

単独で行うことはできない。蛋白除去粉乳 (S-23) などでカロリー不足を補い、さらにアミュー®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。

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。¹⁴⁾ 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。

D. 考察

症例数の少ない希少疾患における治療のエビデンスを求めることは至難なものと認識されている。とくに先天代謝異常症においては①研究対象患者が少ない、②臨床的に症例毎に heterogeneity が大きい、③対象が小児だから倫理的なジレンマがある、④調査期間が数年かかる、⑤正常対照を取りにくいことよりさらにその困難性が増すと Steiner は述べている¹⁵⁾。

今回 高アンモニア血症 (OTC 欠損症、シトルリン血症1型、アルギニノコハク酸尿症など一括して) に対する蛋白除去粉乳 (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) の有用性に関してそのエビデンスを調査したが、直接のエビデンスは得られなかった。しかし低たんぱく療法やアルギニン療法に関しては case report/case series のレベルではあるがエビデンスが蓄積している。

アルギニン血症に対するアルギニン血症用フォーミュラ (8103) の有効性も同様に直接的なエビデンスは得られなかった。しかしアルギニン血症は他の尿素回路異常症に比して高度のたんぱく制限が必要であるので、アルギニン血症用フォーミュラ (8103) において含有必須アミノ酸量が多いことは治療に有用である。

尿素回路異常症の治療においてたんぱく制限食を中心とする食事療法はその中心をなすことは言うま

でもない。Kido らの報告では我が国においては1998年のUchinoらの報告に比べその生命予後は極めて良くなっている。これは血液浄化法や肝移植などの治療法が進展してきたことも理由の一つであると考えられるが、治療の根幹である食事療法に対する知識が蓄積し改良されていったことが大きいものと思われる。食事療法を支える蛋白除去粉乳 (S-23)、高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ (7925-A)、アルギニン血症用フォーミュラ (8103) の存在は、我が国の尿素回路異常症の予後の改善に大きく貢献したものと考えられる。

E. 結論

尿素回路異常症の治療の根幹である食事療法を支える蛋白除去粉乳 (S-23)、高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ (7925-A)、アルギニン血症の存在は我が国の尿素回路異常症の予後の改善に大きく貢献したものと考えられる。

希少疾患における治療のエビデンスの確率は難しい。しかし我が国におけるUchino²⁾, Kido³⁾らの Case control study は、尿素サイクル異常症における予後の改善を示した世界的にも優れた研究である。今後食事療法の内容と予後の改善の関連について、よりエビデンスレベルの高い研究がなされる必要がある。

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) 尿素サイクル、代謝救急。第1回先天代謝セミナー・アドバンストコース2011年12月17日仙台秋保温泉 (宮城県仙台市太白区秋保町湯元)

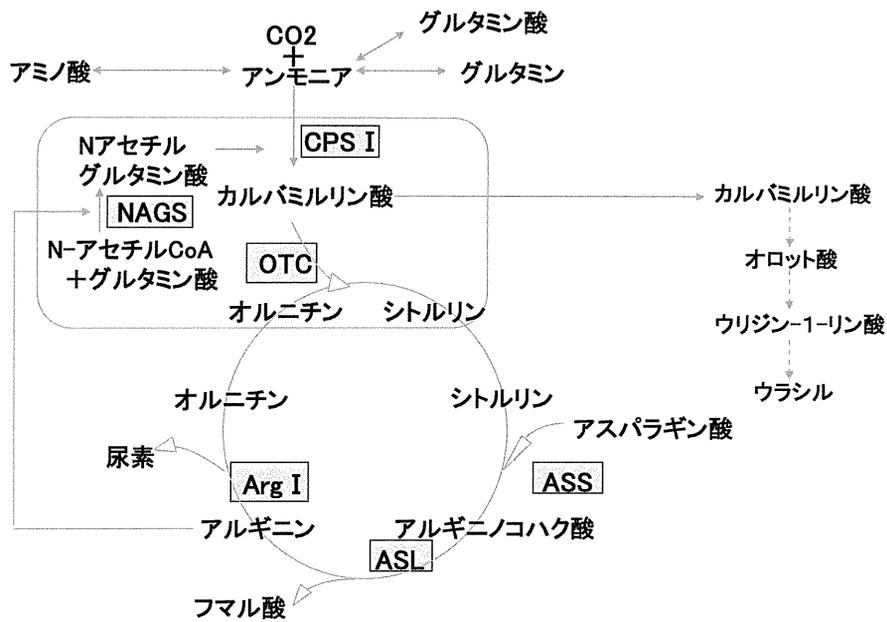
H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

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 Peadiatr* 138(Suppl 1): S1-S5,2001
- 14) Evans S et al.:European dietary management of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 35(suppl 1):S4, 2012
- 15) Steiner RD. Evidence Based Medicine in Inborn Errors of Metabolism:Is There any and how to Find it. *Am J Medl Genet*.134A:192-197,2005

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

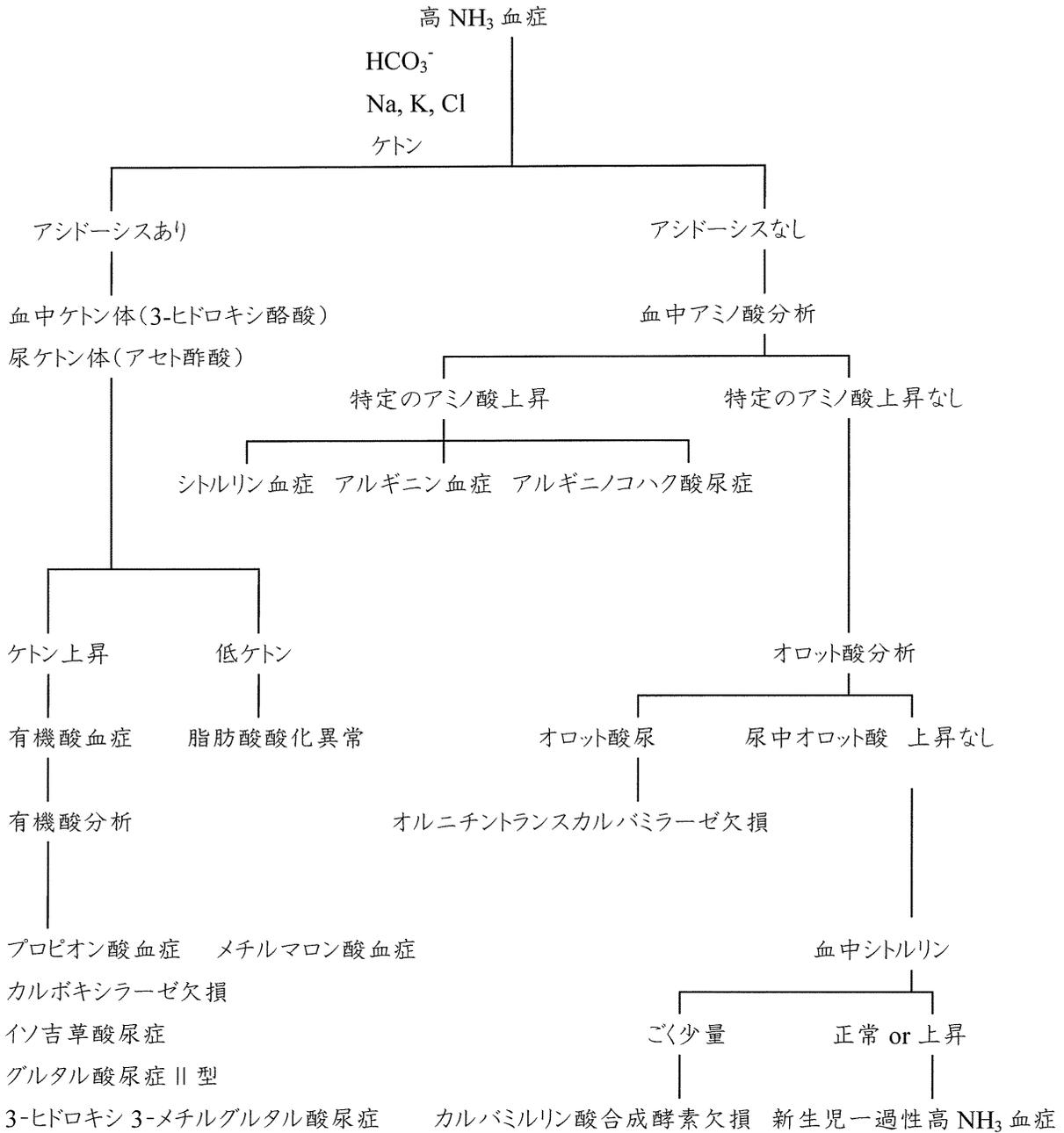
ASS:アルギニノコハク酸合成酵素

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

特殊ミルクを用いた腎疾患の治療法の改良・開発研究

研究分担者 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

研究要旨

小児慢性腎臓病（CKD）における腎不全用特殊ミルク（明治 8806 ミルク）の有用性について検討した。CKD に伴う電解質異常の補正薬は、製剤の性質上内服困難で、また多くは小児に保険適応がないという難点がある。それを補う 8806 ミルクは、長年にわたり本邦の乳幼児期 CKD 患者に広く安全に用いられてきた。

さらに国内の CKD 診療ガイド、海外の CKD ガイドライン・論文において、腎不全に伴う電解質異常の是正や塩分補充の重要性が取り上げられており、これらに記載されている組成は 8806 ミルクとほぼ同等であった。以上より本ミルクの有用性が示された。

研究協力者

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）

A. 研究目的

腎疾患用に用いられている特殊ミルク（低カリウム・中リンフォーミュラ（明治 8806））が必須と考えられる小児慢性腎臓病（Chronic kidney disease, CKD）について、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用性のエビデンスを評価する。

さらに、腎疾患用の特殊ミルクとして登録外特殊ミルクとされている他の特殊ミルクについて、現状を把握する。

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、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

1. 概念

小児 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：

- ・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

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) 7) 8)}。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 2012⁶⁾ 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 2103（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⁷⁾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 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⁸⁾。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。

9. 参考文献

- 1) Ishikura K et al: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide 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) 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
- 7) Pollock C, Voss D, Hodson E et al. The CARI guidelines. Sodium chloride and water intake in children. *Nephrology (Carlton)* 10: S211-S212, 2005
- 8) 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

D. 考察

小児 CKD 患者に対する特殊ミルク (低カリウム・中リンフォーミュラ (明治 8806)) の有用性について検討した。8806 ミルクに関するランダム化比較試験は行われておらず、エビデンスとなる論文も乏しいが、本邦の腎不全医療は世界に誇れる良好な成績である。その一端を担う栄養管理に関して、低カリウム・中リンフォーミュラ (明治 8806) は重要な役割を果たし

てきた。

海外のガイドラインや論文においても、腎不全に伴う電解質異常（高カリウム・高リン血症）の是正や塩分補充の重要性が取り上げられている。これらに記載されている組成は低カリウム・中リンフォーミュラ（明治 8806）とほぼ同等であったことから本特殊ミルクの有用性が示された。

E. 結論

小児 CKD 患者の栄養および電解質管理において、低カリウム・中リンフォーミュラ（明治 8806）は不可欠であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M; Japanese Study Group of Renal Disease. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol*, 2013 [Epub ahead of print]
- 2) Kenji Ishikura, Osamu Uemura, Shuichi Ito, Naohiro Wada, Motoshi Hattori, Yasuo Ohashi, Yuko Hamasaki, Ryojiro Tanaka, Koichi Nakanishi, Tetsuji Kaneko and Masataka Honda on behalf of The Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2013 in press.
- 3) Nagaoka Yoshinobu, Ishikura Kenji, Hamada Riku, Miyagawa Tadashi, Kono Tatsuo, Sakai Tomoyuki, Hamasaki Yuko, Hataya Hiroshi, Honda Masataka. Severe posterior reversible encephalopathy syndrome rescued with craniotomy. *Pediatrics International*, in press.
- 4) Seiichiro Shishido, Hiroyuki Satou, Masaki Muramatsu, Yuko Hamasaki, Kenji Ishikura, Hiroshi Hataya, Masataka Honda, Hiroshi Asanuma, Atsushi Aikawa. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. *Clinical Transplantation* in press.
- 5) 濱崎祐子. 小児慢性疾患の生活指導—最新の知見から— 慢性腎疾患・慢性腎不全. 小児科臨床 vol. 65, no 4 p659-664, 2012, 日本小児医事出版社
- 6) 濱崎祐子. 生活指導・食事指導:小児CKD診療ガイド2012, p57-60, 2012, 日本腎臓学会編 東京医学社
- 7) 濱崎祐子. 血圧管理:小児CKD診療ガイド2012, p71-72, 2012, 日本腎臓学会編, 東京医学社
- 8) 濱崎祐子. Q69 小児 CKD 患者の生活管理はどのようにするべきでしょうか? CKD 診療ガイド 2012 Question&Answer, p168-169, 2012, 診断と治療社
- 9) 濱崎祐子. Q70 小児 CKD 患者に食事制限は行うべきでしょうか? CKD 診療ガイド 2012 Question&Answer, p170-172, 2012, 診断と治療社
- 10) 濱崎祐子. Q71 高血圧を合併する小児 CKD 患者はどのように治療するのでしょうか? CKD 診療ガイド 2012 Question&Answer, p173-175, 2012, 診断と治療社
- 11) 濱崎祐子. CKD 診療ガイド 2012 ガイドブック 生活指導・食事指導:小児. 医学のあゆみ vol. 243, No. 9, p793-798, 2012, 医歯薬出版株式会社
- 12) 濱崎祐子. CKD 診療ガイド 2012 ガイドブック 血圧管理:小児 医学のあゆみ vol. 243, No. 9, p817-820, 2012, 医歯薬出版株式会社

2. 学会発表

- 1) 濱崎祐子. 「小児CKD患者は十分な成長を獲得できるか?!-保存期から腎移植まで-」第47回日本小児腎臓病学会学術集会 モーニングセミナー. 2012, 6, 東京
- 2) 濱崎祐子, 幡谷浩史, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 松井善一, 村松真樹, 佐藤裕之, 宍戸清一郎, 本田雅敬. フィンランド型先天性ネフローゼ症候群に対する腎移植と予後. 第45回日本臨床腎移植学会 2012, 2, 軽井沢。
- 3) 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 中西浩一, 吉川徳茂, 本田雅敬. フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の腎移植までの管理. 第47回日本小児腎臓病学会 2012, 6, 東京
- 4) 濱崎祐子, 上村治, 石倉健司, 伊藤秀一, 服部元史, 田中亮二郎, 和田尚弘, 大橋靖雄, 中西浩一, 金子徹治, 本田雅敬. 「本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長の実態 (2011年度調査の結果)」. 第34回日本小児腎不全学会学術集会 2012, 9, 淡路島
- 5) 濱崎祐子. 「小児慢性腎臓病患者に対する低カリウム中リンミルクの必要性」. 第1回特殊ミルク安定供給のためのワークショップ, 2012, 11, 東京
- 6) Riku Hamada, Hiroshi Hataya, Tomoyuki Sakai, Zenichi Matsui, Masaki Muramatsu, Hiroyuki Satoh, Yuko Hamasaki, Kenji Ishikura, Seiichiro Shishido, Masataka Honda. Characteristics of Puberty and Catch-Up

Growth in Children Who Undergo Kidney Transplantation before Puberty. International Pediatric Transplant Association-Regional Education Meeting 2012, 9, Nagoya.

- 7) Kenji Ishikura, Osamu Uemura, Shuichi Ito, Naohiro Wada, Motoshi Hattori, Yasuo Ohashi, Yuko Hamasaki, Ryojiro Tanaka, Koichi Nakanishi, Tetsuji Kaneko, Masataka Honda. Progression to End-Stage Kidney Disease in Children with CKD: A Nation-Wide Cohort Study in Japan. American Society of Nephrology Kidney Week 2012, 2012, 10, San Diego.
- 8) Yoshinobu Nagaoka, Kenji Ishikura, Riku Hamada, Tomoyuki Sakai, Yuko Hamasaki, Hiroshi Hataya, Masataka Honda. Acute Kidney Injury in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome without Hypovolemia. American Society of Nephrology Kidney Week 2012, 2012, 10, San Diego.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録

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					
	身長 (cm)	体重 (kg)	身長 (cm)	体重 (kg)	男児	女児	男児	女児
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)

資料 2：小児慢性腎臓病の食事療法ガイドライン

東邦大学医療センター大森病院小児腎臓学講座 濱崎祐子

東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 濱田 陸

同

栄養科 宮澤誠子

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。

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

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(濱崎分担研究報告書 表 1 参照)を目標とする。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の中の 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（濱崎分担研究報告書 表 1 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 urinary 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、母乳の成分表は濱崎分担研究報告書「表 2 ミルク成分表」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。

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。
	案 2	離乳食 2 回 + 8806 ミルク* 100 mL x 6 回/120mL x 5 回
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。

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

食種 栄養量	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
カリウム (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) ほうれん草浸し 30g 牛乳 100ml	低蛋白飯※130g 味噌汁 100ml いり卵 (卵 20) ほうれん草浸し 30g ***	米飯 100g *** いり卵 (卵 30) ほうれん草浸し 30g ***	米飯 100g 味噌汁 100ml 卵とじ (卵 25) ほうれん草浸し 30g ***
昼食	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 中濃ソースP 5g トマト 20g 飲ヨーグルト 125ml ***	低蛋白パン 50g ハチミツP 15g 魚ムニエル （白身魚 20g） 茹でキャベツ 15g 中濃ソースP 5g トマト 20g オレンジジュース 100ml フルーツ缶 30g	低蛋白パン 50g ハチミツP 15g 魚ムニエル （白身魚 20g） 茹でキャベツ 15g 中濃ソースP 5g トマト 20g 飲ヨーグルト 125ml フルーツ缶 30g	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 中濃ソースP 5g トマト 20g 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 （牛モロ 15g 豚カク 15g） ハンバーグソース 15g ブロッコリーソテー 20g 野菜煮物 35g 果物（ミカン） 40g	低蛋白飯 130g 味噌汁 100ml ハンバーグ （牛バラ 15g 豚バラ 15g） ハンバーグソース 15g ブロッコリーソテー 20g 野菜煮物 35g 果物（ミカン） 20g	米飯 100g *** ハンバーグ （牛バラ 15g 豚バラ 15g） ハンバーグソース 15g ブロッコリーソテー 20g 野菜煮物 35g 果物（ミカン） 20g	米飯 100g 味噌汁 100ml ハンバーグ （牛モロ 15g 豚カク 15g） ハンバーグソース 15g ブロッコリーソテー 20g 野菜煮物 35g 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）

<カリウム制限指導のポイント>

1. 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。
2. 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）。

<リン制限指導のポイント>

1. たんぱく質の多い食品はリンが多いので、指示量を守る。
2. 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。
3. 加工食品は保存料としてリン酸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。

<リン摂取を少なくする8つのポイント>

1. 卵(特に卵黄)は、1日1~2個程度にする
2. 牛乳や乳製品（ヨーグルト・チーズ）は控える
3. 内臓ごと食べる魚類（ししゃも・小魚等）を減らす
4. レバー（牛・豚・鶏）などのリンの多い食品を控える
5. ハム、ベーコン、小魚佃煮、煮豆などを控える
6. 魚の干物にはリン酸塩が使われているものが多いので注意する
7. 種実類（アーモンド・ごま等）を食べ過ぎ

ないようにする

8. 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

特殊ミルクを用いた内分泌疾患の治療法の改良・開発

研究分担者 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）

研究要旨

内分泌疾患のうち電解質代謝異常を来す特発性高カルシウム血症、副甲状腺機能低下症及び偽性副甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全の3疾患について、それぞれ疾患の概要及び特殊ミルクによる治療の有用性について文献的考察を行った。特発性高カルシウム血症は、最近その原因がビタミン D の代謝障害であることが判明し、特殊ミルクが血清カルシウム濃度を低下させるのに有用であると言える。副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症では、血清カルシウム濃度を維持することが治療の目的であり、そのためリン含有量が少ない特殊ミルクの効果は限定的である。また副腎皮質機能不全を来す 21 水酸化酵素欠損症の治療においては、糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイドの補充や食塩投与により血清ナトリウムやカリウム濃度を正常化することが可能であり、特殊ミルクによる治療の有用性は高いとは言えない。

A. 研究目的

電解質代謝異常を来す特発性高カルシウム血症、副甲状腺機能低下症及び偽性副甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全の内分泌疾患 3 疾患について、それぞれの病態生理、臨床像を要約し、当該疾患の治療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）

本研究における自験例の検討では、患者名などの個人情報提示しない。また本研究は文献的検索が主であり、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

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のまれである。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 Ca2.1mg、森永 MM-4（13%）は 100ml 中 Ca2.6mg 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 感受受容体（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 Gsa 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 Gsa 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 (Ellsworth-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ささないことである。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 1237-1292, 2011.

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