

CPT2 欠損症患者の 診療に関わっておられる方へ

危険な急性発症を防ぐために

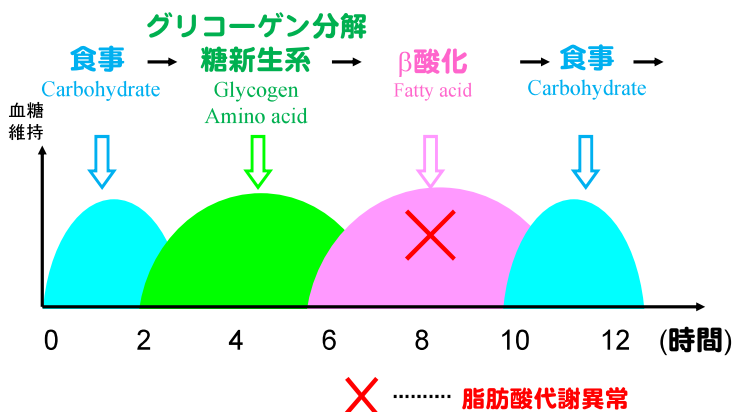


平成 30 年 9 月

厚生労働行政推進調査事業費補助金
「新生児マススクリーニング検査に関する疫学的・医療経済学的研究」班
(研究代表者:但馬 剛)

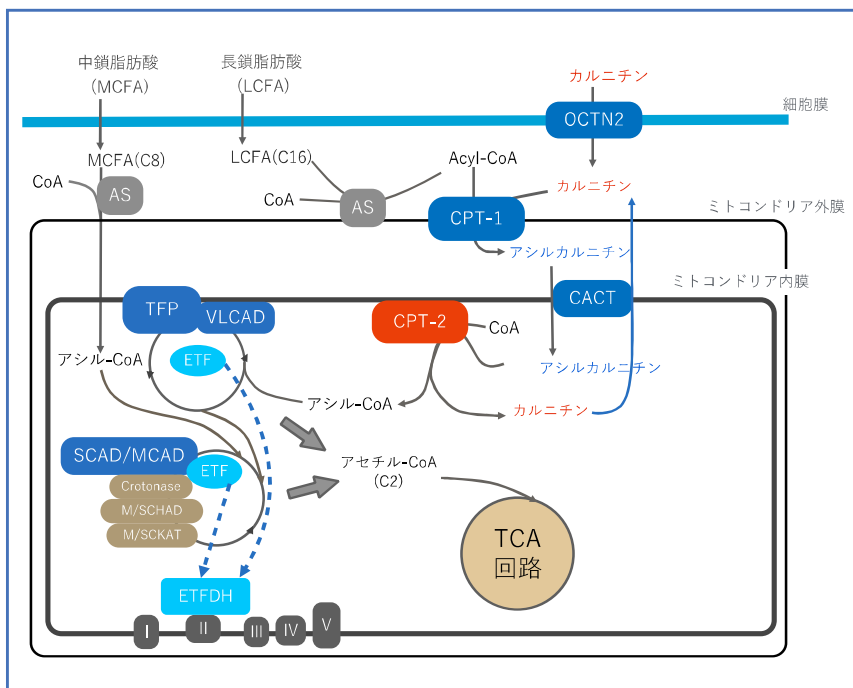
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ (CPT2) 欠損症ってどんな病気？

エネルギー供給と脂肪酸代謝異常症



CPT2 欠損症は希少な先天代謝異常症の中でも、脂肪からエネルギーをうまく産生することができない「脂肪酸代謝異常症」の一つです。発熱や過度な運動、長時間の飢餓、嘔吐・下痢といった状態では糖質やグリコーゲンからのエネルギーだけでは足りず、脂肪酸からのエネルギー需要が高まります。CPT2 欠損症ではこのような脂肪酸からエネルギーが作られるときに必要な酵素が先天性に障害されているため、エネルギー産生不全に陥り、重篤な低血糖や心筋障害、急性脳症、肝機能障害、横紋筋融解症等が起こります。時には突然死に至ることもあります。そのような重篤な症状を起こさないようにするためには、患者、患者家族、主治医が正しく本疾患の特徴を理解すること、急性発症の誘因となる体調不良時 (=sick day) への対応が必要です。「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 2015」にも詳しい病態や治療法について記載がありますが、本資料の作成メンバーは現行版ならびに改訂中の「診療ガイドライン」作成にも携わっており、内容についてはガイドラインの記載と矛盾がないように作られています。本資料はガイドラインの内容を補足するためのものであり、ガイドラインと合わせてご利用下さい。

脂肪酸代謝異常症？ エネルギー不足？



ヒトの体内では主に食事のグルコースや肝臓、筋肉に蓄えたグリコーゲンからエネルギーを供給しますが、それらが枯渇してくると脂肪を燃焼させてエネルギーを補う必要があります。この脂肪が燃焼する生体内反応は脂肪酸β酸化と呼ばれ、ミトコンドリアを中心に行われます。左図のようにβ酸化に関わる酵素は CPT2 を含め複数存在し、これらが一つでも欠けると脂肪酸から十分なエネルギーが産生できません。これらの疾患群を「脂肪酸代謝異常症」と総称します。

糖質やグリコーゲンからのエネルギー供給が足りている状況では、β酸化は抑制されています。脂肪酸代謝異常症の患者さんは一般に、安定状態では特段の症状を示さないことが多いのはそのためです。β酸化への需要が高まる誘因（発熱・運動負荷などエネルギー必要量の増加や相対的な経口摂取の不足）が生じた際に、各種の症状が急激に出現する（=急性代謝不全）という発症形態をとります。エネルギー消費の多い脳や肝臓や横紋筋（骨格筋および心筋）などは、脂肪酸代謝異常症では特に障害を受けやすい臓器です。そのため急性発症時には肝逸脱酵素やクレアチンキナーゼ (CK) の上昇が見られ、時に致命的な不整脈や心筋症を呈

することもあります。また、通常血糖値が下がりそうになると、糖新生や脂肪酸β酸化によるエネルギー代償機構によって体内のグルコース消費は抑制されます。本疾患の場合はβ酸化障害のみならず、結果的にATP産生不全によって糖新生も抑制されるため、血糖の維持が出来ません。したがって、残りわずかな血中グルコースがまたたく間に消費され、**非常に急激かつ重篤な低血糖に陥ります**。その結果、低血糖性脳症や心停止による急死に至ることもあるのです。また、本疾患では通常低血糖時に中枢神経における非常用エネルギー源として利用されるケトン体が産生されません（ケトン体は脂肪酸が分解されることで作られるため）。この事も本疾患における低血糖が重篤な結果をきたす一因となっています。

CPT2 欠損症と突然死の報告

年齢	診断時	契機	臨床経過
2d	死亡後	哺乳不良	突然の徐脈、心停止
6m	死亡後	上気道炎	帰宅後、突然死
8m	死亡後	手足口病	低血糖、期外収縮、意識障害、徐脈から心停止
9m	死亡後	インフルエンザ	帰宅後、突然死
11m	死亡後	発熱 嘔吐	帰宅後翌日に突然死
1y1m	死亡後	上気道炎	詳細不明
1y1m	死亡後	胃腸炎	帰宅後、突然死
1y1m	死亡後	上気道炎、咽頭炎	詳細不明
1y3m	NBS	上気道炎	入院翌日退院後に突然死
1y5m	不明	嘔吐下痢	けいれん重積、多臓器不全
2y5m	NBS	胃腸炎	帰宅後、突然死
18y	不明	徹夜登山後	筋強直発作、腎不全

この表は過去に日本で報告されたCPT2欠損症による突然死症例の一覧です。なかには新生児マススクリーニングでCPT2欠損症と診断されながら、不幸にも突然死を来した症例も含まれています。つまり、CPT2欠損症は、他の脂肪酸代謝異常症と比較しても突然死のリスクが高い疾患と言えます。VLCAD欠損症やMCAD欠損症といった他の脂肪酸代謝異常症の診療経験がある医師であっても特別の注意が必要な疾患といえるでしょう。

CPT2 欠損症における突然死を予防するためには

CPT2欠損症では、いつ、どのような症状を呈するのか予想しにくいことが管理の難しさに繋がっています。CPT2欠損症患者の多くは、安定期には何の臨床症状も呈しません。そして、急変する直前まで元気にしていることもしばしば経験されます。しかし、上の表が示すとおり、**急性代謝不全の多くは感染症や嘔吐、下痢などが引き金となります**。低血糖などの症状は極めて急速に進行するため症状が出てからの対応は困難です。このような急性代謝不全に陥る可能性がある"sick day"にはできるだけ早く病院を受診させ、ブドウ糖含有輸液など適切な対応が望めます。なお、現時点では、sick dayにおいて患者の緊急性を正確に予測できる一般生化学検査は存在しません。つまり、CKや血液ガス、血糖値などに問題がなくてもsick dayの際は急変する可能性があるのです。そのため、予防的な入院の頻度が多くなることは避けられませんが、本疾患はひとたび急性増悪した場合の予後が極めて不良であることから、現時点ではこの様な対応が最善であると考えています。

また、上の表の通り死亡例の多くは、生後半年～3歳までであることが分かります。診断から少し時間が経つと、両親や主治医も、児の順調な発育を確認して安心し、少しずつ厳格な対応が緩みはじめるかもしれません。一方、哺乳間隔が長くなり始める時期は、高熱を伴う感染症（インフルエンザや突発性発疹など）や急性胃腸炎に罹患することが多くなる時期です。「これくらいなら大丈夫だろう」と言うような、漫然とした理由で児の状態を過小評価しないよう、くれぐれも注意が必要です。

一方、本疾患には無治療でも成人に至るまで無症状な方もいます。このような患者さんには上述のような管理は過剰となる可能性はありますが、現時点ではどのような患者さんに突然死のリスクが高いのかを明確に判断することは出来ません。したがって、残存酵素活性や遺伝子解析の結果、臨床経過に関わらず、本疾患であれば全例で厳重に管理すべきと考えています。

CPT2 欠損症の具体的な対応例

急性発症時の対応といっても、低血糖や意識障害といった重篤な急性代謝不全発作時と、まだ代謝不全状態になっていない時 (=sick day の対応) では異なります。一旦、急性代謝不全に陥った場合、集学的な治療をおこなったとしても、神経学的な後遺症が残る、あるいは死亡することもあるため、何より予防、つまり sick day の対応が重要です。具体的には、発熱時、嘔吐時などの場合には、入院のうえブドウ糖含有輸液 (GIR 5-10mg/kg/min 程度を目標) を行う必要があります。MCT ミルク (オイル) を積極的に利用することも有用です。そして発熱、嘔吐下痢の症状がないこと、かつ食事が十分に摂取できることを確認したうえで退院を考慮すべきであると考えています。家族や主治医は、いつまでこのような危険を抱えて暮らすのかという不安もあるかもしれませんが、年齢とともに急性発作のリスクは減少します。一つの参考として、欧米で患者が非常に多い MCAD 欠損症という別の脂肪酸代謝異常症では、3 才を過ぎると突然死を起こすような重篤な発作は少なくなるといわれています。同じ考え方をそのまま適応することは出来ないとしても、一つの目安にはなると思われます。ただし、CPT2 欠損症では少なくとも突然死のリスクがあると思われる小学校入学頃までは、厳重な管理が必要であると、我々は考えています。

また、診断直後の患者家族には孤独感や金銭的な不安などもあるため、必要に応じてメディカルソーシャルワーカー、地域連携の看護師やスタッフと連携した診療が望まれます。授乳間隔や食事療法に不安のある患者さんには管理栄養士から話を聞いてもらうのも良いでしょう。

CPT2 欠損症の診断・治療や管理に迷ったら

本疾患のこと、本リーフレットの内容などについてご相談がありましたら、遠慮なく私達 (国立成育医療研究センター・但馬 剛 / 島根大学小児科・小林 弘典、山田 健治 / 神戸大学小児科・坊 亮輔) にご連絡下さい。

また、CPT2 欠損症に関わらず、脂肪酸代謝異常症の診療や新生児マススクリーニングに関わる内容であれば「タンデムマススクリーニング (TMS) コンサルテーションセンター (03-3376-2550) (<http://tandem-ms.or.jp/consultation-center>)」でもご相談できます。

更に、患者家族会 (ひだまりたんぽぽの会、<http://hidamari-tanpopo.main.jp/>) への参加や JaSMIn (<https://www.jasmin-mcбанк.com/>) などの患者登録システムを利用することで新規の治療薬や、疾患の理解を深める講演会などの情報を随時受け取ることが可能です。これは患者間の横のつながりを築くことにもつながります。CPT2 欠損症は、わが国の脂肪酸代謝異常症としては比較的頻度の高い重要疾患ですが、それでも年間の患者発生数は 4 ~ 5 人程度と考えられており、患者や家族をとりまく周囲の理解はまだ十分ではありません。主治医、患者家族だけで疾患と向き合うのではなく、患者家族の輪を深めることも診療の質向上に役立つと考えています。



連絡先・相談先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター研究所 マススクリーニング研究室 室長 但馬 剛

E-mail: tajima-g@ncchd.go.jp 電話 03-5494-7133 FAX 03-5494-7203