

II. 難治性下痢症診断アルゴリズムの解説：アルゴリズムに含まれる疾患の解説

1. 腸炎後症候群（感染後腸症）

乳幼児の急性下痢症の原因としてはウイルス感染症が多く、通常は数日で自然に軽快する。乳児期早期にロタウイルスなどの感染性胃腸炎を契機として3週間以上下痢が続く場合があり、感染後腸症（腸炎後症候群）以下本症と呼ばれる。

本症の病態には、二次性乳糖（二糖類）不耐症や食物過敏性腸症が関与していると考えられる。消化管感染による小腸粘膜の損傷のため消化管粘膜防御機構が破綻し、牛乳蛋白など特定の食物抗原に対するアレルギー反応により、絨毛萎縮など小腸粘膜に形態学的変化を生じる。その結果、乳糖など二糖類の吸収不全が生じ、腸管内で高浸透圧性溶質となって浸透圧性下痢を惹起する。さらに消化管の蠕動亢進、栄養障害、腸管内糖質による細菌増殖、免疫能低下といった因子が複雑に絡み合い、悪循環に陥って治療抵抗性となり、下痢がさらに遷延する。

また、感染性腸炎後には過敏性腸症候群（IBS）の発症率は約6-7倍増加することが知られており、IBD全体の5~25%をしめると推定される。感染性腸炎後IBSの危険因子としては、ストレス、うち、身体化傾向、年齢60歳未満、女性、喫煙、リンパ球増大、クロム親和性細胞過形成、起炎菌のElongating toxin、感染性腸炎の持続期間の長さがあげられる。

2. 免疫不全状態

免疫不全状態では糞便中にロタウイルスが検出される期間（感染性のある期間）が長期に及ぶため、ウイルス性胃腸炎罹患後に下痢が遷延する場合は、原発性免疫不全症や後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome; AIDS）なども考慮する必要がある。

3. 後天性サイトメガロウイルス感染症

後天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症の症状のひとつに下痢があげられる。生後早期のCMV感染はおおむね不顕性で後遺症もないとされてきたが、周産期医療の進歩によって救命されるようになった未熟性の強い児においては症候性となり、ときに致死的となる。主な感染経路として母乳、産道、

輸血があげられるが、既感染の母親の多くが母乳中に CMV を分泌しており、最も重要な感染源と考えられる。診断は抗 CMV 抗体検査のみでは難しく、また CMV 抗原検査は好中球の貪食能が生理的に弱い未熟児では感度が低い。もっとも臨床的に有用な検査は real-time PCR であり、viral load を定量的に検出できるので、治療効果の判定にも利用できる。活動性の病変が生命予後に影響し、後遺症を残す恐れを持つ場合は抗ウイルス療法が有効である可能性はあるが、現状ではエビデンスのあるガイドラインは存在しない。

4. ジアルジア症（ランブル鞭毛虫症）

人畜共通寄生虫であるランブル鞭毛虫（*Giardia lamblia*）の感染によって引き起こされる下痢性疾患である。感染経路はいわゆる糞口感染で、ヒトとヒトの接触（oral-anal sex などの性行為感染を含む）や食品を介した小規模集団感染と、飲料水を介した大規模な集団感染が知られている。熱帯・亜熱帯に患者が多く、流行地では小児の感染率が高い。下痢、腹痛、腹部不快感などで、細菌性やウイルス性腸炎に比較して遷延することが多く、数週間下痢が持続する。5 類感染症（全数把握）に指定され、診断した医師は 7 日以内に最寄りの保健所へ届ける必要がある。検便でランブル鞭毛虫の栄養体または嚢子（シスト）を検出することで確定診断する。治療はメトロニダゾールが第一選択である。

5. 短腸症候群

大量の小腸切除に伴う消化管の吸収障害と定義され、症状として下痢や体重減少、脱水栄養障害などがみられる。乳幼児の短腸症候群の原因疾患として壊死性腸炎、中腸軸捻転、多発性の先天性小腸閉鎖症、ヒルシュスプルング病などがある。

6. ヒルシュスプルング病

肛門側腸管の腸管壁内神経節細胞の先天的欠如（aganglionosis）に起因し、正常な蠕動運動が不可能であるため、腸閉塞症状を生じる。腸管壁神経節細胞の欠如は、常に肛門から口側に至る肛門側の腸管に局限する。無神経節腸管の長さにより症状の程度は異なるが、新生児期には胎便排泄遅延や腹部膨

満、嘔吐を認めることが多く、頑固な便秘を主症状とする。新生児期や乳児期に発症する症例のうち、短期間に下痢や腸炎を認め、endotoxic shock に移行するなど重篤な症状を呈することがある。直ちに輸液や浣腸、洗腸による腸内容物の除去を要し、症状により緊急人工肛門造設を行うこともある。

7. ヒルシュスプルング病類縁疾患

ヒルシュスプルング病と異なり、直腸末端まで腸管壁内神経細胞が存在するにもかかわらず、ヒルシュスプルング病と類似した腸管の蠕動不全をきたす疾患の総称である。ヒルシュスプルング病に比し予後不良の疾患が多い。病型分類についてのコンセンサスは得られていないが、腸管内神経系に形態学的異常のない群（慢性特発性仮性腸閉塞症状(chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIIPS)と megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)）と、形態学的異常のある群（腸管神経節細胞未熟症(immature ganglionosis)、および腸管神経節細胞僅少症(hypoganglionosis, oligoganglionosis)）に分けられる。

新生児期から小児期に腸閉塞や重症の便秘として発症するが、新生児期発症のものは重症で、全消化管の蠕動不全をきたす。長期の絶食、中心静脈栄養管理を必要とするものが多いため、カテーテル感染症や肝不全などの合併症を起こしやすい。また腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたし bacterial translocation による endotoxic shock を呈する症例もみられる。

8. 自己免疫性腸症・IPEX 症候群

【概念・定義】Unsworth らは難治性下痢症を構成する疾患のうち、小腸生検組織で絨毛萎縮があり、食餌療法に反応せず、抗腸管上皮細胞抗体を認め、明らかな免疫不全症がないものを自己免疫性腸症と定義した。多くは乳児期に慢性難治性の浸透圧性下痢として発症するが、成人発症例の報告もある。自己免疫性腸症の表現型には腸管のみが障害されるものから、内分泌系、腎臓、肺、肝臓、血液系、筋骨格系を含む多臓器が障害されるものまで幅がある。原因となる遺伝子変異を含む病態解明が進められており、自己免疫性腸症には現在以下の4つの病型が含まれると考えられている。

1. 消化管のみが障害され男女双方に発症する、抗腸管細胞抗体が陽性のもの
2. 男児にのみ発症する多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う X 連鎖劣性免疫調節異常である IPEX(immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked)症候群
3. 男女双方で発症がみられる IPEX 様症候群
4. 皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全を 3 徴とする APECED(Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal syndrome)症候群

【疫学】発生頻度は 1/100,000 出生以下と推定されている。

【病態】詳細な発症機序は不明であるが、自己免疫機序による腸管やその他の臓器への障害が病態に深く関与していると考えられている。制御性 T 細胞は免疫系において自己免疫寛容の維持に重要な役割を担っているが、IPEX 症候群の原因遺伝子である *FOXP3* 遺伝子はこの制御性 T 細胞の機能・分化調節を行っている。*FOXP3* 遺伝子変異により免疫寛容の破綻が起こり、消化管を含む多臓器が障害され IPEX 症候群が発症すると考えられている。APECED 症候群の原因遺伝子である *AIRE* 遺伝子も胸腺細胞の分化・選択を調節しており、免疫寛容の成立に深く関与していると考えられている。

【症状】通常乳児期に慢性の分泌性下痢として発症し、食餌制限に反応せず吸収不良を来し経静脈栄養を必要とする。IPEX 症候群では難治性下痢、1 型糖尿病、湿疹の 3 徴以外にも、甲状腺機能低下/亢進症、自己免疫性肝炎、禿瘡、結節性類天疱瘡、乾癬様皮膚炎、自己免疫性溶結性貧血、好中球減少症、血小板減少症、糸球体腎炎、尿細管障害、痙攣、発達遅滞、易感染性などが見られることがある。APECED 症候群は自己免疫性多内分泌腺症候群(Autoimmune polyglandular syndrome)1 型とも呼ばれ、皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全を 3 徴とするが、消化管も障害される場合があり難治性下痢による吸収不良症候群や慢性萎縮性胃炎を呈する。

【検査】一般検査では低蛋白血症や電解質異常などに加えて、好酸球増多や IgE の上昇を認めることがある。リンパ球分画(B および T リンパ球)は正常であり、リンパ球幼弱化試験でも異常を認めないことが多い。患者血清中の抗腸管細胞抗体(正常腸管と患者血清を用いて検出)、抗 AIE-75 抗体、抗 villin 抗体が多くの場合陽性となる。消化管症状を呈する APECED 症候群では抗

TPH(tryptophan hydroxylase)抗体が陽性となることがある。小腸生検組織では絨毛の萎縮、陰窩のリンパ球浸潤、アポトーシス小体の増加、上皮内のリンパ球浸潤がみられる。*FOXP3* 遺伝子変異が同定されれば IPEX 症候群の、*AIRE* 遺伝子変異が同定されれば APECED 症候群の診断が確定する。

【治療・予後】IPEX 症候群では多くの場合静脈栄養による水分・電解質・栄養管理が必要となる。ステロイドやタクロリムス、シクロスポリン A、ラパマイシンなどの免疫抑制薬により消化管症状の一部改善を認めることがあるが、寛解には至らないことも多く、副作用も問題となる。IPEX 症候群に対する根治的治療法として造血幹細胞移植が行われており、骨髄非破壊的前処置の有効性を示した報告が多い。APECED 症候群に関しては栄養管理や各種ホルモン補充といった対症療法が中心となる。IPEX 症候群においては、治療が行われない場合の予後は不良である。これ以外の自己免疫性腸症の報告例は限られており、予後に関しても不明である。

参考文献

- 1) Nicole M et al. Autoimmune enteropathy; a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14:380-85.
- 2) Akarm et al. Adult autoimmune enteropathy; Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1282-90.
- 3) Singhi et al. Pediatric autoimmune enteropathy; an entity frequently associated with immunodeficiency disorders. *Mod Pathol.* 2014;27:543-53.
- 4) Barzaghi et al. Long-term follow up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies; an international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol*, Advance online publication. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.041.
- 5) 虻川大樹. 乳児難治性下痢症. *小児内科.* 2009;12:1751-53.
- 6) 村上龍一ら. IPEX 症候群と FOXP3+制御性 T 細胞. *実験医学* 2015;33:1915-19.
- 7) Nedelkopoulou et al. (2016). The spectrum of autoimmune enteropathy. In *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* Switzerland: Springer International Publishing, pp.13-22.

9 . VIP 産生腫瘍

典型例では難治性水様性下痢，低カリウム血症，および胃無酸症を呈する WDHA (watery-diarrhea-hypokalemia-achlohydria syndrome) 症候群を呈する．VIP は胃，腸，膵臓，全身自律神経系に広く分泌する神経伝達物質ペプチドホルモンで，本症では VIP の血管拡張，胃液分泌抑制，胆汁・膵液・腸液分泌亢進作用が亢進し，大量の水分，電解質が十二指腸，小腸上部に分泌され，水分吸収不全状態が生じ，下痢を引き起こす．また，大腸では水分と NaCl の一部を吸収するが，同時にカリウムと重炭酸イオンが分泌され，これが水様性便とともに排泄され，低カリウム血症と代謝性アシドーシスが惹起される．さらに，腸管運動を抑制する傾向を認めるため，麻痺性イレウスを呈する場合もある．成人の本症は大部分が膵内分泌腫瘍で，その他に褐色細胞腫や肺癌が原因となりうるが，小児では神経芽腫，神経節腫，神経節芽腫といった神経芽腫群腫瘍が主な原因疾患となる．

本症の下痢の特徴として，蛋白漏出がない，腸管運動亢進がないので腹痛を伴わない，24 時間の絶食の後にも下痢が続く，便浸透圧の低下，便中ナトリウム，カリウムの上昇を認めることなどがある．

本症の診断は上記の下痢が持続する場合，本症を疑い，血中 VIP 濃度測定を行う．その他に尿中 VMA，尿中 HVA，血清 NSE 値といった神経芽腫群腫瘍の腫瘍マーカーも必要であるが，小児本症は高分化型腫瘍が多く，腫瘍マーカーが正常であることもある．その他に成人の膵内分泌腫瘍による本症では半数以上の症例で高カルシウム血症が認められ，重要な所見とされているが，小児神経芽腫群症例では，その頻度は低いとされている．上記による存在診断の後，超音波検査，CT スキャン，血管造影などの画像検査により部位診断を行う．

治療は外科的切除が原則で，術前に下痢に伴う脱水，電解質，アシドーシスの是正と経静脈的な栄養状態改善を行う．腫瘍が摘出できない症例の治療として副腎皮質ステロイドホルモンや somatostatin analogue の投与が考慮される．somatostatin analogue については成人の膵内分泌腫瘍で VIP の分泌抑制，下痢の改善に有効とされるが，小児の報告は少なく，効果は一過性であったとの報告もある．本症の予後は腫瘍の悪性度による．

なお，小児本症ならびにその原因となる神経芽腫，神経節腫，神経節芽腫瘍は小児慢性特定疾患に登録されている．

10. ガストリン産生腫瘍

ガストリン産生腫瘍は膵，十二指腸に好発し，難治性潰瘍，胃酸過分泌，膵非細胞腫瘍を3主徴とするものを Zollinger-Ellison 症候群とよぶ．約 25%に多発性内分泌腺腫症（multiple endocrine neoplasia type 1：MEN1）の合併を認める．MEN1 は膵内分泌腫瘍の他，下垂体腺腫，副甲状腺腫など多くの内分泌臓器に腺腫や過形成を生じる常染色体優性遺伝性疾患である．

本症は過剰分泌されるガストリンにより胃底腺壁細胞の過形成と機能亢進が起こり，胃酸分泌亢進状態が持続する．上腹部痛，吐・下血，嘔吐，胸やけ，体重減少などの消化性潰瘍に伴う症状の他に，下痢も本症に認められる症状のひとつである．過剰な胃酸による小腸粘膜の炎症と，小腸内 pH の低下による膵酵素の不活性化や胆汁酸の沈澱により脂肪性下痢の原因となる．

本症の診断は上記の症状と，血中ガストリン値測定や胃液検査による．部位診断は腹部超音波，CT，MRI などの画像検査により行われるが，ガストリノーマの多くは微小かつ多発性であるため，正確な局在診断が困難であることが多い．経皮経肝門脈採取法（percutaneous transhepatic portal venous sampling：PTPVS）や選択的動脈内カルシウム注入試験（selective arterial calcium injection test：SACI test）などの部位別血中ホルモン測定検査はより小さな腫瘍の局在診断が可能である．

本症の治療は悪性の頻度が高いため，腫瘍の完全切除が最終目標となる．また，H₂拮抗薬が登場する以前は胃酸分泌のコントロール目的で胃全摘術が行われたこともあったが，現在はより強力な胃酸分泌抑制作用をもつプロトンポンプ阻害薬により胃酸分泌過多のコントロールが可能である．予後は腫瘍の病理学的悪性度とその広がりによる．

なお，本症はガストリノーマとして小児慢性特定疾患に登録されている．

11. カルチノイド腫瘍

消化管内分泌腫瘍のひとつで，セロトニンなどの神経内分泌物質の過剰分泌により皮膚紅潮，気管支喘息様発作，ペラグラ様皮疹，心臓発作，下痢，吸収不良，腹痛などが出現する症候群をカルチノイド症候群とよぶ．セロトニンの他にブラジキニン，カリクレイン，カテコールアミン，プロスタグランジン，ヒスタミンなども関与するとされる．下痢，腹痛，吸収不良にはセロトニン，プロスタグランジンなどが関与しているといわれている．

成人の本症は約 60～70%が消化管に発生し、本邦の報告では直腸、十二指腸、胃、虫垂の順に多い。消化管以外には肺・気管支、胸腺・縦隔、膵に発生する。小児では虫垂、肺・気管支発生が多い。

本症は粘膜深層から発生し、増殖とともに発育の主座は粘膜下層に移るため、粘膜下腫瘍様の形態を示し、消化管内視鏡、消化管造影、CT、MRI、超音波、胸部 X 線、気管支鏡などの画像検査で見られることもあるが、小児で多い虫垂発生例は急性虫垂炎として手術され、病理組織学的に本症と診断されている。生化学検査は尿中 5-HIAA (5-ヒドロキシインドール酢酸) 排泄量、血中セロトニン (5-HT) 濃度の他に ACTH、カルシトニン、グルカゴン、ソマトスタチンの測定が行われる。病理組織学的には小型の円形の核、好酸球の微細顆粒を有し、中腸由来の小腸、虫垂、上行・横行結腸から発生では銀親和性反応、好銀反応とも陽性で、セロトニンを産生し、後腸由来の下行結腸、直腸からの発生では両者とも陰性となることが多いとされている。その他にセロトニン、ソマトスタチン、ガストリン、カルシトニン、膵ポリペプチド、ACTH、NSE などの免疫組織化学検査が補助診断として用いられている。

治療は外科的腫瘍切除が第一選択となるが、進行例に対する化学療法や肝転移に対する選択的肝動脈塞栓術等も考慮される。また、神経内分泌物質による症状については、下痢に抗セロトニン薬、止痢薬、皮膚紅潮に抗ヒスタミン薬、喘息に対するステロイドなどが使用される。予後は診断時の進展度による。

なお、カルチノイド症候群は小児慢性特定疾患に登録されている。

12. 微絨毛封入体症

【概念・定義】腸管上皮細胞の微絨毛が腸管管腔に正常に局在出来ないために大量の下痢をきたし、水、電解質、重炭酸の喪失と栄養素の吸収障害を来たす常染色体劣性遺伝性疾患。電子顕微鏡的に微絨毛の密度が疎で丈が低いことから先天性微絨毛萎縮症とも呼称される。

【疫学】英国では 20 万出生に 1 人の発症率と報告されている。本邦での正確な疫学は不詳であるが、欧米の報告に比してかなり発症率は低いと考えられている。

【病因】腸管上皮細胞の成熟過程で起こるべき細胞内での微細構造の移送に関

わる機能異常により、微絨毛が腸管腔側に正常に局在できことが病因であり、Myosin- b をコードする MYO5B 遺伝子はその原因遺伝子であることが 2008 年に Mueller T らによって報告されている。

【診断】特徴的な臨床症状(生後数日以内からの著しい水様性下痢と電解質異常)や便電解質所見が重要であるが、診断の確定には小腸粘膜生検が必要である。透過電子顕微鏡での観察で管腔側の微絨毛が疎で丈が短く、細胞質内に微絨毛構造が封入体となつてとどまっている像が観察される。光学顕微鏡では、PAS 陽性やアルカリフォスファターゼ染色、CD10 免疫染色によって細胞質内に微絨毛封入体が観察される。MYO5B 遺伝子解析が可能である。

【治療と予後】例外的に加齢とともに吸収能力が回復したとの報告もあるが、通常は小腸機能不全の状態で経静脈栄養からの離脱は不可能で、長期の合併症から小腸移植の適応となる。

文献

1) Ruemmele FM, Schmitz J and Goulet O. Review: Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy). Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:22

2) Müller T, Hess MW, Schiefermeier N, Pfaller K, et al. MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. Nat Genet. 2008 Oct;40(10):1163-5.

3) Koepsell SA, Talmon G. Light microscopic diagnosis of microvillus inclusion disease on colorectal specimens using CD10. Am J Surg Pathol. 2010 Jul;34(7):970-2.

4) Thoeni CE, Vogel GF, Tancevski I et al. Microvillus inclusion disease: loss of Myosin vb disrupts intracellular traffic and cell polarity. Traffic. 2014 Jan;15(1):22-42.

1 3 . トランスポーター異常症

1) 先天性クロール下痢症 (congenital chloride diarrhea; CCD)

回腸末端および結腸の腸管上皮 における $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ イオンの輸送障害により、 Cl^- を腸管から大量に喪失する為、分泌性下痢が惹起され、低 Cl^- 血症及び代謝性アルカローシスを来す。それにより腸管内 HCO_3^- が欠乏し、便は酸性となり、二次的に Na^+/H^+ 交換輸送による Na^+ 吸収が減少する為、低 Na^+ 血症を来す。

また、腎臓の Na^+/K^+ 交換輸送においては Na^+ 吸収が優先され、脱水による二次性アルドステロン症も伴うので、低 K 血症が進行する。病因は 7q22-q31 上の $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ イオン輸送体蛋白を発現する *SLC26A3* 遺伝子変異である。下痢は胎児期より始まる為、母体に羊水過多を認める。

2) 先天性ナトリウム下痢症

小腸および結腸の腸管上皮における Na^+/H^+ イオンの輸送障害により、便中に Na^+ を大量に喪失する為、分泌性下痢が惹起される。先天性クロール下痢症にと異なり、便中 Na^+ は Cl^- よりも高値となる。*SPINT2* 遺伝子・*GUCY2C* 遺伝子・*SLC9A3* 遺伝子の変異や肝と小腸上皮のミトコンドリア呼吸鎖酵素の complex1 の欠損に伴う Na^+/H^+ イオンの輸送障害が報告されている。先天疾患であり、先天性クロール下痢症と同様に羊水過多、生直後からの重度の下痢を認める一方で、便中 Na は Cl よりも高値(100mEq/L 以上)となり、アシドーシスを示すことが異なる点である。

3) 先天性グルコース・ガラクトース吸収不全症 (glucose-galactose malabsorption; GGM)

小腸上皮からブドウ糖とガラクトース、およびそれらで構成される分子を吸収することができないために、出生後の哺乳開始とともに激しい下痢がはじまり、数日ないし数週のうちに重篤な脱水、低血糖やアシドーシスに陥る疾患である。その病因は、*SLC5A1* 遺伝子の変異により主に小腸上皮細胞の微絨毛でナトリウムとブドウ糖を一緒に取り込むトランスポーターである SGLT1 (sodium/glucose cotransporter) の機能が失われることにある。

なお、本疾患は小児慢性特定疾患に指定されており、疾患の詳細は小児慢性特定疾患情報センターのサイトで検索可能である。

(https://www.shouman.jp/details/12_1_3.html)

4) 果糖吸収不全症 (fructose malabsorption)

果糖の特異的トランスポーター機能低下のため、果糖を含む食品の摂取により下痢や腹部膨満をきたす先天疾患である。果糖は 6 炭素からなる単糖類で、3 つの形態で摂取される-単糖・二糖類およびオリゴサッカライドやポリサッカライドなどの多重合体である。果糖は浸透圧差を利用した膜輸送体蛋白である

GLUT5 により輸送されるが、果糖の過量摂取により腸管内の膜輸送は容易に障害され、腹部膨満や下痢、腹痛など様々な腹部症状を呈する。また、グルコースやガラクトースを輸送するトランスポーターである GLUT-2 も果糖の吸収に一部関わっている。水素呼気試験(hydrogen breath test: HBT) が診断に有用である。HBT は各種糖質の吸収不良がある場合に、その糖質の腸内発酵によって生じ呼気中に排出される水素ガスを測定するもので、糖質吸収不全や小腸内細菌過増殖の診断に有用である。

なお、本疾患は小児慢性特定疾患および指定難病には登録されていない。

1 4 . 冊子縁酵素欠損症

1) 先天性乳糖不耐症 (congenital lactose intolerance)

【概念・定義】乳糖不耐症とは、ミルクに含まれる糖質である乳糖をグルコースとガラクトースに分解する乳糖分解酵素（ラクターゼ）の活性が低下しているために、乳糖を消化吸収できず、著しい下痢や体重増加不良をきたす疾患である。ラクターゼ活性低下の原因には、先天性の酵素欠損と二次性の酵素活性低下がある。ただし、哺乳類では生後一定期間ラクターゼ活性は非常に高く、授乳期を過ぎると活性が生理的に低下する。また、感染性腸炎などによる二次的なラクターゼ活性低下は原則として生理的活性レベルに回復するため、ここで述べる乳糖不耐症は新生児・乳児早期に発症する先天性ラクターゼ活性低下に基づく病態をさす。

【疫学】先天性の乳糖不耐症はまれであり、本邦でも海外でも正確な疫学は不詳であるが、最も高頻度とされるフィンランドでも 60,000 出生に 1 人とされている。

【病態】先天性の乳糖不耐症はラクターゼの構造遺伝子である LCT 遺伝子の異常によって引き起こされる。LCT 遺伝子の変異によってラクターゼ活性が障害された患児では、母乳やミルクに多量に含まれる乳糖を分解・吸収することができない。消化されずに大腸に流れ込んだ乳糖は激しい水様下痢(浸透圧性下痢)と大腸内での腸内細菌による乳糖の発酵のため、著しい腹部膨満や腹鳴をきたす。

なお、LCT 遺伝子の発現は MCM6 遺伝子と呼ばれる調節遺伝子の制御を受

けており、通常はこの遺伝子の働きによって離乳期を過ぎると LCT 遺伝子からのラクターゼ産生が徐々に低下し、幼児期以降には乳児期以前に比して相対的に乳糖の消化吸収能力が低下する。このことは後天性、二次性の乳糖不耐症の成因と関係している。

【症状】乳糖不耐症では、新生児期あるいは乳児早期に、哺乳後数時間ないし数日で著しい下痢を呈することで発症する。症状の発現時期や程度は残存ラクターゼ活性の程度による。ラクターゼ活性は加齢とともにさらに低下し、少量の乳糖（を含む食品）の摂取で著しい水様下痢と腹鳴、腹部膨満を呈するようになる。時に反復性の痙攣性腹痛を伴う場合がある。乳糖の摂取を中止することによって下痢や腹部症状は数時間から 1 日程度で治まる。

【診断】新生児期ないし乳児早期に出現する上記症状があり、乳糖の除去（無乳糖ミルクの投与）によって症状の改善が確認される場合に本症が疑われる。便の生化学的検査では pH < 5.5、便中 Na⁺ < 70 mEq/L である。経口乳糖負荷試験で腹部症状を呈し、血糖値の上昇が 20 mg/dL 未満であり、呼気中水素ガス濃度が 20 ppm 以上上昇となる。グルコース・ガラクトース吸収不全症を否定するために経口ブドウ糖負荷試験でブドウ糖吸収が正常であることを確認することが望ましい。

【治療と予後】新生児・乳児期においては、母乳やレギュラーミルクの摂取を中止して無乳糖ミルクに切り替える。離乳期以降も乳糖、乳製品の摂取を禁止する。 -ガラクトシダーゼ製剤（ガラクターゼ®、オリザチーム®、ミルラクト®）がラクターゼ活性を補助するが、先天性乳糖不耐症に対しては酵素活性が不十分で効果が低い。米国などで販売されている Lactaid®（個人輸入が可能）は高活性で本疾患でも乳製品の摂取前に服用することで症状の発現を抑制することができる。本症は乳糖除去食や酵素製剤の併用によって日常生活への障害度は低く、生命予後は良好であるが、ラクターゼ活性が回復することは期待できない。

2) ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症 (congenital sucrase-isomaltase deficiency)

【概念・定義】ショ糖・イソ麦芽糖分解酵素欠損症 (CSID) は、二糖類である

シヨ糖と麦芽糖を腸で分解する酵素の働きが欠損したり、著しく低下しているために、シヨ糖、麦芽糖、および澱粉を小腸で分解して吸収することができず、砂糖や澱粉を摂取すると激しい下痢と腹部膨満をきたす先天疾患である。

【疫学】CSID の頻度はヨーロッパ系では 5,000 人に 1 人とされているが、グリーンランド、アラスカ、カナダエスキモーでは非常に高く 20 人に 1 人とみなされている。アジア系人種では白人と比べてはるかに稀であるが、正確な疫学は不詳である。

【病態】シヨ糖と麦芽糖は、二つの単糖が結合した構造をもつ二糖類であり、スクラーゼ・イソマルターゼという小腸上皮の冊子縁（微絨毛）に発現している分解酵素の働きによって、それぞれブドウ糖と果糖、および 2 分子のブドウ糖に分解されてはじめて小腸上皮から吸収される。これらは sucrase-isomaltase (SI) 遺伝子から作られるが、その変異によってそれぞれの酵素の活性が損なわれると、シヨ糖や麦芽糖を単糖に分解することができなくなる。消化されずに大腸に流れ込んだ糖質は下痢や腹部膨満などの症状をもたらす。その構造特性から、通常スクラーゼ活性の方が低下しやすく、イソマルターゼ活性は比較的保たれていることが多い。SI 遺伝子は染色体 3q26.1 に存在し、本疾患は常染色体劣性遺伝形式をとる。

【症状】CSID の患児はブドウ糖水や母乳、ミルクでは下痢をきたさず、シヨ糖を含むものを摂取した時点から下痢を発症する。症状の強さは摂取量によるが、著しい腹部膨満と腹鳴を伴って、大量の水様下痢を呈する。ジュースや果物の他、キャベツや白菜などの野菜類を摂取しても下痢が悪化する。シヨ糖と澱粉・麦芽糖の摂取をやめると下痢は治まるが、診断が確定されないまま摂取を続けると重篤な脱水や体重増加不良の原因となる。シヨ糖は少量でも強い症状をきたすのに対して、澱粉・麦芽糖では下痢・腹部膨満の程度が比較的軽い傾向がある。

【診断】発症の時期ときっかけ、悪化と改善に関する食事内容などについて注意深い問診を行うことで本症を積極的に疑うことができる。CSID でみられる下痢は糖質の消化不良による浸透圧性下痢であり、塩類の喪失を伴わず、大腸内での糖質の発酵過多のため便 pH が低くなる (pH < 5.5)。乳児期の慢性、非感染性下痢の原因として、乳糖不耐症、食物アレルギー（乳、大豆など）との鑑別が必要である。特異的診断法としては、経口糖質負荷での血糖値測定と呼

気中 H₂ ガス測定試験がある。経口的にブドウ糖、果糖、乳糖、麦芽糖、およびショ糖を負荷し、経時的に採取した呼気中の H₂ ガス濃度を測定し、基礎値から 20ppm 以上の濃度上昇が認められればその糖質の吸収障害があると判定される。小腸粘膜生検での酵素活性測定も有用であるが容易でない。米国では、2012 年より有償での遺伝子検査が可能となっている (University of Washington Molecular Development Laboratory) が、現在は米国内のみが対象となっている。

【治療と予後】治療は、診断が疑われた時点でショ糖の摂取を中止することである。ショ糖はキャベツや白菜などの野菜類にも多く含まれているため、これらの摂取も中止する。乳糖の消化吸収は正常であるため、母乳やミルクは継続し、食事やおやつにはブドウ糖を使用する。澱粉は一度に多量でなければひどい下痢にならないことが多い。欧米ではスクラーゼ製剤である Sucraid® が医薬品として処方され、食事前と食事中に規定量を内服することでショ糖を摂取しても下痢を防ぐことができるが、本邦では入手不可能である。多くの患児では加齢とともに症状は軽くなることが知られているが、量的負荷が大きいと症状は免れない。

15 .シュワッハマン・ダイヤモンド症候群(Shwachman-Diamond syndrome)

【疾患概要】シュワッハマン・ダイヤモンド症候群 (Shwachman-Diamond syndrome: SDS) は膵外分泌の異常と血球減少、骨格異常を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患で、リボソーム生成に關与する SBDS 蛋白の異常である。治療としては膵酵素、脂溶性ビタミンの補充、貧血、血小板減少に対しては輸血、重症例では造血幹細胞移植が考慮される。

【病因 遺伝子】常染色体劣性遺伝形式をとり、患者の 90% が SBDS に変異を認める。SBDS はリボソームの生成や細胞の有糸分裂の際の紡錘体の安定化に關わっているとされている。

【疫学】世界における推定発症率は 75,000 人に 1 人とされ、本邦では 20 家系程度の報告がある。

【臨床症状】膵外分泌異常、血球減少、骨格異常を主な症状とする。膵外分泌異常による栄養吸収障害や好中球減少による易感染性、貧血や血小板減少、骨格異常、低身長などがみられる。

【治療】膵外分泌異常に対しては膵酵素補充と脂溶性ビタミン (A、D、E、K) の補充が行なわれる。好中球減少に対しては、抗生剤の投与や必要に応じて G-CSF 投与が行なわれる。重度の貧血や血小板減少にはそれぞれ輸血が行われるが、重症の場合や白血病、骨髓異形成症候群を伴う場合には造血幹細胞移植

が選択される

【合併症】15～30%において骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）を発症する。

【診断の手引き】

診断方法

1. 常染色体劣性遺伝
2. 好中球減少による易感染性、貧血、血小板減少
3. 腺外分泌異常
4. 骨格異常（低身長など）を伴うことが多い
5. 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症することが多い
6. 90%以上で SBDS 遺伝子に変異が認められる

上記臨床症状のもと SBDS 遺伝子解析により確定診断に至る