

## <情報>

# フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）治療指針の第2次改定の経緯と改定勧告治療指針（平成24年度）について

特殊ミルク共同安全開発委員会  
PKU 治療指針改定委員会  
北川照男  
松田一郎  
青木菊麿  
大和田操  
岡野善行  
大浦敏博

フェニルケトン尿症（PKU）の食事療法では、血中フェニルアラニン（Phe）値を治療域に保つために、たんぱく質を含む自然食品の摂取を厳しく制限する必要がある。

そのため Phe を含まないたんぱく質代替物（Phe 除去アミノ酸混合物）で作成した治療乳から食事たんぱく質の大部分を摂取させて、同年齢の健康な小児とほぼ同じたんぱく質摂取量にする必要がある。今回の PKU 治療指針第2次改定に当たって、特に以下の2点について検討を加えた。

(1) 1977年のPKU暫定治療指針には治療乳の摂取量については言及していなかったが、これまでのスクリーニングで発見された乳幼児期PKU治療経験の蓄積から、1995年の第1次改定治療指針作成に際しては、治療乳の年齢別摂取の目安量を乳児期60～150g/日、幼児期150～200g/日、学童期200～300g/日に設定した。日本人のたんぱく質摂取量については、数年毎に厚生労働省（以前は厚生省）が策定しており、第1次PKU治療指針改定が行われた1995年の時点では、第5次改定栄養所要量（厚生省、1994年策定）が使用されていた。そして、上記の治療乳を摂取しても、PKU児の代替物を含めたたんぱく質摂取量は第5次改定の「所要量」に比べて明らかに低かった。

しかし、そのような食事であってもPKU児

に栄養障害を認めず、成長発達は正常範囲に保たれており、また、この摂取量は同年齢の欧米のたんぱく質摂取量を満たしていたので、第1次改定治療指針の治療乳摂取量は妥当であると「PKU治療指針改定委員会」では考えて、この治療指針を作成した。しかし、2005年に厚生労働省は、「栄養所要量」の考え方を更に推しすすめた「食事摂取基準」を策定し、たんぱく質摂取量、すなわち、たんぱく質の「推定平均必要量」および「推奨量」はそれまでの「所要量」に比べて有意に低下した。2010年の基準における小児期の「たんぱく質摂取基準」は、年齢によって異なるものの、第5次改定の「たんぱく質所要量」の約2/3～1/2に低下した。

一方、PKU児の食事記録の解析で、多くの例の治療乳摂取量が1995年の第1次改定治療指針に記載されている治療乳摂取量よりも少ないことが明らかにされてきた。

(2) 最近になって、不十分な治療が行われている年長児や成人のPKUに精神神経学的な合併症を生じることが各国から報告されている。血中Phe値のコントロールについて、第1次改定治療指針では中学生以後は15mg/dl以下に設定した。しかし各国の治療基準によると、16歳以上では10mg/dl（600 μmol/L）以下としている国が多い。その根拠の一つとして、頭部

MRI 所見が検討されるようになり、血中 Phe が高値の場合に T2 強調画像で高信号が認められることが報告されている。この際の拡散強調像と拡散係数について検討すると、血中 Phe 値が 10mg/dl 以下では拡散係数は正常範囲内であるという報告があり、MRI から推定される大脳白質所見を正常範囲に維持していくために、今回の第 2 次改定治療指針では中学生以後の血中 Phe 値の維持範囲を 10mg/dl 以下とした。

以上の 2 項目を中心に、PKU 治療指針改定委員会では 1995 年の第 1 次改定治療指針の変更を行うべきと結論したので、その第 2 次改定勧告治療指針（平成 24 年度）を以下に示す。

**第 2 次改定勧告治療指針（平成 24 年度）**

- 1) 新生児マス・スクリーニングで高フェニルアラニン血症が見出された新生児については、テトラヒドロピオプテリン (BH<sub>4</sub>) 負荷試験によってピオプテリン代謝異常が否定され、通常の哺乳状態で血中フェニルアラニン (Phe) 値が 10mg/dl を超えている場合は、生後 1 か月以内に食事療法を開始する。なお、10mg/dl 未満の場合は、数日間経過を観察して 7mg/dl 以上の値が続く時に食事療法を開始する。
- 2) 新生児では Phe 投与量を適切に制限し、数日のうちに血中 Phe 値が 10mg/dl 以下になるようにし、引き続き血中 Phe 値が 2～4mg/dl まで低下するように Phe 投与量を調節する。Phe 忍容能（どれ位の Phe を摂取できるか）は症例によってかなり異なるので、治療開始時には血中 Phe 値を連日測定しながら Phe 投与量を調節する。その際の採血には侵襲が少ない濾紙採血が奨められる。また、このような初期治療は入院して行うことが必要である。
- 3) 年齢別血中 Phe 値の維持範囲を表 A に示す。
- 4) Phe の忍容能は症例により異なるが、Phe は必須アミノ酸であるから、PKU であっても必要な Phe 量は食事から補充する必要がある。各年齢における Phe 摂取量のおよその目安を表 B に示す。血中 Phe 値を維持範囲に低下させるためには治療乳を使用することにより、数日以内に維持範囲に低下させることが可能であ

- り、退院後も乳幼児期は月 1 回程度、血中 Phe 値を測定して、Phe 摂取量を調節する。濾紙に採取した血液の Phe 値は Guthrie 法、HPLC 法またはタンデムマス法で、血清 Phe 値はアミノ酸分析計で測定する。
- 5) 1 日の摂取エネルギー量および三大栄養素の配分比は同年齢の健康小児とほぼ等しくし、身体計測を行ってエネルギー不足が疑われる場合には糖質を追加する。
- 6) 自然たんぱく質と代替物を併せたたんぱく質摂取量は、乳児期には 2g/kg/日、幼児期は 1.5g/kg/日、学童期およびそれ以後は 1.0g/kg/日以下にならないようにする。たんぱく質摂取量が 0.5g/kg/日以下になると、Phe 摂取制限をしても血中 Phe 値が上昇することがあるので注意を要する。
- 7) 生命維持と発育に必要な窒素源、即ちたんぱく質の大部分は、Phe を含まないアミノ酸混合

表 A 血中 Phe 値の維持範囲

乳児期～幼児期前半	2～ 4 mg/dl (120～ 240 μ mol/L)
幼児期後半～小学生前半	2～ 6 mg/dl (120～ 360 μ mol/L)
小学生後半	2～ 8 mg/dl (120～ 480 μ mol/L)
中学生以後	2～ 10 mg/dl (120～ 600 μ mol/L)

表 B 年齢別 Phe 摂取量の目安

年齢	摂取 Phe 量 (mg/kg/日)
0～3 か月	70～ 50
3～6 か月	60～ 40
6～12 か月	50～ 30
1～2 歳	40～ 20
2～3 歳	35～ 20
3 歳以後	35～ 15

註：PKU ではない 3 か月乳児で、一日のたんぱく質摂取目安量を 15g/日とすると、それに含まれる Phe は約 750mg となり、体重を 6kg とすると Phe 摂取量は 125mg/kg/日となる。PKU 児ではこれを 70～50mg/kg まで制限する必要がある。

物で作成した治療乳から摂取し、表Aの血中Phe値に保つことができる範囲のPheを自然たんぱく質から与える。年齢ごとの治療乳(Phe除去ミルク配合散、雪印)摂取量の目安を表Cに示す。

表C 治療乳摂取量の目安 (g/日)

乳児期	60 ~ 100
幼児期前半 (1 ~ 2歳)	100 ~ 120
幼児期後半 (3 ~ 5歳)	120 ~ 150
学童期前半 (6 ~ 9歳)	150 ~ 200
学童期後半およびそれ以後	200 ~ 250

なお、Phe 忍容能が低い年長例では、表Dに示すように、たんぱく質代替物の濃度が治療乳(Phe除去ミルク配合散)の数倍高い治療用製品、すなわちPhe無添加総合アミノ酸粉末(A-1、雪印)、あるいは低Pheペプチド粉末(MP-11、森永)の併用が有用である。

また、Phe除去ミルク配合散、あるいはA-1やMP-11からのたんぱく質代替物と、自然食品からのたんぱく質の摂取比率は診断時の血中Phe値から推定され、古典的PKUでは、およそ80%をPhe除去たんぱく質(たんぱく質代替物)から、20%を自然たんぱく質から摂取することが多く、高フェニルアラニン血症(non-PKU HPA)では自然たんぱく質の摂取率が増加する傾向にある。但し、これはあくまでも目安であり、実際には血中Phe値を測定しながらその比率を決定する必要があることは言うまでもない。

表D Phe除去ミルク配合散および低Phe治療食品の組成

製品 (100g中)	Phe除去ミルク 配合散(雪印)	低Pheペプチ ド粉末 (MP-11, 森永)	Phe無添加総合 アミノ酸粉末 (A-1, 雪印)
たんぱく質 (g)	15.8	75.0	93.7
脂質 (g)	17.1	0	0
炭水化物 (g)	60.4	7.2	0
エネルギー (kcal)	458	329	375
Phe (mg)	0	280	0
チロシン (mg)	1,569	4,720	9,300

8) 小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中Phe値を測定するとともに身体計測を行う。3か月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

9) 本症の食事療法は終生継続することが奨められており、担当医は食事療法を中断することがないように、患者・保護者を十分に教育することが必要である。

### 参考文献

- 1) PKU 勧告治療指針 (昭和 52 年、1977 年)  
多田啓也、大浦敏明、北川照男、他. 先天性代謝異常症の治療方針-新生児マス・スクリーニングの対象疾患-. 日本小児科学会誌 1977; 81: 840 ~ 845.
- 2) 第1次PKU治療指針の改定 (平成7年、1995年)  
北川照男、多田啓也、大浦敏明、他.: フェニルケトン尿症(高フェニルアラニン血症の一部を含む)治療指針の改定について. 日本小児科学会誌 1995; 98(8): 1535 - 1539.
- 3) Schweitzer-Krantz S, Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. Eur J Pediatr. 2000; 159(Suppl 2): 570-573.
- 4) 岡野善行. 成人フェニルケトン尿症の血中フェニルアラニン値のコントロールはいくらであるべきか. 特殊ミルク情報 第47号 (2011年11月)
- 5) Kono K, Okano Y, Nakayama K, Hase Y, Minamikawa S, Ozawa N, Yokote H, Inoue Y. Diffusion-weighted MR imaging in patients with Phenylketonuria: relationship between serum Phenylalanine levels and ADC value in cerebral white matter. Radiology. 2005 Aug; 236(2): 630-6.
- 6) Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet. 2010 (Oct 23); 376: 1417-27.
- 7) 大和田操、阿部紀子、横山美奈、碓井ひろみ. 成人に達したフェニルケトン尿症の治療-20例の経験から-. 特殊ミルク情報 47号 (2011年11月)
- 8) 碓井ひろみ、佐藤智英、大和田操. フェニルケトン尿症の長期追跡-食事療法の重要性の検討-. 日本マス・スクリーニング学会誌. 2008; 18(1): 81 - 86.
- 9) 大和田操. 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性アミノ酸代謝異常症の長期予後. 日本マス・スクリーニング学会誌. 2009; 19(1): 19 - 25.