

小児慢性特定疾患治療マニュアルに掲載すべき

アミノ酸代謝異常症の優先順位に関する研究

(分担研究課題：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：黒田泰弘

共同研究者：内藤悦雄

<要旨>

小児慢性特定疾患治療研究事業を効果的に推進するために小児慢性特定疾患の解説と最新治療のマニュアル作成が計画された。本研究では、アミノ酸代謝異常の中でマニュアルに掲載すべき疾病を給付対象者数、発見頻度、行政施策の対象の有無、診断・治療法の改定あるいは開発の有無、臨床的重要性、高頻度疾病との関連性を考慮して次のように決定した。フェニルケトン尿症、ビオプテリン欠乏症、白皮症、チロシン血症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロリダーゼ欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、シトルリン血症を項目として取り上げ、高フェニルアラニン血症、高メチオニン血症、シュウ酸尿症、上記以外の尿素サイクル異常症を関連疾患として記載することとした。その他の疾病についてもできるだけ多く記述の中で触れることとした。

見出し語：アミノ酸代謝異常、先天性代謝異常、小児慢性特定疾患

<研究目的>

小児慢性特定疾患治療研究事業を効果的に推進するためには、小児医療関係者が小児慢性特定疾患に指定されている疾患について十分な知識を有していることが望まれる。小児慢性特定疾患は、非常に頻度の高い疾患から重要ではあるがまれな疾患まで多岐にわたり、数多くの疾患が含まれている。これらの疾患の最新の治療法に関する実用的なマニュアルを作成し、治療に役立つ目的で厚生省心身障害研究：小児の心身障害・疾患の予防と治療に関する研究班の中に分担研究班として効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究班がつけられた。

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患の中で先天性代謝異常はきわめて重要な疾患であるがその頻度はまれであるので一般小児科医においてさえその認識度は低い。そこで先天性代謝異常の解説と最新治療のマニュアルを作成することにより小児医療関係者に先天性代謝異常に関する知識を普及させ、また最新の治療情報を提供することはきわめて重要である。しかし、先天性代謝異常に含まれる疾患一つ一つの頻度は低い、その疾患数はきわめて多い。本研究では、先天性代謝異常の解説と最新治療のマニュアルに掲載すべきアミノ酸代謝異常を5～10疾患に絞ることを試みた。

<研究方法>

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となっているアミノ酸代謝異常を小児慢性特定疾患早見表（平成8年度版、厚生省母子保健課監修）の中から選び出す。 ついで、各疾病について1）給付対象者数、2）発見頻度、3）行政施策の対象の有無、4）診断・治療法の改定あるいは開発の有無、5）臨床的重要性、6）高頻度疾患との関連に関する情報を文献検索等により収集する。それらの情報に基づいてマニュアルに掲載するアミノ酸代謝異常5～10疾病を決定する。なお、腎尿細管および腸管におけるアミノ酸輸送障害による疾病は本研究対象から除いた。

<研究結果>

小児慢性特定疾患早見表にはアミノ酸代謝に関する82疾病名が掲載されていた。この中で小児慢性特定疾患に指定されているものは、わずかにシスチン尿症、シスチン蓄積症、ハルトナップ病、ファンコニー症候群、ロウ症候群、腎性アミノ酸尿症、イミノ酸異常症、家族性イミノグリシン尿症、白皮症、高オルニチン血症—高アンモニア血症—ホモシトルリン尿症症候群および特定の欠損（活性異常）酵素名を冠したすべての疾病であった。小児慢性特定疾患早見表に掲載されているアミノ酸代謝に関する82疾病名から腎尿細管および腸管におけるアミノ酸輸送障害を除くと65疾病となった。

この65疾病について小児慢性特定疾患治療研究事業給付対象者数（平成7年6月現在）を調べると「その他」の563名の中に含まれている何名かを除けば、高オルニチン血症—高アンモニア血症—ホモシトルリン尿症症候群84名、白皮症18名、イミノ酸異常症9名だけであった。

わが国における発見頻度に関する情報は少なく、行政施策である新生児マス・スクリーニングの対象疾患（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）、先天性高アンモニア血症および白皮症の頻度が報告されていた（表1）。

診断・治療法の改定あるいは開発に関しては、最近、フェニルケトン尿症およびマターナルPKUの治療基準が厳しくなり、ホモシスチン尿症の新生児期ビタミンB₆大量療法が禁止され、先天性高アンモニア血症の治療に薬物療法と部分肝移植が導入された。また、軽度の言語発達遅滞をきたすとされ、新生児マス・スクリーニングの対象となっていたヒスチジン血症は、無治療でも正常に発達することが明らかになり、新生児マス・スクリーニングの対象疾患から外された。その他、アルカプトン尿症、ウロカニン酸尿症、キサントレン酸尿症、シスタチオン尿症、ホルムイミノトランスフェラーゼ欠損症、高ヒドロキシプロリン血症、プロリン血症なども良性疾患である。

以上の情報に基づいてマニュアルに掲載する疾病を表2のように決定した。

<考察>

先天性代謝異常の代表的な疾病であるフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症などは小児慢性特定疾患早見表（平成8年度版、厚生省母子保健課監修）には掲載されているが、小児慢性特定疾患に指定されていない。また、これらの疾病は小児慢性特定疾患治療研究事業給付対象者数一覧表の疾病項目にも見られず、「その他」に含まれているものと考えられる。さらに、いわゆる先天性代謝異常には属さない先天性胆道閉鎖症と先天性胆管

表1 アミノ酸代謝異常とその発見頻度

白皮症	1 / 1 ~ 2万
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	1 / 8万
フェニルケトン尿症	1 / 10万
シトルリン血症	1 / 16万
高フェニルアラニン血症	1 / 22万
高メチオニン血症	?
メープルシロップ尿症	1 / 62万
カルバミルリン酸合成酵素欠損症	1 / 80万
アルギニノコハク酸血症	1 / 80万
ホモシスチン尿症	1 / 96万
ピオプテリン欠乏症	1 / 160万
チロシン血症	?
非ケトーシス型高グリシン血症	?
プロリダーゼ欠損症	?
アルギナーゼ欠損症	1 / 220万

拡張症（総胆管のう腫）が小児慢性特定疾患の先天性代謝異常に含まれている。この外にも問題にすべき点が多くあると思われるので、小児慢性特定疾患の解説と最新治療のマニュアル作成とともに今後、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患およびその分類について再検討が必要であろう。

現行の新生児マス・スクリーニングの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正確な発見頻度は報告されている。また先天性高アンモニア血症の発見頻度は、患者の全国調査結果に基づいて算出されている。しかし、本研究で対象としたアミノ酸代謝異常に含まれる疾病のわが国における発見頻度に関する報告はきわめて少ない。そこで、現在、改定・充実されつつある小児慢性特定疾患（先天性代謝異常）医療意見書

を用いて小児慢性特定疾患治療研究事業の中で各疾病のわが国における正確な発見頻度が算出されるならば小児医療関係者にきわめて重要な情報を提供することができよう。

本研究では、小児慢性特定疾患早見表に掲載されているアミノ酸代謝異常を各疾病の給付対象者数、発見頻度、行政施政の対象になっているか、診断・治療法の改定あるいは開発が最近なされたか、臨床的に重要か、その疾病の頻度は低いが高頻度の高い疾病と密接に関連しているか、を考慮してマニュアルに掲載しうる疾病数に絞り込んだ。しかし、小児医療関係者に役立つマニュアルにするには小児慢性特定疾患早見表に掲載されているがマニュアルに選出されなかった疾病、とくに指定されている疾病についてはマニュアルの中で何らかの形で触れることも必要であろう。

表2 マニュアルに掲載するアミノ酸代謝異常

-
- 1) フェニルアラニン代謝異常
 - a. フェニルケトン尿症
 - b. 高フェニルアラニン血症
 - c. ビオプテリン欠乏症
 - 2) チロシン代謝異常
 - a. 白皮症
 - b. チロシン血症
 - 3) メチオニン代謝異常
 - a. ホモシスチン尿症
 - b. 高メチオニン血症
 - 4) 分岐鎖アミノ酸代謝異常
 - a. メープルシロップ尿症
 - 5) グリシン代謝異常
 - a. 非ケトーシス型高グリシン血症
 - b. シュウ酸尿症
 - 6) イミノ酸代謝異常
 - a. プロリダーゼ欠損症
 - 7) 尿素サイクル異常
 - a. オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症
 - b. シトルリン血症
 - c. カルバミルリン酸合成酵素欠損症
 - d. アルギニノコハク酸血症
 - e. アルギナーゼ欠損症
 - f. N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症
 - g. 高オルニチン血症-高アンモニア血症-ホモシトルリン尿症症候群
-



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



<要旨>

小児慢性特定疾患治療研究事業を効果的に推進するために小児慢性特定疾患の解説と最新治療のマニュアル作成が計画された。本研究では、アミノ酸代謝異常の中でマニュアルに掲載すべき疾病を給付対象者数、発見頻度、行政施策の対象の有無、診断・治療法の改定あるいは開発の有無、臨床的重要性、高頻度疾病との関連性を考慮して次のように決定した。フェニルケトン尿症、ビオプテリン欠乏症、白皮症、チロシン血症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症、非ケトーシス型高グリシン血症、プロリダーゼ欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、シトルリン血症を項目として取り上げ、高フェニルアラニン血症、高メチオニン血症、シュウ酸尿症、上記以外の尿素サイクル異常症を関連疾患として記載することとした。その他の疾病についてもできるだけ多く記述の中で触れることとした。