

20年度に新規に登録された患者のうち平成11年以降に出生したと考えられる患者数から簡易的に疾患頻度の算出を試みた。

研究結果

1) 平成16～20年度登録患者数

先天性代謝異常症等の疾患群で今年度に提供を受けた登録データは、平成16年度96実施主体中94実施主体(97.9%)、平成17年度99実施主体中98実施主体(99.0%)、平成18年度100実施主体中97実施主体(97.0%)、平成19年度100実施主体中95実施主体(95.0%)、平成20年度104実施主体中84実施主体(80.8%)から得られたデータであり、この登録データに基づいて疾患別患者数の集計を行った。疾患別患者数の集計をICD10コードにより行ったが、今年度提供を受けたデータにはICD10コードの入力ミスがあり、まずこの修正を行った。今回見出されたICD10コードの入力ミスは、「E70-0」のようにICD10コードの「.」が「-」で入力されていたものであり、平成17年度と18年度で5例、平成19年度で21例、平成20年度で36例あった。このうち、平成19年度で21例中19例で、平成20年度で36例中26例で正しいICD10コードでも二重に登録されていた(表1)。このため、登録患者数の集計前に二重登録されている登録データは、誤ったICD10コードで入力されたデータを削除した。二重登録されていない登録データは、ICD10コードを修正して登録患者数を集計した。

集計した平成16年度～平成20年度の疾患別患者数と新規登録患者数を表2に示す。前述したICD10コードの入力ミス以外の入力ミス等により疾患名が不明なものは平成16年度15例、平成17年度5例、平成18年度6例、平成19年度3例、平成20年度4例と平成16年度に比べてかなり減少はしてきているもののまだ入力ミスが残っていた。

先天性代謝異常症等の疾患群に登録されていた総患者数と新規登録患者数は、平成16年度7,016例、平成17年度4,497例(新規登録患者数528例)、平成18年度4,376例(465例)、平成19年度4,362例(482例)、平成20年度3,752例(387例)であった。平成17年度の法制化とともに疾患区分が見直され他の疾患区分に分類されるようになった疾患で、平成17年度に18例、平成18年度9例、平成19年度で5例、平成20年度で2例が先天性代謝異常症等の疾患群で登録されていた。これら他の疾患群に分類されている疾患を除いた登録患者数は、平成16年度4,018例、平成17年度4,479例、平成18年度4,367例で、平成19年度4,357例、平成20年度

3,750例であり、登録患者数は法制化前の平成16年度から若干増加傾向にあった。平成20年度の登録患者数が減少しているのは、データを提供している実施主体が平成19年度までに比してまだ少ないためと考えられる。また、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疾患名で登録されている患者数は、平成17年度で32例、平成18年度で8例、平成19年度と20年度で各1例であった。

先天性代謝異常症等の疾患群で登録患者数が最も多いのは、骨系統疾患である軟骨無形成症(Q77.4)であり、次いで多いのは骨形成不全症(E78.0)であった。先天性代謝異常症で患者数が多かったのは、家族性高コレステロール血症(ヘテロ接合体・型不明他)(E78.0A)、ウィルソン病(E83.0A)フェニルケトン尿症(E70.0)、ビタミンD抵抗性くる病(E83.3D)であった。

病因欠損酵素に基づいて病型分類されている糖原病とムコ多糖症において病型分類を含まない疾患名で登録されている患者数は、糖原病で平成16年度で231例中129例の55.8%、平成17年度で277例中121例の43.7%、平成18年度で253例中101例の39.9%、平成19年度で243例中94例の38.7%、平成20年度で194例中71例の36.6%であった。ムコ多糖症では、平成16年度で114例中38例の33.3%、平成17年度で144例中43例の29.9%、平成18年度で147例中41例の27.9%、平成19年度で162例中43例の26.5%、平成20年度で150例中31例の20.7%であった。

疾患群の総称である疾患名で登録されていたのは、尿素サイクル異常症と脂肪酸 β 酸化異常症の2疾患名だけであった。また、本事業の対象疾患以外の疾患による二次性のものが登録される可能性のある高アンモニア血症の登録患者数は、平成16年度56例、平成17年度63例、平成18年度60例、平成19年度63例、平成20年度53例であり、新規登録患者数は平成17年度6例、平成18年度3例、平成19年度10例で、平成20年度でも8例あった。

2) 新規登録患者の登録時年齢(表3)

新生児期に発見・診断されると考えられる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、楓糖尿症、ホモシスチン尿症と新生児期から乳児期に発症することの多いプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症の新規登録患者の登録時年齢を平成11年度から平成20年度について検討した。平成11年度から平成20年度において1歳までに登録されている患者数は、フェニルケトン尿症で187例

中 110 例 (53.5%)、, 楓糖尿症で 24 例中 13 例 (54.2%), ホモシスチン尿症で 21 例中 10 例 (47.6%) のみであった。また, プロピオン酸血症では 36 例中 21 例 (58.3%) が, メチルマロン酸血症では 66 例中 38 例 (57.6%) が 1 歳未満で登録されていた。

3) 疾患頻度の検討 (表 3)

