

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

「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」

フェニルケトン尿症の成人期の診療体制と小児神経伝達物質病のガイドライン作成に  
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)

フェニルケトン尿症(PKU)の新しい治療ガイドラインが作成され生涯治療が必要となり、指定難病にも認定されるようになった。このため成人になって一旦治療を中断していた患者も新たに治療を始めることを希望して病院を受診するようになった。このようなPKU患者の情報を患者自身が管理することのできる PKU 健康手帳を改訂した。また小児神経伝達物質病が指定難病に認定され、新たなガイドラインの作成が必要となり、新生児マススクリーニングで発見できない瀬川病とセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症のガイドラインを作成し、同時に希少疾患である小児神経伝達物質病のなかで遺伝子治療が可能となった芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症のガイドラインも作成し、パブリックコメントを2017年5月31日に終了した。成人期に達した患者の医療体制については、これらのガイドラインに基づきBH4反応性高Phe血症、BH4欠損症はフェニルケトン尿症に、SR欠損症とAADC欠損症が新たに指定難病に認定されたが、2015年に新たに発見されたチロシン水酸化酵素(TH)欠損症はまだ成人例がなく指定難病に認定されていない。今後小児神経伝達物質病の全国疫学調査で成人例を調査する必要があると考えられた。

研究協力者氏名 濱崎 考史  
大阪市立大学大学院 准教授

(倫理面への配慮)

当院での倫理委員会での承認を受け、インフォームドコンセントを書面により取得して実施した。

A. 研究目的

高フェニルアラニン血症を伴わないビオプテリン代謝異常症は、新生児マススクリーニングで発見できないため神経症状から診断しなければならず、ガイドラインの作成が必要である。また小児神経伝達物質病の中で芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症は6例の報告しかなく診断に苦慮することが多いためガイドラインの作成が求められている。難病指定をうけるためこれらの超希少小児難病のガイドラインを作成した。

B. 研究方法

瀬川病患者25人、SR欠損症1人、AADC欠損症6人について調査し、ガイドラインの作成を行った。

C. 研究結果

ガイドラインの作成

(1) 瀬川病

疾患概要

14q22.1-22.2に存在する*GCH1*の異常に起因する常染色体優性遺伝性疾患で1)、黒質線条体ドパミン神経系終末部のド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:女=1:4)。ジストニア、とくに小児期の姿勢ジストニアは著明な日内変動を呈する2)。

疫学

現在150人以上の患者の存在が確認されている。

## 臨床病型

遺伝子変異部位により、線条体へ投射するドパミン神経系の終末部の 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。

## 臨床所見

・姿勢ジストニア型は、多くは6歳頃、一側下肢内反尖足で発症し、同側の upper limb に広がり対側の下肢そして upper limb 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。15歳頃までに全肢にひろがり、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。

・動作ジストニア型は、姿勢ジストニアに加え、8歳以後、upper limb のジストニア運動、頸部後屈、眼球回轉発作(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。さらに、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。

## 参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

## 診断の根拠となる特殊検査

髄液ホモバニリン酸(homovanilic acid: HVA)・5ヒドロキシ酢酸(5-hydroxy indole acetic acid: 5HIAA)値は低値(-2SD以下)である。

髄液プテリジン分析では、ネオプテリンとピオプテリンの両方が低値(-2SD以下)である<sup>3)</sup>。

遺伝子解析: 瀨川病の原因遺伝子と考えられている *GCH1* の遺伝子解析をおこない1つのアレルに病因となる変異が同定されること<sup>1)</sup>。

## 診断基準

臨床的に日内変動が有り一側の四肢から始まるジストニアでL-DOPAの投与で改善するもので、特殊検査 を認める物を疑診例とし、 を施行し *GCH1* 遺伝子の片方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

## 鑑別診断

BH4欠損症、若年性パーキンソン病

## 治療

L-DOPA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。

## フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じてL-DOPAの投与を調節する。

## 成人期の問題

L-DOPA が著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

## 文献

- 1) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al.: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nature Genetics* 8:236-242 (1994)
- 2) 瀨川昌也: 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
- 3) 藤田繁、新宅治夫: 著名な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア(HPD: 瀨川病)の病因とプテリジン代謝、*市立釧路医誌*、2巻1号頁64-67、1990

## (2) セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症

### 疾患概要

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ピオプテリン(BH4)の生合成に関わる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<sup>1)</sup>。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、高フェニルアラニン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、カテコールアミン及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、高フェニルアラニン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。

