

- するエビデンスは？ メタボリックシンドローム up to date 特別号(1) 日本医師会雑誌, 136: 270, 2007
5. 小林靖幸, 杉原茂孝, 田中葉子, 石原博通, 大野京子, 藤田宏夫, 滝沢直樹, 西垣惇吉, 土橋正彦. 小児生活病検診における腹囲/身長比測定の有用性 日本小児科学会雑誌, 111: 1160-1166, 2007
6. 松岡尚史, 杉原茂孝. 思春期早発症, 特集 2 次性徴発現異常の診療—女子を中心に 思春期学, 25: 221-225, 2007
7. 小林靖幸, 杉原茂孝. 肥満・高脂血症・糖尿病. 特集: よりよい小学校生活をおくるためのアドバイス 小児科, 48: 1131-1144, 2007
8. 杉原茂孝. III-D 糖質代謝と異常 1. 糖代謝に及ぼすホルモンとその作用, 2. 糖尿病(1型糖尿病, 2型糖尿病), 講義録 小児科学, (佐地勉, 有阪治, 大澤真紀子, 近藤直実, 竹村司, 編集) メジカルレビュー社, 2007
9. 杉原茂孝. 7. 検査法, 小児・思春期糖尿病管理の手引き 改訂第2版, 日本糖尿病学会編, 南江堂, 東京, p25-30, 2007
10. 杉原茂孝. 1章 こどもの1型糖尿病とは, こどもの1型糖尿病ガイドブック, 日本小児内分泌学会糖尿病委員会編集, 文光堂, 東京, 2007
11. 菅原久江, 杉原茂孝. 15. 肥満, やせ 保護者に伝えたい こどもの病気・検査のポイント 100. 河野陽一編集, 中外医学社, 東京, p41-43, 2007

表1. 平成10年～17年の登録症例の新規、継続の別

平成年度	新規診断	転入	継続	無記入、その他	合計
10年	900	42	2835	206	3983
11年	1042	38	3777	72	4929
12年	1040	56	4046	118	5260
13年	1091	62	4117	76	5346
14年	937	37	4099	313	5386
15年	1014	52	3981	52	5099
16年	957	57	3664	26	4704
17年	701	67	3549	216	4533
合計	7682	411	30068	1079	39240

表2. 平成10～17年の糖尿病登録症例の男女比

平成年度	男		女		無記入 件数	合計 件数
	件数	率(%)	件数	率(%)		
10年	1725	43.3	2196	55.1	62	3983
11年	2140	43.4	2743	55.7	46	4929
12年	2267	43.1	2945	56.0	48	5260
13年	2308	43.2	2963	55.4	75	5346
14年	2360	43.8	2980	55.3	46	5386
15年	2218	43.5	2814	55.2	67	5099
16年	2019	42.9	2636	56.0	49	4704
17年	1941	42.8	2424	53.5	168	4533
合計	16978	43.3	21701	55.3	561	39240

表3. 登録症例の入力疾患名および各件数

入力疾患名	ICD	平成13年度		平成14年度		平成15年度		平成16年度		平成17年度	
		件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
若年型糖尿病(1型糖尿病)	E10.9	3700	69.2	3708	70.7	3617	70.9	3305	70.3	3564	78.6
成人型糖尿病(2型糖尿病)	E11.9	1066	19.9	1042	19.9	1042	20.4	923	19.6	862	19.0
糖尿病	E14.9	505	9.4	471	9.0	397	7.8	450	9.6	23	0.5
糖尿病性網膜症	E14.3B	14	0.3	16	0.3	27	0.5	18	0.4	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	E14.1	4	0.1	7	0.1	6	0.1	5	0.1	0	0.0
その他		57	1.1	2	0.0	10	0.2	3	0.1	84*	1.9
合計		5346	100	5246	100	5099	100	4704	100	4533	100

*平成17年度その他の内訳

E11.9A	インスリン抵抗性糖尿病	12	0.27
E11.9B	インスリン受容体異常症	3	0.07
E11.9E	脂肪委縮性糖尿病	2	0.04
E11.9F	分類不能のインスリン抵抗性糖尿病	31	0.70
E11.9H	MODY1による糖尿病	13	0.29
E11.9I	MODY2による糖尿病	5	0.11
E11.9J	MODY3による糖尿病	2	0.04
E11.9L	MODY5による糖尿病	1	0.02
E11.9N	インスリン遺伝子異常による糖尿病	1	0.02
E11.9P	他の疾患に伴う糖尿病	8	0.18
E11.9Q	隣接後糖尿病	2	0.04
E11.9R	二次性糖尿病	3	0.07

表4. 平成13-17年の新規登録1型糖尿病の発病年齢の分布

1型	13年新規例	14年新規例	15年新規例	16年新規例	17年新規例
1歳未満	9	9	13	15	9
1歳	23	14	16	20	16
2歳	21	20	16	29	15
3歳	21	23	25	30	19
4歳	28	13	27	28	18
5歳	28	25	35	19	18
6歳	31	34	27	31	36
7歳	27	19	26	33	25
8歳	24	29	26	25	34
9歳	37	38	38	38	27
10歳	38	35	42	46	43
11歳	42	45	60	27	39
12歳	49	49	46	42	30
13歳	41	39	46	32	36
14歳	39	38	37	28	27
15歳	31	32	30	34	25
16歳	20	16	23	17	14
17歳	14	10	18	15	12
無記入	59	37	34	40	47
合計	582	525	585	549	490

表5. 平成13-17年の新規登録2型糖尿病の発病年齢の分布

2型	13年新規例	14年新規例	15年新規例	16年新規例	17年新規例
1歳未満	0	0	0	1	3
1歳	0	1	1	0	0
2歳	3	0	1	1	0
3歳	0	0	1	1	0
4歳	2	1	1	1	2
5歳	1	1	0	2	0
6歳	2	2	2	0	1
7歳	4	4	1	1	4
8歳	11	9	5	7	2
9歳	19	8	10	12	6
10歳	25	15	32	17	13
11歳	36	26	26	37	13
12歳	41	33	38	32	25
13歳	41	44	34	32	24
14歳	42	33	38	46	32
15歳	29	17	18	25	17
16歳	12	9	10	7	7
17歳	6	6	5	1	6
無記入	43	29	42	32	37
合計	319	238	266	255	192

表6. 平成13-17年の継続登録1型糖尿病のHbA1cの分布

1型 HbA1c(%)	13年継続		14年継続		15年継続		16年継続		17年継続	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
～5.9	142	6.2	143	6.2	134	5.8	162	7.5	119	5.3
6.0～6.9	328	14.3	305	13.3	350	15.1	296	13.7	348	15.4
7.0～7.9	529	23.1	542	23.6	548	23.7	494	22.8	547	24.2
8.0～8.9	430	18.8	485	21.2	480	20.7	416	19.2	486	21.5
9.0～11.9	607	26.5	610	26.6	591	25.5	586	27.0	574	25.4
12.0～	252	11.0	207	9.0	212	9.2	213	9.8	190	8.4
合計	2288	100.0	2292	100.0	2315	100.0	2167	100.0	2264	100.0
無記入	727		753		629		523		599	

表7. 平成13-17年の継続登録2型糖尿病のHbA1cの分布

2型 HbA1c(%)	13年継続		14年継続		15年継続		16年継続		17年継続	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
～5.9	182	34.8	206	36.8	233	40.5	201	37.6	80	17.4
6.0～6.9	90	17.2	99	17.7	92	16.0	97	18.2	85	18.5
7.0～7.9	60	11.5	59	10.5	54	9.4	51	9.6	69	15.0
8.0～8.9	55	10.5	49	8.8	49	8.5	58	10.9	60	13.1
9.0～11.9	107	20.5	110	19.6	105	18.3	97	18.2	119	25.9
12.0～	29	5.5	37	6.6	42	7.3	30	5.6	46	10.0
合計	523	100.0	560	100.0	575	100.0	534	100.0	459	100.0
無記入	205		174		178		126		145	

表8. 平成13～17年度継続登録の1型糖尿病患者(5～17歳)の肥満度の分布

肥満度(%)	13年継続		14年継続		15年継続		16年継続		17年継続	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
～-20	35	1.5	37	1.5	30	1.3	33	1.5	23	1.2
-20～0	888	37.3	866	36.1	847	36.5	795	36.9	684	35.5
0～20	1151	48.4	1164	48.5	1113	48.0	1031	47.9	971	50.4
20～30	189	7.9	198	8.2	171	7.4	139	6.5	135	7.0
30～50	82	3.4	105	4.4	126	5.4	115	5.3	93	4.8
50～	35	1.5	31	1.3	34	1.5	40	1.9	22	1.1
合計(n)	2380	100.0	2401	100.0	2321	100.0	2153	100.0	1928	100.0

標準体重は、2000年度版の性別・年齢別・身長別標準体重を用いた。

参考文献：村田光範，肥満判定の実際，小児科臨床，56：2315-2326，2003

表9. 平成15～17年度継続登録の1型糖尿病患者における年齢別肥満の頻度

年齢	1型男子			1型女子		
	15年度	16年度	17年度	15年度	16年度	17年度
5歳	8.0	9.1	0.0	9.7	3.6	3.6
6歳	12.8	18.8	11.5	7.9	0.0	0.0
7歳	5.4	7.3	5.7	7.7	8.3	9.1
8歳	14.9	5.9	4.4	17.9	8.2	0.0
9歳	5.7	11.9	9.3	3.6	13.2	9.2
10歳	5.6	7.8	12.3	18.0	7.1	7.4
11歳	10.3	3.6	8.8	12.3	15.9	11.9
12歳	7.4	17.2	6.3	8.6	9.6	8.8
13歳	11.1	11.0	11.5	15.8	14.3	14.3
14歳	12.5	12.5	8.2	22.0	17.7	16.5
15歳	16.7	11.8	15.5	21.1	20.5	20.9
16歳	14.8	16.2	7.4	22.4	18.6	20.5
17歳	6.8	11.1	19.0	23.9	22.4	28.4
全体	10.8	11.8	10.5	16.8	14.9	14.7

表10. 平成13～17年度継続登録の2型糖尿病患者(5～17歳)の肥満度の分布

肥満度(%)	13年継続		14年継続		15年継続		16年継続		17年継続	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
～-20	4	0.7	6	1.0	3	0.5	4	0.7	5	0.9
-20～0	75	12.3	61	9.9	56	8.8	57	10.1	52	9.6
0～20	158	25.9	141	22.9	151	23.7	128	22.7	124	23.0
20～30	73	11.9	88	14.3	89	14.0	91	16.1	86	16.0
30～50	162	26.5	169	27.4	184	28.9	135	23.9	128	23.7
50～	139	22.7	152	24.6	153	24.1	149	26.4	144	26.7
合計(n)	611	100.0	617	100.0	636	100.0	564	100.0	539	100.0

標準体重は、2000年度版の性別・年齢別・身長別標準体重を用いた。

参考文献:村田光範, 肥満判定の実際, 小児科臨床, 56:2315-2326, 2003

表11. 平成15～17年度継続登録の2型糖尿病患者における年齢別肥満の頻度

年齢	2型男子			2型女子		
	15年度	16年度	17年度	15年度	16年度	17年度
5歳			100.0	100.0		
6歳	50.0			0.0	50.0	
7歳	50.0	0.0		0.0		0.0
8歳		50.0		0.0	0.0	0.0
9歳	87.5	0.0	0.0	100.0	0.0	66.7
10歳	77.8	33.3	0.0	40.0	75.0	66.7
11歳	44.4	68.4	100.0	81.3	70.0	66.7
12歳	66.7	68.2	60.0	73.9	61.9	76.5
13歳	56.7	75.9	78.3	56.8	69.2	67.7
14歳	78.3	66.7	80.0	75.4	57.4	76.2
15歳	72.9	69.0	73.3	71.4	74.1	70.8
16歳	72.1	72.5	66.0	53.7	66.1	66.7
17歳	66.1	67.7	76.1	62.1	55.6	72.1
全体	69.7	68.4	72.2	64.4	64.8	69.8

表12. 平成15～17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				平成17年			
	新規例		継続例		新規例		継続例		新規例		継続例	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
無	848	85.3	3477	89.6	830	86.7	3280	89.5	609	87.1	3081	86.8
有	41	4.1	95	2.4	32	3.3	94	2.6	26	3.7	116	3.3
無記入、その他	105	10.6	310	8.0	95	9.9	290	7.9	64	9.2	352	9.9
合計	994	100.0	3882	100.0	957	100.0	3664	100.0	699	100.0	3549	100.0

