

# 学 位 論 文 要 旨

論文題名 特殊ミルク・経腸栄養剤使用乳幼児の血清微量元素の検討  
著 者 元山 華穂子  
専 攻 帝京大学大学院医学研究科博士課程 第一医学専攻 小児科学  
所 属 小児科学講座  
掲載雑誌名 帝京医学雑誌  
掲載巻号数 掲載予定  
掲 載 年 2015年

## はじめに

必須微量元素とは、生体内の含有量が鉄より少ない元素で、鉄(Fe)、亜鉛(Zn)、銅(Cu)、ヨウ素(I)、マンガン(Mn)、セレン(Se)、モリブデン(Mo)、クロム(Cr)、コバルト(Co)の9種類、あるいはケイ素(Si)、フッ素(F)、ニッケル(Ni)を加えた12種類、とされている。Fe以外の必須微量元素欠乏症の頻度は低いが、Zn、Cu、I、Se、の欠乏症は、経静脈栄養や経腸栄養剤に依存している場合や、先天代謝異常症やミルクアレルギー患児などに使用する治療用調製粉乳使用中に起こりうる。一方で、Mn、Mo、Cr、Co、Niなどは欠乏症の報告がないか、非常に稀であり、特殊ミルク・経腸栄養剤を使用している児の欠乏状態の有無や、多くの特殊ミルク・経腸栄養剤の微量元素含有量は明らかとされていない。今回の研究は、誘導結合プラズマ質量分析 (inductively coupled plasma-mass spectrometry : ICP-MS) 法を用いて、Zn、Cu、Mn、Se、Mo、Cr、Co、Ni、および必須性が明らかではないが測定可能なRbの、健常児における血中濃度、さらに普通ミルク中の含有量、を測定し、それらを使用している児で血中濃度をもとに欠乏が懸念される状態にあるかを検討する目的で行った。

## 方 法

生後6歳未満の正常児251名と特殊ミルクあるいは経腸栄養剤使用中の患児31名の血清、および44種類の各種ミルク、2種類の経腸栄養剤中の微量元素濃度 (Zn、Cu、Mn、Se、Mo、Cr、Co、Ni、Rb) を誘導結合プラズマ質量分析法により測定した。

## 結 果

健常児から得られた血清Zn、Cu、Se濃度は、日常診療で使用される成人基準値と比較してCuはやや高めであるもののいずれも近似した値であり、Mnは過去の報告値と同程度、Mo、Cr、Co、Ni、は過去報告値に比べて高い値を示した。Rbは過去に報告がなく、比較できなかった。

健常児の血中濃度と比較して、患児でZn、Cu、Mn、Se、Cr、Rbの低値例を認めた。そのなかで、使用していた製剤中の含有量が少なかったのはSeとRbであった。低Se血症を呈した児はSe含有量の少ないエレンタールP®を使用していた。Rb含有量が少ない製剤は多く、血中濃度低値を示した患児も多かった。Mo、Cr、Niの含有量が少ない製剤を使用中で血中濃度低値をきたした例はなかった。また、特殊ミルクあるいは経腸栄養剤中のZn、Cu、Mn、Co含有量が少ない製剤はなかった。

## 考 察

Zn、Cu、低値例が使用していたニューMA1®とエレンタールP®はZn、Cuの含有量は少なくなく、これらが低値の原因とは考えられず、特殊ミルクによるZn、Cu欠乏を引き起こす懸念は少ないと思われた。Mn低値患児が使用していたケトンフォーミュラ®のMn含有量は少なかったが普通ミルクと比較して明らかな低値ではなく、低Mn血症の原因となった可能性は低いと考えられた。Cr低値患児が使用していたニューMA1®のCr含有量は、普通ミルクと比べて十分量であり、特殊ミルク摂取との関連は認めなかった。一方、Se低値患児が使用していたエレンタールP®のSe含有量は著しく低く、低Se血症の原因となったと考えられる。

その他のMo、Co、Niの血中濃度は健常対象でも低値まで分布しており、特殊ミルク等使用患児で明らかな低値例を示した症例はなかった。使用していた特殊ミルク中の含有量も普通ミルクに比べて不足しておらず、欠乏に至る懸念はないと考えられた。一方、Rbは患者群で明らかに血清濃度が低値であったが、それに伴う明らかな症状はなく、Rb自体も必須元素と確定しておらず、現時点では低Rb血症の臨床的意義は不明である。

今回特殊ミルクの微量元素含有量を網羅的に測定したが、Se以外では、Mo、Cr、Ni、Rbの含有量が普通ミルクに比べて少ないものが散見された。患児では低Rb血症が多くみられたが、含有量が少なかったことと関連しているものと思われた。

## **結 論**

Se含有量の少ない製剤があり、低Se血症には注意が必要であることが再確認された。Zn、Cu、Mn、Mo、Cr、Co、Niは、患児の血中濃度が低値となることは少ないと考えられた。Rbは血中濃度低値を示した例は多かったものの、必須元素と確定しておらず、臨床的意義は不明である。

## 特殊ミルク・経腸栄養剤使用乳幼児の血清微量元素の検討

Serum levels of trace elements in infants fed with special formulas

【目的】特殊ミルクおよび経腸栄養剤を使用している患児における微量元素欠乏の有無を評価するため、9種類の微量元素について特殊ミルクおよび経腸栄養剤中の含有量と患児の血中濃度を測定し、普通ミルク中の含有量および健常児の血中濃度と比較した。【対象・方法】生後6歳未満の健常児251名と特殊ミルクあるいは経腸栄養剤使用中の患児31名の血清、および44種類の各種ミルク、2種類の経腸栄養剤中の微量元素濃度（亜鉛 Zn、銅 Cu、マンガン Mn、セレン Se、モリブデン Mo、クロム Cr、コバルト Co、ニッケル Ni、ルビジウム Rb）を誘導結合プラズマ質量分析法により測定した。【結果】健常児の血中濃度と比較して、患児で Zn、Cu、Mn、Se、Cr、Rb の低値例を認めた。そのなかで、使用していた製剤中の含有量が少なかったのは Se と Rb であった。低 Se 血症を呈した児は Se 含有量の少ないエレンタール P<sup>®</sup>を使用していた。Rb 含有量が少ない製剤は多く、血中濃度低値を示した患児も多かった。Mo、Cr、Ni の含有量が少ない製剤を使用中で血中濃度低値をきたした例はなかった。また、特殊ミルクあるいは経腸栄養剤中の Zn、Cu、Mn、Co 含有量が少ない製剤はなかった。【結論】Se 含有量の少ない製剤があり、低 Se 血症には注意が必要であることが再確認された。Zn、Cu、Mn、Mo、Cr、Co、Ni は、患児の血中濃度が低値となることは少ないと考えられた。Rb は血中濃度低値を示した例は多かったものの、必須元素と確定しておらず、臨床的意義は不明である。

## 特殊ミルク・経腸栄養剤使用乳幼児の血清微量元素の検討

### はじめに

必須微量元素とは、生体内の含有量が鉄より少ない元素で、微量ながら生命活動に必要な元素と定義される。通常、鉄(Fe)、亜鉛(Zn)、銅(Cu)、ヨウ素(I)、マンガン(Mn)、セレン(Se)、モリブデン(Mo)、クロム(Cr)、コバルト(Co)の9種類、あるいはケイ素(Si)、フッ素(F)、ニッケル(Ni)を加えた12種類が必須微量元素とされている。

Fe以外の必須微量元素欠乏症の頻度は低いが、経静脈栄養や経腸栄養剤に依存している場合、Zn、Cu、I、Se欠乏症は過去に報告がある。小児では先天代謝異常症やミルクアレルギー患児などに使用する治療用調製粉乳(以下、特殊ミルク)でも、これら微量元素の欠乏症が起こりうる。症状は皮膚炎、下痢、体重増加不良、貧血、甲状腺機能低下など、それぞれの元素により異なる<sup>1)</sup>。一方、Zn、Cu、I、Se以外のMn、Mo、Cr、Co、Niなどは欠乏症の報告がないが、非常に稀であり、実際に特殊ミルクや経腸栄養剤を使用している児の欠乏状態の有無や、多くの特殊ミルクおよび経腸栄養剤の微量元素含有量は明らかとされていない。

今回の研究は、誘導結合プラズマ質量分析(inductively coupled plasma-mass spectrometry: ICP-MS)法を用いて、各種微量元素の健常児における血中濃度、さらに普通ミルク中の含有量を測定し、微量元素含有量の少ない特殊ミルクおよび経腸栄養剤があるか、また、それらを使用している児で血中濃度をもとに欠乏が懸念される状態にあるかを検討する目的で行った。

測定対象とした元素は、Zn、Cu、Mn、Se、Mo、Cr、Co、Ni、および必須性が明らかではないが測定可能なRbを含めた9種類である。Iは前処理が異なるため今回の検討対象としなかった。

### 対象

1. 健常児：帝京大学医学部附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院の小児科を受診した基礎疾患のない生後0か月以上6歳未満の児を対象とした(n=251、男n=149、女n=102)。乳幼時期は離乳食開始前後で栄養素の摂取量が変化すると考えられるため、検討に際しては、年齢別に生後0か月以上6か月未満(n=38、男n=24、女n=14)、6か月以上1歳未満(n=36、男n=23、女n=13)、1歳以上6歳未満(n=177、

男 n=102, 女 n=75) に分類した。

2. 患児：特殊ミルクあるいは経腸栄養剤を使用している、年齢が生後 0 か月から 6 歳未満の 31 例を対象とした。内訳は以下の通りである。ラコール NF 経腸溶液<sup>®</sup>（大塚製薬工場）使用者 1 名、ミルフィー<sup>®</sup>（明治）使用者 2 名、ニューMA1<sup>®</sup>（森永乳業）使用者 9 名、ケトンフォーミュラ<sup>®</sup>（明治）使用者 15 名、エレンタール P<sup>®</sup>（味の素製薬）使用者 4 名である。疾患は Tay-Sachs 病、ミルクアレルギー、アトピー性皮膚炎、脂漏性湿疹、新生児肝炎、West 症候群、先天性大脳白質形成不全、13 トリソミー、1p36 欠失症候群、Leigh 脳症、2 型 Gaucher 病、体重増加不良である。なお、静脈栄養を併用している患者、吸収障害が明らかな患者（短腸症候群など）、サプリメントを常飲している患者、医師が対象として不適切であると判断した患者は除外した。
3. ミルク：通常の乳児用調製粉乳（以下、普通ミルク）は、ネオミルクすこやか<sup>®</sup>、森永ドライミルク はぐくみ<sup>®</sup>、雪印 ぴゅあ 1<sup>®</sup>、和光堂レーベンスミルク はいはい<sup>®</sup>、の 4 種類、フォローアップミルクは、つよいこ<sup>®</sup>、チルミル<sup>®</sup>、雪印 たっち 2<sup>®</sup>、ぐんぐん<sup>®</sup> の 4 種類、特殊ミルクは、牛乳アレルギー除去ミルク、先天性代謝異常症用ミルク、ケトンフォーミュラ<sup>®</sup>、MCT ミルク、腎疾患用ミルクなど 36 種類、経腸栄養剤は、エレンタール P<sup>®</sup>、ラコール<sup>®</sup> を対象とした。

## 方法

上記の健常児および患児の血清、各種ミルク中の Zn、Cu、Mn、Se、Mo、Cr、Co、Ni、Rb 濃度を以下に述べる方法で測定した。血清は、空腹時、経腸栄養剤および特殊ミルク投与前に採血し、血清分離した後、前処理・分析まで凍結保存した。ミルクは添付文書通りの濃度に溶解し、前処理・分析まで凍結保存した。なお、検体を採取した際に使用した採血器具、検体容器の微量元素付着の有無については、確認できていない。

### 1. 器具の洗浄方法および試薬の作成

#### 1) 器具の洗浄

測定器具は超高純度洗浄液を用いて超音波処理を行った後、超純水で流し 10%硝酸溶液に 3 日間浸した後再び超純水で洗い流

し乾燥されたものを使用した。

## 2) チューニング液、内標液、混合標準液の作成

ICP-MS 感度調節を行う際に使用するチューニング液は、リチウム(Li)、インジウム(In)、ビスマス(Bi)試薬(WAKO1,000 ppm 標準液)各 100 $\mu$ l と濃硝酸 1ml を、超純水で 100ml までメスアップし 1ppm stock solution とし、これを元に作成した 10ppb solution 液である。内標液は、イットリウム(Y)試薬 1ml、スカンジウム(Sc)試薬 5ml(WAKO1,000 ppm 標準液)、濃硝酸 1ml を超純水 100ml までメスアップした stock solution (Y10ppm, Sc50ppm) を元に作成した液である(Y10ppb、Sc50ppb 内標準液)。混合標準液は、Zn 100 $\mu$ l、Cu 100 $\mu$ l、Mn 4 $\mu$ l、Se 20  $\mu$ l、Mo 2 $\mu$ l、Cr 10 $\mu$ l、Co 2 $\mu$ l、Ni 10 $\mu$ l、Rb 50 $\mu$ l、濃硝酸 1ml を、超純水で 100ml までメスアップし stock solution とした液を 5000 分の 1、1000 分の 1、500 分の 1、100 分の 1、50 分の 1 まで希釈して作成した液である。それぞれを STD1、2、3、4、5 とした。

## 2. 試料の前処理

硝酸洗浄済テフロン加工分解容器に、解凍した血清 100 $\mu$ l と濃硝酸 1000 $\mu$ l を入れ、マイクロウェーブ試料分解装置 (Milestone General ETHOS1) にて処理を行った。解凍した普通ミルクと特殊ミルクは、AZU CLEANER AZU-20 を用いて 10 度以下の氷水で 10 分間超音波処理した後、ミルク 100 $\mu$ l に濃硝酸 1000 $\mu$ l 加えてマイクロウェーブ処理を行った。マイクロウェーブ処理後の試料入りおよびミルク入りテフロンを、それぞれ 1500rpm  $\times$  1 分で遠心分離にかけ、超純水 10ml で希釈し 1%硝酸溶液とした。

## 3. ICP-MS での分析

マイクロウェーブ処理を行い 1%硝酸溶液とした試料中の微量元素 (Zn、Cu、Mn、Se、Mo、Cr、Co、Ni、Rb) を ICP-MS (SHIMADZU-ICPM8500) で測定した。ICP-MS8500 のプラズマ点灯後に、最適な軌道でイオンがマスフィルター部へ導入するよう各電極の電圧を最適化させるため、チューニング液を用い、Li、In、Bi の信号が安定したあと、各元素の感度が最高感度となるように感度調整を行った。前処理を行った試料をセットし、内標準液で補正をかけ、標準液 STD1、2、3、4、5 の混合標準液で 5 ポイントの検量

線を作成したあと、それぞれの元素の強度を測定することによって定量を行った。ICP-MS はイオンの検出感度が高く、異なった濃度の混合物試料でも分析が可能であるため汚染などには十分な注意が必要で極低濃度を測定するときは入念な洗浄が重要となる。

#### 4. 統計学的検討解析

解析は、健常児の月齢別有意差の有無を検討した。3 群間の比較は、Mann-Whitney 検定を用いて行った。有意水準は、Bonferoni 補正を行い、0.05 を用いた。

#### 5. 倫理委員会承認

本研究は帝京大学医学部倫理委員会(承認日 平成 26 年 1 月 29 日 帝京医倫理 12-117-2 号)の承認を得ており、患者家族にインフォームドコンセントを得て行った。

## 結果

### 1. 健常児の血清微量元素濃度

健常血清中の各種微量元素値を前述の月齢別に図 1 に示す。各元素の 0~6 歳未満の中央値[25%,75%]は以下の通りであった。

Zn : 72.8[63.5,84.0] (µg/dl)、Cu : 145[122,179] (µg/dl)、Mn : 1.20[1.02,1.41] (µg/l)、Se : 115[100,130] (µg/l)、Mo : 10.5[4.30,15.1] (µg/l)、Cr : 58.8[33.3,80.6] (µg/l)、Co : 0.51[0.29,0.89] (µg/l)、Ni : 25.4[17.1,40.3] (µg/l)、Rb : 196[168,228] (µg/l)。

月齢別の差異を統計学的に検討した結果、Cu は生後 0 か月以上 6 か月未満でそれ以降よりも有意に低く、Se は 6 か月以上 1 歳未満が 1 歳以上 6 歳未満に比して有意に低値であった。また、Co は生後 0 か月以上 6 か月未満がそれ以降よりも有意に高く、Rb は生後 0 か月以上 6 か月未満が 1 歳以上 6 歳未満よりも有意に高値であった。

### 2. 患児の血清微量元素濃度

患児の血清微量元素濃度が健常児の中央値よりも低い症例が多かったが(図 2) 明らかな低値を示したのは、Zn (38.8、36.7µg/dl、ニューMA1<sup>®</sup> 使用) 2 例、Cu (40.6µg/dl、エレンタール P<sup>®</sup> 使用) Mn (0.02µg/l、ケトンフォーミュラ<sup>®</sup> 使用) Se (25.3µg/l、エレンタール P<sup>®</sup> 使用) Cr (11.3µg/l、ニューMA1<sup>®</sup> 使用) 各 1 例ずつ、および Rb では殆どの症例で低値であった。一方、Mo、Co、

Ni は患児および健常児血清いずれも低値まで分布していた。

### 3. ミルク中微量元素濃度

普通ミルク、フォローアップミルク、特殊ミルク・経腸栄養剤中微量元素濃度を表 1 に示す。4 種の普通ミルクの各種微量元素濃度 ( 最小 ~ 最大値 ) は以下の通りであった。Zn 212 ~ 270 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、Cu 25.7 ~ 45.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、Mn 1.00 ~ 5.26 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、Se 6.06 ~ 103 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、Mo 13.0 ~ 56.4 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、Cr 30.8 ~ 209 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、Co 0.62 ~ 1.41 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、Ni 71.2 ~ 92.2 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、Rb 440 ~ 935 $\mu\text{g}/\text{l}$  であった。

特殊ミルク・経腸栄養剤と普通ミルクとの比較を表 1 および図 3 に示す。特殊ミルク・経腸栄養剤では Mn、Se、Mo、Cr、Ni、Rb の含有量が少ない製剤があった。Rb は多くの製剤で含有量が普通ミルクよりも少なかった。

また今回患児が使用した製剤では、エレンタール P<sup>R</sup>、ミルフィー<sup>R</sup> の Se が非常に低値、ケトンフォーミュラ<sup>R</sup> の Mn が低値であった。Zn、Cu、Co 含有量が普通ミルクと比較して少ない特殊ミルク・経腸栄養剤はなかったが、以前から指摘されている通り、フォローアップミルクの Zn、Cu 含有量は少なかった。

### 考察

今回健常児から得られた血清 Zn、Cu、Se 濃度は、日常診療で使用される成人基準値 ( Zn : 65 ~ 110 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、Cu : 68 ~ 128 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、Se : 10.6 ~ 17.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$  )<sup>2)</sup> と比較して Cu はやや高めであるもののいずれも近似した値であり、また Mn は過去の報告値 ( 0.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{l}$  )<sup>3)</sup> と同程度であり、我々の測定結果の妥当性を支持する結果であった。Cu、Se については年齢による差異が指摘されており、新生児期 ~ 乳幼児期は成人に比して低値<sup>4, 5)</sup> と報告されているが、今回の検討も同様の傾向を示した。

一方、Mo ( 0 ~ 9.11、中央値 0.90 $\mu\text{g}/\text{l}$  )<sup>6)</sup>、Cr ( 0.45 $\pm$ 0.17 $\mu\text{g}/\text{l}$  )<sup>7)</sup>、Co ( 上限値 5nmol/L=0.295 $\mu\text{g}/\text{l}$  )<sup>8)</sup>、Ni ( 0.06 ~ 0.65 $\mu\text{g}/\text{l}$  )<sup>9)</sup> はかっこ内に示した過去報告値に比べて高い値を示した。過去の正常血清報告値はいずれも成人を対象としており、乳幼児の多数例での検討は今回が最初であるため、単純な比較は出来ない。既報の Cr と Co はいずれも測定法が原子吸光法で、我々の測定法と異なっていたこと、対象の年齢差、などが原因として考えられた。しかし、Mo と Ni は ICP-MS での既報告値よりも 10 倍以上高値であり、年齢差だけでは説明が難しい。今回の検討のように同一測定法での健常児と患児血清との比較は問題ないと考えるが、正常範囲としての基準値設定にはなお検討が必要と考えら

れた。なお、Rb は過去に比較検討できる報告がなかった。

健常対象児の血清値と比較して、患児で Zn、Cu、Mn、Se、Cr が明らかに低値の症例を認めた。Zn、Cu 低値例が使用していたニューMA1<sup>®</sup>とエレントールP<sup>®</sup>は Zn、Cu の含有量は少なくなく、これらが低値の原因とは考えられなかった。今回検討したその他の特殊ミルクにも Zn、Cu は普通ミルクと比べて明らかに含有量が少ないものではなく、特殊ミルクによる Zn、Cu 欠乏を引き起こす懸念は少ないと思われた。ただし、従来注意喚起されている通り、フォローアップミルクの Zn、Cu 含有量は低値であった。

Mn 低値患児が使用していたケトンフォーミュラ<sup>®</sup>の Mn 含有量は少なかったが普通ミルクと比較して明らかな低値ではなく、低 Mn 血症の原因となった可能性は低いと考えられる。Mn 欠乏症の報告は、短腸症候群で生後間もなくから経静脈栄養に依存して成長障害をきたした幼児例の報告がわが国から 1 例<sup>10)</sup>あるのみで、経腸栄養中では成人、海外含め報告されておらず、欠乏症の懸念は小さいものと思われる。

また、Cr 低値患児が使用していたニューMA1<sup>®</sup>の Cr 含有量は、普通ミルクと比べて十分量であり、特殊ミルク摂取との関連は認めなかった。Cr 欠乏症は稀で、経静脈栄養中に Cr 欠乏症を発症した 4 例の報告<sup>11)</sup>があるが、小児例の報告はなく、欠乏症をきたす可能性は低いと思われる。

一方、Se 低値患児が使用していたエレントールP<sup>®</sup>の Se 含有量は著しく低く、低 Se 血症の原因となったと考えられる。実際、本邦で経腸栄養を施行されている患者に生じた Se 欠乏症のほとんどがエレントールP<sup>®</sup>などの成分栄養剤を使用していた児であり、これらの製剤に栄養が依存する場合は Se 欠乏に注意が必要と注意喚起がなされている<sup>1)</sup>。なお、Se 含有量の少ないミルフィー<sup>®</sup>使用症例では血清 Se 濃度は正常下限に保たれていたが、これはミルフィー<sup>®</sup>のみに依存していなかったためと推測される。

その他の Mo、Co、Ni の血中濃度は健常対象でも低値まで分布しており、特殊ミルク等使用患児で明らかな低値例を示した症例はなかった。使用していた特殊ミルク中の含有量も普通ミルクに比べて不足しておらず、欠乏に至る懸念はないと考えられた。過去にもこれら欠乏症の報告はきわめて稀で、Mo 欠乏症 1 例<sup>12)</sup>は経静脈栄養中で、小児例の報告はない。一方、Rb は患者群で明らかに血清濃度が低値であったが、それに伴う明らかな症状はなく、Rb 自体も必須元素と確定しておらず、現時点では低 Rb 血症の臨床的意義は不明である。

今回特殊ミルクの微量元素含有量を網羅的に測定したが、上述した Se 以外では、Mo、Cr、Ni の含有量が普通ミルクに比べて少ないものが散見された。しかし、Cr、Ni は含有量が少ないものでも普通ミルクの半分程度であり、欠乏の懸念はないと考えられた。Mo は普通ミルクの 1/10 以下の含有量の製剤もあり、そのひとつがエレンタール P<sup>R</sup>であった。エレンタール P<sup>R</sup> 使用児の血中 Mo 濃度は 0.20 ~ 2.75 µg/l と低めであったが、正常範囲が低値から分布していたため異常値とは言えなかった。また、Rb は普通ミルクに比べて含有量が少ない製剤が多く、患児が使用していた製剤も下限値の半分以下であった。上述したように患児では低 Rb 血症が多くみられたが、含有量が少なかったことと関連しているものと思われた。

なお、FAO/WHO(国連食糧農業機構/世界保健機構)の CODEX(食品規格)<sup>13)</sup>では、普通ミルク中 Fe、Zn、Cu、I、Mn、Se の規格(100kcal 当りの含有量)が示されているが、わが国の普通ミルクの表示許可基準は、Fe、Zn、Cu 以外は未設定である。<sup>14)</sup>特殊ミルクを使用するうえで、普通ミルク中微量元素の含有量は重要な参考値であり、わが国においても Fe、Zn、Cu 以外の普通ミルク中の基準値設定が必要と思われる。

ところで、血清濃度で微量元素欠乏症の診断を下してよいのかは議論があり、Zn は体内動態と血漿中濃度との関連から血清値での欠乏症診断<sup>15)</sup>が提唱されているが、血清値が体内貯蔵を反映しない場合もあると言われる<sup>16)</sup>。ただし、Cu、Se についても同様の指摘はあるものの血清濃度による診断はある程度確立している。一方、血清 Mn<sup>17)</sup>、Cr<sup>18)</sup>濃度は体内貯蔵の指標にはならないとされており、より稀な微量元素欠乏症の診断を確立するためには血清濃度のみでは不十分と考えられる。

以上、エレンタール P<sup>R</sup> など成分栄養剤使用時の低 Se 血症には注意が必要であることが再度確認された。一方、それ以外の Zn、Cu、Mn、Mo、Cr、Co、Ni は、特殊ミルクおよび経腸栄養剤中の含有量が著しく少ない製剤は少なく、健常児に比べて血中濃度が明らかに低値となることは稀と考えられた。

## 引用文献

- 1) 児玉浩子他．特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール．日本小児科学会雑誌 2012 ; 116 : 637-654 .
- 2) 小川英伸．微量元素欠乏症．小児疾患診療のための病態生理 1 小児内科増刊号 2014 ; 46 : 771-776 .
- 3) 糸川嘉則．生化学的検査 金属 マンガン．広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査 [第7版] その数値をどう読むか 日本臨床増刊号 1 2010 ; 68: : 321-324 .
- 4) 西美和．生化学的検査 金属 銅．広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査[第7版] その数値をどう読むか 日本臨床増刊号 1 2010 ; 68 : 305-308 .
- 5) 姫野誠一郎．生化学的検査 金属 セレン．広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査 [第7版] その数値をどう読むか 日本臨床増刊号 1 2010; 68: 329-331 .
- 6) 吉田宗弘．生化学的検査 金属 モリブデン．広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査 [第7版] その数値をどう読むか 日本臨床増刊号 1 2010; 68: 333-336 .
- 7) 高木洋治．生化学的検査 金属 クロム．広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査[第7版] その数値をどう読むか 日本臨床増刊号 1 2010; 68: 314-320 .
- 8) 菅野光俊，本田孝行，野本昭三．生化学的検査 金属 コバルト．広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査 [第7版] その数値をどう読むか 日本臨床増刊号 1 2010; 68: 325-328 .
- 9) 苅田香苗．生化学的検査 金属 ニッケル．広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査 [第7版] その数値をどう読むか 日本臨床増刊号 1 2010; 68: 364-367 .
- 10) 野呂瀬 昇，寺井 稔．マンガンの成長におよぼす効果 長期静脈栄養 (TPN) 施行小児にみられたマンガン欠乏症．日本小児科学会雑誌 1992 ; 96 : 2146-2151 .
- 11) 小川英伸．長期 TPN 管理における微量元素の欠乏. 栄養 評価と治療 2014 ; 31 : 218-221 .
- 12) Abumrad NN , Schneider AJ , Steel D , et al : Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. Am J Clin Nutr 1981 ; 34 : 2551-2559 ,
- 13) Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants .CODEX STAN 1981 ; 72 : 1-7,
- 14) 特別用途食品の表示許可等について.消食表 2011 ; 277 : 5-6,
- 15) 富田寛:日本人の血清亜鉛値の基準値についての提言 .Biomed Res Trace Elements 2008 ; 19 : 22-24,

- 16) Corbo MD, Lam J : Zinc deficiency and its management in the pediatric population: a literature review and proposed etiologic classification . J Am Acad Dermatol 2013 ; 69 : 616-624 .
- 17) Hardy G : Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? Gastroenterology 2009 ; 137 : S29-35 .
- 18) Moukarzel A : Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? Gastroenterology 2009 ; 137 : S18-28 .

図1 正常児の月齢別血清微量元素濃度

\*  $P < 0.05$

図2 正常血清と患者血清の各微量元素濃度の比較

正常血清                  ■中央値                  患者

図3 普通ミルク、フォローアップミルク、特殊ミルク中微量元素濃度の比較

表1 普通ミルク、フォローアップミルク、特殊ミルク中微量元素濃度

	Zn (μg/dl)	Cu (μg/dl)	Mn (μg/l)	Se (μg/l)	Mo (μg/l)	Cr (μg/l)	Co (μg/l)	Ni(μg/l)	Rb (μg/l)
ネオミルク オシやか	227	41.6	1.00	20.7	21.5	30.8	0.75	71.2	440
森永ドライミルク はぐくみ	270	40.2	2.46	60.5	44.0	209	0.79	92.2	620
雪印 びゅあ1	262	45.8	2.05	103	56.4	42.7	0.62	85.2	935
和光堂レーベンスミルク はいはい	212	25.7	5.26	6.06	13.0	33.4	1.41	82.5	812
フォローアップ つよいこ	109	4.56	2.33	109	63.6	29.4	1.46	79.8	909
フォローアップ チルミル	48	2.86	3.59	99.8	23.1	70.8	2.82	252	967
雪印 たっち2	90	4.14	3.60	64.7	87.3	32.7	0.84	107	1575
和光堂FUMILK ぐんぐん	195	23.6	3.92	20.1	12.2	30.4	1.48	74.2	737
ネオミルク Pm	401	55.0	0.91	63.7	54.7	41.4	1.08	130	640
ノンラクト	359	64.2	3.94	33.1	10.9	36.9	1.32	69.5	70.9
ボンラクトi	349	48.4	31.5	28.0	88.5	31.0	1.95	90.1	109
ベプディエクト	252	39.2	1.82	71.3	19.0	54.8	1.34	79.8	75.8
MA-mi	377	42.2	6.10	64.6	34.3	21.1	46.5	61.3	199
ニューMA-1	417	47.8	10.4	40.2	16.3	49.2	1.46	76.6	83.6
ミルフィー	363	45.0	4.36	0.00	3.53	27.4	1.56	58.9	90.9
明治ケンフォーミュラ(817-B)	296	52.6	1.34	40.0	18.4	34.4	1.81	62.3	227
明治高蛋白・低Naフォーミュラ(303)	281	51.1	1.12	31.9	20.7	26.7	0.83	56.6	227
明治中蛋白・低Naフォーミュラ(502)	315	55.2	1.78	3.01	8.11	25.7	2.10	63.5	116
森永低蛋白・低Naミルク(MP-2)	205	39.5	2.38	48.0	4.77	35.3	0.60	57.4	15.5
森永低Caミルク(MM-4)	255	48.4	0.67	76.1	5.37	18.3	0.76	52.9	91.6
明治VitD無添加・低Caフォーミュラ(1206)	298	51.2	0.89	30.7	14.9	21.3	1.49	61.8	163
明治低Pフォーミュラ(720)	290	53.4	1.45	47.3	26.9	29.6	2.44	93.1	347
森永低Pミルク(MM-5)	185	51.3	1.70	36.3	26.7	22.6	1.03	44.2	160
森永低Kミルク(MM-2)	250	42.0	3.06	30.2	8.75	49.1	2.70	225	16.5
明治低K・低Pフォーミュラ(8110)	259	47.3	3.41	0.00	21.3	29.0	2.19	83.5	289
明治低蛋白・低塩フォーミュラ(801)	264	52.5	1.49	0.00	14.7	26.7	1.90	70.5	162
糖原病用フォーミュラ(昼間用)(8007)	263	48.0	16.6	20.3	86.1	34.5	1.83	87.0	98.7
糖原病用フォーミュラ(夜間用)(8009)	224	49.4	9.02	8.23	43.9	17.2	1.57	235	54.3
GSDフォーミュラ-D(昼用)薬価収載	349	54.5	2.46	55.3	3.50	28.5	1.52	96.0	112
GSDフォーミュラ-N(夜用)薬価収載	304	68.6	1.42	10.18	30.1	247	7.34	79.0	59.9
明治ガラクトース除去フォーミュラ(110)	297	49.0	1.69	47.4	6.28	30.2	1.01	60.1	88.6
MCTフォーミュラ市販	291	41.7	2.00	49.4	25.6	80.8	1.24	75.0	614
明治無糖MCTフォーミュラ(603)	174	26.6	1.35	63.3	6.75	18.2	1.91	67.7	91.0
明治MCT・アミノ酸フォーミュラ(605)	230	47.3	1.21	23.5	9.56	42.1	4.43	76.3	91.4
明治必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ(721)	291	39.3	1.66	75.4	19.3	25.5	1.28	55.3	559
明治低脂肪フォーミュラ(810)	354	53.4	1.26	48.5	25.7	20.1	1.81	72.8	1099
森永低脂肪ミルク(ML-1)	202	36.6	2.86	17.8	94.7	56.5	2.75	215	79.5
森永低蛋白ミルク(ML-3)	304	56.9	3.60	105	43.9	69.0	4.43	255	231
雪印蛋白除去粉乳 S-23	335	54.0	4.89	29.4	1.87	24.9	1.14	87.0	107
明治ロイシン除去フォーミュラ(8003)	283	55.7	1.15	81.1	4.76	28.7	2.62	93.2	90.6
明治アルギニン血症用フォーミュラ(8103)	262	52.3	1.69	14.4	7.75	62.7	2.69	98.9	103
雪印Ile・Val・Met・Thr除去粉乳、S-10	257	40.9	4.41	43.2	3.98	29.8	0.72	79.0	71.7
雪印Ile・Val・Met・Thr・Gly除去粉乳、S-22	239	35.2	1.86	9.56	2.81	30.6	0.97	68.3	76.2
明治高NH3・シトルリン血症用フォーミュラ(7925-A)	291	59.3	1.34	29.2	11.6	31.7	2.26	75.4	132
ラコール	437	108	118	24.6	20.2	19.3	1.04	36.8	186
エレンタールP	801	113	159	6.99	1.86	23.5	2.88	94.3	131

図1 健常児の月齢別血清微量元素濃度

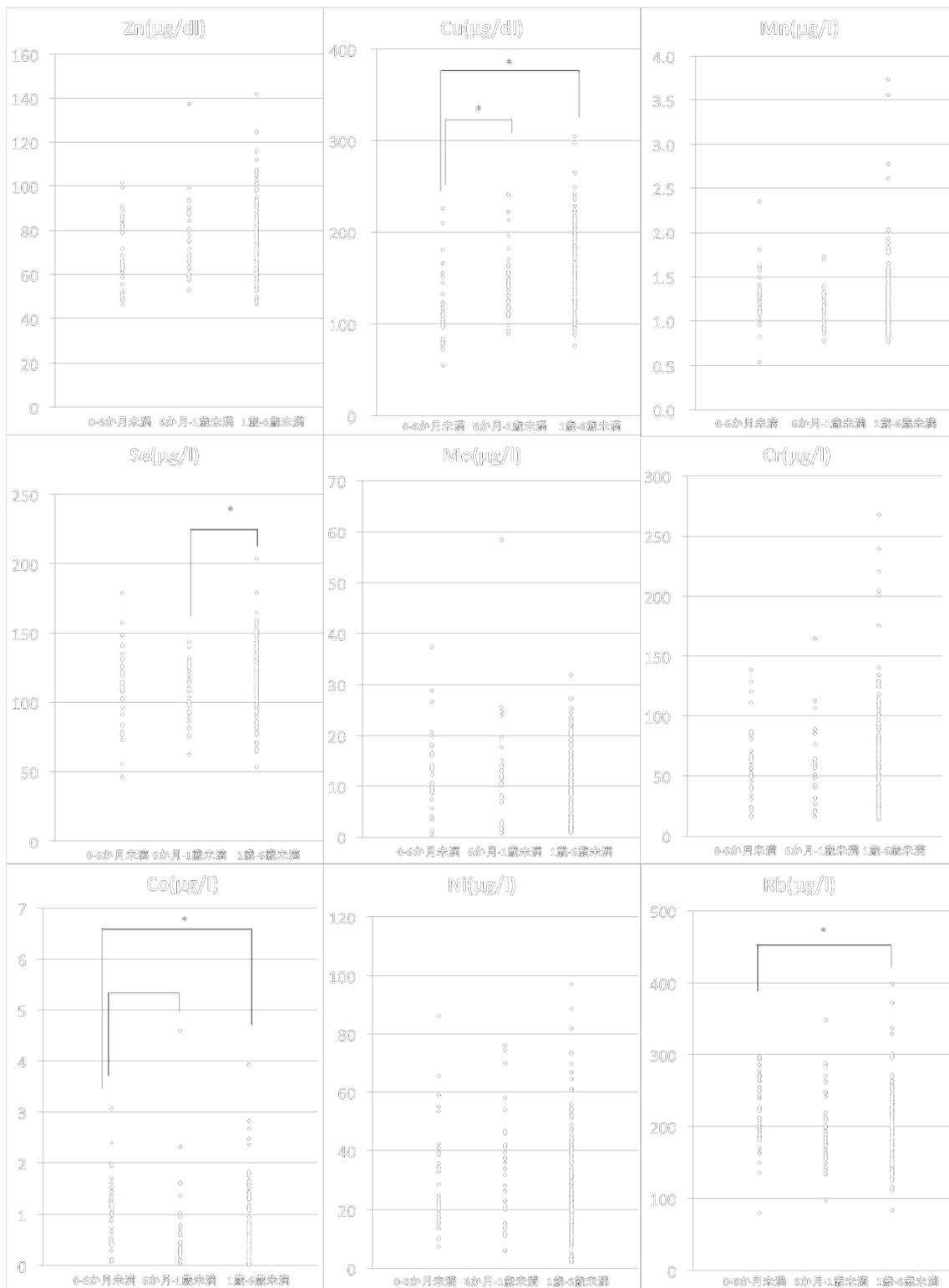


図2 正常血清と患者血清の各血清微量元素濃度の比較

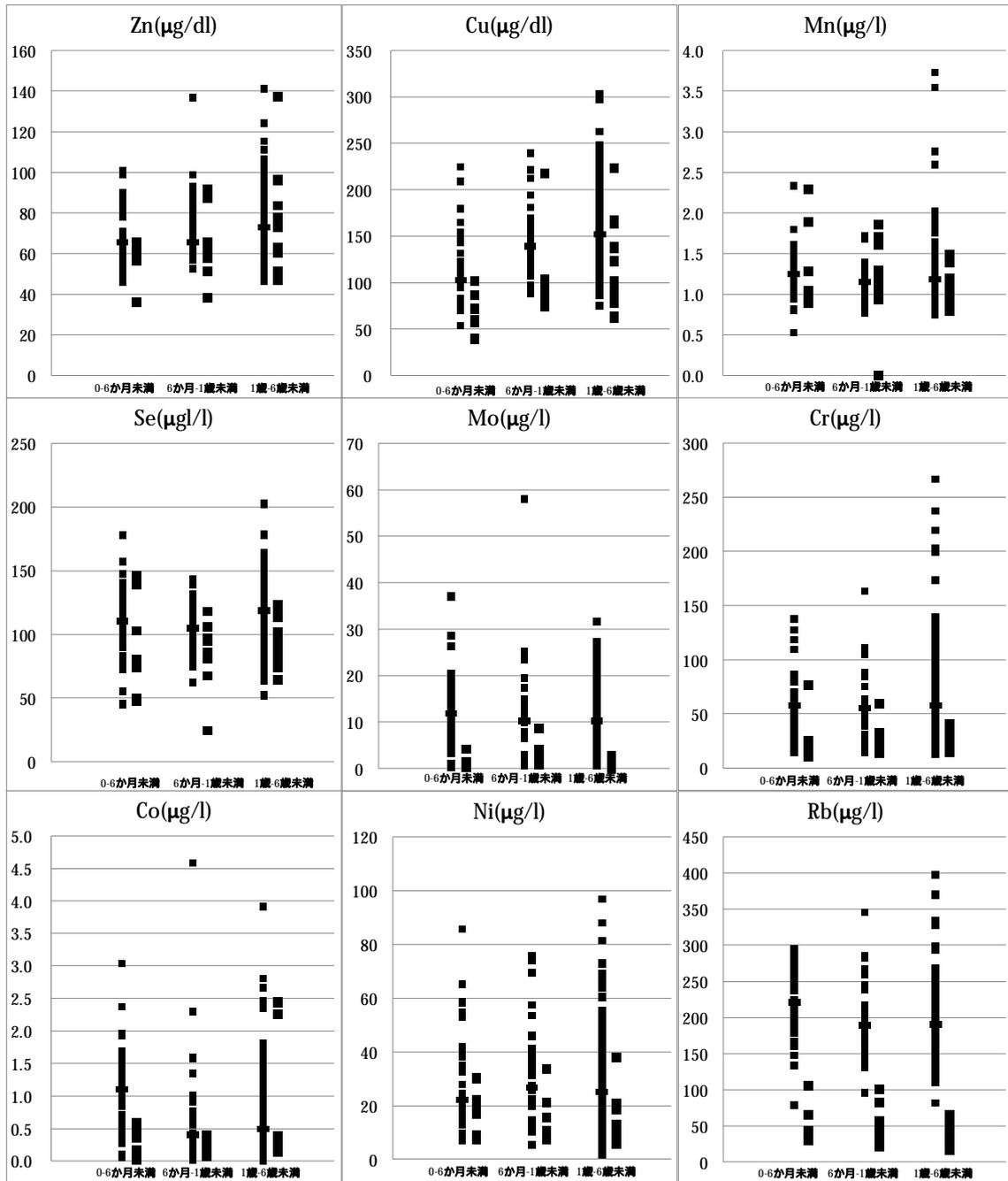


図3 普通ミルク、フォローアップミルク、特殊ミルク中微量元素濃度の比較

