

特殊ミルクの適応症と 食事療法ガイドライン

～ 先天代謝異常症から内分泌、腎、消化器、神経疾患まで ～

平成24年度 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳(特殊ミルク)の
効果的な使用に関する研究(H24-特別-指定-026)



目次

I. 特殊ミルクについて	5
II. 適応症の概要と食事療法について	
A. 糖質代謝異常症 糖原病 I 型、ガラクトース血症、原発性乳糖不耐症	11
B. アミノ酸代謝異常症 フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、チロジン血症 I 型	17
C. 尿素回路異常症 高アンモニア血症 (OTC 欠損症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症)、アルギニン血症	27
D. 有機酸代謝異常症 メチルマロン酸・プロピオン酸血症、グルタル酸尿症 I 型、イソ吉草酸血症	33
E. 脂肪酸代謝異常症 極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	43
F. 小児腎疾患 小児慢性腎臓病	49
G. 小児内分泌疾患 特発性高カルシウム血症、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全	53
H. 小児神経疾患 小児難治性てんかん、GLUT1 欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	59
I. 小児消化器疾患 新生児・乳児胆汁うっ滞症、シトルリン欠損症、嚢胞線維症	75
J. 小児外科疾患 胆道閉鎖症、リンパ管腫症	83
III. 食事療法ガイドライン	87
先天代謝異常症	
小児慢性腎臓病	
小児難治性てんかんに対するケトン食療法	





はじめに

世界で初めて、ビッケル博士らにより特殊ミルクを用いてフェニルケトン尿症の治療が行われたのが1953年である。その後、早期発見のための新生児マススクリーニングシステムがガスリー博士らにより開発され、わが国でも1977年より全国的に開始された。特殊ミルクが開発されてから60年が経過し、多くの新しい知見が集積しつつある。治療用特殊ミルクの使用も当初の先天代謝異常症だけでなく、現在は電解質代謝、腎臓、内分泌、消化器、神経等の各疾患にまで拡大されてきている。

今回、本研究班では特殊ミルクの適応疾患の整理と食事療法における特殊ミルクのエビデンスを収集したが、その成果をもとに冊子「特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン」を作成した。この冊子では治療に特殊ミルクが用いられる10分野の疾患について、その概要と特殊ミルクの有用性についてのエビデンスをまとめ、最後に代表的な先天代謝異常症と小児慢性腎臓病、難治性てんかんに対する食事療法のガイドラインと具体的な献立表を示した。本冊子の特徴は、初めて腎、神経疾患など先天代謝異常症以外の分野の疾患をも対象として特殊ミルクの有用性について解説したところにある。

本冊子が日常臨床の場で特殊ミルクを用いた治療に携わる皆様にとって、お役に立てれば幸いである。

平成25年3月

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳（特殊ミルク）の効果的な使用に関する研究」

研究代表者 大浦 敏博（仙台市立病院小児科・東北大学非常勤講師）

I. 特殊ミルクについて

1. 特殊ミルク事業の発足

1977年（昭和52年）に我が国で新生児マススクリーニング事業が開始され、先天代謝異常症の治療に必要な特殊ミルクの安定供給が課題となった。1980年（昭和55年）12月に厚生省母子保健課の指導で特殊ミルク共同安全開発事業が発足し、母子愛育会に特殊ミルク事務局が置かれた。この事業は先天代謝異常症マススクリーニングにより発見された患児およびその他の先天代謝異常症患児の治療のために使用される「登録特殊ミルク」の改良開発と安定供給を基本とした。

2. 特殊ミルクの種類

特殊ミルクは先天代謝異常症のみならず、最近ではアレルギー、電解質代謝、腎、内分泌、消化器、神経等の疾患の治療にも用いられ、栄養成分を調整した治療用ミルクと定義される。我が国で使用されている特殊ミルクとして特殊ミルク共同安全開発事業で扱っている登録品目と登録外品目がある。登録特殊ミルクは先天代謝異常症の治療に用いられるものであり、国からの補助とメーカー負担により無料で供給される。医師が特殊ミルク事務局に依頼し、承認を受けた後発送される。登録外特殊ミルクは全額メーカーが負担しており、医師が特殊ミルク事務局に依頼する。

特殊ミルクにはさらに医薬品と市販品が存在する。医薬品の入手には医師の処方箋が必要である。市販品は各乳業メーカーにより有料で販売される。特殊ミルク一覧を表1～4に示した。

3. 特殊ミルクの分類表

特殊ミルクの費用、入手方法を分類ごとにまとめたのが表5である。登録及び登録外特殊ミルクの申請方法は特殊ミルク事務局のホームページに記載されているのでご覧いただきたい。

特殊ミルク事務局のURL: <http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>

表1 登録特殊ミルクリスト

分類	主な適応症	記号	品名	缶容量 (kg)	賞味期限 (製造月より)
糖質代謝異常	• ガラクトース血症	110	明治ガラクトース除去フォーミュラ (可溶性多糖類・ブドウ糖含有)	0.40	12ヶ月
	• 原発性乳糖不耐症	MC-2	森永無乳糖乳 (可溶性多糖類・グルコース含有)	0.40	
	• 肝型糖原病	GSD-D	明治糖原病用フォーミュラ (乳たんぱく質・昼間用)	0.40	12ヶ月
		GSD-N	明治糖原病用フォーミュラ (乳たんぱく質・夜間用)	0.40	
		8007	明治糖原病用フォーミュラ (大豆たんぱく質・昼間用)	0.40	
8009	明治糖原病用フォーミュラ (大豆たんぱく質・夜間用)	0.40			
蛋白質・アミノ酸代謝異常	• フェニルケトン尿症	A-1	雪印フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末	1.00	12ヶ月
		MP-11	森永低フェニルアラニンペプチド粉末	0.35	24ヶ月
	• ホモシスチン尿症 • 高メチオニン血症	S-26	雪印メチオニン除去粉乳	1.20	12ヶ月
	• チロジン血症	S-1	雪印フェニルアラニン・チロシン除去粉乳	1.20	12ヶ月
	• 高アンモニア血症 • シトルリン血症 • アルギニノコハク酸尿症 • 高オルニチン血症	S-23	雪印蛋白除去粉乳	1.20	12ヶ月
	7925-A	明治高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ	0.35	12ヶ月	
有機酸代謝異常	• メチルマロン酸血症	S-10	雪印イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン除去粉乳	1.20	12ヶ月
	• プロピオン酸血症 • メチルマロン酸血症	S-22	雪印イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳	1.20	12ヶ月
	• グルタル酸血症1型	S-30	雪印リジン・トリプトファン除去粉乳	1.20	12ヶ月
	• イソバレリン酸血症 • ロイシン過敏性低血糖症 • Nesidioblastosis	8003	明治ロイシン除去フォーミュラ	0.40	12ヶ月
	• 特発性高カルシウム血症	206	明治ビタミンD無添加・低カルシウムフォーミュラ	0.35	12ヶ月
電解質代謝異常	• 副甲状腺機能低下症 • 偽性副甲状腺機能低下症	720	明治低リンフォーミュラ	0.40	12ヶ月
	8110	明治低カリウム・低リンフォーミュラ	0.40		
	• 副腎皮質機能不全	MM-5	森永低リン乳	0.40	
		507-A	明治低カリウム・高ナトリウムフォーミュラ	0.40	12ヶ月
その他 (1)	• 極長鎖アル・CoA 脱水素酵素欠損症 • シトルリン欠損症	721	明治必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ	0.35	12ヶ月
その他 (2)	• 嚢胞性線維症	605-MCT	明治 MCT・アミノ酸フォーミュラ	0.40	12ヶ月
		ML-3	森永蛋白質加水分解 MCT 乳	0.40	12ヶ月
その他 (3)	• グルコーストランスポーター1欠損症 • ビルビン酸脱水素酵素複合体異常症	817-B	明治ケトンフォーミュラ	0.25	12ヶ月
	計	25 品目			

★上記特殊ミルクは、国の助成事業として無償で供給されます。

★上記特殊ミルクの申請は、「特殊ミルク供給申請書」にて特殊ミルク事務局にFAXで送信して下さい。

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表2 登録外特殊ミルクリスト

分類	主な適応症	記号	品名	缶容量 (kg)	賞味期限 (製造月より)
ア代 ミ謝 ノ異 酸常	•アルギニン血症	8103	明治アルギニン血症用フォーミュラ	0.40	12ヶ月
電 解 質 代 謝 異 常	•副腎皮質機能不全	MM-2	森永低カリウム乳	0.40	12ヶ月
	•心、腎疾患	801	明治低たんぱく・低ミネラルフォーミュラ	0.35	12ヶ月
		502	明治中たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ	0.40	12ヶ月
		303	明治高たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ	0.40	12ヶ月
		8806	明治低カリウム・中リンフォーミュラ	0.35	12ヶ月
		MP-2	森永低蛋白質低塩乳	0.40	12ヶ月
	•特発性高カルシウム血症	MM-4	森永低カルシウム乳	0.40	12ヶ月
(登録特殊ミルク適応症以外の症例)	MM-5	※森永低リン乳	0.40	12ヶ月	
吸 収 障 害	•脂質吸収障害症	810	明治低脂肪フォーミュラ	0.40	12ヶ月
		ML-1	森永低脂肪乳	0.30	12ヶ月
	•原発性各種糖質脂質吸収障害症	603	明治無糖 MCT フォーミュラ	0.20	12ヶ月
そ の 他	•小児難治性てんかん	817-B	** 明治ケトンフォーミュラ	0.25	12ヶ月
	計	13品目			

★上記特殊ミルクは、乳業会社のご協力により無償で供給致します。

★上記特殊ミルクの申請は、「特殊ミルク供給申請書」にて特殊ミルク事務局にFAXで送信して下さい。

★*印 MM-5は、登録品MM-5と同じ製品です。適応外には、登録外の製品をご紹介します。

★**印 817-Bは、登録品817-Bと同じ製品です。適応外には、登録外の製品をご紹介します。

表3 市販品特殊ミルクリスト

分類	主な適応症	品名	内容量(g)	価格(円)	賞味期限(製造月より)
糖質代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> •ガラクトース血症 •乳糖不耐症 •一過性下痢症 •難治性下痢症 	明治ラクトレス	14g×10	670	18ヶ月
		森永ノンラクト	350	1,200	18ヶ月
		和光堂ボンラクトi	360	1,100	24ヶ月
吸収障害	<ul style="list-style-type: none"> •脂質吸収障害症 	明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ	350	3,500	18ヶ月
		明治MCTフォーミュラ	350	3,500	18ヶ月
その他	<ul style="list-style-type: none"> •ミルクアレルギー •卵、大豆アレルギー •ガラクトース血症 •難治性下痢症 	明治ミルフィーHP	7.25g×12	500	18ヶ月
			850	2,700	
	<ul style="list-style-type: none"> •ミルクアレルギー •卵、大豆アレルギー •難治性下痢症 •ガラクトース血症 •術前術後の栄養補給 •消化器系疾患児の栄養補給 	明治エレメンタルフォーミュラ	17g×20	2,900	18ヶ月
計	<ul style="list-style-type: none"> •ミルクアレルギー •大豆、卵等たんぱく質不耐症 	森永ニューMA-1	350	1,600	18ヶ月
			850	3,500	
		森永MA-mi	350	1,300	
			850	3,100	
計		10品目			

★上記特殊ミルクは、有料となります。

★上記特殊ミルクの供給は、直接製造・販売会社にお問い合わせ下さい。

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表4 薬価収載品

分類	製造販売元：雪印メグミルク 発売元：ビーンスターク・スノー
アミノ酸代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> ・フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」 ・ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」
	2品目

表5 特殊ミルク分類表

	医薬品目	登録品目	登録外品目	市販品目
分類	医療用医薬品（使用には、医師の処方箋が必要）。	特殊ミルク共同安全開発委員会により、一定の基準の元に品質や成分、使用方法が検討された品目。	乳業会社の負担により製造されている。一定の基準の元に品質や成分、使用方法が検討された品目。	乳業会社により販売されている。
費用	健康保険適用。小児慢性特定疾患治療研究事業により医療費の一部を公費負担(20歳未満)。	公費、乳業会社負担により無料(20歳未満)。	乳業会社の負担により無料。	有料。
入手方法	医師が薬局に処方箋で指示する(処方箋がないと薬局では買えません)。	医師が特殊ミルク事務局宛に「特殊ミルク供給申請書」にて FAX で依頼し、承認を受ける。	医師が特殊ミルク事務局宛に「特殊ミルク供給申請書」にて FAX で依頼する。	各乳業会社の支店に問い合わせる。(一部薬局に置かれている場合もあり)。
適応条件	適応疾患に使用する。	(1)先天性代謝異常症であること。 (2)年齢が20歳未満であること。	原則として先天性代謝異常症であること。各乳業会社にお問い合わせ下さい。	適応疾患に使用する。
参考ミルクリスト	表4	表1	表2	表3



II. 適応症の概要と食事療法について

A. 糖質代謝異常症

1. 糖原病 I 型 (von Gierke 病)

1) 概念

グルコース-6-ホスファターゼ (Glucose -6-phosphatase, G6Pase) の活性低下により、グルコース-6-リン酸 (Glucose-6-phosphate, G6P) からグルコースの産生が出来ず低血糖を来し、肝腎に多量のグリコーゲンが蓄積する。G6Paseの欠損によるIa型とG6Pをミクロソーム内に運ぶ輸送系であるG6Pトランスロカーゼの欠損によるIb型に分類される¹⁾²⁾。糖原病の約50%を占め、頻度は約10万人に一人である²⁾。

2) 病態生理 (図1)

低血糖時には主にグリコーゲン分解系や糖新生系由来のG6PがG6Paseによりグルコースに転換され血糖が維持される。本症ではG6Pase活性が低下しているためG6Pからグルコースへの転換ができず、数時間の絶食で低血糖を生じる。産生されたG6Pはグルコースに転換されないため解糖系に流れ、高乳酸血症をもたらす。また低血糖によるインスリン分泌低下、グルカゴンの上昇により脂肪組織から脂肪酸が遊離し血中遊離脂肪酸が上昇する。この高遊離脂肪酸血症と解糖系亢進によるグリセロール-3リン酸の増加は高トリグリセリド血症を引き起こす。一方、アデノシン二リン酸産生の過剰、G6Pからペントースリン酸経路によるプリン合成増加、高乳酸血症による腎での尿酸排泄低下により高尿酸血症を呈する¹⁾²⁾。Ib型では好中球減少とそれに伴う細菌感染症をしばしば認める¹⁾²⁾。

3) 臨床症状・合併症

乳児期より著明な肝腫大と低血糖を呈する。低血糖の程度は様々でけいれん発作を繰り返す症例から無症状例まで存在する。腎尿細管にもグリコーゲンの蓄積が見られ腎腫大も呈するが脾腫は見られない。その他低身長、皮下脂肪蓄積による人形様顔貌、血小板機能障害による鼻出血が特徴である。Ib型では易感染性を伴う¹⁾²⁾。

年長になると腎障害の進行による腎不全、高血圧、高尿酸血症による痛風、肝腫瘍、肺高血圧症などを合併する事がある。また高脂血症による皮膚の黄色腫や膵炎を伴う例もある¹⁾²⁾。Ib型では炎症性腸疾患の合併が知られている¹⁾。

4) 臨床検査

空腹時の低血糖に加えて高乳酸血症、高脂血症、高尿酸血症、肝機能障害が特徴である。Ib型では好中球減少が見られる¹⁾²⁾。

5) 診断

空腹時に低血糖、高乳酸血症があり、グルコース投与で乳酸値が低下すればI型が強く疑われる。確定診断は末梢血を用いた遺伝子診断が第一選択である。日本人では高頻度変異であるIa型のg727t (c. 648G>T)、Ib型のW118Rを優先的にスクリーニングする³⁾⁴⁾。

6) 治療

① 食事療法

糖原病I型では体内でグルコースを産生する最終段階の酵素であるG6Paseが欠損しているため血糖を維持できず、頻回に糖質を摂取しなければ低血糖をきたす。治療の目標は血糖を正常範囲に維持する事であり、常に70mg/dl以上にすることで、肝腫大や高乳酸血症などの異常所見の改善が期待できる¹⁾。

糖原病I型の食事療法ではエネルギーを同年齢の健常児と同じく与え、糖質：脂質：たんぱく質の配分比 (%) を70～75：15～17：10～13と高炭水化物食にする⁵⁾。血糖維持を目的に頻回食、夜間胃

内持続注入 (Nocturnal intragastric feeding, NIGF)、中心静脈栄養、未調理コーンスターチ (uncooked cornstarch, UCS) 療法等様々な治療法が考案されている¹⁾。乳糖、蔗糖、ガラクトース、フルクトースはG6Pに代謝された後グルコースに転換されず、蓄積したG6Pが高尿酸血症を増悪させるので糖質摂取量全体の5%以内に制限する¹⁾⁵⁾。

a) 乳児期

一般調製粉乳を中止し、乳糖を含まない糖原病用ミルクに変更する。通常3時間程度絶食にすると低血糖になるので、必要量を8分割して与える。夜間の哺乳が困難であればNIGFを行う。その場合、1日の総カロリーの約1/3を糖原病用ミルク (夜間用) でNIGFにより与え、昼間は総カロリーの約2/3を糖原病用ミルク (昼間用) で3時間ごとに投与する。NIGFに際しては経鼻チューブを胃内に挿入し、ポンプを用いて持続的に注入する。事故抜管やポンプの故障により低血糖が生じる危険性があるので注意する。

b) 幼児期

食事が主体になるので特殊ミルクはその分減量させ、UCS療法を併用する。UCSは腸管内で徐々に分解・吸収されるため血糖維持に有用である。従来、消化酵素の未熟な乳児では、コーンスターチによる血糖維持効果は少ないとされていたが、ミルクに混ぜて投与することにより、血糖が維持されることが分かり、低年齢でも使用されるようになってきている⁶⁾⁷⁾。夜間の血糖維持法に関しては症例ごとに検討が必要であるが、より低年齢ではNIGFが、高年齢ではコーンスターチが用いられている²⁾。表1の症例1に実際の食事例を記載した⁸⁾。

c) 学童期以降

年長になるにつれ、低血糖の症状は出にくくなる。1回1.5~2g/kgのUCS摂取により日中では5~6時間、夜間では8時間近く低血糖が予防できる。通常1日3回の食事と6時間ごとのUCS投与が行われるが、生活パターンや補食の有無により適宜調節する。表1の症例2に実際の食事例を記載する⁸⁾。

②薬物療法

高尿酸血症にはアロプリノールを投与する。高脂血症に対しては抗高脂血症剤が用いられるが、コントロール不良例では効果は期待できない。肝腫瘍合併例やコントロール不良例には肝移植も考慮すべきである。Ib型患者の好中球減少に対しては顆粒球コロニー形成刺激因子製剤が用いられる¹⁾。

7) 経過・予後

食事療法の管理がよく低血糖がコントロールされれば検査所見の改善、発育の正常化がみられる¹⁾。生涯に亘る長期の管理が重要であり、成人期以降の腎障害、肝腫瘍の有無が予後を決定する主要因である。死亡率は約4%とされる²⁾。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

我が国では糖原病治療用特殊ミルクとして (株) 明治の糖原病用フォーミュラ昼間用 (GSD-D)、夜間用 (GSD-N) および牛乳アレルギーのある患者用に大豆たんぱくを用いた昼間用 (8007) と夜間用 (8009) が登録品として供給されている。GSD-DとGSD-Nの組成を表2に示すが、乳糖を可溶性多糖類、ブドウ糖に置換しているのが特徴である⁹⁾。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

糖原病I型では乳糖摂取を制限し、高炭水化物食を用いた頻回食が必須である。GSD-D、GSD-Nともに糖質としては可溶性多糖類、グルコースが用いられており、浸透圧の調節が図られている。高尿酸血症を予防するため蛋白はプリン体含有蛋白質の制限を行い、高脂血症を防ぐため脂肪エネルギー比を低くしている。GSD-Nは脂肪を含まず、糖質が主体のミルクで、睡眠中の低血糖を防止するためのNIGFに最適である。特殊ミルクを用いて頻回食、NIGFを行った糖原病I型36例 (5か月~27歳) を対象とした調査では、全例で身長が増加、検査データの改善が得られたと報告されている⁹⁾。

欧米でも我が国同様に肝型糖原病に対して乳糖、ショ糖を含まない特殊ミルク（Prosobee[®] や Nutramigen[®] など）が用いられ、その有用性が確かめられている⁷⁾。しかし夜間用のミルクは欧米では開発されておらず、NIGFには昼間と同じミルクやグルコースもしくはグルコースポリマーを用いている¹⁾⁶⁾⁷⁾。

糖原病I型62例（3～35歳）を対象とした全国調査では、糖原病用ミルクの使用例は45例（73%）、平均4.2±6.2歳であったが、UCSの使用例は44例（71%）、平均7.2±5.9歳でありミルク使用例より高年齢であった¹⁰⁾。すなわち、乳幼児期の治療には糖原病用ミルクが主に用いられ、学童期以降は徐々に特殊ミルクを減量しUCS療法に移行していると考えられた。

糖原病用ミルクは昭和63年5月に「GSDフォーミュラN明乳」及び「GSDフォーミュラD明乳」として医薬品としての製造が承認された。しかし、薬事法の改正により医薬品としての製造・品質管理が厳しくなったため、明治乳業より薬価基準収載削除願いが出され、平成21年3月31日医薬品から削除され、その後、登録品扱いとなっている。

10) 治療に関する今後の展望

特殊ミルクを用いた頻回食、NIGF、UCS療法の導入により、糖原病I型の予後は改善した。しかし、腎不全、高血圧、痛風、肝腫瘍などの合併症が思春期以降生じることが多く、その原因として診断時年齢が遅いことと治療コンプライアンスの低下が関係していると考えられている¹⁰⁾。早期診断及び生涯に亘り治療が継続できる体制を整える必要がある。

参考文献

- 1) Chen YT: Glycogen storage diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. McGraw-Hill, New York, 1521-1551, 2001
- 2) 乾 幸治. : 糖原病I・III・VI・VIII型. 小児内科35増刊号「小児疾患診療のための病態生理2」391-397、2003
- 3) Akanuma J et al.: Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. Am J Med Genet 91:107-12, 2000.
- 4) Hou DC et al.: Glycogen storage disease type Ib: structural and mutational analysis of the microsomal glucose-6-phosphate transporter gene. Am J Med Genet 86:253-7, 1999.
- 5) 特殊ミルク共同安全開発委員会編集. わかりやすい肝型糖原病食事療法. 母子愛育会、1-15、2003.
- 6) Wolfsdorf JL, et al.: Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. J Pediatr. 117(3):384-91, 1990.
- 7) Goldberg T & Slonim AE: Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. J Am Diet Assoc. 93:1423-30, 1993.
- 8) 大浦敏博. 糖原病I型. 小児科臨床62巻 増刊号、529-532、1999.
- 9) 北川照男他: 肝型糖原病治療用特殊ミルク（明治8002、8005、8007、8009）の臨床試験成績. 特殊ミルク情報13:38-49、1986.
- 10) 乾幸治. von Gierke病. 小児内科33:929-934、2001

2. ガラクトース血症

1) 概念

ガラクトース代謝に関与する酵素の先天性異常で、血中ガラクトース (Galactose, Gal)、ガラクトース-1-リン酸 (Galactose-1-phosphate, Gal-1-P) が上昇する疾患である¹⁾。I型のガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ (Galactose-1-phosphate uridylyltransferase, GALT) 欠損症、II型のガラクトキナーゼ (Galactokinase, GALK) 欠損症、III型のUDPガラクトース-4'-エピメラーゼ (Uridine diphosphate galactose-4'-epimerase, GALE) 欠損症が知られており、常染色体劣性遺伝である。わが国では新生児マススクリーニングの対象疾患となっており、その頻度は、GALT欠損症、GALK欠損症が約100万人に一人、GALE欠損症は5~7万人に一人とされる²⁾。

2) 病態生理¹⁾²⁾

乳糖は小腸粘膜上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によりGalとグルコースに分解、吸収される。Galは門脈を經由して肝臓に取り込まれ、Leloir経路で主に代謝される (図2)。Galの蓄積は水晶体内でアルドース還元酵素によりガラクトチオールに転換され、浸透圧の上昇により水晶体が混濁し、白内障を生じる。Gal-1-Pの蓄積は肝細胞などに強い臓器障害をもたらす。UDP-Galの蓄積による臓器障害の報告はない。

3) 臨床症状¹⁾

I型ではGal-1-Pの蓄積による細胞障害作用のため、哺乳開始後早期より食欲不振、不機嫌などの症状とともに嘔吐、下痢などの消化器症状が出現し体重増加不良となる。さらに肝障害の進行により黄疸、肝腫大、出血傾向を呈し、筋緊張低下、大腸菌による敗血症、髄膜炎、白内障などを併発する。早期に乳糖除去ミルクを開始しなければ致死的な疾患で、生存しえても知能障害を合併する。II型は白内障が唯一の症状であり、III型は無症状である末梢型とI型類似の症状をもつ全身型があるが、わが国で全身型の報告はない。

4) 臨床検査と診断

I型はGalとGal-1-Pの両者が著増する。生化学検査では肝障害、腎尿細管障害が特徴である。II型はGalの著増を認めるがGal-1-Pは検出しない。III型はGalの軽度増加と、Gal-1-Pの増加がある。新生児マススクリーニングではGal上昇に加えて、ポイトラー法が陽性であればI型と診断できる。確定診断のためには赤血球を用いた酵素活性を測定が必要である。

5) 治療

本症が疑われたら速やかに母乳、一般調製粉乳を中止し、乳糖除去ミルクを開始する。離乳期以降は乳製品と乳糖を含む食品の摂取を禁ずる。乳糖、牛乳、脱脂粉乳は食品中 (例えばパンなど) に広く使用されているので、市販品についてはその組成を確認する。乳糖以外にもガラクトースを多く含む食品 (トマト、スイカ、味噌や醤油などの発酵食品) があるので注意する³⁾。III型の末梢型では治療は不要である。

6) 経過・予後

新生児マススクリーニングの対象疾患であり、早期発見・治療が行われ予後良好である。I型では早期治療にもかかわらず卵巣機能不全、精神運動発達遅滞、運動失調を合併する例が報告されている。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

現在特殊ミルク事務局よりガラクトース除去フォーミュラ (明治110) と無乳糖乳 (森永MC-2) が登録品として供給されている。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

わが国では新生児マススクリーニングで早期発見され、乳糖除去ミルクによる早期治療が行われて

おり、予後良好である。乳糖除去ミルクは授乳期の治療に非常に有用である¹⁾。

参考文献

- 1) Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. In: Scriver CR, Childs B, editors. The metabolic & molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 1553-1587.
- 2) 岡野善行. ガラクトース血症. 小児内科44巻増刊号, 小児疾患の診断治療基準. 2012. 152-153.
- 3) 小林博司. 糖質代謝異常症. 小児臨床栄養学 (児玉、玉井、清水 編集)、診断と治療社; 248~253, 2011.

3. 原発性乳糖不耐症

1) 概念

原発性 (先天性) 乳糖不耐症とはラクターゼ (乳糖分解酵素) の先天的欠損により難治性下痢をきたす疾患である。我が国での報告は数例のみで極めて稀と考えられている¹⁾。

2) 病態生理

乳糖はラクターゼによってグルコースとガラクトースに分解され、単糖として吸収される。ラクターゼは小腸粘膜絨毛に存在する刷子縁に発現しており、その活性が欠損していると乳糖が消化吸収されずに腸管内に残存し、浸透圧性下痢を引き起こす。さらに乳糖は大腸の腸内細菌により分解され、水素ガスやメタンなどの気体や有機酸 (乳酸、酪酸) を生じ、腹部膨満、腹痛、下痢をもたらす。便はpH5.5以下となり、水様性で酸臭を発生する²⁾。

3) 臨床症状

哺乳開始後より水様性下痢、嘔吐がみられ、高度の脱水、栄養障害を引き起こす。

4) 臨床検査と診断

上記症状と酸性便 (pH5.5以下)、便中還元糖検査 (クリニテスト[®]) が陽性であれば、乳糖不耐症を疑う。乳糖除去ミルクで改善し、乳糖負荷で血糖値の上昇がなく、消化器症状が再現すれば診断できる。確定診断にはラクターゼ遺伝子の解析が有用である³⁾。

5) 治療

授乳期には乳糖除去ミルクを投与する。離乳期以降は乳糖を含まない食品を与える。

6) 経過・予後

乳糖除去食を行うことで、予後は良好である。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

現在特殊ミルク事務局よりガラクトース除去フォーミュラ (明治110) と無乳糖乳 (森永MC-2) が登録品として供給されている。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

極めて有用。

参考文献

- 1) 山下文雄: 乳糖不耐症. 代謝19巻10臨増、468-469、1982.
- 2) 田尻 仁: 2次性乳糖不耐症. 小児科45 (13)、2285-2289、2004.
- 3) Uchida N.: Two Novel Mutations in the Lactase Gene in a Japanese Infant with Congenital Lactase Deficiency. Tohoku J Exp Med 227, 69-72, 2012

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

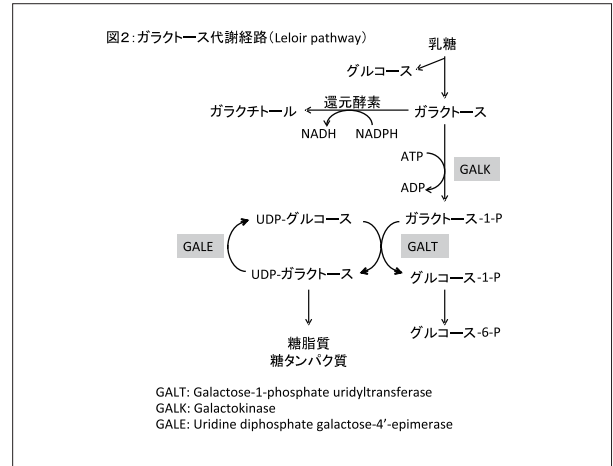
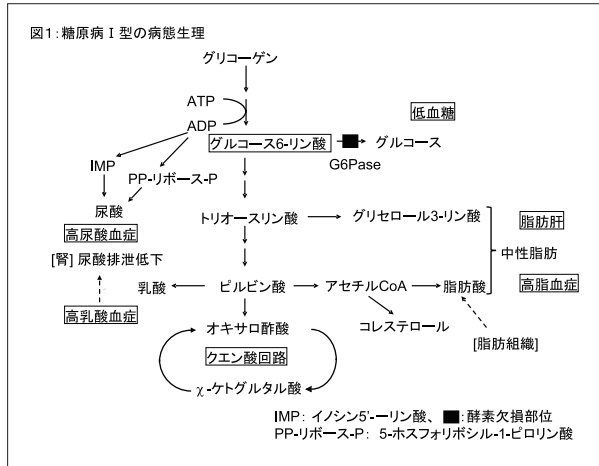


表 1: 実際の食事内容例

症例 1	1 歳 2 か月 男児 体重 11kg、身長 77cm
7:30	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
9:00	離乳食
9:45	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
12:00	離乳食
12:30	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
15:00	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
17:00	離乳食
17:30	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
20:00	補食
21:00	夜間胃内持続注入 (夜間用ミルク 400ml を 10 時間かけて注入)

ミルクは糖原病治療用ミルクを用いた。ミルクのみでは摂取後 90 分で低血糖を認めため、ミルクにコーンスターチ 10g を混ぜたところ、血糖値は 2 時間 30 分維持されるようになった。

症例 2	1 7 歳男子 体重 60kg、身長 172 cm
7:00	朝食、ミルク
9:50	コーンスターチ 60g
12:30	昼食
15:20	コーンスターチ 70g
19:00	補食
20:30	夕食、ミルク
23:00	コーンスターチ 60g + 補食
2:00	コーンスターチ 70g

1 回量のコーンスターチは少ないが、補食と併用することで低血糖が防止されている。カルシウムを補うため、糖原病治療用ミルクを 1 日 2~3 回服用することが望ましい。

表 2: 糖原病フォーミュラの組成 (製品 100g 中)

	GSD-D (昼間用)	GSD-N (夜間用)
エネルギー (kcal)	428	384
蛋白 (g)	16.2	9.6
脂肪 (g)	9.5	0
糖質 (g)	69.5	86.4
可溶性多糖類	44.5	61.4
ブドウ糖	25.0	25.0

B. アミノ酸代謝異常症

1. フェニルケトン尿症

1) 概念

フェニルケトン尿症 (Phenylketonuria, PKU) はフェニルアラニン (Phenylalanine, Phe) をチロシン (Tyrosine, Tyr) へ転換するフェニルアラニン水酸化酵素 (Phenylalanine hydroxylase, PAH) の先天的な障害のために、血中および体内にPheが蓄積され、尿中に多量のフェニルピルビン酸が排泄される疾患である。その原因により、PAHの異常とPAHの補酵素であるテトラヒドロピオプテリン (Tetrahydrobiopterin, BH₄) の代謝異常に分類されるが、ここではPAHの異常について述べる。普通食を摂取して持続的に血中Phe値が2 mg/dl (120 μmol/L)を超える場合は異常と考えられる。診断時の血中Phe値により20mg/dl以上の古典型PKUと20mg/dl未満の高フェニルアラニン血症 (Hyperphenylalaninemia, HPA) に分類される。PAHの異常ではあるが、BH₄の大量投与によりPAH活性が上昇し血中Pheが低下する症例が発見され、BH₄反応性HPAと呼ばれている。我が国のPKUの頻度は1/70,000 (古典型PKU; 1/110,000、HPA; 1/180,000) である¹⁾。

2) 病態生理

PAH活性の低下による血中Pheの上昇が各臓器に障害をもたらす。中でも最も感受性の高いのは脳であり、胎児である。

3) 臨床症状・合併症

食事療法が行われない場合、精神運動発達遅滞、神経症状 (けいれん、手の振戦、常同運動など)、赤毛、色白、頑固な湿疹、かび様の異臭を放つ多汗症、皮膚描記症等を来す。患者のDQ/IQは生後1カ月以内の食事療法の開始では平均100と良好であるが、生後6カ月~2才の開始では低下し、3才以降では平均40前後となる²⁾。

PKUの女性が妊娠した場合、産まれてきた子供がPKUでないにもかかわらず、精神運動発達遅滞、小頭症、子宮内発育不全、先天性心奇形などを高頻度に合併し、母性フェニルケトン尿症 (maternal PKU) と呼ばれている³⁾。これらの症状は母体の血中Phe値に比例して発症することから、受胎前から妊娠全期間を通じて血中Phe値を1~6 mg/dlにコントロールする必要がある。

4) 検査

新生児マススクリーニングのPhe高値で発見される。小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中Phe値を測定するとともに身体計測を行う。3カ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行う。

5) 診断

診断は血中Pheの持続的な上昇による。PAH欠損症 (PKU、HPA) とBH₄欠乏症 (6-pyruvoyltetrahydropterin synthase欠損症、dihydropteridine reductase欠損症など) との鑑別診断が必要である。血中、尿中プテリジン分析、赤血球dihydropteridine reductase活性測定、BH₄経口負荷試験を行う。

遺伝子診断によって、古典型PKU、HPA、BH₄反応性HPAの各病型の診断が可能である⁴⁾。安定同位体を用いた呼気試験により、PAH活性の測定ができる⁵⁾。

6) 治療

体内にPheが蓄積しないように蛋白制限食による食事療法が治療の原則である。通常のお食物の蛋白質にPheは2~6%含まれており、一般食品の蛋白摂取制限のみでは十分なPheの制限は不可能である。そのため表1に示したフェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」、フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末 (A-1)、低フェニルアラニンペプチド粉末 (MP-11) 及び特殊治療食品 (でんぷん米、低蛋白米等) を使用する。

特殊ミルク共同安全開発事業安全開発委員会は、1977年に『フェニルケトン尿症の勧告治療指針』を提言し⁶⁾、1995年に第1次改訂⁷⁾、そして、これまでの研究成果を踏まえて、2012年に第2次改訂を行った。PKU治療指針の第2次改訂では、以下の2点を中心に検討が加えられている。

第1に、日本人の食事摂取基準2010年版では、たんぱく質に関する摂取基準値が、推定平均必要量 [その集団に属する50%の人が必要量を満たすと推定される摂取量] ならびに推奨量 [その集団に属するほとんどの人 (97~98%) が、充足していると考えられる値] という指標で示された。結果的に小児期のたんぱく質摂取において不足のリスクを回避する値が、第5次改定日本人の栄養所要量 (1994年3月) に比して、約2/3~1/2の値となった⁸⁾。PKU治療指針の第2次改訂では、自然たんぱく質と代替物を併せたたんぱく質摂取量は、乳児期で2g/kg/日、幼児期で1.5g/kg/日、学童期およびそれ以後で1.0g/kg/日以上とした。それに従い、Phe除去ミルクの摂取目安量は減少した。但し、たんぱく質摂取量が0.5g/kg/日以下になると、Phe摂取制限をしても血中Phe値が上昇する。

第2に、①不十分な治療が行われている年長児や成人例に精神神経学的な合併症を生じること、②頭部MRI、EEG所見を正常範囲に維持していくためには血中Phe値を10 mg/dl以下にする必要があること⁹⁻¹²⁾、③血中Phe値が10 mg/dl以上になると生体の酸化ストレス状態が強くなること¹³⁾、また各国の治療基準が16歳以上では10 mg/dl (600 μ mol/l) 以下としている国が増えてきている¹⁴⁾などの報告に鑑み、中学生以降の血中Phe値の維持範囲を10 mg/dl以下とした。表2に示すような年齢別血中Phe値の維持範囲が勧告された。このように、PKUは厳格な食事療法を生涯続ける必要がある。

7) 経過・予後

新生児マススクリーニングによる早期診断と治療により長期予後は劇的に改善されている¹⁵⁾。当初、たんぱく制限食療法をいつまで続けるかは明確ではなく、青年から成人になるに従い、食事療法はゆるめられたり、中断されたりすることが多かった。しかしながら、①新生児マススクリーニングで発見された患者では治療中の血中Phe値が高い症例ほどIQの低下が認められ、血中Phe値とIQの間には負の相関があること¹⁵⁾、②治療の中断によりEEG、MRIの異常、体液中の神経伝達物質の低下、行動異常および神経症状を来すこと¹⁶⁾、③PKUの女性患者が妊娠した場合、母性フェニルケトン尿症を予防するためにより厳しい血中フェニルアラニン値 (1~6 mg/dl) の維持が必要であることが明らかとなった。以上のことからPKUでは良好なコントロールを生涯続ける必要があると考えられている。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

我が国ではフェニルケトン尿症治療用特殊ミルクとしてフェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」が薬価収載されており、フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末 (A-1) と低フェニルアラニンペプチド粉末 (MP-11) が登録品として供給されている。その組成を表1に示す。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

PKUの食事療法では、血中Phe値を治療域に保つために、たんぱく質を含む自然食品の摂取を厳しく制限するだけでなく、Pheを含まないたんぱく質代替物を用いて、年齢相当の健康人と同じたんぱく質量を摂取する必要がある。また、1日の摂取エネルギー量および三大栄養素の配分比を同年齢の健康小児とほぼ等しくする必要があり、良好なコントロールを得るためには、古典的PKUではおよそ80%をPhe除去たんぱく質から、20%を自然たんぱく質から摂取する。年長児から成人では、Phe除去ミルクの摂取量の限界性と大量のPhe除去ミルクでは容易に摂取エネルギー量が過剰になることから、Phe除去たんぱく質の濃度が治療乳の数倍高いA-1あるいはMP-11の併用が必要となる。A-1とMP-11の有用性について、駿河台日本大学病院とおかのこどもクリニックの10~38才の23人のPKU患者 (Phe除去ミルク摂取量85g~300g/日) について、たんぱく質摂取推奨量 (患者体重 \times 0.9~1.3 g/日) に対するPhe除去たんぱく質の割合 (Phe除去ミルク、A-1、MP-11) を検討した。この比を80%以上に保つべくPhe除去たんぱく質を摂取することは、良好なコントロールと栄養バランス、十分

なたんぱく質を得る上で基礎的な事項である。A-1とMP-11を使用している23人のPKU患者では18人で（Phe除去たんぱく質）／（たんぱく質摂取推奨量）の比が80%以上を示していた（図1）。一方、A-1、MP-11を摂取していないと仮定した場合には、6人の患者のみが80%以上を示し（図2）、1人を除きいずれも13才以下の患者であった。すなわち、14才以上の患者ではPhe除去ミルクだけでは、良好なコントロールを得るための基礎であるPhe除去たんぱく質を十分量確保することは難しく、A-1、MP-11を必要としている。

10) 治療に関する今後の展望

新生児から学童期までの食事療法のガイドラインは確立されてきているが、むしろ成人での適切な食事療法の確立はこれからの課題であるといえる。欧米諸国では治療用ミルクには乳児用のPhe除去ミルク以外にも、学童から成人用にPhe除去高たんぱくミルクやアミノ酸末（25g～67g/100g中）が用意されている。また、ジュースやタブレットなどさまざまな形態のPhe除去アミノ酸含有飲食物が用意され、患者のQOL向上に役立てられている。わが国においても、低たんぱく食品の開発と共にPhe除去アミノ酸/ペプチドのサプリメントや食品の開発が患者のQOLの向上に必要である。

登録特殊ミルクであるA-1、MP-11は学童～成人患者にとって、よりよいコントロールのためにPhe除去ミルクに加えて必要な医療用の食品である。

参考文献

- 1) 青木菊麿：新生児マススクリーニングの追跡調査に関する報告．特殊ミルク情報 34:62-70, 1998.
- 2) Weglage J et al.: Intellectual, neurologic, and neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 42: 378-384, 1997
- 3) Lenke RR et al.: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of outcome of untreated and treated pregnancies. *N Eng J Med* 303: 1202-1208, 1980
- 4) Okano Y, et al.: Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. *J Hum Genet* 56: 306-312, 2011.
- 5) Okano Y et al.: In vivo studies of phenylalanine hydroxylase by phenylalanine breath test: diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Pediatr Res* 56: 714-719, 2004
- 6) 多田啓也、他：先天性代謝異常症の治療方針－新生児マス・スクリーニングの対象疾患－．日児誌81: 840-845, 1977.
- 7) 北川照男、他：フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）治療指針の改訂について．日児誌99: 1535-1539, 1995.
- 8) 厚生労働省ホームページ：日本人の食事摂取基準
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/syokuji_kijyun.html
- 9) Kono K et al.: Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. *Radiology* 236: 630-636, 2005
- 10) 和泉美奈・他：フェニルケトン尿症における脳波の検討．日児誌 108: 1366-1371, 2004

- 11) 大和田操、他：成人に達したフェニルケトン尿症の治療－20例の経験から－. 特殊ミルク情報 47:25-30, 2011.
- 12) 岡野善行：成人フェニルケトン尿症の血中フェニルアラニン値のコントロールはいくらであるべきか. 特殊ミルク情報47:20-24, 2011.
- 13) Sanayama Y, et al.: Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 103: 220-225, 2011
- 14) Blau N et al. Phenylketonuria. Lancet 376: 1417-1427, 2010.
- 15) 大和田操・他：フェニルケトン尿症および良性高フェニルアラニン血症の治療に関する研究. 小児科33: 867-875, 1992.
- 16) Villasana D et al.: Neurological deterioration in adult phenylketonuria. J Inher Metab Dis 12:451-457, 1989

2. ホモシスチン尿症

1) 概念

ホモシスチン尿症はシスタチオニン-β合成酵素 (Cystathionine-β synthase, CBS) の先天性欠損によりホモシステインが体内に多量に蓄積され、ホモシスチンとして尿中へ排出される先天性アミノ酸代謝異常症のひとつである¹⁾。常染色体劣性遺伝疾患で、わが国の新生児マススクリーニングでは、約90万人に1人の割合で発見されている²⁾。

2) 病態生理

CBSは必須アミノ酸であるメチオニンの代謝経路において、ピリドキサルリン酸 (ビタミンB6) を補酵素として、ホモシステインとセリンからシスタチオニンを合成する。ホモシステインは酸化されて2分子でホモシスチンを生成し、尿中に排泄される。蓄積したホモシステインは再メチル化を受けてメチオニンに変換され、高メチオニン血症を呈する。ベタインはホモシステインからメチオニンへの変換を促進する。ビタミンB6 との親和性に異常があるCBS異常症では、ビタミンB6の大量投与により、ホモシステインとメチオニンの低下が認められる。

本疾患の主な症状はホモシステインの蓄積とシステイン・シスチンの欠乏が原因であると考えられている。フィブリリンはシスチンに富んだたんぱく質で、シスチンの不足により構造維持に重要なS-S結合が形成されないために、眼症状や骨格の異常を発現すると考えられている。血栓症は血中ホモシステイン、ホモシスチンの増加により、トロンボキサンA2の上昇などのアラキドン酸代謝に異常を来とし、血小板凝集能の亢進が原因とされている¹⁾。

3) 臨床症状・合併症

早期発見、早期治療が行われない場合には、①水晶体脱臼や近視などの眼症状、②骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・外反膝などの骨格異常、③知能障害などの中枢神経系の異常、④冠動脈血栓、肺塞栓、脳血栓塞栓症などの血管系の異常がある。出生時には異常が認められず、年齢とともに症状が出現してくる。新生児マススクリーニングでは見逃し例や発見できないビタミンB6反応型もあるために、本症を疑わせる症状がある場合には精査を行う必要がある。

4) 臨床検査・診断

新生児マススクリーニングで血中メチオニンの高値によって発見される。血中メチオニンの上昇は胆汁うっ滞性肝障害をはじめとした種々の疾患で認められるため、様々な所見から総合的に判断される。血中総ホモシステイン、尿中ホモシスチンの増加が診断にとって重要である。ビタミンB6の負

荷試験によってビタミンB6反応型との鑑別を行う。新生児期、乳児期早期でのビタミンB6の大量投与では呼吸不全や肝機能障害などが報告されたため、荷試験は生後6ヶ月（ピリドキシン；40 mg/kg/日×10日間）と2～3才（ピリドキシン；500 mg×10日間）で行う³⁾。確定診断は培養皮膚線維芽細胞やリンパ芽球細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子診断でなされる。

5) 治療

低メチオニン・高シスチン食事療法が基本であり、一生継続して行う。表1に示したメチオニン除去ミルクと母乳もしくは乳児用ミルクを併用して、表3にある暫定治療指針に記載されている摂取メチオニン・シスチン量を目安に治療を開始する⁴⁾。離乳期以降もメチオニン除去ミルクと低蛋白食にて食事療法を続ける。空腹時血中メチオニン1 mg/dlを目標に、もしくは、症状発現に直接関与している血漿総ホモシステインを指標とした治療効果判定基準（表4）に従って治療を行う⁴⁾。血中シスチンの測定値が低下した場合や、シスチンの摂取量が少ない場合にはL-シスチンを補充する。

食事療法のみで治療が困難な症例ではホモシステインからメチオニンへの転換を促進するベタインを併用する。50 mg/kg/日から開始し、血中メチオニンは20 mg/dl以下に維持する⁶⁾。ビタミンB6反応型の患者にはビタミンB6の大量療法が効果的である。

6) 経過と予後

未治療の場合には10才までに82%の患者で水晶体脱臼、15才までに27%の患者で塞栓血栓症症状を、64%の患者にレントゲンの脊椎の骨粗鬆症を来し、23%の患者は30才までに死亡する⁷⁾。しかしながら、低メチオニン、シスチン補充による食事療法を開始、持続し得た患者群では上記症状を来すことなく経過している⁸⁾。また、Walterらはマススクリーニングによって発見され、早期に治療を開始したビタミンB6不応型のIQは84-117（平均100）と報告している⁹⁾。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

わが国ではホモシスチン尿症・高メチオニン血症治療用特殊ミルクとして雪印のメチオニン除去粉乳(S-26)が登録品として供給されている。S-26ではメチオニンが含まれていないこと、シスチンが1,000 mgと普通ミルクの4～5倍に含まれているのが特徴である（表1）。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

わが国のホモシスチン尿症26例（ビタミンB6反応型4例）の報告¹⁰⁾では、新生児マススクリーニング開始前で早期治療を受けなかった患者4人において、3例に発達遅滞、3例に水晶体脱臼、2例に側弯症を認めた。新生児マススクリーニング開始後に早期治療が行われなかった患者4例（3例はスクリーニング正常、1例は未受検）では全員に精神運動発達遅滞が認められている。一方、新生児マススクリーニングで発見され早期治療を受けた20例の治療成績では、その治療の良否にかかわらず、精神運動発達遅滞は3例、水晶体脱臼は2例で認めるのみで、著明な改善が認められている。マススクリーニングによる早期発見とメチオニン除去ミルクによる早期治療により予後の著明な改善が認められている¹⁰⁾。

海外では新生児から乳児期にかけてのメチオニン除去ミルクのみならず、学童～成人に対する高蛋白質のメチオニン除去アミノ酸粉末の供給がなされている。ホモシスチン尿症は出生時には異常が認められず、年齢とともに症状が出現する。血栓塞栓症など致死的な症状があるために、成人になっても食事療法を厳格に続けなければならない。わが国においても、新生児～乳児用のメチオニン除去ミルク以外にも学童～成人用のメチオニン除去アミノ酸粉末の供給が望まれる。

9) 治療に関する今後の展望

登録特殊ミルクであるメチオニン除去ミルク、学童～成人用メチオニン除去アミノ酸粉末の開発、ベタインの希少疾病用医薬品への承認と使用を含めた診断・治療ガイドラインの作成により、その予後の改善が見込まれる。

参考文献

- 1) Mudd SH et al.: Disorders of Transsulfuration. In : Scriver CR et al. (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed, McGraw Hill, New York, pp2007-2056, 2001.
- 2) 青木菊麿：ホモシスチン尿症に対するビタミンB6 負荷の問題. 特殊ミルク情報30：37-39, 1995.
- 3) 多田啓也、他：先天性代謝異常症の治療指針の一部改訂. 日児誌100：1289- , 1996.
- 4) 多田啓也、他：先天性代謝異常症の治療方針－新生児マス・スクリーニングの対象疾患－. 日児誌81：840-845, 1977.
- 5) 伊藤道徳：ホモシスチン尿症. 小児内科41：348-351, 2009
- 6) 黒田泰弘、他：新生児マス・スクリーニング検査で発見されたホモシスチン尿症の治療法の再検討. 厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成7年度研究報告書. 137-142, 1996
- 7) Mudd SH S et al.: The natural history of homocystinuria due to cystathionine- β -synthase deficiency. Am J Hum Genet 37: 1-31. 1985.
- 8) Yap S. et al.: Homocystinuria due to cystathionine β --synthase deficiency in Ireland : 25 years experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. J Inher Metab Dis. 21: 738-747, 1998
- 9) Walter J H, et al.: Strategies for the treatment of cystathionine β -synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. Eur J Pediatr 157: S71-S76, 1998
- 10) 青木菊麿：我が国におけるシスタチオニン β －合成酵素欠損によるホモシスチン尿症の現状－アンケート調査より－. 特殊ミルク情報 42: 20-27, 2006

3. チロシン血症I型¹⁾

1) 概念

遺伝性高チロシン血症はIからIII型の3病型に分類され、いずれも常染色体劣性遺伝疾患である。I型ではフマリルアセト酢酸分解酵素の欠損によって、肝細胞でフマリルアセト酢酸とマレイルアセト酢酸が蓄積し、細胞障害を来す。II型はチロシンアミノ基転移酵素（TAT）の欠損で高濃度のチロシンによる障害を示す。特に体温が低い皮膚や角膜ではチロシンが析出しやすい。III型は4-ヒドロキシフェニルピルビン酸化酵素（4-HPPD）の欠損によって生じる。

チロシン血症I型は15番染色体長腕（15q23-q25）上に原因遺伝子であるFAHが存在する。世界における頻度は10万～12万人に1人と推定され、わが国における頻度はさらに低いと考えられている。

2) 病態生理

フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ（Fumarylacetoacetate hydrolase, FAH）が欠損することによって細胞内に蓄積するフマリルアセト酢酸の毒性のために種々の病態が生じる。肝細胞では遺伝子発現の異常、酵素活性の阻害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿細管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどのFanconi症候群が発症する。

3) 臨床症状、合併症

I型では、進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴である。急性型、亜急性型、慢性型の3つの病型があり、急性型では生後数週から肝腫大、発育不良、下痢・嘔吐、黄疸で発症し、肝不全へ進行する。

無治療であれば生後2～3ヶ月で死亡する。肝癌の発生も多く、多発性腫瘍例も報告されている。慢性型では肝障害の進行は緩徐であるが、最終的には肝硬変、肝不全となる。腎尿細管機能障害とそれに基づく低リン血症性くる病、ビタミンD抵抗性くる病を併発する。また、腹痛発作、ポリニューロパチーなどの急性間欠性ポルフィリン症に類似した症状が出現する。

4) 臨床検査

肝トランスアミナーゼの上昇、凝固因子の低下、血尿、たんぱく尿、血清チロシンの上昇（軽度）、尿中有機酸分析ではサクシニルアセトン、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、4-ヒドロキシフェニル乳酸、4-ヒドロキシフェニル酢酸の上昇がある。

5) 診断

チロシンは遺伝性高チロシン血症以外にも、一般的な肝障害や新生児肝炎、シトリン欠損症で上昇する。I型では進行する肝障害に加え、尿有機酸分析でのサクシニルアセトンの上昇は診断的価値が高い。酵素診断は肝細胞、培養皮膚線維芽細胞でFAH活性を測定する。

6) 治療

I型では肝障害の進行を早期に防止することが重要であり、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素の阻害剤である2-(2-nitro-4-trifluoro- methylbenzoyl)-1, 3-cyclohexanedione (N-TBC) と食事療法（チロシン・フェニルアラニン除去ミルクと低たんぱく食療法）を行う。NTBCの効果が認められれば予後は期待できる。肝障害の進行した例や肝癌の発生例では肝移植が行われる。

7) 経過・予後

早期にNTBCと食事療法を開始すると約90%の患者で治療に反応するといわれている。2歳以前からNTBC治療を始めた101人の患者では、2～8才の間では肝癌の発生を認めていない。乳児期の死亡率は5%にまで低下した²⁾。NTBCを使用しない例では肝不全に至ることが多く、早期に肝移植を必要とする。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

わが国ではチロジン血症治療用特殊ミルクとして雪印のフェニルアラニン・チロシン除去粉乳(S-1)が登録品として供給されている。S-1ではフェニルアラニンとチロシンが含まれていないのが特徴である（表1）。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

チロジン血症I型の治療はNTBCと食事療法、そして、肝移植である。NTBCは4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素の阻害剤で、チロジン血症I型をⅢ型にすることにより、重篤な症状を回避することにある。そのため、チロジン血症Ⅲ型の症状である失調、けいれん、精神運動発達遅滞や血中チロシンの高値を防ぐために、食事療法（チロシン・フェニルアラニン除去ミルクと低蛋白食療法）を必要としている。早期にNTBCと食事療法を開始すると肝障害、腎障害の改善が認められている^{3,4)}。

わが国の症例においても生後8ヶ月からNTBCと食事療法を開始し、長期にわたって良好な経過をたどっている症例⁵⁾、生後2ヶ月よりNTBCと食事療法を開始し、良好な経過と両親の希望により2才時に生体肝移植を行った症例⁶⁾の報告がある。

海外では新生児から乳児期にかけてのフェニルアラニン・チロシン除去ミルクのみならず、幼児～成人に対する高蛋白質のフェニルアラニン・チロシン除去アミノ酸粉末の供給がなされている。高チロシン血症I型の治療ではNTBCの服用と食事療法は厳格に続けなければならない。わが国においても、新生児～乳児用のフェニルアラニン・チロシン除去ミルク以外にも学童～成人用のフェニルアラニン・チロシン除去アミノ酸粉末の供給が必要である。

10) 治療に関する今後の展望

登録特殊ミルクであるフェニルアラニン・チロシン除去ミルク、学童～成人用フェニルアラニン・

チロシン除去アミノ酸粉末の開発、希少疾病用医薬品であるNTBCの使用を含めた診断・治療ガイドラインの作成により、その予後の改善が見込まれる。

参考文献

- 1) Mitchell GA et al.: Hypertyrosinemia. In :Scriver CR et al.(eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed, McGraw Hill, New York, pp1777-1805, 2001
- 2) Holme, E., et al.: Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethyl benzoyl)-1,3-cyclo hexanedione). J Inherit Metab Dis. 21: 507-517, 1998.
- 3) Santra S et al.: Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. J Inherit Metab Dis. 31: 399-402. 2008
- 4) Masurel-Paulet A et al.: NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. J Inherit Metab Dis. 31: 81-87. 2008
- 5) 伊藤道徳 他.: NTBCの長期投与により良好な経過をとっているチロジン血症I型の1例. 特殊ミルク情報41: 27-30 2005.
- 6) 植田 昭仁 他: NTBCを投与した後、生体肝移植を行った高チロシン血症I型の1例. 特殊ミルク情報41: 23-26. 2005

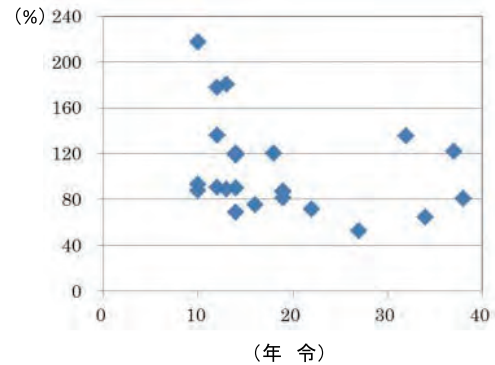
表1 登録特殊ミルクの組成

適 応 症	フェニルケトン尿症				チロジン血症
	フェニルアラニン除去 ミルク配合散「雪印」	フェニルアラニン 無添加総合アミノ 酸粉末	低フェニル アラニン ペプチド粉末	メチオニン 除去粉乳	フェニル アラニン・チロシン 除去粉乳
製造販売元	雪印メグミルク	雪印メグミルク	森永乳業	雪印メグミルク	雪印メグミルク
発売元/品名記号	ビーンスターク・スノウ	A-1	MP-11	S-26	S-1
缶容量	g 1,200	1,000	350	1,200	1,200
標準組成	製品100g中	製品100g中	製品100g中	製品100g中	製品100g中
蛋白質(アミノ酸)	g 15.8 (15.8)	93.7(93.7)	75.0*(12.1)**	15.7(15.7)	14.5(14.5)
脂質	g 17.12	0	0	17.1*	17.1
炭水化物	g 60.43	0	7.2	61.8**	63.0*
灰分	g 3.68	2.9	7.4	2.5	2.5
水分	g 2.97	3.4	2.8	2.9	2.9
エネルギー	kcal 458	375	329	459	459
フェニルアラニン	mg 0	0	0.28 g	600	0
イソロイシン	mg 688	4.1 g	3.18 g	700	700
ロイシン	mg 1,124	6.7 g	6.43g	1,150	1,150
バリン	mg 1,007	6.0 g	4.05 g	1,030	1,030
メチオニン	mg 494	2.9 g	0.48 g	0	495
スレオニン	mg 449	2.7 g	5.59 g	460	460
トリプトファン	mg 282	1.7 g	1.20 g	280	290
リジン	mg 1,524	9.0 g	8.93g	1,570	1,570
ヒスチジン	mg 505	3.0 g	1.86 g	520	520
アルギニン	mg 1,002	6.0 g	1.85 g	1,020	1,025
アスパラギン酸	mg 975	5.8 g	10.10 g	990	1,000
シスチン	mg 553	3.3g	2.52 g	1,000	520
グルタミン酸	mg 1,799	10.6 g	17.67 g	1,840	1,840
グリシン	mg 1,071	6.3 g	1.51 g	1,100	1,095
プロリン	mg 1,029	6.1 g	5.35 g	1,050	1,050
セリン	mg 680	4.0 g	4.11 g	690	690
チロシン	mg 1,569	9.3 g	4.72 g	600	0
アラニン	mg 1,046	6.2 g	3.65 g	1,070	1,070
ビタミンA	IU 1,500		6.6	450	450
ビタミンB1	mg 0.36		Tr	0.36	0.36
ビタミンB2	mg 0.6		<0.01	0.6	0.6
ビタミンB6	mg 0.4		<0.01	0.4	0.4
ビタミンB12	μg 1		<0.4	1	1
ビタミンC	mg 48	ビタミンは 配合して ありません	<0.1	48	48
ビタミンD	IU 300		<7.2	7.5	7.5
ビタミンE	mg 4.38		<0.3	4.38	4.38
ビタミンK	μg ー		<0.5	Tr	Tr
パントテン酸	mg 2		<0.4	1.83	1.83
ナイアシン	mg 5		<0.2	5	5
葉酸	mg 0.1		<0.004	0.1	0.1
塩化コリン	mg 50		7	37.3	37.3
カルシウム	mg 360	0	1,100	360	360
マグネシウム	mg 34	0	300	34	34
ナトリウム	mg 168	880	620	174	174
カリウム	mg 440	0	1,400	440	440
リン	mg 270	0	600	270	270
塩素	mg 320	1,900	275	324	324
鉄	mg 6	0	15	6	6
亜鉛	mg 2.5	0	1mg	280	280
銅	μg 280	0	20	2.5	2.5
ヨウ素	μg 25	0	150	25	25
標準調整濃度(W/V%)	15%			15%	15%
調乳液の浸透圧 (mOsm/kg・H2O)	411			420	420
備考			*蛋白質当量 (窒素分×6.38) 蛋白質分解物・アミノ酸 としては82.6 g **添加アミノ酸	*コーンサラダ油 7.33 硬化ヤン油 8.46 乳化剤 1.31 ** α-でん粉 9.5 乳糖 13.7 デキストリン 37.4 香料他 1.2	*香料他 1.2gを含む

表2 血中Phe値の維持範囲 (mg/dl)

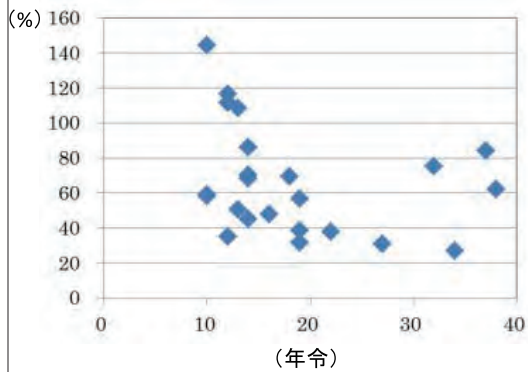
乳児期～幼児期前半	2～4
幼児期後半～小学生前半	2～6
小学生後半	2～8
中学生以後	2～10

図1 A-1, MP-11を使用しているPKU患者



縦軸は (Phe除去たんぱく質) / (たんぱく質摂取推奨量)

図2 A-1, MP-11を使用していないと仮定した場合



縦軸は (Phe 除去たんぱく質) / (たんぱく質摂取推奨量)

表3 ホモシスチン尿症の暫定治療指針

	メチオニン (mg/kg/day)	シスチン (mg/kg/day)
0～6カ月	40	150
6カ月～1歳	20	150
1歳以降	10～15	150

表4 ホモシスチン尿症の治療効果判定基準

血漿総ホモシステイン濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	治療効果
20以下	良好
20～50	やや良好
50～100	やや不良
100～150	不良
150以上	無効

C. 尿素回路異常症

1. 高アンモニア血症

(オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、シトルリン血症1型、アルギニノコハク酸尿症)

1) 概念

生物は栄養としてたんぱく質を摂取してアミノ酸に分解して、体内の代謝に供している。摂取した窒素は成長する分をのぞき、体外へ排泄する必要がある。これを窒素平衡と呼ぶ。人類は窒素の排泄を尿素で行っている。体内でアミノ酸の窒素を尿素に合成し体外に排泄するシステムは尿素回路と呼ばれる。この尿素回路の先天性の障害によって引き起こされる疾患が高アンモニア血症である。その発生頻度はNagataらの報告¹⁾によれば、オルニチントランスカルバミラーゼ (ornithine transcarbamylase, OTC) 欠損症は8万人に1人、シトルリン血症1型は53万人に1人、アルギニノコハク酸尿症は80万人に1人である。

2) 病態生理

図1に尿素サイクルの簡略な機構を示した。回路上のオルニチン骨格にカルバミルリン酸が結合し、この骨格上で各種酵素により尿素が合成される。最後に尿素は切り離され、再びオルニチンに戻るようになる。

アンモニアに近い酵素障害がよりその重症度が高いとされ、Kido²⁾らの報告によれば、新生児発症症例の死亡率はCPS1欠損症21.1%、OTC欠損症17.8%と非常に高値である。しかしアルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症は別途問題があり治療が簡単という訳ではない。アンモニアは強力な中枢神経毒であることは良く知られており、高アンモニア血症を放置すれば重度の中枢神経障害を残し、死亡することも稀ではない。

3) 臨床症状、合併症

大きく新生児発症型と遅発型の二つに大別される。新生児発症型はたんぱく負荷に伴い、生後数日中に急速に進行する哺乳不良や嘔吐、さらには過呼吸、痙攣、意識障害などを伴う脳症が発症する。遅発型は新生児期以降に感染や発熱、たんぱくの過食、絶食などを誘因に発症し、高アンモニア血症の程度により、軽度の嘔吐から、痙攣、意識障害をきたすものまで、症状は幅広い。慢性期には脳萎縮や脱髄などの脳障害を合併したり、精神運動発達遅滞などの神経症状をきたしたりする。

4) 臨床検査

高アンモニア血症の鑑別診断に必要な検査項目は血中アンモニア、血中・尿中アミノ酸分析、尿中有機酸分析、濾紙血アシルカルニチン分析である。

5) 診断

診断のフローチャートを図2に示す。本邦では、OTC欠損症以外の疾患を対象とする酵素診断は日常的には行われていない。遺伝子診断もOTCは一部商業ベースでも行われているが、多くのものは研究レベルで行われている。

6) 治療

高アンモニア血症の治療の原則は以下のとおりである。

- ① 必須アミノ酸を加えた低たんぱく食事療法：特殊ミルクを使用する低たんぱく食事療法は、わが国では60～80%の尿素回路異常症の患者に行われている²⁾。
- ② アルギニンまたはシトルリン投与：尿素回路酵素の活性化。
- ③ 窒素排泄のためのAlternative pathway 療法：安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、アルギニンなどの投与。
- ④ 血液浄化療法：血液透析、血液ろ過透析など。
- ⑤ 肝移植：日本では生体肝移植が行われる。

7) 経過・予後

我が国における尿素回路異常症の長期予後に関してはKidoらの報告²⁾に詳しい。血中アンモニアのピーク値が $360 \mu\text{mol/l}$ 以上になると神経学的予後は不良と報告されている。さらにOTC欠損の患者についていえば、1998年のUchinoらの報告³⁾に比してその生命予後は格段に改善されていると報告している。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

尿素回路異常症では、低たんぱく食とAlternative pathway 療法が重要である。低たんぱく食療法には特殊ミルクの併用が不可欠であり、登録特殊ミルクとして蛋白除去粉乳 (S-23) と高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) が登録されている。蛋白除去粉乳 (S-23) は現在特殊ミルク事務局が供給している特殊ミルクの中で、その供給量は第3位と多くの患者に使用されている。

蛋白除去粉乳 (S-23) は患者が成人しても使用するものであり、一生使用する必要がある。高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) は一般的な低たんぱく食による治療が完成すれば不要になる。つまり乳児期を過ぎれば必要性は減る。しかし重症の中枢神経障害を残した患者に対しては、経管からの栄養成分として極めて有用でありその必要性はさらに増す。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

蛋白除去粉乳 (S-23) は低たんぱく食に伴うカロリー不足を補うために使用される。シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) のたんぱく量は 1.0g/dl とほぼ母乳と同等、人工乳の約3分の2である。含有アルギニンは母乳、人工乳の4～5倍である。つまりこのミルクは低たんぱく高アルギニン乳である。

尿素回路異常症に対する投与たんぱく量の決定は難しい。症例により許容量が異なり、その決定はトライアンドエラーを重ねるしかない。一般的には投与自然たんぱく量を 0.5 (重症型では 0.3) g/kg/day から始め、徐々にたんぱく量を上げる。使用するたんぱく源は母乳などの自然たんぱくが最良である。不足するエネルギーは蛋白除去粉乳 (S-23) などで補う。血中イソロイシンが必須アミノ酸不足のバイオマーカーになるとされるので、イソロイシンが低値 ($25 \mu\text{mol/L}$, 0.33mg/dl 以下) で体重の増加が不良の場合はたんぱく量の増量が必要である。たんぱく制限が高度な症例では必須アミノ酸製剤 (アミュー[®] 配合顆粒) をたんぱく量の25～50%程度使用するのが良いとされる。たんぱく制限食施行時にはミネラル、ビタミン、微量元素を補充しなければならない。

シトルリン血症フォーミュラ (7925-A) は低たんぱく高アルギニン乳で、カロリーも一般調製粉乳と同程度でありシトルリン血症の治療に有益である。しかしシトルリン血症の患者にシトルリン血症フォーミュラ (7925-A) のみで治療を行うことは、そのたんぱく含量、アルギニン含量から計算して無理である。蛋白除去粉乳 (S-23) およびアルギニン製剤 (アルギU[®] 配合顆粒) を加えて治療を行う必要がある。

これら個々の特殊ミルクを対象とした有用性の検討は行われてはいない。したがってこれら特殊ミルクの有用性に関しては①尿素回路異常症における低たんぱく療法のエビデンスと、②尿素回路異常症におけるアルギニン療法のエビデンスを記載することとする。

欧州において尿素回路異常症の診断と治療のガイドライン⁴⁾ が昨年出されている。現在のところ唯一のガイドラインであり、その記述を紹介すると、尿素回路異常症における低たんぱく療法のエビデンスレベルはC; case report/case series, D; expert opinionである⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。尿素回路異常症におけるアルギニン療法のエビデンスレベルはC; case report/case seriesである⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。2001年にThe Urea cycle disorders Conference Groupより尿素回路異常症の治療に関するConsensus statementが出されている¹³⁾。このエビデンスレベルは expert opinionの域を出ないが

有用である。このstatementでは、①低たんぱく療法、②必須アミノ酸投与、③ビタミン、ミネラルの補充、各種パラメーターのモニタリングが推奨されている。

2. アルギニン血症¹⁴⁾

1) 概念

尿素回路最後の反応あるアルギナーゼ1の活性低下により血中アルギニンの増加と特徴的な神経症状、種々の程度の高アンモニア血症をきたす疾患である。アルギニン血症の発生頻度はNagataらの報告¹⁾では220万人に1人である。

2) 病態生理

高アンモニア血症の程度は高度ではないが、血中アルギニン濃度は正常上限の3~4倍に上昇している。本疾患の特徴的神経症状に関しては、アルギニンの誘導体であるグアニジノ化合物、一酸化窒素(NO)が中枢神経細胞障害を引き起こす可能性や神経伝達物質の代謝障害が想定されている。また肝細胞質内のアルギナーゼ1活性の低下により、ミトコンドリア内のオルニチンが相対的に低下し、OTC欠損類似の病態となり、カルバミルリン酸の蓄積、尿中オロト酸やウラシルが増加すると考えられている。

3) 臨床症状

他の尿素回路異常症と異なり、新生児期に高アンモニア血症をきたすことは稀である。高アンモニア血症は間欠的にみられるが、正常上限の6倍を超えることはなく、致死的な高アンモニア血症を認めることはほとんどない。乳児期より発達の遅れ、けいれん、痙性麻痺の進行、精神運動発達遅滞が認められ、徐々に進行する。

4) 合併症

治療が行われないと重度の痙性麻痺で寝たきりの状態となり、知的障害も高度である。腸蠕動や膀胱機能も障害される。

5) 診断

乳児期より進行性の痙性麻痺、精神発達遅滞を認めた場合は本疾患を疑う。血中アルギニンの上昇、尿有機酸分析でオロト酸、ウラシルの排泄を認めるのが特徴である。アンモニアの上昇は中程度で間欠的である。その他、尿中にはアルギニン、リジン、シスチン、オルニチンのアミノ酸排泄増加と、アルギニンの誘導体であるグアニジノ化合物やグアニジノ酢酸の増加がみられる。

6) 治療

急性期の高アンモニア血症に関しては高カロリー輸液、安息香酸ナトリウムの静注や必要に応じ血液浄化療法を行う。維持期は低たんぱく食事療法が基本である。不足分の栄養素、エネルギーはアルギニン血症用フォーミュラを用いる。安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム(ブフェニール[®])を投与する。他の尿素回路異常症の治療に用いられるアルギニンは禁忌であるので、使用してはならない。

7) 経過・予後

致死的な高アンモニア血症は認めないため長期生存可能であるが、ほとんどの症例で精神運動発達遅滞を伴う。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

アルギニン血症にはアルギニン血症用フォーミュラ(8103)が登録外特殊ミルクとして提供されている。わが国にはアルギニン血症の患者はきわめて少なく、その供給量は少ない。本疾患は高度のたんぱく制限が必要であり、必須アミノ酸が多く含まれているアルギニン血症用フォーミュラ(8103)は、必須アミノ酸の供給原として有用である。年長児にも必要になることがある。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

アルギニン血症用フォーミュラ（8103）のたんぱく（アミノ酸）量は1.31 g/dlであり、たんぱく量としては母乳と人工乳との中間である。このミルクの最大の特徴はアミノ酸の85%が必須アミノ酸であるということであり、さらにアルギニンが全く含有されていないことである。熱量は75 kcal/dlである。

アルギニン血症では他の尿素回路異常症に比べ、高度のたんぱく制限が必要とされている。必須アミノ酸は含有N量が他のアミノ酸に比べ少ないので、厳しいたんぱく制限が必要なアルギニン血症用ミルクとしてアルギニン血症用フォーミュラ（8103）は優れている。しかし、アルギニン血症の食事療法をこのミルク単独で行うことはできない。低たんぱく食に加え蛋白除去粉乳（S-23）などでエネルギー不足を補い、さらにアミュー[®] 配合顆粒などで必須アミノ酸投与量の調整を行わなければならない。

欧州のガイドラインにおいて、「アルギニン血症では血中アルギニン値を200 μ mol/l以下にするには厳しいたんぱく制限が必要」という勧告がエビデンスレベルD; expert opinionで報告されている。必須アミノ酸の使用はThe Urea cycle disorders Conference Groupより尿素回路異常症の治療に関するConsensus statement¹³⁾でも推奨されているがExpert opinionのエビデンスレベルである。

10) 治療に関する今後の展望

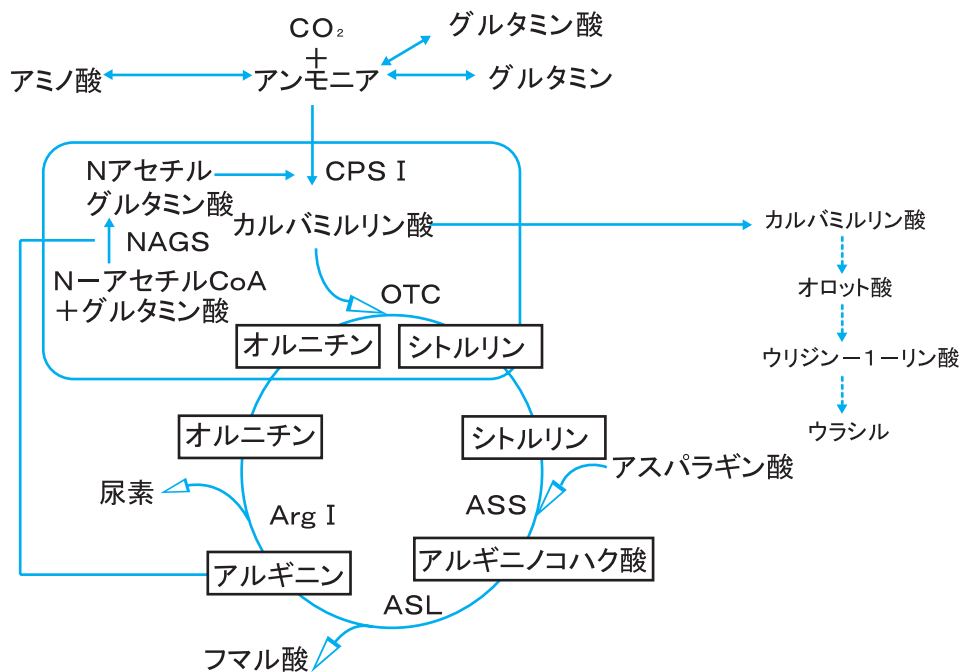
前述の欧州のガイドラインにおいて1.たんぱく摂取量、2.必須アミノ酸の補充、3.ビタミン・ミネラルの補充が検討されている。欧州における国境を越えた横断的な研究では、各国でたんぱく摂取量や必須アミノ酸補充の頻度が異なることが報告されている¹⁵⁾。今後より適切な食事療法の確立が国際的な研究で行われることが望まれる。ビタミン・ミネラルの補充については適切なモニターの方法の確立が必要である。

参考文献

- 1) Nagata N. et al: Estimate frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. Am J Med Genet 39:228-229, 1991
- 2) Kido J et al.: Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. J Inherit Metab Dis 35:777-785, 2012
- 3) Uchino T. et al.: neurodevelopment outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. J Inherit Metab Dis 21(Suppl 1):151-159, 1998
- 4) Haeberle J. et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 7:32, 2012
- 5) Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, Sniderman King L, Summar Mz: Nutritional management of urea cycle disorders. Crit Care Clin 21:S27-S35, 2005
- 6) Dixon M, In Clinical Pediatric Dietetics. Edited by Shaw, Lawson: Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle defects. Organic acidemias and urea cycle disorders. In Edited by Acosta PB. 357-389, 2007
- 7) Leonard JV: The nutritional management of urea cycle disorders. J Pediatr 138:S40-S44. discussion S44-45, 2001
- 8) Adams S, Champion H, Dawson S, Daly A, Dixon M, Dunlop C, Eardley J, Evans S, Ferguson C, Lowry S, et al.: Dietary management of urea cycle disorders: UK practice (abstract). J Inherit Metab Dis 33:S170, 2010

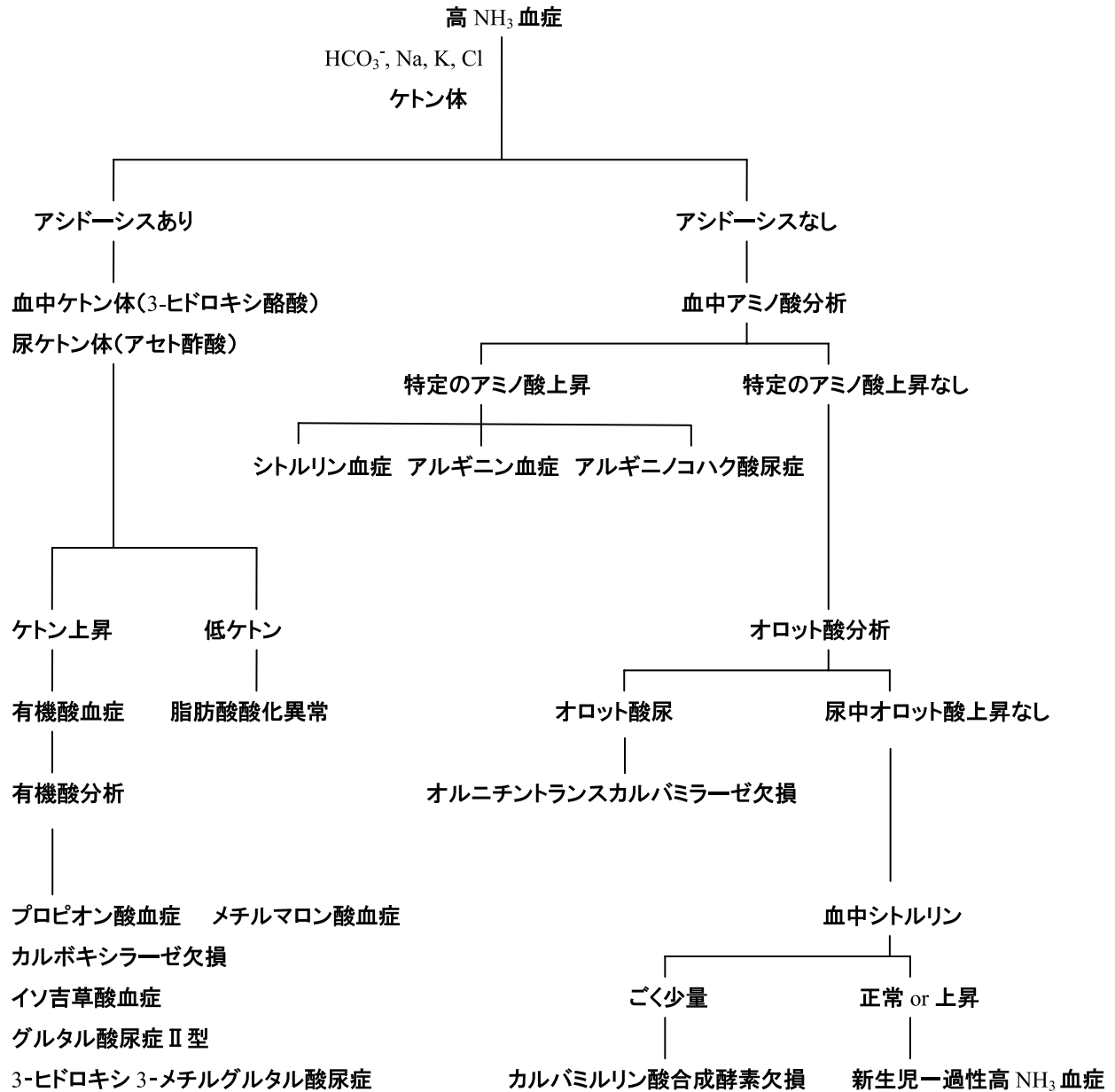
- 9) Wilcken B: Problems in the management of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 81(Suppl 1):S86-S91, 2004
- 10) Brusilow SW, Batshaw ML: Arginine therapy of argininosuccinase deficiency. Lancet 1:124-127, 1979
- 11) Brusilow SW: Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. J Clin Invest 74:2144-2148, 1984
- 12) Keskinen P, Siitonen A, Salo M: Hereditary urea cycle diseases in Finland. Acta Paediatr 97:1412-1419, 2008
- 13) The Urea cycle disorders Conference Group. Consensus statement from conference for management of patients with urea cycle diseases. J Peediatr 138(Suppl 1): S1-S5, 2001
- 14) 川内恵美. アルギニン血症. 遠藤、山口、大浦、奥山編. 先天代謝異常ハンドブック. 東京: 中山書店、60-61頁、2013年
- 15) Evans S et al.: European dietary management of urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis 35(suppl 1):S4, 2012

図1 尿素回路



CPS1: カルバミルリン酸合成酵素1
 OTC: オルニチントランスカルバミラーゼ
 ASS: アルギニノコハク酸合成酵素
 ASL: アルギニノコハク酸分解酵素
 Arg1: アルギナーゼ1
 NAGS: N-アセチルグルタミン酸合成酵素

図 2 高アンモニア血症の診断アルゴリズム



George F. Hoffmann, et al : An approach to the stepwise evaluation of a patient with hyperammonemia. INHERITED METABOLIC DISEASES, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, p72, 2002

D. 有機酸代謝異常症

1. メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症

1) 概念

メチルマロン酸血症 (methylmalonic acidemia, MMA) およびプロピオン酸血症 (propionic acidemia, PPA) はバリン、イソロイシンなど4種のアミノ酸とコレステロール、奇数鎖脂肪酸、および腸内細菌などに由来するプロピオニルCoAが蓄積することにより、種々の臓器障害を引き起こす疾患である(図1)。代謝障害部位を反映した中間代謝産物(有機酸)が蓄積し、強い代謝性アシドーシスや高アンモニア血症を呈する¹⁾。タンデムマス・スクリーニングによるわが国での頻度は、MMAが11万人に1人、PPAが5万人に1人である²⁾が重症型のPPAの発症頻度は40万人に1人と考えられている³⁾。いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる¹⁾。

MMAではメチルマロニルCoAムターゼ (methylmalonyl-CoA mutase, MCM) の欠損と、MCMの補酵素であるコバラミン(ビタミンB12)の代謝異常がある。コバラミンの代謝異常はcb1A~cb1Gに分類され、アデノシルコバラミン合成の障害を来すとMCM欠損症と同様の症状を呈する。一方メチオニン合成酵素に必要なメチルコバラミンの合成経路の異常では、ホモシステイン増加をきたし臨床像が異なる。MMAだけをきたす群、ホモシステイン尿症だけがみられる群、およびMMAとホモシステイン尿症の両方をともなう群がある。

PPAはプロピオニルCoAカルボキシラーゼ (propionyl-CoA carboxylase, PCC) の欠損によって起こる。いずれの疾患もプロピオニルCoAの蓄積が病態の中心であり、両者とも急性期の臨床症状は類似している。

2) 病態生理¹⁾(図1)

MMA、PPAではプロピオニルCoAの蓄積を反映して、メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸などの異常代謝産物(有機酸)が産生され、MMAでは、これらに加えてメチルマロン酸が増加する。主にプロピオニルCoAの蓄積によって、多呼吸、嘔吐、ケトアシドーシス、高アンモニア血症などが引き起こされると考えられている。

3) 臨床症状・合併症^{1, 6, 8, 9)}

新生児発症型では哺乳不良や嘔吐、呼吸障害、意識障害、筋緊張低下など、非特異的な症状で発症する例が多い。乳児期以降の発症では反復性の嘔吐発作や精神発達遅滞で発見される。ビタミンB12の代謝異常(または食事性欠乏など)では大球性貧血を契機に見つけられることもある。

てんかんや精神運動発達遅滞などの神経系合併症が高率に認められ、腎機能障害、腓炎、心筋症、視神経萎縮など報告も知られている。

4) 臨床検査

発症時にはアニオン・ギャップの増加をとともなう代謝性アシドーシスや強いケトーシスをはじめ、高アンモニア血症や高乳酸血症をしばしば認める。ASTやALT、クレアチンキナーゼ(CK)の上昇や、貧血や好中球減少、汎血球減少などを認めることもある。

5) 診断

タンデムマスによるアシルカルニチン分析で、両疾患ともにプロピオニルカルニチン(C3)の増加を認める。尿中有機酸分析で、メチルマロン酸やメチルクエン酸などの特徴的な有機酸の排泄パターンによって両者の鑑別診断ができる。半数以上の重症型では、新生児期または乳児期早期から嘔吐発作や呼吸障害、意識障害がみられることが多い。一方タンデムマスによる新生児マス・スクリーニングで異常値を認めるのみで、症状を呈さない軽症型も知られるようになった。正確な確定診断のできない症例では、必要に応じて酵素診断や遺伝子診断が行われる。

6) 治療

安定期の治療は以下の治療方針で行われる。

① 食事療法（低たんぱく食）

プロピオニルCoAの前駆アミノ酸としてバリン、イソロイシンなど4種のアミノ酸が知られているが、MMA、PPAにおいては、プロピオニルCoA由来の有害な有機酸が蓄積するため、4種の前駆アミノ酸の摂取制限は必須である。しかし、これらのアミノ酸は必須アミノ酸でもあるため、制限しすぎるとかえってたんぱく異化が亢進して異常代謝産物が増加するために全身状態が悪化する可能性もある。イソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン、グリシン除去ミルク（雪印S-22）、もしくはイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン除去ミルク（雪印S-10）と自然たんぱくを適切に併用した食事療法が必要である⁴⁾。なお、海外ではイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン除去した、人乳と全卵から合成されたミルク（Propimex-1^{® 5)}）などがある。

母乳もしくは一般調製粉乳を用いて自然たんぱく摂取量を0.5g/kg/dayから開始し、アンモニアや代謝性アシドーシスの有無など血液検査を確認しながら1.0~1.5g/kg/dayまで増量する。自然たんぱくにS-22もしくはS-10を加えて、1日の総たんぱく質摂取量を表1のように調整する⁴⁾。なお、エネルギー摂取は異化亢進を防ぐために通常80~100kcal/kg/dayが必要であり、たんぱく除去ミルク（S-23）や粉あめを併用して不足分のエネルギーを補充する。MMAやPPAでは経口摂取が不十分になることが多いため、経管栄養や高カロリー輸液も必要に応じて行う。

なお、海外の多施設共同研究で、5歳までの自然たんぱく摂取量の平均は0.8~1.1g/kg/dayでほぼ推奨量に沿うものであったと報告されており⁶⁾、我が国でのたんぱく質摂取量もほぼ遜色ない目安と考えられる。4種のアミノ酸以外に奇数鎖脂肪酸も前駆体となるが、食品中の脂質の多くは偶数鎖脂肪酸であり、摂取制限を考慮する必要はない。

② 薬物療法

a) レボカルニチン

エルカルチン[®]（50~100mg/kg/day）投与により、蓄積する有機酸の排泄促進を図る。

b) 補酵素療法

MMAの一部にコバラミン代謝異常があるので、補酵素であるビタミンB12（コバマミド、シアノもしくはヒドロキソコバラミン）投与を試みる。全身症状の改善、検査所見の改善がみられなければ中止する。

c) 抗菌薬

腸内細菌のうちプロピオン酸を産生するものがある。これらの腸内細菌の増殖を抑える目的でメトロニダゾールを投与すると、異常有機酸を減らすことができる⁷⁾。菌交代現象を防ぐため、間欠投与（4投3休など）で投与されることが多い。

③ その他

欠損酵素を補充する目的で生体肝移植が一部で行われ、たんぱく制限の緩和やQOLの向上が報告されている。しかし、倫理的問題の他に移植後の急性代謝不全や中枢神経病変進行などの報告もあり⁷⁾、長期的な予後については未解決の問題が多く、今後の症例の積み重ねが必要である。

7) 経過・予後

重篤なケトアシドーシス発作や高アンモニア血症をいかに予防するかが、予後を大きく左右する。発作を繰り返す症例では発達遅滞のみられることが多い。新生児期発症の重症型でも特殊ミルクによる栄養管理とカルニチンなどの薬物療法によって、アシドーシス発作を繰り返しながら幼児期までのフォローでは発達正常であった症例の報告もあり⁸⁾、生涯にわたる食事療法など長期の管理が重要である。重症型では半数が成人までに死亡するとされ、てんかんなどの神経症状を呈する例も多い。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

日本ではMMA、PPAに対する特殊ミルクとして、雪印メグミルク（株）のイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン、グリシン除去粉乳（S-22）、もしくはイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニン除去粉乳（S-10）が使用される⁴⁾。その他、エネルギー補給の目的で蛋白除去粉乳（S-23）が使用される。いずれも登録品として供給されている。

これらの特殊ミルクの具体的な使用状況については不明であるが、2008年に我が国のガイドラインが作成されており⁴⁾、これに準拠した治療が行われていることから、少なくとも軽症型を除く全ての症例でS-22もしくはS-10、またはS-23が使用されていると考えられる。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

有機酸代謝異常では異化亢進を防ぐためにエネルギーを十分に摂らせながら、有機酸の前駆体となるアミノ酸を制限することが重要である。ただし、これらの前駆アミノ酸は必須アミノ酸でもあり、自然たんぱく（母乳や普通ミルク）を組み合わせる必要アミノ酸が摂取できるよう管理しなければならず、特殊ミルクは患児にとって必須のものである。欧米でも我が国同様のアミノ酸制限ミルク（Propiomex-1[®]など）が用いられ、その有用性が確かめられている⁵⁾。MMAやPPAでのたんぱく制限の解除については、ビタミン反応性の症例や、生体肝移植を受けた症例⁷⁾以外での報告は見当たらない。

病勢のコントロールのために自然たんぱくを一定以上増やせない場合もある。このような場合、必須アミノ酸製剤（アミュー[®] 配合顆粒）を併用することもある。これらの食事療法は海外の文献でも有機酸代謝異常症の標準的治療として位置づけられており⁹⁾¹⁰⁾。成人以降も継続する必要がある。

10) 治療に関する今後の展望

急性期の血液浄化療法の速やかな導入や、最近では生体肝移植などにより、MMA、PPAの生命予後は改善している。しかし、生存例でも知的障害やてんかん、頭部MRIの異常所見などの神経学的異常が高率に認められる。MMAでは年長になってから腎障害から腎不全をきたすことも知られている^{8, 11)}。出来るだけ後遺症を残さないようにするためには、特殊ミルクを用いた食事療法やエルカルチンなどの薬物療法は重要な治療法である。

参考文献

- 1) Fenton WA, et al: Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed (ed by Scriver, et al), p2165-2193, McGraw-Hill, New York, 2001
- 2) 山口清次：タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）平成23年度報告書，2012
- 3) Yorifuji T, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. Hum Genet 111: 161-165, 2002
- 4) 特殊ミルク共同安全開発委員会編集. 改訂2008食事療法ガイドブック アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために. 社会福祉法人 恩賜財団母子愛育会 2008年発行
- 5) Yannicelli S, et al: Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food. Mol Genet Metab 80: 181-188, 2003
- 6) Grunert CS, et al: Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. Orphanet J Rare Dis. 10;8(1):6, 2013

- 7) Kasahara M, et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a review of the literature. *Pediatr Transplant*.10: 943-947, 2006
- 8) 大浦敏博ら：早期より腎機能の悪化を認めたメチルマロン酸血症の一例. *特殊ミルク情報*39：43-47, 2003
- 9) Manoli I, Venditti CP.: Methylmalonic acidemia. In: *GeneReviews*?[Internet], (ed by Pagon RA, et al). University of Washington, Seattle, 2005
- 10) Sutton VR, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 105: 26-33, 2012
- 11) Horster F, et al: Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblAm cblB). *Pediatr Res* 62: 225-230, 2007

2. グルタル酸尿症1型

1) 概念

グルタリルCoA脱水素酵素 (Glutaryl-CoA dehydrogenase, GCDH) の先天的欠損によってリジン、ヒドロキシリジン、トリプトファンの異化過程が障害されて起こる疾患である^{1,2)} (図2)。異常代謝産物の毒性によると考えられる進行性の錐体外路症状と特徴的な頭部画像所見を呈する。頻度は約20万出生に1人 (欧米では10万出生に1人) で、常染色体劣性遺伝形式を示す。

2) 病態生理

GCDHの障害によってグルタリルCoAが蓄積し、その代謝産物であるグルタル酸や3-OHグルタル酸などが増加する。これらの異常代謝産物の濃度は脳組織、特に線条体で高いことが剖検組織で示されているが、その蓄積が線条体を障害する機序については明らかにされていない。また、グルタル酸の尿中への排泄量によって、高排泄型と低排泄型に分類されるが、高排泄型が必ずしも重症というわけではなく、その病態はまだ十分に解明されていない。

3) 臨床症状・合併症

無治療の場合、9割は3歳までに発熱や感染などを契機に、痙攣、意識障害など急性脳症様発作、あるいはジストニア、ジスキネジア、アテトーゼなどの錐体外路症状に気づかれるようになる。明らかな発作がなく、頭囲拡大や進行する錐体外路症状、退行などで気づかれる症例もある。時に硬膜下血腫を合併することもある³⁾。一旦発症すると、増悪発作を繰り返すたびに神経症状は進行し、不可逆的な変化となる。一般に錐体外路症状により運動機能は低下するが、知能は比較的保たれる。

4) 臨床検査

一般的な血液検査では、急性期に代謝性アシドーシス、低血糖、高アンモニア血症、肝機能障害などを認めることもあるが、安定期にはほとんど検査異常を認めない。尿中有機酸分析で、グルタル酸の著明な排泄増加と3-OH-グルタル酸の増加を認める。血中アシルカルニチン分析ではグルタリルカルニチン (C5-DC) が上昇する。これらは安定期であっても認められる所見であるが、低排泄型では見逃し例の報告もある⁴⁾。

頭部CTで、前頭葉と側頭葉の萎縮、シルビウス裂や脳室の拡大などの本症に特徴的な所見が認められる。加えて頭部MRIでは両側線条体の萎縮性変化と異常信号を特徴とする。

5) 診断

頭囲拡大、進行性の錐体外路症状や特徴的な頭部画像所見によって疑われる。多くは尿中有機酸分析で生化学診断されるが、一部の低排泄型ではGCDH遺伝子の解析や皮膚線維芽細胞を用いた酵素活

性測定が必要なこともある。

6) 治療

リジン・トリプトファンの代謝過程の障害であり、その摂取制限は必須である。しかし、リジン・トリプトファンは必須アミノ酸であり、制限しすぎるとかえってたんぱく異化が亢進し病状が増悪する。そのために自然たんぱくの制限と、リジン・トリプトファン除去粉乳（S-30）を併用した食事療法が必要である^{1, 2, 5, 6)}。

安定期の治療は、上記の食事制限とカルニチン補充が管理の中心となる。表2に示すように年齢に応じてたんぱく制限やカルニチン補充量が異なる。6歳以降は発症リスクが激減するため、最低限の食事制限とカルニチン補充だけで良いとされる。特殊ミルクは不要になるかもしれない。

発熱や嘔吐・下痢などのシックデーや外科手術、予防接種などの際には、急性期に準じた治療も重要である。海外のガイドライン¹⁾では、①ブドウ糖負荷によるエネルギー補給（グルコースのみで約60kcal/kg/日、高血糖になればインスリンを併用）、②24～48時間の自然たんぱく摂取制限、③カルニチンの倍量投与（または50mg/kgを6時間毎に静注）、④電解質やアシドーシスの補正、⑤発熱対策（38.5℃以上あればアセトアミノフェンやイブプロフェンを使用）と記載されている。

特に6歳未満の児では、脳症や線条体障害を予防するために、神経学的症状が出る前に治療を開始すべきである。そのためには、自宅での対応や専門医への連絡など、保護者への教育も重要である。薬物療法として、神経症状の症状軽減にGABAアナログであるバクロフェンや、ベンゾジアゼピン系が有効な例があるといわれている。GCDHの補酵素であるリボフラビンが使用されたこともあるが、現在では有効性がないといわれている。

7) 経過・予後

乳児期早期の発症前に診断され治療・管理が十分にされていれば8割の患者は発症が予防でき、健全な発育発達が期待される^{7, 8)}。6歳以降は急性発症するリスクが激減するため、治療も最低限で良いといわれている。

一方、無治療のまま放置すると約80%が重度の障害、約10%が中等度の神経障害を残す。また、発症した症例の神経学的予後は基本的に良くないが、症状の進行を抑えるためにも上記の治療が必要である。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

日本ではグルタル酸尿症1型に対する特殊ミルクとして、リジン・トリプトファン除去粉乳（S-30）が用いられている。欧米ではリジン完全除去、低トリプトファンの特殊栄養剤が用いられている。トリプトファンの含有量の違いによる予後の差に関する報告はない。

S-30の具体的な使用状況については報告がなく、その詳細は不明である。しかし、2007年に欧米でガイドラインが作られており、我が国でも、それに準拠した治療が行われていることから、少なくとも乳幼児期には全ての症例についてS-30が使用されているものと推測される。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

リジン・トリプトファンは必須アミノ酸であり、完全除去は出来ない。また、リジンは食品内容によってその組成が大きく異なることから自然たんぱくを制限するだけでは管理が難しい。さらに自然たんぱくの制限だけを行うと低栄養となってしまう。従って自然たんぱくの制限および特殊ミルク（S-30）の併用が発症予防に最も有用である。

一般に、S-30は乳幼児期の安定期に用いられるが、急性期の自然たんぱくの摂取を中断している時であっても特殊ミルクは併用できる。学童期以降については、欧米のガイドラインでは6歳までに発症しなかった場合、特殊ミルクは不要になるといわれているが¹⁾、我が国ではまだ一致した見解はない。成人発症例も稀に報告があり、未発症の年長者に対する食事療法をどの程度続けるのかは今後

の課題である。

また、発症した後の症例に対するS-30の治療効果は期待できないと言われているが、特殊ミルクの併用で少なからずQOLが改善した症例報告もある⁹⁾。S-30は登録品に分類されており、20歳までが事業対象である。成人に対する需要は少ないと考えられるが、必要な場合に利用できる公費助成の仕組みはない。

10) 治療に関する今後の展望

我が国においてグルタル酸尿症1型の新生児マススクリーニングは始まったばかりであるが、発症前診断と上記の管理によって、その予後は大きく改善されることが期待される。しかし、発症のリスク因子が十分に解明されておらず、管理指標になるような有用な生化学マーカーがないために、発症を完全に抑えることは困難である。また、発症した患者への有効な治療法の開発も望まれている。現在、ドイツではリジン・トリプトファン制限に加えてアルギニンの添加も行なっている¹⁰⁾。これはリジンが血液脳関門を通過したり、ミトコンドリア内に取り込まれたりする際に、アルギニンと競合することを利用したものである。まだ十分なエビデンスではないが、今後、治療のオプションとなる可能性がある。

参考文献

- 1) Kolker S, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):677-94.
- 2) 虫本雄一他. グルタル酸血症1型. 別冊日本臨床 先天代謝異常症候群上. 2012:417-420
- 3) Carman KB, et al. Glutaric aciduria type 1 presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(8):712
- 4) Smith WE, et al. Glutaric acidemia, type I, missed by newborn screening in an infant with dystonia following promethazine administration. *Pediatrics.* 107:1184~1187
- 5) Gokmen-Ozel H, et al. Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(6):514-9.
- 6) Boy N, et al. Low lysine diet in glutaric aciduria type I - effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis.* 2012 (in press).
- 7) Lee CS, et al. Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis.* 2012;27 (in press)
- 8) Viau K, et al. Glutaric acidemia type 1: outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(4): 430-8
- 9) 三澤由佳他. リジン・トリプトファン除去ミルクが有用であった、グルタル酸血症1型の1男児例. 特殊ミルク情報. 2008;44:30-34
- 10) Kolker S, et al. Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - A decade of experience. *Mol Genet Metab.* 2012; 107(1-2):72-80.

3. イソ吉草酸血症

1) 概念

イソ吉草酸血症は1966年に初めての有機酸血症として報告された疾患である¹⁾。イソバレリルCoA脱水素酵素 (Isovaleryl-CoA dehydrogenase, IVD) の先天的異常により、図3に示すようにロイシンの異化過程が障害される疾患である。異常代謝産物の蓄積によって代謝性アシドーシス、あるいはイソ吉草酸由来の特有の汗臭い足様の体臭が特徴である。タンデムマススクリーニングの結果によると、日本での発生頻度は、軽症例を含めると約35万に1人とされる²⁾が、今後軽症例も含め発見される患者数は増加する可能性がある。遺伝形式は常染色体劣性遺伝をとり、責任遺伝子領域は15q15.1に存在する。遺伝子型と表現型の相関は明らかでない³⁾。

2) 病態生理

IVDは、イソバレリルCoAからメチルクロトニルCoAへの変換を触媒する。本症では、イソバレリルCoAの増加によって、イソ吉草酸の血中濃度が上昇して、代謝性アシドーシスをきたし、また特有の体臭がみられる。また増悪期イソ吉草酸濃度が一定以上になると代謝されて3-ヒドロキシイソ吉草酸も尿中に出てくる。急性期に好中球減少が高頻度にみられるが、骨髄培養細胞はイソ吉草酸存在下では顆粒球前駆細胞が抑制されることで説明されている。病態生理は未だ明らかでない部分もある。

3) 臨床症状・合併症

急性型と慢性間欠型に分類される。急性型では、生後2週間以内に哺乳不良、嘔吐、代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、痙攣等で発症する。低血糖、低カルシウム血症、汎血球減少などもよく見られる。また、しばしば前述の特徴的な体臭が診断の手がかりとなる。慢性間欠型では、感染や飢餓、蛋白負荷などを契機に乳幼児期以降の間欠的なケトアシドーシス発作として発症する。患児にはしばしば高たんぱく食品を嫌う食癖がみられる。

欧米ではタンデムマススクリーニングでA282V変異を有する症例が高頻度に発見され、この変異を有する患者は軽度の生化学的異常を示すが、発症例は報告されていない。我が国でも軽症例と考えられるマススクリーニング発見例が報告されているが、上記の変異とは異なる遺伝子型であり、今後の情報の蓄積が必要である⁴⁾。

本症に特徴的な合併症は知られていない。他の有機酸血症と同様に高アンモニア血症や二次性カルニチン欠乏症を来す事が知られている。長期フォローアップ症例では視力障害や歩行障害、精神発達遅滞が報告されている。

4) 臨床検査

一般検査所見では、発作時にケトアシドーシス、高アンモニア血症などをしばしば認める。また発作時の好中球減少症は本症に比較的特徴的とされる。

GC/MSによる尿中有機酸分析で、イソバレリルグリシン上昇が急性期・寛解期ともに認められ、急性期には3-ヒドロキシイソ吉草酸の上昇が顕著になる。

タンデムマス分析ではイソバレリルカルニチン (C5-アシルカルニチン) の上昇が特徴的である。二次性カルニチン欠乏症をしばしば合併する。

5) 診断

本疾患の診断において最も有用な手段は、GC/MSによる尿中有機酸分析であり、生化学的に確定診断が可能である。タンデムマス分析ではイソバレリルカルニチン (C5-アシルカルニチン) の上昇がみられるが、ピボキシル基を含む抗菌薬の長期内服等でも同じC5-アシルカルニチン (ピバロイルカルニチン) が上昇するので注意が必要である。GC/MSで確定診断可能であるが、必要な場合、リンパ球を用いた酵素活性測定は可能であり⁵⁾、遺伝子検査も有効な手段となる。

6) 治療

急性期の治療は他の有機酸血症と基本的な治療は同様である。すなわち、イソバレリルCoAの基質になるロイシンの供給を減らすために、蛋白制限を行った上に、異化亢進を抑制するために高カロリー輸液を行う。カルニチン投与（100-200mg/kg/day）、グリシン投与（250-600mg/kg/day）も行われる。高アンモニア血症に対してはしばしば血液透析を必要とする。

安定期には、カルニチン50-100 mg/kg/day、グリシン150 mg/kg/dayの投与を必要に応じて行う。ロイシンの摂取量を制限するために低たんぱく食事療法を行う。食事から摂取する自然たんぱく質の量は1.5g/kg/day程度と中等度までの制限にとどまる³⁾。乳児期には自然たんぱく源として一定量の母乳もしくは一般調製粉乳を用いる。そして不足分の栄養素、エネルギーはロイシン除去フォーミュラを用いて与える。通常乳児期から幼児期前半までロイシン除去フォーミュラを使用するが、軽症～中等症ではロイシン除去フォーミュラは不要な事も多い。一般に幼児期以降ではロイシンを含む自然たんぱくの摂取制限が緩和されるので重症例であってもロイシン除去フォーミュラは必要なくなる。

7) 経過と予後

新生児期発症例であっても、早期からの適切対応ができれば救命可能である。その後、適切な管理によってけいれん、意識障害発作などのエピソードをなくす事で、長期的な神経学的予後も著しく改善する³⁾。タンデムマススクリーニングによる発症前発見によって予後改善が期待されている。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

急性期に初期はエネルギー補給を目的として雪印蛋白除去粉乳（S-23）を用い、その後ロイシン除去フォーミュラ中心の組成に変更した症例の報告もある⁷⁾。

安定期に使用されるのは、（株）明治のロイシン除去フォーミュラ（明治8003）である。これはイソバレリン酸血症、ロイシン過敏性低血糖症、Nesidioblastosis用に供給されている。必要なロイシン摂取量を計算して自然たんぱくを加えながら食事療法を進める。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

イソ吉草酸血症ではイソバレリルCoAの基質となるロイシンの制限が基本となる。しかし、ロイシンは必須アミノ酸である。本症では特に乳幼児期において、年齢に応じた適切な蛋白量を確保しながらロイシンを制限する為にはロイシン除去フォーミュラ（8003）の併用が必要となる。軽症例では特殊ミルクの使用を必要としない症例もある。我が国で特殊ミルクが使用されたイソ吉草酸患者では、ロイシン除去フォーミュラ（8003）が使用されている。症例では幼児期までに重要性が高い。一方、年長児においては本症における蛋白制限は比較的穏やかであり、特殊ミルクを必要としなくなることが多い。

参考文献

- 1) Tanaka K, et al.: Isovaleric acidemia : new genetic defect of leucine metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 56(1): 236-242, 1966
- 2) 小林弘典：イソ吉草酸血症. 有機酸代謝異常ガイドブック(山口清次編), 診断と治療社. 58-59, 2011
- 3) Vockley J, et al.: Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. Am J Med Genet C Semin Med Genet 142C(2): 95-103, 2006
- 4) 吉川順子 他： 新生児タンデムマススクリーニングで発見されたイソ吉草酸血症の1例. 特殊ミルク情報 46:26-29, 2010
- 5) Tajima G, et al. Establishment of a practical enzymatic assay method for deter-

mination of isovaleryl-CoA dehydrogenase activity using high-performance liquid chromatography. Clin Chem Acta 353(1-2):193-199, 2005

6) 佐藤武志 他: 新生児期に発症したイソ吉草酸血症の7歳女児例. 特殊ミルク情報 46:30-33, 2010

7) 春名英典 他: 新生児期に血液浄化療法を用いて救命し得たイソ吉草酸血症の1男児例. 特殊ミルク情報 46:14-18, 2010

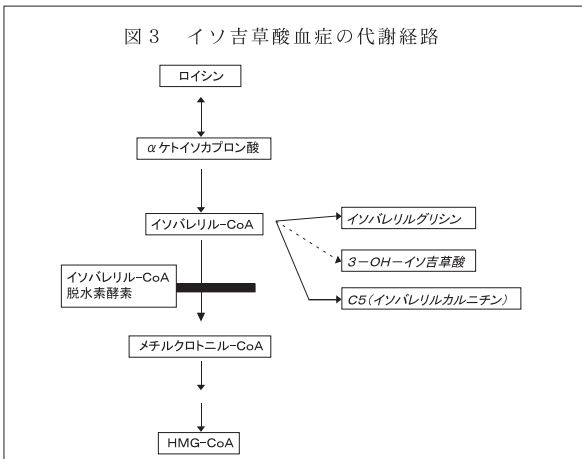
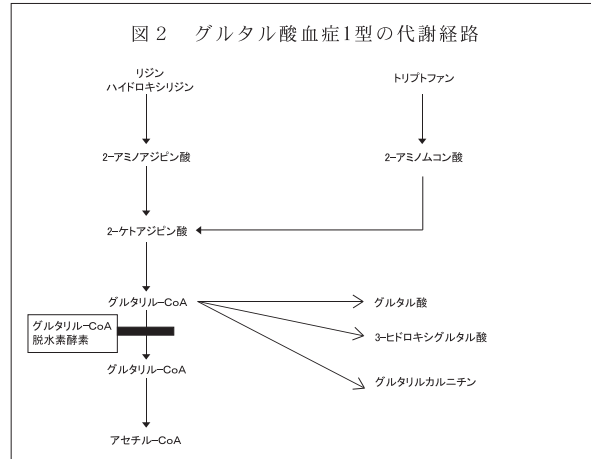
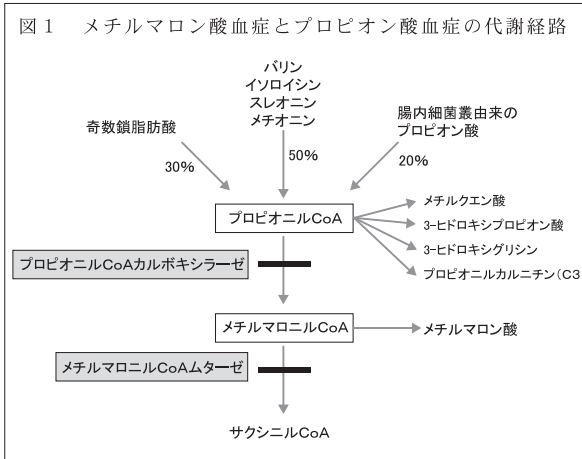


表1 安定期のたんぱく摂取量の目安

年齢	自然タンパク質	特殊治療ミルク	総タンパク質
	g/kg/day	g/kg/day	g/kg/day
0-12か月	1.0-1.5	1.0-0.7	2.0-2.2
1-4歳	1.0-1.5	1.0-0.5	1.5-2.0
4-7歳	1.0-1.5	0.5-0.2	1.0-1.5
7歳以上	0.8-1.2	0.4-0.0	1.3-1.5

表2 安定期における食事療法とカルニチン補充量 (Kolker S, et al. 2010改変)

治療	0-6か月	7-12か月	1-3歳	4-6歳	6歳以上	
蛋白制限						
自然蛋白	g/kg/day	1.4-1.3	1.5-1.3	1.4-1.3	1.3-1.1	
自然蛋白の由来のリジン	mg/kg/day	100	90	80-60	60-50	
特殊ミルクからの蛋白量	g/kg/day	0.8-1.3	0.8-1.0	0.8	0.8	
エネルギー	kcal/kg/day	115-80	95-80	95-80	90-80	
カルニチン	mg/kg/day	100	100	100	50-100	30-50



E. 脂肪酸代謝異常症

はじめに

脂肪酸代謝異常症のなかで長鎖脂肪酸酸化異常症は、ミトコンドリアβ酸化系でのエネルギー産生において中性脂肪（TG）を構成する長鎖脂肪酸を利用出来ないという特徴を持つ疾患群であり、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（carnitine palmitoyltransferase: CPT）-I欠損症、CPT-II欠損症、カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素（very-long chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD）欠損症、三頭酵素（trifunctional protein: TFP）/長鎖ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素（long chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: LCHAD）欠損症が該当する。これらの中で頻度が高く、また治療に関する研究が進んでいるVLCAD欠損症について述べる。

長鎖脂肪酸酸化異常症はタンデムマス・スクリーニングの対象疾患であり、その疾患頻度は、VLCAD欠損症が1/160,000、CPT-2欠損症が1/280,000、CPT-1欠損症が1/390,000、TFP/LCHAD欠損症が1/1000,000であり、合わせると1/74,000である。

極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症

1) 概念

VLCAD欠損症は、ミトコンドリア脂肪酸β酸化系において、長鎖アシル-CoAを処理する酵素である極長鎖アシル-CoA脱水素酵素の異常により生じ、長鎖脂肪酸は代謝されないが中鎖脂肪酸は代謝される。常染色体劣性遺伝形式をとる。飢餓時の低血糖・高アンモニア血症と筋痛・筋力低下（横紋筋融解）が主症状である。タンデムマス・スクリーニングでは約16万新生児に1人の頻度と、わが国で最も頻度が高い脂肪酸酸化異常症の1つである。

2) 病態生理

エネルギーの産生源として、ブドウ糖、脂肪酸、アミノ酸などがあり、飢餓におちいってブドウ糖をエネルギー産生源として使えなくなると、通常は、脂肪酸とアミノ酸がエネルギー産生源となる。また筋組織では脂肪酸をエネルギー産生源として利用する割合が大きい。本症では、ミトコンドリアでの長鎖脂肪酸β酸化障害のため脂肪酸をエネルギー産生源として利用することができない。その結果ケトン体産生が減少し、肝でのエネルギー産生障害のため飢餓時に低血糖や高アンモニア血症を来し、また、筋でのエネルギー産生障害のため運動時に横紋筋融解を来す。

3) 臨床症状・合併症

重症例では、新生児期から乳幼児期にかけて、空腹時あるいは感染症罹患時などに低ケトン性低血糖症や高アンモニア血症により嘔吐、意識障害や痙攣などを繰り返し、脳障害や突然死を来すことがある。心筋や骨格筋の障害も見られる。心筋障害が急速に進行する最重症型では治療が困難である¹⁾。筋症状が主体の軽症型では、幼児期から思春期にかけて、筋力低下や筋痛といった筋症状が見られるようになり、発作的に筋組織が崩壊する横紋筋融解症を反復する^{1,2)}。また横紋筋融解により腎障害を来す場合がある³⁾。一般検査では筋由来CKの上昇が見られ、飢餓や運動負荷により増悪する⁴⁾。

4) 臨床検査

飢餓時の低ケトン性低血糖、高アンモニア血症、筋由来CK上昇、横紋筋融解時の急性腎不全所見、血中アシルカルニチン分析でのC14:1アシルカルニチン増加、遊離カルニチン低下などがみられる。

5) 診断

化学診断としては、有症時の血中アシルカルニチン分析でC14:1アシルカルニチン増加を確認する。VLCAD酵素活性低下⁵⁾やACADVL遺伝子変異⁶⁾によって診断を確定する。

6) 治療

目標は低血糖などの症状を回避し、横紋筋融解などの筋症状を緩和することである。VLCAD欠損症だけでなくCPT-I欠損症やCPT-II欠損症といった長鎖脂肪酸酸化異常症に対するわが国における治療指針は、タンデムマス・スクリーニング試験研究の成果や諸外国での治療に関する報告を踏まえ、2007年に特殊ミルク共同安全開発委員会により作成された⁷⁾。治療の基本は、乳幼児期に食事間隔をあけすぎないことを中心とした飢餓状態防止と中鎖トリアシルグリセリド（MCT）を用いた低脂肪食であり、効果の検証がまだ充分でない“その他の治療”についても紹介されている（表1参照）。

欧米の治療指針としては、2009年に、年齢と重症度に応じた治療法^{8, 9)}が示されており、概ねわが国の指針と同等であるが、効果の検証がまだ充分でない治療法については触れられていない。欧米の治療指針の要点は、1歳以下では、低血糖症状を呈する重症例では、食事摂取（授乳）間隔の設定（飢餓を避ける）とMCT含有フォーミュラの使用が明記されている。このMCT含有フォーミュラは、長鎖トリアシルトリグリセリド（LCT）とMCTを約1:10の割合で含有し、必須脂肪酸が添加されたものである。食事間隔は、新生児期は3時間以内、6ヶ月時までは4時間以内、1歳までは6時間以内である。MCTフォーミュラの使用割合は100～50%程度で、残りは母乳か一般調製粉乳を使用する。

さらに、欧米の治療指針には、1歳以下で無症状（タンデムマス・スクリーニング発見例など）の場合は、食事間隔は上記通りと記載されているが、MCT含有フォーミュラの使用割合については詳細には記述されていない。また、1歳以降は、低血糖症状を呈する重症型では、低血糖を伴う急性発症時に十分なブドウ糖輸液を行いエネルギー代謝障害の改善を図るとともに、引き続きMCT含有フォーミュラの使用を推奨している。

わが国では上記治療を行うために必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラ（明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（721））が使用出来る。これは、前述した欧米で使用されているMCT含有フォーミュラとほぼ同等の脂質組成となっている。

これらの欧米での指針では、カルニチン治療については、効果を示すデータが得られていないとしている。わが国の治療指針では、長鎖脂肪酸酸化異常症の突然死例における著しいカルニチン欠乏の報告¹⁰⁾をふまえ、カルニチン濃度をモニターし、カルニチン欠乏があればカルニチンを補充することとされている。VLCADを含むミトコンドリア酵素を増加させる効果が示されているベザフィブラート¹¹⁾が本症でも試用されており、治療により臨床的效果が期待される患者の遺伝子変異について検討がなされている。

7) 経過・予後

重症度により予後は変わるが、乳幼児期に低血糖を伴う急性発症を経験した患者でも幼児期以降は筋症状が主症状となる。幼児期以降も低血糖症状を呈する重症患児ではMCT含有フォーミュラの使用が継続されるが、それ以外の患児ではMCT含有フォーミュラ使用は限定的になる¹²⁾。心筋障害の有無、あるいは程度が生命予後の決定因子である。筋症状の改善には運動制限が必要であるが、ベザフィブラートあるいは運動直前のMCT摂取が有効である場合も報告されている^{13, 14)}。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

前記治療指針に対応して、タンデムマス・スクリーニングで発見された長鎖脂肪酸酸化異常症患児に対しては、新生児期より明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（721）が使用されている。タンデムマス・スクリーニング発見患児の多くは重症型ではなく低血糖症状を経験しないので、離乳後はこの特殊ミルクを使用する割合は少なくなる。運動量が増え、血清CK上昇を伴う筋症状の発現頻度が増えてくるに従い、再びこの特殊ミルクを使用する例が増えている。

9) 特殊ミルクの有用性

乳幼児期における本症の治療の基本は、飢餓の回避とMCTを利用した低脂肪食である。脂肪摂取制

限を行うにあたり必須脂肪酸欠乏を来さない配慮が必要である。わが国の必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラ（明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（721））は、欧米で推奨されているMCT含有フォーミュラと同等^{8, 9, 15)}であり、上記の点を配慮した治療に適している。

幼児期以降の運動時筋障害緩和や筋力維持のために運動直前のMCT摂取が有効であるとの論文がある^{13, 14, 16, 17)}。この場合も、MCTオイル単独での摂取よりも必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラ飲用の方が実用的である。ただし、運動時以外にMCTを慢性的に摂取するとカロリー過多となり、体脂肪として貯蔵されるので、長鎖脂肪酸制限という治療目標にそぐわないことになると指摘する論文¹⁶⁾がある。

このような必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラを使用した低脂肪食による食事療法と飢餓を避けることは、疾患の症状の多様性に応じて修正はされるものの、基本的にVLCAD欠損症以外の長鎖脂肪酸酸化異常症についても同様に行われている⁸⁾。

VLCAD欠損症以外の長鎖脂肪酸酸化異常症は頻度が更に低く、MCT含有フォーミュラを用いた食事療法の治療効果を実証するのに時間を要すると考えられるが、症例数を増やしてデータが蓄積されていくものと考えられる。

10) 治療に関する今後の展望

必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラを使用した低脂肪食による食事療法と飢餓を避けるという対処は、VLCAD欠損症に対する新生児期乳児期における治療としてほぼ確立したと考えられるが、他の長鎖脂肪酸酸化異常症に対する治療については今後症例での経験の蓄積が必要である。また幼児期以降における横紋筋融解症の防止のために必須脂肪酸を強化したMCT含有フォーミュラを使用することについては、今後効果の検証が必要である。

参考文献

- 1) Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJHM, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, Ijlst L, Morris A, Pourfarzam M, Bartlett K, Baumgartner ER, deKlerk JBC, Schroeder LD, Corydon TJ, Lund H, Winter V, Bross P, Bolund L, Gregersen N. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet.* 64:479-494, 1999.
- 2) Fukao T, Watanabe H, Orii KE, Takahashi Y, Hirano A, Kondo T, Yamaguchi S, Aoyama T, Kondo N. Myopathic form of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Japanese girl. *Pediatr Res.* 49:227-231, 2001.
- 3) 青山友則, 矢澤 生, 杉江 秀夫, 重松 陽介, 佐倉 伸夫, 中瀬 浩史. 横紋筋融解症を反復した骨格筋型極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症の1例. *脳と神経.* 56(1):64-68, 2004.
- 4) Ogilvie I, Pourfarzam M, Jackson S, Stockdale C, Bartlett K, Turnbull DM. Very long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting with exercise-induced myoglobinuria. *Neurology* 44:467-473, 1994.
- 5) Tajima G, Sakura N, Shirao K, Okada S, Tsumura M, Nishimura Y, Ono H, Hasegawa Y, Hata I, Naito E, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Kobayashi M. Development of a new enzymatic diagnosis method for very-long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-hexadecenoyl-CoA production and its application in tandem mass spectrometry-based selective screening and newborn screening in Japan. *Pediatr Res.* 64(6):667-72, 2008.

- 6) Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, Ogawa M, Hasegawa T, Kawai M, Sakata N, Yoshida K, Yarita H, Imai K, Kumagai I, Murakami K, Hasegawa H, Noguchi S, Nonaka I, Yamaguchi S, Nishino I. A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry. *Neurology*. 62:2209-2213, 2004.
- 7) 特殊ミルク共同安全開発委員会編：タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針. 特殊ミルク情報. 42, 2006.
- 8) Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Knerr I, Koch HG, Plecko B, Roschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zschocke J, Mayatepek E, Wendel U: Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 32(4):498-505, 2009.
- 9) Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, Garganta C, Ficicio glu C, Cederbaum S, Harding C, Boles RG, Matern D, Chakraborty P, Feigenbaum A: A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 96(3):85-90, 2009.
- 10) 高野智子, 重松 陽介, 八木 麻理子, 竹島 泰弘, 田尻 仁, 松尾 雅文. 保存ガスリーろ紙血にて脂肪酸代謝異常症が判明した1才女児突然死の一例. *日本小児救急医学会雑誌*. 9(1):58-61, 2010.
- 11) Djouadi F, Aubey F, Schlemmer D, Ruiter JP, Wanders RJ, Strauss AW, Bastin J: Bezafibrate increases very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase protein and mRNA expression in deficient fibroblasts and is a potential therapy for fatty acid oxidation disorders. *Hum Mol Genet*. 14(18):2695-703, 2005.
- 12) Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, Das A, Haase C, Hennermann JB, Karall D, de Klerk H, Knerr I, Koch HG, Plecko B, Roschinger W, Schwab KO, Scheible D, Wijburg FA, Zschocke J, Mayatepek E, Wendel U: Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 32(4):488-97, 2009.
- 13) Behrend AM, Harding CO, Shoemaker JD, Matern D, Sahn DJ, Elliot DL, Gillingham MB. Substrate oxidation and cardiac performance during exercise in disorders of long chain fatty acid oxidation. *Mol Genet Metab*. 105(1):110-5, 2012.
- 14) Spiekerkoetter UJ: Effects of a fat load and exercise on asymptomatic VLCAD deficiency. *Inherit Metab Dis*. 30(3):405, 2007.
- 15) Pervaiz MA, Kendal F, Hegde M, Singh RH. MCT oil-based diet reverses hypertrophic cardiomyopathy in a patient with very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency. *Indian J Hum Genet*. 17(1):29-32. 2011.
- 16) Primassin S, Tucci S, Herebian D, Seibt A, Hoffmann L, ter Veld F, Spiekerkoetter U: Pre-exercise medium-chain triglyceride application prevents acylcarnitine accumulation in skeletal muscle from very-long-chain acyl-CoA-dehydrogenase-deficient mice. *J Inherit Metab Dis*. 33(3):237-46, 2010.
- 17) Gillingham MB, Scott B, Elliott D, Harding CO: Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab*. 89(1-2):58-63, 2006.

