

Phe 治療開始後 1 ヶ月以後も乳児期は週1回程度、幼児期は月1～2回程度血中 Phe 値を測定して、Phe 摂取量の調節を行う。普通食にて、維持範囲内が維持できる場合には特に食事療法は必要としない。しかし、乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、食事療法をおこなっている患児に準じた血中 Phe 値の測定が必要。

2) 1日の摂取エネルギー量は同年齢の健康小児と等しくする。蛋白質の配分が健康小児より多少低いため、糖質を十分に与えてエネルギー不足とならないようにする。

3) 蛋白質(窒素源)の摂取量は乳児期には 2g/kg/日、幼児期は 1.5～1.8g/kg/日、学童期以後は 1.0～1.2g/kg/日以下にならないようにする。(蛋白摂取量が 0.5g/kg/日以下になると、Phe 摂取制限をしても血清 Phe 値が上昇することがあるので注意を要する)¹⁰。乳児期では、蛋白質、すなわち窒素源の大部分は Phe を除去した治療用特殊ミルク†から摂取し、表 A の血清 Phe 値の維持範囲に保つことができる範囲で Phe を自然蛋白(母乳や普通ミルクなど)として与える。離乳期以降は、治療用特殊ミルクに野菜などの低蛋白食品を組みあせた食事療法を行っていく。なお、治療用特殊ミルクの投与量の目安は次の通りである。乳児期:60～100g/日、幼児期前半(1～2歳):100～120g/日、幼児期後半(3～5歳):120～150g/日、学童期前半(6～9歳):150～200g/日、学童期後半およびそれ以後:200～250g/日¹¹。

† Phe 除去ミルクは薬価収載されている。

薬物療法:

BH₄ 反応性高 Phe 血症に対する天然型 BH₄ 製剤塩酸サプロプロテリン療法について^{6,12-17*}(I-推奨度 A) 塩酸サプロプロテリンは、BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断された場合、十分量の BH₄ を投与すればほとんど症例は食事治療なしで血中 Phe 値のコントロールが可能である。しかし、BH₄ 製剤の新生児、乳児への投与の安全性が十分確立されていないため、新生児スクリーニングで発見された新規患者には Phe 除去ミルクを用いた食事療法を優先させる。また BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症であってもサプロプロテリン塩酸塩単独で血中フェニルアラニン濃度を基準値以下に下げることが困難場合には、食事療法と併用が必要。具体的には、離乳食を開始し自然蛋白の制限が必要となる乳児期後半が BH₄ 療法の開始のひとつの目安で、家族の希望があれば BH₄・1週間投与試験を行うことを考慮する。BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断基準(血中 Phe 値の 30%以上の低下)を満たしている場合、負荷試験終了後も BH₄ の投与量を変更せずに 20mg/kg で継続し目的とする血中 Phe 値の維持範囲にコントロールできる状

態を保ちながらゆっくりと減量し必要最少投与量を設定する。BH₄投与により食事療法を緩める場合、将来的な問題として、女性の場合妊娠中に食事療法が再度必要になるかもしれない可能性があること、BH₄は治療費が高額となり成人後の医療費補助の問題などについても考慮が必要。

フォローアップ指針:

小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中Phe値を測定するとともに身体計測を行う。3ヶ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。定期的に知能発達検査(3歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の患者の課題

食事療法の継続:

これまで述べてきた食事療法は生涯にわたって継続すべきであり(推奨度B)。中学生以降でも可能な限り血中Phe値を10以下に維持することが望ましい^{9,18-20}。

母性PKU:

PKU患者が女性の場合、妊娠中の高Phe血症は、胎児に、小頭症や心奇形など重篤な影響を与える²¹。これを予防するには、PKU患者が妊娠を希望する場合、受胎前よりPhe制限食を開始し、全妊娠期間を通じて血中Phe値を厳格にコントロールすることが必要である(表A)²²⁻²⁷。PKU妊娠に伴う栄養素摂取量の目安や妊娠期のための標準献立例は、特殊ミルク共同安全開発委員会が作成した食事療法ガイドブックに記載されており、これを参考に治療を行う²⁸(推奨度B)。患者がBH₄反応性である場合には、BH₄療法が母性PKUに対しても有効と考えられるが、安全性については確立されておらず、今後の問題である²⁹。

BH₄欠損症の治療指針³⁰

血中Phe濃度のコントロールに加えて、神経伝達物質の補充療法を行う必要がある。BH₄は血液脳関門を通過しにくいいため、BH₄単独では中枢神経症状を予防することは難しい。そのため、BH₄、L-ドーパ、5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の3剤投与が必要。(推奨度B)

1)天然型 BH₄ 製剤塩酸サプロプテリンの投与*:BH₄は主に Phe 制限食の代わりに血中 Phe 濃度をコントロールする目的で BH₄ 10mg/kg/日を目安として使用する。一般に PTPS 欠損症と GTPCH 欠損症では BH₄ 2～6mg/kg/日を3～4分割して投与すると普通食でも血中 Phe 濃度を正常に保つことが可能である。しかし DHPR 欠損症ではこの投与量でも不十分なことがあり、BH₄ 12～20mg/kg/日の投与量を勧める報告もある。血中 Phe 濃度のコントロールに Phe 制限食を併用する場合においても BH₄ の投与は神経症状の発現を予防するために継続することが望ましい。

