

先天性代謝異常症の登録患者の解析と問題点

分担研究者：伊藤道徳（国立病院機構香川小児病院統括診療部長）

研究要旨

小児慢性特定疾患研究事業における先天性代謝異常症の医療意見書に基づいて各自治体で入力され、中央集計された平成 10 年度から平成 15 年度の登録症例のデータを平成 15 年度を中心にして集計・解析を行った。また、5 疾患において新規登録患者数から疾患頻度の算出を試みた。さらに、ガラクトース血症として登録された患者について医療機関にその病因に関するアンケート調査を行った。昨年度までと比べて登録データ入力時の誤りは、まだ残っているものの改善していた。先天性代謝異常症登録患者数には大きな変化はなかったが、平成 15 年度では 57.3%が本来の先天性代謝異常症以外の消化器疾患、骨疾患、皮膚疾患であった。新生児マススクリーニング対象疾患の新規登録患者は 57 例中 53 例がマススクリーニングで発見されていた。残りの 4 例も記載忘れの可能性があり、見逃し例と確定はできないと考えられる。今後、記入忘れと見逃し例を明らかにできる入力方法を検討する必要がある。今回の算出は簡便方法で行ったためと思われるが、マススクリーニング対象疾患の疾患頻度は高い傾向が、早期に重症化する可能性の高い有機酸代謝異常症では低い傾向が認められた。ガラクトース血症のアンケート調査では、回収率が約 20%と低くバイアスがかかっている可能性が高いため、回収率を高めるための方法を検討し、再アンケート調査を行う必要がある。なお、本年度の検討のため疾患別の登録患者数のデータベースを作成したが、このデータベースをインターネットで公開したいと考えている。

見出し語：小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，医療意見書，疾患頻度，ガラクトース血症

研究目的

平成 7 年度から小児慢性特定疾患研究事業による医療費補助のための申請は、保健所を窓口にして患者本人（保護者）により行われている。また、対象疾患患者の状況を把握し、研究事業に反映させるために、プライバシーに十分配慮した登録・管理システムが構築されている。患者の状況を正確に把握するためには、医療意見書が正確に記載され、その情報が登録されなければならない。

本年度は、昨年度に引き続き登録システムにおける問題点等を明らかにするために、意見書に基づいて各自治体で入力され中央集計された先天性代謝異常症の平成 15 年度のデータを中心に平成 10 年度から蓄積されている登録データを解析するとともに、昨年度問題となったガラクトース血症の病因に関するアンケート調査を行った。

研究対象および方法

各自治体で医療意見書に基づいて入力され、中央で集計された平成 10 年度から平成 15 年度の登録データを用いて疾患別患者数を算出し、患者数のデータベースを作成するとともに、平成 11 年度から

平成 15 年度の新規患者数から疾患頻度を算出した。

平成 15 年度に登録されているガラクトース血症患児の医療機関へ 1) ガラクトース関連酵素活性、2) 酵素欠損以外の場合の高ガラクトース血症の原因、3) 現在のガラクトース血症に対する治療の有無についてアンケート調査を行った。

研究結果

1) 平成 15 年度登録患者数（表 1）

平成 15 年度では疾患名の入力ミスが著明に減少し、これまでではじめて 1 桁（3 件）となった。患者基本情報のうち性別が未入力なのは、まだ 76 件あり改善は認められていなかった。また、新規・継続・転入が未入力なのが 58 件あったが、平成 13 年度の 189 件、平成 14 年度の 325 件に比べて改善が認められた。

平成 15 年度先天性代謝異常症として登録されていた患者数は、7,033 名であり、これは平成 11 年度の 6,373 名、平成 12 年度の 7,113 名、平成 13 年度の 7,293 名、平成 14 年度の 7,495 名と比べても差はないと考えられる。平成 17 年度から消化器疾患に分類されるようになった、先天性胆道閉鎖症、

総胆管拡張症、総胆管嚢腫の患者数は、平成15年度では2,828名40.2%と平成13年度の38.4%、平成14年度の39.6%とほぼ同じ割合であった。また、骨疾患に分離される軟骨無形成症と骨形成不全症では、1,110名15.8%、皮膚疾患に分類される白皮症と色素性乾皮症は、88例1.3%であった。本来神経疾患や血液免疫疾患など他の疾患群に分類されるべき疾患がまだ数例誤って先天性代謝異常として登録されていた。

高アンモニア血症など疾患名というよりは病態・症状名と考えられる登録病名で登録してある場合や、ガラクトース血症、チロジン血症、糖原病、ムコ多糖症など病因欠損酵素により病型分類されている疾患においても平成15年度の登録データにおいて病型分類がなされていない登録患者が、ガラクトース血症で97.0%、チロジン血症で100%、糖原病で54.8%、ムコ多糖症で30.0%存在していた。

新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症、高フェニルアラニン血症、悪性高フェニルアラニン血症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症での新規登録患者では、フェニルケトン尿症の1例を除いて新生児マススクリーニングで発見されていた。ガラクトース血症の新規登録患者では、25例中23例が新生児マススクリーニングで発見されていた。その他、高コレステロール血症、ウィルソン病、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症やグルタル酸血症等では試験的に行われているスクリーニング検査で発見された小数が新規に登録されていた。

2) 疾患頻度の検討 (表2)

平成11年度から平成15年度での新規登録患者数から、疾患頻度の概算を行った。対象とした疾患は、新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症とメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症である。また、出生数は厚生労働省の人口統計によった。フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症の頻度はそれぞれ、1/54,800、1/581,600、1/387,700であった。メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症の頻度は1/123,700と1/290,800であった。

3) ガラクトース血症のアンケート調査結果

平成15年度に登録されたガラクトース血症患者163名のうち、登録データから受診医療機関名が明らかな108名を対象として各医療機関へアンケートを送付した。しかし、アンケートの回収は22件(回収率20.7%)と悪く、約70%が酵素欠損に基づくものであった。

考察

小児慢性特定疾患研究事業における先天性代謝異常での登録では、まだデータ入力時の問題が見られるが、年々改善されてきており、誤りの内容を各自自治体での入力担当者へフィードバックすることにより、より正確な登録が行えるものと思われる。新規・継続・転入における未記入が減少した要因としては、平成13・14年度においては1自治体でこの項目の入力が行われていなかったが、平成15年度では入力されているのが大きいと思われる。

原因欠損酵素により病型分類されている疾患では、病型により治療法や予後が大きく異なっている場合が多い。また、高アンモニア血症などの症状名での登録では疾患としての集計・解析に問題が生じる。今後登録データを疫学的研究において有効活用するためには、登録される疾患名に関して基準の作成も考慮する必要があるのではと思われる。

今回問題はあるものの簡便な形での疾患頻度の算出を試みた。新生児マススクリーニング対象疾患では、従来マススクリーニング結果から算出された頻度より高い傾向が認められた。これは一部確定診断がなされない時点で登録されているために、登録患者数が多くなっているためではないかと考えられた。また、他の2疾患では考えられているより頻度は低かった。これはこれらの疾患では登録前に重症化し、死亡するなどの影響があるのではと考えられる。これらの疾患は、タンデム質量分析計を用いたスクリーニングの対象疾患であり、このスクリーニング法が導入され、早期診断・早期治療が可能となることでより正確な疾患頻度が算出できるようになるものと思われる。

今回の検討で、新生児マススクリーニング対象疾患での新規登録患者でマススクリーニングでの発見の有無が明らかでない症例があったが、このような症例がマススクリーニングでの見逃し例か記載漏れかを明らかにすることも重要であり、登録時に区別できるようにする必要がある。

今年度行ったガラクトース血症のアンケート調査では回収率が悪く、バイアスがかかった結果となるため、回収率を高める方法を考えあためて再調査を行う必要があると思われる。

最後に、本年度作成した先天性代謝異常疾患別患者数のデータベースには個人情報含まれていないため、近いうちにインターネット上で公開したいと考えている。

表 1：平成 15 年度先天性代謝異常症登録患者数

疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数				疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数			
		登録数	新規	転入	未記入			登録数	新規	転入	未記入
ビタミン D 依存性くる病	E55.0A	3	1	0	0	OTC 欠損症	E72.2E	52	7	2	0
フェニルケトン尿症	E70.0	225	21	0	0	マスキリングで発見		1	0	0	0
マスキリングで発見		190	20	0	0	不明		51	7	2	0
不明		35	1	0	0	N-アセチルグルタミン	E72.2F	1	1	0	0
高フェニルアラニン血症	E70.0B	48	7	0	2	合成酵素欠損症					
マスキリングで発見		38	7	0	0	ホモシトルリン尿症	E72.2G	2	0	0	0
不明		10	0	0	0	カルバミルリン酸	E72.2H	10	3	0	0
悪性高フェニルアラニン血症	E70.1A	9	1	0	0	合成酵素欠損症					
マスキリングで発見		8	1	0	0	グルタル酸血症	E72.3A	23	4	0	1
不明		1	0	0	0	マスキリングで発見		2	1	0	0
アルカプトン尿症	E70.2A	2	0	0	0	不明		21	3	0	1
高チロジン血症	E70.2B	25	6	0	0	3-メチルグルタコン酸	E72.3C	3	0	0	0
マスキリングで発見		3	1	0	0	尿症					
不明		22	5	0	0	高オルニチン血症	E72.5A	2	0	0	0
白皮症	E70.3B	25	4	2	0	高グリシン血症	E72.5A	9	2	0	0
ヒスチジン代謝異常症	E70.8	2	2	0	0	高ヒドロキシプロリン血症	E72.5D	1	0	0	0
ヒスチジン血症	E70.8A	1	0	0	0	腎性アミノ酸尿症	E72.9	7	0	0	0
楓糖尿症	E71.0	25	1	0	0	乳糖分解酵素欠損症	E73.0	32	1	1	0
スクリーニングで発見		21	1	0	0	乳糖不耐症	E73.9	50	2	0	0
不明		4	0	0	0	糖原病 I 型	E74.0A	41	3	1	0
イソ吉草酸血症	E71.1A	6	1	0	0	糖原病 II 型	E74.0B	11	2	0	0
プロピオン酸血症	E71.1F	23	2	0	0	糖原病 III 型	E74.0C	17	1	0	0
マスキリングで発見		4	1	0	0	糖原病 IV 型	E74.0D	3	0	0	0
不明		19	1	0	0	糖原病 V 型	E74.0E	2	0	0	0
メチルマロン酸血症	E71.1H	65	7	1	2	糖原病 VI 型	E74.0F	5	0	0	0
マスキリングで発見		2	0	0	0	糖原病 VII 型	E74.0G	1	0	0	0
不明		63	7	1	2	糖原病 IX 型	E74.0H	2	1	0	0
副腎白質ジストロフィー	E71.3A	41	10	0	0	糖原病 VIII, X 型	E74.0I	33	0	1	0
先天性リパーゼ欠損症	E71.3A	3	2	0	0	肝型糖原病	E74.0J	6	1	0	0
CPT 欠損症	E71.3C	13	2	0	0	筋型糖原病	E74.0K	2	1	0	0
シスチン症	E72.0C	7	0	0	0	糖原病	E74.0L	128	10	2	0
眼脳腎症候群	E72.0D	34	3	0	1	果糖不耐症	E74.1B	1	0	0	0
シスチン尿症	E72.0E	74	12	0	1	フルクトース-1,6-ジホ	E74.1D	7	1	0	0
ファンコニ症候群	E72.0F	29	4	0	0	スファターゼ欠損症					
ハルトナップ病	E72.0G	3	0	0	0	ガラクトース血症	E74.2A	163	25	4	0
ホモシスチン尿症	E72.1C	28	2	0	0	マスキリングで発見		136	22	3	0
マスキリングで発見		22	2	0	0	不明		27	3	1	0
不明		6	0	0	0	ガラクトキナーゼ	E74.2B	3	0	0	0
メチオニンアデノシルト	E72.1D	14	2	0	0	欠損症					
ランスフェラーゼ欠損症						マスキリングで発見		2	0	0	0
マスキリングで発見		12	1	0	0	不明		1	0	0	0
不明		2	1	0	0	エピメラゼ欠損症	E74.2C	2	0	0	0
高アルギニン血症	E72.2A	4	2	0	0	マスキリングで発見		1	0	0	0
アルギニノコハク酸	E72.2B	11	1	0	0	不明		1	0	0	0
尿症						グルコース・ガラクトー	E74.3	17	0	3	0
マスキリングで発見		1	0	0	0	ス吸収不全症					
不明		10	1	0	0	マスキリングで発見		9	0	2	0
高アンモニア血症	E72.2C	48	10	0	0	不明		8	0	1	0
シトルリン血症	E72.2D	46	13	0	0	ビルビン酸カルボ	E74.4A	20	3	0	1
マスキリングで発見		18	8	0	0	キシラーゼ欠損症					
不明		28	5	0	0	ビルビン酸キナーゼ	E74.4B	2	0	0	0
						欠損症					

疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数				疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数			
		登録数	新規	転入	未記入			登録数	新規	転入	未記入
アミラーゼ欠損症	E74.8A	3	0	0	0	Hypoxanthine	E79.1A	1	1	0	0
腎性糖尿	E74.8B	11	1	0	0	phosphoribosyl					
シュウ酸尿症	E74.8C	2	0	1	0	transferase 欠損症					
グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素欠損症	E74.8D	2	0	0	0	Lesh-Nyhan 症候群	E79.1B	17	4	0	0
糖代謝障害	E74.9	1	0	0	0	プリン・ピリミジン	E79.8	2	1	0	0
Tay-Sachs 病	E75.0B	15	7	1	0	代謝異常症					
GM2-ガングリオシド-シス	E75.0C	3	2	0	0	Adenine phospho-	E79.8A	8	0	0	0
GM1-ガングリオシド-シス	E75.1A	2	1	0	0	ribosyltransferase					
ガングリオシド-シス	E75.1C	1	1	0	0	欠損症					
Alexander 病	E75.2A	6	1	0	0	プロトポルフィリン症	E80.0	2	0	0	0
Gaucher 病	E75.2D	39	6	0	0	ポルフィリン代謝異常症	E80.2	2	0	0	0
Fabry 病	E75.2E	11	3	0	0	骨髄性プロト	E80.2B	4	1	0	0
異染性ロイコジストロフィー	E75.2F	12	3	0	0	ポルフィリン症					
Krabbe 病	E75.2G	9	6	0	0	先天性ポルフィリン症	E80.2F	1	0	0	0
Farber 病	E75.2H	1	0	0	0	ジルベール症候群	E80.4	4	0	0	0
多種スルファターゼ欠損症	E75.2I	3	0	0	0	Crigler-Najjar 症候群	E80.5	4	1	0	0
Niemann-Pick 病	E75.2J	6	2	0	0	デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	16	5	0	0
Pelizaeus-Merzbacher 病	E75.2K	20	3	0	0	ローター症候群	E80.6B	5	1	0	0
ロイコジストロフィー	E75.2L	6	1	0	0	ウィルソン病	E83.0A	228	25	5	1
Neuronal ceroid lipofuscinosis	E75.4	8	1	0	0	マスキリーニングで発見		6	2	0	0
コレステロールエステル蓄積症	E75.5A	3	0	0	0	不明		222	23	5	1
シアリド-シス	E75.5C	1	0	0	0	メンケス病	E83.0B	23	5	1	1
Hurler 症候群	E76.0A	13	2	0	0	家族性低磷血症	E83.3A	116	12	0	0
Hurler-Scheie 症候群	E76.0B	2	0	0	0	ビタミン D 抵抗性くる病	E83.3D	116	17	0	0
Scheie 症候群	E76.0C	1	0	0	0	Cystic fibrosis	E84.9	13	1	0	0
Hunter 症候群	E76.1A	62	9	1	0	遺伝性高尿酸血症	E87.2	6	0	0	0
ムコ多糖 III 型	E76.2A	3	1	0	0	α 1-トリプシン抑制物質欠損症	E88.0A	1	0	0	0
ムコ多糖 IV 型	E76.2B	3	0	0	0	無アルブミン血症	E88.0B	2	0	0	0
ムコ多糖 VI 型	E76.2C	1	0	0	0	無ハプトグロビン血症	E88.0D	4	1	0	0
ムコ多糖 VII 型	E76.2D	1	0	0	0	5 α-リクターゼ欠損症	E88.8B	2	0	0	0
ムコ多糖症	E76.3A	39	3	0	0	アポ蛋白 C-II 欠損症	E88.8D	3	0	0	0
β-ガラクトシダーゼ-ノイラミダーゼ欠損症	E76.3C	5	0	0	1	トレハラーゼ欠損症	E88.8K	1	0	0	0
ムコリビド-シス II 型	E77.0A	7	0	0	0	先天性アセチルコリンエステラーゼ欠損症					
ムコリビド-シス III 型	E77.0B	6	0	0	0	複合カルボキシラーゼ欠損症	E88.8P	7	0	1	0
ムコリビド-シス	E77.9	4	0	0	0	ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症	E88.8R	1	0	0	0
家族性高コレステロール血症	E78.0A	397	66	1	3	6-ホスホグルコン酸脱水素酵素欠損症	E88.8S	1	1	0	0
マスキリーニングで発見		21	5	0	0	分類不明の代謝異常	E88.9	2	0	0	0
不明		376	61	1	3	Leigh 脳症	G31.8A	2	0	0	0
高リポ蛋白血症 II 型	E78.0B	11	0	0	0	腎尿細管性アシドーシス	N25.8	75	3	1	0
高リポ蛋白血症 IV 型	E78.1	27	6	0	1	遺伝性若年性痛風	M10.9	2	0	0	0
高リポ蛋白血症 I 型	E78.3B	4	0	0	0	総胆管嚢腫	D13.5	23	4	0	0
先天性高脂血症	E78.5	23	2	0	0	先天性胆道閉鎖症	Q44.2	1,890	183	20	14
αリポ蛋白欠乏症	E78.6A	4	1	0	0	総胆管拡張症	Q44.4	915	157	7	8
家族性低β-リポ蛋白血症	E78.6B	6	0	0	0	Alagille 症候群	Q44.7	2	0	0	0
高比重リポ蛋白血症	E78.6D	1	0	0	0	軟骨無形成症	Q77.4	730	125	0	10
家族性高リポ蛋白血症	E78.8	18	0	0	0	骨形成不全症	Q78.0	380	58	3	2
						大理石病	Q78.2	7	0	0	0

疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数				疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数			
		登録数	新規	転入	未記入			登録数	新規	転入	未記入
エーラス・ダンロス 症候群	Q79.6	49	12	0	0	ミトコンドリア脳筋症 (本来は神経・筋疾患に分類)	G71.3	2	0	0	0
色素性乾皮症	Q82.1	63	8	0	1	家族性赤血球増加症	D75.0	1	0	0	0
脳・肝・腎症候群	Q87.8D	2	1	0	0	免疫グロブリン欠損症	D80.8	1	0	0	0
カルタゲネル症候群	Q89.3	7	1	0	0	Purine nucleotide phosphorylase 欠損症 (本来は血友病等血液疾患に分類)	D81.5	1	0	0	0
線毛機能不全症候群	Q89.8	7	2	0	0	不明 (コンピュータ入力ミス等)		3			
遺伝性血管神経性浮腫	T78.3	2	0	0	0	合計		7,033	950	67	58
有棘赤血球症	D58.8B	1	0	0	0	男子		3,212	436	33	24
						女子		3,745	497	34	31
						無記入		76	17	0	3

表 2：新規登録患者数からみた疾患頻度

	平成 11 年度	平成 12 年度	平成 13 年度	平成 14 年度	平成 15 年度	合計	頻度
フェニルケトン尿症	22	22	21	20	21	106	1/54,800
楓糖尿病	0	1	4	4	1	10	1/581,600
ホモシスチン尿症	5	1	4	3	2	15	1/387,700
メチルマロン酸血症	14	3	12	11	7	47	1/123,700
プロピオン酸血症	4	6	3	5	2	20	1/290,800
出生数	1,177,669	1,190,547	1,170,662	1,153,855	1,123,610	5,816,343	