

疾患名：カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ（CPT2）欠損症  
担当者：坊 亮輔

## 疾患概要

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ（CPT2）欠損症は常染色体劣性の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。

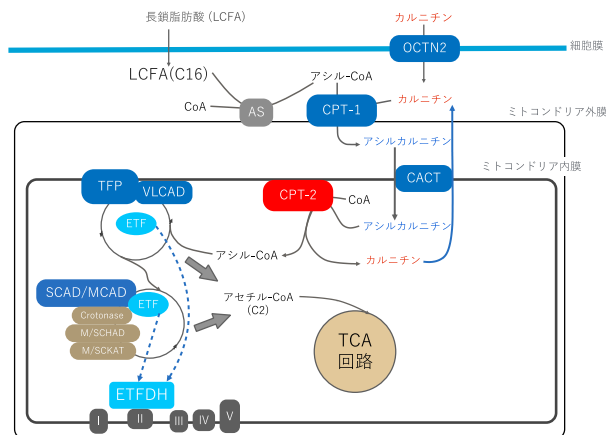
CPT2欠損症は胎内で心筋症を発症するような最重症例から成人期に筋症状で発見される軽症例まで幅広い臨床像を呈する(1)。一部の出生前より発症する最重症例では新生児マススクリーニング（NBS）発見前に死亡する症例も報告されているが、ほとんどの症例は乳幼児期や学童期以降に発症し、NBSにより早期に診断、対応することで、代謝不全を予防できる可能性がある。ただし、NBSで診断確定後に、突然死をきたした症例の報告が多いのも本疾患の特徴であり、急性発作の予防や急性期の対応には十分な注意が必要である(2,3)（ミニコラム参照）。

これまでは一部の自治体ではスクリーニング対象外であったが、2018年4月よりCPT2欠損症はNBSにおける一次対象疾患となり、全ての自治体でスクリーニングされることになった。

## 代謝経路

CPT2はミトコンドリア内膜の内側に存在し、CPT1、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（図1）。CPT2は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を長鎖アシル-CoAへと活性化して、β酸化回路に基質を供給する役割を担う(4)。CPT2が欠損することで細胞内に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。後述するアシルカルニチン分析では、この蓄積したC16やC18:1などのアシルカルニチンや遊離カルニチンの低下が診断指標に用いられる。

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: ミトコンドリア二頭酵素, 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: 電子伝達アゼンタンパク脱水素酵素, ETFDH: 電子伝達アゼ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-アシル-CoAチオラーゼ, SCKAT: 短鎖3-アシル-CoAチオラーゼ, AS: アシル-CoA合成酵素

## 疫学

CPT2 欠損症は本邦での約 196 万人を対象とした NBS のパイロット研究から、約 26 万出生に対して 1 例の頻度と推測された(5)。しかし、現在は NBS で使用する指標が改良され、より高感度に陽性患者を検出できるようになったため、さらに多くの患者が発見される可能性がある。2013 年以降、2018 年 3 月までに NBS により 6 例の新規症例が発見されている。

## 診断の基準

### 1. 臨床病型

CPT2 欠損症は、発症年齢、罹患臓器、重症度などにより 4 病型に分類される。

#### 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、著しい非～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、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ある。先天奇形（水頭症、小脳虫部低形成、多小脳回、耳介変形などの外表奇形、多嚢胞腎）などを合併する場合もある(1,6)。

#### ③ 乳幼児発症型

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。急性期の症状は、筋力低下、急性脳症様/Reye 様症候群様発作、突然死などである(7)。急性期の検査所見としては、非～低ケトン性低血糖症、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。発作時には肝腫大（脂肪肝）、肥大型、拡張型心筋症を示すことがある。本臨床型において CPT2 欠損症では突然死が散見されるが、多くは 1 歳前後の感染

を契機とした急性発作によるものである。本邦では最長2歳5か月時に、感染を契機に突然死をおこした症例が報告されている(3)。エキスパートオピニオンにとどまるが、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、慎重な管理が望まれる。

#### ④ 遅発型

従来は、学童期から成人以降に、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事が多いとされていたが、実際は1-12歳の比較的早期に発症する症例も少なくないことが明らかになってきた(8)。通常発作間欠期には無症状にもかかわらず、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。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。発作の誘因は、運動負荷が多いが、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）なども引き起こす(7)。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)。

補記) 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 の

存在が報告されている。東アジア人に比較的頻度が高く、インフルエンザ脳症やヒトヘルペスウイルス(HHV6型)脳症の誘因の一つとも推定される(10)。本SNP保有者は通常の日常

生活において、臨床症状はみられず、CPT2欠損症とは分けて議論する必要がある。

## 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、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、Reye様症候群と診断され、本症例が見逃される可能性もある。

### 2. 骨格筋症状

主に遅発型でみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。

### 3. 心筋症状

新生児期発症型で、心不全、致命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(11)。

### 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

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。

## 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  $\beta$  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、補助的な検査にとどまる。(コラム参照)

### 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、死亡後に診断に至る症例もある。

### ③ 高CK血症

非発作時には正常-軽度高値であっても、急性発作時には著明高値 ( $>10,000$  IU/l) になることが多い。

### ④ 高アンモニア血症

急性発作時にアンモニア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、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

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。

##### 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(12)。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 CACT 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 NBS においては、CPT2 欠損症の指標として C14/C3 比および (C16+C18:1)/C2 比を組み合わせることで、従来より高精度に患者を鑑別できることが報告されており(13)、2018 年度の一次対象疾患に引き上げと同時に導入された。

##### ② カルニチン分画(血清) \*

本疾患では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)を認める。CPT2 欠損症におけるアシルカルニチンの増加は、長鎖アシルカルニチン全般 (C16, C18, C18:1) の蓄積による。遅発型 CPT2 欠損症では、カルニチン値が正常を示すものもあり、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(14)。

##### ③ 酵素学的診断\*\*

末梢血リンパ球を用いた酵素活性測定が行われており、積極的な検査が推奨される。酵素活性低下例では臨床像の予測のためにも、あわせて遺伝子解析をおこなうことが推奨される。酵素活性をおこなっている検査施設に関しては先天代謝異常学会の HP より参照が可能である (<http://jsimd.net>)。

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(15).

#### ④ 遺伝子解析\*\*\*

CPT2 遺伝子(1p32.3 に局在)の変異解析を行う。日本人では p.F383Y が高頻度変異として報告されており(13,16), 乳幼児期発症型に多い。欧米では遅発型を呈する p.S113L 変異が約 60%を占めるが, 日本人では報告は少ない(17)。遺伝子検査で異常が発見され診断に至った症例においても, 酵素活性の結果とあわせて評価することで, より正確な臨床型の予測につながるため両者を併せて行うことが望ましい。

また p.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 (10) が, CPT2 欠損症の病因となる変異とは別と考えらるべきである。

2018/4 月現在, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 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)」では, 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。実施状況について以下のホームページで参照可能である (<http://www.jsiem.com/>)。

## 5. 鑑別診断

①他の脂肪酸代謝異常症 (特に CACT 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, 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 陽性例は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) なお、ろ紙血中の長鎖アシルカルニチン値は初回採血以降、生理的に大きく低下する。ろ紙血中のアシルカルニチン分析では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にはリンパ球を用いた酵素活性測定, CPT2 遺伝子の変異解析を行い、確定診断を行う。本疾患においては、尿中有機酸分析や、脂肪酸代謝能検査は診断に必須ではない。
- NBS で精密検査になった場合でも、可能な限り経験のある専門家が行うべきであるが、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、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は、入院の上、ブドウ糖を含んだ維持輸液を行いながら罹患児に準じた経過観察が望ましい。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、罹患児に準じて後述の **sick day** としての対応を行う。

#### • 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。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, 心電図や SpO<sub>2</sub> 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.

CPT2 欠損症は感染を契機とした突然死の報告が他の脂肪酸代謝異常症と比較しても多い(18,19). NBS 発見例や, 初回の発熱であっても突然死を起こした症例の報告があり, sick day には細心の注意をはらう必要がある(2,3).

### 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. 活気低下や機嫌不良など理学所見に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). 患者向けのパンフレットなども入手できる.

### 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(22)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. 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考えられる. カルニチンの静脈投与は禁忌である(18).

### 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 は可能であれば全量 MCT ミルクとした方が望ましい. 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°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。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)

#### 抗生剤：

血中遊離カルニチン濃度の低下をきたしうるピボキシル基をもつ抗生剤は原則使用しないよう、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(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(20)。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。

## 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、急性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

- (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))

経口摂取が乏しい時や、既に意識障害を来しているにも関わらず即座にルート確保できない場合には、ブドウ糖やMCT ミルク/オイルを経鼻的に投与してもよい。ただし、点滴加療を回避する目的では使用しない。

#### (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)

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°C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。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も報告されている。

#### (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。

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。カルニチンの投与について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での飢餓の予防、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。その場合は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ブドウ糖を含む大量輸液、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、困難な場合でも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）

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、本疾患における制限の明確な基準はない。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を元にした参考

例を下記に示す(20-22).

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. L-カルニチン（エルカルチン FF®）投与（推奨度 D）

カルニチン投与の是非には議論があるが、低カルニチン血症（15–20  $\mu\text{mol/L}$  以下）に対しては、血中遊離カルニチン濃度を 20  $\mu\text{mol/L}$  以上に保つようにカルニチンを補充されることが多い。CPT2 欠損症に対するカルニチンの有効性を示した RCT はない。

## 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(23)。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(24)

## 4. 運動制限（推奨度 B）

症例により制限の範囲は異なる。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(25)。

## 5. その他

- ・ 非加熱コーンスターチの使用（推奨度 C）

本疾患の食事指導の原則は適切な食事間隔の遵守であるが、非加熱コーンスターチ 1～2g/kg/回

程度を就寝前に内服する症例もある。離乳後食間隔が空く場合のセーフティネットとしては推奨される(26)。

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、それに従ってフォローしていく。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を実施する。（検査項目の一例を下記に記載）

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 1-2 か月に 1 度、以降は 2-3 か月に 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 時間以後が望ましいが、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行うことが望ましい。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。

成人期においては遅発型の症例における横紋筋融解症やミオパチー、筋痛発作などが中心の病態となるが、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もしばしば経験される。60 歳を過ぎて発症した症例もあることから、本疾患では生涯にわたる診療および治療が必要である。

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(27)。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：CPT2 欠損症患者の妊娠管理に関する報告は少ない。急性妊娠脂肪肝を呈した報告はこれまでないが、分娩後に CK 上昇を認めた症例報告が多い(28)。悪阻によって筋痛発作が増強することも考えられ、周産期においても十分なブドウ糖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ことで問題なく妊娠・出産に至った報告も多い。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の適応にはならない。
- 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考えられている(29)。
- ⑥ 医療費の問題：投薬は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が出ることもある。

#### 引用文献)

1. Boemer F, Deberg M, Schoos R, Caberg J-H, Gaillez S, Dugauquier C, et al. Diagnostic pitfall in antenatal manifestations of CPT II deficiency. Clin Genet. 2016;89:193-7.
2. 武者育麻. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症の臨床的多様性：幼児

- 突然死例と63歳で診断された例児. 特殊ミルク情報. 2016;52:27-31.
3. 野口篤子. 急性胃腸炎を契機に死亡したカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ (CPT2) 欠損症の2歳男児例. 特殊ミルク情報. 2016;52:23-6.
  4. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest.* 2003;83:1543-54.
  5. Yamaguchi S. 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.
  6. Elpeleg ON, Hammerman C, Saada A, Shaag A, Golzand E. Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Am J Med Genet.* 2001;102:183-7.
  7. Bonnefont J, Djouadi F, Prip-buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Molecular Aspects of Medicine.* 2004;25:495-520.
  8. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. Journal of the Neurological Sciences Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency □ Genotype - Phenotype analysis of 50 patients. *J Neurol Sci.* 2014;338(1-2):107-11.
  9. Anichini A, Fanin M, Vianey-saban C, Fiorillo C, Bruno C, Angelini C. Genotype - phenotype correlations in a large series of patients with muscle type CPT II deficiency. *Neurol Res.* 2011;33(1):24-32.
  10. Yao, Dengbing, Mizuguchi H, Yamaguchi, M, Yamada H, Chida J, Shikata K, Kido H. Thermal Instability of Compound Variants of Carnitine Palmitoyltransferase II and Impaired Mitochondrial Fuel Utilization in Influenza- Associated Encephalopathy. *Hum mutat.* 2008; 29: 718-27
  11. Bonnet D, Martin D, Lonlay P De, Villain E, Jouvét P, Rabier D. Arrhythmias and Conduction Defects as Presenting Symptoms of Fatty Acid Oxidation Disorders in Children. *Circulation.* 1999;100:2248-53.
  12. Velden MGMDS Der, Diekman EF, Jans JJ, Ham M Van Der, Prinsen BHCMT, Visser G, et al. Differences between acylcarnitine profiles in plasma and bloodspots. *Mol Genet Metab.* 2013;110:116-21.
  13. Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Kono T, et al. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16 + C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab.* 2017;122(3):67-75.
  14. 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

15. 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.
16. Yasuno T, Kaneoka H, Tokuyasu T, Aoki J, Yoshida S, Takayanagi M, et al. Mutations of carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) in Japanese patients with CPT II deficiency. *Clin Genet.* 2008;73:496-501.
17. Shima A, Yasuno T, Yamada K, Yamaguchi M, Kohno R. First Japanese Case of Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency with the Homozygous Point Mutation S113L. *Intern Med.* 2016;55:2659-2661.
18. Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, et al. Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2011;102:399-406.
19. Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, et al. Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatr Int.* 2015;57:348-53.
20. Spikerkoetter U. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:498-505.
20. 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.
22. George F, Hoffmann KSR. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. *Pediatr endocrinology inborn errors Metab.* 2nd edition. 2017:130-3.
23. 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
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Jr TMD. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4974-8.
28. 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11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.
29. 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)