

βケトチオラーゼ欠損症

1. 疾患概要

ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の欠損症で、反復性の重篤なケトアシドーシスをきたす疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとる。イソロイシンの中間代謝のステップとケトン体の肝臓外組織での利用ステップが障害される。世界で 100 例以上、日本で 9 家系の報告がある¹⁻³⁾。生後数ヶ月から 2 歳頃に飢餓、発熱、感染などのストレス時に、著しいケトアシドーシスで発症することが多い。イソロイシン中間代謝の障害から尿中有機酸分析にて化学診断されるが、残存活性をもつ変異の症例では典型的な所見でない場合があり注意が必要である[4,5]。

本症では、空腹を避けること、軽度のたんぱく制限、カルニチン投与でコントロール可能であり、10 才をこえると重篤な発作をきたさなくなるため[6]、正常発達が可能である。そのため新生児マススクリーニングで新生児期に診断できれば、重篤な発作を予防することが可能である。アメリカ、オーストラリアなどでは新生児タンデムマス・スクリーニングにて無症状で患者が診断されており、実際に重篤な発作予防がされている。しかし、見逃し例がアメリカでも報告され[7]、すべての患者を新生児マススクリーニングで拾い出すのは困難なため、二次対象疾患となっている。

本邦での発生頻度：新生児マススクリーニングパイロット研究では同定されおらず、頻度は不明であるが、これまで 9 家系の報告がある。アメリカのタンデムマスによる新生児マススクリーニングで 26 万人に 1 名の頻度との報告もある[7]が、上述のようにタンデムマスによるスクリーニングですべての症例は同定出来ないため、正確な頻度は不明である。

2. 臨床病型

① 発症前型

新生児タンデムマス・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。

② 急性発症型

通常生後数ヶ月から 2 歳頃に、飢餓、感染時に、嘔吐、多呼吸、意識障害を

伴うケトアシドーシス発作をきたす。非発作時は無症状である。

3. 主要症状および臨床所見

①ケトアシドーシス発作

飢餓や感染を契機に嘔吐，多呼吸，意識障害をきたす。

4. 参考となる一般検査・画像所見

①代謝性アシドーシス

本症では急性期のケトアシドーシスが強い。従ってアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシスとなる。典型例では $\text{pH} < 7.2$, $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/L}$ を示す。

代謝性アシドーシスの定義

$\text{pH} < 7.3$ 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)

②強いケトーシス

総ケトン体 $> 7 \text{ mM}$

(日本で $\mu \text{ mol/L}$ で示されることが多いので $7000 \mu \text{ mol/L}$ 以上)

典型例では 10 mM を超える

遊離脂肪酸 \ll 総ケトン体

遊離脂肪酸／総ケトン体比は 0.3 を切ることが多い。

③高アンモニア血症

軽度の高アンモニア血症 ($200\text{-}400 \mu \text{ g/dl}$ 程度) を呈することがある。

高アンモニア血症の定義

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 $< 45 \text{ mg/dL}$

本症では高血糖~低血糖まで様々であるが，著しい低血糖は稀である。

④ 一般血液検査

肝逸脱酵素の上昇や高CK血症を認めることはまれである。

⑤ 頭部MRI画像

発作後にMRIにて基底核病変をみとめることがある。

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)

C5:1 かつ C5-OH の上昇が特徴的である。しかし本検査は有機酸代謝異常症においては確定診断ではなく、スクリーニング検査である。また本疾患では典型的なパターンを示さない症例が多い。

※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 (別), 2006 によると、タンデムマス・スクリーニングの cut off 値は C5:1>0.2 μ mol/L、C5-OH>1.0 μ mol/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**

典型例ではチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、2-メチルアセト酢酸の排泄増加がみられる。2-メチルアセト酢酸は不安定で検出されないこともある。

③酵素活性測定**

リンパ球や皮膚線維芽細胞、臓器を用いて酵素活性測定で、ミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼ (T2) の著しい低下 (正常の 20%以下) が認められれば確定診断となる。

④遺伝子解析**

ACAT1 遺伝子の 2 アレルに病因となる変異が同定される。

⑤鑑別診断

①サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症

本症と同様のケトアシドーシス発作をきたす疾患である。尿中有機酸分析、血

中アシルカルニチン分析所見は非特異的である。酵素活性、遺伝子解析で最終的に鑑別する。

② 2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ(2M3HBD, HSD10) 欠損症

チグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められ、2-メチルアセト酢酸は検出出来ないという有機酸分析所見をとり、鑑別が必要となる。こちらは典型例では急激に進行する精神、運動機能の退行、痙攣、失明、進行性心筋症を示すX染色体劣性遺伝性疾患であり、β-ケトチオラーゼ欠損症と異なり予後不良の疾患である。臨床的多様性があり、退行などの神経症状が明らかでない症例も存在する。日本では低血糖やケトアシドーシスをきたして尿中有機酸にてβ-ケトチオラーゼ欠損症を疑われた症例から本症が同定されている。鑑別は酵素活性、遺伝子解析をおこなう。

6. 診断基準

① 疑診

急性発症型：

- ・ 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に加えて、尿中有機酸分析にて特異的所見が得られたものを確定診断とする。一般に尿中有機酸分析でチグリルグリシン、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸の異常排泄が認められれば、本症と化学診断される。しかし最近日本でも2-メチル-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ(2M3HBD)欠損症が報告されており、2-メチルアセト酢酸の異常排泄の確認が化学診断には必要と考えられる。尿中有機酸分析にて特異的所見が不十分な場合には、診断の根拠となる検査の酵素活性、遺伝子解析での確定診断が必要である。

β ケトチオラーゼ欠損症の診療ガイドライン

1. 新生児マススクリーニングで β ケトチオラーゼ欠損症を疑われた場合

① 確定診断

A) 新生児マススクリーニングで C5:1 かつ C5-OH が高値で疑われた場合
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、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画を測定し、さらに尿中有機酸分析を行い確定診断する。

尿中有機酸分析にて特徴的所見が不十分な場合は、遺伝子診断による確定診断を行う。酵素活性測定による確定診断が望ましいが、現在のアッセイ法ではヘパリン血が最低でも 5 ml ~ 10 ml 必要であり、溶血の影響で確定的な結果が得られないこともあるので、酵素診断は生後数ヶ月以降が現実的である。そのため新生児期のマススクリーニングで疑われ、尿中有機酸分析においても特徴的所見が不十分な症例の確定診断は遺伝子解析が現実的である。

B) C5:1 のみが高く、本症の疑いがあるとされた場合。

C5:1 のみが高い場合でも本症を否定出来ない。アシルカルニチン分析の再検と尿中有機酸分析を行う。

C) C5-OH のみが高く、本症を含めた有機酸代謝異常症の疑いがあるとされた場合。

他の疾患鑑別のため、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、AST, ALT, LDH, CK を検査し、尿中有機酸分析を行う。

C) の場合、 β -ケトチオラーゼ欠損症よりも複合カルボキシラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症（ヒドロキシメチルグルタル酸血症）、メチルクロトニルグリシン尿症を考える必要があり、尿中有機酸分析により鑑別しなくてはならない。複合カルボキシラーゼ欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症（ヒドロキシメチルグルタル酸血症）では新生児期に発症する症例があり、上記一般検査でアニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシス等の異常を示す場合はこれらの疾患の可能性が高い。

② 確定診断後の治療

1) 空腹時間への対応

- 2) 本症のほとんどは生後5-6ヶ月から2歳頃に感染症や飢餓に伴って重篤なケトアシドーシスで発症する。新生児マススクリーニングで陽性の場合、確定診断のための検査を行うとともに、一般的注意として空腹を避ける必要がある。

空腹時間は脂肪酸代謝異常症の原則に従う(表1)(推奨度 B)。感染症、とくに胃腸炎は発作を誘発するので、早期の受診とブドウ糖輸液を行う(推奨度 B)

許容される食事間隔(間食含む)の目安

	日中	睡眠時
新生児期	3時間	
6ヶ月まで	4時間	4時間
1才まで	4時間	6時間
4才未満	4時間	8-10時間
4才以上7歳未満	4時間	10時間

安定期の目安であり、臨床経過や患者の状況により変更が必要な場合もある。

3) 自然タンパク制限

イソロイシンの負荷を軽減するために、軽度の蛋白制限(1.5~2.0g/kg/day)を行う(推奨度 B)。本症の蛋白制限は厳しくする必要はない。母乳栄養児では多くの場合普通に飲んで問題はない。ミルク栄養の場合は蛋白負荷軽減のため、蛋白除去ミルク(S23)の併用を考慮する(推奨度 C)。本症は生後6ヶ月以降の感染に伴う初回発作までは通常無症状であり、乳児期初期の蛋白制限の必要性についてのエビデンスはない。

4) sick day の対応

日常管理として、尿ケトン体測定用試験紙で健常時の尿ケトン体排泄量を確認しておき、嘔吐時、食欲低下時、発熱時等の場合は、自宅で

尿ケトン体測定用試験紙を用いて尿ケトン体量をチェックし、1+ならミルク、ブドウ糖液、ジュースなどを飲ませ、飲めなければ来院、2+以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される（推奨度 C）。

2. 著しいケトアシドーシス発作にて本症を疑われた場合

本症は新生児マススクリーニングですべての症例を拾い出すことはできないので、新生児マススクリーニングで問題なかったからといって本症を否定できない。飢餓、感染症に伴い嘔吐、多呼吸、意識障害を伴う重篤な代謝性アシドーシスをきたした症例においては本症の可能性を考慮に入れる。

① 確定診断

診断前に発症した場合、ただちに発作時の検体を用いて血中アシルカルニチン分析や尿中有機酸分析による化学診断を行う。

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：血糖，血液ガス，電解質、Ca、IP，アンモニア，AST，ALT，LDH，BUN，Cre，CK，UA，末梢血，アミノ酸、乳酸，ピルビン酸，遊離脂肪酸，総ケトン体
- ・ 尿検査：ケトン体、pH
- ・ 画像検査：頭部 CT・MRI
- ・ 確定診断のための検査のために，血清保存（冷凍），尿保存（冷凍）を行う。

