

## 255 複合カルボキシラーゼ欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ビオチンを補酵素とする4種類のカルボキシラーゼとして、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)、ピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)、アセチル CoA カルボキシラーゼ(ACC)がある。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となる。先天性ビオチン代謝異常症はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症とビオチニダーゼ欠損症の2種類に大別される。臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣を来す。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変を来す。ともに薬理量のビオチン(10～100mg/日)の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。

#### 2. 原因

複合カルボキシラーゼ欠損症はホロカルボキシラーゼ合成酵素(HCS)欠損症とビオチニダーゼ欠損症の2種類の原因に大別される。

#### 3. 症状

臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣を来す。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変を来す。

#### 4. 治療法

HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症とも薬理量のビオチン(10～100mg/日)の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。本邦の HCS 欠損症では重症型が多く、コントロールのため 100mg に及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある。L-カルニチンカルニチン内服を血中遊離カルニチン濃度 50 $\mu$ mol/L 以上に保つように実施する。

#### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での HCS 欠損症の発症頻度は 1/100 万である。ビオチニダーゼ欠損症は数例の報告である。

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(治療は生涯継続する必要がある)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本先天代謝異常学会

#### <診断基準>

Definite を対象とする。

- 1)タンデムマス検査:3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン(C5-OH)の高値
- 2)尿中有機酸分析:複合カルボキシラーゼ欠損症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の排出)
- 3)遺伝子検査:本邦のHCS欠損症において、HCS遺伝子変異には高頻度変異(p.L237P、c.780delG)が存在するため、遺伝子変異解析が診断に有用である。ビオチニダーゼ欠損症ではBTB遺伝子変異の検出も有用である。
- 4)酵素活性測定:ビオチニダーゼ活性測定を実施

#### <診断のカテゴリー>

複合カルボキシラーゼ欠損症は2)及び栄養性ビオチン欠乏症を否定することでDefiniteとされる。  
さらにHCS欠損症、ビオチニダーゼ欠損症の確定診断(Definite)には3)又は4)を要す。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

点数

I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- a 自立した生活が可能 0  
b 何らかの介助が必要 1  
c 日常生活の多くで介助が必要 2  
d 生命維持医療が必要 4

**総合評価**

IからVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 重症  
(2)2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 重症  
(3)加点した総点数が3～6点の場合 中等症  
(4)加点した総点数が0～2点の場合 軽症

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。