

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

分担研究課題名

フェニルケトン尿症、ビオブテリン代謝異常症及び類縁疾患に関する研究

分担研究者： 濱崎考史（大阪市立大学大学院医学研究科 教授）

近年フェニルケトン尿症(PKU)国際的な治療ガイドラインの見直しが行われ、本邦でも2019年に診療ガイドラインの改訂が行われた。同時にBH4反応性PKUの診断と治療基準も診療ガイドラインの改訂に合わせて改訂した。成人期のPKU治療の実態把握のため、BH4・1週間投与試験の実施状況を調査し解析を行なった。小児神経伝達物質病については、セピアブテリン還元酵素(SR)欠損症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症、チロシン水酸化酵素(TH)欠損症とコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素(SSADH)欠損症の診療ガイドラインの作成を行なった。

研究協力者 新宅治夫

大阪市立大学大学院医学研究科特任教授

A. 研究目的

成人PKU患者の診療状況の課題として、2015年の指定難病の追加により成人例でのBH4・1週間投与試験の実施状況にどのような変化が生じたのかを調査し、試験成績を分析する。

B. 研究方法

2012年～2021年の期間に日本先天代謝異常症学会ホームページを通じてBH4委員会事務局に1週間連続投与試験の依頼があった件数、年齢、試験結果を収集し分析を行なった。BH4・1週間投与試験はBH4反応性高フェニルアラニン血症に関する暫定指針(日本小児科学会雑誌113巻3号p649-653)に従い実施された。BH4は20mg/kg/日を1週間連続投与され、投与前、投与4日目、7日目の血中フェニルアラニン値、プロテリジン分析が行われた。反応性の判定は、前値から血中フェニルアラニン値が30%以上低下した場合に反応性ありと判定した。

C. 研究結果

期間中、73例の実施依頼があった。73例中成人例は33例で、年齢の中央値32歳（範囲21歳～51歳）（女性22例、男性7例、不明3

例）であった。35例は全て2015年以降に依頼されていた。35例中、13例がBH4に反応性を認めた。反応性があった13例の血中フェニルアラニン前値の平均値（標準偏差）は11.1(5.1)mg/dL、低下率の平均値（標準偏差）は48.3(16.4)%であった。一方、BH4に反応性がなかった20例の血中フェニルアラニン前値の平均値（標準偏差）は23.4(5.0)mg/dL、低下率の平均値（標準偏差）は4.9(8.0)%であった。

D. 考察

成人PKU患者において、BH4に反応性が十分にあり、食事療法を緩和できる症例が存在する実態が明らかとなった。今回依頼のあった症例は女性の比率が高く、成人男性への情報提供の不足、および治療コンプライアンスの低さが懸念される。

E. 結論

本疾患が指定難病に指定されたことにより成人患者の治療の選択の幅は広がっているが、十分に周知されていない可能性がある。成人期において食事療法を継続することはこれまで困難な状況にあり、基準が厳しくなったことより順守できるような診療体制の整備が求められる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, Owada M, Matsubara Y, et al. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. *Pediatrics International*. 2021;63(1):8-12.
- Odagiri S, Kabata D, Tomita S, Kudo S, Sakaguchi T, Nakano N, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Mild Hyperphenylalaninemia Identified by Newborn Screening Program in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7(1):17.
- 濱崎考史. 【新生児マススクリーニングと治療の最前線】フェニルケトン尿症. 遺伝子医学. 2021;11(3):33-40.
- 濱崎考史. 【新ガイドラインの理解を深める新生児マススクリーニング】総論 アミノ酸代謝異常症. 小児科診療. 2021;84(2):157-162.
- 濱崎考史. 【周産期医学必修知識(第9版)】先天性アミノ酸代謝異常症. 周産期医学. 2021;51(増刊):901-904.
- 濱崎考史. 【みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査】ろ紙法による新生児スクリーニング 対象疾患の診療 アミノ酸代謝異常症. 周産期医学. 2021;51(2):181-184.
- 新宅治夫, 岡本駿吾, 濱崎考史. 【私の処方2021】内分泌・代謝疾患の処方 有機酸代謝異常症. 小児科臨床. 2021;74(増刊):1934-1938.
- 新宅治夫. 先天性代謝異常症の栄養食事指導について メチルマロン酸血症と尿素サイクル異常症を中心に. *New Diet Therapy*. 2021;37(2):99.

### 2. 学会発表

- 濱崎考史. 新生児スクリーニングの温故知新～PKUからの学びを未来に生かす. 特別講演: 第445回日本小児科学会京都地方会 2021年6月(京都).
- 濱崎考史, 酒井規夫, 位田忍, 藤田宏, 酒本和也, 新宅治夫. 大阪地域における拡大新生

児スクリーニングの経過報告. 日本マス・スクリーニング学会. 2021年9月(千葉)

・濱崎考史, 坂口知子, 中野紀子, 新宅治夫. 成人フェニルケトン尿症患者に対するBH4・1週間投与試験のまとめ. 日本マス・スクリーニング学会. 2021年9月(千葉)

## 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