

研究課題：「ビオプテリン代謝異常症の診療ガイドラインと総合的な対策に関する研究」

新宅 治夫 大阪市立大学大学院教授

研究要旨

ビオプテリン代謝異常症には、高フェニルアラニン血症（高 Phe 血症）を伴うテトラヒドロビオプテリン（BH4）欠損症と、高 Phe 血症を伴わないセピアプテリン還元酵素（SR）欠損症と瀬川病がある。ビオプテリン代謝異常症の治療には神経伝達物質の補充療法が不可欠であるが、BH4 欠損症では神経伝達物質の補充療法以外に高 Phe 血症の治療も同時に行う必要がある。高 Phe 血症の治療は、BH4 欠損症でも欠損酵素により異なるため、BH4 欠損症の治療ガイドラインを作成した。GTP シクロヒドロラーゼ I（GTPCH）欠損症、6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素（PTPS）欠損症、プテリン-4-カルビノールアミン脱水酵素（PCD）欠損症では BH4 投与により血中フェニルアラニン値（血中 Phe 値）のコントロールができるが、ジヒドロプテリジン還元酵素（DHPR）欠損症では BH4 投与だけでは血中 Phe 値のコントロールが十分でない場合はフェニルアラニン制限食を併用する。神経伝達物質の補充療法は、BH4 欠損症と SR 欠損症と重症の瀬川病（動作型）ではカテコールアミンとセロトニンの両方の神経伝達物質の補充が必要であるが、一般的な瀬川病（姿勢型）では主にカテコールアミンの補充療法を行う。カテコールアミンの補充には L-DOPA とカルビドーパの合剤を用いる。セロトニンの補充には 5-ヒドロキシトリプトファン（5HTP）を用いるが、薬価収載されていないため試薬もしくはサプリメントを使用する。この他、DHPR 欠損症では葉酸欠乏をきたすことが多く、この場合は葉酸の投与も必要となる。これらの治療は新生児期から開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。

A．研究目的

ビオプテリン代謝異常症診療ガイドラインと総合的な対策について研究するために、平成 24 年度はビオプテリン代謝異常症の診断ガイドラインを作成し、平成 25 年度は治療ガイドラインと総合的な対策について研究した。

B．研究方法

BH4 欠損症の診断ガイドラインを作成し、平成 24～25 年度に全国の新生児マス・スクリーニングで発見された高フェニルアラニン血症（高 Phe 血症）45 人について BH4 欠損症の鑑別診断を行った。また高 Phe 血症を伴わないビオプテリン代謝異常症である瀬川病とセピアプテリン還元酵素（SR）欠損症についても診断基準を作成し、重症心身症施設で診断不明の症例について診断基準に基づ

くスクリーニング検査を行い、小児神経伝達物質病の鑑別診断を行った。

BH4 欠損症の治療ガイドラインの作成のために、1982 年から 2008 年に新生児マス・スクリーニングで発見され 4 歳までに治療を開始された PTPS 欠損症 17 人と、DHPR 欠損症患者 2 人についてビオプテン®投与治療における全例調査データを基に、治療法と治療効果ならびに副作用について分析を行った。

C．研究結果

ビオプテリン代謝異常症（BH4 欠損症）の診断基準を作成し（図 1）、新生児マス・スクリーニングで発見された高 Phe 血症患者 45 人について鑑別診断を行い、2 人の BH4 欠損症を診断した。内訳は、平成 24 年度は高 Phe 血症 23 人中（HPA11 人、PKU7 人、BH4 反応性 PAH 欠損症 4 人）、BH4 欠損症 1 人であった。平成 25 年度は、22 人中

(HPA19人、PKU8人、BH4反応性PAH欠損症4人) BH4欠損症1人であった。これら2人のBH4欠損症はいずれもPTPS欠損症であった。また平成24年度にセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症を1人診断した。

BH4欠損症の治療で、高Phe血症の治療はPTPS欠損症17人全員がBH4投与により血中フェニルアラニン値(血中Phe値)のコントロールができた。しかしDHPR欠損症の1人はBH4投与だけでは血中Phe値のコントロールが十分でなくフェニルアラニン制限食を併用した。神経伝達物質の補充療法は、BH4欠損症19人全員がL-DOPAと5-HTPの併用療法を行っていた。これらの治療は新生児期から開始され、成人期に移行しても継続され、特に副作用も無く発育発達も良好であった。

D. 考察

ビオプテリン代謝異常症の診断ガイドラインを作成し、平成24-25年度の2年間で2人のBH4欠損症患者を発見し診断した。また平成24年度には高Phe血症を伴わないため新生児マス・スクリーニングで発見できなかったセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症を神経症状からスクリーニングし、診断ガイドラインにより本邦第1例を発見し診断した。ビオプテリン代謝異常症の治療ガイドラインでは、BH4欠損における高Phe血症の治療は、GTPCH欠損症、PTPS欠損症、PCD欠損症ではBH4投与により、DHPR欠損症ではBH4投与だけでは十分でない場合はフェニルアラニン制限食を併用する。神経伝達物質の補充療法は、BH4欠損症とSR欠損症と重症の瀬川病(動作型)ではカテコールアミンとセロトニンの両方の神経伝達物質の補充が必要であるが、一般的な瀬川病(姿勢型)では主にカテコールアミンの補充療法を行う。カテコールアミンの補充にはL-DOPAとカルビドopaの合剤を用いる。セロトニンの補充には5-ヒドロキシトリプトファン(5HTP)を用いるが、薬価収載されていないため試薬もしくはサプリメントを使用する。この他、DHPR欠損症

では葉酸欠乏をきたすことが多く、この場合は葉酸の投与も必要となる。

E. 結論

ビオプテリン代謝異常症は、早期に診断し治療開始し、成人期に移行しても生涯治療を続けることが必要である。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev.* 2013;35(5):406-10.
- 2) Sato H, Uematsu M, Endo W, Nakayama T, Kobayashi T, Hino-Fukuyo N, Sakamoto O, Shintaku H, Kure S. Early replacement therapy in a first Japanese case with autosomal recessive guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with a novel point mutation. *Brain Dev.* 2013 pii: S0387-7604(13)00150-2.
- 3) Shintaku H: Commentary on the mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East-Asian populations. *J Hum Genet.* 57(3): 159-160, 2012.
- 4) Shintaku H. [Pediatric neurotransmitter disease in Japan]. *No To Hattatsu.* 2012 ;44(5):361-7.
- 5) 村上てるみ, 西村敏, 舟塚真, 新宅治夫, 一瀬宏, 大澤眞木子:脳性麻痺と診断されていた瀬川病の女性例、東京女子医科大学雑誌83: E663-E665(2013)
- 6) 新宅治夫:高フェニルアラニン血症、遠藤文夫(編)、先天代謝異常症ハンドブック、中山書店、東京、22-23、2013
- 7) 新宅治夫:テトラヒドロビオプテリン(BH4)欠乏症、遠藤文夫(編)、先天代謝異常症ハンドブック、中山書店、東京、24-27、2013

- 8) 新宅治夫：瀬川病（GTPシクロヒドロラーゼI欠損症）遠藤文夫（編）先天代謝異常症ハンドブック、中山書店、東京、350-351、2013
- 9) 新宅治夫：テトラヒドロピオプテリン負荷試験【クローズアップ 負荷試験の実際2013】代謝機能検査、小児内科 45(5)：883-887(2013)
- 10) 原直子，澁谷郁彦，大矢崇志，永光信一郎，山下裕史朗，松石豊次郎，天本正乃，新宅治夫：GCH1 遺伝子のスプライシング変異を認めた瀬川病の女兒例、日児誌 117(1)：162(2013)
- 11) 新宅治夫：先天代謝異常マス・スクリーニング，平野慎也編、新生児の臨床検査・基準値ディクショナリー、メディカ出版、大阪、2012年9月20日、289-295
- 12) 新宅治夫：テトラヒドロピオプテリン(BH4)代謝障害、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp.154-158
- 13) 新宅治夫：グアノシン三リン酸シクロヒドロラーゼ I(GTPCH)欠損症、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp. 307-311
- 14) 濱崎考史、新宅治夫：セピアプテリン還元酵素欠損症、遠藤文夫編、別冊先天代謝異常症候群(第2版)上 アミノ酸代謝異常、日本臨床、大阪、2012年10月20日、pp. 312-315
- 15) 新宅治夫：フェニルケトン尿症、小児内科・小児外科編集委員会編、小児疾患の診断治療基準(第4版) 東京医学社、東京、pp.140-141、2012
- 16) 新宅治夫：小児神経伝達物質病、脳と発達、44(5)：361-367、2012
- 17) 新宅治夫：フェニルケトン尿症、BH4 反応性高 Phe 血症、BH4 欠損症、小児科、5(10)：1281-1287、2012
2. 学会発表
- 1) Shintaku H, Ohura T, Tetrahydrobiopterin (BH4) was safe and effective in patients less than 4 years old with bh4-responsive PAH deficiency in japan. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism in Barcelona. 2013.9.3-6.
- 2) Furujo M, Kinoshita M, Shintaku H, Kubo T : Clinical characteristics of epileptic seizures in a case of dihydropteridine reductase deficiency. 30th International Epilepsy Congress, Montreal, 2013.6.23-27
- 3) Shintaku H, Fujioka H, Hamasaki T, Hattori H, Segawa M: Pediatric neurotransmitter disease in Japan. 30th International Epilepsy Congress, Montreal, 2013.6.23-27
- 4) Shintaku H : Role of tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in PKU、Joint 12th ICNC and 11th AOCCN, Brisbane, Australia, May 27 – June 1, 2012
- 5) Shintaku H: Nationwide epidemiological study of pediatric neurotransmitter disease in japan. The 2nd International Congress on Neurology and Neuroepidemiology (NICE), Nice, France, Nov 8 – 10, 2012
- 6) 新宅治夫：神経障害をきたす先天性代謝異常症診断・治療の Update 高フェニルアラニン血症、脳と発達；44：Suppl：S132(2012.05)
- 7) 新宅治夫：新生児マス・スクリーニング、日本小児科医会会報；161：37-40(2012.04)
- 8) 佐藤寛記、他：新生児マス・スクリーニングをきっかけに診断された本邦初の GTPCH 欠損症の 1 例、第 115 回日本小児科学会（福岡）2012.4.19-21
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 無し。
2. 実用新案登録 無し。
3. その他 無し

