

## 240 フェニルケトン尿症

### ○ 概要

#### 1. 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。この食事での 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。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。

#### 2. 原因

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。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、ノルアドレナリン、アドレナ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。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7万人に1例で全国で年間20人前後発見される。

#### 3. 症状

通常生後数か月から2歳頃までに脳の発達障害を来す。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。画像所見として脳萎縮、MRIにて白質病変を認めることがある。

#### 4. 治療法

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 値を連日測定しながら 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)。このような初期治療は原則として入院して行う。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。BH<sub>4</sub>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。

## 5. 予後

フェニルアラニン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(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。食事療法は少なくとも成人になるまで継続すべきであり、一生続けていく必要がある。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。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(マターナル PKU:母性 PKU)。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。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 に対しても有効と考えられるが、安全性については確立されていない。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 500 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(食事療法によって Phe の摂取を制限し体内の Phe とその代謝産物の蓄積を改善させる。)

#### 4. 長期の療養

必要(生涯にわたる食事療法が必要である。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準。)

#### 6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学生命科学研究部小児科学分野 教授 遠藤文夫

### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### ①アミノ酸分析(HPLC 法)

血中フェニルアラニン値: 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。

#### ③DHPR 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。

#### 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。

BH<sub>4</sub> 10mg/kg を経口1回投与。負荷前及び負荷後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。BH<sub>4</sub> 欠損症(DHPR 欠損症を除く)では血中 Phe 値は正常化。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 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。

### <診断のカテゴリー>

診断の根拠となる①を認めるものを生化学診断例とし、②③を実施し(必要に応じて④⑤を実施)、PAH 欠損症、BH<sub>4</sub> 欠損症、BH<sub>4</sub> 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを Definite とする。BH<sub>4</sub> 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、乳児期後半に BH<sub>4</sub>・1週間投与試験にて血中 Phe 値が投与前より 30%以上の低下を確認することが望ましい。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)**

点数

|     |  |   |
|-----|--|---|
| I   | <b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                      |   |
| a   | 治療を要しない  | 0 |
| b   | 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している                              | 1 |
| c   | 疾患特異的な薬物治療が中断できない  | 2 |
| d   | 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする                                    | 4 |
| II  | <b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                      |   |
| a   | 食事制限など特に必要がない  | 0 |
| b   | 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である                                | 1 |
| c   | 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である                          | 2 |
| d   | 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である           | 4 |
| e   | 経管栄養が必要である   | 4 |
| III | <b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b> |   |
| a   | 特に異常を認めない  | 0 |
| b   | 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)                    | 1 |
| c   | 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)              | 2 |
| d   | 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)                        | 3 |
| IV  | <b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>   |   |
| a   | 異常を認めない  | 0 |
| b   | 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)         | 1 |
| c   | 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)                | 2 |
| d   | 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)                      | 4 |
| V   | <b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                  |   |
| a   | 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない                                       | 0 |
| b   | 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある<br>(目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)   | 1 |
| c   | 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある<br>(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)    | 2 |

- |   |   |   |
|---|---|---|
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |
|---|---|---|

VI **生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

IからVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- |                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| (1) 4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3) 加点した総点数が3-6点の場合              | 中等症 |
| (4) 加点した総点数が0-2点の場合              | 軽症  |

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。