

検査や血漿中の酵素活性の測定をすることが重要である。しかしAADC欠損症の患者の尿中代謝産物の排泄がむしろ亢進しているという報告¹¹⁾もあり、注意が必要である。今後このよう

な疾患の適切な薬剤治療やリハビリテーションの知見を蓄積しながら、我が国でも遺伝子治療の実現に向けた研究を進めていくことが必要であると考えられる。

■ 文 献

- 1) Hyland K, Clayton PT: Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis* 13: 301-304, 1990.
- 2) 新宅治夫: 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告. 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 平成21年度総括・分担研究報告書(研究代表者: 新宅治夫), p1-83, 2010.
- 3) 加藤光広: AADC欠損症の臨床像と病態. 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告書(研究代表者: 新宅治夫), p15-16, 2010.
- 4) Brun L, et al: Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 75: 64-71, 2010.
- 5) Pons R, et al: Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: Clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology* 62: 1058-1065, 2004.
- 6) Lee HF, et al: Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol* 13: 135-140, 2004.
- 7) Montioli R, et al: Molecular insights into the pathogenicity of variants associated with the aromatic amino acid decarboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 34: 1213-1224, 2011.
- 8) Ide S, et al: Abnormal glucose metabolism in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain Dev* 32: 506-510, 2010.
- 9) Muramatsu S, et al: A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther* 18: 1731-1735, 2010.
- 10) Allen GF, et al: A new perspective on the treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 97: 6-14, 2009.
- 11) Wassenberg T, et al: Urinary dopamine in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: the unsolved paradox. *Mol Genet Metab* 101: 349-356, 2010.

II アミノ酸代謝異常

カテコールアミン，セロトニン代謝異常

チロシン水酸化酵素 (TH) 欠損症

Tyrosine hydroxylase deficiency

Key words : チロシン水酸化酵素, L-ドーパ, ドーパミン, カテコールアミン,
神経伝達物質病

藤岡弘季
新宅治夫

II

アミノ酸代謝異常

はじめに

チロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase: TH, EC 1.14.16.2) 欠損症 (OMIM*191290) は 1990 年代中期に TH 遺伝子の異常とその発現酵素活性の低下が明らかにされた極めてまれな先天代謝異常症である¹⁾。治療可能な疾患であるため早期に発見し診断することが重要である。厚生労働省は難病対策として難治性疾患克服研究事業で行った小児神経伝達物質病研究班の成果を難治性疾患研究班情報 (研究奨励分野) として難病情報センターを通じてホームページ上 [<http://www.nanbyou.or.jp/entry/654>] に公開している。

1. 概要

TH はチロシンを L-ドーパに水酸化する酵素で、この酵素をコードする遺伝子の異常は、L-ドーパの低下を招き、神経伝達物質であるドーパミン、ノルアドレナリンなどのカテコールアミン全般の合成が低下する。脳内では進行性の中枢神経障害が発症する。ドーパ反応性ジストニア (DRD) の病像を呈する症例もあるが、ノルアドレナリン生成障害を併発、進行性の脳症を呈する例が主体を占める。

2. 疫学

過去に我が国にも症例報告が存在するが、2009 年度に施行された厚生労働省の難治性疾患克服研究事業 ‘小児神経伝達物質病の診断基

準の作成と患者数の実態調査に関する研究班’ (主任研究者: 新宅治夫) による全国調査でも患者は見いだされなかった²⁾。極めてまれな遺伝性疾患で世界の報告でも 50 例に満たない³⁾。

3. 病因・病態

11p15.5 に存在する TH の遺伝子異常に起因する疾患で常染色体劣性の遺伝形式をとる。変異部位により、DRD の病型をとるものと、進行性脳症の病型をとるものとに分かれる原因の解明はできていない。前者は精神、知能に異常がなく、L-ドーパにより症状の寛解が得られるが、後者に治療法はない。この病態の相違、発現の病因の解明は病態解明の中核といえる。TH の欠損は脳内でドーパとドーパミン、ノルエピネフリンの減少を招くため、脳脊髄液のホモバニリン酸 (HVA) と 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール (3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol: MHPG) の減少は TH 欠損症の生化学的特徴である。しかしプテリジン代謝やセロトニン代謝は正常であるため、髄液中のセロトニン代謝産物の 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindoleacetic acid: 5-HIAA) 値は正常である (図 1)。このため HVA 濃度と脳脊髄液中の HVA/5-HIAA 比は、表現型の重症度と相関している。TH 欠損症における遺伝子異常はプロモーター領域のミスセンス変異によって引き起こされるため、ほぼ例外なく変異タンパク質は重大な異常をもつと考えられる。このため共通の遺伝子異常である c.698G

Hiroki Fujioka, Haruo Shintaku: Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine
大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学分野

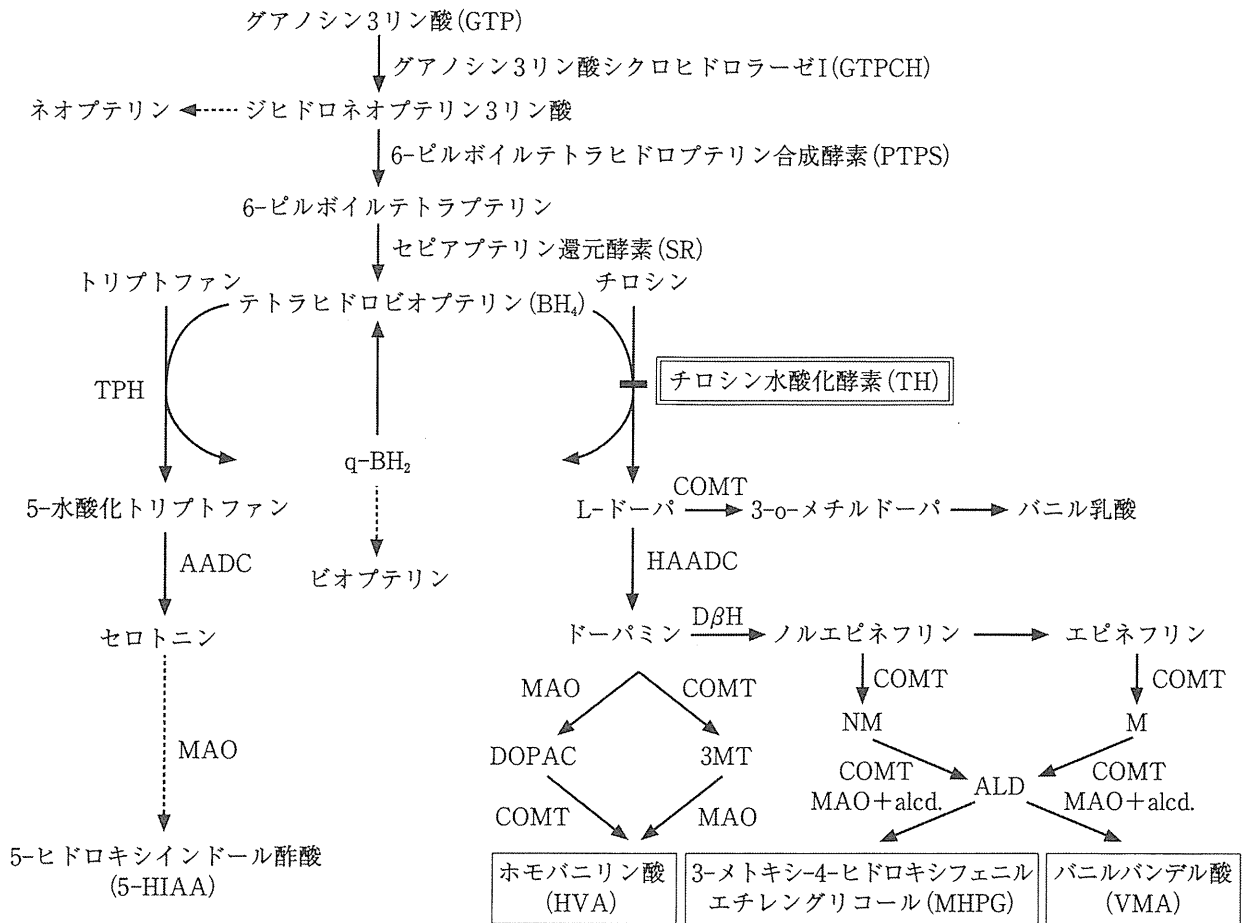


図1 モノアミン代謝とTH欠損症の異常部位

>Aとc.707T>Cの変異には遺伝子型と表現型の相関は存在しない。

4. 症 状

発症時期と症状の程度には大きな幅があるが、通常日内変動を認めない。発症は進行性脳症の症例で早く、生後3-6カ月に運動寡少、軀幹筋緊張低下、仮面様顔貌で発症し、これに腱反射亢進、錐体路徴候、注視発症、眼瞼下垂(交感神経作動点眼薬で改善)、縮瞳を伴う。また、間欠的に嗜眠を伴う全身倦怠、被刺激性、発汗、流涎が発現、致命的となることもある。しかし、症例によってはこれらの症状を示さず、進行性の運動障害が前景となる。DRDを主症状とする症例は、初発症状はジストニアと筋強剛で、乳児期から幼児期に発現、ジストニアは下肢から全身に広がる。また、乳児期早期に振戦が下肢に始まり、頭部、舌、上肢と広がる。症例に

より、これらの運動症状は睡眠により改善を示す。筋強剛、ジストニアを主体とする症例は、知的発達は正常である。症状は多彩であり、症例によりその強度が異なり多様性を示すが、特定の合併症はみられない。

最近台湾から報告された6例では、2例は周産期に胎児仮死を呈したが、残りの4例は新生児期に異常はなく生後3カ月頃に振戦で発症していた⁴⁾。

イタリアではTH欠損に起因する早期発症の重症の脳症(精神運動発達の停滞、四肢の発作性ジストニア姿勢や動き、運動機能低下)が報告されている⁵⁾。

また中国から乳児期発症の重症型から、3歳発症の軽症型まで12人の患者(2-41歳)の報告があり、重症型の患者は治療があまり効かない脳症があったり、運動発達遅延のある乳児パーキンソニズム(infantile parkinsonism)をもって

いた。軽症型の患者はあまり一般的ではないが、DRDであったり、または新しく認識された主な症状としてミオパシーであった。より重症の姉妹例では、症状と治療効果は脳脊髄液中のHVA値と1未満のHVA/5-HIAA比に強く関連していた^{3,6)}。

ギリシャの3症例ではすべて著明な運動遅延、乳児パーキンソニズム、眼球回転異常(OGC)、および自律神経機能不全を発症したと報告している⁷⁾。

5. 診 断

診断は髄液のHVA、MHPGの減少、フェニルアラニン、プテリジンおよびセロトニン代謝が正常なことで可能である^{3,5,7)}。また血中プロラクチン値が著明に上昇する³⁾。中国の12例の報告では高プロラクチン血症は、重度の症例の50%に認められた⁶⁾。髄液中のHVA低値と血中プロラクチン高値は診断的価値が高い。確定診断は遺伝子解析による。ギリシャの3例はすべて以前に報告された変異(p.L236P)のホモ接合性であった⁷⁾。しかし中国の8例のTH欠損症の遺伝子解析では共通の変異は見つからなかった⁸⁾。

6. 治 療 法

ジストニアを主体とする症例では、L-ドーパが著効を示しその効果は永続する。ジスキネジアを併発することもあるが、用量を減じることで改善する。症例により多動、また、バリスマスの発現のため、L-ドーパを中止せざるを得ないことがある。しかし、再度、少量で開始、漸増することで効果が得られる。著明な躯幹筋

緊張低下とバリスマスを伴った症例には少量L-ドーパとセレギリン・ヒドロクロライドの併用が有効であったことが報告されている。進行性脳症の症例には現時点では有効な治療法はない。

台湾の患児6例中5例では、ビペリデンまたはセレギリン、またはその両方を組み合わせて4.2-34.7mg/kg/日の用量でL-ドーパに反応した⁴⁾。中国の12例ではレボドパ治療であったが、セレギリンの初期併用は一部の患者で顕著な反応をもたらした。軽症患者の治療効果は常に良好で、治療が神経症状の発症後10年遅れても良好な結果であったと報告されている⁶⁾。

7. 予 後

台湾の6例の5-6年の神経学的フォローアップでは、2例の患者がわずかに低い知能指数を示し、3例は精神遅滞を軽度から中等度を示し、もう1例は呼吸不全で死亡していた。高用量のL-ドーパの投与と他の治療との併用で、運動機能の改善が認められた⁴⁾。

おわりに

TH欠損症患者のほとんどがL-ドーパで治療することが可能であると考えられるが、現在新生児マス・スクリーニングの対象疾患となっていない。このため発症してから診断することになるが、早期診断のためには神経症状のある児の血中プロラクチン値の測定と髄液のHVA、5-HIAA、プテリジンの測定が不可欠である。これらの数値に異常を認めた場合は診断的治療としてL-ドーパの投与と遺伝子診断を行うことが勧められる。

■ 文 献

- 1) Hyland K, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency. In: The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease (ed by Scriver C, et al), p1757-1759, MacGraw-Hill, New York, 2000.
- 2) 新宅治夫: 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告, p1-83, 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 平成21年度総括・分担研究報告書, 2010.
- 3) Willemsen MA, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 133: 1810-1822, 2010.
- 4) Chi CS, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency in Taiwanese infants. *Pediatr Neurol* 46: 77-

- 82, 2012.
- 5) Giovanniello T, et al: A new tyrosine hydroxylase genotype associated with early-onset severe encephalopathy. *J Child Neurol* **27**: 523–525, 2012.
 - 6) Yeung WL, et al: Expanding phenotype and clinical analysis of tyrosine hydroxylase deficiency. *J Child Neurol* **26**: 179–187, 2011.
 - 7) Pons R, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency in three Greek patients with a common ancestral mutation. *Mov Disord* **25**: 1086–1090, 2010.
 - 8) Mak CM, et al: Biochemical and molecular characterization of tyrosine hydroxylase deficiency in Hong Kong Chinese. *Mol Genet Metab* **99**: 431–433, 2010.

II アミノ酸代謝異常

カテコールアミン, セロトニン代謝異常

グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ I (GTPCH) 欠損症

Guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency

Key words : 瀬川病, GTPCH 欠損症, ジストニア, BH₄, 神経伝達物質

新宅 治夫

はじめに

グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ I (guanosine triphosphate cyclohydrolase I: GTPCH) 欠損症¹⁾は GTPCH をコードする遺伝子 (*GCHI*) の異常に基づく常染色体性の遺伝性疾患であるが, 同じ *GCHI* 遺伝子の異常でありながら劣性遺伝形式をとるテトラヒドロbiopterin (tetrahydrobiopterin: BH₄) 欠損症と優性遺伝形式をとる瀬川病 (OMIM # 128230) の 2 つの異なる病態があり²⁾, 本稿では瀬川病について解説する (BH₄ 欠損症については別稿を参照).

瀬川病は 1971 年に瀬川³⁾が, ‘著明な日内変動を呈する遺伝性進行性大脳基底核疾患’として世界で初めて小児例を報告した. 1988 年には Nygaard ら⁴⁾がドーパに反応するジストニアをドーパ反応性ジストニア (dopa-responsive dystonia: DRD) と総称したが, 1994 年に Calne⁵⁾が示した疾患概念は瀬川らが最初に示した著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア (1976 年) と同じものであった. 1990 年に藤田・新宅⁶⁾により瀬川病患者の髄液中プテリジン濃度の低下が報告され, GTPCH の異常が指摘されていたが, 1994 年に一瀬ら⁷⁾により瀬川病患者で *GCHI* の異常が発見され, GTPCH の部分欠損によって起こることが報告された.

1. 概要

14q22.1-22.2 に存在する *GCHI* の異常に起因

する常染色体優性遺伝性疾患で, 黒質線条体ドーパミン神経系終末部のドーパミン欠乏による固縮型筋緊張異常によるジストニア姿勢およびジストニア運動を主症状とする. 典型例は 10 歳以下に発症, 女性優位の性差を有する (男性: 女性 = 1: 4). ジストニア, 特に小児期の姿勢ジストニアは著明な日内変動を呈する^{8,9)}.

