

分担研究課題名

リジン尿性タンパク不耐症に関する研究および重症度分類に関する研究

分担研究者： 高橋 勉 （秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野教授）

研究要旨

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内診療ガイドラインの内容に準拠した上での特殊ミルクの使用ガイドラインの策定を行った。

研究協力者氏名

野口篤子 秋田大学小児科 助教

A．研究目的

リジン尿性蛋白不耐症患者の国内における現状を把握し、診断基準および診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

1) 国内におけるリジン尿性蛋白不耐症の現状を把握するために以前に施行した全国調査データや、最近の診療状況をもとに、診療ガイドライン案を作成した上で研究班内でのガイドライン作成WGを主体にブラッシュアップを図り決定した。

（倫理面への配慮）

倫理面配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

C．研究結果

前年度までの成果として作成してきたガイドライン内容に準拠し、海外かつ国内の現況を踏まえて特殊ミルクの使用ガイドライン案をまとめた。以下に示す（表などの部分を一部省略）。

疾患概要

二塩基性アミノ酸（リジン、アルギニン、オルニチン）の輸送蛋白のひとつである y+LAT-1(y+L

amino acid transporter-1)の機能異常によりおこる、二塩基性アミノ酸の膜輸送障害を主な病態とする。これらのアミノ酸の小腸での吸収障害、腎での再吸収障害を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下を招く。

本疾患の症状は成長障害や筋・骨所見、肝・腎・肺所見、血液・免疫学的異常など多岐にわたるが、知的な予後を左右するのが高アンモニア血症であり、それに伴う意識障害や精神運動発達遅延、てんかんなどである。これを予防することが本疾患の長期予後改善のためには必須である。蛋白過剰摂取後には約半数で高アンモニア血症によるめまい、嘔吐、意識障害を呈する。飢餓、感染、ストレスも高アンモニア血症の誘因となる。しかし軽症例は成人まで気づかれず、てんかん等の原因精査から診断されることもある。

使用する特殊ミルク

・蛋白除去乳 雪印 S-23

1. 特殊ミルク治療の実際

・ 必要な特殊ミルクと使用法

本疾患における高アンモニア血症は離乳期以降に気付かれる事が多い。診断時には多くの症例で食事（または離乳食）を開始している。しかしもともと蛋白嫌いであるケースが多く、少食であったり、野菜摂取が主体となっていて十分なカロリーを摂れていない場合も多い。

治療における栄養療法の基盤は十分なカロリー摂取と蛋白制限である。高アンモニア血症を予防する観点からは、小児では蛋白摂取量として

0.8-1.5g/kg/日,成人では0.5-0.8g/kg/日が推奨される(推奨度B)。この蛋白制限を維持する結果、多くの症例でカロリー不足が生じやすくなる。加えてCa、Fe、ZnやビタミンDなども欠乏しやすい。

このような状況下で成長に必要な栄養素を十分摂取するには、蛋白除去乳(雪印 S-23)の併用が必要となる。導入時には普通の摂取カロリーや蛋白摂取量を確認した上で、不足カロリー分を特殊ミルクでカバーする。

乳児期発症例や経口摂取困難例においては経口または経管栄養での計画的な栄養療法を継続することが必要となる。乳児例では普通ミルク単独摂取の場合に蛋白摂取量が目標の2倍以上となることが予想されるため、蛋白除去粉乳(雪印 S-23)を適宜併用し、各児に適正となるミルク量を決定する。

薬物療法(L-アルギニン塩酸塩(100-250mg/kg/d)、L-シトルリン(100-250mg/kg/d)など)の併用によって、蛋白の摂取制限はある程度緩める事が可能で、高アンモニア血症のリスクも低減する(推奨度B)。血中アンモニア値や栄養状態を見ながら適宜調整する。ただし蛋白を無制限に摂取することは避けたい。

・代用品を用いた治療

市販の低蛋白または無蛋白食品(低タンパク米、お菓子、栄養飲料、ブドウ糖、など)を食事や補食に取り入れ、日々の蛋白摂取量を計算しながら調整することで蛋白制限食を継続することは可能である⁵⁾。しかし蛋白以外の栄養素のバランスの点においては蛋白除去乳に見合うものはなく、少なくとも学童期までは市販食品に依存しすぎることなく、蛋白除去乳(雪印 S-23)を適宜利用することが望ましい(推奨度C)。

3. 例外的に必要な場合

・乳児期以外に必要な期間とその理由

成人以降は代用食品の利用と薬物療法によってある程度のコントロールが可能である。しかし経管栄養を成人以降も継続している場合や摂取蛋白量の調整に苦慮する場合には、継続使用する。

4. 成人期のミルク治療(その必要性)

成人では代用食品を利用したり、自己管理によって摂取量を調整したりできることもあり、全例で蛋白除去乳を必要とするわけではない。しかし中には成人以降も経管栄養を実施している場合や摂取蛋白量の調整に苦慮する場合には、継続使用が必要となる。一般の経管栄養剤(エレンタール®、ラコール®、エンシュアリキッド®など)と蛋白除去乳(雪印 S-23)を併用して目標となる摂取カロリー、摂取蛋白量となるように投与量を設定する(推奨度B)。

5. 入院時・外来での指導(160字)

乳児期には1日の摂取カロリーと蛋白量の目安からミルクの摂取量を設定し、血中アンモニア値が異常変動しないことを確認する。適宜栄養指導を行い、摂取量の確認とミルク摂取量の調整を行う。幼児期以降は摂取食材の範囲が広がるため蛋白過剰摂取を懸念する一方で、患児の多くは蛋白食品を避ける傾向がある。むしろ低栄養にも留意し、自己の栄養摂取に支障がなくなる時期までは特殊ミルクの併用を継続する。

6. 課題と今後の展望

蛋白摂取量の適切な管理は高アンモニア血症による神経症状の進行抑制の点で、生涯にわたって有効である。症例によってはカロリーおよび蛋白摂取量の管理に苦慮し、血中アンモニアや栄養状態のコントロールが困難となる場合がある。必要に応じてミルク使用が可能である体制を整えておくことが、安全な栄養管理の点で望まれる。

D. 考察

現在までのところ、本疾患における栄養療法、とりわけ特殊ミルクの導入は国内では十分に行われているとは言いがたい。その背景としては重症度のばらつきが大きいこと、すべての医療者が特殊ミルクの使用に精通しているわけではないことも一因である。重症度とQOLに応じて必要なケースに適切に導入できるように整備していくことが望まれる。

E. 結論

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、

国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内診療ガイドラインの内容に準拠した上での特殊ミルクの使用ガイドラインの策定を行った

F．研究発表

1. 論文発表

- Noguchi A, Takahashi T. “ Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance.” J Hum Genet. 2019 Jun 18. doi: 10.1038/s10038-019-0620-
- 野口篤子、高橋勉 「指定難病ペディア 2019」 日本医師会雑誌 148 特別号(1) 243 リジン尿性蛋白不耐症

2. 学会発表

- 野口篤子、高橋勉 「国内リジン尿性蛋白不耐症の遺伝学的特徴と成人期の課題」 第61回日本先天代謝異常学会 会長企画 2019/10/25 秋田市

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし