

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天代謝異常症患者の長期神経予後および成人期の医療体制の整備に関する研究

研究分担者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨

先天代謝異常全般を対象とした重症度判定の方法を検討した。過去に策定された個別の先天代謝異常を対象とした重症度判定基準として、ミトコンドリア病と先天性グリコシル化異常を対象とした NMDAS、NPMDs、NPCRS について、どのように作成されたのかを調べたところ、項目選定は専門家の意見を聞き、選定項目の妥当性は外部専門家の意見と患者の意見を反映させたこと、判定基準の妥当性は、少数例の患者で判定基準を実際に複数の判定者で複数回試行し、異なる判定者間・異なる機会間で安定した結果を得られるかどうかで判定していた。

先天代謝異常では、全般の重症度判定基準を作成するためには、広範な臓器に応用可能な種々の項目を考慮に入れる必要があった。特に、先天性代謝異常では、特異的な治療を厳密に順守することにより初めて問題のない生活を送ることができ、治療を継続しなければ、すぐに障害を生じる疾患群が存在する。そうした、外見上重症と見えない患者への治療支援を継続するために、どのような患者を支援要(=重症)と判定するかという基準を考慮する必要があった。

A. 研究目的

先天代謝異常全般に応用できる重症度判定の方法を検討する。これまで、そうした広範な重症度判定基準はなく、海外の研究でも個別の疾患群を対象としたものしかない。重症度判定をすることにより、医学研究としての疾患臨床像の把握、治療・介入の効果判定、重症度判定をされた患者数を把握することによる医療費・社会保障費の概算のための統計資料、重症度判定に応じた医療費配分決定のための基礎資料などに役立てることができる。

B. 研究方法

過去に策定された多系統の臓器にわたって障害を生じる重症度判定基準を参考にして、どのような項目を基準に含めるべきか、どのようにして判定基準の妥当性を担保すべきかを調べる。

(倫理的問題への配慮)

今回は重症度の判定基準について、既存の資料を用いて計画するのみのものであるため、倫理的配慮は必要なかった。

C. 結果

I 過去に提案された重症度判定基準(表)

次に紹介する判定基準は、多臓器にわたって症状が存在する疾患として、ミトコンドリア病と先天性グリコシル化異常(CDG)について提案された重症度判定基準である。

(1) Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS) (Schaefer AM, et al. Neurology 2006)

(2) Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDs) (Phoenix C, et al. Neuromuscular Disord 2006)

2006 年に、ミトコンドリア病の臨床症状を評価するために提案された。成人の評価には NMDAS を、小児の評価には NPMDs を用いる。ミトコンドリア

病が多系統の臓器に多様な症状を呈すること、疾患の進行と症状の全身状態の影響の双方を評価すること、医師だけでなく、患者本人やコメディカルでも入力できること、簡潔であることを目標として、現在の身体機能、臓器ごとの評価、現在の臨床症状、QOL について評価する。NPMDS は年齢に応じて項目が異なり、NMDAS は成人を対象としたもののため、項目が一部かなり異なるものもある。

全身各臓器にわたる評価であるが、各項目ごとの重症度評価が粗いために、治療などで変化しても、大きく変化しないとそれを検出できないという欠点がある。

(3) Nijmegen paediatric CDG rating scale (NPCRS) (Achouitar S, et al. J Inherit Metab Dis 2011)

班員の杉江秀夫先生より、第 3 回班会議において紹介のあった rating scale。前の NMDAS, NPMDS を参考にして、同じく全身性に症状が出現する CDG のために提案された。

3 つとも、各項目の選定にあたって、各疾患を診療する専門家に項目の選定を依頼し、選ばれた項目を質問化して、曖昧な部分や冗長な部分を添削して質問票を作った。また、実際に 12 人から 20 人の患者について、複数人で反復して評価し、評価者間で評価点数に差がないか、時間をおいて評価をして、同一人物が評価をしても安定して評価が可能かということも検討した。選択された項目が妥当かどうかについては、NMDAS では患者個人に重要な問題を含んでいると思うかと問い、NPMDS では独立した別の専門家集団に批評してもらった。それぞれの評価法が妥当かどうかについては、コーエンのカッパ係数(Cohen's kappa coefficient)を算定して、検討した。

以上の 3 種類の疾患重症度基準は、多系統の臓器に症状を生じる先天代謝異常の重症度を算定する際に有用であると考えられる。

II 重症度の判定法を選定する前に解決すべき諸問

題

患者の重症度を判定する上で、事前に決定しなくてはならない事項が存在する。

(1) 重症度判定の目的

医学研究としての疾患臨床像の把握、治療・介入の効果判定、重症度判定をされた患者数を把握することによる医療費・社会保障費の概算のための統計資料、重症度判定に応じた医療費配分決定のための基礎資料などが考えられる。

(2) 重症度判定の判定基準選定の基準

純粋に医学的・身体的重症度を判定する、患者の診療・介助に要する労力により判定する、患者の診療に必要な医療資源・医療経済学的観点で判定するなどが考えられる。

重症度を判定する主体は、主治医のことが多いと考えられる。医学的・身体的重症度と診療・介助に要する労力については、比較的近い関係にあり、主治医にて判定することが可能である。しかし、医療資源・医療経済学的観点から正確に判定することは、患者がどのような社会資源を利用しているのかを、臨床医が全て把握しがたいため、現実的には困難であると考えられる。

