

## 3-メチルクロトニル CoA 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)

### 疾患概要

3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症 (別名：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したりするまれな疾患と考えられ、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。しかしながら、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 MCC 欠損症患者である場合も報告されている。罹患者間の発症の差は、脂肪酸酸化異常症での発症の差のように、二次性の低カルニチン血症が発症の誘因になっていると考えられている。

疫学：欧米での罹患頻度は 3.6 万～8.5 万人に 1 人<sup>1) 2) 3)</sup>、有症状者は全体の約 10%程度<sup>3) 4)</sup>、さらに致死性の重症な患者は 1-2%のみと考えられている<sup>1)</sup>。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<sup>5)</sup>。日本での罹患頻度は約 15 万出生に 1 人と推定されている<sup>6)</sup>。

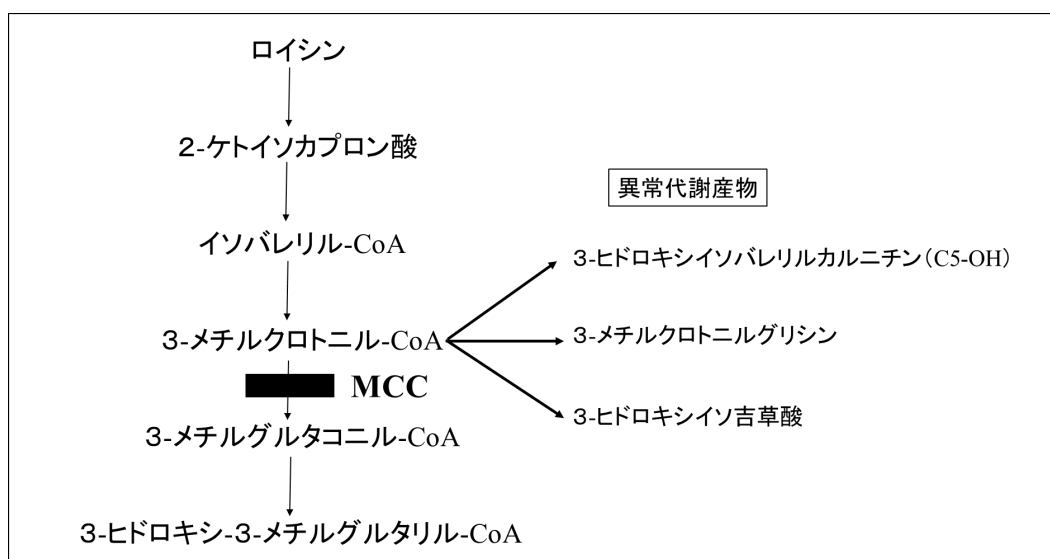


図1：MCC欠損症の代謝マップ

MCC：3-メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ

MCCはビオチンを補酵素とし、ビオチン代謝異常・欠乏の場合には二次的なMCCの活性低下をきたす。この場合にはビオチンを補酵素とする他のカルボキシラーゼ（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）も同時に活性低下をきたすため、MCC欠損症ではなく、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。

## 診断の基準

### 1. 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。前述のように、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大半を占める。

#### 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<sup>7)</sup>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<sup>1) 8)</sup>。

#### 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<sup>1)</sup>。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。

### 2. 主要症状および臨床所見

大半の罹患者は無症状であり、有症状者は全体の約10%程度<sup>3) 4)</sup>、さらに致死性の重症な患者は1-2%のみと考えられている<sup>1)</sup>。

#### 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<sup>1) 9) 10)</sup>。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<sup>1) 11)</sup>。

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<sup>12)</sup>。

### 3. 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。

#### ※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  $< 45\text{mg/dL}$

#### 4. 診断の根拠となる特殊検査<sup>13)</sup>

##### ① 血中アシルカルニチン分析\*\* (タンデムマス法)

これら検査ができる保健医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。通常は保険外検査として実施される。

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やビオチン欠乏症でも上昇するため、本分析だけでは鑑別できない。児がMCC欠損症のヘテロ接合体である場合や、母体がMCC欠損症患者の場合にも児のC5-OHの上昇を認めることがある<sup>14)</sup>。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や2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸血症との鑑別も困難である。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 μmol/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\*\*

これら検査ができる保健医療機関に依頼した場合に限り、患者1人につき月1回のみ算定することができる。通常は保険外検査として実施される。

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著明な上昇がみられ、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。

ヘテロ接合体でも軽度の排泄増加が認められることがある。

上記の有機酸のほかに、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が、現在国内に酵素活性測定を行っている施設はない。なお、リンパ球の酵素活性が正常の場合でも、皮膚線維芽細胞では低下が認められた例がある。

#### 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 3q27.1 に、*MCCC2* (*MCCB*) 遺伝子は 5q13.2 にそれぞれコードされている。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<sup>1)</sup>、高頻度変異は知られていない。日本と韓国で *MCCC2* (*MCCB*) p. D280Y が共通して認められている。表現型・遺伝型の関連は認められていない。

※かずさ DNA 研究所のパネル解析に関する共通の記載方法を確認すること

### 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。前 5 者は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
- ・  $\beta$  ケトチオラーゼ欠損症
- ・ 2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸血症
- ・ MCC 欠損症母体から出生した児
- ・ ビオチン欠乏症（特に低出生体重児）

### 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、②、③のいずれかを満たした場合、確定診断とする

- ① 「疑診例」であることに加えて、尿中有機酸分析にて著明な 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。
- ② 酵素活性解析において活性低下が認められる。
- ③ 遺伝子解析にて *MCCC1* もしくは *MCCC2* に有意な病因変異が二つ存在する。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合（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前記の鑑別を行う必要がある。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う。マススクリーニングの C5-OH 値が必ずしも MCC 欠損症の予後を判断するものではない。尿中有機酸分析で異常がなければ本症は否定的である。

② 診断確定までの対応（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（未発症の場合）<sup>13)15)</sup>

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) 薬物療法

- (ア) L-カルニチン (エルカルチン) : 50-150mg/kg/day (推奨度 B)  
(エルカルチン<sup>®</sup> FF 内用液 10%, またはエルカルチン<sup>®</sup>FF 錠)

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  $\mu\text{mol/L}$  以上に保つ。

## 2) 食事療法

- (ア) 自然タンパク制限 : 1.5-2.0 g/kg/day (推奨度 D)

無症状例に対しては推奨されていない。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いが、血中ロイシン上昇を認めた例では行われている。年齢別の目標量程度の摂取が望ましく、過剰なタンパク摂取を控えることが必要である。

## 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。

## 急性発作で発症した場合の診療

### 1. 確定診断

MCC 欠損症で生後早期に代謝クライシスを来すことはまれであると考えられるが、新生児期に急性発作で発症した場合、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い。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つつ、「1. 代謝救急診療ガイドライン」の記載に沿って治療を開始する。乳児期以降に、低血糖や急性脳症様など、脂肪酸代謝異常症と類似した臨床像で発症することがある<sup>15), 16)</sup>。

以下、本項では、MCC 欠損症の診断が確定している場合の診療方針を記載する。

## 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<sup>13)15)</sup>：「1. 代謝救急診療ガイドライン」(p. XX)も参照

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 タンパク摂取の中止（推奨度 B）

急性期にはすべてのタンパク摂取を中止する。急性期所見が改善してきたら、治療開始から 24～48 時間以内にタンパク投与を再開する。

### ③ 異化亢進の抑制（推奨度 B）

1) 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十分なエネルギー補給が必要である。80 kcal/kg/day 以上のカロリーを確保し、十分な尿量を確保できる輸液を行う。10%以上のブドウ糖を含む輸液が必要な場合には中心静脈路を確保する。年齢別グルコース必要量は、以下を目安とする。



0-12 か月:	8-10 mg/kg/min
1-3 歳 :	7-8mg/kg/min
4-6 歳 :	6-7 mg/kg/min
7-12 歳:	5-6 mg/kg/min
思春期:	4-5 mg/kg/min
成人期:	3-4 mg/kg/min

治療開始後の血糖は 120~200 mg/ dL (6.6-11 mmol/L)を目標とする。

2) 高血糖 { 新生児 >280 mg/dL (15.4 mmol/L)、新生児期以降 >180 mg/dL (9.9mmol/L) } を認めた場合は、即効型インスリンの持続投与を開始する。インスリン投与を行っても血液乳酸値が 45 mg/dL (5 mmol/L)を超える場合には、すでに解糖系が動いておらず糖分をエネルギーとして利用できていないため、糖濃度を下げている。

3) ブドウ糖投与のみでは異化亢進の抑制が難しい場合は、静注脂肪乳剤を使用する。静注脂肪乳剤は 0.5g/kg/day (Max 2.0g/kg/day)の投与が推奨されている。また、経腸投与が可能な場合、早期からロイシン除去フォーミュラ (明治 8003) やタンパク除去粉乳 (雪印 S-23) を使用しカロリー摂取量を増やす。

※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、過剰投与には注意が必要である。

#### 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<sup>®</sup>FF 静注用 1000mg<sup>\*</sup>) を 100mg/kg をボラス投与後、維持量として 100-200 mg/kg/day 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<sup>®</sup>FF 内用液 10%<sup>\*</sup> または エルカルチン<sup>®</sup>FF 錠<sup>\*</sup>) 100-150mg/kg/day を投与する。

#### ⑤ 高アンモニア血症 { 新生児 >250 µg/dL (150 µmol/L)、乳児期以降 >170 µg/dL (100 µmol/L) } を伴う急性発作時の治療 (推奨度 C)

典型例では、著明な代謝性アシドーシスに様々なレベルの高アンモニア血症を

伴う。高アンモニア血症を認める場合は3時間毎にアンモニア値を確認する。

1) 安息香酸ナトリウム\*\*\*を100-250 mg/kgを2時間で静脈投与、その後、維持量として200-250 mg/kg/dayを投与する。

注) 安息香酸ナトリウムは試薬を院内調整して静注製剤として用いられている。最大投与量は5.5g/m<sup>2</sup>/dayまたは12g/day。

#### ⑥ 代謝性アシドーシスの補正 (推奨度 C)

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<sup>®</sup>; HCO<sub>3</sub> 833 mEq/L)を投与する。

メイロン<sup>®</sup>: BE×体重×0.3mLの半量で (half correct)

緩徐 (1 mEq/min 以下) に投与する

目標値は pH>7.2、pCO<sub>2</sub>>20 mmHg、HCO<sub>3</sub>>10 mEq/Lとし、改善を認めたら速やかに中止する。アシドーシスが改善しなければ、以下の血液浄化療法を行う必要がある。

#### ⑦ 血液浄化療法 (推奨度 B)

以上の治療を2～3時間行って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(低下が50μg/dL未満に留まる)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。

### 慢性期の管理<sup>13)15)</sup>

#### 1. 食事療法

- ・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、急性期所見が改善してきたら、治療開始から24～48時間以内にアミノ酸製剤の輸液を0.3 g/kg/dayから開始する。一般的にアミノ酸製剤は自然タンパクと比較すると、前駆アミノ酸であるロイシン等の分岐鎖アミノ酸の含有量の割合が高いため、アミノ酸製剤の投与は慎重に行う。

経口摂取・経管栄養が可能になれば母乳・育児用調製粉乳などへ変更して、自然タンパク摂取量0.5 g/kg/dayから開始し、0.7～1.5 g/kg/dayまで漸増する（年齢に応じて必要量は異なる）。

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. 薬物療法

L-カルニチン 100-200 mg/kg/day（分3）（推奨度 B）

（エルカルチン<sup>®</sup> FF 内用液 10%\* または エルカルチン<sup>®</sup>錠\*）

血清（または濾紙血）遊離カルニチン濃度を 50 μmol/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。

## フォローアップ指針

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、確定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である。前述のように表現型と遺伝型の相関はなく、新生児マススクリーニング時の C5-OH だけでは予後を予測することはできない。

ろ紙血 C5-OH が 1.0-2.0  $\mu\text{mol/L}$  程度で持続し、尿中有機酸分析で異常のない場合や、2-3 年のフォローで症状を認めない場合には、ヘテロ接合体の可能性も考えられる。その場合はフォローオフとしてよい(推奨度 C)。

早産・低出生体重児において、初回 C5-OH 正常で、退院・体重増加に伴う再検で C5-OH 高値（多くは 1.0-2.0  $\mu\text{mol/L}$  の場合）であり、尿中有機酸分析で異常がない、もしくは 3-メチルクトロニルグリシンの上昇を伴わない 3-ヒドロキシイソ吉草酸の軽度上昇のみを示す場合、または血清のアシルカルニチン分析の精検で C5-OH 値が正常の場合には、潜在性のビオチン欠乏と考えられる。皮膚症状などが無い場合には、特にビオチン投与などの治療を要しない（推奨度 B）。潜在性ビオチン欠乏と考えられる場合フォローオフとしてよい（推奨度 C）。

#### 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。

## 3. その他（遺伝カウンセリングを含む）

本疾患は常染色体劣性の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングをおこなう。

## 成人期の課題<sup>15)</sup>

確定診断がつき、小児期からフォローしている児については、上記の「慢性期のフォローアップ」に従ってフォローを続ける。患者の判断により加療を中止した際にも、著明な低カルニチン血症のため低血糖に陥る可能性があり、十分なモニタリングが必要である。また、カルニチン欠乏状態においては突然死が多いとの報告があり、心機能の定期的な検査が必要である。

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。

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児の C5-OH 上昇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対象が成人のため本人からの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。

MCC 欠損症である母への治療の目安は下記のように提示されている<sup>15)</sup>。

- 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。

#### 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) 長谷川有紀ら：C5-OH値高値症例における遺伝子解析 ～ 軽度上昇持続例の遺伝学的背景 ～. 日本マススクリーニング学会誌27(2)：194, 2017.
- 15) 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.

#### ミニコラム

全身状態良好で血清 C5-OH の軽度上昇（1.0-2.0  $\mu\text{mol/L}$  程度）持続を認めた場合の対応について

C5-OH 上昇を認めた場合は、尿中有機酸分析を行う。その結果、異常有機酸の排泄増加がない時には、MCC 欠損症をはじめとした先天代謝異常症は否定的であり、フォローアップは中止できる。この場合には、MCC 欠損症のヘテロ接合体（保因者）や、児の母親が MCC 欠損症であるケース、早産・低出生体重児のためのビオチン欠乏などの可能性を考える。特に陽性児が早産・低出生体重児の場合は、初回検査時の C5-OH 値を確認する。それが基準値内であり、再検時に初めて C5-OH 上昇を指摘されたような経過では、急激な体重増加に伴う潜

在性のビオチン欠乏症による C5-OH 上昇が考えられる。