

平成16年度厚生労働省科学研究費補助金「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理
・評価・情報提供に関する研究」

分担研究：「新生児マス・スクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究」

追跡調査によるフェニルケトン尿症の治療経過および治療成績の検討

研究要旨

新生児マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症（PKU）はスクリーニング開始当初から追跡調査されており、2001年までに高フェニルアラニン血症を含めて430例に達している。スクリーニング開始当初、治療基準は一応設定されており、治療乳も供給されていたが、わが国でのPKUの治療経験は乏しく、その後の調査で血中フェニルアラニン値と知能指数は逆相関することが明らかとなり、1995年に治療基準が改定された。その後次第に治療に必要な低たんぱく質食品の種類も増加し、また治療乳の改良開発が行われ、またPKU食事療法ガイドブックの刊行やPKU親の会活動の活発化などによってフェニルケトン尿症の治療環境は改善されてきた。今回はこれまで継続されてきた血中フェニルアラニン値を中心とした追跡調査の資料を分析し、治療基準改定前後での治療内容の変化、さらにスクリーニング開始前半10年間と後半10年間の治療成績を比較してみたところ、血中フェニルアラニン値の改善が確認された。

研究協力者

青木菊麿（母子愛育会 総合母子保健センター）

共同研究者

木下和子（母子愛育会 総合母子保健センター）

分担研究者

原田正平（国立成育医療センター研究所）

研究目的

新生児マス・スクリーニングの最大の目的は、発見された症例が健全育成されることである。そのため治療成績の評価が必要であり、発見された症例の追跡調査は極めて重要である。これまでPKUの就学状況、就職状況の調査などを行ってきたが⁵⁾、今回はスクリーニング開始の1977年から2001年までに追跡調査された430例について、血中フェニルアラニン値の分析を行い、スクリーニング開始から20年余におよぶ期間の間にどのような変化をたどってき

たかを分析することを研究目的とする。

研究方法

1. 追跡調査で得られた血中フェニルアラニン値を満1歳までは月齢ごとに、以後は年齢ごとに集計し、加齢に伴う血中フェニルアラニン値の変動を調査した。
2. 1995年にフェニルケトン尿症の治療基準が改定され、スクリーニング開始初期よりも一層厳しい治療基準を設定したが、その前後における血中フェニルアラニン値を比較検討した。
3. スクリーニング開始の1977年から1986年までの前半10年間と、1987年から1996年までの後半10年間の月年齢における血中フェニルアラニン値を集計して比較検討した。

研究結果

1) 血中フェニルアラニン値の年齢別変動

図1に示すように、スクリーニング開始以後の血中フェニルアラニン値の年齢別変動をみると、加齢とともに血中のフェニルアラニン値は上昇傾向を示している。平均値はどの年齢でも治療基準の上限を超えており、食事療法の評価に対して血中フェニルアラニン値を指標にすると、加齢とともに次第に不十分になっていくことが明らかである。その理由は症例によって様々であろうが、何らかの理由で食事療法を中断したり、あるいは就学や就職に伴って治療が不十分になっていくことも考慮しなければならない。これからの課題として、マターナルPKUも含めてPKU成人例の治療の在り方を検討していかなければならない。

2) 治療基準改訂(1995年)前後の患児血中フェニルアラニン値の変化

1995年にわが国ではPKUの新しい治療基準が設定された¹⁾。それまではスクリーニングが開始された1977年に幼児期までの暫定的な治療基準が示されていたが、年長児が次第に増加するようになり、1992年の調査では血中フェニルアラニン値と知能指数は逆相関していることが報告されている²⁾。その結果より厳しい治療基準が必要であると判断されて新しい基準が設定された。新治療基準設定5年後に行った調査では、改定前と改定後の患児の血中フェニルアラニン値は明らかに低下しており(表1)、新しい指針の有効性が示された³⁾。

3) 過去20年間の前半、後半における血中フェニルアラニン値の比較

PKUの食事療法に関しては、治療乳の改良開発とともに様々な低たんぱく質食品が最近になって新たに市場に登場しており、PKUにとっては食事療法の選択肢が増加している。医師の指導のみならず食事療法には栄養士が活発に参加するようになり、親の会の活動も盛んである。スクリーニング開始当初と比較すると、PKUの治療環境はかなり改善されて来ていると思われる。そこで1977年のスクリーニング開始か

ら1986年迄の最初の10年間と、1987年から1996年までの後半10年間のPKUの血中フェニルアラニン値(平均値)を12歳まで比較したのが図2である。これによると、後半10年間の血中フェニルアラニン値は0歳を除いて低値を示しており、有意差が認められている。治療成績は前半の10年間よりも後半の10年間において向上していることが明らかとなった。

考察

フェニルケトン尿症治療の目的は、食事療法により血中フェニルアラニン値を治療基準内に保ち、それによって中枢神経系の障害発生を防止することである。これまで毎年行ってきた追跡調査は、担当医により症例の血中フェニルアラニン値、身体発育値、ヘモグロビン値などを記入してもらう方法であり、今回は血中フェニルアラニン値の集計を行った。図1は月年齢に応じた血中フェニルアラニン値の平均値の変動を示した。スクリーニングにより発見され直ちに食事治療を開始することにより、血中フェニルアラニン値は急速に低下するが、その後は加齢とともに徐々に上昇していく傾向が見られた。学校生活が多忙になり、あるいは就職などで食事療法が不十分になるためであろうが、特に18歳以後になると治療乳にたいする経済的負担が増すことになり、低たんぱく質食品の費用も無視できないと考えられる。今後PKUの成人例が増加してくるので、この時期のコントロールの在り方を検討する必要があると考えられる。

一方で、これまでにPKUの食事療法に対して様々な改善がなされてきた。治療乳の改良、様々な低たんぱく質食品の開発に伴い入手が容易となり、また治療基準も改定されて、より厳しい血中フェニルアラニン値のコントロールが求められてきた。このようにPKUの治療環境はこれまで徐々に改善されてきたが、同時に担当医を中心として栄養士による食事療法の指導、食事療法ガイドブックの刊行⁴⁾、PKU親の会の活

動などにより、血中フェニルアラニン値を指標とした治療内容は改善されてきたことが明らかになった。

追跡調査のデータは患者および家族に還元することも必要と考えられる。今回の調査で明らかになったように、PKU の治療成績が向上していることは患者本人および家族にとっても励みになることであり、スクリーニング本来の目的達成にもつながることであると考えられる。追跡調査はそれに伴うプライバシーが保護されながら、今後も継続されていく必要があると考えられ、そのデータを基礎にして新たな課題に対して常に対応していくことが求められる。

結論

過去 20 数年におよぶ追跡調査資料により、PKU の治療状況は改善されてきたことを明らかにした。

文献

1. PKU 治療指針改訂委員会：フェニルケトン尿症（項フェニルアラニン血症の一部を含む）治療指針の改定の経緯と改訂勧告治療指針（平成 7 年度）について。日本小児科学会誌 99：1535-1539、1995
2. 大和田操、他：フェニルケトン尿症および良性項フェニルアラニンの治療に関する研究。小児科 33：867-875、1992
3. 青木菊麿：アミノ酸・ガラクトース代謝異常と追跡調査。日本小児科学会誌 2001；105：1185-1190。
4. 改訂食事療法ガイドブック。母子愛育会：2004
5. 青木菊麿、他：新生児マス・スクリーニングで発見された先天代謝異常症に対する思春期以後のアンケート調査。特殊ミルク情報 40 号、60-75、2004

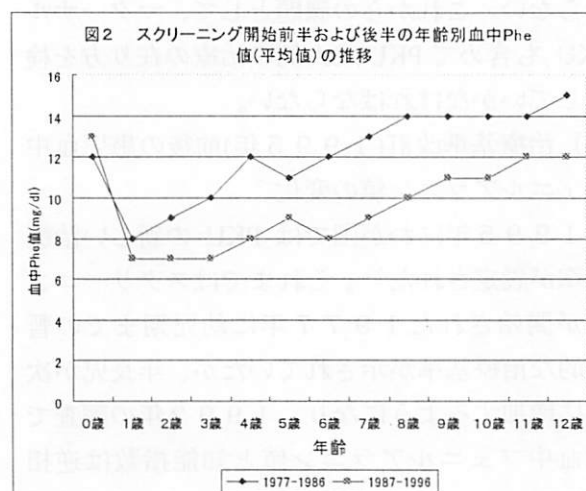
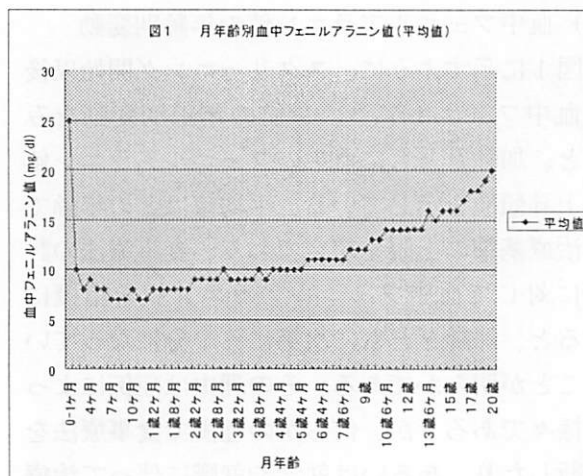


表1 治療指針改定に伴う血中フェニルアラニン値の変化

月年齢	治療指針改定前 (1977～1995年)		治療指針改訂後 (1996～2000年)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
0-1カ月	23.4	8.32	23.95	7.92
1-2カ月	13.6	8.7	13.32	10.62
2-6カ月*	8.19	3.87	5.4	5.13
6-12カ月**	7.09	3.62	4.96	2.73
1-2歳**	7.97	3.83	4.28	2.49
2-3歳**	8.92	4.42	5.41	3.77
3-4歳	9.63	5.12	6.3	4.08

* $p < 0.01$, $p < 0.001$, (血中フェニルアラニン値 mg/dl)