

A Case of Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency with Severe Heart Failure of Newborn with *HADHA* Gene Mutation

Takahiko HIRAI¹⁾, Eiji OHTA^{1),2)}, Hiroyasu KAWANO^{1),2)},
Toshikazu NIIMI^{1),2)}, Ayako GOTO^{1),2)}, Takashi SETOUE^{1),2)},
Chizuru HASHIGUCHI^{1),2)}, Masatoshi NAKAMURA^{1),2)}, Seiji YAMAGUCHI³⁾,
Shinichi HIROSE^{1),2),4)}

¹⁾ *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University Hospital*

²⁾ *Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital*

³⁾ *Department of pediatrics, Shimane University*

⁴⁾ *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

Abstract

Mitochondrial trifunctional protein (TFP) deficiency is a fatty acid metabolism disorder that is targeted in neonatal tandem mass screening. When an infant has a TFP deficiency, the mother may also have severe liver dysfunction (e.g., HELLP syndrome or acute fatty liver of pregnancy). Although early detection can be preventive, severe cases manifest in neonates in the form of serious cardiomyopathy, and there is an increased risk of death. We treated a neonate who developed acute heart failure at the age of 2 days. According to blood test results during hospitalization, her mother exhibited liver function impairment. The results of tandem mass screening after birth suspected TFP deficiency, and subsequent genetic testing of the parents and infant resulted in a definitive diagnosis. The infant's cardiac function rapidly declined, and treatment resulted in little improvement. She passed away at the age of 44 days. Genetic evaluation indicated that the infant had a mutation in *HADHA* [c.361C>T (p.O121*), IVS16+2T>G], which encodes TFP. Moreover, both the parents were carriers of this gene. Thus, if an infant delivered by a mother with severe liver function impairment exhibits acute heart failure, it is important to immediately perform tandem mass screening to determine the possibility of a TFP deficiency.

Key words: Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency, Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency, Acylcarnitine profile analysis, bezafibrate

新生児重症心不全で発症した *HADHA* 遺伝子変異を伴う ミトコンドリア三頭酵素欠損症の一例

平井 貴彦¹⁾ 太田 栄治^{1),2)} 川野 裕康^{1),2)}
新居見俊和^{1),2)} 後藤 綾子^{1),2)} 瀬戸上貴資^{1),2)}
橋口 千鶴^{1),2)} 中村 公紀^{1),2)} 山口 清次³⁾
廣瀬 伸一^{1),2),4)}

¹⁾ 福岡大学病院 小児科

²⁾ 福岡大学病院 総合周産期母子医療センター 新生児部門

³⁾ 島根大学小児科

⁴⁾ 福岡大学医学部 小児科

要旨：三頭酵素 (TFP) 欠損症は、脂肪酸代謝異常症の1つであり、新生児タンデムマス・スクリーニングの対象疾患である。また、その母体は HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝などの重篤な肝機能異常を合併することがある。早期発見により発症予防は可能だが、新生児発症型 (重症型) では重篤な心筋症で発症し、児の救命は難しい。今回我々は、肝機能障害がある母体から出生した新生児発症型の TFP 欠損症の児を経験した。経過中のタンデムマス法にて TFP 欠損症が疑われたが、児は急速に心機能が低下し、集中治療が奏効せず日齢 44 に永眠された。その後の両親を含めた遺伝子診断で確定診断に至った。母体に重篤な肝機能障害があり新生児に原因不明の心不全がみられる場合には、TFP 欠損症を疑って早期にタンデムマスを提出することが重要である。

キーワード：極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症, 長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症, アシルカルニチン分析, ベザフィブラート

