

スクリーニング・化学診断及び脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する調査研究

分担研究者： 山口清次（島根大学医学部小児科 特任教授）

研究要旨

- 1) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究：脂肪酸代謝異常症の中でも比較的頻度の高いVLCAD欠損症患者成人例の臨床像を検討するために、過去5年間に於ける成人VLCAD欠損症患者の報告例に自験例を加えた8例の臨床像を比較した。周産期発症例の報告が3例であった。全例が繰り返す横紋筋融解や筋痛、心筋症を契機に診断されていた。骨格筋症状や心筋症に難渋する症例の治療や妊娠例の周産期管理における課題も明らかになった。
- 2) マスクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討：自治体からの情報提供を出発点とする現状の患者登録体制では、個人情報保護条例により協力が得られない自治体が増加しており、悉皆性という意味からも限界がある事が明らかになった。一方、患者コホートによって得られる質の高い情報は新生児マスクリーニングの質向上に資する。

研究協力者

小林弘典（島根大学小児科・助教）
長谷川有紀（島根大学子どものこころ診療部・講師）
山田健治（島根大学小児科・助教）

発型（骨格筋型）に大別される。近年、TMSスクリーニングの全国実施により未発症診断例も増加しているが、我が国における成人例の臨床像等については不明な点が多い。今回は自験例に加えて、過去5年間の我が国における報告例をまとめた。

2) マスクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討

新生児マスクリーニング（以下、NBS）にタンデムマス法が導入されたが、いずれの疾患も稀少疾患であるため、正確な自然歴や治療法、タンデムマス導入による臨床的、社会的な効果については不明な点が残されている。一方、これまで発見された患者を正確に追跡するシステムがなかった。本研究では前年度までの研究に引き続き、疫学研究として患者コホートを行う場合の問題点等について検討するとともに、得られた追跡情報について検討を行う。

A．研究目的

1) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

極長鎖アシルCoA脱水素酵素(very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase: VLCAD)欠損症はタンデムマス(TMS)スクリーニングの対象となっている脂肪酸代謝異常症のなかでも比較的頻度の高い疾患であり、常染色体劣性の遺伝形式をとる。タンデムマススクリーニングの試験研究では16万人に1人の発見頻度であった。臨床像は幅広く、新生児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新生児期型、乳幼児期にReye様症候群や乳幼児突然死(SID)として発症する乳幼児期発症型(肝型)、および幼児期や成人期に発症し横紋筋融解症や筋痛、筋力低下といった骨格筋症状を中心に呈する遅

B．研究方法

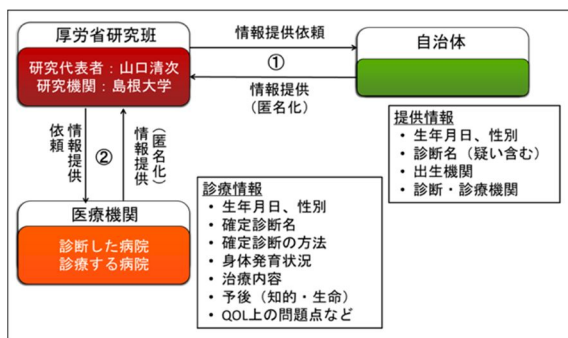
1) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

医中誌において「VLCAD」を検索語としたのち、16歳以上の報告例を今回の調査対象とし

た。これらの報告から重複例と考えられる症例を除外した7例に、自験例1例を加えた8例について、各症例の年齢や臨床像を検討した。

2) マスクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討

前年度までと同様に、新規登録患者(2015年度発見例)については、本研究に協力の得られた自治体を対象にして、タンデムマスクリーニング(以下、TMS)によって発見された患者登録体制を下記の方法に従い実施した。また、前年度までに登録された2013年度、2014年度発見患者



については、2年目および3年目のフォローアップ調査を下記の方法に従い実施した。患者に関しては協力医療機関において連結可能匿名化されるため、研究班の事務局では保持しない仕組みで行った。本研究は島根大学医学部、医の倫理委員会による承認(通知番号1622号)を受けている。

