

ログロブリンを再発の指標とする。

低カルシウム血症性テタニー、副甲状腺機能低下症
 hypocalcemic tetany, hypoparathyroidism
 藤原幾磨 東北大学大学院准教授・小児病態学

病態

血清カルシウム濃度は、副甲状腺ホルモン(PTH)、ビタミンD、カルシトニンにより厳密に調節されているが、PTH不足(副甲状腺機能低下症)やPTH作用不全(偽性副甲状腺機能低下症)、ビタミンD欠乏、低マグネシウム血症などさまざまな原因により低カルシウム血症が起こり、痙攣、手指の震えやしびれをきたす。副甲状腺機能低下症は、副甲状腺の先天性形成不全、副甲状腺のカルシウム感受性の異常、PTH遺伝子異常、低マグネシウム血症などにより起こる。

血中カルシウムの約40%は蛋白質に結合しているため、血清総カルシウム濃度は血清アルブミン(蛋白)値により、見かけ上低値や高値、あるいは正常値になったりすることがある。下記の式により補正カルシウム濃度を算出する。

カルシウム(補正值) = カルシウム(mg/dL, 測定値) - アルブミン(g/dL) + 4.0

治療方針

A テタニー発作時

カルシウム注射製剤を、症状が消失するまで緩徐に静脈内投与する。この際、必ず心電図モニターを装着し、徐脈などの症状が現れないか気をつけながら行う。また、血管外漏出により組織の石灰化や壊死が起こるので、注意が必要である。

処方例

カルチコール注(8.5%) 1 mL/kgを目安に、ゆっくり(0.5~1 mL/分) 静注

B 副甲状腺機能低下症における維持療法

活性型ビタミンD製剤を内服する。血清カルシウム値は、正常下限程度(補正カルシ

ウム濃度8~8.5 mg/dL, イオン化カルシウム濃度1.0~1.1 mmol/L)を目安とする。血清カルシウム値上昇により尿へのカルシウム排泄が増加し、腎石灰化や尿路結石をきたす可能性があるため、尿中カルシウム/クレアチニン比が0.3を超えないようビタミンD製剤投与量を調節する。

処方例

アルファロールカプセル(0.25・0.5・1 μg)・液(0.5 μg/mL)・散(1 μg/g) 0.05~0.1 μg/kg 分1

上記カプセルで下痢をきたす場合は、同一成分のワンアルファ錠(同量)に変更する

7

原発性副甲状腺機能亢進症
 primary hyperparathyroidism
 大園恵一 大阪大学大学院教授・小児科学

病態

原発性副甲状腺機能亢進症は副甲状腺ホルモン(PTH)の自律的な過剰分泌により、高カルシウム血症、骨代謝異常を呈する疾患である。副甲状腺の腺腫によることが多いが、過形成、癌によっても引き起こされる。成人においても比較的まれで、小児では10歳以上でみられるが非常にまれである。小児期発症の場合は多発性内分泌腺腫症(MEN) I型、II型のような遺伝性の内分泌疾患の部分症状である場合がある。新生児期にカルシウム感知受容体の異常により副甲状腺機能亢進症をきたすことがある。無症候で、臨床検査での異常のみのタイプを化学型と呼び、この頻度は高い。小児の尿路結石症はまれであるが、その原因として本症を念頭に置く。

治療方針

小児では非常にまれな疾患なので、まず診断が大事である。腎機能が正常で高カルシウム血症とPTHの上昇という2つの状態があり、高カルシウム尿症があれば、本症の可能性が高い。頸部エコー検査とMIBIシンチグ

副甲状腺機能異常症

Parathyroid disorders

菅野潤子* Kanno Junko 藤原幾磨 Fujiwara Ikuma

定義・概念：副甲状腺ホルモン(PTH)は、血清Ca値を上昇させ、P値を低下させる働きにより、ビタミンD(VD)とともに、血中Caイオン濃度の制御に関与する。PTHの分泌は、副甲状腺細胞膜表面にあるCa感知受容体(CaSR)により調節され、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、VDを活性型にする。

副甲状腺機能亢進症はPTHが過剰分泌される病態である。

副甲状腺機能低下症は、PTHの作用不全により低Ca高P血症をきたす疾患で、①PTH分泌不全に基づく副甲状腺機能低下症、②PTHの標的臓器の不応性に基づく偽性副甲状腺機能低下症(pseudohypoparathyroidism: PHP)に大別される。

副甲状腺機能亢進症

病態生理：原発性副甲状腺機能亢進症は、PTHを自律的に過剰分泌する腺腫や過形成、癌などによって起こり、高Ca血症をきたす。遺伝的要因としてCCND1, MEN, RET, HRPT2などの異常が報告されているが、小児ではまれである。CaSRの機能喪失変異では、CaによるPTH分泌抑制のセットポイントが上昇し、高Ca血症をきたす。CaSRのヘテロ接合性変異では、家族性良性低Ca尿性高Ca血症(FHH)をきたす。FHHでは尿細管のCa再吸収が増加し、尿中Ca排泄量が相対的に低くなる。CaSRのホモ接合性変異、複合型ヘテロ接合性変異では、新生児重症副甲状腺機能亢進症(NSHPT)を発症する。

PTHの分泌はCa以外にP, Mg, VDによっても制御されている。二次性副甲状腺機能亢進症では、慢性腎不全における高P血症、VDの低下などによりPTHの分泌が亢進している。

臨床症状：副甲状腺機能亢進症では、高Ca血症による症状として、全身倦怠感、頭痛、哺乳不良、体重増加

不良、多飲多尿、腹痛、嘔吐、重症の場合は意識障害を認める。腎結石、腎石灰化や骨折などもきたす。FHHでは乳児期より高Ca血症を認めるが症状は軽度、NSHPTは新生児期より重度の亢進症をきたし、呼吸障害、腎不全で死亡することもある。

診断：原発性のもものでは、高Ca低P血症にもかかわらずPTH高値である。高Ca血症のため、通常尿中Ca排泄は増加している。二次性のもものではPTHは高値、血清Caは正常かやや低値、尿中Ca排泄も低値である。FHHでは高Ca高Mg血症で、PTHは正常から高値、尿中Ca排泄は低下しておりFECaは1%未満になる。

NSHPTは、FHHの家族歴、重度の甲状腺機能亢進症状、高度の高Ca血症などにより診断される。腫瘍性病変の検索には、超音波、CT、MRI、PET、MIBGシンチグラフィなどが用いられる。

治療：原発性では外科手術が第一選択である。FHHでは副甲状腺摘除術の適応は一般的ではなく、NSHPTは全摘術の適応である。二次性の原因の大半は慢性腎不全であり、Pの摂取制限、P吸着剤、活性型VD製剤などの投与を行う。急激な高Ca血症では、生理食塩水の輸液、フロセミド、ビスホスホネート投与などを行う。

副甲状腺機能低下症

病態生理：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の異常、③CaSRの機能獲得型変異、④副甲状腺の破壊、⑤低Mg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(GATA3異常)、Kenny-Caffey症候群(TBCE異常)などや、副甲状腺の欠損をきたす常染色体性のもの(GCM2異常)、X連鎖性のものがある。PTHの異常では、PTHの産生、分泌が障害されている(常染色体劣性および優性)。CaSRの機能獲得型変異では、Caが低下しているにもかかわらず正常と認識されるため、PTH分泌が起こらず低Ca血症をきたす。腎においてもCaSR活性化により尿中Ca排泄が増加し、FECaは高値を示す(常染色体優性低Ca血症: ADH)。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、AIRE異常により、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 Mg 血症では PTH 分泌が抑制され、標的組織での不応もきたす。吸収不全や中心静脈栄養、薬剤性、腎の Mg 再吸収に関与する *CLDN16*, *TRPM6* などの異常によるものがある。ミトコンドリア病でも、しばしば腎からの Mg 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 P 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 および偽性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、*Gsα* 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、PPHP では父由来の変異を有する。1b は近位尿管での 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、腎近位尿管における *Gsα* の発現が減少していると考えられている。

臨床症状：低 Ca 血症により、テタニー、感覚異常、けいれん、意識消失発作などを認め、大脳基底核の石灰化をきたす。PHP1a では、さまざまなホルモン不応症や、低身長、円形顔貌、中手骨の短縮などの AHO や精神発達遅滞を呈する。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 を呈する例の報告もあり、臨床症状のみでの PHP1a と 1b の鑑別は困難である。

診断：低 Ca 高 P 血症より疑われる。VD 欠乏でも低 P 血症を認めず、PHP と誤診されることがあるため、25 (OH)D の測定は重要である。腎不全を否定後、iPTH が 30 pg/mL 未満の場合には PTH 分泌不全、30 pg/mL 以上の場合では PHP を考え Ellsworth-Howard 試験を行う。ADH では尿中 Ca 排泄が多く、VD の投与に注意を要するため、特発性の副甲状腺機能低下症においては、*CASR* 変異検索も考慮する。

治療：副甲状腺機能低下症では低 Ca 血症を是正し、血清 Ca を 7 mg/dL 以上、尿中 Ca 排泄を Ca/Cr 比で 0.3 未満に維持する。活性型 VD₂製剤は 1 α (OH)D₃(アルファカルシドール)、または 1,25(OH)₂D₃(カルシトリオール)を投与し、PTH 分泌不全の小児における投与量は、それぞれ 0.05~0.1 μ g/kg/日、0.025~0.05 μ g/kg/日である。PHP では約半分の投与量で血清 Ca の改善が得られる。遠位尿管における PTH による Ca 再吸収は代替できないので、尿中 Ca 排泄は高くなる傾向にある。重症例では、遠位尿管の 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。

テタニー、全身けいれんなど、緊急時はグルコン酸 Ca 0.5~1 mL/kg を緩徐に投与する。徐脈が出現することがあり、心電図モニターしながら慎重に投与する。

Key Words: PTH, ビタミン D, カルシウム感受容体

*東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

〔〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1〕

TEL 022-717-7287 FAX 022-717-7290

* * *

胆道閉鎖症

Biliary atresia

虻川大樹 Daiki Abukawa

疫学・分類

胆道閉鎖症 (biliary atresia) は、新生児～乳児早期に肝外胆管に不可逆的な完全閉塞を生じる原因不明の難治性疾患である。約9,000出生に1人の割合で発生し、男女比はおおよそ1:2で女児に多く発生する。

肝外胆管の閉塞形態による基本型分類はI型(総胆管閉塞)、II型(肝管閉塞型)、III型(肝門部閉塞型)に分けられ、さらに下部胆管分類、肝門部胆管分類で細分される。III型が最も重症であり、全体の85%を占める。

病因・病態生理

病因はいまだ不明である。多くの症例では、一旦形成された肝外胆管に何らかの機序による炎症が生じ、その修復機転として胆管閉塞に至るものと考えられるが、一部の症例では先天奇形として生じる。

胆汁うっ滞により進行性の閉塞性黄疸と肝障害を呈し、脂肪ならびに脂溶性ビタミンの吸収が阻害される。手術的治療が成功しない限り、次第に成長障害を呈し、進行すると胆汁性肝硬変から肝不全となる。手術が行われない場合は、生後1～2年で全例死亡する。

症状

閉塞性黄疸(黄疸、灰白色便、濃色尿)、肝脾腫、脂溶性ビタミン欠乏症状(くる病、出血傾向など)が主な症状である。便の色調は母子健康手帳の便色カードを用いて確認するとよい。便が淡黄色もしくは黄色を呈する症例もあり、灰白色便ではないことを理由に胆

道閉鎖症を否定してはならない。ビタミンK欠乏による頭蓋内出血での発症が約4%にみられる。

診断

新生児～乳児早期に前述の症状を呈する場合は、胆道閉鎖症を第一に疑って早急に諸検査を進める。母乳栄養であるから母乳性黄疸だろうと短絡的に考えず、疑わしい場合には積極的に採血を施行すべきである。

1. 一般検査

高直接型ビリルビン血症(1.5mg/dL以上)、血清AST・ALT・ γ -GTP・ALP・総胆汁酸の高値を認める。ヘパプラスチンテストも確認する。尿中硫酸抱合型胆汁酸も胆汁うっ滞のスクリーニングに有用である。

2. 確定診断・鑑別診断のための精査

胆道閉鎖症と鑑別すべき代表的疾患として、新生児肝炎が挙げられる。両者の鑑別のポイントを表1に示す。腹部超音波検査、十二指腸液採取を早急に施行して、総合的に判断する。胆道閉鎖症が疑わしければ速やかに試験開腹を行い、胆道造影と肝生検で診断を確定する。

治療

1. 外科的治療

III型に対しては、肝門部の結合織塊を切除し、その切離面を腸管で被うように吻合する肝門部腸吻合術(葛西手術)が第一選択となる。胆道再建術式にはRoux-en-Y吻合が最も多く用いられる。I型、II型で肝管から肝内胆管が十分に開存している場合には、肝管

表 1 ● 胆道閉鎖症と新生児肝炎の鑑別診断

		胆道閉鎖症	新生児肝炎
便色		灰白色(ときに淡黄色～黄色)	灰白色～淡黄色～緑色(変動あり)
肝臓の硬さ		硬い(ときに軟らかい)	軟らかい
黄疸(ビリルビン)		強い(高値)	比較的軽い(やや高値)
血清γ-GTP		高値～ぎわめて高値	正常～やや高値
腹部超音波検査	胆嚢	小さいか同定できない	描出可能
	肝外胆管	描出できない	描出可能
	哺乳前後の胆嚢収縮	認めない	認める
	triangular cord sign*	あり	なし
十二指腸液検査		白色胆汁	淡黄色～黄色胆汁
肝生検	線維化	あり	なし
	細胆管増生	あり	なし
	胆汁栓	小葉胆管内・肝実質内	肝実質(毛細胆管)内

*：肝門部の嚢腫様構造物や結合織塊が描出されることがあり、胆道閉鎖症の診断に有用である。

腸吻合術が行われる。

2. 術後管理

胆汁流出維持と上行性胆管炎予防のため、十分な輸液と、デヒドロコール酸、ステロイド、抗菌薬の静注を行う。経口摂取可能となったら中鎖脂肪酸トリグリセリド (medium chain triglycerides; MCT) 含有ミルクを開始し、ウルソデオキシコール酸、脂溶性ビタミンおよび乳酸カルシウムを投与する。

3. 術後合併症とその対策

上行性胆管炎に対して抗菌薬の予防的投与を行い、発症したら絶食下に抗菌薬を十分に投与する。門脈圧亢進症による食道静脈瘤に対しては内視鏡的治療を、高度な脾機能亢進症に対しては部分的脾動脈塞栓術を行う。他に肝内胆管拡張・肝内結石症、肺内動静脈シャント、門脈肺高血圧症などが合併しうる。

肝障害と経口摂取不良によるタンパク栄養障害に対してアミノ酸製剤、MCT含有ミルクを、脂肪吸収障害によるカロリー摂取不足、必須脂肪酸欠乏症、脂溶性ビタミン欠乏症に対して、脂肪乳剤、ビタミン剤を投与する。

4. 肝移植

胆汁性肝硬変へと進展し肝不全を呈する例は、肝移植が必要となる。術後減黄不良例や黄疸再発例、成長・栄養障害、繰り返す胆管炎、消化管出血などコントロール困難な門脈圧亢進症、低酸素血症、高度な肝線維化を呈する例に対しても、QOLを加味して肝移植の適応を判断する。

予後

手術時日齢が術後早期の成績および長期予後に深く関係するが、生後60日以内に手術を受ける患児は全体の39%にすぎず、生後早期の診断および手術の重要性が再認識される。手術1年後の転帰は、黄疸なし生存が62%、黄疸あり生存が10%、移植生存が21%、死亡が5%であった。肝移植は根治術後10年間で全体の約4割の患者が施行されており、移植後の長期生存率は約90%と良好である。

(本文中のデータは胆道閉鎖症全国登録2009年集計結果による)

胆道閉鎖症

Biliary atresia

虻川大樹* Abukawa Daiki

定義・概念：胆道閉鎖症(biliary atresia: BA)は、新生児期～乳児期早期に肝外胆管に不可逆的な閉塞を生ずる原因不明の難治性疾患である。肝外胆管が完全閉塞をきたすため、救命には手術が不可欠である。約9,000出生に1人の割合で発生し、男女比はおおよそ1:2で女兒に多く発生する。

肝外胆管の閉塞形態はきわめて多様である。基本型分類はI型(総胆管閉塞)、II型(肝管閉塞型)、III型(肝門部閉塞型)に分けられ、さらに下部胆管分類、肝門部胆管分類で細分される。III型がもっとも重症であり、全体の85%を占める(胆道閉鎖症全国登録2009年集計結果、以下同様)。

病態生理：これまでに器官発生異常説、血行障害説、ウイルス感染説、胆汁酸傷害説、臍管胆道合流異常説など、さまざまな仮説が提唱されてきたが、病因はいまだ不明である。多くの症例では、いったん形成された肝外胆管になんらかの機序による炎症が生じ、その修復機転として胆管閉塞にいたるものと考えられるが、その発生時期は一定ではない。一方、多脾症候群、十二指腸前門脈症や先天性心疾患などの先天異常を合併している群や ductal plate malformation 説もあり、一部の症例は先天奇形として生じると考えられる。

胆汁うっ滞により進行性の閉塞性黄疸と肝障害を呈し、脂肪ならびに脂溶性ビタミンの吸収が障害される。手術的治療が成功しない限り、次第に成長障害を呈するようになり、進行すると胆汁性肝硬変から肝不全となる。手術が行われない場合は生後1～2年で全例死亡する。

臨床症状：閉塞性黄疸(黄疸、灰白色便、濃色尿)、肝脾腫、脂溶性ビタミン欠乏症状(くる病、出血傾向など)が主な症状である。新生児期～乳児期早期では、生理的黄疸や母乳性黄疸など間接型ビリルビンが高値を示す症例が多くみられるため、疑わしい場合には採血を行う。入院時便色は灰白色が65%、淡黄色が26%、黄色が4%であり、便の色調が灰白色ではないことを理由にBAを除外してはならない。便色は医師が直接便を見ることが

望ましく、2012年度から母子健康手帳に綴じ込まれる便色カードを用いて確認する。肝は次第に腫大して硬さを増し、脾腫も呈するようになる。ビタミンK欠乏による頭蓋内出血での発症が全体の4.3%、平均日齢58.6日でみられる。

診断：新生児期～乳児期早期に胆汁うっ滞を呈する場合は、BAを第一に疑って早急に諸検査を進め、総合的に鑑別診断を行う。

1. 一般検査：高直接型ビリルビン血症(1.5 mg/dL以上)、血清AST・ALT・ γ -GTP・ALP・総胆汁酸の高値を認めることが多い。ALPが高値の場合は、ビタミンD欠乏性くる病の合併にも留意する。ビタミンK欠乏性出血に注意し、ヘパラスチンテストを確認する。尿中硫酸抱合型胆汁酸も胆汁うっ滞のスクリーニングに有用である。

2. 確定診断・鑑別診断のための精査：胆道閉鎖症を術前に確定診断することは難しく、疑わしければ速やかに試験開腹することが必要となる。

1) 腹部超音波検査：BAでは胆嚢のサイズが小さいか同定できない、肝外胆管が描出できない、哺乳前後で胆嚢収縮が確認されない、といった所見がみられる。病型によっては肝門部の囊腫様構造物や結合織塊(triangular cord sign)が描出されることがあり、とくに後者はBAの診断に有用である。

2) 十二指腸液採取：透視下に経腸チューブを十二指腸下行脚まで挿入し、哺乳前の十二指腸液を採取する。BAでは白色もしくは無色透明な液が採取される。黄色であれば、BAは否定的となる。