2) L-Dopa † **, 5HTP † † ***の投与: BH₄ はドパミンの合成系、セロトニン合成系にも関与しているが、投与された BH₄ は血液脳関門を通過しにくいいため、中枢神経においてドパミン欠乏(パーキンソンニズム)、セロトニン欠乏が起こる。そこで前駆物質である L-Dopa および 5HTP の投与が必要となる。投与方法は、それぞれ 3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg と4日から7日毎に増量し、10mg/kg になってから1週間程度様子を見てから髄液中のプテリジン分析、HVA、5HIAA の分析を行いながら適宜投与量を調節していく。髄液中 HVA、5HIAA 値の測定のための頻回の髄液採取は患児にとってはストレスである。それに代わる指標として、中枢神経でのドパミン欠乏を反映して血中プロラクチン値が上昇することが知られており、採血にてある程度の L-Dopa の投与量調節ができる可能性がある^{31)**}。

† L-Dopa は末梢での分解を阻害する脱炭酸酵素阻害薬である carbidopa との合剤が用いられる。

† † 本邦では 5HTP の薬剤はないので、同意を得たうえで試薬を投与するか、患者自身でサプリメントとして購入し内服してもらうよう十分に説明する必要がある。

フォローアップ指針:

小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中 Phe 値を測定するとともに身体計測を行う。3ヶ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査(血中プロラクチン、カテコラミンを含む)を行う。適宜、髄液中プテリジン分析、HVA、5HIAA 値の測定し、定期的な知能発達検査(3歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の患者の課題

PAH 欠損症に準ずる。

文献

1. Scriver, C. R. & Kaufman, S. in *Metab. Mol. Bases Inherit. Dis. 8th ed* (Scriver, C. R. et al.) p1667 (McGraw-Hill, 2000).
2. Muntau, A. C. et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* **347**, 2122–2132 (2002).
3. Kure, S. et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* **135**, 375–378 (1999).
4. Blau, N., Thony, B., Cotton, R. G. H. & Hyland, K. in *Metab. Mol. Bases Inherit. Dis. 8th ed* (Scriver, C. R. et al.) p1725 (McGraw-Hill, 2000).
5. 新宅治夫. テトラヒドロビオプテリン負荷試験. *小児内科* **38**, 1326–1332 (2006).
6. 大浦敏博 et al. テトラヒドロビオプテリン (BH4)反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH4 製剤サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針. *日本小児科学会雑誌* **113**, 649–653 (2009).
7. Feillet, F. et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* **126**, 333–41 (2010).
8. Burgard, P. et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur. J. Pediatr.* **158**, 46–54 (1999).
9. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Pediatrics* **108**, 972–982 (2001).
10. MacDonald, A. et al. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Arch. Dis. Child.* **91**, 588–93 (2006).
11. 北川照男 et al. フェニルケトン尿症 (高フェニルアラニン血症の一部を含む) 治療指針の第2次改定の経緯と改定勧告治療指針 (平成24年度) について. *特殊ミルク情報* **48**, 82–84 (2012).
12. Blau, N. et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* **96**, 158–63 (2009).
13. Levy, H. L. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* **370**, 504–10 (2007).
14. Trefz, F. K. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pediatr.* **154**, 700–7 (2009).
15. Trefz, F. K., Scheible, D. & Frauendienst-Egger, G. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J. Inherit. Metab. Dis.* **33 Suppl 3**, S163–9 (2010).
16. Lambruschini, N. et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol. Genet. Metab.* **86 Suppl 1**, S54–60 (2005).
17. Hennermann, J. B., Bühner, C., Blau, N., Vetter, B. & Mönch, E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* **86 Suppl 1**, S86–90 (2005).
18. Koch, R. et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* **25**, 333–346 (2002).
19. Ten Hoedt, A. E. et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults. *J Inherit Metab Dis* **34**, 165–171 (2011).
20. Bosch, A. M. et al. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* **30**, 29–34 (2007).

21. Lenke, R. R. & Levy, H. L. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N. Engl. J. Med.* **303**, 1202–8 (1980).
22. Prick, B. W., Hop, W. C. & Duvekot, J. J. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy. *Am J Clin Nutr* **95**, 374–382 (2012).
23. Koch, R. *et al.* The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria: status report 1998. *Eur. J. Pediatr.* **159 Suppl**, S156–60 (2000).
24. Koch, R. *et al.* The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984–2002. *Pediatrics* **112**, 1523–9 (2003).
25. Levy, H. L. *et al.* Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr. Res.* **49**, 636–42 (2001).
26. Rouse, B. & Azen, C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J. Pediatr.* **144**, 235–9 (2004).
27. Lee, P. J., Ridout, D., Walter, J. H. & Cockburn, F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978–97. *Arch. Dis. Child.* **90**, 143–6 (2005).
28. 特殊ミルク共同安全開発委員会. アミノ酸代謝異常症のために、食事療法ガイドブック. 恩賜財団母子愛育会 (2008).
29. Trefz, F. K. & Blau, N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal. *Pediatrics* **112**, 1566–1569 (2003).
30. Shintaku, H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* **3**, 123–131 (2002).
31. Ogawa, A. *et al.* A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more. *Brain Dev* **30**, 82–85 (2008).

表 A 血中 Phe 値の目標維持範囲

年齢	(mg/dl)	(μ mol/L)
乳児期～幼児期前半	: 2～4	120～240
幼児期後半～小学生前半	: 2～6	120～360
小学生後半	: 2～8	120～480
中学生以後	: 2～10	120～600
妊娠前～分娩まで	: 2～6	120～360

(Phe 値は、ろ紙血では、血漿に比し低値となるので注意が必要

表 B 年齢別 Phe 摂取量のおよそ目安

年齢	摂取 Phe 量(mg/kg/日)
0～3 ヶ月	70～50
3～6 ヶ月	60～40
6～12 ヶ月	50～30
1～2 歳	40～20
2～3 歳	35～20
3 歳以上	35～15

原案作成(2013年12月14日)

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 濱崎 考史

委員長 深尾敏幸

改訂版作成

研究分担者 呉 繁夫 (2013年1月15日)

有機酸代謝異常症

有機酸代謝異常症は、アミノ酸や脂肪酸などの代謝経路に関わる酵素異常が原因で中間代謝産物である有機酸が蓄積し、様々な症状をきたす。メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症1型、メチルクロトニルグリシン尿症、ヒドロキシメチルグルタル酸（HMG）血症、 β ケトチオラーゼ欠損症、先天性高乳酸血症などがある。

臨床病型

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。新生児期に一過性低血糖、一過性多呼吸など、軽度の非特異的所見を示すこともある。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。

急性発症型

安定している時は正常に生活しているように見えるが、哺乳や感染、長時間の飢餓などを契機に呼吸障害や多呼吸、けいれん、意識障害などで急性に発症し、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、高アンモニア血症、ケトーシス、低血糖などの検査異常を呈する。新生児期と感染、飢餓を契機とする乳幼児期に発症の2つのピークがある。急性脳症、あるいは危急的突発性事態（ALTE）/突然死症候群様症状で初めて診断される症例もある。

慢性進行型

乳幼児期から神経症状や発達遅滞、退行が現れ、徐々に進行する。特に感染などを契機に症状の悪化がみられる。

その他

頑固な湿疹や尿路結石など、様々な症状を呈する。

主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる症状を以下に示す。

呼吸障害

多呼吸や努力呼吸だけでなく、反対に無呼吸を認めることもある。急性発症型で見られる。

意識障害、けいれん

急性発症型、慢性進行型のいずれでもみられる。急性型では傾眠傾向が初発症状として多く、昏睡となる場合もある。急性脳症と診断されることもある。

嘔吐発作

急性発症、慢性進行型のいずれでもみられる。感染などを契機に嘔吐発作を認めたり、普段から吐きやすい児として認識されていることがある。

精神運動発達遅滞

急性発症、慢性進行型のいずれでもみられる。退行や筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジア、舞踏病様症状、小脳失調症状などの症状を呈することもある。大頭症や小頭症といった頭囲の異常で気づかれる場合もある。

特異的な体臭、尿臭

強い汗臭い体臭、尿臭を認めることがある。

その他

皮膚粘膜移行部の難治性湿疹や尿路結石、黒色尿、溶血性貧血、好中球減少などをきたすものがある。また腎障害や心筋障害、膵炎、骨格筋障害などで発症するものもある。奇形は一般に

少ないが、多発性嚢胞腎など疾患特異的に見られるものがある。

参考となる検査所見

急性期にしばしばみられる一般臨床検査所見として以下のようなものがあげられる。

代謝性アシドーシス

基準

$\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$, 新生児では $< 17 \text{ mmol/L}$

アニオンギャップ ($\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-]$ 、基準値 12 ± 2) > 15 、かつ $\text{pH} < 7.3$

なお、重度のアシドーシスを呈し、アニオンギャップ $> 20 \text{ mmol/L}$ の場合は、有機酸代謝異常を強く疑う。

高アンモニア血症

新生児期 $> 200 \text{ } \mu\text{g/dL}$ ($120 \text{ } \mu\text{mol/L}$)、乳児期以降 $> 100 \text{ } \mu\text{g/dL}$ ($60 \text{ } \mu\text{mol/L}$) で高アンモニア血症と考え、精査を行う。1,000 $\text{ } \mu\text{g/dL}$ を超える著しい高アンモニア血症をきたすことがある
低血糖

血糖 $< 45 \text{ mg/dL}$ の場合に低血糖とする。ケトン性低血糖症をきたすものが多い (HMG 血症では非ケトン性低血糖症となる)。

肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症を認めることがある

頭部 MRI 画像

基底核病変をきたすもの、白質病変を示すもの、慢性進行性に Sylvius 裂の拡大を伴う脳萎縮を示すもの、脳奇形をきたすものなどがあり診断の参考となる。

診断の根拠となる特殊検査

頭部 MRI 画像

血中アシルカルニチン所見

疾患に特異的なアシルカルニチンの上昇がみられる。新生児マススクリーニングにおいて用いられる方法である。各疾患を疑うアシルカルニチンの基準値は表 1 に示す。本検査は有機酸代謝異常症においては確定診断とはならず、スクリーニング検査である。

尿中有機酸分析

特徴的な有機酸の排泄パターンで化学診断が可能である。特徴的な有機酸排泄パターンを表 1 に示す。

酵素活性

幾つかの疾患では、リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定による診断が行われる。

遺伝子解析

各疾患の原因遺伝子の変異によって診断する。

鑑別診断

神経・筋疾患、脂肪酸代謝異常症、アミノ酸代謝異常症、尿素サイクル異常症など

診断基準

疑診：発症前型を除いて、主要症状及び臨床所見の項目のうち、少なくとも 1 つ以上があり、診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析が陽性の場合には疑診。新生児マススクリーニング症例を含む発症前型では、診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析が陽性の場合には疑診。

確定診断：上記に加えて、診断の根拠となる検査の尿有機酸分析にて特異的所見が得られたものを確定診断とする。有機酸分析にて特異的所見が不十分な場合には、診断の根拠となる検査の酵素活性、遺伝子解析での確定診断が必要な場合もある。

全身性カルニチン欠乏症

1. 疾患概念

カルニチンはパルミチン酸(C16)に代表される長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ取り込むための輸送体として働く。全身性カルニチン欠乏症は細胞膜上に局在するカルニチントランスポーター (OCTN2)の機能低下が原因で、細胞内カルニチンが欠乏する。特に腎尿細管におけるカルニチン再吸収障害によって大量にカルニチンが失われ、血中カルニチンが低下する。カルニチン欠乏の結果として長鎖脂肪酸代謝が障害される[1]。無治療のまま放置されると、乳幼児期に SIDS や低血糖、肝機能障害、心筋障害などを来すことが多い。新生児マススクリーニングによる早期診断によって L-カルニチン内服のみで発症を予防でき、治療効果は良好である。安定している時には一般検査所見で明らかな異常は見られないが、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、高アンモニア血症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、日本人に比較的多いといわれている。新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 26 万人に 1 人の発見頻度であったが[2]、秋田県で行われた保因者の解析では約 4 万人に 1 人の有病率と試算されている[1]。このことからマススクリーニングで見逃されている可能性もある。

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分類とする。

2) 乳幼児期発症型

低血糖や心筋症、筋力低下が主要な症状である。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[3]。低血糖で発症する場合は、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。心筋症として発症する場合は、肥大性、拡張性のいずれの臨床像もとる得る[4, 5]。筋症状はミオパチーや筋痛が主体となる事が多く、横紋筋融解症を呈する事は比較的少ない。

3) 遅発型

成人期を中心に診断される症例が含まれる。無症状であり偶然発見される例から、妊娠を契機に急性発症する症例、ミオパチーや易疲労性から心筋症や不整脈を契機に診断される症例まで、幅広い臨床像が報告されている[6]。

3. 新生児マススクリーニングで本症を疑われた場合

① タンデムマス検査所見 (**)

遊離カルニチン(C0)の低下が最も重要な所見であるが、採血条件が悪い場合は遊離カルニチン値が高く測定される場合もあるので注意が必要である[7]^{脚)}。各施設において基準値は若干異なるが、遊離カルニチン (C0) のカットオフ値 は 8-10 nmol/mL とされ、それ以下の場合に陽性と判定される。このとき、他のアシルカルニチンも全般に低値を示すので、アシルカルニチンの全体を俯瞰する必要がある。遊離カルニチン低値は CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、その他有機酸代謝異常症などに伴う二次性カルニチン欠乏症、哺乳確立が遅れた場合

の低栄養、Fanconi 症候群、母体のカルニチン欠乏症などでもみられる事があるので鑑別が必要である[8, 9]。また、新生児期であってもピボキシル基を含む抗菌薬が投与されて遊離カルニチン低下を来す場合もある¹⁰⁾。遊離カルニチン値のみではこれらの鑑別は困難である。二次性カルニチン欠乏症との鑑別には尿中遊離カルニチン排泄率（クリアランス）が有用であり、同時期に採取した血清および尿を用いる[10]¹⁰⁾。本患者では 2.1%を超え、OCTN2 のヘテロ接合性変異を有する症例では 2.1%前後になる事もある[11]。この検査はカルニチン内服下や、Fanconi 症候群に代表される尿細管障害を有する病態では評価が出来ないので注意が必要である。

$$\text{尿中遊離カルニチン排泄率} = \frac{\text{尿中遊離カルニチン} \times \text{血清クレアチニン}}{\text{血清遊離カルニチン} \times \text{尿中クレアチニン}} \times 100 (\%)$$

(注) 検体採取・保存について：血液ろ紙を常温で長く放置したり、乾燥が不十分なままで保存した場合、アシルカルニチン値は低くなり、反対に遊離カルニチンが上昇する傾向がみられる。検体採取後は十分に乾燥させたのち、可能であれば乾燥剤を入れて密封して冷凍保存することが望ましい。

(注) 尿中タンデムマス分析はすべてのマススクリーニング検査施設では行っていないが、商業ベースで行われているカルニチン分画を血清、尿検体で提出することで代用出来る。

② 遺伝子解析 (*)

OCTN2 遺伝子(SLC22A5)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。

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

培養皮膚線維芽細胞の内外の遊離カルニチン濃度を比較することで OCTN2 の機能解析ができる[12]¹¹⁾。放射性同位元素を用いた評価は現在ほとんど行われない。

注) 細胞内外のアシルカルニチン分析を行う *in vitro probe assay* は島根大学小児科から報告されている。よく用いられる手法では CPT-1 欠損症や OCTN2 異常症を診断する事が出来ないが、本手法ではこれらの診断も可能である。

本症の新生児期発症はまれではあるが、タンデムマスの再検に加えて、血糖、血液ガス、アンモニア、心エコーなどの検査を行う事が推奨される[6]。タンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに薬物治療は必要ではない。哺乳間隔を 3 時間以上あげない様に指導し、感染兆候などがあれば早目に受診するよう指導する[13]。

尿中遊離カルニチンクリアランス上昇を確認できた場合は生化学的診断として治療開始が推奨される。確定診断には遺伝子解析で確認することが望ましい

治療

① レボカルニチン (エルカルチン®) 大量投与 (推奨度 B、*)

レボカルニチンの大量投与が唯一にして最も有効な治療である。投与量は 100-400 mg/kg/day 分 4 投与(乳幼児)、もしくは分 3 投与(成人)が推奨される。本患者ではカルニチンを大量投与しても血中遊離カルニチン

値は正常下限かそれ以下にとどまることが多い

治療開始後は定期的に血中遊離カルニチン値をモニターする必要がある。レボカルニチン内服量は血中遊離カルニチン値の正常下限である 20 μM 以上を目安として増量するが、目標遊離カルニチン値に対する有力なエビデンスはない。採血はレボカルニチン内服後 4 歳までは原則として 2 ヶ月に 1 回程度、以降は 3-6 ヶ月に 1 度の頻度でチェックが望まれる。

解説) レボカルニチンは水溶性が強く粉砕調剤には適さない。錠剤以外にも内用液があるので必要に応じて使い分ける。

4. 乳幼児期発症型への対応

本疾患は新生児マススクリーニングで全例を発見出来ないこともあるので、タンデムマス検査が新生児期に行われていても、乳幼児期に急性発症する症例はあると考えられる。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) 低血糖症状・急性脳症として発症する場合、B) 心筋症として発症する場合、である[3]。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。好発時期は 5 ヶ月頃から 4 歳頃が多く、急激な発症形態から急性脳症やライ様症候群と臨床診断されることも多い。心筋障害として発症する場合は、拡張性・肥大性のいずれの臨床像もとり得る。1 歳以降に発症する事が多く、心筋症に引き続き致死的不整脈も報告されている。

5. 遅発型への対応

本疾患では学童期以降にも、ミオパチー症状や筋力低下、心筋症状、易疲労性、持久力低下などを契機に診断される症例がある。その他、まれな症状として貧血や近位筋の筋力低下、発達遅滞、心電図異常などを契機として診断された症例も存在する。発症年齢は幅広く、学童期から成人期まで、広く分布する。本症患者女性は、妊娠によって易疲労性や不整脈の顕在化、増悪を認める場合がある。また、タンデムマスによる新生児マススクリーニングで母体の全身性カルニチン欠乏症が診断される事もある。新生児マススクリーニングで遊離カルニチン低値であった場合、妊娠期間中の母体の症候にも注意が必要である。本症患者の一部は生涯無症状で経過する症例もあるが、無症状発見例に対する治療のコンセンサスは得られていない。

1) 主要症状及び臨床所見

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 1 歳以降に発症することが多い。成人期にも発症が報告されており、肥大性・拡張性のいずれの病像も呈し得る[14-17]。

③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。心筋症を認めない場合であっても致死的不整脈の報告がある。

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。症状が反復することも特徴である。本疾患では他の長鎖脂肪酸代謝異常症に比べて横紋筋融解症に至る症例は少ない。

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

発達遅滞を契機に診断に至る場合もある。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 血中 CK 高値

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 (300 μg/dL (180 μM) 程度)。無治療安定期では軽度の上昇が見られる事も多い。

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 (**)

遊離カルニチン(C0)の低下が最も重要な所見である。本症では、他のアシルカルニチンも全般に低値を示す。遊離カルニチン低値は CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、その他有機酸代謝異常症などに伴う二次性カルニチン欠乏症、哺乳確立が遅れた場合の低栄養、Fanconi 症候群、母体のカルニチン欠乏症な、ピボキシル基を含む抗菌薬の長期内服、バルプロ酸内服症例の一部などでもみられる事があるので鑑別が必要である。CPT-2 欠損症や CACT 欠損症、有機酸代謝異常症のいくつかについては、アシルカルニチン分析における特徴的なプロフィールが全身性カルニチン欠乏症との鑑別に有用である。ピボキシル基を含む抗菌薬内服時には C5 アシルカルニチンの上昇がみられる。