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 20 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 (表 4) に基づいた簡易法による疾患頻度の算出を行った。平成 11 年度から平成 20 年度のが国における出生数は, 厚生労働省の人口統計によった。簡易法による疾患頻度はフェニルケトン尿症 1/81,013, 楓糖尿症 1/563,162, ホモシスチン尿症 1/750,883, メチルマロン酸血症 1/201,129, プロピオン酸血症 1/351,976 であった。

考察

平成 17 年度からの法制化とともに疾患区分と対象疾患の見直しが行われたが, 平成 17~20 年度の登録状況を見ると, 見直し以前の疾患区分である先天性代謝異常症等で登録されている症例は, 平成 17 年度の 18 例から平成 20 年度の 1 例へ減少していた。平成 19 年度に先天性代謝異常症等の疾患区分で登録されていたのは, 先天性胆道閉鎖症の 3 例, 総胆管拡張症の 1 例とカルタゲネル症候群の 1 例で, 継続して登録されていたカルタゲネル症候群の 1 例とミトコンドリア脳筋症の 1 例が平成 20 年度に先天性代謝異常症等の疾患群で登録されていた。今後, 本症例については疾患区分の変更を知らせる何らかの方法を検討する必要がある。また, 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された疾患名での登録も平成 17 年度の 32 例から平成 20 年度はメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ (MAT) 欠損症の 1 例のみに減少し, 登録状況の改善が認められていた。MAT 欠損症は, 頭部 MRI により髄鞘化の遅延が認められるものの明らかな臨床症状は認められないと考えられていたため, 対象疾患から除外されたが, 今回登録されている症例では, MAT 欠損に基づくアデノシルメチオニンの欠乏によると考えられる精神・神経症状を認め, アデノシルメチオニンの投与により症状の改善が認められていることから, 治療を行っている MAT 欠損症は対象疾患として良いのではないかと考えられる。

平成 17 年度の見直しにおいて不適切病名とはさ

れてはいないが, 本事業の対象疾患以外の二次性のものにより登録される可能性のある高アンモニア血症での登録患者数は, 毎年 3~10 例の新規登録患者があるにもかかわらず 53~63 例と大きな変化は認められていない。これは, 登録後に確定診断がついたために確定診断された疾患名としてその後登録されているか, 二次性高アンモニア血症であったために改善が認められ, 登録されなくなったためと考えられる。今後, 継続登録されなくなった症例に対してその理由および継続登録されている症例に対しては, 現時点で否定することができない本事業の対象疾患等に関する調査を行い, 高アンモニア血症の対象疾患名としての適切さについて検討する必要があると考えられる。

病因欠損酵素により病型分類されている疾患では, 病型により疾患頻度や治療法, 予後が大きく異なっている場合が多い。これらの疾患のうち糖原病とムコ多糖症については, 平成 20 年度の研究において病型を含まない疾患名で登録されていた患者についてアンケート調査を行い, 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, 病型を含まない疾患名で登録されている場合がかなりあることを明らかにした。今回の解析では, 登録病名を含まない疾患名で登録されている患者の割合が, 糖原病で平成 16 年度の 55.8%から平成 20 年度では 36.6%に, ムコ多糖症でも平成 16 年度の 33.3%から平成 20 年度の 20.7%に減少していた。今後さらにこれらの疾患については病型を含む疾患名での登録を指導・推進していかなければならない。

本年度においても新規登録患者の登録時年齢を新生児期から乳児期早期に診断される可能性の高い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, ホモシスチン尿症において検討したが, 新生児マススクリーニングで発見されているにもかかわらず約半数の患者で 1 歳以降に新規登録されていた。また, 新生児期から乳児期において発症後に診断されることの多いプロピオン酸血症やメチルマロン酸血症の方が 1 歳未満の乳児期に登録されている症例の割合が多かった。この理由は不明であるが, 既に発症している場合と症状発現前であることと関連があるのかもしれない。1 歳までに登録されていない場合, 家族が発症していないことから登録をまだ希望しない場合や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場合が考えられる。本事業による登録データを疫学的

研究に有効活用するためにも、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今後も指導・推進していかねばならない。

平成 15 年度から、フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症について平成 11 年度からの新規登録患者のうち、平成 11 年度以降に出生した登録患者数に基づいた簡便な形での疾患頻度の算出を試みてきた。本年度の結果では、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の約 1/80,000 とほぼ一致していた。ホモシスチン尿症の疾患頻度は 1/750,883 と

新生児マススクリーニングの結果からの頻度である約 1/890,000 に近いものになってきているが、マススクリーニングで発見されないビタミン B6 反応性のホモシスチン尿症の存在を考えると、ビタミン反応性と不応性を合わせた疾患頻度としては、今回算出した頻度が近いものであるのではないかと考えられる。楓糖尿症の頻度はこれまで考えられている頻度より低く、またプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症では、これまで推測されていた疾患頻度より高い傾向があった。今後も継続して解析していくことで、より精度が高まりこの簡易法でもわが国における疾患頻度に近いものが得られるのではないかと期待される。

表 1：登録データにおける ICD10 コードの入力ミス数
(例：E70.0⇒E70-0)

	登録患者数	ICD10の入力ミス数 (重複例数*)	修正後 登録患者数
H17年度	4497	5(0)	4497
H18年度	4376	5(0)	4376
H19年度	4381	21(19)	4362
H20年度	3778	36(26)	3752

* 両方の ICD10 で登録されていた登録患者数

表 2 : 平成 16 年度～平成 20 年度先天性代謝異常症等登録患者数

疾患名	ICD10	H16		H17		H18		H19		H20	
		登録数	登録数	新規	登録数	新規	登録数	新規	登録数	新規	
トランスコバラミンⅡ欠損症	D51.2		3	0	2	0	2	0	6	0	
先天性葉酸吸収不全症	E53.8			0			3	0	3	1	
ビタミンD依存性くる病	E55.0A	6	11	1	16	1	11	3	7	0	
フェニルケトン尿症	E70.0	218	247	17	262	21	253	16	207	12	
高フェニルアラニン血症	E70.0B	55	48	1	41	2	30	2	27	1	
ビオプテリン欠乏症	E70.0C		3	0	3	0	6	1	4	1	
アルカプトン尿症	E70.2A	3	3	0	4	0	4	0	2	0	
チロジン血症Ⅱ型	E70.2C		4	1	4	0	3	0	1	0	
高チロジン血症Ⅲ型	E70.2D		2	1	2	0	3	0	3	0	
チロジン血症Ⅰ型	E70.2E		12	0	10	0	12	1	11	1	
白皮症	E70.3B	30	36	9	36	2	32	5	37	6	
Hermansky-Pudlak 症候群	E70.3C	1	4	1	6	0	3	0	2	0	
プロリダーゼ欠損症	E70.8D		1	1							
トリプトファン尿症	E70.8E	1									
ヒドロキシキヌレンイン尿症	E70.8F				2	1	1	0			
ホルムイミノトランスフェラーゼ欠損症	E70.8G	1	1	0							
楓糖尿病	E71.0	25	29	6	30	2	29	1	24	1	
イソ吉草酸血症	E71.1A	3	5	0	6	1	3	0	3	0	
高ロイシン血症	E71.1D						1	0			
プロピオン酸血症	E71.1F	19	33	3	32	4	34	5	31	4	
β-ヒドロキシ吉草酸血症	E71.1G	1									
メチルマロン酸血症	E71.1H	61	69	5	71	6	62	8	51	4	
HMG尿症	E71.1J		13	2	11	1	15	2	12	0	
β-ケトチオラーゼ欠損症	E71.1K		3	0	1	0	3	0	2	1	
副腎白質ジストロフィー	E71.3A	35	37	7	49	12	53	10	57	12	
先天性リパーゼ欠損症	E71.3B	2	4	1	2	0	3	1	2	0	
CPT欠損症	E71.3C	14	11	1	15	2	17	3	12	2	
脂肪酸β酸化異常症	E71.4		2	1	1	1	1	0	1	0	
MCAD欠損症	E71.4A		6	0	5	1	6	2	8	1	
短鎖アシル CoA 脱水素酵素 (SCAD) 欠損症	E71.4B						1	0	1	0	
VLCAD欠損症	E71.4C	1	10	2	7	0	12	2	11	2	
長鎖3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素欠損症	E71.4D		2	1	1	0	2	0	1	0	
カルニチン/アシルカルニチン転移酵素欠損症	E71.4E		2	0	3	0	3	0	3	0	
イミノ酸異常症	E72.0		1	0							
家族性イミノグリシン尿症	E72.0A	1	1	0							
シスチン(蓄積)症	E72.0C	4	9	2	10	1	7	0	5	0	
Lowe 症候群(眼脳腎症候群)	E72.0D	32	35	3	37	2	43	4	35	2	
シスチン尿症	E72.0E	63	77	4	76	4	67	5	52	2	
ファンコニー症候群	E72.0F	24	30	4	30	6	30	2	23	1	
ハルトナップ病	E72.0G	5	6	4	3	1	2	0	2	0	
リニャック症候群 ²⁾	E72.0J	1									

(E72. 0C ~)										
リジン尿性蛋白不耐症	E72. 0K		3	0	3	0	3	0	4	1
HHH 症候群	E72. 0L	2	8	0	5	0	5	0	3	0
亜硝酸酸化酵素欠損症	E72. 1A	1								
ホモシスチン尿症	E72. 1C	30	26	0	23	3	18	4	12	1
尿素サイクル異常症	E72. 2		4	3	3	1	8	4	4	0
高アルギニン血症	E72. 2A	3	4	0	2	0	3	0	3	1
アルギニノコハク酸尿症	E72. 2B	10	9	0	8	0	7	1	4	0
高アンモニア血症	E72. 2C	56	63	6	60	3	63	10	53	8
シトルリン血症	E72. 2D	58	75	11	84	12	82	11	88	14
OTC 欠損症	E72. 2E	54	71	7	72	11	74	5	59	3
N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	E72. 2F	3	1	0	1	0	1	0	1	0
ホモシトルリン尿症 ²⁾	E72. 2G	2								
(E72. 0L ~)										
カルバミルリン酸合成酵素欠損症	E72. 2H	10	7	0	9	1	11	4	11	2
グルタル酸血症 ³⁾	E72. 3A	23								
グルタル酸尿症 I 型	E72. 3A		12	1	11	2	12	1	19	7
高リジン血症	E72. 3B						1	0		
3-メチルグルタコン酸尿症	E72. 3C	5	6	1	7	0	5	0	3	0
グルタル酸血尿 II 型	E72. 3F		13	3	13	2	13	3	12	2
高オルニチン血症 ²⁾	E72. 4	4	1	0	1	0				
(E72. 0L ~)										
高グリシン血症	E72. 5A	4	7	1	6	0	6	0	5	1
高プロリン血症	E72. 5C	1	1	0	1	0	1	0		
高ヒドロキシプロリン血症	E72. 5D								1	0
腎性アミノ酸尿症	E72. 9	4	9	0	6	0	5	1	5	0
乳糖分解酵素欠損症	E73. 0	28	22	0	23	3	14	0	14	0
乳糖不耐症	E73. 9	49	49	5	42	5	43	3	42	7
糖原病	E74. 0		1	0						
糖原病 I 型	E74. 0A	49	66	7	69	2	64	6	51	4
糖原病 II 型	E74. 0B	11	17	3	18	5	26	5	17	0
糖原病 III 型	E74. 0C	11	21	1	16	1	17	4	14	0
糖原病 IV 型	E74. 0D	2	3	0	3	0	1	0	3	2
糖原病 V 型	E74. 0E	2	1	0	2	0	1	0		
糖原病 VI 型	E74. 0F	1	3	0	5	1	7	1	8	1
糖原病 VII 型	E74. 0G	2	1	0			1	0	1	0
糖原病 IX 型	E74. 0H	1	4	0	1	0	1	0		
糖原 VIII、X 型	E74. 0I	23	40	2	38	1	31	1	29	4
肝型糖原病	E74. 0J	3	5	0	5	1	3	0	3	0
筋型糖原病	E74. 0K	1	1	0						
糖原病	E74. 0L	125	114	5	96	7	91	4	68	2
果糖不耐症	E74. 1B	2	1	0	1	0				
フルクトース-1.6-ジホスファターゼ欠損症	E74. 1D	6	7	2	7	0	7	1	5	0
ガラクトース血症 ³⁾	E74. 2A	142								

ガラクトース血症Ⅰ型	E74. 2A	41	0	31	4	28	2	17	2	
ガラクトース血症Ⅱ型	E74. 2B	3	35	4	30	2	28	1	20	2
ガラクトース血症Ⅲ型	E74. 2C	1	20	0	19	1	19	1	12	0
グルコース・ガラクトース吸収不全症	E74. 3	12	8	0	7	1	12	3	7	2
ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症	E74. 4A	24	10	4	7	1	6	1	4	0
ビルビン酸脱素酵素欠損症	E74. 4C	19	2	16	0	22	2	24	2	
アミラーゼ欠損症	E74. 8A	3			2	0	2	0	2	0
シュウ酸尿症	E74. 8C	1	4	2	5	0	5	0	3	0
グリセルアルデヒド-3-リン酸脱素酵素欠乏症	E74. 8D	4	2	0	2	0	1	0	1	0
ショ糖・イソ麦芽糖吸収障害	E74. 8F	2	1	2	0	1	0	1	0	
Sandhoff 病	E75. 0A						1	1	1	0
Tay-Sachs 病	E75. 0B	15	15	1	11	1	15	2	12	1
GM2 - ガングリオシドーシス	E75. 0C	3	3	0	2	0	2	1	3	0
GM1 - ガングリオシドーシス	E75. 1A	5	4	0	6	1	4	0	4	1
ガングリオシドーシス	E75. 1C	1					1	0		
スフィンゴリピドーシス	E75. 2		1	0	3	0	1	0	1	0
Alexander 病	E75. 2A	5	7	0	9	1	13	1	13	1
Gaucher 病	E75. 2D	29	40	4	45	6	44	5	40	6
Fabry 病	E75. 2E	24	20	0	28	6	23	2	19	2
異染性白質ジストロフィ	E75. 2F	14	17	1	16	1	12	2	18	4
Krabbe 病	E75. 2G	13	8	2	17	2	11	0	8	0
Farber 病	E75. 2H	1	2	1	2	0				
多種スルファターゼ欠損症	E75. 2I	3	1	0	1	0			1	0
Niemann-Pick 病	E75. 2J	7	5	0	7	2	9	1	10	3
Pelizaeus-Merzbacher 病	E75. 2K	17	17	2	20	2	22	2	22	4
Neuronal ceroid lipofuscinosis	E75. 4	7	4	1	4	0	3	0	3	0
コレステロールエステル蓄積症	E75. 5A	2	3	0	3	0	3	0	2	0
シアリドーシス	E75. 5C	1	2	0	2	1	3	0	3	0
Hurler 症候群	E76. 0A	13	8	2	8	1	7	0	9	0
Hurler-Scheie 症候群	E76. 0B		2	0	2	0	3	1	1	0
Hunter 症候群	E76. 1A	49	73	12	74	5	85	12	88	11
ムコ多糖症Ⅲ型	E76. 2A	9	9	3	12	2	12	1	12	1
ムコ多糖症Ⅳ型	E76. 2B	5	7	1	8	0	9	1	7	0
ムコ多糖症Ⅵ型	E76. 2C		2	1	1	0	3	1	2	0
ムコ多糖症Ⅷ型	E76. 2D				1	0				
ムコ多糖症	E76. 3		2	0						
ムコ多糖症	E76. 3A	38	41	6	41	2	43	5	31	2
Sly 病	E76. 3B		2	1	1	0	2	0	3	0
β-ガラクトシダーゼ-ノイラミダーゼ欠損症	E76. 3C	3	5	0	3	0	4	1	2	0
ムコリピドーシスⅡ型	E77. 0A	12	9	1	11	2	12	0	9	1
ムコリピドーシスⅢ型	E77. 0B	2	5	0	4	0	4	0	5	1
ムコリピドーシスⅠ型	E77. 1A	1	3	0	2	0				
フコシドーシス	E77. 1D				1	0	1	0	1	0
ムコリピドーシス	E77. 9	2	5	0	6	1	2	0	1	0

家族性高コレステロール血症 (ヘテロ接合型・型不明他)	E78. 0A	400	351	49	325	36	301	29	257	36
家族性高コレステロール血症 (ヘテロ接合型・型不明他)	E78. 0		10	0						
高リポ蛋白血症II型	E78. 0B	8	11	4	11	0	13	4	10	1
家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体)	E78. 0C		19	1	15	2	13	0	13	0
高リポ蛋白血症IV型	E78. 1	34	30	3	32	6	31	6	17	1
高リポ蛋白血症III型	E78. 2		1	0						
家族性高カイロミクロン血症	E78. 3A	1	3	1	1	0	1	0	1	0
高リポ蛋白血症I型	E78. 3B	7	5	2	5	0	3	0	2	0
高リポ蛋白血症V型	E78. 3C		2	1	2	0	2	0	1	0
αリポ蛋白欠乏症	E78. 6A	3	1	0						
低(無)β-リポ蛋白血症	E78. 6B	4	16	2	15	3	8	0	2	0
家族性リポ蛋白欠損症 ²⁾	E78. 6C	1								
	(E78. 6B) へ									
レシチン-コレステロール-アシルトランスフェラーゼ欠損症	E78. 6E						1	0		
Hypoxanthine phosphoribosyl transferase 欠損症	E79. 1A	1	2	1	2	0	2	0	1	0
Lesh-Nyhan 症候群	E79. 1B	16	23	3	24	2	25	2	22	0
Adenine phospho-ribosyltransferase 欠損症	E79. 8A	11	9	1	9	2	11	0	10	0
オロト酸尿症	E79. 8B								1	1
プロトポルフィリン症	E80. 0	4	3	0			4	2	2	0
遺伝性コプロポルフィリン症	E80. 2A	1	2	0	1	0	1	0	1	0
骨髄性ポルフィリン症	E80. 2B	5	7	2	7	1	7	1	8	0
急性間欠性ポルフィリン症	E80. 2D		1	0						
先天性(骨髄性)ポルフィリン症	E80. 2F	3	7	3	7	2	4	1	6	0
ポルフィリン症	E80. 2G	1	2	1	3	1	2	2	3	1
Crigler-Najjar 症候群	E80. 5	4	5	1	4	0	3	0	2	0
ウィルソン病	E83. 0A	222	268	23	270	22	280	30	215	18
メンケス病	E83. 0B	22	29	3	28	5	30	4	23	2
家族性低磷血症	E83. 3A	104	44	4	47	3	39	1	26	1
骨軟化症	E83. 3B		2	0	1	0	1	1		
ビタミンD抵抗性くる病	E83. 3D	114	189	16	175	15	176	10	151	15
α1-トリプシン抑制物質欠損症	E88. 0A	1	1	0	1	0			1	0
無アルブミン血症	E88. 0B	1								
無ハプトグロビン血症	E88. 0D	3	1	0						
?	E88. 8	2								
アポ蛋白C-II欠損症	E88. 8D	1	7	1	6	1	5	0	2	0
エンテロキナーゼ欠損症	E88. 8F	2	1	0	1	0	1	0		
先天性アセチルコリン	E88. 8N	1	1	0	1	0	1	0	1	0
複合カルボキシラーゼ欠損症	E88. 8P	6	7	1	7	0	6	1	5	0
グリセロールキナーゼ欠損症	E88. 8T		4	1	5	0	2	0	1	0
先天性高尿酸血症	G31. 8B		22	10	24	7	26	7	23	3
フィタン酸蓄積症	G60. 1		1	0						

致死性表皮水泡症	L13.9		1	1	2	1	1	0	2	0
遺伝性若年性痛風	M10.9	4	4	1	8	3	7	1	5	0
軟骨無形成症（軟骨異栄養症）	Q77.4	725	812	79	785	94	799	88	723	85
骨形成不全症	Q78.0	389	458	78	456	56	504	72	445	43
大理石病	Q78.2	10	2	0	1	0				
エーラース・ダンロス症候群	Q79.6	48	58	10	58	9	57	11	53	3
水泡型先天性魚鱗癬様紅皮症	Q80.3		5	5	5	1	7	3	8	2
先天性魚鱗癬	Q80.9A		13	10	14	4	15	1	13	5
非水泡型先天性魚鱗癬様紅皮症	Q80.9B		10	8	8	2	10	3	12	2
道化師様魚鱗癬	Q80.9C		2	0	2	1	1	0		
シェーグレン・ラーソン症候群	Q80.9D		3	0	3	0	4	0	4	0
遺伝性脈管浮腫	Q82.0	1	1	0	2	0			1	0
色素性乾皮症	Q82.1	60	80	10	85	7	86	11	59	4
Zellweger 症候群（脳・肝・腎症候群）	Q87.8D		6	2	4	1	3	0	3	1
遺伝性血管神経性浮腫	T78.3	1	1	0						
不明（コンピューターミス等）		15	5		6		3		4	
法制化後に対象外または不適切病名となったもの										
悪性高フェニルアラニン血症 ¹⁾	E70.1A	5								
高チロジン血症 ¹⁾	E70.2B	21	2							
ヒスチジン血症 ¹⁾	E70.8A	3								
メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症 ¹⁾	E72.1D	8	1		1				1	
高ガラクトース血症 ¹⁾	E74.2	1	12		4					
腎性糖尿 ¹⁾	E74.8B	12								
グルコース再吸収障害 ¹⁾	E74.8E	2	1		1					
ロイコジストロフィー ¹⁾	E75.2L	7								
先天性高脂血症 ¹⁾	E78.5	21	2							
家族性高リポ蛋白血症 ¹⁾	E78.8	15			1					
プリン・ピリミジン代謝異常症 ¹⁾	E79.8	4	2		1		1			
銅代謝異常症 ¹⁾	E83.0		11							
遺伝性高尿酸血症 ¹⁾	E87.2	8	1							
トレハラーゼ欠損症 ¹⁾	E88.8K	1								
分類不明の代謝異常 ¹⁾	E88.9	1								
法制化後に他疾患群に分類されたもの										
ビルビン酸キナーゼ欠損症 ⁴⁾	E74.4B	5								
ジルベール症候群 ⁴⁾	E80.4	4								
デュビン・ジョンソン症候群 ⁴⁾	E80.6A	13								
ローター症候群 ⁴⁾	E80.6B	5								
Cystic fibrosis ⁴⁾	E84.9	21	1							
ADA 過剰産生症 ⁴⁾	E88.8A	1								
5 α -リクターゼ欠損症 ⁴⁾	E88.8B	2								
20-22desmolase 欠損 ⁴⁾	E88.80	1								
6-ホスホグルコン酸脱水素酵素欠損症 ⁴⁾	E88.8S	3								
腎尿管管性アシドーシス ⁴⁾	N25.8	61	3		2					
先天性胆道閉鎖症 ⁴⁾	Q44.2	1911	10		5		3			

総胆管拡張症 ⁴⁾	Q44.4	935	1			1				
総胆管嚢腫 ⁴⁾	D13.5	26	1		1					
カルタゲネル症候群 ⁴⁾	Q89.3	8	2		1		1		1	
綿毛機能不全症候群 ⁴⁾	Q89.8	10								
本来は内分泌疾患に分類										
高インスリン血症	E16.1	1								
本来は神経・筋疾患に分類										
ミトコンドリア脳筋症	G71.3	1							1	
合 計		7016	4497	528	4376	465	4362	482	3752	387
新 規		944	528		465		482		387	
継 続		5894	3799		3794		3703		3306	
転 入		52	39		35		24		12	
再 開		0	34		37		25		14	
無記入		111	97		45		128		33	
空 白		15								
男 子		3206	2409		2340		2332		2048	
女 子		3744	1954		1904		1861		1637	
無記入		66	134		132		169		67	

1)平成 17 年度の法制化後に対象外疾患または不適切病名となったもの

2)平成 17 年度の法制化後に他の病名とひとつにまとめられたもの

3)平成 17 年度の法制化後に病型にもとづいて再分類されたもの

4)平成 17 年度の法制化後に他の疾患区分に分類されたもの

表 5：平成 11 年度から平成 20 年度における新規登録患者数からみた疾患頻度

	平成 11～20 年度における	
	平成 11 年度以降出生 新規登録患者数	疾患頻度
フェニルケトン尿症	139	1/81,031
楓糖尿症	20	1/563,162
ホモシスチン尿症	15	1/750,883
メチルマロン酸血症	56	1/201,129
プロピオン酸血症	32	1/351,976

平成 11～20 年度における出生数：11,263,242 人

表3：新規登録患者の登録時年齢の分布

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳以上	不明	合計*
フェニルケトン尿症 (E70.0)										
平成11年度	7	3	1	1	0	0	0	6	4	22 (21)
平成12年度	12	2	5	0	0	0	0	3	0	22 (19)
平成13年度	11	3	1	0	1	0	0	2	3	21 (19)
平成14年度	11	3	0	1	0	0	0	0	0	15 (15)
平成15年度	18	0	0	1	0	0	1	1	0	21 (20)
平成16年度	6	1	4	1	2	1	3	3	0	21 (19)
平成17年度	9	0	0	2	0	0	0	5	0	16 (14)
平成18年度	11	3	1	0	1	1	0	4	0	21 (19)
平成19年度	7	3	1	3	1	0	0	1	0	16 (15)
平成20年度	8	0	0	0	0	1	1	2	0	12 (11)
楓糖尿病 (E71.0)										
平成11年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成12年度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0)
平成13年度	3	0	0	0	0	0	0	1	0	4 (3)
平成14年度	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)
平成15年度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
平成16年度	2	0	0	0	1	0	0	1	0	4 (3)
平成17年度	4	1	0	0	1	0	0	0	0	6 (2)
平成18年度	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2 (1)
平成19年度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0)
平成20年度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0)
ホモシスチン尿症 (F72.1C)										
平成11年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成12年度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0)
平成13年度	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)
平成14年度	2	0	0	0	0	0	0	1	0	3 (2)
平成15年度	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)
平成16年度	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)
平成17年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成18年度	1	0	0	0	0	0	0	2	0	3 (2)
平成19年度	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4 (3)
平成20年度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0)
プロピオン酸血症 (E71.1F)										
平成11年度	3	0	1	0	0	0	0	0	0	4 (1)
平成12年度	5	0	0	0	0	0	1	0	0	6 (1)
平成13年度	0	1	1	0	0	0	1	0	0	3 (0)
平成14年度	3	1	1	0	0	0	0	0	0	5 (0)
平成15年度	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2 (1)
平成16年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成17年度	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)
平成18年度	1	2	0	0	0	1	0	0	0	4 (1)
平成19年度	3	0	1	0	0	1	0	0	0	5 (3)
平成20年度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2)
メチルマロン酸血症 (E71.1H)										
平成11年度	5	2	0	0	2	1	0	4	0	14 (0)
平成12年度	1	0	2	0	0	0	0	0	0	3 (0)
平成13年度	8	1	1	0	2	0	0	0	0	12 (0)
平成14年度	8	2	0	0	0	0	0	0	1	11 (0)
平成15年度	3	2	0	0	0	2	0	0	0	7 (0)
平成16年度	2	0	1	1	0	0	1	1	0	6 (0)
平成17年度	1	2	0	1	0	0	0	1	0	5 (1)
平成18年度	4	0	1	0	0	0	0	1	0	6 (0)
平成19年度	4	1	1	0	0	1	0	1	0	8 (0)
平成20年度	2	1	1	0	0	0	0	0	0	4 (0)

* () 内は入力データにおいて新生児マススクリーニングで発見されたとされている人数

表4：平成11年度以降出生新規登録患者数

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳以上	合計
フェニルケトン尿症 (E70.0)									
平成11年度	7								7
平成12年度	12	2							14
平成13年度	11	3	1						15
平成14年度	11	3	0	1					15
平成15年度	18	0	0	1	0				19
平成16年度	6	1	4	1	2	1			15
平成17年度	9	0	0	2	0	0	0		11
平成18年度	11	3	1	0	1	1	0	0	17
平成19年度	7	3	1	3	1	0	0	0	15
平成20年度	8	0	0	0	0	1	1	1	11
合計	100	15	7	8	4	3	1	1	139
膵糖尿病 (E71.0)									
平成11年度	0								0
平成12年度	0	0							0
平成13年度	3	0	0						3
平成14年度	3	1	0	0					4
平成15年度	1	0	0	0	0				1
平成16年度	2	0	0	0	1	0			3
平成17年度	4	1	0	0	1	0	0		6
平成18年度	0	1	0	0	0	0	0	0	1
平成19年度	0	0	0	0	0	0	0	1	1
平成20年度	0	1	0	0	0	0	0	0	1
合計	13	4	0	0	2	0	0	1	20
ホモシチン尿症 (E72.1C)									
平成11年度	0								0
平成12年度	0	0							0
平成13年度	3	1	0						4
平成14年度	2	0	0	0					2
平成15年度	2	0	0	0	0				2
平成16年度	2	1	0	0	0	0			3
平成17年度	0	0	0	0	0	0	0		0
平成18年度	1	0	0	0	0	0	0	0	1
平成19年度	0	0	0	0	0	0	0	3	3
平成20年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	10	2	0	0	0	0	0	3	15
プロピオン酸血症 (E71.1F)									
平成11年度	3								3
平成12年度	5	0							5
平成13年度	0	1	1						2
平成14年度	3	1	1	0					5
平成15年度	0	0	1	0	0				1
平成16年度	0	0	0	0	0	0			0
平成17年度	2	1	0	0	0	0	0		3
平成18年度	1	2	0	0	0	1	0	0	4
平成19年度	3	0	1	0	0	1	0	0	5
平成20年度	4	0	0	0	0	0	0	0	4
合計	21	5	4	0	0	2	0	0	32
メチルマロン酸血症 (E71.1H)									
平成11年度	5								5
平成12年度	1	0							1
平成13年度	8	1	1						10
平成14年度	8	2	0	0					10
平成15年度	3	2	0	0	0				5
平成16年度	2	0	1	1	0	0			4
平成17年度	1	2	0	1	0	0	0		4
平成18年度	4	0	1	0	0	0	0	0	5
平成19年度	4	1	1	0	0	1	0	1	8
平成20年度	2	1	1	0	0	0	0	0	4
合計	38	9	5	2	0	1	0	1	56

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

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、ビオプテリン欠乏症、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。ビ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、ビオプテリン欠乏症、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、ビオプテリン欠乏症、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、ビオプテリン欠乏症、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）、ビオプテリン欠乏症 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	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	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	予後不良	
無	有	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	
	無	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	
	無記入	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	予後良好	
無記 入	有	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	
	無	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	
	無記入	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	解析不能	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	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	予後不良	
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%)
ビオプテリン 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
	マスキングでの発見 無記入 ⇒ 無	1例
	マスキングでの発見 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
メイプルシロップ尿症	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

平成 22 年度厚生労働省厚生労働科学研究費補助金

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

分担研究課題 血友病等血液疾患の登録・評価・情報提供に関する研究

研究代表者 松井 陽 (国立成育医療研究センター病院長)

研究分担者 小池 健一 (信州大学医学部小児医学 教授)

研究協力者 塩原 正明 (信州大学医学部小児医学)

研究の目的

小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢)は、平成 17 年度より児童福祉法に基づく事業となり、慢性消化器疾患が追加され 11 疾患群を対象に運営されている。対象年齢は、新規申請では 18 歳未満、継続申請は 20 歳未満まで認められている。厚生労働科学研究「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」では、毎年、全国の実施主体から厚生労働省に送られてくる 10~12 万人分の電子データによる事業報告を基に、慢性疾患を持つ小児の症状や検査結果、それに基づく治療による予後や経過につき調査研究を推進することで医療レベルの向上を図ってきた。このうち「血友病等血液疾患」では 7 区分、毎年平均 3,500 件あまりが登録されてきた。申請には治療をしていることが要件となり、診断されても軽症であったり、治療を必要としない場合には対象外となる場合がある。また、乳幼児医療のみの申請を行う場合、疾患の発生状況に影響が出る、など疫学研究という視点からみた場合、改善の余地がある点もあると考えられる。今回、疾患に罹患しながら、小慢の対象とならない患者数の実態を明らかにするため、アンケート調査を中心とした解析を行った。

研究の方法

①日本小児血液学会では平成 19 年 3 月から疾患登録事業「小児期に発症する血液疾患に関する疫学調査研究」を開始した。対象は日本小児血液学会会員が所属する施設における 20 歳未満の血液疾患の新規診断例で、2006 年 1 月 1 日新規診断例から登録集計が行われている。診断の統一性を図るため、疾患登録の手引きが刊行され、これに準拠して登録を行う。小慢における「血友病等血液疾患」のうち登録数の多い、血友病 A、血友病 B、フォンビルブランド病、遺伝性球状赤血球症、血小板減少性紫斑病、好中球減少症の 6 疾患について、日本小児血液学会疾患登録事業における新規登録数と比較検討を行った。

②日本小児血液学会評議員にアンケートを送付し、過去 3 年間にわたる各疾患

新規例における小慢、乳幼児医療およびその他の医療費助成への登録者数および小慢未登録例数とその理由につき回答を依頼した。

結果

1. 平成 17 年度から平成 20 年度の血友病等血液疾患の総登録数は 3000 件から 4000 件の間を、新規登録数は 500 件から 700 件の間を推移した (図 1)。

2. 血液疾患はさらに 7 つに区分されるが、登録数の多い疾患として凝固系異常では、血友病 A、血友病 B、およびフォンビルブランド病、血小板の異常では免疫学的血小板減少症、溶血性貧血では遺伝性球状赤血球症、白血球の異常では好中球減少症が挙げられる。以上の 6 疾患で血液疾患総登録数の約 60% を占めた (表 1)。

3. 2006 年から登録集計が開始されている小児血液学会疾患登録のデータをもとに小慢登録数との比較を行った (図 2)。学会の登録は疾患登録の手引きに基づいて行われ、新規血液疾患発生数の約 80% をカバーしていると推測されている。血友病 A、血友病 B、フォンビルブランド病および遺伝性球状赤血球症では学会登録数より小慢登録数の方が多かった。この原因として、疾患の特性として、医療遂行上小慢登録の必要性が高いのに比し、学会登録率が十分でない可能性が示唆された。反対に血小板減少症や好中球減少症では学会登録が大きく上回り、小慢を必要としない軽症例が多いことが示唆された。

4. 登録状況を詳細に検討するために、小児血液学会評議員に対し、平成 17 年から 20 年にかけての小慢の新規登録状況に関するアンケート調査を行なった (表 2)。115 名の評議員に対し回答率は 48% だった。

①血友病 A (申請要件は診断のみで治療は必要なし) について、総数 86 名に対し、乳幼児医療対象者は 76 名、このうち小慢申請者は 70 名、乳幼児のみ 3 名、乳幼児や小慢以外の医療補助 3 名であった。年長者では小慢 6 名、医療補助なしが 4 名だった。第 VIII 因子活性による重症度別では、1-10% の中等症で 2 例、10% 以上の軽症例で 2 例において、小慢申請なしの例がみられたが、1% 未満の重症例ではみられなかった。小慢非申請例は血友病 A 全体の 4% だった。申請しなかった理由は「家族が希望した」「軽症で補充療法が必要でなかったため」だった。後で申請が必要になるような状況については報告がなかった。

②血友病 B について、年長者において小慢申請なしが 1 例、全体の 6% だった。第 IX 因子活性による重症度では、軽症だった。非申請理由では、「軽症で凝固因子補充の必要がなかったから」で、経過で小慢申請が必要になった状況につ