

201205033A (資料有り)

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大浦敏博

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告

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

大浦敏博 1

II. 分担研究報告

1. 特殊ミルクを用いた糖質代謝異常症の治療法の改良・開発

大浦敏博 17

2. 特殊ミルクを用いたアミノ酸代謝異常症の治療法の改良・開発

岡野善行 25

3. 特殊ミルクを用いた有機酸代謝異常症の治療法の改良・開発、海外の情報収集

山口清次 37

4. 特殊ミルクを用いた脂肪酸代謝異常症の治療法の改良・開発

重松陽介 48

5. 特殊ミルクを用いた尿素回路異常症の治療法の改良・開発

高柳正樹 54

6. 特殊ミルクを用いた腎疾患の治療法の改良・開発

濱崎祐子 61

資料1: 小児慢性腎臓病の食事療法ガイドライン 67

7. 特殊ミルクを用いた内分泌疾患の治療法の改良・開発

藤原幾磨 73

8. 特殊ミルクを用いた消化器疾患の治療法の改良・開発

虻川大樹 80

9. 特殊ミルクを用いた神経疾患の治療法の改良・開発

熊田知浩 89

資料2: ケトン食療法の食事療法ガイドライン 105

10. 特殊ミルクを用いた小児外科疾患の治療法の改良・開発	
金森 豊	111
11. 先天代謝異常症の食事療法ガイドラインの作成	
佐藤智英	115
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	137
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	143
Ⅴ. 班構成員名簿	225

I . 総括研究報告

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、東北大学大学院医学系研究科非常勤講師）

研究要旨

1980 年（昭和 55 年）に、先天性代謝異常児の健全育成のために開始された特殊ミルク供給事業は国の補助と乳業メーカーの協力のもと、30 年以上にわたり特殊ミルク（登録品目）の安定供給に寄与してきた。国庫補助の対象外だが、小児慢性腎臓病、難治性てんかん、乳児胆汁うっ滞症などの治療にも特殊ミルクが使用されるようになった。これらより、我が国における登録及び登録外特殊ミルクの供給量は増加しているが、①特殊ミルクに係る制度、②成分組成、③改良・新規開発、④製造・供給などの課題が明らかになった。また、糖質、アミノ酸、有機酸、脂肪酸、尿素回路の各代謝異常症、さらに内分泌、腎、消化器疾患の治療における特殊ミルクのエビデンスを整理した。最後に、食事療法ガイドラインを作成し、具体的な献立例を示した。

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）

研究協力者

金子哲夫（明治 研究本部食機能科学研究所参与）
大島幸裕（明治 研究本部小田原工場参与）
木ノ内俊（明治 研究本部食機能科学研究所栄養研究部乳児栄養 G G 長）
吉岡俊満（雪印メグミルク ミルクサイエンス研究所所長）
伊賀由則（雪印メグミルク ミルクサイエンス研究所特殊ミルク開発室課長）
小山忠義（雪印メグミルク ミルクサイエンス研究所特殊ミルク開発室課長）
高瀬光徳（森永乳業 取締役）
武田安弘（森永乳業 栄養科学研究所所長）
和泉裕久（森永乳業 栄養科学研究所栄養機能研究部副主任研究員）

A. 研究目的

先天代謝異常症等の治療に必要な特殊ミルクを供給する事業は厚生労働省の補助事業で行われているが、医学の進歩に伴い、様々な疾患や病態が発見される中、対象疾患、使用方法等について整理が迫られている。本研究では特殊ミルクの今後の継続的な安定供給の方策を考える上での基礎資料として特殊ミルクの現状と課題の整理を行う。更に先天代謝異常症等の各疾患の治療における特殊ミルクの適応や効果的な使用方法について調査研究を行い、より適切な治療を進め、先天代謝異常症等に罹患している患者の障害発生予防に寄与することを目的とする。また、その成果を広く啓発するために食事療法ガイドラインをまとめたパンフレットを作成する。

B. 研究方法

研究代表者の大浦を中心に文献調査により特殊ミルクの現状と課題を整理する。各研究分担者は専門領域ごとに特殊ミルク適応疾患の診断・病態の整理を行い、特殊ミルクの治療上の必要性を再評価する。上記の成果をもとに管理栄養士を中心に食事療法ガイドラインの作成を行う。

(倫理面への配慮) 本研究は文献的調査研究であるので倫理的問題はない。

C. 研究結果

1. 我が国における特殊ミルクの現状と課題

1) 新生児マススクリーニング事業の発足

先天代謝異常症や内分泌疾患の中には、症状が出る前に発見し治療を開始すれば、障害の予防または軽減が期待できる疾患がある。このような疾患に対して新生児期に希望者全員に検査を行い、診断後早期に治療を開始する

ことで障害を防ごうとする事業を「新生児マススクリーニング(Newborn screening, 以下NBS という)」事業とよぶ。我国では1977年(昭和52年)より開始され、この間1万人以上の小児が障害の発生を免れたと考えられている。

タンデムマス法の導入により従来のフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症に加えて、有機酸・脂肪酸代謝異常症など20種類以上の疾患が発見可能になった。表1にタンデムマス・スクリーニングの対象疾患を示す。NBSで発見された先天代謝異常症患者の治療の中心は特殊ミルクを用いた食事療法であるため、代謝異常症患者用特殊ミルクの安定供給がNBS事業の成功にとって不可欠である。

2) 特殊ミルク事業の発足とその後の経緯

①歴史

前述したように1977年にNBS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者およびその他の先天代謝異常症患者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。本事業は国からの補助を受け、また各乳業会社の協力により、これまで三十数年にわたって特殊ミルクの安定供給を行ってきた。

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患者等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。医薬品としてはフェニルケトン尿症用のフェニルアラニン除去ミルク配合散とメープルシロップ尿症用のロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散の2品目がある。医薬品以外の特殊ミルク一覧を表2～4に示す。

③実績

登録特殊ミルクの供給量は、1981年（昭和56年）当時はおおよそ5,000kgであったが、これが2010年（平成22年）度には15,289kgになり、30年間で3倍に増加している。登録外特殊ミルクについては、2008年（平成20年）度から事務局で供給量を把握するようになり、2010年度は7,140kg供給され、両者を合わせると22,429kgである。これに医薬品（20,184kg）を加えると総計で42,613kgとなっている（図1）。

3) 我が国の特殊ミルクの課題

① 制度上の課題

【食品・医薬品に関する制度と特殊ミルクの位置づけ】

前項で述べたように代謝異常児等に対する治療乳としては、病態に応じ、登録特殊ミルク（25品目）、登録外特殊ミルク（13品目）、薬価収載品の特殊ミルク及び乳児用調製粉乳

（市販品）が用いられる。これらには、目的や成分等に応じ、現在、食品衛生法、健康増進法、薬事法の規定が適用されている。

食品衛生法において、食品とは、「すべての飲食物をいう。ただし、薬事法に規定する医薬品及び医薬部外品は、これを含まない」とされている。

健康増進法においては、国民の総合的な健康の増進を図る観点から、食品の特別用途表示の許可について定められている。特別用途食品は、乳児、幼児、妊産婦、病者などの発育、健康の保持・回復などに適するという特別の用途について表示するもので、特別用途食品として食品を販売するには、その表示について国の許可を受ける必要がある（図2）。

薬事法においては、医薬品とは、「日本薬局方に収められている物」、「人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、機械器具、歯科材料、医療用品及び衛生用品（以下「機械器具等」という。）でないもの（医薬部外品を除く）」、「人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、機械器具等でないもの（医薬部外品及び化粧品を除く。）」とされている。

健常児用の人工乳（一般調製粉乳）は、食品衛生法に基づく、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令において「調製粉乳」として定義され、食品衛生法に係る規定が適用されているほか、健康増進法に基づき、特別用途食品において、「乳児用調製粉乳」として表示許可を受けている（消費者庁が所管）。

一方、乳糖不耐症やミルクアレルギー等に対応した調製粉乳のほとんどは、健康増進法に基づく特別用途食品における「病者用食品」の許可基準型として「無乳糖食品」及び「ア

レルゲン除去食品」において表示許可を得て市販されている。

登録特殊ミルク及び登録外特殊ミルク（以下、「特殊ミルク」という。）は、市販品ではないが、食品衛生法第4条の定義「この法律で食品とは、すべての飲食物をいう。ただし、薬事法に規定する医薬品及び医薬部外品は、これを含まない。」に基づく食品として位置づけられ、さらに、同法第5条において「販売（不特定又は多数の者に対する販売以外の授与を含む。以下同じ）の用に供する食品又は添加物の採取、製造、加工、使用、調理、貯蔵、運搬、陳列及び授与は、清潔で衛生的に行わなければならない。」という規定にも該当する（図3）。

また、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令において「調製粉乳とは、生乳、牛乳若しくは特別牛乳又はこれらを原料として製造した食品を加工し、又は主要原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え粉末状にしたものをいう」と定義されており、特殊ミルクもこの範疇に入る。

【諸外国での制度の状況】

海外においては、特殊ミルクは、医療用食料品(Medical Food)という種別となり、通常の医薬品と同じような体系に組み込まれている場合と、食料品と同じような体系に組み入れられている場合とがある。また、これらの提供システムは、医療制度にも大きな影響を受けている。

米国において特殊ミルクを含む治療用食品は、医療用薬剤と別のカテゴリーが作られており、FDA(Food and Drug Administration)において検討され、そこで承認されれば承認番号が付与された後、その後の提供体制は各州に任せられている。

州毎に公的補助の及ぶ食品や自己負担割合は異なる。

欧州においては、FSMP(Food for Special Medical Purpose)というカテゴリーで分けられ、欧州共同体における承認プロセスを経た後、各国の制度での取り扱いがなされている。例えば、英国においては、医薬品・医療機器の承認を担う

MHRA(Medicines and Healthcare Regulatory Agency)が担当し、医薬品か、食品か、その中間かを審査していく仕組みになっている²⁾。

【今後の取り組み】

登録品および登録外品については前述の如く食品衛生法における「食品」として位置づけられ、乳・乳製品の規格が該当するが、先天代謝異常等の疾患の治療も目的とする特殊ミルクの特性に配慮した規格ではない。これは特殊ミルク共同安全開発事業において、「特殊ミルク」は医薬品化を目指すべきものであり、その過程にあるものが「登録品」として位置づけられてきたことが関係していると考えられる。しかし、2005年の薬事法改正によるGMP(Good Manufacturing Practice)など各種管理規制の強化を踏まえると、原材料および管理上「医薬品化」を進めることは難しい。乳児用調製粉乳は健康増進法において特別用途食品として規定されているが、特殊ミルクは適応となる対象患者数が少ないため開発は困難であろう。特殊ミルクが現状では、医薬品、登録品、登録外品の3つの枠組みに分散しており、今後はこれらを包括的に取り扱う枠組みが必要である。

②組成上の課題

一般の市販調製粉乳では牛乳・乳製品を原料として使用することから、これら原料由来

の微量成分が含まれており、微量成分の欠乏リスクはない。一方、特殊ミルクは精製原料を使用することが多く、その精製過程で多くのビタミンやミネラルなどの微量成分が欠落する。大部分の微量成分は食品添加物により補充されるが、食品添加物として調製粉乳への使用が許可されていないビオチンなどの微量成分については、補充する手段がない。乳児期における患児の特殊ミルクへの依存度を考慮すると、欠乏リスクが懸念される³⁾。微量栄養成分の国際標準化（WHO/CODEX 規格など）に向けた取り組みが必要と考えられる。

また、銅・亜鉛など一部の栄養成分以外については、各品目が設計された30年前から改良がなされておらず、多価不飽和脂肪酸やプレバイオティクスなどの栄養面・機能面で一般の市販調製粉乳に劣っており、必要に応じた見直しが望まれる。

③改良・新規開発における課題

前述の通り現行の特殊ミルクは栄養面における改良がほとんどなされてこなかった。また、今後栄養療法による既存疾患の新たな治療効果が明らかとなれば、新規の特殊ミルクを開発する必要もある。しかし、最新の乳児栄養学の知見に基づいて開発・改良を行なうには、研究試作に人的・経済的負担が大きいことに加え、市販品ではないためにそれら費用を助成金申請時の製造原価に算入させることが出来ない実状にある。従来企業のボランティア的な研究開発では限界があると考えられる。

また、医薬品目については、改良が有効成分の変更に当たる可能性もあり、その場合新規医薬品としての製造販売承認申請あるいは一部変更承認申請が必要となる可能性がある。

特殊ミルクを包括的に捉え、改良・開発していくことが可能な体制の確立とともに、可能な範囲で最大限の経済的支援が必要と考えられる。

④製造・供給上の課題

現状、登録特殊ミルクの出荷量は増加傾向にある。その背景として患者数は累積的に増えることと、糖原病用特殊ミルクなど新しい特殊ミルクの開発やケトンフォーミュラ（明治817-B）のGlut-1欠損症への適応拡大など対象疾患の増加がある。しかし、補助の限度額は7.885円/gと、概ね本事業発足当時の製造原価半額を目安にしており、品目によっては、製造原価の半額が補助の限度を大幅に上回る品目も存在する。また、国庫補助事業の特殊ミルクの対象年齢は、児童の健全育成を目的とすることから、20歳までに限られている。20歳以上で登録特殊ミルクを必要とする患者に対しては、企業的全額負担により供給（全体の約13%）しており、安定供給上の課題がある。タンデムマス・スクリーニングの導入により、有機酸・脂肪酸代謝異常症患児の早期発見が可能となり、今後特殊ミルクの需要がさらに増えることが予想される。

現在、代替可能な品目、必要性が明確でない品目などの統廃合を安全開発委員会指導の下進めているが、稀少難病における必要性に十分配慮しながら、適正使用を進め、出荷実績が極めて少ない品目を見直すなど、社会的な役割を損なうことなく、効率的な供給への取り組みを続けていく必要がある。

また、災害や突発的な事故により製造が不可能となった事態への対応も必要である。具体的には拠点倉庫の分散化や在庫量の十分な確保が考えられるが、海外からの緊急輸入などの手段も確保しておく必要がある。さら

に、現在は明治、雪印メグミルク、森永乳業の三社により製造されているが、それ以外の国内乳業会社の協力を得ることもリスク分散の点で選択肢の一つと考える。

登録外特殊ミルクは企業の全額負担で供給している。その中でも小児慢性腎疾患の治療に必要な低カリウム・中リンフォーミュラ(明治 8806) および難治性てんかんに用いられるケトンフォーミュラ(明治 817-B) は使用量も多く、合わせて登録外総供給量の 80%以上を占めている。小児科学会治療用ミルク安定供給ワーキンググループで使用経験と治療成績の収集を行っているが、対象疾患が先天代謝異常症ではないため登録品化は難しく、安定供給を継続させるための新たな方策が必要である。

中鎖脂肪酸(MCT)含有フォーミュラは新生児・乳児の胆汁うっ滞症の治療に広く推奨されている。多くは一過性の症状であり、市販品の明治必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラが使用される。しかし、慢性・重症の臨床像を呈する遺伝性・先天性胆汁うっ滞症では長期間にわたり使用する必要があるため、患者・家族の経済的負担が大きい。その為、登録特殊ミルクに分類される MCT フォーミュラ(明治 721)の遺伝性・先天性胆汁うっ滞症への適応拡大が望まれている。

フェニルケトン尿症とメープルシロップ尿症に対する特殊ミルクは、現在医薬品として扱われている。両疾患は新生児スクリーニングで早期発見・治療がなされるが、生涯特殊ミルクを服用する必要がある。しかし、20歳を超えると小児慢性特定疾患事業の対象から外れるため、医療費(ミルク代、検査料等)や治療用特殊食品(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)

に掛かる負担が問題になっている。

⑤今後に向けて

本研究により我が国の特殊ミルクの安定供給に関して「特殊ミルクに関係する制度」、「成分組成」、「改良・新規開発」、「製造・供給」などにおける課題が明らかとなった。登録および登録外特殊ミルクの質の確保、適切な使用及び安定供給のためには、現行の関連する食品及び医薬品制度で特殊ミルクの位置づけについて、再検討する必要があると考えられる。

そのためには、まず、先天代謝異常等の各疾患の治療における特殊ミルクの適応や効果的な使用方法についての基礎的な資料を総合的にまとめる必要があり、本研究はその端緒となるものである。今後は、本研究成果を活用し、各疾患における効果的な特殊ミルクの使用及び他の食品等の利用可能性、母乳代替食品としての位置づけと治療用特殊食品としての位置づけの整理、諸外国での特殊ミルクの位置づけや運用の実際などを考慮に入れ、供給体制のあり方を中長期的な視野に立って検討していく必要があると考えられる。

表 5 に特殊ミルクの分類とその課題をまとめた。年齢や疾患にかかわらず、必要な患者に特殊ミルクを供給できる体制が必要である。

2. 分担研究報告

1) 特殊ミルクを用いた糖質代謝異常症等の治療法の改良・開発

肝型糖原病の治療の原則は血糖を正常範囲に維持することであり、頻回食、夜間胃内持続注入法、中心静脈栄養、未調理コーンスターチなどが考案されている。我が国では糖原病用特殊ミルク(明治 GSD-D、GSD-N、8007、8009)が開発されており、乳幼児期の食事療

法に不可欠である。幼児期以降は未調理コーンスターチと糖原病用特殊ミルクの併用が有用である。ガラクトース血症、乳糖不耐症はいずれも早期より乳糖除去食を開始すれば予後良好である。乳幼児期の治療に乳糖除去粉乳（明治 110、森永 MC-2）は不可欠である。

2) 特殊ミルクを用いたアミノ酸代謝異常症の治療法の改良・開発

フェニルケトン尿症とホモシスチン尿症はいずれも NBS 対象疾患である。治療の中心は乳児期早期からの食事療法であり、そのエビデンスは確立している。フェニルアラニン除去ミルク配合散とメチオニン除去ミルク（雪印 S-26）はそれぞれ両疾患の乳幼児期の治療には不可欠である。食事療法は成人以降も継続する必要があり、フェニルケトン尿症ではフェニルアラニン無添加総合アミノ酸末（雪印 A-1）もしくは低フェニルアラニンペプチド粉末（森永 MP-11）の併用がコントロールに有用である。チロシン血症 1 型の治療にはフェニルアラニン・チロシン除去ミルク（雪印 S-1）を用いた食事療法以外に薬剤 NTBC（未承認薬）の併用が必要である。

3) 特殊ミルクを用いた有機酸代謝異常症の治療法の改良・開発、海外の情報収集

有機酸代謝異常症の治療は有害となる有機酸の前駆体（前駆アミノ酸）を制限する低蛋白食事療法が中心であり、十分なエネルギーを補給する上で前駆アミノ酸を含まない特殊ミルクの併用が不可欠である。メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症では有害なイソロイシン、バリン、メチオニン、スレオニンを含まない特殊ミルク（雪印 S-22、S-10）が開発されている。同様にグルタル酸尿症 1 型ではリジン・トリプトファン除去粉乳（雪印 S-30）が、イソ吉草酸血症ではロイシン除去

粉乳（明治 8003）が用いられる。いずれの特殊ミルクも本邦のみならず海外の治療ガイドラインにも掲載されている。

4) 特殊ミルクを用いた長鎖脂肪酸代謝異常症の治療法の改良・開発

タンデムマス・スクリーニングの普及により多くの未発症の脂肪酸代謝異常症が発見されるようになった。長鎖脂肪酸代謝異常症の治療は飢餓の防止、エネルギー源として有用な中鎖脂肪酸（MCT）の投与と、長鎖脂肪酸を制限するための低脂肪食である。この目的に必須脂肪酸強化 MCT フォーマー（明治 721）が最適である。NBS で発見される未発症例は上記治療により予後良好である。幼児期以降では運動前の MCT 摂取が筋症状の防止に有用であるとされる。

5) 特殊ミルクを用いた尿素回路異常症の治療法の改良・開発

尿素回路異常症の治療は低蛋白・高エネルギー食事療法が中心である。蛋白除去粉乳（雪印 S-23）は蛋白が含まれておらず、尿素回路異常症患者のエネルギー補給に有用である。高アンモニア血症・シトルリン血症フォーマ（明治 7925-A）は低蛋白高アルギニン粉乳となっており、シトルリン血症の治療に有用と考えられる。しかし、このミルク単独での治療は無理であり、S-23 粉乳やアルギニン製剤の併用が必要である。アルギニン血症用フォーマ（明治 8103）はアルギニンが含まれておらず、必須アミノ酸が多く含まれており、高アルギニン血症患者の乳児期の食事療法には不可欠である。

6) 特殊ミルクを用いた小児慢性腎臓病の治療法の改良・開発

腎不全用低カリウム・中リンフォーマ（明治 8806）は小児慢性腎臓病（CKD）患

者用に開発されたミルクであり、高ナトリウム、低カリウム、中リンの組成となっている。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2012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。資料1として小児慢性腎臓病の食事療法ガイドライン、献立例も作成した。

7) 特殊ミルクを用いた内分泌疾患の治療法の改良・開発

高カルシウム(Ca)血症を認める時には、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。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、特殊ミルクの効果は限定的である。副腎皮質機能不全では低カリウム・高ナトリウム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、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドの補充と食塩の併用でコントロール可能である。

8) 特殊ミルクを用いた消化器疾患の治療法の改良・開発

新生児・乳児の肝内胆汁うっ滞症の治療には中鎖脂肪酸(MCT)含有フォーミュラが推奨されている。またMCTはシトリン欠損による胆汁うっ滞に対しては脂質吸収の改善の

みならず、エネルギー代謝の改善をもたらすと考えられている。欧米でのガイドラインでは嚢胞性線維症に対して蛋白加水分解MCT乳(森永ML-3)は使用されていなかった。

