

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いて先天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、日本中央で集計された平成13年度と平成14年度の登録症例のデータ解析を行った。また、ガラクトース血症として登録された患者において、小児慢性特定疾患研究事業の先天代謝異常症の対象疾患であるガラクトース代謝関連酵素欠損に基づくガラクトース血症I型、II型とIII型以外の2次性高ガラクトース血症の原因を閲覧可能な医療意見書において分析した。先天代謝異常症登録患者数には大きな変化はなかった。登録された疾患の種類にも変化は認められなかった。新たに登録された疾患の患者数はほとんどの疾患で1名であった。また、マスキングで発見された症例として、パイロットスタディタとして行われているンデム型質量分析計を用いたシステムで発見されるプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症等の症例が新たに加わっていた。ガラクトース血症の原因分析では、医療意見書で明らかにガラクトース代謝関連酵素欠損症でないと判定できたものが平成14年度11.3%、平成15年度35.9%、平成16年度55.6%であった。また、医療意見書からその原因が不明であったものは平成13年度44.4%、平成14年度42.7%、平成15年度32.8%、平成16年度44.6%であった。これらの原因不明の症例に関しては現在原因に関するアンケート調査を実施中である。小児慢性特定疾患研究事業における先天性代謝異常症においては2次性の代謝異常症は対象とならないが、ガラクトース血症等2次性に基づくものが含まれている疾患があり、これらを申請時点で鑑別する方法が必要である。

見出し語：小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，医療意見書，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、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13年度と平成14年度のデータを解析するとともに、閲覧可能なガラクトース血症の意見書を分析・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13年度と平成14年度の登録データを用いて疾患別患者数を算出した。

閲覧可能なガラクトース血症として登録された患

者の平成13年度～平成16年度の医療意見書を用いて小児慢性疾患研究事業の先天代謝異常症の対象疾患である酵素欠損に基づくガラクトース血症以外の2次性ガラクトース血症の頻度、原因を分析した。

研究結果

1) 登録患者数（表1）

登録データのうち、患者の基本情報である性別が記載されていないものが平成13年度、平成14年度ともに少数ながら存在していた。また、新規・継続・転入の項目の未記入例が認められ、平成13年度に比べて平成14年度では増加傾向にあった。

通常先天性代謝異常症には分類されない、先天性胆道閉鎖症、総胆管拡張症、総胆管嚢腫が平成13年度では38.4%、平成14年度は39.6%をしめていた。本来先天性代謝異常症に分類される疾患の患者頻度は平成13年と14年度で差は認められなかった。先天性代謝異常症ではガラクトース血症、チロジン血症、糖原病、ムコ多糖症等原因欠損酵素により病型分類されている疾患が存在するが、平成14年度の登録データから解析できる病型分類がなされ

ていない登録患者が、ガラクトース血症で96.8%、チロジン血症で100%、糖原病で54.1%、ムコ多糖症で34.8%存在していた。

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、ガラクトース血症の大部分はマススクリーニングで発見されていたが、平成14年度で527例中81名の15.4%が「マススクリーニングでの発見が不明」な症例であった。その他、試験的に行われているスクリーニング検査で平成13年度の家族性高コレステロール血症やウィルソン病等に加えて、平成14年度ではタンデム型質量分析計によるスクリーニング検査で発見される、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、グルタル酸血症等の小数例が登録されていた。

2) ガラクトース血症の原因 (表2)

閲覧可能な医療意見書において明らかにガラクトース代謝関連酵素欠損によるガラクトース血症は、平成13年度で9例中5例(55.6%)、平成14年度で53例中22例(41.5%)、平成15年度で64例中20例(31.3%)、平成16年度で9例中0例(0%)であった。明らかに他の原因による2次性高ガラクトース血症は平成13年度で0例の0%、平成14年度で6例の11.3%、平成15年度で21例の35.9%、平成16年度で5例の55.6%であった。原因が意見書の分析から明らかにできなかった症例は平成13年度で4例の44.4%、平成14年度で25例の47.2%、平成15年度で21例の32.8%、平成16年度で4例の32.8%であった。

原因が不明な症例のうち平成14年度の3例と平成15年度の4例は、ガラクトース代謝関連酵素がすべて正常であり、2次性の高ガラクトース血症と考えられた。

さらに、原因不明な症例のうちガラクトース血症の治療法である食餌療法を行っていないか中止して症状の認められない症例が、平成13年度で3例、平成14年度で6例認められた。また、治療経過および今後の治療方針において食餌療法の記載がない症例が平成14年度で2例、平成15年度で8例、平成16年度で1例認められた。これらの症例は2次性高ガラクトース血症の可能性が高いと考えられた。

考察

小児慢性特定疾患研究事業の先天性代謝異常症に登録されている症例の約40%が、本来先天性代謝異常症に分類されない先天性胆道閉鎖症等の疾患で

あり、これらの疾患は先天性代謝異常症とは区別した項目に分類されて登録・集計されることが必要である。平成17年度からは消化器の区分が加わり、これらの疾患は先天性代謝異常症とは別の項目により登録・集計されることになるが、今後のデータ分析・解析のためには、これまでに先天性代謝異常症として登録・集計されたデータの移行を行うことが必要と考えられる。

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。登録・集計されたデータを有効に活用するためには、登録時に登録病名として病型分類まで含めることが必要である。これらの疾患においては申請書の審査の段階で病型を含む病名の記載がない場合には、意見書の記載が不十分として主治医に意見書の再提出を依頼することを徹底させる必要がある。

平成14年度に改定されたの医療意見書では、マススクリーニングで発見されたかマススクリーニング以外で発見されたかを現在の状況で記入している。特にマススクリーニング対象疾患ではこの項目の記載は重要であり、この項目の記入のない場合は、記載不十分として主治医に再提出を必ず依頼すべきである。また、各自治体での入力時の登録画面では、マススクリーニングでの発見が「あり」と「無記入・その他」の2項目しかなく、この状況では、無記入とマススクリーニング以外で発見された場合ともに不明と集計せざるを得ない。この入力項目において、マススクリーニング以外で発見された場合と無記入とを区別して入力できるようにすることが必要である。

ガラクトース血症の意見書の分析では、閲覧できた意見書が平成14年度で約30%と一部であったが、小児慢性特定疾患の先天性代謝異常症の対象疾患であるガラクトース代謝関連酵素欠損に基づくガラクトース血症は30%~40%であり、残りの多くは他の原因による2次性高ガラクトース血症と考えられる。また、酵素欠損によるガラクトース血症を確定診断するためには、酵素活性の測定が必要であるが、原因不明のガラクトース血症の多くでは酵素活性が未測定か未記入であった。この理由としては、現在酵素活性を行っている施設は広島大学小児科と大阪市大小児科のグループのみであり、なかなか測定を依頼しにくい状況があると思われる。ガラクトース血症はマススクリーニングの対象疾患でもあり、発見された患児の確定診断に必須の検査である酵素活性の測定が、容易に行うことができるシステムの構築が構築されなければならない。

表1：平成13年度および平成14年度先天性代謝異常症登録患者数

疾患名	ICD10	平成13年度 症例数	平成14年度 症例数	疾患名	ICD10	平成13年度 症例数	平成14年度 症例数
ビタミンD依存性くる病	E55.0A	5	4	アルギニノコハク酸	E72.2B	9	9
フェニルケトン尿症	E70.0	232	235	尿症			
マスキリーニングで発見		188	203	マスキリーニングで発見		—	2
不明		44	32	不明		—	7
高フェニルアラニン血症	E70.0B	31	57	高アンモニア血症	E72.2C	54	52
マスキリーニングで発見		22	47	シトルリン血症	E72.2D	26	40
不明		9	10	マスキリーニングで発見		—	7
悪性高フェニルアラニン	E70.1A	10	10	不明		—	33
血症				OTC欠損症	E72.2E	58	55
マスキリーニングで発見		7	8	カルバミルリン酸	E72.2H	9	7
不明		3	2	合成酵素欠損症			
チロジン代謝異常		21	29	グルタル酸血症	E72.3A	14	19
アルカプトン尿症	E70.2A	4	5	マスキリーニングで発見		—	1
高チロジン血症	E70.2B	17	24	不明		—	18
マスキリーニングで発見		—	4	高リジン血症		0	1
不明		—	20	3-メチルグルタコン酸	E72.3C	4	4
白皮症	E70.3B	21	32	尿症			
ヒスチジン血症	E70.8A	2	0	先天性リジン尿症	E72.3E	4	3
キサントレン尿症	E70.8C	0	1	高オルニチン血症	E72.5A	9	11
ヒドロキシキヌレニン尿症	E70.8F	2	1	高グリシン血症	E72.5A	9	11
楓糖尿症	E71.0	26	26	5-オキソプロリン血症	E72.8A	0	1
スクリーニングで発見		19	20	腎性アミノ酸尿症	E72.9	10	8
不明		7	6	乳糖分解酵素欠損症	E73.0	32	32
側鎖アミノ酸代謝異常		81	99	乳糖不耐症	E73.9	65	71
イソ吉草酸血症	E71.1A	6	6	糖原病	E74.0L等	226	257
プロピオン酸血症	E71.1F	22	27	糖原病I型	E74.0A	44	39
マスキリーニングで発見		—	4	糖原病II型	E74.0B	10	15
不明		—	23	糖原病III型	E74.0C	17	19
メチルマロン酸血症	E71.1H	53	66	糖原病IV型	E74.0D	4	4
マスキリーニングで発見		—	2	糖原病V型	E74.0E	5	2
不明		—	64	糖原病VI型	E74.0F	5	4
副腎白質ジストロフィー	E71.3A	37	46	糖原病VII型	E74.0G	2	1
先天性リパーゼ欠損症	E71.3A	2	1	糖原病IX型	E74.0H	1	3
CPT欠損症	E71.3C	7	14	糖原病VIII, X型	E74.0I	22	31
アミノ酸転送異常	E72.0等	141	148	肝型糖原病	E74.0J	3	4
家族制イミノグリシン	E72.0A	1	0	筋型糖原病	E74.0K	3	3
尿症				果糖不耐症	E74.1B	0	1
シスチン症	E72.0C	6	4	フルクトース-1,6-ジホ	E74.1D	8	9
眼脳腎症候群	E72.0D	35	41	スファターゼ欠損症			
シスチン尿症	E72.0E	68	73	ガラクトース代謝異常	E72等	160	187
ファンコニ症候群	E72.0F	24	24	ガラクトース血症	E74.2B	144	170
ハルトナップ病	E72.0G	4	4	マスキリーニングで発見		122	145
リニヤック症候群	E72.0J	2	1	不明		22	25
ホモシスチン尿症	E72.1C	34	29	ガラクトキナーゼ	E74.2B	3	4
マスキリーニングで発見		18	23	欠損症			
不明		16	6	エビメラゼ欠損症	E74.2C	1	2
メチオニンアデノシルト	E72.1D	14	12	グルコース・ガラクトー	E74.3	14	15
ランスフェラーゼ欠損症				ス吸収不全症			
マスキリーニングで発見		—	10	マスキリーニングで発見		—	8
不明		—	2	不明		—	7
尿素サイクル代謝異常	E72.2等	160	166	ビルビン酸代謝異常		28	22
高アルギニン血症	E72.2A	3	2	ビルビン酸カルボ	E74.4A	25	19
				キシラーゼ欠損症			

疾患名	ICD10	平成13年度 症例数	平成14年度 症例数	疾患名	ICD10	平成13年度 症例数	平成14年度 症例数
ビルビン酸キナーゼ 欠損症	E74.4B	3	3	家族性高カイロミクロン 血症	E78.3A	3	3
アミラーゼ欠損症	E74.8A	3	5	高リボ蛋白血症 I 型	E78.3B	3	4
腎性糖尿	E74.8B	12	13	高リボ蛋白血症 V 型	E78.3C	0	1
シュウ酸尿症	E74.8C	4	2	先天性高脂血症	E78.5	32	22
グリセルアルデヒド-3-リ ン酸脱水素酵素欠損症	E74.8D	2	3	アルファリボ蛋白欠乏症	E78.6A	3	3
本態性果糖尿症	E74.8D	0	1	家族性低β-リボ蛋白血症	E78.6B	9	5
ガングリオシドーシス	E75.1C 等	20	22	家族性リボ蛋白欠損症	E78.6C	2	1
Tay-Sachs 病	E75.0B	12	13	家族性高リボ蛋白血症	E78.8	24	32
GM1-ガングリオシ ドーシス	E75.0C	1	1	hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase 欠損症	E79.1A	1	0
GM2-ガングリオシ ドーシス	E75.1A	1	7	Lesh-Nyhan 症候群	E79.1B	13	11
スフィンゴリピドーシス	E75.2 等	92	102	他のプリン・ピリミジン代謝異常		11	13
Alexander 病	E75.2A	5	4	adenine phospho- ribosyltransferase 欠損症	E79.8A	9	12
Gaucher 病	E75.2D	32	33	オロット酸尿症	E79.8B	1	1
Fabry 病	E75.2E	10	11	ボルフィリン症		9	17
異染性ロイコジスト ロフィー	E75.2F	13	14	プロト	E80.0	0	4
Krabbe 病	E75.2G	5	3	ボルフィリン症			
Farber 病	E75.2H	1	2	遺伝性コプロ	E80.2A	0	1
多種スルファターゼ 欠損症	E75.2I	3	5	ボルフィリン症			
Niemann-Pick 病	E75.2J	7	5	骨髄性プロト	E80.2B	6	9
Pelizaeus- Merzbacher 病	E75.2K	10	21	ボルフィリン症			
ロイコジストロフィー	E75.2L	5	3	急性間欠性	E80.2D	0	1
Neuronal ceroid lipofuscinosis	E75.4	8	7	ボルフィリン症			
他のリビド蓄積症	E75.5 等	4	5	先天性	E80.2F	3	2
コレステロール	E75.5A	2	3	ボルフィリン症			
エステル蓄積症				ビリルビン代謝異常		25	32
シアル酸尿症	E75.5C	1	1	ジルベール症候群	E80.4	9	9
ムコ多糖症	E76.3A 等	142	135	Crigler-Najjar 症候群	E80.5	3	4
Hurler 症候群	E76.0A	13	13	デュビン・ジョン ソン症候群	E80.6A	9	13
Hurler-Scheie 症候群	E76.0B	1	2	ローター症候群	E80.6B	4	6
Scheie 症候群	E76.0C	2	2	銅代謝異常	E83.0 等	262	280
Hunter 症候群	E76.1A	58	57	ウィルソン病	E83.0A	241	256
ムコ多糖症 III 型	E76.2A	2	5	マスクリーニングで発見 不明		1	3
ムコ多糖症 IV 型	E76.2B	6	4	kinky-hair 病	E83.0B	14	18
ムコ多糖症 VII 型	E76.2D	0	1	リン代謝異常	E83.3 等	205	237
β-ガラクトシダーゼ- ノイラミダーゼ欠損症	E76.3C	5	4	家族性低磷血症	E83.3A	93	112
ムコリピドーシス	E77.9 等	21	15	ビタミン D 抵抗性 くる病	E83.3D	110	124
ムコリピドーシス II 型	E77.0A	10	8	cystic fibrosis	E84.9	19	17
ムコリピドーシス III 型	E77.0B	6	6	先天性高尿酸血症	E87.2	9	8
ムコリピドーシス I 型	E77.1A	1	0	遺伝性若年性痛風	M10.9	3	4
高コレステロール血症	E78.0 等	412	436	α1-トリプシン抑制 物質欠損症	E88.0A	1	2
マスクリーニングで発見		14	21	無アルブミン血症	E88.0B	1	1
不明		398	415	無ハプトグロビン血症	E88.0D	2	2
家族性高コレステ ロール血症	E78.0A	384	411	アポ蛋白 C-II 欠損症	E88.8D	2	2
高リボ蛋白血症 II 型	E78.0B	22	19	エンテロキナーゼ欠損症	E88.8F	1	1
高リボ蛋白血症 IV 型	E78.1	30	28	トレハラーゼ欠損症	E88.8K	1	1