はじめに

ミトコンドリア三頭酵素 (trifunctional protein : TFP) は、長鎖脂肪酸のβ酸化回路を構成する蛋白で、長鎖エノイル CoA 脱水素酵素 (LCEH)、長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (LCHAD)、長鎖 3-ケトアシル CoA チオラーゼ (LCKT) の3つの酵素から構成される酵素群である。TFP 欠損症は、常染色体劣性遺伝であり、これら3つすべての酵素活性の低下によりβ酸化障害をきたして発症する。新生児タンデムマス・スクリーニング対象疾患となる脂肪酸代謝異常症の一つであり、その頻度は約 160 万人に 1 人とされ、本邦ではこれまでに 10 数例が報告されている¹⁾。LCHAD 活性のみが欠如し、他の2つの TFP 活性が保たれている場合は、生化学的に LCHAD 欠損症として区別され、現在までに 100 例以上の報告があるものの、いまだ本邦での報告はない²⁾。

TFP 欠損症や LCHAD 欠損症では、患児を妊娠中の母体に HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) 症候群や急性妊娠脂肪肝 (acute fatty liver of pregnancy: AFLP) などの重篤な肝機能異常を合併することがあるとされる³⁾。

今回我々は、新生児期 (日齢 2) に急性心不全を発症した重症型の TFP 欠損症を経験したので報告する。

症 例

症例：日齢 0 女児

妊娠分娩歴：母体は 37 歳の経産婦 (1 経妊, 1 経産, 今回を含まず)。自然妊娠成立後、近医産科で妊婦健診中であった。妊娠初期より子宮収縮を頻回に認めており、在胎 29 週 2 日に頸管長短縮のため、前医へ母体入院管

理となった。在胎 32 週 3 日に破水し、当院産科へ緊急母体搬送され、同日に経陰分娩となった。母体の入院時の血液検査で AST 554 IU/L, ALT 638 IU/L, LDH 731 IU/L, ALP 484 IU/L, γ -GTP 348 IU/L と肝機能障害があり、AFLP が疑われた。児は出生体重 1265g, Apgar score 9 点 (1 分) / 9 点 (5 分)。早産児であったため、当センターに搬入した。

家族歴：両親に血族結婚なし。同胞の兄は健常児。

入院時所見：身長 37.2 cm, 体重 1265g (small-for-gestational age: SGA), 心拍数 142/分, 呼吸数 48/分, 血圧 64/38mmHg。顔貌異常や外表奇形はなく、呼吸状態は安定しており、心雑音は聴取しなかった。神経学的異常所見もなかった。入院時の血液検査 (動脈血) では、pH 7.303, HCO_3^- 17.8mmol/L, BE -7.9mmol/L であった (表 1)。胸部 X 線検査では肺野に異常所見はなく、心胸郭比 (CTR) が 46% であったが、心臓超音波検査 (UCG) では左室駆出率 (ejection fraction: EF) 48.0% と低下していた。

入院後経過 (図 1)：出生後 9 時間よりミルク 2ml × 8 回で経管栄養を開始した。日齢 2 に多呼吸と頻脈が出現し、胸部聴診で gallop rhythm を聴取した。胸部 X 線検査 (図 2) では CTR 66% となり、肺うっ血像を認めた。UCG では EF 27.9% と著明な低下があり、重症僧帽弁逆流がみられた (図 3)。急性心不全と判断して欠食とし、気管挿管後に人工呼吸管理を開始した。また、血液検査 (動脈血) では、pH 7.210, HCO_3^- 8.7 mmol/L, BE -17.4 mmol/L, 乳酸 71 mg/dL となり、LDH 1,105 IU/L, CK 7,117 IU/L であった (表 2)。心筋炎や心筋症を疑い、ウイルス分離や血清ウイルス抗体価を提出し、ガンマグロブリンの投与を開始した。さらに、同日タンデムマス・スクリーニングを提出した。その後、徐々に血圧が低下し、乏尿をきたしたため、カテコラミン等の昇圧剤

表 1 血液検査所見 (入院時)

<動脈血液ガス>			<生化学>			
pH	7.303		TP	6.5 g/dL	Na	144 mmol/L
PCO ₂	35.9 mmHg		Alb	4.0 g/dL	K	4.7 mmol/L
PO ₂	78.7 mmHg		T-bil	2.9 mg/dL	Cl	107 mmol/L
HCO ₃ ⁻	17.8 mmol/L		AST	41 IU/L	Ca	11.5 mg/dL
BE	-7.9 mmol/L		ALT	<10 IU/L	P	4.4 mg/dL
<血算>			LDH	578 IU/L	Mg	2.3 mg/dL
WBC	18,800 /μL		CK	775 IU/L	Glu	37 mg/dL
RBC	447 × 10 ⁴ /μL		BUN	17 mg/dL	Lac	48 mg/dL
Hb	17.0 g/dL		Cr	1.3 mg/dL	CRP	0.0 mg/dL
Plt	13.9 × 10 ⁴ /μL					

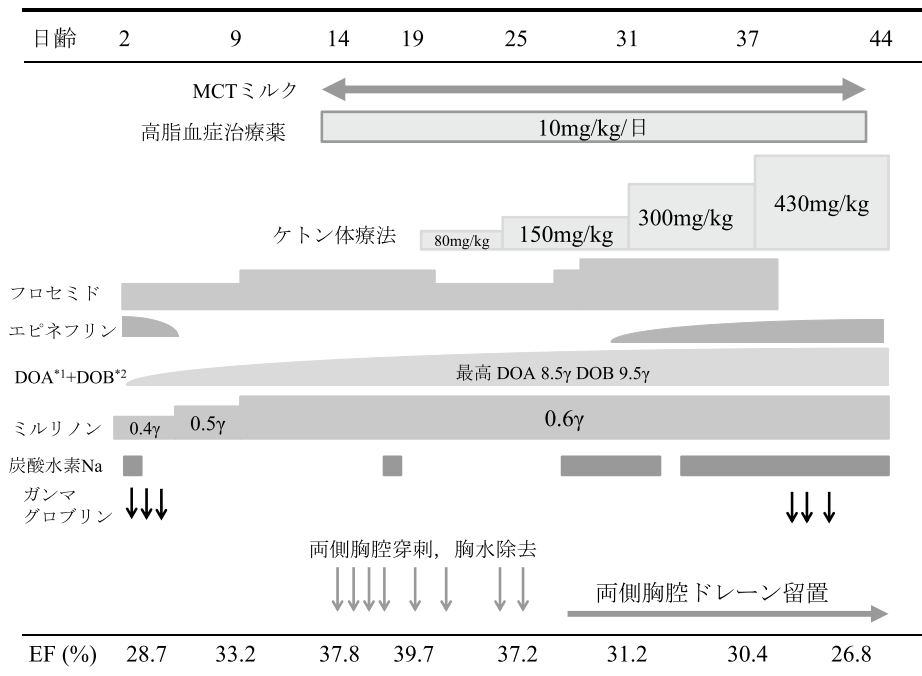
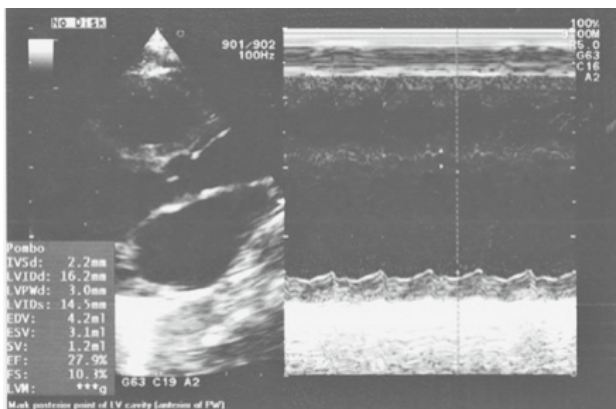


図 1 入院後経過
*¹DOA: dopamine, *²DOA: dobutamine

1)



2)

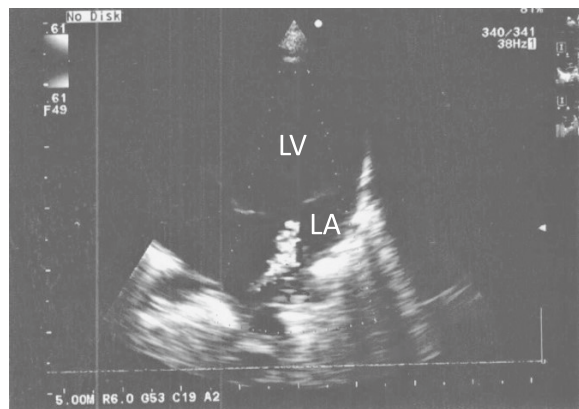


図 2 胸部単純エックス線写真 (日齢 2)
心拡大 (CTR 66%) と肺うっ血像の所見あり

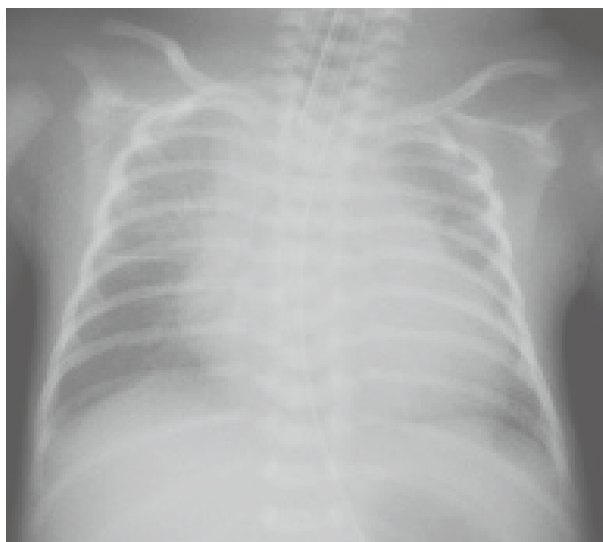


図3 心臓超音波検査（日齢2）
 1) EF 27.9%.
 2) 重度の僧帽弁の逆流の所見あり

表2 血液検査所見（日齢2）

<動脈血液ガス>			<生化学>			
pH	7.210		TP	4.9 g/dL	Na	133 mmol/L
PCO ₂	21.8 mmHg		Alb	3.0 g/dL	K	5.9 mmol/L
PO ₂	97.7 mmHg		T-bil	4.6 mg/dL	Cl	101 mmol/L
HCO ₃ ⁻	8.7 mmol/L		AST	104 IU/L	P	9.9 mg/dL
BE	-17.4 mmol/L		ALT	16 IU/L	Glu	165 mg/dL
<血算>			LDH	1,105 IU/L	Lac	71 mg/dL
WBC	6,700 /μL		CK	7,117 IU/L	CRP	0.0 mg/dL
RBC	404 × 10 ⁴ /μL		BUN	21 mg/dL		
Hb	15.6 g/dL		Cr	1.2 mg/dL		
Plt	17.2 × 10 ⁴ /μL					

や血管拡張剤，利尿剤等の投与を開始した。日齢11にスクリーニングの結果報告があり（表3），アシルカルニチン分析ではC16-OH 0.937 nmol/ml，C18:1-OH 0.882 nmol/mlと高値であった。TFP欠損症による心筋症を疑い，島根大学小児科に遺伝子解析を依頼した。また，同日より中鎖脂肪酸であるMCTミルク及び脂質異常症治療薬であるベザフィブラートを10mg/kg/dayで開始した。しかし，治療開始後も心機能の改善なく，両側の胸水貯留が出現し徐々に悪化したため日齢14に両側の胸腔穿刺・ドレナージを施行した。さらに，ケトン体療法による心筋障害の改善を目的として日齢19より3-ヒドロキシ酪酸内服を80mg/kg/dayで開始し，430mg/kg/dayまで漸増した。その後も頻回の胸腔穿刺にもかかわらず胸水貯留を繰り返したため，日齢26より持続的胸腔ドレナージを開始した。しかし，胸水貯留と心不全は徐々に悪化し，日齢43に高度徐脈をきたした。繰り返しの蘇生処置で一時的に心拍が上昇したものの，次

