

中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症

疾患概要

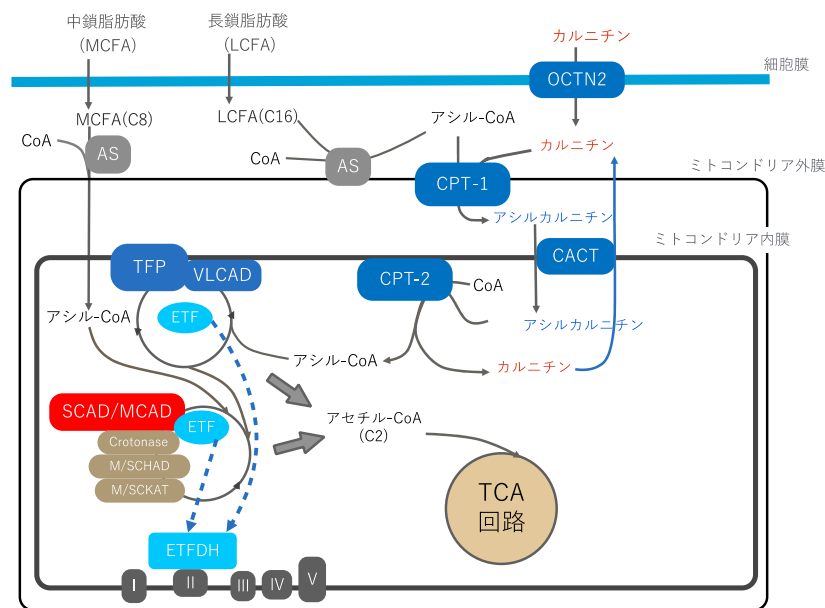
病態

中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase ; MCAD) 欠損症は、アシル-CoA のなかでも中鎖 (炭素数 4~10) の直鎖脂肪酸を代謝する MCAD の欠損であり、エネルギー産生障害を疾患の主体とする。

典型例は、急性発症までは何ら特徴的所見や既往を持たない小児が、感染や飢餓を契機に急性脳症様、あるいは Reye 様症候群の症状を呈する。3~4 歳以下で発症することが多い。いったん発症すると死亡率が高く、乳幼児突然死症候群 (SIDS) の一因としても知られている。しかしながら、無症状で成人に達する例も存在する。タンデムマスを用いた新生児マススクリーニング (NBS) で発見されれば、飢餓を避ける食事指導でほぼ完全に発症予防が期待できる。わが国での検討¹⁾でも、諸外国での 10 年以上にわたるスクリーニングにおいても²⁾、突然死を含む重大な障害を防止できることが示されている。常染色体劣性遺伝疾患である。

代謝経路

細胞内に取り込まれた長鎖脂肪酸は、アシル-CoA となり、さらにカルニチンと結合してミトコンドリア内に取り込まれる。ここで脂肪酸の炭素長に応じた各脱水素酵素で順次代謝され、1 ステップごとに炭素鎖が 2 個ずつ短くなり最終的にアセチル-CoA に至り、これが TCA 回路に入ってエネルギー産生に用いられる (図 1)。長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) により代謝され炭素数 10, 8 となった中鎖アシル-CoA は、MCAD により代謝されアセチル-CoA へと代謝されていく。また MCT ミルクや母乳などには中鎖脂肪酸が多く含まれるが、この中鎖脂肪酸はアシルカルニチンを経由せず、中鎖アシル-CoA として直接ミトコンドリア内に入り MCAD によりアセチル-CoA へと代謝されていく。脂肪酸β酸化はミトコンドリアで行われるが、MCAD 欠損症ではミトコンドリア機能との関連性に関する研究が進んでおり、MCAD 蛋白自体の損失がミトコンドリア呼吸鎖複合体の安定性・機能に影響をあたえることが報告されている³⁾。



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

脂肪酸代謝異常症では、最も頻度が高いとされる。欧米白人では頻度が高い（1万人に1人）が、わが国での頻度は約11万人に1人と推定されている⁴⁾。

診断の基準

1. 臨床病型

① 発症前型

NBS や、家族内に発症者また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、著しい低ケトン性低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高CK血症、不整脈などをきたす。極めてまれで、乳児期早期の致死率が高い。

③ 乳幼児発症型

乳児期以降に、感染や長時間の飢餓を契機に体たんぱくの異化が亢進し急性発症する。急性期の症状は急性脳症様/Reye 様症候群様発作、SIDS、筋力低下などである。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，肝逸脱酵素高値などがみられる．肝腫大（脂肪肝）を示すことが多い．また新生児期の状況を聴取すると，一過性低血糖をきたしていた例が多い．