また別に考慮すべき点として、臓器ごとの重症度の重みづけをどのように行うのかという問題がある。一つは異なる臓器における重症度をどの段階の重症度に振り分けるのかということで、心移植を要する重度心不全の患者と重度心身障害で呼吸器離脱困難・経管栄養の ADL 全介助の患者では、どちらが重症か、次いで、心移植候補となる直前の段階の患者と先の重度心身障害の患者は重症度判定で異なる階層に分類してよいのかというような問題である。これを回避する方法として、重症度判定を合計点式に判定するのではなく、臓器ごとに算出された点数の最高点式で判定する方法がある。

また、知的障害を判定するために用いる知能指数で、重度・中等度・軽度知的障害、境界域知能と分けられるが、軽度知的障害者が社会資源の必要度が低いかということと必ずしもそうではないという問題が

存在する。

生命予後・知的予後といった指標以外に、生活の質を保つという観点も問題になる。皮膚疾患では、生命予後・神経学的予後には問題がなくとも、疾患のために社会参加が困難、精神的負担があるという理由で重症と認定すべきという要望がある。

(3) 重症度判定の基準設定

重症度を判定するために、個々の疾患ごとの重症度判定基準は既存のものもある。こちらの方が、個別の疾患の特異性を反映させやすい、国際的に認められた疾患の重症度分類をそのまま応用させやすい、同じ疾患群の中では重症度を客観的に判定できていることを示しやすいといった長所があるが、他の疾患と比較した時に、同様の身体的重症度の患者が異なる重症度として判定される、あるいはその逆といったように、疾患間の不公平感につながる。全疾患を包括的に評価すると、その逆であるが、政策として重症度判定を行うのであれば、こちらの方がなじみやすいと考えられる。全疾患を包括的に評価する重症度基準は、どの程度を基準として決定するのかという問題点がある。

(4) 重症度判定への治療内容の反映

治療内容をどのように反映するのか。

これは、特に疾患の進行を確実に止めることのできる治療法が存在する疾患群で問題になる。特に先天代謝異常で特異的な治療が可能になった疾患群では、その治療を定期的に継続しなければ機能を維持できないことも多く、治療をしていれば通常の生活を送れるが、治療を中止すれば機能が悪化する場合は、きちんと治療を継続することを支援する必要がある。

ある。

D. 考察

先天代謝異常症の重症度判定基準に特有の問題点

Iで論じた3種類の重症度分類は、いずれもミトコンドリア病、CDG異常といった、限定された疾患群に関する分類であったため、今回策定しようとする広範な先天代謝異常症全般の判定基準としては、症状として漏れが生じうるため、より広い臓器を評価する必要がある。また、重症度判定を日常臨床で用いる簡便なものにするために、重症患者のみを抽出するための評価項目と、治療などで生じるわずかな変化を検出するための、きめ細やかな評価項目の2種類を策定する必要があるかもしれない。

E. 結論

本研究で、過去の個別疾患を対象とした重症度判定基準を参考とすることにより、評価項目の選定法、基準の妥当性の判定法が明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 過去の個別の先天代謝異常に対する重症度判定基準

重症度判定法		NPCRS(2011)		NMDAS(2006)	NPMDS(2006)		
年齢		0-24m	2-18y		0-24m	2-11y	11-18y
Section I	現在の機能*1						
視覚		○	○	○	○	○	○
聴力		○	○	○	○	○	○
コミュニケーション				-			
	言語			●			
	書字			●			
嚥下機能・栄養法		○	○	○	○	○	○
ADL	保清・更衣・摂食まとめて評価	-		-	-		
	保清	-	-	●	-	-	-
	更衣	-	-	●	-	-	-
	摂食	-	-	●	-	-	-
移動能力		○	○	○*2	○	○	○
運動不耐		-	-	●	-	-	-
学業成績		-	○	-	-	○	○
Section II	臓器ごとの評価*3						
けいれん		○	○	○	○	○	○
脳症・意識		○	○	○	○	○	○
梗塞様エピソード		-	-	○	-	○	○
精神症状		-	-	●	-	-	-
片頭痛		-	-	●	-	-	-
消化管		○	○	○	○	○	○
内分泌	内分泌全般	○	○	-	○	○	○
	糖尿病	-	-	●	-	-	-
呼吸器		○	○	○	○	○	○
心血管		○	○	○	○	○	○
腎臓		○	○	-	○	○	○
肝臓		○	○	-	○	○	○
血液		○	○	-	○	○	○
出血傾向		○	○	-	-	-	-
Section III	現在の状態						
最近の成長発育(6ヵ月間)		○	○	-	○	○	○
最近の発達*4		○	○	-	○	○	○
視力		○	○	○	○	○	○
斜視・眼球運動異常		○	○	-	-	-	-
眼瞼下垂・眼球運動異常		-	-	-	-	-	○
眼瞼下垂		-	-	○	-	-	-
慢性進行性外眼筋麻痺		-	-	○	-	-	-
筋症状		○	○	○	○	○	○
運動失調		○	○	○	○	○	○
錐体路症状		○	○	○	○	○	○
錐体外路症状		○	○	○	○	○	○
末梢神経障害		○	○	○	○	○	○
認知障害		-	-	●	-	-	-
Section IV	QOL	-	-	○	○	○	○
*1 0-24mでは最近2週間、それ以外は最近4週間、NMDASでは特別な記載なし							
*2 歩行の安定性を評価							
*3 NMDASでは最近12ヵ月、それ以外は最近6ヵ月							
*4 NPMDS(0-24m)は4ヵ月、それ以外は6ヵ月							