

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

脂肪酸カルニチン代謝異常症に関する研究

分担研究者： 小林弘典（島根大学・医学部附属病院・助教）

研究要旨

本研究では、脂肪酸カルニチン代謝異常症における 2019 年のガイドライン改訂以降の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た。また、移行期医療や成人期における診療体制の整備における課題の整理、患者登録体制への課題の検討をおこなった。文献レビューから、脂肪酸代謝異常症の、わが国における新生児マスククリーニングにおける発見頻度が報告された。これらの頻度は VLCAD 以外の疾患では従来指摘されていた頻度と大きな変化はなかったが、VLCAD 欠損症の発見頻度が 1/9 万出生と従来よりも頻度が高くなつた。これは同疾患で発見が増えている軽症例に起因すると推測される。VLCAD 欠損症について国内から成人 VLCAD 欠損症例の心筋症を合併した兄妹例が報告された。また、長鎖脂肪酸代謝異常症のあらたな治療薬として米国で奇数鎖中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインが承認を得た。

脂肪酸代謝異常症は生涯にわたって症候を呈する疾患群であり、長期間の追跡システムとして難病プラットフォームにおけるが利用されることが望ましい。

研究協力者氏名

長谷川有紀（松江赤十字病院小児科・部長）
山田健治（島根大学小児科・助教）
大澤好充（島根大学小児科・医員）
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（久留米大学医学部質量分析医学応用
研究施設/ 同小児科・准教授）
李知子（兵庫医科大学小児科・講師）
坊亮輔（神戸大学小児科・助教）

A. 研究目的

脂肪酸代謝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。脂肪酸代謝異常症はいずれも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くない。我々は先行する研究において、わが国における脂肪酸代謝異常症のガイドラインの改訂を通じて、本疾患群の診療の質向上を目指し、2019年に改訂版ガイドライ

ンを作成した。本研究では、改訂以降の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、これらを今後のガイドラインに追加するための評価を行う。また、移行期医療や成人期における診療体制の整備における課題の整理、患者登録体制への課題の検討、を脂肪酸代謝・カルニチニ回路異常症について行う事を目指した。

B. 研究方法

脂肪酸代謝異常症のうち、全身性カルニチン欠乏症、CPT1欠損症、CPT2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、現状のガイドラインにおける課題を整理し、ガイドライン改訂に向けた論文のレビューした。また、AMED研究班「成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY-新生児マスククリーニング対象拡充のための疾患選定基準の確立（研究代表者・但馬剛）」と連携し、本疾患群のスクリーニングでのあり方を議論した。脂肪酸代謝異常症における特

殊ミルクの使用等についても検討を行った。

C. 研究結果

疾患頻度について、わが国の新生児マスクリーニング導入後の結果を踏まえた頻度が報告され、全身性カルニチン欠乏症、CPT1欠損症、CPT2欠損症、グルタル酸血症2型、VLCAD欠損症、MCAD欠損症、TPP欠損症がそれぞれ、およそ1/20万出生、1/42万出生、1/26万出生、1/48万出生、1/9万出生、1/13万出生、1/84万出生である事が明らかになった。CACT欠損症については、今回の報告では発見例の報告がなく、極めて低頻度であることが示唆された。

また、VLCAD欠損症について、新生児マスクリーニングで発見される無症状例に関する報告が散見され、多くは無治療で観察されていた。一方、VLCAD欠損症については国内から拡張型心筋症を来たした兄妹例が報告された。報告例の病型は遅発型であった。タンデムマスによるアシルカルニチン分析におけるC14:1上昇等がVLCAD欠損症の診断の手がかりになっていた。

長鎖脂肪酸代謝異常症に対する新たな治療の選択肢として、米国で新しい治療薬として奇数鎖中鎖脂肪酸（C7）であるトリヘプタノインがFDAの承認を得て使用可能になった。トリヘプタノインは従来の偶数鎖中鎖脂肪酸であるMCTに対する非劣性が報告された。

患者登録についてはJaSMInでの新規登録数は全身性カルニチン欠乏症 2例、CPT2欠損症 2例、CACT欠損症 0例、グルタル酸血症2型 3例、VLCAD欠損症 5例、MCAD欠損症 4名を達成した。CPT1欠損症、TPP欠損症については登録がなかった。先天代謝異常症患者の難病プラットフォーム登録とJaSMInとの連携についてAMED難治性疾患実用化研究事業「先天代謝異常症の難病プラットフォームレジストリーを用いたフォ

ローアップ研究（岐阜大学・笹井英雄）」を通じて2回にわたり検討を行った。

D. 考察

本研究における文献レビューから、脂肪酸代謝異常症の、わが国における新生児マスクリーニングにおける発見頻度が更新された。これらの頻度はVLCAD以外の疾患では従来指摘されていた頻度と大きな変化はなかったが、VLCAD欠損症の発見頻度が1/10万出生を切る高頻度である事が明らかになった。これは新生児マスクリーニングで、従来より軽症と推定される症例の発見が散見されることに起因すると推測される。VLCAD欠損症については同様の現象が報告されているが、欧米で報告されているp.V283Aはわが国では報告されていない。今後の遺伝子型、臨床型との比較が待たれる。

また、VLCAD欠損症は現時点では指定難病対象ではないが、国内から心筋症を発症した成人例が2例報告された。VLCAD欠損症は成人期においてもミオパチーや横紋筋融解症などを繰り返す事がよく知られているが、成人期にも心筋症などの重篤な合併も起こし得ることを念頭にフォローアップ指針等を整備する必要がある。また、成人領域における先天代謝異常症に関する認知を高め、アシルカルニチン分析などを利用した疾患スクリーニング法を周知する事が重要であると考えた。

トリヘプタノインについては、今後はMCTと組み合わされる新たな治療の選択肢として有望であり、わが国における導入が望まれる。引き続き本治療法におけるエビデンスの集積を行い、ガイドラインに反映する予定である。

脂肪酸代謝異常症の患者登録は、本疾患群が生涯にわたり臨床像を変化させながら経過することからも、登録の上で成人期までシームレスに追跡を行うシステムが必要であり、難病プラットフォームを利用した生涯の追跡が望ましい。

E. 結論

本年度の論文レビューからは、ガイドラインに反映すべきわが国における脂肪酸代謝異常症の発見頻度、軽症と推測されるVLCAD欠損症例が散見されること、心筋症を合併した成人VLCAD欠損症例、長鎖脂肪酸代

謝異常症に対する新しい治療薬である中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインの米国における使用開始が明らかになった。

脂肪酸代謝異常症は生涯にわたって症候を呈する疾患群であり、長期間の追跡システムとして難病プラットフォームにおけるが利用されることが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Bo R, Awano H, Nishida K, Fujioka K, Nishiyama A, Miyake O, Iijima K. False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100634.
- 2) Bo R, Musha I, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Awano H, Arao M, Kikuchi T, Taketani T, Otake A, Yamaguchi S, Iijima K. Need for strict clinical management of patients with carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Experience with two cases detected by expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Sep;24:100611.
- 3) Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev.* 2021 Feb;43(2):214-219. doi: 10.1016/j.braindev.2020.07.019. Epub 2020 Aug 11.
- 4) Yamada K, Matsubara K, Matsubara Y, Watanabe A, Kawakami S, Ochi F, Kuwabara K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical course in a patient with myopathic VLCAD deficiency during pregnancy with an

affected baby.

- 5) JIMD Rep. 2019 Jul 17;49(1):17-20.
- 6) Miyaaki H, Kobayashi H, Miuma S, Fukusima M, Sasaki R, Haraguchi M, Nakao K. Blood carnitine profiling on tandem mass spectrometry in liver cirrhotic patients. *BMC Gastroenterol.* 2020 Feb 19;20(1):41.

2. 学会発表

- 1) 山口清次, 山田健治, 長谷川有紀, 小林弘典, 大澤好充, Gu XF, Niu DM, Dung VC, Padilla C, 竹谷健. アジア諸国のタンデムマスによる新生児スクリーニング結果の比較. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web開催)
- 2) 大澤好充, 小林弘典, 野津吉友, 山田健治, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健. 検量線を用いたアシルカルニチン分析法における血清・血漿検体のアシルカルニチンの安定性に関する研究. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web開催)
- 3) 小林弘典, 山田健治, 大澤好充, 長谷川有紀, 但馬剛, 山口清次, 竹谷健. 2013~2015年度のタンデムマス・スクリーニング陽性例184例の2019年度までの追跡調査のまとめ. 第47回日本マススクリーニング学会学術集会. 2020.9 (web開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 實用新案登録
該当なし
3. その他
なし