

## ⑨ 小児慢性特定疾患(血友病等血液・免疫疾患)医療意見書(平成 年度)

|  |                |                                   |         |           |               |   |           |   |
|--|----------------|-----------------------------------|---------|-----------|---------------|---|-----------|---|
| 受給者番号 ( )  |                | 新規(新規診断、転入 <sup>注1)</sup> )、継続、再開 |         |           |               |   |           |   |
| 患者   | ふりがな氏名         | 男女                                | 生年月日    | 昭和<br>平成  | 年             | 月 | 日<br>(満歳) |   |
| 発病   | 昭・平 年 月 頃      |                                   | 初診日     | 昭・平 年 月 日 |               |   |           |   |
| 疾患区分   | 09 血友病等血液・免疫疾患 | 疾患名 <sup>注2)</sup>                | ICD ( ) |           |               |   |           |   |
| 現在の症状：該当するものに○をつけ、必要な場合は自由記載して下さい。<br>発熱(有、無)、鼻出血(有、無)、関節痛(有、無)、易感染性(有、無)<br>出血(有、無)、貧血(有、無)、黄疸(有、無)、発疹(有、無)<br>出血斑(有、無)、脾腫(有、無)、腫瘤(有、無)、血管腫(有、無)<br>その他 ( )   |                |                                   |         |           |               |   |           |   |
| 診断の根拠となつた主な検査等の結果(数値等を根拠とするものには○をつけ、必要な場合は現在の状況)に記載して下さい。<br>Hb ( g/dl)、RBC ( $\times 10^4/\mu l$ )、Ht ( % )、Plt ( $\times 10^4/\mu l$ )<br>WBC ( / $\mu l$ )、好中球 ( % )、好酸球 ( % )、リンパ球 ( % )、単球 ( % )<br>網赤血球 ( % )、出血時間 ( 分 )、PT ( 秒 )、APTT ( 秒 )<br>第VIII因子 ( % )、第IX因子 ( % )、血清間接ビリルビン ( mg/dl )<br>LDH ( IU/l )、BUN ( mg/dl )、直接Coombs試験 ( +・- )<br>IgG ( mg/dl )、IgA ( mg/dl )、IgM ( mg/dl )<br>PA-IgG ( ng/10 <sup>7</sup> cells )、フェリチン ( ng/ml )、Fe ( $\mu g/dl$ )<br>白血球機能検査：未実施、実施 ( 所見 )<br>血小板機能検査：未実施、実施 ( 所見 )<br>細胞表面抗原検査：未実施、実施 ( 所見 )<br>骨髓検査：未実施、実施 ( 所見 ) |                |                                   |         |           |               |   |           |   |
| その他の現在の主な所見等：合併症 ( 無、有 )   |                |                                   |         |           |               |   |           |   |
| 経過 ( これまでに行われた主な治療、主な検査等の結果 )  |                |                                   |         |           |               |   |           |   |
| 血栓症の既往：無、有<br>入院加療を要する感染症：無、有 ( 年3回以上、3回未満、年間延べ3か月以上 )<br>( 1つに○印：治癒、寛解、改善、不変、再燃、悪化、死亡、判定不能 )  |                |                                   |         |           |               |   |           |   |
| 今後の治療方針  |                |                                   |         |           |               |   |           |   |
| 該当する治療法に○印：補充療法、G-CSF療法、除鉄剤、抗凝固療法、ステロイド薬、免疫抑制薬、抗腫瘍薬、再発予防法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析  |                |                                   |         |           |               |   |           |   |
| 治療見込期間   | 入院             | 平成 年 月 日から平成 年 月 日                |         |           |               |   |           |   |
|  | 通院             | 平成 年 月 日から平成 年 月 日 ( 月 回 )        |         |           |               |   |           |   |
| 上記の通り診断する  |                | 平成 年 月 日                          |         |           | 医療機関所在地<br>名称 |   |           | 科 |
|  |                |                                   |         | 医師氏名      |               |   |           | 印 |

注1) 転入の場合は、転入前の都道府県・指定都市・中核市名を記入して下さい。  
 注2) プロテインC、プロテインS欠乏症は、活性値を明記して下さい。

⑩ 小児慢性特定疾患(神経・筋疾患)医療意見書(平成 年度)

|   |           |                                   |         |         |     |    |     |   |   |        |
|---|-----------|-----------------------------------|---------|---------|-----|----|-----|---|---|--------|
| 受給者番号 ( )   |           | 新規 (新規診断、転入 <sup>注)</sup> )、継続、再開 |         |         |     |    |     |   |   |        |
| 患者  | ふりがな氏名    | 男女                                | 生年月日    | 昭和      | 年   | 月  | 日   |   |   |        |
| 発病  | 昭・平       | 年                                 | 月頃      | 初診日     | 昭・平 | 年  | 月 日 |   |   |        |
| 疾患区分  | 10 神経・筋疾患 | 疾患名                               | ICD ( ) |         |     |    |     |   |   |        |
| 現在の症状：該当するものに○をつけ、必要な場合は自由記載して下さい。<br>「神経障害」：無、有 ( )、自閉傾向：無、有 ( )<br>「意識障害」：無、有 ( )、異常行動：無、有 (自傷行為、多動 )<br>「精神遅滞」：無、有 (軽、中、重)、運動障害：無、有 (歩行可、坐位可、寝たきり )<br>「皮膚温調節異常」：無、有 (発汗、欠汗、欠痛覚) の低下：無、有 ( )、骨折・脱臼：無、有 ( )<br>「筋疾患」 筋緊張低下：無、有 (程度 )  |           |                                   |         |         |     |    |     |   |   |        |
| 診断の根拠：「神経伝達検査」：未実施、実施 ( )<br>「脳波」：未実施、実施 ( )<br>「血清CK」：未実施、実施 ( )<br>「血清乳酸」：未実施、実施 ( mg/dl )<br>「筋生電図」：未実施、実施 ( )<br>「筋電図」：未実施、実施 ( )<br>「血清CK」：未実施、実施 ( )<br>「血清乳酸」：未実施、実施 ( )<br>「筋生電図」：未実施、実施 ( )<br>「筋電図」：未実施、実施 ( )<br>「血清CK」：未実施、実施 ( )<br>「血清乳酸」：未実施、実施 ( )<br>「筋生電図」：未実施、実施 ( )<br>「筋電図」：未実施、実施 ( )<br>「血清CK」：未実施、実施 ( )<br>「血清乳酸」：未実施、実施 ( ) |           |                                   |         |         |     |    |     |   |   |        |
| その他の現在の主な所見等：合併症 (無、有 )   |           |                                   |         |         |     |    |     |   |   |        |
| 経過 (これまでに行われた主な治療、主な検査等の結果)<br><br>(1つに○印：治癒、寛解、改善、不変、再燃、悪化、死亡、判定不能)  |           |                                   |         |         |     |    |     |   |   |        |
| 今後の治療方針<br><br>該当する治療法に○印：強心薬、利尿薬、経管栄養、中心静脈栄養、人工呼吸管理、酸素療法、気管切開管理  |           |                                   |         |         |     |    |     |   |   |        |
| 治療見込期間  | 入院        | 平成                                | 年       | 月       | 日   | から | 平成  | 年 | 月 | 日      |
|   | 通院        | 平成                                | 年       | 月       | 日   | から | 平成  | 年 | 月 | 日 (月回) |
| 上記の通り診断する   |           |                                   |         | 医療機関所在地 |     |    |     |   |   |        |
| 平成 年 月 日  |           |                                   |         | 名称      |     |    |     |   |   |        |
|   |           |                                   |         | 医師氏名    |     |    |     |   |   |        |
|   |           |                                   |         | 印       |     |    |     |   |   |        |

注) 転入の場合は、転入前の都道府県・指定都市・中核市名を記入して下さい。

## ⑪ 小児慢性特定疾患(慢性消化器疾患)医療意見書(平成 年度)

|   |                |                                  |     |               |           |          |                |
|---|----------------|----------------------------------|-----|---------------|-----------|----------|----------------|
| 受給者番号 ( )   |                | 新規(新規診断、転入 <sup>注)</sup> )、継続、再開 |     |               |           |          |                |
| 患者  | ふりがな<br>氏名     |                                  |     | 男女            | 生年<br>月日  | 昭和<br>平成 | 年 月 日<br>(満 歳) |
| 発病  | 昭・平 年 月頃       |                                  |     | 初診日           | 昭・平 年 月 日 |          |                |
| 疾患<br>区分  | 1 1<br>慢性消化器疾患 |                                  | 疾患名 | ICD ( )       |           |          |                |
| <p>現在の症状：該当するものに○をつけ、必要な場合は自由記載して下さい。<br/> 肝腫(有、無)、黄疸(有、無)、白色便(有、無)、下痢(有、無)、吐血(有、無)、<br/> 肝腹部膨満(有、無)、易疲労性(有、無)、体重増加不良(有、無)、体重( kg)、<br/> 身長( cm)、その他 ( )</p>                |                |                                  |     |               |           |          |                |
| <p>診断の根拠となった主な検査等の結果(数値等を用いて具体的に記載)<br/> 該当するものに○をつけ、必要な場合 ( ) に記載して下さい。<br/> 血清：総蛋白 ( g/dl) (アルブミン g/dl)、直接ビリルビン ( mg/dl)<br/> GOT ( mIU/ml)、GPT ( mIU/ml)、LDH ( IU/l)</p> |                |                                  |     |               |           |          |                |
| 生検：未実施、実施(所見：無、有 )  |                |                                  |     |               |           |          |                |
| 画像診断  |                |                                  |     |               |           |          |                |
| その他 ( )   |                |                                  |     |               |           |          |                |
| <p>その他の現在の主な所見等：<br/> 合併症(無、有 )<br/> 就学状況(通常学級、障害児学級、養護学校、訪問教育、就学前、その他 )</p>  |                |                                  |     |               |           |          |                |
| 経過(これまでに行われた主な治療、主な検査等の結果)  |                |                                  |     |               |           |          |                |
| <p>出生体重 ( g)、(該当する場合に○印：手術予定無、予定有、術後)<br/> (1つに○印：治療、寛解、改善、不変、再燃、悪化、死亡、判定不能)</p>  |                |                                  |     |               |           |          |                |
| 今後の治療方針   |                |                                  |     |               |           |          |                |
| 該当する場合に○印：挿管、中心静脈栄養、気管切開管理、人工肛門、胃瘻  |                |                                  |     |               |           |          |                |
| 治療見込<br>期間  | 入院             | 平成 年 月 日から平成 年 月 日               |     |               |           |          |                |
|   | 通院             | 平成 年 月 日から平成 年 月 日 (月 回)         |     |               |           |          |                |
| 上記の通り診断する   |                | 平成 年 月 日                         |     | 医療機関所在地<br>名称 |           | 科        |                |
|   |                |                                  |     | 医師氏名          |           | 印        |                |

注) 転入の場合は、転入前の都道府県・指定都市・中核市名を記入して下さい。

## ⑫ 小児慢性特定疾患医療意見書用，成長ホルモン治療用意見書(初回)

|           |      |           |      |                |           |        |     |    |  |
|-----------|------|-----------|------|----------------|-----------|--------|-----|----|--|
| 受給者番号 ( ) |      |           |      |                |           |        |     |    |  |
| 氏名        |      | 性別        | 男 女  | 生年月日           | 年 月 日生    | 暦年齢    | 歳   | か月 |  |
| 身長        | . cm | 体重        | . kg | (身長SDスコア . SD) | (年 月 日測定) | 骨年齢    | 歳   | か月 |  |
| 1年前の身長    | . cm | (年 月 日測定) | 成長速度 | . cm/年         |           | 症候性低血糖 | 有 無 |    |  |
| 2年前の身長    | . cm | (年 月 日測定) | 成長速度 | . cm/年         |           | 二次性徴   | 有 無 |    |  |

## 1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

|                    |                            |       |                    |       |                 |   |                  |      |  |         |  |      |  |
|--------------------|----------------------------|-------|--------------------|-------|-----------------|---|------------------|------|--|---------|--|------|--|
| GH <sup>(注1)</sup> | 負荷名                        |       |                    |       | 夜間GH<br>(ng/ml) | 0m  |                  | 60m  |  | 120m    |  | 180m |  |
|                    | GH頂値                       | ng/ml | ng/ml              | ng/ml |                 | 20m   |                  | 80m  |  | 140m    |  |      |  |
| 尿中GH (pg/mgCr)     |                            |       |                    |       |                 | 40m   |                  | 100m |  | 160m    |  | 平均   |  |
| IGF-I(ソマトメジンC)     |                            | ng/ml | IGFBP-3            |       | μg/ml           | GHキット <sup>(注2)</sup><br>1. リコンビナントGHを標準品としているキット<br>上記以外のキット： 2.第一ラジオリMA 3.栄研IRMA<br>4.東ソーIEMA 5.その他 ( ) |                  |      |  |         |  |      |  |
| 出生胎位               | 1.頭位 2.骨盤位 3.帝切 4.その他 5.不明 |       |                    |       | 新生児             | 程 度   | 1.軽 2.中 3.重 4.不明 |      |  |         |  |      |  |
| 新生児仮死              | 1.有 2.無 3.不明               |       |                    |       | 黄 疸             | 遷 延   | 1.有 2.無 3.不明     |      |  |         |  |      |  |
| 甲状腺機能              | T <sub>4</sub>             | μg/dl | freeT <sub>4</sub> | ng/dl | 脳の器質的疾患・画像診断の異常 |   |                  |      |  | 1.有 2.無 |  |      |  |
|                    | T <sub>3</sub>             | ng/ml | TSH                | μU/ml | 1.特発性 2.続発性 ( ) |   |                  |      |  |         |  |      |  |

2. ターナー症候群 核型：(1)45,X、(2)46,X,i(Xq)、(3)45,X/46,X,i(Xq)、(4)45,X/46,XX、(5)45,X/46,X,r(X)、(6)その他 ( )
3. プラダーウィリ症候群 染色体15q11-13領域：(1)欠失、(2)DNAメチル化異常、(3)染色体転座、(4)その他 ( )

## 4. 軟骨無形成症

|           |                      |  |               |  |
|-----------|----------------------|--|---------------|--|
|           | 脳外科医・整形外科医の診断およびコメント |  | 手術の必要性        |  |
| 大孔狭窄      | 無・有 ( )              |  | 無・有           |  |
| 椎管狭窄      | 無・有 ( )              |  | 無・有           |  |
| 水頭症       | 無・有 ( )              |  | 無・有           |  |
| 脊髄・馬尾圧迫   | 無・有 ( )              |  | 無・有           |  |
| 神経障害      | 無・有 ( )              |  | 無・有           |  |
| MRI・CTの所見 | 無・有 ( )              |  | 遺伝子診断 (年 月 日) |  |
| その他       | 無・有 ( )              |  | 1.有 ( ) 2.無   |  |

## 5. 低身長を伴う慢性腎不全

|               |                                   |                |  |           |
|---------------|-----------------------------------|----------------|--|-----------|
| 治療期           | 1. 保存療法                           | 腎機能検査<br>(年 月) | Ccr ml/min/1.73m <sup>2</sup>              |           |
|               | 2. 透析療法<br>1) 腹膜透析療法<br>2) 血液透析療法 |                | 算定法 1) 24時間Ccr 2) 2時間Ccr<br>3) 血清クレアチニン値換算 |           |
| (年 月 日～年 月 日) |                                   |                | 血清クレアチニン mg/dl                             | BUN mg/dl |

注1) 負荷試験は空腹下で検査すること。実施した負荷試験の結果はすべて記入すること。また各々の負荷試験の結果は、負荷前も含めて最も高かったGH値を記入すること。申請日よりさかのぼって2年以内に実施した負荷試験のみ有効とする。

注2) GHキットの種類を確認し、リコンビナントGHを標準品としているキットによる測定値の際は、GH頂値6ng/ml以下などを確認する。

## ⑬ 小児慢性特定疾患医療意見書用，成長ホルモン治療用意見書（継続）

|           |  |    |     |      |        |     |   |    |  |
|-----------|--|----|-----|------|--------|-----|---|----|--|
| 受給者番号 ( ) |  |    |     |      |        |     |   |    |  |
| 氏名        |  | 性別 | 男 女 | 生年月日 | 年 月 日生 | 暦年齢 | 歳 | か月 |  |

|                            |                                       |
|----------------------------|---------------------------------------|
| 1<br>年<br>間<br>の<br>治<br>療 | 効果 1. 有 2. 有りと思う 3. 判定不能 4. 無と思う 5. 無 |
|                            | GH治療と関係あると思われる有害事象<br>1. 無 2. 有 ( )   |
|                            | GH治療中の有害事象（上記を除く）<br>1. 無 2. 有 ( )    |

## 治療経過

|                         |          |          |          |                |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------------|
| 治療開始前1年間の身長増加 ( . cm/年) |          |          |          |                |
| 治療                      | 開始日      | 約1年前     | 約半年前     | 最近             |
| 測定年月日                   | 平成 年 月 日 | 平成 年 月 日 | 平成 年 月 日 | 平成 年 月 日       |
| 身長                      | . cm     | . cm     | . cm     | . cm           |
| 二次性徴                    | 無 . 有    | 無 . 有    | 無 . 有    | 無 . 有          |
| 併用薬                     | 無 . 有    | 無 . 有    | 無 . 有    | 無 . 有          |
| 体重                      | . kg     | . kg     | . kg     | . kg           |
|                         |          |          |          | 骨年齢 歳 か月       |
|                         |          |          |          | (身長SDスコア . SD) |

## 低身長を伴う慢性腎不全のみ

|          |                           |                           |                           |                           |
|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 治療       | 開始日                       | 約1年前                      | 約半年前                      | 最近                        |
| 測定年月日    | 平成 年 月 日                  | 平成 年 月 日                  | 平成 年 月 日                  | 平成 年 月 日                  |
| C c r    | ml/min/1.73m <sup>2</sup> | ml/min/1.73m <sup>2</sup> | ml/min/1.73m <sup>2</sup> | ml/min/1.73m <sup>2</sup> |
| 血清クレアチニン | mg/dl                     | mg/dl                     | mg/dl                     | mg/dl                     |
| B U N    | mg/dl                     | mg/dl                     | mg/dl                     | mg/dl                     |

# B 慢性疾患の子ども

## 1

### 死亡数の減少と患児数の増加

国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部  
加藤忠明

#### 子ども人口の減少

総務省統計局国勢調査および推計人口によれば、1980(昭和55)年、1990(平成2)年、2000(平成12)年、2003(平成15)年の20歳未満児の人口は、3,554万人、3,237万人、2,579万人、2,467万人と減少した。

#### 悪性新生物

厚生労働省人口動態統計によれば、1980年、1990年、2000年、2003年に悪性新生物で亡くなった子どもは、各年齢階級10万人あたり、1~4歳児は各年6.0、3.3、2.5、1.8、また5~9歳児は各年4.7、3.0、2.3、2.0、また10~14歳児は各年4.4、3.3、2.0、2.3、また15~19歳児は各年5.6、4.2、3.2、3.0であり、23年間にほぼ半減した。

しかし、小児慢性特定疾患治療研究事業における1981年度、1990年度、2000年度、2003年度の悪性新生物の給付人数は、11,994人、20,578人、22,678人、23,736人と増加した<sup>1)</sup>。小児癌で亡くなる子どもは減っているが、治療によって長期間生きられる子どもは増えている。

#### 気管支喘息

人口動態統計によれば、全国の15歳未満児の喘息死は、1982年、1992年、2002年にかけて130人、85人、16人と著減した。しかし、同一機関が同一学校生を対象とし同一調査方式で経年調査した気管支喘息の学童の有病率は、各年3.2%、4.6%、6.5%と増加した<sup>2)</sup>。

#### 育成医療

育成医療(身体に障害のある子どもが生活の能力を得るために必要な医療)の1980年度、1990年度、2000年度、2003年度給付決定件数は、38,863人、52,235人、61,844人、68,617人と増加した<sup>3)</sup>。これらは、音声・言語機能障害、肢体不自由、心臓障害、視覚障害などのある子どもたちである。

#### 小児慢性特定疾患

厚生労働省の研究班によれば、小・中学生の約200人に1人は、2000~2001年度小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されていた5~9歳児人口1,000対4.9、10~14歳児人口1,000対5.0であった<sup>3)</sup>。

15歳未満の小児癌患児は1,004人に1人、15歳未満の小児内分泌疾患患児は765人に1人の割合で生活していると推計された。また、成長ホルモン分泌不全性低身長症は10~14歳児の964人に1人、1型糖尿病は10~14歳児の4,509人に1人、若年性関節リウマチは5~14歳児の約1万人に1人、胆道閉鎖症は約1万人に1人、血友病Aは約2万人に1人であった。

#### 文 献

- 1) 母子衛生研究会編：母子保健の主なる統計。母子保健事業団、2005
- 2) 赤澤 晃：小児気管支喘息の新しいガイドライン。小児保健研究2004；63(1)：3-12
- 3) 加藤忠明、齊藤 進：小児慢性特定疾患患者の登録割合。平成15年度厚生労働科学研究「小児慢性特定疾患患者の療養環境向上に関する研究」報告書(主任研究者 及川郁子)、2004；5-9

## 2

## 患児とその家族の要望

国立成育医療センター研究所成育政策科学研究所  
加藤忠明

厚生労働省の検討会の報告書によれば、慢性疾患のある子どもとその家族の要望は、① よりよい医療、② 安定した家庭、③ 積極的な社会参加、の三つに集約されていたり。詳細は、以下のホームページを参照されたい。

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/06/h0628-1.html>

#### よりよい医療

さらなる研究の推進、診療の向上によって、よりよい医療を受け、可能な限り治療・回復を図ることである。法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業によって改善させたい。

#### 安定した家庭

家族がまとまりながら慢性疾患のある子どもを支えつつ、家族全員がそれぞれの人生を充実して送ることである。慢性疾患の子どもが心配なく療養を続けるために、家族が安定することが欠かせない。そのため、ケアの負担軽減や、きょうだいや家族の支援、職場での配慮が望まれる。

#### 積極的な社会参加

慢性疾患のある子どもが教育や就職など、社会参加することである。本来、もって生まれた能力の可能性を十分に発揮したい、または、させたいという願望は、一般の子どもとその家族がもつもの以上に強い。教育は、学習の遅れの補完、学力の向上、積極性・自主性・社会性の涵養、心理的安定など、子どもが自立し社会参加していくために欠かせない。不必要な制限が行われたり、無理な活動を強いたりするなど不適切な対応を避け、疾患に応じた適切な支援、教育を受けられるようにしなければならない。

#### 社会全体での支援の必要性

以上の要望は、慢性疾患のない子どもとその家族が、健康、安定した家庭、社会参加を求めると同質である。一方、慢性疾患に罹ることは、本人の責任ではなく、様々な負担を自らですべて負うことも困

難である。慢性疾患のある子どもとその家族が社会の構成員として、社会と関わりながら生活できるように、一般の人々がその存在を正しく認知し、社会全体で支援するという気持ちをもつことが大切である。

慢性疾患児には、生活上の規制、運動制限など日常生活、学校生活の管理指導が重要な場合がある。しかし、子どものQOL(生命・生活の質)を高め、一人一人が生きる喜びをもてるようにしたい。同じ年齢の子どもが経験すること(いろいろな遊び、家庭生活、学習など)を可能な範囲で体験させたい。

#### 学校生活

慢性疾患児には、学校生活でいろいろ制限が必要かもしれないが、意味のない制限や特別扱いは、子どもにストレスを与える。また、高学年になれば、皆と同じでいたいという気持ちが強くなり、このことがしばしば子どもに無理な行動をとらせ、結果的に病気を悪化させることがある。したがって、クラスメイトなど周囲の人々に子どもの病気や置かれている状況を、正しく理解してもらうことが大切である。

元気にみえるのに、なぜ校内清掃ではいつも軽い作業を割り当てられるのかなど、その理由が周囲に伝わっていないと誤解される。周囲の誤解は子どもを孤独に追い込んだり、いじめにつながることもある。

逆に、身近な仲間が病気を理解し支えてくれることは、子どもにとって何よりの励ましである。またクラスメイトにとっても、助けを必要とする仲間を支える経験を積むことは、人間としての資質を高めるうえで必要な体験となる。このような相互理解と助け合いの雰囲気クラス内に自然に生まれるよう、配慮することも大切である。

#### 資料

- 1) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課：「小児慢性特定疾患治療研究事業の今後のあり方と実施に関する検討会」報告書。2002

# 難病の子どもたちへの医療の現状と今後のあり方

加藤 忠明\*

Kato Tadaaki

\* 国立成育医療センター成育政策科学研究部長

**要旨:** 慢性疾患のある子どもは最近の医療技術の向上に伴って、生命の危機は防ぎやすくなった反面、その療養が長期化したり、心身面での負担が増している。その家族の要望は、①よりよい医療、②安定した家庭、③積極的な社会参加、の3つに集約されている。慢性疾患のある子どもとその家族が社会の構成員として、社会とかかわりながら生活できるように一般の人々がその存在を正しく認知し、社会全体で支援するという気持ちをもつことが大切である。また、放置すると精神遅滞などの障害の発現を防止できる各種マスキングの地域格差の是正が必要である。

**Key Words:** 小児慢性疾患、小児医療の現状、罹患率、死亡率の推移、マスキング

## I 総論

### 1. 医療の現状と死亡率の推移

慢性疾患のある子どもは、最近の医療技術の向上に伴って、生命の危機は防ぎやすくなった反面、その療養が長期化したり、心身面での負担が増している。長期間、病氣と闘っている子どもとその家族の状況は、以前と比べて様変わりしてきている。一般の子どもたちの中に、気管支喘息は約5%、てんかんは約1%、また、約1%の子どもは心臓に奇形を、そして、その心疾患も含めて3~5%は先天異常をもって生まれてくる<sup>1)</sup>。子どもの慢性疾患には500種類以上が知られ、いろいろな病気をもっている子どもたちが私たちのまわりで生活している。しかし、周囲の偏見や差別、また、知識が不足していることによる不適切な対応が心配される。

厚生労働省の1980年と2004年の人口動態統計を比較

すると、出生体重1,500g未満の極低出生体重児の出生割合は0.38%から0.76%に倍増した<sup>2)</sup>。しかし、その間に極低出生体重児の出生1週間未満の死亡率は33.9%から6.1%に激減し、また1~4歳児の10万人当たりの死亡率は、先天異常が10.2から4.3に、小児がんが6.0から2.4に、心疾患が2.7から1.5に減少し、24年間にほぼ半減した<sup>2)</sup>。逆にいえば、これらの慢性疾患のある子どもたちが増えていることになる。その子どもと家族が社会の構成員として、社会とかかわりながら生活できるように一般の人々がその存在を正しく認知し、社会全体で支援するという気持ちをもつことが大切である。

### 2. 家族からの要望

厚生労働省の検討会の報告書によれば、慢性疾患のある子どもとその家族の要望は、①よりよい医療、②安定した家庭、③積極的な社会参加、の3つに集約されていた<sup>3)</sup>。詳細は、ホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/06/h0628-1.html>)を参照いただきたい



い。看護職にもできる範囲で、これらの要望に応えることが望まれる。

#### 1) よりよい医療

さらなる研究の推進、診療の向上によって、よりよい医療を受け、可能な限り治癒・回復をはかることである。個別の疾患の現状と今後の課題は後述する。

#### 2) 安定した家庭

家族がまとまりながら慢性疾患のある子どもを支えつつ、家族全員がそれぞれの人生を充実して送ることである。慢性疾患の子どもが心配なく療養を続けるために、家族の安定が欠かせない。そのため、ケアの負担軽減や、きょうだいや家族への支援が望まれる。

#### 3) 積極的な社会参加

慢性疾患のある子どもが教育や就職などの社会参加を全うすることである。本来、もって生まれた能力の可能性を十分に発揮したい、または、させたいという願望は、一般の子どもとその家族がもつもの以上に強い。

教育は、積極性・自主性・社会性の涵養、心理的安定など、子どもが自立し社会参加していくために欠かせない。不必要な制限が行われたり、無理な活動を強いたりするなど不適切な対応を避け、疾患に応じた適切な支援、教育を受けられるようにしたい。

### 3. 社会全体での支援の必要性

前記の要望は、慢性疾患のない子どもとその家族が、健康、安定した家族・社会参加を求めるものと同質である。一方、慢性疾患にかかることは本人の責任ではなく、さまざまな負担を自らですべて負うことも困難である。慢性疾患のある子どもとその家族が社会の構成員として、社会とかかわりながら生活できるように、一般の人々がその存在を正しく認知し、社会全体で支援するという気持ちをもつことが大切である。

慢性疾患のある子どもには、生活上の規制、運動制限など日常生活での管理指導が重要な場合がある。しかし、子どものQOL(生命・生活の質)を高め、一人ひとりが生きる喜びをもてるようにしたい。同じ年齢の子どもが

経験すること(いろいろな遊び、家庭生活、学習など)を可能な範囲で体験させたい。

そのためには、周囲の人々に子どもの病気やおかれている状況を正しく理解してもらうことが大切である。元気に見えるのになぜ校内清掃ではいつも軽い作業を割り当てられるのかなど、その理由が周囲に伝わっていないと誤解される。周囲の誤解は子どもを孤独に追い込んだり、いじめにつながることもある。逆に、身近な仲間が病気を理解し支えてくれることは、子どもにとって何よりの励ましである。また仲間にとっても、助けを必要とする友だちを支える経験を積むことは、人間としての資質を高めるうえで必要な体験となる。このような相互理解と助け合いの雰囲気が社会の中で自然に生まれるよう配慮したい。

### 4. キャリーオーバー対策の必要性

全数調査である人口動態統計によれば、2004年に1～19歳で病気で亡くなった児は、悪性新生物547人、循環器系の先天奇形167人、体液異常を除く代謝障害38人、血液・免疫疾患33人、喘息11人、糖尿病7人、その他の小児慢性特定疾患治療研究事業(以下、小慢事業)対象疾患の推計9人、合計812人であった<sup>2)</sup>。

2003年度小慢事業登録患児のうち<sup>4)</sup>、悪性新生物は24,226人中、 $547人 \times 19年間 \times 登録率0.8 = 8,314人$ (34.3%)が小児期に亡くなると推計される。悪性新生物に罹患した児は小慢事業が整備された1974年頃、その多くが小児期に亡くなっていたが、現在では推計65.7%の患児が成人に達する。またその他の疾患群では83,480人中、 $265 \times 19 \times 0.8 = 4,028人$ (4.8%)が小児期に亡くなるが、95.2%の患児は成人になると推計される。

小慢事業に15～17歳で登録された患児は、そのまま成人に達して平均寿命を全うできると仮定すると、2003年度小慢事業の15～17歳児の登録数は16,362人であったので<sup>5)</sup>、高齢者介護保険の対象となる65歳未満のキャリアオーバー患者数は、 $16,362人 \div 3年間 \times 45年間 = 245,430人$ と推計される。その人たちに対する一般的な社会的理解や社会的支援のさらなる必要性とともに、医療費助成や福祉対策など、より効果的な行政上の施策が望まれる。

## II 個別の疾患に関する医療の現状と今後のあり方

以下、罹患率が比較的高かったり、周囲の人たちの理解が特に必要である5種類の慢性疾患について述べる。

### 1. 悪性新生物

年間子ども10,000人に約1人の割合で小児がんが発生し、その約40%が白血病、次いで脳腫瘍、神経芽腫などが続いている。30年前には、小児がん患者のほとんどは数年以内に亡くなったが、最近では、診断技術と治療の進歩に伴って小児がんの予後はめざましい改善がみられ、全体的な治療率は50%を超え、15歳未満児の約1,004人に1人は小児がんの既往を有していた<sup>6)</sup>。

人口動態統計によれば、1～19歳児の10万人当たり悪性新生物での死亡率は、小慢事業が開始された当初の1975年の5.5から、2004年には2.4に減少した<sup>2)</sup>。近年、小児がんの治療成績が大きく向上した背景として、小慢事業の支援によりすべての小児がん患者が十分な治療を受けられたことが大きな要因としてあげられる。頻度が比較的高い悪性新生物に関しては、各種の治療成績を比較して、予後の比較的良好な治療法が確立されてきた。

患者・家族と医療者の関係も大きく変わっている。個人の権利が前にも増して尊重されるようになり、インフォームド・コンセントが必要である。また、予後改善に伴って、年長児では教育や就職に対する配慮もしなければならない。

がんにかかった子どもの成長・発達は、時にはゆるやかにになったり退行することはあるが、長い目でみると確実に成長・発達を続ける。がん疾患そのものやその治療過程は複雑で、さまざまな問題を抱えているが、子どもの日々の生活の中で子どもがもっている能力を少しでも引き出せるよう、周囲の人々は環境を整えながら見守りたい。不幸にして最期の日がくるようでも、その日まで子どもは発達を続けていることを理解し、死を迎える心の準備も含めて援助の視点を見失わずにかかわることが大切である。

今後は頻度の低い悪性新生物に関しても小慢事業などを活用して、医療機関同士の連携を強め、よりよい治療

法を確立しながら、医療機関の治療成績の格差を是正することが望まれる。明確な診断が困難な悪性新生物に関しては、専門施設による中央診断を行うなどして、全国どこでも正確な診断に基づく治療を行えるようにしたい。

### 2. 気管支喘息

気管支喘息は、いろいろな刺激に対して気道反応性が亢進し、発作性の呼吸性呼吸困難を繰り返す疾患である。室内のちりやダニに対するアレルギー反応として生じることが多い。西日本での調査によれば小学生の罹患率は、1982年3.2%、2002年6.5%と倍増した<sup>7)</sup>。

しかし、人口動態統計によれば全国の15歳未満児の喘息死は、1982年130人から2004年24人(小児人口73万人に1人)になり欧米並みに減少した<sup>2)</sup>。その主な理由としては、以下のガイドラインの中で、気管支喘息の本態は気管支の慢性炎症であり、それを抑えるために、発作を生じさせないことが重要であり、吸入ステロイド薬を勧めたことである。小児気管支喘息治療・管理ガイドラインは2002年に大幅に改訂されたので、今後も遵守したい<sup>7)</sup>。その要点は以下の通りである。

- ①気管支喘息の病態は、気道粘膜の慢性炎症である。
- ②重症度評価に国際的な評価基準を採用した。
- ③治療薬は、発作治療薬と管理薬に分けて使用する。
- ④管理薬の主体は、気道の慢性炎症に対する抗炎症薬であり、吸入ステロイド薬が重要である。
- ⑤治療継続のためには患者教育、セルフコントロールが大切である。

### 3. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

脳の中央部にある脳下垂体から分泌される成長ホルモンの分泌が低下して低身長になる病気である。約1,000人に1人の子どもがこの病気の治療を経験する。通常、症状は低身長のみであり、からだつきのバランスはとれている。しかし、乳児では成長ホルモンの作用不足による低血糖が起こることがある。また、脳腫瘍などによって脳下垂体が圧迫されると複数のホルモン分泌が低下して、いろいろな症状が現れたり、脳下垂体のそばにある視神経が圧迫されると視野が狭くなることがある。治療としては、成長ホルモンの皮下注射をほぼ毎日、何年間

か自宅で続け、身長伸びを期待する。しかし、周囲の子どもも身長が伸びているので、治療開始後も低身長の改善は目立たない。低身長であることに劣等感を抱きやすいので、からだのことで差別しないよう配慮したい。

小慢事業での登録者が最も多い疾患であり、その予算の30%弱を占めているため、対象基準が細かく定められている。今後は、終了基準の緩和も視野に入れた対象基準の適正な運用が望まれる。

#### 4. 1型糖尿病

1型糖尿病は、血糖を下げるインスリンをつくる細胞が、自己免疫により破壊され、インスリン分泌がほとんどなくなり高血糖になる病気である。肥満などを契機に発症する生活習慣病の2型糖尿病とは異なり、毎日のインスリン注射が欠かせない。

30年以上前は、診断されずに別の病名で亡くなっていた患児もいたと推測されるが、現在は10～14歳児の約4,500人に1人が罹患している<sup>1)</sup>。多飲多尿、全身倦怠、体重減少、意識障害などの症状で発見される。