表1 脂肪酸酸化異常症に対する治療の原則（文献7）より引用）

疾患	長鎖脂肪酸の代謝異常	中鎖・短鎖脂肪酸の代謝異常
	CPT1 欠損症、CPT2 欠損症、TRANS 欠損症、VLCAD 欠損症、TFP/LCHAD 欠損症	MCAD 欠損症、GA2
急性期の治療		
1) 対症療法	① 十分量のブドウ糖輸液 ② 高血糖の時インスリン併用 ③ アシドーシス補正 ④ 救急蘇生 ⑤ 心筋障害のつよい時 3-ヒドロキシ酪酸の投与も考える	
慢性期の治療		
2) 生活指導	① 食事間隔の指導 ② 代謝ストレス時の対応（早めのブドウ糖輸液） ③ 必要に応じて十分な休息	
3) 食事間隔の目安	① 新生児期：3時間以内 ② 6ヶ月まで：4時間以内 ③ 1歳まで：6時間以内 ④ 3歳まで：8時間以内 ⑤ 4歳以上：10時間	
4) 食事療法	① 1才まで：症状に応じて低脂肪食（3g/日以下を目安） ② MCT ミルクを使用する ③ 1才以後：脂肪は MCT: LCT（3：1）を目安 ④ 生コーンスターチ（2g/kg）を試みる	① MCT ミルクは使用しない。 ② 制御困難な低血糖に対しては、生コーンスターチ（2g/kg）を試みる
5) カルニチン	① 血中カルニチンをモニター ② CPT1 欠損症には投与しない。 ③ L-カルニチン(30～200 mg /kg /日、分3)	① 血中カルニチンをモニター ② L-カルニチン(30～200 mg /kg /日、分3)
6) その他の治療（有効例の報告）	① 3-OH-酪酸の投与 ② クレアチン投与 ③ 一部のスポーツドリンク（エネルゲン®など）	

略字：CPT1 and CPT2= carnitine palmitoyltransferase 1 and 2；TRANS= carnitine acylcarnitine translocase；VLCAD= very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase；TFP/LCHAD= trifunctional protein/ long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase；MCAD and SCAD= medium- and short-chain acyl-CoA dehydrogenase；GA2= glutaric academia type 2.



F. 小児腎疾患

小児慢性腎臓病

1) 概念

小児慢性腎臓病 (Chronic kidney disease, CKD) の原因疾患で最も頻度が高いのは、低形成・異形成腎をはじめとする先天性腎尿路異常 (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CAKUT) である¹⁾。小児CKDは、長期間にわたって罹患し末期腎不全へと進行する難治性の慢性疾患である。また健常児に比べ30~150倍となる著しく高い死亡率²⁾³⁾に加え、小児に特有である成長発達障害やCKDにともなう合併症 (心血管系、腎性貧血、電解質異常などの体液異常、骨・ミネラル代謝異常など) がある。

2) 病態生理

小児CKDの原因疾患として最も多い低形成・異形成腎は尿細管障害により低張多尿を呈し、塩分喪失を伴うという特徴がある。そのため水分や塩分投与が不十分であると慢性脱水症にともなう成長障害および腎機能障害進行などの悪影響をおよぼす。また小児CKDに特有で重要な合併症として成長障害があり、乳幼児期の成長には栄養が最も影響すると言われている。小児CKD患者の成長障害を防ぐためには、乳幼児期から十分な栄養を与える必要があり、さらに腎不全に伴う高カリウム血症や高リン血症などに対応する必要があるため⁴⁾特殊ミルクが必要になる。

3) 臨床症状・合併症

低形成・異形成腎では妊娠経過中の羊水過少や、低出生体重を認めることがある。また尿路感染症、成長障害、体重増加不良で発見されることもある。多飲・多尿であり、塩分を好む傾向がある。CKDの進行に伴って、電解質異常 (高カリウム血症、高リン血症)、代謝性アシドーシス、腎性貧血、骨ミネラル代謝異常症および成長障害などの合併症が出現する。

4) 臨床検査

CKDでは同性同年齢の正常小児の血清クレアチニン基準値⁵⁾に比べ高値を認める。また腎機能障害が進行すると、代謝性アシドーシスや高カリウム血症、高リン血症が見られる。さらに腎性貧血によるヘモグロビン値低下、ヘマトクリット値低下、骨ミネラル代謝異常によるインタクトPTH上昇や低カルシウム血症、高リン血症も出現する。

5) 診断

CKDとは腎機能低下があるか、もしくは蛋白尿などの腎障害を示唆する所見が慢性的に持続するもの全てを含み、下記によって診断される。

- ①糸球体濾過量 60ml/分/1.73m² (体表面積) 未満。
- ②検尿異常、画像診断、血液検査、病理所見で腎障害の存在が明らかである。
- ①、②のいずれか、または両方が3か月以上持続する。

腎臓の障害例として蛋白尿・血尿などの尿異常、尿沈査の異常、片腎や多発性嚢胞腎・低形成腎などの画像異常、血清クレアチニン値上昇などの腎機能低下、尿細管障害による低K血症などの電解質異常、腎生検などで病理組織検査の異常が挙げられる。また、低形成腎は超音波検査を行うことによって容易に診断できる。

6) 治療 (食事療法)

小児の栄養管理は、成長という問題を念頭において行うことが重要である。また、成長は摂取エネルギーと摂取たんぱくに大きな影響を受ける。嘔吐などで経口摂取が進まない乳児には、一時的に強制的な経管栄養および胃瘻管理を考慮する。

摂取エネルギー量は、日本人小児の食事摂取基準 (表1) を目標摂取量として設定し、基本的にたんぱく制限は行わない。溢水がない限り、基本的に水分制限も行わない。とくに低形成・異形成腎は

塩類喪失型であり、濃縮力低下から低張多尿となっているため、水分・塩分制限は有害となる⁴⁾⁶⁾⁷⁾。また、腎不全に伴う電解質異常である高カリウム・高リン血症に対しては、カリウムやリンの摂取量を調節する必要がある⁴⁾。低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）は、以上の事象に対応できる特殊ミルクである。

低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）は乳児期から幼児期（5歳頃）まで使用されており、月齢とともに離乳食や幼児食を併用して行く様にする。しかし小児CKD患者では、食思不振や嘔吐が高頻度に見られるため食事摂取が進まないことも多く、特殊ミルクへの依存度も高い現状がある。

7) 経過・予後

CKDでは対症療法が主体である。食事療法や薬物療法による各種電解質の補正、低身長に対する成長ホルモン投与などが行われ、末期腎不全にいたった場合は腎代替療法（腹膜透析、血液透析、腎移植）を行う。本邦では透析技術が優れており、また移植の成績も良好なことから生命予後は良好である。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状・有用性

低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）はCKD患者用に開発されたミルクであり、高ナトリウム（Na=2.7mEq/100ml）、低カリウム（K=0.8mEq/100ml）、中リン（リン=24mg/100ml）の組成となっている（表2）。塩類喪失を伴う低形成・異形成腎患者に対して本邦では広く使用されており、腎不全に伴う電解質異常である高カリウム・高リン血症にも有効である。

腎不全用ミルクの有用性について、国内では小児腹膜透析治療マニュアルやCKD診療ガイド2012⁸⁾に記載されており、今後エビデンスに基づいたCKD診療ガイドライン2013（仮称）や慢性腎臓病に対する食事療法基準2013（仮称）などにも記載される。一方で、8806ミルク使用の有無によるランダム化比較試験などは存在しない。米国のKDOQIガイドライン⁴⁾では、乳児CKD患者には低リンフォーミュラを使用し、高カリウム血症の危険性があるときはカリウム摂取を制限すべきであるとしている。また多尿の小児では慢性的な血管内脱水を避け適正な成長を促すために水分およびナトリウムを補う必要があることが述べられている。オーストラリアのCARI CKDガイドライン⁶⁾でも、高ナトリウム腎臓病ミルクの使用が推奨されている。さらに多尿を呈する乳児CKD患者に対して十分な水分量とナトリウム補充ミルク（Na 2-4 mEq/100ml）を与えた結果、身長のSD値はコントロール群に較べて有意に上昇したという報告がある⁷⁾。ここで使用されているミルクのナトリウム濃度は低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）とほぼ同等であった。

小児CKD患者において電解質補正のための薬剤（塩化ナトリウム、カリウム交換樹脂製剤、リン吸着剤など）は製剤の性質上内服させることが難しく、また多くは小児に保険適応がないという難点がある。そのため、特殊ミルクで電解質調整を行えることは大変有意義なことである。以上のように、低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）は腎不全に伴う電解質異常に最適であり、乳幼児CKDの栄養管理上は欠かせない特殊ミルクである。

また、低カリウム・中リンフォーミュラ（明治8806）以外に腎疾患用の登録外特殊ミルクとして、低たんぱく・低ミネラルフォーミュラ（明治801）、中たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ（明治502）、高たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ（明治303）及び低蛋白質低塩乳（森永MP-2）がある。本来、低ナトリウムミルクは低形成・異形成腎が主体である小児CKDには不向きである。よってネフローゼ症候群用に低ナトリウムの502ミルク、急性腎不全時の一時避難用として低たんぱくミルク（801またはMP-2）が1つずつあれば対応可能と考えられる。また低リンミルクは登録特殊ミルクの明治720もしくは森永MM-5の使用で対応できると考える。

参考文献

- 1) Ishikura K et al: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nation wide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant*, 2013 in press
- 2) U.S. renal data system, USRDS 2004 (2004) Annual data report: Atlas of end-stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD
- 3) MacDonald SP et al: Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 350: 2654-2662, 2004
- 4) KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD. *Am J Kidney Dis* Vol 53, No 3, Suppl 2 (March), S61-S74, 2009
- 5) Uemura O et al: Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp nephrol* 15 (5): 694-699, 2011
- 6) Pollock C, Voss D, Hodson E et al. The CARI guidelines. Sodium chloride and water intake in children. *Nephrology (Carlton)* 10: S211-S212, 2005
- 7) Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE et al. Improved Growth in Young Children with Severe Chronic Renal Insufficiency Who Use Specified Nutritional Therapy. *J Am Soc Nephrol* 12: 2418-2426, 2001
- 8) 濱崎祐子. 生活指導・食事指導：小児. 日本腎臓学会編. *CKD診療ガイド2012*. 東京：東京医学社：p57-60, 2012

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表1 年齢別の基準体位・推定エネルギー必要量・たんぱく摂取基準
(日本人の食事摂取基準 2010年版 より抜粋改訂)

年齢	基準体位				推定エネルギー必要量 (kcal/日)		たんぱく質推奨量 (g/日) [たんぱく/エネルギー比 %]#	
	男児		女児		男児	女児	男児	女児
	身長 (cm)	体重 (kg)	身長 (cm)	体重 (kg)				
0-5(月)	61.5	6.4	60.0	5.9	550	500	10* [7.2]	10* [8.0]
6-8(月)	69.7	8.5	68.1	7.8	650	600	15* [9.2]	15* [9.0]
9-11(月)	73.2	9.1	71.6	8.5	700	650	25* [14.3]	25* [15.4]
1-2 (歳)	85.0	11.7	84.0	11.0	1000	900	20 [8.0]	20 [8.9]
3-5 (歳)	103.4	16.2	103.2	16.2	1300	1250	25 [7.7]	25 [8.0]

たんぱく質推奨量からのエネルギー摂取/推定エネルギー必要量 で筆者が計算

* この部分のみ「目安量」での記載

表2 ミルク成分表 (通常調乳100 mL中)

製品名	低ナトリウム中リン フォーミュラ (明治 8806 ミルク®)	一般調製粉乳 (明治ほほえみ®)	母乳*
たんぱく質 g	1.9	1.6	1.26
脂質 g	2.6	3.4	3.56
糖質 g	9.8	7.9	-
灰分 g	0.38	0.3	-
エネルギー kcal	70	68	66
ナトリウム mg	63	19	13.5
(ナトリウム mEq/L)	27	8	6
カリウム mg	33	66	47
(カリウム mEq/L)	8	17	12
カルシウム mg	57	51	25
リン mg	24	28	15

* 「日本人の食事摂取基準」(2010年版)より引用 (p. 279, 表-3)

G. 小児内分泌疾患

1. 特発性高カルシウム血症

1) 概念

新生児、乳児期に高カルシウム（Ca）血症を認めることは比較的まれである。その原因には、リン欠乏、ビタミンAやDの過剰、皮下脂肪壊死などのほか、先天的なものとしては、Ca感知受容体（CaSR）の機能喪失により発症する家族性低Ca尿性高Ca血症やWilliams症候群などが知られている¹⁾。一方、通常一過性の高Ca血症でその原因が不明であるものは、特発性（乳児）高Ca血症と呼ばれていた。本疾患の原因は長く不明であったが、最近ビタミンD代謝にかかわる酵素の一つである24水酸化酵素遺伝子（CYP24A1）の異常が原因であることが報告された²⁾。本疾患は常染色体劣性遺伝であり、予防的なビタミンD投与に伴い起こることが判明した。しかし、CYP24A1に変異を認めない例もあり³⁾、今後さらなる研究が待たれる。

2) 病態生理

ビタミンDは食事からの吸収もしくは皮膚での紫外線による変換により生成され、肝臓で25位、さらに腎尿細管で1 α 位が水酸化されて活性型ビタミンDが産生される。活性型ビタミンDは24水酸化酵素などの代謝を受け、不活性型へと変換されていく。CYP24A1の異常により先天的に24水酸化酵素の活性が低下している場合、活性型のビタミンDが増加し、この状態に加え予防的にビタミンDを摂取することにより腸管からのCa吸収が亢進するため、高カルシウム血症となる。

3) 臨床症状

高Ca血症の症状として、哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、発熱などが見られる。尿中Ca排泄増加により、腎結石も認められる。

4) 検査

血清Ca値は、著しく高値となる。尿中Ca排泄は増加、副甲状腺ホルモンは抑制され低値となるが、ビタミンD濃度は25(OH)ビタミンDが高値、1,25(OH)₂ビタミンDは高Ca血症にもかかわらず、正常～高値である。超音波検査やCTにて腎髄質の石灰化や尿路結石を認める。

5) 診断

乳幼児期に見られる著しい高Ca血症で、他の原因を除外することにより、特発性高Ca血症と診断される。鑑別疾患としては、以下のものが挙げられる。家族性低Ca尿性高Ca血症では、尿中Ca低値、副甲状腺ホルモン高値などの検査所見や、家族歴から診断される。Williams症候群は、特徴的な顔貌や心血管系奇形（大動脈弁上狭窄など）を伴い、FISH法にて診断可能である。リン欠乏、ビタミンAやビタミンDの過剰摂取は、詳細な病歴聴取による。

6) 合併症

高Ca尿症に伴い、腎石灰化、尿路結石を来す。

7) 治療

高Ca血症が著明な急性期には、輸液や利尿剤投与が行われ、ステロイド剤あるいはビスフォスフォネート投与は、血清Ca濃度を低下させるのに有効である⁴⁾。高Ca血症を認める間は、Ca摂取は制限する。ビタミンDを補充している場合は投与を中止する。

8) 経過と予後

急性期治療により血清Ca値が正常化すれば、予後は比較的良好である。適切な治療が行われない場合は死亡することもある。

9) 特殊ミルクの有用性

高Ca血症を認めるときには、ビタミンD及びCa摂取量の制限が必要である。その意味で、ビタミンD無添加・低カルシウムフォーミュラ（明治206）はビタミンDを除去し、Ca含有量を低くしてあるた

め、血清Ca濃度を低下させるのには有用である⁵⁾。海外ではこのような特殊ミルクを使用した報告は見当たらないが、本疾患の病態を考慮すれば治療に有用であると言える。低カルシウム乳（森永MM-4）もビタミンD無添加でCa含有量が少なく、明治206と同様の効果が期待できるが、標準調乳濃度で調乳した場合のCa量を比較すると、明治206（14%）は100ml中Ca 2.1mg、森永MM-4（13%）は100ml中Ca 2.6mgと明治206の方がわずかながらCaが少ない。

参考文献

- 1)北中幸子：新生児内分泌学 6. カルシウム代謝. 小児内分泌学会編：小児内分泌学. 診断と治療社、141-144、2009.
- 2)Schlingmann KP, et al: Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 365: 410-21, 2011.
- 3)Douber A, et al: Genetic defect in *CYP24A1*, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E268?E274, 2012.
- 4)Davies JH, et al: Investigation and management of hypercalcaemia in children. *Arch Dis Child* 97:533-538, 2012.
- 5)曾根田明子他：乳児特発性高カルシウム血症と考えられる1例. *小児科臨床* 64、471-477、2011.

2. 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

1) 概念

副甲状腺ホルモン（PTH）は、血清カルシウム（Ca）値を上昇させ、血清リン値を低下させる働きにより、ビタミンDとともに血中Ca濃度の制御に関与している。PTHの分泌は、副甲状腺細胞膜表面にあるCa感知受容体（CaSR）により調節されており、血中Caイオン濃度が低下すると分泌が促進され、血中Caイオン濃度が上昇すると抑制される。PTHは骨吸収を促進し、腎尿細管からのCa再吸収を促進するほか、近位尿細管での 1α 水酸化酵素活性を亢進しビタミンDを活性型にする。

副甲状腺機能低下を来す疾患には、PTH分泌不全に基づく副甲状腺機能低下症と、PTHの標的臓器の不応性に基づく偽性副甲状腺機能低下症（PHP）とがあり、いずれもPTHの作用不全により低Ca高リン血症を来す。

2) 病態生理¹⁾

PTH分泌不全による副甲状腺機能低下症は、①副甲状腺発生異常、②PTH遺伝子の異常、③CaSR遺伝子の機能獲得型変異、④副甲状腺の破壊、⑤低マグネシウム血症に伴うものなどに分類される。副甲状腺発生異常には、副甲状腺機能低下症以外の身体症状を伴う22q11.2欠失症候群、HDR症候群、Kenny-Caffey症候群や、副甲状腺の欠損を来す常染色体性のもの、X連鎖性のものがある。PTH遺伝子の異常では、PTHの産生、分泌が障害されている。CaSR遺伝子の機能獲得型変異では、血清Caが低下しても正常と認識されるためPTH分泌が起こらず、低Ca血症を来し、腎からの尿中Ca排泄が増加する（常染色体優性低Ca血症 [ADH]）。また、後天性の副甲状腺機能低下症患者で、CaSR活性化型自己抗体によるADHと同様の病態も報告されている。副甲状腺の破壊の原因には、手術や放射線照射、多腺性自己免疫症候群1型（APS1）などがある。APS1は、慢性皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全などを起こす。低マグネシウム血症ではPTH分泌が抑制され、標的組織での不応も来す。吸収不全や中心静脈栄養、薬剤性などの他、腎のマグネシウム再吸収に関与するCLDN16、TRPM6などの異常によるものがある。ミトコンドリア病においても、しばしば腎からのマグネシウム排泄増加により副甲状腺機能低下症を呈する。

PHPは、外因性PTHに対する尿中cAMP排泄増加反応を欠く1型と、尿中cAMP排泄は増加するがリン排泄を認めない2型に分類され、1型はAlbright hereditary osteodystrophy (AHO)を伴う1aと伴わない1bに分類される。PHP及び偽性偽性副甲状腺機能低下症(PPHP)ではGNAS1に異常が認められる。GNAS1は、PTH/PTHrP受容体とその下流でcAMPを生成するアデニル酸シクラーゼとの間の情報伝達を司るGs α サブユニットをコードする。GNAS1は組織特異的な遺伝子刷り込み現象がみられるため、GNAS1異常の病態は複雑である。PHP1aでは、母由来のGNAS1に不活性型変異を認め、PPHPでは父由来の変異を有する。1bは、近位尿細管におけるPTH抵抗性のみを呈する。GNAS1の翻訳領域には変異が存在していないが、GNAS1上流のSTX16の欠失により、GNAS1のエクソンA/Bの脱メチル化が起き、腎近位尿細管におけるGs α の発現が減少していると考えられている。

3) 臨床症状

低Ca血症により、テタニー、感覚異常、痙攣、意識消失発作などの症状を認める。

PHP1aでは、低身長、肥満、皮下骨腫、円形顔貌、中手骨短縮などのAHOや精神発達遅滞を呈する。また、PHP1aではTSHやLHなど様々なホルモン不応症も来すことがあり、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を伴うこともある。

PHP1bではPTH不応症が主で他のホルモンの不応症やAHOを認めないとされていたが、近年、分子学的にはPHP1bでも1aと同様にTSH抵抗性やAHOを呈する症例が報告されており、臨床症状のみでのPHP1aと1bの鑑別は困難である。

4) 検査

低Ca血症、高リン血症を認める。インタクトPTHが30pg/ml未満の場合にはPTH分泌不全、30pg/ml以上の場合にはPHPを考えPTH負荷試験(Elithworth-Howard試験)を行う。頭部CTで大脳基底核の石灰化を認める。

5) 診断

上記症状、検査所見により診断する。ビタミンD欠乏症でも低Ca血症を認めることがあるが、25水酸化ビタミンD測定により確定できる。低Ca血症の鑑別診断指針²⁾を参考にすると簡便に診断できるが、乳児期では非典型的な検査所見を呈することもあるので注意が必要である。

6) 合併症

治療過剰により、腎石灰化や尿路結石を来すことがある。

7) 治療

活性型ビタミンD製剤を投与する。Ca製剤を補充することもある。血清Caは8mg/dl以上、尿中Ca排泄をCa/Cr比で0.3未満に維持する。重症例では、遠位尿細管でのCa再吸収を増加させるサイアザイド利尿薬を投与する場合もある³⁾。

テタニー、全身けいれんなど緊急時はグルコン酸Ca 0.5~1ml/kgを緩徐に投与する。徐脈が出現することがあり、心電図をモニターしながら慎重に投与する。

PHP1aで甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を認める場合は、それぞれ甲状腺ホルモン、性腺ホルモン補充を行う⁴⁾。

8) 経過・予後

適切な治療を受けていれば、低Ca血症による症状を来すことなく生命予後も良好である。高度な腎石灰化により腎機能低下を来す場合がある。

9) 特殊ミルクの有用性

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症いずれにおいても、治療の目的は低Ca血症に伴う症状を起こさないことである。そのためには、必要最小限の活性型ビタミンD製剤とCa製剤投与により、血清Ca濃度を維持することが肝要である。

一方、副甲状腺機能低下症で用いられる特殊ミルクには、リン含有量が少ない低リンフォーミュラ（明治720）、低リン乳（森永MM-5）、低カリウム・低リンフォーミュラ（明治8110）などがあり、これらは高リン血症に対して血清リン濃度を低下させる目的で使用されるものである。これらの特殊ミルクが有効であったとする報告が散見されるが⁵⁾⁶⁾、いずれも症例報告であり、海外の文献では副甲状腺機能低下症に同様の特殊ミルクを使用したとする報告は見当たらない。高リン血症は多くの場合軽度で無症状であり、活性型ビタミンD及びCa製剤投与継続に伴い血清リン濃度が低下してくる場合が多く⁷⁾、特殊ミルクの効果は限定的である。慢性的に高リン血症を認める場合には、低リンミルクが有効な可能性はある。

参考文献

- 1) 菅野潤子他：副甲状腺機能異常症. 小児疾患の診断治療基準 第4版 東京医学社 208-209, 2012.
- 2) Fukumoto S, et al: Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J* 55:787-794, 2008.
- 3) 難波範行：副甲状腺機能低下症. 日本小児内分泌学会編：小児内分泌学. 診断と治療社 429-436, 2009.
- 4) Mantovani G: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3020-3030, 2011.
- 5) 小出武他：乳歯にエナメル質形成不全を認めた特発性副甲状腺機能低下症の1例. 小児歯科学雑誌 35:518-525, 1997.
- 6) 太田栄治他：低リンミルクが有効であった偽性副甲状腺機能低下症と思われる低出生体重児の一例（会議録）. 日児誌 109(2):274, 2005.
- 7) Bringhurst FR, et al: Hormones and disorders of mineral metabolism. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Elsevier

3. 副腎皮質機能不全

はじめに

小児における副腎皮質機能不全は、主に先天性副腎過形成症や副腎低形成症などの先天性の副腎疾患で認められ、副腎皮質での糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイドのステロイドホルモンの欠乏により起こる。ここでは、先天性副腎過形成症の大部分を占め、副腎皮質機能不全を示す代表的疾患である21水酸化酵素欠損症について述べる。

■ 21水酸化酵素欠損症

1) 概念

副腎皮質における21水酸化酵素の先天的な活性低下により、糖質コルチコイド（コルチゾール）と鉱質コルチコイド（アルドステロン）の欠乏を来し、副腎不全症状を来す。一方、コルチゾールの不足により下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌が過剰となるため、副腎性アンドロゲンの産生増加のため、女児における男性化徴候や、男児での思春期早発症状を来す¹⁾。常染色体劣性遺伝であり、頻度は約1万5千人～2万人に一人である。我が国では新生児マス・スクリーニング対象疾患の一つである。

2) 病態生理

副腎皮質におけるホルモン合成は、コレステロールのミトコンドリアへの取り込みに始まり、多段階の代謝を経て行われる。21水酸化酵素は、糖質コルチコイド合成では17ヒドロキシプロゲステロン（170HP）から11デオキシコルチゾールへ変換し、最終的にコルチゾールを産生する。また鉱質コルチコイド合成にも働き、プロゲステロンからデオキシコルチコステロンへ変換し、最終的にアルドステロンを合成する。21水酸化酵素欠損症では、コルチゾール、アルドステロン欠乏のため、低血糖、血圧低下、低ナトリウム（Na）血症、高カリウム（K）血症、ショックなどの副腎不全症状を認める。

本症は21水酸化酵素の遺伝子CYP21A2（P450c21B）の欠損、遺伝子変換、遺伝子変異によって引き起こされるが、遺伝子異常と変異酵素活性とが相関しており、それらが臨床症状の重症度とある程度関連するとされ、塩類喪失型、単純男性型、非古典型の病型に分類されている²⁾。

3) 臨床症状

塩喪失症状として、嘔吐、脱水、ショックを来し、適切に治療されないと死に至る。低血糖症状も認める。副腎性アンドロゲン過剰により、様々な程度の女児の男性化兆候を認める（陰核肥大、陰唇癒合など）。またACTH分泌過剰に伴い、皮膚の色素沈着も見られる。低身長は、糖質コルチコイド投与量が過剰な場合に見られるが、治療が不十分で副腎性アンドロゲンが高値となった場合、思春期早発症状とともに骨成熟の進行のため最終身長が低くなることもある。

4) 検査

一般検査では、低Na血症、高K血症、低血糖、代謝性アシドーシスを認める。内分泌学的検査では、170HP高値、尿中プレグナントリオール上昇、DHEAS高値、ACTH高値、血中レニン高値などを認める。

5) 診断

臨床症状に加え、上記の内分泌学的検査値の異常により診断される。尿ステロイドプロファイルでの170HP代謝産物の高値、コルチゾール代謝産物の低値も参考になる。確定診断は、CYP21A2遺伝子解析による。

6) 合併症

適切に治療されていれば合併症は見られないが、糖質コルチコイドを過剰投与すると医原性クッシング症候群を来す。

7) 治療

治療の原則は、不足する糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイドの生理的補充を行い、その結果アンドロゲン過剰分泌を抑制することである。ヒドロコルチゾンなどの糖質コルチコイドを投与し（急性期は静注、維持療法では内服）、塩喪失症状を認めるときは鉱質コルチコイド（フルドロコルチゾン）の併用を行う。乳児期で鉱質コルチコイド併用にも低Na血症が見られる場合、食塩の投与を行う。1999年の治療指針には、高Na低Kフォーミュラを人工乳と混合して与えることで、Naの付加投与、Kの減量投与もできると記載されている³⁾。

感染症などのストレス時には、糖質コルチコイドを維持量の2～3倍増量して投与することが必要である。

ショック、末梢循環不全などの重篤な症状を認める場合は、輸液と糖質コルチコイドの大量投与を行い、著しい高K血症を伴う場合は、陽イオン交換樹脂を投与したり、グルコース-インスリン療法を施行したりする。

女児で外陰部異常を認める場合は、陰形成術、陰核形成術などを行う。

8) 経過・予後

新生児マス・スクリーニングで発見され、適切な治療が行われることにより、本症の予後は極めて良好になったが、経過中死亡例も報告されている⁴⁾。ストレス時の適切な対応が重要である。

9) 特殊ミルクの有用性

上記の通り、本症の治療の原則は必要十分量の糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドを補充することである。乳児期に低Na血症を認めることはしばしばあるが、その場合は食塩の投与で十分コントロールできる。1999年に発表された我が国の治療指針には、高Na低Kフォーミュラの使用に関する記載があるが、現在臨床現場で用いられることは殆どなく、文献検索にても、特殊ミルクを使用した副腎過形成の報告は見つけることができなかった。東北大学病院小児科では過去10年間に11例の21水酸化酵素欠損症患者を経験しているが、全例低Na血症を認めたため糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドを併用し、うち7例で食塩投与(0.4~1.5g/日)を要したが、生後4ヶ月から1歳4ヶ月までに中止可能であり、特殊ミルクを使用した例はなかった。

諸外国においては、明治低カリウム・高ナトリウムフォーミュラ(507-A)のような特殊ミルクを使用した報告は見当たらず、米国のガイドラインでも、塩喪失を認める例では食塩の併用投与が必要としている⁵⁾。

以上のような、我が国及び諸外国の状況を鑑み、副腎過形成の治療には特殊ミルク(明治低カリウム・高ナトリウムフォーミュラ及び森永低カリウム乳[MM-2])の意義は大きいとは言えない。

参考文献

- 1) Stewart PM and Krone NP: Congenital adrenal hyperplasia. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds): Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Elsevier 523-533, 2011.
- 2) 田島敏広: 21水酸化酵素欠損症. 日本小児内分泌学会編: 小児内分泌学. 診断と治療社 342-347, 2009.
- 3) 楠田聡他: 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂) 日児誌103, 698-701, 1999.
- 4) 小川英伸他 新生児マス・スクリーニング実施後にみられた先天性副腎過形成症死亡例の調査. 日児誌107, 1003-1006, 2003.
- 5) Speiser PW, et al: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4133-4160, 2010

II. 小児神経疾患

はじめに

ケトン食療法とは体内でケトン体が多く産生されるように考案された食事療法である。従来から行われている方法は摂取エネルギー、水分を制限し、炭水化物、たんぱく質の割合を減らし、脂質の割合を増やし、ケトン比（[脂質]:[炭水化物+タンパク質]の重量比）を3:1~4:1に設定する方法で、古典的ケトン食と呼ばれる。近年は古典的ケトン食以外にも、中鎖脂肪酸（MCT）を用いたMCTケトン食、炭水化物摂取量の制限を厳格（10~30g/日）にする以外の制限を設けない修正アトキンス食、炭水化物摂取制限を緩和する代わりにグリセミック指数の低いものに限定する低グリセミック指数食などの変法も用いられるようになってきた。また古典的ケトン食も導入時に絶食期間を設けない、摂取エネルギー量や水分制限を行わない、ケトン比を下げる、など様々な修正法が行われている。

ケトンフォーミュラ[®](817-B)はケトン食用に明治乳業が開発した特殊ミルクで、本邦でケトン食を行う患者、特に古典的ケトン食を行う患者の多くがこの特殊ミルクを利用している。本研究ではケトンフォーミュラ[®]を用いることの多い古典的ケトン食の有効性について小児難治性てんかん、グルコーストランスポーター1（Glucose transporter 1, GLUT1）欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体（Pyruvate dehydrogenase complex, PDHC）欠損症の3疾患ごとに評価する。

1. 小児難治性てんかん

1) 概念

てんかんは慢性の脳の疾患で、脳の神経細胞が過剰に興奮するために発作が反復性に起こるものである。発作は突然起こり、普通とは異なる身体症状や意識、運動および感覚の変化が生じる。

難治性てんかんは、そのてんかん症候群または発作型に対し適切とされている主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態と定義される。MRI等で頭蓋内病変があれば難治化しやすく、また変性疾患や代謝性疾患に伴うてんかん、結節性硬化症などの神経皮膚症候群に伴うてんかん、Infantile spasms（West症候群）、Lennox-Gastaut症候群、Dravet症候群などのてんかん症候群は、抗てんかん薬を十分に使用しても抑制困難である。てんかん患者の2~3割が難治性てんかんである¹⁾。

2) 経過と予後

難治性てんかん患者の知能予後および社会的予後は、てんかん発作を持たない者より不良であり、学業、就労、結婚等の面で大きな不利益がある。予期せぬ突然死（sudden unexpected death in epilepsy）も一般人より多い¹⁾。

3) 治療

薬剤抵抗性の難治性てんかん患者に対する治療は、まず外科的なてんかん焦点切除の適否を検討する。適応がない場合、根本治療ではないが発作症状を緩和する外科治療として、脳梁離断術、大脳半球離断術、軟膜下多切術などを考慮する。また2010年に保険適応になった迷走神経刺激術も一つの選択肢になる¹⁾。これら侵襲的治療の適応のない、または侵襲的治療を患者が希望されない場合、非侵襲的治療法として有用なのがケトン食療法である。また、これまではケトン食療法は「あらゆる治療を試みた後に残された最後の希望」と捉えられる傾向が強かったが、近年、特に欧米や韓国では、早期に試みることを薦める議論も増えている²⁾。

4) ケトン食の有効性

コクランデータベースでは、5つの無作為化比較対照試験、7つの前方視的研究、4つの後方視的研究について言及しており、以下のように結論づけている³⁾。「小児においてケトン食は短期または中

期的にはけいれん抑制効果を認め、その効果は最近の抗てんかん薬に匹敵する。手術適応がなく薬物抵抗性のでんかんではケトン食はけいれん抑制効果がある。しかし多くの小児で忍容性が低い。中止に至る主な理由は胃腸障害と食事の嫌悪である。」

また、イギリスのNational Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) が2012年に出したてんかんに関するガイドラインは2004年から更新され、今回新たに治療の項目にケトン食（「小児と若年者で適正な抗てんかん薬治療に抵抗性の場合に考慮する」）が追加された⁴⁾。

国際的にもInternational Ketogenic Diet Study Groupが、標準的な治療法（治療前の評価、治療法の選択、導入、サプリメントの補充、継続、副作用のモニタリング、中止等について）のコンセンサスを形成している⁵⁾。

てんかん全体に対するケトン食療法の有効性に関して最もエビデンスの高い研究は、Nealらが行った無作為化比較対照試験で、2～16歳で毎日発作があり2剤以上の抗てんかん薬に抵抗性の小児を無作為にケトン食治療群と普通食継続群の2群に割り付け、3ヶ月後に両群間の発作減少率を比較したものである⁶⁾。ベースラインと比較した平均発作頻度の割合（62% vs 136.9%）、50%以上発作頻度減少した患者数の割合（38% vs 6%）、90%以上発作頻度減少した患者数の割合（7% vs 0%）、と全てのパラメーターにおいてケトン食群が普通食継続群より発作抑制率は有意に高く、ケトン食は薬剤抵抗性の小児のてんかん治療に有用であると結論づけている。

また、メタアナリシス研究では、Kossoffらが1998-2008年に出版された20症例以上を対象とした前方視的または後方視的研究論文20編を集計し、1335症例で6ヶ月後の50%以上発作頻度減少患者割合は56%、90%以上発作頻度減少患者割合は24%であり、3-6年、6-12年継続しても有効性は低下しなかった、と報告している⁷⁾。

本邦からは小国らが後方視的研究で1984-2007年にケトン食療法を受けた54人（ケトン食開始年齢は6ヶ月～15歳、中央値4歳、治療期間は1ヶ月から最長7年）で開始1年後、18.5%が発作消失、35%が50%以上発作頻度減少を認めた、と報告している⁸⁾。なお、本邦では2010年に日本神経学会が中心となり、日本てんかん学会、日本神経治療学会、日本小児神経学会の協力によりてんかん治療ガイドラインが作成されたが、その全項目を通して「ケトン食」の文字は認められず、海外での普及状況と大きな差違を認める¹⁾。

また、てんかん症候群別にみると、下記の症候群で特にケトン食の有効性が認められている⁹⁾。（GLUT1欠損症、PDHC欠損症に伴うてんかんについては別項参照）

① Infantile spasms (West症候群)

Johns Hopkins大学病院での前方視的研究では、104人のinfantile spasms（平均年齢1.2歳、症候性74人）でケトン食を開始し、50%以上発作頻度減少した患者割合は6ヶ月後64%、1-2年後77%で、37%の患者がケトン食開始後平均2.4ヶ月で発作消失し少なくとも6ヶ月間発作消失状態を維持できていた⁹⁾。米国のInfantile spasms working groupによるInfantile spasmsに関するガイドラインでのケトン食の位置づけは「第一選択薬とするにはエビデンスが不十分だが、第一選択薬（ACTH、Vigabatrin）が無効または施行できない場合の第二選択薬の1つとしてのコンセンサスを形成している」というものである¹⁰⁾。

② Doose症候群

小国らの後方視的研究では、ケトン食を26人に試み、15人（58%）が発作消失、9人（35%）が50%以上発作頻度減少を認め、Doose症候群に有効性の高い治療はケトン食、ACTH、ESMの順であった、と結論づけている¹¹⁾。

③ Dravet症候群

Nabboutらによる後方視的研究では、15人の患者（3歳以上）にケトン食を行い、1ヶ月後に10人（66%）が75%以上発作頻度減少を認め、そのうち8人は3ヶ月、6ヶ月後も効果を維持、6人は9ヶ月後も効果を維持できた。5人（33%）は12ヶ月以上ケトン食を継続し1人は発作消失した¹²⁾。

④ レット症候群に伴うてんかん

Haasらは7人にケトン食（MCTケトン食）を行い、5人で発作の改善と、軽度の行動異常、運動機能の改善を認めたと報告している¹³⁾。

⑤ 結節性硬化症に伴うてんかん

Kossoffらの後方視的研究によると、12人（8ヶ月-18歳）にケトン食を行い、6ヶ月後に11人（92%）が50%以上発作頻度減少を、8人（67%）が90%以上発作頻度減少を認め、5人は少なくとも5ヶ月間発作消失を認めている¹⁴⁾。

なお、以下の疾患に伴うてんかんに対してはケトン食療法は絶対的禁忌である⁵⁾。

原発性カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（CPT）I/II欠損症、カルニチントランスロカーゼ欠損症、β酸化異常症[中鎖アシルCoA脱水素酵素（MCAD）欠損症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素（ VLCAD）欠損症、短鎖アシルCoA脱水素酵素（SCAD）欠損症、3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素欠損症等]、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ポルフィリン症。

5) ケトン食の抗けいれん作用の機序

ケトン食の抗けいれん作用については多くの基礎研究、臨床研究の結果から様々な機序が推定されている。①ケトン体自身による作用、②糖質制限による血糖安定化に伴う作用、③遊離脂肪酸（特に多価不飽和脂肪酸：PUFAs）による作用、④エネルギー代謝の修飾による間接的な神経伝達物質への作用、に大きく分類される¹⁵⁾。（図1）

① ケトン体自身による抗けいれん作用

ケトン体そのものの直接的な抗けいれん作用については明確にはわかっていなかったが、近年小胞グルタミン酸輸送体（VGLUT）のクロライドイオン結合部位にアセト酢酸が競合的に結合し、クロライドイオンによるVGLUTの開口、グルタミン酸のシナプス間隙への放出を抑制することが本邦の基礎研究から明らかになった¹⁶⁾。

② 糖制限による作用

ケトン食中は血糖が安定しインスリン分泌が低下する。そのため、KATP チャンネルが開き神経細胞、グリア細胞を過分極させ抑制的に働く。また、解糖系の強力な抑制物質である2-deoxy-D-glucoseが強力な抗けいれん作用を有することも、ケトン食の糖質制限による抗けいれん作用を裏付けている¹⁷⁾。

③ 遊離脂肪酸の作用

遊離脂肪酸、特に多価不飽和脂肪酸（PUFAs）は電位依存性Na、Ca チャンネルに直接作用しK2P チャンネルと Na/K-ATPase を活性化する、Uncoupling proteinsを活性化し活性酸素産生を抑制する、ミトコンドリアの生合成を促進しエネルギーを貯蓄しシナプス機能を安定化させる、などの様々な抗けいれん作用を有することが示されている¹⁵⁾。

④ エネルギー代謝の修飾による間接的な作用

ケトン食によるエネルギー代謝の変化が脳内のTCA回路内におけるアミノ酸代謝を修飾した結果、グルタミン酸が増加し、グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）による反応を受けGABAの産生が亢進する。またGADもケトン食中は増加する¹⁸⁾。臨床研究においても、ケトン食治療中のでんかん患者で髄液検査を行ったところ、発作抑制率の高い患者ほど髄液中のGABA濃度が高かったという報告がある¹⁹⁾。

私たちがGABA-A受容体のリガンドである $[^{11}\text{C}]$ Flumazenil (FMZ) を用いたFMZ-PET検査でケトン食の前後で大脳皮質全体のFMZの集積が上昇していることからケトン食によるGABA神経伝達系の機能亢進の機序を推定している²⁰⁾。

6) 特殊ミルクの有用性

乳児または経管栄養児にケトン食を行うにあたってはケトン食用特殊ミルクが必須である。年長児で固形食を経口摂取できる場合、脂質が多く炭水化物を少量しか含まない食材を用いてケトン食を作成できるが、ケトン食用特殊ミルクを一部利用することにより、よりバラエティに富んだ食事献立を作成することが可能になる²¹⁾。

ケトン食の効果についての論文は多く出ているが、ケトン食用特殊ミルクに限定しての報告は少ない。韓国のKetonia[®] (Namyang社) を用いた前方視的研究ではKetonia[®] でケトン比4:1のケトン食用特殊ミルクを作成し28人の小児にケトン食を行い、3ヶ月後の発作頻度も16人(57.1%)が50%以上発作頻度減少し、うち9人(32.1%)が発作消失を認めた²²⁾。Kossoffらは、米国のケトン食用特殊ミルク(Ross社のCarbohydrate-free formula、Polycose formula、Mead Johnson社のMircrolipid)を用いたケトン食療法の有効性について後方視的に研究し以下のように優れた有効性、忍容性を示している²³⁾。ケトン食治療を行った226人のうちの61人(27%)がケトン食用特殊ミルクで全栄養を補っていた。61人中31人は経口哺乳の乳児(平均年齢1.1歳)、残り30人は経管栄養児(平均年齢3.8歳)で全例ケトン比が3:1~4:1のケトン食療法が行われていた。12ヶ月時に59%が90%以上発作頻度減少を認め、脱落者はいなかった。一方でケトン食用特殊ミルクを用いないケトン食を行った患者は30%が12ヶ月までに食事制限の厳しさのために脱落していた。

本邦で用いられるケトン食用特殊ミルクであるケトンフォーミュラ[®]を用いたケトン食に限定しての有効性等に関する研究論文はみあたらない。ちなみに、当院で2008年から2012年までケトン食療法を行った難治性てんかん患者32人のうち、ケトンフォーミュラ[®]のみでケトン食を行ったのは13人(0歳8ヶ月~20歳4ヶ月、中央値3歳4ヶ月、経口哺乳2人、経管栄養11人、全例ケトン比3:1のケトン食)で、そのうち4人(31%)で90%以上発作頻度減少を認めている。(未発表データ)

7) 特殊ミルクの問題点

ケトンフォーミュラ[®]は哺乳中の乳児の介護者にとっては容易に準備できるケトン食ではあるが、美味しいとは言えず、Ketonia[®]等国外のケトン食用特殊ミルクに比べると飲みにくい。飲めない場合は糖質を含まない甘味料などで味付けをする等、介護者が個別に工夫をされているが、今後、有効性だけではなく忍容性の評価も、特殊ミルクの開発、改良段階から必要であると考えられる。また、ケトンフォーミュラ[®]は本邦でしか使用されていないが、ケトンフォーミュラ[®]自体の有効性、副作用等について十分評価できる研究が本邦で行われておらず、今後の検討課題である。

8) 食事療法のポイント

① 導入方法

従来の古典的ケトン食は36~48時間の絶食期間を設け、その後に3:1~4:1のケトン食を目標摂取カロリーの1/3の量から開始し翌日には2/3に、その翌日には全量摂取する²⁴⁾。摂取カロリー、水分量は年齢、体重、運動能等から必要量を決定する。古典的ケトン食の場合、必要カロリー量の75~90%に制限するが、制限を加えない修正法でも十分な効果は期待できる。また絶食期間を設けず、開始日から目標カロリー量を摂取しケトン比を1:1から2:1、3:1と徐々に上げていく方法もある。

なお、絶食期間の有無に関わらず、導入初期は低血糖、脱水、代謝性アシドーシス等の副作用が強く出現する危険性があり、入院での導入が望ましい。Bergqvistらは1~14歳の難治性てんかんの小児48人でケトン食を絶食期間において開始する群と絶食期間をおかずに徐々に開始する群に無作為に割り付け、3ヶ月後に有効性と副作用について比較した。その結果、50%以上発作頻度が減少した

患者割合（58% vs 67%）、発作消失を認めた患者割合（21% vs 21%）は両群間で有意差なく、体重減少、低血糖、脱水、アシドーシスの出現頻度は絶食期間をおく群の方が有意に高く、絶食期間を置かずに徐々にケトン食を開始する方が有効性を保ちながらより少ない副作用で治療を行えた²⁵⁾。

②効果判定

古典的ケトン食の場合、有効例のうち約75%が治療開始後14日以内、約90%が23日以内に有効性が明らかになり、残りの症例も3ヶ月以内には有効性が明らかになっていることより、少なくとも3ヶ月間は治療を継続するように薦められている²⁶⁾。

③継続中の問題

継続中のケトン比はどの程度が良いか、ということに関して、Seoらは66人の小児難治てんかん患者を無作為に2群に割り付け、各々ケトン比が3:1と4:1のケトン食で治療を行い、3ヶ月後に有効性と忍容性を比較したところ、発作消失例の割合（55% vs 30.5%）、胃腸症状（副作用）の出現した割合（35% vs 13.9%）ともに4:1ケトン食の方が有意に高く、4:1ケトン食の方が3:1ケトン食より忍容性は低いものの有効性は高いと述べている²⁷⁾。また、長期継続にあたっては、ケトン体のモニタリング（家庭で尿定性検査による尿中ケトン体評価、病院で血清ケトン体評価）以外に副作用に対する定期的なモニタリングと不足する微量元素を補うためにサプリメントの服用が必要である。以下に注意すべき副作用と評価法、対応について述べる。

a) 消化器系症状

悪心、嘔吐、食欲低下（代謝性アシドーシスや胃排泄遅延に関連）、便秘（食物繊維摂取不足）、下痢（脂肪過多による吸収障害）などの症状が半数以上に認められる。下痢より便秘の頻度が高い。便秘に対しては、水分、食物繊維（吸収されない）を十分に摂取する他、下剤、浣腸などで対応する。下痢が重度の場合は脂質割合を減らす。また稀な合併症として膵炎、脂肪肝の症例報告がある。

b) 代謝性アシドーシス

重度になると悪心、嘔吐、食欲低下、全身倦怠感などのため治療継続できなくなる可能性がある。代謝性アシドーシスを増悪させる薬剤（トピラマート、ゾニサミド、スルチアム、アセタゾラミド）との併用は避ける方が良い。代謝性アシドーシスは消化器症状や骨密度にも影響を与えることに留意する。

c) 低血糖

導入期に起こりやすいが、長期継続中に体調不良等何らかの理由で突然食事摂取できない状態が続いたときにも起こりやすい。症候性の重度な低血糖は一旦食事療法を中断してでも糖質補充等で是正する必要がある。

e) 高脂血症

高脂肪食を長期間摂取するため、LDLコレステロールや中性脂肪が上昇する。導入後早期に上昇しやすいが、徐々に自然に改善することが多い。

f) 腎結石

尿酸結石が多い。クエン酸を内服し尿のpHのアルカリ化をはかって予防する。定期的に腎エコーや尿検査（カルシウム／クレアチニン比）でモニターする²⁸⁾。なお、トピラマート、ゾニサミドなど尿路結石を起こしやすい抗てんかん薬とケトン食を併用しても結石が発生する頻度は上がらないことが前方視的研究により示されている²⁹⁾。

g) 骨粗鬆症、易骨折性

カルシウム、リン、マグネシウム等の金属元素の摂取量低下や代謝性アシドーシスによる骨融解などにより骨密度が減少、易骨折性をきたす。これら金属元素やビタミンDをサプリメントで補充、骨密度を定期的に評価することが望ましい^{30) 31)}。

h) 心臓疾患

セレン欠乏による拡張型心筋症やQT延長症候群の報告がある³²⁾³³⁾。死亡例が報告されているため³³⁾、血清セレン濃度を測定し、定期的に心電図、心エコーを評価する。欠乏時はサプリメントで補充する。高脂血症に伴う冠動脈疾患の報告はない。

i) カルニチン欠乏

特にバルプロ酸を併用中の場合、低カルニチン血症のリスクがある。血清カルニチン測定、カルニチン補充を行う。ケトン食を行った患者全例カルニチンの補充が必要という訳ではない³⁴⁾。

j) その他の微量元素欠乏

鉄、亜鉛、銅、などの金属元素や水溶性ビタミンが欠乏する可能性に留意し、定期的な採血等によるモニタリングが必要である。不足した元素の補充を行う³⁵⁾。なお、ケトンフォーミュラ[®]の長期使用でどの微量元素がどの程度不足しやすいか、十分に調べられていない。私たちはケトンフォーミュラ[®]を用いたケトン食療法を行った6人における治療前と6ヵ月後の血清セレン、亜鉛と銅濃度の変化および各々の1日摂取量を調べた結果、治療前に比べて血清セレン濃度は有意に低下、セレン、亜鉛、銅の1日摂取量の減少を認め、定期的な評価と不足例での補充が必要であると結論づけた³⁶⁾。

④中止時期

一般的には効果を認めたら抗てんかん薬治療と同様に2～3年継続し、徐々に中止して行くことが薦められている⁵⁾。しかし結節性硬化症に伴うてんかんの場合、食事療法中止後再発する可能性が高いためさらに長期継続が薦められている³⁷⁾。逆にWest症候群の場合、Kangらは発作消失群のケトン食継続期間を8ヶ月間と2年間の2群に無作為に割り付けたところ、両群間に再発率に有意差がなく、West症候群の場合は短期間でケトン食を中止できると述べている³⁸⁾。どの程度長期間安全にケトン食を継続可能か、という問題については不明である。しかし、けいれん発作が劇的に減少していたが発作消失に至らなかったためにケトン食療法を6年以上続けている26例についての報告³⁹⁾や、20年余にわたってケトン食治療を継続したという1患者の症例報告がある⁴⁰⁾。

9) 治療に関する今後の展望

国際的には、2008年から2年に1回、ケトン食に関する国際学会 (International symposium of dietary therapies for epilepsy and other neurological disorders) が開催され、制限を緩和したケトン食 (修正アトキンス食、低グリセミック指数食) の適応、ケトン食治療対象の拡大 (難治性のけいれん重積に対する緊急治療、成人の難治性てんかんに対する治療、脳腫瘍に対する治療など)、など活発な議論が行われている。

参考文献

- 1) 日本神経学会 てんかん治療ガイドライン 2010 医学書院
- 2) 伊藤進 他. 小児難治性てんかんに対するケトン食療法-「最後の選択肢」から「早期の選択肢へ」. Brain and Nerve 2011; 63: 393-400
- 3) Levy RG et al. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub2.)
- 4) Delgado V et al. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. BMJ 2012; 344: E281 doi: 10.1136/bmj.e281 (Published 26 January 2012)
- 5) Kossoff EH et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia 2009; 50: 304-317

- 6) Neal EG et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500-506
- 7) Kossoff EH et al. Ketogenic diets: Evidence for short- and long-term efficacy. *Neurotherapeuticus* 2009; 6: 406-414
- 8) 小国美也子 他. 小児難治性てんかんに対するケトン食治療の再検討. *脳と発達* 2009; 41: 339-342
- 9) Hong AM et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010; 51: 1403-1407
- 10) Pellock JM et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51: 2175-2189
- 11) Oguni H et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122-132
- 12) Nabbout R et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: A prospective pilot study. *Epilepsia* 2011; 52: e54-e57
- 13) Haas RH et al. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *Am J Med Genet* 1986; Suppl 1:225-246
- 14) Kossoff EH et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684-1686
- 15) Bough KJ et al. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 43-58
- 16) Juge N et al. Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release. *Neuron* 2010; 68: 99-112
- 17) Garriga-Cant M et al. 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nat Neurosci* 2006; 11: 1382-1387
- 18) Yudkoff M et al. Brain amino acid metabolism and ketosis. *J Neurosci Res* 2001; 66: 272-281.
- 19) Dahlin M et al. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2005;64:115-125
- 20) 熊田知浩他. Flumazenil-PET所見の変化からみたケトン食の抗けいれん作用についての考察. *脳と発達* 2012; 44: 50-54
- 21) 藤井達哉 編. ケトン食の基礎から実践まで. 2011 診断と治療社
- 22) Lee YJ et al. Usefulness of liquid ketogenic milk for intractable childhood epilepsy. *E-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and metabolism* 2010, e1-e5
- 23) Kossoff EH. Benefits of an All-Liquid Ketogenic Diet. *Epilepsia* 2004; 45: 1163 (original letters)
- 24) Kossoff EH et al. Ketogenic diets. Treatment for epilepsy and other disorders. Fifth edi. 2011 demosHEALTH.
- 25) Bergqvist AGC et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: A prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005; 46: 1810-1819
- 26) Kossoff EH et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2008; 49: 329-333

- 27) Seo JH et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratios-comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007; 48: 801-805
- 28) McNally MA et al. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2009; 124: e300-e304
- 29) Kossoff EH et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002; 43: 1168-1171
- 30) Bergqvist AGC et al. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1678-1684
- 31) Bergqvist AGC et al. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 66-71
- 32) Bergqvist agc et al. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 44: 618-620.
- 33) Bank IM et al. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2008; 39: 429-431
- 34) Berry-Kravis E et al. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001; 42: 1445-1451
- 35) Neal EG et al. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Res* 2012; 100: 267-271
- 36) 林安里 他. ケトンフォーミュラによるケトン食療法中の血清セレン、亜鉛、銅の変化. *脳と発達* 2013 in press
- 37) Martinez CC et al. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007; 48: 187-190
- 38) Kang HC et al. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia* 2011; 52: 781-787
- 39) Groesbeck DK et al. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 978-981
- 40) Kossoff EH et al. Home-guided use of the ketogenic diet in a patient for more than 20 years. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 424-425

2. グルコーストランスポーター1欠損症

2. グルコーストランスポーター1欠損症

1) 概念

ブドウ糖はヒトの脳にとって主要なエネルギー源である。食事により摂取された炭水化物はブドウ糖に分解され吸収、血液中に移行し、血管内皮細胞とグリア細胞にある促進性輸送体であるグルコーストランスポーター1 (GLUT1) を介して脳血管関門から中枢神経系の細胞に供給され、ピルビン酸からアセチルCoAに変化してTCA回路に入りエネルギー産生に寄与する。このGLUT1は染色体の1p34.2に位置するSLC2A1遺伝子によってコードされる。GLUT1欠損症はGLUT1のブドウ糖取り込み障害に伴う中枢神経系でのエネルギー欠乏により乳児期早期より薬剤抵抗性けいれん、後天性小頭症、運動失調、瘧性、発達遅滞を伴い髄液糖が低値（血糖値正常）である、という特徴を持つ疾患として、1991年にDeVivoらによって最初に報告された¹⁾。

本邦でも2004年に複数の施設から報告され、以後本疾患の概念が急速に広まった²⁾³⁾。最近では成人の発作性運動誘発性ジストニア (DYT18) や発作性ヒョレオアテトーシス／瘧直型 (DYT9) がSLC2A1遺伝子異常により起こることがわかり、疾患概念の広がりを見せている⁴⁾⁵⁾。

2) 病態生理 (図2)

血液中のブドウ糖は血管内皮細胞とグリア細胞にあるGLUT1を介して脳血管関門を通過し、グリア細胞に取り込まれる。グリア細胞内でブドウ糖は解糖系を經由してピルビン酸になり、アセチルCoAに変化してTCA回路に入りエネルギーを産生する。ピルビン酸の一部は乳酸に変化し、MCT1/4とMCT2を介して神経細胞に取り込まれ、神経細胞内で乳酸はピルビン酸に変化しアセチルCoAとしてTCA回路へ入る。

GLUT1欠損症の患者ではSLC2A1遺伝子の異常が片側アレルにあり、haploinsufficiencyによりGLUT1の機能が低下していると考えられている⁶⁾。その結果、グリア細胞へのGLUT1を介したブドウ糖の取り込みが阻害されるため、神経細胞がエネルギー枯渇状態となり、様々な中枢神経症状を呈する。ケトン食はケトン体 (アセト酢酸) がMCT1を介して神経細胞に取り込まれアセチルCoAに変換されてTCA回路に入ること、エネルギー産生を代替し、効果を発揮する。GLUT1は主に赤血球、脳血管関門 (血管内皮細胞とグリア細胞)、胎児組織に発現している。赤血球へのブドウ糖取り込み障害による臨床的な問題は起こらない。しかし赤血球を用いたブドウ糖の取り込み試験 (3-OMG赤血球取り込み試験) は本疾患の診断に用いられる⁷⁾。

3) 臨床症状

典型例では後天性小頭症、発達遅滞、てんかんを乳児期より合併する。小脳失調症状や不随意運動 (企図ジストニア、ヒョレア、企図振戦、ミオクロヌなど)、異常眼球運動 (オプソクロヌス) などを合併することも多い。症状は、空腹時に悪化することが多い。運動、疲労時に悪化することもある⁷⁾。

約9割の患者がてんかんを発症する。てんかん合併例の多くが乳児期早期に発症する。発作型は多彩で複数の発作型をもつ患者が多く、全身強直間代発作、欠神発作、複雑部分発作、ミオクロニー発作、脱力発作などが多い⁸⁾。ミオクロニー失立てんかん (Doose症候群) の5%、4歳以下で発症する欠神てんかんの10%でSLC2A1遺伝子の異常を認めている⁹⁾¹⁰⁾。

4) 検査

・髄液検査：空腹時の髄液糖が40mg/dl未満、髄液糖/血糖比が0.45未満 (正常は0.6~0.7) である。髄液糖低値時は通常乳酸値は嫌氣的解糖を反映して上昇するが、本疾患では正常~低下するのが特徴である。なお、髄液検査は4~6時間の絶食後、体内の糖代謝が安定した状態で行う必要がある。また、ストレスによる血糖上昇を防ぐため血糖測定は髄液検査前に行うことに留意する⁷⁾。

・3-OMG赤血球取り込み試験：本疾患では赤血球膜のGlut-1の活性が低下しており、3-OMGの取り込み

速度が低下している⁷⁾。

・遺伝子検査：SLC2A1の遺伝子異常が見つければ、原則的に診断は確定する。約70-80%の患者で遺伝変異が同定されている。100以上の変異が同定されており、変異の種類は多様である。いずれの変異も片側のSLC2A1アレルの機能喪失または機能低下である。約10箇所のホットスポットが同定されている。これらの遺伝子異常は大部分が新規突然変異である¹¹⁾。

その他、頭部MRIでT2強調画像やFLAIRが像で皮質下白質に小さい斑点状の高信号域を認めることがある¹²⁾。また、空腹時の脳波で異常が出やすく、食事摂取（糖負荷）により脳波異常が改善することもある¹³⁾。

5) 診断

乳児期早期からのてんかん、発達遅滞、後天性小頭症などを認めた場合、髄液検査を行い、髄液糖が低値であれば本疾患を強く疑う。確定診断は3-OMG赤血球の取り込み試験またはSLC2A1の遺伝子解析で行う¹⁴⁾。なお、T295Mの変異を有する症例では例外的に3-OMG取り込みが正常であるため、3-OMG取り込み試験だけでは診断できない¹⁵⁾。

6) 合併症

中枢神経系以外の症状は認めない。

7) 治療

現在、ケトン食が唯一の有効な治療法である。ケトン食は、ケトン体からの代替エネルギー供給により神経細胞のエネルギー枯渇状態が改善されることで、てんかんのみならず、不随意運動や失調など種々の神経症状が改善する¹¹⁾。もちろん、てんかんに対してはケトン食の抗けいれん作用（難治性てんかんの項参照）も期待できる。Klepperら¹⁶⁾による15人の前方視的研究およびPongら⁸⁾による78人の後方視的研究によれば、てんかん発作は約7割がケトン食のみで抑制される。ケトン食で発作が抑制できない場合、抗てんかん薬を付加することでさらなる改善が期待できる。しかし、抗てんかん薬のみの治療には抵抗性である。フェノバルビタール、ジアゼパム、バルプロ酸、カフェイン、三環系抗うつ薬などはGLUT1の機能を抑制するため、避けるべきである¹⁴⁾。

8) 特殊ミルクの有用性

ケトン食の有効性に関してエビデンスレベルの高い論文（無作為化比較対照試験など）はないが、ケトン食がGLUT1欠損症にとって唯一の有効な治療であることは理論的、経験的に確立された所見であり、無作為化比較試験等は倫理的観点から行えないためと思われる。また、ケトン食用特殊ミルクに限定した研究は、ケトンフォーミュラ[®]を含めて行われていないが、哺乳栄養の乳児にとってはケトン食用特殊ミルクの使用以外にケトン食を行う代替法はないため、乳児期の治療成績については、ケトン食用特殊ミルクの成績と考えるとよいと思われる。なお、GLUT1欠損症に対してはケトンフォーミュラ[®]は登録特殊ミルクとして認可されている。

9) 食事療法のポイント

ケトン食の施行方法は基本的には難治性てんかんと同じである。ケトン食は可能な限り早期に開始すべきである。3-OMG赤血球の取り込み試験や遺伝子検査で診断確定していなくても、髄液所見から臨床的に本疾患を強く疑った時点で開始すべきである。なお、古典的ケトン食のみならず、制限を緩めた修正アトキンズ食でも有効性を示す報告が本邦からもなされている¹⁷⁾。どのくらいの強さ（ケトン比）のケトン食が発達途上の脳に十分なエネルギーを供給するのに必要なのか（ケトン比3:1~4:1まで必要か、修正アトキンズ食や低グリセミック指数食など制限を緩和したケトン食でも十分か）、まだわかっていない⁷⁾。継続期間については、理論的には一生継続することが望ましいのであろうが、実際は本疾患が認知されたのは1990年代と比較的最近であるため、長期継続に関する報告は未だ認めておらず、現時点では不明であると言わざるを得ない。しかし、脳のケトン体の利用効率は乳幼児

期は成人の4倍以上と高いため¹⁸⁾、少なくとも脳の発達途上でエネルギー消費量が多い10歳台まではケトン食を継続することが望ましいという意見が多い¹⁹⁾。しかし、私たちは29歳で診断され、ケトン食（ケトン比1:1）を開始し、失調や振戦等の症状が著明に改善したという症例を経験しており³⁾、成人においてもケトン食は必要であると考えられる。

10) 治療に関する今後の展望

ケトン食の適切な継続期間、長期継続時に起こりうる問題は乳児期に診断確定し、成人期に達する患者が増加していく今後、明らかにすべき課題である。

参考文献

- 1) De Vivo DC et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizure, and developmental delay. *New Eng J Med* 1991; 325: 703-709
- 2) Ito Y et al. Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* 2005; 27:311-317
- 3) Fujii T et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 92-97
- 4) Suls A et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-1844
- 5) Weber YG et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology* 2011; 77: 959-964
- 6) Verrotti A et al. Glut1 deficiency: When to suspect and how to diagnose? *Eur J Pediatr Neurol* 2012; 16: 3-9
- 7) Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012; 100: 272-277
- 8) Pong AW et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012; 53: 1503-1510
- 9) Mullen SA et al. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010;75: 432-440
- 10) Mullen SA et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* 2011; 68: 1152-1155
- 11) Leen WG et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655-670
- 12) 神尾範子 他. グルコーストランスポーター1 (Glut-1) 異常症における頭部MRI所見：多発性皮質下T2延長性小病変の経時的検討. *脳と発達* 2006; 38: 54-56
- 13) von Moers A et al. EEG features of glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2002; 43: 941-945
- 14) Klepper J et al. GLUT1 deficiency syndrome-2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 707-716
- 15) Fujii T et al. T295M-associated Glut1 deficiency syndrome with normal erythrocyte 3-OMG uptake. *Brain Dev* 2011; 33: 316-320
- 16) Klepper J et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropedi-*

iatrics 2005; 36: 302-308

17) Ito Y et al. A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 658-63

18) Cremer JE. Substrate utilization and brain development. *J cerebr Blood Flow Metab.* 1982; 2: 394-407

19) Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008; 49: 46-49

3. ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症

1) 概念

ピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) はピルビン酸からアセチルCoAを不可逆的に合成する酵素で、ブドウ糖が解糖系からミトコンドリア内の好気性代謝経路 (TCA回路から電子伝達系) へ至る律速段階して機能している。PDHC欠損症では解糖系からのエネルギー代謝が障害される結果、発達遅滞、難治てんかん、小脳失調、ジストニア、異常眼球運動など多彩な神経症状を呈する¹⁾。

PDHCはピルビン酸脱水素酵素 (E1)、ジヒドロリポアミド・トランスアセチラーゼ (E2)、ジヒドロリポアミド脱水素酵素 (E3)、E3結合タンパク (E3BP)、ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ (PDK)、ピルビン酸脱水素酵素ホスファターゼ (PDP) の6つの酵素の複合体である。E1のサブユニットであるE1 α の欠損症がPDHC欠損症の大部分を占める。E1 α の遺伝子はXp22.2-p22.1にコードされ、E1 α 欠損症はX染色体連鎖性遺伝形式をとるが、女性も症状が出ることが多い。E1 β の遺伝子は3p13-q23にコードされ、E1 β 欠損症は常染色体劣性遺伝である。その他のサブユニットでは、PDP欠損症、E2欠損症、E3欠損症、E3BP欠損症が報告されている²⁾³⁾。

2) 病態生理 (図3)

PDHC欠損症では炭水化物から解糖系を経てピルビン酸が産生されるが、ピルビン酸はアセチルCoAに異化されないため、TCA回路に入れず、ミトコンドリアでのエネルギー産生が障害され、様々な神経症状を呈する。その影響は脳の構造、機能の両面に影響を及ぼす。胎児期の脳の形成過程での慢性的なエネルギー障害により神経細胞の遊走や分化が障害され、脳梁形成不全や脳室周囲や小脳の異所性灰白質、小頭症、脳室拡大、水頭症などの脳奇形を呈することがある。また急性のエネルギー障害による神経細胞障害、細胞死の結果、中脳被蓋、歯状核、視床などの灰白質に破壊性病変が現れ、Leigh症候群の様相を呈する⁴⁾。

3) 臨床症状と予後

a) E1 α 欠損症

E1 α 欠損症はPDHC欠損症の大部分を占める。DeBrosseらは遺伝子変異が明らかになった例の90%がE1 α 欠損症であったと述べている⁵⁾。臨床症状は多彩であるが、以下の4つのパターンに分類される⁶⁾。(1)特徴的な顔貌、大脳の形成異常 (脳梁形成不全や脳室拡大が多い) を伴い、新生児期から重度の神経学的異常を呈する女児、(2)基底核の対称性壊死病変を伴うLeigh症候群様のパターンを呈する男児、(3)長期生存し慢性的に再発を繰り返す失調症状を呈する男児、(4)発作性ジストニアを伴う脳性麻痺様の先天性運動障害。

女児はX染色体不活化により発症すると考えられており、男女比はほぼ同じである。女児は(1)の型が多く、男児より神経学的予後の不良例が多い。また、全体として生命予後は不良例が多く、4歳までの死亡例が多い。主な死因は重度の乳酸アシドーシス、呼吸不全、感染である⁵⁾。

てんかんは乳児期早期にWest症候群で発症して難治に経過する例と成長後に全般てんかんを発症する例があるが、後者は抗てんかん薬やケトン食に反応しやすい⁴⁾。West症候群は(2)の女兒に発症しやすく、男児発症は稀である⁷⁾。

b) その他のサブユニット欠損症

E1β欠損症、E2欠損症、E3欠損症、PDP欠損症、E3BP欠損症で、各々数例ずつの報告がある。発達遅滞と乳児期早期の乳酸アシドーシス、脳梁形成不全、けいれん、低緊張など、症状は多彩である⁵⁾。

4) 検査

血液中や髄液中のピルビン酸が著増する。それに伴い、乳酸とアラニンも増加する。特に炭水化物負荷後にこれらの増加は顕著になる。乳酸／ピルビン酸比は正常(15以下)である⁵⁾。

5) 診断

精神運動発達遅滞、痙攣、筋緊張低下等の臨床症状に高乳酸血症(乳酸／ピルビン酸比の上昇なし)を伴う場合、本症を鑑別に挙げる。さらに男児でLeigh症候群様の特徴(感染後の退行、基底核の対称性病変など)を伴う場合、女兒で脳形成異常やWest症候群を伴う場合に留意する。PDHC欠損症の確定診断はリンパ球または皮膚線維芽細胞の酵素活性測定や遺伝子解析によってなされる⁴⁾⁶⁾。

6) 合併症

神経系以外の臓器は侵されない。

7) 治療

①ビタミンB1大量療法

ビタミンB1はE1αの補酵素で、E1αにはビタミンB1の結合部位がある。E1α欠損症のうち、その部分の変異例ではビタミンB1大量療法によりE1αとの結合不全が補完され、劇的な効果が期待できる⁸⁾⁹⁾。

②ジクロロ酢酸ナトリウム(DCA)

DCAはピルビン酸脱水素酵素のリン酸化を抑制するPDKを抑制するため、ピルビン酸脱水素酵素の活性が上がり、乳酸アシドーシスの改善が期待されるが、実際には効果は一定しない⁴⁾⁸⁾。

③ピルビン酸

ピルビン酸は細胞質で不足しているNADを補うことで抑制されていた解糖系を回復させ、さらにDCAと同様にPDKを抑制しピルビン酸脱水素酵素の活性を上げることで治療効果があると推定されている。古賀らはE1α欠損症でLeigh脳症を発症した男児にDCAの効果が乏しかったためピルビン酸を投与し、発達とてんかん発作の改善を認めたと報告している¹⁰⁾。

④ケトン食

ケトン食では理論的には、食事に多く含まれる脂肪酸のβ酸化によりアセチルCoAが合成される。また、脂肪酸から産生されたケトン体もPDHCをバイパスして直接アセチルCoAの供給源となり、TCA回路に入り、炭水化物代謝に依存することなくエネルギー産生に寄与できる(図3)。さらに摂取する炭水化物が減少することで血中、細胞内の乳酸、ピルビン酸値が低下することも症状の改善に寄与している¹¹⁾。もちろん、てんかんに対してはケトン食の抗けいれん作用(難治性てんかんの項参照)も期待できる。文献上、ケトン食がPDHC欠損症の兄弟の血中乳酸レベル、退行の程度を減少させ、成長および発達の速度を伸ばした、という症例報告が1976年に既に認められている¹²⁾。その後もケトン食でけいれん発作や発達の改善が得られたとする症例報告が現在まで散見される¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。残念ながら、これまでPDHC欠損症に対するケトン食の有効性に関する論文はほとんどが症例報告で、それ以外は後方視的に複数例まとめた報告がある程度である。WexlerらはE1欠損症の7人の男児(過去に症例報告された児4人¹²⁾¹³⁾を含む)のケトン食療法について後方視的にまとめており、発症早期より厳しい炭水化物制限を加えた方が、発達上の、または生命予後の改善の効果が高かった旨報告して

いる¹¹⁾。Weberらはさらに11人を追加し計18人の食事内容を後方視的に検討しているが、結果として統一した食事プロトコルはなく、脂質、炭水化物、タンパク質の割合はまちまちであり¹⁷⁾、食事療法の有効性については検討されていない。また、PDHC欠損症371例をまとめた総説でも、ケトン食療法を行ったのは19例である、という記載のみで具体的な方法や治療成績については触れられていない³⁾。このようにPDHC欠損症に対するケトン食療法は、有効性を示唆する十分な理論的な背景にも関わらず、実際の臨床においては、これまで前方視的研究は行われておらず、ケトン食の有効性について十分なエビデンスは得られていない³⁾¹⁷⁾。

8) 特殊ミルクの有用性

海外の特殊ミルクを用いた症例報告は認められる¹¹⁾¹⁷⁾。他疾患と同様、本邦でケトンフォーミュラ[®]を用いた症例報告は文献上はないが、同様な効果が期待できると思われる。ケトンフォーミュラ[®]はPDHC欠損症に対してはGLUT1欠損症と同様に登録特殊ミルクとして認可されている。

9) 食事療法のポイント

ケトン食の施行方法は基本的には難治性てんかんと同じである。GLUT1欠損症と同様、理論的には一生継続することが望ましいのであろうが、どの年齢まで有効性が高いのかわかっていない。また、どのくらいの強さ（ケトン比）のケトン食が発達途上の脳に十分なエネルギーを供給するのに必要なのかも不明である。

10) 治療に関する今後の展望

PDHC欠損症に対するケトン食の評価については、臨床面でのエビデンスは症例報告レベルにとどまっており、大人数での前方視的研究が必要である。

参考文献

- 1) Brown GK et al. The clinical and biochemical spectrum of human pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 573: 360-368
- 2) Robinson BH. Lactic acidemia and mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2006; 89: 3-13
- 3) Patel KP et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 34-43.
- 4) Prasad C et al. Pyruvate dehydrogenase deficiency and epilepsy. *Brain Dev* 2011; 33: 856-865
- 5) DeBrosse S et al. Spectrum of neurological and survival outcomes in pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency: Lack of correlation with genotype. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 394-402
- 6) Barnerias C et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e1-9
- 7) 内藤悦雄 他. West症候群を発症したピルビン酸脱水素酵素複合体異常症の臨床・生化学的所見. *日児誌* 2000; 104: 341-345
- 8) Naito E, et al. Concomitant administration of sodium dichloroacetate and thiamine in west syndrome caused by thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Neurol Sci* 1999; 171: 56-59
- 9) 内藤悦雄 他. ビタミンB1反応性高乳酸血症12例におけるピルビン酸脱水素酵素複合体異常の検討. *日児誌* 1996; 100: 732-736
- 10) Koga Y et al. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 α gene. *Brain Dev* 2012; 34: 87-91

- 11) Wexler ID et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997; 49: 1655-1661
- 12) Falk RE et al. Ketogenic diet in the management of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1976; 58: 713-721
- 13) Kerr DS et al. A deficiency of both subunits of pyruvate dehydrogenase which is not expressed in fibroblasts. *Pediatr Res* 1988; 24: 95-100
- 14) Wijburg FA et al. Leigh syndrome associated with a deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex: results of treatment with a ketogenic diet. *Neuropediatrics* 1992; 23: 147-152
- 15) El-Gharbawy AH et al. Follow up of a child with pyruvate dehydrogenase deficiency on a less restrictive ketogenic diet. *Mol Genet Metab* 2011; 102: 214-215
- 16) Di Pisa V et al. Case report of pyruvate dehydrogenase deficiency with unusual increase of fats during ketogenic diet treatment. *J Child Neurol* 2012; 27: 1593-1596
- 17) Weber TA et al. Caveats when considering ketogenic diets for the treatment of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Pediatr* 2001; 138: 390-395

図1: ケトン食療法の作用機序

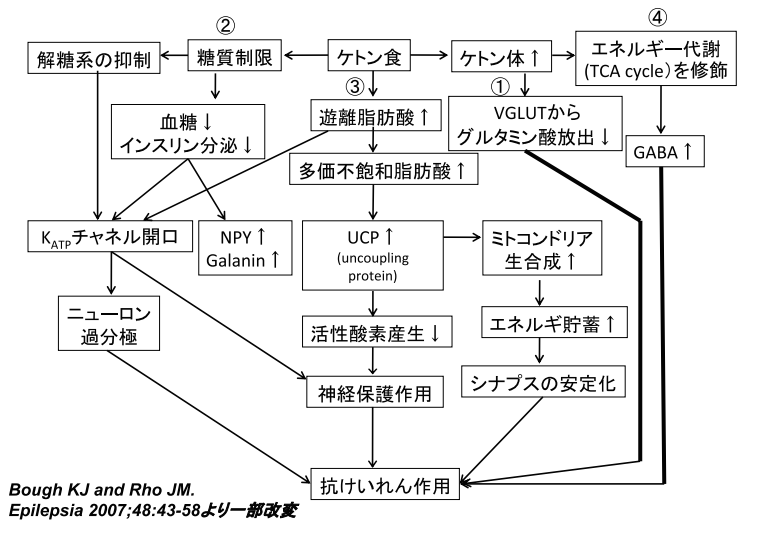


図2: Glut1欠損症の病態生理

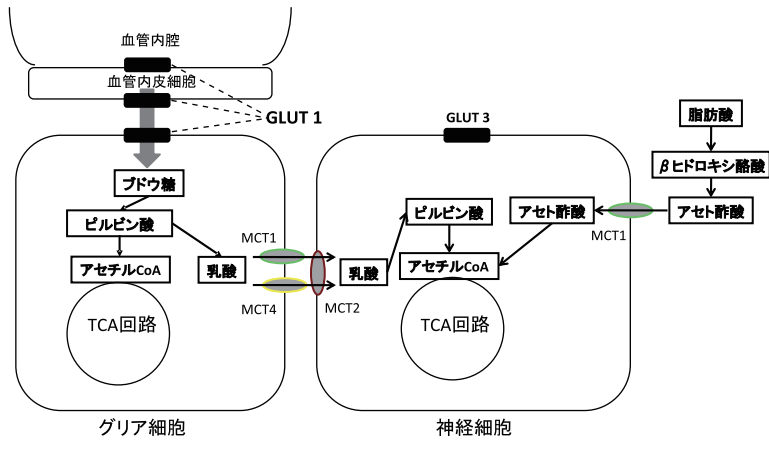
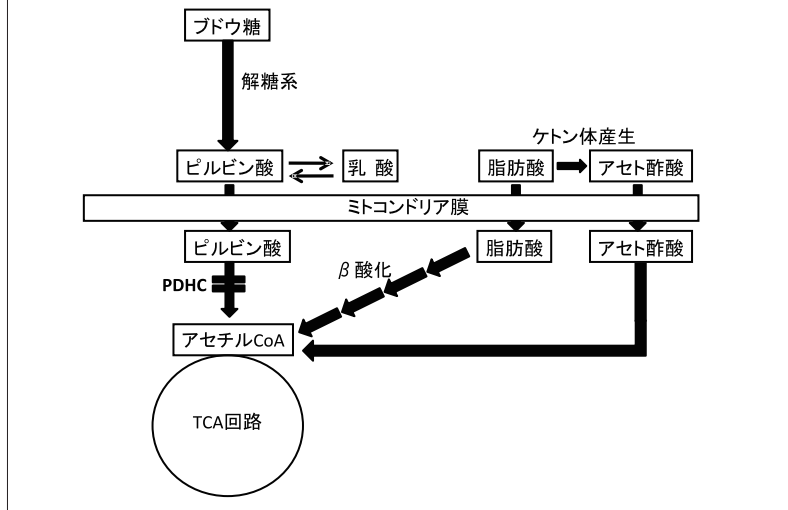


図3: PDHC欠損症の病態生理



I. 小児消化器疾患

1. 新生児・乳児胆汁うっ滞症

1) 概念 (図1)¹⁾

新生児・乳児期に認められる胆汁うっ滞の病因はきわめて多様であり、障害部位によって肝外胆道閉塞と肝内胆汁うっ滞に大別される。生後2か月以内に発見された肝内胆汁うっ滞のうち、胆管傷害（肝内胆管低形成/減少）を除外し、肝細胞傷害のうちウイルス性疾患もしくは代謝性・遺伝性疾患が否定されたものを“特発性”新生児肝炎（“idiopathic” neonatal hepatitis、以下NHと略）とよんでいる¹⁾。

2) 病因・病態生理

近年の診断技術と遺伝子解析の進歩により、かつて臨床的にNHと診断された疾患群のなかから、Alagille症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(progressive familial intrahepatic cholestasis, 以下PFICと略)、シトリン欠損症など新たな疾患概念が明らかにされてきた。

“特発性”NHを含めた新生児肝内胆汁うっ滞の病因として、現在では周産期異常が重要視されている。Jacqueminら²⁾は、新生児肝内胆汁うっ滞を呈する症例の多くで、新生児仮死や敗血症など慢性もしくは急性の周産期異常を認めたことから、胆汁うっ滞の原因として胆汁分泌の未熟性、肝虚血、敗血症、経口栄養開始の遅延などによる複合要因であると提唱した。これらの胆汁うっ滞の多くは一過性で予後良好なことから、近年では新生児一過性胆汁うっ滞(transient neonatal cholestasis, 以下TNCと略)と総称される²⁾。

Alagille症候群(症候性肝内胆管減少症)はJAG1遺伝子の変異・欠失により生じ、常染色体優性遺伝形式をとる。慢性胆汁うっ滞に加えて、心血管系異常、椎骨の異常、眼科的異常、特徴的顔貌などを呈する³⁾。

PFICは常染色体劣性遺伝形式をとり、乳児期より高度の慢性肝内胆汁うっ滞を呈して進行性・致死性の経過をとる。肝細胞から毛細胆管への胆汁酸輸送障害と考えられている。変異遺伝子および病態から3つの病型(PFIC-1, 2, 3型)に分類されている³⁾。

3) 臨床症状・合併症¹⁾⁶⁾

多くは生後2か月以内に顕性黄疸で発症する。灰白色便(または淡黄色便)および濃黄色尿を伴うが、便色は変動することが多い。体重増加不良、肝腫大、脾腫、脂溶性ビタミン欠乏症(ビタミンD欠乏性くる病、ビタミンE欠乏による神経学的合併症、ビタミンK欠乏性出血)がみられることがある。すなわち、胆汁うっ滞が高度な症例では脂質吸収障害による症状が生じやすい。とくにAlagille症候群やPFICは高度の胆汁うっ滞が遷延し、体重増加不良や低身長といった成長障害を呈しやすい。

4) 臨床検査・診断

この時期に閉塞性黄疸を呈する場合は、胆道閉鎖症(biliary atresia, BA)を第一に疑う必要がある。BAでは可及的早期に肝門部腸吻合術を行う必要があるため、腹部超音波検査、十二指腸液採取を早急に施行し、必要なら肝生検、開腹(もしくは腹腔鏡下)胆道造影を行う。

NHは組織学的に多核巨細胞変性(巨細胞性肝炎)を呈することが多いが、NHに特異的な所見ではなく、他の胆汁うっ滞症でもしばしば認められる。NHではBAに特徴的な門脈域の線維化と細胆管増生は通常みられない。

Alagille症候群は、門脈域数に対する小葉間胆管数の比(B/P比、ただし細胆管は含めない)が0.9未満(正常値は0.9~1.8)で、加えて前述の特徴的な肝外症候があれば臨床的に診断できる。

PFIC 1型と2型は、著明な胆汁うっ滞があるにもかかわらず血清 γ -GTPが低値にとどまることから疑われる。それに対してPFIC 3型では、PFICの臨床像を呈しながら高 γ -GTP血症を示す。PFIC 1型

における肝組織所見では、電顕にて毛細胆管に粗大顆粒状の胆汁(Byler bile)を認める。PFIC 2型では早期に肝硬変へ進展し、電顕上毛細胆管内に無構造もしくは微細フィラメント状の胆汁が認められることが特徴とされる。PFICの最終診断は遺伝子解析による。

5) 経過・予後

NH(TNC)の予後は一般に良好で、多くは生後6か月以内に黄疸は消失し、12か月以内には肝機能も正常化する。まれに乳児期早期に肝不全・肝硬変に至る予後不良例がある。

Alagille症候群は、加齢に伴い胆汁うっ滞が軽減・消失する症例は予後良好であるが、乳児期に肝症状を有する症例の30～50%が最終的に肝移植を必要とする。乳児期より顕性黄疸が持続する症例、重篤な心合併症を有する症例、肝門部空腸吻合術を施行された症例は予後不良である³⁾。

PFIC 1型の予後は不良であり、胆汁性肝硬変に進行して、多くは20歳までに肝不全で死亡する。PFIC 2型はPFIC 1型よりも進行が早く、早期に肝硬変・肝不全に移行する傾向があり、肝の悪性腫瘍も併発しやすい。PFIC 1型では肝移植後に慢性下痢、膵炎、移植肝の脂肪変性など様々な合併症を呈することが多く、移植成績は必ずしも良好ではない³⁾。

6) 治療

NHの軽症例やTNCは自然軽快するものが多く、脂溶性ビタミン補充のみで経過を観察する。重症例では、フェノバルビタール、ウルソデオキシコール酸などの利胆薬を投与して減黄・利胆を図り、脂溶性ビタミンの大量投与(経口もしくは非経口)を行う。体重増加不良がある症例ではMCT含有フォーミュラを併用する。

Alagille症候群、PFICなど慢性・重症の臨床像を呈する遺伝性・先天性胆汁うっ滞症に対しては、前述の利胆薬の他に、コレステラミン、リファンピシンなどを投与して利胆や掻痒の軽減を図る。高度の脂質吸収障害のため、脂溶性ビタミンの非経口投与とともに、MCT含有フォーミュラを長期にわたり使用する必要がある。重症例に対しては最終的に肝移植が必要となるが、PFICでは対症療法として部分的胆汁外瘻術(partial external biliary diversion)が有効であり、移植術後成績の不良なPFIC 1型に対しては早期に行うことが推奨されている。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

我が国において特殊ミルクとして登録されているMCT含有フォーミュラは、明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ(721)、明治MCT・アミノ酸フォーミュラ(605-MCT)および森永蛋白加水分解MCT乳(ML-3)の3種類である。ただし、明治721の適応症は極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症とシトリン欠損症に限られ、胆汁うっ滞症に対する適応はない。一方、市販品として明治MCTフォーミュラ、明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラが製造されており、脂質吸収障害症を適応症としている。明治605-MCTおよび森永ML-3の適応症は嚢胞線維症のみである(後述)。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

欧米の総説や成書においても、体重増加不良の胆汁うっ滞乳児に対してMCT投与が必要であると記載されており、MCT含有フォーミュラで与えることが推奨されている^{4)~6)}。

慢性・重症の臨床像を呈する遺伝性・先天性胆汁うっ滞症に対しては、MCT含有フォーミュラを長期にわたり使用する必要がある。市販品の明治MCTフォーミュラは1缶(350g)3,500円と高価であり、患者・家族にとって経済的な負担が大きい。

参考文献

- 1) 虻川大樹：新生児肝炎．小児科診療 2010;73 Suppl.:580-582.
- 2) Jacquemin E, et al: Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. J Pediatr. 1998;133:563-567.

- 3) 虻川大樹：遺伝性肝内胆汁うっ滞症. 大関武彦、近藤直実編：小児科学 第3版. pp. 1242-1245, 医学書院, 東京, 2008.
- 4) Francavilla R, Miniello VL, Brunetti L, et al.: Hepatitis and cholestasis in infancy: clinical and nutritional aspects. Acta Paediatr. 2003;91(Suppl):101-104.
- 5) Novy MA, Schwarz KB: Nutritional considerations and management of the child with liver disease. Nutrition. 1997;13:177-184.
- 6) McLin VA, Balistreri WF: Approach to neonatal cholestasis. In Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds): Pediatric Gastrointestinal Disease, 4th ed. pp. 1079-1093, BC Decker Inc, Hamilton, 2004.

2. シトルリン欠損症

1) 概念・病因¹⁾

シトルリン欠損症は*SLC25A13*遺伝子異常による先天代謝異常症であり、成人発症Ⅱ型シトルリン血症(adult-onset type 2 citrullinemia, 以下CTLN2と略)とシトルリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, 以下NICCDと略)に分類される。日本人の変異アレルの91%が6種(mutation I~V, XIX)の高頻度変異であり²⁾、ヘテロ接合体(保因者)の頻度は1/65、変異ホモ接合体の頻度は1/17,000と常染色体の遺伝性疾患としては高頻度である。

2) 病態生理¹⁾

シトルリンはミトコンドリア内膜に局在するアスパラギン酸・グルタミン酸キャリア(aspartate-glutamate carrier: AGC)である。AGCはミトコンドリアで生成するアスパラギン酸を細胞質に供給するとともに、リンゴ酸・アスパラギン酸シャトルを構成して細胞質のNADH還元当量をミトコンドリアに輸送する機能を有している。シトルリンの機能喪失は、尿素・蛋白合成、好氣的解糖、糖新生、さらにはエネルギー代謝などに障害を与える。その結果、シトルリン欠損症患者では多彩な症状を呈する。一方、未発症の変異ホモ接合体も存在すると考えられている。

3) 臨床像^{3)~6)}

シトルリン欠損症では、新生児期にNICCDを発症し、幼児から成人にかけては一見症状のない見かけ上健康な時期(適応・代償期)を経て、CTLN2を発症する。

①NICCD

NICCDの40%は新生児マススクリーニング陽性(ガラクトース、メチオニン、フェニルアラニン高値)を契機に発見され、残りの症例の大部分は黄疸(直接ビリルビンの上昇)、淡黄色あるいは灰白色便を主訴に生後1~4か月の間に受診する。他に症状として体重増加不良、検査結果では高胆汁酸血症、凝固能低下、くる病(高ALP血症や手関節X線所見)、低蛋白血症、低血糖、 α -fetoproteinの上昇、シトルリンをはじめとする一過性の多種高アミノ酸血症など、非常に多彩な臨床像を呈する。肝組織像では胆汁うっ滞像とともに大小脂肪滴の沈着を伴う広汎な脂肪肝が特徴的である。

②適応・代償期

多くのNICCD患児は1歳までに肝機能は正常化し、見かけ上無症状となる。離乳食が開始されると甘いジュースや米飯を嫌い、豆類や卵、乳製品や揚げ物など低炭水化物、高蛋白質、高脂肪食品を好むという特徴的な食嗜好が現れる。この特異な食癖はシトルリン欠損による代謝不全を代償する合目的的行動と考えられ、矯正すべきではない。糖質(ジュース、飴など)の過剰摂取やアルコール摂取を避ける必要がある。

③CTLN2

意識障害、失見当識、異常行動、けいれん、てんかん様発作など多彩な精神神経症状で発症し、高アンモニア血症、シトルリン血症、肝不全を呈して致死的な経過をとる。

4) 臨床検査・診断

NICCDはNHと比べて直接ビリルビン、 γ -GTP、総胆汁酸が高値をとることが多く、血清生化学検査ではBAと鑑別が困難である。肝生検で脂肪肝を認めた場合はNICCDの可能性が極めて高くなるが、新生児・乳児早期に肝生検を実施できる施設は限られるため、症状および検査所見からNICCDが疑われる場合は、遺伝子診断を検討する。日本人高頻度遺伝子変異11種類の有無をスクリーニングする迅速診断システム（Real-time PCR法による融解温度曲線解析）が確立されている⁷⁾。

5) 治療

シトリン欠損症に対する食事療法の基本は、低炭水化物・高蛋白質・高脂肪食である。CTLN2の発症予防および治療として、炭水化物：蛋白質：脂肪のエネルギー比が35%：20%：45%（通常は60%：15%：25%）とすることが推奨されている⁸⁾。母乳、一般ミルクはともに炭水化物：蛋白質：脂肪のエネルギー比がほぼ40%：10%：50%であり、シトリン欠損症に適しているといえる。

胆汁うっ滞が改善するまではMCT含有フォーミュラの使用が基本となる。また、Naitoら⁹⁾はガラクトース値が改善後早期に普通ミルクを再開したところ症状が再燃した症例を報告している。NICCDにおいて乳糖は増悪因子の可能性があるので、ガラクトース値にかかわらず急性期は乳糖の除去が望ましい。

NICCDに対する薬物療法として、NHと同様に脂溶性ビタミンの補充と利胆薬（ウルソデオキシコール酸）の投与を行う。CTLN2の発症予防および治療として、ピルビン酸ナトリウム投与、アルギニン投与が試みられている。一方、従来の高アンモニア血症に対する治療、とくに高カロリー輸液、グリセオール[®]は禁忌であり、注意を要する。肝移植は救命と代謝異常矯正に有用である。

6) 予後

NICCDの肝障害とアミノ酸異常はほとんどの症例で生後6か月頃には改善し、遅くとも1歳までには正常化する。しかし、一部の症例では、肝不全に進行し、肝移植が行われている。CTLN2を発症した場合の予後は不良である。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

シトリン欠損症に対しては、必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（明治721）が適応症として登録されている。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

我が国のNICCD 75例の調査⁶⁾では、乳糖除去乳が28例（37%）に、MCT含有フォーミュラが26例（35%）に用いられていた。他にフェニルアラニン・チロシン除去粉乳、蛋白除去粉乳、メチオニン除去粉乳が合わせて23例（31%）に用いられていた。一方、18例（24%）では特殊ミルクを使用せずに胆汁うっ滞が改善していた。特殊ミルクの使用がシトリン欠損症の長期予後の改善に有用であるかどうかは今後の検討を要する。

NICCDではしばしば高ガラクトース血症を伴うため、乳糖除去乳が用いられるが、炭水化物のエネルギー比率は51%と高めになっている。乳糖除去乳100 mlに対しMCTオイル（マクトンオイル[®]など）を2.0ml添加するとエネルギー比率は脂質50%、炭水化物40%となり、摂取カロリーも上昇するので、胆汁うっ滞が強く肝障害が遷延する例や、体重増加不良を認める場合は特に有用であると思われる⁷⁾。蛋白加水分解MCT乳（森永ML-3）はシトリン欠損症に対する適応はないが、乳糖を含んでいないためNICCDの治療に適していると考えられ、適応症にシトリン欠損症を追加することが望ましい。

参考文献

- 1) 小林圭子、飯島幹雄、牛飼美晴、他：シトリン欠損症. 日本小児科学会雑誌 2006; 110:1047-1059.
- 2) Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, et al: Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in *SLC25A13* gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. J Hum Genet 2008;53:534-545.
- 3) 大浦敏博：シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）-臨床像の検討. 日本小児科学会雑誌 2006;110:1060-1065.
- 4) 田澤雄作：新生児胆汁うっ滞-新生児肝炎及びシトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞の臨床を中心として. 日本小児科学会雑誌 2007;111:1493-1514.
- 5) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al: Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. Mol Genet Metab 2004;83:213-219.
- 6) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al: Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). J Inherit Metab Dis 2007;30:139-144.
- 7) Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, et al: Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in *SLC25A13*. Mol Genet Metab. 2012; 105: 553-8.
- 8) 大浦敏博：シトリン欠損症研究の進歩-発症予防・治療法の開発に向けて. 日本小児科学会雑誌 2009;113:1649-1653.
- 9) Naito E, Ito M, Matsuura S, et al: Type II citrullinaemia (citrin deficiency) in a neonate with hypergalactosaemia detected by mass screening. J Inherit Metab Dis 2002;25:71-76.

3. 嚢胞線維症

1) 概念・疫学

嚢胞線維症 (cystic fibrosis, 以下CFと略) は肺、膵臓、消化管、胆管、汗腺など全身の外分泌腺臓器を侵す常染色体劣性遺伝性疾患である。白人では最も頻度の高い遺伝性疾患（出生約3,000人に1人）だが、日本人では極めてまれであり、第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査（2009年）では年間受療患者数15名、過去10年間の患者数は44名程度、1年間の受療頻度約150万人に1人と推定されている¹⁾。

2) 病因・病態生理²⁾

染色体7q31.2上に存在するcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) 遺伝子変異が原因である。*CFTR*遺伝子は27のエクソンをもつ約230kbの遺伝子であり、これまでに1,500以上の*CFTR*遺伝子変異や多型が報告されている。

*CFTR*蛋白はcAMPにより調節されるCl⁻チャンネルであり、1,480のアミノ酸残基からなり、全身の上皮細胞膜に発現している。*CFTR*遺伝子変異によりチャンネル蛋白が（1）合成されない、（2）一部が欠失する、（3）細胞膜に発現しない、（4）開閉できないなどの障害が生じ、細胞膜をCl⁻が通過できないため、汗のCl⁻濃度が上昇する。同時に、消化管や気道の粘膜で水が分泌されにくくなり、分泌液が粘稠となるため、様々な症状が生じる。

3) 臨床症状・合併症

おもに消化器系と呼吸器系の症状を呈し、その多くは新生児期～小児期に出現する。

消化器系では新生児の胎便性イレウス、膵外分泌不全（慢性膵炎）による消化吸収障害（脂肪便、栄養不良、発育不全）、胆汁性肝硬変、腸閉塞、急性膵炎、糖尿病などがあげられる。

呼吸器系では慢性副鼻腔炎、慢性気道感染症、ブドウ球菌や緑膿菌の持続性感染が特徴的であり、気管支拡張症、肺高血圧症、肺性心を伴う呼吸不全などもみられる。

4) 臨床検査・診断

臨床症状と家族歴から本症が疑われた場合、汗の Cl^- 濃度の上昇（60mEq/L以上）とCFTR遺伝子変異により診断が確定される。

5) 経過・予後

呼吸器感染症および呼吸不全が主な死因となる。年齢が高くなるほど胆汁性肝硬変、肝不全を合併しやすい。わが国におけるCF患者の平均生存期間は約18歳と報告されているが、米国の患者の平均生存期間は約37歳である。

6) 治療

栄養療法（高カロリー摂取、経管栄養、ビタミン・ミネラル補充）、運動療法、肺理学療法、予防接種、薬物療法（喀痰溶解薬、抗生物質、ステロイド、被ステロイド系抗炎症薬）に加えて、膵酵素製剤の大量補充療法が基本的な治療となる。近年では遺伝子組み換えヒトDNase製剤（プルモザイム[®]）吸入療法、ヌクレオチド吸入療法（気道上皮細胞からの Cl^- 分泌促進）、臓器移植（肺、肝）が行われ、遺伝子治療も試みられている。

2歳以下のCF患児において、とくに栄養療法は重要である³⁾⁴⁾。栄養状態と肺の機能を保つことが予後を良好にするため、正常な身長・体重増加が得られるように、年齢相応に十分なエネルギー量を摂取する必要がある。幼児期?学童期は多めにカロリーを補充し、経口摂取のみでは十分な成長や栄養保持ができない場合は、経管栄養による積極的な栄養サポートが必要となる。また、膵酵素製剤を投与しても軽度～中等度の脂肪吸収障害が生じるため、食事中のカロリーの35～40%を脂質とする³⁾。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

MCT・アミノ酸フォーミュラ（明治605-MCT）および蛋白加水分解MCT乳（森永ML-3）の2種類がCFに対して適応となっている。しかし、症例数が少なく、CF患者に対する実際の供給量は極めて少ない。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

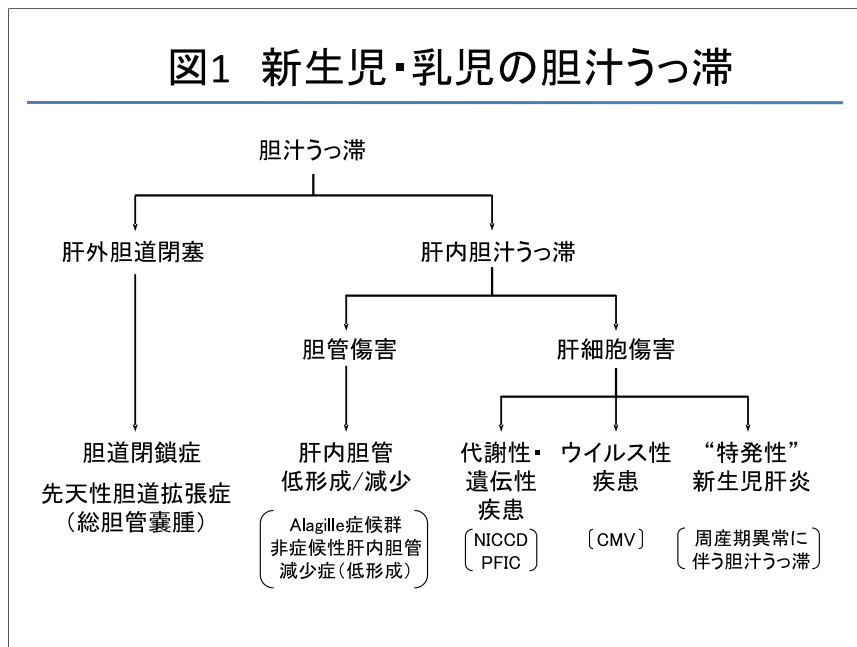
欧米の栄養ガイドラインでは、2歳以下の患児に対する初期の栄養として人工乳よりも母乳が推奨されている⁴⁾。前方視的コホート研究において、母乳栄養児では人工栄養児に比べて体重・身長のZ-scoreが有意に高かった⁵⁾。また、別のコホート研究において、母乳栄養児では人工栄養児に比べて肺機能等に対する利点が有意に優れていた⁶⁾⁷⁾。

一方、2歳以下のCF患児に対して蛋白加水分解MCT乳は推奨されていない⁴⁾。蛋白加水分解乳を与えたCF乳児で身体計測値が有意に改善したという非ランダム化研究⁸⁾や、半成分栄養剤を与えたCF乳児では膵酵素剤補充なしでも脂肪と窒素の吸収が有意に改善したとする報告⁹⁾もあるが、近年のランダム化された前方視的研究において、蛋白加水分解乳は一般乳に比べて付加的な栄養学的利点はないと結論された¹⁰⁾。よって、人工乳が必要な場合は、MCT含有蛋白加水分解乳ではなく一般乳を用いることが推奨されている⁴⁾。症例数の多い欧米におけるガイドラインにならって、我が国においても蛋白加水分解MCT乳の適応症からCFを外しても良いと考えられる。

参考文献

- 1) 成瀬達、石黒洋、山本明子、他：第4回腭嚥胞線維症全国疫学調査(一次調査の集計)．厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成22年度総括・分担研究報告書、2010;297-304.
- 2) 大槻眞、成瀬達、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)難治性腭疾患に関する調査研究班：腭嚥胞線維症の診療の手引き．アークメディア、東京、2008
- 3) Kalnins D, Wilschanski M: Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. Drug Des Devel Ther 2012;6:151-61.
- 4) Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al: Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009;155(6 Suppl):S73-S93.
- 5) Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, et al: Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. Acta Paediatr 2007; 96:1228-1232.
- 6) Holliday KE, Allen JR, Waters DL, et al: Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. J Pediatr 1991;118:77-78.
- 7) Sokol RJ, Reardon MC, Accurso FJ, et al: Fat-soluble-vitamin status during the first year of life in infants with cystic fibrosis identified by screening of newborns. Am J Clin Nutr 1989;50:1064-1071.
- 8) Farrell PM, Mischler EH, Sondel SA, et al: Predigested formula for infants with cystic fibrosis. J Am Diet Assoc 1987;87:1353-1356.
- 9) Canciani M, Mastella G: Absorption of a new semielemental diet in infants with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985;4:735-740.
- 10) Ellis L, Kalnins D, Corey M, et al: Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. J Pediatr 1998;132:270-276.

図1 新生児・乳児の胆汁うっ滞





J. 小児外科疾患

1. 中鎖脂肪酸とは^{1), 2), 3)}

中鎖脂肪酸 (MCT) とは、主に炭素数が8または10で構成される飽和脂肪酸を意味し、具体的には、カプリル酸、カプリン酸が含まれる (図1)。MCTは代謝経路が長鎖脂肪酸に比較して特殊であり、経口摂取した後、胃内でグリセリンからはずれて遊離脂肪酸となり、ミセルを形成せずに胃や腸管から吸収され門脈血中に入り、直接肝臓に到達する。その後カルニチンの助けを必要とせずにミトコンドリア内に取り込まれβ酸化されてエネルギー源として利用される (図2)。長鎖脂肪酸が胆汁酸によって乳化されて腸管から吸収され、さらに脂肪に再合成されてカイロミクロンを形成し胸管を経由して血中に入り肝臓や脂肪組織に運ばれて貯蔵される (図2) のに比して効率よくエネルギー産生を行える利点がある。

2. 小児外科疾患への使用

小児外科疾患では以上述べてきたようなMCTの利点を生かして、以下の疾患群に使用されている。

1) 胆道閉鎖症に対する特殊ミルクの使用

胆道閉鎖症⁴⁾とは、肝外胆道が閉塞することにより閉塞性黄疸を乳児期早期に発症する病気で発症原因は明らかにはなっていない。肝臓における胆道の発生に異常があるとする説 (ductal plate malformation)⁵⁾やウイルス感染症によって引き起こされるとする説⁶⁾、母親の細胞が肝内でキメラを形成しているためにおこる免疫反応によって引き起こされるとする説 (maternal microchimerism)⁷⁾などがこれまでに提唱されているが、いずれも確定するに至っていない。

多くの患児は、生後間もなく灰白色便が出現しこれに伴って黄疸が明らかとなる。乳児検診などで指摘されることも多いが、灰白色便に母親が気づいて受診することもある。そのための啓発となる母子手帳の便色確認を促すカードが昨年から全妊婦に配布されるようになっている。

診断は、まず、便色の確認、血液検査による閉塞性黄疸の証明を行う。その後精密検査として、腹部超音波検査、胆道シンチグラム、十二指腸液検査などを行う。最終的には直接胆道造影を行い肝外胆道の閉塞を証明することで診断される。

治療は、診断後早期に肝門部空腸吻合術を施行する。肝門部胆道が開存している場合には肝管空腸吻合術を行うこともある。術後は胆管炎の発症に注意して抗生物質を投与し、最近ではステロイド投与を行って胆汁分泌を促すことが多くの施設で行われている。術後胆汁分泌が得られて減黄することが半数以上の症例で見られるが、最終的に胆汁分泌が十分でなく肝硬変が進行して死亡に至るケースも存在する。現在では、肝硬変が進行し肝不全が起こる前に肝臓移植を施行して救命できるようになり、多くの患児が救命されている。

明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラは長鎖脂肪酸吸収が難しい胆道閉鎖症の患児に対して良い適応となる⁸⁾。胆道閉鎖症の術前は胆汁分泌がないために脂肪酸の吸収が低下しており本特殊ミルクの適応となる。また術後、胆汁分泌が十分でない場合には肝臓移植を待つ間にエネルギー補給のために使用することがある。実際肝臓移植を待つ間に順調な体重増加を得られた症例を経験した⁸⁾。

2) リンパ管腫症 (難治性胸水・腹水) 患児への使用

リンパ管腫^{9), 10), 11)}とは先天性のリンパ管発生異常症で、限局性に頸部や四肢、後腹膜などに発生するリンパ管の異常増殖症である。これとは別に、先天性のリンパ管発生異常で全身にびまん性に発生する疾患があり、リンパ管腫症と呼んでリンパ管腫とは区別している。重症のものは全身浮腫により生後間もなく死亡するが、難治性の胸水や腹水を主訴とする病態もある。その原因はいまだ不明であるが、リンパ管の異常によりリンパ液が体腔に漏出して難治性の胸腹水を生じると考えられる¹²⁾。

このような病態では、胸腔ドレーンや腹腔ドレーンを挿入してリンパ液をドレナージすると同時に、ステロイドやサンドスタチンといった薬物療法を施行してリンパ液の漏出を止める治療がおこなわれる¹³⁾。さらにリンパ管内のリンパ液を減少させる目的でMCTフォーミュラを用いることがある¹⁴⁾。この場合には中鎖脂肪酸が直接門脈中に運ばれるために腸管のリンパ管から乳び槽、胸管を経由するリンパ液が減少するという代謝経路の特殊性を生かした適応である。

3. MCTフォーミュラの有用性と問題点

以上述べた様に、小児外科疾患に対するMCTフォーミュラの使用は、あくまでも対症療法であり原疾患の治療が成功することを補助的に支えるものである。しかし、その吸収経路を考慮した適応は生理学的に理にかなったものであり、支持できる使用法と考える¹⁵⁾。実際の臨床の現場では、登録特殊ミルクとしての必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ（明治721）を申請して使用している施設と、市販品のMCTフォーミュラを使用している施設とがあるが、いずれにしてもこれによって成長が促された胆道閉鎖症患児⁸⁾や、リンパ液の減少に有用であったリンパ管腫症の患児を経験する¹⁴⁾ので今後も適応となる疾患群があると考えられる。必須脂肪酸強化MCTフォーミュラは、必須脂肪酸欠乏による成長障害を予防するために使用される特殊ミルクである。胆汁うったいや胆汁分泌障害がある患児には単なるMCTフォーミュラでは実際に必須脂肪酸欠乏がおこることが示されており¹⁵⁾、胆汁うっ滞症では必須脂肪酸強化MCTフォーミュラが勧められる。

参考文献

- 1) Seaton TB, Welle SL, Warenko MK, et al. Thermic effect of medium-chain and long-chain triglycerides in man. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 630-634.
- 2) 雨海照祥、高岸和子. 中鎖脂肪酸の臨床的意義—中鎖脂肪酸の機能の多様性. *臨床栄養* 2007; 111: 904-911.
- 3) 才田恵美、岸本良美、近藤和雄. 中鎖脂肪酸. *臨床栄養* 2008; 113: 543-546.
- 4) Cowles RA. The jaundiced infant: Biliary atresia. In *Pediatric Surgery* 7th ed. Coran AG ed., Pp 1321-1330 Elsevier Saunders, PA.
- 5) 中村和昭、田上昭人. 胆道閉鎖症の病因に関する最近の知見 特に発生異常に関して *Organ Biology*. 2011; 18: 259-264, .
- 6) 原田憲一、中沼安二. ウイルス感染と小児胆道疾患. *肝胆膵* 2006; 53: 1117-1122.
- 7) 入江直樹、連利博. 母子間マイクロキメリズムが問いかける自己と他者 免疫学・再生医学・臨床医学への展開. *実験医学* 2011; 29: 955-960.
- 8) 高橋克郎、須貝道博、西村堅正、他. MCT・BCAA添加ミルクにより低栄養状態が改善した肝移植待機中の1例. *日小外会誌*2000; 36: 892.
- 9) 窪田昭夫、川原央好、奥山宏臣、他. 血管腫とリンパ管腫. *外科治療* 2006; 94: 309-316.
- 10) 渡邊彰二. リンパ管腫、血管腫. *小児科診療* 2008; 71: 697-703.
- 11) 藤野明浩. リンパ管腫. *小児科診療* 2011; 75: 207-212.
- 12) 丸山憲一. 非免疫性胎児水腫の原因別病態、治療、予後. *乳び胸・腹水. 周産期医学* 2004; 34: 189-193.
- 13) 杉本昌也、熊倉理恵、岩本洋一、他. 先天性疾患術後の乳び胸水に対しoctoreotide acetate投与が奏功した1例. *小児科診療* 2008; 71: 157-160.
- 14) 赤堀洋一郎、菊池由加子、井上誠司、他. 出生直前に胸水除去をおこなった先天性入び胸水の1例. *産科と婦人科* 2008; 75: 493-497.

- 15) Pettei MJ, Dafiary S, and Levine JJ. Essential fatty acid deficiency associated with the use of a medium-chain-triglyceride infant formula in pediatric hepatobiliary disease. Am J Clin Nutr 1991; 53: 1217-21.

図1 中鎖脂肪酸とは

ココナッツオイル、バター、パーム油、母乳、牛乳などに含まれる炭素数6-12(主に8, 10)の脂肪酸

カプリル酸

抗菌活性をもつ



カプリン酸

薬剤の脂溶性を付加

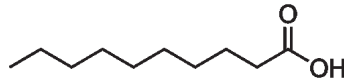


図1 中鎖脂肪酸とは主に炭素数8, 10の飽和脂肪酸を意味する。ヤシ油やパーム油に多く含有する。

図2 中・長鎖脂肪酸の代謝経路

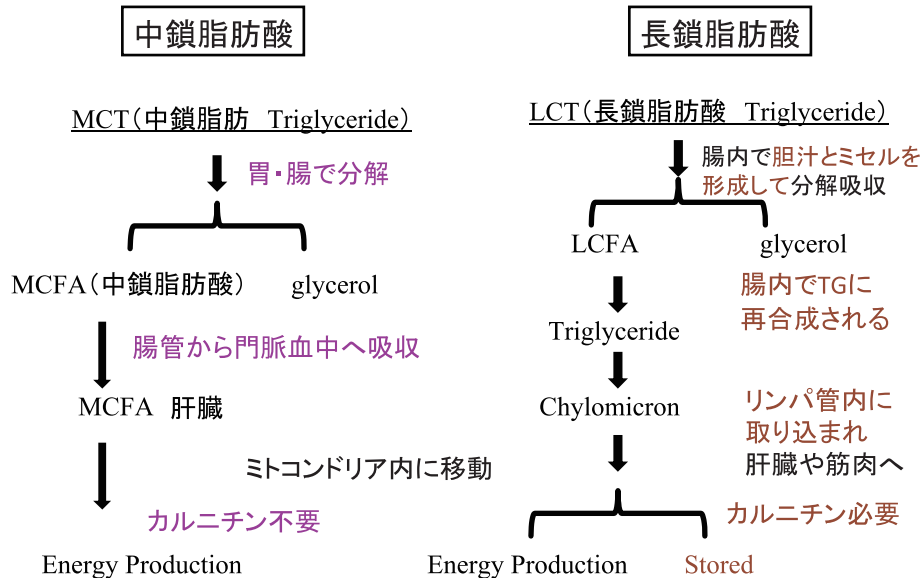


図2 中鎖脂肪酸は長鎖脂肪酸に比して代謝経路が単純で門脈血中から肝臓に運び込まれ、肝細胞内でカルニチンなしにミトコンドリアに取り込まれエネルギー産生に使用される。



Ⅲ. 食事療法ガイドライン

★ 先天代謝異常症

1. 総論

1) 食事療法の基本

先天代謝異常症の食事療法は、障害されている酵素の基質となっている物質を制限し、エネルギー、ビタミン、ミネラルは成長、発育、健康維持に必要な量を摂取する。また、その食事療法は生涯継続を必要とする症例もある。必要栄養素量を確保するためには各疾患の治療のために調合した特殊ミルクの摂取が必要である。特殊ミルクは乳幼児だけではなく、疾患により成人になっても継続摂取が必要な場合もある。また、特殊ミルクは特有の味や臭いがある製品もあり、飲みにくい場合があるので、味覚がまだ十分に形成されていない乳児期早期に特殊ミルクの味をしっかりと記憶させることが重要である¹⁾。

2) 栄養摂取目標量

栄養摂取目標量は個人の病態に合わせて、疾患の食事療法の方針により決定する。必要があれば日本人の食事摂取基準 [2010年版]²⁾を参考とする。日本人の食事摂取基準 [2010年版]²⁾は、健康な個人または集団を対象として、国民の健康の維持・増進、生活習慣病の予防を目的とし、学術資料を活用し、可能な限り科学的な根拠に基づき、エネルギー及び各栄養素の摂取量の基準を示したものである。表1に食事摂取基準 [2010年版]²⁾のエネルギー、たんぱく質量を示す。

① エネルギー

日本人の食事摂取基準 [2010年版]²⁾では、エネルギーは身体活動レベル別に示されており、Iは座位中心の静的活動、IIは座位中心であるが軽いスポーツや身体を動かす遊びを行なう場合、活発な運動習慣がある場合はIIIとされている。また、成長期の小児には基礎代謝実測値および推定値から身体活動に必要なエネルギーを求め、それに成長に必要なエネルギー蓄積量が加えられている。さらに乳児については、FAO/WHO/UNUの回帰式から総エネルギー消費量が求められ、成長に必要なエネルギー蓄積量が加えられている。

人工栄養児は、母乳栄養児よりも総エネルギー消費量が多い²⁾³⁾ので、特殊ミルクを使用する場合はエネルギー不足にならないように注意する。

② たんぱく質

たんぱく質はアミノ酸が結合して構成されている。アミノ酸の中でもロイシン、イソロイシン、バリン、リシン（リジン）、トレオニン（スレオニン）、トリプトファン、メチオニン、フェニルアラニン、ヒスチジンは必須アミノ酸と見なされている⁴⁾。

日本人の食事摂取基準 [2010年版]²⁾の1歳以上では、窒素出納試験成績を利用効率で補正したたんぱく質維持必要量が求められている。1～17歳はたんぱく質維持必要量と成長に伴い蓄積されるたんぱく質蓄積量から要因加算法によって推定たんぱく質必要量が算出されている。表1に示したたんぱく質推奨量は推定平均必要量（g/日）に推奨量算定係数1.25を乗じた数値である²⁾。また、乳児のたんぱく質量は0～5か月は哺乳量から、6～11か月は哺乳量と離乳食のたんぱく質量から求められている。

ある種のアミノ酸代謝異常症では特定のアミノ酸およびたんぱく質の摂取を制限した食事療法が必要である。その摂取量は個人によって異なる¹⁾。食品に含まれるアミノ酸量は「日本食品標準成分表 準拠 アミノ酸成分表2010」⁵⁾に記載されている。

③ 脂質

脂質は食品中の有機化合物の総称で、中性脂肪のほかに、リン脂質、ステロイド、ろう、脂溶性ビ

タミン等が含まれ、1gで約9kcalのエネルギーに換算している⁶⁾。日本人の食事摂取基準〔2010年版〕²⁾では1～29歳まで20以上30%未満、30歳以上20以上25%未満とエネルギー比率で目標量を示している。

中性脂肪のうち、自然界に最も多く存在するのはトリアシルグリセロール（トリグリセライド）で脂肪酸により構成されている。脂肪酸は分子中に二重結合を持つものを不飽和脂肪酸、二重結合を持たないものを飽和脂肪酸という。また、炭素数により短鎖脂肪酸（C2-4）、中鎖脂肪酸：MCT（C5-12）、長鎖脂肪酸：LCT（C12以上）と呼ぶ。食品に含まれる脂肪酸量は「五訂増補日本食品標準成分表 脂肪酸成分表編」に記載されている⁷⁾。

④炭水化物

炭水化物は糖質と食物繊維からなり、糖質は約4kcalのエネルギーを産生し、食物繊維は難消化性で0～2kcalのエネルギーと考えられている。炭水化物の目標エネルギー比率は十分な根拠はないが、たんぱく質推奨量またはそれ以上摂取した場合50～70%の範囲になると考えられ、日本人の食事摂取基準〔2010年版〕では50以上70%未満と定められている²⁾。

糖質を重合度によって分類するとグルコース、果糖、ガラクトースの単糖類、しょ糖（グルコース＋果糖）、乳糖（グルコース＋ガラクトース）、麦芽糖（グルコース 2分子）等の二糖類、オリゴ糖などの少糖類（3～9）、でんぷんなどの多糖類（10以上）に分類される²⁾。

⑤エネルギー構成比率（PFC比）

エネルギー構成比率はヒトが摂取するエネルギーを構成する栄養素の割合を示したものでPFC比として示される。Pはたんぱく質4kcal/g、Fは脂質 9kcal/g、Cは炭水化物 4kcal/gで換算し、食事の質の評価に用いられる。

各食品のたんぱく質、脂質、炭水化物量を求め、換算係数を乗じた合計を総エネルギーとし、各熱量素からのエネルギー比率を求める⁸⁾。日本人の食事摂取基準〔2010年版〕²⁾では、たんぱく質 10～20%、脂質20～30%、炭水化物50～70%とされている²⁾。

⑥ビタミン、ミネラル類

食事制限のないビタミン、ミネラル類は日本人の食事摂取基準〔2010年版〕²⁾を参考にする。日本人ではカルシウム、鉄が摂取目標量を下回っていることが多く⁹⁾ アミノ酸制限、糖質制限により乳製品の摂取が制限される場合はカルシウム、鉄がさらに不足しがちであるため、特殊ミルクを使用することでビタミン、ミネラルの充足が期待できる¹⁰⁾。

3) 授乳および離乳食

①授乳について

先天代謝異常症のマス・スクリーニングで発見された患児およびその他の先天性代謝異常の患児のために使用される登録特殊ミルクのリストをI - 2. 表1（6頁）に示した。さらにフェニルケトン尿症とメープルシロップ尿症用の特殊ミルクが医薬品として供給されている¹¹⁾。医師の指示の元で患児は特殊ミルクを使用するが、その場合でも授乳を通して母子のスキンシップが図られるよう、しっかりと抱いて、優しく声をかけ母子の温かいふれあいを重視し、母親の心の状態等に十分配慮して支援を行なう。授乳量は乳児が「飲みたいと要求」し、その「要求に応じて与える」というかわりの中で決められる¹²⁾。表2に健常児が一般調製粉乳を使用した場合の月齢別の粉乳量、授乳回数、1日のエネルギーおよび栄養素量例を示す。一般的に新生児期は1回80～120ml、1日6～8回の授乳、1～2か月は160mlを6回、2～5か月は200mlを5回、6か月以降は離乳食が始まり、離乳食の回数が増えるに従い、授乳回数は減っていく¹³⁾。

②離乳食のすすめ方

離乳食は乳汁栄養から幼児食に移行する過程をいい、乳汁を吸うことから、食物をかみつぶして飲

み込む事へ発達し、摂食行動の自立へと向う。健常児の離乳食の進め方の目安を図1¹²⁾に示す。授乳・離乳の支援ガイド¹²⁾では生後5、6か月から開始し12か月から18か月頃完了する事が示されている。しかし、特殊ミルクには特有の味と臭いがあるため、飲みにくいと言われているので、乳児期早期の味覚がまだ十分に形成されていない時期に特殊ミルクの味をしっかりと覚えさせておくと、生涯飲み続けることができるようになる。そのため離乳食の時期は遅れる傾向になる¹⁾。

食事療法継続のためには制限物質が多く含まれる食品の味を覚えさせないようにする目的で、離乳期には制限物質が多く含まれる食品を与えないようにすることも大切である¹⁾。

治療食であっても嘔む事、楽しく食べる事を家族が子どもに伝え、食事療法を長期にわたり継続することが必要である。

2. 各論

1) 糖質代謝異常症

■糖原病 I 型

糖原病 I 型の食事療法のポイントは頻回の糖質摂取により空腹時の低血糖を予防し、グルコース以外の単糖類とそれを含む二糖類を制限することである。低血糖による解糖系の亢進でトリグリセライド、LDLコレステロールの合成が亢進し高脂血症を生じるが、頻回の糖質摂取により低血糖を防ぐことで、高脂血症も是正できる。表3に肝型糖原病の食事療法の基本的な考え方を示す。

① 摂取栄養素量について

エネルギーは表1で示した日本人の食事摂取基準 [2010年版]²⁾に準ずるが、糖原病 I 型ではエネルギー構成比率の糖質を多くし、脂質は少なくする。使用する糖質はでんぷん、麦芽糖、グルコースとし、果糖、ガラクトースは過剰摂取すると乳酸値が上昇するので、それを含む乳糖、しょ糖は炭水化物の5%以内の摂取量に制限する。

乳幼児期に診断された場合は母乳、一般調製粉乳、牛乳の使用を中止し、糖原病特殊ミルク（糖原病フォーミュラ昼用GSD-Dおよび夜用GSD-N、株式会社明治）に切り替える¹⁴⁾。

② 食事回数

低血糖を防ぐために乳児期から幼児期前半は8回食とし、深夜から早朝にも哺乳を必要とする。夜間の哺乳が困難な場合は、夜用GSD-Nを用いた夜間胃内持続注入法も考慮する。学童期に入ると頻回食を行う事が難しくなるが、担任と養護教諭に治療担当医から文書による病状説明をしてもらい、低血糖を予防するために午前中と午後に特殊ミルクや生コーンスターチの摂取を依頼する事も必要となる。

③ 制限糖質の使用法

I 型では果糖およびガラクトースの利用が障害されており、これらを1g/kg/回 与えると血中の乳酸値が著しく上昇する。しかし、少量であれば大きな影響は考えなくてもよく、1日に摂取する炭水化物のエネルギーの5%以内に制限し、果実、乳・乳製品なども含めて許容範囲内で使用する。表4に糖原病で使用制限を必要とする糖質と制限を必要としない糖質を示す¹⁴⁾。

食品に含まれる糖質については「五訂増補日本食品標準成分表準拠 日本食品糖質推定成分表」¹⁵⁾に推定値が収載されている。表5に代表的な食品の制限糖質含有量を示した。

④ ミネラルの補給

生コーンスターチを用いた食事療法は低血糖の予防には有効であるが、カルシウムや鉄などのミネラルの摂取不足が生じるので、糖原病用特殊ミルク（GSDフォーミュラ）や乳製品の中で乳糖の少ない食品を使用する。

⑤ コーンスターチの量と投与回数

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

乳児期から幼児期早期に診断された場合は、生コーンスターチを用いると下痢を生じるので、その時期の治療にはGSDフォーミュラを使用し、それ以降は低血糖の程度に応じて適宜生コーンスターチを併用する。コーンスターチ中心で食事計画を立案すると必要な栄養素の摂取ができず、またコーンスターチに加え必要な栄養量の食事を摂取するとエネルギー過剰となり、肥満を招く懸念がある。生コーンスターチの使用は2g/kg（1回50g以内）を1日3～4回程度¹⁴⁾にし、GSDフォーミュラを併用する事が望ましい。

生コーンスターチは消化が悪く、ゆっくりと消化されるので血糖値の維持を助けるが、コーンスターチを加熱すると消化がよくなり、低血糖予防とならない。またじゃがいもでんぷん（片栗粉）でも効果がないと報告されている¹⁴⁾。

低血糖の程度は患児によって異なるので、血糖値を測定し、治療担当医と相談してその対応を行なう。

⑥特殊ミルクについて

肝型糖原病治療用特殊ミルクは4品目ある。すべて株式会社明治が製造しており、乳たんぱく質を用いた昼用（GSD-D）、夜用（GSD-N）、乳アレルギー児を対象にした大豆たんぱく質を用いた昼用（8007）と夜用（8009）である。昼用ミルクには脂質9.5%、炭水化物69.5%（可溶性多糖類44.5%、グルコース25%）、夜用はエネルギー補給を目的とし、脂質は含まれず、炭水化物が86.4%（可溶性多糖類61.4%、グルコース25%）となっている。

2) アミノ酸・有機酸代謝異常症

アミノ酸・有機酸代謝異常症の食事療法は、代謝過程が障害されるアミノ酸を除去することが基本となる。表6にアミノ酸・有機酸代謝異常症の食事療法、表7にアミノ酸・有機酸代謝異常症の制限アミノ酸と特殊ミルクの種類を示す¹⁾¹¹⁾¹⁶⁾。

ここではアミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症、尿素回路異常症及び有機酸代謝異常症であるメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症の食事療法について述べる。

■フェニルケトン尿症

フェニルケトン尿症（PKU）の食事療法では、血中フェニルアラニン（Phe）値を治療域（表8-1）に保つために、たんぱく質を含む自然食品の摂取を厳しく制限する必要がある。そのためPheを含まないたんぱく質代替物、例えばPhe除去アミノ酸混合物で作成した特殊ミルクから食事のたんぱく質の大部分を摂取させ、同年齢の健康な小児とほぼ同じたんぱく質量にする必要がある。

①摂取栄養素量について

1日の摂取エネルギー量および三大栄養素の配分比は同年齢の健康小児とほぼ等しくし、身体計測を行なってエネルギー不足が疑われる場合には糖質を追加する。

自然たんぱく質と代替物を合わせたたんぱく質摂取量は、乳児期には2g/kg/日、幼児期は1.5g/kg/日、学童期およびそれ以後は1.0g/kg/日以下にならないようにする。たんぱく質が0.5g/kg/日以下になると、Phe制限をしても血中Pheが上昇することがあるので注意を要する¹⁷⁾。

②治療指針

フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）の第2次改定勧告治療指針（平成24年度）を表8に示す。表8-1は血中Phe値維持範囲、表8-2は各年齢別Phe摂取量の目安、表8-3は治療乳摂取量の目安、表8-4はPhe除去ミルクおよび低Phe治療食品の組成が示されている¹⁷⁾。

③特殊ミルクについて

表8-4に示されているようにPhe除去ミルクおよび低Phe治療用食品は3品目ある。Phe除去ミルク配合散は薬価収載品で雪印メグミルクが製造しており、Pheは含まれていない。登録品の低Pheペブ

チド粉末（森永MP-11）は、100g中Phe 280mg含まれているが、前者に比べPhe以外のアミノ酸とミネラルが多く含まれており、少量でたんぱく質、ミネラルの補給が可能である。同じく登録品のPhe無添加総合アミノ酸粉末（雪印A-1）にはPheは含まれず、PKU治療食のたんぱく質源として製造されており、塩素とナトリウム以外のミネラル類とビタミンは配合されていない。

MP-11及びA-1を使用することによりPhe除去ミルクの量を減量することができ、糖質、脂質の過剰摂取を防ぐことができるので、必要に応じて使用する。

■尿素回路異常症

尿素回路異常症では、摂取したたんぱく質が分解されてできるアミノ酸から生じるアンモニアが、尿素回路の代謝異常により尿素に合成が出来ないため、高アンモニア血症がもたらされる。食事療法は低たんぱく食が基本であり、そのためたんぱく質摂取量の調整を行う。またアンモニアを体外に排泄させるための薬物療法を併用する。

①摂取栄養素量

エネルギー、ビタミン、ミネラルは日本人の食事摂取基準 [2010年版]²⁾ に準じて確保する必要がある。エネルギーが不足すると体たんぱく質をエネルギーとして利用しなければならず、十分なエネルギー摂取が必要である。たんぱく質摂取量やエネルギー摂取量が少なすぎる場合でも体たんぱく質の崩壊により血中アンモニア値の上昇を招く¹⁾。必須アミノ酸の欠乏を防ぐための指標としてイソロイシン値が有用であるとされており¹⁸⁾、血中アンモニア濃度及びイソロイシン値、体重などを指標として1日のたんぱく質許容量を決める。

一般的にはたんぱく質摂取量は0.5g/kg/日から始め、徐々にたんぱく質量を上げる。たんぱく質は自然たんぱく質が望ましいが、厳しいたんぱく質制限がある場合は必須アミノ酸製剤を使用する。たんぱく質制限食施行時にはビタミン、ミネラル、微量元素の補充が必要である。

②特殊ミルクについて

現在使用されている特殊ミルクは無たんぱく乳の蛋白除去粉乳（雪印 S-23）と高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ（明治7925-A）の2種類があり、いずれも登録品目である¹¹⁾。

蛋白除去粉乳にはたんぱく質が配合されておらず、通常脂質、ビタミン、ミネラルとともに糖質が多いのでエネルギーの供給には適している。高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラのたんぱく質の配合は通常約半分であり、脂質を増量してエネルギーを供給し、アルギニンとアスパラギン酸を多くして尿素サイクルの活性化を促す。また必須アミノ酸の配合を多くしてある^{1) 11)}。

■メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症

有機酸代謝異常症には20以上の疾患が知られており、タンデムマスを使用した新生児マス・スクリーニングでも一次対象疾患は7種類ある。その中でも代謝経路の異常が共通のメチルマロン酸血症とプロピオン酸血症の食事療法についてここでは述べる。

①摂取栄養素量

メチルマロン酸血症およびプロピオン酸血症ではイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニンの摂取を制限し、十分なエネルギーと必要なたんぱく質を与える。安定期におけるたんぱく質摂取量の目安を表9に示す。

自然たんぱく質は一般調製粉乳及び母乳を用いて初めは0.5g/kg/日から開始し、各種臨床検査値（血液ガス分析値、血中アンモニア値など）を参考にしながら1.0～1.5g/kg/日を目標に漸増する。治療用特殊ミルクを併用して総たんぱく質量を乳児期2.0g/kg/日、幼児期1.5g/kg/日、学童期以降1.0g/kg/日前後に調整する。体たんぱく質の異化を防ぐため80～100kcal/kg/日のエネルギーが必

要である^{1) 16)}。

②特殊ミルクについて

メチルマロン酸血症用にイソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン除去粉乳（雪印 S-10）、メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症のためにイソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳（雪印S-22）が登録品となっている。また蛋白除去粉乳（雪印S-23）をエネルギー補給の目的で併用する場合もある^{1) 11) 16)}。

[エネルギー補給の重要性]

①異化作用について

エネルギーが十分に摂取できないと体脂肪、たんぱく質を分解してエネルギーを産生する異化作用が亢進する。アミノ酸・有機酸代謝異常症の場合に異化作用で体の筋肉が分解されると制限アミノ酸を多く摂取した場合と同じ状況になり、病態が急激に悪化することがあり、悪化した場合は入院加療が必要となる。日常生活においても必要エネルギーを確保することが重要である¹⁾。

②治療用特殊食品

治療用特殊食品とは疾患の治療のためにたんぱく質等、食品の成分を特殊に調整した食品である。たんぱく質を制限し、エネルギーを確保するためにはたんぱく質が少なく、エネルギー含有量の高い治療用特殊食品を使用する必要がある。低たんぱく質の食事療法を実践するために使用する治療用特殊食品には低甘味ブドウ糖重合体製品、でんぷん製品、たんぱく質調整食品がある¹⁹⁾。筆者が行ったPKU患者を対象にした調査では84%が治療用特殊食品を毎日使用しており、月20,000円前後購入している症例が多かった¹⁰⁾。

a) 低甘味ブドウ糖重合体製品

「粉あめ」または「でんぷん糖」という商品名で販売されており、エネルギーは砂糖と同等であるが甘味は1/3と低く、たんぱく質は含まれていない。飲物や煮物に砂糖の3倍使用することが可能でエネルギー補給ができる。

b) でんぷん製品

小麦とうもろこしのでんぷん粉末を使用して作られた製品で、米、めん、もちなどの製品が販売されている。100g当たりエネルギーは300kcal前後でたんぱく質は0.6g以下の製品が多い。主食、副菜に利用できる。

c) たんぱく質調整食品

酵素処理などを行なってたんぱく質を調整した低たんぱく質食品で、米飯類、小麦粉類、めん類など多くの食品が開発されている。主食を低たんぱく質食品で摂取するとよい¹⁹⁾。

d) 低たんぱくミート

食物繊維やコンニャク抽出物などで肉の食感を再現した冷凍食品で、ひき肉タイプとミートボールタイプの2種類があり。ひき肉タイプにはたんぱく質は含まれていない。

3) 脂肪酸代謝異常症

■極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症

ここでは脂肪酸代謝異常症の中の長鎖脂肪酸β酸化異常症で最も頻度の高い極長鎖アシル-CoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症の食事療法について述べる。

VLCAD欠損症では長鎖脂肪酸は代謝されないが、中鎖脂肪酸は代謝されるので、長鎖脂肪酸を制限し、中鎖脂肪酸を摂取する。また、重症型では乳幼児期に低血糖を防止するための頻回食が必要となる。

① 食事間隔

絶食時などでエネルギーが不足した場合、体脂肪を分解してエネルギーを産生するが、VLCAD欠損症ではその過程に障害があり、空腹時や感染症罹患時などに低血糖や高アンモニア血症を発症することがあるので、長時間の空腹を避ける事が重要である。

食事間隔の目安を表10に示す。新生児期は8回以上の授乳、6か月までは6回以上の授乳、1歳までは3食の食事と午前、午後、就寝前に間食を入れるようにし、3歳までは8時間以上、4歳以上では10時間以上の空腹を避けるようにする¹⁷⁾。

② 中鎖脂肪酸 (MCT) と長鎖脂肪酸 (LCT)

VLCAD欠損症では長鎖脂肪酸が代謝されないので長鎖脂肪酸制限を行い、中鎖脂肪酸を摂取し、登録品のMCTミルク「必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ」(明治721)で必須脂肪酸を摂取する事が必要である。

マス・スクリーニングで発見された患児は、母乳または一般調製粉乳とMCTミルクを1:1に混合して哺乳し、低血糖が見られる場合にはMCTミルクのみにする。生後5ヶ月以降はMCTミルク20%程度にするが、症状に合わせて加減する。

離乳食開始以降は、長鎖脂肪酸摂取量が総エネルギーの5~10%以下になるように食品を選択する。1歳までは症状に応じて3g/日以下の低脂肪食にする。

1歳以降の脂肪はMCT:LCT、3:1を目安にし、定期的に「血中脂肪酸4分画」を測定し、必須脂肪酸が欠乏していないかを確認する。

③ 夜間低血糖の対応

就寝前に炭水化物の間食を入れるが、それでも低血糖が発症する場合は生コーンスターチ2g/kgを就寝前に摂取することも考慮する。

④ その他

発熱を伴う感染症や消化器症状(嘔吐、下痢、口内炎など)により飢餓時間の目安を越えて食事摂取できない時には医療機関を受診する。

過度な運動負荷を避け、肥満を防ぐようにすることも大切である。

3. 年齢別献立作成例

1) 糖質代謝異常症

■ 肝型糖原病 I 型

肝型糖原病 I 型の年齢別献立例を表11に示す。頻回食とくだもの、乳製品、砂糖に含まれる制限糖質量に注意を要する。

甘味に砂糖(しょ糖)は使用できないが、水あめ(麦芽糖)、還元麦芽糖、パルスィート(アスパルテーム)などは使用できる

① 乳幼児期

乳児期には生コーンスターチは使用せず、GSDフォーミュラを使用し、生コーンスターチの使用は1歳を過ぎてからにする。表11に示した1~2歳児の献立例では特殊ミルクと固形食を含め8回の食事とした。1歳以降は下痢の有無に注意しながら生コーンスターチを特殊ミルクと一緒に摂取するようにする。夜間は血糖値を測定して必要があれば夜用の特殊ミルク(GSD-N)を飲ませる。

② 学童期

朝、昼、夕の食事以外に早朝、午前、午後に特殊ミルク(GSD-D)と生コーンスターチを摂取し、就寝前は特殊ミルク(GSD-N)と生コーンスターチにおにぎりを加え、低血糖を防ぐ。給食は献立を事前に入手し、食べられるメニューを選ぶ。乳製品、ジャム、甘いデザートは禁じ、くだものは制限

糖質量の範囲内にする。治療乳を午前中および午後に保健室または自宅で飲むようにする。

③成人期

成人期も朝食、昼食、夕食のほかに早朝、午後、夕食後に特殊ミルク（GSD-D）と生コーンスターチを摂取する。就寝前は生コーンスターチとおにぎりを摂取し、低血糖を防ぐ。特殊ミルクの量は成長期と比較して少なくはなるが、低血糖予防に生コーンスターチのみの使用ではカルシウム、鉄などのミネラルが不足する。カルシウムを補うために特殊ミルクと共にスキムミルクを加えるが、スキムミルクには制限糖質の乳糖が含まれているため治療乳との混合が望ましい。

また、高脂血症を防ぐために動物性脂肪はできるだけ少なくする。血糖値のコントロールが良ければ、高脂血症は改善されてくる。

2) アミノ酸・有機酸代謝異常症

■フェニルケトン尿症 (PKU)

自然たんぱく質の摂取を押さえ、必要なアミノ酸を特殊ミルクで補給する。また、主食は低たんぱく質のごはん、パン、麺類が販売されているので、それらを利用する。食品に含まれるPhe量はたんぱく質含有量の平均5%なので、Phe含有量のわからない食品は、この値を用いて計算する。「改訂2008 食事療法ガイドブック アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために」¹⁾を参考にする。表12に年齢別献立例を示した。

①乳幼児期

特殊ミルクと一般調製粉乳と混合して用いる。一般調製粉乳にはPheが含まれるので、血清Pheを観察しながら量を調整する。特殊ミルクは15%濃度で、1回260mlを朝食、昼食、夕食と就寝前に飲ませる。ミルクを飲んでから離乳食を与えるようにする。

②学童期

朝食、昼食、間食、夕食にPhe除去ミルクと低フェニルアラニンペプチド粉末（森永MP-11）またはフェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末（雪印A-1）を混合して与える事でアミノ酸の補給ができる。給食は野菜、果物だけ食べるようにし、主食と特殊ミルクは持参することが望ましい。様々な低たんぱく質食品が販売されているので、利用すると献立の幅が広がる。

③成人期

成長に伴い、許容Phe摂取量は増加するが、個人によってその量は異なるので、必ず主治医と相談してPhe摂取量を決める。低たんぱく質食品を中心とした食生活では不可欠なアミノ酸、ビタミン、ミネラル類が不足しやすいので、治療用ミルクの摂取を継続する事が望ましい。また外食では野菜類を中心に食べるようにし、自宅で低たんぱく質の主食と特殊ミルクをとるようにする。

④マターナルPKU

PKUの女性が食事療法を行わずに妊娠すると母体の血中Phe高値が胎児に悪影響を及ぼすので、妊娠準備期からPhe量の厳しい制限が必要である。血中Phe濃度は1~6mg/dlを維持する必要があり、そのため妊娠準備期はPhe 500mg/日が望ましいとされている。20代女性の献立例を示した（表12-c）。妊娠準備期からは治療用ミルク中心にアミノ酸を摂取し、自然たんぱく質源は極力少なくする。低たんぱく質のひき肉風、ミートボール風の食品も販売されているので、それらを使用することも一案である。

■尿素回路異常症

尿素回路異常症は血清アンモニア濃度、イソロイシン値などを観察しながらたんぱく質摂取量を決める。表13にたんぱく質0.7g/kg/日の年齢別献立例を示す。

①乳児期

特殊ミルクを摂取するために離乳食の開始は遅くし、離乳食開始は芋類などたんぱく質の少ない食品から始める。必要に応じて医薬品である必須アミノ酸製剤（アミュー[®]配合顆粒）を加える。

②幼児期

厳しい低たんぱく質食となるため、主食には必ずたんぱく質調整食品を使用し、野菜、芋類、くだものなどたんぱく質の少ない食品を用いた食事となる。しょうゆにもたんぱく質が含まれるので、低たんぱく質調味料を用いるとよい。エネルギー補給として寒天製品などたんぱく質を含まないものを間食とし、油脂類を使用することでエネルギーを増やす事ができる。食事だけでは必須アミノ酸が摂取できないので、必要に応じてアミノ酸製剤を使用する。献立例では必須アミノ酸製剤0.4g/kg/日を加えた。

■メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症

自然たんぱく質と特殊ミルクと混合して必要なたんぱく質量を摂取する。表14に年齢別献立例を示す。

①乳児期

特殊ミルクを中心にエネルギーを補給し、一般調製粉乳を混合してたんぱく質必要量を摂る。献立例は0.7g/kg/日の一般調製粉乳を用いた離乳食2回食の例を示した。個人差が大きいので、必要に応じて特殊ミルクと一般調製粉乳の割合を変える。離乳食は他のアミノ酸代謝異常症同様に芋類、野菜類、くだものから開始し、高たんぱく質の食品は避ける。

②幼児期

主食はたんぱく質調整食品とし、特殊ミルクを飲むことでエネルギー、ミネラル、ビタミン、必要なアミノ酸を摂取する。食事を先に食べるとお腹がいっぱいになり、特殊ミルクが飲めなくなる場合があるので、特殊ミルクを飲んでから食事をとる習慣をつけることが大切である。

3) 脂肪酸代謝異常症

■極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症

長鎖脂肪酸制限食と頻回食が基本となる。一般の食品に含まれる脂質のほとんどは長鎖脂肪酸（LCT）と考えられる。脂質量からMCTミルク（特殊ミルク）に含まれる中鎖脂肪酸（MCT）を除いた量をエネルギーの5～10%以内にすればLCT量はそれ以下となる。MCTミルクは必須脂肪酸を摂取するためにリノール酸、 α -リノレン酸が強化されているが、それらは長鎖脂肪酸であり、MCTミルクの脂質のうち82%がMCTである¹¹⁾。表15に年齢別献立例を示す。

①乳児期

食事は6時間以上間隔を空けないために早朝と深夜に特殊ミルクを与える。食事間隔の短い昼食は特殊ミルクの量を50mlとしたが、早朝、朝食、間食、夕食、就寝前は100mlずつ特殊ミルクを与える。必要に応じて低脂肪フォーミュラ（明治 810）を使用する。

離乳食は脂質の少ない食品、穀類、芋類、野菜、果物から開始し、豆腐、鶏のささみ、白身魚など少量加える。料理には油脂類は使用しない。

②幼児期

食事間隔は8時間になるが、夕食後から朝食までの時間が空くので、深夜に特殊ミルクを飲ませる。テフロン加工のフライパン、ホイル焼き、煮物など油脂を使用しない調理方法を用いる。MCTは特殊ミルクで摂取する。

参考文献

- 1) 特殊ミルク共同安全開発委員会編集. 改訂2008 食事療法ガイドブック アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために, 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会, 2008
- 2) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準」策定検討報告書. 日本人の食事摂取基準[2010年版]. 初版, 第一出版, 2009
- 3) FAO. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation FAO Food and Nutrition Technical Report Series No.1.FAO, Rome, 2004
- 4) WHO/FAO/UNU合同専門協議会報告 日本アミノ酸学会翻訳賞委員会訳. WHOテクニカル・レポート・シリーズ たんぱく質・アミノ酸の必要量. 第1版, 医歯薬出版株式会社, 2009
- 5) 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会公表. 日本食品標準成分表準拠 アミノ酸成分表 2010
- 6) 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会公表. 日本食品標準成分表2010
- 7) 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会公表. 五訂増補日本食品標準成分表 脂肪酸成分表 2005
- 8) 日本栄養・食糧学会編. 栄養・食糧学用語辞典. 建帛社, 2007, 74p.
- 9) 厚生労働省. 平成23年国民健康・栄養調査の概要 2012
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002q1st.html> (参照 2013-01-16)
- 10) 佐藤智英. 新生児マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症の栄養管理に関する研究. 2009. 女子栄養大学博士(栄養学)学位論文(未公刊)
- 11) 特殊ミルク事務局. 登録特殊ミルクリスト及び成分表, その他特殊ミルクリスト及び成分表. 特殊ミルク情報. 2011, vol. 47, p. 85-112
- 12) 厚生労働省. 授乳・離乳の支援ガイド. 2007
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/d1/s0314-17.pdf> (参照 2013-01-16)
- 13) 森永ドライミルク はぐくみパンフレット. 2012
- 14) 特殊ミルク共同安全開発委員会. 2012年度改訂 わかりやすい肝型糖原病食事療法. 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会, 2013
- 15) 日本食品分析センター. 五訂増補日本食品標準成分表準拠 日本食品糖質推定成分表. 平成21年度文部科学省委託調査中間報告, 2009
- 16) 特殊ミルク共同安全開発委員会編. タンデム増す導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針. 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会, 2007
- 17) PKU治療指針改定委員会. フェニルケトン尿症(高フェニルアラニン血症の一部を含む)治療指針の第2次改定の経緯と改訂勧告治療指針(平成24年度)について. 特殊ミルク情報. 2013, vol. 48, p. 82-84
- 18) 小松崎匠子, 大浦敏博, 他. オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症6症例に対するフェニル酪酸ナトリウムの使用経験. 日本小児科学会誌 2010 ; 116(5) : 842-848
- 19) 本田佳子編. 栄養食事療法の実習. 第8版, 医歯薬出版株式会社, 2012, p. 175-176

表1 1日当たりの推定エネルギー必要量とたんぱく質推奨量

/kg: 基準体重1kg当たりの量

年齢 (月) (歳)	基準身長(cm)		基準体重(kg)		エネルギー(kcal/日)										たんぱく質(g/日)					
	男性	女性	男性	女性	男性					女性					男性		女性			
	I	kcal/kg	II	kcal/kg	III	kcal/kg	I	kcal/kg	II	kcal/kg	III	kcal/kg	g	g/kg	g	g/kg				
0~5	61.5	60.0	6.4	5.9			550	85.9					500	84.7			10	1.6	10	1.7
6~8	69.7	68.1	8.5	7.8			650	76.5					600	76.9			15	1.8	15	1.9
9~11	73.2	71.6	9.1	8.5			700	76.9					650	76.5			25	2.7	25	2.9
1~2	85.0	84.0	11.7	11.0			1000	85.5					900	81.8			20	1.7	20	1.8
3~5	103.4	103.2	16.2	16.2			1300	80.2					1250	77.2			25	1.5	25	1.5
6~7	120.0	118.6	22.0	22.0	1350	61.4	1550	70.5	1700	77.3	1250	56.8	1450	65.9	1650	75.0	30	1.4	30	1.4
8~9	130.0	130.2	27.5	27.2	1600	58.2	1800	65.5	2050	74.5	1500	55.1	1700	62.5	1900	69.9	40	1.5	40	1.5
10~11	142.9	141.4	35.5	34.5	1950	54.9	2250	63.4	2500	70.4	1750	50.7	2000	58.0	2250	65.2	45	1.3	45	1.3
12~14	159.6	155.0	48.0	46.0	2200	45.8	2500	52.1	2750	57.3	2000	43.5	2250	48.9	2550	55.4	60	1.3	55	1.2
15~17	170.0	157.0	58.4	50.6	2450	42.0	2750	47.1	3100	53.1	2000	39.5	2250	44.5	2500	49.4	60	1.0	55	1.1
18~29	171.4	158.0	63.0	50.6	2250	35.7	2650	42.1	3000	47.6	1700	33.6	1950	38.5	2250	44.5	60	1.0	50	1.0
30~49	170.5	158.0	68.5	53.0	2300	33.6	2650	38.7	3050	44.5	1750	33.0	2000	37.7	2300	43.4	60	0.9	50	0.9
50~69	165.7	153.0	65.0	53.6	2100	32.3	2450	37.7	2800	43.1	1650	30.8	1950	36.4	2200	41.0	60	0.9	50	0.9
70以上	161.0	147.5	59.7	49.0	1850	31.0	2200	36.9	2500	41.9	1450	29.6	1700	34.7	2000	40.8	60	1.0	50	1.0

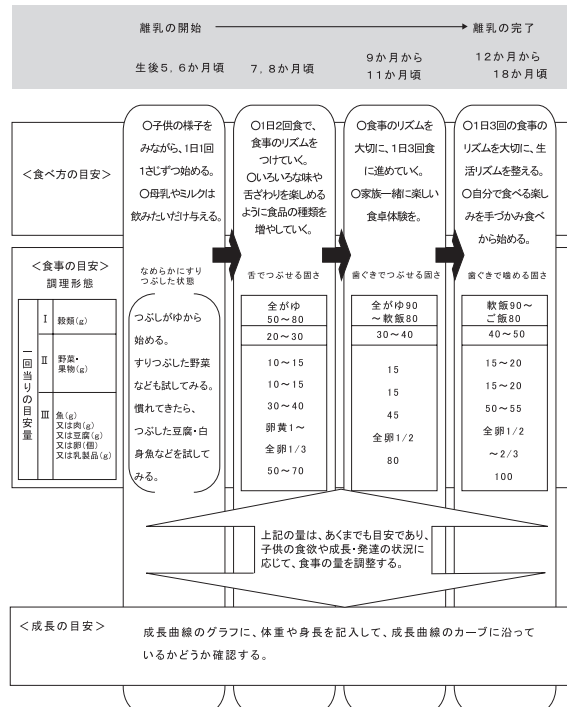
日本人の食事摂取基準[2010年版]²⁾

表2 一般調製粉乳の摂取量(健常児)

森永ドライミルク はぐくみ 月齢別摂取量¹³⁾

月齢	すりきり 1杯 = 2.6g	1回分の 重量	1日の 回数	重量 g/日	エネルギー kcal/日	たんぱく質 g/日	脂質 g/日	炭水化物 g/日
		g						
~1/2	4杯	10.4	7回	72.8	373	8.5	19.7	41.0
~1/2	4杯	10.4	8回	83.2	427	9.7	22.5	46.8
1/2~1	6杯	15.6	6回	93.6	480	11.0	25.3	52.7
1/2~1	6杯	15.6	7回	109.2	560	12.8	29.5	61.5
1~2	8杯	20.8	6回	124.8	640	14.6	33.7	70.3
2~3	10杯	26	5回	130.0	667	15.2	35.1	73.2
3~4	10杯	26	5回	130.0	667	15.2	35.1	73.2
4~5	10杯	26	5回	130.0	667	15.2	35.1	73.2
4~5	11杯	28.6	5回	143.0	734	16.7	38.6	80.5
5~6	10杯	26	4回	104.0	534	12.2	28.1	58.6
5~6	11杯	28.6	4回	114.4	587	13.4	30.9	64.4
6~9	10杯	26	3回	78.0	400	9.1	21.1	43.9
6~9	11杯	28.6	3回	85.8	440	10.0	23.2	48.3
9~12	10杯	26	2回	52.0	267	6.1	14.0	29.3
9~12	11杯	28.6	2回	57.2	293	6.7	15.4	32.2

図1 離乳食の進め方の目安¹²⁾



特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表3 肝型糖原病の食事計画¹⁴⁾

	I 型	Ⅲ、Ⅳ、Ⅹ型
エネルギー	同年齢の健常児と等しくする	同左
糖質(C):脂質(F):たんぱく質(P)の配分比(%)	70~75:15~17:10~13	55~60:25~30:15~18 (同年齢の健常児と変わらない)
使用する糖質	でんぷん、麦芽糖、グルコース	同左
制限する物質	しょ糖、果糖、乳糖摂取を炭水化物全体の5%以内にする	左記の糖を1回に大量に与えない (1g/kg以上にしない)
使用する脂質	不飽和多価脂肪酸を含む油脂(植物性)	同左
食事回数(ミルク、CSも含む)	頻回食(糖質投与は毎回等分にするよう心がける) 7~8回/日に分割する	症状、検査所見の異常が強い場合はI型と同様にする
糖原病治療ミルク	乳幼児はミルクを中心に、学童はCSを中心にする	同左
その他の注意	●ビタミン類、ミネラル類を充分に与える ●アルカリ化剤投与 ●アロプリノール投与	●ビタミン類、ミネラル類を充分に与える

※ 糖質≡炭水化物とする。 CS:コーンスターチ

表4 制限糖質と制限を必要としない糖質¹⁴⁾

使用制限を必要とする糖質		使用制限を必要としない糖質	
糖 質	多く含まれる食品	糖 質	多く含まれる食品
果 糖	果実類、はちみつ	麦芽糖	水あめ、麦芽
しょ糖	砂糖、果実類	でんぷん	穀類、いも類、とうもろこし
乳 糖	乳、乳製品、人乳		

制限糖質の計算方法

① 乳糖:ガラクトース+ブドウ糖の二糖類

乳・乳製品に含まれる糖質をすべて乳糖と考えて含有量の1/2を制限糖とする。

② 砂糖(しょ糖):ブドウ糖+果糖の二糖類

しょ糖の1/2を果糖と考え、炭水化物量の1/2を制限糖質とする。

表5 果実、乳製品等の制限糖質含有量

(100g当たり)

食品名	糖質(g)	果糖(g)	しよ糖(g)	乳糖(g)	目安量
<果実類>					
いちご(生)	7.1	3.7	0.3	0	中1粒20g
うんしゅうみかん(ふつう)	11	2.4	6.6	0	中1個80g
うんしゅうみかん(缶詰)	14.8	4.7	5.5	0	
グレープフルーツ	9	3.1	3.1	0	中1個200g
すいか	9.2	3.1	4.3	0	中1/8切れ200g
パイナップル	11.9	3.1	6.4	0	輪切り1切れ40~60g
パイナップル(缶詰)	19.8	5.8	6.7	0	
バナナ	21.4	4.8	10	0	中1本100g
ぶどう(生)	15.2	7.6	0.1	0	中30粒150g
ぶどう(干しぶどう)	76.6	38.5	Tr	0	10粒5g
もも	8.9	1.3	6.1	0	中1個170g
りんご(生)	13.1	6.8	4.1	0	中1個120g
柿(甘がき)	14.3	2.2	8.2	0	中1個140g
西洋なし	12.5	7.2	0.7	0	中1個200g
日本なし	10.4	5.3	2.2	0	中1個200g
<乳・乳製品>					
プロセスチーズ	1.3	0	0	1.3	1人分10~20g
生クリーム	3.1	0	0	3.1	小さじ1杯5g
普通牛乳	4.8	0	0	4.8	
ヨーグルト(全脂無糖)	4.9	0	0	4.9	
脱脂粉乳(スキムミルク)	53.3	0	0	53.3	大さじ1杯5g
<砂糖・甘味料類>					
上白糖	99.2	0	99.2	0	小さじ1杯3g
グラニュー糖	100	0	100	0	小さじ1杯4g
はちみつ	79.7	43.6	Tr	0	小さじ1杯7g
<穀類>					
食パン	44.4	Tr	2.6	0.6	6枚切り1枚60g
ごはん(精白米)	36.8	Tr	0.4	0	小茶碗1膳100g
うどん(ゆで)	55.6	Tr	0.2	0	1玉250g

Tr : 微量

日本食品糖質推定成分表¹⁵⁾より抜粋

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表6 アミノ酸・有機酸代謝異常症の食事療法

疾患名	食事の基準制限するアミノ酸	安定期の食事療法
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン制限食	別紙 表8-1、8-2、8-3参照
メープルシロップ尿症	分枝鎖アミノ酸制限食 (ロイシン、イソロイシン、バリン)	暫定治療指針参照 空腹時血中分枝鎖アミノ酸が2~5mg%の間に維持されるように分枝鎖アミノ酸摂取量を定める。
ホモシスチン尿症	シスチン添加低メチオニン食	暫定治療指針参照 空腹時血中メチオニン量が1.0mg%以下に保たれるように摂取メチオニン量を定める。
高チロシン血症1型	フェニルアラニン、チロシン制限食	血中チロシン濃度を200~300nmol/ml程度に維持する フェニルアラニン、チロシンの許容量は各々乳児期60mg/kg/日 年長時各々600mg/日にする報告がある。
尿素回路異常症	低たんぱく食	たんぱく質0.8~1.5g/kg/日。血中アンモニアを見ながら調整。
アルギニン血症	低たんぱく食、アルギニン制限食	
メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症	イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン制限食	乳児期はの自然たんぱく質は母乳を用いて0.5g/kg/日から開始し、臨床検査値を参考にして1.0~1.5g/kg/日を目標に漸増する。 総たんぱく質摂取量は乳児期2.0g/kg/日、幼児期1.5~1.8g/kg/日、学童期1.0~1.2g/kg/日、エネルギー、ビタミン、ミネラルは食事摂取基準に準ずる。 飢餓時間を長くしない(間食を入れる)
グルタル酸血症1型	リジン・トリプトファン制限食	十分なエネルギー摂取(100~120kcal/kg/日)と自然たんぱく質1.0~1.5g/kg/日。
イソ吉草酸血症	ロイシン制限食	低たんぱく食:イソ吉草酸を産生するのは体蛋白由来のアミノ酸が主体であり、食事療法は効果がないという見解がある。

特殊ミルク事務局. 登録特殊ミルクリスト及び成分表, その他特殊ミルクリスト及び成分表. 2011, vol.47, p. 91-112
特殊ミルク共同安全開発委員会編. タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針.
社会福祉法人恩賜財団母子愛育会, 2007, 39p.

表7 アミノ酸・有機酸代謝異常症の制限アミノ酸と特殊ミルクの種類

疾患名	食事の基準・制限するアミノ酸	使用する特殊ミルクの種類
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン制限食	フェニルアラニン除去ミルク(雪印) フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末(A-1 雪印) 低フェニルアラニンペプチド粉末(MP-11 森永)
メープルシロップ尿症	分枝鎖アミノ酸制限食 (ロイシン、イソロイシン、バリン)	ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク(雪印)
ホモシスチン尿症	シスチン添加低メチオニン食	メチオニン除去粉乳(S-26 雪印)
高チロシン血症1型	フェニルアラニン、チロシン制限食	フェニルアラニン・チロシン除去ミルク(S-1 雪印)
尿素回路異常症	たんぱく質制限食	蛋白除去粉乳(S-23 雪印) 高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ(7925-A)
アルギニン血症	たんぱく質、アルギニン制限食	アルギニン血症用フォーミュラ(8103)
メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症	イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン制限食	イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳(S-22,S-10 雪印)
グルタル酸血症1型	リジン・トリプトファン制限食	リジン・トリプトファン除去粉乳(S-30 雪印)
イソ吉草酸血症	ロイシン制限食	ロイシン除去フォーミュラ(8003 明治)

特殊ミルク共同安全開発委員会 編. 2008食事療法ガイドブック アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために.
社会福祉法人恩賜財団母子愛育会, 2008, p. 3. 改変
特殊ミルク事務局. 登録特殊ミルクリスト及び成分表, その他特殊ミルクリスト及び成分表. 2011, vol.47, p. 91-112

表8 フェニルケトン尿症(高フェニルアラニン血症の一部を含む)治療指針の第2次改訂勧告治療指針(平成24年度)¹⁷⁾

表8-1 血中Phe値の維持範囲

乳児期～幼児期前半	2～4 mg/dl (120～240 μmol/L)
幼児期後半～小学生前半	2～6 mg/dl (120～360 μmol/L)
小学生後半	2～8 mg/dl (120～480 μmol/L)
中学生以後	2～10 mg/dl (120～600 μmol/L)

表8-2 各年齢別Phe摂取量の目安

月年齢	摂取Phe量(mg/kg/日)
0～3ヶ月	70～50
3～6ヶ月	60～40
6～12ヶ月	50～30
1～2歳	40～20
2～3歳	35～20
3歳以後	35～15

註：PKUではない3ヶ月乳児で、
一日のたんぱく質摂取目安量を15g/日とすると、
それに含まれるPheは約750mgとなり、
体重を6kgとするとPhe摂取量は125mg/kg/日となる。
PKU児ではこれを70～50mg/kgまで制限する必要がある。

表8-3 治療乳摂取量の目安(g/日)

乳児期	60～100
幼児期前半(1～2歳)	100～120
幼児期後半(3～5歳)	120～150
学童期前半(6～9歳)	150～200
学童期後半およびそれ以後	200～250

表8-4 Phe除去ミルクおよび低Phe治療食品の組成

製品 (100g中)	Phe除去ミルク 配合散(雪印)	低Pheペプチド 粉末(MP-11,森永)	Phe無添加総合 アミノ酸粉末(A-1,雪印)
たんぱく質(g)	15.8	75	93.7
脂質(g)	17.1	0	0
炭水化物(g)	60.4	7.2	0
エネルギー(kcal)	458	329	375
Phe(mg)	0	280	0
チロシン(mg)	1,569	4,720	9,300

表9 メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症

安定期におけるたんぱく質摂取量の目安¹⁾

年齢	自然たんぱく質 g/kg/日	特殊ミルク g/kg/日	総たんぱく質 g/kg/日
0～12ヶ月	1.0～1.5	1.0～0.7	2.0～2.2
1～4歳	1.0～1.5	1.0～0.5	1.5～2
4～7歳	1.0～1.5	0.5～0.2	1.0～1.5
7歳以上	0.8～1.2	0.4～0.0	1.3～1.5

表10 長鎖脂肪酸代謝異常症の食事間隔の目安¹⁶⁾

年齢	食事間隔の目安
新生児期	3時間以内
6か月まで	4時間以内
1歳まで	6時間以内
3歳まで	8時間以内
4歳以上	10時間

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表11 肝型糖原病 I 型 年齢別献立例

a. 乳幼児期 (12ヶ月)

時間	献立名	食材料名	分量(g)	
6時	ミルク	糖原病フォーミュラ 昼用	28	
		コーンスターチ	10	
9時	ごはん	ごはん	30	
		みそ汁	じゃがいも 20	
			たまねぎ 10	
			みそ 5	
	納豆	挽きわり納豆	10	
		しょうゆ	1	
	ほうれん草の お浸し	ほうれん草	30	
		しょうゆ	1	
		かつお節	0	
	12時	うどん	ゆでうどん	70
たまご			15	
かつお・昆布だし			150	
しょうゆ			2	
にんじん			10	
はくさい			50	
15時	りんご	りんご	50	
	ミルク	糖原病フォーミュラ 昼用	14	
	コーンスターチ	コーンスターチ	5	
18時	ごはん	ごはん	30	
		里芋と 肉団子の煮物	さといも	30
			鶏ひき肉	30
			根深ねぎ	10
	片栗粉		2	
		しょうゆ	2	
		水あめ	2	
	茹でキャベツの サラダ	キャベツ	50	
		にんじん	10	
		マヨネーズ	5	
	21時	ミルク	糖原病フォーミュラ 昼用	28
		コーンスターチ	コーンスターチ	10
23時	ミルク	糖原病フォーミュラ 夜間用	14	
	コーンスターチ	コーンスターチ	5	
2時	ミルク	糖原病フォーミュラ 夜間用	28	
	コーンスターチ	コーンスターチ	10	

b. 学童期 (8~9歳)

時間	献立名	食材料名	分量(g)
4時	ミルク	糖原病フォーミュラ 昼用	20
		コーンスターチ	25
7時	ごはん	ごはん	100
		目玉焼き	たまご 50
			油 2
	ほうれん草の お浸し	ほうれん草	50
		しょうゆ	2
		かつお節	0
	みそ汁	じゃがいも	20
		たまねぎ	10
		みそ	5
	10時	ミルク	糖原病フォーミュラ 昼用
コーンスターチ		コーンスターチ	25
12時	サンドイッチ	食パン	60
		ハム	30
		トマト	30
		レタス	10
		キャベツ	60
		きゅうり	20
	サラダ	にんじん	15
		マヨネーズ	7
	くだもの	いちご	50
	スキムミルク	脱脂粉乳	10
入り紅茶	紅茶	100	
	水あめ	10	
15時	ミルク	糖原病フォーミュラ 昼用	20
	コーンスターチ	コーンスターチ	20
18時	ごはん	ごはん	100
		ムニエル	さけ 60
			小麦粉 2
		植物油	1
		ケチャップ	5
	白菜の お浸し	はくさい	35
	にんじん	5	
	かつお節	少々	
	しょうゆ	2	
大根の みそ汁	大根	30	
	大根の葉	5	
	みそ	10	
21時	ミルク	糖原病フォーミュラ 夜間用	20
	コーンスターチ	コーンスターチ	25
おにぎり	ごはん	70	
	焼きのり	少々	

c. 成人期 (18~29歳)

時間	献立名	食材料名	分量(g)
6時	ミルク	糖原病フォーミュラ 昼用	10
		コーンスターチ	30
8時	ごはん	ごはん	150
		目玉焼き	たまご 50
			調合油 2
	ほうれん草の お浸し	ほうれん草	80
		しょうゆ	3
		かつお節	0
みそ汁	じゃがいも	20	
	たまねぎ	10	
	みそ	5	
12時	サンドイッチ	食パン	60
		チーズ	10
		ロースハム	10
		トマト	30
		レタス	10
	サラダ	キャベツ	60
		きゅうり	20
		にんじん	15
		マヨネーズ	7
	くだもの	いちご	50
紅茶	紅茶	150	
15時	ミルク	糖原病フォーミュラ 昼用	10
	コーンスターチ	コーンスターチ	30
	脱脂粉乳	5	
18時	ごはん	ごはん	150
		ムニエル	さけ 80
			薄力粉 3
		油 3	
		トマトケチャップ	5
	白菜の お浸し	はくさい	70
		にんじん	10
		かつお節	0.3
		しょうゆ	3
	ポテトサラダ	じゃがいも	50
きゅうり		20	
たまねぎ		10	
にんじん		10	
レタス		20	
	マヨネーズ	5	
みそ汁	豆腐	30	
	ねぎ	10	
	乾燥わかめ	2	
	みそ	10	
21時	ミルク	糖原病フォーミュラ 昼用	10
	コーンスターチ	コーンスターチ	30
24時	コーンスターチ	コーンスターチ	30
	脱脂粉乳	5	
おにぎり	ごはん	50	
	焼きのり	少々	

a. 乳幼児期

ミルク

- GSD-D(昼用)
200ml×2回 6時、21時
100ml×1回 15時
- GSD-N(夜間用)
100ml×1回 23時
200ml×1回 2時

8回食

エネルギー(kcal)	1034
たんぱく質(g)	33.6
脂質(g)	16.8
炭水化物(g)	187.2
制限糖質(g)	7.1
PFC比	13:15:72

b. 学童期

ミルク

- GSD-D(昼用)
140ml×3回 早朝、午前、午後
- GSD-N(夜間用)
140ml×1回 就寝前

7回食

エネルギー(kcal)	1780
たんぱく質(g)	59.8
脂質(g)	31.3
炭水化物(g)	311.2
制限糖質(g)	13.2
PFC比	14:16:70

c. 成人期 女性

ミルク

- GSD-D(昼用)
70ml×3回 早朝、午後、夕食後

7回食

エネルギー(kcal)	1925
たんぱく質(g)	62.9
脂質(g)	36.6
炭水化物(g)	330.9
制限糖質(g)	14.9
PFC比	13:17:70

表12 PKU 年齢別献立例

a. 乳幼児期 (12ヶ月)

時間	献立名	食材料名	分量(g)
朝食	ミルク	Phe除去ミルク	25
		一般調製粉乳	12
	トースト	越後の食パン	30
昼食	ミルク	Phe除去ミルク	25
		調製粉乳	12
	じゃがいもの	じゃがいも	60
	マッシュ	バター	3
15時	くだもの	バナナ	60
夕食	ミルク	Phe除去ミルク	25
		一般調製粉乳	12
	つぶし粥	越後 米粒タイプ	15
		水	75
		のりの佃煮	1
就寝前	ミルク	Phe除去ミルク	25
		一般調製粉乳	12

b. 学童期 (8~9歳)

時間	献立名	食材料名	分量(g)		
朝食	ごはん	越後ごはん	100		
		オクラ納豆	挽きわり納豆	10	
			オクラ	10	
			低塩だしわりしょうゆ	2	
	げんたみそ汁	じゃがいも	20		
		たまねぎ	10		
		げんたみそ汁	10		
		ミルク	Phe除去ミルク	45	
			低Pheペプチド粉末 MP-11	5	
	12時	ハムサンド	越後の食パン	50	
トマト			20		
きゅうり			10		
レタス			5		
プレスハム			10		
マヨネーズ タンパク1/3			20		
ミルク		Phe除去ミルク	45		
			低Pheペプチド粉末 MP-11	5	
		15時	ミルク	Phe除去ミルク	45
				低Pheペプチド粉末	5
		りんご寒天ゼリー(果肉入り)	100		
夕食	ごはん	越後ごはん	100		
		ポテトの	じゃがいも	100	
	たまねぎ		20		
	ムニエル風		低タンパク小麦粉	3	
			バター	3	
		ケチャップ	10		
	白菜の	はくさい	70		
		煮浸し	にんじん	10	
			だしわりしょうゆ	4	
	ミルク	Phe除去ミルク	45		
		低Pheペプチド粉末 MP-11	5		

c. 成人期(18~29歳)

時間	献立名	食材料名	分量(g)	
朝食	おにぎり	越後ごはん	100	
		わかめごはん	混ぜ込みわかめ梅じそ	1
			焼きのり	0.5
	きんぴら	ごぼう	30	
		にんじん	20	
		しらたき	20	
		ごま油	2	
		しょうゆ	4	
		砂糖	4	
		みりん	2	
ごま	1			
げんたみそ汁	じゃがいも	20		
	たまねぎ	10		
	げんたみそ汁	10		
午前	ミルク	Phe除去ミルク	50	
		低Pheペプチド粉末 MP-11	10	
昼食	スパゲティ	APROTEIN スパゲティ	75	
		根深ねぎ	20	
		パプリカ 赤	20	
		にら	30	
		しょうが	3	
		植物油	4	
		オイスターソース	12	
		低塩だしわりしょうゆ	5	
		清酒	10	
		こしょう	少々	
サラダ	サラダ	レタス	30	
		トマト	30	
		きゅうり	20	
		サウザンアイランドドレッシング	15	
		粉飴	13	
15時	ミルク	Phe除去ミルク	50	
		低Pheペプチド粉末 MP-11	10	
		りんご寒天ゼリー(果肉入り)	100	
		夕食	ごはん	越後ごはん
ポテトバーグ	じゃがいも	50		
	低たんぱくミート ひき肉	30		
	たまねぎ	20		
	低タンパク小麦粉	3		
	調合油	3		
	ケチャップ	10		
	中濃ソース	7		
	キャベツ生	30		
	アスパラガス	50		
	有バター	2		
食塩	0.2			
白菜の	お浸し	はくさい	70	
		にんじん	10	
		だしわりしょうゆ	4	
就寝前	ミルク	Phe除去ミルク	50	
		低Pheペプチド粉末 MP-11	10	

a. 乳幼児期

ミルク Phe除去ミルク+調製粉乳混合 朝食、昼食、夕食、就寝前 260ml × 4回	エネルギー(kcal) 981 特殊ミルク由来 458 総たんぱく質(g) 23.8 特殊ミルク由来 15.8 脂質(g) 35.8 炭水化物(g) 143.0 フェニルアラニン(mg) 280 PFC比 10:32:58
--	--

b. 学童期

ミルク Phe除去ミルク+ 低Pheペプチド粉末 MP-11 朝食、昼食、間食、夕食 300ml × 4回	エネルギー(kcal) 1832 特殊ミルク由来 890 総たんぱく質(g) 52.3 特殊ミルク由来 43.4 脂質(g) 57.1 炭水化物(g) 283.7 フェニルアラニン(mg) 427 PFC比 11:28:61
---	---

c. 成人期 女性

ミルク Phe除去ミルク+ 低Pheペプチド粉末 MP-11 午前、午後、就寝前 330ml × 3回	エネルギー(kcal) 2019 特殊ミルク由来 786 総たんぱく質(g) 56.6 特殊ミルク由来 46.2 脂質(g) 51.8 炭水化物(g) 342.6 フェニルアラニン(mg) 479 PFC比 11:23:66
---	---

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表13 尿素回路異常症 年齢別献立例

乳児期 10ヶ月 体重 9kg

	献立名	食材料名	分量(g)
朝	ミルク	蛋白除去乳 S-23	20
		一般調製粉乳	12
昼	じゃがいもの	じゃがいも	50
	マッシュ	有塩バター	3
	ミルク	蛋白除去乳 S-23	20
一般調整粉乳		12	
夕食	ミルク	蛋白除去乳 S-23	20
		一般調製粉乳	12
就寝前	ミルク	蛋白除去乳 S-23	20
		一般調製粉乳	12

幼児期 2~3歳

	献立名	食材料名	分量(g)
朝食	おにぎり	越後ごはん	100
		ふりかけ	ふりかけ(ゆかり)
	スープ	じゃがいも	20
		たまねぎ	10
		にんじん	5
		昆布だし	100
		低塩だしわりしょうゆ	3
	ミルク	蛋白除去乳 S-23	25
		必須アミノ酸	1.7
	12時	うどん	げんたうどん
げんたつゆ			20
油揚げ			5
根深ねぎ			10
にんじん			5
ほうれんそう			10
ミルク		蛋白除去乳 S-23	25
	必須アミノ酸	1.7	
15時	ミルク	蛋白除去乳 S-23	25
		りんご寒天ゼリー(果肉入り)	100
夕食	ごはん	越後ごはん	100
		ハッシュドポテト	じゃがいも
	たまねぎ		20
	低タンパク小麦粉		3
	有塩バター		3
	植物油		2
	トマトケチャップ		10
	白菜の 煮浸し	はくさい	70
		にんじん	10
	ミルク	低塩だしわりしょうゆ	4
ミルク		蛋白除去乳 S-23	25
	必須アミノ酸	1.7	

乳児期 10ヶ月 体重 9kg

エネルギー(kcal)	695
たんぱく質(g)	6.7
	0.7g/kg/日
脂質(g)	33.3
炭水化物(g)	93.6
PFC比	4:43:53

幼児期 2~3歳

エネルギー(kcal)	1295
たんぱく質(g)	8.8
	0.7g/kg/日
必須アミノ酸	0.4g/kg/日
脂質(g)	31.9
炭水化物(g)	247.2
PFC比	3:22:75

表14 プロピオン酸血症

乳児期 10ヶ月

	献立名	食材料名	分量(g)
朝食	ミルク	特殊ミルク S-22	20
		一般調製粉乳	8
10時	ミルク	特殊ミルク S-22	20
		一般調製粉乳	8
昼食	ミルク	ほうれんそう	30
		昆布だし	10
		特殊ミルク S-22	20
		一般調製粉乳	8
15時		じゃがいも	30
		昆布だし	10
夕食	ミルク	特殊ミルク S-22	20
		一般調製粉乳	8
就寝前	ミルク	特殊ミルク S-22	20
		一般調製粉乳	8

幼児期 2~3歳

	献立名	食材料名	分量(g)	
朝食	おにぎり	越後ごはん	100	
		しらす入り	しらす干し	5
			焼きのり	0.5
	スープ	じゃがいも	20	
		たまねぎ	10	
		にんじん	5	
		昆布だし	100	
		低塩だしわりしょうゆ	3	
	ミルク	特殊ミルク S-22	25	
	12時	うどん	げんたうどん	50
げんたつゆ			20	
油揚げ			5	
にんじん			5	
ほうれんそう			10	
ミルク		特殊ミルク S-22	25	
15時	ミルク	特殊ミルク S-22	25	
		りんご寒天ゼリー(果肉入り)	100	
夕食	ごはん	越後ごはん	100	
夕食	ハッシュドポテト	じゃがいも	50	
		牛ひき肉	15	
		たまねぎ	20	
		有塩バター	3	
		植物油	3	
		トマトケチャップ	10	
	茹でキャベツの	キャベツ	70	
		サラダ	にんじん	10
			マヨネーズ タンパク1/3	5
		低塩だしわりしょうゆ	1	
ミルク	特殊ミルクS-22	25		

乳児期 10ヶ月

特殊ミルク S-22+一般調製粉乳混合	
朝食、間食、昼食、夕食、就寝前 200ml×5回	
エネルギー(kcal)	695
総たんぱく質(g)	18.1
	2.0g/kg
特殊ミルク由来たんぱく質	12
	1.3g/kg
自然たんぱく質	6.1
	0.7g/kg
脂質(g)	28.4
炭水化物(g)	93.9
PFC比	10:36:54

幼児期 2~3歳

特殊ミルク S-22+一般調製粉乳混合	
朝、昼食、間食、夕食 170ml×4回	
エネルギー(kcal)	1317
総たんぱく質(g)	23.1
	2.8g/kg
特殊ミルク由来たんぱく質	12
	0.9g/kg
自然たんぱく質	11.1
	0.9g/kg
脂質(g)	34
炭水化物(g)	234.2
PFC比	7:23:70

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表15 脂肪酸代謝異常症 VLCAD欠損症 年齢別献立例

乳児期 10ヶ月

	献立名	食材料名	分量(g)	
4時	ミルク	MCTミルク	14	
8時	ミルク	MCTミルク	14	
朝食	おかゆ	全かゆ	50	
		しらす干し	10	
	みそ汁	じゃがいも	20	
		たまねぎ	10	
		みそ	3	
	ほうれん草のお浸し	ほうれん草	30	
		しょうゆ	0.5	
		かつお節	0.2	
	12時 昼食	うどん	ゆでうどん	50
			鶏肉・ささ身	20
かつお・昆布だし			100	
しょうゆ			1	
はくさい			30	
にんじん			5	
ミルク		MCTミルク	7	
15時 間食	煮りんご	りんご	50	
		砂糖	1	
	ミルク	MCTミルク	14	
19時 夕食	おかゆ	全かゆ	50	
		豆腐の煮物	木綿豆腐	40
			たまねぎ	10
			しょうゆ	1
			砂糖	1
	茹でキャベツのお浸し	キャベツ	30	
		にんじん	5	
		しょうゆ	1	
	ミルク	MCTミルク	14	
	24時	ミルク	MCTミルク	14

幼児期 2~3歳

時間	献立名	食材料名	分量(g)	
7時 朝食	ごはん	ごはん	80	
		目玉焼き	たまご 50 食塩 0.1	
	ほうれん草のお浸し	ほうれん草	ほうれん草 50	
		しょうゆ	しょうゆ 2	
		かつお・削り節	かつお・削り節 0.1	
	みそ汁	じゃがいも	じゃがいも 20	
		たまねぎ	たまねぎ 10	
		みそ	みそ 5	
	10時	ミルク	MCTミルク	21
			ポーロ	ポーロ 15
12時 昼食	ごはん	ごはん	100	
		豆腐の煮物	木綿豆腐	木綿豆腐 30
	しめじ		しめじ 60	
	こまつな		こまつな 20	
	しょうゆ		しょうゆ 15	
	砂糖		砂糖 50	
	ブロッコリー	ブロッコリー 30		
	オイスターソース	赤ピーマン 5		
	和え	かき油	かき油 3	
		しょうゆ	しょうゆ 1	
もも・缶詰		もも・缶詰 50		
15時 間食	ミルク	MCTミルク	21	
19時 夕食	りんごゼリー(果肉入り)	りんごゼリー(果肉入り)	50	
24時	ごはん	ごはん	80	
		たらの	たら(切り身) 50	
	ホイル焼き	たまねぎ	たまねぎ 10	
		にんじん	にんじん 5	
		トマケチャップ	トマケチャップ 5	
	白菜の煮浸し	はくさい	はくさい 35	
		にんじん	にんじん 5	
		かつお節	かつお節 0.3	
		しょうゆ	しょうゆ 2	
	みそ汁	さといも	さといも 20	
大根		大根 15		
大根の葉		大根の葉 5		
24時	ミルク	MCTミルク	21	

乳児期 10ヶ月

エネルギー(kcal)	662
たんぱく質(g)	25.2
脂質(g)	22.0
MCT 15.8g MCT以外 6.2g	
LCTエネルギー比率(%)	8.4%以下
炭水化物(g)	91
PFC比	15:30:55

幼児期 2~3歳

エネルギー(kcal)	1346
たんぱく質(g)	40.7
脂質(g)	24.5
MCT 15.8g MCT以外 6.2g	
LCTエネルギー比率(%)	7.7%以下
炭水化物(g)	241.2
PFC比	12:16:72

★ 小児慢性腎臓病

1) 小児慢性腎臓病食事療法の背景

小児一般において栄養は成長および発達に不可欠な因子である。成人領域では、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) に対するたんぱく制限による腎保護効果・透析導入延長効果が言われて久しいが、近年否定的な報告も出され^{1)・2)}、いまだ議論のあるところである。成人と異なり成長・発達がある小児CKDでは厳しい食事制限は推奨されず、また集団生活の中で他児ならびに同胞との差別化を避けるためにも、基本的に健常児と同等の食事摂取を行う。また、腎不全症状としての味覚障害や嘔気により固形物摂取が進まず、幼児期になっても乳汁 (母乳もしくは一般調製粉乳) に栄養を依存することが多々あり^{3)・4)・5)}、幼児期まで乳汁や離乳食を併用した食事療法が必要になることがある。

2) 本ガイドラインの概略

この項では CKDの中でも特に末期腎不全 (CKD stage 5, 5D) を対象に、上述の背景のもと小児慢性腎臓病の食事療法 (エネルギー、たんぱく、塩分、カリウム、リン) について解説する。基本方針は、健常児と同等の食事摂取を行い食事制限は行わないこととし、なかでもエネルギー摂取不足とたんぱく過剰摂取に留意する。表1に小児のCKD stage診断基準を示す。

3) 各栄養素について

① エネルギー

エネルギー不足が成長・発達障害に直結するため、健常児と同等のエネルギー摂取を目標とする (II - F. 表1、52頁参照)。目標とするエネルギーを摂取できない患児に対しては支持療法 (経管栄養・胃瘻による強制栄養、エネルギー補助食品) を検討する。CKD及びCKD stage 5Dの患者では十分なエネルギー摂取ができない事が多く、特に2歳未満のCKD stage 5Dではほとんどの患者が経管栄養による摂取を必要とする。この場合、後述する理由で低カリウム・中リンフォーミュラ (明治8806ミルク[®]、ナトリウム 27 mEq/L、リン 24 mg/dL; 以下 8806ミルク と記載) の使用が一般的である。腹膜透析の場合、腹膜透析液から吸収されるエネルギーを加味し、エネルギー過剰を避ける。

② たんぱく

小児では、エネルギー不足をきたさない程度のたんぱく制限による腎機能障害の進行抑制効果は示されていない。そのため原則としてたんぱく制限は行わない。

6か月未満のCKD患児はほとんどが乳汁で栄養される。一般調製粉乳のたんぱく/エネルギー比 (P/E比) は10%前後であり、食事摂取基準の遵守は母乳以外では達成困難となるが、基本はエネルギーの十分な摂取を優先すべきである。また一般家庭での食事でのP/E比は14-15%程度であり、健常児の基準である「日本人の食事摂取基準」で推奨されている同比8%達成のためにでさえ、治療用特殊食品 (疾患の治療のためにたんぱく質等、食品の成分を特殊に調整した食品) としての低たんぱく食品の使用が必要となる。そのため高窒素血症、高リン血症、代謝性アシドーシスなどの検査所見をみながらたんぱく過剰摂取を避けることを基本とし、家庭で調理可能なP/E比10%程度を目標とする。基本的には日本人食事摂取基準に示される年齢別たんぱく摂取量 (II - F. 表1、52頁参照) を下回らないように調整する。たとえ10%でもP/E比を下げると一般食とかなり異なるため、食欲の低下による熱量摂取不足、他人 (兄弟、給食) と異なる食事での心理的影響がありサポートが必要である。

③ 塩分

小児CKDの原因疾患で最も多い先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of kidney and uri-

nary tract: 以下CAKUT)は、腎からの塩分喪失を特徴とする。そのため塩分制限は悪影響(慢性脱水、成長障害)を及ぼしかねないので、基本的に行わない。自らの意思で塩分摂取が不可能な乳汁栄養児においては、母乳および一般調製粉乳のナトリウム濃度が低値(5-10 mEq/L)であるため、8806ミルク[®](ナトリウム 27 mEq/L)使用による塩分補給が不可欠である。

CAKUT患児であっても尿量が減少し、循環血液量過多(高血圧、浮腫)が見られる場合には幼少児3 g/日未満、年長児6 g/日未満を目安に塩分制限を指導する。

④カリウム

小児CKD患者に対するカリウム摂取量の目安は存在しない。高カリウム血症を認める患児にはカリウム制限食の指導を行う(具体的な献立参照)。年長児に比べ乳汁で栄養されている乳児では、一般調製粉乳に含まれるカリウム摂取量が腎不全患児にとっては過量となるためカリウム摂取が増加し、一般調製粉乳では特に高カリウム血症になりやすい。母乳でない場合には、カリウムの少ない8806ミルク[®]の摂取が必要である。

⑤リン

リンはたんぱく質に多く含まれる。基本的には、たんぱく制限を行わない小児ではリン制限も行わない。ただし、高窒素血症や高リン血症を認める際にはたんぱくおよびリンの過剰摂取を避ける。リン摂取自体の目標値は存在しないが、リン含有量の多い食品を避ける指導を行う(具体的な献立参照)。乳汁中のカルシウム/リン比が重要である。腎機能障害による高リン血症予防のための低リンフォーミュラ(明治720ミルク[®])、低カリウム・低リンフォーミュラ(明治8110ミルク[®])、低たんぱく・低ミネラルフォーミュラ(明治801ミルク[®])、低リン乳(森永乳業MM-5ミルク[®])の低リンミルク使用は、容易に低リン血症、高カルシウム血症を起こす。そのため、適正なバランスを検討したものが8806ミルク[®]である。明治8806ミルク[®]、一般調製粉乳、母乳の成分表はII-F表2(52頁)を参照のこと。牛乳では容易に高リン血症を引き起こす。

⑥食事計画

表2, 3, 4にそれぞれ具体的な食事計画、小児CKD(幼児)の食事栄養素例、実際の献立例を示す。

4) カリウム制限指導のポイント

- ・たんぱく質の多い食品はカリウムが多いので、指示量を守る。
- ・カリウムは調理上の工夫で減らすことができる。カリウムの多い食品(野菜・芋類・種実類・海そう類・乾物等)は、調理上の工夫の他にカリウムの少ない食品に替えたり、量を少なくして食べる。
 - * 芋類や野菜は小さく切り、ゆでこぼす。
 - * 生野菜は小さく切って水にさらす。
 - * 生果物は缶詰に替える(シロップは捨てる)。

5) リン制限指導のポイント

- ・たんぱく質の多い食品はリンが多いので、指示量を守る。
- ・リンの多い食品(乳製品・卵黄・レバー・うなぎ等)は過剰摂取を避ける。
- ・加工食品は保存料としてリン化合物が多く含まれているので、できるだけ使用しないようにする。

6) リン摂取を少なくする8つのポイント

- ・卵(特に卵黄)は、1日1~2個程度にする
- ・牛乳や乳製品(ヨーグルト・チーズ)は控えめにする
- ・内臓ごと食べる魚類(ししゃも・小魚等)を減らす
- ・レバー(牛・豚・鶏)などのリンの多い食品を控える
- ・ハム、ベーコン、小魚佃煮、煮豆などを控える

- ・種実類（アーモンド・ごま等）を食べ過ぎないようにする
- ・加工食品（缶詰・練り製品等）にはリン酸塩が添加されているので注意する

参考文献

- 1) Menon V, Kopple JD, Wang X et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 208-217
- 2) Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V et al. Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 1052-61
- 3) Honda M, Kamiyama Y, Kawamura K et al. Growth, development and nutritional status in Japanese children under 2 years on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9: 543-548
- 4) Mak RH, Cheung W, Con RD et al. Orexigenic and anorexigenic mechanisms in the control of nutrition in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 427-431
- 5) Mak RH, Cheung WW, Zhan JY et al. Cachexia and protein-energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 173-181

表1 小児のCKD stage診断基準

Stage*	糸球体濾過量 (mL/min/1.73m ²)
1	90 ≤
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

*透析を受けている場合にはD(dialysis)を、移植を受けている場合にはT(transplantation)を付記する

表2 具体的な食事計画

年齢	食事計画案
0-5 か月	案1 8806 ミルク* 100 mL x 8 回, 130 mL x 6 回など ナトリウム, カリウム, リンの値により, 適宜一般乳との併用を行う。
6-8 か月	案1 8806 ミルク* 150 mL x 6 回, 180 mL x 5 回など ナトリウム, カリウム, リンの値により, 適宜一般乳との併用を行う。 案2 離乳食 2 回 + 8806 ミルク* 100 mL x 6 回/120mL x 5 回
9-11 か月	案1 8806 ミルク* 200 mL x 5 回, 250 mL x 4 回など ナトリウム, カリウム, リンの値により, 適宜一般乳との併用を行う。 案2 離乳食 3 回 + 8806 ミルク* 100 mL x 5 回/120mL x 4 回
1-2 歳	案1 8806 ミルク* 250 mL x 5 回, 350 mL x 4 回など ナトリウム, カリウム, リンの値により, 適宜一般乳との併用を行う。 案2 離乳食 3 回 + 8806 ミルク* 150 mL x 4 回, 200 mL x 3 回 案3 下記 幼児食 1 の 1/2 量 + 8806 ミルク* 150 mL x 4 回, 200 mL x 3 回 案4 下記 幼児食 1
3-5 歳	案1 下記 幼児食 1 の 2/3 量 + 8806 ミルク* 200 mL x 4 回, 250 mL x 3 回 案2 下記 幼児食 1 の全量 + 8806 ミルク* 150 mL x 3 回, 200 mL x 2 回 案3 下記 幼児食 2

*母乳栄養も可能である。ただし一般調製粉乳同様、8806ミルクに比しナトリウム含有量が少ないため、完全母乳栄養を行う場合にはナトリウム欠乏に留意し、必要に応じて塩化ナトリウムの付加を行う。

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表3 小児CKD（幼児）の食事栄養素例

		エネルギー (kcal)	たんぱく質 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)	その他の栄養素
幼児食 1 (1-2 歳)	常食	1100	40	30	170	
	透析前 (保存期)	1200	20	30	210	
	血液透析	1200	30	35	190	食塩 3g
	腹膜透析	1000	40	30	140	リン 700mg
幼児食 2 (3-5 歳)	常食	1400	55	40	205	
	透析前 (保存期)	1400	25	35	250	
	血液透析	1600	40	50	250	食塩 4.5g
	腹膜透析	1300	50	35	195	リン 600mg

表4 幼児食1（1-2歳児対象）の実際の献立例

栄養量	食種	一般食	透析前(保存期) (たんぱく調整食)	血液透析 (たんぱく食塩調整食)	腹膜透析 (エネルギー・リン制限食)
エネルギー (kcal)		1117	1244	1197	1013
たんぱく質(g)		42.6	21.8	29.8	35.0
脂質 (g)		26.9	42.9	42.2	19.9
炭水化物(g)		173.6	197.5	170.5	171.8
カルシウム (mg)		1811	1335	1253	1519
リン (mg)		749	360	505	549
食塩 (g)		5.0	4.2	2.5	4.8
水分 (g)		878	675	490	809
朝食		米飯 100g 味噌汁100ml 卵とじ(卵25)	低蛋白飯※130g 味噌汁 100ml いり卵(卵20)	米飯 100g *** いり卵(卵30)	米飯 100g 味噌汁100ml 卵とじ(卵25)
		ほうれん草浸し 30g	ほうれん草浸し 30g	ほうれん草浸し 30g	ほうれん草浸し 30g
		牛乳 100ml	***	***	***
昼食		ロールパン 45g ハチミツP 15g 魚ムニエル (白身魚35g)	低蛋白パン 50g ハチミツP 15g 魚ムニエル (白身魚20g)	低蛋白パン 50g ハチミツP 15g 魚ムニエル (白身魚35g)	ロールパン 45g ハチミツP 15g 魚ムニエル (白身魚35g)
		茹でキャベツ 15g	茹でキャベツ 15g	茹でキャベツ 15g	茹でキャベツ 15g
		中濃ソースP 5g	中濃ソースP 5g	中濃ソースP 5g	中濃ソースP 5g
		トマト 20g	トマト 20g	トマト 20g	トマト 20g
		飲ヨーグルト125ml ***	オレンジジュース100ml フルーツ缶 30g	飲ヨーグルト125ml フルーツ缶 30g	乳酸菌飲料100ml 果物(イチゴ) 40g
おやつ		ホットケーキ 26g メープルマーガリン付	ホットケーキ 26g メープルマーガリン付	ホットケーキ 26g メープルマーガリン付	ホットケーキ 26g メープルマーガリン付
夕食		米飯 100g 味噌汁100ml ハンバーグ (牛モモ15g 豚カタ15g)	低蛋白飯 130g 味噌汁100ml ハンバーグ (牛バラ15g 豚バラ15g)	米飯 100g *** ハンバーグ (牛バラ15g 豚バラ15g)	米飯 100g 味噌汁100ml ハンバーグ (牛モモ15g 豚カタ15g)
		ハンバーグソース 15g	ハンバーグソース 15g	ハンバーグソース 15g	ハンバーグソース 15g
		ブロッコリーソテー 20g	ブロッコリーソテー 20g	ブロッコリーソテー 20g	ブロッコリーソテー 20g
		野菜煮物 35g	野菜煮物 35g	野菜煮物 35g	野菜煮物 35g
		果物(ミカン)40g	果物(ミカン)20g	果物(ミカン)20g	果物(ミカン)40g

※低たんぱく飯: 1/12.5越後ごはん 100g当たりたんぱく質0.2g(普通の米飯の1/12.5量)

★ 小児難治性てんかんに対するケトン食療法

はじめに

ケトン食とは体内でケトン体が多く産生されるように考案された食事であり、従来から行われている古典的ケトン食以外にも、MCTケトン食、修正アトキンス食、低グリセミック指数食など様々な変法が開発されている。本項ではケトンフォーミュラ[®]を用いることの多い古典的ケトン食について説明する。

1) 1日摂取エネルギー量とケトン比の設定

古典的ケトン食を行う際、食事内容を決めるのに重要なのは1日摂取エネルギー量とケトン比である。1日摂取エネルギー量は年齢、体重、運動能等から必要量を決定する。古典的ケトン食の場合、1日摂取エネルギー量を1日あたり摂取すべきエネルギー必要量の75～90%に制限するが、制限を加えない修正法でも十分な効果は期待できる。ケトン比とは、摂取する[脂質]:[炭水化物+タンパク質]の重量比である¹⁾。古典的ケトン食では通常3:1～4:1に設定する。1.5:1～2:1、と制限を緩めたケトン比で行う修正法もある。ちなみに一般的な食事のケトン比はおおよそ0.3:1である²⁾。

2) 導入方法

導入初期に重度の低血糖、脱水、代謝性アシドーシスなどの副作用が起こる可能性があるため、入院にて導入を行うことが望ましい。従来の古典的ケトン食は36～48時間の絶食期間を設け、その後3:1～4:1のケトン食を1日の目標摂取カロリーの1/3の量から開始し翌日には2/3に、その翌日には全量摂取する。1日摂取エネルギー量、水分量は年齢、体重、運動能等から必要量を決定する。また絶食期間を設けず、開始日から1日の目標摂取エネルギー量を摂取しケトン比を1:1から2:1、3:1と徐々に上げていく方法もある³⁾。

3) 継続期間中の注意点

①ケトン体のモニタリング

ケトン食療法中は家庭ではテストテープを用いて尿中のケトン体をモニタリングする。病院では定期的に血清ケトン体（βヒドロキシ酪酸、アセト酢酸）を測定する。食事療法が適切に行えているかどうかの判断材料になる。

②サプリメント

ケトン食は栄養学的にはかなり偏った食事である。したがって、種々の微量元素が欠乏する可能性がある。一般的には、鉄、銅、亜鉛、セレン、マグネシウム、カルシウム、リン、水溶性ビタミン類が不足することが多いため、定期的なモニタリングの上、これらをサプリメントで補う。バルプロ酸を併用中の場合はカルニチンも不足する可能性があり補充が必要である。また、尿酸結石の副作用を予防するために、クエン酸を内服し尿のアルカリ化を図る⁴⁾。

③併用薬処方の際の注意

抗てんかん薬も含め、併用薬はなるべく糖質含量の少ないものの方が望ましい。同じ成分でも剤型によって糖質含量が異なり、一般的にはシロップ>ドライシロップ>細粒>錠剤の順に糖質含量が多い（例外もある）。シロップ剤は原則用いない方が良い。薬に含まれる糖質の量については、公表されているものもある⁵⁾が、不明な場合は一般的に糖質含量が少ない錠剤を粉碎して用いるとよい。また、小児で1回の投薬量が少ない場合、薬局で薬剤師が正確に計量・分包するために乳糖等の賦形剤を添加して調合することが多いので、担当医は薬剤師にも糖質を添加しないように伝えておく必要がある。

4) 年齢別の献立作成例

ケトンフォーミュラ[®]（817-B、明治）はケトン食用に調整された粉末ミルクであり、通常の粉ミルクと比べて炭水化物が非常に少なく、脂質が豊富である。そのまま白湯に溶解するだけでケトン比3:1のケトン食用ミルクになる。また代謝過程でカルニチンを必要としない中鎖脂肪酸が豊富に含まれている点が海外のケトン食用ミルク（Ketocal[®]、Ketonia[®]）と異なる特徴である（表1）。乳児や経管栄養児はケトンフォーミュラ[®]を中心に献立を組み立てる。

①乳児期および経管栄養児

ケトンフォーミュラ[®]をベースに容易に作成できる。ケトン比3:1の場合はケトンフォーミュラ[®]を白湯に溶解するだけでよい。溶解量は1日摂取カロリー、水分量から計算する。例えば1回150ml、1日5回哺乳する児に1日約600kcalの3:1ケトン食を行う場合、1回のミルクはケトンフォーミュラ（7.41 kcal/g）16gを150mlの白湯に溶解すればよい。ケトン比が3:1以下（2:1、1:1など）の場合ケトンフォーミュラ[®]に通常ミルクを混ぜて作成する。年長の経管栄養児の場合、ケトンフォーミュラ[®]に経腸栄養剤を混ぜてもよい。ケトン比が3:1以上（4:1など）の場合はケトンフォーミュラ[®]にマクトンオイル[®]や生クリームを足す。なお、ケトンフォーミュラの代わりにKetonia[®]（ケトン比4:1）、Ketocal[®]（ケトン比3:1または4:1）など海外のケトン食用ミルク（溶解した状態で紙パックに包装）を輸入して用いることもできるが、手続きが煩雑で送料も含めると高価である。表1にケトン食用特殊ミルク（ケトンフォーミュラ[®]、Ketonia[®]、Ketocal[®]）およびケトン比を加減するために混合する通常ミルク、栄養剤、オイルの100kcalあたりの栄養組成を、また表2にケトン比別に100kcal当たりのケトン食用特殊ミルクと、通常ミルク、栄養剤、オイルの組み合わせ例を示す。

②離乳食摂取児

離乳食期は食事形態が変化して行くため、ケトン食を行いにくい時期である。離乳食初期には、野菜や豆腐、白身魚をだしやスープで柔らかく煮てすりつぶしたものやプレーンヨーグルトにオイルや生クリーム、ケトンフォーミュラ[®]を混ぜる。さらに固ゆで卵黄、肉類、赤身魚、マヨネーズなど、使える食材を増やしていく。初期の献立例（1食分）を表3および図1に示す。離乳食後期になれば、③で後述するケトン食用の固形食などをミルサー、フードプロセッサー、ミキサーなどで適当な形状に粉砕して利用できる。オイル、生クリーム、ケトンフォーミュラ[®]などの脂質を多く含むものを混ぜると、一定のとりみが得られる。さらにとりみをつける必要がある場合はおおばこの種皮エキス[®]など炭水化物（澱粉）を含まないとりみ剤を利用するとよい。

なお、離乳食期は離乳食だけでは栄養として不十分であり、ミルクとしてケトンフォーミュラ[®]を同時に摂取する必要がある。

③幼児期以降（固形食経口摂取児）

ケトンフォーミュラ[®]は固形食の食材としてお好み焼き、ピザ、クッキー、ケーキなどの生地に用いることもできる。ケトンフォーミュラ[®]以外の食材はなるべく脂質含有量が多く炭水化物含有量の少ない食材を選ぶ。マヨネーズ、バター、サラダ油などを味付けに使うことで脂質摂取量を増やすことができる。表4／図2、表5／図3にケトンフォーミュラを用いた献立例としてお好み焼き、焼き魚を載せる⁶⁾。なお、食物繊維は消化吸収されないため、炭水化物に含めずに計算してよい。

参考文献

- 1) 藤井達哉 編. ケトン食の基礎から実践まで 2011 診断と治療社 p. 7～p. 12
- 2) Kossoff EH et al. The modified Atkins diet. *Epilepsia* 2008; 49(suppl. 8): 37-41
- 3) Kossoff EH et al. Ketogenic diets. *Treatment for epilepsy and other disorders*. 5th ed. 2011 demosHEALTH.

- 4) Kossoff EH et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009; 50: 304-317
- 5) 藤井達哉 編. ケトン食の基礎から実践まで 2011 診断と治療社 p. 175-p. 196
- 6) 藤井達哉 編. ケトン食の基礎から実践まで 2011 診断と治療社 p. 121, 126

図 1



図 2



図 3



表1 各種ミルク/栄養剤 100kcalあたりの栄養組成

商品名	製造会社	炭水化物	タンパク質	脂質	ケトン比	脂質分画	
						長鎖脂肪酸	中鎖脂肪酸
ケトンフォーミュラ	明治乳業	1.2 g	2.0 g	9.7 g	3:1	45 %	55 %
Ketonia	NamYang(韓国)	0.8 g	1.7 g	10.0 g	4:1	100 %	0 %
Ketocal (3:1)	NUTRICA(米国)	1.0 g	2.2 g	9.7 g	3:1	100 %	0 %
Ketocal (4:1)	NUTRICA(米国)	0.4 g	2.1 g	10.0 g	4:1	100 %	0 %
ほほえみ	明治乳業	11.4 g	2.2 g	5.1 g	0.38:1	100 %	0 %
ラコールNF配合経腸用液	大塚製薬	15.6 g	4.4 g	2.2 g	0.11:1	100 %	0 %
エンシュア・リキッド	アボット	13.7 g	3.5 g	3.5 g	0.2:1	100 %	0 %
マクトンオイル	キッセイ薬品	0 g	0 g	11.1 g	-	85 %	15 %

表2 ケトン比別、約100kcal当たりのミルク/栄養剤の組み合わせ例

ケトン比	1:1	1.9:1	2:1	2.1:1	3:1	3.2:1	3.8:1	4:1
ケトンフォーミュラ [®]	8 g	12 g	12 g	12 g	14 g	-	11 g	-
ほほえみ [®]	8 g	3 g	-	-	-	1 g	-	-
ラコールNF配合経腸用液 [®]	-	-	8 ml	-	-	-	-	-
エンシュア・リキッド [®]	-	-	-	8 ml	-	-	-	-
マクトンオイル [®]	-	-	-	-	-	-	2 g	-
Ketonia [®]	-	-	-	-	-	80 ml	-	83 ml
エネルギー	100 kcal	104 kcal	97 kcal	97 kcal	104 kcal	101 kcal	100 kcal	100 kcal
タンパク質	2.1 g	2.1 g	2.2 g	2.1 g	2.1 g	1.7 g	1.7 g	1.7 g
脂質	7.8 g	9.4 g	8.8 g	8.9 g	10.1 g	9.9 g	9.9 g	10.0 g
炭水化物	5.3 g	2.8 g	2.3 g	2.2 g	1.2 g	1.4 g	1.0 g	0.8 g

ケトンフォーミュラ[®]、ほほえみ[®]は粉末で、溶解するのに用いる白湯の量は、摂取水分量から決定する。溶解する濃さが変わってもケトン比は変化しない。

表3 離乳食初期の作り方

献立名	材料名	分量(g)
1)豆腐煮オイル入り	絹豆腐	7
	だし	10
	マクトンオイル®	1
2)キャベツの煮物	キャベツ	10
	だし汁	10
	マクトンオイル®	2
3)白身魚のミルク煮	カレイ	5
	だし汁	2
	ケトンフォーミュラ®	10
	マクトンオイル®	3
エネルギー(kcal)		80
タンパク質(g)		1.8
脂質(g)		7.7
炭水化物(g)		0.8
ケトン比		3:1

離乳食初期の1食分3皿。

- 1) だし汁で煮込んだ絹豆腐をすりつぶし、マクトンオイル®を加える。
- 2) だし汁で煮込んだキャベツをすりつぶし、マクトンオイル®を加える。
- 3) だし汁で煮込んだカレイをすりつぶし、ケトンフォーミュラ®とマクトンオイル®を加える。

表4 お好み焼き

ケトン比	1:1	2:1	3:1
ケトンフォーミュラ®	20	20	20
だし汁	20	20	20
ながいも	20	10	-
豚肉(バラ・スライス)	10	30	20
竹輪	5	-	-
鶏卵	20	20	20
キャベツ	150	100	50
もやし	-	-	30
濃口しょうゆ	1	1	1
蒸し中華めん	20	-	-
コーンサラダ油	2	2	2
お好みソース	10	10	-
濃口しょうゆ	-	-	5
花かつお	少々	少々	少々
青のり	少々	少々	少々
マヨネーズ(全卵)	7.5	10	15
マクトンオイル®	7.5	10	15
エネルギー(kcal)	463	524	535
タンパク質(g)	11	12	10
脂質(g)	36	48	53
炭水化物(g)	25	12	7

ケトンフォーミュラ®、だし汁、ながいも、鶏卵を混ぜ合わせて生地にする。キャベツ、竹輪、もやしなどを生地に混ぜてフライパンにしき、豚肉をのせて焼く。ソースはお好みソースまたは濃口しょうゆを使用。マクトンオイル®とマヨネーズを混ぜて作ったケトン食用マヨネーズをかけて出来上がり。(文献5)より一部抜粋、改変)

表5 焼き魚のタルタルソース

ケトン比	1:1	2:1	3:1
さけ	40	40	-
さば	-	-	40
食塩	少々	少々	少々
白こしょう	少々	少々	少々
バター	2	2	2
たまねぎ	10	15	10
鶏卵	-	-	10
マヨネーズ(全卵)	12.5	15	15
日清MCTオイル [®]	12.5	15	15
三度豆	20	30	-
食塩	少々	少々	-
さつまいも	40	-	-
プチトマト	0	15	-
エネルギー(kcal)	323	316	344
タンパク質(g)	10	10	10
脂質(g)	25	30	34
炭水化物(g)	15	5	2

(1)魚の調理:さけ(さば)は塩こしょうし、10分程おいておく。天板にバターを塗り、さけ(さば)をのせ、200℃のオーブンで7～8分焼く。(2)タルタルソースの作成マヨネーズとMCTオイル[®]を混ぜて、MCTマヨネーズを作る。たまねぎをみじん切りにし、水にさらして水分をとり、MCTマヨネーズと混ぜ合わせてタルタルソースを作る。(3)つけあわせ(ケトン比1:1、2:1で使用)さつまいもはふかし、三度豆はゆでて4cmに切り添える。(文献5)より一部抜粋、改変)

-
- **研究協力者**／北川 照男 東京都予防医学協会 理事長
- 松田 一郎 北海道療育園医療顧問
- 青木 菊麿 総合母子保健センター研究開発部長
- 大和田 操 東京都予防医学協会代謝研究部 部長
- 碓井 ひろみ 日本大学医学部小児科研究医員
- 徳原 大介 大阪市立大学小児科講師
- 長谷川 有紀 島根大学小児科助教
- 山田 健治 島根大学小児科助教
- 小林 弘典 島根大学小児科助教
- 濱田 陸 東京都立小児総合医療センター腎臓内科
- 宮澤 誠子 東京都立小児総合医療センター栄養科
- 高田 美雪 滋賀県立小児保健医療センター栄養指導科
- 岩本 佳恵 女子栄養大学短期大学部
- 三戸 節子 元東北大学医学部附属病院
- 小沼 敏二 駿河台日本大学病院栄養科 技術長
- 塚田 定信 大阪市立大学附属病院 保健副主幹
- 木下 和子 総合母子保健センター 特殊ミルク事務局
- 金子 哲夫 株式会社明治 研究本部食機能科学研究所参与
- 大島 幸裕 株式会社明治 研究本部小田原工場参与
- 木ノ内 俊 株式会社明治 研究本部食機能科学研究所栄養研究部
- 吉岡 俊満 雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所所長
- 伊賀 由則 雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所
- 小山 忠義 雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所
- 高瀬 光徳 森永乳業株式会社 取締役
- 武田 安弘 森永乳業株式会社 栄養科学研究所所長
- 和泉 裕久 森永乳業株式会社 栄養科学研究所栄養機能研究部副主任
-

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

～先天代謝異常症から内分泌、腎、消化器、神経疾患まで～

平成25年3月 発行

平成24年度 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳(特殊ミルク)の
効果的な使用に関する研究(H24-特別-指定-026)J

- **研究代表者** / 大浦 敏博 仙台市立病院小児科
東北大学大学院医学系研究科非常勤講師
- **研究分担者** / 岡野 善行 兵庫医科大学非常勤講師
- 山口 清次 島根大学医学部小児科教授
- 重松 陽介 福井大学医学部教授
- 高柳 正樹 千葉県こども病院副院長
- 濱崎 祐子 東邦大学医療センター大森病院小児腎臓学講座講師
- 藤原 幾磨 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野准教授
- 虻川 大樹 宮城県立こども病院総合診療科部長
- 熊田 知浩 滋賀県立小児保健医療センター小児科医長
- 金森 豊 国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科医長
- 佐藤 智英 女子栄養大学短期大学部准教授