

シトリン欠損症患者のエネルギー、蛋白質、脂質、および炭水化物の摂取量の分析：成人発症 II 型シトルリン血症の予防に向けて

岡野善行^{1,2}、岡本美紀²、矢崎正英³、乾あやの⁴、大浦敏博⁵、村山圭⁶、
渡辺順子⁷、徳原大介⁸、竹島泰弘²、シトルリン血症の会

2018年にシトルリン血症の会の皆様の協力のもとに食事内容や食品の好き嫌いについてのアンケート調査を行いました。ようやくその一部がまとまりましたので報告致します。今回は、患者の皆さんが日々食べている食事内容についてまとめています。お時間のない方は最後の「まとめ」だけでもご覧ください。また、より詳しくお知りになりたい方は原文をお読みください。

(原文アドレス <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.03.004>)。

方 法

1-1. 参加者

表 1 にこの調査への参加者を示します。2～63 歳の 62 人の患者（男性 36 人、女性 26 人）と 2～61 歳の 45 人の対照者（男性 22 人、女性 23 人）です。対照者は患者と同居している方、食生活をともにしている方としました。2～16 歳の 43 人の患者のうち 39 人が乳児期に新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）と診断され、早期の食事指導が可能でした。残りの 4 人の患者は適応/代償期に診断されました。17～39 歳の 10 人の患者のうち、3 人は NICCD で、5 人は適応/代償期に、2 人は成人発症 2 型シトルリン血症（CTLN2）で診断されています。40 歳以上の 9 人の患者

表 1 調査の参加者

年齢	参加者数	シトリン欠損症の診断のきっかけ	内訳
患者合計 2～63 歳	62 人	(62 名の内、10 名が CTLN2 を発症した)	男性 36 人 女性 26 人
2～16 歳	43 人	乳児期に NICCD と診断された	39 人
		適応/代償期に診断された	4 人
17～39 歳	10 人	NICCD と診断された	3 人
		適応/代償期に診断された	5 人
		CTLN2 を発症して診断された※	2 人
40 歳以上	9 人	適応/代償期に診断された	1 人
		CTLN2 を発症して診断された※	8 人
対照者 2～61 歳	45 人	患者と同居している方、 食生活をともにしている方	男性 22 人 女性 23 人

※CTLN2 患者はいずれも肝移植を受けていない

¹ おかのこどもクリニック、² 兵庫医科大学小児科、³ 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所、
信州大学医学部保健学科 検査技術科学専攻 生体情報検査学、⁴ 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科、

⁵ 仙台市立病院臨床検査科、⁶ 千葉県こども病院 代謝科、⁷ 久留米大学医学部小児科 質量分析医学応用研究施設、

⁸ 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 / (所属は 2021 年 4 月現在)

のうち、8人はCTLN2と診断され、1人は適応/代償期でした。CTLN2患者はいずれも肝移植を受けていません。

1-2. 栄養評価

3～6日間（平均 4.6 ± 1.8 日）の食事記録に基づいて栄養評価を実施しました。2015年日本食品標準成分表でカロリーと蛋白質、脂質、炭水化物の栄養量を計算しました。また、2016年国民栄養調査に基づいて性別年齢別に標準者を100%として患者や対照者の栄養量を計算しました。

結 果

結果を説明した散布図ではそれぞれ調査に参加した個人が●・●・■などのいずれかのマークで表されています。散布図は横軸に年齢を、縦軸に調査結果の数値を示しています。

それぞれのマークは●:Non-CTLN2患者(CTLN2を発症していないシトリン欠損症患者;52人)、●:CTLN2患者(CTLN2を発症した患者;10人)、■:対照者(45人)を示しています。

2-1. エネルギー

患者と対照者の年齢別の相対的エネルギー摂取量の散布図を図1に示します。相対的エネルギー摂取量とは、性別や年齢が同じ標準的な日本人が摂取するエネルギー量を100%として、患者もしくは対照者が摂取する1日のエネルギー量の割合のことです。

図1を見てわかるようにCTLN2を発症していないシトリン欠損症患者(●)とCTLN2患者(●)は対照者(■)より常に15%ほどエネルギー量を多く摂取していました。すなわち、シトリン欠損症患者はより多くのエネルギーを摂取する、たくさん食べる必要があります。

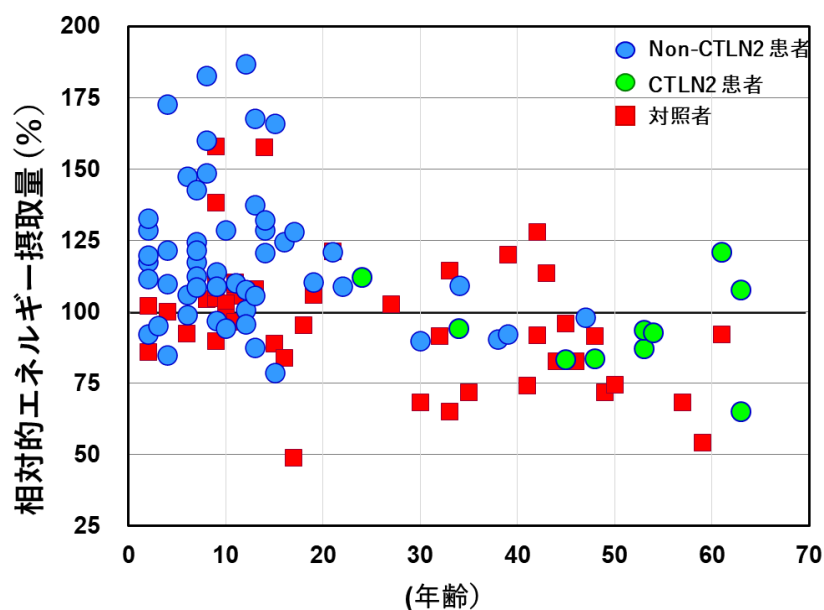


図1 患者と対照者の相対的エネルギー摂取量の散布図

2-2. 蛋白質・脂質

図2は患者と対照者の年齢別の相対的な蛋白質の摂取量を、図3は相対的な脂質の摂取量を示しています。

CTLN2を発症していないシトリン欠損症患者(●)とCTLN2患者(●)は対照者(■)に比較して明らかに多くの蛋白質と脂質を摂取しています。

蛋白質では2-16才で平均174%、17-39才で平均174%、40才以上で121%と標準的日本人よりかなり多く摂取していました。

また、脂質も2-16才では平均209%、17-39才では平均188%、40才以上では161%と標準的日本人よりかなり多く摂取していました。一方、対照者の蛋白質・脂質の摂取量はほぼ平均でした。このように患者は避けている炭水化物のエネルギー量を補うためにも、多くの蛋白質・脂質を摂取していました。

2-3. 炭水化物

図4は患者と対照者の年齢別の相対的な炭水化物の摂取量を示しています。

CTLN2を発症していないシトリン欠損症患者(●)とCTLN2患者(●)は対照者(■)に比較して明らかに炭水化物の摂取量は少なく、2-16才では平均67%、17-39才では平均46%、40才以上では60%と標準的日本人よりかなり少ない摂取量となっています。対照者は40才以上を除いてほぼ平均の炭水化物を摂取していました。

図5は1日あたりに摂取する炭水化物の絶対量(グラム/日)を示しています。

対照者では男性(■)、女性(■)ともにエネルギーの摂取量(図1)に沿って炭水化物の絶対量の摂取は増えています。12~16才の思春期の男性グループで $380 \pm 122\text{g/日}$