④ 遅発型

学童期以降に発症することはまれであるが，以前に考えられていたよりも，多彩な症状で発症することが明らかになってきた⁵⁾．急性脳症様の中樞神経障害，骨格筋障害，肝障害，心筋障害などが報告されている．乳幼児期は，心筋，骨格筋の障害はみられないが，遅発型ではほかの脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような心筋，骨格筋の症状を呈する．

2. 主要症状および臨床所見

病型で高頻度に認められる急性期の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．また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある．

③ 心筋症状

おもに遅発型にみられる．新生児期発症型で，心不全，致死的な不整脈などがみられることがある⁶⁾．

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．

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/尿中ケトン体が低値となる．ただし，完全に陰性化するのではなく，低血糖，全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考える．強い低血糖の際にインスリン低値にもかかわらず，尿ケトン体定性で±～1+程度，血中ケトン体が 1,000 μmol/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β酸化異常が疑われる．

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．

③ 高 CK 血症

おもに遅発型において、骨格筋症状に伴い高値となることがある。

④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となることがあるが、輸液のみで改善することが多い。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. 診断の根拠となる特殊検査

脂肪酸代謝異常症では疾患を疑った場合、ろ紙血アシルカルニチンの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。

① 血清アシルカルニチン分析** (タンデムマス法)

ろ紙血を用いた新生児マススクリーニングにて、C8 高値かつ C8/C10 比高値がスクリーニング指標として用いられる。ろ紙血では、罹患者であってもアシルカルニチンプロファイルが正常化する可能性があり、生化学診断には血清を用いたアシルカルニチン分析が推奨される。

② 尿中有機酸分析**

ジカルボン酸および、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシンの増加がみられる。ジカルボン酸尿はほかの脂肪酸代謝異常症やその他の病態でも認められ、特異的ではない。(尿所見は間接的な所見なので①が優先される)

③ 酵素学的検査**

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いて C8-CoA (オクタノイル CoA) を基質に酵素活性測定が行われる。またイムノブロットングにて MCAD タンパクの欠損を証明する。

④ 遺伝子解析*

責任遺伝子は、染色体 1p31.1 に局在する *ACADM* (OMIM #607008) である。1990 年に、欧米白人の MCAD 欠損症の 90% を占める変異 (c.985A>G, p.K329E) が明らかにされた⁷⁾。日本人の約半数に c.449-452delCTGA という 4 塩基欠失が認められており⁸⁾、全国的にタンデムマス・スクリーニングが普及した後の但馬らの報告でも c.449-452delCTGA が最も高頻度である一方、c.985A>G は未だに日本人では報告されていない⁹⁾。2019 年現在、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訂、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 脂肪酸代謝能検査 (in vitro プローブアッセイ) ***

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。培養皮膚線維芽細胞もしくはリンパ球を用いて行う。MCAD 欠損症では C6, C8 アシルカルニチンの増加がみられる。

5. 鑑別診断

他の脂肪酸代謝異常症，糖原病，Reye 様症候群，ミトコンドリア異常症，劇症肝炎などが鑑別にあがる。

6. 診断基準

① 疑診 発症前型を除き，「2. 主要症状および臨床所見」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または②で疾患特異的なプロファイルを認めるとき，疑診とする。NBS などによる発症前型に関しては，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，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③～⑥の少なくとも一つで疾患特異的所見を認めるとき，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

マススクリーニング陽性で，要精密検査となれば，可能な限り早く最初の診察を行う¹⁰⁾。血清アシルカルニチン分析等の確定診断につながる検査を施行し，結果から MCAD 欠損症が強く疑われた場合，末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定，遺伝子解析などを行う。以上の手順で，診断基準に照らし合わせて確定診断を行う。なるべく早期に確定診断が行われることが望ましい⁸⁾。

2. 診断確定までの対応

NBS の前にすでに発症した MCAD 欠損症例の報告がある¹¹⁾。そのため，最初の受診時に，一般生化学検査，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/尿中ケトン体を測定し，他の疾患との鑑別を行うとともに，現在の状態を把握し，新生児発症例ではないことを確認する。基本的には入院管理が望ましいが，いずれの症状もみられず，一般検査においても全く異常が認められない場合には，夜間を含めて哺乳間隔を 3 時間以上は空けないことを十分に説明し，外来フォローが可能である。新生児期以降もふくめた食事間隔の目安を下に示す¹²⁾（表 1）。

	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。

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厳重に管理を行う必要がある。重篤な代謝不全（低血糖発作、突然死）を起こした症例の中には、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 時には外来でのブドウ糖輸液のみで安易に帰宅させるべきではない。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。活気不良や不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極めて重要である。旅先など、主治医を受診できない場合には、軽微な症状であってもブドウ糖輸液や入院が必要なことを、その時の担当医に家族がしっかり伝えられるように患者、家族への教育をおこなっていく（旅先などでは紹介状を事前に用意しておく方が望ましい）。

2.初期輸液（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 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 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。中心静脈確保も考慮する必要がある。

3.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 度以下に抑えるのがのぞましい。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（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）

その他

抗生剤：

血中カルニチン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（医療機関到着前であればブドウ糖を含んだジュース等）を経鼻から投与しても良い。ただし、長期的な経鼻栄養や、ブドウ糖輸液を回避する目的では使用は推奨されない。

2. 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」にある通り、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 A）

- (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. 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、速効型インスリンを 0.01~0.05 単位/kg/hr で持続静注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ている。（高血糖（新生児 >280 mg/dl(15.4 mmol/L), 新生児期以降 >180 mg/dl(9.9 mmol/L)）また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、ブドウ糖を含んだジュースなどを鼻注から投与しても良い。ただし、長期的な鼻注栄養や、点滴加療を回避する目的では使わない。なお MCAD 欠損症に対しては MCT ミルクの使用は禁忌である。

(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) 高アンモニア血症に対する治療（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）

異化亢進をおさえるために体温管理を行い、38℃以下に抑えるのが望ましい。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。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，血中および尿中ケトン体，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。

なお即日検査ができない場合は保存検体を確保する。血清アシルカルニチン分析用に血清に分離後0.5～1ml程度，有機酸分析用の尿を1～3ml程度，それぞれ凍結保存する。

(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）

十分なエビデンスとなる報告はないが，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。脂肪制限は病態生理から有効であると考えられるが，他の脂肪酸代謝異常症で行われる LCT の制限は本疾患には不要である。また一般に本邦での食事内容は欧米に比べ脂肪摂取量が少なく，さらなる脂肪制限に関してコンセンサスはない。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，ブドウ糖を含んだジュースなどを経鼻胃管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わない。

現在のところ，本疾患に対して特異的に有効性を示した治療薬はないが，食事生活指導で極めて良好な治療効果が報告されており，これらが重要といえる。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，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からの飢餓の予防，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）

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 以上となることもまれではない。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。慢性期の管理は専門家もしくは専門家と併診する事が望ましい。

1. 食事療法（推奨度 B）

頻回哺乳などによる上記の低血糖の防止などが主であり、食事間隔の指導で、重度の中樞神経障害や突然死を防ぐことができる。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。食事間隔の目安を下に示す 12) (表 1)。これらは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。脂質摂取制限や特殊ミルクなどを用いた食事療法などの必要はない。なお他の脂肪酸代謝異常症でよく用いられる MCT ミルクは本疾患に対しては禁忌である。

なお人工乳に比べ母乳は一般的に中鎖脂肪酸の含有率が高い。新生児マススクリーニングで発見された MCAD 欠損症の患児の検討で、完全母乳栄養の児は、そうでない児と比較して予後が悪いという米国からの報告がある 13)。しかし重篤な経過を辿った患児たちは c.A985G という重症型とされる遺伝子変異のホモ接合体であり、本邦ではこの遺伝子変異の報告がない。よって日本では積極的に母乳は否定されるものではないと考えられる。

2. 飢餓時の対応を指導 (推奨度 B)

発熱を伴う感染症や消化器症状 (嘔吐・口内炎など) の際は、糖分を十分に摂るように指導し、経口摂取ができないときには、医療機関を救急受診し、血糖値をモニターしながらグルコースを含む補液を行う

3. L-カルニチン投与

MCAD 欠損症に対するカルニチン投与は不要である (推奨度 E)。ただし、栄養状態などによってはカルニチンが低下する場合があるため、遊離カルニチン、アシルカルニチン値をモニターし、カルニチン投与によって正常下限程度まで血中遊離カルニチン値を上昇させることが推奨される。血中遊離カルニチンが 20 $\mu\text{mol/L}$ 以下にならないようにコントロールすることが目安である。(推奨度 B)

4. 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。

5. ビタミンカクテル (推奨度 C)

MCAD 欠損症のミトコンドリア機能への影響が報告されており 3)、ミトコンドリア病に一般的に用いられるビタミンカクテル療法は考慮しても良い。

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 カ月毎の外来受診

□ 学童期以降：年 3, 4 回程度の定期受診

(1) 身長, 体重, 頭囲, 成長曲線の作成 (推奨度 B).

(2) 発達検査 (3 歳以降) 自閉症の有無も含める (推奨度 C).

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) 血液検査

・乳幼児期は 1 か月に 1 回, 以降は 2～3 か月に 1 回の検査が望ましい (推奨度 B).

・学童期以降：状態が安定していれば年 3 回ほどの定期フォロー (推奨度 B).

・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.

(4) 予防接種を積極的に勧める (推奨度 B).

(5) 心エコー：無症状の場合は 1 回/1～3 年程度 (推奨度 C).

(6) 筋肉 MRI, DEXA

T1 強調像や STIR での異常高信号が見られる場合がある. 筋症状がある場合は DEXA で筋肉量を評価する. 無症状の場合は 1 回/数年程度 (推奨度 C).

(7) 頭部 MRI 検査 (小児期は 1 回/1～3 年程度) (推奨度 C).

(8) 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, 必要に応じて遺伝カウンセリングをおこなう (推奨度 B).

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い. 学童期以降に発症することはまれであるが, 以前に考えられていたよりも, 中枢神経障害, 骨格筋障害, 肝障害, 心筋障害など多彩な症状で成人期に発症することがわかってきた 5). 乳幼児期は, ほかの脂肪酸代謝異常症と異なり, 心筋, 骨格筋の障害はみられない. 遅発型ではほかの脂肪酸代謝異常症の急性発作に共通にみられるような症状を呈する.

近年, 成人診断例が報告されつつあるが, 遅発型として発症しており, 新生児期/乳児期発症型とはやや病型が異なる部分がある. 小児期以降の症例では, 低血糖を伴わない脳症, 筋症状が多く報告されている. (ただし大部分が c.985A>C の homozygous である) また, 飲酒を機会に発症していることが圧倒的に多い.

MCAD 欠損症では他の脂肪酸代謝異常症とは異なり, MCT オイルの服用は禁忌であり特異的な食事療法や治療薬がない.

日常的に症状がなくとも酵素欠損は持続しており, 生涯にわたる経過観察および治療が必要である. 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もので, 以下のような注意が必要である. なお, 2018 年 3 月時点で, 指定難病の対象疾患とはなっていない.

1. 飲酒

飲酒は嘔吐, 低体温, 低血糖を誘発し, 非常に危険である. ストレスがあっても飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である.

2. ダイエット

糖質の摂取が多くなるため, 本疾患の患児は肥満に傾くことが多い. そのため, 過度なダイエット

を試みる事が多く、注意が必要である。肥満の悩みなどがあれば、栄養士による厳密な管理の下、少しずつ減量を行う。

3. 運動

過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。

4. 妊娠・出産

妊娠中は糖の消費量が増え、正常女性でも低血糖、高ケトン血症に傾きやすい。MCAD 欠損症の女性が妊娠した場合は、絶食時間を短くする。出産時もグルコースを含む輸液の静注を行い、採血検査で状態をモニターする必要がある。

引用文献

- 1) Pur vsuren J, et al. Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2012 ; 107 : 237-240.
- 2) Wilcken B, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia : a cohort study. *Lancet* 2007 ; 369 (9555) : 37-42.
- 3) Lim SC, et al. Loss of the Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation Protein Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Disrupts Oxidative Phosphorylation Protein Complex Stability and Function. *Sci Rep.* 2018
- 4)新しい新生児マススクリーニング タンデムマス Q & A. 山口清次. タンデムマス等の新技術を導入した新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）. 2000.
- 5)Schatz UA, et al. The clinical manifestation of MCAD deficiency : challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 513-520.
- 6)Rice G, et al. Medium chain acyl-coenzyme A dehydro-genase deficiency in a neonate. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1781.
- 7)Matsubara Y, et al. Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene deter-mined from Guthrie cards. *Lancet* 1991 ; 338 : 552-553.
- 8)Purevsuren J, et al. A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) : c.449-452delCTGA is a com-mon mutation in Japanese patients with MCADD. *Mol Genet Metab* 2009 ; 96 : 77-79.
- 9)Tajima G, et al. Screening of MCAD deficiency in Japan: 16years' experience of enzymatic and genetic evaluation. *Mol Genet Metab.* 2016 Dec;119(4):322-328
- 10)MCADD Clinical Management Protocol, 2nd ed. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme 2010.
- 11)Hsu HW, et al. Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screen-ing. *Pediatrics* 2008 ; 121 : e1108-1114.
- 12)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.

13) Ahrens-Nicklas RC, et al. Morbidity and mortality among exclusively breastfed neonates with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Genet Med. 2016 Dec;18(12):1315-1319

メモ

ヘキサノイルグリシンは軽症例では検出されないこともある。 By A Brief Review p52 左下

C8/C8:1 が指標として有効との報告 [http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(14\)00316-3/fulltext](http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(14)00316-3/fulltext)