#### 疫学

本邦では2013年度に第1例が報告された極めて希な先天代謝異常症で、世界でも50例程度である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝を呈する

#### 臨床病型

現在病型分類はされていない。

#### 臨床所見

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、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、初期に低緊張を伴うジストニア、パーキンソン様の振戦が認められる<sup>2)</sup>。乳児期には躯幹の筋緊張低下を示し、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ることもある。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ることもある。

#### 参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

#### 診断の根拠となる特殊検査

髄液ホモバニリン酸 (homovanilic acid: HVA) ・ 5ヒドロキシ酢酸 (5-hydroxy indole acetic acid: 5HIAA) 値は低値 (-2SD 以下) である<sup>1)2)</sup>。

髄液プテリジン分析では、セピアプテリンとピオプテリンの両方が高値 (-2SD 以下) である<sup>1)2)</sup>。

遺伝子解析: SR 欠損症の原因遺伝子と考えられている *SPR* の遺伝子解析をおこない、2つのアレルに病因となる変異が同定されること<sup>1)2)</sup>。

培養皮膚繊維芽細胞で SR 活性の低下を明らかにする<sup>1)2)</sup>。

#### 診断基準

原因不明のジストニアでL-DOPAの投与で改善するものを臨床診断例とし、特殊検査 を認めるものを化学診断例とし、特殊検査 を施行し*SPR*遺

伝子の両方のアレルに変異を認め、 を認めたものを確定診断例とする。

#### 鑑別診断

BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

#### 治療

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) 補充療法が必要で、運動症状には脱炭酸酵素阻害剤を含むL-ドーパが著効を呈する<sup>1)2)</sup>。

#### フォローアップ指針

ジストニアの症状に応じてL-DOPAと5HTPの投与を調節する。

#### 成人期の問題

L-DOPA、5HTP が著効を呈するが、内服を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

#### 文献

1) Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N : 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, R. Parascandolo, S. Attard Montalto, R. Farrugia, A.E. Felice, A congenital dopa responsive motor disorder: a Maltese variant due to sepiapterin reductase deficiency, *Brain* 128 (Pt10) (2005) 2291-2296

#### (3) 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 欠損症 疾患概要

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (Aromatic L-amino acid decarboxylase ; AADC) は芳香族アミノ酸から酸を取り除いて生体活性アミンを産生する酵素である。この酵素の欠損症はカテコールアミンやインドールアミン (セロトニン) などの神経伝達物質の産生が低下し中枢神経障害が発症するきわめて希な遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。

## 疫学

世界の報告でも100例に満たないきわめて希な先天代謝異常症で本邦では2家系3人が報告されているにすぎない。

## 臨床病型

現在病型分類はされていない。

## 臨床所見

典型例は、乳児期早期からの発達遅滞および間歇的な眼球回転発作など眼球運動異常と四肢ジストニアで発症し、およそ半数に哺乳障害、低体温、低血糖などの新生児期の異常の既往を認める。

## 参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

## 診断の根拠となる特殊検査

髄液検査では、AADCの基質(L-DOPAおよび5HTP)とその代謝産物である3-o-methyl-dopaの髄液中濃度が上昇し、生成物のモノアミンとセロトニンの代謝産物であるホモバニリン酸(homovanillic acid:HVA)、5ヒドロキシインドール酢酸(5-hydroxyindolacetic acid:5HIAA)は著減(-2SD以下)している。

血漿中ドーパ脱炭酸活性は低下し多くは測定感度以下となる。

遺伝子解析:AADC欠損症の原因遺伝子と考えられているDDCの遺伝子解析をおこない、2つのアレルに病因となる変異が同定されること。

## 診断基準

特殊検査を認めるものを疑診断例とし、特殊検査または、特殊検査を施行しDDC遺伝子の両方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

## 鑑別診断

脳性麻痺、BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病

## 治療

ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、補酵素であるビタミンB6などを用いた薬物治療が行われているが、典型例に対してはわずかな効果しか

期待できない2)。海外では遺伝子治療が有効であるという報告がある3)。

## フォローアップ指針

薬物治療の効果を見ながらできる十分な効果が認められない場合は、遺伝子治療も考慮する。

## 成人期の問題

ドパミンアゴニストなどを用いた内服治療が試みられているが予後は不良で多くは寝たきりで発語の無い状態にとどまる2)。生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。

## 文献

- 1) Hyland K, Clayton PT: Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. J Inherit Metab Dis. 1990; 13:301-304
- 2) Brun L, Ngu LH, Keng WT, Ch'ng GS, Choy YS, Hwu WL, Lee WT, Willemsen MA, Verbeek MM, Wassenberg T, Régal L, Orcesi S, Tonduti D, Accorsi P, Testard H, Abdenur JE, Tay S, Allen GF, Heales S, Kern I, Kato M, Burlina A, Manegold C, Hoffmann GF, Blau N. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. 2010; 10;75(6):576.
- 3) Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Byrne BJ, Tai CH, Wu RM: Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Sci Transl Med. 2012 ;16;4(134):134ra61.

## (4)チロシン水酸化酵素(TH)欠損症

### 疾患概要

チロシン水酸化酵素(Tyrosine hydroxylase ; TH)はチロシンを水酸化しL-ドーパ(L-3,4-Dihydroxy phenylalanine ;DOPA)を産生する酵素である。この酵素の欠損症は神経伝達物質であるドーパミンを主とするカテコールアミンの産生が低下し中枢神経障害が発症するきわめて希な遺伝性疾患である 1)2)。

## 疫学

世界的にも頻度は不明で本邦では2015年に1例が報告されているにすぎない。

## 臨床病型

現在病型分類は重症度により軽症型、重症型、および最重症型の3つに分類することができる3)。

## 臨床所見

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、間歇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。ドーパ反応性ジストニア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ひろがる。また、乳児期早期に振戦が下肢に始まり、頭部、舌、上肢とひろがる。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。

## 参考となる検査所見

一般検査所見 特になし

画像所見 特になし

## 診断の根拠となる特殊検査

髄液検査では、ホモバニリン酸(homovanillic acid:HVA)、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-hydroxy-phenylethylene glycol:MHPG)は著減(-2SD以下)しているが、5-ヒドロキシインドール酢酸(5-hydroxy indole acetic acid:5HIAA)、プテリジン分析は正常。

血中プロラクチン値は著明に上昇している。

遺伝子解析:チロシン水酸化酵素欠損症の原因遺伝子と考えられているTHの遺伝子解析をおこない、2つのアレルに病因となる変異が同定されること。

## 診断基準

特殊検査 または特殊検査 を認めるものを疑診断例とし、特殊検査 を施行しTH遺伝子の両方のアレルに変異を認めたものを確定診断例とする。

## 鑑別診断

脳性麻痺、BH4欠損症、瀬川病、若年性パーキンソン病、AADC欠損症

## 治療

ジストニアを主体とする症例では、L-dopa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、バリスムスの発現のため、L-dopa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。著明な軀幹筋緊張低下とバリスムスを伴った症例には少量L-dopa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4)5)。進行性脳症の症例には現時点では有効な治療法はない。遺伝子治療の可能性は残されている。

## フォローアップ指針

薬物治療の効果を見ながらできるだけ長期に注意深く経過を観察する。

## 文献

- 1) van den Heuvel L.P.W.J., Luiten B., Smeitink J.A.M., de Rijk-van Andel, J. F., Hyland K., Steenbergen-Spanjers G.C.H., Janssen R.J.T., Wevers R.A. A common point mutation in the tyrosine hydroxylase gene deficiency gene in autosomal recessive L-DOPA-responsive dystonia in the Dutch population. Hum. Genet. 102: 644-646, 1998.

- 2) Hyland K, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency. In The Merbolic & Molecular Basis of Inherited Disease. (ed by Scriver et al) 1757-1759. MacGraw-Hill, New York, 2001.
- 3) Furukawa Y, Kish S. **Tyrosine Hydroxylase Deficiency**. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., edits. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
- 4) Willemsen MA, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. Brain 133:1810-1822, 2010
- 5) Chi CS, Lee HF, Tsai CR. Tyrosine hydroxylase deficiency in Taiwanese infants. Pediatr Neurol. 46:77-82, 2012

