

- atrics 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¹⁾。

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 α の欠損症がPDHC欠損症の大部分を占める。E1 α の遺伝子はXp22.2-p22.1にコードされ、E1 α 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 β の遺伝子は3p13-q23にコードされ、E1 β 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²⁾³⁾。

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⁴⁾。

3) 臨床症状と予後

a) E1 α 欠損症

E1 α 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 α 欠損症であったと述べている⁵⁾。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⁶⁾。(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⁵⁾。

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⁴⁾。West症候群は(2)の女兒に発症しやすく、男児発症は稀である⁷⁾。

b) その他のサブユニット欠損症

E1β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⁵⁾。

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⁵⁾。

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⁴⁾⁸⁾。

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E1αの補酵素で、E1αにはビタミンB1の結合部位がある。E1α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E1αとの結合不全が補完され、劇的な効果が期待できる⁸⁾⁹⁾。

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⁴⁾⁸⁾。

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E1α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¹⁰⁾。

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β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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。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¹²⁾¹³⁾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¹¹⁾。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¹⁷⁾、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³⁾。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³⁾¹⁷⁾。

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¹¹⁾¹⁷⁾。他疾患と同様、本邦でケトンフォーミュラ[®]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[®]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。

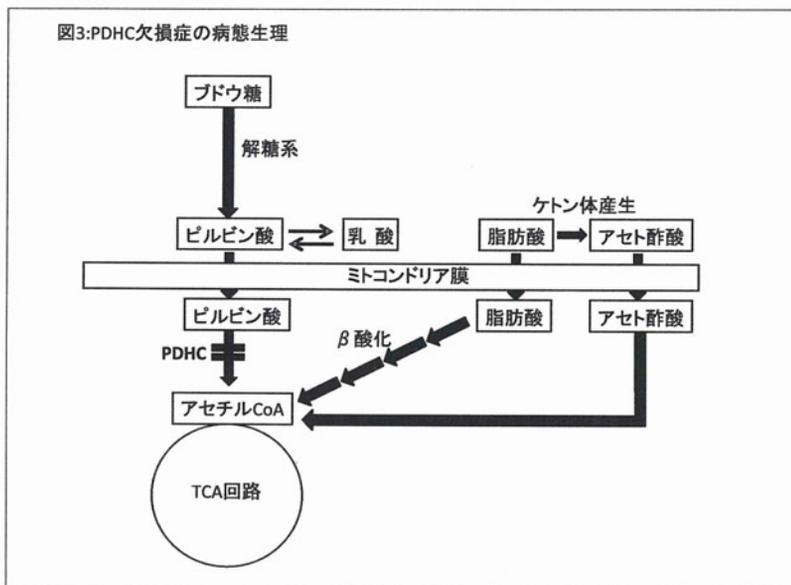
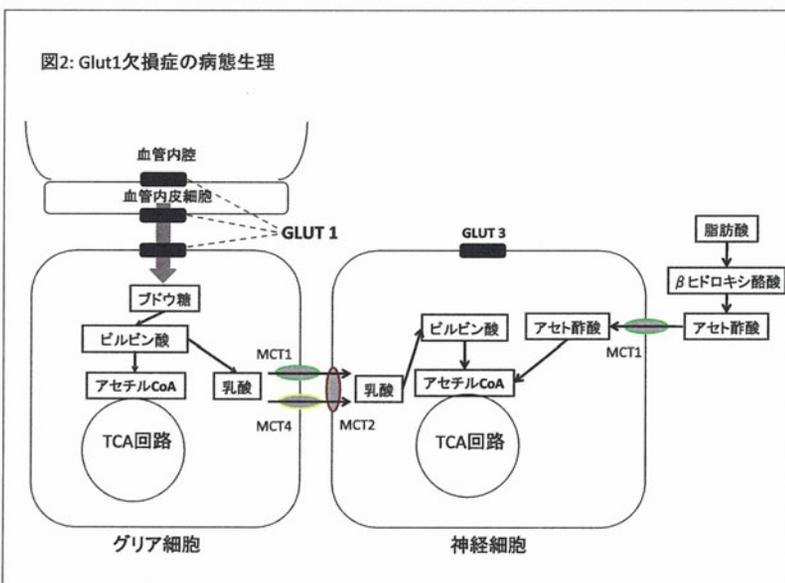
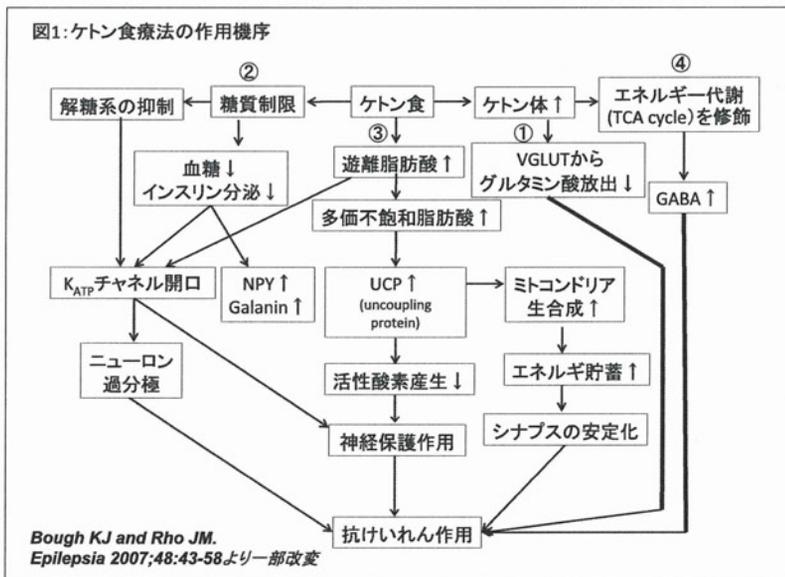
10) 治療に関する今後の展望

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 Acad 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 α 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



I. 小児消化器疾患

1. 新生児・乳児胆汁うっ滞症

1) 概念 (図1)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、胆道閉鎖症 (biliary atresia, 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含有フォーミュラを併用する。

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。

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。

①NICCD

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。

③CTLN2

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、一般ミルクはともに炭水化物：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ので、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%と高めになっている。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、胆汁うっ滞が強ク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⁾。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回膵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¹⁾。

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、膵外分泌不全（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⁾⁴⁾。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、食事中的カロリーの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

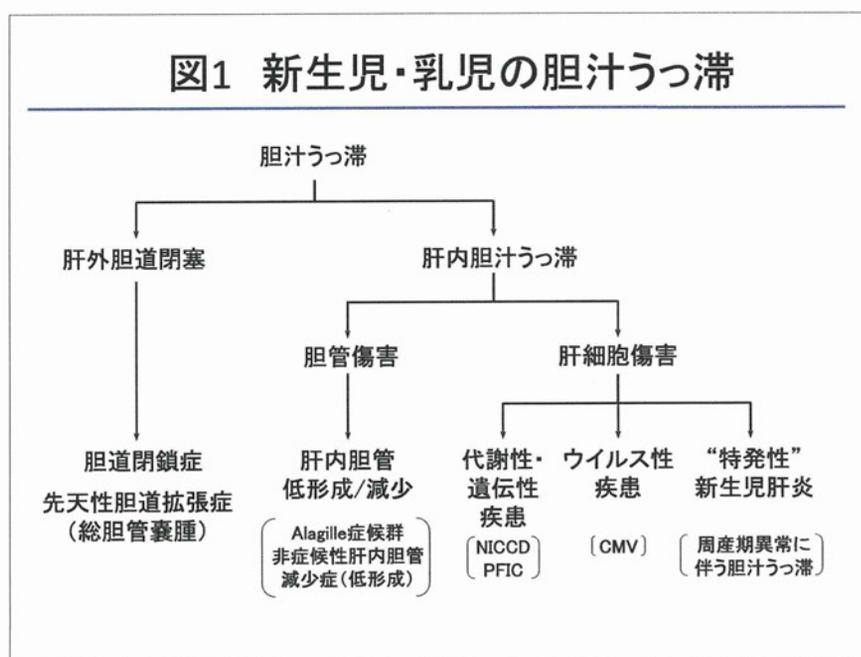
欧米の栄養ガイドラインでは、2歳以下の患児に対する初期の栄養として人工乳よりも母乳が推奨されている⁴⁾。前方視的コホート研究において、母乳栄養児では人工栄養児に比べて体重・身長のZ-scoreが有意に高かった⁵⁾。また、別のコホート研究において、母乳栄養児では人工栄養児に比べて肺機能等に対する利点が有意に優れていた⁶⁾⁷⁾。

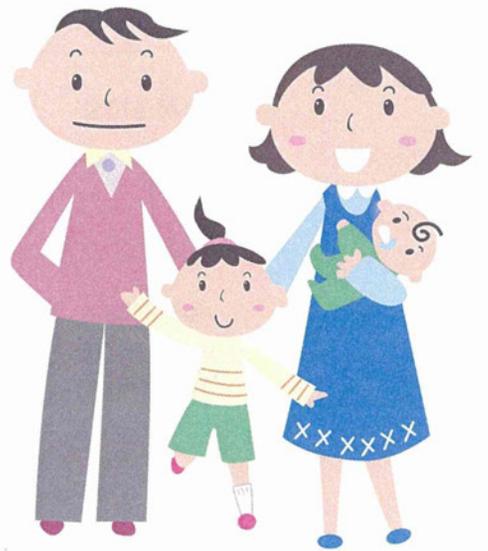
一方、2歳以下のCF患児に対して蛋白加水分解MCT乳は推奨されていない⁴⁾。蛋白加水分解乳を与えたCF乳児で身体計測値が有意に改善したという非ランダム化研究⁸⁾や、半成分栄養剤を与えたCF乳児では膵酵素剤補充なしでも脂肪と窒素の吸収が有意に改善したとする報告⁹⁾もあるが、近年のランダム化された前方視的研究において、蛋白加水分解乳は一般乳に比べて付加的な栄養学的利点はないと結論された¹⁰⁾。よって、人工乳が必要な場合は、MCT含有蛋白加水分解乳ではなく一般乳を用いることが推奨されている⁴⁾。症例数の多い欧米におけるガイドラインにならって、我が国においても蛋白加水分解MCT乳の適応症からCFを外し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.

図1 新生児・乳児の胆汁うっ滞





J. 小児外科疾患

1. 中鎖脂肪酸とは^{1), 2), 3)}

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⁴⁾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説 (ductal plate malformation)⁵⁾やウイルス感染症によって引き起こされるとする説⁶⁾、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)⁷⁾などがこれまでに提唱されているが、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から全妊婦に配布されるようになっている。

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⁸⁾。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。実際肝臓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⁸⁾。

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^{9), 10), 11)}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¹²⁾。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。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。

3. 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¹⁵⁾。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⁸⁾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¹⁴⁾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¹⁵⁾、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* 7th 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乳び胸水の1例. *産科と婦人科* 2008; 75: 493-497.

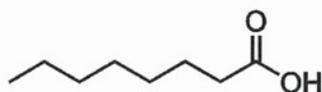
- 15) Pettei MJ, Dafiary S, and Levine JJ. Essential fatty acid deficiency associated with the use of a medium-chain-triglyceride infant formula in pediatric hepatobiliary disease. Am J Clin Nutr 1991; 53: 1217-21.

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

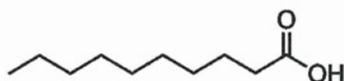


図1 中鎖脂肪酸とは主に炭素数8, 10の飽和脂肪酸を意味する。ヤシ油やパーム油に多く含有する。

図2 中・長鎖脂肪酸の代謝経路

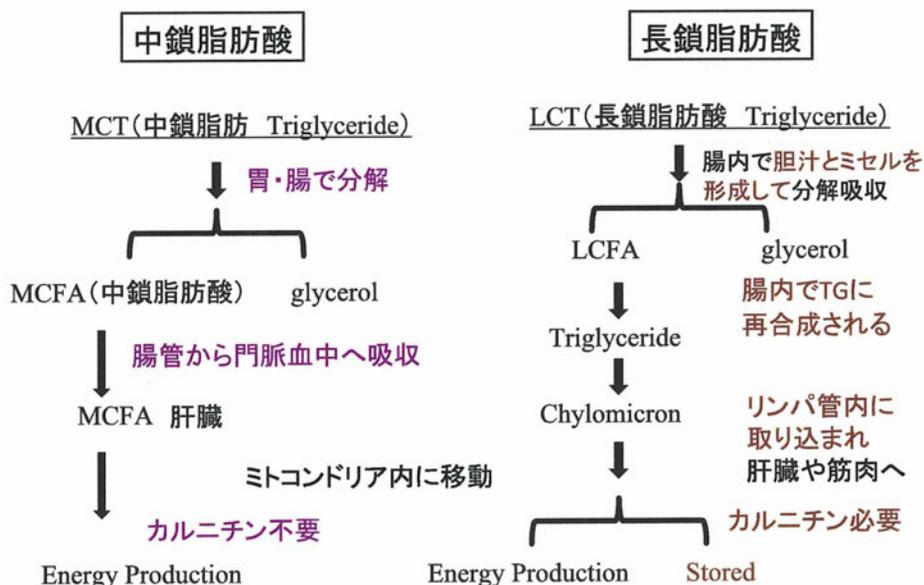


図2 中鎖脂肪酸は長鎖脂肪酸に比して代謝経路が単純で門脈血中から肝臓に運び込まれ、肝細胞内でカルニチンなしにミトコンドリアに取り込まれエネルギー産生に使用される。



Ⅲ. 食事療法ガイドライン

★ 先天代謝異常症

1. 総論

1) 食事療法の基本

先天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を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¹⁾。

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]²⁾を参考とする。日本人の食事摂取基準 [2010年版]²⁾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]²⁾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]²⁾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²⁾³⁾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⁴⁾。

日本人の食事摂取基準 [2010年版]²⁾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²⁾。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¹⁾。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」⁵⁾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⁶⁾。日本人の食事摂取基準〔2010年版〕²⁾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⁷⁾。

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²⁾。

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²⁾。

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⁸⁾。日本人の食事摂取基準〔2010年版〕²⁾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²⁾。

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食事摂取基準〔2010年版〕²⁾を参考にする。日本人ではカルシウム、鉄が摂取目標量を下回っていることが多く⁹⁾ アミノ酸制限、糖質制限により乳製品の摂取が制限される場合はカルシウム、鉄がさらに不足しがちであるため、特殊ミルクを使用することでビタミン、ミネラルの充足が期待できる¹⁰⁾。

3) 授乳および離乳食

①授乳について

先天代謝異常症のマス・スクリーニングで発見された患児およびその他の先天性代謝異常の患児のために使用される登録特殊ミルクのリストをI - 2. 表1（6頁）に示した。さらにフェニルケトン尿症とメープルシロップ尿症用の特殊ミルクが医薬品として供給されている¹¹⁾。医師の指示の元で患児は特殊ミルクを使用するが、その場合でも授乳を通して母子のスキンシップが図られるよう、しっかり抱いて、優しく声をかけ母子の温かいふれあいを重視し、母親の心の状態等に十分配慮して支援を行なう。授乳量は乳児が「飲みたいと要求」し、その「要求に応じて与える」というかわりの中で決められる¹²⁾。表2に健常児が一般調製粉乳を使用した場合の月齢別の粉乳量、授乳回数、1日のエネルギーおよび栄養素量例を示す。一般的に新生児期は1回80～120ml、1日6～8回の授乳、1～2か月は160mlを6回、2～5か月は200mlを5回、6か月以降は離乳食が始まり、離乳食の回数が増えるに従い、授乳回数は減っていく¹³⁾。

②離乳食のすすめ方

離乳食は乳汁栄養から幼児食に移行する過程をいい、乳汁を吸うことから、食物をかみつぶして飲

み込む事へ発達し、摂食行動の自立へと向う。健常児の離乳食の進め方の目安を図1¹²⁾に示す。授乳・離乳の支援ガイド¹²⁾では生後5、6か月から開始し12か月から18か月頃完了する事が示されている。しかし、特殊ミルクには特有の味と臭いがあるため、飲みにくいと言われているので、乳児期早期の味覚がまだ十分に形成されていない時期に特殊ミルクの味をしっかり覚えさせておくと、生涯飲み続けることができるようになる。そのため離乳食の時期は遅れる傾向になる¹⁾。

食事療法継続のためには制限物質が多く含まれる食品の味を覚えさせないようにする目的で、離乳期には制限物質が多く含まれる食品を与えないようにすることも大切である¹⁾。

治療食であっても噛む事、楽しく食べる事を家族が子どもに伝え、食事療法を長期にわたり継続することが必要である。

2. 各論

1) 糖質代謝異常症

■糖原病 I 型

糖原病 I 型の食事療法のポイントは頻回の糖質摂取により空腹時の低血糖を予防し、グルコース以外の単糖類とそれを含む二糖類を制限することである。低血糖による解糖系の亢進でトリグリセライド、LDLコレステロールの合成が亢進し高脂血症を生じるが、頻回の糖質摂取により低血糖を防ぐことで、高脂血症も是正できる。表3に肝型糖原病の食事療法の基本的な考え方を示す。

①摂取栄養素量について

エネルギーは表1で示した日本人の食事摂取基準 [2010年版]²⁾に準ずるが、糖原病 I 型ではエネルギー構成比率の糖質を多くし、脂質は少なくする。使用する糖質はでんぶん、麦芽糖、グルコースとし、果糖、ガラクトースは過剰摂取すると乳酸値が上昇するので、それを含む乳糖、しょ糖は炭水化物の5%以内の摂取量に制限する。

乳幼児期に診断された場合は母乳、一般調製粉乳、牛乳の使用を中止し、糖原病特殊ミルク（糖原病フォーミュラ昼用GSD-Dおよび夜用GSD-N、株式会社明治）に切り替える¹⁴⁾。

②食事回数

低血糖を防ぐために乳児期から幼児期前半は8回食とし、深夜から早朝にも哺乳を必要とする。夜間の哺乳が困難な場合は、夜用GSD-Nを用いた夜間胃内持続注入法も考慮する。学童期に入ると頻回食を行う事が難しくなるが、担任と養護教諭に治療担当医から文書による病状説明をしてもらい、低血糖を予防するために午前中と午後に特殊ミルクや生コーンスターチの摂取を依頼する事も必要となる。

③制限糖質の使用法

I 型では果糖およびガラクトースの利用が障害されており、これらを1g/kg/回 与えると血中の乳酸値が著しく上昇する。しかし、少量であれば大きな影響は考えなくてもよく、1日に摂取する炭水化物のエネルギーの5%以内に制限し、果実、乳・乳製品なども含めて許容範囲内で使用する。表4に糖原病で使用制限を必要とする糖質と制限を必要としない糖質を示す¹⁴⁾。

食品に含まれる糖質については「五訂増補日本食品標準成分表準拠 日本食品糖質推定成分表」¹⁵⁾に推定値が記載されている。表5に代表的な食品の制限糖質含有量を示した。

④ミネラルの補給

生コーンスターチを用いた食事療法は低血糖の予防には有効であるが、カルシウムや鉄などのミネラルの摂取不足が生じるので、糖原病用特殊ミルク（GSDフォーミュラ）や乳製品の中で乳糖の少ない食品を使用する。

⑤コーンスターチの量と投与回数