

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・検査部・講師）

研究要旨

脂肪酸代謝異常症・カルニチン回路異常症における 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 VLCAD 欠損症患者における重症度調査を行った。17 歳から 46 歳まで 17 名の VLCAD 欠損症患者を対象とした。6 点以上の重症例が 9 例、3～5 点の中等症が 6 例、2 点以下の軽症が 2 例であった。調査では、中鎖脂肪酸（MCT）の服用を行っている患者は MCT が薬剤に分類されないため、重症度が低めになる傾向が明らかになった。また、成人例では医療費の問題で治療継続が困難な症例や、通院が途絶した患者がいることが明らかになった。VLCAD 欠損症はわが国では成人例が最も多い脂肪酸代謝異常症であり、今後は Triheptanoïn などの新規治療薬の導入も期待されている。適切な医療を受けることが出来る体制整備が望まれる。

長谷川有紀（松江赤十字病院小児科・部長）
山田健治（島根県立中央病院小児科・医長）
大澤好充（群馬大学小児科・助教）
村山圭（順天堂大学大学院医学研究科 難治性疾患診断・治療学講座・教授）
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・講師）

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、2019年の脂肪酸代謝異常症ガイドライン改定を通じて、本疾患群の診療の質向上を目指した。本研究期間の中で、ガイドラインの改定を計画しており、本年度は改訂作業に先立つ情報収集と課題の整理を目指した。

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、指定難病への提案を念頭にわが国のVLCAD欠損症の成人例における重症度を明らかにすることを目指した。

B. 研究方法

ガイドライン改定に向けての情報収集については、脂肪酸代謝異常症及びカルニチン回路異常症の各疾患における報告の抽出を行った。

VLCAD欠損症については 先天代謝異常症学会評議員に向けたアンケートおよび2019年に我々が実施した成人脂肪酸代謝異常症患者におけるアンケート調査の結果から、指定難病の対象となり得る17名のVLCAD欠損症患者についての重症度を調査した。

C. 研究結果

脂肪酸代謝異常症は新生児マススクリーニング（NBS）によって無症状で見つかる例が増えており、VLCAD欠損症に代表される一部の疾患では、これまでよりも臨床的に軽症と推測される患者の報告や、それら

の原因となると推測される遺伝子型の報告が散見された。また、NBSすり抜け例なども報告が散見された。

VLCAD欠損症成人例における重症度評価については、患者年齢は17歳から46歳までであった。わが国における重症度分類では6点以上の重症例が9例（53%）、3～5点の中等症が6例（35%）、2点以下の軽症が2例（12%）であった。また、本疾患患者における薬物治療はレボカルニチンや中鎖脂肪酸製剤の服用であるが、レボカルニチンについては費用負担が大きくなることから成人例では処方する事が難しいという意見が2例あった。

D. 考察

今回のガイドライン改定に際しては、NBS開始後10年間で遺伝子型に関する情報やNBSすり抜け例、既存の病型よりも軽症と推定される病型などの情報が得られたものの、国内における報告数は十分とはいえず、多くは症例報告などの形であった。今後は国内の状況を俯瞰するための全国調査などが必要と考えられた。また、海外においては長鎖脂肪酸代謝異常症の治療薬としてTriheptanoinのエビデンスが集積している。当初、Triheptanoinは重症例の低血糖の頻度や入院期間を減らすことが報告されていたが、最近の報告では横紋筋融解症などの骨格筋症状に対しても有効性の報告が増えている。わが国における脂肪酸代謝異常症は、VLCAD欠損症に代表されるように欧米に比べて骨格筋型の患者も多い。現在のところはTriheptanoinの国内での承認は不透明であるが、これまでの成人例における調査においてQOLを低下させている横紋筋融解症などを低減出来る事が期待される。早期の国内承認が望まれる。

今回の成人VLCAD欠損症患者の調査においては、重症と分類される患者の割合が53%と少なくないことが明らかになった。低血糖などの小児期に課題となる症候は少なくなり、横紋筋融解症などの骨格筋症状が主体となりQOLを著しく下げていた。本疾患で治療として用いられている中鎖脂肪酸

VLCAD欠損症の重症度分類調査

患者年齢	臨床病型	重症度分類の点数
1	46 乳幼児期発症型（肝型）	7
2	45 遅発型（骨格筋型）	7
3	43 遅発型（骨格筋型）	8
4	40 遅発型（骨格筋型）	3
5	36 遅発型（骨格筋型）	7
6	35 乳幼児期発症型（肝型）	6
7	35 遅発型（骨格筋型）	2
8	32 遅発型（骨格筋型）	6
9	30 乳幼児期発症型（肝型）	7
10	29 遅発型（骨格筋型）	3
11	27 遅発型（骨格筋型）	4
12	26 遅発型（骨格筋型）	5
13	25 遅発型（骨格筋型）	3
14	23 遅発型（骨格筋型）	6
15	20 乳幼児期発症型（肝型）	3
16	20 遅発型（骨格筋型）	2
17	17 乳幼児期発症型（肝型）	7

（MCT）については、現時点では食品として中鎖脂肪酸オイルを服用している症例が多い。これは薬剤に分類されないため、実質的には治療を行っているにも関わらず重症度分類に反映されず、重症度が低めになる傾向があった。この点については、今後検討の余地がある。VLCAD欠損症の重症度調査では医療費の問題で、処方継続が困難な症例や定期受診が途絶した患者がいることも明らかになった。適切な医療助成が行われる体制が臨まれる。

E. 結論

脂肪酸代謝異常症ガイドラインの改定に際しては、わが国でもNBS発見例における遺伝子型や臨床像の多様性が明らかになりつつあり、これらの点を踏まえた内容の修正が必要と考えられた。また、本研究を通じて明らかになった成人患者についての知見についても、収載する事が望ましいと考えた。

成人VLCAD欠損症患者においては、重症度は多様であるものの、繰り返す横紋筋融解症などの骨格筋症状が重症度を高くしている一方、標準的な治療であるMCT内服はMCTがわが国では食品の扱いになることから、重症度が低く見積もられる点が課題として明らかになった。また、長鎖脂肪酸代謝異常症の新規治療薬として、海外で治療効果が報告されているTriheptanoinは、現時点は国内承認の目処が立っておらず、早期に利用できる体制が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)

2. 学会発表

- 1) 小林弘典、松井美樹、野津吉友、大國翼、岡村理香子、山田健治、長谷川有紀、但馬剛、竹谷健. 1歳3か月時に低血糖性脳症で発症した p.C607S/p.R511Q を有する VLCAD 欠損症患者の生化学的検討～なぜ発症したのか. 第 64 回日本先天代謝異常学会. 大阪. 2023 年 10 月
- 2) 山田健治、大澤好充、小林弘典、坊亮輔、虫本雄一、長谷川有紀、山口清次、竹谷健. グルタル酸血症 2 型の日本人患者 37 名の臨床的遺伝学的特徴. 第 64 回日本先天代謝異常学会. 大阪. 2023 年 10 月
- 3) 岡村理香子、小林弘典、松井美樹、野津吉友、大國翼、但馬剛、竹谷健. 低血糖脳症で発症した p.C607S/R511Q バリエントを有する VLCAD 欠損症の新生児マススクリーニングすり抜け例. 第 50 回日本マススク

リーニング学会学術集会. 新潟. 2023 年 8 月

- 4) 小林弘典、松井美樹、野津吉友、矢野彰三、竹谷健. 島根県における拡大新生児マススクリーニング・パイロット研究の試み. 第 126 回日本小児科学会学術集会. 東京. 2023 年 4 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