

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： 小林弘典（島根大学小児科・助教）

研究要旨

- 1) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：成人脂肪酸代謝異常症6例（VLCAD欠損症 3例、グルタル酸血症2型 2例、CPT-2欠損症 1例）の臨床像、治療状況などを検討した。成人例では筋症状が臨床像の中心であり、診断後もその症状のコントロールに難渋する例が少なくなかった。成人例では初発時から診断までに時間を要する場合も多く、今後アシルカルニチン分析の有用性を強調するなど啓発が必要である。
- 2) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究：OTC欠損症のスクリーニングパイロット研究の手法について検討した。OTC欠損症においては新規スクリーニング法の研究という方法以外にも、自治体が二次検査として実施する場合においてはその成果を研究目的に使用する方法が考えられ、各自治体の状況に応じた柔軟な対応が必要であると考えられた。
- 3) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：2015年に策定した脂肪酸代謝異常症の診療ガイドラインに成人期における情報、フォローアップ指針、新しく追加された知見などを加えてガイドライン改定のための素案を策定した。

研究協力者

山口清次（島根大学医学部小児科 特任教授）
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）
村山圭（千葉こども病院代謝科・部長）
伏見拓矢（千葉こども病院代謝科・医員）
渡邊順子（久留米大学小児科・准教授）
李知子（兵庫医科大学小児科・助教）
坊亮輔（神戸大学小児科・医員）

A．研究目的

1)成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

脂肪酸代謝異常症（FAODs）はその発症時期によって、新生児期発症型（重症型）、乳幼児期発症型（肝型、中間型）、遅発型（骨格筋型）と分類される。成人期のFAODsには、成人期に発症、もしくは小児期に診断後、成人年齢に移行するものがあるが、自然歴や治療状況については不明な点が多い。本研究ではわが国における成人

FAODs症例の臨床像を検討する。

2)タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症は尿素サイクル異常症（UCD）の1つであり、わが国のUCD患者の約2/3を占める重要な疾患である。UCDのうち既にタンデムマススクリーニングの対象疾患であるシトルリン血症1型やアルギニノコハク酸尿症と比べても、乳児期以降の発症患者の割合も多く、近年は肝移植医療の進歩に伴う予後の改善している。近年、OTC欠損症診断のためのオロト酸の定量をタンデムマススクリーニングで簡便に行う手法が開発された。本研究ではタンデムマススクリーニングにOTC欠損症を追加するためのパイロット研究を行う上での課題について検討をおこなった。

3)脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症（酸化異常症）はタン

デムマス・スクリーニングの対象疾患群の一つである。酸化異常症は超稀少疾患であり診断法、治療法には検討すべき点が少ない。スクリーニング陽性者に対して迅速かつ適切に対応するための診療ガイドラインが2015年に出版され利用されている。今回は、前回作成したガイドラインに新たな知見や、診療の質向上に資すると考えられる情報等を整理し、これらをガイドラインに追加する事を目指した。

B．研究方法

1)成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

島根大学小児科学教室において把握している成人FAODs患者6例についての臨床像、治療状況、遺伝子型について検討を行った。検討した症例は、VLCAD欠損症 3例、グルタル酸血症2型(GA2) 2例、CPT-2欠損症 1例であった。

2)タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

現在行われているAMED研究班（成育疾患克服等総合研究事業・タンデムマス・スクリーニングへのオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の追加、およびムコ多糖症の新規スクリーニング法の開発および適応に関する研究.研究代表者：小林弘典）において、マススクリーニングにおけるパイロット研究を行う際の課題について検討した。

検討は、現在自治体事業として行われているタンデムマス・スクリーニングにパイロット研究として追加する方法と、自治体がNBS事業の中にOTC欠損症スクリーニングを追加した場合における研究方法について行った。

3)脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症のうち、全身性カルニチン欠乏症、CPT-1欠損症、CPT-2欠損症、CACT欠損症、グルタル酸血症2型、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、TFP欠損症についてガ

イドライン改定を行った。策定にあたっては、研究分担者および研究協力者6名が中心となり、国内外の報告やエキスパートオピニオンを参考にして可能な限りエビデンスを明らかにする事を意識して素案を作成した。尚、今回のガイドライン改定においては利用にあたっての利便性を向上させることを目的として、従来カルニチン回路異常症として1つの疾患単位として記載していたところを、CPT-1欠損症、CPT-2欠損症、CACT欠損症に分割して記載した。

C．研究結果

1)成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

表1に示すとおり、今回の検討では小児期に発症、小児期診断例が1例であったが、小児期発症にも関わらず、診断が成人期になった症例が3例（症例2、症例3、症例6）であった。また、成人期に発症した例は症例4および症例6の2例で、それぞれ29歳、40歳頃に初発症状が見られていた。今回検討した6例では初発時から診断までの時間が2年から27年（中央値18年）と長期間を要していた。

初発時の臨床像は小児期発症の症例1では低血糖が見られたが、他の症例ではミオパチーや筋痛、横紋筋融解症が臨床像の中心であった。また、筋症状は感染や運動を契機に発作性に見られていた。診断の契機となった検査は筋生検が6例中5例（重複あり）、アシルカルニチン分析が診断契機になった2例に比して多かった。

成人期における臨床像は今回検討した3疾患についてはいずれも筋症状が中心であり、一部の症例では治療にも関わらず、その症状コントロールが困難である事が明らかになった。また、治療については、ベザフィブラートによる治療が試みられることも多かった。症例5の様に治療無効例も見られたものの、使用された5例中4例では発作回数の減少などの臨床像改善が見られていた。

症例	疾患名	性別	遺伝子型	初発時年齢	初発時症状	診断時年齢	診断契機となった検査	診断前後の臨床像	治療	備考	
1	VLCAD欠損症	29歳 女性	ACADVL遺伝子338-340del/K382Q	1歳5か月	意識障害、痙攣、低血糖症、高CK血症、高アンモニア血症	5歳	筋生検	数回/月のミオパチー発作、1回/年程度の呼吸障害伴う横紋筋融解症発作	26歳からBezafibrate開始、治療開始後1年頃から発作頻度、発作程度の改善がみられた。	4	
2	VLCAD欠損症	24歳 女性	ACADVL遺伝子E285G/V400M	13歳頃	運動後のミオパチー、筋痛発作、ミオグロビン尿	21歳	アシルカルニチン分析、筋生検	生活指導、食事指導では横紋筋融解症発作を繰り返した	22歳からBezafibrate開始し、横紋筋融解症発作やCK上昇が改善している。	8	
3	VLCAD欠損症	40歳 女性	ACADVL遺伝子K382Q/K382Q	4歳頃	運動後の筋痛発作、呼吸不全	22歳	筋生検	食事・生活指導で発作を抑制できている	食事・生活指導のみ	31歳、IVF-ETで妊娠成立、38週で選択的帝王切開。出産後1日より筋力低下、横紋筋融解症発作が出現。その1か月後も特に誘因なく発作が出現した	18
4	GA2	37歳 男性	ETFDH遺伝子W297L/P317R	29歳	であったが、29歳で引退頃から筋力低下、筋痛、肝機能障害を繰り返し	31歳	筋生検	ミオパチー、筋痛発作	33歳からBezafibrate開始し、発作回数が減少している。34歳からリボフラビン開始しているが生化学的異常は続く	2	
5	GA2	70歳 男性	ETFDH遺伝子P456L/P456L	40歳頃	頭痛、四肢の筋力低下、筋痛、運動後の関節違和感	58歳	筋生検	筋萎縮、筋力低下	L-カルニチン、リボフラビン、コエンザイムQ10、Bezafibrateを使用するが、いずれも臨床像の改善を認めず	安定期の血清アシルカルニチン分析では異常なし	18
6	OPT-2欠損症	47歳 男性	OPT2遺伝子S113L/S113L	14歳	運動を契機に年数回の横紋筋融解症融解症	41歳	アシルカルニチン分析	診断時は肺炎を契機に呼吸不全、横紋筋融解症	診断後MCTオイルやL-カルニチンを開始したが、数ヶ月に一度はミオグロビン尿を指定したが、Bezafibrateを開始後は頻度が約半分に改善している	安定期の血清アシルカルニチン分析では異常なし	27

2) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

わが国における「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」においては、自治体事業と切り離してパイロット研究を行う場合は、独立した研究として分類される。現在のガイドラインではNBSで用いるる紙血は「新規の試料」として分類される。説明および同意の取得は既存の方法に準じて産科施設で実施するとすれば、各産科施設はガイドライン上では「研究者等」と位置づけられるため、パイロット研究に参加する全ての施設はその規模に関わらず倫理審査を経たうえで研究参加を行う必要が生じ、自施設内で倫理審査を実施できない場合は他施設への審査依頼等を行う必要がある。この場合、る紙血を研究用に別採取する必要性が生じる可能性もある。

一方、各自治体で二次検査項目等にOTC欠損症の項目を追加した場合は、情報収集時に研究者が個人情報を得る事が無い場合は、収集する情報は「既存の試料」となり、各産科施設も独自の倫理審査を実施する必要はない。また、追加の採血も必要なく、児への追加の侵襲はない。

3) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

診療指針改定案は前述の手順によって改訂素案を2018年3月末までに作成した。成

人期における臨床像や合併症、フォローアップの指針についての記載を増やし、長期フォローアップに於いても利用できる指針作成をめざした。今後、先天代謝異常学会の評議員からなる診断基準策定委員会の委員間での相互査読を経て、2018年度中に先天代謝異常学会ホームページを通じてパブリックコメントを募集する予定である。

D. 考察

1) 成人期脂肪酸代謝異常症の臨床像に関する研究：

今回検討した6例においては、診断の契機となった検査に筋生検が重要な役割を果たしていた事が特徴的であった。小児での診断例のほとんどがタンデムマス・スクリーニングを含むアシルカルニチン分析を契機とする事とは対照的であった。成人例の診断時期が必ずしも最近では無い事も理由の1つとして推測されるが、成人領域ではアシルカルニチン分析自体が臨床医に周知されていない点も大きな理由の1つと推測した。また、成人発症例の多くは筋症状が中心となっていたため、神経内科等で筋生検を行われ診断の契機となる場合が多かった。しかし、今回の検討では初発時から診断までに長期間を要した症例も多く、その間に症例5のように筋障害が不可逆的に障害された可能性を疑わせる症例もあった。早期に確定診断を行うためにも、内科領域に

においても筋疾患の鑑別にFAODsが挙がることを啓発するとともに、アシルカルニチン分析の有用性を周知する必要があると考えられた。

また、成人期のFAODsでみられる筋症状はコントロールが困難であることも明らかになった。発作時には呼吸筋の障害が原因と推測される呼吸不全を合併する例もあった。また、食事・生活指導によって発作回数や筋痛などがコントロール困難な例もおおく、治療法の検討が引き続き大きな課題である。成人例では近年効果が指摘されているベザフィブラートが使用されている事が多かった。5例中4例では発作回数の減少やQOLの向上が見られているが、筋症状の進行が強いと思われる症例では有効な改善が見られていないことから、どのような症例に有効性があるかなど、今後も検討が必要である。

2) タンデムマススクリーニングにおけるOTC欠損症追加に関する研究

新しい分析法の研究として現行タンデムマス・スクリーニングと別に実施する場合は、産科施設の負担や児の負担が多くなる事が問題と考えられた。研究者がパイロット研究を実施する島根県では倫理審査を実施できない小規模な病院、医院などと連携を密にとり倫理審査の受託を行うなどして研究を進めている。現在、全国で検討されているタンデムマス・スクリーニング以外のNBS対象疾患はこの方法によってパイロット検査を実施する必要がある。一方、OTC欠損症のNBSに関しては自治体がタンデムマス・スクリーニングの二次対象疾患として検査項目に追加していれば、個人情報等を有さない既存試料としてのスクリーニング結果を用いることができる。児の負担も少なく、検討されるべき方法と考えられた。

3) 脂肪酸代謝異常症のガイドライン改定に関する検討：

脂肪酸代謝異常症においては主に成人例の臨床像において不明な点も多い。今後、NBS発見例が増えるに従い、成人例も増えると予測される。現在の発見例を長期追跡

するシステムが必要である。また、治療についてはカルニチン投与の是非や新しく検討されているベザフィブラートや海外で試験中の奇数鎖中鎖脂肪酸（トリヘプタノイン）などについてもエビデンスが十分とはいえず、今後の研究が必要とされている。

E. 結論

脂肪酸代謝異常症の成人例では筋症状が臨床像の中心となる事が明らかになった。成人例では初発時から診断までに時間を要する場合も少なく無い。今後アシルカルニチン分析を周知するなどの啓発が必要である。診断後も臨床症状をコントロールすることは容易でない場合も少なく無いことから、情報の蓄積と更なる治療法の研究が望まれる。

OTC欠損症のスクリーニングパイロット研究においては新規スクリーニング法の研究という方法以外にも、自治体が二次検査として実施する場合においてはその成果を研究目的に使用する方法が考えられ、各自治体の状況に応じた柔軟な対応が必要である。

脂肪酸代謝異常症のガイドライン改訂素案を作成した。今回の改訂においては、フォローアップ指針や成人期の臨床像などについての情報を可能な限り追加した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Yamada K, Bo R, Kobayashi H, Hasegawa Y, Ago M, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T: A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by

acylcarnitine analysis soon after birth. . Mol Genet Metab Reports: 59-61, 2017

- 3) Bo R, Yamada K, Kobayashi H, Jamiyan P, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Hata I, Niida Y, Shigematsu Y, Iijima K, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. Journal of Human Genetics 62: 809-814, 2017

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi S: Plenary diversity in disease distribution of targets in the TMS Screening in ASIA and prenatal diagnosis for severe cases. ISiEM 2017 (International Conference of the Indian Society of Inborn Errors of Metabolism). Chennai, India, February 2017 (2017.2.10-2.12, Dr. Sujatha Jagadeesh)
- 2) 坊 亮輔, 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷 健: CPT-2 欠損症による突然死の予防～新生児スクリーニングで発見された CPT-2 欠損症の 1 例～. 第 23 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会. 津, 3 2017
- 3) 小林弘典: 先天代謝異常検査への質量分析の応用-尿中有機酸分析と血中アシルカルニチン分析-. 日本臨床検査自動化学会第 31 回春季セミナー. 出雲, 4 2017
- 4) 小林弘典: ガイドラインからみた脂肪酸代謝異常症. 第 120 回 日本小児科学会 シンポジウム. 東京, 4 2017
- 5) Shibata N, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yamada K, Fukuda S, Taketani T, Yamaguchi S: Diversity of organic acidemias and fatty acid oxidation defects in Asian Countries. The 1st Taiwan Korea Japan Joint congress on Neonatology & 27th Annual Meeting of Taiwan Society of Neonatology.

Taiwan, March 2017

- 6) Yamaguchi S: How to biochemically approach neuromuscular disorders with biochemical and mass spectrometric procedures. . ,
- 7) 小林弘典: 患者登録コホート体制の現状と今後の課題. 第 44 回日本マススクリーニング学会. 秋田, 8 2017
- 8) 山田健治: 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, 8 2017
- 9) 小林弘典: 陰イオンモードによるオロト酸測定を加えたタンデムマスによる新生児スクリーニング対象疾患の拡大. 第 42 回日本医用マススペクトル学会年会. 東京, 9 2017
- 10) 山口清次: 脂肪酸 酸化異常症胎児の妊婦に起こる HELLP 症候群、AFLP. 第 38 回日本妊娠高血圧学会総会・学術講演会. 熊本, 9 2017
- 11) 小林弘典, 箕畑俊和, 三淵浩, 中村公俊, 窪田満, 坂本修, 渡邊順子, 福井香織, 古城真秀子, 山口清次: OTC 欠損症患者におけるろ紙血中オロト酸の後方視的検討. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 10 2017
- 12) 山田健治, 白石秀明, 朝比奈直子, 横式沙紀, 宮腰崇, 大野浩太, 磯江敏幸, 林宏至, 山口清次, 佐藤典宏: 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートのオープンラベル臨床治験結果. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長大竹 明)
- 13) 山田健治, 小林弘典, 長谷川有紀, 高橋明雄, 新宅治夫, 笹井英雄, 深尾敏幸, 山口清次, 竹谷健: 新生児マススクリーニングで発見された日本人グルタル酸血症 2 型 5 例のまとめ. 第 59 回日本先天代謝異常学会総会. 川越, 2017 年 10 月 (2017.10.12-14, 会長大竹 明)
- 14) 笹井英雄, 藤木亮次, 小原収, 中島葉子, 伊藤哲哉, 小林正久, 但馬剛, 坂本修, 松本志郎, 中村公俊, 濱崎考史

- ， 小林弘典， 長谷川有紀， 深尾敏幸：
本邦での新生児マススクリーニング対
象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析
． 第 59 回日本先天代謝異常学会総会．
川越， 2017 年 10 月 (2017.10.12-14，
会長 大竹 明)
- 15) 李知子， 吉井勝彦， 吉田悟， 管健敬，
中村公俊， 深尾敏幸， 村山圭， 長谷川
有紀， 竹島泰弘： 遅延型 OTC 欠損症で
は新生児タンデムマススクリーニング
でのシトルリンが低値である． 第 59 回
日本先天代謝異常学会総会． 川越，
2017 年 10 月 (2017.10.12-14， 会長
大竹 明)
- 16) 山田健治， 坊亮輔， 小林弘典， 長谷川
有紀， 山口清次， 竹谷健： 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 (2017.11.25-26， 会長 塚原
宏一)
- 17) 笹井英雄， 藤木亮次， 小原収， 中島葉
子， 伊藤哲哉， 小林正久， 但馬剛， 坂
本修， 松本志郎， 中村公俊， 濱崎考史
， 小林弘典， 長谷川有紀， 深尾敏幸：
本邦での新生児マススクリーニング対
象先天代謝異常症の遺伝子パネル解析
． 第 120 回 日本小児科学会． 東京，
2017 年 4 月 (2017.4.14-16， 会頭 高
橋 孝雄)

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし