

複合カルボキシラーゼ欠損症

1. 疾患概要

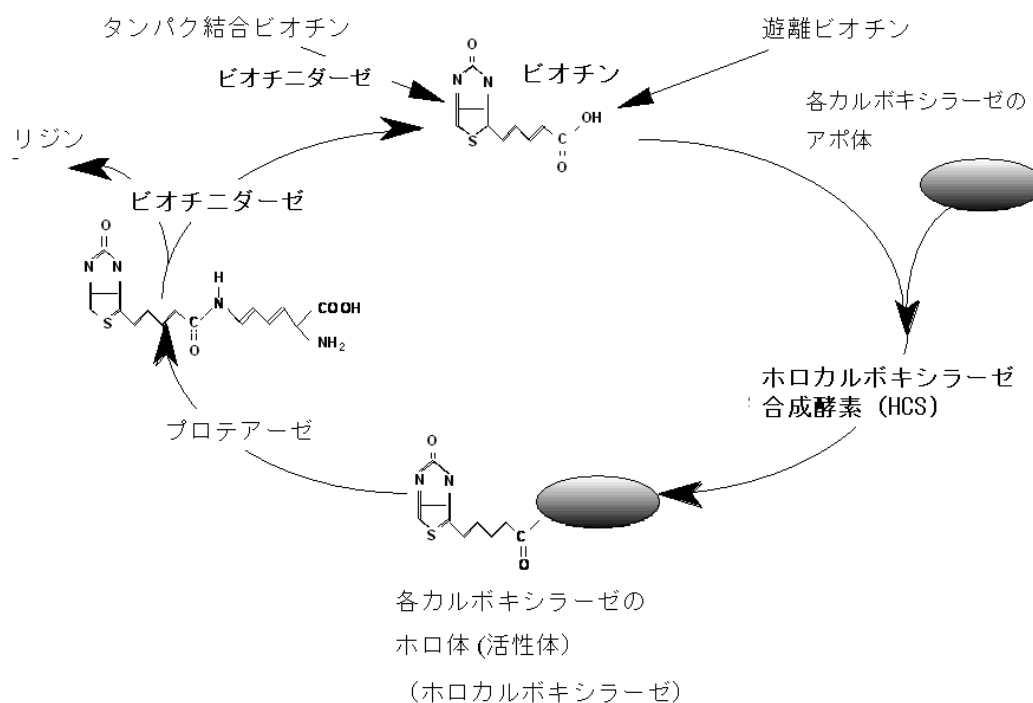
ヒトには4種類のカルボキシラーゼの存在が知られている。プロピオニル CoA カルボキシラーゼ (PCC)、メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ (MCC) はアミノ酸代謝、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) は糖新生、アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) は脂肪酸合成の重要な酵素である。これらは水溶性ビタミンであるビオチンを補酵素とする。先天性ビオチン代謝異常ではこれらの活性が同時に低下する複合カルボキシラーゼ欠損症 (マルチプルカルボキシラーゼ欠損症, MCD) と称される病態を呈する^{1), 2)}。

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るとされたが、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)}。



2. 臨床病型

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。

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。

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 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 $0.0 \mu\text{mol/L}$ 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、ビオチニ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欠損症かビオチニ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、ビオチニ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。

(1)絶食とし、中心静脈路を確保の上、10%以上のブドウ糖を含む輸液で80kcal/kg/日以上エネルギー補給を維持する。治療開始後の血糖は120～200 mg/dl を目標とする。※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つて高乳酸血症を悪化させることもあり、過剰投与には注意が必要である。

(2)高血糖を認めた場合（新生児 >280 mg/dL、新生児期以降 >180 mg/dL）：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、必要により投与してよい。

3)代謝性アシドーシスの補正（推奨度 B）

循環不全や呼吸不全を改善させても pH 7.2> であれば、炭酸水素ナトリウム（以下メイロン®）を投与する[BE×体重×0.2 ml の半量で（half correct）：10 分以上かけて静注]。

目標値は pH 7.2<、pCO₂ 20 mmHg<、HCO₃⁻ 10 mEq/L<とし、改善を認めたら速やかに中止する。

4)L-カルニチン投与（推奨度 B）

静注用 L-カルニチン（エルカルチンFF 静注 1000mg*） 50mg/kg/回×3回/日

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 内用液 10%* または エルカルチンFF錠 100mg*）150mg/kg/日を投与。

