

## フェニルケトン尿症および類縁疾患

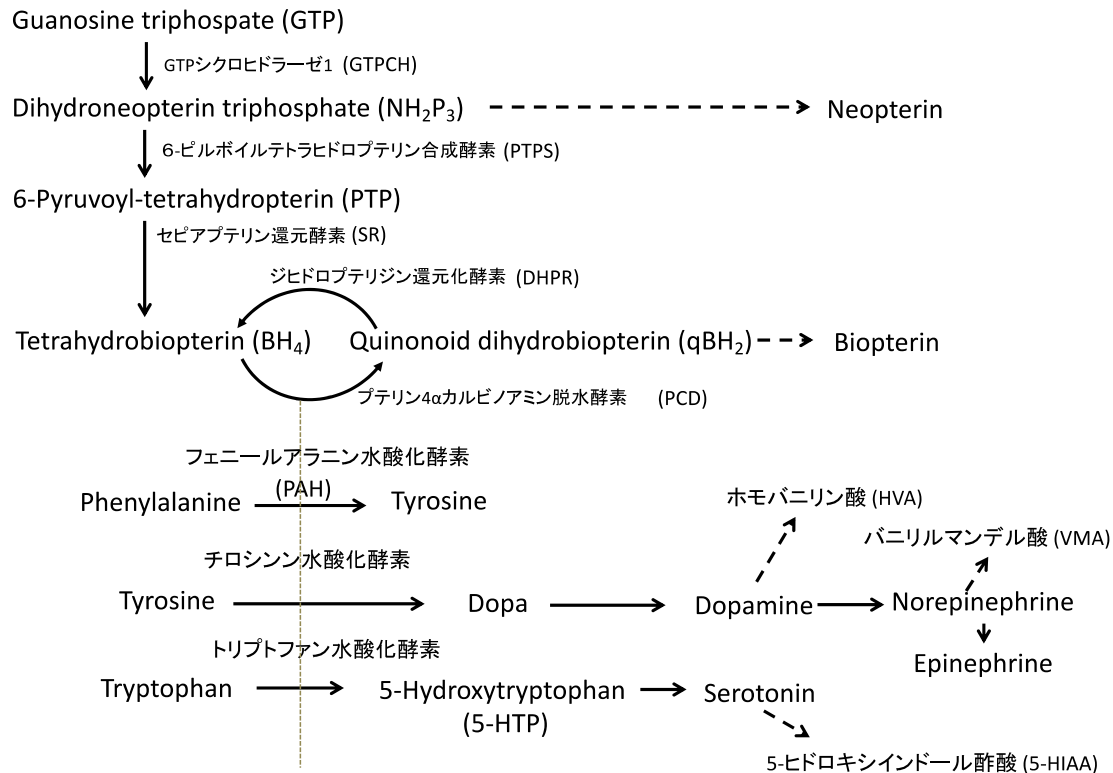
### 疾患概要

#### 1 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<sup>[1,2]</sup>。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。この食事中の 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、近年、酸化ストレスの成因となることも示唆されている<sup>[3,4]</sup>。

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biopterin (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<sup>[5]</sup>。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(TH)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(TPH)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<sup>[6]</sup>。さらに、PAH など芳香族アミノ酸水酸化酵素の高次構造を安定化する分子シャペロンとして作用する DNAJC12 は、その異常により PAH、TH、TPH の活性低下をきたすため、BH<sub>4</sub>欠損症と同様の病態を呈する<sup>[7]</sup>。



## 2 疫学

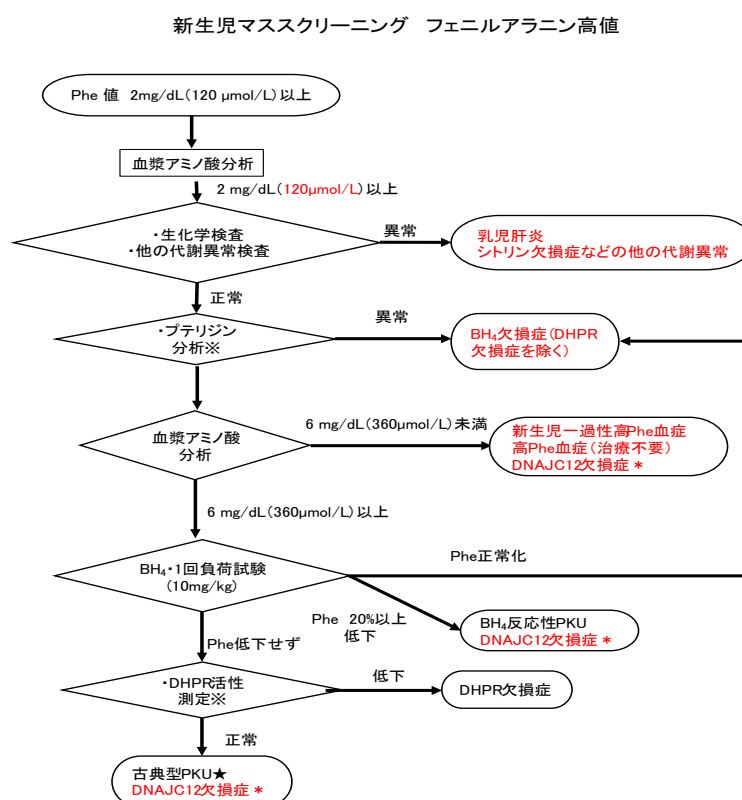
わが国での発生頻度、海外との比較など臨床疫学：わが国で新生児マススクリーニングが開始されてから 2021 年度までの 40 余年間に累積で 800 人の高 Phe 血症（PKU，BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症，BH<sub>4</sub>欠損症を含む）が発見された。発生頻度は約 7 万出生に 1 例で、全国で年間 10 人前後発見される（厚生労働省子ども家庭局母子保健課「先天代謝異常等検査実施状況」より）。タンデムマス・スクリーニング導入後では、46,000 出生に 1 例との報告もある<sup>[8]</sup>。病型別では、古典的 PKU が約 9 万人に 1 例、軽症高 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、わが国に比べて 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<sup>[9]</sup>

## 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（PAH）をコードする遺伝子のバリエーションによる PAH 欠損症と、②PAH の補酵素であ

る  $\text{BH}_4$  の合成系あるいは再生系の酵素遺伝子のバリエーションによる  $\text{BH}_4$  欠損症、③PAH の構造安定化に関与する *DNAJC12* 遺伝子のバリエーションによる *DNAJC12* 欠損症とに大別できる。①の PAH 欠損症<sup>[1]</sup>では、無治療時の Phe 値が  $20\text{mg/dL}$  ( $1200\mu\text{mol/L}$ ) 以上を古典型 PKU と表現することがあるが、無治療時の血中 Phe 値は摂取している Phe 量により異なるため、Phe 値による厳密な重症度分類の一定した見解はない。PAH 欠損症の亜型として  $\text{BH}_4$  投与に反応して血中 Phe 値が低下する  $\text{BH}_4$  反応性高 Phe 血症が存在する。②の  $\text{BH}_4$  欠損症<sup>[5]</sup>は、 $\text{BH}_4$  生合成系酵素の GTP シクロヒドラーゼ I (GTPCH) 欠損症と 6-ピルボイルテトラヒドロプロテリンシンターゼピルボ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レダクターゼ (DHPR) 欠損症とプロテリン-4 $\alpha$ -カルビノルアミンデヒドラターゼ脱水酵素 (PCD) 欠損症とが存在する (図 2)。



※ プテリジン分析とDHPR活性測定には時間がかかるため、検査結果の判明を待たずに次に進む。  
また、DHPR活性測定はプテリジン分析と同時に提出しておくことが望ましい。

★ 後日、 $\text{BH}_4$ ・1週間投与試験で30%以上Phe低下があれば、 $\text{BH}_4$ 反応性PKUと診断される。

\* *DNAJC12*欠損症は遺伝学的検査により鑑別する。

すべての病型で、確定診断には遺伝学的検査を併用することが望ましい。

図 2 Phe 高値のフローチャート

## 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、生後数か月から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

成長後、脳萎縮や脳MRIのDWIまたは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法またはLC/MS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、必ず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。研究検査であり、大阪公立大学小児科に依頼し分析可能である。

#### ③DHPR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。研究検査であり、大阪公立大学小児科に依頼し解析可能である。

#### ④BH<sub>4</sub>・1回負荷試験＊＊

通常、血中Phe値が6mg/dL(360 $\mu$ mol/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、DNAJC12 欠損症で前値より低下、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 欠損症, BH<sub>4</sub>欠損症, DNAJC12 欠損症の責任遺伝子は常染色体潜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バリエーションが同定されることで診断が可能である。各病型および PAH 欠損症における BH<sub>4</sub>反応性など、治療方針に影響を与えるため、診断早期に行うことが望ましい。かずさ DNA 研究所が 2022 年 6 月以降に DNAJC12 をフェニルケトン尿症の遺伝子検査の項目に追加しており、それ以前に解析し PAH, BH<sub>4</sub>欠損症の責任遺伝子にバリエーションを同定できなかった場合には、DNAJC12 欠損症を鑑別する必要がある。遺伝子解析の依頼、診断支援体制については巻末の **mini column A** を参照。

## 5 鑑別疾患

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 血中アミノ酸分析 (HPLC 法または LC/MS 法) \*：血中 Phe 値：2mg/dL (120 μmol/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 PKU で前値より 20 %以上低下。

⑤遺伝子解析\*：PAH, PTPS, DHPR, DNAJC12 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バリエーションが同定される。

診断の根拠となる①を認めるものを生化学診断例とし、②③④⑤を実施し、PAH 欠損症 (BH<sub>4</sub> 反応性 PKU を含む) もしくは BH<sub>4</sub>欠損症, DNAJC12 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 (「2 薬物療法 (1) BH<sub>4</sub>反応性

高 Phe 血症の診断」を参照)。

## ▶▶ 新生児マススクリーニングで疑われた場合

### 1 確定診断

#### 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、血中アミノ酸分析\*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。

#### ②BH<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

(1) 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<sup>[10]</sup>。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。

(2) 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) 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、ただちに 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 を超えてくることがあり、経過観察を十分行い、必要時には行う。

#### ③PAH 欠損症, BH<sub>4</sub>欠損症, DNAJC12 欠損症 および BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症の鑑別

一過性上昇やシトリン欠損症など、他の疾患による Phe 上昇例を除き、診断や治療方針決定のために早期に全例に対して PAH, PTPS, DHPR, DNAJC12 遺伝子等を含む遺伝子解析を行う (Mini column1, 2 参照)。

### 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  $\mu$ mol/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 (1,200  $\mu$ mol/L) 以上の場合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  $\mu$ mol/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 2～6mg/dL（120～360  $\mu$ mol/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。

## 確定診断後の治療

## 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<sup>[9, 11, 12]</sup> (**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（後述）を用いて、血中 Phe 値を妊婦を含む全年齢で 6 mg/dL (360 μmol/L) 未満 に保つよう Phe の摂取量を制限する<sup>[13]</sup>。Phe 値は、ろ紙血では血漿に比し低値となるため、血漿値を基準とする<sup>[14]</sup>。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 1**)<sup>[15]</sup>が、症例により Phe 忍容量は大きく異なるため、実際の摂取量がこの量より少なくなっても、目標血中 Phe 濃度を保つ摂取量を優先する (**推奨度 B**)<sup>[16]</sup>。

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 μmol/L) 以下を維持できる場合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経過観察が必要である。

表 1 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<br>(mg/dL) | 1 歳未満 | 2～5 歳未満<br>(※5 以下) | 5 歳以上<br>(※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)<sup>[15]</sup>

(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」（2020 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 摂取制限をしても血中 Phe 値が上昇することがあるので注意を要する）<sup>[17]</sup>。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、血中 Phe 6 mg/dL (360 μmol/L) 未満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。Phe は必須アミノ酸であるため、欠乏に注意する。2mg/dL (120μmol/L) 未満が持続する場合は他の栄養素の不足や成長障害の有無について注意深く観察し制限の緩和を検討する。健常者の基準下限を下回る 0.5mg/dL (30μmol/L) 未満が持続する場合には、Phe 摂取量の増加（もしくは薬物療法の減量）を行う<sup>[a]</sup>。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、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<sup>[14]</sup>であるが Phe 忍容量により異なり、忍容量が低く自然タンパク摂取量が少ない場合は除去ミルク量を多くし、両者をあわせた総タンパク摂取量が不足しないようにする。幼児期以降、摂取エネルギー量やミルク粉量の減量のため、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>）に主治医が申請することで入手できる。

## 2 薬物療法

### ①BH<sub>4</sub>反応性 PKU 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<sup>[18-24]</sup> \* (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、全年齢で BH<sub>4</sub>による薬物療法の適応となる。

#### (1) BH<sub>4</sub>反応性高 Phe 血症の診断

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) で血中 Phe 値が 30%以上低下することで行う。無治療時の Phe 値や PAH 遺伝子バリエーションから 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 週間投与試験では治療中断により血中 Phe を上昇させる必要があるため、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。無治療時の Phe 値や遺伝子バリエーション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 つの病因バリエーションのうち少なくとも 1 つに酵素活性が比較的残存していることが予想される場合は BH<sub>4</sub>反応性であることが多く、日本人に多い報告例では、p.R241C は残存酵素活性が高く BH<sub>4</sub>反応性の患者が多い<sup>[25, 26]</sup> (mini column1 参照)。1 週間投与試験にて血中 Phe 値が低下傾向があるが 30%以上を満たさない場合、4 週間投与試験を実施することが可能である。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、日本先天代謝異常学会 BH<sub>4</sub>委員会事務局 (大阪公立大学小児科 [gr-med-BH4@omu.ac.jp](mailto:gr-med-BH4@omu.ac.jp)) から入手できる<sup>[18, 27]</sup>。

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 PKU 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/日 分 2<sup>[28]</sup>で継続し、血中 Phe 値 6 mg/dL (360 μmol/L) 未満にコントロールできる状態を保ちながらゆっくりと BH<sub>4</sub>を減量し必要最少投与量を設定する。BH<sub>4</sub>反応性 PKU の診断基準を満たすが負荷後の Phe 値がコントロール目標範囲を超える場合は、BH<sub>4</sub> 20mg/kg/日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) の併用が必要であり、遅滞なく導入する。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 PKU 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 (推奨度 C)。

## ②ペグバリアーゼ (PEG-PAL) \* (I 推奨度 A)

すべての PAH 欠損症成人例に使用できる。Phe をアンモニアとケイ皮酸に分解するフェニルアラニンアンモニアリアーゼを免疫原性の低減と半減期の延長を目的としてポリエチレングリコール (PEG) 化した製剤であり、PAH 非依存性に血中 Phe 値の低下をもたらす。国内では、2023 年に保険収載・販売開始された。注射製剤であり、患者は原則として 1 日

1 回、自宅で皮下投与する。ほぼ全例に投与後の過敏症反応を含む副反応がみられるため、抗ヒスタミン薬や解熱剤の前投薬を併用する厳密なスケジュールに従って 2.5mg 週 1 回から開始し、20mg 連日投与まで数カ月かけて漸増する必要がある<sup>[29]</sup>。最大量は 60mg/日。5～10%にアナフィラキシーも報告されており、事前にアドレナリン自己注射薬を指導・処方し、治療開始後数か月間（20mg/日に到達して安定するまで）は自己注射する際に注射後 1 時間は観察できる成人が近くにいる環境が望ましい。PAH 非依存性であるため、PAH 遺伝子バリエーションやサプロプテリンの有効性などとの関連はなく、すべての PAH 欠損症成人例に使用できる。血中 Phe 値が 6mg/dL (360μmol/L) 未満になった場合は、Phe 摂取制限の緩和もしくはベグバリアーゼの漸減を行う<sup>[30]</sup>。

### 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<sup>[31]</sup>、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**）。

#### 2 薬物療法

##### ①BH<sub>4</sub>

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 20mg/kg/日投与しても血中 Phe 濃度を 6mg/dL (360μmol/L) 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。前述のように成長後の食事療法導入は難渋する場合が多く、診断当初から適宜栄養指導を行い治療用特殊ミルクの習慣をつけておくといよい。

## ② ペグバリアーゼ（PEG-PAL）＊（Ⅰ推奨度 A）

治療反応性は個人差が大きく、効果発現に数年間かかることもあるが、有効例では食事療法が中止できる場合もあり<sup>[29,30]</sup>、特に、治療意欲はあるが食事療法の十分な実行が困難な成人患者での使用が検討され、食事療法単独や BH<sub>4</sub>内服と比較して継続性も高いことが報告されている<sup>[32]</sup>。

### 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、学童期以降はコントロール状況により2～4か月ごとに来院させ、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/日）を行う。栄養士による指導も随時行う。3 か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 上昇により注意欠如多動症や認知能力の障害が報告され

ている<sup>[33]</sup>.

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）が推奨される（**推奨度 C**）。<sup>[33, 34]</sup>。コントロール不良例では、DWI または FLAIR で白質病変（側脳室周囲の高信号）を認める。

### 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。

フェニルアラニン除去ミルク（雪印）は一般の乳児用ミルクと組成が類似している Phe フリーのミルクで、ビタミン・ミネラル類を含み、新生児期から生涯を通じて使用する。ビオチン、カルニチン、セレン、ヨウ素の含有量が少ないことに注意が必要である。

幼児期～成人期に、摂取エネルギー減量や蛋白増量の必要がある場合は、エネルギーが少なく蛋白含有量が高い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）をフェニルアラニン除去ミルクと混合して使用する（特殊ミルクガイドブック参照）。

### 4 その他（遺伝カウンセリングを含む）

本疾患は常染色体潜性遺伝形式であり、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<sup>[35]</sup>。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**）、成人でも男女ともに血中 Phe 値を 6 mg/dL（360  $\mu$ mol/L）未満に維持することが推奨される<sup>[13]</sup>。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り、BH<sub>4</sub>併用やペグバリアーゼ導入も検討する。

### 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。肥満の合併が多いことが報告されており<sup>[32]</sup>、高蛋白食品を回避するために高糖質・高脂質の食事になりやすく、成人後も運動習慣を維持することが勧められる。

#### 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）<sup>[36]</sup>。また、妊娠後期に、Phe 120 $\mu$ mol/L 未満が持続した場合に児の子宮内発育遅延が増加することも報告されている<sup>[37]</sup>。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、受胎前から全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を 2~6mg/dL（120~360 $\mu$ mol/L）に厳格にコントロールすることが必要である<sup>[38-43]</sup>。したがって、特に女性患者では将来の妊娠に備えて、思春期以降も十分な治療を継続することが望ましい。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<sup>[44]</sup>（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。

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<sup>[45]</sup>。ペグバリアーゼは症例数が少なく妊娠中の使用の安全性はまだ不明である<sup>[46,47]</sup>が、授乳中の使用では母乳中に分泌されないことが示されている<sup>[48]</sup>。

男性 PKU 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 除去ミルクおよび薬物療法を含む医療費は 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<sup>[6,49]</sup>

##### 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。PTPS 欠損症では、薬物療法により食事療法は不要とな

ることが多い。

## 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>製剤塩酸サプロプテリンの投与 \* 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-ドーパ † \*\*, 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-ドーパおよび 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-ドーパの投与量調節ができる可能性がある<sup>[50]</sup> \*\*。L-ドーパ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-ドーパ 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-ドーパ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。

†† わが国では 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。

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<sup>[51, 52]</sup>。

### 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が, 神経症状が増悪する場合は, セカンドラインの治療選択として, ドパミン作動薬 (プラミペキソール, ブロモクリプチン), ロチゴチン (経皮的ドパミン作動薬), セレギリン (MAO-B 阻害剤) などが試みられている。DHPR 欠損症では, てんかんを合併することが知られており, フェノバルやフェニトインが使用されている<sup>[49]</sup>。

#### 3 Sick Day の対応

発熱や薬物療法の内服が困難な場合は, L-ドーパ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 一般的評価と栄養学的評価

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 か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 2) 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。

表 2 髄液中のプテリジン分析, 5-HIAA と HVA の正常範囲

| Age     | N     | B     | HVA          | 5-HIAA  | HVA            | 5-HIAA         |
|---------|-------|-------|--------------|---------|----------------|----------------|
|         | nM    | nM    | nmol/L       | nmol/L  | ng/mL          | ng/mL          |
| 新生児     | 15~35 | 20~70 | 300~<br>1000 | 144~800 | 57.3~<br>191.2 | 26.4~<br>146.5 |
| 1mo~1yr | 12~30 | 15~40 | 295~932      | 114~336 | 56.4~<br>178.2 | 20.9~61.5      |
| 2~4 yr  | 9~20  | 10~30 | 211~871      | 105~299 | 40.3~<br>166.5 | 19.2~54.8      |
| 5~10yr  | 9~20  | 10~30 | 144~801      | 88~178  | 27.3~<br>153.1 | 16.1~32.6      |
| 11~16yr | 9~20  | 10~30 | 133~551      | 74~163  | 25.4~<br>105.3 | 13.6~29.9      |
| ≥17yr   | 9~20  | 10~30 | 115~488      | 66~141  | 22.0~93.3      | 12.1~25.8      |

Blau, N. & van Spronsen, F. J. in Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases (eds. Blau, N., Duran, M., Gibson, K. M. & Dionisi Vici, C.) 3-21 (Springer Berlin Heidelberg, 2014). doi:10.1007/978-3-642-40337-8\_1

## 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-ドーパの怠薬により、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。

## DNAJC12 欠損症

### 診断確定後の治療<sup>[7]</sup>

#### 1 食事療法

血中 Phe 値は古典的 PKU ほど上昇せず、BH<sub>4</sub>単独でコントロールできることが期待できるが、薬物療法の反応が悪い場合には、PKU に準じた食事療法を併用する。

#### 2 薬物療法

BH<sub>4</sub>による血中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考慮する。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が発現する可能性があり、BH<sub>4</sub>欠損症に準じた、L-ドーパ、5-ヒドロキシトリプトファン（5-HTP）の3剤の投与を考慮する。

### 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-ドーパ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 一般的評価と栄養学的評価

BH<sub>4</sub>欠損症に準ずる。

## 成人期の課題

### 1 治療の継続

BH<sub>4</sub>欠損症に準ずる。若年性パーキンソニズムの家系で本疾患が発見されていることから、成人期における神経症状の発現のリスクに留意する。

### 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。

## Mini column 1

### 遺伝子型-表現型の相関データ収集の必要性

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である。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バリエーション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。

日本やアジア圏で高頻度に認められる PAH バリエーションのうち、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<sup>[53]</sup>。これら重症型バリエーション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> 反応性は期待できない。一方、R241C など BH<sub>4</sub> 反応性が期待できるバリエーションを 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<sup>[28]</sup>.

## Mini column 2

### PAH に R53H バリエントを有する高 Phe 血症のフォローアップ指針

R53H 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 と重症型の複合ヘテロ接合性バリエントをもつ患者では、血中 Phe 値が 2mg/dL (120 $\mu$ mol/L)を超えるため新生児マススクリーニングで精査対象となる。しかし、R53H を有する場合、食事制限が必要なく、継続的に血中 Phe 6mg/dL (360 $\mu$ mol/L) 以下となることが多い。病因となるバリエントが 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 6mg/dL (360 $\mu$ mol/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 以外に病因となるバリエントが 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<sup>[54]</sup>。

## ■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) Blau N, Martinez A, Hoffmann GF, Thöny B. DNAJC12 deficiency: A new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemias. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;123(October 2017):1–5. doi:10.1016/j.ymgme.2017.11.005
- 8) 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.
- 9) 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/>.
- 10) 新宅治夫. テトラヒドロピオブテリン負荷試験. *小児内科* 2006;38:1326–1332.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Smith WE, Berry SA, Bloom K, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).. 2025 Jan;27(1):101289. doi: 10.1016/j.gim.2024.101289. Epub 2024 Dec 4.
- 14) 北川照男, 松田一郎, 青木菊麿, ほか. 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.
- 15) 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.
- 16) 小川えりか, 石毛美夏, 高野智生, ほか. フェニルケトン尿症患者における 2 4 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.
- 17) 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.
- 18) 大浦敏博, 新宅治夫, 高柳正樹, ほか. テトラヒドロピオブテリン (BH<sub>4</sub>) 反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型BH<sub>4</sub>製剤サプロブ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.
- 19) 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.

- 20) Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH<sub>4</sub>) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, et al. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatrics International*. 2021;63(1):8-12. doi:<https://doi.org/10.1111/ped.14399>
- 28) Kör D, Yılmaz BŞ, Bulut FD, et al. Improved metabolic control in tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), 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.
- 29) Ishige M, Ito T, Hamazaki T, Kuwahara M, et al. Two-year interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2023 Nov;140(3):107697. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107697. Epub 2023 Sep 9.
- 30) Cunningham A, Rohr F, Splett P, Mofidi S, et al. Nutrition management of PKU with pegvaliase therapy: update of the web-based PKU nutrition management guideline recommendations. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Jun 22;18(1):155. doi: 10.1186/s13023-023-02751-0.
- 31) 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>.
- 32) Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2018 Nov;125(3):228-234. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.09.006. Epub 2018 Sep 12.
- 33) 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.
- 34) 和泉美奈, 山崎弘貴, 中林啓記, ほか. 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.
- 35) Bilder DA, Koberi 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.

- 36) 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.
- 37) Raphaël Teissier, Emmanuel Nowak, Murielle Assoun, et.al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *Inherit Metab Dis.* 2012 Nov;35(6):993–9. doi: 10.1007/s10545-012-9491-0. Epub 2012 Jun 5.
- 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, Guldberg 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) Bier C, Dickey K, Bibb B, et al. Outcomes in 14 live births resulting from Pegvaliase-treated pregnancies in PKU-affected females. *Mol Genet Metab.* 2024 Mar;141(3):108152. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108152. Epub 2024 Feb 3.
- 47) Boyer M, Skaar J, Sowa M, et.al. Continuation of pegvaliase treatment during pregnancy: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Jan 27;26:100713. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100713. eCollection 2021 Mar.
- 48) Rohr F, Wessel A, Harding CO, et.al. Reinstitution of pegvaliase therapy during lactation. *Mol Genet Metab Rep.* 2022 Nov 17;33:100938. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100938. eCollection 2022 Dec
- 49) On behalf of the International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD), Opladen T, López-Laso E, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):126. doi:10.1186/s13023-020-01379-8
- 50) 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>.
- 51) Irons M, Levy HL, O'Flynn ME, et al. Folinic acid therapy in treatment of dihydropteridine reductase deficiency. *J. PEDIATR.* 1987;110(1):61–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2878984>. Accessed January 22, 2015.
- 52) Woody RC, Brewster MA, Glasier C. Progressive intracranial calcification in dihydropteridine reductase deficiency prior to folinic acid therapy. *NEUROLOGY* 1989;39(5):673–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2785251>. Accessed January 22, 2015.
- 53) 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>.

- 54) Odagiri S, Kabata D, Tomita S, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *IJNS*. 2021;7(1):17. doi:10.3390/ijns7010017