

疾患名：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
担当者：坊 亮輔

疾患概要

カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる脂肪酸代謝異常症の一つである。脂肪酸代謝異常症はミトコンドリアでの脂肪酸 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。

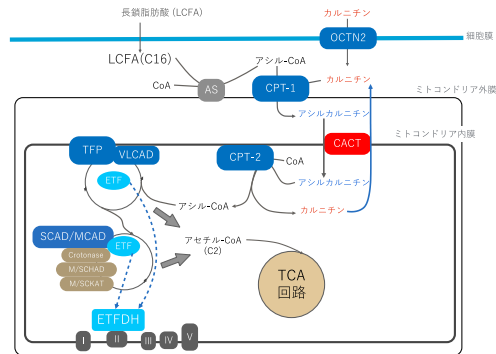
本邦における CACT 欠損症の報告は極めてまれであり、臨床像には不明な点も多い。海外の報告では胎内で心筋症を発症する新生児期発症型の重症例の報告が多くをしめる。本疾患については、他の脂肪酸代謝異常症にみられる筋症状で発見される遅発例の報告は極めて少ない(1,2)。本疾患では、新生児期には臨床症状を認めない症例であっても、感染症罹患を契機として突然死を起こしうる。発熱時や嘔吐時の対応には厳重な注意が必要である。

CPT2 欠損症が新生児マススクリーニング(NBS)における一次対象疾患に引き上げられたため、同じスクリーニング指標を用いる CACT 欠損症も今後診断例が増加する可能性がある。

代謝経路

カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）はカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I（CPT1）、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II（CPT2）とともにカルニチンサイクルを構成する（図 1）。その中で CACT はホモ 2 量体を形成してミトコンドリア内膜に局在し、アシルカルニチンをミトコンドリア内に輸送するとともにミトコンドリア内の遊離カルニチンを細胞質に返送する働きをもつ。CACT が欠損することで細胞質内の長鎖アシルカルニチンが蓄積し、遊離カルニチンも低下するため、アシルカルニチン分析では CPT2 欠損症と同じ所見になる。CACT の欠損により β 酸化の基質が輸送されずエネルギー産生低下や、二次的なミトコンドリア機能障害による症状を呈する。

図 1) 長鎖脂肪酸の代謝経路



OCTN2: カルニチントランスポーター、CPT-1: カルニチン/CoAミトコンドリアフェレター、CPT-2: カルニチン/CoAミトコンドリアフェレター、CACT: カルニチン/CoAミトコンドリアフェレター、TFP: ミトコンドリア内膜酵素、VLCAD: 極長鎖アシル-CoA酸化酵素、MCAD: 中鎖アシル-CoA酸化酵素、ETF: 電子伝達フラビンタンパク質、ETFHDH: 電子伝達フラビンタンパク質酸化酵素、SCAD: 短鎖アシル-CoA酸化酵素、SCAD/MCAD: 短鎖アシル-CoA酸化酵素、MCKAT: 中鎖アシル-CoA酸化酵素、SCFAT: 短鎖アシル-CoA酸化酵素、AS: アシル-CoA合成酵素

疫学

CACT 欠損症は極めて稀な先天代謝異常症であり、本邦での約 196 万人を対象とした NBS のパイロット研究結果では、発見例はなかった(3)。また、これまでに日本人症例は 3 例しか報告がなく、いずれも発症後の診断例で NBS 発見例はない(4,5)。

診断の基準

1. 臨床病型

脂肪酸代謝異常症は一般的に下記の 4 分類に分けられる。しかし、CACT 欠損症は多くが新生児期発症であり、乳幼児期発症型の頻度は低い。筋症状のみを主体とする明らかな遅発型に関しては報告がない(1,6)

① 発症前型

NBS 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

欧米の報告では約 80%の症例が新生児期にけいれん、無呼吸、不整脈、心筋症などで発症する。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、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。急性期を乗り越えても、その後の感染症を契機に代謝不全、不整脈などから死亡する報告も多い。

③ 乳幼児発症型

新生児期発症型にくらべ頻度は少ないものの、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(7,8)。NBS で無症状のうちに発見される可能性がある病型である。厳重な管理によって予後改善が期待できる。明確なエビデンスはないが、少なくとも小学校入学までは、後述する sick day の対策などを行い、厳格な管理が望まれる。

④ 遅発型

幼児期に無症状で、学童期に入って筋症状で発見されるような臨床像をさす。他の脂肪酸代謝異常症とは異なり、CACT 欠損症ではこれまでのところ本病型の報告がない。

2. 主要症状および臨床所見

1. 意識障害、痙攣

新生児期発症型、乳幼児期発症型で見られる。急激な発症形態から急性脳症、Reye 様症候群と診断され、本疾患が見逃される可能性もある。

2. 骨格筋症状

過去の報告では筋緊張低下などは比較的高頻度に合併するが、横紋筋融解症や筋痛などで発症する症例はみられない(1)。

3. 心筋症状

新生児期発症型を中心に、心不全、致死的な不整脈などがみられることがある。脂肪酸代謝異常症で一般的に認める心室性の不整脈に加え、本疾患では心房頻拍や伝導障害を起こすことが知られ、蓄積するアシルカルニチンの毒性が原因とされる(9)。

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

病勢の増悪時には著しい腫大、脂肪肝を認めることがある。

7. その他

新生児期発症型の一部の症例では先天奇形（小頭症、耳介変形などの外表奇形、嚢胞腎、肝石灰化、多小脳回）などを呈する場合もある。

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事が特徴である。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 酸化異常症が疑われる。

補足) 非～低ケトン性ジカルボン酸尿

脂肪酸代謝異常症では尿中有機酸分析*で安定期には異常を認めないが、異化亢進時に非～低ケトン性ジカルボン酸尿を認める。ただし本疾患に特異的な所見ではなく他の脂肪酸代謝異常症でも認められる所見であり、血清アシルカルニチンに対する補助的な検査にとどまる。

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。また、剖検時に強い脂肪肝を認める症例では本症も鑑別にあがる。

③ 高CK血症

いわゆる遅発型の報告例がないため、単独でみられることは少ないが、新生時期発症型の症例では肝逸脱酵素の上昇などと共にCK上昇をきたすことはある

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、**Oil red O 染色で脂肪滴を認める場合には脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見となる。**

4. 診断の根拠となる特殊検査

本疾患を疑った場合、ろ紙血アシルカルニチン分析の再検査をくりかえすのではなく、診断の根拠となる特殊検査を迅速に行う必要がある。ろ紙血アシルカルニチン分析では異常な生化学所見を検出できない可能性がある。より感度の良い血清アシルカルニチン分析が有用である。

① 血清アシルカルニチン分析**

本疾患の場合、周産期以降のろ紙血では長鎖アシルカルニチンの上昇が検出し難くなり見逃し例が発生する可能性がある。このため、より感度に優れる血清アシルカルニチン分析を行うことが望ましい(10)。血清アシルカルニチン分析では長鎖アシルカルニチン全般 (C16, C18, C18:1) の増加が特徴的である。急性期では C0 低値、(C16+C18:1)/C2 比高値が目立つ。これらの指標は CPT2 欠損症でも認めるため、両者をアシルカルニチン分析の結果で鑑別することはできない。また、本疾患は NBS でも CPT2 欠損症と同じ指標が用いられる。2018 年度からはこれまで使用してきた指標 C16, (C16+C18:1)/C2 の組み合わせから、(C16+C18:1)/C2, C14/C3 の組み合わせへ変更となっている。

② カルニチン分画(血清) *

遊離カルニチン低値かつ、アシルカルニチン高値 (20 $\mu\text{mol/L}$ 以上) の場合、CACT 欠損症の他、各種の脂肪酸・有機酸代謝異常症などアシルカルニチンの蓄積を考える。より詳細な検討ができる血清アシルカルニチン分析の方を優先的に行うことが望ましい。

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、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)。また、遊離カルニチン濃度<20 $\mu\text{mol/L}$ 、アシルカルニチン/遊離カルニチン比>0.4 は明らかに異常があり精査が必要と考えられている(11)。

③ 酵素学的診断***

CACT の酵素活性は、患者皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定も報告されているが、2018 年 3 月時点では日本国内で実施している施設はない（詳細については <http://jsimd.net> 参照）。生化学的所見より疑われた場合には、後述する遺伝子診断を優先して行う。また残存酵素活性のある症例でも、重篤な予後を取ることがあるため、臨床型を酵素活性のみで判断することは難しい(7)。

補足)

脂肪酸代謝能検査 (in vitro probe アッセイ) ***

in vitro probe アッセイは、被験者の末梢血リンパ球や皮膚線維芽細胞を用いて、間接的に脂肪酸代謝能を評価する方法であり CACT 欠損症でも有用な検査となる。ただし、結果を得るまでに線維芽細胞では 2—3 ヶ月、リンパ球では 2 週間程度を要するため、確定診断には補助的な役割と位置づけられる(12)。

④ 遺伝子解析***

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く、CPT2 欠損症と異なり重症型が多い理由の一つである。各 exon で変異の報告があるが、中国、ベトナムをはじめとするアジア人では比較的高頻度の変異(c.199-10T>G)が同定されており、日本人症例でも同じ変異が報告されている(6,13)。日本人あるいは欧米人での高頻度変異は報告されていない。

現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患委託事業「新生児タンデムマススクリーニング対象疾患の診療ガイドラン改定、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、マススクリーニング対象の先天代謝異常症については、遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を同定してフォローするという事業を行なっている。実施状況についてホームページで確認していただきたい (<http://www.jsiem.com/>) 。

5. 鑑別診断

①他の脂肪酸代謝異常症（特に CPT2 欠損症）、②（インフルエンザ脳症などを含むウイルス性の）急性脳症など、③ ミトコンドリア異常症、④ 筋型糖原病 などが鑑別にあがる

6. 診断基準

確定診断：

- (1) 発症前型以外では 2. 主要症状のうち一つ以上かつ 4. 診断の根拠となる特殊検査のうち③④の一つ以上を満たす場合
- (2) NBS等による発症前型においては、診断の根拠となる特殊検査のうち③④の一つ以上を満たす場合

疑診：

- (1) 発症前型以外では 2. 主要症状のうち一つ以上+ 4. 診断の根拠となる特殊検査のうち
① ②の一つ以上を満たす場合
- (2) NBS等による発症前型においては, 4. 診断の根拠となる特殊検査のうち①②の一つ以上を満たす場合

新生児マススクリーニングで疑われた場合

① 確定診断

- ・ NBS 陽性例はろ紙血での再検査を繰り返さず, 速やかに精査医療機関で血清アシルカルニチン分析を測定する.
注) ろ紙血で再検査した場合には生後哺乳の確立とともに長鎖アシルカルニチン値が低下するため, 見逃し例が発生する可能性がある.
- ・ 上記の診断基準において疑診となった場合, 頻度からは CPT2 欠損症がまず疑われるので, リンパ球を用いた CPT2 欠損症の酵素活性を最初に行う. CPT2 酵素活性に異常がない場合には本疾患が強く示唆されるため, *SLC25A20* 遺伝子の変異解析を行い, 確定診断を行う. 尿中有機酸分析や, 脂肪酸代謝能評価 (培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定) は診断に必須ではない.
- ・ NBS 陽性例の対応は, 可能な限り経験のある専門家が行うべきである. 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 (<http://tandem-ms.or.jp/consultation-center>) を介して, 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.

② 診断確定までの対応

A) 上記の確定診断に必須な検査に加え, 少なくとも以下の検査を行う.

一般生化学検査 (CK を含む), 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, 心エコー, 腹部エコーを行い, 他疾患との鑑別, 新生児型でないかを確認する. 臨床所見, 一般生化学的所見, 生理画像所見に異常を認める場合, 入院の上, ブドウ糖を含んだ維持輸液を行いながら確定診断を行うことが望ましい.

B) 検査に加えて下記の対応を並行しておこなう.

・ 食事間隔の指導

飢餓に伴う低血糖発作を防ぐためには, 3 時間以内の授乳間隔を厳守し, 体重増加傾向が保っていることを確認する.

・ 発熱や胃腸症状を伴う感染症罹患時の指導

発熱、哺乳不良、嘔吐、下痢などを認めた場合は、即時に医療機関の受診をするように指示し、sick day に準じた対応を行う。

- ・栄養管理

臨床所見、一般生化学的所見に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を頻回に投与しつつ、慎重に経過観察をおこなう。無症状例においても本疾患が疑われた場合は、必須脂肪酸含有MCTミルク（明治721）による栄養管理を積極的に考慮する。

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入院し、心電図や SpO2 モニター管理のもと厳重に管理を行う必要がある。初回受診時には哺乳可能であっても重篤な代謝不全を起こした症例があり、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

脂肪酸代謝異常症は代謝不全を一度でも起こすと救命が難しい、あるいは重篤な後遺症を残す症例が多い。活気や機嫌など理学所見で異常を認めない軽微な症状のみであってもブドウ糖輸液や入院が必要となることを、繰り返し説明することが重要である。旅行時など、かかりつけ以外の医療機関を受診する場合には、担当医に詳しく病気を伝えられるよう患者・家族への教育を行う（旅行、里帰り時などは紹介状を持参することが望ましい）。

2. 輸液（推奨度 B）

全身状態が良好であっても、発熱、嘔吐、下痢時には十分なブドウ糖輸液を行う。

例)

1 号輸液（糖濃度 2.6%）200ml+50%ブドウ糖 20ml=6.9%糖濃度輸液で初期輸液を行う。維持輸液は GIR5-10mg/kg/min を目安(14)とするが、同じブドウ糖濃度（6.9%）を水分量 100ml/kg/day で投与すると、GIR4.8mg/kg/min 程となる。点滴開始後も、異化亢進を示唆する所見（CK 上昇）が強い場合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. L-カルニチン（推奨度 D）

普段よりカルニチン補充を行っている症例では中止する必要はないものの、急性期に大量のカルニチン補充は控えた方が良くとされる。カルニチンの静脈投与は禁忌である（推奨度 E）(15)。

4. その他

MCT ミルク/オイル (推奨度 B)

普通ミルクまたは母乳栄養児であっても、sick day は全量 MCT ミルクとした方が安全である。卒乳している患者であれば、出来るだけ低脂肪食（全エネルギー量のうち脂質が占める割合を 30%未満とする）と MCT オイルの併用が望ましい。

体温管理：(推奨度 B)

異化亢進をおさえるためには体温管理を行い、38℃以下に抑えることが重要である。アセトアミノフェンは安全に使用できる。NSAIDs（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り使用すべきでない（推奨度 E）。

抗菌薬：

血中遊離カルニチン濃度を低下させる作用を有するピボキシル基をもつ抗菌薬（セフトラム：CFPM-PI、セフカペン：CFPN-PI、セフトレン：CDTR-PI、テビペネム：TBPM-PI）は原則使用しないよう(推奨度 E)、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。

経鼻経管栄養（推奨度 B）：

経口摂取が乏しい場合や即時にルート確保できない場合は、ブドウ糖や MCT ミルク/オイルを経鼻経管栄養として投与してもよい(15)。ただし点滴加療を回避する目的では使用しない。

急性期の治療方針

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

脂肪酸代謝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、脂肪酸代謝異常症の急性発作・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。

① 急性発作時の救命処置（推奨度 B）

- (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) ブドウ糖輸液（推奨度 B）

まず、低血糖を補正し、100mg/dl を目安に維持する。細胞内に十分なブドウ糖を補充し、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. 血糖の維持ができない場合は、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ブドウ糖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。(高血糖(新生児 >280 mg/dl(15.4mmol/L)、新生児期以降 >180 mg/dl(9.9mmol/L))

(2) 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、一般に脂肪酸代謝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。

(3) 高アンモニア血症 (推奨度 B)

脂肪酸代謝異常症では輸液のみで改善が得られる場合が少なくないが、高アンモニア血症の程度によって、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) 体温管理 (推奨度 B)

異化亢進をおさえるために体温管理を行い、38 度以下に抑えるのが望ましい。アセトアミノフェンは安全に使用できるが、NSAIDs (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り使用すべきでない。(推奨度 E) 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はるかに優先される), 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-20° C で冷凍保存する)

(2) 心機能の評価

脂肪酸代謝異常症では経過中に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が, 入念な管理を行っていても重篤な転帰が防げない場合がある。

(3) 腹部臓器の評価

脂肪肝・肝腫大の有無の評価を行う。

③ 栄養療法及び治療薬 (推奨度 B)

十分なエビデンスとなる報告はないが、長鎖脂肪酸の摂取制限や十分量のブドウ糖投与は本疾患の病態から有用だと思われる。

現時点では、脂肪酸代謝異常症に対して特異的に有効性が認められた治療薬はない。L-カルニチンの投与は議論が分かれるが、少なくとも急性期における経静脈的投与は禁忌と考えられている。状態が安定した後は、特殊ミルクや糖質を中心とする食事を開始する。飢餓の予防、薬物療法 安定期に入ってからのものである。飢餓の予防、薬物療法に関しては、NBS 発見例と同様である。

⑤ 横紋筋融解症に対する治療(推奨度 B)

横紋筋融解を主症状とする場合、CK の値は 100,000U/L 以上となることも珍しくない。その場合、上記のような集中治療を要さない場合が多いが、急性腎不全予防のための治療が必要となる。通常時に見られる横紋筋融解症と同様に糖分を含む大量輸液、アルカリ化を行うが輸液の糖濃度に関してのコンセンサスはなく、個々の症例ごとに血糖値をモニタリングしつつ輸液を行うことが望ましいと考えられる。

慢性期の管理

本疾患の治療原則は食事指導・生活指導により異化亢進を回避し、低血糖や Reye 様症候群、骨格筋、心筋の障害を避けることにある。慢性期の管理は代謝異常症の診療経験が豊富な施設で行う事が推奨されるが、困難な場合は専門医と併診する事が望ましい。

1. 食事生活指導 (推奨度 C)

表 1 に示すとおり、目安とした頻回の哺乳、食事により異化亢進を予防することが重要である。

	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

表 1 脂肪酸代謝異常症における食事間隔の目安(推奨度 B)

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。

またそれに加えて適度な脂質制限なども必要となるが、どこまで制限が必要か明確な基準はない。VLCAD 欠損症など他の脂肪酸代謝異常症でのエキスパートオピニオンなども参考に示す

(14-16)

出生後～6 か月)

新生児期～乳児期早期に急性代謝不全をきたした症例は原則、普通ミルク/母乳は中止し、前述の明治 721 を中心に低脂肪ミルク（明治 810）を併用する。急性代謝不全未発症例では、酵素活性や遺伝子型を参考にして母乳/普通ミルクに明治 721 を 1:1 程度まで追加することが多い。

6 か月～5 歳)

急性代謝不全既往例では、明治 721/MCT オイルを総 kcal のうち 20-25%程度に調整し、低脂肪ミルクや低脂肪の離乳食を使用し LCT 制限（総 kcal の 10%まで）を行うことが多い。未発症例では、重症度に応じて明治 721/MCT オイル（総 kcal のうち 10-15%）の投与や LCT 制限（総 kcal のうち 15-20%まで）を考慮する。いずれの場合も、脂質は総 kcal の 30-40%まで制限するように欧米では推奨されているが、日本では通常の食事内容でも脂質が全摂取カロリーの 30%未満となることが多く、実際には高脂肪食にならない程度に気をつけるだけで十分な症例も多い。

5 歳以降)

5 歳まで未発症の場合は脂質を総 kcal の 25-30%程度)とし、高脂肪食にならないよう心がける。症例によっては明治 721 や MCT オイルの中止も考慮する

2. カルニチン投与（エルカルチン FF®）（推奨度 D）

カルニチン投与の是非については議論の分かれるところであるが、海外で慢性期に大量の遊離カルニチン投与例（50-150mg/kg/day）が報告されているほか(1)、国内の症例においてカルニチン大量療法が有効であったとの症例報告（会議録）もある。少なくとも低カルチン血症に対しては、血中遊離カルニチン濃度を正常下限（15-20 μmol/L）以上に保つようにレボカルニチンの補充をされる場合が一般的である。

3. ベザフィブラート(**)（推奨度 C）

長鎖脂肪酸代謝異常症である VLCAD 欠損症や CPT2 欠損症においてベザフィブラートの投与により症状が改善したという報告がある一方、デンマークでの RCT では効果を認めなかったとする報告があり議論が分かれている(17)。日本でのオープンラベル非ランダム化試験においては患者 QOL の改善が示されている(18)

4. 運動制限（推奨度 B）

症例によりどの程度制限が必要かは異なる、症状、検査所見を確認しながら患者に合わせた制限を考慮する。登山やマラソンなどの長時間の激しい運動は避けるべきである。運動の 20 分前に MCT を 0.5g/kg 投与することで運動不耐性が改善するという報告がある(19)。

5. その他

- ・ 非加熱コーンスターチの使用（推奨度 C）

夜間低血糖の予防を目的に非加熱コーンスターチ 1～2g/kg/回程度を就寝前に内服をおこなっている症例もあるが、海外の報告で積極的に推奨はされていない。離乳後食間隔が空いた場合のセーフティネットとして使用してもよい(20)。

内服開始時は 0.25～1.0g/kg からとする。腹部膨満、鼓腸、下痢に注意しながら調整する。

- ・ トリヘプタノイン（ミニコラム参照）

奇数鎖脂肪酸から構成される中鎖アシルグリセロールである。日本では平成 30 年 3 月現在は使用できない。

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、NBS 発見例と同様であり、それによってフォローしていく。感染症に伴い発症、症状の増悪を認めることが多いため、予防接種については可能な限り積極的に推奨する。

以下は基本的なフォロー方針であり、症状、重症度にあわせて適宜おこなう。

- 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 3, 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、肥満や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ンのチェックを行う。

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、栄養指導を行う。

④ 血液検査

治療開始後は定期的に血液検査でフォローする。

採血のタイミングは必ずしも空腹時に行う必要はない。

乳児期は 1 ヶ月に 1 度、以降は 2-3 ヶ月に 1 度の検査が望ましい。

- ・ AST, ALT, CK, CK-MB, コレステロール
- ・ 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。カルニチン内服 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, アミノ酸分析は適宜検査を行う

⑤ 画像検査

1) 心エコー、心電図

脂肪酸代謝異常症では、肥大型心筋症、拡張型心筋症ともに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。心室性頻拍（心室細動、心室粗動）をはじめとする不整脈の報告があるため、心電図も定期的に行う。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。

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

T1 強調像や STIR での異常高信号が見られる場合がある。

脂肪酸代謝異常症でも疾患によって異常が検出される部位が若干異なる。CPT2 欠損症では中臀筋、大臀筋に異常高信号を認めたとする報告がある。

4) 頭部 MRI

新生児期、乳児期に低血糖発作をおこした症例の場合、小児期は 1-3 年に 1 回程度の評価を考慮する。未発症例では、鎮静のリスクを考慮してタイミングを判断する。

⑥ その他

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、症例によっては極めて予後不良な症例も存在する。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。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

脂肪酸代謝異常症の中でも CACT 欠損症は長期生存を確認できている症例が極めて少ない。そのため、成人期、遠隔期についての病態は定見が得られていない。他の脂肪酸代謝異常症や CPT2 欠損症に準じて、成人期の管理は行う。

治療の原則は上述の通り、MCT オイルの服用などを中心とする食事療法と、過度な運動の回避などを継続することであるが、筋痛などの症状は治療によっても改善が乏しいとされる。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 食事療法を含めた治療の継続：低血糖などの全身症状がある場合や、筋痛発作の程度が強い場合には、慢性期の管理に準じた量の MCT オイル併用のうえ、LCT の摂取を制限する。症状が軽微な場合には食事療法が不要となることもあるが、どのような病状で食事療法を中止とするかの判断は難しい。
- ② 飲酒：本疾患と直接的な関係を示す報告はないが、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(21)。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。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：運動負荷によって横紋筋融解などの筋症状を発症するリスクがある。ただし、どの程度厳格に管理するかは不明である。学童以降では運動会や登山、持久走といった持続的な運動に注意が必要である。軽症例や未発症例では運動制限を行わなくてもよい症例があるため、症状の出現に注意しながら、許容できるか運動レベルを設定していく必要がある。
- ④ 妊娠・出産：CACT 欠損症患者の妊娠に関する報告はないが、類縁疾患である CPT2 欠損症では、分娩後に CK 上昇を認めた症例報告が多い(22)。悪阻によって筋痛発作が増強することもあると考えられ、周産期においても十分なブドウ糖輸液の補充が重要となる。上記の慢性期の管理をしっかり行う必要がある。なお、母体が脂肪酸代謝異常症であっても、産科的な問題がない限り必ずしも帝王切開は必要ないとされている。
- ⑤ 外科手術：術前後や鎮静により、絶食時間が長くなると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である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(23)。
- ⑥ 医療費の問題：投薬はレボカルニチンの内服や、MCT オイルの購入が必要となることもある。筋症状によって就労に制限をうけることもある。

1. Martín-hernández IVE, Bueno LPM. Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency : Experience with Four Cases in Spain and Review of the Literature. *JIMD Rep.* 2015;20:11–20.
2. Morris AA, Olpin SE, Brivet M, Turnbull DM, Jones RAK, Leonard J V. A patient with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with a mild type. *J Pediatr.* 1998;132:514–6.
3. Seiji Yamaguchi. Expanded newborn mass screening with MS/MS and medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in Japan. *日本マス・スクリーニング学会誌.* 2013;23:270-6.
4. Fukushima T, Kaneoka H, Yasuno T, Sasaguri Y, Tokuyasu T, Tokoro K, et al. Three novel mutations in the carnitine – acylcarnitine translocase (CACT) gene in patients with CACT deficiency and in healthy individuals. *J Hum Genet.* 2013;58: 788–93.
5. Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, Yamada K, Furui M, Takahashi T, et al. Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: evaluation by in vitro probe acylcarnitine assay. *Mol Genet Metab.* 2012;107:87–91.
6. Wang G, Wang J, Douglas G, Browning M, Hahn S, Ganesh J, et al. Expanded molecular features of carnitine acyl-carnitine translocase (CACT) deficiency by comprehensive molecular analysis. *Mol Genet Metab.* 2011;103: 349–57.
7. Enrico Lopriore, Reinoud J.B.J.Gemke NMV. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: phenotype , residual enzyme activity and outcome. *Eur J Pediatr.* 2001;160:101–4.
8. Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR. Carnitine – acylcarnitine translocase deficiency , clinical , biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med.* 2004;25:521–32.
9. Bonnet D, Martin D, Lonlay P De, Villain E, Jouvet P, Rabier D. Arrhythmias and Conduction Defects as Presenting Symptoms of Fatty Acid Oxidation Disorders in Children. *Circulation.* 1999;100:2248–53.
10. Velden MGMS Der, Diekman EF, Jans JJ, Ham M Van Der, Prinsen BHCMT, Visser G, et al. Differences between acylcarnitine pro fi les in plasma and bloodspots. *Mol Genet Metab.* 2013;110:116–21.
11. 位田忍, 高柳正樹, 大浦敏博, et al. 『カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2016』
2016
年 11 月
12. Vatanavicharn N, Yamada K, Aoyama Y, Fukao T. Carnitine – acylcarnitine translocase deficiency : Two neonatal cases with common splicing mutation and in vitro bezafibrate response. *Brain Dev.* 2015;37:698–703.

13. Lee RSY, Lam CW, Chan KY, Chan AYW. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency in three neonates presenting with rapid deterioration and cardiac arrest. *Hong Kong Med J*. 2007;1366–8.
14. George F, Hoffmann KSR. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. *Pediatr endocrinology inborn errors Metab* 2nd edition. 2017: 130–3.
15. Spikerkoetter U. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 498–505.
16. Evans M, Andresen BS, Nation J, Boneh A. VLCAD deficiency: Follow-up and outcome of patients diagnosed through newborn screening in Victoria. *Mol Genet Metab*. 2016;118:282–7.
17. Orngreen MC, Madsen KL, Preisler N, Andersen G, Vissing J, Laforet P. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders: A randomized clinical trial. *Neurology*. 2014;82:607-13
18. Yamada K, Shiraishi H, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, et al. Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan. *Mol Genet Metab Reports*. 2018;15:55–63.
19. Annie M B, Cary O H, Shoemaker JD, Matern D, Elliot DL, Gillingham MB. Substrate oxidation and cardiac performance during exercise in disorders of long chain fatty acid oxidation. *Mol Genet Metab*. 2013;105:110–5.
20. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32:498–55.
21. Jr TMD. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 4974–8.
22. 岩田亜貴子. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症合併妊娠に対して切迫早産治療を行った 1 例. *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 2015; 51: 1233-6.
23. Allen C, Perkins R, Schwahn B. A retrospective review of anesthesia and perioperative care in children with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Anesth*. 2017;27:60–5.