

文 献

- 1) 小澤和裕：おっと危ないここが落とし穴 小児適用ミルクの微量栄養素の問題. 日小児栄養肝会誌 **19**: 50-56, 2005
- 2) 高柳正樹, 沖本由理, 角田治美：わが国でみられるビタミン欠乏症の原因と対応. 小児内科 **41**: 1289-1292, 2009
- 3) 後藤敦子, 石田 明, 新井浩和, 他：MCT ミルクによりジカルボン酸尿症, カルニチン欠乏症をきたした超未熟児例. 日新生児会誌 **28**: 710, 1992
- 4) 山本重則, 阿部博紀, 金澤正樹, 他：ミトコンドリア脂肪酸酸化異常症—その臨床像の特徴と診断の進め方. 小児科 **36**: 1293-1299, 1995
- 5) 高柳正樹, 大塚里子, 小川恵美, 他：肝型カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I 欠損症の 1 女児例—発作時のケトン体が必ずしも低値を示さなかった症例. 特殊ミルク情報 **39**: 24-27, 2003
- 6) 山本重則, 高柳正樹, 大竹 明：治療用特殊ミルク使用中の乳児のカルニチン欠乏について—血しょう遊離カルニチン値測定および中性脂肪からのケトン体産成能による検討. 日小児会誌 **89**: 2488-2494, 1985
- 7) 中島浩司, 秋岡親司, 大前禎毅, 他：経管栄養中にカル

ニチン欠乏症に伴う低血糖を来した先天性ミオパチーの 1 例. 日小児会誌 **113**: 349, 2009

- 8) 米田 哲, 熊本 崇, 大久保一宏, 他：経管栄養中の児に発症し, カルニチン欠損症ならびにセレン欠乏症が原因と思われた拡張型心筋症の一例. 日小児循環器会誌 **24**: 417, 2008
- 9) 豊島勝昭, 大山牧子, 川滝元良, 他：低血糖症・機能性イレウス・拡張型心筋症をきたした食餌性カルニチン欠乏症の超低出生体重児の 1 例. 日新生児会誌 **33**: 692, 1997
- 10) 田中慎一郎：脂質代謝異常症への多角的アプローチ—長期間の経管栄養により著明な高脂血症を呈した二次性カルニチン欠乏症の 1 例. The Lipid **11**: 73-78, 2000
- 11) 大橋祐介, 五味 明, 杉山彰英, 他：長期 TPN 管理中に二次性カルニチン欠乏症を呈した超低出生体重児の 1 例. 日小外会誌 **45**: 595, 2009
- 12) 田附裕子, 澤井利夫, 曹 英樹, 他：長期 TPN における L-カルニチン投与の必要性について—短腸症候群症例の治療経験より. 日小外会誌 **45**: 595, 2009
- 13) 田附裕子, 曹 英樹, 上野豪久, 他：中心静脈栄養施行患者におけるカルニチン補充の必要性の検討. 静脈経腸栄養 **25**: 210, 2010

違法コピーに注意！！

そのコピーは大丈夫ですか？

現代社会において、コピー（複写）はなくてはならないものになっていますが、その手軽さゆえに違法コピーが後を絶ちません。あなたが日常的に行っているコピーは大丈夫ですか？ 著作権法に定められた例外、つまり、個人または家庭内等で使うために自らコピーする場合や図書館において調査研究等のため一部分をコピーする場合（著作権法第 30, 31 条等）のごく限られた範囲以外のコピーは、すべて著作権者の許諾を得なければ違法となります。企業や研究施設等で職務上利用するコピーはすべて許諾が必要となりますので、ご注意ください。

違法コピーは健全な創作活動、出版活動の障害となり、ひいては文化・学術の発展を阻害する大きな要因となります。今一度、著作権についてお考えください。

許諾の手続きは簡単です！

医学や関連領域の出版物の多くは、(社)出版者著作権管理機構 **JCOPY** に複写権の管理・運営が委託されています。複写される場合は事前に **JCOPY** に連絡し許諾を得てください。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構

TEL03-3513-6969 FAX03-3513-6979 info@jcopy.or.jp



一般社団法人
日本医書出版協会

不正なコピーは

許さない！

Q&A サイト「それは違法かも。」

「これって違法？」著作権に関するよくある質問にわかりやすくお答えしています。

<http://www.ihokamo.net/>

情報受付窓口「不正コピー情報ポスト」

不正コピーなど、明らかに違法なものを見つけたら、こちらまで情報をお寄せください。

<https://www2.accsjp.or.jp/piracy/>
フリーダイヤル 0120-765-175



社団法人 コンピュータソフトウェア著作権協会
<http://www2.accsjp.or.jp/>

特集

知っておきたい代謝異常症の知識 3

Key words

シトリン欠損症

肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency : NICCD)

成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (CTLN2)

シトリン欠損症

たしま はなこ 田嶋 華子^{*1} たかやなぎ まさし 高柳 正樹^{*2}

要旨

シトリン欠損症は、*SLC25A13* の遺伝子変異によりミトコンドリア内膜に存在するシトリン (アスパラギン酸-グルタミン酸輸送体 : AGC) の機能低下が起こり、多彩な臨床症状をきたす疾患である。おもに新生児期・乳児期に発症する肝内胆汁うっ滞症 (NICCD, OMIM #605814) と、見かけ上健康であり生化学的所見も正常を示す代償期と、成人期に発症するⅡ型シトルリン血症 (CTLN2, OMIM #603471) とに分類される。本稿では、これらの病態につき解説する。シトリン欠損症の疾患概念の確立には、責任遺伝子である *SLC25A13* を鹿児島大学の佐伯、小林が発見したことをはじめ、わが国の研究者の研究が大きく寄与した。

I 概念

シトリンはミトコンドリア内膜に存在する膜貫通輸送体の一つで、アスパラギン酸とグルタミン酸を交換してアスパラギン酸を細胞質内へ輸送する働きをもつ酵素タンパクである¹⁾²⁾ (図1)。シトリンが欠損すると、尿素サイクルにおいてシトルリンとアスパラギン酸からアルギニノコハク酸を合成する反応が進まず、直前の代謝産物であるシトルリンが蓄積する (高シトルリン血症) (図1)。また、シトリンが重要な役割を担っているリンゴ酸-アスパラギン酸シャトル (malate-aspartate shuttle : MA シャトル) は、細胞質の NADH 還元当量をミトコンドリアに輸送する働きをもつ¹⁾²⁾。つまり、シトリンの欠損により NADH が細胞質内に蓄積することになる。シトリン欠損症ではこの NADH/

NAD⁺ の比の異常が、尿素・タンパク・核酸合成や、好氣的解糖、乳酸からの糖新生、脂質代謝、エネルギー代謝を障害し、多彩な病態を発症する¹⁾。本疾患で特徴的である特異な食嗜好は、糖質を嫌い (糖質は細胞質への NADH 産生を増加させる)、タンパクを好む (細胞質のアスパラギン酸の増加や NADH の再酸化を促進する) ものである。この代謝経路とあわせて考えると、この食嗜好は合理的なものと考えられる³⁾。

II 病因・疫学

1999年に成人発症Ⅱ型シトルリン血症 (CTLN2) が *SLC25A13* 変異に伴うシトリンの欠損に起因することが明らかにされた⁴⁾ 後、これまで原因不明であったある種の新生児肝疾患患者も *SLC25A13* 変異をホモにもつことが認められた^{5)~7)}。これは肝内胆汁うっ滞症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency : NICCD) と命名され⁸⁾、NICCD と

^{*1} 日本医科大学付属病院小児科
〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

^{*2} 千葉県こども病院小児救急総合診療科

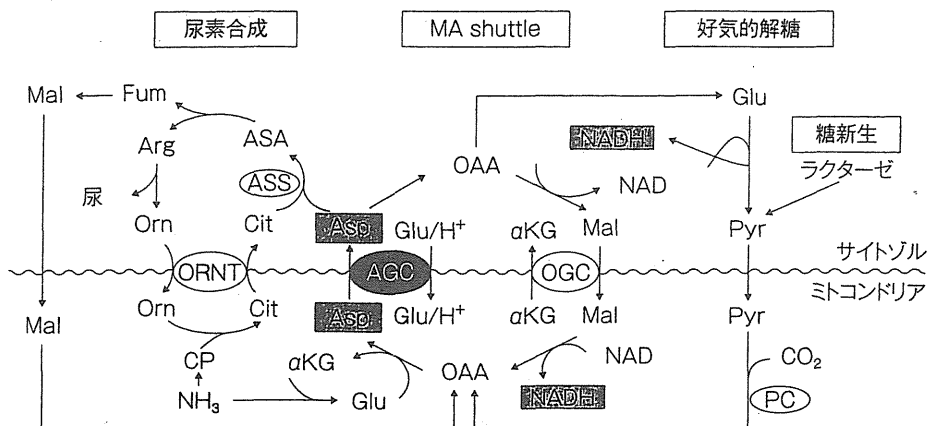


図1 AGC代謝経路 (小林圭子ほか, 2006¹⁾)

Asp : アスパラギン酸, AGC : アスパラギン酸-グルタミン酸輸送体, MA shuttle : リンゴ酸-アスパラギン酸シャトル, OAA : オキサロ酢酸, Mal : リンゴ酸, α KG : α -ケトグルタル酸, OGC : オキソグルタル酸輸送体, CP : カルバモイルリン酸, Orn : オルニチン, ORNT : オルニチン輸送体, ASA : アルギニノコハク酸, ASS : アルギニノコハク酸シンターゼ, Fum : フマル酸, Glu : グルコース, Pyr : ビルビン酸, PC : ビルビン酸カルボキシラーゼ, Cit : シトルリン, Arg : アルギニン

CTLN2が1つのシトリン欠損症に由来することが見出された。原因遺伝子として現在のところ判明しているのはSLC25A13のみであり、シトリン欠損症患者の95%以上でSLC25A13変異が確認されている⁹⁾。SLC25A13は7番染色体長腕(7q21.3)に位置し、18のエクソンにより構成され¹⁰⁾、主に肝で発現する。この遺伝子産物がシトリンである。

シトリン欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。ヘテロ保因者の頻度は1/65であり、そこから算出される疾患頻度は1/1.7万であるが、実際の疾患頻度はNICCDが1/1.7~3.4万¹¹⁾、CTLN2が1/10~23万¹²⁾となっている。同一家系内で同じ変異をホモでもっていても発症する例と発症しない例が存在したり、70歳代で初めてCTLN2を発症する症例や、NICCDまたはCTLN2の一方のみを発症する症例も多い。理由としては浸透率が低い可能性や、CTLN2がてんかんなど他疾患と誤診されている可能性などが考えられる。とくに代償期は生化学検査所見が正常となるため、遺伝子解析が確定診断の

ための唯一の方法となる。上記に挙げたような特異な食癖を認める場合や、同胞にシトリン欠損症患者がおり、かつ原因不明の倦怠感、てんかん、精神神経症状などを認める症例では、今後のCTLN2発症を防ぐという意味でも遺伝子解析が有用である。

III 肝内胆汁うっ滞症 (NICCD)

1. 病態

新生児期または生後4カ月頃までに肝内胆汁うっ滞または遷延性黄疸、灰白色・淡黄白色便、体重増加不良、脂肪肝を呈し、新生児肝炎や胆道閉鎖症疑いなどの症状で発症する¹⁾。胆汁うっ滞の程度によっては脂溶性ビタミンの吸収不良に伴いビタミンK欠乏から脳内出血をきたす可能性や、高ガラクトース血症に伴う白内障が発症しうる(表1)。肝障害が進行し肝不全を呈する症例や、初発症状が肝不全である症例も知られている¹⁾。

表1 シトルリン欠損症の臨床像

NICCD	見かけ上健康	CTLN2
新生児期 (0~1歳)	適応・代償期	成人期 (10~80歳)
男:女=83:99		男:女=124:55
遷延性黄疸 肝内胆汁うっ滞 多種アミノ酸血症 (Cit, Thr, Met, Tyr など) ガラクトース血症 低蛋白血症 低血糖症 AFP 高値 凝固能低下 脂肪肝 体重増加不良 肝不全 (肝移植 4例)	幼少時より特異な食癖 糖質を嫌う 蛋白・脂質を好む 無症状(?) 食欲不振 視力障害 てんかん様発作 疲労 全身倦怠感 肝機能障害 低血糖 胃腸の不快感 腹痛 膵炎 高脂血症 肝癌	意識障害 異常行動 高アンモニア血症 シトルリン血症 血漿アルギニン上昇 血漿 Thr/Ser 比高値 肝特異的 ASS 欠損 血清 PTSI 上昇 膵炎 脂肪肝 肝癌 肝不全 (肝移植 35例)

(小林圭子ほか, 2006¹⁾)

2. 診断

a. 新生児マス・スクリーニング (new-born mass screening : NBS)

現行の NBS では高ガラクトース血症, 血中メチオニン・フェニルアラニン高値となる. NICCD と診断された 75 例の後方視的研究では, NBS での異常所見を契機に発見されたのは 30 例で, NICCD 発症例の 40% を発見できるに過ぎなかった¹³⁾.

タンデムマス・スクリーニングでは, 血中シトルリン値が有用な指標と考えられるが, わが国の発見率は 1/8 万人で, 遺伝子解析から算出した患者頻度 1/1.7 万人に比較して 1/4 程度である¹³⁾¹⁴⁾.

b. 血液検査

生化学検査: 肝機能障害 (軽度~肝不全まで症例により幅がある), 胆汁うっ滞の所見を呈する. 高アンモニア血症を呈する例もある.

アミノ酸分析: 血中シトルリン・アルギニン・メチオニン・チロシン高値, 血中セリン/スレオ

ニン比上昇 (2 以上となる症例が多い)

c. 遺伝子解析

のちに CTLN2 を発症する可能性を考慮すると, シトルリン欠損症の確定診断をつけておくことは重要である. なお, 2012 年 7 月現在, シトルリン欠損症疑いの症例に対する SLC25A13 遺伝子解析は, 乳児黄疸ネット <http://www.jspghan.org/icterus/index.html> より依頼可能である.

3. 治療 (表 2)

a. 栄養

① 胆汁うっ滞性肝障害のある症例: MCT ミルク

② 胆汁うっ滞性肝障害+高ガラクトース血症のある症例: われわれは乳糖除去粉乳と MCT ミルクを 50:50 で使用することが多い. また, 乳糖除去粉乳 100 mL に対し MCT オイルを 2.0 mL 添加すると摂取カロリーも上昇し, 体重増加不良を認める場合にもとくに有用であると考えられている¹⁵⁾¹⁶⁾.

表2 肝内胆汁うっ滞症の治療

状態	治療
胆汁うっ滞性肝障害	栄養：MCT ミルク 薬物：利胆薬（ウルソデオキシコール酸） 脂溶性ビタミン（ビタミンA, D, E, K）
胆汁うっ滞性肝障害+高ガラクトース血症	栄養：MCT ミルク：乳糖除去粉乳=50：50に混合して使用，または乳糖除去粉乳100 mL+MCT オイル2.0 mL 薬物：利胆薬（ウルソデオキシコール酸） 脂溶性ビタミン（ビタミンA, D, E, K）
高アンモニア血症合併時	（上記治療に加えて） アルギニン・安息香酸ナトリウム*などを検討
肝不全	肝移植

*：2012年7月現在，日本では未認可

（小林圭子ほか，2004¹⁸⁾，Fukushima K et al, 2010¹⁹⁾より改変）

0～2歳までの検討では，MCTミルク使用によりNICCDに伴う体重増加不良の改善を認めたとの報告もあり¹⁷⁾，積極的な治療が有効である可能性がある。

b. 利胆薬¹⁷⁾

ウルソデオキシコール酸 10～15 mg/kg/日

c. 脂溶性ビタミン¹⁷⁾

ビタミンA：400～500 IU/kg/日

ビタミンD：0.05～0.1 μg/kg/日

ビタミンE：軽症 5～10 mg/kg/日，中等症 20～50 mg/kg/日

ビタミンK：2 mg/週～5 mg/日

d. 高アンモニア血症が存在する場合

血中アンモニア値，血中グルタミン値，血中アルギニン値などをモニタリングしながら，以下の治療を考慮する。

① アルギニン（アルギU[®]）：200 mg/kg/日 点滴静注

② 安息香酸ナトリウム（試薬）：100～150 mg/kg/日点滴静注または経口投与。2012年7月現在，日本では未認可であるため，使用に際して院内倫理委員会の承認および患者へのインフォームドコンセントが必要である。

③ 肝不全が進行する場合：肝移植

現在，「シトリン欠損症の実態調査と診断方法および治療法の開発研究班」により，シトリン欠損症の治療指針を作成中である¹⁷⁾。

4. 予後

生後6カ月～1年以内に大部分の症例の胆汁うっ滞は改善するが，中には肝不全に移行し肝移植を要する症例も存在する¹⁾。

Ⅳ 代償期

幼児期から思春期にかけて，見かけ上健康であるが以下のような症状や特徴が観察される時期がある。代償期には血中アミノ酸分析で異常所見を示さず，胆汁うっ滞もないため，確定診断は遺伝子解析または酵素タンパク量のウエスタンブロットによる検討が必要である。

1) 症状（表1）

a. 特異な食癖

ほぼすべての症例で認められる。離乳食開始以降，炭水化物を好まず高タンパク・高脂肪食を好んで食べるようになる。NICCD患者の同胞で，無症状で特異な食癖のみを認める児のSLC25A13遺伝子解析の結果，患児と同変異がありシトリン欠損症と診断した経験がある。

表3 シトルリン欠損症の治療（代償期以降）

代償期	栄養：低炭水化物・高タンパク・高脂肪食 アルコール摂取の禁止 薬物：グリセロール使用の禁止
CTLN2による高アンモニア血症	栄養：低炭水化物・高タンパク・高脂肪食 薬物：血液透析・アルギニン・フェニル酪酸ナトリウム*・安息香酸ナトリウム*・ビルビン酸ナトリウム*・抗脳浮腫薬（マンニトール）
肝不全	肝移植

*：2012年7月現在、日本では未認可

（大浦敏博，2009¹⁹，野口篤子ほか，2009¹⁶より改変）

このように、食癖は、代償期においてシトルリン欠損症を疑う唯一の徴候であることもある。

b. エネルギー代謝・糖新生障害に伴う症状
30～50%の症例で成長障害・易疲労感・倦怠感を認める。また、やせた体形の患者が多い。

c. 脂質代謝障害に伴う症状

高脂血症，膵炎，脂肪肝などをきたす例がある。

②. 生活指導（CTLN2発症予防の重要性）（表3）

シトルリン欠損症患者の20%が成人期にCTLN2を発症する¹⁷⁾。CTLN2発症には遺伝子型は関与しないとされており，環境因子，生活習慣，食事習慣などの関与が推定されている¹⁷⁾。とくに高炭水化物・低タンパク・低脂肪食・飲酒が主な誘因とされている。多くの患者は特異な食癖により自ら発症を抑えているとも考えられる¹⁸⁾。学校給食や病院食など外部から強制された食事メニューがきっかけとなりCTLN2を発症することがある。そのため，患児に給食を無理に食べさせることがないように教師に説明しておく必要がある¹⁵⁾。

また，この時期の有症状症例に対するビルビン酸ナトリウム投与の治療が現在行われている（V-3-eも参照）。

V 成人発症Ⅱ型シトルリン血症（CTLN2）

①. 病態

高炭水化物・低タンパク・低脂肪食・飲酒などを契機に高アンモニア血症をきたし，意識障害，けいれん発作などが引き起こされた状態である（表1）。発症年齢は11～79歳（主に20～40歳代の男性）である¹⁸⁾。昔から知られていた猪瀬型肝性脳症の一部はこの疾患であったと考えられている。

②. 診断

a. 血液検査

生化学検査：高アンモニア血症，PSTI（pancreatic secretory trypsin inhibitor）上昇
アミノ酸分析：血中シトルリン・アルギニン高値，血中セリン/スレオニン比上昇

b. 遺伝子解析

確定診断目的での遺伝子解析は有用である。CTLN2発症の時期や有無には遺伝子型の違いは関与しないと考えられている。

③. 治療（表3）

a. 栄養

低炭水化物・高タンパク・高脂肪食にする必要がある。炭水化物の熱量比を40～50%にするのがよいとする報告もある¹⁹⁾²⁰⁾。高アンモニア血症に対して一般的に行われている治療（高カロリー輸液・タンパク制限，病院での肝不全

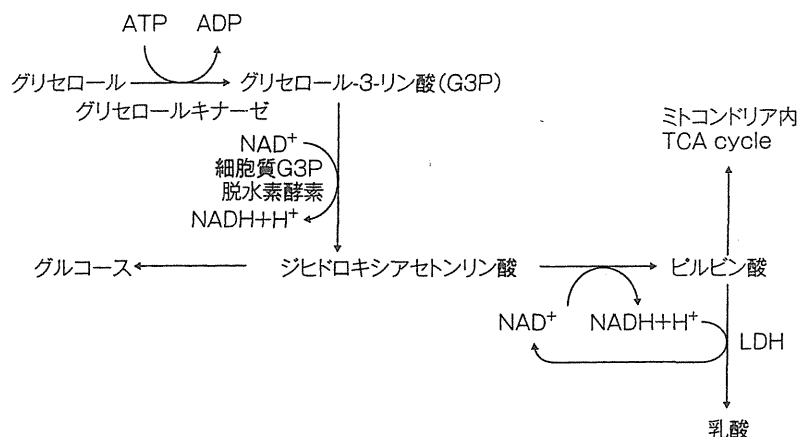


図2 肝細胞におけるグリセロール代謝 (Yazaki M et al, 2005²²⁾)

食など)では細胞質内 NADH 濃度が上昇し、脂肪酸・中性脂肪の合成促進やさらなる高アンモニア血症をきたし、致死性の経過をたどることになるため注意が必要である。

b. アルギニン (アルギ U[®])

200 mg/kg, 2 時間点滴静注 (初期投与). その後同量を 24 時間かけて点滴静注 (維持投与). CTLN2 では投与前から血中アルギニン値が高値であることがあり, 血中アルギニン値をモニタリングしながら投与する.

c. 安息香酸ナトリウム* (試薬)

250 mg/kg, 2 時間点滴静注. その後同量を 24 時間かけて点滴静注. 静注用製剤が入手できないときは経口投与する (試薬を用い静注用製剤を院内調剤して使用する).

d. フェニル酪酸ナトリウム* (Buphen-yl[®])

欧米では認可されているが, 2012 年 7 月現在日本においては治験中である. 経口投与量は 250~500 mg/kg/日とされる. 静注用製剤はな

く, 米国においては安息香酸ナトリウムとフェニル酪酸ナトリウムの 1 対 1 の合剤の静注用製剤が販売されている.

e. ピルビン酸ナトリウム* (試薬)

2012 年 7 月現在, シトリン欠損症に対するピルビン酸ナトリウムの治験が行われている. 対象となるのは, 遺伝子解析などでシトリン欠損症と確定診断されている CTLN2 患者および幼児期~青年期で低血糖症・発育不全・易疲労症などの症状を示す患者, NICCD から肝不全に移行し肝移植を必要とする可能性の高い患者である¹⁷⁾. 経口投与量は 4~9 g/日で検討されている. ピルビン酸ナトリウム投与により明らかに脳症発作の頻度が減少・消失したとの報告¹⁸⁾や, アルギニンと併用した症例では, 体重増加や日常生活の QOL (倦怠感など) の改善に加え, 乳酸/ピルビン酸比や肝における細胞質 NADH/NAD⁺比が低下したと報告されている²¹⁾.

f. グリセロールの使用は禁忌

抗脳浮腫薬としてシトリン欠損症患者にグリセロールの使用は禁忌である. マンニトールを使用する. グリセロールは肝細胞内でグリセロール 3 リン酸 (G3P) を経てピルビン酸に代謝されるが, その際に NADH を産生すること

* : c. d. e. は, 2012 年 7 月現在, 日本では未認可であるため, 使用に際して院内倫理委員会の承認および患者へのインフォームドコンセントが必要である.

により，細胞内 NADH のさらなる増加をもたらす，脳症様の症状悪化をきたすためである²²⁾ (図 2)。

g. 血液浄化療法

栄養・薬物療法で血中アンモニア値が 360 $\mu\text{mol/L}$ (= 600 $\mu\text{g/dL}$) 未満に維持できないか²³⁾，意識障害が遷延する場合に考慮する。血液透析がもっとも効率がよいが，持続的血液濾過透析が使用されることもある。一方，腹膜透析のアンモニア除去能は血液濾過透析の 1/10 程度である²⁴⁾。

h. 肝移植

現在効果が認められている唯一の治療法である²⁵⁾。しかし移植医療はドナー不足の問題などで全員が平等に治療を受けることができず，現在，食事療法を含めた肝移植以外の治療法の確立が急務とされている²⁰⁾。

4. 予後

これまで CTLN2 は予後不良の疾患とされ，治療法は肝移植しかないとされてきた。しかしピルビン酸を用いた新たな治療法が開発中であることや，シトリン欠損症のさらなる啓蒙により多くの小児科・内科医に周知され，高アンモニア血症発作時の誤った治療が減少することで，予後が改善していく可能性がある。

おわりに

CTLN2 は一般的に成人発症とされるが，早い例では 10 歳代発症の報告もみられる。われわれ小児科医は，シトリン欠損症代償期にも発育発達・栄養管理・必要に応じ血液検査で血中アンモニア値などのフォローアップを行い，無症状であっても通院が途切れないようにしたい。

文献

- 1) 小林圭子ほか：シトリン欠損症. 日本小児科学会雑誌 2006 ; 110 : 1047-1059
- 2) Palmieri L et al : Citrin and aralar1 are Ca^{2+} -stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. EMBO J 2001 ; 20 : 5060-5069
- 3) 田澤雄作：NICCD (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency) の病態と診断. 小児科診療 2007 ; 70 : 913-922
- 4) Kobayashi K et al : The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. Nat Genet 1999 ; 22 : 159-163
- 5) Ohura T et al : Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. Hum Genet 2001 ; 108 : 87-90
- 6) Tazawa Y et al : Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. J Pediatr 2001 ; 138 : 735-740
- 7) Tomomasa T et al : Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. J Pediatr 2001 ; 138 : 741-743
- 8) Saheki T, Kobayashi K : Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). J Hum Genet 2002 ; 47 : 333-341
- 9) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ : Citrin deficiency. Gene Reviews ; 2012
- 10) Sinasac DS et al : Genomic structure of the adult-onset type II citrullinemia gene, SLC25A13, and cloning and expression of its mouse homologue. Genomics 1999 ; 62 : 289-292
- 11) Shigematsu Y et al : Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J Chromatogr 2002 ; 776 : 39-48
- 12) Kobayashi K et al : A search for the primary abnormality in adult-onset type II citrullinemia. Am J Hum Genet 1993 ; 53 : 1024-1030
- 13) Ohura T et al : Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). J Inherit Metab Dis 2007 ; 30 : 139-144
- 14) 大浦敏博ほか：シトリン欠損症マス・スクリーニングの可能性. 日本先天代謝異常学会雑誌 2011 ; 27 : 42-45
- 15) 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
- 16) 野口篤子ほか：一過性の耐糖能異常を呈した NICCD の一例. 第 8 回東北代謝異常症治療研究会プログラム・抄録集, 2009 : 3
- 17) 岡野善行ほか：シトリン欠損症の実態調査と診断

- 方法および治療法の開発に関する研究 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成22年度～23年度総合研究報告書, 2012
- 18) 小林圭子, 佐伯武頼: シトルリン欠損症の分子病態. 生化学. 生化学 2004; 76: 1543-1559
- 19) Fukushima K et al: Conventional diet therapy for hyperammonemia is risky in the treatment of hepatic encephalopathy associated with citrin deficiency. Int Med 2010; 49: 243-247
- 20) 矢崎正英ほか: 成人型シトルリン血症の治療—低炭水化物食と経口ピルビン酸投与の有効性. 臨床神経 2010; 50: 844-847
- 21) Mutoh K et al: Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinemia with arginine and sodium pyruvate. J Inherit Metab Dis 2008; 31 (Suppl 2): S343-S347
- 22) Yazaki M et al: Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). Int Med 2005; 44: 188-195
- 23) Kido J et al: Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. J Inherit Metab Dis 2011; [Epub ahead of print]
- 24) 山田恭聖ほか: 先天性尿素サイクル異常に伴う重症高アンモニア血症を呈した新生児に対する持続血液ろ過透析 (CHDF療法) の効果—腹膜透析とのアンモニア除去能力の比較—. 日本未熟児新生児学会雑誌 2009; 21: 111-118
- 25) Ikeda S et al: Type II (adult onset) citrullinemia: clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71: 663-670

—お知らせ—

第4回 日本レックリングハウゼン病学会

会 期: 2012年11月4日(日) 午前9時50分より

会 場: 慶應義塾大学三田キャンパス 北館ホール
〒108-8345 東京都港区三田2-15-45

会 頭: 倉持 朗 (埼玉医科大学皮膚科学教室)

テ ー マ: 一扉をあける—

プログラム: レックリングハウゼン病の基礎と臨床

演題募集: レックリングハウゼン病に関連する臨床的研究, 基礎的研究を含め, 会員の臨床活動, 研究活動に資するオリジナルの研究を求めます. 症例報告や遺伝相談など幅広い研究成果の発表を募ります.

応募方法は, 日本レックリングハウゼン病学会 HP (<http://www.recklinghausen.jp/>) をご覧下さい.

演題応募期間: 2012年7月15日～9月15日

連絡先: 第4回学術大会事務局

埼玉医科大学皮膚科学教室

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

事務局長 難波 純英

TEL 049-276-1247 FAX 049-295-6104

参加費: 5,000円

また学会参加は日本レックリングハウゼン病学会の会員に限ります. 非会員の方は当日入会手続 (3,000円) の上ご参加お願い申し上げます.

特集

知っておきたい代謝異常症の知識 1

Key words

医原性カルニチン欠乏症
ピボキシル基含有抗生物質
バルブロン酸ナトリウム
乳児用特殊医療用調製粉乳
カルニチン補充

カルニチン欠乏症および 2次性カルニチン欠乏症

たかのぼりまさ 監
高柳 正樹

要旨

最近医原性のカルニチン欠乏症が多く報告されるようになってきており、小児医療における重要な問題として認識されてきている。医原性カルニチン欠乏症は、①バルブロン酸ナトリウム投与時、②ピボキシル基をもつ抗生物質投与時、③乳児用特殊医療用調製粉乳（ミルクアレルギー用乳、乳糖不耐用乳、先天代謝異常症用特殊ミルクなどを含む）、経腸栄養剤、経静脈的栄養剤使用時に発生をみている。症状としては低血糖、けいれん、高アンモニア血症、Reye 様症候群、心筋症、横紋筋融解症などが知られている。治療としてフリーカルニチン 20 $\mu\text{mol/L}$ 以下がカルニチン補充の適応と考えている。カルニチン欠乏のリスクのある患者に対しては十分な注意を払うことが必要である。

はじめに

最近医原性のカルニチン欠乏症が多く報告されるようになってきており、小児医療における重要な問題として認識されてきている。

2011年の第25回日本小児救急学会において3例の抗生物質投与によるカルニチン欠乏症により低血糖を示した症例が報告された。医薬品医療機器総合機構（PMDA）も最近ピボキシル基を含有する抗生物質によるカルニチン欠乏症により低血糖症状やけいれんを呈したなど38件の副作用を報告した。また近年、乳児用特殊医療用調製粉乳（ミルクアレルギー用乳、乳糖不耐用乳、先天代謝異常症用特殊ミルクなどを含む）や経腸栄養剤において、カルニチンやピオチンなどのビタミン関連物質やセレン、亜鉛、ヨウ素などの微量元素の含有量の不足も問題になっている。さらにバルブロン酸ナトリウム投

与によるカルニチン欠乏症に惹起される高アンモニア血症の問題も、1986年に松田らが報告して以来の古くて新しい問題になっている。

今回はカルニチン欠乏症に焦点をあて、医原性2次性カルニチン欠乏症を中心に、最近の知見も含めて概説したい。

I カルニチンの栄養学的、生理学的意味

カルニチンは1908年に発見され当初ビタミンB₁₁とよばれていた。カルニチンの必要量の75%は食事から摂取され、赤身の肉、乳製品、母乳などに含まれる。残りの25%は肝臓と腎臓でリジンとメチオニンから合成される。体内では主に筋肉に貯蔵されている。成人においては必要量の75%は食事からの摂取による。筋肉中に豊富に含まれていることから、肉とくに羊肉に多く含まれているとされる。乳児のカルニチン合成能は成人の1/5程度とされ、必要量をほとんど合成できない。さらに乳児期は脂肪

* 千葉県こども病院小児救急総合診療科
〒266-0007 千葉県千葉市緑区辺田町579-1

表1 ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症の主な臨床症状・所見

<ol style="list-style-type: none"> 1. 全身のエネルギー産生障害に起因する症状・所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 低ケトン性低血糖症 (飢餓や感染に伴うことが多い) 2) Reye 様症候群, 乳幼児突然死症候群 2. 各臓器の脂肪酸参加障害に起因する症状・所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 筋緊張低下, 筋力低下, 労作時の筋痛, ミオグロビン尿症, 横紋筋融解症 (筋型の場合はこれらの症状だけが出現する) 2) 肥大, 心内膜弾性症 3) 肝腫大 4) 各臓器の脂肪変性 3. 一般検査の異常所見 <ol style="list-style-type: none"> 1) 代謝性アシドーシス 2) 高アンモニア血症 3) CK, GOT, GPT の異常
--

(山本重則ほか, 1995¹⁴⁾)

利用率が高い時期なのでカルニチンは必須の栄養素と考えられている。また乳児期, 小児期は筋肉量が少ないのでカルニチンの体内でのストックは少なく, カルニチン欠乏に陥りやすい。

カルニチンは以下の3つの理由からエネルギー産生代謝において重要な位置を占めるとされる。

① 長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送に必須である。

② ミトコンドリア内の CoA/acylCoA の比率を調整している。CoA とカルニチンの置換によりミトコンドリア内にフリーの CoA が生み出される。

③ 細胞毒であるアシル化合物をカルニチンエステルとして細胞内より除去し, 尿中へ排泄する。

II カルニチン欠乏症の症状と診断

1. 症状

カルニチンはフリーカルニチンと脂肪酸と結合したアシルカルニチンとに大別される。さらにこの結合した脂肪酸の種類によりアシルカルニチンはいろいろな種類に分けられる。カルニチン欠乏症とはこのフリーカルニチンの血中濃

度が低下した状態を示す。

カルニチン欠乏症においては, 長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送の減少により, 脂肪酸のβ酸化が障害される。これにより細胞のエネルギー産生は極端に低下して, ことにエネルギーを大量に消費する臓器, 筋肉, 心筋, 脳に重大な症状が出現する。エネルギー枯渇が起ることからブドウ糖の過剰な利用が起き, 糖新生系などで十分に補えなければ低血糖が生じる。症状・所見としてはReye 様症候群, 心筋症, 横紋筋融解症などの筋症状, 低ケトン性低血糖, エネルギークライシスなどがキーワードである。

カルニチン欠乏症により引き起こされる脂肪酸のβ酸化障害による臨床症状・所見のまとめを表1に示す。

2. 診断

カルニチン欠乏症が起きうる病態を表2にまとめて示す。さらにカルニチンは筋肉に含まれているので筋肉量の少ない痩せた患者はカルニチン欠乏症発症のリスクファクターである。

現在, 血中カルニチン測定は酵素サイクリング法でのフリー・アシルカルニチン2分画測定とタンデムマス法によるフリー・アシルカルニチンのプロフィール一斉分析とが行われてい

表2 カルニチンが異常を示す病態

1. カルニチン輸送異常症 (カルニチントランスポーター欠損症)
2. 脂肪酸代謝異常症 カルニチンサイクル 脂肪酸β酸化異常症
3. 先天性有機酸血症
4. 薬物服用
5. 腎尿細管障害 (Fanconi 症候群など)
6. 栄養障害 (低栄養, 特殊ミルク, 経腸栄養剤投与時)
7. 肝不全
8. 腎不全, 透析患者

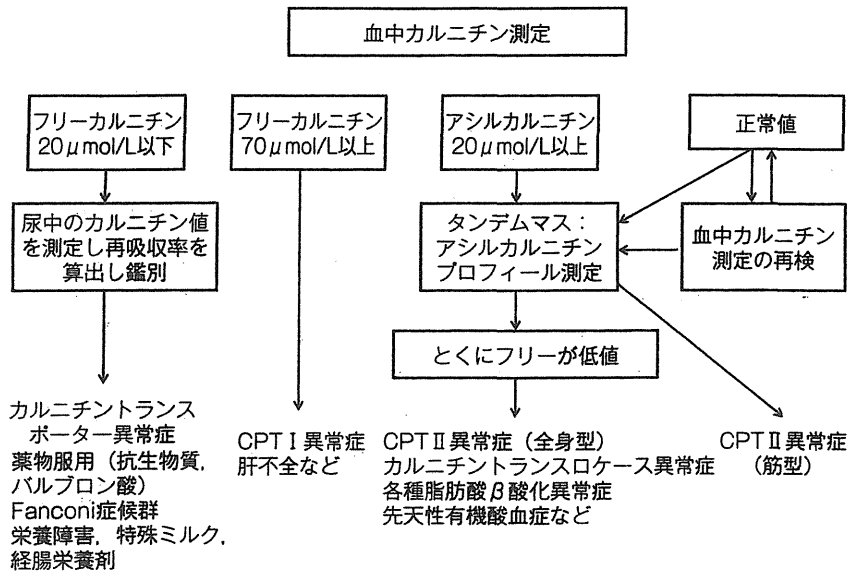


図1 血中カルニチン値における診断の流れ (高柳正樹, 2009¹⁵⁾)

る。血中カルニチンは年齢や採血時間などにより変動がみられるが、村上ら¹⁾は全年齢をまとめた平均値をフリー $47.8 \pm 12.9 \mu\text{mol/L}$ 、アシル $5.8 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$ と報告している。したがって $20 \mu\text{mol/L}$ 以下は明らかに異常低値である。

図1にカルニチン異常を示す疾患の血中カルニチン値による診断フローチャートを示す。タンデムマススペクトロメーターを用いた血中アシルカルニチンプロファイル分析はカルニチンが関係している疾患、先天性有機酸代謝異常症、

先天性脂肪酸代謝異常症の診断において非常に有効的な検査法である。これらの疾患が考えられたときには必須の検査である。

III 医原性カルニチン欠乏症

バルプロン酸ナトリウムとカルニチン欠乏症

バルプロン酸ナトリウム投与によるカルニチン欠乏症に惹起される高アンモニア血症の問題も、1986年に Matsuda ら²⁾が報告して以来の古

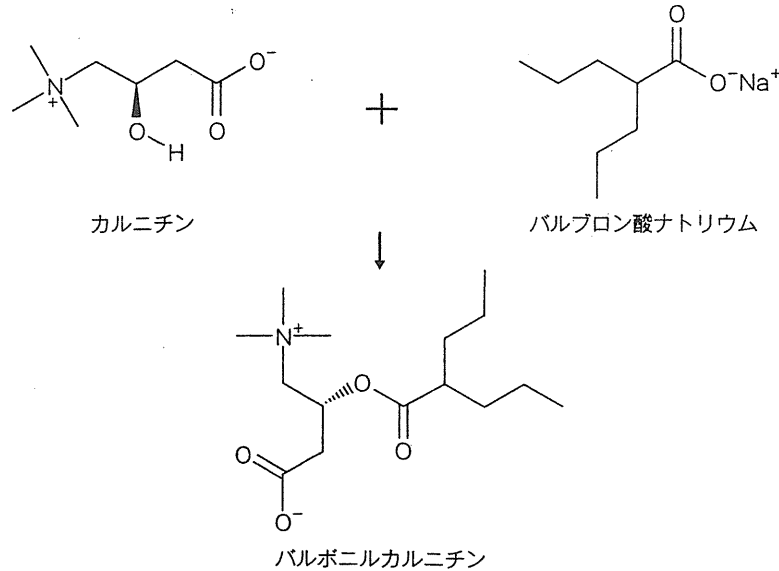


図2 バルブロン酸ナトリウムとカルニチン

くて新しい問題になっている。バルブロン酸ナトリウムはフリーカルニチンと結合してバルボニルカルニチンとなり尿中へ排泄される。このためカルニチンの枯渇による脂肪酸のβ酸化障害が生じ、高アンモニア血症が惹起される。図2にバルボニルカルニチン生成を図示する。しかし Hirose ら³⁾は健康な小児にバルブロン酸ナトリウムを投与してもカルニチン欠乏症は引き起こされないと報告している。おそらくバルブロン酸ナトリウムが投与される患者は、①抗けいれん薬多剤療法、②栄養不良(特殊ミルク、経腸栄養剤投与なども含む)、③抗生物質療法併用、④Fanconi症候群などの併発症、⑤腎障害、などの他のカルニチン欠乏症の危険因子を有することが多く、バルブロン酸ナトリウムの投与により低フリーカルニチン状態が増悪するのではと考えられている。

②. ピボキシル基をもつ抗生物質とカルニチン欠乏症

2012年4月25日PMDAによりピボキシル基を含有する抗生物質によるカルニチン欠乏症による低血糖症状やけいれんを呈したなど38

件の副作用が報告された⁴⁾。これに基づき各製薬会社がこれらピボキシル基を含有する抗生物質の使用上の注意事項を変更し医療機関に連絡を行っている。

セフトレンピボキシル、セフカペンピボキシル、セフテラムピボキシル、テビベネムピボキシル、ピブメシリナム塩酸塩などのピボキシル系抗生物質は、腸管吸収をよくするためのピボキシル基を有している。ピボキシル基は体内でピバリン酸になり、カルニチンと結合してピバロイルカルニチンとして尿中に排泄されるため、血清中のフリーカルニチン濃度が低下する。

このような抗生物質を長期投与され、低血糖などの症状を呈した患者が第25回日本小児救急学会などで多く報告されている。このカルニチン欠乏症を呈する病態はカルニチントランスポーター欠損症との区別が難しいことがあるので、慎重に診断を行うことが必要である。抗生物質をやめてカルニチン欠乏症が改善すれば抗生物質の投与によるものと判定しやすいが、Nakajima ら⁵⁾はピボキシル基をもつ抗生物質投与によるカルニチン欠乏症は、正常値に復す

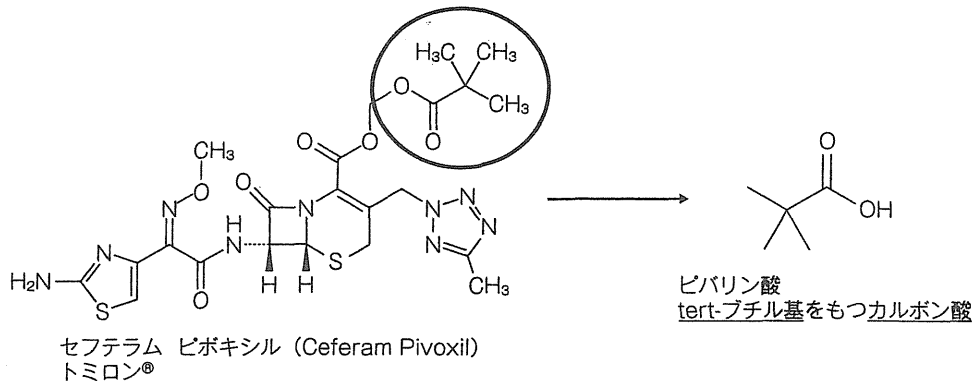


図3 ビボキシル基をもつ抗生物質とピバリン酸

るのに3カ月以上かかることを報告している。

図3にピボキシル基をもつ抗生物質の化学構造を例示する。

③. 乳児用特殊医療用調製粉乳 (ミルクアレ르기一用乳, 乳糖不耐用乳, 先天代謝異常症用特殊ミルクなどを含む), 経腸栄養剤, 経静脈的栄養製剤使用時のカルニチン欠乏症

近年, 乳児用特殊医療用調製粉乳 (ミルクアレ르기一用乳, 乳糖不耐用乳, 先天代謝異常症用特殊ミルクなどを含む) や経腸栄養剤において, カルニチンやピオチンなどのビタミン関連物質やセレン, 亜鉛, ヨウ素などの微量元素の含有量の不足が問題になっている。児玉らはこれらの含有量を CODEX が推奨している含有量と比較して, 一覧表として報告している⁶⁾ (表3)。また児玉らはこれら特別な栄養下におけるカルニチンを含めた必須栄養素の欠乏について, 詳細な報告をしている⁷⁾。

小澤の報告によれば⁸⁾ 乳児用特殊医療用調製粉乳中にはその製造法の問題から, ビオチン, カルニチン, 亜鉛, セレン, ヨウ素などの含有量が十分ではないとされている。測定したすべての特殊ミルク中には, 一般乳に比べて1/4から1/3のカルニチンの含有量であったと報告している。ことにアミノ酸乳 (明治エレメンタルフォーミュラ®など) はまったくカルニチンが含まれず, 長期に使用すればカルニチン欠乏

は必発である。

エンシュアリキッド®, エレンタール®, エレンタールP®をはじめ日本で使用されている大部分の経腸栄養剤・濃厚栄養剤中にはカルニチンはまったく含有されておらず, 単独で長期に使用すればカルニチン欠乏は必発であり, カルニチン欠乏症の発症をみた症例の報告がある⁹⁾¹⁰⁾。経静脈的栄養 (TPN) 製剤にはカルニチンの添加がなされておらず, 長期に使用したときにはカルニチン欠乏症となることが知られている。欧米では TPN 施行症例における肝障害および脂肪製剤使用時にはカルニチンの測定と補充が推奨されている。しかし本邦ではあまり注意が払われていない。田附らは12症例の中心静脈栄養施行症例を検討し, とくに経口, 経腸栄養の導入に難渋している症例では, フリーカルニチンの低下が著明であると報告している¹¹⁾。

大浦は¹²⁾ 先天代謝異常症用特殊ミルクは母乳などの自然タンパク摂取と併用して投与されることが基本であるので, これらビタミン関連物質や微量元素の欠乏は起きにくいであろうと述べている。しかし先天代謝異常症用特殊ミルクの使用は, ビタミン関連物質, 微量元素欠乏に陥る一つのリスクファクターであるということをも十分認識しておくことは重要と考えられる。

医学中央雑誌にて報告されている乳児用特殊

表3 乳児特殊医療用調製粉乳および経腸栄養剤中の各種栄養素含有量

	ビオチン (μg)	カルニチン (mg)	セレン (μg)	ヨウ素 (μg)
CODEX 推奨量	1.5~10	1.2 以上	1~9	10~60
通常の乳児用調製粉乳	0.5~1.0	1.6~4.0	1.0~1.5	5~12
主な特殊ミルク				
エレメンタルフォーミュラ	0.1 以下	ND	ND	ND
ニュー MA1	0.1 以下	1.5	ND	ND
ベプディエット	0.1 以下	NT	NT	NT
ラクトレス	0.1	ND	ND	ND
ノンラクト	0.1 以下	0.68	ND	ND
ケトンフォーミュラ (817-B)	0.1	NT	NT	NT
必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (721)	0.6	NT	NT	NT
糖原病用フォーミュラ	ND~1.8	NT	NT	NT
高 NH ₄ 血症・シトルリン血症フォーミュラ (7925-A)	ND	NT	NT	9
蛋白除去粉乳 (S-23)	未添加 ¹⁾	未添加 ¹⁾	未添加 ¹⁾	6.6 ²⁾
イソロイシン・バリン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルク (S-22)	未添加 ¹⁾	未添加 ¹⁾	未添加 ¹⁾	5.4 ²⁾
主な経腸栄養剤・濃厚流動食				
エンジュアリキッド	15.2	ND	ND	ND
エレンタール	13.1	ND	ND	6.5 ³⁾
エレンタール P	21.0	ND	ND	10.6 ³⁾
ラコール	3.86	ND	2.5	ND
MA-8	0.1	ND	1	2
MA-8 プラス	5	ND	3	13
テルミールミニ	5.5	ND	5.0	29.0
CZ-Hi	5	ND	4	15

¹⁾: 分析値なし, 配合上含有しないと考えられる.

²⁾: 添加しているヨウ化カリウム量から計算

³⁾: KI: ヨウ化カリウムとして ND, 検出感度以下: NT, 測定未実施

(文献6) より引用)

医療用調製粉乳, 経腸栄養剤, TPN 製剤投与時のカルニチン欠乏症の国内の報告例を集めて表4に示した⁷⁾.

欧米ではカルニチンの補充が乳児用特殊医療用調製粉乳に認められている. 今後欧米と同じ基準となるように各方面からの働きかけが必要であると考え.

IV 欠乏症の対応, 予防

カルニチン欠乏症を示す時の治療指針を考える. 現在カルニチンの補充療法については先天性有機酸異常症の一部以外ではカルニチンの補

充療法についてはしっかりしたエビデンスに基づいた治療基準はない. 血中のフリーカルニチンがどのくらいに低下すれば脂肪酸代謝に影響が出るのかについてもきちんとした報告はない. 山本ら¹³⁾は特殊ミルクを飲んでいる乳児における検討で血中フリーカルニチンが 26.9 $\mu\text{mol/L}$ では脂肪酸酸化能に大きな問題のないことを報告している. 表5に自験例カルニチントランスポーター欠損症2例と, ビボキシル基含有抗生物質によるカルニチン欠乏症3例のまとめを示した. 表4と合わせてみると, 大部分の症例がフリーカルニチンが 20 $\mu\text{mol/L}$ 以下で発症している. 筆者はフリーカルニチン 20

表4 乳児特殊医療用調製粉乳，経腸栄養剤，TPNによるカルニチン欠乏症

症例	報告年齢	性別	症状	検査所見	栄養剤	試用期間	報告者名
1	3カ月	男	多呼吸	フリーカルニチン 0 μmol/L	明治 605Z	3カ月	高柳正樹
2	3歳	男	嘔吐，低血糖	フリーカルニチン 測定感度以下	エレンタールP	1年2カ月	中島浩司ほか
3	11カ月	女	臨床症状なし	フリーカルニチン 8.7 μmol/L	エレンタールP	11カ月	高柳正樹
4	2歳	男	拡張型心筋症	—	経管栄養剤	—	米田 哲
5	2カ月	男	拡張型心筋症，低血糖	フリーカルニチン 10.0 μmol/L	TPN	約20日	豊島勝昭
6	3カ月	男	肝機能障害，高CK血症	フリーカルニチン 13.8 μmol/L	MCTミルク	2カ月	後藤敦子
7	78歳	女	高脂血症	フリーカルニチン 22 μmol/L	エンシュアリキッド	2年6カ月	田中慎一郎
8	5カ月	女	低血糖，腸管拡張	—	TPN	5カ月半	大橋祐介
9	8カ月	男	肝機能障害	フリーカルニチン 19 μmol/L	TPN	8カ月	田附裕子
10	12症例			多数症例解析	TPN		田附裕子

表5 カルニチントランスポーター欠損症およびピボキシル基含有抗生物質投与によるカルニチン欠乏症

症例	発症年齢	症状	抗生物質	投与期間	血中フリーカルニチン値	その他
1	1歳	意識障害，低血糖	セフジトレンピボキシル (メイアクト)	16日	9.8 μmol/L	
2	1歳11カ月	嘔吐，けいれん，低血糖	テピベネムピボキシル (オラベネム)	8カ月	低値	高アンモニア血症 (186 μg/dL)
3	2歳	けいれん，低血糖	CDTR-PI, CFTR-PI (メイアクト，フロモックス)	8カ月	低値	高アンモニア血症 (400 μg/dL以上)

カルニチントランスポーター欠損症

症例	報告年齢	性別	症状	検査所見
1	1歳6カ月	女	けいれん，低血糖	フリーカルニチン7.1 μmol/L
2	3歳	男	腹痛，傾眠	フリーカルニチン3.7 μmol/L

μmol/L以下がカルニチン補充の適応と考えている。

カルニチンの経口投与によるLD50は19.2g/kgときわめて高い。副作用としては嘔気，嘔吐，体臭，胃炎，けいれんなどがあるが安全性は高い薬剤である。

筆者はバルブロン酸ナトリウム投与時で高アンモニア血症があれば当然だが，高アンモニア

血症は認められない時でも20 μmol/L以下のカルニチン欠乏症のときは，基本的にはカルニチン投与を行うこととしている。ことに患者に低栄養，経管栄養，腎障害などの他にカルニチン低下のファクターがあるときには投与が勧められる。バルブロン酸ナトリウム投与症例で普通の食事を摂取しているならば10 mg/kg/日程度でもよいと考える。

ピボキシル基含有抗生物質投与時のカルニチン投与の適応については現在のところ明確な指針はない。ピボキシル基を含有しない抗生物質への変更はよい選択である。ピボキシル基含有抗生物質を長期に使用せざる得ないときには血中フリーカルニチンを測定して、低値ならばカルニチンの補充を行うべきである。カルニチン欠乏症を呈する投与期間としては1週間以内という短期のものも報告されているので、すべての投与患者の臨床症状に十分注意を払うべきである。とくにバルプロン酸ナトリウム投与症例、ミルクアレルギー用ミルク投与症例、低栄養症例、筋肉量の少ない症例へのこれら抗生物質の投与にはさらに十分な注意が必要である。

まったくカルニチンが含まれていない乳児用特殊医療用調製粉乳、経腸栄養剤を単独で長期に使用するときには、最初から同時にカルニチンを投与しておき、カルニチン欠乏症の発症を防ぐ事が望まれる。とくにバルプロン酸ナトリウムやピボキシル基含有抗生物質が投与される症例はカルニチン投与を積極的に考慮すべきである。この時には欠乏状態を補充するだけでなく20~30 mg/kg/日で十分である。同時にビタミンの欠乏も必発なのでビタミンの補充も必須の対応である。エレントール®、エレントールP®は非常に多くの症例で単独で長期に使われているので十分な注意が必要である。長期にわたらないときでもカルニチン欠乏症発症の可能性があるので、各種ミトコンドリア脂肪酸酸化異常症の症状が認められた時には、血中カルニチンの検索と適切な治療が必要である。

中心静脈栄養施行患者では長期にわたるときはカルニチンの補充は必須事項である。短期であっても肝障害発症時および脂肪製剤使用時にはカルニチンの測定と補充を行うべきである。

カルニチントランスポーター欠損症では100~200 mg/kg/日以上が必要であり、有機酸血症などでは50~100 (200) mg/kg/日が必要である。

おわりに

最近医原性のカルニチン欠乏症により障害を残す存在も知られるようになってきている。カルニチン欠乏に対する知識を小児科医のみならず、耳鼻科医、神経科医などにも広め、リスクのある患者に対しての十分な注意喚起の必要性を強調していくことが重要であると考えます。

文献

- 1) 村上貴考ほか：カルニチン測定キットによる血清、尿カルニチン血の検討。小児内科 2009；41（増刊号）：387-389
- 2) Matsuda I et al：Renal handling of carnitine in children with carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproate therapy. J Pediatr 1986；109：131-134
- 3) Hirose S et al：Valproate therapy does not deplete carnitine levels in otherwise healthy children. Pediatrics 1998；101：E9
- 4) 医薬品医療機器総合機構（PMDA）：ピボキシル基を有する抗菌薬による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について。
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/tekisei_pmda_08.pdf
- 5) Nakajima Y et al：Detection of pivaloylcarnitine in pediatric patients with hypocarnitinemia after long-term administration of pivalate-containing antibiotics. Tohoku J Exp Med 2010；221：309-313
- 6) 日本小児科学会栄養委員会：注意喚起：特殊ミルク・経腸栄養剤等の使用中に起きるビタミン、微量元素の欠乏に注意を！ 日本小児科学会雑誌 2012；116：巻頭ページ
- 7) 児玉浩子ほか：特殊ミルク、経腸栄養剤使用時のピットフォール。日本小児科学会雑誌 2012；116：637-653
- 8) 小澤和裕：おっと危ないここが落とし穴：小児適用ミルクの微量栄養素の問題。日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2005；19：50-56
- 9) 高柳正樹ほか：わが国でみられるビタミン欠乏症の原因と対応。小児内科 2009；41：1289-1292
- 10) 後藤敦子ほか：MCT ミルクによりジカルボン酸尿症、カルニチン欠乏症をきたした超未熟児例。日本新生児学会雑誌 1992；28：710
- 11) 田附裕子ほか：中心静脈栄養施行患者におけるカルニチン補充の必要性の検討。静脈経腸栄養

- 2010 : 25 : 210
- 12) 大浦敏博：先天代謝異常症用特殊ミルクの問題点
乳児用特殊ミルク等の栄養素含有適正化に関する
ワークショップ 日本小児科学会栄養委員会
2011
http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_120509.pdf
- 13) 山本重則ほか：治療用特殊ミルク使用中の乳児の
カルニチン欠乏について一血しょう遊離カルニチ
ン値測定および中性脂肪からのケトン体産生能に
よる検討一。日本小児科学会雑誌 1985 ; 89 : 2488-
2494
- 14) 山本重則ほか：ミトコンドリア脂肪酸酸化異常症
その臨床像の特徴と診断の進め方。小児科 1995 ;
36 : 1293-1299
- 15) 高柳正樹：カルニチン代謝異常症。小児内科
2009 : 41 (増刊号) : 388

---お知らせ---

第15回 国際乳幼児けいれん研究会

会 期：2013年4月12日(金)～14日(日)
会 場：順天堂大学医学部有山記念講堂 他
東京都文京区本郷2-1-1
会 長：新島 新一(順天堂大学附属練馬病院小児科)
テ ー マ：新生児けいれん, 新生児期発症てんかん, 新生児脳障害の診断, 治療, 予後, 発生子防(神
経保護, 再生)など
プログラム：国際抗てんかん連盟(ILAE)小児科委員会との共同企画による, すなわち国際的な一流
の講師による特別講演, 招待講演, 教育講演, シンポジウム, 一般演題(口演, ポスター),
早朝セミナー, ランチョンセミナー, その他
参 加 者：日本全国-世界各国-特にアジア・オセアニア地域の小児神経科医, 小児てんかん専門医, 周
産期医学・新生児学専門医, NICU担当医, 小児神経救急医, 発達神経科学基礎研究者, 小
児保健衛生関係
公 用 語：英語のみ
一般演題募集：応募様式はISNSウェブサイトをご覧ください。
抄録締切・早期登録締切：2012年12月20日
主 催：乳幼児けいれん研究会(ISS)
共 催：国際抗てんかん連盟(ILAE) Pediatrics Commission
連 絡 先：〒177-0033 東京都練馬区高野台3-1-10
順天堂大学附属練馬病院小児科
大友 義之(事務局)
TEL +81-3-5367-2382 FAX +81-3-5367-2187
E-mail : isns2013@k-con.co.jp
ウェブサイト：<http://www.k-con.co.jp/isns2013.html>

先天性代謝異常症における 特殊ミルクの役割

千葉県こども病院副院長
小児救急総合診療科医療局長

高柳正樹

特殊ミルクの歴史

1954年にビッケル博士がフェニルケトン尿症 (phenylketonuria; PKU) 患者の知能障害が低フェニルアラニン食によって防げることを発見したことは、よく知られている。今の時代においても、先天性代謝異常症の治療は食事療法が基本であることは変わらない。YouTube<<http://www.youtube.com/watch?v=rs0iZW0Lb0>>にて、このビッケル博士の最初の治療を映像で見ることができるので、ぜひご覧いただきたい。

1977年から我が国においても新生児マススクリーニングが行われるようになり、先天性代謝異常症に対する食事療法はより重要なものとなった。先天性代謝異常症の食事療法に使用される特殊調合されたミルクを「特殊ミルク」と名づけ、その改良開発と安定的な供給を目的に1980年に厚生省の指導のもと特殊ミルク共同安全開発事業が発足している。

現在、特殊ミルクは、①医療用薬品：健康保険適用のミルク(計2品目)、②登録品目(表)¹⁾：特殊ミルク共同安全開発委員会により検討されているミルクで、20歳まで公費と乳業メーカー負担で無料供給されている(計25品目)、③登録外品目：一定の基準で品質が検討されている品目で、乳業メーカーの負

担で無料供給されている(計13品目)、④市販品：乳業メーカーにより販売されているミルク(計10品目)、と大きく4種類に分かれて供給管理されている。

各分類における品目や供給方法などの細目は、特殊ミルク事務局発行の「特殊ミルク情報」(最新号は2011年11月発行の第47号)に掲載されているので、ぜひ参照いただきたい。

適応外使用について

各特殊ミルクは適応疾患が決められており、この疾患に対してのみ前記に挙げた規則に従い供給されている。

最近、適応外の疾患に対しても特殊ミルクの供給を申請する事例が増加し始めている。乳び胸や乳び腹水にMCT乳(シトリン欠損症・極長鎖脂肪酸アシル-CoA脱水素酵素欠損症が適応疾患)、急性消化不良に明治ガラクトース除去フォーミュラ[®](ガラクトース血症・原発性乳糖不耐症が適応疾患)、ミルクアレルギーにアミノ酸組成の特殊ミルク(各種のアミノ酸代謝異常症が適応疾患)などの供給を申請する事例が増加している。MCT乳、無乳糖ミルク、アミノ酸乳はそれぞれ市販品が販売されている。このような状況が続くと、本来の目的である適応疾患に対する無償の安定供給にも重大な影響を及ぼす

表 登録先天性代謝異常症用特殊ミルク蛋白アミノ酸代謝異常一覧

	主な適応症	記号	品名	缶容量 (kg)
蛋白アミノ酸代謝異常	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末	1.00
		809	明治フェニルアラニン除去アミノ酸混合物	0.40
		MP-11	森永低フェニルアラニンペプチド粉末	0.35
	ホモシスチン血症	S-26	雪印メチオニン除去粉乳	1.20
	高メチオニン血症	7901	明治メチオニン除去フォーミュラ	0.40
	チロジン血症	S-1	雪印フェニルアラニン・チロジン除去粉乳	1.20
	高アンモニア血症	S-23	雪印蛋白除去粉乳	1.20
	シトルリン血症			
	アルギニノコハク酸尿症	7925-A	明治高アンモニア・シトルリン血症フォーミュラ	0.40
	高オルニチン血症			

登録ミルクはこれらを含め合計25品目供給されている。

(文献¹⁾より引用)

こととなる。

先天性代謝異常症用特殊ミルクにおける ビタミン関連物質、微量元素不足について

近年、乳児用特殊医療用調製粉乳（ミルクアレルギー用乳、乳糖不耐症用乳、先天性代謝異常症用特殊ミルクなどを含む）や経腸栄養剤において、カルニチンやビオチンなどのビタミン関連物質やセレンや亜鉛、ヨウ素などの微量元素の含有量の不足が問題になっている。児玉ら²⁾はこれらの含有量をCODEXが推奨している含有量³⁾と比較し、一覧表として報告している。先天性代謝異常症用特殊ミルクにおいてもいくつかの項目が推奨値より低値なものも見られる。大浦⁴⁾は先天性代謝異常症用特殊ミルクについて、含有されるビオチンとカルニチンの量を報告している。この調査でも多くの特殊ミルクのビオチンとカルニチンの含有量は推奨値を満たしていない。北川ら⁵⁾は、先天性代謝異常症用特殊ミルク使用症例のビオチンの動態について検討報告している。この報告によると、血中ビオチン値は特殊ミルク使用症例群でも他の群に比して低値を示していない。大浦は先天性代謝異常症用特殊ミルク使用中にビオチン欠乏

を示した症例はこれまで2例の報告のみであり、1例は中心静脈栄養下、1例は特殊ミルク単独使用であったと述べている。先天性代謝異常症用特殊ミルクは母乳などの自然タンパク摂取と併用して投与されることが基本であるので、これらビタミン関連物質や微量元素の欠乏は起きにくいであろうと述べている。

先天性代謝異常症用特殊ミルクの使用は、ビタミン関連物質、微量元素欠乏に陥る1つのリスクファクターであるということを十分認識しておくことは重要と考えられる。欧米ではビオチン、カルニチンの補充が乳児用特殊医療用調製粉乳に認められている。

●文献

- 1) 特殊ミルク事務局：特殊ミルク情報 47：86, 2011.
- 2) 児玉浩子，他：日小児会誌 116：637, 2012.
- 3) CODEX ALIMENTARIUS：CODEX STAN 72-1981 (2007年改訂版). <www.codexalimentarius.org/input/download/standards/288/CXS_072e.pdf>
- 4) 大浦敏博：日本小児科学会栄養委員会 乳児用特殊ミルク等の栄養素含有適正化に関するワークショップ, 2011. <http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_120509.pdf>
- 5) 北川照男，他：特殊ミルク情報 36：28, 2000.