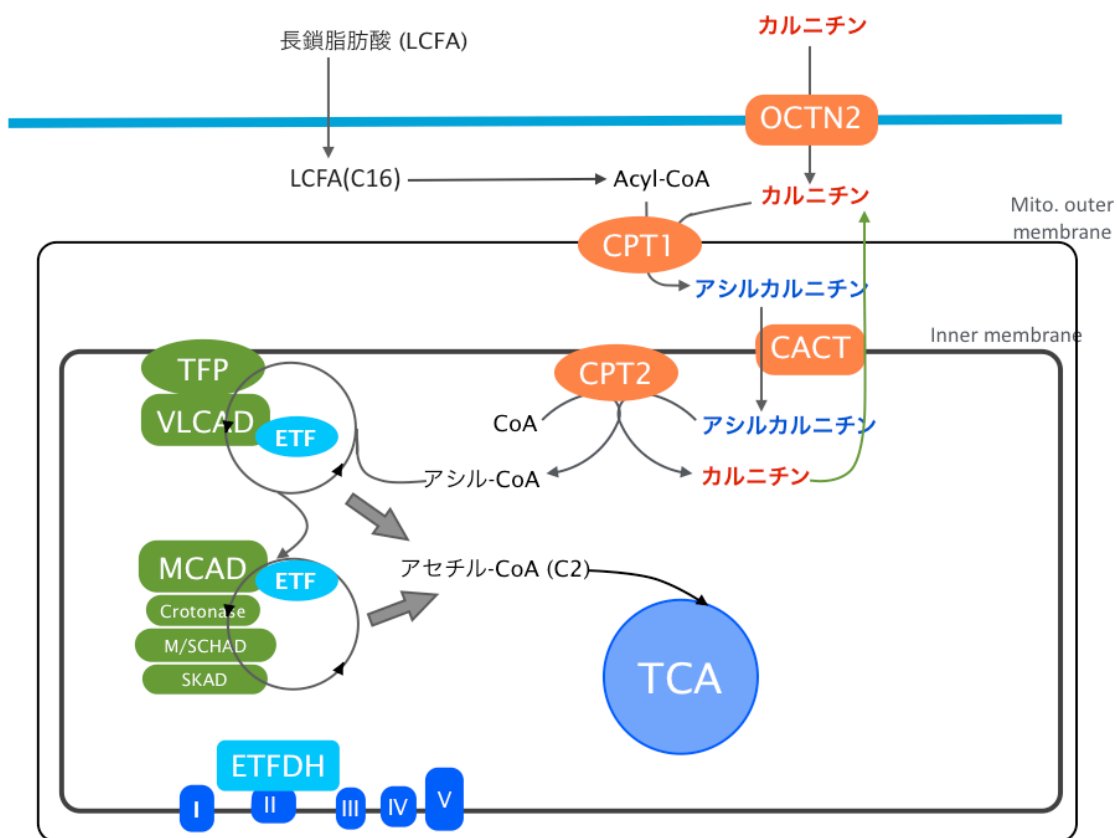


中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の診療ガイドライン

1. 疾患概念

細胞内に取り込まれた長鎖脂肪酸は、アシル CoA となり、さらにカルニチンと結合してミトコンドリア内に取り込まれる。ここで脂肪酸の炭素長に応じた各脱水素酵素で順次代謝され、1 ステップ毎に炭素鎖が 2 個ずつ短くなってアセチル CoA に至り、これが TCA サイクルに入ってエネルギー産生に用いられる。

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症は、アシル CoA の中でも中鎖 (炭素数 4~10) の直鎖の脂肪酸を代謝する MCAD の欠損である。3~4 歳以下の、急性発症までは何ら特徴的所見や既往を持たない小児が、感染や飢餓を契機に急性脳症様/ライ様症候群様の症状を呈する。いったん発症すると死亡率が高く、乳幼児突然死症候群 (SIDS) の一因として知られている。しかしながら、無症状で成人に達する例も存在し、タンデム質量分析計を用いた新生児マススクリーニングで発見されれば、飢餓を避ける食事指導でほぼ完全に発症予防ができる。本邦での検討¹⁾でも、諸外国での 10 年以上にわたるスクリーニングにおいても²⁾、突然死を含む重大な障害を防止できることが示されている。



2. 本邦での発生頻度

常染色体劣性遺伝疾患で、欧米白人では頻度が高い（1万人に1人）が、わが国での頻度は約13万人に1人と推定されている³⁾。

3. 臨床病型

① 発症前型

タンデムマス・スクリーニングや、家族内に発症者又は保因者がいて家族検索で発見される無症状の症例が含まれる。以下のどの病型かに分類されるまでの暫定的な分類とする。

② 新生児期発症型

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、著しい低ケトン性低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、不整脈などをきたす。極めてまれで、乳児期早期の致死率が高い。

③ 乳幼児発症型

乳児期以降に、感染や長時間の飢餓を契機に急性発症する。急性期の症状は、筋力低下、急性脳症様/ライ様症候群様発作、乳幼児突然死症候群（SIDS）などである。急性期の検査所見としては、非ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、肝逸脱酵素高値などがみられる。肝腫大（脂肪肝）を示すことが多い。

④ 遅発型

学童期以降に発症することは稀であるが、以前に考えられていたよりも、多彩な症状で発症することがわかってきた⁴⁾。中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような心筋、骨格筋の症状を呈する。

4. 診断基準

1. 主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

① 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

② 骨格筋症状

主に遅発型でみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。

感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

③ 心筋症状

主に遅発型にみられる。新生児期発症型で稀に、心不全、致命的な不整脈などがみられることがある⁵⁾。

④ 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

⑤ 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

⑥ 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

⑦ その他

一部の疾患の新生児発症型多嚢胞性腎や特異顔貌などの奇形を呈するものがある。

附. 参考となる検査所見

① 低～非ケトン性低血糖 (*)

低血糖の際に血中/尿中ケトン体が低値となる。但し、完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際にインスリン低値にも関わらず、尿ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が $1,000 \mu\text{mol/l}$ 程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン体モル比 > 2.5 、遊離脂肪酸/3ヒドロキシ酪酸モル比 > 3.0 であれば脂肪酸 β 酸化異常が疑われる。

② 肝逸脱酵素上昇 (*)

種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認めるが、脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

③ 高CK血症 (*)

主に遅発型において、非発作時に軽度高値でも、間欠的に著明高値 ($10,000 \text{ IU/l}$ 以下) になることが多い。

④ 高アンモニア血症 (*)

急性発作時に高値となる事があるが、輸液のみで改善することが多い。

⑤ 筋生検 (*)

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の組織学的所見から脂肪酸代謝異常症が疑われることがある。

2. 診断の根拠となる特殊検査

① 血中アシルカルニチン分析 (**)

濾紙血を用いた新生児マススクリーニングにて、C8 (参考値 ; >0.3) かつ C8/C10 (参考値 ; >1.0) という陽性所見を示す*。十分な哺乳の後は、濾紙血タンデムマスではアシルカルニチンが正常化し、疾患がマスクされることがあり、血清を用いたアシルカルニチン分析が有用である(血清タンデムマス分析提供施設 : 福井大学医学部小児科、島根大学医学部小児科、NPO タンデムマス・スクリーニング普及協会など)。

*但し、タンデムマス法によるスクリーニングの基準値には、施設・機器等の調整に伴い、若干の変動が生じる。

② 尿中有機酸分析 (**)

ジカルボン酸類および、ヘキサノイルグリシン (C6)、スベリルグリシン (C8) の増加がみられる。ジカルボン酸尿は他の脂肪酸代謝異常症やその他の病態でも認められ、特異的ではない。

③ 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定 (**)

C8-CoAを基質に酵素活性測定が行われる。

④ in vitro probe assay(β 酸化能評価) (**)

線維芽細胞、もしくはリンパ球を用いておこなう。MCAD欠損症ではC6、C8のアシルカルニチンの蓄積がみられる。

⑤ イムノブロッティング (**)

MCAD 蛋白の欠損を証明する。

⑥ 遺伝子解析 (**)

責任遺伝子は、*ACADM* 遺伝子 (OMIM #607008) である。1990年に松原洋一らによって、欧米白人のMCAD欠損症の90%を占める変異 (c. 985A>G, p. K329E) が明らかにされた⁶⁾。日本人の約半数に c. 449-452delCTGA という4塩基欠失が認められる⁷⁾。

3. 診断基準

疑診 ; 発症前型を除き、1. 主要症状及び臨床所見のうち少なくとも一つを認め、2. 診断の根拠となる検査のうち①アシルカルニチン分析

と②尿中有機酸分析で疾患特異的なプロファイルを認めるとき、疑診とする。新生児マススクリーニングなどによる発症前型に関しては、タンデムマス・スクリーニングのアシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを認めるとき、疑診とする。

確定診断；上記に加え、2. 診断の根拠となる検査のうち③～⑥の少なくとも一つで疾患特異的所見を認めるとき、確定診断とする。

5. 新生児マススクリーニング陽性例への対応

1) 診断

・精査医療機関への受診（推奨度 B）

マススクリーニング陽性で、要精密検査になってから、可能な限り早く最初の受診を行う⁸⁾。まず、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体を測定し、他の疾患との鑑別を行うと共に、現在の状態を把握し、新生児発症例ではないことを確認する。スクリーニングの前に既に発症している MCAD 欠損症の報告がある⁹⁾。

・診断の根拠となる特殊検査の施行①（B）

最初の精査医療機関への受診の際に、濾紙血タンデムマスの再検査と共に、血清のタンデムマス検査、尿中有機酸分析を施行する。

・診断の根拠となる特殊検査の施行②（B）

上記の結果が出たところで MCAD 欠損症が強く疑われた場合、末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定、in vitro probe assay（ β 酸化能評価）、イムノブロットィング、遺伝子変異解析のいずれかを行う。尚、イムノブロットィングは、ミスセンス変異の場合に蛋白質の量が正常であり、あまり用いられていない。

以上の手順で、診断基準に照らし合わせて確定診断を行う。なるべく早期に確定診断が行われることが望ましい⁸⁾。

2) 治療

・飢餓に伴う低血糖の防止（セーフティネット）（B）

食事間隔の指導で、重度の中枢神経障害や突然死を防ぐことができる。特に、乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔の目安を下に示す。これらは安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

許容される食事（間食を含む）間隔の目安（B）

	日中	睡眠時
新生児期：	3 時間	3 時間
6 ヶ月未満：	4 時間	4 時間
1 才未満：	4 時間	6 時間
4 才未満：	4 時間	8～10 時間
4 才以上 7 歳未満：	4 時間	10 時間

・ 飢餓時の対応を指導（B）

発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐・口内炎など）の際は、糖分を十分に摂るように指導し、経口摂取が出来ない時には、医療機関に救急受診し、血糖値をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。

・ カルニチン投与（E）

MCAD 欠損症に対するカルニチン投与は不要である。ただし、栄養状態などによってはカルニチンが低下する場合があるため、遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターし、カルニチン投与によって正常下限程度まで血清遊離カルニチン値を上昇させるのが推奨される。血中遊離カルニチンが 20 nmol/ml 以下にならないようにコントロールする事が目安である。

・ 食事療法（B）

頻回哺乳などによる上記の低血糖の防止などが主であり、脂質摂取制限や特殊ミルクなどを用いた食事療法などの必要はない。但し、夜間低血糖を繰り返す場合、非加熱コーンスターチを 1-2g/kg/回程度を内服する事がある。摂取しにくい事が多いので、しばしば各種フレーバー等を用いて飲みやすくして用いられる。MCT ミルクは禁忌である（E）。

6. 急性発症例への対応

1) 診断

・ 症状（B）

感染症や飢餓をきっかけに代謝不全に陥り、嘔吐から始まり、急性脳症様/ライ様症候群様発作をきたし、けいれん、意識障害、筋力低下、肝腫大、呼吸不全、心不全などの生命の危機を示す状況で受診することが多い。多くの場合、生後 3 ヶ月～15 ヶ月に発症し、約 25%は最初の発作で死亡し、救命された例でもしばしば神経学的後遺症を残す。

- 中枢神経、心肺機能の評価 (B)

適切な救命措置を講ずると共に、原因究明のために中枢神経、心臓、肺などの評価を行う。他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害は通常みられない。

- 緊急検査項目

血算、血液凝固系検査、一般生化学検査、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体を測定し、それらの採血と同時に濾紙血、血清、尿を保存しておく。この急性期の検体の確保が何よりも重要で、治療後の検体の場合は異常がない場合でも疾患を否定できず、診断に苦慮することになる。

- 特徴的な一般検査所見

低～非ケトン性低血糖が最も特徴的である。重症の急性発作をきたした患児の42～96%に認められる⁴⁾。一方、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症は、他の長鎖脂肪酸代謝異常症や尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症に比べて軽度で、輸液のみで是正されることが多い。

- 特殊検査項目

保存しておいた濾紙血や血清を用いたタンデムマス検査では、新生児マススクリーニングの項で示した所見を認める。低血糖時の尿中有機酸分析では、著明なジカルボン酸尿と共に、ヘキサノイルグリシン(C6)、スベリルグリシン(C8)の増加を認める。それらが認められた場合は疑診とし、酵素活性測定、in vitro probe assay、イムノブロットティング、ACADM遺伝子の変異解析のいずれかを行い、確定診断とする。

- 鑑別診断

急性脳炎/脳症 (インフルエンザ脳症含む) などの中枢神経疾患

頭部MRI、脳波検査、ウイルス学的検査にて特定の急性脳炎/脳症が疑われても、基礎疾患としてのMCAD欠損症の有無を臨床的に鑑別することは困難である。特に乳幼児においては、MCAD欠損症を否定できない場合は、濾紙血のタンデムマス検査を積極的に行うべきである。いずれにしても、脳圧降下の目的でグリセオールは使用しない。

低血糖の原因としての高インスリン血症

低血糖を認めた場合に、血中インスリン値を同時に測定する。

- 死亡後の検索 (Metabolic Autopsy)

残念ながら亡くなってしまい、乳幼児突然死症候群 (SIDS) という診断にしかならなかった場合は、なるべく生前に濾紙血、尿 (尿道カテーテル、膀胱穿刺

などで採取)を保存しておき、タンデムマス検査、尿中有機酸分析を行う。剖検になった場合は、胆汁のタンデムマス検査を行うと、脂肪酸代謝異常症が明確になることがある。この乳幼児死亡を防ぐことが新生児マススクリーニングで診断する大きな目的である。

2) 治療

- ・急性発作時の救命処置（時期を失せずに行動する）（B）
 - i) 呼吸不全に対する人工呼吸管理
 - ii) 低血圧性ショック、心原性ショックに対する適切な輸液・薬物療法
 - iii) 代謝性アシドーシスに対する適切な輸液・薬物療法

- ・ブドウ糖を含む補液（異化状態をさけて同化の方向に向ける）（B）
 - i) 血糖値、血液ガス、血中アンモニア値をモニターしながら行う。
 - ii) GIRが6～8 mg/kg/minを目安に中心静脈カテーテルを留置して輸液する。
 - iii) 高血糖を認めた場合は、インスリンを0.01～0.05U/kg/時で開始することを考慮する。インスリンは細胞内へのブドウ糖の移行を促すことにより、代謝サイクルの悪循環を回復させる働きがあるとされている。

- ・安定期に入ってからからの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

7. 遅発型への場合⁴⁾

1) 診断

- ・症状（B）

学童期以降に発症することは稀であるが、以前に考えられていたよりも、多彩な症状で発症することがわかってきた。中枢神経障害、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などをきたす。乳幼児期は、他の脂肪酸代謝異常症と異なり、心筋、骨格筋の障害はみられないのであるが、遅発型では他の脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような症状を呈する（総説参照）。
- ・検査所見（B）

代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、高乳酸血症、低血糖、高CK血症、ミオグロビン尿などを伴う。肝エコーで脂肪肝を認めることが多く、筋生検での脂肪蓄積から疑われることもある。

2) 治療

・発作時の治療 (B)

新生児期/乳児期発症の急性型と同様の管理を要する。横紋筋融解症による腎不全をきたす可能性があり、その場合は人工透析を含めた集中管理を行う。

・安定期に入ってからからの飢餓の予防、薬物療法に関しては、新生児マススクリーニング発見例と同様である。

8. 確定診断後のフォローアップ指針⁴⁾

① 身長、体重、頭囲、成長曲線の作成 (C)

② 発達検査 (3歳以降) (C)

自閉症の有無も含める。

③ 血液検査

乳幼児期は1ヵ月に1回、以降は2~3ヵ月に1回の検査が望ましい (B)。

学童期以降：状態が安定していれば年3回ほどの定期 follow (B)。

AST、ALT、CK、血糖、血液ガス、アンモニア、濾紙あるいは血清タンデムマス

④ 予防接種を積極的に勧める (B)。

⑤ 心エコー：無症状の場合は1回/1~3年程度 (C)。

⑥ 筋CT、筋MRI：無症状の場合は1回/数年程度 (C)。

⑦ 頭部MRI検査 (小児期は1回/1~3年程度) (C)。

⑧ 遺伝カウンセリング (突然死の説明、マス陽性時の説明含む) (B)。

保護者への飢餓を避けるという指導と、飢餓時のブドウ糖投与などの適切な対応によって、急性発作を避ける事ができる。発作間欠期は全く無症状であるが、特に乳幼児期は哺乳・食事間隔に気を付けながら診療を継続する。特に学童期以降になると、患児及び家族に急性発症のリスクを抱えている実感がなくなるため、教育目的での定期受診も重要である。

9. 成人期の患者の課題⁴⁾

遅発型も含め、学童期以降の成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒が挙げられる。(B)

・飲酒

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。ストレスがあっても飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。

- ・ **ダイエット**

糖質の摂取が多くなるため、本疾患の患児は肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試みることが多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがある場合は、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行うべきである。

- ・ **運動**

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。

- ・ **妊娠**

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン体血症に傾きやすい。MCAD 欠損症の女性が妊娠した場合は、絶食時間を短くするべきである。出産時もブドウ糖を含む輸液の静注を行い、採血検査で状態をモニターする必要がある。

10. 引用文献

- 1) Purevsuren J, et al: Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 107:237-40, 2012
- 2) Wilcken B, et al: Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet* 369(9555):37-42, 2007
- 3) 厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）研究班：「タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究」主任研究者：山口清次, 新しい新生児マススクリーニング, タンデムマス Q&A, 2000
- 4) Schatz UA, et.al: The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis* 33:513-520, 2010
- 5) Rice G, et al: Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a neonate. *N Engl J Med.* 357(17): 1781, 2007
- 6) Matsubara Y, et al: Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene determined from Guthrie cards. *Lancet* 338(8766): 552-553, 1991

- 7) Purevsuren J, et al: A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. Mol Genet Metab 96: 77-79, 2009
- 8) MCADD Clinical Management Protocol 2nd Ed. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme, 2010
- 9) Hsu HW, et al: Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. Pediatrics 121:e1108-1114, 2008
- 10) Spiekerkoetter U, et al: Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis 32(4): 498-505, 2009

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 窪田 満
委員長 深尾敏幸
2014年12月28日版