

総 説

特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール

日本小児科学会栄養委員会¹⁾，帝京平成大学健康栄養学科²⁾，順天堂大学小児科³⁾，大阪医科大学小児科⁴⁾，千葉県立こども病院内科⁵⁾，大阪府立母子保健医療総合センター⁶⁾，慶応義塾大学保健管理センター⁷⁾，順天堂大学医学部附属静岡病院小児科⁸⁾，共立女子短期大学⁹⁾，熊本大学小児科¹⁰⁾

児玉 浩子¹⁾²⁾ 清水 俊明¹⁾³⁾ 瀧谷 公隆⁴⁾ 玉井 浩¹⁾⁴⁾
高柳 正樹⁵⁾ 位田 忍¹⁾⁶⁾ 井ノ口美香子⁷⁾ 南里清一郎¹⁾⁷⁾
永田 智⁸⁾ 大関 武彦¹⁾⁹⁾ 遠藤 文夫¹⁾¹⁰⁾

要 旨

近年，医療現場で栄養管理の重要性が指摘されている。それに伴い小児科領域でも特殊ミルクや経腸栄養剤を使用する機会が増えている。また，様々な特殊ミルクや経腸栄養剤が開発・普及している。しかし，その中には必要な栄養素が十分含まれていないために，栄養素の欠乏症が発症することがある。今回，わが国の小児で特殊ミルク・経腸栄養剤使用時の栄養素欠乏症の報告論文をまとめた。欠乏栄養素は必須脂肪酸，ビオチン，カルニチン，亜鉛，銅，セレン，ヨウ素と多肢にわたる。多くの先天性代謝異常症用ミルク，牛乳アレルギー除去ミルク，成分栄養剤にはビオチンおよびカルニチンがほとんど含まれていない。また，経腸栄養剤にはセレン，ヨウ素が含まれていないものが多い。これらの必須栄養素が含まれていない特殊ミルク・経腸栄養剤を使用する場合に，欠乏症をきたさないような対応が必要である。さらに，経腸栄養剤使用時の合併症についてのピットホールも述べた。

キーワード：特殊ミルク，経腸栄養剤，栄養素欠乏，経腸栄養合併症

はじめに

近年，医療現場で栄養管理の重要性が指摘されている。また，医学の進歩で，特殊ミルクや経腸栄養剤・濃厚流動食(以下合わせて経腸栄養剤と記載)の開発・改良が活発に行われている。それに伴い，小児科領域でも特殊ミルク・経腸栄養剤を使用する機会が増えている。従来から先天性代謝異常症患児の治療として特殊ミルクが使用されている。近年，重症心身障害児，炎症性腸疾患，食物アレルギー，腎不全，心不全，神経性食欲不振症，胃食道逆流症，嚥下障害，吸収不全症候群，短腸症候群，消化管手術前後などの疾患でしばしば特殊ミルクや経腸栄養剤が使用されている。しかし，これらの栄養剤には必須の栄養素が適切に含まれていないものがある。そのような特殊ミルクや経腸栄養剤を単独で長期に使用すると，栄養素の欠乏が生

じる。

今日の飽食時代に教育を受けた小児科医は栄養素欠乏の知識や診断能力に熟知しているとは言いがたい。そのため，しばしば診断が遅れる。

特殊ミルクには先天性代謝異常症が適応となる登録特殊ミルクと心・腎疾患や難治性てんかん等が適応となる登録外特殊ミルクがある。さらに牛乳アレルギー用ミルク等は一般人が薬局等で購入できる。濃厚流動食は改良が比較的容易であるが，医薬品の改良は困難である。医薬品としての経腸栄養剤には，セレンやヨウ素などの微量栄養素が含まれていないものがある。また，先天代謝異常症や牛乳アレルギーの小児に使用されるアミノ酸乳にはビオチンやカルニチンが殆ど含まれていない。しかし，法的規制などのために，必須栄養素においても適切に添加できない。

今回，わが国の小児で特殊ミルク・経腸栄養剤使用時の栄養素欠乏症の発表論文をまとめた。欠乏栄養素は必須脂肪酸，ビオチン，亜鉛，セレン，ヨウ素，カルニチンと多肢にわたる。項目が多肢に渡るため，そ

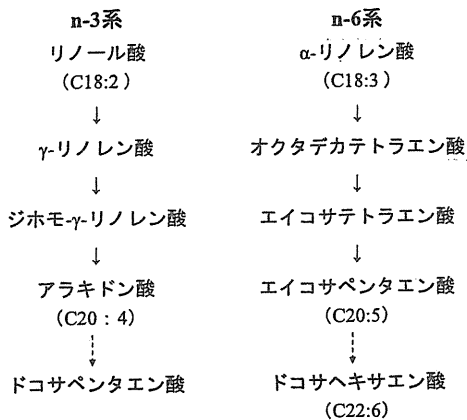


図1 必須脂肪酸の代謝経路

それぞれの項目を分担した。必須脂肪酸は清水俊明，ビオチンは瀧谷公隆と玉井浩，カルニチンは高柳正樹，亜鉛は位田忍，銅は井ノ口美香子と南里清一郎，セレンとヨウ素は児玉浩子，注意すべき合併症は永田智が分担した。

脂 肪 酸

1. 栄養学的意義

脂肪酸は炭素数により長鎖（炭素数16以上）、中鎖（10～14）、短鎖（2～8）脂肪酸に分類される。さらに二重結合の有無により、飽和および不飽和脂肪酸とよばれ、最初の二重結合の位置がアルキル基末端の炭素数から数え3番目であるn-3系脂肪酸と6番目であるn-6系脂肪酸とに分類される。脂肪酸のなかで体内では生合成できず、経口的に摂取することが必要となる脂肪酸を必須脂肪酸とよび、n-3系脂肪酸ではα-リノレン酸が、n-6系脂肪酸ではリノール酸がそれぞれの系の必須脂肪酸である（図1）。

これらの必須脂肪酸およびその代謝産物であるアラキドン酸（ARA）やエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）は、リン脂質に取り込まれて生体膜の構築に使われるほか、多彩な生理機能を有するエイコサノイド（プロスタグランジンおよびロイコトリエン）の前駆体となる。

2. 欠乏・過剰の症状と診断

1) 欠乏症：神経性食欲不振症、嚥下障害、胃食道逆流症、被虐待児などで脂質の摂取量が減少する場合や、胆汁うっ滞性疾患、膵外分泌不全、消化管粘膜障害などで脂質の消化吸収が妨げられる場合などのほか、高カロリー静脈栄養で脂肪乳剤の投与が十分でない場合、長期間の成分栄養などで脂質欠乏を生じる¹⁾。これらの場合、生体内で生合成できない必須脂肪酸およびその代謝産物が欠乏状態となるが、極低出生体重児や

肝障害を認める場合は、リノール酸からARA、α-リノレン酸からEPAおよびDHAの代謝も障害されており、ARAやDHAの欠乏症を容易に発症する。またMCT（medium-chain-triglyceride）ミルクの使用時に必須脂肪酸欠乏症に注意が必要である。

必須脂肪酸欠乏症状として、皮疹、脱毛、創傷治癒遅延、易感染性、血小板減少、肝機能障害、成長障害などが知られている²⁾³⁾。DHAの補充により、発達遅滞や視機能低下の改善が⁴⁾、またARAの欠乏では成長障害⁵⁾が報告されている。

2) 欠乏症の診断：必須脂肪酸欠乏の診断は、血清リノール酸やARAの低値、異常脂肪酸5-8-11エイコサトリエン酸（C20:3ω9）の高値などで行われるが、赤血球膜中脂肪酸分析によってより正確に組織における欠乏状態を知ることができる⁶⁾。

3) 過剰症：過剰症が問題となることはほとんどない。

3. 経腸栄養・経静脈栄養等での欠乏症の報告

経腸栄養における必須脂肪酸欠乏の報告として、脂質をほとんど含まない経腸栄養剤を嚢胞性線維症患児に長期間投与した場合⁷⁾や、MCTミルクを胆道閉鎖症患児に長期間与えた場合⁸⁾などがある。

また経静脈栄養で必須脂肪酸欠乏を来たした症例として、術後に脂肪を含まない経静脈栄養を行った小児外科疾患患児⁹⁾や、生後から脂肪を含有しない経静脈栄養を行った低出生体重児¹⁰⁾などの報告がある。

4. 欠乏症の治療・予防

経口摂取が可能な場合は、総エネルギーの最低4%は必須脂肪酸からとり、n-6/n-3比を4:1にする¹¹⁾。母乳中には必須脂肪酸であるリノール酸やα-リノレン酸のほか、新生児・乳児では必須脂肪酸と考えられるARAやDHAも十分量含まれている。乳児期以降では、食事内容を適切に指導する。n-6系必須脂肪酸であるリノール酸を多く含む食品としては、大豆油、コーン油、サフラワー油などがあり、ARAは鳥獣肉類に豊富に含まれる。またn-3系必須脂肪酸であるα-リノレン酸を多く含む食品としては、エゴマ油、シソ油などがあり、DHAは魚介類に豊富に含まれる。

経口摂取が困難な場合は、経静脈的に脂肪乳剤の投与を行う。また経口摂取が可能であっても膵外分泌機能障害や胆汁うっ滞などにより脂肪の消化吸収障害が疑われる場合、乳び胸などでMCTミルクを使用している場合、Crohn病などで長期間成分栄養剤のみの投与が行われている場合なども、脂肪乳剤の経静脈投与が必要となる。MCTミルクは必須脂肪酸強化のものを、また成分栄養剤は必須脂肪酸を含有するものを使用することにより、必須脂肪酸欠乏症の予防に努めることも大切である。