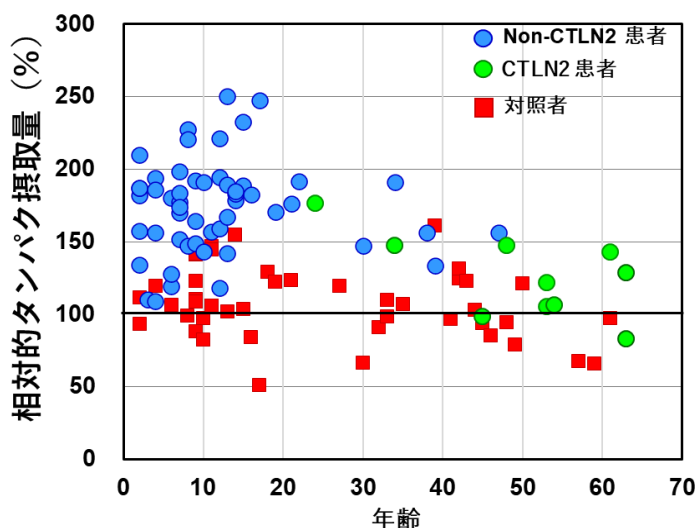


図2 患者と対照者の相対的蛋白質摂取量の散布図

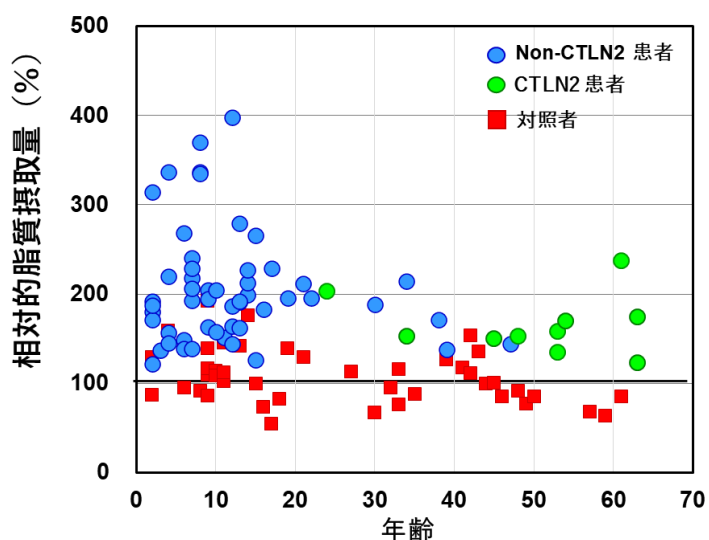


図3 患者と対照者の相対的脂質摂取量の散布図

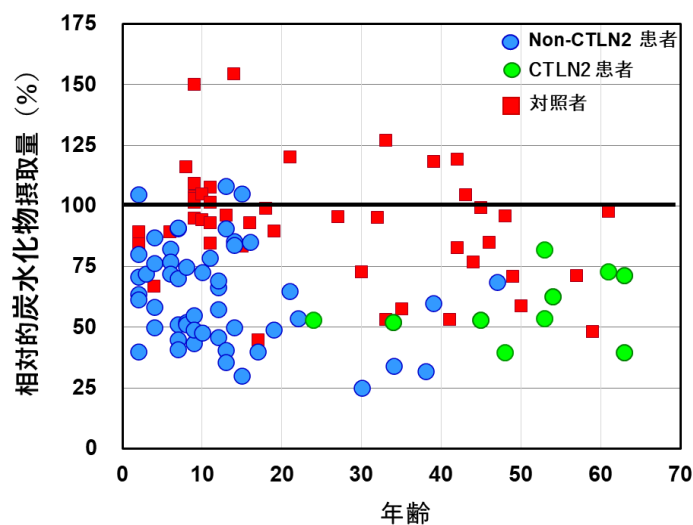


図4 患者と対照者の相対的炭水化物摂取量の散布図

と最も多い摂取量となっています。

一方、シトリン欠損症患者では思春期を除いて、男性（●）および女性（●）、CTLN2 男性（●）および女性（●）の炭水化物の絶対量は 100～200 g でした。

以上のことからシトリン欠損症患者は思春期の高エネルギー必要期を除いて、炭水化物の摂取量は 100～200 g/日を維持しています。すなわち、過剰な炭水化物の摂取にならないようにしています。尚、一般の人が 1 日あたり最低限必要な炭水化物の量（必要炭水化物摂取量）は 100 g/日とされています。

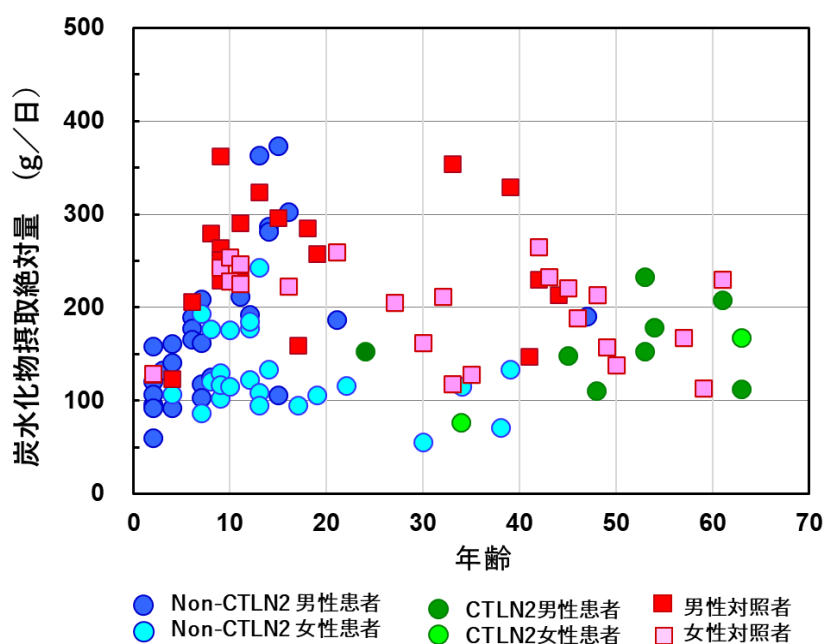


図 5 患者と対照者の炭水化物の絶対摂取量の散布図

2-4. エネルギー摂取量と蛋白質、脂質、炭水化物の比（PFC 比）

患者と対照者のエネルギー摂取量と蛋白質(Protein)、脂質(Fat)、炭水化物(Carbohydrate)の比（以下、PFC 比）を表 2 に示しています。患者の平均エネルギー摂取量は日本人標準者と比較して 115%であり、患者内の男女差は見られませんでした。対照者のエネルギー摂取量には男女差（男性>女性）が認められましたが、平均年齢の違い（女性で 31.4 才、男性で 19.6 才）によるものと推定しています。

患者の PFC 比は以前の報告と比較して、より高蛋白質（20%）、高脂質（50%）、低炭水化物（30%）でした。適時、栄養評価を行い上記の PFC 比を維持するようにしてください。表 2 でわかるように、女性患者は男性患者と比較して、1.8%高い蛋白質、7.0%高い脂肪、および 8.8%低い炭水化物を示しました。対照者では男女差はありませんでした。CTLN2 は男性が女性の約 2 倍の発症率です。その理由は明らかではありませんが、女性患者の男性患者に比べ少ない炭水化物の摂取（24.9%）が有力な理由かもしれません。

表 2 シトリン欠損症患者と対照者の男女別によるエネルギー摂取量と PFC 比

	エネルギー (%)		蛋白質 (%)		脂質 (%)		炭水化物 (%)	
	平均	信頼区間	平均	信頼区間	平均	信頼区間	平均	信頼区間
患 者								
合計 (n=62)	115	109-122	20.9	20-22	49.1	47-51	30.1	28-32
男性 (n=36)	114	105-122	20.1 [#]	19-21	46.2 [¶]	44-48	33.7 [¶]	31-36
女性 (n=26)	117	106-129	21.9	21-23	53.2	51-56	24.9	22-28
対照者								
合計 (n=45)	98	91-104	16.2	15-17	32.6	31-34	51.2	50-53
男性 (n=22)	104*	93-115	15.9	15-17	33.2	31-36	50.8	48-54
女性 (n=23)	91	83-100	16.5	15-18	32	31-33	51.6	50-54

[#] $p<0.05$ and [¶] $p<0.001$ 男女間の有意差 (by Student's t-test.).

2-5. 10 年間のシトリン欠損症患者のエネルギー、栄養素の摂取量の変化

シトリン欠損症患者の糖質の嫌悪などの特異的な食事嗜好は当初から指摘されていましたが、その意味するところは決して明らかではなく、積極的な食事介入はありませんでした。2008 年、佐伯先生がシトリン欠損症患者のユニークな PFC 比と低エネルギー摂取を報告し、食事介入の必要性を指摘されました。そして、今回の報告 (2018) はその食事介入の効果も見ていると考えられます。2008 年に行われた栄養評価と 2018 年に行われた栄養評価の比較では、2018 年の患者ではエネルギー、蛋白質、脂質を 2008 年の患者に比較して有意に多く摂取していました (図 6)。しかしながら、炭水化物の摂取量は同じでした。すなわち、2008 年の患者の PFC 比は高蛋白、高脂質、低炭水化物になっていますが、エネルギー摂取量が少ないために、蛋白質、脂質の摂取量は対照者とほぼ同じでした。現在、積極的な食事療法の啓発の結果、患者は食事で十分なエネルギーを摂取できる様になりました。

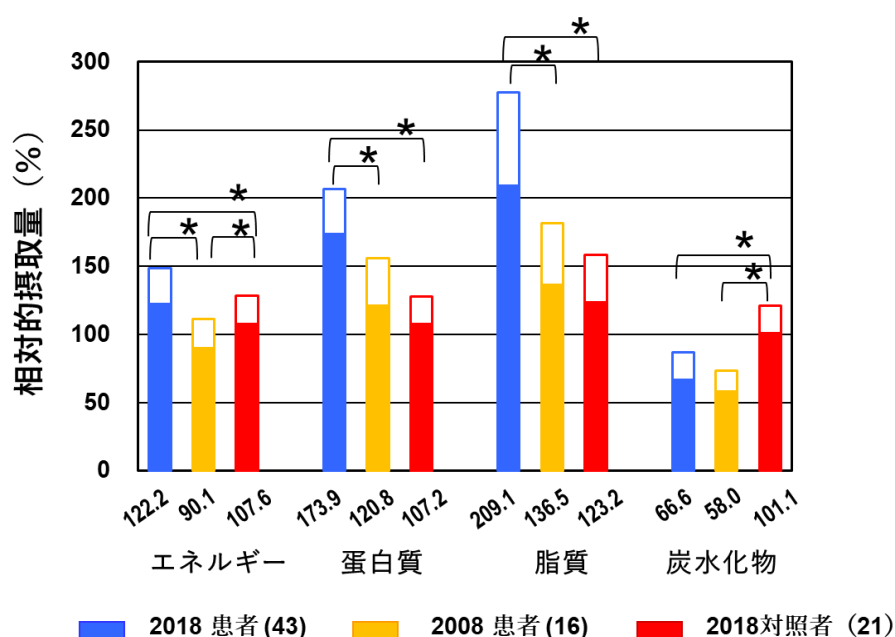


図 6 2008 年の患者と 2018 年の患者と対照者のエネルギー、タンパク質、脂質、炭水化物の比較

2-6. 患者と対照者の体格

患者と対照者の体格を 2～16 歳は肥満指数で調べ（図 7A）、17 才以上では BMI を用いて調べました（図 7B）。患者の肥満指数の平均（ $0.1 \pm 9.0\%$ 、 $n = 43$ ）は対照者（ $3.8 \pm 12.5\%$ 、 $n = 21$ ）とほぼ同じでした。また、患者の BMI の平均（ $20.7 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 、 $n = 19$ ）も対照者（ $21.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ 、 $n = 24$ ）と有意差はなくほぼ同等でした（灰色部分が正常範囲内です）。40 歳以上の 9 人の患者のうち、8 人が CTLN2 を発症し、そのうち 5 人がやせでした。栄養調査でシトリン欠損症患者は平均以上の多くのエネルギー摂取をしていますが、患者の肥満は 1 人を除いて今回の調査ではないこと、年長者ではむしろ痩せが多くなっていることから、シトリン欠損症患者ではその成長、発育、体格維持に一般標準者より大きなエネルギーが必要であると考えられます。

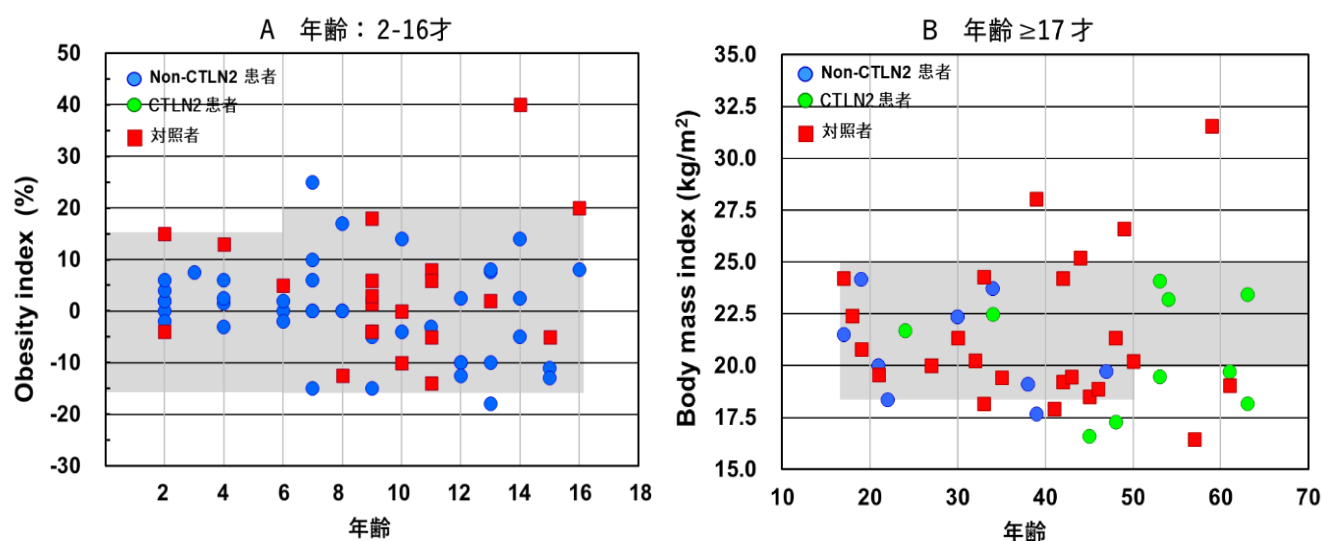


図 7 シトリン欠損症患者と対照者の年齢別体格の散布図

3-1. まとめ

62 人の患者と 45 人の対照者のエネルギー、蛋白質、脂質、炭水化物の摂取量を分析しました。

- 1) シトリン欠損症患者のエネルギー摂取量は日本人標準者と比較して 115% とより多く摂取していました。このようなエネルギー摂取量は成人発症 2 型シトルリン血症（CTLN2）の発症を妨げることができる要因の 1 つと考えられました。
- 2) 目標となる蛋白質、脂質、炭水化物の割合（PFC 比）の信頼区間は 20%–22%：46%–53%：25%–33% でした。患者は炭水化物の摂取を最小限の適切な量に制限する必要がありました。
- 3) 女性患者の平均 PFC 比（22:53:25）は男性患者のそれ（20:46:34）よりも炭水化物の摂取量が少なく、これが女性の CTLN2 発症の少ない理由の一つかもしれません。
- 4) 10 年前に比較して現在の患者はエネルギー、蛋白質、脂肪の摂取量は大幅に増えたが、炭水化物の消費量は同じでした。また、ほとんどの患者（思春期を除いて）は 100～200 g/日の範囲に炭水化物の摂取量を制限しています。
- 5) シトリン欠損症患者の「やせ」は CTLN2 発症の危険信号の可能性があります。身長と体重のチェックは非常に重要な検査です。

謝 辞

シトリン財団（シンガポール）の一部援助によりこの研究はなされました。