

2-a-ロ フェニルケトン尿症の母と子に関する研究 (第2報)

妊娠中食事療法を行ったmaternal PKUの1例

砂子療育園

大浦 敏 明

大阪市立小児保健センター

長 谷 豊

鶴 原 常 雄

研究目的

PKUの母の子が、流早死産、子宮内発育不全、先天奇形とくに心奇形、精神薄弱を高頻度に合併することが知られ、その予防のためには、母体が妊娠中再び食事療法を行なう必要性のあることが示唆された。われわれは知能正常で、30才で始めて発見されたPKUの母親の在胎第6週より低フェニルアラニン食を開始し、40週でSFD児を分娩し、生後10日目に死亡した1例を経験した。本例より得た知見を基にして、今後のPKUの母の妊婦管理法を研究する。

研究方法

低Phe食の主な材料としては、Phe除去ミルクとPhe除去総合アミノ酸粉末(いずれも雪印乳業)を使用した。

Phe摂取量は在胎6週より750 mg/日(13 mg/kg/日)、蛋白質80 g/日、熱量2,200 KCal/日で開始、治療前血清Phe 24 mg/dlのものが10日後7.2 mg/dlに下降した。妊娠の進むにつれてPhe需要量が増加し、23週より血中Pheが2 mg/dl以下となった。以後1時1,500 mg、ついで1,000~1,200 mg/日(15~17 mg/kg/日)で血中Phe 6~8 mg/dlに維持し、40週まで継続した(図1)。

研究成績

児は、40週4日、誘発分娩で経膈自然骨盤位で出生、男児であった。羊水混濁はなかったが、極端な羊水過少で、胎盤は750 gと大きく、著明な白色梗塞がみられた。

生下時Apgar 5点、5分後7-8点で、チアノーゼ、陥没呼吸が持続するため生後8時間で当センターに入院した。体重2,060 g、身長41.4 cmのSFDであ

ったが、頭囲は32.9 cmと正常であった。強度の全身チアノーゼ、陥没、多呼吸があったが、呻吟や心雑音は聴取されなかった。肝は、季肋下6 cm、脾臓は3~4 cmと著明な肝脾腫があり、アチドーシス、多血症、低血糖を認めた。胸部X線で図2の如く著明な心拡大を認め、肋骨は11対、第10胸椎は半脊椎を呈していた。以後全身チアノーゼ、陥没、多呼吸などの症状は改善せず、先天性心疾患が強く疑われたが、生後10日目に死亡した。

血中および血清中Phe値の推移を妊娠中母体血、臍帯血、分娩後の児血についてみたが、臍帯血は母体血より高く、児の血中Phe値は時間単位で低下して行くことがわかった。すなわち、生後8時間で13.7 mg/dl、10時間10.2、13時間6.0、20時間3.3となり、40時間1.8、48時間で1.5 mg/dlと正常になって、Phe水酸化酵素の正常活性存在が考えられた(図2)。

生後10日目に死亡した新生児の剖検では、大血管転位、心室、心房中隔欠損、左室形成不全、動脈管開存、大動脈狭窄などの複雑な心奇形(hypoplastic left heart syndrome)があり、11対肋骨、第10胸椎半脊椎が確認された。脳重量は345 gと正常、脳回の発育はよかったが、小脳は小さかった。

顕微鏡所見で大脳前頭葉、後頭葉などの皮質下白質内に神経細胞が散在するmaturation arrestの所見がみられ、小脳でも皮質の発育が未熟で顆粒層内にプルキニエ細胞がみられたり、多核プルキニエ細胞もみられ、白質内には、神経細胞が散在していた。肝組織は線維化が目立った。

考 察

新生児の所見は、一見現在一般にmaternal PKUの胎児障害の予防的治療として期待される低Phe食

事療法を疑問視するものとなっている。妊娠6週の早期より低 Phe 食を行った新生児に、子宮内発育不全があり、死亡原因となる重篤な先天性心奇形 (hypoplastic left heart syndrome) と11対肋骨および第10胸椎半脊椎を合併したことである。

先天性心奇形は、Lenke & Levy¹³⁾によれば、PKU母親が先天性心奇形の児をもつ割合は、血中 Phe 値が20mg/dl 以上で17%、16-19mg/dl で19%、11-15mg/dl で8%であり、10mg/dl 以下では心奇形がみられなかったという。また、心奇形を持つ児の頻度は、母親の血中 Phe 値の上昇に比例し増加しており、一般での頻度0.8%に比し著明に高い。このことより母の Phe 値が11mg/dl 以上であれば妊娠早期の胎芽心臓に催奇形作用があることが推測され、Phe は胎芽心臓に対し特別な影響を与える可能性が示唆された。

胎児の心臓奇形を呈する臨界期は、受精後3週中頃より6週(妊娠4~7週)であり、われわれの症例でも、低 Phe 食を開始した妊娠6週5日以前に高 Phe 血の影響を受けたと考えられる。他に11対肋骨、第10胸椎半脊椎を合併しており、これらの分化時期は受精後4~5週(妊娠5~7週)とほぼ同時期で、この時期に障害がおこったと考えてもよいだろう。

Maternal PKU の症例で、妊娠初期の胎芽障害を意味する自然流産が多いと言われており、この母親でも5回妊娠し3回自然流産があった。

妊娠早期に低 Phe 食を始めたにもかかわらず、われわれの症例と同様な先天性心奇形を呈し死亡した例は、Bush & Dukes (10週)、Smithら (7週)、Buistら (11週)が報告している。Lenke & Levy は、妊娠3カ月 (first trimester) 妊娠13週)以内に低 Phe 食を始めた11例中4例に心奇形があったとしている。

これらの結果より、妊娠早期に低 Phe 食を始めると先天性心奇形などの奇形を完全に予防することはできないと考えられ、受胎以前よりの治療が必要と考えられる。

PKUの母の子の精神薄弱も、母体の高 Phe 血症が原因で胎児脳の発達障害が阻害されるためと考えられており、これを示唆する動物実験もいくつか報告されている。

Kerrらは、高 Phe 食で飼育された母猿の仔は学習能力が対象より有意に劣っており、生下時体重も小さいと報告した。Copenhaverらは、Phe水産化酵

素阻害剤である p-chlorophenyl-alanine と L-Phe を与え高 Phe 血症妊娠ラットをつくり、胎児の脳の polyribosome の disaggregation を証明し、神経細胞の蛋白合成が阻害されているとし、周は、妊娠ラットの腹腔内に Phe を注射すると、胎児脳内の Phe 濃度は母体脳の2倍に達し、放射性ロイシンの脳内移行と脳蛋白合成が抑制されるとした。

Maternal PKU での剖検例は、数例の報告例しなく、十分な脳組織所見や脳生化学所見は得られていない。

Menkes & Aeberhard は、重度精神薄弱、痙攣などの神経症状と小頭症のある PKU の母の子の脳脂質構成に PKU 患者脳と同様な異常がみられたと報告したが、患者は50才で、脳組織検索は行っていない。

Huntley & Stevenson は、低 Phe 食を施行しなかった妊娠例で、児は小頭症で、hypoplastic left heart syndrome を呈したが、脳は小さかったものの肉眼的および顕微鏡所見に異常はみられなかったと報告、Bush & Dukes は、低 Phe 食を妊娠10週より行い、子宮内発育不全、小頭症はなかったが、同様に hypoplastic left heart syndrome を呈した例で、脳重量正常、脳組織は正常構築であり、下行路の myelination は存在するが、よい発達とは言えなかったと報告している。

われわれの新生児の脳組織においても PKU でみられるような myelination の明らかな減少はみられなかった。検索部位の問題もあるが、一般に myelination は妊娠後半から生後1年頃までが最も活発な時期と考えられており、胎児はその時期に達した程度の妊娠週数であり、新生児では低 Phe 食を行った効果かもしれない。

新生児は子宮内発育不全があったが、小頭症ではなく、脳重量も正常であった。この脳で神経細胞の maturation arrest の所見は、一般新生児でも見られる程度の未熟さとも考えられるし、小脳が小さく未熟な所見があったのも子宮内発育不全児にみられることも多く、特異的とは言えないかもしれず、低 Phe 食の効果が考えられた。

Maternal PKU の胎児障害は、やはり母体の高 Phe 血症が何らかの形で原因になっていることは確かである。そのため治療として低 Phe 食を行うが、時期は胎児障害の臨界期 (first trimester) 内に始めても奇形などの障害を予防できないので、受胎前の開始が必要である。また、妊娠早期の蛋白合成が

非常に盛んな胎芽期に合成アミノ酸治療乳や合成アミノ酸粉末を使用し、自然蛋白を極端におさえた食事に変えた場合、他の蛋白合成に利用されるアミノ酸濃度にも変化がおこって、胎児障害の原因になることも考えられ、われわれの症例でも全く否定はできない。しかし、脳障害は低 Phe 食で予防できる可能性が示唆されるので、低 Phe 食は受胎以前に始めて安定した時期に受胎を計画するようにすれば、PKUの母の子の障害を予防できる可能性はあると考えられる。実際に、Nielsen らの例を始めとして現在まで3例の受胎前低 Phe 食治療開始例があり、いずれも正常児を得ており期待がもたれる。

治療中の母体の Phe 値は、Lenke & Levy の報告からみても 10mg/dl を越えないようにし、Komorower らなどの報告例からみても、 $3\sim 8\text{mg/dl}$ にコントロールすべきである。ただし、われわれの例でもわかるように、妊娠20週以後急激に Phe の需要量が増大するので十分な注意が必要で、母体の Phe 値は 2mg/dl 以下にしない方がよいと考えられる。

低 Phe 食に急に変わるのは嗜好などの面で問題があり、時に継続困難となる場合がある。PKU 女児では、低 Phe を中止せずに、低蛋白普通食にし、できれば低 Phe アミノ酸治療乳を続け、血中 Phe をできるだけ上昇しないように心掛ける必要があるのではないかと考えている。

参考文献

- 長谷 豊, 鶴原常雄, 大浦敏明他: フェニルケトン尿症の母の子の知見 Maternal PKU の一家系 小児の保健 8(2)81-89, 1981

図1 Phenylalanine intake, calory & protein intake and blood phenylalanine and tyrosine levels during pregnancy of a PKU mother

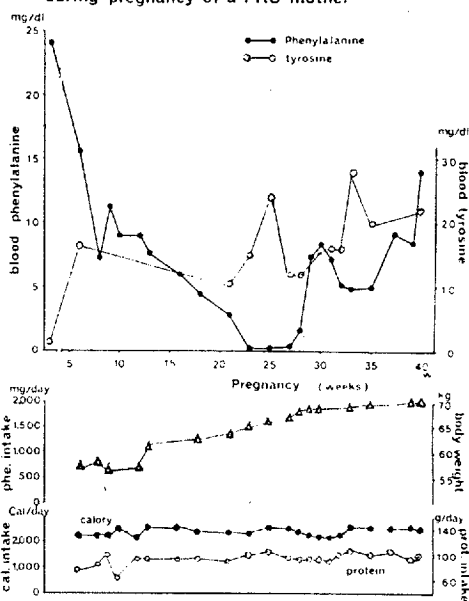
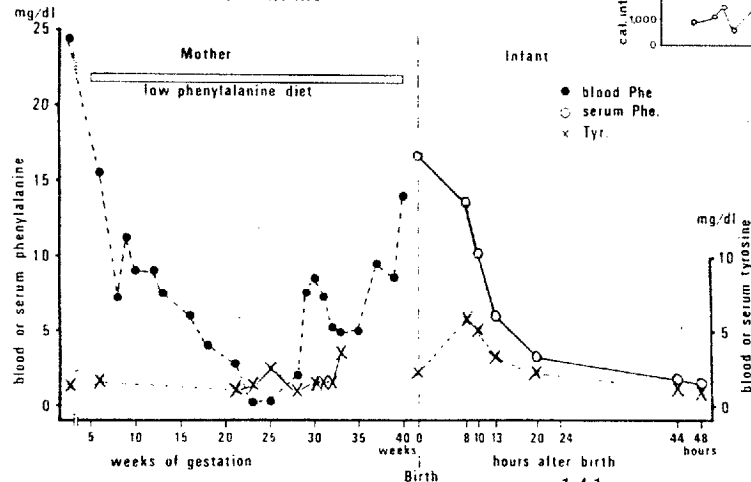


図2 Blood or Serum Phenylalanine in the PKU Mother and her non-PKU Infant





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



研究目的

PKU の母の子が、流早死産、子宮内発育不全、先天奇形とくに心奇形、精神薄弱を高頻度に合併することが知られ、その予防のためには、母体が妊娠中再び食事療法を行なう必要性のあることが示唆された。われわれは知能正常で、30 才で始めて発見された PKU の母親の在胎第 6 週より低フェニルアラニン食を開始し、40 週で SFD 児を分娩し、生後 10 日目に死亡した 1 例を経験した。本例より得た知見を基にして、今後の PKU の母の妊婦管理法を研究する

。