

B. アミノ酸代謝異常症

1. フェニルケトン尿症

1) 概念

フェニルケトン尿症 (Phenylketonuria, PKU) はフェニルアラニン (Phenylalanine, Phe) をチロシン (Tyrosine, Tyr) へ転換するフェニルアラニン水酸化酵素 (Phenylalanine hydroxylase, PAH) の先天的な障害のために、血中および体内にPheが蓄積され、尿中に多量のフェニルピルビン酸が排泄される疾患である。その原因により、PAHの異常とPAHの補酵素であるテトラヒドロbioプテリン (Tetrahydrobiopterin, BH₄) の代謝異常に分類されるが、ここではPAHの異常について述べる。普通食を摂取して持続的に血中Phe値が2 mg/dl (120 μmol/L)を超える場合は異常と考えられる。診断時の血中Phe値により20mg/dl以上の古典型PKUと20mg/dl未満の高フェニルアラニン血症 (Hyperphenylalaninemia, HPA) に分類される。PAHの異常ではあるが、BH₄の大量投与によりPAH活性が上昇し血中Pheが低下する症例が発見され、BH₄反応性HPAと呼ばれている。我が国のPKUの頻度は1/70,000 (古典型PKU; 1/110,000、HPA; 1/180,000) である¹⁾。

2) 病態生理

PAH活性の低下による血中Pheの上昇が各臓器に障害をもたらす。中でも最も感受性の高いのは脳であり、胎児である。

3) 臨床症状・合併症

食事療法が行われない場合、精神運動発達遅滞、神経症状 (けいれん、手の振戦、常同運動など)、赤毛、色白、頑固な湿疹、かび様の異臭を放つ多汗症、皮膚描記症等を来す。患者のDQ/IQは生後1カ月以内の食事療法の開始では平均100と良好であるが、生後6カ月～2才の開始では低下し、3才以降では平均40前後となる²⁾。

PKUの女性が妊娠した場合、産まれてきた子供がPKUでないにもかかわらず、精神運動発達遅滞、小頭症、子宮内発育不全、先天性心奇形などを高頻度に合併し、母性フェニルケトン尿症 (maternal PKU) と呼ばれている³⁾。これらの症状は母体の血中Phe値に比例して発症することから、受胎前から妊娠全期間を通じて血中Phe値を1～6 mg/dlにコントロールする必要がある。

4) 検査

新生児マススクリーニングのPhe高値で発見される。小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中Phe値を測定するとともに身体計測を行う。3カ月ごとに血液一般検査、血液生化学検査を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行う。

5) 診断

診断は血中Pheの持続的な上昇による。PAH欠損症 (PKU、HPA) とBH₄欠乏症 (6-pyruvoyltetrahydropterin synthase欠損症、dihydropteridine reductase欠損症など) との鑑別診断が必要である。血中、尿中プテリジン分析、赤血球dihydropteridine reductase活性測定、BH₄経口負荷試験を行う。

遺伝子診断によって、古典型PKU、HPA、BH₄反応性HPAの各病型の診断が可能である⁴⁾。安定同位体を用いた呼気試験により、PAH活性の測定ができる⁵⁾。

6) 治療

体内にPheが蓄積しないように蛋白制限食による食事療法が治療の原則である。通常、食物の蛋白質にPheは2～6%含まれており、一般食品の蛋白摂取制限のみでは十分なPheの制限は不可能である。そのために表1に示したフェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」、フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末 (A-1)、低フェニルアラニンペプチド粉末 (MP-11) 及び特殊治療食品 (でんぷん米、低蛋白米等) を使用する。

特殊ミルク共同安全開発事業安全開発委員会は、1977年に『フェニルケトン尿症の勧告治療指針』を提言し⁶⁾、1995年に第1次改訂⁷⁾、そして、これまでの研究成果を踏まえて、2012年に第2次改訂を行った。PKU治療指針の第2次改訂では、以下の2点を中心に検討が加えられている。

