

治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。

乳幼児期は1ヶ月に1度、以降は2-3ヶ月に1度の検査が望ましい。

AST、ALT、CK、血糖、血液ガス、アンモニア等

タンデムマス分析：2-3ヶ月に1回を目安に行うことが望ましい。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。

④ 尿検査

尿中有機酸分析もコントロールの指標になる。半年～1年に1回くらいの分析が望ましい。

⑤ 心エコー：無症状の場合は1回/年程度

⑥ 筋電図：1-3年に1度程度

10. 成人期の問題

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。近年、成人期からの筋症状を契機に診断される症例も報告されている。この場合、安定期のタンデムマス分析ではアシルカルニチンのプロフィールに異常が見られない事もあるので注意が必要である。

成人期は筋症状が中心となると考えられている。十分な糖質の摂取に加え、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12月30日版(第三査読済)

参考文献

1. Yamaguchi, S., *[Glutaric aciduria type 2]*. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1998(18 Pt 1): p. 362-5.
2. Lund, A.M., et al., *Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders*. J Inherit Metab Dis, 2010. 33(5): p.

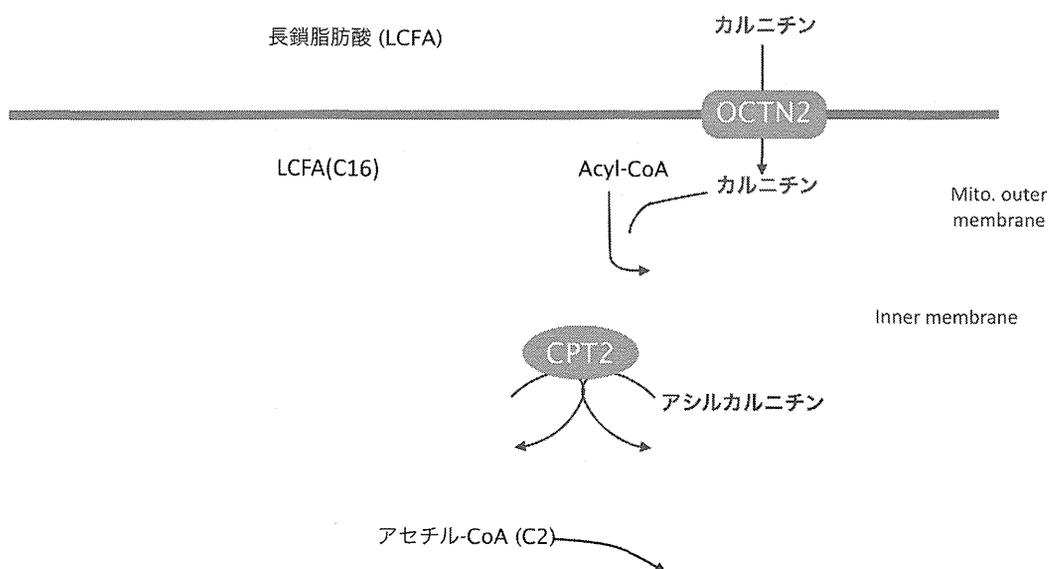
- 495-500.
3. Mitchell, G., et al., *Congenital anomalies in glutaric aciduria type 2*. J Pediatr, 1984. **104**(6): p. 961-2.
 4. Harpey, J.P., et al., *Sudden infant death syndrome and multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, ethylmalonic-adipic aciduria, or systemic carnitine deficiency*. J Pediatr, 1987. **110**(6): p. 881-4.
 5. Sugai, F., et al., *Adult-onset multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase*. Neuromuscul Disord, 2012. **22**(2): p. 159-61.
 6. Yotsumoto, Y., et al., *Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2*. Mol Genet Metab, 2008. **94**(1): p. 61-7.
 7. Yamaguchi, S., et al., *Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay*. Mol Genet Metab, 2012.
 8. Li, H., et al., *Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial beta-oxidation: comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay*. Brain Dev, 2010. **32**(5): p. 362-70.
 9. Endo, M., et al., *In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010.
 10. Spiekerkoetter, U., et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop*. J Inherit Metab Dis, 2009. **32**(4): p. 498-505.

VLCAD 欠損症（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症）

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の内側に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症例から，乳幼児期にライ様症候群や SIDS 様症状で発症する症例，幼児期以降に横紋筋融解症を呈する症例，成人期における筋痛，筋力低下のみの場合もある [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検出が困難な場合がある [3, 4]．すなわちスクリーニングで発見されない症例もあり得るので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，急性期の非～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．

疫学： 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．



略語注: OCTN2; カルニチントランスポーター, CPT1; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1, CPT2; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2, CACT; カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ, TFP; ミトコンドリア三頭酵素, VLCAD; 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素, MCAD; 中鎖アシル CoA 脱水素酵素, ETF; 電子伝達フラビン蛋白, ETFDH; 電子伝達フラビン蛋白脱水素酵素, TCA; クエン酸回路

1. 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～低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く、SIDS 様症状を来す場合もある。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. 臨床症状

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。

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 SIDS と診断される場合や、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、間歇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。糖原病が短時間の強い運動後に発作を起こす事が多いのに対し，本症では長時間の中等度の運動後に発作を起こしやすい。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。

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。

4. 参考となる検査所見

① 非～低ケトン性低血糖

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/総ケトン体モル比 > 2.5 、遊離脂肪酸/3 ヒロドキシ酪酸モル比 > 3.0 であれば脂肪酸 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。

5. 診断の根拠となる検査

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, 血清のタンデムマス分析が有用である [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実施しておらず, 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, 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, CPT-2 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, 非罹患者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* や酵素活性測定) (**)

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。末梢リンパ球を用いた酵素活性測定はより簡便な方法として有用である[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。

6. 診断基準

疑診； 発症前型を除き、臨床症状の①～⑦のうち少なくとも一つを認め、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(注1)。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。

(注1) アシルカルニチン分析における C14:1 上昇や C14:1/C2 比の上昇などが特徴的所見である。ただし、安定期のろ紙血では特徴的な所見が見られないこともある。一般に、血清検体では安定期であっても特徴的な所見がみられる。

7. 新生児マススクリーニングで本症を疑われた場合

精密検査時に、診断の根拠となる検査①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診断の根拠となる検査の②もしくは③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。自宅においても 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。血清によるタンデムマス検査で本症が強く疑われれば、確定診断のための検査を行うとともに、慢性期の治療を行う。

8. 急性発作で発症した場合

急性期

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^{注)}。(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。

9. 慢性期の治療

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。L-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].

(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）

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 ヶ月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8-10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

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、上記の生活指導のみで何らかの臨床症状・生化学所見が見られる場合は、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ（明治 7 2 1）を用いる事も考慮する（推奨度：B）。最重症と考えられる症例については、TFP 欠損症に準じて母乳もしくは普通ミルクを中止し、明治 7 2 1 で治療を行う。4 か月を過ぎたら全摂取エネルギーの脂質を 25-30%とする。MCT が 20-25%、必須脂肪酸が 3-4%程度を目標とするが、明治 7 2 1 を使用する場合は概ね上記の組成になる。臨床症状が比較的軽度である場合は、母乳と MCT ミルクを 1：1 に混合して使用開始するなどの栄養を試みられることが多い。低血糖後は MCT フォーミュラのみから開始する。生後 5 ヶ月以降は MCT が全カロリーの 20%程度を目標とするが、症状に合わせて増減する[17]。（推奨度 C）。くする。しかし、離乳食が始まると MCT と長鎖脂肪酸(LCT)の比率は半々がせいぜいとなる。離乳後は MCT オイルが利用できる。

(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^{注)}。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 L-カルニチン (エルカルチン®) 投与 (推奨度:D)

本症に対するL-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L-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L-カルニチン補充は推奨されていない[17]。一方、L-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L-カルニチン投与は必要ないと考えられている。L-カルニチン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(CO 20 nmol/ml)を目安とする。

急性期には本症と診断されていれば静注によるL-カルニチンの投与は禁忌(推奨度:E)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]。

8. 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）
- ③ 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。（推奨度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。

- ④ 心エコー：無症状の場合は1回/1-3年程度
- ⑤ 頭部MRI検査：小児期は1回/1-3年程度

9. 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12月30日版（第3査読済み）

参考文献リスト

1. 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**(4): p. 488-97.
2. 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**(5): p. 527-32.
3. Sahai, I., et al., *A near-miss: very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with normal primary markers in the initial well-timed newborn screening specimen.* J Pediatr, 2011. **158**(1): p. 172; author reply 172-3.
4. Ficicioglu, C., et al., *Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient with normal newborn screening by tandem mass spectrometry.* Journal of Pediatrics, 2010. **156**(3): p. 492-4.
5. 山口清次, タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究, 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. 3-17.
6. Baruteau, J., et al., *Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients.* J Inherit Metab Dis, 2012.
7. Kobayashi, H., et al., *A retrospective ESI-MS/MS analysis of newborn blood spots from 18 symptomatic patients with organic acid and fatty acid oxidation disorders diagnosed either in infancy or in childhood.* J Inherit Metab Dis, 2007. **30**(4): p. 606.
8. Takusa, Y., et al., *Identification and characterization of temperature-sensitive mild mutations in three Japanese patients with nonsevere forms of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.* Mol Genet Metab, 2002. **75**(3): p. 227-34.
9. Fukao, T., et al., *Myopathic form of very-long chain acyl-coa*

- dehydrogenase deficiency: evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Japanese girl. Pediatr Res, 2001. 49(2): p. 227-31.*
10. Spiekerkoetter, U., et al., *Tandem mass spectrometry screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the value of second-tier enzyme testing. J Pediatr, 2010. 157(4): p. 668-73.*
 11. 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.*
 12. 虫本雄一, et al., *経過中血液ろ紙分析でカットオフ値を下回った極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の2例 血清分析の必要性. 日本マス・スクリーニング学会誌, 2009. 19(3): p. 255-259.*
 13. McGoey, R.R. and M. Marble, *Positive newborn screen in a normal infant of a mother with asymptomatic very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Pediatr, 2011. 158(6): p. 1031-2.*
 14. Endo, M., et al., *In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010.*
 15. Li, H., et al., *Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial beta-oxidation: Comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay. Brain Dev, 2009.*
 16. Tajima, G., et al., *Development of a new enzymatic diagnosis method for very-long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-hexadecenoyl-CoA production and its application in tandem mass spectrometry-based selective screening and newborn screening in Japan. Pediatr Res, 2008. 64(6): p. 667-72.*
 17. Spiekerkoetter, U., et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis, 2009. 32(4): p. 498-505.*
 18. Liebig, M., et al., *Carnitine supplementation induces long-chain*

- acylcarnitine production--studies in the VLCAD-deficient mouse. J Inherit Metab Dis, 2006. 29(2-3): p. 343-4.*
19. Primassin, S., et al., *Carnitine supplementation induces acylcarnitine production in tissues of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-deficient mice, without replenishing low free carnitine. Pediatr Res, 2008. 63(6): p. 632-7.*
20. Ribas, G.S., C.R. Vargas, and M. Wajner, *L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. Gene, 2014. 533(2): p. 469-476.*
21. Yamaguchi, S., et al., *Identification of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in three patients previously diagnosed with long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediatr Res, 1993. 34(1): p. 111-3.*
22. Spiekerkoetter, U., et al., *Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria, and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. Muscle Nerve, 2004. 29(1): p. 66-72.*

