

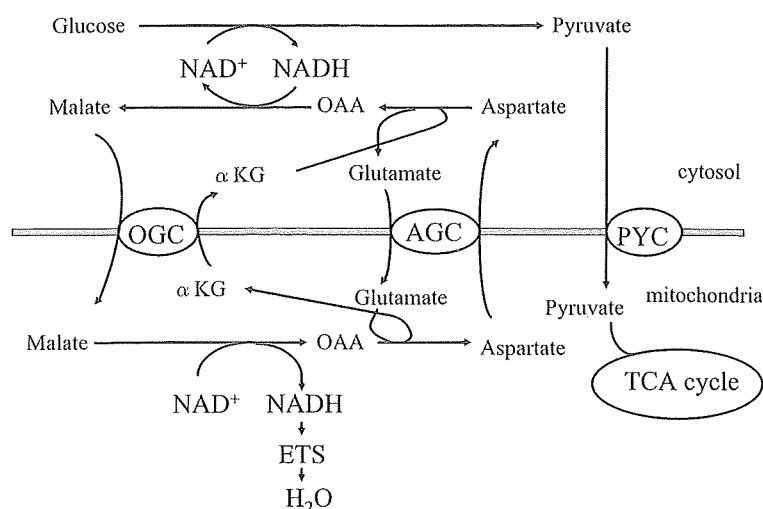


図1 アスパラギン酸・グルタミン酸輸送体 (AGC) とリンゴ酸・アスパラギン酸シャトル
AGC はリンゴ酸・アスパラギン酸シャトルを構成しているだけでなく、ミトコンドリア
から細胞質へのアスパラギン酸の供給を担っている。

AGC, aspartate-glutamate carrier (Citritin)

OGC, oxoglutarate carrier

PYC, pyruvate carrier

ETS, electron transport system

OAA, oxaloacetate

αKG, α-ketoglutarate

TCA, tricarboxylic acid cycle

ることより新生児期、乳児期におけるシトリン欠損の新しい病態 NICCD と命名された。すなわち、シトリン欠損症には年齢依存性の二つの臨床病型が存在することが明らかになった¹¹⁾(図2)。

NICCD の臨床像

NICCD の臨床像に関してはすでに報告したので詳細は省くが、その要点を述べると、①NBS 陽性を契機に受診したのは全体の 40% であり、その多くはガラクトースもしくはメチオニン高値であった；②残りの症例の大部分は黄疸、淡黄色便を主訴に新生児肝炎、胆道閉鎖が疑われ生後 1~4 か月の間に受診していた；③検査結果では高胆汁酸血症、凝固能低下、低蛋白血症、複数のアミノ酸やガラクトースの一過性上昇が特徴的であった；④MCT フォーミュラ、乳糖除去粉乳、脂溶性ビタミン等が使用され、ほとんどの症例は 1 歳までに肝機能は回復していたが、75 例中肝不全に進行し 1 歳前に生体肝移植が行われた症例が 2 例、16 歳で CTLN2 を発症した症例が 1 例存在した。NICCD 患児は症状緩解後も将来 CTLN2 を発症する危険性があり、長期の経過観察が必要であることが明らかにされた¹²⁾¹³⁾。

NICCD 患児の栄養評価及び治療への応用の可能性

CTLN2 患者では豆類などの高蛋白質食を好み、糖

質を嫌うことが報告されているが、今回 NICCD と診断された適応・代償期の 18 症例について食事調査を行い、その食嗜好について検討が行われた¹⁴⁾。症例は調査時年齢 1~33 歳で性別は男女 9 例ずつである。全例遺伝子診断にて SLC25A13 遺伝子の変異が確認されている。方法は母親もしくは本人に一週間分の食事内容を食品ごとにグラム単位で記入をお願いし、その調査表をもとに管理栄養士が各栄養素の摂取量を計算した。

典型例の結果を図 3 に示す。症例は 1 歳女児、炭水化物摂取カロリー比は 33% と対照の 59% に比べ低下し、脂肪摂取カロリー比は 47% と増加していた。この様に特異な食行動は離乳食開始後 1 歳から認められることが明らかとなった。18 名の結果の平均値でも、炭水化物の摂取カロリー比は 37% と低く、脂肪摂取カロリー比は 44% と増加しており、患者では小児期より低炭水化物食を好むことが明らかとなった。すなわち、多くの NICCD 患児は 1 歳までに肝機能は正常化し、見かけ上無症状となるが、離乳食が開始されると甘いジュースや米飯を嫌い、豆類や卵、乳製品、揚げ物など低炭水化物、高蛋白質、高脂肪食品を好むという特徴的な食嗜好が現れる。この特異な食行動はシトリン欠損による代謝不全を代償する、合目的行動であると考えられる。

シトリン欠損患者ではリンゴ酸・アスパラギン酸シャトルが機能しないため細胞質内で産生された

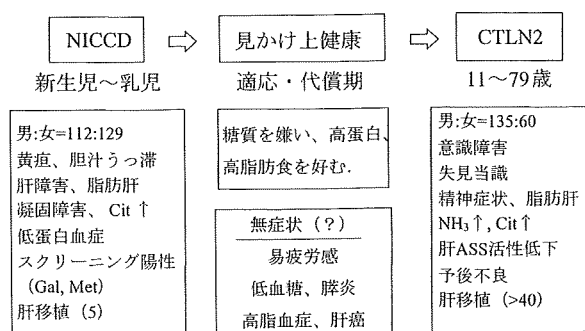


図2 年齢依存性の二つの臨床病型

NICCD, Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency.

CTLN2, Adult-onset type II citrullinemia.

Cit, citrulline; Gal, galactose; Met, methionine

NADHがNAD⁺に酸化されず、細胞質に過剰に蓄積する。また、尿素回路反応に必要なアスパラギン酸は細胞質内のオキサロ酢酸由来で合成されると想定される。この反応が進むためにも細胞質のNADHは酸化状態(NAD⁺)である必要がある(図4)。炭水化物を摂取することで細胞質内のNADHは増加し、さらに代謝不全を悪化させるため、本症患者では炭水化物を嫌うものと考えられる。炭水化物からのエネルギーが得られにくいため、蛋白質を多く摂取することで、アミノ酸由来のケト酸をエネルギー源とし、さらに細胞質のアスパラギン酸を増やすと同時にNADHの再酸化を促進させ、代償期を維持しているものと推察される。以上より細胞質NADHを増加させない食品や、NADHを酸化するような薬剤は治療及びCTLN2発症予防に効果があると期待される(図4)¹⁵⁾。

低炭水化物食による治療の試み

佐伯らはシトルリン欠損モデルマウスを用いて、蔗糖水を単独で強制投与するとアンモニアが上昇し、カゼイン水解物のトリプトンを併用するとアンモニア上昇が抑えられることを報告した¹⁶⁾¹⁷⁾。Dimmock, Ima-muraらはそれぞれNICCD, CTLN2患者に低炭水化物食を与えることで臨床的に効果があつた症例を報告し¹⁸⁾¹⁹⁾、低炭水化物食による治療効果に期待が高まっている。筆者らは68歳で発症したCTLN2患者に対し、低炭水化物食による治療を行う機会を得たので紹介する。

症例：68歳男性

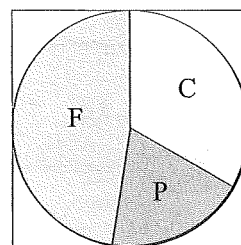
主訴：夜中の昏迷発作

家族歴：両親はいとこ婚

生活歴：農業。アルコールは飲めない。豆類を好み甘いものを好まない食癖あり。

現病歴：就寝中に突然おきだし、全裸になり失禁することが週2回程度見られるようになった。その翌日

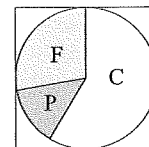
シトルリン欠損女児(1歳)



1409 kcal/day

P : F : C = 19 : 47 : 33

日本人1～2歳の平均値



1136 kcal/day

P : F : C = 14 : 28 : 59

図3 シトルリン欠損症1歳女児の摂取カロリー比
生後1か月児にガラクトース、メチオニン高値を指摘され入院。肝障害、胆汁うっ滞、凝固能異常、シトルリン血症を認めたが脂溶性ビタミン、乳糖除去粉乳にて6か月時には検査値は改善した。その後の遺伝子検査でシトルリン欠損と診断された。調査時の体重は8kg、身長は72cmでBMIは15であった。

P, 蛋白質, F, 脂質, C, 炭水化物

は倦怠感強く農作業は半分程度しか出来ず、認知症が疑われ某大学病院紹介入院となる。家人の話では昏迷発作数日前に黒飴を購入し、1袋(約150g)食べたということであった。

検査上アンモニアが127μg/dlと上昇しており、アミノ酸分析施行したところ高シトルリン血症(6mg/dl)が判明し、遺伝子検査にてCTLN2と診断された。

治療経過：入院時は普通食が出されておりエネルギー比率は蛋白質14～16%、脂質20～25%、炭水化物60～65%であった。しかし、食欲不振のため経管栄養が併用されており、周期的昏迷状態も続いていた。CTLN2の診断後蛋白質19%、脂質46%、炭水化物35%の低炭水化物食に変更し、ピルビン酸ナトリウムも併用したところ食欲は回復し、体重も増加、昏迷発作も消失した。図5に示すように検査データも改善した。

考察：低炭水化物食の治療効果を期待して、CTLN2を発症した68歳の症例に対し低炭水化物食事療法を行った。その結果検査データは改善し、昏迷発作も消失、食欲増進、体重の増加がみられるなど低炭水化物食は有効であった。興味深いことに患者は昏迷発作直前に大量の糖質(黒飴)を摂取しており、これがCTLN2発症の引き金になった可能性がある。今までにも飲酒により発症した報告もあり、糖質の過剰摂取はシトルリン欠損症にとって禁忌であると考えられた。

シトルリン欠損症の治療法の開発に向けて

2001年にNICCDが初めて報告されて以来、200名以上の小児患児が遺伝子診断されている。それ故、NICCDと診断された患児にとってCTLN2の発症予防法・治療法の確立が急務となっている。CTLN2の

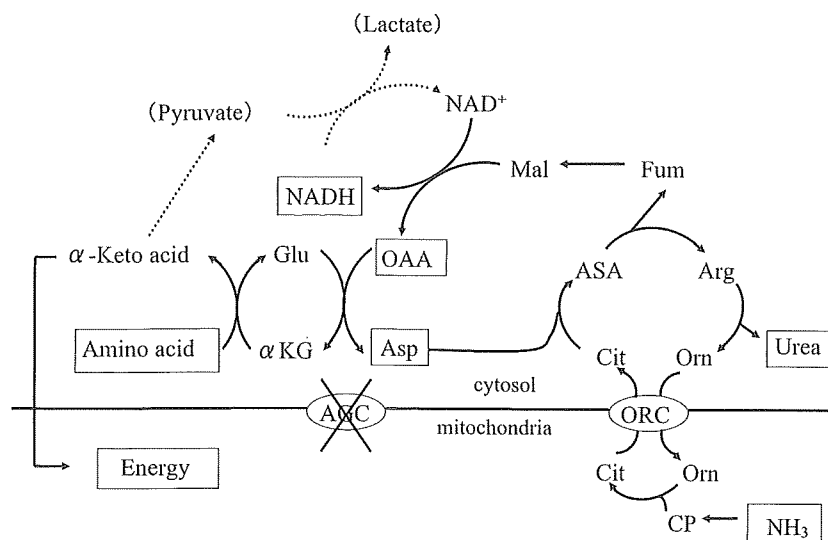


図4 シトリン欠損症におけるアミノ酸からのエネルギー供給と尿素合成
シトリン欠損患者ではAGCが機能しないため、アミノ酸からアスパラギン酸、オキサロ酢酸を供給しエネルギーを確保するとともに、アンモニアからの尿素合成を行っている想定される。その結果、細胞質にNADHが蓄積するが、ビルビン酸などの投与によりNADHの再酸化が行われれば(破線)、治療に結びつく可能性がある¹⁵⁾。
AGC, aspartate-glutamate carrier (citrin); ORC, ornithine carrier; Fum, fumarate; Mal, malate; OAA, oxaloacetate; Glu, glutamate; Asp, aspartate; αKG, α-ketoglutarate; ASA, argininosuccinate; Arg, arginine; Orn, ornithine; Cit, citrulline; CP, carbamyl phosphate

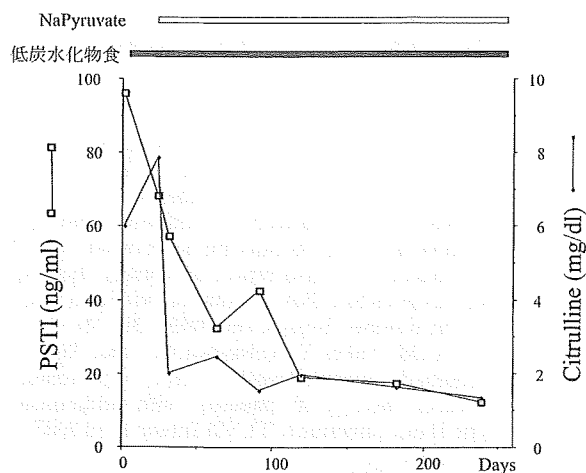


図5 CTLN2患者に対する食事療法
低炭水化物食、ビルビン酸ナトリウム投与開始後
PSTI, Citrullineの値は低下した。
PSTI, Pancreatic secretory trypsin inhibitor

予後は不良で発症後数年以内に死亡することが多いとされていた。従来のCTLN2の治療としては高アンモニア血症に対して低蛋白質食事療法、高カロリー輸液、脳症に対する濃グリセリン・果糖液(グリセオール注[®]など)が行われてきたが、シトリンの機能が明らかになった現在不適切な治療法であると言える。特に高カ

ロリー輸液や濃グリセリン・果糖液は細胞質内のNADHを増加させ、急性代謝不全を起こしうるので禁忌である²⁰⁾。従来の誤った治療法を避け、低炭水化物食事療法を導入することでCTLN2の予後は改善すると思われる。

離乳食開始以降、患児では炭水化物を好まず、高蛋白質、高脂肪食を好んで食べる特異な食癖が現れる。前述したようにこの特異な食癖は合目的行動であり、通常の食事を食べさせようとしてはいけない。特に学校給食に際しては教師に無理に食べさせることが無い様に説明しておく必要がある。ジュース、餡など糖質のみの食品を患児は好まず、殆ど口にしないが、生クリームやチョコレートなどの甘みは食べることが多い。これらの食物は糖質だけでなく蛋白、脂肪が多く含まれているためであろう。また、患児ではケトン性低血糖を生じる場合があるが、末梢点滴によるブドウ糖液は低濃度であり問題ないと考えられている。

新生児期～乳児期早期における食事療法の効果はまだ確かめられていない。75例の調査では乳糖除去粉乳は28例で、MCT-フォーミュラは26例で使用されていたが、特殊ミルク不使用例も18例存在していた¹²⁾。母乳のエネルギー比率は蛋白質:脂質:炭水化物=7:49:44で一般の食事と比べると低炭水化物、高脂質であることが分かる²¹⁾。一般調整粉乳も同様である。

NICCD ではしばしば高ガラクトース血症を伴うため乳糖除去粉乳が用いられるが、炭水化物のエネルギー比率は51%と高めている。乳糖除去粉乳100 ml に対しMCTオイル(マクトンオイル®など)を2.0 ml 添加するとエネルギー比率は脂質50%、炭水化物40%となり、摂取カロリーも上昇するので、胆汁うっ滞が強く肝障害が遷延する例や、体重増加不良を認める場合は特に有用であると思われる²³⁾。特殊ミルク事務局 (<http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>) から提供される蛋白加水分解MCT乳(ML-3)も乳糖除去かつMCT含有なのでNICCDの治療に適している。

ピルビン酸は細胞質で乳酸脱水素酵素により乳酸に変換し、NAD⁺が産生することで、治療薬としての効果が期待されている(図4)。Moriyamaらはシトリン欠損モデルマウスの肝還流実験を行い、ピルビン酸投与で尿素合成能が増加することを示した²³⁾。また、MutohらはCTLN2未発症の13歳の女兒にピルビン酸ナトリウムとアルギニンを投与したところ、倦怠感、食欲不振の改善、体重増加、検査データの正常化が見られた報告している²⁴⁾。今後症例を積み重ね、ピルビン酸の治療効果を検討する必要がある。

謝辞 第112回日本小児科学会学術集会にて本教育講演の機会を与えて頂きました学会会長の奈良県立医科大学学長 吉岡 章先生に感謝申し上げます。本研究は小林圭子先生(鹿児島大学分子病態生化学)、佐伯武頼先生(徳島文理大学健康科学研究所)との共同研究であります。またCTLN2症例を御紹介頂いた東北大学消化器内科の福島耕治先生、上野義之先生に深謝申し上げます。

文 献

- McMurray WC, Mohyuddin F, Rossiter RJ, et al. Citrullinuria: a new aminoaciduria associated with mental retardation. *Lancet* 1962; 279: 138.
- 宮腰 孝, 高橋剛夫, 加藤征夫, 他. 猪瀬型肝脳疾患とシトリン代謝異常. *神経化学* 1968; 7: 88—91.
- Saheki T, Kobayashi K, Inoue I. Hereditary disorders of the urea cycle in man: biochemical and molecular approaches. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1987; 108: 21—68.
- Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999; 22: 159—163.
- Palmieri L, Pardo B, Lasorsa FM, et al. Citrin and aralar1 are Ca²⁺-stimulated aspartate/glutamate transporters in mitochondria. *EMBO J* 2001; 20: 5060—5069.
- 小林圭子, 飯島幹雄, 牛飼美晴, 他. シトリン欠損症. *日児誌* 2006; 110: 1047—1059.
- 大浦敏博, 虻川大樹, 相川純一郎, 他. 新生児マススクリーニングを契機に発見され、特異なアミノ酸異常を伴った新生児肝炎7例の検討. *日児誌* 1997; 101: 1522—1525.
- Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2001; 108: 87—90.
- Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr* 2001; 138: 735—740.
- Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr* 2001; 138: 741—743.
- Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002; 47: 333—341.
- Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 139—144.
- 大浦敏博. シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(NICCD)—臨床像の検討. *日児* 2006; 110: 1060—1065.
- Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 386—394.
- 小林圭子, 佐伯武頼. シトリン欠損症の分子病態生化学. *生化学* 2004; 76: 1543—1559.
- Saheki T, Iijima M, Li MX, et al. Citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double knock-out mice recapitulate features of human citrin deficiency. *J Biol Chem* 2007; 282: 25041—25052.
- 佐伯武頼, 小林圭子, 飯島幹夫. Citrin/mGDPHダブルKOマウスを用いるシトリン欠損症の治療法の開発. *日本先天代謝異常学会雑誌* 2008; 24: 73.
- Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics* 2007; 119: e773—e777.
- Imamura Y, Kobayashi K, Shibata T, et al. Effectiveness of carbohydrate-restricted diet and arginine granules therapy for adult-onset type II citrullinemia: a case report of siblings showing homozygous SLC25A13 mutation with and without the disease. *Hepatol Res* 2003; 26: 68—72.
- Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). *Intern Med* 2005; 44: 188—195.
- 調製粉乳及び母乳の標準組成表. 特殊ミルク情報 2008; 44: 129.
- 野口篤子, 高橋郁子, 田村啓成, 他. 一過性の耐糖能異常を呈したNICCDの一例. 第8回東北代謝異常症治療研究会プログラム・抄録集. 2009; 3.
- Moriyama M, Li MX, Kobayashi K, et al. Pyruvate ameliorates the defect in ureogenesis from ammonia in citrin-deficient mice. *J Hepatol* 2006; 44: 930—938.
- Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. *J Inherit Metab Dis* 2008 Oct 29. [Epub ahead of print].

日本先天代謝異常学会

テトラヒドロbio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 製剤塩酸サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針

日本先天代謝異常学会：BH₄反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に関する専門委員会，
仙台市立病院小児科¹⁾，大阪市立大学大学院発達小児医学²⁾，千葉県こども病院代謝科³⁾，東北大学大学院小児病態学⁴⁾，
女子栄養大学大学院小児栄養学⁵⁾，東北大学大学院遺伝病学⁶⁾，久留米大学医学部小児科⁷⁾，
名古屋市立大学大学院新生児小児医学分野⁸⁾，国立成育医療センター臨床検査部⁹⁾，
熊本大学大学院小児科学分野¹⁰⁾，神戸大学大学院小児科学¹¹⁾

大浦 敏博¹⁾ 新宅 治夫²⁾ 高柳 正樹³⁾ 呉 繁夫⁴⁾
大和田 操⁵⁾ 松原 洋一⁶⁾ 芳野 信⁷⁾
岡野 善行²⁾ 伊藤 哲哉⁸⁾ 奥山 虎之⁹⁾
中村 公俊¹⁰⁾ 松尾 雅文¹¹⁾ 遠藤 文夫¹⁰⁾

日本小児科学会雑誌 第113巻 第3号別刷

日本先天代謝異常学会

テトラヒドロbio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 製剤塩酸サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針

日本先天代謝異常学会：BH₄反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に関する専門委員会，
仙台市立病院小児科¹⁾，大阪市立大学大学院発達小児医学²⁾，千葉県こども病院代謝科³⁾，東北大学大学院小児病態学⁴⁾，
女子栄養大学大学院小児栄養学⁵⁾，東北大学大学院遺伝病学⁶⁾，久留米大学医学部小児科⁷⁾，
名古屋市立大学大学院新生児小児医学分野⁸⁾，国立成育医療センター臨床検査部⁹⁾，
熊本大学大学院小児科学分野¹⁰⁾，神戸大学大学院小児科学¹¹⁾

大浦 敏博¹⁾ 新宅 治夫²⁾ 高柳 正樹³⁾ 呉 繁夫⁴⁾
大和田 操⁵⁾ 松原 洋一⁶⁾ 芳野 信⁷⁾
岡野 善行²⁾ 伊藤 哲哉⁸⁾ 奥山 虎之⁹⁾
中村 公俊¹⁰⁾ 松尾 雅文¹¹⁾ 遠藤 文夫¹⁰⁾

要 旨

日本先天代謝異常学会は BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症患者に対する BH₄ の適正使用に関し次の提言を行う。

- 1) 高フェニルアラニン血症の鑑別診断と治療は，専門的知識を要するため，先天代謝異常症の診療に十分な経験を有する小児科医によって行われるべきである。
- 2) 4歳未満の BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症患者に対する塩酸サプロプテリンの使用経験は少なく，安全性が評価されていないので，使用に当たっては十分インフォームドコンセントを得る必要がある。本薬剤を4歳未満児へ投与する場合は，その効果と安全性を今後組織的に検討する必要がある。治療開始時には全例本専門委員会へ報告することが望ましい。
- 3) 新生児，乳児に対する使用経験はほとんど無いので，新生児マススクリーニングで発見された新規 BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症患者に対しては食事療法で治療を開始する。
- 4) BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症患者であっても，塩酸サプロプテリン単独で血中フェニルアラニン濃度を基準値範囲内に下げることが困難な場合には，食事療法と併用するのが原則である。
- 5) BH₄ 治療はフェニルアラニン制限食に対するコンプライアンス，患児の生活環境と QOL，家族の治療参加の限界などを総合的に判断して導入する。BH₄ 反応性の評価には，BH₄ 負荷試験やフェニルアラニン水酸化酵素遺伝子検査など専門性の高い検査結果をもとに判断する必要があるため，経験の少ない医師にあっては専門医の指導の下に行うこと。

キーワード：テトラヒドロbioプテリン (BH₄)，塩酸サプロプテリン，
BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症

はじめに

テトラヒドロbioプテリン (BH₄) 欠乏による異型高フェニルアラニン (Phe) 血症の治療薬として承認されていた塩酸サプロプテリン (販売名：bioプテン顆粒 2.5% アスピオファーマ株式会社) に対して平成 20 年 7 月 16 日 BH₄ 反応性高 Phe 血症への効能追加が承認された。BH₄ 反応性高 Phe 血症は稀な疾患であり，診断と治療には専門的知識が必要である。また，BH₄ 反応性高 Phe 血症に対する塩酸サプロプテリン投与例は少なく，長期的予後に関しても不明な点が多いため慎重な使用が求められている。日本先天代謝異常学会では BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断と治療に関する専門委員会を設置し，検討を行ってきた。この度，ここに適切な診断および治療を行うための暫定指針を作成したので報告する。

1. 高 Phe 血症の分類と治療

高 Phe 血症をきたす疾患には，Phe 水酸化酵素 (PAH) 遺伝子の異常に起因する PAH 欠損症と，PAH の補酵素である BH₄ の生合成系の障害に起因する BH₄ 欠乏性異型高 Phe 血症 (BH₄ 欠乏症) に大別される。

表 血中 Phe 値の維持範囲²⁾

乳児期～幼児期前半	2～4mg/dl
幼児期後半～小学生前半	3～6
小学生後半	3～8
中学生	3～10
それ以降	3～15

フェニルケトン尿症 (PKU) を含む PAH 異常による高 Phe 血症の治療には 50 年以上前に報告され, PKU に対する唯一の治療法として確立された低 Phe 食事療法が存在する¹⁾. 食事療法の基本は食事からの Phe 摂取量を少なくし, 血液中の Phe 濃度を基準値以内に下げることにある (表). わが国では平成 7 年にフェニルケトン尿症 (高 Phe 血症の一部を含む) の改定勧告治療指針が出されている²⁾. 食事療法の実際は低たんぱく食であり, 不足分の必須アミノ酸, カロリーは特殊ミルク (Phe 除去ミルク) で補う必要がある. 食事療法は生涯続けられるが, 低たんぱく食や特殊ミルクの風味の悪さが問題となり, コンプライアンスを生涯にわたって厳守するのはしばしば困難であった. 年長児になるほど血中 Phe 濃度を推奨された基準値以内に抑えるのが難しくなる傾向が指摘されている³⁾. 一方, 血中 Phe 値の上昇が知能指数の低下のみならず行動や情緒の問題, 注意障害, 精神科的疾患に関連するという報告もなされており^{4)~6)}, 厳格にコントロールすることの重要性が強調されている⁷⁾. そのために新たな治療法の開発が求められていた.

BH₄欠乏症の場合は Phe 制限食による治療にもかかわらずカテコールアミンやセロトニンの合成障害によって神経症状が発症するため, PAH 欠損症との鑑別診断が必要である. 現在新生児マススクリーニングで血中 Phe 値の上昇を認めた症例には BH₄負荷試験を行い, 血中 Phe 値が低下するか否かで両者を鑑別することが広く試みられるようになった⁸⁾. BH₄欠乏症と診断された場合は天然型 BH₄製剤である塩酸サプロプロテリンと神経伝達物質の前駆体である L-ドーパ, 5-ヒドロキシトリプトファンの補充が治療の基本となる.

2. BH₄反応性高 Phe 血症の発見

BH₄負荷試験で BH₄に反応して血中 Phe 濃度が低下するにもかかわらず, 血中あるいは尿中プテリジン分析や赤血球ジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性の測定で BH₄欠乏症は否定され, PAH 遺伝子に変異を認める症例の報告があり, BH₄反応性高 Phe 血症, あるいは BH₄反応性 PAH 異常症とよばれるようになった⁹⁾¹⁰⁾. このような症例が的確に診断されれば BH₄投与によりコントロールの改善, 食事療法の緩和, さ

らには BH₄投与のみで血中 Phe がコントロールできる可能性があり, 患者とその家族の精神的, 肉体的負担は著しく軽減されることが期待される. しかし, BH₄反応性高 Phe 血症は新生児マススクリーニングで発見される高 Phe 血症の 30% 程度であり, 血中 Phe 濃度が 20mg/dl 以上である古典型 PKU 患者のほとんどは BH₄に反応しないことも明らかになっている¹¹⁾.

3. 学会の取り組みと効能追加までの経過

わが国では天然型 BH₄製剤である塩酸サプロプロテリンが「ジヒドロピオプテリン合成酵素欠損, DHPR 欠損に基づく高 Phe 血症 (異型高 Phe 血症) における血清 Phe 値の低下」について 1992 年 3 月承認を取得している. しかし BH₄反応性高 Phe 血症に対しては適応が無いため, 適応拡大が望まれていた. 日本先天代謝異常学会では, 塩酸サプロプロテリンの BH₄反応性高 Phe 血症への適応拡大を進めるため, 適応外使用通知に則った申請を検討するよう 2003 年 10 月 31 日, 第一サントリーファーマ株式会社 (当時) に文書で要望した. また日本小児科学会から厚生労働大臣宛てに 2004 年 7 月 1 日付けで適応拡大の要望書を提出した. 2007 年 3 月アスピオファーマ社は塩酸サプロプロテリンの BH₄反応性高 Phe 血症への適応拡大の申請を厚生省に提出している.

その後, わが国では 2007 年 9 月, 社会保険診療報酬支払基金より BH₄反応性高 Phe 血症に塩酸サプロプロテリンを使用した場合, 審査上認めるという審査情報が提供された. しかし用法・用量等に関しては言及されていない. 一方, 米国では食品医薬品局 (FDA) が 2007 年 12 月 13 日 BH₄反応性高 Phe 血症患者への治療薬である塩酸サプロプロテリン錠を世界で初めて承認した (商品名 Kuvan). わが国においても 2008 年 7 月 16 日付で塩酸サプロプロテリンの BH₄反応性 Phe 水酸化酵素欠損に基づく高 Phe 血症 (BH₄反応性高 Phe 血症) への効能追加が承認され, 従来の食事療法に加えて新たな治療薬として使用することが可能となった.

4. BH₄反応性高 Phe 血症に対する BH₄臨床試験

わが国での BH₄反応性高 Phe 血症患者に対する臨床試験は患者数が 12 名と少数であり, 安全性などの評価は困難である¹²⁾¹³⁾. 一方欧米では 4 つの大規模臨床試験がおこなわれた. Study 1 では 8 歳から 48 歳の高 Phe 血症患者 489 人を対象に行われ, 96 人 (20%) が BH₄反応性と診断された¹⁴⁾. Study 2 では Study 1 で反応性と診断された患者の内 88 名を対象にプラセボ対照二重盲検試験が実施され, BH₄投与群で有意な Phe 低下が証明された¹⁵⁾. Study 3 では Study 2 に参加した反応性の患者 80 名に対して 3 用量群 (5, 10, 20mg/

kg) で dose-titration study が行われた。Study 4 では PKU として食事療法されている 4 歳から 12 歳の小児例 90 名を対象に塩酸サプロプロテリン投与が行われ、50 名 (56%) が反応性と判定されている。これら治験データの詳細は FDA のホームページに掲載されている (<http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2007/022181TOC.htm>)。総計 579 例の臨床試験データをもとに承認された訳であるが、その対象年齢は 4 歳から 49 歳であった。4 歳未満の小児は臨床試験の対象外であったことは注目すべきである。

また、FDA に承認された際の効能は「BH₄ 反応性高 Phe 血症の血中 Phe 濃度を低下させる効果」に対してであり、食事療法と併用して使用する旨記載されている。すなわち、塩酸サプロプロテリンは食事療法の代替となることを目的とした薬剤ではなく、基本的には食事療法に併用することで、血中 Phe 濃度を低下させる (コントロールをより良くする) ことを目的とした薬剤である。塩酸サプロプロテリンの使用により治療基準の血中 Phe 値を超えていた症例ではより良いコントロールが得られ、また一部の患児では併用することで食事療法の緩和が、さらに軽症型の患児の場合では BH₄ 単独投与で治療基準まで低下する効果が期待されている。

5. 安全性と投与開始年齢

米国での臨床試験は先に示したように 4 歳以上の患者で行われており、それ未満の年齢に対する効果、安全性は評価されていない。4 歳未満の小児に対しては塩酸サプロプロテリンの使用経験が少なく、現時点で安全性は未確立である旨保護者に説明し、投与開始にあたって十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。特に新生児、乳児に対する本剤使用経験はほとんど報告が無いので投与は低用量より開始するなど、慎重に行う必要がある。また動物実験では幼若ラットに本剤を経口投与した場合、血漿中及び脳内総ビオプテリン濃度が成熟ラットに比し高くなると報告されており、低出生体重児、早産児への使用は控えるべきである¹⁶⁾。

BH₄ 反応性高 Phe 血症と診断される患児の大多数は血清 Phe 値が 20mg/dl を超えない軽症型であり、古典型 PKU 患児ほど厳しい食事制限を要しないことが多い。また新生児期、乳児期は Phe 除去ミルク、低たんぱく食を用いた食事療法のコンプライアンスも比較的良好である。新生児・乳児への投与経験がほとんどなく、安全性が確立していない現状では新生児マスキ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べきであろう。また BH₄ 反応性高 Phe 血症患者であっても塩酸サプロプロ

リン単独で血中 Phe 濃度を基準値以下に下げることが困難な場合には、食事療法と併用するのが原則である。塩酸サプロプロテリンの開始に伴い食事療法を一旦緩和したものの、血中 Phe 値が基準範囲内に低下しなかった場合は、再度食事療法を厳格にしなくてはならないが、食事療法緩和後に低 Phe 食を再開するのは通常困難であるので、食事療法の緩和は慎重に行う必要がある。

保育所、幼稚園、小学校入学など集団生活が始まると健常児と同じものを食べたいという要望が強くなる。保護者の希望により塩酸サプロプロテリンの使用を考慮する場合は、患児の BH₄ 反応性、Phe 制限食に対するコンプライアンス、患児の生活環境と QOL、家族の治療参加の限界などを総合的に判断して導入を決定する。本剤は我が国では BH₄ 欠乏症に対する治療薬として開発された。乳児例を含む BH₄ 欠乏症に対する 10 年間の全例市販後調査では重大な副作用の報告はない¹⁷⁾。しかし BH₄ 反応性高 Phe 血症患者では BH₄ は欠乏しておらず、過剰の塩酸サプロプロテリンが投与された場合の長期的安全性に関しては不明である。投与に際しては保護者に十分な説明を行い、同意の上治療を開始すべきである。

6. 症例の選択

報告された BH₄ 反応性高 Phe 血症患者はほとんどの場合、血中 Phe 濃度が 20mg/dl を超えない軽症型高 Phe 血症であり、古典型 PKU と診断された患者が塩酸サプロプロテリンに反応することは稀であることは既に述べたとおりである。現在新生児期に BH₄ 欠乏症を鑑別するために行っている BH₄ 負荷試験ではすべての BH₄ 反応性高 Phe 血症患児を拾い上げることは不可能であるが、前値の血中 Phe 濃度が 20mg/dl 以下で投与後緩徐に Phe が低下し、24 時間後に最低値をとる様な症例は反応性である可能性が高い。さらに PAH 遺伝子の解析で BH₄ 反応性高 Phe 血症に特有の遺伝子変異が検出されれば、反応性が予想される。Phe 呼気テストによる in vivo PAH 活性測定も非侵襲的であり反応性の判定に有用である¹⁸⁾。

4 歳以降に保護者が BH₄ に対する反応性の確認を希望される場合は、塩酸サプロプロテリン 20mg/kg/日の用量、分 2 で 1 週間の連続投与試験を行い、前値の 30% 以上低下することで反応性と診断する (暫定案)。維持量の決定に際しては、投与量の漸減を行い、単独もしくは食事療法との併用で基準 Phe 濃度に達するのに必要な最少投与量を設定する。血中 Phe の維持範囲、治療効果の評価に関しては平成 7 年に報告されたフェニルケトン尿症改定勧告治療指針に従う²⁾。BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断と治療は、十分な経験のある

先天代謝異常症の専門医によって行われるべきであり、経験の少ない医師にあっては専門医の助言を得ながら行わなければならない。

7. 医療費に関して

ビオプテン顆粒の薬価は高額であり、例えば体重 20 kg の患児に 10mg/kg/日の用量で使用した場合 1 日にかかる費用は 76,240 円であり（平成 20 年 7 月現在）、1 か月では 2,287,200 円（3 割負担で 686,160 円）となる。20 歳を超えて必要な場合は小児慢性特定疾患の適応外であるので患者負担は高額となることも保護者に説明しておくべきである。ただし、現在用いられている血中 Phe 濃度の治療基準値（表）は年長になるに従い徐々に緩和されるので、一部の軽症の BH_4 反応性高 Phe 血症患児においては、ある年齢に達すると BH_4 投与なしでも血中 Phe 濃度が基準値以内になることが予想される。その様な患児では年長になると BH_4 内服は不要となることもある旨保護者に説明しておくべきであろう。

8. 全例を対象とする使用成績調査

今回の適応追加承認にあたり日本人での使用経験が極めて限られていることから、 BH_4 反応性高 Phe 血症患者に使用した場合全例を対象に市販後調査を行うことが義務付けられた。本委員会でも製薬会社とも協力し効果と安全性について解析を行う予定である。米国での臨床試験では血中 Phe 濃度の低下効果に関しては証明されたが、長期的な発達・知能指数、神経認知機能などに関する長期予後は不明である。特に 4 歳未満の患児への BH_4 投与は欧米でもデータが乏しいため、本学会においても組織的に効果、安全性についてのデータを収集する。このため治療開始時に全例本専門委員会へ報告することを求めたい。今後症例を積み重ね、わが国での長期予後に関するデータを明らかにする必要がある。

BH_4 反応性高 Phe 血症の診断についても、暫定的に 1 週間の BH_4 連続負荷試験が推奨されているが、今後遺伝子型や乳児期の Phe 認容力との相関などを解析し、より確実に負担の少ない確定診断法を確立するためのデータを集積しなくてはならない。

結 語

塩酸サプロブテリンが BH_4 反応性高 Phe 血症に適応追加されたことにより、特定の患者・家族にとっては食事療法に加え新たな治療選択肢が増えたことになる。今後は血中 Phe 濃度のコントロールの改善、食事療法の緩和などが期待される。従来の食事療法は Phe 除去のため自然蛋白を制限し、不足する蛋白質を人工

的なアミノ酸乳で補うため、普通食に比べてきわめて不自然な栄養法と考えられる。こうした事態はこれまででは PKU だから仕方がないといわれてきたが、 BH_4 反応性高 Phe 血症の場合は、 BH_4 併用により普通食が食べられるという心理的な利点だけでなく、多くの自然蛋白摂取が可能となり、栄養学的な面からも制限食療法に比べて大きな利点がある。

塩酸サプロブテリンは天然型 BH_4 製剤として我が国で世界に先駆けて合成された薬剤であり、また BH_4 反応性高 Phe 血症も我が国から初めて報告された疾患である。本剤の臨床試験・承認に関しては米国に後れをとったが、今後我が国でもデータを集積し、日本人患者での安全性と効果を確立することが急務であると考えられる。

備考：PAH 遺伝子解析

PAH の遺伝子診断は現在 Orphan Net Japan のホームページより依頼可能である。以下の URL を参照されたい。http://www.onj.jp/list/index.html

文 献

- 1) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. Pediatrics 2001; 108: 972-982.
- 2) 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）治療指針の改訂について。日本小児科学会雑誌 1995; 99: 1535-1539.
- 3) Walter JH, White FJ, Hall SK, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? Lancet 2002; 360: 55-57.
- 4) Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. Eur J Pediatr 2000; 159 (Suppl 2): S89-93.
- 5) Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, et al. Meta-Analysis of Neuropsychological Symptoms of Adolescents and Adults with PKU. Neuropsychol Rev 2007; 17: 91-101.
- 6) Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. J Inher Metab Dis 2004; 27: 115-125.
- 7) Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab 2007; 92: 63-70.
- 8) 異型高フェニルアラニン血症審査委員会。天然型テトラヒドロビオプテリン（塩酸サプロブテリン）製剤—診断治療の手引き—。特殊ミルク情報 1992; 25: 77-82.
- 9) Kure S, Hou DC, Ohura T, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr 1999; 135: 375-378.
- 10) Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecu-

- lar bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004 ; 82 : 101—111.
- 11) Muntau AC, Röschinger W, Habich M, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 2122—2132.
 - 12) 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 : 425—430.
 - 13) BH4 反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会. テトラヒドロピオプテリン (BH4) 反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会の研究報告 2. 特殊ミルク情報 2002 ; 38 : 44—59.
 - 14) Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin) : a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30 : 700—707.
 - 15) Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al. Sapropterin Research Group. 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—510.
 - 16) 林 敏郎, 緒方淳人, 武久真己, 他. 塩酸サプロプテリン (SUN 0588) のラットにおける体内動態. 基礎と臨床 1992 ; 26 : 3471—3495.
 - 17) 「ビオプテン顆粒 2.5%」の市販後調査中間報告 (7年間). 2000年4月サントリー株式会社 (社内文書).
 - 18) Okano Y, Hase Y, Kawajiri M, et al. In vivo studies of phenylalanine hydroxylase by phenylalanine breath test : diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Pediatr Res* 2004 ; 56 : 714—719.

日本先天代謝異常学会薬事委員会

テトラヒドロbioプテリン (BH₄) 反応性高フェニルアラニン血症診断のための BH₄供給について

日本先天代謝異常学会：BH₄反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に関する専門委員会，
仙台市立病院小児科¹⁾，大阪市立大学大学院発達小児医学²⁾，千葉県こども病院代謝科³⁾，東北大学大学院小児病態学⁴⁾，
女子栄養大学大学院小児栄養学⁵⁾，東北大学大学院遺伝病学⁶⁾，久留米大学医学部小児科⁷⁾，
名古屋市立大学大学院新生児小児医学分野⁸⁾，国立成育医療センター臨床検査部⁹⁾，
熊本大学大学院小児科学分野¹⁰⁾，神戸大学大学院小児科学¹¹⁾

大浦 敏博 ¹⁾	新宅 治夫 ²⁾	高柳 正樹 ³⁾	呉 繁夫 ⁴⁾
大和田 操 ⁵⁾	松原 洋一 ⁶⁾	芳野 信 ⁷⁾	
岡野 善行 ²⁾	伊藤 哲哉 ⁸⁾	奥山 虎之 ⁹⁾	
中村 公俊 ¹⁰⁾	松尾 雅文 ¹¹⁾	遠藤 文夫 ¹⁰⁾	

