

症例報告

短期間の食思不振を契機に重篤なケトアシドーシスを発症した 脊髄性筋萎縮症の1例

乾 涼磨¹⁾ 藤原 悟^{1)*} 川本 未知¹⁾ 幸原 伸夫¹⁾

要旨：症例は脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy; SMA) II型の29歳女性。下気道炎で入院後、感染は速やかに改善したが食事は減少した。腹痛、嘔吐を契機に入院7日目に絶食状態に至ると約12時間後に意識障害を伴うショックとなりICUに入室した。代謝性アシドーシスと尿ケトン陽性からケトアシドーシスと診断、糖補充、インスリン持続静注により速やかに改善。慢性低栄養によるグリコーゲン不足に加え、骨格筋萎縮による糖新生不良やケトン体消費不良が重症ケトアシドーシスを引き起こしたと考えた。SMA患者で絶食後に意識障害を呈する場合、本病態を想起し速やかに治療を開始する必要がある。

(臨床神経 2020;60:268-271)

Key words：脊髄性筋萎縮症, 飢餓性ケトアシドーシス, 栄養

はじめに

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy; SMA) 患者における栄養療法に関するエビデンスは乏しい。今回我々は短期間の絶食状態を契機として重症ケトアシドーシスを発症したSMA II型の1例を経験した。同様の病態の報告は極めて稀であるが、SMAによる神経原性筋萎縮が飢餓状態での血中ケトン体濃度の急激な上昇に寄与した可能性がある。飢餓性ケトアシドーシスは早期に治療を開始すれば可逆性の病態であり、医療者に周知すべき重要な合併症の一つと考えられたため、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：29歳、女性

主訴：発熱、倦怠感

既往歴：なし。

家族歴：類症なし、血族婚なし。

生活歴：飲酒なし、喫煙なし。

現病歴：1歳で四つ這いができず、1歳6ヶ月でSMA II型と臨床的に診断された。その後の遺伝子解析ではSMN1遺伝子 exon 7 ホモ接合性欠失、exon 8 が1コピー、SMN2遺伝子 exon 7 が3コピー、exon 8 が2コピーと判明した。立位や自力歩行は獲得せずに12歳から側弯固定し、15歳から電動車椅子を使用している。日常生活動作には全介助を要するが、右前腕や手指はわずかに動くためパソコンや電動車椅子を操

作することができ、週5日は事務職に従事している。嚥下・呼吸機能低下による気道感染症で頻回の入院歴があったが、本人の意向で胃瘻造設やNPPV導入は行わず常食を摂取しており、普段のエネルギー摂取量は約600 kcal/日 (23 kcal/kg/日) であった。2017年4月中旬から発熱、咽頭痛、湿性咳嗽が出現した。経口抗菌薬を内服したが改善せず、その後悪寒戦慄や全身倦怠感もみられたため救急外来を受診し下気道炎の診断で入院となった。

入院時現症：身長140 cm、体重26 kg、血圧126/92 mmHg、脈拍92/分 (整)、SpO₂ 99% (室内気)、呼吸数36/分。吸引で白色の喀痰を認めたが、呼吸音は清。末梢冷感を認めず。

入院時検査所見：血液検査ではCRP 2.12 mg/dl と軽度の炎症反応上昇のみであり、その他異常を認めず、胸部CTでは肺野に浸潤影を認めなかった。

入院後経過：ウイルス性上気道炎の可能性もあったが、嚥下・呼吸機能低下を考慮し抗菌薬の点滴投与で治療を開始したところ、徐々に喀痰の量は減少し、解熱を得た。しかし、嗜好の問題で病院食の摂取が進まずその後も食事は普段の半分程度に減少していた。軽度の脱水がみられたため入院5日目に点滴を3号液から生理食塩水に変更したところ、入院7日目夕から全身倦怠感、腹痛、嘔吐が急に出現し経口摂取が全くできなくなった。その約12時間後の入院8日目朝に急激に意識レベルが低下しショック状態となったためICUに入室した。

ICU入室時現症：血圧84/56 mmHg、脈拍113/分 (整)、SpO₂ 98% (室内気)、呼吸数23/分 (Kussmaul呼吸)、体温37.1°C。

*Corresponding author: 神戸市立医療センター中央市民病院 [〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-1-1]

¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経内科

(Received October 22, 2019; Accepted December 17, 2019; Published online in J-STAGE on March 31, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001382

四肢末梢に冷感を認めた。神経学的所見ではGCS E2V3M1の意識障害を認め、瞳孔径に左右差はなかったが、眼位は分散しており対光反射は両側緩慢であった。

ICU入室時検査所見：動脈血液ガス分析ではpH 6.984, pCO₂ 21.9 mmHg, HCO₃⁻ 4.9 mEq/l, Cl⁻ 128 mmol/l, anion gap (AG) 17.7, base excess -25.8 mEq/l, 乳酸 0.5 mmol/l と AG 開大性の著明な代謝性アシドーシスを認め、尿定性ではケトン体が(4+)と強陽性であった。血算では白血球数が 25,600/μl まで増加していたが、CRPは 1.36 mg/dl と入院時より低下していた。肝腎機能は正常で、電解質では Na 148 mEq/l, K 3.0 mEq/l, P 1.6 mEq/l と低カリウム血症及び低リン血症を認めた。インスリン 10.2 μU/ml (基準値：2.0~8.0), C-ペプチド 2.13 ng/ml (基準値：0.30~2.50) とインスリン分泌不全はなく、その他内分泌系では ACTH 746pg/ml (基準値：7.2~63.3), コルチゾール 130 μg/dl (基準値：7.1~19.6), アドレナリン 0.67 ng/ml (基準値：0.17 以下), ノルアドレナリン 4.5ng/ml (基準値：0.15~0.57) といずれも上昇していた。血糖は 158 mg/dl で HbA1c は 5.0%。抗 GAD 抗体は陰性。血中ケトン体分画ではアセト酢酸 3,680 μmol/l (基準値：13~69), βヒドロキシ酪酸 8,170 μmol/l (基準値：76 以下) とβヒドロキシ酪酸優位に上昇していた。

ICU入室後経過：病歴と検査所見から糖尿病性ケトアシドーシス、アルコール性ケトアシドーシスは否定的であり、

飢餓性ケトアシドーシスが主病態と判断した。ICU入室後、重炭酸ナトリウムの点滴投与と、インスリン持続静注を開始し、それに伴い低下した血糖値や血中カリウム・リンなどの電解質を適宜点滴で補正したところ症状は速やかに改善し、翌日(入院9日目)朝には意識清明となりアシドーシスも補正された。飢餓性ケトアシドーシスの再燃を防ぐため、間接熱量計(CCM Express, パシフィックメディコ株式会社, 東京)を用いて安静時エネルギー消費量を実測すると約900 kcal/日(35 kcal/kg/日)であり入院前から慢性的な栄養摂取不足もあったことが示唆された。活動係数とともに算出した約1,000 kcal/日を目標とした栄養指導を行うと入院1ヶ月後には血中ケトン体濃度や尿ケトンが正常化し、再燃なく経過したため入院34日目に無症状で自宅退院した。

2018年4月に強い精神的ストレスにより食事が減少した後に、腹痛、嘔気、軽度の意識障害を発症し、入院加療を要した。また同年8月には食道異物により食事摂取が途絶えた約24時間後に頭痛、嘔気、倦怠感が出現したため、再入院を要した。いずれの入院時にも血液ガス分析ではAG開大性代謝性アシドーシスを呼吸性に代償している状態であり、尿検査では尿ケトンが(4+)と強陽性で、血中ケトンもβヒドロキシ酪酸優位に上昇していた(Fig. 1)。入院後は初回の経験から同様の病態と考え、点滴での糖補充を行うとケトアシドーシスは速やかに改善した。継続した糖補充が重篤なケトアシドー

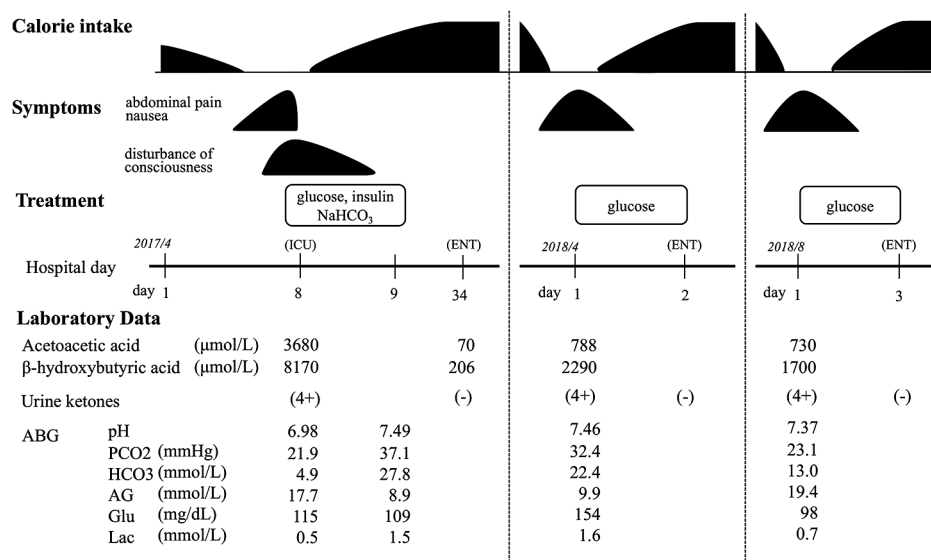


Fig. 1 Clinical course.

Even after improvement in the symptoms of lower tract infection, her food intake decreased to about half of her usual amount because hospital meals did not suit her taste. She gradually noticed abdominal pain and nausea from the 7th day of hospitalization, then could not eat anything on the following day. About 12 h after fasting, she presented with sudden impaired consciousness and was transferred to the intensive care unit. Based on arterial blood gas analyses and urine test results, she was diagnosed with fasting ketoacidosis. With continuous infusion of glucose, insulin, and a small amount of sodium bicarbonate, her ketoacidosis improved rapidly, and she recovered completely on the next morning. After that, we provided her nutritional guidance based on indirect calorimetric results, after which her food intake increased, and urine ketone body became negative. However, at 12 months and 16 months after discharge, ketoacidosis recurred twice within 24 hours of fasting state. Since she visited the hospital soon after the onset of each event, her ketoacidosis was milder than the first incident, and her condition quickly improved with glucose infusion only.

シスの発症予防には必須であるものと考え、何らかの原因で絶食状態に陥った時のためのブドウ糖錠剤や栄養剤の携帯、ケトosisによる腹痛や嘔気の出現時の早期受診を指導することで再発予防とした。

考 察

ケトアシドーシスとはケトン体の血中濃度上昇によりアシドーシスに至る状態であり、原因により糖尿病性、アルコール性、飢餓性の三つに大別される¹⁾。飢餓性ケトアシドーシスは稀であるが、妊娠²⁾、低炭水化物食³⁾、摂食障害⁴⁾等に関連して発症した報告が見られる。本症例は病歴や他の病態の否定から飢餓性ケトアシドーシスと診断したが、12時間という短期間の絶食状態や食事摂取不良を契機に重篤なケトアシドーシスを発症した点が特徴的であった。絶食状態でのエネルギー産生は肝臓に貯蔵されているグリコーゲン、骨格筋等に含まれるタンパク質、脂肪組織中の脂肪酸を用いて行われる。絶食後数時間で肝臓でのグリコーゲン分解や、タンパク質からの糖新生が始まり、末梢組織へのグルコース供給が行われる。それでもエネルギーが不足する場合に、脂肪酸のβ酸化により大量のアセチル CoA が産生され、ケトン体 (βヒドロキシ酪酸、アセト酢酸) の産生が始まる。ケトン体はグルコースに替わるエネルギー源として脳を含む末梢組織で利用されるが、ケトン体を消費する最大臓器は骨格筋である。健常人ではケトン体の血中濃度上昇は絶食後2~4日目から生じ、5,000 μmol/l を超えるほどの上昇には2週間を要すると言われているが⁵⁾、本症例では慢性的な栄養不足に約12時間の絶食状態が加わった初回発症時にはβヒドロキシ酪酸が

8,000 μmol/l 以上に、また8月の再発時には急に経口摂取ができなくなってから約24時間の絶食後に約2,000 μmol/l にと、いずれも急速な血中濃度上昇を呈していた (Fig. 1)。

短時間の絶食で著明なケトアシドーシスを呈した機序として、慢性的な栄養摂取不足によりグリコーゲンの貯蔵が不足していた点に加え、SMAによる神経原性筋萎縮のため糖新生の原料となる組織タンパク質が少ない点や産生されたケトン体の消費能力も低下している点が重なったことで、絶食後早期からケトン体が産生されやすく、また消費されにくい状態に陥っていたと考えた。初回発症時には、これとは別に発症の約48時間前に点滴を3号液から糖質を含まない生理食塩水に変更していたことも発症の要因となった可能性が考えられた。

SMAに関連したケトアシドーシスの報告は極めて稀であり検索しうる限り尿路感染症や術後のストレスを契機に再発を繰り返したSMA II型の成人例⁶⁾と、本例と同様に短期間の絶食後に飢餓性ケトアシドーシスを発症したSMA III型の成人例⁷⁾の2例のみであった。本症例と比較したものを表として示す (Table 1)。ケトosisによる腹痛、嘔吐などの腹部症状を前駆症状とした点は全例で共通しており、飢餓性ケトアシドーシスを発症した2例では絶食後それぞれ12時間、16時間という短期間で極めて重症なケトアシドーシスを呈していた。ケトアシドーシスの治療に関しては本症例と既報告で若干の差はあるものの、糖補充を主とした全身管理により全例で転帰は良好であり、早期の治療介入が重要であることが示唆される。

SMA患者では体組成が健常人とは異なるため、Harris-Benedictの式などによる安静時必要エネルギー消費量 (Resting Energy

Table 1 Clinical characteristics and laboratory data in our patient and previously reported.

Author, year	Our patient	Mulroy E et al. 2016 ⁶⁾	Lakkis B et al. 2018 ⁷⁾
Age/Sex	29/F	50/M	36/M
Height/Weight/BMI	140 cm/26 kg/13.3	NA/NA/16.4	174 cm/71 kg/23.0
Type of SMA	II	II	III
Trigger	Starvation	Infection, operation	Starvation
Clinical symptoms	Abdominal pain, vomiting, disturbance of consciousness	Abdominal pain, vomiting	Abdominal pain, vomiting
Serum pH	6.984	7.09	7.09
Serum pCO ₂ (mmHg)	21.9	31.0	18.8
Serum HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	4.9	8.8	8.0
Serum anion gap (mmol/l)	17.7	27.2	36.0
Serum lactate (mmol/l)	0.5	2.2	1.0
Serum glucose (mg/dl)	158	59	79
Urine ketone	4+	4+	NA
Serum β-hydroxybutyric acid (μmol/l)	8,170	NA	7,280
Treatment	50% dextrose, insulin, sodium bicarbonate	50% dextrose	Intravenous hydration, 50% dextrose, sodium bicarbonate

BMI: body mass index, NA: not available, SMA: spinal muscular atrophy.

Expenditure; REE) 推定の有用性は乏しいと言われている⁸⁾。また間接熱量計を用いた REE 測定値の正確性についても定説はないため、ベッドサイドで簡潔に適切なエネルギー投与量を決定することは難しい。本症例では間接熱量計で測定した値と活動係数をもとに算出した約 1,000 kcal/日 を目標に食事指導をしたところ結果的に尿ケトン値は正常化した。他の SMA 症例でもそれが適用できるかは不明である。本症例では、定期的に施行した尿定性検査でのフォローを継続した尿ケトンの結果がその直前の食事量と概ね相関して推移していた。SMA 患者の継続的な栄養評価においては尿ケトン体の検出が簡便な栄養状態不良のマーカーとして利用できる可能性が考えられた。

SMA 患者は骨格筋の減少によりアミノ酸からの糖新生が少なく、ケトン体の産生が起きやすい。またケトン体消費の主座である骨格筋が減少しているため血中ケトン体濃度が上昇しやすい状態にある。そのため短期間の絶食でもケトアシドーシスを呈するリスクがあり注意が必要である。既報告の 2 例と本例の経過から、本病態は早期に治療できれば可逆性のものと考えられるため、SMA 患者が絶食後に腹痛、嘔吐などの消化器症状を前駆症状とし意識障害を呈した場合には、本病態を想起し速やかに治療を開始する必要がある。また、体調不良や食思不振の時でも継続的にエネルギーを補給し続けることが発症予防に重要である。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 福井次矢, 黒川 清. アシドーシスとアルカローシス. デニス L, カスパー. ハリソン内科学. 第 5 版. 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2017. p. 322-331.
- 2) Frise CJ, Mackillop L, Joash K, et al. Starvation ketoacidosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167:1-7.
- 3) Shah P, Isley WL. Ketoacidosis during a low-carbohydrate diet. *N Engl J Med* 2006;354:97-98.
- 4) Raman V, Cohen RA. Hypomagnesemia in a patient with an eating disorder. *Am J Kidney Dis* 2018;71:A12-A14.
- 5) Weissel M, Stummvoll HK, Kolbe H, et al. T3 Metabolism in starvation. *N Engl J Med* 1979;301:163-164.
- 6) Mulroy E, Gleeson S, Furlong MJ. Stress-induced ketoacidosis in spinal muscular atrophy: an under-recognized complication. *J Neuromuscul Dis* 2016;3:419-423.
- 7) Lakkis B, El Chediak A, Hashash JG, et al. Severe ketoacidosis in a patient with spinal muscular atrophy. *CEN case reports* 2018;7:292-295.
- 8) Moore GE, Lindenmayer AW, McConchie GA, et al. Describing nutrition in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Neuromuscul Disord* 2016;26:395-404.

Abstract

Severe ketoacidosis induced by short-term starvation in a patient with spinal muscular atrophy

Ryoma Inui, M.D.¹⁾, Satoru Fujiwara, M.D.¹⁾, Michi Kawamoto, M.D.¹⁾ and Nobuo Kohara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital

We report a case of a 29-year-old woman with spinal muscular atrophy (SMA) type II who developed severe ketoacidosis after short-term starvation. She was hospitalized with lower respiratory tract infection. Although her symptoms improved after administration of intravenous antibiotic agents, her food intake gradually decreased. On the 7th day of hospitalization, she experienced abdominal pain followed by vomiting, after which she was unable to eat. Approximately 12 h later, she suffered from shock, accompanied with disturbance of consciousness, and she was admitted to the intensive care unit. She was diagnosed with ketoacidosis based on arterial blood gas analyses and urine test results. On receiving continuous infusion of glucose and insulin, her ketoacidosis was rapidly resolved and her symptoms completely recovered by the next day. To prevent the recurrence of ketoacidosis, we provided a diet plan based on indirect calorimetry results. However, ketoacidosis recurred twice, at 12 months and 16 months after discharge, both within 24 h of the onset of the fasting state. In addition to insufficient glycogen storage because of chronic malnutrition, poor gluconeogenesis or poor ketone body consumption due to skeletal muscle atrophy was believed to increase the risk of acute-onset, severe ketoacidosis after short-term starvation. Clinicians must note that patients with SMA are prone to ketoacidosis and that they must be promptly treated.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:268-271)

Key words: spinal muscular atrophy, fasting ketoacidosis, nutrition.