

アンケート 2

疾患名：フェニルケトン尿症（PKU）

1. 日本における有病率、成人期以降の患者数（推計）

昭和 52 年に開始された新生児マススクリーニング検査により平成 25 年度までに発見された患者数は 635 人、発見率はおよそ 7 万人に 1 人である（厚生労働省・母子保健課「先天代謝異常等検査実施状況」より）。成人患者はマススクリーニング前に出生し臨床症状で発見された例とあわせ、およそ半数の 300 人程度存在する。

2. 小児期の主な臨床症状・治療と生活上の障害

無治療の場合は、重篤な精神運動発達遅滞や痙攣を認めるが、現在は新生児マススクリーニングで発見され、全例生後 1-2 か月までには治療を開始するため、IQ は-1SD 以内の正常範囲となる。ただし、健常同胞と比較するとわずかに低下する。IQ 以外では、認知実行機能の障害や注意欠陥/多動性障害（ADHD）がみられるとされ、特にコントロール不良の場合に問題になる。

治療は、個人の許容量にあわせた厳しい低蛋白食（通常食の 1/5 程度）と 1 日数回にわけた治療ミルク（フェニルアラニン除去ミルク）の摂取を行う。低蛋白食と治療ミルクは治療の両輪であり、両者十分に行わないと治療効果がおぼろげな。本疾患の重症度は先天的な欠損酵素の残存活性に依存するため、軽症例の治療は比較的軽く、重症例では厳しく個人差が大きい。それを踏まえた治療の指導が必要である。また、一部の患者（特に軽症例）には欠損している酵素の補酵素であるテトラヒドロビオプテリン（BH₄）が効くため、BH₄の内服により上記治療が緩和できる症例もある。

本症の治療では、年齢別に推奨される目標血中フェニルアラニン（Phe）値があり、神経発達に最も影響しやすい乳児～幼児期前期では低く 2-4mg/dl、中学生以上では 2-10mg/dl と成長により治療が緩和される。しかし、治療が緩和されても健常児に比較して非常にわずかな蛋白質しか摂取できないという状況にはかわりがなく、低蛋白食と治療ミルクは生涯にわたり継続が必要である。

生活上の障害としては、保育・幼稚園や学校生活においても低蛋白食と治療ミルクの摂取が必要であり、稀な疾患であるため周囲の理解が得られにくく、給食や宿泊行事での対応が問題となりやすい。また、金銭的な面として、食事療法のために主食となる米をはじめとして高額な低蛋白食品を購入しなければならない、家計の負担となる（例：低蛋白 1 食分で 200 円×1 日 3 回×30 日=1 か月分で 18,000 円）。さらに、早期

からコントロールが不良の年長児では、前述の精神神経障害により生活面でトラブルとなる場合もある。

3. 成人期の主な臨床症状・治療と生活上の障害

コントロール良好例では、通常の進学、就労や結婚が可能であり、生活上問題となるほどの明確な精神神経症状はない。その他の問題としては、骨粗鬆症をきたしやす、酸化ストレスが大きいなどがあげられる。最近の研究により、生涯予後を良好とするための血中 Phe コントロール基準が厳しくなっており、大学や職場など成人期の社会生活の中でいかに QOL を保ちながら特殊な低蛋白食と治療ミルクを継続するかという課題があり、生活上の障害であると考えられる。

コントロール不良例では、実行機能や高次認知機能の障害、注意欠陥/多動性障害 (ADHD)、無気力、易怒性、頭痛、うつ傾向など精神神経障害の問題が顕在化し、生活上の障害となる。幼小児期からの適切な低蛋白食と治療ミルク摂取の習慣がない場合、精神神経症状とも相まって患者自身の努力でコントロールの改善を行うのは難しく、さらに、これらの症状は直近のコントロールよりも幼小児期のコントロールに依存するとされ、残念ながら治療中断にいたる例もみられる。

平成 27 年 7 月に難病指定となる前は、20 歳以降の小児慢性特定疾患終了後の治療ミルクや BH₄ など高額な治療費も問題であった。これについては難病指定により改善されたが、前述のように低蛋白食品にかかる食費が非常に高額であるということはいわゆる「食費の壁」が、定職につきにくいコントロール不良例はもとより、定職についたコントロール良好例でも就労後早期の給料では、親から独立して経済的に自立することは難しい。

成人女性にはマターナル PKU の問題がある。これは十分な食事療法を行わずに妊娠すると、母体の Phe 高値により胎児が流死産や小頭症、心奇形をきたすもので、十分なコントロールができずに妊娠をした場合は人工妊娠中絶を余儀なくされる。妊娠を希望する成人女性は妊娠前から十分な治療（目標血中 Phe5mg/dl 以下）が必要であるが、就労や結婚生活など社会人としての生活を行いながら乳幼児期とほぼ同等の治療レベルを保つのは非常に困難である。拘束時間の長いフルタイムの仕事や食生活が不規則となる夜勤のある仕事で支障が出る場合がある。

新生児マススクリーニング施行以前に臨床症状から発見された患者では、治療開始が遅れて精神発達遅滞がみられている場合が多いが、さらに、神経症やうつ病の発症、認知機能の著しい低下などの問題が出現し、生活を管理するのが困難となる。

4. 経過と予後

経過と予後はコントロールによる。根治療法はなく、低蛋白食と治療ミルクは生涯にわたり継続しなければならない。

乳幼児期から十分な治療が行いえた患者の経過は良好である。低蛋白食や治療ミルクの食習慣も身に付き、IQ も高く精神神経症状もほとんどなく、定職に就労可能で、自身の保険証や難病指定を得て成人後も自力で十分な治療が行い得る能力がある。ただし、そのためには厳しい低蛋白食や治療ミルクの継続は必須で、生涯の治療費は非常に高額となる。また、わが国で新生児マススクリーニングが開始されたのは昭和 52 年であり、初年度患者でもまだ 40 歳未満であるため、今後、早期の骨粗鬆症や酸化ストレスによる動脈硬化の進展など、加齢に伴い問題が顕在化する可能性はある。

これに対して、不十分な治療下にある患者や早期に治療を中断した患者は、そのときは問題がなくても年長児～成人に至って実行機能・高次認知機能の障害やうつ傾向などの神経障害が出現してくる。安定した就労が難しくなると経済的問題が出現し、精神神経的な問題とあわせて治療の維持が難しく、悪循環に陥りやすく、予後は不良となる。また、低蛋白食の特殊性と治療ミルクの味と臭いの悪さから、一度中断した治療を成人期に再開することは容易ではなく、ドロップアウトした後の患者の予後は明らかではない。

5. 成人期の診療にかかわる（べき）診療科

小児科、総合内科、精神科、産婦人科（マターナル PKU）、

6. 成人期に達した患者の診療の理想

b. 小児科と成人診療科（診療科名：精神科、総合内科、産婦人科（マターナル PKU の場合））の併診

コメント

現段階では、精神神経症状を除き特に多い内臓合併症がないため、成人期の身体状況を総合的に診療する必要があるという意味で「総合内科」と記載した。

7. 成人期に達した患者の診療の現実

b. 小児科と成人診療科（診療科名：精神科）の併診

c. 小児科で診療を続けながら医師・患者の関係を变えてゆく

e. その他

コメント

コントロール良好な患者は c または e。成人期では極力本人を主体とした治療にしているが、親のみが代理受診し食事も親が作るため本人を中心とした治療が進まない例

もみられる。

コントロール不良な患者は b。精神神経症状がある場合は精神科と並診が必要。精神症状が身体症状となってあらわれていると判断される場合は、該当の診療科（消化器内科など）に依頼。

8. 理想(6)と現実(7)の乖離の理由

- a. 成人診療科側の受入れの不備・不十分
- b. 小児科側が患者を手放さない・手放せない
- c. 患者（・家族）が自立しない

コメント

患者数が非常に少なく食事療法が特殊であり、成人診療科の医師で低蛋白食と治療ミルクを指導できる医師がいない。成人期になれば食事療法も安定しているため、原則を理解している成人診療科の医師と栄養士がいれば移行が可能かもしれないが、患者自身も食事療法を親に依存している場合が多く自立しづらい（親が低蛋白の食事や弁当を作る、高額な低蛋白食品は親に購入してもらっているなど）

9. 成人期に達しても移行が進まない場合の問題

- ・ マスクリーニング例の中高年の予後はいまだ明らかではなく、今後起こりうる中高年期の合併症に対し、適切に診断できない可能性がある。
- ・ 精神神経症状に対しての適切な治療やカウンセリングがすすまず、病態が悪化する。
- ・ 偶発的に発症する成人に特有な疾患に対し、適切に対応できない可能性がある。
- ・ フェニルケトン尿症とは無関係の理由で成人診療科を受診した場合に、処方や検査、診療を拒否されることがある。また、実行機能の障害等は外部から判断しにくく、成人診療科で通常の成人患者として扱われると問題となることがある。

10. 解決のためにすべき努力

- a. 成人診療科の医療者を対象に疾患についての教育・啓発
- b. 患者・家族を対象に自立に向けた働きかけ

コメント

精神神経症状以外は大きな臓器合併症がないため、中心となる治療は小児科の先天代謝異常を専門とする医師で対応管理し、必要に応じて精神科と並診、あわせて成人後に自立して食事療法や治療ミルク継続が可能となるように、個々の社会生活にあわせた指導プログラムの作成や実行が望ましいと考える。精神科に対しては、器質的精神障害をきたす疾患のひとつとして教育・啓発を行いたい。

11. 移行に関するガイドブック等

- c. 編纂準備中（主体：日本先天代謝異常学会、完成予定時期：未定）