

分担研究課題

新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成  
および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究  
研究代表者 遠藤 文夫（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授）

成人期の診療体制についての研究

分担研究者 窪田 満（国立成育医療研究センター総合診療部 部長）

研究要旨

最近、小児医療から成人期医療への移行期における取り組みが注目されている。先天代謝異常症は、カウンターパートの成人診療科がなく、移行期における問題点が多い。先天代謝異常症の代表的疾患として、フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関して検討した結果、先天代謝異常症は基本的に、小児科と成人診療科の併診が望ましいと考えられた。但し、重要なことは、患者が health literacy を獲得し、自己管理能力を身につけ、自分の健康管理に責任を持ち、移行期を経て成人となることである。その結果、より良い形で小児科と成人診療科の併診が行われることが理想である。

A．研究目的

小児医療の進歩により多くの命が救われた一方で、慢性疾患を持ちつつ成人する患者が増えている。移行期と呼ぶのは小児医療から成人医療へと移り変わりが行われる段階のことを指す。

この移行期において適切な対応が困難であり、いつまでも小児科での医療を継続しているのが先天代謝異常症診療の現状である。小児医療では、成人の病態への適切な医療、成人に適した医療環境を提供できるとは言えない。一つの疾病はその人間の一面に過ぎず、それ以外の多くの部分を、私たち小児科医だけで生涯にわたってケアすることはできないからである。しかし、特に先天代謝異常症に関しては、成人診療科でのカウンターパートの診療科がないというのも現実である。

この研究は、先天代謝異常症の移行期医療における問題点を明らかにし、具体的な対策を実行することを目的とした。

B．研究方法

先天代謝異常症の専門家が集まり、移行期医療における現状の問題点を抽出する。先天代謝異常

症の代表的疾患として、フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関して検討する。その中で、小児期医療では対応できない問題点を抽出する。さらに、移行期医療のためのツールの一つとして、フェニルケトン尿症の移行期に使用するためのチェックリストを作成する。

C．研究結果

フェニルケトン尿症、ウイルソン病、糖原病に関する、成人期の症状、治療と生活上の問題点  
1) フェニルケトン尿症の場合：

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い、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とはかわりがなく、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 Phe 5mg/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。

## 2) ウイルソン病の場合：

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かったりするなどの問題がある。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。

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。

## 3) 糖原病の場合：

成人期の臨床症状であるが、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、肝硬変や肝腫瘍が出現し、一部は悪性化する。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、歩行不能となる症例が存在する。特に III 型では心不全により死亡する症例がある。

成人期の治療として、肝型糖原病では、低血糖の程度により、食事療法を継続する。高尿酸血症、高脂血症に対しては薬物療法を行う。糖原病 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。

生活上の障害として、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。

小児科医では対応できない問題点

- ・ 先天代謝異常症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を適切に診断できない可能性がある。
- ・ 小児科医では、偶発的に発症する成人に特有な疾患や臓器障害に対し、適切に対応できない。
- ・ 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進まず、病態が悪化する。また、軽度の発達の遅れに対する社会的サポートへの関与が難しい。
- ・ 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。
- ・ 成人患者に期待される医師としての対応(疾患の説明、患者の自律指導など)が不十分になる可能性がある。
- ・ 小児科医のみが診療し続けることによって、患者が何らかの理由で成人診療科を受診しても、先天代謝異常症患者であることを理由に診療を拒否されることがある。

フェニルケトン尿症の移行期に使用するためのチェックリストは別紙

#### D. 考察

##### 1) 成人期の診療体制

前述の検討により、先天代謝異常症は基本的に、小児科と成人診療科の併診が望ましい。

(診療科名:総合内科、消化器内科、腎臓内科、循環器内科、神経内科、精神科、産婦人科(マターナル PKU の場合)、移植外科、泌尿器科(腎移植))

その理由として、先天代謝異常症は、患者数が非常に少なく、成人診療科にきちんと診療できる医師が少ないことが挙げられる。また、食事療法を含む治療が特殊であり、成人診療科の医師でそれらを指導できる医師がいがないため、小児科医が成人患者を診ざるをえない現状もある。

##### 2) 今後の対策

- ・ 症例毎に、その年齢にあわせた移行期支援プログラムを作成し、実行する。
- ・ 保護者のみの受診を基本的にやめ、親への依存を減らし、自立をうながす。
- ・ 当該疾患における小児科と成人診療科との混成チームを結成する。
- ・ 症例毎に、対応していただく成人診療科の医療者を対象に、疾患についての教育・啓発を行う。
- ・ 原疾患と無関係な病態で受診したときに対応できるシステムづくりを行う。(医師同士の連携、患者の health literacy の獲得)
- ・ 先天代謝異常症の中高年での予後、合併症に関する調査研究を行う。

#### E. 結論

私たちはご家族や成人診療科の医療者と協働して、患者が health literacy を獲得し、自己管理能力を身につけるように援助する必要がある。そして最終的なゴールは、患者自身が自分の健康管理に責任を持ち、移行期を経て成人となることである。その結果、より良い形で小児科と成人診療科の併診が行われるのが望ましい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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. 学会発表

1) M. Kubota: Opinions of patients with inherited metabolic diseases and their families regarding transitional care in Japan. SSIEM Annual Symposium Lyon 2015 (Lyon, France) 2015.9.1-9.4

2) 窪田 満:成人移行期医療の問題点と今後の試

み. 第 20 回日本ライソゾーム病研究会 (東京) 2015.10.2-10.3	2016.3.11
3) 窪田 満: 市民公開講座 -みんなで紹介状を作ろう! 第 57 回日本先天代謝異常学会 (大阪) 2015.11.12-11.14	H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む) 1. 特許取得 なし
4) 窪田 満: 成人期へのトランジションの際の 人権を考える. 第 10 回日本小児科学会倫理委員会 公開フォーラム (大阪) 2016.2.28	2. 実用新案登録 なし
4) 窪田 満: 先天代謝異常症のトランジション. 関東成育代謝異常症研究会特別講演会 (東京)	3. その他 なし