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。

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の内外遊離カルニチン濃度を比較することで OCTN2 の機能解析ができる。放射性同位元素を用いた評価は現在ほとんど行われない。

④ 遺伝子解析 (*)

OCTN2 遺伝子(SLC22A5)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、好発変異は知られていない[5, 18, 19]。最近になって軽症例についての遺伝子型と表現型についての相関が報告されているが、一定の意見は得られていない[20]。

4) 確定診断後の指針

診断時に症状を有する症例はもちろん、無症状で診断された症例についても原則としては下記の治療が推奨される。生涯無症状である例も報告される一方、成人期における致死的不整脈や心筋障害、易疲労性などの発症が報告されている。現時点ではこれらの発症の有無を予測する事は出来ない[21]。

治療

① レボカルニチン (エルカルチン®) 大量投与 (推奨度 B、*)

レボカルニチンの大量投与が唯一にして最も有効な治療である。投与量は 100-400 mg/kg/day 分 4 投与 (乳幼児) ^{②)}、もしくは分 3 投与 (成人) が推奨される[3]。本患者ではカルニチンを大量投与しても血中遊離カルニチン値は正常下限かそれ以下にとどまることが多い

注) レボカルニチンは吸湿性が強く粉碎調剤には適さない。錠剤以外にも内用液があるので必要に応じて使い分ける。

6. フォローアップ指針

① 日常生活指導、運動、食事

レボカルニチン内服が適切に行われている状況では、一般的な日常生活における制限はない。本症では内服が出来ない場合、血中遊離カルニチンが速やかに低下するので、感染 (特に胃腸炎など) の際には速やかにブドウ糖を含む輸液を十分量行う事で急性発症を阻止に重要である。(推奨度 B)

何らかの理由でレボカルニチンの内服が出来ない場合であっても直ちに発症することはない。下記の脂肪酸代謝異常症における最大食事間隔を参考にしながら異化亢進を防ぐ事が重要である。

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 血液検査、各種検査指針

治療開始後は定期的に血中遊離カルニチン値をモニターする必要がある。レボカルニチン内服量は血中遊離カルニチン値の正常下限である 20 μ M 以上を目安として増量するが、目標遊離カルニチン値に対する有力なエビデンスはない。採血はレボカルニチン内服後 4 歳までは原則として 2 ヶ月に 1 回程度、以降は 3-6 ヶ月に 1 度の頻度でチェックが望まれる。また、採血のタイミングはレボカルニチン内服 4 時間以降が望ましい。

③ 心機能検査

心エコー、心電図等を定期的に行う。明らかな異常が見られない場合は 3-5 年に一度に検討を行う。

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

参考文献

1. Koizumi, A., et al., *Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency*. Hum Mol Genet, 1999. **8**(12): p. 2247-54.
2. 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, in 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 総合研究報告書(研究代表者 山口清次). 2012. p. 27-31.
3. Charles A. Stanley, M.J.B., Nicola Longo, *Plasma Membrane Carnitine Transporter Defect*, in *The online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. 2011. p. Chapter 101.1.
4. Cano, A., et al., *Carnitine membrane transporter deficiency: a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia*. Pediatr Cardiol, 2008. **29**(1): p. 163-5.
5. Stanley, C.A., *Carnitine deficiency disorders in children*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1033**: p. 42-51.
6. Magoulas, P.L. and A.W. El-Hattab, *Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management*. Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 68.
7. Fingerhut, R., et al., *Stability of acylcarnitines and free carnitine in dried blood samples: implications for retrospective diagnosis of inborn errors of metabolism and neonatal screening for carnitine transporter deficiency*. Anal Chem, 2009. **81**(9): p. 3571-5.
8. Lee, N.C., et al., *Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening*. Mol Genet Metab, 2010. **100**(1): p. 46-50.
9. El-Hattab, A.W., et al., *Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects*. Genet Med, 2010. **12**(1): p. 19-24.
10. 大浦敏博, 全身性カルニチン欠乏症とカルニチン療法. 小児科, 1999. **40**(9): p. 1042-1048.
11. 小林, 弘典, 山口清次, 【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】 有機酸・脂肪酸代謝異常 ミトコンドリア脂肪酸β酸化異常 カルニチン回路欠損症 全身性カルニチン欠乏症. 日本臨床, 2012. 別冊(先天代謝異常症候群(上)): p. 505-509.
12. Purevsuren, J., et al., *Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1*. Anal Bioanal Chem, 2012.
13. Spiekerkoetter, U., et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop*. J Inher Metab Dis, 2009. **32**(4): p. 498-505.
14. Longo, N., C. Amat di San Filippo, and M. Pasquali, *Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006. **142C**(2): p. 77-85.
15. Agnetti, A., et al., *Primary carnitine deficiency dilated cardiomyopathy: 28 years follow-up*. Int J Cardiol, 2013. **162**(2): p. e34-5.
16. Baragou, S., et al., *[A cause of dilated cardiomyopathy in child: Primary carnitine deficiency]*. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2011.
17. Kinalli, M., et al., *Diagnostic difficulties in a case of primary systemic carnitine deficiency with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Eur J Paediatr Neurol, 2004. **8**(4): p. 217-9.
18. Li, F.Y., et al., *Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency*. Hum Mutat, 2010. **31**(8): p. E1632-51.

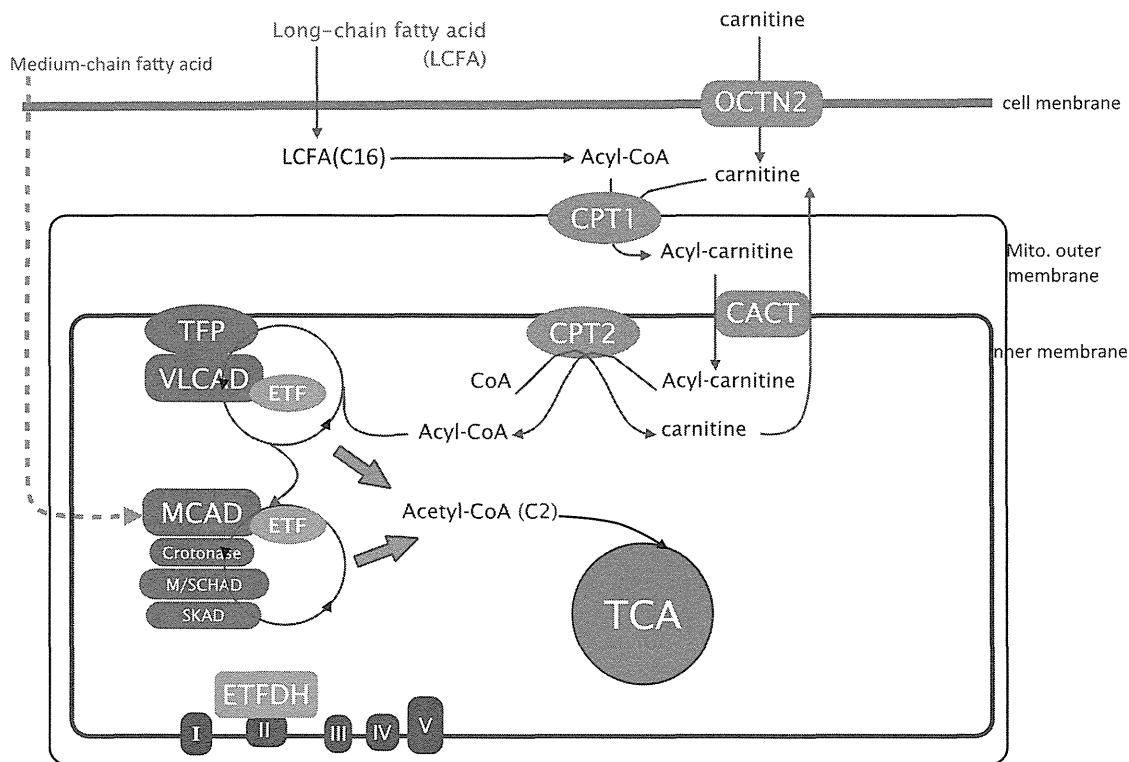
19. Wang, Y., et al., *Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency*. Genet Med, 2001. 3(6): p. 387-92.
20. Rose, E.C., et al., *Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency*. Hum Mutat, 2012. 33(1): p. 118-23.
21. Rasmussen, J., et al., *Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening*. J Inherit Metab Dis, 2013.

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の診療指針

1. 疾患概念

細胞内に取り込まれた長鎖脂肪酸は、アシル CoA となり、さらにカルニチンと結合してミトコンドリア内に取り込まれる。ここで脂肪酸の炭素長に応じた各脱水素酵素で順次代謝され、1 ステップ毎に炭素鎖が 2 個ずつ短くなってアセチル CoA に至り、これが TCA サイクルに入ってエネルギー産生に用いられる。

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症は、アシル CoA の中でも中鎖 (炭素数 4~10) の脂肪酸を代謝する MCAD の欠損である。3~4 歳以下の、急性発症までは何ら特徴的所見や既往を持たない小児が、感染や飢餓を契機に急性脳症様/ライ様症候群様の症状を呈する。いったん発症すると死亡率が高く、乳幼児突然死症候群 (SIDS) の一因として知られている。しかしながら、無症状で成人に達する例も存在し、タンデム質量分析計を用いた新生児マススクリーニングで発見されれば、飢餓を避ける食事指導だけでほぼ完全に発症予防ができる。本邦での検討¹⁾でも、諸外国での 10 年以上にわたるスクリーニングにおいても²⁾、突然死を含む重大な障害を防止できることが示されている。



2. 本邦での発生頻度

常染色体劣性遺伝疾患で、欧米白人では頻度が高い（1万人に1人）が、わが国での頻度は約11万人に1人と推定されている³⁾。

3. 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見ら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、著しい低ケトン性低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、不整脈などをきたす。極めてまれで、乳児期早期の致死率が高い。