図1. 平成13～17年度の新規登録症例数の変化

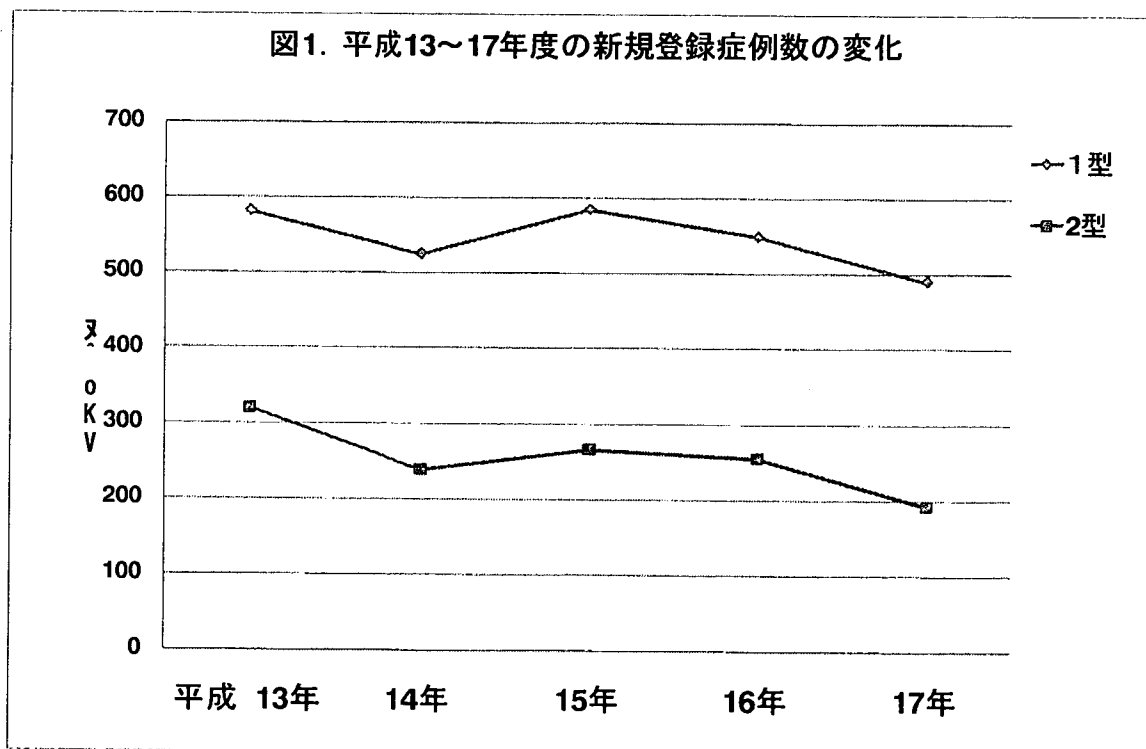


図2. 平成13-17年度新規登録の1型糖尿病症例の発症年齢の分布

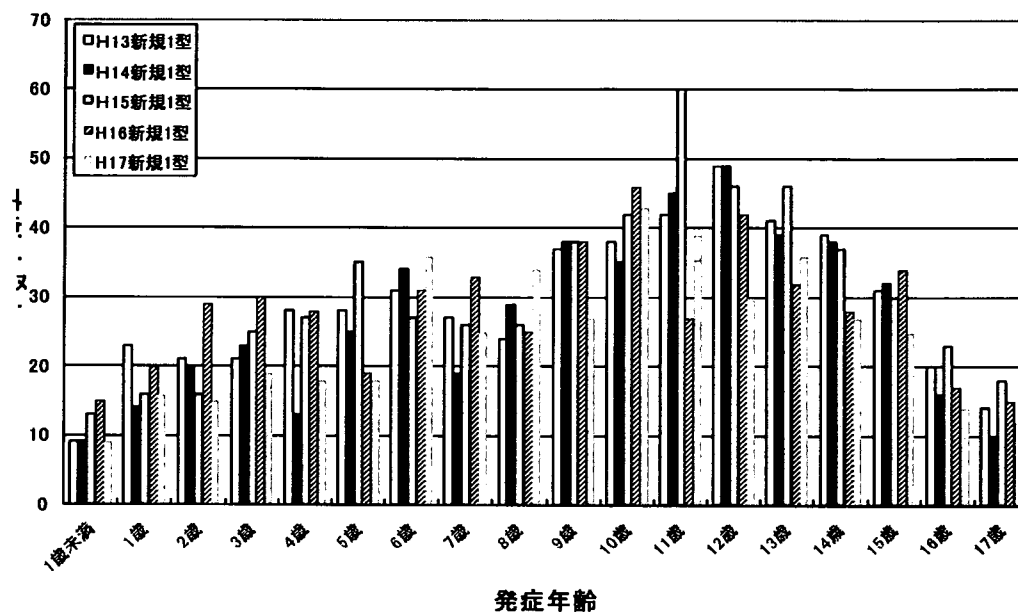


図3. 平成13-17年度新規登録の2型糖尿病症例の発症年齢の分布

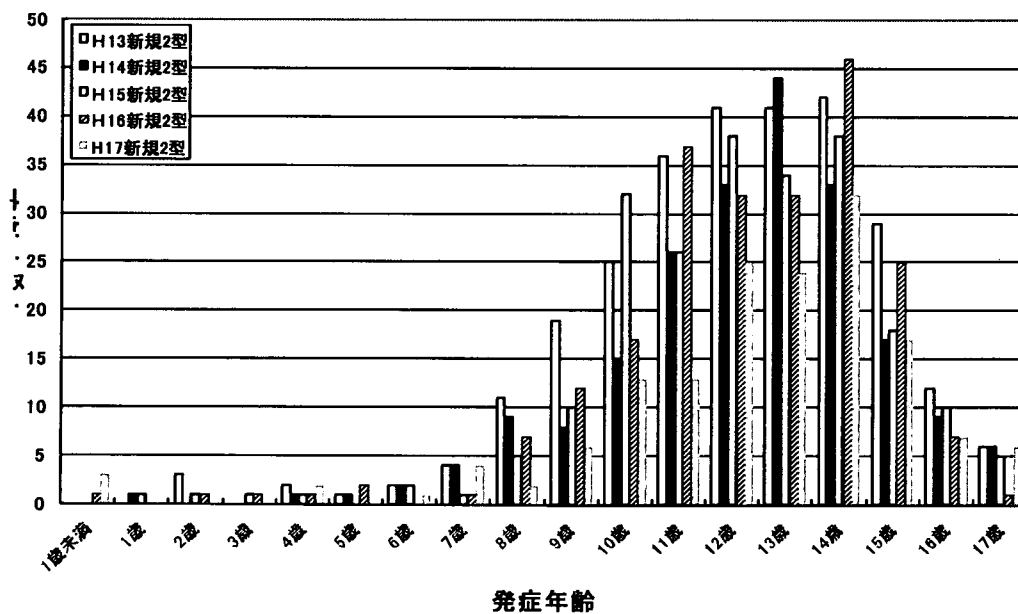


図4. 平成13～17年度継続登録の1型糖尿病症例におけるHbA1cの分布

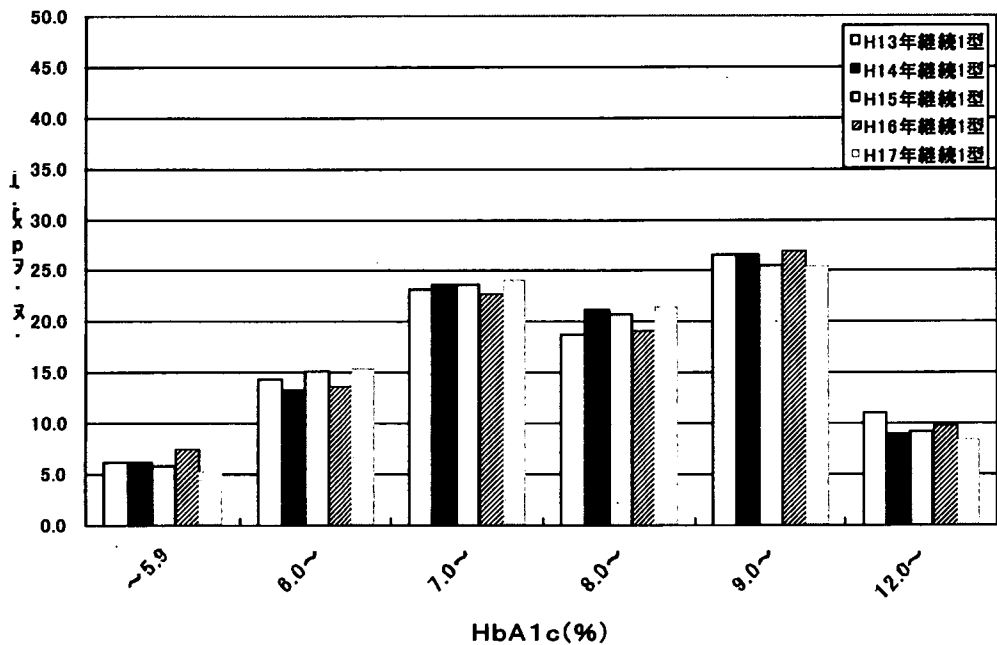


図5. 平成13～17年度継続登録の2型糖尿病症例におけるHbA1cの分布

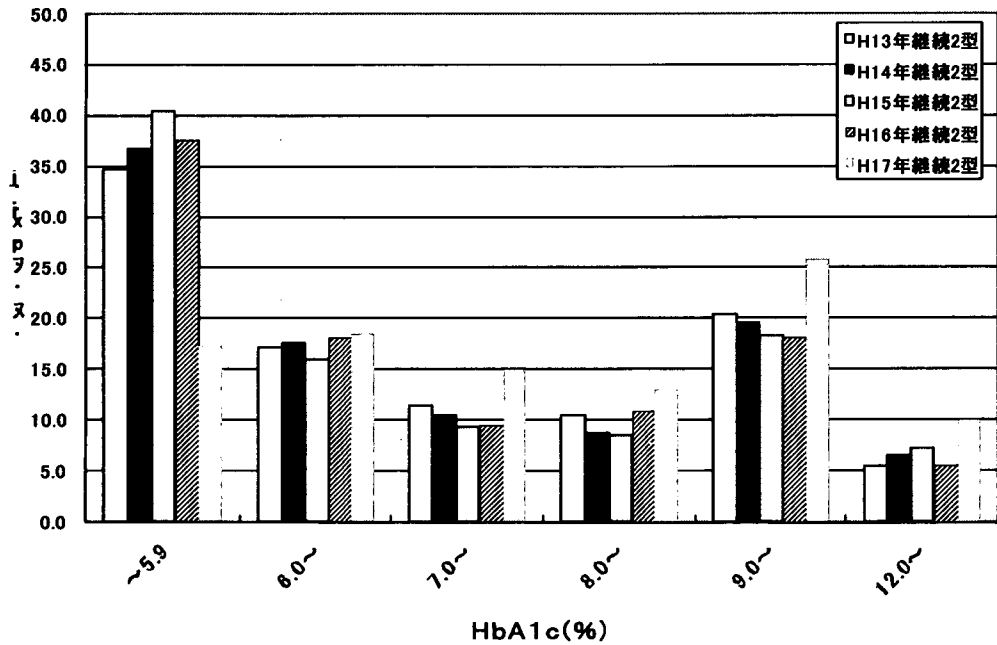


図6. 平成13～17年度継続登録の1型糖尿病症例における肥満度の分布

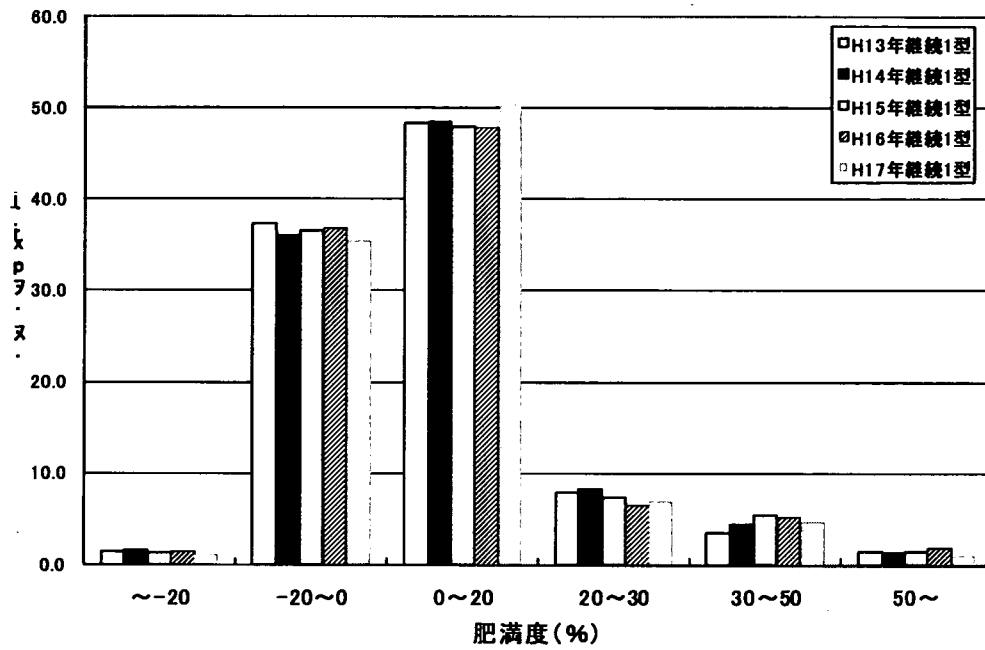
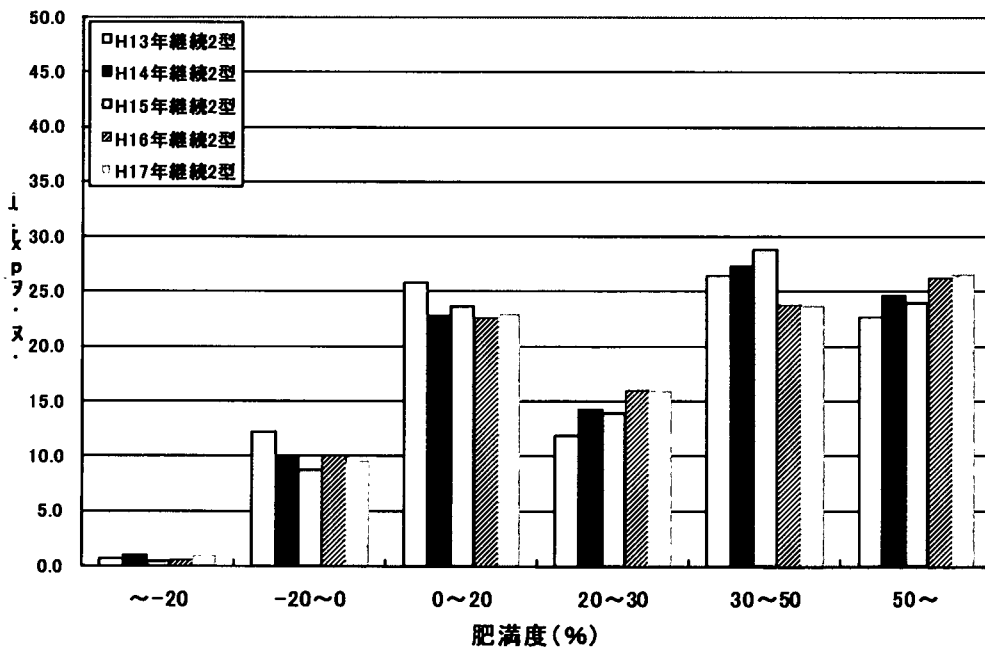


図7. 平成13～17年度継続登録の2型糖尿病症例における肥満度の分布



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 独立行政法人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実施主体で入力され、中央集計された平成 10 年度から平成 17 年度の登録症例のデータを、法制化前後の平成 16 年度と平成 17 年度を中心にして集計・解析を行った。また、5 疾患において新規登録患者の登録時年齢と新規登録患者数から疾患頻度の算出を試みた。平成 16 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 95 実施主体中 87 実施主体 (91.6%) から、平成 17 年度では 98 実施主体中 78 実施主体 (79.6%) からであった。先天性代謝異常症等の疾患区分における登録患者数は、平成 17 年度においては平成 16 年度の 6,581 名から 3,375 名へ著明に減少していたが、これは法制化に伴って行われた疾患区分の見直しにより、これまで本疾患区分の約 40%をしめていた先天性胆道閉鎖症などの消化器疾患が先天性代謝異常症等の疾患区分から新たな疾患区分になったためと考えられる。しかしながら、疾患区分を誤って登録されている例が認められていた。また、疾患区分見直しとともに対象疾患の見直しも行われたが、少数ながら対象外疾患あるいは不適切病名とられている疾患名での登録がみられていた。これらに対しては今後さらに周知する必要があると考えられる。また、今回の見直しにおいて、病型分類を含む疾患名での登録が推奨されたチロジン血症とガラクトース血症での登録患者はみられず、特にガラクトース代謝異常症としての登録患者数は平成 16 年度の 139 例から平成 17 年度の 88 例と著明に減少していた。これは、これまで小児慢性特定疾患研究事業の対象疾患であるガラクトース代謝関連酵素欠損によるガラクトース血症以外の二次性ガラクトース血症がガラクトース血症として登録されていたものが、病型を含む疾患名で登録されるため、対象外となったためではないかと思われる。新生児期から乳児期において診断される可能性が非常に高い 5 疾患について新規登録患者の登録時年齢を検討したところ、1 歳以降に新規登録されている例が多く、7 歳以降になって新規登録されている例もかなり認められた。これは、乳幼児医療費補助事業などによる公的医療費の補助が受けられる年齢をすぎてはじめて本事業に登録されている例がかなりの割合で存在するためではないかと考えられた。本事業の登録データを疫学的研究等に有効利用するためには、診断後できるだけ早期に本事業の説明を行い、保護者の同意が得られない場合を除いて、すみやかに本事業への登録を行うように指導することが必要であろう。平成 11 年度から平成 17 年度において新規登録された患者数から疾患頻度を算出したが、平成 11 年度以降に出生した患者数に限定しても、新生児マススクリーニング対象の 3 疾患では、従来報告されている疾患頻度より高い傾向が、有機酸代謝異常症の 2 疾患では低い傾向がみられた。

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。平成 17 年度からは小児慢性特定疾患研究事業が法制化され対象疾患の見直しや意見書の充実が図られた。このため、患者の登録状

況に変化が認められる可能性がある。そこで本年度は、法制化前後の平成 16 年度と 17 年度に意見書に基づいて各自自治体で入力され中央集計された先天性代謝異常症のデータを中心に登録データの解析を行った。

研究対象および方法

各自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 16 年度と平成 17 年度の登録データから疾患別患者数を算出し、法制化前後の登録状

況の変化について検討した。また、平成11年度から平成17年度の新規登録患者の登録時年齢を新生児マススクリーニング対象疾患のうちフェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症およびプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症について検討するとともに平成11年度から平成17年度の新規患者数から疾患頻度の算出を試みた。

研究結果

1) 平成16・17年度登録患者数(表1)

平成16年度では95実施主体のうち87実施主体から、17年度では98実施主体中78実施主体からのデータが得られ、このデータに基づいて解析を行った。コンピュータ入力ミス等により疾患名不明なのが平成16年度で17例、平成17年度で5例あり以前よりはかなり減少しているもののまだ残っている。

平成16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、6,581名、平成17年度の登録患者数は3,375名であった。平成17年度において登録患者数が著明に減少しているが、これは法制化とともに疾患区分が見直され先天性胆道閉鎖症、総胆管拡張症、総胆管嚢腫が新しい疾患区分である消化器疾患に分類されるようになったためと考えられる。また、平成17年度において他の疾患区分とされているにもかかわらず、先天性代謝異常症等として登録されている患者が腎尿細管性アシドーシスが2例、先天性胆道閉鎖症が7例、総胆管嚢腫が24例カルタゲネル症候群が2例認められていた。平成17年度からの対象疾患の見直しにより対象外疾患あるいは不適切病名となったものでは、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症が1例、高ガラクトース血症が12例、遺伝性若年性痛風が4例、総胆管嚢腫が4例登録されていた。

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16年度で53例、17年度で40例、高ガラクトース血症では平成16年度で1例であったが、平成17年度では前述したように不適正病名とされているにもかかわらず12例と著明に増加していた。ガラクトース血症とチロジン血症は平成17年度からはそれぞれの病型分類された病名で登録することがすすめられた結果、チロジン血症での登録は平成16年度の20例から平成17年度は0に、ガラクトース血症も134例が0となっていた。また、糖原病、ムコ多糖症など病因欠損酵素に基づいて病型分類されている疾患において病型分類がなされていない患者数は、糖原病が平成16年度で117例と糖原病登

録患者の53.9%、平成17年度で87例と43.3%、ムコ多糖症が平成16年度で36例とムコ多糖症の登録患者の33.0%、平成17年度で31例と29.5%に認められてた。

2) 新規登録患者の登録時年齢(表2)

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新生児期から乳児期に発症することの多いプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症の新規登録患者の登録時年齢を平成11年度から17年度について検討した。1歳までに登録されている患者はフェニルケトン尿症で138例中74例(53.6%)、楓糖尿症で21例中15例(71.4%)、ホモシスチン尿症で18例中12例(66.7%)であった。また、プロピオン酸血症やメチルマロン酸血症でも3歳以降になって登録されている患者も多く、これらの患者においても発症年齢が0歳となっている患者が多い。

2) 疾患頻度の検討(表3)

平成11年度から平成17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。また、新規登録患者の登録時年齢が0歳から18歳までと幅広いため、新規登録患者のうち平成11年度以降に出生した患者数に基づいた疾患頻度も算出した。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。出生数は厚生労働省の人口統計によった。単純に新規登録患者数から算出した疾患頻度はフェニルケトン尿症1/58,319、楓糖尿症1/380,462、ホモシスチン尿症1/443,873、メチルマロン酸血症1/140,170、プロピオン酸血症1/347,379であり、平成11年度以降出生患者数から算出した頻度は、フェニルケトン尿症1/84,102、楓糖尿症1/443,873、ホモシスチン尿症1/576,693、メチルマロン酸血症1/210,255、プロピオン酸血症1/443,873であった。

考察

平成17年度からの法制化とともに疾患区分と対象疾患の見直しが行われたが、平成17年度の登録状況を見ると、見直し以前の疾患区分である先天性代謝異常症等で登録されている例が認められた。また、対象疾患の見直しにより対象外疾患あるいは不適切病名とされた疾患名での登録も認められている。特に総胆管嚢腫は、疾患区分が消化器疾患に変更されているだけでなく不適切病名とされているにもかかわらず、今回の見直し前後において登録患者数がほぼ同じであった。今後これらの登録について

は、実施主体の担当者および主治医に対してさらなる注意を喚起する必要がある。また、今回の見直しで不適切病名であり病型を含んだ疾患名で登録することがすすめられたチロジン血症、ガラクトース血症の病名で登録された患者は無くこれらに関しては十分に周知されていると考えられた。また、ガラクトース代謝異常症での登録患者数の合計は、平成16年度の139例から平成17年度の88例に著減していたが、これはこれまでガラクトース血症として登録されていた患者の中に、本事業の対象疾患であるガラクトース代謝関連酵素の欠損に基づくガラクトース血症以外の二次性のガラクトース代謝異常の患者がかなり登録されていたためではないかと考えられる。しかしながら、平成17年度において高ガラクトース血症の疾患名で登録されている患者数が平成16年度の1例から12例に著増していた。この疾患名で登録されている患者の意見書は特定の医療機関からのものであり、これらが対象疾患以外の二次性高ガラクトース血症である可能性も高く、今後病型を含む疾患名での登録を指導していく必要があると考えられる。また、今回の対象疾患の見直しによりこれまで登録されていなかった脂肪酸代謝異常症などが登録されるようになっていた。これは、これらの疾患が対象疾患として明示されるとともに、これらの疾患が、これらの疾患のスクリーニングに有効と考えられるタンデム型質量分析計を用いた新生児マススクリーニングのパイロットスタディがより多くの地域で行われるようになり、またこれらの疾患に対する認識が高まったためではないかと考えられる。

病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。これらの疾患において病型分類を含まない疾患名で登録されている患者数には大きな変化が見られていないが、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、できるだけ病型分類を含む疾患名で登録するように指導するとともに病型を含まない疾患名での登録は病型が不明な場合に限定するよう指導していく必要がある。また、これらの登録データを有効活用するために、病型を含まない疾患名で登録されている患者については、来年度以降にアンケート調査を行い、可能な範囲で病型を明らかにしていく予定である。

新規登録患者の登録時年齢について新生児期に診断される可能性の高い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新生児期から乳児期に発症する可能

性の高いプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症について検討したところかなりの患者で1歳以降に新規登録されていた。これは、医療費が公費負担される乳幼児医療費支給事業による医療費の補助を優先し、この事業の対象外の年齢になった時点で小児慢性特定疾患研究事業への登録が行われている患者がかなりいるためではないかと思われる。本事業による登録データを疫学的研究に有効活用するためには、診断確定後できるだけ早期に本事業についての説明を行い、保護者が本事業への登録を希望しない場合を除いてすみやかに登録を行うように指導していくことが必要であろう。

平成15年度から、フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症について平成11年度からの新規登録患者数に基づいた簡便な形での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17年度の新規登録患者数を加えても平成15年度、平成16年度ま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、これらの疾患の新規登録が診断後早期に登録されずに、遅い例で18歳になって新規登録されているため患者数が多くなっているためではないかと考え、平成11年度以降に出生した新規登録患者数に基づいた疾患頻度を算出した。これによりフェニルケトン尿症の疾患頻度は、前述した疾患頻度に近いものになったが、楓糖尿症とホモシスチン尿症は、まだ高い傾向が見られた。この原因としては、一部確定診断がなされない時点で登録されているため、また二重に登録されているために登録患者数が多くなっていることが考えられる。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、これらの疾患では新生児期早期に発症し、診断される前に重症化して死亡するなどのために本事業に登録されない患者がかなりいたことによるものではないかと考えられる。近年これらの疾患に対する検査法も広まり、疾患に対する認識も高まり治療法も進歩してきているため、今後のデータの蓄積によりより正確な疾患頻度が算出できるようになるのではないかとと思われる。また、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もより正確な疾患頻度が算出できるようになるものと考えられる。

表1：平成16年度および平成17年度先天性代謝異常症等登録患者数

疾患名	ICD10	平成16年度 登録数	平成17年度 登録数	疾患名	ICD10	平成16年度 登録数	平成17年度 登録数
トランスコバラミンⅡ 欠損症	D51.2	0	1	OTC欠損症	E72.2E	51	53
ビタミンD依存性くる病	E55.0A	6	9	N-アセチルグルタミン 合成酵素欠損症	E72.2F	3	0
フェニルケトン尿症	E70.0	209	176	ホモシトルリン尿症 ²⁾	E72.2G (E72.0L)	2	-
高フェニルアラニン血症	E70.0B	52	43	カルバミルリン酸 合成酵素欠損症	E72.2H	10	6
ビオプテリン欠乏症	E70.0C	0	3	グルタル酸血症 ³⁾	E72.3A	23	-
悪性高フェニルアラニン 血症 ¹⁾	E70.1A	5	-	グルタル酸尿症Ⅰ型	E72.3A	-	8
アルカプトン尿症	E70.2A	2	2	3-メチルグルタコン酸 尿症	E72.3C	5	6
高チロジン血症 ¹⁾	E70.2B	20	-	グルタル酸血尿Ⅱ型	E72.3F	-	7
チロジン血症Ⅱ型	E70.2C	-	2	高オルニチン血症 ²⁾	E72.4 (E72.0L)	4	1
チロジン血症Ⅰ型	E70.2E	-	7	高グリシン血症	E72.5A	5	4
白皮症	E70.3B	29	23	高プロリン血症	E72.5C	1	1
Hermansky-Pudlak 症候群	E70.3C	1	3	腎性アミノ酸尿症	E72.9	3	5
ヒスチジン血症 ¹⁾	E70.8A	3	-	乳糖分解酵素欠損症	E73.0	27	17
プロリダーゼ欠損症	E70.8D	0	1	乳糖不耐症	E73.9	48	31
トリプトファン尿症	E70.8E	1	0	糖尿病Ⅰ型	E74.0A	47	47
ホルムイミノトランス フェラーゼ欠損症	E70.8G	1	0	糖尿病Ⅱ型	E74.0B	11	8
楓糖尿症	E71.0	25	19	糖尿病Ⅲ型	E74.0C	10	20
イソ吉草酸血症	E71.1A	3	4	糖尿病Ⅳ型	E74.0D	2	2
プロピオン酸血症	E71.1F	19	23	糖尿病Ⅴ型	E74.0E	1	0
β-ヒドロキシ吉草酸血症	E71.1G	1	0	糖尿病Ⅵ型	E74.0F	1	3
メチルマロン酸血症	E71.1H	56	57	糖尿病Ⅶ型	E74.0G	2	1
HMG尿症	E71.1J	0	9	糖尿病Ⅸ型	E74.0H	1	4
副腎白質ジストロフィー	E71.3A	32	30	糖尿病Ⅷ, X型	E74.0I	23	24
先天性リパーゼ欠損症	E71.3B	2	1	肝型糖原病	E74.0J	2	4
CPT欠損症	E71.3C	14	10	筋型糖原病	E74.0K	0	1
脂肪酸代謝異常症	E71.4	0	2	糖原病	E74.0L	117	87
MCAD欠損症	E71.4A	0	5	果糖不耐症	E74.1B	1	1
長鎖3-ヒドロキシアシル CoA脱水素酵素欠損症	E71.4D	0	1	フルクトース-1,6-ジホ スファターゼ欠損症	E74.1D	6	6
カルニチン/アシルカルニ チン転移酵素欠損症	E71.4E	0	1	高ガラクトース血症 ¹⁾	E74.2	1	12
VLCAD欠損症	E71.4C	1	7	ガラクトース血症 ³⁾	E74.2A	134	-
家族性イミノグリシン尿症	E72.0A	1	1	ガラクトース血症Ⅰ型	E74.2A	-	29
シスチン(蓄積)症	E72.0C	7	4	ガラクトース血症Ⅱ型	E74.2B	3	30
Lowe症候群 (眼脳腎症候群)	E72.0D	29	30	ガラクトース血症Ⅲ型	E74.2C	1	17
シスチン尿症	E72.0E	56	57	グルコース・ガラク トース吸収不全症	E74.3	10	5
ファンコニー症候群	E72.0F	21	18	ビルビン酸カルボ キシラーゼ欠損症	E74.4A	23	8
ハルトナップ病	E72.0G	5	5	ビルビン酸キナーゼ 欠損症 ⁴⁾	E74.4B	5	-
リニヤック症候群 ²⁾	E72.0J (E72.0C)	1	-	ビルビン酸脱水素酵素 欠損症	E74.4C	0	19
リジン尿性蛋白不耐症	E72.0K	0	2	アミラーゼ欠損症	E74.8A	3	3
HHH症候群	E72.0L	0	8	腎性糖尿 ¹⁾	E74.8B	12	-
ホモシスチン尿症	E72.1C	27	19	シュウ酸尿症	E74.8C	1	1
メチオニンアデノシルト ランスフェラーゼ欠損症 ¹⁾	E72.1D	8	1	グリセルアルデヒド-3- リン酸脱水素酵素欠損症	E74.8D	4	2
尿素サイクル異常症	E72.2	0	4	グルコース再吸収障害 ¹⁾	E74.8E	2	-
高アルギニン血症	E72.2A	3	2				
アルギニノコハク酸	E72.2B	10	8				
高アンモニア血症	E72.2C	53	40				
シトルリン血症	E72.2D	54	53				

疾患名	ICD10	平成 16 年度 登録数	平成 17 年度 登録数	疾患名	ICD10	平成 16 年度 登録数	平成 17 年度 登録数
ショ糖・イソ麦芽糖 吸収障害	E74.8F	0	2	家族性高リボ蛋白血症 ¹⁾	E78.8	13	-
Tay-Sachs 病	E75.0B	15	11	Hypoxanthine phosphoribosyl transferase 欠損症	E79.1A	1	2
GM2- ガングリオシ	E75.0C	3	2	Lesh-Nyhan 症候群	E79.1B	16	18
ドーシス				プリン・ピリミジン 代謝異常症 ¹⁾	E79.8	4	-
GM1- ガングリオシ	E75.1A	5	1	Adenine phospho- ribosyltransferase 欠損症	E79.8A	10	7
ドーシス				プロトボルフィリン症	E80.0	4	3
ガングリオシドーシス	E75.1C	1	0	遺伝性コプロ ボルフィリン症	E80.2A	1	2
スフィンゴリピドーシス	E75.2	0	1	骨髄性プロト ボルフィリン症	E80.2B	5	6
Alexander 病	E75.2A	5	3	先天性ボルフィリン症	E80.2F	3	4
Gaucher 病	E75.2D	26	29	ボルフィリン症	E80.2G	1	2
Fabry 病	E75.2E	22	14	ジルベール症候群 ⁴⁾	E80.4	3	-
異染性ロイコジスト	E75.2F	12	12	Crigler-Najjar 症候群	E80.5	3	4
Krabbe 病	E75.2G	11	6	デュピン・ジョン ⁴⁾ ゾン症候群	E80.6A	13	-
Farber 病	E75.2H	1	2	ローター症候群 ⁴⁾	E80.6B	5	-
多種スルファターゼ 欠損症	E75.2I	3	1	ウィルソン病	E83.0A	208	214
Niemann-Pick 病	E75.2J	7	3	メンケス病	E83.0B	22	23
Pelizaeus-Merzbacher 病	E75.2K	17	13	家族性低リン血症	E83.3A	90	37
ロイコジストロフィー ¹⁾	E75.2L	7	-	竹軟化症	E83.3B	0	2
Neuronal ceroid lipofuscinosis	E75.4	7	3	ビタミン D 抵抗性くる病	E83.3D	107	144
コレステロール エステル蓄積症	E75.5A	2	3	Cystic fibrosis ⁴⁾	E84.9	20	-
シアリドーシス	E75.5C	1	0	遺伝性高尿酸血症 ¹⁾	E87.2	7	-
Hurler 症候群	E76.0A	13	6	α 1-トリプシン抑制 物質欠損症	E88.0A	1	1
Hurler-Scheie 症候群	E76.0B	0	2	無アルブミン血症	E88.0B	1	0
Hunter 症候群	E76.1A	47	55	無ハプトグロビン血症	E88.0D	3	1
ムコ多糖症 III 型	E76.2A	9	9	ADA 過剰産生症 ⁴⁾	E88.8A	1	-
ムコ多糖症 IV 型	E76.2B	4	6	5 α -リラクターゼ 欠損症 ⁴⁾	E88.8B	2	-
ムコ多糖症 VI 型	E76.2C	0	2	アポ蛋白 C-II 欠損症	E88.8D	1	5
ムコ多糖症	E76.3A	36	31	エンテロキナーゼ欠損症	E88.8F	2	1
Sly 病	E76.3B	0	1	トレハラゼ欠損症 ¹⁾	E88.8K	1	-
β -ガラクトシダーゼ- ノイラミダーゼ欠損症	E76.3C	3	4	先天性アセチルコリン エステラーゼ欠損症	E88.8N	1	1
ムコリピドーシス II 型	E77.0A	12	5	20-22desmolase 欠損 ⁴⁾	E88.8O	1	-
ムコリピドーシス III 型	E77.0B	2	5	複合カルボキシラーゼ 欠損症	E88.8P	6	6
ムコリピドーシス I 型	E77.1A	1	2	6-ホスホグルコン酸 脱水素酵素欠損症 ⁴⁾	E88.8S	3	-
ムコリピドーシス	E77.9	1	4	グリセロールキナーゼ 欠損症	E88.8T	0	4
家族性高コレステ ロール血症 (ヘテロ接合体・型不明他)	E78.0A	377	257	分類不明の代謝異常 ¹⁾	E88.9	1	-
高リボ蛋白血症 II 型	E78.0B	8	10	先天性高乳酸血症	G31.8G	-	16
家族性高コレステ ロール血症 (ホモ接合体)	E78.0C	0	14	遺伝性若年性痛風 ¹⁾	M10.9	4	4
高リボ蛋白血症 IV 型	E78.1	33	20	腎尿細管性 アシドーシス ⁴⁾	N25.8	57	2
高リボ蛋白血症 III 型	E78.2	0	1	先天性胆道閉鎖症 ⁴⁾	Q44.2	1770	7
家族性高カイロミクロン 血症	E78.3A	0	2				
高リボ蛋白血症 I 型	E78.3B	7	3				
高リボ蛋白血症 V 型	E78.3C	0	2				
先天性高脂血症 ¹⁾	E78.5	18	2				
α リボ蛋白欠乏症	E78.6A	2	1				
低(無) β -リボ蛋白血症	E78.6B	4	11				
家族性リボ蛋白欠損症 ²⁾	E78.6C	1	-				

疾患名	ICD10	平成 16 年度 登録数	平成 17 年度 登録数	疾患名	ICD10	平成 16 年度 登録数	平成 17 年度 登録数
総胆管拡張症 ¹⁾	Q44.4	883	0	Zellweger 症候群 (脳・肝・腎症候群)	Q87.8D	0	6
総胆管嚢腫 ^{1),2)}	D13.5	23	24	カルタゲネル症候群 ³⁾	Q89.3	8	2
軟骨無形成症	Q77.4	674	598	線毛機能不全症候群 ⁴⁾	Q89.8	9	-
骨形成不全症	Q78.0	370	348	遺伝性血管神経性浮腫 (本来は内分泌疾患に分類)	T78.3	1	1
大理石病	Q78.2	10	1	高インスリン血症	E16.1	1	-
エーラーズ・ダンロス 症候群	Q79.6	45	45	(本来は神経・筋疾患に分類)			
水疱型先天性魚鱗癬様 紅皮症	Q80.3	-	5	ミトコンドリア脳筋症	G71.3	1	-
先天性魚鱗癬	Q80.9A	-	8	不明 (コンピュータ入力ミス等)		17	5
非水疱型先天性魚鱗癬様 紅皮症	Q80.9B	-	7	合計		6,581	3,375
道化師様魚鱗癬	Q80.9C	-	2	新規診断		912	402
シェーグレン・ラーソン 症候群	Q80.9D	-	3	継続		5,565	2,846
遺伝性脈管浮腫	Q82.0	1	1	転入		50	34
色素性乾皮症	Q82.1	58	67	無記入		54	43
				男子		3,040	1,800
				女子		3,477	1,457
				無記入		64	118

- 1) 平成 17 年度の法制化後に対象外疾患または不適切病名となったもの
- 2) 平成 17 年度の法制化後に他の病名とひとつにまとめられたもの
- 3) 平成 17 年度の法制化後に病型にもとづいて再分類されたもの
- 4) 平成 17 年度の法制化後に他の疾患区分に分類されたもの

表2：新規登録患者の登録時年齢分布

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳以上	不明	合計*
フェニルケトン尿症 (E70.0)										
平成11年度	7	3	1	1	0	0	0	6	4	22 (21)
平成12年度	12	2	5	0	0	0	0	3	0	22 (19)
平成13年度	11	3	1	1	1	0	0	2	2	21 (19)
平成14年度	11	3	0	1	0	0	0	0	0	15 (15)
平成15年度	17	0	0	1	0	0	2	1	0	21 (20)
平成16年度	6	1	4	1	1	1	3	3	0	20 (18)
平成17年度	10	0	1	0	0	0	4	0	0	16 (14)
楓糖尿病 (E71.0)										
平成11年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成12年度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0)
平成13年度	3	0	0	0	0	0	0	1	0	4 (3)
平成14年度	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)
平成15年度	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)
平成16年度	2	0	0	0	1	0	0	1	0	4 (3)
平成17年度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (1)
ホモシスチン尿症										
平成11年度	3	0	0	0	0	0	0	2	0	5 (4)
平成12年度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0)
平成13年度	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)
平成14年度	2	0	0	0	0	0	0	1	0	3 (2)
平成15年度	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)
平成16年度	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)
平成17年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
プロピオン酸血症 (E71.1F)										
平成11年度	2	0	2	0	0	0	0	0	0	4
平成12年度	5	0	0	0	0	0	1	0	0	6
平成13年度	0	1	1	0	0	0	1	0	0	3
平成14年度	3	1	1	0	0	0	0	0	0	5
平成15年度	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
平成16年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平成17年度	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
メチルマロン酸血症 (E71.1H)										
平成11年度	5	2	0	0	2	1	0	4	0	14
平成12年度	1	0	2	0	0	0	0	0	0	3
平成13年度	8	1	1	0	2	0	0	0	0	12
平成14年度	8	2	0	0	0	0	0	0	1	11
平成15年度	3	2	0	0	0	2	0	0	0	7
平成16年度	2	0	1	1	0	0	1	1	0	6
平成17年度	2	0	0	1	0	0	1	0	0	4

* () 内は入力データにおいて新生児マススクリーニングで発見されたとされている人数

表3：平成11年度から平成17年度における新規登録患者数からみた疾患頻度

平成11～17年度における出生数：7,989,708人

	平成11～17年度における			
	新規登録患者数疾	患頻度	平成11年度以降出生 新規登録患者数	疾患頻度
フェニルケトン尿症	137	1/58,319	95	1/84,102
楓糖尿病	21	1/380,462	18	1/443,873
ホモシスチン尿症	18	1/443,873	14	1/576,693
メチルマロン酸血症	57	1/140,170	38	1/210,255
プロピオン酸血症	23	1/347,379	18	1/443,873

平成19年度厚生労働科学研究「法制化後の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」
血友病等血液疾患の登録・評価・情報提供に関する研究

信州大学医学部小児医学講座教授 小池健一

A. 研究目的

平成17年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の改訂後、遺伝性球状赤血球症などの溶血性貧血ではヘモグロビン10g/dl以下または赤血球350万/ μ l以下の条件がつき、軽症例が未登録になっている可能性が懸念される。このため、平成17年度前後の血友病等血液疾患、特に赤血球疾患の登録状況、発症年齢や臨床像を解析する。

B. 研究結果

1) 平成17年度の血液疾患患者の総数は、平成15年度の39%、平成16年度の45%と減少していた。平成17年度の血液疾患新規登録者数も、平成15年度の37%、平成16年度の38%であった。

2) 平成17年度の血友病A患者の総数は、平成15年度の81%、平成16年度の95%であった。平成17年度の血友病A新規登録者数は、平成15年度の60%、平成16年度の55%であった。血友病Bもほぼ同様な結果であった。

3) 平成17年度の溶血性貧血患者の総数は、平成15年度の37%、平成16年度の39%であり、平成17年度の溶血性貧血新規登録者数は、平成15年度の44%、平成16年度の34%であった。

4) 溶血性貧血の中で、遺伝性球状赤血球症（ICDコードD58.0）、自己免疫性溶血性貧血、寒冷凝集素症、慢性寒冷赤血球凝集素症（ICDコードD59.1）、遺伝性溶血性非球状赤血球性貧血、遺伝性（先天性）溶血性貧血（ICDコードD58.9）は、頻度において上位3位を占めるため、これらの疾患について、臨床像を検討した。

平成16年度以前の登録状況からはHb値が11g/dl以上が約30%を占めていたが、平成17年度以降は10%以下となった。平成17年度にHb値が11g/dl以上で登録された4例のHbの値は、11、15、84、98g/dlであった。一方、年齢、総ビリルビン、LDH値には明らかな差異は認められなかった。なお、Hb値が5g/dl以下の重症例は平成16年度以前は10-20%であったが、平成17年度は30%に増加した。Hb値が6-10g/dlの中等症例は両者とも約50%であった。脾腫については、平成16年度以前無記入が90%以上を占めた。平成17年度以降は62%に減少し、脾腫無しの症例が約15%存在することが明らかとなった。最後に、治療について解析した。自己免疫性溶血性貧血などの溶血性貧血（ICDコードD59.1）では、平成16年度以前の登録例すべてにおいて治療の有無は不明であった。平成17年度以降は100%の登録例で「治療あり」となっていた。血友病Aについての治療についても同様に登録状況が改善した。

C. 考察

血友病A、血友病Bは小児慢性特定疾患治療研究事業改定後も申請条件が「疾患名に該当する場合」となっているのに対して、遺伝性球状赤血球症や遺伝性溶血性非球状赤血球症は、「Hbが10g/dl以下あるいは赤血球数350万以下が持続する場合」、自己免疫性溶血性貧血や寒冷凝集素症は「補充療法、除鉄剤の投与、ステロイド剤の投与などのうち、1つ以上を実施する場合」となっている。今回の解析から、溶血性貧血の軽症例が未登録になり、小児慢性特定疾患治療研究事業からは疫学調査は困難となることが明らかとなった。このため、最近始まった日本小児血液学会が行う疾患登録状況が注目される。

脾腫については、平成16年度以前の小児慢性特定疾患医療意見書では、「現在の症状:該当するものに○をつけ、必要な場合（ ）に記載」となっている。一方、平成17年度以後は「脾腫（有、無）」となっている。小児慢性特定疾患治療研究事業の改定後、脾腫の有無が明確になったが、依然無記入例も多く存在していたことから、記載内容のチェックが必要と思われた。

治療については、平成16年度以前の小児慢性特定疾患治療研究事業はこれまでに行われた治療や今後の治療方針については自由記載形式となっていた。一方、平成17年度以後の小児慢性特定疾患医療意見書では、今後の治療方針について補充療法、ステロイド薬、免疫抑制薬などの中で該当するものに○印をつける方式となっている。これにより、本登録から治療内容が調査できるようになった。

D. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業の改定後の血液疾患の登録状況から、約30%の溶血性貧血の軽症例が未登録となった。一方、臨床所見や治療の記載率が改善し、これらの実態把握に有用であると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol*, in press

Matsuda K, Koike K, et al. Acquisition of loss of the wild-type NRAS locus with aggressive disease progression in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia and a heterozygous NRAS mutation. *Haematologica*. 2007 92: 1576-8.

Yamazaki T, Koike K, et al. Anakinra improved sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome by possibly inhibiting cryopyrin inflammasome. *Arthritis Rheum* 2007 in press.

Imashuku S, Koike K, et al. Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. *Haematologica*, in press.