

II. 適応症の概要と食事療法について

A. 糖質代謝異常症

1. 糖原病 I 型 (von Gierke 病)

1) 概念

グルコース-6-ホスファターゼ (Glucose -6-phosphatase, G6Pase) の活性低下により、グルコース-6-リン酸 (Glucose-6-phosphate, G6P) からグルコースの産生が出来ず低血糖を来とし、肝腎に多量のグリコーゲンが蓄積する。G6Paseの欠損によるIa型とG6Pをミクロソーム内に運ぶ輸送系であるG6Pトランスロカーゼの欠損によるIb型に分類される¹⁾²⁾。糖原病の約50%を占め、頻度は約10万人に一人である²⁾。

2) 病態生理 (図1)

低血糖時には主にグリコーゲン分解系や糖新生系由来のG6PがG6Paseによりグルコースに転換され血糖が維持される。本症ではG6Pase活性が低下しているためG6Pからグルコースへの転換ができず、数時間の絶食で低血糖を生じる。産生されたG6Pはグルコースに転換されないため解糖系に流れ、高乳酸血症をもたらす。また低血糖によるインスリン分泌低下、グルカゴンの上昇により脂肪組織から脂肪酸が遊離し血中遊離脂肪酸が上昇する。この高遊離脂肪酸血症と解糖系亢進によるグリセロール-3リン酸の増加は高トリグリセリド血症を引き起こす。一方、アデノシン二リン酸産生の過剰、G6Pからペントースリン酸経路によるプリン合成増加、高乳酸血症による腎での尿酸排泄低下により高尿酸血症を呈する¹⁾²⁾。Ib型では好中球減少とそれに伴う細菌感染症をしばしば認める¹⁾²⁾。

3) 臨床症状・合併症

乳児期より著明な肝腫大と低血糖を呈する。低血糖の程度は様々でけいれん発作を繰り返す症例から無症状例まで存在する。腎尿細管にもグリコーゲンの蓄積が見られ腎腫大も呈するが脾腫は見られない。その他低身長、皮下脂肪蓄積による人形様顔貌、血小板機能障害による鼻出血が特徴である。Ib型では易感染性を伴う¹⁾²⁾。

年長になると腎障害の進行による腎不全、高血圧、高尿酸血症による痛風、肝腫瘍、肺高血圧症などを合併する事がある。また高脂血症による皮膚の黄色腫や膵炎を伴う例もある¹⁾²⁾。Ib型では炎症性腸疾患の合併が知られている¹⁾。

4) 臨床検査

空腹時の低血糖に加えて高乳酸血症、高脂血症、高尿酸血症、肝機能障害が特徴である。Ib型では好中球減少が見られる¹⁾²⁾。

5) 診断

空腹時に低血糖、高乳酸血症があり、グルコース投与で乳酸値が低下すればI型が強く疑われる。確定診断は末梢血を用いた遺伝子診断が第一選択である。日本人では高頻度変異であるIa型のg727t (c.648G>T)、Ib型のW118Rを優先的にスクリーニングする³⁾⁴⁾。

6) 治療

① 食事療法

糖原病I型では体内でグルコースを産生する最終段階の酵素であるG6Paseが欠損しているため血糖を維持できず、頻回に糖質を摂取しなければ低血糖をきたす。治療の目標は血糖を正常範囲に維持する事であり、常に70mg/dl以上にすることで、肝腫大や高乳酸血症などの異常所見の改善が期待できる¹⁾。

糖原病I型の食事療法ではエネルギーを同年齢の健常児と同じく与え、糖質：脂質：たんぱく質の配分比(%)を70～75：15～17：10～13と高炭水化物食にする⁵⁾。血糖維持を目的に頻回食、夜間胃

内持続注入 (Nocturnal intragastric feeding, NIGF)、中心静脈栄養、未調理コーンスターチ (uncooked cornstarch, UCS) 療法等様々な治療法が考案されている¹⁾。乳糖、蔗糖、ガラクトース、フルクトースはG6Pに代謝された後グルコースに転換されず、蓄積したG6Pが高乳酸血症を増悪させるので糖質摂取量全体の5%以内に制限する¹⁾⁵⁾。

a) 乳児期

一般調製粉乳を中止し、乳糖を含まない糖原病用ミルクに変更する。通常3時間程度絶食にすると低血糖になるので、必要量を8分割して与える。夜間の哺乳が困難であればNIGFを行う。その場合、1日の総カロリーの約1/3を糖原病用ミルク（夜間用）でNIGFにより与え、昼間は総カロリーの約2/3を糖原病用ミルク（昼間用）で3時間ごとに投与する。NIGFに際しては経鼻チューブを胃内に挿入し、ポンプを用いて持続的に注入する。事故抜管やポンプの故障により低血糖が生じる危険性があるので注意する。

b) 幼児期

食事が主体になるので特殊ミルクはその分減量させ、UCS療法を併用する。UCSは腸管内で徐々に分解・吸収されるため血糖維持に有用である。従来、消化酵素の未熟な乳児では、コーンスターチによる血糖維持効果は少ないとされていたが、ミルクに混ぜて投与することにより、血糖が維持されることが分かり、低年齢でも使用されるようになってきている⁶⁾⁷⁾。夜間の血糖維持法に関しては症例ごとに検討が必要であるが、より低年齢ではNIGFが、高年齢ではコーンスターチが用いられている²⁾。表1の症例1に実際の食事例を記載した⁸⁾。

c) 学童期以降

年長になるにつれ、低血糖の症状は出にくくなる。1回1.5～2g/kgのUCS摂取により日中では5～6時間、夜間では8時間近く低血糖が予防できる。通常1日3回の食事と6時間ごとのUCS投与が行われるが、生活パターンや補食の有無により適宜調節する。表1の症例2に実際の食事例を記載する⁸⁾。

②薬物療法

高尿酸血症にはアロプリノールを投与する。高脂血症に対しては抗高脂血症剤が用いられるが、コントロール不良例では効果は期待できない。肝腫瘍合併例やコントロール不良例には肝移植も考慮すべきである。1b型患者の好中球減少に対しては顆粒球コロニー形成刺激因子製剤が用いられる¹⁾。

7) 経過・予後

食事療法の管理がよく低血糖がコントロールされれば検査所見の改善、発育の正常化がみられる¹⁾。生涯に亘る長期の管理が重要であり、成人期以降の腎障害、肝腫瘍の有無が予後を決定する主要因である。死亡率は約4%とされる²⁾。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

我が国では糖原病治療用特殊ミルクとして（株）明治の糖原病用フォーミュラ昼間用（GSD-D）、夜間用（GSD-N）および牛乳アレルギーのある患者用に大豆たんぱくを用いた昼間用（8007）と夜間用（8009）が登録品として供給されている。GSD-DとGSD-Nの組成を表2に示すが、乳糖を可溶性多糖類、ブドウ糖に置換しているのが特徴である⁹⁾。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

糖原病I型では乳糖摂取を制限し、高炭水化物食を用いた頻回食が必須である。GSD-D、GSD-Nともに糖質としては可溶性多糖類、グルコースが用いられており、浸透圧の調節が図られている。高尿酸血症を予防するため蛋白はプリン体含有蛋白質の制限を行い、高脂血症を防ぐため脂肪エネルギー比を低くしている。GSD-Nは脂肪を含まず、糖質が主体のミルクで、睡眠中の低血糖を防止するためのNIGFに最適である。特殊ミルクを用いて頻回食、NIGFを行った糖原病I型36例（5か月～27歳）を対象とした調査では、全例で身長が増加、検査データの改善が得られたと報告されている⁹⁾。

欧米でも我が国同様に肝型糖原病に対して乳糖、ショ糖を含まない特殊ミルク（Prosobee® や Nutramigen® など）が用いられ、その有用性が確かめられている⁷⁾。しかし夜間用のミルクは欧米では開発されておらず、NIGFには昼間と同じミルクやグルコースもしくはグルコースポリマーを用いている^{1) 6) 7)}。

糖原病I型62例（3～35歳）を対象とした全国調査では、糖原病用ミルクの使用例は45例（73%）、平均 4.2 ± 6.2 歳であったが、UCSの使用例は44例（71%）、平均 7.2 ± 5.9 歳でありミルク使用例より高年齢であった¹⁰⁾。すなわち、乳幼児期の治療には糖原病用ミルクが主に用いられ、学童期以降は徐々に特殊ミルクを減量しUCS療法に移行していると考えられた。

糖原病用ミルクは昭和63年5月に「GSDフォーミュラN明乳」及び「GSDフォーミュラD明乳」として医薬品としての製造が承認された。しかし、薬事法の改正により医薬品としての製造・品質管理が厳しくなったため、明治乳業より薬価基準収載削除願いが出され、平成21年3月31日医薬品から削除され、その後、登録品扱いとなっている。

10) 治療に関する今後の展望

特殊ミルクを用いた頻回食、NIGF、UCS療法の導入により、糖原病I型の予後は改善した。しかし、腎不全、高血圧、痛風、肝腫瘍などの合併症が思春期以降生じることが多く、その原因として診断時年齢が遅いことと治療コンプライアンスの低下が関係していると考えられている¹⁰⁾。早期診断及び生涯に亘り治療が継続できる体制を整える必要がある。

参考文献

- 1) Chen YT: Glycogen storage diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. McGraw-Hill, New York, 1521-1551, 2001
- 2) 乾 幸治. : 糖原病I・III・VI・VIII型. 小児内科35増刊号「小児疾患診療のための病態生理2」391-397, 2003
- 3) Akanuma J et al.: Glycogen storage disease type Ia: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. Am J Med Genet 91:107-12, 2000.
- 4) Hou DC et al.: Glycogen storage disease type Ib: structural and mutational analysis of the microsomal glucose-6-phosphate transporter gene. Am J Med Genet 86:253-7, 1999.
- 5) 特殊ミルク共同安全開発委員会編集. わかりやすい肝型糖原病食事療法. 母子愛育会、1-15、2003.
- 6) Wolfsdorf JL, et al.: Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. J Pediatr. 117(3):384-91, 1990.
- 7) Goldberg T & Slonim AE: Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. J Am Diet Assoc. 93:1423-30, 1993.
- 8) 大浦敏博. 糖原病I型. 小児科臨床62巻 増刊号、529-532、1999.
- 9) 北川照男他: 肝型糖原病治療用特殊ミルク（明治8002、8005、8007、8009）の臨床試験成績. 特殊ミルク情報13:38-49、1986.
- 10) 乾幸治. von Gierke病. 小児内科33:929-934、2001

2. ガラクトース血症

1) 概念

ガラクトース代謝に関与する酵素の先天性異常で、血中ガラクトース (Galactose, Gal)、ガラクトース-1-リン酸 (Galactose-1-phosphate, Gal-1-P) が上昇する疾患である¹⁾。I型のガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ (Galactose-1-phosphate uridylyltransferase, GALT) 欠損症、II型のガラクトキナーゼ (Galactokinase, GALK) 欠損症、III型のUDPガラクトース-4'-エピメラーゼ (Uridine diphosphate galactose-4'-epimerase, GALE) 欠損症が知られており、常染色体劣性遺伝である。わが国では新生児マススクリーニングの対象疾患となっており、その頻度は、GALT欠損症、GALK欠損症が約100万人に一人、GALE欠損症は5~7万人に一人とされる²⁾。

2) 病態生理¹⁾²⁾

乳糖は小腸粘膜上皮の刷子縁にある乳糖分解酵素によりGalとグルコースに分解、吸収される。Galは門脈を経由して肝臓に取り込まれ、Leloir経路で主に代謝される (図2)。Galの蓄積は水晶体内でアルドース還元酵素によりガラクトitolに転換され、浸透圧の上昇により水晶体が混濁し、白内障を生じる。Gal-1-Pの蓄積は肝細胞などに強い臓器障害をもたらす。UDP-Galの蓄積による臓器障害の報告はない。

3) 臨床症状¹⁾

I型ではGal-1-Pの蓄積による細胞障害作用のため、哺乳開始後早期より食欲不振、不機嫌などの症状とともに嘔吐、下痢などの消化器症状が出現し体重増加不良となる。さらに肝障害の進行により黄疸、肝腫大、出血傾向を呈し、筋緊張低下、大腸菌による敗血症、髄膜炎、白内障などを併発する。早期に乳糖除去ミルクを開始しなければ致死的な疾患で、生存しえても知能障害を合併する。II型は白内障が唯一の症状であり、III型は無症状である末梢型とI型類似の症状をもつ全身型があるが、わが国で全身型の報告はない。

4) 臨床検査と診断

I型はGalとGal-1-Pの両者が著増する。生化学検査では肝障害、腎尿細管障害が特徴である。II型はGalの著増を認めるがGal-1-Pは検出しない。III型はGalの軽度増加と、Gal-1-Pの増加がある。新生児スクリーニングではGal上昇に加えて、ポイトラー法が陽性であればI型と診断できる。確定診断のためには赤血球を用いた酵素活性を測定が必要である。

5) 治療

本症が疑われたら速やかに母乳、一般調製粉乳を中止し、乳糖除去ミルクを開始する。離乳期以降は乳製品と乳糖を含む食品の摂取を禁ずる。乳糖、牛乳、脱脂粉乳は食品中 (例えばパンなど) に広く使用されているので、市販品についてはその組成を確認する。乳糖以外にもガラクトースを多く含む食品 (トマト、スイカ、味噌や醤油などの発酵食品) があるので注意する³⁾。III型の末梢型では治療は不要である。

6) 経過・予後

新生児マススクリーニングの対象疾患であり、早期発見・治療が行われ予後良好である。I型では早期治療にもかかわらず卵巣機能不全、精神運動発達遅滞、運動失調を合併する例が報告されている。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

現在特殊ミルク事務局よりガラクトース除去フォーミュラ (明治110) と無乳糖乳 (森永MC-2) が登録品として供給されている。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

わが国では新生児マススクリーニングで早期発見され、乳糖除去ミルクによる早期治療が行われて

おり、予後良好である。乳糖除去ミルクは授乳期の治療に非常に有用である¹⁾。

参考文献

- 1) Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. In: Scriver CR, Childs B, editors. The metabolic & molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 1553-1587.
- 2) 岡野善行. ガラクトース血症. 小児内科44巻増刊号、小児疾患の診断治療基準. 2012. 152-153.
- 3) 小林博司. 糖質代謝異常症. 小児臨床栄養学 (児玉、玉井、清水 編集)、診断と治療社; 248-253, 2011.

3. 原発性乳糖不耐症

1) 概念

原発性 (先天性) 乳糖不耐症とはラクターゼ (乳糖分解酵素) の先天的欠損により難治性下痢をきたす疾患である。我が国での報告は数例のみで極めて稀と考えられている¹⁾。

2) 病態生理

乳糖はラクターゼによってグルコースとガラクトースに分解され、単糖として吸収される。ラクターゼは小腸粘膜絨毛に存在する刷子縁に発現しており、その活性が欠損していると乳糖が消化吸収されずに腸管内に残存し、浸透圧性下痢を引き起こす。さらに乳糖は大腸の腸内細菌により分解され、水素ガスやメタンなどの気体や有機酸 (乳酸、酪酸) を生じ、腹部膨満、腹痛、下痢をもたらす。便はpH5.5以下となり、水様性で酸臭を発生する²⁾。

3) 臨床症状

哺乳開始後より水様性下痢、嘔吐がみられ、高度の脱水、栄養障害を引き起こす。

4) 臨床検査と診断

上記症状と酸性便 (pH5.5以下)、便中還元糖検査 (クリニテスト[®]) が陽性であれば、乳糖不耐症を疑う。乳糖除去ミルクで改善し、乳糖負荷で血糖値の上昇がなく、消化器症状が再現すれば診断できる。確定診断にはラクターゼ遺伝子の解析が有用である³⁾。

5) 治療

授乳期には乳糖除去ミルクを投与する。離乳期以降は乳糖を含まない食品を与える。

6) 経過・予後

乳糖除去食を行うことで、予後は良好である。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

現在特殊ミルク事務局よりガラクトース除去フォーミュラ (明治110) と無乳糖乳 (森永MC-2) が登録品として供給されている。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

極めて有用。

参考文献

- 1) 山下文雄: 乳糖不耐症. 代謝19巻10臨増、468-469、1982.
- 2) 田尻 仁: 2次性乳糖不耐症. 小児科45 (13)、2285-2289、2004.
- 3) Uchida N.: Two Novel Mutations in the Lactase Gene in a Japanese Infant with Congenital Lactase Deficiency. Tohoku J Exp Med 227, 69-72, 2012

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

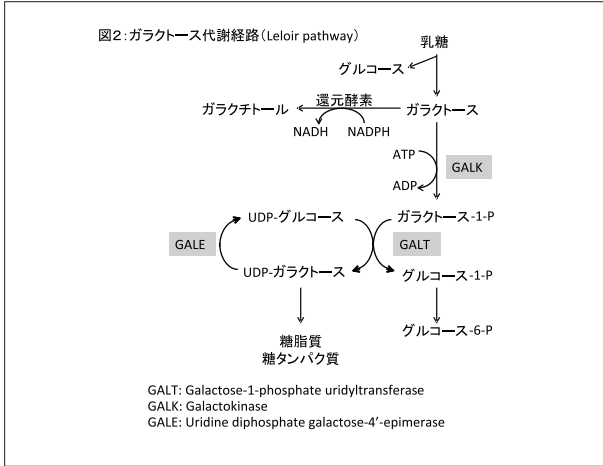
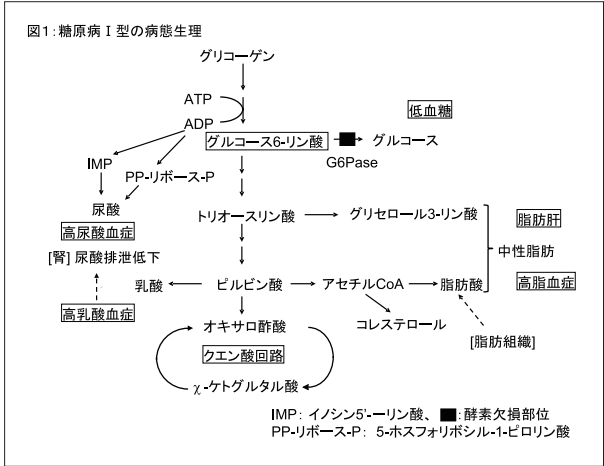


表 1：実際の食事内容例

症例 1	1 歳 2 か月 男児 体重 11kg、身長 77cm
7:30	ミルク 140ml＋コーンスターチ 10g
9:00	離乳食
9:45	ミルク 140ml＋コーンスターチ 10g
12:00	離乳食
12:30	ミルク 140ml＋コーンスターチ 10g
15:00	ミルク 140ml＋コーンスターチ 10g
17:00	離乳食
17:30	ミルク 140ml＋コーンスターチ 10g
20:00	補食
21:00	夜間胃内持続注入（夜間用ミルク 400ml を 10 時間かけて注入）

ミルクは糖原病治療用ミルクを用いた。ミルクのみでは摂取後 90 分で低血糖を認めたため、ミルクにコーンスターチ 10g を混ぜたところ、血糖値は 2 時間 30 分維持されるようになった。

症例 2	17歳男子 体重 60kg、身長 172 cm
7:00	朝食、ミルク
9:50	コーンスターチ 60g
12:30	昼食
15:20	コーンスターチ 70g
19:00	補食
20:30	夕食、ミルク
23:00	コーンスターチ 60g+補食
2:00	コーンスターチ 70g

1 回量のコーンスターチは少ないが、補食と併用することで低血糖が防止されている。カルシウムを補うため、糖尿病治療用ミルクを1日2〜3回服用することが望ましい。

表 2：糖原病フォーミュラの組成（製品 100g 中）

	GSD-D (昼間用)	GSD-N (夜間用)
エネルギー (kcal)	428	384
蛋白 (g)	16.2	9.6
脂肪 (g)	9.5	0
糖質 (g)	69.5	86.4
〔可溶性多糖類	〔44.5	〔61.4
〔ブドウ糖	〔25.0	〔25.0