第1に、日本人の食事摂取基準2010年版では、たんばく質に関する摂取基準値が、推定平均必要量[その集団に属する50%の人が必要量を満たすと推定される摂取量]ならびに推奨量[その集団に属するほとんどの人(97~98%)が、充足していると考えられる値]という指標で示された。結果的に小児期のたんばく質摂取において不足のリスクを回避する値が、第5次改定日本人の栄養所要量(1994年3月)に比して、約2/3~1/2の値となった⁸⁾。PKU治療指針の第2次改訂では、自然たんばく質と代替物を併せたたんばく質摂取量は、乳児期で2g/kg/日、幼児期で1.5g/kg/日、学童期およびそれ以後で1.0g/kg/日以上とした。それに従い、Phe除去ミルクの摂取目安量は減少した。但し、たんばく質摂取量が0.5g/kg/日以下になると、Phe摂取制限をしても血中Phe値が上昇する。

第2に、①不十分な治療が行われている年長児や成人例に精神神経学的な合併症を生じること、②頭部MRI、EEG所見を正常範囲に維持していくためには血中Phe値を10 mg/dl以下にする必要があること⁹⁻¹²⁾、③血中Phe値が10 mg/dl以上になると生体の酸化ストレス状態が強くなること¹³⁾、また各国の治療基準が16歳以上では10 mg/dl(600 μ mol/l)以下としている国が増えてきている¹⁴⁾などの報告に鑑み、中学生以降の血中Phe値の維持範囲を10 mg/dl以下とした。表2に示すような年齢別血中Phe値の維持範囲が勧告された。このように、PKUは厳格な食事療法を生涯続ける必要がある。

7) 経過・予後

新生児マススクリーニングによる早期診断と治療により長期予後は劇的に改善されている¹⁵⁾。当初、たんばく制限食療法をいつまで続けるかは明確ではなく、青年から成人になるに従い、食事療法はゆるめられたり、中断されたりすることが多かった。しかしながら、①新生児マススクリーニングで発見された患者では治療中の血中Phe値が高い症例ほどIQの低下が認められ、血中Phe値とIQの間には負の相関があること¹⁵⁾、②治療の中断によりEEG、MRIの異常、体液中の神経伝達物質の低下、行動異常および神経症状を来すこと¹⁶⁾、③PKUの女性患者が妊娠した場合、母性フェニルケトン尿症を予防するためにより厳しい血中フェニルアラニン値(1~6 mg/dl)の維持が必要であることが明らかとなった。以上のことからPKUでは良好なコントロールを生涯続ける必要があると考えられている。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

我が国ではフェニルケトン尿症治療用特殊ミルクとしてフェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」が薬価収載されており、フェニルアラニン無添加総合アミノ酸粉末(A-1)と低フェニルアラニンペプチド粉末(MP-11)が登録品として供給されている。その組成を表1に示す。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

PKUの食事療法では、血中Phe値を治療域に保つために、たんばく質を含む自然食品の摂取を厳しく制限するだけでなく、Pheを含まないたんばく質代替物を用いて、年齢相当の健康人と同じたんばく質量を摂取する必要がある。また、1日の摂取エネルギー量および三大栄養素の配分比を同年齢の健康小児とほぼ等しくする必要がある。良好なコントロールを得るためには、古典的PKUではおよそ80%をPhe除去たんばく質から、20%を自然たんばく質から摂取する。年長児から成人では、Phe除去ミルクの摂取量の限界性と大量のPhe除去ミルクでは容易に摂取エネルギー量が過剰になることから、Phe除去たんばくの濃度が治療乳の数倍高いA-1あるいはMP-11の併用が必要となる。A-1とMP-11の有用性について、駿河台日本大学病院とおかのこどもクリニックの10~38才の23人のPKU患者(Phe除去ミルク摂取量85g~300g/日)について、たんばく質摂取推奨量(患者体重 $\times$ 0.9~1.3 g/日)に対するPhe除去たんばく質の割合(Phe除去ミルク、A-1、MP-11)を検討した。この比を80%以上に保つべくPhe除去たんばく質を摂取することは、良好なコントロールと栄養バランス、十分

なたんぱく質を得る上で基礎的な事項である。A-1とMP-11を使用している23人のPKU患者では18人で（Phe除去たんぱく質）／（たんぱく質摂取推奨量）の比が80％以上を示していた（図1）。一方、A-1、MP-11を摂取していないと仮定した場合には、6人の患者のみが80％以上を示し（図2）、1人を除きいずれも13才以下の患者であった。すなわち、14才以上の患者ではPhe除去ミルクだけでは、良好なコントロールを得るための基礎であるPhe除去たんぱく質を十分量確保することは難しく、A-1、MP-11を必要としている。

10) 治療に関する今後の展望

新生児から学童期までの食事療法のガイドラインは確立されてきているが、むしろ成人での適切な食事療法の確立はこれからの課題であるといえる。欧米諸国では治療用ミルクには乳児用のPhe除去ミルク以外にも、学童から成人用にPhe除去高たんぱくミルクやアミノ酸末（25g～67g/100g中）が用意されている。また、ジュースやタブレットなどさまざまな形態のPhe除去アミノ酸含有飲食物が用意され、患者のQOL向上に役立てられている。わが国においても、低たんぱく食品の開発と共にPhe除去アミノ酸/ペプチドのサプリメントや食品の開発が患者のQOLの向上に必要である。

登録特殊ミルクであるA-1、MP-11は学童～成人患者にとって、よりよいコントロールのためにPhe除去ミルクに加えて必要な医療用の食品である。

参考文献

- 1) 青木菊麿：新生児マススクリーニングの追跡調査に関する報告．特殊ミルク情報 34:62-70, 1998.
- 2) Weglage J et al.: Intellectual, neurologic, and neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 42: 378-384, 1997
- 3) Lenke RR et al.: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of outcome of untreated and treated pregnancies. *N Eng J Med* 303: 1202-1208, 1980
- 4) Okano Y, et al.: Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. *J Hum Genet* 56: 306-312, 2011.
- 5) Okano Y et al.: In vivo studies of phenylalanine hydroxylase by phenylalanine breath test: diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Pediatr Res* 56: 714-719, 2004
- 6) 多田啓也、他：先天性代謝異常症の治療方針－新生児マス・スクリーニングの対象疾患－．日児誌81: 840-845, 1977.
- 7) 北川照男、他：フェニルケトン尿症（高フェニルアラニン血症の一部を含む）治療指針の改訂について．日児誌99: 1535-1539, 1995.
- 8) 厚生労働省ホームページ：日本人の食事摂取基準
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/syokuji_kijyun.html
- 9) Kono K et al.: Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. *Radiology* 236: 630-636, 2005
- 10) 和泉美奈・他：フェニルケトン尿症における脳波の検討．日児誌 108: 1366-1371, 2004

- 11) 大和田操、他：成人に達したフェニルケトン尿症の治療－20例の経験から－. 特殊ミルク情報 47:25-30, 2011.
- 12) 岡野善行：成人フェニルケトン尿症の血中フェニルアラニン値のコントロールはいくらであるべきか. 特殊ミルク情報47:20-24, 2011.
- 13) Sanayama Y, et al.: Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. Mol Genet Metab. 103: 220-225, 2011
- 14) Blau N et al. Phenylketonuria. Lancet 376: 1417-1427, 2010.
- 15) 大和田操・他：フェニルケトン尿症および良性高フェニルアラニン血症の治療に関する研究. 小児科33: 867-875, 1992.
- 16) Villasana D et al.: Neurological deterioration in adult phenylketonuria. J Inher Metab Dis 12:451-457, 1989

2. ホモシスチン尿症

1) 概念

ホモシスチン尿症はシスタチオニン-β合成酵素 (Cystathionine-β synthase, CBS) の先天性欠損によりホモシステインが体内に多量に蓄積され、ホモシスチンとして尿中へ排出される先天性アミノ酸代謝異常症のひとつである¹⁾。常染色体劣性遺伝疾患で、わが国の新生児マススクリーニングでは、約90万人に1人の割合で発見されている²⁾。

2) 病態生理

CBSは必須アミノ酸であるメチオニンの代謝経路において、ピリドキサルリン酸（ビタミンB6）を補酵素として、ホモシステインとセリンからシスタチオニンを合成する。ホモシステインは酸化されて2分子でホモシスチンを生成し、尿中に排泄される。蓄積したホモシステインは再メチル化を受けてメチオニンに変換され、高メチオニン血症を呈する。ベタインはホモシステインからメチオニンへの変換を促進する。ビタミンB6 との親和性に異常があるCBS異常症では、ビタミンB6の大量投与により、ホモシステインとメチオニンの低下が認められる。

本疾患の主な症状はホモシステインの蓄積とシステイン・シスチンの欠乏が原因であると考えられている。フィブリリンはシスチンに富んだたんぱく質で、シスチンの不足により構造維持に重要なS-S結合が形成されないために、眼症状や骨格の異常を発現すると考えられている。血栓症は血中ホモシステイン、ホモシスチンの増加により、トロンボキサンA2の上昇などのアラキドン酸代謝に異常を来し、血小板凝集能の亢進が原因とされている¹⁾。

3) 臨床症状・合併症

早期発見、早期治療が行われない場合には、①水晶体脱臼や近視などの眼症状、②骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・外反膝などの骨格異常、③知能障害などの中枢神経系の異常、④冠動脈血栓、肺塞栓、脳血栓塞栓症などの血管系の異常がある。出生時には異常が認められず、年齢とともに症状が出現してくる。新生児マススクリーニングでは見逃し例や発見できないビタミンB6反応型もあるために、本症を疑わせる症状がある場合には精査を行う必要がある。

4) 臨床検査・診断

新生児マススクリーニングで血中メチオニンの高値によって発見される。血中メチオニンの上昇は胆汁うつ滞性肝障害をはじめとした種々の疾患で認められるため、様々な所見から総合的に判断される。血中総ホモシステイン、尿中ホモシスチンの増加が診断にとって重要である。ビタミンB6の負

荷試験によってビタミンB6反応型との鑑別を行う。新生児期、乳児期早期でのビタミンB6の大量投与では呼吸不全や肝機能障害などが報告されたため、荷試験は生後6ヶ月（ピリドキシン；40 mg/kg/日×10日間）と2～3才（ピリドキシン；500 mg×10日間）で行う³⁾。確定診断は培養皮膚線維芽細胞やリンパ芽球細胞を用いた酵素活性測定と遺伝子診断でなされる。

5) 治療

低メチオニン・高シスチン食事療法が基本であり、一生継続して行う。表1に示したメチオニン除去ミルクと母乳もしくは乳児用ミルクを併用して、表3にある暫定治療指針に記載されている摂取メチオニン・シスチン量を目安に治療を開始する⁴⁾。離乳期以降もメチオニン除去ミルクと低蛋白食にて食事療法を続ける。空腹時血中メチオニン1 mg/dlを目標に、もしくは、症状発現に直接関与している血漿総ホモシステインを指標とした治療効果判定基準（表4）に従って治療を行う⁴⁾。血中シスチンの測定値が低下した場合や、シスチンの摂取量が少ない場合にはL-シスチンを補充する。

食事療法のみで治療が困難な症例ではホモシステインからメチオニンへの転換を促進するベタインを併用する。50 mg/kg/日から開始し、血中メチオニンは20 mg/dl以下に維持する⁶⁾。ビタミンB6反応型の患者にはビタミンB6の大量療法が効果的である。

6) 経過と予後

未治療の場合には10才までに82%の患者で水晶体脱臼、15才までに27%の患者で塞栓血栓症症状を、64%の患者にレントゲンの脊椎の骨粗鬆症を来し、23%の患者は30才までに死亡する⁷⁾。しかしながら、低メチオニン、シスチン補充による食事療法を開始、持続し得た患者群では上記症状を来すことなく経過している⁸⁾。また、Walterらはマススクリーニングによって発見され、早期に治療を開始したビタミンB6不応型のIQは84-117（平均100）と報告している⁹⁾。

7) 我が国における特殊ミルク使用の現状

わが国ではホモシスチン尿症・高メチオニン血症治療用特殊ミルクとして雪印のメチオニン除去粉乳(S-26)が登録品として供給されている。S-26ではメチオニンが含まれていないこと、シスチンが1,000 mgと普通ミルクの4～5倍に含まれているのが特徴である（表1）。

8) 特殊ミルクの有用性と問題点

わが国のホモシスチン尿症26例（ビタミンB6反応型4例）の報告¹⁰⁾では、新生児マススクリーニング開始前で早期治療を受けなかった患者4人において、3例に発達遅滞、3例に水晶体脱臼、2例に側弯症を認めた。新生児マススクリーニング開始後に早期治療が行われなかった患者4例（3例はスクリーニング正常、1例は未受検）では全員に精神運動発達遅滞が認められている。一方、新生児マススクリーニングで発見され早期治療を受けた20例の治療成績では、その治療の良否にかかわらず、精神運動発達遅滞は3例、水晶体脱臼は2例で認めるのみで、著明な改善が認められている。マススクリーニングによる早期発見とメチオニン除去ミルクによる早期治療により予後の著明な改善が認められている¹⁰⁾。

海外では新生児から乳児期にかけてのメチオニン除去ミルクのみならず、学童～成人に対する高蛋白質のメチオニン除去アミノ酸粉末の供給がなされている。ホモシスチン尿症は出生時には異常が認められず、年齢とともに症状が出現する。血栓塞栓症など致死的な症状があるために、成人になっても食事療法を厳格に続けなければならない。わが国においても、新生児～乳児用のメチオニン除去ミルク以外にも学童～成人用のメチオニン除去アミノ酸粉末の供給が望まれる。

9) 治療に関する今後の展望

登録特殊ミルクであるメチオニン除去ミルク、学童～成人用メチオニン除去アミノ酸粉末の開発、ベタインの希少疾病用医薬品への承認と使用を含めた診断・治療ガイドラインの作成により、その予後の改善が見込まれる。

参考文献

- 1) Mudd SH et al.: Disorders of Transsulfuration. In : Scriver CR et al. (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed, McGraw Hill, New York, pp2007-2056, 2001.
- 2) 青木菊麿：ホモシスチン尿症に対するビタミンB6 負荷の問題. 特殊ミルク情報30：37-39, 1995.
- 3) 多田啓也、他：先天性代謝異常症の治療指針の一部改訂. 日児誌100：1289- , 1996.
- 4) 多田啓也、他：先天性代謝異常症の治療方針－新生児マス・スクリーニングの対象疾患－. 日児誌81：840-845, 1977.
- 5) 伊藤道徳：ホモシスチン尿症. 小児内科41：348-351, 2009
- 6) 黒田泰弘、他：新生児マス・スクリーニング検査で発見されたホモシスチン尿症の治療法の再検討. 厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成7年度研究報告書. 137-142, 1996
- 7) Mudd SH S et al.: The natural history of homocystinuria due to cystathionine- β -synthase deficiency. Am J Hum Genet 37: 1-31. 1985.
- 8) Yap S. et al.: Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency in Ireland : 25 years experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. J Inher Metab Dis. 21: 738-747, 1998
- 9) Walter J H, et al.: Strategies for the treatment of cystathionine β -synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. Eur J Pediatr 157: S71-S76, 1998
- 10) 青木菊麿：我が国におけるシスタチオニン β -合成酵素欠損によるホモシスチン尿症の現状－アンケート調査より－. 特殊ミルク情報 42: 20-27, 2006

3. チロシン血症I型¹⁾

1) 概念

遺伝性高チロシン血症はIからIII型の3病型に分類され、いずれも常染色体劣性遺伝疾患である。I型ではフマリルアセト酢酸分解酵素の欠損によって、肝細胞でフマリルアセト酢酸とマレイルアセト酢酸が蓄積し、細胞障害を来す。II型はチロシンアミノ基転移酵素（TAT）の欠損で高濃度のチロシンによる障害を示す。特に体温が低い皮膚や角膜ではチロシンが析出しやすい。III型は4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素（4-HPPD）の欠損によって生じる。

チロシン血症I型は15番染色体長腕（15q23-q25）上に原因遺伝子であるFAHが存在する。世界における頻度は10万～12万人に1人と推定され、わが国における頻度はさらに低いと考えられている。

2) 病態生理

フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ（Fumarylacetoacetate hydrolase, FAH）が欠損することによって細胞内に蓄積するフマリルアセト酢酸の毒性のために種々の病態が生じる。肝細胞では遺伝子発現の異常、酵素活性の阻害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿細管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどのFanconi症候群が発症する。

3) 臨床症状、合併症

I型では、進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴である。急性型、亜急性型、慢性型の3つの病型があり、急性型では生後数週から肝腫大、発育不良、下痢・嘔吐、黄疸で発症し、肝不全へ進行する。

無治療であれば生後2～3ヶ月で死亡する。肝癌の発生も多く、多発性腫瘍例も報告されている。慢性型では肝障害の進行は緩徐であるが、最終的には肝硬変、肝不全となる。腎尿細管機能障害とそれに基づく低リン血症性くる病、ビタミンD抵抗性くる病を併発する。また、腹痛発作、ポリニューロパチーなどの急性間欠性ポルフィリン症に類似した症状が出現する。

4) 臨床検査

肝トランスアミナーゼの上昇、凝固因子の低下、血尿、たんぱく尿、血清チロシンの上昇（軽度）、尿中有機酸分析ではサクシニルアセトン、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、4-ヒドロキシフェニル乳酸、4-ヒドロキシフェニル酢酸の上昇がある。

5) 診断

チロシンは遺伝性高チロシン血症以外にも、一般的な肝障害や新生児肝炎、シトリン欠損症で上昇する。I型では進行する肝障害に加え、尿有機酸分析でのサクシニルアセトンの上昇は診断的価値が高い。酵素診断は肝細胞、培養皮膚線維芽細胞でFAH活性を測定する。

6) 治療

I型では肝障害の進行を早期に防止することが重要であり、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素の阻害剤である2-(2-nitro-4-trifluoro- methylbenzoyl)-1, 3-cyclohexanedione (NTBC) と食事療法（チロシン・フェニルアラニン除去ミルクと低たんぱく食療法）を行う。NTBCの効果が認められれば予後は期待できる。肝障害の進行した例や肝癌の発生例では肝移植が行われる。

7) 経過・予後

早期にNTBCと食事療法を開始すると約90%の患者で治療に反応するといわれている。2歳以前からNTBC治療を始めた101人の患者では、2～8才の間では肝癌の発生を認めていない。乳児期の死亡率は5%にまで低下した²⁾。NTBCを使用しない例では肝不全に至ることが多く、早期に肝移植を必要とする。

8) 我が国における特殊ミルク使用の現状

わが国ではチロジン血症治療用特殊ミルクとして雪印のフェニルアラニン・チロシン除去粉乳(S-1)が登録品として供給されている。S-1ではフェニルアラニンとチロシンが含まれていないのが特徴である（表1）。

9) 特殊ミルクの有用性と問題点

チロジン血症I型の治療はNTBCと食事療法、そして、肝移植である。NTBCは4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素の阻害剤で、チロジン血症I型をⅢ型にすることにより、重篤な症状を回避することにある。そのため、チロジン血症Ⅲ型の症状である失調、けいれん、精神運動発達遅滞や血中チロシンの高値を防ぐために、食事療法（チロシン・フェニルアラニン除去ミルクと低蛋白食療法）を必要としている。早期にNTBCと食事療法を開始すると肝障害、腎障害の改善が認められている^{3, 4)}。

わが国の症例においても生後8ヶ月からNTBCと食事療法を開始し、長期にわたって良好な経過をたどっている症例⁵⁾、生後2ヶ月よりNTBCと食事療法を開始し、良好な経過と両親の希望により2才時に生体肝移植を行った症例⁶⁾の報告がある。

海外では新生児から乳児期にかけてのフェニルアラニン・チロシン除去ミルクのみならず、幼児～成人に対する高蛋白質のフェニルアラニン・チロシン除去アミノ酸粉末の供給がなされている。高チロシン血症I型の治療ではNTBCの服用と食事療法は厳格に続けなければならない。わが国においても、新生児～乳児用のフェニルアラニン・チロシン除去ミルク以外にも学童～成人用のフェニルアラニン・チロシン除去アミノ酸粉末の供給が必要である。

10) 治療に関する今後の展望

登録特殊ミルクであるフェニルアラニン・チロシン除去ミルク、学童～成人用フェニルアラニン・

チロシン除去アミノ酸粉末の開発、希少疾病用医薬品であるNTBCの使用を含めた診断・治療ガイドラインの作成により、その予後の改善が見込まれる。

参考文献

- 1) Mitchell GA et al.: Hypertyrosinemia. In : Scriver CR et al. (eds), The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed, McGraw Hill, New York, pp1777-1805, 2001
- 2) Holme, E., et al.: Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethyl benzoyl)-1,3-cyclohexanedione). J Inherit Metab Dis. 21: 507-517, 1998.
- 3) Santra S et al.: Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. J Inherit Metab Dis. 31: 399-402. 2008
- 4) Masurel-Paulet A et al.: NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. J Inherit Metab Dis. 31: 81-87. 2008
- 5) 伊藤道徳 他.: NTBCの長期投与により良好な経過をとっているチロジン血症I型の1例. 特殊ミルク情報41: 27-30 2005.
- 6) 植田 昭仁 他: NTBCを投与した後、生体肝移植を行った高チロシン血症I型の1例. 特殊ミルク情報41: 23-26. 2005

特殊ミルクの適応症と食事療法ガイドライン

表1 登録特殊ミルクの組成

適 応 症		フェニルケトン尿症			ホモシステチン尿症(シスタチオニン合成酵素異常症) 高メチオニン血症	チロジン血症
品 名		フェニルアラニン除去 ミルク配合散「雪印」	フェニルアラニン 無添加総合アミノ 酸粉末	低フェニル アラニン ペプチド粉末	メチオニン 除去粉乳	フェニル アラニン・チロシン 除去粉乳
製造販売元		雪印メグミルク	雪印メグミルク	森永乳業	雪印メグミルク	雪印メグミルク
発売元/品名記号		ビーンスターク・スノウ	A-1	MP-11	S-26	S-1
缶容量	g	1,200	1,000	350	1,200	1,200
標準組成		製品100g中	製品100g中	製品100g中	製品100g中	製品100g中
蛋白質(アミノ酸)	g	15.8 (15.8)	93.7(93.7)	75.0*(12.1)**	15.7(15.7)	14.5(14.5)
脂質	g	17.12	0	0	17.1*	17.1
炭水化物	g	60.43	0	7.2	61.8**	63.0*
灰分	g	3.68	2.9	7.4	2.5	2.5
水分	g	2.97	3.4	2.8	2.9	2.9
エネルギー	kcal	458	375	329	459	459
フェニルアラニン	mg	0	0	0.28 g	600	0
イソロイシン	mg	688	4.1 g	3.18 g	700	700
ロイシン	mg	1,124	6.7 g	6.43g	1,150	1,150
バリン	mg	1,007	6.0 g	4.05 g	1,030	1,030
メチオニン	mg	494	2.9 g	0.48 g	0	495
スレオニン	mg	449	2.7 g	5.59 g	460	460
トリプトファン	mg	282	1.7 g	1.20 g	280	290
リジン	mg	1,524	9.0 g	8.93g	1,570	1,570
ヒスチジン	mg	505	3.0 g	1.86 g	520	520
アルギニン	mg	1,002	6.0 g	1.85 g	1,020	1,025
アスパラギン酸	mg	975	5.8 g	10.10 g	990	1,000
シスチン	mg	553	3.3g	2.52 g	1,000	520
グルタミン酸	mg	1,799	10.6 g	17.67 g	1,840	1,840
グリシン	mg	1,071	6.3 g	1.51 g	1,100	1,095
プロリン	mg	1,029	6.1 g	5.35 g	1,050	1,050
セリン	mg	680	4.0 g	4.11 g	690	690
チロシン	mg	1,569	9.3 g	4.72 g	600	0
アラニン	mg	1,046	6.2 g	3.65 g	1,070	1,070
ビタミンA	IU	1,500	ビタミンは 配合して ありません	6.6	450	450
ビタミンB1	mg	0.36		Tr	0.36	0.36
ビタミンB2	mg	0.6		<0.01	0.6	0.6
ビタミンB6	mg	0.4		<0.01	0.4	0.4
ビタミンB12	μg	1		<0.4	1	1
ビタミンC	mg	48		<0.1	48	48
ビタミンD	IU	300		<7.2	7.5	7.5
ビタミンE	mg	4.38		<0.3	4.38	4.38
ビタミンK	μg	—		<0.5	Tr	Tr
パントテン酸	mg	2		<0.4	1.83	1.83
ナイアシン	mg	5		<0.2	5	5
葉酸	mg	0.1		<0.004	0.1	0.1
塩化コリン	mg	50		7	37.3	37.3
カルシウム	mg	36.0	0	1,100	360	360
マグネシウム	mg	34	0	300	34	34
ナトリウム	mg	168	880	620	174	174
カリウム	mg	440	0	1,400	440	440
リン	mg	270	0	600	270	270
塩素	mg	320	1,900	275	324	324
鉄	mg	6	0	15	6	6
亜鉛	mg	2.5	0	1mg	280	280
銅	μg	280	0	20	2.5	2.5
ヨウ素	μg	25	0	150	25	25
標準調整濃度(W/V%)		15%			15%	15%
調乳液の浸透圧 (mOsm/kg・H ₂ O)		411			420	420
備考				*蛋白質当量 (窒素分×6.38) 蛋白質分解物・アミノ酸 としては82.6 g **添加アミノ酸	*コーンサラダ油 7.33 硬化ヤシ油 8.46 乳化剤 1.31 ** α-でん粉 9.5 乳糖 13.7 デキストリン 37.4 香料他 1.2	*香料他 1.2gを含む

表2 血中Phe値の維持範囲 (mg/dl)

乳児期～幼児期前半	2～4
幼児期後半～小学生前半	2～6
小学生後半	2～8
中学生以後	2～10

図1 A-1, MP-11を使用しているPKU患者

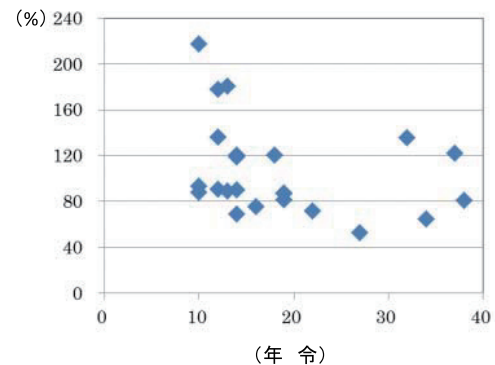


図2 A-1, MP-11を使用していないと仮定した場合

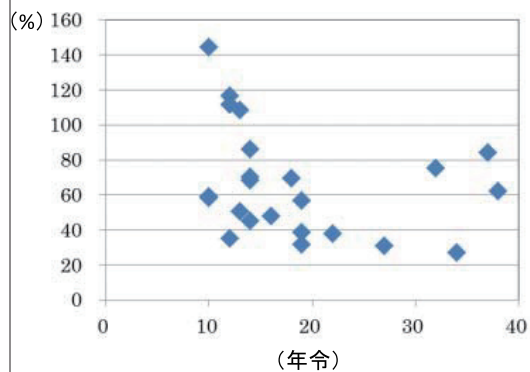


表3 ホモシスチン尿症の暫定治療指針

	メチオニン (mg/kg/day)	シスチン (mg/kg/day)
0～6カ月	40	150
6カ月～1歳	20	150
1歳以降	10～15	150

表4 ホモシスチン尿症の治療効果判定基準

血漿総ホモステイン濃度 (μ mol/L)	治療効果
20以下	良好
20～50	やや良好
50～100	やや不良
100～150	不良
150以上	無効