

## 三頭酵素(TFP)欠損症

### 疾患概要

#### 1, 病態

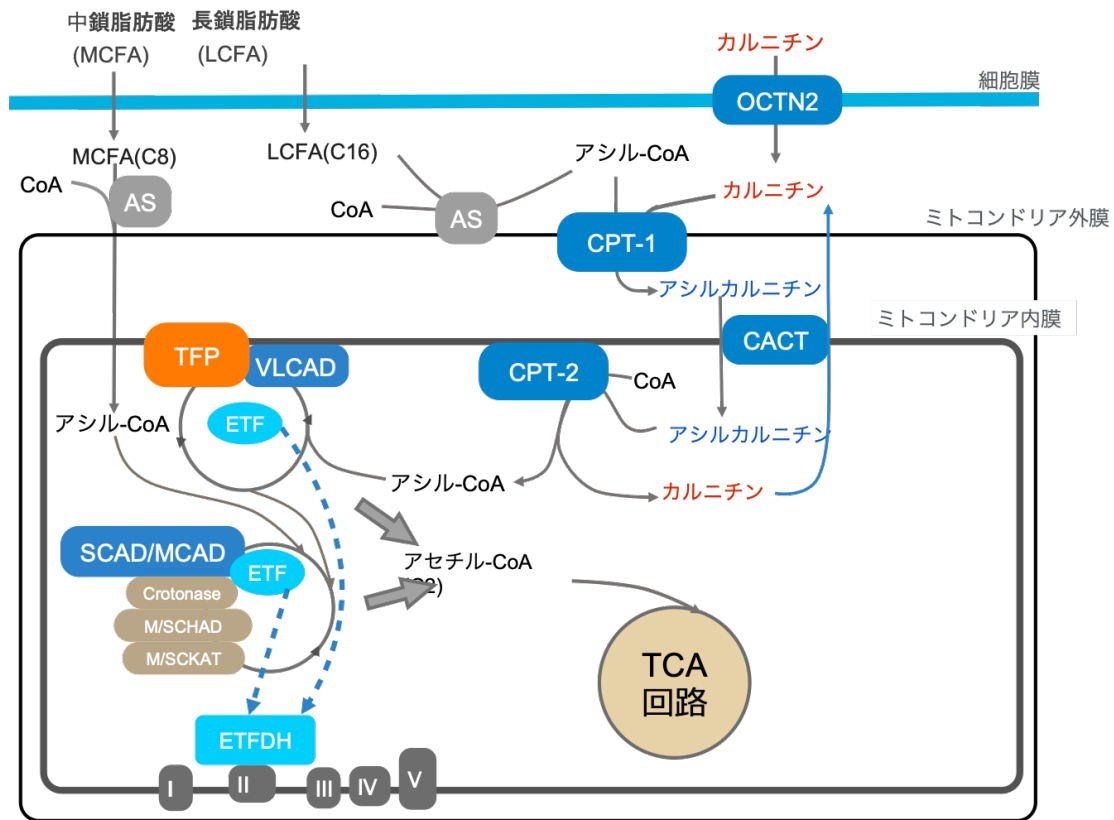
三頭酵素 (Trifunctional protein: TFP) 欠損症は、脂肪酸代謝異常症の一つであり、長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化が障害される。脂肪酸代謝異常症はミトコンドリアでの脂肪酸 $\beta$ 酸化が障害されることでエネルギー産生不全を来す疾患群であり、エネルギー需要の多い脳、心臓、肝臓、骨格筋などが障害されやすい。発熱や運動などのエネルギー需要が増大した時や、下痢・嘔吐・飢餓などのエネルギー摂取が低下した際に、重篤な低血糖、横紋筋融解症、突然死などを来す。TFP 欠損症では、新生児期～乳幼児期に死亡例も見られ、脂肪酸代謝異常症の中でも重症と考えられる。より慎重な対応が必要となるが、治療の基本は飢餓を避け、エネルギーが欠乏しないように対応することである。常染色体劣性遺伝性疾患である。

