

総胆管拡張症、総胆管嚢腫の患者数は、平成15年度では2,828名40.2%と平成13年度の38.4%、平成14年度の39.6%とほぼ同じ割合であった。また、骨疾患に分離される軟骨無形成症と骨形成不全症では、1,110名15.8%、皮膚疾患に分類される白皮症と色素性乾皮症は、88例1.3%であった。本来神経疾患や血液免疫疾患など他の疾患群に分類されるべき疾患がまだ数例誤って先天性代謝異常として登録されていた。

高アンモニア血症など疾患名というよりは病態・症状名と考えられる登録病名で登録してある場合や、ガラクトース血症、チロジン血症、糖原病、ムコ多糖症など病因欠損酵素により病型分類されている疾患においても平成15年度の登録データにおいて病型分類がなされていない登録患者が、ガラクトース血症で97.0%、チロジン血症で100%、糖原病で54.8%、ムコ多糖症で30.0%存在していた。

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、高フェニルアラニン血症、悪性高フェニルアラニン血症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症での新規登録患者では、フェニルケトン尿症の1例を除いて新生児マススクリーニングで発見されていた。ガラクトース血症の新規登録患者では、25例中23例が新生児マススクリーニングで発見されていた。その他、高コレステロール血症、ウィルソン病、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症やグルタル酸血症等では試験的に行われているスクリーニング検査で発見された少数例が新規に登録されていた。

2) 疾患頻度の検討 (表2)

平成11年度から平成15年度での新規登録患者数から、疾患頻度の概算を行った。対象とした疾患は、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、プロピオン酸血症である。また、出生数は厚生労働省の人口統計によった。フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症の頻度はそれぞれ、1/54,800、1/581,600、1/387,700であった。メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症の頻度は1/123,700と1/290,800であった。

3) ガラクトース血症のアンケート調査結果

平成15年度に登録されたガラクトース血症患者163名のうち、登録データから受診医療機関名が明らかな108名を対象として各医療機関へアンケートを送付した。しかし、アンケートの回収は22件(回収率20.7%)と悪く、約70%が酵素欠損に基づくものであった。

考察

小児慢性特定疾患研究事業における先天性代謝異常での登録では、まだデータ入力時の問題が見られるが、年々改善されてきており、誤りの内容を各自自治体での入力担当者へフィードバックすることにより、より正確な登録が行えるものと思われる。新規・継続・転入における未記入が減少した要因としては、平成13・14年度においては1自治体でこの項目の入力が行われていなかったが、平成15年度では入力されているのが大きいと思われる。

原因欠損酵素により病型分類されている疾患では、病型により治療法や予後が大きく異なっている場合が多い。また、高アンモニア血症などの症状名での登録では疾患としての集計・解析に問題が生じる。今後登録データを疫学的研究において有効活用するためには、登録される疾患名に関して基準の作成も考慮する必要があるのではと思われる。

今回問題はあるものの簡便な形での疾患頻度の算出を試みた。新生児マススクリーニング対象疾患では、従来マススクリーニング結果から算出された頻度より高い傾向が認められた。これは一部確定診断がなされない時点で登録されているために、登録患者数が多くなっているためではないかと考えられた。また、他の2疾患では考えられているより頻度は低かった。これはこれらの疾患では登録前に重症化し、死亡するなどの影響があるのではと考えられる。これらの疾患は、タンデム質量分析計を用いたスクリーニングの対象疾患であり、このスクリーニング法が導入され、早期診断・早期治療が可能となることでより正確な疾患頻度が算出できるようになるものと思われる。

今回の検討で、新生児マススクリーニング対象疾患での新規登録患者でマススクリーニングでの発見の有無が明らかでない症例があったが、このような症例がマススクリーニングでの見逃し例か記載漏れかを明らかにすることも重要であり、登録時に区別できるようにする必要がある。

今年度行ったガラクトース血症のアンケート調査では回収率が悪く、バイアスがかかった結果となるため、回収率を高める方法を考えあらためて再調査を行う必要があると思われる。

最後に、本年度作成した先天性代謝異常疾患別患者数のデータベースには個人情報含まれていないため、近いうちにインターネット上で公開したいと考えている。

表 1：平成 15 年度先天性代謝異常症登録患者数

疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数				疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数			
		登録数	新規	転入	未記入			登録数	新規	転入	未記入
ビタミン D 依存性くる病	E55.0A	3	1	0	0	OTC 欠損症	E72.2E	52	7	2	0
フェニルケトン尿症	E70.0	225	21	0	0	マスキリーニングで発見		1	0	0	0
マスキリーニングで発見		190	20	0	0	不明		51	7	2	0
不明		35	1	0	0	N-アセチルグルタミン	E72.2F	1	1	0	0
高フェニルアラニン血症	E70.0B	48	7	0	2	合成酵素欠損症					
マスキリーニングで発見		38	7	0	0	ホモシトルリン尿症	E72.2G	2	0	0	0
不明		10	0	0	0	カルバミルリン酸	E72.2H	10	3	0	0
悪性高フェニルアラニン	E70.1A	9	1	0	0	合成酵素欠損症					
血症						グルタル酸血症	E72.3A	23	4	0	1
マスキリーニングで発見		8	1	0	0	マスキリーニングで発見		2	1	0	0
不明		1	0	0	0	不明		21	3	0	1
アルカプトン尿症	E70.2A	2	0	0	0	3-メチルグルタコン酸	E72.3C	3	0	0	0
高チロジン血症	E70.2B	25	6	0	0	尿症					
マスキリーニングで発見		3	1	0	0	高オルニチン血症	E72.5A	2	0	0	0
不明		22	5	0	0	高グリシン血症	E72.5A	9	2	0	0
白皮症	E70.3B	25	4	2	0	高ヒドロキシプロリン	E72.5D	1	0	0	0
ヒスチジン代謝異常症	E70.8	2	2	0	0	血症					
ヒスチジン血症	E70.8A	1	0	0	0	腎性アミノ酸尿症	E72.9	7	0	0	0
楓糖尿症	E71.0	25	1	0	0	乳糖分解酵素欠損症	E73.0	32	1	1	0
スクリーニングで発見		21	1	0	0	乳糖不耐症	E73.9	50	2	0	0
不明		4	0	0	0	糖原病 I 型	E74.0A	41	3	1	0
イソ吉草酸血症	E71.1A	6	1	0	0	糖原病 II 型	E74.0B	11	2	0	0
プロピオン酸血症	E71.1F	23	2	0	0	糖原病 III 型	E74.0C	17	1	0	0
マスキリーニングで発見		4	1	0	0	糖原病 IV 型	E74.0D	3	0	0	0
不明		19	1	0	0	糖原病 V 型	E74.0E	2	0	0	0
メチルマロン酸血症	E71.1H	65	7	1	2	糖原病 VI 型	E74.0F	5	0	0	0
マスキリーニングで発見		2	0	0	0	糖原病 VII 型	E74.0G	1	0	0	0
不明		63	7	1	2	糖原病 IX 型	E74.0H	2	1	0	0
副腎白質ジストロフィー	E71.3A	41	10	0	0	糖原病 VIII, X 型	E74.0I	33	0	1	0
先天性リパーゼ欠損症	E71.3A	3	2	0	0	肝型糖原病	E74.0J	6	1	0	0
CPT 欠損症	E71.3C	13	2	0	0	筋型糖原病	E74.0K	2	1	0	0
シスチン症	E72.0C	7	0	0	0	糖原病	E74.0L	128	10	2	0
眼脳腎症候群	E72.0D	34	3	0	1	果糖不耐症	E74.1B	1	0	0	0
シスチン尿症	E72.0E	74	12	0	1	フルクトース-1,6-ジホ	E74.1D	7	1	0	0
ファンコニ症候群	E72.0F	29	4	0	0	スファターゼ欠損症					
ハルトナップ病	E72.0G	3	0	0	0	ガラクトース血症	E74.2A	163	25	4	0
ホモシスチン尿症	E72.1C	28	2	0	0	マスキリーニングで発見		136	22	3	0
マスキリーニングで発見		22	2	0	0	不明		27	3	1	0
不明		6	0	0	0	ガラクトキナーゼ	E74.2B	3	0	0	0
メチオニンアデノシルト	E72.1D	14	2	0	0	欠損症					
ランスフェラーゼ欠損症						マスキリーニングで発見		2	0	0	0
マスキリーニングで発見		12	1	0	0	不明		1	0	0	0
不明		2	1	0	0	エピメラゼ欠損症	E74.2C	2	0	0	0
高アルギニン血症	E72.2A	4	2	0	0	マスキリーニングで発見		1	0	0	0
アルギニノコハク酸	E72.2B	11	1	0	0	不明		1	0	0	0
尿症						グルコース・ガラクトー	E74.3	17	0	3	0
マスキリーニングで発見		1	0	0	0	ス吸収不全症					
不明		10	1	0	0	マスキリーニングで発見		9	0	2	0
高アンモニア血症	E72.2C	48	10	0	0	不明		8	0	1	0
シトルリン血症	E72.2D	46	13	0	0	不明		8	0	1	0
マスキリーニングで発見		18	8	0	0	ピルビン酸カルボ	E74.4A	20	3	0	1
不明		28	5	0	0	キシラーゼ欠損症					
						ピルビン酸キナーゼ	E74.4B	2	0	0	0
						欠損症					

疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数				疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数			
		登録数	新規	転入	未記入			登録数	新規	転入	未記入
アミラーゼ欠損症	E74.8A	3	0	0	0	Hypoxanthinguanine phosphoribosyl transferase 欠損症	E79.1A	1	1	0	0
腎性糖尿	E74.8B	11	1	0	0	Lesh-Nyhan 症候群	E79.1B	17	4	0	0
シュウ酸尿症	E74.8C	2	0	1	0	プリン・ピリミジン代謝異常症	E79.8	2	1	0	0
グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素欠損症	E74.8D	2	0	0	0	Adenine phosphoribosyltransferase 欠損症	E79.8A	8	0	0	0
糖代謝障害	E74.9	1	0	0	0	プロトポルフィリン症	E80.0	2	0	0	0
Tay-Sachs 病	E75.0B	15	7	1	0	ポルフィリン代謝異常症	E80.2	2	0	0	0
GM2-ガングリオン	E75.0C	3	2	0	0	骨髄性プロトポルフィリン症	E80.2B	4	1	0	0
ドーシス						先天性ポルフィリン症	E80.2F	1	0	0	0
GM1-ガングリオン	E75.1A	2	1	0	0	ジルベール症候群	E80.4	4	0	0	0
ドーシス						Crigler-Najjar 症候群	E80.5	4	1	0	0
ガングリオンシドーシス	E75.1C	1	1	0	0	デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	16	5	0	0
Alexander 病	E75.2A	6	1	0	0	ローター症候群	E80.6B	5	1	0	0
Gaucher 病	E75.2D	39	6	0	0	ウィルソン病	E83.0A	228	25	5	1
Fabry 病	E75.2E	11	3	0	0	マスキリーニングで発見		6	2	0	0
異染性ロイコジスト	E75.2F	12	3	0	0	不明		222	23	5	1
ロフィー						メンケス病	E83.0B	23	5	1	1
Krabbe 病	E75.2G	9	6	0	0	家族性低リン血症	E83.3A	116	12	0	0
Farber 病	E75.2H	1	0	0	0	ビタミン D 抵抗性くる病	E83.3D	116	17	0	0
多種スルファターゼ欠損症	E75.2I	3	0	0	0	Cystic fibrosis	E84.9	13	1	0	0
Niemann-Pick 病	E75.2J	6	2	0	0	遺伝性高尿酸血症	E87.2	6	0	0	0
Pelizaeus-Merzbacher 病	E75.2K	20	3	0	0	α1-トリプシン抑制物質欠損症	E88.0A	1	0	0	0
ロイコジストロフィー	E75.2L	6	1	0	0	無アルブミン血症	E88.0B	2	0	0	0
Neuronal ceroid lipofuscinosis	E75.4	8	1	0	0	無ハプトグロビン血症	E88.0D	4	1	0	0
コレステロール	E75.5A	3	0	0	0	5α-リクターゼ欠損症	E88.8B	2	0	0	0
エステル蓄積症						アポ蛋白 C-II 欠損症	E88.8D	3	0	0	0
シアリドーシス	E75.5C	1	0	0	0	トレハラーゼ欠損症	E88.8K	1	0	0	0
Hurler 症候群	E76.0A	13	2	0	0	先天性アセチルコリンエステラーゼ欠損症	E88.8N	1	1	0	0
Hurler-Scheie 症候群	E76.0B	2	0	0	0	複合カルボキシラーゼ欠損症	E88.8P	7	0	1	0
Scheie 症候群	E76.0C	1	0	0	0	ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症	E88.8R	1	0	0	0
Hunter 症候群	E76.1A	62	9	1	0	6-ホスホグルコン酸脱水素酵素欠損症	E88.8S	1	1	0	0
ムコ多糖症 III 型	E76.2A	3	1	0	0	分類不明の代謝異常	E88.9	2	0	0	0
ムコ多糖症 IV 型	E76.2B	3	0	0	0	Leigh 脳症	G31.8A	2	0	0	0
ムコ多糖症 VI 型	E76.2C	1	0	0	0	腎尿細管性アシドーシス	N25.8	75	3	1	0
ムコ多糖症 VII 型	E76.2D	1	0	0	0	遺伝性若年性痛風	M10.9	2	0	0	0
ムコ多糖症	E76.3A	39	3	0	0	総胆管嚢腫	D13.5	23	4	0	0
β-ガラクトシダーゼ-ノイラミダーゼ欠損症	E76.3C	5	0	0	1	先天性胆道閉鎖症	Q44.2	1,890	183	20	14
ムコリピドーシス II 型	E77.0A	7	0	0	0	総胆管拡張症	Q44.4	915	157	7	8
ムコリピドーシス III 型	E77.0B	6	0	0	0	Alagile 症候群	Q44.7	2	0	0	0
ムコリピドーシス	E77.9	4	0	0	0	軟骨無形成症	Q77.4	730	125	0	10
家族性高コレステロール血症	E78.0A	397	66	1	3	骨形成不全症	Q78.0	380	58	3	2
マスキリーニングで発見		21	5	0	0	大理石病	Q78.2	7	0	0	0
不明		376	61	1	3						
高リポ蛋白血症 II 型	E78.0B	11	0	0	0						
高リポ蛋白血症 IV 型	E78.1	27	6	0	1						
高リポ蛋白血症 I 型	E78.3B	4	0	0	0						
先天性高脂血症	E78.5	23	2	0	0						
αリポ蛋白欠乏症	E78.6A	4	1	0	0						
家族性低β-リポ蛋白血症	E78.6B	6	0	0	0						
高比重リポ蛋白血症	E78.6D	1	0	0	0						
家族性高リポ蛋白血症	E78.8	18	0	0	0						

疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数				疾患名	ICD10	平成 15 年度症例数			
		登録数	新規	転入	未記入			登録数	新規	転入	未記入
エーラース・ダンロス 症候群	Q79.6	49	12	0	0	ミトコンドリア脳筋症 (本来は神経・筋疾患に分類)	G71.3	2	0	0	0
色素性乾皮症	Q82.1	63	8	0	1	家族性赤血球増加症	D75.0	1	0	0	0
脳・肝・腎症候群	Q87.8D	2	1	0	0	免疫グロブリン欠損症	D80.8	1	0	0	0
カルタゲネル症候群	Q89.3	7	1	0	0	Purine nucleotide phosphorylase 欠損症 (本来は血友病等血液疾患に分類)	D81.5	1	0	0	0
線毛機能不全症候群	Q89.8	7	2	0	0	不明 (コンピュータ入力ミス等)		3			
遺伝性血管神経性浮腫	T78.3	2	0	0	0	合計		7,033	950	67	58
有棘赤血球症	D58.8B	1	0	0	0	男子		3,212	436	33	24
						女子		3,745	497	34	31
						無記入		76	17	0	3

表 2：新規登録患者数からみた疾患頻度

	平成 11 年度	平成 12 年度	平成 13 年度	平成 14 年度	平成 15 年度	合計	頻度
フェニルケトン尿症	22	22	21	20	21	106	1/54,800
楓糖尿病	0	1	4	4	1	10	1/581,600
ホモシチン尿症	5	1	4	3	2	15	1/387,700
メチルマロン酸血症	14	3	12	11	7	47	1/123,700
プロピオン酸血症	4	6	3	5	2	20	1/290,800
出生数	1,177,669	1,190,547	1,170,662	1,153,855	1,123,610	5,816,343	

平成17年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書
「小児慢性特定疾患の登録・評価・情報提供に関する研究」

先天性重症好中球減少症（Kostmann 症候群）の登録・評価・管理に関する調査研究

研究分担者：小池 健一 信州大学医学部 小児科教授

研究協力者：上條 岳彦 信州大学医学部 小児科講師

研究要旨

小児血液学会員を対象にアンケート調査を行い、小児慢性好中球減少症中の先天性重症好中球減少症（Kostmann 症候群）26例の登録・評価・管理に関する調査研究をおこなった。感染症時などには好中球数の増加の多様性、G-CSF 投与時の好中球増加の多様性が示され、本疾患の病因が単一ではない可能性が示された。治療については、26例中12例が移植を受けており、全例生存していた。本疾患の治療法として血液幹細胞移植が有効であることが示された。

背景：

我々はこれまでの報告で小児慢性特定疾患治療研究事業によって平成10年から14年に登録された小児期における代表的な好中球減少症：無顆粒球症、周期性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、先天性重症好中球減少症を解析した。新規登録者数は5年間でそれぞれ、409人、46人、12人、2人であった。

さらに前年度、小児好中球減少症患者を診断・管理していると推測される小児血液学会員が所属する施設に対してアンケートを行った。解析した患者総数は172例で、性別は男性80人、女性91人、性別未記入1人であった。先天性重症好中球減少症と診断されたのは29例（16.9%）、周期性好中球減少症と診断されたのは5例（2.9%）自己免疫性好中球減少症と診断されたのは69例（40.1%）、特発性好中球減少症と診断されたのは39例（22.7%）であった。上記4疾患以外の慢性好中球減少症と診断されたのは25例（14.5%）であった。この他に診断不明・未記入例が5例あった（2.9%）。

これらの疾患中、もっとも重症である先天性重症好中球減少症についてはこれまで全国的な疫学調査が成されておらず、管理・治療適応についてもわが国のデータに基づいた指針は報告されていない。そこで先天性重症好中球減少症症例を登録していただいた施設を対象に二次調査を行った。

目的：

全国規模の先天性重症好中球減少症の登録を実施し、わが国における先天性重症好中球減少症の実態を把握する。

方法：

1次アンケートとして小児血液学会員を対象に行った結果をもとに、2次アンケートとして先天性重症好中球減少症について以下の項目を調査した。

1. 診断時の細菌感染症：臍炎、皮膚化膿症、口内炎、中耳炎、頸部リンパ節炎、肺炎、細菌性髄膜炎、敗血症の頻度
2. 診断時検査項目：白血球数、白血球分画、診断後 G-CSF 未投与時の最低好中球数および最高好中球数、血算、骨髓有核細胞数、骨髓分画、骨髓細胞染色体分析
G-CSF receptor 遺伝子解析および好中球エラスターゼ遺伝子解析の有無
3. 現在の治療と経過
抗菌剤予防投与の有無、G-CSF 使用の有無、骨髓移植の有無。
治療後の細菌感染症：臍炎、皮膚化膿症、口内炎、中耳炎、頸部リンパ節炎、肺炎、細菌性髄膜炎、敗血症の頻度。
骨髓異形成症候群、急性骨髓性白血病への移行の有無。
4. 現在の QOL：就学状況または就労状況。

結果と考察：

1次アンケートで診断されていた 29 例に 2次アンケートを送付し、24 例から回答を得、5 例からは未返答であった。24 例中 2 例は不適格例と判断し、残る適格例 22 例に追加症例 4 症例を加え、26 例について解析を行った。

診断時（治療前）の末梢血は白血球数 $8589 \pm 4228 / \mu\text{l}$ 、好中球数の平均は $< 10 / \mu\text{l}$ であったが、G-CSF 未投与時でも $460 / \mu\text{l}$ まで増加しており、感染などを契機に好中球数は変動することが示唆された（図 1）。RBC (n=23): $3.97 \pm 0.73 \times 10^6 / \mu\text{l}$ 、Hb (n=26): $10.6 \pm 2.1 \text{ g/dl}$ 、Ht (n=26): $32.7 \pm 5.8 \%$ 、Plt (n=23): $456 \pm 173 \times 10^3 / \mu\text{l}$ と他の血球系には大きな異常は認められなかった。

診断時（治療前）の骨髓有核細胞数は $173500 \pm 138300 / \mu\text{l}$ 、本疾患の特徴である骨髓球の成熟障害：Maturation arrest は従来の報告と一致して Promyelocyte/Myelocyte での停止が最も多く認められた（図 2、20/26 例）。

治療前重症感染症の頻度では肺炎の既往が 11/26 例に認められ、敗血症は 2/26 例、細菌性髄膜炎は 0/26 例と発症頻度は低かった（図 3）。重症化する以前に診断・治療が成されている可能性が考えられた。

治療前の感染症の重症度（基準は図内に記載）と、治療前の好中球数（最低および最高値）について相関は認められなかった（図 4）。好中球数以外で重症細菌感染に影響する因子の存在が想定された。

治療に G-CSF を用いた例は 22 例、未投与 3 例、不明 1 例であった。G-CSF 投与を行っても好中球増加が認められない例 ($< 100 / \mu\text{l}$) から、良好に増加する例 ($> 1,000 / \mu\text{l}$) まで多様性が認められた（図 5）。この反応不良群 ($< 100 / \mu\text{l}$) と反応良好群 ($> 1,000 / \mu\text{l}$) の間

に骨髓細胞分画の差があるかを検討した(図6)。反応良好群で未熟な骨髓球: Myeloblastが増加する傾向が認められたが、反応不良群との間に有意差はなかった。

施行している治療法を検討したところ、無治療から骨髓移植まで多様であった(図7)。これは前述の好中球数の多様性、G-CSFに対する好中球数反応の多様性と一致していると思われる。無治療3例の治療前の最高好中球数の平均は $1499/\mu\text{l}$ と全体平均の $460/\mu\text{l}$ より高値であった。アンケート施行時点ではG-CSF投与者は8名であったが、既往を含めると26例中20例でG-CSF投与は行われていた。26例中MDS/AMLの発症は3例に認められ、全例の11.5%であった。欧米の報告では387例中35例にMDSまたはAMLが発症しており、全体の9.0%に発症していた。今回の解析例26例中12例が移植を受けており、8例がBMT(内1例がキメラ)、4例がCBT(Cord Blood Transplantation, 内1例が拒絶)であった。移植例は全例生存していた。

移植を受けた12例の移植施行理由について表1にまとめた。いずれも妥当な状況で移植が行われていたと思われるが、移植の適応などの基準について指針の作成などが望ましいと思われた。

治療後の感染症重症度の改善を検討した(図8)。治療前と比較して治療後は重症、中等症、軽症感染症例の頻度共に減少し、感染症の発症がほとんど見られなくなった例が12/26例に認められ、治療施行によって明らかに改善していた。

治療後の就学・就労状況については、就学不能の2例(重度てんかんで在宅1例、移植後RRTで在宅1例)を除いてはほぼ良好以上であった(図9)。

結語

先天性重症好中球減少症の26例を解析した。26例中には、感染症時などには好中球数の増加の多様性、G-CSF投与時の好中球増加の多様性が示され、本疾患の病因が単一ではない可能性が示された。本疾患群の原因遺伝子は好中球エラスターゼを筆頭に近年数々の遺伝子が同定されており、わが国においても遺伝子解析の検討が望ましいと思われる。

特に治療については、26例中12例が移植を受けており、8例が骨髓移植: BMT(内1例がキメラ)、4例が臍帯血移植: CBT(内1例が拒絶)をうけ、全例生存していた。本疾患の治療法として近年の技術・薬剤の改良に伴い、移植成績の向上が示された。本疾患の治療法として血液幹細胞移植が有効であることが示された。

図1. 治療前末梢血データ

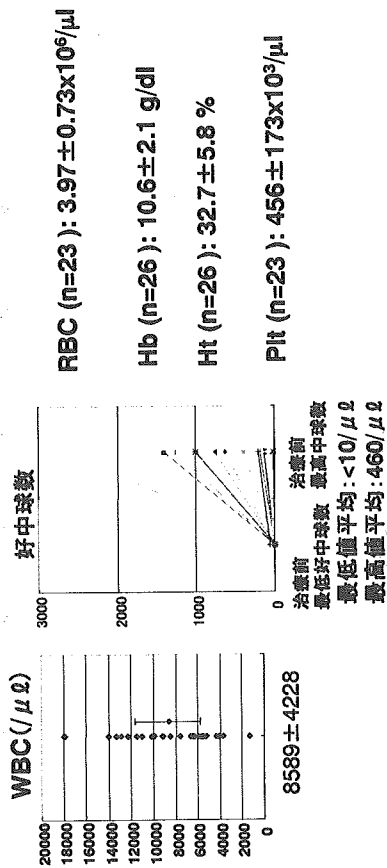


図2. 治療前骨髓血データ (n=26)

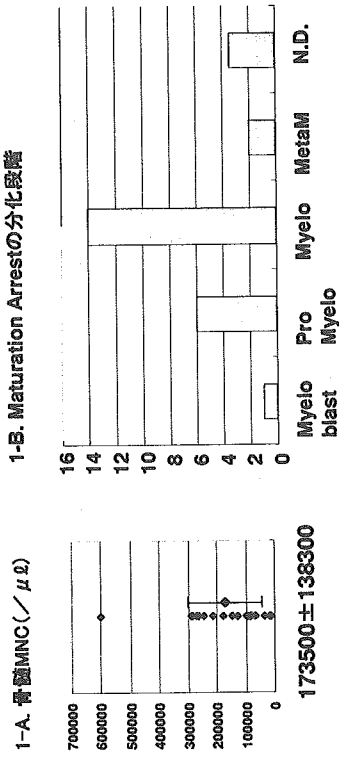


図3. 治療前重症感染症の頻度

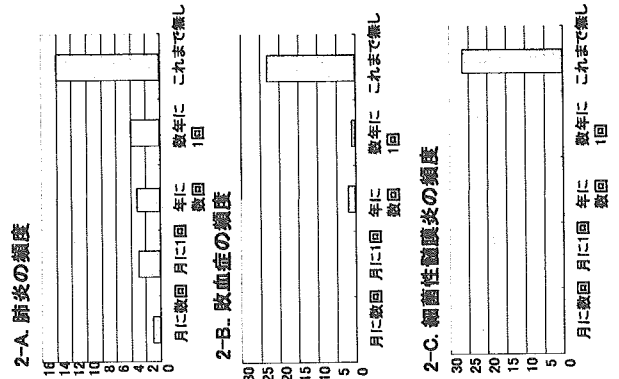


図4. 治療前好中球数 (G-CSF未投与時, n=26)

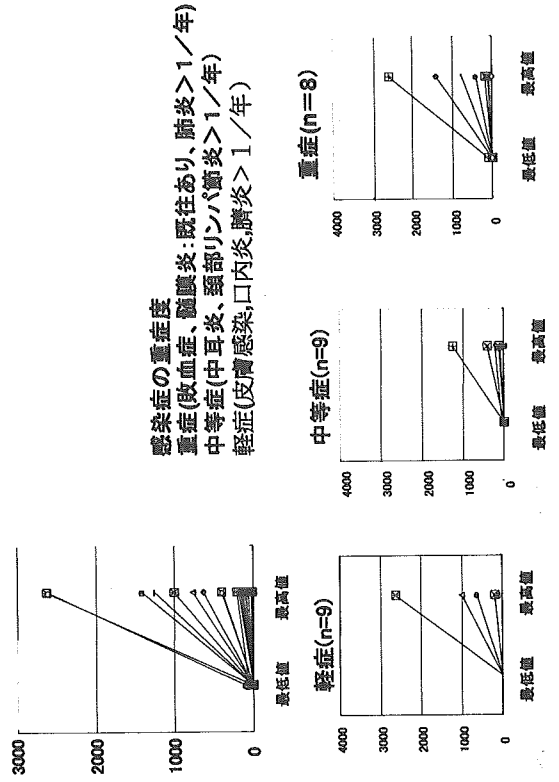


図6. G-CSFによる末梢好中球数の増加で分類した患者の骨髓分画

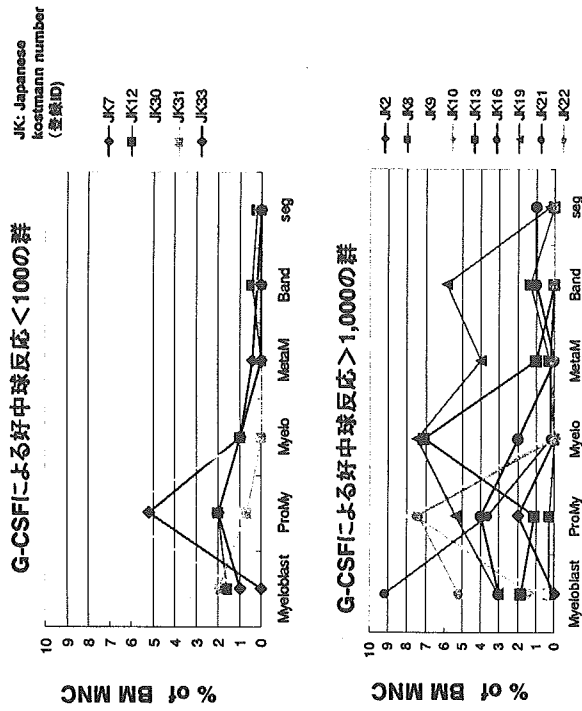


図5. G-CSF投与による好中球の反応

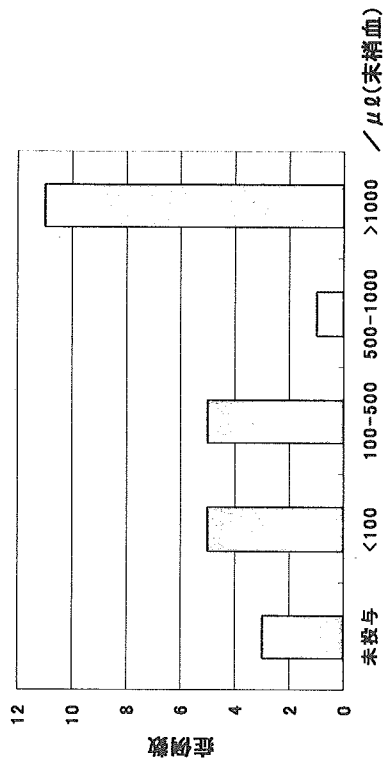


図7. Kostmann症候群患者の治療内容

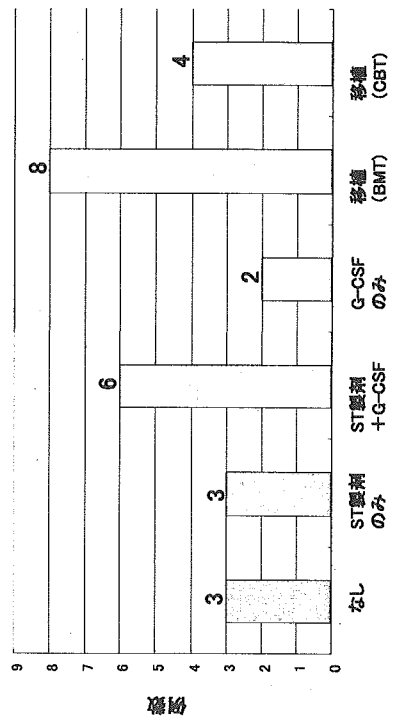


表1. 移植例の移植決定理由 (12例)

G-CSFを投与したが無反応であったため	5例
G-CSFには反応したがMDS/AMLへの移行を防ぐため(兄弟ドナーがいた)	3例
G-CSFには反応したがMDS/AMLへ移行したため	3例
G-CSFには反応したが重症感染を反復するため	1例

図8. 治療による感染症重症度の軽減

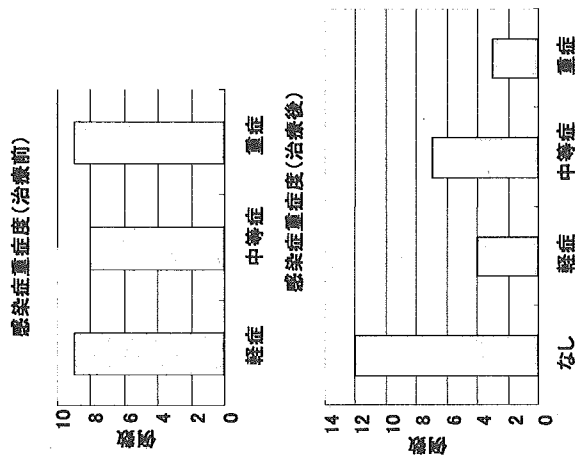
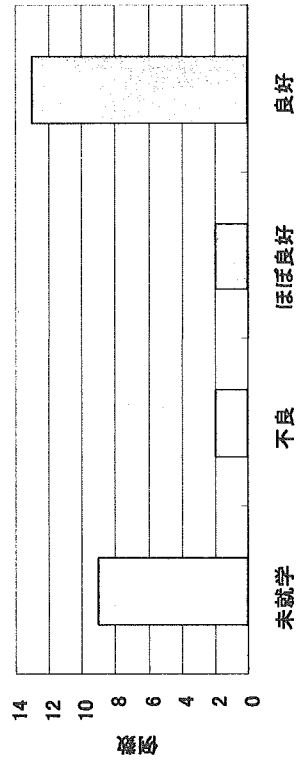


図9. 就学就労状況



ほぼ良好:欠席月数回。
不良:重度てんかんで在宅1例。移植後RRTで在宅1例。

小慢医療意見書からみた亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の概要

分担研究者：飯沼 一字、石巻赤十字病院院長

見出し語：小児慢性特定疾患、医療意見書、神経・筋疾患、亜急性硬化性全脳炎

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）は、平成 10 年以降、医療意見書を申請書を添付させて、診断基準を明確にして小児慢性特定疾患（小慢疾患）対象者を選定する方式に全国的に統一された。このことにより、登録された意見書を収集、解析することにより、これら小慢疾患の特徴を明らかにする、とくに一施設では経験数が少ない希少疾患については、全国からのデータの集積によって詳細でかつ客観的な疾患特徴を把握する可能性が出てきた。

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は小慢対象神経・筋疾患の中で比較的多い単一疾患である。SSPE はまた、欧米諸国では症例数が激減しており、発症数の多い途上国では信頼しうる統計的データがとりにくいという現実があり、わが国でのデータがまとめれば、信頼性の高い統計データとなる可能性がある。そこで、SSPE について、意見書からそのプロフィールを眺望しようと試みた。

B. 研究方法

小慢登録データ平成 10 年度～16 年度分（2005/7/25）CD-ROM 版から、平成 10-16 年度に登録された意見書をもとに SSPE の臨床プロフィールを検討した。CD-ROM 版の神経筋疾患に登録された 6,525 例から 145 例の SSPE を抽出し、さらに重複と考えられる（同一受給者番号）70 例を除いた 75 例について検討した。重複例の場合には、最も古い意見書の記述を採用した。

C. 結果と考察

75 例の性別は男 47 例（63%）、女 25 例（33%）であり、約 2：1 である。無記入が 3 例あった。意見書記載時の年齢は、図 1 のように、12 歳が最も多いが各年齢に広く分布している。発症年齢は図 2 のように、10 歳をピークに正規分布に近い状態をしめしているが、無記入が 7 例もあり残念である。

臨床像をみると、表 1 のように、けいれんおよび精神遅滞は 49 例（65%）に有、15 例（20%）に無し、11 例（15%）で無記入であった。運動障害は 61 例（81%）に存在していた。この項目でも 11 例で無記入であった。意識障害は 35 例（47%）で有、24 例（32%）で無しであり、16 例で無記入であった。臨床経過では改善が 7 例（9%）、不変が 16 例（21%）、悪化が 30 例（40%）、その他が 14 例（19%）であり、無記入が 8 例（11%）であった。

けいれん、運動障害、意識障害などは臨床観察からみると頻度が少ない感じがするが、意見書は最も古い時期のものを用いたことと、それぞれの症例である一時点の調査なので、SSPEのように、時期により病像が変化する疾患を検討するのに、このような一点調査は相応しくないのかもしれない。特に臨床経過の検討では、退行する可能性の高い疾患を一時点の調査で推し量ろうとするのは無理であろう。悪化が40%というのも、臨床観察からは低頻度との感じであるが、一点調査のためであろう。ただ改善が7例(9%)あったことは、最近の治療の工夫と努力がある程度功を奏しているものと推測される。どのような状態を担当医がその他と判定したかについては不明であるが、おそらくは症状が悪化と改善をくりかえすか、悪化と不変を繰り返しているのであろう。このような例も相当数あるものと思われる。

今回の調査では、ある一時期での意見書の記載からの推定であるので、SSPEのように進行する疾患の病態を把握するとするならば、Jabour が提唱している病期が記載されているとよい。

今回の意見書から得られたデータをもとにSSPEのプロファイルを描くには、概ね教科書的記載を確認することができた。しかし項目によっては無記入があり、不完全なデータになっている。性別の無記入は公表をすることを考えると恥ずかしいことである。このような意見書を記載する側の不注意については、受理の段階で差し戻すなどの措置が必要であろう。あるいは、不可欠な項目の記入がなければソフト上で、警告を発するか、先へ進めないようにするなどの工夫ができるとよい。

中村好一らは、慢性疾患個人調査票からわが国のSSPE125例について疫学像をまとめており¹⁾、わが国のSSPE患者の総数は125例あるいはそれ以上ということになる。今回の抽出では75例であるので、60%にあたる。40%は小慢意見書を提出した平成10年度までに死亡したか、小慢に申請しないか、成人のSSPEへの申請であった可能性がある。中村らによると、性別は男66例、女59例(男:女1.12:1)となっており、今回の集計の男47、女25例(1.9:1)と大きく異なっている。上述した死亡、申請せず、成人への申請枠に女性がかかり多く入るということになる。二瓶は男女差の減少傾向があると報告している²⁾が、中村らの報告はさらにこの傾向が続いていることを示している。しかし、今回の75例の検討結果とは異なっている。母数が多い統計がより真実を示すと考えるのが妥当であろうから、小慢意見書からのデータの信憑性が薄らぐ可能性がある。

今回の検討では発症年齢のピークは10歳にあり、10歳をピークとして正規分布に近い分布を示している。中村らの報告では、5-9歳に50例、10-14歳に43例と、5-14歳に発症する例が多いことが分かる。しかし10年間という幅広い区間に多いことは明らかであるが、さらに詳しいことは分からない。多くの教科書的でも5-10歳に発症するものが多いとの記載だけである。

その他の症状については、申請時の所見を記載しているので、SSPEのように症状が進行する疾患では、病態の把握には一時点の記載だけでは不十分である。病態を把握するには、一時点での記載ではない方法の様式に拠らねばならない。

SSPEの診断確定には、少なくとも血清および髄液、とりわけ髄液の麻疹抗体価と脳波所見が必須であるが、麻疹抗体価については17例(23%)が無記入であり、約4分の1の症例の診断が確定されるかどうか危ぶまれるかということになる。脳波所見は30例(40%)が記載されておらず、これも診断確定という意味からは残念な数である。小児慢性特定疾患の医療費給付も診断が確定されることが前提であり、診断が危ぶまれる症例があってはならない。この点からも、疾患ごとに記入必須項目を定め、その項目の記入がなければ受理しないという措置が必要であろう。

SSPEの治療では、特異的なものはないにせよ、イノシンプラノベクスおよびインターフェロン、場合によってはリバビリンの治療を診断後早期に開始することが予後を少しでもよくする可能性がある。そのためには、早期診断が重要である。早期診断が第一線でなされるためには、初発症状の把握が重要で、意見書にも初発症状が記載されていれば、初発症状の主要なものを啓発することができよう。

SSPEは麻疹ウイルスによる中枢神経での持続性感染と考えられているが、何故ウイルスが排除されずに持続感染するかについては不明である。若年、特に2歳以下での麻疹罹患がSSPEの発症の危険性が高いことは統計的に明らかにされているが、若年での罹患がどのようにして発症の危険を助長しているかなど不明なことが多い。しかし、意見書には麻疹罹患の有無や時期は記載されていない。ワクチンの摂取の有無と時期も記載されていない。血清あるいは髄液の麻疹抗体価などもSSPEの病態の研究を考えると必要である。

意見書の記載内容を今後の当該疾患の理解や病態の解明に役立つようにするために、具体的項目を記載するよう改変することも必要ではないだろうか。

文献

- 1) 中村好一、飯沼一字、岡 鏝次、二瓶健次：臨床調査個人票からみた亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の疫学像 脳と発達 2003 ; 35 : 316-320.
- 2) 二瓶健二：亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の臨床像の最近の変化 日児誌 1990 ; 94 : 1570-1573.

図1 意見書記載時年齢

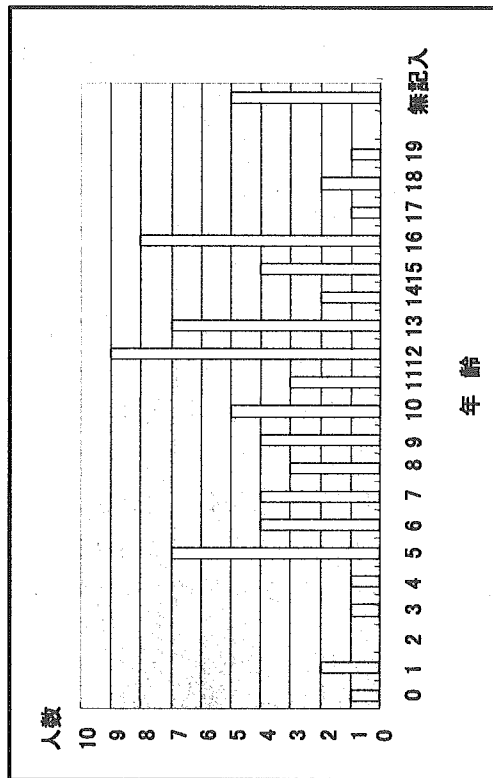


図2 発症年齢

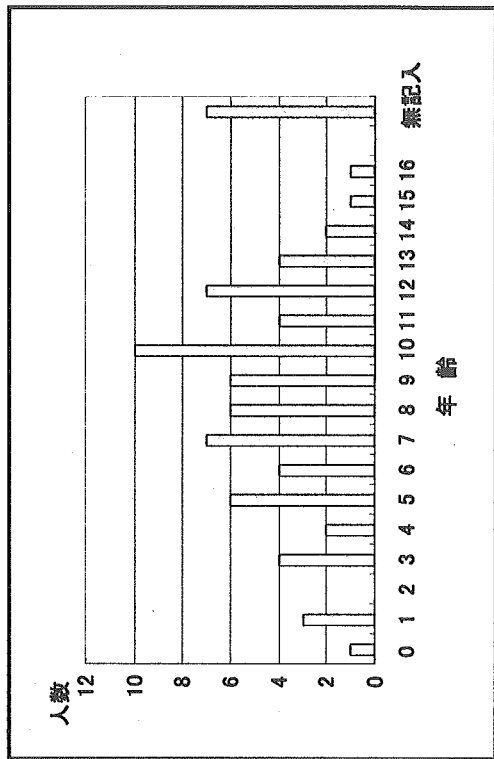


表1 臨床像

	有(%)	無(%)	無記入(%)
けいれん	49 (65)	15 (20)	11 (15)
精神遅滞	49 (65)	15 (20)	11 (15)
運動障害	61 (81)	3 (4)	11 (15)
意識障害	35 (47)	24 (32)	16 (21)

新生児マス・スクリーニングで発見された メープルシロップ尿症の追跡調査報告

研究協力者：青木菊麿（母子愛育会総合母子保健センター研究開発部）
主任研究者：加藤忠明（国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部長）
分担研究者：原田正平（国立成育医療センター研究所成育医療政策科学研究室長）
研究協力者：木下和子（母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局）
研究協力者：大和田操（女子栄養大学大学院教授）

【研究要旨】

新生児マス・スクリーニングで発見された症例は、早期治療開始により健全育成されることが求められている。しかしこれまでの追跡調査によると、メープルシロップ尿症はスクリーニングで早期発見されても、経過中の死亡率が高く、また、急性増悪を繰り返すことにより発達遅滞をともなってしまう症例が多く、治療成績は必ずしもよいものではなかった。今回改めてアンケート調査を実施してメープルシロップ尿症の治療成績を検討したところ、以前よりは著しく治療成績が向上していることが確認された。本症であっても、特に重症の古典型においても、正しく治療が行われることにより、発達遅滞を伴うことなく、健全育成されている症例が最近増加していることが確認された。

見出し語：先天性代謝異常症、新生児マス・スクリーニング、追跡調査、医療意見書

I. 研究目的

わが国で 1977 年から全国規模で新生児マス・スクリーニングが実施されて以来、近く 30 年になろうとしている。その間にスクリーニング対象疾患に対する治療成績は次第に向上していることが、フェニルケトン尿症などの調査において明らかにされている¹⁾。

新生児マス・スクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症に対してもスクリーニング開始当初から追跡調査を実施してきたが、1990 年度までの調査では死亡率はおよそ 21% (33 例中 7 例) であった。しかし、それ以降現在までは 1993 年出生の 1 例 (19 例中 1 例) のみである (表)。その

他、1990 年までに報告された症例の知能指数を調査したところ、フェニルケトン尿症 103 ± 13 ($n=36$) に対して、メープルシロップ尿症は 71 ± 23 ($n=10$) という結果が得られており、スクリーニング開始当初に予想されていたメープルシロップ尿症の治療成績は 1990 年頃までは極めて不十分な結果であった²⁾。そこで、メープルシロップ尿症について、これまでの 20 年をこえる新生児マス・スクリーニング実施期間を前半 (1977 年～1989 年) と後半 (1990 年～2001 年) に分けて、それぞれの治療成績について比較検討することを、今回の研究目的とした。

II. 研究方法

1977年から2001年にかけて新生児マス・スクリーニングで発見され、母子愛育会で定期的に追跡調査されているメープルシロップ尿症26例に対して、担当医宛にアンケート調査を実施し、その内容を検討した。質問紙の項目は、スクリーニングの年度、性別、病型、診断時の血中ロイシン値、経過中の急性増悪の有無とその内容、発達遅滞の有無、最近の血中ロイシン値と治療の状況である。その他に、医療意見書などを参考にし、また過去に母子愛育会での継続した追跡調査から漏れてしまった症例も含めて、2001年度までに新生児マス・スクリーニングで発見された52例について検討した。

III. 結果

アンケート調査を実施したところ、26例中19例(男子6例、女子13例)の回答(回答率61.5%)が得られた。病型別には古典型10例、中間型2例、軽症型4例、間欠型1例、不明2例であり、病型分類は何れも担当医の報告によった。従来の52例の追跡調査によると、死亡例に関しては1989年の時点でそれまで発見された32例中7例(22%)であったが、それ以後は1993年出生の1例のみ(19例中1例、5%)であった。アンケート調査による発達遅滞の有無に関しては、「あり9例」、「なし10例」であったが、発達遅滞「あり」はスクリーニング前半は6例、後半は3例であり、1989年以降は最も重症型である古典型においても現在まで発達遅滞は認められていない。

感染症などに伴う急性増悪は全例が経験しており、最も重症である意識障害は古典型1例、中間型1例、軽症型2例にみられており、必ずしも古典型に限定されているものではなかった。むしろ軽症型においても急性増悪は極めて重篤な合併症であり、

全体として増悪期の血中ロイシン値の上昇と重症度とは相関していた。しかしこのような急性増悪は、年長になるに伴い次第に減少傾向が見られるので、幼少児期の十分な対応が求められている。

以上のことから、メープルシロップ尿症のスクリーニングは今後も引き続き継続すべきであり、今後治療方針についても十分に検討していくべきであると考えられた。古典型であっても、早期治療開始により、また経過中の慎重な食事管理、急性増悪期の徹底した医療的管理により、発達遅滞の発生などは十分に予防可能であると考えられた。このことは軽症型においても同様であり、本症に関して専門的な知識を持つ医師、検査技師、および栄養士によるチーム医療が必要であり、さらに急性増悪期において手遅れにならないような、十分な対応が可能な医療機関との連携が求められるべきである。感染症などに伴う急性増悪期には、血中ロイシン値の測定とともに直ちに糖質含有量の多い輸液療法により、体内の異化作用を防止し、必要があれば腹膜透析や血液浄化療法により体液中のロイシン・イソロイシン・バリン、およびそれらの代謝産物である有機酸を除去することの重要性が、担当医により強調されていた。

今回のアンケート調査対象以外の症例も含めて、全体の52例についての概略をまとめると、表に示す如く、スクリーニングの前半と後半を比較すると、治療成績は明らかに向上していることが明らかであった。後半においては、就学児童は全員通常学級に進学しており、発達遅滞を伴う児は存在しないと考えられた。

IV. 考察

メープルシロップ尿症の中でも古典型は新生児マス・スクリーニングで発見された当初から特に慎重な対応が求められている

疾患である。生後4～5日にスクリーニングの採血が行われるが、結果が判明するのは生後10日前後であり、この時点で大部分の古典型の症例は既に発症している。これに対して初期治療として直ちに上述のような適切な治療を施すことが極めて大切である。この時期を乗り越えて、それ以後はロイシン・イソロイシン・バリン除去治療乳を中心とした日常の食事療法により、これらの血中アミノ酸値を治療基準内に維持することが治療の基本である。それ以外は主として感染症などに伴う急性増悪期に同様の適切な対応が正しくなされていれば、発達遅滞を伴うことなく、健全育成が可能である。

新生児マス・スクリーニング開始当初は、メープルシロップ尿症も含めて大部分が手探りの状態で治療を行ってきたが、最近ではメープルシロップ尿症に対する小児科医の

認識が徐々にではあるが高まってきており、古典型に対しても適切な対応が施されているのが実情であると思われる。急性増悪の緊急時に時期を失することなく適切に対応することが可能な医療機関に受診することが、本症にとっては極めて重要なことであると考えられる。また、このようなデータを得るためにも追跡調査はきわめて重要であり、可能な限りスクリーニングで発見された症例はすべて追跡されるべきである。

参考文献

1. 青木菊麿. アミノ酸・ガラクトース代謝異常と追跡調査、日本小児科学会誌 2001；105：1185－1190.
2. 青木菊麿、他. スクリーニングで発見された症例の就学状況の調査、特種ミルク情報 第24号（1992）：25－31

表 スクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症の概略

年度	発見された症例数	死亡例	死亡率	発達遅滞あり
1977年～1989年	33	7	21%	9例
1990年～2001年	19	1	5%	0

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

（分担）研究報告書

日本全国における先天性甲状腺機能低下症発症の季節変動について

研究協力者 顧 艶紅 国立成育医療センター研究所成育政策研究部流動研究員
分担研究者 原田 正平 国立成育医療センター研究所成育医療政策研究室室長
研究協力者 青木 菊麿 母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局部長
主任研究者 加藤 忠明 国立成育医療センター研究所成育政策研究部部長

研究要旨 母子愛育会母子保健センター特殊ミルク事務局新生児マス・スクリーニング全国追跡調査の集計結果を用いて、日本全国における先天性甲状腺機能低下症発症の季節変動について検討した。対象は1994年4月から2003年3月までに生まれた先天性甲状腺機能低下症の陽性者と確定者であった。男女ともに陽性者数、確定者数、陽性者発生率及び確定者発生率は10月から3月までが高く、4月から9月まで低い傾向が見られた。これは1999年のイギリス及び2005年新潟での発症に関する報告と同じパターンを示し、1979年の大阪地区での報告と異なっていた。さらにこれから日本における地域別及び経年的な発症の季節変動について検討する必要がある。また、全国出生数、陽性者及び確定者の性比（女兒／男児）はそれぞれ0.95、0.94及び1.27であった。陽性者発生率及び確定者発生率の性比（女兒／男児）は0.99、1.34であった。

見出し語：先天性甲状腺機能低下症、新生児マス・スクリーニング、疫学、データベース、性比

A. 研究目的

今までの報告では先天性甲状腺機能低下症（Congenital hypothyroidism、以下、CH）発症の季節変動が認められたのはイギリスのWest Midland 地域、日本の大阪と新潟地域である。¹⁻³⁾ CH発症に環境因子も関わっていることを示唆している。日本全国のCH発症の季節変動状況を明らかにするために本研究を行った。

B. 研究方法

母子愛育会母子保健センター特殊ミルク事務局新生児マス・スクリーニング全国追跡調査の集計結果を用いて分析した（回収率100%～50%）。⁴⁾ 対象は1994年4月から2003年3月までに生まれたCH陽性者と確定者であった。1994年4月から2003年3月までの全国月別及び男女別の出生数は厚生労働省大臣官房統計情報部企画課が公表した「人口動態統計」による。⁴⁾ 2乗検定はSPSS (Version 11.0)を用いた。また、「陽性者発生率」と「確定者発生率」は以下

のように定義した。

(男女別) 陽性者発生率 = (男女別) 陽性者数 /
(男女別) 全国出生数 ;
(男女別) 確定者発生率 = (男女別) 確定者数 /
(男女別) 全国出生数

C. 研究結果

1. 1994年4月から2003年3月までに全国の月別及び男女別の出生数、CH陽性者数及び確定者数、陽性者発生率及び確定者発生率は表1、図1-4の通りである。男女ともに陽性者数、確定者数、陽性者発生率及び確定者発生率は10月から3月までが高く、4月から9月まで低い傾向が見られた。
2. 1994年4月から2003年3月まで全国出生数、陽性者及び確定者の性比(女児/男児)はそれぞれ0.95、0.94及び1.27であった。陽性者発生率及び確定者発生率の性比(女児/男児)は0.99、1.34であった。
3. 季節変動が毎年繰り返されると、サイン曲線を呈するので、季節変動の確認にはサイン関数を用いたロジャーズ法⁹⁾で計算した(表1)。 $p < 0.001$ で、季節変動とCHの発症とは有意な関連性があることを確認した。
4. また、1994年4月から2003年3月までの確定者数を3ヶ月ごとに4つのグループに分けて、 χ^2 乗検定でグループ間の発症数に統計上の有意差が認められた($p < 0.001$) (表2)。

D. 考察

本研究では日本全国におけるCHの発症の季節変動が認められた。気温の低い季節10月から3月にかけてCH発症が多い原因として、風邪の予防目的で、イソジンうがい¹⁾が原因ではないかという推測もある。本研究では陽性者数だけではなく、

確定者数も同じような季節変動を示したので、「イソジンうがい」説は否定できる。この結果は環境因子がCHの発症に関わることを示唆している。

日本全国でのCH発症の季節変動パターンは1999年のイギリス(West Midlands)及び2005年の新潟でのCH発症に関する報告と同じであったが、1979年大阪地域での報告(夏に多い)と異なっていた。¹⁰⁾従って、これから日本における地域別及び経年的なCH発症の季節変動について更に検討する必要がある。

また、陽性者にみられなかったが、確定者では男児より女児の発症数が多く、サウジアラビアでの報告と同じで⁶⁾、成人の甲状腺疾患(バセドウ病、橋本病や結節性甲状腺腫等)と同じ傾向であった。

参考文献

1. Nakamizo M, Toyabe S, Asami T, Akazawa K. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(7):390-1.
2. Hall SK, Hutchesson AC, Kirk JM. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands, England. *Acta Paediatr*. 1999;88(2):212-5.
3. Miyai K, Ichihara K, Amino N, Nose O, Yabuuchi H, Tsuruhara T, Oura T, Kurimura T. Seasonality of birth in sporadic cretinism. *Early Hum Dev*. 1979;3(1):85-8.
4. 青木菊麿、猪股弘明、立花克彦、木下和子。厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)「マス・スクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究、先天性代謝異常症の追跡調査に必要な情報の分析」平成14年度研究報告書 p. 174-179.
5. Roger JH. A significance test for cyclic trends in incidence data. *Biometrika*. 1977;64: 152-5.
6. Henry G, Sobki SH, Othman JM. Screening for congenital hypothyroidism. *Saudi Med J*. 2002;23(5):529-35.

图1. 月别全国出生者数、阳性者数及确定者数(男女合计)

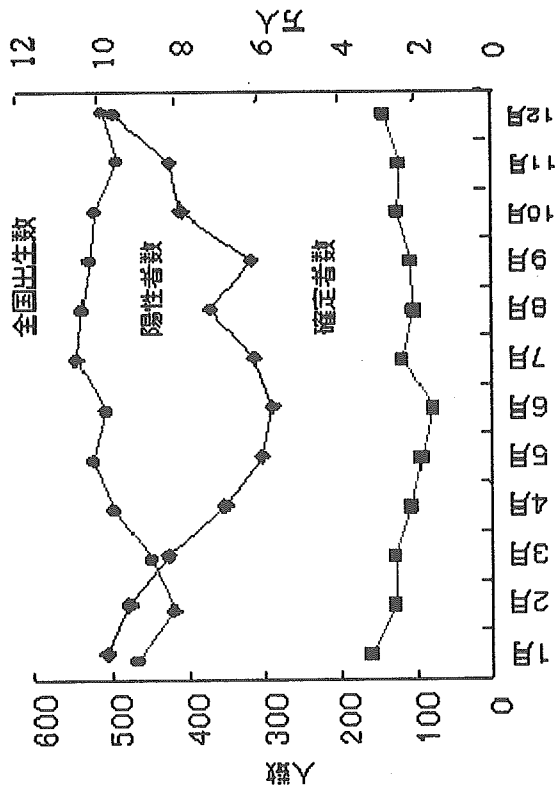


图2. 月别之性别别阳性者数、确定者数

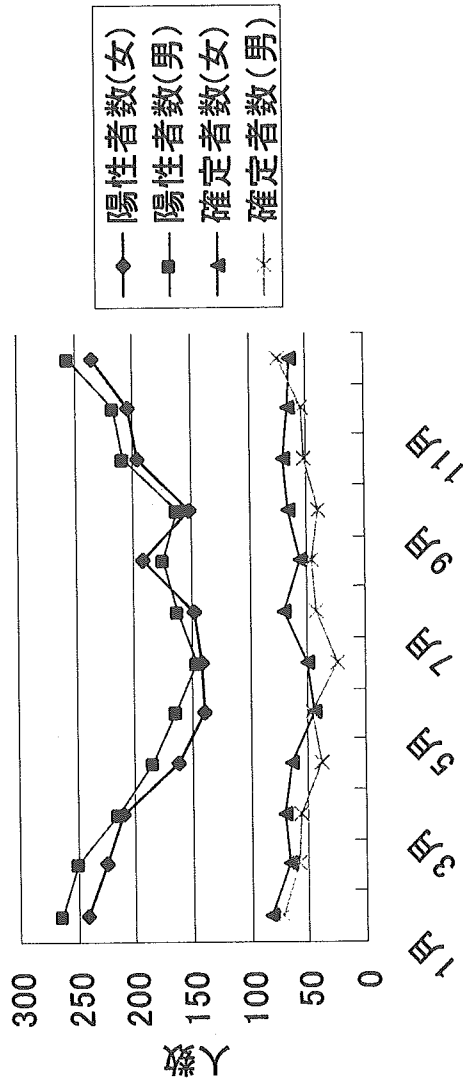


图3. 月别阳性者及确定者发生率(男女合计)

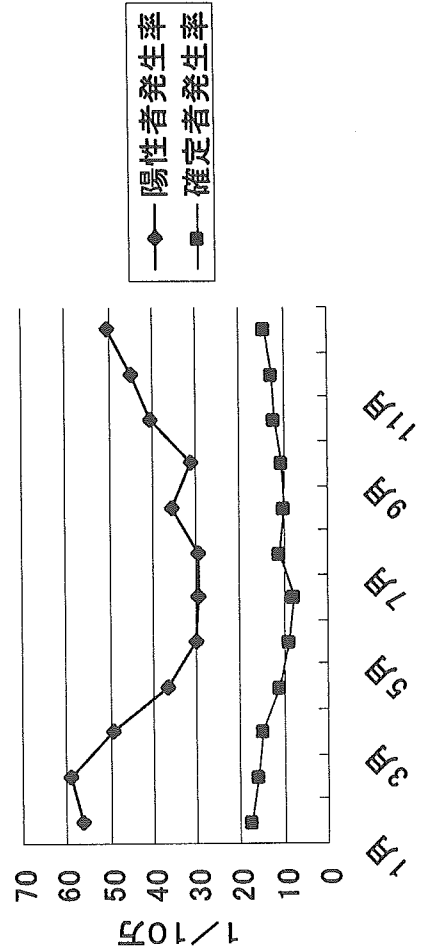


图4. 月别性别别阳性者及确定者发生率

