

ブ研究は、個々人の参加の意思（研究への同意）に基づくこととなる。そのため、全数把握は困難となることが予想される。

最終的な転帰としての死亡を漏れなく把握するためには、行政データの利用が有効であると考えられる。すなわち、死亡小票や住民票データの照会である。2005年4月に全面施行された個人情報保護に関する法律などによると、死者の情報については法の適用はないと解釈される。しかしながら、行政データの目的外利用については、例えば人口動態死亡票では、統計法第15条2項に基づく総務大臣の承認が必要であり、その照会は容易ではない。

また、別の問題点としては、医療費補助を早期に受けられるようにとの配慮により正確な病理診断を待たずに登録してしまう状況も少なからずあるため、診断の正確さが担保されない症例が含まれてしまう点も否定できない。これについては、臨床研究グループによって進められている中央病理診断の結果と照合することや、病理医からの病理診断レポートを別のルートで照会するなどして精度を向上させる可能性もある。

また、これらすべての小児がん登録のベースとして、施設内症例登録、すなわち院内がん登録を充実させ、臨床医の負担を軽減し、より正確な情報を効率的に集積する仕組みを整備することも重要であろう。

2) 同意の範囲と照合の可能性

疾病登録の精度向上という視点からは、ここまで考察したとおりであるが、ではこのような登録事業間のデータの照会において、法的・倫理的問題はあるのだろうか。

まず、同意取得の有無に関しては、サーベイランス事業では同意を取得していないが、その代わり個人同定が困難な状態であるのに対し、

疾病登録事業では保護者の同意取得を前提としている傾向にある。つまり情報の照合が可能である疾病登録については、同意が取得されているのである。

では、同意を取得している登録事業との連携（データの照合）について、現行の説明文書の多くは、データベース間でのデータの照合など想定せず、漠然とした登録研究への同意としてのみ説明されているが、データの照合は同意の範囲をみなしても良いのであろうか。もしくは、今後、データベース間の連携をつくっていく場合、どのくらいの説明が不可欠となるのか、今後検討が必要であろう。

さらに、同意を取得していない個人同定が困難なデータベースとの間であっても、複数の情報を付き合わせるにより、個人を識別しデータの照合を行なうことは可能な場合もある。この場合、個人識別可能となることにより同意を取得すべきと考えるのかなど、検討課題として残る。

また、死亡小票などの非継続的な情報との照合を行なう場合には、実名などの個人識別情報が不可欠である。このように、登録事業の目的と、それを達成するために必要な情報のバランスを検討し、その情報量や情報の sensitivity などとも考慮して、どのような IC が必要であるのかを検討していかなければならないだろう。

E. 結論

本分担研究では、小児がんをモデル疾患として包括的小児疾患データベースの構築について検討してきた。科学性と倫理性に加え、合理性を備えもった登録システムの構築のためには、更なる検討が必要であると考えます。

謝辞 本分担研究のために、情報を提供してくださいました諸先生方に、心より御礼申し上げます。

分担研究課題：専門医の診断ネットワークシステムを活用した先天性代謝異常症の登録システムの稼動および専門医による特殊検査・診断体制維持のための研究

分担研究者 松原 洋一 東北大学大学院医学系研究科小児医学講座遺伝病学分野教授

研究要旨

先天代謝異常症をもつ患者の長期予後とその社会との関わりについて、全国的な症例登録・データベースを確立し、長期的追跡をおこなうためのシステム構築について検討をおこなった。まず、疾患の特殊性を分析することによって長期追跡調査に必要な案件を分析した。次に、先天性代謝異常症を対象とした特殊検査・診断支援体制の現状について検討を行なうことにより、長期追跡システムのためのインセンティブ設定を模索した。

研究協力者

青木継稔（東邦大学）
大浦敏博（東北大学）
大原 信（国立成育医療センター）
小林圭子（鹿児島大学）
下澤伸行（岐阜大学）
杉江秀夫（浜松市発達医療総合センター）
山口清次（島根大学）
辻 一郎（東北大学）
奥山虎之（国立成育医療センター）
呉 繁夫（東北大学）
青木洋子（東北大学）

A. 研究目的

本研究の目的は、先天代謝異常症をもつ患者の長期予後とその社会との関わりについて、全国的な症例登録・データベースを確立し、長期的な視点にたつ追跡システムを構築することにある。これによって、従来の散発的な調査研究では把握できなかった新たな知見を得ることが期待される。

近年の先天代謝異常症の診療内容は、「救命」から「QOL」の向上へと変化しつつある。このような追跡調査にあたっては、時間軸に沿った評価が重要である、また、罹患頻度が低いため、全国規模でのデータ収集が必要である。

また、先天代謝異常症診断のための特殊な検査を長年にわたって無償で提供し、わが国の先天代謝異常症診療を支えている研究施設の有機的なネットワーク形成についても検討を行う。

B. 研究方法

先天代謝異常症の研究・診療に長年携ってきた専門家の協力を得て、わが国におけるこれまでの予後調査の経験からその問題点を拾い上げ分析した。とくに、疾患の特殊性を分析し、長期追跡のためのインセンティブ設定を検討するとともに、長期追跡調査に必要な案件を分析した。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者および患者検体を研究対象とするものではなく、また、直接、診療情報・個人情報を取扱うものではないため、倫理面での問題は無いものと判断される。

C. 研究結果

先天代謝異常症診療における特徴として、以下の点が抽出された：

- 1) 1施設での経験症例数は限られており、全国規模での調査が必要
- 2) 近年の診療上の質の変化、すなわち救命からQOLの向上へ、を追跡項目に反映させる必要があ

る

3) キャリーオーバー症例が増加しているにもかかわらず、その長期予後・QOLは詳細不明

4) 診断技術の向上に伴って発見された、軽症型・非典型例の予後は不明。とくに、新生児マススクリーニングへのタンデムマス導入に伴って発見される非典型例については、しっかりとしたフォローが必要である。

5) 確定診断に専門家による特殊検査（保険診療外）が必要。特殊検査の主なものは、代謝産物の分析、酵素活性測定、遺伝子診断である。

6) 治療・フォローに特殊な専門知識が必要

7) 患者にとって医療情報の入手は困難

このうち、3)からは従来の小児慢特による追跡では不十分なことが、5)・6)からは全国の各疾患診断拠点施設を重点的に把握する必要があることが示唆される。また、7)は長期追跡のためには患者・家族への継続的な情報提供が鍵となること示唆している。

つぎに、長期追跡調査に必要な案件として、以下の項目を抽出した。

1) 何のためにおこなうのかという研究目的 (Research purpose) を明確にする必要がある。単なる統計のための追跡では、問題点を拾い出すことは困難である。

2) 登録に対するインセンティブが、主治医に対して、あるいは患者に対して必要である。小児慢特で医療費補助を行なうというインセンティブは、その実効性を失いつつあり、またキャリーオーバー症例には無効である。新たな「仕掛け」が必要である。

3) 患者への情報フィードバックがなければ、自発的な協力を得ることは難しい。

4) データ管理・機密保持が重要

5) 短期的および長期的な追跡調査および会席研究の評価が必須。

つぎに、専門医による特殊検査・診断支援体制の現状について検討を行なった。問題点として以下のような項目が指摘された：

1) 遺伝性疾患にたいする診断は、これまで研究

の一環として診断提供されてきたが、もはや研究ではなく、人材・費用が確保できないため、研究室での診断サービス維持が困難になりつつある。

2) 頻度が低くまた遺伝生化学的検査には熟練を要するため、一般の臨床検査室への意向は困難である。

3) 医療として位置づけられておらず、保険未収載なため、商業的な魅力がない

したがって、これら特殊検査を今後も維持していくためには、それを提供する研究室への経済的・人的支援が必要と考えられる。

D. 考察

わが国における先天代謝異常症の登録システムを構築するためには、従来にない新しい追跡システムを構築する必要があると思われる。特殊検査を提供している施設を支援して拠点化し、全国的なネットワーク化をおこなうことによって、追跡システム構築に活用できるのではないかと考えられる。また、従来にないインセンティブの設定や、患者の主体的な参加などの新しい「仕掛け」を設ける必要がある。

E. 結論

先天代謝異常症患者の長期追跡調査をおこなうためのシステム構築について検討をおこなうとともに、専門医による特殊検査・診断体制維持について検討を行なった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, Filocamo M, Kato K, Suzuki Y, Kure S, Matsubara Y.: Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 37:1038-40, 2005.

2. Flusser H, Korman SH, Sato K, Matsubara Y, Galil A, Kure S: Mild glycine encephalopathy (NKH) in a large kindred due to a silent exonic GLDC splice mutation. *Neurology* 64:1426-30, 2005
 3. Niihori T, Aoki Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kondoh T, Ishikiriyama S, Kawame H, Kamasaki H, Yamanaka T, Takada F, Nishio K, Sakurai M, Tamai H, Nagashima T, Suzuki Y, Kure S, Fujii K, Imaizumi M, Matsubara Y: Functional analysis of PTPN11/SHP-2 mutants identified in Noonan syndrome and childhood leukemia. *J Hum Genet* 50:192-202, 2005
 4. Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, Naganuma H, Tezuka F, Miura M, Ito M, Watanabe J, Matsubara Y, Shirato K: Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:137-45, 2005
 5. Bonch A, Korman SH, Sato K, Kanno J, Matsubara Y, Lerer I, Ben-Neriah Z, Kure S: A single nucleotide substitution that abolishes the initiator methionine codon of the GLDC gene is prevalent among patients with glycine encephalopathy in Jerusalem. *J Hum Genet* 50:230-4, 2005
 6. Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S: Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Gene Metab* 86:61-69, 2005
 7. Salvi F, Aoki Y, Della Nave R, Vella A, Pastorelli F, Scaglione C, Matsubara Y, Mascalchi M: Adult Alexander's disease without leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 58:813-814, 2005
 8. Suzuki Y, Yang X, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y: Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS. *Hum Mutat* 26:285-290, 2005
 9. Gripp KW, Lin AE, Stabley DL, Nicholson L, Scott Jr. CI, Doyle D, Aoki Y, Matsubara Y, Zackai EH, Lapunzina P, Gonzalez-Meneses A, Holbrook J, Agresta CA, Gonzalez IL, Sol-Church K: HRAS mutation analysis in Costello syndrome: Genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet* 140 A:1-7, 2006
 10. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RC, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, Ohashi H, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, Kaname T, Naritomi K, Baumann C, Matsumoto N, Kato K, Kure S, Matsubara Y. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 38:294-6, 2006.
 11. Sato K, Kanno J, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S: De novo and salvage pathways of DNA synthesis in primary cultured neural stem cells. *Brain Res* (in press)
 12. Kure S, Kato K, Dinopoulos A, Gail C, deGrauw TJ, Christodoulou J, Bzduch V, Kalmanchey R, Fekete G, Trojovský A, Plecko B, Breningstall G, Tohyama J, Aoki Y, Matsubara Y: Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT, and GCSH in nonketotic hyperglycinemia. *Hum Mutat* (in press)
2. 学会発表
1. 呉 繁夫、松原洋一ほか：13C グリシン呼気試験による高グリシン血症の新しい診断法の開発 第 48 回日本先天代謝異常学会（平成 17 年 11 月 16 日、熊本）
 2. 新堀哲也、松原洋一ほか：ヌーナン症候群の酵素活性測定による診断法の開発 日本人類遺伝学会第 50 回大会（平成 17 年 9 月 20 日、倉敷）
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

分担研究課題：新しい新生児・乳幼児マススクリーニング対象疾患の
登録・追跡・解析・情報提供システムの構築に関する研究

分担研究者 山口 清次 島根大学医学部小児科教授

研究要旨

数年前からタンデムマスによる新生児マススクリーニングが世界的に普及しつつある。タンデムマスで発見される疾患は、現行の 3 種類のアミノ酸代謝異常を含む有機酸、脂肪酸代謝異常など 20 種類以上である。有機酸、脂肪酸代謝異常症は、放置すると障害が現れる疾患のみならず、正常な生活をしていても感染などを機に突然死したり、急性脳症をおこして障害を残すことも知られている。2001 年～2005 年の間にわが国で行なったタンデムマスによるパイロットスタディーの結果は、スクリーニングした新生児 24.2 万人のうち 26 例の患者が発見された。このうち新生児期から症状が出た例は 3 例、新生児期以後に発症したものが 3 例、残りの 20 例は無症状で生活していた。日本人でタンデムマスによるスクリーニングで発見される頻度は 7,000～9,000 人に 1 人と予想されるが、無症状で生活している患者でも感染などを機に急性発症するポテンシャルを持っているので、特異的治療、生活指導などによって障害予防に役立てるべきである。

研究協力者

長谷川有紀、小林弘典（島根大学小児科）

重松陽介（福井大学看護学科）

大浦敏博（東北大学小児科）

福士 勝（札幌市衛生研究所）

鈴木 健（東京都予防医学協会）

田崎隆二（熊本・化血研）

脂肪酸代謝異常症 6 疾患など約 20 種類以上の疾患が 1 回の検査でスクリーニングできるといわれている。タンデムマスで発見される疾患の中には、以下のような疾患も少なくない。発症せずに成人したり、ふだんは正常と変わらない生活をしながら感染などを契機に急性脳症などで初めて気づかれる疾患も少なくない。または、正常と変わらぬ生活をしているが軽度発達遅滞を持つかもしれない。

A. 研究目的

新生児マススクリーニングの方法として、数年前にタンデム質量分析計（タンデムマス）という新技術が開発され世界的に普及しつつある。タンデムマスによれば、表 1 に示すように、現行のアミノ酸代謝異常 3 疾患を含むアミノ酸代謝異常約 6 疾患、有機酸代謝異常 8 種類、

公的な障害予防事業として新技術を導入する場合、タンデムマスの効果を長期的に評価するシステムが不可欠である。1997 年より福井医科大学、2005 年よりさらに 4 施設でタンデムマスによる新生児マススクリーニング試験研究が始まった。そこで、タンデムマスによって発

見された患者の登録、追跡システムを作成した。

B. 研究方法

タンデムマスによる新生児スクリーニング試験研究を行なっている福井大学、島根大学、札幌市衛生研究所、東京都予防医学協会、熊本化血研の5カ所を対象に、検査件数、異常発見例および患者のエピソードについて、表2、表3の用紙でアンケート調査した。調査期間は2001年1月～2005年12月（5年間）とした。2001年～2004年の期間は唯一試験研究を行ってきた福井大学のデータである。

<倫理面への配慮>

患者名は匿名とし、イニシャル、性、産科施設、追跡施設の自治体名、および臨床症状の有無を調査項目とした。

C. 研究結果

表4に示すように、5年間で約24.2万人の新生児のスクリーニングが行なわれ、発見された異常は26名であった（1：9,300）。26名中申請時期に何らかの異常を示したのは3名、新生児期以後に発症した例が3名、残り20例は無症状であった。

D. 考察

わが国では福井大学がタンデムマスによる新生児試験研究を最初に始め、2005年から他の4カ所が加わった。タンデムマスの検査処理能力は1台で5万以上が可能と考えられている。福井大学では年間約4万検体行なってきた。

今回調査した最近5年間に行なった24.2万人の新生児のうち26名に異常が発見された。頻度は9,300人に1人と計算された。年によって数字は異なり、福井大学の報告では日本人で

は7,000～8,000人に1人程度の頻度であろう。欧米では約5,000人に1人言うデータがある。日本人での発見頻度を1：8,000と考え、年間出生数を110万とすると、日本では年間約140人程度発見されるという計算になる。

今回発見された26名中20名は無症状のまま暮らしており、これから考えると発見される140名中110名は無症状で過ごす計算される。しかし、これまでの報告によると、正常と変わらぬ生活をしている小児が、感染などを契機に急性脳症などの症状で発症するケースのあることが知られているので、新生児スクリーニングによってそういうポテンシャルのあることを情報として知って小児期の生活指導に役立てることができれば、正常な発育発達をサポートできると思われる。この新技術による新生児マススクリーニングの長期的有効性を評価するためには、倫理面に配慮した登録、追跡、解析システムの構築が不可欠である。

E. 結論

福井大学を中心としたタンデムマス試験研究のデータを解析した。24.2万人検査して26名に異常が発見され6例に何らかの症状がみられた。現時点では、日本人でタンデムマスで発見される頻度は7,000～9,000人に1人程度と計算されるが、発症するのはそのうち23%であった。しかし正常に生活している患者のなかには感染などを機に急性発症するポテンシャルがあり、小児の生活指導、障害予防に役立てる必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 研究論文

- 1) Horii D, Hasegawa Y, Kimura M, Yang YL, Verma IC, Yamaguchi S: Clinical onset and prognosis of Asian children with organic acidurias, as detected by analysis of urinary organic acids using GC/MS, instead of mass screening. *Brain & Development* 27: 39-45, 2005
- 2) Kaneoka H, Uesugi N, Moriguchi A, Hirose S, Takayanagi M, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Yasuno T, Sasatomi Y, Saito T: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency due to a novel gene variant in a patient with rhabdomyolysis and ARF. *Am J Kidney Dis* 45 (3): 596-602, 2005.
- 3) Toriumi Y, Murata K, Taketani T, Uchiyama A, Ohie T, Yamaguchi S: A case of hyperinsulinism/hyperammonaemia syndrome: usefulness of the oral protein tolerance for the evaluation of treatment. *Eur J Pediatr* 164: 182-183, 2005.
- 4) Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, Ide M, Kuroda Y, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Yamaguchi M, Kinoshita M, Kido H: Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variations as a predisposing factor for Influenza-associated encephalopathy. *FEBS Letter* 579: 2040-2044, 2005.
- 5) Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, Velez-Castrillon S, Fachel AA, Grubb JH, Coope A, Thornley M, Wraith E, Barrera LA, Giugliani R, Schwartz IV, Frenking GS, Beck M, Kircher SG, Paschke E, Yamaguchi S, Ullrich K, Isogai K, Suzuki Y, Orii T, Kondo N, Creer M, Noguchi A: Keratan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolysaccharidoses. *J Inher Metab Dis* 28(2): 187-202, 2005.
- 6) Hasegawa Y, Iga M, Kimura M, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Prenatal diagnosis for organic acid disorders using two mass spectrometric methods, gas chromatography mass spectrometry and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 823(1):13-17, 2005.
- 7) Tajima G, Sakura N, Yofune H, Nishimura Y, Ono H, Hasegawa Y, Hata I, Kimura M, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Kobayashi M: Enzymatic diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by detecting 2-octenoyl-CoA production using high-performance liquid chromatography: a practical confirmatory test for tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. *J Chromatogr B*. 823(2):122-130, 2005.
- 8) Tomatsu S, Montano AM, Nishioka T, Gutierrez MA, Pena OM, Tranda Firescu GG, Lopez P, Yamaguchi S, Noguchi A, Orii T: Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat*. 26(6): 500-512, 2005.
- 9) Tomatsu S, Gutierrez MA, Nishioka T, Yamada M, Yamada M, Tosaka Y, Grubb JH, Montano AM, Vieira MB, Tranda Firescu GG, Pena OM, Yamaguchi S, Orii KO, Orii T, Noguchi A, Laybauer L: Development of MPS IVA mouse (Galnstm^{hc798} middle

- dot}.mC768)slu) tolerant to human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *Hum Mol Genet.* 14(22): 3321-3335, 2005
- 10) Tomatsu S, Gutierrez MA, Ishimaru T, Pena OM, Montano AM, Maeda H, Velez-Castrillon S, Nishioka T, Fachel AA, Cooper A, Thornley M, Wraith E, Barrera LA, Laybauer LS, Giugliani R, Schwartz IV, Frenking GS, Beck M, Kircher SG, Paschke E, Yamaguchi S, Ullrich K, Isogai K, Suzuki Y, Orii T, Noguchi A: Heparan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolysaccharidoses. *J Inher Metab Dis.* 28(5): 743-757, 2005.
- 11) 山口清次：新生児マススクリーニング実施の要点. *周産期医学* 35:1209-1212, 2005.
- 12) 山口清次：有機酸・脂肪酸代謝異常研究の進歩. *日本先天代謝異常学会誌* 20:26-36, 2005.
- 13) 長谷川有紀、山口清次：先天代謝異常 - 有機酸・脂肪酸代謝異常患者に対する感染時の対応 - . *小児科臨床* 58(12): 2480-2484, 2005.
2. 学会発表
- 1) Yamaguchi S: Significance of Early Detection of Organic and Fatty Acid Disorders Using Mass Spectrometry (GC/MS and Tandem MS): Current Trend in Newborn Mass Screening. 3rd Vietnam Diabetes and Endocrinology Meeting (Special Lecture), Hue, April 2005
- 2) Yamaguchi S: Clinical Picture and Approach to Organic and Fatty Acid Disorders. 6th Vietnam Pediatric Meeting (Symposium of Inborn Errors of Metabolism), Hanoi, April 2005
- 3) Yamaguchi S: Significance of newborn mass screening for fatty acid disorders to prevent children from sudden infant death or acute encephalopathy of unknown origin. 6th Vietnam Pediatric Meeting (Special Lecture), Hanoi, April 2005
- 4) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Uchida Y, Yotsumoto Y, Takahashi A, Kimura M, Tajima G, Sakura N, Fukao T, Takayanagi M, Shigematsu Y: Survey of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders (FAODs) in Japanese. 6th International Congress on Fatty Acid Oxidation, Egmond aan Zee, The Netherlands, Jun 2005
- 5) Yamaguchi S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Yotsumoto Y, Kimura M, Toshiyuki Fukao T, Shigematsu Y: Clinical and Molecular Aspects of VLCAD Deficiency and Glutaric acidemia Type II in Japanese, 42st Annual symposium of SSIEM, Paris, France, September 2005
- 6) Hasegawa Y, Iga M, Kimura M, Shigematsu Y, Yamaguchi S: Reliable prenatal diagnosis of organic acidemias simultaneously, using GC/MS and ESI/MS/MS. 1st Congress of the Asian Society for Pediatric Research. Tokyo, November 2005
- 7) 長谷川有紀：前児の疾患が確定されなかった有機酸代謝異常症の出生前診断：その倫理. 第3回中国四国出生前医学研究会. 高松, 2005年1月
- 8) 山口清次：SIDS様の症状で発症する先天代

謝異常：有機酸・脂肪酸代謝異常の重要性。

日本 SIDS 学会特別講演。盛岡，2005 年 3 月

- 9) 山口清次：日常診療における代謝疾患の重要性とアプローチ。第 103 回日本小児科学会福島地方会。福島，2005 年 6 月
- 10) 山口清次：新生児マススクリーニングの新しい動き。第 21 回徳島小児内分泌代謝研究会。高松，2005 年 7 月
- 11) 小林弘典、木村正彦、長谷川有紀、四本由郁、山口清次：タンデムマスによる先天代謝異常診断精度の検討：尿中有機酸分析所見との比較。第108回日本小児科学会。東京，2005年4月
- 12) 四本由郁、長谷川有紀、内田由里、小林弘典、木村正彦、山口清次：グルタル酸血症2型日本人患者の臨床像と病因の検討。第108回日本小児科学会。東京，2005年4月
- 13) 中川勝博、川名修一、長谷川有紀、木村正彦、山口清次：Fast-GC/MS法と保持指標を用いた有機酸分析における分析時間短縮法。第30回医用マススペクトル学会。大阪，2005年9月
- 14) 小林弘典、長谷川有紀、木村正彦、山口清次：タンデムマスでの血中アシルカルニチン分析によるカルニチン欠乏症の診断評価。第30回医用マススペクトル学会。大阪，2005年9月
- 15) 小林弘典、長谷川有紀、山口清次：脂肪酸・有機酸代謝異常症のタンデムマスによる代謝解析。第30回医用マススペクトル学会。大阪，2005年9月
- 16) 長谷川有紀、小林弘典、伊賀三佐子、木村正彦、重松陽介、山口清次：有機酸代謝異常症の出生前診断：異なる2種類の質量分析による羊水診断の検討。第50回日本人類遺伝学会。倉敷，2005年9月
- 17) 小林弘典、遠藤充、長谷川有紀、山口清次：タンデム・マスによる新生児マス・スクリーニングの試験研究をはじめの問題点。第33回日本マス・スクリーニング学会。久留米，2005年10月
- 18) 小林弘典、長谷川有紀、木村正彦、山口清次：原発性及び2次性カルニチン欠乏症のタンデムマスによる診断アプローチ。第48回日本先天代謝異常学会。熊本，2005年11月
- 19) 四本由郁、小林弘典、長谷川有紀、木村正彦、山口清次：グルタル酸血症2型患者17例の臨床像と病因の検討。第48回日本先天代謝異常学会。熊本，2005年11月
- 20) 山口清次、重松陽介タンデムマスによる新生児スクリーニングの近未来。第48回日本先天代謝異常学会。熊本，2005年11月
- 21) 藤岡弘季、新宅治夫、松本謙太郎、重松陽介、山口清次、山岡小百合、山野恒一：タンデムマス分析にて診断されたグルタル酸血症I型の1女児例。第48回日本先天代謝異常学会。熊本，2005年11月
- 22) 四本由郁、長谷川有紀、小林弘典、内田由里、山口清次：タンデムマスによる新生児代謝異常スクリーニングの検討。第 50 回日本未熟児新生児学会。名古屋，2005 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

表1. 現行スクリーニングとタンデムマスで発見される可能性のある疾患

	現行マススクリーニングの対象疾患	新技術導入で発見できる疾患	発症時期	症状	適切性
アミノ酸代謝異常	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	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* 高チロジン血症 OTC 欠損症 高グリシン血症 高リジン血症 シトルリン血症 (1型) アルギノコハク酸血症 アルギニン血症 シトルリン欠損症	乳児期 新〜乳 乳児期 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳	けいれん、発達遅滞 多呼吸、アシドーシス 遅れ、発育異常 肝障害 意識障害、男児 けいれん、発達遅滞 高アンモニア、遅れ 興奮、多呼吸、昏睡 興奮、多呼吸、昏睡 昏睡 乳児肝炎	◎ ○ ○ △ △ △ △ △ △ ○ ○ ○
有機酸代謝異常		メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 イソ吉草酸血症 グルタル酸血症1型 グルタル酸血症2型 マルチカルボキラーゼ欠損症 HMG血症 3-ケトチオラーゼ欠損症 メチルクロトグリシン尿症 メチルグルタコン酸血症 ピログルタミン酸尿症	新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜乳 新〜幼 新〜幼 新〜幼	アシドーシス アシドーシス アシドーシス、体臭 アテトーゼ、遅れ アシドーシス、筋肉 乳酸アシドーシス ライ症様、低血糖 ケトアシドーシス 筋緊張低下、ライ症様 発達遅滞、心筋障害 発達遅滞、溶血	○ ○ ◎ ○ ○ ◎ ◎ ◎ ◎ ? △ △
β酸化異常症		VLCAD欠損症 MCAD欠損症 SCAD欠損症 TFP (LCHAD)欠損症 CPT1欠損症 CPT2欠損症 TRANS欠損症 SCHAD欠損症 全身性カルニチン欠乏症	乳〜成 乳〜幼 新〜乳 新〜成 新〜乳 新〜成 新〜乳 新〜乳 乳〜幼	心筋、低血糖、筋肉 ライ症候群様、SIDS 哺乳不良、けいれん ライ症候群様、SIDS ライ症候群様、肝障害 筋肉症状、肝障害 ライ症候群様、SIDS ライ症候群様 ライ症候群様、SIDS	○ ◎ ? ? ○ ◎ ○ ? ◎
その他	ガラクトース血症** クレチン病** 先天性副腎過形成**				

略字 (疾患名) : HMG=3-OH-3-メチルグルタル酸 ; VLCAD=極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 ; MCAD、SCAD =中鎖、短鎖アシル-CoA 脱水素酵素 ; LCHAD (SCHAD) =長鎖 (短鎖) 3-OH-アシル-CoA 脱水素酵素 ; CPT=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ. TRANS=トランスロカーゼ.

* : 現行スクリーニングでも検査されている疾患 (3種類)

** : 現在のところタンデムマスでは検査できない (3種類)。現行の方法を続ける必要がある。

新〜乳 : (発症時期が) 新生児から乳児期

適切性 : スクリーニングによる障害予防の期待度 (現時点での予想)

○ : 発症前発見による障害予防が期待できる (◎ : きわめて意義が大きいと思われるもの)

△ : スクリーニングによる効果はあまり期待できない (または感度に問題がある)

表2. 新規登録調査票

新しい新生児スクリーニング(タンデムマス)で発見された患者調査<新規>	施設名:	スクリーニング検体数 2005年 1月~12月	件
-------------------------------------	------	----------------------------	---

番号	イニシャル (姓. 名)	性	発見 時期 何月	出生機関 (都道府県)	フォロー機関 (都道府県)	今年時点の 発育発達の状況 症状の有無
(例)	YS	男	11 (月)	島根大病 院 (島根県)	松江十字 病院 (島根県)	<診断> β ケトチオラーゼ欠損症 発達 (正常) 症状、エピソード (あり) ・ インフルエンザ脳症 (回復) ・ 自家中毒発作 3回
1		男 ・ 女	(月)			<診断> 発達 (正常・境界・遅れ) 症状、エピソード (あり・なし)
2		男 ・ 女	(月)			<診断> 発達 (正常・境界・遅れ) 症状、エピソード (あり・なし)
3		男 ・ 女	(月)			<診断> 発達 (正常・境界・遅れ) 症状、エピソード (あり・なし)
4		男 ・ 女	(月)			<診断> 発達 (正常・境界・遅れ) 症状、エピソード (あり・なし)
5		男 ・ 女	(月)			<診断> 発達 (正常・境界・遅れ) 症状、エピソード (あり・なし)
6		男 ・ 女	(月)			<診断> 発達 (正常・境界・遅れ) 症状、エピソード (あり・なし)
7		男 ・ 女	(月)			<診断> 発達 (正常・境界・遅れ) 症状、エピソード (あり・なし)

表3. 追跡調査票

新しい新生児スクリーニング (タンデムマス)で発見された 患者調査<追跡>	施設名(スクリーニング):	調査年	2005年(1)
---	---------------	-----	----------

発見年	a) 診断名 b) 番号(登録年) c) イニシャル(姓名)・性 d) 年齢(各年12月末時点) e) 診療機関(都道府県)	発育状況 (測定月) ※ 評価月はなるべく誕生日近く	発達状況 (測定月) ※ 評価月はなるべく誕生日近く	エピソード 異常所見 治療状況など
(例) 2003	a) βケトチオラーゼ欠損症 b) 2003-01 c) YS(女) d) 3y4m e) 松江赤十字病院(島根)	(測定日: 8月) <input checked="" type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 低身長 <input type="checkbox"/> やせ <input type="checkbox"/> 肥満 身長 92 cm 体重 14 kg	(測定日: 8月) <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input checked="" type="checkbox"/> 軽度遅れ <input type="checkbox"/> 重度遅れ <input type="checkbox"/> その他の問題 <コメント> ・自閉傾向あり	<input type="checkbox"/> 異常(なし・あり) <臨床所見・治療状況など> ・インフルエンザ脳症 ・自家中毒発作3回 ・生体肝移植(7月ころ) ・カルニチン投与
	a) b) c) d) e)	(測定日: 月) <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 低身長 <input type="checkbox"/> やせ <input type="checkbox"/> 肥満 身長 cm 体重 kg	(測定日: 月) <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> やや遅れ <input type="checkbox"/> 重度遅れ <input type="checkbox"/> その他の問題 <コメント>	<input type="checkbox"/> 異常(なし・あり) <input type="checkbox"/> エピソード(なし・あり) <臨床所見・治療状況など>
	a) b) c) d) e)	(測定日: 月) <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 低身長 <input type="checkbox"/> やせ <input type="checkbox"/> 肥満 身長 cm 体重 kg	(測定日: 月) <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> やや遅れ <input type="checkbox"/> 重度遅れ <input type="checkbox"/> その他の問題 <コメント>	<input type="checkbox"/> 異常(なし・あり) <input type="checkbox"/> エピソード(なし・あり) <特記すべき臨床所見>
	a) b) c) d) e)	(測定日: 月) <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 低身長 <input type="checkbox"/> やせ <input type="checkbox"/> 肥満 身長 cm 体重 kg	(測定日: 月) <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> やや遅れ <input type="checkbox"/> 重度遅れ <input type="checkbox"/> その他の問題 <コメント>	<input type="checkbox"/> 異常(なし・あり) <input type="checkbox"/> エピソード(なし・あり) <特記すべき臨床所見>
	a) b) c) d) e)	(測定日: 月) <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> 低身長 <input type="checkbox"/> やせ <input type="checkbox"/> 肥満 身長 cm 体重 kg	(測定日: 月) <input type="checkbox"/> 正常範囲 <input type="checkbox"/> やや遅れ <input type="checkbox"/> 重度遅れ <input type="checkbox"/> その他の問題 <コメント>	<input type="checkbox"/> 異常(なし・あり) <input type="checkbox"/> エピソード(なし・あり) <特記すべき臨床所見>

表4. 2001年～2005年に行なわれたタンデムマススクリーニング試験研究結果

年 疾患	2001	2002	2003	2004	2005
1. MMA	● (3m 死亡) ● (4y 移植)			○	○ ○
2. PPA	○	○	○		
3. MCD				○	○
4. GA1		○ ○	○		
5. GA2		▲ (7m 低血糖)	○		
6. MCC 欠損症					● (0m 高アンモニア)
7. VLCAD 欠損症		○		○	
8. MCAD 欠損症			▲ (?アシドーシス)		
9. CPT2 欠損症				○	
10. CPT1 欠損症				○	
11. PKU			○	○	○
12. ASL 欠損症		▲ (発達の遅れ)			
13. Citrin 欠損症	○	○			
発見患者数 スクリーニング数	3 3.7万	7 4.4万	5 4.7万	6 4.5万	5 6.9万

○=無症状=新生児期から何らかの異常あり；▲=のちに発症。略字：MMA=メチルマロン酸血症；PPA=プロピオン酸血症；MCD=マルチプルカルボキシラーゼ；GA1 と=グルタル酸血症1型と2型；MCC=メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ；MCAD と VLCAD=中鎖と極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症；CPT1 と CPT2=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ；PKU=フェニルケトン尿症；ASL=アルギニノコハク酸リアーゼ；Citrin=シトリン (シトルリン血症2型の欠損タンパク)。2001～2004年は福井大学で行なわれたデータである。

平成17年度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

分担研究課題：成育コホートを応用した common disease の
自然経過及び医療的介入の有効性に関する研究

分担研究者 高山ジョニー郎 国立成育医療センター総合診療部長

研究要旨

国立成育医療センターにおいて2002年度より継続されている成育出生コホート研究をベースにした研究である。この研究は、妊娠16週の妊婦をリクルートする事により、妊娠以前の父母の幼少期よりの生活環境、食生活、教育、子育てに関する知識と意識、子育てに対するサポート体制、母親の就業状況など、多面的質問事項を紙ベースのアンケート調査票及び妊婦の電子カルテ情報を使って予測因子の調査を行い、また、産後のアウトカム（結果）に関しては、同様の調査票及び児の定期的成長、発達、行動の評価、また健康状況（電子カルテ情報により）の確定を行う。本研究の目的は、上述のコホート研究を、研究所と病院とが連携した臨床研究体制を確立する事である。そのために、研究体制の基となるデータ集積、適切で有効なデータベース作成、そして複数の研究者が有用出来るデータ・マネージメント方法などの検討と調査である。

研究協力者

名取道也 国立成育医療センター病院
大矢幸弘 国立成育医療センター病院
洲鎌盛一 国立成育医療センター病院
恒松由記子 国立成育医療センター病院
相澤志優 国立成育医療センター病院
伊藤裕司 国立成育医療センター病院
緒方 勤 国立成育医療センター研究所
佐々木敏 独立行政法人国立健康・栄養研究所
岡本 茂 京都大学大学院医学系研究科

加が確定されているため、2006年中には、1500児が出生される。2007年中には、1500児が1才の誕生日をすでに迎え、健診も行われている。2008年中には、1500児が1才半の発達評価を終えている。ネステッド・ケース・コントロールで、発達に問題がある児とない児との比較が可能となる

A. 研究目的

1. 今回の研究は、上記コホート研究を基に行なわれるデータの構築により、本研究課題である、子供の病気に関する包括的なデータベースを多方面から支援し、データ構築における調査票、及び電子カルテでの問題点について提議する。
2. 2005年中に1500人の妊婦の参

3. 2011年中には、1500人が6歳までのフォローを完了される予定となる。コホート方法で、アレルギー疾患、行動・発達の問題の予測因子の調査が可能となる。
4. 期待される研究成果（outcome measures）：上記健診及びアンケート参加率及び回収率は高く、これらのデータと院内電子カルテ情報と合わせて、すでに順調にデータ分析が行われている。今後は1年に1～2回追跡調査を行なう。

B. 研究方法

1. 2003 年度、国立成育医療センターで初めて行われた Birth Cohort Study は、生まれてくる新生児を、長期間（6 歳まで）フォローする事により、どのような因子が疾病の発症や増悪に影響を与えるかの調査研究を目的として進められた。2004 年度・2005 年度を含めた期間中、リクルート対象者として、当院にて出産予定の妊娠 16 週の妊婦約 1700 名が本研究に参加登録を行い、胎児期から小児期までの、継続的な診療とアンケートを通じた調査が順調に行なわれている。各調査時期に合わせた調査票及び児の健診のデータは、各分担研究者の研究内容に準じた項目を中心にデータ解析を行なっている。

2. 各時期の調査内容：

- ・ 対象妊婦への調査（妊娠初期）：「あなたの生活習慣と生活環境を知るための調査票」
- ・ 対象妊婦への調査（妊娠中期）：産前 QOL、食生活の調査票 BDHQ
- ・ 対象妊婦への調査（妊娠後期）：第 3 期アンケート（子育ての意識）、食生活の調査票 BDHQ
- ・ 生後 1 ヶ月：①児の 1 ヶ月健診電子カルテデータ
- ・ 生後 3 ヶ月：①前年妊娠中に使用されたものと同じ QOL 調査票、②妊娠第 3 期のアンケートをベースに産後の状態を比較検討できる第 4 回目のアンケート
- ・ 生後 6 ヶ月：①児の 6 ヶ月健診電子カルテデータ、② 6 ヶ月のアンケート調査、③ 6～8 ヶ月健診チェックシートによる更に詳細な児のデータの収集

- ・ 1 歳：①これまでの調査票によるデータと比較が必要とされる項目を抜粋した、1 歳の児を持つ対象者へのアンケート調査、② 9～10 ヶ月と 1 歳の児への健診チェックシート
- ・ 1 歳半：⑦ 1 歳半の児を持つ対象者へのアンケート調査、② 1 歳半の健診チェックシート
- ・ 2 歳：① 2 歳健診、② 2 歳児への調査票（作成中）
- ・ 転勤等により定期検診を受けられなくなった対象者については、転居先に調査票を送り調査を継続するとともに、別途転居対象者用の問診票を来期作成し、調査の継続を図る。各種アンケート質問事項は、通常の間診、診断、電子カルテデータからは得る事の出来ない項目を中心とし、また、QOL 及び栄養調査（BDHQ）の項目は、すでに評価基準を持ち、バリデートされたものである。すでに各調査項目において、リサーチクエスションに即して回収されたデータに各研究者の研究仮説に照合し得るデータの評価が得られ始めているが、現時点では、採取されたデータは、目標リクルート数の半数であるために、来年度以降の研究の継続は必須であるといえる。

3. アンケート用紙から得られた情報の電子化、そして電子化されているカルテ上のデータをリンクし、多数の研究者が個別の研究に適切なデータにアクセスし、有効な調査が出来るためのシステムを作成する。そのためには、コホート特種の ID 作成、母親と生まれてくる児のリンク、現在国立成育医療センターで使われている 3 つの電子カルテシステム、医師の電子カルテ

へのデータ記入のバリデーションの確証が必要である。データ管理に関しては、データベースをサーバーに乗せ、各研究者がユーザーIDを使い、データアクセスがセンター内とセンター外で可能なシステム作成が重要とされる。

(倫理面への配慮)

当該年度の重要項目としては、電子化された個人情報如何に守りながら、多数の適切な研究者がデータベースにアクセスする事である。そのためには、データ・マスキング、全因子項目のデータ辞書(dictionary)の分担など、方法の検討と実現化が重要である。

当該年度の重要項目としては、児の2歳健診がある。対象児全員に2歳児健診を提供する。このために、院内の健診室、時間枠、人員の確保が最優先問題である。また、現在の医療費体制では、2歳児健診の費用は個人負担となるため、各対象者の負担を軽減する事も、対象者のNの維持のために重要課題である。健診と同時に、2歳児のチェックシート調査を行い、問題があると推測される児に対しては、心理療法士による面接を行なう。

C. 研究結果

前年度までの研究結果としては、データ集積において、紙ベースでの調査票及び電子カルテ上でのデータを使用してデータベースを作成する際の、様々な問題点を把握して確認する事ができた。以下その問題点を列挙するが、次年度においてはこれらの問題点を如何に改善するかを、研究所と病院の共同作業により進めていくべき項目といえる。

D. 考察

電子カルテ上の問題点：

電子カルテの入力は、多項目に細分化されているため、全ての項目を確実に医師が入力する場合と半分以上を入力せずに終わる場合があり、電子カルテ上のデータとして解析する時点不備の一因となる。しかし、細分化された電子カルテの入力を完全に行なう事は、診療を行なう医師への多大な時間・労力負担となるため、限界がある。

- 電子カルテの一部の項目には、すでに標準値(default)が入力されているため、あらためて入力を行なわない限りには、その標準値が個人の数値となるケースが多々見られる。入力漏れと入力された標準値と同じ数値でよいのかが何段できない場合がある。また、上記1.と同様、医師が毎回全部の入力を漏れなく行なう事は非常に難しいため、多くの患者のある項目の数値が、同じ標準値で入力されているケースがあり、正確なデータ回収ができない。

- 現在の電子カルテには、問題点として項目を入力する事はできるが、問題がない場合にそれを入力する項目が無い。そのため、問題の無い児の入力と、入力漏れの区別がつかない。

- 対象者が二重のIDを持つケースがある。確認され次第、古いIDにアクセスした場合に、新しいIDへ移動するように指示が出るが、古いカルテ情報は新しいカルテ情報に転送されない。

- 妊娠期間中の転院、流産、死産が一目で判断できない。カルテ中に記載がある場合にはカルテ情報を遡って確認できるが、記載の無い場合もあり、転院、流産、死産の区別がつかない場合がある。また、児の表示として、性別不明となっている

場合があり、その意味合いも、転院、流産、死産のどの理由によるのかが判断できない場合がある。

調査票使用上の問題点：

・対象者本人の記入によるものなので、記入漏れをゼロにする事は不可能である。(面接時には、記入漏れをチェックし、聞き取り調査を行っているが、それ以外の場合は、郵送により返送されるので、記入漏れを埋めることはできない。)

・出産前後に転居するケースが多いため(子供に合わせて広い家に移るなど)健診のお知らせや、ニュースレターの発送、調査票の発送などで郵送機会を多くもち、転居のフォローを行なう。このため、場合によっては、発送や、調査票の回収が遅れる場合がある。

調査項目が増えるに従って、調査票枚数が多くなり、調査参加者の負担となるケースもある。そのために参加の中断(中止)をする場合も見受けられ、調査対象者数Nの減少に繋がってしまう。

E. 結論

本年度の成果は、対象妊婦の研究参加を得てリクルートが当初予定人数を確保できた事。また、本年度4月からの、対象患者の児の出生以降、1ヶ月健診、6ヶ月健診が順調に行なわれ、1歳半までに合計4回、7種類の調査票の研究項目を検討し、調査票を作成、随時対象者への送付と回収が行なわれた。

リクルート開始から、本年度11月までの対象妊婦、参加同意した対象者、産前、産後のアンケート回収数、及び1ヶ月・6ヶ月健診への参加数は、以下のとおりである。

2003年11月～2005年12月までの調査票回収数、及び健診参加人数

- A. 対象となりうる患者数 (eligible)
1650名 (約25か月分)
- B. コホート調査参加同意患者数
1520名 (約25か月分)
- C. 第1期：アンケート及びBDHQ (1)
1520名 (約25か月分)
- D. 第2期：QOL (1) 及びBDHQ (2)
1335名 (約23か月分)
- E. 第3期：アンケート及びBDHQ (3)
1100名 (約1年9か月分)
- F. 出産された児の人数
938名 (約1年8か月分)
- G. 児の1ヶ月健診
約900名 (生後1ヶ月経過の児のみ)
- H. 生後3ヶ月：アンケート及びQOL (2)
683名(生後3ヶ月経過の児のみ)
- I. 生後6ヶ月：アンケート2種及び健診：データ未入力(生後6ヶ月経過の児のみ)
- J. 生後9ヶ月～1歳：アンケート2種
データ未入力(生後1年経過の児のみ)
- K. 生後1歳半：アンケート2種
データ未入力(生後1年半経過の児のみ)
(I, J, K については、データ入力のための項目策定中のため、人数未確認。)

F. 健康危険情報

総括研究報告書にて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 相澤志優, 高山ジョン一郎: 電子カルテを用いた疫学研究の試み-妊娠中体重増加量と低出生体重児との関係・日本医療情報学会/篠原出版新社. 医療情報学研究速報. 2005. 5. 1; 第24巻. 第3号

2) Chamberlain LJ, Sanders LM, Takayama JJ: Child advocacy training: curriculum outcomes and resident satisfaction. Archives of Pediatrics and

Adolescent Medicine. 2005
Sep;159(9):892

2. 学会発表

1) “2005 Pediatric Academic Societies’
Meeting” (PAS)2005年5月16日(月)米
国：ワシントンコンベンションセンターに
て講演

Poster session: Poster Session 3

Board Number:137 Course

Number:6830

演題 1935 : Attitudes About Child Rearing
During Pregnancy in Japan

2) John I. Takayama, Seiichi Sugama,
Nao Tsuchida, Shiyuu Aizawa, Mari
Kasahara; Interdisciplinary Medicine,
National Center for Child Health and
Development, Tokyo, Japan : Attitudes
About Child Tearing During Pregnancy
in Japan. : Washington Convention
Center - Poster Hall D/E Poster Session
3, Board No.137, Course No. 6830-1935,
2005. 5. 16

平成 17 年度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

分担研究課題：川崎病疫学全国調査によるデータベースと
それ以外のデータベースの連結に関する研究

分担研究者 中村 好一 自治医科大学公衆衛生学教室教授

研究要旨

2003 年、2004 年の患者を対象とした第 18 回川崎病全国調査を実施した。2 年間の患者数は、2003 年 9,146 人、2004 年 9,992 人のあわせて 19,138 人であった。報告患者数、初診年月分布、性・年齢分布、地域分布、診断、家族歴、再発例、死亡例、心障害例（急性期、後遺症）、初診時病日、ガンマグロブリン治療開始時病日、退院時病日、初診から退院までの日数、ガンマグロブリン治療（追加治療）、解熱病日、患者紹介等の疫学像を明らかにしたので、一部これまでの調査成績と比較しながらその概要を報告する。

A. 研究目的

1970 年以來 2 年に 1 回の間隔で 17 回にわたって、川崎病全国調査が行なわれてきた¹⁻²⁸⁾。今回 2003 年～2004 年の 2 年間の患者を対象に実施した第 18 回川崎病全国調査の成績がまとまった。

2 年間の調査成績より、報告患者数、初診年月分布、性・年齢分布、地域分布、診断、家族歴、再発例、死亡例、心障害例（急性期、後遺症）、初診時病日、ガンマグロブリン治療開始時病日、退院時病日、初診から退院までの日数、ガンマグロブリン治療（追加治療）、解熱病日、患者紹介等の疫学像を明らかにしたので、一部これまでの調査成績と比較しながらその概要を報告する。

B. 研究方法

第 18 回川崎病全国調査は、2003 年 1 月 1 日より 2004 年 12 月 31 日の 2 年間に小児科を併設する 100 床以上の病院、および小児科のみを標榜する 100 床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者を対象に実施した。調査を依頼した施設のリストは、医療施設政策研究会編「病院要覧 2003-2004 年版」（医学書院発行）によって作成した。対象候補施設数は 2,335 か所であった。（添付の調査票参照）

（倫理面への配慮）

国の「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、自治医科大学倫理審査委員会の承認のもとに実施した。

C. 研究結果

1. 回収率

依頼状、調査票等を送付した 2,335 施設の

うち、廃院等の連絡があった 27 施設を除く 2,308 施設を調査対象とした。回答は 1,618 施設から得られ、回収率は 70.1%であった。そのうち、患者報告があった施設は 1,058 施設（回収施設の 65.4%）であった。回収率は、都道府県によって 57.7%～90.9%の開きがみられた。

2. 年次推移

今回の調査で報告された 2 年間の患者数は、2003 年 9,146 人、2004 年 9,992 人のあわせて 19,138 人であった。性別患者数は、男 11,059 人、女 8,079 人で、2 年間平均の罹患率は 0-4 歳人口 10 万対 170.9（男 192.3、女 148.2）であった。患者数の性比は 1.37、罹患率の性比は 1.30 で男が多かった。過去 17 回に報告された患者を含めると 2004 年 12 月末までの患者数は、合計 205,207 人（男 118,935 人、女 86,272 人）になった。患者数の年次推移をみると、表 1、図 1 に示すように、男女とも着実に増加している。これまでに 1979 年、1982 年、1986 年の 3 回にわたり全国規模の流行がみられ、患者数は 1994 年以降、急勾配で増加していた。1999 年には患者数が 7,000 人を超え、第 1 回目の流行年（1979 年）よりも多くなった。さらに 2000 年には 8,000 人を超え、2003 年は 9,000 人を超え、翌年 2004 年は、1 万人にあと数人となった。この数は史上第 3 位である。罹患率の年次推移をみると、表 1、図 2 に示すように、3 回めの流行後、1994 年には 0-4 歳人口 10 万対 100 を超えた。そのあと、年とともに増加し続け、2004 年の罹患率は 3 回めの流行に匹敵する数値となった。男の罹患率は 196.1 となり、3 回めの流行年である 1986 年の 194.7 を抜いて、史上第 2 位になった。最近

の患者発生状況からみて、川崎病の原因究明を目的としたさらに強力な研究体制を確立しなければならない。また、地域ごとの患者発生動向の監視体制を一層強化する必要がある。

3. 月別推移

最近6年間の月別、性別患者数を図3に示す。患者数は各年とも同じような傾向で、すべての月で男が多くなっている。また、10月は少なく、1月は多かった。最近の3年間は、各月とも以前に比べて多く、2004年の男は、3月、7月と小さい山ができており流行があったことが示唆された。

4. 性・年齢分布

患者数の性・年齢別分布をみると、3歳未満の者の割合は全体の68.0%（男69.7%、女65.7%）であった（表2）。2003年、2004年平均の性・年齢別罹患率では、男女とも9-11か月にピーク（人口10万対男335.0、女227.2）をもつ一峰性の山がみられた。罹患率の性比は、月齢が6-8か月の者で最も大きく1.51であった（図4）。

5. 地域分布

2年間の患者住所都道府県別報告数が最も多かったのは、東京1,798人、次いで神奈川県1,448人、大阪1,263人、愛知1,246人の順であった。観察した両年の年次別都道府県別罹患率を0-4歳人口10万対の割合で計算した（都道府県別罹患率の分母は、2000年国勢調査人口を使用し、全国の罹患率は各年次の推定人口を用いて計算した。ただし2004年は前年の人口を使用）。両年とも罹患率が著しく高いところは、宮城、和歌山、石川などであった。また2年間とも低いところは、新潟、沖縄、富山などであった（表3）。

2001年～2004年の各年について、都道府県別罹患率の地図を作成した（図5）。都道府県によって回収率が異なるので、未回収施設も同じ患者数があると仮定して回収率を100%に補正して、0-4歳人口10万対罹患率の地域差を示した。2001年には、関東甲信越を中心とした内陸部のほか、九州、中国、近畿、東北の一部の県で高くなっており、罹患率の高い地域は分散していた。2002年には、高率地域は近隣に拡がり、北海道から九州まで広い地域で患者数の増加がみられた。2003年には、さらに流行が全国に広がっていた。2004年には、関東以西の多くの都道府県に高率地域が集中していたが、東北、北

海道などの北日本では、高率地域はほとんどみられなかった。

6. 診断

診断基準への一致度をみると、定型例83.3%（男83.2%、女83.4%）、不定型例3.2%（男3.5%、女2.7%）、容疑例13.6%（男13.3%、女13.9%）であった。

なお、定型例（調査票では「确实A」とした）は「川崎病診断の手引き 改訂5版（2002年2月に診断の手引きが改訂され、第17回全国調査から改訂5版を使用）」に示された6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴う者、不定型例（「确实B」）は4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外された者をいう。また容疑例（「容疑」）は上記のいずれにも合致しないが、主治医が川崎病の疑いありと診断して全国調査に報告した者をいう。

7. 家族歴

同胞例ありの割合は報告患者中1.1%（男1.0%、女1.2%）であった。

両親のいずれかに川崎病の既往歴ありの者は75人（男48人、女27人）報告され、報告患者中0.4%（男0.5%、女0.3%）であった。既往歴を有する両親の内訳は父31人、母44人であり、この数字は前回報告（32人（父14人、母18人））の2倍以上であった。

8. 再発例

再発例の割合は報告患者中3.7%（男3.6%、女3.8%）であった。

性・年齢別にみると男は、年齢とともに増加、女は4歳で一時減少したが、その後、年齢とともに増加していた。

9. 死亡例

死亡例は、前を上回り2年間に8人（男4人、女4人）報告された。致命率は0.04%であり、性差はみられなかったが、年齢別には5歳以上が他の年齢と比べて著しく高く0.14%であった（表4）。

10. 心障害例

心障害については、発病後1か月以内に出現した急性期の心障害と1か月以降も残存する後遺症にわけて調査を実施した。

報告患者中の心障害例（急性期）の割合は13.6%（男15.4%、女11.1%）、心障害例（後遺症）の割合は4.4%（男5.2%、女3.