

Matsuda K, Koike K, et al. Acquirement 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;92:1576-1578.

Imashuku S, Koike K, et al. Treatment of neurodegenerative CNS disease in langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 50, 308-11

Matsuda K, Koike K, et al. Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood*, 109:5477-80, 2007.

Hidaka E, Koike K, et al. A complex karyotype, including a three-way translocation generating a NUP98-HOXD13 transcript, in an infant with acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 176:137-43, 2007.

Ueda I, Koike K, et al. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. *Am J Hematol*. 82: 427-32, 2007.

Ogawa M, Koike K, et al. Analysis of histone modification around the CpG island region of the p15 gene in acute myeloblastic leukemia, *Leukemia Res*, 31:611-21, 2007.

Nakazawa Y, Koike K, et al. A possible role for the production of multiple HLA antibodies in fatal platelet transfusion refractoriness after peripheral blood stem cell transplantation from the mother in a patient with relapsed leukemia *Transfusion* 47:326-34, 2007

小池健一, 馬場淳, 中沢洋三, 福山哲広, 樋口一美, 岩崎康, 滝沢正臣, 坂田信裕

社会小児科学 IT技術と小児医療

小児科 48: 89-96, 2007

塩原正明, 小池健一

血液・悪性腫瘍 白血病

小児科診療ガイドライン 五十嵐隆編 総合医学社、東京 234-238, 2007

2.学会発表

小池健一

小児科学が果たしてきた功績と更なる飛躍:基礎研究から臨床へ 造血機構の解析と臨床への応用

第110回日本小児科学会学術集会 2007

田中美幸, 小池健一, 他

急性骨髄性白血病に対する化学療法および同種骨髄移植後の微少残存病変の解析

第110回日本小児科学会学術集会 2007

鶴田悟郎, 小池健一, 他

少量 Ara-C により軽快した肝線維化を伴う TMD の一例
臨床血液 2007

高山和生, 小池健一, 他

インターフェロン療法が有効であった Kasabach-Merritt 症候群の1女児例

第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会合同総会 2007

齊藤章治, 小池健一, 他

自己免疫性好中球減少症における NA1g 値の推移

第69回日本血液学会、第49回日本臨床血液学会合同総会 2007

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

分担研究課題 免疫疾患の登録、評価、情報提供に関する研究：法制化前後の登録状況の解析と評価

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

研究要旨 平成10年から平成17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状況について解析し、法制化前後の状況を比較検討した。最近の申請者数は400～450人/年程度でほぼ一定の傾向であったが、法制化数年前より減少し始めて平成17年にはこれまでの最低レベルとなった。新規および継続申請患者ともに減少しており、登録数が最も多かった抗体欠乏症患者の減少が顕著であった。さらにその中でも、特に原因がはっきりしない非家族性低ガンマグロブリン血症患者の登録が著減しており、原因の明確な遺伝性無 γ グロブリン血症患者はむしろ増加していた。さらに、特定の病名をつけられずに「その他の免疫不全症」として登録されていた患者数も、平成17年には激減していた。また、診断に重要な検査項目の記入率や記載内容の妥当性についても、平成17年度にはそれ以前に比べて明らかに改善傾向が認められた。

以上のように法制化前後で登録状況が大きく変化していたが、全体的に登録診断名やその記載内容についての信頼性は高まってきていると考えられる。登録医への適切な情報提供システムの構築により、今後本登録データの信憑性・重要性をさらに一層高められる可能性が示唆された。

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准教授

A. 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。昨年度は、法制化以前の7年間の登録データについて登録内容の評価・分析を行い、問題点・課題を検討した。そこで、本研究では今後の有効な登録システムの構築とデータベースの有効利用を検討することを目的に、法制化初年度である平成17年度の登録データを評価・分析し、それ以前の結果と比較検討した。

B. 研究方法

平成10年から平成17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について解析した。さらに、平成17年度の法制化後の変化についてそれ以前のデータと比較検討した。

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：怠惰白血球症候群、慢性肉芽腫症、好酸球増加症、2) 主として抗体欠乏

を伴う免疫不全症（抗体欠乏症）：遺伝性無 γ グロブリン血症、非家族性低 γ 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

C. 研究結果

1) 登録患者数の年次推移

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/年で横ばいとなり、その後平成16年度には減少に転じ、平成17年度にはさらに減少していた（図1-1）。これは主に継続申請患者数の減少を反映していると考えられたが、新規申請患者では平成14年度以降既に減少傾向を認めていた。

全登録患者数の推移を疾患群別にみると、抗体欠乏症患者が全体の半数以上を占めていたが、平成16年以降急激に減少しており、平成17年度も同様の傾向が続いていた（図1-2）。

新規申請患者の疾患群別推移では、平成14年以降の抗体欠乏症患者の減少が顕著であった（図1-3）。好中球機能異常症、その他の免疫不全症も平成14年度以降減少傾向であった。

継続申請者の疾患群別推移でもやはり抗体欠乏症患者の減少を認めたが、新規申請患者よりも遅れて平成16年以降減少傾向となっている（図1-4）。しかし、好中球機能異常症の申請者数はほぼ横ばいであった。

最近増加傾向にあった特徴的症候群については、新規・継続申請者ともほぼ横ばいの状態であった。

2) 疾患別登録患者数の年次推移

抗体欠乏症患者の約半数を占めていた非家族性低ガンマグロブリン血症患者数が、平成17年に突然激減した（図2-1）。それとは対照的に遺伝性無 γ グロブリン血症患者数が同年に急増し、患者数が逆転した。

好中球機能異常症の中では最も多かった慢性肉芽腫症患者が、平成17年には明らかに減少していた（図2-2）。これとは反対に好酸球増加症患者が急増していた。

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い状況に変化はなかった（図2-3）。

特徴的症候群の中では、最近常に増加傾向にあったウイスコット・アルドリッチ症候群患者数が、平成17年に初めて減少した（図2-4）。

その他の免疫不全症では、いずれの分類にも属さない原発性免疫不全症での登録患者が全くいなくなったことが特筆される（図2-5）。

3) 検査項目の記入状況

免疫疾患の診断において重要な検査項目の記入状況を、平成17年度とそれ以前の結果とを比較検討した（表1）。抗体欠乏症における血清IgG値と白血球数、複合免疫

不全症における白血球数の記入率については、平成16年以前の平均とあまり変化はなかった。しかし、複合免疫不全症における血清IgG値、好中球機能異常症における白血球数の記入率についてはいずれも100%となっており、全体的に記入率の向上が認められた。

次に主要疾患の新規登録患者における血清IgG値の分布について、平成17年度とそれ以前の結果を比較検討した（図3）。以前は複合免疫不全症および抗体欠乏症申請患者の約23%で1,000 mg/dl以上の高値を示していたが、平成17年度の新規抗体欠乏症患者ではほぼ全員が1,000 mg/dl未満であった。

D. 考察

全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ばいとなり、平成16年度にはむしろ減少傾向に転じ、さらに平成17年にはその傾向が続いていた。ちょうど法制化の時期に合わせて新規および継続申請患者ともに減少していたことから、本制度開始に伴って何らかの影響がでた結果とも推測された。疾患別の年次推移を分析した結果では、最も患者数の多い抗体欠乏症患者の減少が著明で、平成15年から平成17年までに患者数がほぼ半減していた。抗体欠乏症の新規登録患者においてさらに疾患別の登録状況を検討したところ、原因のはっきりしていない非家族性低ガンマグロブリン血症患者の登録が著減していることが明らかとなった。逆に抗体欠乏症の中で原因の明確な遺伝性無 γ グロブリン血症患者が急増していたことは特筆すべき結果と考えられる。さらに、特定の病名をつけられずに「その他の免疫不全症」として登録されていた患者数も、平成17年には激減していた。これらの結果から、次第に診断精度が向上して正確な診断病名で登録される症例が増えてきている可能性も推測された。しかし、その一方で複合免疫不全症の中では詳細不明例が圧倒的に多く、比較的発生頻度の高いX連鎖重症複合免疫不全症患者数が極めて少ない理由ははっきりしなかった。

新規登録時の診断の正確性に関連して、診断に重要な検査項目の記入状況を解析した結果から、

平成16年以前では未記入例が相当数存在することを昨年度に示した。そこで今回は、それらと法制化初年度である平成17年度のデータとを比較検討した。その結果、血清IgG値や末梢血中白血球（リンパ球）数が診断に必須と考えられる疾患での記入率については、平成17年度には全体的に明らかな改善が認められた。さらに、主要疾患の登録患者で血清IgG値の分布を比較した結果、抗体欠乏症や複合免疫不全症患者でIgG 1,000 mg/dl以上を示す症例が明らかに減少していた。これらの結果から、登録時診断の正確性についても向上してきているものと推測された。

今回の解析結果から、免疫疾患の登録状況が法制化の時期に合わせて大きく変化していることが明らかとなった。新制度に伴い曖昧な病名での登録が減少したことと、登録時の診断病名の精度が向上したことが特筆される。これは登録医自身の意識・知識の向上を反映した結果とも考えられ、今後さらに有効な情報を提供することで本データベースの信憑性・重要性をさらに高められる可能性をも示唆している。原発性免疫不全症候群では新たな責任遺伝子が次々に同定されてきており、早期から確定診断が可能な疾患も増え続けている。したがって、これらの情報を現場の臨床医に広くかつ確実に伝達するシステムの構築が非常に重要と考えられる。特に、新規登録時点での登録医への有用な情報提供は早急の課題と考えられた。

E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業法制化前後での免疫疾患患者の登録状況について解析・検討した。登録患者数は、法制化数年前より著明に減少してきているが、それは主に診断の不確実例の登録が減少した結果と考えられた。検査項目の記入率や記載内容の妥当性も改善傾向にあり、全体的に登録病名や記載内容についての信頼性は向上してきていると考えられた。

図1-1～4：登録患者数の年次推移

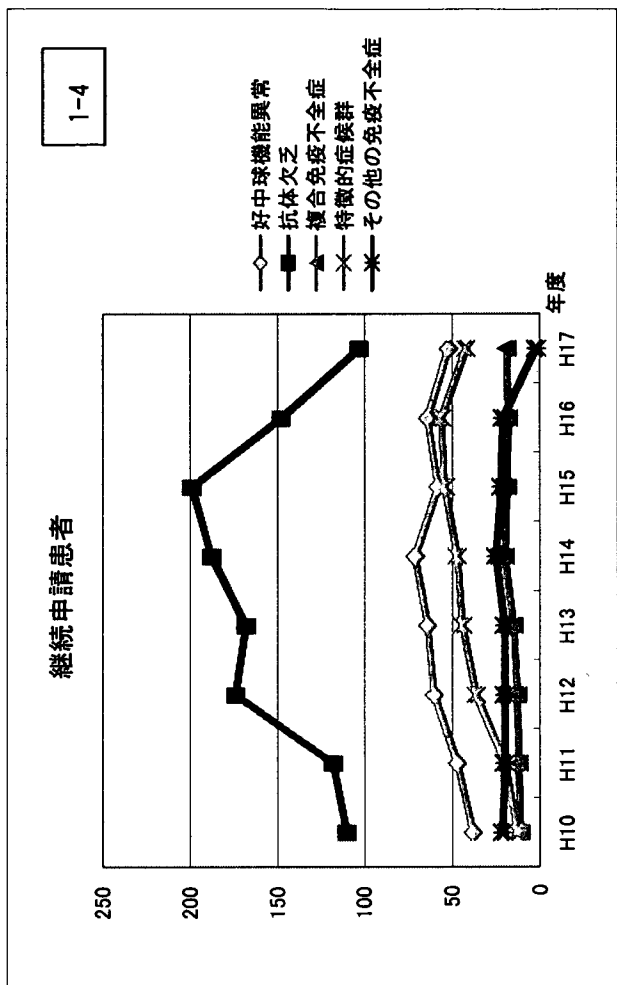
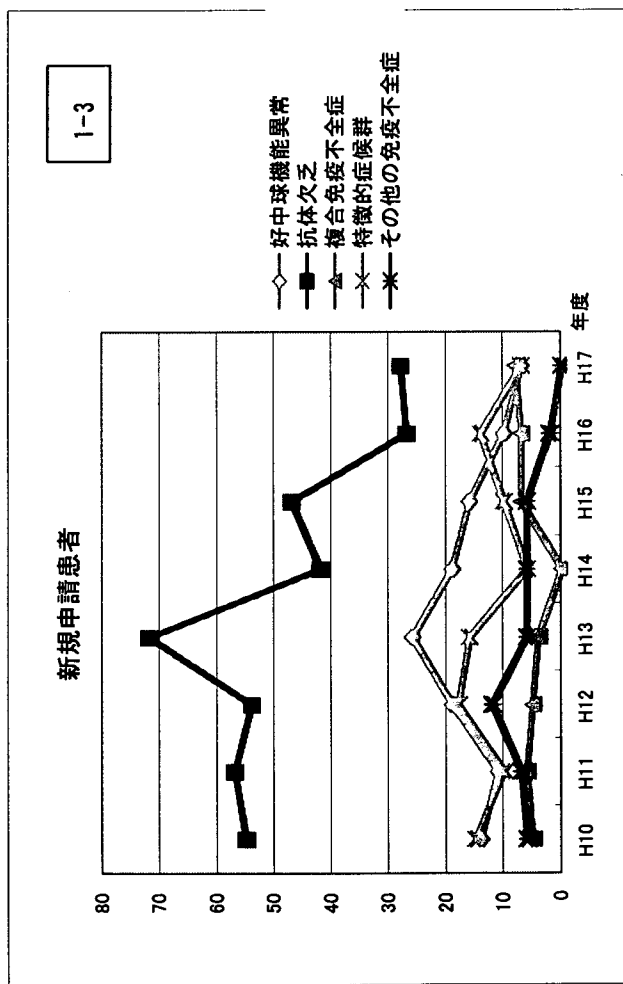
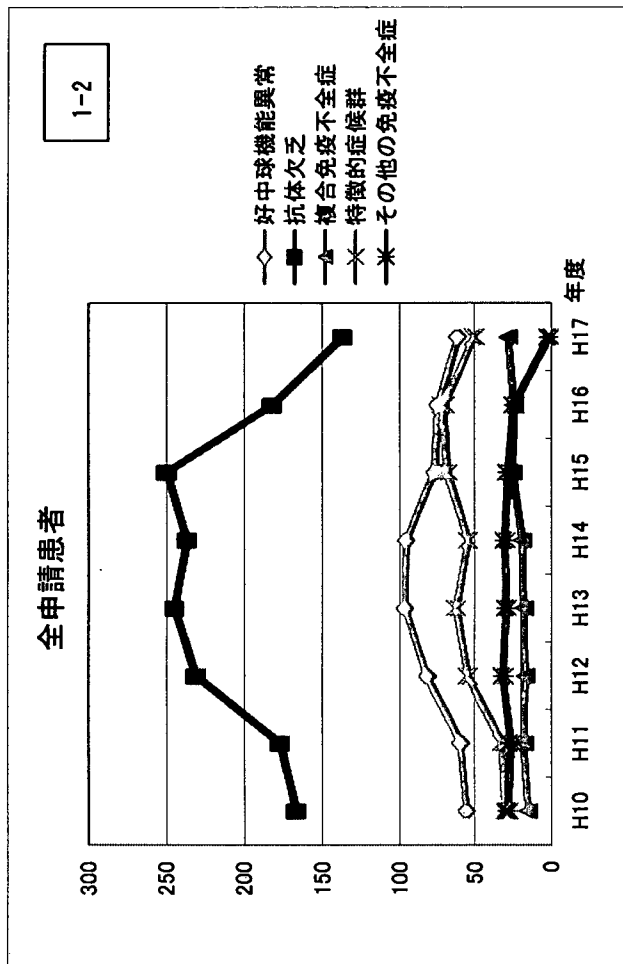
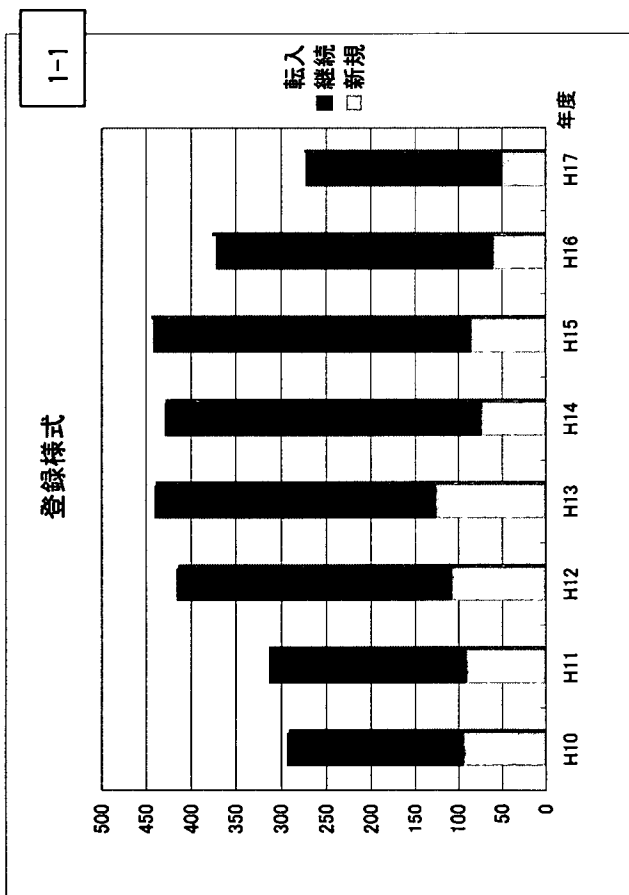


図2-1～5：疾患別登録患者数の年次推移

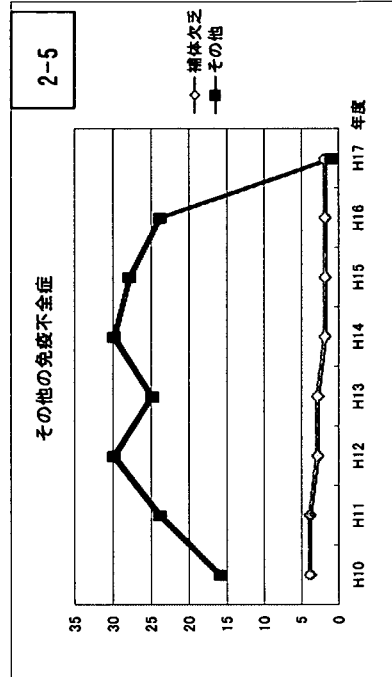
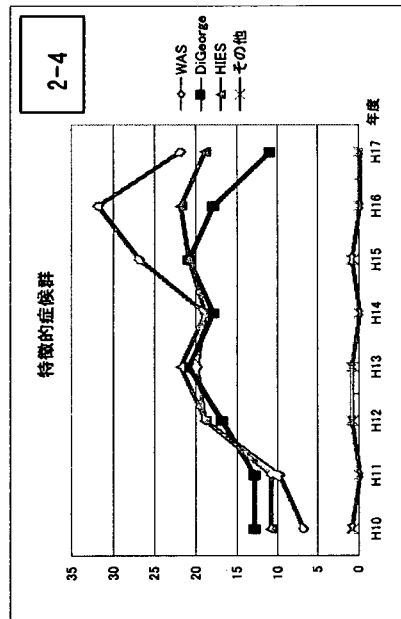
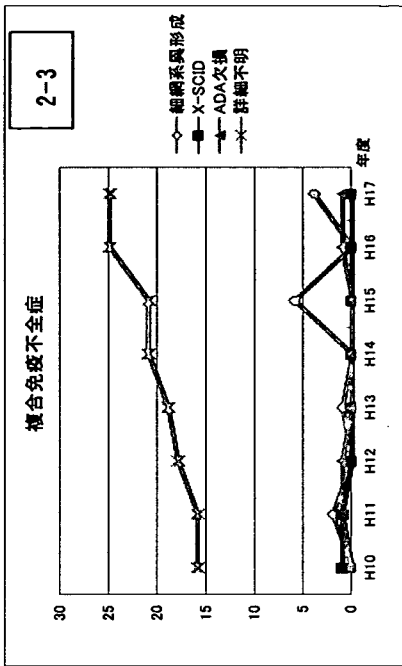
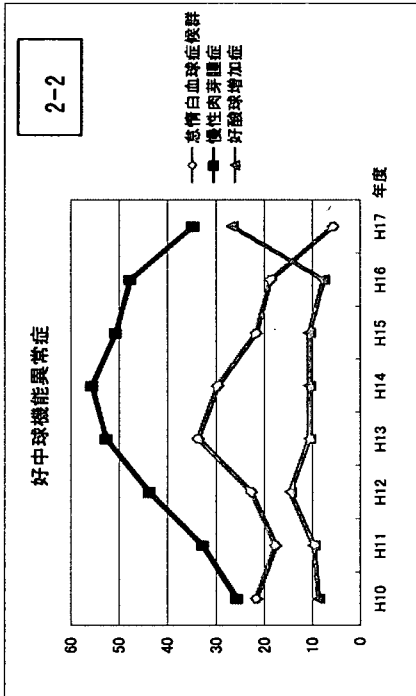
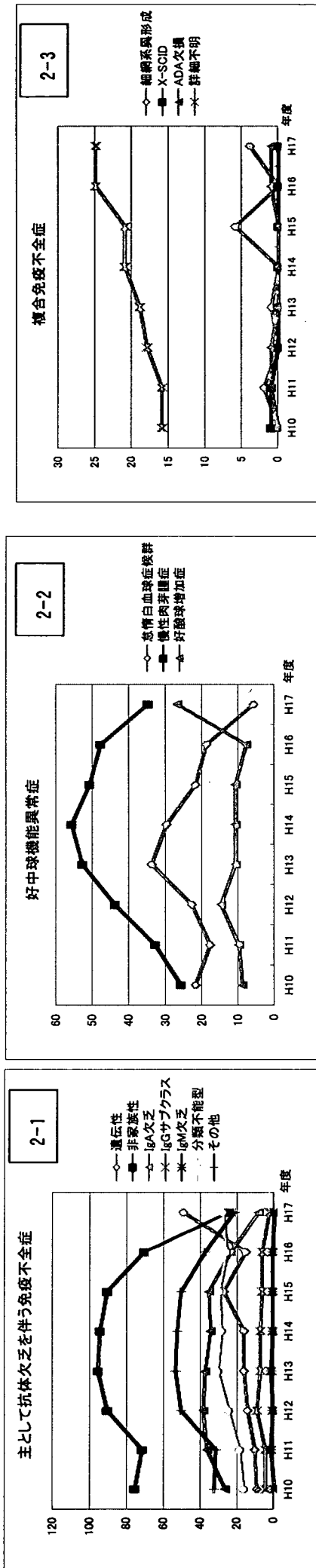


