# フェニルケトン尿症 (PKU) の食事療法

\_\_\_\_\_\_\_\_

# I. ホームページ作成に際して

日本で全ての新生児を対象に、公費による「先天性代謝異常症等の新生児マス・スクリーニング」が開始されたのは、1977年(昭和52年度)であり、フェニルケトン尿症(以下、「PKU」という。)を初めとする6種類の病気の検査が行われるようになりました。その中で食事療法が必要な4種類の病気に対しては、当時の厚生省が先天性代謝異常症の治療に携わっている小児科専門医で構成される研究班を組織して治療基準を設定しましたが、1980年からは恩賜財団母子愛育会に特殊ミルク共同安全開発委員会を設置し、治療用ミルクの安定供給を行うとともに、PKUの食事療法についてのガイドブックを刊行し、これまでに2回の改定を行ってきました。しかし、このガイドブックは専門の小児科医や栄養士以外の方々にとってはかなり難解でした。

そこで、特殊ミルク安全開発委員会では、日本でも数万人に一人発見される PKU について、実際に役立つ PKU の食事療法ガイドブックをわかりやすくホームページ に掲載することを企画致しました。



# Ⅱ. PKUについての基礎知識

### 1. 先天性代謝異常症とは

生物が生命を維持するためには、体を構成している細胞が栄養素を取り入れ、不要になった物質(老廃物)を排泄する働きが必要で、このような作用を「代謝」と呼んでいます。身体を構成しているたくさんの細胞の主な成分はタンパク質であり、タンパク質は多数のアミノ酸から構成されています。そして、タンパク質は細胞核の染色体上に存在する遺伝子(DNA)の情報に基づいて作られます。そして遺伝子に通常と異なる変化(変異と呼びます)があるために代謝経路が障害されて症状を認める生まれつきの病気を先天性代謝異常症と呼んでおり、これまでに数百種類の病気が報告されています。そして、先天性代謝異常症に属する多くの病気には、今日でも有効な治療法がありません。

しかし、病気であっても(すなわち遺伝子変異があっても)、新生児期には症状が見られない先天性代謝異常症では、早期に病気を発見し、早く治療を行うことで症状の発現を予防することができますので、出生後、産院を退院する前に、新生児のかかとから血液を少量採取して検査を行います。その検査を新生児マス・スクリーニングといい、日本でも 1977 年から全ての新生児を対象としたマス・スクリーニングが数種類の先天性代謝異常症について行われています。その一つとして、アミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症(PKU)が取り上げられています。



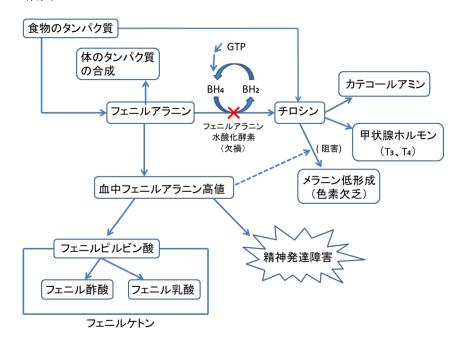
## 2. PKUとはどんな病気か

PKU(phenylketonuria)とは、血液中のアミノ酸の一つであるフェニルアラニン値が正常範囲を超えて上昇し、そのために知的発達障害、痙攣、メラニン色素欠乏などの症状がみられる先天性代謝異常症です。

細胞の主な成分であるタンパク質は約 20 種類のアミノ酸がたくさん結合した高分子化合物で、生物の体を構成している色々な臓器・組織には、それぞれ特有なタンパク質が DNA の情報に基づいて作られています。ヒトでは、毎日の食事から摂取したタンパク質が腸管でアミノ酸に分解されてから吸収され、体内で再びヒト特有のタンパク質に再合成されます。20 種類のアミノ酸の中で、9 種類は"必須アミノ酸"と呼ばれており、これらは体内で作ることが出来ないので、食物中のアミノ酸を体内に取り入れて利用する必要があります。

必須アミノ酸の一つであるフェニルアラニンは、肝臓でフェニルアラニン水酸化酵素(phenylalanine hydroxylase, PAH)の働きによってチロシン(tyrosine, Tyr)に変換されますが、この酵素が遺伝的に変異してその働きが失われていると、図1のようにフェニルアラニンからチロシンへの変換が障害されて血液中のフェニルアラニン値が上昇し、生後その状態が長く続くと精神発達遅滞やメラニン色素欠乏を生じ、放置すれば重度の知的障害を生じます。然し、1953年に、ドイツの小児科医Bickel 博士が、血液中のフェニルアラニン濃度を低下させる食事療法が有効であることを発見し、現在なお、これがこの病気の最も有効な治療法であることが世界的に認められています。

#### 【図 1】 PKU の成因



#### フェニルアラニンの正常の代謝経路について

- 1. フェニルアラニンは必須アミノ酸の1つで、食事中のタンパク質から補充されます。
- 2. 体内に吸収されたフェニルアラニンは体タンパク質の合成に使用されるとともにフェニルアラニン水酸化酵素によってチロシンに代謝されます。
- 3. チロシンは甲状腺ホルモン(T3、T4)、カテコールアミン、メラニンなどの合成に使用されます。
- 4. 酵素の働きが正常であれば、血液中のフェニルアラニン濃度は 1mg/dl 前後に維持されます。

#### フェニルアラニンの異常な代謝について(図の説明)

- 1. フェニルアラニン水酸化酵素が生まれつき欠損していると、フェニルアラニンはチロシンに代謝されなくなります。
- 2. そのために血液中のフェニルアラニンの値は上昇して、20mg/dlを超えるようになります。
- 3. 酵素欠損が軽度であれば、血中のフェニルアラニン値は多少低くなります。
- 4. 生後からのフェニルアラニン異常高値は精神発達障害の原因になります。
- 5. 同時にチロシンからのメラニン合成を阻害することで、色素欠乏となり、色白で毛髪の色は薄くなります。
- 6. フェニルアラニン高値により、過剰なフェニルアラニンからフェニルピルビン酸・フェニル酢酸・フェニル乳酸、いわゆるフェニルケトンが作られて尿中に排泄されます。そのためにフェニルケトン尿症という病名が付けられました。
- 7. フェニルアラニン水酸化酵素には補酵素として BH4(ビオプテリン)が必要です。 の補酵素が生まれつき欠損することもあり、フェニルケトン尿症と同じように血中のフェニル アラニン値は上昇しますが、この場合は BH4を補充する治療が必要になります。

### 3. PKU の分類

既に述べたように、健常人の血中フェニルアラニン濃度は、血液 100ml(1 デシリットル) 当り 1~2mg です。ところが、肝臓に存在するフェニルアラニン水酸化酵素 (PAH)を作る遺伝子に変異があると、血中フェニルアラニン値は上昇し、血中フェニルアラニン値が常に 4mg/dl を超えている場合を高フェニルアラニン血症 (hyperphenylalaninemia, HPA) に分類しています。そして、診断時の血中フェニルアラニン値が高いほど病気は重く、従来、血中フェニルアラニン値が 20mg/dl 以上の場合を古典的 PKU (classical phenylketonuria、PKU) に、20mg/dl 未満をnon-PKU HPA に分類し、non-PKU HPA で、診断時のフェニルアラニン値が 10mg/dl 未満の場合には、乳幼児期以後の食事療法は殆ど必要がないと考えられていました。

しかし、2014 年、米国の NIH が表1のように診断時の血中フェニルアラニン値が 10 mg/dl 以上の場合までを PKU に分類し、6-10 mg/dl の場合を HPA gray zone と する新しい分類を提唱しました。この分類では、血中フェニルアラニン値が 2 mg/dl 以上の場合をフェニルアラニン水酸化酵素障害症としていますが、2-6 mg/dl の場合には治療不要の PAH 障害と位置付けています。そして、PKU の治療は終生行うべきであり、成人後も血中フェニルアラニン値を  $120-360 \, \mu \, \text{mol/L} (2-6 \text{mg/dl})$ に保つように薦めています。

【表1】フェニルアラニン水酸化酵素障害症の分類(2014,NIHによる)

分類 (下段日本語)	診断時の最高血中フェニルアラニン値 : μ mol/L (mg/dL)	
Classical penylketonuria (PKU) (古典的 PKU)	1,200 μ mol/L (20mg/dL)以上	
Moderate PKU (中間型 PKU)	900-1,200 (15-20)	
Mild PKU (軽症型 PKU)	600-900 (10-15)	
Mild Phe hydroxylase deficiency (HPA)gray zone (軽症型 HPA)	360-600 (6-10)	
PAH deficiency not requiring treatment (mild HPA-NT) 治療不要の PAH 障害	120-360 (2-6)	

※PAH 障害を有さない個体の血中フェニルアラニン値: 120 μ mol/L(2mg/dl)以下

## 4. 治療基準の設定

健常人の血中フェニルアラニン値に比べて数倍から数十倍に上昇している PAH 異常症の血中フェニルアラニン値をどれ位まで低下させれば良いかについて、新生 児マス・スクリーニング開始の同年、厚生省(現在の厚生労働省)では代謝病研究を 行っている小児科の専門家で構成された代謝病治療班を組織して、欧米の治療基 準を参考に、新生児マス・スクリーニング対象疾患の暫定治療方針を決めました。し かし 1960 年代から新生児マス・スクリーニングが開始され、PKU の発生頻度が日本 の数倍高い欧米では、1980 年代になると PKU に伴う知的発達障害の予防には、より厳しいフェニルアラニン摂取制限が必要なことが明らかにされ、治療基準の見直しが行われました。日本でも、早期治療を行ったのに知的発達が良くない PKU が多いことが追跡調査で明らかにされ、1995 年に治療基準の見直しが行われました。然し、その後治療を中断した年長 PKU に中枢神経症状が再発することが多く報告された ため、2012 年、日本でも再度治療基準が見直され、中学生以降も血中フェニルアラニン値を 2-10mg/dl に保つように改定されました(表2)。

前項で述べましたように米国 NIH の治療基準よりも緩い制限ですが、成人 PKU では実際に血中フェニルアラニン値を 10mg/dl 以下に保つことは容易ではありません。

【表2】PKU・高フェニルアラニン血症における血中フェニルアラニン濃度の維持範囲

	B:1995 年の維持範囲	C:2012 年の維持範囲	
乳児期 : 4-8mg/dl	乳児期~幼児期前半	乳児期~幼児期前半	
	2~4mg/dl	2~4mg/dl	
幼児期 : 4-12mg/dl	幼児期後半~小学生前半	幼児期後半~小学生前半	
	3 <b>~</b> 6mg∕dl	2 <b>~</b> 6mg/dl	
	小学生後半	小学生後半	
	3 <b>~</b> 8mg∕dl	2~8mg/dl	
	中学生	中学生	
	3 <b>~</b> 10mg/dl	2 <b>~</b> 10mg/dl	
	15 歳以上	15 歳以上	
	3 <b>~</b> 15mg/dl	2 <b>~</b> 10mg/dl	

# Ⅲ. 日本における新生児スクリーニング

# 1. ろ紙血を使用する新生児スクリーニング

PKU の症状は新生児期には見られず、出生後数か月頃から発達が少しずつ遅れるような症状が認められるようになります。ところが、血中フェニルアラニン値は、出生後に母乳あるいは人工乳を与えると直ちに上昇し始めます。そこで、産院を退院する前、すなわち生後数日に赤ちゃんのかかとから少量の血液を採取して、決められたろ紙に浸み込ませた"ろ紙血"の中のフェニルアラニン値を測定します。この検査法は、初めて報告した米国の Guthrie 博士に因んで、ガスリー法と呼ばれています。

そして、新生児期早期にガスリー法で PKU を発見し、症状がみられない時期から 食事療法を行う試み(治療法)が、1960 年代の初めには、欧米で行われるようになり ました。

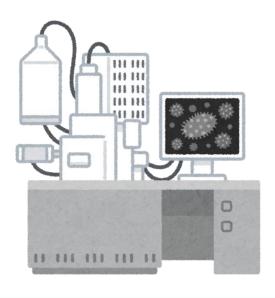
日本でも、1977 年から全ての新生児を対象として公費による先天性代謝異常症等の新生児スクリーニングが行われるようになり、現在に至っています。日本では、PKU だけでなく、食事療法が有効なアミノ酸代謝異常症の中でメープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、および糖質代謝異常症であるガラクトース血症のスクリーニングも同時に行うようになりました。スクリーニングで発見されたこれら4種類の病気については、新生児マス・スクリーニング開始当初から当時の厚生省治療研究班が、また、1985 年度からは母子愛育会の特殊ミルク事務局が中心となって年一回の全国追跡調査を行い、この調査は個人情報に関する法律が施行された前年の2002年度まで継続的に行われました。その追跡調査に拠りますと、1977~2002年の間に日本の新生児マス・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患者数は表3のようであり、PKU・高フェニルアラニン血症が最も多いと報告されています。

【表3】日本の新生児マス・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 ー特殊ミルク事務局における追跡調査(1977-2002)-

疾患	報 告 数	見かけの発見頻度*
フェニルケトン尿症(PKU)	319	1/92,345
高フェニルアラニン血症(HPA)	167	1/157,529
(PKU と高フェニルアラニン血症の総計)	506	1/58,217
BH4 欠乏症**	17	1/1,743,825
メープルシロップ尿症	43	1/670,702
ホモシスチン尿症	37	1/796,161

<sup>\*</sup> スクリーニング受検新生児総数(1977 - 2002)で報告数を除した見かけの発見頻度

2015 年度からは、新しい検査法であるタンデムマス法によるスクリーニング検査が導入され、より多くの病気の検査が行われるようになりました。



<sup>\*\*</sup>BH4とはフェニルアラニン水酸化酵素(PAH)の補酵素で、それが欠乏しているために血中フェニルアラニン値が高くなる遺伝病(薬物療法が必要)

# 2. 日本の PKU スクリーニングの治療成績

表3に示したように、日本では新生児約 5~6 万人に一人の PKU・高フェニルアラニン血症が毎年発見され、小児科 PKU 専門治療機関で早期治療が開始されて以後、PKU 児における血中フェニルアラニン値は有意に低下し、PKU に伴う発達遅滞などの症状は見られず、順調に発育・発達していることが追跡調査で明らかになりました。

しかし、2003 年時に、スクリーニングで発見され、それまで特殊ミルク事務局が把握していた患者の中で10歳を超えたアミノ酸代謝異常症患者350例(PKU・高フェニルアラニン血症301例、メープルシロップ尿症27例、ホモシスチン尿症22例)の治療担当医に対して、アンケートによる追跡調査を行ったところ、表4に示すようにメープルシロップ尿症およびホモシスチン尿症の回収率がそれぞれ70%および82%であったのに比べて、PKU・高フェニルアラニン血症301例のうち、回答が得られたのは132例、回収率は44%に止まっておりました。

【表4】スクリーニングで発見され 2002 年現在 10 歳以上となった患者に対する アンケート調査

対象疾患	PKU・ 高フェニルアラニン血症	メープルシロップ尿症	ホモシスチン尿症
アンケート送付数	301	27	22
回答あり	132	19	18
回収率(%)	44%	70%	82%

(特殊ミルク事務局 2003 年度の報告)

また、回答が得られた各疾患の就学状況を見ますと、表5のように、PKU・高フェニルアラニン血症では1例を除き普通学級で学んでいるのに比べ、メープルシロップ尿症では約半数が障害児学級の所属であり、食事療法の困難性が示されています。

【表5】スクリーニングで発見された患者の就学状況(2003年)

	PKU 及び 高フェニルアラニン血症	メープルシロップ尿症	ホモシスチン尿症
普通学級	131	10	11
障害児学級	1	7	1
就学せず	0	1	0
記載無し	0	1	4
計	132	19	16

しかし、思春期を超えた PKU の半数以上が追跡不可能となっており、恐らく医療機関を受診していないと推測されていることは、大変大きな問題です。

