

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

研究課題：「ビオプテリン代謝異常症に関する研究および成人期の診療体制に関する調査研究」
分担研究者 新宅 治夫 大阪市立大学大学院教授

研究要旨

テトラヒドロビオプテリン（BH4）反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症（BPKU）の4歳未満のBH4治療の安全性と効果を調査し、またBH4欠損症の成人期以後の診療体制についても調査した。BPKU患児では、血清フェニルアラニン値は、治療を4歳前に開始したすべての患者で正常範囲内に維持されており、BH4の副反応も認められなかった。その結果、BPKUに対するBH4治療は4歳未満からの治療でも長期的に有効かつ安全な治療法であることを確認した。

一方BH4欠損症では、早期治療により正常に発達し成人期に達した患者ではその治療費が問題となる。これらのビオプテリン代謝異常症の成人期の診療体制を整備するため、BH4欠損症ではヤール分類でstage3、生活機能障害度2度以上の重症度を評価し、パーキンソン病関連疾患として難病指定を受けることができた。

A．研究目的

テトラヒドロビオプテリン（BH4）反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症（BPKU）は、BH4の経口投与により高フェニルアラニン血症の治療ができるため、食事治療の代わりにBH4の内服が認められているが、4歳未満の乳幼児の使用については報告がなくその安全性が十分に確認されていなかった。今回、4歳未満のBPKU患者におけるBH4治療の安全性と効果を調査する目的で、BH4内服治療を行っているBPKU患者の長期予後について調査しその安全性と効果について調査した。

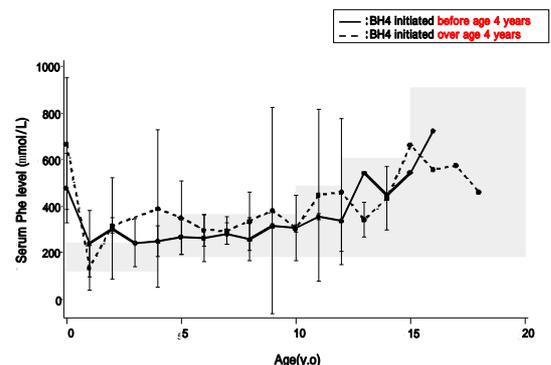
BH4欠損症については成人期の診療体制に関する調査研究を行った。

B．研究方法

BH4内服治療を行っている43人のBPKU患者について4歳未満から開始している21人の患者の長期予後について調査し、安全性と効果について4歳以後に開始した20人の患者と比較し検討した。また成人のBH4欠損症の20例について診療体制の調査を行った。

C．研究結果

4歳未満でBH4治療を開始した21人の中で、4年以上治療を継続している患者は6人であった。その6人の中で3人は10年以上治療を継続しており、3人の中で最長は16年間治療を継続していた。血清フェニルアラニン（Phe）値は、治療を4歳前に開始したすべての患者で正常範囲内に維持（図）されており、BH4の副反応も認められなかった。



図．BPKU患者のBH4治療の開始時期（4歳前：実線と4歳後：破線）における血清Phe値の経時変化（斜線部分は推奨維持範囲）

また BH4 欠損症で成人期に達している 20 人のなかで、2 人はパーキンソン病関連疾患として難病指定を受け、1 人は申請中であった。

D. 考察

これまで BPKU は 4 歳まで食事治療を行いそれ以後に BH4 治療が推奨されていた。今回 4 歳未満の血中 Phe 値を BH4 治療群と食事治療群にわけて比較検討した。4 歳未満の血中 Phe 値は、実線で示した BH4 治療群は、破線で示した食事治療群に比べて、患者の血中 Phe 値はより安定しておりコントロールは BH4 治療群が食事治療群より良好な経過が認められた (図)。

BH4 欠損症の大部分の患者は小児慢性特定疾患の認定期間が終了した後、健康保険で高額医療としての還付を受けていたが、パーキンソン病関連疾患として難病指定を受けることができるため、今後重症度評価を行うことで難病指定を受け生涯治療を継続することが望ましいと考えられる。

E. 結論

この研究で日本人 BPKU 患者において 4 歳前に BH4 治療を開始しても良好な範囲内に血清 Phe 値を維持することができ、長期的に有効かつ安全な治療法であることを確認した。ピオプテリン代謝異常症は、成人期に移行してもパーキンソン病関連疾患として難病指定を受け、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, Ohura T. Sapropterin Is Safe and Effective in Patients less than 4-Years-Old with BH4-Responsive Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. J Pediatr. 2014;165(6):1241-4.

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. 2014;36(3):268-71.

- 3) 新宅治夫: 先天性代謝異常症と新しい検査法, 日本栄養士会雑誌 57(12), 887-892(2014)
- 4) 新宅治夫: 先天代謝異常 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、神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-日本臨床、別冊神経症候群 : 615-621(2014)
- 5) 新宅治夫: 血液/髄液のプテリジン分析: ピンポイント小児医療 タンデムマス・スクリーニングの二次検査、小児内科、46(4):496-500(2014)

2. 学会発表

- 1) Shintaku H: Diagnosis and Treatment of Tetrahydrobiopterin (BH4) Deficiency. The 1st. Asian Pediatric Inborn Error of Metabolism (APIEM) Seminar (Tokyo) 2014, January 9-11, 2014.
- 2) Shintaku H: Longterm treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) and neurotransmitter precursors in patients with BH4 deficiency in japan. International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE) 2014 (Kuala Lumpur) Nov. 6-8, 2014.
- 3) 田中藤樹, 長尾雅悦, 皆川公夫, 新宅治夫: BH4 欠損症の 2 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