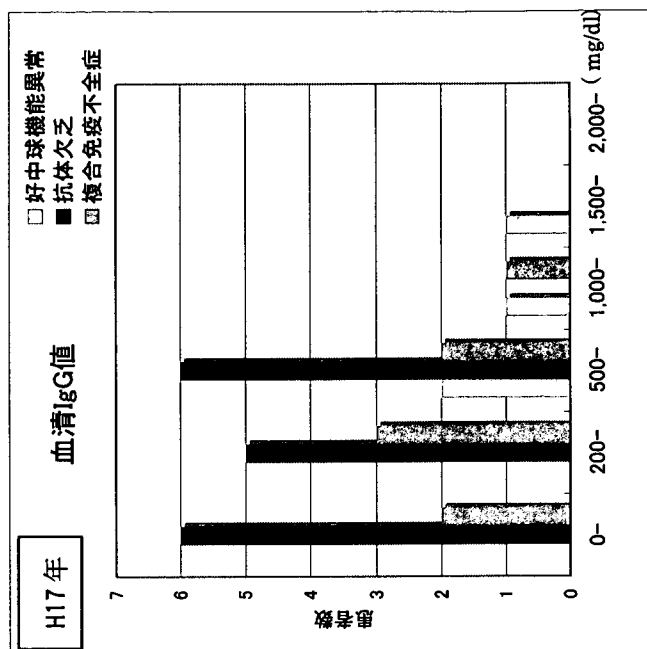
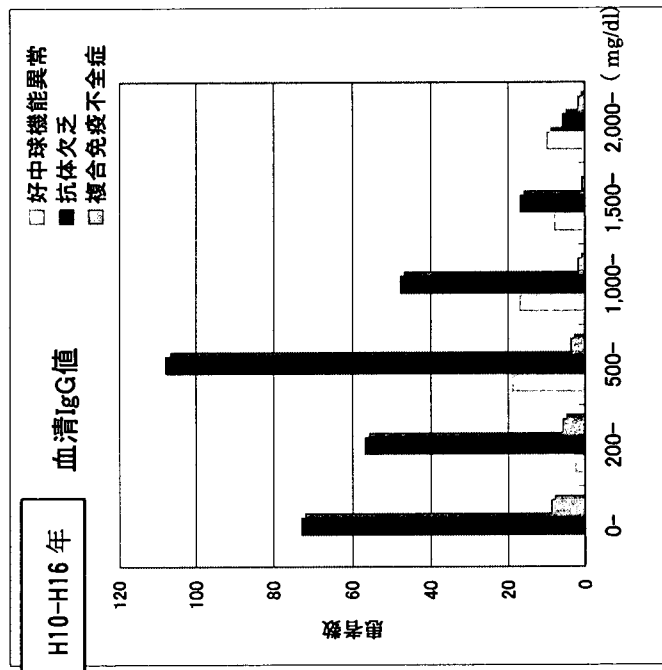
表 1 : 検査項目の記入状況 (新規申請患者)

抗体欠乏症	H10年～H16年	H17年
IgG値 記入率	87%	86%
白血球数 記入率	74%	76%

複合免疫不全症	H10年～H16年	H17年
IgG値 記入率	71%	100%
白血球数 記入率	82%	87%

好中球機能異常症	H10年～H16年	H17年
白血球数 記入率	80%	100%

図 3 : 血清 IgG 値の分布 (新規申請患者)



分担研究課題 小慢意見書からみた我が国の無痛無汗症の概況

分担研究者 飯沼 一字 (石巻赤十字病院長)

研究要旨

無痛無汗症は我が国に多い疾患であるが、疾患の概要は教科書に簡潔に記載されているに過ぎない。特に数値的裏づけのある記載はない。1 医療施設での経験は少なく、全国的集計から、疾患概要を描き出すことは可能と思われる。そこで、小児慢性特定疾患意見書の全国集計から、無痛無汗症の疾患プロフィールを抽出しようと試みた。43 (男 22、女 21) 例が集計された。発症月齢の平均は 9.8 か月であり、症状発現時期を発病時期と考えて記載したとすれば、先天性疾患である本疾患として妥当と思われた。無痛無汗症は、温痛覚低下と、発汗欠如が主症状であるが、これらを示す、発汗欠如、体温調節異常、温痛覚低下や、主たる合併症である自傷行為、他動、骨折・脱臼について、また必須検査と考えられる発汗テストについて、記載されているのは極めて少なく、疾患プロフィールを描出することができなかった。これらの研究を進めるためには、意見書の記載に関して、各疾患に必須の記載事項を注意書きなどで周知することが重要と思われた。

A. 研究目的

無痛無汗症は我が国に多い疾患であるが、疾患の概要は教科書に簡潔に記載されているに過ぎず、特に数値的裏づけのある記載はない。たとえば、主要症状が何例(何%)にみられるのかなどの記載はない。

一方、各医療機関での経験は少なくとも、小児慢性特定疾患(小慢)意見書は統一の書式で、全国から集計される。

そこで、全国から集計された小慢意見書の記載を基に、無痛無汗症の疾患概要を浮き彫りにしようと試みた。

B. 研究方法

1998-2006年までに厚生労働省に集積された小慢意見書の神経・筋疾患の部で、90例の無痛無汗症のうち、重複を除いた43例について、教科書に記載されている主要症状、診断の根拠となる検査などの項目を検討した。

すなわち、発病月齢、性別、けいれん、異常行動、自傷行為、他動、精神遅滞、発汗欠如、体温調節異常、温痛覚低下、骨折・脱臼の有無、発汗テストの実施および臨床経過について集計検討した。

(倫理面への配慮)

小慢意見書の記載内容をこのような統計的研究に使用するに当たっては、意見書提出の際に、本人もしくは保護者の同意を得ているので、倫理面で問題になることはない。

C. 研究結果

集約された43例の性別は、男22、女21例であった。発症月齢は、平均9.8か月で、0歳が21例、1-11歳が11例、12歳以上が6例であった。無記入が5例あった。

各種臨床症状は、表に示すとおりである。これで見ると、けいれん、異常行動、精神遅滞については無記入が少ないが、自傷行為、他動、発汗欠如、体温調節異常、温痛覚低下、骨折・脱臼では、無記入あるいは無入力が多い。また、発汗テストは9例でのみ実施されていた。臨床経過は、改善2例、不変11例、再燃2例、悪化2例、判定不能1例、無記入・無入力12例であった。

D. 考察

性別は、男女ほぼ同数で、本疾患が常染色体性劣性遺伝であることを具体的に示すものである。

発病月齢は、平均9.8か月であった。先天性の疾患であるので、症状発現時期を発病時期と捉えることが多いと考えれば、妥当な結果であった。また、0歳発病が21例と約半数であることも妥当な結果と考えられる。

意見書の書式が各疾患群ごとに統一され、簡略化された。統一書類のため、各疾患特有の症状を記載しないまま提出してしまう可能性が高い。たとえば無痛無汗症では、発汗欠

如、体温調節異常、温痛覚低下は、疾患名の由来にもなっているもので、是非とも記載してほしい項目である。

痛覚がないため、自傷行為、他動、骨折・脱臼を起こすことが多いが、これらは、付随して起こる合併症として頻度も多く、治療上の問題点ともなっている。これも是非記載してほしい。

発汗テストは診断の決め手でもある検査である。9例でのみ実施されており、診断根拠が崩れるというわけではないが、我が国の無痛無汗症の診断の信憑性に確信をもてないとの批判に耐えられないであろう。

意見書の記載事項が不完全であるので、無痛無汗症の疾患プロフィールを描くことができなかった。このことは、おそらく他の神経・筋疾患についても同様のことが言えるのではないかと思われる。

意見書を疾患プロフィールを捉えるなどの用途としても利用しようとするなら、それぞれの疾患での必須の記載項目を注意書きに明記することが必要であろう。あるいは、記載法の説明としてのマニュアルを作成することなどが考えられる。意見書の裏面にこのような注意事項を印刷するという方法もあるかと思われる。

E. 結論

小児慢性特定疾患意見書の記載をもとに、無痛無汗症 43 例を解析し、その疾患プロフィールを抽出しようとした。しかし、疾患特有の症状の項目の記載率が極端に少なく、プロフィールを描くことができなかった。

意見書を記載する際の注意事項として、それぞれの疾患の特有な事項（あるいは必須の記載事項）を明記すべきと思われた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

福與なおみ、萩野谷和裕、飯沼一字. 宮城県における West 症候群の発生率と臨床像. 脳と発達 39: 257-261, 2007.

飯沼一字. てんかんの診断、てんかんおよびてんかん発作型の分類. 小児科診療, 70: 13-17, 2007.

飯沼一字. 小児期の包括的てんかん医療. 日本医師会雑誌 136: 1105-1109, 2007.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

臨床症状

	有	無	無記入	無入力	計
けいれん	10	27	4	1	42
異常行動	14	20	8	1	42
自傷行為	5		15	23	43
多動	5		15	23	43
精神遅滞	28	11	3	1	43
発汗欠如	13		7	23	43
体温調節異常	16	3	1	23	43
温痛覚低下	15	3	1	23	42
骨折・脱臼	12	6	2	23	43

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題 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 国立成育医療センター病院長

研究要旨

平成 17 年度からの小児慢性特定疾患研究事業法制化によって、独立した消化器疾患のうち、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症の登録数について、総数および都道府県別の変化を法制化の前後で比較検討した。胆道閉鎖症では登録状況に著明な変化は認められなかったのに対して、先天性胆道拡張症では登録症例数が半減していた。疾患登録名の変更が十分に周知徹底していなかったことがその理由の一つと考えた。

研究協力者

工藤豊一郎（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学分野講師）

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）

A 研究目的

平成 17 年度から小児慢性特定疾患研究事業が法制化された。これに伴い慢性消化器疾患群が主として先天性代謝異常群から独立した。また疾患名も先天性胆道閉鎖症から胆道閉鎖症、総胆管拡張症または総胆管嚢腫から先天性胆道拡張症に変更された。今年度はこれら登録法の変更が各自治体における登録状況に及ぼした影響を検討することを目的とした。

B 研究方法

平成 16 年年度および平成 17 年度に登録された、各都道府県における胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症の患者数（度数）を求めた。平成 16 年度については総胆管拡張症、総胆管嚢腫として登録された患者を先天性胆道拡張症として解析した。また登録の実施主体とされた 52 市の患者数は、それぞれ所属する都道府県の患者数に加えて解析した。

C 結果

1. 胆道閉鎖症

各都道府県の患者数（度数）を表に示す。患者数総数は 16 年度が 1,799 名、17 年度が 1,840 名（総数年度比 0.96）だった。16 年度と 17 年度の度数の比（以下、年度比という）が 0.5 以下または 1.5 以上の都道府県を、両年度間で有意差が生じた実施主体と考えて、都道府県別年度比を検討した。都道府県別年度比の中央値は 0.94 だった。に示す。都道府県別年度比が 0.5 以下に減少した、すなわち患者数が増加したのは、青森、茨城、静岡、三重、和歌山、鳥取、山口の 7 県だった。一方、都道府県別年度比が 1.5 以上に増加した、すなわち患者数が減少したのは、岩手、群馬、千葉、富山、京都、大阪、香川 7 県（2 府を含む）だった。なお岩手県は平成 17 年度の患者数が 0 だった。

2. 先天性胆道拡張症

各都道府県の患者数（度数）を表に示す。患者数総数は 16 年度が 904 名、17 年度が 425 名（総数年度比 2.1）だった。都道府県別年度比が 1 以下または 3 以上の都道府県を、両年度間で有意差が生じた実施主体と考えて、都道府県別年度比を検討した。都道府県別年度比が減少して 1 以下になった、すなわち患者数が増加したのは、青森、秋田、栃木、福井、静岡、三重、鳥取、岡山、山口の 9 県だった。一方、都道府県別年度比が 1.5 以上に増加した、すなわち患

者数が減少したのは31県(1都2府を含む)、3.0以上に増加したのは北海道、岩手、新潟、富山、奈良、和歌山、熊本、沖縄の8県(1道を含む)だった。なお岩手、富山両県は平成17年度の患者数が0だった。

D 考案

胆道閉鎖症の登録患者数の増減がそれぞれ7件で認められた理由は必ずしも明らかではない。増加したのは症例数の自然増加も知れないし、減少したのは未登録の症例があるのかもしれない。これに対して先天性胆道拡張症の場合は、総数においても、都府県別においても、平成17年度の登録症例数が有意に減少している。これ

は疾患登録名称が総胆管拡張症または総胆管嚢腫から先天性胆道拡張症に変更されたこと、およびその周知徹底が不十分であったことによると考える。

E 結論

平成17年度の法制化前後における胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症の登録症例数の変化を総数および都道府県別に検討した。胆道閉鎖症においては総数に殆ど変化は無く、都道府県別の変化に特別の意味づけはできなかった。先天性胆道拡張症については、疾患登録名称変更の周知徹底が不十分であったことが示唆された。

表

<度数>

		胆道閉鎖症		先天性胆道拡張症	
		16年度	17年度	16年度	17年度
北海道	1	79	72	24	7
青森県	2	1	26	2	5
岩手県	3	27		15	
宮城県	4	47	50	24	16
秋田県	5	24	18	7	7
山形県	6	16	20	6	3
福島県	7	26	38	24	13
茨城県	8	6	38	5	8
栃木県	9	38	41	1	1
群馬県	10	42	28	7	1
埼玉県	11	99	111	43	29
千葉県	12	92	24	32	12
東京都	13	164	178	62	23
神奈川県	14	26	33	15	9
新潟県	15	38	45	50	13
富山県	16	13	6	4	0
石川県	17	25	28	7	6
福井県	18	13	12	4	5
山梨県	19	17	19	12	8
長野県	20	51	49	42	16
岐阜県	21	31	41	18	9
静岡県	22	9	60	4	10
愛知県	23	129	136	78	53
三重県	24	15	42	6	11
滋賀県	25	28	28	20	7
京都府	26	61	25	21	2
大阪府	27	115	53	78	9
兵庫県	28	115	117	23	4
奈良県	29	15	17	16	5
和歌山県	30	5	11	3	1
鳥取県	31	9	18	2	2
島根県	32	14	12	9	5
岡山県	33	20	35	8	13
広島県	34	61	77	40	18
山口県	35	7	26	4	7
徳島県	36	10	15	9	9
香川県	37	11	4	5	4
愛媛県	38	13	15	24	16
高知県	39	6	5	12	1
福岡県	40	87	93	50	18
佐賀県	41	15	14	10	5
長崎県	42	50	46	18	14
熊本県	43	19	15	13	3
大分県	44	11	11	11	5
宮崎県	45	22	21	2	1
鹿児島県	46	54	46	29	10
沖縄県	47	23	21	5	1

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

「法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・情報提供に関する研究」

分担研究報告書「新生児マススクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究」

分担研究課題 ピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症の発生頻度に関する調査

分担研究者：原田正平(成育医療センター成育政策科学研究部)

