

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、女兒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progesteron（17OHP）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、progesteron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、様々な程度の女兒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、17OHP高値、尿中pregnenolone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17OHP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（フルドコロチゾン）の併用を行う。乳児期で鉱質コルチコイド併用にて低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。

女兒で外陰部異常を認める場合は、陰核形成術、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.

D. 考察

電解質異常を来す 3 系統の内分泌疾患における、特殊ミルクの有効性について検討した。

まず、特発性高 Ca 血症では、通常血中ビタミン D 濃度が高く、血清 Ca 値を低下させるためには、Ca 及びビタミン D の摂取制限が必要である。ビタミン D 無添加・低カルシウムフォーミュラはビタミン D を含まず、Ca 含有量がかなり低いため、本症の乳児の治療上非常に有効である。また、厳密には家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症や Williams 症候群は特殊ミルクの適応症とは言えないが、これらの疾患でも高 Ca 血症が著明な場合には、血清 Ca 濃度管理に有用である可能性がある。

次に、副甲状腺機能低下症及び偽性副甲状腺機能低下症では、低 Ca 血症に伴う症状が主症状であり、これらの疾患の治療は血清 Ca 濃度を維持することが管理目標となる。そのため治療には、活性型ビタミン D 製剤と Ca 製剤が投与される。一方、低リンフォーミュラをはじめとする特殊ミルクはリン含有量が少ないものの Ca 含有量は普通ミルクと同様であり、血清 Ca に対する影響は大きくない。その意味では、疾患の治療効果としての有効性は高いとは言えない。高リン血症が持続する場合は、むしろ治療が不十分であることを示唆しており、その際はビタミン D 製剤や Ca 製剤の投与量を増やすなどの対応が必要となる。腎不全に伴い慢性的な高リン血症を認める場合には、低リン含有特殊ミルクを与えることにより血清リン濃度を低下させ、PTH 分泌を抑制して二次性副甲状腺機能亢進症を予防することは可能である。しかし、副甲状腺機能低下症及び偽性

副甲状腺機能低下症における低リンミルクの有効性は限定的である。

最後に、副腎過形成をはじめとする副腎皮質機能不全であるが、前述の通り本疾患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り、低 Na 血症を伴う場合には主に乳児期のみ食塩投与を併用する。高 K 血症を認める場合は急性期で重篤な状態であり、輸液など適切な治療を要する。我が国で 1999 年に発表された本疾患の治療指針における特殊ミルク（高 Na 低 K フォーミュラ）に関する記載は、必ずしも特殊ミルクの使用を勧奨しているものではなく、低 Na 血症を認める場合は食塩補充で十分コントロール可能であり、また高 K 血症を伴う場合は哺乳で K 濃度を調節できるような状況ではない。

高 Na 低 K フォーミュラは最近も使用実績があるようだが、その量はわずかであり、本疾患患者の発生頻度から推測すると（1 万 5 千出生に一人、我が国の年間出生数を百万人と仮定して計算し、年間 60～70 名の患者が発生）、殆どの患者は特殊ミルクを使用せずに治療されていると考えられる。米国をはじめ諸外国では、特殊ミルクを用いずに本疾患の治療を行っていることも鑑みると、本疾患における高 Na 低 K フォーミュラの有用性は高いとは言えない。

E. 結論

特殊ミルクは、特発性高 Ca 血症の治療上、血清 Ca 濃度調節に有用である。また、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治療においては、特殊ミルクの有用性は高いとは言えない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤原幾磨 低カルシウム血性テタニー、副甲状腺機能低下症. 大関武彦、古川漸、横田俊一郎、水口雅編集. 今日の小児治療指針 第 15 版. 医学書院 237,2012.
- 2) 菅野潤子、藤原幾磨 副甲状腺機能異常症. 小児内科増刊号 小児疾患の診断治療基準 第 4 版 東京医学社 208-209,2012.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特殊ミルクを用いた消化器疾患の治療法の改良・開発

研究分担者 虻川大樹（宮城県立こども病院総合診療科、東北大学医学部臨床准教授）

研究要旨

消化器疾患における特殊ミルク、とくに中鎖脂肪（MCT）含有フォーミュラの有用性および必要性に関して、文献的に検討した。新生児・乳児の胆汁うっ滞症の治療には、MCT含有フォーミュラを用いることが広く推奨されている。とくに慢性・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ため、患者・家族の経済的負担が非常に大きくなっている。シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）において、MCTは脂質吸収の改善のみならず、ミトコンドリアβ酸化に利用されやすいことで、エネルギー代謝の改善をもたらすと推測される。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が、急性期は乳糖を除去することが望ましく、NICCD においてはMCT含有・乳糖除去ミルクが必要である。嚢胞線維症の乳児に対して、欧米におけるガイドラインでは蛋白加水分解MCT乳は推奨されていない。

A. 研究目的

中鎖脂肪（medium chain triacylglycerol [triglyceride], 以下 MCT と略）含有フォーミュラは、新生児・乳児の胆汁うっ滞症において従来から広く用いられている。また、嚢胞線維症は膵外分泌不全による消化吸収障害を生じることから、乳児期の主たる栄養として蛋白加水分解 MCT 乳が適応となっている。

これらの消化器疾患における MCT 含有フォーミュラの有用性および必要性に関して、文献的に検討する。なお、胆道閉鎖症（biliary atresia, 以下 BA と略）などの外科的疾患については別項に譲り、本項では肝内胆汁うっ滞症について記述する。

B. 研究方法

従来から栄養療法として特殊ミルクが用いられている消化器疾患に関して、概念・病態生理・診断・予後・治療を論ずるとともに、文献的検索により栄養療法における特殊ミルクのエビデンスを収集する。

C. 研究結果

1. 新生児・乳児胆汁うっ滞症

1) 概念（図 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、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

ミユラを併用する。

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搔痒の軽減を図る。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 の適応症は囊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。そのため、実際には明治 721 が胆汁うっ滞症に適応外使用 (脂質吸収障害症) として供給されることがある。

9) 治療に関する今後の展望

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 フォーミュラを長期にわたり使用する必要があるため、先天代謝異常症と同様に患者・家族の経済的負担を考慮すべきである。

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. シトリン欠損症

1) 概念・病因¹⁾

シトリン欠損症は *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。

① NICCD

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。

③ CTLN2

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、一般ミルクとともに炭水化物：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ため、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⁾。

⑨治療に関する今後の展望

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 回腭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。

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、腭外分泌不全（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⁾。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、食事の中のカロリーの 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 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⁾。

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⁾。

9) 治療に関する今後の展望

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 回膵嚢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)「難治性膵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)難治性膵疾患に関する調査研究班：膵嚢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.

D. 考察

炭素数 5~12 個の中鎖脂肪酸 (medium chain fatty acids: MCFA) で構成される MCT は、長鎖脂肪 (long chain triglyceride: LCT) と異なり腸管内で胆汁酸ミセルを形成することなく吸収され、門脈を経て肝臓に輸送されるため、腸管内胆汁酸濃度の低い胆汁うっ滞症においても吸収されやすい。

NH を含む TNC では、原則として母乳を継続し、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。多くの症例は予後良好であり、胆汁うっ滞が消失した時点で MCT 含有フォーミュラを中止することができる。そのため、筆者は市販品の 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) を購入してもらっている。

一方、Alagille 症候群や PFIC などの慢性・重症の胆汁うっ滞を呈する遺伝性・先天性胆汁うっ滞症は、高度の成長障害を伴うことが多いため、乳幼児期に MCT 含有フォーミュラを積極的に用いることが望ましい。これらの疾患に対しては、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ため、患者・家族の経済的負担は大きい。その為、何

らかの経済的扶助が望まれている。

また、MCTはLCTに比べてミトコンドリア内膜を輸送される際にカルニチンを必要としないため、 β 酸化に利用されやすい。NICCDにおいて、MCTは脂質吸収の改善のみならず、ミトコンドリア β 酸化に利用されやすいことで、エネルギー代謝の改善をもたらすと推測される。

NICCDでは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が、乳糖は肝障害の増悪因子となりうるため、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。よって、NICCDに対しては乳糖を含まない蛋白加水分解MCT乳(森永ML-3)の使用が推奨される。

欧米では、2歳以下のCF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。また、人工乳が必要な場合でもMCT含有蛋白加水分解乳ではなく一般乳でよいことが明記されており、我が国においてCFを蛋白加水分解MCT乳の適応症とする必要はないと考えられる。

その他の消化器疾患用特殊ミルクとして、低脂肪フォーミュラ(明治801、ML-1)と無糖MCTフォーミュラ(明治603)がある。

低脂肪フォーミュラについては、脂肪の消化吸収障害があると脂肪の負荷によって下痢を誘発するので適応となっていると考えられるが、実際には吸収障害の原因に対するミルク(アレルギー治療乳など)やMCTフォーミュラを使用することが一般的である。低脂肪フォーミュラは、低脂肪食が必要な長鎖脂肪酸代謝異常症の重症型に有用と考えられるが、今後の症例の積み重ねが必要である。

無糖MCTフォーミュラについては、脂肪吸収障害に対するMCTの有用性はあるが、糖質吸収障害に対する無糖ミルクの有効性を示すエビデンスは無い。

E. 結論

新生児・乳児の胆汁うっ滞症の治療には、MCT含有フォーミュラを用いることが広く推奨されている。特に慢性・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、先天代謝異常症と同じく長期間の治療が必要であり、その経済的負担が非常に大きい。NICCDにおいて、胆汁うっ滞が改善するまではMCT含有・乳糖除去ミルク(森永ML-3)が治療に適しており、同ミルクの適応拡大が望まれる。CFに対して欧米ではMCT含有蛋白加水分解乳は推奨されておらず、適応症の見直しが必要である。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 虻川大樹：胆道閉鎖症. 日本医師会雑誌 141 特別号(2):S336-S337, 2012
- 2) 虻川大樹：胆道閉鎖症. 小児内科 44 増刊号:424-425, 2012

2. 学会発表

- 1) 虻川大樹、角田文彦、梅林宏明、他：潰瘍性大腸炎合併 AIH/PSC overlap 症候群の幼児例. 第29回日本小児肝臓研究会、大阪市、2012年7月13日
- 2) 虻川大樹：胆汁うっ滞症に対するMCTフォーミュラ. 特殊ミルク安定供給のためのワークショップ、東京都、2012年11月11日
- 3) Abukawa D, Kakuta F, Takeyama J, Tazawa Y: Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts in transient neonatal cholestasis. The 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (WCPGHAN 2012), Taipei, Taiwan, 2012年11月14~15日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む) 無し

