

表12. 平成15年、16年度登録症例の糖尿病性合併症の頻度

糖尿病性合併症	平成15年				平成16年			
	新規例		継続例		新規例		継続例	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
無	848	85.3	3477	89.6	779	86.6	3135	89.8
有	41	4.1	95	2.4	29	3.2	92	2.6
無記入、その他	105	10.6	310	8.0	92	10.2	264	7.6
合計	994	100.0	3882	100.0	900	100.0	3491	100.0

図1. 平成13-16年度新規登録の1型糖尿病症例の発症年齢の分布

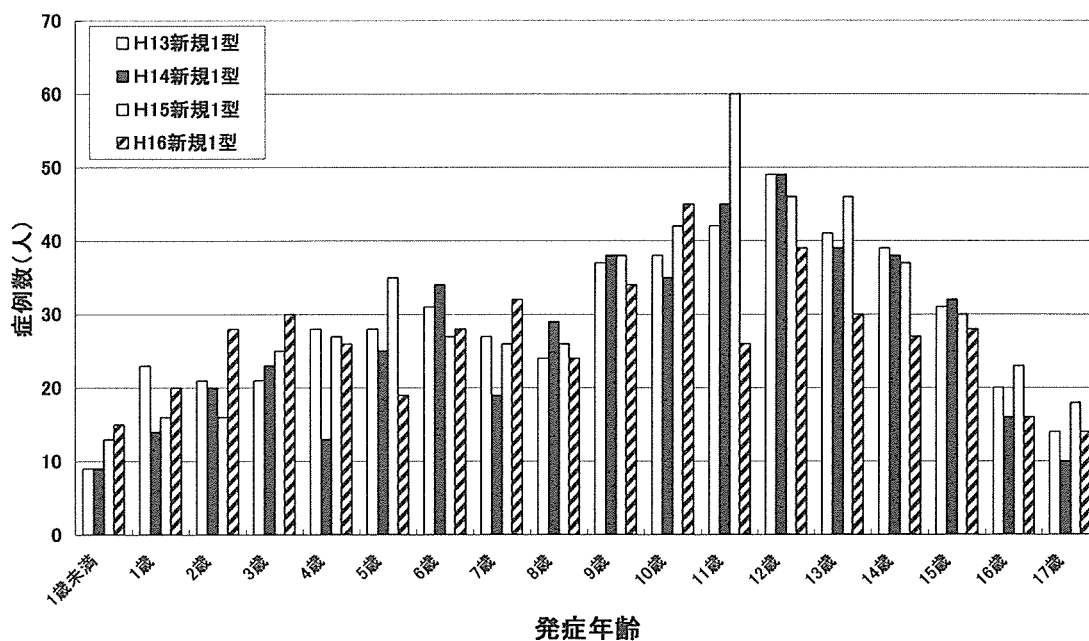


図2. 平成13-16年度新規登録の2型糖尿病症例の発症年齢の分布

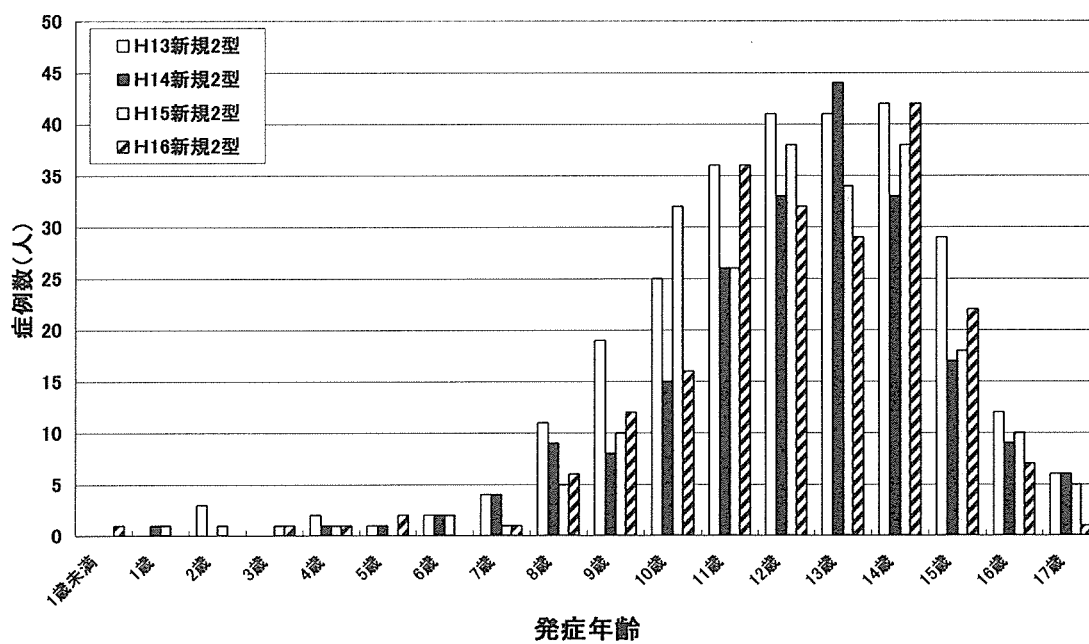


図3. 平成13～16年度継続登録の1型糖尿病症例におけるHbA1cの分布

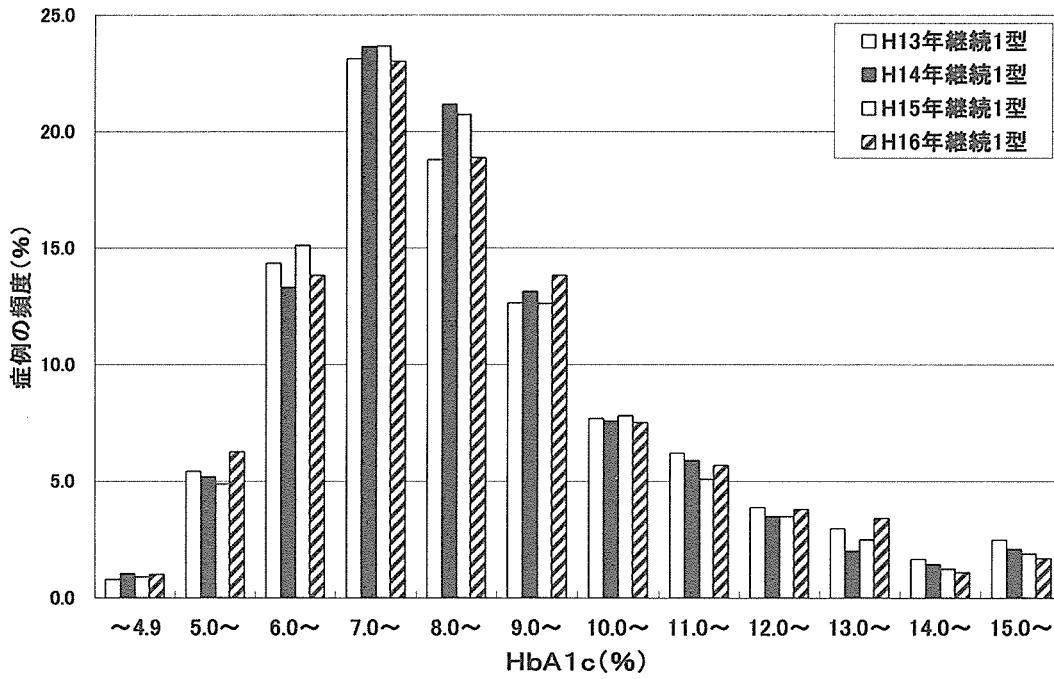


図4. 平成13～16年度継続登録の2型糖尿病症例におけるHbA1cの分布

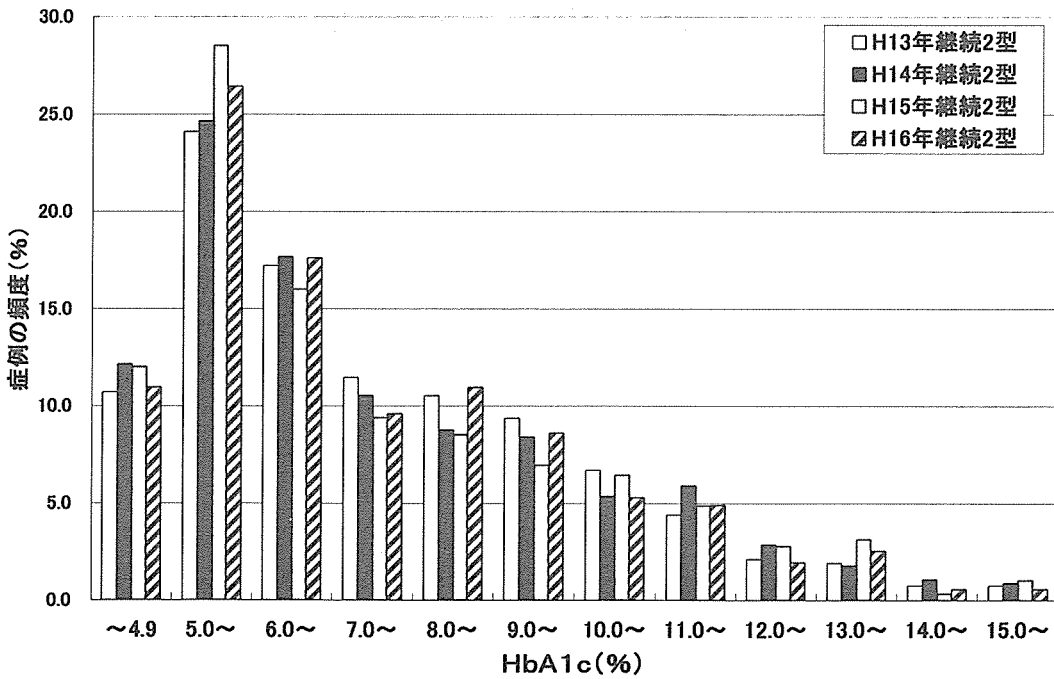


図5. 平成13～16年度継続登録の1型糖尿病症例における肥満度の分布

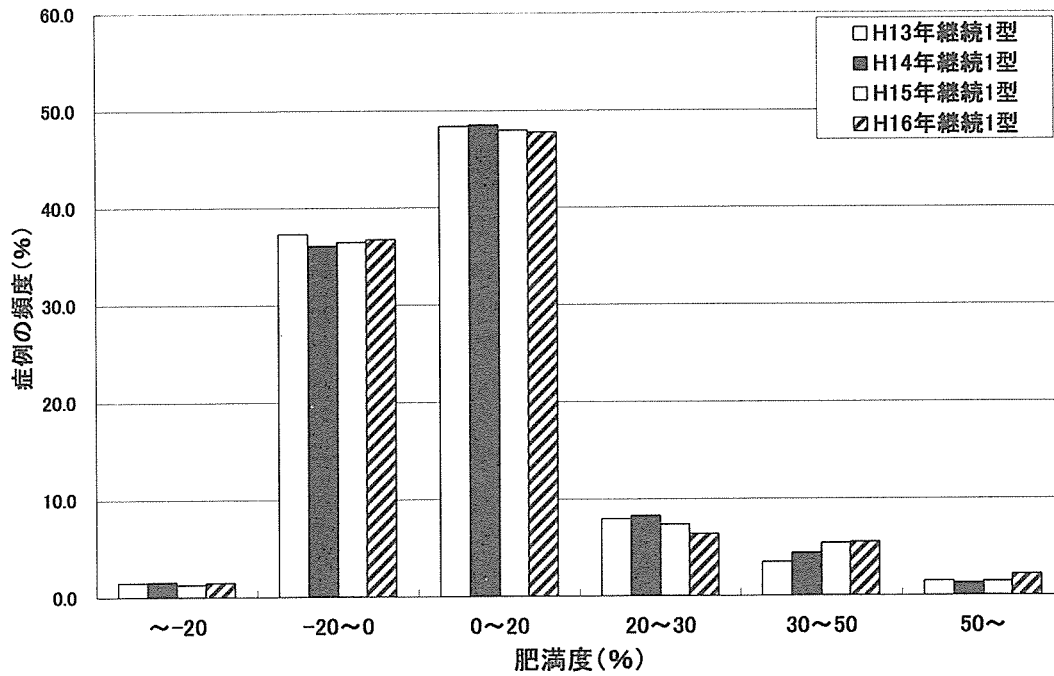


図6. 平成15年度継続登録の1型糖尿病患者における肥満の年齢別頻度

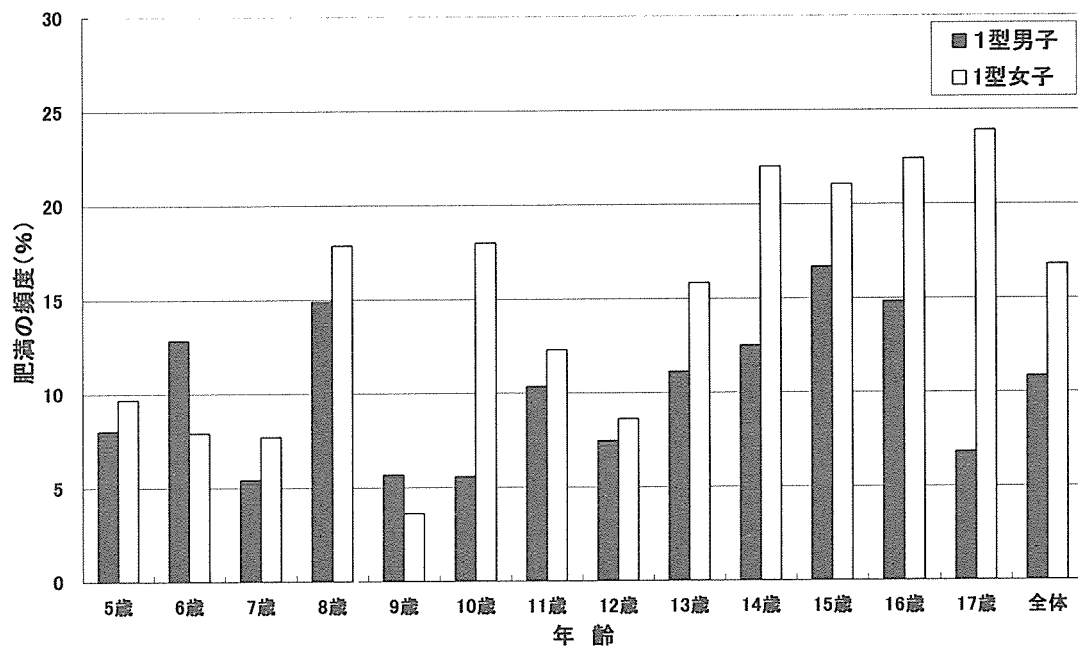


図7. 平成13～16年度継続登録の2型糖尿病症例における肥満度の分布

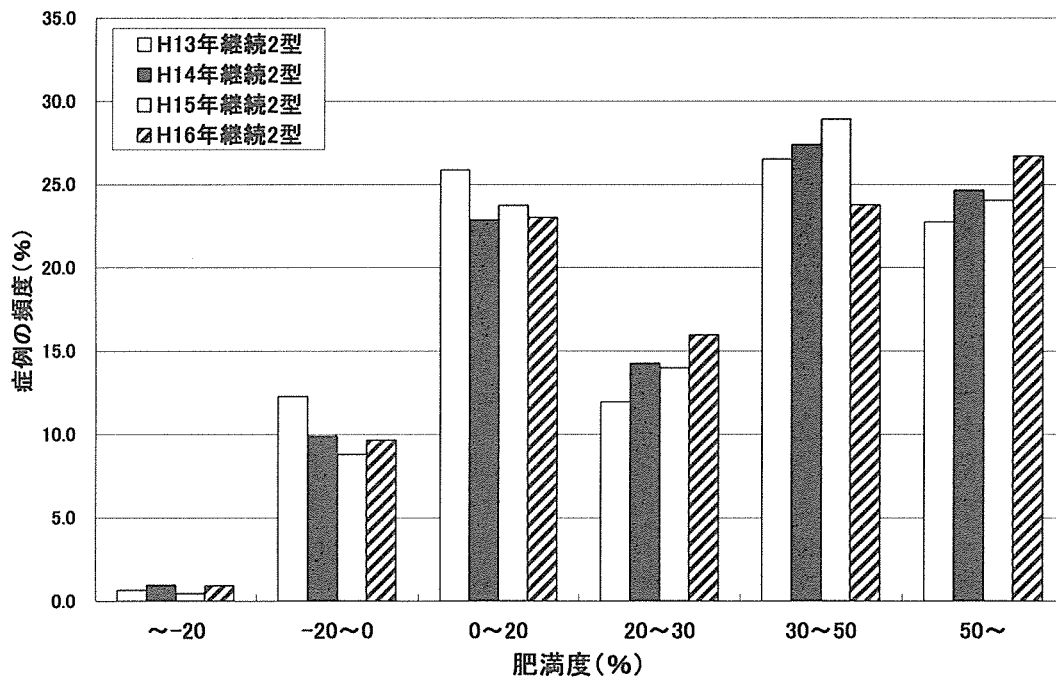
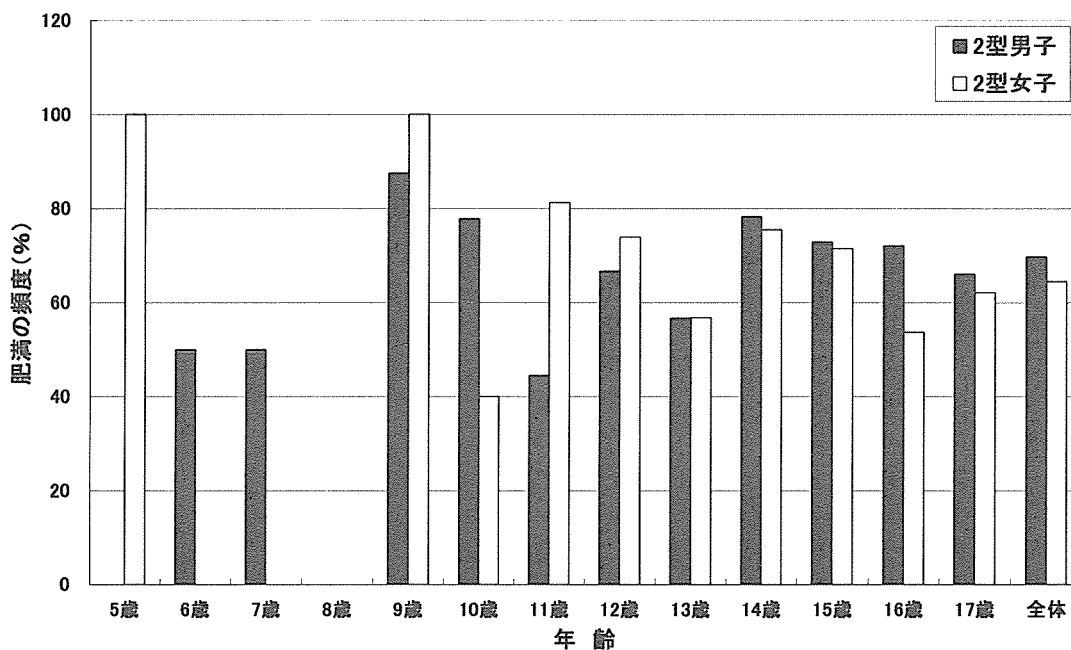


図8. 平成15年度継続登録の2型糖尿病患者における肥満の年齢別頻度



## 先天性代謝異常症の登録患者の解析と問題点 分担研究者：伊藤道徳（国立病院機構香川小児病院副院長）

### 研究要旨

小児慢性特定疾患研究事業における先天性代謝異常症の医療意見書に基づいて各自治体で入力され、中央集計された平成10年度から平成16年度の登録症例のデータを平成16年度を中心に集計・解析を行った。また、5疾患において新規登録患者数から疾患頻度の算出を試みた。平成15年度の登録データはこれまでに全ての自治体から得ることができたが、平成16年度に関して得られたのは92自治体中79自治体（82.3%）からであった。登録データ入力時の誤りは、平成15年度は3件、平成16年度では5件であり、平成14年度までの件数（32～112件）と比較して改善していた。先天性代謝異常症登録患者数には大きな変化はなかったが、平成16年度では57.6%が本来の先天性代謝異常症以外の消化器疾患、骨疾患、皮膚疾患であった。平成16年度の新生児マススクリーニング対象疾患の新規登録患者52例中43例がマススクリーニングで発見されていた。9例がマススクリーニングでの発見の有無が不明であり、平成15年度の4例よりも増加していた。これらの症例では記載忘れの可能性があり、見逃し例と確定はできないと考えられる。平成10年度から16年度までの新規登録患者数から算出したマススクリーニング対象疾患の疾患頻度は高い傾向が、早期に重症化する可能性の高い有機酸代謝異常症では低い傾向が認められた。

見出し語：小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，医療意見書，疾患頻度

### 研究目的

平成7年度から小児慢性特定疾患研究事業による医療費補助のための申請は、保健所を窓口にして患者本人（保護者）により行われている。また、対象疾患患者の状況を把握し、研究事業に反映させるために、プライバシーに十分配慮した登録・管理システムが構築されている。患者の状況を正確に把握するためには、医療意見書が正確に記載され、その情報が登録されなければならない。

本年度は、昨年度に引き続いて登録システムにおける問題点等を明らかにするために、意見書に基づいて各自治体で入力され中央集計された先天性代謝異常症の平成16年度のデータを中心に平成10年度から蓄積されている登録データの解析を行った。

### 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10年度から平成16年度の登録データを用いて疾患別患者数を算出し、疾患毎の患者数、新規登録患者数、転入患者数、その他患者数、マススクリーニング発見患者数、新規マススクリーニング発見患者数のデータベースを作成（図1）するとともに、平成11年度から平成16年度の新規

患者数から疾患頻度を算出した。

### 研究結果

#### 1) 平成15・16年度登録患者数（表1・表2）

平成15年度ではじめて1桁3件となった疾患名の入力ミスは平成16年度でも5件と入力ミスの減少は維持されていた。患者基本情報のうち性別が未入力の場合は、平成15年度で78件、平成16年度で63件と平成10～14年度の69件～94件と比較して差は認められなかった。また、平成15年度および平成16年度の新規・継続・転入が未入力の場合は57件と63件であったが、平成13年度の189件、平成14年度の325件に比べて改善が認められた。

平成15年度に先天性代謝異常症として登録されていた患者数は、7,217名であり、これは平成11年度の6,373名、平成12年度の7,113名、平成13年度の7,293名、平成14年度の7,495名と比べても差はないと考えられる。平成16年度の登録患者数は6,277名であったがこれは現在までにデータを入手できた自治体数が82.3%であるためであり、これまでの患者数と比べて差はないと考えられる。平成17年度から消化器疾患に分類されるようになった

た、先天性胆道閉鎖症、総胆管拡張症、総胆管囊腫の患者数は、平成15年度で2,906名40.3%、平成16年度では2,534名40.5%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、平成15年度で1,137名15.8%、平成16年度で992名15.8%、皮膚疾患に分類される白皮症と色素性乾皮症は、平成15年度で92例1.3%、平成16年度で83名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。

高アンモニア血症や高ガラクトース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患者数は、高アンモニア血症が平成15年度で48名、16年度で52例、高ガラクトース血症では平成15年度0であったが平成16年度1名認められた。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、平成16年度でもガラクトース血症で96.7%、チロジン血症で100%、糖原病で51.3%、ムコ多糖症で33.3%認められた。

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、平成15年度では39名中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たとして登録されていたが、平成16年度では33名中27名がマススクリーニングで発見されたとして登録されていた(表3)。ガラクトース血症の新規登録患者では、平成15年度で25例中23名が、平成16年度で19例中16名が新生児マススクリーニングの発見として登録されていた。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小数例が新規に登録されていた。

2) 疾患頻度の検討(表4)

平成11年度から平成16年度ま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、1/52,100、1/494,800、1/384,800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1/133,200と1/346,400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、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年々改善されてきている。新規・継続・転入における未記入が平成15年度から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年度から入力されているのが大きいと思われる。しかしながら、性別が未入力のものに関しては改善は認められていない。また、新生児マススクリーニング対象疾患の登録患者において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り、今後これらの項目の意見書における記入もれに対する対応の必要性や入力ミスに対して自治体の入力担当者へフィードバックしていく必要がある。

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。平成16年度でもこれらの疾患名での入力が多く認められている。平成17年度からの対象疾患見直しにおいて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。

平成15年度から、簡便な形で疾患頻度の算出を試みてきた。対象各疾患の発生頻度は平成15年度での検討と大きな差は認められなかった。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の約2倍と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、また二重に登録されている可能性があり、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、有機酸代謝異常症の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によるものではと考えられる。これらの疾患は、現在パイロットスタディが行われている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。

表1：平成15年度および平成16年度先天性代謝異常症等登録患者数

疾患名	ICD10	平成15年度 登録数	平成16年度 登録数	疾患名	ICD10	平成15年度 登録数	平成16年度 登録数
ビタミンD依存性くる病	E55.0A	3	6	高アンモニア血症	E72.2C	48	52
フェニルケトン尿症	E70.0	278	203	シトルリン血症	E72.2D	49	53
マスキリーニングで発見		232	175	マスキリーニングで発見		18	13
不明		46	28	不明		31	40
高フェニルアラニン血症	E70.0B	48	52	OTC欠損症	E72.2E	58	55
マスキリーニングで発見		38	40	N-アセチルグルタミン	E72.2F	1	3
不明		10	12	合成酵素欠損症			
悪性高フェニルアラニン血症	E70.1A	10	5	ホモシトルリン尿症	E72.2G	0	2
マスキリーニングで発見		9	5	カルバミルリン酸	E72.2H	10	10
不明		1	0	合成酵素欠損症			
アルカプトン尿症	E70.2A	2	2	グルタル酸血症	E72.3A	23	22
高チロジン血症	E70.2B	26	18	マスキリーニングで発見		2	3
マスキリーニングで発見		3	3	不明		21	19
不明		23	15	3-メチルグルタコン酸	E72.3C	3	5
白皮症	E70.3B	21	32	尿症			
Hermansky-Pudlak 症候群	E70.3C	0	1	高オルニチン血症	E72.4	2	2
ヒスチジン代謝異常症	E70.8	2	0	高グリシン血症	E72.5A	10	4
ヒスチジン血症	E70.8A	1	3	高プロリン血症	E72.5C	0	1
トリプトファン尿症	E70.8E	0	1	高ヒドロキシプロリン	E72.5D	1	0
ホルムイミノトランス	E70.8G	0	1	血症			
フェラーゼ欠損症				腎性アミノ酸尿症	E72.9	7	2
楓糖尿症	E71.0	25	25	乳糖分解酵素欠損症	E73.0	32	26
スクリーニングで発見		21	21	乳糖不耐症	E73.9	51	48
不明		4	6	糖原病 I 型	E74.0A	45	44
イソ吉草酸血症	E71.1A	6	6	糖原病 II 型	E74.0B	11	11
プロピオン酸血症	E71.1F	23	17	糖原病 III 型	E74.0C	18	9
マスキリーニングで発見		4	4	糖原病 IV 型	E74.0D	3	2
不明		19	13	糖原病 V 型	E74.0E	2	1
メチルマロン酸血症	E71.1H	65	54	糖原病 VI 型	E74.0F	5	1
マスキリーニングで発見		2	1	糖原病 VII 型	E74.0G	1	2
不明		63	53	糖原病 IX 型	E74.0H	2	1
副腎白質ジストロフィー	E71.3A	42	32	糖原病 VIII, X 型	E74.0I	33	23
先天性リパーゼ欠損症	E71.3A	3	2	肝型糖原病	E74.0J	6	2
CPT欠損症	E71.3C	13	14	筋型糖原病	E74.0K	2	0
VLCAD欠損症	E71.4C	0	1	糖原病	E74.0L	126	115
家族性イミノグリシン	E72.0A	0	1	果糖不耐症	E74.1B	1	0
尿症				フルクトース-1,6-ジホ	E74.1D	7	6
シスチン症	E72.0C	7	4	スファターゼ欠損症			
眼脳腎症候群	E72.0D	34	27	高ガラクトース血症	E74.2	0	1
シスチン尿症	E72.0E	75	54	ガラクトース血症	E74.2A	166	119
ファンコニー症候群	E72.0F	33	20	マスキリーニングで発見		139	102
ハルトナップ病	E72.0G	3	5	不明		27	17
リニヤック症候群	E72.0J	0	1	ガラクトキナーゼ	E74.2B	3	3
ホモシスチン尿症	E72.1C	28	26	欠損症			
マスキリーニングで発見		22	17	マスキリーニングで発見		2	3
不明		6	9	不明		1	0
メチオニンアデノシルト	E72.1D	14	8	エピメラゼ欠損症	E74.2C	2	1
ランスフェラーゼ欠損症				マスキリーニングで発見		1	0
マスキリーニングで発見		12	7	不明		1	1
不明		2	1	グルコース・ガラクトー	E74.3	18	10
高アルギニン血症	E72.2A	4	2	ス吸収不全症			
アルギニノコハク酸	E72.2B	11	10	マスキリーニングで発見		9	3
尿症				不明		9	7



疾患名	ICD10	平成 15 年度 登録数	平成 16 年度 登録数	疾患名	ICD10	平成 15 年度 登録数	平成 16 年度 登録数
ビルビン酸カルボ キシラーゼ欠損症	E74.4A	20	23	高リボ蛋白血症 IV 型	E78.1	30	33
ビルビン酸キナーゼ 欠損症	E74.4B	3	5	高リボ蛋白血症 I 型	E78.3B	4	7
アミラーゼ欠損症	E74.8A	3	3	先天性高脂血症	E78.5	25	18
腎性糖尿	E74.8B	16	12	$\alpha$ リボ蛋白欠乏症	E78.6A	4	2
シュウ酸尿症	E74.8C	2	1	家族性低 $\beta$ -リボ蛋白血症	E78.6B	6	4
グリセルアルデヒド-3-リ ン酸脱水素酵素欠損症	E74.8D	2	4	家族性リボ蛋白欠損症	E78.6C	0	1
糖代謝障害	E74.9	1	0	高比重リボ蛋白血症	E78.6D	1	0
Tay-Sachs 病	E75.0B	15	15	家族性高リボ蛋白血症	E78.8	18	12
GM2-ガングリオシ ドーシス	E75.0C	3	3	Hypoxanthin-guanine phosphoribosyl transferase 欠損症	E79.1A	1	1
GM1-ガングリオシ ドーシス	E75.1A	2	5	Lesh-Nyhan 症候群	E79.1B	17	16
ガングリオシドーシス	E75.1C	1	1	プリン・ピリミジン 代謝異常症	E79.8	2	4
Alexander 病	E75.2A	6	4	Adenine phospho- ribosyltransferase 欠損症	E79.8A	8	10
Gaucher 病	E75.2D	39	25	プロトボルフィリン症	E80.0	2	4
Fabry 病	E75.2E	11	21	ボルフィリン代謝異常症	E80.2	2	0
異染性ロイコジスト ロフィー	E75.2F	12	12	遺伝性コプロ ボルフィリン症	E80.2A	0	1
Krabbe 病	E75.2G	9	11	骨髄性プロト ボルフィリン症	E80.2B	4	5
Farber 病	E75.2H	1	1	先天性ボルフィリン症	E80.2F	1	3
多種スルファターゼ 欠損症	E75.2I	3	3	ボルフィリン症	E80.2G	0	1
Niemann-Pick 病	E75.2J	6	7	ジルベール症候群	E80.4	3	3
Pelizaeus- Merzbacher 病	E75.2K	20	15	Crigler-Najjar 症候群	E80.5	4	3
ロイコジストロフィー	E75.2L	6	7	デュビン・ジョン ソン症候群	E80.6A	16	13
Neuronal ceroid lipofuscinosis	E75.4	8	7	ローター症候群	E80.6B	5	5
ウォールマン病	E75.5	0	3	ウィルソン病	E83.0A	236	200
コレステロール エステル蓄積症	E75.5A	3	2	マスキリーニングで発見		6	5
シアリドーシス	E75.5C	1	1	不明		230	195
Hurler 症候群	E76.0A	13	11	メンケス病	E83.0B	23	22
Hurler-Scheie 症候群	E76.0B	2	0	家族性低磷血症	E83.3A	118	87
Scheie 症候群	E76.0C	1	0	ビタミン D 抵抗性 くる病	E83.3D	118	100
Hunter 症候群	E76.1A	63	46	Cystic fibrosis	E84.9	14	20
ムコ多糖症 III 型	E76.2A	3	9	遺伝性高尿酸血症	E87.2	6	7
ムコ多糖症 IV 型	E76.2B	3	4	$\alpha$ 1-トリプシン抑制 物質欠損症	E88.0A	1	1
ムコ多糖症 VI 型	E76.2C	1	0	無アルブミン血症	E88.0B	2	1
ムコ多糖症 VII 型	E76.2D	1	0	無ハプトグロビン血症	E88.0D	4	3
ムコ多糖症	E76.3A	39	35	ADA 過剰産生症	E88.8A	0	1
$\beta$ -ガラクトシダーゼ- ノイラミダーゼ欠損症	E76.3C	5	3	5 $\alpha$ -リクターゼ欠損症	E88.8B	2	2
ムコリビドーシス II 型	E77.0A	7	11	アポ蛋白 C-II 欠損症	E88.8D	3	1
ムコリビドーシス III 型	E77.0B	6	2	エンテロキナーゼ欠損症	E88.8F	0	1
ムコリビドーシス I 型	E77.1A	0	1	トレハラーゼ欠損症	E88.8K	1	1
ムコリビドーシス	E77.9	4	1	先天性アセチルコリン エステラーゼ欠損症	E88.N	1	1
家族性高コレステ ロール血症	E78.0A	414	361	20-22desmolase 欠損	E88.8O	0	1
マスキリーニングで発見		23	17	複合カルボキシラーゼ 欠損症	E88.8P	9	6
不明		391	344	ホスホグリセリン酸 ムターゼ欠損症	E88.8R	1	0
高リボ蛋白血症 II 型	E78.0B	11	8				

疾患名	ICD10	平成 15 年度 登録数	平成 16 年度 登録数	疾患名	ICD10	平成 15 年度 登録数	平成 16 年度 登録数
6-ホスホグルコン酸 脱水素酵素欠損症	E88.8S	1	3	高インスリン血症 (本来は内分泌疾患に分類)	E16.1	0	1
分類不明の代謝異常	E88.9	2	1	Leigh 脳症	G31.8A	2	0
腎尿細管性アシドーシス	N25.8	85	87	ミトコンドリア脳筋症 (本来は神経・筋疾患に分類)	G71.3	2	1
遺伝性若年性痛風	M10.9	2	4	有棘赤血球症	D58.8B	1	0
先天性胆道閉鎖症	Q44.2	1,950	1,699	家族性赤血球増加症	D75.0	1	0
総胆管拡張症	Q44.4	933	820	免疫グロブリン欠損症	D80.8	1	0
総胆管嚢腫	D13.5	23	24	Purine nucleotide phosphorylase 欠損症 (本来は血友病等血液疾患に分類)	D81.5	1	0
Alagile 症候群	Q44.7	2	0	不明 (コンピュータ入力ミス等)		3	5
軟骨無形成症	Q77.4	752	638	合計		7,217	6,277
骨形成不全症	Q78.0	385	354	新規診断		974	860
大理石病	Q78.2	7	10	継続		6,118	5,325
エーラース・ダンロス 症候群	Q79.6	50	42	転入		67	49
遺伝性脈管浮腫	Q82.0	3	1	無記入		57	43
色素性乾皮症	Q82.1	66	54	男子		3,303	2,893
マルファン症候群	Q87.4	1	0	女子		3,836	3,321
脳・肝・腎症候群	Q87.8D	2	0	無記入		78	63
カルタゲネル症候群	Q89.3	7	5				
線毛機能不全症候群	Q89.8	7	9				
遺伝性血管神経性浮腫	T78.3	2	1				

図 1：疾患別登録患者数データベース

The screenshot shows a software interface for a database. At the top, there are menu options like '検索' (Search) and '印刷' (Print). Below that is a table with columns for '年度' (Year), '疾患名' (Disease Name), and '登録数' (Registration Count). The table is divided into two main sections, each with a header row. The first section lists diseases from 2003 to 2016, and the second section lists diseases from 2003 to 2016. The data in the screenshot matches the data provided in the table above.

表 2：平成 16 年度先天性代謝異常症登録患者数

疾患名	ICD10	平成 16 年度症例数				疾患名	ICD10	平成 16 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	6	2	0	1	マスキングで発見		2	0	0	0
フェニルケトン尿症	E70.0	203	20	0	0	不明		8	0	0	0
マスキングで発見		175	18	0	0	高アンモニア血症	E72.2C	52	12	2	0
不明		28	2	0	0	シトルリン血症	E72.2D	53	13	0	0
高フェニルアラニン血症	E70.0B	52	6	0	1	マスキングで発見		13	2	0	0
マスキングで発見		40	4	0	1	不明		40	11	0	0
不明		12	2	0	0	OTC 欠損症	E72.2E	50	3	0	0
悪性高フェニルアラニン血症	E70.1A	5	0	0	0	マスキングで発見		0	0	0	0
マスキングで発見		5	0	0	0	不明		50	3	0	0
不明		0	0	0	0	N-アセチルグルタミン	E72.2F	3	0	0	0
アルカプトン尿症	E70.2A	2	0	0	0	合成酵素欠損症					
高チロジン血症	E70.2B	15	4	0	0	ホモシトルリン尿症	E72.2G	2	0	0	0
マスキングで発見		3	1	0	0	カルバミルリン酸	E72.2H	10	0	0	0
不明		12	3	0	0	合成酵素欠損症					
白皮症	E70.3B	29	4	1	4	グルタル酸血症	E72.3A	22	3	0	0
Hermansky-Pudlak 症候群	E70.3C	1	1	0	0	マスキングで発見		3	1	0	0
ヒスチジン血症	E70.8A	3	0	0	0	不明		19	2	0	0
トリプトファン尿症	E70.8E	1	1	0	0	3-メチルグルタコン酸	E72.3C	5	2	0	0
ホルムイミノトランスフェラーゼ欠損症	E70.8G	1	0	0	0	尿症					
楓糖尿症	E71.0	25	4	0	0	高オルニチン血症	E72.4	2	0	0	0
スクリーニングで発見		21	3	0	0	高グリシン血症	E72.5A	4	0	0	0
不明		4	1	0	0	高プロリン血症	E72.5C	1	1	0	0
イソ吉草酸血症	E71.1A	3	0	0	0	腎性アミノ酸尿症	E72.9	2	0	0	0
プロピオン酸血症	E71.1F	17	0	0	0	乳糖分解酵素欠損症	E73.0	26	2	0	0
マスキングで発見		4	0	0	0	乳糖不耐症	E73.9	48	7	0	0
不明		19	1	0	0	糖原病 I 型	E74.0A	44	5	1	1
メチルマロン酸血症	E71.1H	54	5	1	2	糖原病 II 型	E74.0B	11	1	0	0
マスキングで発見		1	0	0	0	糖原病 III 型	E74.0C	9	0	0	0
不明		53	5	1	2	糖原病 IV 型	E74.0D	2	0	0	0
副腎白質ジストロフィー	E71.3A	32	5	0	0	糖原病 V 型	E74.0E	1	0	0	0
先天性リパーゼ欠損症	E71.3A	2	0	0	0	糖原病 VI 型	E74.0F	1	0	0	0
CPT 欠損症	E71.3C	14	2	0	1	糖原病 VII 型	E74.0G	2	0	0	0
VLCAD 欠損症	E71.4C	1	0	0	0	糖原病 VIII 型	E74.0H	1	0	0	0
家族性イミノグリシン尿症	E72.0A	1	0	0	0	糖原病 VIII, X 型	E74.0I	23	3	0	0
シスチン症	E72.0C	4	0	0	0	肝型糖原病	E74.0J	2	1	0	0
眼脳腎症候群	E72.0D	27	2	0	0	糖原病	E74.0L	115	21	0	0
シスチン尿症	E72.0E	54	5	0	0	フルクトース-1,6-ジホ	E74.1D	6	1	0	0
ファンコニー症候群	E72.0F	20	1	0	1	スファターゼ欠損症					
ハルトナップ病	E72.0G	5	1	0	0	高ガラクトース血症	E74.2	1	0	0	0
リニヤック症候群	E72.0J	1	0	0	0	ガラクトース血症	E74.2A	119	19	2	1
ホモシスチン尿症	E72.1C	26	3	1	0	マスキングで発見		102	16	0	1
マスキングで発見		17	2	1	0	不明		17	3	2	0
不明		9	1	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	8	0	0	0	欠損症					
ランスフェラーゼ欠損症						マスキングで発見		3	0	0	0
マスキングで発見		7	0	0	0	不明		3	0	0	0
不明		1	0	0	0	エビメラゼ欠損症	E74.2C	1	0	0	0
高アルギニン血症	E72.2A	2	0	0	0	マスキングで発見		0	0	0	0
アルギニノコハク酸尿症	E72.2B	10	0	0	0	不明		1	0	0	0
不明						グルコース・ガラクトー	E74.3	10	1	0	0
						ス吸収不全症					
						マスキングで発見		3	0	0	0
						不明		7	0	0	0

疾患名	ICD10	平成 16 年度症例数				疾患名	ICD10	平成 16 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
ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症	E74.4A	23	4	0	1	家族性高リボ蛋白血症	E78.8	12	1	0	0
ビルビン酸キナーゼ欠損症	E74.4B	5	1	0	0	Hypoxanthinuanine phosphoribosyl transferase 欠損症	E79.1A	1	0	0	0
アミラーゼ欠損症	E74.8A	3	0	0	0	Lesh-Nyhan 症候群	E79.1B	16	2	0	0
腎性糖尿	E74.8B	12	3	0	0	プリン・ピリミジン代謝異常症	E79.8	4	1	0	0
シュウ酸尿症	E74.8C	1	0	0	0	Adenine phospho-ribosyltransferase 欠損症	E79.8A	10	2	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	4	0	0	0	プロトポルフィリン症	E80.0	4	1	0	0
Tay-Sachs 病	E75.0B	15	2	1	0	遺伝性コプロポルフィリン症	E80.2A	1	0	0	0
GM2-ガングリオシドーシス	E75.0C	3	1	0	0	骨髄性プロトポルフィリン症	E80.2B	5	0	0	0
GM1-ガングリオシドーシス	E75.1A	5	2	0	0	先天性ポルフィリン症	E80.2F	3	2	0	0
ガングリオシドーシス	E75.1C	1	1	0	0	ポルフィリン症	E80.2G	1	1	0	0
Alexander 病	E75.2A	4	3	0	0	ジルベール症候群	E80.4	3	1	0	0
Gaucher 病	E75.2D	25	2	0	0	Crigler-Najjar 症候群	E80.5	3	1	0	0
Fabry 病	E75.2E	21	12	0	0	デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	13	3	0	0
異染性ロイコジストロフィー	E75.2F	12	1	0	0	ローター症候群	E80.6B	5	0	0	0
Krabbe 病	E75.2G	11	3	0	0	ウィルソン病	E83.0A	200	37	2	0
Farber 病	E75.2H	1	0	0	0	マスキリーニングで発見		5	3	0	0
多種スルファターゼ欠損症	E75.2I	3	0	0	0	不明		195	34	2	0
Niemann-Pick 病	E75.2J	7	0	0	0	メンケス病	E83.0B	22	7	0	0
Pelizaeus-Merzbacher 病	E75.2K	15	1	0	0	家族性低磷血症	E83.3A	87	11	2	0
ロイコジストロフィー	E75.2L	7	1	0	0	ビタミン D 抵抗性くる病	E83.3D	100	12	3	0
Neuronal ceroid lipofuscinosis	E75.4	7	0	0	0	Cystic fibrosis	E84.9	20	5	0	0
ウォールマン病	E75.5	3	0	0	0	遺伝性高尿酸血症	E87.2	7	4	0	0
コレステロールエステル蓄積症	E75.5A	2	0	0	0	$\alpha$ 1-トリプシン抑制物質欠損症	E88.0A	1	0	0	0
シアリドーシス	E75.5C	1	0	0	0	無アルブミン血症	E88.0B	1	0	0	0
Hurler 症候群	E76.0A	11	3	0	0	無ハプトグロビン血症	E88.0D	3	1	0	0
Hunter 症候群	E76.1A	46	4	0	0	ADA 過剰産生症	E88.8A	1	0	0	0
ムコ多糖症 III 型	E76.2A	9	2	0	0	5 $\alpha$ -リクターゼ欠損症	E88.8B	2	0	0	0
ムコ多糖症 IV 型	E76.2B	4	0	0	0	アポ蛋白 C-II 欠損症	E88.8D	1	0	0	0
ムコ多糖症	E76.3A	35	2	0	0	エンテロキナーゼ欠損症	E88.8F	2	0	0	0
$\beta$ -ガラクトシダーゼノイラミダーゼ欠損症	E76.3C	3	2	0	0	トレハララーゼ欠損症	E88.8K	1	0	0	0
ムコリピドーシス II 型	E77.0A	11	2	0	0	先天性アセチルコリンエステラーゼ欠損症	E88.N	1	0	0	0
ムコリピドーシス III 型	E77.0B	2	0	0	0	20-22desmolase 欠損	E88.8O	1	0	0	0
ムコリピドーシス I 型	E77.1A	1	0	0	0	複合カルボキシラーゼ欠損症	E88.8P	8	1	0	0
ムコリピドーシス	E77.9	1	0	0	0	6-ホスホグルコン酸脱水素酵素欠損症	E88.8S	3	2	0	0
家族性高コレステロール血症	E78.0A	361	54	1	3	分類不明の代謝異常	E88.9	1	0	0	0
マスキリーニングで発見		17	1	0	0	腎尿細管性アシドーシス	N25.8	56	6	0	0
不明		344	53	1	3	遺伝性若年性痛風	M10.9	4	1	1	0
高リボ蛋白血症 II 型	E78.0B	8	1	0	0	総胆管嚢腫	D13.5	24	4	0	1
高リボ蛋白血症 IV 型	E78.1	33	12	0	1	先天性胆道閉鎖症	Q44.2	1,699	169	14	12
高リボ蛋白血症 I 型	E78.3B	7	0	0	0	総胆管拡張症	Q44.4	820	139	5	6
先天性高脂血症	E78.5	18	3	0	0	軟骨無形成症	Q77.4	638	86	2	5
$\alpha$ リボ蛋白欠乏症	E78.6A	2	0	0	0	骨形成不全症	Q78.0	354	58	9	2
家族性低 $\beta$ -リボ蛋白血症	E78.6B	4	1	1	0						
家族性リボ蛋白欠損症	E78.6C	1	0	0	0						

疾患名	ICD10	平成 16 年度症例数				疾患名	ICD10	平成 16 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
大理石病	Q78.2	10	2	0	1	線毛機能不全症候群	Q89.8	9	1	0	0
エーラース・ダンロス症候群	Q79.6	42	5	0	0	遺伝性血管神経性浮腫	T78.3	1	0	0	0
色素性乾皮症	Q82.1	54	7	1	3	ミトコンドリア脳筋症 (本来は神経・筋疾患に分類)	G71.3	1	0	0	0
脳・肝・腎症候群	Q87.8D	0	0	0	0	高インスリン血症	E16.1	1	0	0	0
カルタゲネル症候群	Q89.3	7	4	0	0	不明 (コンピュータ入力ミス等)		5			
合計								6,277	860	49	43

表 3：新生児マススクリーニング対象疾患新規登録患者でのマススクリーニングでの発見数

	平成 15 年度		平成 16 年度	
	新規登録患者数	マススクリーニング発見数	新規登録患者数	マススクリーニング発見数
フェニルケトン尿症	28	27	20	18
高フェニルアラニン血症	7	7	6	4
悪性高フェニルアラニン血症	1	1	0	0
楓糖尿症	1	1	4	3
ホモシスチン尿症	2	2	3	2
ガラクトース血症	25	22	19	16

表 4：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	平成 16 年度	合計	頻度
フェニルケトン尿症	22	22	21	20	28	20	133	1/52,100
楓糖尿症	0	1	4	4	1	4	14	1/494,800
ホモシスチン尿症	5	1	4	3	2	3	18	1/384,800
メチルマロン酸血症	14	3	12	11	7	5	52	1/133,200
プロピオン酸血症	4	6	3	5	2	0	20	1/346,400
出生数	1,177,669	1,190,547	1,170,662	1,153,855	1,123,610	1,110,835	6,927,178	

## 血友病等血液・免疫疾患患者のキャリアオーバー後の治療に対する 公的支援制度に関する検討

研究分担者 信州大学医学部小児医学講座 小池健一

### 【目的】

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢）は、児童の慢性疾患のうち特定の疾患について、その治療にかかった費用の一部を公費により助成する制度である。一方、特定疾患治療研究事業は、原因が不明で治療方法が確立しておらず、かつ、生活面への長期にわたる支障がある特定の疾患について、原因の究明、治療法の確立に向けた研究を行うとともに、医療費の自己負担分を公費負担することにより、患者及び家族の負担を軽減する制度として運用されている。

病態解明の進歩、新たな診断法や治療法の開発、支持療法の進歩などにより血友病等血液疾患患者の生存率は向上し、小慢事業の対象患者が成人となっている患者も少なくない。これらの中で、高度貧血、出血傾向、易感染性など疾患特有の症状が持続する場合は、成人期に達した後も引き続き医療機関における長期の診療などを必要としている。小慢の適応は 20 歳に達すると切れることから、小慢に記載されている本来の疾患名でなく各都道府県の特設疾患研究事業等に概当する疾患名で小慢に登録されている症例もあるかと思われる。このため、小慢の治療研究事業からは正確な情報を得ることができないことが危惧される。そこで、本研究では大学病院などの 5 施設にアンケート用紙を送付し、キャリアオーバーした症例の中で治療を要する患者の背景（治療を要する血友病等血液・免疫疾患患者の頻度と種類、治療の内容、担当診療科）とキャリアオーバー後の公的支援制度の活用状況（公的支援制度により自己負担の軽減が継続できているのか？継続できない疾患があるのか？）について調査した。

### 【結果】

1) キャリアオーバー後も治療やリハビリテーションの継続が必要な患者数（年齢別、担当診療科別）

年代別	総患者数	担当診療科（科名と人数）		
		小児科	内科	その他の科（科名）
20 歳代	17 名	16 名	1 名	0 名
30 歳代	5 名	5 名	0 名	0 名
40 歳代	3 名	3 名	0 名	0 名
50 歳代	0 名	0 名	0 名	0 名
計	25 名	24 名	1 名	0 名

2) 上記患者の公的支援制度事業等への申請状況について

小慢申請病名	治療	キャリーオーバー後の公的支援制度名	疾患群名	件数
遺伝性好中球減少症	G-CSF、抗生物質	特定疾患研究事業	原発性免疫不全症候群 (先天性好中球減少症として認定)	2
選択的免疫グロブリン欠損症	免疫グロブリン補充、ST合剤など	特定疾患研究事業	原発性免疫不全症候群 (体液性免疫不全を主とする疾患)	2
複合型免疫不全症	免疫グロブリン補充	特定疾患研究事業	原発性免疫不全症候群	3
慢性肉芽腫症 (二次性顆粒欠損症)	手術、抗真菌薬、ST合剤など	特定疾患研究事業	原発性免疫不全症候群 (原発性食細胞機能不全症)	2
自己免疫性溶血性貧血	副腎皮質ホルモンなど	(特定疾患研究事業)	(溶血性貧血)	1
(-)	輸血、タンパク同化ホルモンなど	特定疾患研究事業	再生不良性貧血	2
血友病 A、B、von Willebrand 病	凝固因子製剤	特定疾患研究事業	先天性血液凝固因子障害	12

合計 24 件

2. キャリーオーバー後に公的支援制度が適用できなかった疾患

小慢申請病名	治療	キャリーオーバー後の公的支援制度	件数
ベルナル・スリエ症候群	血小板輸血、LH-RH 誘導体(大量の性器出血に対して)	なし	1

合計 1 件

### 3.小児慢性特定疾患治療研究事業と特定疾患研究事業における血液・免疫疾患の比較登録

病名	小児慢性特定疾患治療研究事業登録	特定疾患研究事業登録
ベルナール・スリエ症候群	(+)	(-)
血友病	(+)	(+)
再生不良性貧血	(-)	(+)
遺伝性好中球減少症	(+)	(+) (原発性免疫不全症候群)
選択的免疫グロブリン欠損症、複合型免疫不全症	(+)	(+)
慢性肉芽腫症	(+)	(+)

#### 【結論】

血友病等血液・免疫疾患患者のキャリアオーバー後について

- 1) 治療を要する患者の頻度は低率であった。この中で、血友病が最も高頻度であった。
- 2) 治療を行っている診療科のほとんどは小児科であった。
- 3) 治療を要する患者の多くは特定疾患研究事業により自己負担の軽減が継続できていた。
- 4) ベルナール・スリエ症候群や血小板無力症（第 VII 因子補充療法）などの血小板関連の出血性疾患はキャリアオーバー後、公的支援制度の対象疾患に含まれていない点や、キャリアオーバー後の原発性免疫不全症候群に対する造血幹細胞移植などが、今後の課題としてあげられた。



## 免疫疾患の登録、評価、情報提供に関する研究 ：医療意見書の解析とその問題点

分担研究者：有賀 正 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 教授  
研究協力者：川村 信明 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 助教授

### 「研究要旨」

平成10年から平成16年までに小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された免疫疾患患者の登録データベースを基に、その登録状況・疫学・臨床像等について解析した。最近申請者数は400～450人／年程度でほぼ一定の傾向であったが、本制度改正直前に初めて減少していた。新規申請者の7割以上が6歳以下の早期に登録しており、6歳以下の継続申請者も約5割を占めていた。登録疾患名としては、主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者数が全体のほぼ半数を占めていたが、そのほとんどが原因不明の疾患群であり、病因が確定された疾患名での登録は極めて少なかった。新規登録患者の診断に直接関係する検査項目・症状の記入状況を調べた結果、各疾患の診断に必須と考えられる項目でも未記入者が相当数確認された。全体的には免疫疾患に対する小児慢性特定疾患治療研究事業は有効に運用されていると考えられるが、登録データを有効に広く活用していくためにはさらなる改善が必要と考えられた。

### 「研究目的」

平成17年度より小児慢性特定疾患治療研究事業が法律に基づく安定的な制度とされるとともに、血液疾患群に新たに「免疫疾患」が追加された。そこで、特に免疫疾患のこれまでの登録状況およびその内容について確認し、今後の研究の方向性を決定することが当面の重要な課題と考えられる。本研究では、これまでの登録データベースを基にして免疫疾患の登録内容の評価・分析を行い、データベースの有効な活用法を検討することを目的とした。

### 「研究対象と方法」

平成10年から平成16年までに小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された症例の医療意見書等の電子データを基に、免疫疾患患者の登録データを抽出してその登録状況・疫学・臨床像等について解析した。

疾患の分類は基本的にはICD.10に準拠した。免疫機構の障害をきたす疾患群を大きく5つに分類して、各々に含まれる疾患のうち以下に示す主要なものについて集計し解析した。1) 好中球機能異常症：好中球機能異常症、慢性肉芽腫症、好中球遺伝性異常、2) 主として抗体欠乏を伴う免疫不全症（抗体欠乏）：遺伝性低 $\gamma$ グロブリン血症、非

家族性低 $\gamma$ グロブリン血症、選択的 IgA 欠乏症、IgG サブクラス欠乏症、選択的 IgM 欠乏症、分類不能型免疫不全症、その他、3) 複合免疫不全症：細網異形成症、X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID)、ADA 欠乏症、詳細不明、4) その他の大きな欠損に関連する免疫不全症 (特徴的症候群)：ウイスコット・アルドリッチ症候群 (WAS)、ディジョージ (DiGeorge) 症候群、高 IgE 症候群 (HIES)、その他、5) その他の免疫不全症：補体欠乏症、その他。

## 「結果」

### 1) 登録患者数の年次推移 (図 1-1-4)

免疫疾患の登録患者数は平成 10 年度より増加傾向にあったが、平成 13 年度からは 400-450 人/年で横這いとなり、平成 16 年度にはむしろ減少していた。この傾向は継続申請患者数とほぼ同様の傾向にあったが、平成 13 年度以降新規申請患者数は若干の減少傾向を認めた。疾患群としては、主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者数が全体のほぼ半数を占めていた。好中球機能異常症、その他の大きな欠損に関連する免疫不全症の患者がそれぞれ 20%、14%を占めていたが、いずれも少しずつ増加傾向にあった。特に平成 16 年度の抗体欠乏を伴う免疫不全症患者数は、新規・継続申請ともに著明に減少していた。

### 2) 疾患別登録患者数の年次推移 (図 2-1-5)

主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者の中では、非家族性低ガンマグロブリン血症・分類不能型免疫不全症などの原因不明の疾患が 7 割を占めていた。好中球機能異常症の中では、病因が明らかになっている慢性肉芽腫症患者数の増加が目立っていた。その他の大きな欠損に関連する免疫不全症の中では、ウイスコット・アルドリッチ症候群患者数の増加が顕著であった。複合免疫不全症申請患者は若干増加傾向にあるが、そのほとんどが詳細不明例であり、病因が確定されている疾患の登録患者が極めて少なかった。

### 3) 登録患者の年齢分布 (図 3-1-3)

新規申請患者の発症時年齢について調べてみると、約 7 割は 3 歳以下で発症しており、6 歳以下で 8 割以上の患者が発症していた。次に新規申請患者の登録時年齢について調べてみると、約 6 割の患者は 3 歳以下に登録申請をしており、7 割以上の患者が 6 歳までに新規登録していた。継続申請者の年齢に関しては、6 歳までの幼児の継続申請者が約 5 割を占め、それ以上の年齢帯では年齢とともに次第に減少していた。

#### 4) 検査項目の記入状況 (図 4-1-6)

各免疫疾患の診断において重要な検査項目についてその記入状況を調べた。複合免疫不全症・抗体欠乏症においては、血清 IgG 値が診断に必須の検査であるが、それぞれ 29%および 13%の新規登録患者で記入されていなかった。また、これらの疾患では末梢血中白血球数特にリンパ球数も重要な検査であるが、複合免疫不全症・抗体欠乏症の新規登録患者中それぞれ 18%および 26%の申請者で白血球数が記入されていなかった。なお、データベースではリンパ球数が確認できなかったが、今後の改善が望まれる。また、選択的 IgA 欠損症においては血清 IgA 値が必須の検査であるが、約 15%の登録患者で記入されていなかった。これらの結果は、診断そのものの信憑性にも関わる問題である。

新規登録患者における血清 IgG 値の分布を調べたところ、複合免疫不全症・抗体欠乏症患者の約 23%で 1,000 mg/dl 以上の高値を示していた。これも、診断そのものに疑問を投じる結果となった。

#### 5) 易感染性の有無 (図 5-1-3)

医療意見書の記入項目の中で診断に有用な臨床症状として「易感染性」が最も重要と考えられ、実際にほとんどの新規登録患者がこれを契機に診断されると考えられた。しかし、約 2 割の新規登録患者で易感染性無しあるいは無記入であった。これらの患者の 6 割以上では、発熱や合併症なども無しあるいは無記入であり、医療意見書の記載では特別な症状はないという結果であった。

#### 「考案」

まず、免疫疾患患者の登録状況については、平成 13 年度までは全体的に増加傾向にあったがその後横這いとなり、平成 16 年度にはむしろ減少傾向に転じていた。これは継続申請者数の傾向とほぼ一致していたが、特に平成 14 年度以降は新規申請者数の減少傾向が著明であり、その中でも主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者数の減少が顕著であった。ちょうど本制度改正の直前であり、何らかの影響がでた結果とも推測される。

次に新規登録患者において、疾患別の登録状況を検討した。最も患者数の多い主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者では、非家族性低ガンマグロブリン血症・分類不能型免疫不全症・その他の低ガンマグロブリン血症などの原因不明の疾患がほとんどを占めていた。その他の大分類に属する疾患についても、全体的に病因のはっきりした単一疾患よりはむしろ確定診断されていない患者が非常に多いようである。単一疾患として登録されている疾患の中では、慢性肉芽腫症・IgA 欠乏症・ウイスコット・アルドリッチ症候群・ディジョージ症候群・高 IgE 症候群などが目立っていた。

新規登録患者において発症時及び登録時の年齢分布を解析した結果、ほとんどの患者は3歳未満で発症し、その後あまり時間をおかずに登録していると考えられた。とりあえず低ガンマグロブリン血症などを認めた段階で免疫不全症として登録し、正確な確定診断はついていない症例が多いものと推測される。一方、継続申請者においては、4～6歳をピークに以後申請者数が次第に減少していた。この理由については、次第に軽快してくる患者が多いためか、または年齢とともに診断が確定され難病特定疾患等の他制度を利用する患者が増えているためなのか確定できなかった。

新規登録時には診断の確実性も問題になるため、検査項目の記入状況について解析した。複合免疫不全症・抗体欠乏症の診断において必須の検査と考えられる血清 IgG 値や末梢血中白血球（リンパ球）数等の記入状況を調べた結果、新規登録患者の2割程度で未記入であった。同様に選択的 IgA 欠損症の新規登録患者でも血清 IgA 値の未記入例が相当数あり、今後のデータベースの活用において問題になると考えられた。また、複合免疫不全症・抗体欠乏症の新規登録者の中で血清 IgG 値が高い患者も2割程度存在することから、診断の信憑性に関して再考が必要かもしれない。さらに、免疫疾患の診断上重要と考えられる白血球機能検査や細胞表面抗原検査などについては、実際のデータベースでは利用不能であり、登録疾患の臨床的解析に有効に利用されるように今後の改善が望まれる。

臨床症状の解析では、「易感染性」がほとんどの患者の診断の契機になっていると推測された。しかし、易感染性・発熱・合併症などのない患者も1割程度存在し、特に低ガンマグロブリン血症などでは偶然的検査結果などから診断された一過性の患者である可能性も考えられた。

今回は免疫疾患に関しては初めての解析であったが、登録状況に関してある程度把握することができた。原発性免疫不全症候群に関係した研究は近年急速に進展しているが、一般臨床においてはまだ十分に認知されていないことが非常に多いと思われる。登録データベースを有効に活用して各疾患の臨床的解析を進めるとともに、登録医あるいは登録患者への教育的なフィードバックシステムなども考慮していくことも必要と思われた。

今回の解析結果に基づいた今後の課題として、特に以下の点が重要と考えられた。

1) 診断の根拠・治療法・経過等に関するデータベースの充実、2) 医療意見書内の診断の根拠となる項目の記入率の向上（特に新規申請者）、3) 他の研究事業のデータベースとの比較検討およびキャリアオーバーの検討。