

分担研究課題：先天性代謝異常症の登録・管理・評価・情報提供に関する研究

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

本分担研究では、法制化後の小児慢性特定疾患事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究として、先天性代謝異常症に関する登録データの問題点と疫学調査・研究での有用性を明らかにするために平成 10～20 年度の登録データの解析を行い、以下の研究成果を得た。

- 1) 平成 17 年度の法制化に伴い、これまでの疾患群および対象疾患の見直しが行われたが、減少はしてきているもののその後も従来の疾患群や不適切病名とされた疾患名で登録されている場合があり、今後さらに周知していく必要がある。
- 2) 二次性の疾患が含まれる可能性がある登録病名に関しては、出来るだけ二次性のものを除外するために登録病名に「先天性」の追加などを考慮する必要がある。
- 3) 病型分類が必要な対象疾患において、意見書には病型分類が記載されているにもかかわらず、登録時に病型を含まない疾患名で登録されている場合が多くあることが明らかとなった。今後、病型の登録が必要な疾患に関しては、病型を含まない登録疾患名は「病型不明」を追加した登録病名にする必要がある。
- 4) 新生児マススクリーニング対象疾患で、新生児期に診断されているにもかかわらず 1 歳以降に登録されている患者が多く、7 歳以降になって新規登録されている患者もかなり認められた。本登録データを疫学調査・研究に用いるためには診断後速やかに本事業への登録を行うことが重要であり、指導していく必要があると考えられた。
- 5) 本登録データのみから、わが国における疾患発生頻度の検討を行い、フェニルケトン尿症の疾患頻度は新生児マススクリーニングで発見された患者数からの疾患頻度とほぼ同じであった。
- 6) 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の知的障害の有無・就学状況から知的予後について検討し、新生児マススクリーニングが有効であることを明らかにした。

A. 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。そこで本分担研究では、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登録データの問題点と疫学調査・研究における有用性を明らかにするために、法制化前後の平成 16～20 年度のデータを中心に解析を行った。

B. 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 16～19 年度の登録データにおいて各対象疾患患者数を算出し、法制化前後の登録状

況について検討した。また、本事業の対象疾患以外の二次性のものが含まれる可能性のあ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。さらに、平成 17～19 年度のムコ多糖症および糖原病として登録された患者のうち病型が病名に登録されていない患者の登録データを分析し、病型不明なムコ多糖症および糖原病患者について各医療機関に病型および意見書への病型の記載の有無についてアンケート調査を行った。

平成 11～18 年度の新規登録患者の登録時年齢を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プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症について検討するとともに平成 11～18 年度の新規患者のうち平成 11 年以降に出生したと考えられる患者数から疾患頻度の算出を試みた。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検討した。

C. 研究結果および考案

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、法制化前の平成16年度で6,957名、法制化後の平成17年度で4,465名、平成18年度で4,237名、平成19年度で4,161名であった。法制化後登録患者数が著明に減少しているが、これは法制化による対象疾患群の見直しにより先天性胆道閉鎖症、総胆管拡張症、総胆管嚢腫などが他の疾患区分に分類されるようになったためである。しかしながら、法制化によりこれら他の疾患群に分類されたものが依然として、先天代謝異常症の疾患群に登録されていたり、法制化後の対象疾患の見直しにより対象外疾患あるいは不適切病名となった高チロジン血症、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、高ガラクトース血症、先天性高脂血症、銅代謝異常症、遺伝性高尿酸血症として登録されている症例があった。今後、これらの疾患が対象外あるいは不適切病名であることをさらに周知させていく必要がある。また、本事業の対象外疾患による二次性の患者が登録される可能性のある疾患のうちチロジン血症、高ガラクトース血症の登録患者はそれぞれ平成18年度と平成19年度から0となっていた。しかしながら、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17～20年度で20名～63名であり、全登録患者数に対する割合は1.37%～2.41%とほとんどかわりはなかった。また、長年にわたって本疾患名で登録されている患者もいることから、本事業対象外疾患による二次性高アンモニア血症患者が登録されている可能性がある。高アンモニア血症をきたす先天代謝異常症では、その確定診断に時間を要する場合も多く、本疾患名を不適切病名とすることは実際的ではないが、対象外疾患による二次性高アンモニア血症患者を除外するためには、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。

2) 病型分類が必要な登録疾患における病型記載の検討

小児慢性特定疾患事業における登録症例のデータを疫学調査・研究において有効に利用するためには、そのデータ、特に疾患名の正確さが要求される。登録疾患のうち病因欠損酵素に基づいて病型分類されている疾患では、病型により疾患頻度や治療法、予後が大きく異なっている。しかしながら、病型分類

が必要なムコ多糖症では約30%において、糖原病では約50%の症例が病型を含まない疾患名で登録されていた。各医療機関に対して意見書への病型記載の有無および登録症例の病型についてアンケート調査を行ったところ、意見書には病型を含む疾患名が記載されているにもかかわらず、登録時点で病型を含まない疾患名で登録されていることが多いことが明らかとなった。また、病型診断がなされているにもかかわらず病型を含まない疾患名が意見書に記載されている場合があることも明らかとなった。これら病型診断が必要な疾患における登録疾患名で病型を含まない疾患名には「病型不明」などを追記し、病型を含む疾患名での登録を推進することが必要である。

3) 新規登録患者の新規登録時年齢

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、ホモシスチン尿症のほとんどの患者は新生児期に早期発見され早期診断・治療を受けている。このため、1歳未満の乳児期に本事業に登録することが可能であるが、35%～46%の患者が1歳以降に新規登録されていた。これは、これらの患者において医療費が公費負担される乳幼児医療費支給事業による医療費の補助を優先し、この事業の対象外の年齢になった時点で小児慢性特定疾患研究事業への登録が行われているためではないかと考えられる。本事業による登録データを疫学調査・研究に有効活用するためには、診断確定後できるだけ早期に本事業についての説明を行い、保護者が本事業への登録を希望しない場合を除いてすみやかに登録を行うように指導していかなければならない。

4) 登録データからの疾患頻度の検討

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、プロピオン酸血症について、平成11年度から平成18年度までの新規登録患者のうち平成11年度以降に出生した患者数に基づいて疾患頻度の概算を行った。平成11年度から18年度の出生数は厚生労働省の人口統計によった。概算による疾患頻度はフェニルケトン尿症 1/82,566、楓糖尿症 1/432,489、ホモシスチン尿症 1/605,485、メチルマロン酸血症 1/221,519、プロピオン酸血症 1/412,830であった。フェニルケトン尿症の疾患頻度は、新生児マススクリーニングの結果から算出された疾患頻度とほぼ一致していたが、楓糖尿症とホモシスチン尿症では高い傾向が見られた。この原因としては、これらの疾患では、マススクリーニング

で発見されない病型があるためではないかと考えられる。今後、マスキングでの発見等についてのデータを加えて検討することが必要であろう。また、メチルマロン酸血症およびプロピオン酸血症において算出された疾患頻度は、従来推測されている疾患頻度より低かった。これらの疾患では新生児期早期に発症し、診断される前に重症化して死亡するなどのために本事業に登録されない患者が存在することによるものではないかと考えられる。これらの結果は、疾患にもよるが、正確な疾患名での登録が行われた場合、本事業の登録データのみからでも疾患頻度を算出することが可能であることを示している。

5) 新生児マスキング対象疾患における知的予後からのマスキングの有効性の検討

新生児マスキ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型におけるマスキングの効果을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%、メープルシロップ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、新生児マスキングの効果はあると考えられる。しかし、マスキ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、マスキ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。

D. 結論

小児慢性特定疾患事業の登録データを解析することにより、本登録データは疫学調査・研究に非常に有用ではあるが、これらのデータを有効に用いるためには登録疾患名の見直しおよび診断確定後出来るだけ早期に本事業への登録推進が必要であることを明らかにした。

E. 健康被害情報

該当なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし