

## 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症

### <疾患概要>

#### 病態

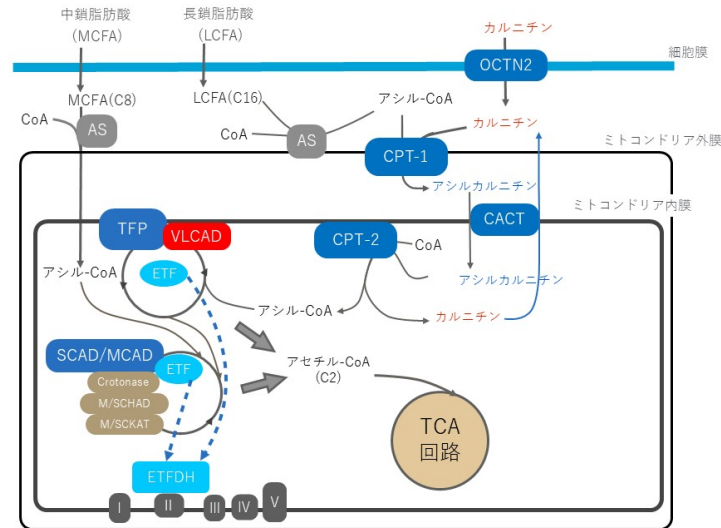
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; VLCAD) 欠損症は脂肪酸代謝異常症の代表的な疾患の一つである。脂肪酸代謝異常症はミトコンドリアでの脂肪酸β酸化が障害されることでエネルギー産生不全を来す疾患群で、エネルギー需要の多い脳、心臓、肝臓、骨格筋などが障害されやすい。発熱や運動などのエネルギー需要が増大した時や、下痢・嘔吐・飢餓などのエネルギー摂取が低下した際に重篤な低血糖や横紋筋融解症などを来す。

VLCAD 欠損症は常染色体劣性遺伝疾患で、その臨床像は幅広い。新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖をきたし、生命予後の改善が困難である症例から、乳幼児期に Reye 様症候群や乳幼児突然死症候群 (SIDS) 様症状で発症する症例、幼児期以降に横紋筋融解症を呈する症例、成人期における筋痛、筋力低下のみの症例もある[1, 2]。また、新生児マススクリーニング (NBS) では発見されない症例もあり得るので[3, 4]、本疾患を示唆する臨床像がみられた場合は NBS で異常を認めなかった場合でも、鑑別から除外しない。非発作時は一般検査所見で明らかな異常はみられない場合が多いが、急性期の非～低ケトン性の低血糖症、肝逸脱酵素の上昇、高 CK 血症、心筋症所見などが診断の手がかりとなる。

なお、NBS で発見された例のなかには、発症後診断では見つからなかった遺伝子変異をもつ、極めて軽症と思われる症例が多く見つかっている。このような患者がいつ頃、どのような症状で発症するのかは明らかでない (ミニコラム参照)。

#### 代謝経路

VLCAD はミトコンドリア内膜の内側に存在する酵素であり、三頭酵素とともに長鎖脂肪酸 (C18～C12 付近) のβ酸化を担う (図 1)。具体的には、脂肪酸β酸化における 4つのステップ (酸化→水和→酸化→開裂) の最初の酸化に関わる酵素である。アシルカルニチン分析においては C14:1 の上昇が特徴とされ、診断マーカーの一つになっている。



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

わが国における NBS のパイロット研究 (1997~2012 年) の結果によると, 約 16 万人に 1 人の発見頻度であり [5], 脂肪酸代謝異常症では, MCAD 欠損症に次いで頻度が高い。

## 診断の基準

### 1.臨床病型

#### ①発症前型

NBS 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病型であるが, NBS で本疾患が同定されても生涯に亘って発症しない可能性も含まれている [6]。

#### ②新生児期発症型

新生児期からの重篤な心筋症, 心不全, 非ケトン性低血糖を呈する症例が多い。心機能のコントロールが困難な場合も多く, 生命予後は不良である [7]。

#### ③乳幼児期発症型

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, 7, 8]。発作時の非~低ケトン性低血糖や肝機能障害が主要な症状となる。低血糖による意識障害や, 肝機能障害, 高アンモニア血症を合併した Reye 様症候群を呈することもあるため「肝型」ともよば

れる。発症の契機は他の脂肪酸代謝異常症と同様に、長時間の絶食や発熱、嘔吐・下痢に伴う異化亢進であり、時に ALTE（乳幼児突発性危急事態）や SIDS を来す場合もある。本病型では急性期に骨格筋症状を呈することも多く、著しい高 CK 血症、横紋筋融解症を伴う事も少なくない。適切な治療によってコントロールされれば生命・知的予後も良好である。本病型で発症した患儿が、年齢と共に次に説明する骨格筋症状を呈する病型に変化する事もしばしば経験される。

#### ④遅発型（骨格筋型）

学童期以降に横紋筋融解やミオパチーといった筋症状を主要な症状として発症する軽症型である[9, 10]。成人期に発症する症例には、血清アシルカルニチン分析でも特徴的な所見を認めない場合がある。年長になるにつれ、空腹よりも運動負荷で発作が誘発される傾向がある。

## 2.主要症状および臨床所見

本疾患は NBS で全例を発見することはできないと考えられている。また、NBS 陰性例においても、乳幼児期以降に急性発症もしくは骨格筋症状を呈し発症する可能性があることを念頭におく必要がある。発症形態は他の脂肪酸代謝異常症と同様で上記の通り、乳幼児期に低血糖や Reye 様症候群として発症する場合と、学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合の大きく 2 つに分けられる。

#### ①意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。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る場合もある。

#### ②心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

#### ③不整脈

心筋症に伴うことが多く、しばしば致命的となる。

#### ④肝腫大

病勢の増悪時には腫大を認めることもあるが、発作間欠期には明らかではないことが多い。

#### ⑤骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈することが多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。筋型糖原病が短時間の強い運動後に発作を起こすことが多いのに対し、本疾患では長時間の中等度の運動後に発作が起こりやすい。幼少期には肝型の臨床像であっても、加齢に伴い骨格筋症状が中心となる症例が多い。

#### 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

原則的には知的予後は良好であるが、未診断例で急性発症を呈した症例や、低血糖発作が予防できない場合には発達遅滞を呈することもある。

### 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と推定されるケトン体量を明らかに下回る場合をいう(コラム参照)。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、脂肪酸代謝異常症が疑われる。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

急性期には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。

#### ③高CK血症

非発作時には正常～軽度高値でも、急性期には著明な高値となることがある。

#### ④高アンモニア血症

急性発作時にアンモニアが上昇することはあるが、薬物療法を必要とするような高値となることは稀で、ほとんどの場合中等度までの上昇に留まる。

#### ⑤筋生検

診断に筋生検は必須ではないが、筋生検で Oil red O 染色による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。

#### ① 血清アシルカルニチン分析\*\*

アシルカルニチン分析における本疾患のマーカーは C14:1 の上昇および C14:1/C2 比の上昇が最も重要な所見である[7, 11]。C14:1 を含む長鎖アシルカルニチンは出生後しばらくは生理的にも高めであるが、哺乳確立後は低下する。この時期には罹患者であっても、ろ紙血での検査では C14:1 が正常化することがある[12]。したがって、NBS で本疾患が疑われた場合には、すみやかに血清アシルカルニチン分析を行った方が良い[13]。

一方、哺乳確立が遅れた場合には本疾患の偽陽性となることも多い。これについては新た

な診断マーカー（C14:1/C12 比，C14:1/C12:1 比など）が検討されている。なお，他の長鎖脂肪酸代謝異常症でも C14:1 などが上昇することもあり，アシルカルニチン全体のプロファイルを俯瞰することが重要である。また母親が無症候 VLCAD 欠損症の場合に，その児が非罹患者ながら NBS で異常値を指摘された例も報告されている [14]。さらに本疾患の保因者でも，C14:1 や C14:1/C2 比が上昇することもあるため，血清アシルカルニチン分析のみでは本疾患を生化学診断することは出来ない。血清 C14:1 上昇が続く場合には，漫然と再検査を繰り返さず，早い段階で下記の酵素活性測定や遺伝子解析が必要となる。

## ② 遺伝子解析\*

本疾患の責任遺伝子である *ACADVL* の解析は確定診断の有力な手段である。本疾患では遺伝子型と表現型が比較的良好な相関を示す[2]。新生児期発症型ではナンセンス変異やフレームシフトなど残存酵素活性をもたない変異が多く，残存酵素活性をもつミスセンス変異は乳幼児期以降に発症する場合が多い。p.K264E は日本人に多くみられる残存活性の高い変異で骨格筋型を示すことが多い[9, 10]。海外では，NBS で異常を呈するものの，生涯発症しないことが分かっている無症候型の変異が報告されている[6]。国内でこのような無症候型の変異は同定されておらず，遺伝子解析で異常があれば確定診断となるが，実際には無症候型の変異の存在が疑われている。

## ③ 脂肪酸代謝能検査（酵素活性や *in vitro* プローブアッセイ）\*\*\*

末梢血リンパ球を用いた酵素活性測定によって，罹患者と健常者，保因者を区別することが可能である[15]。比較的簡便かつ迅速に結果を得られることから，罹患が疑われれば遺伝子解析よりも酵素活性測定が優先される。VLCAD の酵素活性測定を行っている施設は日本先天代謝異常学会のホームページで検索可能である。

*in vitro* プローブアッセイは，特殊な培地で培養した被験者のリンパ球や皮膚線維芽細胞培養液中のアシルカルニチン分析を行って，間接的に脂肪酸代謝能を評価する方法である[16, 17]。他の長鎖脂肪酸代謝異常症との鑑別や臨床病型を予測することが可能であるが，結果を得るまでに皮膚線維芽細胞では 2～3 ヶ月、リンパ球でも 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。

## 5.鑑別疾患

- ①他の脂肪酸代謝異常症，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

### ①疑診

発症前型を除いて，「2.主要症状および臨床所見」の①～⑦のうち少なくとも一つ以上，または急性期に低血糖や CK 上昇、肝逸脱酵素上昇といった検査所見を認めて，血中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場合を疑診とする。発症前型に関し

では、タンデムマス・スクリーニングの血中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に疑診とする。

## ②確定診断

前述に加え、「4.診断の根拠となる特殊検査」のうち、②か③のうちの少なくとも一つで疾患特異的所見を認める時、確定診断とする。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1.確定診断

新生児マススクリーニング陽性例は速やかに検査可能施設で血清アシルカルニチン分析を測定する。

上記診断基準において疑診となった場合には末梢血リンパ球を用いた酵素活性測定、*ACADVL* 遺伝子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 *in vitro* プローブアッセイ）は診断に必須ではない。

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行なうべきであるが、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、他疾患との鑑別や、新生児型でないかを確認する。臨床症状または検査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を行うことが望ましい。無症状で検査に異常がなければ外来フォローとする。

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（推奨度 B）

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、体重増加傾向が保てていることを確認する。表1に新生児期以降も含めた食事、授乳間隔の目安を示す。

	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

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。

・発熱や胃腸炎症状を伴う感染症罹患時の指導（推奨度 B）

発熱，哺乳不良，嘔吐，下痢などを認めた場合は，即座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母乳あるいは普通ミルクを与えてよい。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，MCT ミルクによる栄養管理を積極的に考慮する（推奨度 B）。

### 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はもちろんのこと，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があり，sick day 時には安易に外来診察においてブドウ糖輸液のみで帰宅・経過観察とするのではなく，入院加療を考慮する（推奨度 C）。そのため，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ため，活気や機嫌など理学所見で異常を認めなく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（旅先では紹介状を持参させ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 (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 を目安とするが、同じブドウ糖濃度 (6.9%) を水分量 100ml/kg/day に投与すると GIR4.8mg/kg/min となる。点滴開始後も、異化亢進を示唆する所見 (CK 上昇など) 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[18]。

