

マターナルPKUの治療(2)
—低フェニルアラニンペプチドの使用経験—
(分担研究：代謝疾患，内分泌疾患等のマス・スクリーニング，
進行阻止及び長期管理に関する研究)

大和田 操， 阿部 紀子

要約：maternal phenylketonuria (マターナルPKU)に伴う種々の合併症を予防するためには，妊娠前からフェニルアラニン (Phe) 制限食を開始し，患者の血中Phe値を充分低下させたのちに受胎させる必要があるが，その治療に使用するPhe除去アミノ酸混合物は極めて味が悪く，そのために食事療法が不成功に終ることも予測される。そこで，無味無臭の低Pheペプチドを使用した食事を作成し，1例の患者に使用して健常児を得た。

見出し語：マターナルPKU，低フェニルアラニンペプチド (LPP)

研究目的：フェニルケトン尿症 (PKU) の妊娠，即ち maternal phenylketonuria (以下マターナルPKU) に伴う種々の合併症を予防するためには，妊娠前から血中フェニルアラニン (Phe) を10mg/dl 以下に低下させたのちに受胎させることが必要とされ，最近の報告では，より厳格な管理が推奨されており，Phe摂取制限のためにはPhe除去アミノ酸混合ミルク (以下AAミルク) およびPhe除去アミノ酸末 (以下アミノ酸末) が使用されている。しかし，AAミルクおよびアミノ酸末には，ある種のアミノ酸に由来する特有な臭気と味が認められ，受胎前から分娩までこれ

らを長期間使用することには，大きな苦痛を伴い，“まずい食事”が治療の失敗につながることが予測される。そこで，十分な窒素量を供給することが可能で，しかも味の点でアミノ酸末よりもはるかに勝れている低フェニルアラニンペプチド (low-phenylalanine peptide, LPP) の使用を試みた。マターナルPKUに対するより良い治療法を開発することが本研究の目的である。

対象と方法：妊娠を希望して来院した28歳のPKU女子患者を対象として以下の検討を行った。

1) Phe測定法

日本大学医学部小児科

Dept. of Pediatrics, Nihon Univ. School of Medicine

血清および尿中Pheは日立835型アミノ酸自動分析計により、また、浜紙血中PheはGuthrie法および島津LC-4A型高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

2) マターナルPKUの管理

昨年度の本研究班報告書に報告した成人女

子PKU患者(症例E.M)が第2子を希望したため、Phe摂取量を1000mg/日(20mg/kg/日)、蛋白65g/日、エネルギー1900Kcal/日とした食事制限を開始し、窒素源の一部を自然蛋白(20g/日)、大部分をPKU治療用AAミルク(明治7092)から補った(表1)。約

	2/22/89	4/2/89	7/5/89 (妊娠8週)	11/5/89 (妊娠24週)	11/25/90 (妊娠36週)
エネルギー (Kcal)	1800-1900	1900	2050	2200-2300	2600
蛋白(g)	65	65	75	80	85
Phe(mg)	1000	500	500	700	1200
ミルク(g)	250 (7902)	200 (Lofe T)	180	180	180
アミノ酸末(g)		40	40	15	0
LPP(g)	—	—	—	40	60

6週間後には、我々が開発したLPPミルク(Lofe T)の使用が可能となったため、Lofe T 200g/日(蛋白に換算して25.6g, Phe 150mg)自然蛋白7g(Phe 350mg)に加えて、Phe除去アミノ酸末40g/日とした食事に変更した。この食事に変更して約8週目に患者は妊娠8週と診断されたため、エネルギーおよび蛋白摂取を増加させたが、この間に血中Phe値は3~6mg/dlに維持されていた。

その後、妊娠24週の時点で、乳清蛋白の酵素分解により得られたLPPを加工せずに入手することが可能となったため、アミノ酸末の代りにこれを使用した。前回の妊娠と同様に妊娠24週をすぎると母体血中Pheが低下したため、Phe摂取を漸次増加させて血中Pheを3~8mg/dlに維持させた。患者は妊娠39週で頭囲自然分娩で女兒を出産したが、児の体重は3144g、身長50cm、頭囲33.5cmで心奇

型も存在せず順調に発育している。

結果および考察：前回の妊娠と同様に、今回も順調な経過を辿り、正常児を得ることができた。また、前回の経過を参考にしたために妊娠中期からのPhe摂取量の増量が円滑に行われ、患者の血中Phe値のコントロールが容易であった。

今回は、妊娠後半から、アミノ酸末の代りにLPPを使用した。LPPの製品100g中には表2のように蛋白84gを含んでいるにも拘らずそのPhe含量は平均0.25%と、自然蛋白のPhe含量の約 $\frac{1}{2}$ であり、しかも無味、無臭のため患者はアミノ酸末に比べて使用し易かったと述べている。これに加えて、アミノ酸末とAAミルクを使用した際にしばしば認められた下痢が、LPPを使用した際には消失した。またLPPを使用しても、AAミルクとアミノ酸末を使用した場合と同様に血中Pheを3~8

Composition of Low Phenylalanine Peptide(LPP)

1. General composition(g/100g)

Water	2.43±0.88
Protein	84.00±2.37
Minerals	4.85±0.24

2. Minerals (mg %)

Na	316	P	348
K	963	Fe	1.34
Ca	839	Cu	0.1
Mg	122	Zn	0.69

3. Amino acid composition (g/100g)

Asp	9.53±0.52	Met	0.99±0.06
Thr	6.79±0.03	Ileu	4.39±0.17
Ser	4.66±0.28	Len	7.44±0.38
Glu	17.11±1.09	Tyr	0.33±0.10
Pro	5.35±0.39	Phe	0.25±0.02
Gly	1.26±0.05	Lys	7.88±0.40
Ala	4.57±0.23	His	0.91±0.05
Cys	1.57±0.05	Trp	0.00
Val	4.61±0.17	Arg	1.12±0.16

Two Siblings Born From The PKU Mother

	1 st child, F	2 nd child, F
Delivery (W)	39	39
Birth weight (g)	2,895	3,144
Height (cm)	47.0	50.0
Head circumference (cm)	32.5	33.5
Blood Phe mg/dℓ		
cord blood	8.51	8.96
at birth	6.70	ND
at 5days after birth	1.10	1.50
Blood exam. data at 2monts old		
Phe mg/dℓ	1.74	1.54
T.P g/dℓ	6.7	6.5
Hb g/dℓ	10.7	11.8

mg/dℓに維持することが可能であり、他の血液検査所見にも異常は全く生じなかった。

症例M.Eの2回の妊娠で出生した2児を比較すると表3のようである。2例ともnon-PKUであるが、第2子の方が等しい在胎週数

で出生したにも拘らず身長、体重、頭囲ともに大きく、子宮内発育がより良好であったと考えられる。これには、第1子の妊娠によって得た経験を参考にして、母体血中Pheを極端に低下させずに維持できたことも関係して

いるかも知れない。また、アミノ酸末が窒素源の約65%を占めた第1回目比べて、ペプチドが窒素源の大部分を占めた第2回目の妊娠の方が、腸管からの窒素分の吸収が良好であったとも考えられる。

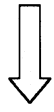
以上のように、2回のみではあるが、マタernal PKUの妊娠前からの管理を行う機会を得、正常児を得ることができた。この経験とPKUおよび良性高Phe血症30例の治療経験を、今後、マス・スクリーニングで発見されたPKU女子患者の妊娠の治療に生かしたいと考えているが、すでに治療を中止、あるいは緩めた成人患者に対して、再び低Phe食治療を開始する際には、味の良いLPPを使用することが極めて有用と考えられる。LPPは未だ試作品であり、現時点ではその安定供給は望めないが、今後、その実現に努力したい。

文 献

- 1) Owada, M. et al : Successful treatment of maternal phenylketonuria with a formula consisting of low phenylalanine peptide as a protein source. J. Inher. Metab. Dis. 11, 341-344, 1988.
- 2) Rohr, F.J. et al. : New England maternal PKU project : Prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. J. Pediatr. 110, 391-398, 1987.
- 3) Lynch, B.C. et al : Maternal phenylketonuria : successful outcome in four pregnancies treated prior to conception. Eur. J. Pediatr. 72-75, 1988.
- 4) Farquhar, D.L. et al : Pre-conceptual management for maternal phenylketonuria. Acta. Paediatr. Scand.

76 : 279-283, 1987.

- 5) Drogari. et al : Timing of strict diet in relation to fetal in maternal phenylketonuria. Lancet 2. 927-930, 1987.



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:maternal phenylketonuria(マターナル PKU)に伴う種々の合併症を予防するためには、妊娠前からフェニルアラニン(Phe)制限食を開始し、患者の血中 Phe 値を充分低下させたのちに受胎させる必要があるが、その治療に使用する Phe 除去アミノ酸混合物は極めて味が悪く、そのために食事療法が不成功に終ることも予測される。そこで、無味無臭の低 Phe ペプチドを使用した食事を作成し、1 例の患者に使用して健常児を得た。