

ミニコラム 脂肪酸代謝異常症総論（小林）

脂肪酸代謝異常症（Fatty acid oxidation disorders: FAODs）とは、ミトコンドリアでの脂肪酸β酸化が障害されることでエネルギー産生不全をきたす疾患群で、エネルギー需要の多い脳や、脂肪酸β酸化が盛んな臓器である心臓、骨格筋、肝臓などが障害されやすい。典型的には、発熱や運動などのエネルギー需要が増大した時や、下痢・嘔吐などのエネルギー供給が低下した際に、重篤な低血糖や横紋筋融解症などをきたすが、近年は成人期に慢性的な筋痛や筋力低下などを契機に診断される例の報告も増えてきており、従来よりも幅広い臨床像を呈することが明らかになりつつある。FAODsには、タンデムマス対象疾患以外にも、近年 Leigh 脳症の重要な原因として注目されている ECHS1 異常症など臨床的に重要な疾患もあるが、ここでは対象疾患についてのみ概説する。

FAODsにはタンデムマス・スクリーニングの対象疾患にみられる臨床像を表にまとめた（表1）。原則として筋症状がみられない MCAD 欠損症や CPT-1 欠損症を除くといずれも類似した臨床像を呈する事がわかる。

表1. 脂肪酸代謝異常症の主な症状

疾患名	遺伝子	代表的な臨床症状			
		低血糖・ Reye様症候群	心筋障害	骨格筋障害	その他
カルニチンサイクルの異常					
全身性カルニチン欠乏症	SLC22A5	●	●	●	
CPT-1欠損症	CPT1	●			尿管管性アシドーシス
CPT-2欠損症	CPT2	●	●	●	
CACT欠損症	SLC25A20	●	●	●	腎奇形など
β酸化経路の異常					
TFP欠損症	HADHA, HADHB	●	●	●	網膜症、神経障害
VLCAD欠損症	ACADVL	●	●	●	
MCAD欠損症	ACADM	●			
電子伝達系の異常					
グルタル酸血症2型	ETFA, ETFB, ETFDH	●	●	●	腎奇形など

β酸化系の役割（図1）

脂肪酸はブドウ糖やグリコーゲンとならんでエネルギー代謝における根幹を担うエネルギー源である。糖質やグリコーゲンによるエネルギー供給が充足している状態ではグリセロールとパルミチン酸(C16)などの脂肪酸が結合してトリグリセリドとして貯蔵されるが、糖質やグリコーゲンによるエネルギーが不足すると再度脂肪酸に分解された脂肪酸はβ酸化を受け大量のエネルギーを供給する。ブドウ糖1分子から20のATPが産生されるのに対してパルミチン酸1分子からは129ものATPが産生される。

脂肪酸の利用状況（エネルギー代謝における β 酸化の重要度）は臓器によっても異なり、心筋においては常に主要なエネルギー源として利用され、肝臓や骨格筋においても積極的にエネルギー源として利用されている。これらの β 酸化経路ではブドウ糖が生成されるわけではないが、健常人では脂肪酸 β 酸化経路から豊富なエネルギーが供給されることで、ブドウ糖の消費量が抑制され、ここにアミノ酸などから少量のブドウ糖を産生する糖新生系と一緒に働くことで低血糖という重篤なエネルギー障害を巧妙に回避している。また、ブドウ糖とケトン体しかエネルギー源として利用できない脳では、肝臓での β 酸化によって産生されるケトン体が血流を介して脳へ供給されることで間接的に脳を低血糖から守る仕組みもある。

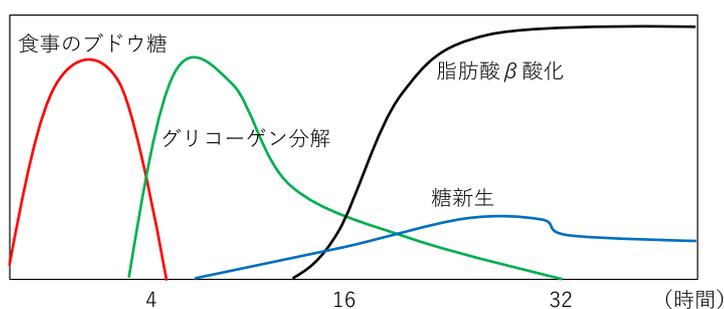


図1. 食後におけるエネルギー供給源の経時的変化
一般に、低年齢になるほど各要素が必要とされるまでの時間が短くなる傾向がある

病態生理

FAODs では β 酸化に関わる酵素などの機能喪失によって、生理的なエネルギーのバックアップシステムが働かないためにエネルギー障害をきたす。欠損酵素の違いはあっても最終的にはエネルギー枯渇がその病態の中心であることから、それらの臨床像にも共通項が多いことが特徴である。また、エネルギー需要において脂肪酸の重要性が大きくなる飢餓時や感染症罹患時、運動時などは急激な発症の契機になることが多いのも重要な共通点である。FAODs では CPT-2 欠損症や MCAD 欠損症の臨床像に代表されるように、平時は一般検査所見や身体所見に異常を認めないにも関わらず、ひとたび発症すると初回の発作で致命的経過をとり得ることも少なくない。加えて急性発作は一般生化学検査や身体所見から予測不能であることから、未発症のスクリーニング発見例であっても十分な注意が必要である。本ガイドラインの各項では、急性発症を予防するためのシックデイにおける対応につい

でも強調している。各疾患のガイドラインをご参照いただきたい。