

平成6年度厚生省心身障害研究
「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」

ファニルケトン尿症の治療基準改訂に関する研究
(分担研究：スクリーニングの情報管理に関する研究)

大和田 操

【要約】 新生児マス・スクリーニングで発見されたPKUの長期予後を見ると、18%がIQ90以下であったことが全国調査で明らかにされており、2歳をすぎると血清Phe値の平均が10mg/dlをこえていることが示された。一方、我々はスクリーニングで発見されたPKU、高Phe血症30例を治療しているが、従来の治療指針よりも厳しい治療を行った結果1例を除きIQ90以下を示した症例はない。最近欧米においても、少なくとも10歳までは血中Phe400 μ M(6.6mg/dl)以上のものは治療の対象とすべきとの見解があり、我が国でも本症に対する治療基準を変更する時期と結論される。また、従来の古典的PKU、良性高Phe血症などPhe水酸化酵素の遺伝的障害症に対する命名法についても考え直すべきと考える。

【見出し語】 ファニルケトン尿症(PKU)、血清ファニルアラニン値、ファニルアラニン制限食治療

【研究方法】 肝phenylalanine hydroxylaseの先天性の障害に起因するフェニルケトン尿症(phenylketonuria, PKU)および高フェニルアラニン血症(hyperphenylalaninemia, HPA)の長期予後を改善するためには如何なる管理が必要かを検討する目的で以下の研究を行った。

1) 新生児マス・スクリーニング結果の分析：

1977年から開始された我が国におけるPKU早期発見のための新生児マス・スクリーニングで発見されたPKUおよびHPA患者の血清フェニルアラニン(phenylalanine, Phe)濃度と知能発達(IQ/DQ)の分析に

ついては、特殊ミルク事務局で全国の追跡調査を行っている青木菊麿博士に協力を依頼し、年間の血清Phe平均値とIQ/DQの相関を検討した。

2) 自治例の検討

新生児スクリーニングで発見されたPKU、HPA計30例における血清Phe値と知能発達を追跡した。

3) 欧米の動向についての文献検索

PKUの治療指針に関する欧米の報告の文献を検討し、最近の治療成績を我が国の成績と比較した。

【結果】 1) 新生児マス・スクリーニングで発見されたPKUの知能発達—全国追跡調査—

厚生省心身障害研究班および特殊ミルク安全開発委員会では早期発見されたPKU症例について、年1回アンケート方式で追跡調査を行い、青木らは、マス・スクリーニングで発見されたPKU症例の知能発達は、スクリーニング開始以前の症例に比較して明らかに良いと報告しているが、その成績をみると、IQ/DQ 90未満の例が約15%認められたため、青木博士に依頼して3歳をこえた症例の最終測定時のIQを教示してもらったところ図1のように115例中21例(18.3%)がIQ90未満であった。また、IQ測定時の

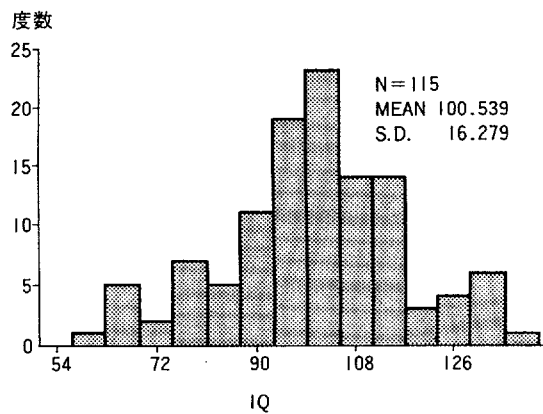


図1 最終IQ分布

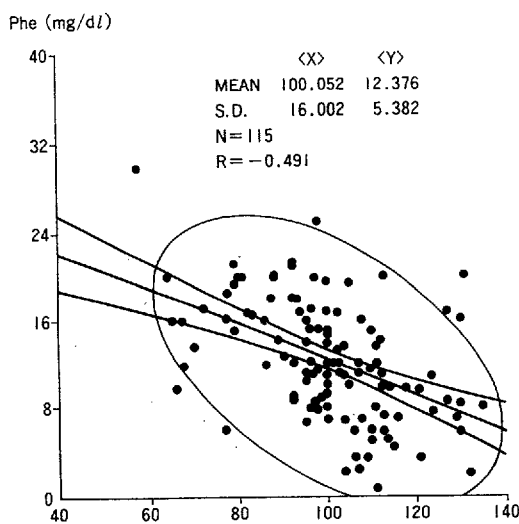


図2 最終IQと血清Phe値との関係

血清Phe値(年間平均値)との相関を検討したところ、図2のように血清Phe値とIQスコアとの間には負の相関が認められた。更に、年間平均血清Phe値および知能発達を個々の症例で追跡したところ、血清Phe値が高い症例、即ち、食事療法が守られていない症例では知能が徐々に低下することが示された。

2) 自験例における管理

我々の教室では、厚生省治療研究班のPKUに関する勧告治療指針(昭和52年)、即ち“血清Phe値を乳児期には4~8mg%、幼児期には4~12mg%の間に維持されるように摂取Phe量を定める”との基準に比べてより厳しい治療基準を設定し、血清Phe濃度を乳児期~幼児期前半2~4mg/dl、幼児期後半~学童期前半4~6mg/dl、学童期後半以後6~12mg/dlに維持するように治療を行ってきた。これまでにマス・スクリーニングで発見されたPKU、HPA計30例について治療を行っているが、スクリーニング開始当初の1例で、食事療法が守れなかった1例を除き、IQ/DQが90以下を示した例はない。また、厳しい食事療法を行っているものの、情緒不安定に陥った例は1例もない。

3) 欧米におけるPKU治療

PKUに対する新生児スクリーニングが開始され、早期治療が開始されて多くの症例の追跡が行われた結果、5~6歳でPhe摂取制限を打ち切ってよいとの意見が強かったが、すでに1960年代後半に早期中止が危険であるとの報告がみられ、今日では、ある程度の制限は終生続けるべきとの意見が強い。また、血中Pheの維持濃度についても表1のような厳しい基準を設定した報告が多い。更に、PKU女子の妊娠、即ちmaternal phenyl-ketoniaの管理に関しても、従来よりも厳しい治療が勧められている。

【考察】以上述べたように、① PKUの発生頻度が高い欧米の長期に亘る研究から、PKUの治療は厳しく行う必要があるとの結論が導かれたこと、② 我が国のPKUのマス・スクリーニングで発見された症例は必ずしも良い管理下でないこと、および、③ 血中Phe濃度を低く保てば、患者がもって生まれた知的能力を損なわずに維持可能なことが示されたことの3つの理由から、我々は表2のようなPKU管理基準を設定した。我が国のPKU発生頻度は欧米に比べて明らかに低いものの、本スクリーニングで発見された症例はすでに200例をこえており、成人したPKU女子の妊娠についても考えるべき時期になって

表1 フェニルアラニン水酸化酵素欠損症に於ける血中Phe維持濃度

— 最近の動向 —

- (1) Smith, I. et al (1991)
少なくとも10歳までは、120~300μM (1.98~4.95mg/dl) に保つことが望ましい。
- (2) Cockburn, F. et al (1993)
400μM (6.6mg/dl) までは許容できる。
- (3) Costello, PM. et al (1994)
400μM (6.6mg/dl) 以上を示す例では治療を要す。
- (4) Levy, H. et al (1994)
母体の血清Phe濃度が400μM (6.6mg/dl) 以下であれば児に影響はない。

表2 フェニルケトン尿症の外来管理

- (1) 小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中フェニルアラニン(Phe)値を測定するとともに身体計測を行う。
- (2) 3ヵ月ごとに血液一般検査、血液化学検査を行う。
- (3) 定期的に知能発達検査を行う(3歳までは津守・稲毛式、遠城寺式など、3歳以後は田中・ビネー式、6歳以後はWISC法)。
- (4) 1~2年ごとに脳波検査を行う。
- (5) 血中Phe測定：濾紙血ではGuthrie法とHPLC法を、血清ではアミノ酸分析による測定。
- (6) 血中Phe値の維持濃度は以下のようにする。
 - 乳児期~幼児期前半 : 2~4mg/dl
 - 幼児期後半~小学校前半 : 4~6mg/d
 - 小学校後半 : 6~8mg/d
 - 中学校 : 8~10mg/dl
 - それ以後 : 10~15mg/dl

いることを考えると、我が国でも新しい治療基準が必要な時期に至っているものと考ええる。

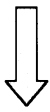
また、従来、血清Phe値が20mg/dl以下の症例に対しては表3のような様々な命名があり、日本でも良性高Phe血症などの呼び名が用いられているが、最近の厳しい治療基準の設定を考えるとPhe水酸化酵素の遺伝的欠損症の分類、命名についても考えなおす時期ではないかと思われる。

表3 フェニルアラニン水酸化酵素欠損症についての命名

- (1) Levy, H. et al
mild hyperphenylalaninemia : 血清 Phe 10mg/dl (600μM) 以下
atypical phenylketonuria : 血清 Phe 10~20mg/dl
classical phenylketonuria : 血清 Phe 20mg/dl (1,200μM) 以上
- (2) Koch, R. et al
nonphenylalaninemic hyperphenylalaninemia
血清 Phe 720μM or 900μM
- (3) Smith, I. et al
mild atypical phenylketonuria
血清 Phe 900μM (14.85mg/dl) 以下

【文献】

- 1) 大和田操、他：Maternal phenylketonuria. 小児内科 23:1905-1910, 1991
- 2) 阿部紀子、大和田操：ペプチドを蛋白原料とした低フェニルアラニンミルクによるPKUの長期治療に関する研究 日児誌96:31-41, 1992
- 3) 大和田 操、他：フェニルケトン尿症および良性高フェニルアラニン血症の治療に関する研究 小児科33:867-875, 1992
- 4) 大和田 操：慢性疾患の外来での治療・管理 先天性代謝異常症 小児科35(7):721-727, 1994
- 5) 大和田 操：フェニルケトン尿症 小児内科26, 1985~1989, 1994



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】新生児マス・スクリーニングで発見された PKU の長期予後を見ると、18%が IQ90 以下であったことが全国調査で明らかにされており、2 歳をすぎると血清 Phe 値の平均が 10mg/dl をこえていることが示された。一方、我々はスクリーニングで発見された PKU、高 Phe 血症 30 例を治療しているが、従来の治療指針よりも厳しい治療を行った結果 1 例を除き IQ90 以下を示した症例はない。最近欧米においても、少なくとも 10 歳までは血中 Phe400 μ M(6.6mg/dl)以上のものは治療の対象とすべきとの見解があり、我が国でも本症に対する治療基準を変更する時期と結論される。また、従来の古典的 PKU、良性高 Phe 血症など Phe 水酸化酵素の遺伝的障害症に対する命名法についても考え直すべきと考える。