

分担研究課題名：新生児マススクリーニング(NBS)の全国標準化に関する研究
研究分担者： 但馬 剛 (国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室・室長)

CPT2 欠損症の主治医、患者家族向け情報提供資料作成における展望

坊亮輔 (神戸大学医学部小児科・特定助教)
山田健治 (島根大学医学部小児科・助教)
小林弘典 (島根大学医学部小児科・助教)

研究要旨

CPT2 欠損症における急性発症の予防には主治医、患者家族の共通した疾患への理解が必要不可欠である。本研究では、既報の文献や、家族、先天代謝異常症の専門家から広く情報収集を行い、最新の知見や実臨床での問題点などを吟味し、具体的な診療上の注意点を喚起、共有するような主治医向け、および患者・家族向けの情報提供資料（リーフレットもしくはパンフレット）をそれぞれ作成する。本研究の成果は、主治医、患者家族のさらなる CPT2 欠損症への理解を深め、突然死を含む急性発症の予防につながると考えられる。

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 II (CPT2) 欠損症は、2018 年度より全国的に新生児マススクリーニング (NBS) の一次対象疾患となったことで今後診断例の増加が見込まれている。多くの NBS 対象疾患に関しては早期発見により、患者の予後改善が見込まれているが、CPT2 欠損症では NBS で発見された症例においても、突然死をきたした症例がすでに 2 件報告されている (特殊ミルク情報, 2016 年)。つまり、現状は必ずしも早期発見が患者の予後改善に結びついていないといえる。

そこで我々は CPT2 欠損症における突然死の予防するために、主治医向け、ならびに患者家族向けのリーフレット/パンフレッ

トをそれぞれ作成することを目的とする

B. 研究方法

下記の 3 step でリーフレット/パンフレット作成を行う予定としている。

1. 国内外に亘る CPT2 欠損症に関わる論文報告を検証し、最新の知見などを集める。同時に患者会、先天代謝異常学会などを通して患者、患者家族、主治医、専門家より本疾患の注意点など“現場の声”を収集する。
2. これらの情報を吟味し、主治医ならびに患者家族向けのリーフレット/パンフレットの原案をそれぞれ作成する。
3. 原案が完成したところで、内容について先天代謝異常学会 (あるいはマスス

クリーニング学会)での承認を得る。

作成したリーフレットは新生児マススクリーニングにより新規に確定診断した症例の主治医、患者家族に先天代謝異常学会ホームページなどを經由して配布する。

(倫理面への配慮)

患者および患者家族の特定につながる個人情報にはくれぐれも留意し、患者家族の氏名、出身地など特定の患者情報を含んだ情報は使用しない。

C. 研究結果

現在までのCPT2欠損症に関わる論文を後方視的に検証したところ、CPT2欠損症では多くの乳幼児が突然死、あるいはそれに準じるような重篤な急性代謝不全 (Reye 様症候群など) を引き起こしていたことが判明した。そのいずれもが、感染症罹患による発熱や嘔吐、下痢などを契機としたものであった。一部の症例報告では、一旦発症した急性代謝不全は実際に救命することは困難で、代謝不全を予防することが重要であると述べられていた。

一方、これまでにCPT2欠損症の突然死などの重篤な急性発作を経験したことがある患者、患者家族、主治医などから本疾患の注意点を確認したところ、発熱、嘔吐・下痢などのいわゆる”sick day”時の予防治療の徹底が、十分でないことが明らかになった。具体的には、発熱しても病院を受診しなかったり、食欲があるからと帰宅したり、嘔吐・下痢のときに初期輸液のみで外来フォローとなった後に急性発作をおこしていた。このような対応の多くは、主治医ではなく当番医や、かかりつけ医の判断で行われていた。

さらに、本人の症状や全身状態だけでなく、CPK や肝機能、血液ガス分析などの一般的な生化学・血液検査で異常を示していなくても、代謝

不全のマーカーである長鎖アシルカルニチン (AC) が顕著に上昇することある事も分かっている (図 1)。これは、一般的な血液検査では代謝不全発作を予測できないことを示している。

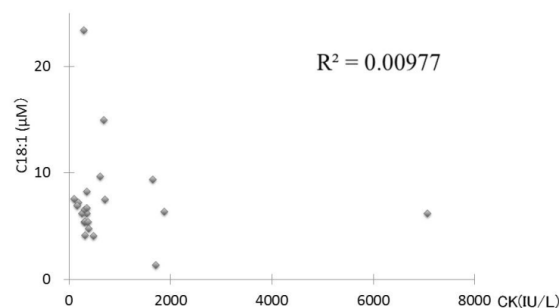


図 1. 入院時長鎖 AC (C18:1) と CK 値の相関 (坊ら. 2016 より引用)

D. 考察

上記の結果を踏まえると、本研究で作成するリーフレット/パンフレットには sick day 時の注意点を繰り返し記載する必要がある。具体的には、主治医だけでなく、患者家族が病状を軽視せず、急性期にはすぐに受診し、治療を受ける必要があることを明記する。また、主治医や患者家族、さらに救急外来において患者を診察する可能性のある医師が代謝専門医と密にコンタクトをとれるよう配慮し、具体的な注意点、診断に悩んだ際の相談先などを記載することが重要である。

そこで、まずは中村班「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」とも協力して 2018 年発刊を予定しているマススクリーニング疾患の新ガイドラインにおいて、sick day には極めて厳重な管理が必要であることを注意喚起するよう記載した。

現在リーフレット/パンフレットは作成過程であり、今回の研究によって、どの程度の重篤な急性代謝不全を予防する効果を生むかは計算できないが、少なくとも患者家族や主治医に対して予防治療の重要性をうながすこ

とが可能であると考えている。まだ、患者家族からの情報が十分に集まっていないため、今後は先天代謝異常学会、代謝異常セミナー、患者家族会で、より積極的に発表を行い、さらに多数の患者家族の声をまとめ、リーフレットを完成させる予定である。完成後は予定通り、先天代謝異常学会（またはマススクリーニング学会）での承認を申請し、2018年度中には患者家族、主治医のもとへ届けることを予定としている。

さらに本研究の成果に関しては、実際の診断例の予後調査をくわえることで検証していく予定である。

E. 結論

CPT2 欠損症に対して、患者家族、主治医向けのリーフレット/パンフレットを作成し、CPT2 欠損症の理解を深めることが出来れば、急性発症のリスクを下げることができる可能性がある。まずは、そのための資料作成が急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani S. A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth. Mol Genet Metab Rep. 2017 May 2;11:59-61.

2. 学会発表

① 山田健治ら. 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査：新生児マススクリーニングの効果の検討. 第 44 回日本マススクリーニング学会. 秋田. 2017 年 8 月.

② Yamada K, et al. Neurological outcome of adult PKU patients detected by NBS in JAPAN. 10th ISNS-ASIA PACIFIC REGIONAL MEETING 2017. Ulaanbaatar, Mongolia. Aug,

2017.

③ 山田健治ら. 突然死を予防するために頻回の入院管理を行っている CPT-2 欠損症の 3 歳女児例. 第 69 回中国四国小児科学会. 岡山. 2017 年 11 月

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

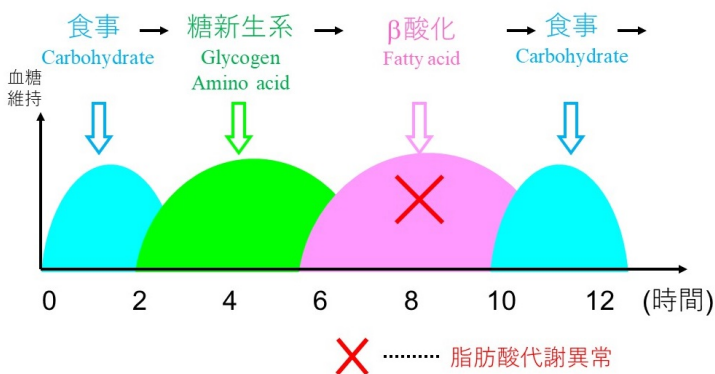
なし

3. その他

なし

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2) 欠損症ってどんな病気？

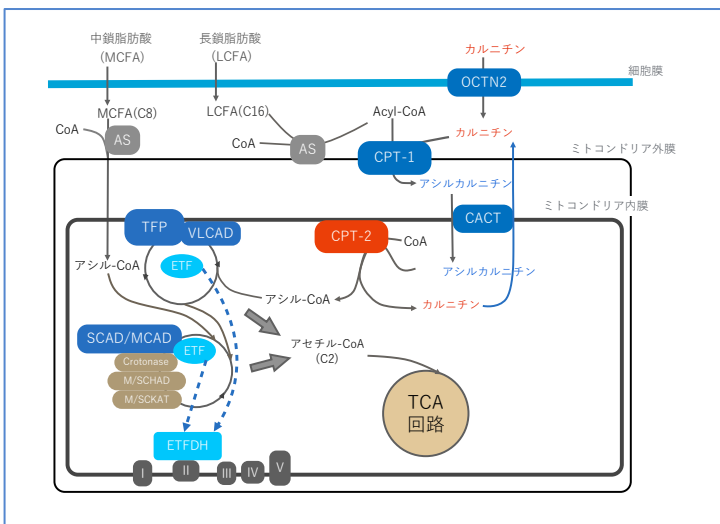
エネルギー供給と脂肪酸代謝異常症



CPT2 欠損症は希少な先天代謝異常症の中でも、脂肪からエネルギーをうまく産生することができない「脂肪酸代謝異常症」の一つです。発熱や過度な運動、長時間の飢餓、嘔吐・下痢といった状態では糖質やグリコーゲンからのエネルギーだけでは足りず、脂肪酸からのエネルギー需要が高まります。CPT2 欠損症ではこのような脂肪酸からエネルギーが作られるときに必要な酵素が先天的に障害されているため、エネルギー産生不全に陥り、重篤な低血糖や

心筋障害、急性脳症、肝機能障害、横紋筋融解症等が起こります。時には突然死に至ることもあります。そのような重篤な症状を起こさないようにするためには、患者、患者家族、主治医が正しく本疾患の特徴を理解することと、急性発症の誘因となる体調不良時 (=sick day) への対応が必要です。「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2018」にも、詳しい病態や治療法について記載がありますが、本リーフレットはそれを補完するために作成されました。

脂肪酸代謝異常症 ? エネルギー不足?



ヒトの体内では主に食事のグルコースや肝臓、筋肉に蓄えたグリコーゲンからエネルギーを供給しますが、それらが枯渇してくると脂肪を燃焼させてエネルギーを補う必要があります。この脂肪が燃焼する生体内反応は脂肪酸β酸化と呼ばれ、ミトコンドリアを中心に行われます。左図のようにβ酸化に関わる酵素はCPT2を含め複数存在し、これらが一つでも欠けると脂肪酸から十分なエネルギーが産生できず、これらの疾患群を「脂肪酸代謝異常症」と総称します。

糖質やグリコーゲンからのエネルギー供給が足りている状況では、β酸化は抑制されています。そのため、脂肪酸代謝異常症の患者さんは一般に、安定状態では特段の症状を示さないことが多いのです。β酸化への需要が高まる誘因(エネルギーの需要亢進または産生低下)が生じた際に、各種の症状が急激に出現する(=急性代謝不全)という発症形態をとります。エネルギー消費の多い肝臓や横紋筋(骨格筋および心筋)などは、脂肪酸代謝異常症では特に障害を受けやすい臓器です。そのため急性発症時には肝逸脱酵素やクレアチンキナーゼ(CK)の上昇が見られ、時に致死的な不整脈や心筋症を呈することもあります。また、通常血糖値が下がりそうになると脂肪酸β酸化によって体内のブドウ糖消費は抑制されますが、β酸化によるエネルギー代償

機構が働かない本疾患の場合、残りわずかな血中ブドウ糖は急速に消費され低血糖に陥ります。この場合の低血糖は非常に急激かつ重篤であり、低血糖性脳症や心停止による急死に陥ることもあります。また、本疾患では通常低血糖時に中枢神経における非常用エネルギー源として利用されるケトン体が産生されません（ケトン体は脂肪酸が分解されることで作られるため）。この事も本疾患における低血糖が重篤な結果をきたす一因となっています。

CPT2 欠損症と突然死の報告

年齢	診断時	契機	臨床経過
2d	死亡後	哺乳不良	突然の徐脈、心停止
6m	死亡後	上気道炎	帰宅後、突然死
8m	死亡後	手足口病	低血糖、期外収縮、意識障害、徐脈から心停止
9m	死亡後	インフルエンザ	帰宅後、突然死
11m	死亡後	発熱 嘔吐	帰宅後翌日に突然死
1y1m	死亡後	上気道炎	詳細不明
1y1m	死亡後	胃腸炎	帰宅後、突然死
1y1m	死亡後	上気道炎、咽頭炎	詳細不明
1y3m	NBS	上気道炎	入院翌日退院後に突然死
1y5m	不明	嘔吐下痢	けいれん重積、多臓器不全
2y5m	NBS	胃腸炎	帰宅後、突然死
18y	不明	徹夜登山後	筋強直発作、腎不全

この表は過去に日本で報告された CPT2 欠損症による突然死症例の一覧です。なかには新生児マススクリーニングで CPT2 欠損症と診断されながら、不幸にも突然死を来した症例も含まれています。つまり、CPT2 欠損症は、他の脂肪酸代謝異常症と比較しても突然死のリスクが高い疾患だと言えます。VLCAD 欠損症や MCAD 欠損症といった他の脂肪酸代謝異常症の診療経験がある医師であっても特別の注意が必要な疾患といえるでしょう。

CPT2 欠損症における突然死を予防するためには

CPT2 欠損症では、誰が、いつ、どのような症状を呈するのか予想しにくいことが管理の難しさに繋がっています。CPT2 欠損症患者の多くは、安定期には何の臨床症状も呈しません。そして、急変する直前まで元気になっていることもしばしば経験されます。しかし、上の表が示すとおり、急性代謝不全の多くは感染症や嘔吐、下痢などが引き金となります。低血糖などの症状は極めて急速に進行するため症状が出てからの対応は困難です。このような急性代謝不全に陥る可能性がある "sick day" にはできるだけ早く病院を受診させ、ブドウ糖含有輸液など適切な対応が望まれます。なお、現時点では、sick day にお

いて患者の緊急性を正確に予測できる一般生化学検査は存在しません。つまり、CK や血液ガス、血糖値などに問題がなくても sick day の際は急変する可能性があるのです。そのため、予防的な入院の頻度が多くなることは避けられませんが、本疾患はひとたび急性増悪した場合の予後が極めて不良であることから、現時点ではこの様な対応が最善であると考えています。

また、上の表の通り死亡例の多くは、生後半年～3歳までであることが分かります。診断から少し時間が経つと、両親や主治医も、児の順調な発育を確認して安心し、少しずつ厳格な対応が緩みはじめるかもしれません。一方、哺乳間隔が長くなり始める時期は、高熱を伴う感染症（インフルエンザや突発性発疹など）や急性胃腸炎に罹患することが多くなる時期です。「これくらいなら大丈夫だろう」と言うような、漫然とした理由で児の状態を過小評価しないよう、くれぐれも注意が必要です。

本疾患には無治療でも成人に至るまで無症状な方もいます。このような患者さんには上述のような管理は過剰となる可能性はありますが、現時点ではどのような患者さんに突然死のリスクが高いのかを明確に判断することは出来ません。したがって、残存酵素活性や遺伝子解析の結果、臨床経過に関わらず、本疾患であれば全例で厳重に管理すべきです。

CPT2 欠損症の具体的な対応例

急性発症時の対応といっても、低血糖や意識障害といった重篤な急性代謝不全発作時と、まだ代謝不全状態になっていない時（=sick day の対応）では異なります。一旦、急性代謝不全に陥った場合、集学的な治療をおこなったとしても、神経学的な後遺症が残る、あるいは死亡することもあるため、何より予防、つまり sick day の対応が重要です。具体的には、発熱時、嘔吐時などの場合には、入院のうえブドウ糖含有輸液（GIR 5-10mg/kg/min 程度を目標）を行う必要があります。MCT ミルク（オイル）を積極的に利用することも有用です。そして発熱、嘔吐下痢の症状がないこと、かつ食事が十分に摂取できることを確認したうえで退院を考慮すべき、と考えています。家族や主治医は、いつまでこのような危険を抱えて暮らすのかという不安もあるかもしれませんが、年齢とともに急性発作は減少します。一つの参考として、欧米で非常に患者の多いと、MCAD 欠損症という別の脂肪酸代謝異常症では、3才を過ぎると突然死を起こすような重篤な発作は少なくなるといわれています。同じ考え方をそのまま適応することは出来ないかもしれませんが、一つの目安にはなるかもしれません。ただし、CPT2 欠損症では少なくとも突然死のリスクがあると思われる小学校入学頃までは、厳重な管理が必要であると、我々は考えています。

CPT2 欠損症の診断・治療や管理に迷ったら

是非、私達（国立成育医療研究センター 但馬剛、島根大学小児科 小林弘典・山田健治、神戸大学小児科 坊 亮輔）にご相談下さい。連絡先は〇〇の通りです。必要に応じて、さらに広く先天代謝異常症の専門家にも意見を求めながら、ご一緒に対応方針を検討させていただきます。

__患者家族会：ひだまりたんぽぽの会（HP）、JaSMIn などの患者登録システムなどを利用することで新規の治療薬や、疾患の理解を深める講演会などの情報を随時受け取ることが可能です。また、患者間の横のつながりを築くことにもつながります。CPT2 欠損症は、わが国の脂肪酸代謝異常症としては比較的頻

度の高い重要疾患ですが、それでも年間の患者発生数は4～5人程度と考えられており、患者や家族をとりまく周囲の理解はまだまだ十分ではありません。主治医、患者家族だけで疾患と向き合うのではなく、患者家族の輪を深めることも診療の質向上に役立つと考えています。