

図 1-1 ~ 4 : 登録患者数の年次推移

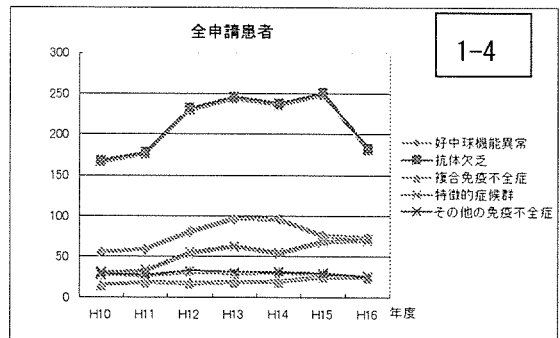
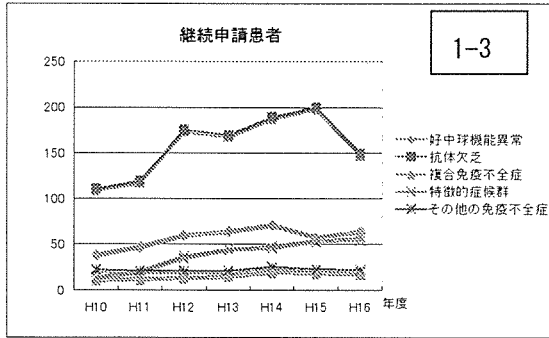
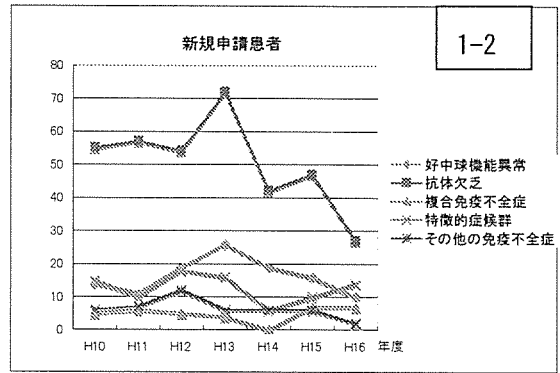
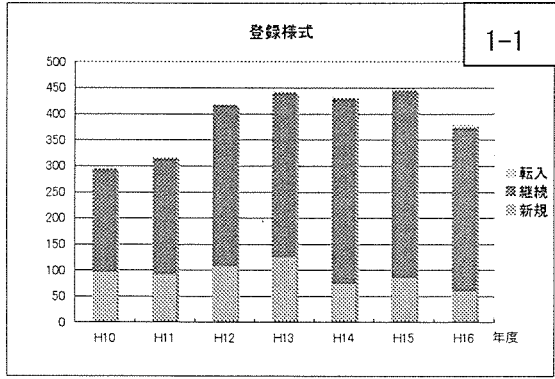


図 2-1 ~ 5 : 疾患別登録患者数の年次推移

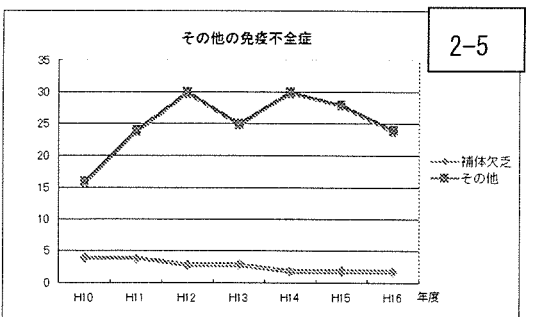
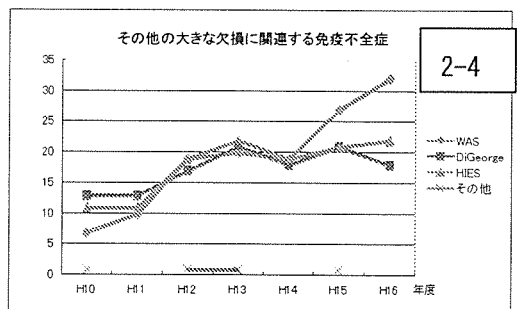
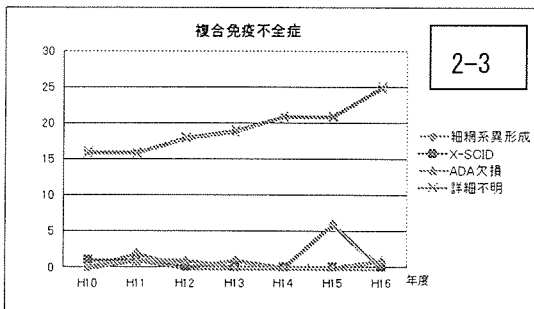
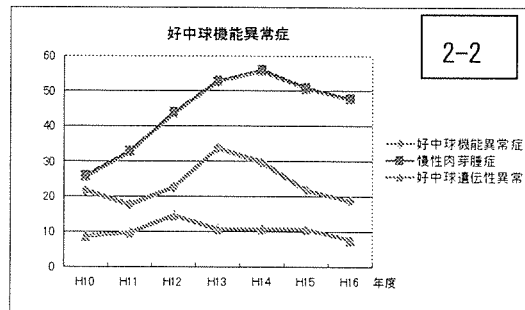
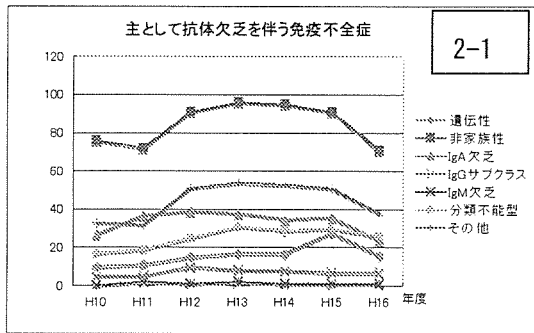


図3-1～3：登録患者の年齢分布

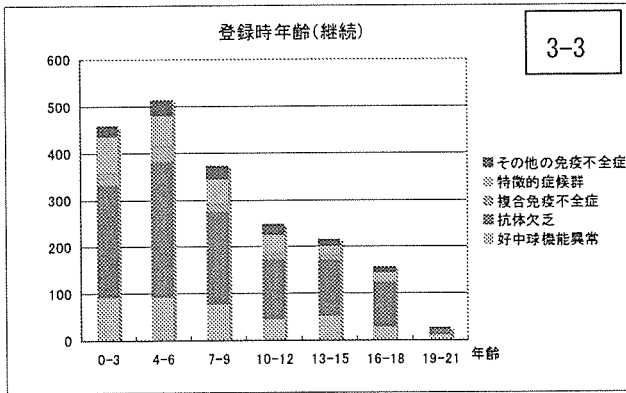
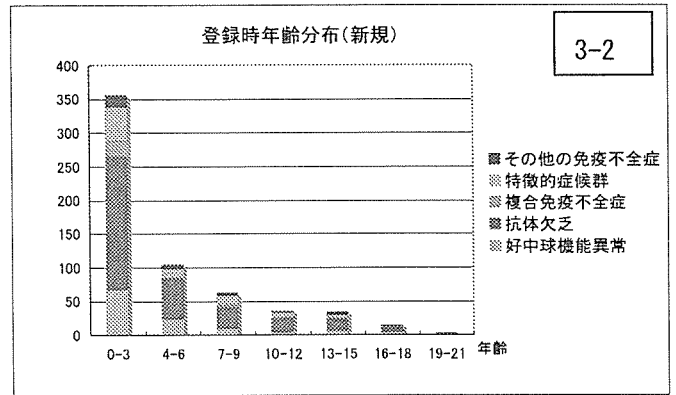
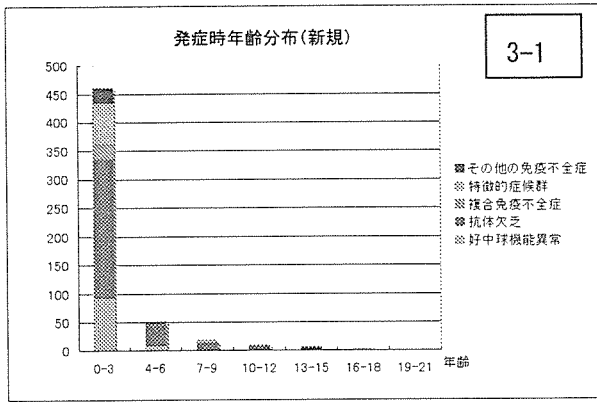


図4-1～6：検査項目の記入状況

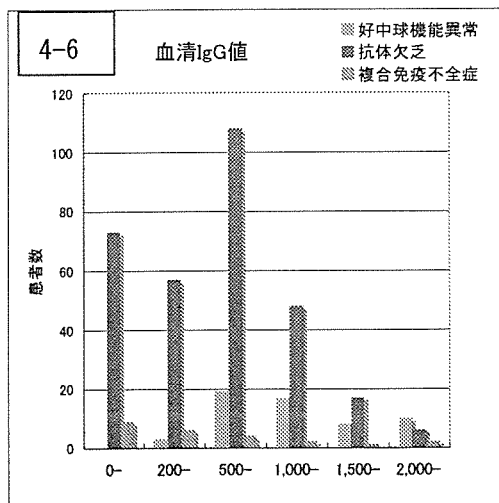
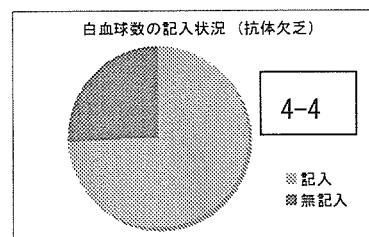
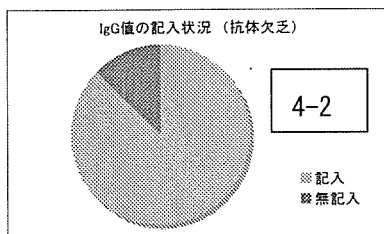
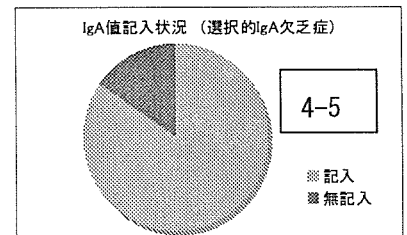
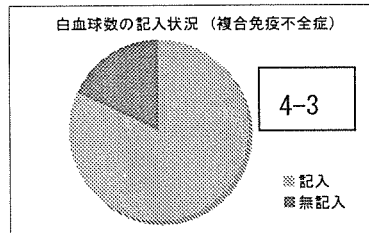
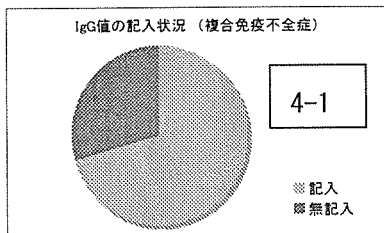
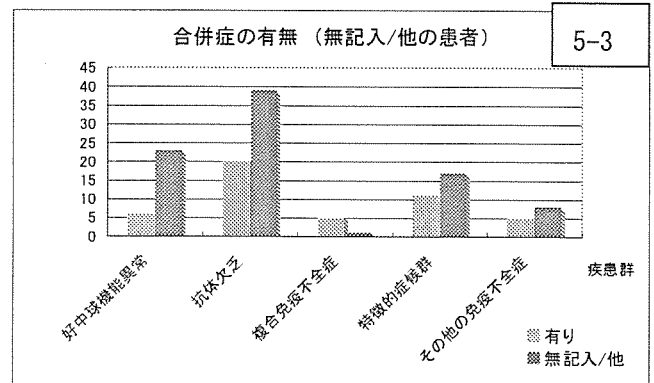
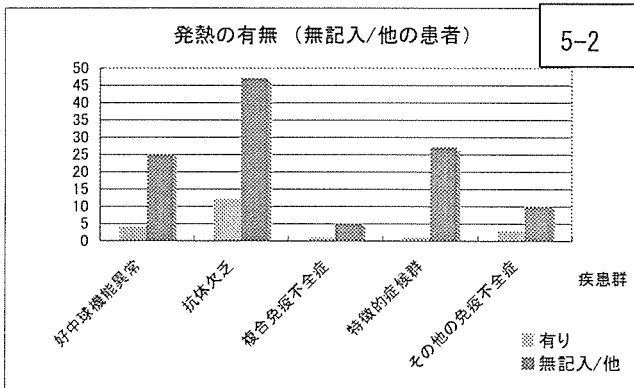
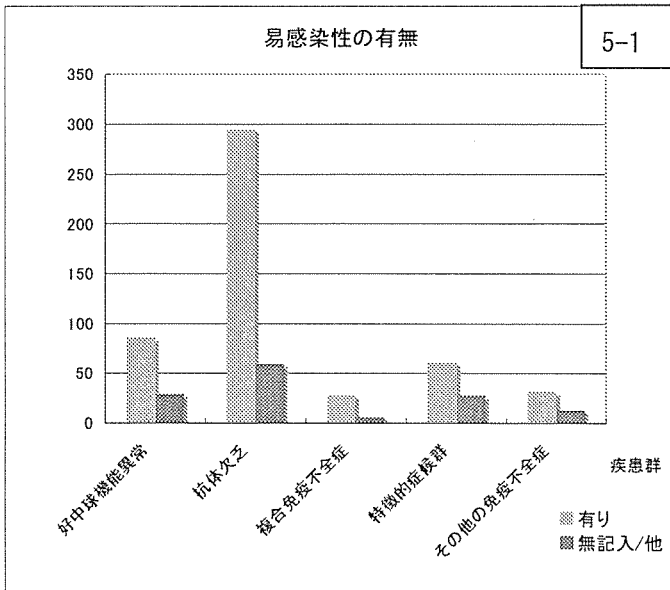


図 5-1 ～ 3 : 易感染性の有無



小慢医療意見書からの抽出による亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の都道府県別患者数：イノシンプラノベクス納入医療機関を通じた患者数との比較

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、イノシンプラノベクス

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に添付させて、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、解析することが可能となり、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。

小慢疾患の神経・筋疾患には、先天性ミオパチーなどのように総称として用いられているものもあるが、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はある疾患の統計的あるいは疫学的状況を把握する上でよいターゲットである。また、SSPEは変異した麻疹ウィルスの持続感染によって発症するので、麻疹罹患やその予防接種の状況が発症に影響を与える。従ってSSPEの発症は麻疹予防接種の施行率や、国情、人種などによって異なる。しかしながら我が国では地域での発症特徴について明確なデータがない。

小慢医療意見書のデータは、各都道府県の保健所を通して収集されるので、所轄保健所から地域での罹患数を俯瞰することができる。そこで、医療意見書のデータから都道府県の患者数を検討してみた。

B. 研究方法

小慢の電子データのうち、神経疾患平成10-17年度の延べ7462例から、ICDコードA81.1の亜急性硬化性全脳炎を抽出した。継続して申請がなされているものについては、同一保健所、同一ID番号のものを同一症例と認識した。

これとは別に、亜急性硬化性全脳炎のみに適応が認められているイノシンプラノベクス（イソプリノシン）が納入されている医療機関にアンケートを出し、主治医により症例調査の同意がとれた医療機関に調査票を郵送し、返送のあった64例の亜急性硬化性全脳炎患者の住所から在住都道府県を抽出した。これと、上記の小慢登録データによる区域別とを比較した。

C. 結果と考察

小慢意見書から得られた症例数は65例であった。これらは、全国29都道府県の保健所から登録されていた。一方イノシンプラノベクス納入をベースにした集計では、64例あり、これらは26都道府県に住所を持ち、1例について住所の記載がなかった。報告数に差があ

る県があるが、主治療機関と住居地の違いや、小慢に医療費補助を申請していない患者がいることも予測される。

イノシンプラノベクス納入医療機関は全国で 109 施設あり、アンケートでは 98 施設から 115 例の患者がいることが報告された。回答がなかった 11 施設に 10-15 例程度の患者がいることが予想される。また、最近 SSPE にリバビリン治療がなされるようになり、リバビリンを使用している症例が 30 例あること、このうちの大部分がイノシンプラノベクス使用例と重複していると予測される。SSPE は我が国では、年間 4-5 例発症すると考えられている。2003 年に二瓶¹⁾らが我が国の SSPE についての統計的調査を報告しているが、これは、2002 年 7 月に投稿されたものであり、この後 2005 年まで 10-15 例の発症があったことが推定される。これらを考え合わせると、およそ 135 例が我が国の SSPE の症例数と思われる。

小慢の意見書から見ると、65 例が抽出され、我が国で見込まれる総数の約半数が小慢の助成を受けていることになる。小慢への申請は平成 17 年度以前は 1 か月以上の入院を要した例のみに適応されるので、入院期間が条件を満たさなければ申請されていない可能性もある。しかし、SSPE は少なくとも発症初期は大多数の例で入院の上で、検査・治療が行われていると考えられるので、入院期間が短いことが申請率の低さに影響しているとは考えにくい。

小慢意見書と、イノシンプラノベクスをベースとした統計からの都道府県別の症例数を図に示す。

小慢意見書からの統計でもイノシンプラノベクスをベースとした統計でも、沖縄県が 8 例(小慢)、12 例(イノシンプラノベクスベース)と、もっとも多い症例があり、また、九州各県でも症例が多い。小慢では、九州 8 県のうち、佐賀と大分を除くすべての県に登録され、症例数は 21 例である。イノシンプラノベクスをベースとした統計でも、大分と宮崎を除くすべての県に症例が存在し、症例数は 25 例である。この数は登録数であり、この地域の背景が大きく関わっているとは必ずしもいえない。しかし、バングラデシュ、パキスタン、パプアニューギニアなど東南アジアの国々で、SSPE が多いことはよく知られていることと考え合わせ、我が国でも沖縄を始めとする南の地域で症例数が多いといえる。SSPE の発症に気候が関与するのかもしれない。しかし、今回のデータは患者の居住地がどの都道府県であるかをみているのであり、患者の移動がきわめて盛んであれば、SSPE 発症との関連性を考慮することは無意味となる。また、小慢意見書では、統計利用の同意が得られていなければ、データとして利用することができないので、同意率の違いが地域別の患者分布に影響を与える可能性もある。

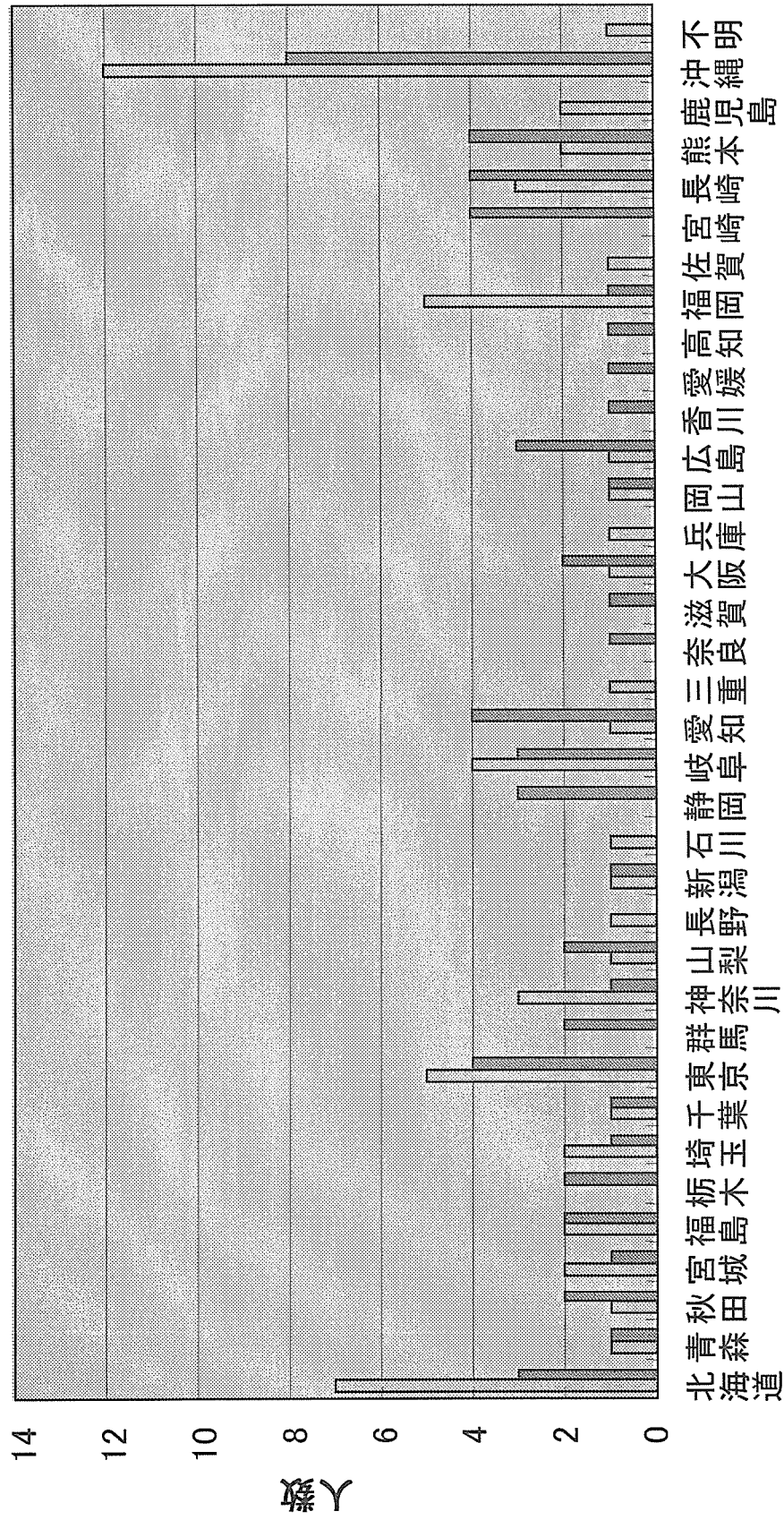
小慢への登録(助成金の申請)が我が国で予測される患者数の約半数であり、本事業の普及・啓蒙がさらに推進される必要がある。

文献

1) 中村好一、飯沼一字、岡 鋈次、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 : 316-326.

