低血糖、筋肉、心障害	1:20万	○
	19) IFPLCHAD欠損症	新~成	ライ症様群、SIDS	-	○
	20) CPT1欠損症	新~成	ライ症様群、肝障害	1:27万	○
	21) CPT2欠損症	新~成	ライ症様群、筋肉症状	1:30万	▲
	22) TRANS欠損症	新~乳	ライ症様群、SIDS	-	○
	23) 全身性カルニチン欠乏症	乳~幼	ライ症様群、SIDS	1:20万	▲
	24) グルタル酸血症2型	新~乳	ライ症様群、低血糖	1:16万	▲
	25) SCHAD欠損症	新~乳	低血糖発作	1:80万	▲

○一次(16種)、▲二次(9種)対象疾患

タンデムマスで発見される疾患の頻度

発見した病気	患者数	発見頻度
アミノ酸代謝異常症		
フェニルケトン尿症	14	1:6万
シトルリン血症1型	2	1:40万
シトルリン欠損症	9	1:9万
アルギニノコハク酸血症	1	1:80万
有機酸代謝異常症		
メチルマロン酸血症	7	1:11万
プロピオン酸血症	20	1:4万
イソ吉草酸血症	2	1:40万
複合カルボキシラーゼ欠損症	2	1:40万
メチルクロトニルグリシン尿症	6	1:13万
グルタル酸血症1型	4	1:20万
脂肪酸代謝異常		
CPT1欠損症	3	1:27万
CPT2欠損症	2	1:40万
VLCAD欠損症	4	1:20万
MCAD欠損症	6	1:13万
SCHAD欠損症*	1	1:80万
グルタル酸血症2型	5	1:16万
全身性カルニチン欠乏症	4	1:20万
患者数合計	92	1:8,800
スクリーニング新生児総数	81万人	

いずれの疾患も発症してから治療を開始したのでは、たとえ救命できても後遺症を残す者も多い。個々のタンデムマス対象疾患の頻度は低いが、総計すれば出生児 8,800 人に 1 人の計算となり、日本全国で毎年 100 ~ 120 人が、埼玉県でも毎年 6 ~ 8 人が恩恵を受ける計算になる。スクリーニングによる発症前診断と発症後診断の予後を比較したデータによると、スクリーニング診断の場合、有機酸代謝異常症の 85% が、脂肪酸代謝異常症の 100% が正常発育をしているのに対し、発症後診断におけるその割合はそれぞれ 33%、53% に低下し、タンデムマス・スクリーニングの効果は歴然としている。

タンデムマス・スクリーニングの効果

※有機酸・脂肪酸代謝異常の「発症前診断」と「発症後診断」の予後比較

病変の種類 総数	新生児スクリーニング (タンデムマス) *	発症してから検査 (発症後診断) **
全患者数	76	175
有機酸血症	52	141
正常	44 (85%)	47 (33%)
障害	5 (10%)	61 (43%)
死亡	3 (5%)	34 (24%)
脂肪酸代謝異常	24	34
正常	24 (100%)	18 (53%)
障害	-	6 (18%)
死亡	-	10 (29%)

* 福井大学と厚生労働省研究班のパイロットスタディの結果 (1997 ~ 2007)
** 島根大学小児科で、発症後に診断した患者の調査結果 (2001 ~ 2007)

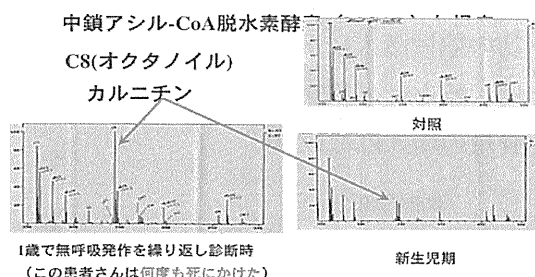
私自身が診断した日本人初例の中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症 (脂肪酸代謝異常症の 1 種) (患者 1) は、1 歳過ぎの診断まで何度も無呼吸発作を繰り返し危険な目にあった。しかし、昨年さらにショッキングな MCAD 突然死例 (患者 2) を経験した。2 例共に保存してあった新生児濾紙血を用いて後方視的に検査を行ったところしっかりと診断できることを確認し、歯ぎしりしたのは言うまでもない。

タンデムマスさえ行っておれば未然に防げた可能性の高いこの様な突然死症例は、

日本全国で 8 例に達するとの報告もある。

患者1 1歳3ヶ月女児 (当時鶴ヶ島市在住)

→ 日本人初例



患者2

1才2ヶ月 女児 (小川町在住)

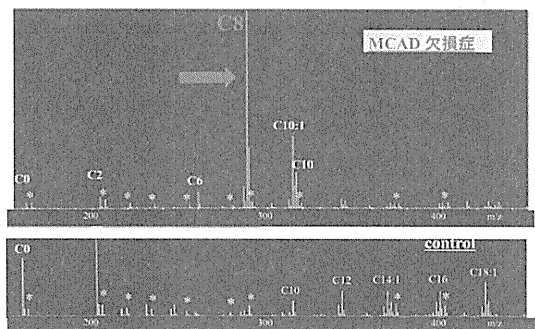
現病歴

来院2日前より喘鳴出現し、食欲が通常より低下していた。近医で中耳炎、感冒の診断にて抗生剤・去痰剤・整腸剤等で加療。来院当日 (第3病日) の7:30am頃より顔色不良でぐったりしており8:30amに来院。8:50amに顔色不良を発見され直ちに外来に搬送。CPA状態で、各種蘇生に反応せず永眠。まさにSIDS。

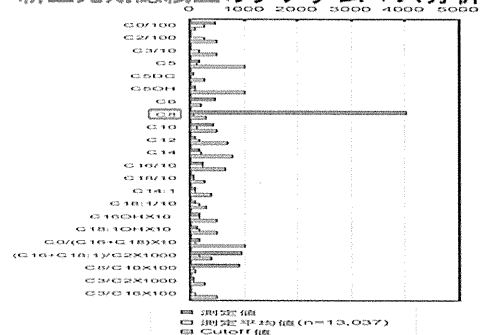
家族歴

突然死や発達遅滞の症例なし。

剖検時に得られた胆汁のアシルカルニチン分析



新生児期濾紙血のタンデムマス分析



→ タンデムマスをしていれば、この患者さんは死なずにすんだ!!!

4) 費用対効果は？

上述したように、タンデムマスは微量血液での一斉分析により多数の検体を処理できるため、現行6疾患の検査と比較し、当初の機械購入にかかる設備投資費用を除けば、ほとんど検査メンテナンスにかかる費用の増大はない。

費用対効果分析

		(単位：円)		
		1万検体	3万検体	5万検体
現行スクリーニング（6疾患）の試算		4,808	2,621	2,347
同一施設	先天性甲状腺機能低下症 先天性副腎過形成 ガラクトース血症	3,083	1,996	1,795
	タンデムマスの加算分	1,799	719	689
	タンデムマスを加えた検査費用合計	4,882	2,715	2,484
	別施設	3,083	1,996	1,795
別の施設	先天性甲状腺機能低下症 先天性副腎過形成 ガラクトース血症	3,083	1,996	1,795
	タンデムマス検査費	2,479	1,350	1,284
	タンデムマスを加えた検査費用合計	5,562	3,366	3,079

※福土ら（札幌市衛生研究所）の試算による。「同一施設」とは、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症、ガラクトース血症とタンデムマス検査を同一施設で検査するケース。「別の施設」とは、タンデムマスだけ別の検査施設に依頼するケース。

スクリーニングをせずに発症した場合の患児ケアにかかる経費を中心とする直接便益と、患児・家族の生産損失に関わる間接便益を合わせれば、スクリーニング費用の1.91倍の効果が得られるとの計算もある。

③ わが国でのタンデムマス検査の費用対効果分析

年間120万出生で19疾患をスクリーニングすると仮定し、全体の発見頻度18,000、予想患者数150人と仮定し、検査費用等の経費を最大限8,000円として計算した場合でも、増分費用便益比は、少なく見積もっても1.91倍の効果が得られると計算されています（2007年、大日ら）。タンデムマス検査諸費用がもっと安くすめば、さらに良くなります。

採血・検査諸費用（仮定）	増分便益比	増分純便益
8,000円	1.91	89億円

以上をまとめるとタンデムマス導入の意義は以下の通りになる。

タンデムマス導入の意義

- 1) 新生児マススクリーニングの拡大**
現行の新生児マススクリーニングで年間約500～600人の子供たちが病気を早期発見されています。タンデムマス導入によってさらに年間100人以上の患者を見つけることができるようになる可能性があります。
- 2) マルチプルスクリーニングによる検査費用削減**
これまでのマススクリーニングでは、対象疾患の数は検査をする「1テスト/1疾患」でした。タンデムマスを導入すると「1テスト/多疾患」となるので、対症薬実用化や、でも検査費用自体は変わりません。また、ガスリーテストなどに比べ、感染性、偽陰性の率が有意に低いので、再検査のための精密検査費用が減ります。
- 3) 小児脳炎・急性脳症などの予防 → 確認されているだけで8割の突然死例あり**
新たに見つかる病気が、ふたふたおさまる状態に比べて病気のストレスを軽減し、突然死したり、急性脳症のような症状の起こる病気を減らします。これらを減らす可能性があります。
- 4) 新生児マススクリーニング体制の立て直しの好材料**
30年以上続いてきた新生児マススクリーニング体制の立て直しを図る好材料でもあります。精密管理、患者の長期フォローアップ、患者のQOL向上、稀少疾患の診療支援体制などを充実させれば、効果的なマススクリーニング体制を再構築できます。

5) 今後へ向けての具体的提言

タンデムマスをスクリーニングに導入した場合の利点と欠点をまとめる。

タンデムによるMSが導入されると・・・

- 良い点
 - 安価に多くの疾患をスクリーニングできる
 - 一施設でたくさん分析が可能
 - 年間100人以上の新生児の予後を改善できる
- 問題点
 - 疾患によっては見逃す事もある
 - ・ (MMA, BKT, CPT2, CACT, VLCAD, CUD, GA2, etc.)
 - 最重症例はやはり予後の改善が難しい
 - 治療の必要のない患者を見つけてしまう可能性
 - 現在の枠組みで検査をすれば無駄が多くなる(スケールメリット)
 - 今まで無症状であった母の病気を発見してしまう可能性
 - 専門技術と定期的メンテナンスが必要

最も大切な点は、機械を動かしてデータを解釈できる検査の専門家、さらには的確な患者ケアのできる医療サイドの専門家が少ない点である。一斉分析できるタンデムマス器機のランニングコストの面でも、この数少ない専門家を集約した制度の構築が必要となる。幸い、埼玉県ではさいたま市がタンデムマスのパイロット研究を平成22年6月より先行開始している。少なくとも県と市の協力体制構築は必須であり、さらに可能であれば北関東地方（特に積極的なのは栃木県）も含めた連携体制の構築が望ましい。

提言

- 現在日本で生まれる新生児の約1/5がすでにタンデム・マス法によるスクリーニングを受けている。（東京都：契約施設のみではあるが既にスタート、神奈川県：2011年10月より導入、千葉県：2012年4月より導入予定）
- 患者の利益と経済性（費用対効果）の両面からもタンデム・マスの一刻も早い導入は必須。
- すでにさいたま市には器械がある。何とか県と市で、さらに可能ならば北関東の各県との協力はできないか？

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

参考文献

新しい新生児マスキリーニング タンデ
ムマス Q&A 2009 厚生労働省科学研究
（子ども家庭総合研究事業）研究班 「タン
デムマス等の新しい技術を導入した新生児
マスキリーニング体制の研究」

謝辞

島根大学小児科 小林弘典 先生
山口清次 先生
福井大学小児科 重松陽介 先生

千葉県こども病院 高柳正樹 先生

大竹 明 連絡先
教授 埼玉医科大学小児科

〒350-0495

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

TEL:049-276-1218/1220

FAX:049-276-1790/1220

E-mail: akira_oh@saitama-med.ac.jp

平成 23 年 12 月 14 日

〔II〕 分担研究報告

日本人長鎖脂肪酸代謝異常症の患者数把握と、治療指針作成および長期フォローアップ体制確立のための研究

研究代表者 大竹 明 埼玉医科大学教授

分担研究表題； 新生児期発症 VLCAD 欠損症患者児への治療介入とその予後
分担研究者 遠藤 文夫 熊本大学大学院生命科学研究部教授

脂肪酸β酸化異常症の1つである Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (VLCAD 欠損症)は非常にまれな疾患であり、臨床的上の発症年齢および症状も幅広いスペクトラムを持つことが知られている。昨今のタンデムマススクリーニングの普及により、診断される症例は増えてきているが明確な治療指針は確立されておらず、予後も正確には判明していない疾患である。特に新生児発症の症例は救命に成功した場合でもその後の致死率が高いとする報告がある。更に、タンデムマス陽性後にフォローとなる症例については明確な指針がなく治療指針の確立は急務である。今回、新生児期発症の VLCAD に対し、迅速な救急対応にて救命した。この児に対する治療介入は、①異化の防止 (60-90kcal/kg/day)、②頻回の糖質補充(ミルク)、③中鎖脂肪酸の補充、④発熱時の糖液補液、解熱剤使用を行うことでβ酸化に依存しない状態を維持する試みを行い、治療経過を観察した。発達指数は遠城寺式を用いた。脂肪酸濃度評価にはタンデムマス分析を用いた。[結果]児は、経過観察中に正常発達を示した。観察期間中のタンデムマス分析データは著名に変動することなく推移した。発熱を伴う感染症罹患時には入院あるいは外来にてブドウ糖液の点滴加療を行い、合併症(低血糖、横紋筋融解、不整脈など)を引き起こすことはなかった。感染症罹患時であっても経口の栄養が十分補充できている状態では点滴等の治療加入は必要とせず、原疾患の増悪は認めなかった。しかし発症2年経過後にRSウイルス感染症に罹患し、自宅で突然死した。死亡時刻は早朝7時頃の起床直後であり、発熱はなく、内服および睡眠前までの経口栄養摂取は保たれていた。タンデムマス分析結果は血液中の長鎖脂肪酸の蓄積はなかった。[考察]児は、一般的に VLCAD で望ましいとされる治療および管理を施行して経過フォローされた。更に、一般的に治療介入が必要であるとされる強い異化ストレスではない状態で突然死した。死亡時の状況から新生児期同様に致死性不整脈であると考えられた。新生児発症の重症型 VLCAD 欠損の中には現在一般的に施行されている治療法および管理指針では急性発作を予防できない症例があることを示唆した。また、急性期の発作においては、タンデムで異常を検出する前に致命的な組織障害をおこすことが考えられた。特にエネルギー代謝が激しい心臓、肝臓、筋肉が重要であると考えられる。また、時間帯としては最も飢餓時間が長い早朝が危険時間帯であると想定される。

遠藤 文夫
熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野・教授

A. 研究目的

VLCAD欠損症は、新生児タンデムマススクリーニングで検出可能な疾患の中でも有病率および予後が明らかでない疾患の一つである。この疾患は

非常に広いスペクトラムを示すことが知られており、その中でも新生児発症型の VLCAD 欠損症は心筋障害および突然死を引き起こすことで知られている。新生児発症型の VLCAD 欠損症の致死率は 80% に及ぶと報告されている (Andresen et al. 1999)。治療および管理はその他の脂肪酸代謝異常と同様に、頻回食および高カロリー投与による異化の防止、MCT オイル投与であるが、明確な指針は存在しない。特に、新生児マススクリーニング陽性の VLCAD 欠損症例や新生児期発症で救命された症例の長期管理の確立は急務である。

今回、われわれは日齢 2 に発症して診断された Very long-Chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) 欠損症を救命し、その後の長期管理を行い、教科書的に適切な管理を施行し、発達正常で経過した児が自宅で突然死した症例を経過フォローした。現在の治療指針について評価を行い、改善が必要であるか否かについて考察をおこなった。

B. 研究方法

臨床症例； VLCAD 欠損症 男児

発症型； 新生児発症（日齢 2）重症型

治療方法； ①異化の防止（60-80kcal/kg/day）
②頻回授乳・食事の投与、③中鎖脂肪酸投与、④カルニチン投与。⑤発熱を伴う急性発作時は入院の上、点滴（10% glucose 4mg/kg/day）投与。

評価；月に 1 回の外来受診における①タンデムマス分析による長鎖脂肪酸評価、②血糖、③血液ガス、④神経学的評価（頭部MRI、遠城寺式発達検査）

C. 結果

症例は在胎 39 週 4 日、3566g 自然経腫分娩で出生した男児である。両親に血族結婚はなく、家系内に特に突然死、先天代謝異常、心疾患を認めない。日齢 1 に呻吟、多呼吸が出現したが、自然に軽快するため経過観察していた。日齢 2 に呼吸障害で肺炎を疑い、抗生剤投与後、小児科医不在のため、近隣の小児救急拠点病院に往診依頼した。小児科医診察時は SPO₂99%、HR: 108/分、RR: 80/分、活気なく capillary refill の経過遅延を認めた。低

血糖（42mg/dl）、高 K 血症（7.05mmol/L）、血液ガス分析は pH 7.294、pCO₂ 29.4mmHg、pO₂ 35.6mmHg、HCO₃ 13.8mmol/L、BE -11.1mmol/L、anion gap 25.2mEq/L と代謝性アシドーシスを認めた。その後、呼吸心拍モニターで観察中に突然、心室細動となった（図 1）。

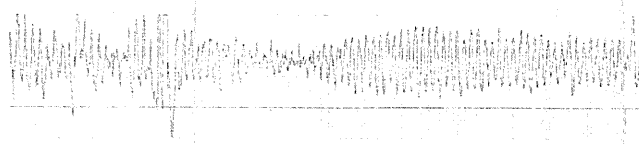


図 1：心電図モニター（心室細動を認める）

補助換気、心臓マッサージ、カルチコール、ボスミンを投与し約 30 分で洞調律に回復した。メイロン補正、GI 療法を行いながら当院搬送となった。来院後は中心静脈カテーテル、透析カテーテルを留置し、集中管理を施行した。低血糖、アシドーシス、高 K 血症はすみやかに改善した。心機能低下を認めたが、徐々に回復し、不整脈の発症は認めなかった。入院時のタンデムマス分析で、VLCAD 欠損が疑われた（表 1）。リンパ球脂肪酸酸化能試験（表 2、福井大学）を施行し VLCAD 欠損が強く疑われた。酵素活性は低値（表 4）であり、遺伝子検査（図 2、広島大学）ではエクソン・イントロン・ジャンクションに変異をみとめ、スプライシング異常が疑われた。初回発作時の神経評価を行ったが異常は認めなかった。退院時の MRI 所見において（図 3）異常を認めなかった。

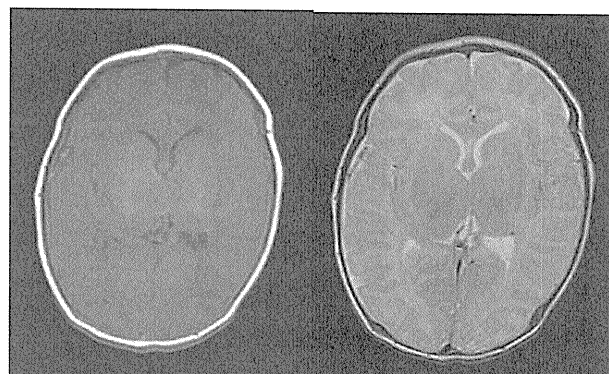


図 3：MRI 像、異常を認めない

1 歳時に嘔吐下痢症でアシドーシス発作を起こ

したが、早期の輸液療法により悪化せずに軽快している。2歳でほぼ正常の発達をみていた。2歳を過ぎてまもなく、咳、発熱あり近医受診、RS ウイルス検出キットにより、RS ウイルス感染と診断された。比較的状态よく、MCT ミルクの哺乳も可能のため自宅で経過観察となった。翌日朝方、母親の前で起き上がってすぐに倒れ、救急車で搬送された。救急隊到着時は心肺停止の状態であり、近医にて胸骨圧迫を含めた蘇生が行われたが、反応見られず死亡した。死亡時のタンデムマスによる極長鎖脂肪酸アシル CoA の分析結果を示す。表5に示した。通常時と比較して極長鎖脂肪酸が著明に増加しているわけではない。

D. 考察

VLCAD 欠損症はミトコンドリア脂肪酸β酸化において、長鎖脂肪酸が代謝されず、低血糖、筋力低下を主症状とする脂肪酸代謝異常症である。常染色体劣性遺伝で頻度は約15万人出生に1例と推測されている。重症例では新生児期から乳児期にかけて低血糖、高アンモニア血症、心筋、骨格筋障害を呈し、突然死をきたすことがある。また、新生児期に心室細動、呼吸停止で発症した例も報告されている。最も症例数が多く信頼できる報告では、54名のVLCAD欠損症例のうち新生児早期発症は48%、新生児期以降から1歳までの発症が22%、小児期発症が15%、成人期発症が15%と報告されている。また、カナダのビクトリア州における新生児マススクリーニング520,298人中陽性患者は13例であったと報告されている。

本例はまさに心室細動で発症した貴重な例と考えられる。小児科医がベッドサイドにいた時に心室細動となり、迅速な対応により救命できた。当院搬送時は、アシドーシスは軽快してきており、ブドウ糖輸液が改善をもたらしたものと考えられた。当初はミトコンドリア異常症や何らかの心筋障害による2次的な異常も考えられたが、診断にいたる過程ではタンデムマス分析が非常に有用であった。熊本県ではパイロットスタディーとして数年前から分析

を開始し、2年前からは100%近い同意率で新生児マススクリーニングに導入している。今回の事例は日齢2の発症であり、スクリーニングには該当しなかったが、ハイリスク児スクリーニング検査で迅速に異常が検出された。タンデムマスでは表1に示すように、C14:1, C16, C16+C18/C2が上昇しており、VLCAD欠損症が最も考えられた。この時点で治療としてはMCTミルク、カルニチンの補充を行いながら次の診断ステップとしてリンパ球脂肪酸酸化試験を福井大学、重松先生にお願いした。結果を表2に示す。リンパ球を用いた脂肪酸酸化能試験は培養リンパ球に重水標識脂肪酸を添加し、反応後のアシルカルニチンを分析するものである。これにより、脂肪酸のどの段階に障害があるのか生きた細胞を用いて診断可能である。C14からC12のステップの障害が考えられ、VLCAD欠損を示唆するものであった。最終診断として酵素活性測定と遺伝子検査を広島大学但馬先生にお願いした。

Index	Data(nmol/ml)	Cut off
C10	0.78	>0.35
C14:1	4.08	>0.4
C16	13.38	>3
OH-C16	0.12	>0.05
C18:1	3.3	>3
C16+C18/C2	1.67	>0.62

表1：タンデムマス分析

Index	Mean±SD	Patient
dC2	271.2±124.8	115.7
d ₂₃ C12	13.95±8.53	15.24
d ₂₇ C14	20.06±10.91	574.71
d ₃₁ C16	70.76±41.97	485.04
d ₂₃ C12/d ₂₇ C14	0.632±0.2	0.027
dC2/d ₃₁ C16	4.91±2.56	0.24

表2：リンパ球脂肪酸酸化能試験

Subject	Palmitoyl-CoA dehydrogenase activity (pmol/min/10 ⁶ lymphocytes)
Patient	0.42
Control	25.1
Normal (n=31)	54.5±17.5

表3：酵素活性

表3に酵素活性、図2に遺伝子診断の結果を示す。著明な活性低下を認めると同時に、遺伝子診断でエクソンイントロンジャンクション部の1塩基変異を認めた。スプライシング実験やmRNAの解析は行っていないが、おそらくエクソンスキップか新しいジャンクションの形成につながる変異と思われた。

以上のように原因不明の心室細動など心筋障害、心伝導系障害の場合にも、先天代謝異常を鑑別することは重要であり、タンデムマス分析は本例が早期発症のため発症前診断には至らなかったが、手掛かりとしても非常に有用と思われた。逆にこのような早期発症例ではタンデムマスの限界も明らかになった。また、リンパ球を用いた脂肪酸酸化能試験はタンデムマススクリーニングの次の精査としての意義は大きいことが確認された。遺伝子診断についてはこれまでに報告されていない変異と思われ、貴

重な症例と考えられる。

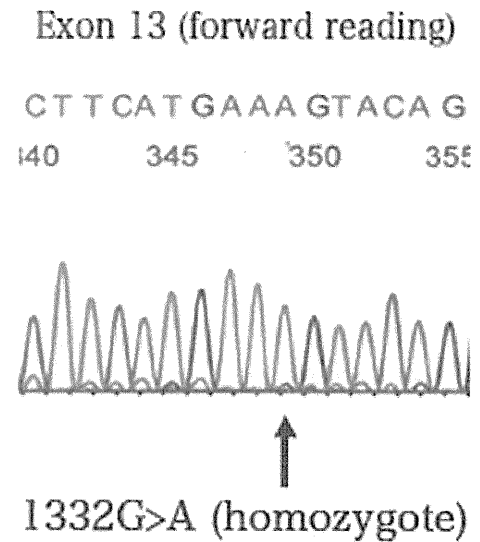


図2：遺伝子診断

本例のように重症型であっても、MCTミルクの使用、カルニチン内服、食事療法によって、次回発作の予防が可能と思われた。また、そのことにより正常発達が達成されていた。飢餓状態、特に嘔吐下痢症などの時は早期のブドウ糖輸液が必要であると考えられており、我々も発熱を伴う感染に対しては早期介入（入院、点滴治療）を施行した。本例において1歳児嘔吐下痢に伴うアシドーシス発作を経験したが早期の十分な輸液により改善した。

しかし、2歳をすぎてまもなく、RSウイルス感染に罹患した。それほど重症とは思われない状態で、突然死となった。おそらく経過からは、突然の心機能異常、心室細動発作の再発が強く疑われる。しかし、死亡時のアシルカルニチン分析でも（表5）極長鎖脂肪酸の蓄積は表1と比較しても従来通りであった。

Masanori Iwai, Yosuke Shigematsu, Go Tajima, Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Fumio Endo : VLCAD deficiency in a patient who recovered from VF, but died suddenly of an RSV infection. *Pediatr Int.* (in press)

2. 学会発表

2009年11月 東京 第51回日本先天代謝異常学会 「日齢2に心室細動で発症し救命できた VLCAD 欠損症の1例」 山本晶子、松本志郎、岩井正憲、三淵 浩、遠藤文夫、重松陽介、但馬 剛

2009年6月 熊本市 第23回日本小児救急医学会 「齢2に発症し突然死を回避し得た最重症型脂質代謝異常症の1新生児例」 山本晶子、松本志郎、岩井正憲、横山晃子、重松陽介、三淵 浩

2011年 千葉 第52回日本先天代謝異常学会 「日令2に心室細動で発症し救命することができたが、RSV感染症をきっかけに突然死した VLCAD 欠損症の一例」 山本晶子、大崎琢磨、松本志郎、中村公俊、三淵 浩、重松陽介、但馬 剛、遠藤文夫

Index	Data(nmol/ml)	Cut off
C10	0.28	>0.35
C14:1	2.19	>0.4
C16	4.19	>3
OH-C16	0.03	>0.05
C18:1	1.62	>3
C16+C18/C2	0.53	>0.62

表5：死亡時のアシルカルニチン分析

VLCAD 欠損症の急性発作の際には、血液中の長鎖脂肪酸が増加する以前に組織内での障害が発生することが考えられる。さらに、このような障害は特にエネルギー需要の大きな心筋、肝臓などで重篤になりやすいことが想定される。従来の治療指針では、十分なカロリー摂取のみの提示であり、具体的な投与スケジュールについては個々の症例に判断をゆだねている。今回の症例の死亡時期が一日のうちでもっとも絶食が長くなる早朝であったことも注目すべきである。輸液を施行せず、在宅の治療の中で、このような可能性を回避するためには、でんぷん類（コーンスターチ）や糖原病用ミルクなど長時間の血糖維持を可能とする栄養管理材料を用いる工夫が必要である。あるいは、持続経鼻経管栄養なども適応があるかもしれない。VLCAD 欠損症においては、日常管理において非常に厳密な管理、疾患予防、救急体制の整備がさらに年長になるまで重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Akiko Yamamoto, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi Mitsubuchi, Shiro Matsumoto,