

## グルタル酸血症 2 型 (複合アシル CoA 脱水素酵素欠損症)

### <疾患概要>

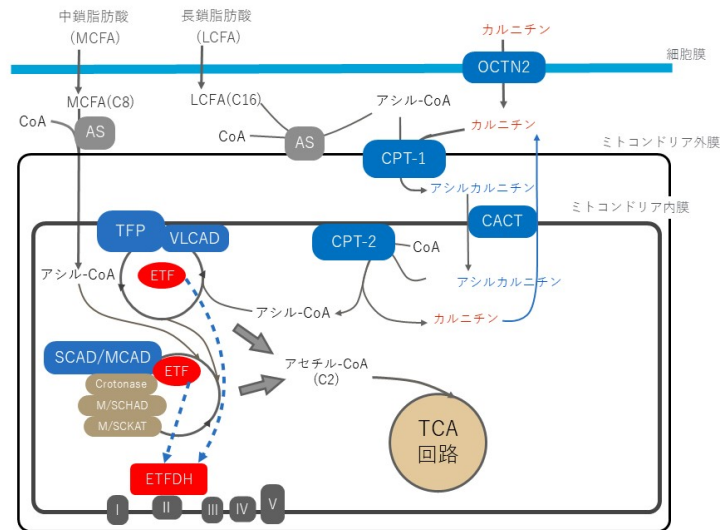
#### 病態

グルタル酸血症 2 型 (Glutaric acidemia type 2; GA2) はグルタル酸が蓄積するなど有機酸代謝異常症の側面を持つものの、短鎖から長鎖の脂肪酸代謝障害が主たる病態となり、現在では脂肪酸代謝異常症に分類される[1]。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、特に脂肪酸β酸化が盛んな臓器である横紋筋や肝臓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。

GA2 は尿中へのグルタル酸排泄が増多することからグルタル酸尿症 2 型 (glutaric aciduria type 2) と呼ばれることもある。常染色体劣性の遺伝形式をとる。臨床像は幅広く、新生児期に種々の奇形や多嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある[2]。新生児マススクリーニング (NBS) では、軽症例の検出が困難な場合があり、重症例は治療に反応しない症例が多いことから、二次対象疾患に分類されている。また、日本人では早期診断されても乳幼児期に死亡するような比較的重症の患者が多いとされる。

#### 代謝経路

GA2 は電子伝達フラビン蛋白 (ETF) または ETF 脱水素酵素 (ETFDH) の先天的欠損によって生じる。ETF および ETFDH はミトコンドリア内においてβ酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する (図 1)。具体的には短鎖・中鎖・極長鎖アシル CoA 脱水素酵素、グルタリル CoA 脱水素酵素、イソバレリル CoA 脱水素酵素などの酵素反応に関わるため、GA2 はマルチプルアシル CoA 脱水素酵素欠損症 (multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MADD) と記載されることもある。



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 196 万人を対象とした NBS のパイロット研究（1997～2012 年）の結果によると、約 33 万人に 1 人の発見頻度であった[3].

## 診断の基準

### 1.臨床病型

海外では新生児期発症例を合併奇形の有無で分けた上で、それ以外の乳児期以降の発症例をすべて遅発型と分類しているが、本ガイドラインでは、わが国の現状を踏まえたうえで、他の脂肪酸代謝異常症と同様の分類を用いる。

#### 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 で診断されながら突然死や乳幼児突発性危急事態（ALTE）を呈した報告もある[4].

#### ② 新生児期発症型

出生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。より重症例では出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞腎などの奇形を伴う場合がある。合併奇形の有無に関わらず本病型はきわめて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡する[5].

#### ③ 乳幼児（～学童期）発症型

発熱や下痢などの異化亢進を契機に、非～低ケトン性低血糖を伴う急性脳症や代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、ライ様症候群などの間欠的発作をきたす。乳幼児期発症例では乳幼児突然死症候群として発症することもある。一部の症例はリボフラビン大量療法が奏功する[6]。VLCAD 欠損症の乳幼児期発症型と比べて重症なことが多い。

#### ④ 成人発症型

青年期以降に横紋筋融解や筋力低下、筋痛などを主要な症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。壮年期以降の発症例も報告されている[7]。成人期の診断例では、ろ紙血によるタンデムマス分析や尿中有機酸分析で特徴的な所見を認めない場合もある[8]。

## 2. 主要症状および臨床所見

本疾患は NBS の二次対象疾患であるため、一部の自治体では NBS の対象疾患として検査されない可能性がある。また前述の通り軽症例は NBS では発見できないことがある。したがって NBS 陰性例においても、乳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。乳児期以降の発症形態は、他の脂肪酸代謝異常症と同様で、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多いが、乳児期発症例でも認められる。出生後早期には心筋症が目立たなくても、徐々に心機能が低下する症例もある。

#### 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。新生児期発症型や乳幼児期発症型では発作間欠期であっても持続的な筋力低下を来す症例もある[8]。また、急性期にはしばしば横紋筋融解症をきたす。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。幼少期には乳幼児発症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もある。

#### 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。

#### ⑧その他

本疾患は複数のアシル CoA 脱水素酵素が障害されることから、グルタル酸血症 1 型やイソ吉草酸血症と似た病状を呈することがある。ジストニアやジスキネジアなどの錐体外路症状や[9]、「蒸れた足」や「汗臭い」と形容される独特の体臭を認めることがある。

### 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(ミニコラム参照)。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

急性期には肝腫大や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

急性発作時に高値となることがあるが、通常は中等度の上昇に留まることが多い。

#### ⑤筋生検

診断に筋生検は必須ではないが、筋生検の Oil red O 染色で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には、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。特に本疾患の軽症型では、ろ紙血アシルカルニチン分析で異常を検出できないことが多く、感度の良い血清アシルカルニチン分析が有用である。

#### ① 血清アシルカルニチン分析\*\*

NBS おける本疾患の指標は C10 の上昇であるが、実際には短～長鎖アシルカルニチンが広範に上昇するプロファイルが特徴である。精密検査時はこれらの所見にも十分に留意し

てアシルカルニチン全体のプロファイルを俯瞰する必要がある。なお、C10 を含む長鎖アシルカルニチンは出生後数日間は生理的にも高めであるが、哺乳確立後は低下する。そのため、ろ紙血の再採血時には罹患者であっても C10 などが正常化することがある。したがって、NBS で本疾患が疑われた場合には、ろ紙血での再検査は行わず、出来る限り迅速に血清アシルカルニチン分析を行なうべきである。

一方、本疾患は二次対象疾患であるが、他の一次対象疾患の疑陽性を契機に発見されることがある。具体的には VLCAD 欠損症や MCAD 欠損症に代表される他の脂肪酸代謝異常症、全身性カルニチン欠乏症、イソ吉草酸血症やグルタル酸血症 1 型などの疑いの際には本疾患の鑑別も考慮する必要がある。本疾患が疑われた場合には、漫然とアシルカルニチン分析を繰り返すのではなく、遺伝子解析などの確定診断検査に進むべきである。

#### ② 尿中有機酸分析\*\*

尿中有機酸分析で以下のような所見が得られれば生化学診断できるという大きな利点はあるものの、軽症例を見逃す可能性があることから、NBS で本疾患が疑われた場合には血清アシルカルニチン分析を優先する。

本疾患における尿中有機酸分析の特徴は、複数の脱水素酵素反応の障害を反映して、非ケトン性ジカルボン酸、エチルマロン酸、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられることである。ただし軽症例では尿中有機酸分析で異常を認めないことがあり、本検査で異常がなくても GA2 を否定できない[8]。

#### ③ 遺伝子解析\*\*\*

GA2 の原因となる遺伝子に *ETF A*, *ETF B* および *ETFDH* があり、それぞれは *ETF α*, *ETF β* および *ETFDH* の酵素に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型にある程度の相関があると言われている[10]。また *ETF A*, *ETF B* および *ETFDH* のうち、どの変異であっても、いずれの病型でも取りうるが、*ETFDH* の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

#### ④ 酵素学的診断\*\*\*

イムノブロットィング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、*ETF α/β* または *ETFDH* の酵素発現を評価することで診断できるが、結果を得るまでに時間を要すること、また *ETF α* と *β* のどちらが欠損しているのか判定できないことから確定診断には補助的な役割と位置づけられる。なお、技術的には *ETFDH* の酵素活性は測定可能だが、国内の施設では検査は行われていない。

#### ⑤ 脂肪酸代謝能検査（酵素活性や *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。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[11]、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 週間程度を要すること、軽症例

と健常者の鑑別が困難な場合もあるため、酵素学的診断と同様に確定診断法としては補助的な検査である。

## 5.鑑別疾患

他の脂肪酸代謝異常症と同様に、①GA2以外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他、グルタル酸血症 1 型やイソ吉草酸血症などの有機酸代謝異常症の鑑別が必要となる。さらにリボフラビン欠乏症やリボフラビン代謝異常症といった新しい疾患概念もあるが、これは生化学的には鑑別が出来ず遺伝子解析が必要となる。

## 6.診断基準

### ①疑診

血中アシルカルニチン分析で、本疾患に特徴的な所見を呈した場合には疑診となるが、これのみでは生化学的診断には至らない。

### ② 確定診断

上記に加え、「4.診断の根拠となる特殊検査」の②で明らかな異常所見を認めるか、③～⑤のうち少なくとも一つで疾患特異的所見を認める時には確定診断とする。

## 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。

本疾患の新生児期発症例は出生後早期から重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を呈し致死的な経過をたどる。Potter 様顔貌や多嚢胞腎などの合併奇形がある場合にはさらに重篤な経過をとる。これらの症候が認められた場合には、確定診断に必要な検体（尿、血清、ろ紙血、遺伝子解析用のヘパリン血、可能であれば皮膚線維芽細胞）採取を行っておくことが重要である。

新生児マススクリーニングでの精査対象として外来を受診する場合は、乳幼児期以降に発症が予想される病型と言えるが、来院時には呼吸、活気などを注意深く観察し、新生児発症型でないことを確認する。精密検査時には、血清アシルカルニチン分析に加え、尿中有機酸分析、血糖、血ガス、アンモニア、CK、トランスアミナーゼ、乳酸、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、必要に応じて心エコーや心電図、腹部エコーなどを行なう。

本疾患の生化学的診断の手がかりとしては血清アシルカルニチン分析による短～長鎖アシルカルニチンの広範な上昇や特徴的な尿中有機酸分析所見が特に重要である。ただし、多臓器不全などの全身状態が悪い時や MCT ミルクを併用している時などでも血中アシルカルニチン分析で同様の所見を呈することがある。本疾患は血中アシルカルニチン分析のみ

では確定診断できないことを念頭に置き、軽度であってもアシルカルニチンプロファイルの異常が続く場合には、漫然と再検を繰り返すのではなく、遺伝子解析が推奨される。

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)上記の検査に加えて以下の対応を行なう。

精密検査で一般生化学検査などの異常を認めた場合や、何らかの臨床症状を伴う場合には、原則入院の上、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。

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、体重増加が十分に得られているかを確認する。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、後述の sick day に準じた対応を行う。

### ・栄養管理（推奨度 B）

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、後述の高炭水化物・低脂肪・低たんぱく食を考慮する。

## Sick Day の対応

本疾患では、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て厳重に管理を行う必要がある（推奨度 C）。特に乳児期から何らかの症状あるいは CK 上昇や肝逸脱酵素上昇などの生化学的異常を伴う症例では、sick day から心筋症の急性増悪や不整脈を呈し、突然死に至ることがあり、病状の程度に関わらず心電図モニター装着が推奨される。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い。活気不良や不機嫌など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 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. L-カルニチン（推奨度 C）

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が必要かどうかはエビデンスがない。内服困難例ではレボカルニチンの静脈投与を考慮してもよい。

### 4. その他

高炭水化物、低脂肪、低たんぱく食：（推奨度 C）

普段は食事制限を厳密に行っていない患者であっても、sick day は出来るだけ食事療



法を行うことが推奨される。

リボフラビン：(推奨度 B)

急性期に投与量を増やす必要はないとされている。

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）。

注）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。

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（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，長期的に経鼻栄養や，ブドウ糖輸液を回避する目的では使用は推奨されない。

**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（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。

**Tips**：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（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。なお、本疾患では MCT ミルクを投与すべきではない。

(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。

③ 栄養療法及び治療薬

十分なエビデンスとなる報告はないが，脂質やタンパク質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は、現在のところ存在しない。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通常量の経静脈的投与は他の脂肪酸代謝異常症と違って禁忌ではない。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。

#### ④ 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。慢性期の管理は経験豊富な専門家が行なうか、もしくは専門家と併診する事が望ましい。

#### 1. 食事療法

低タンパク、低脂肪、高炭水化物食（推奨度 C）

NBS で診断、もしくは乳児期までに診断された場合、蛋白質制限や脂質制限が行われることもあるが、それほど厳格な制限は多くの場合必要ないとされる。本疾患についての明確な指標はないが、重症患者では除蛋白ミルク（雪印 S-23）、低脂肪フォーミュラ（森永 ML-1）と母乳などを組み合わせて、蛋白制限（1.5~2g/kg/日）、脂質制限（総カロリーの 5~15% 以下）が行われる場合がある[12, 13]。なお、リボフラビン著効例ではこれらの食事制限は不要である。

#### 2. リボフラビン（フラビタン®、ハイボン®）大量療法（推奨度 B）

乳幼児期以降に発症する一部の症例ではリボフラビン大量療法（100~300mg/day）が有効である[14]。この場合、臨床像および、アシルカルニチンプロファイルを含む生化学的所見の著明な改善が得られる。ただし、日本人ではリボフラビン著効例の報告は海外に比べ少ない。

リボフラビン欠乏症やリボフラビン代謝異常症であっても同様の治療が奏功し、大きな副作用もないことから、アシルカルニチン分析で鑑別がつかない段階であっても、リボフラビン大量療法は開始してもよい。

### 3.L-カルニチン（エルカルチン FF®）投与（推奨度 C）

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が、乳幼児期発症例を中心に近年でも L-カルニチン投与を行っている症例報告は多い。少なくとも他の脂肪酸代謝異常症とは違って急性期の投与も禁忌ではない。本疾患では短鎖～中鎖アシルカルニチンが尿中に排泄され、二次性にカルニチン欠乏をきたすこともあるため、過量にならないようモニターしながら投与する機会が多い。具体的には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。リボフラビン著効例ではカルニチン投与も不要となることが多い。

### 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[15]。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が[16]、この試験に GA2 の患者は含ま  
れていない。GA2 に対するベザフィブレートの有効性は症例報告されているのみである[17,  
18]。

### 4.運動制限（推奨度 C）

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。

その他

#### ① コエンザイム Q（推奨度 E）

本疾患で 2 次性のコエンザイム Q 欠乏を来した場合に、コエンザイム Q の投与によって  
筋症状が改善したという報告はあるが、国際的な定見は得られておらず現時点では積極的  
に使用すべき薬剤ではない。

#### ②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  $1\sim 2\text{g/kg}$ /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  $0.25\sim 1.0\text{g/kg}$  からとする。腹部膨満、鼓腸、下痢に注意しながら調整する。

### 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、高炭水化物食、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，新生児マススクリーニング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：成長曲線を評価する．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．

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．内服 3-4 時間後が望ましいが，必ずしも空腹時でなくて良い．
- ・ NEFA, ケトン体，アミノ酸分析
- ・ 尿中有機酸分析：尿中への有機酸排泄量もコントロールの指標になるが，血中アシルカルニチン分析とは同時に算定できない．半年～1 年 1 回くらいの分析が望ましい．

#### 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．特に乳児早期期から生化学的な異常がある場合には出生直後は異常がなくとも乳児期早期より心筋症が進行することがあり，1 回/1~2 ヶ月ごとに心機能評価を行なうべきである．

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，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。GA2 では下肢、特に大腿二頭筋とヒラメ筋に浮腫上の変化が認められるとの報告があるが、この所見は治療によって消退する[19]。

### 4) 頭部 MRI

小児期は 1 回/1 年程度。グルタル酸血症 1 型と同様に大脳基底核病変を呈することがあるが、画像変化と臨床症状の相関ははっきりせず、治療後に病状は改善しても頭部 MRI 所見は改善しない[20]。

#### 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なうことが望ましい。また、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。乳幼児期に低血糖や Rye 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はしばしば経験される。近年、成人診断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が報告されている。また、心筋症などの心筋障害をきたすことも報告されており、生涯にわた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、高炭水化物食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。

- ① 特殊ミルクの使用：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高炭水化物・低脂質・低たんぱく食が望ましいとされるが、明確な指標はない。成人期に亘って食事療法の継続が必要な症例は多くないと考えられているが、厳格な低脂質・低蛋白食を行なうためには S-23 や森永 ML-1 が必要となる場合がある。なお、リボフラビン著効例では食事療法は不要となる。
- 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[21]。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。事実，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，飲酒はすすめられない。

- 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，軽症例や未発症例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，運動制限を行っていないにもかかわらず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[22]。一方，妊娠中に急性妊娠脂肪肝（AFLP）を呈した MCAD 欠損症の報告もあるが，GA2 でも食事指導やレボカルニチンの積極投与によって問題なく妊娠・出産に至った報告がある[23]。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，術前術中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[24, 25]。
- ⑥ 医療費の問題：本疾患は難病指定されており，レボカルニチンやリボフラビン投与による医療費の負担は大きくない。しかし，成人期に発症するような軽症例であっても，病状が進行し，持続的な筋力低下によって就労が困難となったり，車椅子生活となっている患者もいるなど経済的な支援が必要な場合もある[8]。

#### 引用文献

1. 山田健治，山口清次．グルタル酸血症 II 型（マルチプルアシル Co-A 脱水素酵素欠損症）．別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ No. 19 先天代謝異常症候群，第二版上．日本臨床社，2012：421-425
2. Lund, A.M., et al., Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*, 2010. 33(5): p. 495-500.
3. 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

4. Angle B, Burton BK. Risk of sudden death and acute life-threatening events in patients with glutaric acidemia type II. *Mol Genet Metab.* 2008 Jan;93(1):36-9.
5. Mitchell, G., et al., Congenital anomalies in glutaric aciduria type 2. *J Pediatr*, 1984. 104(6): p. 961-2.
6. Harpey, J.P., et al., Sudden infant death syndrome and multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, ethylmalonic-adipic aciduria, or systemic carnitine deficiency. *J Pediatr*, 1987. 110(6): p. 881-4
7. Sugai, F., et al., Adult-onset multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase. *Neuromuscul Disord*, 2012. 22(2): p. 159-61.
8. Yamada K, et al. Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II:Characteristics in comparison with pediatric cases. *Brain Dev.* 2016 Mar;38(3):293-301.
9. Chow CW, et al. Striatal degeneration in glutaric acidemia type II. *Acta Neuropathol.* 1989;77(5):554-556.
10. Yotsumoto, Y., et al., Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2. *Mol Genet Metab*, 2008. 94(1): p. 61-7.
11. 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.
12. タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針. 特殊ミルク共同安全開発委員会編集. 特殊ミルク情報, 2006. 42: p.25
13. Abdenur JE, et al., Multiple acyl-CoA-dehydrogenase deficiency (MADD): use of acylcarnitines and fatty acids to monitor the response to dietary treatment. *Pediatr Res.* 2001 Jul;50(1):61-66.
14. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jul 22;9:117-124.
15. 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.
16. Yamada K. et al., Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan, *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Feb 22;15:55-63.
17. Yamaguchi S, 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 Sep;107(1-2):87-91.

18. Shioya A, et al. Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *J Neurol Sci.* 2014 Nov 15;346(1-2):350-2.
19. Hong DJ, et al. Clinical and muscle magnetic resonance image findings in patients with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Chin Med J (Engl).* 2019 Feb 5;132(3):275-284.
20. Ishii K, et al. Central nervous system and muscle involvement in an adolescent patient with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev.* 2010 Sep;32(8):669-72.
21. Donohue TM Jr, Alcohol-induced steatosis in liver cells, *World J Gastroenterol*, 2007. 13(37): p. 4974-8.
22. 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.
23. Creanza A, et al. Successful Pregnancy in a Young Woman with Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep.* 2017 Jul 7 (in press).
24. 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.
25. 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.