日本先天代謝異常学会薬事委員会

テトラヒドロbiopterin (BH₄) 反応性高フェニルアラニン血症診断のための BH₄供給について

日本先天代謝異常学会：BH₄反応性高フェニルアラニン血症の診断と治療に関する専門委員会，
仙台市立病院小児科¹⁾，大阪市立大学大学院発達小児医学²⁾，千葉県こども病院代謝科³⁾，東北大学大学院小児病態学⁴⁾，
女子栄養大学大学院小児栄養学⁵⁾，東北大学大学院遺伝病学⁶⁾，久留米大学医学部小児科⁷⁾，
名古屋市立大学大学院新生児小児医学分野⁸⁾，国立成育医療センター臨床検査部⁹⁾，
熊本大学大学院小児科学分野¹⁰⁾，神戸大学大学院小児科学¹¹⁾

大浦 敏博¹⁾ 新宅 治夫²⁾ 高柳 正樹³⁾ 呉 繁夫⁴⁾
大和田 操⁵⁾ 松原 洋一⁶⁾ 芳野 信⁷⁾
岡野 善行²⁾ 伊藤 哲哉⁸⁾ 奥山 虎之⁹⁾
中村 公俊¹⁰⁾ 松尾 雅文¹¹⁾ 遠藤 文夫¹⁰⁾

高フェニルアラニン (Phe) 血症患者に対する BH₄ 負荷試験により，血中 Phe は低下するにもかかわらず BH₄ 欠乏症が否定される症例が報告され，BH₄ 反応性高 Phe 血症もしくは BH₄ 反応性 Phe 水酸化酵素欠損症とよばれるようになりました。BH₄ は高 Phe 血症に対する新たな治療法として期待されていますが，診断と治療には専門的知識が必要であるため日本先天代謝異常学会では BH₄ 反応性高 Phe 血症の診断と治療に関する専門委員会 (BH₄ 委員会) を設置しました。また BH₄ 反応性高 Phe 血症患者に対する BH₄ の適正使用に関する提言を発表し，その中で BH₄ の 20mg/kg/日，1 週間連続投与試験を行い，前値の 30% 以上低下することで反応性と診断する暫定案を提示しました。

このたび本症診断のための連続投与試験に必要な BH₄ 製剤 (塩酸サプロプテリン) の供給は日本先天代謝異常学会を通じて行うことになりましたのでお知らせします。希望される主治医の先生は下記の要領で申請して下さい。主治医の先生方には BH₄ による治療開始後の長期フォローアップ調査にもご協力頂く事になりますのでご承知置き下さい。

新生児マススクリーニングで血中 Phe が高く，フェニルケトン尿症・高 Phe 血症が疑われる症例については，Phe 水酸化酵素欠損症と BH₄ 欠乏症との鑑別診断が必要ですが，これに要する BH₄ 製剤は従来どおり特殊ミルク事務局 (<http://www.boshiaiikukai.jp/milk.html>) から供給して頂きますので，お間違いのないようお願いします。

申請方法

下記 BH₄ 委員会事務局へメールで申請書を請求してください。

日本先天代謝異常学会 BH₄ 委員会事務局
熊本市本荘 1—1—1, 熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野内

URL : <http://square.umin.ac.jp/JSIMD/>

E-メールアドレス : JSIMD@kumamoto-u.ac.jp

電話 : 096-373-5191, ファックス : 096-366-3471

但し，BH₄ 反応性高 Phe 血症患児への BH₄ 投与に関して，4 歳未満児に対する安全性は評価されていません。その為，4 歳未満児を対象とする投与試験に際しては保護者より書面で同意書をとることが推奨されます。

文 献

- 1) 大浦敏博，新宅治夫，高柳正樹，他．テトラヒドロbiopterin (BH₄) 反応性高フェニルアラニン血症に対する天然型 BH₄ 製剤塩酸サプロプテリンの適正使用に関する暫定指針．日児誌 2009 ; 113 : 649—653.
- 2) 北川照男，松田一郎，大和田操，他．BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症の治療に対する提言．特殊ミルク情報 2008 ; 44 : 65—68. <http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/BH4teigen.pdf>

著者連絡先：大浦敏博
〒984-8501 仙台市若林区清水小路 3 番地の 1
仙台市立病院小児科
電話：022-266-7111, ファックス：022-214-7706
E-mail : tohura@mail.tains.tohoku.ac.jp

V. 研究構成員

平成21年度 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

小児希少難病（先天性アミノ酸代謝異常症等）の新規治療導入状況と実態の把握及び
長期フォローアップ体制の確立

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主 任 研 究 者	遠藤文夫	熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学分野	教 授
研 究 分 担 者	松井 陽	国立成育医療センター	病院長
	奥山虎之	国立成育医療センター臨床検査部	臨床検査部長
	高柳正樹	千葉こども病院小児救急総合診療科	医療局長
	大浦敏博	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	非常勤講師
	安東敏彦	味の素株式会社ライフサイエンス研究所	主席研究員
研 究 協 力 者	大竹 明	埼玉医科大学医学部小児科	教 授
	松本 正	長崎大学医学部保健学科	教 授
	三淵 浩	熊本大学医学部附属病院新生児学講座	特任教授
	新宅治夫	大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学	准教授
	呉 繁夫	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	准教授
	依藤 亨	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	准教授
	高田史男	北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学	専任准教授
	知念安紹	琉球大学医学部病態解析医科学講座育成医学分野	講 師
	酒井規夫	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	講 師
	伊藤哲哉	名古屋市立大学医学研究科新生児・小児医学分野	講 師
	井原健二	九州大学医学部小児科	講 師
	中村公俊	熊本大学医学部附属病院小児科	講 師
	但馬 剛	広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学	助 教
	長谷川有紀	国立大学法人島根大学医学部小児科学	助 教
	松本志郎	熊本大学医学部附属病院新生児学講座	特任助教
	小松崎匠子	東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野	大学院生