9) 特殊ミルクを用いた神経疾患の治療法の改良・開発

小児難治性てんかんに対するケトン食の抗けいれん作用については無作為化比較試験によって、エビデンスの高いデータが集積されている。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フォーミュラ(明治817-B)が必須である。グルコーストランスポーター1欠損症は理論的にも臨床経験的にも現在ケトン食が中枢神経における糖質によるエネルギーの枯渇状態に対して代替エネルギーとなり、種々の神経症状を改善しうる唯一の治療法である。ピルビン酸脱水素酵素欠損症に対しても同様に理論的にはケトン食は糖質に変わる代替エネルギーとして神経症状の改善を期待できるが、これまで症例報告による知見がほとんどで、有効性に関してのエビデンスはこれら3疾患の中では最も低い。資料2としてケトン食療法のガイドライン、献立表も作成した。

10) 特殊ミルクを用いた小児外科疾患の治療法の改良・開発

必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ(明治721)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。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。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。

11) 先天代謝異常症の食事療法ガイドラインの作成

食事療法のガイドラインとして総論では栄養療法の基本、各論では食事療法が有効である代表的な疾患、糖原病Ⅰ型、フェニルケトン尿症、尿素回路異常症、有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン血症）、脂質代謝異常症（極長鎖脂肪酸アシル CoA 脱水素酵素欠損症）の食事療法のポイントと各疾患の年齢別献立例を示した。先天性代謝異常症は様々な疾患があり、症例により制限物質の許容量が異なり、その量は成長によっても変化する。そのため管理栄養士は医師と連携して患者とその家族へ継続的に食事療法の実践指導を行なう必要がある。

参考文献

- 1) 青木菊麿. 特殊ミルク安定供給のためのワークショップ報告書～特殊ミルク使用実績. 日本小児科学会雑誌 117 巻 5 号、2013 印刷中
- 2) 森臨太郎. 特殊ミルク安定供給のためのワークショップ報告書～特殊ミルク提供システムの海外の状況. 日本小児科学会雑誌 117 巻 5 号、2013 印刷中
- 3) 児玉浩子他. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール. 日本小児科学会雑誌 116 巻 4 号 637-654、2012

D. 考察

特殊ミルク事業は 1980 年の発足後、国および乳業メーカーの協力のもと 30 年以上にわたり特殊ミルクの安定供給を行い、わが国の先天代謝異常患児の予後の改善に大きく貢献してきた。また、科学の進歩に伴い、様々な疾患の病態が明らかになる中で、特殊ミルクの対象疾患は先天代謝異常症のみならず小児腎臓病、消化吸収障害、神経疾患等へと広

がりを見せている。またタンデムマス・スクリーニングの導入に伴い、特殊ミルクを必要とする有機酸・脂肪酸代謝異常症患児の早期発見が可能となり、さらに患者数が増えることが予想される。今後の安定供給に向けて、適正使用を進めるとともに、対象患者の増加に見合った公的扶助の拡大が望まれる。

さらに特殊ミルクの法規的位置づけ、微量栄養素の添加、改良開発および製造供給上の課題、対象年齢の拡大など様々な問題点が今回明らかになった。これらの解決に向けて関係学会とも協力し、長期的視野に立ち、継続的に取り組む必要がある。

E. 結論

30 年以上にわたる特殊ミルク事業は先天代謝異常症患児の予後改善に大きく寄与した。今後対象患者の増大、特殊ミルクをめぐる制度上の課題などの解決に取り組んでゆく必要がある。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表（本研究に関係のあるもの）

1. 論文発表
 - 1) 小松崎匠子, 大浦敏博, 坂本修, 高柳正樹, 田中藤樹, 奥山虎之, 遠藤文夫, 松原洋一. 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. 日本小児科学会雑誌 116 巻 5 号 842-848、2012
 - 2) 大浦敏博. イソ吉草酸血症. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群（第 2 版）上、365-368、2012.

- | | |
|---|---|
| <p>3) 大浦敏博. プロピオン酸血症. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.19 先天代謝異常症候群(第2版)上、360-364、2012.</p> <p>4) 大浦敏博. メープルシロップ尿症. 小児内科増刊号、小児疾患の診断治療基準 第4版、44巻 144-145、2012.</p> <p>5) 大浦敏博. アミノ酸代謝異常症. チャイルドヘルス 16巻 2号、103-108、2013年</p> <p>6) 大浦敏博. プロピオン酸血症. 遠藤文夫総編集、山口清次、大浦敏博、奥山虎之専門編集. 先天代謝異常ハンドブック. 東京：中山書店；78-79頁、2013年</p> <p>7) 大浦敏博. 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症. 遠藤文夫総編集、</p> | <p>山口清次、大浦敏博、奥山虎之専門編集. 先天代謝異常ハンドブック. 東京：中山書店；84-85頁、2013年</p> <p>2. 学会発表</p> <p>1) 大浦敏博. 特殊ミルクの現状と課題. 日本小児科連絡協議会特殊ミルク安定供給のためのワークショップ. 平成24年11月11日 東京</p> <p>2) 大浦敏博. 知っておきたい特殊ミルクの知識. 第115回日本小児科学会学術集会 モーニング実践講座. 平成24年4月22日、福岡</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む) 無</p> |
|---|---|

表1: タンデムマス・スクリーニングで発見される疾患

(1) アミノ酸代謝異常症	
フェニルケトン尿症	メチルクロトニルグリシン尿症
メープルシロップ尿症	HMG血症
ホモシスチン尿症	複合カルボキシラーゼ欠損症
高チロジン血症1型	グルタル酸血症1型
シトルリン血症1型	
アルギニノコハク酸尿症	(3) 脂肪酸代謝異常症
アルギニン血症	MCAD欠損症
シトリン欠損症	VLCAD欠損症
	LCHAD欠損症
(2) 有機酸代謝異常症	CPT1欠損症
メチルマロン酸血症	CPT2欠損症
プロピオン酸血症	CACT欠損症
3-ケトチオラーゼ欠損症	全身性カルニチン欠乏症
イソ吉草酸血症	グルタル酸血症2型
<p>HMG, ヒドロキシメチルグルタル酸; MCAD, 中鎖アシルCoA脱水素酵素 VLCAD, 極長鎖アシルCoA脱水素酵素; LCHAD, 長鎖3-OHアシルCoA脱水素酵素 CPT, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ CACT, カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ</p>	

表2 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	<ul style="list-style-type: none"> •ガラクトース血症 •原発性乳糖不耐症 	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	
		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
<ul style="list-style-type: none"> •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	
		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	
<ul style="list-style-type: none"> •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	
	<ul style="list-style-type: none"> •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	
	<ul style="list-style-type: none"> •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	
電解質代謝異常	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	
	<ul style="list-style-type: none"> •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		
		MM-5	森永低リン乳	0.40		
	副腎皮質機能不全	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)	<ul style="list-style-type: none"> •極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症 •シトリン欠損症 	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)	<ul style="list-style-type: none"> •グルコーストランスポーター1欠損症 •ピ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			

表3 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			

表4 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
			<ul style="list-style-type: none"> •牛乳アレルギー •乳糖不耐症 •ガラクトース血症 	ピーンスタークペプダイエット	350
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			

表5：特殊ミルクの分類と課題

	医薬品目 (2品目)	登録品目 (25品目)	登録外品目 (13品目)
分類	医療用医薬品 (処方箋が必要)	特殊ミルク共同安全 開発委員会により、 品質や成分、使用方 法が検討された品目	品質や成分、使用方 法が検討された品目
入手	処方箋にて薬局で 購入 (20歳未満 は小慢研究事業に より一部公費負 担)	・ 公費、メーカー負 担により無料 ・ 医師が事務局に依 頼し承認を受ける	・ メーカー全額負担 により無料 ・ 医師が事務局に依 頼
適応条件	適応疾患	・ 先天代謝異常症 ・ 20歳未満	原則として先天代謝 異常症
課題	20歳以降の医療費 助成等が無い	・ 新規登録品化が困 難 ・ 適応外や20歳以 降の使用量が増加	使用量の増加 (8806, 817-B)

図1:特殊ミルク(薬価・登録・登録外)年度別供給量

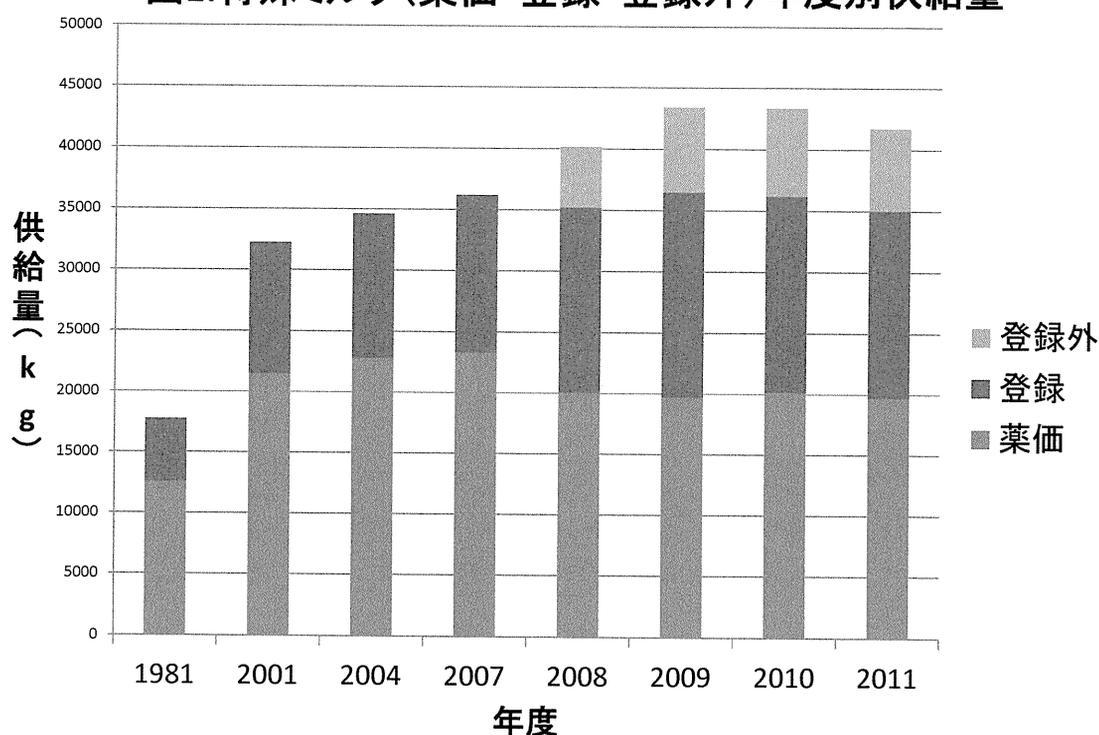
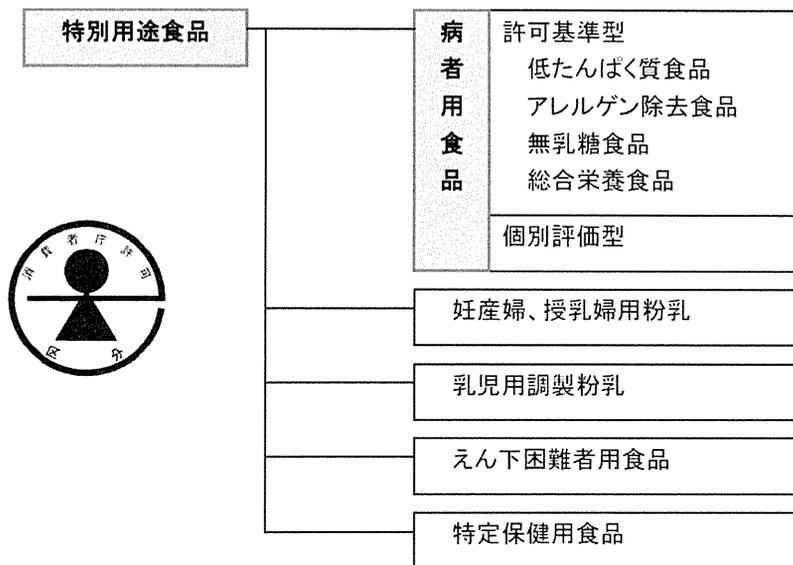


図2 特別用途食品の分類



出典: 消費者庁ホームページ
<http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin88.pdf>

図3 食品及び医薬品における特殊ミルクの位置付け

食品	医薬品
<p>【登録特殊ミルク】 ●先天代謝異常症用の25品目(国の事業の条件に該当) 〈公費、メーカー負担により無料で供給〉</p> <p>【登録外特殊ミルク】 ●登録特殊ミルク以外の13品目 〈全額企業負担により無料で供給〉</p>	<p>【アミノ酸代謝異常用】 ●フェニルアラニン除去ミルク配合散 ●ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散 〈薬価収載品〉</p>
<p>【特別用途食品】 ●乳糖不耐症やミルクアレルギー等に対応した調製粉乳(病者用食品) 〈市販品〉</p>	

II. 分担研究報告