

分担研究課題

治療用特殊ミルクの効率的運用に関する研究

研究分担者 大浦敏博（東北大学小児科非常勤講師・仙台市立病院）

20 歳以上でも特殊ミルクが必要である理由

研究協力者 岡野善行（兵庫医科大学遺伝学教室非常勤講師・おかのこどもクリニック）

研究要旨

成人フェニルケトン尿症(PKU)患者においても高フェニルアラニン(Phe)血症が精神神経症状を来すことから、良好な血中Phe値を維持することが求められている。そのため、成人患者にもたんぱく質の厳しい制限が必要とされている。この食事療法では、PKU患者は微量元素、ビタミンの多くをPhe除去ミルクから供給される状況となっている。しかしながら、Phe除去ミルクは新生児から乳児用に開発されており、幼児から成人では、セレン、ビオチンの著明な摂取不足とマグネシウム、亜鉛、ヨウ素、リンの摂取不足が認められている。幼児から成人に適したPhe除去総合代替物の開発が望まれる。

研究協力者

服部俊一（大阪市立大学医学部附属病院栄養部）
藤本浩毅（大阪市立大学医学部附属病院栄養部）
野井香梨（大阪市立大学医学部附属病院栄養部）
岡本美紀（愛仁会高槻病院栄養管理科）

A．研究目的

フェニルケトン尿症(PKU)では治療の中断や不十分な治療により、高フェニルアラニン(Phe)血症による EEG、MRI の異常、神経伝達物質の低下、行動異常、神経症状を来すことが報告され、良好な血中 Phe 値を生涯維持することが求められている。PKU の食事療法では、たんぱく質の摂取を厳しく制限しながら、エネルギー量および三大栄養素、微量元素の摂取を健康成人とほぼ等しくすることが目標とされている。そのために、日本では Phe 除去ミルク、Phe 除去アミノ酸粉末(A-1)や低 Phe ペプチド粉末(MP-11)が使用されている。20 歳以上でも特殊ミルクが必要である理由を明らかにするために、PKU 患者の栄養状態、中でも、微量元素とビタミンについて検討した。

B．研究方法

今回、4～40 才の古典型 PKU 患者 14 人の患者を対象に食事療法とその栄養評価を行った。食事療法は日本人の食事摂取基準(2010 年版)をもとに、性別、年齢別のたんぱく質推奨量の 80%以上を Phe 除去代替物で補い、20%を自然食品由来のたんぱく質から摂取することを原則とした。患者及びその両親、介護者により記載された食事記録を栄養士が栄養評価を行った。2～4 日間の平均を 1 回の評価とした。複数回栄養評価を実施している患者では、1 年以上の期間をあけて評価を行った。各患者の栄養評価回数は Phe 除去ミルク単独群と Phe 除去ミルクと A-1 / MP-11 併用群の各群で 2 回までとした。食品中の三大栄養素、微量元素、ビタミン量を日本食品標準成分表 2010 にて評価した。

（倫理面への配慮）

本研究はフェニルケトン尿症の一般臨床で必要な栄養評価の分析によって得られた成果である。これらの結果の報告については、患者の名前などの個人情報については公表しない。本試験のデータは研究責任者が責任をもって管理し、患者

のプライバシーの保護を十分に配慮する。

C. 研究結果

たんぱく質の推奨量を満たすためには 10 才以降の PKU 患者では Phe 除去ミルクに加えて、A-1 もしくは MP-11 を必要とした。その結果、エネルギー摂取量は性別、年齢別の推定エネルギー必要量の $100.6 \pm 18.4\%$ 、たんぱく質摂取量は推奨量の $106.4 \pm 18.7\%$ 、Phe 摂取量は $9.8 \pm 2.2 \text{ mg/kg/day}$ で、血中 Phe をほぼ良好に維持することができた。たんぱく質・脂質・炭水化物 (PFC) 比率は 9.5 : 23.9 : 66.6% エネルギーであった。また、各栄養素の全摂取量に占める自然食品から得られた摂取量の割合はたんぱく質で 17.9%、脂質で 33.3%、炭水化物で 62.3% であった (図 1)。微量元素とビタミンでは、Phe 除去ミルクに添加されていないセレンの摂取量は推奨量の 25.0%、ビオチンの摂取量は目安量の 18.1% に低下していた。一方、ミルクに添加されているマグネシウム、亜鉛、ヨウ素の各摂取量は推奨量の 71.5%、79.5%、71.0%、リン摂取量は目安量の 79.7% と低下していた。幼児期以降では微量元素とビタミンの摂取は Phe 除去ミルクと A-1 / MP-11 におおきく依存していた (図 2)。通常、たんぱく質と共に摂取される微量元素、ビタミン類の摂取量の不足が認められた。

D. 考察

Phe 除去アミノ酸代替物と低たんぱく質食品の開発は自然食品からのタンパク質の摂取量を減少させ、より厳しい血中フェニルアラニンの目標値 (2-10 mg/dl) を達成することを可能としている。その一方で、微量元素やビタミンについては自然食品からの摂取量を低下させている。このように、PKU 患者の食生活環境は年齢そして時代と共に変化しており、決して恒常的なものではない。

今回の PKU 患者の栄養評価は単施設での解析結果であり、より一般的な結論を得るためには、多施設での解析結果を待たなければならない。しかしながら、セレン、ビオチン摂取量の不足は著し

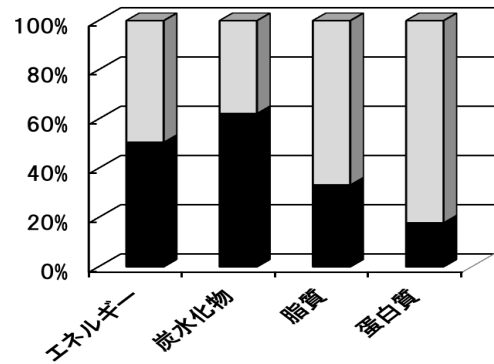


図 1. PKU 患者のエネルギーと三大栄養素の由来
PKU 患者の摂取量を 100% とし、自然食品からの摂取量 (黒色部分) とアミノ酸代替物からの摂取量 (灰色部分) の割合を示す。

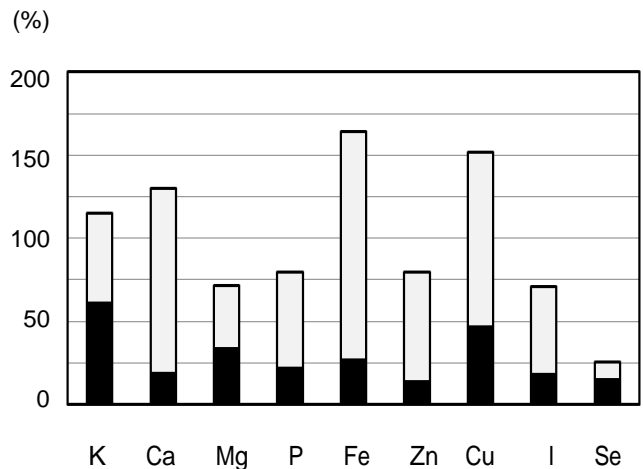


図 2. PKU 患者の微量元素の由来

日本人の食事摂取基準 (2010 年版) の推奨量、目安量に対する PKU 患者の摂取量 (%) を示している。推奨量、目安量に対して、黒色部分は自然食品由来、灰色部分はアミノ酸代替物由来の摂取量 (%) を示す。

いものであり、早急に Phe 除去ミルクへのセレン、ビオチンの添加を必要としている。また、A-1、MP-11 の微量元素やビタミン類の組成についても満足のいく結果ではなく、マグネシウム、亜鉛、ヨウ素、リンについては再検討する必要性がある。

E. 結論

1. たんぱく質推奨量の 80%を Phe 除去ミルク、A-1、MP-11 から得ることで、良好なコントロールが得られた (80%ルール)。
2. Phe 除去ミルク、A-1、MP-11 は幼児から成人 PKU 患者のたんぱく質、脂質と微量栄養素の供給に必要不可欠である。
3. Phe 除去ミルクへのビオチン、セレンの追加が必要である。
4. A-1、MP-11 の微量栄養素の調整が必要である。幼児から成人 PKU 患者に適した Phe 除去総合代替物が必要である。
5. 食生活の変化、治療の変化にともない、医療用ミルク、医療用食品は適宜改良されなければならない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 北川照男, 松田一郎, 大和田 操, 岡野善行,

大浦敏博, 山口清次, 青木菊麿;新しい視点からみた我が国の成人期 PKU の管理についての研究. 平成 26 年度特殊ミルク改良開発部会・第一部会共同研究報告. 特殊ミルク情報(先天性代謝異常症の治療) 50 号 Page50-59 (2014)

2. 学会発表

- 1) 岡野善行; 幼児から成人 PKU 患者に適したフェニルアラニン除去総合代替物の開発. 日本先天代謝異常学会. 仙台. 2014 年 11 月 13-15 日
- 2) 岡野善行, 徳原大介;成人 PKU 患者に適したフェニルアラニン除去総合代替物の必要性について. 日本小児科学会. 名古屋. 2014 年 4 月 11-13 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し