

## 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 独立行政法人国立病院機構香川小児病院副院長

### 研究要旨

小児慢性疾患治療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実施主体で入力され、中央集計された法制化後の平成 17 年度から平成 20 年度の登録症例のデータについて集計・解析を行った。解析時点までに登録データが得られた登録患者数は、平成 17 年度で 4,465 名、平成 18 年度で 4,237 名、平成 19 年度で 4,161 名、平成 20 年度で 828 名であった。本事業の対象疾患以外の疾患による二次性のものが登録される可能性が高い登録疾患名である高アンモニア血症で登録されている患者数は平成 17 年度 63 名、平成 18 年度 58 名、平成 19 年度 63 名、平成 20 年度 20 名で、全登録患者数の 1.41%～2.41%であった。これらの登録患者では対象疾患ではあるがまだ確定診断がついていないものが多いとは考えられるが、長期にわたり確定診断がついていない症例もあることから、対象疾患以外疾患による二次性のものが含まれている可能性がある。このことから登録疾患名を先天性高アンモニア血症などの二次性のものが含まれる可能性のないものに変更することも検討する必要がある。また、二次性のものが含まれる可能性の高い高チロジン血症と高ガラクトース血症では、それぞれ平成 18 年度と平成 19 年度から登録患者数が 0 となっていた。これは、法制化時点でこれらの疾患名を不適切疾患名とした結果と考えられる。早期発見・早期治療による正常な発育・発達を目的とした新生児マススクリーニング対象疾患において、登録データからその知的予後について検討したところ、フェニルケトン尿症で 5.5%、メープルシロップ尿症で 25.0%、ホモシスチン尿症で 14.3%、ガラクトース血症で 17.7%が特別支援教育対象者あるいは知的障害を有する患者であった。今後、新生児マススクリーニングで発見されたにもかかわらず知的予後に問題のある原因について、アンケート調査等により検討していく必要がある。

見出し語：小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，医療意見書，新生児マススクリーニング，知的予後

### 研究目的

平成 7 年度から小児慢性疾患治療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。平成 17 年度からは小児慢性特定疾患研究事業が法制化され対象疾患の見直しや意見書の充実が図られた。そこで本年度は法制化後の平成 17～20 年度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データの問題点および有用性について検討した。

### 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 17～20 年度の登録データにおいて対象疾患以外疾患による二次性のものが含まれる登録疾患名である高アンモニア血症、チロジン血症、高ガラクトース血症の患者数について解析し

た。次に、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、ガラクトース血症 I 型登録患者における知的予後について、知的障害の有無と就学状況のデータに基づいて解析を行った。対象登録患者数は、継続による重複と考えられる患者は除いたフェニルケトン尿症 328 名、楓糖尿症 36 名。ホモシスチン尿症 35 名、ガラクトース血症 I 型 62 名であり、最終登録年度のデータで解析を行った

### 研究結果

#### 1) 登録患者数

先天性代謝異常症等の疾患群に登録されていた患者数は、平成 17 年度で 4,465 名、平成 18 年度で 4,237 名、平成 19 年度で 4,161 名、平成 20 年度で 828 名であった。

#### 2) 二次性疾患患者が登録される可能性のある登録疾患患者数

本事業の対象疾患以外の疾患による二次性のもの

が登録される可能性のある高アンモニア血症、チロジン血症、高ガラクトース血症の平成17年度～20年度に登録されていた患者数を表1に示す。高アンモニア血症の登録疾患名で登録されていた患者数は、平成17年度で63名、平成18年度で58名、平成19年度63名、平成20年度20名で、全登録患者数に対する割合はそれぞれ1.41%、1.37%、1.51%、2.41%であった。また、チロジン血症の登録病名で登録されている患者数は平成18年度から、高ガラクトース血症で登録されている患者数は平成19年度から0となっていた。

### 3) 新生児マススクリーニング対象疾患患者の知的予後 (表2～表6)

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、ホモシスチン尿症およびガラクトース血症I型におけるマススクリーニングの効果を明らかにするために、平成17年度～20年度の登録患者における知的予後について知的障害の有無と就学状況のデータに基づいて検討した。

フェニルケトン尿症登録患者の重複を除いた患者数は328名で、そのうち知的障害および就学状況について無記入あるいは登録データがないため解析できなかったものは24名、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者は18名であった(表2, 表6)。楓糖尿症登録患者の重複を除いた患者数は36名で、知的障害および就学状況について無記入あるいは登録データがないため解析できなかったものが3名、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者は9名であった(表3, 表6)。ホモシスチン尿症では、重複を除いた患者数は35名で、知的障害および就学状況について無記入あるいは登録データがないため解析できなかったものは3名、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者は5名であった(表4, 表6)。ガラクトース血症I型では、重複を除いた患者数は62名で、知的障害および就学状況について無記入あるいは登録データがないため解析できなかったものが5名、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者は11名であった(表5, 表6)。

#### 考察

平成17年度からの法制化以後に先天性代謝異常症等の疾患区分において登録されている患者数は平成17年度で4,465名、平成18年度で4,237名、平成19年度で4,161名と徐々に減少してきている。今回解析対象とした平成20年度の登録患者数が少ないのは、自治体からの登録データの回収が不十分なためである。各自治体からの今後の回収をまっ

解析する必要がある。また、平成17年度の見直しで不適切病名とされた高チロジン血症として登録された患者数は平成18年度から、高ガラクトース血症で登録されている患者数は平成19年度から0となっており、不適切病名であることが十分に周知されていると考えられた。平成17年度の見直しにおいて不適切病名とはされてはいないが、本事業の対象疾患以外の二次性のものにより登録される可能性のある高アンモニア血症の登録患者数に大きな変化は認められず、全登録患者の1.41%～2.41%が本登録病名で登録されており、また、長年にわたって本病名で登録されている患者もいた。高アンモニア血症をきたす先天代謝異常症において、その原因を確定するために時間がかかる場合も多く、本病名を不適切病名とすることは、対象疾患患者を除外することにもなる。しかしながら、明らかな対象外疾患患者の登録を除外することも必要であり、このためには登録疾患名を先天性高アンモニア血症とすることなどを検討することも必要である。

新生児マススクリーニングは、早期発見・早期診断・早期治療による患児の正常な発育・発達を目的として実施されている。新生児マススクリーニングの対象となっている先天代謝異常症は、フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症の4疾患である。これらの疾患におけるマススクリーニングの効果を明らかにするために、平成17～20年度の登録患者の知的障害の有無と就学状況についてのデータ解析を行った。フェニルケトン尿症患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは328名中18名の5.5%、楓糖尿症患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは36名中9名の25.0%、ホモシスチン尿症患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは35名中5名の14.3%、ガラクトース血症I型患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは62名中11名の17.7%であり、新生児マススクリーニングの効果はあると考えられる。しかし、マススクリーニングにより早期発見されたにもかかわらず、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者がいることも事実である。これらの患者においてその原因をあきらかにすることは、マススクリーニングの有用性をさらに高めるために必要であり、今後、アンケート調査などによりその原因を明らかにしていくことが重要である。

表1：二次性のものが含まれる可能性のある登録疾患における登録患者数

疾患名 (ICD10)	登録患者数			
	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度
高チロジン血症 (E70.2B)	2	0	0	0
高ガラクトース血症 (E74.2)	12	4	0	0
高アンモニア血症 (E72.2C)	63	58	63	20

表2：フェニルケトン尿症登録患者における知的障害の有無および就学状況

知的障害	就学状況								合計
	普通学級	特別支援 学級	特別支援 学校	訪問教育	その他	無記入	就学前	データ 無し	
有	6	3	2	0	1	0	4	0	16
無記入	22	1	0	0	0	14	2	0	39
無	146	1	0	0	3	58	55	0	263
データ無し	0	0	0	0	0	0	0	10	10
合計	174	5	2	0	4	72	61	10	328

表3：楓糖尿症登録患者における知的障害の有無および就学状況

知的障害	就学状況								合計
	普通学級	特別支援 学級	特別支援 学校	訪問教育	その他	無記入	就学前	データ 無し	
有	0	1	2	0	1	2	2	0	8
無記入	3	0	0	0	0	2	0	0	5
無	9	0	1	0	0	5	7	0	22
データ無し	0	0	0	0	0	0	0	1	1
合計	12	1	3	0	1	9	9	1	36

表4：ホモシスチン尿症登録患者における知的障害の有無および就学状況

知的障害	就学 状況								合計
	普通学級	特別支援 学級	特別支援 学校	訪問教育	その他	無記入	就学前	データ 無し	
有	1	0	4	0	0	0	0	0	5
無記入	0	0	0	0	0	2	0	0	2
無	21	0	0	0	0	3	3	0	27
データ無し	0	0	0	0	0	0	0	1	1
合計	22	0	4	0	0	5	3	1	35

表5：ガラクトース血症Ⅰ型登録患者における知的障害の有無および就学状況

知的障害	就学 状況								合計
	普通学級	特別支援 学級	特別支援 学校	訪問教育	その他	無記入	就学前	データ 無し	
有	0	0	2	0	0	3	2	0	7
無記入	8	0	0	0	0	4	3	0	15
無	21	1	1	0	0	11	2	0	36
データ無し	0	0	0	0	0	0	0	4	4
合計	29	1	3	0	0	18	7	4	62

表6：特別支援教育対象・知的障害を有する新生児マススクリーニング対象疾患登録患者数

	知的障害を有 する患者数	特別支援教育 対象患者数	重複を除く患者数 / 登録患者数
フェニルケトン尿症	16	7	18/328 (5.5%)*
楓糖尿症	8	4	9/36 (25.0%)*
ホモシスチン尿症	5	4	5/35 (14.3%)*
ガラクトース血症Ⅰ型	7	4	11/62 (17.7%)*