

## 先天代謝異常症の成人期における治療に関する研究

分担研究者： 石毛 美夏（日本大学・医学部・専任講師）

研究要旨 先天代謝異常症等新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症およびメープルシロップ尿症の成人期における治療の現状について検討した。前者では、2019年ガイドライン改訂後も治療状況に変化がなく、啓蒙や治療強化支援が必要と考えられた。後者では成人女性の妊娠中～後期の管理でたんぱく摂取量が不十分であり、成人治療用のたんぱく濃度の高い特殊治療ミルクの開発導入が必要と考えられた。

### 研究協力者氏名

高野智圭<sup>1)</sup>、市野井那津子<sup>2)</sup>、小川えりか<sup>1)</sup>

### 所属機関名及び所属機関における職名

- 1) 日本大学・医学部・助教
- 2) 日本大学・医学部・専修指導医

### A. 研究目的

先天代謝異常症の成人期における治療は診断後早期の乳幼児期と異なり明確な治療方針が策定されていなかったり、治療方針があっても社会経済的背景や後遺症・合併症により個々の治療が異なり、どのようなレベルの治療を生涯継続すべきか判断に悩むことも多い。新生児マススクリーニングは1977年に我が国で開始され、半数以上の患者は成人期を迎えている。先天代謝異常症における成人期の治療の現状と問題点を明らかにするために、新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症およびメープルシロップ尿症の成人期の治療の状況とその課題について検討した

### B. 研究方法

1. フェニルケトン尿症（PKU）は、2019年に中村班での検討により診療ガイドラインが改訂され、目標血中フェニルアラニン（Phe）値が変更された。ガイドライン変更による国内のPKUの現在の治療状況の変化について検討した。PKUは食事療法を治療の主体としており、施設により栄養士に

よる食事指導内容に差が出やすいため、今年度は単一施設（日本大学病院）通院中の15歳以上の患者24名（男性6名、女性18名）の血中Pheについてカルテから後方視的に調査を行い、診療ガイドライン2019改訂による管理目標血中Phe値変更によるコントロールの変化及び目標値内への到達率について検討した。

2. 国内で現在までに成功例のないメープルシロップ尿症成人女性の妊娠・分娩の管理について、その栄養療法および分娩時の対応および血中ロイシン、アルブミン、栄養状態について検討を行った。

### C. 研究結果

1. 15歳以上のフェニルケトン尿症患者の定期検査における血中Phe値について、2018年および2020年で比較した。24名の血中Phe値（平均±SD）は、2018年 644±421μmol/L、2020年 624±401μmol/Lであり、ガイドライン変更の前後で変化は認められなかった。重症度別または男女別群の検討でも同様の結果であった。次に、コントロール状況について検討したところ、2018年までの血中Phe管理目標値120-600μmol/L内の患者は2018年 15名（63%）に対し、2019年改訂の目標値120-360μmol/L内は2020年 9名（38%）であった。ガイドライン変更後の2020年において、管理目標値の引き下げにより目標内で管

理できている患者頻度は低下していた。

2. 新生児マススクリーニングでろ紙血ロイシン 633 $\mu\text{mol/L}$ と上昇がみられ精査を行い、*BCKDA*遺伝子に複合ヘテロ変異を認め、古典的メープルシロップ尿症 (MSUD) と診断されている成長発達良好な31歳女性の妊娠・分娩について管理を行った。非妊娠時の食事療法は自然蛋白20g、ロイシン 1600mg、治療用特殊ミルク (ロイシン・バリン・イソロイシン除去ミルク; 100g中のたんぱく量は12.6g) 180gで行っていた。妊娠初期は悪阻によるミルク摂取不足を避けるため、少量頻回など摂取方法に工夫が必要であった。妊娠中～後期は特殊ミルクを1日240gまで増量したが、日本人の食事摂取基準2015に規定されたたんぱく推奨量には及ばず総たんぱく摂取量が不足したこと由来すると推定される低アルブミン血症をきたした。子宮筋腫合併妊娠のため、予定帝王切開で分娩を行った。麻酔前～中もブドウ糖含有点滴を継続し、分娩後は疼痛ストレスや子宮復古によるたんぱく異化を防ぐため、経口摂取が十分回復するまで中心静脈栄養を併用し、経口摂取量にあわせて漸減した。経過中、血中Leu値は治療目標範囲 (75～300 $\mu\text{mol/L}$ ) で推移し、児は出生体重2,673gで外表奇形なく、成長発達良好である。

#### D. 考察

1. 2019年のPKU診療ガイドライン改訂では、成人後も認知機能や心理社会的機能を保ち生涯にわたりよりよい社会生活を遅れる成人となることを目標として、血中Phe 120-360 $\mu\text{mol/L}$ とヨーロッパより厳しい米国の管理目標値にあわせることとした。マタernal PKUによる胎児障がい回避する目的もある。今回、単一施設で2019年前後での15歳以上の患者のコントロール状況を検討したが、明らかな変化は認めなかった。これらの患者では、成長期が過ぎてすでに特殊治療ミルクや低たんぱく食の量が固定しており改めての調整が難しい場合や、就労し社会生活をしており元々のコントロールが不十分な患者も多く、ガイドライン

改定はただちに全員に説明されているにもかかわらず、すぐの治療変更に結びつかなかったのではないかと推察された。また、2020年の血中Phe値が2018年に比較して低下していなかったことにより、2019年以降の新たな管理目標を守れている患者は約1/3に低下する結果となった。治療目標値の変更は、成人後の神経障害の合併症を回避するためであり、患者自身が目標値変更の意味を理解し治療の強化が行えるように、今後、繰り返しての説明や周知、社会経済的支援などの提案が必要であると考えられた。

2. MSUD成人女性の妊娠分娩が我が国でも安全に行い得ることが示された。分娩中～後は計画的に中心静脈栄養を併用し、治療用特殊ミルクを用いた十分な栄養療法を行うことにより、急性増悪を防ぐことが可能であった。妊娠中の血中Leu値のコントロールは順調であったが、妊娠中期以降は推奨たんぱく量が十分に摂取できず、低栄養となり低アルブミン血症をきたした。乳幼児期のMSUD管理の改善により、発達良好な成人例が増加しており、今後妊娠例が増えると推測される。現在の国内の本治療用特殊ミルクのたんぱく含有量は100gあたり12.8gと低く、今後安全にMSUD成人女性の妊娠の管理を行うには、PKUと同様にたんぱく濃度の高い成人用アミノ酸粉末等の国内導入が必須と考えられた。

#### E. 結論

新生児マススクリーニング対象2疾患に対して、成人期の治療の現状と課題を検討した。PKUでは2019ガイドライン変更の周知徹底と治療支援、MSUDでは成人治療用の特殊治療ミルクの開発導入が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takano C, Ishige M, Ogawa E, Nagano N, Morohashi T, Okahashi A, Kawakami K, Komatsu A, Kawana K, Urakami T, Morioka I. Nutrient management in the intrapartum period in maternal maple syrup urine

disease. Mol Genet Metab Rep. 2021 Jan  
29;26:100711.eCollection 2021 Mar

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし