

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院副院長）

研究要旨

治療用特殊ミルクには「市販品」、「医薬品」と特殊ミルク事務局から無償で提供され国庫補助のある「登録品」及び全額企業負担の「登録外品」が存在する。登録品と登録外品を合わせた出荷量は1980年の発足当時と比べると2014年度は5倍以上の28,000kgに増加している。登録品の13%が助成対象外の20歳以上に供給されており、乳業メーカーの全額負担になっている。国庫補助のない登録外品では難治性てんかんに用いるケトンフォーミュラと小児慢性腎疾患に用いる低カリウム・中リンフォーミュラが著増している。患者数の増加に見合った補助金の増額、対象年齢の引き上げ、治療に必要な登録外品の登録品化が必要である。米国では先天代謝異常症の治療に用いられる食品はメディカル・フードとして「稀少疾患用医療食品」の一部として扱われる。将来的には我が国でも、メディカル・フードとして一括して、医師の処方箋で購入できるようにすべきであろう。また、低たんぱく食品に関しては、高額であり患者の経済的負担を軽減する新たな対策が必要である。

研究協力者

青木菊麿（母子愛育会総合母子保健センター 研究開発部長）

横山和紀（母子愛育会総合母子保健センター 特殊ミルク事務局課長代理）

岡野善行（兵庫医科大学遺伝学教室非常勤講師・おかのこどもクリニック）

高橋幸利（静岡てんかん・神経医療センター副院長）

濱崎祐子（東邦大学医学部小児腎臓学講座講師）

森臨太郎（国立成育医療研究センター政策科学部部長）

大西香世（国立成育医療研究センター政策科学部研究員）

金子哲夫（株式会社明治 食機能科学研究所参与）

大島幸裕（株式会社明治 研究本部小田原工場参与）

庄田卓司（株式会社明治 栄養営業部専任課長）

藤田 孝（雪印メグミルク ミルクサイエンス研究所所長）

内田俊昭（雪印メグミルク 特殊ミルク開発室）

伊賀由則（雪印メグミルク ミルクサイエンス研究所・主幹）

武田安弘（森永乳業栄養科学研究所 所長）

和泉裕久（森永乳業栄養科学研究所 栄養機能研究部）

A．研究目的

特殊ミルクには「市販品」、「医薬品」および先天代謝異常症を対象とした国庫補助のある「登録」特殊ミルクと、それ以外を対象とする「登録外」特殊ミルクがある。特殊ミルクの供給状況を明らかにすることを目的として、登録品および登録外品の出荷量の推移に焦点を当て、運用上の問題点を洗い出し、効率的かつ安定的に運用するための方策を検討した。

米国における特殊ミルクの供給体制、経済的支援制度を調査し、先天代謝異常症の治療に必要な特殊ミルクをどのように安定的に供給するのかを政策的観点から分析し、政策提言に資する比較

研究を行った。

20歳以上でも特殊ミルクが必要である理由を明らかにするために、フェニルケトン尿症(PKU)患者を例にとり、特殊ミルクの摂取状況と栄養状態、中でも微量元素とビタミンについて検討した。また、登録外特殊ミルクであるケトンフォーミュラ(817-B)と低カリウム・中リンフォーミュラ(8806)について、それぞれ難治性てんかんと小児慢性腎疾患(CKD)に対する有効性を評価するため、調査研究及び文献的考察を行った。

## B. 研究方法

分担研究者の大浦が中心となり、文献調査及び特殊ミルク事務局並びに特殊ミルクの製造・供給に関係する乳業メーカー担当者への聞き取り調査を行い、課題を挙げるとともに、解決策の検討を行なった。米国の特殊ミルクの供給・経済的支援制度、8806の有効性については文献的考察を行った。(倫理面への配慮)該当しない。

PKU患者の栄養調査は文書で同意された14人を対象にその食事記録をもとに管理栄養士が栄

養評価を行った。817-Bの有効性の検討では、静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会に「患者コホート調査」を申請し、許可を得た方法で文書同意を取得した53例について調査を行った。

(倫理面への配慮)本試験のデータは研究責任者が責任をもって管理し、患者のプライバシーの保護を十分に配慮する。

## C. 研究結果

### 1. 治療用特殊ミルクの供給状況

#### 1) 特殊ミルクの年間出荷量の推移

2014年度の特殊ミルクの出荷量は登録品20,084kg、登録外品7,912kgで総計は約28,000kgであった。事業当初の1981年の出荷量はおよそ5,000kgであり、それと比較すると出荷量は5倍以上になり、登録特殊ミルクに限っても2001年度から2014年度までの間に2倍に増加していた[1](図1)。

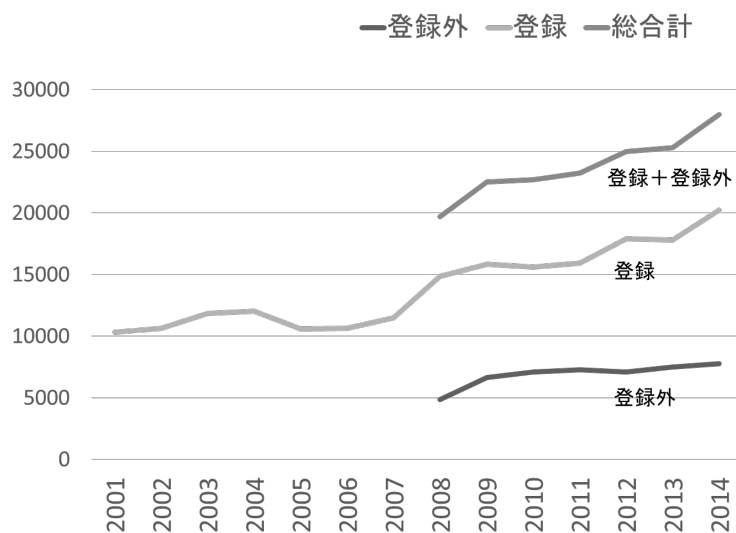


図1. 登録・登録外特殊ミルクの出荷量(kg)の推移(2001 - 2014)

#### 2) 成人患者の占める割合

PKUの年長者の治療に使用されることが多いフェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末(A-1)および低フェニルアラニンペプチド粉末(MP-11)

の成人への供給量は2014年度50%を超えていた。PKU以外についてみると、表1のように、糖原病患者の12~13%が20歳以上であり、メチオニン除去粉乳(S-26)使用者では38%が成人である。

現在、登録品全体の約13%が20歳以上に供給されているが、20歳以上の患者は国庫補助の助成

対象外であるため、全額乳業メーカーの負担になっている。

表1. 2014年度における20歳以上の特殊ミルク出荷の割合(%)

品名	出荷量(kg)	全患者数	20歳以上の患者数	%
糖原病用フォーミュラ-昼間用	1570	91	11	12
糖原病用フォーミュラ-夜間用	1961	116	15	13
必須脂肪酸強化MCT 721	3348	210	1	0.5
高アンモニア血症 7925-A	294	15	3	20
ケトンフォーミュラ 817-B	5524	103	4	3.8
フェニルアラニン・チロシン除去粉乳 S-1	228	12	3	25
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 S-22	2504	102	8	8
たんぱく除去粉乳 S-23	2272	123	12	10
メチオニン除去粉乳 S-26	1460	44	17	38

3)ケトンフォーミュラ(817-B)と低カリウム・中リンフォーミュラ(8806)の出荷量の推移  
登録外特殊ミルクの中では817-Bと8806の出荷量が著増している(図2)。治療に不可欠の特

殊ミルクでありながら、登録外品は先天代謝異常症でないため国庫補助の対象とならず、全額乳業メーカーが負担している。

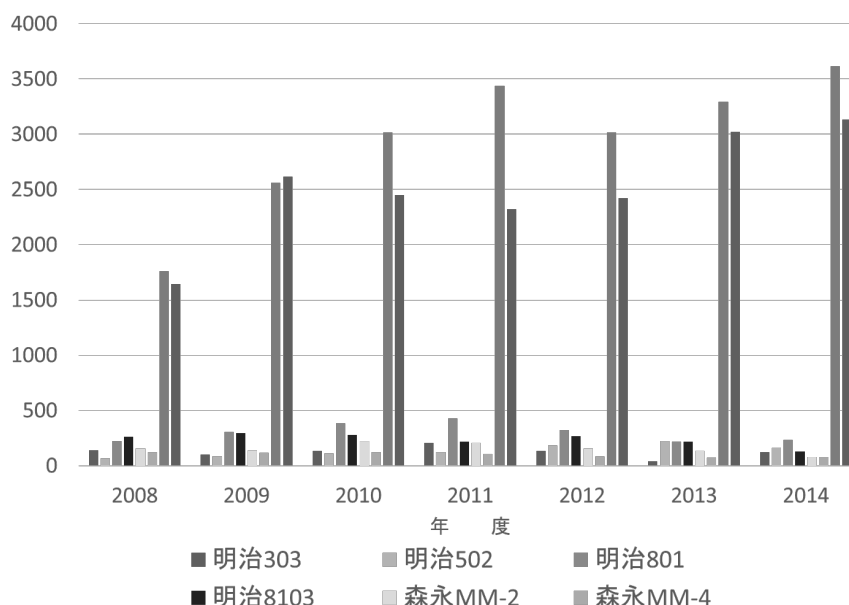


図2. 年度別登録外特殊ミルク出荷量(kg)

2.米国における特殊ミルクの供給体制と経済的支援制度

食品はメディカル・フードとして「稀少疾患用医療食品」の一部として扱われる。メディカル・フードは、広義には有害なアミノ酸を除去したた

米国では先天代謝異常症の治療に用いられる

んぱく質(アミノ酸)を含む食品(メディカル・フォーミュラなど)と通常の食品の代替物として用いる低たんぱく食品に大別される(表2)。メディカル・フードは医療保険や償還の対象となるが、その対象疾患、適応範囲は州によって異なっている。フェニルアラニン(Phe)除去ミルクな

どの乳児用治療乳はほとんどの州で給付の対象となっており、医師の処方箋で購入できる。しかし、低たんぱく食品は適応外となっている州も多く存在し、問題となっている。患者の低たんぱく食品に掛かる自己負担を調査すると、48%が自己負担金として月100ドル以上支払っていた[2]

表2. 米国におけるメディカル・フードの種類

---

① たんぱく代替食品 (medical formulas, protein substitutes, medical protein)

a. 乳児用

- ・有害なアミノ酸を除去したたんぱく質(アミノ酸)を含む食品。多くは成長と発達に必要なすべての栄養素を含有する(PKUに対するフェニルアラニン除去ミルクなど)。

b. 1歳以降～青年期・成人用

i. 有害な栄養成分を除去し、他の必要な栄養成分を含む食品

- ・水、ジュースなどに溶かして用いる粉末製品や粉乳
- ・そのまま飲める液状の製品
- ・棒状の製品(Bar)

ii. 個別の成分からなる食品

- ・有害なアミノ酸を除去したアミノ酸混合末、錠剤、Bar、スポーツ飲料
- ・ビタミン、微量元素製剤
- ・中鎖脂肪酸(液体、粉末)

---

② 低たんぱく食品 (modified low protein foods)

- ・離乳期以降の乳児から成人まですべての年齢層の先天代謝異常症に用いられる
- ・通常の食品の代替物として用いるたんぱく質含量の少ない食品
- ・小麦粉、シリアルやパン、クッキー、クラッカー、ピザ生地などオーブンで焼いた食品、ピーナッツバター、肉やチーズの代替食品、パスタ、米などがある

---

### 3. 20歳以上でも特殊ミルクが必要である理由

PKUの食事療法では、自然たんぱく質の摂取を厳しく制限しながら、エネルギー量および三大栄養素、微量栄養素を健常者とほぼ等しく摂取することが求められている。推奨たんぱく摂取量の80%以上をPhe除去ミルクとA-1/MP-11から得ているPKU患者の栄養評価を行ったところ、推奨量に見合ったエネルギー量とたんぱく質が摂取され、良好な血中Phe値が得られていた。しかしながら、Phe除去ミルクに無添加のセレン、ビオチンの摂取量は推奨量/目安量のそれぞれ25.0と18.1%と著明に少なく、有添加のマグネシウム、亜鉛、ヨウ素、リンにおいても70~80%と摂取不足を認めた。エネルギーの51%、炭水化物の38%、脂質の67%、たんぱく質の82%がPhe除去ミルクとA-1/MP-11由来であった。微量元素、ビタミンでは、自然食品からは推奨量/目安量の50%以下しか摂取できず、その多くをPhe除去ミルクと

MP-11に依存していた。これらの結果よりPhe除去ミルク、A-1/MP-11はたんぱく質を補充すると共に、脂質、微量元素、ビタミンを供給し、小児だけではなく成人PKU患者にも必要不可欠であることが明らかとなった。また、Phe除去ミルクへのセレン、ビオチン、カルニチンの添加とA-1、MP-11の微量元素の組成について再検討が必要であると考えられた[3]。

### 4. ケトンフォーミュラ(817-B)の難治性てんかんに対する有効性

難治性てんかん患者53例中に817-Bを用いたケトン食療法を行ったところ、6例(11.3%)で発作が抑制された。その6例の内訳はGlut-1異常症(3例)、周産期障害(1例)、染色体異常(1例)、脳形成異常(1例)を病因とする症例であった。ケトン食療法前後で入院日数が $14.5 \pm 27$ 日(/3か月間)減少し(Wilcoxon matched-pairs

signed rank test,  $P = 0.0017$ ) 救急受診が  $1.1 \pm 2.1$  回 ( /3 か月間 ) 減少し ( $P = 0.0006$ ) 救急搬送は  $1.1 \pm 2.1$  回 ( /3 か月間 ) 減少した ( $P = 0.0002$ )。就園就学日数は  $1.2 \pm 1.9$  日 ( /1 週間 ) 増加した ( $P = 0.0195$ )。817-B を用いたケトン食療は、難治性てんかん患者の生活の質の向上に寄与することが明らかにされた。

#### 5. 低カリウム・中リンフォーミュラ (8806) の小児慢性腎疾患 (CKD) に対する有効性

8806 は CKD 患者用に我が国で開発されたミルクであり、高ナトリウム ( $\text{Na} = 2.7 \text{mEq}/100 \text{ml}$ )、低カリウム ( $\text{K} = 0.8 \text{mEq}/100 \text{ml}$ )、中リン (リン  $= 24 \text{mg}/100 \text{ml}$ ) の組成となっている。国内では小児腹膜透析治療マニュアル、CKD 診療ガイド 2012[4]、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013[5]、慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014[6]などに 8806 が記載されている。国外ではオーストラリアの CARI CKD ガイドライン[7]で、高ナトリウム腎臓病ミルクの使用が推奨されている。また Parekh らは多尿を呈する乳児 CKD 患者に対して十分な水分量とナトリウム補充ミルク ( $\text{Na} 2-4 \text{mEq}/100 \text{ml}$ ) を与えた結果、身長  $\text{SD}$  値はコントロール群に較べて有意に上昇したと報告している[8]。国外で使用されている CKD 用ミルクの電解質組成は 8806 とほぼ同等であることより、本ミルクの有効性が示された。

#### D. 考察

登録および登録外特殊ミルクの総出荷量は年々漸増傾向にある (図 1)。タンデムマス・スクリーニングで新たに発見される有機酸・脂肪酸代謝異常症患者の増加により、今後ますます特殊ミルクの需要は高まるであろう。患者数の増加に見合った国庫補助の増額が求められる。

新生児マススクリーニング (NBS) が開始され 39 年が経過した現在、PKU 患者の 44% が成人である。PKU に対する Phe 除去ミルクを用いた食事療は生涯継続することが標準治療となっており、20 歳以降も特殊ミルクは不可欠である。登録品

の供給対象年齢は 20 歳未満となっているが、NBS により早期発見・治療の恩恵を受けた患儿が 20 歳で特殊ミルクの供給が中止されたことが原因で、症状が悪化するような事態があってはならない。20 歳を超えても継続的に登録品が供給出来る仕組みを作る必要がある。

高橋らは自験例の解析で難治性てんかんに対する 817-B の有用性を明らかにしている。また、濱崎らは文献的考察により 8806 は CKD の治療に有用なミルクであると結論付けている。しかし、対象となる疾患が先天代謝異常症でないためメーカー全額負担の登録外品として扱われている。817-B と 8806 の 1 g あたりの製造原価はそれぞれ 18 円と、8 円であり、掛かる費用は 817-B では約 6,500 万円、8806 では約 2,500 万円、合計でおおよそ 9,000 万円と計算される。

2014 年度乳業メーカー 3 社で供給している登録品と登録外品の総量はそれぞれ 20,084kg、7,912kg である。これを特殊ミルクの平均製造単価である 1g を 12 円で計算すると、掛かる費用は登録品、登録外品それぞれ 2 億 4,100 万円、9,500 万円となり、総計では大凡 3 億 3,600 万円となる。これに対して 2014 年度に支出された国からの補助金のうち事務諸費を除いた事業諸費は 1 億円であり、乳業メーカー全体で合わせて年間 2 億円以上負担していると推計される。乳業メーカーはこの事業を社会貢献という立場で協力してきたと思われるが、この状態を放置すれば、いずれ破綻することが憂慮され、抜本的改革が急務であると思われる。

現在の登録特殊ミルクの供給体制は患者家族に負担はなく、医療機関を通して医師の指示の下に患者に供給される良い方法である。対象疾患の増加に見合った予算の増額だけでなく、817-B と 8806 に関しては難治性てんかん、慢性腎疾患という小児希少難病が対象であることに鑑み早急に登録品化すべきである。さらに難病対策として 20 歳以上も国庫補助事業の対象とし、継続的に供給できる仕組みを構築すべきである。その為にも、相応の予算の増額が求められる。

米国では特殊ミルクは医療用食品（メディカル・フード）と位置づけられ、医師の処方箋により入手し、医療保険や償還制度の適応となっている。多くの治療用特殊ミルクは患者にとって有害となる成分が除去されたミルクである。この中には特定の必須アミノ酸が除去されたミルクも多く、誤使用された場合は重大な栄養障害をもたらすことがある。使用に当たっては医師、管理栄養士の指導の下、医薬品として処方箋で供給されるのが望ましい。しかし、医薬品としての品質管理を求めるのではなく、米国のメディカル・フードの様に食品の規格のままで保険収載の医薬品として扱い、医師の処方箋で入手可能な新しい仕組みを構築することが求められている。我が国では乳児用治療乳（特殊ミルク）は医薬品と登録品、登録外品に分割されているが、将来的にはメディカル・フードとして一括して、医師の処方箋で購入できるようにすべきであろう。

低たんぱく食品は高額であり、2009年にPKU親の会連絡協議会で行われた18歳以上の患者に対するアンケート調査によれば、低たんぱく食品に掛かる支出は回答者41名の内、18名（44%）が月10,001～20,000円、7名（17%）が20,001～40,000円、1名が40,001～60,000円であった[9]。患者の経済的負担を軽減する新たな対策が必要である。

## E. 結論

先天代謝異常症に対する特殊ミルク供給事業が発足して36年が経過した。この間、医学の進歩に従い登録品対象疾患の拡大、治療継続を必要とする成人患者の増加、小児腎・神経疾患に対する特殊ミルクの開発など特殊ミルク全体の出荷量は年々増加している。乳業メーカーの負担による現在の制度は安定供給上大きな問題であり、国庫補助の増額が望まれる。将来的には特殊ミルクをメディカル・フードと位置づけ、医師の処方箋で入手できる新たな仕組みを構築するのが望ましい。

## 【参考文献】

- [1] 大浦敏博．治療用特殊ミルクの現状と安定供給上の課題．日本マススクリーニング学会誌 26 卷(3号)93-96 頁、2016 年
- [2] Berry SA et al. Insurance coverage of medical foods for treatment of inherited metabolic disorders. *Genet Med*. 15(12): 978-982, 2013.
- [3] Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, et al. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. *Mol Genet Metab Rep* 8:103-110, 2016.
- [4] 濱崎祐子．生活指導・食事指導：小児．日本腎臓学会編．CKD 診療ガイド 2012．東京、東京医学社：p57-60, 2012.
- [5] エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 日本腎臓学会編．東京医学社：p187-188, 2013
- [6] 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014. 日本腎臓学会編．東京医学社：p14-23, 2014.
- [7] Pollock C, Voss D, Hodson E et al. The CARL guidelines. Sodium chloride and water intake in children. *Nephrology (Carlton)* 10: S211-S212, 2005.
- [8] Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE et al. Improved Growth in Young Children with Severe Chronic Renal Insufficiency Who Use Specified Nutritional Therapy. *J Am Soc Nephrol* 12: 2418-2426, 2001.
- [9] 大浦敏博．患者の QOL 向上に関する研究．厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業．タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究．平成 23 年度総括・分担研究報告書（研究代表者 山口清次）：87～89 頁、平成 24（2012）年 3 月．

## F . 健康危険情報

特になし

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) 大浦敏博、岡野善行、坂本修：シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症の臨床像・診断と治療・フォローアップの留意点．特殊ミルク情報 51: 6~11, 2015
  - 2) 大浦敏博：シトリン欠損症．小児科診療 79(6): 805-811, 2016
  - 3) 大浦敏博：ホモシスチン尿症．小児内科 48(増刊): 57-63, 2016
  - 4) 大浦敏博：治療用特殊ミルクの現状と安定供給上の課題．日本マススクリーニング学会誌 26(39): 93-96, 2016
  - 5) Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, et al.: Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. Molecular Genetics and Metabolism Reports 8: 103-110, 2016
  - 6) Mori T, Imai K, Oboshi T, et al: Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. Brain & Development 38(6): 601-604, 2016
- 2 . 学会発表
  - 1) 大浦敏博：先天代謝異常症の栄養療法．第 118 回日本小児科学会学術集会 分野別シンポジウム 先天代謝異常症の治療の進歩．大阪, 2015 年 4 月
  - 2) 大浦敏博：問題点の整理：誰が特殊ミルクの費用を負担するべきか．第 2 回治療用ミルク安定供給のためのワークショップ．日本小児連絡協議会治療用ミルク安定供給委員会主催．2015 年 12 月
  - 3) 大浦敏博：アンパンが嫌いなのには訳がある！．我が国で発見された、特異な食癖をもつ遺伝性疾患～シトリン欠損症～．日本先天異常学会教育講演．姫路, 2016 年 7 月
  - 4) 大浦敏博：先天代謝異常症と食事療法について～特殊ミルクの役割～．第 43 回日本マススクリーニング学会 公開市民講座．札幌, 2016 年 8 月
  - 5) 大浦敏博：特殊ミルクの現状と安定供給上の課題．第 38 回日本臨床栄養学会総会/第 37 回日本臨床栄養協会総会（第 14 回大連合大会）．大阪, 2016 年 10 月
  - 6) 大浦敏博：PKU～生涯にわたっての治療を考える～．第 58 回日本先天代謝異常学会 スポンサードセミナー．東京, 2016 年 10 月．
  - 7) 大浦敏博：尿素サイクル異常症の診断と治療．第 222 回日本小児科学会宮城地方会ランチオンセミナー．仙台, 2016 年 11 月