

Maternal PKU における心奇形の発生機序に関する研究 (第3報)

大 浦 敏 明 (大阪市更生療育センター)

岡野善行, 周山逸人, 一色 玄 (大阪市立大学 小児科)

長谷 豊, 鶴原常雄 (大阪市立小児保健センター)

研 究 目 的

フェニルケトン尿症の母親から生まれた児には、知能障害、小頭症、心奇形、子宮内発育不全が多く、母性フェニルケトン尿症 (Maternal PKU) と呼ばれている。本症の脳障害については、これまで多数の研究がなされているが、最大の致死的原因である心奇形に関する実験的研究は見られない。前年度、我々は妊娠末期のラットにフェニルアラニン (Phe) を負荷し、その胎仔脳および心臓において蛋白合成が障害されていることを示した。このような蛋白合成障害が妊娠早期に存在すれば心奇形の発生を説明するものと考えられる。今年度、我々は妊娠ラットの早期に Phe を負荷し、その胎仔における心奇形の発生の有無について検討した。

研 究 方 法

S D系ラットの雌雄を夕方同居させ、その翌日、腔垢中の精子を確認し、妊娠第0日とした。Table 1 に示すごとく、Group 1 では、妊娠第8日より4日間、2.2 mmol/kg体重の Phe を8時間ごとに1日3回腹腔内投与した。Group 2 では、4.0 mmol/kg体重の Phe を同様の方法で負荷し、Group 3 では妊娠第9日目のみ、4.0 mmol/kg体重の Phe を投与した。Control には生食 5 ml を Group 1, 2 と同方法で投与した。出産予定日である妊娠第21日目、エーテル麻酔下で、胎仔を帝王切開にてとり出し、Bouin 固定した後、西村(1)の方法により胎仔心臓の形態学的検査を行った。

Table 1 Procedure of L-phenylalanine Loading

| | Dose of phenylalanine | Day of Gestation | | | |
|---------|-----------------------|------------------|-----|-----|-----|
| | | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Group 1 | 2.2 mmol/kg of b. wt. | III | III | III | III |
| Group 2 | 4.0 | III | III | III | III |
| Group 3 | 4.0 | | III | | |
| Control | 0.9% NaCl | III | III | III | III |

I; Phenylalanine was injected intraperitoneally

研 究 結 果

1) Phe 負荷による母ラットの血清 Phe の変化は Figure 1 に示した。2.2 mmol/kg 体重の Phe の負荷では 30 分で、16.4 mg/dl の頂値をとり、以後漸減した。4 mmol/kg 体重の Phe 負荷では、60 分で 24.5 mg/dl の頂値をとり、以後漸減した。

Figure 1. Plasma phenylalanine levels in maternal rat following an intraperitoneal injection of L-phenylalanine

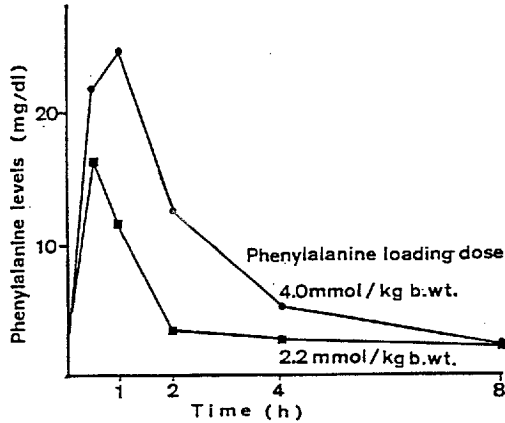


Table 2 Frequency of Cardiovascular Malformations in Fetal Rat Treated L-phenylalanine

| | Group 1 | Group 2 | Group 3 | Control |
|-------------------------------|----------|----------|------------|----------|
| Dams | 7 | 10 | 10 | 11 |
| Dams with CHD in Fetuses (%) | 1 (14.3) | 5 (50) | 6 (60) | 2 (18.2) |
| Fetuses | 83 | 83 | 102 | 122 |
| Fetuses with CHD (%) | 1 (1.2) | 7 (8.3)# | 14 (13.7)* | 2 (1.6) |
| VSD | 1 | 7 | 12 | 1 |
| Anomaly of Coronary Artery | - | - | 2 | - |
| Anomaly of Aortic Arch | - | - | - | 1 |
| Anomaly of Pulmonary Valve | - | - | 1 | - |
| Fetuse/Dams | 11.9 | 8.3 | 10.2 | 11.1 |
| Average Weight of Fetuses (g) | 5.4 | 5.4 | 5.2 | 5.1 |

CHD; Congenital Heart Disease

VSD; Ventricular Septal Defect

#; $p < 0.02$

*; $p < 0.0005$

2) 各Groupの心奇形の発生頻度については、Table 2に示した。Group 2, 3において、心奇形の発生率はそれぞれ8.3, 13.7%で、対照に比べ有意に高かった。Group 1では対照と差がなかった。心奇形の種類は、ほとんどが心室中隔欠損で占められ、その他に右冠状動脈の過剰が2例、肺動脈弁異常が1例、大動脈弓より発する右鎖骨下動脈が1例であった。なお、出生日の胎仔重量には各グループ間で差はなかった。

考 按

Lenke and Levy (2)の報告によれば、Maternal PKU 児の心奇形の頻度は384例中36例、約9.3%に認められ、特に母親のPhe 血中濃度が11 mg/dl以上の場合、高率である。今回の実験結果においても、Group 1の2.2 mmol/kg体重のPhe 負荷では、心奇形が1.3%にしか生じていないが、Group 2の4.0 mmol/kgのPhe 負荷では8.3%の心奇形発生率であり、血中Phe 濃度が高くなるほど心奇形の発生率が高くなっていた。Group 2より短い期間の負荷であるGroup 3においては、心奇形の発生率が13.7%とより高くなっていたが、Group 2の平均胎仔数が8.3匹と他群より少ないことから、Phe 負荷により胎内死亡した例が多くなり、心奇形の発生率としては逆に少なくなったものと考えられる。人間のMaternal PKU においても、自然流産が多いことが知られている(2)が、これと関連した結果である。出生時期の胎仔重量は各Groupとコントロールで差がなかったが、この点に関してMaternal PKU の子宮内発育不全は、器官形成期のみの高Phe 血症では生ぜず、より長期間のもしくは妊娠末期の高Phe 血症によって生じると考えられる。

これまで蛋白合成阻害剤の投与により、心奇形を始めとして、骨格異常、口蓋裂、中枢神経系の奇形などの先天奇形が生じることがすでに知られている(3)。我々は、前年度、妊娠ラットへのPhe 負荷により、胎仔心臓において蛋白合成阻害が生じる事を明らかにしている(4)。今回の実験結果より、胎仔ラットの器官形成期での母ラットの高Phe 血症は、胎仔に心奇形を生ぜしめ、また、血中Phe 濃度が高いほど心奇形が発生しやすいことが明らかにされた。このような2つの実験結果を総合すると、治療されていないPKUの女性が妊娠した場合、胎児の器官形成期に高Phe 血症の影響による蛋白合成阻害が惹起され、心奇形などのMaternal PKUの症状を生ずると考えられる。

- 1) 西村耕一：マウスおよびラット胎仔の胸部内臓奇形観察のための顕微解剖法，先天異常 14:23 - 40 (1974)
- 2) Lenke, R.R. and Levy, H.L.: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia : an international survey of the outcome of unrelated and treated pregnancies. N. Engl. J. Med. 303: 1202 - 1208 (1980)
- 3) Willson, J.G.: Embryotoxicity of drugs in man. in Handbook of teratology vol 1, Willson, J.G. and Fraser, F.C., Plenum Press, New York, 309 - 356 (1977)
- 4) 岡野善行他：Maternal PKUにおける心奇形の発生機序に関する研究 In. マススクリーニングに関する研究，厚生省心身障害研究—昭和58年度研究報告書，和田義郎，32 - 35 (1983)

PKU児の学校生活

—教師に対するアンケート調査—

大 浦 敏 明（大阪市更生療育センター）

山本裕子，長谷 豊（大阪市立小児保健センター）

目 的

マス・スクリーニングの普及によって、正常に発達したPKU児が普通学級に通学するようになり、健常児の集団の中での食事療法の継続と、それに付随する社会的・情緒的な問題が現実的なものになりつつある。そこで一般の教師が現在PKUについてどの程度の知識を持っているか、また集団生活の中でPKUの学童に対してどのような対応が可能であるかを知るためにアンケート調査をおこなった。

対象と方法

対象は大阪市内の公立小学校5校の教師、計129名である（表1）。用いたアンケートは表2に示すが、設問の前にPKUについてのごく簡単な説明とこの調査の趣旨説明を付記した。

結果（表3）

- (1) 設問2に対して3)と回答したのは約25%で、各年齢層を通じて女性に多く、特に30代・40代の女性では半数近くがPKUについてある程度の知識を持っていた。これは教師自身が出産・育児の経験を通してPKUに関する知識を得たものと推測できる。
- (2) 設問3はPKUについての認識を問うものであるが、PKUという疾患を一応把握している教師は約1/3であった。ただし設問2で1)または2)と答えたものはアンケート前文のPKUについての説明を読んだ上で回答したと考えこれを除外すると、その割合は全対象中の約20%となった。
- (3) 設問6.7.8は食事療法に関するもので、多くの教師が学校での食事管理に積極的に協力しようとする姿勢を示した。また学校給食のかわりに弁当や特殊ミルクを持参することについても、理解を示す教師が7割前後を占めた。
- (4) 設問11に回答をよせたのは男性28名、女性47名の計75名(58.1%)であった。回答の内容としては、①健常児にもPKUについて充分理解させる(34名)、②思いやりの心を育て、互いに助けあうよう指導する(26名)、③治療として必要なことと納得させる(15名)、④個人個人の相違のひとつとして認識させる(7名)、などがあった。設問12に対しては20名の回答があり、PKUという疾病について、また食事療法の実際や管理上の注意などについて具体的に知りたいという声が多かった。一方では不安を訴えるものや医療と教育の連携強化を望む声も聞かれた。

表1 調査対象

| | - 29 | 30 - 39 | 40 - 49 | 50 - | 合計 |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| male | 15 (11.6) | 7 (5.4) | 7 (5.4) | 18 (14.0) | 47 (36.4) |
| female | 23 (17.8) | 27 (20.9) | 13 (10.1) | 19 (14.7) | 82 (63.6) |
| 合計 (%) | 38 (29.5) | 34 (26.4) | 20 (15.5) | 37 (28.7) | 129 |

表3 PKUに関する小学校教諭へのアンケート調査結果
(昭和60年 1月)

| Q. A. | male | female | -29 | 30-39 | 40-49 | 50- | 合計 |
|-------|-----------|-----------|-----|-------|-------|-----|------------|
| 1 | 29 (61.7) | 27 (32.9) | 20 | 9 | 7 | 20 | 56 (43.4) |
| 2 | 12 (25.5) | 29 (35.4) | 11 | 14 | 4 | 12 | 41 (31.8) |
| 3 | 6 (12.8) | 26 (31.7) | 7 | 11 | 9 | 5 | 32 (24.8) |
| 4 | | | | | | | |
| 1 | 8 | 35 | 9 | 15 | 7 | 12 | 43 (33.3) |
| 2 | 2 | 6 | 4 | 2 | 2 | | 8 (6.2) |
| 3 | 3 | 13 | 4 | 5 | 4 | 3 | 16 (12.4) |
| 4 | 2 | 9 | 4 | 3 | 1 | 3 | 11 (8.5) |
| 5 | 13 | 29 | 12 | 14 | 7 | 9 | 42 (32.6) |
| 6 | 11 | 36 | 8 | 18 | 11 | 10 | 47 (36.4) |
| 1 | 41 | 63 | 35 | 27 | 14 | 28 | 104 (80.6) |
| 4 | | 2 | | | 1 | 1 | 2 (1.6) |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | |
| 1 | 19 | 31 | 16 | 10 | 8 | 16 | 50 (38.8) |
| 2 | | 5 | 1 | 2 | 1 | 1 | 5 (3.9) |
| 3 | 23 | 40 | 19 | 21 | 10 | 13 | 63 (48.8) |
| 1 | 28 | 52 | 29 | 18 | 11 | 22 | 80 (62.0) |
| 2 | 13 | 12 | 6 | 9 | 3 | 7 | 25 (19.4) |
| 3 | | 10 | 1 | 4 | 4 | 1 | 10 (7.8) |
| 1 | 1 | 1 | | | | 2 | 2 (1.6) |
| 2 | 7 | 3 | 3 | 1 | 1 | 5 | 10 (7.8) |
| 3 | 29 | 59 | 27 | 26 | 15 | 20 | 88 (68.2) |
| 4 | 6 | 11 | 6 | 5 | 2 | 4 | 17 (13.2) |
| 1 | 36 | 63 | 30 | 28 | 17 | 24 | 99 (76.7) |
| 2 | 1 | | | | | 1 | 1 (0.8) |
| 3 | 5 | 10 | 6 | 3 | 1 | 5 | 15 (11.6) |
| 1 | 14 | 17 | 6 | 9 | 4 | 12 | 31 (24.0) |
| 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | | 3 (2.3) |
| 3 | 14 | 28 | 14 | 10 | 4 | 14 | 42 (32.6) |
| 4 | 12 | 33 | 15 | 12 | 12 | 6 | 45 (34.9) |
| 1 | 16 | 20 | 13 | 8 | 4 | 11 | 36 (27.9) |
| 2 | 2 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 3 (2.3) |
| 3 | 22 | 53 | 23 | 24 | 12 | 16 | 75 (58.1) |
| 4 | | 1 | | | 1 | | 1 (0.8) |

大阪市更生療育センター・大阪市立小児保健センター

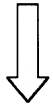
考 察

今回の調査から、一般の教諭の中でPKUについてある程度の知識をもっているものは約20～25%と考えられた。この割合は最初の我々の予想を上回るものであった。食事療法を学校で実施するについても理解を示す教諭が多く、積極的に協力しようとする姿勢がうかがえた。また教師の立場から一般の児童に説明し理解と協力をもとめる必要性も、大多数の教師が認めていた。しかし集団の中でのPKU児を、食事上の制約を除けば全く正常で健康な児童として、健常児と同じようにとり扱うという考え方は少なかった。PKU児が集団の中できわめて異質な存在として浮き上ることのないよう、正確かつ詳細な情報を教育関係者に提供する必要があると考える。

表2. フェニルケトン尿症に関するアンケート

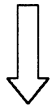
1. あなたの年齢 (才) 性別 ()
2. あなたはPKUという疾患について御存知でしたか。
 - 1) 知らなかった。
 - 2) 病名は聞いたことがあるが、内容は知らなかった。
 - 3) ある程度、知っていた。
 - 4) PKUの子どもとかかわりを持ったことがある。又は現在持っている。
3. PKUについて知っていることに○をつけて下さい(いくつでも結構です)。
 - 1) 精神薄弱になる。
 - 2) てんかん発作をおこす。
 - 3) 皮膚や頭髮の色がうすい。
 - 4) 遺伝的な疾患である。
 - 5) 特殊な食事療法が必要である。
 - 6) 治療によって脳障害を防ぐことができる。
4. PKU児が在籍している場合。
 - 1) 病名と疾患に関する概略、注意点などを主治医から報告してほしい。
 - 2) 病名だけ知っておきたい。
 - 3) 特に病名を知る必要はない。
5. PKU児の教育方法について。
 - 1) 学力、体力の上で特に大きな問題がなければ、通常の学級で指導してさしつかえないと考える。
 - 2) 養護学級で指導するのが適当であると考える。
 - 3) ケース・バイ・ケースである。
6. PKU児の食事管理について。
 - 1) 家族と密接に連絡をとり、学校での食事摂取状況などを報告して、食事療法が円滑にできるように協力したい。
 - 2) 食事管理は家族と主治医にまかせるべきである。
 - 3) 協力したいと思うが、負担である。

7. 学校給食について
 - 1) 学校給食は教育の一部であるから、健常な児童と同じものを食べるべきである。
 - 2) 給食の中の食べてはいけないもの(肉、魚、卵、牛乳など)を残すのはやむをえないが、家から弁当を持参するのはこまる。
 - 3) 給食の献立が不適當な場合は、弁当を持参するのもしやむをえない。
 - 4) 校長の判断にまかせる。
8. 治療ミルクについて。
 - 1) 給食の牛乳のかわりに、家から持参した治療ミルクを飲んでもかまわない。
 - 2) 学校へ治療ミルクを持参するのは適當でない。
 - 3) 校長の判断にまかせる。
9. 各種の学校行事(遠足・運動会等)の際には、
 - 1) 健常な児童と同じように参加させたい。
 - 2) できるだけ保護者がつきそってほしい。
 - 3) そのつど主治医の許可がほしい。
 - 4) ケース・バイ・ケースである。
10. PKU児が他の子どもたちと違った食生活をしなければならないことについて、健常な児童にどのように説明したらよいとお考えですか。
 - 1) PKUについてわかりやすく説明して理解をもとめる。
 - 2) 他の病気(たとえばアレルギーなど)だから、と説明する。
 - 3) 年令や理解力に応じて1)または2)の説明をする。
 - 4) 特に教師の側から説明する必要はない。
11. PKU児が他の子どもたちと違った食生活をしなければならないことによって、本人ならびに健常な児童が感じる違和感を、集団生活の中で、どのように指導したらよいと思われますか。
12. その他、PKU児のとり扱いについて、疑問や不安がありましたらお書き下さい。



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

フェニルケトン尿症の母親から生まれた児には、知能障害、小頭症、心奇形、子宮内発育不全が多く、母性フェニルケトン尿症(Maternal PKU)と呼ばれている。本症の脳障害については、これまで多数の研究がなされているが、最大の致死的原因である心奇形に関する実験的研究は見られない。前年度、我々は妊娠末期のラットにフェニルアラニン(Phe)を負荷し、その胎仔脳および心臓において蛋白合成が障害されていることを示した。このような蛋白合成阻害が妊娠早期に存在すれば心奇形の発生を説明しうるものと考えられる。今年度、我々は妊娠ラットの早期に Phe を負荷し、その胎仔における心奇形の発生の有無について検討した。