

全身性カルニチン欠乏症

OCTN2 異常症

Carnitine uptake defect

Carnitine deficiency, systemic primary (CDSP)

(OMIM #212140)

本ガイドラインに記載されているエビデンスレベル、推奨度等は以下のとおりである。

保険適応について

治療薬

\*保険適応であるもの

\*\*医薬品として認められているが、現時点で保険適応でないもの

\*\*\* 試薬など医薬品でないため、倫理委員会等を経て用いるべきもの

検査

\*保険適応であるもの

\*\*保険適応ではなく、研究レベル、自費レベルであるもの

推奨度

A I～IIIのエビデンスに基づく推奨で行うべきもの

B 生化学的、病態的に妥当性があり、症例で効果があると報告されており行うべきもの

C 症例で効果があると報告されており、考慮すべきもの

D 生化学的、病態学的に妥当性はあるが反対意見もあるもの

E 科学的根拠や症例報告などに基づいて行ってはいけないこと

## 1 疾患概要

### 病態

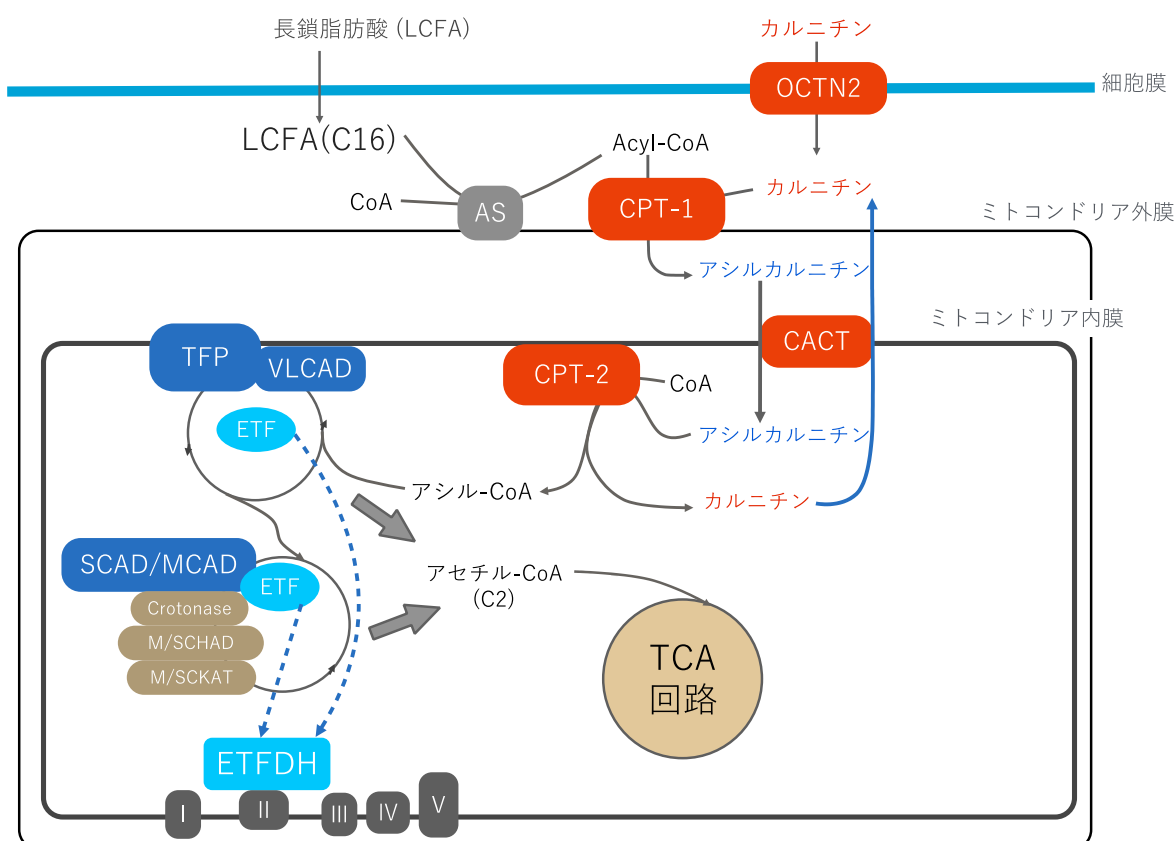
全身性カルニチン欠乏症は脂肪酸代謝異常症(fatty acid oxidation disorders: FAODs)の1つである。脂肪酸代謝異常症はミトコンドリアでの脂肪酸 $\beta$ 酸化が障害されることでエネルギー産生不全を来す疾患群であり、その臨床像は共通する部分が多い。典型的には、脂肪酸 $\beta$ 酸化が盛んな臓器である心臓、骨格筋、肝臓などや、エネルギー需要の多いにも関わらずケトン体産生がされない事でエネルギー枯渇に陥りやすい脳などが障害されやすい。FAODsでは発熱や運動などエネルギー需要が増大する時や、下痢・嘔吐・飢餓などのエネルギー供給が低下した際に、通常であれば利用される脂肪酸をエネルギー源として利用できないため、重篤な低血糖などをきたす。

全身性カルニチン欠乏症は細胞膜上に局在するカルニチントランスポーター(OCTN2)の機能低下が原因で、細胞内カルニチンが欠乏し、結果として長鎖脂肪酸代謝異常症と類似した臨床像を呈する[1]。典型的には無治療のまま放置されると、乳幼児期に低血糖、肝機能障害、心筋障害、不整脈などをきたし、突然死あるいは重篤な後遺症を残し得る。新生児マススクリーニング(NBS)により早期診断できた場合、レボカルニチン内服のみで著しく予後改善が期待できる。一方、採血時の低栄養や母体のカルニチン欠乏などを反映した二次性カルニチン欠乏による偽陽性例が多いことや、罹患者であっても現状の基準値では見逃し例が生じうる事から、わが国では二次対象疾患として分類されている。タンデムマス・スクリーニングの普及に伴い、母体の罹患者が診断されることも増えてきた。NBSを契機に診断された症例の中には母体例も含めて無症状で経過する例もあり、従来考えられていたよりも幅広い臨床スペクトラムがあると考えられる。

### 代謝経路

パルミチン酸(C16)に代表される長鎖脂肪酸はそれ単独ではミトコンドリア内に移動する事が出来ないため、カルニチン抱合を受けることで能動的に長鎖脂肪酸を輸送する仕組みが存在する(カルニチンサイクル)。長鎖脂肪酸は細胞内でアシル CoA となったのち、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I

(CPT1)によってアシルカルニチンに変換され、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)でミトコンドリア内に輸送され、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT2)によって再度アシル CoA とすることでβ酸化の基質となるアシル CoA を供給する。本疾患ではこの一連の流れに必須であるカルニチンを細胞内に能動的に取り込むトランスポーター(OCTN2)の先天性な機能喪失により細胞内のカルニチン濃度が低下し、結果としてミトコンドリアβ酸化が著しく障害される。OCTN2は腎尿細管上にも発現しており血中カルニチン濃度を適正に保つために再吸収をしているが、本疾患では尿中へのカルニチン喪失により、血中カルニチン値も著しく低値となる。本症患者ではカルニチンの経口大量投与によってある程度の血中遊離カルニチン濃度上昇が期待できる。カルニチンは小腸粘膜上皮から吸収されるが、そこでは OCNT2 による能動的な吸収以外に OCTN2 に依らない受動的な吸収や他のトランスポーターによる吸収が関与しているためと考えられている。



OCTN2; カルニチントランスポーター、 CPT1; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I、  
CPT2; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II、 CACT; カルニチンアシルカルニチント

ランスロカーゼ、 TFP; ミトコンドリア三頭酵素、 VLCAD; 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素、 MCAD; 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素、 ETF; 電子伝達フラビンタンパク、 ETFDH; 電子伝達フラビンタンパク脱水素酵素、 SCAD; 短鎖アシル-CoA 脱水素酵素、 SCHAD; 短鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素、 MCKAT; 中鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ、 SCKAT; 短鎖 3-ケトアシル-CoA チオラーゼ、 AS; アシル-CoA 合成酵素

## 疫学

約 196 万人を対象としたパイロット研究の結果によると約 26 万人に 1 人の発見頻度であったが[2]、秋田県で行われた保因者の解析では約 4 万人に 1 人の有病率と試算されており[1]、NBS では発見されない症例もあると考えられている。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

#### ① 発症前型

新生児マススクリーニングや、家系内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 乳幼児期発症型

低血糖や心筋症、筋力低下が主要な症状である。哺乳間隔が長くなり始める乳児期後期から 4 歳までの発症が多い[3]。低血糖で発症する場合は、他の脂肪酸代謝異常症と同様に、長時間の絶食や感染に伴う異化亢進が発症の契機になることが多い。心筋症として発症する場合は、肥大性、拡張性のいずれの臨床像もとり得る[4, 5]。骨格筋症状は筋力低下や筋痛が主体となる事が多く、横紋筋融解症を呈する事は他の長鎖脂肪酸代謝異常症に比べて少ない。

#### ③ 遅発型

成人期を中心に診断される症例が含まれる。無症状であり偶然発見される例から、妊娠を契機に易疲労性が出現したり急性発症したりする症例、ミオパチーや易疲労性から心筋症や不整脈を契機に診断される症例まで、幅広い臨床像が報

告されている[6]。

## ① 臨床所見

本疾患はNBSで全例を発見出来ない可能性が指摘されている。タンデムマス・スクリーニングが新生児期に行われていても、乳幼児期に急性発症する症例はあると考えられる。また、現時点では二次対象疾患として位置づけられており、地域によってはスクリーニング対象とされていない場合もあり注意が必要である。

発症形態は大きく3つに分けることが出来る。すなわち A) 低血糖症状・急性脳症として発症する場合、B) 心筋症として発症する場合、C) 学童期～成人期に筋症状や倦怠感を呈する場合、である[3]。低血糖などの症状は、他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となる事が多い。好発時期は5ヶ月頃から4歳までに多く、急激な発症形態から急性脳症やReye様症候群と臨床診断されることもある。心筋症として発症する場合は、肥大性心筋症の報告が多いが、一部では拡張型心筋症の臨床像もとり得ると報告されている。1歳以降に発症する事が多く、心筋症に引き続き致死的不整脈も報告されている。近年はQT短縮症候群の合併も報告されている。学童期以降にも、筋痛や筋力低下、心筋症状、易疲労性、持久力低下などを契機に診断される症例がある。その他、まれな症状として貧血や近位筋の筋力低下、発達遅滞、心電図異常などを契機として診断された症例も存在する。発症年齢は幅広く、学童期から成人期まで、広く分布する。本症罹患女性は、妊娠によって易疲労性や不整脈の顕在化、増悪を認める場合がある。また、タンデムマスによる新生児マススクリーニングで新生児の遊離カルニチン低値を契機に母体の全身性カルニチン欠乏症が診断される事も少なくない。このような母体例も約半数は妊娠中に易疲労性などの何らかの症状を認めると報告されている。

### ① 意識障害、けいれん

低血糖、二次性高アンモニア血症によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はReye様症候群と臨床診断される場合も多い。

## ② 心筋症状

心筋症は1歳以降に発症することが多い。成人期にも発症が報告されており、肥大性・拡張性のいずれの病像も呈し得る[7-10]。

## ③ 不整脈

心筋症に伴うことが多い。心筋症を認めない場合であっても致死的な不整脈の報告がある。近年、QT短縮症候群の合併が報告されている[11, 12]。

## ④ 肝腫大

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。

## ⑤ 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。症状が反復することも特徴である。本疾患では他の長鎖脂肪酸代謝異常症に比べて横紋筋融解症に至る症例は少ない。

## ⑥ 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

## ⑦ 発達遅滞

発達遅滞を契機に診断に至る場合もある。診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作が要因の1つと考えられる。

## ② 参考となる検査所見

### ① 非～低ケトン性低血糖

低血糖の際であっても、血中および尿中ケトン体が上昇しない、または血糖値に比してケトン体の上昇が乏しい。低ケトン性の目安は低血糖時に本来産生されると推定されるケトン体量を明らかに下回る場合をいう。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

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  $\beta$  酸化異常が疑われる。

② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には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

非発作時に軽度高値であっても、急性期には著明高値となることもある。

④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。通常は中等度までの上昇にとどまる事が多い (300  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (180  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) 程度)。無治療安定期では軽度の上昇が見られる事も多い。

⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の病理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 血清アシルカルニチン分析 (\*\*)

遊離カルニチン(CO)の低下が最も重要な所見である。ろ紙ではなく血清アシルカルニチン分析が推奨される。一方、CO 値のみでは本疾患の鑑別は出来ない。本疾患では、CO 以外のアシルカルニチンも全般に低値を示す。遊離カルニチン低値は CPT2 欠損症や CACT 欠損症、その他有機酸代謝異常症などに伴う二次性カルニチン欠乏症、哺乳確立が遅れた場合の低栄養、Fanconi 症候群、母体のカルニチン欠乏症、ピボキシル基を含む抗菌薬の長期内服、バルプロ酸内服症例の一部などでもみられる事があるので鑑別が必要である[14, 15]。CPT2 欠損症や CACT 欠損症、いくつかの有機酸代謝異常症については、アシルカルニチン

分析における特徴的なプロフィールが全身性カルニチン欠乏症との鑑別に有用である。ピボキシル基を含む抗菌薬内服時には C5 (イソバレリルカルニチン) の上昇がみられる。

ろ紙血では、採血条件が悪い場合は遊離カルニチン値が高く測定される場合もあり注意が必要である[13]<sup>注1)</sup>。

## ② カルニチン分画(血清) (\*)

本疾患では遊離カルニチン低値 (20  $\mu\text{mol/L}$  以下) を認める。

補足：血清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。参考基準値としては、遊離カルニチン 45-91  $\mu\text{mol/L}$ 、アシルカルニチン 6-23  $\mu\text{mol/L}$  とされる(14)。

## ③ 尿中遊離カルニチン分画排泄率 (\*)

二次性カルニチン欠乏症との鑑別には尿中遊離カルニチン排泄率が有用であり、同時期に採取した血清および尿を用いる[16]<sup>注2)</sup>。本疾患では2~10%を超える[17]。保因者の一部は罹患者の値とオーバーラップする事もある[18]。この検査はカルニチン内服下や、Fanconi 症候群に代表される尿細管障害を有する病態では評価が出来ないので注意が必要である。

$$\text{尿中遊離カルニチン排泄率} = \frac{\text{尿中遊離カルニチン} \times \text{血清クレアチニン}}{\text{血清遊離カルニチン} \times \text{尿中クレアチニン}} \times 100 (\%)$$

(注1)検体採取・保存について：血液ろ紙を常温で長く放置した場合や、乾燥が不十分で保存した場合、アシルカルニチン値は低くなり、遊離カルニチンが上昇する。検体採取後は十分に乾燥させたのち、可能であれば乾燥剤を入れて冷凍保存することが望ましい。

(注2) 血清および尿中遊離カルニチン値は、タンデムマスによるアシルカルニチン分析で測定可能であるが、商業ベースで行われているカルニチン分画を血清、尿検体で提出することでも検査できる (\*)。

## ④ 脂肪酸代謝能検査 (in vitro probe assay) (\*\*)



タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の内外遊離カルニチン濃度を比較することで OCTN2 の機能解析ができる。放射性同位元素を用いた評価は行われることが少なくなった。遺伝子解析による変異が同定されない症例などでは有用な検査である。国内での検査可能施設について以下のホームページで参照可能である (<http://www.jsiem.com/>)。

#### ⑤ 遺伝子解析 (\*\*)

OCTN2 遺伝子(*SLC22A5*)の解析は確定診断の有力な手段である。約 80%程度のアレルに変異が同定される。遺伝子型と表現型の明確な相関は確認されていないが、ミスセンス変異例や in-frame 欠失を持つ症例は、フレームシフト変異やナンセンス変異を持つ症例に比べて臨床像が軽い傾向がある。変異のほとんどは弧発例であり、好発変異は知られていない[5, 19, 20] [21]。

#### ⑥ 尿中有機酸分析 (\*)

非～低ケトン性ジカルボン酸尿を呈し、脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られることが多い。本疾患では補助的な検査にとどまる。

#### ⑦ 鑑別診断

1) CPT2 欠損症や CACT 欠損症などの遊離カルニチンが低下する脂肪酸代謝異常症の他に、カルニチンの尿中への排泄増加による二次性カルニチン欠乏症をきたす有機酸・脂肪酸代謝異常症、2) 低栄養（新生児期の哺乳確立遅延、長期の経管栄養や経静脈栄養など）、3) Fanconi 症候群のほか再吸収障害がみられる場合、4) 母体のカルニチン欠乏症、5) 医原性：ピボキシル基を含む抗菌薬の長期内服症例、バルプロ酸内服症例の一部

#### ⑧ 診断基準

疑診：①もしくは②で特徴的な所見がみられた場合疑診とする。

確定診断：上記に加え、③で明らかな異常所見を認めた場合は、生化学的に診断確定として治療を開始する。診断の根拠となる検査のうち④もしくは⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、確定診断とする。

## ⑨ 新生児マススクリーニングで本症を疑われた場合

### ① 確定診断

生化学診断については血清遊離カルニチン(CO)の低下が最も重要な所見であるが、遊離カルニチン値のみでは鑑別の対象となる二次性カルニチン欠乏症の区別は出来ない。遊離カルニチン値は一般に新生児期に最も低いが、乳児期早期にはほぼ成人と同程度まで上昇する。精密検査を目的として受診した際にはろ紙血で再検を繰り返すのではなく、血清アシルカルニチン分析を行う事が望ましい。また、血清遊離カルニチンが低値の場合は、尿中遊離カルニチン分画排泄率の評価、遺伝子解析などを行い速やかに確定診断を行うことが望ましい。

NBS における精密検査は可能な限り経験のある専門家が行なうべきであるが、それらが難しい場合はタンデムマス・スクリーニング普及協会のコンサルテーションセンター (<https://tandem-ms.or.jp/>)、先天代謝異常症の専門家の意見を聞くことが可能である。

CO 低値は CPT2 欠損症や CACT 欠損症などの遊離カルニチンが低下する脂肪酸代謝異常症の他に、カルニチンの尿中への排泄増加によって二次性カルニチン欠乏症をきたす有機酸・脂肪酸代謝異常症、母体や児に対するピボキシル基を含む抗菌薬投与による影響、哺乳確立・経腸管栄養が遅れた場合、Fanconi 症候群、母体のカルニチン欠乏症などでもみられる事があるので鑑別が必要である[14, 15]。多くの有機酸・脂肪酸代謝異常症は、尿中有機酸分析や血清アシルカルニチン分析でもそれぞれの疾患に特徴的な生化学所見により鑑別可能である。ピボキシル基を含む抗菌薬は児が内服している場合はもとより、母体が内服

した場合の影響も知られており、いずれも問診に加え C5 アシルカルニチンの上昇が確認できる場合が多い。低栄養に伴うカルニチン欠乏症は偽陽性の原因として頻度が高い。この場合、児の哺乳状況や栄養の背景などが診断の手がかりになる事が多い。徐々に C0 値が上昇することも重要な所見である。Fanconi 症候群では一見して尿中遊離カルニチン排泄率が高くなるが、アミノ酸などの他の物質の排泄も上昇することで鑑別が出来る。新生児マススクリーニングが始まり、児の C0 低値を契機に全身性カルニチン欠乏症が診断される母体例が散見されるようになった。母が罹患者である場合、出生後早期の C0 値は経胎盤的に移行した遊離カルニチンを反映するため低値となる。加えて母乳中の遊離カルニチンも低値になることから児の C0 低値が遷延する事などが診断の契機となる事もある。

## ② 確定診断までの対応

本症の新生児期発症はまれではあるが、マススクリーニングで陽性となった場合、血清アシルカルニチン分析を行うと同時に、少なくとも、血糖、血液ガス、アンモニア、トランスアミナーゼ、CK、遊離脂肪酸、心エコー・心電図などの検査を行う[6]。これらの検査で異常所見を認める場合は、入院として罹患児に準じた治療・経過観察が望ましい。タンデムマス所見以外の検査で異常が見られない場合、ただちに入院や薬物治療は必須ではない。しかし、診断確定するまでのカルニチン内服の是非についての定見はないものの、必要に応じての治療開始は妨げられるものではない。その際も必ず 3 時間以上は哺乳間隔をあけない様に指導し、感染兆候などがあれば罹患児に準じて 後述の sick day としての対応を行う[22]。

一般生化学的検査で異常を認めない症例では通常の母乳あるいは普通ミルク栄養とし、慎重に経過観察をおこなう。

## Sick Day の対応

38 度を超える発熱や嘔吐、下痢などを認めた場合は Sick day として扱い、代謝不全を予防する目的で厳重に管理を行う必要がある。本疾患では L-カルニチンを十分に内服出来ている事が重要である。食欲不振や胃腸炎により十分な内服が出来ていない場合は重篤な代謝不全をきたすリスクが高まる。その際は他

の脂肪酸代謝異常症と同様に入院の上、十分な糖の輸液、L-カルニチンの投与などを行う必要がある。脂肪酸代謝異常症の中には、哺乳可能である症例も重篤な代謝不全（低血糖発作、突然死）の報告もあるため、**sick day** 時には原則入院管理を行うことが強く推奨される。緊急時には 24 時間対応可能な医療施設の協力も重要となるため、平時より救急病院とも連携をとりながら診療にあたる必要がある。

### 1. 患者家族への説明

本疾患の代謝不全予防には十分な量のカルニチン内服が重要である。無治療の状態では他の脂肪酸代謝異常症と同様に、代謝不全をおこせば、救命が困難、もしくは重篤な後遺症を残す可能性もある。本疾患では、十分量のカルニチン内服が来ている事が重要であるため、**Sick day** に内服や哺乳が困難になる場合は、その時点で活気・機嫌など理学所見や検査所見で異常を認めなくても、入院が必要となる場合があることを、繰り返し説明することがきわめて重要である。また、旅先などでかかりつけ以外を受診する場合には、軽微な症状であってもブドウ糖輸液や入院が必要なことを、その時の担当医に家族がしっかり伝えられるよう患者・家族への教育も行っていく（旅先などでは紹介状を持参しておく方が望ましい）。

### 2. 輸液（推奨度 B）

全身状態が良好であっても、発熱、嘔吐、下痢時にはブドウ糖輸液を十分量行う（目安：GIR5-10mg/kg/min）。

例） 1号輸液（糖濃度 2.6%）+50%ブドウ糖 20ml=6.9%糖濃度輸液

⇒水分量 100ml/kg/day に投与することで GIR4.8mg/kg/min となるので、維持輸液もこのブドウ糖濃度を目安とする。

輸液治療中であっても、異化亢進を示唆する所見（CK や肝逸脱酵素上昇）が強い場合などや全身状態が悪化する場合には、急性期の管理に準じて迅速に対応する。

### 3. 体温管理：（推奨度 B）

本疾患では体温を 38℃以下で管理することが重要である。NSAID（メフェナム酸、ジクロフェナクなど）はβ酸化酵素の活性低下を引き起こす可能性がある

り使用すべきでないが(推奨度 E)、アセトアミノフェンは安全に使用できる(推奨度 C)。

注) カルニチンを下げる作用を有するピボキシル基をもつ抗生剤は禁忌である[23]。外来診療を行う他科の医師との間で意思統一が必要である。

## 診断確定後急性発作を発症した場合の診療

急性期の治療方針は「1 代謝救急診療ガイドライン」も参照

脂肪酸酸化異常症の診療で最も重要なことは、代謝不全の予防である。Sick day の対応「1. 患者家族への説明」にもあるように、脂肪酸酸化異常症の急性発作・代謝不全は重篤な転帰に至ることが多い。日常の診療時から十分な説明が必要である。急性発作・代謝不全の際には集中治療を要する。

診断例で適切なカルニチン投与が行われている症例においては原則として急性代謝不全を来す事は無いとされているが、呼吸器感染症や胃腸炎により内服が出来ていない場合は低血糖などで急性発症する可能性がある。また、前述のとおり本疾患は NBS で全例が発見されないと考えられるため、乳児期以降の急性発症は NBS 導入後も起こりえると考えられるが、ここでは診断確定された症例が急性発作を発症した場合について記述する。

本疾患では、GIR 5~7mg/kg/min 程度の輸液で血糖を維持出来ることも多い。ブドウ糖輸液の量は年齢に応じて減量する。特別な食事療法は原則として必要ない。適切な輸液と L-カルニチンの投与が治療の原則となる。

### ① 急性発作時の救命処置

- (1) 呼吸不全に対する人工呼吸管理。
- (2) 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。

### ② 代謝異常に対する対処

- (1) グルコースを含む補液 (推奨度 B)

異化状態を避けて同化の方向に向ける。細胞内に十分なグルコースを補充し、脂肪酸の分解を抑制することにより、有害な脂肪酸代謝産物の生成を抑える。

- a. 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。
- b. GIR 7~10mg/kg/min を目安に中心静脈カテーテルを留置して輸液する。
- c. 高血糖を認めた場合は、インスリンを 0.01~0.05 単位/kg/hr で開始することを考慮する。インスリンは細胞内へのグルコースの移行を促すことにより、代謝を改善させる働きがあるとされている。

#### (2) L-カルニチン投与 (推奨度 B)

急性期においては L-カルニチン 300mg/kg/day を目安に経静脈的持続投与を行う。上記の量は目安であり、実際にはより多量もしくは少量になる場合もある。L-カルニチン投与にあたっては血清遊離カルニチンが正常下限である 20 nmol/ml 以上を目標としモニターしながら投与量を調整する事がすすめられる。経口投与ができる場合、通常の治療量 100-400 mg/kg/day 分 4 投与する。

#### (3) 代謝性アシドーシスに対する適切な輸液・薬物療法 (推奨度 B)

他の有機酸代謝異常などに比べ、一般に脂肪酸酸化異常症では代謝性アシドーシスは重篤ではないが、必要に応じて対応する。

#### (4) 高アンモニア血症 (推奨度 B)

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。脂肪酸酸化異常症では輸液のみで改善が得られる場合もある。

#### (5) 体温管理 (推奨度 B)

NSAID (メフェナム酸、ジクロフェナクなど) は  $\beta$  酸化酵素の活性低下を引き起こす可能性があり使用すべきでないが、アセトアミノフェンは、積極的な使用がすすめられる。高体温はさけたほうがよいが、脳低温療法に関するコンセンサスはない。

### ③ 急性期の評価項目

#### (1) 一般検査

血算、血液凝固系検査、一般生化学検査 (電解質、AST、ALT、Cre、BUN、LDH、CK (CK-MB)、血糖など)、血液ガス分析、アンモニアに加え、乳酸、ピルビン酸、

遊離脂肪酸、血中/尿中ケトン体、血清アシルカルニチン分析（ろ紙血でのアシルカルニチン分析より優先される）もしくは、血清カルニチン2分画、尿中有機酸分析、尿中ミオグロビンを測定する。（即日検査ができない場合は保存検体を $-4^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存する）

#### （2）心機能の評価

心筋症を発症することがあり（肥大型・拡張型ともにみられる）超音波検査による評価が必要となる。また重篤な伝導障害、不整脈が突然出現することもあり心電図でのモニタリングは必須である。

#### （3）腹部臓器の評価

脂肪肝・肝腫大の有無の評価を行う。

### ③ 横紋筋融解症に対する治療

横紋筋融解を認める場合は、ブドウ糖を含む大量輸液、アルカリ化を行う。

## 慢性期の管理

診断時に症状を有する症例はもちろん、無症状で診断された症例についても原則としては下記の治療が推奨される。生涯無症状であると予想される例も報告される一方、成人期における致死的不整脈や心筋障害、易疲労性などを呈する症例が報告されている。現時点ではこれらの発症の有無を予測する事は出来ない[24]ため、将来のリスクを考慮した場合、治療開始することを推奨する。

#### ① L-カルニチン（エルカルチンFF錠もしくは内用液®）大量投与（推奨度B）

L-カルニチンの大量投与が唯一にして最も有効な治療である。投与量は100-400 mg/kg/day 分4投与（乳幼児）、もしくは分3投与（成人）が推奨される。本患者ではカルニチンを大量投与しても血中遊離カルニチン値は正常下限かそれ以下にとどまる場合もある。

治療開始後は定期的に血清遊離カルニチン値をモニターする必要がある。レボカルニチン内服量は血清遊離カルニチン値の正常下限である20 nmol/ml以

上を目安として増量するが、目標遊離カルニチン値に対する有力なエビデンスはない。血清遊離カルニチン値はレボカルニチン内服後 4 歳までは原則として 2 ヶ月に 1 回程度、以降は 3-6 ヶ月に 1 度の頻度でチェックする。

## ② 日常生活指導、運動、食事

L-カルニチンの内服が適切に行われている状況では、一般的な日常生活における制限はない。本症では内服が出来ない場合、血中遊離カルニチンが速やかに低下するので、感染（特に胃腸炎など）の際には速やかにブドウ糖を含む輸液を十分量行う事が急性発症の阻止に重要である。（推奨度 B）

何らかの理由で L-カルニチンの内服が出来ない場合であっても直ちに発症する可能性は低いと考えられるが、下記の脂肪酸代謝異常症における最大食事間隔を参考にしながら異化亢進を防ぐ事が重要である。

脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安（推奨度：B）

	日中	睡眠時
新生児期	3 時間	
6 ヶ月まで	4 時間	4 時間
1 歳まで	4 時間	6 時間
4 歳未満	4 時間	8-10 時間
4 歳以上 7 歳未満	4 時間	10 時間

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。



## 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、発熱時や感染症罹患時の対応、薬物療法に関しては、前述の通りである。感染症が契機となり発症、症状の増悪を認めることが多いため、予防接種は可能な限り積極的に推奨する。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 ヶ月毎の外来受診

学童期以降：年 4 回程度の定期受診

### 観察項目

① 身長、体重、頭囲：成長曲線を評価しながら、急激な増減に注意する。

② 発達検査：受診ごとにマイルストーンのチェックを行なう。

1 歳半、3 歳、6 歳時には新版 K 式または WISC を用いての評価を行なう。

③ 栄養評価：1 回/年、現状把握のために栄養評価、栄養指導を行なう。

④ 血液検査

治療開始後は定期的に血液検査を実施する（検査項目の一例を下記に記載）。

乳児期は 1 ヶ月に 1 度、以降は 2 ヶ月に 1 度の検査が望ましい。

- ・ AST、ALT、CK

- ・ 血糖、血液ガス、アンモニア

- ・ 血清アシルカルニチン分析：ろ紙血よりも血清の方が軽微な変化を捉えやすいが、食事のタイミングなどの影響を受けやすい。内服 3-4 時間後が望ましいが、必ずしも空腹時でなくて良い。

- ・ NEFA、ケトン体、アミノ酸分析

⑤ 腹部エコー：1 回/年。肝機能障害がみられる時は適宜行う。

⑥ NEFA、ケトン体、アミノ酸分析は適宜検査を行う。

⑤ 画像検査

1) 心エコー、心電図

本疾患では心筋症の報告があるため定期的な心エコー検査を行う。無症状で

あっても最低1回/年、異常所見がある場合は症例に応じて適宜追加する。心性頻拍（心室細動、心室粗動）、QT短縮症候群をはじめとする不整脈の報告があるため、心電図検査も定期的に行う。無症状であっても1回/年、異常所見がある場合は症例に応じて適宜追加する。

## 2) 腹部エコー

脂肪肝や肝腫大が見られることがあるため、肝機能異常が見られる場合は適宜行う。

## 3) 筋肉MRI、DEXA

T1強調像やSTIRでの異常高信号が見られる場合がある。筋症状がある場合はDEXAで筋肉量を評価する。

## 4) 頭部MRI

小児期は1-3年に1回程度の評価を考慮する。

# 遺伝カウンセリング

本疾患は常染色体劣性遺伝形式で遺伝する疾患である。確定診断後には、適切な時期に遺伝カウンセリングをおこなうことが望ましい。本疾患は児のNBSを契機に母の罹患が明らかになる事もある。この場合も適切な遺伝カウンセリングが必要になる。同胞のスクリーニングも必要に応じて行う。

# 成人期の課題

脂肪酸代謝異常症全般と同様に本疾患についても長期的な自然歴は明らかになっていない部分が多い。特に成人期、遠隔期についての病態は定見が得られていない。乳幼児期に低血糖やReye様症候群として発症した乳幼児発症型の症例が次第に筋型の表現型を呈することはしばしば経験される。本疾患では、成人未治療例での若年性心筋梗塞や致死的不整脈など突然死例も報告されており、発見時に無症状であっても遠隔期の合併症を予防するために治療が望ましい。

治療の原則は上述の通り、レボカルニチンの内服と異化亢進の回避である。成

人期においては飲酒、運動、妊娠、外科手術などは代謝不全を惹起する要因になりうるので、注意が必要である。なお、平成 27 年 7 月にカルニチン回路異常症の 1 つとして難病指定されている（指定難病 316）。

- ① 生涯にわたるカルニチン内服の継続：継続的に十分量のカルニチン内服を継続し、十分な食事と適切な食事間隔を維持しながら生活する事がきわめて重要である。このような治療によって、低血糖や肝障害、骨格筋症状、心筋症状を予防できる。
- ② 飲酒：本疾患と特異的な関係はないが、飲酒により糖新生が障害される等の機序で低血糖をきたすことが知られており、飲酒自体が脂肪酸代謝能を低下させるという報告もある[25]。また飲酒による不適切な食事内容(欠食含む)や嘔気の誘発は代謝不全発作を引き起こす可能性がある。同じ脂肪酸代謝異常症である MCAD 欠損症の成人例においては飲酒後の死亡例が報告されており、過度な飲酒は控えるべきである。
- ③ 運動：適切な内服下においては、原則として制限は不要と考えられている。しかし、何らかの筋症状を呈する場合は臨床像や検査値を勘案しながら、個別の制限が必要となる可能性もある。
- ④ 妊娠・出産：出産した児の新生児マススクリーニングを契機として発見される例の多いことから、罹患者であっても産科的な問題がない限り必ずしも帝王切開等は必要ないとされている。ただし、妊娠時にはエネルギー需要が増すことに加えて、血清遊離カルニチンも生理的に低下することから、慎重な臨床症状の観察と定期的な血清アシルカルニチン分析を行い、必要に応じて L-カルニチン内服増量を考慮する。他の脂肪酸代謝異常症では出産後の臨床像増悪が報告されているので、出産後も血液検査を含めて注意深い対応が必要である。
- ⑤ 外科手術：術前後（や鎮静）の絶食時間が長ければ発作を誘発する可能性があるため、術前後は十分なブドウ糖輸液の投与が必要である。また、揮発性の麻酔薬やプロポフォールは長鎖脂肪酸鎖を含むため避けるべきと考えられ

ていたが、近年では周術期に十分なブドウ糖輸液を行った上で、持続的な血糖と CK のモニタリングを行っていれば、特に禁忌とすべき麻酔薬はないとされる[26, 27]。

- ⑥ 医療費の問題：血清カルニチン値を保つため、レボカルニチンの大量内服の必要がある。筋症状によって就労に制限をうけることもある。

#### 参考文献

1. Koizumi, A., et al., *Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency*. Hum Mol Genet, 1999. 8(12): p. 2247-54.
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, in 厚生労働科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 総合研究報告書 (研究代表者 山口清次) . 2012. p. 27-31.
3. Charles A. Stanley, M.J.B., Nicola Longo, *Plasma Membrane Carnitine Transporter Defect*, in *The online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. 2011. p. Chapter 101.1.
4. Cano, A., et al., *Carnitine membrane transporter deficiency: a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia*. Pediatr Cardiol, 2008. 29(1): p. 163-5.
5. Stanley, C.A., *Carnitine deficiency disorders in children*. Ann N Y Acad Sci, 2004. 1033: p. 42-51.
6. Magoulas, P.L. and A.W. El-Hattab, *Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management*. Orphanet J Rare Dis, 2012. 7: p. 68.
7. Longo, N., C. Amat di San Filippo, and M. Pasquali, *Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006. 142C(2): p. 77-85.

8. Agnetti, A., et al., *Primary carnitine deficiency dilated cardiomyopathy: 28 years follow-up*. Int J Cardiol, 2013. **162**(2): p. e34-5.
9. Baragou, S., et al., [*A cause of dilated cardiomyopathy in child: Primary carnitine deficiency.*]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2011.
10. Kinali, M., et al., *Diagnostic difficulties in a case of primary systemic carnitine deficiency with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Eur J Paediatr Neurol, 2004. **8**(4): p. 217-9.
11. Perin, F., et al., *Dilated Cardiomyopathy With Short QT Interval Suggests Primary Carnitine Deficiency*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017.
12. Roussel, J., et al., *Carnitine deficiency induces a short QT syndrome*. Heart Rhythm, 2016. **13**(1): p. 165-74.
13. Fingerhut, R., et al., *Stability of acylcarnitines and free carnitine in dried blood samples: implications for retrospective diagnosis of inborn errors of metabolism and neonatal screening for carnitine transporter deficiency*. Anal Chem, 2009. **81**(9): p. 3571-5.
14. Lee, N.C., et al., *Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening*. Mol Genet Metab, 2010. **100**(1): p. 46-50.
15. El-Hattab, A.W., et al., *Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects*. Genet Med, 2010. **12**(1): p. 19-24.
16. 大浦敏博, *全身性カルニチン欠乏症とカルニチン療法*. 小児科, 1999. **40**(9): p. 1042-1048.
17. Frigeni, M., et al., *Functional and molecular studies in primary carnitine deficiency*. Hum Mutat, 2017. **38**(12): p. 1684-1699.
18. 小林, 弘. and 清. 山口, *【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】 有機酸・脂肪酸代謝異常 ミトコンドリア脂肪酸β酸化異常 カルニチン回路欠損症 全身性カルニチン欠乏症*. 日本臨床, 2012. 別冊(先天代謝異常症候群(上)): p. 505-509.
19. Li, F.Y., et al., *Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine*

- deficiency*. Hum Mutat, 2010. **31**(8): p. E1632-51.
20. Wang, Y., et al., *Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency*. Genet Med, 2001. **3**(6): p. 387-92.
  21. Rose, E.C., et al., *Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency*. Hum Mutat, 2012. **33**(1): p. 118-23.
  22. Spiekerkoetter, U., et al., *Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop*. J Inherit Metab Dis, 2009. **32**(4): p. 498-505.
  23. Rasmussen, J., et al., *Primary carnitine deficiency and pivalic acid exposure causing encephalopathy and fatal cardiac events*. J Inherit Metab Dis, 2012.
  24. Rasmussen, J., et al., *Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening*. J Inherit Metab Dis, 2013.
  25. Donohue, T.M., Jr., *Alcohol-induced steatosis in liver cells*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(37): p. 4974-8.
  26. Welsink-Karssies, M.M., et al., *Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency and Perioperative Management in Adult Patients*. JIMD Rep, 2017. **34**: p. 49-54.
  27. Allen, C., R. Perkins, and B. Schwahn, *A retrospective review of anesthesia and perioperative care in children with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*. Paediatr Anaesth, 2017. **27**(1): p. 60-65.