

IV. 食事療法の要点

1. 食事と食事摂取基準

ヒトが生存し、成長・発達し、活動するためには、毎日食事から栄養素を摂取する必要があり、三大栄養素と云われる糖質、脂質、タンパク質に加えて、ミネラルとビタミン類等を適量摂取しなければなりません。現在、厚生労働省では、日本人が一日に必要なとする栄養素の摂取量を年齢別に、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」として表6のように示しています。

【表6】乳児期・幼児期・学童期の食事摂取基準

身体活動 分類 性別	エネルギー(kcal/日)						タンパク質 (g/日)*		脂肪エネルギー比 (%)**
	I(低い)		II(普通)		III(高い)		男	女	
	男	女	男	女	男	女			
0~5(月)			550	500			10	10	50
6~8(月)			650	600			15	15	
9~11(月)			700	650			25	25	40
1~2(歳)			950	900			20	20	20~30(25)
3~5(歳)			1,300	1,250			25	25	20~30(25)
6~7(歳)	1,350	1,250	1,550	1,450	1,750	1,650	35	30	20~30(25)
8~9(歳)	1,600	1,500	1,850	1,700	2,100	1,900	40	40	20~30(25)
10~11(歳)	1,950	1,850	2,250	2,100	2,500	2,350	50	50	20~30(25)
12~14(歳)	2,300	2,150	2,600	2,400	2,900	2,700	60	55	20~30(25)
15~17(歳)	2,500	2,050	2,850	2,300	3,150	2,550	65	55	20~30(25)
18~29(歳)	2,300	1,650	2,650	1,950	3,050	2,300	60	50	20~30(25)

出典:「日本人の食事摂取基準(2015)」

*:乳児期 目安量、1歳以降 推奨量

** : 目安量

栄養素は食事として摂取されると、消化管で分解され、糖質はグルコースに、タンパク質はアミノ酸に、脂肪は脂肪酸となって体の細胞に取り込まれ、身体活動のエネルギーとなり、体を構成する組織になって、生命を維持しています。不要になったものは体外に排泄されます。このような代謝経路が正しく働くためには、たくさんの「酵素」と呼ばれるタンパク質性の「触媒」が必要となります。それらの酵素は、遺伝子によって作られますが、特定の一つの遺伝子に先天性な変異があると正常な酵素とは異なる酵素となり、それによって代謝過程が障害され、様々な症状が出現します。そのような病気を単一遺伝子疾患或いは先天性代謝異常症と呼んでいます。そして、代謝経路に栄養素が関与する病気の場合には、食事療法が有効な場合があります。PKU は食事療法が有効なことが明らかにされた最初の疾患です。



2. PKU における食事

a. 治療の基本とタンパク質代替物の役割

毎日の食事からのフェニルアラニン摂取を制限することが、PKU 食事療法の基本です。しかし、フェニルアラニンは必須アミノ酸の一つですから、これを全く摂取しないとヒトは生きられません。食事に含まれるタンパク質には平均約 5%のフェニルアラニンが含まれておりますので、例えば日本人の食事摂取基準(2015 年版)の乳児期のタンパク質摂取目安量を摂取しますと、それに含まれるフェニルアラニン量は、**表7**のようになります。

【表7】 乳幼児のタンパク質摂取量 —日本人の食事摂取基準(2015 年版)による—

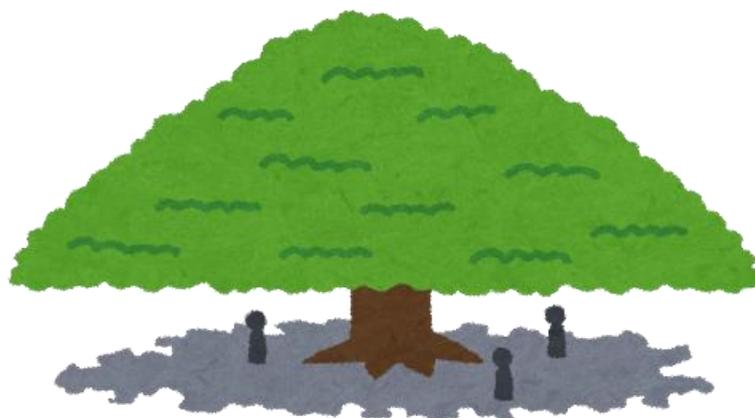
年齢	タンパク質摂取量 (目安量 g/日)	フェニルアラニン含有量 (mg/日)
0~5(月)	10(目安量)	500
6~8(月)	15(目安量)	750
9~11(月)	25(目安量)	1,250
1~2(歳)	20(推奨量)	1,000

このような量の自然タンパク質を PKU の乳児に与えますと、血中フェニルアラニン濃度が著しく上昇してしまいますので、血中フェニルアラニン値を治療域に保てるように自然タンパク質の摂取を制限し、成長発育に必要なタンパク質としては、フェニルアラニンを除く全てのアミノ酸を混合して作成したタンパク質代替物を与えることが食事療法の基本になります。

実際には、フェニルアラニンを除去して、その他の必要なアミノ酸を混合し、それに糖質、脂質、ミネラル類、ビタミン類を加えて調製した PKU 治療用ミルクを使用します。

この治療用ミルクは、PKU 児の成長・発育に不可欠ですので、乳幼児期にこれを充分量摂取できるようにしなければなりません。現在日本で使用している PKU 治療用ミルクは、雪印メグミルク(株)が製造している「フェニルアラニン除去ミルク配合散」で、この製品は健康保険で薬価収載されている「医薬品」として扱われており、20 歳までは小児慢性特定疾患となっている PKU では無償で供給されています。また、20 歳以上でも 2015 年に PKU が難病指定疾患となったため、医療補助の適応になっています。

より多くのフェニルアラニン除去タンパク質代替物を必要とする年長児、あるいは成人期以後の PKU に対しては、雪印メグミルク社製のフェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末(雪印 A1)、および森永乳業(株)製の低フェニルアラニンペプチド粉末(MP-11)が提供されています。



b. エネルギーおよび三大栄養素の配分

PKU の主症状は、慢性に経過する精神発達遅滞であり、身体発育は一般の子どもと同様ですので、エネルギーおよび代替物を含めたタンパク質、炭水化物、脂質すなわち三大栄養素の配分比は非 PKU 児とほぼ同様にしますが、フェニルアラニンを含む自然タンパク質摂取量を各例の必要量に調節し、大部分のタンパク質はフェニルアラニンを除去した代替物を使用して、食事摂取基準に準じた量に調節します。

また、微量元素を含めたミネラル類、ビタミン類も摂取基準に準じますが、PKU 治療用ミルクにはそれらが添加されていますので、治療用ミルクを飲むことはその意味でも重要です。

表8に PKU のための栄養素摂取目標量の目安を示します。

【表8】 PKU 食事療法における栄養素摂取の目安*

区分	年齢	フェニルアラニン 摂取量 (mg/日)	タンパク質 摂取(g/日)	エネルギー摂取 (kcal/日)**	PKU 治療用ミルク 摂取量(g/日)	備考
乳児期前半	0-6 か月	250-300	10-20	550、500	60-100	母乳、調製粉乳 が自然蛋白源
乳児期後半	6-12 か月	240-260	25	700、650	60-100	調製粉乳 50g
幼児期前半	1-2 歳	200-220	30	950、900	100-120	
幼児期後半	3-5 歳	300	40	1,300、1,250	120-150	
小学校前半	6-7 歳	400	45	1,550、1,450	150-200	
	8-9 歳			1,850、1,700		
小学校後半	10-12 歳	500	40-50	2,250、2,100	200-250	
中学校						
男子	12-14 歳	600	60	2,600	200-250	
女子	12-14 歳	600	55	2,400	200-250	

* エネルギーとタンパク質(代替物を含む)摂取量は、日本人の食料摂取基準(2015年)に準ずる。

** 身体活動レベルⅡのエネルギー必要量(出生時~小学生は左男児、右女児を示す。)

V. いつまで食事療法が必要か？

新生児スクリーニングが 1960 年代から開始された欧米においては、早期治療を開始した最年長の患者の現在の年齢は 50 歳に達したところですので、何時まで食事療法を行えばよいかとの疑問に対しては、「分かりません」と云うのが科学的には正解です。しかし、日本よりも PKU の発生頻度が数倍高い欧米では、PKU 治療について様々な追跡調査が行われた結果、成人後も治療が必要であるとの結果が得られており、例数は多くありませんが日本の治療成績を総合すると、PKU では終生、血中フェニルアラニン値を低く保つことが必要との結論が導かれています。そして、近年、血中フェニルアラニン値を低くするために様々な試みが報告されていますが、現時点では、未だ食事療法を超える治療手段とはなっておりません。PKU に対する根本的な新しい治療法が開発されるまでは、フェニルアラニン摂取制限治療が不可欠です。



VI. マターナル PKU の治療

PKU 女子患者の妊娠・出産に関しては、1950 年代に既に胎児障害が報告され、“maternal phenylketonuria”と云う語句が使用されるようになりました。

日本では、「マターナル PKU」なる語句が使用されています。

前に述べたように PKU は常染色体性劣性遺伝を示す疾患であり、父母が PKU 保因者の場合に、毎回の妊娠で 1/4 の頻度で PKU が生まれる確率を持っています。日本の新生児マス・スクリーニングにおいても、PKU 同胞例の報告は稀ではありません。しかし、PKU 女子患者が妊娠した場合、相手の男性が PKU 保因者であれば毎回の妊娠で PKU が生まれる確率は 1/2 になりますが、男性が保因者でなければ PKU は生まれません。それなのに PKU 女子の場合は、妊娠のたびに胎児に障害が発生します。

1980 年には、PKU 女子患者 155 名の 524 回の妊娠に対する国際的な調査結果が報告されました。それに拠りますと、治療していない PKU・高フェニルアラニン血症の妊娠では、表9のように、妊娠中の母体の血中フェニルアラニン値が高いほど胎児に障害が多くなることが明らかにされました。そして、PKU 女子の妊娠で健常児を得るためには妊娠前から血中フェニルアラニン値を 2~6mg/dl 以内に保ち、出産までそれを保つことが必要です。

【表9】 食事療法を行っていない PKU および高フェニルアラニン血症女子患者の妊娠における胎児障害の頻度(155 例の高フェニルアラニン血症女子における 524 回の妊娠)

合併症の頻度(%) (報告例の母数)*	母親の血中フェニルアラニン値 (mg/dl)				健常妊娠での 頻度(%)*
	20 以上	16-19	11-15	3-10	
自然流産	24%(297)	30%(66)	0%(33)	8%(48)	16-20%
知能障害	92%(172)	73%(37)	22%(23)	21%(29)	5.0%
小頭症	73%(138)	68%(44)	35%(23)	24%(21)	4.8%
先天性心疾患	12%(225)	15%(46)	6%(3)	0%(44)	0.8%
低出生体重児	40%(89)	52%(33)	56%(9)	13%(16)	9.6%

*この研究の協力施設のデータ、即ち 1970~1980 年代における成績です。

VII. 発育別治療のポイント

1. 乳児期

乳児期は中枢神経系(脳)が急速に発達する時期であり、食事療法が最も重要な役割を担う時期です。乳児期の食事が厳格で適切に行われるか否かが、知的発達に大きな影響を与えます。また、乳児期は身体発育が盛んな時期で、体重 1 kg 当りに必要なタンパク質が最も多い時期ですので、PKU でもタンパク質代替物(フェニルアラニンを除くアミノ酸混合物)、即ち PKU 治療用ミルクを十分に与え、それと共に必要量のフェニルアラニンを自然タンパクから与えるために、母乳あるいは育児用調製粉乳が必要になります。

ところで、病気を持たない乳児では、生後 5~6 か月から離乳食を開始して、12~18 か月で完了し、1 歳以後は調製粉乳を牛乳に切り替えます。しかし、PKU 児にとってはフェニルアラニン除去アミノ酸混合物は、終生にわたり重要なタンパク質源であり、早い時期に PKU 治療用ミルクなどのタンパク質代替物を十分に摂取する習慣をつけることが最も大切です。従って、離乳開始と完了が遅れることをまず理解して下さい。

平成 19 年 3 月に策定された厚生労働省の「授乳・離乳の支援ガイド」では、生後 5~6 か月頃から離乳を開始し、その際まず「かゆ」の使用を勧めています。しかし、「かゆ」に含まれるフェニルアラニン量は、「めし」に比べて少ないですが、「米」の味を乳児に記憶させることとなりますので、PKU ではその使用は避けます。代わりにじゃがいもやサツマイモを先ず使用して、固形食の食感と味に慣れさせます。ただし、市販の低タンパク米を「かゆ」に使用するのは可能です。また、フェニルアラニン含有量の低い野菜・果物や果汁は使用できますが、1 歳までのフェニルアラニン摂取は母乳あるいは調製粉乳からとします。幼児期となり固形食から過不足なくフェニルアラニンを摂取できるようになった段階で、母乳及び調製粉乳はやめて PKU 治療用ミルクのみに切り替えます。

2. 幼児期

幼児期も乳児期に次いでエネルギー及びタンパク質の必要量が多い時期であり、フェニルアラニン摂取量を制限しながら、タンパク質代替物、すなわち PKU 治療用ミルクを必要分量与えます。この時期は、食品に対する好みが出てくるので、同じ材料でも調理法を変えて、目先を変化させ、食事を楽しみやすい雰囲気にする工夫が大切です。

保育園・幼稚園に通園している子どもに対して厳格な食事療法を行うには、保育施設に予め特別な食事の重要性を説明し、治療用ミルク・低フェニルアラニン食の必要性を十分に理解してもらいます。

幼児期後半までには、PKU 児に対して保護者が、“食べて良いものと食べられないもの”について十分に教育し、理解させる努力を行うことが大切です。このことについては、PKU 親の会の会合時に、子どもたちへの教育プログラムが毎年行われています。



3. 小学生

2012年の改定フェニルケトン尿症治療指針に示したように、小学生前半の時期の血中フェニルアラニン維持範囲は2～6mg/dlですので、幼児期後半と同様に厳しくフェニルアラニン制限食を継続することが必要です。また、この年齢くらいから自己管理をさせるために、検査結果を本人に知らせることが必要です。

公立の小学生(児童)および中学生(生徒)には、文部科学省が定める学校給食が供されます。平成25年度から施行されている「学校給食実施基準」(文部科学省)による児童・生徒の学校給食におけるタンパク質摂取基準およびそれに含まれるフェニルアラニン量は表10のようになります。

【表10】 児童又は生徒一人一回当たりの学校給食摂取基準

区分	児童(6歳～7歳)の場合	児童(8歳～9歳)の場合	児童(10歳～11歳)の場合	生徒(12歳～14歳)の場合
タンパク質基準値(g)	20	24	28	30
範囲	16～26	18～32	22～38	25～40
基準値のフェニルアラニン量(mg)	1,000	1,200	1,400	1,500

このフェニルアラニン量は、古典的 PKU の小学生における一日当りのフェニルアラニン認容能(許容量)を上回っており、学校給食を摂取することは不可能ですので、治療用ミルクと低フェニルアラニン食の弁当を持参する必要があります。軽症の場合には、給食の中からタンパク質の少ない食品を選んで食べ、不足分のタンパク質は治療用ミルクで補うことが可能ですが、何れの場合にも担当の教諭と十分に連絡を取ることが大切です。

4. 中学生

平成 24 年の調査では、全国の公立中学校における学校給食の実施率は 80%を超えており、古典的 PKU の場合は自家製の弁当が必要になりますので、学校との連絡を十分にとって下さい。また、友人との付き合いで外食をする機会が多くなりますので、それまでに食事の自己管理が出来るように保護者が教育することが必要です。

5. 高校生・成人

治療を中断した成人患者に PKU の合併症が出現することが、欧米のみでなく、日本の PKU 患者でも報告されています。従って血中フェニルアラニン値を維持範囲に保つことが重要であり、2015 年から PKU は難病に指定されました。

そして、現時点では食事療法に勝る治療法は報告されておりません。新しい治療法が開発されるまでは、フェニルアラニン摂取制限による食事療法を継続して下さい。



6. マターナル PKU への対応

既に述べたように、妊娠・出産を希望する PKU の女性が健常児を出産するためには、妊娠前から血中フェニルアラニン値を 2~6mg/dl 以内に保つことが必要です。そのためには、表11の栄養摂取を基本とし、血中フェニルアラニン値を頻回に測定することが必要です。そのためには、小児科医、産科医、管理栄養士に加えてフェニルアラニンを測定してもらう検査センターがかかわることが必要です。フェニルアラニンの測定には、スクリーニング用のろ紙血を用い、指先から自己採血を行って検査施設に郵送し、検査を依頼します。

実際の食事については、次項に記述致します。

【表11】 マターナル PKU における栄養素摂取の目安

	妊娠準備期・初期	妊娠中期	妊娠後期
フェニルアラニン摂取量(mg/日)	500	750	1,000
代替物を含めたタンパク 摂取量(g/日)	50	60	75
自然タンパク摂取量(g/日)	10	15	20
タンパク質代替物 (PKU 治療用ミルク及び 低フェニルアラニンペプチド由来)	40	45	55
エネルギー摂取量* (kcal/日): 19-29 歳	2,000	2,200	2,400
エネルギー摂取量* (kcal/日): 30-49 歳	2,050	2,250	2,450

*:エネルギー摂取量は身体活動レベル II を表示