

先天性代謝異常患者の実態調査 (分担研究：小児慢性特定疾患の登録・管理・評価に関する研究)

研究協力者：黒田泰弘

共同研究者：内藤悦雄

〈要旨〉

各自治体で小児慢性特定疾患（先天性代謝異常）医療意見書に基づいて入力され、日本子ども家庭総合研究所で集計された平成13年度「先天性代謝異常」の全登録者のデータ・ベースと新生児マススクリーニング検査対象先天性代謝異常患者の平成12、14年度医療意見書を用いて本登録システムの問題点等について分析した。ほぼ全国規模の疾患別患者数が登録されていた。しかし、平成12年度の医療意見書の中央への提出は約73%に留まった。医療意見書の提出促進が望まれる。必要事項が記載されていない場合、申請の段階で主治医に再提出を依頼すべきである。ガラクトース血症患者においては僅か40%で酵素活性が測定されているにすぎなかった。ガラクトース血症には、酵素異常、血管異常の合併など種々な病因が含まれているのでガラクトース血症の診断のためのガイドライン作成が望まれる。本研究班で作成した医療意見書およびその閲覧は、わが国における先天性代謝異常患者の実態の把握に有用である。今後、医療意見書による主治医への二次調査が望まれる。

〈見出し語〉

小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，医療意見書，知的障害，合併症，就学状況

〈研究目的〉

小児慢性特定疾患の医療費助成のための申請は、平成7年度から保健所を窓口として患者本人（保護者）から受けることとなった。厚生労働省ではこの機会に同疾患患者の状況を把握するために情報の中央集計（プライバシーに十分配慮しながらの登録管理）を計画した。保健所への申請に当たっては申請書に医療機関の医療意見書を添えなければならない。したがって患者の状況を正確に把握するためには患者に関する情報が得られる医療意見書が正しく使用され、

その記載が正確で、かつ、中央へ提出されなければならない。新しく作成された小児慢性特定疾患（先天性代謝異常）医療意見書は、昨年度、改訂された。

本年度は、昨年度に続いてこの医療意見書に基づいて各自治体で入力され、中央集計されたデータと新生児マススクリーニング検査対象の先天性代謝異常患者の医療意見書とを用いて、本登録システムの問題点等について分析した。

〈研究対象及び方法〉

全疾患については、各自治体で小児慢性

特定疾患（先天性代謝異常）医療意見書に基づいて入力され、日本子ども家庭総合研究所で集計された平成13年度「先天性代謝異常」の全登録者6,839人のデータ・ベースを用いて疾患別患者数を算出した。新生児マススクリーニング検査対象疾患については平成12,14年度医療意見書を用いて中央への提出状況、知的障害、知的障害以外の合併症及び就学状況について分析した。

〈研究結果〉

1) 疾患別患者数（表1）

平成13年度全国登録状況によれば、先天性胆道閉鎖症1,839名、総胆管拡張症749名、軟骨無形成症712名、骨形成不全症338名が多く、本来の先天性代謝異常は、種類は多かったが、各疾患の頻度は高くなかった。

通常、先天性代謝異常と分類される疾患としては、患者数の多い順に、家族性高コレステロール血症384名、ウイルソン病241名、フェニルケトン尿症(PKU)232名、糖原病226名、尿素サイクル代謝異常160名、ガラクトース血症(GAL)148名、ムコ多糖症142名、ビタミンD抵抗性くる病110名、家族性低リン酸血症93名、スフィンゴリピドーシス92名、腎尿細管性アシドーシス85名、側鎖アミノ酸代謝異常81名、シスチン尿症68名、乳糖不耐症65名等であった。

PKU,メープルシロップ尿症(MSUD),ホモシスチン尿症(HCU),GALのほとんどは、マススクリーニングで発見されていたが、436例中89例(20%)では、「マススクリーニングで発見」が不明であった。その他、試験的に実施されているスクリーニング検査で家族性高コレステロール血症やウイルソン病などの少数例が発見されて

