

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

「法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・情報提供に関する研究」

分担研究報告書「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」

分担研究課題 ビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症の発生頻度に関する調査

分担研究者：原田正平(成育医療センター成育政策科学研究部)

研究要旨 最近、ビオプテリン(BH4)欠乏症の鑑別診断において、フェニルアラニン(Phe)水酸化酵素欠損症と考えられる症例の一部に、BH4投与に反応して血中Phe値の低下する症例(BH4反応性高フェニルアラニン血症)の報告があり、Phe制限食療法に加えてBH4の投与による治療の可能性が議論されている。そこで、わが国におけるBH4反応性高Phe血症の発生頻度について過去15年間の調査を行い、検討した。今後BH4反応性高Phe血症は新しい疾患単位として位置づけられるようになりつつあり、本症の発生頻度の検討は必要であると考えられる。

研究協力者 青木菊麿 母子愛育会総合母子保健センター 研究開発部長
--

A. 研究目的

これまでのわが国における、BH4反応性高Phe血症の発生頻度を調査することを目的とする。

B. 研究方法

新生児マス・スクリーニングで発見された高Phe血症に対するBH4負荷試験は、Phe水酸化酵素欠損症以外の疾患を鑑別するために必要である。負荷試験に使用するBH4は、1992年に発足した異型高Phe血症審査委員会に基づいて特種ミルク事務局がBH4製剤の供給を行ってきたが、2000年にはBH4反応性高Phe血症に関する治療基準設定委員会が発足している。これまで特種ミルク事務局が供給してきたBH4によ

る負荷試験の結果についての報告を求め、1992年以後2006年までに報告された症例の発生頻度について調査した。

C. 研究結果

表1に示すように、BH4反応性高フェニルアラニン血症は1995年度から報告されるようになり、1996年にBH4反応性高Phe血症の存在が学会誌に発表されて以来、次第に注目されるようになってきた。その後2000年に「BH4反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会」が設置され、BH4負荷試験の方法が検討されて次第に報告数が増加している。1995年以後にBH4負荷試験が行われたPKUおよび高Phe血症は149例であり、BH4欠乏症は8例、BH4反応性高Phe血症は32例である。従って、BH4反応性高Phe血症はBH4欠乏症の数倍の発生頻度と考えられる。

一方、新生児マス・スクリーニングで発見された高Phe血症は、生後20日以内に治療を開始すると定められているので、BH4

負荷試験はスクリーニングの結果に基づいて早急に実施されるべきものである。表 2 は BH4 負荷試験が実施された生後日数を調べたものであるが、半数近くの症例は生後 40 日以内に BH4 負荷試験が行われている。しかし、1 歳以後に負荷試験が実施された症例が数%報告されており、食事療法を実施しながらそれに代わる治療法として、BH4 の投与が求められているものと考えられる。

D. 考察

BH4 反応性高 Phe 血症は、次第に新しい疾患単位として認められるようになりつつある。しかし高 Phe 血症の治療に対しては従来の低 Phe 食による食事療法は既に確立されており、治療効果は十分に確認されている。

BH4 の投与がこれに代替しうる治療法であるかについては、更に今後の慎重な検討が望まれる。しかし、食事療法よりは BH4 服用による治療の方が治療法として容易であるため、BH4 反応性高フェニルアラニン血症に対しては BH4 を投与する治療法が世界的にも選択されつつあるのが現状である。従って新しい疾患単位として今後一層検討されていくものと思われる。そのため、BH4 の治療薬としての承認を得ることが今後の課題でもある。

一方で BH4 負荷試験に反応する症例は血中フェニルアラニン値が軽度上昇する高 Phe 血症に多いと報告されている。これに対して古典的 PKU は BH4 負荷試験に反応しない症例が大部分であることから、これまでの食事療法の存在は極めて重要であり、今後も検討されていく必要がある。

E. 結論

BH4 反応性高 Phe 血症は、今後新しい疾患単位として認められていくことが考えら

れた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 論文発表 なし

表 1 BH4 負荷試験による鑑別結果

年度	負荷例数	PKU	高 Phe	BH4欠乏症	BH4反応性	無回答
1992	4	4	0	0	0	0
1993	12	8	3	1	0	0
1994	7	5	2	0	0	0
1995	20	13	3	1	3	0
1996	14	8	2	0	2	2
1997	23	16	2	0	1	4
1998	25	12	7	1	2	3
1999	11	5	1	0	1	4
2000	13	2	3	2	1	5
2001	17	7	5	0	0	5
2002	19	9	5	1	4	6
2003	26	15	1	0	8	2
2004	20	7	5	2	4	2
2005	19	9	3	1	5	1
2006	13	9	0	0	1	3

表 2 BH4 負荷試験実施の生後日数

生後日数	症例数	%
20日以内	76	42.9
21-40日	54	30.5
41-60日	17	9.6
2-6ヶ月	13	7.3
7ヶ月-1歳	7	3.9
1歳以後	10	5.6