

る事もある。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安 (B)

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月未満：4 時間以内

1 才未満：6 時間以内

3 才未満：8 時間以内

3 才以上：10 時間

・ 飢餓時の対応を指導 (B)

発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐・口内炎など）の際は、糖분을十分に摂るように指導し、経口摂取が出来ない時には、医療機関に救急受診し、血糖値をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。

・ カルニチン投与 (E)

MCAD 欠損症に対するカルニチン投与は不要である。

・ 食事療法 (B)

頻回哺乳などによる上記の低血糖の防止などが主であり、脂質摂取制限や特殊ミルクなどを用いた食事療法などの必要はない。但し、夜間低血糖を繰り返す場合、非加熱コーンスターチを 1-2g/kg/回程度を内服する事がある。摂取しにくい事が多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。MCT ミルクは禁忌である (E)。

6. 急性発症例への対応

1) 診断

・ 症状 (B)

感染症や飢餓をきっかけに代謝不全に陥り、嘔吐から始まり、急性脳症様/ライ様症候群様発作をきたし、けいれん、意識障害、筋力低下、肝腫大、呼吸不全、心不全などの生命の危機を示す状況で受診することが多い。多くの場合、3 歳以前（特に生後 3 ヶ月～15 ヶ月）に発症し、約 25%は最初の発作で死亡し、救命された例でもしばしば神経学的後遺症を残す。

・ 中枢神経、心肺機能の評価 (B)

適切な救命措置を講ずると共に、原因究明のために中枢神経、心臓、肺などの評価を行う。他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害は通常みられない。

・ 緊急検査項目

血算、血液凝固系検査、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体を測定し、それらの採血と同時に濾紙血、血清、尿を保存しておく。この急性期の検体の確保が何よりも重要で、治療後の検体の場合は異常がない場合でも疾患を否定できず、診断に苦慮することになる。

・ 特徴的な一般検査所見

低～非ケトン性低血糖が最も特徴的である。重症の急性発作をきたした患児の 42～96%に認められる⁴⁾。一方、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高 CK 血症は、他の長鎖脂肪酸代謝異常症や尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症に比べて軽度で、輸液のみで是正されることが多い。

・ 特殊検査項目

保存しておいた濾紙血や血清を用いたタンデムマス検査では、新生児マススクリーニングの項で示した所見を認める。低血糖時の尿中有機酸分析では、著明なジカルボン酸尿と共に、ヘキサノイルグリシン (C6)、スベリルグリシン (C8) の増加を認める。それらが認められた場合は疑診とし、酵素活性測定、in vitro probe assay、イムノブロットィング、ACADM 遺伝子の変異解析のいずれかを行い、確定診断とする。

・鑑別診断

急性脳炎/脳症（インフルエンザ脳症含む）などの中枢神経疾患

頭部 MRI、脳波検査、ウイルス学的検査にて特定の急性脳炎/脳症が疑われても、基礎疾患としての MCAD 欠損症の有無を臨床的に鑑別することは困難である。特に乳幼児においては、MCAD 欠損症を否定できない場合は、濾紙血のタンデムマス検査を積極的に行うべきである。いずれにしても、脳圧降下の目的でグリセオールは使用しない。

低血糖の原因としての高インスリン血症

低血糖を認めた場合に、血中インスリン値を同時に測定する。

・死亡後の検索 (Metabolic Autopsy)

残念ながら亡くなってしまい、乳幼児突然死症候群 (SIDS) という診断にしかならなかった場合は、なるべく生前に濾紙血、尿（尿道カテーテル、膀胱穿刺などで採取）を保存しておき、タンデムマス検査、尿中有機酸分析を行う。剖検になった場合は、胆汁のタンデムマス検査を行うと、脂肪酸代謝異常症が明確になることがある。この乳幼児死亡を防ぐことが新生児マススクリーニングで診断する大きな目的である。

2) 治療

・急性発作時の救命処置（時期を失せずに行動する）(B)

i) 呼吸不全に対する人工呼吸管理

ii) 低血圧性ショック、心原性ショックに対する適切な輸液・薬物療法

iii) 代謝性アシドーシスに対する適切な輸液・薬物療法

・ブドウ糖を含む補液（異化状態をさけて同化の方向に向ける）(B)

i) 血糖値、血液ガス、血中アンモニア値をモニターしながら行う。

ii) GIR が 6~8 mg/kg/min を目安に中心静脈カテーテルを留置して輸液する。

iii) 高血糖を認めた場合は、インスリンを 0.01~0.05U/kg/時で開始することを考慮する。インスリンは細胞内へのブドウ糖の移行を促すことにより、代謝サイクルの悪循環を回復させる働きがあるとされている。

・安定期に入ってからからの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

7. 遅発型への場合⁴⁾

1) 診断

・症状 (B)

学童期以降に発症することは稀であるが、以前に考えられていたよりも、多彩な症状で発症することがわかってきた。中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪

酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような症状を呈する（総説参照）。

・検査所見 (B)

高アンモニア血症、高乳酸血症、低血糖、血中 CK 高値、ミオグロビン尿などを伴う。肝エコーで脂肪肝を認めることが多く、筋生検での脂肪蓄積から疑われることもある。

2) 治療

・発作時の治療 (B)

新生児期/乳児期発症の急性型と同様の管理を要する。横紋筋融解症による腎不全をきたす可能性があり、その場合は人工透析を含めた集中管理を行う。

・安定期に入ってからからの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

8. 確定診断後のフォローアップ指針⁴⁾

① 身長、体重、頭囲

② 発達 follow (1 回/year)

③ 血液検査

乳幼児期は 1 ヶ月に 1 回、以降は 2~3 ヶ月に 1 回の検査が望ましい (B)。

学童期以降：状態が安定していれば年 3 回ほどの定期 follow (B)。

AST、ALT、CK、血糖、血液ガス、アンモニア、濾紙あるいは血清タンデムマス

④ 予防接種を積極的に勧める (B)。

⑤ 心エコー：無症状の場合は 1 回/1~3 年程度 (C)。

⑥ 頭部 MRI 検査（小児期は 1 回/1~3 年程度）(C)。

⑦ 遺伝カウンセリング（突然死の説明、マス陽性時の説明含む）(B)。

保護者への長時間飢餓を避けるという食事間隔の指導と、感染など異化亢進の疑われる時のブドウ糖投与などの適切な対応によって、急性発作を避ける事ができる。発作間欠期は全く無症状であるが、特に乳幼児期は哺乳・食事間隔に気を付けながら診療を継続する。特に学童期以降になると、患児及び家族に急性発症のリスクを抱えている実感がなくなるため、教育目的での定期受診も重要である。

9. 成人期の患者の課題⁴⁾

遅発型も含め、学童期以降の成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒が挙げられる。(B)

・飲酒

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。ストレスがあっても飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。

・ダイエット

糖質の摂取が多くなるため、本疾患の患児は肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試

みることが多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがあれば、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行うべきである。

- 運動

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。

- 妊娠

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン体血症に傾きやすい。MCAD 欠損症の女性が妊娠した場合は、絶食時間を短くするべきである。出産時もブドウ糖を含む輸液の静注を行い、採血検査で状態をモニターする必要がある。

10. 引用文献

- 1) Purevsuren J, et al: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 107:237-40, 2012
- 2) Wilcken B, et al: Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet* 369(9555):37-42, 2007
- 3) Yamaguchi S, Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Shigematsu Y: Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *日本マススクリーニング学会誌* 23(3): 270-276, 2013
- 4) Schatz UA, et al: The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis* 33:513-520, 2010
- 5) Rice G, et al: Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a neonate. *N Engl J Med*. 357(17): 1781, 2007
- 6) Matsubara Y, et al: Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene determined from Guthrie cards. *Lancet* 338(8766): 552-553, 1991
- 7) Purevsuren J, et al: A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c. 449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. *Mol Genet Metab* 96: 77-79, 2009
- 8) MCADD Clinical Management Protocol 2nd Ed. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme, 2010
- 9) Hsu HW, et al: Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. *Pediatrics* 121:e1108-1114, 2008
- 10) Spiekerkoetter U, et al: Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 32(4): 498-505, 2009

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 窪田 満

委員長 深尾敏幸

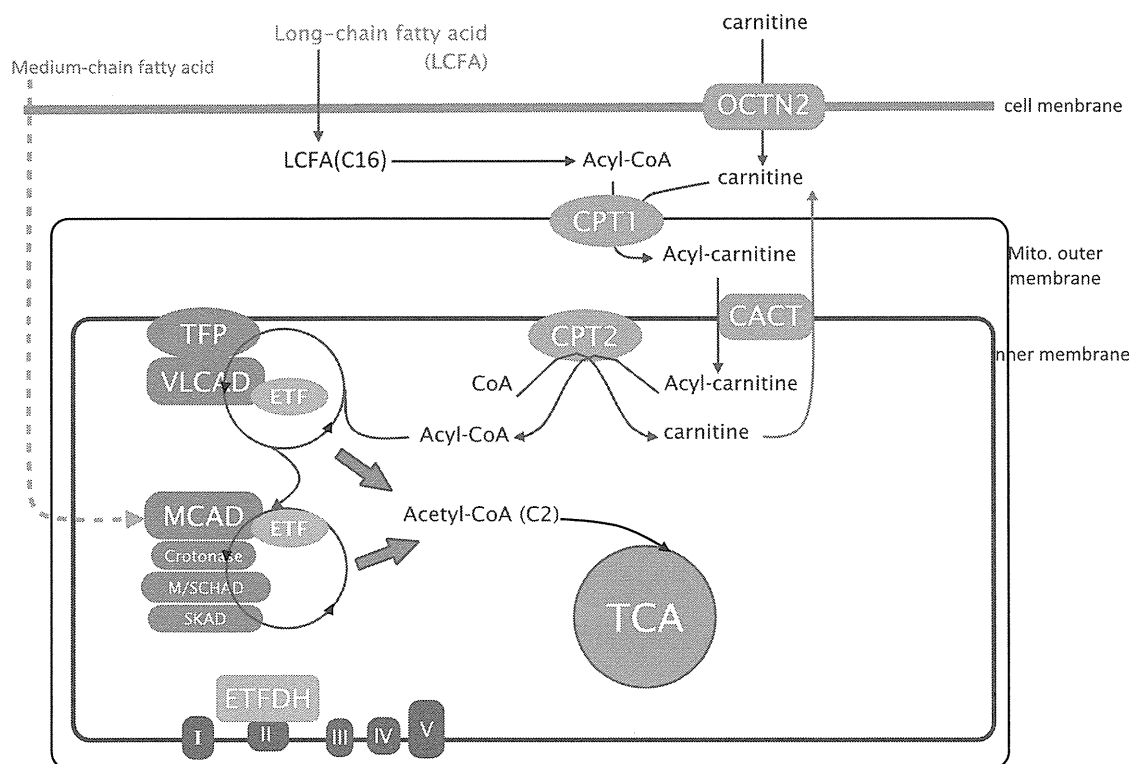
2013年12月31日版

VLCAD 欠損症（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症）

1. 疾患概念

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase: VLCAD)はミトコンドリア内膜に結合して存在する酵素であり、三頭酵素とともに長鎖脂肪酸のβ酸化回路を担う。臨床像は幅広く、新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖を来し、生命予後の改善が困難である群、乳幼児期に間欠発作でライ様症候群様症状で発症する群、幼児期以降に横紋筋融解症を呈する群、あるいは成人期に筋痛、筋力低下などの間欠発作で発症する群がある。[1, 2]。新生児マススクリーニングでは、後に突然死を来す症例であっても見逃される場合がある[3, 4]。すなわち新生児スクリーニングで陰性であったとしても、本症を示唆する臨床像がみられた場合は鑑別から除外すべきではない。非発作時は一般検査所見で明らかな異常は見られない場合が多いが、急性期の無～低ケトン性の低血糖症、肝逸脱酵素の上昇、高 CK 血症、心筋症所見などが診断の手がかりとなる。

遺伝形式は常染色体劣性である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究(2005 年～2012 年)の結果によると約 16 万人に 1 人の発見頻度であり[5]、MCAD 欠損症とならび頻度の高い脂肪酸代謝異常症である。



2. 臨床病型

1) 発症前型

新生児マススクリーニングや、家系内検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な病型とする。

2) 新生児期発症型

新生児期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。心機能のコントロールが困難な場合も多く、生命予後は不良である[6]。

3) 乳幼児期発症型 (肝型)

哺乳間隔が長くなり始める乳児期後期から4歳までの発症が多い[4, 6, 7]。発作時の非ケトン性低血糖や高度の肝機能障害が主要な症状となる。ライ様症候群を呈する事が多いため、「肝型」と呼ばれる事がある。発症の契機は他の脂肪酸代謝異常症と同様に、長時間の絶食や感染に伴う異化亢進が発症の契機になることが多い。本病型では急性期に骨格筋症状を呈する事も多く、著しい高CK血症、横紋筋融解症を伴う事も少なくない。適切な治療によってコントロールされれば生命・知能予後も良好である。本病型で発症した患児が、年齢が上昇するにつれて次に説明する骨格筋症状を呈する病型に変化する事もしばしば経験される。

4) 遅発型 (骨格筋型)

学童期以降に横紋筋融解やミオパチー、筋痛などを主要な症状として発症する[8, 9]。成人期の診断例では、タンデムマス分析で特徴的な所見を認めない場合もある。年長児になるにつれて、空腹よりも運動負荷により発作が誘発される傾向がある。

3. 新生児マススクリーニングで VLCAD 欠損症を疑われた場合

① タンデムマス検査所見

C14:1 (< 0.4 nmol/ml)の上昇、C14:1/C2 比 (< 0.013)の上昇が最も重要な所見である[6, 10]。C14:1を含む長鎖アシルカルニチンは出生直後に高く、哺乳確立後は急激に低下するため、ろ紙の再採血時には患者であってもC14:1が低下する事がある[11]。このような場合、血清の分析が有用である[12]。血清タンデムマス分析は全てのマススクリーニング検査機関では実施されておらず、各自治体で個別の対応が必要である(NPO 法人タンデムマス・スクリーニング普及協会、福井大学小児科、島根大学小児科などで血清タンデムマス分析を有料で行っている)。自治体によっては再検を経由せず、即精密検査として以後の血清タンデムマス分析などを各医療機関において行うことがある。

哺乳確立が遅れた場合に擬陽性となる場合がある。また、軽度の上昇が続く症例の中から保因者が同定される事がある。他疾患(三頭酵素欠損症やグルタル酸尿症2型、CPT2欠損症など)でもC14:1およびC14:1/C2の上昇が見られる事があるのでアシルカルニチン全体のプロフィールを俯瞰することが重要である。母が無症状VLCAD欠損症であり、非罹患児のスクリーニング検査で異常値が指摘された例も報告されている[13]。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、C14:1軽度上昇が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、早い段階で下記②もしくは③を行う事が推奨される。

② 遺伝子解析 (*)

VLCAD 遺伝子(*ADADVL*)の解析は確定診断の有力な手段である。本疾患では遺伝子型と表現型が比較的良好な相関を示す[2]。新生児期発症型ではナンセンス変異やフレームシフトなど残存活性を持たない変異が多く、残存活性をもつミスセンス変異は乳幼児期以降に発症する場合が多い。K264Eは日本人に多くみられる残存活性の高い変異で、骨格筋型を示すことが多い[8, 9]。

③ 脂肪酸代謝能検査 (*in vitro probe assay*) (**)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に

酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能である[14, 15]。ただし、結果を得るまでに皮膚生検後 2-3 ヶ月を要する事もあり、確定診断には補助的な役割と位置づけ出来る。

④ 酵素活性測定

培養皮膚線維芽細胞や末梢リンパ球で活性測定が可能である。末梢リンパ球を用いた測定はより簡便な方法として期待される[16]。採血から測定までの条件をそろえるなどの注意点もあるので遺伝子解析の結果を併せて判定する事が望ましい。

精密検査時に、1 タンデムマス検査で明らかな異常所見を認め、新生児期に臨床症状を呈するもしくは一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどで何らかの異常を認めた場合は、生化学的に診断確定として入院において精査、治療を開始する事が望ましい。最終的な確定診断のために速やかに遺伝子解析もしくは β 酸化能、酵素活性測定を行う事が望ましい。

一方、臨床症状もなくタンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに入院治療は必要ではない場合が多い。自宅で 3 時間以上は哺乳間隔をあげない様に指導し、感染兆候などがあればただちに受診するよう指導する。

治療

① 異化亢進の予防

(ア) 食事間隔への指導

特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を下に示す。臨床像によっては目安よりも間隔が短くなる事もある。飢餓時の早期ブドウ糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である（推奨度：B）。また、過度の運動は避けるべきである[17]。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（推奨度：B）

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月未満：4 時間以内

1 才未満：6 時間以内

3 才未満：8 時間以内

3 才以上：10 時間

② 食事療法

(ア) MCT ミルクの使用

新生児マススクリーニングで診断、もしくは乳児期までに診断された場合、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ(明治 7 2 1)を用いる事が推奨される（推奨度：B）。母乳もしくは調整粉乳と MCT ミルクを 1:1 の混合し、使用する。低血糖時は MCT フォーミュラのみにする。生後 5 ヶ月以降は MCT の割合が 20%程度を目標とするが、症状に合わせて増減する[17]。全カロリーの 10~15%を MCT フォーミュラで摂取することが望ましい（推奨度 C）。

(イ) 非加熱コーンスターチの使用（推奨度：B）

夜間低血糖を繰り返す場合、1-2g/kg/回程度を内服する事が多い²⁹⁾。摂取しにくい事が多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。非加熱のコーンスターチを開始するときには、0.25g-1g/kgから開始し、腹満、鼓脹、下痢に注意しながらゆっくり増量すると良い。これらの症状は一過性のことが多い。

注) 理論的に1歳未満の乳児では膵アミラーゼの活性が不十分であるため、非加熱のコーンスターチは乳児に開始するべきではない。(推奨度D)

(ウ) 長鎖脂肪酸の制限

何らかの症状が見られるときは脂質の制限が必要になる。4ヶ月未満の場合、通常の母乳やミルクは中止し、前述の特殊ミルクを使用する(推奨度:B)。4ヶ月以降については一日の脂質摂取量から25~30%減量し、一日総カロリーの20%程度に収まるようにする[17] (推奨度:C)。

③ レボカルニチン (エルカルチン®) 投与 (推奨度:D)

本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。VLCADノックアウトマウスを用いた検討ではカルニチン投与によって代謝能の低下が報告されている[18, 19]。ヒトにおいても主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されている。海外ではカルニチン補充は推奨されていない[17]。一方、レボカルニチン投与による抗酸化作用を強調する報告もある[20]。国内での統一した意見は得られていないが、少なくとも過剰量のカルニチン投与は必要ないと考えられている。カルニチン投与を投与する際は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターする。この場合血清遊離カルニチン値は正常下限程度(C0 20 nmol/mL)を目安とする。

4. 乳幼児期以降の発症例への対応

本疾患は新生児マススクリーニングで全例を発見することは出来ないと考えられている。タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期以降に急性発症もしくは骨格筋症状を呈し発症する可能性があることを念頭に置く必要がある。発症形態は大きく2つに分けることが出来る。すなわち A)主に乳幼児期に低血糖やReye 様症候群として発症する場合、B)主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となる事が多い。後者は飢餓に加えて強い運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。

鑑別診断

TFP欠損症、GA2、CPT2欠損症、CACT欠損症などの脂肪酸代謝異常症や、糖原病、Reye様症候群、ミトコンドリア異常症、劇症肝炎などが鑑別に挙がる。

1) 主要な症状及び臨床所見

① 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と臨床診断される場合も多い。

② 心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

④ 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

⑦ 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

2) 参考となる検査所見

① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン > 2.5、もしくは 遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸 > 1.0 であれば本症を含む脂肪酸β酸化異常が疑われる。

② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

③ 高CK血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。通常は中等度までの上昇にとどまる事が多い。

⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

3) 診断の根拠となる特殊検査

① 血中アシルカルニチン分析

C14:1 の上昇が最も重要な所見である。本症では、C12～C16 鎖長の長鎖アシルカルニチンの上昇もみられる事があるが、その中でも C14:1 の上昇が最も特徴的である。軽症例を除いて急性期の検体であれば C14:1 は上昇が確認できる。急性期を過ぎると血液ろ紙のアシルカルニチン分析では生化学的な異常が同定出来ないこともある。この場合、血清のアシルカルニチン分析が生化学診断に有用な場合が多い。

また、時に遊離カルニチンが低下する症例がみられる。二次性カルニチン欠乏症時においては C14:1 を含むアシルカルニチンも全般に低値になるので C14:1/C2 や C14:1/C16 などの指標で評価することも有用である。

② 尿中有機酸分析 (**)

非ケトン性ジカルボン酸尿を呈し、脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られることが多い。本症を特異的に示唆する所見はみられない。

③ 酵素活性測定 (**)

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定を測定することで確定診断ができる。

④ 脂肪酸代謝能検査(in vitro probe assay) (**)

タンデムマスと培養皮膚線維芽細胞を用いて、一定時間培養後に培養液中のアシルカルニチン所見をみることによって VLCAD の機能解析ができる。

⑤ 遺伝子解析 (**)

VLCAD 遺伝子(*ADADVL*)の解析は確定診断の有力な手段である。遺伝子型と表現型の明らかな相関は明らかになっておらず、変異のほとんどは孤発例であり、高頻度変異は知られていない。

4) 治療

急性期は、対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱する事が重要である(推奨度 B)。急性脳症として発症した場合は中心静脈ルートを確保し、グルコース投与量を 6-8mg/kg/min 以上を目安とする(推奨度：B)。必要ならばインスリン併用(GI 療法)もためらわない事が重要である²³⁾。(推奨度 B)

注)インスリン量 0.01-0.05 単位/kg/hr として、中心静脈を確保した上で行う。

心筋症の治療については十分なエビデンスとなる報告はないが、長鎖脂肪酸の摂取制限や十分量のブドウ糖補充は本疾患の病態から有用だと思われる(推奨度 C)。状態が安定した後は、特殊ミルクや糖質を中心とする食事を開始する。

5. 安定期の治療指針

本疾患の治療原則は食事指導・生活指導により異化亢進のエピソードを回避し、骨格筋、心筋への過度の負荷を避けることにある。レボカルニチンの投与についてはコンセンサスが得られていない。

① 異化亢進の予防

特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を下に示す。臨床像によっては目安よりも間隔が短くなる事もある。飢餓時の早期ブドウ糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である(推奨度 B)。

過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となる事が多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられる事があり、個別の対応が必要である[1, 8, 9, 21]。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安(推奨度 B)

新生児期：3 時間以内

6 ヶ月未満：4 時間以内

1 才未満：6 時間以内

3 才未満：8 時間以内

3 才以上：10 時間

② 食事療法

(ア) MCT ミルクの使用(推奨度：B)

新生児マススクリーニングで診断、もしくは乳児期までに診断された場合、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ(明治 7 2 1)を用いる事が推奨される。母乳もしくは調整粉乳と MCT ミルクを 1:1 の混合し、使用する。低血糖時は MCT フォーミュラのみにする。生後 5 ヶ月以降は MCT の割合が 20%程度を目標とするが、症状に

合わせて増減する。全カロリーの10～15%をMCTフォーミュラで摂取することが望ましい。

(イ) 非加熱コーンスターチの使用 (推奨度：B)

夜間低血糖を繰り返す場合、1-2g/kg/回程度を内服する事が多い¹⁶⁾。摂取しにくい事が多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。非加熱のコーンスターチを開始するときには、0.25g-1g/kgから開始し、腹満、鼓脹、下痢に注意しながらゆっくり増量すると良い。これらの症状は一過性のことが多い。

注) 理論的に1歳未満の乳児では膵アミラーゼの活性が不十分であるため、非加熱のコーンスターチは乳児に開始するべきではない。(推奨度D)

(ウ) 長鎖脂肪酸の制限 (推奨度：B)

何らかの症状が見られるときは脂質の制限が必要になる。4ヶ月未満の場合、通常の母乳やミルクは中止し、前述の特殊ミルクを使用する。4ヶ月以降については一日の脂質摂取量から25～30%減量し、一日総カロリーの20%程度に収まるようにする[17]。

③レボカルニチン (エルカルチン®) 投与 (推奨度：D)

本症に対するカルニチン補充の是非については明らかなエビデンスはない。VLCADノックアウトマウスを用いた検討ではカルニチン投与によって代謝能の低下が報告されている[18, 19]。ヒトにおいても主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されている。海外ではカルニチン補充は推奨されていない[17]。一方、レボカルニチン投与による抗酸化作用を強調する報告もある[20]。国内でも統一した見解は得られていないが、少なくとも過剰量のカルニチン投与は必要ないと考えられている。カルニチン投与時は少量から開始し、臨床像や遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターし、正常下限程度まで血清遊離カルニチン値を上昇させるのが推奨される。血中遊離カルニチンが20 nmol/ml以下にならないようにコントロールする事が目安である。

急性期には静注によるレボカルニチンの投与は禁忌である。急速な長鎖アシルカルニチンの増加にともなう神経障害、心筋障害などの可能性が報告されている[22]。

6. フォローアップ指針

① 身長、体重、頭囲②発達フォロー (1回/year)

② 血液検査治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。

乳児期は1ヶ月に1度、以降は2-3ヶ月に1度の検査が望ましい。(B)

AST、ALT、CK

血糖、血液ガス、アンモニア

タンデムマス分析：血中遊離カルニチン、アシルカルニチン値 (2-3ヶ月に1回) アシルカルニチン分析はろ紙、血清をともに行う事が望ましい。一般に血清の方が軽微な変化を捉えやすいが、食事のタイミングなどの影響を受けやすい。

③ 心エコー：無症状の場合は1回/1-3年程度

④ 頭部MRI検査 (小児期は1回/1-3年程度)

7. 成人期の課題

乳幼児期発症例の自然歴が明らかになっていない部分が多く、定見は得られていないが、乳幼児期に低血糖や Reye 様症候群として発症した症例が次第に肝型の表現型を呈することも経験される。食事療法の継続とともに、過度な運動の回避などを継続する事が推奨される。飲酒、運動、妊娠、外科手術などは代謝不全を惹起する要因になるので十分な注意が必要である。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 小林弘典
委員長 深尾敏幸
2014年1月5日版

三頭酵素 (TFP) 欠損症診療指針案

1. 疾患概要

ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸の β 酸化回路を形成する2酵素の1つである。長鎖脂肪酸 β 酸化回路、第2の酵素 enoyl-CoA hydratase (LCEH)、第3の 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)、第4の 3-ketoacyl-CoA thiolase (LCKT)の3つの機能を持った蛋白である。本酵素は2つのサブユニット α と β のそれぞれ4サブユニットからなる8量体であり、 α サブユニットにLCEHとLCHAD酵素活性があり、 β サブユニットにLCKT活性がある。この2遺伝子は染色体2p23.3にhead to headで近接して存在している。本酵素の欠損は α 、 β 鎖どちらかの欠損によって生じ、長鎖脂肪酸の β 酸化系が障害される。常染色体劣性遺伝の疾患である。

欧米においては Isolated LCHAD 欠損症と三酵素活性とも低下する trifunctional protein (TFP) 欠損症に分類される。LCHAD 欠損症は LCAHD 活性を特異的に欠損し、他の2酵素活性はある程度保たれるという特徴をもつ。 α サブユニットのLCHADドメインにある白人にみられるコモン変異 c.1528G>C (E510Q)がこの表現型となる。日本の症例ではこのタイプの報告はなく、これまで診断された症例はすべて TFP 欠損症である。臨床的にはこの両者を区別できないこともあり、このため本ガイドラインではこの2つを区別しない。

本邦のタンデムマススクリーニングパイロットテストでは2010年までに見つかっておらず、日本における頻度は不明である。これまでに日本で5例の報告があり、そのうち2例が新生児発症重症型、2例が乳幼児期発症中間型、1例がミオパチー型であり、比較的早期発症例が多い可能性がある[1]。国内での症例数に限りがあり、本ガイドラインはタンデムマススクリーニングが先行し、症例の多いヨーロッパにおけるエキスパートオピニオンに多くを従った[2,3]。

2. 診断基準

1) 臨床病型

① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者又は保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

② 新生児期発症型

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高 CK 血症、心筋症などをきたす。乳児期早期の致死率が高い。新生児発症型では、通常生後 1 週以内に発症し、非ケトン性低血糖、筋緊張低下などで発症し、呼吸障害、哺乳不良、心筋症を合併して死亡することが多い病型である。

③ 乳幼児発症型

乳幼児期発症は、感染や飢餓に伴い意識障害、痙攣、筋緊張低下、呼吸困難などで発症し低ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、高乳酸血症、肝機能障害高 CK 血症などを伴い、いわゆる Reye 様症候群として発症する。診断後も感染などに伴って横紋筋融解作を繰り返す。低血糖発作の後遺症として発達障害をきたすことも多い。

④ 遅発型

筋症状が主体の遅発型（骨格筋型）は、成人のみでなく、幼児期から思春期に、間欠的な横紋筋融解症、筋痛、筋力低下で発症することが多い。運動だけでなく、立ち作業や飢餓、精神的ストレスでも筋症状が誘発される。ミオグロビン尿、高 CK 血症を認める。本症では長期経過のなかで末梢神経障害（80%）、網膜障害（5-13%）をきたす症例がある。それはスクリーニング、早期治療においても防げないとの報告がある³⁾。

2) 主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

① 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

② 骨格筋症状

主に遅発型でみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

③ 心筋症状

新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型にもみられる。新生児期発症型では、重度の心筋症とそれに伴う心不全、致命的な不整脈などがみられる。

④ 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

⑤ 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

⑥ 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

⑦ その他

一部の疾患の新生児発症型多嚢胞性腎や特異顔貌などの奇形を呈するものがある。

3) 参考となる検査所見

① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。但し、完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の

程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±~1+程度、血中ケトン体が $1,000 \mu\text{mol/l}$ 程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン > 2.5 、遊離脂肪酸/3H β > 1.0 であれば脂肪酸 β 酸化異常を疑うことができる。

② 肝逸脱酵素上昇

種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認めるが、脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

③ 血中 CK 高値

非発作時に軽度高値でも、間欠的に著明高値 ($>10,000 \text{ IU/l}$) になることが多い。

④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる事があるが、輸液のみで改善することが多い。

⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の組織学的所見から脂肪酸代謝異常症が疑われることがある。

4) 診断の根拠となる特殊検査

① 血中アシルカルニチン分析

長鎖アシルカルニチン、C16:0, C16:1, C18:0, C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH, C18-OH の上昇が特徴。マーカーとしては C16-OH の上昇である。濾紙血を用いた新生児マススクリーニング陽性所見は C16-OH >0.1 かつ C18:1-OH >0.1 (施設によって若干異なる)。二次検査では、濾紙血および血清が用いられる。

② 尿中有機酸分析

低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(とくに 3-ヒドロキシジカルボン酸を含む)を示す。間欠期などは所見がない場合が多いと思われる。

③ 酵素学的診断

培養皮膚線維芽細胞などを用いた LCHAD 活性、3-ketopalmitoyl-CoA を用いたチオラーゼ活性測定がなされる。

④ in vitro probe assay (β 酸化能評価)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay で、培養上清のアッセイによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、酵素診断に準じる。

⑤ イムノブロットィング

酵素に対する抗体を用いてイムノブロットィングでタンパクの欠損、明らかなタンパク量の減少により診断する。

⑥ 遺伝子解析

HADA, HADB 遺伝子の解析を行う。本邦では 5 名報告があるがすべて HADB 遺伝子の変異であった。日本人のコモン変異はまだ同定されていない。

5) 診断基準

疑診；発症前型を除き、主要症状及び臨床所見のうち少なくとも一つを認め、診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを確認するとき、疑診とする。新生児マススクリーニングなどによる発症前型に関しては、タンデムマス・スクリーニングのアシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを確認するとき、疑診とする。

確定診断；上記に加え、診断の根拠となる検査のうち③~⑥の少なくとも一つで疾患特異的な所見を認めるとき、確定診断とする。

3. 新生児スクリーニングにて本症を疑われた場合のガイドライン

本症の約半数は生後1週間特に1週間以内に発症する新生児発症型であり、現行のマスクリーニングでは、無症状でタンデムマススクリーニング陽性で来院する場合は新生児発症型でない場合がほとんどと考えられる。ここでは無症状で来院した場合について記載する。

直ちにタンデムマスでのアシルカルニチン分析を解析経験のある施設に送り、電話連絡にて早期の解析を依頼する。できれば入院の上結果が出るまでは管理するのが望ましい。

3時間ごと授乳の上、体重増加傾向が保っていることを確認する。

血糖、血液ガス、アンモニア、AST, ALT, LDH, CK, (遊離脂肪酸, ケトン体分画)の検査。心エコーにて肥大型心筋症がないかの確認

タンデムマスによる再検結果が陽性であれば、

- 1) 診断確定のための皮膚生検（線維芽細胞による In vitro probe assay による確定診断のため）、遺伝子診断を考慮する。
- 2) 特殊ミルクによる食事療法を開始する。新生児は普通ミルク、母乳をやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする(推奨度 B)[2]。日本では明治乳業 7 2 1（必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ）が必須脂肪酸をほぼ満たしている。3時間ごと授乳と、それによる十分な体重増加（同化傾向）を確認する。
- 3) 全く無症状でも1回の発作で危険な状態になり得ること、頻回授乳の必要性、食欲低下時早期来院の必要性などを十分に両親に理解してもらうことが重要である。

4. 発作にて本症を疑われたときの診療ガイドライン：

- 1) 新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、新生児マススクリーニング結果で本症が疑われた場合：新生児発症型の予後は一般にきわめて厳しいことをあらかじめ両親に十分伝えることが重要である。

直ちにタンデムマスでのアシルカルニチン分析を解析経験のある施設に送り、電話連絡にて早期の解析を依頼する。診断確定のための皮膚生検（線維芽細胞による In vitro probe assay による確定診断のため）を行う。

異化状態をさけて同化の方向に向けるために、中途半端な輸液にならないように注意する。グルコース投与量を 6-8mg/kg/min とし、必要ならばインスリン併用（GI療法）も考慮する(推奨度 B)。

本症の肥大型心筋症に対する治療についてのこれまでに発表されたエキスパートオピニオンは認められないが、基礎に心筋のエネルギー不足があり、心筋負荷をすくなくすることが必要と考えられる。

状態が落ち着けば、特殊ミルクによる食事療法を開始する。新生児は普通ミルクをやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする[2]。日本では明治乳業 7 2 1（必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ）が必須脂肪酸をほぼ満たしている。3時間ごと授乳と、それによる十分な体重増加（同化傾向）を確認する。

長期管理

(a) 食事間隔の指導(推奨度 B) : 表に示す。飢餓時間を長くしないことが治療法の基本である。

新生児	3時間
6か月まで	4時間
1歳まで	6時間
4歳まで	8時間
4歳以上	10時間

3才まで
3歳以後

(b) MCT ミルク, オイルの使用(推奨度 B) : 長鎖脂肪の摂取は最小限にすべきである。新生児は普通ミルクをやめ MCT が高く LCT の低いミルクにする。必須脂肪酸の添加が必要であるが、日本では明治乳業 7 2 1 (必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ) が必須脂肪酸をほぼ満たしている。4 か月を過ぎたら全摂取エネルギーの脂質を 25-30% とし, MCT が 20-25%, 必須脂肪酸が 3-4% となるようにする。LCT はできる限り少なくする。理想的にはそうであるが固形物を取り始めると MCT, LCT 半々がせいぜいとなる。離乳後は MCT オイルが利用できる。

(c) コーンスターチ(推奨度 B) : 糖原病で用いられるように, 消化管からの吸収が緩やかな糖質であり, 離乳後食事間隔が延びる場合, 寝る前に 2歳で 20g (80 kcal) 程度を各種経腸栄養用のフレーバーで味付けして飲ませることは有効である。

(d) ストレス時の対応 : 発熱, 下痢, 嘔吐など代謝ストレスがかかるような時にはできる限り脂肪酸代謝系が活性化されないようにするべきであり, 糖分を十分にとるよう指導し, 必要に応じて早期にグルコース輸液が望ましい(推奨度 B)。異化状態をさけて同化の方向に向けるために, 中途半端な輸液にならないように注意する。グルコース投与量を 6-8mg/kg/min とし, 発作時も原則的に同様であるが, 必要ならばインスリン併用 (GI 療法) も考慮する。