1. 特許取得

無し

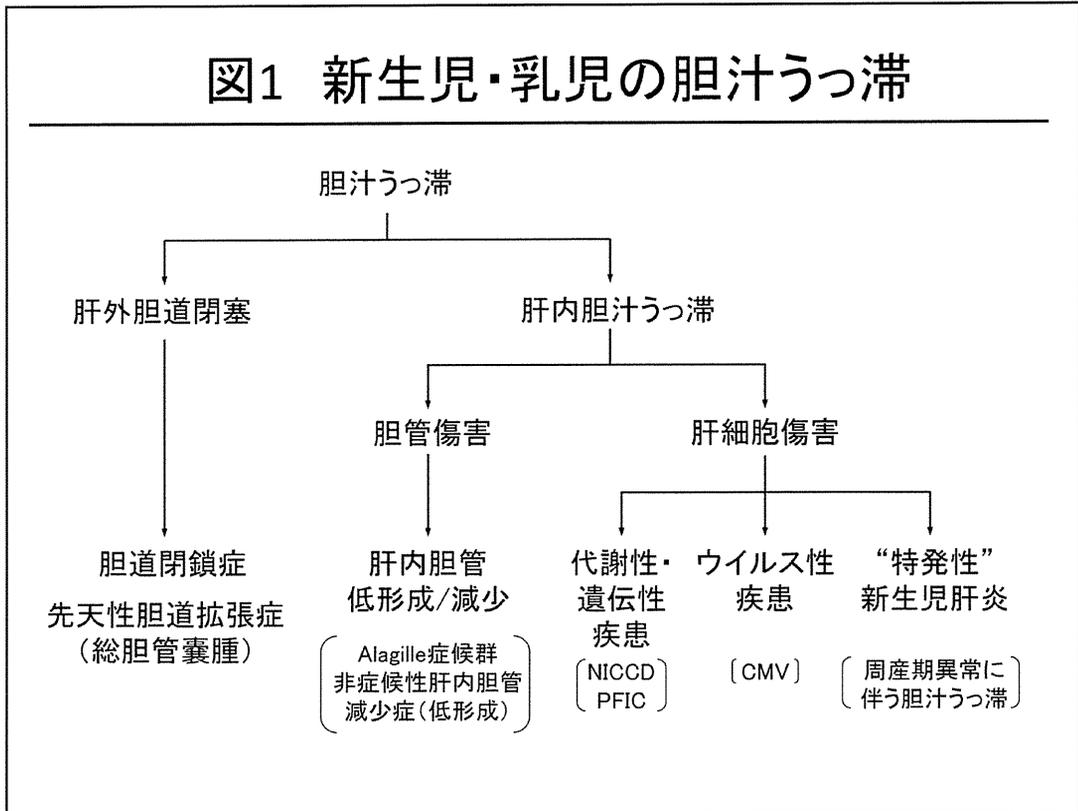
2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

図1 新生児・乳児の胆汁うっ滞



特殊ミルクを用いた神経疾患の治療法の改良・開発

研究分担者 熊田知浩（滋賀県立小児保健医療センター小児科医長）

研究要旨

小児難治性てんかん、グルコーストランスポーター1（GLUT1）欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体（PDHC）欠損症について疾患の概要および食事療法（ケトン食療法）の有用性について文献的考察を行った。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。GLUT1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り、早期診断、早期治療が重要である。しかし、どの程度の制限の強さのケトン食がよいか、どの年齢まで継続すればよいか、など不明な点も多い。PDHC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。我が国ではケトン食用特殊ミルクが開発されており、哺乳中の乳児や経管栄養児の多くや固形食を経口摂取する年長児の一部でケトン食を行う際に広く用いられているが、このミルク自体の有効性、忍容性、副作用などに関する知見はほとんど論文報告されておらず、今後の検討課題である。

研究協力者

高田美雪

（滋賀県立小児保健医療センター栄養指導科）

A. 研究目的

ケトン食療法が有効な神経疾患について、それぞれの病態生理、臨床像を要約し、食事療法のポイントおよび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

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ズ食、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 (GLUT1) 欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体 (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、大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⁹⁾。

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)

①Infantile 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ヶ月後は64%、1-2年後は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⁾。

②Doose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⁾。

③Dravet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⁹⁾。

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(中鎖アシル脱水素酵素欠損症:MCAD、長鎖アシル脱水素酵素欠損症:LCAD、短鎖アシル脱水素酵素欠損症:SCAD、長鎖3ヒドロキシアシルCoA欠損症、中鎖3ヒドロキシアシルCoA欠損症)、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、K_{ATP} チャ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 チャネルに直接作用し K_{2P} チャネルと Na/K-ATPase を活性化し、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⁾。私たちも GABA-A 受容体のリガンドである [¹⁴C] 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 Microlipid) 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を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。

d) 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。

e) 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⁾。

f)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⁾。

g)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。

h)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⁾。

i)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 (修正アトキンズ食、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. *Neurotherapeutics* 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

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。GLUT 1 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、痙性、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⁴⁾。

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/痙直型 (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 GLUT 1 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経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