

# 一般向けの説明パンフレット

## 先天性ケトン体代謝異常症

### ケトン体とは？

ヒトは血液中のグルコース（糖）を常に一定以上に保って、脳へ供給しています。それがうまくいかないと低血糖となり、意識障害や痙攣など重い症状がでてしまいます。食事からまずグルコースが供給され、余ったグルコースはグリコーゲンとして肝臓などに蓄えられ、脂肪は脂肪組織に蓄えられます。食事からのグルコースの供給がなくなると、まずはグリコーゲンの分解によってグルコースが産生され、その後はエネルギーとして蓄えていた脂肪から、脂肪酸を切り出して、脂肪酸β酸化によって肝臓が作り出すものが、ケトン体（アセト酢酸と3ヒドロキシ酪酸）です。ケトン体を代替えエネルギーとして産生して用いることで、血糖が低くならないようにしているのです。

食事からのグルコースで維持されるのが最初の3-4時間、その後成人では食後12時間程度は肝臓に蓄えられたグリコーゲンが血糖維持に用いられ、グリコーゲンが不足すると糖新生系といってグルコースを合成する経路や脂肪由来のケトン体が血糖維持に重要になります。乳幼児期ではグリコーゲンの分解によって維持できる時間は成人に比べて短くなります。もし発熱などがあつたり、エネルギーを必要とするストレスが存在すればさらに短くなります（図食後の血糖維持の主役の変化 参照）。

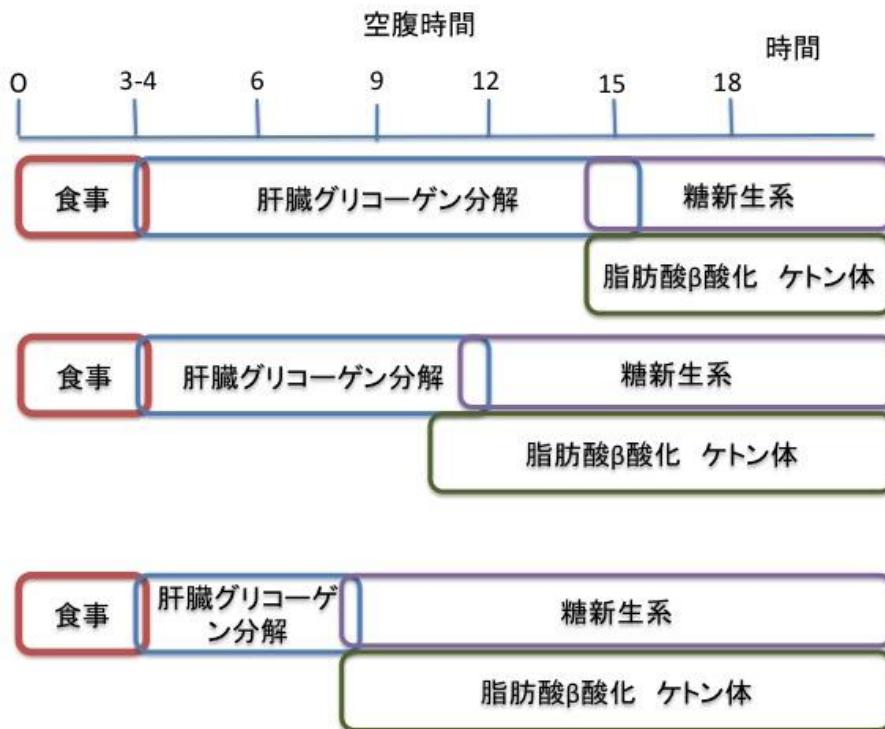
赤ちゃんが母乳やミルクを、1日6-8回も飲んでいれば、食事からの供給のみで血糖は維持できますが、ミルク間隔が伸びてきて、夜ミルクを飲まなくなり間隔がのびれば、血糖維持のうえでグリコーゲンの合成分解血糖維持を行うことになり、さらに夜間のミルク間隔が延びたり、発熱や嘔吐などのストレスが加わると、それに加えて糖新生系や脂肪酸の分解、ケトンの産生血糖が維持に必要なわけです。

## ケトン体とは？



ケトン体はグルコース不足時にグルコースをセーブするために肝臓で産生される代替エネルギー源

だから、低血糖になる前から、本来はケトンは上昇してくる。

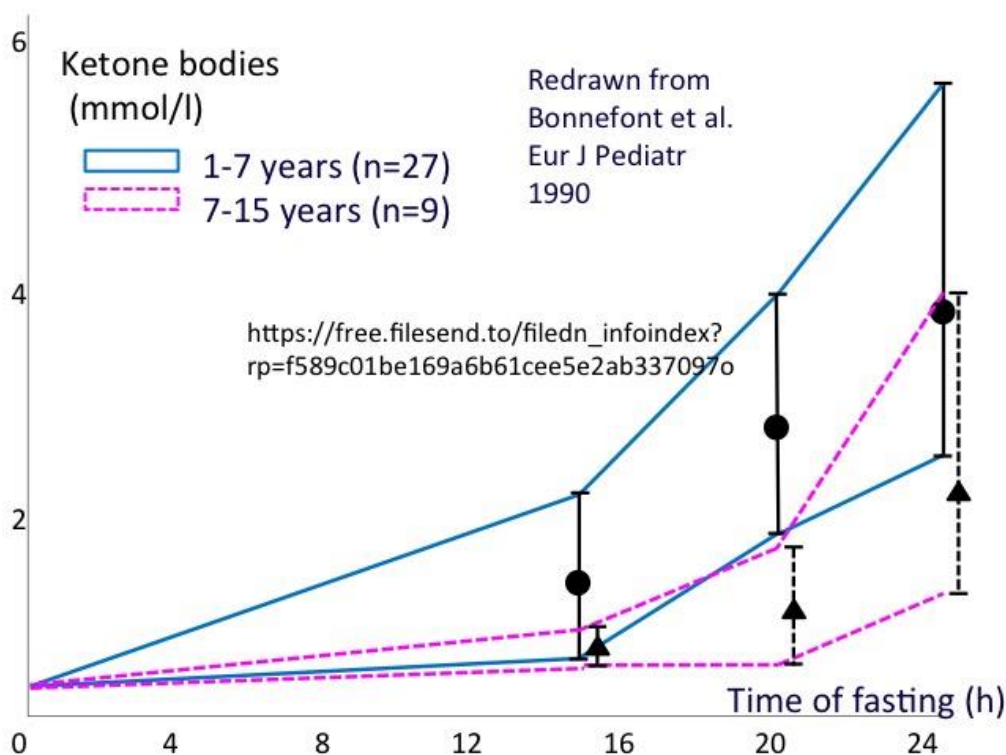


ですから、正常でも空腹になれば有る程度のケトン体は産生されますが、空腹が長くなると、多くのケトン体が産生されてきます。また発熱、感染症など

のストレスが加わると、空腹以外にもケトン体の産生刺激となります。このようにケトン体が産生されることは大切なことですが、ケトン体が多く産生されていることは、あまり体調が好くないサインともいえます。

子供さんが、胃腸炎や上気道炎などで、発熱し、食欲がなくなり、病院へ行って尿検査などをすると、「ケトンが出ていますね。点滴しておきましょう」と医師から言われることがあります。それはストレス反応が強かったり、食事摂取が不十分で、ケトン体が通常以上に産生されており、グルコースを補給しておいたほうが安全ということで、点滴しておきましょうということになるわけです。

ケトン体産生による血糖維持は、乳幼児期においてより重要です。成長すると体の筋肉由来のアミノ酸による糖新生系が十分働くようになります。そのため空腹によるケトン体産生は乳幼児期の方が、学童期よりも強く生じます。



上のグラフは空腹時の血中ケトン体の上昇が1-7歳の子において7-15歳の子に比べて強く起きていることを示しています。

## ケトン体産生異常症

実際にまれですが、ケトン体を産生しにくい、または産生できないケトン体産生異常症といわれる HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症というのがあります。そのような場合は上述の空腹や発熱などのストレスに対して、血糖（グルコース）の維持ができず、低血糖をおこしてしまいます。これらの疾患の特徴は、

1) 通常のお子さんより短い空腹時間で低血糖をきたします。

低血糖の症状は、ぐったりして起こしても目をさまさない、冷や汗をかいている、ひどくなると痙攣を起こすなどです。よく低血糖になるのは発熱時、胃腸炎などの時となります。

2) 通常は低血糖があればケトン体は高くなっているのが普通ですが、ケトン体があまり産生されず、尿ケトンも陰性や弱陽性程度です。

## ケトン体利用異常症

では  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症やサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症ではケトン体はどうなるのでしょうか？ これらの疾患ではケトン体を作る方は正常なので、空腹や発熱、感染などのストレスに対して肝臓はケトン体をどんどん産生します。しかし肝外組織はこれを取り込んで利用できないので、ケトン体が正常反応以上に血中に蓄積します。その程度が強くなるとアシドーシス（血液が大きく酸性に傾いた状態）になります。これは体のホメオスターシス（恒常性）が崩れた状態であり、多呼吸、意識障害などをきたし危険です。

## $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症

### どのような病気ですか？

1971年にカナダの Daum、Scriver 博士らによって初めて Lancet に報告された

比較的新しい疾患です。アミノ酸の1つであるイソロイシンの分解とケトン体の利用に重要なミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼが欠損して、空腹や発熱などケトン体産生刺激が強くなると、ケトン体（アセト酢酸、3ヒドロキシ酪酸）やイソロイシンの中間代謝の酸が蓄積して、体が酸性に強く傾き、ぐったりとして、呼吸が速くなり、ひどいと意識がもうろうとして危険な状態になります。しかしこのような発作をおこさない時はまったく症状はありません。ですから最初のこのような酸性にあるケトアシドーシス発作までは、病気を持っていることにまったく気がつきません。

たった1回の発作でも、酸性度が強く長い時間意識障害をきたすと、死亡したり、あとに発達の遅れをきたすこともあります。一方アシドーシス発作があってもまったく正常に回復することもあります。

一般にはそのアシドーシス発作が著しく強いため、特殊な尿の有機酸分析とか、血液のアシルカルニチン分析といった特殊な検査を行うことで、 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の診断が疑われます。

一般の小児科の医師がこのような稀な疾患について必ずしも知識があるわけではなく、一度の発作ではなかなか診断に至らず、何回か発作をおこして、特殊な検査を行うことも多い訳です。

### **$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症が疑われたら？**

きちんとした診断をつけてもらうためには、皮膚の一部をとり、それから培養した線維芽細胞で活性測定をして、この酵素活性がないことを確認するか、遺伝子診断することが必要です。きちんとした診断はより確実な治療へとつながります。

### **$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症と診断されたら？**

診断がきちっとつければ、一般には発熱や嘔吐、空腹などケトン体が産生されやすい状況で、ケトン体が過剰に産生されないように、はやくグルコース（糖分）をとることで、グルコースの十分な輸液をうけることは発作の予防に役立ちます。普通のお子さんより、早め早めの受診が必要です。また逆に蛋白をとりすぎることも、イソロイシンというアミノ酸の過負荷をきたし、発作を誘発することがあるため、軽度の蛋白の制限をおこなうこともあります。またカルニチンという薬を飲むことも有ります。十分に主治医の先生と連絡を取り合

い、大きな発作を来さないようにすることが重要で、小さいときに大きな発作さえおこさなければ、小学校を卒業するころ以降は発作をきたしにくく、正常に成長発達でき、女性では出産されている方もみえます。

## サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

### どのような病気ですか？

1972年に Tildon 博士らによって初めて報告された比較的新しい疾患です。ケトン体の利用に重要なミトコンドリアのサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼが欠損して、空腹や発熱などケトン体産生刺激が強くなると、ケトン体（アセト酢酸、3ヒドロキシ酪酸）が蓄積して、体が酸性に強く傾き、ぐったりとして、呼吸が速くなり、ひどいと意識がもうろうとして危険な状態になります。しかしこのような発作をおこさない時はまったく症状はありません。ですから最初のこのような酸性にあるケトアシドーシス発作までは、病気を持っていることにまったく気がつきません。しかし普通のお子さん比べると血中のケトン体が元気で高いとか元気で尿ケトンが陽性などの所見がみられることが多いです。

たった1回の発作でも、酸性度が強く長い時間意識障害をきたすと、死亡したり、あとに発達の遅れをきたすこともあります。一方アシドーシス発作があってもまったく正常に回復することもあります。

一般にはそのアシドーシス発作が著しく強いため、特殊な尿の有機酸分析とか、血液のアシルカルニチン分析といった特殊な検査が行われることが多いですが、これらの検査では、疾患特異的な所見がなく、他のケトアシドーシスを来す疾患ではないことがわかるのみで、この病気を疑って酵素活性を測定しないと診断できません。

一般の小児科の医師がこのような稀な疾患について必ずしも知識があるわけではなく、一度の発作ではなかなか診断に至らず、何回か発作をおこして、特殊な検査を行うことも多く、それでも診断に至らないということが考えられます。

### サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症が疑われたら？

きちんとした診断をつけてもらうためには、血液でまず酵素活性を測定して、疑いが強ければ、皮膚の一部をとり、それから培養した線維芽細胞で活性測定をして、この酵素活性がないことを確認するか、遺伝子診断することが必要です。きちんとした診断はより確実な治療へとつながります。

### サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症と診断されたら？

診断がきちっとつけば、一般には発熱や嘔吐、空腹などケトン体が産生されやすい状況で、ケトン体が過剰に産生されないように、はやくグルコース（糖分）をとることで、ケトン体の過剰な産生を抑制し、発作の予防に役立ちます。普通のお子さんより、早め早めの受診が必要です。十分に主治医の先生と連絡を取り合い、大きな発作を来さないようにすることが重要で、小さいときに大きな発作さえおこさなければ、小学校を卒業するころ以降は発作をきたしにくく、正常に成長発達できると考えられています。

平成29年10月25日修正