## 4. その他

### MCT ミルク/オイル : (推奨度 B)

乳幼児で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 (全エネルギー量の脂質に占める割合を 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)

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り使用すべきでない (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 (推奨度 C)

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。

### 経鼻栄養の併用 (推奨度 B) :

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/オイルを経鼻から投与しても良い。ただし、長期的に経鼻栄養を行ったり、点滴加療を回避する目的では使わない。



## 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

- (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) ブドウ糖を含む補液（推奨度 B）

まず低血糖を補正する（血糖 100mg/dL を目標に）。異化状態を避けて同化の方向に向けることが重要である。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. 血糖が維持出来ない場合には，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。

### 経鼻栄養の併用（推奨度 B）

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/オイルを経鼻から投与しても良い。ただし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）

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。脂肪酸代謝異常症では輸液のみで改善が得られる場合もある。

#### (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、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く 38℃以下で管理すべきだが、脳低温療法に関してのコンセンサスは無い。

### 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。しかしながら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。

### 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ブドウ糖補充は本疾患の病態から有用だと思われる。

脂肪酸代謝異常症に対して特異的に有効性を示した治療薬として，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。他疾患でも見られる横紋筋融解症と同様に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.食事療法

### ①MCT ミルクの使用（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[6, 19]。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，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。

新生児・乳児例で，頻回の哺乳・食事摂取のみでは何らかの臨床症状・一般生化学所見の異常がみられる場合には，必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ（明治 721）を用いることも考慮する。臨床症状が比較的軽微である場合は，母乳と明治 721 を 1:1 で混ぜて使用することもある。一方，低血糖や心筋症，CK 上昇などが見られた場合には生後 6 ヶ月までは，母乳または普通ミルクを中止し，全量明治 721 での栄養とする。明治 721 には脂質が全カロリーの 45%（そのうち全カロリーに占める MCT の割合は 37%）含まれており，厳格な脂質摂取制限が必要な重症例では明治 721 に低脂肪乳（森永 ML-1）を併用する。生後半年を超えれば，全摂取カロリー中の脂質を 25～30%とする。そのうち MCT は全摂取カロリーの 20～25%，必須脂肪酸は 3～4%程度を目標とする。重症例ではこのような食事療法は生涯に亘って必要な場合もある。

発症前型で生化学的な異常も認められない場合には，生後半年まで母乳栄養（もしくは普通ミルク）で良い[20]。生後半年以降で乳児期以降の発症が懸念される場合には，全摂取カロリー中の脂質を 30～40%までとし，そのうち MCT を全カロリーの 10～15%とする。離乳後は MCT オイルの併用も可能である。5 歳を越えても発症しない場合には厳格な食事療法は不要となることが多いが，そうであっても低脂質食を心がけるべきである。

また，運動後の筋発作を予防するために，運動の 20 分前に 0.5g/kg の MCT を追加投与することが有益という報告もある[21]。

### ②LCT の制限（推奨度 B）

何らかの症状がみられるときは，MCT の投与のみならず長鎖トリグリセライド（LCT）の制限が必要になることもある。6 ヶ月未満の場合，母乳や通常のミルクは中止し，前述の明治 721 だけを使用する。生後半年以降については，1 日の脂質摂取量が 25～30%になるように制限し，特に LCT は全カロリーの 10%までに収まるようにする。

なお，低血糖を呈する場合には食事内容よりも食事間隔を調整することが重要である。

## 2.L-カルニチン（エルカルチン FF®）投与（推奨度 D）

本疾患に対する L-カルニチン補充の是非については結論が得られていない。VLCAD ノックアウトマウスを用いた検討では，L-カルニチン投与によって代謝能の低下が報告されている[22, 23]。ヒトにおいても主に心筋症や骨格筋症状を増悪する可能性が指摘されてお

り、L-カルニチン投与後に横紋筋融解症発作を繰り返した兄弟例が報告された[24]。海外ではL-カルニチン補充は推奨されていない[19]。

一方、L-カルニチン投与による抗酸化作用を強調する報告もある[25]。国内での統一した意見としては得られていないが、少なくとも過剰量のL-カルニチン投与は必要ないと考えられている。L-カルニチンを投与する際は少量から開始し、臨床症状やアシルカルニチンプロファイルをモニターする。この場合、血清遊離カルニチン値は正常下限（ $20\mu\text{mol/L}$ ）程度を目安とする。

### 3.ベザフィブレート\*\*（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レート  
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[26]。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[27]。

### 4.運動制限

症例によりどの程度制限が必要かは異なるが、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が  
（推奨度 B）、骨格筋型や発症前型に対する過度な運動制限は不要なことが多い。軽度～中  
等度の運動によっても症状の増悪が見られることがあり、個別の対応が必要である[1, 9, 10,  
28]。運動前の MCT 追加投与によって運動制限が不要となる場合もある[20]。

### 6.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、海外の報告では積極的に推奨はされていない[19]。離乳後食間隔  
が空いた場合のセーフティネットとして推奨してもよい。

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 2018 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、前述の「sick day の対  
応」や「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おこなう。

- 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，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。

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
- ・ 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，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。VLCAD欠損症では大腿筋，大臀筋といった近位筋に異常高信号を認めやすいとの報告がある[29]。

#### 4) 頭部 MRI

小児期は1回/1-3年程度に考慮する。

#### 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。

#### 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。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年齢と共に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。近年では、成人期の発症例が報告されつつあるが、やはり明らかになっていない部分が多い。成人期においても運動や飢餓を契機に横紋筋融解症やミオパチー、筋痛発作などを来すことは報告されている。また、心筋症などの心筋障害を来すことも報告されており、生涯に亘る経過観察および治療が必要である。一方で、成人期発症に多いとされる筋型では食事指導や運動制限が不要な症例もある。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、以下のような注意が必要である。なお、平成 30 年 3 月時点で、指定難病の対象疾患とはなっていない。

- ① 特殊ミルクの使用:成人期に特殊ミルク(明治 721)が必要になることはほとんどない。低血糖などの全身症状がある場合や、筋痛発作が頻回、程度が強い場合には低脂肪食(脂質は全摂取カロリーの 30%まで)に加えて MCT の強化ならびに LCT 摂取の制限が必要となることがある。それでも、成人期における MCT の強化には一般的に特殊ミルク(明治 721)ではなく、MCT オイルパウダーが用いられることが多い。
- 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[30]。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。実際に、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、飲酒は勧められない。
- 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。ただし、いつから、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後はリスクが高いと考えられている。ただし、軽症例や発症前型では運動制限を行なわなくても良い症例がある。また、成人例では、運動制限を行ってなくても患者自身が発作を予見して、自主的に休んだり、運動強度を弱めることで、筋痛発作を回避することも経験される。

- ④ 妊娠・出産：VLCAD 欠損症では妊娠中は胎盤あるいは胎児由来の  $\beta$  酸化によって妊婦の症状が改善することが報告されているが，出生後には逆に横紋筋融解症発作が起きやすくなる[31]．一方，妊娠中に急性妊娠脂肪肝（AFLP）を呈した TFP 欠損症の報告もあるが，上記の慢性期の管理を適切に行な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る．
- ⑤ 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，術前～術後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[32, 33]．
- ⑥ 医療費の問題：本疾患は難病指定されておらず医療費の助成はない．L-カルニチンが症例によっては必要になる．他にも，MCT オイルの購入や，筋症状の程度によっては就労にも影響が出ることがあり，成人期における医療費の問題は小さくない．

#### 引用文献

1. Spiekerkoetter, U., et al., Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis*, 2009. 32(4): p. 488-97.
2. 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(5): p. 527-32.
3. Sahai, I., et al., A near-miss: very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with normal primary markers in the initial well-timed newborn screening specimen. *J Pediatr*, 2011. 158(1): p. 172; author reply 172-3.
4. Ficiocioglu, C., et al., Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient with normal newborn screening by tandem mass spectrometry. *Journal of Pediatrics*, 2010. 156(3): p. 492-4.
5. Yamaguchi S., et al, 日本における MS/MS 新生児マススクリーニングの拡大と中鎖 acyl-CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症(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(3): p. 270-76
6. 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.
7. Baruteau, J., et al., Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis*, 2012.
  8. Kobayashi, H., et al., A retrospective ESI-MS/MS analysis of newborn blood spots from 18 symptomatic patients with organic acid and fatty acid oxidation disorders diagnosed either in infancy or in childhood. *J Inherit Metab Dis*, 2007. 30(4): p. 606.
  9. Takusa, Y., et al., Identification and characterization of temperature-sensitive mild mutations in three Japanese patients with nonsevere forms of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*, 2002. 75(3): p. 227-34.
  10. Fukao, T., et al., Myopathic form of very-long chain acyl-coa dehydrogenase deficiency: evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Japanese girl. *Pediatr Res*, 2001. 49(2): p. 227-31.
  11. Spiekerkoetter, U., et al., Tandem mass spectrometry screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the value of second-tier enzyme testing. *J Pediatr*, 2010. 157(4): p. 668-73.
  12. 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.
  13. 虫本雄一, et al., 経過中血液ろ紙分析でカットオフ値を下回った極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症の2例 血清分析の必要性. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 2009. 19(3): p. 255-259.
  14. McGoey, R.R. and M. Marble, Positive newborn screen in a normal infant of a mother with asymptomatic very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*, 2011. 158(6): p. 1031-2.
  15. Tajima, G., et al., Development of a new enzymatic diagnosis method for very-long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-hexadecenoyl-CoA production and its application in tandem mass spectrometry-based selective screening and newborn screening in Japan. *Pediatr Res*, 2008. 64(6): p. 667-72.
  16. Endo, M., et al., In vitro probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010.
  17. Li, H., et al., Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial beta-oxidation: Comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid



oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay. *Brain Dev*, 2009.

18. Spiekerkoetter, U., et al., Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria, and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. *Muscle Nerve*, 2004. 29(1): p. 66-72.

19. 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.

20. Spiekerkoetter, U., et al., Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*, 2010. 33(5): p. 555-61.

21. Behrend AM, et al., Substrate oxidation and cardiac performance during exercise in disorders of long chain fatty acid oxidation, *Mol Genet Metab*, 2012;105(1): p. 110-5.

22. Liebig, M., et al., Carnitine supplementation induces long-chain acylcarnitine production--studies in the VLCAD-deficient mouse. *J Inherit Metab Dis*, 2006. 29(2-3): p. 343-4.

23. Primassin, S., et al., Carnitine supplementation induces acylcarnitine production in tissues of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-deficient mice, without replenishing low free carnitine. *Pediatr Res*, 2008. 63(6): p. 632-7.

24. 渡邊健二ら, L-カルニチン投与後に横紋筋融解症を発症した極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の兄弟例. *特殊ミルク情報*, 2014. 50: p. 28-32

25. Ribas, G.S., C.R. Vargas, and M. Wajner, l-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. *Gene*, 2014. 533(2): p. 469-476.

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

27. Yamada K. et al., Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan, *MGM rep*, 2018. 15: p. 55-63.

28. Yamaguchi, S., et al., Identification of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in three patients previously diagnosed with long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*, 1993. 34(1): p. 111-3.

29. Diekman EF, et al. Muscle MRI in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):p. 405-13.

30. Donohue TM Jr, Alcohol-induced steatosis in liver cells, *World J Gastroenterol*, 2007. 13(37): p. 4974-8.

31. Mendez-Figueroa H, et al., Clinical and biochemical improvement of very long-

chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in pregnancy, J Perinatol, 2010. 30(8):p. 558-62.

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

33. Allen C, et al., A retrospective review of anesthesia and perioperative care in children with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, Paediatr Anaesth, 2017. 27(1): p. 60-5.

< Figure legends >

図 1.  $\beta$ 酸化経路の概略図

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