

## IV. 先天性代謝異常症-14

## アシル-CoA 脱水素酵素欠損症

Acyl-CoA dehydrogenase deficiencies

深尾敏幸\*

FUKAO Toshiyuki

## 基本病因, 発症機序

アシル-CoA 脱水素酵素は一般に種々のアシル-CoA を基質とし, FAD を補酵素として電子伝達フラビン蛋白に電子を伝達する酵素で, ヒトでは9つが知られている(表)。そのうち5種のアシル-CoA 脱水素酵素は, ミトコンドリアの $\beta$ 酸化系において第1ステップの反応を触媒する酵素である(図1)。

本稿では, とくに重要な極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症と中鎖アシル-CoA 脱水

素酵素(MCAD)欠損症について記載する。VLCAD が発見されたのは1992年と新しく<sup>1)</sup>, それ以前に LCAD 欠損と考えられていた症例は VLCAD 欠損症であることがわかり<sup>2)</sup>, 注目されるようになった。わが国においては筋症型といわれる軽症型が20例以上報告されてきた<sup>3~5)</sup>。欧米では MCAD 欠損症は, 白人の1~2万人に1人と頻度の高い疾患であり, 新生児マススクリーニングの最重要疾患である。わが国においては MCAD 欠損症の報告がなかったが, 最近タンデムマスの普及とともに診断例が増えており, 10家系近くが知られている。

表1 9つの acyl-CoA 脱水素酵素

略称	酵素名	染色体座位	遺伝子シンボル	OMIM (遺伝子)	OMIM (疾患)	エクソン数	サブユニット	機能
SCAD	短鎖アシル-CoA 脱水素酵素	12q22-qter	ACADS	*606885	#201470	10	41 4量体	短鎖, 直鎖 acyl-CoA $\beta$ 酸化
MCAD	中鎖アシル-CoA 脱水素酵素	1p31	ACADM	*607008	#201450	12	45 4量体	中鎖, 直鎖 acyl-CoA $\beta$ 酸化
LCAD	長鎖アシル-CoA 脱水素酵素	2q34-q35	ACADL	*609576	#201460	11	44.4 4量体	長鎖, 分枝鎖 acyl-CoA $\beta$ 酸化
VLCAD	極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素	17p13	ACADVL	*609575	#201475	20	66 2量体	極長鎖~長鎖, 直鎖 acyl-CoA $\beta$ 酸化
ACAD9	第9アシル-CoA 脱水素酵素	3q26	ACAD9	*611103	#611126	18	68.8 2量体	長鎖, 不飽和アシル-CoA $\beta$ 酸化
SBCAD	メチル分枝鎖アシル-CoA 脱水素酵素	10q25-q26	ACADSB	*600301	#610006	11	43.7 4量体	イソロイシン中間代謝, 短鎖分枝 acyl-CoA の $\beta$ 酸化
IVD	イソバレリル-CoA 脱水素酵素	15q14-q15	IVD	*607036	#243500	12	43 4量体	ロイシン中間代謝
IBD	イソブチリル-CoA 脱水素酵素	11q25	ACAD8	*604773	#611283	11	40 4量体	バリン中間代謝
GAD	グルタリル-CoA 脱水素酵素	19q13.2	GCDH	*608801	#231670	11	43.3 4量体	リジン, ヒドロキシリジン, トリプトファン中間代謝

すべての acyl-CoA 脱水素酵素 FAD を補酵素とし, 電子伝達フラビン蛋白に電子を供給する。この電子伝達フラビン酵素もしくはその脱水素酵素の異常によるマルチプル acyl-CoA 脱水素酵素欠損症であるグルタル酸尿症2型ではすべての酵素が障害される。

網かけの acyl-CoA 脱水素酵素は主にアミノ酸中間代謝に働くもので, IVD の欠損はイソ吉草酸血症, GAD の欠損はグルタル酸尿症1型である。

\* 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学/大学院連合創薬医療情報研究科 [〒501-1194 岐阜市柳戸1-1]

TEL 058-230-6386 FAX 058-230-6387 E-mail: toshi-gif@umin.net

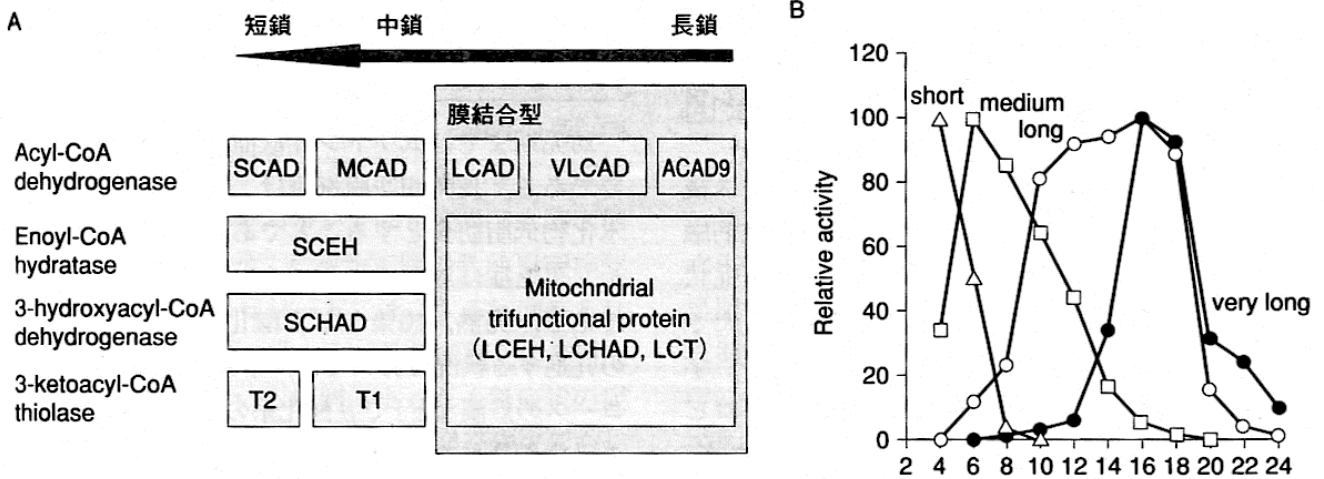


図1 ミトコンドリアβ酸化系(Hashimoto<sup>1)</sup>, 1992より引用)

- A: ミトコンドリアβ酸化系酵素; ミトコンドリアのβ酸化系は4つの酵素ステップから構成される。大きくβ酸化系は長鎖の基質に対応した膜結合型β酸化系と中鎖から短鎖の基質に対応したマトリックスのβ酸化系の2つが存在する。Acyl-CoA脱水素酵素はその最初の反応を触媒する酵素である。本文中に出てこない酵素略名は以下の通り。SCEH: short chain enoyl-CoA hydratase, LCEH: long chain enoyl-CoA hydratase, SCHAD: short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD: long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, T2: mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T1: mitochondrial 3-ketoacyl-CoA thiolase, LCT: long chain 3-ketoacyl-CoA thiolase.
- B: Acyl-CoA脱水素酵素の基質特異性; ラットのSCAD(short), MCAD(medium), LCAD(long), VLCAD(very long)についてそれぞれのもっとも強い活性の基質を100%として相対的な鎖長における活性を示したものの。4種類の酵素で基質特異性のオーバーラップがみられる。

## ■ VLCAD 欠損症

### ① 基本病態

β酸化系の役割は、主に①肝臓におけるケトン体産生: 肝外組織への脂肪酸のエネルギーをケトン体という形に変換して供給する。グルコース不足時に血糖維持のために必要である。②骨格筋の主要エネルギー供給: 骨格筋は安静時や持続性の運動時にはそのエネルギー供給を脂肪酸β酸化系に頼っている。③心筋の主要エネルギー供給: 心筋は他のエネルギー源も広く用いるが、主なエネルギー産生は脂肪酸β酸化である。

このβ酸化系が長鎖の第1ステップにて障害されるVLCAD欠損症は、これら肝臓症状(低ケトン性低血糖), 骨格筋症状(横紋筋融解), 心筋症状(肥大型心筋症)を欠損の程度によって生じる。本症では genotype/phenotype correlation が比較的明らかで、残存活性のある変異をもつ患者は中間型もしくは骨格筋型となり、両アレルとも null mutation の患者は重症型となると考えられている(図2)。日本人においては比較的コモンな K264E,

	残存活性	心臓	肝臓	筋肉
新生児発症重症型	なし	肥大型心筋症	非ケトン性低血糖症	筋症状前に死亡
乳児期発症低血糖型	あり	なし	非ケトン性低血糖症	横紋筋融解症
成人発症筋症型	あり	なし	なし	横紋筋融解症

図2 VLCAD欠損症の臨床表現型と残存活性の関係

997insT, K382Q, A416T, R450Hなどの遺伝子変異が知られており、これらで解析された44アレル中31アレルを占める<sup>3-5)</sup>。

### ② 病態生理からみた臨床症候

3つの比較的是っきりした臨床表現型に分けられる<sup>3-5,7)</sup>。

① 新生児期発症重症型: 新生児~乳児期に発症し、低血糖, 肝腫大のほか, 心筋症を高率に合併し, 致死率が高い。

② 乳児期発症低血糖型: 乳児~幼児期に低ケトン性低血糖症状で発症する。Reye様症候群, 肝機

能障害などで発症することもある。心筋症を合併することはまれで、生命予後は一般に良好。年齢があがると骨格筋症状を呈する〔1歳頃からクレアチンキナーゼ(CK)上昇をきたす例もある〕。

③筋症型：思春期～成人で運動後やストレス後に筋肉痛、筋力低下、ミオグロビン尿、横紋筋融解症をきたし反復する。幼児期～学童期から症状がでる場合もあるが、低ケトン性低血糖はきたさない。発作時はCKの上昇は幼児でも数千～、学童期以降は数万～IU/lまで上昇し、尿ミオグロビンが陽性となる。誘因には過度の運動のみでなく、持続的な筋緊張を伴う作業(立ち仕事など)や精神的ストレスもあげられる。

### ③ 病態生理からみた診断のための検査

乳幼児期の低ケトン性低血糖症、肥大型心筋症、年長児～成人における間欠的筋痛、高CK血症では本症を考慮する必要がある。

血液濾紙、血清におけるアシルカルニチン分析が重要で、C14:1カルニチンはすべての日本人症例において、発作時のみでなく非発作時でも増加しており、診断価値が高い。しかし海外の症例では非発作時のアシルカルニチン分析では正常パターンの症例も報告されている。尿有機酸分析では発作時に非ケトン性ジカルボン酸尿をきたすことが多いが、横紋筋融解をきたしていても尿有機酸分析は正常なことがあり注意が必要である。

新生児マススクリーニングが欧米のようにタンデムマスを用いたスクリーニングになると、未発症で VLCAD 欠損症と診断され、症例によっては注意深くフォローすることで重篤な低ケトン性低血糖発作などをきたさずに成長することも可能となる。

最終診断は酵素活性、イムノブロット、遺伝子変異同定による。本症では遺伝子変異によって臨床病型がある程度推定され、未発症症例における変異検索の意義は大きいと考えられる(解析機関：島根大学小児科 山口清次、岐阜大学小児病態学 深尾敏幸)。

## ④ 治療目標とその手順および症状検査所見からみた効果判定指標

幼児期までは低ケトン性低血糖発作の予防が重要である。長時間空腹を避け、頻回食とし、高炭水化物低脂肪食とすることである。二次性カルニチン欠乏症に対してカルニチン投与は考慮すべきである。発熱、感染などβ酸化-ケトン体産生系の亢進する状況においては、十分な糖分摂取(グルコースの点滴など)でβ酸化系の亢進状態を抑制する。中鎖脂肪酸(MCT)の代謝は VLCAD 非依存性のため、MCTを用いた食事も有用と考えられる。急性期においては早期にブドウ糖の十分な投与を行い、脂肪酸酸化を抑える。

横紋筋融解発作の予防には激しい運動や持続性の筋緊張状態(長い立ち仕事)を避けることが重要である。年長例では精神的ストレスも発作誘因となる。筋症型の発作予防は実際には難しいといわれており、成人骨格筋型の症例においてブドウ糖の点滴静注やMCTオイル投与は運動耐性に影響しないという報告もある。筋症型での大量の横紋筋融解では十分な利尿を確保する必要がある。

## ⑤ 症状経過、検査所見からみた予後判定

肥大型心筋症をきたすような残存活性のない重症型の予後は不良である。乳児期発症低血糖型では低血糖発作をうまく乗り切れば、幼児期からの筋症型に移行する。筋症型では横紋筋融解発作を繰り返すものの、予後はいいと考えられる。

## ■ MCAD 欠損症

### ① 基本病態

MCADは中鎖アシル-CoAのβ酸化の最初のステップを触媒する。このため長鎖脂肪酸のβ酸化は途中までは進むが、β酸化が中鎖炭素鎖長でストップし、ケトン体産生が不十分で血糖維持が難しいために、正常者に比べ早期に低血糖をきたすことになる。しかし病態は低血糖にとどまらず、いわゆるReye様症候群や乳幼児突然死症候群をきたすことから、代謝途中の脂肪酸アシル-CoAが蓄積し、ミトコンドリアのCoA不足からミトコン

ドリア機能異常が主要病態とも考えられている。

## ② 病態生理からみた臨床症候

欧米では白人の1~2万人に1人と頻度の高い疾患で、K329E変異が白人患者では90%以上に認められるコモン変異であるが、同じ変異でも臨床像はさまざまである<sup>7)</sup>。たった1回の乳幼児突然死症候群(SIDS)様エピソードで死亡する症例もあれば、Reye様症候群や非ケトン性低血糖発作を何度も発作を反復している症例、まったく無症状の症例まである。約20%の症例では初発発作で死亡していることは注目すべきである。MCAD欠損症の94家系の解析で、約20%の家系で原因不明の乳幼児死亡という家族歴が認められている<sup>7)</sup>。典型的にはまったく無症状であった児が感染や飢餓を契機に低ケトン性低血糖、嘔吐、けいれん、意識障害、筋緊張低下をきたす。発作は脂肪酸 $\beta$ 酸化-ケトン体産生系の亢進をきたす状況で生じるため、食事間隔がのび、感染や発熱をきたしやすい離乳期以降に多い。日本で診断された症例においても生後7か月~2歳4か月に初回発作をきたしている<sup>8)</sup>。一般検査では、低血糖、軽度肝機能障害、CKの上昇、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症が認められ、尿ケトンは陰性もしくは軽度である。

## ③ 病態生理からみた診断のための検査

低ケトン性低血糖症、SIDSやacute life-threatening event(ALTE)などでは本症を含む脂肪酸代謝異常症考慮する必要がある。間欠期の尿有機酸分析は正常の可能性が高く、発作時では非ケトン性ジカルボン酸尿(中鎖ジカルボン酸、スベリルグリシンなど)が認められる。血液濾紙、血清のアシルカルニチン分析では非発作時においても中鎖、とくにC8(オクタノイルカルニチン)の上昇が特徴的である。

SIDSと診断するには本症を含む脂肪酸代謝異常を否定するため、血清、血液濾紙、尿を保存し、可能であれば線維芽細胞培養のため皮膚片を保存することが重要である。

酵素診断は線維芽細胞、リンパ球を用いたオクタノイル-CoAの脱水素反応の低下による。欧米ではコモン変異があるため遺伝子診断は有用であ

るが、筆者らは日本人においても比較的コモンな遺伝子変異を同定している<sup>8)</sup>。

## ④ 治療目標とその手順および症状検査所見からみた効果判定指標

長時間の空腹を避けることが重要である。高炭水化物低脂肪食を基本とする。急性期においては早期にブドウ糖の十分な投与を行い、脂肪酸酸化を抑える。急性発作をきたすと発作時死亡、神経学的後遺症など予後が悪いということもあり、マススクリーニングでの発症前診断、発作予防が大切であると考えられる。

