

PKU女子の管理（マターナルPKU発生予防のために） 分担研究：現行マス・スクリーニングにより発見された患者の管理と長期 予後に関する研究）

住吉 好雄*

要約：マターナルPKUは、児の精薄、小頭症、先天性心疾患、子宮内発育遅延等を主徴とするが、それらの発現頻度は母親の血中Phe値に関連があるとされている。そしてその予防のためには、妊娠する前から低Phe食による血中Phe値を正常範囲内に下げておくことが必要とされる。これらの問題について最近の文献から考察した。

見出し語：PKU女子、低Phe食、妊娠・分娩

はじめに

新生児のマススクリーニングによりPKU患者を早期に発見し、低フェニルアラニン（Phe）特殊ミルクで育てることにより精薄から救うことが可能になったのは欧米では1950年代末で、わが国では昭和52年以降である。それ以前のPKU患者の大多数は全く治療されないため精薄となり結婚して妊娠する可能性はほとんどない状態であった。しかるに新生児マススクリーニングにより発見され、治療を受けた知能障害のないPKU女子が結婚し子供を産むようになった。そこでmaternal PKUと云う新たな疾患が登場してきた。

1957年、英国のCharles DentはPKUの婦人が3人の子供を産みその子供3人がPKU患者でないにも拘らず3人とも精薄であったと云う事実を報告した。その後

1963年米国のMabry等により同様の事実が報告され以後多くの報告がみられる。1972年Mac Cready & Levy¹⁾等はmaternal PKUの児が精薄になるのは、妊娠中の母親の高Phe血症がその原因で、低Phe食を与え、血中Pheを3～9 mg/dlにコントロールすることにより児の異常を防ぎうると発表した。

maternal PKUは児の精薄、小頭症、先天性心疾患、子宮内発育遅延等を主徴とするが、それ等の発現頻度は母親の血中Phe値に関連があるとされている。そしてその予防のためには理想としては妊娠する前から低Phe食による血中Phe値を正常範囲内に下げておくことが必要とされる。そこでこれらの問題について最近の文献から考察する。

I. 母親の血中Phe値と胎児の障害の頻

*横浜市愛児センター（YOKOHAMA Maternity Hospital）

度

1979年 Levy, Lenke & Crocker らはそれ以前のすべての文献とアンケート調査から P K U の母親149人517例の妊娠と416例の子孫の情報を収集し、母親の血中 Phe 値と胎児の障害の頻度について報告²⁾した。それによると①自然流産の頻度、血中 Phe 値20mg/dl かそれ以上の時は24%、16~19mg/dl の時は30%が自然流産に終わっている。②精薄の頻度、血中 Phe 値20mg/dl かそれ以上の時は92%が精薄であった。16~19mg/dl の時は73%が、11~15mg/dl では22%が精薄であった。③小頭症の頻度、血中 Phe 値20mg/dl かそれ以上の時は73%が、16~19mg/dl では68%、11~15mg/dl では35%が小頭症であった。④先天性心疾患の頻度、血中 Phe 値20mg/dl かそれ以上の時は12%、16~19mg/dl では15%、11~15mg/dl では6%に先天性心疾患がみられた。⑤低出生体重児の頻度(2,500 g 以下)、血中 Phe 値20mg/dl かそれ以上の時は40%、16~19mg/dl では52%、11~15mg/dl では56%と高率に低出生体重児がみられた。

これらの報告から見られるように高 Phe 血症が胎児障害の原因であることは明らかである。

II. 高 Phe 血症の病因について

その病因は胎児の器官形成期に母体から移行する高濃度の Phe によって、脳や心臓等の発育が傷害されるからと考えられるが、詳細については未解明の点が多い。

大浦らの研究³⁾によると、Phe+p-CPhe 投与群のポリゾーム沈降パターンでは、胎仔脳、心臓に著明なダイゾームの増

加がみられ、蛋白合成過程での沈制によるポリゾームの解離が示唆されたとし、Phe 負荷によるアミノ酸インバランスと蛋白合成障害が脳障害、心奇形等を惹起するのであろうとしている。maternal P K U で死亡した児の剖検所見では、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発育停滞の所見が見られ、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、多核プルキニエ細胞がみられ、白質内には神経細胞が散在していたと報告³⁾されている。Lacey DJ らも、Maternal P K U で死亡した児の大脳皮質の Golgi 標本で錐体細胞の未熟、及び樹状突起の抑制および第III層の神経細胞の欠損を認め、それらが小頭症、知能障害やけいれんの原因であらうと報告⁴⁾している。島田らもマウスの実験で同様の結果を報告⁵⁾している。又 Kerr らは Rhesus Monkey を用いての負荷実験で、胎仔の臍帯血中 Phe, Tyrosin 濃度は母体のそれよりはるかに高値を保つ事を報告⁶⁾している。

大浦らは、妊娠6週から嚴重な低 Phe 食を与え、母体血中 Phe 10mg/dl 以下に押さえたにも拘らず、重篤な心臓奇形を有し死亡した症例を報告³⁾している。又 Smith らも妊娠5週で低 Phe 食を与え始めたが小頭症と先天性心疾患を防ぐことは出来なかった症例を報告⁷⁾している。その他の報告でも⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ 受胎以前から嚴重な低 Phe 食を始めた場合のみ胎児の障害を予防し得ると述べている。

III. わが国の P K U 患者数

わが国で公費負担による新生児マス・スクリーニングが始められたのは1977年10月

からで、厚生省母子衛生課の発表では1989年までに218名(表2)のPKU患者を発見したとしている。一方青木らは研究班で管理治療されている人数を平成2年2月迄に136名と報告している。(表2)著者等が一昨年調査した数は、新生児マス・スクリーニングが始まる以前の患児も含めて女性147名、男性114名計261名であった。(表3)1977年マス・スクリーニング開始後発見されたPKU患児は全員治療を受け知能も正常と考えられ、これらPKU女子がそろそろ生殖年齢に到達し始め、わが国でもmaternal PKU対策が急務となって来ている。

IV. わが国におけるPKU女子の妊娠・分娩症例

大浦、長谷¹¹⁾および大和田¹²⁾によると表4の如く6家系11名のmaternal PKU患児の妊娠・分娩症例が報告されている。症例Eは受胎後6週から低Phe食で治療した症例であるが、心臓奇形があり生後10日で死亡している。症例Fは妊娠前から低Phe食で治療を始め計画的に妊娠させ妊娠の経過を追跡し、全く正常な2,895gの女児を得た症例でわが国では最初の妊娠前から治療した貴重な一例である。これら二症例はmaternal PKUの低Phe食による治療方針を示唆するものと思われる。

V. maternal PKUの治療指針

maternal PKU、即ち精神遅滞、小頭症、先天性心奇形、子宮内胎児発育遅延等の発生を予防するための治療方針として、次の事項が守られるべきである。

1. PKU女子患者では妊娠・分娩が終了するまで食事療法を継続する。

2. 結婚前カウンセリング。

3. 女子患者および家族との接触を継続する。

4. 患者登録(各地域治療病院)

PKU女子患児は食事療法を成人まで継続することが望ましいが、多くは5~6歳で治療が打ち切られている国が多い。そこで2、3、4、に挙げたように各地の治療病院の医師、保健婦は責任を持って患児をfollowしPKU女子が妊娠する数週間前から低Phe食を開始し血中アミノ酸パターンが正常もしくは正常に近い状態で安定させ妊娠を許可する。妊娠中の食事のプロトコールは、大浦、長谷、大和田らが行った指針(表5)を目安に行なう。妊娠中は連日食事を記録させ、一週間の平均を報告してもらい1~2週毎に汙紙に自己採血し郵送してもらい血中Phe濃度を測定しその値によりPhe摂取を調節し血中Phe値を5mg/dl前後に維持する。

おわりに

新生児マス・スクリーニングにより発見・治療されたPKU女子が健やかな子供を持てるよう、いかに管理されるべきかについて文献的考察を行った。

参考文献

- ① R. A. Mac Cready and H. L. Levy: The problem of maternal phenylketonuria, Am. J. Obstet. Gynecol. 113: 121-128, 1972
- ② H. L. Levy, R. R. Lenke and A. C. Crocker: maternal PKU, proceedings of a Conference, DHHS Publication No. [HSA] 81-5299, 1979
- ③ 大浦敏明: フェニルケトン尿症の母から生まれた子 — maternal PKU —、代

謝異常スクリーニング研究会会報、第8号、12-20, 1983

④ Lacey DJ, Terplan K: Abnormal cerebral cortical neurons in a child with maternal PKU syndrome, *J. Child. Neurol.* 2(3)、201-204, 1987

⑤ 島田司巳、大矢紀昭、山脇保：胎生期の高フェニルアラニン血症が生後の脳発育に及ぼす影響、平成元年度厚生省心身障害研究、23-26, 1990

⑥ George R. Kerr et al: "Fetal PKU" The effect of maternal Hyperphenylalaninemia during pregnancy in the Rhesus Monkey (MACACA MULATTA) , *Pediatrics*, 42(1)27-36, 1968

⑦ I.Smith et al : Fetal damage despite low-phenylalanine diet after conception in a phenylketonuria women, *The Lancet*, 6, 17-19, 1979

⑧ Lynch BC et al: Maternal Phenylketonuria: successful outcome in four pregnancies treated prior to conception, *Eur. J. Pediatr.* 148(1) , 72-75, 1988

⑨ Hanley WB. et al: Maternal Phenylketonuria (PKU)-a review. *Clin. Biochem.* 20(3) , 149-156, 1987

⑩ Davidson DC: Maternal phenylketonuria, *Postgrad. Med. J.* 65 suppl 2,10-20, 1989

⑪ T.Oura and Y.Hase: Japanese experiences in maternal phenylketonuria, *Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton*, 235-240, 1983

⑫ Owada M., Abe M., Ono M., Kitagawa T., Sato y.: Successful treatment of

maternal phenylketonuria with a formula consisting of low phenylalanine peptide as a protein source, *J. Inherited Metab. Dis.* 11(3) , 341-344, 1988

表1 Frequency of Spontaneous Abortion and Offspring Abnormalities from Untreated Pregnancies of Women with phenylketonuria or Hyperphenylalaninemia

Complication	Maternal Blood Phenylalanine (mg/dl)				Normal Population
	>20	16—19	11—15	3—10	
Spontaneous Abortions	24% n = 297	30% n = 66	0 n = 33	8% n = 48	15—20% * *
Offspring Abnormalities *					
Mental Retardation	92% n = 172	73% n = 37	22% n = 23	21% n = 29	5.0% * * *
Microcephaly	73% n = 138	68% n = 44	35% n = 23	24% n = 21	4.8% * * *
Congenital Heart Disease	12% n = 225	15% n = 46	6% n = 33	0 n = 44	0.8%†
Low Birth Weight ††	40% n = 89	52% n = 33	56% n = 9	13% n = 16	9.6% * * *

* Offspring with PKU or hyperphenylalaninemia are excluded.
* * Shapiro, s., Jones, E. W., Densen, P. M.: A life table of pregnancy termination and correlates of fetal loss. Milbank Memorial Fund Quarterly, 1962; 40: 7-45.
* * * Perinatal Collaborative Study data supplied by Dr. Joseph S. Drage and colleagues.
† Mitchell, S. C., Korones, s. B., Berendes, H. W.: Congenital heart disease in 56,109 Births: incidence and natural history. Circulation, 1971; 43: 323-332.
† † 2500g or less.

(Levy S., 1979)

表2 PKU患児年度別発見数

	1977	'78	'79	'80	'81	'82	'83
厚生省	6	20	30	23	19	14	19
研究班	3	10	18	14	13	9	13

	'84	'85	'86	'87	'88	'89	計
厚生省	18	20	10	16	12	11	218
研究班	10	9	15				

表3 女子PKU患者推定数(日母)1990

年齢	患者数	年齢	患者数	年齢	患者数
1	1	15	2	29	2
2	2	16	7	30	3
3	8	17	1	31	2
4	6	18	4	34	1
5	10	19	4	35	1
6	7	20	7	39	1
7	11	21	3		
8	3	22	7	計	147
9	7	23	1		
10	12	24	2		
11	9	25	1		
12	7	26	2		
13	2	27	4		
14	6	28	1		

(男性 114)

表4 日本における母性フェニルケトン尿症 (1983)

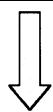
— maternal PKU —

(長谷 豊、大浦敏明)

報告者 年	診断時 母年齢	I Q	血 中 Phe mg/dl	FeCls	自然 流産	子ども	妊娠 週数	出生時 体重	臍囲	I Q D Q	心 奇形	血 中 Phe mg/dl	備 考
A 1967	鬼沢	31	110 5.6 ~ 12.0	+ or —		非PKU	?	?	正常	正常	—	53 25	1才4ヵ月、低Phe食 2ヵ月、低Phe食
						PKU	?	2,360	?	9	—		
						PKU	?	?	?	103	—		
B 1968	和田	29	正常	19.3	+	?	PKU	41	2,410	—4SD	5	25	1才10ヵ月、低Phe食
							非PKU	?	?	?	正常		
C 1978	山下	37	73	17.8	+	6	非PKU	41	2,200	—1.8SD	77	—	メレナ、週期性嘔吐 ■ T/F, PDA
							非PKU	43	2,320	—4SD	55		
D 1981 1984	青木	27	正常	8 10	—	1	HPA	40	3,650	正常	105	8~ 14 28	新生児スクリーニング 新生児スクリーニング
							HPA	37	2,630	正常	正常		
E 1979	大浦	31	正常	18.8 ~ 23.4	+	3	非PKU	40	2,100	正常	—	—**	受胎後6週から治療児 は生後10で死亡 ■ ■ 左心臓形成症候群
F 1989	大和田	27	正常	4—6	?	0	非PKU	39	2,895	正常	正常	—	1.27 妊娠前から低Phe食 治療を行った症例

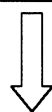
表5 maternal PKU の治療指針

	熱量(Kcal)	蛋白(g/日)	Phe mg/kg/日
妊娠前	2,000	60	10
妊娠前半	2,150	70	10
妊娠後半	2,350	80	20~25
(大和田 操 1969)			
妊娠前			
20歳代	1,800	70	10~13
30歳代	1,700	70	
妊娠前半			
20歳代	1,950	80	10~13
30歳代	1,850	80	
妊娠後半			
20歳代	2,150	90	10~13
30歳代	2,050	90	
授乳期			
20歳代	2,500	80	10~13
30歳代	2,400	80	
(長谷、大浦 1985)			
妊娠前半	1,800以上	50	} 250-500mg/日
妊娠後半	2,000以上	100	
(P. B. Acosta 1978)			



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:マターナル PKU は、児の精薄、小頭症、先天性心疾患、子宮内発育遅延等を主徴とするが、それらの発現頻度は母親の血中 Phe 値に関連があるとされている。そしてその予防のためには、妊娠する前から低 Phe 食による血中 Phe 値を正常範囲内に下げることが必要とされる。これらの問題について最近の文献から考察した。