

# 学会名：日本先天代謝異常学会

## アンケート 1

1. アンケート 2 で回答する疾患名
  - (1) フェニルケトン尿症
  - (2) 糖原病
  - (3) ウイルソン病
  
2. 移行期医療に取り組むしくみ  
あり：移行期医療委員会（委員長：遠藤理事、副委員長；窪田理事
  
3. 成人期医療を扱う学会との間の協力体制  
なし
  
4. 参考資料、文献
  - 1) 窪田 満：慢性疾患をもって成人に至る子どもや青年に提供される医療環境（現状と課題）. 日本医師会雑誌 143; 2101-2105, 2015
  - 2) 深尾敏幸：長期予後と成人後の医学的問題 先天代謝異常症. 日本医師会雑誌 143; 2121-2124, 2015

## 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（BH<sub>4</sub>）が効くため、BH<sub>4</sub>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 BH<sub>4</sub> 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」であり、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）

## 疾患名：糖原病

### 1. 日本における有病率、成人期以降の患者数（推計）

発症率は、Ⅰ型は 5 万～10 万人に 1 人、Ⅲ型は 15～30 万人に 1 人、Ⅴ型は 10～20 万人に 1 人、Ⅵ型は 20～30 万人に 1 人、Ⅶ型(垂井病)は 50～80 万人に 1 人、Ⅸ型は、1 万人～5 万人に 1 人と考えられ、より頻度の低い 0 型、Ⅳ 型も合わせ、本邦における患者数は、約 5,000 人～12,000 人程度と推測される。その中で、成人の患者数は、2,500 人～5,000 人程度存在すると考えられる。

### 2. 小児期の主な臨床症状・治療と生活上の障害

**小児期の主な臨床症状：**肝型糖原病(主要病型：Ⅰ,Ⅲ,Ⅵ,Ⅸ 型)では、肝腫大、低血糖、成長障害。筋型糖原病(主要病型：Ⅲ, Ⅴ, Ⅶ, Ⅸd 型、PGK 欠損症、肝筋型を含む)では、運動発達遅滞、運動不耐、筋力低下、心機能低下(特に Ⅲ 型)が主症状で、Ⅶ 型と PGK 欠損症では溶血を PGK 欠損症では知的障害を伴う症例がある。糖原病 Ⅳ 型では筋緊張低下、肝硬変などである。Ⅰ 型では、出血傾向、易感染症が見られる症例がある。

**小児期の治療：**肝型糖原病では、低血糖を予防するための食事療法、高尿酸血症、高脂血症に対する薬物療法。肝移植を行う場合がある。Ⅰ b 型では G-CSF の投与が必要な症例がある。筋型では、心機能低下に対する薬物療法などである。

**小児期の生活上の障害：**肝型糖原病では、低血糖予防のために、食事療法が必要であること、感染症罹患時などに、血糖が維持できず、グルコースの点滴が必要となることがある。筋型糖原病では、運動不耐や筋力低下のために運動が制限される。特に糖原病 Ⅲ 型では、心機能低下により日常生活が制限される症例がある。PGK 欠損症では知的障害により生活上の障害をきたす症例がある。

### 3. 成人期の主な臨床症状・治療と生活上の障害

**成人期の臨床症状：**肝型原病では肝硬変や肝癌が発生する症例がある。Ⅰ 型では、腎障害が進行することがある。筋型糖原病では、運動不耐、筋力低下が見られ、特に Ⅲ 型では心不全をきたす症例がある。

**成人期の治療：**肝型原病では、低血糖の程度により、食事療法を継続。高尿酸血症、高脂血症に対する薬物療法を行う。Ⅰ b 型では G-CSF の投与が必要な症例がある。Ⅰ 型では腎障害に対する薬物療法や、腎移植が必要な症例がある。肝硬変や肝がんに対し、肝移植を行う症例がある。

**成人期の生活上の障害：**肝硬変、腎不全、心不全、筋力低下、運動不耐がある場合に

は、生活が制限される。

#### 4. 経過と予後

肝型糖原病では、血糖コントロールが良好になり、肝腫大や成長障害が改善することが多いが、肝腫瘍が出現し、一部は悪性化する。I型では、腎機能が悪化する症例がある。

筋型糖原病では、筋力低下が進行し、歩行不能となる症例が存在する。心不全により死亡する症例がある。

#### 5. 成人期の診療にかかわる（べき）診療科

小児科、神経内科、消化器内科、腎臓内科、移植外科、泌尿器科（腎移植）、循環器内科

#### 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：消化器内科、腎臓内科、循環器）の併診

#### 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：消化器内科、腎臓内科）の併診

##### コメント

臓器障害がなく、併診の必要がない場合には、小児科が継続して診察している。

#### 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

#### 9. 成人期に達しても移行が進まない場合の問題

- ・ 臓器障害に対する適切な対応が、遅れる可能性がある。
- ・ 成人患者に期待される医師としての対応が不十分になる可能性がある。（疾患の説明、患者の自律指導など）
- ・ 小児科医では、成人に特有な疾患に対する対応が適切にできない可能性がある。

#### 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
- c. 小児科の医師を対象に成人期に入った患者の治療・管理に関する知識・技術の普及

- d. 当該疾患に関する小児科と成人診療科の混成チームの結成
- e. 成人病棟の一部を小児科が使えるようなくみ作り

11. 移行に関するガイドブック等

- a. すでに発表（出版）された

2015年11月発刊「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン（日本先天代謝異常学会編）」に記載。

## 疾患名：ウイルソン病

### 1. 日本における有病率、成人期以降の患者数（推計）

発症率は 35,000-45,000 人に 1 人と考えられ、本邦における患者数は約 2,000 人と推察される。その中での成人の患者数は 1,400 人程度存在すると考えられる。（ウイルソン病全国調査ならびに MC-Bank 患者登録事業の集計結果より推察）

### 2. 小児期の主な臨床症状・治療と生活上の障害

主な臨床症状は幼児期以降の肝障害ならびに学童期後半以降の神経障害、約 5%の頻度にて急性・亜急性に肝不全となる症例がみられる。治療は基本的には銅キレート薬あるいは亜鉛薬内服による除銅と低銅食療法である。肝不全に陥った症例に対しては肝移植も行われる。生活上の障害としては、何らかの臨床症状が残存する場合はそれによる障害、ならびに連日の内服薬服用の煩わしさがあげられる。

### 3. 成人期の主な臨床症状・治療と生活上の障害

臨床症状は、小児期と同様に肝障害と神経障害が中心となるが、成人期には精神症状が出現する症例が一定頻度（20～50%程度）存在する。またこの時期に肝不全にて発症する症例は少ないものの、治療薬の怠薬によって肝不全に陥る症例がみられる。治療は小児期と同様である。生活上の障害は、小児期同様のものに加え、本疾患であるがために就職が困難であったり保険に加入できないなどの障害がある。また、遺伝性疾患であるがために育児への不安や、医療費に対する経済的不安を感じている症例も少なくない。

### 4. 経過と予後

本症の予後は、診断・治療開始の時期と服薬コンプライアンスに依存している。早期に発見されて治療が開始されれば、十分な社会復帰あるいは発症の予防が可能である。しかし、発症から診断・治療開始まで時間がかかると、肝臓あるいは中枢神経に不可逆的変化が生じ、治療にて銅代謝を改善しても各臓器の機能が十分に回復しない場合がある。またウイルソン病の内科的治療は、あくまで薬により銅代謝の状態を良好に保持するものであり、決して治癒させるものではない。治療は生涯に渡って継続されねばならない。

### 5. 成人期の診療にかかわる（べき）診療科

小児科，消化器内科，神経内科，精神科

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：消化器内科，神経内科，精神科のいずれかあるいは併診）の併診

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
- e. その他：小児科でそのまま診療を続ける

コメント

成人発症の患者さんでも小児科医が最初から，あるいは内科医から依頼（紹介）されて診療にあたっている場合が多くみられる。

精神症状を認める症例は精神科との併診が絶対必要である。

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せない

コメント

成人診療科の医師で，ウイルソン病患者をきちんと診療できる医師が少ないため，小児科医が成人患者を診ざるをえない。

9. 成人期に達しても移行が進まない場合の問題

- 小児科医では，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。
- 成人になってからの嗜好品（飲酒，喫煙など）に対し，適切に助言を行えない可能性がある。
- 患者が，何らかの理由で成人診療科を受診しても，ウイルソン病患者であることを理由に診療を拒否されることがある。

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
- c. 小児科の医師を対象に成人期に入った患者の治療・管理に関する知識・技術の普及
- d. 当該疾患に関する小児科と成人診療科の混成チームの結成

コメント

最も良いのは d と考えるが、一定以上の規模の医療機関でないと難しいと思われる。

11. 移行に関するガイドブック等

b. 編纂作業中（主体：日本先天代謝異常学会、完成予定時期：2015年11月）