

メチルクロトニルグリシン尿症

1. 疾患概要

メチルクロトニルグリシン尿症 (MCG) はロイシンの中間代謝過程で働く 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (MCC) の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である (図 1)。ケトアシドーシス、Reye 症候群などで急性発症したり、精神運動発達遅滞で発症するまれな疾患と考えられてきたが、新生児マススクリーニングが開始されてから無症状の患児の発見が増加した。さらにマススクリーニング陽性児の母親が無症状の患者である場合も報告されている。

本疾患は上記のように無症候性の患者数が多いことが明らかとなったが、尿中有機酸分析や血中アシルカルニチン分析で特徴的な所見があること、早期診断により発症予防と健全な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

なお、MCC はビオチンを補酵素とするが、同様にビオチンを補酵素とするカルボキシラーゼ群 (プロピオニル CoA カルボキシラーゼ、ピルビン酸カルボキシラーゼ、アセチル CoA カルボキシラーゼ) があるため、ビオチン代謝異常・欠乏の場合、MCG ではなく複合カルボキシラーゼ欠損症とよばれる別の疾患となる。

疫学：欧米での発症頻度は 3.6 万～8.5 万人に 1 人^{1) 2) 3)}、有症状者は全体の約 10%程度^{3) 4)}、さらに重症な患者は 1-2%のみと考えられている¹⁾。ストレスによる異化亢進の重症度が発症の契機ではないかとされる⁵⁾。日本では約 15 万出生に 1 人と推定されている⁶⁾。

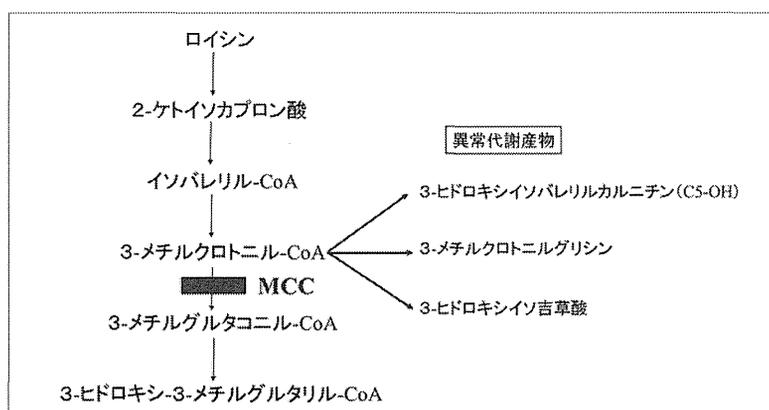


図 1：メチルクロトニルグリシン尿症の代謝マップ

MCC: 3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ

2. 臨床病型

①発症前型

新生児マススクリーニングや、家族内に発症者がいる場合の家族検索などで発見される無症状例を指す。

②急性発症型

嘔吐や哺乳不良、意識障害、筋緊張低下、けいれんなどで急性に発症する。新生児期発症で致死的な重症例⁷⁾や、乳幼児期に感染やタンパクの過剰摂取を契機として脳症様に発症する例がある^{1) 8)}。

③慢性進行型

発達遅滞やけいれん、筋緊張低下などで発症するもので、有症状例のうち約2/3を占めたとする報告もある¹⁾。感染などを契機に急性発症様の症状を呈して、症状が悪化することもある。

3. 主要症状および臨床所見

① 中枢神経症状

急性発症型の場合、タンパクの過剰摂取や感染などのストレスを契機に、哺乳不良や嘔吐が出現し、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。Reye 様症候群や壊死性脳症などとして発症した例もある^{1) 9) 10)}。慢性進行型では退行や運動発達遅延、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動（錐体外路症状）が緩徐に出現、進行する。注意欠陥・多動障害（ADHD）の報告もある^{1) 11)}。

② 骨格筋症状

筋緊張低下、筋肉痛を訴えることがある。

③ 呼吸症状

急性発症型でみられ、主に多呼吸・努力呼吸を呈する。無呼吸の場合もある。

④ 心筋症

新生児期に心筋症をきたしたという報告がある¹²⁾。

4. 参考となる検査所見

① 一般血液・尿検査

通常は特に異常を認めない。急性期には代謝性アシドーシス、低血糖、および高アンモニア血症を認める。通常、強いケトーシスを認めるが、逆に低ケトン性低血糖を示すこともある。これはしばしば低カルニチン血症をきたすためと考えられている。肝逸脱酵素の上昇を認める場合もある。

※下記の定義

1) 代謝性アシドーシス：

(1) 新生児期 $\text{HCO}_3^- < 17\text{mmol/L}$

乳児期以降 $\text{HCO}_3^- < 22\text{mmol/L}$

(2) $\text{pH} < 7.3$ かつ アニオンギャップ (AG) > 15

※ $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ (正常範囲 10 - 14)

重度の代謝性アシドーシスで $\text{AG} > 20$ の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

2) 高アンモニア血症： 新生児期 $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$ ($120 \mu\text{mol/L}$)

乳児期以降 $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$ ($60 \mu\text{mol/L}$)

3) 低血糖： 基準値 $< 45\text{mg/dL}$

5. 診断の根拠となる特殊検査¹³⁾

① 血中アシルカルニチン分析** (タンデムマス法)

C5-OH (3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン) の上昇を認める。これは3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、3-メチルグルタコン酸血症でも上昇するため、本分析だけでは鑑別できない。また2-メチル-3-ヒドロキシブチリルカルニチンもC5-OHと表記されるため、 β ケトチオラーゼ欠損症との鑑別も困難である。さらに母体がMCGの場合にも、新生児スクリーニングでC5-OH高値を示すこともある。

C0 (遊離カルニチン) の低下が、症状の有無にかかわらず、しばしば認められる。

※タンデムマススクリーニングのcut off値は、 $1.0 \mu\text{mol/L}$ とされるが、この基準値は各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

② 尿中有機酸分析**

通常 3-メチルクロトニルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸の有意な上昇がみられ、化学診断が可能である。特に 3-メチルクロトニルグリシンの排泄増加が本疾患に特徴的であり、安定期にも認められる。

上記のほかに、メチルクエン酸や 3-ヒドロキシプロピオン酸、乳酸の上昇を同時に認める場合には複合カルボキシラーゼ欠損症と判断されるが、安定期やビオチン欠乏のごく初期にはこれらを認めないこともあり、注意が必要である。

③ 酵素活性**

リンパ球や培養細胞などを用いた酵素活性測定による診断が可能である。なお、リンパ球の酵素活性が正常の場合でも、臨床的に本疾患を疑う場合には皮膚線維芽細胞で再検することがすすめられる¹⁴⁾。

④ 遺伝子解析**

責任遺伝子である *MCCC1* (*MCCA*) 遺伝子および *MCCC2* (*MCCB*) 遺伝子の解析が可能である。*MCCC1* (*MCCA*) 遺伝子は 3q25-27 に、*MCCC2* (*MCCB*) 遺伝子は 5q12-13.1 にそれぞれコードされている。遺伝子型と臨床像との相関は認められない。欧米では *MCCC2* (*MCCB*) 遺伝子の変異が *MCCC1* (*MCCA*) 遺伝子の変異よりも 1.7 倍多かったとの報告があるが¹⁾、高頻度変異は知られていない。日本の報告でも高頻度変異はない⁸⁾。遺伝子型と臨床的重症度の日本における症例の蓄積が必要であり、遺伝子診断を行うことが望ましい。

6. 診断基準

① 疑診例

急性発症型・慢性進行型：

- ・ 主要症状および臨床所見の項目のうち少なくとも1つ以上があり、
- ・ 診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析が陽性の場合。

発症前型（新生児マススクリーニング症例を含む）：

- ・ 診断の根拠となる検査のうち、アシルカルニチン分析が陽性の場合。

② 確定診断

- ① に加えて、尿中有機酸分析にて特異的所見が得られたものを確定診断とする。一般に尿中有機酸分析で 3-メチルクロトニルグリシンと 3-ヒドロキシイソ吉草酸の排泄増加を認め、メチルクエン酸や 3-ヒドロキシプロピオン酸などの他の代謝産物がない場合に確定診断とする。なお、栄養性ビオチン欠乏の初期との鑑別が困難なことがあるが、特殊ミルク使用の有無について病歴から確認する。

3) 鑑別診断

⑤ 鑑別診断：

アシルカルニチン分析で C5-OH が上昇する疾患は下記のようなものがあるが、尿中有機酸分析で鑑別が可能である。

- ・ 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症
- ・ 複合カルボキシラーゼ欠損症
- ・ 3-メチルグルタコン酸血症
- ・ β ケトチオラーゼ欠損症

7. 新生児マススクリーニングでメチルクロトニルグリシン血症を疑われた場合（発症前診断）

① 確定診断

新生児マススクリーニングで C5-OH の上昇で陽性となった場合には、メチルクロトニルグリシン尿症、複合カルボキシラーゼ欠損症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症に罹患している可能性がある。一般検査（末梢血、一般生化学検査）に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画を測定し、尿中有機酸分析を行い、異常がないことを確認する。

② 確定診断されるまでの対応（推奨度 B）

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を勧めていく。異常所見が認められない場合は、確定診断までの一般的な注意として感染症などによる体調不良や哺乳・食欲低下時には速やかに医療機関を受診するよう指導する。

③ 診断確定後の治療¹³⁾¹⁴⁾

治療の最終目的は発症を予防し、正常な発育・発達を獲得することである。ただし本疾患では多くが無症状のため、治療の必要性については議論も多い。

1) 食事療法

(ア) 自然タンパク制限：1.0-1.5g/kg/day（推奨度 D）

前駆アミノ酸の負荷軽減を目的としたロイシン制限食の有効性は確立したものではなく、特に無症状例に対しては推奨されていない。年齢別の目標量程度の摂取が望ましく、過剰な蛋白摂取を控えることは必要である。

2) 薬物療法

(ア) L-カルニチン（エルカルチン）：50-100mg/kg/day（推奨度 B）

（エルカルチン FF 内用液 10%^{R)}，またはエルカルチン錠^{R)}）

本疾患では遊離カルニチンの低下をきたしていることが多い。脂肪酸代謝異常症と同様に重度の低血糖や急性脳症様発症の原因となるため、遊離カルニチンの低値を認めた場合には補充を行い、血清（または濾紙血）遊離カルニチン濃度を 50 μ mol/L 以上に保つ。

3) sick day の対応（推奨度 B）

発熱や経口摂取不良時には異化亢進により発症の危険性がある。症状が続く場合には速やかに専門医を受診させ、上記の治療を開始するよう家族に指導する。

8. 急性脳症様に発症して、メチルクロトニルグリシン血症を疑われた場合（急性発症型）

① 確定診断

診断前に発症した場合、ただちに血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析による化学診断を行う。

② 急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様に緊急時には下記の項目について検査を行う。

- ・ 血液検査（末梢血、一般生化学検査）
- ・ 血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸・ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体・血中ケトン体分画
- ・ 尿検査：ケトン体、pH
- ・ 画像検査：頭部 CT・MRI

③ 急性期の治療方針¹³⁾¹⁴⁾：代謝救急を参照

他の有機酸代謝異常症と同様に代謝クライシスとして下記の治療を開始する。

(1) 状態の安定化（重篤な場合）（推奨度 B）

① 気管内挿管と人工換気（必要であれば）

② 静脈ルートの確保：

血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない。

静脈ルート確保困難な場合は骨髄針など現場の判断で代替法を選択。

③ 必要により昇圧剤を投与して血圧を維持する。

④ 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが、過剰にならないようにする。但し、生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしてはならない。

⑤ 診断基準に示した臨床検査項目を提出する。残検体は破棄せず保管する。

(2) 異化亢進の抑制（推奨度 B）

急性期には全てのタンパク摂取を中止し、体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するための十分なエネルギー補給をおこなうことが必要である。

① 絶食とし、中心静脈を確保の上、10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液：80kcal/kg/day 以上（あるいは GIR 6-8mg/kg/min）の投与を維持する。

※ ブドウ糖の投与はミトコンドリア機能低下状態への負荷となって高乳酸血症を悪化させることもあり、注意が必要である。

②高血糖を認めた場合：糖濃度は減らさず、インスリン併用（0.05 U/kg/時から開始）を考慮する。インスリンの併用で低血糖となる場合は、ブドウ糖投与量を増やして対応する。

③静注用脂肪乳剤が使用可能なら、必要により 2-3g/kg/day で開始してよい。

(3) 代謝性アシドーシスの補正（推奨度 B）

代謝性アシドーシスが高度の場合は重炭酸ナトリウム投与による補正も行う。尿のアルカリ化は有機酸の排泄を容易にする。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のようなものである。循環不全や呼吸不全を安定させた上でなお pH < 7.2 であれば、炭酸水素ナトリウム（メイロン[®]; 0.833 mmol/ml）BE × 体重 × 0.2 ml の半量 (half correct) を 10 分以上かけて静注する。その後、持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。

目標値は pH > 7.2, Pco₂ > 20, HCO₃⁻ > 10 とし、改善を認めたら速やかに減量・中止する。

(4) L-カルニチン投与*（推奨度 B）

有機酸の排泄促進に静注用 L-カルニチン（エルカルチン FF 静注 1000mg*）50-100mg/kg/回 × 3 回/日を投与する。

静注製剤が常備されていない場合、入手まで内服用 L-カルニチン（エルカルチン FF 内服液 10%* または エルカルチン錠 100mg*）100-150mg/kg/日を投与する。

(5) 水溶性ビタミン投与（推奨度 B）

その他の各種水溶性ビタミン剤も診断確定前から投与を開始する：

- ・チアミン 100-200 mg/日
- ・リボフラビン 100-300 mg/日
- ・ビタミンC 120 mg/kg/日
- ・ビオチン 5-20 mg/日
- ・ビタミンB₁₂ 下記

ビタミンB₁₂ 反応性メチルマロン酸血症の可能性を考え、コバラミン製剤（ヒドロキソコバラミン** またはシアノコバラミン**）1-2mg/日を静注する。

いずれも確定診断に至れば速やかに中止してよい。

(6) 高アンモニア血症に対する治療（推奨度 C）

未診断例の高アンモニア血症に対しては、安息香酸Naまたはフェニル酪酸Na の投与を考慮する。用量は尿素回路異常症の場合に準じる。

メチルクロトニルグリシン尿症と診断されれば投与中止する。

(7) 血液浄化療法（推奨度 B）

以上の治療開始後も代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善傾向が乏しい場合は、速やかに血液浄化療法を実施する必要がある。有効性および新生児～乳幼児に実施する際の循環動態への影響の少なさから、持続血液透析（CHD）または持続血液透析濾過（CHDF）が第一選択となっており、実施可能な高次医療施設へ速やかに搬送することが重要である。腹膜透析については、搬送までに時間を要する場合などのやむを得ない場合以外には、推奨しない。また新生児期はグリシン抱合が未熟なため重篤化しやすく、早期の導入を検討する。

9. 急性期離脱後および慢性進行型症例の対応¹³⁾¹⁴⁾

1) 自然タンパクの制限（推奨度 C）

本疾患に対するロイシン摂取制限の有効性は確立されていない。ロイシン制限が精神発達遅滞や行動異常といった症状への改善効果があるかも明らかではない。心筋障害や急性脳症様の症状はカルニチン不足が原因とも考えられており、有症状例については個別に反応性などを評価しながら治療を行う。

有症状例でタンパク制限を行う場合には、

・急性期所見が改善すれば、必須アミノ酸製剤投与を0.5g/kg/day から開始し、0.8-1.0g/kg/day を目標に徐々に増量する。

・経口・経管摂取が可能であれば母乳・ミルクへ変更し、自然タンパク摂取量を 0.5g/kg/day から開始し、1.0-1.5g/kg/day まで増量する。

・年齢・体格相当のエネルギーおよびタンパク量の不足分はロイシン除去フォーミュラ（明治 8003）・タンパク除去粉乳（雪印 S-23）・麦芽糖などで補い、血中ロイシン値は正常範囲内でコントロールする。

2) L-カルニチン 50-150mg/kg/日^{*}（分3）（推奨度 B）

（エルカルチン FF 内用液 10%^{*} または エルカルチン錠^{*}）

血清（または濾紙血）遊離カルニチン濃度を 50 μ mol/L 以上に保つ。

10. 慢性期のフォローアップ

罹患者のうち発症するのは 10%程度と考えられるが、現時点ではどのような児が発症するかについての知見はなく、診断例については無症状でもフォローしていくことが必要と考えられる。

フォローアップの目的は治療の効果判定と、合併症や副作用の検討であり、発症予防効果を含む。小児では精神運動発達と成長の評価も必要だが、現時点で本疾患の予後を規定するマーカーはない。

① 一般的評価と栄養学的評価（推奨度 B）

栄養制限により体重増加不良を発症しないよう注意する。

・身長、体重測定

・血液ガス分析，血糖，ケトン体，アンモニア，アルブミン，血漿アミノ酸分析，末梢血液像，一般的な血液生化学検査項目：

採血は食後 3～4 時間で行う。初期は月 1 回以上、状態が安定すれば最低 3 か月に 1 回は行う。アルブミンが低い場合はタンパク制限過剰，アンモニア高値の場合はタンパク摂取過剰を考える。

血漿アミノ酸分析では、ロイシンの値が正常範囲にあることを目標とする。

・血中アシルカルニチン分析

C5-OH の値と二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。アミノ酸分析と同様の間隔で行う。

・尿中有機酸分析：必要に応じて行う

- ・ その他：上記以外の骨代謝を含めた栄養学的評価に関係する一般的項目も、病歴・食事摂取・身体発育に鑑みて適宜測定する。

② 神経学的評価（推奨度 C）

本疾患は無症状が多いとされているが、発達や発育などには十分に注意する。

- ・ 年1回程度の発達チェック。
- ・ てんかん合併時：脳波検査も年1回程度行う。
- ・ 運動機能障害：早期からの理学療法，作業療法，言語療法の介入が必要である。

1 1. 成人期に至った患者のフォローに関する課題¹⁴⁾

新生児マススクリーニング陽性例に、本疾患の罹患母体から異常代謝産物が胎児に移行したことによる一過性異常例が少なくないことが明らかとなっている。マススクリーニング陽性例は尿中有機酸分析で診断が可能だが、児に異常がなかった場合に、無症状の母に対して検査をするべきかについては十分なインフォームドコンセントが必要である。検査をする場合には母体の血中 C5-OH 高値および尿中有機酸分析を行う。

母体への治療の目安は下記のように提示されている¹⁴⁾。

1) 本疾患に起因すると考えられる症状がみられる場合 （推奨度 B）

血中の遊離カルニチン濃度に関わらず、カルニチン補充がすすめられる

2) 無症状だが、遊離カルニチン低下がみられる場合 （推奨度 B）

心筋障害などの合併症を生じる可能性があり、カルニチン補充が勧められる。

3) 無症状で、遊離カルニチンの低下がない場合 （推奨度 D）

投与による **Benefit** を示すスタディはなく、現時点では投与を勧めるコンセンサスはない。

前記で示すように、本疾患に罹患している母体は稀ではない可能性があるが、いまだに全体像は把握されていない。おそらくは正常な妊娠/出産が可能と思われるが、著明な低カルニチン血症をきたしている場合には母体が重篤な低血糖に陥る可能性があり、十分なモニタリングは必要である。

また一般的に有機酸代謝異常症では、飲酒や過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、特に飲酒は急性増悪の危険を伴うため避けるべきである。

__本疾患と診断された場合、カルニチン製剤服用をはじめ、定期的な検査、体調不良時の支持療法は欠かせず、成人期にも少なからぬ支出を強いられる可能性がある。小児期に引き続いて十分な医療を不安なく受けられるよう、費用の公的補助が強く望まれる。

参考文献

- 1) Grünert SC, et al.: 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis* 7: 31-54, 2012.
- 2) Koeberl DD, et al.: Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 26: 25-35, 2003.
- 3) Stadler SC, et al.: Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Hum Mutat* 27: 748-759, 2006.
- 4) Morscher RJ, et al.: A single mutation in MCCC1 or MCCC2 as a potential cause of positive screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 105: 602-606, 2012.
- 5) Ficicioglu C, Payan I: 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: metabolic decompensation in a noncompliant child detected through newborn screening. *Pediatrics* 118: 2555-2556, 2006.
- 6) 山口清次: タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 平成 23 年度総括・分担研究報告書, 2012.
- 7) Bannwart C, et al: Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inherit Metab Dis* 15: 863-868, 1992.
- 8) Uematsu M, et al: Novel mutations in five Japanese patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Hum Genet* 52: 1040-1043, 2007.
- 9) Layward EM, et al: Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency presenting as a Reye syndrome-like illness. *J Inherit Metab Dis* 12: 339-340, 1989.
- 10) Baykal T, et al: Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome. *J Inherit Metab Dis* 28: 229-233, 2005.
- 11) Arnold GL, et al: Outcome of infants diagnosed with 3-methyl-crotonyl-CoA-carboxylase deficiency by newborn screening. *Mol Genet*

Metab 106: 439-441, 2012

- 12) Visser G, et al: 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in an infant with cardiomyopathy, in her brother with developmental delay and in their asymptomatic father. *Eur J Pediatr* 159: 901-904, 2000.
- 13) 特殊ミルク共同安全開発委員会（編）：タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報 42: 28-53, 2006.
- 14) Arnold GL, et al: A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 93: 363-70, 2008.

複合カルボキシラーゼ欠損症

1. 疾患概要

ヒトには4種類のカルボキシラーゼの存在が知られている。プロピオニル CoA カルボキシラーゼ (PCC)、メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (MCC) はアミノ酸代謝、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) は糖新生、アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) は脂肪酸合成の重要な酵素である。これらは水溶性ビタミンであるビオチンを補酵素とする。先天性ビオチン代謝異常ではこれらの活性が同時に低下する複合カルボキシラーゼ欠損症 (マルチプルカルボキシラーゼ欠損症, MCD) と称される病態を呈する^{1), 2)}。

先天性ビオチン代謝異常症は (1) ホロカルボキシラーゼ合成酵素 (HCS) 欠損症³⁾ と (2) ビオチニダーゼ欠損症^{4), 5)} の2種類に大別される。HCS は PCC、MCC、PC、ACC のアポ体にビオチンを共有結合させる反応を触媒し、アポ体をホロ体 (ホロカルボキシラーゼ、活性体) とする酵素である。ビオチニダーゼはビオチンが結合しているタンパクからビオチンを遊離させる酵素であり、ビオチニダーゼ欠損症はビオチンの再利用の障害をきたす (図1)。

従来は MCD を臨床的に新生児早発型と乳幼児遅発型に大別し、主に前者が HCS 欠損症、後者がビオチニダーゼ欠損症にあたとされたが、HCS 欠損症でも乳幼児発症例もあり、臨床病型分類と原因分類は必ずしも一致しない。

いずれの疾患も常染色体劣性遺伝形式をとり、薬理量のビオチン (10-100 mg/日) の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。新生児マススクリーニングの一次対象疾患である。

疫学: 本邦での HCS 欠損症の発症頻度は 1/100 万である⁶⁾。ビオチニダーゼ欠損症は欧米では 1/6 万の頻度⁷⁾ であるが、本邦ではこれまで確認されたのは数例のみであり^{8), 9)}、本邦の MCD では HCS 欠損症の診断が優先される。さらに本邦の HCS 欠損症においては高頻度変異 (p. L237P、c. 780delG) が存在するため、この検出が診断に有用である^{10), 11), 12), 13)}。

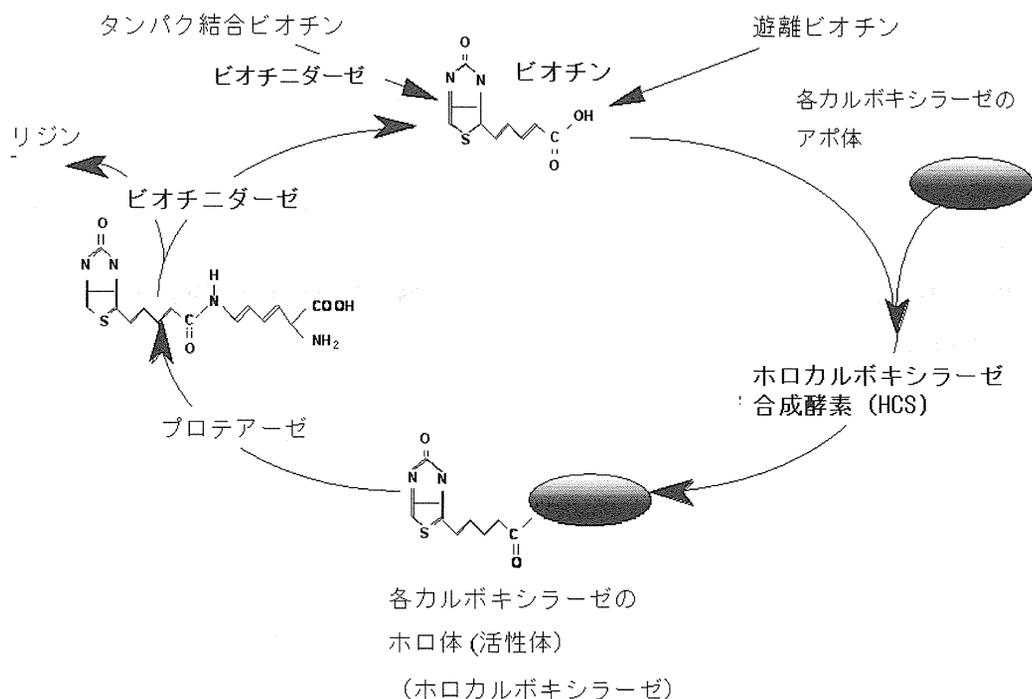


図 1. ビオチン代謝とカルボキシラーゼとの関係

2. 臨床病型

①発症前型

新生児マススクリーニングで発見される無症状例を指す。

②急性発症型

呼吸障害・多呼吸・けいれん・意識障害などで急性に発症し、代謝性アシドーシス・ケトーシス・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を呈する症例を指す。哺乳によるタンパク負荷の始まる新生児期と、感染・経口摂取不良などが契機となりやすい乳幼児期に発症のピークがある。

③慢性進行型

食思不振・反復性の嘔吐などが見られ、特に感染などを契機に症状の悪化がみられる。難治性の湿疹がしばしば認められる。経過中に急性発症型の症状を呈することもある。

3. 主要症状および臨床所見

急性期の症状は非特異的なため、重症感染症や他の有機酸代謝異常・尿素サイクル異常症などとの鑑別を要する。

- ① 呼吸障害：主に急性発症でみられ、多呼吸や努力呼吸、無呼吸を呈する。
- ② 中枢神経障害：急性期に意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどを認めることがある。また、急性代謝不全の後遺症として、もしくは代謝異常が慢性的に中枢神経系に及ぼす影響によって、全般的な精神運動発達遅滞を呈することが多い。
- ② 哺乳不良・嘔吐：急性期に哺乳不良や嘔吐を示す患者が多い。
- ④ 難治性の湿疹

4. 参考となる検査所見

① 血液・尿検査

急性期には、他の有機酸血症（メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症）と同様に代謝性アシドーシス・ケトーシス・高アンモニア血症・低血糖・高乳酸血症などの検査異常を呈する。

※下記の定義

1) 代謝性アシドーシス：

(1) 新生児期 $\text{HCO}_3^- < 17\text{mmol/L}$

乳児期以降 $\text{HCO}_3^- < 22\text{mmol/L}$

(2) $\text{pH} < 7.3$ かつ アニオンギャップ (AG) > 15

※ $\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ (正常範囲 10 - 14)

重度の代謝性アシドーシスで $\text{AG} > 20$ の場合、有機酸代謝異常症を強く疑う。

2) 高アンモニア血症： 新生児期 $\text{NH}_3 > 200 \mu\text{g/dL}$ ($120 \mu\text{mol/L}$)

乳児期以降 $\text{NH}_3 > 100 \mu\text{g/dL}$ ($60 \mu\text{mol/L}$)

3) 低血糖： 基準値 $< 45\text{mg/dL}$

② 中枢神経系の画像検査

胎児期より脳室拡大、のう胞形成を認めることがある¹⁴⁾。

5. 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** (タンデムマス法)

3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH) の上昇が認められる。

ただし、これだけではメチルクロトニルグリシン尿症や β ケトチオラーゼ欠損症でも共通してみられ、鑑別は困難である。

※ タンデムマス・スクリーニングの cut off 値は $00\mu\text{mol/L}$ とされるが、スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

②尿中有機酸分析**:

3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシン、乳酸などの排泄が同時にみられる、MCD に特徴的なパターンを示し、化学診断が可能である。特に3-メチルクロトニルグリシンとメチルクエン酸の排泄が同時に認められることが重要である。

③遺伝子検査**

本邦のHCS欠損症においては高頻度変異(p. L237P、c. 780delG)が存在するため、この検出が診断に有用である^{10), 11), 12), 13)}。症例の80%がp. L237Pかc. 780delGのいずれかの変異をもち、p. L237Pとc. 780delGの組み合わせで両アレルが決定する率は症例の30%である。

④酵素活性測定**:

ビオチニダーゼ活性測定がごく限られた施設で実施されている。

6. 診断基準

①疑診例

急性型・慢性進行型：

- ・ 主要症状および臨床所見の項目のうち少なくとも1つ以上があり、
- ・ 診断の根拠となる検査のうちアシルカルニチン分析が陽性的場合。

発症前型（新生児マススクリーニング症例を含む）：

- ・ 診断の根拠となる検査のうち、アシルカルニチン分析が陽性的場合。

②確定診断例

①に加えて、尿中有機酸分析で特に3-メチルクロトニルグリシンやメチルクエン酸の排泄増加を同時に認め、かつ栄養性ビオチン欠乏症（後述）を否定できる場合に確定診断とする。

さらにHCS欠損症、ビオチンダーゼ欠損症の確定診断にはそれぞれ遺伝子解析もしくは酵素活性を要する。

7. 新生児マススクリーニングでMCDを疑われた場合（発症前診断）

①確定診断

新生児マススクリーニングでC5-OHの高値を認めた場合、以下の可能性を考えて鑑別を行う。

- ・ 複合カルボキシラーゼ欠損症
- ・ メチルクロトニルグリシン尿症（MCC欠損症）
- ・ ヒドロキシメチルグルタル酸血症（HMG-CoAリアーゼ欠損症）

一般検査（末梢血、一般生化学検査）に加え、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、血中ケトン体分画などを測定し、尿中有機酸分析をおこなう。

MCDのうち、HCS欠損症かビオチンダーゼ欠損症かの確定診断は、遺伝子検査もしくは酵素活性測定により行う。

②診断確定までの対応

初診時の血液検査項目で代謝障害の影響を示す異常所見があれば、入院管理として確定検査を進めていく。特に異常のない場合は、確定診断がつくまでの期間、胃腸炎など感染症の罹患や哺乳・食欲低下に注意し、発熱や嘔吐、哺乳低下がみられた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導する。

③診断確定後の治療

(1) ビオチン**大量投与（推奨度 B）

HCS欠損症、ビオチンダーゼ欠損症とも薬理量のビオチンの経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。尿中有機酸分析でMCDに特徴的なパターン（3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシン、乳酸などの排泄増加）を呈した場合には、ビオチン投与（10 mg/日から）を行う。処方箋医薬品として承認されているビオチン製剤は0.1%製剤（1g中ビオチン1mg）もしくは0.2%製剤（1g中ビオチン2mg）である。

なおMCDのうち、本邦のHCS欠損症には重症型（p. L237Pとc. 780delGの複合ヘテロ接合体など）が多く¹²⁾、コントロールのため100 mgに及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある。この際にはビオチン原末**（DSMニュートリッションジャパンなど）の使用を考慮する。

8. 急性に発症して、MCD を疑われた場合

①確定診断

HCS 欠損症の典型例では、生後数日から呼吸不良、嘔吐、筋緊張低下、嗜眠、痙攣などで発症することがある^{15), 16)}。この場合には新生児マススクリーニングの結果が出ていないことも多く、他の有機酸血症（プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症など）も念頭にいれて、血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析を中心に鑑別診断を進めながら、治療を行う。

②急性期の検査

他の有機酸代謝異常症と同様、緊急時には下記の項目について検査を行う。

- ・ 血液検査（末梢血、一般生化学検査）
- ・ 血糖，血液ガス，アンモニア，乳酸・ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体・血中ケトン体分画
- ・ 尿検査：ケトン体、pH
- ・ 画像検査：頭部 CT・MRI

尿中有機酸分析で前述の MCD パターンが認められれば、治療をビオチン大量療法に切り替える。

③ 急性期の治療方針：

1) 状態の安定化（重篤な場合）（推奨度 B）

(1) 気管内挿管と人工換気

必要があれば気管内挿管を行い、鎮静をして人工呼吸管理を導入する

(2) 静脈ルートの確保：

血液浄化療法や中心静脈ルート用に重要な右頸静脈や大腿静脈は使わない。
静脈ルート確保困難な場合は骨髄針など現場の判断で代替法を選択。

(3) 必要により昇圧剤を投与して血圧を維持する。

(4) 必要に応じて生理食塩水を投与してよいが、過剰にならないようにする。

但し、生理食塩水投与のために異化亢進抑制策を後回しにしてはならない。

(5) 診断基準に示した臨床検査項目を提出する。残検体は破棄せず保管する。

2) 異化亢進の抑制（推奨度 B）

急性期には全てのタンパク摂取を中止し、体タンパク異化によるアミノ酸動員の亢進を抑制するための十分なエネルギー補給をおこなうことが必要である。