

317 三頭酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

ミトコンドリアの β -酸化系のうち、ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸の β 酸化回路を形成する2酵素の1つで、長鎖脂肪酸 β 酸化回路の第2の酵素エノイル CoA ヒドラーゼ(enoyl-CoA hydratase: LCEH)、第3の酵素 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: LCHAD)、第4の酵素 3-ケトアシル CoA チオラーゼ(3-ketoacyl-CoA thiolase: LCKT)の3つの機能を持った三頭酵素の欠損症で、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性疾患である。欧米では、LCHAD 活性が特異的に欠損する Isolated LCHAD 欠損症も多いが、わが国では報告はない。両者は臨床的には軽微な差があるが生化学的には区別できない。発症時期より、新生児期発症型、乳幼児期発症型、幼児期以降に発症し骨格筋症状を主体とする遅発型に分類される。新生児マススクリーニングで診断された、又は家族検索で発見された無症状の症例はどの病型かに分類されるまで、発症前型と暫定的に分類する。

2. 原因

三頭酵素の2つの遺伝子 *HADHA*、*HADHB* のどちらかの変異による。

3. 症状

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、致死率が高い新生児期発症型、乳幼児期に Reye 様症候群で発症する乳幼児期発症型、幼児期から成人期に横紋筋融解症などの筋症状を主体として発症する遅発型まで、臨床像は幅広い。本症では長期経過のなかで末梢神経障害(80%)、網膜障害(5~13%)、副甲状腺機能低下症をきたす症例がある。また、急性発作の後遺症などで発達遅滞を認める場合もある。

本症はタンデムマスを用いた新生児マススクリーニングの対象疾患であり、症状が出る前(発症前)に、新生児マススクリーニングで発見されることがある。

なお、胎児が本疾病に罹患していると、ヘテロ保因者である母親が妊娠中に HELLP 症候群※をきたすことがある。

※溶血・肝酵素上昇・血小板減少を三徴とし、多臓器不全を呈しうる重篤な妊産婦合併症

4. 治療法

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。食事間隔をあげないよう指導する。また、長鎖脂肪酸を制限し、MCT ミルク/オイルを使用する。発熱や嘔吐・下痢などの sick day 時は代謝不全をきたすリスクが高いため、原則入院し十分なブドウ糖輸液を行う。急性発作時は、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ことが重要である。過剰な運動は横紋筋融解を引き起こすので避けることが望ましい。

5. 予後

新生児期発症型は、通常生後1週以内に発症し、致死率が高い。乳幼児期発症型では、Reye 様症候

群として発症した場合に低血糖発作の後遺症として発達障害をきたすことも多い。長期経過のなかで末梢神経障害、網膜障害、副甲状腺機能低下症などをきたす症例もあり、これらはスクリーニング検査による早期発見、早期治療においても防ぐことができない場合がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(*HADHA* あるいは *HADHB* 遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法である飢餓予防を行っても急性発症することが多く、根本治療法が確立していない。)
4. 長期の療養
必要(心筋、骨格筋の障害は継続しており、末梢神経障害、網膜障害の合併もあり十分な経過観察を必要とする。また、臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたり経過観察、検査、食事療法、*sick day* の対応を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

- ・ 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班
研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊
- ・ 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

<診断基準>

Definite を対象とする。

三頭酵素欠損症の診断基準

A. 臨床症状

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
急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合は Reye 様症候群と診断される場合も多い。
2. 骨格筋症状
主に遅発型でみられる。横紋筋融解症や筋力低下、筋痛、易疲労性、運動不耐性を呈する。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。

3. 心筋症状

新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型にもみられる。心筋症や心不全、不整脈などがみられる。

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

急性発作時には著しい腫大を認めることもあるが、非発作時には明らかでないことも多い。

B. 検査所見

1. 非～低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。ただし、低ケトンとはケトン体値が低値という意味ではなく、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べきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が1,000 μ mol/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

急性発作時に種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認める。非発作時には正常な場合もある。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. 高クレアチンキナーゼ(CK)血症

非発作時に軽度高値でも、急性発作時には著明高値($>10,000$ IU/L)になることが多い。

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。

5. 筋生検

脂肪酸代謝異常症で見られる筋生検の組織学的所見(赤色ぼろ線維や Oil red O 染色での強反応等)を認めることがある。

C. 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

長鎖アシルカルニチン、C16、C16:1、C18、C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH、C18:1-OH 等の上昇が特徴である。新生児マススクリーニングでの診断指標は、ろ紙血において C16-OH 上昇かつ C18:1-OH 上昇である。本疾患では血清での検査の方がろ紙での検査よりも感度が高いため、血清での精密検査を行うべきである。遅発型の一部では非発作時の血清アシルカルニチン分析においても生化学的異常が乏しいことに注意が必要である。

2. 酵素学的診断

培養皮膚線維芽細胞などを用いた LCHAD 活性、チオラーゼ活性測定がなされる。

3. 脂肪酸代謝能検査(*in vitro* プローブアッセイ)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた *in vitro* プローブアッセイでは、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイル

ルを確認できる。

4. イムノブロットイング

酵素に対する抗体を用いたイムノブロットイングでタンパクの欠損や明らかなタンパク量の減少により診断する。

D. 遺伝子解析

本疾患の責任遺伝子である *HADHA*、*HADHB* 遺伝子の解析を行う。わが国では本疾病について、*HADHA* 遺伝子変異、*HADHB* 遺伝子変異ともに報告されている。いずれの遺伝子変異であっても臨床症状に明らかな違いは見られないとされる。白人の LCHAD 欠損症では *HADHA* 遺伝子の c.1528G>C の変異が多く報告されている。本疾患の遺伝子解析は保険適用となっている。

<診断のカテゴリー>

Definite

- (1) 発症前型以外については、①及び②を満たすとき
 - ① A又はBの1項目以上を認め、かつCの1を認める
 - ② Cの2～4のうち1項目以上、又はDを認める
- (2) 発症前型については、①及び②を満たすとき
 - ① Cの1を認める
 - ② Cの2～4のうち1項目以上、又はDを認める

Probable

- (1) 発症前型以外については、A 又はBの1項目以上を満たし、かつCの1を満たすとき
- (2) 発症前型については、Cの1を満たすとき

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a 自立した生活が可能 0
b 何らかの介助が必要 1
c 日常生活の多くで介助が必要 2
d 生命維持医療が必要 4

総合評価

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症
(3)加点した総点数が3～6点の場合 中等症
(4)加点した総点数が0～2点の場合 軽症

注意

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。