

疾患名：F3 カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT1) 欠損症

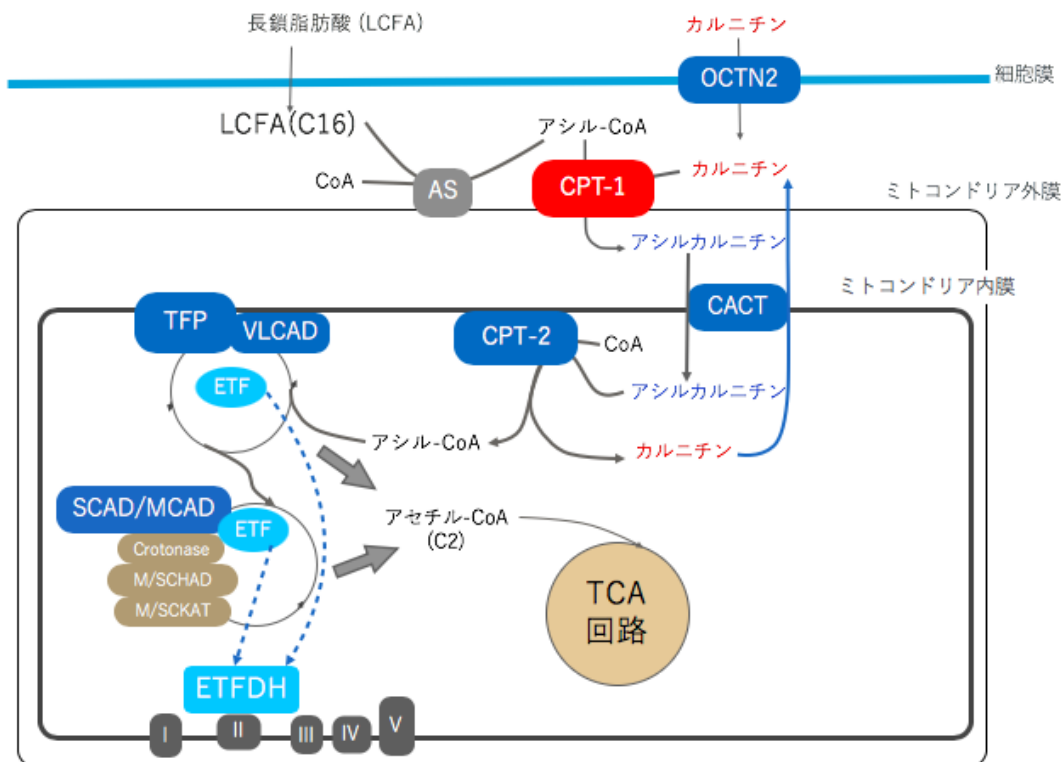
担当者：渡邊 順子

疾患概要

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT1) 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。CPT1 には異なるアイソザイムが存在するが、欠損酵素は肝臓型の酵素 CPT1a であり、骨格筋型 CPT1b、脳型 CPT1c の欠損症はこれまで知られていない。そのため、新生児マススクリーニング (NBS) 陽性症例を除くと、全て低血糖、意識障害での発症であり、筋型は報告されていない。他の脂肪酸 β 酸化異常症と異なり、横紋筋融解症の報告はないことが特徴である。主な症状は乳幼児期の低血糖とそれに伴う意識障害、肝腫大、肝機能障害である(1)(2)(3)。同胞に乳幼児期に突然死をきたした家族歴を有する場合も多く、NBS により早期に診断、対応することで、感染症などに伴う代謝不全を予防できる可能性がある。診断確定後は、代謝不全発作の誘因となるような飢餓や発熱時に異化亢進を阻止する対応が重要である。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増加し、アシルカルニチンは長鎖アシルカルニチンを中心に低下する。

代謝経路

CPT1 はミトコンドリア外膜の内側に存在し、CPT2、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) とともにカルニチンサイクルを形成する。長鎖脂肪酸がエネルギーとして利用されるためには、 β 酸化の場合であるミトコンドリア内への輸送が必要不可欠である。アシル-CoA となった長鎖脂肪酸は、ミトコンドリア外膜に存在するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 (CPT1) によってアシルカルニチンに変換され、ミトコンドリア外膜を通過することが可能となる (図 1)。カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) によりミトコンドリア内に輸送された長鎖アシルカルニチンは CPT2 により長鎖アシル-CoA へと活性化され、 β 酸化回路に基質として供給される。



- ❖ OCTN-2; カルニチントランスポーター, CPT-1; カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I, CPT-2; 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

CPT1 欠損症は、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から、約 39 万出生に対して 1 例の発見頻度であった(4).

診断の基準

1. 臨床病型

様々な症状を呈するが、重篤な低ケトン性低血糖が主要な症状である。新生児期は通常無症状である。空腹時低血糖、活気不良、肝腫大、意識障害、痙攣といった症状で、飢餓や発熱、胃腸炎にともない発症することが多い。他の脂肪酸 β 酸化異常症同様、NBS開始以前には、乳幼児期に突然死やReye様症候群で発症する例が多かった。他の脂肪酸 β 酸化異常症と異なり、骨格筋や心筋障害を伴う筋型は報告されていない。

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

新生児期は通常無症状である。極めて稀であるが、新生児期に致死性不整脈で亡くなった症例の報告がある。この症例では肝組織での小脂肪滴を有する脂肪肝は認められたものの、心筋、骨格筋には異常は認めなかった(5)。

③乳児期発症型

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(4, 6, 7)。発作時の非~低ケトン性低血糖や高度の肝機能障害が主要な症状となる。Reye様症候群を呈する事が多い。発症の契機は他の脂肪酸 β 酸化異常症と同様に、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く、急性発症が死亡につながる症例もある。適切な治療により異化亢進時に低血糖をふせぐことができれば生命・知能予後も良好である。

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(6)。

* fatal CPT1 deficiency (胎児型 CPT1 欠損症)

CPT1 欠損症罹患児を妊娠したヘテロ女性においては、妊娠後期にHELLP症候群をきたしたとする報告がある。低血糖、高アンモニア血症、急性肝不全に注意が必要である。

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る場合も多い．急激な発症形態から SIDS や急性脳症と診断される場合や，肝機能障害を伴い Reye 様症候群と臨床診断され，本症例が見逃される可能性もある．

2. 骨格筋症状

CPT1 欠損症では報告されていない．

3. 心筋症状・不整脈

CPT1 欠損症では心筋症は報告されていない．ただし，非常に稀ではあるが新生児期に致死性不整脈で亡くなった症例の報告がある．

4. 呼吸器症状

急性代謝不全発作の際に，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．

3. 参考となる検査所見

①非～低ケトン性低血糖（ミニコラム参照）

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が上昇しない，または血糖値のレベル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であろうケトン体量を下回る場合をいう．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．

②肝逸脱酵素上昇

急性期には種々の程度で肝逸脱酵素の上昇と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、死亡後に診断に至る症例もある。

③高アンモニア血症

急性発作時に高値となることがあるが、通常は中等度の上昇に留まり輸液のみで改善することが多い。

4. 診断の根拠となる特殊検査

一般的に、その他の脂肪酸 β 酸化異常症では、血清でのアシルカルニチン分画での再検が診断に有用とされるが、CPT1欠損症での遊離カルニチン高値は、ろ紙血でより明確に確認される。

①ろ紙血アシルカルニチン分析（ミニコラム参照）(**)

CPT1欠損症では、ろ紙血でのアシルカルニチン分析が重要であることが、他の脂肪酸代謝異常症とは異なる。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など)の減少が特徴的な所見である(7)。NBSではC0/(C16+C18)を指標として用いる。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域～軽度の上昇にとどまることがあるので、注意が必要である。また、特に新生児のろ紙血では長鎖のカルニチンが生理的に高いので、判断に注意が必要である。ろ紙血アシルカルニチン分析は必要に応じて複数回の再検が必要な事もある。

②カルニチン分画（血清）(*)

遊離カルニチンが高値であれば、CPT1欠損症の可能性を考える。上述した通り、CPT1欠損症が疑われる場合にはろ紙血でのアシルカルニチン分析を行うことが望まれる。

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、参考基準値としては、遊離カルニチン 45-91 μ mol/L、アシルカルニチン 6-23 μ mol/L とされる(8)

③遺伝子診断(*)

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。

なお、2018年4月現在、本疾患の遺伝子解析は保険適応となっている。

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イン改定、診療の質を高めるための研究（深尾班）」として、NBS 対象の先天代謝異常症についての遺伝子検査の提供を行っている。実施状況については以下のホームページで参照可能である（<http://www.jsiem.com/>）。

④ 酵素学的診断.(***)

皮膚線維芽細胞、末梢血リンパ球を用いた酵素活性測定は診断に有用であるが、現在日本で行っている施設はない。

5. 鑑別診断

他の脂肪酸 β 酸化異常症（ケトン体産生障害を伴う低血糖を示す CPT2 欠損症や MCAD 欠損症など）、ミトコンドリア異常症、急性脳症や意識障害、Reye 様症候群、劇症肝炎などが鑑別にあがる。遊離カルニチンが高値となる病態として、肝不全・肝硬変、横紋筋融解などがあり、臨床症状、臨床徴候とあわせ鑑別する。

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を認め、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、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

疑診：

- (1) 発症前型以外では 2. 主要症状のうち一つ以上を認め、かつ 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
- (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 陽性例では速やかに精査医療機関でろ紙血でのアシルカルニチン分析を実施する。

注) CPT1 欠損症の診断においては、ろ紙血での遊離カルニチン高値、長鎖アシルカルニチン低値が重要である。

上記診断基準において疑診となった場合には *CPT1A* 遺伝子の変異解析を行い、確定診断を行う。

NBS で疑陽性となった場合の精密検査でも、可能な限り経験のある専門家がこなうべきであるが、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/>) 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て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、他の疾患との鑑別を行う。臨床所見、一般生化学的所見、生理画像所見に異常を認めた場合には、入院の上、ブドウ糖を含んだ維持輸液を行いながら経過観察が望ましい。

上記の所見でいずれにも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。無症状の症例では、下記の食事間隔、sick day の対応を指導したうえで、注意深く外来フォローを行ってもよい。

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時間以内の哺乳間隔を厳守するよう指示し、体重増加等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、下記の sick day に準じた対応を行う。

・栄養管理

臨床所見、一般生化学所見のいずれかに異常を認める症例では、診断確定までの間であっても、必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ(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原則入院して，モニター管理のもと厳重に管理を行う必要がある．哺乳可能であっても重篤な代謝不全を起こした症例の報告があり，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．CPT1 欠損症の家系では，しばしば発端者の診断の前に年長同胞の突然死例が確認される．CPT2 欠損症と同様，sick day には細心の注意をはらう必要がある．

1. 患者家族への説明

脂肪酸 β 酸化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，里帰り時などは緊急時用の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（目安：GIR5-10mg/kg/min）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 GIR 5-10mg/kg/min を目安(9)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，GIR 4.8mg/kg/min 程となる．点滴開始後も，異化亢進を示唆する所見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. 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 は可能であれば全量 MCT ミルクとする方が望ましい．卒乳している患者であれば，出来るだけ低脂肪食（全エネルギー量の脂質に占める割合を 30%未満とする）と MCT オイルを併用することが望ましい．

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°C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）。

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を用いて投与してもよい(10)。ただし長期の使用や点滴加療を回避する目的では使用は推奨されない。

診断確定後急性発作で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β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β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。

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) ブドウ糖輸液（推奨度 B）

まず、低血糖を補正し、細胞内に十分なブドウ糖を補充することにより、意識障害や代謝不全発作を回避，または改善させる。

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. 血糖が維持できない場合は、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き

れる。(高血糖(新生児 >280 mg/dl(15.6mol/L)、新生児期以降 >180 mg/dl(10.0 mol/L))

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
経鼻経管栄養を用いて投与してもよい(10)。ただし長期の使用や点滴加療を回避する目的では
使用は推奨されない。

(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 β 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。

(3) 高アンモニア血症 (推奨度 B)

脂肪酸 β 酸化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°C以下に抑えることが望ましい。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)。脳低温療法に関して
の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、アシルカルニチン分析(血清よりもろ紙血でのアシルカルニチン分析が優先される)、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-4°Cで
冷凍保存する)

(2) 心機能の評価

CPT1欠損症では心筋症状は報告がないが、他の脂肪酸 β 酸化異常症では経過中に心筋症を発症
する例が報告されており、本疾患においても急性期には可能であれば心エコー検査、心電図検査

を行うことが望ましい。

(3) 腹部臓器の評価

脂肪肝・肝腫大の有無の評価を行う。

④ 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グルコース補充は本疾患の病態から有用だと思われる。

CPT1 欠損症に対して、特異的に有効性を示した治療薬は、現在のところない。

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のエピソードを回避すること、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。食事間隔の目安を表 1 に示す。飢餓時の早期グルコース投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である。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 B）

上述の表 1 を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。

表 1 にその目安を示す。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。

	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 脂肪酸酸化異常症における食事間隔の目安(推奨度 B)

2. MCT ミルク／オイルの使用(推奨度 B)

表1を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もっとも重要であるが，それに加えて適度な脂質制限なども必要と考えられる．食事生活指導を行っているにもかかわらず，有症状・一般生化学所見の異常を認める場合には，必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ（明治 721）や MCT オイルを用いる．

本疾患における制限の明確な基準はないが，VLCAD 欠損症など他の脂肪酸 β 酸化異常症でのエキスパートオピニオンなどを元にした参考例を下記に示す（9,10, 11,12）．一方，日本では通常の食事内容でも脂肪摂取量が全摂取カロリーの 30%未満（推奨量は 30-40%程度）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十分な症例も多い．

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）

急性代謝不全の予防のためには，異化亢進を避ける，飢餓を避けるといった日常生活での管理が最も重要である．急性代謝不全既往例では、明治 721/MCT オイルを総 kcal のうち 10-15%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．

5 歳以降）

5 歳まで未発症の場合は脂質を総 kcal の 20%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．

3. 運動制限（推奨度 C）

CPT1 欠損症では運動制限は通常必要としない．

4. その他

・ 非加熱コーンスターチ（推奨度 C）

厳密に食事間隔があかないようにすることが原則であるが，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，海外の報告で積極的に推奨はされていない．離乳後食間隔が空く場合等のセーフティネットとしては推奨さ

れる(10, 13).

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。

注) 他の脂肪酸 β 酸化異常症と異なり、CPT1欠損症では遊離カルニチンは増加しており、L-カルニチンの投与は行わない。

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、それに従ってフォローしていく。感染症や発熱に伴い発症、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接種することを推奨する。

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ヵ月毎の外来での診療

学童期以降：年3, 4回程度の定期フォロー

フォロー項目

- 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ー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。

乳児期は1-2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
- ・ 血糖, 血液ガス, アンモニア
- ・ アシルカルニチン分析：CPT1欠損症ではろ紙血で分析を行う。
- ・ 遊離脂肪酸, ケトン体, アミノ酸分析は適宜検査を行う。

画像検査

- 1) 心エコー, 心電図

CPT1 欠損症では心筋症状は報告がないが、他の脂肪酸 β 酸化異常症では、肥大型心筋症、拡張型心筋症ともに報告がある。本症の自然歴はまだ不明な点が多く、定期的な心エコー検査、心電図検査を行うことが望ましい。

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) 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。

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。

成人期の患者の課題

脂肪酸 β 酸化異常症全般について長期的な自然歴は明らかになっていない部分が多く、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。年齢が上がるにつれ絶食に対する耐性がつくことにより、CPT1 欠損症では低血糖発作や急性代謝不全の頻度は減少する。しかし、成人になっても低血糖をきたすリスクは高いと考えられるため、生涯にわたり注意が必要とされる。CPT1 欠損症においても自然歴が明らかでない部分もあるが、他の脂肪酸 β 酸化異常症と同様に、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。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：通常の生活においては厳密な食事療法は必要ないと考えられるが、高炭水化物食とし、長鎖脂肪酸摂取制限、MCT オイルや必須脂肪酸の補充は有用と考えられる。
- ② 飲酒：本疾患と直接的な関係ははっきりしないが、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(14)。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：CPT1 欠損症では運動制限を必要とする報告はない。
- ④ 妊娠・出産：CPT1 欠損症患者の妊娠管理に関する報告は少ない。他の脂肪酸 β 酸化異常症と同様、周産期においても十分なブドウ糖液の補充が重要と考えられる。未診断の CPT1 欠損症の女性が、妊娠後期に HELLP 症候群（溶血発作、肝酵素上昇、血小板減少症）を合併した報告がある。胎児は非罹患児であったが、この女性は小児期に低ケトン性低血糖症や肝酵素の上昇、代謝性アシドーシス発作の既往を有していた (15)。また、CPT1 欠損症罹患児を妊娠したヘテロ女性が AFLP（急性妊娠脂肪肝）を合併した報告がある (16)。なお、母体が脂肪酸 β 酸化異常症であっても、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低血糖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。未診断症例で術後に昏睡状態となった症例報告がある (17)。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 (18)。
- ⑥ 医療費の問題：本疾患は難病指定されており、医療費の負担は大きくない。MCT オイルの購入が必要となることがある。

参考文献

- 1) Ro 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) Michael J Bennett, et al. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. GeneReviews™ [Internet]. Initial Posting: July 27, 2005; Last Update: March 17, 2016.
- 3) Bonnefont JP, et al: Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. Mol Aspects Med 25: 495-520, 2004
- 4) 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. 23(3):270-6, 2013.
- 5) Invernizzi, F. et al. Lethal neonatal presentation of carnitine palmitoyltransferase I deficiency. J Inherit Metab Dis. 24: 601-602, 2001
- 6) Falik-Borenstein ZC, et al: Brief report: renal tubular acidosis in carnitine palmitoyltransferase type1 deficiency. N Eng J Med 327:24-27, 1992
- 7) Fingerhut R, et al: Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. Clin Chem 47: 1763-1768, 20018
- 8) 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
- 9) George F. Hoffmann KSR. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. Pediatric endocrinology inborn errors Metab. 2nd edition. 2017:130-3.
- 10) Spikerkoetter U. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis. 2009;32:498-505.
- 11) Evans M., et al., VLCAD deficiency: Follow-up and outcome of patients diagnosed through newborn screening in Victoria. Mol Genet Metab. 2016. 118(4):282-7.
- 12) Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism 2nd p.131
- 13) Stoler JM, Sabry MA, Hanley C, Hoppel CL, Shih VE. Successful long-term treatment of hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency and a novel mutation.
- 14) Jr TMD. Alcohol-induced steatosis in liver cells. World J Gastroenterol. 2007;13(37):4974-8.
- 15) Ylitalo K, Vanttinen T, Halmesmaki E, Tyni T. Serious pregnancy complications in a patient with previously undiagnosed carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency. Am J Obstet Gynecol 2005;192(6):2060-2.

- 16) Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res* 2000;47(1):43-5.
- 17) Neuvonen PT, van den Berg AA. Postoperative coma in a child with carnitine palmitoyltransferase I deficiency. *Anesth Analg* 2001;92(3):646-7.
- 18) Allen C, Perkins R, Schwahn B. RESEARCH REPORT A retrospective review of anesthesia and perioperative care in children with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Anesth*. 2017;27:60–5.

* 保険適用であるもの

** 保険適用ではあるが施設間契約が必要で、それが行われない場合
保険外として行われることが多いもの

*** 保険適用ではないもの（研究レベルのことが多い）