

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（日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授）

研究要旨 新生児マススクリーニング対象疾患の成人期における治療の現状について検討した。スクリーニング導入後の成人患者の社会経済状況は改善し治療も継続できていたが、コントロール目標内にある患者は少なく、また、成人期に妊娠や合併症により治療が不安定となる症例もみられていた。先天代謝異常症の患者が成人期に安定した治療を継続できるためには、妊娠や成人期合併症等の治療も加味したガイドライン策定に加えて、成人用ミルクの供給や経済面での支援策の充実などが必要と考えられた。

研究協力者氏名

高野智圭¹⁾、市野井那津子¹⁾、小川えりか¹⁾

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

A. 研究目的

先天代謝異常症の新生児マススクリーニング（NBS）検査は1977年に開始され、現在、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、MBS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現状とその課題について検討した。

B. 研究方法

1977年からNBS対象疾患であるフェニルケトン尿症（PKU）、BH4欠損症、メープルシロップ尿症（MSUD）、ホモシスチン尿症（HCU）を対象疾患とし、単一施設（日本大学病院小児科）通院中の20歳以上の患者59名（男性22名、女性37名）の診断時期、性別、年齢、最終学歴、就労状況、公的医療費補助および指定難病申請の有無、受診状況、治療内容の調査を行った。受診状況においては、1年間に2回以上の受診がないものを不定期、2年以上の受診歴がないものを中断とした。同じく、日本大学病院に2017年以前から2年以上継続して通院中の15歳以上のPKU患者24名（男性6名、女性18名）の血中フェニルアラニン（Phe）値について、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。

さらに、成人期の合併症を調査するために、通院歴が1回以上ある20歳以上のPKU患者39名（男性15名、女性24名）の身長、体重、血圧、HbA1cについて調査を行い、合併症の有無を検討した。国内で現在までに成功例のないMSUD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。

いずれも、包括的同意（日本大学病院臨床研究審査委員会）の下に、診療録から後方視的に検討した。

C. 研究結果

経済的状況について

NBS開始前は6例（男性2名、女性4名）で、疾患の内訳はPKU 5名、HCU 1名、年齢は42歳から56歳（中央値50歳）であった。NBS開始後は、53例（男性20名、女性33名）で、疾患内訳や年齢は表1に示すとおりであった。NBS前の6例の最終学歴は普通高校（通信制含む）卒が2名、支援学校等が4名で、就労し経済的自立を得られている者はいなかった。NBS開始後では、大学（就学中含む）以上が70%、普通高校卒が23%、不明7%であった。正規雇用で就労できている者が30名（57%）、非正規雇用が10名（27%）で、経済的自立を得られている者

は35名（66%）であった。大学生を含め保護者が医療費や衣食住にかかる費用の一部を負担し援助を受けている者は15名（28%）、就労できず全面的に援助を受けている者も2名いた（表1）。援助の内容としては、住居費（同居も含む）や医療費があげられ、低タンパク食品等の治療用食品の一部を成人後も保護者が支払っている例が多かった。

受診回数は年4回が41%と最も多く、6回

疾患	人数	年齢	経済的 自立	一部 援助	全面 支援	不明
	(M/F)	中央値 (min-Max)				
PKU	45 (16/29)	29 (20-42)	32	12 (含学生)	0	1
BH4 欠損症	3 (2/1)	35 (34-40)	0	2	1	0
MSUD	4 (2/2)	34 (27-37)	2	1	1	0
HCU	1 (0/1)	26	1	0	0	0

表1：NBS開始後に新生児期に早期診断された成人患者の経済的状況

以上が28%であった。成人前から定期的に年2回以上の受診が継続できている患者は64%しかおらず、1年に2回以上の受診がない不定期通院が9%、一時中断後に受診を再開した者が21%もいた。受診が不定期となる理由として、就労による多忙や金銭的負担が大きい、小児科の受診への抵抗感があげられた。（一時）中断の理由として、当初成人期の治療の必要性を言われていなかった、医療費が高額（小児慢性特定疾病による医療費扶助がなくなった）、就学や就労による転居、通院施設の年齢制限（こども病院等）、治療ミルクを飲みたくない、などがあり、再開の理由としては、指定難病制度による医療費の軽減、治療中断による体調不良、結婚および妊娠希望、受診可能な施設が見つかったなどがあげられた

治療状況について

15歳以上のPKU患者の定期検査における血中Phe値について、ガイドライン変更前の2018年および変更後の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。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。

合併症について

20歳時に、BMI 25以上の肥満がみられるPKU患者は男性 6人（42%）、女性8人（33%）であった。そのうち1名は糖尿病を、2名は高血圧症を発症していた。3名には両親のどちらかに肥満がみられた。乳児期からの体格変化と血中Phe値が継続的に調査できた4人（男2人、女2人）のBMIを図1に示す。

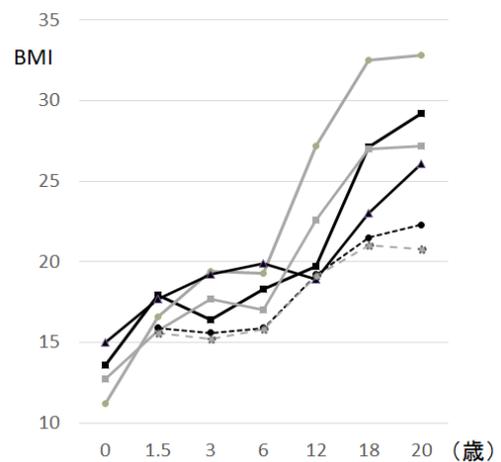


図1：肥満PKU成人患者4名のBMIの変化。黒：男性、灰色：女性。実線：患者、破線：日本人の平均身長と体重から計算されるBMI

平均身長と体重から示される日本人のBMIと比較すると、全例経過を通して平均値より高く、4例中3例は1.5歳時のBMIより3歳時のBMIの方が高かった。さらさらに女性患者2名では、小学生のうちに肥満がすすみ、12歳時にはBMIが大きく上昇していた。男性では2名とも高校2年生のときに運動部活動をやめてからBMIが上昇し肥満となっていた。Pheのコントロールは、男性患者2名は中学生までほぼコントロール内で

経過していたが、女性患者2名はコントロール不良であった

2型糖尿病を発症した31歳の男性患者は、内臓脂肪型肥満症と高血圧症、脂肪肝を合併していた。メトホルミン内服とともにPKUの低たんぱく食に加え1,600kcalのエネルギーコントロール食を提案し、Phe除去ミルクを減量し併用していた低Pheペプチド（MP-11）を増量し、Phe除去アミノ酸粉末（A-1）を導入した。治療によりBMIとHbA1cは低下し、肥満と糖尿病の改善を認めたが、Phe値は上昇しPKUのコントロールは不安定になった。

妊娠について

NBSを契機に古典的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、3歳現在、成長発達良好である。

D. 考察

成人期の経済状況について

NBS後の診断例は、7割以上が大学・短期大学に進学し、3/4以上が就労しており、さらに半数以上は正規雇用職であり、NBS前の診断例と比較して社会・経済状況は大幅に改善している。反面、就労による多忙や通院施設が限られることから治療中断に至る例もある。社会生活をしながら治療を

継続できる体制の構築が必要であると考えられる。患者の2/3は経済的に自立し給与所得および健康保険や難病の医療費助成で治療を継続できている。しかし、住居費や治療用食品を含む医療費など、何らかの援助を受けている患者も1/3いる。平成27年7月のPKU, MSUDに加え、令和3年11月からはHCUも指定難病となり、医療費助成が行われているが、治療用食品は対象外である。患者の理解不足や経済的に不安定で受診が不定期または（一時）中断する場合がみられており、成人期の安定した治療継続のためには、年齢にあわせた自立（自律）をめざした支援プログラムや指導を行い、十分な経済的支援策が望まれる。また、ガイドラインの明記や医療費助成の拡大により、成人期の治療中断後に再開を希望する症例が増えている。速やかに専門医療機関を受診でき、再教育・経済的支援等によりスムーズに治療再開が可能となるよう、主治医がいない患者がアクセス容易な情報源や成人期の医療体制の構築が必要である。

成人期の治療状況について

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。マターナルPKUによる胎児障がい回避する目的もある。今回、患者のコントロール状況に明らかな変化は認めなかった。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、ガイドライン改定が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。

成人患者の増加に伴い、今後はもともと治療中の先天代謝異常症に加えて様々な合併症を発症することが予想される。本邦でも健常成人の肥満が問題となっており、国民健康・栄養調査（2019年）ではBMI 25以上の肥満者が男性では33.3%、女性では22.3%にもおよぶとされ、HbA1c 6.5%以上又は糖尿病治療有の者の割合も増加する。諸外国からの報告では、PKU患者のBMIは健常者と差がないとするものも、PKU患者の一部で高いとするものもあり、対象年齢などの違いにより見解の一致を見ないが、同頻度であってもそれ以上であっても、前述のように成人期には肥満の頻度が上がるため、PKU患者の成人期にも肥満の者が増加しその合併に対して対応が必要になる。今回の調査からもPKU患者も成人期には男女ともに肥満の者が相当数おり、糖尿病を発症している者もいた。通常の糖尿病や肥満の食事療法では、低エネルギー高蛋白低炭水化物低脂肪の食事が食事療法の中心となるため、PKUの低蛋白米と治療ミルクを中心とした食事療法とは一致しない。したがって、2つの食事療法を同時に行うことは困難であり、本症例のように、糖尿病の食事療法の導入によりPKUコントロールが悪化する可能性が高い。そのため、糖尿病や肥満になる前の介入が求められる。今回の調査で成人期に肥満が認められる患者はすでに幼児期からBMIが高い傾向にあり、1例を除き3歳時のBMIが1歳半時より高く、アディポシティブアウンドが早い傾向がみられた。成人期の合併症を避けるためにはいつからどのような対策をすべきか、治療ガイドラインにも成人期の対応を記載していくことが必要であると考えられた。

今回初めて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

NBS導入後の患者の学歴や経済状況は改善し多くは治療も継続できていたが、一度脱落した患者の治療再開は容易ではなく、また、治療を継続していてもコントロール目標内にある患者は多くはなかった。成人期に妊娠や合併症により治療状態が不安定となる症例もみられた。

先天代謝異常症の患者が成人期に治療を安定して継続できるようにするためには、小児期から脱落せず治療を継続できるような支援、妊娠や成人期の合併症治療も加味したガイドライン策定、各疾患の成人用ミルクの供給、メディカルフードのシステムなど医療費以外の面も含めた経済面での支援など、様々な対策が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 石毛美夏: 他科と連携したプレコンセプションケアと産後ケア 内科医/小児科医との連携 移行期医療への対応 代謝疾患. *周産期医学* 51(4) 615-7, 2021.04
- 3) 石毛美夏: 移行期医療の現状と課題について 先天代謝異常症. *小児科臨床* 74(6). 679-82, 2021.06
- 4) 石毛美夏: 成長に合わせた自立・自律支援 専門領域の自律支援 先天代謝異常症. *小児内科* 53(8). 1257-60, 2021.08

- 5) 石毛美夏. 成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理 先天代謝異常フェニルケトン尿症. 小児内科. 54(9):1618-1621. 2022

2. 学会発表

- 1) 石毛美夏:先天代謝異常症の成人移行支援-これまでとこれから- 先天代謝異常患児への成人移行支援の実際. 第 62 回日本先天代謝異常学会. 2021.11.6(名古屋)
- 2) 岡村 尚子, 藤城 緑, 高野 智圭, 市野井 那津子, 小川 えりか, 森岡 一朗, 石毛 美夏: 2 型糖尿病を合併した成人フェニルケトン尿症の栄養管理. 第 63 回日本先天代謝異常学会学術集会 (熊本) 2022. 11. 22-24
- 3) 岡村 尚子, 石毛 美夏, 高野 智生, 市野井 那津子, 小川 えりか, 森岡 一朗, 武内 美咲, 池田 迅, 小川 克彦, 鈴木 裕, 石原 寿光, 藤城 緑. 肥満 2 型糖尿病を発症した成人フェニルケトン尿症の一例. 第 26 回日本病態栄養学会年次学術集会 (京都) . 2023. 1. 13-15

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし