

分担研究課題名：脂肪酸代謝異常症の診断情報の集約に関する研究

分担研究者：但馬剛 (国立成育医療研究センター 研究所 マスクリーニング研究室・室長)

MCAD 欠損症・VLCAD 欠損症の臨床経過に関するアンケート調査

研究協力者：佐倉 文祥 (広島大学大学院医系科学研究科小児科学・大学院生)

研究要旨

MCAD 欠損症および VLCAD 欠損症は代表的な脂質代謝異常で、タンデムマス法による新生児マススクリーニングが導入されて以降症例数は急増している。酵素活性測定法や遺伝子解析による診断法は確立されているが、その症例の臨床経過を追跡する体制は整っておらず中長期的な予後は不明である。本研究により、新生児マススクリーニングで発見された症例の予後は良好であることが明らかとなった。さらに、酵素活性値や遺伝子型との相関を検討することにより急性症状の発症リスクも推測できた。今後もより良質な医療管理を提供するために、継続的な追跡体制の構築が必要である。

研究協力者氏名

原 圭一

国立病院機構呉医療センター小児科・医長
(臨床研究部先天代謝異常研究室・室長)

香川 礼子

広島大学病院小児科・医科診療医

宇都宮 朱里

広島大学大学院医系科学研究科
小児科学・大学院生

や、体調不良時のブドウ糖輸液などを行うことでこれら急性症状の発症を予防すれば予後良好な疾患である。1997年にタンデムマス法による新生児マススクリーニング試験研究が開始されて以降その症例数は急増している。本研究班員は酵素活性測定法あるいは遺伝子解析により確定診断を行ってきたが、診断した症例の臨床経過は不明である。本研究はMCAD欠損症およびVLCAD欠損症と確定診断した症例の中長期的予後を明らかにするためにアンケートによる予後調査を実施した。さらに、適切な医療管理を提供するために酵素活性値および遺伝子型と臨床経過の相関を明らかにし、急性発症のリスク症例について検討した。

A. 研究目的

中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 (以下;MCAD欠損症) および極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 (以下;VLCAD欠損症) は代表的な脂質代謝異常症で、その酵素活性の低下により、グルコース枯渇時に代替エネルギー源としての脂肪酸を利用できないことが主病態である。主として乳幼児期に低血糖として発症するが重症例では急性脳症や突然死として発症する場合もあり、急性症状の後遺症として精神発達遅滞を残す場合もある。長時間の空腹を避けること

B. 研究方法

対象は1997年4月から2019年12月までの期間に新生児マススクリーニングを契機として診断したMCAD欠損症およびVLCAD欠損症である。対象患者の主治医宛に臨床経過に関するアンケートを送付し回答を得た。調査内容は生年月、性別、フォローアップ

ブ期間、現在の状況(生死、精神発達遅滞)、急性症状(低血糖、血清CK値上昇)の有無、予防的医療介入(急性発症予防目的の外来受診あるいは入院)の有無、治療内容である。

(倫理面への配慮)

個人情報保護のため対象症例は全て匿名化を行い、調査結果開示の際にも個人が特定可能な情報は掲載していない。研究開始の際は、広島大学疫学調査倫理審査委員会の承認を得た。インフォームド・コンセントに関してはオプトアウト形式で行った。

C. 研究結果

両疾患ともに60%程度のアンケート回収率であった(表1)。MCAD欠損症、VLCAD欠損症における低血糖発症例はそれぞれ5例、1例で、精神発達遅滞を認めた症例はそれぞれ3例、1例であった。新生児マススクリーニングを契機に診断した症例では死亡例は認めなかった。一方、診断前に発症した症例では、MCAD欠損症の1例で原疾患の因果関係を否定できない精神発達遅滞を認め、VLCAD欠損症の1例で経過中に死亡した(データ非提示)。

急性症状の有無と遺伝子型および酵素活性値の相関に着目すると、低血糖発症の多かったMCAD欠損症において低血糖発症例は全症例でACADM遺伝子にc.449-452delCTGA変異を有していた(表2)。一方、VLCAD欠損症においては、VLCAD活性値が15%以下の症例で急性症状を発症していた(図1)。食事指導はMCAD活性値の80%、VLCAD欠損症の85%で施行され、VLCAD欠損症の2例でベザフィブラートを投与されていた。

D. 考察

本研究により新生児マススクリーニングで発見したMCAD欠損症およびVLCAD欠損症の臨床経過が明らかになった。精神発達遅滞を計4症例で認めたが、いずれも低血糖などの急性症状を発症していない症例であり、原疾患との因果関係は不明であった。本研究における死亡例が認められなかったことは、新生児マススクリーニング

によって発症前に罹患者を発見することの重要性が再確認される結果である。

MCAD欠損症の遺伝子型においてc.449-452delCTGAは日本人に多い変異であるが、低血糖を発症した全症例で認めている。症例4、5(同胞症例)のMCAD活性値は比較的高値であるが、過去に行った検討では同変異の脂肪酸酸化能は著明に低下しており、本研究班員が行っているリンパ球破碎液による酵素活性測定法では正確な診断ができていなかった症例と考える。症例1はヘテロ変異のみ同定されているが、こちらも本研究班員が行っているSanger法によるTarget sequenceでは変異を同定できなかった症例と考える。したがって、c.449-452delCTGA変異を有する症例、あるいはMCAD活性値が10%以下の症例は急性発症リスクが高いと考える。

VLCAD欠損症の遺伝子型において、唯一の低血糖発症例はACADVL遺伝子にA180T/C607S複合ヘテロ接合性変異を有していた。C607Sは日本人では比較的多い変異であるが、酵素活性値との相関はまだ明らかとなっておらず今後の研究が望まれる。

E. 結論

新生児マススクリーニングで発見されたMCAD欠損症、VLCAD欠損症は原疾患に起因する後遺症なく生存している事が確認できた。また、MCAD活性値が10%以下の症例やACADM遺伝子にc.449-452delCTGA変異を有する症例は急性発症の高リスク症例として、適切な発症予防を始めとした慎重な管理が推奨される。本研究はアンケート調査であり全症例を網羅できておらず、受診が途絶えたためにフォローアップ中断となった症例も少なからず存在した。今後、継続的な追跡調査が可能となる体制の構築が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

表 1. アンケート調査結果

	MCAD 欠損症	VLCAD 欠損症
対象症例数および アンケート回収率	47/75 (63%)	50/84 (60%)
フォローアップ期間中央値 (範囲)	40.5 カ月 (0~135 カ月)	29.5 カ月 (0~168 カ月)
予防的医療介入	25 (53%)	28 (56%)
CK 値上昇 (低血糖は伴わない)	1 (2%)	6 (12%)
低血糖	5 (10%)	1 (2%)
精神発達遅滞	3 (6%)	1 (2%)
死亡例	0	0

表 2. MCAD 欠損症低血糖発症例における ACADM 変異と MCAD 酵素活性値

症例	Allele 1	Allele 2	MCAD 活性値 (%)
1	c.449-452delCTGA / T150Rfs	WT	0.00
2	c.449-452delCTGA / T150Rfs	c.449-452delCTGA / T150Rfs	1.57
3	c.157C>T / R53C	c.449-452delCTGA / T150Rfs	10.01
4	c.449-452delCTGA / T150Rfs	c.757G>A / E253K	26.70
5	c.449-452delCTGA / T150Rfs	c.757G>A / E253K	33.3

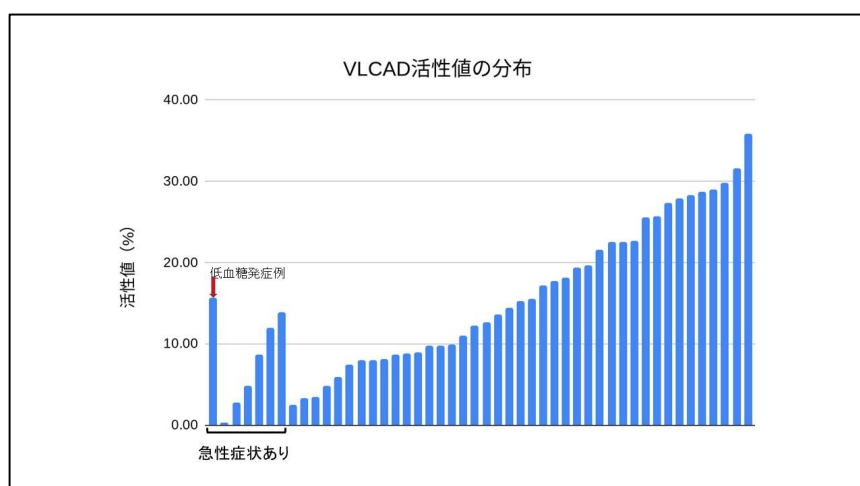


図 1. VLCAD 活性値の分布