

先天性代謝異常症登録症例における非継続症例の検討

研究分担者 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：小児慢性特定疾患事業の登録データベースに新生児マス・スクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症，メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症として登録されている患者を登録データから非継続症例と継続症例とに分類し，最終登録時の年齢毎に症例数を集計して，疾患毎の特徴について検討した。フェニルケトン尿症では，3 歳までの乳幼児期，17 歳以降の非継続症例が多かったが，年齢とともに非継続症例が増加する傾向があった。また，非継続症例において転居により非継続となっていると推測される症例があったが，登録データからは転居を確定することはできなかった。対象外年齢となったため以外の非継続の原因として考えられたのは，他の公的医療費補助のため，症状がないための非受診が考えられた。メープルシロップ尿症では，非継続例の 50%が対象外年齢となるためであった。その他の非継続の原因として，原疾患による代謝性アシドーシス発作による死亡も非継続の理由として考えられた。ホモシスチン尿症では，年齢とともに非継続症例が増加していたが，特に 12 歳以後で非継続となっている症例が多かった。これは症状に乏しいために年齢とともに非受診が増えることによるものと考えられた。また，乳幼児期早期の非継続例では，登録以後にホモシスチン尿症以外の疾患として確定診断されたために，ホモシスチン尿症としては非継続となっている可能性も考えられた。

見出し語：小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，非継続症例

A. 研究目的

先天性代謝異常症は，治癒することがないため基本的に生涯治療が必要な疾患である。このため，小児慢性特定疾患治療研究事業には，診断された時点で登録され，その後対象外年齢に達するまで継続されると考えられる。しかしながら，小児慢性特定疾患の対象外年齢に達する前に継続されなくなった症例（非継続症例）が存在する。これら非継続症例における，非継続となった理由を明らかにすることは，今後小児慢性特定疾患治療研究事業を有効に継続していくためには重要であると考えられる。そこで，本年度は実施主体である各自治体から提供を受けることのできた平成 17 年度から 22 年度の登録患者デー

タベースに登録されたデータをもとに，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，メープルシロップ尿症およびホモシスチン尿症の登録患者を非継続症例と継続症例に分類して，最終登録時の年齢毎に症例数を算出し，各疾患毎の非継続症例の特長について検討したので報告する。

B. 研究対象および方法

平成 17～22 年度に各自治体で医療意見書に基づいて小児慢性特定疾患治療研究事業の患者データベースに登録され，実施主体である自治体から提供を受けることのできたフェニルケトン尿症，メープルシロップ尿症およびホモシスチン尿症患者それぞれ延べ

1,220 例, 128 例, 93 例を対象とした。これらの症例において、登録データから経年的に登録されている症例については最終登録年度のみを解析対象症例としたが、フェニルケトン尿症 330 例, メープルシロップ尿症 36 例, ホモシスチン尿症 33 例が解析対象症例であった。

実施主体である自治体から提供された最終年度において登録されていた症例を継続症例, 最終年度以前に登録されなくなっている症例を非継続症例として, それぞれの症例が登録されている最終登録時の年齢に基づいて集計を行った。

C. 研究結果

1) フェニルケトン尿症

フェニルケトン尿症の 340 例の集計結果を表 1 に示す。340 例のうち 10 例が解析不能であった。このうち 4 例は生年月日および年齢のデータが登録されていないために解析不能であったが, 最終登録年度からは継続症例と考えられた。解析可能症例 330 例中 88 例の 26.7%が非継続症例であり, 3 歳までの乳幼児期と 17 歳以降で非継続例が多かったが, 年齢とともに非継続例が増加する傾向があった。また, 非継続症例のうち 0 歳および 1 歳の各 2 例と 12 歳と 13 歳の各 1 例は, 登録データから転居例と推測されたが, 転居先と推測される実施主体での初回登録が新規となっていたため, 転居先において継続されているとは確定できなかった症例である。

2) メープルシロップ尿症

メープルシロップ尿症 36 例の集計結果を表 2 に示す。36 例中 16 例の 44.4%が, 非継続症例であったが, 非継続例の 50%である 8 例が 17 歳以降に非継続となっていた。また, 登録データから転居による非継続と推測される症例はなかった。

3) ホモシスチン尿症

ホモシスチン尿症 33 例の集計結果を表 3

に示す。33 例中 54.5%の 18 例が非継続症例であったが, 18 例中 13 例の 72.2%が 12 歳以降で非継続となっていた。また, 登録データから転居による非継続と推測される症例はなかった。

D. 考察

先天性代謝異常症は, 治癒することがないため基本的に生涯治療が必要な疾患である。しかしながら, 小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されながらも本事業の対象外となる年齢に達する前に登録が継続されなくなる非継続症例が認められる。これらの症例における非継続となった理由を明らかにすることは, 今後小児慢性特定疾患治療研究事業を有効に継続していくためには重要である。そこで, 本年度においては, 新生児・乳児期に早期診断され早期治療される新生児マス・スクリーニング対象疾患のうちフェニルケトン尿症, メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症の登録症例を登録データから継続症例と非継続症例に分類し, 最終登録時の年齢毎に症例数を集計し, 各疾患における特徴を検討した。フェニルケトン尿症では 26.7%, メープルシロップ尿症では 44.4%, ホモシスチン尿症では 54.5%が, 非継続症例であり, メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症で非継続症例が多かった。しかしながら, メープルシロップ尿症では, 翌年に対象外年齢となる可能性のある 17 歳以降で非継続となっていたのが非継続症例の 50%であったのに比して, ホモシスチン尿症では 17 歳以降に非継続となっているのは 27.8%にすぎなかった。これは, メープルシロップ尿症においては, 治療中断が生命的予後に直接影響するために非受診による非継続は少ないためと考えられる。また, ホモシスチン尿症では症状に乏しいことが, 対象外年齢に達する以前での非継続となっているのではないかと推測される。

フェニルケトン尿症では、3歳以後に非継続となっている症例が多かったが、これは過去において3歳までの治療が、知的予後において重要視されていたことが原因ではないかと思われる。また、各年齢層において非継続例があり、年齢とともに増加する傾向があった。これらの不継続症例においては、ホモシスチン尿症と同様に、症状に乏しいため年齢とともに非受診となっている可能性が高いと考えられるが、非継続となった以後の知的予後が不良となっている症例も存在すると考えられ、非継続となった症例の知的予後についても検討して行く必要がある。

メープルシロップ尿症では、治療を継続していてもアシドーシス発作により死に至る場合もあり、対象外年齢に達する前に非継続となっている症例には、死亡による非継続症

例も存在すると考えられる。実際、6歳で非継続となっている症例は、昨年度の知的予後に関するアンケート調査で死亡例として報告されている症例であった。

新生児マス・スクリーニングで発見されたホモシスチン尿症では、乳幼児期早期では他の高メチオニン血症をきたす疾患との鑑別診断が困難な場合があり、3歳までの非継続症例では、ホモシスチン尿症として登録された後になって他の疾患として確定診断されたために、ホモシスチン尿症としては非継続となっている可能性も考えられた。

今後、今回考えられた非継続となった理由について確認していくためのアンケート調査を実施し、今後とも本事業を有効に継続し、患児の予後に役立てていくことが必要である。

表1：フェニルケトン尿症（340例）

最終登録時年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
継続症例数	12	8	10	11	13	14	15	17	12	10	20
非継続症例数	5*1	5*1	0	6	2	1	1	4	1	2	1
合計	17	13	10	17	15	15	16	21	13	12	21
非継続症例の%	29.4	38.4	0	35.3	13.3	6.7	6.3	19.0	7.7	16.7	4.8

最終登録時年齢	11	12	13	14	15	16	17	18	19	合計
継続症例数	14	14	15	7	17	11	10	7	5	242
非継続症例数	5	4*2	3*2	3	0	4	9	13	18	88
合計	19	18	18	10	17	15	19	20	23	330
非継続症例の%	26.3	22.2	16.7	30.0	0	26.7	47.4	65.0	78.3	26.7

10例が解析不能例（このうち4例は登録年度から継続症例と考えられた）

*1は2例が、*2は1例が転居による非継続症例と推測された。

表2：メープルシロップ尿症（36例）

最終登録時年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
継続症例数	0	1	1	4	1	1	2	2	0	0	1
非継続症例数	1	0	1	0	0	1	2	1	0	0	0
合計	1	1	2	4	1	2	4	3	0	0	1
非継続症例の%	100	0	50.0	0	0	50.0	50.0	33.3	-	-	0

最終登録時年齢	11	12	13	14	15	16	17	18	19	合計
継続症例数	1	0	1	3	1	0	0	1	0	20
非継続症例数	0	0	1	0	0	1	2	2	4	16
合計	1	0	2	3	1	1	2	3	4	36
非継続症例の%	0	-	50.0	0	0	100	100	66.7	100	44.4

表3：ホモシスチン尿症（33例）

最終登録時年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
継続症例数	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	4
非継続症例数	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
合計	1	2	1	0	0	1	1	1	0	2	4
非継続症例の%	100	50.0	100	-	-	100	0	0	-	50.0	0

最終登録時年齢	11	12	13	14	15	16	17	18	19	合計
継続症例数	0	1	0	1	0	3	1	1	0	15
非継続症例数	0	2	2	2	1	1	2	1	2	18
合計	0	3	2	3	1	4	3	2	2	33
非継続症例の%	-	66.7	100	66.7	100	25.0	66.7	50.0	100	54.5