

マス・スクリーニングにより発見・治療を受けた代謝異常疾患・内分泌疾患患者の妊娠・分娩について

住吉好雄

要約：フェニールケトン尿症に関しては“マターナルPKU”としてその妊娠・分娩例の検討がなされているが、メイプルシロップ尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症等に関してはその妊娠・分娩に関する報告は少ない。そこでこれらの問題について最近の文献から考察する。

見出し語：代謝異常疾患、妊娠・分娩

はじめに

わが国における新生児代謝異常疾患のマス・スクリーニングが1977年に開始されてから早くも16年が経過しこの間に早期発見、早期治療により正常人と変わらない患者も已に生殖可能な年齢に達している。

フェニールケトン尿症に関しては、“マターナルPKU”として欧米およびわが国においても早くからその妊娠・分娩例の検討がなされその治療ならびに管理方法の基準もほぼ確立された感がある。しかし他の代謝異常疾患患者の妊娠・分娩に関する報告はきわめて少ない。その理由としては、ヒスチジン血症を除いてその頻度が少ない事と、マス・スクリーニングの対象疾患として取り上げている国が少ないことが考えられる。幸いわが国では、ほぼ100%の新生児の5種類の代謝異常疾患と、2種類の内分泌異常疾患、乳児の神経芽細胞腫のマス・スクリーニングを継続し、数多くの患児を発見治療して来ている。(表1)

それらの患児が、妊娠、分娩する機会も今後多くなり、マターナルPKUと同様に多かれ少なかれ母体や胎児に問題が生じて来ることが考えられる。そこで今回これ等代謝異常疾患患者の妊娠・分娩に関する最近10年間の報告例を調査検討した。

横浜市愛児センター (YOKOHAMA CITY MATERNITY HOSPITAL)

1) わが国における1977年から1990年の14年間にマス・スクリーニングで発見された患児数(厚生省母子衛生課調べ)

表1に示すごとくフェニールケトン尿症は80,500人に1名、メイプルシロップ尿症は405,900人に1名、ヒスチジン血症は9,000人に1名、ホモシスチン尿症は186,700人に1名、ガラクトース血症は44,900人に1名、クレチン症は6,300人に1人、先天性副腎過形成症は15,800人に1人となっている。

2) フェニールケトン尿症 (PKU)

フェニールケトン尿症とは、フェニルアラニン (Pheと略す) をチロジンに転換するフェニルアラニン水酸化酵素の先天性欠損により、血中および組織中にフェニルアラニンが増量し、尿中に多量のフェニルピルビン酸を排泄する疾患で、もし治療されなければそのほとんどに知能障害と、赤毛、色白などのメラニン色素欠乏症状がみられる。最近のフェニルアラニン色素水酸化酵素のDNA解析によればPKUですら多くの異型が存在することが知られている。このPKUは早期よりPhe制限食を与えることによりそのほとんどが身体的にも精神的にも正常に発達することが知られている。しかし、それらの発達には6歳位で治療が打ち切られても治療継続群と差がないことから治療が打ち切られていることが

多い、そのようなPKU患者が妊娠した場合、その子がPKUでないにもかかわらず高率に知能障害、小頭症、先天性心疾患、子宮内発育遅延を合併する。これを母性フェニルケトン尿症(maternal PKU)と称する①。その発生頻度は母体血中Phe濃度に比例することから、母体より移行する高濃度のPheが胎児の脳をはじめ身体各組織の発育を傷害するためと考えられている。最近の報告(②③④)では妊娠前から嚴重な低Phe食を始めた場合のみ胎児の障害を予防しようとするものが多い。

わが国におけるPKU女子の妊娠・分娩例の報告は鬼沢らが1967年始めてマターナルPKUを報告した。長谷・大浦らは1983年5家系のマターナルPKUの転帰を集計し⑤、1989年には更に症例を追加し12家系19回の妊娠を報告した。これらの報告の中には妊娠前から食事管理を行った例はないが、最近大和田・北川らはPhe制限食を妊娠前から開始した1家系3回の妊娠例を報告している。それによると第1回は妊娠10週に流産し、第2、第3回は健常児を得ることに成功している。マターナルPKUの治療指針としては、長谷、大浦ら(1985)⑥、大和田ら(1990)⑦が妊娠前、妊娠中の食事療法のガイドラインを発表しており、最近では妊娠前からPhe制限食を与えることが必要と考えられている。

3) メープルシロップ尿症

メープルシロップ尿症は、ロイシン、イソロイシン、バリンの3種のアミノ酸が脱アミノされて、生じたケト酸を脱炭酸する過程の先天性代謝異常で、血中および尿中のロイシン、イソロイシン、バリンが著明に増加する疾患である。

本症は哺乳を開始するとまもなく哺乳困難、呼吸障害、痙攣などの重篤な症状を呈し、できるだけ早期に治療を開始しなければ予後は悪い。

しかもロイシン、イソロイシン、バリンの3つの必須アミノ酸が関与しているので夫々のアミノ酸の需要量迄安定させることは大変むづかしい。

メープルシロップ尿症の治療は、何らかの症状を有する新生児期または急性増悪期に行う急性期の治療、(補液とアンドロシスの補正、腹膜透析と交換輸血等)と食事療法に大別される。

食事療法は患児の状態と発達段階に応じて変化するが、基本的には無分岐鎖アミノ酸ミルクまたはアミノ酸末を用い、ミルクや他の自然食品中に含まれる分岐鎖アミノ酸の量を調節する。

マススクリーニングとそれに続く早期の治療が普及する以前のメープルシロップ尿症患者の臨床経過は古典型ではほとんどが1~2歳以前に死亡している。また生存しても知能低下などの重大な合併症をきたすことが多かった。

過去10年間の文献にはメープルシロップ尿症患者の妊娠・分娩例の報告は見当たらなかった。わずかにスウェーデンのG. Holmgren⑧らが8歳迄成長した少女の1例を報告し、もしこの少女が将来妊娠する場合は嚴重な生化学的モニタリングが必要でもし妊娠中に血中分岐鎖ケト酸と α ケト酸が増量すると、胎児が例えメープルシロップ尿症患者でなくともマターナルPKUと同じように中枢神経系の障害を示すであろうと述べている。

診断面ではW. T. Kleijerらは妊娠9-11週の絨毛診断で1~2日で診断する方法を報告している。⑨

4) ホモシスチン尿症

メチオニンからシスチンへの代謝過程の中で、シスタチオニン合成酵素欠損によりホモシスチンからシスタチオニンへの合成経路が阻害されている。したがってホモシスチンの増量とシス

タチオンおよびシスチンの欠乏がおこる。その症状は知能障害、痙攣、骨格系の異常、眼科的異常（水晶体脱臼、虹彩振盪）血栓症（心筋梗塞、脳血栓塞栓症、肺塞栓症）等が認められる。本症のあるものはビタミンB6依存症で、ビタミンB6の大量を与えるとシスタチオン合成酵素活性が賦活される。

治療法は低メチオニン・高シスチン食を与える。

1980年（昭和55年）米国のT. W. Kurczynski^⑫等が初めてMaternal homocystinuriaのcase reportを発表している。この症例は20歳の治療を受けていないHomocystin尿症患者が妊娠8週で送られて来て、妊娠18週まで種々検査をしたが羊水検査で羊水中のメチオニンとホモシスチンが15～30倍も高値であった事、胎児はヘテロ接合体であること、母親に血管系の合併症が疑われることから18週で人工妊娠中絶が行われている。この流産した胎児には病理学的異常は認めなかったとしている。同1980年J. D. Schulman^⑬は妊娠する1年前からアスピリン300mg/日、デイピリダモル25mg/日、葉酸4mg/日を服用し妊娠したホモシスチン尿症患者が分娩予定日2週前からデイピリダモル服用を中止し、1週前からアスピリン服用を中止し、自然分娩したが産褥12日目典型的な腸骨股静脈炎の症状を呈しクマデイン、ヘパリン、ブタゾリジン、にて軽快した症例を報告して、妊娠のように血栓症発生の危険が高い状態においてはヒスチジン血症患者に対する抗血栓症対策を早急に立てることが必要であるとのべている。また1985年S. H. Mudd等^⑭はシスタチオン合成酵素欠損症によるホモシスチン尿症の国際的なアンケート調査の結果を報告している。その報告ではB6依存性ホモシスチン尿症でB6治療例

の胎児死亡は26%、B6非治療例では48%の胎児死亡例が報告されているがB6非依存性ホモシスチン尿症における妊娠症例の報告は少なくマターナルPKUのような知能障害、小頭症、先天性心疾患、胎児発育遅延がおこるのかどうか明らかではないとしている。1987年G. Constantine、等^⑮は11歳の時ホモ接合体のホモシスチン尿症と診断されたが治療を受けていなかった女性が18歳で第1子を妊娠28週で死産し、次に26歳で妊娠10週で第2子を流産、次で27歳で妊娠31週子宮内胎児発育遅延のため帝切し980gの生児を得、産褥期は抗凝固剤による治療で事なきを得た。翌年28歳で第4回目の妊娠中妊娠29週で子宮内胎児発育遅延、胎児心電図で異常を認め緊急帝切を行ったが児は970gで1週後死亡した。児の解剖結果は臍動脈の血栓症に基づく腸管壊死が死因であった。母親は切開傷の感染を生じ抗生物質により治癒し7日後退院した。しかし2週後に意識不明で再入院CTスキンの結果出血性脳栓塞で治療の効果なく4日後死亡した。

解剖の結果脳動脈硬化症と前矢状洞と皮質静脈の広汎な血栓症であった。

この四回の妊娠経過からマターナルホモシスチン尿症は流産、死産をおこすか血栓症により母児の生命に危険を及ぼすとしている。又1991年A. G. Minkorst^⑯らもヘテロ接合体のホモシスチン尿症の患者の帝王切開後11日目に中脳動脈の血栓症をおこしヘパリン等による抗凝固療法により一命をとりとめピリドキシン VB6、B12療法を行っている症例を報告している。これらの報告から治療をしていないホモシスチン尿症患者の妊娠・分娩は血栓症をおこしやすく胎児のみならず母体の生命をもおびやかすものであることがわかる。

5) ガラクトース血症

ガラクトース血症とはガラクトースの代謝にかかわる3つの酵素、(ガラクトキナーゼ、トランスフェラーゼ、エピメラーゼ)のいずれかの欠損または活性の低下により血中のガラクトースまたはガラクトース1ーリン酸が増加する状態を云う。患児が乳糖を含む乳汁を摂取することによって発症する。嘔吐または下痢などの消化器症状が出現し次第に知能障害、肝脾腫、黄疸、白内障などの症状が現れ乳児期に死亡することが多い。しかし早期より低乳糖ミルクを与えることにより全く正常に発育することが出来る。

ガラクトース血症患者の妊娠に関する報告は1971年Roeらに始まり以後数多く見られる。また1982年英国のリバプールでガラクトース血症に関するワークショップが開かれそこで発表された多くの報告がみられる。高濃度のガラクトースやガラクトチールは胎盤を通過し胎児の組織や羊水中に移行するため妊娠中はlactoseの制限は必要不可欠であるとしている。またJ. D. Schulmanらは高ガラクトース血症は女性の性腺に影響(卵巣中の卵原細胞の数を減少させ第一度、第二度無月経および不妊症の原因になると報告している。

D.Stambolianは1988年①、先天性白内障の原因は母体のガラクトース代謝障害によりガラクトチールが増加し水晶体に蓄積するために生ずるとしている。

またM.Brivet②らはガラクトース血症(ヘテロ接合体)の母親が3人目の子供に授乳中の産褥1カ月の間に両眼の白内障が進行し手術が必要になった症例を報告している。

これらの報告からガラクトース血症患者も妊娠中、産褥期とも食事療法の継続が必要と考えられる。

6) ヒスチジン血症

ヒスチジン血症は9000人に1人の頻度でみられ、ヒスチジンをウロカニン酸に変換する酵素ヒスチダーゼの異常で血中のヒスチジンが増加しウロカニン酸が減少する疾患であるが最近低ヒスチジン食による治療群と非治療群にIQもしくはDQに差がないと云う報告が多い。またこの10年間にヒスチジン血症の母親から奇形等の異常児が生れたと云う報告は見られなかった。

おわりに

今回は副腎過形成症およびクレチン症と妊娠との問題については紙面の関係で省略したがいづれも数多くの文献がある。最近妊娠初期に絨毛採取により診断が可能になり更に受精卵に対する遺伝子治療が可能になる日も近いとするものも見られた。

文献

- ①Levy HL et al : Maternal PKU, U. S. Department of Health and Human Services, DHHS Publication, No.(HSA) 81 - 5299, 1979.
- ②Lynch BC et al : Maternal phenylketonuria : Successful outcome in four pregnancies treated prior to conception, Eur. J. Pediat. 148 (1), 72 - 75, 1988.
- ③Hanley WB et al : Maternal phenylketonuria (PKU) - a review. Clin. Biochem. 20 (3), 149 - 156, 1987.
- ④Davidson DC : Maternal phenylketonuria, Postgrad, Med, J. 65, suppl. 2, 10 - 20, 1989.
- ⑤T. Oura et al : Japanese experiences in maternal phenylketonuria, Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford - Princeton,

- 235 - 240, 1983
- ⑥長谷 豊、大浦敏明：フェニルケトン尿症、小児医学、22,247 - 264, 1989
- ⑦Owada M., Abe M., Ono M., Kitagawa T., Sato Y.: Successful treatment of maternal phenylketonuria with a formula consisting of low phenylketonuria with a formula consisting of low phenylalanine peptide as a protein sources, J. Inherited Metab. Dis. 11 (3) 341 - 344, 1988
- ⑧長谷 豊、大浦敏明、住吉好雄：Maternal PKUの治療指針の作製—暫定治療指針、(試案)、厚生省心身障害研究、マスキリーニングに関する研究、37 - 40,昭和60年度研究報告書
- ⑨大和田 操：マターナルPKUの治療に関する研究、厚生省心身障害研究代謝疾患・内分泌疾患等のマスキリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究、20 - 22、平成元年度報告書
- ⑩G. Holmgren et al : Intermittent Neurological Symptoms in a girl with a Maple Syrup urine disease (MSUD) variant, Neuropediatrics : Vol.11 (4), 377 - 383, 1980
- ⑪W. J. Kleijer et al : First - Trimester Diagnosis of Maple Syrup Urine Disease on Intact Chorionic Villi, New Engl. J. Med. Vol. 313, 25, 1608, 1985
- ⑫T.W. Kurczynski et al : Maternal homocystinuria, studies of an untreated mother and fetus, Arch, Dis. child, 55 (9), 721 - 723, 1980
- ⑬J.D.Schulman, et al : Pregnancy and Thrombophlebitis in Homocystinuria, Blood, 56 (2), 326, 1980
- ⑭S.H. Mudd et al : The Natural History of Homocystinuria Due to Cystathionine β - Synthase Deficiency, Am. J. Hum. Genet. 37 : 1 - 31, 1985.
- ⑮G. Constantine et al : Untreated homocystinuria : a maternal death in a woman with four pregnancies., Brit. J. Obstet, Gynec. 94 (8), 803 - 806,1987
- ⑯A.G. Minkhorst et al : Cerebral infarction after caesarean section due to heterozygosity for homocystinuria, a case report, Eur. J. Obstet. Gynecol. and Reprod. Biol. 40 (3). 241 - 243, 1991.
- ⑰C.M. Clothier et al : Report Galactosaemia Workshop, Human Nutrition : Applied Nutrition, 37 (6), 483 - 490, 1983
- ⑱Joseph D. Schulman : Prenatal Treatment of Biochemical Disorders, Seminars in Perinatology, 9. (2), 75 - 78, 1985
- ⑲M.I. Evans, J. D. Schulman : Biochemical Fetal Therapy, Clinical Obstet, & Gynecol. 29,(3), 523 - 532, 1986
- ⑳D. Stambolian : Galactose and Cataract, Survey of Ophthalmology, 32,(5), 333 - 349, 1988.
- ㉑M. Brivet, F. Migayron, J. Roger, G. Cheron and A. Lemoxnier : Lens Hexitols and Cataract Formation During Lactation in a Woman Heterozygote for Galactosaemia, J. Inher, Metab. Dis. 12 Suppl. 2, 343 - 345, 1989

表1 わが国における新生児マス・スクリーニングにより発見された年次別患児数

年度 病名	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	元 2	計	頻度	
フェニル ケトン尿症	6	20	30	23	19	14	19	18	20	10	16	12	11	14	232	1/80,500
メイプル シロップ尿症	0	5	0	6	5	1	6	5	3	1	4	5	4	1	46	1/405,900
ヒスチジン 血症	36	155	224	183	214	178	163	163	153	110	131	124	127	105	2066	1/9,000
ホモシスチン 尿症	0	13	10	8	13	5	6	1	2	5	12	4	10	11	100	1/186,700
ガラクトース 血症	3	9	12	19	30	25	28	25	31	40	42	56	51	45	416	1/44,900
クレチン症		41	151	185	177	181	197	219	233	223	242	282	316	2447	1/6,300	
副腎過形 成症											16	65	83	164	1/15,800	



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:フェニールケトン尿症に関しては“マターナル PKU”としてその妊娠・分娩例の検討がなされているが、メイプルシロップ尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症等に関してはその妊娠・分娩に関する報告は少ない。そこでこれらの問題について最近の文献から考察する。