3) 肝胆道シンチグラフィ：腸管への排泄がみられなくても肝内胆汁うっ滞を除外できないため、当院ではBAの鑑別診断としては施行していない。

4) 肝生検および胆道造影：肝生検は近年の画像診断と比較してもBAの鑑別においてもっとも信頼性が高い検査法である。門脈域の高度な線維化、細胆管増生、小葉間胆管内胆汁栓を認めれば、BAと診断できる。BAが強く疑われる場合は、開腹もしくは腹腔鏡下胆道造影を施行し、同時に楔状肝生検を行う。

治療方針

1. 外科的治療：III型に対しては、肝門部の結合織塊を切除し、その切離面を腸管で被うように吻合する肝門部腸吻合術(葛西手術)が第一選択となる。胆道再建術式にはRoux-en-Y型吻合がもっとも多く用いられるが、術

後の上行性胆管炎を防止する目的で人工腸弁を付加するなど、さまざまな工夫がなされている。I型、II型で肝管から肝内胆管が十分に開存している場合には、肝管腸吻合術が行われる。

2. 術後管理：術後は胆汁流出維持と上行性胆管炎予防のため綿密な管理を要する。十分な輸液と、デヒドロコール酸、ステロイド、抗生物質の静注を行う。経口摂取可能となったら中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)含有ミルクを開始し、ウルソデオキシコール酸、脂溶性ビタミンおよび乳酸カルシウムを投与する。

3. 術後合併症とその対策：上行性胆管炎に対しては、抗菌薬の予防的投与を行い、発症したら早期に絶食・輸液管理下に抗生物質を十分に投与する。門脈圧亢進症による食道静脈瘤に対しては、まず内視鏡的治療を行う。年少児における高度な脾機能亢進症に対しては部分的脾動脈塞栓術が行われる。その他の合併症として、肝内胆管拡張・肝内結石症、肺内動静脈シャント(肝肺症候群)、門脈肺高血圧症などがみられる。

肝障害と経口摂取不良による蛋白栄養障害と、脂肪吸収障害によるカロリー摂取不足、必須脂肪酸欠乏症、脂溶性ビタミン欠乏症に対して、アミノ酸製剤、MCT含有ミルク、脂肪乳剤、ビタミン剤を投与する。

術後黄疸消失例でも肝障害や肝線維化が進行することがあり、一般検査に加えて血液ガス分析、腹部超音波検査・CT、肝アシアロシンチグラフィ、上部消化管内視鏡検査による定期的な評価が不可欠である。

4. 肝移植：胆汁性肝硬変へと進展し肝不全を呈する例は、肝移植が必要となる。術後減黄不良例や黄疸再発

例、成長・栄養障害、繰り返す胆管炎、消化管出血などコントロール困難な門脈圧亢進症、低酸素血症、高度な肝線維化を呈する例に対しても、QOLを加味して肝移植の適応を判断する。

予後：初回手術による黄疸消失率は全体では62%、Ⅲ型では59%であった。手術時日齢が術後早期の成績および長期予後に深く関係している。東北大学小児外科の成績では、黄疸消失率は生後30日以内が100%、31～60日が70%、61～90日が57%、91～120日が41%、121～150日が7.7%であった。また、術後20年での肝移植なし生存率は、生後60日以内が43%、61～90日が33%、91～120日が25%、121～150日が7%、151日以降が0%であった。にもかかわらず、生後60日以内に手術を受ける患児は2009年全国統計では全体の39%にすぎず、生後早期の診断および手術の重要性が再認識される。手術1年後の転帰は、黄疸なし生存が62%、黄疸あり生存が10%、移植生存が21%、死亡が5%であった。肝移植は根治術後10年程度の経過で全体の4割程度の患者が施行されており、移植後の長期生存率は約90%と良好である。

Key Words: 胆道閉鎖症, 閉塞性黄疸, ビタミンK欠乏性出血, 上行性胆管炎, 肝移植

*宮城県立こども病院総合診療科

〔〒989-3126 仙台市青葉区落合 4-3-17〕

TEL 022-391-5111 FAX 022-391-5118

E-mail: dabukawa@miyagi-children.or.jp

* * *

V. 班構成員名簿

班構成員名簿

研究代表者

大浦敏博（仙台市立病院小児科、東北大学大学院医学系研究科非常勤講師）

研究分担者

岡野善行（兵庫医科大学非常勤講師）

山口清次（島根大学医学部小児科教授）

重松陽介（福井大学医学部教授）

高柳正樹（千葉県こども病院副院長）

濱崎祐子（東邦大学医療センター大森病院小児腎臓学講座講師）

藤原幾磨（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野准教授）

虻川大樹（宮城県立こども病院総合診療科部長）

熊田知浩（滋賀県立小児保健医療センター小児科医長）

金森 豊（国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科医長）

佐藤智英（女子栄養大学短期大学部准教授）

研究協力者

- 北川照男（東京都予防医学協会 理事長）
松田一郎（北海道療育園医療顧問）
青木菊麿（総合母子保健センター研究開発部長）
大和田操（東京都予防医学協会代謝研究部 部長）
碓井ひろみ（日本大学医学部小児科研究医員）
徳原大介（大阪市立大学小児科講師）
長谷川有紀（島根大学小児科助教）
山田健治（島根大学小児科助教）
小林弘典（島根大学小児科助教）
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）
高田美雪（滋賀県立小児保健医療センター栄養指導科）
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栄養科 技術長）
塚田定信（大阪市立大学附属病院 保健副主幹）
木下和子（総合母子保健センター 特殊ミルク事務局）
金子哲夫（株式会社明治 研究本部食機能科学研究所参与）
大島幸裕（株式会社明治 研究本部小田原工場参与）
木ノ内俊（株式会社明治 研究本部食機能科学研究所栄養研究部乳児栄養GG長）
吉岡俊満（雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所所長）
伊賀由則（雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所特殊ミルク開発室課長）
小山忠義（雪印メグミルク株式会社 ミルクサイエンス研究所特殊ミルク開発室課長）
高瀬光徳（森永乳業株式会社 取締役）
武田安弘（森永乳業株式会社 栄養科学研究所所長）
和泉裕久（森永乳業株式会社 栄養科学研究所栄養機能研究部副主任研究員）

特殊ミルクの適応症と 食事療法ガイドライン

～ 先天代謝異常症から内分泌、腎、消化器、神経疾患まで ～

平成24年度 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

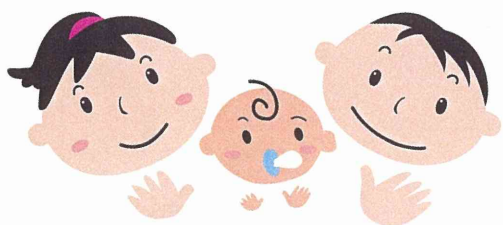
先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳(特殊ミルク)の
効果的な使用に関する研究(H24-特別-指定-026)



目次

I. 特殊ミルクについて	5
II. 適応症の概要と食事療法について	
A. 糖質代謝異常症 糖原病 I 型、ガラクトース血症、原発性乳糖不耐症	11
B. アミノ酸代謝異常症 フェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、チロジン血症1型	17
C. 尿素回路異常症 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）、アルギニン血症	27
D. 有機酸代謝異常症 メチルマロン酸・プロピオン酸血症、グルタル酸尿症 I 型、イソ吉草酸血症	33
E. 脂肪酸代謝異常症 極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症	43
F. 小児腎疾患 小児慢性腎臓病	49
G. 小児内分泌疾患 特発性高カルシウム血症、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全	53
H. 小児神経疾患 小児難治性てんかん、GLUT1欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	59
I. 小児消化器疾患 新生児・乳児胆汁うっ滞症、シトルリン欠損症、嚢胞線維症	75
J. 小児外科疾患 胆道閉鎖症、リンパ管腫症	83
III. 食事療法ガイドライン	87
先天代謝異常症 小児慢性腎臓病 小児難治性てんかんに対するケトン食療法	





はじめに

世界で初めて、ビッケル博士らにより特殊ミルクを用いてフェニルケトン尿症の治療が行われたのが1953年である。その後、早期発見のための新生児マススクリーニングシステムがガスリー博士らにより開発され、わが国でも1977年より全国的に開始された。特殊ミルクが開発されてから60年が経過し、多くの新しい知見が集積しつつある。治療用特殊ミルクの使用も当初の先天代謝異常症だけでなく、現在は電解質代謝、腎臓、内分泌、消化器、神経等の各疾患にまで拡大されてきている。

今回、本研究班では特殊ミルクの適応疾患の整理と食事療法における特殊ミルクのエビデンスを収集したが、その成果をもとに冊子「特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン」を作成した。この冊子では治療に特殊ミルクが用いられる10分野の疾患について、その概要と特殊ミルクの有用性についてのエビデンスをまとめ、最後に代表的な先天代謝異常症と小児慢性腎臓病、難治性てんかんに対する食事療法のガイドラインと具体的な献立表を示した。本冊子の特徴は、初めて腎、神経疾患など先天代謝異常症以外の分野の疾患をも対象として特殊ミルクの有用性について解説したところにある。

本冊子が日常臨床の場で特殊ミルクを用いた治療に携わる皆様にとって、お役に立てれば幸いである。

平成25年3月

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳（特殊ミルク）の効果的な使用に関する研究」

研究代表者 大浦 敏博（仙台市立病院小児科・東北大学非常勤講師）

I. 特殊ミルクについて

1. 特殊ミルク事業の発足

1977年（昭和52年）に我が国で新生児マススクリーニング事業が開始され、先天代謝異常症の治療に必要な特殊ミルクの安定供給が課題となった。1980年（昭和55年）12月に厚生省母子保健課の指導で特殊ミルク共同安全開発事業が発足し、母子愛育会に特殊ミルク事務局が置かれた。この事業は先天代謝異常症マススクリーニングにより発見された患児およびその他の先天代謝異常症患児の治療のために使用される「登録特殊ミルク」の改良開発と安定供給を基本とした。

2. 特殊ミルクの種類

特殊ミルクは先天代謝異常症のみならず、最近ではアレルギー、電解質代謝、腎、内分泌、消化器、神経等の疾患の治療にも用いられ、栄養成分を調整した治療用ミルクと定義される。我が国で使用されている特殊ミルクとして特殊ミルク共同安全開発事業で扱っている登録品目と登録外品目がある。登録特殊ミルクは先天代謝異常症の治療に用いられるものであり、国からの補助とメーカー負担により無料で供給される。医師が特殊ミルク事務局に依頼し、承認を受けた後発送される。登録外特殊ミルクは全額メーカーが負担しており、医師が特殊ミルク事務局に依頼する。

特殊ミルクにはさらに医薬品と市販品が存在する。医薬品の入手には医師の処方箋が必要である。市販品は各乳業メーカーにより有料で販売される。特殊ミルク一覧を表1～4に示した。

3. 特殊ミルクの分類表

特殊ミルクの費用、入手方法を分類ごとにまとめたのが表5である。登録及び登録外特殊ミルクの申請方法は特殊ミルク事務局のホームページに記載されているのでご覧いただきたい。

特殊ミルク事務局のURL: <http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>

表1 登録特殊ミルクリスト

分類	主な適応症	記号	品名	缶容量 (kg)	賞味期限 (製造日より)
糖質代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> ガラクトース血症 原発性乳糖不耐症 	110	明治ガラクトース除去フォーミュラ (可溶性多糖類・ブドウ糖含有)	0.40	12ヶ月
		MC-2	森永無乳糖乳 (可溶性多糖類・グルコース含有)	0.40	
	<ul style="list-style-type: none"> 肝型糖原病 	GSD-D	明治糖原病用フォーミュラ (乳たんぱく質・昼間用)	0.40	12ヶ月
		GSD-N	明治糖原病用フォーミュラ (乳たんぱく質・夜間用)	0.40	
		8007	明治糖原病用フォーミュラ (大豆たんぱく質・昼間用)	0.40	
8009	明治糖原病用フォーミュラ (大豆たんぱく質・夜間用)	0.40			
蛋白質・アミノ酸代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> フェニルケトン尿症 	A-1	雪印フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末	1.00	12ヶ月
		MP-11	森永低フェニルアラニンペプチド粉末	0.35	24ヶ月
	<ul style="list-style-type: none"> ホモシスチン尿症 高メチオニン血症 	S-26	雪印メチオニン除去粉乳	1.20	12ヶ月
		S-1	雪印フェニルアラニン・チロシン除去粉乳	1.20	12ヶ月
	<ul style="list-style-type: none"> 高アンモニア血症 シトルリン血症 アルギニノコハク酸尿症 高オルニチン血症 	S-23	雪印蛋白除去粉乳	1.20	12ヶ月
7925-A		明治高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ	0.35	12ヶ月	
有機酸代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> メチルマロン酸血症 	S-10	雪印イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン除去粉乳	1.20	12ヶ月
	<ul style="list-style-type: none"> プロピオン酸血症 メチルマロン酸血症 	S-22	雪印イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去粉乳	1.20	12ヶ月
		S-30	雪印リジン・トリプトファン除去粉乳	1.20	12ヶ月
	<ul style="list-style-type: none"> イソバレリン酸血症 ロイシン過敏性低血糖症 Nesidioblastosis 	8003	明治ロイシン除去フォーミュラ	0.40	12ヶ月
電解質代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> 特発性高カルシウム血症 	206	明治ビタミンD無添加・低カルシウムフォーミュラ	0.35	12ヶ月
	<ul style="list-style-type: none"> 副甲状腺機能低下症 偽性副甲状腺機能低下症 	720	明治低リンフォーミュラ	0.40	12ヶ月
		8110	明治低カリウム・低リンフォーミュラ	0.40	
		MM-5	森永低リン乳	0.40	
<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質機能不全 	507-A	明治低カリウム・高ナトリウムフォーミュラ	0.40	12ヶ月	
その他(1)	<ul style="list-style-type: none"> 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症 シトリン欠損症 	721	明治必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ	0.35	12ヶ月
その他(2)	<ul style="list-style-type: none"> 嚢胞性線維症 	605-MCT	明治 MCT・アミノ酸フォーミュラ	0.40	12ヶ月
		ML-3	森永蛋白質加水分解 MCT 乳	0.40	12ヶ月
その他(3)	<ul style="list-style-type: none"> グルコーストランスポーター1欠損症 ビルビン酸脱水素酵素複合体異常症 	817-B	明治ケトンフォーミュラ	0.25	12ヶ月
計		25 品目			

★上記特殊ミルクは、国の助成事業として無償で供給されます。

★上記特殊ミルクの申請は、「特殊ミルク供給申請書」にて特殊ミルク事務局にFAXで送信して下さい。

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表2 登録外特殊ミルクリスト

分類	主な適応症	記号	品名	缶容量 (kg)	賞味期限 (製造月より)
ア代 ミ謝 ノ異 酸常	•アルギニン血症	8103	明治アルギニン血症用フォーミュラ	0.40	12ヶ月
電 解 質 代 謝 異 常	•副腎皮質機能不全	MM-2	森永低カリウム乳	0.40	12ヶ月
	•心、腎疾患	801	明治低たんぱく・低ミネラルフォーミュラ	0.35	12ヶ月
		502	明治中たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ	0.40	12ヶ月
		303	明治高たんぱく・低ナトリウムフォーミュラ	0.40	12ヶ月
		8806	明治低カリウム・中リンフォーミュラ	0.35	12ヶ月
		MP-2	森永低蛋白質低塩乳	0.40	12ヶ月
	•特発性高カルシウム血症	MM-4	森永低カルシウム乳	0.40	12ヶ月
(登録特殊ミルク適応症以外の症例)	MM-5	※森永低リン乳	0.40	12ヶ月	
吸 収 障 害	•脂質吸収障害症	810	明治低脂肪フォーミュラ	0.40	12ヶ月
		ML-1	森永低脂肪乳	0.30	12ヶ月
	•原発性各種糖質脂質吸収障害症	603	明治無糖 MCT フォーミュラ	0.20	12ヶ月
そ の 他	•小児難治性てんかん	817-B	** 明治ケトンフォーミュラ	0.25	12ヶ月
	計	13品目			

★上記特殊ミルクは、乳業会社のご協力により無償で供給致します。

★上記特殊ミルクの申請は、「特殊ミルク供給申請書」にて特殊ミルク事務局にFAXで送信して下さい。

★*印 MM-5は、登録品MM-5と同じ製品です。適応外には、登録外の製品をご紹介します。

★**印 817-Bは、登録品817-Bと同じ製品です。適応外には、登録外の製品をご紹介します。

表3 市販品特殊ミルクリスト

分類	主な適応症	品名	内容量 (g)	価格 (円)	賞味期限 (製造日より)					
糖質代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> •ガラクトース血症 •乳糖不耐症 •一過性下痢症 •難治性下痢症 	明治ラクトレス	14g×10	670	18ヶ月					
		森永ノンラクト	350	1,200	18ヶ月					
		和光堂ボンラクトi	360	1,100	24ヶ月					
吸収障害	<ul style="list-style-type: none"> •脂質吸収障害症 	明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ	350	3,500	18ヶ月					
		明治MCTフォーミュラ	350	3,500	18ヶ月					
その他の	<ul style="list-style-type: none"> •ミルクアレルギー •卵、大豆アレルギー •ガラクトース血症 •難治性下痢症 	明治ミルフィーHP	7.25g×12	500	18ヶ月					
			850	2,700						
	<ul style="list-style-type: none"> •ミルクアレルギー •卵、大豆アレルギー •難治性下痢症 •ガラクトース血症 •術前術後の栄養補給 •消化器系疾患児の栄養補給 	明治エレメンタルフォーミュラ	17g×20	2,900	18ヶ月					
						<ul style="list-style-type: none"> •牛乳アレルギー •乳糖不耐症 •ガラクトース血症 	ビーンスタークペプダイエット	350	1,700	18ヶ月
森永MA-mi	850	3,500								
計		10品目	350	1,300						
			850	3,100						

★上記特殊ミルクは、有料となります。

★上記特殊ミルクの供給は、直接製造・販売会社にお問い合わせ下さい。

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表4 薬価収載品

分類	製造販売元：雪印メグミルク 発売元：ビーンスターク・スノー
アミノ酸代謝異常	<ul style="list-style-type: none"> ・フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」 ・ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」
	2品目

表5 特殊ミルク分類表

	医薬品目	登録品目	登録外品目	市販品目
分類	医療用医薬品（使用には、医師の処方箋が必要）。	特殊ミルク共同安全開発委員会により、一定の基準の元に品質や成分、使用方法が検討された品目。	乳業会社の負担により製造されている。一定の基準の元に品質や成分、使用方法が検討された品目。	乳業会社により販売されている。
費用	健康保険適用。小児慢性特定疾患治療研究事業により医療費の一部を公費負担（20歳未満）。	公費、乳業会社負担により無料（20歳未満）。	乳業会社の負担により無料。	有料。
入手方法	医師が薬局に処方箋で指示する（ <u>処方箋がないと薬局では買えません</u> ）。	医師が特殊ミルク事務局宛に「特殊ミルク供給申請書」にて FAX で依頼し、承認を受ける。	医師が特殊ミルク事務局宛に「特殊ミルク供給申請書」にて FAX で依頼する。	各乳業会社の支店に問い合わせる。（一部薬局に置かれている場合もあり）。
適応条件	適応疾患に使用する。	<ul style="list-style-type: none"> (1)先天性代謝異常症であること。 (2)年齢が20歳未満であること。 	原則として先天性代謝異常症であること。各乳業会社にお問い合わせ下さい。	適応疾患に使用する。
参考ミルクリスト	表4	表1	表2	表3