子ども自身が血糖測定やインスリン注射をするので、他人の目を気にしないで校内で注射できる場所(保健室など)を確保する。また保健室には、低血糖の対処に必要な糖分や補食(ビスケットなど)を常備する。かぜや下痢、けがなどにより高血糖になって意識障害をきたすことがあるので、体調不良の際、主治医にすぐ連絡できるようにしておく。

#### 5. 自閉症(発達障害の一例として)

自閉症は約2,000人に1人、男子は女子の4～5倍みられる。その特徴は、①他者との相互的なかかわりをもつことの困難、②コミュニケーションの質的な障害、③常同的な行動(同じ動作の反復や一定の動作へのこだわりなど)や、特定の活動、興味へのこだわりである。

それらへの対応を以下にあげる。

- ①人とのかかわりを拒否する場合、無理強いを避け、本人の好みのおもちゃや活動を通してかかわる。
- ②コミュニケーション技能の獲得状況には個人差が大きいので、絵カード、文字カード、コミュニケーション・ボードなど適宜選択し、身ぶりや動作で表現で

きるように指導する。

- ③常同行動を制止するとパニックになりやすいので、本人にわかりやすいスケジュールや、何々が終わったらしてもよい、という交換条件を提示する。

なお、アスペルガー症候群は、知的発達の遅れを伴わず、かつ、自閉症の特徴のうち言葉の発達の遅れを伴わないものをいう。これらの「対人関係やこだわりなど」の問題を著しく示す児童・生徒の割合は0.8%との報告もあり、一般社会での適切な対応が望まれる。

アスペルガー症候群の子どもは、一見ふつうと変わらないように見えることは多く、強いて発見、診断する必要はない。しかし、一般社会の中にはそのような子どももいることを理解し、個々のニーズに応じた支援や配慮を行いたい。上記②コミュニケーションの問題に対しては、「指示や情報は単純明解に提示する」「できるだけ省略を避け、何が起き、何をすればいいのか明確にする」など配慮して孤立しないようにする。上記③こだわりに対しては、少しずつ社会的に妥当なものに置き換えていく。

### III 各種のマスクリーニングの現状と今後のあり方

以下、全国レベルまたは比較的多くの地域で実施されているマスクリーニングについて述べる。下記以外にも、神経芽腫、ウィルソン病、ムコ多糖症、胆道閉鎖症などが一部の地域で研究的にスクリーニングされている。

#### 1. 現行の新生児マスクリーニング<sup>8)</sup>

日本の新生児マスクリーニングは1977年以降、全国的に実施され、現在の受検率はほぼ100%である。フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症、先天性副腎過形成症の6疾患が現在、全国レベルで早期に発見、治療され、放置すると精神遅滞などの障害が発現することを防止している。

当初は国の補助金を受けた都道府県・指定都市事業であったが、2001年以降は補助金が廃止され予算が一般財源化された。そこで各自治体での実施体制に地域格差が生じつつある。たとえば未熟児では、先天性代謝異常の適切な早期発見のため、哺乳量が一定量となった時期

に2回目の採血を行うことになっているが、82.5%の検査機関で未熟児の採血漏れを経験していた。また、異常値かどうか判定するカットオフ値、すなわち、ただちに精密検査する基準値や再採血する陽性基準値は、各自治体により異なるので、患者の発見率に影響を及ぼす危険性がある。今後は、前述のような地域格差を減らし、①精度管理(精度保証)、②情報管理(追跡調査)を徹底していくことが必要である。

①精度管理機関から、軽度の異常値を示す濾紙血検体を正常値の検体に混ぜて各検査機関に定期的に送付し、その異常検体を適切に検出できるか外部精度管理を行っている。その見逃し率は当初0.63%程度であったが、徐々に改善した。しかし、誤記入率は0.22%であり、0%にすることが望まれる。

②スクリーニングによって発見された患児が適切に診断・治療され、発見されなかった偽陰性者がほとんどいないことを確認し、また一過性に異常値を示した偽陽性者に不要な治療が行われていないことを追跡調査によって把握する必要がある。しかし、従来、母子愛育会が実施していた追跡調査に対して、1990年頃から個人情報保護条例などを根拠に協力しない自治体が増えている。今後は、国立成育医療センターなどの国立機関での追跡調査の再構築が望まれる。

## 2. 新生児聴覚スクリーニング<sup>9)</sup>

聴覚障害は、程度が重いほど早く気づかれるが、1歳を過ぎても意味のある単語を話さない、大人の言葉を全く理解できないなどで見つかることが多い。しかし、早期に発見して補聴器などを使用しないと、言葉のみでなく認知、情緒・社会性の発達も問題になりやすい。

近年、聴性脳幹反応や耳音響放射を用いた、自動解析機能をもつ新生児聴覚スクリーニング機器が欧米で開発され、使用されるようになった。早期療育が必要な永続的な中等度以上の両側障害は、1,000人に1.5人生まれる。日本では、2001年度から新生児聴覚検査試行的事業が開始され、実施する都道府県が少しずつ増えている。スクリーニングで異常が認められた場合、早期に精密

検査して確定診断を行い、療育などの援助を行わなければならない。今後、スクリーニングの全国的な普及が予想されるので、精密検査を行える専用の検査設備、習熟した医師や言語聴覚士、また、早期療育の内容の充実をはかることが急務である。

## 3. タンデムマス・スクリーニング<sup>10)</sup>

タンデム質量分析計により多数の人の検体を検査して、同時に30種類以上の病気を早期発見することである。現行の新生児マススクリーニングより安い費用で、乳幼児突然死症候群のような症状で始まる脂肪酸酸化異常症も同時に発見でき、その早期発見と治療により突然死を防げることが期待される。現在、一部の地域で実施されているが、全国レベルで希望者に検査できる体制づくりが望まれる。

### ●参考文献●

- 1) 加藤忠明：慢性疾患の子どもは増えている！すぐに役立つ小児慢性疾患支援マニュアル。東京書籍、東京、2005、pp. 7-11.
- 2) 厚生労働省統計情報部：平成16年人口動態統計下巻。2006.
- 3) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課：「小児慢性特定疾患治療研究事業の今後のあり方と実施に関する検討会」報告書。2002.
- 4) 母子衛生研究会・編：母子保健の主なる統計。2006.
- 5) 加藤忠明、桝村智美、顧艶紅、他：平成15年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況。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、10-28、2006.
- 6) 加藤忠明、斉藤進：小児慢性特定疾患患者の登録割合。平成15年度厚生労働科学研究「小児慢性特定疾患患者の療養環境向上に関する研究」報告書、5-9、2004.
- 7) 古庄巻次、西間三馨：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002。協和企画、東京、2002.
- 8) 原田正平：新生児マススクリーニングの現状と21世紀における課題。小児保健研究、65(3)：391-397、2006.
- 9) 三科潤(主任研究者)：平成17年度厚生労働科学研究「新生児聴覚スクリーニングの効率的実施および早期支援とその評価に関する研究」報告書。2006.
- 10) 山口清次(主任研究者)：平成17年度厚生労働科学研究「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」報告書。2006.

## 原 著

日本の Menkes 病に関する Two-source capture recapture method を  
用いた発症率の検討顧 艶紅<sup>1)</sup>、加藤忠明<sup>1)</sup>、原田正平<sup>1)</sup>、  
梶村智美<sup>1)</sup>、児玉浩子<sup>2)</sup>、小沢 浩<sup>3)</sup>

1) 国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部

2) 帝京大学医学部小児科

3) 東京島田療育センター小児科

**要旨：**Menkes 病は伴性劣性遺伝病で、銅代謝異常症である。日本での発症率を推定し、あわせて小児慢性特定疾患治療研究事業での登録精度を評価するために、全国の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データを2004年の顧と児玉らの調査結果と照合し、Two-source capture recapture method を用いて検討を行った。1999年から2003年までに生まれたMenkes病患者推定総数は23人で、日本での発症率は1:252,884であった。男児での発症率は1:135,791であった。この結果は2004年の顧と児玉らが調査した結果より高かった。小児慢性特定疾患のMenkes病として登録したのは18人で、登録率は78%(23人中18人)であった。未登録患者は登録前に死亡したか、或いは自治体独自の医療補助サービスを利用していただことが推測される。又、Menkes病として登録された後、他の疾患であることが判明したにも関わらず、Menkes病のまま継続登録されていたのは2症例があった。これは小児慢性特定疾患登録の精度に関する今後の課題である。

**Key Words:** 遺伝代謝病、Menkes 病、Capture recapture method、疫学、疾病登録

## 序 言

Menkes 病 (Menkes 症候群、OMIM # 309400) は銅代謝異常症で、特徴的な毛髪(kinky hair)、進行性中枢神経障害、骨病変などが主な臨床症状であり、適切な治療を受けないと、多くは3歳までに死亡する<sup>1)</sup>。X染色体劣性遺伝性疾患であるが、四分の一の例は突然変異である<sup>2)</sup>。ごく稀であるが、女兒の報告もある。生後できるだけ早く、発症前にヒスチジン銅皮下注射治療を開始すると、神経障害の進行を防げることが出来るとされている<sup>3)</sup>。治療開始が生後2ヶ月以後になると神経障害に全く効果がない。2004年に顧と児玉らが全国Menkes病の発症率を検討した結果、日本での発症率は出生百万対2.8(1:350,000)と推計された<sup>3)</sup>。Menkes病は小児慢性特定疾患治療研究事業(以下、小慢事業)の対象疾患の一つでもある。小慢事業は、小児慢性疾患のうち特定の疾患について、研究を推進し、その医療の確立と普及を図り、併せて患者家族の医療費の負担を軽減する事業で

あり、1974年に整備された。1998年度以降、医療意見書を申請書に添付させ、診断基準を明確にして小慢事業対象者を選定する方式に、全国的に統一され、科学的な資料としての精度向上が図られた。2005年4月1日から小慢事業を法律上位置付ける「児童福祉法」が施行され、対象疾患群は11疾患群となり、500以上の疾患が対象となった<sup>4)</sup> (<http://www.nch.go.jp/policy/jyouhou.htm>)。

近年ではDown症候群、血友病、先天性甲状腺機能低下症や1型糖尿病等の年間あるいはある期間中の発症率の研究及び疾病登録の評価にcapture recapture method (CRM、和訳：標識再捕獲法)が広く利用されている<sup>5-11)</sup>。今回我々は顧と児玉らの調査<sup>3)</sup>と小慢事業の登録データを用いて、Two-source CRM法で、日本におけるMenkes病の発症率の再検討を試みた。さらに、Menkes病患者の小慢事業での登録状況の把握、及び小慢事業の全国の登録状況を評価した。

## 対象・方法

## 1. 対象と患者の照合

患者情報源の一つは、2004年までに全国から帝京大学小児科遺伝代謝研究室に集まった症例、及び2004年

別刷請求先：顧 艶紅

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部

受付日：平成17年10月24日

受理日：平成18年3月24日

までに英文誌と和文誌に報告された他の日本人症例をあわせてのものであった<sup>3)</sup>。もう一つの情報源は小慢事業の全国的な Menkes 病の登録情報であった。

小慢事業の医療意見書の電子データには、自動計算された患児の発病年月齢や診断時(意見書記載時)の年月齢は含まれるが、個人情報保護のため、患児の氏名や生年月日、意見書記載年月日等は自動的に削除されている。治療研究事業として研究の資料にすることへの同意を患児の保護者から得ている。

対象は1999年1月の始めから2003年12月末までに出生した Menkes 病の患者であった。小慢事業の Menkes 病に関する医療意見書の電子データ(発病年月齢及び発病年月)から、①出生年と月を推定し、②性別、

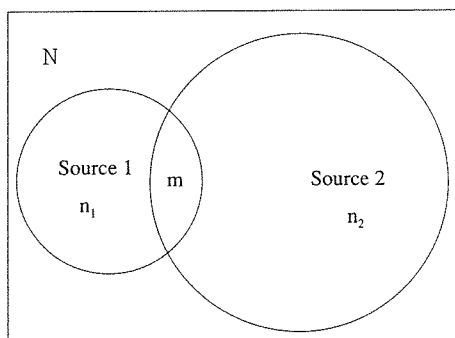


図 1.

表 1. 顧と児玉らの調査と小慢事業登録データとを照合した Menkes 病の患児数(1999-2003)

| 男女       | 小慢事業登録データ |    |
|----------|-----------|----|
|          | ある        | なし |
| 患児合計     |           |    |
| 顧と児玉らの調査 | ある        | 4  |
|          | なし        | 1* |

\*Two-source capture recapture methodによる推定総数Nから計算した結果である。

表 2. 顧と児玉らの調査と小慢事業登録データとを照合した Menkes 病の患児数(1999-2003)

| 男児合計     | 小慢事業登録データ |    |
|----------|-----------|----|
|          | ある        | なし |
| 顧と児玉らの調査 | ある        | 4  |
|          | なし        | 1* |

\*Two-source capture recapture methodによる推定総数Nから計算した結果である。

また③医療意見書を提出した保健所の行政所在地あるいは医療機関名と、顧と児玉らの調査結果とを照合した。

2. Two-source CRM 法

CRM 法(標識再捕獲法)は個体数を推定するのに野生生物を対象に用いられてきたが、近年では保健医療分野でも広く利用されている<sup>5-10)</sup>。Two-source CRM を利用する主な条件としては①個体群は閉鎖的である；②第1情報源と第2情報源での各個体はそれぞれ同じ確率でキャッチされる；③第1情報源と第2情報源はお互いに独立的なものである<sup>5-10)</sup>。今回は Two-source CRM で Menkes 病に関して独立した二つの調査資料から本疾患の患者総数を推定する試みである。

CRM の Lincoln 法は閉鎖的な個体群の動物の数 N を推定するもっとも基本的なモデルである。n<sub>1</sub>頭の動物サンプルを個体群からとり、マークを付け、ただちにもといた場所に放つ。マーク個体と未マーク個体が十分混じりあう時間を経過したのち、第2のサンプル n<sub>2</sub>頭の動物をとる。その結果 m 頭がマークされていることがわかったとする。個体数 N の推定値 N は次式を用いて求めることが出来る。n<sub>1</sub>/N = m/n<sub>2</sub>、つまり N = n<sub>1</sub> n<sub>2</sub>/m<sup>10)</sup>(図 1)。

本研究は患者数が少ないため、Lincoln-Petersen 法の修正式<sup>10)</sup>を用いて、1999年から2003年までに生まれた全国患者推定総数 N を計算した。顧と児玉らの調査中の患者数を n<sub>1</sub>、小慢に登録した患者数を n<sub>2</sub>とし、両者に含まれた患者数を m とする。従って N = {(n<sub>1</sub>+1)(n<sub>2</sub>+1)/(m+1)} - 1 である。

$$95\% \text{ 信頼区間} = N \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}(N)}$$

$$\text{Var}(N) = \frac{\{(n_1+1)(n_2+1)(n_1-m)(n_2-m)\}}{\{(m+1)^2(m+2)\}}$$

3. ポアソン分布を用いて、発症率の 95%信頼区間を推定した。

結 果

1. 推定患者総数

1999年1月から2003年12月までに生まれた Menkes 病の患者に関して、2004年に行われた顧と児玉らの患者調査では計18人、小慢事業の電子データでは計18人、両方に含まれた患者は14人であった(表1と2)。Lincoln-Petersen 法の修正式を用いて計算した結果、1999年から2003年までに生まれた患者の推定総数は23人(95%信頼区間、21-26)であった。男児では推定総数は22人(95%信頼区間、20-24)であった。従って、本研究では Ascertainment (観察患者総数/推定患者総数)は 95.7%(22/23)であった。

2. 発症率の計算

この期間中の全国の総出生数と男児出生数はそれぞれ 5,816,343 人と 2,987,411 であり<sup>12)</sup>、Menkes 病の総出生数に対する発症率及び出生男児総数に対する発症率はそれぞれ 1:252,884 (4:1,000,000、95%信頼区間は 3-6)と

1:135,791 (7.4:1,000,000、95%信頼区間は5-11)であった。

### 3. 誤登録

本研究では、二つの患者リストを照合した結果、顧と児玉らの調査では遺伝子検査あるいは再度臨床検査を行って Menkes 病ではないとわかった2患児は Menkes 病として小慢事業で継続登録されたことが明らかになった。今回この2例を研究対象から除外した。

## 考 察

特定疾患の患者変動や発症頻度の調査研究は膨大な時間と莫大な費用を必要とする。近年、野生生物の個体数調査に用いられる CRM 法が医療保健分野に応用されてきている。CRM 法は迅速で、安価の費用で正確なデータが得られるため、疫学分野<sup>5,7)</sup>で、がん、ダウン症候群や感染症などの疾病登録システム評価によく利用されている<sup>8,9)</sup>。

この Two-source CRM は母集団の個体数を推定するのに、既知の数の標記した個体を混ぜて標本抽出するのは母比率が標本比率と一致するという仮定に基づく方法である<sup>10)</sup>。二つの情報源にともに存在する個体数がおおよそ10である場合は Lincoln-Petersen 法の修正式<sup>11)</sup>を用いる。

本研究では1999-2003年の間に観察した患者数は22人であって、Ascertainment<sup>6)</sup>のレベルが高く(95.7%)、Two-source CRMの研究条件に適合し、この期間中の信用できる推定患者総数を得られた。顧と児玉らが調査した発症率よりやや高かった(顧と児玉らの調査による発症率1:354,507あるいは2.8:1,000,000(95%信頼区間:1.8-3.7)である)<sup>3)</sup>。希少疾患でも本研究法でより正確に患者数を推定できると明らかにした。また、この結果はアジアでの初の報告である顧と児玉らの結果を修正したもので、オーストラリア、ヨーロッパの5カ国共同での報告(1:298,000)より高かった<sup>13-14)</sup>。このCRM法が他の希少疾患に関する疫学や疾病登録の研究にも役に立つと思われる。

本研究で小慢事業での誤登録は少なくとも2例があることを明らかにした。小慢事業登録の精度を上げるために小慢事業登録リストだけにある4例の Menkes 病患者に対して、確定診断や転帰などを含む2次調査をする必要がある。

又、Menkes 病患者の22%が小慢事業の登録をしていなかった(表1と2)。登録前に患者が死亡したか、自治体独自の医療費補助サービスを利用していたことが推測される。今後研究事業でもある小慢事業の疾患登録率を上げるため、小慢事業と自治体独自の医療補助サービスの関係を患者に十分に説明する必要があると考えられる。

## 結 論

Two-source capture recapture method を用いて、1999年から2003年までの5年間の Menkes 病患者総数

が推定できることを検証した。この期間中に日本での推定患者総数は23人で、発症率を先行研究の結果を修正し、1:252,884であった。Menkes 病の小児慢性特定疾患としての登録率は78%であって、誤登録は少なくとも2例があった。

## 謝 辞

この研究は厚生労働科学研究費補助金・子ども家庭総合研究事業(平成17年度「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」と「子どもの病気に関する包括的データベース(難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む)の構築とその利用に関する研究」と平成17年度「重症心身障害児の病因・病態解明、治療、療育及び施設のあり方に関する研究」の助成によって行われた。

## 文 献

- 1) Kodama H., Gu Y.H. and Mizunuma M.: Drug targets in Menkes disease - prospective developments. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 5:625-635, 2001.
- 2) Gu Y.H., Kodama H., Sato E., Mochizuki D., Yanagawa Y., Takayanagi M., Sato K., Ogawa A., Ushijima H. and Lee C.C.: Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement. *Brain Dev.* 24:715-718, 2002.
- 3) Gu Y.H., Kodama H., Shiga K., Nakata S., Yanagawa Y. and Ozawa H.: A survey of Japanese patients with Menkes disease from 1990 to 2003: incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 28:473-478, 2005.
- 4) 加藤忠明: 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. 平成16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」総括研究報告書: p.3-8, 2005.
- 5) Huether C.A. and Gummere G.R.: Influence of demographic factors on annual Down's syndrome births in Ohio, 1970-1979, and the United States, 1920-1979. *Am. J. Epidemiol.* 115:846-860, 1982.
- 6) 原田正平、掛江直子: Capture-Recapture Method を用いて推計した先天性甲状腺機能低下症の発症頻度. 平成15年度厚生労働科学総合/分担研究報告書「小児難治性疾患登録システムの構築に関する研究」p.13-20, 2005.
- 7) EURODIAB ACE Study Group: Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *EURODIAB ACE Study Group. Lancet.* 355:873-876, 2000.
- 8) Lora-Gomez R.E., Morales-Perez F.M., Arroyo-Diez F.J. and Barquero-Romero J.: Incidence of Type 1 diabetes in children in Caceres, Spain, during 1988-1999. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 69:169-174, 2005.
- 9) Berghold A., Stronegger W.J. and Werneck K.D.: A model and application for estimating completeness of registration. *Methods Inf. Med.* 40:122-126, 2001.
- 10) International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting: Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: Applications in human diseases. *Am. J. Epidemiol.* 142:1059-1068, 1995.

- 
- 11) Chapman D: Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. Univ. Calif. Pub. Stat. 1: 131-160, 1951.
  - 12) 厚生労働省統計情報部: 人口動態統計.
  - 13) Tonnesen T., Kleijer W.J., Horn N.: Incidence of Menkes disease. Hum. Genet. 86: 408-410, 1991.
  - 14) Danks D.M., Cartwright E., Campbell P.E., Mayne V.: Is Menkes' syndrome a heritable disorder of connective tissue? Lancet.II: 1089,1971.
-



~~~~~  
 総 説  
 ~~~~~

## 新生児マススクリーニングの現状と21世紀における課題

原 田 正 平

### はじめに

わが国の新生児マススクリーニングは1977(昭和52)年に、都道府県・指定都市が事業の実施主体となり、国の補助金を受けて公費により全国一斉に開始された。2007年には30周年を迎えることになり、この間、1万人を超える新生児が早期発見・早期治療の恩恵を受けていると推測されている。

しかし、その正確な統計はわが国には存在せず、また、少子社会となり人口減少が現実のものとなる中、「予防小児科学」の重要性が増しているにも拘わらず、新生児マススクリーニングについて、わが国の代表的な小児科学の教科書を開いてみても、ほんの数頁の記載に終わり、一方、新生児マススクリーニングに関するわが国唯一のテキストである「新生児マススクリーニングハンドブック」(南江堂, 1989年)は、すでに絶版となり入手困難である。

現在入手可能な情報源としては、日本マス・スクリーニング学会が発行している、新生児スクリーニング実施20周年記念大会号である「新生児マス・スクリーニング検査システムの手引」(日本マス・スクリーニング学会誌第8巻 Supplement 2, 1998)が、現行マススクリーニングの基本情報となっている。

また、その歴史的経緯、特に20世紀中のあゆみについては、フェニルケトン尿症(phenylketonuria, PKU)など先天代謝異常症の専門家である北川<sup>1)</sup>、成瀬<sup>2)</sup>、黒田<sup>3)</sup>の総説に詳しく記載されており、それを参考にされたい。本稿では、21世紀における新生児マススク

リーニングの課題として、厚生労働科学研究「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」(主任研究者: 島根大学小児科山口清次教授)中の分担研究「現行マススクリーニングの問題解決に関する研究」<sup>4)5)</sup>の成果を基に概説する。

なおクレチン症は、本来はヨード欠乏症による先天性甲状腺機能低下症である cretinism の訳語であるが、わが国では両者がほぼ同義に使われている。本稿では欧米の正式名称である congenital hypothyroidism を CH と略して記述する<sup>6)</sup>。

### I. 新生児マススクリーニングとは

新生児から微量な血液を濾紙に採取して、乾燥血液濾紙(濾紙血)中の疾患特異的物質の測定により、先天的な疾患を早期に発見し治療するという概念は、ガスリー(Guthrie)法として広く知られている<sup>6)</sup>。これは米国の微生物学者であり癌研究に従事していた Robert Guthrie 博士が、子息の精神発達遅滞を経験したことをきっかけとして先天代謝異常症の早期発見に取り組み、1960年代の初めに、濾紙血中のフェニルアラニン(Bacterial Inhibition Assay (BIA)法という画期的な測定法により、大量迅速しかも安価に測定するのに成功したことに始まる。狭義にはBIA法をガスリー法と呼ぶ場合もある。

このBIA法によりPKUの早期発見が可能となり、ついで1970年代半ばに濾紙血中のサイロキシン(thyroxine, T<sub>4</sub>)および甲状腺刺激ホルモン(thyroid-stimulating hormone, TSH)

国立成育医療センター成育政策科学研究部成育医療政策科学研究室(研究職/小児科医師)

別刷請求先: 原田正平 国立成育医療センター成育政策科学研究部成育医療政策科学研究室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel: 03-3416-0181 Fax: 03-3417-2694

の測定に、それぞれカナダ、日本で成功したことで、現在世界中で最も広く行われ、最も費用対効果が良好とされるCHマススクリーニングへとつながった。わが国のCHマススクリーニングは、国全体で公費により行われるものとしては、世界で最も早い時期である1979年後半より開始された<sup>6)</sup>。

ここでいうマススクリーニングとは「十分な数を有する（大部分が健康である）集団に対して、その中に含まれる特定の疾患の患者（または保因者）を検出すること」であり、対象となる疾患は次の基準（criteria）を満たすものとされている。①一定の発見頻度、②発症前に発見できる、③非侵襲的な検査、④再現性のある検査法、⑤コストの安価な検査法、⑥有効な治療法がある<sup>7)</sup>。

現在では、この基準にはさまざまな付帯事項があり、またそれぞれの国の医療・保健衛生・経済状態により判断基準が異なることから、わが国では「マススクリーニングの施行に関するガイドライン」としてまとめられている。特に新しいマススクリーニングについては、「新しく公的費用を用いてマス・スクリーニングを開始するには、試験研究により、十分な結果が得られていなければならない。その内容には安全性、有効性（検査および治療）、有用性（代替え方法の有無）、必要性の確認、費用/効果分析を含む」と規定されている<sup>8)</sup>。

## II. わが国の新生児マススクリーニングの現状

### 1. 先天性代謝異常検査等実施要綱<sup>9)</sup>

#### 1) 目的

フェニルケトン尿症等の先天性代謝異常及び先天性甲状腺機能低下症は、放置すると精神薄弱などの症状を来すので、新生児について血液によるマス・スクリーニング検査を行い、異常を早期に発見することにより、後の治療とあいまって障害の発現を防止することを目的とする。

#### 2) 実施主体

事業の実施主体は、都道府県及び指定都市とする。

#### 3) 検査対象疾病

検査の対象となる疾病は、フェニルケトン尿

症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、先天性副腎過形成症及び先天性甲状腺機能低下症とする。

#### 4) 検査対象者

検査対象者は、新生児とする。

#### 5) 検査機関

検査は、原則として各都道府県及び指定都市の地方衛生研究所等の機関において行うものとする。ただし、必要に応じ検査を適切な機関に委託することができるものとする。

#### 6) 検査の実施等

(1) 検査機関は、医療機関等から送付された検体（新生児から採取した血液を代謝異常検査用濾紙にしみ込ませたもの）について速やかに検査を行うものとする。

(2) 検査は、別表に定める検査方法により行うものとする。

(3) 検査終了後検査機関は、その結果を速やかに当該医療機関等へ通知すること。なお、異常あるいは異常の疑いのあるケースについては早期治療の重要性にかんがみ医療機関への通知とともに当該新生児の保護者に対しても、迅速かつ的確に伝達できるよう通知方法に配慮すること。

#### 7) 精度管理の実施

都道府県知事又は指定都市の市長は、本事業の検査精度の維持向上を図るため、検査に関する精度試験等を適当と認める精度管理機関に委託して行い、その結果に基づき、関係者に対し、必要な指導を行うものとする。

#### 8) 医療機関等への協力依頼

本事業を円滑に行うため、あらかじめ関係医師会等と十分協議し、医療機関等への協力を依頼すること。

#### 9) 周知徹底

先天性代謝異常検査等の意義が妊産婦等に十分理解されるよう、あらゆる機会を活用し、その周知徹底を図ること。

#### 10) 経費の補助

本事業に要する経費については、都道府県又は指定都市の支弁とし、国は予算の範囲内において、別に定めるところにより補助するものとする。

以上の「先天性代謝異常検査等実施要綱」は、

1977 (昭和52) 年7月12日児発第441号が最初であり, 当時の厚生省児童家庭局長通知として, 都道府県知事・指定都市市長宛に送られた。これが, わが国の新生児マススクリーニング (公文書では, 「先天性代謝異常検査等」と表現される) の公的な根拠とされてきた。

しかし21世紀に入り, 2001 (平成13) 年度から「検査費」が一般財源化され, 国からの補助が無くなった形となり, それに伴いこの局長通知も廃止されて現在に至っている。

すなわち21世紀のわが国の新生児マススクリーニングは, すべて都道府県知事および指定都市市長の裁量により, 各自治体で制定している要綱 (例えば, 東京都先天性代謝異常健診実施要綱) に従って行われているのが現状である。そのため, 各自治体で実施体制に格差が生じつつあり, わが国で生まれたすべての新生児が同じ水準のマススクリーニングを受けられることが保証されていない。このことが, 21世紀における課題となっている。

## 2. 採血時期

### 1) 通常の採血時期

スクリーニング開始時の検査対象疾患のうちPKU, 楓糖尿症 (maple syrup urine disease, MSUD), ホモシスチン尿症, ヒスチジン血症ではいずれも, ある種の酵素欠損による特定物質の濾紙血中での蓄積を検出することが, スクリーニングの原理となっていたことから, 十分な哺乳の確立が必要とされ, 適切な採血時期は生後5~7日と規定された。

ついで加えられたCHスクリーニングでは, 甲状腺そのものの異常による甲状腺ホルモンの産生不足による原発性甲状腺機能低下症が主たる対象疾患となり, 濾紙血中のTSH高値が指標として選ばれた。正常新生児では出生後, TSH surgeという生理的現象によりTSHが30分以内に70~100mIU/Lに達し, その後徐々に低下するため, 生後2~3日以降に安定した値をとる<sup>6)</sup>。そのため生後5日前後が適切な採血日であり, 先行したPKU等のスクリーニングと同じ採血時期が続けられた。

1989年1月から全国一斉に始められた先天性副腎過形成症 (congenital adrenal hyperplasia,

CAH) マスクリーニングは, すべてのタイプのCAHが対象となったわけではなく, その85~90%を占めるとされる21水酸化酵素欠損症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) が対象疾患とされた。21-OHDは副腎皮質ホルモンの一種であるコルチゾル産生障害のため, その前駆物質の17-hydroxyprogesterone (17-OHP) が体内に蓄積し, その濾紙血中の高値を指標としてスクリーニングされる。21-OHDは, 既存のスクリーニング対象疾患であったMSUDやガラクトース血症とならび, スクリーニングの結果が判明する前に臨床症状が出現し, 生命予後が悪い症例のあることも危惧されていた。そのため, 採血時期は生後3日程度が適切ともされているが<sup>10)</sup>, わが国では他の対象疾患の効率的スクリーニングとも考え合わせ, 従来通り生後5~7日の採血が推奨された。

近年では, 一部地域で産科医療機関からの早期退院の傾向が見られ, 濾紙採血も生後4日目が増加傾向にあるが, 上記のように生後5日前後の採血を前提としてそれぞれの測定項目のカットオフ値が決定されていることから, 生後3日以前に採血された場合は, 不適切検体と判定されて, 二度目の検体採取が検査機関から求められることになる。不適切検体が多すぎると, 早期診断・早期治療の妨げになることから, 適切な時期の採血の必要性について, 産科医療機関に対し, 常に指導, 啓発が望ましい<sup>11)</sup>。

### 2) 未熟児の採血時期

初期のスクリーニング対象のうち4疾患では, 適切な判定のために新生児が一定量以上の哺乳量に達している必要があった。また, 抗生物質が児に使われていると, BIA法では枯草菌の発育が阻害され判定不能となった。そのため, 未熟児では特に採血時期が遅れがちとなったが, CHやCAHのスクリーニングの指標であるTSHや17-OHPは, 哺乳量や抗生物質の影響を受けず, むしろ早期治療がより重要であることから, 未熟児でも初回採血は通常の生後5~7日とすべきことが勧告された。その際, 先天代謝異常症の適切な早期発見のためには, 哺乳量が一定量 (例えばミルク量として100ml/kg/day以上) となった時期に, 二度目の採血をすることも周知された<sup>12)</sup>。

さらにCHスクリーニングにあつては、未熟児、ことに在胎30週程度以前の場合、視床下部-下垂体-甲状腺系の未熟性のため、たとえ原発性甲状腺機能低下症であっても、出生直後にTSHが上昇しない例が報告され、そうした例を見逃さない（偽陰性としない）ため、出生体重2,000g以下の新生児では、生後1か月かまたは体重が2,500gに達した時のいずれか早い時期に2度目の採血をすることも、勧告された。

しかし、最近の調査でも、82.5%の検査機関で、未熟児での採血漏れ・検査漏れが経験されており、ルーチンの2回採血を産科医療機関が遵守していないことがその原因として想定されている<sup>13)</sup>。

こうしたことをうけて、日本未熟児新生児学会では確実な2回採血を行うための新しい採血指針を作成している<sup>12)</sup>。今後、日本マス・スクリーニング学会を始めとした関連学会にも周知される予定である。

### 3. スクリーニング対象疾患および検査方法

前述したように、現行のわが国の新生児マス

スクリーニングでは、対象疾患に特異的な物質の濾紙血中高値を指標として、疾患の疑われる新生児（陽性者）がスクリーニングされる。

この場合、どのようなスクリーニングシステムでも、疾患を有する真の陽性者(true positive, TP)と疾患を有しない真の陰性者(true negative, TN)を明確に区分する単一の基準値(カットオフ値)が存在することは稀であり、疾患を有しないがカットオフ値を上回る値を示す偽陽性者(false positive, FP)を効率的に区別することが必要となる。そのため、すべての対象疾患において、重症例を早期に発見・治療するための「初回採血の値により、直ちに精密検査とする」基準値Aと、一過性に検査値の上昇を示すFPを除外するために2回目の採血(再採血)を行うための陽性基準値B(カットオフ値)が設定される。対象疾患別の一般的な基準値AおよびBを表1に示した<sup>14)</sup>。

ここに示した基準値AおよびBは、例えばCHの場合、スクリーニングの実施主体ごとに大きく異なっており、そのため患者の発見率にも影響がでている恐れが指摘されている。2004

表1 新生児マススクリーニング対象疾患の検査方法・精密検査基準値の概要  
(基準値は各検査機関により異なる。表中の数字は文献14を一部改変した参考値である)

| 対象疾患        | 測定物質  | 測定方法                       | 直ちに精密検査する基準値(A)                     | 再採血する陽性基準値(B)                        |
|-------------|---|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| フェニルケトン尿症   | フェニルアラニン                                      | BIA<br>酵素法, HPLC<br>タンデムマス | 10mg/dl                             | 2~4mg/dl                             |
| 楓糖尿症        | ロイシン<br>酵素法ではロイシン・<br>イソロイシン・バリリン             | BIA<br>酵素法, HPLC<br>タンデムマス | 6mg/dl                              | 2~4mg/dl<br>酵素法では<br>8~9mg/dl        |
| ホモシスチン尿症    | メチオニン   | BIA<br>酵素法, HPLC<br>タンデムマス | 4mg/dl                              | 1~2mg/dl                             |
| ガラクトース血症    | ウリジルトランス<br>フェレーゼ活性<br>バイゲン法, 酵素法では<br>ガラクトース | ボイトラー法<br>バイゲン法<br>酵素法     | 蛍光(酵素活性)無し<br>バイゲン法, 酵素法<br>20mg/dl | 蛍光(酵素活性)無し<br>バイゲン法, 酵素法<br>3~8mg/dl |
| 先天性甲状腺機能低下症 | 甲状腺刺激<br>ホルモン(TSH)                            | ELISA                      | 15~50mIU/L<br>(全血値)                 | 7.5~12mIU/L<br>(全血値)                 |
| 先天性副腎過形成症   | 17-ヒドロキシプロゲ<br>ステロン(17-OHP)                   | ELISA(7位抗体)                | 20~50ng/ml<br>10ng/ml(抽出法)          | 2.5~5.0ng/ml<br>(抽出法)                |

BIA: Bacterial inhibition assay (ガスリー法), HPLC: High performance liquid chromatography  
酵素法: 基質特異的な酵素によるマイクロプレート法, ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay