

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

フェニルケトン尿症の研究、および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）

成人期における長期治療、特に栄養療法継続における課題について調査を行った。生涯治療が提唱されるフェニルケトン尿症（PKU）成人患者においては、日本人でも一般成人と同様のBMI上昇が加齢とともにみられ、一部患者は2型糖尿病や高血圧症に至っていた。生涯治療継続にあたり、成人期における合併症の発症予防および合併症発症後の基礎疾患の治療方法についての指針策定が必要である。新生児マススクリーニング対象疾患では、成人後の社会経済状況が改善し、経済的に自立し治療を継続している患者が増加していたが、治療用食品等を含めた経済的支援を必要とする者も1/3程度おり、成人期治療を安定して継続するためには経済的な支援策が必要である。治療中断を防ぐ支援プログラムや中断後の再開を容易とするシステムの構築も期待される。

研究協力者氏名
高野智圭、市野井那津子

体重、血圧、HbA1cについて、カルテから後方視的に調査を行い、生活習慣病の合併について検討した。

所属機関名及び所属機関における職名
日本大学・医学部・助教

A. 研究目的

近年ガイドラインにも先天代謝異常症の成人期における継続加療について明記されるようになった。新生児マススクリーニング（NBS）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。成人期では肥満や高血圧、骨粗鬆症など、基礎疾患に加えて加齢による他の疾患を合併する患者もいる。これらの患者では、合併症により基礎疾患の治療が妨げられることもあると考えられる。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、NBS対象疾患であるフェニルケトン尿症患者の生活習慣病の合併とその対応について検討した。

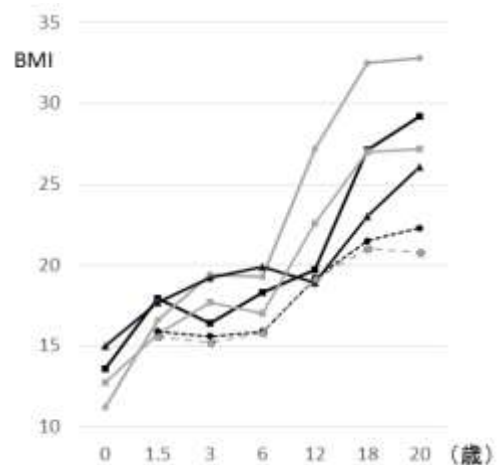
B. 研究方法

1977年からNBS対象疾患であるフェニルケトン尿症（PKU）を対象疾患とし、日本大学病院小児科に通院歴のある18歳以上の患者39名（男性15名、女性24名）の身長、

C. 研究結果

20歳時に、BMI 25以上の肥満がみられる患者は男性 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

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



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フェニルアラニン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。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。フェニルアラニンのコントロールは、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。食事療法、運動療法、薬物療法のために、糖尿病内科と小児科による併進および管理栄養士による聞き取り調査と栄養指導を行った。食事は低蛋白ではあるが、高エネルギー高糖質高脂質となっていた。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た。治療ミルクは摂取蛋白量を維持しエネルギーを下げるため、フェニルアラニン除去ミルクを減量し、および併用していた低フェニルアラニンペプチド（MP-11）を増量し、フェニルアラニン除去アミノ酸粉末（A-1）を導入した。3か月後、体重 82.2kg、BMI 29.3、HbA1c 5.8%と糖尿病の改善を認めたが、治療前Phe 10mg/dL前後であったが治療後はPhe 16.9mg/dLに上昇し、PKUコントロールは不安定になった。

D. 考察

成人PKU患者の増加に伴い、今後は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、フェニルケトン尿症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、アディポシテリバウンドが早い傾向がみられた。今後は調査対象を増やした検討を行い、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追記していくことが必要であると考えられた。

E. 結論

生涯治療が提唱されるフェニルケトン尿症（PKU）成人患者においては、日本人でも一般成人と同様のBMI上昇が加齢とともにみられ、一部の患者は2型糖尿病に至っていた。生涯治療継続にあたり、成人期における合併症の発症予防および合併症発症後の基礎疾患の治療方法についての指針策定が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Two-year interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. Ishige M, Ito T, Hamazaki T, Kuwahara M, Lee L, Shintaku

H. Mol Genet Metab. 2023 Nov;140(3):
107697. doi:
10.1016/j.ymgme.2023.107697. Epub 2023
Sep 9.

Blood glucose trends in glycogen
storage disease type Ia: A cross-
sectional study.

Fukuda T, Ito T, Hamazaki T, Inui A,
Ishige M, Kagawa R, Sakai N, Watanabe
Y, Kobayashi H, Wasaki Y, Taura J,
Imamura Y, Tsukiuda T, Nakamura K.
J Inherit Metab Dis. 2023
Jul;46(4):618-633. doi:
10.1002/jimd.12610. Epub 2023 Jun 14

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし