

分担研究課題名

フェニルケトン尿症、ビオプテリン代謝異常症および類縁疾患に関する研究

分担研究者： 濱崎 考史（大阪公立大学大学院医学研究科 教授）

本邦では、2019年にフェニルケトン尿症（PKU）診療ガイドラインを改訂し、成人期での治療目標が変更となった。そのため、BH4反応性PKUの診断と治療基準の改訂を行なった。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、セピアプテリン還元酵素（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と診断症例の調査を行なった。

研究協力者 新宅治夫

大阪公立大学大学院医学研究科特任教授

（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

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。小児神経伝達物質病については、セピアプテリン還元酵素（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）欠損症について、診断症例を調査し診療ガイドラインの作成を行なった。

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。

高フェニルアラニン血症の遺伝子診断における、DNAJC12欠損症の診断状況、SR欠損症、AADC欠損症、TH欠損症、SSADH欠損症についての診断状況を調査し2011年の全国調査での患者数との比較をおこなった。

C. 研究結果

BH4・1週間投与試験は、調査期間中、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。高フェニルアラニン血症の鑑別疾患として2017年に発見されたDNAJC12欠損症を診断する体制については、かずさDNA研究所において、令和4年6月から、PAH遺伝子解析を依頼した場合に、結果を報告する体制となった。小児神経伝達物質病については、これまでにSR欠損症は3例診断された。AADC欠損症は8例、TH欠損症は2例、SSADH欠損症は5例診断された。診断の契機の多くはエクソーム解析が実施されていた。

D. 考察

2019年のガイドラインの改訂により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。しかし、成人期において食事療法を再導入することは極めて困難であり、小児期よりの継続が望まれる。今回、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。ただし、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た。

遺伝子解析体制の整備、診療ガイドラインの改訂は、これまで見逃されていた超希少難病の発見につながる事が期待される。その一方で、新規診断例では、成人例は含まれておらず、成人診療科への本疾患の認知を高める必要性があると考えられた。

E. 結論

PKU は、2015 年指定難病に指定され、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。成人期において治療を継続することは重要であり、長期的な患者の QOL への影響を調査するレジストリ研究の構築が望まれる。

ビオプテリン代謝異常症および類縁する小児神経伝達物質病は、発見頻度が極めて低く、多くの例では、網羅的な遺伝子解析の結果偶発的に診断されていた。新規診断例は、小児例に偏っており、未だ指定難病に指定されていない TH 欠損症、SSADH 欠損症については、成人科での認知が低く診断に至らない可能性が示唆された。

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.

・新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の病態と治療. *New Diet Therapy*. 2022;38(1):25-31.

・新宅 治夫, 岡本 駿吾, 濱崎 考史. 先天性代謝異常症の栄養・食事療法 医師の立場から 有機酸代謝異常症と尿素サイクル異常症の病態と治療. *臨床栄養*. 2022;140(4):502-508.

・濱崎 考史. 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版】先天代謝異常 フェニルアラニン代謝異常症. *小児内科*. 2022;54(増刊):36-43.

2. 学会発表

・濱崎考史 教育セミナー フェニルケトン尿症 第16回日本先天代謝異常学会セミナー

ー 2020, 7月 (オンライン)

- ・新宅治夫、他、タンデムマススクリーニングの問題点 フェニルケトン尿症における問題点(Phe 2mg/dL カットオフについて) 日本マス・スクリーニング学会 2020, 9月 (岐阜)
- ・濱崎考史、新生児マススクリーニング 大阪での公的スクリーニングの現状 先天代謝異常症について 大阪小児科学会 2020, 9月(大阪)
- ・新宅治夫、他、瀬川病 50年 瀬川病におけるピオプテリン代謝 小児神経伝達物質病と先天代謝異常症 パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム 2021, 2月
- ・星野恭子、他、瀬川病患者 12例における臨床的な多様性 第62回日本小児神経学会, 5月
- ・星野恭子、他、瀬川病における臨床的多様性パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム 2021, 2月
- ・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)
- ・濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 希少疾患イノベーション企画 先天代謝疾患の未来について考える; 2022年4月; 神奈川, 国内, 口頭(web).
- ・濱崎 考史. 大阪市における拡大新生児スクリーニング. シンポジウム. 第10回九州新生児スクリーニング研究会; 2022年5月; 熊本, 国内, 口頭(web).
- ・濱崎 考史. フェニルケトン尿症の現状と課題. 第18回日本先天代謝異常学会セミナー; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.
- ・濱田 康宏他. トリプトファン水酸化酵素障害が推測された瀬川病の一家系. 第16

回 パーキンソン病・運動障害疾患 コンgres; 2022年7月; 東京, 国内, 口演.

- ・濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる新生児スクリーニングの話. 第71回大阪小児保健研究会; 2022年9月; 大阪, 国内, 口演.
- ・濱崎 考史. 小児外科医に気をつけてほしい小児内分泌・代謝性疾患. 特別講演. 第38回日本小児外科学会秋季シンポジウム; 2022年10月; 岡山, 国内, 口演.
- ・Hamazaki T. et. al. Study 165-305: Interim safety and efficacy of pegvaliase in Japanese adults with phenylketonuria. the 45th Human Genetics Society of Australasia (HGSA) Annual Scientific Meeting; 2022年11月; 豪州, 海外, ポスター.
- ・濱崎 考史. 高フェニルアラニン血症の新規疾患、DNAJC12欠損症の発見について. 第35回日本プテリジン研究会; 2022年12月; 大阪, 国内, 口頭(web).
- ・濱崎 考史. みんなで考えたい、ますます広がる 新生児スクリーニングの話. 令和4年度 難病・小児慢性特定疾病児等保健師研修会; 2023年2月; 大阪, 国内, 口演.
- ・濱崎 考史. PKU治療の現状と課題. 先天代謝異常症学会 第1回 BH4 専門小委員会共催 Webセミナー; 2023年2月; 国内, 口演(web).

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