

## 식이요법 대신에 약으로 치료할 수 있는 BH<sub>4</sub> 반응형 페닐케톤뇨증

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

김 영 선 · 이 동 환

### 서 론

고페닐알라닌혈증은 페닐알라닌을 수산화시키는 과정의 장애로 혈중 페닐알라닌이 4 mg/dL를 넘는 것을 말하며, 페닐알라닌 수산화 효소 또는 조효소인 테트라하이드로바이오프테린의 결핍에 의한 것이다. 후자의 경우 조효소와 신경전달물질을 보충해주는 방법으로 초기에 치료를 시작함으로써 뇌 손상을 최소한으로 할 수 있기 때문에 정확한 감별 진단을 하는 것이 중요하고, 진단을 위해 테트라하이드로바이오프테린 부하 검사가 이용된다.

최근에 페닐알라닌 수산화 효소의 결손에 의한 경증의 고페닐알라닌혈증 환자에서 테트라하이드로바이오프테린을 복용함으로써 혈중 페닐알라닌이 단계적으로 감소하는 예가 보고되고 있다. 이에 저자들은 고전적 페닐케톤뇨증으로 진단받았으나 테트라하이드로바이오프테린 치료에 효과를 보았던 6례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

#### 증 례 1

**환 아 :** 목○수, 5개월, 남아

**주 소 :** 신생아 선별 검사에서 진단된 페닐케톤뇨증에 대한 자세한 검사 위해 내원

**과거력 :** 재태기간 41주 2일에 출생체중 3.7 kg으로 정상 질식분만으로 출생하여 선천성 대사이상 검사에서 페닐케톤뇨증으로 진단되어 저페닐알라닌 식이 중이었다.

**현병력 :** 개인 산부인과에서 출생 후 시행한 선천성 대사이상 검사에서 혈중 페닐알라닌이 4 mg/dL, 10

mg/dL로 나와 Y대학 병원에서 검사 시행 받고 고전적 페닐케톤뇨증으로 진단받고 저페닐알라닌 식이 2주간 진행한 후 페닐알라닌 수치 떨어지는 것이 관찰되어 1개월간 일반분유와 저페닐알라닌분유를 1:1로 수유하던 중 혈중 페닐알라닌치의 재상승 관찰되어 자세한 검사 위해 입원하였다

**가족력 :** 두 아이 중 둘째아이로 대사 이상 질환, 정신 지체 및 경련성 질환의 가족력은 없었다.

**진찰 소견 :** 활력징후는 체온 36.5°C, 호흡수는 분당 30회, 맥박수는 분당 120회였고, 두경부 소견상 특이소견 없었고, 흉부 및 복부 진찰상으로도 이상소견 없었다.

**검사 소견 :** 혈액검사상 WBC 17,400/mm<sup>3</sup>, Hb 12.4 g/dL, Hct 33.6%, platelet 369,000/mm<sup>3</sup>로 정상이었으며, 혈장 아미노산 분석상 페닐알라닌이 14.4 mg/dL, 소변 아미노산 분석상 페닐알라닌이 4.3 mg/dL, 테트라하이드로바이오프테린 부하 검사상 혈중 페닐알라닌치의 현저한 감소소견이 있었다(Table 1, Fig. 1). 그러나 디하이드로프로테린 제한효소가 3.4 nmol/min/mgHb로 정상치인 3.6-8.4로 다소 낮게 측정되었으나 검체의 불안정성에 의한 것으로 생각되고 소변내 네오프테린과 바이오프테린이 1.45 mmol/mol creatinine, 2.36 mmol/mol creatinine이고 B/N+B ratio 도 62%으로 정상 소견 보였다(Table 2).

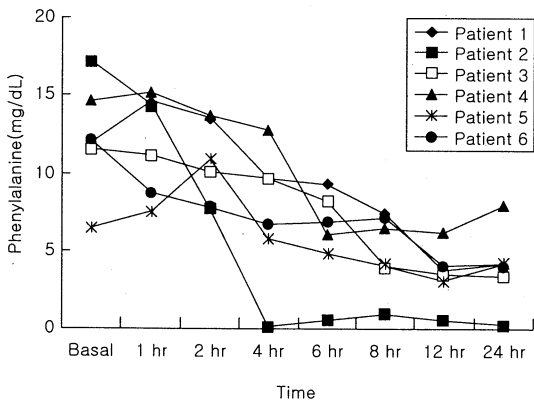
**치료 및 경과 :** 본 환아 저페닐알라닌 식이가 아닌 일반 식이를 시행하면서 생우유와 요구르트만 먹이지 않은 상태에서 테트라하이드로바이오프테린을 복용해 오면서 혈중 페닐알라닌 수치를 3세까지 추적 관찰한 결과 4 mg/dL 이하로 잘 유지되고 있다.

#### 증 례 2

**환 아 :** 송○현, 26일, 여자

**Table 1.** Tetrahydrobiopterin Loading Test (BH<sub>4</sub> Responsive Classic PKU)

	Basal	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs	8 hrs	12 hrs	24 hrs
Patient 1(mg/dL)	11.9	14.6	13.6	9.7	9.3	7.4	3.8	4.1
Patient 2(mg/dL)	17.2	14.4	7.7	0.2	0.5	0.9	0.5	0.3
Patient 3(mg/dL)	11.58	11.12	10.13	9.6	8.2	4.09	3.47	3.34
Patient 4(mg/dL)	14.63	15.12	13.67	12.71	6.0	6.39	6.19	7.95
Patient 5(mg/dL)	6.43	7.58	10.81	5.79	4.88	4.07	3.06	4.17
Patient 6(mg/dL)	12.12	8.73	7.81	6.66	6.89	7.12	3.97	4.17



**Fig. 1.** BH<sub>4</sub> loading test (BH<sub>4</sub> responsive classic PKU).

**주 소:** 신생아 선별검사에서 진단된 페닐케톤뇨증에 대한 자세한 검사 위해 내원

**과거력:** 재태기간 38주 5일에 출생체중 2.17 kg으로 정상 질식분만으로 출생하여 잘 먹지 않는 소견 있어 10일간 입원한 병력 있었다.

**현병력:** 출생 후 시행한 신생아 선별검사에서 혈중 페닐알라닌이 13.4 mg/dL, 20.5 mg/dL로 나와 자세한 검사와 치료 위해 본원으로 전원 되었다.

**가족력:** 첫째 아이로 가족 중 대사 이상 질환, 정신 지체 및 경련성 질환의 가족력은 없었다.

**진찰 소견:** 활력징후는 체온 36.7°C, 호흡수는 분당 50회, 맥박수는 분당 150회였고, 두경부 소견상 특이소견 없었고, 흉부 및 복부 진찰상으로도 이상소견은 없었다.

**검사 소견:** 혈중 페닐알라닌은 29.6 mg/dL로 측정되었고 테트라하이드로바이오프테린 부하검사상 혈중 페닐알라닌의 현저한 감소소견이 있었다(Table 1, Fig. 1). 또한 디하이드로프테리딘 제한효소가 4.8 nmol/min/mgHb로 정상이었으며, 소변 내 네오프테린과 바

이오프테린이 3.54 mmol/mol creatinine, 1.86 mmol/mol creatinine으로 네오프테린이 약간 증가된 소견 보였다(Table 2).

**치료 및 경과:** 본 환아 퇴원 후 테트라하이드로바이오프테린 결손증 의심되어 이에 대한 정밀 검사 위해 재 입원하여 파이프롤리데트라하이드로프테린 합성 효소 결손증으로 진단되었고 현재 하이드록시트리프토판, 테트라하이드로바이오프테린, 레보도파를 복용하며 외래에서 추적 관찰 중으로 혈중 페닐알라닌은 정상치를 유지하고 있으며, 4세 때 시행한 지능 검사상 91로 정상 하단 치에 해당하고 정상발달을 보인다. 이후 다시 시행한 Neopterin, Biopterin 검사가 정상으로 보여 레보도파, 하이드록시트리프토판은 끊고 테트라하이드로바이오프테린만 복용하고 있다.

### 증 례 3

**환 아:** 백○진, 1개월, 여아

**주 소:** 신생아 선별 검사에서 진단된 페닐케톤뇨증에 대한 자세한 검사 위해 내원

**과거력:** 재태기간 38주에 출생체중 2.9 kg으로 제왕절개로 출생한 후 패혈증 의심되어 15일간 신생아실에 입원하였던 과거력 있었다.

**현병력:** 대구 파티마병원에서 출생 후 시행한 신생아 선별 검사에서 혈중 페닐알라닌이 10.4 mg/dL, 10.2 mg/dL로 나와 자세한 검사와 치료 위해 본원으로 전원 되었다.

**가족력:** 두 아이 중 둘째아이로 대사 이상 질환, 정신 지체 및 경련성 질환의 가족력은 없었다.

**진찰 소견:** 활력징후는 체온 36.7°C, 호흡수는 분당 28회, 맥박수는 분당 126회였고, 두경부 소견상 모발이 약간 갈색을 띠는 것 이외의 특이소견 없었고, 흉부 및 복부 진찰상으로도 이상소견 없었다.

**검사 소견:** 혈액검사상 WBC 7,600/mm<sup>3</sup>, Hb 11.2

**Table 2.** Urinary Pterins Analysis Results & DHPR Activity Test

	B-1	B-2	B-3	B-4	C-1	P-1	P-2	P-3	P-4	Reference
Neo	1.45	3.54	1.82	1.58	0.98	0.64	6.95	0.61	2.03	0.29-2.61
Bio	2.36	1.86	2.09	1.18	3.24	0.36	0.42	0.12	0.84	0.35-2.67
B%	62	34.4	53	43	77	35	5.8	16.3	24	42.7-75.9
DHPR	3.4	4.8	3.2	3.1	3.1	0.8	4.9	nl	2.04	3.6-8.4

B-1, 2, 3, 4: BH<sub>4</sub> responsive classic PKU - patient 1, 2, 3, 4

C-1, 2: Classic PKU - 1, 2

P-1, 2, 3, 4: PTPS - patient 1, 2, 3, 4

Neo: Neopterin(mmol/mol creatinine), Bio: Biopterin(mmol/mol creatinine), B%: B/(N+B)%, DHPR: DHPR activity(nmol/min/mgHb)

g/dL, Hct 32%, platelet 395,000/mm<sup>3</sup>로 정상이었으며, 혈장 아미노산 분석상 페닐알라닌이 13.1 mg/dL로 측정되었고 BH<sub>4</sub> 부하 검사상 혈중 페닐알라닌치의 현저한 감소조건이 있었다(Table 1, Fig. 1). 디하이드로프테리딘 제한효소가 3.2 nmol/min/mgHb로 정상치인 3.6-8.4로 다소 낮게 측정되었으나 검체의 불안정성에 의한 것으로 생각되고 소변내 네오프테린과 바이오프테린이 1.82 mmol/mol creatinine, 2.09 mmol/mol creatinine으로 정상 소견 보였다(Table 2).

**치료 및 경과:** 본 환아 저페닐알라닌 식이를 하지 않은 상태에서 테트라하이드로바이오프테린을 복용해오면서 혈중 페닐알라닌 수치를 추적 관찰하였으며, 5개월까지는 4 mg/dL 이하로 유지되었으나, 6개월 무렵 측정된 혈중 페닐알라닌이 9.3 mg/dL로, 7개월에 17.46 mg/dL로 증가하여 재입원하여 테트라하이드로바이오프테린 부하 검사를 다시 시행하고 저페닐알라닌 식이와 테트라하이드로바이오프테린 투약을 병행하고 있다.

#### 증 례 4

**환 아:** 권○현, 1개월, 여아

**주 소:** 선천성 대사이상 검사에서 페닐케톤뇨증 의심되어 자세한 검사 위해 내원

**과거력:** 재태기간 40주에 출생체중 3.0 kg으로 정상 질식분만으로 출생하였고 출생 시 구개열과 구개순이 있었으며 인하대학교 병원에서 양측 청력 소실이 있음을 진단받았다.

**현병력:** 개인 산부인과에서 출생 후 황달과 구개열, 구개순 있어 인하대학교병원으로 전원되었던 환아로 내원 후 시행한 선천성 대사이상 검사에서 혈중 페닐알라닌이 17.2 mg/dL, 20.2 mg/dL로 측정되어 자세한 검사 위해 본원으로 전원되었다.

**가족력:** 첫째 아이로 대사 이상 질환, 정신 지체 및 경련성 질환의 가족력은 없었다.

**진찰 소견:** 활력징후는 체온 36.5°C, 호흡수는 분당 30회, 맥박수는 분당 120회였고, 두경부 소견상 3 cm 가량의 구개열과 구개순이 관찰되었으며 소약증도 보였다. 흉부 진찰상 흉곽은 대칭적으로 팽창되었으며, 호흡음은 거칠었으나 수포음이나 협착음은 들리지 않았고, 심음은 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 복부와 배부 및 사지 소견상 특이소견 없었다.

**검사 소견:** 혈장 내 아미노산 분석결과 페닐알라닌이 17.6 mg/dL로 현저히 증가되어 있었고, 테트라하이드로바이오프테린 부하 검사상 혈중 페닐알라닌치의 감소조건이 있었다(Table 1, Fig. 1). 소변내 네오프테린과 바이오프테린이 1.58 mmol/mol creatinine, 1.18 mmol/mol creatinine으로 정상 소견 보였으며 DHPR activity는 3.1 nmol/min/mgHb로 측정되었다(Table 2).

**치료 및 경과:** 본 환아 특징적인 얼굴 모양으로 Pierre-Robin syndrome 진단하였고, 저페닐알라닌 식이를 시행하면서, 테트라하이드로바이오프테린 투약을 병용하여 2세까지 추적 관찰한 혈중 페닐알라닌치는 정상으로 유지하고 있으며, 외래에서 추적 관찰 해오던 중 총 5차례의 경련의 발생하였으나 이는 혈중 페닐알라닌치가 잘 유지되고 있어 Pierre-Robin 증후군과 관련이 있다고 판단되어 항경련제를 복용하고 있다.

#### 증 례 5

**환 아:** 이○령, 16개월, 여아

**주 소:** 페닐케톤뇨증에 대한 자세한 검사 위해 내원

**과거력:** 재태기간 29주에 출생체중 1.46 kg으로 정상 질식분만으로 출생하여 신생아 선별 검사에서는 모든 검사상 정상이라는 이야기 들었으나 동생이 페닐케

톤뇨증으로 진단받으면서 함께 시행 받은 검사상 페닐케톤뇨증 의심된다는 이야기 들음.

**현병력:** 강릉중앙병원에서 출생 후 시행한 신생아 선별 검사에서는 특이소견 없다는 이야기 들었으나 동생이 선천성 대사 이상 검사에서 페닐케톤뇨증으로 진단받으면서 함께 시행 받았던 검사상 페닐케톤뇨증이란 이야기 듣고 식이치료를 권유 받았으나 자세한 검사와 치료 위해 본원으로 전원 되었다.

**가족력:** 두 아이 중 첫째아이로 동생이 페닐케톤뇨증으로 진단되었다.

**진찰 소견:** 활력징후는 체온 36.4℃, 호흡수는 분당 34회, 맥박수는 분당 110회였고, 두경부 소견상 머리카락이 갈색인 것 이외의 특이소견은 없었다.

**검사 소견:** 혈액검사상 WBC 11,200/mm<sup>3</sup>, Hb 13.5 g/dL, Hct 39.4%, platelet 373,000/mm<sup>3</sup>로 정상이었으며, 혈장 아미노산 분석상 페닐알라닌이 14.9 mg/dL, 소변 아미노산 분석상 페닐알라닌이 8.6 mg/dL, 테트라하이드로바이오프테린 부하 검사상 혈중 페닐알라닌치의 감소 소견이 있었다(Table 1, Fig. 1).

**치료 및 경과:** 본 환아 소변 내 네오프테린과 바이오프테린 측정 결과를 기다리며 테트라하이드로바이오프테린을 복용하며 외래 추적 관찰 중이다.

**주 소:** 페닐케톤뇨증에 대한 자세한 검사 위해 내원  
**과거력:** 재태기간 39주에 출생체중 3.4 kg으로 정상 질식분만으로 출생하여 선천성 대사이상 검사에서 페닐케톤뇨증으로 진단되었다.

**현병력:** 강릉중앙병원에서 출생 후 시행한 선천성 대사이상 검사에서 페닐케톤뇨증으로 진단받았고 서울 아산병원에 입원하여 검사 시행 받은 후 더욱 자세한 검사와 치료 위해 본원으로 전원 되었다.

**가족력:** 두 아이 중 둘째아이로 누나도 동생이 페닐케톤뇨증으로 진단되었다.

**진찰 소견:** 활력징후는 체온 36.1℃, 호흡수는 분당 40회, 맥박수는 분당 120회였고, 두경부 소견상 특이소견 없었고, 흉부 및 복부 진찰상으로도 이상소견 없었다.

**검사 소견:** 혈액검사상 WBC 8,800/mm<sup>3</sup>, Hb 12.4 g/dL, Hct 36.5%, platelet 519,000/mm<sup>3</sup>로 정상이었으며, 혈장 아미노산 분석상 페닐알라닌이 11.9 mg/dL, 소변 아미노산 분석상 페닐알라닌이 14.0 mg/dL, 테트라하이드로바이오프테린 부하 검사상 혈중 페닐알라닌치의 감소소견이 있었다(Table 1, Fig. 1).

**치료 및 경과:** 본 환아 소변내 네오프테린과 바이오프테린 측정 결과를 기다리며 테트라하이드로바이오프테린을 복용하며 외래 추적 관찰 중이다.

증 례 6

환 아: 이○환, 4개월, 남아

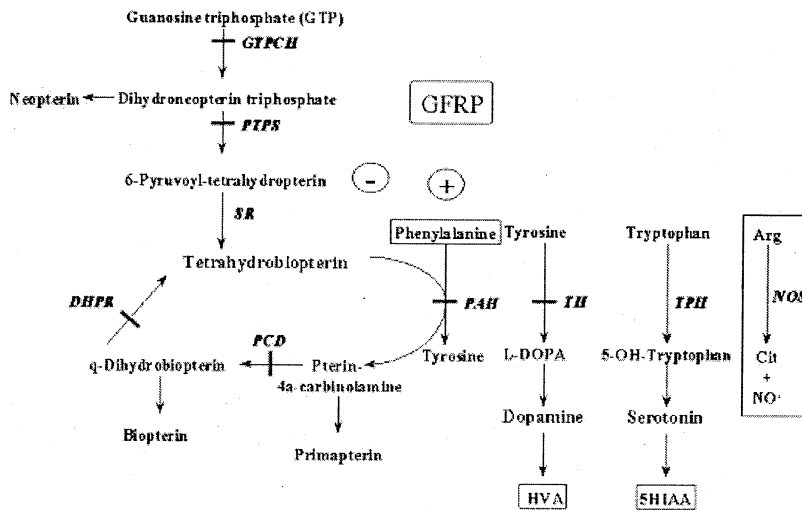


Fig. 2. Aromatic amino acid hydroxylases and function of tetrahydrobiopterin.

Table 3. BH<sub>4</sub> Loading Test (Classic PKU)

	Basal	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs	8 hrs	12 hrs	24 hrs
Patient 1(mg/dL)	23.26	24	23.26	24	24	24	22.4	22.14
Patient 2(mg/dL)	22.83	22.83	23.58	25↑	25↑	25↑	21.48	23.58

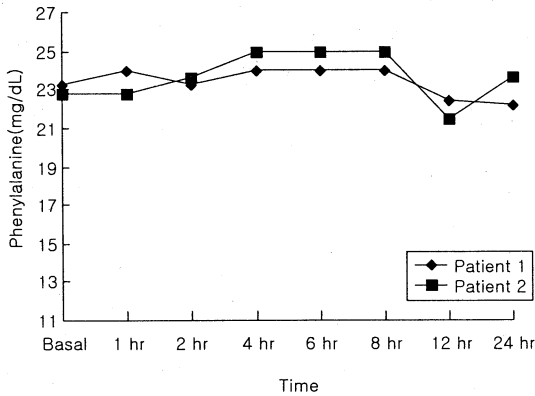


Fig. 3. BH<sub>4</sub> loading test (Classic PKU).

## 고 찰

고페닐알라닌혈증은 페닐알라닌 수산화 효소 결핍이나 조효소인 테트라하이드로바이오프테린의 결핍에 의하여 발생한다<sup>1)</sup>(Fig. 2). 세계적으로 1년에 3,000명 이상의 페닐알라닌 수산화 효소 결핍증을 가진 페닐케톤뇨증 환자들이 신생아 선별검사를 통하여 진단되어 초기에 식이치료를 시작함으로써 지능 저하 등의 발생을 예방하는 효과를 거두고 있다<sup>2)</sup>. 대부분의 고페닐알라닌혈증 환자들이 페닐알라닌 수산화 효소의 결핍에 의하여, 1-3%만이 조효소의 결핍에 의하여 발병한다<sup>3)</sup>. 그러나 우리나라에서도 페닐케톤뇨증의 10%, 대만에서는 40%가 BH<sub>4</sub> 효소가 결핍된 경우 식이 치료가 기본이 되며 테트라하이드로바이오프테린 결핍의 경우 테트라하이드로바이오프테린을 복용하는 것이 치료이므로 진단 초기에 확실히 감별을 하는 것이 치료에 가장 중요하며, 이를 감별하는 데는 테트라하이드로바이오프테린 부하 검사가 도움이 된다<sup>1)</sup>.

페닐케톤뇨증은 페닐알라닌 수산화 효소 유전자의 변이에 의한 것으로 상염색체 열성 유전방식을 따르며, 최근 테트라하이드로바이오프테린의 결핍이 아닌 수산화 효소의 결핍임에도 불구하고 테트라하이드로바이-

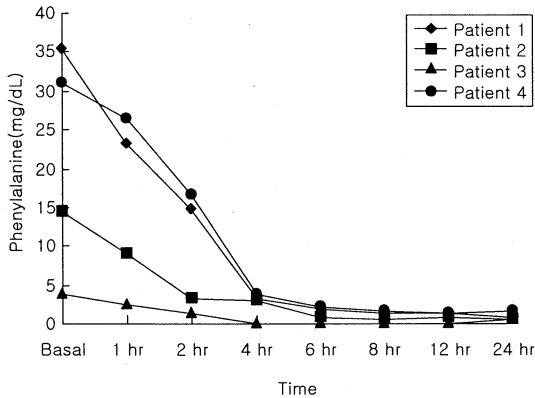
오프테린의 보충만으로도 혈중 페닐알라닌치가 감소하는 효과를 보였던 임상례가 보고되고 있다<sup>4-6)</sup>. 소변 내 네오프테린과 바이오오프테린 및 혈중 디하이드로오프테리딘 제한효소의 활성도가 정상이며 뇌척수액 내의 신경전달물질과 프테린이 정상임을 밝힘으로써 테트라하이드로바이오프테린 조효소의 결핍이 없다고 밝혀진 1례의 페닐케톤뇨증 환자에서 테트라하이드로바이오프테린을 먹음으로써 혈중 페닐알라닌치가 현저히 감소하였던 예가 알려진 바 있고, 염색체 검사상 페닐알라닌 수산화 효소 유전자의 변이에 의한 경증의 고페닐알라닌혈증과 동반된 우울증 및 공황장애환자에서 테트라하이드로바이오프테린을 1년간 복용함으로써 혈중 페닐알라닌치의 감소와 함께 동반되었던 신경정신과적 증상까지 완화되었던 25세 여자 환자에 대한 보고도 있었다<sup>7)</sup>.

5명의 고전적 페닐케톤뇨증 환자들의 테트라하이드로바이오프테린에 대한 반응과 유전자를 분석을 병행한 결과 고전적 페닐케톤뇨증을 가진 아시아 지역 환자들에게서 흔히 볼 수 있는 7가지의 변이형 중 일부 변이의 이형접합유전자나 각각의 동형접합유전자형을 갖는 경우 반응이 좋았던 예와 일부 변이의 조합을 가진 환자의 경우 그 반응이 좋지 않았었다는 보고도 있었다. 또한 경증의 고페닐알라닌혈증 환자 10명과 경증의 페닐케톤뇨증 환자 21명을 포함한 31명의 환자에서 테트라하이드로바이오프테린으로 치료를 시도해 본 결과 이들 중 그 변이 유전자의 형에 따른 차이는 있었으나 그 중 27명에서 혈중 페닐알라닌치의 하강을 보였고 지속적인 치료를 통하여 이 중 5명의 환자에서는 식이 제한 없이도 충분한 치료 효과를 볼 수 있었다고 보고한 바 있다<sup>8)</sup>.

본 환자들에서는 고전적 페닐케톤뇨증을 가진 대부분의 환자들에서(Table 3, Fig. 3)와는 달리 테트라하이드로바이오프테린 부하 검사상 현저한 반응성을 보여 초기에는 파이루보일테트라하이드로오프테린 합성효소 결손증으로 오진되기도 했으나 파이루보일테트라하이드로오프테린 합성효소 결손증(Table 4, Fig. 4)에서 보다는 부하 검사상 다소 반응이 떨어지는 소견 보이던

**Table 4.** BH<sub>4</sub> Loading Test (PTPS Deficiency)

	Basal	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs	8 hrs	12 hrs	24 hrs
Patient 1(mg/dL)	35.5	23	14.76	3.27	1.9	1.4	1.36	0.95
Patient 2(mg/dL)	14.5	8.9	3.4	2.9	0.9	0.5	0.8	0.6
Patient 3(mg/dL)	3.88	2.4	1.38	0.1	0.1	0.1	0.1	0.45
Patient 4(mg/dL)	31	26.2	16.6	3.77	2.3	1.5	1.29	1.51



**Fig. 4.** BH<sub>4</sub> loading test (PTPS deficiency).

서 소변 내 네오프테린, 바이오프테린을 측정된 결과 고전적 페닐케톤뇨증에 합당한 소견 보여 테트라하이드로바이오프테린 치료에 반응하는 고전적 페닐케톤뇨증으로 진단하였다.

본 환자들의 예에서는 고전적 페닐케톤뇨증으로 진단 되었으나 식이 제한을 완화한 상태에서 테트라하이드로바이오프테린을 복용함으로써 혈중 페닐알라닌치를 목표치만큼 유지하고 있음을 볼 수 있었다.

## 요 약

고페닐알라닌혈증의 경우 모든 환자들이 저페닐알라닌 식이를 엄격히 지키는 것은 아니기 때문에 기대만큼의 치료효과를 거두지 못하는 경우가 종종 있다. 모든 페닐알라닌 수산화 효소 결핍에 의한 페닐케톤뇨증 환자에서 테트라하이드로바이오프테린의 복용이 효과를 거두는 것은 아니나 식이조절과 비교해 볼 때 이는 식이 제한에 대한 어려움이 없고 복용이 간편하므로 치료 효과가 있다면 일부 환자에서라 하더라도 페닐케톤뇨증 환자의 치료에 새로운 방향을 제시하는데 충분한 의미

가 있다고 본다. 이러한 시점에서 저자들은 고전적 페닐케톤뇨증으로 진단되었던 6명의 환자에서 식이제한 없이, 또는 식이제한을 완화한 상태에서 테트라하이드로바이오프테린을 복용함으로써 치료 효과를 거둔 6례에 대해서 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Scriver CR, Kaufman S, Eijssensmith RC. The Hyperphenylalaninemia. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 1995;1:1015-76.
- 2) Lassker U, Zschocke J, Blau N, Santer R: Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria. Two new cases and a review of molecular genetic findings. J Inherit Metab Dis 2002;25(1): 65-70. Review
- 3) Lindner M, Haas D, Mayatepek E, Zschocke J, Burgard P. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria differs between patients with the same genotype Mol Genet Metab 2001;74(4):500.
- 4) Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, Sakamoto O, Fujii K, Matsubara Y, Narisawa K. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr 1999;135(3):375-8.
- 5) Blau N. Tetrahydrobiopterin control in phenylketonuria. Genet Med 2003;5(1):57-8.
- 6) Erlandsen H, Stevens RC. A structural hypothesis for BH<sub>4</sub> responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninemia and phenylketonuria. J Inherit Metab 2001;73(1):104-6.
- 7) Koch R, Guttler F, Blau N. Mental illness in mild PKU responds to biopterin. Mol Genet Metab 2002;75(3):284-6.
- 8) Muntau AC, Roschinger W, Habich M, Demmel-mair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, Roscher AA. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. N Engl J Med 2002;347(26):2122-32.