③ 乳幼児発症型

乳児期以降に、感染や長時間の飢餓を契機に急性発症する。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、乳幼児突然死症候群（SIDS）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、肝逸脱酵素高値などがみられる。肝腫大（脂肪肝）を示すことが多い。

④ 遅発型

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⁴⁾。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心筋、骨格筋の症状を呈する。

4. 診断基準

1) 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、乳幼児期発症型で見られる。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

主に遅発型で見られる。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

主に遅発型で見られる。新生児期発症型で稀に、心不全、致命的な不整脈などがみられることがある⁵⁾。

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。

附. 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/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/総ケトン体モル比 > 2.5 、遊離脂肪酸/ β ヒドロキシ酪酸モル比 > 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 高CK血症 (*)

主に遅発型において、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。

2) 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 (**; 先天代謝異常症検査 1,200 点を、当該保険医療機関内において、検査を行った場合に患者ひとりにつき月 1 回に限り算定できる)

濾紙血を用いた新生児マススクリーニングにて、C8 (参考値; >0.3) かつ C8/C10 (参考値; >1.0) という陽性所見を示す*。十分な哺乳の後、濾紙血タンデムマスではアシルカルニチンが正常化し、疾患がマスクされることがあり、血清を用いたアシルカルニチン分析が有用である (血清タンデムマス分析提供施設: 福井大学医学部小児科、島根大学医学部小児科、NPO タンデムマス・スクリーニング普及協会など)。

*但し、タンデムマス法によるスクリーニングの基準値には、施設・機器等の調整に伴い、若干の変動が生じる。

② 尿中有機酸分析 (**; 先天代謝異常症検査 1,200 点を、当該保険医療機関内において、検査を行った場合に患者ひとりにつき月 1 回に限り算定できる)

ジカルボン酸類および、ヘキサノイルグリシン (C6)、スベリルグリシン (C8) の増加がみられる。ジカルボン酸尿は他の脂肪酸代謝異常症やその他の病態でも認められ、特異的ではない。

③ 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定 (**)

C8-CoA dehydrogenase活性は、細胞破碎液とC8-CoA、人工電子受容体 (PMS) を反応させ、HPLCで C8:1-CoA 生成量を定量する。単位は、[pmol of C8:1-CoA/min/ 10^6 cells]である。

④ in vitro probe assay (β 酸化能評価) (**)

採血された末梢血よりリンパ球を分離し、1 well あたり 3×10^6 個に調整し、パルミチン酸を加えた培養液で 120 時間培養後、上清を用いてタンデムマスによるアシルカルニチン分析を行う。MCAD 欠損症では

C6、C8 アシルカルニチンの蓄積がみられる。

⑤ イムノブロッティング (**)

細胞あるいは組織破砕液をポリアクリルアミドゲルで電気泳動により分離し、さらにニトロセルロース膜に移動させ、MCAD および内部標準である β -actin に対する一次抗体、そして一次抗体に対する二次抗体をインキュベートし、イムノブロットを発光させる。

⑥ 遺伝子解析 (**； 遺伝学的検査 (4,000 点)を、患者一人につき 1 回算定できる)

責任遺伝子は、*ACADM* 遺伝子 (OMIM #607008) である。1990 年に松原洋一らによって、欧米白人の MCAD 欠損症の 90%を占める変異 (c. 985A>G, p. K329E) が明らかにされた⁶⁾。日本人の約半数に c. 449-452delCTGA という 4 塩基欠失が認められる⁷⁾。

3) 診断基準

疑診； 発症前型を除き、1. 主要症状及び臨床所見のうち少なくとも一つを認め、2. 診断の根拠となる検査のうち①アシルカルニチン分析と②尿中有機酸分析で疾患特異的なプロファイルを認めるとき、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認めるとき、疑診とする。

確定診断； 上記に加え、2. 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所見を認めるとき、確定診断とする。

5. 新生児マススクリーニング陽性例への対応

1) 診断

・精査医療機関への受診 (B)

マススクリーニング陽性で、要精密検査になってから、可能な限り早く最初の受診を行う⁸⁾。まず、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、他の疾患との鑑別を行うと共に、現在の状態を把握し、新生児発症例ではないことを確認する。スクリーニングの前に既に発症している MCAD 欠損症の報告がある⁹⁾。

・診断の根拠となる特殊検査の施行① (B)

最初の精査医療機関への受診の際に、濾紙血タンデムマスの再検査と共に、血清のタンデムマス検査、尿中有機酸分析を施行する。

・診断の根拠となる特殊検査の施行② (B)

上記の結果が出たところで MCAD 欠損症が強く疑われた場合、末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定、in vitro probe assay (β 酸化能評価)、イムノブロッティング、遺伝子変異解析のいずれかを行う。尚、イムノブロッティングは、ミスセンス変異の場合に蛋白質の量が正常であり、あまり用いられていない。

以上の手順で、診断基準に照らし合わせて確定診断を行う。なるべく早期に確定診断が行われることが望ましい⁸⁾。

2) 治療

・飢餓に伴う低血糖の防止 (セーフティネット) (B)

食事間隔の指導で、重度の中樞神経障害や突然死を防ぐことができる。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。

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、糖分を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