

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

### 3) 臨床症状

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

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

### 4) 検査

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

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

み速度が低下している<sup>7)</sup>。

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

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

### 5) 診断

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

### 6) 合併症

中枢神経系以外の症状は認めない。

### 7) 治療

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

ある<sup>14)</sup>。

#### 8) 特殊ミルクの有用性

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

#### 9) 食事療法のポイント

ケトン食の施行方法は基本的には難治性てんかんと同じである。ケトン食は可能な限り早期に開始すべきである。3-OMG 赤血球の取り込み試験や遺伝子検査で診断確定していなくても、髄液所見から臨床的に本疾患を強く疑った時点で開始すべきである。なお、古典的ケトン食のみならず、制限を緩めた修正アトキンズ食でも有効性を示す報告が本邦からもなされている<sup>17)</sup>。どのくらいの強さ（ケトン比）のケトン食が発達途上の脳に十分なエネルギーを供給するのに必要なのか（ケトン比 3:1~4:1 まで必要か、修正アトキンズ食や低グリセミック指数食など制限を緩和したケトン食でも十分か）、まだわかっていない<sup>7)</sup>。継続期間については、理論的には一生継続することが望ましいのであろうが、実際は本疾患が認知されたのは 1990 年代と比較的最近であるため、長期継続に関する報告は未だ認めておらず、現時点では不明であると言わざるを得ない。しかし、脳のケトン体の利用効率率は乳幼児期は成人の 4 倍以上と高いため<sup>18)</sup>、少なくとも脳の発達途上でエネルギー消費量が多い 10 歳台まではケトン食を継続することが望ましいという意見が多い<sup>19)</sup>。しかし、私たちは 29 歳で診断され、ケトン食（ケトン比 1:1）を開始し、失調や振戦等の症状が著明に改善したという症例を経験しており<sup>3)</sup>、成人においてもケトン食は

必要であると考えられる。

#### 10) 治療に関する今後の展望

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

#### 参考文献

- 1) De Vivo DC et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrachia, seizure, and developmental delay. *New Eng J Med* 1991; 325: 703-709
- 2) Ito Y et al. Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* 2005; 27:311-317
- 3) Fujii T et al. Three Japanese patients with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 92-97
- 4) Suls A et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-1844
- 5) Weber YG et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology* 2011; 77: 959-964
- 6) Verrotti A et al. Glut1 deficiency: When to suspect and how to diagnose? *Eur J Pediatr Neurol* 2012; 16: 3-9
- 7) Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012; 100: 272-277
- 8) Pong AW et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012; 53: 1503-1510
- 9) Mullen SA et al. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010;75: 432-440
- 10) Mullen SA et al. Glucose transporter 1

- deficiency as a treatable cause of myoclonic  
astatic epilepsy. Arch Neurol 2011; 68:  
1152-1155
- 11) Leen WG et al. Glucose transporter-1  
deficiency syndrome: the expanding clinical  
and genetic spectrum of a treatable disorder.  
Brain 2010; 133: 655-670
- 12) 神尾範子 他. グルコーストランスポーター1  
(Glut-1) 異常症における頭部 MRI 所見: 多発  
性皮質下 T2 延長性小病変の経時的検討. 脳と発  
達 2006; 38: 54-56
- 13) von Moers A et al. EEG features of glut-1  
deficiency syndrome. Epilepsia 2002; 43:  
941-945
- 14) Klepper J et al. GLUT1 deficiency  
syndrome-2007 update. Dev Med Child Neurol  
2007; 49: 707-716
- 15) Fujii T et al. T295M-associated Glut1  
deficiency syndrome with normal erythrocyte  
3-OMG uptake. Brain Dev 2011; 33: 316-320
- 16) Klepper J et al. Seizure control and  
acceptance of the ketogenic diet in GLUT1  
deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow up of  
15 children enrolled prospectively.  
Neuropediatrics 2005; 36: 302-308
- 17) Ito Y et al. A modified Atkins diet is promising  
as a treatment for glucose transporter type 1  
deficiency syndrome. Dev Med Child Neurol  
2011; 53: 658-63
- 18) Cremer JE. Substrate utilization and brain  
development. J cerebr Blood Flow Metab.  
1982; 2: 394-407
- 19) Klepper J. Glucose transporter deficiency  
syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet.  
Epilepsia 2008; 49: 46-49

### 3. ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症

#### 1) 概念

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

PDHC はピルビン酸脱水素酵素 (E1)、ジヒドロリポアミド・トランスアセチラーゼ (E2)、ジヒドロリポアミド脱水素酵素 (E3)、E3 結合タンパク (E3BP)、ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ (PDK)、ピルビン酸脱水素酵素ホスファターゼ (PDP) の 6 つの酵素の複合体である。E1 のサブユニットである E1 $\alpha$  の欠損症が PDHC 欠損症の大部分を占める。E1 $\alpha$  の遺伝子は Xp22.2-p22.1 にコードされ、E1 $\alpha$

欠損症は X 染色体連鎖性遺伝形式をとるが、女性も症状が出ることが多い。E1 $\beta$  の遺伝子は 3p13-q23 にコードされ、E1 $\beta$  欠損症は常染色体劣性遺伝である。その他のサブユニットでは、PDP 欠損症、E2 欠損症、E3 欠損症、E3BP 欠損症が報告されている<sup>2)3)</sup>。

#### 2) 病態生理 (図 3)

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

核、視床などの灰白質に破壊性病変が現れ、Leigh 症候群の様相を呈する<sup>4)</sup>。

### 3) 臨床症状と予後

#### ①E1 $\alpha$ 欠損症

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

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

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

#### ②その他のサブユニット欠損症

E1 $\beta$ 欠損症、E2欠損症、E3欠損症、PDP欠損症、E3BP欠損症で、各々数例ずつの報告がある。発達遅滞と乳児期早期の乳酸アシドーシス、脳梁形成不全、けいれん、低緊張など、症状は多彩である<sup>5)</sup>。

### 4) 検査

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

乳酸/ピルビン酸比は正常(15以下)である<sup>5)</sup>。

### 5) 診断

精神運動発達遅滞、痙攣、筋緊張低下等の臨床症状に高乳酸血症(乳酸/ピルビン酸比の上昇なし)

を伴う場合、本症を鑑別に挙げる。さらに男児で Leigh 症候群様の特徴(感染後の退行、基底核の対称性病変など)を伴う場合、女児で脳形成異常や West 症候群を伴う場合に留意する。PDHC 欠損症の確定診断はリンパ球または皮膚線維芽細胞の酵素活性測定や遺伝子解析によってなされる<sup>4)6)</sup>。

### 6) 合併症

神経系以外の臓器は侵されない。

### 7) 治療

#### ①ビタミン B1 大量療法

ビタミン B1 は E1 $\alpha$ の補酵素で、E1 $\alpha$ にはビタミン B1 の結合部位がある。E1 $\alpha$ 欠損症のうち、その部分の変異例ではビタミン B1 大量療法により E1 $\alpha$ との結合不全が補完され、劇的な効果が期待できる<sup>8)9)</sup>。

#### ②ジクロロ酢酸ナトリウム (DCA)

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

#### ③ピルビン酸

ピルビン酸は細胞質で不足している NAD を補うことで抑制されていた解糖系を回復させ、さらに DCA と同様に PDK を抑制しピルビン酸脱水素酵素の活性を上げることで治療効果があると推定されている。古賀らは E1 $\alpha$ 欠損症で Leigh 脳症を発症した男児に DCA の効果が乏しかったためピルビン酸を投与し、発達とてんかん発作の改善を認めたと報告している<sup>10)</sup>。

#### ④ケトン食

ケトン食では理論的には、食事に多く含まれる脂肪酸の $\beta$ 酸化によりアセチル CoA が合成される。また、脂肪酸から産生されたケトン体も PDHC をバイパスして直接アセチル CoA の供給源となり、TCA 回路に入り、炭水化物代謝に依存することなくエネルギー産生に寄与できる(図 3)。さらに摂取する炭水化物が減少することで血中、細胞内の乳酸、ピルビン酸値が低下することも症状の改善に寄与している<sup>11)</sup>。もちろん、てんかんに対してはケトン食の抗けいれん作用(難治性てんかんの項参照)も期待で

