

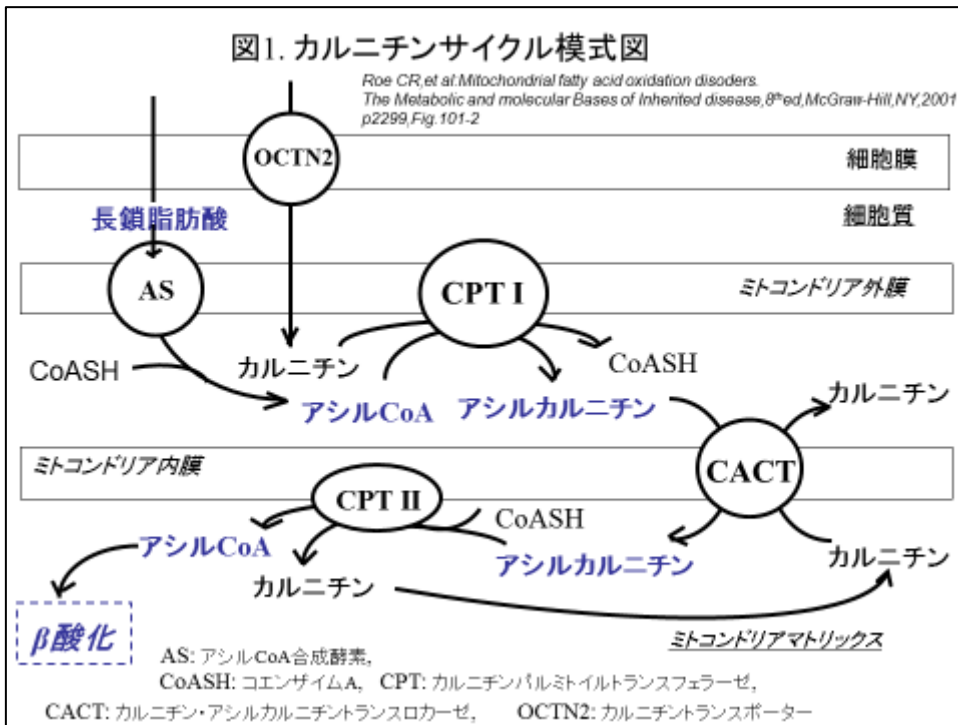
カルニチン回路異常症

1. 疾患概要

カルニチンは水溶性アミノ酸で、成人では必要量の 75%は食事より摂取され（肉、乳製品・母乳などに含まれる）、残りの 25%は肝臓と腎臓でリジンとメチオニンから合成される。体内では遊離カルニチンと、脂肪酸や有機酸とエステル結合したアシルカルニチンとして存在し、組織に広く分布するが、特に筋肉に多く貯蔵されている。新生児では、ほとんどが母乳、ミルクから摂取される。

カルニチンは、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送してβ酸化の基質を供給したり、ミトコンドリア内の CoA/アシル CoA の比率の調節をしたりするなど、脂肪酸からのエネルギー産生において重要な働きをしている¹⁾ (図 1)。

このカルニチンサイクルを構成する酵素の欠損症として、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 (CPT1) 欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 (CPT2) 欠損症、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症が挙げられる。それぞれの酵素の先天的な欠損により、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害され、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、その結果エネルギー産生の低下を引き起こす。いずれも常染色体劣性遺伝の疾患である。



疫学：それぞれ極めて稀な先天代謝異常症であり、本邦での新生児タンデムマス・スクリーニングのパイロット研究結果²⁾からは、CPT1 欠損症は約 300,000 出生に対して 1 例、CPT2 欠損症は約 260,000 出生に対して 1 例の頻度と推測される。CACT 欠損症は約 196 万人を対象とした同研究では診断された症例はなかった。

2. 臨床所見

カルニチン回路異常症の共通した症状として、意識障害・けいれん、嘔吐、横紋筋融解、体重増加不良、代謝性アシドーシス、肝機能障害に加え、各臓器への脂肪蓄積、肝機能不全に伴う脳症・低ケトン性低血糖・高アンモニア血症、筋力低下、心筋症など症状は多岐にわたる。

CPT1 欠損症、CPT2 欠損症、CACT 欠損症につき記載する。

CPT1 欠損症³⁾

遊離カルニチンからアシルカルニチンの生成が障害されるため、血中遊離カルニチンが著増し、総カルニチン量も正常～軽度増加する。CPT1 にはアイソザイムが存在し、欠損酵素は肝臓型の酵素 CPT1a であり、骨格筋型 CPT1b、脳型 CPT1c の欠損はこれまで知られていない、

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、呼吸障害などで急性発症し、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇などをきたす。

③ 乳児期発症型

飢餓時や発熱時に、低ケトン性低血糖症とともに Reye 様症候群として発症する。急性発症が死亡につながる症例もある。

学童期以降は、低血糖を伴わず、肝腫大や肝機能異常、中性脂肪や遊離脂肪酸高値がみられる症例がある。稀に腎尿細管障害を呈する症例もある⁴⁾。

CPT2 欠損症⁵⁾

アシルカルニチンから遊離カルニチンへの転換が障害されているため、血中遊離カルニチンは極めて低値となる。なお、CPT2 欠損症は、発症年齢、罹患臓器、重症度などにより三病型に分類されてきた⁶⁾。

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 (OMIM#608836)

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、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、心筋症などをきたす。乳児期早期の致死率が高い。伝導障害や上室性頻拍などの不整脈が初発症状としてみとめられることも多い。先天奇形（小頭症、耳介変形などの外表奇形、嚢胞性異形成腎、肝石灰化、多小脳回）などが認められることがある⁷⁾。

③ 乳幼児発症型 (OMIM#600649)

多くは乳児期に、感染や長時間の飢餓を契機に急性発症し、急性増悪を繰り返すこともある⁶⁾。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、突然死などである。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、CK高値などがみられる。肝腫大（脂肪肝）を示すことが多い。発作時に肥大型心筋症を示すこともある。

④ 遅発型 (OMIM#255110)

主に年長児、学童あるいは成人以降に、間欠的な横紋筋融解症、もしくは筋痛、ミオパチーなどの症状を呈する。間欠的な発作に悩まされることが多い^{10,11)}。その他にも進行する肥大型・拡張型心筋症として発症する例、致命的な不整脈などで発症する例がある。発作時にはミオグロビン尿を伴う著しい高CK血症を認めることがある。ときに横紋筋融解症に伴い、急性腎不全、呼吸不全、不整脈などの重篤な合併症を引き起こすこともある。肝障害や低血糖は通常みられない。発作の誘因は、運動負荷が重要であるが、感染、飢餓、寒冷、全身麻酔、薬剤（ジアゼパム、イブプロフェン、バルプロ酸など）なども引き起こす。筋組織には、脂肪蓄積や筋繊維の萎縮・壊死を認める場合もあるが、非特異的変化のみのことも多い⁹⁾。

備考：CPT2の遺伝子多型(SNP)中に3-4°Cの体温上昇で熱失活する、熱不安定性型SNPが存在することが判っている。インフルエンザ脳症やHHV6脳症の誘因の一つと推定され、東アジアの乳幼児で比較的頻度の高い。日常生活で症状は見られず本症と分けて議論すべき課題である。

CACT 欠損症

CACTは、ミトコンドリア内膜に局在する蛋白であり、アシルカルニチンをミトコンドリア内に、ミトコンドリア内の遊離カルニチンを細胞質に輸送している。CACT欠損によりアシルカルニチンが分離されず、血中遊離カルニチンが低下することにより発症する。

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見ら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

多くが新生児期にけいれん、無呼吸、不整脈、横紋筋融解症などで発症し、低ケトン性低血

糖や高アンモニア血症，肝逸脱酵素上昇，高 CK 血症などを認める．空腹や感染症などのエネルギー需要増加時に発作を反復する．肝腫大や心筋症，骨格筋の障害も認められ，心筋障害が急速に進行する場合には致死率が高い．組織学的には骨格筋，心筋，肝臓，腎尿細管の脂肪変性が認められる．

③ 乳幼児発症型

CACT 欠損症の多くが新生児期発症であるが，発熱，感染症，空腹を契機に乳幼児期に，けいれん，突然死などで急性発症することがある．

3. 参考となる検査所見

1. 非～低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や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．

2. 高 CK 血症

非発作時に軽度高値でも，間欠的に著明高値 ($>10,000 \text{ IU/l}$) になることが多い．CPT1 欠損では一般にみられない．

3. 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．

4. 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．

4. 診断の根拠となる特殊検査

① 血中カルニチン値 (血清または血漿) (*) ;

一般に血中遊離カルニチン (C0) が， $20 \mu\text{mol/L}$ 以下または， $70 \mu\text{mol/L}$ 以上のときにはカルニチン代謝異常症がある可能性を考慮する必要がある．

CPT1 欠損症

遊離カルニチンが $70 \mu\text{mol/L}$ 以上あれば，CPT1 欠損症を考える．この際は何回か測定して確認することが望まれる．

CPT2 欠損症

遊離カルニチンが低値で、アシルカルニチンが高値の場合は (20 $\mu\text{mol/L}$ 以上), CPT2 欠損症, CACT 欠損症, 各種脂肪酸 β 酸化異常症などアシルカルニチンの蓄積を考える. 筋型 CPT2 欠損症では, 血中カルニチン値が正常を示すものもあるので, 必要に応じて再検査やアシルカルニチン分析などを行う.

CACT 欠損症

血中カルニチン値は CPT2 欠損症と同様であり, 遊離カルニチンが低値, アシルカルニチンが高値 (20 $\mu\text{mol/L}$ 以上) の場合には CACT 欠損症を含む各種脂肪酸 β 酸化異常症を考える.

補足: 血中カルニチンは年齢や採血時間などにより変動がみられるが, 全年齢の平均値としては, 遊離カルニチン 45.6 \pm 11.0 $\mu\text{mol/L}$, アシルカルニチン 16.2 \pm 7.6 $\mu\text{mol/L}$, アシル/ 総カルニチン比 26.0 \pm 10.0% [血清; 小児内科 37 (増刊), p 237, 2005] である. 血中カルニチン値に異常を示すときの診断の流れを図 2 に示す.

(注) 血中カルニチン 2 分画とは遊離カルニチンとアシルカルニチンである. 遊離カルニチンは C0 にあたり, 総カルニチンとの遊離カルニチンとの差が, アシルカルニチン (全ての) に相当する. アシルカルニチンの詳細を見るのは, アシルカルニチン分析 (タンデムマス) である.

② アシルカルニチン分析 (表参照) (*)

CPT1 欠損症

ろ紙血でのアシルカルニチン分析にて, 遊離カルニチン(C0)の上昇と長鎖アシルカルニチン(C16, C18)の減少 [新生児期は $C0/(C16+C18) > 100$ で評価する] が認められる¹¹⁾. 新生児期から乳児期早期にかけては, ろ紙血中での遊離カルニチン(C0)が上昇していても, 血清遊離カルニチンが正常であることがあるので, 注意が必要である. ろ紙血では長鎖のカルニチンが高く出やすいので, 何回かろ紙血で測定して確認することが望ましい.

CPT2 欠損症

ろ紙血または血清中のアシルカルニチン分析では CACT 欠損症と同様の所見を呈するため, この 2 疾患を鑑別することはできない. C16 を中心とする長鎖アシルカルニチンの上昇と遊離カルニチン(C0)やアセチルカルニチン(C2)の低下などが特徴的な所見である. これらの所見はろ紙血での評価が困難なこともあるため, 再検時は血清でのアシルカルニチン分析を行うことが望ましい.

長鎖アシルカルニチン(C16, C18, C18:1 など)が増加し, アセチルカルニチン (C2) は上昇していないので, (C16+C18:1)/C2 比は高値(>0.62 注: 新生児における基準値)となる.

CACT 欠損症

ろ紙血または血清中のアシルカルニチン分析では CPT2 欠損症と同様に長鎖アシルカルニチン(C16, C18, C18:1)が増加, (C16+C18:1)/C2 比は高値(>0.62[#])となる. 再検時は血清でのアシルカルニチン分析を行うことが望ましい.

対象疾患	新生児タンデムマス・マススクリーニング陽性所見
CPT1 欠損症	$C0/(C16+C18)>100$
CPT2 欠損症	$C18>3.5$ かつ $(C16+C18:1)/C2>0.62^{\#}$
CACT 欠損症	$C18>3.5$ かつ $(C16+C18:1)/C2>0.62^{\#}$

新生児マススクリーニング陽性の値は各スクリーニング施設で若干異なり、ここに示す値は参考値である。
 $\#$: 新生児初回採血時の基準値であり、初回採血以降正常化することもあるため再検時は血清で評価する。

③ 酵素学的診断(**)

CPT1 欠損症, CPT2 欠損症, CACT 欠損症いずれも, 皮膚線維芽細胞, 末梢血リンパ球, 筋組織などを用いた酵素活性測定を行う。

④ 遺伝子診断(*)

CPT1 欠損症

CPT1A 遺伝子(11q13.3 に局在)の変異解析を行う。CPT1 には CPT1A (肝型)、CPT1B (筋型)、CPT1C (脳型) のアイソザイムがあるが、遺伝子変異が報告されているのは CPT1A のみである。

CPT2 欠損症

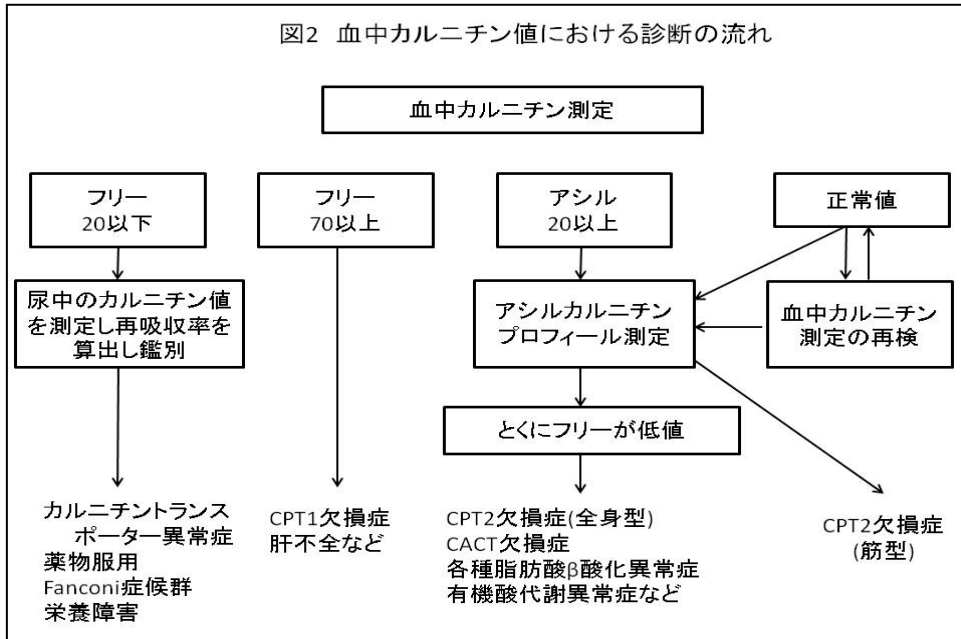
CPT2 遺伝子(1p32.3 に局在)の変異解析を行う。筋型の S113L 変異は約 60%を占める高頻度変異である。F352C 変異は熱不安定性型の日本人に特異的な多型として報告され、高熱時に重症化する急性脳症との関連が指摘されている。

CACT 欠損症

SLC25A20 遺伝子(3p21.31 に局在)の変異解析を行う。CACT で同定されている変異はフレームシフト、スプライシング異常、ナンセンス変異が多い。CPT2 欠損症と異なり、重症型が多い理由の一つである。

5. 診断基準

①②のみを満たす場合、疑診とする。①②を満たし、③④の少なくとも一つで所見を認めるとき、あるいは、筋症状などを伴い③④の少なくとも一つで所見を認めるとき確定診断とする。



図中のカルニチン値は血清（血漿も同様）である。

- カルニチン再吸収率が 90%以下のときカルニチントランスポーター（OCTN2）異常症を疑うが、Fanconi 症候群などの基礎疾患を否定する必要がある。
- CPT2 欠損症（筋型）は、アシル、フリーカルニチンともに正常値を示すことがある。

6. 新生児マススクリーニング陽性例への対応

1) 検査・・・4. 診断の根拠となる検査の項を参照

・新生児マススクリーニング精査時の検査項目

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。

血中カルニチン測定もしくはアシルカルニチン分析（できるだけ紙と血清を同時に行う），可能であれば尿中有機酸分析を行う。

2) 評価

上記診断基準に基づいて疑診となった場合，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や病因となる遺伝子の変異解析のいずれかを行い，確定診断とする。

3) 暫定的治療

・飢餓に伴う低血糖の防止（セーフティネット）（B）

重度の中中枢神経障害や突然死を防ぐことができる。

i) 食事間隔の指導

低血糖発作を防ぐためには、頻回の食事などによって食事間隔に注意する必要がある。下記にその目安を示す。

	日中	睡眠時
新生児期	3時間	
6ヶ月まで	4時間	4時間
1才まで	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

- ・発熱や胃腸症状を伴う感染症罹患時の指導 (B)

食事摂取が不十分になる場合は、早めに医療機関の受診をするように指示し、ブドウ糖含有液の輸液や入院加療を躊躇せずに行う。

- ・栄養管理 (B-C)

高炭水化物 (総カロリーの70%程度)、低脂肪食 (総カロリーの20%以下) が推奨される。特に長鎖脂肪酸摂取量は総カロリーの5-10%以下に制限することが多い。中鎖脂肪酸はミトコンドリア内への輸送は障害されないため、中鎖トリグリセリド (MCT) オイル、MCTパウダーやMCT強化乳の摂取が推奨される。(B)

特に新生児マス・スクリーニングにて発見された患児は、母乳 (調製粉乳) とMCTミルクを半分程度混合して哺乳する。血糖測定を適宜行い、低血糖がみられる場合にはMCTミルクのみにする。5ヶ月以降はMCTミルクの割合を20%にするが、症状に合わせて増減する。軽症と思われる場合はMCTミルクを使用しないこともある (C)

4) フォロー

- ・定期的な血中カルニチン値の測定 (B)

CPT2欠損症、CACT欠損症では、遊離カルニチンが減少するので定期的に血中カルニチン値を測定し、L-カルニチンを補充していく (遊離カルニチンを20 μ mol/L以上を保つようにする) (D)。ピボキシル基含有抗菌薬、バルプロ酸の使用は遊離カルニチンの低下を招くため、慎重に行う。(C)

- ・運動制限 (C)

程度は症例によって様々であるが、過度な運動を避けることで横紋筋融解を予防し、腎機能の悪化を防ぐことが大切である。定期的にCK値などを測定や、筋痛などの臨床症状をみながら、指導を行う。

7. 治療

1) 急性期

本疾患は長鎖脂肪酸の利用障害によるエネルギークライシスとミトコンドリアの2次的機能障害が中心であるため、これらを改善させる治療が必要である。

①輸液(*) (B)

発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐、口内炎など）などにより、経口摂取が困難なときは、ブドウ糖含有液の輸液を速やかに行う。このとき血糖をモニターしながら行うとよい。

②L-カルニチン投与(*) (D)

鑑別診断を行いながら、以下を念頭に置き投与する。

CPT1欠損症に対しては、カルニチン投与は行わない。

低カルニチン血症（遊離カルニチン 15–20 $\mu\text{mol/L}$ 以下）に対しては、遊離カルニチンを20 $\mu\text{mol/L}$ 以上に保つようにカルニチン（レボカルニチン）の補充を考慮する（CPT2欠損症は20-30mg/kg/day程度、CACTは100mg/kg/day程度）。急性期には静注で対応しても良い。

③高アンモニア血症の治療 (C)

高アンモニア血症に対して、アルギニン(*), 安息香酸ナトリウム(***)、フェニル酪酸ナトリウム(*)などの投与を行うこともある。

④ベザフィブラート(**) (C)

CPT2欠損症においてはベザフィブレート剤の投与により症状が改善されたという報告がされている¹²⁾。国内でも治験が準備中である。

⑤各種ビタミン剤(**) (C)

2次的ミトコンドリア機能障害を引き起こすため、コエンザイムQ10などのミトコンドリア呼吸鎖異常症に準じた治療を行うこともある。

2) 安定期

- ・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。(B)

8. 確定診断後のフォローアップ指針

急性増悪を予防するために飢餓状態の回避、長鎖脂肪酸の制限、運動負荷の制限が重要である。飢餓の予防、発熱時や感染症罹患時の対応、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り、それに従ってフォローしていく。

受診間隔は以下を目安にしながらフォローしていく。

- ・安定期の受診間隔

乳幼児期：1～2 ヶ月毎の外来での診療

学童期以降：年3回ほどの定期フォロー

9. 成人期の患者の課題

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。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れば、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く、急性脂肪肝にもなることもあるため、定期的に採血検査で状態をモニターする必要がある。

参考文献

- 1) Roe CR, et al: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. The Metabolic and molecular Bases of Inherited disease, 8thed, McGraw-Hill, NY, 2001 p2299, Fig.101-2
- 2) 重松陽介：タンデムマス診断精度向上・維持，対象疾患設定に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金「タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」/平成 23 年度総括・分担研究報告書, p49-57, 2012
- 3) Michael J Bennett, et al. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: July 27, 2005; Last Update: March 7, 2013.
- 4) Falik-Borenstein ZC, et al: Brief report: renal tubular acidosis in carnitine palmitoyltransferase type1 deficiency. N Engl Med 327:24-27,1992
- 5) Thomas Wieser. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: August 27, 2004; Last Update: October 6, 2011.
- 6) Bonnefont JP, et al: Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. Mol Aspects Med 25: 495-520, 2004
- 7) Elpeleg ON, et al: Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Am J Med Genet 102: 183-187, 2001
- 8) Deschauer M, et al: Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. Arch Neurol 62: 37-41, 2005
- 9) Anichini A et al: Genotype-phenotype correlations in a large series of patients with muscle type CPT II deficiency. Neurol Res 33: 24-32, 2011
- 10) Rubio-Gozalbo ME, et al: Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. clinical, biochemical and genetic aspects. Mol Aspects Med 25: 521-532, 2004
- 11) Fingerhut R, et al: Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. Clin Chem 47: 1763-1768, 2001
- 12) Bonnefont JP, et al: Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the

myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency. Clin Pharmacol Ther 88:
101-108, 2010

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会
策定委員 村山 圭
委員長 深尾敏幸
2014年10月23日版
第3査読終了
2015年1月6日
最終版