C. 研究結果

1) 我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

各症例のまとめを表1に示す。年齢は17歳から41歳までに分布していた。8例のうち男性は3例、女性が5例であった。5例の女性のうち、3例は妊娠時の経過に関する報告であった。2例はVLCAD欠損症と診断後の妊娠であった。症例3では頻回の輸液や異化亢進予防により妊娠中、産後においても重篤な発作を回避出来た。一方、症例2では妊娠中は本疾患の生化学的指標であるC14:1が低下したが、産後2週間から再度上昇し、産後1か月時に横紋筋融解症を発症した。また、妊娠前に診断されていなかった症例1は、妊娠後の悪阻による異化亢進を契機に筋力低下、横紋筋融解症を発症した。その後は帝王切開で正常新生児を得たが、産褥期に心筋症を発症した。このエピソードを契機にVLCAD欠損症と診断されていた。その他の症例4から8は、いずれも反復する筋痛もしくは横紋筋融解症を契機に診断されていた。症例6は心筋症が記載されていた。症例8は、高脂血症薬のベザフィブラート開始後に筋症状が劇的に改善した。

2) マスクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討

2015年度に発見された症例について、自治体を対象にアンケート調査したところ、協力が得

表1. 過去5年間における成人VLCAD欠損症の臨床像まとめ※

症例	年齢	性別	臨床像
1	34	女性	妊娠後の悪阻で横紋筋融解症、筋力低下。予定帝王切開で正常新生児を出産。その後、産褥期に心筋症を発症し、VLCAD欠損症と診断
2	17	女性	12歳時に繰り返す筋痛発作を契機にVLCAD欠損症と診断。17歳時に妊娠し、VLCAD欠損症として管理を受けた。健常児を出産したが、1か月後に横紋筋融解症を発症。
3	31	女性	幼少時から筋痛発作を繰り返していたが26歳時にVLCAD欠損症と診断。妊娠経過中および産後の細心の注意により重篤な発作を回避できた。
4	21	女性	反復する運動後の筋痛、横紋筋融解症を契機としてVLCAD欠損症と診断。
5	17	男性	反復する運動中後の重度筋痛、筋力低下を契機にVLCAD欠損症と診断。
6	41	男性	反復する筋痛、横紋筋融解症を契機にVLCAD欠損症と診断。心筋症を合併。
7	30	女性	症例6の同胞例。反復する横紋筋融解症を契機にVLCAD欠損症と診断。
8	38	男性	反復する横紋筋融解症を契機に青年期に診断された。診断後も横紋筋融解症を繰り返したが、ベザフィブラート内服後から筋痛発作の頻度が激減した。

※ 2011年～2016年の期間に医中誌でVLCADで検索したのち、重複例と考えられる症例を除外したもの

られた自治体は 54%であり、前年度の 63%を下回った。この自治体から得られた情報を元に行った医療機関向けの二次調査は回収率が 100%で 73 例の回答が得られた。追跡調査では、3 年目の追跡になる 2013 年度発見例において CPT-2 欠損症の死亡例が新たに追加され、前年度までの TFP 欠損症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症の各 1 例を併せて 4 例となった。脂肪酸代謝異常症は TFP 欠損症の重症例と CPT-2 欠損症例となったが、今回明らかになった症例は 1 歳時に感染症罹患を契機として急性代謝不全として発症した症例であった。

D . 考察

1)我が国における成人VLCAD欠損症患者に関する研究

今回の検討において、成人VLCAD欠損症患者は、コントロールが困難な骨格筋症状を有する症例が多く、一部の症例では心筋症などの重篤な臨床像を呈する事が明らかになった。特に過去5年間の報告では周産期発症例が7例中3例もあり、未診断例では極めて重篤な経過を取りうる可能性がある。今回の8例のうち、2例が心筋症を発症している。本症の最重症型である新生児型ではしばしば心筋症の合併が問題となるが、乳幼児型では心筋症は稀であった。TMSスクリーニングの普及に伴い、発見されたVLCAD欠損症患者に対する治療、代謝不全の発症予防、あるいは成人期のQOL改善は、今後検討すべき大きな課題である。また、VLCAD欠損症患者の周産期の管理指針を策定することも重要な課題である。そのためにも成人例の臨床像をさらに収集していくことが重要である。