きる。文献上、ケトン食が PDHC 欠損症の兄弟の血中乳酸レベル、退行の程度を減少させ、成長および発達の速度を伸ばした、という症例報告が 1976 年に既に認められている<sup>12)</sup>。その後もケトン食でけいれん発作や発達の改善が得られたとする症例報告が現在まで散見される<sup>13)14)15)16)</sup>。残念ながら、これまで PDHC 欠損症に対するケトン食の有効性に関する論文はほとんどが症例報告で、それ以外は後方視的に複数例まとめた報告がある程度である。Wexler らは E1 欠損症の 7 人の男児（過去に症例報告された児 4 人<sup>12) 13)</sup>を含む)のケトン食療法について後方視的にまとめており、発症早期より厳しい炭水化物制限を加えた方が、発達上の、または生命予後の改善の効果が高かった旨報告している<sup>11)</sup>。Weber らはさらに 11 人を追加し計 18 人の食事内容を後方視的に検討しているが、結果として統一した食事プロトコールはなく、脂質、炭水化物、タンパク質の割合はまちまちであり<sup>17)</sup>、食事療法の有効性については検討されていない。また、PDHC 欠損症 371 例をまとめた総説でも、ケトン食療法を行ったのは 19 例である、という記載のみで具体的な方法や治療成績については触れられていない<sup>3)</sup>。このように PDHC 欠損症に対するケトン食療法は、有効性を示唆する十分な理論的背景にも関わらず、実際の臨床においては、これまで前方視的研究は行われておらず、ケトン食の有効性について十分なエビデンスは得られていない<sup>3)17)</sup>。

#### 8) 特殊ミルクの有用性

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

#### 9) 食事療法のポイント

ケトン食の施行方法は基本的には難治性てんかんと同じである。GLUT1 欠損症と同様、理論的には一生継続することが望ましいのであろうが、どの年齢まで有効性が高いのかわかっていない。また、どのくらいの強さ（ケトン比）のケトン食が発達途上

の脳に十分なエネルギーを供給するのに必要なのかも不明である。

#### 10) 治療に関する今後の展望

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

#### 参考文献

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

例におけるピルビン酸脱水素酵素複合体異常の検討. 日児誌 1996; 100: 732-736

- 10) Koga Y et al. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1  $\alpha$  gene. Brain Dev 2012; 34: 87-91
- 11) Wexler ID et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. Neurology 1997; 49: 1655-1661
- 12) Falk RE et al. Ketogenic diet in the management of pyruvate dehydrogenase deficiency. Pediatrics 1976; 58: 713-721
- 13) Kerr DS et al. A deficiency of both subunits of pyruvate dehydrogenase which is not expressed in fibroblasts. Pediatr Res 1988; 24: 95-100
- 14) Wijburg FA et al. Leigh syndrome associated with a deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex: results of treatment with a ketogenic diet. Neuropediatrics 1992; 23: 147-152
- 15) El-Gharbawy AH et al. Follow up of a child with pyruvate dehydrogenase deficiency on a less restrictive ketogenic diet. Mol Genet Metab 2011; 102: 214-215
- 16) Di Pisa V et al. Case report of pyruvate dehydrogenase deficiency with unusual increase of fats during ketogenic diet treatment. J Child Neurol 2012; 27: 1593-1596
- 17) Weber TA et al. Caveats when considering ketogenic diets for the treatment of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. J Pediatr 2001; 138: 390-395

---

#### D. 考察

神経疾患 3 疾患についてケトン食療法における特殊ミルクの有効性について検討した。難治性てんかんに関してはケトン食療法の有効性についてのエビデンスは十分である。しかし、いずれも海外からの報告が主で、本邦からの報告は少ない。本邦で開発し使用しているケトン食用の特殊ミルクであるケトンフォーミュラ®の有効性に関するエビデンスのある研究はほとんどない。難治性てんかんに関しては登録外特殊ミルクであるケトンフォーミュラ®の安定した供給体制を維持するためには公費助成が求められるところであるが、そのためにはケトンフォーミュラ®を用いたケトン食療法の治療成績を集積していく必要がある。GLUT1 欠損症、PDHC 欠損症は糖質からのエネルギーの代替エネルギーとしてケトン体を利用するという理論に基づいてケトン食療法が行われており、エビデンスレベルの高い臨床研究はないものの、特に GLUT1 欠損症では治療の第一選択肢として定着している。これら、長期間ケト

ン食を継続する必要がある疾患については、ケトン食の制限の強さ、継続期間などの研究を含め、長期間安全に継続できるプロトコールを追求していく必要がある。

#### E. 結論

ケトン食療法は難治性てんかん、GLUT1 異常症、PDHC 欠損症の食事療法に不可欠であると考えられた。今後、ケトン食療法を支える特殊ミルクであるケトンフォーミュラ®の有効性に関するエビデンスを集積して行く必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1)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: 50-4.

2) 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

3) 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

2. 学会発表

1) 熊田知浩 他. Flumazenil-PET 所見の変化からみたケトン食の抗痙攣作用についての考察. 第52回日本小児神経学会総会 2010年5月20~22日 福岡

2) 熊田知浩 他. ケトン食はベンゾジアゼピン受容体の結合能を増加させることで点頭てんかんを抑制する. 第45回日本てんかん学会総会 2011

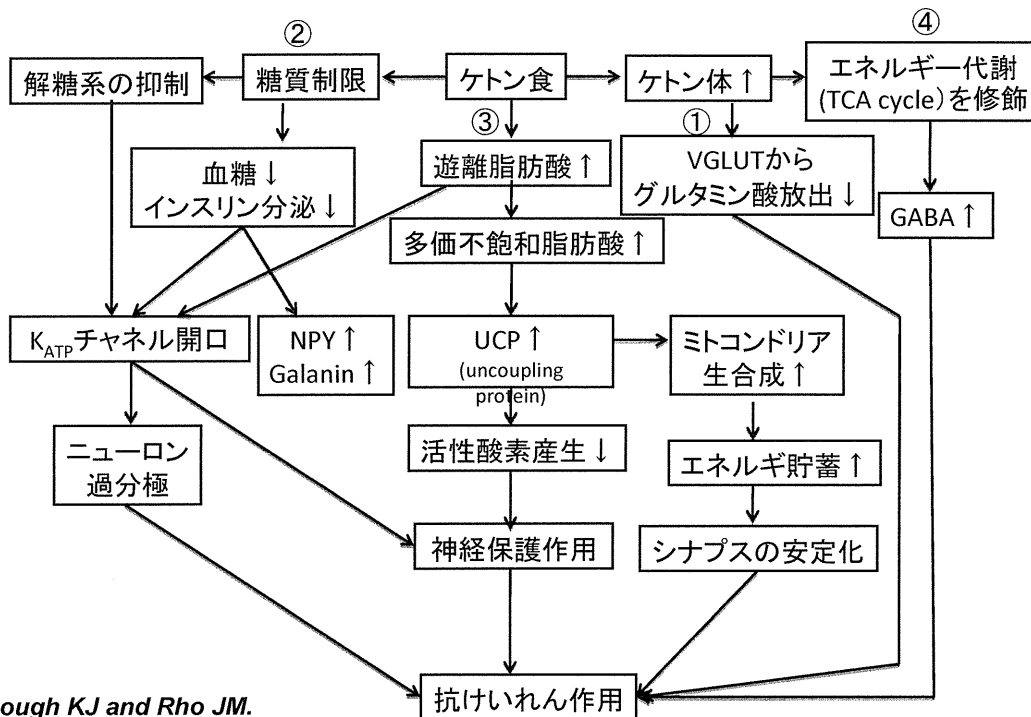
年10月6~7日、新潟

3) Hiejima I et al. Successful control of status epilepticus with a ketogenic diet in patients who needed a continuous administration of anaesthetic drugs. 3rd International Symposium of the Dietary Treatments for Epilepsy and Other Neurological Disorders. September 19-22, 2012 Chicago, USA

4) 林安里 他. ケトン食療法中の血中セレン、亜鉛と銅の検討. 第46回日本てんかん学会総会 2012年10月11~12日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

図1: ケトン食療法の作用機序



Bough KJ and Rho JM. Epilepsia 2007;48:43-58より一部改変

図2: Glut1欠損症の病態生理

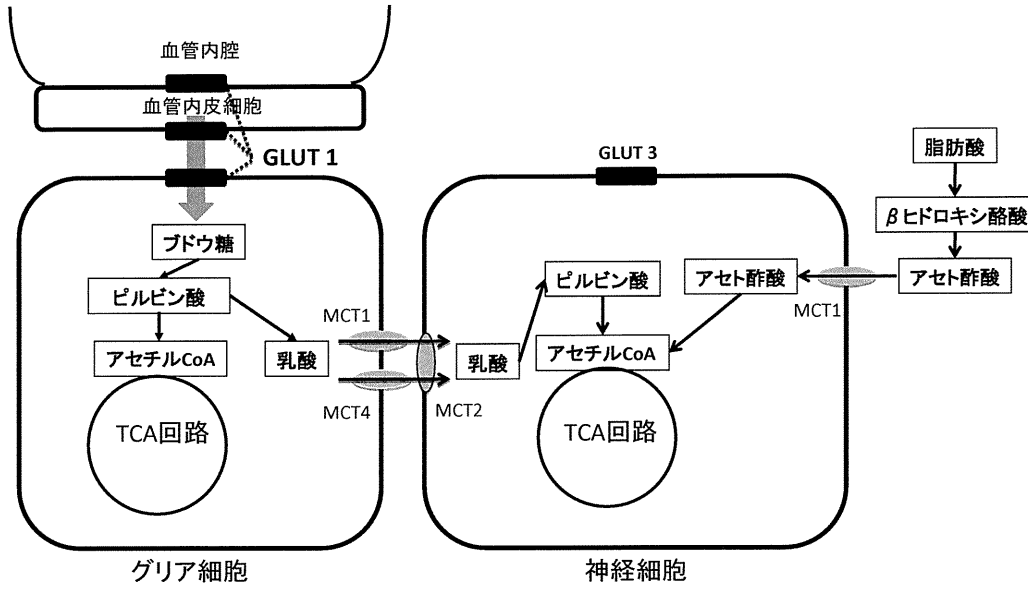
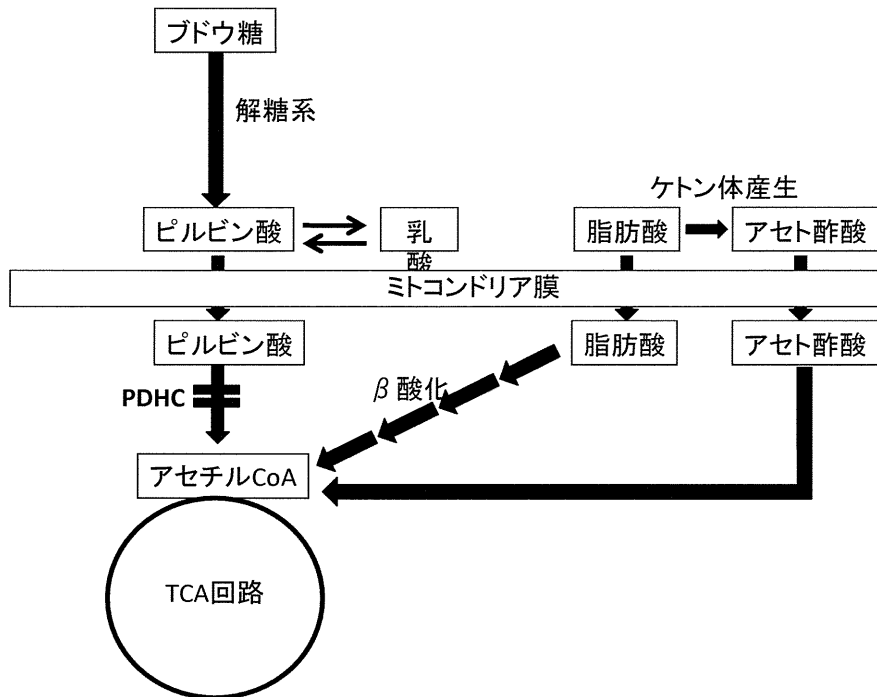


図3: PDHC欠損症の病態生理





## 資料 2 : ケトン食療法の食事療法ガイドライン

滋賀県立小児保健医療センター小児科 熊田知浩  
同 栄養指導科 高田美雪

はじめに

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

### 1. 1日摂取エネルギー量とケトン比の設定

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

### 2. 導入方法

導入初期に重度の低血糖、脱水、代謝性アシドーシスなどの副作用が起こる可能性があ

るため、入院にて導入を行うことが望ましい。従来の古典的ケトン食は36～48時間の絶食期間を設け、その後に3:1～4:1のケトン食を1日の目標摂取カロリーの1/3の量から開始し翌日には2/3に、その翌日には全量摂取する。1日摂取エネルギー量、水分量は年齢、体重、運動能等から必要量を決定する。また絶食期間を設けず、開始日から1日の目標摂取エネルギー量を摂取しケトン比を1:1から2:1、3:1と徐々に上げていく方法もある<sup>3)</sup>。