疾患名	ICD10	平成13年度 症例数	平成14年度 症例数	疾患名	ICD10	平成13年度 症例数	平成14年度 症例数
先天性アセチルコリンエ ステラーゼ欠損症	E88.N	0	2	線毛機能不全症候群	Q89.8	10	10
20-22desmolase 欠損	E88.80	1	1	遺伝性血管神経性浮腫	T78.3	0	2
複合カルボキシラーゼ欠 損症	E88.8P	12	8	有棘赤血球症	D58.8B	1	0
分類不明の代謝異常	E88.9	8	4	無歯症	K00	3	0
分類不明の代謝異常	E90	1	0	高インスリン血症 (本来は内分泌疾患に分類)	E16.1	1	1
Leigh 脳症	G31.8A	0	2	ミトコンドリア脳筋症	G71.3	2	1
レフスム病	G60.1	2	0	(本来は神経・筋疾患に分類)			
腎尿細管性アシドーシス	N25.8	85	87	家族性赤血球増加症	D75.0	1	0
先天性胆道閉鎖症	Q44.2	1,839	2,019	(本来は血友病等血液疾患に分類)			
総胆管拡張症	Q44.4	749	847	新生児黄疸	P59.9	1	0
総胆管嚢腫	D13.5	32	26	(本来は小慢対象外)			
軟骨無形成症	Q77.4	712	743	不明 (コンピュータ入力ミス等)		110	37
成長ホルモン治療用意見書初回申請		41	54	合計		6,839	7,310
継続申請		217	273	新規診断		931	934
骨形成不全症	Q78.0	338	357	継続		5,703	6,002
大理石病	Q78.2	9	12	転入		44	49
エーラース・ダンロス 症候群	Q79.6	40	42	無記入		161	325
色素性乾皮症	Q82.1	72	69	男子		3,175	3,349
脳・肝・腎症候群	Q87.8D	1	0	女子		3,600	3,880
カルタゲネル症候群	Q89.3	7	5	無記入		64	81

表 2:ガラクトース血症患者の医療意見書におけるガラクトース血症の原因

	平成 13 年度	平成 14 年度	平成 15 年度	平成 16 年度
ガラクトース血症 I 型	0	5	7	0
ガラクトース血症 II 型	2	6	6	0
ガラクトース血症 III 型	3	11	7	0
ガラクトース血症 II 型保因者	0	0	1	0
門脈体循環シャント	0	6	21	3
シトリン欠損症	0	0	0	1
胆汁酸うっ滞症候群	0	0	1	1
肝障害	0	0	1	0
不明	4 ¹⁾	25 ²⁾	21 ³⁾	4 ⁴⁾
酵素活性正常	0	5 ⁵⁾	5 ⁶⁾	0
酵素活性未測定	2	8	8	1
記載なし	2	12	8 ⁷⁾	3
食餌療法なし・中止	3	6	0	0
食餌療法未記載	0	2	8	1
合計	9	53	64	9

1) 1名は高フェニルアラニン血症・多発血管腫を合併

2) 1名はガラクトース・フェニルアラニン・メチオニン高値を伴っている。

1名はCT・MRIに異常を認め、けいれん発作を合併

3) 1名は高アンモニア血症を伴っている。

4) 1名はてんかんを合併

1名は高胆汁酸血症・高アンモニア血症を伴っている。

1名はVSD, 先天性食堂閉鎖症, 外耳道閉鎖症を合併

5) 2名はキナーゼ活性は未測定

6) 1名はキナーゼ活性は未測定

7) 1名は以前に記載済み