

βケトチオラーゼ欠損症

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外組織での利用ステップが障害される (図 1)。世界で 100 例以上、本邦で 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を反映して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、カルニチン投与で急性発作の予防が可能であり、10 歳をこえると重篤な発作をきたしにくくなる⁶⁾。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で正常発達が期待できる。アメリカ、オーストラリアなどではタンデムマス・スクリーニングによって無症状で患者が診断されており、実際に重篤な発作の予防が報告されている。しかし、アメリカでも偽陰性例が報告されており⁷⁾、新生児マススクリーニングで全ての患者を発見することは困難であると考えられることから、二次対象疾患となっている。

本邦での発生頻度：197 万人を対象とした新生児マススクリーニングパイロット研究では本疾患は同定されておらず、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・スクリーニングでは 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。最近、ベトナムの 41 症例⁸⁾ (発症頻度 19 万人に 1 名。高頻度変異として p.R208X, p.V336fs.) や、インドの 10 症例⁹⁾ (高頻度変異として p.M193R) の症例報告があったが、本邦における高頻度変異は報告されていない。

診断基準

1. 臨床病型

① 発症前型

新生児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、90%が上気道炎、胃腸炎等の感染症を契機に、嘔吐、多呼吸、意識障害を伴う初発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 慢性進行型

一度もケトアシドーシス発作を起こしていなくても、錐体外路症状等の神経学的障害を来しうる症例が複数報告されている¹⁰⁾。それらの症例の多くは基底核病変を伴うが、基底核病変を認めなくても神経学的障害を来した症例も報告されている。イソロイシン中間代謝物の神経学的毒性に起因すると考えられている。

2. 主要症状および臨床所見

ケトアシドーシス発作(飢餓や感染を契機に嘔吐、多呼吸、意識障害を来す)

間欠期は無症状で一般検査所見も正常であるが、一部の症例で前述のような神経学的障害を来すことがある。本疾患では基本的に骨格筋症状や心筋症状は生じない。

3. 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。したがって、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。

2. 強いケトーシス

総ケトン体 $> 7 \text{mmol/L}$

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 ($200 \sim 400 \mu\text{g/dL}$ 程度) を呈することがある。

4. 低血糖

基準値 $< 45 \text{mg/dL}$, 本症では高血糖から低血糖まで様々であるが、著しい低血糖は稀である。

4. 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アシルカルニチン上昇パターンを示さない症例が多い。

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, 臓器を用いた酵素活性測定で, 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) 遺伝学的検査***

ACAT1遺伝子の2アレルに病因となる変異が同定される。本邦では高頻度変異はない。本邦における遺伝子変異の特徴は、残存活性をもつ軽症変異が多いことである。このことが本邦の症例ではイソロイシン中間代謝産物の蓄積、排泄が軽度であり、化学診断の難しい症例も存在する理由となっている。明確な遺伝子型 - 表現型の相関は見出されていない³⁾。

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(SCOT)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．本邦では低血糖やケトアシドーシスをきたして尿中有機酸分析にて 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

確定診断

2. の主要症状および臨床所見に加え、4.の診断の根拠となる検査の2もしくは3
- 3もしくは4のいずれかを満たすもの。

新生児マススクリーニング症例においては、4. の診断の根拠となる検査の1を
満たし、2もしくは3もしくは4のいずれかを満たすもの。

疑診

2. の主要症状および臨床所見に加え、4.の診断の根拠となる検査の1を満たす
もの。新生児マススクリーニング症例においては、4.の診断の根拠となる検査
の1のみを満たすもの。

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 5ml~10ml 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．血中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 等を検査し，尿中有機酸分析を行う．

この様な場合， 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優先的に考える必要があり，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，血液ガス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 診断確定までの対応

上記の血液ガス，一般生化学検査が異常なく，かつ哺乳良好で，体重増加もよければ，外来で経過観察とする．発熱や哺乳不良などがあればただちに受診するように伝える．

③ 診断確定後の治療方針

慢性期の管理（後述参照）．

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発見することはできない．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必要がある．

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・ギャップ開大 $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] > 14$ では何らかの有機酸蓄積が疑われ，乳酸が高くない場合，かつ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 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の著しい高アンモニア血症は稀で

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) グルコース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%濃度以上のグルコースを含む電解質輸液で、グルコース投与速度（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：グルコース投与量を減らすのではなく、インスリン併用（0.05 U/kg/hr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、グルコース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ようなものである。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。過剰投与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。

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が必要である。

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。

慢性期の管理

10歳を超えると、重篤な発作をきたしにくくなる。それまで飢餓を防ぎ、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. 食事療法

1) 空腹の回避

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ことが必要である。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、早期の受診とグルコース輸液を行う(推奨度 B)。

(表1) 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歳まで	4時間	6時間
4歳未満	4時間	8-10時間
4歳以上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。

2) 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、軽度のタンパク制限(1.5~2.0g/kg/day)を行う(推奨度 D)。本症のタンパク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、制限なく哺乳して問題はない。人工栄養の場合はタンパク負荷軽減のため、蛋白除去ミルク（S23）の併用を考慮する（推奨度 D）。本症では、通常生後 6 ヶ月以降の感染等に伴う初回発作までは無症状であり、乳児期初期のタンパク制限の必要性についてのエビデンスはない。ただし、ラットを用いた解析では、イソロイシンの中間代謝物が好氣的エネルギー代謝を阻害し、神経学的な機能不全に部分的に関与している可能性を示す報告があり¹¹⁾、イソロイシンの過負荷を避けるためのタンパク制限がどの程度必要になるか、今後のエビデンス蓄積が必要である。

2. 薬物療法

二次性のカルニチン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。

3. 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+なら母乳やミルク、ブドウ糖液、ジュースなどを飲ませ、飲めなければ来院、2+以上であればただちに来院する、などの指標をもつことが推奨される。

フォローアップ指針

安定していても 10 歳までは 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。

1) 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。

検査は初期には月 1 回以上、状態が安定すれば最低 3～6 カ月に 1 回は行う。

- ・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．

2) 神経学的評価（推奨度 C）

- ・年 1 回程度の発達評価や 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 を実施することが望ましい．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る．また稀ではあるが重篤な発作以前から基底核病変が認められたという報告もある．

小学校入学前には一度発達テストを行う．

- ・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．

3) その他

- ・遺伝カウンセリングについて
本疾患は常染色体劣性の遺伝形式であり，必要に応じて遺伝カウンセリングを行う．

成人期の課題

1) 食事療法，薬物療法

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．

L-カルニチン投与に関しては，カルニチン欠乏にならないように投与継続することが望ましい．

2) 飲酒

糖新生系を抑制し低血糖を惹起する可能性があるため避けることが望ましい。

3) 運動等

本症では骨格筋症状は稀であり、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。

4) 妊娠, 出産

女性においては正常出産が報告されている^{5,12)}。経膈分娩が推奨¹³⁾されており、**グルコース**補液を出産前後に十分投与することが必要である。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。

医療費の問題

平成 29 年 4 月 1 日施行の指定難病で新規に登録された。

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 acylcarnitine 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) Nguyen K, et al. Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40:395-401.

9) Abdelkreem E, et al. Clinical and Mutational Characterizations of Ten Indian Patients with Beta-Ketothiolase Deficiency. *JIMD reports* 2017; 35:59-65.

10) Paquay S, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: basal ganglia impairment may occur independently of ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40:415-422.

11) Rosa R, et al. Inhibition of energy metabolism by 2-methylacetoacetate and 2-methyl-3-hydroxybutyrate in cerebral cortex of developing rats. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:501-515.

12) Sewell AC, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta-ketothiolase) deficiency and pregnancy. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:441-442.

13) Kayani R, et al. Beta-ketothiolase deficiency and pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22:260-261.