

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

2019年の脂肪酸カルニチン代謝異常症(FAODs)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の整理、および移行期医療や成人期における診療体制の課題、難病プラットフォームを含む患者登録体制への課題等の検討を行った。国内の新生児マススクリーニング(NBS)の実績から各疾患の発見頻度が新たに報告された。また、AMED難治性疾患実用化研究事業（笹井班）との連携の中から、NBS開始後に診断されたVLCAD欠損症には新規バリエーションのアレル頻度、とりわけp. C607Sの頻度が高いことが明らかになった。米国、欧州では奇数鎖中鎖脂肪酸であるトリヘプタノインが長鎖FAODsに対して承認され、低血糖発作の改善と成人期の主要徴候となる筋症状も改善可能性が報告された。今後はわが国においても早期に利用可能となる事が望まれる。

成人期FAODsの調査からは、成人期に診断される症例であっても小児期から横紋筋融解症などの臨床像を繰り返す例が少なくなかった。また、VLCAD欠損症はFAODsの中で最も成人症例の報告例が多かった。繰り返す横紋筋融解症、筋痛などが中心であったが、拡張型心筋症や低血糖をきたした例もあった。依然としてFAODsの成人例に関する情報は限定的であるが、成人領域における認知を広める啓発を行い、診断例を増やし患者レジストリを進める必要がある。より良い管理指針を提供する為にも、成人期の臨床像が多彩なVLCAD欠損症については早期の指定難病化が望まれる。

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（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）

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・カルニチン回路異常症について行う事を目指した。

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。脂肪酸代謝異常症はいずれも超稀少疾患であることから診療において解決すべき点が少

B. 研究方法

1. 国内外の論文レビュー

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。

2. 他の研究班との連携

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3年間を通じて議論を行った。

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における優先度等について同研究班の成果物である評価方法の策定や同評価法を用いた評価を行った。

3. VLCAD 欠損症の遺伝子型に関する調査

AMED 難治性疾患実用化研究事業（笹井班）との連携の中から、脂肪酸代謝異常症の新生児マススクリーニング開始後に新たに発見されている患者のうち、VLCAD 欠損症についての遺伝子型について検討した。

4. 成人例の脂肪酸代謝異常症に関する調査

新たな国内での報告例を整理するとともに、成人脂肪酸代謝異常症患者の臨床像調査した。島根大学において2011年4月から2022年10月までに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。

5. トリヘプタノイン(Triheptanoin)に関する調査

長鎖脂肪酸代謝異常症の新たな治療薬として期待されるトリヘプタノインについて、国内外の状況を論文および聞き取りにより調査した。

C. 研究結果

1. 国内外の論文レビュー

疾患頻度について、わが国の新生児マス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た。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、TFP 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ることが明らかになった。

2. 他の研究班との連携

AMED 難治性疾患実用化研究事業(笹井班)

表 1. 島根大学で診断した成人 FAODs 患者の臨床像

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2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

とは VLCAD 欠損症を含む脂肪酸代謝異常症の遺伝子型に関する研究成果を共有した。また、先天代謝異常症学会が運用している患者レジストリである JaSMIn と難病プラットフォームとのあり方について継続的な議論を行った。JaSMIn における患者登録数は、2022 年度末の時点で、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 2 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。

AMED 研究班「成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY」(但馬班)との連携では同研究班の成果物である NBS 対象疾患選定のためのスコアリングシステムの構築に向けてのフィードバックを行った。

3. VLCAD 欠損症の遺伝子型に関する調査
わが国でのタンデムマス・スクリーニングによる 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バリエーションをもつ症例が多い事が報告された (アレル頻度 37.5%)。中でも p.C607S は日本人に特有のバリエーションである事が示唆され、そのアレル頻度は 18.8%であった。

4. 成人例の脂肪酸代謝異常症に関する調査

島根大学において診断された 10 例の成人脂肪酸代謝異常症患者の検討においては、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。診断時の年齢や発症推定年齢、臨床像は表 1 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。

国内における成人 VLCAD 欠損症の調査結果については表 2 にその概要を示す。6 例の成人 VLCAD 欠損症患者のうち、5 例は小児期から横紋筋融解症や筋痛発作などの臨床像を伴っていた。繰り返す横紋筋融解症が臨床像の中心であったが、40 代に診断された拡張型心筋症を合併していた例 (症例 6) や低血糖をきたした例 (症例 5) などみられ、VLCAD 欠損症は成人期であっても多様な臨床像を呈した。

5. トリヘプタノインに関する調査

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

表2. 国内での成人VLCAD報告例

症例	年齢	性	遺伝子型	経過
1	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。
2	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。
3	39	M	不明	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。
4	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)。
5	30代	F	R450H/V547M	6歳時に初めての横紋筋融解発作。以後も年に数回の横紋筋融解症を認めていた。小児期には診断されず 30代 になって全身筋強直、筋痛、低血糖、意識障害が出現。アシルカルニチン分析を契機にVLCAD欠損症と診断。食事、生活指導によって症状改善している。
6	40代	M	R450H/V547M	13歳時に水泳を契機に横紋筋融解症を発症。以後も肉体的な過労により横紋筋融解症を繰り返していたが診断はされなかった。 40代 になって全身筋強直、筋痛、労作時呼吸困難が出現した。同胞(症例5)の診断結果よりVLCAD欠損症と診断。MRIで早期の拡張型心筋症と診断された。

※年齢は報告時

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、いわゆるコンパニョネートユースによる特定の患者に対する限定的な使用が検討されている現状であった。

D. 考察

本研究期間において、国内から新たに国内 NBS を踏まえた各脂肪酸代謝異常症の疾患頻度が報告された。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 1/10 万出生を切る高頻度である事が明らかになった。これは新生児マススクリーニングで、これまでに比べて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した。その一因として Y. Osawa らの報告した NBS 開始以降に多く診断されている VLCAD 欠損症の軽症例と推測される症例に見られる p. C607S を代表とするような NBS には見られなかったバリエーションを有する患者が増えていることが推測される。このような症例については、現状では詳細な臨床像や管理指針が定まっておらず、今後の基礎的研究成果および臨床情報の継続的な蓄積が強く望まれる。

NBS で発見される FAODs は VLCAD 欠損症に代表されるように、NBS 以前には知られていなかった遺伝子型や臨床像をもつケースが増えている。今後のガイドライン改訂に向けてこれらの患者を、悉皆性を保ちながら長期的に情報蓄積を続ける必要がある。また、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、登録後は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る。現状の NBS は自治体事業であり、患者情報の取り扱いに関するポリシーも自治体間差が少なくないことから、患者レジストリを統一する事は困難な状況である。現状において NBS 陽性例の登録受皿になるのは、難病プラットフォームや先天代謝異常症学会が運用する患者レジストリである JaSMIn である。継続的な調査を行うためにも、これらを安定的に運用するための枠組

み形成が強く望まれる。

本研究における国内の成人 FAODs 患者に関する調査では、成人 FAODs 患者が生涯を通じて横紋筋融解症や筋痛発作などの骨格筋症状を中心とした症状によって、著しく QOL の低下を認める事が明らかになった。とりわけ VLCAD 欠損症については、低血糖や心筋症、出産を契機とした横紋筋融解発作例などが報告されており、多彩な臨床像を呈することが示された。わが国における大規模なタンデムマス・スクリーニングのパイロット研究は 2004 年に開始され、規模を拡大しながら研究が継続され、2014 年から全国実施となった。今後、NBS を受けた小児期診断の VLCAD 欠損症を含む FAODs は成人期に移行する患者が増えていくことが予測される。現在、FAODs のうち、カルニチン回路異常症 (CPT1 欠損症, CPT2 欠損症, CACT 欠損症, 全身性カルニチン欠乏症) および、三頭酵素欠損症、グルタル酸血症 II 型は指定難病である。NBS 対象疾患のなかで指定難病となっていないのは VLCAD 欠損症と MCAD 欠損症である。MCAD 欠損症は成人期において重篤もしくは繰り返す症状の報告例が僅かである。VLCAD 欠損症は NBS 対象の FAODs 中では 1/9 万出生と最も高頻度であり、成人期も含めた長期にわたる医療の関与が必須である。VLCAD 欠損症を含む長鎖 FAODs については、後述のようにトリヘプタノインによる治療対象となる可能性もある。この場合、小児慢性特定疾病制度などのカバーが外れたあとに治療継続が困難なケースが懸念される。可及的速やかに指定難病とすることが望まれる。

米国やヨーロッパからのトリヘプタノインに関する報告によると、長鎖 FAODs に対しては有力な治療法の 1 つとして使用する局面が増えている。わが国では、未承認薬であるが、一部の患者に対して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、成人期にける筋症状の改善にも寄与する可能性が示唆されている。わが国でも現状の偶数鎖中鎖脂肪酸 (MCT) に代わる、長鎖脂肪酸代謝異常症の有力な治療選択肢として期待される。わが国でも早期の使用開始を念頭に情報収集を行う必要が

ある。

E. 結論

2019年の脂肪酸カルニチン代謝異常症 (FAODs) 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の整理, および移行期医療や成人期における診療体制の課題, 難病プラットフォームを含む患者登録体制への課題等の検討を行った。国内の新生児マススクリーニング (NBS) における各疾患の最新の発見頻度や, NBS 開始後の VLCAD 欠損症には p. C607S などの新規バリエーション頻度が高いことが明らかになった。また, 国内における成人期の FAODs の臨床像を整理し, 今後のガイドライン改訂に資する情報を得る事ができた。

成人期 FAODs の調査からは, 成人期 FAODs の中では VLCAD 欠損症患者が最も多いことが示唆された。成人 VLCAD 欠損症の臨床像は多彩かつ継続的であり, 生涯にわたり医療の関与が必要であることが明らかになった。VLCAD 欠損症の指定難病化が望まれる。

FAODs に対しては NBS 発見例も成人例についても, シームレスな患者レジストリの仕組みが望まれる。持続可能なプラットフォームとのあり方を, 難病プラットフォームや JaSMIn も含めて議論する必要がある。

米国, 欧州では長鎖 FAODs に対する新規治療薬であるトリヘプタノインが承認され, 効果が報告されている。わが国でも早期の承認が望まれる。低血糖発作の改善と成人期の主要徴候となる筋症状も改善可能性が報告された。今後はわが国においても早期に利用可能となる事が望まれる。

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, Ohtake 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. *JIMD Rep.* 2019 Jul 17;49(1):17-20.
- 5) 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.
- 7) 小林 弘典, 大澤 好充. 新生児マススク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)
- 8) 松井 美樹, 小林 弘典. 治療可能な先天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)
- 9) 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.
- 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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)
 - 4) 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)
 - 5) 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)
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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