

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。本年度はわが国における成人期発症の脂肪酸代謝異常症について調査を行った。島根大学で2011年4月から2022年10月までに島根大学小児科でアシルカルニチン分析を行った成人例250例の中から脂肪酸代謝異常症と診断された10例の患者について後方視的検討を行った。うち6例はVLCAD欠損症、グルタル酸血症Ⅱ型が2例、CPT2欠損症およびTFP欠損症が各1例であった。反復性の横紋筋融解症を呈する症例が8/10例と多く、脂肪酸代謝異常症患者が成人期においても継続的な医療の関与が必要であることが明らかになった。

新たな治療薬として期待されているトリヘプタノインについては現時点では国内導入に向けた治験等は計画されていないが、海外では予後を左右する低血糖発作に対する効果が報告されており、わが国においても導入が期待される。

長谷川有紀（松江赤十字病院小児科・部長）
山田健治（大田市立病院・部長）
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・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）

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。

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

B. 研究方法

2011年4月から2022年10月までに島根大学小児科でアシルカルニチン分析を行った成人例250例の中から脂肪酸代謝異常症と診断された10例の患者についてその診断名、診断年齢、発症年齢、臨床像などを検討した。

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

ホーム登録と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）を通じて検討を行った。

また、前年度についてTriheptanoinの国内における導入の動向について調査を行った。

C. 研究結果

10例のうち6例はVLCAD欠損症，グルタル酸血症Ⅱ型が2例，CPT2欠損症およびTFP欠損症が各1例であった。診断時の年齢や発

D. 考察

今回の成人例脂肪酸代謝異常症の検討では，国内におけるFAODs患者はVLCAD欠損症が最も多い事が示唆された。これはこれまでの国内における報告や，JaSMInでの登録数とも矛盾しない結果であった。JaSMInではMCAD欠損症も登録数が多いが，MCAD欠損症は成人期に骨格筋症状を含めた臨床症状を呈する事が少ないとされている事が一因となっていると推測される。今回の検討

診断名	診断年	診断年齢	発症年齢 (推測)	診断のきっかけとなった症候
VLCAD欠損症	2011	29歳	—	横紋筋融解症（4回）
	2011	41歳	16歳	横紋筋融解症（複数回）
	2013	21歳	—	横紋筋融解症、筋痛、ミオグロビン尿
	2014	35歳	28歳	筋痙攣(複数回)
	2018	20歳	小学1年	横紋筋融解症
	2021	20歳	19歳？	横紋筋融解症（2回）、ミオグロビン尿
グルタル酸血症Ⅱ型	2013	52歳	—	横紋筋融解症
	2022	51歳	50歳？	横紋筋融解症、ミオパチー、生検+
CPT2欠損症	2013	25歳	24歳？	横紋筋融解症(2回)、筋生検+
TFP欠損症	2021	44歳	幼少期	末梢神経障害、知的障害、頭部画像

症推定年齢，臨床像は表に示す。

臨床症状は横紋筋融解を呈した10例中8例であった。その他の症状は筋痛やミオパチーを呈した患者がみられた。TFP欠損症の患者については末梢神経障害が臨床像の中心になっていた。

患者登録についてはJaSMInでの登録数はVLCAD欠損症が34例、MCAD欠損症が30名、CPT2欠損症が16名、全身性カルニチン欠乏症15例、グルタル酸血症Ⅱ型が10例、TFP欠損症4例、CPT1欠損症4名となった。CACT欠損症については登録がなかった。

Triheptanoinについては国内での導入予定についての調査を行ったが、現時点での国内導入に向けての治験開始の予定はなく、いわゆるコンパッションエートユースによる限定的な使用が検討されている現状であった。

におけるVLCAD欠損症患者の診断年齢20歳から41歳(平均27.7歳)と比較的若年であった。その一方で診断までの時間が発症から10年以上要している症例が3例あり、診断はアシルカルニチン分析を行わない状況においては必ずしも容易ではないことが示唆された。今回診断されたVLCAD欠損症，グルタル酸血症Ⅱ型，CPT2欠損症，TFP欠損症患者はいずれも繰り返す臨床症状が見られており，これらの患者を見据えた診療ガイドライン等の改訂が必要と考えられた。また，成人の脂肪酸代謝異常症も一般的な生化学検査などでは診断が難しいことから臨床症状を呈しながらも診断に至っていない症例が一定する存在すると推測される。複数回の横紋筋融解やミオグロビン尿を呈する患者の中に本疾患が含まれる可能性がある事を強調する必要がある事が示唆され

た。今回発見された疾患のうち、最も患者が多いVLCAD欠損症は難病指定を受けていない疾患であった。VLCAD欠損症は成人期にも深刻な臨床症状を呈し得ることからも、早期の難病指定が望まれる。

JaSMInの登録者は新生児マススクリーニング陽性例を中心に増加している。今後は成人例にも積極的に登録を促す仕組みを構築する必要もある。

Triheptanoinについては、海外からの有効性報告が続いている。わが国ではこれまで偶数鎖中鎖脂肪酸としてMCTが用いられている。Triheptanoinはこれに代わる治療として期待されている。低血糖をきたす症例などについては、MCTと比較してもその有効性が報告されており、長鎖FAODsの予後改善を期待できる。わが国でも早期の使用環境が整うことが望まれる。国内での早期使用を念頭に今後も情報収集を行う必要がある。

E. 結論

脂肪酸代謝異常症はわが国においても成人期に発症する症例が少なくない事が示された。今回の検討においては、その中でもVLCAD欠損症が最も多い事が示された。同疾患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が多い。過去の報告では、出産を契機に横紋筋融解症を発症した例もあり、成人期においても継続的な医療の関与が必要である。

トリヘプタノインは長鎖FAODsの予後改善に寄与すると期待できるが、現時点では国内治験等は開始していなかった。今後、国内治験などが検討される場合はJaSMInなどの患者レジストリを用いることで円滑な運用が可能となる可能性もある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Osawa Y, Kobayashi H, Tajima G, Hara K, Yamada K, Fukuda S, Hasegawa Y, Aisaki J, Yuasa M, Hata I, Okada S, Shigematsu Y, Sasai H, Fukao T, Takizawa T, Yamaguchi S, Taketani T.

The frequencies of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency genetic variants in Japan have changed since the implementation of expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2022 May;136(1):74-79.

- 2) Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Bo R, Mushimoto Y, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Taketani T. Clinical and molecular investigation of 37 Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: p.Y507D in ETFDH, a common Japanese variant, causes a mortal phenotype. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Nov 14;33:100940.
- 3) Yuka Tanabe, Kenji Yamada, Shigeki Nakashima, Kenji Yasuda, Maiko Tachi, Yoshifumi Fujimoto, Hironori Kobayashi, Takeshi Taketani. Free Carnitine Levels During Cardiac Peri-Operative Periods with Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients with Congenital Heart Diseases—Secondary Publication. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 7(1): 18-26 (2023)

【邦文 原著】

- 1) 田部有香, 山田健治, 中嶋滋記, 安田謙二, 城麻衣子, 藤本欣史, 小林弘典, 竹谷 健. 人工心肺を用いた小児心臓周術期における遊離カルニチン濃度の検討. *日本小児循環器学会雑誌* 38(1): 29-37 (2022)
2. 学会発表
 - 1) 山田健治, 大澤好充, 松井美樹, 小林弘典, 長谷川有紀, 野津吉友, 竹谷健. ペマフィブラートは脂肪酸代謝異常症患者由来の皮膚線維芽細胞に対して効果がない. 第63回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022年11月
 - 2) 真玉千紘, 小林弘典, 山田健治, 松井美樹, 長谷川有紀, 加藤文英, 山口清次, 竹谷健. ケトン性低血糖を契機に診断されたヘテロ接合 PHKA2 p. G991A バリエントを有する2歳女児例. 第63回日本先天代謝異常

学会. 熊本. 2022 年 11 月

- 3) 松井美樹、小林弘典、野津吉友、山田健治、長谷川有紀、大澤好充、山口清次、竹谷健. 過去 10 年間で成人期に診断された、有機酸・脂肪酸代謝異常症の検討. 第 63 回日本先天代謝異常学会. 熊本. 2022 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