

小児慢性特定疾患事業における登録データによる 現行新生児マススクリーニングで発見されるアミノ酸代謝異常症の知的予後の検討

分担研究者：伊藤 道德 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いて登録されているデータの有効活用を目的として、現行新生児マススクリーニング（MS）の有効性を明らかにするために、MS で発見されるアミノ酸代謝異常症のフェニルケトン尿症、ピオプテリン欠乏症、高フェニルアラニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症における知的予後について、平成 17 年度から平成 21 年度に小児慢性疾患治療研究事業において登録されているデータの解析を行った。フェニルケトン尿症患者とホモシスチン尿症における登録データでの知的予後は、明らかに MS 発見例と MS 以外での発見例において差を認め、MS が有効であると考えられた。ピオプテリン欠乏症では、MS 発見例全例が知的予後良好であり、MS 以外での発見例では 1 例だけではあるが知的予後不良であり、MS の効果がある可能性が高いことが推測された。高フェニルアラニン血症では判定が困難であり、メープルシロップ尿症では、知的予後を指標とした場合、MS の有効性は認められなかった。また、知的予後不良の原因に関するアンケート調査で、最も多かったのは「治療の困難さ」であった。見出し語：小児慢性特定疾患、新生児マススクリーニング、アミノ酸代謝異常症、知的予後

研究目的

新生児マススクリーニング（MS）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。MS で発見されるアミノ酸代謝異常症（フェニルケトン尿症、ピオプテリン欠乏症、高フェニルアラニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症）における知的予後に対する MS の効果性を明らかにするために、法制化後の小児慢性疾患治療研究事業において中央集計された平成 17 年度から平成 21 年度のデータを用いて知的予後に関する解析を行ったので報告する。

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 17～21 年度の登録データにおいて MS で発見されるフェニルケトン尿症、ピオプテリン欠乏症、高フェニルアラニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の知的予後について、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。知的障害と就学状況で少なくとも「知的障害あり」と「就学状況が特別支援教育あるいは訪問教育」のどちらかであるものを知的予後不良とした。これらの知的予後不良例と登録データから知的予後の判定が困難な症例に対して登録データの確認と知的予後不良の原因に関するアンケート調査

を行った。

研究結果

1) 解析対象患者数（表 1）

平成 17 年度～平成 21 年度に登録されているフェニルケトン尿症、ピオプテリン欠乏症、高フェニルアラニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の患者のうち、継続登録されている症例の最終登録年度以外を除いた解析対象患者数は、フェニルケトン尿症 349 例（このうち MS での発見に関して、発見 311 例、MS 以外で発見 6 例、無記入 22 例、データなし 10 例）、ピオプテリン欠乏症 7 例（MS で発見 6 例、MS 以外で発見 1 例）、高フェニルアラニン血症 58 例（MS で発見 51 例、MS 以外で発見 2 例、無記入 3 例、データなし 2 例）、メープルシロップ尿症 37 例（MS で発見 25 例、MS 以外で発見 8 例、無記入 3 例、データなし 1 例）、ホモシスチン尿症 34 例（MS で発見 25 例、MS 以外で発見 5 例、無記入 3 例、データなし 1 例）であった。

2) 知的予後の解析結果

知的障害および就学状況の登録データを表 2 の判定基準に基づいて、知的予後不良、知的予後良好と解析不能に分類した。表 3 に各疾患の知的予後の解析結果を示す。フェニルケトン尿症では解析不能を除いた 319 例中知的予後不良は 19 例（6.0%）、知的

予後良好は300例(94.0%)であった。MS発見例での知的予後不良は304例中の15例(4.9%)であったのに対し、MS以外での発見では知的予後不良が6例中2例の33.3%であった。

ピオプテリン欠乏症では、解析可能6例中知的予後不良が1例(16.7%)、知的予後良好は5例(83.3%)であった。MS発見例では全例が知的予後良好で、MS以外での発見例では、1例だけではあるが知的予後不良であった。

高フェニルアラニン血症では、解析可能54例中1例のみが知的予後不良であったが、この1例はMSでの発見例であった。

メープルシロップ尿症では、解析可能34例中9例(26.5%)が知的予後不良で25例(73.5%)が知的予後良好であった。しかしながら、MSでの発見の有無において知的予後に差は認められなかった。

ホモシスチン尿症では、解析可能32例中知的予後不良は5例(15.6%)で知的予後良好は27例(84.4%)であった。MS発見例での知的予後不良が25例中2例(8.0%)であるの対して、MS以外での発見では、知的予後不良が5例中2例(40.0%)であった。

3) 知的予後に関するアンケート調査結果

知的予後についてより正確なデータを得るために、知的予後不良例と解析不能例の登録データの確認および知的予後不良の原因に関して(表4)登録データに医療機関が記載されている症例の担当医に対してアンケート調査を行った。

アンケート送付数は、フェニルケトン尿29例、ピオプテリン欠乏症で2例、高フェニルアラニン血症2例、メープルシロップ尿症9例、ホモシスチン尿症4例の計46例であった(表5)。アンケートの回答率はフェニルケトン尿症で51.7%、ピオプテリン欠乏症と高フェニルアラニン血症は100%、メープルシロップ尿症で33.3%、ホモシスチン尿症では50.0%であった(表6)。

解析不能例のアンケート調査で、回答が得られたのはフェニルケトン尿症で12例中5例、ピオプテリン欠乏症と高フェニルアラニン血症ではそれぞれ1例中1例であり、全例MSでの発見例で知的予後良好であった(表7)。

知的予後不良例での登録データの確認の結果を表8に示す。「登録データに誤りはない」と回答のあったのは、フェニルケトン尿症10例中3例、メープルシロップ尿症では3例中1例、ピオプテリン欠乏症とホモシスチン尿症の全例であった。登録データの修正があったものでフェニルケトン尿症の「疾患名

が異なっている」、「知的障害が有ではなく無」、メープルシロップ尿症の「知的障害が無ではなく有」がデータの解析において問題となるものであった。

知的予後不良の原因として回答のあったものを表9に示す。知的予後不良の原因として最も多かったものは「当該疾患の治療が困難」であった。フェニルケトン尿症で、初期治療が不適切、当該疾患以外が原因、国外での出生のためMS未受検が各1例あった。また、原因不明との回答がフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症で各1例あった。

考察

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。現行新生児マススクリーニングで発見されるフェニルケトン尿症、ピオプテリン欠乏症、高フェニルアラニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症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17～21年度の登録患者の知的障害の有無と就学状況に基づいて知的予後に関するデータの解析を行った。フェニルケトン尿症患者とホモシスチン尿症では登録データでの知的予後に関しては、明らかにMS発見例とMS以外での発見例において差を認め、MSが有効であると考えられた。ピオプテリン欠乏症では、MS発見例全例が知的予後良好であり、MS以外での発見例では1例だけではあるが知的予後不良であり、MSの効果がある可能性が高いことが推測された。高フェニルアラニン血症ではMS発見例で知的予後不良例が51例中1例で認められたが、MS以外での発見例が1例しかなく、MSの有効性の判定は困難であると考えられた。メープルシロップ尿症では知的予後不良例はMS発見例とMS以外での発見例とに差は認められず、知的予後を指標とした場合MSの有効性は認められなかった。しかしながら、メープルシロップ尿症では、今回検討した他の疾患と異なりMSの有効性の指標として生命的予後も検討する必要があるため、今後生命的予後についても検討してMSの有効性の判定を行う必要がある。

本来のMS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、ホモシスチン尿症においてMS発見例で知的予後不良例が、4.9%～28.0%あり、今後MSの有効性をさらに向上させるためには、知的予後不良の原因解析を行うことが重要である。そこで今回、知的予後不良の原因に関してアンケート調査を実施した。知的予後不良の原因として、最も多かったのは、「治療の困難さ」であった。今回解析の対象とした疾患の治療法は食餌療法であるため、

十分な治療が困難な場合があり、今後 MS の有効性を高めていくためには、より簡便な薬物療法などの治療法の開発を検討していく必要があると考えられる。また、1 例ではあったが、不適切な治療が行わ

れていた例があり、適切な治療を行うための、専門家によるコンサルトシステムを構築することも必要である。

表 1：解析対象患者数

	患者数	MS で 発見	MS 以外 で発見	無記入	データ無
フェニルケトン尿症	349	311	6	22	10
ビオプテリン欠乏症	7	6	1	0	0
高フェニルアラニン血症	58	51	2	3	2
メープルシロップ尿症	37	25	8	3	1
ホモシスチン尿症	34	25	5	3	1

表 2：知的予後の判定基準

知的 障害	MSで の発見	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		計
有	有	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良		
	無	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良		
	無記入	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良		
無	有	予後良好	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良		
	無	予後良好	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良		
	無記入	予後良好	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良		
無記 入	有	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能		
	無	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能		
	無記入	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能		
デー タ無		予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能		
合計											

 予後不良
  予後良好
  解析不能

表 3：知的予後

疾患名	MSでの 発見	解析可能 症例数	知的予後不良	知的予後良好
フェニルケトン尿症	あり	304	15 (4.9%)	289 (95.1%)
	なし	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)
	無記入	9	2 (22.2%)	7 (77.8%)
	合計	319	19 (6.0%)	300 (94.0%)
ピオプテリン欠乏症	あり	5	0 (0.0%)	5 (100.0%)
	なし	1	1 (100.0)	0 (0.0%)
	無記入	0	0	0
	合計	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)
高フェニルアラニン血症	あり	51	1 (2.0%)	50 (98.0%)
	なし	2	0 (0.0%)	2 (100.0%)
	無記入	1	0 (0.0%)	1 (100.0%)
	合計	54	1 (1.9%)	53 (98.1%)
メープルシロップ尿症	あり	25	7 (28.0%)	18 (72.0%)
	なし	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)
	無記入	1	0 (0.0%)	1 (100.0%)
	合計	34	9 (26.5%)	25 (73.5%)
ホモシスチン尿症	あり	25	2 (8.0%)	23 (92.0%)
	なし	5	2 (40.0%)	3 (60.0%)
	無記入	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)
	合計	32	5 (15.6%)	27 (84.4%)

表 4：アンケート調査項目

登録データの確認

- 当該者不明
- 登録データに誤りはない
- 登録データに誤りがあり、以下に修正
 - 1) マス・スクリーニングでの発見： 1. 有 2. 無
 - 2) 知的障害： 1. 有 2. 無
 - 3) 就学状況： 1. 通常学級 2. 特別支援学級
 - 3. 特別支援学校 4. 訪問教育 5. その他 6. 就学前

知的障害で1、就学状況で2、3、4の場合次の質問にご回答下さい。

先生がお考えの知的障害、特別支援教育等対象の原因をお選び下さい。

- 当該疾患の治療において治療指針の基準を維持するのが困難であった。
- 新生児マス・スクリーニングでの発見前に既に発症していた。
- 新生児マス・スクリーニングでの見逃し例で、症状が出てから受診・診断された。
- 当該疾患以外の疾患等による
 よろしければ疾患名をお教え下さい
 (原因疾患：)
- その他
 よろしければ先生のお考えの原因をお書き下さい。
 ()
- 不明

表 5：アンケート対象数

	知的予後不良	解析不能	アンケート可能数*
フェニルケトン尿症	19 (2)	20	17/12
ビオプテリン欠乏症	1 (1)	1	1/1
高フェニルアラニン血症	1	2	1/1
メープルシロップ尿症	9 (2)	2	9/0
ホモシスチン尿症	5 (2)	1	4/0
合計	35 (7)	26	32/14

() 内は MS 以外で発見

* 知的予後不良 / 解析不能

表6：アンケート回答率

	送付数	回答数	回答率 (%)
フェニルケトン尿症	29 (17)	15 (10)	51.7 (58.8)
ビオプテリン欠乏症	2 (1)	2 (1)	100 (100)
高フェニルアラニン血症	2 (1)	2 (1)	100 (100)
メープルシロップ尿症	9 (9)	3 (3)	33.3 (33.3)
ホモシスチン尿症	4 (4)	2 (2)	50.0 (50.0)

() 内は知的予後不良例

表7：アンケート回答による解析不能例の知的予後

疾患名	MSでの発見例		MS以外での発見	
	知的予後		知的予後	
	不良	良好	不良	良好
フェニルケトン尿症	0	5	0	0
ビオプテリン欠乏症	0	1	0	0
高フェニルアラニン血症	0	1	0	0

表8：アンケートによる知的予後不良例における登録データの確認結果

疾患名	結果	
フェニルケトン尿症	登録データに誤りはない	3例
	性別が異なっている	2例
	疾患名が異なっている	1例
	知的障害 有 ⇒ 無	2例
	マススクリーニングでの発見 無記入 ⇒ 無	1例
	マススクリーニングでの発見 無 ⇒ 不明	1例
	就学状況 無記入 ⇒ 通常学級	1例
	就学前 ⇒ 通常学級	1例
ビオプテリン欠乏症	登録データに誤りはない	1例
高フェニルアラニン血症	就学状況 無記入 ⇒ その他(不明)	1例
メープルシロップ尿症	登録データに誤りはない	1例
	当該者不明(他院へ紹介後死亡)	1例
	知的障害 無 ⇒ 有	1例
ホモシスチン尿症	登録データに誤りはない	2例

表9：アンケートの回答における知的予後不良の原因

疾患名	回答数	原因
フェニルケトン尿症	8	当該疾患の治療において治療指針の基準の維持が困難 5例 1例で初期治療も不適切 フェニルアラニン除去ミルク単独で8ヶ月まで治療
		国外で出生のためMS未受検 1例
		当該疾患以外の疾患等による 1例 超低出生体重児, 早期産児, PVL (この症例は登録病名が誤っている フェニルケトン尿症 ⇒ ビオプテリン欠乏症)
		不明 1例
ビオプテリン欠乏症	1	当該疾患の治療が困難 1例
メープルシロップ尿症	1	当該疾患の治療において治療指針の基準の維持が困難 1例
ホモシスチン尿症	1	不明 1例