

E. 脂肪酸代謝異常症

はじめに

脂肪酸代謝異常症のなかで長鎖脂肪酸酸化異常症は、ミトコンドリアβ酸化系でのエネルギー産生において中性脂肪（TG）を構成する長鎖脂肪酸を利用出来ないという特徴を持つ疾患群であり、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（carnitine palmitoyltransferase: CPT）-I欠損症、CPT-II欠損症、カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素（very-long chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD）欠損症、三頭酵素（trifunctional protein: TFP）/長鎖ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素（long chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: LCHAD）欠損症が該当する。これらの中で頻度が高く、また治療に関する研究が進んでいるVLCAD欠損症について述べる。

長鎖脂肪酸酸化異常症はタンデムマス・スクリーニングの対象疾患であり、その疾患頻度は、VLCAD欠損症が1/160,000、CPT-2欠損症が1/280,000、CPT-1欠損症が1/390,000、TFP/LCHAD欠損症が1/1000,000であり、合わせると1/74,000である。

極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症

1) 概念

VLCAD欠損症は、ミトコンドリア脂肪酸β酸化系において、長鎖アシル-CoAを処理する酵素である極長鎖アシル-CoA脱水素酵素の異常により生じ、長鎖脂肪酸は代謝されないが中鎖脂肪酸は代謝される。常染色体劣性遺伝形式をとる。飢餓時の低血糖・高アンモニア血症と筋痛・筋力低下（横紋筋融解）が主症状である。タンデムマス・スクリーニングでは約16万新生児に1人の頻度と、わが国で最も頻度が高い脂肪酸酸化異常症の1つである。

2) 病態生理

エネルギーの産生源として、ブドウ糖、脂肪酸、アミノ酸などがあり、飢餓におちいってブドウ糖をエネルギー産生源として使えなくなると、通常は、脂肪酸とアミノ酸がエネルギー産生源となる。また筋組織では脂肪酸をエネルギー産生源として利用する割合が大きい。本症では、ミトコンドリアでの長鎖脂肪酸β酸化障害のため脂肪酸をエネルギー産生源として利用することができない。その結果ケトン体産生が減少し、肝でのエネルギー産生障害のため飢餓時に低血糖や高アンモニア血症を来し、また、筋でのエネルギー産生障害のため運動時に横紋筋融解を来す。

3) 臨床症状・合併症

重症例では、新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時あるいは感染症罹患時などに低ケトン性低血糖症や高アンモニア血症により嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来すことがある。心筋や骨格筋の障害も見られる。心筋障害が急速に進行する最重症型では治療が困難である¹⁾。筋症状が主体の軽症型では、幼児期から思春期にかけて、筋力低下や筋痛といった筋症状が見られるようになり、発作的に筋組織が崩壊する横紋筋融解症を反復する^{1,2)}。また横紋筋融解により腎障害を来す場合がある³⁾。一般検査では筋由来CKの上昇が見られ、飢餓や運動負荷により増悪する⁴⁾。

4) 臨床検査

飢餓時の低ケトン性低血糖、高アンモニア血症、筋由来CK上昇、横紋筋融解時の急性腎不全所見、血中アシルカルニチン分析でのC14:1アシルカルニチン増加、遊離カルニチン低下などがみられる。

5) 診断

化学診断としては、有症時の血中アシルカルニチン分析でC14:1アシルカルニチン増加を確認する。VLCAD酵素活性低下⁵⁾やACADVL遺伝子変異⁶⁾によって診断を確定する。

6) 治療

目標は低血糖などの症状を回避し、横紋筋融解などの筋症状を緩和することである。VLCAD欠損症だけでなくCPT-I欠損症やCPT-II欠損症といった長鎖脂肪酸酸化異常症に対するわが国における治療指針は、タンデムマス・スクリーニング試験研究の成果や諸外国での治療に関する報告を踏まえ、2007年に特殊ミルク共同安全開発委員会により作成された⁷⁾。治療の基本は、乳幼児期に食事間隔をあけすぎないことを中心とした飢餓状態防止と中鎖トリアシルグリセリド（MCT）を用いた低脂肪食であり、効果の検証がまだ充分でない“その他の治療”についても紹介されている（表1参照）。

欧米の治療指針としては、2009年に、年齢と重症度に応じた治療法^{8, 9)}が示されており、概ねわが国の指針と同等であるが、効果の検証がまだ充分でない治療法については触れられていない。欧米の治療指針の要点は、1歳以下では、低血糖症状を呈する重症例では、食事摂取（授乳）間隔の設定（飢餓を避ける）とMCT含有フォーミュラの使用が明記されている。このMCT含有フォーミュラは、長鎖トリアシルトリグリセリド（LCT）とMCTを約1:10の割合で含有し、必須脂肪酸が添加されたものである。食事間隔は、新生児期は3時間以内、6ヶ月時までは4時間以内、1歳までは6時間以内である。MCTフォーミュラの使用割合は100~50%程度で、残りは母乳か一般調製粉乳を使用する。

さらに、欧米の治療指針には、1歳以下で無症状（タンデムマス・スクリーニング発見例など）の場合は、食事間隔は上記通りと記載されているが、MCT含有フォーミュラの使用割合については詳細には記述されていない。また、1歳以降は、低血糖症状を呈する重症型では、低血糖を伴う急性発症時に十分なブドウ糖輸液を行いエネルギー代謝障害の改善を図るとともに、引き続きMCT含有フォーミュラの使用を推奨している。

わが国では上記治療を行うために必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラ（明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（721））が使用出来る。これは、前述した欧米で使用されているMCT含有フォーミュラとほぼ同等の脂質組成となっている。

これらの欧米での指針では、カルニチン治療については、効果を示すデータが得られていないとしている。わが国の治療指針では、長鎖脂肪酸酸化異常症の突然死例における著しいカルニチン欠乏の報告¹⁰⁾をふまえ、カルニチン濃度をモニターし、カルニチン欠乏があればカルニチンを補充することとされている。VLCADを含むミトコンドリア酵素を増加させる効果が示されているベザフィブラート¹¹⁾が本症でも試用されており、治療により臨床的效果が期待される患者の遺伝子変異について検討がなされている。

7) 経過・予後

重症度により予後は変わるが、乳幼児期に低血糖を伴う急性発症を経験した患者でも幼児期以降は筋症状が主症状となる。幼児期以降も低血糖症状を呈する重症患児ではMCT含有フォーミュラの使用が継続されるが、それ以外の患児ではMCT含有フォーミュラ使用は限定的になる¹²⁾。心筋障害の有無、あるいは程度が生命予後の決定因子である。筋症状の改善には運動制限が必要であるが、ベザフィブラートあるいは運動直前のMCT摂取が有効である場合も報告されている^{13, 14)}。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

前記治療指針に対応して、タンデムマス・スクリーニングで発見された長鎖脂肪酸酸化異常症患児に対しては、新生児期より明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（721）が使用されている。タンデムマス・スクリーニング発見患児の多くは重症型ではなく低血糖症状を経験しないので、離乳後はこの特殊ミルクを使用する割合は少なくなる。運動量が増え、血清CK上昇を伴う筋症状の発現頻度が増えてくるに従い、再びこの特殊ミルクを使用する例が増えている。

9) 特殊ミルクの有用性

乳幼児期における本症の治療の基本は、飢餓の回避とMCTを利用した低脂肪食である。脂肪摂取制

限を行うにあたり必須脂肪酸欠乏を来さない配慮が必要である。わが国の必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラ（明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（721））は、欧米で推奨されているMCT含有フォーミュラと同等^{8, 9, 15)}であり、上記の点を配慮した治療に適している。

幼児期以降の運動時筋障害緩和や筋力維持のために運動直前のMCT摂取が有効であるとの論文がある^{13, 14, 16, 17)}。この場合も、MCTオイル単独での摂取よりも必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラ飲用の方が実用的である。ただし、運動時以外にMCTを慢性的に摂取するとカロリー過多となり、体脂肪として貯蔵されるので、長鎖脂肪酸制限という治療目標にそぐわないことになる指摘する論文¹⁶⁾がある。

このような必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラを使用した低脂肪食による食事療法と飢餓を避けることは、疾患の症状の多様性に応じて修正はされるものの、基本的にVLCAD欠損症以外の長鎖脂肪酸酸化異常症についても同様に行われている⁸⁾。

VLCAD欠損症以外の長鎖脂肪酸酸化異常症は頻度が更に低く、MCT含有フォーミュラを用いた食事療法の治療効果を実証するのに時間を要すると考えられるが、症例数を増やしてデータが蓄積されていくものと考えられる。

10) 治療に関する今後の展望

必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラを使用した低脂肪食による食事療法と飢餓を避けるという対処は、VLCAD欠損症に対する新生児期乳児期における治療としてほぼ確立したと考えられるが、他の長鎖脂肪酸酸化異常症に対する治療については今後症例での経験の蓄積が必要である。また幼児期以降における横紋筋融解症の防止のために必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラを使用することについては、今後効果の検証が必要である。

参考文献

- 1) Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJHM, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, Ijlst L, Morris A, Pourfarzam M, Bartlett K, Baumgartner ER, deKlerk JBC, Schroeder LD, Corydon TJ, Lund H, Winter V, Bross P, Bolund L, Gregersen N. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet.* 64:479-494, 1999.
- 2) Fukao T, Watanabe H, Orii KE, Takahashi Y, Hirano A, Kondo T, Yamaguchi S, Aoyama T, Kondo N. Myopathic form of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Japanese girl. *Pediatr Res.* 49:227-231, 2001.
- 3) 青山友則, 矢澤 生, 杉江 秀夫, 重松 陽介, 佐倉 伸夫, 中瀬 浩史. 横紋筋融解症を反復した骨格筋型極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症の1例. *脳と神経.* 56(1):64-68, 2004.
- 4) Ogilvie I, Pourfarzam M, Jackson S, Stockdale C, Bartlett K, Turnbull DM. Very long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting with exercise-induced myoglobinuria. *Neurology* 44:467-473, 1994.
- 5) Tajima G, Sakura N, Shirao K, Okada S, Tsumura M, Nishimura Y, Ono H, Hasegawa Y, Hata I, Naito E, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Kobayashi M. Development of a new enzymatic diagnosis method for very-long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-hexadecenoyl-CoA production and its application in tandem mass spectrometry-based selective screening and newborn screening in Japan. *Pediatr Res.* 64(6):667-72, 2008.

- 6) Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, Ogawa M, Hasegawa T, Kawai M, Sakata N, Yoshida K, Yarita H, Imai K, Kumagai I, Murakami K, Hasegawa H, Noguchi S, Nonaka I, Yamaguchi S, Nishino I. A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry. *Neurology*. 62:2209-2213, 2004.
- 7) 特殊ミルク共同安全開発委員会編：タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報. 42, 2006.
- 8) Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Knerr I, Koch HG, Plecko B, Roschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zschocke J, Mayatepek E, Wendel U: Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 32(4):498-505, 2009.
- 9) Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, Garganta C, Ficicio glu C, Cederbaum S, Harding C, Boles RG, Matern D, Chakraborty P, Feigenbaum A: A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 96(3):85-90, 2009.
- 10) 高野智子, 重松 陽介, 八木 麻理子, 竹島 泰弘, 田尻 仁, 松尾 雅文. 保存ガスリーろ紙血にて脂肪酸代謝異常症が判明した1才女児突然死の一例. *日本小児救急医学会雑誌*. 9(1):58-61, 2010.
- 11) Djouadi F, Aubey F, Schlemmer D, Ruiter JP, Wanders RJ, Strauss AW, Bastin J: Bezafibrate increases very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase protein and mRNA expression in deficient fibroblasts and is a potential therapy for fatty acid oxidation disorders. *Hum Mol Genet*. 14(18):2695-703, 2005.
- 12) Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Knerr I, Koch HG, Plecko B, Roschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zschocke J, Mayatepek E, Wendel U: Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 32(4):488-97, 2009.
- 13) Behrend AM, Harding CO, Shoemaker JD, Matern D, Sahn DJ, Elliot DL, Gillingham MB. Substrate oxidation and cardiac performance during exercise in disorders of long chain fatty acid oxidation. *Mol Genet Metab*. 105(1):110-5, 2012.
- 14) Spiekerkoetter UJ: Effects of a fat load and exercise on asymptomatic VLCAD deficiency. *Inherit Metab Dis*. 30(3):405, 2007.
- 15) Pervaiz MA, Kendal F, Hegde M, Singh RH. MCT oil-based diet reverses hypertrophic cardiomyopathy in a patient with very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency. *Indian J Hum Genet*. 17(1):29-32. 2011.
- 16) Primassin S, Tucci S, Herebian D, Seibt A, Hoffmann L, ter Veld F, Spiekerkoetter U: Pre-exercise medium-chain triglyceride application prevents acylcarnitine accumulation in skeletal muscle from very-long-chain acyl-CoA-dehydrogenase-deficient mice. *J Inherit Metab Dis*. 33(3):237-46, 2010.
- 17) Gillingham MB, Scott B, Elliott D, Harding CO: Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab*. 89(1-2):58-63, 2006.

表1 脂肪酸酸化異常症に対する治療の原則（文献7）より引用）

| 疾患 | 長鎖脂肪酸の代謝異常 | 中鎖・短鎖脂肪酸の代謝異常 |
|-------------------|--|---|
| | CPT1 欠損症、CPT2 欠損症、TRANS 欠損症、VLCAD 欠損症、TFP/LCHAD 欠損症 | MCAD 欠損症、GA2 |
| 急性期の治療 | | |
| 1) 対症療法 | ① 十分量のブドウ糖輸液 ② 高血糖の時インスリン併用 ③ アシドーシス補正 ④ 救急蘇生 ⑤ 心筋障害のつよい時 3-ヒドロキシ酪酸の投与も考える | |
| 慢性期の治療 | | |
| 2) 生活指導 | ① 食事間隔の指導 ② 代謝ストレス時の対応（早めのブドウ糖輸液） ③ 必要に応じて十分な休息 | |
| 3) 食事間隔の目安 | ① 新生児期：3時間以内 ② 6ヶ月まで：4時間以内 ③ 1歳まで：6時間以内 ④ 3歳まで：8時間以内 ⑤ 4歳以上：10時間 | |
| 4) 食事療法 | ① 1才まで：症状に応じて低脂肪食（3g/日以下を目安） ② MCT ミルクを使用する ③ 1才以後：脂肪は MCT: LCT（3：1）を目安 ④ 生コーンスターチ（2g/kg）を試みる | ① MCT ミルクは使用しない。 ② 制御困難な低血糖に対しては、生コーンスターチ（2g/kg）を試みる |
| 5) カルニチン | ① 血中カルニチンをモニター ② CPT1 欠損症には投与しない。 ③ L-カルニチン(30～200 mg /kg /日、分3) | ① 血中カルニチンをモニター ② L-カルニチン(30～200 mg /kg /日、分3) |
| 6) その他の治療（有効例の報告） | ① 3-OH-酪酸の投与 ② クレアチン投与 ③ 一部のスポーツドリンク（エネルゲン®など） | |

略字：CPT1 and CPT2= carnitine palmitoyltransferase 1 and 2； TRANS= carnitine acylcarnitine translocase； VLCAD= very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase； TFP/LCHAD= trifunctional protein/ long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase； MCAD and SCAD= medium- and short-chain acyl-CoA dehydrogenase； GA2= glutaric academia type 2.