

## スクリーニング・化学診断、および脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部小児科教授）

### 研究要旨

脂肪酸 酸化経路は、炭水化物からのエネルギー供給が低下した時に作動する代謝系である。カルニチンによる長鎖脂肪酸の転送・活性化、酸化回路、電子伝達、ケトン体生成の代謝群に大別される。本研究ではタンデムマスによる新生児マススクリーニングの時代に対応するため、平成 24 年度において脂肪酸代謝異常症の診断基準を策定し、25 年度には新生児マススクリーニングの対象となる 8 疾患について、それぞれの診断、治療、フォローアップに関する診療指針案を作成した。

### 研究協力者

深尾敏幸（岐阜大学医学部小児科）  
窪田 満（埼玉医療センター総合診療科）  
村山 圭（千葉こども病院内分泌科）  
小林弘典（島根大学医学部小児科）

ル-CoA脱水素酵素反応から電子を受け取り呼吸鎖に転送する経路）、および(e)ケトン体生成(アセチル-CoAとアセトアセチル-CoAからケトン体を生成する経路)である。

脂肪酸代謝異常症は全国的に普及しつつあるタンデムマスによる新生児マススクリーニングの対象疾患群の1つである。従って、スクリーニング陽性者に対して迅速かつ適切に対応する必要性が高まっている。また、稀少疾患である脂肪酸代謝異常症患者の診療を全国で一定レベルの質を保ち、地域格差のない診療体制を作る必要性も高まっている。本研究では、このような背景を踏まえ、新生児マススクリーニングで発見される疾患を中心に、脂肪酸代謝異常症全体としての診断基準を作成とエビデンスに基づいた各疾患における診療指針の策定を目指した。

### A. 研究目的

ミトコンドリア 酸化系は、ブドウ糖からのエネルギー供給が低下した時に代替エネルギー産生系として作動する代謝経路である。酸化系は(文末の[参考資料1]参照)、表1に示すように大きく5つの代謝系に分けられ、それぞれの酵素欠損症、輸送蛋白の異常が知られている。すなわち(a)カルニチン回路(長鎖脂肪酸をカルニチンによってミトコンドリアに転送しアシル-CoAまで活性化する)、(b)長鎖脂肪酸 酸化(炭素鎖C16～C12まで 酸化で短縮する)、(c)中鎖・短鎖 酸化(C10～C4まで 酸化)、(d)電子伝達(アシ

表1. 酸化各群の主な代謝異常症

代謝群	主な疾患
(a)カルニチン回路	全身性カルニチン欠乏症 CPT1 欠損症 CPT2 欠損症 CACT 欠損症
(b)長鎖脂肪酸 酸化回路	VLCAD 欠損症 TFP/LCHAD 欠損症
(c)中鎖脂肪酸酸化回路	MCAD 欠損症 SCAD 欠損 SCHAD 欠損症 SCKAT 欠損症
(d)電子伝達	グルタル酸血症 2 型 ( ETF 欠損症 ) ( ETFDH 欠損症 )
(e)ケトン体生成	HMGS 欠損症 HMGL 欠損症

略字は、参考図（文末）と同じ。ETF 欠損症、ETFDH 欠損症はいわゆるグルタル酸血症 2 型（GA2）である。SCKAT 欠損症はいわゆる ケトチオラーゼ欠損症（T2 欠損症）である。HMGL 欠損症はいわゆるヒドロキシメチルグルタル酸血症（HMG 血症）である。

## B. 研究方法

### 1) 脂肪酸代謝異常症の診断基準策定(平成 24 年度)

脂肪酸代謝異常症のうち、タンデムマスによる新生児マススクリーニングの対象疾患となる疾患（表 2）を対象に作成した。診断基準策定にあたっては、研究分担者研究協力者 4 名が中心となり、国内外の報告等を参考にして素案を作成した（文末の[参考資料 1]を参照）。先天代謝異常学会の理事会に稟議され、日本先天代謝異常学会のホームページを通じて学会員および一般公開し、評価を受け付けた。

### 2) 脂肪酸代謝異常症の診療指針案の作成(25 年度)

表 2 に示す 8 疾患を対象に診療指針を作成した。診断基準策定にあたっては、研究分担者研究協力者 4 名が中心となり、国内外のエキスパートオピニオン、報告等を参考にして素案を作成した（文末の[参考資料 2]を参照）。先天代謝異常学会の評議員からなる診断

基準策定委員会の委員間での相互査読を経て、日本先天代謝異常学会の理事会に稟議される予定である。診療指針案は診断基準と同様に、日本先天代謝異常学会のホームページを通じて学会員および一般公開、評価を受け付けた後、学会ホームページ等を通じて公開する予定である。

表 2 . 診断基準策定対象 8 疾患

1. 極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症
2. 三頭酵素(TFP)欠損症
3. 中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症
4. カニチン <sup>o</sup> ルミルトランスフェラーゼ <sup>-i</sup> (CPT1)欠損症
5. カニチン <sup>o</sup> ルミルトランスフェラーゼ <sup>-</sup> (CPT2)欠損症
6. カニチン <sup>o</sup> アシルカニチン <sup>o</sup> トランスコラーゼ <sup>o</sup> (CACT)欠損症
7. 全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2異常症)
8. グルタル酸尿症2型

## C . 研究結果

診断基準については、前述の方法によって策定し、学会ホームページを通じて公表中である

( <http://square.umin.ac.jp/JSIMD/7FAOD.pdf> ) ( 参考資料 2 参照 )。新たに策定した診断基準では、タンデムマス・スクリーニングによる未発症例の発見が増加する事が予想される事から、病型の一つに発症前型という項目を設置し、詳細な臨床病型が決定するまでの暫定的な分類を可能とした。

疾患毎の診療指針案についても前述の方法に沿って策定を行った。2014 年 1 月末時点での素案は参考資料 3 の通りである。現在、基準策定委員会の委員間

での相互査読期間であり、25 年度中に日本先天代謝異常学会の理事会に稟議され、パブリックコメントを受け付ける予定である。診断・治療については、現時点での保険適応がないものもあるので、臨床現場で使用する事を念頭に、保険収載の有無を記載した。脂肪酸代謝異常症の治療においてはエビデンスの集積が十分でない場合も少なくないが、利用者が現在の標準的な治療を知る事が出来るように、エビデンスレベルの記載に加えて、推奨度を加える事で本疾患群の治療経験が少ない場合であっても国内における標準的な治療が選びやすい様に配慮した。本診療指針案で採用した保険適応の記載法、エビデンスレベルの定義、推奨度の定義は下記の通りである。

### 治療指針案に記載したエビデンスレベル、推奨度等

#### 保険適応について

##### 治療薬

- \* 保険適応であるもの
- \*\* 医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの
- \*\*\* 試薬など医薬品でないため、倫理委員会等を経て用いるべきもの

##### 検査

- \* 保険適応であるもの
- \*\* 保険適応ではなく、研究レベル、自費レベルであるもの

#### エビデンスレベル 基づいているエビデンス

- I systematic review/ RCTのメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV コホート、症例対象研究
- V 症例報告やケースシリーズ
- VI 患者データに基づかない専門家意見

#### 推奨度

- A I～IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの
- B 生化学的・病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの
- C 症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの
- D 生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの
- E 科学的根拠や症例報告などに基づいて、行ってはいけないこと

## D. 考察

今回策定した診断基準では、タンデムマス・スクリーニングの時代に対応するため、スクリーニング陽性者として発見された場合、スクリーニング以外で何らかの症状を伴い発症した場合に分けてそれぞれの対応等を記載した。

確定診断の根拠となる特殊検査については、検査可能施設が限られており、今後の継続性やスクリーニング陽性例が増えることによる検査数の増加などにより対応が難しくなる可能性もある。また、保険収載されていない検査も少なくない事から、これらの整備は今後の課題といえる。

脂肪酸代謝異常症に共通する治療指針として各年齢における許容される食事間隔については、国内外のエキスパートオピニオンに我が国の養育環境等を考慮して下記のように統一した。

### 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安

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

長鎖脂肪酸代謝異常症に対するL-カルニチン投与についても検討がなされた。欧米からのエキスパートオピニオンでは長鎖脂肪酸代謝異常症に対するカルニチン投与は、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おり、準禁忌として記載されているが、そのエビデンスに乏しい事、近年はカルニチンの抗酸化作用を再評価する報告もある事などから本治療指針案においては、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事を明記した上で、投与する場合の推奨される遊離カルニチン血中濃度を  $0.20 \text{ nmol/ml}$  として記載した。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事も併せて推奨した。

治療における指針案は、十分なエビデンスがあるとはいえず、今後も症例の情報を蓄積し、本指針案の妥当性を継続的に評価する必要がある。

## E. 結論

本研究では、タンデムマスによる新生児マススクリーニングの普及に伴い今後増加すると予想される発症前型の脂肪酸代謝異常症にも対応する診断基準を策定し、疾患ごとについて、診断、治療、フォローアップ指針等を含んだ診療指針案を作成した。診療指針案は今後パブリックコメントを受け付けた後、学会ホームページ等により公開予定である。

## F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukao T, Fukuda S: Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 87-91, 2012 (September)
- 2) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 107: 237-240, 2012 (September)
- 3) 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 三鬚雄, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛信之, 穴澤昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値 -各指標の施設間差の検討-. *日本マス・スクリーニング学会誌* 22(1): 49-60, 2012 (6月)

- 4) 山田健治, 虫本雄一, 高橋知男, 小林弘典, 長谷川有紀, 臼田信光, 山口清次: 遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 22(1): 29-34, 2012 (6月)
- 5) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニング: タンデムマス法について. 臨床検査 56(7): 770-776, 2012 (7月)
- 6) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの現状. 小児科 53: 1101-1110, 2012 (7月)
- 7) 山口清次: 新生児マススクリーニングの新たな展開 タンデムマス法の導入. 公衆衛生 76(11): 853-857, 2012 (11月)
- 8) Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T: Coagulopathy in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in remission state: A previously unrecognized complication. Pediatrics 131(1): e327-30, 2013 (January)
- 9) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Takayanagi M, Fukao T, Fukuda S, Yamaguchi S: Intracellular in vitro probe acylcarnitine assay for identifying deficiencies of carnitine transporter and carnitine palmitoyltransferase-1. Analytical and Bioanalytical Chemistry 405(4): 1345-1351, 2013 (February)
- 10) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montaña AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. Molecular Genetics and Metabolism 110(1-2): 42-53, 2013 (September-October)
- 11) 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 (12月)
- 12) 山口清次: MS 解析による代謝障害の診断. 分子消化器病 10(1): 72-78, 2013 (1月)
- 13) 山口清次: 新生児スクリーニングの新時代 ; タンデムマス法の導入. 日本周産期・新生児医学会雑誌 48(4): 827-829, 2013 (1月)
- 14) 山田健治, 長谷川有紀, 吉川陽子, 高橋知男, 小林弘典, 虫本雄一, Jamiyan Purevsuren, 山口清次: 成人後に診断された有機酸・脂肪酸代謝異常症の臨床的検討. 臨床神経学 53(3): 191-195, 2013 (3月)
- 15) 山口清次: タンデムマススクリーニングとは. チャイルドヘルス 16(2): 81-87, 2013 (2月)
- 16) 山口清次: タンデムマスを用いた新生児マススクリーニングによる先天代謝異常症の早期診断. 小児科臨床 66(2): 193-198, 2013 (2月)
- 17) 山口清次: 日常診療における代謝異常の豆知識. 香川県小児科医会会誌 34: 32-35, 2013
- 18) 花井潤師, 吉永美和, 高橋広夫, 佐々木泰子, 野町祥介, 佐々木純子, 磯部充久, 石毛伸之, 穴沢昭, 安片恭子, 木下洋子, 山上祐次, 酒本和也, 田崎隆二, 小林弘典, 山口清次, 重松陽介: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値(2) - 患者データ, 再採血率, 精査率から考える -. 日本マス・スクリーニング学会誌 23(1): 61-67, 2013
- 19) 高橋知男, 山田健治, 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, ジャミヤン・プレブスレン, 坂本修, 大浦敏博, 山口清次: 新生児マススクリーニングで発見された軽症型プロピオン酸血症 : 有機酸とアシルカルニチンの推移. 日本マス・スクリーニング学会誌 23(1): 49-53, 2013
- 20) 山口清次: タンデムマスと新生児マススクリーニング. 小児科診療 UP-to-DATE ラジオ NIKKEI 放送内容集 1: 42-47, 2013 (5月)
- 21) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスと GC/MS の臨床応用 : 最近の進歩. 臨床病理

## 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Current topics in diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease Symposium. Seoul, Korea, April 2012
- 2) Prevsuren J, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydroge (MCAD) deficiency. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 3) Kobayashi H, Yamada K, Prevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Ito M, Yamaguchi S: Beneficial effect of bezafibrate on boy with the late-onset gluracic aciduria type 2. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. Seoul, Korea, April 2012
- 4) Prevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Application of in-vitro probe acylcarnitine assay using tandem mass spectrometry for the evaluation of mitochondrial fatty acid oxidation. 19th International Mass Spectrometry Conference. 京都, September 2012
- 5) Yamaguchi S, Prevsuren J, Yamada K, Takahashi T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Takayanagi M, Fukuda S: Intracellular acylcarnitine profiling using in vitro probe assay at various C0 concentrations selectively identifies CPT-1 deficiency and primary carnitine deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 6) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Ichiyama T, Yamaguchi S: Effect of proinflammatory cytokines on mitochondrial fatty acid oxidation in development of acute encephalopathy. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2012. Birmingham, UK, September 2012
- 7) Yamaguchi S: Clinical pictures, diagnosis, treatment and prognosis of mitochondrial Fatty acid oxidation disorders. 12th Meeting of Paediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Disease (The Subsoecialty Group of Endocrinologic Hereditary and Metabolic Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association). , October 2012
- 8) 山口清次, Prevsuren J, 小林弘典, 長谷川有紀: セレウス菌食中毒による急性脳症はミトコンドリアβ酸化障害を介して起こる. 第54回日本小児神経学会. 札幌, 2012年5月
- 9) 山口清次: タンデムマス法を導入した新生児マススクリーニングの新時代. 第48回日本周産期・新生児医学会講演. 埼玉, 2012年7月
- 10) 福士勝, 重松陽介, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング分析法と精度管理の標準化と検査施設基準. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月
- 11) 重松陽介, 畑郁江, 伊藤順庸, 新井田要, 但馬剛, 田崎隆二, 新宅治夫, 小林弘典, 大浦敏博: CPT-1欠損症のスクリーニング指標の妥当性の検討. 第39回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012年8月

- 12) 高橋知男、山田健治、小林弘典、プレブスレン・ジャミヤン、長谷川有紀、山口清次: 新生児ろ紙血で後方視的に診断された長鎖脂肪酸代謝異常症による突然死症例: タンデムマスを行っていない地域での発生例. 第 39 回日本マス・スクリーニング学会. 東京, 2012 年 8 月
- 13) 山口清次: 質量分析を応用した有機酸・脂肪酸代謝異常の診断と病態解析に関する研究. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 14) 山田健治, 小林弘典, Jamiyan Purevsuren, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児発症型グルタル酸血症 2 型に対するベザフィブラートの有効性の検討: In vitro probe acylcarnitine assay の結果との関連性. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 15) 長谷川有紀, Jamiyan Purevsuren, 山田健治, 高橋知男, 小林弘典, 山口清次: GC/MS による有機酸分析の実際. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2012 年 10 月
- 16) 山口清次: 脂肪酸 $\beta$ 酸化異常に対する新しい治療とカルニチンプロフィール. 第 54 回日本先天代謝異常学会 セミナー. 岐阜, 2012 年 11 月
- 17) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, プレブスレン ジャミヤン, 古居みどり, 詫間浩, 常深泰司, 玉岡晃, 山口清次: 成人期に発症した「骨格筋型」グルタル酸尿症 2 型の 2 例. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 18) 高橋知男, 山田健治, プレブスレンジャミヤン, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: アスピリンと $\beta$ 酸化機能の関連性の検討: in vitro probe assay による評価. 第 54 回日本先天代謝異常学会. 岐阜, 2012 年 11 月
- 19) 山口清次: 小児科領域におけるタンデムマスと GC/MS の臨床応用: 最近の進歩. 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会 シンポジウム. 京都, 2012 年 11 月
- 20) Kobayashi H, Yamada K, Hasegawa Y, Takahashi T, Minohata T, Yamaguchi S: Rapid analysis of orotic acid in dried blood spots using liquid chromatography – tandem mass spectrometry (MS/MS). MSACL (Mass Spectrometry Applicatios to the Clinical Lab) 2013. San Diego, USA, February 2013
- 21) Yamaguchi S, Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Furui M, Fukao T, Shigematsu Y, Fukuda S: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency and newborn screening in Japan. 2013 Joint Meeting of the Newborn Screening and Genetic Testing Symposium (NBS&GTS) and the International Society for Neonatal Screening (ISNS). Atlanta, USA, May 2013
- 22) Yamaguchi S: Diagnosis and treatment of mitochondrial fatty acid oxidation defects. The Second Forum of International Translational Medicine of Clinical Genetics in Beijing - Development and Application of Genetic Technology 講演. Beijing, China, August 2013
- 23) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Fukuda S, Ito M, Yamaguchi S: Responsiveness of bezafibrate for neonatal onset form of glutaric acidemia type 2: comparison with milder form using in vitro probe assay. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 24) Yamaguchi S, Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Purevsuren J, Ohkubo T, Watanabe M, Tsunemi T, Ishii A, Takuma H, Tamaoka A, Shigematsu Y, Fukuda S: Two Japanese cases of adult onset myopathic form of glutaric acidemia type 2. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 25) Vu D, Nguyen K, Khu D, Bich N, Bui T, Nguyen H, Nguyen L, Fukao T, Kondo N, Yamaguchi S: Spectrum of inbone errors of metabolism in referral center of north Vietnam. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013

- 26) Nguyen KN, Chi DV, Nguyen HT, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S, Fukao T: Report of 23 cases with betaketothiolase deficiency in a Vietnam center. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 27) Vatanavicham N, Furui M, Aoyama Y, Fukao T, Sathienkijkanchai A, Wasant P, Yamaguchi S: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 28) Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Vema J, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Haberle J, Kohli S, Babbar D, Gupta D, Verma I C: Biochemical and molecular diagnosis of urea cycle enzyme defects in Indian population. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 29) Nguyen KN, Chi DV, Can NBT, Bui TP, Yamaguchi S: The first continuous venous-venous hemofiltration with a Vietnamese newborn onset urea cycle disorder. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Barcelona, September 2013
- 30) Yamaguchi S: A new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation defects: Bezafibrate, a PPAR agonist. 12th Asian Oceanian Congress on Child Neurology. Riyadh, Saudi Arabia, September 2013
- 31) Yamaguchi S: Beriberi (Vitamin B1 deficiency) of young children lurking in modern life: A new approach for biochemical detection. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition シンポジウム. 東京, October 2013
- 32) Watanabe K, Nakagawa S, Yotsumata K, Sameshima K, Yonee C, Yamada K, Yamaguchi S: Two siblings with very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency developed rhabdomyolysis after supplementation of L-carnitine. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 33) Yamada K, Kobayashi H, Takahashi T, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Effect and toxicity of high-dose bezafibrate on mitochondrial fatty acid oxidation in cultured cells. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 34) Dung VC, Ngoc CTB, Khanh NN, Yamada K, Furui M, Yamaguchi S: Genotype and phenotype of primary carnitine deficiency: a case report. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 35) Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Takahashi T, Yamaguchi S: Selective screening for organic acidemias by urinary organic acids analysis using GC/MS in Asian countries. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 36) Dash P, Bijarnia-Mahay S, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Puri RD, Kotecha U, Verma J, Saxena R, Kohli S, Movva S, Gupta D, Vyas B, Verma IC: Diagnosis of small molecule disorders using TMS and GCMS-experience from one center in North India. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases



- (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 37) Khanh NN, Dung VC, Mai NC, Yamaguchi S: Newborn onset urea cycle disorders in a referral center of Vietnam: Clinical features and outcom. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 38) Liu L, Yamada K, Takahashi T, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: Hypothermia improves oxidation ability in cultured fibroblasts with fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders: Evaluation by vitro probe assay. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 39) Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, Kida K, Shibata Y, Futatsumori H, Montano AM, Mason RW, Yamaguchi S, Suzuki Y, Orii T: Newborn screening and diagnosis of Mucopolysaccharidoses. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 40) Yamaguchi S: Screening, diagnosis, and treatment of organic and fatty acid disorders. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD), The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD) Educational lecture. Chiba, November 2013
- 41) Kgyuen NK, Dung VC, Fukao T, Hoan NT, Ngoc CTB, Thao BP, Yamaguchi S: Betaketothiolase deficiency in a referral center of Vitnam: Clinical feature and outcom. The 3rd Asian Congress for inherited Metabolic Diseases (ACIMD) The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Chiba, November 2013
- 42) Yamaguchi S: GC-MS for diagnosis of Organic Acidurias. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 43) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects. International Conference on Inborn Errors of Metabolism 2013 講演. New Delhi, India, April 2013
- 44) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013年4月
- 45) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 中村信, 山口清次: シベレスタット(エラスポール®)投与中のピバロイルカルニチン上昇の検討. 第116回日本小児科学会. 広島, 2013年4月
- 46) 山口清次: タンデムマスを導入した新生児マススクリーニングの諸問題. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 特別講演 特別講演. 広島, 2013年4月
- 47) 小村有紀, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 山口清次: 新生児マス・スクリーニング対象疾患に対する出生前診断の経験. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 48) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血中アシルカルニチン値とヘマトクリットの関連性. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 49) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 長谷川有紀, 高橋知男, 三淵浩, 中村公俊, 遠藤文夫, 山口清次: タンデムマス法によるオルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症スクリーニングの可能性に関する検討. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 50) 桑原優, 岡本典子, 城賀本敏弘, 元木崇裕, 寺岡いづみ, 中野威史, 林正俊, 小林弘典, 山口清次:

突然死したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT2) 欠損症の9カ月男児例. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月

- 51) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した10例の検討. 第40回日本マス・スクリーニング学会. 大阪, 2013年8月
- 52) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 高橋知男, 山口清次, 大野耕策, 神崎 晋: 山陰両県におけるタンデムマス・スクリーニングの現状. 第92回山陰小児科学会. 米子, 2013年9月
- 53) 山口清次: 小児のカルニチン代謝と抗菌薬. 第40回日本小児臨床薬理学会学術集会 セミナー. 横浜, 2013年11月
- 54) 小林弘典, 箕畑俊和, 山田健治, 高橋知男, 長谷川有紀, 山口清次: ろ紙血を用いた普及型LC/MS/MSによる副腎ステロイド分析の検討. 第38回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013年9月
- 55) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: サリチル酸の酸化に及ぼす影響: in vitro probe assay による評価. 第38回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸, 2013年9月
- 56) 高橋知男, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS, ALTE 様症状で発症し先天代謝異常症と判明した10例の検討. 第65回中国四国小児科学会. 米子, 2013年11月
- 57) 山田健治, 小林弘典, 高橋知男, 長谷川有紀, 山

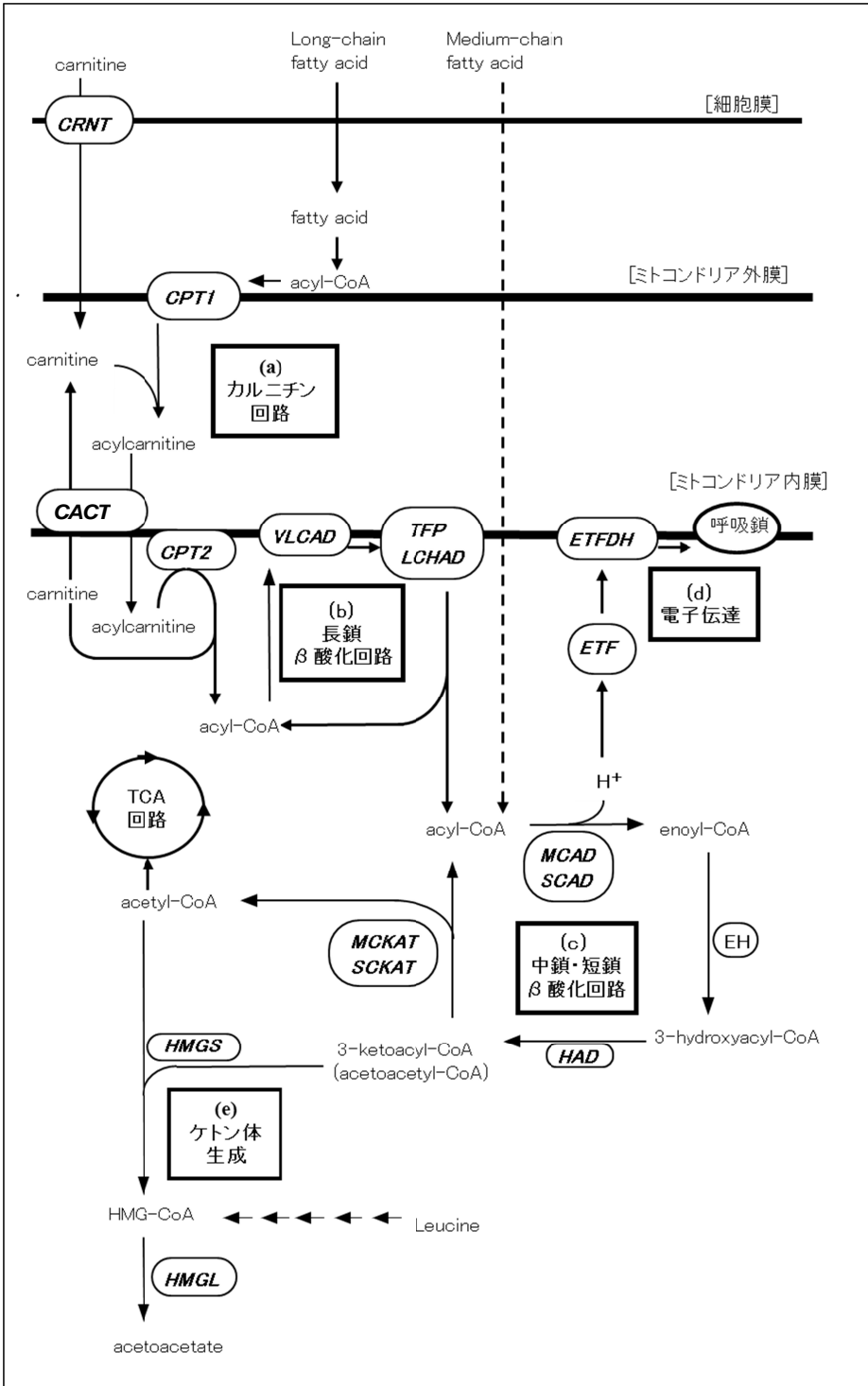
口清次: グルタル酸血症2型の2例に対するベザフィブラートの治療経験. 第27回日本小児脂質研究会. 福井, 2013年11月

- 58) 古居みどり, 竹谷健, 永瀬真弓, 長谷川有紀, 小林弘典, 山田健治, 山口清次: マイクロサテライトマーカーによる個人識別を組み入れた先天代謝異常症の出生前診断. 日本人類遺伝学会 第58回大会. 仙台, 2013年11月
- 59) 山口清次: 新しい新生児マススクリーニングと遺伝カウンセリング. 日本人類遺伝学会 第58回大会 講演. 仙台, 2013年11月
- 60) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 中村信, 立石浩, 山口清次: 新生児タンデムマス・スクリーニングでイソ吉草酸血症の診断マーカーが偽陽性を示した2例: シベレスタット投与例と母体への抗菌薬投与例. 第58回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2013年11.12月
- 61) 長谷川有紀, 古居みどり, 小林弘典, 山田健治, 高橋知男, 竹谷 健, 山口清次: ミトコンドリア三頭酵素 (TFP) 欠損症の出生前診断5症例の経験. 第11回中国四国出生前医学研究会. 岡山, 2014年2月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他

**[参考資料1] ミトコンドリア 酸化の概略図**



(a): カルニチン回路、(b): 長鎖脂肪酸 酸化回路、(c): 中鎖・短鎖 酸化回路、(d): 電子伝達、(e): ケトン体生成。略字: CRNT= カルニチントランスポーター; CPT1、CPT 2= カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 および-2、CACT= カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ、VLCAD = 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素、TFP= 三頭酵素、LCHAD=長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素; MCAD、SCAD= それぞれ中鎖および短鎖アシル-CoA 脱水素酵素、EH= エノイル-CoA ヒドラターゼ、HAD= 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素、MCKAT、SCKAT 中鎖および短鎖 3-ケトチオラーゼ、ETF=電子伝達フラビンタンパク; ETFDH=ETF 脱水素酵素; HMGS= 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 合成酵素、HMGL= 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA リアーゼ。

[参考資料 2] 脂肪酸代謝異常症診断基準

2012年12月16日版

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、小林弘典

委員長 深尾敏幸

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」班

研究分担者 山口清次 確認修正(2013年2月14日)

脂肪酸のミトコンドリアへの転送のためのカルニチン回路、および脂肪酸 酸化系における先天代謝異常症であり、ここでは以下の表に示す新生児タンデムマス・スクリーニングで陽性所見を示す8疾患に関する診断基準を述べる。

表 新生児マススクリーニング対象疾患となる脂肪酸代謝異常症

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
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	C14:1>0.4 かつ C14:1/C2>0.013
三頭酵素欠損症	C16-OH>0.1 かつ C18:1-OH>0.1
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	C8>0.3 かつ C8/C10>1.4
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
CACT(カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ)欠損症	C18>3.5 かつ(C16+C18:1)/C2>0.62
CPT2(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2)欠損症	C18>3.5 かつ(C16+C18:1)/C2>0.62
OCTN2 欠損症(全身性カルニチン欠乏症)	C0<10
グルタル酸血症2型	C8>0.3 かつ C10>0.4 かつ C12>0.4 かつ C10/C2>0.014

新生児マススクリーニング陽性の値は各スクリーニング施設で若干異なり、ここに示す値は参考値である。単位は nmol/mL、比は絶対値。

## 1. 脂肪酸代謝異常症の臨床病型

### 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。

### 新生児期発症型(重症型)

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。

### 乳幼児発症型(間欠発作型)

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、全身倦怠感、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、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。

## 遅発型（骨格筋型）

主に年長児、学童あるいは成人以降に、間欠的に起こる全身倦怠感、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。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。

## 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。

### 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。

### 骨格筋症状

主に遅発型でみられる。乳幼児発症型でもみられる。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。

### 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、致死的な不整脈などがみられる。

### 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、誤嚥性肺炎などの多彩な表現型を呈する。

### 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。新生児発症型でも嘔吐がみられる。

### 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。

### 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

### 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の定性検査で(±)～(1+)程度、血中ケトン体が1,000 μmol/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/ヒドロキシ酪酸モル比 > 1.0であれば脂肪酸酸化異常を疑う。

### 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。

### 画像所見

主に長鎖脂肪酸代謝異常症およびグルタル酸血症型などにおいて、脂肪肝を合併していることが多く、超音波検査、CT、MRI等の画像診断も参考になる。また大腿等の筋MRI画像で脂肪変性の所見がみられることもある。

### 筋肉由来の生化学異常

血中 CK 値が、非発作時に軽度高値でも間欠的に著明高値 (>10,000 IU/L) になることが多い。また急性期にはミオグロビン尿 (褐色尿) 尿もしばしばみられる。

#### 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。

#### 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

#### 血中アシルカルニチン分析

疾患に特異的なアシルカルニチンの上昇を検出する。濾紙血を用いた新生児マススクリーニング陽性所見は表に示す。二次検査では、濾紙血および血清が用いられる。また全身性カルニチン欠乏症などでは尿中アシルカルニチンも合わせて検査し、カルニチンクリアランスの上昇がみられる。

#### 尿中有機酸分析

一般に急性期の尿では非ケトン性ジカルボン酸尿などの脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られる。中鎖脂肪酸代謝異常症やグルタル酸尿症 2 型では疾患特異的な尿中代謝産物の排泄がみられることがある。

#### 酵素学的診断

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用い酵素活性測定を行う。

#### in vitro probe assay (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 によって、脂肪酸代謝能を評価できる。培養液中に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。

#### イムノプロットティング

酵素に対する抗体を用いてイムノプロットティングでタンパクの欠損、またはタンパク量の減少を評価する。酵素に対する特異抗体が必要である。

#### 遺伝子解析

病因となる遺伝子の異常を同定する。

### 5. 鑑別診断

神経筋疾患：筋ジストロフィー、皮膚筋炎など

中枢神経疾患：急性脳炎/脳症 (インフルエンザ脳症含む) など

肝疾患：急性肝炎など

内分泌疾患：高インスリン血症

### 6. 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 (表) 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、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。