

## II. 適応症の概要と食事療法について

### A. 糖質代謝異常症

#### 1. 糖原病 I 型 (von Gierke 病)

##### 1) 概念

グルコース-6-ホスファターゼ (Glucose -6-phosphatase, G6Pase) の活性低下により、グルコース-6-リン酸 (Glucose-6-phosphate, G6P) からグルコースの産生が出来ず低血糖を来し、肝腎に多量のグリコーゲンが蓄積する。G6Paseの欠損によるIa型とG6Pをミクロソーム内に運ぶ輸送系であるG6Pトランスロカーゼの欠損によるIb型に分類される<sup>1)2)</sup>。糖原病の約50%を占め、頻度は約10万人に一人である<sup>2)</sup>。

##### 2) 病態生理 (図1)

低血糖時には主にグリコーゲン分解系や糖新生系由来のG6PがG6Paseによりグルコースに転換され血糖が維持される。本症ではG6Pase活性が低下しているためG6Pからグルコースへの転換ができず、数時間の絶食で低血糖を生じる。産生されたG6Pはグルコースに転換されないため解糖系に流れ、高乳酸血症をもたらす。また低血糖によるインスリン分泌低下、グルカゴンの上昇により脂肪組織から脂肪酸が遊離し血中遊離脂肪酸が上昇する。この高遊離脂肪酸血症と解糖系亢進によるグリセロール-3リン酸の増加は高トリグリセリド血症を引き起こす。一方、アデノシン二リン酸産生の過剰、G6Pからペントースリン酸経路によるプリン合成増加、高乳酸血症による腎での尿酸排泄低下により高尿酸血症を呈する<sup>1)2)</sup>。Ib型では好中球減少とそれに伴う細菌感染症をしばしば認める<sup>1)2)</sup>。

##### 3) 臨床症状・合併症

乳児期より著明な肝腫大と低血糖を呈する。低血糖の程度は様々でけいれん発作を繰り返す症例から無症状例まで存在する。腎尿細管にもグリコーゲンの蓄積が見られ腎腫大も呈するが脾腫は見られない。その他低身長、皮下脂肪蓄積による人形様顔貌、血小板機能障害による鼻出血が特徴である。Ib型では易感染性を伴う<sup>1)2)</sup>。

年長になると腎障害の進行による腎不全、高血圧、高尿酸血症による痛風、肝腫瘍、肺高血圧症などを合併する事がある。また高脂血症による皮膚の黄色腫や膵炎を伴う例もある<sup>1)2)</sup>。Ib型では炎症性腸疾患の合併が知られている<sup>1)</sup>。

##### 4) 臨床検査

空腹時の低血糖に加えて高乳酸血症、高脂血症、高尿酸血症、肝機能障害が特徴である。Ib型では好中球減少が見られる<sup>1)2)</sup>。

##### 5) 診断

空腹時に低血糖、高乳酸血症があり、グルコース投与で乳酸値が低下すればI型が強く疑われる。確定診断は末梢血を用いた遺伝子診断が第一選択である。日本人では高頻度変異であるIa型のg727t (c. 648G>T)、Ib型のW118Rを優先的にスクリーニングする<sup>3)4)</sup>。

##### 6) 治療

###### ① 食事療法

糖原病I型では体内でグルコースを産生する最終段階の酵素であるG6Paseが欠損しているため血糖を維持できず、頻回に糖質を摂取しなければ低血糖をきたす。治療の目標は血糖を正常範囲に維持する事であり、常に70mg/dl以上にすることで、肝腫大や高乳酸血症などの異常所見の改善が期待できる<sup>1)</sup>。

糖原病I型の食事療法ではエネルギーを同年齢の健常児と同じく与え、糖質：脂質：たんぱく質の配分比 (%) を70～75：15～17：10～13と高炭水化物食にする<sup>5)</sup>。血糖維持を目的に頻回食、夜間胃

内持続注入 (Nocturnal intragastric feeding, NIGF)、中心静脈栄養、未調理コーンスターチ (uncooked cornstarch, UCS) 療法等様々な治療法が考案されている<sup>1)</sup>。乳糖、蔗糖、ガラクトース、フルクトースはG6Pに代謝された後グルコースに転換されず、蓄積したG6Pが高乳酸血症を増悪させるので糖質摂取量全体の5%以内に制限する<sup>1)5)</sup>。

### a) 乳児期

一般調製粉乳を中止し、乳糖を含まない糖原病用ミルクに変更する。通常3時間程度絶食にすると低血糖になるので、必要量を8分割して与える。夜間の哺乳が困難であればNIGFを行う。その場合、1日の総カロリーの約1/3を糖原病用ミルク (夜間用) でNIGFにより与え、昼間は総カロリーの約2/3を糖原病用ミルク (昼間用) で3時間ごとに投与する。NIGFに際しては経鼻チューブを胃内に挿入し、ポンプを用いて持続的に注入する。事故抜管やポンプの故障により低血糖が生じる危険性があるので注意する。

### b) 幼児期

食事が主体になるので特殊ミルクはその分減量させ、UCS療法を併用する。UCSは腸管内で徐々に分解・吸収されるため血糖維持に有用である。従来、消化酵素の未熟な乳児では、コーンスターチによる血糖維持効果は少ないとされていたが、ミルクに混ぜて投与することにより、血糖が維持されることが分かり、低年齢でも使用されるようになってきている<sup>6)7)</sup>。夜間の血糖維持法に関しては症例ごとに検討が必要であるが、より低年齢ではNIGFが、高年齢ではコーンスターチが用いられている<sup>2)</sup>。表1の症例1に実際の食事例を記載した<sup>8)</sup>。

### c) 学童期以降

年長になるにつれ、低血糖の症状は出にくくなる。1回1.5~2g/kgのUCS摂取により日中では5~6時間、夜間では8時間近く低血糖が予防できる。通常1日3回の食事と6時間ごとのUCS投与が行われるが、生活パターンや補食の有無により適宜調節する。表1の症例2に実際の食事例を記載する<sup>8)</sup>。

## ②薬物療法

高尿酸血症にはアロプリノールを投与する。高脂血症に対しては抗高脂血症剤が用いられるが、コントロール不良例では効果は期待できない。肝腫瘍合併例やコントロール不良例には肝移植も考慮すべきである。Ib型患者の好中球減少に対しては顆粒球コロニー形成刺激因子製剤が用いられる<sup>1)</sup>。

### 7) 経過・予後

食事療法の管理がよく低血糖がコントロールされれば検査所見の改善、発育の正常化がみられる<sup>1)</sup>。生涯に亘る長期の管理が重要であり、成人期以降の腎障害、肝腫瘍の有無が予後を決定する主要因である。死亡率は約4%とされる<sup>2)</sup>。

### 8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

我が国では糖原病治療用特殊ミルクとして (株) 明治の糖原病用フォーミュラ昼間用 (GSD-D)、夜間用 (GSD-N) および牛乳アレルギーのある患者用に大豆たんぱくを用いた昼間用 (8007) と夜間用 (8009) が登録品として供給されている。GSD-DとGSD-Nの組成を表2に示すが、乳糖を可溶性多糖類、ブドウ糖に置換しているのが特徴である<sup>9)</sup>。

### 9) 特殊ミルクの有用性と問題点

糖原病I型では乳糖摂取を制限し、高炭水化物食を用いた頻回食が必須である。GSD-D、GSD-Nともに糖質としては可溶性多糖類、グルコースが用いられており、浸透圧の調節が図られている。高尿酸血症を予防するため蛋白はプリン体含有蛋白質の制限を行い、高脂血症を防ぐため脂肪エネルギー比を低くしている。GSD-Nは脂肪を含まず、糖質が主体のミルクで、睡眠中の低血糖を防止するためのNIGFに最適である。特殊ミルクを用いて頻回食、NIGFを行った糖原病I型36例 (5か月~27歳) を対象とした調査では、全例で身長が増加、検査データの改善が得られたと報告されている<sup>9)</sup>。

欧米でも我が国同様に肝型糖原病に対して乳糖、ショ糖を含まない特殊ミルク（Prosobee<sup>®</sup> や Nutramigen<sup>®</sup> など）が用いられ、その有用性が確かめられている<sup>7)</sup>。しかし夜間用のミルクは欧米では開発されておらず、NIGFには昼間と同じミルクやグルコースもしくはグルコースポリマーを用いている<sup>1)6)7)</sup>。

糖原病I型62例（3～35歳）を対象とした全国調査では、糖原病用ミルクの使用例は45例（73%）、平均4.2±6.2歳であったが、UCSの使用例は44例（71%）、平均7.2±5.9歳でありミルク使用例より高年齢であった<sup>10)</sup>。すなわち、乳幼児期の治療には糖原病用ミルクが主に用いられ、学童期以降は徐々に特殊ミルクを減量しUCS療法に移行していると考えられた。

糖原病用ミルクは昭和63年5月に「GSDフォーミュラN明乳」及び「GSDフォーミュラD明乳」として医薬品としての製造が承認された。しかし、薬事法の改正により医薬品としての製造・品質管理が厳しくなったため、明治乳業より薬価基準収載削除願いが出され、平成21年3月31日医薬品から削除され、その後、登録品扱いとなっている。

#### 10) 治療に関する今後の展望

特殊ミルクを用いた頻回食、NIGF、UCS療法の導入により、糖原病I型の予後は改善した。しかし、腎不全、高血圧、痛風、肝腫瘍などの合併症が思春期以降生じることが多く、その原因として診断時年齢が遅いことと治療コンプライアンスの低下が関係していると考えられている<sup>10)</sup>。早期診断及び生涯に亘り治療が継続できる体制を整える必要がある。

#### 参考文献

- 1) Chen YT: Glycogen storage diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. McGraw-Hill, New York, 1521-1551, 2001
- 2) 乾 幸治. : 糖原病I・III・VI・VIII型. 小児内科35増刊号「小児疾患診療のための病態生理2」391-397, 2003
- 3) Akanuma J et al.: Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. Am J Med Genet 91:107-12, 2000.
- 4) Hou DC et al.: Glycogen storage disease type Ib: structural and mutational analysis of the microsomal glucose-6-phosphate transporter gene. Am J Med Genet 86:253-7, 1999.
- 5) 特殊ミルク共同安全開発委員会編集. わかりやすい肝型糖原病食事療法. 母子愛育会、1-15、2003.
- 6) Wolfsdorf JI, et al.: Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. J Pediatr. 117(3):384-91, 1990.
- 7) Goldberg T & Slonim AE: Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. J Am Diet Assoc. 93:1423-30, 1993.
- 8) 大浦敏博. 糖原病I型. 小児科臨床62巻 増刊号、529-532、1999.
- 9) 北川照男他: 肝型糖原病治療用特殊ミルク（明治8002、8005、8007、8009）の臨床試験成績. 特殊ミルク情報13: 38-49、1986.
- 10) 乾幸治. von Gierke病. 小児内科33: 929-934、2001

### 2. ガラクトース血症

#### 1) 概念

ガラクトース代謝に関与する酵素の先天性異常で、血中ガラクトース (Galactose, Gal)、ガラクトース-1-リン酸 (Galactose-1-phosphate, Gal-1-P) が上昇する疾患である<sup>1)</sup>。I型のガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ (Galactose-1-phosphate uridylyltransferase, GALT) 欠損症、II型のガラクトキナーゼ (Galactokinase, GALK) 欠損症、III型のUDPガラクトース-4'-エピメラーゼ (Uridine diphosphate galactose-4'-epimerase, GALE) 欠損症が知られており、常染色体劣性遺伝である。わが国では新生児マススクリーニングの対象疾患となっており、その頻度は、GALT欠損症、GALK欠損症が約100万人に一人、GALE欠損症は5~7万人に一人とされる<sup>2)</sup>。

#### 2) 病態生理<sup>1)2)</sup>

乳糖は小腸粘膜上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によりGalとグルコースに分解、吸収される。Galは門脈を経由して肝臓に取り込まれ、Leloir経路で主に代謝される (図2)。Galの蓄積は水晶体内でアルドース還元酵素によりガラクトールに転換され、浸透圧の上昇により水晶体が混濁し、白内障を生じる。Gal-1-Pの蓄積は肝細胞などに強い臓器障害をもたらす。UDP-Galの蓄積による臓器障害の報告はない。

#### 3) 臨床症状<sup>1)</sup>

I型ではGal-1-Pの蓄積による細胞障害作用のため、哺乳開始後早期より食欲不振、不機嫌などの症状とともに嘔吐、下痢などの消化器症状が出現し体重増加不良となる。さらに肝障害の進行により黄疸、肝腫大、出血傾向を呈し、筋緊張低下、大腸菌による敗血症、髄膜炎、白内障などを併発する。早期に乳糖除去ミルクを開始しなければ致死的な疾患で、生存しえても知能障害を合併する。II型は白内障が唯一の症状であり、III型は無症状である末梢型とI型類似の症状をもつ全身型があるが、わが国で全身型の報告はない。

#### 4) 臨床検査と診断

I型はGalとGal-1-Pの両者が著増する。生化学検査では肝障害、腎尿細管障害が特徴である。II型はGalの著増を認めるがGal-1-Pは検出しない。III型はGalの軽度増加と、Gal-1-Pの増加がある。新生児スクリーニングではGal上昇に加えて、ポイトラー法が陽性であればI型と診断できる。確定診断のためには赤血球を用いた酵素活性を測定が必要である。

#### 5) 治療

本症が疑われたら速やかに母乳、一般調製粉乳を中止し、乳糖除去ミルクを開始する。離乳期以降は乳製品と乳糖を含む食品の摂取を禁ずる。乳糖、牛乳、脱脂粉乳は食品中 (例えばパンなど) に広く使用されているので、市販品についてはその組成を確認する。乳糖以外にもガラクトースを多く含む食品 (トマト、スイカ、味噌や醤油などの発酵食品) があるので注意する<sup>3)</sup>。III型の末梢型では治療は不要である。

#### 6) 経過・予後

新生児マススクリーニングの対象疾患であり、早期発見・治療が行われれば予後良好である。I型では早期治療にもかかわらず卵巣機能不全、精神運動発達遅滞、運動失調を合併する例が報告されている。

#### 7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

現在特殊ミルク事務局よりガラクトース除去フォーミュラ (明治110) と無乳糖乳 (森永MC-2) が登録品として供給されている。

#### 8) 特殊ミルクの有用性と問題点

我が国では新生児マススクリーニングで早期発見され、乳糖除去ミルクによる早期治療が行われて

おり、予後良好である。乳糖除去ミルクは授乳期の治療に非常に有用である<sup>1)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. In: Scriver CR, Childs B, editors. The metabolic & molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 1553-1587.
- 2) 岡野善行. ガラクトース血症. 小児内科44巻増刊号、小児疾患の診断治療基準. 2012. 152-153.
- 3) 小林博司. 糖質代謝異常症. 小児臨床栄養学 (児玉、玉井、清水 編集)、診断と治療社; 248~253, 2011.

### 3. 原発性乳糖不耐症

#### 1) 概念

原発性 (先天性) 乳糖不耐症とはラクターゼ (乳糖分解酵素) の先天的欠損により難治性下痢をきたす疾患である。我が国での報告は数例のみで極めて稀と考えられている<sup>1)</sup>。

#### 2) 病態生理

乳糖はラクターゼによってグルコースとガラクトースに分解され、単糖として吸収される。ラクターゼは小腸粘膜絨毛に存在する刷子縁に発現しており、その活性が欠損していると乳糖が消化吸収されずに腸管内に残存し、浸透圧性下痢を引き起こす。さらに乳糖は大腸の腸内細菌により分解され、水素ガスやメタンなどの気体や有機酸 (乳酸、酪酸) を生じ、腹部膨満、腹痛、下痢をもたらす。便はpH5.5以下となり、水様性で酸臭を発生する<sup>2)</sup>。

#### 3) 臨床症状

哺乳開始後より水様性下痢、嘔吐がみられ、高度の脱水、栄養障害を引き起こす。

#### 4) 臨床検査と診断

上記症状と酸性便 (pH5.5以下)、便中還元糖検査 (クリニテスト<sup>®</sup>) が陽性であれば、乳糖不耐症を疑う。乳糖除去ミルクで改善し、乳糖負荷で血糖値の上昇がなく、消化器症状が再現すれば診断できる。確定診断にはラクターゼ遺伝子の解析が有用である<sup>3)</sup>。

#### 5) 治療

授乳期には乳糖除去ミルクを投与する。離乳期以降は乳糖を含まない食品を与える。

#### 6) 経過・予後

乳糖除去食を行うことで、予後は良好である。

#### 7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

現在特殊ミルク事務局よりガラクトース除去フォーミュラ (明治110) と無乳糖乳 (森永MC-2) が登録品として供給されている。

#### 8) 特殊ミルクの有用性と問題点

極めて有用。

#### 参考文献

- 1) 山下文雄: 乳糖不耐症. 代謝19巻10臨増、468-469、1982.
- 2) 田尻 仁: 2次性乳糖不耐症. 小児科45 (13)、2285-2289、2004.
- 3) Uchida N.: Two Novel Mutations in the Lactase Gene in a Japanese Infant with Congenital Lactase Deficiency. Tohoku J Exp Med 227, 69-72, 2012

# 特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

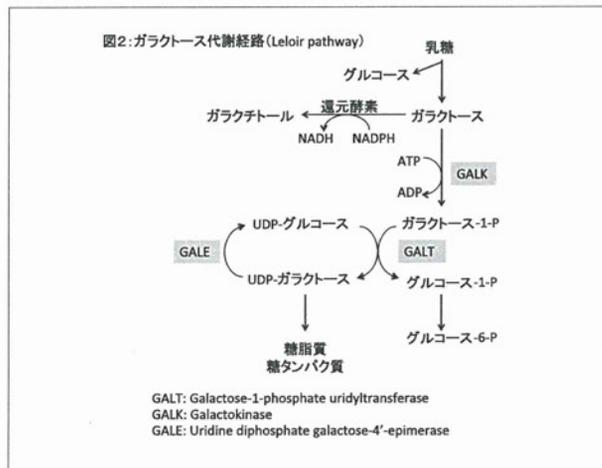
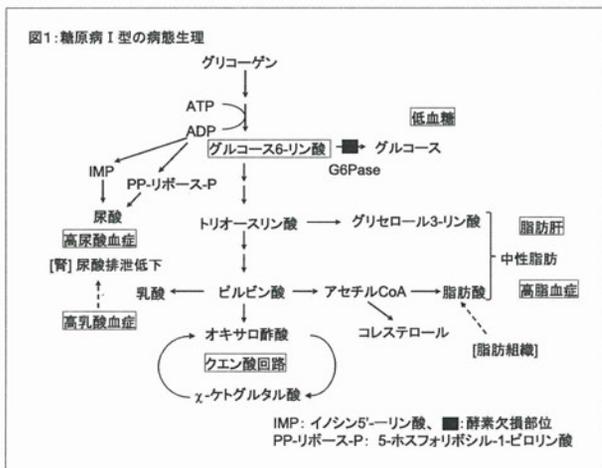


表 1: 実際の食事内容例

症例 1	1 歳 2 か月 男児 体重 11kg、身長 77cm
7:30	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
9:00	離乳食
9:45	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
12:00	離乳食
12:30	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
15:00	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
17:00	離乳食
17:30	ミルク 140ml + コーンスターチ 10g
20:00	補食
21:00	夜間胃内持続注入 (夜間用ミルク 400ml を 10 時間かけて注入)

ミルクは糖原病治療用ミルクを用いた。ミルクのみでは摂取後 90 分で低血糖を認めたため、ミルクにコーンスターチ 10g を混ぜたところ、血糖値は 2 時間 30 分維持されるようになった。

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

1 回量のコーンスターチは少ないが、補食と併用することで低血糖が防止されている。カルシウムを補うため、糖原病治療用ミルクを 1 日 2~3 回服用することが望ましい。

表 2: 糖原病フォーミュラの組成 (製品 100g 中)

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

## B. アミノ酸代謝異常症

### 1. フェニルケトン尿症

#### 1) 概念

フェニルケトン尿症 (Phenylketonuria, PKU) はフェニルアラニン (Phenylalanine, Phe) をチロシン (Tyrosine, Tyr) へ転換するフェニルアラニン水酸化酵素 (Phenylalanine hydroxylase, PAH) の先天的な障害のために、血中および体内にPheが蓄積され、尿中に多量のフェニルピルビン酸が排泄される疾患である。その原因により、PAHの異常とPAHの補酵素であるテトラヒドロピオプテリン (Tetrahydrobiopterin, BH<sub>4</sub>) の代謝異常に分類されるが、ここではPAHの異常について述べる。普通食を摂取して持続的に血中Phe値が2 mg/dl (120 μmol/L)を超える場合は異常と考えられる。診断時の血中Phe値により20mg/dl以上の古典型PKUと20mg/dl未満の高フェニルアラニン血症 (Hyperphenylalaninemia, HPA) に分類される。PAHの異常ではあるが、BH<sub>4</sub>の大量投与によりPAH活性が上昇し血中Pheが低下する症例が発見され、BH<sub>4</sub>反応性HPAと呼ばれている。我が国のPKUの頻度は1/70,000 (古典型PKU; 1/110,000、HPA; 1/180,000) である<sup>1)</sup>。

#### 2) 病態生理

PAH活性の低下による血中Pheの上昇が各臓器に障害をもたらす。中でも最も感受性の高いのは脳であり、胎児である。

#### 3) 臨床症状・合併症

食事療法が行われない場合、精神運動発達遅滞、神経症状 (けいれん、手の振戦、常同運動など)、赤毛、色白、頑固な湿疹、かび様の異臭を放つ多汗症、皮膚描記症等を来す。患者のDQ/IQは生後1カ月以内の食事療法の開始では平均100と良好であるが、生後6カ月～2才の開始では低下し、3才以降では平均40前後となる<sup>2)</sup>。

PKUの女性が妊娠した場合、産まれてきた子供がPKUでないにもかかわらず、精神運動発達遅滞、小頭症、子宮内発育不全、先天性心奇形などを高頻度に合併し、母性フェニルケトン尿症 (maternal PKU) と呼ばれている<sup>3)</sup>。これらの症状は母体の血中Phe値に比例して発症することから、受胎前から妊娠全期間を通じて血中Phe値を1～6 mg/dlにコントロールする必要がある。

#### 4) 検査

新生児マススクリーニングのPhe高値で発見される。小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中Phe値を測定するとともに身体計測を行う。3カ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行う。

#### 5) 診断

診断は血中Pheの持続的な上昇による。PAH欠損症 (PKU、HPA) とBH<sub>4</sub>欠乏症 (6-pyruvoyltetrahydropterin synthase欠損症、dihydropteridine reductase欠損症など) との鑑別診断が必要である。血中、尿中プテリジン分析、赤血球dihydropteridine reductase活性測定、BH<sub>4</sub>経口負荷試験を行う。

遺伝子診断によって、古典型PKU、HPA、BH<sub>4</sub>反応性HPAの各病型の診断が可能である<sup>4)</sup>。安定同位体を用いた呼気試験により、PAH活性の測定ができる<sup>5)</sup>。

#### 6) 治療

体内にPheが蓄積しないように蛋白制限食による食事療法が治療の原則である。通常食物の蛋白質にPheは2～6%含まれており、一般食品の蛋白摂取制限のみでは十分なPheの制限は不可能である。そのために表1に示したフェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」、フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末 (A-1)、低フェニルアラニンペプチド粉末 (MP-11) 及び特殊治療食品 (でんぷん米、低蛋白米等) を使用する。

特殊ミルク共同安全開発事業安全開発委員会は、1977年に『フェニルケトン尿症の勧告治療指針』を提言し<sup>6)</sup>、1995年に第1次改訂<sup>7)</sup>、そして、これまでの研究成果を踏まえて、2012年に第2次改訂を行った。PKU治療指針の第2次改訂では、以下の2点を中心に検討が加えられている。

第1に、日本人の食事摂取基準2010年版では、たんぱく質に関する摂取基準値が、推定平均必要量[その集団に属する50%の人が必要量を満たすと推定される摂取量]ならびに推奨量[その集団に属するほとんどの人(97~98%)が、充足していると考えられる値]という指標で示された。結果的に小児期のたんぱく質摂取において不足のリスクを回避する値が、第5次改定日本人の栄養所要量(1994年3月)に比して、約2/3~1/2の値となった<sup>8)</sup>。PKU治療指針の第2次改訂では、自然たんぱく質と代替物を併せたたんぱく質摂取量は、乳児期で2g/kg/日、幼児期で1.5g/kg/日、学童期およびそれ以後で1.0g/kg/日以上とした。それに従い、Phe除去ミルクの摂取目安量は減少した。但し、たんぱく質摂取量が0.5g/kg/日以下になると、Phe摂取制限をしていても血中Phe値が上昇する。

第2に、①不十分な治療が行われている年長児や成人例に精神神経学的な合併症を生じること、②頭部MRI、EEG所見を正常範囲に維持していくためには血中Phe値を10 mg/dl以下にする必要があること<sup>9-12)</sup>、③血中Phe値が10 mg/dl以上になると生体の酸化ストレス状態が強くなること<sup>13)</sup>、また各国の治療基準が16歳以上では10 mg/dl(600 μmol/l)以下としている国が増えてきている<sup>14)</sup>などの報告に鑑み、中学生以降の血中Phe値の維持範囲を10 mg/dl以下とした。表2に示すような年齢別血中Phe値の維持範囲が勧告された。このように、PKUは厳格な食事療法を生継続ける必要がある。

### 7) 経過・予後

新生児マススクリーニングによる早期診断と治療により長期予後は劇的に改善されている<sup>15)</sup>。当初、たんぱく制限食療法をいつまで続けるかは明確ではなく、青年から成人になるに従い、食事療法はゆるめられたり、中断されたりすることが多かった。しかしながら、①新生児マススクリーニングで発見された患者では治療中の血中Phe値が高い症例ほどIQの低下が認められ、血中Phe値とIQの間には負の相関があること<sup>15)</sup>、②治療の中断によりEEG、MRIの異常、体液中の神経伝達物質の低下、行動異常および神経症状を来すこと<sup>16)</sup>、③PKUの女性患者が妊娠した場合、母性フェニルケトン尿症を予防するためにより厳しい血中フェニルアラニン値(1~6 mg/dl)の維持が必要であることが明らかとなった。以上のことからPKUでは良好なコントロールを生継続ける必要があると考えられている。

### 8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

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

### 9) 特殊ミルクの有用性と問題点

PKUの食事療法では、血中Phe値を治療域に保つために、たんぱく質を含む自然食品の摂取を厳しく制限するだけでなく、Pheを含まないたんぱく質代替物を用いて、年齢相当の健康人と同じたんぱく質量を摂取する必要がある。また、1日の摂取エネルギー量および三大栄養素の配分比を同年齢の健康小児とほぼ等しくする必要がある。良好なコントロールを得るためには、古典的PKUではおよそ80%をPhe除去たんぱく質から、20%を自然たんぱく質から摂取する。年長児から成人では、Phe除去ミルクの摂取量の限界性と大量のPhe除去ミルクでは容易に摂取エネルギー量が過剰になることから、Phe除去たんぱく質の濃度が治療乳の数倍高いA-1あるいはMP-11の併用が必要となる。A-1とMP-11の有用性について、駿河台日本大学病院とおかのこどもクリニックの10~38才の23人のPKU患者(Phe除去ミルク摂取量85g~300g/日)について、たんぱく質摂取推奨量(患者体重×0.9~1.3g/日)に対するPhe除去たんぱく質の割合(Phe除去ミルク、A-1、MP-11)を検討した。この比を80%以上に保つべくPhe除去たんぱく質を摂取することは、良好なコントロールと栄養バランス、十分

なたんぱく質を得る上で基礎的な事項である。A-1とMP-11を使用している23人のPKU患者では18人で（Phe除去たんぱく質）／（たんぱく質摂取推奨量）の比が80%以上を示していた（図1）。一方、A-1、MP-11を摂取していないと仮定した場合には、6人の患者のみが80%以上を示し（図2）、1人を除きいずれも13才以下の患者であった。すなわち、14才以上の患者ではPhe除去ミルクだけでは、良好なコントロールを得るための基礎であるPhe除去たんぱく質を十分量確保することは難しく、A-1、MP-11を必要としている。

#### 10) 治療に関する今後の展望

新生児から学童期までの食事療法のガイドラインは確立されてきているが、むしろ成人での適切な食事療法の確立はこれからの課題であるといえる。欧米諸国では治療用ミルクには乳児用のPhe除去ミルク以外にも、学童から成人用にPhe除去高たんぱくミルクやアミノ酸末（25g～67g/100g中）が用意されている。また、ジュースやタブレットなどさまざまな形態のPhe除去アミノ酸含有飲食物が用意され、患者のQOL向上に役立てられている。わが国においても、低たんぱく食品の開発と共にPhe除去アミノ酸/ペプチドのサプリメントや食品の開発が患者のQOLの向上に必要である。

登録特殊ミルクであるA-1、MP-11は学童～成人患者にとって、よりよいコントロールのためにPhe除去ミルクに加えて必要な医療用の食品である。

#### 参考文献

- 1) 青木菊麿：新生児マススクリーニングの追跡調査に関する報告．特殊ミルク情報 34:62-70, 1998.
- 2) Weglage J et al.: Intellectual, neurologic, and neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 42: 378-384, 1997
- 3) Lenke RR et al.: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of outcome of untreated and treated pregnancies. *N Eng J Med* 303: 1202-1208, 1980
- 4) Okano Y, et al.: Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. *J Hum Genet* 56: 306-312, 2011.
- 5) Okano Y et al.: In vivo studies of phenylalanine hydroxylase by phenylalanine breath test: diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Pediatr Res* 56: 714-719, 2004
- 6) 多田啓也、他：先天性代謝異常症の治療方針－新生児マス・スクリーニングの対象疾患－. *日児誌* 81: 840-845, 1977.
- 7) 北川照男、他：フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）治療指針の改訂について. *日児誌* 99: 1535-1539, 1995.
- 8) 厚生労働省ホームページ：日本人の食事摂取基準  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/syokuji\\_kijyun.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/syokuji_kijyun.html)
- 9) Kono K et al.: Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. *Radiology* 236: 630-636, 2005
- 10) 和泉美奈・他：フェニルケトン尿症における脳波の検討. *日児誌* 108: 1366-1371, 2004

- 11) 大和田操、他：成人に達したフェニルケトン尿症の治療－20例の経験から－. 特殊ミルク情報 47:25-30, 2011.
- 12) 岡野善行：成人フェニルケトン尿症の血中フェニルアラニン値のコントロールはいくらであるべきか. 特殊ミルク情報47:20-24, 2011.
- 13) Sanayama Y, et al.: Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 103: 220-225, 2011
- 14) Blau N et al. Phenylketonuria. *Lancet* 376: 1417-1427, 2010.
- 15) 大和田操・他：フェニルケトン尿症および良性高フェニルアラニン血症の治療に関する研究. *小児科*33: 867-875, 1992.
- 16) Villasana D et al.: Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 12:451-457, 1989

## 2. ホモシスチン尿症

### 1) 概念

ホモシスチン尿症はシスタチオニン-β合成酵素 (Cystathionine-β synthase, CBS) の先天性欠損によりホモシステインが体内に多量に蓄積され、ホモシスチンとして尿中へ排出される先天性アミノ酸代謝異常症のひとつである<sup>1)</sup>。常染色体劣性遺伝疾患で、わが国の新生児マススクリーニングでは、約90万人に1人の割合で発見されている<sup>2)</sup>。

### 2) 病態生理

CBSは必須アミノ酸であるメチオニンの代謝経路において、ピリドキサルリン酸 (ビタミンB6) を補酵素として、ホモシステインとセリンからシスタチオニンを合成する。ホモシステインは酸化されて2分子でホモシスチンを生成し、尿中に排泄される。蓄積したホモシステインは再メチル化を受けてメチオニンに変換され、高メチオニン血症を呈する。ベタインはホモシステインからメチオニンへの変換を促進する。ビタミンB6 との親和性に異常があるCBS異常症では、ビタミンB6の大量投与により、ホモシステインとメチオニンの低下が認められる。

本疾患の主な症状はホモシステインの蓄積とシステイン・シスチンの欠乏が原因であると考えられている。フィブリリンはシスチンに富んだたんぱく質で、シスチンの不足により構造維持に重要なS-S結合が形成されないために、眼症状や骨格の異常を発現すると考えられている。血栓症は血中ホモシステイン、ホモシスチンの増加により、トロンボキサンA2の上昇などのアラキドン酸代謝に異常を来し、血小板凝集能の亢進が原因とされている<sup>1)</sup>。

### 3) 臨床症状・合併症

早期発見、早期治療が行われない場合には、①水晶体脱臼や近視などの眼症状、②骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・外反膝などの骨格異常、③知能障害などの中枢神経系の異常、④冠動脈血栓、肺塞栓、脳血栓塞栓症などの血管系の異常がある。出生時には異常が認められず、年齢とともに症状が出現してくる。新生児マススクリーニングでは見逃し例や発見できないビタミンB6反応型もあるために、本症を疑わせる症状がある場合には精査を行う必要がある。

### 4) 臨床検査・診断

新生児マススクリーニングで血中メチオニンの高値によって発見される。血中メチオニンの上昇は胆汁うつ滞性肝障害をはじめとした種々の疾患で認められるため、様々な所見から総合的に判断される。血中総ホモシステイン、尿中ホモシスチンの増加が診断にとって重要である。ビタミンB6の負

荷試験によってビタミンB6反応型との鑑別を行う。新生児期、乳児期早期でのビタミンB6の大量投与では呼吸不全や肝機能障害などが報告されたため、負荷試験は生後6ヶ月（ピリドキシン；40 mg/kg/日×10日間）と2～3才（ピリドキシン；500 mg×10日間）で行う<sup>3)</sup>。確定診断は培養皮膚線維芽細胞やリンパ芽球細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子診断でなされる。

#### 5) 治療

低メチオニン・高シスチン食事療法が基本であり、一生継続して行う。表1に示したメチオニン除去ミルクと母乳もしくは乳児用ミルクを併用して、表3にある暫定治療指針に記載されている摂取メチオニン・シスチン量を目安に治療を開始する<sup>4)</sup>。離乳期以降もメチオニン除去ミルクと低蛋白食にて食事療法を続ける。空腹時血中メチオニン1 mg/dlを目標に、もしくは、症状発現に直接関与している血漿総ホモシステインを指標とした治療効果判定基準（表4）に従って治療を行う<sup>4)</sup>。血中シスチンの測定値が低下した場合や、シスチンの摂取量が少ない場合にはL-シスチンを補充する。

食事療法のみで治療が困難な症例ではホモシステインからメチオニンへの転換を促進するベタインを併用する。50 mg/kg/日から開始し、血中メチオニンは20 mg/dl以下に維持する<sup>6)</sup>。ビタミンB6反応型の患者にはビタミンB6の大量療法が効果的である。

#### 6) 経過と予後

未治療の場合には10才までに82%の患者で水晶体脱臼、15才までに27%の患者で塞栓血栓症症状を、64%の患者にレントゲンの的に脊椎の骨粗鬆症を来し、23%の患者は30才までに死亡する<sup>7)</sup>。しかしながら、低メチオニン、シスチン補充による食事療法を開始、持続し得た患者群では上記症状を来すことなく経過している<sup>8)</sup>。また、Walterらはマススクリーニングによって発見され、早期に治療を開始したビタミンB6不応型のIQは84-117（平均100）と報告している<sup>9)</sup>。

#### 7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

わが国ではホモシスチン尿症・高メチオニン血症治療用特殊ミルクとして雪印のメチオニン除去粉乳(S-26)が登録品として供給されている。S-26ではメチオニンが含まれていないこと、シスチンが1,000 mgと普通ミルクの4～5倍に含まれているのが特徴である（表1）。

#### 8) 特殊ミルクの有用性と問題点

わが国のホモシスチン尿症26例（ビタミンB6反応型4例）の報告<sup>10)</sup>では、新生児マススクリーニング開始前で早期治療を受けなかった患者4人において、3例に発達遅滞、3例に水晶体脱臼、2例に側弯症を認めた。新生児マススクリーニング開始後に早期治療が行われなかった患者4例（3例はスクリーニング正常、1例は未受検）では全員に精神運動発達遅滞が認められている。一方、新生児マススクリーニングで発見され早期治療を受けた20例の治療成績では、その治療の良否にかかわらず、精神運動発達遅滞は3例、水晶体脱臼は2例で認めるのみで、著明な改善が認められている。マススクリーニングによる早期発見とメチオニン除去ミルクによる早期治療により予後の著明な改善が認められている<sup>10)</sup>。

海外では新生児から乳児期にかけてのメチオニン除去ミルクのみならず、学童～成人に対する高蛋白質のメチオニン除去アミノ酸粉末の供給がなされている。ホモシスチン尿症は出生時には異常が認められず、年齢とともに症状が出現する。血栓塞栓症など致死的な症状があるために、成人になっても食事療法を厳格に続けなければならない。わが国においても、新生児～乳児用のメチオニン除去ミルク以外にも学童～成人用のメチオニン除去アミノ酸粉末の供給が望まれる。

#### 9) 治療に関する今後の展望

登録特殊ミルクであるメチオニン除去ミルク、学童～成人用メチオニン除去アミノ酸粉末の開発、ベタインの希少疾病用医薬品への承認と使用を含めた診断・治療ガイドラインの作成により、その予後の改善が見込まれる。

参考文献

- 1) Mudd SH et al.: Disorders of Transsulfuration. In : Scriver CR et al. (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed, McGraw Hill, New York, pp2007-2056, 2001.
- 2) 青木菊麿：ホモシスチン尿症に対するビタミンB6 負荷の問題. 特殊ミルク情報30：37-39, 1995.
- 3) 多田啓也、他：先天性代謝異常症の治療指針の一部改訂. 日児誌100：1289- , 1996.
- 4) 多田啓也、他：先天性代謝異常症の治療方針－新生児マス・スクリーニングの対象疾患－. 日児誌81：840-845, 1977.
- 5) 伊藤道徳：ホモシスチン尿症. 小児内科41：348-351, 2009
- 6) 黒田泰弘、他：新生児マス・スクリーニング検査で発見されたホモシスチン尿症の治療法の再検討. 厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成7年度研究報告書. 137-142, 1996
- 7) Mudd SH S et al.: The natural history of homocystinuria due to cystathionine- $\beta$ -synthase deficiency. Am J Hum Genet 37: 1-31. 1985.
- 8) Yap S. et al.: Homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ --synthase deficiency in Ireland : 25 years experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. J Inher Metab Dis. 21: 738-747, 1998
- 9) Walter J H, et al.: Strategies for the treatment of cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. Eur J Pediatr 157: S71-S76, 1998
- 10) 青木菊麿：我が国におけるシスタチオニン $\beta$ －合成酵素欠損によるホモシスチン尿症の現状－アンケート調査より－. 特殊ミルク情報 42: 20-27, 2006

3. チロシン血症I型<sup>1)</sup>

1) 概念

遺伝性高チロシン血症はIからIII型の3病型に分類され、いずれも常染色体劣性遺伝疾患である。I型ではフマリルアセト酢酸分解酵素の欠損によって、肝細胞でフマリルアセト酢酸とマレイルアセト酢酸が蓄積し、細胞障害を来す。II型はチロシンアミノ基転移酵素 (TAT) の欠損で高濃度のチロシンによる障害を示す。特に体温が低い皮膚や角膜ではチロシンが析出しやすい。III型は4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素 (4-HPPD) の欠損によって生じる。

チロシン血症I型は15番染色体長腕 (15q23-q25) 上に原因遺伝子であるFAHが存在する。世界における頻度は10万～12万人に1人と推定され、わが国における頻度はさらに低いと考えられている。

2) 病態生理

フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ (Fumarylacetoacetate hydrolase, FAH) が欠損することによって細胞内に蓄積するフマリルアセト酢酸の毒性のために種々の病態が生じる。肝細胞では遺伝子発現の異常、酵素活性の阻害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどのFanconi症候群が発症する。

3) 臨床症状、合併症

I型では、進行する肝障害と尿管細管障害が特徴である。急性型、亜急性型、慢性型の3つの病型があり、急性型では生後数週から肝腫大、発育不良、下痢・嘔吐、黄疸で発症し、肝不全へ進行する。

無治療であれば生後2～3ヶ月で死亡する。肝癌の発生も多く、多発性腫瘍例も報告されている。慢性型では肝障害の進行は緩徐であるが、最終的には肝硬変、肝不全となる。腎尿細管機能障害とそれに基づく低リン血症性くる病、ビタミンD抵抗性くる病を併発する。また、腹痛発作、ポリニューロパチーなどの急性間欠性ポルフィリン症に類似した症状が出現する。

#### 4) 臨床検査

肝トランスアミナーゼの上昇、凝固因子の低下、血尿、たんぱく尿、血清チロシンの上昇（軽度）、尿中有機酸分析ではサクシニルアセトン、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、4-ヒドロキシフェニル乳酸、4-ヒドロキシフェニル酢酸の上昇がある。

#### 5) 診断

チロシンは遺伝性高チロシン血症以外にも、一般的な肝障害や新生児肝炎、シトリン欠損症で上昇する。I型では進行する肝障害に加え、尿有機酸分析でのサクシニルアセトンの上昇は診断的価値が高い。酵素診断は肝細胞、培養皮膚線維芽細胞でFAH活性を測定する。

#### 6) 治療

I型では肝障害の進行を早期に防止することが重要であり、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素の阻害剤である2-(2-nitro-4-trifluoro- methylbenzoyl)-1, 3-cyclohexanedione (NTBC) と食事療法（チロシン・フェニルアラニン除去ミルクと低たんぱく食療法）を行う。NTBCの効果が認められれば予後は期待できる。肝障害の進行した例や肝癌の発生例では肝移植が行われる。

#### 7) 経過・予後

早期にNTBCと食事療法を開始すると約90%の患者で治療に反応するといわれている。2歳以前からNTBC治療を始めた101人の患者では、2～8才の間では肝癌の発生を認めていない。乳児期の死亡率は5%にまで低下した<sup>2)</sup>。NTBCを使用しない例では肝不全に至ることが多く、早期に肝移植を必要とする。

#### 8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

わが国ではチロジン血症治療用特殊ミルクとして雪印のフェニルアラニン・チロシン除去粉乳(S-1)が登録品として供給されている。S-1ではフェニルアラニンとチロシンが含まれていないのが特徴である（表1）。

#### 9) 特殊ミルクの有用性と問題点

チロジン血症I型の治療はNTBCと食事療法、そして、肝移植である。NTBCは4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素の阻害剤で、チロジン血症I型をⅢ型にすることにより、重篤な症状を回避することにある。そのため、チロジン血症Ⅲ型の症状である失調、けいれん、精神運動発達遅滞や血中チロシンの高値を防ぐために、食事療法（チロシン・フェニルアラニン除去ミルクと低蛋白食療法）を必要としている。早期にNTBCと食事療法を開始すると肝障害、腎障害の改善が認められている<sup>3,4)</sup>。

わが国の症例においても生後8ヶ月からNTBCと食事療法を開始し、長期にわたって良好な経過をたどっている症例<sup>5)</sup>、生後2ヶ月よりNTBCと食事療法を開始し、良好な経過と両親の希望により2才時に生体肝移植を行った症例<sup>6)</sup>の報告がある。

海外では新生児から乳児期にかけてのフェニルアラニン・チロシン除去ミルクのみならず、幼児～成人に対する高蛋白質のフェニルアラニン・チロシン除去アミノ酸粉末の供給がなされている。高チロシン血症I型の治療ではNTBCの服用と食事療法は厳格に続けなければならない。わが国においても、新生児～乳児用のフェニルアラニン・チロシン除去ミルク以外にも学童～成人用のフェニルアラニン・チロシン除去アミノ酸粉末の供給が必要である。

#### 10) 治療に関する今後の展望

登録特殊ミルクであるフェニルアラニン・チロシン除去ミルク、学童～成人用フェニルアラニン・

チロシン除去アミノ酸粉末の開発、希少疾病用医薬品であるNTBCの使用を含めた診断・治療ガイドラインの作成により、その予後の改善が見込まれる。

### 参考文献

- 1) Mitchell GA et al.: Hypertyrosinemia. In :Scriver CR et al. (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed, McGraw Hill, New York, pp1777-1805, 2001
- 2) Holme, E., et al.: Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethyl benzoyl)-1,3-cyclo hexanedione). J Inherit Metab Dis. 21: 507-517, 1998.
- 3) Santra S et al.: Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. J Inherit Metab Dis. 31: 399-402. 2008
- 4) Masurel-Paulet A et al.: NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. J Inherit Metab Dis. 31: 81-87. 2008
- 5) 伊藤道徳 他.: NTBCの長期投与により良好な経過をとっているチロジン血症I型の1例. 特殊ミルク情報41: 27-30 2005.
- 6) 植田 昭仁 他: NTBCを投与した後、生体肝移植を行った高チロシン血症I型の1例. 特殊ミルク情報41: 23-26. 2005

表1 登録特殊ミルクの組成

適 応 症	フェニルケトン尿症			ホモシステチン尿症(シスチオニン合成酵素異常症) 高チオニン血症	チロジン血症
	フェニルアラニン除去 ミルク配合散「雪印」	フェニルアラニン 無添加総合アミノ 酸粉末	低フェニル アラニン ペプチド粉末	メチオニン 除去粉乳	フェニル アラニン・チロシン 除去粉乳
製造販売元	雪印メグミルク	雪印メグミルク	森永乳業	雪印メグミルク	雪印メグミルク
発売元/品名記号	ビーンスターク・スノウ	A-1	MP-11	S-26	S-1
缶容量	g 1,200	1,000	350	1,200	1,200
標準組成	製品100g中	製品100g中	製品100g中	製品100g中	製品100g中
蛋白質(アミノ酸)	g 15.8 (15.8)	93.7(93.7)	75.0*(12.1)**	15.7(15.7)	14.5(14.5)
脂質	g 17.12	0	0	17.1*	17.1
炭水化物	g 60.43	0	7.2	61.8**	63.0*
灰分	g 3.68	2.9	7.4	2.5	2.5
水分	g 2.97	3.4	2.8	2.9	2.9
エネルギー	kcal 458	375	329	459	459
フェニルアラニン	mg 0	0	0.28 g	600	0
イソロイシン	mg 688	4.1 g	3.18 g	700	700
ロイシン	mg 1,124	6.7 g	6.43g	1,150	1,150
バリン	mg 1,007	6.0 g	4.05 g	1,030	1,030
メチオニン	mg 494	2.9 g	0.48 g	0	495
スレオニン	mg 449	2.7 g	5.59 g	460	460
トリプトファン	mg 282	1.7 g	1.20 g	280	290
リジン	mg 1,524	9.0 g	8.93g	1,570	1,570
ヒスチジン	mg 505	3.0 g	1.86 g	520	520
アルギニン	mg 1,002	6.0 g	1.85 g	1,020	1,025
アスパラギン酸	mg 975	5.8 g	10.10 g	990	1,000
シスチン	mg 553	3.3g	2.52 g	1,000	520
グルタミン酸	mg 1,799	10.6 g	17.67 g	1,840	1,840
グリシン	mg 1,071	6.3 g	1.51 g	1,100	1,095
プロリン	mg 1,029	6.1 g	5.35 g	1,050	1,050
セリン	mg 680	4.0 g	4.11 g	690	690
チロシン	mg 1,569	9.3 g	4.72 g	600	0
アラニン	mg 1,046	6.2 g	3.65 g	1,070	1,070
ビタミンA	IU 1,500		6.6	450	450
ビタミンB1	mg 0.36		Tr	0.36	0.36
ビタミンB2	mg 0.6		<0.01	0.6	0.6
ビタミンB6	mg 0.4		<0.01	0.4	0.4
ビタミンB12	μg 1		<0.4	1	1
ビタミンC	mg 48		<0.1	48	48
ビタミンD	IU 300		<7.2	7.5	7.5
ビタミンE	mg 4.38		<0.3	4.38	4.38
ビタミンK	μg —		<0.5	Tr	Tr
パントテン酸	mg 2		<0.4	1.83	1.83
ナイアシン	mg 5		<0.2	5	5
葉酸	mg 0.1		<0.004	0.1	0.1
塩化コリン	mg 50		7	37.3	37.3
カルシウム	mg 360	0	1,100	360	360
マグネシウム	mg 34	0	300	34	34
ナトリウム	mg 168	880	620	174	174
カリウム	mg 440	0	1,400	440	440
リン	mg 270	0	600	270	270
塩素	mg 320	1,900	275	324	324
鉄	mg 6	0	15	6	6
亜鉛	mg 2.5	0	1mg	280	280
銅	μg 280	0	20	2.5	2.5
ヨウ素	μg 25	0	150	25	25
標準調整濃度(W/V%)	15%			15%	15%
調乳液の浸透圧 (mOsm/kg・H <sub>2</sub> O)	411			420	420
備考			*蛋白質当量 (窒素分×6.38) 蛋白質分解物・アミノ酸 としては82.6g **添加アミノ酸	*コーンサラダ油 7.33 硬化ヤシ油 8.46 乳化剤 1.31 **α-でん粉 9.5 乳糖 13.7 デキストリン 37.4 香料他 1.2	*香料他 1.2gを含む

表2 血中Phe値の維持範囲 (mg/dl)

乳児期～幼児期前半	2～4
幼児期後半～小学生前半	2～6
小学生後半	2～8
中学生以後	2～10

図1 A-1, MP-11を使用しているPKU患者

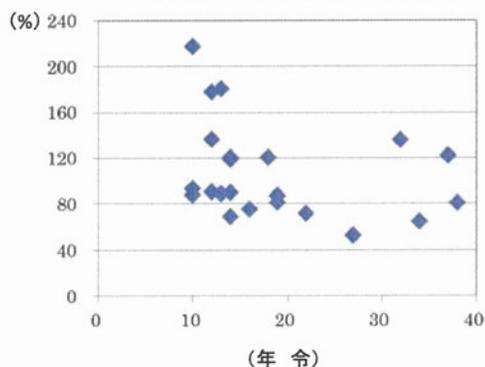


図2 A-1, MP-11を使用していないと仮定した場合

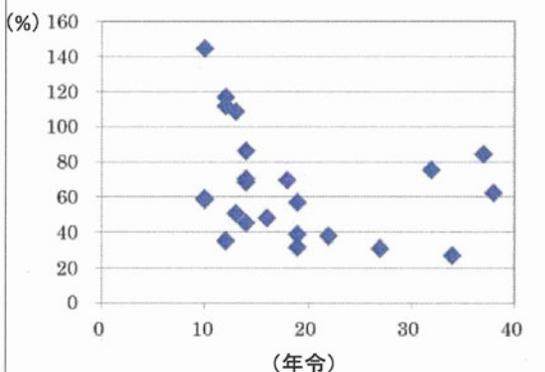


表3 ホモシスチン尿症の暫定治療指針

	メチオニン (mg/kg/day)	シスチン (mg/kg/day)
0～6カ月	40	150
6カ月～1歳	20	150
1歳以降	10～15	150

表4 ホモシスチン尿症の治療効果判定基準

血漿総ホモシステイン濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	治療効果
20以下	良好
20～50	やや良好
50～100	やや不良
100～150	不良
150以上	無効

## C. 尿素回路異常症

### 1. 高アンモニア血症

(オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、シトルリン血症1型、アルギニノコハク酸尿症)

#### 1) 概念

生物は栄養としてたんぱく質を摂取してアミノ酸に分解して、体内の代謝に供している。摂取した窒素は成長する分をのぞき、体外へ排泄する必要がある。これを窒素平衡と呼ぶ。人類は窒素の排泄を尿素で行っている。体内でアミノ酸の窒素を尿素に合成し体外に排泄するシステムは尿素回路と呼ばれる。この尿素回路の先天性の障害によって引き起こされる疾患が高アンモニア血症である。その発生頻度はNagataらの報告<sup>1)</sup>によれば、オルニチントランスカルバミラーゼ (ornithine transcarbamylase, OTC) 欠損症は8万人に1人、シトルリン血症1型は53万人に1人、アルギニノコハク酸尿症は80万人に1人である。

#### 2) 病態生理

図1に尿素サイクルの簡略な機構を示した。回路上のオルニチン骨格にカルバミルリン酸が結合し、この骨格上で各種酵素により尿素が合成される。最後に尿素は切り離され、再びオルニチンに戻るようになる。

アンモニアに近い酵素障害がよりその重症度が高いとされ、Kido<sup>2)</sup>らの報告によれば、新生児発症症例の死亡率はCPS1欠損症21.1%、OTC欠損症17.8%と非常に高値である。しかしアルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症は別途問題があり治療が簡単という訳ではない。アンモニアは強力な中枢神経毒であることは良く知られており、高アンモニア血症を放置すれば重度の中枢神経障害を残し、死亡することも稀ではない。

#### 3) 臨床症状、合併症

大きく新生児発症型と遅発型の二つに大別される。新生児発症型はたんぱく負荷に伴い、生後数日中に急速に進行する哺乳不良や嘔吐、さらには過呼吸、痙攣、意識障害などを伴う脳症が発症する。遅発型は新生児期以降に感染や発熱、たんぱくの過食、絶食などを誘因に発症し、高アンモニア血症の程度により、軽度の嘔吐から、痙攣、意識障害をきたすものまで、症状は幅広い。慢性期には脳萎縮や脱髄などの脳障害を合併したり、精神運動発達遅滞などの神経症状をきたしたりする。

#### 4) 臨床検査

高アンモニア血症の鑑別診断に必要な検査項目は血中アンモニア、血中・尿中アミノ酸分析、尿中有機酸分析、濾紙血アシルカルニチン分析である。

#### 5) 診断

診断のフローチャートを図2に示す。本邦では、OTC欠損症以外の疾患を対象とする酵素診断は日常的には行われていない。遺伝子診断もOTCは一部商業ベースでも行われているが、多くのものは研究レベルで行われている。

#### 6) 治療

高アンモニア血症の治療の原則は以下のとおりである。

- ① 必須アミノ酸を加えた低たんぱく食事療法：特殊ミルクを使用する低たんぱく食事療法は、わが国では60～80%の尿素回路異常症の患者に行われている<sup>2)</sup>。
- ② アルギニンまたはシトルリン投与：尿素回路酵素の活性化。
- ③ 窒素排泄のためのAlternative pathway 療法：安息香酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、アルギニンなどの投与。
- ④ 血液浄化療法：血液透析、血液ろ過透析など。
- ⑤ 肝移植：日本では生体肝移植が行われる。

### 7) 経過・予後

我が国における尿素回路異常症の長期予後に関してはKidoらの報告<sup>2)</sup>に詳しい。血中アンモニアのピーク値が $360\mu\text{mol/l}$ 以上になると神経学的予後は不良と報告されている。さらにOTC欠損の患者についていえば、1998年のUchinoらの報告<sup>3)</sup>に比してその生命予後は格段に改善されていると報告している。

### 8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

尿素回路異常症では、低たんぱく食とAlternative pathway 療法が重要である。低たんぱく食事療法には特殊ミルクの併用が不可欠であり、登録特殊ミルクとして蛋白除去粉乳(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)が登録されている。蛋白除去粉乳(S-23)は現在特殊ミルク事務局が供給している特殊ミルクの中で、その供給量は第3位と多くの患者に使用されている。

蛋白除去粉乳(S-23)は患者が成人しても使用するものであり、一生使用する必要がある。高アンモニア血症・シトルリン血症フォーミュラ(7925-A)は一般的な低たんぱく食による治療が完成すれば不要になる。つまり乳児期を過ぎれば必要性は減る。しかし重症の中枢神経障害を残した患者に対しては、経管からの栄養成分として極めて有用でありその必要性はさらに増す。

### 9) 特殊ミルクの有用性と問題点

蛋白除去粉乳(S-23)は低たんぱく食に伴うカロリー不足を補うために使用される。シトルリン血症フォーミュラ(7925-A)のたんぱく量は $1.0\text{g/dl}$ とほぼ母乳と同等、人工乳の約3分の2である。含有アルギニンは母乳、人工乳の4~5倍である。つまりこのミルクは低たんぱく高アルギニン乳である。

尿素回路異常症に対する投与たんぱく量の決定は難しい。症例により許容量が異なり、その決定はトライアンドエラーを重ねるしかない。一般的には投与自然たんぱく量を $0.5$ (重症型では $0.3$ ) $\text{g/kg/day}$ から始め、徐々にたんぱく量を上げる。使用するたんぱく源は母乳などの自然たんぱくが最良である。不足するエネルギーは蛋白除去粉乳(S-23)などで補う。血中イソロイシンが必須アミノ酸不足のバイオマーカーになるとされるので、イソロイシンが低値( $25\mu\text{mol/L}$ 、 $0.33\text{mg/dl}$ 以下)で体重の増加が不良の場合はたんぱく量の増量が必要である。たんぱく制限が高度な症例では必須アミノ酸製剤(アミュー<sup>®</sup>配合顆粒)をたんぱく量の25~50%程度使用するのが良いとされる。たんぱく制限食施行時にはミネラル、ビタミン、微量元素を補充しなければならない。

シトルリン血症フォーミュラ(7925-A)は低たんぱく高アルギニン乳で、カロリーも一般調製粉乳と同程度でありシトルリン血症の治療に有益である。しかしシトルリン血症の患者にシトルリン血症フォーミュラ(7925-A)のみで治療を行うことは、そのたんぱく含量、アルギニン含量から計算して無理である。蛋白除去粉乳(S-23)およびアルギニン製剤(アルギU<sup>®</sup>配合顆粒)を加えて治療を行う必要がある。

これら個々の特殊ミルクを対象とした有用性の検討は行われてはいない。したがってこれら特殊ミルクの有用性に関しては①尿素回路異常症における低たんぱく療法のエビデンスと、②尿素回路異常症におけるアルギニン療法のエビデンスを記載することとする。

欧州において尿素回路異常症の診断と治療のガイドライン<sup>4)</sup>が昨年出されている。現在のところ唯一のガイドラインであり、その記述を紹介すると、尿素回路異常症における低たんぱく療法のエビデンスレベルはC; case report/case series, D; expert opinionである<sup>5)6)7)8)</sup>。尿素回路異常症におけるアルギニン療法のエビデンスレベルはC; case report/case seriesである<sup>9)10)11)12)</sup>。2001年にThe Urea cycle disorders Conference Groupより尿素回路異常症の治療に関するConsensus statementが出されている<sup>13)</sup>。このエビデンスレベルは expert opinionの域を出ないが

有用である。このstatementでは、①低たんぱく療法、②必須アミノ酸投与、③ビタミン、ミネラルの補充、各種パラメーターのモニタリングが推奨されている。

## 2. アルギニン血症<sup>14)</sup>

### 1) 概念

尿素回路最後の反応あるアルギナーゼ1の活性低下により血中アルギニンの増加と特徴的な神経症状、種々の程度の高アンモニア血症をきたす疾患である。アルギニン血症の発生頻度はNagataらの報告<sup>1)</sup>では220万人に1人である。

### 2) 病態生理

高アンモニア血症の程度は高度ではないが、血中アルギニン濃度は正常上限の3~4倍に上昇している。本疾患の特徴的な神経症状に関しては、アルギニンの誘導体であるグアニジノ化合物、一酸化窒素(NO)が中枢神経細胞障害を引き起こす可能性や神経伝達物質の代謝障害が想定されている。また肝細胞質内のアルギナーゼ1活性の低下により、ミトコンドリア内のオルニチンが相対的に低下し、OTC欠損類似の病態となり、カルバミルリン酸の蓄積、尿中オロト酸やウラシルが増加すると考えられている。

### 3) 臨床症状

他の尿素回路異常症と異なり、新生児期に高アンモニア血症をきたすことは稀である。高アンモニア血症は間欠的にみられるが、正常上限の6倍を超えることはなく、致死的な高アンモニア血症を認めることはほとんどない。乳児期より発達の遅れ、けいれん、痙性麻痺の進行、精神運動発達遅滞が認められ、徐々に進行する。

### 4) 合併症

治療が行われないと重度の痙性麻痺で寝たきりの状態となり、知的障害も高度である。腸蠕動や膀胱機能も障害される。

### 5) 診断

乳児期より進行性の痙性麻痺、精神発達遅滞を認めた場合は本疾患を疑う。血中アルギニンの上昇、尿有機酸分析でオロト酸、ウラシルの排泄を認めるのが特徴である。アンモニアの上昇は中程度で間欠的である。その他、尿中にはアルギニン、リジン、シスチン、オルニチンのアミノ酸排泄増加と、アルギニンの誘導体であるグアニジノ化合物やグアニジノ酢酸の増加がみられる。

### 6) 治療

急性期の高アンモニア血症に関しては高カロリー輸液、安息香酸ナトリウムの静注や必要に応じ血液浄化療法を行う。維持期は低たんぱく食事療法が基本である。不足分の栄養素、エネルギーはアルギニン血症用フォーミュラを用いる。安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム(プフェニール<sup>®</sup>)を投与する。他の尿素回路異常症の治療に用いられるアルギニンは禁忌であるので、使用してはならない。

### 7) 経過・予後

致死的な高アンモニア血症は認めないため長期生存可能であるが、ほとんどの症例で精神運動発達遅滞を伴う。

### 8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

アルギニン血症にはアルギニン血症用フォーミュラ(8103)が登録外特殊ミルクとして提供されている。わが国にはアルギニン血症の患者はきわめて少なく、その供給量は少ない。本疾患は高度のたんぱく制限が必要であり、必須アミノ酸が多く含まれているアルギニン血症用フォーミュラ(8103)は、必須アミノ酸の供給原として有用である。年長児にも必要になることがある。