

平成 11 年度厚生科学研究「母子保健情報の登録・評価に関する研究」

先天性代謝異常に関する平成 10 年度のデ - タ・ベ - スの分析
(分担研究：小児慢性特定疾患の登録・管理・評価に関する研究)

研究協力者：黒田泰弘

共同研究者：内藤悦雄

要旨

56 自治体で小児慢性特定疾患（先天性代謝異常）医療意見書に基づいて入力され，日本子ども家庭総合研究所で集計された 3,561 名の患者のデ - タ・ベ - スを用いて疾患別患者数，知的障害の合併及び就学状況について分析した。今後，医療意見書の改訂と申請時の厳正な書類審査とにより我国における先天性代謝異常患者のより正確な実態が明らかになるであろう。また，新生児マススクリー - ニングで発見された患児の全国規模のフォロー - アップは知的障害合併の原因解明と治療効果の向上とのために不可欠である。

見出し語

小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，医療意見書，知的障害

研究目的

小児慢性特定疾患の医療費助成のための申請は，平成 7 年度から保健所を窓口として患者本人（保護者）から受付けることとなった。厚生省ではこの機会に同疾患患者の状況を把握するために情報の中央集計（プライバシーに十分配慮しながらの登録管理）を計画した。

保健所への申請に当たっては申請書に医療機関の医療意見書を添えなければならない。したがって患者の状況を正確に把握するためには患者に関する情報が得られる医療意見書が正しく使用され，その記載が正確でなければならない。このような観点から小児慢性特定疾患（先天性代謝異常）医療意見書が新しく作成された。

本年度は，この新しく作成された医療意見書に基づいて各自治体で入力され，中央集計されたデ - タを用いて，疾患別患者数，知的障害の合併及び就学状況について分析した。

研究対象及び方法

56 自治体で小児慢性特定疾患（先天性代謝異常）医療意見書に基づいて入力され，日本子ども家庭総合研究所で集計された 3,561 名の患者のデ - タ・ベ - スを用いた。全疾患については疾患別患者数を，新生児マススクリー - ニング対象疾患と比較的発見頻度の高い疾患については知的障害の合併及び就学状況の項目を分析した。

研究結果

疾患別患者数が多かった疾患は，従来，経験的に患者数が多いと予想されていた疾患とほぼ一致した（表 1）。

「現在の症状」では「知的障害」ありに比して「無記入・他」が多くみられた。「無記入・

他」は、「知的障害なし」を意味するのか、「無記入」なのか不明であった（表2）。

「その他の現在の主な所見等」の「就学状況」でも「無記入・他」が多くみられ、「就学前の患児」を意味するのか「無記入」なのか不明であった（表3）。

知的障害を合併する患者，養護学校，障害児学級に通っている患者が多くみられた。新生児マススクリーニングが実施されている疾患の中では，メ - プルシロップ尿症，ホモシスチン尿症及びガラクト - ス血症の治療効果が不十分であった（表2,3）。

考察

先天性代謝異常に含まれる疾患の数はきわめて多いが，各疾患の発見頻度は低い。今までに我国における先天性代謝異常各疾患の正確な発見頻度は，新生児マススクリーニング対象疾患を除いて明らかにされていない。新しく作成された医療意見書に基づく80自治体の全国規模のデータがそろえば，我国における各疾患のより信頼しうる発見頻度が明らかになるであろう。本研究においても発見頻度のおおよその傾向が明らかになった。

先天性代謝異常の診療において，いかに知的予後を向上させるかは最重要課題である。そのためにはまず知的予後の現状を正確に把握しなければならない。本研究では，知的予後の正確な把握のためには医療意見書の書式と申請時の審査に問題があることが推測された。医療意見書は，早い時期に改訂される必要があるだろう。また，小児慢性特定疾患治療研究事業の最初のステップである申請書の審査の段階で必要事項の無記入など不備があれば主治医に意見書の再提出を依頼することを徹底すべきである。医療意見書の改訂と申請時の厳正な書類審査とにより我国における先天性代謝異常患者の知的予後が明らかになるだろう。

新生児マススクリーニング対象疾患の中ではメ - プルシロップ尿症，ホモシスチン尿症およびガラクト - ス血症の治療効果が不十分であった。新生児マススクリーニングで発見された患児が不十分な治療のために知的障害を合併すると国にも自治体にも莫大な損失を与えることになる。新生児マススクリーニングで発見された患児の知的障害合併の原因解明と治療効果の向上のためには全国規模のフォロー - アップが不可欠であり，より詳しい患者情報を得るために以下のことが望まれる。

(1) 新生児マススクリーニング対象疾患については申請時に追跡調査用紙（特殊ミルク事務局使用）を添付させる。

(2) 厚生省に1年遅れで送付された医療意見書の閲覧を特定の研究班班員に許可する。

(3) 医療意見書に書かれた担当医師への連絡を特定の研究班班員に許可する。

「プライバシー - や守秘義務は，ヘルス・ケアにおいて大切であるが，一方，時にはそれらに勝る価値が存在することも事実である」とアメリカ大統領委員会生命倫理総括レポートにも述べられている。

表 1 先天性代謝異常

「先天性代謝異常」の登録者3561人（55都府県の資料）に関する統計を表8-1に示す。県単での登録者はほとんどいなかった。先天性胆道閉塞症、総胆管拡張症等の頻度が高く、本来の先天性代謝異常は、種類は多かったが、各疾患の頻度は必ずしも高くなかった。

フェニルケトン尿症、糖質尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症の比較的多くは、マスキングで発見されていた。その他、研究段階として実施されている家族性高コレステロール血症やウィルソン病なども少数例がスクリーニングされていた。

「先天性胆道閉塞症」904人の解析を表8-2に示す。登録者は女子に多く、改善していても合併症をもちながら、少なくとも小中学生まで治療ないし経過観察（登録）されている症例が多かった。

軟骨栄養症患児の42%が、成長ホルモン治療用意見書を提出していた。

表 8-1、先天性代謝異常、

Inborn Errors of Metabolism

(合計3561人)、(新規診断598人、継続2649人、転入30人、無記入284人)
(男子1644人、女子1824人、無記入93人)
(国の小慢事業3553人、県単独事業8人)

- 岩手県119人、宮城県117人、秋田県43人、茨城県112人、群馬県4人、千葉県109人、東京都405人、神奈川県85人、新潟県52人、富山県34人、福井県43人、山梨県45人、岐阜県103人、静岡県144人、愛知県36人、三重県72人、京都府73人、大阪府339人、奈良県89人、和歌山県59人、岡山県41人、広島県129人、山口県71人、徳島県58人、香川県53人、愛媛県62人、高知県16人、佐賀県5人、熊本県51人、大分県51人、宮崎県58人、鹿児島県29人、沖縄県73人、札幌市95人、千葉市43人、名古屋市101人、神戸市8人、広島市12人、北九州市52人、

疾患名	ICD10	人数(人)	%	備考
宇都宮市30人、新潟市24人、富山市8人、金沢市11人、岐阜市13人、浜松市27人、豊田市5人、堺市68人、和歌山市45人、岡山市38人、福山市47人、高知市15人、長崎市24人、熊本市2人、大分市27人、鹿児島市36人の55都府県市の集計結果				
胆管囊腫	D13.5	14	0.4	
トランスフェリン欠乏症	D50.8	1	0.0	
7p+シンドローム欠損症D81.3		1	0.0	
トランスフェリン欠損症E55.0A		8	0.2	
フェニルケトン尿症 E70.0		126	3.5	(マスキングで発見:91人、不明:35人)
高フェニルケトン尿症 E70.0B		19	0.5	
(マスキングで発見:15人、不明:4人)				
悪性高フェニルケトン尿症E70.1A		3	0.1	
(マスキングで発見:2人、不明:1人)				
フェニル代謝異常 E70.2等		9	0.3	(以下、再掲)
7p+トシ血症 E70.2A		1	0.0	
高フェニルケトン尿症 E70.2B		7	0.2	
白皮症 E70.3B		16	0.4	
トランスフェリン欠損症 E70.8C		2	0.1	
高トランスフェリン欠損症E70.8D		1	0.0	
楓糖尿症 E71.0		23	0.6	
(マスキングで発見:14人、不明:9人)				
側鎖フェニル代謝異常 E71.1等		38	1.1	(以下、再掲)
1) 吉草酸血症 E71.1A		4	0.1	
高フェニルケトン尿症 E71.1B		1	0.0	
高フェニルケトン尿症 E71.1D		3	0.1	
アロピノ酸血症 E71.1F		10	0.3	
1) フェニルケトン尿症 E71.1H		19	0.5	
副腎白質ジストロフィー E71.3A		24	0.7	
加ベリン酸代謝異常E71.3C		3	0.1	
アミノ酸輸送異常 E72.0等		101	2.8	(以下、再掲)
家族性トランスフェリン欠損症E72.0A		1	0.0	
シスチン症 E72.0C		5	0.2	
眼瞼腫候群 E72.0D		19	0.5	
シスチン尿症 E72.0E		56	1.6	
7p+欠損症候群 E72.0F		18	0.5	
ハルトツブ病 E72.0G		1	0.0	
糖質尿症 E72.1C		25	0.7	(マスキングで発見:16人、不明:9人)
7p+トシ血症 E72.1D		10	0.3	
尿素代謝異常 E72.2等		82	2.3	(以下、再掲)
高フェニルケトン尿症 E72.2A		4	0.1	
7p+トシ血症 E72.2B		4	0.1	
高フェニルケトン尿症 E72.2C		36	1.0	
7p+トシ血症 E72.2D		8	0.2	
7p+トシ血症 E72.2E		24	0.7	
N-7p+トシ血症 E72.2F		1	0.0	
加ベリン酸代謝異常 E72.2F		2	0.1	
7p+トシ血症 E72.2H		4	0.1	
3-7p+トシ血症 E72.3A		3	0.1	
先天性トシ血症 E72.3E		1	0.0	
高フェニルケトン尿症 E72.4		8	0.2	
高フェニルケトン尿症 E72.5A		13	0.4	
腎性トシ血症 E72.9		3	0.1	
乳糖分解酵素欠損症E73.0		8	0.2	
乳糖不耐症 E73.9		45	1.3	
糖原病(以下、再掲)E74.0L等		138	3.9	
糖原病I型 E74.0A		31	0.9	
糖原病II型 E74.0B		2	0.1	
糖原病III型 E74.0C		11	0.3	
糖原病IV型 E74.0D		3	0.1	
糖原病V型 E74.0F		4	0.1	
糖原病VI型 E74.0G		2	0.1	
糖原病VII型 E74.0H		1	0.0	
糖原病VIII型 E74.0I		12	0.3	
糖原病IX型 E74.0J		2	0.1	
肝型糖原病 E74.0K		3	0.1	
7p+トシ血症 E74.1D		7	0.2	
7p+トシ血症 E74.2A		86	2.4	(マスキングで発見:47人、不明:39人)
7p+トシ血症 E74.3		7	0.2	
7p+トシ血症 E74.4A		8	0.2	
7p+トシ血症 E74.4B		2	0.1	
7p+トシ血症 E74.8A		3	0.1	

腎性糖尿 E74.8B 14 0.4
 シュウ糖尿症 E74.8C 3 0.1
 Tay-Sachs病 E75.0B 5 0.1
 GM2-β-ガラクトシドーシス E75.0C 1 0.0
 ガンガラクトーシス E75.1C 1 0.0
 スフィンゴリドーシス E75.2等 51 1.4
 (以下、再掲)
 Gaucher病 E75.2D 28 0.8
 Fabry病 E75.2E 5 0.1
 異染色性コリンストロフィー E75.2F 6 0.2
 Krabbe病 E75.2G 2 0.1
 Niemann-Pick病 E75.2J 3 0.1
 Pelizaeus-Merzbacher病 E75.2K 5 0.2
 コリンストロフィー E75.2L 1 0.0
 neuronal ceroid lipofuscinosis E75.4 4 0.1
 コレスロールエステル蓄積症 E75.5A 3 0.1
 その他のルト蓄積症 E75.5 2 0.1
 Hurler症候群 E76.0A 4 0.1
 Hunter-Scheie症候群 E76.0B 1 0.0
 Hunter症候群 E76.1A 26 0.7
 ムコ多糖症Ⅲ型 E76.2A 1 0.0
 ムコ多糖症Ⅳ型 E76.2B 2 0.1
 ムコ多糖症Ⅵ型 E76.2D 1 0.0
 ムコ多糖症 E76.3A 35 1.0
 β-ガラクトシドーシス欠損症 E76.3C 3 0.1
 αコリドーシスⅡ型 E77.0A 4 0.1
 αコリドーシスⅠ型 E77.1A 1 0.0
 αコリドーシス E77.9 2 0.1
 家族性高コレステロール血症 E78.0A 191 5.4
 (マスカリニク*で発見: 8人、不明:183人)
 高リ*蛋白血症Ⅱ型 E78.0B 12 0.3
 (マスカリニク*で発見: 2人、不明: 10人)
 高リ*蛋白血症Ⅳ型 E78.1 9 0.3
 高リ*蛋白血症Ⅰ型 E78.3B 2 0.1
 先天性高脂質血症 E78.5 19 0.5
 γグロブリン*蛋白欠乏症 E78.6A 4 0.1
 家族性低β-リ*蛋白血症 E78.6B 6 0.2
 家族性リ*蛋白欠損症 E78.6C 1 0.0
 家族性高リ*蛋白血症 E78.8 27 0.8
 Lesch-Nyhan症候群 E79.1B 4 0.1
 adenine phosphoribosyltransferase欠損症 E79.8A 8 0.2

ビリンジ*オキサリ*欠損症 E79.8E 1 0.0
 骨髄性プロト*リン症 E80.2B 1 0.0
 急性間欠性*リン症 E80.2D 1 0.0
 ジン*ル症候群 E80.4 7 0.0
 Crigler-Najjar症候群 E80.5 1 0.0
 ビリンジン*代謝異常 E80.6等 8 0.2
 (以下、再掲)
 テン*ン*ン*ン*症候群 E80.6A 3 0.1
 ロー*症候群 E80.6B 4 0.1
 銅代謝異常 E83.0等 124 3.5
 (以下、再掲)
 ク*病 E83.0A 106 3.0
 (マスカリニク*で発見: 3人、不明:103人)
 kinky hair病 E83.0B 12 0.3
 リン*代謝異常 E83.3等 130 3.7
 (以下、再掲)
 家族性低磷血症 E83.3A 64 1.8
 ビ*ND抵抗性くる病 E83.3D 60 1.7
 cystic fibrosis E84.9 13 0.4
 先天性高尿酸血症 E87.2 13 0.4
 α-1-リ*ン*抑制物欠損症 E88.0A 1 0.0
 無γ*シ血症 E88.0B 1 0.0
 無β*ト*ン*症 E88.0D 2 0.1
 γ*蛋白C-II欠損症 E88.8D 1 0.0
 γ*オキサリ*オキサリ*欠損症 E88.8J 1 0.0
 先天性*リン*欠損症 E88.8N 1 0.0
 複合*リン*欠損症 E88.8P 7 0.2
 6-オキサ*リン*酸脱水素酵素欠乏症 E88.8S 1 0.0
 分類不明の代謝異常 E88.9 7 0.2
 γ*病 G60.1 1 0.0
 腎尿管性*リン N25.8 50 1.4
 先天性胆道閉鎖症 Q44.2 904 25.4
 (詳細は表8-2参照)
 総胆管拡張症 Q44.4 352 9.9
 軟骨異常症 Q77.4 366 10.3
 (成長ホルモン治療用意見書
 初回申請: 46人、継続申請: 108人)
 骨形成不全症 Q78.0 156 4.4
 大理石病 Q78.2 6 0.2
 エー*リン*症候群 Q79.6 21 0.6
 遺伝性脈管浮腫 Q82.0 4 0.1
 色素性乾皮症 Q82.1 44 1.2
 加*症候群 Q89.3 5 0.1

線毛機能不全症候群 Q89.8 2 0.1
 遺伝性血管神経性浮腫 T78.3 2 0.1
 21水酸化酵素欠損症 E25.0A 1 0.0
 (本来は内分泌疾患に分類)
 無顆粒球症 D70A 1 0.0
 (本来は血液病等血液疾患に分類)
 免疫グ*リン*欠損症 D80.8 2 0.1
 (本来は血液病等血液疾患に分類)
 無菌症 K00 7 0.2
 (本来は小児対象外)
 不明(コビ*入力)等 27 0.8

表8-2、先天性胆道閉鎖症

(合計904人)、(新規診断110人、
 継続703人、転入10人、無記入81人)
 (男子323人、女子564人、無記入17人)
 診断時の年齢
 0歳62人、1歳55人、2歳67人、3歳72人、
 4歳63人、5歳52人、6歳52人、7歳38人、
 8歳48人、9歳44人、10歳39人、11歳40人、
 12歳35人、13歳40人、14歳36人、15歳38人、
 16歳20人、17歳18人、18~19歳2人、不明83人
 症状の有無
 肝腫、有:519人、無記入:336人、不明:49人
 成長障害有:127人、無記入:722人、不明:55人
 骨変形、有:16人、無記入:833人、不明:55人
 知的障害有:17人、無記入:832人、不明:55人
 就学状況
 通常学級:353人、障害児学級:2人、
 養護学校:7人、訪問教育:2人、不明:540人
 合併症
 無:344人、有:317人、不明:243人
 経過
 治療:7人、寛解:170人、改善:348人、
 不変:133人、再燃:6人、悪化:30人、
 判定不能:5人、不明:205人

表8-2、先天性胆道閉鎖症

骨形成不全症 Q78.0 156 4.4
 大理石病 Q78.2 6 0.2
 エー*リン*症候群 Q79.6 21 0.6
 遺伝性脈管浮腫 Q82.0 4 0.1
 色素性乾皮症 Q82.1 44 1.2
 加*症候群 Q89.3 5 0.1

表8-2、先天性胆道閉鎖症

腎性糖尿 E74.8B 14 0.4
 シュウ糖尿症 E74.8C 3 0.1
 Tay-Sachs病 E75.0B 5 0.1
 GM2-β-ガラクトシドーシス E75.0C 1 0.0
 ガンガラクトーシス E75.1C 1 0.0
 スフィンゴリドーシス E75.2等 51 1.4
 (以下、再掲)
 Gaucher病 E75.2D 28 0.8
 Fabry病 E75.2E 5 0.1
 異染色性コリンストロフィー E75.2F 6 0.2
 Krabbe病 E75.2G 2 0.1
 Niemann-Pick病 E75.2J 3 0.1
 Pelizaeus-Merzbacher病 E75.2K 5 0.2
 コリンストロフィー E75.2L 1 0.0
 neuronal ceroid lipofuscinosis E75.4 4 0.1
 コレスロールエステル蓄積症 E75.5A 3 0.1
 その他のルト蓄積症 E75.5 2 0.1
 Hurler症候群 E76.0A 4 0.1
 Hunter-Scheie症候群 E76.0B 1 0.0
 Hunter症候群 E76.1A 26 0.7
 ムコ多糖症Ⅲ型 E76.2A 1 0.0
 ムコ多糖症Ⅳ型 E76.2B 2 0.1
 ムコ多糖症Ⅵ型 E76.2D 1 0.0
 ムコ多糖症 E76.3A 35 1.0
 β-ガラクトシドーシス欠損症 E76.3C 3 0.1
 αコリドーシスⅡ型 E77.0A 4 0.1
 αコリドーシスⅠ型 E77.1A 1 0.0
 αコリドーシス E77.9 2 0.1
 家族性高コレステロール血症 E78.0A 191 5.4
 (マスカリニク*で発見: 8人、不明:183人)
 高リ*蛋白血症Ⅱ型 E78.0B 12 0.3
 (マスカリニク*で発見: 2人、不明: 10人)
 高リ*蛋白血症Ⅳ型 E78.1 9 0.3
 高リ*蛋白血症Ⅰ型 E78.3B 2 0.1
 先天性高脂質血症 E78.5 19 0.5
 γグロブリン*蛋白欠乏症 E78.6A 4 0.1
 家族性低β-リ*蛋白血症 E78.6B 6 0.2
 家族性リ*蛋白欠損症 E78.6C 1 0.0
 家族性高リ*蛋白血症 E78.8 27 0.8
 Lesch-Nyhan症候群 E79.1B 4 0.1
 adenine phosphoribosyltransferase欠損症 E79.8A 8 0.2

表2 知的障害の合併（患者数）

	あり	無記入・その他
フェニルケトン尿症	3	123
高フェニルアラニン血症		19
悪性高フェニルアラニン血症		3
メープルシロップ尿症	4	19
ホモシスチン尿症	5	20
ガラクトース血症	2	84
シスチン尿症	2	54
OTC 欠損症	1	23
糖原病 I 型	2	29
Gaucher 病	7	21
家族性高コレステロール血症	2	189
ウイルソン病	1	105
家族性低リン酸血症	1	63
ビタミン D 抵抗性くる病		60
腎尿細管性アシドーシス	7	43
先天性胆道閉鎖症	17	887
総胆管拡張症		352
軟骨異栄養症	14	352
骨形成不全症	7	149

表3 就学状況（患者数）

	通常学級	障害児学級	養護学校	無記入・その他
フェニルケトン尿症	55	1		70
高フェニルアラニン血症	9			10
悪性高フェニルアラニン血症	3			
メープルシロップ尿症	8		4	11
ホモシスチン尿症	11	1	3	10
ガラクトース血症	18	2	1	65
シスチン尿症	23		1	32
OTC 欠損症	14		1	9
糖原病 I 型	18		2	11
Gaucher 病	13		3	12
家族性高コレステロール血症	131			60
ウイルソン病	64		2	40
家族性低リン酸血症	25		1	38
ビタミン D 抵抗性くる病	24	1		35
腎尿細管性アシドーシス	19		1	30
先天性胆道閉鎖症	353	2	7 ² (訪問)	540
総胆管拡張症	154		1	197
軟骨異栄養症	160	2	12	192
骨形成不全症	42	1	9 ¹ (訪問)	103