

## 中村班ガイドライン作成 WG 課題記載用フォーマット

疾患名：フェニルケトン尿症および類縁疾患

担当者：濱崎考史、石毛美夏

### 疾患概要

#### 代謝経路

フェニルケトン尿症 (PKU) に代表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 [1] [2]。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常なタンパク合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事での Phe はタンパク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 と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ため PKU と呼ばれている。過剰の Phe と共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などの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きたす。さらに、酸化ストレスの成因となることも示唆されている [3] [4]。

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きたす。さらに、PAH は補酵素としてテトラヒドロビオプテリン (BH<sub>4</sub>) を利用するため、BH<sub>4</sub> 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 [5]。BH<sub>4</sub> 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、BH<sub>4</sub> 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、神経伝達物質の不足によるうつ病などの精神症状が出現する [6]。

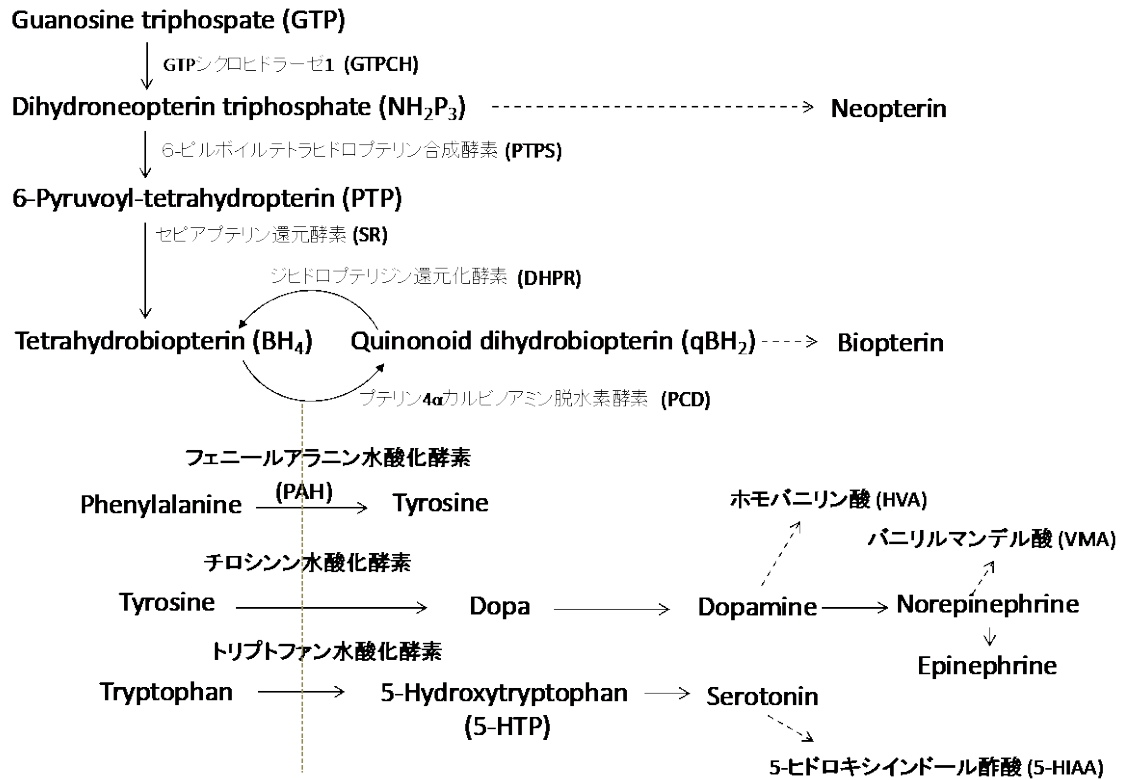


図1 Phe および BH<sub>4</sub> 代謝経路

## 疫学

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、BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症、BH<sub>4</sub> 欠損症を含む) が発見された。発生頻度は約 7 万出生に 1 例で、全国で年間 20 人前後発見される (厚生労働省・母子保健 課「先天代謝異常等検査実施状況」より)。タンデムマス・スクリーニング導入後では、46,000 出生に 1 例との報告もある [7]。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。BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症は PAH 欠損症の約 25~30% と推測される。BH<sub>4</sub> 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 [8]。

## 診断の基準

### 1. 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、①Phe 水酸化酵素をコードする遺伝子変異に起因する PAH 欠損症と、②PAH の補酵素である BH<sub>4</sub> の合成系あるいは再生系の酵素遺伝子の変異に起因する BH<sub>4</sub> 欠損症とに大別できる。

- ① PAH 欠損症[1]：無治療時の血中 Phe 値により軽症高 Phe 血症<sup>※注1)</sup>（良性持続性高 Phe 血症）（2mg/dL 以上 10mg/dL 未満）、軽症 PKU<sup>※注1)</sup>（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が、無治療時の Phe 値は摂取 Phe 量により異なるため、厳密な重症度分類の一定見解はない[9, 10]。さらに PAH 欠損症の亜型として BH<sub>4</sub> に反応する BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症が存在する[11]。（注<sup>1)</sup> これまでに軽症という名称が使われることもあったが、長期に食事療法と薬物投与を行い血中 Phe 値を年齢目標値内に保つようしなければ神経障害を来すため、重症度分類での軽症とは異なる）
- ② BH<sub>4</sub> 欠損症[5]：BH<sub>4</sub> 生合成系酵素の GTP シクロヒドラーゼ I（GTPCH）欠損症と 6-ピルポイルテトラヒドロプロテリン合成酵素（PTPS）欠損症、再生系酵素のジヒドロプロテリジン還元酵素（DHPR）欠損症と プテリン-4 $\alpha$ -カルビノルアミン脱水素酵素（PCD）欠損症とが存在する。

## 2. 主要症状および臨床所見

新生児期の症状はない。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または行動上の問題といった徴候と症状を呈す。特有の尿臭（ネズミ尿臭、カビ臭）、茶髪、色白、湿疹がみられることがある。

## 3. 参考となる検査所見

### 1) 一般検査所見

肝トランスアミナーゼやビリルビン、胆汁酸、アンモニア上昇などの異常を認めない。ガラクトースやメチオニン、シトルリン上昇などを認めない。

### 2) 画像所見

脳萎縮、MRI T2 強調および FLAIR で白質病変（側脳室周囲の高信号）を認めることがある（新生児期には認めない）。

## 4. 診断の根拠となる特殊検査

### ① アミノ酸分析（HPLC 法）\*

血中 Phe 値：2mg/dL (120  $\mu$ mol/L) 以上（基準値 0.7-1.8mg/dL）。ろ紙血による Phe 値はスクリーニング検査であり血漿値より低くなるため、Phe と Tyr を含めた全種の血中アミノ酸分析を行う。

② プテリジン分析\*\*:

BH<sub>4</sub>欠損症では、尿・血漿におけるプテリジン分析で異常パターンが見られる。すなわち、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 PAH 欠損症、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。BH<sub>4</sub>は極めて不安定で酸化されやすく、光で分解されやすいため、採取直後にビタミンCを添加し冷凍保存した検体で検査を行う。大阪市立大学小児科 (shintakuh@med.osaka-cu.ac.jp) に依頼し分析可能である。

③ DHPR 酵素解析\*\*

プテリジン分析だけでは DHPR 欠損症と PAH 欠損症の鑑別ができないため、ろ紙血を用いて DHPR 酵素活性を測定する。DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい低下を認める。大阪市立大学小児科 (②と同じ) に依頼し解析可能である。

④ BH<sub>4</sub>・1回負荷試験\*\*

通常、血中 Phe 値が 6 mg/dL (360 μmol/L) 以上の場合に行われる (後述)。BH<sub>4</sub> 10mg/kg を経口 1 回投与し、負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定する。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし、BH<sub>4</sub>欠損症 (DHPR 欠損症を除く) で血中 Phe 正常化、BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下する。1 回負荷検査に必要な BH<sub>4</sub>製剤は BH<sub>4</sub>欠乏症 (異型高フェニルアラニン血症) 審査委員会 (日本大学病院小児科内、biopten.med@nihon-u.ac.jp) より入手できる。

⑤ 遺伝子解析\*

PAH 遺伝子および、BH<sub>4</sub>欠損症の責任遺伝子は常染色体劣性遺伝形式をとるため、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で診断が可能である。遺伝子解析は、PAH 遺伝子のみ保険収載されている。2019 年 4 月現在では、かずさ DNA 研究所が解析を受けており、AMED 難治性疾患実用化研究事業深尾班の遺伝子診断サポートを受けることができる (かずさ DNA 研究所への依頼および班研究詳細は <http://www.jsiem.com> を参照)。

## 5. 鑑別診断

- 1) 一過性高フェニルアラニン血症：血中 Phe 高値は一過性
- 2) 肝炎、門脈体循環シャント、シトリン欠損症によるアミノ酸上昇：他のアミノ酸や胆

汁酸などの上昇もともなうことが多い。

## 6. 診断基準

### ①疑診

確定診断のみを対象とする。

### ②確定診断

- ① アミノ酸分析(HPLC法)\*: 血中 Phe 値: 2mg/dL (120  $\mu$ mol/L) 以上 (基準値 0.7-1.8mg/dL)
- ② プテリジン分析\*\*: BH<sub>4</sub> 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 活性の著しい低下を認める。
- ④ BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験\*\*: 古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では負荷前後で Phe 変化なし。  
BH<sub>4</sub> 欠損症 (DHPR 欠損症を除く) で血中 Phe 正常化。BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症で前値より 20 %以上低下。
- ⑤ 遺伝子解析\*: PAH, PTPS, DHPR 遺伝子などの各疾患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。

診断の根拠となる①を認めるものを生化学診断例とし、②③④を実施し、PAH 欠損症、BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症もしくは BH<sub>4</sub> 欠損症のいずれかに病型分類できたものを確定診断例とする。新生児期の④では診断できない BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症があるため、後日 BH<sub>4</sub>・1 週間投与試験を行う場合がある (確定診断 補足欄参照)。

## 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1. 確定診断

ステップ 1 (BH<sub>4</sub> 欠損症と PAH 欠損症の鑑別)

高 Phe 血症 (2mg/dL, 120  $\mu$ mol/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、BH<sub>4</sub> 欠損症と PAH 欠損症の鑑別を行う。

ステップ 2 (BH<sub>4</sub> 欠損症と PAH 欠損症、BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症の鑑別)

**新生児マススクリーニング (Phe 摂取制限が無い状態) で血中 Phe 値が 6mg/dL (360  $\mu$ mol/L) 以上の場合**: ステップ 1 の検査結果は待たずに、直ちに BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験を行う [12]。BH<sub>4</sub> 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。BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症と診断する

### **新生児マススクリーニング (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**：BH<sub>4</sub> 負荷による効果の判定が困難となるため、BH<sub>4</sub>・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である。

### **補足 (BH<sub>4</sub>・1 週間投与試験\*\*) [12]**

PAH 欠損症の亜型である BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症の診断に関しては、BH<sub>4</sub>・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、BH<sub>4</sub>・1 週間投与試験 (BH<sub>4</sub> 20mg/kg/日) で血中 Phe 値が 30%以上低下することで反応性を診断する [13]。1 週間投与試験では血中 Phe が上昇するため、神経発達に重要な生後半年以内での試験は推奨しない。既報の遺伝子型により BH<sub>4</sub> 反応性が期待できるが 1 回負荷試験で 20%以上の低下がなく診断できていない場合は、ご家族・ご本人に血中 Phe 上昇に伴うリスクを十分に説明した上で本試験により BH<sub>4</sub> 反応性を確認することが望ましい。逆に、遺伝子型から明らかに反応性がないと推測される症例では、Phe 上昇に伴う神経障害の不利益が大きいため本試験は推奨しない。本試験に必要な BH<sub>4</sub> 製剤は 1 回負荷検査とは異なり、先天代謝異常学会 BH<sub>4</sub> 委員会事務局 (大阪市立大学小児科内、bh4@med.osaka-cu.ac.jp) より入手できる [14]。

## **2. 診断確定までの対応**

確定診断を進める一方で、高 Phe 血症による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、ただちに初期治療を原則として入院して行う。新生児では可能な限り早くに Phe 投与量を 0~1/2 量に制限して、数日のうちに血中 Phe 値が 10mg/dL (600 μmol/L) 以下になるよう治療する。具体的には、無治療時の Phe 値が 20mg/dL (1200 μmol/L) 以上の場合には普通ミルクや母乳を中止して Phe 除去ミルクのみを、20mg/dL 未満では普通ミルクや母乳と Phe 除去ミルクを半量ずつ用いる。ミルク総量は、治療開始前と同量もしくは順調な体重増加 (20-40g/日) が得られるエネルギー量とする。3-4 日ごとに血中 Phe 値を測定する。順調な体重増加が得られていれば、数日~1 週間程度で血中 Phe 値が 10mg/dL (600 μmol/L) 以下になることが多い。Phe 忍容能は症例により異なるので、血中 Phe が 10mg/dL 以下になった後は、普通ミルクまたは母乳を徐々に増量することで摂取 Phe 量を漸増し、血中 Phe 値が 2~4mg/dL (120~240 μmol/L) まで低下するように調節する。Phe 値の検査に時間がかかる場合もあるが、Phe は必須アミノ酸であるため、Phe 除去ミルクのみを摂取する期間が 7-10 日間を超えることは避けるべきである。

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。PAH 欠損症ではなく BH<sub>4</sub> 欠損症と診断された場合には、速やかな神経伝達物質の補充療

法が必要となるため、以下 BH<sub>4</sub> 欠損症の治療指針に従って直ちに薬物療法を開始する。DHPR 欠損症以外の BH<sub>4</sub> 欠損症では、原則として食事療法は不要である。

## PAH欠損症 (BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症を含む)

### 診断確定後の治療

#### 1. 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[8, 15, 16] (I-推奨度 A)。Phe を含む自然タンパクの摂取は厳しく制限するが、エネルギー量および三大栄養素、微量栄養素は同年齢の健常者とほぼ等しく摂取する必要がある。

1) Phe を除去した治療用特殊ミルク $\pm$  (後述) を用いて、血中 Phe 値を各年齢における維持範囲 (表 1) に保つよう Phe の摂取を制限する。各年齢における Phe 摂取目安量 (表 2) を示すが、症例により Phe 忍容量は大きく異なる。Phe 摂取目安量はあくまでも目安であり、実際の摂取量がこの量より少なくなっても、年齢別の目標血中 Phe 濃度を保つ摂取量を優先する (推奨度 B) [17]。特に、古典型 PKU など無治療時の Phe 値が高い症例では、実際の Phe 摂取量は目安量 (表 2) の最低量よりも少なくなることが多い。国内では重症度別の摂取目安量のデータはないため、米国における重症度別の摂取目安量と血中 Phe 目標値を参考に記す (表 3) [18]。