2) マススクリーニングで発見された患者のコホート体制の検討

本研究は自治体からの情報提供を第一段階として、第二段階の調査で各患者の診断や情報が正しいかを確認する体制としてきた。しかし、年々自治体内における個人情報保護に慎重な姿勢をとる傾向が強まり、3年間の調査回収率をみると初年度 87%、2年目 63%、3年目 54%と減少していた。二次調査（主治医、小児科医対象）における回収率がほぼ 100%である事とは

対照的である。TMS で発見された可能な限り全ての患者を継続的に追跡するという当初の目的を達成する方法としてはこの方法には限界があると思われる。一方、3年間の追跡調査でも障がいなく成長していたにもかかわらず急性代謝不全で死亡した CPT-2 欠損症の症例もあった。TMS スクリーニング後のフォローアップ体制や治療指針を見直す必要がある。これはエビデンスに基づいた正確な疫学、自然歴、および診療技術向上のためには不可欠である。今後、どのような体制であれば各自治体の個人情報保護条例に抵触せずに、社会全体に有用な患者登録が出来るかを議論する必要がある。

E . 結論

過去5年間ににおける成人VLCAD欠損症患者の報告例に自験例を加えた8例の臨床像について検討した。繰り返す横紋筋融解や筋痛、心筋症を契機に診断されいた。骨格筋症状や心筋症に難渋する例の今後の治療、妊娠例の周産期管理における課題も明らかになり、今後の研究が望まれる。

NBSで発見された患者について自治体からの情報提供を出発点とする患者コホート体制構築には限界がある。一方、NBS発見患者のコホート体制は、3年の追跡調査からも遠隔期の死亡例が明らかになるなど、重要な情報が得られることも明らかになった。TMSスクリーニング発症例の全数登録長期追跡体制の構築が望まれる。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Djouadi F, Habarou F, Le Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, de Lonlay P, Olpin S, Fukao T, Yamaguchi S, Strauss AW, Wanders RJA, Bastin J: Mitochondrial trifunctional protein deficiency in human cultured fibroblasts: effects of bezafibrate. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 39(1): 47-58, 2016
- 2) Bo R, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S: A

- fetus with mitochondrial trifunctional protein deficiency: Elevation of 3-OH-acylcarnitines in amniotic fluid functionally assured the genetic diagnosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 6: 1-4, 2016
- 3) 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
 - 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
 - 5) 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
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) Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S: The effect of riboflavin is limited in Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium 2016. Roma, Italy, September 2016
 - 4) 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
 - 5) 山口清次: ミトコンドリア 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
 - 6) 小林弘典, 長谷川有紀, 山田健治, 坊亮輔, 竹谷健, 山口清次: タンデムマス・スクリーニング対象疾患に対するコンサルテーションセンターの利用状況. 第119回日本小児科学会. 札幌, 2016年5月
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 長谷川有紀, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: 「GC/MS を用いた尿中有機酸分析による日本人 HMG-CoA 合成酵素欠損症例の診断. 第41回日本医用マススペクトル学会年会. 名古屋, 2016年9月
 - 10) 長谷川有紀, 坊亮輔, 小林弘典, 山田健治, 中島葉子, 伊藤哲哉, 李知子, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次: 日本人 HMG-CoA 合成

- 酵素(HMCS2)欠損症例の診断. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
- 11) 小林弘典, 山田健治, 坊亮輔, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健, 深尾敏幸: 脂肪酸代謝異常症患者に対するカルニチン投与の実態に関する横断的調査. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
 - 12) 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
 - 13) 山口清次, 長谷川有紀, 後藤雄一, 坂井千香, 若松延昭, 長友太郎, 大竹明, 村山圭, 岸和子, 竹谷健: 尿中有機酸分析によるECHS1異常症の簡便な代謝スクリーニング: Leigh脳症の病因検索に向けて. 第58回日本先天代謝異常学会. 東京, 2016年10月
 - 14) 小林弘典, 森山あい, 束本和紀, 和田啓介, 虫本雄一, 山田健治, 長谷川有紀, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷健: ケトン性低血糖症を発症した男児の中に糖原病型(PHKA2 遺伝子変異)が潜んでいる. 第106回日本小児科学会島根地方会. 出雲, 2016年12月
 - 15) Yamaghuchi S: Plenary Diversity in disease distribution of Targets in the TMS Screening in ASIA and prenatal diagnosis for severe cases. ISLEM 2017 (International Conference of the Indian Society of Inborn Errors of Metabolism). Chennai, India, February 2017

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし