

小児科診療 UP-to-DATE

2013年6月26日放送

特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のビタミン・微量元素欠乏

順天堂大学 小児科学
主任教授 清水 俊明

近年、医療現場での栄養管理の重要性が指摘されており、小児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ます。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きましたが、そのほかにも、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ます。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り、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てきます。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ません。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とが知られています。

本日は、これらの栄養素のなかで、現在特に問題となっているビオチン、カルニチン、セレン、ヨウ素、亜鉛の5つのビタミンあるいは微量元素についてそれぞれお話しをしていきたいと思えます。

まずビオチンについてですが、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し、糖新生、TCA回路、脂肪酸代謝、ロイシンの異化などに関与することです。ビオチンは大豆、肝臓、卵黄、魚肉などの食品に多く含有されており、通常の食事ではまず欠乏症は生じないとされています。本邦で報告されているビオチン欠乏症は、わが国では特殊ミルクにビオチンを添加することが法的に困難であるため、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く、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す。難治性のオムツ皮膚炎を認めることも多く、亜鉛欠乏との鑑別も必要です。そのほかに代謝性アシドーシスの症状や体重増加不良などを呈してきます。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おり、重症心身障害児を対象とした検討では、明らかなビオチン欠乏症は認めていなくても、血中・尿中ビオチン濃度が低値を呈することも報告されています。治療として、ビオチン1~2mg/dayの経口投与を数週間行うことで症状は軽減することが知られています。

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	経腸栄養剤	ビオチン欠乏の症状	ビオチン欠乏検査所見	経腸栄養剤	投与期間	報告年
5か月	男	ミルクアレルギー	眼瞼・口唇・肛門周囲の紅斑、皮膚炎の疑い	ビオチン未測定	ミルクアレルギー	3か月	2000
5か月	女	ミルクアレルギー	眼瞼・口唇・肛門周囲の紅斑、皮膚炎の疑い	血清ビオチン濃度低下、尿中ビオチン濃度低下、尿中ピコリン酸濃度上昇	成分栄養剤	3か月	2000
1歳	女	ミルクアレルギー	眼瞼・口唇・肛門周囲の紅斑、皮膚炎の疑い	血清ビオチン濃度低下、尿中ビオチン濃度低下	成分栄養剤	10か月	2000
不明	性別不明	ミルクアレルギー	眼瞼・口唇・肛門周囲の紅斑、皮膚炎の疑い	血清ビオチン濃度低下、尿中ビオチン濃度低下	成分栄養剤	不明	2000
3か月	男	ミルクアレルギー	眼瞼・口唇・肛門周囲の紅斑、皮膚炎の疑い	血清ビオチン濃度低下、尿中ビオチン濃度低下	成分栄養剤	3か月	2010
3か月	女	ミルクアレルギー	眼瞼・口唇・肛門周囲の紅斑、皮膚炎の疑い	血清ビオチン濃度低下、尿中ビオチン濃度低下	成分栄養剤	3か月	2010
3か月	男	ミルクアレルギー	眼瞼・口唇・肛門周囲の紅斑、皮膚炎の疑い	血清ビオチン濃度低下、尿中ビオチン濃度低下	成分栄養剤	3か月	2010

引用: 日本小児科学会雑誌 116(4):637-654, 2012

次にカルニチンについてですが、カルニチンは、細胞内のミトコンドリアにおいて脂肪酸代謝に重要な役割を果たしています。カルニチン濃度が減少すると、細胞内に長鎖 acyl-CoA が蓄積し、

β酸化反応が抑制されます。カルニチンの必要量は、その75%は乳製品や肉類から摂取され、残りの25%は肝臓および腎臓においてリジンとメチオニンから生合成されます。しかし、乳幼児のカルニチン合成能は低く、さらには乳児期には脂肪の利用率が高いため、必要量を合成できないことから、カルニチンは乳児では必須栄養素とされています。特殊ミルクおよび経腸栄養剤では、カルニチンの含有量が少ないため、これらの長期投与では、カルニチン欠乏が発症する危険性があります。国内の報告例では、アミノ酸乳や経腸栄養剤を3か月～2年6か月使用していた症例の報告が認められています。カルニチン欠乏の症状としては、Reye様症候群、低ケトン性低血糖症、拡張型心筋症、意識障害などを認め、検査所見として高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、肝臓および筋酵素値の上昇などを認めます。治療として、特殊ミルクや経腸栄養剤によるカルニチン欠乏であれば、20～30mg/kg/dayを投与し、有機酸代謝異常症では、50～100mg/kg/dayを投与します。

特殊ミルク・経腸栄養剤によるカルニチン欠乏症の報告

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	発表年
3か月	男	ミルクアレルギー	多呼吸	free carnitine 0μmol/l	明治 G05Z	3か月	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	2009
11か月	女	重症心身障害児	臨床症状なし	free carnitine 8.7μmol/l	エレンタール P	11か月	未発表
2歳	男	低酸素脳症後遺症	拡張型心筋症	—	経腸栄養剤	—	2008
3か月	男	超低出生体重児	肝機能障害、高CK血症	free carnitine 13.8μmol/l	MCTミルク	2か月	1992
78歳	女	糖尿病、高脂血症	高血圧症	free carnitine 22μmol/l	エンシュアリキッド	2年6か月	2000

引用: 日本小児科学会雑誌 116(4):637-654, 2012

3つめとして、セレンについてお話ししたいと思います。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ターゼ、甲状腺ホルモンであるT₄をT₃に変換させるヨードチロニン脱ヨウ素酵素などがあります。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

いる日本人は欠乏や過剰をきたすことはないといわれています。わが国では、完全静脈栄養やセレンの含有量が少ない経腸栄養剤の長期使用によりセレン欠乏症が報告されています。その症状は様々で、体重増加不良、脱毛、心電図異常、心疾患、爪の変化などが主な症状です。セレンを補充することにより、これらの症状は改善することが知られています。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か、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20 μg/100ml含有するテゾンやセレン内服液を用います。セレン内服液は市販されていないため、各施設で亜セレン酸ナトリウムを用いて調剤する必要があります。セレンの投与量として2～5 μg/kg/dayを経口投与または静脈投与します。

次にヨウ素ですが、ヨウ素は海藻類・海産物類に多く含まれていて、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出されます。わが国では一般にヨウ素欠乏が問題になることはありませんが、ヨウ素欠乏はヨウ素の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ます。ヨウ素の欠乏および過剰とも、甲状腺機能低下および甲状腺腫が見られます。9例の長期経腸栄養施行例で甲状腺機能を調べた報告では、経腸栄養剤を使用していた5例中2例に甲状腺機能低下を認め、また、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た報告では、2例で血清甲状腺ホルモン値の低下が報告されています。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します。予防として、ヨウ素をほとんど含まない経腸栄養剤を単独で長期に使用しないことが大切です。

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	発表年
7～12歳(7名)	不明	不明	心電図異常	5.2μg/dL	成分栄養剤	不明	2002
13～14歳(4名)	男1女3	先天性心疾患	不明	9.7μg/dL	エレンタール P	1年1か月	2005
9～11歳(4名)	男1女3	肺動脈狭窄症	不明	9.7μg/dL	エレンタール P	不明	2003
5歳	不明	腸管ヘルニア形成、全身麻痺発作後、腸腸炎発作	爪の白色変色、精力低下	2μg/dL以下	エレンタール P	2年7か月	2007
6か月	不明	腸管狭窄、腸管炎、先天性心疾患	体重増加不良、脱毛	低下	成分栄養剤	不明	2007
8か月	不明	先天性心疾患	体重増加不良、脱毛	低下	成分栄養剤	不明	2007
2歳	男	腎臓病発症後	脱毛、皮膚病	低下、血清セレン値不明	経腸栄養剤	不明	2008
2歳10か月	男	血液透析、動脈硬化発症後	腸管狭窄、不規則心拍動	2μg/dL以下	成分栄養剤	2年4か月	2008
6か月	男	ミルクアレルギー	心臓大動脈狭窄 (FS: 14%)	2μg/dL以下	エンシュアリキッド	約3か月	2009

引用: 日本小児科学会雑誌 116(4):637-654, 2012

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	ヨウ素欠乏の症状	ヨウ素欠乏検査所見	使用栄養剤	使用期間	発表年
9歳	女	重症心身障害児	甲状腺腫	TSH 14IU/ml, T ₃ 1.4 μg/dL, T ₄ 1.4 μg/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	1991
4歳	女	Pompe病	甲状腺腫	TSH 7.3μIU/ml, T ₃ 1.4μg/dL, T ₃ 正常	クリニミール	8か月	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	2008
13歳	女	重症心身障害児	記載なし	fT ₃ 1.9ng/ml; fT ₄ 0.57ng/ml, 甲状腺自己抗体陰性	不明(記載なし)	不明	2008
14歳	男	重症心身障害児	記載なし	fT ₃ 3.5ng/ml; fT ₄ 0.31ng/ml, 甲状腺自己抗体陰性	不明(記載なし)	不明	2008
8歳	女	脳炎後	甲状腺腫	fT ₄ 低下, TSH 高値, 尿中ヨード感度以下	エンシュアリキッド	6か月	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	2011

引用: 日本小児科学会雑誌 116(4):637-654, 2012

最後に亜鉛についてですが、亜鉛はアルカリフォスターゼ等 300 以上の酵素の活性中心であり、多彩な生理作用を持つことが知られています。筋肉に 60～65%、骨に 20～30%、残りの 10～15% は肝臓や腎臓、脳などに存在し、血液中では、75～80%が赤血球中、10～20%が血漿に、そして約 3%が白血球と血小板にあります。欠乏症状としては、手、足、肘、膝などの肢端部や眼や口の周囲、陰部などの開口部に皮疹を生じ、頭髮、まつ毛、眉毛などの脱毛と下痢を認めます。体重あたりの亜鉛の需要量が多い小児では、欠乏症が起こりやすく、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します。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、脱毛、下痢、体重増加不良などの症状がみられます。亜鉛は成長ホルモン/IGF-1 系に影響を及ぼし、欠乏症では成長障害を来すことが知られています。経腸栄養剤には通常亜鉛は含まれていますが、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少ないものが多く、長期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りません。また、経腸栄養時は亜鉛欠乏症に十分注意する必要があり、反復する下痢、肝硬変症、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必要があります。

以上述べて参りました通り、特殊ミルクや経腸栄養剤使用時のビタミンあるいは微量元素の欠乏症は、現在の小児医療が抱える重要な問題のひとつと考えられます。その予防や治療のためには、まず使用する小児科医がその危険性などを熟知して使用することが大切であり、そのための教育や啓発活動が必要になってくると思います。もう一つは長期間使用しても、必要な栄養素が欠乏してくることのない安全な特殊ミルクや経腸栄養剤の開発が重要であり、この点につきましては現在、日本小児科学会、日本小児保健協会、日本小児科医会から構成される栄養委員会が中心となり、厚生労働省や食品メーカーなどと交渉を行っているところです。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>