

医療者向けの説明

詳しくは筆者がこれまでに書いた総説や分担執筆の著書に詳細を記載しており、それらを参照いただきたい。

最初にそれらの参考文献を記載させていただく。

- 1) Mitchell GA, Fukao T: Chapter102 Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D editors. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (8th edition). NewYork: McGraw-Hill, Inc; 2001. p2327-56.
- 2) 深尾敏幸：ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に。日児誌 111 : 723-739、2007
- 3) 深尾敏幸：ケトーシス、ケトン体、ケトン体利用異常症、 β -ケトチオラーゼ欠損症。高柳正樹 専門編集。小児科臨床ピクシス「見逃せない先天代謝異常症」中山書店
- 4) 深尾敏幸：HMG-CoA リアーゼ欠損症。日本臨床 2012 年 10 月別冊 先天代謝異常症候群（上）一病因・病態研究，診断・治療の進歩-「第 2 版」378-380, 2012
- 5) 深尾敏幸：HMG-CoA 合成酵素欠損症。日本臨床 2012 年 10 月別冊 先天代謝異常症候群（上）一病因・病態研究，診断・治療の進歩-「第 2 版」381-385, 2012
- 6) Hori T, Yamaguchi S, Shintaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Hakayanagi M, **Fukao T**: Inborn errors of ketone body utilization. Pediatr Int 57:41-48, 2015
- 7) 深尾敏幸：ケトン性低血糖・アセトン血性嘔吐症。小児科診療ガイドライン-最新の診療指針-（五十嵐隆 編集）総合診療社 2016 pp413-417

β -ケトチオラーゼ欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症については，先天代謝異常学会編集 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドラインを参照してください。日本先天代謝異常学会ホームページでみることも出来ます。

(<http://jsimd.net/>)

1) ケトン体とケトosis

ケトン体

一般にアセト酢酸, 3-ヒドロキシ酪酸, アセトンを総称してケトン体という (図 1)。アセトンはアセト酢酸が脱炭酸して生じ、代謝的には大きな意味をもたず、呼気に排泄され、アセトン臭をきたす原因である。血液ケトン体分画は、アセト酢酸と 3-ヒドロキシ酪酸の 2 つを指し、ともにかなり強い酸であり、血液中に蓄積すればケトアシドーシスをきたす。

ケトン体産生と消費

ケトン体はグルコースをセーブするための代替エネルギー源であり、血糖の低下を防ぐために肝臓にて産生されます。ケトン体は肝臓以外のほとんどの臓器、組織が利用できますが、脳においては特に唯一の代替エネルギーです。

ケトン体とは？



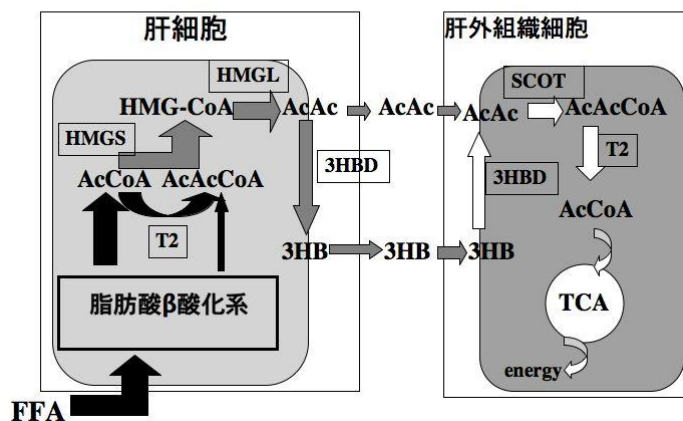
ケトン体はグルコース不足時にグルコースをセーブするために肝臓で産生される代替エネルギー源

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。

脂肪組織から動員された遊離脂肪酸は肝細胞に取り込まれ、ミトコンドリアでβ酸化を受けることとなります。脂肪酸のβ酸化系で得られる大量のacetyl-CoAが基質となってHMG-CoAを介してアセト酢酸が産生されます。ア

セト酢酸は一部 3-ヒドロキシ酪酸(3HB)に変換され、ともに血液中に放出される。これが血中ケトン体である。肝外組織はこれを取り込み、3-ヒドロキシ酪酸はミトコンドリアで再びアセト酢酸に変換される。アセト酢酸はサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) とミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) によりアセチル-CoA となり、TCA サイクルにはいってエネルギーを産生することになる。このように脂肪酸のエネルギーを肝臓から肝外組織に運搬するのがケトン体である。このケトン体産生において 1) 脂肪組織における遊離脂肪酸の放出、 2) 肝臓ミトコンドリアへの脂肪酸の取り込み、 3) HMG-CoA 合成の 3 ステップにおいてホルモン調節をうけており、インスリンは 3 ステップを強く抑え、カテコールアミン、グルカゴンは促進する。このためインスリンが優位な食後や高インスリン血症ではケトン体産生は抑制され、カテコールアミン、グルカゴンが優位な空腹、感染、ストレスなどの状況ではケトン体産生は亢進する。

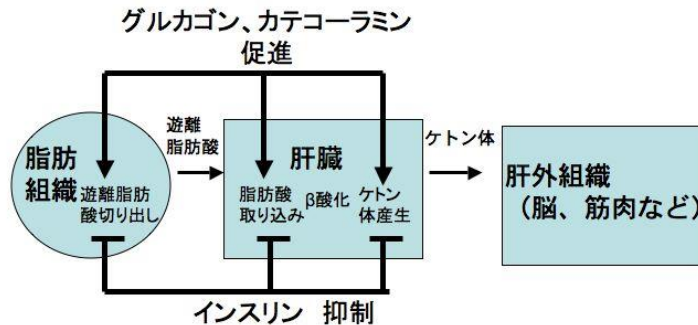
ケトン体代謝



この図での略名は以下の通り

T2: mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, AcCoA: acetyl-CoA,
 AcAcCoA: acetoacetyl-CoA, HMGS: mitochondrial HMG-CoA synthase,
 HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
 HMGL: HMG-CoA lyase, 3HBD: 3-hydroxybutyrate dehydrogenase,
 AcAc: acetoacetate, 3HB, 3-hydroxybutyrate,
 SCOT: succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA transferase

ケトン体産生の調節



インスリンは抑制、グルカゴン、カテコールアミンは促進

ケトーシスとは

血液中に総ケトン体（アセト酢酸と3-ヒドロキシ酪酸を足したもの）が増えた状態をいう。定義では0.2mM(200 μ mol/L)以上をケトーシスといい、総ケトン体が7mM(7000 μ mol/L)以上をケトアシドーシスという。ケトン体は食後には0.05mM程度となるが、24時間空腹で幼児期では6mM近くまで増加する。実に100倍程度に増加することになる。日本ではケトン体の単位が μ mol/Lであり、遊離脂肪酸がmmol/Lが使われることが多い。

ケトーシス、ケトアシドーシスに特有の臨床症状はないが、アセト酢酸が脱炭酸されたアセトンが呼気に出るため、アセトン臭が認められる。ケトアシドーシスがつよければ、多呼吸（代謝性アシドーシスの呼吸性代償のため）がみられ、種々の程度の意識障害をきたす。

ケトアシドーシスの程度の評価には血液ガス所見が重要。pHが7.30を切るアシドーシスがあるのか、代償されているのか？生理的なケトーシスではpHは代償されていることが多く、病的な場合、代償しきれずpHが低いことが多い。血中ケトン体分画とともに血糖、遊離脂肪酸の同時測定が望ましい。