アニオン・ギャップ陽性 $[Na - (Cl + HCO_3)] > 14$ では何らかの有機酸蓄積が疑われ、乳酸が血液ガス検査で高くない場合、そして尿ケトン強陽性であればケトン体の蓄積が疑われる。本症ではアンモニア 400 μ g/dl 以上の著しい高アンモニア血症はまれであり、著しい高アンモニア血症があれば他の疾患を考慮すべきである。

③ 急性期の治療方針：代謝救急を参照

代謝クライシスとして下記の治療を開始する。

1) ブドウ糖投与による十分なカロリー補給 (推奨度B)

ケトン体産生，脂肪酸 β -酸化系を完全に抑制することが必要であり，それに見合うだけのグルコースを輸液することが必要である。

(1) 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液でブドウ糖投与速度 (glucose infusion rate ; GIR) 8~10 mg/kg/minのグルコースを必要とすることが多い。そのため中心静脈を確保することが望ましい。

(2) 高血糖を認めた場合：糖濃度を減らすのではなく、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。

2) 代謝性アシドーシスの補正

ケトン体産生が抑制されればアシドーシスは改善に向かう。

補正における最小限のガイドラインとしては以下のものである。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。

メイロン[®] : 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。

3) 血液浄化療法(推奨度 C)

診断が確定していれば，必要とすることはほとんどない。しかし診断が確定していない初回発作においては，代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善のために血液浄化療法がおこなわれる場合がある。持続透析の準備などで、糖質投与というケトン産生抑制の治療が遅れてしまわないように注意すべきである。

4) 人工呼吸管理等(推奨度 B)

急性期管理に人工呼吸器管理を必要とすることがある。

3. 急性期発症例の急性期離脱後および診断確定後の対応

10才を超えると、重篤な発作をきたしにくくなることから、それまでいかに飢餓を防ぎ、感染症などの誘因時に、重篤なケトアシドーシス発作をきたさないようにすることが目標となる。

1) 空腹を避ける。夕食をとらないで朝まで寝させてしまうことは、空腹時間から考えて危険であり、起こしてジュースなり飲ませておくことが必要。食事間隔については上記表を参照。

2) イソロイシンの過負荷を避けるために、軽度の蛋白制限(1.5~2.0g/kg/day)を行う。高脂肪食もケトン体産生を促進するので奨められない。

3) カルニチンの2次欠乏を予防するためL-カルニチン30-100mg/kg/日の投与をおこなう。

4) 日常管理として自宅で尿ケトン体測定用試験紙を用いて尿ケトン体量をチェックし、1+ならブドウ糖液を飲む、2+以上であれば来院するなどの指標をもつことが推奨される。迷ったら病院に来るように指導しておく。

4. 確定診断後のフォローアップ

安定していても10才までは1年に数回程度の受診を奨める。その後も1年に1回程度の確認のための受診が望ましい。

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。

検査は初期は月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。

・血中アシルカルニチン分析

各疾患に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。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：上記以外の栄養学的評価に係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。

神経学的評価（推奨度 C）

- ・年1回程度の発達チェックや1回/1～3年程度の頭部MRI（MRS）の評価
発作が重篤であった場合はその後確認のためMRIをとっておくことが望ましい。本症では、基底核病変が重篤な発作の後遺症として生じることがあり、また稀であるが重篤な発作以前から基底核病変がみとめられたという報告もある
- ・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。

10. 成人期に至った患者のフォローに関する課題

食事療法等

本症では10歳以降ケトアシドーシス発作の危険性は低下すると考えられており[6]、食事制限は成人期には不要と考えられる。しかし偏頭痛を訴える症例が報告されている。

運動等

本症では骨格筋症状はまれであり、十分なカロリー摂取があれば通常の運動等の制限は不要と考えられる。

妊娠、出産

女性においては正常出産をしていることが報告されている[5,8]。つわりの強い時期には異化状態にならないように注意することは必要である。

引用文献

- 1) 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。日本小児科学会雑誌 2007; 111:723-739.
- 2) 深尾敏幸：脂肪酸代謝異常症，ケトン体代謝異常症の最近の進歩。日本小児科学会雑誌 2012; 116:1801-1812
- 3) Mitchell GA, Fukao T. Chapter102 Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (8th edition), NewYork: McGraw-Hill, Inc, 2001: 2327-2356.
- 4) Fukao T, et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency in Japanese patients: urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. J Inherit Metab Dis 2003; 26:423-431.
- 5) Fukao T, et al. Three Japanese patients with beta- ketothiolase deficiency who share a mutation , c.431A>C(H144P) in ACAT1: subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylvcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. JIMD reports 2012; 3:107-115.
- 6) Fukao T, et al. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. Mol Genet Metab 2001; 72:109-114.
- 7) Sarafoglou K, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. Pediatrics. 2011;128:e246-250.
- 8) Sewell AC, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta-ketothiolase) deficiency and pregnancy. J Inherit Metab Dis 1998; 21:441-442.