

分担研究課題

マスクリーニングのコホート・コンサルテーション体制に関する研究

研究分担者 山口清次（島根大学医学部 教授）

CPT2 酵素欠損症と突然死の関連について

研究協力者 高柳正樹（帝京平成大学地域医療学部看護学科 教授）

研究要旨

医学中央雑誌の検索システムを利用した検索結果や学会報告などから、CPT2欠損症による突然死症例を収集した。合計16例の症例が収集された。山本らの研究ではSIDSの4%にCPT2欠損症の遺伝子変異が見出されている。多くの突然死症例が正しく診断されていないことから、多くのCPT2欠損症による突然死は見逃されていることと考えられる。早急に新生児拡大マスクリーニング（TMSスクリーニング）の検査項目にCPT2欠損症を追加することが必要であると考えられた。

A．研究目的

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症死をきたすことがよく知られている。今回 CPT2 欠損症にて突然死をきたした症例を収集して、全国で何例ぐらいの症例が存在するかを考察する。

B．研究方法

1) 医学中央雑誌の検索システムを用い、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2)欠損症をキーワードとして検索し、突然死症例を収集した。

2) 山本琢磨先生（長崎大学 医歯薬学総合研究科 法医学分野）の研究の紹介

次世代シーケンサーを用いた Metabolic autopsy-不幸の連鎖を止めるために「避けられる死」を提唱したい-日本先天代謝異常学会雑誌 31:146, 2015

3) 島根大学におけるハイリスクスクリーニング研究で、SIDS/ALTE という臨床診断のついた症例で CPT2 欠損症と診断した症例を、島根大学の長谷川有紀氏よりデータ拝借し検討した。

（倫理面への配慮）

今回の研究は報告された情報の収集であり、個人情報倫理的問題はない。さらに公開する情報には個人情報が含まれない。

C．研究結果

1) その結果を表 1、表 2 に示した。表 1 は昨年度に発表した症例である。表 2 に新しく収集した症例をまとめた。合計 10 例の CPT2 欠損症による突然死が報告されていた。

2) 乳幼児突然死症例 52 例

NGS を用いて、19 種の脂肪酸代謝異常症の責任遺伝子をターゲットシーケンスした。

その結果 CPT2 欠損症が 2 例、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症(VLCAD)欠損症 1 例が確認された。その結果を表 3 に示した。

3) 3 例の症例の最終診断が CPT2 欠損症とされた。うち一例は表 1 の症例 1 と同一症例である。症例のまとめを表 4 に示した。

D．考察

今回紹介したいろいろな研究者の研究により、

CPT2 酵素欠損症は突然死の原因になることが明らかである。

本日は 16 例の CPT2 酵素欠損症による突然死の症例の収集を行ない報告した。

その頻度は予想以上に高いのではないと思われる。

長崎大学の山本先生は CPT2 遺伝子の熱不安定遺伝子の Polymorphism と突然死症例の関連を研究して、p.F532C は突然死に優位に関連していることを報告している。(BRAIN and DEVELOPMENT 36:479-483,2014 Takuma Yamamoto et al. Carnitine palmytoyltransferase 2 gene polymorphism is a genetic risk factor for sudden unexpected death in infancy )

今後 CPT2 遺伝子の熱不安定遺伝子変異を含め、さらに検討を加える必要があると思われる。

もしこの概念が正しいとすれば、CPT2 酵素異常症の突然死症例は非常に多いものとなる。

現在行われている新生児拡大マススクリーニングの検査項目として、この CPT2 酵素欠損症を早急に加える必要性がありと考えられた。

突然死をきたした症例を臨床の救急の場面で、正確に鑑別診断を行い CPT2 欠損症の最終診断に至るのはかなり困難なことである。したがって今回収集できた症例は、CPT2 欠損症による突然死症例のごく一部であると考えられる。多くの症例が

診断もつけられずに、原因不明の突然死ということになっていると思われる。

厚生労働省の調査では 2011 年には全国で 148 人の SIDS が報告されている。山本の研究を演繹すれば年間 6 例の CPT2 欠損症による SIDS が発生していることになる。

#### E. 結論

早急に新生児拡大マススクリーニング (TMS スクリーニング) の検査項目に CPT2 欠損症を追加することが必要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 医学中央雑誌検索システムで収集した症例その 1 (昨年度発表例)

	新生児マススクリーニング	発症経過	転帰	最終診断
1	TFP欠損症の疑い	(日齢15)正常	(生後8カ月)突然死	CPT2欠損症
2	異常なし CPT2再検で正常	(生後7カ月) 発熱後急性脳症	重症心身障害児	CPT2欠損症
3	開始前	(生後9カ月) 発熱、胃腸症状、意識障害	翌日突然死	CPT2欠損症
4	異常なし (CPT2対象外)	(生後8カ月) 発熱、ぐったり、意識障害	突然死	CPT2欠損症
5	開始前	(1歳1カ月) 発熱、感冒症状、意識障害	突然死	CPT2欠損症

表 2 . 医学中央雑誌検索システムで収集した症例その 2 ( 本年度追加症例 )

	新生児マススクリーニング	発症経過	転帰	最終診断	備考
1	タンデムマス未	男子 ライ様症候群	死亡	CPT2	肝臓の酵素活性低下
2	タンデムマス未	インフルエンザ感染後、 痙攣、多臓器不全、死亡	死亡	CPT2	肝臓の酵素活性低下
3	タンデムマス未	双生児	死亡	CPT2	
4	タンデムマス未	双生児	死亡	CPT2	
5	タンデムマス未	1歳1か月 死亡6日前に低血糖、痙 攣重積入院加療。当日痙 攣重責で搬送され死亡。	死亡	CPT2	

表 3 . 山本琢磨先生 ( 長崎大学 医歯薬学総合研究科 法医学分野 ) による  
次世代シーケンサーを用いた Metabolic autopsy

	新生児マススクリーニング	発症経過	転帰	最終診断
症例 1	開始前	平成18年 6か月 死亡数日前から感冒 症状。医療機関受診 帰宅途中に心肺停止	乳幼児突然死	CPT2欠損症
症例 2	開始前	平成19年 1か月 自宅で就寝中に死亡	乳幼児突然死	VLCAD欠損症
症例 3	開始前	平成25年 11か月 数日前より感冒症状 午前中ぐったりしてい て午後死亡	乳幼児突然死	CPT2欠損症

表 4 . 島根大学におけるハイリスクスクリーニング研究で、  
臨床診断が SIDS/ALTE のなかで CPT2 欠損症と診断された症例

	新生児マススクリーニング	発症経過	転帰	最終診断
症例 1	開始前	生後3日 Day3に低体温、Day2に全 身チアノーゼ	死亡	CPT2欠損症
症例 2 昨年のもとの 症例 1 と同じ	TFP欠損症が チェックされ た	9か月 FluA診断された。夕方呼 吸停止	死亡	CPT2欠損症
症例 3	開始前	4か月 数日前より感冒症状。死亡 当日嘔吐のために搬送。 夕方突然呼吸不全・循環 不全。	死亡	CPT2欠損症