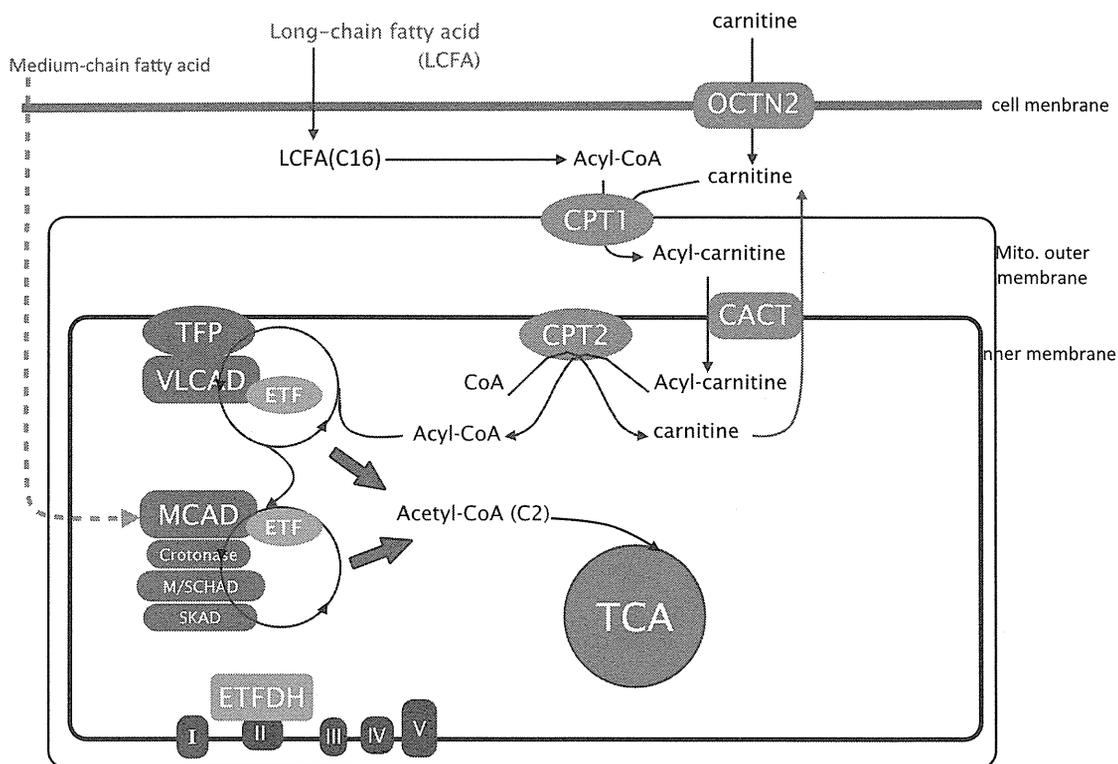
三頭酵素(TFP)欠損症

Trifunctional protein (TFP) deficiency

Mitochondrial trifunctional protein (MTP) deficiency

1. 疾患概要

ミトコンドリアの β -酸化系のうち、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、長鎖脂肪酸 β 酸化回路の第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、いずれも長鎖脂肪酸の β 酸化が障害される。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 3 酵素活性とも低下する

trifunctional protein (TFP)欠損症に分類される。前者は 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。白人に見られる α サブユニットのコモン変異 c.1528G>C (E510Q)が LCHAD ドメインに存在し、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。

疫学 本邦のタンデムマス・スクリーニングのパイロットテストでは 1997 年～2012 年までの約 195 万人からは見つかっておらず、本邦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、本ガイドラインは症例が多く、タンデムマススクリーニングが先行した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. 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。新生児期発症型は、通常生後 1 週以内に非ケトン性低血糖、哺乳不良、筋緊張低下などで発症し、呼吸不全、心筋症で死亡することが多い。

③ 乳幼児期発症型

乳幼児期発症型は、感染や飢餓に伴い意識障害、痙攣、筋緊張低下、呼吸障害などとして発症し、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 血症などを伴う、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発作を繰り返すことが多い。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，間歇的な横紋筋融解症，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可能性が報告されている[3]．

3. 臨床症状

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．感染や饑餓，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．また一部の症例では妊娠中に易疲労性などがみられる．

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，重度の肥大型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，間歇期には明らかでないことも多い．

4. 参考となる検査所見

① 非～低ケトン性低血糖

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/総ケトン体モル比 > 2.5 、遊離脂肪酸/3ヒドロキシ酪酸モル比 > 3.0 であれば脂肪酸 β 酸化異常が疑われる。

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い、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 ($>10,000$ 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。

5. 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, C16:1, C18, C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH, C18:1-OH 等の上昇が特徴。新生児マススクリーニングでの診断指標は、ろ紙血において C16-OH >0.05 かつ C18:1-OH >0.05 (施設によって若干異なる)。二次検査では、ろ紙血および血清が用いられる。遅発型の一部では安定期のタンデムマス所見では生化学的異常が乏しいことに注意が必要である、

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。間歇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-ketopalmityl-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 では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、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たイムノブロットィングでタンパクの欠損や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。

6. 診断基準

疑診；発症前型を除き、臨床症状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所見を確認するとき、確定診断とする。

7. 新生児スクリーニングにて本症を疑われた場合

本症の約半数は1週間以内に発症する新生児期発症型であり、現行のマス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期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血清と血液濾紙を送り、電話連絡にて早期の解析を依頼する。