Phe は必須アミノ酸であり、成長には不可欠である。そのため日本人の食事摂取基準による年齢相当の推定平均必要量のタンパクを摂取しても血中 Phe 6mg/dL (360  $\mu$ mol/L) 以下を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 値の測定や身体計測が必要である。

2) エネルギー不足ではタンパク異化がおこり血中 Phe が上昇し、エネルギー過剰では肥満となるため、1日の摂取エネルギー量は同年齢の健康小児と等しくし、成長曲線に沿った身長・体重増加が得られるようにする。

3) 治療用特殊ミルクと食事を併せたタンパク (窒素源) の摂取量は「日本人の食事摂取基準」(2015年版)にあるたんぱく質の食事摂取基準の「推奨量」を基本的な必要量とし、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。(タンパク摂取量が 0.5g/kg/日以下になると、Phe 摂取制限をし

でも血中 Phe 値が上昇することがあるので注意を要する) [19]。乳児期では、タンパク、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 の血中 Phe 値の維持範囲に保つことができる範囲で Phe を自然タンパク（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低タンパク米や野菜などの低タンパク食品を組みあせた食事療法を行っていく。なお、PKU の治療の中心となる治療用特殊ミルクの Phe 除去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 [20]。学童期以降は、摂取エネルギー量やミルク量の減量のため、高タンパク低カロリーであるフェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末（雪印 A-1）または低フェニルアラニンペプチド粉末（森永 MP-11）を Phe 除去ミルクと併用することもできる。

治療用特殊ミルクの入手方法：Phe 除去ミルク（フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」®）は薬価収載されており、処方箋で処方できる。アミノ酸粉末（A-1）およびペプチド粉末（MP-11）は特殊ミルク事務局 (<http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>) に申請することで入手できる。

## 2. 薬物療法

BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症に対する BH<sub>4</sub> (天然型 BH<sub>4</sub> 製剤塩酸サプロテリン) 療法について [14, 21-26]\* (I-推奨度 A)

PAH 欠損症の亜型である BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症は、BH<sub>4</sub> による薬物療法の適応となる。

BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症の診断は、新生児期の BH<sub>4</sub>・1 回負荷試験で 20%以上の低下がある場合、もしくは BH<sub>4</sub>・1 週間投与試験 (BH<sub>4</sub> 20mg/kg/日) にて血中 Phe 値が 30%以上低下することで行う。無治療時の Phe 値や遺伝子変異から BH<sub>4</sub> 反応性が期待できるが、1 回負荷試験で 20%以上の低下がなく診断できていない場合は、血中 Phe 上昇に伴うリスクを十分に説明した上で BH<sub>4</sub> 反応性を確認することが望ましい。1 週間投与試験では血中 Phe が上昇するため、原則として 4 歳以上で行う。生後半年以内での試験は推奨しない。早期の BH<sub>4</sub> 治療の必要性などにより半年~4 歳未満で行う場合は、乳幼児期の Phe 上昇による神経障害のリスクについて十分に説明した上で行う。本試験に必要な BH<sub>4</sub> 製剤は先天代謝異常学会 BH<sub>4</sub> 委員会事務局（大阪市立大学小児科内、[bh4@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:bh4@med.osaka-cu.ac.jp)）で入手可能である。逆に、Phe 値や遺伝子変異から明らかに反応性がないと推測される症例では、Phe 上昇に伴う神経障害の不利益が大きいため 1 週間投与試験は推奨しない。PAH 遺伝子の 2 つの変異アレルのうち少なくとも 1 つに酵素活性が比較的残存している変異がある場合には、BH<sub>4</sub> 反応性であることが多い。日本人に多い遺伝子変異の報告例では、残存酵素活性が高い p.R241C 変異は、BH<sub>4</sub> 反応性の患者が多い [27, 28]。（ミニコラム参照）



具体的には、BH<sub>4</sub>・1週間投与試験を行いBH<sub>4</sub>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BH<sub>4</sub>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つくりと減量し必要最少投与量を設定する。BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症の診断基準を満たすが負荷後のPhe値が年齢別の目標範囲を超える場合は、BH<sub>4</sub> 20mg/kg内服とタンパク制限食と治療用特殊ミルク（食事療法の項目を参照）を併用する。BH<sub>4</sub>は1日2回に分けて内服した方が効果が高いとの報告がある。（推奨度C）[29]

BH<sub>4</sub>・1回負荷試験または1週間負荷試験でBH<sub>4</sub>反応性高Phe血症と診断された場合、充分量のBH<sub>4</sub>を投与すれば、日本人の食事摂取基準による推定平均必要量のタンパクを食事から摂取したとしても、血中Phe値が年齢別の目標範囲内でコントロールが可能となる症例が多い。しかし、BH<sub>4</sub>を1日20mg/kg投与しても血中Phe濃度を目標範囲以下に下げることが困難な場合には、BH<sub>4</sub>内服と食事療法との併用が必要であり、遅滞なくタンパク制限食と治療用特殊ミルクを導入する。なお、食習慣の確立した幼児期以降に食事療法（低タンパク食、治療用特殊ミルク）を導入することは、ときに非常な困難を伴うため、BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症であっても乳児期から適宜栄養指導を行い、治療用特殊ミルクを飲む習慣をつけておくことが望ましい。

## 急性発作で発症した場合の診療

該当なし

## 慢性期の管理

### 1. 食事療法

上記の食事療法を継続する（低タンパク食と治療用特殊ミルクの摂取はあわせて行うものであり、両者をともに十分行う必要がある）。

タンパク制限食および治療用特殊ミルクの長期使用によるビオチン、ヨウ素、セレンなどのビタミン類や微量元素の低下が報告されており[30]、検査結果や症状に基づき適宜補充を行う（推奨度B）。特にセレンは治療用特殊ミルクにおける含有量が少なく、セレン欠乏症の診療指針2015に基づいた亜セレン酸（食品として市販されている）の補充を推奨する（推奨度B）。

人工甘味料のアスパルテーム®（L-フェニルアラニン化合物）はPheを含むため、これを含む食品や薬の摂取は避ける（推奨度C）。特殊ミルク事務局ホームページ（<http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>）で一部食品と薬のL-フェニルアラニン化合物の含量が参照可能である。

## 2. 薬物療法

BH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症では、上記の薬物療法を継続する。

診断当初はBH<sub>4</sub>投与のみで治療を行うことができて、成長に伴い食欲が増加し間食や外食も増えて、薬物療法のみでは目標血中Pheを超える症例もある。BH<sub>4</sub>を1日20mg/kg投与しても血中Phe濃度を基準値以下に下げることが困難な場合には、食事療法との併用が必要であり、遅滞なく低タンパク食と治療用特殊ミルク（診断確定後の治療の食事療法の項目を参照）を導入する。しかし、食習慣の確立した幼児期以降に食事療法を導入することは難しいため、BH<sub>4</sub>反応性高Phe血症であっても乳児期から適宜栄養指導を行い、治療用特殊ミルクを飲む習慣をつけておくことが望ましい。

## 3. Sick day の対応

発熱や摂取エネルギー不足によるタンパク異化で一過性に血中Phe濃度の上昇がみられることがあるが、短期間で低下するためSick dayとしての特別な対応は不要である。

内服薬の甘味剤にPheを含むアスパルテーム®（L-フェニルアラニン化合物）が使用されている場合があり、できる限りこれを含まない薬剤を選択する。

## 4. 移植医療

適応なし

## フォローアップ指針

### 1. 一般的評価と栄養学的評価

小学校入学までは原則として4週ごと、学童期以降は3-4ヶ月ごとに来院させ、血中Phe値を測定するとともに身体計測を行い、成長曲線に沿った身長・体重の増加がみられていることを確認する。血中Phe値が目標維持範囲外であれば、来院間隔を短くし低タンパク食と治療用特殊ミルクが十分に摂取できているか確認し指導を行うもしくはBH<sub>4</sub>内服量の調整（最大20mg/kg）を行う。3ヶ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査（微量元素、ビタミン等を含む）を行い、不足があれば内服薬またはサプリメントで補充する。

### 2. 神経学的評価

Phe値が上昇すると精神症状が不可逆的に進行するため、定期的に知能発達検査（乳幼児では新版K式、学童以降はWISC-IVが推奨されるが、津守・稲毛式や遠城寺式など簡易な検査でも代用可）を行う。新生児マススクリーニングで発見されて直ちに治療を開始した例では、明らかな知能指数の低下は見られないことがほとんどである。しかし、不十分なPheコントロールや血中Phe上昇により注意欠陥多動性障害や認知能力の障害が報告されている[31]。

適宜、脳波検査を行うことが望ましい。

10歳以降では脳MRIによる画像検査（数年毎）も推奨される（推奨度C）。[31, 32]

### 3. 特殊ミルクの使用

本疾患は生涯にわたる食事療法が必要であるため、特殊ミルクを継続して使用する。

### 4. その他（遺伝カウンセリングを含む）

本疾患は常染色体劣性の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。

## 成人期の課題

### 1. 食事療法を含めた治療の継続

成人患者が治療を中断すると、頭痛、うつ状態、神経症、認知能力の低下など、様々な精神神経学的問題をきたすことがわかっている[33]。よって、これまで述べてきた食事療法は患者の性別や年齢を問わず生涯にわたって継続すべきであり（推奨度B）、成人でも血中Phe値を10mg/dL（600 $\mu$ mol/L）以下に維持することが推奨される[8, 10, 34-36]。そのために、思春期以前と同様に、食事療法（低タンパク食と食事で不足するタンパクを補うための治療用特殊ミルク）を十分行う。高校・大学への進学や就職後に社会生活をしながら思春期以前と同様な食事療法を行うためには、本人の意志と医療従事者を含めた周囲のサポートが不可欠である。

### 2. 飲酒

蒸留酒を除きアルコール飲料には少なからずPheが含まれている。おつまみ類と併せてPheの過剰摂取となる可能性が高いため推奨しない。

### 3. 運動

制限はない。

### 4. 妊娠・出産

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、流産・死産、児の難治性てんかんまたは治療不可能な精神運動発達遅滞などをきたすことが報告されている。（母性PKU）[37]。これらの合併症を予防するには、PKU患者が妊娠を希望する場合、低タンパク食と特殊治療ミルクにより、受胎前より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1）[38-43]。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[44]（推奨度B）。受胎前から妊娠初期は2-4週間毎に血中Phe値を測定し、食事内容や特殊治療ミルクを調整

する。出産後の授乳に制限はない。

妊娠期の血中 Phe 目標値は成人期の血中 Phe 目標値に比べて低く、幼児期後半～小学生前半と同等である。したがって、女性患者では将来の妊娠に備えて、思春期以降も妊娠期の目標値を見据えた十分な治療を継続することが望ましい。患者が BH<sub>4</sub> 反応性である場合には、BH<sub>4</sub> 療法が母性 PKU に対しても有効と報告されている [45]。

男性患者が妊娠に与える影響の報告はない。

## 5. 医療費の問題

指定難病であり、治療用特殊ミルクの Phe 除去ミルクを含む医療費は 20 歳以降も自己負担分を除き補助される。ただし、主食である低タンパク米をはじめとする低タンパク食にかかる費用の補助はないため、治療にかかる費用は大きい。

## BH<sub>4</sub> 欠損症

### 診断確定後の治療 [6]

#### 1. 食事療法

DHPR 欠損症では BH<sub>4</sub> 単独では血中 Phe 値が十分に下がらないことがあり、PAH 欠損症に準じた食事療法が必要である。

#### 2. 薬物療法

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。BH<sub>4</sub> は血液脳関門を通過しにくいいため、BH<sub>4</sub> 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、BH<sub>4</sub>、L-ドーパ、5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) の3剤投与が必要である。さらにジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 欠損症ではこの3剤に加えて葉酸の投与も必要である。  
(推奨度 B)

1) 天然型 BH<sub>4</sub> 製剤塩酸サプロテリンの投与\* : BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> 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、BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> 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 : BH<sub>4</sub> 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 BH<sub>4</sub> は血液脳関門を通過しにくいいため、中枢神経において

ドーパミン欠乏（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、5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）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、5-HIAA 値の測定のための頻回の髄液採取は患児に にとってはストレスである。それに代わる指標として、中枢神経でのドーパミン欠乏を反映 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[46]\*\*。 L-Dopa の用量を増やす指標となる症状とし て、眠気、活気の低下、こわばり、振戦などが参考となる。若年者では L-Dopa は 10～ 15mg/kg/日、投与回数も 3～4 回/日に増量となることが多い。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に十分に説明する必要がある。

3) 葉酸（5-ホルミル-テトラヒドロ葉酸：10～20mg/日）の投与は、DHPR 欠損症の患者にお いて髄液中の葉酸レベルが低い場合に推奨されている。この治療は、脱髄プロセスと大 脳基底核の石灰化の両方を改善することができる[20, 21]。

## 急性発作で発症した場合の診療

該当なし

## 慢性期の管理

### 1. 食事療法

上記の食事療法を継続する。

### 2. 薬物療法

上記の薬物療法を継続する。

### 3. Sick day の対応

発熱や薬物療法の内服が困難な場合は、L-Dopa の不足による症状の出現に注意が必要。

### 4. 移植医療

適応なし

## フォローアップ指針

## 1. 一般的評価と神経学的評価

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、5-HIAA 値の測定をする。年齢別の髄液中 HVA、5-HIAA 値の正常値（表4）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（乳幼児では新版 K 式、学童以降は WISC-IV が推奨されるが、津守・稲毛式や遠城寺式など簡易な検査でも代用可）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。

## 成人期の課題

### 1. 治療の継続

生涯にわたり、上記薬物療法、食事療法の継続が必要である。特に成人期になり、独立した生活を営む場合に、L-Dopa の怠薬により、無動・寡動がおこり生命の危険性があるため、見守りなど何らかの安全策が必要となる。

### 2. 飲酒

一般的に神経症状に影響を与えるので推奨はできない。

### 3. 運動

基本的に運動制限は不要であり、通常の日常生活に支障がでることは稀であると思われる。

### 4. 妊娠・出産

母性 PKU と同様に、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ため、受胎前よりおよび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。

### 5. 医療費の問題

本疾患は指定難病となっており、保険診療内の諸検査および薬物治療については難病制度に即した医療費助成制度が適応される。しかし、5-HTP の薬剤がなく、サプリメントとして購入し内服する場合には経済的負担がある。

## 引用文献

1. Scriver CR, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al., eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 2000:1667.
2. Blau N, Spronsen FJ Van, Levy HL. Phenylketonuria. **LANCET** 2010;376(9750):1417-1427.
3. Groot MJ de, Hoeksma M, Blau N, et al. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses. **MOL. GENET. METAB.** 2009;99(SUPPL.):S86-S89. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.016>.
4. Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, et al. Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. **MOL. GENET. METAB.** 2011;103(3):220-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514861>. Accessed August 18, 2018.
5. Blau N, Thony B, Cotton RGH, et al. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al., eds. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 2000:1725.
6. Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. **CURR DRUG METAB** 2002;3:123-131. Available at: <http://dx.doi.org/>.
7. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. **MOL. GENET. METAB. REPORTS** 2018;16(May):5-10.
8. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. **PEDIATRICS** 2001;108:972-982. Available at: <http://dx.doi.org/>.
9. Muntau AC, Roschinger W, Habich M, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. **N ENGL J MED** 2002;347:2122-2132. Available at: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021654>.

10. Wegberg AMJ Van, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. **ORPHANET J. RARE DIS.** 2017;12(1):162. Available at: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0685-2>.
11. Kure S, Hou DC, Ohura T, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. **J PEDIATR** 1999;135:375-378.
12. 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.
13. Anjema K, Hofstede FC, Bosch AM, et al. The neonatal tetrahydrobiopterin loading test in phenylketonuria: what is the predictive value? **ORPHANET J. RARE DIS.** 2016;11(1):10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822130>. Accessed February 18, 2018.
14. 大浦敏博, 新宅治夫, 高柳正樹, et al. 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.
15. Feillet F, Spronsen FJ van, MacDonald A, et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. **PEDIATRICS** 2010;126(2):333-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20624808>. Accessed October 18, 2013.
16. Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. **EUR. J. PEDIATR.** 1999;158(1):46-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9950308>. Accessed October 18, 2013.
17. 小川えりか, 石毛美夏, 高野智生, et al. フェニルケトン尿症患者における24月齢までのフェニルアラニン摂取量の推移についての検討. **日本先天代謝異常学会雑誌** 2016;32:168.
18. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs. In: *Molecular Genetics and Metabolism*. Vol 112.; 2014:87-122.
19. MacDonald A, Chakrapani A, Hendriksz C, et al. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? **ARCH. DIS. CHILD.** 2006;91(7):588-93. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2082836&>



- tool=pmcentrez&rendertype=abstract. Accessed October 18, 2013.
20. 北川照男, 松田一郎, 青木菊麿, et al. 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.
  21. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. **MOL. GENET. METAB.** 2009;96(4):158-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208488>. Accessed October 18, 2013.
  22. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, 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(9586):504-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693179>. Accessed October 18, 2013.
  23. Trefz FK, Burton BK, Longo N, 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(5):700-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261295>. Accessed October 18, 2013.
  24. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. **J. INHERIT. METAB. DIS.** 2010;33 Suppl 3:S163-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217238>. Accessed October 18, 2013.
  25. Lambruschini N, Pérez-Dueñas B, Vilaseca MA, et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. **MOL. GENET. METAB.** 2005;86 Suppl 1:S54-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040265>. Accessed October 18, 2013.
  26. Hennermann JB, Bühner C, Blau N, 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. Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051511>. Accessed October 18, 2013.
27. Shintaku H, Kure S, Ohura T, et al. Long-term treatment and diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia with a mutant phenylalanine hydroxylase gene. **PEDIATR. RES.** 2004;55(3):425-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681498>. Accessed November 17, 2013.
  28. Okano Y, Asada M, Kang Y, et al. Molecular characterization of phenylketonuria in Japanese patients. **HUM. GENET.** 1998;103(5):613-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9860305>. Accessed February 18, 2018.
  29. Kör D, Yılmaz BŞ, Bulut FD, et al. Improved metabolic control in tetrahydrobiopterin (BH4), responsive phenylketonuria with sapropterin administered in two divided doses vs. a single daily dose. **J. PEDIATR. ENDOCRINOL. METAB.** 2017;30(7):713-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28593914>. Accessed February 18, 2018.
  30. Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, et al. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. **MOL. GENET. METAB. REPORTS** 2016;8:103-110. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.08.005>.
  31. Nardecchia F, Manti F, Chiarotti F, et al. Neurocognitive and neuroimaging outcome of early treated young adult PKU patients: A longitudinal study. **MOL. GENET. METAB.** 2015;115(2-3):84-90. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719215300020>. Accessed February 18, 2018.
  32. 美奈和泉, 弘貴山崎, 啓記中林, et al. フェニルケトン尿症における頭部磁気共鳴画像 (MRI) の検討. **脳と発達** 2006;38(1):27-31.
  33. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, et al. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. **MOL. GENET. METAB.** 2017;121(1):1-8. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217300525>. Accessed February 18, 2018.
  34. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. **J INHERIT METAB DIS** 2002;25:333-346.

Available at: <http://dx.doi.org/>.

35. Hoedt AE ten, Sonnevile LM de, Francois B, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults. **J INHERIT METAB DIS** 2011;34:165-171. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9253-9>.
36. Bosch AM, Tybout W, Spronsen FJ van, 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(1):29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160615>. Accessed October 18, 2013.
37. 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(21):1202-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7421947>. Accessed October 18, 2013.
38. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy. **AM J CLIN NUTR** 2012;95:374-382. Available at: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.009456>.
39. Koch R, Friedman E, Azen C, et al. The International Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria: status report 1998. **EUR. J. PEDIATR.** 2000;159 Suppl:S156-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11043164>. Accessed October 18, 2013.
40. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. **PEDIATRICS** 2003;112(6 Pt 2):1523-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654658>. Accessed October 18, 2013.
41. Levy HL, Guldborg P, Güttler F, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. **PEDIATR. RES.** 2001;49(5):636-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328945>. Accessed October 18, 2013.
42. 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(2):235-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760268>. Accessed October 18, 2013.
43. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, et al. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. **ARCH. DIS. CHILD.** 2005;90(2):143-6. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1720245&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 18, 2013.
  44. 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.
  45. Trefz FK, Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. **PEDIATRICS** 2003;112:1566-1569. Available at: <http://dx.doi.org/>.
  46. Ogawa A, Kanazawa M, Takayanagi M, et al. A case of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency demonstrates a more significant correlation of l-Dopa dosage with serum prolactin levels than CSF homovanillic acid levels. **BRAIN DEV** 2008;30:82-85. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2007.05.011>.
  47. 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. 1st ed. London: Chapman & Hall; 1996:65-78.
  48. Hyland K, Biaggioni I, Elpeleg ON, 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. 1st ed. London: Chapman & Hall; 1996:79-98.
  49. Okano Y, Kudo S, Nishi Y, et al. Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. **J. HUM. GENET.** 2011;56(4):306-12. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2011.10>.

表1 血中 Phe 値の目標維持範囲

年齢	(mg/dL)	( $\mu$ 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  
[20]

表2 年齢別 Phe 摂取量のおよその目安

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

目安であり、特に古典型 PKU では実際の摂取量は上記より少ないことも多い。  
[20]

表3 重症度別・年齢別 Phe 摂取量 (mg/kg/日) の目安 (米国, 2014)

無治療時 Phe (mg/dL)	1 歳未満	2～5 歳未満 (※5 以下)	5 歳以上 (※2～6)
>20	25～45	<20	<12
15～20	45～50	20～25	12～18
10～15	55	25～50	>18
6～10	70	>50	データなし

※目標血中 Phe 値 (mg/dL) [18]

表4 髄液中 5-HIAA と HVA の正常値

	5-HIAA	HVA

年齢	(nmol/L)	(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

[47, 48]

## ミニコラム

- 遺伝子型-表現型の相関データ収集の必要性について

PKU 患者の重症度、BH<sub>4</sub> 反応性は、遺伝子型から推測でき治療方針決定に有用な場合がある。遺伝子型から予測される表現型は BIOPKU データベース (<http://www.biopku.org/home/biopku.asp>.) で検索できる。しかし、日本人・アジア圏でのみ認められる変異についてのデータは乏しく、今後の遺伝子型-表現型の相関データの蓄積が期待される。日本で高頻度に認められる PAH 変異のうち、古典的 PKU の表現型を示すものとして R413P, R111X などが知られている[49]。これら重症型変異を複合ヘテロまたはホモ接合性に有する患者では BH<sub>4</sub> 反応性が期待できない。一方、R241C など BH<sub>4</sub> 反応性が期待できる変異を 1 つ以上有する場合は、厳格な食事療法を緩和できる可能性がある[27]。

- R53H 変異を有する高 Phe 血症患者について

PAH 遺伝子解析にて、R53H 変異は日本人の一般集団で高頻度に認められる(アレル頻度 5%)。R53H 変異と重症型変異の複合ヘテロ変異では、血中 Phe 値が 2mg/dL (120 μmol/L) を越えるため新生児マススクリーニングで精査対象となる。R53H 変異を有する場合、食事制限が必要なく、継続的に血中 Phe 4mg/dL (240 μmol/L) 以下となることが多い。病因となる変異が R53H 以外に 1 つしか見つからず、乳幼児期の食事内容が変化する時期においても、食事制限のない状態で、安定的に血中 Phe 値が 4mg/dL (240 μmol/L) 以下で維持できる場合には学童期までの発育・発達を確認後、フォロー終了も考慮できる。一方、血中 Phe 値が食事制限を必要とする程度まで継続的に上昇する場合には、R53H 以外に病因変異が 2 つ存在している可能性を考慮し継続フォローが必要である。