

診療ガイドライン

フェニルケトン尿症および類縁疾患

概要

フェニルケトン尿症(PKU)に代表とされるフェニルアラニン(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事中の Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素(PAH)によりチロシン(Tyr)に変換され Tyr 代謝経路で分解される(図1)。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることから PKU と呼ばれている。過剰の Phe とともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

PAH は *PAH* 遺伝子によりコードされ、*PAH* 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAH は補酵素としてテトラヒドロビオプテリン(BH₄)を利用するため、BH₄の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によっても PAH 酵素活性が低下する。BH₄ は PAH の補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH₄の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高 Phe 血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。

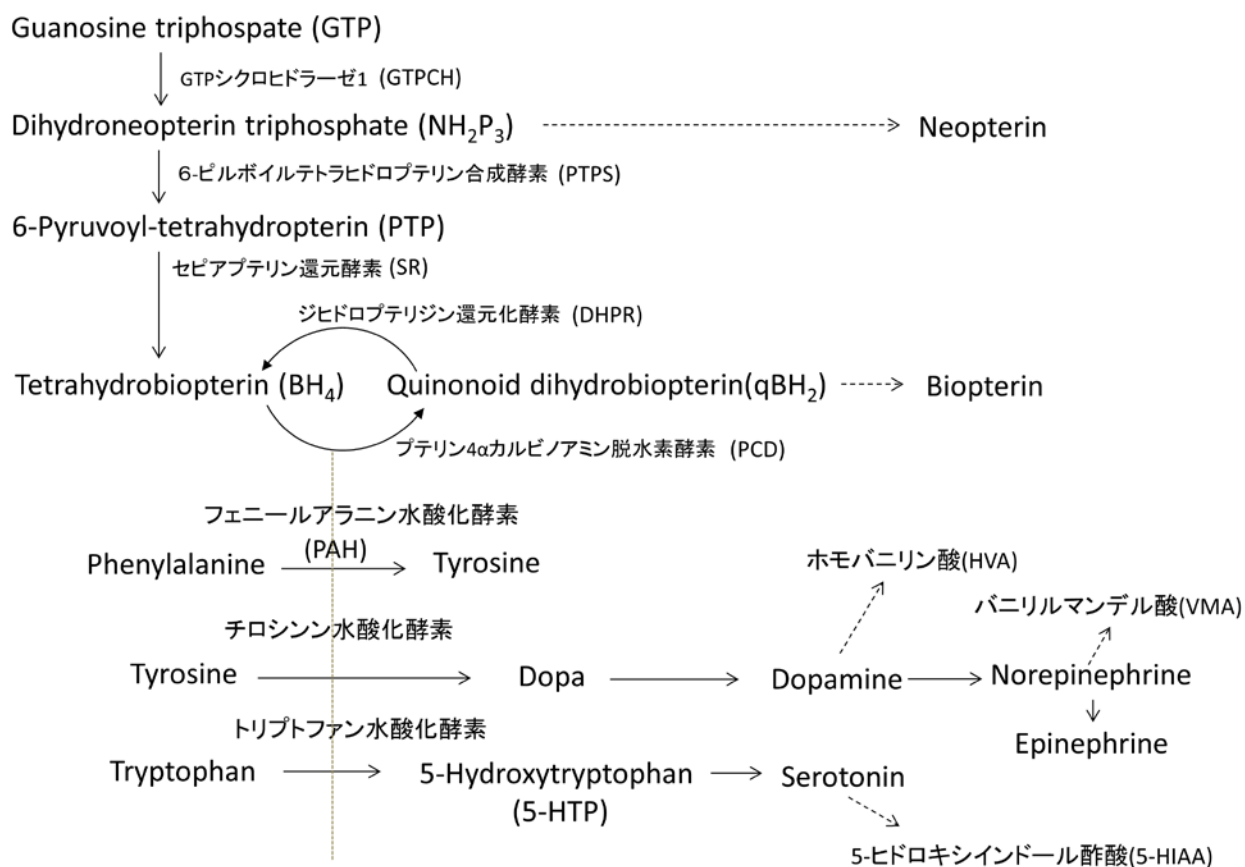


図1 Phe および BH₄ 代謝経路

本邦での発生頻度, 海外との比較など臨床疫学: わが国で新生児マス・スクリーニングが開始されてから2011年度までの約30年間に累積で約500人以上の高Phe血症(PKU, BH₄反応性高Phe血症、BH₄欠損症を含む)が発見された。発生頻度は約7万人に1例で全国で年間20人前後発見される。病型別では、古典的PKUが約9万人に1例、軽症高Phe血症と軽症PKUが約16万人に1例である。BH₄反応性高Phe血症はPAH欠損症の約25~30%と推測される。BH₄欠損症は170万人に1例の発生頻度と推定されている。海外では、本邦に比べてPKUの発生頻度は高く、米国の統計では1万5千人に1例と報告されている。

臨床病型

Pheの代謝経路が先天的に障害され高Phe血症を引き起こす疾患群は、フェニールアラニン水酸化酵素(PAH)をコードする遺伝子異常に起因するPAH欠損症とPAHの補酵素であるテトラヒドロbiopterin(BH₄)の合成系あるいは再生系の酵素遺伝子の異常に起因するBH₄欠損症とに大別できる。

- ① PAH 欠損症[1]: 血中 Phe 値により軽症高 Phe 血症⁺(良性持続性高 Phe 血症)(2mg/dL 以上 10mg/dL 未満)、軽症 PKU⁺(10mg/dL 以上 20mg/dL 未満)、古典的 PKU(20mg/dL 以上)に分類されることがある[2]。さらに PAH 欠損症の亜型として BH₄ に反応する BH₄ 反応性高 Phe 血症が存在する[3]。(†これまで軽症という名称が使われることもあったが、長期に食事療法、薬物投与を行わなければ重度の脳障害を来たすため、重症度分類での軽症とは異なる)
- ② BH₄ 欠損症[4]: BH₄ 生合成系酵素の GTP シクロヒドラーゼ I (GTPCH) 欠損症と 6-ピボイルテトラヒドロプテリンシンターゼ (PTPS) 欠損症、再生系酵素のジヒドロプテリジンレダクターゼ (DHPR) 欠損症とプテリン-4 α -カルビノールアミンデヒドラターゼ (PCD) 欠損症とが存在する。

臨床所見

新生児マス・スクリーニングで発見されず、または無治療の場合、生後数ヶ月から 2 歳頃までに脳の発達障害をきたす。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭(ネズミ尿臭、カビ臭)、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。

参考となる検査所見

① 一般検査所見

特になし

② 画像所見

脳萎縮、MRI にて白質病変を認めることがある。

診断の根拠となる特殊検査

① アミノ酸分析 (HPLC 法)*

血中フェニルアラニン値: 2mg/dL(120 μ mol/L)以上(基準値 0.7-1.8mg/dL)

② プテリジン分析**:

 BH₄ 欠損症で異常パターンが見られる。

③ DHPR 酵素解析**:

 DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい活性低下を認める。

④ BH₄・1 回負荷試験**:

 通常、血中 Phe 値が 6 mg/dL(360 μ mol/L)以上の場合に行われる。

BH₄ 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH₄ 欠損症(DHPR 欠損症を除く)で血中 Phe 正常化。BH₄ 反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下。

⑤ 遺伝子解析*:

 PAH 遺伝子などの責任遺伝子において 2 アレルに病因となる変異が同定されること。

診断基準

診断の根拠となる特殊検査のうち①を認め、他の原因によるアミノ酸異常を否定できるものを生化学診断例とする。特殊検査②③をかならず施行し、さらに血中 Phe 値が 6mg/dL 以上の場合は④を施行。必要に応じて⑤も施行し、PAH 欠損症、BH₄ 欠損症、BH₄ 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを確定例とする。BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、4 歳以降(家族の希望があれば乳児期後半から)に BH₄・1 週間投与試験にて血中 Phe30%以上の低下を確認することが望ましい。鑑別診断:①一過性高フェニルアラニン血症、血中フェニルアラニン高値は一過性。②肝炎、門脈体循環シャントなどによるアミノ酸上昇。

新生児マススクリーニングにて疑われた場合

診断

ステップ1 (BH₄ 欠損症と PAH 欠損症との鑑別)

高 Phe 血症(2mg/dL, 120 μmol/L 以上)として精密検査のため紹介された全例に対して、血漿アミノ酸分析*とプテリジン分析**および乾燥ろ紙血でジヒドロプテリジン還元酵素(DHPR)活性**の測定を行い、BH₄ 欠損症と PAH 欠損症の鑑別を行う。

血中プテリジン分析**において、ネオプテリン(N)とビオプテリン(B)がともに低値であり、またその比率(N/B)が正常であれば GTPCH 欠損症。N 高値で B 低値のため N/B 比が著しく高値であれば PTPS 欠損症、N と B がともに高値であれば DHPR 欠損症かあるいは古典的 PKU、7-ビオプテリンが多量に検出されれば PCD 欠損症と診断できる。従って、DHPR 欠損症と古典的 PKU の鑑別には、乾燥ろ紙血の DHPR 活性の測定が必要となる。

ステップ2 (病型確認)

Phe 摂取制限が無い状態で血中 Phe 値が 6mg/dL (360 μmol/L) 以上の場合: BH₄・1 回負荷試験を行う[5]。BH₄ 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 測定とプテリジン分析を行う。古典的 PKU もしくは DHPR 欠損症では負荷前後で変化しない。BH₄ 欠損症(DHPR 欠損症を除く)では 4~8 時間後に血中 Phe は正常化する。前値より 20%以上低下する場合は BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断する。1 回負荷検査に必要な BH₄ 製剤は日本大学医学部小児科より入手できる。

Phe 摂取制限が無い状態で血中 Phe 値が 6mg/dL (360 μmol/L) 未満の場合:BH₄ 負荷による効果の判定が困難となるため、BH₄・1 回負荷試験を施行する必要性はない。しかし乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、経過中、血中 Phe 値が 6mg/dL を超えてくることもあるので注意が必要。

補足 (BH₄・1 週間投与試験)[5]**

BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断に関しては、診断の確認のため、また BH₄・1 回負荷試験ではすべての反応性患児を拾い上げることは不可能であるため、4 歳以降(家族の希望があれば乳児期後半から)に BH₄・1 週間投与試験(BH₄ 20mg/kg/日)にて血中 Phe 30%以上の低下することで反応性を診断する。1 週間投与検査に必要な BH₄ 製剤は 1 回負荷検査とは異なり日本先天代謝異常学会事務局より入手できる[6]。

初期治療

確定診断を進める一方で、高 Phe 血症によるアミノ酸インバランスが引き起こす脳構築障害をできるだけ早期に是正する必要がある。そのため、初期治療は原則として入院して行う。新生児では早期に Phe 投与量を適切に制限して、数日のうちに血中 Phe 値が 10mg/dL 以下になるよう治療する。そして血中 Phe 値が 2~4mg/dL まで低下するように Phe の摂取量を調節する。Phe 忍容能は症例により異なるので血中 Phe 値を数日毎に測定しながら Phe の摂取量を決定する(具体的には下記の PAH 欠損症の治療指針を参照)。PAH 欠損症であることが確定できれば、以下 PAH 欠損症の治療指針に従って治療をすすめる。BH₄ 欠損症と診断された場合には、神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。

PAH 欠損症の治療

食事療法:

Phe の摂取を食事療法により制限し体内の Phe とその代謝産物の蓄積を改善させることを原則とする[7-9]。
(I-推奨度 A)

- 1)Phe を除去した治療用特殊ミルク⁺を用いて、血中 Phe 値を各年齢における維持範囲(表 A)に保つよう Phe の摂取を制限する。Phe は必須アミノ酸であり、成長には不可欠である。そのため各年齢における Phe 摂取量の目安(表 B)を目標として、Phe の摂取量を調整する。しかし Phe 摂取量の忍容能は症例により異なるため、乳幼児期は原則月 1~2 回程度血中 Phe 値を測定して、Phe 摂取量の調節を行う。普通

食にて、維持範囲内が維持できる場合には特に食事療法は必要としない。しかし、乳幼児期は、成長が著しく、食事内容も変化するため、食事療法をおこなっている患児に準じた血中 Phe 値の測定が必要。

2) 1日の摂取エネルギー量は同年齢の健康小児と等しくする。蛋白質の配分が健康小児より多少低いため、糖質を十分に与えてエネルギー不足とならないようにする。

3) 蛋白質(窒素源)の摂取量は乳児期には 2g/kg/日、幼児期は 1.5~1.8g/kg/日、学童期以後は 1.0~1.2g/kg/日以下にならないようにする。(蛋白摂取量が 0.5g/kg/日以下になると、Phe 摂取制限をしても血清 Phe 値が上昇することがあるので注意を要する)[10]。乳児期では、蛋白質、すなわち窒素源の大部分は Phe を除去した治療用特殊ミルク†から摂取し、表 A の血清 Phe 値の維持範囲に保つことができる範囲で Phe を自然蛋白(母乳や普通ミルクなど)として与える。離乳期以降は、治療用特殊ミルクに野菜などの低蛋白食品を組みあせた食事療法を行っていく。なお、治療用特殊ミルクの投与量の目安は次の通りである。乳児期:60~100g/日、幼児期前半(1~2歳):100~120g/日、幼児期後半(3~5歳):120~150g/日、学童期前半(6~9歳):150~200g/日、学童期後半およびそれ以後:200~250g/日[11]。

† Phe 除去ミルクは薬価収載されている。

薬物療法:

BH₄ 反応性高 Phe 血症に対する天然型 BH₄ 製剤塩酸サプロプテリン療法について[6,12-17]*(I-推奨度 A)
BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断された場合、十分量の BH₄ を投与すればほとんど症例は食事治療なしで血中 Phe 値のコントロールが可能である。しかし、BH₄ 製剤の新生児、乳児への投与の安全性が十分確立されていないため、新生児スクリーニングで発見された新規患者には Phe 除去ミルクを用いた食事療法を優先させる。また BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症であってもサプロプテリン塩酸塩単独で血中フェニルアラニン濃度を基準値以下に下げることが困難場合には、食事療法と併用が必要。具体的には、離乳食を開始し自然蛋白の制限が必要となる乳児期後半が BH₄ 療法の開始のひとつの目安で、家族の希望があれば BH₄・1週間投与試験を行うことを考慮する。BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断基準(血中 Phe 値の 30%以上の低下)を満たしている場合、負荷試験終了後も BH₄ の投与量を変更せずに 20mg/kg で継続し目的とする血中 Phe 値の維持範囲にコントロールできる状態を保ちながらゆっくりと減量し必要最少投与量を設定する。BH₄ 投与により食事療法を緩める場合、将来的な問題として、女性の場合妊娠中に食事療法が再度必要になるかもしれない可能性があること(詳細は下記母性 PKU の項参照)、BH₄ は治療費が高額となり成人後の医療費補助の問題などについても考慮が必要。

フォローアップ指針

小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中 Phe 値を測定するとともに身体計測を行う。3ヶ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。定期的に知能発達検査(3歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の問題

食事療法の継続:

これまで述べてきた食事療法は生涯にわたって継続すべきであり(推奨度 B)。中学生以降でも可能な限り血中 Phe 値を 10mg/dL 以下に維持することが望ましい[9,18-20]。

母性 PKU:

PKU 患者が女性の場合、妊娠中の高 Phe 血症は、胎児に、小頭症や心奇形など重篤な影響を与える[21]。これを予防するには、PKU 患者が妊娠を希望する場合、受胎前より Phe 制限食を開始し、全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を厳格にコントロールすることが必要である(表 A)[22-27]。PKU 妊娠に伴う栄養素摂取量の目安や妊娠期のための標準献立例は、特殊ミルク共同安全開発委員会が作成した食事療法ガイドブックに記載されており、これを参考に治療を行う[28](推奨度 B)。患者が BH₄ 反応性である場合には、BH₄ 療法が母性 PKU に対しても有効と考えられるが、安全性については確立されておらず、今後の問題である[29]。

BH₄ 欠損症の治療[30]

血中 Phe 濃度のコントロールに加えて、神経伝達物質の補充療法を行う必要がある。BH₄ は血液脳関門を通過しにくいいため、BH₄ 単独では中枢神経症状を予防することは難しい。そのため、BH₄、L-ドーパ、5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の3剤投与が必要。(推奨度 B)

1)天然型 BH₄ 製剤塩酸サブプロテリンの投与*:BH₄ は主に Phe 制限食の代わりに血中 Phe 濃度をコントロールする目的で BH₄ 10mg/kg/日を目安として使用する。一般に PTPS 欠損症と GTPCH 欠損症では BH₄ 2~6mg/kg/日を3~4分割して投与すると普通食でも血中 Phe 濃度を正常に保つことが可能である。しかし DHPR 欠損症ではこの投与量でも不十分なことがあり、BH₄ 12~20mg/kg/日の投与量を勧める報告もある。血中 Phe 濃度のコントロールに Phe 制限食を併用する場合においても BH₄ の投与は神経症状の発現を予防するために継続することが望ましい。

2) L-Dopa † **, 5-HTP † † ***の投与: BH₄ はドパミンの合成系、セロトニン合成系にも関与しているが、投与された BH₄ は血液脳関門を通過しにくいいため、中枢神経においてドパミン欠乏(パーキンソンニズム)、セロトニン欠乏が起こる。そこで前駆物質である L-Dopa および5-HTP の投与が必要となる。投与方法は、それぞれ 3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg と 4 日から 7 日毎に増量し、10mg/kg になってから 1 週間程度様子を見てから髄液中のプテリジン分析、HVA、5HIAA の分析を行いながら適宜投与量を調節していく。髄液中 HVA、5HIAA 値の測定のための頻回の髄液採取は患児にとってはストレスである。それに代わる指標として、中枢神経でのドパミン欠乏を反映して血中プロラクチン値が上昇することが知られており、採血にてある程度の L-Dopa の投与量調節ができる可能性がある[31]**。5-HTP の副作用として、下痢がみられることがあるが、5歳頃までは、精神運動発達を優先し、下痢があっても補充を続けることが望ましい。年長児、成人では、必ずしも5-HTP の投与を継続できていない症例もあるが、セロトニンの欠乏により抑鬱などの精神症状がある場合には、投与の再開や増量が必要となる。

† L-Dopa は末梢での分解を阻害する脱炭酸酵素阻害薬である carbidopa との合剤が用いられる。

† † 本邦では5-HTP の薬剤はないので、同意を得たうえで試薬を投与するか、患者自身でサプリメントとして購入し内服してもらうよう十分に説明する必要がある。

フォローアップ指針

小学校入学までは原則として 4 週ごとに来院させ、血中 Phe 値を測定するとともに身体計測を行う。3 ヶ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査(血中プロラクチン、カテコラミンを含む)を行う。神経伝達物質の補充量の過不足は血液生化学検査では評価は困難であり、精神運動発達障害、気分障害などの臨床所見の有無を確認しながら、適宜、髄液中プテリジン分析、HVA、5HIAA 値の測定する。年齢別の髄液中 HVA、5HIAA 値の正常値(表 C)の下限以上に保つことを目標にする。定期的な知能発達検査(3 歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3 歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。

成人期の問題

PAH 欠損症に準ずる。

日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会

策定委員 濱崎考史、伊藤哲哉

委員長 深尾敏幸

2014 年 7 月 15 日版

文献

- 1) Scriver CR, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias. Phenylalanine hydroxylase deficiency. in: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, et al., eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 2000: 1667.
- 2) Muntau AC, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002; 347:2122–2132.
- 3) Kure S, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999; 135:375–378.
- 4) Blau N, et al. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. in: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, et al., eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 2000: 1725.
- 5) 新宅治夫：テトラヒドロビオプテリン負荷試験。 *小児内科* 2006; 38:1326–1332.
- 6) 大浦敏博ら：テトラヒドロビオプテリン (BH₄) 反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH₄ 製剤サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針。 *日本小児科学会雑誌* 2009; 113:649–653.
- 7) Feillet F, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics* 2010; 126:333–41.
- 8) Burgard P, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999; 158:46–54.
- 9) National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Pediatrics* 2001; 108:972–982.
- 10) MacDonald A, et al. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Arch Dis Child* 2006; 91:588–93.
- 11) 北川照男ら：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* 2012; 48:82–84.
- 12) Blau N, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH₄) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009; 96:158–63.
- 13) Levy HL, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 370:504–10.
- 14) Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009; 154:700–707.
- 15) Trefz FK, et al. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33 Suppl 3:S163–9.

- 16) Lambruschini N, et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab* 2005; 86 Suppl 1:S54–60.
- 17) Hennermann JB, et al. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2005; 86 Suppl 1:S86–90.
- 18) Koch R, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25:333–346.
- 19) Ten Hoedt AE, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34:165–171.
- 20) Bosch AM, et al. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:29–34.
- 21) Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980; 303:1202–8.
- 22) Prick BW, et al. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:374–382.
- 23) Koch R, et al. The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria: status report 1998. *Eur J Pediatr* 2000; 159 Suppl :S156–60.
- 24) Koch R, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003; 112:1523–9.
- 25) Levy HL, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res* 2001; 49:636–42.
- 26) Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr* 2004; 144:235–9.
- 27) Lee PJ, et al. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child* 2005; 90:143–6.
- 28) 特殊ミルク共同安全開発委員会：アミノ酸代謝異常症のために、食事療法ガイドブック。恩賜財団母子愛育会 2008
- 29) Trefz FK, Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal. *Pediatrics* 2003; 112:1566–1569.
- 30) Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 2002; 3:123–131.
- 31) Ogawa A, et al. A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more. *Brain Dev* 2008; 30:82–85.
- 32) Blau N, Blaskovics M. Hyperphenylalaninemia. in: Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. *Physician’s Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases* 1st ed. London: Chapman & Hall, 1996: 65–78.

- 33) Hyland K, et al. Disorders of neurotransmitter metabolism. in: Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases 1st ed. London: Chapman & Hall, 1996: 79-98.

表 A 血中 Phe 値の目標維持範囲[11]

年齢	(mg/dL)	(μ mol/L)
乳児期～幼児期前半	: 2～4	120～240
幼児期後半～小学生前半	: 2～6	120～360
小学生後半	: 2～8	120～480
中学生以後	: 2～10	120～600
妊娠前～分娩まで	: 2～6	120～360

(Phe 値は、ろ紙血では、血漿に比し低値となるので注意が必要)

表 B 年齢別 Phe 摂取量のおおよそ目安[11]

年齢	摂取 Phe 量(mg/kg/日)
0～3 ヶ月	70～50
3～6 ヶ月	60～40
6～12 ヶ月	50～30
1～2 歳	40～20
2～3 歳	35～20
3 歳以上	35～15

表 C 髄液中 5HIAA と HVA の正常値[32,33]

年齢	5HIAA (nmol/L)	HVA (nmol/L)
0～6 ヶ月	150～800	310～1100
6 ヶ月～1 歳	114～336	295～932
2～4 歳	105～299	211～871
5～10 歳	88～178	144～801
11～16 歳	74～163	133～551
16 歳以上	66～141	115～488