

## 「乳幼児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の 病態解明等と死亡数減少のための研究」

平成 28 年度 分担研究報告書

分担研究課題：SIDS 背景因子としての代謝異常症の関わりに関する研究

タンデムマス・スクリーニングによる乳幼児突然死の予防に関する研究  
－CPT-2 欠損症症例の検討－

研究分担者：山口清次（島根大学医学部小児科特任教授）

研究協力者：山田健治（島根大学医学部小児科助教）

坊 亮輔（神戸大学医学部小児科大学院生）

### 研究要旨

2014 年度からタンデムマスを用いた新生児スクリーニング (TMS スクリーニング) が導入され、一部の有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症は発症前に診断され、乳幼児突然死症候群／乳幼児突発性危急事態 (SIDS/ALTE) への予防効果が期待されている。一方、TMS スクリーニング導入後もカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II (CPT-2) 欠損症による SIDS/ALTE が報告されている。TMS スクリーニングによる SIDS/ALTE の発症予防効果を充実させることを目的として、CPT-2 欠損症と診断されながら突然死に至った症例と、正常発達している症例の臨床経過を比較し、CPT-2 欠損症による突然死の予防に必要な管理を検討した。

症例 1：突然死した症例は 1 歳 3 ヶ月男児。TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症と診断された。1 歳時にノロウイルス胃腸炎に罹患し低血糖のために入院した既往があった。1 歳 3 ヶ月時の死亡 2 日前より発熱、上気道炎のために院加療となった。翌日には経口摂取が可能となり退院となった。その翌朝に CPA で発見され死亡した。

症例 2：正常に発育している症例で、現在 2 歳 10 ヶ月の女児。TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症と診断された。乳児期より発熱や嘔吐で容易にクレアチンキナーゼ (CK) 上昇を繰り返すため、全身状態や食欲が良好でも、発熱や嘔吐が見られた際には入院させる方針とした。これまでに 41 回の入院歴がある。この症例では、軽微な症状で CK 上昇が見られない時や、発熱が遷延する際には輸液中であっても、CPT-2 欠損症による代謝不全を示唆する長鎖アシルカルニチン (AC) の上昇が認められた。

両者を比較すると、SIDS/ALTE や低血糖症などの重篤な代謝不全を予防するためには、軽微な症状であっても代謝不全に至る可能性があることを周知し、少なくとも乳幼児期には徹底した入院管理が必要と考えられる。

### A. 研究目的

先天性代謝異常症の中で、有機酸代謝異常症 (OAD) や脂肪酸代謝異常症 (FAOD) の一部は、乳幼児突然死症候群 (SIDS) や乳幼児突発性危急事態 (ALTE) 様症状で発症することが知られている。本邦では 2014 年度からタン

デムマスを用いた新生児スクリーニング (TMS スクリーニング) が導入され、OAD や FAOD もスクリーニングされるようになり、SIDS/ALTE への予防効果が期待されている。

しかしながら、TMS 導入後も SIDS/ALTE で発症したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II (CPT-2) 欠損症の患者の報告が少

なくない (表 1)。但し、CPT-2 欠損症は TMS スクリーニングの二次対象疾患の位置づけのため陽性が出て診断されなかったために SIDS を発症した症例もあった。一方 TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症と診断され、定期的に管理されながらも突然死を来した症例も報告された。本研究は、CPT-2 欠損症による SIDS/ALTE を予防することを目的として、スクリーニングで発見された CPT-2 欠損症で、診断されながら突然死に至った症例と、診断後厳重な管理によって 3 年以上無症状で発育している症例を比較検討した。

## B. 研究方法

2 症例 (突然死した症例と正常発達している症例) について、治療、生化学所見、臨床経過、遺伝学的情報、社会状況などを比較した。

【症例 1 (SIDS 例)】1 歳 3 ヶ月 (死亡時) 男児。TMS スクリーニングで発見され、遺伝子解析で R151W/F383Y の複合ヘテロ変異が同定されて CPT-2 欠損症と診断された。以後、L-カルニチン製剤の内服や頻回授乳などの栄養指導が行われた。1 歳 0 ヶ月時にノロウイルス胃腸炎に罹患し、脱水症、低ケトン性低血糖 (血糖値 54 mg/dL) のため入院となった。それを契機に中鎖脂肪酸 (MCT) 摂取が始められた。1 歳 3 ヶ月時 (死亡の 2 日前より) 発熱、上気道症状があり、生化学的な異常は認められなかったが、食事摂取の不安もあり入院加療となった。ブドウ糖輸液などにより、翌日には経口摂取が十分可能となり退院となったが、その翌日早朝に CPA で発見され、蘇生に反応なく死亡した。

