

<情報>

フェニルケトン尿症の治療指針第3次改定について

特殊ミルク共同安全開発委員会

PKU治療指針改定委員会

井田博幸、大和田 操、青木菊麿、岡野善行、大浦敏博、山口清次、伊藤哲哉

全ての新生児を対象として公費による「先天性代謝異常症等のマス・スクリーニング」が開始された1977年、その対象疾患であった4種類の先天性アミノ酸代謝異常症即ち、フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ヒスチジン血症および先天性糖質代謝異常症であるガラクトース血症に対する治療指針が示された¹⁾。この指針は、厚生省（現厚生労働省）が、我が国で先天性代謝異常症の研究・診療に関わっている小児科医に働きかけて立ち上げた研究班が「暫定治療指針」として作成したものである。同研究班は、同時に本スクリーニングで発見された対象疾患の追跡調査を開始した。また、1980年には厚生省母子保健課は、上述の小児科専門医と我が国の乳業会社から構成され、特殊ミルクの開発と供給に携わる組織として「特殊ミルク共同安全開発委員会」を立ち上げて、恩賜財団母子愛育会に「特殊ミルク事務局」を設置し、上記の5疾患の患児に使用する治療乳の供給を行うと共に、本事務局は、1985年からは、対象5疾患の追跡調査をも引き継いだ。

その結果、5疾患の中で最も多く発見された疾患は、フェニルアラニン水酸化酵素（phenylalanine hydroxylase, PAH）の先天的な異常に起因する疾患、フェニルケトン尿症（phenylketonuria, PKU）であり、スクリーニングで発見されたPKU患児に対しては、上述の「暫定治療指針」に従って、速やかに治療が開始された。しかし、早期治療を開始されたにも拘らず、かなり多くの患児において知的発達遅滞が明らかにされたため、特殊ミルク共同安全開発委員会では「PKU治療指針改定委員会」なる組織を立ち上げて、これまでに2回のPKU治療指針の改定を行ってきたが、最近の欧米における基準改定に併せて第三次改定を行う

こととしたので、その経緯と新しい基準について解説する。

1. 第1次改定基準作成の経緯

我が国で先天性代謝異常症等の新生児スクリーニングが開始された1977年に示されたPKU暫定治療基準における血中フェニルアラニン（phenylalanine, Phe）値の維持濃度は、乳児期には4～8mg/dl、幼児期には4～12mg/dlに設定された¹⁾。その治療基準に沿って低Pheミルク投与とたんぱく質摂取制限による食事療法が開始され、血中Phe濃度、身体発育および精神発達の記載に基づく年1回の治療効果判定の為の追跡調査が行われた。その結果、乳児期早期から食事療法が開始されたにも拘らず、かなりの患児において精神運動発達遅滞が報告された。しかも、血中Phe濃度と発達遅滞の程度には、統計的に逆相関が認められることが多くのPKU患者の調査結果で明らかにされた。更に、暫定治療基準よりも低い基準で長期間治療したPKUにおいては発達障害を認めないことも報告された²⁾。

また、PKUの発生頻度が高い欧米では、1980年代には多くの患者の追跡調査成績が蓄積されており、1980年代後半から1990年代にかけて従来のPKU治療基準に比べて更に厳しい基準が設けられるようになっていたため³⁾、特殊ミルク共同安全開発委員会、PKU治療指針改定委員会では、1995年に、乳幼児期における血中Phe維持濃度を厳しくし、暫定基準では設定されていなかった学童期および15歳以上の患者を対象とした治療基準を設定して報告した⁴⁾。

2. 第2次改定基準作成の経緯

1990年代後半に入ると、欧米ではPKU患者に

おける画像診断を含む中枢神経系検査が広く行われるようになり、管理不良の年長および成人後のPKU患者における中枢神経系の変化が各国で報告されるようになった。そして、そのような変化は、血中Phe値を低下させることで改善することも明らかにされ、PKU患者では、年長になっても血中Phe濃度を低く抑えることが必要であることが示された。PKUスクリーニングの開始が欧米よりも凡そ10年遅れた日本においても、2010年代に入るとスクリーニングで発見されたPKU児が成人期に達する例が多くなり、特殊ミルク情報誌においても成人期のPKUの特集が組まれて、成人PKUの血中Phe濃度の管理基準の検討⁵⁾、或いは障害なく成長したPKU成人例についての報告⁶⁾がなされるようになった。しかも、スクリーニングで発見され年長になった多くのPKUの管理に携わっている小児科専門医の多くが、1995年の管理基準よりも厳しい治療を行っていることが明らかにされた。そこで、特殊ミルク共同安全開発委員会は再度、PKU治療指針改定委員会を立ち上げて、2012年に各年齢のPKUにおける血中Phe維持濃度を低くする改定を行った⁷⁾

これら3回に亘る各年齢のPKUにおける血中Phe維持範囲の推移を、表1に示すが、更に、

2013年、岡野らは成人PKUに対する血中Phe維持濃度の上限を500 μ mol/L (8.25mg/dlに相当)にするのが安全であろうと提案している⁸⁾

3. 第3次改定基準勧告治療指針 (2019年)

一より厳しい基準の設定—

新生児スクリーニングで発見されたPKUの追跡調査が1960年代から開始された米国では、表2に示すように、米国国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) が1980年~2000年の間に報告された3,398件のPKUの報告を検討し⁹⁾、PKUにおける血中Phe維持濃度を示すと共に、PKUには終生に亘る治療が必要であると結論し、更に、2014年には、より厳格な治療指針を推奨している¹⁰⁾。また、ヨーロッパからも同様の内容のPKU治療基準が2015年に報告された¹¹⁾。

これらの新しい基準を年長、成人PKU患者が遵守することが容易でないとは推測されるが、本委員会においても、本年度即ち2019年、第三次改定として、PKU患者における血中Phe維持濃度の範囲を、全年齢を通じて2~6 mg/dl (120~360 μ mol/L) に改定する。

なお、この基準はBH4反応性高Phe血症においても適応されるものとする。

表1. 日本のPKU/HPAにおける血中Phe濃度の維持範囲の推移

A. 厚生省研究班設定 (1977)	B. 特殊ミルク共同安全開発委員会 (1995)	C. 特殊ミルク共同安全開発委員会 (2012)
乳児期: 4-8mg%	乳児期~幼児期前半: 2~4 mg/dl	乳児期~幼児期前半: 2~4 mg/dl
幼児期: 4-12mg%	幼児期後半~小学生前半: 3~6 mg/dl	幼児期後半~小学生前半: 2~6 mg/dl
	小学生後半: 3~8 mg/dl	小学生後半: 2~8 mg/dl
	中学生: 3~10 mg/dl	中学生: 2~10 mg/dl
	15歳以上: 3~15 mg/dl	15歳以上: 2~10 mg/dl

表2. 米国NIHにおける推奨Phe維持濃度 (mg/dlで示す)

会議名、開催期日	National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000	Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. Feb. 22-23, 2012
論文報告	Pediatrics 108(4): 972-982, 2001	Molecular Genetics and Metabolism 112: 87-122, 2014
血中Phe維持濃度 (mg/dl)	古典型PKUに対する推奨濃度 ・新生児期-12歳: 2-6 mg/dl ・12歳以降: 2-15 mg/dl (但し332-10 mg/dlを強く薦める)	・新生児期から学童期全てにおいて2-6 mg/dl ・思春期以降青年期までも2-6 mg/dl

以上、フェニルアラニン水酸化酵素障害症(フェニルケトン尿症、一部の高フェニルアラニン血症)における血中Phe維持濃度の変更について報告した。

現時点においては、血中Phe濃度を適切な範囲に維持するための主たる治療法は、Phe摂取制限を基本とする食事療法であるが、その詳細は母子愛育会のホームページ (<http://www.boshiaiikukai.jp/>) を参照されたい。

【引用文献】

- 1) 多田啓也, 大浦敏明, 北川照男, 他: 先天性代謝異常症の治療方針—新生児マス・スクリーニングの対象疾患—: 日本小児科学会雑誌81: 840-845, 1977
- 2) 大和田 操, 阿部紀子, 渡辺修一郎, 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
- 3) 大和田 操: フェニルケトン尿症治療における血中フェニルアラニン指摘濃度は? 特殊ミルク情報第52号: 4-7, 2016
- 4) 北川照男, 多田啓也, 大浦敏明, 他: フェニルケトン尿症(高フェニルアラニン血症の一部を含む)治療指針の改定について. 日本小児科学会雑誌98: 1535-1539, 1995
- 5) 岡野善行: 成人フェニルケトン尿症の血中フェニルアラニン値のコントロールはいくらであるべきか. 特殊ミルク情報第47号: 20-24, 2011
- 6) 大和田 操, 阿部紀子, 横山美奈, 碓井ひろみ: 成人に達したフェニルケトン尿症の治療—20例の経験から—: 特殊ミルク情報第47号: 25-30, 2011
- 7) 北川照男, 他 (特殊ミルク共同安全開発委員会): PKU治療指針改定委員会: フェニルケトン尿症(高フェニルアラニン血症の一部を含む)治療指針の第2次改定の経緯と改定勧告治療指針(平成24年度)について. 特殊ミルク情報第48号: 82-84, 2012
- 8) Okano Y, Nagasaka H: Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 110: 424-430, 2013
- 9) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Pediatrics. 108: 972-982, 2001
- 10) Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al.: Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. Mol Genet Metab. 112: 87-122, 2014
- 11) van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al.: Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes Endocrinol. 5: 743-756. 2017

* * *