

分担研究課題名：  
ナショナルデータベースを利用した対象疾患の罹患数・罹患率の検討

研究分担者 西野 善一 金沢医科大学医学部公衆衛生学講座教授  
福田 敬 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センターセンター長

研究要旨

新生児マススクリーニングのモニタリングにおけるレセプト情報利用の可能性を検討する一環として、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)に含まれている2010年4月から2018年3月までに出生した児の情報を用いてタンデムマス一次対象疾患の罹患数、罹患率を算出した。その際の対象疾患の定義は各疾患の傷病名を3回以上有する者とした。全国の年平均罹患数はフェニルケトン尿症が最も多く47.6、続いてプロピオン酸血症28.9、メチルマロン酸血症21.8の順であり、その他の疾患の罹患数は年平均10例未満であり罹患率は1:100,000を下回った。レセプト情報は新生児マススクリーニング対象者の転帰を把握する際の有用な情報源になると考えられるが、症例を特定する際に用いる定義を偽陽性、偽陰性が可能な限り少なくするように設定することが課題であり今後の検討が必要である。

研究協力者 此村 恵子  
(国立保健医療科学院保健医療経済  
評価研究センター・研究員)

A. 研究目的

検診の利益と不利益を明らかにするためには、検診対象者について疾患の罹患と死亡を含む転帰が漏れなく把握できる体制が求められる。その方法として高い悉皆性を持つレセプト情報を活用することが考えられる。

本研究では新生児マススクリーニングのモニタリングにおけるレセプト情報利用の可能性を検討する一環として、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を利用してタンデムマス一次対象疾患について症例を特定した上で罹患数、罹患率の算出を行った。

B. 研究方法

NDBに含まれている2010年4月から2018年3月までに出生した児の情報を用いた。対象疾患の定義は各疾患の傷病名(表1を参照)を3回以上有する者とし、傷病名2回以下の者については初回検査および再検査によって傷病名が発生する

可能性があることから除外した。疾患の罹患日(初回の疾患保有月)は当該患者の生年月とし、各年度の罹患数を人口動態統計から得られた出生数で除して同年度の罹患率を算出した。得られた罹患数、罹患率を同期間における厚生労働省の先天性代謝異常等検査実施状況<sup>1-3</sup>の発見患者数、罹患率と比較した。その際に同実施状況にはタンデムマスの導入により新生児マススクリーニングの対象となった疾患については2010年度以前の発見患者数の数値が集計されていないため2011-2017年度の発見患者数を用いた。また、一次対象疾患のうち罹患数が多いフェニルケトン尿症とプロピオン酸血症については2010年度から2017年度までの罹患率の推移を検討した。  
(倫理面への配慮)

本研究は研究代表者が所属する国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

表2に集計結果を示す。2010-2017年度を対象期間として算出した一次対象疾患の全国における年平均罹患数は、フェニルケトン尿症が最も多

く 47.6、続いてプロピオン酸血症 28.9、メチルマロン酸血症 21.8 の順であり、これらの疾患の罹患率はそれぞれ、1:21,317、1:35,160、1:46,677 となった。その他の疾患の罹患数は年平均 10 例未満であり罹患率は 1:100,000 を下回った。

先天性代謝異常等検査実施状況より算出された罹患率と今回の結果を比較すると、全般に NDB から算出された罹患率が高く、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症、アルギニノコハク酸尿症で 3 倍以上であり、フェニルケトン尿症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症は 2 倍を超える。一方で VLCAD 欠損症、MCAD 欠損症はほぼ同様の罹患率であり、シトルリン血症 I 型は NDB から得られた罹患率は先天性代謝異常等検査実施状況から得た値の約 2 分の 1 である。

図 1 にフェニルケトン尿症およびプロピオン酸血症の罹患率の推移を示す。フェニルケトン尿症の罹患率は 2017 年度で前年度までと比較し低下していた。プロピオン酸血症の罹患率は 2010 年度の罹患率がそれ以降に比べて高く、フェニルケトン尿症と同様に 2017 年度の罹患率が前年までと比べて低下していた。