表3 アシルカルニチン分析結果

	測定値	Cutoff値
C0	19.12	< 10.00
C2	6.42	
C3	0.26	≧ 3.50
C3/C2	0.04	≧ 0.25
C5	0.22	≧ 1.00
C8	0.04	≧ 0.30
C10	0.06	≧ 0.40
C8/C10	0.65	≧ 1.00
C14:1	0.42	≧ 0.40
C14:1/C2	0.065	≧ 0.013
C16	2.02	≧ 3.00
C16-OH	0.937	≧ 0.05
C18	0.74	
C18:1-OH	0.882	≧ 0.05
C0/ (C16+C18)	6.95	≧ 100.00

第に蘇生への反応がなくなり、日齢 44 に永眠された。後日、本症例のゲノム解析にて *TFPα* の責任遺伝子である *HADHA* のヘテロ接合の遺伝子異常を認めたため、ご家族のアシルカルニチン分析とゲノム解析の必要性を説明し、同意を得た。結果、両親と兄はいずれもアシルカルニチン分析で異常はなく、ゲノム解析で同遺伝子異常の保因者であることが判明した (表 4)。

表 4 患児、両親、兄のアシルカルニチン分析および遺伝子検査結果

	アシルカルニチン分析	ゲノム解析
患児	C16:OH 上昇 C18:1-OH 上昇	<i>HADHA</i> exon5 c.361C>T (p.Q121*) exon16 IVS16+2T>G
母	異常なし	exon16 IVS16+2T>G
父	異常なし	exon5 c.361C>T (p.Q121*)
兄	異常なし	exon5 c.361C>T (p.Q121*)

考 察

TFP は、 α サブユニット (*TFPα*) と β サブユニット (*TFPβ*) の 2 種類がそれぞれ 4 個ずつからなる 8 量体であり、*TFPα* は *LCHAD* と *LCEH* の 2 つのドメインを含み、*TFPβ* は *LCKT* のドメインがある⁴⁾。また、2p23.3 に局在する *HADHA* と *HADHB* が *TFP* の責任遺伝子であり、*HADHA* が *TFPα* に、*HADHB* が *TFPβ* に対応し、いずれの変異でも脂肪酸の代謝障害による臨床症状は類似する⁵⁾。*TFP* 欠損症と *LCHAD* 欠損症ともに *TFP* 遺伝子の異常によって生じるため臨床症状は類似しており、臨床病型は新生児発症型 (重症型)、乳幼児期発症型、遅発型に分類される。新生児発症型は、通常生後 1 週間以内にけいれん発作や意識障害、著しい非ケトン性低血糖や高アンモニア血症、肝逸脱酵素の上昇、高 CK 血症、重度の心筋症などで発症する。その後、呼吸不全や心不全などで死亡することが多く、死亡率は 76 % と予後不良である⁶⁾。新生児発症型以外の長期予後に関しても、不可逆性進行性末梢神経障害や網膜障害が問題となり、これらは早期治療によっても防げないとされる⁷⁾。

本症例は、日齢 2 に状態が増悪し、致死的な経過を辿ったことから、胎児期から *TFP* 欠損症を発症していた可能性が高い。また、本症例の母親も当院入院時に *AFLP* を疑われ、後日 *TFP* 欠損症の保因者であることが判明した。母体の潜在的な脂質代謝機能低下に加え、今回の妊娠のストレスによって肝機能障害をきたしたものと予想される。このことは脂肪酸代謝異常症の中でも *TFP* 欠損症と *LCHAD* 欠損症に特異的とされる。つまり、これを手がかりとして診断に至り、直ちに治療を開始することで本邦にもみられる *TFP* 欠損症の発症を予防する

ことができるかもしれない。

TFP 欠損症の治療に関しては、新生児発症型を除き、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (*VLCAD*) 欠損症の治療と同様に長期間の飢餓を避けることが原則となる。食事は基本的に高炭水化物低脂肪食とし、夜間の低血糖への対応として消化管からの吸収が緩徐な非加熱コーンスターチの就寝時摂取を考慮する。また、中鎖脂肪酸 (*MCT*) を多く含むミルクや離乳後の *MCT* オイルの使用も有効である。さらに近年、フィブラート系脂質異常症治療薬であるベザフィブラートの β 酸化酵素誘導作用が報告され、*VLCAD* 欠損症をはじめとする長鎖脂肪酸代謝異常症への効果が報告されている⁸⁾。一方で新生児発症型の *TFP* 欠損症に関しては、未だ有効な治療法が確立されていないのが現状である。しかし、新生児発症型 *TFP* 欠損症に対してもベザフィブラート使用を試みた報告もある⁶⁾⁹⁾。また、重症の *VLCAD* 欠損症においては、ケトン体である 3-ヒドロキシ酪酸の内服により心筋や骨格筋症状の改善がみられたという報告がある⁸⁾。今回、本症例でもご両親の同意の上で日齢 11 よりベザフィブラートを日齢 19 よりケトン体療法を試みることができた。いずれの治療も副作用なく実施できたが、日齢 44 までの生存という結果であり、その効果を判定するのは困難であった。しかし、もし症状が顕著化する日齢 2 以前に治療を開始することが可能であったならば、心機能の改善やさらなる延命などの効果が期待できたかもしれない。

今回、本症例を含む家族 4 人のアシルカルニチン分析とゲノム解析を施行することができた。アシルカルニチン分析では両親と兄の 3 人に異常はなかった。ゲノム解析では、本症例に *TFPα* の責任遺伝子である *HADHA* に複合ヘテロ接合体の変異が認められた。エクソン 5 には 361C>T (Q121*) とグリシンが終止コドンへ変異するナンセンス変異、エクソン 16 には IVS16+2T>G とスプライシング変異がみられた。スプライシングスコアは 85.9 → 67.7 と減少していた。また、父親と兄にはエクソン 5 に 361C>T (Q121*) のナンセンス変異、母親にはエクソン 16 に IVS16+2T>G のスプライシング変異がみられた。ナンセンス変異とスプライシング変異はともに原則として病原性があり、*TFP* 欠損症は常染色体劣性遺伝のため、本症例を除いた 3 人は保因者という結果であった。尚、エクソン 5 の 361C>T (Q121*) のナンセンス変異は過去に本邦での報告はみられず、本症例が本邦初であった。

Purevsuren らは日本人 5 例の *TFP* 欠損症について報告している¹⁰⁾。今回、この 5 例と本症例との比較検討を行った (表 5)。本症例と同様の致死的経過を辿った新生児発症型は 2 例 (症例 1 と 2) であった。症例 1 はヘテロ接合、症例 2 はホモ接合であり、ともに *HADHB*

表 5 日本人の TFP 欠損症 5 症例と本症例の比較

患者	発症年齢	臨床病型	特徴	臨床経過	変異の種類	遺伝子変異	遺伝子変異	サブユニット	結果
1	日齢 0	新生児発症	致死的	心筋症呼吸不全	ヘテロ接合	c.1136A>G (H346R) ミスセンス変異	g.33627A>G or IVS7+614A>G	HADHB	日齢 8 で死亡
2	日齢 5	新生児発症	致死的 いとこ婚	心筋症呼吸不全	ホモ接合	c.1364T>G (V422G) ミスセンス変異		HADHB	月齢 3 で死亡
3	月齢 9	乳幼児発症	精神発達遅滞	けいれん	ヘテロ接合	c.739C>T (R214C) ミスセンス変異	c.817delG	HADHB	発達遅滞
4	月齢 13	乳幼児発症	精神発達遅滞	呼吸不全 低酸素脳症	ヘテロ接合	c.1331G>A (R411K) ミスセンス変異	c.777insT (G226-P237del)	HADHB	発達遅滞
5	15 歳	遅発型	いとこ婚	筋肉痛 筋力低下	ホモ接合	c.1331G>A (R411K) ミスセンス変異		HADHB	正常発達
症例	日齢 2	新生児発症	致死的	心筋症 呼吸不全	ヘテロ接合	361C>T (Q121*) ナンセンス 変異	IVS16+2T>G	HADHA	日齢 44 で死亡

遺伝子のミスセンス変異であった。一方、本症例は *HADHA* 遺伝子のナンセンス変異とスプライシング変異によるヘテロ接合体であった。本症例以外は *HADHB* 遺伝子変異によるものであったが、本症例を含む 6 例において、その表現型と遺伝子変異の種類、責任遺伝子について明らかな関連性を見出すことはできなかった。欧米で多く報告されている *LCHAD* 欠損症では、*HADHA* におけるコモン変異 (1528G>C) が同定されているのに対して、TFP 欠損症は世界的に症例数が少ないため、今後さらなる症例の集積が待たれる。

近年のタンデムマス法の導入によって、TFP 欠損症をはじめとする様々な疾患が新生児期に診断可能となっている。その主な目的は疾患の発症前に診断及び治療を行い、予後を改善することにある。一方で、本症例のように新生児期の診断によっても救命困難な疾患が存在することは銘記すべきである。しかしながら、たとえ救命できなかったとしても確定診断に至ることには大きな意義があると考えられる。さらに、家族を含めた遺伝子検査などが実施可能ならば、遺伝相談の機会が得られ、次子に対してより適切な医療介入が可能となるだろう。

結 語

母親に重篤な肝機能障害があり、出生した児が急性心不全を発症した場合、まず TFP 欠損症を念頭に置いた検査及び治療をできるだけ早期に実施する必要がある。

謝 辞

本症例のタンデムマス分析、遺伝子診断、治療にあたりご指導いただきました島根大学 山口清次先生に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) 重松陽介：タンデムマス・スクリーニング対象疾患の手引き, pp. 9, 2012.
- 2) 遠藤文夫総編：先天代謝異常ハンドブック, pp. 132-133, 中山書店 (東京), 2013.
- 3) A Chakrapani, S Olpin, M Cleary, J.E Wraith, G.T.N Besley: Trifunctional protein deficiency: Three families with significant maternal hepatic dysfunction in pregnancy not associated with E474Q mutation. *J Inherit Metab Dis* 23: 826-834, 2000.
- 4) Boutron A, Acquaviva C, Vianey-Saban C, de Lonlay P, de Baulny HO, Guffon N, Dobbelaere D, Feillet F, Labarthe F, Lamireau D, Cano A, de Villemeur TB, Munnich A, Saudubray JM, Rabier D, Rigal O, Brivet M. Comprehensive cDNA study and quantitative analysis of mutant *HADHA* and *HADHB* transcripts in a French cohort of 52 patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 341-348.

- 5) Kenji E. Orii, Koji O.Orii, Masayoshi Souri, Tadao Orii, Naomi Kondo, Takashi Hashimoto and Toshifumi Aoyama. Genes for the Human Mitochondrial Trifunctional Protein α - and β -Subunits Are Divergently Transcribed from a Common Promoter Region. *J Biol Chem* 274: 8077-8084, 1994.
- 6) Margarethe E.J. den Boer, MD, Carlo Dionisi-Vici, MD, Anupam Chakrapani, MD, Anders O.J. van Thuij, MD, Ronald J.A. Wanders, PhD, Frits A. Wijburg, MD, PhD. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: A severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr* 2003; 142: 684-689.
- 7) Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 555-61.
- 8) 特殊ミルク共同安全開発委員会編集：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，特殊ミルク情報第42号別冊，pp. 18-20，社会福祉法人 恩賜財団母子愛育会，2007.
- 9) 坊岡 美奈，比嘉 明日美，津野 嘉伸，熊谷 健，奥谷 貴弘，吉川 徳茂，城 道久，太田 菜美，八木 重孝，南 佐和子，井篁 和彦，山田 健治，山口 清次：胎児心不全で発症したミトコンドリア三頭酵素欠損症の1例．*日本周産期・新生児医学会雑誌* 2014; 50: 1015-21.
- 10) Jamiyan Purevsuren, Toshiyuki Fukao, Yuki Hasegawa, Hironori Kobayashi, Hong Li, Yuichi Mushimoto, Seiji Fukuda, Seiji Yamaguchi: Clinical and molecular aspects of Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2009; 98(4): 372-377.
(平成 30. 3. 6 受付，平成 30. 4. 16 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」