#### 2, 代謝経路

TFP はミトコンドリア内膜に存在し、極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; VLCAD) とともに、長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化を担う (図 1)。長鎖脂肪酸 $\beta$ 酸化回路の第 2 の酵素 enoyl-CoA hydratase (LCEH)、第 3 の酵素 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)、第 4 の酵素 3-ketoacyl-CoA thiolase (LCKAT) の 3 つの機能を持ったタンパクであるため TFP と呼ばれる。TFP 欠損症では、これら 3 つの酵素活性がすべて欠損している。一方、欧米からの報告が多い Isolated LCHAD 欠損症では LCHAD 活性が特異的に欠損し、他の 2 酵素の活性はある程度保たれる。

TFP は $\alpha$ サブユニットと $\beta$ サブユニットがそれぞれ 4 つずつ組み合わさった 8 量体からなる。 $\alpha$ サブユニットに LCEH と LCHAD 活性があり、 $\beta$ サブユニットに LCKAT 活性がある。 $\alpha$   $\beta$ サブユニットをそれぞれコードする *HADHA* 遺伝子と *HADHB* 遺伝子は染色体 2p23.3 に head to head で近接して存在している。

図 1



- ⊗ OCTN-2; カルニチントランスポーター, CPT-I; 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 (enoyl-CoA hydratase (LCEH), 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD), 3-ketoacyl-CoA thiolase (LCKAT)), 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; 電子伝達フラビントタンパク, ETFDH; 電子伝達フラビント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

### 3, 疫学

わが国のタンデムマス・スクリーニングのパイロット研究 (1997~2012 年: 約 196 万人) での診断例はなかった。2013 年以降, 新生児タンデムマススクリーニング

(NBS)により2例が発見され、そのうち1例が乳幼児期に死亡したと報告されている。また、わが国ではこれまでに、10数例の発症後診断例の報告があり、新生児期発症型が最も多く約半数を占める<sup>1)2)</sup>。

欧米においては、Isolated LCHAD 欠損症も多いが、わが国の症例ではこのタイプの報告はなく、これまで診断された症例はすべて TFP 欠損症である。両者は臨床的には軽微な差があるものの生化学的には区別出来ないこともあり、本ガイドラインでは両者を区別しない。

## 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、著しい低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、心筋症などをきたす。新生児期・乳児期早期の致死率が高い重症型である。わが国でも、生後数日～数ヶ月で死亡した症例が報告されている。

#### ③乳幼児期発症型

乳幼児期発症型は、感染や飢餓を契機に意識障害、けいれん、筋緊張低下、呼吸障害などを呈し、低ケトン性低血糖症、高アンモニア血症、高乳酸血症、肝機能障害、高CK血症などを伴う、いわゆる Reye 様症候群として発症する。診断後も感染などに伴って横紋筋融解発作を繰り返す事が多い。低血糖発作の後遺症として発達障害をきたすことも多い。

#### ④遅発型

筋症状が主体であり、ミオパチー型とも言われる。幼児期から思春期、成人期に、間歇的な横紋筋融解症、筋痛、筋力低下で発症することが多い。運動だけでなく、立ち作業や飢餓、精神的ストレスでも筋症状が誘発される。ミオグロビン尿、高CK血症を認める。本疾患では長期経過のなかで末梢神経障害(80%)をきたす<sup>3)</sup>。末梢神経障害が前景に立ちシャルコー・マリー・トゥース病(Charcot-Marie-Tooth病)と類似した症状を呈した報告や、神経障害および筋症状のために歩行不能となった症例も見られる<sup>4)</sup>。また、網膜障害(5-13%)や副甲状腺機能低下症の合併も報告されている<sup>1)3)</sup>。これらは新生児マススクリーニング、早期治療においても防げない可能性がある<sup>3)</sup>。

## 2. 主要症状および臨床所見

各病型で高頻度に認められる所見は以下の症状があげられる。

### ①意識障害，けいれん

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る場合も多い。

### ②骨格筋症状

おもに遅発型でみられる。横紋筋融解症や筋力低下，筋痛，易疲労性，運動不耐性を呈する。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，乳幼児期発症型，遅発型にもみられる<sup>5)</sup>。新生児期発症型では，重度の肥大型心筋症とそれに伴う心不全，致死的な不整脈などがみられる。

### 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

胎児が本疾患であるとき，ヘテロ保因者である母親が急性妊娠脂肪肝（Acute fatty liver of pregnancy : AFLP）や HELLP（Hemolytic anemia, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet）症候群をきたすことがある。これは脂肪酸代謝異常症の中でも，本疾患に特徴的な病態である<sup>6)</sup>。

## 3. 参考となる検査所見

### ① 非～低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。ただし，低ケトン性とはケトン体値が正常や軽度上昇という意味ではなく，低血糖，全身状態の程度から予想される範囲を下回ると言う意味である。つまり，強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±～1+程度，血

中ケトン体が  $1,000 \mu\text{mol/L}$  程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。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 $\beta$ 酸化異常が疑われる(ミニコラム参照)。なお、血中遊離脂肪酸値はブドウ糖投与後には速やかに下がるため、治療前の検体で検査する必要がある。

#### 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。非発作時には正常な場合もある。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

急性期には著明高値 ( $>10,000 \text{ IU/L}$ ) になることがある。

#### ④高アンモニア血症

急性発作時に高値となることがある。輸液のみで改善することが多い。

#### ⑤筋生検

診断に必須ではないが、筋生検の組織学的所見(脂肪滴沈着)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繰り返すのではなく、診断の根拠となる特殊検査を迅速に行う必要がある。特に本症のような長鎖脂肪酸代謝異常症の検査においては、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ことが多い。まず血清アシルカルニチン分析を優先して行い、本疾患が疑われた場合は遺伝子解析にて確定診断を行う。

#### ①血清アシルカルニチン分析\*\*

長鎖アシルカルニチン、C16、C16:1、C18、C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH、C18:1-OH 等の上昇が特徴である。新生児マススクリーニングでの診断指標は、ろ紙血においてC16-OHの上昇かつC18:1-OH上昇である。長鎖脂肪酸代謝異常症では、血清での検査の方がろ紙血での検査より感度が高いため、血清での精密検査を行うべきである。NBSで本疾患が疑われた場合でも、ろ紙血での再検査では見逃し例が発生する可能性があるため推奨されない。遅発型の一部症例では、安定期には血清アシルカルニチン分析所見でもアシルカルニチンプロファイルの異常所見が乏しい場合もあるため注意が必要である。

## ② 遺伝子解析\*

本疾患の責任遺伝子である *HADHA*, *HADHB* 遺伝子の解析を行う。わが国でこれまで診断された症例では, *HADHA* 遺伝子変異, *HADHB* 遺伝子変異ともに報告されている。どちらの遺伝子の変異であっても臨床症状に明らかな違いは見られない<sup>7)</sup>。白人の LCHAD 欠損症では *HADHA* 遺伝子の c. 1528G>C が高頻度変異として知られているが, 日本では TFP 欠損症の症例数自体が少ないため, 高頻度変異の有無や表現型との相関は明らかではない。

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可能である (<http://www.jsiem.com/>)。本疾患の遺伝子解析は保険適応となっている。

## ④ 酵素学的診断\*\*\*

培養皮膚線維芽細胞などを用いた LCHAD 活性, チオラーゼ活性測定がなされる。確定診断には補助的な役割と位置付けられる。なお, 平成 30 年 3 月現在で, 国内では酵素活性を測定している施設はない。

## ④ β酸化能評価(*in vitro* プロブアッセイ)\*\*\*

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた *in vitro* プロブアッセイでは, 培養上清のアシルカルニチンを分析することによって, 細胞の脂肪酸代謝能を評価できる。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認できるものの, 確定診断には補助的な役割と位置付けられている。

## ⑤ イムノブロットィング\*\*\*

酵素に対する抗体を用いたイムノブロットィングでタンパクの欠損や明らかなタンパク量の減少により診断する。確定診断には補助的な役割と位置付けられる。

## ⑥ 尿中有機酸分析\*\*

低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(とくに 3-ヒドロキシジカルボン酸を含む)を示す。**ミニコラム参照**。間欠期などは所見がない場合が多いと思われる。本疾患における特異的な所見は乏しく, 重要度は高くない。

## 鑑別診断

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症, グルタル酸血症 2 型, カルニチンパルミトイ

ルトランスフェラーゼⅡ欠損症，カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症などの他の長鎖脂肪酸代謝異常症や，ミトコンドリア異常症など。

## 診断基準

### ①疑診

臨床症状のうち少なくとも一つを認め，「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち①血清アシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを認めるとき，疑診とする．新生児マススクリーニングなどによる発症前型に関しては，血清アシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを認めるとき，疑診とする．

### ②確定診断

上記に加え，「4. 診断の根拠となる特殊検査」のうち②～⑤の少なくとも一つを認めるとき，確定診断とする．実際には②遺伝子解析（保険適応）により確定診断を行うことが多く，③から⑤は遺伝子解析で診断が難しい場合，もしくは補助的検査として用いられる事が多い．

## 新生児スクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

出来るだけ速やかに血清アシルカルニチン分析を測定経験のある施設（付録参照）へ依頼する．ろ紙血での分析では見逃し例が発生する可能性があるため，ろ紙血の再検は行わず，すみやかに血清アシルカルニチン分析を行なうべきである．血糖，血液ガス，アンモニア，AST，ALT，LDH，CK，（遊離脂肪酸，ケトン体分画）の検査を行う．心エコーにて心筋症，腹部エコーにて肝腫大や脂肪肝がないかの確認を行う．

血清でのアシルカルニチン分析が陰性であれば，一般的にはマススクリーニング結果が偽陽性と考えて対処する．

アシルカルニチン分析精査結果が陽性であれば，診断確定のための検査として遺伝子解析が推奨される．酵素活性測定，皮膚生検（線維芽細胞による *in vitro* プローブアッセイによる確定診断のため）は補助的な検査と位置づけられる．

NBS 陽性例の対応は，可能な限り経験のある専門家が行なうべきである．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

3 時間ごとの授乳を厳守し、体重増加傾向が保てていることを確認する。

新生児期～乳幼児期に死亡した症例が報告されているため、新生児マススクリーニングの結果から本疾患が強く疑われる場合には、アシルカルニチン分析の精査結果が判明するまで入院のうえ管理するのが望ましい（推奨度 C）。また可能であれば MCT ミルクへ変更することが望ましい。発熱、哺乳不良、嘔吐、下痢などを認めた場合は、罹患児に準じて後述の sick day としての対応を行う。

## Sick day の対応

本疾患の場合、sick day の対応がとりわけ重要となるため独立して記載する。以下の対応は確定診断後、および確定診断前であっても sick day であれば適応される。

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、モニター管理のもと厳重に管理を行う必要がある。外来受診時には哺乳可能で生化学的検査に異常所見を認めなくても、その後急に重篤な代謝不全（低血糖発作、突然死）を起こした症例もあるため、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

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く、活気や機嫌など理学所見で異常を認めない軽微な症状であっても、ブドウ糖輸液や入院は必要となることを繰り返し説明することが極めて重要である。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となることを担当医に家族が伝えられるよう患者・家族への教育を行う（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。  
例)

1 号輸液（ブドウ糖濃度 2.6%）200ml+50%ブドウ糖 20ml=6.9%ブドウ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 4.8 mg/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ており、L-カルニチンの静脈投与は禁忌である（推奨度 E）。急速な長鎖アシルカルニチンの増加にともなう神経障害、心筋障害などの可能性が報告されている<sup>8)</sup>。

### 4. その他

MCT ミルク/オイル（推奨度 B）：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 25-30%未満とする）と MCT オイル併用を心がける。

体温管理（推奨度 B）：異化亢進を抑えるためには体温管理を行い、38℃以下におさえる事が重要である。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）。

抗生剤: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原則使用すべきではない。他科の医師もふくめ診療に携わる医師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/オイルを投与してもよい。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：「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」にもある通り、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。

### 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) ブドウ糖含む補液 (推奨度 B)

まず低血糖を補正する (血糖 100 mg/dL を目標に). 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 が 7~10 mg/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る.

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/オイルを投与してもよい (推奨度 B). 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) 高アンモニア血症に対する治療 (推奨度 B)

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少なくない. アンモニア値によっては, 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)

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安全に使用できる. 高体温は避けたほうがよいが, 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検体を冷凍保存する)

#### (2) 心機能の評価

脂肪酸酸化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・拡張型ともに報告がある)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ある。

#### (3) 腹部臓器の評価

脂肪肝・肝腫大の有無及び程度の評価を行う。

### ④ 栄養療法及び治療薬(推奨度 B)

長鎖脂肪酸トリグリセリド(LCT)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。

脂肪酸酸化異常症に対して有効性を示した治療薬は, 欧米ではトリヘプタノインの有効性が報告されているが, 現在のところ国内で入手不可能である。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。

### ⑤ 横紋筋融解症に対する治療(推奨度 B)

代謝不全を伴わない横紋筋融解を主症状とする場合がある。CKの値は100,000U/L以上となることも珍しくない。その場合であっても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は必要となる。糖分を含む大量輸液, 尿のアルカリ化を行う。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。

## 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, 骨格筋, 心筋への過度の負荷を避けることにある。慢性期の管理は経験豊富な専門家がこなすか, もしくは専門家と併診する事が望ましい。

### 1. 食事生活指導 食事間隔の指導(推奨度 B)

飢餓時間を長くしないことが治療法の基本である。食事間隔の目安を表1に示す。

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)

	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

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。

## 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<sup>9)</sup>。以下の食事療法・栄養管理指針は欧米で推奨されたものを基準としているが<sup>9,10)</sup>，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。

全年齢を通じて長鎖脂肪酸トリグリセリド (LCT) の摂取は最小限にする (全摂取カロリーの 10% まで)。新生児は普通ミルクや母乳を中止し，中鎖脂肪酸 (MCT) が高く LCT の低いミルクに変更する。必須脂肪酸の添加が必要であるが，わが国では必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (明治 7 2 1) が必須脂肪酸をほぼ満たしているため明治 721 での栄養が推奨される。重症例では，低脂肪ミルク (森永 ML-1) を併用しさらに厳格な脂肪制限を必要とする場合もある。全摂取カロリーのうち脂質は 25~30% とし，MCT が 20~25%，必須脂肪酸が 3~4% 程度を目標とする<sup>9)</sup>。離乳食開始後は，MCT オイルが利用できる。実際には，離乳食開始後は LCT の厳格な制限は難しく MCT と LCT が 1:1 程度になることが多い。

## 3. L-カルニチン投与 (推奨度 D) :

本疾患における L-カルニチン投与の是非については議論が残る。長鎖脂肪酸酸化異常症への長期投与が有効というエビデンスはない。重篤な発作時における投与は避けるべきと言われている<sup>9)</sup>。一般的には遊離カルニチンが低下していれば，補充も考慮し，遊離カルニチンが 20  $\mu\text{mol/L}$  以下にならないようにモニターする。

急性期の L-カルニチン静注は禁忌である(推奨度 E)。急速な長鎖アシルカルニチンの増加にともなう神経障害、心筋障害などの可能性が報告されている。

#### 4. 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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

#### 5. 運動制限

過剰な運動は横紋筋融解を引き起こすので避けることが望ましい(推奨度 B)。運動 20 分前に、MCT 0.5g/kg を摂取すると運動後の代謝も改善し、通常の運動による筋痛、横紋筋融解が抑えられるという報告もある<sup>10)13)</sup>。

#### 6. 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、離乳後食事間隔がどうしても延びてしまう場合などに使用する場合がある。消化管からの吸収が緩徐な糖質であり、常温の水で懸濁し飲用する。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 1歳未満の乳児では膵アミラーゼの活性が不十分であるため、非加熱のコーンスターチは乳児期以降に開始する。摂取しにくいことが多いので、しばしば各種フレーバー等を用いる。

##### ・DHA (ドコサヘキサエン酸) 補充 (推奨度 C)

効果は限定的で、網膜機能の低下を防げなかったが、視力の非特異的改善がみられたという報告がある<sup>14)</sup>。副作用はみられなかったことから欧米では推奨されている<sup>9)</sup>。

—60mg/day (体重 20kg 以下)

—120mg/day (体重 20kg 以上)

##### ・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 8

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，前述の「慢性期の管理」に従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行う。

### 安定期の受診間隔

乳幼児期：1～2 ヶ月毎の外来での診療

学童期以降：年 3 回ほどの定期フォロー

### フォロー項目

- ① 身長，体重，頭囲：成長曲線を評価しながら，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でフォローする。

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

・ 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が捉えやすい。一方で食事のタイミングなどの影響を受けやすいため，食後 3-4 時間後での採血が望ましい。必ずしも空腹時でなくともよい。

・ 遊離脂肪酸，ケトン体は適宜検査を行う。

### 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する。

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/年は実施し，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，肝逸脱酵素の上昇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．

三頭酵素欠損症では上下肢ともに異常高信号を認める報告がある．

#### 4) 頭部 MRI

三頭酵素欠損症では副甲状腺機能低下に伴う石灰化を認めることがある．

小児期は1回/1-3年程度に考慮する．

#### 5) 眼科診察，網膜電図 1回/年

#### 6) 神経伝達速度 1回/年

### 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疾患であり，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

特に乳幼児期発症でその後に骨格筋症状が主となった症例や遅発型の症例の長期予後，合併症については報告が少なく，成人期の情報が乏しい．10代後半での発症例も報告されている<sup>1)</sup>．

三頭酵素欠損症では末梢神経障害を高頻度に合併し，遠隔期には慢性的な末梢神経障害による筋力低下が問題となる．また色素性網膜症の合併もある．これらは一般に進行性であり，成人期ではより一層問題になると思われる．さらに，運動もしくは感染によって引き起こされる横紋筋融解症とその合併症，心筋症の悪化，成人期での心筋症発症，患者本人の妊娠，出産の安全性なども問題となる．そのため本症は成人期になっても，注意深い対応が必要な疾患である．平成29年7月より本疾患は指定難病の対象疾患となった（指定難病317）．

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。成人期における管理上の主な注意点について以下に記載する。

- ① 食事療法を含めた治療の継続：MCT オイルを使用し出来るだけ LCT 摂取を制限する食事療法を生涯継続する必要がある。
- 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<sup>15)</sup>。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いる。
- ③ 運動：上述の通り、運動負荷によって急性発症・増悪するリスクがある。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後はリスクが高いと考えられている。実際には、筋症状のため患者自体が運動を避けることが多い。神経症状と骨格筋症状の進行により歩行不能となり、日常生活にも支障が生じる場合が少なくない。
- ③妊娠・出産：これまで報告が乏しく明らかではないが、慎重な管理が必要と考えられる。妊娠悪阻や周産期のストレスによる代謝不全を考慮し、十分な糖質の補充が重要となる。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るが、実際には妊娠経過中の管理が不十分な場合には帝王切開が選択されることもあり得る。
- ④外科手術：手術そのものが代謝不全発作を誘発させるかどうかは一定の見解がないものの、術前術後（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、周術期には十分なブドウ糖輸液が必要である。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<sup>16)17)</sup>。
- ④ 医療費の問題：MCT オイルの購入、体調不良時の支持療法、定期フォローが生涯必要であり、成人期における医療費の問題は小さくない。また、安定した体調で継続的に就業するのは、罹患者にとって容易なことではないため、小児期に引き続いて十分なサポートが必要となる。

## 引用文献

- 1) Bo R, et al. Clinical and molecular investigation of 14 Japanese patients with



complete TFP deficiency: a comparison with Caucasian cases. *J Human Genet.* 2017; 62: 809-814

2) Purevsuren J, et al. Clinical and molecular investigations of 5 Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 372-377

3) Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 527-532.

4)山本ら. シェルコー・マリー・トウス病に類似した三頭酵素欠損症の成人例. *臨床神経学* 2017; 57: 82-87.

5) den Boer ME, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr.* 2003; 142:684-689

6) Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 527-532.

7) Spiekerkoetter U, et al. General mitochondrial trifunctional protein (TFP) deficiency as a result of either alpha- or beta-subunit mutations exhibits similar phenotypes because mutations in either subunit alter TFP complex expression and subunit turnover. *Pediatr. Res.* 2004; 55: 190-196

8) Spiekerkoetter, U., et al., Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria, and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. *Muscle Nerve*, 2004; 29 : 66-72.

9) Spiekerkoetter U, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 498-505.

10) Spiekerkoetter U, et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33 :555-61.

11) Houten S.M. et al., The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid beta-Oxidation and Its Genetic Disorders, *Annu. Rev. Physiol*, 2016. 78 : 23-44.

12) Yamada K. et al., Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan, MGM rep, 2018, in press

13) Gillingham MB, et al. Metabolic control during exercise with and without

medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency.

Mol Genet Metab. 2006; 89 : 58-63.

14) Gillingham MB. et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein (TFP) deficiency. Mol. Genet. Metab. 2005; 86: 58-63

15) Donohue TM Jr. Alcohol-induced steatosis in liver cells, World J Gastroenterol, 2007; 13 : 4974-4978.

16) Welsink-Karssies MM, et al., Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency and Perioperative Management in Adult Patients, JIMD Rep, 2017; 34: 49-54.

17) Martin JM, et al. Use of propofol for short duration procedures in children with long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiencies. Mol Genet Metab. 2014; 112: 139-142