

# 小児科診療 UP-to-DATE

2015年12月16日放送

## ケトン体代謝異常症の診断と治療

岐阜大学大学院 小児科  
教授 深尾 敏幸

小児診療において、尿ケトン体はなじみの深い検査だと思います。急性胃腸炎や発熱性疾患などにもなって尿ケトンが強陽性となり、「ケトン体がたくさん出ているから点滴した方がいい」と点滴をされるケースは多いと思います。

では、2才の子が昨日夕方から胃腸炎で食事がとれず、ぐったりして来院し、尿ケトンが陰性であれば、「ケトン体が出ていないから点滴しなくて大丈夫」と言えるのでしょうか？

今日の短いレクチャーですが、これがかえって危険であることを理解いただくことが一番重要な点だと思います。

ケトン体陽性は確かに一般には食事が十分にとれていない指標となり、また糖尿病性ケトアシドーシスや有機酸代謝異常症などで陽性となるなど、体調の悪いときに陽性となる悪玉という印象が強いです。しかし、実際にはケトン体は多くの場合善玉です。

ケトン体とは、アセト酢酸と3ヒドロキシ酪酸を指します。アセトンは、アセト酢酸から脱炭酸反応により生じるケトンですが、それ以上代謝されないのが省きます。ケトン体は、肝臓において遊離脂肪酸のβ酸化を通じ

### ケトン体がよく見られる場面

発熱  
食事がとれない  
糖尿病性ケトアシドーシス  
まれに先天性代謝異常症

ケトン体は悪玉？

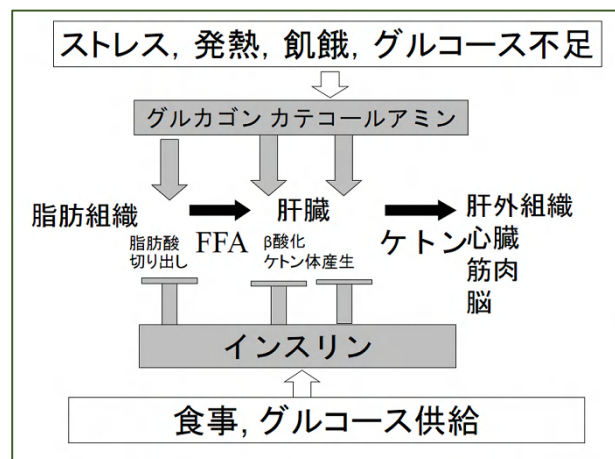
て産生され、それが血液を介して肝臓以外の臓器組織に運ばれ、グルコースの代替エネルギー源として使われます。そうすることで、肝臓外の臓器や組織がグルコースを消費するのを押さえます。だから、特にグルコースが不足した状態で血糖維持において重要な第2のエネルギー源なのです。脳はグルコース以外にケトン体をエネルギー源として用いることができます。

ケトン体産生系の異常症でケトン体産生がうまくいかないと、空腹により容易に低血糖を来してしまうことから、ケトン体が血糖維持に重要であることがわかります。

一方、ケトン体は炭素が4つの短いカルボン酸であり、蓄積すればケトアシドーシスとなってしまいます。

ケトン体の産生系は、ホルモンの作用を受けています。遊離脂肪酸が脂肪組織から切り出されるところ、肝臓のミトコンドリアに遊離脂肪酸が入るところ、脂肪酸β酸化系で産生されたアセチル-CoAからケトン体を産生するところの3ステップをカテコールアミン、グルカゴンは促進し、インスリンは抑制します。そのため、空腹や発熱などのストレス時は当然グルカゴン、カテコールアミンの亢進状態となるためケトン体産生は亢進します。一方、インスリンが過剰に出る状態、すなわち食後、インスリン過分泌の場合はケトン体産生が抑制されます。

ケトン体が上昇するケトン性低血糖症とケトン体の産生されない非ケトン性低血糖症ではどちらが危険でしょうか？ 脳はケトン体をエネルギー源とできますので、ケトン性低血糖症では、まだ脳はケトン体をエネルギーとして利用可能ですが、非ケトン性低血糖症では脳は代替エネルギーがなく、より低血糖のダメージを受けることになります。ですから高インスリン血症性低血糖症や脂肪酸代謝異常症による非ケトン性低血糖症がいかに危険かを理解していただけたと思います。



最初の症例ですが、2才の子が昨日夕方から胃腸炎で食事がとれず、ぐったりして来院すれば、当然ストレス状態でありカテコールアミン、グルカゴンが出て、ケトン体産生が亢進して当然の状況です。その状態で尿ケトン体が出ていないのは異常であり、それで低血糖があれば非常に危険な状態となります。

ではケトン体の評価はどうやってしたらいいのでしょうか？

ケトン体はグルコースが不足してくると、カテコールアミン、グルカゴンの刺激により遊離脂肪酸の動員によって肝臓で産生されます。そのためグルコース、遊離脂肪酸と同時に評価することが重要です。

尿のケトン体の検査は容易ですが、血中のケトン体の量を必ずしも反映しません。どれだけ血

中のケトン体が高くなっても 4+としてしか評価できませんし、尿ケトンではアセト酢酸のみをみていること、ケトン体が血中に増える場合はアセト酢酸も増えますが、むしろ 3 ヒドロキシ酪酸がより多く増えることから、血中ケトン体の状況を尿ケトンでは正確に評価ができないのです。

ですから、血液で総ケトン体を測定することが必要です。また、血液にケトン体が生理的範囲をこえて上昇してくると、ケトン体はカルボン酸なので、血液ガスで pH が酸性に傾きます。それが生理的範囲であれば、呼吸性の代償で pH は比較的保たれます。病的なケトン体の蓄積は、呼吸性の代償をこえるため、血液の pH、BE を見るのが重要となります。

明らかな低血糖があれば、血中のケトン体はケトアシドーシスといわれる総ケトン体が 7 mM すなわち 7,000  $\mu$ M に近づきます。もし明らかな低血糖があるのに血中ケトン体が 1,000-2,000  $\mu$ M しかなければ、ケトン体産生が悪いと考え、高インスリン状態なのか、脂肪酸  $\beta$  酸化とそれに続くケトン体産生が悪いのではと疑うことになります。

同時測定の際に遊離脂肪酸を総ケトン体で割った遊離脂肪酸/総ケトン体比は、もう 1 つの重要なパラメータです。通常はこの値は 1 に近く、0.5~2.5 の間にあります。もし遊離脂肪酸が動員されているのにケトン体が産生できなければ、この比は 2.5 をこえて、脂肪酸  $\beta$  酸化系やケトン体産生系の異常を疑うことになりますし、この比が空腹早期から 0.3 をきれば、遊離脂肪酸の動員以上にケトン体が血中に存在することになり、ケトン体の利用障害を疑います。

一般にケトン体産生、利用系ともに正常である周期性嘔吐症、ケトン血性低血糖症、空腹による低血糖症などではこの比は正常であり、これらの生理的なケトosis状態と異常なケトosis、ケトアシドーシスを区別することが可能です。

それでは最後に稀ですが先天性ケトン体代謝異常症のことを簡単に触れたいと思います。

ケトン体の産生系の異常症には、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症と HMG-CoA リアーゼ欠損症の 2 つが存在します。HMG-CoA リアーゼ欠損症は新生児マススクリーニングの 1 次対象疾患になっています。これらの疾患では、ケトン体を産生出来ないために、正常では低血糖をきたさない程度の空腹により、非ケトン性の低血糖症をきたします。

一方、ケトン体の利用系の異常症には、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症と  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症が

### 脂肪酸、ケトン体代謝の評価

FFA, グルコースと同時に評価

```
graph LR; A[脂肪組織] -- FFA --> B[肝臓]; B -- β酸化 --> C[ケトン]; C --> D[肝外組織]
```

FFA / 総ケトン体比  
正常 おおよそ 1 (0.5~2.5)  
脂肪酸代謝異常症, ケトン体産生障害 >2.5  
ケトン体利用障害 <0.3

検体はグルコース投与前の検体で

### ケトン体代謝異常症

**産生系の異常 (非ケトン性低血糖症)**  
ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症  
HMG-CoA リアーゼ欠損症  
(広義には脂肪酸  $\beta$  酸化系異常症)

**利用系の異常 (著しいケトアシドーシス)**  
サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症  
 $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症  
(モノカルボン酸トランスポーター 1 欠損症 ~ 日本で報告無し)

あります。これらの疾患では、ケトン体産生系は正常のため、ケトン体産生ストレスで血中ケトン体は著しく上昇し、10mM を軽くこえてきます。

ケトン体産生系の異常症も利用系の異常症も十分なグルコースが供給されていれば症状をきたさないことが特徴で、治療方針も食事間隔を長くしすぎない、ケトン体産生ストレス時には十分なグルコースを投与することが中心となります。

今日はケトン体代謝についてお話しさせていただきました。先天性ケトン体代謝異常症で検索して、ホームページをみていただくと詳しく説明しておりますので参考にしてください。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>

ケトン体代謝とその異常症

[www.ketone.jp/](http://www.ketone.jp/)