(e) L-カルニチン投与について(推奨度 D) : 議論のあるところで, 長鎖脂肪酸酸化異常症への長期投与が有効というエビデンスはない。重篤な発作時は避けるべきとされている[2]。一般原則は遊離カルニチンが低下していれば, 補うのは理にかなっているということである。遊離カルニチンが 15mmol/L 以下にならないようにする。

(f) Docosahexanoic acid (DHA) 補充 (推奨度 C) 効果は限定的で, 網膜機能の低下を防げなかったが, 視力の非特異的改善がみられたという報告がある[4]。

副作用はみられなかったことから欧米では推奨されている。

60mg/day (20kg 以下)

120mg/day (それ以上)

(g) その他 : 過剰な運動は横紋筋融解を引き起こすので避けることが望ましい(推奨度 B)。運動 20 分前に, MCT 0.5g/kg をとると運動後の代謝も改善し, 通常の運動による筋痛, 横紋筋融解が抑えられるという報告もある[3,5]

参考となる周産期情報

胎児が本症であるとき, ヘテロ保因者である母親が Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) や Hemolytic anemia, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet (HELLP) 症候群をきたすことがある。これは脂肪酸酸化異常症でもかなり本症に特徴的である[6]。

長期フォローアップ

- 1) 身長, 体重, 発達のチェック
- 2) 重篤な発作予防のための積極的予防接種 特にロタウイルス
- 3) モニターとしては AST, ALT, CK, 遊離カルニチンやタンデムマスによるアシルカルニチン分析などを数ヶ月に1回は行う.
- 4) 特殊検査

年一度は眼科的に網膜電図

年一度は神経伝導速度

心エコー, 肝臓画像 1年に一度

引用文献

- 1) Purevsuren J, et al. Clinical and molecular investigations of 5 Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 98:372-377
- 2) Spiekerkoetter U, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:498-505.
- 3) Spiekerkoetter U, et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33 :555-61.
- 4) Gillingham MB, et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab.* 2005; 86:124-33.
- 5) Gillingham MB, et al. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2006;89:58-63.
- 6) Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 527-532.

そのほかの参考文献

- 1) Uchida Y et al: Novel fatty acid beta-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. II. Purification and properties of enoyl-coenzyme A (CoA) hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase trifunctional protein. *J Biol Chem.* 1992; 267:1034-1041.
- 2) Spiekerkoetter U, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:488-97.
- 3) Purevsuren J, et al. Study of deep intronic sequence exonization in a Japanese neonate with a mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2008; 95:46-51
- 4) Fletcher AL, Pennesi ME, Harding CO, Weleber RG, Gillingham MB. Observations regarding retinopathy in mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab.* 2012;106:18-24.

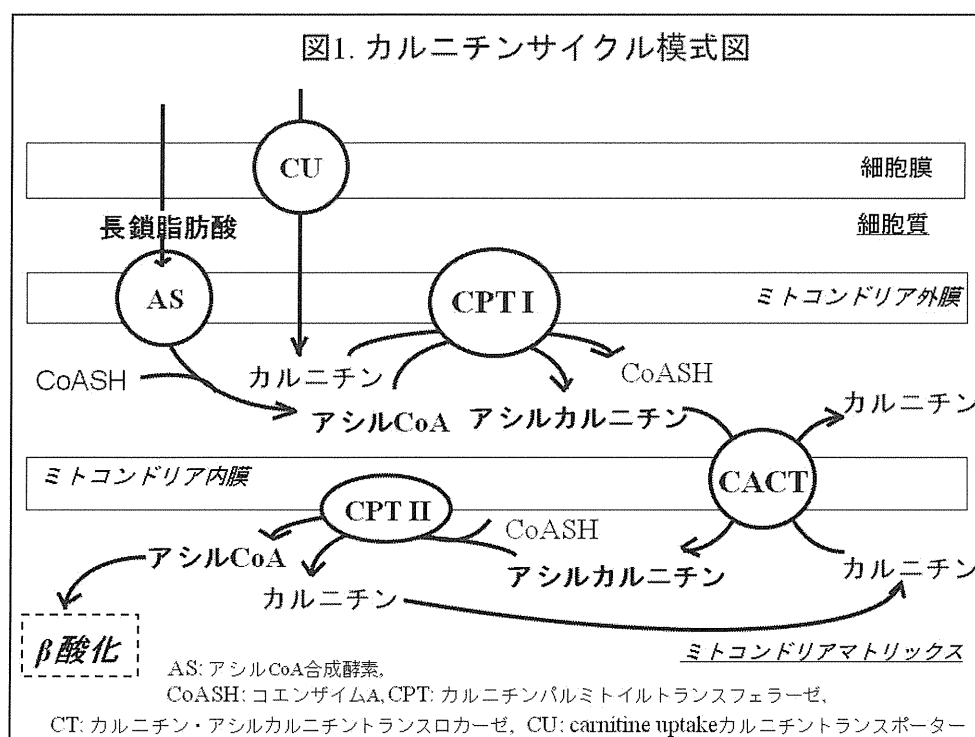
カルニチン回路異常症の診療ガイドライン

1. 疾患概要：

カルニチンは水溶性アミノ酸で、成人では必要量の75%は食事より摂取され（肉、乳製品・母乳などに含まれる）、残りの25%は肝臓と腎臓でリジンとメチオニンから合成される。体内ではフリーカルニチンと、脂肪酸や有機酸とエステル結合したアシルカルニチンとして存在し、組織に広く分布するが、特に筋肉に多く貯蔵されている新生児ではほとんどが食事から摂取される。

カルニチンは、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送して、 β 酸化の基質を供給したり、ミトコンドリア内のCoA/アシルCoAの比率の調節をしたりしており、脂肪酸からのエネルギー産生において重要な働きをしている¹⁾（図1）。

このカルニチン回路を構成する酵素の欠損症として、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1 (CPT1) 欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2) 欠損症、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症が挙げられる。それぞれの酵素の先天性な欠損により、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害され、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、その結果エネルギー産生の低下を引き起こす。いずれも常染色体劣性遺伝の疾患である。



2. 疫学

それぞれ極めて稀な先天代謝異常症であり、本邦での新生児タンデムマス・スクリーニング試験研究結果²⁾からは、CPT1欠損症は約300,000出生に対して1例、CPT2欠損症は約260,000出生に対して1例の頻度と

推測される。CACT 欠損症は同研究では診断された症例はない。しかし、新生児早期に急な経過で発症して死亡し、診断に至っていない症例の存在は否定できない。

3. 臨床病型：

カルニチン回路異常症の共通した症状として、意識障害・けいれん、嘔吐、横紋筋融解、体重増加不良、代謝性アシドーシス、肝機能障害に加え、各臓器への脂肪蓄積、肝機能不全に伴う脳症・低ケトン性低血糖・高アンモニア血症、筋力低下、心筋症など症状は多岐にわたる。

CPT1 欠損症と、CPT2 欠損症・CACT 欠損症に分けて記載する。

CPT1 欠損症³⁾：

フリーカルニチンからアシルカルニチンの生成が障害されるため、血中フリーカルニチンが著増し、総カルニチン量も正常～軽度増加する。

①発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者又は保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

② 新生児期発症型

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害などで急性発症し、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇などをきたす。

③乳児期発症型

飢餓時や発熱時に、低ケトン性低血糖症とともに Reye 様症候群として発症する。急性発症が死亡につながる症例もある。

学童期以降は、低血糖を伴わず、肝腫大や肝機能異常、中性脂肪や遊離脂肪酸高値がみられる症例がある。稀に腎尿細管障害を呈する症例もある⁴⁾。

CPT2 欠損症、CACT 欠損症⁵⁾

これらはアシルカルニチンから遊離カルニチンの再利用が障害されているため、血中遊離カルニチンは低値となる。なお、CPT2 欠損症は、発症年齢、罹患臓器、重症度などにより三病型に分類されてきた⁶⁾。

① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者又は保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

② 新生児期発症型 (CPT2 欠損症 OMIM#608836 に相当)

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高 CK 血症、心筋症などをきたす。乳児期早期の致死率が高い。伝導障害や上室性頻拍などの不整脈が初発症状としてみとめられることも多い。先天奇形 (小頭症、耳介変形などの外表奇形、嚢胞性異形成腎、肝石灰化、多小脳回) などが認められることがある⁷⁾。

③ 乳幼児発症型 (CPT2 欠損症 OMIM#600649 に相当)

多くは乳児期に、感染や長時間の飢餓を契機に急性発症し、急性増悪を繰り返すこともある⁶⁾。急性期の症状は、筋力低下、急性脳症様/ライ様症候群様発作、突然死などである。急性期の検査所見としては、非ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、肝逸脱酵素高値、CK 高値などがみられる。肝腫大 (脂肪肝) を示すことが多い。発作時に肥大型心筋症を示すこともある。

④ 遅発型 (CPT2 欠損症 OMIM#255110 に相当)

主に年長児、学童あるいは成人以降に、間欠的な横紋筋融解症、もしくは筋痛、ミオパチーなどの症状を呈する。間欠的な発作に悩まされることが多い^{10,11)}。その他にも進行する肥大型・拡張型心筋症として発症する例、致死的な不整脈などで発症する例がある。発作時にはミオグロビン尿を伴う著しい高 CK 血症を認めることがある。ときに横紋筋融解症に伴い、急性腎不全、呼吸不全、不整脈などの重篤な合併症を引き起こすこともある。肝障害や低血糖は通常みられない。発作の誘因は、運動負荷が重要であるが、感染、飢餓、寒冷、全身麻酔、薬剤 (ジアゼパム、イブプロフェン、バルプロ酸など) なども引き起こす。筋組織には、脂肪蓄積や筋繊維の萎縮・壊死を認める場合もあるが、非特異的変化のみのことも多い⁹⁾。

4. 診断基準

① 血中カルニチン値(*) ;

血中カルニチンは年齢や採血時間などにより変動がみられるが、全年齢の平均値としては、遊離カルニチン $45.6 \pm 11.0 \mu\text{mol/L}$ 、アシルカルニチン $16.2 \pm 7.6 \mu\text{mol/L}$ 、アシル/総カルニチン比 $26.0 \pm 10.0\%$ [血清 ; 小児内科 37 (増刊) , p 237, 2005] である。

血中カルニチン値に異常を示すときの診断の流れを図 2 に示す。一般に血中フリーカルニチンが、 $20 \mu\text{mol/L}$ 以下または、 $70 \mu\text{mol/L}$ 以上のときには明らかにカルニチン代謝異常症がある可能性が高い。

CPT1 欠損症

フリーカルニチンが $70 \mu\text{mol/L}$ 以上あれば、CPT1 欠損症を考える。この際は何回か測定して確認することが望まれる。

CPT2 欠損症、CACT 欠損症

フリーカルニチンが低値で、アシルカルニチンが高値の場合は ($20 \mu\text{mol/L}$ 以上)、CPT2 欠損症、CACT 欠損症、各種脂肪酸 β 酸化異常症などアシルカルニチンの蓄積を考える。筋型 CPT2 欠損症では、血中カルニチン値が正常を示すものもあるので、必要に応じて再検査やアシルカルニチン分析などを行う。

② アシルカルニチン分析 (タンデム・マス) (表参照) (*~**);

CPT1 欠損症

濾紙血でのアシルカルニチン分析にて、遊離カルニチン(C0)の上昇と長鎖アシルカルニチン(C16, C18)の減少 [$C0/(C16+C18) > 100$ で評価する] が認められる¹¹⁾。濾紙血では長鎖のカルニチンが高く出やすいので、何回か測定して確認することが望ましい。

CPT2 欠損症、CACT 欠損症

濾紙血または血清中のアシルカルニチン分析では同じ異常所見を呈するため、この 2 疾患を鑑別することはできない。また、濾紙血での評価は困難なこともあるため、再検時は血清でのアシルカルニチン分析を行うことが望ましい。

長鎖アシルカルニチン(C16, C18, C18:1)が増加し、アセチルカルニチン (C2) は上昇していないので、 $(C16+C18:1)/C2$ 比は高値(>0.62)となる。

対象疾患	新生児タンデムマス・マススクリーニング陽性所見
CPT1(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1)欠損症	$C0/(C16+C18) > 100$