【症例 2 (生存例)】現在 2 歳 10 ヶ月の女兒。TMS スクリーニングで CPT-2 欠損症が疑われ、CPT2 遺伝子に F383Y のホモ接合変異を認め、CPT-2 欠損症と診断された。本児は乳児期より頻繁にクレアチンキナーゼ (CK) 上昇を繰り返した。SIDS/ALTE のリスクが高いと考えられ、発熱や嘔吐が見られた際には、全身状態が良くても、生化学所見が正常でも、短期入院させる方針とした。

治療は、生後 1 ヶ月から L-カルニチンの内服開始し、頻回の CK 上昇を認めるため生後 4 ヶ月から MCT ミルクの併用を開始した。1 歳 10 ヶ月以降は夜間のコーンスターチ内服も開始した。これまで (2 歳 10 ヶ月現在) に 41 回の入院歴があるが、低血糖や意識障害など、重篤な代謝不全発作はなく発育発達は良好である。

## C. 研究結果

### 1. SIDS 例と生存例 (それぞれ症例 1 と 2) の比較

両者の比較を表 2 に示す。SIDS 例も生存例も遺伝学的にはミスセンス変異をもつ「軽症型」と考えられ、治療内容も大きく相違ないが、その転帰は正反対であった。

最も大きな相違点は入院回数である。SIDS 例 (症例 1) ではノロウイルス腸炎と突然死前の上気道炎の時の 2 回のみであったのに対し、生存例 (症例 2) では軽微な症状でも入院させており、入院回数は計 41 回であった。SIDS 例の死亡した 1 歳 3 ヶ月までに限っても 25 回入院していた。

また両症例とも頻回授乳の指導を受けていたが、SIDS 例では「よく寝る」という理由で授乳間隔がしばしば空くことがあったようだが、明らかな臨床症状がないことから主治医は黙認していた。さらに、SIDS 例ではノロウイルス胃腸炎の受診時には低血糖に陥っており、受診のタイミングが遅いなど、主治医の指導が徹底できていなかった。一方、生存例では頻回授乳も厳密に守られ、軽微な症状でも受診するなどコンプライアンスが良好であった。

### 2. 生存例の CK と長鎖 AC の関係

1 歳 3 ヶ月以前の入院中の最大 CK 値の推移は図 1 に示す。ブドウ糖を含む輸液中であっても、下痢や発熱が遷延している場合には CK 値が高値を示した。また、入院時の CK 値と長鎖 AC 値には相関はなかった (洲 2)。

## D. 考察

本研究結果から、CPT-2 欠損症による突然死を予防するためには、少なくとも乳幼児期にはオーバートリアージ気味であっても入院管理を怠らないことが重要であるかもしれない。症状の程度や CK 値などの生化学的な異常の有無、または以上の程度だけでは、代謝不全の予測が困難なためである。

SIDS 例でも CPA の契機は上気道症状と発熱であり、少なくとも死亡の前々日に入院した際には低血糖、CK 上昇、代謝性アシドーシスなど重篤な生化学的異常は認められなかった。生存例では、CK 上昇が見られなくとも、代謝不全を示唆する長鎖 AC が上昇している時もあった。長鎖 AC の測定結果がわかるまでには数日かかることから、病態を把握する迅速な指標が明らかになるまでは、症状や生化学所見のみで、病態を過小評価しないよう注意が必要である。

また、SIDS 例では、死亡前日にブドウ糖輸液が行われ、経口摂取が可能な状態であったにも関わらず CPA に至っている。生存例でも、発熱が遷延する際にはブドウ糖輸液中でも CK や長鎖 AC の上昇が認められており、異化亢進・代謝不全が進行していることが示唆された。つまり、突発性発疹やインフルエンザなど発熱が長引く疾患では、通常のブドウ糖輸液だけでは不十分であり、中心静脈栄養などのより厳格な栄養管理が必要かもしれない。少なくとも、発熱が続く間は、頻りに血液検査を行い、全身状態や食欲が良好であっても輸液量を減らしたり、まして退院させるような事があってはならない。

このように、CPT-2 欠損症は診断後であっても、予期せぬ代謝不全に陥る可能性があることを念頭に置くべきである。この点については、主治医や患者家族も「診断されて安心」という気の緩みがあると、不幸な転帰をとる可能性がある。軽微な症状であっても受診を促す指導を徹底し、患者家族の理解を得ながら、乳幼児期は厳格な管理が望まれる。

## E. 結論

CPT-2 欠損症は、現時点では TMS スクリーニングの二次対象疾患であり、自治体によってはせつかくスクリーニングで要請を示しているも見過ごされていることが、最大の問題である。また CPT-2 欠損症による突然死を完全に予防するためには、診断後であっても突然死に至る可能性があることを周知し、主治医にも患者家族にも厳格な管理が求められる。特に幼児期早期までは、軽微な症状を過小評価せず入院の上、十分な輸液を行った方が良い。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S: Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain & Development* 38(3): 293-301, 2016 (March)
- 2) Takahashi T, Hasegawa Y, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Metabolic survey of hidden inherited metabolic diseases in children with apparent life-threatening event (ALTE) or sudden unexpected death in infancy (SUDI) by analyses of organic acids and acylcarnitines using mass spectrometries. *Shimane Journal of Medical Science* 32(2): 61-68, 2016 (April)
- 3) Yamamoto F, Nakamagoe K, Yamada K, Ishii A, Furuta J, Yamaguchi S: A case of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations. *Journal of the Neurological Sciences* 368(15): 165-167,

2016 (September)

- 4) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. *Brain & Development* 39(1): 48-57, 2017 (January)

## 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Shibata N, Kobayashi H, Yamada K, Bo R, Taketani T, Chi DV, Thu NN: Diversity of disease distribution and genetic background of inherited metabolic disease of organic and fatty acids in Asian countries. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April 2016
- 2) Yamaguchi S: Fatty acid oxidation defects: A causative muscular disease detectable by mass spectrometric procedure (GC/MS and MS/MS). 15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016. Hsinchu, Taipei, May 2016
- 3) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Furui M, Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Fukao T, Nishino I: Clinical and genetic aspects of 50 Japanese cases of VLCAD deficiency. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016. Roma, Italy, September 2016

- 4) 山口清次: ミトコンドリア $\beta$ 酸化異常症の診断・治療の進歩と臨床的意義. 第104回東海臨床遺伝・代謝懇話会. 名古屋, 2016年2月
- 5) 平井貴彦, 井上真改, 後藤綾子, 金海武志, 瀬戸上貴資, 橋口千鶴, 太田栄治, 中村公紀, 山口清次, 廣瀬伸一: 心筋症で発症した三頭酵素欠損症の1例. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
- 6) 山口清次, 長谷川有紀, 古居みどり, 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 竹谷健, 福田誠司, 深尾敏幸: 日本人極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 50 例の臨床遺伝的検討. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
- 7) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断治療の進歩. 第98回山陰小児科学会. 米子, 2016年9月
- 8) 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健: R1 トレーサー法による $\beta$ 酸化能評価と in vitro probe アッセイの比較: ベザフィブラートの反応性について. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許取得 特になし
- 2) 実用新案登録 特になし
- 3) その他

表 1. TMS マスクリーニング導入後の対象疾患による SIDS/ALTE 発症報告例

|   | 発症年齢  | 診断        | TMS スクリーニング所見            | 発症契機<br>前駆症状 | 発症形態 | 転機   |
|---|-------|-----------|--------------------------|--------------|------|------|
| 1 | 7m    | CPT-2 欠損症 | 異常なし<br>(TMS パイロット研究)    | HHV-6        | 急性脳症 | 脳性麻痺 |
| 2 | 8m    | CPT-2 欠損症 | 異常なし<br>(CPT2 は対象外で無視)   | 手足口病         | CPA  | 死亡   |
| 3 | 9m    | CPT-2 欠損症 | TFP 欠損症の疑い<br>(再検時異常なし)  | インフルエンザ      | CPA  | 死亡   |
| 4 | 1y 1m | CPT-2 欠損症 | 異常なし<br>(後方視的に CPT2 と診断) | けいれん重責       | CPA  | 死亡   |
| 5 | 1y 3m | CPT-2 欠損症 | CPT2 欠損症(診断)             | 上気道炎、発熱      | CPA  | 死亡   |

表 2. SIDS 例と生存例の臨床所見の比較

|       | 症例 1 (SIDS 例)   | 症例 2 (生存例)   |
|-------|---|--|
| 年齢・性別 | 1y3m、男児   | 2y10m、女児   |
| 遺伝子変異 | R151W/F383Y   | F383Y/F383Y  |
| 治療    | L-カルニチン (2m~)<br>MCT ミルク (1y0m~)                                  | L-カルニチン (1m~)<br>MCT ミルク (4m~)<br>コーンスターチ (1y10m~) |
| 頻回授乳  | きちとん守られていなかった   | 厳密に管理  |
| 入院の契機 | ★ノロウイルス胃腸炎 (1 歳)<br>→ 経口摂取不良・低血糖<br><br>★上気道炎 (死亡前々夜)<br>→ 経口摂取不良 | ★計 41 回<br>発熱 (予防接種後含む)<br>嘔吐<br>下痢・軟便<br>CK 上昇 など |
| 低血糖発作 | あり (1 回?)   | なし   |
| 入院回数  | 2 回   | 41 回   |
| 転帰    | 突然死<br>(1 才 3 か月時死亡)  | 発育発達正常<br>(2 歳 10 か月時点)                            |

図 1. 生存例の入院中最大 CK 値の推移

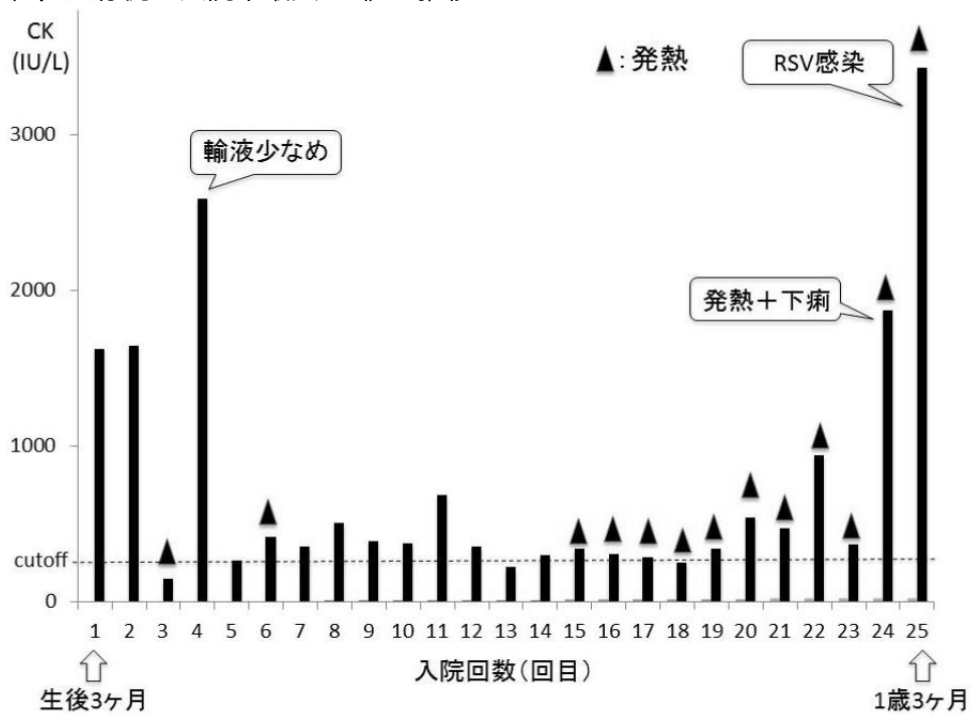


図 2. 入院時の長鎖 AC (C18:1) と CK 値の相関関連性の検討

