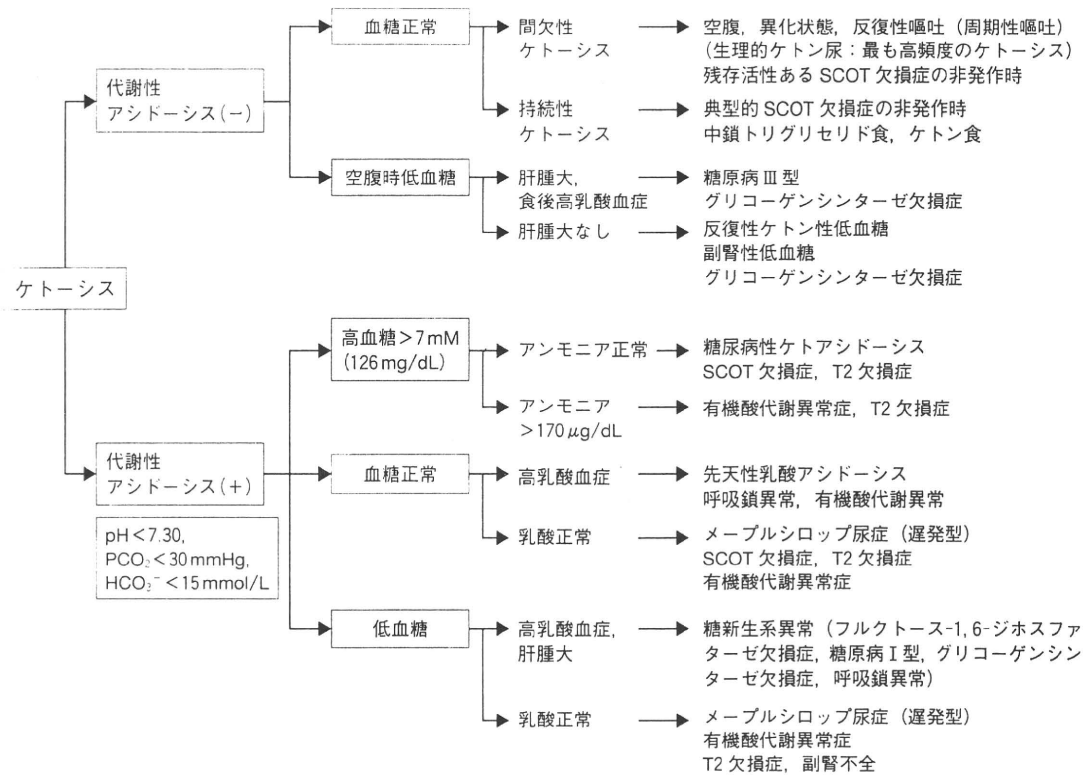


③ ケトosis, ケトアシドーシスの鑑別



(Saudubray JM, et al. 2001⁴⁾より改変)

るケトosisであり, T2 欠損症や SCOT 欠損症などのケトン体利用異常症はその産生亢進プラス利用障害によるケトアシドーシスであり, 誘因などは共通である. そのため最も重要な鑑別点はアシドーシスの程度といえる.

発作時の血糖, 血液ガス, アンモニア, 遊離脂肪酸, ケトン体は検査するとよい.

アセトン血性嘔吐症やケトン性低血糖症は 1 歳半以降の発症がほとんどであるが, ケトン体利用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 歳の児をみたら基礎疾患を疑うべきである.

参考文献

- 1) Mitchell GA, et al. Inborn errors of ketone body metabolism. In : Scriver CR, et al, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. NewYork : McGraw-Hill ; 2001. p.2327-56.
- 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 (SCOT) 欠損症を中心に. 日児誌 2007 ; 111 : 723-39.
- 3) Fukao T, et al. Enzymes of ketone body utilization in human tissues : protein and messenger RNA levels of succinyl-coenzyme A (CoA) : 3-ketoacid CoA transferase and mitochondrial and cytosolic acetoacetyl-CoA thiolases. Pediatr Res 1997 ; 42 : 498-502.
- 4) Saudubray JM, et al. Clinical Phenotypes : Diagnosis/algorithms. In : Scriver CR, et al, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. NewYork : McGraw-Hill ; 2001. p.1327-403.

まずは診断しなく
ては

ケトン体

診断時の検査：
first line 検査

深尾敏幸

- ① 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。アセト酢酸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つをさし, 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。
- ② 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として主に脂肪酸のβ酸化を経て肝臓で産生され, 肝外組織に取り込まれてエネルギーに変換される。ケトン体産生は血糖維持機構の一つとして, 飢餓や発熱, 感染, ストレス時に著しく亢進する^{1,2)}。

尿ケトン体測定

- ① first line の臨床検査として, 尿ケトン体定性は試験紙(ケトスティックス®)で測定される。この方法はアセト酢酸に反応するが, 3-ヒドロキシ酪酸には反応しない。

代謝評価には血中ケトン体分画の測定が重要

- ① 特別な組織低酸素状態などがなければ, 一般のケトosisではケトン体全体の増加とともにアセト酢酸も増加して, 尿ケトン体の程度は血中ケトン体の程度を反映すると考えてよい^{*1)}。

ケトン体の尿排泄閾値

- ① グルコースなどと異なり正確な閾値はないといわれている。
- ② 実際, 尿ケトン体陽性糖尿病患者の観察から, 血中のアセト酢酸が100 μmol/Lを超えると尿アセト酢酸が増加してケトスティックス®が陽性化することが多いと考えられている^{3,4)}。

尿ケトン体陰性に注意

- ① 著しく患者の状態が悪い^{*2)}のに尿ケトン体が陰性なのは不自然である, という感覚が必要である。低血糖のけいれんの児が尿ケトン体陰性であれば, 疾患はしぼられる。
- ② 逆に十分な食事をしているのに尿ケトン体が陽性というのも不自然である。

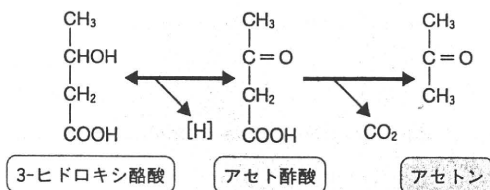
*1
しかし一部尿ケトン体陰性例でも血中の3-ヒドロキシ酪酸が1,000 μmol/Lを超える例もある。

新生児のケトン尿

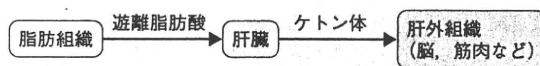
多くの成書に, 新生児で尿ケトン体陽性であれば, 異常と考へ代謝異常症を考慮すること, と書かれている。新生児では血中ケトン体は比較的高いが, 尿ケトン体が陽性になることはまれである。

*2
たとえば, ほとんど飲めず食べられない胃腸炎など。

① ケトン体



② ケトン体と遊離脂肪酸の関係



*3

簡易ケトン体測定器

簡易ケトン体測定器が販売されている。これは一般に3-ヒドロキシ酪酸のみを測定している。一般に飢餓状態では血中のアセト酢酸より3-ヒドロキシ酪酸の増加が著しい。このため3-ヒドロキシ酪酸でも十分にケトン体代謝の評価が可能である。迅速なケトン体評価には有用。

*4

3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸比

ミトコンドリア内の酸化還元状態の指標とされている。電子伝達系などが機能不全になれば、NADH 過多（還元状態）となる。ミトコンドリア内が NADH の多い状態では3-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼによりアセト酢酸は3-ヒドロキシ酪酸に変換される割合が高くなるので、この比は上昇する。この比は動脈血において AKBR として肝臓移植などの評価で用いられている。

血中ケトン体分画^{*3}

血清ではケトン体分画としてアセト酢酸と3-ヒドロキシ酪酸の両者が測定できる^{*4}。3-ヒドロキシ酪酸は比較的安定であるが、アセト酢酸は不安定であり、できるだけ早く分離後凍結することが重要である。

検査ラボの正常値に惑わされない

一般に記されている正常値は早朝空腹時採血で、総ケトン体 130 μmol/L 以下（アセト酢酸 55 μmol/L 以下、3-ヒドロキシ酪酸 85 μmol/L 以下）などとなっているが、小児では年齢や空腹時間で大きく変化する^{*5}。

一般に総ケトン体が 7 mM (7,000 μmol/L) 以上をケトアシドーシスといい、0.2 mM (200 μmol/L) 以上をケトosisという。

ケトン体の評価は血糖および遊離脂肪酸 (FFA) と同時測定することが重要

低血糖があれば、本来ケトン体は著しく産生されているべきである^{*6}。その場合、遊離脂肪酸も高いはずである。それが先天性の脂肪酸代謝異常症などではそうならない。

尿ケトン体が陽性の意味すること

- ケトン体産生の亢進状態。きわめてまれに利用障害。
- 少なくとも脂肪酸β酸化-ケトン体産生系は機能している。長鎖脂肪酸代謝異常症やケトン体産生異常症の可能性は少ない。
- インスリン分泌亢進状態ではない。
- 飢餓、発熱時なら血糖維持のための反応。

尿ケトン体が陰性の意味すること

- 食事（糖分）がとれている。
- インスリンが機能している。
- 本来ケトン尿があるべき飢餓・低血糖時であれば、インスリン過分泌、長鎖脂肪酸代謝異常症やケトン体産生異常症を疑う。

㊦ 空腹負荷試験時の各種検査値の動き

	生後1か月～1歳 (n=12)			1～7歳 (n=27)			7～15歳 (n=9)		
	15時間	20時間	24時間	15時間	20時間	24時間	15時間	20時間	24時間
血糖 (mg/dL)	70.2～95.4 84.6	63.0～82.8 70.2	48.6～81.0 64.8	63.0～86.4 79.2	50.4～77.4 63.0	50.4～68.4 59.4	79.2～88.2 84.6	68.4～88.2 77.4	54～77.4 68.4
FFA (mmol/L)	0.5～1.6 1.0	0.6～1.3 0.9	1.1～1.6 1.3	0.6～1.5 1.1	0.9～2.6 1.7	1.1～2.8 2.1	0.2～1.1 0.7	0.6～1.3 1.0	1.0～1.8 1.4
総ケトン体 (mmol/L)	0.1～1.5 0.4	0.6～3.2 1.6	1.5～3.9 2.7	0.15～2.0 0.8	1.2～3.7 2.4	2.2～5.8 3.5	<0.1～0.5 0.2	0.1～1.3 0.6	0.7～3.7 1.3
3-ヒドロキシ酪酸 (mmol/L)	0.1～1.0 0.4	0.5～2.3 1.1	1.1～2.8 1.8	<0.1～0.9 0.6	0.8～2.6 1.8	1.7～3.2 2.5	<0.1～0.3 0.1	<0.1～0.8 0.4	0.5～1.3 0.9
FFA/総ケトン体比	0.6～5.2 2.3	0.3～1.4 0.8	0.3～0.7 0.9	0.7～4.0 2.2	0.4～1.5 0.8	0.4～0.9 0.6	1.9～10.0 5.4	0.7～4.6 2.5	0.5～2.0 1.5
乳酸 (mg/dL)	9.9～20.7 16.2	7.7～16.2 11.7	7.2～18.0 12.6	7.2～13.5 9.0	4.5～15.3 9.9	6.3～14.4 10.8	5.4～8.1 8.1	5.4～8.1 6.3	3.6～8.1 6.3

上段は10～90パーセンタイルを示し、下段は中央値を示す。ケトン体は単位が mmol/L であるのに注意。

(Bonnefont JP, et al. 1990⁵⁾ より改変)

- ④ 24 時間空腹負荷試験における血糖，遊離脂肪酸，ケトン体などの変化を③に示す⁵⁾。7～15 歳では，それ以下の小児より，空腹時のケトン体の上昇が少ないことに注目。

遊離脂肪酸/総ケトン体比か遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸比をみることが重要

- ⑤ 日本ではケトン体の単位は $\mu\text{mol/L}$ ，遊離脂肪酸では mmol/L が使われていることが多いので，単位をそろえて比をとること。
- ⑥ 脂肪酸酸化異常症，ケトン体産生異常症では，遊離脂肪酸は動員されてもケトン体が産生されず，遊離脂肪酸/総ケトン体比は 20 を超える。
- ⑦ 一方，ケトン体利用異常症では空腹のかなり初期から遊離脂肪酸/総ケトン体比は 0.3 以下になる。

ケトン体は酸であり血液ガス分析での pH，BE は重要な情報

- ⑧ ケトーシス，ケトアシドーシスの程度の判定には，血液ガスの評価が必要^{*7}。

臨床的評価が必要

- ⑨ ケトン体は上述のように血糖維持機構の一つとして，飢餓や発熱，感染，ストレス時に著しく産生され，血中濃度は食後の $50 \mu\text{mol/L}$ 程度から 100 倍近くまで増加する。胃腸炎などでは，生理的にケトーシスをきたすのが普通である。
- ⑩ そのような生理的な状況から血中ケトン体が著しく少ない方向であれ，著しく高い方向であれ，はずれているという臨床的判断が大切ともいえる。



アドバイス 脂肪酸代謝異常症におけるケトン体

- 時々，脂肪酸代謝異常症で本来ケトン体は低いはずなのに低くなかった，という表現が使われることがある。脂肪酸代謝異常症で低血糖をきたしたような場合，尿ケトン体陽性や，血中ケトン体が $1,000 \mu\text{mol/L}$ 程度になる場合はある。
- しかし本来健常な子であれば，低血糖時には血中ケトン体が $6,000 \sim 7,000 \mu\text{mol/L}$ などケトアシドーシスに近い状態までケトン体の動員がかかるはずであり，それに比べれば明らかに低いといえる。
- 単にケトン体の値のみで異常と評価せず，血糖，遊離脂肪酸との関連で評価すべきである。

参考文献

- 1) Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. In : Scriver CR, et al, editors. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York : McGraw-Hill ; 2001. p.2327-56.
- 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 2007 ; 111 : 727-39.
- 3) 原納 優ほか. 尿ケトン体. 日本臨牀 2002 ; 60 (増刊号 8) : 531-9.
- 4) Sapir DG, et al. Renal conservation of ketone bodies during starvation. Metabolism 1975 ; 24 : 23-33.
- 5) Bonnefont JP, et al. The fasting test in paediatrics : application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. Eur J Pediatr 1990 ; 150 : 80-5.

NADH : reduced nicotinamide adenine dinucleotide (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)

AKBR : arterial blood ketone body ratio (動脈血中ケトン体比)

*5
ケトン体は，食後などは 0.1 mM ($100 \mu\text{mol/L}$) 以下となるが，24 時間空腹で幼児期では 6 mM ($6,000 \mu\text{mol/L}$) 近くまで増加する。健常者でも実に 100 倍近く増加することになる。どのような状況での採血かが重要。

FFA : free fatty acid

*6
たとえば， $6,000 \mu\text{mol/L}$ 以上など。

BE : base excess (塩基過剰)

*7
1 章 “ケトーシス” 参照。

この病気知っていますか？

見逃されやすい疾患

ケトン体利用異常症

深尾敏幸

SCOT : succinyl-CoA:3-keto-acid CoA-transferase

T2 : acetoacetyl-CoA thiolase

*1
別名: β-ケトチオラーゼ欠損症.
3章 "β-ケトチオラーゼ欠損症" 参照.

*2
その原因を明らかにする意味でもこのような症例のデータ集積が重要である.
連絡先(筆者): toshi-gif@umin.net

3HB : 3-hydroxybutyric acid

3HBD : 3-hydroxybutyrate dehydrogenase

AcAc : acetoacetic acid

AcAcCoA : acetoacetyl-CoA

AcCoA : acetyl-CoA

TCA : tricarboxylic acid

概念

ケトン体代謝異常症はケトン体産生障害とケトン体利用障害の2つに大きく分類される。

ケトン体利用障害では、正常の小児においてケトーシスをきたす状況（飢餓、感染、ストレス）でケトン体を利用できず、過剰に血中ケトン体が蓄積し、著しいアシドーシス（ケトアシドーシス）をきたすことになる。

いわゆるアセトン血性嘔吐症、周期性嘔吐症、自家中毒、小児反復性ケトーシスなどのうち、重篤な患者のなかにはケトン体利用異常症が診断されず隠れている可能性がある。

ケトン体利用異常症には、サクシニル CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症とミトコンドリアアセトアセチル CoA チオラーゼ (T2) 欠損症*1 が知られている (①)。

SCOT はケトン体を肝外組織がエネルギーとして利用するのに必須の酵素であり、この完全欠損はほぼケトン体の利用ができないことを意味する。

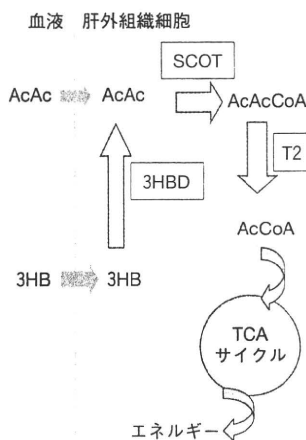
一方、ミトコンドリアには、T2 以外にも中鎖 3-ケトアシル CoA チオラーゼがあるために、T2 の完全欠損でも完全にはケトン体の利用ができないわけではない。

① このため一般には SCOT 欠損症のほうが、ケトアシドーシスをきたしやすと考えられる。

② ケトン体が利用できないため、ケトン体産生障害と同様に低血糖症も起こりうるが、一般にはケトアシドーシスが前面に立ち、発作時の低血糖は少ない。重篤なケトアシドーシスのため発作時に死亡したり、発達障害を残すこともある疾患である。発作間欠期はまったく無症状というのが共通の臨床像である。

③ 明らかに生理的なケトーシスでは考えにくく、ケトン体利用障害を疑う症例で、SCOT 欠損症でも T2 欠損症でもない症例が存在する*2。

① ケトン体利用



3-ヒドロキシ酪酸 (3HB) は 3-ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ (3HBD) により、アセト酢酸 (AcAc) に変換されてから利用される。3HBD は肝臓で逆反応を行っており、この酵素の欠損症の報告はない。ケトン体代謝の全体図は 1 章 "ケトーシス" 参照。

SCOT 欠損症

④ 1972 年に最初の症例が報告され、これまでに世界での報告例は 30 例程度であるが、日本では 1995 年に筆者らが本邦初症例を報告して以来、現在までに 4 家系が確定診断されている。本症は尿の有機酸分析では特徴的な有機酸がなく、化学診断はできない。そのため酵素診断や遺伝子診断を行

ケトン体産生異常症

- ミトコンドリア HMG-CoA シンターゼ欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症がこのグループに入る。ケトン体を産生できないために、血糖維持ができず、飢餓やストレス状態での非ケトン性低血糖症をきたす。
- 同様にケトン体産生が障害される脂肪酸β酸化

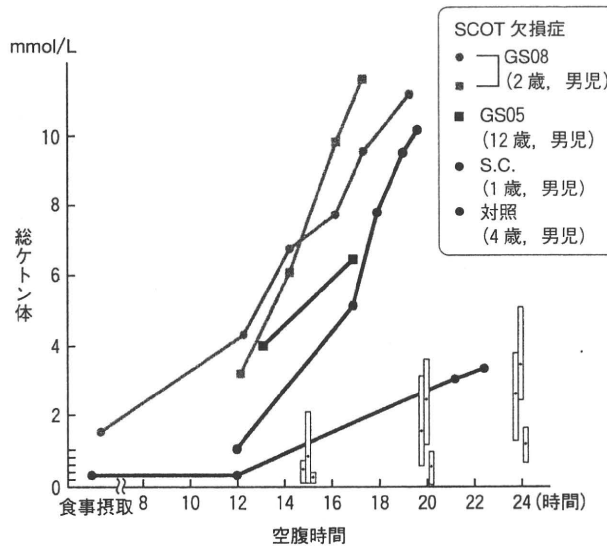
系異常症も非(低)ケトン性低血糖症をきたすが、非ケトン性低血糖症で、①骨格筋症状や高CK血症がない、②心筋症状がない、③アシルカルニチン分析で特徴的所見がない、の3つがある場合は、ミトコンドリア HMG-CoA シンターゼ欠損症も考慮する必要がある。

わないと診断できないため、多くの未診断例があるものと考えられる。

② 空腹負荷試験における総ケトン体の推移

発症時期と誘因

- 初回発作は新生児期が約4割であり、新生児期のケトアシドーシスの鑑別には常にあげるべき疾患である。
- その後では、離乳が始まり授乳間隔が広がり、感染をきたしやすくなる生後6か月以降2歳ぐらいまでが初回発作を起こす時期である。



バーと黒点は1歳未満、1~7歳、7~15歳の15時間、20時間、24時間におけるケトン体の10~90パーセントイルと中央値を示す。GS08は残存活性をもつSCOT欠損症患者、GS05は残存活性のないSCOT欠損症患者、S.C.は海外報告SCOT欠損症患者を示す。対照はケトン性低血糖症の4歳男児。

- 多くの場合、上気道感染、胃腸炎などが誘因となる。

発作時症状と検査所見

- 発作はケトアシドーシス発作であり、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。
- 発作時の血液ガス分析では、アシドーシスの程度はアセトン血性嘔吐症やケトン性低血糖症より明らかに強く、pH 7.20以下である。高アンモニア血症や高乳酸血症も通常認められない*3。

発作間欠期の症状と検査所見

- 間欠期には全例でまったく臨床症状はない。
- 重症遺伝子型(残存活性のない変異の症例): 尿ケトン体は通常陽性(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。
- 軽症変異型(残存活性をもつ変異の症例): 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, permanent ketosisは認められない。

HMG-CoA : 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA)

*3 **血液ガスの重要性**
T2欠損症、SCOT欠損症など病的なケトアシドーシスでは血液pHは7.2を軽く下回る。一方アセトン血性嘔吐症や嘔吐下痢症などの生理的ケトアシドーシスではなかなかpH 7.3を下回らない。血糖、血液ガス、アンモニアは基本検査である。

空腹負荷試験ではこのタイプの SCOT 欠損症の児でも急激な血中ケトン体の上昇をきたし、ケトアシドーシスを起こすため、行うとしても慎重にする必要がある (2)。

臨床診断と化学診断

SCOT 欠損症は、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する。

鑑別すべき疾患として、重症アセトン血性嘔吐症、ケトン性低血糖症、T2 欠損症や、さまざまな有機酸代謝異常症があげられる。

まずケトーシス、ケトアシドーシスの鑑別には血液ガス pH が重要であり、pH < 7.30 の場合は病的状態と考える。

尿中有機酸分析では SCOT 欠損症に特異的な有機酸は存在しないが、他疾患の除外診断として重要である*4。

早朝空腹時 (12~15 時間空腹) と食後 2 時間の遊離脂肪酸、ケトン体の変化をみることは有用である。通常十分な糖質の食事をとれば、食後 2 時間で、遊離脂肪酸、総ケトン体は 0.2 mmol/L 以下に低下するが、軽症変異型 SCOT 欠損症でも総ケトン体はそこまで低下しないことが多い (3)。

確定診断

筆者は培養線維芽細胞、末梢血リンパ球を用いた酵素診断を行っている。

間欠期の管理, 治療

重篤なケトアシドーシスをいかに起こさないかが重要である。

一般には食後 6~8 時間でグリコーゲンは枯渇し、脂肪酸β酸化によるケトン体産生が亢進し血糖維持に

重要となる。SCOT 欠損症では、その後急激なケトン体の上昇をきたすことになる。このため空腹時間を短くすることが基本的な対応となる*5。

ケトン原性アミノ酸の負荷を避けるため、軽度のタンパク制限、高炭水化物食も有効と考えられる。また重炭酸ナトリウムの内服を行っている例もみられる。

飢餓を避け、胃腸炎などで摂食不能時や、発熱による異化亢進時などケトン体産生ストレスの場合には、早期の十分な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が重要である。

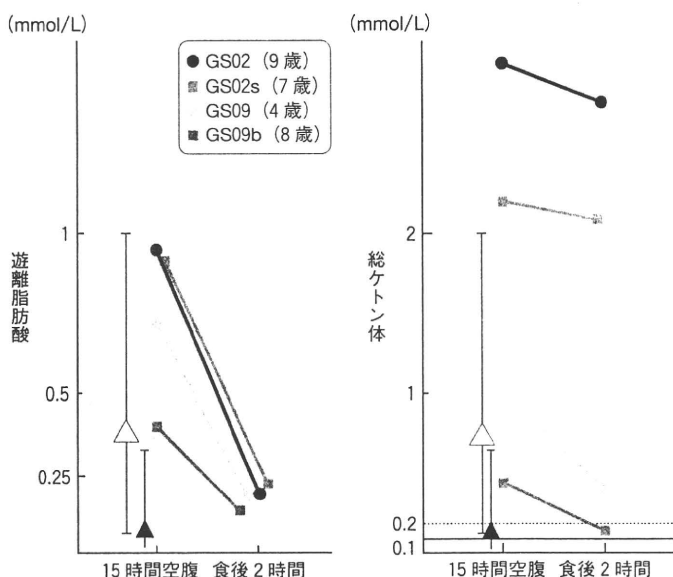
発作時の治療

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

*4
1章 "ケトーシス" 参照。

*5
事実、診断が確定された症例では、夜の間食により夜間の空腹を避けることが試みられ、成功している例もある。

③ 15 時間空腹時と食後 2 時間の遊離脂肪酸と総ケトン体の変化



2 組の残存活性をもたない兄弟例 (GS02, GS02s) と残存活性をもつ兄弟例 (GS09, GS09b) の比較。

△とエラーバーは 1~7 歳の 15 時間空腹における中央値と 10~90 パーセンタイル値を、▲とエラーバーは 7 歳以上の中央値と 10~90 パーセンタイル値を示す。

(Fukao T, et al. 2004¹⁾ より改変)

産生の亢進を抑えるためには十分な糖質の補給が必須である。

- 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るため注意が必要である。

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。
- 本症は、T2欠損症同様に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り、正常発達が期待できる疾患である。

■ 症例 T435N ホモ接合体——軽症変異型

生後10か月、男児。

生後10か月に発熱と嘔吐がみられ、水分摂取不可のため〇病院受診。尿ケトン体(3+)にてソリタ-T1号輸液[®]点滴開始。血糖54mg/dLにて20%グルコース静注し、入院となる。ソリタ-T3号輸液[®]持続点滴するが、第2病日朝より多呼吸出現。昼過ぎには意識低下をきたし、血液ガス施行。pH7.091, BE-23.4, HCO₃⁻5.4mmol/Lと代謝性アシドーシスが認められた。メイロン[®](重炭酸ナトリウム)補正を行い、第3病日朝には水分摂取可。尿ケトン体(3+)。第3病日ミルク開始。第4病日活気あり。尿ケトン体(-)となる。血中総ケトン体285μmol/L, アセト酢酸57μmol/L, 3-ヒドロキシ酪酸228μmol/Lと依然ケトーシ

スレベルではあるが改善した。

11か月時に発熱し、上気道炎。その経過中に嘔吐、多呼吸で入院。尿ケトン体(3+)、pH7.135, BE-22.4, HCO₃⁻5.7mmol/L, 同様の経過で改善した。

以後は発熱、咳、嘔吐、下痢などでは早めに、来院。発熱半日あるいは下痢だけで元気で尿ケトン体(3+)のこともある。早期点滴で尿ケトン体陰性化させてきた。自宅でケトンチェックし、尿ケトン体(±)であれば糖質をとるように心がけ点滴する回数は減少している。

コメント：初回発作時、入院し輸液開始したが、その後の症状を防げていない。通常の維持輸液以上に糖質補給する必要があったと考えられる。

■ 遊離脂肪酸/総ケトン体比もしくは遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸比の意義

- 1章“ケトン体”参照。
- ケトン体を肝外組織が利用できないと、遊離脂肪酸の動員以上にケトン体が血中に増加する。その

ためケトン体利用障害では空腹のかなり初期から総ケトン体を上昇し、遊離脂肪酸/総ケトン体比は0.3以下になる。

■ 参考文献

- 1) Fukao T, et al. Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res* 2004; 56: 858-63.
- 2) Mitchell GA, Fukao T. Chapter102: Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, et al, editors. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.2327-56.
- 3) 深尾敏幸. ケトン体代謝異常症一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* 2007; 111: 727-39.
- 4) Sakazaki H, et al. A new Japanese case of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 323-5.
- 5) Fukao T, et al. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT): cloning of the human SCOT gene, tertiary structural modeling of the human SCOT monomer, and characterization of three pathogenic mutations. *Genomics* 2000; 68: 144-51.

この病気知っていますか？

日本で確立された
先天代謝異常症

β-ケトチオラーゼ欠損症

深尾敏幸

T2: acetoacetyl-CoA thiolase

*1

ケトン体代謝と T2

T2は①のように肝臓におけるケトン体産生においてもアセチル CoA, アセトアセチル CoA の変換を行い、肝外組織ではケトン体利用においてアセトアセチル CoA からアセチル CoA への方向で働く。T2 欠損ではケトアシドーシスが主症状であることからケトン体利用が主の働きであることがわかる。

cDNA: complementary DNA (相補 DNA)

2M3HB: 2-methyl-3-hydroxybutyrate

歴史

- 最初の症例は6歳の男児で、生後17か月時に発熱、食欲不振を伴う上気道炎に続いて昏睡状態となり、非常に強い代謝性アシドーシスを示したが、補正輸液で改善した。その後34か月、48か月にも同様のエピソードがあり、尿有機酸分析にて、イソロイシン中間代謝における2-メチルアセト酢酸、2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸が検出された。
- その後1973年に Daum, Scriver らはさらにもう1家系を追加した2家系について *Pediatr Res* に詳細な報告を行い、イソロイシン中間代謝における“チオラーゼ”^{*)} 反応における障害を示唆した¹⁾。
- その後、尿有機酸分析の普及により同様の症例の報告が続き、わが国では1986年広島県の佐倉伸夫らが最初の症例を報告した²⁾。
- その症例の線維芽細胞を用いて山口清次(当時岐阜大学、現島根大学)らは、本症がT2の欠損症であることを初めてタンパクレベルで明らかにした³⁾。

- 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¹⁾。本項では臨床的な面を中心に記載する^{2,3)}。

病態生理

- 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ミトコンドリアアセトアセチル CoA チオラーゼ (T2) であることが判明し、結果的に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*1 (①)。

臨床症候³⁾

発症時期

- 2歳までに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。

発作時の臨床所見

- 約90%の症例で胃腸炎などの感染が発作の引き金になっている。
- 約75%の症例が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。

急性期の検査所見

- アニオンギャップを伴う著しい代謝性アシドーシスが認められ、尿ケトン体は強陽性である。
- 高アンモニア血症を約30%の症例で認めていたが、通常、血漿交換を必要とするほどではない。また、低血糖を約15%の症例に認めた。

間欠期症状と検査成績

- 間欠期は無症状で、一般検査所見も正常である。

診断

化学診断

- 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 (①)。
- 典型例では間欠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。
- タンデムマスによるアシルカルニチン分析も診断に有用であるが、軽症変異例では非発作時に正常である。

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 T2 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は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，遺伝子診断では全エクソンシーケンスを行う。
- 同定したミスセンス変異については変異 cDNA の発現実験を行ってきて，その残存活性の評価から，上述の軽症変異型の診断上の難しさが明らかになった。

治療と予後

発作時治療

- イソロイシン異化・ケトン体産生を抑えるために，十分なブドウ糖を補給。
- 通常のケト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，重炭酸ナトリウム投与の過剰による高ナトリウム血症で脳出血をきたした症例もあり，注意が必要である。

非発作時の治療

- 日常の管理として，摂取タンパク質制限（1.5～2.0g/kg/日）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。
- タンパク質異化の亢進する感染時，絶食時などに早期に経静脈ブドウ糖輸液を行って発作を未然に防ぐことが重要である。

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疾患である*3。
- そして正常発達が期待できる非常にコストベネフィットの良い疾患である。重症発作後に精神運動発達遅滞を一時きたしたものの，その後キャッチアップしている症例もみられる。

参考文献

- 1) Daum RS, et al. A “new” disorder of isoleucine catabolism. *Lancet* 1971 ; 2 : 1289-90.
- 2) Mitchell GA, et al. Chapter102. Inborn errors of ketone body metabolism. In : Scriver CR, et al, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. New York : McGraw-Hill, Inc ; 2001. p.2327-56.
- 3) Fukao T, et al. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab* 2001 ; 72 : 109-14.
- 4) Daum RS, et al. An inherited disorder of isoleucine catabolism causing accumulation of alpha-methylacetoacetate and alpha-methyl-beta-hydroxybutyrate, and intermittent metabolic acidosis. *Pediatr Res* 1973 ; 7 : 149-60.
- 5) Hiyama K, et al. Deficient beta-ketothiolase activity in leukocytes from a patient with 2-methylacetoacetic aciduria. *Clin Chim Acta* 1986 ; 155 : 189-94.
- 6) Yamaguchi S, et al. Defect in biosynthesis of mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase in cultured fibroblasts from a boy with 3-ketothiolase deficiency. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 813-7.

歴史（つづき）

- この仕事はベルオキシソームやミトコンドリアのβ酸化系の研究を行っていた信州大学生化学教室の橋本 隆（当時）の元で山口が行った画期的な研究であった。
- その後橋本のところへ国内留学したのが筆者で，その流れから T2 の cDNA のクローニングが研究テーマになった。ラット T2 cDNA に成功し（学位論文），その後ヒト T2 cDNA のクローニング，大学院生の加納正嗣とのヒト T2 遺伝子のクローニング，升野光雄（現川崎医療大学）の T2 遺伝子座の決定と進む間に，山口によって積極的に世界中の研究者とのコンタクトがとられ，β-ケトチオラーゼ欠損症の患者細胞が集まり，集まったところから次々と解析を行ってきた。
- これまでに世界から約 80 例の集積がある。患者細胞が集まれば，臨床情報も集まり，本症の臨床についても多くのことが明らかとなった。

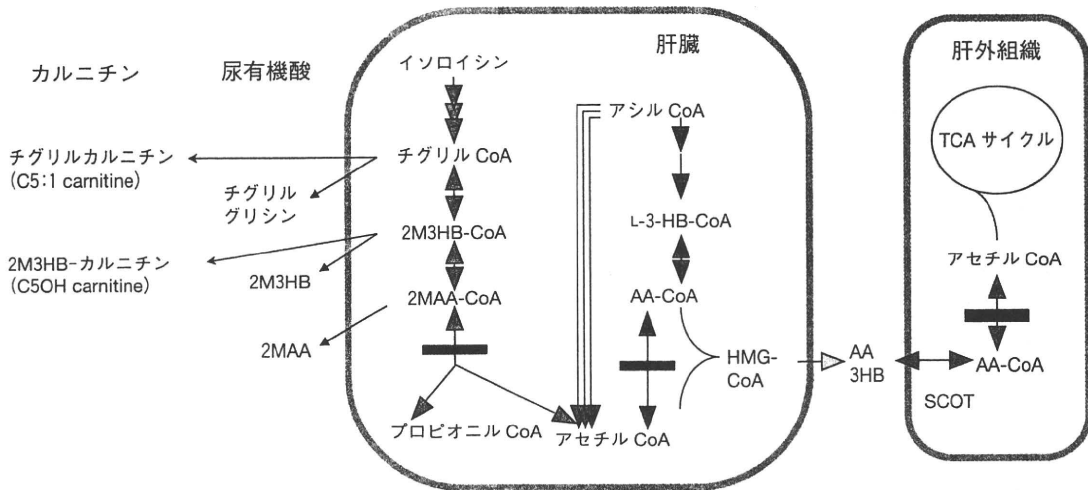
*2 チオラーゼ

ヒトの細胞には，細胞内局在，基質の異なる少なくとも 6 種類のチオラーゼが存在する。ミトコンドリアに T2，中鎖 3-ケトアシル CoA チオラーゼ，三頭酵素（長鎖 3-ケトアシル CoA チオラーゼ）の 3 つ，細胞質には別のアセトアセチル CoA チオラーゼ，ベルオキシソームに 3-ケトアシル CoA チオラーゼと SCPx（ステロールキャリアタンパク X）の 2 つが知られている。どれも β-ケトチオラーゼではあるが，β-ケトチオラーゼ欠損症というと T2 欠損症を指す。

SCPx : sterol carrier protein X

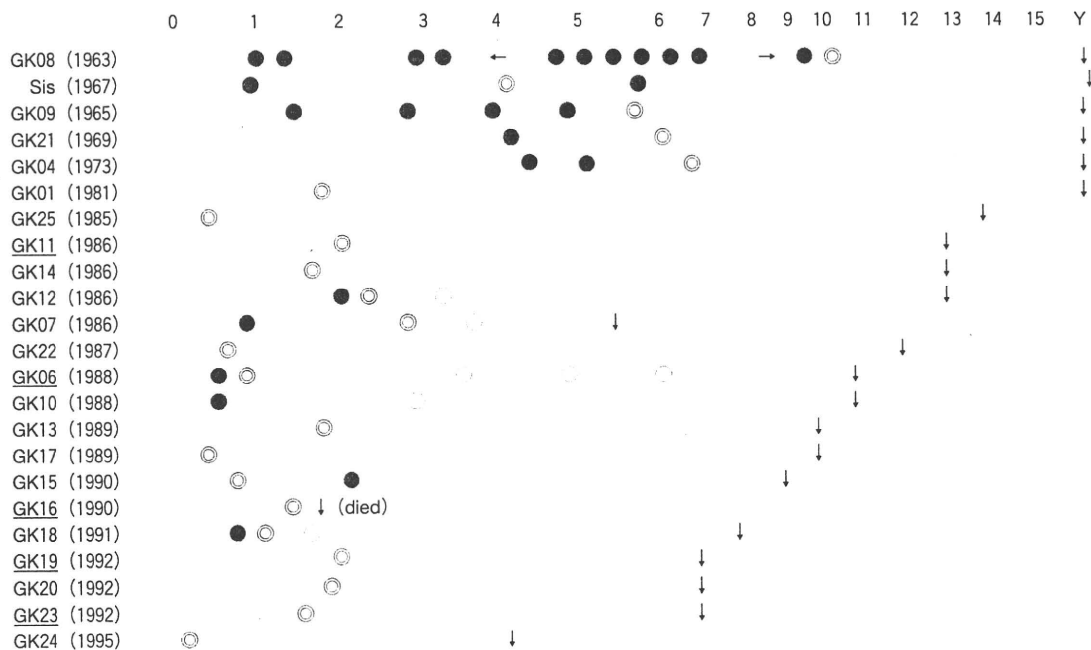
*3
報告例では最終発作 10 歳 (2)。

① T2の関与する代謝経路



■がT2の触媒する反応部位。イソロイシンの代謝経路のブロックにより特徴的な有機酸、アシルカルニチンが生じる。
 AA : acetoacetate (アセト酢酸), 3HB : 3-hydroxybutyrate (3-ヒドロキシ酪酸), AA- : acetoacetyl- (アセトアセチル), L-3-HB- : L-3-hydroxybutyryl- (L-3-ヒドロキシブチリル), 2MAA- : 2-methylacetoacetyl- (2-メチルアセトアセチル), 2MAA : 2-methyl-acetoacetate (2-メチルアセト酢酸), 2M3HB- : 2-methyl-3-hydroxybutyryl- (2-メチル-3-ヒドロキシブチリル), HMG- : 3-hydroxy-3-methylglutaryl- (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル), TCA : tricarboxylic acid, SCOT : succinyl-CoA:3-ketoacid CoA-transferase (サクシニル CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ)。

② 岐阜大学で診断確定した23例のケトアシドーシス発作の時期



GKは患者番号、()内は出生年を示す。GKに下線があるのは残存活性のある変異をもつ患者である。○は診断のついたケトアシドーシス発作、●はその他の重篤なケトアシドーシス発作、□は軽度の発作を示す。↓は追跡調査時の年齢を示す。←→: GK08は矢印の間に6回の重篤なケトアシドーシスがあったことを意味する。

初期の患者では重篤なケトアシドーシスを反復しているが、たった1回の発作で診断され、その後発作をきたしていない患者が多いことに注目。GK16は初回発作時に重炭酸ナトリウムの過剰投与で高ナトリウム血症となり、脳出血をきたして死亡している。

(Fukao T, et al. 2001³⁾)