臨床的判断が重要である。例えば食後2時間なのか、15時間空腹なのか？頻回嘔吐で食事摂取できない状態が10時間続いたとか、39度の発熱が2日

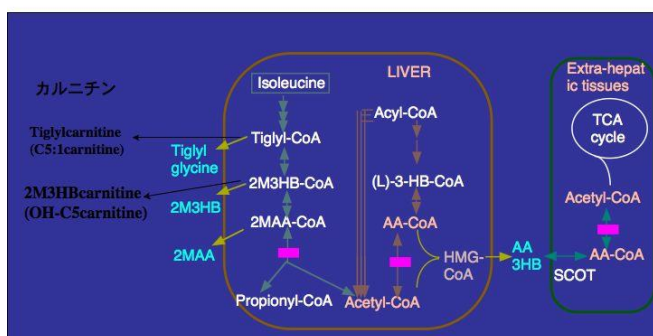
あるなど。飢餓や発熱、感染、ストレス時にケトン体は著しく産生されるので、その値が臨床的に不自然に高い、低いという判断が必要になる。

いわゆるアセトン血性嘔吐症，ケトン血性低血糖症はケトーシスをきたす頻度として多く，またケトーシス時に嘔吐，嗜眠傾向があり，発作を反復することから，臨床的に重篤感がある場合は初回発作時には十分な代謝的検討が行われるべきである．アセトン血性嘔吐症やケトン血性低血糖症は1歳半以降の発症がほとんどであるが，ケトン体分解異常症の発症はそれ以前にピークがある．そのため重いアセトン血性嘔吐症様の1歳の子をみたら基礎疾患を疑うべきである．

β-ケトチオラーゼ欠損症

本症は1971年に Daum、Scriver らによってイソロイシンの中間代謝の異常による有機酸代謝異常症として Lancet に初めて報告された疾患である。本症ではイソロイシン中間代謝に働くチオラーゼの欠損が疑われ、それが最終的にはケトン体代謝に働く T2 であることが明らかとなり、本症ではイソロイシンの中間代謝のみでなく、ケトン体代謝にも異常があることが明らかとなった。常染色体劣性遺伝性疾患である。

T2欠損症の代謝マップ



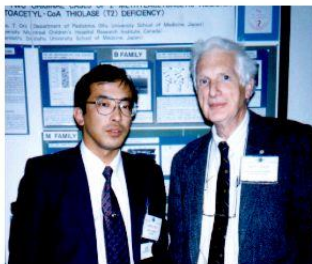
イソロイシン中間代謝とケトン体代謝(特に肝外での利用)が障害

T2欠損症 β -ケトチオラーゼ欠損症 ミトコンドリアアセトアセチル-CoAチオラーゼ欠損症

イソロイシンおよび
ケトン体代謝障害

世界で100例以上

6か月から2才で重篤な
ケトアシドーシス発作
発作間欠期はまったく無症状



左 若き日の筆者、右 Scriver博士

ケトアシドーシス発作のため死亡したり、精神発達
遅滞をきたすことがある。

尿中有機酸，血液アシルカルニチン分析にて
特徴的な所見あり（典型例では）。

臨床症状と検査所見

臨床症状は、感染（発熱、嘔吐）が引き金となって、重篤なケトアシドーシスをきたす。2才までに90%が初発発作を起こしており、乳幼児期早期発症の重症アセトン血性嘔吐症のなかに本症が隠れている可能性がある。新生児発症はまれである。さまざまな程度の意識障害を伴う重篤なケトアシドーシスを経験していた。発作中に死亡もしくは発作後に精神発達遅滞を生じることがある。初回発作までは通常まったく無症状で、発作間歇期も無症状で一般検査所見も正常である。低血糖や高アンモニア血症を発作時に認めることも有る。

本症の発作時は通常のアセトン血性嘔吐症や飢餓などへの反応性のケトアシドーシスとは程度がことなり血液ガスではpHが7.2を容易に下回る。

診断

診断のためのステップとして、著しいケトアシドーシスのため有機酸代謝異常症が疑われ、尿有機酸分析や血液アシルカルニチン分析が行われる。重要なことは、有機酸分析やアシルカルニチン分析ではっきりした所見はなくても、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症との鑑別を含めて活性測定などを行うことである。

有機酸分析：典型例では2-メチルアセト酢酸、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸（2M3HB）、チグリルグリシンが尿中に増加し、尿有機酸分析で化学診断可能である（図1）。典型例では間歇期でも診断可能であるが、残存活性をもつ軽症変異例では、ごくわずかな2M3HBの排泄があるのみで注意が必要。

タンデムMSによるアシルカルニチン分析：C5:1, C5 OH アシルカルニチンの増加から疑われるが、軽症変異例では診断が困難なこともある。

酵素診断：線維芽細胞，リンパ球を用いてカリウムイオン非存在下と存在下でのアセトアセチル-CoA チオラーゼ活性を測定し，T2の特徴であるカリウムイオン存在下で上昇する活性のないことで診断される．剖検臓器による活性測定も可能である．血液からのリンパ球分離で赤血球の混入で測定が難しくなることがある。

遺伝子診断：本症の遺伝子変異は多様性に富み，高頻度変異は認められない．このため遺伝子診断は全エクソンシーケンスを行う．

治療

発作時治療：十分なブドウ糖補給が重要．通常のアシドーシスの治療に準じてアシドーシス補正を行うが，重曹投与の過剰による高ナトリウム血症で脳出血を来した症例もあり，注意が必要である．

非発作時の治療：重篤な発作を防ぐことが大切。

蛋白異化の亢進する感染時，絶食時などに早期に経静脈ぶどう糖輸液を行って発作を未然に防ぐことが重要である．日常の管理として，摂取蛋白質制限（1.5-2.0g/kg/day）が行われる．Lカルニチン投与が有効であるという報告もある．

予後

本症は、適切な診断がつけば、安価な薬物“グルコース”で重篤な発作を防ぐことができ、成長とともに発作をきたさなくなる（報告例では最終発作10歳）疾患である。重症発作後に精神運動発達遅滞を一時来した症例でもその後キャッチアップしている症例もみられる。女性では無事出産をされている例が複数

報告されている。通常は本症は重篤なケトアシドーシスの後遺症として、基底核病変を来して、発達遅滞、錐体外路症状をきたすことがある。最近重篤なケトアシドーシスを来さなくても、筋緊張低下、ジストニア、アタキシア、ヒョレアなどを来したという報告もあり、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸などの神経毒性なども今度考慮して行く必要があるかもしれない。

サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症

1972年に Tildon 博士らにより最初の症例が報告され、これまでに20数例が報告されてきた。常染色体劣性遺伝形式をとる。表2にこれまでの報告例をまとめた。日本では1995年に本邦初症例を新宅、深尾らが報告し、その後 Mitchell 博士らと臨床研究を進めてきた疾患である。

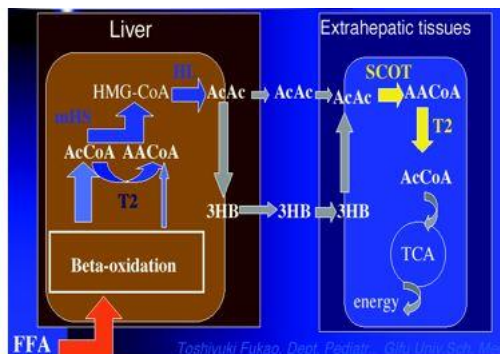
SCOT欠損症

世界で20家系以上
日本で4家系6症例
未診断例が多いと思われる

重篤なケトアシドーシス
発作
半数は新生児期発症
非発作時は無症状
有機酸に特徴的な所見なし。

疑いをもって活性測定する
ことが診断に必須

~~Permanent ketosisが特徴~~



左 筆者、右 Mitchell 博士

臨床症状と検査所見

臨床症状は、感染（発熱、嘔吐）が引き金となって、重篤なケトアシドーシス

をきたす。本症では約半数が新生児期の異化亢進に伴い初回発作を来しており、新生児ケトアシドーシスの重要な鑑別疾患となる。新生児期に発症しない場合6ヶ月～2才頃に初発発作を起こしており、乳幼児期早期発症の重症アセトン血性嘔吐症のなかに本症が隠れている可能性がある。さまざまな程度の意識障害を伴う重篤なケトアシドーシスを経験していた。発作中に死亡もしくは発作後に精神発達遅滞を生じることがある。低血糖を発作時に認めることも有るが、新生児期を除くとまれ。

本症の発作時は通常のアセトン血性嘔吐症や飢餓などへの反応性のケトーシスとは程度が異なり血液ガスではpHが7.2を容易に下回る。ほかの原因による強いケトアシドーシスと臨床的には区別がつかない。嘔吐、筋緊張低下、さまざまな程度の意識障害が認められる。呼吸性の代償のため多呼吸を呈する。

発作間歇期全例まったく臨床症状はない。しかし、重症遺伝子型（残存活性のない変異の症例）では尿ケトンは通常陽性(permanent ketonuria)で、血中のケトン体は食後でも異常高値をとり、permanent ketosisがみられ診断に有用である。残存活性をもつSCOT欠損症患者でも、発作は典型的SCOT欠損症と同程度であるにもかかわらず、permanent ketonuria, ketosisは認められないことを筆者らは明らかにした。日本の残存活性をもつ兄弟例では2日間の毎回尿ケトン検査で尿ケトン陰性のほうが多かった。

診断

臨床診断と化学診断：本症は、ケトーシス、ケトアシドーシスが臨床的に生理的な反応のレベルを超えていると考えられる症例で考慮されるべきである。有機酸分析ではSCOT欠損症に特異的な有機酸は存在しないため、他疾患の除外診断として重要である。

確定診断：培養線維芽細胞、末梢血リンパ球を用いた酵素診断が必要。

治療

発作時の治療：他のケトアシドーシスと同様であるが、肝臓におけるケトン体産生の亢進をおさえるためには十分な糖分の補給が必須である。またアシドーシス補正も重要であるが、重炭酸ナトリウムの投与過剰で高ナトリウム血症をきたし、脳内出血する可能性があり注意が必要である。

間歇期の治療：重篤なケトアシドーシスをいかにおこさないかが重要である。

空腹時間を短くすることが基本的な対応となる。事実診断が確定された症例では、また夜の間食により夜間の空腹を避けることが試みられて成功している例もある。飢餓をさげ、胃腸炎などで摂食不能時や、発熱など異化亢進時などケトン産生ストレスの時には早期のブドウ糖輸液により重篤なケトアシドーシスを防ぐことである。早期受診、早期対応で安価なグルコースでの治療が可能。

予後

初期の症例は死亡しており、また同胞の乳幼児期の発作によると考えられる死亡が4症例にて報告されている。診断さえはっきりすれば重篤な発作を予防できる疾患と考えられる。また多くの間歇的に症状を呈する有機酸代謝異常症と同様に加齢とともに発作をきたしにくくなる傾向があると考えられる。そのためいかに発作をきたしやすい時期を乗り切るかが重要と考えられる。

ケトン体産生障害

ケトン体産生障害は、空腹時、感染時などに意識障害、多呼吸などで発症し、低ケトン性低血糖、代謝性アシドーシス、脂肪肝を呈する疾患である。低血糖なのにケトン体が産生されない疾患には高インスリン血性低血糖症、脂肪酸 β -酸化異常症とこのケトン体産生異常症があり、遊離脂肪酸が鑑別上重要である。

HMG-CoA 合成酵素欠損症

HMG-CoA リアーゼ欠損症

詳細は以下を参考にしてください。

深尾敏幸：HMG-CoA リアーゼ欠損症。日本臨床 2012 年 10 月別冊 先天代謝異常症候群（上）一病因・病態研究，診断・治療の進歩—「第 2 版」378-380, 2012

深尾敏幸：HMG-CoA 合成酵素欠損症。日本臨床 2012 年 10 月別冊 先天代謝異常症候群（上）一病因・病態研究，診断・治療の進歩—「第 2 版」381-385, 2012

平成 29 年 10 月 25 日 修正