いた。

新生児マススクリーニングの対象疾患で平成15年10月までに厚生労働省に提出された平成12年度医療意見書は、PKU237名中173名(73%),MSUD24名中20名(83%),HCU38名中24名(63%),GAL165名中119名(72%)であった。GALでは、90例中36例(40%)でガラクトース代謝関連酵素活性測定がなされておらず、また、種々の病因によるものが含まれていた。シスチン尿症とシスチノーシスとの医療意見書が、ホモシスチン尿症と間違っており扱われていた。

2) 平成14年度新生児マススクリーニング対象疾患患者の知的障害、知的障害以外の合併症および就学状況（表2）

知的障害は、PKU,MSUD,HCU,GALでは、それぞれ、134名中2名、13名中1名、16名中2名、90名中4名でみられ、知的障害以外の合併症は、134名中5名、13名中2名、16名中4名、90名中27名(30%)でみられた。とくに、GALでは白内障以外に肝内シャント、静脈管開存、肝血管腫、門脈-肝静脈シャントなど血管異常が多くみられた。就学状況では、PKU,MSUD,HCU,GALで、それぞれ、73名中1名、7名中2名、10名中1名、34名中3名が障害児学級あるいは養護学校で教育を受けていた。

〈考察〉

わが国における新生児マススクリーニング検査結果に基づくPKUの発見頻度は、約8万人に1人である。わが国の出生数を年間120万人とすると毎年約15人が発見されるので1~18歳の人口の中には約270人のPKU患者がいることになる。平成13年度には、232名が登録されており、

本全国登録は、ほぼ全国規模の患者のデータを把握するためには有用である。しかし、医療意見書は、例えば、平成12年度に登録されたPKU 237名中、平成15年10月現在、173名(73%)分しか提出されていない。この原因として各自治体のプライバシー保護が考えられる。したがって、今後、医療意見書の提出数が増えることは考えにくい。各自治体は、責任を持って、より木目細かい追跡調査により全患者の状況を把握すべきであるし、今後、中央からの主治医への二次調査ができるようになることが望まれる。

本研究班で作成し、昨年度、改訂した全国統一の小児慢性特定疾患(先天性代謝異常)医療意見書の閲覧は、登録例を分析する際に患者に関する必要最小限の情報が確実に得られるので有用である。しかし、必要事項が記入されていない医療意見書も目立つ。例えば、PKU等マススクリーニング対象疾患436名中89名(20%)では、「マススクリーニングで発見の有無」の項目がチェックされていなかった。小児慢性特定疾患治療研究事業の最初のステップである申請書の審査の段階で必要事項の無記入など不備があれば主治医に意見書の再提出を依頼することを今後も徹底すべきである。また、医療意見書の記載が不十分な場合にも、主治医への問い合わせが許されることが望まれる。新生児マススクリーニング検査対象疾患については申請時の追跡調査用紙(特殊ミルク事務局使用)の添付および申請時の厳正な書類審査とによりわが国における先天性代謝異常患者の実態が一層明らかになろう。

また、同一患者の医療意見書が、複数の医療施設から提出されていることがあるので重複してカウントされないためにも全ての個人情報消すことなしに生年月日を残

すなどの工夫が必要であろう。新生児マススクリーニング検査の対象疾患としてシスチン尿症とシスチノーシスの医療意見書を提出した自治体があったが関係者への指導が必要であろう。

新生児マススクリーニング対象疾患の中では、MSUDとHCUの治療効果が、不十分であった。新生児マススクリーニング検査で発見された患児が不十分な治療のために知的障害を合併すると国にも自治体にも莫大な損失を与えることになる。MSUDの治療法の改善については研究が進められているが、現時点では治療の限界も感じられる。しかし、新生児マススクリーニング検査で発見されながら知的障害をきたした症例について考えられる原因を主治医に二次調査することは治療成績を向上させるために不可欠である。

GALとして登録された患者の中に門脈-肝静脈シャントなどの血管異常が見出された。病因不明あるいは病因に関する情報がない症例には、血管異常や一過性の高ガラクトース血症が含まれていることが考えられる。しかし、GAL 90名中36名(40%)では、ガラクトース代謝関連酵素の検索がなされていなかった。最低限、マススクリーニングの対象であるウリジルトランスフェラーゼ、ガラクトキナーゼ、エピメラーゼの活性測定はなされるべきである。GALについては正しい診断がなされるために診断のためのガイドラインが作成されるべきであろう。

表1、先天性代謝異常 (H13年度症例)
Inborn Errors of Metabolism

(合計6,839人)、(新規診断931人、
継続5,703人、転入44人、無記入161人)
(男子3,175人、女子3,600人、無記入64人)
(国の小慢事業6,815人、県単独事業24人)

北海道(旭川市を含む)196人、青森県70人、
岩手県125人、宮城県120人、秋田県76人、
山形県67人、福島県100人、茨城県47人、
栃木県81人、群馬県86人、埼玉県367人、
千葉県167人、東京都509人、神奈川県、
新潟県128人、富山県44人、石川県4人、
福井県52人、山梨県62人、長野県133人、
岐阜県96人、静岡県128人、愛知県255人、
三重県113人、滋賀県81人、京都府98人、
大阪府436人、兵庫県、奈良県101人、
和歌山県48人、鳥取県42人、島根県25人、
岡山県58人、広島県137人、山口県72人、
徳島県55人、香川県51人、
愛媛県(松山市を含む)77人、高知県27人、
福岡県208人、佐賀県56人、長崎県68人、
熊本県78人、大分県50人、宮崎県65人、
鹿児島県14人、沖縄県82人、
札幌市112人、仙台市160人、千葉市、
横浜市230人、川崎市56人、名古屋市109人、
京都市、大阪市146人、神戸市97人、
広島市82人、北九州市56人、福岡市111人、
秋田市40人、郡山市33人、宇都宮市20人、
新潟市44人、富山市8人、金沢市20人、
岐阜市22人、静岡市29人、浜松市6人、
豊田市22人、堺市66人、姫路市23人、
和歌山市43人、岡山市49人、福山市54人、
高知市20人、長崎市28人、熊本市、
大分市29人、宮崎市20人、鹿児島市40人、
いわき市19人、長野市21人、豊橋市31人、
高松市17人、横須賀市21人、
計82都道府県市の集計結果

疾患名	ICD10	人数(人)	%
総胆管嚢腫	D13.5	32	0.5
有棘赤血球症	D58.8B	1	0.0
ビタミンD依存性くる病	E55.0A	5	0.1
フェニルケトン尿症	E70.0	232	3.4

(マスキリーニングで発見:188人、不明:44人)			
高フェニルアラニン血症	E70.0B	31	0.5
(マスキリーニングで発見:22人、不明:9人)			
悪性高フェニルアラニン血症	E70.1A	10	0.1
(マスキリーニングで発見:7人、不明:3人)			
チロシン代謝異常(以下、再掲)		21	0.3
アルカプトン尿症	E70.2A	4	0.1
高チロシン血症	E70.2B	17	0.2
白皮症	E70.3B	21	0.3
ヒスチジン血症	E70.8A	2	0.0
ヒドロキシキヌレン尿症	E70.8F	2	0.0
ホルムイミントランスフェラーゼ欠損症	E70.8G	1	0.0
楓糖尿症	E71.0	26	0.4
(マスキリーニングで発見:19人、不明:7人)			
側鎖アミノ酸代謝異常(以下、再掲)		81	1.2
イソ吉草酸血症	E71.1A	6	0.1
プロピオン酸血症	E71.1F	22	0.3
メチルマロン酸血症	E71.1H	53	0.8
副腎白質ジストロフィー	E71.3A	37	0.5
先天性リパーゼ欠損症	E71.3B	2	0.0
カルニチンパルミチルトランスフェラーゼ欠損症			
	E71.3C	7	0.1
アミノ酸転送異常	E72.0等	141	2.1
(以下、再掲)			
家族性ミノグリシン尿症	E72.0A	1	0.0
シスチン症	E72.0C	6	0.1
眼脳腎症候群	E72.0D	35	0.5
シスチン尿症	E72.0E	68	1.0
ファンconi症候群	E72.0F	24	0.4
ハルトアップ病	E72.0G	4	0.1
リニキック症候群	E72.0J	2	0.0
シスタチオン尿症	E72.1B	1	0.0
ホモシチン尿症	E72.1C	34	0.5
(マスキリーニングで発見:18人、不明:16人)			
メチオニアデニルシルトランスフェラーゼ欠損症			
	E72.1D	14	0.2
尿素サイクル代謝異常	E72.2等	160	2.3
(以下、再掲)			
高アルギニン血症	E72.2A	3	0.0
アルギニコホク酸尿症	E72.2B	9	0.1
高アンモニア血症	E72.2C	54	0.8
シトルリン血症	E72.2D	26	0.4
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症			
	E72.2E	58	0.8
カルバミルリン酸合成酵素欠損症			
	E72.2H	9	0.1

グルタル酸血症	E72.3A	14	0.2	Alexander病	E75.2A	5	0.1
3-メチルクルクン酸尿症	E72.3C	4	0.1	Gaucher病	E75.2D	32	0.5
先天性リジン尿症	E72.3E	4	0.1	Fabry病	E75.2E	10	0.1
高オルニチン血症	E72.4	9	0.1	異染性ロイコシストロフィー	E75.2F	13	0.2
高グリシン血症	E72.5A	9	0.1	Krabbe病	E75.2G	5	0.1
腎性アミノ酸尿症	E72.9	10	0.1	Farber病	E75.2H	1	0.0
乳糖分解酵素欠損症	E73.0	32	0.5	多種スルファターゼ欠損症	E75.2I	3	0.0
乳糖不耐症	E73.9	65	1.0	Niemann-Pick病	E75.2J	7	0.1
糖原病(以下、再掲)	E74.0L等	226	3.3	Pelizaeus-Merzbacher病			
糖原病I型	E74.0A	44	0.6		E75.2K	10	0.1
糖原病II型	E74.0B	10	0.1	ロイコシストロフィー	E75.2L	5	0.1
糖原病III型	E74.0C	17	0.2	neuronal ceroid lipofuscinosis			
糖原病IV型	E74.0D	4	0.0		E75.4	8	0.1
糖原病VI型	E74.0F	5	0.1	他のリト蓄積症	E75.5等	4	0.0
糖原病VII型	E74.0G	2	0.0	コレステロールエステル蓄積症	E75.5A	2	0.0
糖原病IX型	E74.0H	1	0.0	シアル酸尿症	E75.5C	1	0.0
糖原病VIII、X型	E74.0I	22	0.3	ムコ多糖症	E76.3A等	142	2.1
肝型糖原病	E74.0J	3	0.0	(以下、再掲)			
筋糖原病	E74.0K	3	0.0	Hurler症候群	E76.0A	13	0.2
フルクトース-1,6-ジホスファターゼ欠損症				Hurler-Scheie症候群	E76.0B	1	0.0
	E74.1D	8	0.1	Scheie症候群	E76.0C	2	0.0
ガラクトース代謝異常	E74.2等	160	2.3	Hunter症候群	E76.1A	58	0.8
(以下、再掲)				ムコ多糖症III型	E76.2A	2	0.0
ガラクトース血症	E74.2A	144	2.1	ムコ多糖症IV型	E76.2B	6	0.1
(マスキリーニングで発見:122人、不明:22人)				β-ガラクトシターゼ-ノイラミターゼ欠損症			
ガラクトキナーゼ欠損症	E74.2B	3	0.0		E76.3C	5	0.1
uridine diphosphate galactose-4-epimerase 欠損症	E74.2C	1	0.0	ムコリト-シス	E77.9等	21	0.3
グルコース・ガラクトース吸収不全症				(以下、再掲)			
	E74.3	14	0.2	ムコリト-シスII型	E77.0A	10	0.1
ピルビン酸代謝異常(以下、再掲)				ムコリト-シスIII型	E77.0B	6	0.1
ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症				ムコリト-シスI型	E77.1A	1	0.0
	E74.4A	25	0.4	高コレステロール血症(以下、再掲)		412	6.0
ピルビン酸キナーゼ欠損症	E74.4B	3	0.0	(マスキリーニングで発見:14人、不明:398人)			
アミラーゼ欠損症	E74.8A	3	0.0	家族性高コレステロール血症	E78.0A	384	5.6
腎性糖尿	E74.8B	12	0.2	高リボ蛋白血症II型	E78.0B	22	0.3
シュウ酸尿症	E74.8C	4	0.0	高リボ蛋白血症IV型	E78.1	30	0.4
グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素欠乏症				家族性高カイクロン血症	E78.3A	3	0.0
	E74.8D	2	0.0	高リボ蛋白血症I型	E78.3B	3	0.0
ガングリオト-シス	E75.1C等	20	0.3	先天性高脂質血症	E78.5	32	0.5
(以下、再掲)				アルファリボ蛋白欠乏症	E78.6A	3	0.0
Tay-Sachs病	E75.0B	12	0.2	家族性低β-リボ蛋白血症			
GM2-ガングリオト-シス	E75.0C	1	0.0		E78.6B	9	0.1
GM1-ガングリオト-シス	E75.1A	6	0.1	家族性リボ蛋白欠損症	E78.6C	2	0.0
スフィンゴリト-シス	E75.2等	92	1.3	家族性高リボ蛋白血症	E78.8	24	0.4
(以下、再掲)				hypoxanthine phosphoribosyl transferase 欠損症	E79.1A	1	0.0

Lesch-Nyhan症候群	E79.1B	13	0.2
他のプリン、ピリミジン代謝異常 (以下、再掲)	E79.8等	11	0.2
adenine phosphoribosyltransferase欠損症			
	E79.8A	9	0.1
オット酸尿症	E79.8B	1	0.0
ホルフィリン症(以下、再掲)		9	0.1
骨髄性プロトホルフィリン症	E80.2B	6	0.1
先天性ホルフィリン症	E80.2F	3	0.0
ピリミジン代謝異常(以下、再掲)		25	0.4
シムハール症候群	E80.4	9	0.1
Crigler-Najjar症候群	E80.5	3	0.0
テュピオン・シオンソ症候群	E80.6A	9	0.1
ローター症候群	E80.6B	4	0.0
銅代謝異常(以下、再掲)		262	3.8
ウィルソン病	E83.0A	241	3.5
(マスキリーニングで発見: 1人、不明: 240人)			
kinky hair病	E83.0B	14	0.2
リン代謝異常(以下、再掲)		205	3.0
家族性低磷酸血症	E83.3A	93	1.4
ビタミンD抵抗性くる病	E83.3D	110	1.6
cystic fibrosis	E84.9	19	0.3
先天性高尿酸血症	E87.2	9	0.1
遺伝性若年性痛風	M10.9	3	0.0
α1-トリプシン抑制物質欠損症	E88.0A	1	0.0
無アルブミン血症	E88.0B	1	0.0
無ハプトグロビン症	E88.0D	2	0.0
アポ蛋白C-II欠損症	E88.8D	2	0.0
エンテロキナーゼ欠損症	E88.8F	1	0.0
トハラゼ欠損症	E88.8K	1	0.0
20-22desmolase欠損	E88.8O	1	0.0
複合カルボキシラーゼ欠損症	E88.8P	12	0.2
分類不明の代謝異常	E88.9	8	0.1
分類不明の代謝異常	E90	1	0.0
レフスマ病	G60.1	2	0.0
腎尿細管性アシトシス	N25.8	85	1.2
先天性胆道閉鎖症	Q44.2	1839	26.9
総胆管拡張症	Q44.4	749	11.0
軟骨無形成症	Q77.4	712	10.4
(成長ホルモン治療用意見書 初回申請: 41人、継続申請: 217人)			
骨形成不全症	Q78.0	338	4.9
大理石病	Q78.2	9	0.1
エーラーズ・ダンロス症候群	Q79.6	40	0.6
色素性乾皮症	Q82.1	72	1.1
脳・肝・腎症候群	Q87.8D	1	0.0

加齢性視症候群	Q89.3	7	0.1
線毛機能不全症候群	Q89.8	10	0.1
高インスリン血症	E16.1	1	0.0
(本来は内分泌疾患に分類)			
家族性赤血球増加症	D75.0	1	0.0
(本来は血友病等血液疾患に分類)			
ミトコンドリア脳筋症	G71.3	2	0.0
(本来は神経・筋疾患に分類)			
無歯症	K00	3	0.0
新生児黄疸	P59.9	1	0.0
(本来は小慢対象外)			
不明(コンピュータ入力ミス等)		110	1.6

表2 新生児マススクリーニング検査で発見された先天性代謝異常患児の合併症（平成14年度）

番号	性別	年齢	MS	知的障害	IQ	就学状況	合併症（知的障害以外）
<フェニルケトン尿症>							
035	男	15	無記	あり		障害	
090	女	18	あり	なし		通常	成長障害
093	男	9	あり	なし		通常	赤茶色頭髪
115	男	11	無記	あり		通常	なし
116	男	14	あり	なし		通常	低身長
<メープルシロップ尿症>							
002	女	11	あり	なし		通常	てんかん
006	女	14	無記	あり	76	養護	痙性四肢まひ，股関節脱臼
007	男	13	あり	なし		養護	左足関節変形
<ホモシスチン尿症>							
001	男	10	無記	あり		養護	けいれん，B6依存性
006	女	13	あり	なし		通常	水晶体脱臼
012	女	16	無記	あり	77	通常	高身長，くも状指
014	男	14	あり	なし		通常	けいれん，水晶体脱臼
<ガラクトース血症>							
001	女	17	あり	なし		通常	成長障害，骨変形，糖原病，ファンコニー症候群
003	女	5	あり	なし			高アンモニア血症，肺高血圧，UT・EP正常
005	女	8	あり	なし		通常	大動脈弁狭窄，僧帽弁狭窄，GK・UT・EP正常
009	女	16	無記	なし		通常	成長障害，心不全，肝移植
012	女	0	あり	なし			肝外短絡，高アンモニア血症
013	女	14	無記	あり		養護	けいれん，脳波異常
014	男	7	無記	なし			肝内門脈欠損
020	男	8	あり	なし		通常	門脈欠損，腹部内臓逆位，高アンモニア血症
022	女	3	あり	なし			言語運動発達遅滞
025	男	10	あり	あり			大動脈縮窄複合，門脈欠損，GK正常
028		12	あり	なし	115	通常	門脈低形成，酵素正常
029	男	17	あり	なし		通常	悪性黒色腫
033	女	7	あり	なし	正常	通常	膀胱尿管逆流
037	男	1	あり	なし			白内障
038	男	0	あり	なし			肝内門脈静脈シャント，酵素正常
039	女	3	あり	なし			肝内門脈静脈シャント
047	男	0	あり	なし			高ビ血症，UT欠損
049	女	13	無記	なし	正常	養護	慢性特発性偽性腸閉塞症，GK7%
058	男	7	あり	なし		通常	VSD，門脈低形成
059	女	7	あり	なし		通常	門脈欠損症
065	男	16	無記	あり	境界		低身長，UT・EP正常
066	女	0	無記	なし			門脈異常疑い
073	女	4	あり	なし			門脈欠損症，肝移植

表2 (つづき) 新生児マススクリーニング検査で発見された先天性代謝異常患児の合併症 (平成14年度)

番号	性別	年齢	MS	知的障害	I Q	就学状況	合併症 (知的障害以外)
<ガラクトース血症>							
078	男	13	不明	あり		障害	脳症, てんかん
085	女	3	あり	なし			けいれん, EP欠損
088	男	6	あり	なし		通常	脾腎シャント
089	男	1	あり	なし			下肢血管腫
090	男	2	あり	なし			血管腫

MS : マススクリーニング, UT : ウリジルトランスフェラーゼ, GK : ガラクトキナーゼ, EP : エピメラーゼ