

# 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

## 1. 疾患名ならびに病態

### 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

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  $\beta$  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、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。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、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。

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

臨床像は幅広く、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、乳幼児期にライ様症候群で発症する症例、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、筋力低下のみの場合もある。タンデムマスによる新生児マススクリーニングの対象疾患である。

### ◇ 診断の時期と検査法

主要症状および臨床所見、診断の根拠となる特殊検査に基づいて行う。

#### 1. 主要症状および臨床所見

各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

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と臨床診断される場合も多い。

##### 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い。

### ④肝腫大

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。

### ⑤骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

### 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

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

## 2. 診断の根拠となる特殊検査

### ①血中アシルカルニチン分析

C14:1 (cut off < 0.4 nmol/ml)の上昇、C14:1/C2比 (cut off < 0.013)の上昇が最も重要な所見である※。本症では、C12~C16鎖長の長鎖アシルカルニチンの上昇もみられる事があるが、その中でもC14:1が最も目立って上昇する。ごく軽症例を除いて急性期の検体であればC14:1は上昇が確認できる。但し、急性期を過ぎると血液ろ紙のアシルカルニチン分析では生化学的な異常が同定出来ないこともある。この場合、血清のアシルカルニチン分析が生化学診断に有用な場合が多い。また、時に遊離カルニチンが低下する症例がみられる。二次性カルニチン欠乏症時においてはC14:1を含むアシルカルニチンも全般に低値になるのでC14:1/C2やC14:1/C16などの指標で評価することも有用である。

### ②尿中有機酸分析

非ケトン性ジカルボン酸尿を呈し、脂肪酸代謝異常症を示唆する所見が得られることが多い。本症を特異的に示唆する所見はみられない。

### ③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

### ④ in vitro probe assay (β酸化能評価)

### ⑤イムノブロットィング

### ⑥遺伝子解析 責任遺伝子は、ADADVL 遺伝子 (OMIM # 201475) である。

## ◇ 経過観察のための検査法

### 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。

## ◇ 治療法

### 1) 急性期の治療

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱する事が重要である。急性脳症様/ライ様症候群様発作として発症した場合は中心静脈ルートを確認し、グルコース投与量を 6-8mg/kg/min 以上を目安とする。

### 2) 慢性期の治療

#### ① 異化亢進の予防

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、経口摂取が出来ない時には、医療機関に救急受診し、血糖値をモニターしながら早期にブドウ糖を含む補液を行うことは、重篤な発作を防ぐためにも重要である。

#### ② 食事療法

特に乳幼児においては食事・哺乳間隔を短く保ち、飢餓による低血糖を防ぐことが重要である。

#### 1. MCT ミルクの使用

上記の生活指導のみで何らかの臨床症状・生化学所見が見られる場合は、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラを用いる事も考慮する。

#### 2. 非加熱コーンスターチの使用

夜間低血糖を繰り返す場合、1-2g/kg/回程度を投与する。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に開始するべきではない。

#### 3. 長鎖脂肪酸の制限

何らかの症状が見られるときは脂質の制限が必要になる。

#### ③ L-カルニチン投与

海外では L-カルニチン補充は推奨されていない。国内での統一した意見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。急性期の静注による L-カルニチンの投与は禁忌である。

## ◇ 合併症および障がいとその対応

前述の「主要症状および臨床所見」のところに記載した合併症が認められたら症状毎に対応する。

## 3. 成人期以降も継続すべき診療

### ◇ 移行・転科の時期のポイント

小児期発症の症例がほとんどであるが、横紋筋融解などで成人期に発症する症例も認められる。成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と共診をおこなう。

#### ◇ 成人期の診療の概要

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。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

##### 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。

#### ◇ 生殖の問題

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。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。

#### ◇ 社会的問題

##### 1. 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。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。

##### 2. 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、運動制限を行っていない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。

### 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

本疾患は、小児慢性特定疾患の対象疾患となっているが、指定難病の対象疾患とはなってい

ない。成人期にも増悪が進むなど課題が多く、指定難病への指定が望まれる。

◇ 社会支援

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もあり、成人期における医療費の問題は小さくない。

【参考文献】

・新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019 編集 日本先天代謝異常学会 診断と治療社

【文責】

日本先天代謝異常学会移行期医療委員会