#### D . 考察

- (1) 瀬川病では臨床症状と生化学検査から偽診断例とされ遺伝子検査でダイレクトシーケンス法を用いて異常の見つからなかった症例の中から MLPA 法で大きな欠失が発見されている。しかし瀬川病と臨床診断されているが遺伝子変異の見つからない症例も 10-20%程度存在している。今後プロモーター領域やイントロンの解析などの検索が必要であると考えられる。
- (2) SR 欠損症では臨床症状からエクソーム解析を行い遺伝子異常が明らかとなり酵素活性の測定による原因遺伝子であることを突き止めた症例である。疾患概念を広めて臨床症状から SR 欠損症を疑いプテリジン分析や *SPR* 遺伝子解析をすることでエクソーム解析の様な高額な診断費用を抑えることができると考えられる。
- (3) AADC 欠損症に日本でも遺伝子治療が実施されるようになり、臨床症状と予後は著明に改善すると考えられるが、早期に診断することが治療の効果に直接影響することから、疾患概念を広めて臨床

症状から AADC 欠損症を疑いプテリジン分析や *DDC* 遺伝子解析を実施することが望まれる。

(4) TH 欠損症は本邦ではまだ 1 例しか報告されておらず今後の疾患概念を広めて新たな患者を発見し診断することが必要と考えられる。

昨年度に瀬川病は小児慢性特定疾病に、また SR 欠損症、AADC 欠損症は、第 3 次指定難病に認定され、平成 29 年 4 月からの医療費助成開始されることになった。今後指定難病の認定を受けるために新たに診断を希望する患者が増え、疾患概念が広がることが期待される。

#### E . 結論

ビオプテリン代謝異常症は、成人期に移行しても指定難病を受け、生涯治療を続けることが必要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kuwabara K, Kawarai T, Ishida Y, Miyamoto R, Oki R, Orlacchio A, Nomura Y, Fukuda M, Ishii E, Shintaku H, Kaji R. A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course. Parkinsonism Relat Disord 46 87-89 2018
- 2) 花山佳子、服部俊一、徳原大介、濱崎考史、新宅治夫 フェニルケトン尿症合併妊娠 2 症例に対する栄養食事指導の経験 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 31 巻 136 2017
- 3) 新宅治夫 先天代謝異常症 小児科 58 巻 12 号 1535-1545 2017
- 4) 新宅治夫 セピアプテリン還元酵素欠損症の診断と治療 新薬と臨床 66 巻 10 号 1344-1348 2017
- 5) 越智悠一、下村豪、弓削健太郎、岡部留美子、渋谷郁彦、永光信一郎、山下裕史朗、新宅治夫 L-DOPA 投与によりジストニアが改善した瀬川病の 1 例 日本小児科学会雑誌 121 巻 6 号 1111 2017

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| 6 ) 玉井香菜、城賀本満登、大黒春夏、鴨田知博、新宅治夫 新生児マススクリーニングで高フェニルアラニン(Phe)血症を発見され、BH4 負荷試験とプテリジン分析で6-ピルボイルテトラヒドロプテリン合成酵素(PTPS)欠損によるテトラヒドロピオプテリン(BH4)欠乏症と診断された1例 日本小児科学会雑誌 121 巻 6 号 1089 2017 | なし<br>2. 実用新案登録<br>なし<br>3.その他<br>なし |
| 7 ) 山田健治、青木菊麿、横山和紀、新宅治夫、上家子、山口清次 成人フェニルケトン尿症患者の生活状況調査 新生児マススクリーニングの効果の検討 日本マススクリーニング学会誌 27 巻 2 号 198 2017  |                                      |
| 8 ) 藤岡弘季、新宅治夫 瀬川病では血液ネオプテリン値が低下する 関西福祉科学大学紀要 20 号 91-98 2017   |                                      |

## 2. 学会発表

- 1 ) Kasuga S, Hoshina T, Hikita N, Sakaguchi T, Hamazaki T, Shintaku H : Long-term-follow-up of tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in patients with BH4 deficiency and BH4 responsive PKU (BPKU) in japan. 10th ISNS-APRM 2017, (ウランパ\* -トル) Aug.17-20, 2017.
- 2 ) Fujioka H, Hamazaki T, Sakaguchi T, Shintaku H : Incidence and prevalence rate of Segawa disease in Japan. European Academy of Pediatrics 2017 (EAP 2017), (スロバ\* ン) Oct.12-14, 2017.
- 3 ) Shintaku H, Oura T: Tetrahydrobiopterin (BH4) was safe and effective in patients less than 4 years old with BH4-responsive PKU in Japan and the dosage should be increased. The SSIEM Annual Symposium 2017 (Lyon), Sep 5-8, 2017.

## G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

1. 特許取得