2. 疫学

2009 年度に施行された厚生労働省難治性疾患克服研究事業 ‘小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究班’ (主任研究者: 新宅治夫) による全国調査では 100 人以上の患者の存在が確認されている⁸⁾. 世界における頻度も 100 万人に 1 人で日本とほぼ同様である.

3. 病因

瀬川病の病因は, 発達早期に活性化するプテリジン代謝の律速酵素 GTPCH の遺伝子異常による活性低下に起因する. GTPCH は BH₄ 合成の最初の反応を触媒する酵素で, GTP からジヒドロネオプテリン三リン酸 (dihydroneopterin triphosphate: NH₂P₃) を産生する. この酵素の異常は NH₂P₃ の産生低下から最終産物である BH₄ の欠乏をまねき, BH₄ を補酵素とする芳香族アミノ酸水酸化反応の異常をきたす (図 1). このように GTPCH 欠損症では *GCHI* の異常により芳香族アミノ酸水酸化酵素に共通の補酵素

Haruo Shintaku: Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学分野

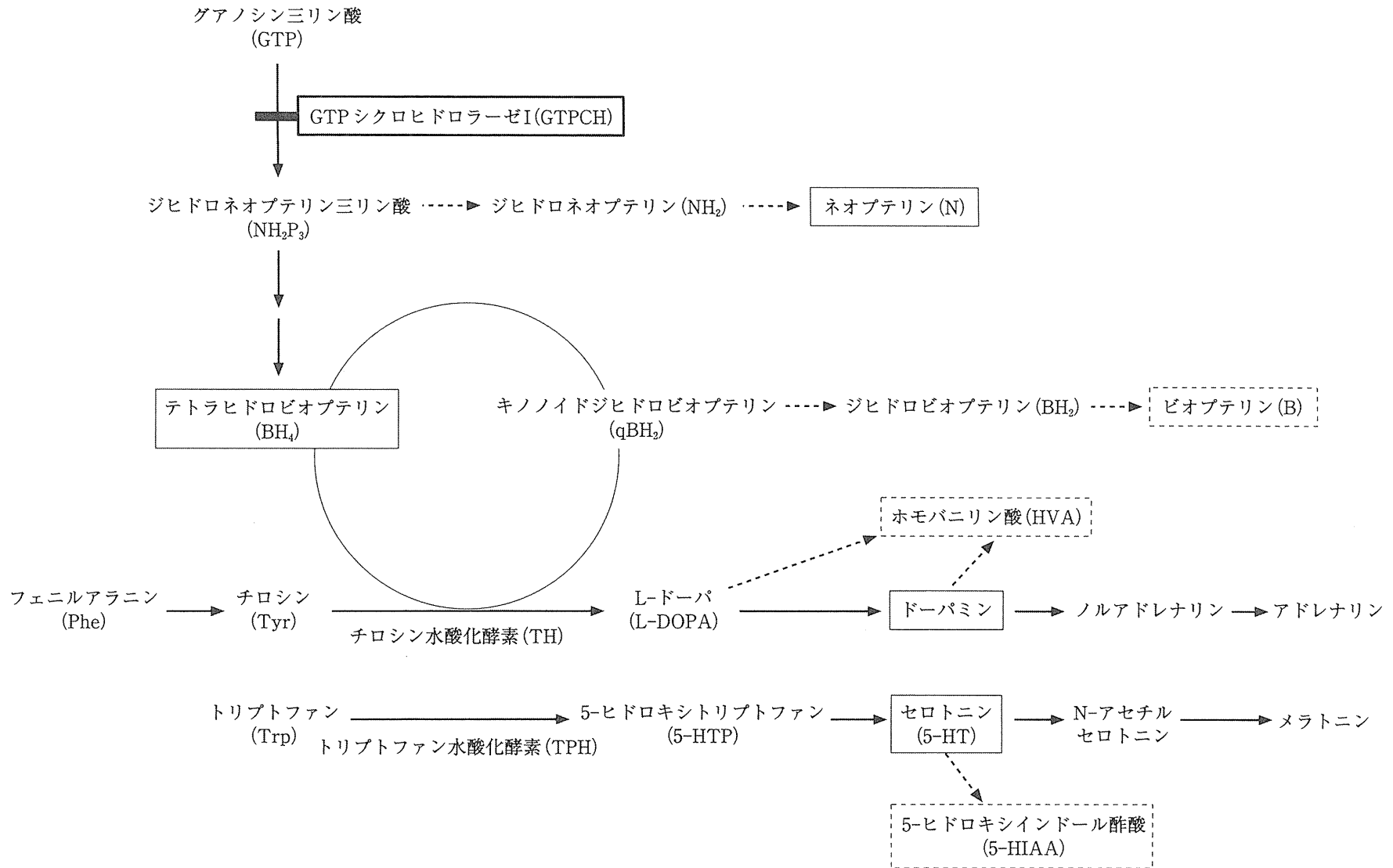


図1 瀬川病(GTPCH欠損症)における異常部位とモノアミン代謝

BH₄の欠乏をきたすが、優性遺伝形式をとる瀬川病では片方の対立遺伝子は正常(ヘテロ)であるため両方の対立遺伝子に異常(ホモ)のある劣性遺伝形式をとるBH₄欠損症に比べてGTPCH活性の低下は軽度である。

4. 病 態

遺伝子変異部位により、線条体へ投射するドーパミン神経系の終末部のチロシン水酸化酵素(TH)活性が低下する病型(姿勢ジストニア型)と視床下核へ投射する終末部のTH活性が低下する病型(動作ジストニア型)がある。同様のドーパミン欠乏はプテリジン代謝に関連する酵素の欠乏症でも認められるが、動作ジストニア型を示すのは、セピアプテリン還元酵素欠損症のみである。

瀬川病の病態を考えるうえで重要なことは、下記の3点である。

1) GTPCHの部分欠損症(*GCHI*のヘテロ)

a. チロシン水酸化酵素(tyrosine hydroxylase: TH)の影響

完全欠損でないBH₄産生の低下による影響は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素のそれぞれのミカエリスメンテン(Michaelis-Menten, Km)値に依存すると考えられる。すなわち最もKm値の高いTHはBH₄の低下で最初に影響を受けるため、症状はドーパミンの低下による運動障害が中心となる。

b. トリプトファン水酸化酵素(tryptophan hydroxylase: TPH)の影響

瀬川病でも遺伝子の変異部位により活性の低下が強い場合には、より早期に発症しセロトニン欠乏を伴う。この理由としてKm値の2番目に高いTPHも影響を受けるようになり、動作性ジストニアを発症すると考えられる。動作ジストニア型では家系によりうつ病を合併することがあり、早期、主に乳児期発症例ではセロトニン欠乏を発現、自閉傾向、うつ傾向、強迫神経症、頭痛を併発する例がある。また、筋緊張低下、ロコモーションの障害をきたし、更に、脚橋被蓋核活性低下を併発すると、思春期以後パーキンソン病と同様の病状を呈することが知

られている。

c. フェニルアラニン水酸化酵素(phenylalanine hydroxylase: PAH)の異常

瀬川病は*GCHI*のヘテロの異常であるためBH₄産生の低下はBH₄欠損症(ホモの異常)に比べて軽度で、Km値の最も低いPAHはほとんど影響を受けない。血中フェニルアラニン値は健常児と比較するとやや高値¹⁰⁾であるが2mg/dLを越えないため高フェニルアラニン血症(血中Phe値>2mg/dL)は瀬川病では認められない。

2) 中枢神経終末部の異常

終末部のドーパミン欠乏症は、精神発達障害、精神運動障害、痙攣など中枢神経症状を発現せず、ロコモーションも正常に保たれる。大脳の器質的病変も発現しない。これらの酵素異常は、ドーパミン刺激伝達障害をきたすが、形態的变化は起こさず、中枢神経系の異常をもたらさない。また、大脳基底核下降性出力路を介し、脚橋被蓋核を抑制することはない。黒質緻密部のドーパミン欠損を起こすことはなく、パーキンソン病の病態は呈さない。

3) TH活性の経年的変化

一般に瀬川病では黒質線条体終末部TH活性低下がドーパミン低下の主因となる。この活性に進行性低下は示さないが、幼児期早期に高活性を示し、年齢とともに指数関数的に低下、思春期以後、定常状態となる。この経年的変化に伴い、臨床症状は年齢依存性に増悪するが、20歳代後半には固定する。

5. 診断と鑑別診断

1) 診 断

神経症状に基づく臨床診断が重要で、姿勢ジストニア型と動作ジストニア型の2型に分けられる¹¹⁾。

a. 姿勢ジストニア型

多くは6歳頃、一側下肢内反尖足で発症、15歳頃までに全肢に広がり、20歳頃まで筋強剛が進行するが、その後、進行は緩やかになり、30歳以後は定常状態となる。10歳頃から姿勢振戦が認められる。

b. 動作ジストニア型

姿勢ジストニア型の症状に加え、8歳以後、上肢のジストニア運動、頸部後屈、眼球回転発作(oculogyric crisis: OGC)が発現、思春期以後、主に成人年齢で斜頸、書痙を併発する。この病型には運動誘発性ジストニア、むずむず足症候群を呈する症例もある。更に、成人年齢で斜頸、書痙、または、パーキンソン病様症状で発症する症例がある。しかし、これは真性のパーキンソン病とは異なり、大脳基底核ガンマアミノ酪酸(γ (gamma)-aminobutyric acid: GABA)系出力系の活性低下に起因する高活性型病態を有する。更に、これらの症例には既に発達過程の終わった線条体へ投射するニューロン終末部ドーパミン低下に起因する全身性ジストニア姿勢はみられない。

2) 鑑別診断

下記の手順で診断を進める。

a. 臨床診断

(1) 発症年齢は10歳未満で男女比は1:4で女兒に多く、夕刻に症状が悪化する日内変動があり、症状は一侧の下肢から始まり同側の上肢に広がり対側の下肢そして上肢というようなN字型の進行性のジストニアが特徴である。

(2) L-ドーパを投与しジストニアの改善があればDRDと診断し生化学的診断を行う。L-ドーパで著効を示さない症例でも遺伝子異常が見つかることもあるため、臨床症状が続く場合には遺伝子解析も考慮する。

b. 生化学的診断

臨床症状の発現から数カ月から数年遅れて生化学的異常が出現することがあるため症状が続いているにもかかわらず、生化学的な異常が見つからない場合は一定の期間をおいて再検査することが重要である。

(1) 髄液ホモバニリン酸(homovanilic acid: HVA)・5-ヒドロキシインドール酢酸(5-hydroxy indole acetic acid: 5-HIAA)分析を行い、低値であればプテリジン分析を行う。

(2) 髄液プテリジン分析を行い、ネオプテリンとピオプテリンの両方が低値の場合、*GCHI*の遺伝子解析を行う。

c. 遺伝子解析

瀬川病と臨床診断された患者の約2割程度で*GCHI*の遺伝子異常が見つかっていない。

(1) ダイレクトシーケンス法：*GCHI*の点変異、小さな欠失や挿入はこの方法で検出することができる。エクソンだけでなくエクソンを挟むイントロン領域の変異も重要である。

(2) MLPA(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)法：ダイレクトシーケンス法で発見できない大きな欠失の検出に有効である。ダイレクトシーケンス法で異常が見つからなかった症例でも臨床的にあるいは生化学的に瀬川病が疑われる場合は、この方法で遺伝子解析を行うと異常を検出できることがある。

6. 治療と予後

L-ドーパが著効を呈し、その効果は副作用なく持続する。しかし、動作ジストニア型では主病変が視床下核のD1受容体の異常にあるため、D2間接路に作用することにより、L-ドーパで十分な効果が得られない例がある。理論的にはD1作動薬が適剤となる。また、セロトニン欠乏を伴う症例には、早期からの5-ヒドロキシトリプトファン(5-hydroxy tryptophan: 5-HTP)の投与が望まれる。予後は一般に良好である。

おわりに

瀬川病は*GCHI*の異常に基づくBH₄代謝異常症と考えられるが、*GCHI*のヘテロの異常のため高Phe血症を伴わない。したがってBH₄欠損症のように新生児マス・スクリーニングで発見できず、神経症状を発症してから発見され、診断・治療が行われているのが現状である。このため原因不明の中枢神経疾患やジストニアなど(特にL-ドーパで治療されている症例)については髄液中プテリジン分析が重要と考えられる。髄液と血液のプテリジン分析を行い、ネオプテリンとピオプテリンの両方が低値の場合には瀬川病を疑い*GCHI*遺伝子解析を行うことが勧められる。

■ 文 献

- 1) Shintaku H: Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 3(2): 123-131, 2002.
- 2) 新宅治夫: バイオプテリンと小児神経疾患. *脳と発達* 41(1): 5-10, 2009.
- 3) 瀬川昌也: L-DOPAが著効を呈した小児基底核疾患—著明な日内変動を伴った遺伝性進行性基底核疾患—. *診療* 24: 667-672, 1971.
- 4) Nygaard TG, et al: Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 50: 377-384, 1988.
- 5) Calne DB: Dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 35(4): 381-382, 1994.
- 6) 藤田 繁, 新宅治夫: 著明な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア(HPD: 瀬川病)の病因とプテリジン代謝. *市立釧路医誌* 2(1): 64-67, 1990.
- 7) Ichinose H, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 8: 236-242, 1994.
- 8) 新宅治夫: 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告. 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 平成21年度総括・分担研究報告書, p1-83, 2010.
- 9) 瀬川昌也: 著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニー(瀬川病). 別冊日本臨牀 神経症候群II, p144-147, 日本臨牀社, 1999.
- 10) Fujioka H, et al: Plasma phenylalanine level in dopa-responsive dystonia. *Mov Disord* 24: 2289-2290, 2009.
- 11) 瀬川昌也: 新生児期発症の神経伝達物質疾患. *脳と発達* 43: 352-358, 2011.

II アミノ酸代謝異常

カテコールアミン, セロトニン代謝異常

セピアプテリン還元酵素欠損症

Sepiapterin reductase deficiency

Key words : セピアプテリン, セピアプテリン還元酵素, テトラヒドロ
 ビオプテリン(BH₄), 神経伝達物質

濱崎 考史
 新宅 治夫

はじめに

セピアプテリン還元酵素(SR, EC 1.1.1.153)欠損症(OMIM*182125)は2001年 Bonafé ら¹⁾により, 髄液中の5ヒドロキシ酢酸(5HIAA)とホモバニリン酸(HVA)の低値, ビオプテリンとジヒドロビオプテリンの高値を示す小児期発症の進行性精神運動発達遅滞として初めて報告された。この3例は神経症状で発見され, 赤血球SR活性は正常であったが, 培養皮膚線維芽細胞のSR活性が低下していたと報告されている。この症例は当初赤血球でSR活性が測定されていたが正常であったため見逃されていた。後に偶然患児の皮膚線維芽細胞でSR活性が測定されたときに異常が発見された。この酵素の欠損症は高フェニルアラニン(Phe)血症を伴わないため, 新生児マス・スクリーニングでは発見できなかった。2005年, Neville ら²⁾によるマルタ島の家系7症例の検索から病像が明らかにされた。

1. 概念・定義

SR欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロビオプテリン(tetrahydrobiopterin: BH₄)の生合成にかかわるSRをコードする遺伝子の異常により, BH₄の欠乏をきたす遺伝性の先天代謝異常症である³⁾。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH₄が合成されるため, 高Phe血症はきたさないが, 脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く, 必要なBH₄は合成されないため, カテコールアミンおよびセロ

トニンの合成障害が引き起こされる。その結果, BH₄欠損症と同様の中枢神経症状を発症するが, 高Phe血症をきたさないため新生児マス・スクリーニングでは発見できず, 診断と治療が遅れることが問題となる⁴⁾。

2. 疫学

主に地中海周辺で患者の報告が多く, 地中海地域に患者血統が存在する可能性が示唆されている。我が国での報告例はまだなく, 2009年度に施行した本研究班による全国調査でも患者は見いだされなかった。遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈する⁵⁾。

3. 病因・病態

SRはNADPH⁺の存在下に6ピルボイルテトラヒドロプテリン(PTP)からBH₄を合成する(図1)^{6,7)}。ヒトSRは, 261個のアミノ酸より構成され, 推定分子量は約56kDaの均一なサブユニットの二量体構造をとる。ヒトのSR遺伝子(*SPR*)は, 2番染色体(2p14-p12)に位置し, 3つのエクソンより構成されるが, 現在報告されている3例の遺伝子変異はすべてエクソン2に位置している⁸⁾(図2)。

培養皮膚線維芽細胞の分析により, SR活性の低下が明らかにされ, 2p14-p12に位置するSR遺伝子(*SPR*)異常が病因として解明された。しかし, BH₄生合成系酵素の異常にもかかわらず高Phe血症をきたさない病態については不明な点もある。Bonafé ら¹⁾は, ヒトの肝臓ではSR

Takashi Hamazaki, Haruo Shintaku: Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine
 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学分野

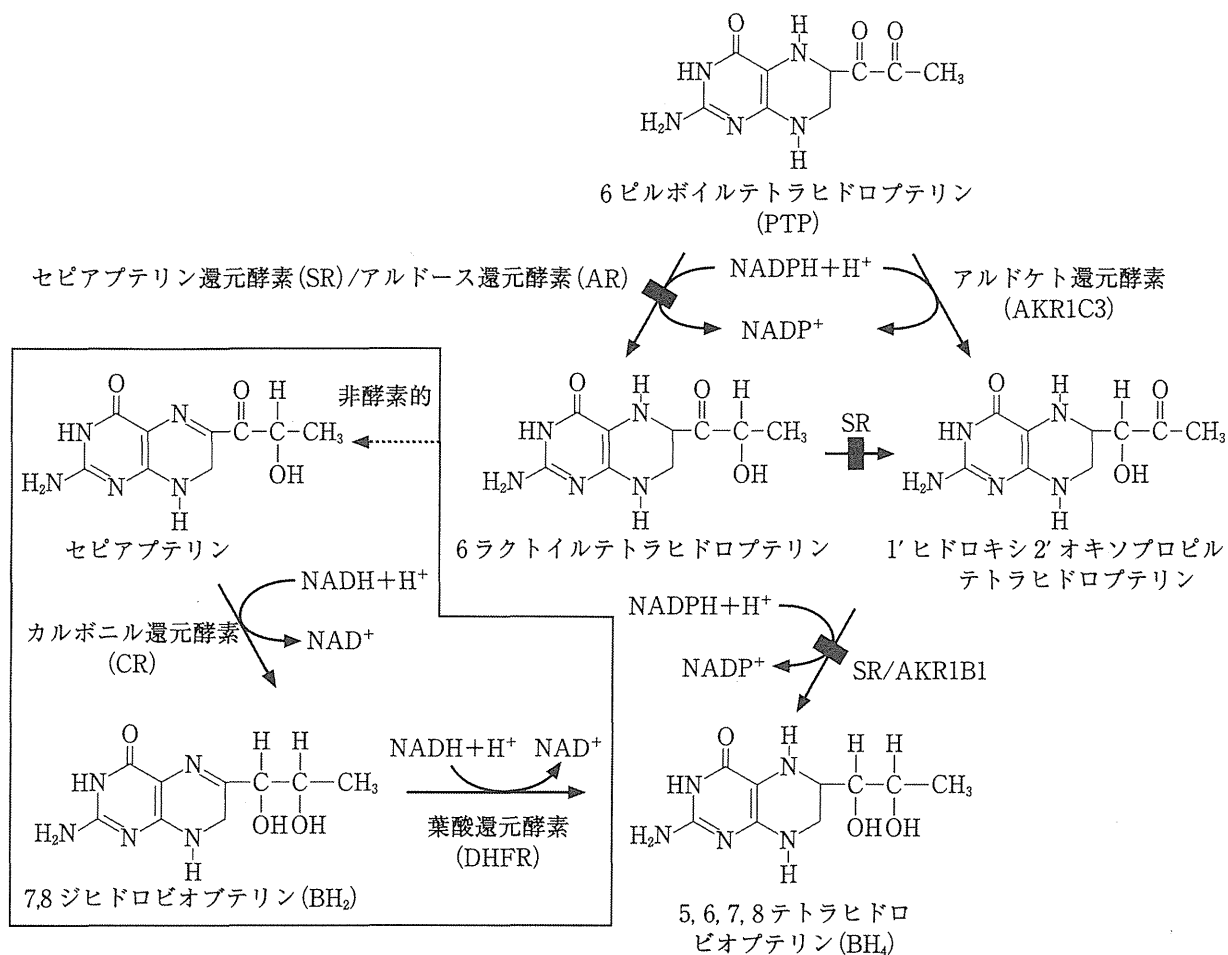


図1 テトラヒドロピオプテリン(BH₄)生合成経路とSR欠損症における障害部位

■：酵素の欠損部位，□：線で囲った部分はSR欠損症におけるBH₄合成の迂回路。脳ではDHFR活性は極めて低くこの迂回路はほとんど働いていないと考えられる。

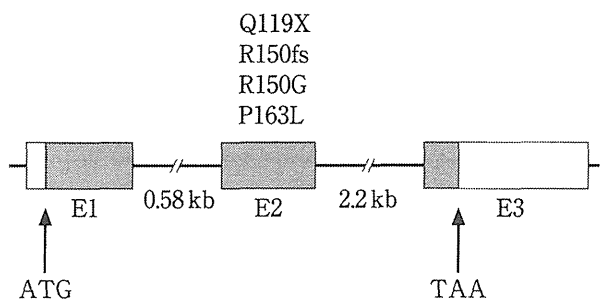


図2 SR欠損症の遺伝子(SPR)の異常
最初の3例の変異はいずれもエクソン2に位置していた。

が欠損していてもアルドース還元酵素(AR)がPTPを6ラクティルテトラヒドロプテリン(LTP)に還元し、このLTPは非酵素的にセピアプテリンとなり、カルボニル還元酵素(CR)が7,8ジヒドロピオプテリン(BH₂)に還元し、こ

れを葉酸還元酵素(DHFR)がBH₄に還元するとしている(図1, 左の囲み部分)。しかし脳ではDHFR活性が低いためBH₄を合成できず神経伝達物質の欠乏をきたすと説明している。しかし、Iinoら⁹⁾はヒトの肝臓ではアルドケト還元酵素(AKR1C3)がPTPを1'ヒドロキシ2'オキソプロピルテトラヒドロプテリンに還元しこれを更にもう一つのアルドケト還元酵素(AKR1B1)がBH₄に還元するため、SRが欠損していても高Phe血症にはならないとしている。

4. 臨床症状

Nevilleら²⁾の報告では全例で乳児期からの運動発達遅滞と言語発達遅滞を含む認知機能発達遅滞を示した。そのうち6例では日内変動を伴う運動障害や早期からの眼球回転発作を示し、

5例には初期に低緊張を伴うジストニア, 2例にパーキンソン様の振戦が認められた。乳児期には全例が躯幹の筋緊張低下を示した。乳児期後半から幼児期には舞踏運動や球麻痺症状を認めた症例もあった。睡眠により一部の運動障害の改善がみられ, 眼球回転発作の消失をみた症例もあった。また, 運動症状からは瀬川病 *action type* と類似の病変, すなわち視床下核へ入力する黒質線条体終末部のドパミン(DA)欠失が予想される。

5. 診 断

診断は髄液 HVA, 5HIAA の低下とバイオプテリンとセピアプテリンの上昇でなされる。また髄液中バイオプテリンは上昇しているが活性型の BH₄ は低下している^{1,4)}。確定診断は *SPR* 遺伝子解析による。

6. 治 療 法

SR欠損ではDAとともにセロトニンの低下が示唆されるため, 治療には神経伝達物質の前駆物質である L-ドーパと 5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の補充療法が必要である¹⁰⁾。BH₄ は血液脳関門を通らないため BH₄ の投与は中枢神経症状には無効である。運動症状には脱炭酸酵素阻害剤を含む L-ドーパが著効を呈し, 球症状, 眼症状, 振戦は完全に消失する。全例で歩行は可能となるが, 歩行パターンは改善し

ない。これは, ロコモーションの障害の存在を示す。しかし, 振戦, ジストニアは軽度であるが残り, また症例によっては振戦が出現したり, 治療前に振戦をみた症例では L-ドーパ投与後に書痙を示した例がある²⁾。

これらの薬物はいずれも 1日 3-4 分割して内服させるが, 投与量・投与時刻は症例により様々で, 臨床症状, 血中 Phe 濃度, 体液中カテコールアミン, セロトニンおよびそれらの代謝産物の濃度により適宜変更する必要がある(治療の詳細は別稿 'BH₄代謝障害' を参照)。

7. 予 後

早期に発見し治療を行えば予後は良好と考えられるが, 実際には治療の時期により予後は様々である。

おわりに

SR欠損症は高 Phe 血症を伴わないため, 他の BH₄ 欠損症のように新生児マス・スクリーニングではこれまで発見されてこなかった。このため小児神経疾患の中で乳幼児期に発症する原因不明の中枢神経疾患やジストニアなど(特に L-ドーパで治療されている症例)については血中アミノ酸分析で血中 Phe 値が正常でも髄液中の HVA や 5HIAA だけでなく髄液中プテリジン分析を行い, 瀬川病や SR 欠損症を鑑別する必要がある⁴⁾。

文 献

- 1) Bonafé L, et al: Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet* 69: 269-277, 2001.
- 2) Neville BG, et al: Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain* 128(Pt 10): 2291-2296, 2005.
- 3) 新宅治夫: BH₄ 欠乏症の分子遺伝学. *日マス・スクリーニング会誌* 14: 9-16, 2004.
- 4) 新宅治夫: バイオプテリンと小児神経疾患. *脳と発達* 41(1): 5-10, 2009.
- 5) 新宅治夫: 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告. 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 21 年度総括・分担研究報告書(研究代表者: 新宅治夫), p1-83, 2010.
- 6) Shintaku H: Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 3: 123-131, 2002.
- 7) 藤本健吾ほか: テトラヒドロバイオプテリン生合成に関する新たな疑問. *ビタミン* 81: 389-391, 2007.
- 8) Thöny B, et al: Human GTP-cyclohydrolase I gene and sepiapterin reductase gene map to

- region 14q21-q22 and 2p14-p12, respectively, by in situ hybridization. *Genomics* **26**(1): 168-170, 1995.
- 9) Iino T, et al: Tetrahydrobiopterin is synthesized from 6-pyruvoyl-tetrahydropterin by the human aldo-keto reductase AKR1 family members. *Arch Biochem Biophys* **416**: 180-187, 2003.
 - 10) Dill P, et al: Child neurology: paroxysmal stiffening, upward gaze, and hypotonia: hallmarks of sepiapterin reductase deficiency. *Neurology* **78**: e29-32, 2012.

II アミノ酸代謝異常

β -アミノ酸, γ -アミノ酸代謝異常 γ -アミノ酪酸代謝異常 コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH) 欠損症

Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency

Key words : γ -アミノ酪酸, γ -ヒドロキシ酪酸尿症, コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素, SSADH 欠損症, 神経伝達物質病

瀬戸俊之
新宅治夫

II

アミノ酸代謝異常

はじめに

コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(succinic semialdehyde dehydrogenase: SSADH)欠損症は脳内の重要な神経伝達物質である γ -アミノ酪酸(γ -amino butyric acid: GABA)の先天代謝異常症の一つで, GABAに関連する3つの代謝異常症の中で最も多く報告されている。日本では2001年に最初の患者が発見され論文として発表された¹⁾が, それ以後まだ数例しか報告されていない。非特異的な神経症状が多いため, 実際には正確な診断を受けていない症例も存在する可能性がある。厚生労働省は難病対策として難治性疾患克服研究事業で行った小児神経伝達物質病研究班の成果を難治性疾患研究班情報(研究奨励分野)として難病情報センターを通じてホームページ[<http://www.nanbyou.or.jp/entry/642>]上に公開している。

1. 概念・定義

GABAの先天代謝異常症の一つで, 精神運動発達遅滞を伴うまれな遺伝性疾患である。SSADHの欠損で γ -ヒドロキシ酪酸(4-hydroxybutyric acid: GHB)尿症をきたす。このためGHB尿症と呼ばれることもある。1981年にJakobsらが世界で最初に報告した²⁾。

2. 疫学

2009年度に施行された厚生労働省難治性疾

患克服研究事業‘小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究班’(主任研究者:新宅治夫)による全国調査では患者として明らかになったのは4人であった³⁾。2011年では1人死亡し1人発見されたため患者総数は4家系の4人であった^{1,4-6)}。世界的にもまれな疾患であり, 論文報告は約70例, これまでに世界で診断された患者数は約400例程度である。

3. 病因・病態

6番染色体(6q23)に存在するSSADH酵素タンパクをコードする遺伝子(ALDH5A1)の異常^{6,7)}に起因する遺伝性疾患で, 常染色体劣性遺伝形式をとる。SSADHの先天性な欠損により, GABAの代謝産物であるSSAがコハク酸に変換されないため, SSAの濃度が上昇するが, SSAはGHBに代謝され尿中に排泄されるためGHB尿症を呈する(図1)。GHBは麻酔薬として開発された経緯があり, その作用はエタノールやケタミンとよく似ており, 大量に使用されるとめまい, 協調運動障害, 吐き気や嘔吐などの症状のほか, 発作や昏睡も生じ, 呼吸不全から死に至ることもある。しかしSSADH欠損症の病因におけるこの物質の役割は不明である。一方, 中枢神経系における代表的な抑制性の神経伝達物質GABAの増加がみられるにもかかわらず, てんかん発作が多くみられることに関しては, 動物モデルやPETによる研究などからGABA

Toshiyuki Seto, Haruo Shintaku: Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine
大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学分野

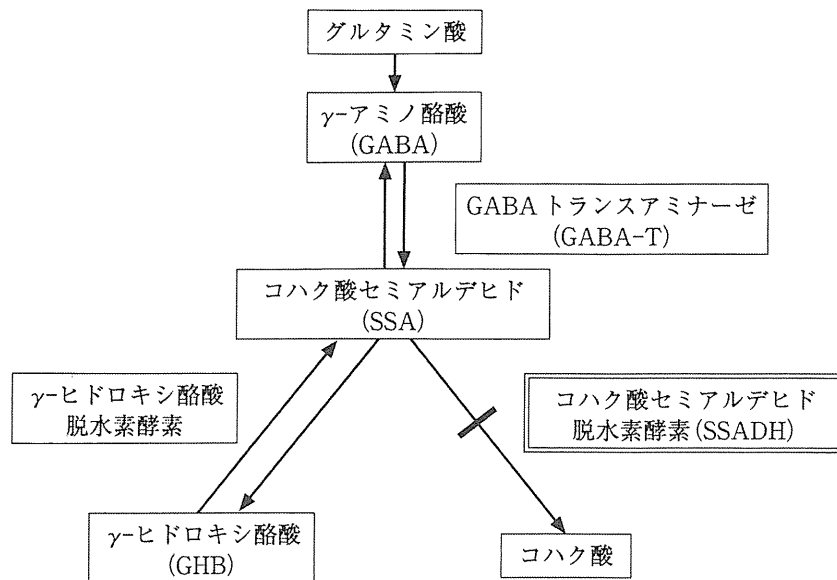


図1 SSADH欠損症におけるGABAの代謝

受容体の down regulation が起こっていることがかかわっているとの推測がされている⁹⁾。

4. 臨床像

臨床症状は、乳児期の早期から現れ、軽度から中等度の発達遅滞、精神遅滞、言語表出障害、著しい筋緊張低下、睡眠障害、不注意、多動、不安腿反射低下、非進行性小脳失調、痙攣と多彩である。通常は非進行性だが、まれに(10%)進行性の場合がある。運動失調は年齢とともに改善する場合がある。頭部MRIでは、典型的にはT2強調像で淡蒼球の対称性の高信号を認める^{9,10)}。眼球運動失行、舞踏病アテトーゼ、自閉症の特徴、攻撃行動などがある。海外の報告では発達遅滞、筋緊張低下は70-80%前後の患者、てんかん発作の合併は約半数にみられ、全身強直間代発作、欠伸発作、ミオクロニー発作や未分類のものが報告されている。不注意、多動、不安など行動の問題も半数前後の患者に認められる。

5. 診断と鑑別診断

症状は非特異的なものが多いが、上記の臨床像のような症状、所見がみられ、他の原因疾患が特定されていない場合には尿中有機酸分析を行い、GHBの上昇を確認することが重要であ

る^{11,12)}。GHBの上昇が確認された場合には培養リンパ芽球を用いたSSADH活性の測定を行い、その低下により診断する。

6. 治療と予後

治療は確立していないがいくつかの治療法が試みられている¹³⁾。タウリンの投与の有効性が動物モデルや症例報告で報告されているが、その作用機序ははっきりしていない。GABAトランスアミナーゼの阻害薬で抗痙攣薬のピガバトリン(vigabatrin: γ -vinyl-GABA)は、一部の患者で運動失調と精神状態をある程度改善することが報告されているが、本邦では未承認薬である。予後は様々で重症の場合には死に至ることもある。

おわりに

我が国で発見された5例のうち4例は重度の発達遅滞を呈しており、乳児期からのてんかん発作もみられた。発達遅滞が他の症例より比較的軽かった患者では多動など行動の異常がみられた。Gibsonらの報告¹⁴⁾に含まれる明らかな発達遅滞がみられない患者は日本ではみられておらず、SSADH欠損症の軽症例は見逃されている可能性があると考えられた。SSADH欠損症を特異的に診断できる臨床症状や画像所見はみ

られないことから、明らかな原因がみられない
発達遅滞、発達障害の小児において積極的に尿
中有機酸分析を行うことで、潜在する SSADH
欠損症の患者の診断が更に進む可能性が考えら

れる。現在有効な治療法は確立されていないが、
早期診断される患者が増え、乳児期早期からの
特異的治療法が確立することで、SSADH 欠損
症の予後が改善していくことが望まれる。

■ 文 献

- 1) Ishiguro Y, et al: The first case of 4-hydroxybutyric aciduria in Japan. *Brain Dev* 23: 128-130, 2001.
- 2) Jakobs C, et al: Urinary excretion of gamma-hydroxybutyric acid in a patient with neurological abnormalities. The probability of a new inborn error of metabolism. *Clin Chim Acta* 111: 169-178, 1981.
- 3) 新宅治夫: 小児神経伝達物質病の診断基準の作成と患者数の実態調査に関する研究報告. 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 21 年度総括・分担研究報告書, p1-83, 2010.
- 4) 伊藤 晃ほか: 日本人 4 ヒドロキシ酪酸尿症兄弟例のコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素 (SSADH) 異常. *日小児会誌* 109: 233, 2005.
- 5) 巨田元礼ほか: コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素欠損症の 1 例. *脳と発達* 42: S359, 2010.
- 6) Aoshima T, et al: Mutation analysis in a patient with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: a compound heterozygote with 103-121del and 1460T>A of the ALDH5A1 gene. *Hum Hered* 53: 42-44, 2002.
- 7) Akaboshi S, et al: Mutational spectrum of the succinate semialdehyde dehydrogenase (ALDH5A1) gene and functional analysis of 27 novel disease-causing mutations in patients with SSADH deficiency. *Hum Mutat* 22: 442-450, 2003.
- 8) Reis J, et al: GABAB-ergic motor cortex dysfunction in SSADH deficiency. *Neurology* 79: 47-54, 2012.
- 9) Yamakawa Y, et al: A boy with a severe phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 34: 107-112, 2012.
- 10) 夏目 淳: SSADH 欠損症の臨床. 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 22-23 年度総合研究報告書, p38-39, 2012.
- 11) Shinka T, et al: Rapid and sensitive detection of urinary 4-hydroxybutyric acid and its related compounds by gas chromatography-mass spectrometry in a patient with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Chromatogr B* 776: 57-63, 2002.
- 12) Kimura M, et al: A sensitive method for 4-hydroxybutyric acid in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 792: 141-144, 2003.
- 13) Vogel KR, et al: Thirty years beyond discovery-Clinical trials in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism. *J Inherit Metab Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
- 14) Gibson KM, et al: The clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria): case reports of 23 new patients. *Pediatrics* 99: 567-574, 1997.

フェニルケトン尿症

Phenylketonuria

新宅治夫* *Shintaku Haruo*

定義・概念：フェニルケトン尿症(PKU)はL-フェニルアラニン(Phe)をL-チロシン(Tyr)に変換する、フェニルアラニン水酸化酵素(PAH)の異常に基づく先天代謝異常症で、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性疾患である(図1)。PAHの補酵素であるテトラヒドロピオプテリン(BH₄)の代謝異常と異なり、PAH単独の異常で高フェニルアラニン血症(HPA)をきたすため、治療は血液中Phe値のコントロールが主体となる。また、PKUの一部にBH₄の投与で血中Phe値の低下するBH₄反応性PKU(BH₄反応性HPA、BH₄反応性PAH欠損症とよばれている)が発見され、この患者の治療には従来の食事治療に代わって薬物療法(BH₄の内服)が行われるようになった。

HPAは、普通食を摂取した場合に持続的に血漿中Phe値が0.12mM(2mg/dL)を超える状態をいうが、PAHの異常は診断時の血中Phe値により古典的PKU尿症(20mg/dL以上)、軽症PKU(10mg/dL以上20mg/dL未満)、軽症HPA(10mg/dL未満)に分類されている。最近報告されている、BH₄投与により血中Phe値は低下するがBH₄代謝に異常のないPAH欠損症は、本稿ではBH₄反応性PKUと略す。PKU患者が十分なコントロールをしないままに妊娠すると、死産や流産あるいは小頭症や心奇形の子どもが生まれることを母性PKUという。

病態生理：Pheは必須アミノ酸の1つで、体液中のPhe濃度は体外から摂取するPhe量に依存している。この食事からのPheは、蛋白合成に用いられる以外は、主にPhe水酸化反応により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、アミノ酸転移によりフェニルピルビン酸へ、また脱炭酸反応によりフェニルチラミンに転化する。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、臨床症状を引き起こすと考えられている。

PAH遺伝子は12番染色体の長腕12q22-q24.1に位置し13のエクソンをもつ100kbの遺伝子で、この遺伝子の異常は、酵素蛋白に翻訳されずPAHができてこ

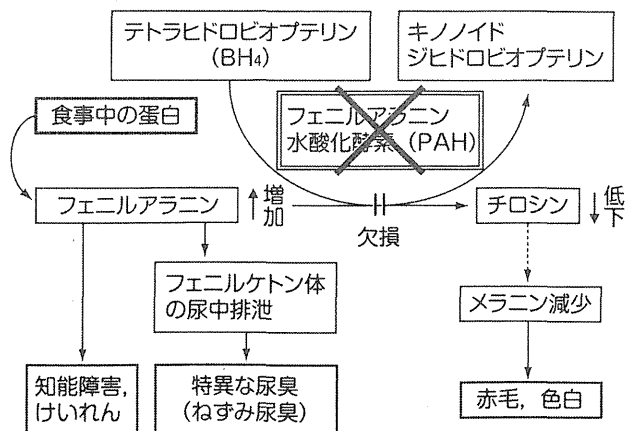


図1 フェニルケトン尿症(PKU)における代謝

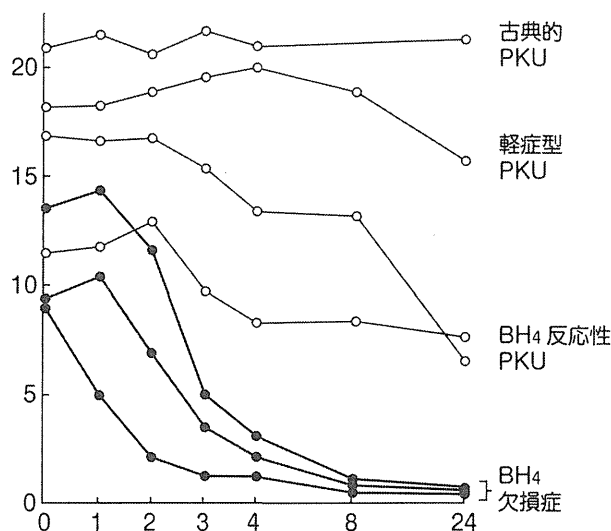


図2 BH₄・1回負荷試験における血中Phe値の変化

ないものから、合成されたPAHが異常蛋白のために早期に分解されてしまう寿命の短いもの、また立体構造に異常をきたしサブユニットの重合に異常をきたしたり、基質のKm値が上昇したり、補酵素のKm値が上昇しアロステリック効果の障害により、活性低下をきたすものまでさまざまなPAH蛋白の異常を通じて酵素活性の低下を引き起こすことが考えられる。BH₄反応性PKUではこれらの異常にBH₄が作用しPAH活性を改善することで、血中Phe値が低下すると考えられている(図2)。

母性PKUは母体の血中Phe値が高いと胎児がPKUでなくてもHPAとなり、器官形成に異常をきたし、小頭症や心奇形が発生すると考えられている。

臨床症状・経過・予後：PKUでは血中Phe値の高値が持続し脳の髄鞘形成の異常や脳波異常、発達遅延などの

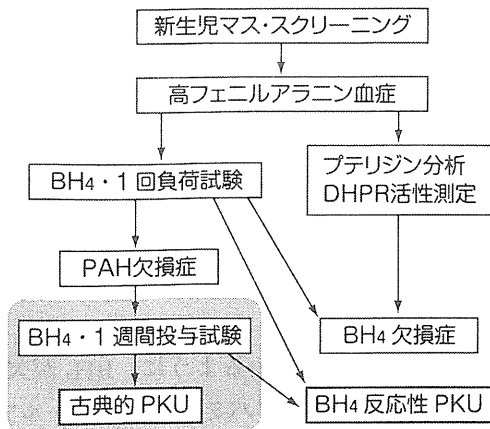


図3 新生児マス・スクリーニングにおける高フェニルアラニン血症の鑑別診断

神経症状を発症することになる。増加した Phe はネズミ尿臭のあるフェニルケトン体として尿に排泄される。また Tyr の欠乏は赤毛や色白などの色素欠乏症を引き起こすが、治療ミルクで Tyr が補充されるとこれらの症状は改善する (図 1)。新生児マス・スクリーニングが開始され、生後早期から血中 Phe 値をコントロールすることで知能障害を予防することができ、予後は良好である。

診断基準：PKU の診断は、治療前の血中 Phe 値と BH₄ 欠損症の鑑別診断により行われる。新生児マス・スクリーニングで発見される高 Phe 血症の全例に BH₄ 欠損症の鑑別診断のため、体液中プテリジン分析と乾燥濾紙血ジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) 活性の測定を行う (図 3)。BH₄・1 回負荷試験は BH₄ 欠損症の診断に必須の検査ではないが、ほとんどの BH₄ 欠損症と一部の BH₄ 反応性 PKU の診断に有効である。血中 Phe 値が負荷後正常値になれば BH₄ 欠損症、20% 以上低下すれば BH₄ 反応性 PKU と考えられる (図 2)。しかし BH₄ 反応性 PKU の診断は、BH₄・1 週間投与試験で行い、負荷前値の 30% 以上低下することが必要である (図 3)。

表 PKU 治療指針における血中 Phe 値の維持範囲

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

治療方針：PKU の治療は、Phe を制限し体内の Phe とその代謝産物の蓄積を改善することにある。しかし、Phe は必須アミノ酸のため、血中 Phe 値が 0.12 mM (2 mg/dL) 以下にならないよう成長期の乳幼児ではとくに注意が必要である。さらに PKU では Tyr も必須アミノ酸と同様の意味をもつため、その補給には十分な注意が必要である。新 Phe 除去ミルクと母乳または普通ミルクとを適当な割合で投与することが必要である。治療の開始時期は予後を大きく左右するため、新生児期に診断しできるだけ早期に治療を開始することが望ましい。また血清 Phe 値と IQ の間には負の相関があり、PKU の勧告治療指針 (表) に基づいた血中 Phe 値のコントロールが重要である。4 歳までは血中 Phe 値が 4 mg/dL 未満の場合治療を必要としないが、乳児期後半に離乳食の開始に伴って血中 Phe 値が上昇し 4 mg/dL を超えて Phe 制限食が必要になることもあるため、1 歳ごろまでは毎月血中 Phe 値を測定し注意深い経過観察が必要である。

BH₄ 反応性 PKU では BH₄ を 1 日 20 mg/kg (分 2) を上限とし、臨床症状などの観察を行いながら血中 Phe 値に応じて投与量を決める。1 日 20 mg/kg の BH₄ 投与によっても治療目標とする血中 Phe 値に到達しない場合は、Phe 制限食を併用する。

Key Words: フェニルケトン尿症, PKU, フェニルアラニン水酸化酵素, BH₄ 反応性 PKU, ビオプテリン

*大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学
〔〒 545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3〕
TEL 06-6645-3816 · FAX 06-6636-8737
E-mail: shintakuh@med.osaka-cu.ac.jp

* * *

Original article

Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan

Haruo Shintaku^{a,*}, Misao Ohwada^b

^a Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

^b Department of Pediatric Nutrition, Graduate School of Kagawa Nutrition University, Sakado, Japan

Received 9 January 2012; received in revised form 14 June 2012; accepted 26 June 2012

Abstract

Tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiency is a rare, congenital and lethal condition resulting in phenylalanine build-up that can lead to mental retardation and developmental defects, unless properly treated. About 1 million newborn infants in Japan undergo neonatal PKU screening every year, of which about 1 in 2 million are diagnosed with the condition. In this post-marketing surveillance study, 19 patients with BH₄ deficiency in whom BH₄ supplementation with sapropterin dihydrochloride (Biopten[®]) (hereafter referred to as ‘BH₄ therapy’) was initiated before the age of 4 years, were followed up for ≤28 years. Patients who screened positive for BH₄ deficiency were treated with supplemental BH₄ plus L-dopa and 5-hydroxytryptophan. Data on the patients’ clinical courses were collected once yearly at 10 medical centers in Japan. Seventeen patients were diagnosed with 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase deficiency and two with dihydropteridine reductase deficiency at an average age of 3.6 months; the mean age at end of follow-up was 14.6 years. Average duration of BH₄ therapy (mean dose, 5 mg/kg per day) was 13.2 years. Serum phenylalanine was reduced from more than 10 mg/dL at the start of drug administration to less than 2 mg/dL at end of follow-up. No abnormalities in height or weight were observed in any patients, except for one female patient with familial obesity. No unwarranted side effects were reported throughout the long-term course of treatment, even during pregnancy. BH₄ therapy can effectively maintain serum phenylalanine levels within the normal range in patients with BH₄ deficiency, and demonstrated excellent long-term safety, with no side effects. © 2012 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Tetrahydrobiopterin deficiency; Biopten; Sapropterin; Hyperphenylalaninemia; PKU

1. Introduction

Phenylketonuria (PKU) and hyperphenylalaninemia (HPA) in infants are markers indicative of a congenital deficiency of tetrahydrobiopterin (BH₄), an essential cofactor in the enzymatic biosynthesis of nitric oxide and several neurotransmitters. High levels of phenylalanine in the brain due to untreated BH₄ deficiency are severely neurotoxic, and can lead to mental retardation

and developmental defects [1,2]. About 1 million newborn infants in Japan undergo neonatal mass screening for PKU every year, since the program was started in 1977. The incidence of HPA in Japan is about 1 in 80,000, lower than in Europe [1,2]. However, BH₄ deficiency occurs in about 1 in 2 million Japanese people, in line with the global average frequency [3]. Thirty-two patients with BH₄ deficiency in Japan are currently being treated with sapropterin hydrochloride, an active form of BH₄ (R-BH₄), which was developed in Japan in 1981 (hereafter referred to as ‘BH₄ therapy’).

Sapropterin dihydrochloride granules 2.5%; Biopten[®] (Daiichi Sankyo, Japan) was approved in Japan 1992 to decrease serum phenylalanine values in HPA (atypical HPA) due to dihydrobiopterin synthase (DHBS) deficiency

* Corresponding author. Address: Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545 8585, Japan. Tel.: +81 6 6645 3816; fax: +81 6 6636 8737.

E-mail address: shintaku@med.osaka-cu.ac.jp (H. Shintaku).