

フェニルケトン尿症マス・スクリーニングの効果評価（批判的吟味）  
（分担研究：マス・スクリーニングのテクノロジー・  
アセスメントに関する研究）

長谷 豊

【要約】フェニルケトン尿症（PKU）マス・スクリーニングの評価を目的として、PKUスクリーニングに関連した文献検索を行ない、得られた文献と手元の関連文献を資料に米国予防医学協会評価委員会の効果評価の基準に沿った文献の批判的吟味を行ない、PKUマス・スクリーニングの効果評価を試みた。その結果、日本のPKUマス・スクリーニングシステムは感度・特異度・陽性反応的中度・陰性反応的中度ともに満足行くもので、効率的かつ有効であり、発見されたPKUの知能発達予後に対する早期発見・早期治療の効果も著しく良好な結果を示しており、効果評価からの勧告の分類はAにランクされる。しかし、フェニルアラニン制限食事療法による血中フェニルアラニン濃度のコントロール、治療期間の長期化（青年期を通して行なうことが望ましい）、PKU女性の妊娠（マターナルPKU）の問題などもあり、さらに十分な指導・管理と啓蒙を心掛ける必要があり、医療補助制度の整備も必要である。

【見出し語】フェニルケトン尿症、マス・スクリーニング、効果評価

【はじめに】フェニルケトン尿症（PKU）の知能発達の予後を左右するのは、早期発見・早期治療である。フェニルアラニン（Phe）制限食事療法を適切に行なえば、知能障害を予防することが可能であり、早期発見の手段として新生児期採血の乾燥血液濾紙を用いて、ガスリー法

による血中Phe濃度を測定する新生児マス・スクリーニングが行なわれている。

今年度は日本のPKUマス・スクリーニングの効果評価を行なうために、文献検索をおこない、報告された文献の批判的吟味を米国予防医学評価委員会の判定基準（表1）に沿って行なった。

---

大阪市立小児保健センター 第一内科 (1st Dep. of Pediatrics, Children's  
Medical Center of Osaka City)

I. PKUマス・スクリーニングの効果評価

1. 文献検索

キーワード:

フェニルケトン尿症、スクリーニング; phenylketonuria, screening

対象データベース:

和文: JICST(1985-1992年) 文献登録数 59 件

英文: MEDLINE(1985-1992年) 文献登録数 60 件

関連資料(手元の情報)

代謝異常スクリーニング研究会会報、日本マス・スクリーニング学会誌、Infant Screening, The hyperphenylalaninemia in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D(eds), The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed. McGraw-Hill, 495-546, 1989. 記載文献、その他の手元の1985年以前の文献

2. マス・スクリーニング結果による

PKUの発生頻度

①日本におけるPKUマススクリーニング成績: 表2 (QEII-3)

青木の報告(青木 1991. QEIII)

と東京都(東京予防医学協会年報)以外は代謝異常スクリーニング研究会会報と日本マス・スクリーニング学会誌掲載の論文(文献略)を参照した。

②マススクリーニング実施各国のPKUの発生頻度: 表3

3. PKUマス・スクリーニング検査の評価: 表4

表1. 効果評価の基準と勧告の分類(米国予防医学協会評価委員会)

[介入の効果]

- I. 適切に設計された無作為臨床試験(RCT)による証拠が少なくとも一つある。
- II-1. 優れた設計の無作為化のない臨床試験(CT)による根拠
- 2. 優れた設計のコホート研究, 症例-対照研究による根拠(複数の研究期間, 研究集団によることが望ましい)
- 3. 介入の有無を問わない多様な時系列研究による根拠(意図しない実験による劇的な結果もこうした根拠に含まれる)
- III. 権威者の意見(臨床経験, 記述研究, 専門委員会の報告に基づく)

[勧告の分類]

- A. 定期健診の実施を特に推薦すべき条件を満たす優れた根拠がある
- B. 定期健診の実施を特に推薦すべき条件を満たす正当な根拠がある
- C. 定期健診の実施を特に推薦すべき条件を満たす根拠が乏しい(しかし, 他の根拠から推薦する)
- D. 定期健診の実施を除外すべき条件を満たす正当な根拠がある
- E. 定期健診の実施を除外すべき条件を満たす優れた根拠がある

感度、特異度、陽性反応的中度 (PPV) と陰性反応的中度 (NPV) を表4にあげた。

4. PKUマス・スクリーニングの偽陰性例(見逃し例)について

日本のPKUマススクリーニングでの偽陰性例は1例あるが、原因は明らかにされていない。一般に偽陰性例は生後72時間以内に採血が行なわれている時に多い。この時期にはPKUであっても血中Pheが4mg/dl以下であることがあり、生後1日採血ではPKUの16.1%、2日では2.2%、3日で0.3%が見逃される(Committee on Genetics 1982. QEIII)。以後は見逃される頻度は更に低くなる。

表3. 世界各国のフェニルケトン尿症の発生頻度

オーストラリア	1: 9,000	アイルランド	1: 4,500
オーストリア	1: 11,000	イングランド	1: 12,000
ベルギー	1: 6,000	北アイルランド	1: 10,000
カナダ	1: 15,000	スコットランド	1: 6,000
チェコスロバキア	1: 7,000	ニュージーランド	1: 16,000
デンマーク	1: 9,000	ノルウェー	1: 13,700
フランス	1: 13,000	ポーランド	1: 8,000
西ドイツ	1: 6,000	スウェーデン	1: 38,000
フィンランド	1:100,000	スイス	1: 16,600
イスラエル	1: 19,000	アメリカ合衆国	1: 11,000
日本	1:110,000	ユーゴスラヴィア	1: 13,000

(Tourian A & Sidbury JB: Phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. In The Metabolic Basis of Inherited Disease, Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al. (eds), New York, McGraw-Hill Book Co., p279, 1983. より改変引用。)

表2. フェニルケトン尿症 (PKU) マス・スクリーニングの成績

期間	受検者総数 (A)	陽性者数 (B)	確定患者数 (C)	C/B (%)	A/C
①青木, 1991					
1977~1989	17,452,081	263	PKU 148 HPA 72 BH <sub>4</sub> def 13	56.3 27.4 4.9	1/118,000 1/242,000 1/1,340,000
②			PKU HPA BH <sub>4</sub> def		
愛媛県: 武井ら 1977.11-1982.10	105,044	17	0 0 0	0	*
※神奈川県: 1976.11-1986.3	697,801	97 (受診47)	6	12.8	*
石川県: 三島ら 1978.4-1984.3	106,928	24	2 0 0	8.3	*
大阪市: 長谷ら 1977.4-1992.3	492,764	8	2 0 2	50.0	*
※兵庫県: 佐藤ら 1978.4-1988.3	686,155	14	6 2	57.1	*
岡山県: 井上ら 1977.4-1990.3	306,125	38	1 1 0	5.3	*
北海道: 新井ら 1977.10-1989.3	563,904	22	1 3 1	22.7	*
東京都: 1981.4-1989.3	962,720	18	6 8 1	68.2	*
③②の報告のまとめ*	3,921,441	188	24 14 4	22.3	*
			PKU 24 HPA 14 BH <sub>4</sub> def 4	12.7 7.4 2.1	1/163,000 1/280,000 1/980,000

※の報告については確定疾患名不明確、または診断未確定患者あり。

\*: PKU, HPA, BH<sub>4</sub>defの合計患者数で算出。

@: 青木の報告 (全国集計) を除いた報告をまとめたものである。

### 5. 検査実施率

日本における新生児マススクリーニング検査実施率は、厚生省集計で100%を

超えるが、これは未熟児の再採血などを  
含む数字であると考えられ、一般にはほ  
ぼ完全実施と考えてよい。

表4. PKUマス・スクリーニングの成績: 陽性例数, 診断確定例数とスクリーニングの評価

	患者数		偽陰性 c	正常 d	感度 a/atc	特異度 d/btd	陽性反応	陰性反応
	a	b					的中度 a/atb	的中度 d/cfd
①青木, 1991	233	30	1	17,451,818	0.9999	0.9999	0.886	0.999
②石川県: 三島ら, 1986	2	22	0	106,904	1.0	0.9998	0.083	1.0
大阪市: 長谷ら, 1992	4	4	0	492,756	1.0	0.9999	0.500	1.0
岡山県: 井上ら, 1991	2	36	0	306,087	1.0	0.9998	0.053	1.0
北海道: 新井ら, 1991	5	17	0	563,882	1.0	0.9999	0.227	1.0
東京都: 東京予防年報 (1981-1990)	15	3	0	962,702	1.0	0.9999	0.833	1.0
③②の報告のまとめ	28	82	0	2,432,331	1.0	0.9999	0.255	1.0

## 6. スクリーニング発見例に対する治療の効果評価

① 日本でのスクリーニング開始以前の1974年大浦らのP K Uの調査(大浦 1979, 1989. QE II-3)で、IQ/DQ値の記載のあった131例を出生年代別にまとめたものと、スクリーニングで発見され就学年齢に達しているP K Uの就学状況調査(青木・伊藤 1992. QE II-3)でIQ値の記載のあった36例のIQ値を示したのが表5である。スクリーニング発見P K UのIQ値の平均は  $103.0 \pm 13$  (72~135) で、スクリーニング以前の発見例に比し知能発達は明らかに良好である。しかしH P A 10例のIQ値平均  $111 \pm 10$  (89~125) に比し低い。就学後血中Phe 値が15~20mg/dl に上昇する例が多くなり、年長になるにつれてIQ値が徐々にではあるが低下する例も散見されるが、1例を除き学校生活での問題はないと報告されている(青木・伊藤 1992. QE II-3)。

② 諸外国のスクリーニング発見P K Uの治療効果に関する報告は、全て著明な治療効果があり有効な結果である。

P K Uの早期治療の有用性を示す報告に、知能障害で発見されたP K Uの同胞P K U例との治療の有無・時期による知能発達の比較で、年少治療例でのIQ値が高かった(Smith I, Wolff 1974. QE II-2、Scriver, Rosenberg 1973. QE II-2)。

英国のM R C (Medical Research Council) に登録された1964~1980年に出生し4カ月までに治療が開始された808例

表5. フェニルケトン尿症の知能発達：発見年代別

出生年	症例数	男	女	IQ/DQ	発見時年齢
~1955	26	11	15	36.2 (6~72)	11歳9月 (141.5M)
1956~1960	30	13	17	53.8 (13~101)	4歳4月 (52.0M)
1961~1965	31	10	21	60.5 (11~114)	2歳7月 (31.3M)
1966~1970	33	16	17	72.4 (30~110)	1歳5月 (17.3M)
1971~	11	7	4	90.0 (30~122)	7.5月 (7.5M)
1977~	36			103.0 (72~135)	Screening

( 上段：蒲生・川辺・大浦の1974年調査  
下段：青木・伊藤 特殊ミルク情報 No. 24;25-28, 1992 )

の4歳時のIQをみた研究では、血液でのスクリーニングになった70年代半ばのIQ値の平均は100で、尿スクリーニング発見されたP K Uの平均IQ値85に比し良好であった。しかし、英国の一般集団の平均IQ値よりは8点低かった(Smith, et al 1990. QE II-2)。また8歳時の調査では早期治療P K Uでも行動面で問題を持つ頻度が対照より高かったとも報告している(Smith, et al 1987. QE II-2)。

北米の共同研究では、生後3カ月までに治療が開始された111例のP K Uの4歳でのIQ検査の結果、全体の平均IQ値93、生後1カ月までに治療開始の例の平均IQ値の方が高かった(Dobson, et al 1977. QE II-2)。6歳での132例の平均IQ値は98(Williamson, et al 1981. QE II-2)、8歳での平均IQ値(55例)は100であった(Koch, et al 1984. QE II-2)。

フランスの共同研究では、生後3カ月までに治療が開始されたP K Uの5、7、9歳と11歳時の平均IQ値はほぼ正常の

結果であった (Saudubray, et al 1987. QE II-2)。

P K Uでない同胞とのIQ比較では正常だが数点低いとも報告されている (Dobson, et al 1976.、 Koch, et al 1984. QE II-2)。

### ③ 治療の継続期間について

Phe 制限食事療法をいつまで続けるかも問題になる。1980年頃には4歳～8歳位に食事療法を中止するのが一般的であり、中止後IQは優位に低下する報告と変わらないとする報告が半々であった (Waisbren, et al 1980. QE II-3)。しかし、治療したP K Uで血中Phe 値の上昇に伴う著明な精神神経学的変化のあること (Krause, et al 1985. QE II-3)、食事療法を中止した年齢とIQ値の低下に強い相関があり (Holtzman, et al 1986. QE II-2、 Smith, et al 1990. QE II-2)、8歳以上になっても治療を継続したものの12歳でのIQ値は中止したものより高い (Koch, et al 1987. QE II-2) などが明らかにされ、現在はPhe 制限食事療法は少年期・青年期を通して行なうべきであると報告されている (Azen, et al 1991. QE II-2, Smith, et al 1990. QE II-2)。治療を青年期を通して継続するもう一つ理由にマターナルP K Uがある。P K U・H P A女性の子どもでは、児がP K Uではないにもかかわらず、高率に精神薄弱、小頭症、先天性心臓奇形などの異常が認められることが明らかにされ (Lenke, Levy 1980. QE II-3)、スクリーニングで発見、早期治療された知能正常なP K U・H P A女性が子どもを持つ場合に大きな問題にな

っている (Committee on genetics, 1991. QE III)。これはスクリーニングが有効であるための矛盾ともいえるが、解決されなければ、スクリーニングの成功で予防できたP K Uに関連する精神薄弱は一世代でスクリーニング以前の状態になるといわれている (Kirkman 1982. QE III)。原因は母体の高フェニルアラニン血症にあるので、治療は妊娠前からの食事療法の再開し血中Phe 値を厳格にコントロールして計画妊娠をし、妊娠中も治療を継続することが唯一の治療法である。

## II. 効果評価に基づく勧告

◎現行のP K Uマススクリーニングは、検査は十分に効率的であり、早期治療の効果も著しく、有用であると評価できる。(QE II-2; A)

1) 採決日は現行の生後5-7日 が適当である。ただガスリー法はバイオアッセイで、結果判定は肉眼による半定量法であるため判定に熟練を要し、検査員の交代などで再採血率が上がることがある。最近、酵素法による血中Phe の微量定量法が開発されており、検査法の変更も考慮すべきであろう。

2) P K Uの治療は、治療開始が早いほど、血中Phe 値を適切に維持する期間が長いほど予後は良く、治療の中止は悪化につながる (Mabry 1991. QE III)。現在での最良の治療の原則は、①生後21日までにPhe 制限食事療法を開始する②小児期早期には血中Phe 値2-8mg/dlに維持するようにPhe 摂取量を調整する③治療は青年期を通して継続する。ことである (Smith 1990.、 Azen 1991. QE II-2)。

この点から考えると、患者及び家族に対してさらに十分な治療の指導が必要になるし、血中Phe 測定などを含むチェックの頻度の再考が必要になる。

3) マターナルPKUの問題はスクリーニングの成功の証としてのものであり、妊娠可能な年齢に達した女性PKUを把握し、十分な指導を行なうシステムの整備が急務であろう。それとともに治療期間の長期化に伴う医療補助の考慮も必要になる。

4) 日本におけるPKUは人種的に発生頻度は低いものの、早期発見・早期治療による予後は良好であり、また人種的に頻度差がなく発生頻度が極めて低いがBH<sub>4</sub>、L-ドーバ、5-HTP投与により治療効果の明らかなBH<sub>4</sub>欠乏症のスクリーニングにもなり、さらに発見されたPKU・HPA女性を把握・指導することにより、マターナルPKUによる児の障害の発生予防も可能である。

#### 【文献】

Infant Screening, vol. 11, 3; 26, 1988.  
大浦敏明:「新生児マススクリーニングハンドブック」成瀬浩, 松田一郎編, 1989, p23, 南江堂.  
青木菊麿: 特殊ミルク情報, 20; 64, 1990.  
青木菊麿: 小児内科, 23; 1887, 1991.  
鈴木恵美子, 成瀬浩: 新小児医学大系7C, 出世前小児科学Ⅲ, p233, 中山書店, 東京, 1985.  
American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics: Pediatrics, 69; 104, 1982.  
青木菊麿, 伊藤教子: 特殊ミルク情報, 24; 25, 1992.

大浦敏明: 小児科Mook 9; 11, 1979.  
Smith I, Wolff OH: Lancet 2; 540, 1974.  
Scriber CR, Rosenberg LE: "Amino acid metabolism and its disorders", Saunders co., Philadelphia, 1973, p290.  
Smith I, et al: Archiv Dis Childh, 65; 472, 1990.  
Smith I, et al: JP, 112; 403-408, 1988.  
Dobson JC, et al: Pediatrics, 60; 822, 1977.  
Williamson ML, et al: Pediatrics, 68; 161, 1981.  
Koch R, et al: J Inher Metab Dis, 7; 86, 1984.  
Saudubray JM, et al: Eur J Pediatr, 146 (suppl 1); 20, 1987.  
Dobson JC, et al: Pediatrics, 58; 53, 1976.  
Waisbren SE, et al: J Inher Metab Dis, 3; 149-153, 1980.  
Krause, et al: J Clin Invest, 75; 40, 1985.  
Holtzman NA, et al.: New Engl J Med, 314; 593, 1986.  
Smith I, et al: Archiv Dis Childh, 65; 311, 1990.  
Azen CG, et al: AJDC, 145; 35, 1991.  
Lenke RR, Levy HL: New Engl J Med, 303; 1202, 1980  
American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics: Pediatrics, 88; 1284, 1991.  
Kirkman NH: Appl Res Ment Retar, 3; 319, 1982.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



【要約】フェニルケトン尿症(PKU)マス・スクリーニングの評価を目的として、PKU スクリーニングに関連した文献検索を行ない、得られた文献と手元の関連文献を資料に米国予防医学協会評価委員会の効果評価の基準に沿った文献の批判的吟味を行ない、PKU マス・スクリーニングの効果評価を試みた。その結果、日本の PKU マス・スクリーニングシステムは感度・特異度・陽性反応的中度・陰性反応的中度ともに満足の行くもので、効率的かつ有効であり、発見された PKU の知能発達予後に対する早期発見・早期治療の効果も著しく良好な結果を示しており、効果評価からの勧告の分類は A にランクされる。しかし、フェニルアラニン制限食事療法による血中フェニルアラニン濃度のコントロール、治療期間の長期化(青年期を通して行なうことが望ましい)、PKU 女性の妊娠(マターナル PKU)の問題などもあり、さらに十分な指導・管理と啓蒙を心掛ける必要があり、医療補助制度の整備も必要である。