表1-1 特殊ミルク・経腸栄養剤によるビオチン欠乏症の報告

年齢	性別	基礎疾患	ビオチン欠乏の症状	ビオチン欠乏検査所見	使用栄養剤	使用期間	報告者	発表年
12歳	男	重度精神運動発達遅滞	毛髪褐色, 脱毛, 眼瞼炎, 陰茎のびらん, 口角炎	血清ビオチン低下	HMF	8か月	東 ¹⁸⁾	1991
3か月	男	ミルクアレルギー	多呼吸, 陥没呼吸, 貧血, 肝腫大, 脱毛, 結膜充血, 口唇の亀裂, 陰部のびらん, 筋緊張低下	血清ビオチン低下, 尿中ビオチン低下, 血清カルニチン低下, 血中乳酸・ビルビン酸高値, 尿中3-HIA・3-メチルクロトニルグリシン高値, 血清ビオチニダーゼ活性正常, 線維芽細胞 HCS 活性正常	エレメンタルフォーミュラ	2か月	阿部 ¹⁹⁾	1991
11か月	男	ミルクアレルギー	おむつかぶれ様発疹, 眼瞼・口唇周囲の紅斑, 脱毛	血清ビオチン低下, 尿中3-HIA 高値, 血清ビオチニダーゼ活性正常	エレメンタルフォーミュラ	11か月	Higuchi ²⁰⁾	1996
5か月	男	ミルクアレルギー	アトピー性皮膚炎, おむつかぶれ様湿疹, 易刺激性, 発育遅延	血清ビオチン低下, 尿中3-HIA・尿中3-HIA・3-メチルクエン酸高値, 血清ビオチニダーゼ活性正常	エレメンタルフォーミュラ	3.5か月	樋口 ²¹⁾	1996
14日	男	メチルマロン酸血症	四肢・口周囲の皮膚剝離, 脱毛	血中ビオチン正常, 尿中3-HIA 正常	中心静脈栄養・S-22	不明	高野 ²²⁾	1998
7か月	男	乳糖不耐症	体重増加不良, 発達遅滞, 難治性下痢, けいれん	代謝性アシドーシス, 血清ビオチン正常, 血清カルニチン低下, 尿中3-HIA・3-メチルクロトニルグリシン高値, 血清ビオチニダーゼ活性正常, リンパ芽球 HCS 活性正常	乳糖除去ミルク	6か月	村田 ²³⁾	1998
4歳	男	脳症・人工呼吸管理・牛乳・大豆アレルギー	毛髪褐色, 脱毛	血中ビオチン低下・血中カルニチン低下, 尿中3-HIA・3-ヒドロキシプロピオン酸・乳酸高値	エレメンタルフォーミュラ	10か月	細谷 ²⁴⁾	2002
5歳	女	脳症・人工呼吸管理	脱毛	血中ビオチン低下	エレメンタルフォーミュラ	6か月	細谷 ²⁴⁾	2002
5か月	男	ミルクアレルギー	眼瞼・口角周囲の紅斑, 頸部の脂漏性皮膚炎, おむつ部の乾癬様紅斑	血清ビオチン正常, 尿中ビオチン低下, 尿中3-HIA・メチルクロトニルグリシン・メチルクエン酸高値	エレメンタルフォーミュラ	4.5か月	Fujimoto ²⁵⁾	2005
5か月	女	ミルクアレルギー	全身状態良好, ミルクアレルギー診断目的にて入院	乳酸・ビルビン酸高値, 代謝性アシドーシス血清ビオチン正常, 尿中3-HIA・メチルクロトニルグリシン・メチルクエン酸高値, ビオチニダーゼ活性正常, HCS 活性正常, 血中OH-C5アシルカルニチン高値	アミノ酸調整乳	4か月	河場 ²⁶⁾	2005
5か月	男	ミルクアレルギー・拡張型心筋症	左心室機能低下	不明	アミノ酸調整乳	4か月	藤戸 ²⁷⁾	2005
11か月	男	本態性好中球減少症	顔面に落屑・湿润した紅斑	血中ビオチン低下	のびやか	5か月	西原 ²⁸⁾	2007
4歳	女	脳性麻痺	後頭部・開口部粘膜周辺・両腋窩・陰部から臀部の紅斑・びらん	ビオチン未測定	エピトレス	3年5か月	西原 ²⁸⁾	2007
4か月	女	ミルクアレルギー	臀部・頸部・眼周囲・口唇周囲のびらん	血清ビオチン低下, 尿中3-HIA 高値, 血清ビオチニダーゼ活性正常	エレメンタルフォーミュラ	3か月	真々田 ²⁹⁾	2008

表1-2 特殊ミルク・経腸栄養剤によるビオチン欠乏症の報告

年齢	性別	基礎疾患	ビオチン欠乏の症状	ビオチン欠乏検査所見	使用栄養剤	使用期間	報告者	発表年
1歳5か月	女	不明	眼瞼・口唇・腰背部・肛門周囲に湿疹・びらん、脱毛	ビオチン低下, カルニチン低下, 尿中3-HIA・OH-C5カルニチン高値, ビオチニダーゼ活性正常	不明	13か月	阿部 ³⁰⁾	2008
不明	不明	ミルクアレルギー・脂肪吸収障害	皮膚炎, 眼瞼周囲の発赤, 脱毛	不明	MCT605	不明	西田 ³¹⁾	2008
8名(4~17か月)	不明	不明	眼瞼・口唇・肛門周囲に湿潤した紅斑, 脱毛, 体重増加不良, 発達遅滞	高乳酸血症(3名), 高アンモニア血症(2), アシドーシス(1), 低血糖(1), カルニチン欠乏(6)	不明	3~13か月(平均6.4か月)	虫本 ³²⁾	2008
7名(4~17か月)	不明	不明	難治性湿疹(3名), 高乳酸血症(2), アシドーシス(2), 低血糖(1), 肝機能障害(1)	尿中3-HIA・3-メチルクロトニルグリシン高値(7), 尿中メチルクエン酸高値(3), 血中カルニチン低下(3)	不明	不明	虫本 ³³⁾	2008
5か月	男	ミルクアレルギー	口囲・頸部・腋窩・陰股部の紅斑	ビオチン未測定	ミルフィーHP	5か月	加瀬 ³⁴⁾	2009
5か月	女	ミルクアレルギー	眼瞼・頬部・口唇周囲の落屑を伴う紅斑, 体幹・四肢の鱗屑を伴う乾癬様の紅斑, 外陰・肛門周囲の浮腫性の紅斑, 脱毛, 易刺激性	血清ビオチン正常, 尿中ビオチン高値, 尿中3-HIA・メチルクロトニルグリシン・メチルクエン酸高値, 血清ビオチニダーゼ活性正常	ニューMA-1	3か月	後藤 ³⁵⁾	2009
1歳	女	ミルクアレルギー	眼瞼・口唇・肛門周囲の皮疹	プロビオニルカルニチン・OH-C5カルニチン高値	不明	10か月	安田 ³⁶⁾	2009
不明・双子	不明	ミルクアレルギー	顔面・鼠径部・外陰部に鱗屑を伴う紅斑	不明	不明	不明	寺村 ³⁷⁾	2009
9か月	男	ミルクアレルギー	脱毛, 筋緊張低下, 多呼吸	代謝性アシドーシス, ケトーシス, 高乳酸・ビルビン酸血症, 高アンモニア血症, 尿中3-HIA・メチルクロトニルグリシン・メチルクエン酸・3-ヒドロキシプロピオン酸高値, 血清ビオチニダーゼ活性低下, 尿中ビオチン低下	加水分解乳	9か月	本間 ³⁸⁾	2010
8か月	女	ミルクアレルギー	眼瞼・口唇・鼻腔周囲, 陰股部に鱗屑を伴う湿潤した紅斑, 体幹・四肢に鱗屑を伴う紅斑	血中ビオチン正常, 尿中ビオチン正常, 尿中3-HIA高値, 血清ビオチニダーゼ活性正常	不明	5か月	洲崎 ³⁹⁾	2010
8か月	女	新生児・乳児消化管アレルギー	眼瞼・口唇周囲の皮膚肥厚・鱗屑・紅斑, 脱毛, 顔面・会陰部の湿疹, 機嫌不良	尿中3-HIA・3-メチルクロトニルグリシン高値	アミノ酸調整乳	7.5か月	秋庭 ⁴⁰⁾	2010

3-HIA ; 3-hydroxyisovaleric acid, HCS ; holocarboxylase synthetase

ビオチン

1. 栄養学的意義

水溶性ビタミンであるビオチンの主な機能は、カルボキシル化反応に補酵素として関与する。すなわち、カルボキシラーゼ（ピルビン酸カルボキシラーゼ、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ、アセチル CoA カルボキシラーゼ、 β -メチルクロトニルカルボキシラーゼ）の補酵素である。これらの酵素は、糖新生、TCA 回路、脂肪酸代謝、ロイシンの異化に関与する¹²⁾。ビオチンは、いろいろな食品に含有されており、通常の食事ではまず欠乏症は生じない。主に大豆、肝臓、卵黄、魚肉に多い。「日本人の食事摂取基準」(厚生労働省、2010 年度版)におけるビオチン摂取の目安量は、生後 5 か月以下：4 μ g、6～11 か月：10 μ g、1～2 歳：20 μ g、3～5 歳：25 μ g、6～7 歳：30 μ g、8～9 歳：35 μ g、10～11 歳：40 μ g、12 歳以上：50 μ g である¹³⁾。日本成人でのビオチン濃度は、血清 1.6～3.7ng/ml、尿中 4.0～25.0 μ g/gCre である¹⁴⁾。

2. 欠乏・過剰の症状と診断

1) 欠乏症：ビオチン欠乏症の原因として、1) 摂取不足および 2) 先天性代謝異常症（ホロカルボキシラーゼ欠損症、ビオチンダーゼ欠損症）があげられる。摂取不足では、特殊調整乳による低ビオチン摂取、ビオチン無添加の長期栄養療法（経腸・静脈）、極端な生鶏卵摂取などがある。

乳幼児の臨床症状として、皮膚の乾燥、びらん、発赤を認める。重症となると、眼瞼・口唇・肛門周囲の紅斑およびびらん、脱毛を呈する¹⁵⁾。難治性のオムツ皮膚炎となるため、亜鉛欠乏との鑑別が必要である。その他の症状として、運動失調、筋緊張低下、発育遅延なども認めることもある。

2) 欠乏症・過剰症の診断：ビオチン欠乏の診断基準は明確でないため、臨床症状とバイオマーカーにより診断される¹²⁾。現在、ビオチン欠乏のバイオマーカーとして、血液あるいは尿中のビオチン濃度が利用されている。また、早期のビオチン欠乏状態の指標として、尿中 3-ヒドロキシイソ吉草酸 (3-hydroxyisovaleric acid: 3-HIA) が報告された¹²⁾。 β -メチルクロトニルカルボキシラーゼ活性が低下すると、ロイシンから代謝された 3-HIA 濃度が上昇する。なお、ヒトにおけるビオチンの過剰症の報告はない¹²⁾。

3. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用による欠乏症の報告

本邦で報告されているビオチン欠乏症（疑い症例も含む）を表 1 に示す。ミルクアレルギーの診断において、アレルギー用ミルクを摂取している症例が多い。

ミルクの摂取期間はおおむね 3 か月から 1 年未満で、眼瞼・口唇・肛門周囲の紅斑および脱毛が主な臨床症状である（図 2）。他に代謝性アシドーシスの症状、体重増加不良などを呈する。

4. 欠乏症の治療・予防

ビオチン 1～2mg/日の経口投与を数週間行うことで、症状は軽快する。本邦において、調製粉乳には、ビオチンを添加できない¹²⁾。乳児用一般調製粉乳および治療用特殊ミルクのビオチン濃度（平均）は、それぞれ 0.59, 0.30 μ g/100ml であるが、治療用特殊ミルクのビオチン濃度は 0.03～1.01 μ g/100ml とミルクにより非常に異なる。ミルク摂取量を 780ml/日とすると、ビオチン摂取量は、それぞれ一般調製粉乳 4.6 μ g/日、治療用特殊ミルク 2.3 μ g/日となる¹⁵⁾。すなわち、生後 5 か月以下および 6～11 か月の目安量はそれぞれ 4 および 10 μ g/日であるので、治療用特殊ミルクでは、ビオチン欠乏に陥るおそれがある。そのため、治療用特殊ミルクを摂取する乳児に対しては、ビオチン欠乏症の予防に留意すべきであり¹⁶⁾、ビオチンの経口投与の必要性を認識すべきであろう。

また、長期にわたる経腸栄養剤の投与でもビオチン欠乏が報告されている。重症心身障害児・者 (39 名) を対象とした検討では、ある種の食品型経腸栄養剤投与患者において、血中・尿中ビオチン濃度の低値を呈した¹⁷⁾。しかし、明らかなビオチン欠乏症状は認めていない。経腸栄養剤投与の患者では、潜在的なビオチン欠乏状態に留意する必要がある。

カルニチン

1. 栄養学的意義

カルニチンは 1908 年に発見され当初 Vitamin B₇ と呼ばれていた。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、肉特に羊肉に多く含まれている。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。

2. 欠乏症の症状と診断

1) 欠乏症：脂肪酸の代謝障害が起きるので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やエネルギー枯渇による症状が生じる。症状・所見としてはライ様症候群、心筋症、横紋筋融解症などの筋症状、低ケトン性低血糖、エネルギーケライシスなどがキーワードである。

2) 診断：栄養学的な問題、カルニチン取り込み障害、カルニチンサイクルの異常症、脂肪酸 β 酸化異常

表2 特殊ミルク・経腸栄養剤によるカルニチン欠乏の報告

年齢	性別	基礎疾患	カルニチン欠乏の症状	カルニチン欠乏検査所見	使用栄養剤	使用期間	報告者	発表年
3か月	男	ミルクアレルギー	多呼吸	free carnitine 0 μ mol/l	明治 605Z	3か月	高柳正樹 ⁴³⁾	2009
3歳	男	先天性ミオパチー	嘔吐, 低血糖	free carnitine 測定感度以下	エレンタールP	1年2か月	中島浩司 他 ⁴⁴⁾	2009
11か月	女	重症心身障害児	臨床症状なし	free carnitine 8.7 μ mol/l	エレンタールP	11か月	高柳正樹*	未発表
2歳	男	低酸素脳症後遺症	拡張型心筋症	—	経管栄養剤	—	米田 哲 ⁴⁵⁾	2008
3か月	男	超低出生体重児	肝機能障害, 高CK血症	free carnitine 13.8 μ mol/l	MCTミルク	2か月	後藤敦子 ⁴²⁾	1992
78歳	女	糖尿病, 高脂血症	高脂血症	free carnitine 22 μ mol/l	エンシュアリキッド	2年6か月	田中慎一郎 ⁴⁶⁾	2000

*自験例, 未発表

症, 先天性高アンモニア血症, 先天性有機酸代謝異常症などを鑑別しなければならない。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ィール分析は鑑別疾患には必須の検査である。

3. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用による欠乏症の報告

医学中央雑誌にて報告されている国内の報告例を集めて表2に示した。小澤の報告によれば⁴¹⁾, 特殊ミルク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。アミノ酸乳(明治エレメンタールフォーミュラなど)は全く乳成分が含まれず, さらにカルニチンが添加されていないので, 長期に使用すればカルニチン欠乏は必発である。

経腸栄養剤は, エレンタール, エレンタールPのタンパク成分はすべてアミノ酸であることから, アミノ酸乳と全く同じことが起きる。エンシュアリキッド[®]もそのカルニチン含有量の低値が知られており, 低カルニチン血症の発症を見た症例の報告がある⁴²⁾。

4. 欠乏症の治療・予防

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, 痙攣などがあるが安全性は高い薬剤である。カルニチンの投与量は原疾患により様々である。単に栄養学的な問題, すなわち特殊ミルク, 経腸栄養剤, 中心静脈栄養施行に関わる問題なら, 欠乏状態を補充するだけなので20~30mg/kg/dayで十分である。カルニチン・ジトランスポーター欠損症では100~200mg/kg/day以上が必要であり, 有機酸血症などでは50~100(200)mg/kg/dayが必要である。私は各種の低フリーカルニチン血症の症例に対してその値が20 μ mol/lを切らないようにカルニチンを投与している。

亜 鉛

1. 栄養学的意義¹³⁾⁴⁷⁾

亜鉛はアルカリフォスファターゼ等300以上の酵素の活性中心であり, 多彩な生理作用を持つ。筋肉に60~65%, 骨に20~30%, 残りの10~15%は肝・腎・脳などで, 前立腺や味覚細胞には濃度が高い。血液の中では, 75~80%が赤血球中, 10~20%が血漿に, 約3%が白血球と血小板にあり, 血清中の濃度は84~159 μ g/dlで, 朝に高い日内変動を示す。腸管での吸収率は平均30%であり, 高齢者, 肝硬変で低下する。またフィチン酸, カルシウムが吸収を阻害する。日本人の食事摂取基準2010年版では, 成人男性の推奨量は12mgである。

2. 欠乏・過剰の症状と診断

1)欠乏症: ヒトの亜鉛欠乏症を最初に報告したのはPrasad⁴⁸⁾で高度の貧血と肝脾腫を認め, 皮膚は荒れて乾燥し, 二次性徴がなく低身長を示した21歳男性を発表した。亜鉛の投与で二次性徴が出現し成長障害が改善した。

また, 亜鉛結合蛋白の欠損による腸管での亜鉛の吸収障害のために起こる常染色体劣性の亜鉛欠乏症として腸性肢端皮膚炎(Acrodermatitis Enteropathica)がある⁴⁹⁾⁵⁰⁾。手, 足, 肘, 膝などの肢端部や眼囲, 口囲, 陰部などの開口部に膿瘍疹様ないし乾癬様皮疹を生じ, 頭髪, まつ毛, 眉毛などの脱毛と下痢を主徴とする幼児の難治性の疾患であるが, 亜鉛大量内服により改善する。

体重あたりの需要量の多い小児は欠乏症が起りやすい。特に未熟児では血清亜鉛値は正常出生児に比べ低値を示す⁵¹⁾⁵²⁾。正常体重出生児においても亜鉛濃度の低い母乳を授乳している母乳栄養児では亜鉛欠乏による重症皮膚炎(図3), 脱毛, 下痢, 体重増加不良など

表3 経腸栄養剤等の亜鉛含有量 (mg/100kcal)

製品	亜鉛含有量
医薬品	
エレンタール	0.6
エレンタールP	0.58
ツインライン	1.03
ラコール	0.64
エンシュアリキッド	1.5
食品	
エレメンタールフォーミュラ	0.71
ミルフィー	0.64
ペプディエット	0.54
ニュー MA-1	0.69
MA-mi	0.67
ノンラクト	0.56
ボンラクトi	0.75
ラクトレス	0.58
リソース	0.86

の症状がみられる。

亜鉛は成長ホルモン(GH)/ソマトメジン系に影響を及ぼし、成長障害を起こす^{53)~55)}。

経腸栄養剤には亜鉛は含まれているが、その含有量は1日あたりの食餌中の摂取基準に比べると量が少ないものが多く、長期間にわたり経腸栄養のみで栄養管理を行う場合には亜鉛欠乏症に十分注意しなければならない。亜鉛を十分量含有するのはエンシュアリキッドで、100Kcalあたり1.5mgの亜鉛が添加されている(表3)。

2) 欠乏症の診断⁵⁶⁾⁵⁷⁾

血清亜鉛濃度の正常範囲は午前採血で80~130 μ g/dl、血清亜鉛濃度60~79 μ g/dlは潜在性欠乏症、59 μ g/dl以下は顕在性の亜鉛欠乏症として亜鉛治療の対象になる。赤血球中亜鉛濃度は血清濃度の比べて約10倍高いことより、溶血で値が高くなるので、注意が必要である。

3) 過剰症：亜鉛自体の毒性は極めて低いが、多量亜鉛の継続的摂取で銅の吸収障害から銅欠乏が起こり、貧血、汎血球減少、鉄欠乏症、吐き気、腎障害、消化管過敏症状などが生じる。日本人の食事摂取基準2010年版での耐容上限量として18歳以上の男性で40~45mg、女性で30~35mgとされている¹³⁾。

3) 欠乏症の治療・予防⁵⁸⁾

現在市販されている医療用の内服亜鉛製剤は胃潰瘍治療剤のカルノシン亜鉛(ポラプレジンク)のみである。1日投与量は1.0gで亜鉛34mgを含む。健康機能食品としては、現在、亜鉛を含む多くのサプリメントが出回っている。

経静脈栄養時は亜鉛欠乏症に十分注意する。反復す

る下痢、肝硬変症、長期の経管栄養、小腸切除後の栄養障害、短腸症候群などでは亜鉛欠乏症を予防するために亜鉛補充療法を行う。

銅

1. 栄養学的意義

銅は生体内に70~100mg含まれ、骨、筋肉にその約50%、その他、肝臓、脳にも高濃度に含まれている。銅は体内において酸素の運搬、電子伝達、酸化還元の触媒などに働く銅酵素(セルロプラスミン、cytochrome C oxidase, Cu/Zn-superoxidase dismutase, Δ 9-desaturase, dopamine β -hydroxylase, lysyl oxidase, tyrosinase)^{59)~61)}の基質として重要である。経口的に摂取された銅の大部分は、主に胃や十二指腸で吸収される。胃切除、小腸切除、胃空腸バイパス術・肥満症手術などの消化管手術後や空腸瘻栄養では銅の吸収障害による銅欠乏症リスクがある^{62)~66)}。また腸管上皮にある銅、亜鉛結合蛋白であるメタロチオネインは食事での亜鉛により誘導され、亜鉛より銅により強く結合する。そして上皮細胞中の遊離の銅と亜鉛のみが門脈系に吸収され、メタロチオネイン-銅複合体は腸管上皮脱落と共に排泄される。すなわち亜鉛の過剰は銅の吸収抑制を招く⁶²⁾⁶⁵⁾⁶⁷⁾。

2. 欠乏・過剰の症状と診断

1) 欠乏症：銅の欠乏は、血液学的異常、骨の異常、神経学的異常(筋緊張低下・精神発達遅滞を含む)の他、皮膚、毛髪の色素減少(赤毛・ちぢれ毛)、消化器症状(嘔吐・下痢)、血管走行異常・脆弱、低体温などを招く⁶⁸⁾⁶⁹⁾。

血液学的異常では貧血と白血球減少症が多くみられ、血小板減少症の頻度は少ない。特徴的な所見は、顆粒球系細胞の成熟障害と、赤芽球系・顆粒球系細胞の空胞形成、マクロファージ・形質細胞の鉄顆粒の存在である⁶²⁾⁶³⁾⁷⁰⁾。その機序として、セルロプラスミン生成低下による鉄輸送障害、cytochrome C oxidase 活性低下によるヘム合成障害、Cu/Zn-superoxidase dismutase 活性低下による血球細胞膜の破壊の関与が考えられている^{61)67)71)~74)}。

骨では骨粗鬆症、くる病様の骨変化を呈する。特徴的骨X線像として、びまん性骨粗鬆症、骨幹端部の杯状陥凹、予備石灰化層の拡大の所見を呈する。lysyl oxidase 欠乏によりコラーゲンの架橋形成が障害されることによる。コラーゲンはミネラル物質以外の骨基質の約96%を構成するが、その架橋形成障害によりミネラル化の障害を生じる⁸²⁾。

神経学的異常は、痙性歩行と著明な感覚失調をとまなうミエロパチーが最も多い。大多数に歩行障害と下

表4 経腸栄養剤等使用時の銅欠乏症の報告

年齢	性別	基礎疾患	銅欠乏の症状	銅欠乏検査所見	使用栄養剤	使用期間	報告者	発表年
6歳	女	新生児仮死・脳性麻痺・小頭症	—	白血球減少 (WBC 2,300/ μ l), 貧血 (RBC 185 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 5.2g/dl, Ht 20.0%), 血清銅・セルロプラスミン低値 (値記載なし), 骨髓: NCC 11.0 \times 10 ⁴ / μ l, 赤芽球系 19.8%, 成熟顆粒球の減少, 細胞質の空胞形成	「経腸人工乳栄養」	1年7か月(?)	竹内 ⁸⁰⁾	1992
4歳	男	新生児仮死・脳性麻痺・精神遅滞・てんかん	発熱, 顔面蒼白, 頻脈, 多呼吸 (肺炎)	顆粒球減少 (WBC 4,300/ μ l, Seg 9%, Stab 1%), 貧血 (RBC 220 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 6.4g/dl, Ht 22.4%), 血清銅低値 (22 μ g/dl), 血清セルロプラスミン低値 (4mg/dl), 骨髓: NCC 99,500/mm ³ , 空胞をもった好中球, 赤芽球系の幼若細胞が増加, ジテロプラストあり, 骨X線: 軽度の骨粗鬆症所見	ベスピオン®	2年7か月	梁井 ⁸¹⁾	1994
11歳	女	神経筋疾患	発熱, 頻拍 (尿路感染症)	好中球減少 (WBC 1,600/ μ l, Seg 2%, Stab 11%), 貧血 (RBC 337 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 10.4g/dl, Ht 33.0%), 血清銅低値 (<5 μ g/dl), 血清セルロプラスミン低値 (6.8mg/dl)	エンリッチー SF®	7か月	加治 (→症例1) ⁷⁸⁾	1996
1歳7か月	男	Waardenburg 症候群・減汗性外胚葉異形成症合併 Hirschsprung 病	下肢痛	貧血 (RBC 387 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 10.9g/dl, Ht 33.5%), 血清銅低値 (13 μ g/dl), 骨X線: 骨膜の肥厚, 成長線の破壊, 骨塩減少, 骨幹端の破壊像 (くる病様)	MCTを含む特殊ミルク S-25-1	7か月(?)	平田 ⁸²⁾	1996
11歳	男	溺水後	—	好中球減少 (WBC 3,000/mm ³ , 好中球 2~5%), 貧血 (Hb 10.2g/dl), 血清銅低値 (\leq 10 μ g/dl), 血清セルロプラスミン低値 (1.6mg/dl)	ハーモニック M®	10か月(?)	中西 ⁸³⁾	1996
12歳	男	胎児性アルコール症候群・精神遅滞・てんかん	—	好中球減少 (WBC 2,240/mm ³ , 好中球 11.1%), 貧血 (RBC 286 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 9.2g/dl, Ht 28.3%), 血清銅低値 (6 μ g/dl), 血清セルロプラスミン低値 (7mg/dl), 尿中銅排泄低値 (4.0 μ g/d), 骨髓: NCC 軽度増加, 顆粒球系の後骨髓球以降の成熟障害, 顆粒細胞・赤芽球系細胞内に空胞あり	ハーモニック M®	12か月	小林 ⁸⁴⁾	1997
6歳	男	脳性麻痺・CHPS	周期性発熱	白血球減少 (値記載なし), 血清銅低値 (15 μ g/dl)	「経腸栄養剤」 (HPN 併用, 外来で脂肪乳剤, 微量元素投与)	3か月以上	日野 ⁸⁵⁾	2002
5歳	女	急性脳症後, 精神発達遅滞	発熱	白血球減少 (値記載なし), 貧血 (値記載なし), 血清銅・セルロプラスミン低値 (値記載なし)	「流動栄養」	不明	今吉 ⁸⁶⁾	2004
3歳	女	化膿性髄膜炎後/皮膚炎 (→亜鉛投与)	発熱, 呼吸障害	好中球減少 (WBC 1,710/ μ l, 好中球 0%), 貧血 (RBC 243 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 7.8g/dl, Ht 24.1%), 血清銅低値 (11 μ g/dl), 骨髓: NCC 52,800/ μ l, 骨髓球系細胞の成熟障害・空胞変性	「半消化態栄養剤」, 硫酸亜鉛	9か月	永春 ⁸⁷⁾	2009
12歳	女	痙攣重積発作後・痙性四肢麻痺状態	—	好中球減少 (WBC 3,700/ μ l, 好中球 659/ μ l), 貧血 (RBC 340 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 10.1g/dl, Ht 31.3%), 血清銅低値 (10 μ g/dl)	濃厚流動食アノム®, 栄養補助食品ブイクレス®	3か月	石井 (→症例2) ⁶⁷⁾	2010

表5 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のセレン欠乏症の報告

年齢	性別	基礎疾患	セレン欠乏の症状	検査所見(血清セレン値)	使用栄養剤	使用期間	報告者	発表年
7~42歳(7名)	不明		心電図異常	6.2μg/dL	成分栄養剤	不明	朴 ⁸⁹⁾	2002
13±4歳(4名)	男1女3	炎症性腸疾患	不明	9.7μg/dL	エレンタール	1年1か月	河本 ⁹⁰⁾	2003
9±1歳(4名)	男1女3	難治性下痢症	不明	9.7μg/dL	エレンタールP	不明	河本 ⁹⁰⁾	2003
5歳	不明	臍帯ヘルニア術後、脊髄髄膜瘤術後、短腸症候群	爪の白色変化、筋力低下	2μg/dl以下	エレンタールP	2年7か月	増本 ⁹¹⁾	2007
6か月	不明	肺低形成、臍帯ヘルニア	体重増加不良、脱毛	低下	成分栄養剤	不明	増本 ⁹²⁾	2007
8か月	不明	両大血管右室起始症	体重増加不良、脱毛	低下	成分栄養剤	不明	増本 ⁹²⁾	2007
2歳	男	脊髄髄膜瘤術後	拡張型心筋症	低下、遊離カルニチン低下	経管栄養	不明	米田 ⁴⁵⁾	2008
2歳10か月	男	食道閉鎖、動脈管開存術後	顔面浮腫、不機嫌、心不全	2μg/dl以下	成分栄養剤	2年4か月	健部 ⁹³⁾	2008
6か月	男	ミルクアレルギー疑い	心拡大、心機能低下(FS:14%)	2μg/dl以下	エレメンタールフォーミュラ	約5か月	古川 ⁹⁴⁾	2009

表6 経腸栄養剤等使用によるヨウ素欠乏症の報告

年齢	性別	基礎疾患	ヨウ素欠乏症状	ヨウ素欠乏検査所見	使用栄養剤名	使用期間	報告者	発表年
9歳	女	重症心身障害児	甲状腺腫	TSH 14IU/ml, T ₃ 1.4 g/dL, T ₄ 1.4 g/dL 血清総ヨード 2.3μg/dL 尿総ヨード 2.8μg/dL, 甲状腺自己抗体陰性	クリニミール	11か月	山内 ⁹⁵⁾	1991
4歳	女	Pompe病	甲状腺腫	TSH 73μU/ml, T ₄ 1.4μg/dL, T ₃ 正常	クリニミール	8か月	山内 ⁹⁵⁾	1991
不明(2名)	不明	NICU管理児	1例で甲状腺腫	fT ₃ 正常, fT ₄ 低下	ラコール	6年	伊藤 ⁹⁶⁾	2008
13歳	女	重症心身障害児	記載なし	fT ₃ 1.9pg/ml; fT ₄ 0.57ng/ml 甲状腺自己抗体陰性	不明(記載なし)	不明	後藤 ⁹⁷⁾	2008
14歳	男	重症心身障害児	記載なし	fT ₃ 3.5pg/ml; fT ₄ 0.31ng/ml 甲状腺自己抗体陰性	不明(記載なし)	不明	後藤 ⁹⁷⁾	2008
8歳	女	脳炎後	甲状腺腫	fT ₄ 低値, TSH 高値, 尿中ヨード感度以下	エンシュアリキッド	6か月	森 ⁹⁸⁾	2008
4歳	女	重症心身障害児	甲状腺腫	TSH 126.9μIU/ml, fT ₃ 2.4pg/ml; fT ₄ 0.2ng/ml 血清総ヨード 1.4μg/dL 尿総ヨード 2.8μg/dL, 甲状腺自己抗体陰性	エンシュアリキッド	10か月	Shiga ⁹⁹⁾	2011

肢筋力低下、感覚異常があり、ほとんどの患者は、脊髄後索障害による強い感覚失調による歩行障害を始めに生じる。末梢神経障害もしばしば認められる^{62)64)~66)}。

2) 欠乏症の診断：銅欠乏症の臨床症状、および血清銅値とセルロプラスミン値の低下により診断する。銅欠乏症の目安は、血清銅が新生児期は40μg/dl、乳児期

後期以降は70μg/dl以下、セルロプラスミンは15mg/dl以下とされる⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁷⁵⁾。

3) 銅過剰症：症状として肝障害が一般的に知られている。過剰症の報告は血液透析時の報告が多く、溶血、アシドーシス、メトヘモグロビン血症、低血糖、嘔吐、心窩部痛、下痢、頭痛などがみられる⁶⁹⁾⁷⁶⁾。銅拮

表7 経腸栄養剤等のヨウ素含有量

	商品名	ヨウ素含有量 ($\mu\text{g}/100\text{kcal}$)
医薬品	ラコール	1.6
	エンシュア・リキッド	1.6
	ツインライン	1.5
	ハーモニック-M	3.4
	クリニミール	4.4
	エレンタール	5.1
	エレンタールP	7.9
	ハーモニック-F	6.2
	エンテルード	13.5
食品	CZ-Hi	2.8
	MA-7	1.0
	F2 α	3.3
	リカバリーミニ	3.7
	サネット-N3	3.1
	レナケンプロ 1.0	3.7
	メイバランス 200	2.5
	インスロー	3.7
	フィブレン YH	5.6
	オカノス C	7.7
	テルミール	7.7
	インカール 2K	8.0
	ライフロン	11.7

日本人の食事摂取基準 2010年版では成人男性の推奨量は $130\mu\text{g}$

泄は主として胆汁を介して行われるため、胆汁排泄障害を有する患者では、過剰症への注意が必要である⁷⁾。

3. 経腸栄養剤使用による欠乏症の報告

経腸栄養での銅欠乏症における日本人小児の症例報告は過去20年間で10数件足らずである(原著・抄録を含む:表4)が、実際にはさらに多くの症例が存在すると予想される。典型的な2症例をあげる。

症例1: 11歳女児⁷⁸⁾

11歳2か月時、頑固な便秘のため、経管栄養剤エンシュアリキッド[®]から食物繊維を含む経管栄養剤エンリッチ-SF[®](600ml/日)へ変更した。11歳9か月時、好中球減少、貧血、低銅血症を認めた。硫酸銅水溶液(銅濃度0.1mg/ml)により銅として2.1mg/日(90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)を分3で経管投与し、3週間後には正常化した。本症例では、銅摂取量約26 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ から約2.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ へと減少したために銅欠乏症を引き起こしたと考えられた。

症例2: 12歳女児⁶⁷⁾

経腸栄養剤エンテルード[®]の腸瘻からの投与を行っていたが、るい瘦、褥瘡で入院時、貧血、低アルブミン血症、低亜鉛血症(血清亜鉛38 $\mu\text{g}/\text{dl}$)を認めた(血清銅126 $\mu\text{g}/\text{dl}$)。栄養状態改善と微量元素補充の目的で濃厚流動食アノム[®]と栄養補助食品ブイクレス[®]投与に変更した。投与3か月後、低アルブミン血症、低亜鉛血症はほぼ回復したが、貧血、好中球減少、低銅血症(血清銅10 $\mu\text{g}/\text{dl}$)を認めた。本症例では、当初のエンテルード[®](亜鉛4.1mg/日、銅0.5mg/日)から、アノム[®]とブイクレス[®](亜鉛29.2mg/日、銅1.9mg/日:亜鉛と銅の投与比率15:1)に変更後でも、銅投与量は十分と考えられたが、亜鉛は成人の耐容上限量に近い投与量であった¹³⁾。すなわち、十分な銅投与下でも過剰な亜鉛投与により銅吸収の拮抗阻害による銅欠乏をきたす場合があることを示唆する。

4. 欠乏症の治療・予防

銅欠乏症の対応としては銅補充療法を行う。主に硫酸銅($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)の経口投与が行われる。銅として400~600 $\mu\text{g}/\text{日}$ (硫酸銅として2~3mg/日)⁶⁰⁾⁷⁹⁾、あるいは100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ⁵⁹⁾を治療の目安とする。但し、栄養吸収障害や空腸瘻栄養による銅欠乏症に対しては、経静脈的な銅補充が必要になる。また亜鉛過剰による銅欠乏症では、通常亜鉛の摂取を中止あるいは減少させることで改善することが多いが、亜鉛の排除が遅い場合は一時的に、初期に銅の経静脈投与を行う必要がある場合もある⁶²⁾。

銅欠乏症の予防としては、常に銅摂取量の不足に配慮することが最も重要である。特に栄養吸収障害や空腸瘻栄養、および亜鉛過剰摂取の可能性がある場合などを含め、必要に応じ、定期的な血液検査を行うべきであると考えられる。

セレン

1. 栄養学的意義

セレンは必須微量元素であり、セレンたんぱく質には抗酸化作用のあるグルタチオンペルオキシダーゼ、甲状腺ホルモンである T_4 を T_3 に変換させるヨードチロニン脱ヨウ素酵素などがある。セレンの腸管での吸収率は12~88%と幅があり摂取量が少ないと吸収率が上がる。成人男性の1日推奨量は30 μg であり、許容上限量は30~49歳男性で300 μg である。セレンは魚介類、肉類、穀物、卵などに含まれており、通常の食生活をしている日本人では欠乏や過剰をきたすことはない¹³⁾。

2. 欠乏・過剰の症状と診断

1) 欠乏症: セレン欠乏症状として、爪の白色変化

表 8 経腸栄養での下痢の原因と対策

原因	対策	備考
高浸透圧栄養剤	標準濃度の 1/3 程度から開始して徐々に濃度をアップ	例：エレンタール P® (味の素ファルマ；630mOsm/l)，ツインライン® (大塚製薬；470mOsm/l)
急速投与	高浸透圧性栄養剤を経管チューブを介して投与する場合は 100ml/時間以下の速さで注入する	患児の体重により適宜調節
消化不良	・内服用複合電解質を少量ずつ経管チューブを通じて投与	処方例：ソリタ T 配合顆粒® (味の素ファルマ)
	・経腸栄養剤開始 1 週間前から、グルタミン・ファイバー・オリゴ糖配合剤開始	処方例：GFO® (大塚製薬)
	・蛋白質消化吸収不全にはジペプチド，トリペプチドを含む栄養剤使用	処方例：ペプチーノ® (テルモ)
吸収不良	・なるべく経腸栄養への変更や併用	
	・内服用複合電解質，グルタミン・ファイバー・オリゴ糖配合剤併用	処方例は上述を参考
	・長期下痢症例では，乳糖除去栄養剤	ペプチーノ® (テルモ)，MA-7® (クリニコ) は乳糖含むので注意
腸内細菌の攪乱	ビフィズス菌や乳酸菌の生菌製剤併用	処方例：ビオラチス® (ヤクルト)
食物アレルギー	牛乳蛋白，大豆蛋白アレルギー児には各々の蛋白の除去栄養剤使用	エンシュア・リキッド® (アボット)，ラコール® (大塚製薬) はカゼイン，大豆蛋白を含む
低アルブミン血症	原疾患の治療と共に十分なエネルギーと蛋白質を補給	
栄養剤の細菌汚染	・投与ルートや操作法の清潔管理	
	・栄養剤を投与容器に移し替えて投与する場合は 8 時間以上 (夏季は 6 時間以上) 室内に放置しない	
	・全ての使用容器は 24 時間毎に交換	
	・同じ容器での栄養剤の追加は避ける	
	・粉末状の栄養剤の調製は 6 時間以上室内に放置しない	

(図 4)，不整脈，下肢の筋肉痛，心肥大，心筋症，易がん性，易感染性が報告されている。易がん性や易感染性はセレン欠乏によりグルタチオンペルオキシダーゼが低下し，酸化ストレスが亢進することによると考えられている。わが国では，完全静脈栄養やセレン含有が少ない経腸栄養剤の長期使用によりセレン欠乏が報告されている。

2) 診断：血清または血漿セレン値で行う。成人血清セレン値の基準は 110~130µg/l で，乳幼児は成人に比べてやや低い(平均値，乳児 77µg/l，幼児 93µg/l)⁸⁸⁾。基準以下であれば欠乏と診断できる。

3) 過剰症：慢性中毒として高頻度の症状は，毛髪と爪の脆弱化・脱落で，その他の症状として胃腸障害，皮疹，呼気ニンニク臭，疲労，過敏，神経系の異常がみられる。急性中毒症状としては，重度の胃腸症状，神経障害，呼吸不全，心筋梗塞，腎不全などが報告されており，セレンは毒性が強い¹³⁾。セレンを補充する場

合に，過剰投与にならないように留意すべきである。

3. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用による欠乏症の報告

わが国での欠乏症例の報告を表 5 に示す^{45)89)~94)}。症状は様々で，体重増加不良，脱毛，心電図異常，心疾患，爪の変化が主な症状である。セレンを補充することにより，これら症状が改善したと報告されている。

4. 欠乏症の治療・予防

セレン欠乏を予防するにはセレンを含む経腸栄養剤を用いる。セレンを含まない経腸栄養剤を使用せざるを得ないときは，セレンを補充する。補充法として，セレンを 20µg/100ml 含有するテゾン (1 パック 125 ml) を用いる。またはセレン内服液を用いる。セレン内服液は市販されていないため，各施設で作成する必要がある。作成方法は亜セレン酸ナトリウム (和光純薬工業(株)，特級試薬) を 1ml 当たり 100µg になるように蒸留水に溶解させ，0.45µm の医療用マイレスク

表9 経腸栄養での代謝性合併症

種類	原因	予防・治療
脱水	水分必要量増加 消化管液喪失	水分補充 水分出納チェック
水分過剰	急速な栄養剤投与 水分過剰投与	投与速度の調節 水分出納チェック
高血糖	インスリンの相対的欠乏 代謝性ストレス 糖尿病	投与速度の調節, 低糖栄養剤の選択 血糖値モニタリング インスリン投与
高ナトリウム血症	水分摂取不足・過剰喪失	水分・電解質モニタリング, 投与水分量調節
低ナトリウム血症	水分過剰投与 SIADH 下痢, 嘔吐による対外喪失 低ナトリウム栄養剤の長期投与	水分・電解質モニタリング 投与水分量制限 利尿薬 ナトリウム補充
低リン血症	低栄養管者への急激な栄養投与 インスリン治療	血中レベルモニター 栄養再開前にリン補充
高炭酸ガス血症	呼吸機能障害・CO ₂ 貯留患者への炭水化物の過剰投与	低炭水化物・高脂肪栄養剤の選択
低カリウム血症	低栄養管者への急激な栄養投与	血中レベルモニター, カリウムの補充
高カリウム血症	カリウムの過剰投与, 排泄低下	血中レベルモニター, カリウムの制限

(日本ミリポア(株))で濾過後, 121℃, 20分間の高圧蒸気滅菌を行い, 10mlのセレン内服液とする。2~5 μg/kg/日を経口投与または静脈投与する。

ヨウ素

1. 栄養学的意義

臨床では一般にヨードと言われているが, 科学的にはヨウ素という。ヨウ素は海藻類・海産魚類に多く含まれている。「日本人の食事摂取基準 2010年版」では成人での推奨量は130μg/日である¹³⁾。消化管での吸収率はほぼ100%で, 体内のヨウ素の70~80%は甲状腺に存在し, 甲状腺ホルモンの成分となり, 代謝されたヨウ素は尿から排泄される。甲状腺ホルモンであるチロキシン(T₄)は1分子中にヨウ素を4個持ち, トリヨードサイロニン(T₃)は1分子中にヨウ素を3個持ったものである。

世界的にみると, 大陸内部や海産物を摂取しない国ではヨウ素摂取不足によるヨウ素欠乏が大きな問題で, 食塩にヨウ素酸塩を添加してヨウ素欠乏を予防している。しかし, わが国では一般にヨウ素欠乏が問題になることはない。わが国でのヨウ素欠乏はヨウ素含有量が著しく少ない経腸栄養剤を長期に使用した例で報告されている^{95)~99)}。

2. 欠乏・過剰の症状と診断

1) 欠乏症・過剰症: ヨウ素は欠乏・過剰ともに, 甲状腺機能低下(血清T₃, T₄低下, TSH上昇)および甲

状腺腫が見られる。欠乏では, ヨウ素摂取率は上昇する。わが国では, 妊婦のヨウ素過剰摂取で, 新生児一過性TSH高値が問題になっている¹⁰⁰⁾。

2) 欠乏症の診断: ヨウ素欠乏の診断は血清または尿中ヨウ素低値で可能であるが, 現在, わが国では尿中ヨウ素(ヨード)のみが測定可能である。成人での基準値は, 血清総ヨード値は4~9μg/dl, 尿中総ヨウ素値は21.4±1.9μg/dlとされている。小児の基準値は検討されていないが, 成人と大きく変わることはないと思われる。

3. 経腸栄養剤使用による欠乏症の報告

表6に論文として報告された症例を示す。伊藤らの報告では, 9例の長期経腸栄養施行例で甲状腺機能を調べ, ラコールを使用していた5例中2例に甲状腺機能低下を認め, ヨウ素補充で甲状腺機能は正常化した⁹⁵⁾。また, 後藤らは, 経腸栄養剤を3年以上使用している7例の脳性まひ患者で甲状腺機能を調べ, そのうち2名で血清甲状腺ホルモン値の低下を報告している⁹⁷⁾。これらの報告から, 経腸栄養剤使用によるヨウ素欠乏は決して稀ではなく, 甲状腺機能を調べていないために見逃している例があると思われる。

4. 欠乏症の治療・予防

欠乏が見られた場合は, ヨウ素を含有する経腸栄養剤に変更する。予防には, ヨウ素を殆ど含まない経腸栄養剤(表7)⁹⁹⁾を単独で長期に使用しないことである。

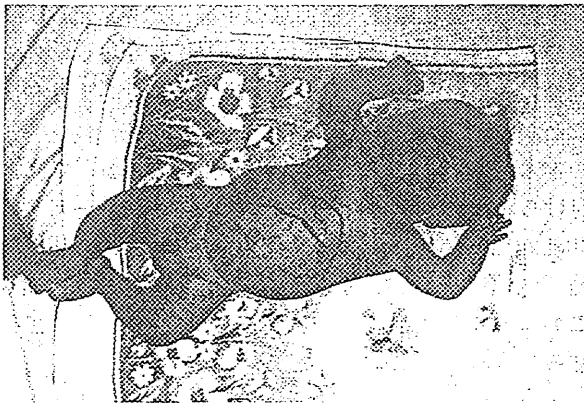


図2 特殊ミルク使用によるビオチン欠乏症乳児。皮膚はアトピー性皮膚炎様で、口唇の亀裂および眼球結膜の充血が見られた。著明な肝臓の腫大も認められた。

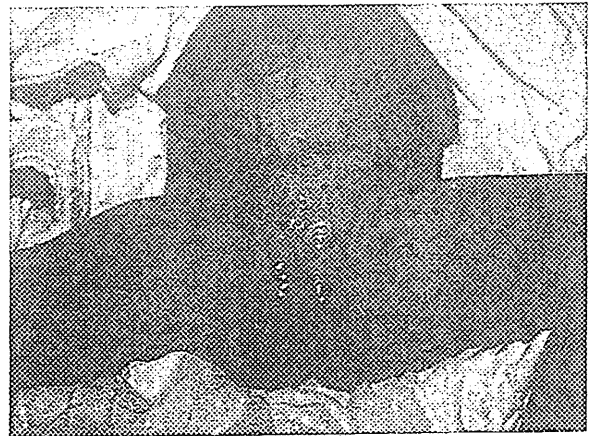
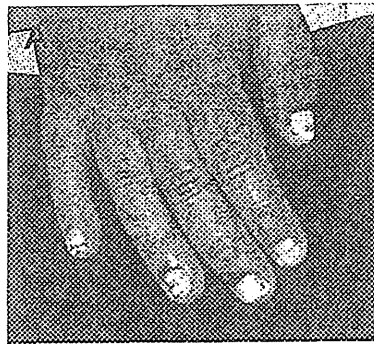
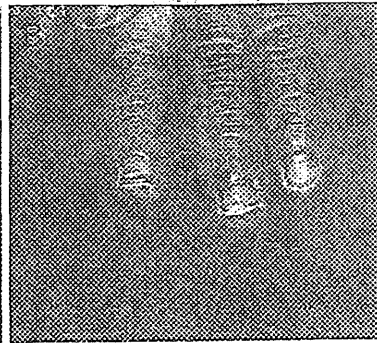


図3 亜鉛欠乏症乳児の皮膚炎。Candida感染を合併している。



セレン投与前



セレン投与後

図4 経腸成分栄養剤使用によるセレン欠乏の爪変化。セレン欠乏により白色変性がみられたが、セレン補充により改善した。(増本⁹⁾より引用。掲載許可)

合併症

経腸・経管栄養は、意識障害、嚥下困難などの小児に適切な栄養を与える上で、経静脈栄養に比べると「消化管を使う」という大きな意義を持ち、生理的で合併症の少ない経済的な栄養療法が実現できる。しかしながら、特に長期使用例において様々な問題点が認識され、十分な配慮のもとでの施行が求められている。以下にその問題点を投与ルートに起因する合併症、消化管合併症、代謝性合併症の各項目に分けて、それぞれに関わるピットホールを述べる。

1. 投与ルートに起因する合併症

1) 誤嚥性肺炎

①胃内容の停滞、消化管蠕動の低下、胃食道逆流
胃腸管の蠕動の事情に係わらない強制栄養では、栄養剤が逆流することによる誤嚥性肺炎の可能性が高くなる。対策として、胃内残渣量によって常に一定の栄

養剤が胃内に収まるように注入する差額注入法や、幽門後栄養を考慮する必要がある。

②経鼻栄養チューブの留置によるもの

チューブをつたって胃内容物が咽頭部へ逆流するほか、チューブが喉頭蓋上を斜走して喉頭蓋の動きを障害すると、喉頭の閉鎖が障害され、「誤嚥」が ocorrência やすい¹⁰⁾。予防策としては、口腔内の定期的な清潔管理、経鼻チューブの挿入の工夫(チューブを挿入するとき、挿入した鼻腔の反対側に首を回旋させると、喉頭部でチューブが喉頭蓋上を斜走しないなど)、経鼻胃管から胃瘻・空腸瘻への投与ルートの変更があげられる。

2) ダンピング症候群

幽門後栄養において高浸透圧の栄養剤を急速に注入すると、ダンピング症候群が出現することがよく知られている。予防策として、栄養剤をなるべく低浸透圧のものに変更するか、注入速度を遅くする(成人では100ml/時間が目安)。

2. 消化管合併症

1) 下痢

下痢は、経腸栄養で最も頻度の高い合併症である。その原因と対策を表8にまとめた。

2) 腹痛、腹部膨満

消化・吸収不良に伴うもの、低温栄養剤の急速注入、ボラス投与などによるものが多い。前者は前述の消化吸収不良の項を参考にし、後二者に対しては室温の栄養剤の注入速度を調節することにより避けることができる。

3) 便秘

上記の消化管蠕動運動低下を来す原因検索と共に、投与水分量、食物繊維量にも留意する。食物繊維の製剤としてアップルファイバー®(ジャネフ)がよく利用される。

3. 代謝性合併症

経管栄養患者では、経腸栄養開始時に様々な代謝性合併症が起こることが知られている。

1) 糖・水・電解質による代謝性合併症

表9^{102)~104)}にその種類、原因、予防、治療について挙げる。

2) Refeeding 症候群

慢性的な栄養不良状態にある患者に対し、急速に栄養(特に炭水化物)を補給することにより、低血糖、低リン、マグネシウム、カリウム血症を特徴とする様々な異常が発生し、時に死に至る重篤な症候群である。予防は、急速に大量のエネルギーを投与しないことに尽き、血糖値、電解質の定期的モニタリングが重要である¹⁰⁵⁾。

おわりに

本論文に記載したように特殊ミルクや経腸栄養剤には栄養素が適切に含有されていないものがある。本論文では明らかな欠乏症の報告をまとめた。成分栄養剤には、セレンやヨウ素が殆ど含まれていないものが多い。アミノ酸乳にはビオチンとカルニチンが殆ど含まれていない。また、他の栄養素の欠乏や過剰が生じる可能性もある。したがって、特殊ミルクや経腸栄養剤を安易には使用しないことである。使用する場合は、製剤の選択には十分考慮することが大切であり、合併症についても十分な知識が必要である。また、これらの製剤を単独で長期に使用せざるをえない場合は、含有量が少ない栄養素の適切な補充が必要である。はじめに述べたように、食品としての経腸栄養剤は改良され、微量栄養素も適切に含有しているものが多い。最近では小児に適した経腸栄養剤(アイソカル・ジュニア等)も市販されている。

患児の栄養状態は、原疾患の予後や患児のQOLに影響し、極めて大切である。それぞれの特殊ミルクや経腸栄養剤の長所と短所を理解して、適切に使用することが望まれる。

本来、乳児用ミルクはすべて母乳代替品として位置付けられて、諸外国のように「FAO/WHO コーデックス乳幼児用調製乳および乳児用特殊医療用調製乳規格」¹⁰⁶⁾に準ずる改良がなされるべきである。近い将来、このような欠乏症の報告は過去の事例になることを願っている。

謝辞 本論文は、日本小児栄養消化器肝臓学会栄養委員会が中心となって纏めた。本論文を校正するに当たり協力していただいた望月大史先生(帝京大学小児科)に感謝申し上げます。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項には当てはまりません。

文 献

- 1) 清水俊明, 経静脈栄養. 大関武彦, 古川 漸, 横田俊一郎編. 今日の小児治療指針. 第14版. 東京: 医学書院, 2006: 69-71.
- 2) Jeppesen PB, Høy CE, Mortensen PB. Essential fatty acid deficiency in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 126-133.
- 3) Bjerve KS. n-3 fatty acid deficiency in man. *J Intern Med Suppl* 1989; 731: 171-175.
- 4) Makrides M, Neumann M, Simmer K, et al. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet* 1995; 345: 1463-1468.
- 5) Carlson SE, Werkman SH, Peeples JM, et al. Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 1073-1077.
- 6) 清水俊明, 大塚宜一, 山城雄一郎. ω-3系脂肪酸の小児科臨床への応用. *小児診療* 1993; 56: 2353-2360.
- 7) Dodge JA, Yassa JG. Essential fatty acid deficiency after prolonged treatment with elemental diet. *Lancet* 1980; 2: 1256-1257.
- 8) Pettei MJ, Daftary S, 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: 1217-1221.
- 9) Postuma R, Pease PW, Watts R, et al. Essential fatty acid deficiency in infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 393-398.
- 10) Lee EJ, Simmer K, Gibson RA. Essential fatty acid deficiency in parenterally fed preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 51-55.
- 11) 児玉浩子. 必須脂肪酸欠乏症. 大関武彦, 他編. 今日の小児治療指針. 第14版. 東京: 医学書院,

- 2006 : 209.
- 12) 渡邊敏明. ビオチン. ビタミン学会編. ビタミン総合事典. 東京 : 朝倉書店, 2010 : 355—390.
 - 13) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準—厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書: 2010年版. 東京 : 第一出版, 2010. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html>.
 - 14) Fukui T, Iinuma K, Oizumi J, et al. Agar-plate method using *Lactobacillus plantarum* for biotin determination in serum and urine. *J Nutr Sci Vitaminol* 1884 ; 40 : 491—498.
 - 15) 北川照男. 特殊ミルク改良開発部会. 人工栄養児におけるビオチン摂取量に関する研究. 特殊ミルク情報 1998 ; 34 : 39—48.
 - 16) 鈴木洋一. 食物アレルギーの乳幼児へのアミノ酸調整粉末投与の際はビオチンの補充を. アレルギー 2010 ; 59 : 1587—1588.
 - 17) 徳光亜矢, 三浦優利香, 大野和代, 他. 経腸栄養剤使用中の重症心身障害児・者における血中・尿中ビオチン濃度及び尿中3-ヒドロキシソ吉草酸排泄量. 日誌誌 2003 ; 107 : 657—663.
 - 18) 東 明正, 松田一郎, 松倉 誠, 他. 重複障害児(者)にみられたビオチン欠乏症. 厚生省 精神・神経疾患研究委託費, 重度重複障害児の疫学及び長期予後に関する研究, 平成2年度研究報告書. 1991 : 175—177.
 - 19) 阿部博紀, 金沢正樹, 大竹 明, 他. アミノ酸調整粉末 (605z) によると思われるビオチン欠乏症の1例. 日先天代謝異常会誌 1991 ; 7 : 172.
 - 20) Higuchi R, Noda E, Koyama Y, et al. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula and hypoallergenic rice. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 872—874.
 - 21) 樋口隆造, 水越真里, 小山佳紀, 他. アミノ酸調整粉末によるビオチン欠乏症の2例. 日誌誌 1996 ; 100 : 1908—1912.
 - 22) 高野祐子, 梅林典子, 廣瀬伸一, 他. 特殊調製乳 (S22) による栄養中にビオチン欠乏症を呈したメチルマロン酸血症の乳児例. 日先天代謝異常会誌 1998 ; 14 : 218.
 - 23) 村田美由紀, 田中朋子, 石原由理, 他. ビオチン欠乏が原因と考えられた3-メチルクロトニルグリシン尿症の1乳児例. 小児科臨床 1998 ; 51 : 449—453.
 - 24) 細谷まち子, 荒川泰子, 牛久英雄, 他. エレメンタルフォーミュラを使用中にビオチン欠乏をきたした2症例. 日小児栄消肝会誌 2002 ; 16 : 54.
 - 25) Fujimoto W, Inaoki M, Fukui T. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. *J Dermatol* 2005 ; 32 : 256—261.
 - 26) 河場康郎, 小西恭子, 岡田晋一, 他. ビオチンを含有しないアミノ酸調整ミルク哺育により高乳酸・ピルビン酸血症を呈した1例. 小児科臨床 2005 ; 58 : 385—390.
 - 27) 藤戸敬士, 野田恭代, 丸尾良浩, 他. アミノ酸ミルクの使用によりセレン, ビオチン欠乏症が疑われた1例. 日小児アレルギー会誌 2005 ; 14 : 694.
 - 28) 西原修美. ビオチンの臨床. *Modern Physician* 2007 ; 27 : 1237—1241.
 - 29) 真々田容子, 村田敬寛, 谷口歩美, 他. 牛乳蛋白アレルギー児に発症したアミノ酸調整粉末哺育によるビオチン欠乏症. アレルギー 2008 ; 57 : 552—557.
 - 30) 阿部清美, 吉井啓介, 綾部匡之, 他. アレルギー疾患用ミルクの長期使用により, ビオチン欠乏に至った1例. 日誌誌 2008 ; 112 : 320.
 - 31) 西田豊, 牛久英雄, 蓮見純平, 他. MCT605ミルクによるビオチン欠乏症の1例. 日誌誌 2008 ; 112 : 588.
 - 32) 虫本雄一, 長谷川有紀, 遠藤 充, 他. ビオチン欠乏症による2次性ジカルボキシルカルボキシラゼ欠損症7例の検討. 日誌誌 2008 ; 112 : 225.
 - 33) 虫本雄一, 竹谷 健, 小林弘典, 他. アレルギー特殊ミルクのビオチン欠乏による難治性湿疹8例の検討. 日小児アレルギー会誌 2008 ; 22 : 66.
 - 34) 加瀬貴美, 森川玲子, 村本文男, 他. ミルクアレルギーの除去ミルク単独哺育によるビオチン欠乏症の1例. 臨床皮 2009 ; 63 : 716—719.
 - 35) 後藤美奈, 大畑亮介, 伊藤恵子, 他. アミノ酸調整粉末の単独哺育中に生じた後天性ビオチン欠乏症の1例. 臨床皮 2009 ; 63 : 565—569.
 - 36) 安田真里, 佐野ちひろ, 清澤秀輔, 他. ミルクアレルギー超低出生体重児に対する治療用ミルクによる養育中に生じたビオチン欠乏症の1例. 日未熟児新生児会誌 2009 ; 21 : 630.
 - 37) 寺林和也, 藤本徳毅, 藤井紀和, 他. ビオチン欠乏症の双子例. 皮膚の科 2009 ; 8 : 571.
 - 38) 本間 仁, 盆野元紀, 井戸正流. 加水分解乳による完全人工乳栄養中でのビオチン欠乏症を発症した1乳児例. 日誌誌 2010 ; 114 : 344.
 - 39) 洲崎玲子, 眞海芳史, 大関正彦, 他. ミルクアレルギー除去ミルク哺育中に生じたビオチン欠乏症の1例. 日皮会誌 2010 ; 120 : 707.
 - 40) 秋庭真理子, 高増哲也, 藤野 歩, 他. アミノ酸調整乳で哺乳されたビオチン欠乏症と考えられた1乳児例. 日小児難治喘息・アレルギー会誌 2010 ; 8 : 73.
 - 41) 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. 日小児栄消肝会誌 2005 ; 19 : 50—56.
 - 42) 後藤敦子, 石田 明, 新井浩和, 他. MCTミルクによりジカルボキシル酸尿症, カルニチン欠乏症をきたした超未熟児例. 日新生児会誌 1992 ; 28 : 710.
 - 43) 高柳正樹, 沖本由理, 角田治美. わが国で見られるビタミン欠乏症の原因と対応. 小児内科 2009 ; 41 : 1289—1292.
 - 44) 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たした先天性ミオパチーの1例. 日誌誌 2009 ; 113 : 349.
 - 45) 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1例. 小児循環器会誌 2008 ; 24 : 417.
 - 46) 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. *Lipid* 2000 ; 11 : 73—78.
 - 47) 宮田 学. 亜鉛欠乏症の臨床. 京都 : 金芳堂, 2009.
 - 48) Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of

- iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961 ; 31 : 532—546.
- 49) Danbolt N, Closs K. Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol* 1942 ; 23 : 127.
- 50) Neldner KH, Hambidge KM. Zinc therapy of acrodermatitis enteropathica. *New Eng J Med* 1975 ; 292 : 879—882.
- 51) 東 明正, 松田一郎. 未熟児と微量元素. *小児医* 1992 ; 25 : 299—313.
- 52) Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, et al. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998 ; 17 : 388.
- 53) MacDonald RS. Regulation of Growth and Insulin Growth Factor System. In : Houston MS, et al, ed. *IGF and Nutrition in Health and Disease*. New Jersey : Humana Press, 2005 : 107—120.
- 54) Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, et al. Mild to moderate zinc deficiency in short children : effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 65—69.
- 55) Sur D, Gupta DN, Mondal SK, et al. Impact of zinc supplementation on diarrheal morbidity and growth pattern of low birth weight infants in Kolkata, India : a randomized, double-blind, placebo-controlled, community-based study. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 1327—1332.
- 56) 宮田 學. 血中亜鉛測定の意義. *医のあゆみ* 2008 ; 225 : 1273—1274.
- 57) 富田 寛. 日本人の血清亜鉛値の基準値についての提言. *Biomed Res Trace Elements* 2008 ; 19 : 22—24.
- 58) 岡田 正. 微量元素欠乏症の臨床—特に診断と治療—. *Biomed Res Trace Elements* 1996 ; 7 : 1—7.
- 59) 横田俊一郎. 微量元素欠乏. *小児内科* 2006 ; 38 : 106—107.
- 60) 瀧田誠司. 小児とミネラル. 微量元素. 鈴木継美, 和田 攻編. *ミネラル・微量元素の栄養学*. 東京 : 第一出版, 1994 : 157—168.
- 61) 明神和紀, 堤 寛. 銅代謝と銅欠乏性貧血. *医のあゆみ* 2001 ; 197 : 164—166.
- 62) 河合勇一, 谷 大輔, 藤原靖之, 他. 濃厚流動食と銅欠乏症. *臨床栄養* 2009 ; 114 : 676—680.
- 63) Huff JD, Keung Y-K, Thakuri M, et al. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol* 2007 ; 82 : 625—630.
- 64) 三木浩和, 桑山泰治, 原 朋子, 他. 汎血球減少症, 徐脈, 神経症状を呈した銅欠乏症. *臨床血液* 2007 ; 48 : 212—216.
- 65) Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc* 2006 ; 81 : 1371—1384.
- 66) Cehn CC, Takeshima F, Miyazaki T, et al. Clinicopathological analysis of hematological disorders in tube-fed patients with copper deficiency. *Intern Med* 2007 ; 46 : 839—844.
- 67) 石井信二, 田中芳明, 浅桐公男, 他. 経腸栄養管理中に銅欠乏による好中球減少症および貧血を認めた1例. *日臨栄会誌* 2010 ; 31 : 90—93.
- 68) 東 明正, 中川夕美. 微量元素の必要性と食事. *小児科臨床* 2004 ; 57 : 2663—2668.
- 69) 児玉浩子, 藤澤千恵, 顧 艶紅, 他. 微量元素 : 亜鉛, 銅, セレン, ヨード, マンガン. *小児内科* 2005 ; 37 : 248—249.
- 70) Halfdanarson TR, Kumar N, Li C-Y, et al. Hematological manifestation of copper deficiency : a retrospective review. *Eur J Haematol* 2008 ; 80 : 523—531.
- 71) 反頭智子, 青柳閣郎, 相原正男, 他. 経腸ろう栄養による銅欠乏性好中球減少症の1例—経腸管栄養患者との比較検討—. *日重症心身障害会誌* 2009 ; 34 : 443—446.
- 72) Osaki S, Johnson D, Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem* 1966 ; 241 : 2746—2751.
- 73) Williams DM. Copper deficiency in humans. *Semin Hematol* 1983 ; 20 : 118—128.
- 74) Hirase N, Abe Y, Sadamura S, et al. Anemia and neutropenia in a case of copper deficiency : Role of copper in normal hematopoiesis. *Acta Haematol* 1992 ; 87 : 195—197.
- 75) 西 美和. 銅(Cu). *日本臨床* 1995 ; 55 : 815—818.
- 76) 高木洋治, 山東勤弥, 李 鐘甲, 他. 栄養療法(経腸栄養, 静脈栄養)とミネラル・微量元素. 鈴木継美, 和田 攻編. *ミネラル・微量元素の栄養学*. 東京 : 第一出版, 1994 : 135—156.
- 77) 高木洋治, 岡田 正. 経静脈・経腸栄養法と微量元素異常の臨床. *治療* 2008 ; 88 : 1975—1981.
- 78) 加治正行, 後藤幹生, 増田裕行, 他. 経管栄養剤の長期投与中に銅欠乏をきたした1例. *小児科診療* 1996 ; 59 : 431—434.
- 79) 川上 清. 栄養性貧血. *小児科診療* 2005 ; 7 : 1179—1185.
- 80) 竹内 誠, 吉本静雄, 多田敦彦, 他. 銅欠乏により貧血及び白血球減少をきたした2症例. *Int J Hematol* 1992 ; 56 : 61.
- 81) 梁井信司, 檜崎 修, 花井敏男. 長期在宅経管栄養中に銅欠乏による重篤な顆粒球減少症, 貧血, 肺炎を呈した1例. *小児科* 1994 ; 35 : 399—402.
- 82) 平田彰業, 今泉了彦, 松本正智, 他. Waardenburg症候群, 減汗性外胚葉異形成症合併 Hirschsprung 病の長期静脈栄養管理中, 低銅血症, 骨変化をきたした1例. *小児外科* 1996 ; 28 : 1217—1222.
- 83) 中西和雄, 鳴岡由美, 萬家俊博, 他. 長期経腸栄養による銅欠乏症の1例. *臨麻* 1996 ; 20 : 1535—1536.
- 84) 小林恵子, 山内秀雄, 平野 悟, 他. 重症心身障害児・者の長期経管栄養に伴う銅欠乏について—経管栄養剤間での比較を通して—. *日児誌* 1997 ; 101 : 72—79.
- 85) 日野昌雄, 大塩猛人, 檜 友也, 他. HPN 施行中に Cu 欠乏症を合併した CHPS の1例. *外科と代謝・栄* 2002 ; 36 : 228.
- 86) 今吉美代子, 村岡健司, 石井榮一. 銅欠乏に起因する貧血を呈した経管栄養児の1例. *日小児血液会誌* 2004 ; 18 : 523.

- 87) 永春幸子, 塩原正明, 齋藤章治, 他. 亜鉛投与が契機となり銅欠乏性の好中球減少・貧血をきたした重症心身障害の女児例. 日小児血液会誌 2009; 23: 355—359.
- 88) 姫野誠一郎. 血液・尿化学検査免疫学的検査—その数値をどう読むか— [第7版]. 日臨 2010; 68: 329—332.
- 89) 朴 成愛, 稲葉雄二, 河野千夏, 他. 経管栄養管理下の重症心身障害児・者におけるセレン欠乏症の実態 栄養形態による差異と心電図変化. 脳と発達 2002; 34: 37—42.
- 90) 河本佳恵, 小原秀治, 下山光一, 他. 小児経腸栄養療法施行患者における血清 Se 濃度とセレン補充療法の検討. 日病薬誌 2003; 39: 1143—1146.
- 91) 増本幸二, 永田公二, 上杉 達, 他. 在宅成分栄養管理中にセレン欠乏症を生じた1小児例. 静脈経腸栄養 2007; 22: 195—199.
- 92) 増本幸二, 永田公二, 中辻隆徳, 他. 新生児期, 乳児期早期よりの長期栄養管理中に生じるセレン欠乏症の検討. 外科と代謝・栄 2007; 41: 72.
- 93) 健部俊介, 江畑亮太, 東 浩二, 他. 成分栄養剤長期使用によるセレン欠乏が原因と考えられた心不全の1例. 日小児循環器会誌 2008; 24: 417.
- 94) 古川央樹, 藤野英俊, 野田恭代, 他. アミノ酸調整乳使用中に発症したセレン欠乏による二次性心筋症の1例. 日児誌 2009; 113: 1582—1586.
- 95) 山内秀雄, 鈴木文晴, 平山義人, 他. 長期経管栄養施行中の重度障害児における微量元素欠乏症—特にヨード欠乏症について—. 脳と発達 1991; 23: 208—210.
- 96) 伊藤創太郎, 八坂太親, 吉村和子, 他. 著明な甲状腺腫で発見された, 長期経管栄養によるヨード欠乏の1例. 日児誌 2008; 112: 86.
- 97) 後藤元秀, 山本幸代, 重松玲子, 他. 長期間経腸栄養のみで管理されている重症心身障害児7名の甲状腺機能および血中微量元素濃度の検討: ヨード欠乏性甲状腺機能低下症, セレン欠乏の危険性. Biomed Res Trace Elements 2008; 19: 173.
- 98) 森 茂弘, 清水順也, 上羽由希子, 他. 経管栄養により比較的短期間でヨード欠乏性甲状腺機能低下症となった1例. 日児誌 2010; 114: 613.
- 99) Shiga K, Kodama H, Kaga F, et al. Hypothyroidism caused by an iodine deficiency and iodine level in enteric formulas. Pediatrics Intern 2011; 53: 501—504.
- 100) Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. Thyroid 2004; 14: 1077—1083.
- 101) 岸本裕充. 人工呼吸器装着中の患者さんに必要な口腔ケア. 看護誌 2006; 70: 324—333.
- 102) Reimer DS, Leitman M, Ward RJ. Laparoscopic Stamm gastrostomy with gastropexy. Surg Laparosc Endosc 1991; 1: 189—192.
- 103) Au Yeung SC, Enson M. Phenytoin and enteral feedings. Does evidence support an interaction?. Ann Pharmacother 2000; 34: 896—905.
- 104) Hamaoui E, Kods R, Forlaw L. Complications and their prevention. In: Rombeau JL, Polandell RH, eds. Clinical Nutrition: Enteral and Tube Feeding. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 554—574.
- 105) 小児の栄養管理 栄養療法実践のための症例検討③ TNTC アドバイザリーボード監修 アボット ジャパン提供 リノ・メディカル制作.
- 106) Standard for Infant Formula and Formulations for Special Medical Purposes Intended for Infants: CODEX STAN 72-1981 (Rev2007) http://www.codexalimentarius.net/web/more_info.jsp?id_sta=288.

JAPIC 医薬情報講座 医療の安全対策と医薬品情報

小児領域の医薬品開発をめぐる

国立成育医療研究センター病院 総合診療部 土田 尚

Tsuchida Nao

本稿は、第 40 回 JAPIC 医薬情報講座「医療の安全対策と医薬品情報」(平成 24 年 3 月 9 日)での講演をもとに、再構成したものです。

はじめに

本稿では「医療の安全対策と医薬品情報」という中で「小児領域の医薬品開発をめぐる」というテーマで話を進めていきます。

1 考えたいこと

臨床小児科医が小児領域での医薬品開発に関してどのような考えを持っているのかを図 1 に示しました。

図 1

考えたいこと 1

- 臨床小児科医がどのように考えているのか
 - Think Different
 - いつもと違った立ち位置からものごとを眺めてみる
 - よりよい小児医療の進歩のためには、相互理解の下でのよりよい臨床試験が欠かせない。結果、それが医療安全につながる
 - Mutual Understanding is the Best Way for Medical Safety. Advancement of medicine and Good Clinical Trials in Pediatrics are Two Wheels on a Single Cart.

Think Different とは、Apple 社コマーシャルで出てきた言葉です。1990 年代後半に Think Different という言葉が出てきて、いつもと違った立ち位置から物事を眺めてみることはとても重要だと思ったのが、ここにあげた理由です。

私はいま臨床小児科医ですが、経歴の中で小児の医薬品の審査に携わっていたこともあります。小児の臨床現場では、医薬品の開発について話されることに、まだ慣れていないという状況です。このような考え方もどんどん受け入れてもらっていくような現場をつくりたいと思っています。

次の言葉は、私が仕事をする上でのモットーです。よりよい小児医療の進歩のためには、相互理解の下でのよりよい臨床試験が欠かせない。結果、それが医療安全につながるというのが、昔からのモットーです。審査を行うときにも、臨床に取り組むときにも同じ考えを持っています。

臨床小児科医がどのように医薬品開発について学んでいるのか、考えているのかを知っていただくこともとても重要なことだと思い、図 2 に並べて示しました。医薬品の開発、承認とはどういうことか。小児科・小児科医はどういうものか。小児領域の薬物療法、小児領域の医薬品開発の経緯・現状について後述いたします。

また、図3に示したように、小児医療は安全が意識されている中で行われているか。小児領域の医薬品情報は必要十分と言えるかということも考えていきたいと思ひます。

図2

考えたいこと2

- ・ 臨床小児科医がどのように学んでいるのか・考えているのか
 - 医薬品の承認
 - 小児科・小児科医
 - 小児領域の薬物療法
 - 小児領域の医薬品開発の経緯・現状
 - ・ Off-Label (Pediatric) Use
 - ・ Therapeutic Orphan
 - ・ 医師主導治験
 - ・ The EU Paediatric Regulation
 - ・ 小児の臨床試験に必要なもの

図3

考えたいこと3

- ・ 小児医療は安全が意識されている中で行われているか
- ・ 小児領域の医薬品情報は必要十分と言えるか

1 医薬品開発・承認について

国立成育医療研究センターはレジデントが非常に多く、総合診療部だけでもおよそ45名になります。図4に「小児領域の医薬品・医療機器開発概論」とありますが、そのレジデントたちに、どういったものの考え方があるのかということ、できるだけ話すようにしています。医薬品開発の話は良い診療とは切り離せないで、臨床医でも医薬品開発の話聞いた

ほうがいい、もちろん考えたほうがいいと思ひます。

図4

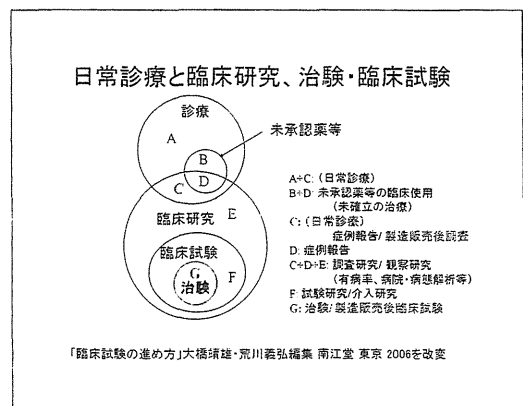
成育のレジデントに話していること
(小児領域の医薬品・医療機器開発概論)

- ・ 医薬品開発の話は、良き診療と切り離せない
- ・ したがって、臨床医も医薬品開発の話一度は聞いたことがある方がよい(と思ひ)
- ・ 医薬品開発の話は、臨床研究、特に臨床試験の根幹
- ・ 医薬品(開発)の安全性を考えることは絶対的に必要。医薬品の諸評価にはトレードオフという考え方も必要
- ・ 日常診療でも、安全で有効な医薬品を使うよう(が使えるよう)、考えていくことが大切

また、医薬品開発の話は臨床研究、特に臨床試験の根幹であるということを言ひます。そして医薬品開発の安全性を考えることは絶対的に必要で、何にも勝るものだと言ひます。その上で医薬品の諸評価にはどうしてもトレードオフという考え方が必要になってきます。日常診療でも安全で有効な医薬品が使えるように考えていくことは、臨床医にとっては重要で、特に小児科の臨床医にとっては大事です。

日常診療と臨床研究、治験・臨床試験の位置づけを図5に示しました。これは一つの考え方と思ひますが、東京大学の大橋先生、荒

図5



川先生が2006年に書かれた『臨床試験の進め方』（発行：南江堂）という本の中にある図です。日常の診療があって、臨床研究と呼ばれるものがあり、そこが重なり合うところもちろんあります。治験というのは臨床研究の中でも非常にストリクトな部分になると思っています。私はいま日常診療の立場ですが、医薬品のことに関して臨床試験をどう組むか。たとえばPMDA（Pharmaceutical and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構）から、Aという医薬品を子どもで開発しようとしていて、こういった審査報告をまとめたけれども、どのように考えるかということ問われるときには、G（治験）という立場にいるという訳です。

レジデントにはGCPという言葉も教えます。Good Clinical Practiceということで、大事なことは倫理性である。それから科学性、信頼性が非常に大事な考え方であるということで、GCPという言葉も覚えてもらうようにしています（図6）。

図6

GCP

- Good Clinical Practice: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
- 省令
- 被験者の人権と安全が厳格に守られ(倫理性)、医薬品の開発が科学的に行われ(科学性)、情報が正確に収集・評価される(信頼性)ための基準
- ICH-GCP(次のスライド参照)が基本

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について」平成20年10月1日
各都道府県衛生主管部(局)長宛厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知
実食審査発第1001001号

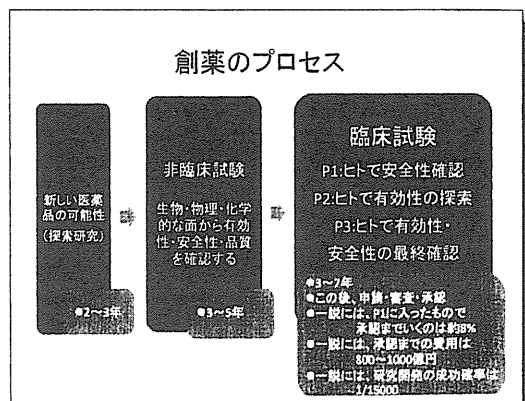
ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米EU 医薬品規制調和国際会議) のE6のGCPから倫理性、科学性、信頼性という言葉を持ち出してい

るという話まではしませんが、一応ここまで考えています。創薬のプロセスを、小児科医にかかわらず臨床医も少しは知っておいたほうが良いと思います。

いわゆる探索研究に数年かかり、非臨床試験にまた3年～5年くらいかかります。その中からヒトの疾患に応用できるものが見つかってくと、臨床試験と呼ばれる世界に入ります。そこに相がいくつかあるけれど、第I相ではヒトで安全性を確認します。第II相ではヒトで有効性を探索し、第III相ではヒトで有効性・安全性の最終確認をします。

これは資料によっても様々ですが、I相に行った中で承認まで行くのは8%、承認までの費用は800億円から1,000億円かかるという資料もあります。研究開発の成功確率は15,000分の1という資料もあります。私たちが日頃使っている薬は、私たちがよくは知らない開発の上に成り立って、出てきています（図7）。

図7



そして、TGN1412事件（図8）のことを必ず話します。2006年に、ヒト化抗CD28モノクローナル抗体で治験番号TGN1412のヒトの第I相のときに、6名が参加されたのですが、全員にサイトカインストームが起きました。非臨床試験成績からヒトでの反応が予想できなかったのです。バイオ医薬だからという話をします。