### 3. 継続期間中の注意点

#### 1) ケトン体のモニタリング

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

#### 2) サプリメント

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

予防するために、クエン酸を内服し尿のアルカリ化を図る<sup>4)</sup>。

### 3) 併用薬処方の際の注意

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

## 4. 年齢別の献立作成例

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

### 1) 乳児期および経管栄養児

ケトンフォーミュラ®をベースに容易に作成できる。ケトン比 3:1 の場合はケトンフォー

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

### 2) 離乳食摂取児

離乳食期は食事形態が変化して行くため、ケトン食を行っていく時期である。離乳食初期には、野菜や豆腐、白身魚をだしやスープで柔らかく煮てすりつぶしたものやプレーンヨーグルトにオイルや生クリーム、ケトンフォーミュラ®を混ぜる。さらに固ゆで卵黄、肉類、赤身魚、マヨネーズなど、使える食材を

増やしていく。初期の献立例（1食分）を表3および図1に示す。離乳食後期になれば、3)で後述するケトン食用の固形食などをミルサー、フードプロセッサー、ミキサーなどで適当な形状に粉碎して利用できる。オイル、生クリーム、ケトンフォーミュラ®などの脂質を多く含むものを混ぜると、一定のとろみを得られる。さらにとろみをつける必要がある場合はおおばこの種皮エキス®など炭水化物（澱粉）を含まないとろみ剤を利用するとよい。

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

### 3) 幼児期以降（固形食経口摂取児）

ケトンフォーミュラ®は固形食の食材としてお好み焼き、ピザ、クッキー、ケーキなどの生地に用いることもできる。ケトンフォーミュラ®以外の食材はなるべく脂質含有量が多く炭水化物含有量の少ない食材を選ぶ。マヨネーズ、バター、サラダ油などを味付けに使うことで脂質摂取量を増やすことができる。表4/図2、表5/図3にケトンフォーミュラ

を用いた献立例としてお好み焼き、焼き魚を載せる<sup>6)</sup>。なお、食物繊維は消化吸収されないため、炭水化物に含めずに計算してよい。

### 参考文献

- 1) 藤井達哉 編. ケトン食の基礎から実践まで 2011 診断と治療社 p.7~p.12
- 2) Kossoff EH et al. The modified Atkins diet. *Epilepsia* 2008; 49(suppl. 8): 37-41
- 3) Kossoff EH et al. Ketogenic diets. *Treatment for epilepsy and other disorders*. Fifth edi.2011 demosHEALTH.
- 4) Kossoff EH et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009; 50: 304-317
- 5) 藤井達哉 編. ケトン食の基礎から実践まで 2011 診断と治療社 p.175~p.196
- 6) 藤井達哉 編. ケトン食の基礎から実践まで 2011 診断と治療社 p.121, 126

表1 各種ミルク/栄養剤 100kcalあたりの栄養組成

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

表2 ケトン比別、約100kcal当たりのミルク／栄養剤の組み合わせ例

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

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

表3 離乳食初期の作り方

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

離乳食初期の1食分3皿。

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

表4 お好み焼き

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

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

表5 焼き魚のタルタルソース

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

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

图 1



图 2



图 3



## 特殊ミルクを用いた小児外科疾患の治療法の改良・開発

研究分担者 金森 豊

（国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科医長）

### 研究要旨

中鎖脂肪酸は胆汁なしに腸管から吸収され、門脈血流を通過して肝臓に運ばれ利用される。そのため、長鎖脂肪酸のようにリンパ管内に吸収されて全身を経由してから肝臓に運ばれるよりも効率よく吸収される点が利点である。小児外科疾患では、胆汁分泌障害を有する胆道閉鎖症や、難治性の胸・腹水を呈するリンパ管発生異常の患児に適応があり、しばしば MCT フォーミュラ、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラが使用されて効果を発揮している。

### A. 研究目的

小児外科疾患 2 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中鎖脂肪酸（MCT）含有特殊ミルクの有効性を評価する。

### 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. 中鎖脂肪酸とは<sup>1),2),3)</sup>

中鎖脂肪酸（MCT）とは、主に炭素数が 8 または 10 で構成される飽和脂肪酸を意味し、具体的には、カプリル酸、カプリン酸が含まれる（図 1）。MCT は代謝経路が長鎖脂肪酸に比較して特殊であり、経口摂取した後、胃

内でグリセリンからはずれて遊離脂肪酸となり、ミセルを形成せずに胃や腸管から吸収され門脈血中に入り、直接肝臓に到達する。その後カルニチンの助けを必要とせずにミトコンドリア内に取り込まれβ酸化されてエネルギー源として利用される（図 2）。長鎖脂肪酸が胆汁酸によって乳化されて腸管から吸収され、さらに脂肪に再合成されてカイロミクロンを形成し胸管を経由して血中に入り肝臓や脂肪組織に運ばれて貯蔵される（図 2）のに比して効率よくエネルギー産生を行える利点がある。

#### 2. 小児外科疾患への使用

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

##### 1) 胆道閉鎖症に対する特殊ミルクの使用

胆道閉鎖症<sup>4)</sup>とは、肝外胆道が閉塞することにより閉塞性黄疸を乳児期早期に発症する病気で発症原因は明らかにはなっていない。肝臓における胆道の発生に異常があるとすると

説 (ductal plate malformation)<sup>5)</sup> やウイルス感染症によって引き起こされるとする説<sup>6)</sup>、母親の細胞が肝内でキメラを形成しているためにおこる免疫反応によって引き起こされるとする説 (maternal microchimerism)<sup>7)</sup> など、これまで提唱されているが、いずれも確定するに至っていない。

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

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

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

明治必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラは長鎖脂肪酸吸収が難しい胆道閉鎖症の患児に対して良い適応となる<sup>8)</sup>。胆道閉鎖症の術前は胆汁分泌がないために脂肪酸の吸収が低下

しており本特殊ミルクの適応となる。また術後、胆汁分泌が十分でない場合には肝臓移植を待つ間にエネルギー補給のために使用することがある。実際肝移植を待つ間に順調な体重増加を得られた症例を経験した<sup>8)</sup>。

## 2) リンパ管腫症 (難治性胸水・腹水) 患児への使用

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

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

## D. 考察

＜MCT フォーミュラの有用性と問題点＞

以上述べた様に、小児外科疾患に対する MCT フォーミュラの使用は、あくまでも対症



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

#### 参考文献

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

formula in pediatric hepatobiliary disease. Am J Clin Nutr 1991; 53: 1217-21.

F. 健康危険情報

なし

E. 結論

MCT フォーマーミュラは胆道閉鎖症やリンパ管腫症などの外科的疾患の栄養サポートに有用である。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

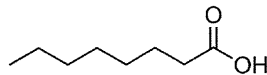
なし

### 図1 中鎖脂肪酸とは

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

カプリル酸

抗菌活性をもつ



カプリン酸

薬剤の脂溶性を付加

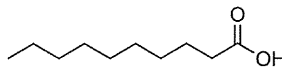


図1 中鎖脂肪酸とは主に炭素数 8, 10 の飽和脂肪酸を意味する。ヤシ油やパーム油に多く含有する。

### 図2 中・長鎖脂肪酸の代謝経路

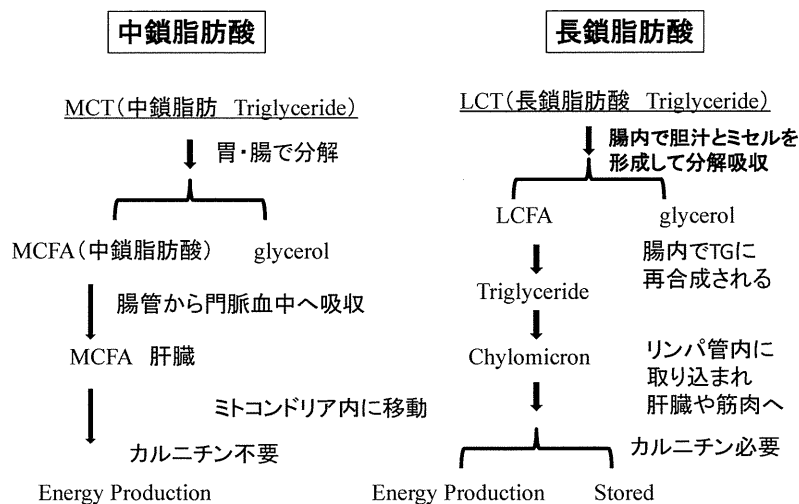


図2 中鎖脂肪酸は長鎖脂肪酸に比して代謝経路が単純で門脈血中から肝臓に運び込まれ、肝細胞内でカルニチンなしにミトコンドリアに取り込まれエネルギー産生に使用される。

## 先天性代謝異常症のための食事療法ガイドラインの研究

研究分担者 佐藤智英（女子栄養大学短期大学部 准教授）

### 研究要旨

先天性代謝異常症において食事療法は古くから試みられた治療法で、各疾患で障害されている酵素の基質となっている物質を制限することによって、体内に基質が蓄積するために生じるさまざまな症状を予防することが可能である。食事療法のガイドラインとして総論では食事療法の基本、各論では食事療法が有効である代表的な疾患、糖原病 I 型、フェニルケトン尿症、尿素回路異常症、有機酸代謝異常症（メチルマロン酸血症・プロピオン血症）、脂質代謝異常症（長鎖脂肪酸酸化異常症）の食事療法のポイントと各疾患の年齢別献立例を示す。

### 研究協力者

岩本 佳恵（女子栄養大学短期大学部）  
三戸 節子（元東北大学医学部附属病院）  
小沼 敏二（駿河台日本大学病院）  
塚田 定信（大阪市立大学附属病院）  
木下 和子（総合母子保健センター）  
大和田 操（東京都予防医学協会）  
青木 菊麿（総合母子保健センター研究開発部）

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

### A. 研究目的

先天性代謝異常症の食事療法を理解するために必要な栄養学を解説し、食事療法が有効な代表的な先天性代謝異常症の食事療法を要約すると共に各疾患の年齢別献立例を示す。

### B. 研究方法

これまで発行された食事療法ガイドブック、治療指針、文献を収集し、要約した。

（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. 総論

##### 1) 食事療法の基本

#### 2) 栄養摂取目標量

栄養摂取目標量は個人の病態に合わせて、疾患の食事療法の方針により決定する。必要があれば日本人の食事摂取基準[2010年版]<sup>2)</sup>を参考とする。

日本人の食事摂取基準[2010年版]<sup>2)</sup>は、健康な個人または集団を対象として、国民の健康の維持・増進、生活習慣病の予防を目的とし、学術資料を活用し、可能な限り科学的な根拠に基づき、エネルギー及び各栄養素の摂取量の基準を示したものである。

表 1 に食事摂取基準[2010年版]<sup>2)</sup>のエネルギー、たんぱく質量を示す。

##### ①エネルギー

日本人の食事摂取基準[2010年版]<sup>2)</sup>では、エネルギーは身体活動レベル別に示されており、Ⅰは座位中心の静的活動、Ⅱは座位中心であるが軽いスポーツや身体を動かす遊びを行なう場合、活発な運動習慣がある場合はⅢとされている。

また、成長期の小児には基礎代謝実測値および推定値から身体活動に必要なエネルギーを求め、それに成長に必要なエネルギー蓄積量を加えられている。

さらに乳児については、FAO/WHO/UNUの回帰式から総エネルギー消費量が求められ、成長に必要なエネルギー蓄積量を加えられている。

人工栄養児は、母乳栄養児よりも総エネルギー消費量が多い<sup>23)</sup>ので、特殊ミルクを使用する場合はエネルギー不足にならないように注意する。

## ②たんぱく質

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

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

ある種のアミノ酸代謝異常症では特定のアミノ酸およびたんぱく質の摂取を制限した食事療法が必要である。その摂取量は個人によって異なる<sup>1)</sup>。

食品に含まれるアミノ酸量は「日本食品標準成分表準拠 アミノ酸成分表2010」<sup>5)</sup>に記載されている。

## ③脂質

脂質は食品中の有機化合物の総称で、中性脂肪のほかに、リン脂質、ステロイド、ろう、脂溶性ビタミン等が含まれ、1gで約9kcalのエネルギーに換算している<sup>6)</sup>。

日本人の食事摂取基準[2010年版]<sup>2)</sup>では1～29歳まで20以上30%未満、30歳以上20以上25%未満とエネルギー比率で目標量を示している。

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

## ④炭水化物

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

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

## ⑤エネルギー構成比率（PFC比）

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

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

## ⑥ビタミン、ミネラル類

食事制限のないビタミン、ミネラル類は日本人の