## ⑤ 症状経過、検査所見からみた予後判定

欧米におけるMCAD欠損症の94家系の解析において<sup>7)</sup>、多くは3~15か月に急性発作をきたしており、4歳以上での初発発作はまれである。4歳以降は反復発作の頻度も低下している。MCAD欠損症と診断された経過観察中の症例においては死亡例はなく、早期診断治療が有効と考えられる。一方、発作の後障害も大きな問題点であり、発達遅滞、言語発達障害、行動の問題、注意欠陥障害、てんかんなどの問題をかかえることが少なくない。

## ■ その他のアシル-CoA 脱水素酵素欠損症

### 1) SCAD欠損症

反復性のケトン性低血糖症を呈する症例と発達遅滞と筋緊張低下、けいれん、小頭症を呈する症例が報告されているが、無症状のSCAD完全欠損例があるなど臨床像は多様であり<sup>7)</sup>、新生児スクリーニングの対象疾患からははずす国も出てきている。わが国においても2例がタンデムマスによるパイロットスクリーニングで診断されているが、無症状である。生化学的には尿有機酸分析でエチルマロン酸排泄増加が特徴で、アシルカルニチン分析ではC4カルニチン(butyrylcarnitine)の上昇が特徴的である。

### 2) ACAD9欠損症

この酵素は骨格筋や心筋にも発現するが、 $\beta$ 酸化系によるエネルギー産生はほとんどないといわれている脳、とくに小脳の神経細胞に3頭酵素とともに発現しており、不飽和長鎖アシル-CoAを

#### IV. 先天性代謝異常症

基質とする。3名のACAD9欠損症患者が報告されている<sup>9)</sup>。14歳でウイルス感染時にアスピリンを飲んでReye様症候群で死亡した例、生後4か月に劇症肝炎(血糖測定感度以下)で発症し、その後もウイルス感染に伴う低血糖と肝機能障害を反復した症例、低血糖と肝腫大がみられ、横紋筋融解を反復、4.5歳で拡張型心筋症で心不全で死亡した例である。長鎖 $\beta$ 酸化系異常が疑われ、他の疾患が否定された場合に候補となってくると思われる。

#### <関連 Web site>

・表1に酵素およびその欠損症のOnline mendelian inheritance in man (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>におけるID)を記載した。

#### 文献

- 1) Hashimoto T: Peroxisomal and mitochondrial enzymes. *Prog Clin Biol Res* **375**: 19-32, 1992
- 2) Yamaguchi S, Indo Y, Coates PM, et al: Identification of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in three patients previously diagnosed with long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* **34**: 111-113, 1993
- 3) Fukao T, Watanabe H, Orii K, et al: Myopathic form of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Japanese girl. *Pediatr Res* **49**: 227-231, 2001
- 4) Takusa Y, Fukao T, Kimura M, et al: Identification and characterization of temperature-sensitive mild mutations in 4 VLCAD deficient patients with non-severe childhood form. *Mol Genet Metab* **75**: 227-234, 2002
- 5) Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, et al: A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry. *Neurology* **62**: 2209-2213, 2004
- 6) Matsubara Y, Narisawa K, Miyabayashi S, et al: Identification of a common mutation in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* **171**: 498-505, 1990
- 7) Roe CR, et al: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In Scriver CR, et al (eds): *Metabolic and molecular bases of inherited metabolic disease*, 8th ed, McGraw-Hill, New York, pp2297, 2001
- 8) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, et al: A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. *Mol Genet Metab* **96**: 77-79, 2009
- 9) He M, Rutledge SL, Kelly DR, et al: A new genetic disorder in mitochondrial fatty acid beta-oxidation: ACAD9 deficiency. *Am J Hum Genet* **81**: 87-103, 2007

\* \* \*