

マターナル PKU の治療(3)  
— 管理基準の設定 —  
( 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目的で行うフェニルアラニン(Phe)制限食治療の実際について検討し，血中 Phe 許容濃度，栄養所  
栄養および外来における管理基準の設定を試みた。妊娠を希望する PKU 女子患者に対しては，Phe 摂取量 10mg/kg/日を目安とした食事メニューを作成し，血中 Phe 値を 5mg/dl 前後に維持するのが良いと考えられる。

見出し語：①マターナル PKU，②フェニルアラニン制限食

研究目的：知能障害，小頭症，心奇形，子宮内発育障害など，未治療の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，妊娠前から厳重なフェニルアラニン(Phe)制限食治療が必要であるが，血清 Phe 値の許容範囲については未だ不明な点があり，また，妊娠前から

日本大学医学部小児科

出産までをどのように管理するべきかについての細かい指針がない現状にある。更に，“厳格な Phe 制限食”は即ち“まずい食事”であり，このような食事を長期間継続することは極めて困難である。マターナル PKU に対するより良く，実際の管理基準を設定する目的で以下の検討を行った。

対象と方法：妊娠前から Phe 制限食治療を開始し，健常な 2 児を得たマターナル PKU の 1 例および，妊娠を希望して来院した PKU の成人女子例を対象として，以下の検討を行った。

1) マターナル PKU における血中 Phe 許容濃度の設定：すでに健常な 2 児を得た PKU 女子，症例 E. M の妊娠の経過を分析し，血中 Phe 許容濃度を設定した。

2) 食事基準および外来管理基準の設定：上記の経験をもとに，日本人マターナル PKU の栄養基準および，外来における実際の管理について検討した。

結果：昨年および一昨年の本研究班報告書にすでに述べた症例E.Mは、健常な女兒2例を出産し、現在この姉妹は3才6カ月と1才2カ月となり、身体、精神運動発達とともに正常であるので、この経験をもとに以下の基準を設定した。

1) 血中Phe許容濃度：妊娠前の血中Phe値は5mg/dl前後に保ち、妊娠の経過を通じてこの値を維持することが望ましいが、妊娠中期には胎児の発育に従ってPhe必要量が増加するためか、妊娠前期と同様なPhe摂取では母体血中Phe値が急激に低下するので、その時期には頻回に血清Phe値をチェックしてPhe摂取量を調節する必要がある。妊娠前から治療を開始して、合併症のない児を得た欧米の報告では、表1のような許容濃度が示されており、いずれも10mg/dl以下の基準を設定している。そして、そのような血中濃度を維持するのに必要なPhe摂取量は10~18mg/kg/日となっているが、もちろんこれは“目安”であり、血中Pheを頻回に測定してその摂取量を決定すべきであ

ることは云うまでもない。

最近、Weisbern & Levyは、無治療のマトーナルPKUから生れた児の長期追跡結果を報告しており、母体血中Phe値が600 $\mu$ mol/l( $\div$ 10mg/dl)以下の児のIQが全例90以上を示したことを報告している。即ち、Levyらの提唱したPhe水酸化酵素の先天性障害症の分類上、benign hyperphenylalaninemia(血清Phe値が600 $\mu$ mol/l以下)に属する母体では、児の障害はないと考えてよいものと思われる。我が国で報告されたマトーナルPKUの中で表2に示すように、ある程度詳細が明らかでない例の中でも、母体血中Phe値が低い例では児の発達は正常と報告されている。

しかし、血中Phe値が20mg/dlをこえる所謂“古典的”PKUにおいて、血中Phe10mg/dlが安全域か否かについてはLevyは未だ決断を下しておらず、また、臍帯血Phe値は母体血の1.5倍高いとの報告もあり、古典的PKUでは5mg/dl前後が安全域であろうと考えられる。

表1 マトーナルPKUにおける血中Phe許容濃度

報告者	血中Phe許容濃度	妊娠前のPhe摂取の目安
Farquhar, D.L. et al (1987)	180-600 $\mu$ mol/l (3~10mg/dl)	10~18mg/kg/日
Drogari, E. et al (1987)	600 $\mu$ mol/l以下 (10mg/dl以下)	記載なし
Rohr, F.J. et al (1987)	120-480 $\mu$ mol/l (2~8mg/dl)	10mg/kg/日
Lynch, B.C. et al (1988)	100-400 $\mu$ M (1.65~6.6mg/dl)	10~14mg/kg/日
Owada, M. et al (1989)	5mg/dl前後	10mg/kg/日

表2 我が国におけるマターナルPKUの報告例

報告者	母親の状態				新生児の状態					児のIQ/DQ	
	血中Phe mg/dl	IQ	自然 流産	Phe制限食	診断	妊娠 週数	出生時 体重 g	頭圍	心奇形		血中Phe mg/dl
鬼沢ら (1967)	5.6	110	-	なし	non-PKU	?	?	?	-	正常	正常(PKUヘテロ) 19→9 91→103
	?				?	2,360	?	-	29.7		
	12.0				?	?	?	-	12.5		
和田ら (1968)	19.3	正常	-	なし	PKU non-PKU	41 ?	2,410 ?	-4SD ?	?	25.0 正常	5 正常
山下ら (1978)	17.8	73	6	なし	non-PKU	41	2,200	-1.8SD	-	正常	77
					non-PKU	43	2,320	- 4SD	+	正常	
大浦ら (1979)	18.8 ?	正常	3	妊娠6週 から開始	non-PKU	40	2,060	正常	+	正常	生後10日に死亡
青木ら (1981,1984)	8	正常	1	なし	HPA	40	3,650	正常	-	8~14	正常 } スクリーニング 正常 } にて発見
	10				PKU	37	2,630	正常	-	28	
見玉ら 1985, 1990 (2家系)	10~15	70	1	なし	non-PKU	39	1,956	28cm	-	正常	正常
	9.9~12.6	正常?	-	なし	non-PKU	39	2,510	29.5cm	-	正常	正常
					non-PKU	40	2,120	30.8	+	正常	正常
39	2,800	?	-	正常	正常	正常					
大和田ら (1988,1990)	24.5	正常	1	妊娠前 から開始	non-PKU	39	2,895	32.5	-	1.10	106
	?				non-PKU	39	3,144	33.5	-	1.50	
27.5											

2) 食事基準および外来での管理基準：日本人栄養所要量における妊婦加算および我々の経験から、筆者らは日本人マターナルPKUに対する栄養所要量を表3のように設定した。また、外来における管理については表4のような基準を設定したが、前述のように妊娠中期、とくに20~24週には母体血中Phe値が急激に低下する可能性が高いため、注意深い経過観察が必要である。表の脚注に示したように、

血中Phe値の追跡には、指先からの自己採血が有用であり、筆者らは、糖尿病患者が血糖自己測定を行う際に使用する採血用針を使用し、新生児マス・スクリーニングに使用する汚紙に血液を採取し郵送してもらった。汚紙血中のPhe測定はGuthrie法とHPLC法を併用し、4週毎に来院させ、血清アミノ酸分析と汚紙血中Pheの測定値とを比較した。血清Phe値が15mg/dl以上の高濃度領域の場合には、

表3 Dietary Recommendation for Japanese Maternal PKU

Gestational weeks	Energy (Kcal/day)	Protein (g/day)	Phe (mg/kg/day)
-4~12	2,200	70	10
13~24	2,300	75	10
25~32	2,400	80	15
33~36	2,500	85	20
37~40	2,500	85	24

表4

## マターナル PKU の管理基準

	受胎前	妊娠前期	妊娠中期	妊娠後期
汚紙血採取* (Guthrie法, HPLCによる Phe測定)	2週毎	2週毎	2週毎	2週毎
血清アミノ酸分析	4~6週毎	4週毎	4週毎	6~8週毎
血液一般検査	4~6週毎	4週毎	4週毎	6~8週毎
血液化学検査 (血清蛋白, 肝機能, 電解 質, BUN, クレアチニン その他)	4~6週毎	4週毎	4週毎	6~8週毎
身体計測および栄養指導	4~6週毎	4週毎	4週毎	6~8週毎

\* 指尖からスクリーニング用採血汚紙に自己採血し、汚紙を室温で自然乾燥させて医療機関に郵送してもらう。汚紙血中Pheを速かに分析し、電話で結果を患者に報告し、Phe摂取量の調節を行う。

Guthrie法およびHPLC法による汚紙血中Pheの測定結果は血清アミノ酸分析によるPhe測定値よりも3~5mg/dl低い値を示したが、血清Phe値が10mg/dl以下の場合にはGuthrie法による汚紙血中Phe測定値とほぼ一致しており、血中Phe値が10mg/dl以下に安定した後は、自己採血し検体を郵送してもらう方法は有用と考えられる。

考察：以上、筆者らの経験および欧米から報告された知見をもとに、我が国におけるマターナルPKUの管理基準の設定を試みた。PKU小児の治療と同様に、症例によってPhe認容はかなり異なるため、実際の治療においては、頻回に血中Phe濃度を測定しながらPhe摂取量を決定する必要があることは言うまでもない。しかし、胎児の発育のためには蛋白摂取を非妊娠時に比べて増加させる必要があり、現時点では、Phe除去アミノ酸混合物を窒素成分としなければならず、長期に亘ってPhe制限食

を続行することは極めて困難である。北川らが文部省研究班で開発した低Pheペプチドは、マターナルPKUの治療に有用なことは、昨年度、すでに報告したが、これは未だ試作の段階にある。今後、マス・スクリーニングで発見され、順調に発育している我が国のPKU女子患者のためにも、低Pheペプチドの安定供給が望まれる。

## 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 D: S* 11, 343-344, 1988.
- 2) Waisbern, S. E & Levy, H. L. : Effects of untreated maternal hyperphenylalaninemia on the fetus : Further study of families identified

by routine cord blood screening.

J. Pediatr. 116, 926-929, 1990

- 3) 大和田 操 ほか: Maternal phenylketonuria. 小児内科 23, 1905-1910, 1991.



## 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:materna1 phenylketonuria(マターナル PKU)に伴う種々の合併症を予防する目的で行うフェニルアラニン(Phe)制限食治療の実際について検討し,血中 Phe 許容濃度,栄養所栄養量および外来における管理基準の設定を試みた。妊娠を希望する PKU 女子患者に対しては,Phe 摂取量 10mg/kg/日を目安とした食事メニューを作成し,血中 Phe 値を 5 mg/dl 前後に維持するのが良いと考えられる。