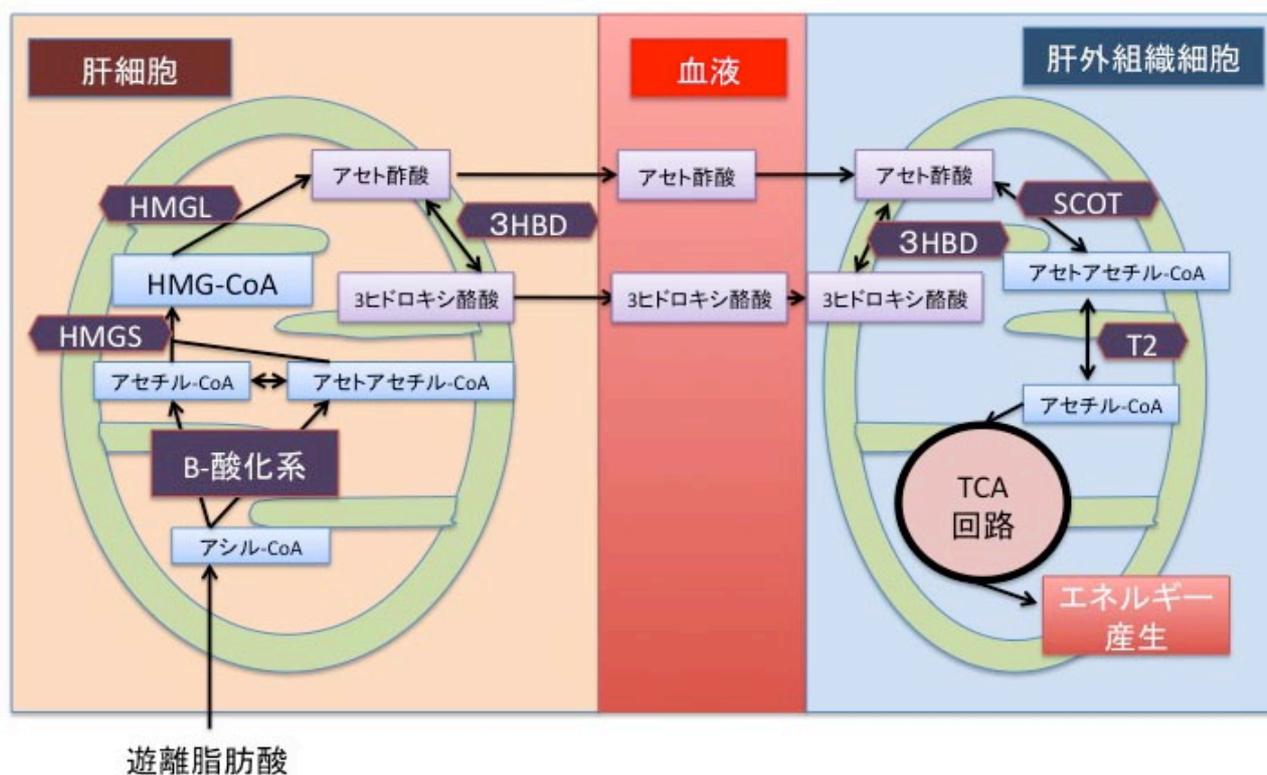


先天性ケトン体代謝異常症 診断治療指針

ケトン体代謝マップを示す。

肝臓でのケトン体産生に関わるミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) と HMG-CoA リアーゼ (HMGL) の欠損症があり、肝外組織でのケトン体利用に関わるサクシニル-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) の欠損症がある。ケトン体産生障害と利用障害では臨床像が異なるため診断指針は別々に記載する。



ケトン体代謝マップの説明：遊離脂肪酸が脂肪組織から動員されると肝細胞のミトコンドリアでβ酸化系を経て大量のアセチル-CoA とアセトアセチル-CoA が産生され、それを基質としてミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) によって HMG-CoA (3-メチル-3-ヒドロキシグルタリル-CoA 長い名称のため本指針では HMG-CoA と略します) が産生される。HMG-CoA リアーゼ (HMGL) によりアセト酢酸に変換される。一部は3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 (3HBD) によって3ヒドロキシ酪酸となり血中に放出される。これらがケトン体である。肝外組織ではこれらを取り込み3ヒドロキシ酪酸は再び3ヒドロキシ酪酸脱水素酵素 (3HBD) によりアセト酢酸に変換され、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) によりアセトアセチル-CoA と活性化され、ミトコンドリア・アセトアセチル-CoA チオラーゼによりアセチル-CoA となり、TCA サイクルでエネルギーに変換される。

1) ケトン体産生障害の診断指針

ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) 欠損症
HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症

基本的な臨床像

ケトン体の産生が障害されるため、ケトン体の産生が促進される空腹、発熱、感染などに際して、ケトン体が産生できず、強い非ケトン性低血糖症をきたす。発作間欠期には全く無症状である。

どのような患者さんにおいてケトン体代謝異常（産生障害）を疑うか？

- 1) 新生児期に、ほ乳不良、嘔吐、筋緊張低下、**not doing well**などで発症して、**強い低血糖（代謝性アシドーシス、高アンモニア血症を伴うことがある）**をきたした症例。
- 2) 乳児期（特に5～6ヶ月以降）および幼児期に、飢餓状態、呼吸器感染症（上気道炎を含む）、急性胃腸炎などに続いて、昏睡や痙攣に至るような低血糖症をきたし、ケトーシスがないか非常にすくない症例。
- 3) **Reye** 様症候群で発症し、非ケトン性低血糖症を呈し、タンデムマス分析で脂肪酸代謝異常症が否定的な症例。

診断的検査

血液ガス、血糖、アンモニアなど第1次スクリーニング検査

低血糖が認められること。通常考えられるより飢餓、発熱などにより早期に低血糖がある。—

HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症においては、著明な低血糖のほか、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症をともなうことが多い。いわゆる有機酸代謝異常症の急性発症の形態（ライ症候群様）をとることが多い。アンモニアは $1,000\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上には上昇することもある。

一方、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) 欠損症では、アシドーシスは目立たない。

血中ケトン体、遊離脂肪酸—ケトン体代謝評価

低血糖発作時の遊離脂肪酸、血中ケトン体の同時測定は診断上非常に有用である。

生理的には低血糖にならないように遊離脂肪酸の動員がかかり、肝臓での β 酸化が亢進してケトン体の産生が亢進する。したがって、低血糖時は遊離脂肪酸もケトン体も高値であるはずである。

ケトン体産生障害による低血糖では、以下の特徴がある。

遊離脂肪酸 2 mM 以上

ケトン体 0.2mM(200 μ mol/L)以下と低値

遊離脂肪酸/ケトン体比 > 5

このパターンミトコンドリア β 酸化異常症と似ている。

(脂肪酸代謝異常症では、通常ケトン体が1,000 μ mol/L程度まで
低血糖時に上昇することがある)

高インスリン血症では遊離脂肪酸も低いのが鑑別点

HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症の尿有機酸分析

急性発症時の尿では、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸や3-メチルグルタコン酸をはじめ、3-メチルグルタル酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、グルタル酸、3-メチルクロトニルグリシンなどが多量に排泄されており、間歇期でもこれらの有機酸は量的に減ることはあっても異常排泄されているので、精度良くGC/MS分析すれば容易に診断できる。

HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症のアシルカルニチン分析

血清でもろ紙血でも、ヒドロキシイソバレリルカルニチン (C5-OH) が常に増加している。急性発症時などでは、3-メチルグルタリルカルニチン (C6DC) も軽度増加するので、C5-OH と C6DC が両方上昇していれば HMG-CoA リアーゼ欠損症が強く示唆される。C5-OH のみの上昇であれば、尿有機酸分析で HMG-CoA リアーゼ欠損症をふくめた鑑別を行う。

ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素(HMGS)欠損症の尿有機酸分析、アシルカルニチン分析

尿有機酸分析でも特徴的所見なく、非ケトン性ジカルボン酸尿となる。

ろ紙血や血清アシルカルニチン分析にて特徴的所見はなく、化学診断不可能。

2) ケトン体利用障害の診断指針

β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症

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

臨床症状

基本的な臨床像

ケトン体の利用が障害されるため、ケトン体の産生が促進される空腹、発熱、感染などに際して、著しいケトン体の蓄積が生じ、ケトアシドーシス発作をきたす。発作間欠期には全く無症状である。

どのような患者さんにおいてケトン体代謝異常（利用障害）を疑うか？

1) 新生児期に、ほ乳不良、嘔吐、筋緊張低下、**not doing well**などで発症して、**著しい代謝性アシドーシス**をきたした症例。

乳児期（特に5～6ヶ月以降）および幼児期に、呼吸器感染症（上気道炎を含む）、急性胃腸炎などに続いて、嘔吐、多呼吸、意識障害などをきたし、**著しい代謝性アシドーシス**をきたした症例。

通常空腹や発熱に対する反応としてはケトーシスが強く見られる症例。

元気で無症状なのに、尿ケトンが何度も陽性の症例

診断的検査

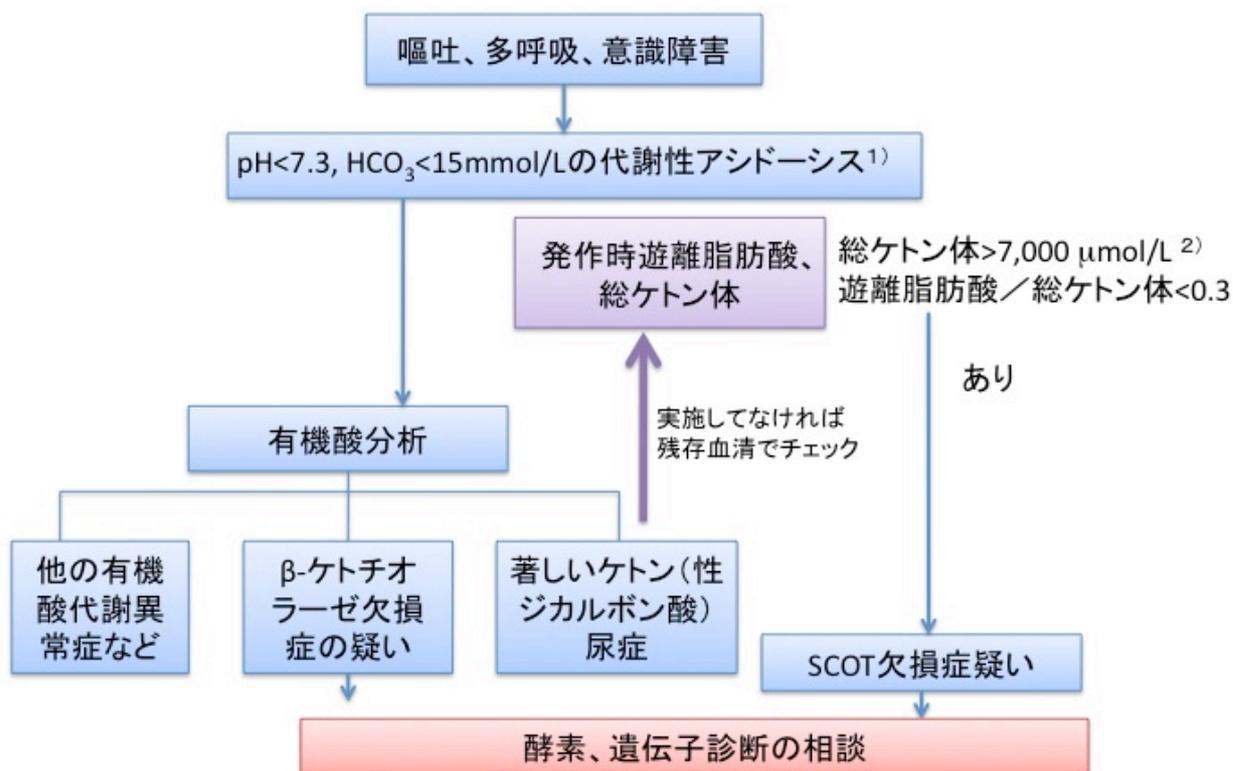
血液ガス、血糖、アンモニアなど第1次スクリーニング検査

まず著しいケトアシドーシス(pH7.3未満)が存在するかの判定が重要。—これは他の有機酸代謝異常症でも認められるが、生理的な代謝性アシドーシスを超えているかが重要。通常ケトン体利用障害の場合、発作時の血液ガスではpHは6.8~7.2と著しく低下することがある。アンモニアは200-400 μ g/dl程度と上昇しても軽度であり、血液透析などを必要としない。通常血糖は正常、時にストレスによる高血糖がみられたり、新生児、乳児期の症例では低血糖のこともある。

血中ケトン体、遊離脂肪酸—ケトン体代謝評価

アシドーシス発作時の遊離脂肪酸、血中ケトン体の同時測定は診断上非常に有用である。非発作時で、食後2時間などケトン体が低いはずの時間帯でありながら、著しく高い場合はケトン体利用障害の可能性がある。生理的なケトーシスでは遊離脂肪酸もケトン体と

同様に高くなるが、ケトン体利用障害では、ケトン体の値は遊離脂肪酸の値と比して高く、空腹やストレス早期から遊離脂肪酸／ケトン体比は 0.3 以下となる。この検査は上記 3), 4) の症状の患者さんの評価に必要。空腹負荷テストは専門施設において厳重な管理下で行うこと。空腹負荷テストではケトン体利用障害の患者さんでは、15時間空腹でもケトアシドーシスを来すことがあり、慎重に行う必要がある。



1) 通常発作時はpH<7.2, HCO₃<10 mmol/Lが多い

2) 通常発作時は総ケトン体10,000 μmol/Lを超えることが多い

有機酸分析

β-ケトチオラーゼ(T2)欠損症では、典型例の場合、発作時、非発作時を問わず尿有機酸分析にて2メチル3ヒドロキシ酪酸とチグリルグリシンの排泄が認められて、化学診断が可能である。しかし残存活性をもつβ-ケトチオラーゼ欠損症では、診断できないことがある。発作時でも典型的な尿有機酸所見を示さず、2メチル3ヒドロキシ酪酸の排泄がマスクされ、「著しいケトン体の排泄、ケトン性ジカルボン酸尿」という返事になることがある。非発作時には2メチル3ヒドロキシ酪酸の排泄が極わずかで、正常という判定もありうる。

サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症では特徴的有機酸はなく、発作時でも「著しいケトン体の排泄、ケトン性ジカルボン酸尿」となる。

発作時尿有機酸分析は、他の著しい代謝性アシドーシスを示す有機酸代謝異常症の否定にとって重要であり、有機酸分析によって「著しいケトン体の排泄、ケトン性ジカルボン酸尿」と原因未定の重篤なケトアシドーシスの場合、β-ケトチオラーゼ(T2)欠損症とサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症の可能性を常に考えておく必

要がある。

アシルカルニチン分析

タンデムマスによるアシルカルニチン分析（血清のほうろ紙より望ましい）でも典型例は C5:1, C5-OH の上昇がみられ、診断をうたがうことができるが、上記有機酸分析同様診断できない例があることに注意。

確定診断のための検査（酵素診断と遺伝子診断）

先天性ケトン体代謝異常症のホームページをご覧ください。ホームページから診断依頼のためのフォーマット等が入手できます。また相談窓口についても記載してあります。

<http://www.ketone.jp/>

相談窓口 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科／
大学院医学系研究科小児病態学
深尾 敏幸
E-mail: toshi-gif@umin.net
Tel: 058-230-6000 (代表)

その他 下記研究班の研究者まで臨床的な問題など相談ください。

酵素診断：ヘパリン加血液からの末梢血単核球，線維芽細胞を用いて行う。β-ケトチオラーゼ(T2)欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症では酵素診断を行っています。β-ケトチオラーゼ欠損症では血球での測定は参考程度。

遺伝子診断：現在β-ケトチオラーゼ(T2)欠損症では90%以上は通常のゲノムレベルの遺伝子診断で診断可能。サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症についてはゲノムレベルでは80%程度の診断率（遺伝子上の欠失の可能性示唆）。現在診断率の向上を検討中。HMG-CoA リアーゼ(GMGL)欠損症とミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素(HMGS)欠損症では遺伝子診断も実施しています。

研究班が存続中は研究として遺伝子診断を受けれます（ただし臨床的、化学診断にて疑われる症例）。

それ以降でも

遺伝子診断—オーファンネット・ジャパン (<http://www.onj.jp/index.html>)
を通して依頼可。

3) ケトン体代謝異常症の治療指針

急性期治療

1) 低血糖の是正、ケトン合成の抑制

ケトン体代謝異常症 4 疾患で空腹を避けることは重要である。低血糖時には 20%ブドウ糖を 1ml/kg 投与して低血糖を是正する。その後患者の維持輸液量を 10%ブドウ糖濃度と適切な電解質濃度の輸液として持続投与する。10%ブドウ糖濃度の輸液は高浸透圧なので、血管外への漏れに十分注意する。経過を観察して血糖は正常上限値を目標に管理する。血糖が高めになれば、インスリンを 0.025-0.05U/kg/時で開始することも考慮する。サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症、β-ケトチオラーゼ欠損症でケトアシドーシス時に低血糖なくても十分な糖の補充がないと改善が得られないことに注意。

2) アシドーシスの抑制

HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症、β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症ではアシドーシス発作が合併する。β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症ではケトアシドーシスが臨床的問題の中心になる。一番重要な治療法は糖質を十分に投与してケトン体合成を抑えることであり、これが達成できれば数時間後にアシドーシスは改善する。

代謝性アシドーシスに対する治療法は現在いろいろな意見がある。

最小限のガイドラインとしては以下のコンセンサスがある。

pH が 7.1 以下で、循環器不全や呼吸器不全に陥っておらず、意識も清明のときには、重炭酸水素ナトリウム (メイロンは 0.833 mmol/ml) を 1ml/kg ゆっくりと 10 分以上かけて静注する。その後持続的に重炭酸ナトリウムを投与する。その目標値は $\text{pH} > 7.1$, $\text{Pco}_2 > 20$, $\text{Hco}_3^- > 10$ である。もちろん生化学的なデータの改善が見られたら、速やかにテーパリングしていかななくてはならない。

透析などの血液浄化法は、アシドーシスと代謝物のコントロールに有用ではあるが、これを必要とすることはほとんどない。これまでも HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症、β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症に腹膜透析、血液透析が使用されたという報告はある。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。

慢性期の治療

1) 重篤な発作の予防

間欠的に発症するエピソードは的確に診断され、早期に治療されなければならない。軽い感染時などに炭水化物リッチなスナックなどの頻回捕食が奨められる。日本の環境であれば、迷ったら糖輸液を受ける。β-ケトチオラーゼ (T2) 欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症では自宅での尿ケトン試験紙モニターも有用。

2) 脂肪摂取

過剰な脂肪摂取は控えるべきである。ケトン食は明らかに禁忌である。日本人の食事は欧米人のそれに比して格段に脂肪摂取量が少ない。平均的な日本人の食事においては、ケトン代謝異常症の患者においても特段の脂肪制限をする必要はないと考えられる。しかし

欧米化した食餌、ハンバーガーやフライドチキンを過食することは避けるべきであることは言うまでもない。

3) タンパク摂取

HMG-CoA リアーゼ(HMGL)欠損症、 β -ケトチオラーゼ(T2)欠損症において、恐らくは、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)欠損症においてもタンパク制限は有効であろう。ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素 (HMGS) 欠損症においては反対に高タンパク食が理論上は代謝経路のブロックを代償し、ケトン体の供給源となるであろう。しかし長期的な効果は不明である。

適正なタンパク摂取量は人により差がある。臨床現場では HMG-CoA リアーゼ (HMGL) 欠損症、 β -ケトチオラーゼ欠損症の小児患者においては 1.5-2.0g/kg/day の摂取量で症状は安定している。

4) カルニチンの補充

特に血中カルニチン濃度が低い患者において考慮されるべきである

本指針の内容についての問い合わせ、ご意見等は研究代表者 深尾敏幸までお願いします。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

先天性ケトン体代謝異常症 (HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症、 β -ケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症) の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究 (H22-23 年度) 班

研究代表者 深尾敏幸

(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学/大学院連合創薬医療情報研究科)

研究分担者

重松陽介	(福井大学医学部看護学科)
新宅治夫	(大阪市立大学大学院発達小児医学)
高柳正樹	(千葉県こども病院)
堀川玲子	(国立成育医療センター第一専門診療部内分泌代謝科)
山口清次	(島根大学医学部小児科学)

(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 111: 723-739、2007

2) Mitchell GA, Fukao T: Chapter102 Inborn errors of ketone body metabolism. (Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds: Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (8th edition), McGraw-Hill, Inc, NewYork) 2001, vol 2, pp2327-2356

3) 深尾敏幸: ケトン体利用異常症: 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, 東京, 中山書店 2010年: 218-221

4) 深尾敏幸: 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, 東京, 中山書店 2010年: 260-262