

# フェニルケトン尿症

## 1. 疾患名ならびに病態

### フェニルケトン尿症

フェニルケトン尿症 (PKU) は、L-フェニルアラニン (Phe) を L-チロシン (Tyr) に変換するフェニルアラニン水酸化反応の異常により血漿中 Phe 値が 2mg/dl を越える状態で、その原因によりフェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) の異常とその補酵素のテトラヒドロビオプテリン (BH4) の代謝異常に分類される。PKU は、診断時の血漿中 Phe 値により古典的 PKU (20mg/dL 以上)、軽症 PKU (10mg/dl 以上 20mg/dL 未満)、軽症高フェニルアラニン血症 (HPA) (10mg/dL 未満) に分類されている。BH4 反応性 PAH 欠損症は、PKU と同じ PAH の異常であるが補酵素テトラヒドロビオプテリン (BH4) に反応して血中 Phe 値が低下するため BH4 反応性 PKU や BH4 反応性 HPA とよばれている。いずれも発症前に治療を開始すれば予後は良好である。

PKU の病因は 12 番染色体 (12q23.2) に位置する PAH 遺伝子 (PAH) の変異に基づく遺伝性疾患で常染色体劣性遺伝形式をとる先天代謝異常症である。

頻度は古典的 PKU が約 9 万人に 1 例、HPA が約 16 万人に 1 例で、両者をあわせると PAH の異常による HPA の頻度は約 7.6 万人に 1 例となる。BH4 反応性 PAH 欠損症の頻度は PAH 欠損症の約 25~40%程度と推測される。

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

古典的 PKU では無治療の場合、高 Phe 血症による精神発達遅延やチロシンの低下による色白や赤毛などの色素欠乏の症状を呈する。しかし、現在、ほとんどの患者が新生児マススクリーニングで発見されており、すぐに適切な治療を受けるために無症状で経過している。

### ◇ 診断の時期と検査法

高フェニルアラニン血症は新生児マススクリーニングで発見されるが、BH4 欠損症との鑑別診断が重要である。BH4 欠損症の鑑別は、血液・尿・髄液プテリジン分析と酵素活性の測定と必要に応じて BH4 傾向負荷試験や遺伝子解析で行う。

1. 生化学的診断：血液・尿・髄液プテリジン分析で BH4 が低下している。
2. 酵素診断：乾燥濾紙血ジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR) の測定を行う。
3. BH4 経口負荷試験：血中 Phe 値の低下で判定する。BH4・1 回負荷試験、BH4・1 週間投与試験があり、BH4 欠損症や BH4 反応性 PAH 欠損症の診断に用いる。
4. 遺伝子診断：PAH 遺伝子 (PAH) 解析により診断する。

### ◇ 経過観察のための検査法

定期的な血中 Phe 値の測定、身体計測

### ◇ 治療法

- 1) Phe 制限

Phe を含む自然タンパクの摂取を厳しく制限し、一方でエネルギー量、三大栄養素、微量栄養素を同年齢の健常者と同じになるようにするため、Phe を除去した治療用ミルクを用いた食事療法が重要である。それにより、妊婦を含む全年齢で血中 Phe 濃度を 2~6 mg/dL (120~360 $\mu$ mol/L) に保つようにする。Phe は必須アミノ酸であり、Phe 除去ミルクのみの飲用では Phe 欠乏症となるため、必ず母乳・一般粉乳と併用する。

#### 2) BH4 投与

BH4 反応性 PAH 欠損症の場合、適応になる。診断は、BH4・1 回負荷試験 (BH4 10 mg/kg) にて血中 BH4 値が 20%以上低下する、あるいは BH4・1 週間投与試験 (BH4 20 mg/kg/day) にて血中 BH4 値が 30%以上低下することで行う。投薬は BH4 20 mg/kg/day を継続し、そこからゆっくり減量し、血中 Phe 濃度が 2~6 mg/dL (120~360 $\mu$ mol/L) にコントロールされる必要最小量を投与する。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

食事療法が守られていれば、合併症および障がいを予防できる。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

成人診療科のカウンターパートが存在しないため、先天代謝異常症としての専門診療は小児科で行いながら、必要に応じて成人診療科と併診をおこなう。

#### ◇ 成人期の診療の概要

食事療法を含めた治療の継続

食事療法が守られていれば、障がいを予防できる。しかし、成人患者が治療を中断すると、頭痛、うつ状態、神経症、認知能力の低下など、様々な精神神経学的問題をきたすことがわかってきている。よって、これまで述べてきた食事療法は患者の性別や年齢を問わず生涯にわたって継続すべきであり、成人でも血中 Phe 値を 2~6 mg/dL (120~360 $\mu$ mol/L) に維持することが推奨される。そのために、思春期以前と同様に、食事療法 (低タンパク食と食事で不足するタンパクを補うための治療用特殊ミルク) を十分行う。高校・大学への進学や就職後に社会生活をしながら思春期以前と同様な食事療法を行うためには、本人の意志と医療従事者を含めた周囲のサポートが不可欠である。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

年齢にかかわらず、血中 Phe 濃度を 2~6 mg/dL (120~360 $\mu$ mol/L) に保つようにする。

#### ◇ 生殖の問題

PKU 患者が女性の場合、妊娠中の高 Phe 血症は、胎児に小頭症や心奇形など重篤な影響を与え、流産・死産、児の難治性てんかんまたは治療不可能な精神運動発達遅滞などをきたすことが報告されている。(母性 PKU)。これらの合併症を予防するには、PKU 患者が妊娠を希望する場合、低タンパク食と特殊治療ミルクにより、受胎前より全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を厳格にコントロールすることが必要である。PKU 妊娠に伴う栄養素摂取量の目安や妊娠期のための標準献立例は、特殊ミルク共同安全開発委員会が作成した食事療法ガイドブッ

クに記載されており、これを参考に治療を行う。受胎前から妊娠初期は 2-4 週間毎に血中 Phe 値を測定し、食事内容や特殊治療ミルクを調整する。出産後の授乳に制限はない。妊娠期の血中 Phe 目標値は新しい基準ではすべての年齢での目標値と同等に設定されたため、女性患者でも妊娠を意識することなく普段の治療を継続することができるようになった。患者が BH4 反応性である場合には、BH4 療法が母性 PKU に対しても有効と報告されている。男性患者が妊娠に与える影響の報告はない。

#### ◇ 社会的問題

##### 1. 飲酒

蒸留酒を除きアルコール飲料には少なからず Phe が含まれている。おつまみ類と併せて Phe の過剰摂取となる可能性が高いため推奨しない。

##### 2. 運動

制限はない。

## 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

指定難病であり、治療用特殊ミルクの Phe 除去ミルクを含む医療費は 20 歳以降も自己負担分を除き補助される。ただし、主食である低タンパク米をはじめとする低タンパク食にかかる費用の補助はないため、治療にかかる費用は大きい。

#### ◇ 生活支援

成人期の社会生活の中で、いかに QOL を保ちながら特殊な低蛋白食や治療ミルクを継続するかが難しい。拘束時間の長いフルタイムの仕事や食生活が不規則となる夜勤のある仕事が困難である。

### 【参考文献】

- ・ 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 編集 日本先天代謝異常学会 診断と治療社
- ・ 食事療法ガイドブック 特殊ミルク共同安全開発委員会

### 【文責】

日本先天代謝異常学会移行期医療委員会