都道府県別SSPE症例数

■ インブリ
■ 小慢



都道府県名

慢性消化器疾患の登録・評価・情報提供に関する研究

分担研究者：松井 陽(筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻小児科教授)

研究協力者：工藤豊一郎(同上講師)

研究要旨

平成 10 年度から平成 16 年度の間、小児特定慢性疾患として本事業に登録された胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症の患者を解析した。この期間に新規に登録され、かつ登録時の年齢が 12 か月未満の胆道閉鎖症の患者は 807 名(男 283 名、女 521 名、不明 3 名)だった。同期間に発症時に新規登録された先天性胆道拡張症の患者は 1,037 名(男 290 名、女 738 名、不明 9 名)だった。胆道閉鎖症、および先天性胆道拡張症の一部は非代償性肝硬変に進行して QOL の低下を来す。にも拘らず成長障害、長期予後、肝移植に関する調査項目が無かった。胆道閉鎖症に関しては日本胆道閉鎖症研究会の全国統計が 1989 年から存続しており、データを共有すべきことを提案した。

見出し語：胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、QOL、長期生存

研究目的

平成 17 年度から小児慢性特定疾患の新たな対象疾患群として胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症などの慢性消化器疾患が加わった。従来、これらの疾患は Crigler-Najjar 症候群、Dubin-Johnson 症候群などの体質性黄疸とともに高ビリルビン血症として、先天性代謝異常症として分類、登録されていた。そこで今回、慢性消化器疾患が対象疾患群とされたのを機会に、登録・管理システムの問題点をよりの確に明らかにするために、登録データの解析を行った。

研究対象および方法

今回は胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症を対象疾患とした。後者には総胆管嚢腫として登録されたものも含めた。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患者数を算出し、主として新規登録患者について解析した。

研究結果

1) 胆道閉鎖症

平成 10 年度から 16 年度の 7 年間に於いて、各年度に新規に登録され、かつ登録時の年齢が 12 か月未満の患者数は表-1 のとおりである。総数は 807 名で、性別は男 283 名、女

521名、不明3名で、男女比は1.8である。一方、この間、発症後の患者を含めると、新規登録された患者総数は4,577名であった。このうち成長障害は637名(13.9%)、肝腫大は2,777名(60.7%)、特異的顔貌は39名(8.5%)、眼科的異常は8名(1.7%)、骨変形は89名(19.4%)に認められた。就学状況は通常学級が1,560名(34.1%)、障害児学級が10名(0.2%)、養護学級が20名(0.4%)、訪問学級が2名(0.04%)、その他が256名(5.6%)、就学前が2,643名(57.7%)、無記入が86名(1.9%)だった。その他に患者の予後、肝移植の有無などは解析に耐えるデータが得られなかった。

2) 先天性胆道拡張症

平成10年度から16年度の7年間において、各年度で発症時に新規登録された患者数は表-2のとおりである。総数は1,037名で、性別は男290名、女738名、不明9名で、男女比は2.5である。新規登録時の年齢分布は表-3のとおりで、登録時年齢の明らかな899名のうち、1歳未満が254名(28.3%)、1歳から6歳までが520名(57.8%)、7歳から12歳までが94名(10.5%)、13歳から17歳までが31名(3.4%)であった。一方、発症後に新規登録された患者を含めると患者総数は2,197名であった。このうち成長障害は48名(2.2%)、肝腫大は388名(17.7%)、特異的顔貌は11名(0.5%)、眼科的異常は5名(0.2%)、骨変形は8名(0.4%)に認められた。就学状況は通常学級が916名(41.7%)、障害児学級が0、養護学級が2名(0.1%)、訪問学級が4名(0.2%)、その他が65名(3.0%)、就学前が1,173名(53.4%)、無記入が37名(1.7%)だった。その他に患者の予後に関しては解析に耐えるデータが得られなかった。

考察

1) 胆道閉鎖症

平成10年から平成16年に出生した児はおよそ813万2千人(国立社会保障・人口問題研究所『人口問題研究』および厚生労働省統計情報部『人口動態統計』より)である。これを平成10年度から平成16年度の出生児数とほぼ等しいと仮定すると、生後12か月未満の胆道閉鎖症の新規登録患者数は807であるから、この研究事業の結果からは、胆道閉鎖症の発生頻度は10,077人に1人と推定される。従来、本症は出生1万人に1人の頻度で発症するとされているので、本研究事業では発生する患者の大部分を掌握している可能性が高い。また男女比も従来1:2とされているのと合致する。

成長障害は、その定義がこの事業では明らかではないが、多くの場合に非代償性肝硬変の存在を示唆している。本研究で対象となった患者は高々6歳であるので、成長とともに成長障害を来す患者は14%よりも多くなるものと推測する。正確には年齢ごとに身長、体重のzスコアを把握する必要がある。また肝腫大だけでは必ずしも肝硬変の存在を意味するわけではないので、脾腫大の有無を調査すべきである。また肝腫大、脾腫大ともに、計測値として表現するのが正確である。

就学状況で普通学級が34.1%、就学前が57.7%であるので、就学年齢児の約80%が普通

学級に所属していると解釈できる。しかし普通学級に所属していても、門脈圧亢進症、食道静脈瘤などで入退院を繰り返す患者も少なからず存在する。従って普通学級に所属していることは、必ずしも高い QOL を示唆しているわけではない。本症は肝門部空腸吻合術(葛西)術後に黄疸が消失しても、大部分に肝硬変の合併を認め、代償性の期間を経て、多くの症例が非代償性肝硬変に移行する。従って長期生存例の QOL 評価が重要である。本事業もそのような患者の QOL を向上させる目的にかなうものでなければならない。

本症に関しては 1989 年から日本胆道閉鎖症研究会によって詳細な全国統計が行われており、この対象になる症例は大部分が小児慢性特定疾患の指定を受けている。この全国統計は東北大学小児外科学教室員の、本症治療に対する並々ならぬ熱意によって支えられてきた。しかし臨床医がこのような疫学統計を多忙な診療の合間に維持することの困難は明白である。今後、この全国統計を本研究事業が引き継ぐことを真剣に検討すべきである。

2) 先天性胆道拡張症

一方、先天性胆道拡張症の発生頻度は、この疾患の発症が乳児期に限らないため、単純な推定は困難である。男女比は一般に 1 : 3 とされているので、今回の結果と矛盾しない。成長障害や肝腫大は胆道閉鎖症と比べてはるかに少なく、肝硬変への移行が一部の症例に限られていることを示唆している。就学状況で普通学級が 41.7%、就学前が 53.4%であるので、就学年齢児の約 89%が普通学級に所属していることを示唆している。これらの学童の QOL は胆道閉鎖症に比べると良いものと推測するが、その証左を検証すべきである。

結語

平成 10 年度から 16 年度に先天性代謝異常症等として登録された胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症の登録データを解析した。少なくとも胆道閉鎖症の患者はほぼ全員が登録されていた。しかし患者の QOL、長期予後、肝移植に関する解析は項目が不十分のためできなかった。先天性胆道拡張症の一部もまた肝硬変に移行するため、胆道閉鎖症と同様の解析を可能にする項目を設ける必要がある。

表－1 胆道閉鎖症として新規登録された12か月未満の患者

	総数	男	女	性別不明
平成10年度	74	27	47	0
11	127	45	82	0
12	142	38	104	0
13	136	49	86	1
14	120	49	71	0
15	111	34	75	2
16	97	41	56	0
計	807	283	521	3

表－2 先天性胆道拡張症として発症時に新規登録された患者

	総数	男	女	性別不明
平成10年度	132	41	91	0
11	154	45	107	2
12	155	43	112	0
13	139	40	99	0
14	163	47	115	1
15	159	38	117	4
16	135	36	97	2
計	1037	290	738	9

表－3 先天性胆道拡張症患者の発症新規登録時の年齢分布

	<1y	1－6y	7－12y	7－12y	計
10年度	27	64	9	4	104
11	31	76	19	9	135
12	36	89	10	4	139
13	32	69	15	4	120
14	47	78	16	4	145
15	42	78	13	3	136
16	39	66	12	3	120
計	254	520	94	31	899

小児慢性特定疾患として追加するべき皮膚疾患 第2報

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：佐々木りか子、 国立成育医療センター第二専門診療部皮膚科医長

研究協力者：岩戸 純子、 国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部共同研究員

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科学研究部流動研究員

研究要旨：小児慢性特定疾患として今後追加登録されるべきと、昨年度の調査により皮膚科専門医から要望のあった12疾患に関して、全国の小児病院の皮膚科医長、及び大学病院の皮膚科教授を対象に調査した。対象基準を設定した先天性巨大色素性母斑（メラノーマの合併）、神経皮膚黒色症（悪性黒色腫、脳腫瘍の合併）とともに、現在の対象疾患類似の無汗性外肺葉形成不全症（外界の温度に対応できない）、コケイン症候群（色素性乾皮症類縁疾患）などが要望として強かった。

A. 研究目的

小児皮膚疾患患者は、幼いうちから「目に見える」症状があるために社会生活を送るのに大変な苦難を強いられる場合がある。しかし、公費負担制度の狭間になって医療費助成の恩恵を受けられない疾患も一部に存在するので、それらを正しく評価するために全国の皮膚科専門医に質問紙調査を行った。今後、小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）の対象疾患を見直す際の参考にすることを目的にまとめた。

B. 研究方法

昨年度は、小児慢性特定疾患として今後追加登録するべきと考える疾患名、および、その理由に関して皮膚科専門医に質問紙調査を行った¹⁾。その結果、皮膚科専門医から要望はあるものの公費負担の対象外になっている11皮膚疾患及びエーラス・ダンロス症候群（表1に示す疾患）について、対象基準案を試作して調査票にまとめた。その内容に関して、皮膚科の存在

する全国の小児病院20か所の皮膚科医長、また大学病院80か所の皮膚科教授を対象に調査した。

C. 結果

返送されたのは46通（回収率46%）であった。回答者の内訳は男性36名、女性5名、性別不明5名、また、30歳代以下6名、40歳代12名、50歳代20名、60歳代4名、年齢階級不明4名であった。

1通の無効回答を除く45名の集計結果を表1に示す。調査した12疾患に関して、対象基準案、回答者が診療している医療機関での小児の総患者数、追加希望の程度を示す。疾患名の記載順は調査票と同じであり、優先的に対象として追加するべきと調査票作成時に考えられた順である。

調査した12疾患すべてに関して、小慢事業の対象として追加されることを望んでいた。その中で、対象基準を設定した先天性巨大色素性母斑（メラノーマの発生頻度が高い）、神経皮膚

黒色症（悪性黒色腫、脳腫瘍の発生頻度が高い）とともに、頻度は比較的低いものの現在の対象疾患類似の無汗性外肺葉形成不全症（無痛無汗症類縁疾患、外界の温度に対応できない）、コケイン症候群（色素性乾皮症類縁疾患であり、神経難病である）、エーラス・ダンロス症候群（Ⅰ型は重症であり、Ⅱ型はメンケス病類縁疾患である）などが要望として特に強かった。

円形脱毛症（QOLの著しい低下）は、比較的多くの皮膚科専門医が診療しており、対象疾患に追加するべきとの要望が多かった。しかし、「自分が診療して苦勞し、また患児を気の毒に思っている場合は、希望程度が強くなり、診たこともない疾患は希望の対象になりにくい。」との意見も見られた。

調査票に載せた 12 疾患以外に公費負担の対象外であり、小慢事業の対象とするべきとされた疾患は紅皮症のみであった（1名からの要望）。

対象基準の変更希望案としては、エーラス・ダンロス症候群は「Ⅳ型のみでなく、何らかの治療を行っている場合（病型分類を精力的に行っている施設がないため）、また、歩行障害を伴いやすいⅠ型重症例も含める」、先天性巨大色素性母斑は「体表の 10%を超える場合、あるいは顔面の 10%を越える場合、あるいは露出部の 5%を越える場合」、円形脱毛症は「罹病期間 1 年以上で、かつ 50%以上の脱毛」の方が良い、との意見が見られた。

また、「Klippel-Weber 症候群は、Parks Weber 症候群と区別するため、Klippel-Trenaunay 症候群と呼ばれるようになった。」との自由記載もあった。

D. 考察

現在、小児慢性特定疾患として小慢事業で対象となっている疾患類似の無汗性外肺葉形成不全症、及びコケイン症候群は、最優先で対象にするべきと考えられる。そして、それらも含めた 11 疾患に関して、皮膚科専門医から要望の強かった順に、厚生労働省の予算の範囲内で小慢

事業の対象として追加することが望まれる。

小児の重症な皮膚疾患患児のほとんどは、調査対象とした小児病院あるいは大学病院を受診していると考えられる。今回の調査の回収率は 46%であったことを考慮すると、小慢事業の対象疾患とする場合、全国での対象人数は表 1 に示す小児総患者数の 2~3 倍と予想される。エーラス・ダンロス症候群は現在、小慢事業の対象疾患であり、平成 13、14、15 年度に各々 40 人、42 人、50 人が登録されていた。表 1 によれば 18 人であったので、2~3 倍と予想することは妥当と考えられる。

従って、無汗性外肺葉形成不全症、コケイン症候群の 2 疾患を小慢事業の対象として追加しても、対象者数は数十人程度と予想され、必要な予算増は限定的である。①慢性に経過する疾患であり、②生命を長期にわたって脅かす疾患であり、③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾患であり、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾患であり、小慢事業の対象にすることが切望される。

参考資料

1) 佐々木りか子、榊村智美、加藤忠明：小児慢性特定疾患として追加するべき皮膚科疾患第 1 報. 平成 17 年度厚生労働科学研究「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」報告書：99~101、2006

表1 小児慢性特定疾患として追加するべき皮膚疾患

小慢事業の追加対象疾患案	対象基準案	回答のあった医療機関での小児総患者数	追加希望の程度(注)	◎	○	△	×	無記入
外胚葉形成不全症	無汗性の場合	11	8	17	10			10
コケイン症候群	何らかの治療を行っている場合	6	6	18	10			11
エーラス・ダンス症候群	IV型	18	6	18	12			9
先天性巨大色素性母斑	体表の10%を超える場合	74	11	20	7			7
スタージウエーバー症候群	顔面の25%を超える場合	56	5	26	7			7
Klippel-Weber症候群	何らかの治療を行っている場合	41	7	22	8			8
神経皮膚黒色症	何らかの治療を行っている場合	25	11	19	6			9
色素失調症	何らかの治療を行っている場合	56	4	17	13		1	10
掌蹠角化症	何らかの治療を行っている場合	68	5	19	10		1	10
肥満細胞症	多発する場合	86	3	13	18		2	9
先天性血管拡張性大理石様皮斑	何らかの治療を行っている場合	38	2	16	12		4	11
円形脱毛症	罹病期間2年以上で、かつ50%以上の脱毛がある場合	330	11	20	6		2	6
合計		809	79	225	119		10	107

注) ◎:対象として特に追加するべき疾患、○:追加が望まれる疾患、

△:どちらともいえない疾患、×:追加しない方がよい疾患

先天代謝異常の追跡調査に関する研究 ホモシスチン尿症

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研究部）
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部）

研究要旨：新生児マス・スクリーニングで発見されるホモシスチン尿症（E72.1C）、およびMAT欠損による高メチオニン血症（E72.1D）は小児慢性特定疾患の登録・管理システムに入力されている。一方、これまで新生児マス・スクリーニングにより発見された症例に対して実施されてきた追跡調査により、ホモシスチン尿症の発生頻度、予後などについて調査してきたので、これらを比較検討して小児慢性特定疾患の登録データの内容について検討した。

A. 研究目的

新生児マス・スクリーニングで発見されるホモシスチン尿症は早期治療開始により予後が著しく改善されているが、発生頻度は低い疾患である。一方、本症のスクリーニングは血中メチオニン値を指標としており、新生児期は一過性の上昇や肝障害などにより高値を示す場合が比較的多く、またメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ（MAT）欠損による高メチオニン血症も存在するので、その中からホモシスチン尿症を鑑別する必要がある。本症はシスタチオニンβ合成酵素（cystathionine beta-synthase）の異常によることが明らかにされており、ビタミンB6が補酵素であることからB6依存性と非依存性に分類されており、B6非依存性の予後はB6依存性よりも不良である¹⁾。ホモシスチン尿症以外の高メチオニン血症は、原疾患にもよるが特に問題がない場合が多く、食事療法は必要ないものとされている。従って厳密な治療を必要とするホモシスチン尿症との鑑別が重要になる。一方で小児慢性特定疾患の登録はスクリーニングで発見される高メチオニン血症をホモシスチン尿症やMAT欠損症として行われており、登録されている症例数は実際のホモシスチン尿症よりは多いと予想される。鑑別が不十分なままホモシスチン尿症として扱われて低メチオニン食により治療されていることは患児にとっても好ましくないと考えられる。

B. 研究方法

平成10～16年度の7年間に小児慢性特定疾患研究事業に基づき登録されてきたホモシスチン尿症（E72.1C）、および高メチオニン血症（E72.1D）について調査した。一方、スクリーニング開始以来母子愛育会で追跡調査されてきたホモシスチン尿症の担当医にアンケート調査を実施し、回答例についてまとめた。

C. 研究結果

1. 小児慢性特定疾患研究事業に基づき登録されている症例

平成10年度から16年度までの全国年度別年齢別登録数は平成10年36例、11年38例、12年37例、13年38例、14年28例、15年28例、16年25例で推移していた。その中で12歳以上の占める割合は20～30%であった。MAT欠損症による高メチオニン血症は平成10年度から毎年15例前後であるが、12歳以上の症例は47%から15%の間を推移していた。これらの症例について受給者番号から平成10～16年度の継続受給状況を検討してみたが、平成10年度で次年度の受給が不明な症例は51例中12例のように、単年度で受給を中止している症例が40～25%と多く見られた。その理由は一過性などの高メチオニン血症が多く申請されていると考えられる。

2. わが国のホモシスチン尿症発生頻度

これまで新生児マス・スクリーニングで発見されてきたホモシスチン尿症の頻度は著しく低く、過去の調査では1983年までに10例が診断されており、それまでの受験者数が9,288,622人であるので、およそ90万人に1人となる²⁾。また、1977年から1993年の16年間に22例が発見されており、同様の計算をすると発生頻度はおよそ100万人に1人となる³⁾。従って本症の年間の発見される症例は全国で1～2名程度であると想像され、極めてまれな疾患である。従って小児慢性特定疾患研究事業に基づき登録されている症例数の中にはホモシスチン尿症以外の高メチオニン血症が含まれていることになる。

3. アンケート調査の分析

アンケート調査発送数は67通であり、55通(82%)の回答を得た。その内容は一過性高メチオニン血症21例(38.2%)、MAT欠損症3例(5.5%)、その他の高メチオニン血症5例(9.1%)であり、ホモシスチン尿症と回答された症例は26例(47.2%)であった。ホモシスチン尿症と回答された症例の内容は、男性12例、女性14例、B6依存性4例(15%)、B6非依存性22例(85%)であり、スクリーニング開始前4例、開始後22例であったが、1例はスクリーニング開始以後に出生したにもかかわらずスクリーニングを受けずに21歳で脳梗塞で発症して本症と診断された。スクリーニングなどに関して詳細不明の症例が2例、スクリーニングを受けたが異常がなくて後に精神発達障害などで本症と診断された症例が3例であり、スクリーニングの方法が検討されている⁴⁾。スクリーニングで早期発見されて早期治療が開始された症例は19例であり、同胞例は3家系で6例が報告されている。スクリーニング開始以前の症例、あるいはそれ以後であっても治療開始が遅れたり、治療が不十分な症例はいずれも水晶体脱臼が認められており、知的発達の遅れも存在していた。

4. 診断基準

ホモシスチン尿症は血中のメチオニン値を測定することによりスクリーニングされている。ホモシスチン尿症であれば新生児期の血中メチオニン値は上昇することにより、早期発見が可能となる。しかし一過性に高値を示したり、肝機能障害などによる高メチオニン血症も存在する。メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ(MAT)の欠損による高メチ

オニン血症はとくに治療は必要ないと考えられている。その中でホモシスチン尿症は確実に診断し、早期に治療を開始する必要がある疾患であり、治療開始が遅れたり、或いは治療が中断されると、水晶体脱臼などの合併症が発現する⁴⁾。

新生児マス・スクリーニングで高メチオニン血症として発見された症例は、血中ホモシスチン・ホモシステイン値の測定、尿中ホモシスチンの測定、酵素活性値の測定、遺伝子解析などが必要となる。診断が確定されたら生後6カ月以後にB6負荷試験を実施して、B6依存性・非依存性の鑑別を行い、依存性であればB6の投与を行う⁵⁾。従って本症の診断はかなりの手順を必要とするが、診断されたら確実に治療を継続していく必要がある。

MAT欠損症は治療を必要としないと考えられているので、ホモシスチン尿症でなければ適当な時期に治療を中断すべきである。

D. 考察

ホモシスチン尿症は1962年にGerritsenら、Carsonらによりそれぞれ独立に発見、報告された疾患であり、1964年にMuddらによりシスタチオニンβ合成酵素(cystathionine beta-synthase)の異常によることが明らかにされた。我が国では1977年以来新生児スクリーニングにより早期発見が行われており、スクリーニング前の症例と比較すると予後は著しく改善されているが、以下に述べるようないくつかの問題点も残されている。

(1)スクリーニングで高メチオニン血症が発見された場合に、関連するいくつかの疾患についての鑑別診断が重要である。

(2)本症は早期発見・早期治療開始、および生涯に及ぶ治療の継続が必要である。

(3)スクリーニングを受けても発見漏れの可能性がある。新生児マス・スクリーニングで高メチオニン血症が否定されていても、後にホモシスチン尿症と診断される症例が散見されている。

(4)ビタミンB6依存性であっても、早期治療開始が必要である。

(5)小児慢性特定疾患の登録データからホモシスチン尿症の発見頻度を推定することは望ましくない。

参考文献

- (1)Mudd,S.H.;et al:The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am.J.Hum.Genet. 37:1-31,1985
- (2)青木菊麿：ホモシスチン尿症. 特種ミルク情報、13号36-37頁、1986
- (3)青木菊麿：ホモシスチン尿症に対するB6負荷の問題. 特殊ミルク情報、30号37-39頁、1995
- (4)青木菊麿：わが国におけるシスタチオニンβ合成酵素欠損によるホモシスチン尿症の現状—アンケート調査より—. 特殊ミルク情報42号、20-27頁、2006
- (5)多田啓也、他：ホモシスチン尿症の治療指針の一部改定. 日本小児科学会誌 100巻7号、1289頁、1996

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

日本の先天性甲状腺機能低下症患者における 新生児期の臨床データと全国出生データとの比較

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
研究協力者 齋藤 友博 国立成育医療センター研究所成育社会研究部成育疫学室長
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 母子愛育会総合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、日本の先天性甲状腺機能低下症（CH）患者における新生児期の臨床データについて分析した。対象は全国で1994年4月から2003年3月までに出生した新生児の中で、マススクリーニング陽性となり新生児期に治療を受けたCH患者1586例で、性比（女/男）は1.24であった。CH患者の6.1%は染色体異常症を合併し、20.3%は帝王切開によって生まれ、23.3%は甲状腺内外の奇形を伴い、13.5%は早産で、19.7%は出生体重が2500g以下であったが、Light-for-date infantは少なかった。これは低出生体重より早産の方は危険因子であることを示唆している。今後、母親の出産時の年齢、妊娠時の状況や患児の出生順位のデータを収集し分析する必要がある。CH患者の新生児期に最も多い早期症状は黄疸の遷延で、次いで体重増加不良と不活発であった。欧米で報告された難聴の合併についての日本での状況は不明で、今後新たにデータを収集し検討する必要がある。

見出し語：

新生児マススクリーニング、先天性甲状腺機能低下症、新生児学、疫学、EBM

【研究目的】

日本では1977年に先天性甲状腺機能低下症（Congenital hypothyroidism、以下、CH）のマススクリーニングの全国実施が始まった。CH患者の新生児期の状況を把握するため、新生児期から治療が始まったマススクリーニング陽性者の追跡調査の結果をまとめて、新生児期のデータを全国出生データと比較した。

【研究方法】

母子愛育会総合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%）¹⁾。対象は1994年4月から2003年3月までに生まれ、マススクリーニング陽性で新生児期に治療し始めたCH患者1586例であった。

全国出生データは主に厚生労働省大臣官房統計情報部企画課の「人口動態統計」によった²⁾。

統計はSPSS14.0を用いて、行った。

【研究結果】

1. 家族歴など

対象患者の性比（女/男）は1.24であった。

近親婚、新生児仮死、帝王切開、及び奇形の割合は全国出生データより有意に高かった（表1）。

同胞でCHを罹患した割合は5.0%で、母親の甲状腺疾患罹患率は3.4%であった。

同胞例の有無の記載のある502例中近親婚であるか、同胞例または母親に甲状腺疾患がある患者数は45例であり、これらは9.0%の発症に遺伝的な要因が関与することが示唆された。

本邦の近親婚の割合は年々減少していて、最新のデータは1983年の0.4%であった³⁾。

2. 出生身長・体重

男女ともに、46 cm以下の出生身長の割合は全国のデータより有意に高かった（表1）。

すべての出生年で在胎週数37週未満の割合、また2500 g未満の出生体重の割合は全国出生データより有意に高かった（表2）。

在胎週数別に平均出生体重を表3と図1に示す。在胎週数31週と32週の男児において、Light-for-date infant (LFD)が認められた。

3. 初診時症状

初診時の症状と症状別の初診日齢を表4に示す。頻度の多い順に、黄疸の遷延、体重増加不良、不活発、臍ヘルニア、小泉門径1 cm以上、手足の冷感、皮膚乾燥、巨舌、嘔声、便秘、浮腫、及び甲状腺腫であった。

【考察】

今回の研究により1994年4月から2003年3月までにマススクリーニング陽性で治療を受けた新生児の全体像が明らかになった。

すなわち、6.1%は染色体異常症を合併し、20.3%は帝王切開によって生まれ、23.3%は甲状腺内外の奇形を伴い、13.5%は早産で、19.7%は出生体重が2500 g以下であったが、LFDは少なかった。

これは低出生体重より早産の方が危険因子であることを示唆している。今後、母親の出産時の年齢、妊娠時の状況や患児の出生順位のデータを収集し分析する必要がある。

CH患者の新生児期に最も多い早期症状は黄疸の遷延であった。

本調査で、CH患者の同胞例中のCH発症は

5.0%にみられ、フランス人CH患者での調査結果(2.0%)より高かった⁸⁾。

心臓奇形を合併する割合はイタリア人CH患者での調査結果と同じであった⁹⁾。

CH患者での難聴の合併症は欧米で報告されているが、日本CH患者では合併状況が不明で¹⁰⁾、今後調査の必要がある。

【参考文献】

1. 猪股弘明、青木菊麿。クレチン症マススクリーニングの全国追跡調査成績（1994-1999年度）日本マス・スクリーニング学会誌 2003年第13巻3号ページ27-32。
2. 大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課保健統計室「人口動態統計」。
3. 今泉洋子。近親婚の頻度に影響をおよぼす要因に関する研究。人口問題研究第182号1987年4月発行ページ1-17。
4. 大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課保健統計室「医療施設調査」。
5. 平原史樹。厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究。平成16年度研究報告書。
6. 中込弥男、他。染色体異常症の診断技術の向上に関する研究。厚生省心身障害研究報告書、先天異常モニタリングに関する研究。昭和55年度研究報告書。
7. 小川雄之亮、他。日本人の在胎別出生時体格基準値。日本新生児学会誌。1998年34巻ページ624-632。
8. Castanet M, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):2009-14.
9. Olivieri A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):557-62.
10. Francois M, Bonfils P, Leger J, Avan P, Czernichow P, Narcy P. Audiological assessment of eleven congenital hypothyroid infants before and after treatment. Acta Otolaryngol. 1993 Jan;113(1):39-42.

表1. CH患者新生児期の各データ、及び全国データとの比較

	CH患者での割合、 (9.0%; 45/502)	及び (95%信頼区間)	全国出生データ
家族歴 (①+②+③)			
①近親婚	はい 0.8% (4/528) {いいえ 94.1% (497/528)} {不明 5.1% (27/528)}		0.40% in 1983 ³⁾ ; 4.20% in 1962 ³⁾ ; 9.60% in 1942 ³⁾
②同胞例 (CH)	はい 5.0% (25/502) いいえ 95.0% (477/502)		
③母親の甲状腺疾患	はい 3.4% (18/526) いいえ 93.7% (493/526) 不明 2.9% (15/526)		
周産期歴			
分娩			
頭位分娩	74.9% (1133/1511);	(72.8-77.2)	
骨盤位分娩	1.5% (22/1511);	(0.9-2.1)	
帝王切開	20.3% (306/1511);	(18.2-22.2)	病院: 15.9% (1993-2002) ⁴⁾ ; 診療所: 10.6% (1993-2002) ⁴⁾
不明	3.3% (50/1511);	(2.4-4.2)	
新生児仮死	はい 9.2% (141/1527); いいえ 90.2% (1377/1527); 不明 0.6% (9/1527);	(7.8-10.7) (88.7-91.7) (0.2-1.0)	0.53% (16/3005, 本研究部調査結果)
出生身長、<46 cm	男児: 17.3% (23/133), 女児: 24.9% (43/173),	(10.9-23.7) (18.4-31.3)	男児: 9.4% in 1990, 10.1% in 2003 ²⁾ ; 女児: 13.1% in 1990, 14.0% in 2003 ²⁾
出生頭囲、cm (Mean±SD, range)	男児: 32.8±2.4, 23.4-38.0, n=82; 女児: 32.6±2.7, 20.0-47.0, n=107		男児: 33.5 in 1990, 33.3 in 2002 ²⁾ ; 女児: 33.1 in 1990, 32.9 in 2002 ²⁾
奇形の合併 (甲状腺内、外)	2328/10,000 (355/1525), (甲状腺内: 951/10,000; 甲状腺外: 1495/10,000)	(2245-2411)	180/10,000 (1538/84449, 1997-2001) ⁵⁾
ダウン症候群 (DS)	557/10,000 (85/1525),	(442-673)	8.6/10,000 ⁵⁾
心室中隔欠損症 (VSD)	190/10,000 (29/1525),	(122-259)	14.1/10,000 ⁵⁾
心房中隔欠損症 (ASD)	184/10,000 (28/1525),	(116-251)	5.5/10,000 ⁵⁾
動脈管開存症 (PDA)	151/10,000 (23/1525),	(90-212)	9.3/10,000 ⁵⁾
ファロー四徴症 (TF)	13/10,000 (2/1525),	(5-31)	2.7/10,000 ⁵⁾
甲状腺形成異常			
甲状腺欠損	2.3% (37/1586)		
甲状腺低形成	2.9% (46/1586)		
異所性	3.9% (62/1586)		
染色体異常の合併	6.1% (93/1525)	(4.9-7.3)	0.6% ⁶⁾

表 2. 1994 年 4 月から 2003 年 3 月にかけて CH の確定者の在胎週数と出生体重、及び全国データとの比較

出生年	% (在胎週数)		% (出生体重)	
	<37 weeks, >42 weeks (95% CI)		<2500g (95% CI)	
	CH	全国出生 ²⁾	CH	全国出生 ²⁾
1994	14.8 (8.7-21.0), 0.0	4.8, 1.3	16.8 (10.4-23.2)	7.3
1995	9.8 (5.4-14.3), 0.0	4.9, 1.2	16.9 (11.4-22.4)	7.5
1996	13.3 (8.0-18.6), 0.0	5.0, 1.2	14.1 (8.8-19.5)	7.5
1997	12.0 (7.4-16.6), 0.5	5.0, 1.2	15.5 (10.4-20.7)	7.9
1998	13.4 (8.6-18.2), 0.0	5.1, 1.1	21.0 (15.3-26.7)	8.1
1999	14.3 (9.2-19.4), 0.0	5.2, 0.9	22.5 (16.6-28.4)	8.4
2000	9.4 (5.2-13.7), 0.0	5.4, 0.8	18.2 (12.6-23.9)	8.6
2001	17.6 (11.0-24.1), 0.0	5.3, 0.8	21.1 (14.1-28.0)	8.8
2002	20.1 (13.7-26.6), 0.0	5.4, 0.8	21.5 (14.9-28.1)	9.0
2003	10.3 (0.7-19.8), 0.0	5.5, 0.7	15.4 (4.1-26.7)	9.1
1994-2003 (95% CI)	13.5 (11.8-15.2), 0.066 (-0.1-0.2)	5.1, 1.0	19.7 (17.7-21.7)	8.2

表 4. CH 患者の初診時症状及び症状が初めてカルテに記載された日齢

初診時に 主な臨床症状	割合% (症状のある患者数/対象患者)			症状が初めてカルテに記載された日齢			
	全体	< 2500g	> & = 2500g	Mean±SD(日)	Median (日)	範囲 (日)	人数
黄疸の遷延	52.1 (174/334)	44.4 (32/72)	33.6 (140/417)	17.0±10.9	15	0-70	168
体重増加不良	29.7 (116/391)	35.6 (21/59)	19.8 (82/414)	10.1±11.1	5	4-67	95
不活発	19.9 (83/417)	26.7 (16/60)	14.6 (60/411)	10.2±11.2	5	4-67	67
臍ヘルニア	16.4 (71/433)	8.2 (5/61)	14.1 (58/412)	8.4±9.1	5	4-59	61
小泉門径 1cm 以上	16.2 (65/401)	12.5 (7/56)	13.7 (52/380)	19.1±16.8	14	0-28	64
手足の冷感	13.8 (60/435)	10.0 (6/60)	11.4 (46/405)	15.0±12.0	13	0-31	58
皮膚乾燥	9.7 (44/453)	5.0 (3/60)	8.4 (34/406)	9.2±10.7	5	4-59	38
巨舌	9.0 (42/465)	4.9 (3/61)	8.2 (34/414)	8.5±7.2	5	4-31	34
嘔声	8.8 (40/454)	5.2 (3/58)	8.2 (33/404)	7.0±5.5	5	4-28	33
便秘	8.3 (38/458)	18.7 (14/75)	5.6 (23/409)	10.1±10.4	5	1-50	32
浮腫	3.3 (16/489)	1.6 (1/61)	2.4 (10/412)	8.0±6.7	5	4-28	13
甲状腺腫	2.7 (13/481)	1.6 (1/61)	2.7 (11/404)	14.6±11.0	13	0-40	13