

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

ピ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： 濱崎考史（大阪市立大学発達小児医学教授）

新宅治夫（大阪市立大学大学院医学研究科特任教）

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、コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損症と2015年に本邦で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。

A．研究目的

PKUの新しい治療指針を世界的な基準を元に作成する。AADC欠損症のガイドラインに遺伝子治療を追加する。TH欠損症とSSADH欠損症について成人例があれば指定難病に登録する。

B．研究方法

PKUの治療指針について2012年の日本の第2次改訂を基に2014年の米国と2017年のヨーロッパの治療指針を参考に第3次改訂を行った。瀬川病患者25人、SR欠損症2人、AADC欠損症6人、TH欠損症1人、SSADH欠損症3人について調査しガイドラインの作成を行った。

（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。

C．研究結果

PKUの治療ガイドラインとして血中Phe値の維持範囲を米国と同様の基準である2-6 mg/dL (120-360 nmol/ml)とし、年齢性別妊娠にかかわらず同一基準とした。本基準に基づき診療ガイドラインを作成し、パブリックコメント、先天代謝異常症学会の承認を経て、2019年9月に新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019の改訂第2版として出版した。またBH4反応性PKUの診断と治療基準も改訂し統一をはかった。

小児神経伝達物質病のガイドラインについては、新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドラインの第2陣として、SR欠損症、AADC欠損症、TH欠損症、SSADH欠損症について作成した。AADC欠損症については新しい遺伝子治療が実施されるようになり診療ガイドラインに追記した。TH欠損

症の第2例目が発見されたが成人例では無かった。SSADH欠損症の成人例は発見されず、指定難病には認定されていない。

#### D . 考察

日本におけるPKUの血中Phe濃度の管理目標は2012年に改訂されて以来の改訂となった。今回の改訂により、乳幼児期に関しては、2-4 mg/dLから2-6 mg/dLとその上限が緩和されることとなった。これは、新生児マススクリーニングにより早期発見、早期治療にて児の発達予後が改善してきたことと、また厳格な食事療法を必要とする古典型の患児における現実的な管理目標として許容できるとのコンセンサスが得られたものと推察される。一方で、成人期の管理目標は、その上限が10mg/dLからより厳しい6mg/dLに下げることとなった。これは、成人期における認知機能、精神症状が血中Pheのコントロール状況と相関があるとのエビデンスが蓄積してきたことによる。生涯に渡り管理目標が一定となったため、予期せぬ妊娠などに対する母性PKUもリスクを回避できると考えられる。今後、成人期の患者に対し、この厳しい管理目標を達成するための具体的な支援の施策の改善が求められる。特殊ミルクのうちPhe除去ミルクは薬価収載され、指定難病による医療費補助を受ける事ができているが、A-1、MP-11などのミルクは安定供給に不安がある。また、特殊ミルクには、セレンなど微量元素が含まれていないという課題も指摘されている。低蛋白食を強化する場合、全額自己負担となり経済的な負担も課題となっている。従って、今後、この基準を導入後の成人期患者の実行可能性についての調査研究が必要と考えられた。さらに、現在、食事療法とBH4以外の新しい治療法の開発も進行中であり、治療法の選択肢が増えるなかでの、治療法の選択基準、管理目標についてのガイドラインの見直しが必要になるものと思われる。

#### E . 結論

PKU、小児神経伝達物質病は、成人期に移行しても多くの課題があり、生涯にわたる

診療、周囲のサポートが不可欠であり、改善に向けての調査研究が必要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 1. 論文発表

・ Nakagama Y, et al. Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis? *Neurol Genet.* 2019 Mar 25;5(2):e319.

・ Kure S, Shintaku H. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet.* 2019 Feb;64(2):67-71.

・ Kuwabara K, et al. A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopa-responsive dystonia with mild clinical course.

・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症 [指定難病 323], *日医誌*, 2019, 148: S289-290.

・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症 [指定難病 319], *日医誌*, 2019, 148: S288-289.

・ 新宅治夫、個別の指定難病 代謝・内分泌系フェニルケトン尿症 [指定難病 240], *日医誌*, 2019, 148: S270.

・ 原 圭一、他、経過観察中に BH4 療法を開始した軽症高フェニルアラニン血症の一例 *日本マス・スクリーニング学会誌* 29 巻 3 号 257-262 2019 年

・ 濱崎考史、代謝機能検査 テトラヒドロbioプテリン負荷試験、*小児内科* 51 巻 4 号 513-515 2019 年

・ 新宅治夫、神経疾患とトレース・メタル-知っていますか?】銅 Menkes 病、*Clinical Neuroscience*, 2019; 37(3): 324-328.

・ 新宅治夫、【正しく指示する 食事指導・食事療法】先天代謝異常症、*小児科* 2017 ; 58 ( 12 ) : 1537-1545.

・新宅治夫、指定難病最前線(Volume 48) 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、2017 ; 66 ( 10 ) : 1344-1348.

・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、2017,20 : 91-98.

## 2. 学会発表

・中釜悠、他 : L-dopa 反応性の眼球運動異常発作を呈し、SPR 変異の同定により、セピアプテリン還元酵素欠損症と診断された 1 例、脳と発達、2019 , 51 : S529

・久世崇史、他、L-dopa 反応性のジストニアを呈し、遺伝子解析によりセピアプテリン還元酵素(SR)欠損症と診断した 1 例(第 136 回静岡地方会発表症例の続報),日児誌,2019,123 ( 9 ) : 1450.

・芦村 恵、他、フェニルケトン尿症(PKU)合併妊娠の 4 例、日本女性栄養・代謝学会 2019 年 6 月.

・花山佳子、他、先天性代謝異常フェニルケトン尿症合併妊娠に対する栄養食事指導の経験から、日本病態栄養学会誌、2019 ; 22 : S137.

・石毛美夏、他、PAH 遺伝子に delS70 変異をもつフェニルケトン尿症患者におけるテトラヒドロピオプテリン反応性の検討、日本先天代謝異常学会誌、2019 ; 35 : 168.

・岡本 駿吾、他、センダイウイルスペクターを用いた Sepiapterin reductase 遺伝子導入における酵素活性測定による発現解析、第 33 回日本プテリジン研究会 2019 年 11 月 2 日

・石毛美夏、他、長時間作用型ドパミンアゴニスト(プラミペキソール)が有効であった PTPS 欠損症の 13 歳女子例、日本先天代謝異常学会誌、2018 ; 34 : 168.

・山本なぎさ、他、当院過去 3 年間に経験したマターナル PKU4 症例、日本新生児成育医学会雑誌、2018 ; 30 ( 3 ) : 778.

・原圭一、他、BH4 療法を行っているマススクリーニング陽性フェニルケトン尿症 古典型変異ヘテロ接合体の一例、日本マススクリーニング学会誌、2018 ; 28 ( 2 ) : 244.

・新宅治夫、PKU の最新治療 生涯治療を見据えて、日本先天代謝異常学会誌、2017 ; 33 : 144.

・青柳藍、他、新生児マススクリーニングを契

機に確定診断に至った PTPS 欠損症の 2 例、日児誌、2018、122 ( 2 ) : 520.

・花山佳子、他、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、2017 ; 31 : 136.

・越智悠一、他、L-dopa 投与によりジストニアが改善した瀬川病の 1 例、日児誌、121 ( 6 ) : 1111.

・稲葉正子、他、右大腿部痛で発症した瀬川病の 1 男児例、日児誌、121 ( 6 ) : 1098-1099.

・玉井香菜、他、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-ピルポ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、日児誌、121 ( 6 ) : 1089.

・山田健治、他、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、2017、27 ( 2 ) : 198.

## G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし