

## 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

研究分担者 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

糖質代謝異常症の中で、食事療法が有効である肝型糖原病、ガラクトース血症、乳糖不耐症について疾患の概要および食事療法の有用性について検討した。肝型糖原病は夜間胃内持続注入法、コーンスターチ療法の導入により予後が著しく改善した。我が国では肝型糖原病用特殊ミルクが開発されており、乳幼児期の治療に有用であることが明らかにされた。年長例では腎障害や肝腫瘍などの合併症が知られており、生涯にわたる継続的な治療が必要である。ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、乳糖除去食による早期治療により予後は良好であった。原発性乳糖不耐症は乳糖分解酵素の先天性欠損により難治性下痢症を来す疾患であるが、我が国では極めて稀である。乳糖除去粉乳に変更することで予後は良好である。

### A. 研究目的

食事療法が有効な糖質代謝異常症の 3 疾患について、それぞれの病態生理、臨床像を要約し、食事療法における特殊ミルクの有効性のエビデンスレベルを評価する。

### B. 研究方法

自験例の検討並びに文献的検索によりエビデンスを収集する。（倫理面への配慮）文献的解析が主であり、倫理面の問題は無い。

### C. 研究結果

#### 1. 肝型糖原病

##### ■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<sup>1)2)</sup>。糖原病の約 50%を占め、頻度は約 10 万人に一人である<sup>2)</sup>。

##### 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<sup>1)2)</sup>。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<sup>1)2)</sup>。

##### 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<sup>1)2)</sup>。

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膝炎を伴う例もある<sup>1)2)</sup>。Ib型では炎症性腸疾患の合併が知られている<sup>1)</sup>。

#### 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<sup>1)2)</sup>。

#### 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<sup>3)4)</sup>。

#### 6) 治療

##### ① 食事療法

糖尿病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<sup>1)</sup>。糖尿病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<sup>5)</sup>。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<sup>1)</sup>。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が高乳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<sup>1)5)</sup>。

##### 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<sup>6)7)</sup>。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<sup>2)</sup>。表1の症例1に実際の食事例を記載した<sup>8)</sup>。

##### 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<sup>8)</sup>。

##### 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<sup>1)</sup>。

#### 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

#### 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明治(株)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<sup>9)</sup>。

#### 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<sup>9)</sup>。

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<sup>®</sup>やNutramigen<sup>®</sup>など)が用いられ、その有用性が確かめられている<sup>7)</sup>。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<sup>10)7)</sup>。

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  $4.2 \pm 6.2$  歳であったが、UCSの使用例は 44 例(71%)、平均  $7.2 \pm 5.9$  歳でありミルク使用例より高年齢であった<sup>10)</sup>。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<sup>10)</sup>。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。

#### ■その他の肝型糖原病<sup>1)2)7)</sup>

III 型、VI 型、IX 型が知られているがいずれも糖新生系は正常であるため、I 型より低血糖は軽度である。また、ガラクトース、果糖もグルコースに転換されるので、摂取制限は不要である。

III 型はグリコーゲン脱分枝鎖酵素欠損で、肝・筋で酵素欠損がみられる IIIa 型と肝でのみ欠損の認められる IIIb 型に大別される。糖原病の約 15%をしめる。肝腫大、肝障害、低血糖、高乳酸血症、高脂血症を認めるが、I 型よりは軽度である。肝腫大、肝障害は思春期以降軽快することが多い。IIIa 型ではグリコーゲンが筋にも蓄積するので、血中 CPK の上昇、心電図異常がみられ、年長になると筋力低下、筋萎縮などの症状が表れる。診断は末梢血液を用いた酵素診断、遺伝子診断による。治療は I 型に準じ低血糖の予防を行う。心筋症が進行しない限り、予後は良好である。

VI 型は肝ホスホリラーゼ欠損で、糖原病の 4%と比較的稀な疾患である。IX 型はホスホリラーゼキナーゼの欠損によりホスホリラーゼが活性化されないため、VI 型の病態に似る。欠損酵素であるホスホリラーゼキナーゼは 4 種のサブユニットからなる酵素( $\alpha\beta\gamma\delta$ )<sub>4</sub>である。このうち最も頻度が高く 75%を占めるのは X 染色体劣性遺伝形式をとる $\alpha_L$ サブユニット欠損による IXa 型である。VI 型、IXa 型とも肝腫大、肝障害、低血糖、高乳酸血症をきたすが I 型と比べ軽度である。通常成長とともに肝腫大、肝障

害は軽減する。確定診断には末梢血球を用いた酵素診断、遺伝子診断が有用である。低血糖の治療は I 型に準ずるが、肝障害が高度でなければ頻回食の指導のみで良い。予後は良好である。

#### 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, 8<sup>th</sup> 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 JI, 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<sup>1)</sup>。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 uridyltransferase, 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 万人に一人で、GALE 欠損症は 5~7 万人

に一人とされる<sup>2)</sup>。

### 2) 病態生理<sup>1)2)</sup>

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 は門脈を経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<sup>1)</sup>

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命的な疾患で、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<sup>3)</sup>。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

我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<sup>4)</sup>。

#### 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. 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<sup>1)</sup>。

#### 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<sup>2)</sup>。

#### 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<sup>®</sup>) 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<sup>3)</sup>。

#### 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

#### D. 考察

肝型糖原病、ガラクトース血症、乳糖不耐症の食事療法と特殊ミルクの有用性について検討した。肝型糖原病に対する特殊ミルクを用いた頻回食や

NIGF は既に標準的治療として位置づけられている。糖原病用特殊ミルクは我が国で開発されたミルクであり、本邦の乳幼児症例に対して広く使用されている。その有効性についても総説や症例報告が出されている。このように糖原病の小児期における予後は改善したが、年長例に合併することの多い腎障害、肝腫瘍の発生予防法の確立が求められている。ガラクトース血症や乳糖不耐症に対する特殊ミルクを用いた食事療法は既に確立しており、その有用性は明らかであった。

#### E. 結論

肝型糖原病、ガラクトース血症、乳糖不耐症の治療の中心は食事療法である。小児例では食事療法を実施するにあたって、特殊ミルクの使用が不可欠であった。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
無し
2. 学会発表
  - 1) 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
  - 2) 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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

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。

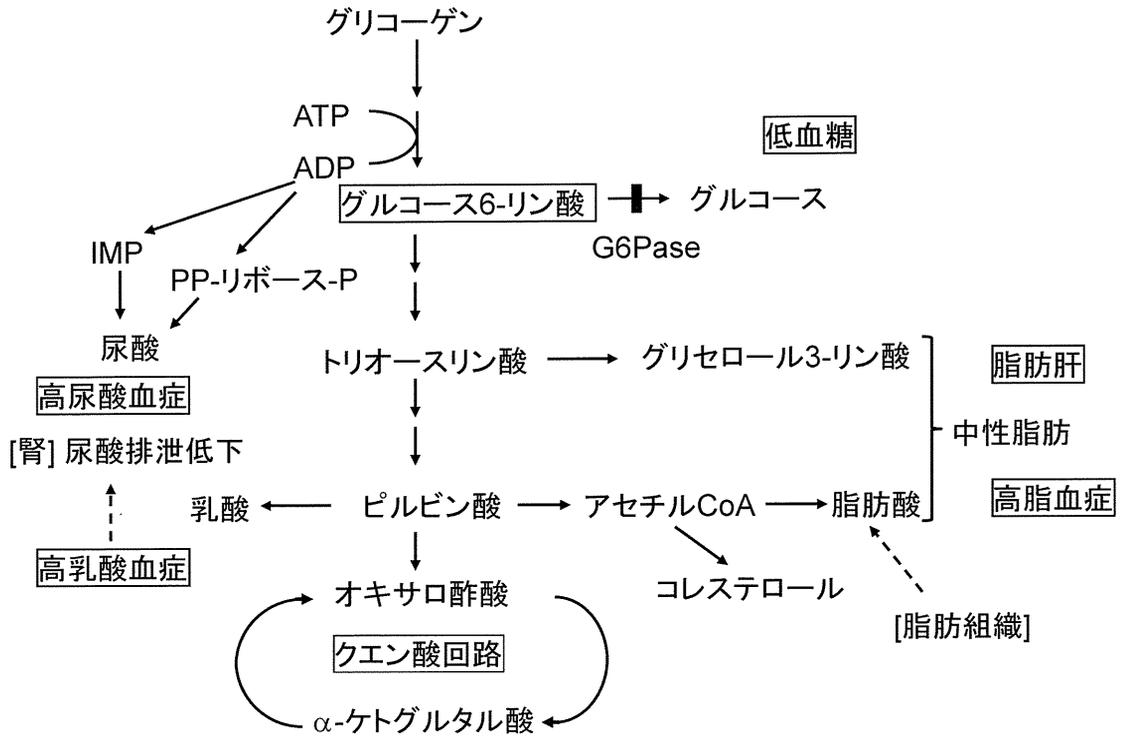
症例 2	17 歳男子 体重 60kg、身長 172 cm
7:00	朝食、ミルク
9:50	コーンスターチ 60g
12:30	昼食
15:20	コーンスターチ 70g
19:00	補食
20:30	夕食、ミルク
23:00	コーンスターチ 60g+補食
2:00	コーンスターチ 70g

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）

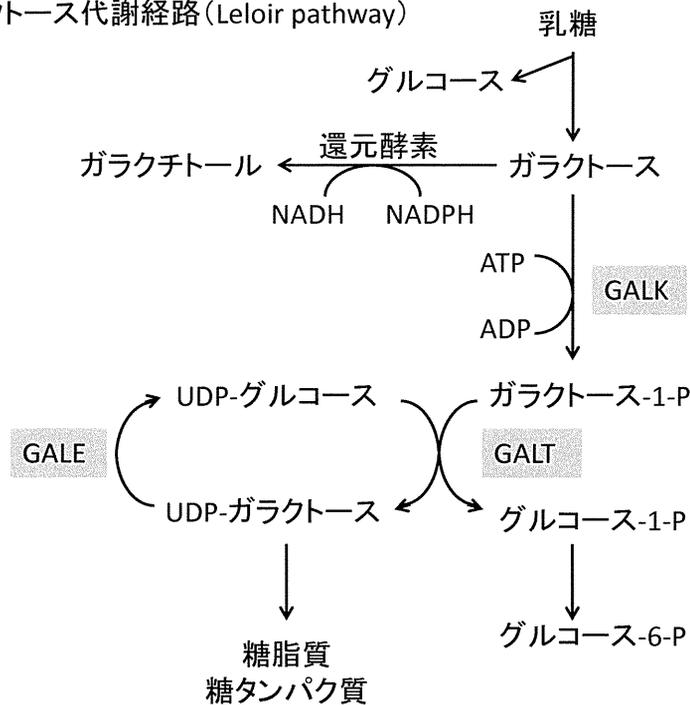
	GSD-D（昼間用）	GSD-N（夜間用）
エネルギー（kcal）	428	384
蛋白（g）	16.2	9.6
脂肪（g）	9.5	0
糖質（g）	69.5	86.4
〔可溶性多糖類	〔44.5	〔61.4
〔ブドウ糖	〔25.0	〔25.0

図1: 糖原病 I 型の病態生理



IMP: イノシン5'-リン酸、■: 酵素欠損部位  
 PP-リボース-P: 5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸

図2: ガラクトース代謝経路 (Leloir pathway)



GALT: Galactose-1-phosphate uridyltransferase  
 GALK: Galactokinase  
 GALE: Uridine diphosphate galactose-4'-epimerase

## 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

研究分担者 岡野善行（兵庫医科大学非常勤講師）

### 研究要旨

アミノ酸代謝異常症の中で、食事療法が有効であるフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、チロシン血症I型について疾患の概要および食事療法の有用性について検討した。フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症は新生児マススクリーニングによる早期発見と蓄積するアミノ酸の除去と不足するアミノ酸を補充した特殊ミルク(フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」、メチオニン除去粉乳；S-26)とアミノ酸粉末（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)の導入により予後が改善した。チロシン血症I型は早期診断と2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedioneとフェニルアラニン・チロシン除去ミルク(S-1)の早期治療により、予後の著しい改善が認められた。いずれの治療用ミルクも乳幼児期の治療に有用であった。しかしながら、食事療法は成人に達しても必要であり、学童から成人に適した特殊ミルクの開発が待たれる。

### 研究協力者

碓井 ひろみ（日本大学医学部 研究医員）

徳原 大介（大阪市立大学 講師）

### A. 研究目的

食事療法が有効なアミノ酸代謝異常症の3疾患について、それぞれの病態生理、臨床像を要約し、食事療法における特殊ミルクの有効性のエビデンスレベルを評価する。

### B. 研究方法

自験例の検討並びに文献的検索によりエビデンスを収集する。

### C. 研究結果

#### 1. フェニルケトン尿症

##### 1) 概念

フェニルケトン尿症(PKU)ではフェニルアラニン(Phe)をチロシン(Tyr)へ転換するフェニルアラニン水酸化酵素(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。また、PAHの補酵素

であるBH<sub>4</sub>の異常によっても、血中Pheが上昇する。普通食を摂取して持続的に血中Phe値が2mg/dl(120μmol/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(HPA)に分類される。補酵素であるテトラヒドロピオプテリン(BH<sub>4</sub>)の大量投与により、PAH活性が上昇し血中Pheが低下する場合、BH<sub>4</sub>反応性HPAと言われている。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<sup>1)</sup>。

##### 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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。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良好なコントロールが必要である。

#### 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 BH<sub>4</sub> 欠乏症 (6-pyruvoyl tetrahydropterin 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、BH<sub>4</sub> 経口負荷試験を行う。

遺伝子診断によって、古典型 PKU、HPA、BH<sub>4</sub> 反応性 HPA の各病型の診断が可能である<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

#### 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、食物の蛋白質には 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。そのために表 4 (35~36 頁) 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<sup>6)</sup>、1995 年に第 1 次改訂<sup>7)</sup>、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

表 1 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

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<sup>8)</sup>。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<sup>9-12)</sup>。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<sup>13)</sup>。また、各国の治療基準が 16 歳以上では 10 mg/dl (600 μmol/l) 以下としている国が増えてきている<sup>14)</sup>。

以上のことから、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 1 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<sup>15)</sup>。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<sup>15)</sup>、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<sup>16)</sup>、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。以上から PKU では良好なコントロールを生継続ける必要がある。

#### 8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

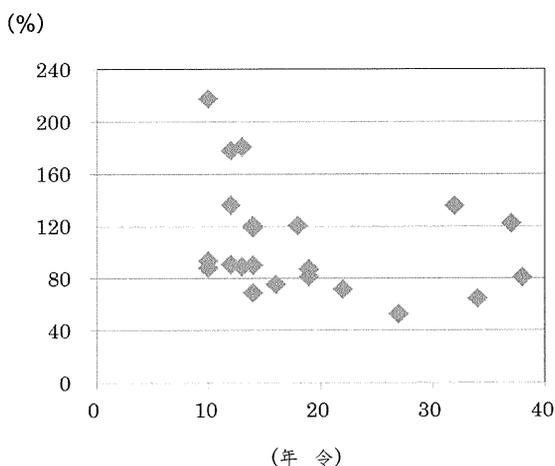
我が国ではフェニルケトン尿症治療用特殊ミルクとしてフェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」が薬価収載されており、フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末（A-1）と低フェニルアラニンペプチド粉末（MP-11）が登録品として供給されている。その組成を表 4 に示す。

#### 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蛋白質量を摂取する必要がある。また、1日の摂取エネルギー

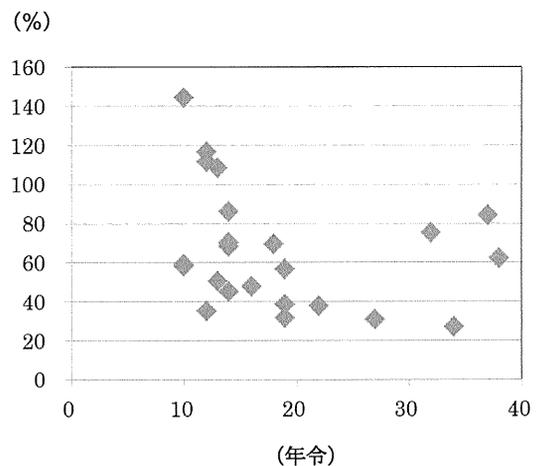
Phe 除去たんぱく質から、20%を自然たんぱく質から摂取する。年長児から成人では、Phe 除去ミルクの摂取量の限界性と大量のPhe除去ミルクでは容易に摂取エネルギー量が過剰になることから、Phe 除去たんぱくの濃度が治療乳の数倍高いA-1あるいはMP-11の併用が必要となる。A-1とMP-11の有用性について、駿河台日本大学病院とおかのこどもクリニックの10～38才の23人のPKU患者（Phe除去ミルク摂取量85g～300g/日）について、たんぱく質摂取推奨量（患者体重×0.9～1.3g/kg/日）に対するPhe除去たんぱく質の割合（Phe除去ミルク、A-1、MP-11）を検討した。この比を80%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人で摂取Phe(・)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。

図1 A-1、MP-11を使用しているPKU患者



一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る。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

図2 A-1、MP-11を使用していないと仮定した場合



#### 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](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 (シスタチオニン-β-シクターゼ ; 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<sup>1)</sup>。

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 人で発見されている<sup>2)</sup>。

### 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<sup>3)</sup>。

### 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

表 2 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 ヶ月	40	150
6 ヶ月-1 才	20	150
1 才以降	10-15	150

表 3 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 (umol/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

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の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つ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。新生児乳児早期でのビタミン 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、負荷試験は生後 6 ヶ月 (ビタミン B6 ; 40 mg/kg/日 x 10 日間) と 2~3 才 (ビタミン B6 ; 500 mg x 10 日間) で行う<sup>3)</sup>。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 4 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 2 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<sup>4)</sup>。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 3）に従って治療を行う<sup>4)</sup>。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、血中メチオニンを 20 mg/dl 以下に維持する<sup>6)</sup>。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的に脊椎の骨粗鬆症を来し、23% の患者は 30 才までに死亡する<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。また、Walter らはマスキ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<sup>9)</sup>。

#### 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 4）。

#### 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<sup>10)</sup>では、新生児マスキリーニング開始前で早期にメチオニン除去粉乳(S-26)による食事療法を受けなかった患者 4 人では著明な症状：発達遅滞 3 例、水晶体脱臼 3 例、側湾症 2 例を来していた。新生児マスキリーニング開始後、早期治療が行われなかった患者 4 例（スクリーニングが正常；3 例、スクリーニングを受けなかった；1 例）では全員に精神運動発達遅滞が認められている。一方、新生児マスキ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、精神運動発達遅滞が 3 例、水晶体脱臼

が 2 例のみと著明な改善が認められている。マスキ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<sup>10)</sup>。

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そして致死的な症状のために、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. 8<sup>th</sup> 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- $\beta$ -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 37: 1-31, 1985.

- 8) Yap S. et al.: Homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -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  $\beta$ -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ン  $\beta$ -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<sup>1)</sup>

#### 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) の欠損でチロシンの高濃度による障害を示す。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 型は常染色体劣性の遺伝形式をとり、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 (FAH: EC 3.7.1.2) 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-trifluoromethylbenzoyl)-1, 3-cyclohexanedione (NTBC) 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<sup>2)</sup>。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 4)。

#### 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<sup>3,4)</sup>。

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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>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. 8<sup>th</sup> 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

#### D. 考察

フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、チロシン血症 I 型の食事療法と特殊ミルクの有用性について検討した。フェニルケトン尿症の特殊ミルクではフェニルアラニン除去ミルク配合散が薬価収載され、新生児期より標準的治療用ミルクと位置づけられている。しかしながら、学童~成人に達した患者で良好なコントロールを得るためには、自然たんぱくの制限によるフェニルアラニンの摂取制限のみならず、

バランスのとれた栄養摂取そしてフェニルアラニンの含まれないたんぱく質を十分に摂取することが重要である。そのためには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)の使用が有効かつ必要であった。

ホモシスチン尿症では、新生児マススクリーニングによる早期発見とメチオニン除去粉乳による早期治療の結果、著明な予後の改善が認められ、チロシン血症 I 型では NTBC とフェニルアラニン・チロシン除去粉乳により予後の改善が認められている。ホモシスチン尿症、チロシン血症 I 型ともに生涯の食事療法が必要であり、新生児から乳児を主な対象としている現在の除去粉乳だけで、学童～成人で良好なコントロールを得ることは難しい。そのため学童～成人に対してフェニルケトン尿症で作成されているような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のような高濃度アミノ酸粉末の開発が待たれる。

## E. 結論

特殊ミルクはアミノ酸代謝異常症の食事療法に不可欠である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T. Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta*. 2013 (in press).
- 2) Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, Ito T, Yoshino M, Watanabe J, Kaji S, Ohura T, Ngao N, Noguchi A, Mushiaki S, Hohashi N: Fatigue

and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation period. *Mol Genet Metab* 2013 (in press).

- 3) Chiu YH, Chang YC, Chang YH, Niu DM, Yang YL, Ye J, Jiang J, Okano Y, Lee DH, Pangkanon S, Kuptanon C, Hock NL, Chiong MA, Cavan BV, Hsiao KJ, Liu TT.: Mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East Asian populations. *J Hum Genet*. 57: 145-52. 2012
- 4) Nakano K, Kobayashi K, Okano Y, Aso K, Ohtsuka Y.: Intractable absence seizures in hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Pediatr Neurol*. 47:119-122. 2012
- 5) 岡野善行. シトリン欠損症の食事指導. 小児内科、44 : 905-908 2012.
- 6) 岡野善行. ガラクトース血症. 小児科診断・治療指針 (遠藤文夫 編) 中山書店、289-291, 2012
- 7) 岡野善行 シトリン欠損症～ファストフードが好きなのにはわけがある. 日本小児科学会雑誌 117: 49-58, 2013
- 8) 岡野善行. ガラクトース血症、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症. 日本臨床・新領域別シリーズ No19:先天代謝異常症候群 日本臨床社 東京 20-25, 2012
- 9) 岡野善行 ガラクトース血症、ガラクトキナーゼ欠損症 日本臨床・新領域別シリーズ No19:先天代謝異常症候群 日本臨床社 東京 26-28, 2012
- 10) 岡野善行 ガラクトース血症、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症 日本臨床・新領域別シリーズ No19:先天代謝異常症候群 日本臨床社東京 29-31, 2012
- 11) 岡野善行 ガラクトース血症 小児疾患の診断治療基準 (五十嵐隆 編) 小児内科・東京医学社 東京 152-153, 2012

### 2. 学会発表

- 1) 岡野善行. 教育講演:シトリン欠損症～ファストフードが好きなのにはわけがある. 第 115 回日本小児科学会学術集会、福岡、平成 24 年 4 月 22

日

2) 岡野善行、長坂博範、真山義民. 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. 第54回日本先天代謝異常学会、岐阜、平成24年11月16日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表 4 登録特殊ミルクの組成

適 応 症	フェニルケトン尿症			ホモシスチン尿症(シ スタチオニン合成酵 素異常症)・高メチオ ニン血症	チロジン血症	
	品 名	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ベ 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	ビタミンは 配合して ありません	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		<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		—		<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・H <sub>2</sub> O)		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82.6g **添加アミノ酸	* コーンサラダ油 7.33 硬化ヤシ油 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	