

フェニルケトン尿症

1) フェニルケトン尿症の診断

フェニルケトン尿症は新生児期には特別な症状はありません。新生児マススクリーニングが唯一の発見手段です。また、新生児マススクリーニングで陽性者全員がフェニルケトン尿症というわけではありません。新生児肝炎、他の先天代謝異常症など種々の原因で上昇しますので、精密検査を受けて、確定診断を受ける必要があります。患児の血中フェニルアラニン値などにより、入院が必要な場合や外来で行える場合があります。通常、アミノ酸分析、プテリジン分析、肝機能障害を血液や尿でチェックし、必要であればビオプテリン負荷試験なども行います。また、フェニルケトン尿症には、血中フェニルアラニン値が 20mg/dl 以上となる古典型フェニルケトン尿症（重症型）、10～20 mg/dl の軽症型フェニルケトン尿症、10 mg/dl 以下の軽症型高フェニルアラニン血症と種々の重症度が知られています。

2) フェニルケトン尿症の治療

(1) 食事療法

フェニルケトン尿症の治療はフェニルアラニン除去ミルクと低蛋白食による食事療法で、適切な血中フェニルアラニン濃度を維持し、十分な栄養管理を行うことです。高フェニルアラニンの脳への影響は患児の年齢が小さいときほど強く現れますので、年少者ほどその治療は厳格になります（表1）。

表1 PKUの勧告治療指針 血中フェニルアラニンの維持範囲

年齢	血中フェニルアラニン値 (mg・dl)
乳幼児期～幼児期前半	2～4
幼児期後半～小学生前半	3～6
小学生後半	3～8
中学生	3～10
それ以降	3～15

精密検査の結果、フェニルケトン尿症と診断された場合、直ちにフェニルアラニン除去ミルクで血中フェニルアラニン値を 10 mg/dl 以下にします。その後、フェニルアラニン除去ミルクと母乳/人工ミルクを併用し、改定治療勧告指針を参考にして一日に摂取できるフェニルアラニン量を推定し、血中フェニルアラニン値を良好な値に維持します（表2）。

表2 PKUの勧告治療指針 年齢別 Phe 摂取量のおよその目安

年齢	摂取 Phe 量 (mg/kg/日)
0～3ヶ月	70～50
3～6ヶ月	60～40
6～12ヶ月	50～30
1～2才	40～20
2～3才	35～20
3才以降	35～15

従来のフェニルアラニン除去ミルクの改良に加え、乳清蛋白質を酵素分解することで作成された低フェニルアラニンペプチド粉末（MP-11,森永）や新ペプチドロフェ（ビーンスターク・スノー）は風味も優れ、摂取しやすくなっています。また、低蛋白食品の開発も進み、低蛋白米、うどん、パン、無蛋白麺などが発売されています。また、食事療法の指標として「改訂食事療法ガイドブック」が恩賜財団母子愛育会より発行されています。

（２）治療の中断

長期にわたる治療の中断、すなわち、高フェニルアラニン状態の持続は、発達および精神神経学的な能力に影響を与えることが明らかにされています。小児では、IQを5から30ポイント低下させると報告されています。成人では、精神神経学的異常や脳波異常、神経伝達物質の減少をきたすとされています。食事療法を強化し、血中フェニルアラニン値を低下させることで、成人ではそれらの異常を回復させることができると報告されています。フェニルケトン尿症患者にとって高フェニルアラニン血症のために生ずる症状や障害のない快適な生活をおくることのできる血中フェニルアラニン濃度—治療の厳格さ—をどこに設定するかは非常に重要な問題です。これまでの神経学的データから、成人期においても血中フェニルアラニン値を10 mg/dl以下にコントロールする方が安全であると推定されています。

2) フェニルケトン尿症の遺伝

（１）遺伝形式（図1）

フェニルケトン尿症患者がいる場合の基本的な遺伝の様式を図2に示しています。父親と母親は2つの遺伝子の中で片方の遺伝子は正常で、片方の遺伝子はフェニルアラニン水酸化酵素が働かない状態です。（このような状態をヘテロ保因者といいます。）この父と母のそれぞれの遺伝子の組み合わせは4通りあります。子1は正常、子2と子3は父母と同じ組み合わせのヘテロ保因者で、もちろん病気として発症しません。子4は両方の遺伝子とも酵素活性が働かない遺伝子であるために、フェニルケトン尿症となります。すなわち、この両親から病気のお子さんが発症する確率は常に1/4です。

図1 フェニルケトン尿症と遺伝

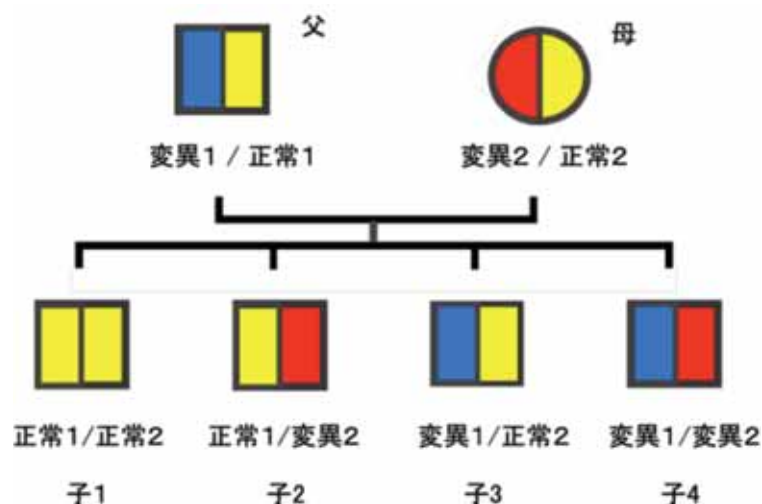
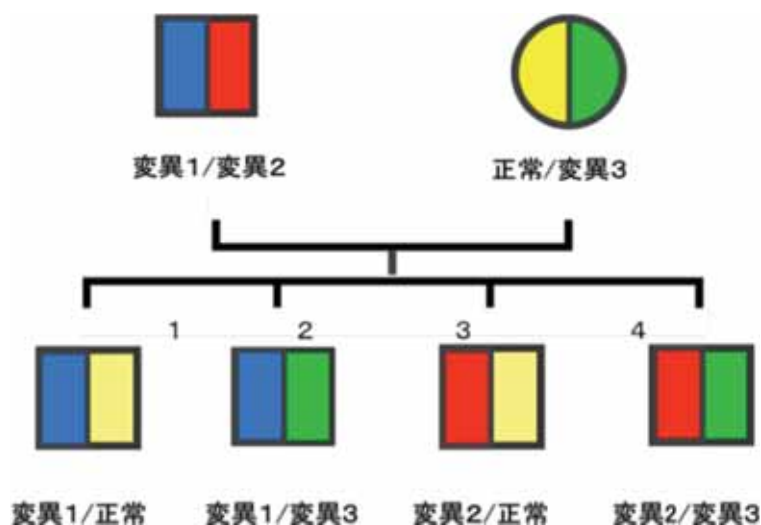


図2 次の世代がフェニルケトン尿症である可能性



(2) 次の世代の子供が患者である可能性

フェニルケトン尿症患者が結婚した場合、生まれてくる子供がフェニルケトン尿症である確率考えてみました。(1) フェニルケトン尿症患者同士が結婚する場合には、生まれてくる子供はすべてフェニルケトン尿症です。(2) フェニルケトン尿症遺伝子をまったく持たない人と結婚した場合には、生まれてくる子供はすべてヘテロ保因者でフェニルケトン尿症として発症しません。(3) 図2のようにヘテロ保因者の人と結婚した場合には、子1と3がヘテロ保因者で子2と4がフェニルケトン尿症患者となります。日本でのヘテロ保因者の頻度は1/140ですから、この場合患者が生まれてくる確率は $1/140 \times 1/2 = 1/280$ となります。すなわち、フェニルケトン尿症患者がフェニルケトン尿症患者ではない人と結婚した場合：(2)と(3)から $0 + 1/140 \times 1/2 = 1/280$ の確率でフェニルケトン尿症患者が生まれることになります。

それではこの1/280という頻度が高いのか低いのかという判断はそれぞれの個人の考え方によって大きく異なると思います。例えば心臓に何らかの疾患を持って生まれてくる子供の割合は1/100人です。また、何らかの精神運動発達遅滞をきたす子供の割合も1/100人といわれています。配偶者がヘテロ保因者でなければ病気の子供は生まれてきませんが、そのヘテロ保因者かどうかの選別を行うことは、倫理的にも方法論的にも現実的ではありません。そもそも、配偶者となるべく人と結婚しようと考えた理由はいったい何なのでしょうか、という本質に立ちかえる必要があります。

3) フェニルケトン尿症の遺伝子変異

フェニルケトン尿症は血中フェニルアラニン値が高いこと、補酵素であるピオプテリン欠乏症ではないことで診断されます。その本質的な原因であるフェニルアラニン水酸化酵素活性の低下を測定しているわけではありません。血中フェニルアラニン値はミルクや食べ物の種類や量によって容易に変化します。フェニルケトン尿症では遺伝子診断を行うことで、病型診断を行うことができます。日本在住フェニルケトン尿症患者の遺伝子解析の結果では、55種類の遺伝子変異が同定されており、非常に多様であることがわかります。

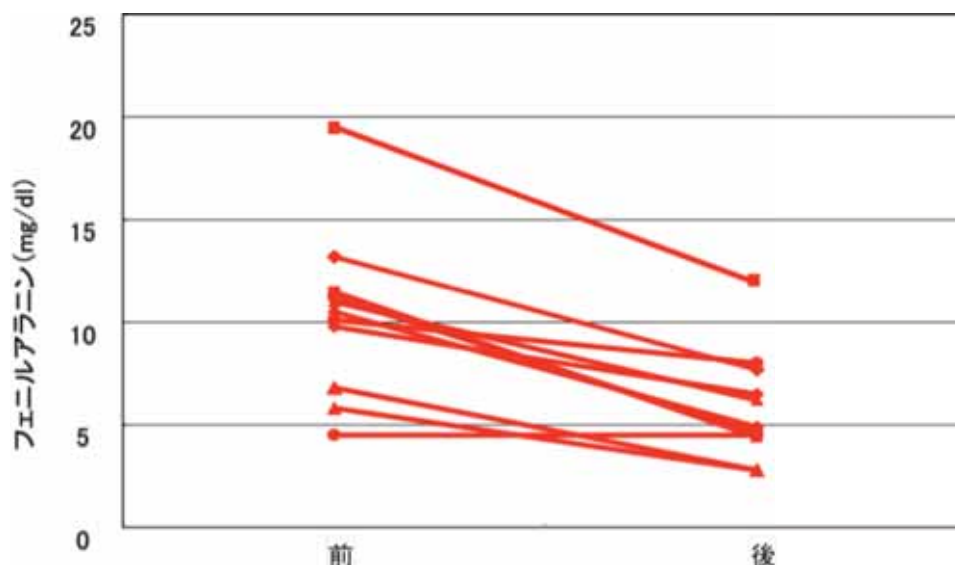
日本在住患者の遺伝子変異は東アジアで共通しており、欧米白人の遺伝子変異とは異なっています。このことは、日本人フェニルケトン尿症患者の多くの遺伝子変異は黄色人種が日本人、中国人、韓国人とわかれる前にすでに発生している、何千年以上も前から存在していることを意味しています。

現在では1万種類以上の病気が遺伝性疾患と考えられています。その頻度から考えて、一人あたり病気の遺伝子は最低20個以上持っているとは推定されています。すなわち、異常な遺伝子を持っていること；ヘテロ保因者である父や母はヒトとしては普通のことです。

4) ビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症 (図3)

フェニルケトン尿症患者の中には、ビオプテリン投与後に血中フェニルアラニンが低下することが知られています。そして、この反応はいわゆる軽症型フェニルケトン尿症（治療前血中フェニルアラニン値10–20 mg/dl）と軽症型高フェニルアラニン血症（治療前血中フェニルアラニン値10 mg/dl以下）といわれる酵素活性が残存している患者に多く認められています。もちろん、このビオプテリン反応性と遺伝子変異型の間には関連がありません。日本人に比較的多い軽症型変異はいずれもビオプテリンに反応してフェニルアラニンは低下します。また、最近開発されたフェニルアラニン呼気テストでも、臨床症状、遺伝子型、呼気テストの結果の間に関連が認められ、ビオプテリン反応性の診断に役立てられています。

図3 ビオプテリン投与による血中フェニルアラニン値の低下



5) 母性フェニルケトン尿症

母親がフェニルケトン尿症の場合、生まれてくる児（フェニルケトン尿症もしくは非フェニルケトン尿症にかかわりなく）が胎児期の母体の高フェニルアラニン血症の影響により、子宮内発育不全、心奇形、小頭症、精神運動発達遅滞、奇形などを生じることを母性フェニルケトン尿症といいます。これらの症状は母体の血中フェニルアラニン濃度に比例して生じます。また、胎盤の作用のために、胎児側の血中フェニルアラニン値は母胎の1.5～2倍となります。そのため、食事療法を強化し、妊娠する前から血中フェニルアラニン値をその安全域である2～6 mg/dl以下に維持することが必要です。