

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・検査部・講師）

研究要旨

前年度に引き続き、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。わが国では、NBS 開始後の診断例では、NBS 前には報告されていない遺伝子変化のアレル頻度が 37.5% であること、とりわけ p.C607S は日本人に特有の好発変異であり、そのアレル頻度は 18.8% である事が明らかになった。VLCAD 欠損症は NBS 開始後の軽症例増加が報告されており、情報集積が必要である。また、VLCAD 欠損症は成人期においても横紋筋融解症などの骨格筋症状に難渋する症例が多いこと明らかになった。指定難病への追加が望まれる。米国、欧州では長鎖脂肪酸代謝異常症の治療薬として奇数鎖中鎖脂肪酸（トリヘプタノイン）に関する治療成績が報告された。低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期の筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆されており、国内での早期導入が望まれる。

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（群馬大学小児科・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。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・カルニチン回路異常症について行う事を目指した。とりわけ、新生児マススクリーニング対象疾患であり、わが国で最も高頻度と考えられている極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症について、成人例を含めた現状を整理を目的とした。

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、ガイドライン改訂に向けた論文のレビューを行った。また、AMED研究班「成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY-新生児マスス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。また、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（笹井班）を通じて2回にわたり検討を行った。

C. 研究結果

前年度の研究においては、拡張型心筋症を来した成人兄妹例の報告を行ったが、今年度はそれ以外に、論文および自験例における国内の成人VLCAD欠損症患者の臨床像をまとめた（表）。成人例では、4例ともこれまで言及されている通り、横紋筋融解症などの骨格筋症状が中心となる臨床像を呈していた。分娩を経験した例では、分娩1日後から脱力感と高CK血症（4,082IU/L）がみられ、産後1か月後でも、特に誘因なく同様の横紋筋融解発作が観察されていた。

VLCAD欠損症のうち、新生児マススクリーニングで発見される無症状例と推定される症例が多いことを報告したが、わが国からの方向でNBS開始後に診断されたVLCAD欠損症にはこれまで報告されていない遺伝子変異をもつ事症例が多い事が報告され（アレル頻度37.5%）、中でもp.C607Sは日本人に特有の好発変異であり、そのアレル頻度は18.8%である事が報告された。

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に関する情報収集を行った。海

外から複数の報告があり、小児例の低血糖発作に有効性のみならず、オランダからの成人例を含めた22例の報告では、小児患者12名中10名、成人患者6名中4名が、筋痛の回数と重症度が減少し、疲労感が軽減したと報告され、骨格筋症状に対する有効性が示唆された。

患者登録についてはJaSMInでの新規登録数はCPT2欠損症が4例、グルタル酸血症2型が1例、VLCAD欠損症が3例、MCAD欠損症が4名を達成した。全身性カルニチン欠乏症、TFP欠損症、CACT欠損症、CPT1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

VLCAD欠損症について、成人例は昨年報告した拡張型心筋症の発症例に加え、横紋筋融解に難渋する症例が多いことが明らかになった。出産後の横紋筋融解発症例は、他の長鎖脂肪酸代謝異常症でも同様の現象が報告されているが、わが国ではVLCAD欠損症は最も頻度の高い脂肪酸代謝異常症であると考えられるため、さらなる情報の集積が重要である。

欧米ではVLCAD欠損症の軽症例に多いと

年齢	性	遺伝子型	経過
24	F	E285G/V400M	中学生時代から年に数回程度、激しい運動（運動会や山登りなど）後に、全身の筋肉痛や筋力低下、褐色尿が出現。安静のみで自然回復し、クラブ活動（テニス部）は問題なく出来ていた。21歳で、長時間の立ち仕事に筋痛・褐色尿・歩行障害が出現し、CK異常高値（142,140 IU/L）。筋生検やアシルカルニチン分析を契機に診断。
29	F	338-340del/K382Q	1歳5ヶ月頃から感染を契機に意識障害、痙攣、低血糖、高CK、高NH ₃ などを繰り返していた。5歳時、筋生検から診断。以後も運動後や感染を契機に筋痛や筋力低下が月に数回、強い横紋筋融解症発作を年に1回程度は繰り返していた。26歳時からベザフィブラート開始。QOL改善をみている。
39	M		発育発達正常。中学生の時は水泳の選手。18歳頃から、筋痛のエピソードあり。寒冷時、長時間の立ち仕事は難しい。アシルカルニチン分析を契機にVLCAD欠損症と診断。年に数回は数日以上自宅安静が必要な筋痛発作を認める。
40	F	K382Q/K382Q	幼児期から運動後の筋肉痛を自覚。22歳で筋生検を契機に診断。31歳でIVF-ETで妊娠成立。35週までは筋痛、筋力低下などは認めなかった。発作予防目的で選択的帝王切開となり38週で分娩。分娩後1日から脱力感とCK上昇（4,082 IU/L）あり。また1ヶ月後にも誘引なく同様の発作あり（CKは4,164 IU/Lまで上昇）。

してp. V283Aが報告されているが、わが国からの報告ではp. C607Sが日本人特有の変異である可能性が報告された。その他にもNBS後にはp. T409Mやp. M478Iなどの新規好発変異が同定されており、今後の機能解析などが望まれる。また、このような症例の情報を蓄積し、古典的なVLCAD欠損症と同様の治療等が必要であるか否かについても、検討を行う必要があると思われる。

トリヘプタノインは米国、ヨーロッパでの認可が進んでいる。臨床データからは低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期においてこれまでQOLを著しく損なう原因となっていた筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆されている。国内での早期導入が望まれる。また、VLCAD欠損症は現時点では指定難病対象ではないが、トリヘプタノインが国内で使用可能になった場合はVLCAD欠損症、CPT2欠損症、TFP欠損症などが主な治療対象となり得るが、このうちVLCAD欠損症は指定難病に含まれない。VLCAD欠損症の難病指定について、再度の議論が必要になると考えられる。

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く、引き続きのレジストリ整理が望まれる。

E. 結論

わが国におけるNBSでは、軽症と推測されるVLCAD欠損症例が散見されており、NBS開始後に特有な遺伝子変化を有する症例が37.5%であること、とりわけp. C607Sは日本人に特有の好発変異であり、そのアレル頻度は18.8%である事が明らかになった。奇数鎖中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインに関する論文レビューからは、これまで報告されていた低血糖などの小児期に問題となる臨床像を改善するのみならず、成人期にける筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆された。わが国でも長鎖脂肪酸代謝異常症の有力な治療選択肢として早期の導入が

望まれる。

VLCAD欠損症は現時点では指定難病に含まれていないが、成人期においても持続的な筋症状、横紋筋融解症のエピソードを来す症例や、出産を契機に横紋筋融解症を発症した例などがある。今後、トリヘプタノインがわが国で使用可能になった場合、VLCAD欠損症は最も有力な治療対象疾患でもあり、引き続き難病指定の是非について議論が必要である。

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利用されることが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小林 弘典, 大澤 好充. 新生児マスキリーニングと治療の最前線: VLCAD 欠損症. 遺伝子医学 11 巻 3 号 Page56-60(2021. 07)
- 2) 松井 美樹, 小林 弘典. 治療可能な先天性代謝異常症を診断しよう!: 診断のポイント 脂肪酸代謝異常症. 小児科診療 84 巻 12 号 Page1769-1774(2021. 12)
- 3) Bo R, Awano H, Yamada K, Ooi M, Okata Y, Bitoh Y, Mizobuchi S, Iijima K. The perioperative transition of serum biomarkers of a 1.5-year-old boy with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Apr 19;27:100760. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100760. PMID: 33996489; PMCID: PMC8086129.
- 4) 山田健治. 脂肪酸代謝異常症に対するベザフィブラートの有効性. 糖尿病・内分泌代謝科, 53(4):438-444, 2021. 科学評論社.
- 5) Yoshimitsu Osawa, Hironori Kobayashi, et.al. The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, in-press. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.009>

2. 学会発表

- 1) 室谷 浩二, 岩野 麗子, 平野 泰大, 水谷 陽貴, 滝崎 奈穂, 朝倉 由美, 花川 純子, 長谷川 有紀, 小林 弘典, 山口 清次. 臨床像、発症時期に差異を認めたグルタル酸血症2型の姉妹例. 第48回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)
- 2) 服部 考成, 田中 美砂, 野津 吉友, 松井 美樹, 飯田 哲生, 渡辺 淳, 小林 弘典. タンデムマス・スクリーニングにおけるC5アシルカルニチンの偽陽性低減の検討(II). 第48回日本マススクリーニング学会学術集会. 2021.9 (ハイブリッド開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし