

マターナルPKUの管理に関する研究（続報）

（分担研究：現行マス・スクリーニング対象疾患の追跡調査および治療基準の改訂に関する研究）

大和田 操

【要約】PKU女子の妊娠で健常児を得るためには妊娠前から厳しい食事管理を行って血中Phe濃度を低く保つことが必要であるため、その管理基準について検討した。即ち、7例のマターナルPKUの治療経験をもとにして食事指針を設定し、自己採血を指導して血中Phe濃度の管理を行った。血中Phe濃度を至適範囲に維持するためには、繰り返す食事指導とともに、血中Phe自己管理が極めて有用と結論される。

【見出し語】マターナルPKU、Phe制限食、自己管理

【研究目的】

フェニルケトン尿症 (phenylketonuria, PKU) 女子患者の妊娠、即ちマターナルPKU (maternal phenylketonuria) において健常児を得るためには、妊娠前から厳しい食事管理を行って血中フェニルアラニン (phenylalanine, 以下Phe) 濃度を低く保つ必要がある。欧米では、1980年代にはその許容範囲が2~10mg/dl (報告者によりかなり異なる) に設定されていたが¹⁾、最近では140~360 $\mu\text{mol/L}$ 、即ち2~6mg/dlに保つように推奨されている²⁾。我々は1980年代後

半から、血中Phe許容濃度を5mg/dl前後に設定し¹⁾、2家系3例の健常児を得ることに成功したため、その経験から厚生省心身障害研究班において日本人マターナルPKUの栄養摂取基準について検討してきた^{3), 4)}。そこで本年度は、個々の症例のデータを分析し、より具体的な管理方法を設定することを目的とした。

【研究対象および方法】

1984~1995年に妊娠を希望して来院した7例の成人女子PKU患者を対象として以下の検討を

行った。全例が新生児マス・スクリーニング開始以前に発見された症例で、その多くは年長の同胞がPKUであったため、比較的早期に診断されて食事療法が開始されていた症例である。

1) 食事療法

昨年度の本研究報告書に記載した日本人マターナルPKUの食事指針を基本として、表1に示したような栄養摂取量の目安を作成し、それに従って治療を行った。しかし、長期間食事治療を中断していた症例に対しては、Phe摂取を段階的に制限して、最終的に500mg/日とした。

表1 PKU妊娠に伴う栄養摂取量の目安

	体重	Phe		たんぱく質		エネルギー	治療用	その他*
	kg	mg/日	mg/kg/日	g/日	g/kg/日	kcal	g	g
妊娠準備期 及び 妊娠前期	50	500	10	70 (+10)	1.4	2,150 (+150)	160	50
中期	55	750	14	75 (+15)	1.4	2,250 (+250)	170	50
後期	58	1,000	17	80 (+20)	1.4	2,350 (+350)	200	45

*Phe除去アミノ酸またはペプチド粉末

2) 血中Phe値の管理方法

厳しい食事療法に際しては、頻回に血中Phe濃度を追跡する必要があるが、成人患者に頻回の来院を指示することは困難なため、Guthrie検査に使用する濾紙を用いて自己採血を行い、検体を東京都予防医学協会に直接郵送するシステムを作成し⁵⁾、電話による食事指導を行って血中Phe濃度を5mg/dlに維持するようにPhe摂取量を調節した。そして、少なくとも月に2~4回採血を行って、血中Phe濃度が5mg/dl前後に安定し

たことを確認して妊娠を許可し、妊娠が疑われた場合には産婦人科と連絡してその管理を依頼した。

3) 濾紙血Phe濃度の測定方法

Guthrie法および高速液体クロマトグラフィ法により分析した。

【結果】

1) マターナルPKU 7例の要約

妊娠を希望して来院した7例の成人女子PKUの要約を表2に示す。

表2 妊娠を希望して来院した成人女子PKU

No	症例	Free diet時の血清Phe mg/dl	自然流産, 異常見出産の既往	計画妊娠歴	出生した児の状況
1	E.M	25~28	+	2回	non-PKU 2例, 健康
2	M.U	25~27	-	1回	non-PKU 健康
3	T.U	25~26	-	-	未
4	T.T	25~28	-	現在20週	未
5	N.H	26~30	+	未	未
6	M.F	22~24	-	未	-
7	A.K	25~26	-	未	-

食事療法を中断していた時期、即ち我々の外来を受診した時の血清Phe濃度は全例で20mg/dlをこえていた。また、症例1、E.Mは、食事療法を開始した後に妊娠9週で自然流産を認めたが、その後の2回では健常児を出産した⁶⁾。また症例2、M.Uは計画妊娠1回で健常児を出産している。一方症例5、N.Hは、我々の外来を受診する以前に数回の流産と先天性心疾患児の出産を経験している。また、症例4、T.Tは数年をかけて妊娠に成

功し、現在20週でその経過は順調である。

2) 自己採血の役割

1985年に来院した症例1、E.Mの経過についてはすでに報告しているので今回は省略し、1994年以後の3例の経過を表3に示す。症例4、T.Tは1994年から食事療法を開始したが、頻回の採血と入院指導によってもなかなか血中Phe値が5mg/dlに達せず、1997年後半になって低下してきたために妊娠を許可して、1998年に入ってから5mg/dl前後に安定した。また、症例2、M.Uは1995年から外来指導を開始して第1子を得ている。症例5、N.Hは1996年から外来指導を開始したが経過が思わしくなかったため、1997年に入院指導を行った。その結果、血中Phe濃度は順調に低下してきている。症例3、6、7は外来指導を開始して間もないため、その結果は省略する。

表3 自己採血による血中Phe測定値

	(平均 mg/dl)			
	1994	1995	1996	1997
T. T	9.0 (37回) ・入院指導1回	10.0 (31回) ・入院指導1回	11.4 (34回)	7.1 (34回) ・但し9月以後の平均は6.4 ・10月に妊娠
M. U		4.1 (30回) ・外来指導開始 ・6月妊娠	1.7 (8回) ・3月出産	9.9 (19回) ・第2子を希望して再開
N. H			11.5 (8回) ・外来指導開始	12.4 (11回) ・入院指導後の平均は6.9 (4回)

【考 察】

1) マターナルPKUの管理について

PKU女子患者の妊娠で健常児を得るためには計画妊娠が必須なことは言うまでもないが、それを実施することは容易ではなく、

個々の症例に合せたきめ細かい指導が極めて重要である。そして、過去10年余に亘る経験から、我々はマターナルPKUの管理方法を以下のように要約した。即ち、① 食事療法の必要性を理解させ、その実際を効率良く学ばせるためには入院指導が有用である、② 自己採血を行って、頻回に血中Phe値をモニターする(少なくとも月に2~4回)、③ 血中Phe値を速かに測定するために検査センターに直接採血濾紙を郵送する、④ 電話による栄養指導を行って、妊娠前から360 μmol/L (6mg/dl) 以下に保つことが必要である。

母体—胎児循環の研究からLevyらは母体の高Phe血症が胎児に影響を与えるのは胎児日 (embryonic day) 9日即ち、妊娠4週末+1~2週後であると述べているが⁷⁾、実際に妊娠が明らかになるのは受胎後6週を経ってからであり、それから治療を開始しても母体血Phe値が安全域に達するまでには長期間を要するため、妊娠前から安全域に保つことが健常児を得るための必須条件であることは言うまでもない。

2) 蛋白摂取量—妊娠加算の妥当性の評価

我々はこれまでの治療において、蛋白摂取量を第4次(1994年以後は第5次)日本人栄養所要量の蛋白摂取量およびその妊娠加算を基本としてきた。しかし、図に示すように、日本人の小児期の蛋白所要量は欧米のそれに比べて著しく高く、15歳以降でも明らかに高い。妊娠時には、これに加えて蛋白摂取加算があるため、PKU妊娠時に

はPhe除去アミノ酸未などの添加が多くなり、それを摂取することは容易でない。従って、今後は、日本人成人の蛋白所要量と妊娠加算が妥当か否かについても充分検討する必要があるものと考える。

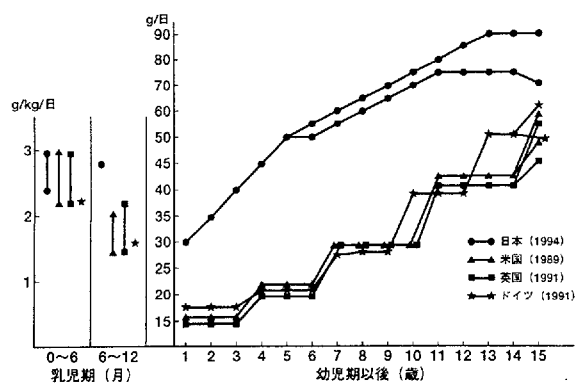
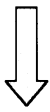


図 各国小児の蛋白所要量の比較

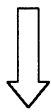
【文献】

1) 大和田 操, 他: Maternal phenylketonuria. 小児内科 23: 1905~1901, 1991.
 2) Koch, R. et al: Outcome implications of the international maternal phenylketonuria collaborative study (MPKUCS). Eur, J. Pediatr. 155 (Suppl 1) S162~S164, 1996.

3) 大和田 操: マターナルPKUの治療 (3) —管理基準の設定—: 厚生省心身障害研究, 「代謝疾患・内分泌疾患のマス・スクリーニング, 進行阻止および長期管理に関する研究」班, 平成3年度 研究報告書 p29~33, 1991.
 4) 大和田 操: マターナルPKUの管理に関する研究.: 厚生省心身障害研究. 「効果的なマス・スクリーニングの施策に関する研究」班 平成8年度研究報告書, p22~24, 1996.
 5) 大和田 操: 郵送濾紙検体検査によるフェニルケトン尿症の外来管理: 東京都予防医学協会年報第24回, pp160~162, 1995.
 6) Owada, M et al: Successful treatment of maternal phenylketonuria with a formula consisting of low phenylalanine peptide as a protein source. J. Inherit. Metab. Dis. 11, 341-344, 1988.
 7) Vargas, J.E, Levy, H.L: Maternal and fetal considerations in metabolic disorders.: 日本マス・スクリーニング学会雑誌 8巻 印刷中, 1998.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



【要約】 PKU 女子の妊娠で健常児を得るためには妊娠前から厳しい食事管理を行って血中 Phe 濃度を低く保つことが必要であるため、その管理基準について検討した。即ち、7例の母体性 PKU の治療経験をもとにして食事指針を設定し、自己採血を指導して血中 Phe 濃度の管理を行った。血中 Phe 濃度を至適範囲に維持するためには、繰り返す食事指導とともに、血中 Phe 自己管理が極めて有用と結論される。