

## 2

# 添加剤としてソルビトール又は果糖を含有する静注製剤の 遺伝性果糖不耐症患者への使用に係る添付文書改訂について

平成29年10月、欧州EMAにて「医薬品添加剤の表示及びPackage leaflet (PL) に関するガイドライン」が改訂され、添加剤としてソルビトール又は果糖を含有する静注製剤の遺伝性果糖不耐症 (HFI) 患者への使用が禁忌とされました。本邦のソルビトール又は果糖を有効成分として含有する静注製剤の添付文書においては、全品目でHFI患者を禁忌に設定しているところです。今般、当該措置報告を受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) において、ソルビトール又は果糖を添加剤として含有する静注製剤の添付文書改訂の必要性について検討し、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、以下の点から、HFI患者に関する記載が必要と判断されました。

- ・ ソルビトール又は果糖を含有する静注製剤のHFI患者への投与は、低血糖、肝障害、腎障害等のリスクに加え、致命的な転帰に至る可能性があること。
- ・ 実際にHFI患者と気付かずソルビトール又は果糖を含む輸液や注射剤が投与され、死亡に至った事例があること。
- ・ HFI患者に対するソルビトール又は果糖の投与のリスクに民族的差異は想定しえないこと。
- ・ 添加剤としてソルビトール又は果糖を含有する静注製剤において、HFIに関連し重篤な転帰に至った事例は確認できないこと。

これを受け、厚生労働省では、平成31年3月19日に添加剤としてソルビトール又は果糖を含有する静注製剤について、添付文書の慎重投与の項に以下の内容を追記する指示通知を発出しました。

### 添加剤としてソルビトールを含有する静注製剤

遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加剤D-ソルビトール※が体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。〕

※「D-ソルビトール」について、現行の添付文書に「ソルビトール」の記載がある品目は、「ソルビトール」とする。

### 添加剤として果糖を含有する静注製剤

遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加剤果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。〕

HFIの推定患者数は、欧米白人での患者頻度が2～3万人に1人、日本人では1990年までに3家系5例が報告された以後、文献的な報告はないとされており、非常にまれな疾患となります。次ページ以降で、茨城県立中央病院小児科 鴨田知博先生にHFIの疾患の概要について解説いただいております。HFIの病態等についてご理解のうえ、引き続き、ソルビトール又は果糖を含有する静注製剤の適正使用にご協力をお願いいたします。

(参考情報)

添加剤としてソルビトール又は果糖を含有する静注製剤の「使用上の注意」の改訂について（薬生安発0319第2号 平成31年3月19日付）

<https://www.mhlw.go.jp/content/000489809.pdf>

# 遺伝性果糖不耐症について

## 1. 概念・定義

遺伝性果糖不耐症（hereditary fructose intolerance; HFI）は、肝臓における酵素アルドラーゼB欠損により、食事中の果糖由来の果糖1リン酸が代謝されずに蓄積し、肝臓および腎臓が主に障害される遺伝性の疾患である。同じ糖でも血糖値を反映するブドウ糖（グルコース）は異なる経路で代謝されるためブドウ糖の摂取には問題ない。近年、経静脈栄養剤、糖尿病患者の甘味料として果糖の効果が検討されているが、本疾患の患者に知らずに果糖を含むこれらの栄養剤や食物が投与された場合、重篤な症状を引き起こすことがあり注意が必要である。

## 2. 疫学

欧米では数10家系、100例以上が報告されている。ヨーロッパでは約20,000～30,000の出生に1例の発生頻度とされている。本邦では数例の報告があるだけで、極めてまれな疾患である。本症は食生活との関連が深く、思春期以降に発症することもあり、見逃されている患者も多いことが推定される。

## 3. 分類

乳児期発症の乳児急性型と、年長児・成人にみられる慢性型とに分けられる。乳児急性型では幼若であるほど症状は重篤である。出生時には異常が認められず、また母乳栄養では発症が遅れる。離乳食開始後、哺乳不良、嘔吐、体重増加不良がほぼ全例で認められる。低血糖発作、無呼吸発作、意識喪失、けいれんと急速に進行する。出血傾向が初発症状であることもある。肝腫大、顔色不良、腹部膨満は50%以上の頻度で認められる。急速に進行する肝不全により貧血、腹水、全身浮腫、出血、ショック状態に到る。果糖を含む食品が除去されないと、1か月以内に死亡することが多い。

慢性型は、主として1歳過ぎからで、肝腫大、腎障害、肝障害に加えて、発育障害と果糖摂取後の悪心・嘔吐、低血糖が認められる。長期にわたる果糖摂取が肝硬変、腎性酸血症、ビタミンD抵抗性くる病を来す。特異的所見として甘味に対する強い嫌悪感を示し、自ら果糖を含む甘い物の摂取を避けるようになる。その結果、う歯を呈することが少ない。

## 4. 病因

酵素アルドラーゼB（ALD-B）の遺伝的欠損による。本酵素の欠損により果糖1リン酸を経由する果糖代謝が障害され、果糖1リン酸が異常蓄積する。

常染色体劣性遺伝形式をとり、ALD-Bの遺伝子ALDOBは9q22.3に位置する。30種を超える遺伝子異常が報告されているが、Ala149Pro、Ala174Asp、Asn334Lysの3種の変異により大部分が占められ、Ala149Proによるものが過半数といわれる。ミスセンス変異以外にナンセンス変異、欠失、スプライシング異常が報告されているが、遺伝子型と表現型との間に関連はない。

## 5. 病態

果糖1リン酸の代謝がブロックされることにより、無機リンが捕捉され血清無機リンの低下と細胞内ATP（生体のエネルギー源であるアデノシン3リン酸）の低下が顕著である。病態は、果糖1リン酸の蓄積による直接作用と二次性代謝障害に分けられる。

ALD-Bが存在する肝，腎の尿細管，小腸絨毛上皮におけるATPの減少は組織の機能障害，さらに壊死に到る障害を惹起する。肝細胞が障害され，肝酵素の逸脱，黄疸，蛋白合成能の低下による低蛋白血症と凝固能低下が起こる。腎障害として，アミノ酸尿，リン酸尿，酸血症が認められる。果糖摂取数分後から認められる悪心，嘔吐，下痢は小腸の機能障害によると考えられる。

二次性障害として高尿酸血症および高乳酸血症が認められる。腎障害による酸血症も加わり体内環境はさらに酸性に傾く。糖が新たに作られなくなることと肝臓に蓄えられている糖が放出されないことにより低血糖が引き起こされる。

## 6. 診断と鑑別診断

診断のために果糖静脈内負荷（200mg/kgを5分で静注）を低血糖に注意しながら行う。果糖負荷後20分で急性中毒症状に加えて，果糖尿，高果糖血症，低リン血症，高ビリルビン血症，肝逸脱酵素上昇が認められる。慢性型は果糖負荷試験により診断されることが多い。肝障害が進行した状態では診断は難しい。乳児急性型では，低血糖や血中リンの低下で本症が十分疑われることから，症状が出現する負荷試験は危険である。

確定診断には，肝生検による組織像の検討と酵素活性の測定を要する。高頻度の遺伝子変異を検索するDNA診断が可能であり，保因者スクリーニングもDNA解析が行われる。

乳児においては，肝腫大，黄疸，反復性嘔吐を伴うすべての疾患が鑑別診断の対象となる。先天性代謝異常症の中でガラクトース血症とチロシン血症が本症に酷似する。前者では血中ガラクトース高値，白内障，後者では $\alpha$ -フェトプロテイン高値が鑑別に役立つ。

## 7. 治療と予後

食事から果糖を完全に除去する。乳児期には果汁，ショ糖，蜂蜜など果糖を含む食品の摂取を控える。離乳期以後はアボガド，チョコレートは果糖含有量が高いので注意を要する。成人になって診断される例が多いことからわかるが，乳児期を過ぎた場合の予後は良好である。ただし，無症状で経過した患者が，果糖やソルビトールを含む輸液を受けて重篤な症状を呈し，初めて本症であることが判明することもあり注意を要する。また，ALDOB遺伝子変異をヘテロで有する保因者においても過剰な果糖負荷により低血糖や肝機能障害などの症状が出現する例が報告されている。