

フェニルケトン尿症および類縁疾患

1. 病型分類

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の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は高フェニルアラニン血症（高 Phe 血症）を来たす。高 Phe 血症は、フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）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：血中 Phe 値により 2mg/dl 以上 10mg/dl 未満を軽度高 Phe 血症*（良性持続性高 Phe 血症）、10mg/dl 以上 20mg/dl 未満を軽症 PKU*、20mg/dl 以上を古典的 PKU と分類されることがある。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。（*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：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biopterinシンターゼ（PTPS）欠損症、再生系酵素のジヒドロbiopterinジレダクターゼ（DHPR 欠損症）とbiopterin-4 α -カルビノールアミンデヒドラーゼ（PCD）欠損症とが存在する。

2. 臨床症状

通常生後数ヶ月から 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。

3. 一般検査・画像所見

①一般検査所見

特になし

②画像所見

脳萎縮

4. 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 biopterin分析：BH4 欠損症で異常パターンが見られる。

先天代謝異常症の診療指針

- 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。

5. 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、シャントなどによるアミノ酸上昇。

診断基準

診断の根拠となる特殊検査の①を認めるものを化学診断例とし、特殊検査②③を施行し (必要に応じて④⑤を施行)、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。

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
委員長 深尾敏幸
2012 年 12 月 16 日版