#### D. 考察

今回、NDB を用いて計算されたタンデムマス一次対象疾患の罹患率は全般に厚生労働省の先天性代謝異常等検査実施状況の集計値より高くなった。その理由として、NDB にはスクリーニング以外で発見された症例を含むことや先天性代謝異常等検査実施状況の把握漏れの可能性が考えられる。また、NDB に基づく集計において傷病名コードから症例を定義したことによる過大評価の影響についても考慮する必要がある。特にプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症は治療に用いられるレボカルニチン製剤の適応が 2011 年 2 月まで「プロピオン酸血症およびメチルマロン酸血症におけるレボカルニチン欠乏の改善」として販売されており、学会等の要望により「カルニチン欠乏症」への適応へと変更されたのは 2011 年 3 月であるため、いわゆる「保険病名」の症例がこの期間までに含まれている可能性が特に高い。実際に、2010 年度におけるプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症の罹患数は他年よりも多く、同年度のプロピオン酸血症の罹患率は図 1 に示すようにこれ以降よりも顕著に高くなっており「保険病名」の影響が考えられる。

一方で、NDB に基づく集計では傷病名コードを 3 回以上有する者を対象疾患の罹患者として定

義したため、生後 2 ヶ月以内に死亡した急性期の症例は含まれない。NDB から算出したシトルリン血症 I 型の罹患率が先天性代謝異常等検査実施状況に基づく罹患率を大きく下回るの、生後 2 ヶ月以内に死亡した重症例が含まれていないことによる過小評価による可能性がある。また、NDB による集計では対象期間の末期である 2017 年度後半に出生した児は一次対象疾患に罹患していても定義を満たしていないために集計に含まれていない可能性があり過少評価につながっている。図 1 で示すフェニルケトン尿症とプロピオン酸血症の 2017 年度における罹患率の低下は本研究で使用した疾患の定義によるものと考えられる。

疾患の定義についてはアミノ酸分析、遺伝子検査の有無、エルカルチン等の薬剤使用の有無を用いることについても検討を行ったが、レセプトが記録されていない患者が多く過小評価となる可能性があったため本研究では使用しなかった。

#### E. 結論

本研究では NDB におけるタンデムマス一次対象疾患の罹患者を特定した上で、各疾患の罹患数、罹患率を算出した。レセプト情報は新生児マススクリーニング対象者の転帰を把握する際の有用な情報源になると考えられるが、症例を特定する際に用いる定義を偽陽性、偽陰性が可能な限り少なくするように設定することが課題であり、今後の検討が必要である。

#### 文献

1. 厚生労働省子ども家庭局母子保健課. 先天性代謝異常等検査実施状況 (平成 29 年度). 特殊ミルク情報 2018; 54: 67-70.
2. 厚生労働省子ども家庭局母子保健課. 先天性代謝異常等検査実施状況 (平成 28 年度). 特殊ミルク情報 2017; 53: 45-48.
3. 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課. 先天性代謝異常等検査実施状況 (平成 27 年度). 特殊ミルク情報 2016; 52: 82-85.

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 対象疾患の定義に用いた傷病名

疾患名	傷病名 (傷病名コード)
フェニルケトン尿症	古典的フェニルケトン尿症 (8833852)、BH4反応性高フェニルアラニン血症 (8845515)、高フェニルアラニン血症 (2701002)、フェニルケトン尿症 (8839619)
メープルシロップ尿症	メープルシロップ尿症 (2703002)
ホモシスチン尿症	ホモシスチン尿症 (2704002)
シトルリン血症 I 型	シトルリン血症 (8844977)、シトルリン血症 I 型 (8848540)
アルギニノコハク酸尿症	アルギニノコハク酸尿症 (8830329)
メチルマロン酸血症	ビタミンB12反応型メチルマロン酸血症 (8847252)、メチルマロン酸血症 (8840544)
プロピオン酸血症	プロピオン酸血症 (8839924)
イソ吉草酸血症	イソ吉草酸血症 (8830486)
メチルクロトニルグリシン尿症	メチルクロトニルグリシン尿症 (8847259)
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	HMG血症 (8847147)
複合カルボキシラーゼ欠損症	複合カルボキシラーゼ欠損症 (8848662)
グルタル酸血症 I 型	グルタル酸血症 I 型 (8847169)
MCAD 欠損症	MCAD欠損症 (8847150)
VLCAD 欠損症	VLCAD欠損症 (8847154)
三頭酵素欠損症	三頭酵素欠損症 (8849309)
CPT-1 欠損症	CPT1欠損症 (8847145)
CPT-2 欠損症	CPT2欠損症 (8847146)

図 1. フェニルケトン尿症およびプロピオン酸血症の罹患率の推移

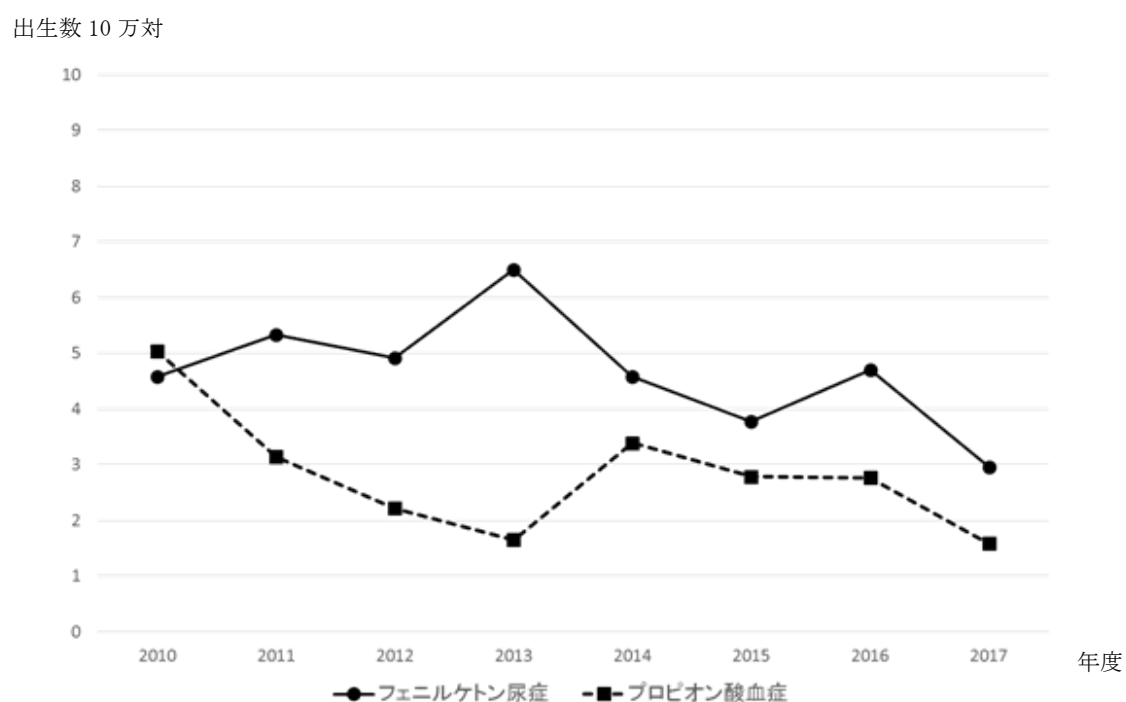


表2. 対象疾患の罹患数および罹患率

疾患名	2010-2017 罹患数合計 (年平均)	罹患率	先天性代謝異常等検査実施状況			罹患 率比
			対象年度	数	罹患率	
フェニルケトン尿症	381 (47.6)	1:21,317	2010-2017	149	1:54,509	2.56
プロピオン酸血症	231 (28.9)	1:35,160	2011-2017	108	1:65,283	1.86
メチルマロン酸血症	174 (21.8)	1:46,677	2011-2017	52	1:135,588	2.90
VLCAD 欠損症	78 (9.8)	1:104,127	2011-2017	69	1:102,182	0.98
ホモシスチン尿症	61 (7.6)	1:133,146	2010-2017	19	1:427,467	3.21
MCAD 欠損症	58 (7.3)	1:140,032	2011-2017	46	1:153,273	1.09
メープルシロップ尿症	58 (7.3)	1:140,032	2010-2017	16	1:507,617	3.63
メチルクロトニルグリシン尿症	45 (5.6)	1:180,486	2011-2017	21	1:335,742	1.86
グルタル酸血症 I 型	21 (2.6)	1:386,756	2011-2017	12	1:587,548	1.52
CPT-2 欠損症	19 (2.4)	1:427,467	2017	0	—	—
イソ吉草酸血症	16 (2.0)	1:507,617	2011-2017	5	1:1,410,115	2.78
アルギニノコハク酸尿症	13 (1.6)	1:624,760	2011-2017	3	1:2,350,191	3.76
シトルリン血症 I 型	11 (1.4)	1:738,353	2011-2017	19	1:371,083	0.50
CPT -1 欠損症	11 (1.4)	1:738,353	2011-2017	7	1:1,007,225	1.36
複合カルボキシラーゼ欠損症	10 (1.3)	1:812,188	2011-2017	5	1:1,410,115	1.74
三頭酵素欠損症	10 未満	—	2011-2017	4	1:1,762,644	—
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	10 未満	—	2011-2017	0	—	—