5)水溶性ビタミン類投与（推奨度 B）

ビタミンB1(チアミン) 100-200 mg/日

ビタミンB2(フラビン) 100-200 mg/日

ビタミンB12 1-2 mg/日

ビタミンC 500-3000 mg/日

ビオチン 5-10 mg/日

補酵素Q10 10-50 mg/日

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（ヒドロキシコバラミン** またはシアノコバラミン**）を使用する。

確定診断に至ればビオチン以外は中止して良い。重症型では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。

6)高アンモニア血症の薬物療法（推奨度 C）

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

MCDの診断が判明したら、投与を中止する。

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。

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（推奨度 B）。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。

9. 急性期離脱後、および慢性期の管理

① ビオチン投与（推奨度 B）

急性期を離脱したあともビオチン投与を継続する（5-10 mg/日）。重症型では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。

また HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症ともに乳幼児期に難治性の湿疹として経過するものもある。いずれもビオチン投与による管理が必要である。

難治性の湿疹の診断において、尿中有機酸分析やアシルカルニチン分析で MCD と診断された場合、栄養性ビオチン欠乏症との鑑別を要する。本邦においては調製粉乳にビオチンの添加が認められていないため、食物アレルギーなどの治療のために加水分解乳やアミノ酸乳を使用した例で、栄養性ビオチン欠乏症が報告されている^{18), 19), 20), 21)}。

ビオチンの摂取目安量は成人で 50 μ g（「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」）である。栄養性ビオチン欠乏症と先天性ビオチン代謝異常症の鑑別のために、ビオチン 100 μ g/日で内服投与を行い、皮膚所見の改善および尿中 3-ヒドロキシイソ吉草酸の消失をきたせば、栄養性ビオチン欠乏症と考えられる。

なお、日本小児アレルギー学会からは「治療は経験的にビオチン 1 mg/日」が推奨されているが、生理的なビオチン必要量や HCS 欠損症・ビオチニダーゼ欠損症との鑑別（後述）を考慮し、当ガイドラインではビオチン 100 μ g/日を推奨する²²⁾。

尿中 3-ヒドロキシイソ吉草酸の消失がない場合には、HCS 欠損症・ビオチニダーゼ欠損症を考えビオチン 10 mg/日に増量し、両者の鑑別を行う。

② L-カルニチン投与 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 $50 \mu\text{mol/L}$ 以上に保つ。

③蛋白制限の解除

他の有機酸血症と異なり、ほとんどの症例でビオチン投与により通常食での管理が可能となる。

10. 慢性期のフォローアップ：

① 一般的評価と栄養学的評価 (推奨度 B)

評価は初期には月 1 回以上、状態が安定すれば最低 3 か月に 1 回は行う。

- ・身長、体重測定
- ・末梢血液像、一般的な血液生化学検査項目、血液ガス分析、血糖、乳酸、ケトン体、アンモニア
- ・血中アシルカルニチン分析
C5-OH, C3 などの特徴的なアシルカルニチンの値および二次性カルニチン欠乏の有無についての評価。
- ・尿中有機酸分析：必要に応じて行う。
- ・その他：上記以外の栄養学的評価に関係する骨代謝を含めた一般的項目も、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)

- ・発達チェック：年 1 回程度
- ・頭部 MRI (MRS) の評価：1 回/1-3 年程度
- ・てんかん合併時：脳波検査を年 1 回程度行う。
- ・運動機能障害を認める場合：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。

11. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

①ビオチン内服の継続

治療は生涯継続する必要がある、ビオチン内服を怠ると成人でもアシドーシス発作が急性増悪する可能性がある。

②飲酒

アルコールは嘔気をもたらしなど体調を崩す誘因となりやすいことから、本疾患の罹患者にとっては急性増悪の危険を伴い、避けるべきである。

③運動

過度の運動は体調悪化の誘因となりやすく、無理のない範囲に留める必要がある。

④ 妊娠と出産

他の有機酸代謝異常症の成人女性患者の妊娠・出産に関する報告例が出てきているが、個別の疾患については少数例に留まっているのが現状である。悪阻・食思不振などでビオチン内服が困難になることも想定されるため、極めて慎重な対応が必要である。

⑤ 医療費の問題

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など、成人期にも少なからぬ額の支出を強いられる可能性が高い。その一方、安定した体調で継続的に就業するのは、罹患者にとって容易なことではなく、小児期に引き続いて十分な医療が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。

12. 参考となる周産期情報

出生前治療として母体へのビオチン投与^{14), 23), 24)}が試みられることがある(推奨度 D)。

文献

(1) Wolf B: Disorders of biotin metabolism. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 8th ed., pp3935-3962, McGraw-Hill, New York, 2001

(2) Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, León-Del-Río: Biotin in metabolism and its relationship to human disease. Arch Med Res. 33:439-447, 2002

(3) 鈴木洋一 ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症(早発型(新生児型)マルチプルカルボキシラーゼ欠損症) 先天代謝異常症候群(第2版) 下 日本臨牀別冊(新領域別症候群) 295-298, 2012

(4) 鈴木洋一 ビオチニダーゼ欠損症(遅発型マルチプルカルボキシラーゼ欠損症) 先天代謝異常症候群(第2版) 下 日本臨牀別冊(新領域別症候群) 299-301, 2012

(5) Wolf B. Biotinidase deficiency. GeneReviews:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>

(6) 厚生労働科学研究補助金難病性疾患克服研究事業「ビオチン代謝異常症の

鑑別診断法と治療法の開発」(平成 22 年度～23 年度 研究代表者 鈴木洋一)

(7) Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inher Metab Dis* 14:923-927, 1991

(8) Oizumi J, Hayakawa K, Iinuma K, et al: Partial deficiency of biotinidase activity. *J Pediatr*. 110:818-819, 1987

(9) Pomponio RJ, Yamaguchi A, Arashima S, et al: Mutation in a putative glycosylation site (N489T) of biotinidase in the only known Japanese child with biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab*. 64:152-154, 1998

(10) Suzuki Y, Yang X, Aoki Y, et al. Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS. *Hum Mutat*. 26:285-290, 2005

(11) Suzuki Y, Aoki Y, Ishida Y, et al. Isolation and characterization of mutations in the human holocarboxylase synthetase cDNA. *Nat Genet*. 8:122-128, 1994

(12) Aoki Y, Suzuki Y, Sakamoto O, et al. Molecular analysis of holocarboxylase synthetase deficiency: a missense mutation and a single base deletion are predominant in Japanese patients. *Biochim Biophys Acta* 1272:168-174, 1995

(13) Yang X, Aoki Y, Li X, et al. Haplotype analysis suggests that the two predominant mutations in Japanese patients with holocarboxylase synthetase deficiency are founder mutations. *J Hum Genet* 45:358-362, 2000

(14) Yokoi K, Ito T, Maeda Y, et al. A case of holocarboxylase synthetase deficiency with insufficient response to prenatal biotin therapy. *Brain Dev*. 31:775-778, 2014

(15) Yokoi K, Ito T, Maeda Y, et al. A case of holocarboxylase synthetase deficiency with insufficient response to prenatal biotin therapy. *Brain Dev*. 31:775-778, 2009

(16) Narisawa K, Arai N, Igarashi Y, et al. Clinical and biochemical findings on a child with multiple biotin-responsive carboxylase deficiencies. *J Inherit Metab Dis*. 5:67-68, 1982

(17) Wilson CJ, Myer M, Darlow BA, et al. Severe holocarboxylase synthetase deficiency with incomplete biotin responsiveness resulting in antenatal insult in samoan neonates. *J Pediatr*. 147:115-118, 2005

(18) 鈴木洋一、坂本修、真下陽一、ほか 栄養性ビオチン欠乏症と先天性ビオチン代謝異常症の疫学 ビタミン 86:499-507, 2012

(19) Higuchi R, Noda E, Koyama Y, et al: Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula and hypoallergenic rice. *Acta Paediatrica* 85:872-874, 1996

(20) Fujimoto W, Inaoki M, Fukui T, et al: Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. J Dermatol. 32:256-261, 2005

(21) 野口篤子、近藤大喜、高橋勉 補酵素・ビタミン療法 小児科臨床 86:129-136, 2013

(22) 日本小児アレルギー学会 ミルクアレルギー児におけるビオチン欠乏症に関する注意喚起

<http://www.jspaci.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=7>

(23) Packman S, Golbus MS, Cowan MJ, et al: Prenatal treatment of biotin responsive multiple carboxylase deficiency. Lancet 1:1435-1438, 1982

(24) Slavin TP, Zaidi SJ, Neal C, et al: Clinical presentation and positive outcome of two siblings with holocarboxylase synthetase deficiency caused by a homozygous L216R mutation. JIMD Reports 12:109-114, 2014

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 坂本修

委員長 深尾敏幸

2014年12月21日版