研究要旨 最近、ピオプテリン(BH4)欠乏症の鑑別診断において、フェニルアラニン(Phe)水酸化酵素欠損症と考えられる症例の一部に、BH4投与に反応して血中Phe値の低下する症例(BH4反応性高フェニルアラニン血症)の報告があり、Phe制限食療法に加えてBH4の投与による治療の可能性が議論されている。そこで、わが国におけるBH4反応性高Phe血症の発生頻度について過去15年間の調査を行い、検討した。今後BH4反応性高Phe血症は新しい疾患単位として位置づけられるようになりつつあり、本症の発生頻度の検討は必要であると考えられる。

研究協力者

青木菊麿

母子愛育会総合母子保健センター

研究開発部長

A. 研究目的

これまでのわが国における、BH4反応性高Phe血症の発生頻度を調査することを目的とする。

B. 研究方法

新生児マス・スクリーニングで発見された高Phe血症に対するBH4負荷試験は、Phe水酸化酵素欠損症以外の疾患を鑑別するために必要である。負荷試験に使用するBH4は、1992年に発足した異型高Phe血症審査委員会に基づいて特種ミルク事務局がBH4製剤の供給を行ってきたが、2000年にはBH4反応性高Phe血症に関する治療基準設定委員会が発足している。これまで特種ミルク事務局が供給してきたBH4によ

る負荷試験の結果についての報告を求め、1992年以後2006年までに報告された症例の発生頻度について調査した。

C. 研究結果

表1に示すように、BH4反応性高フェニルアラニン血症は1995年度から報告されるようになり、1996年にBH4反応性高Phe血症の存在が学会誌に発表されて以来、次第に注目されるようになってきた。その後2000年に「BH4反応性高フェニルアラニン血症に関する治療基準設定専門委員会」が設置され、BH4負荷試験の方法が検討されて次第に報告数が増加している。1995年以後にBH4負荷試験が行われたPKUおよび高Phe血症は149例であり、BH4欠乏症は8例、BH4反応性高Phe血症は32例である。従って、BH4反応性高Phe血症はBH4欠乏症の数倍の発生頻度と考えられる。

一方、新生児マス・スクリーニングで発見された高Phe血症は、生後20日以内に治療を開始すると定められているので、BH4

負荷試験はスクリーニングの結果に基づいて早急に実施されるべきものである。表 2 は BH4 負荷試験が実施された生後日数を調べたものであるが、半数近くの症例は生後 40 日以内に BH4 負荷試験が行われている。しかし、1 歳以後に負荷試験が実施された症例が数%報告されており、食事療法を実施しながらそれに代わる治療法として、BH4 の投与が求められているものと考えられる。

D. 考察

BH4 反応性高 Phe 血症は、次第に新しい疾患単位として認められるようになりつつある。しかし高 Phe 血症の治療に対しては従来の低 Phe 食による食事療法は既に確立されており、治療効果は十分に確認されている。

BH4 の投与がこれに代替しうる治療法であるかについては、更に今後の慎重な検討が望まれる。しかし、食事療法よりは BH4 服用による治療の方が治療法として容易であるため、BH4 反応性高フェニルアラニン血症に対しては BH4 を投与する治療法が世界的にも選択されつつあるのが現状である。従って新しい疾患単位として今後一層検討されていくものと思われる。そのため、BH4 の治療薬としての承認を得ることが今後の課題でもある。

一方で BH4 負荷試験に反応する症例は血中フェニルアラニン値が軽度上昇する高 Phe 血症に多いと報告されている。これに対して古典的 PKU は BH4 負荷試験に反応しない症例が大部分であることから、これまでの食事療法の存在は極めて重要であり、今後も検討されていく必要がある。

E. 結論

BH4 反応性高 Phe 血症は、今後新しい疾患単位として認められていくことが考えら

れた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 論文発表 なし

表 1 BH4 負荷試験による鑑別結果

年度	負荷例数	PKU	高 Phe	BH4欠乏症	BH4反応性	無回答
1992	4	4	0	0	0	0
1993	12	8	3	1	0	0
1994	7	5	2	0	0	0
1995	20	13	3	1	3	0
1996	14	8	2	0	2	2
1997	23	16	2	0	1	4
1998	25	12	7	1	2	3
1999	11	5	1	0	1	4
2000	13	2	3	2	1	5
2001	17	7	5	0	0	5
2002	19	9	5	1	4	6
2003	26	15	1	0	8	2
2004	20	7	5	2	4	2
2005	19	9	3	1	5	1
2006	13	9	0	0	1	3

表 2 BH4 負荷試験実施の生後日数

生後日数	症例数	%
20日以内	76	42.9
21-40日	54	30.5
41-60日	17	9.6
2-6ヶ月	13	7.3
7ヶ月-1歳	7	3.9
1歳以後	10	5.6

Two-Source Capture-Recapture Method を用いた小児慢性特定疾患治療研究 事業の登録データの利活用に関する研究

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 Two-Source Capture-Recapture Method (Two-Source CRM) に基づいて開発したソフトを用い、わが国で平成 6～14 年度に生まれ、先天性甲状腺機能低下症 (CH) として治療されている患者を対象として、CH 患者数の推定などが可能かどうか検討を行った。小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢事業)に登録している CH 患者を Source 1 とし、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 Source 2 として、全国で治療している CH 患者の推定総数、小慢事業での登録率及び医療機関所在地域別の患者数を算出した。平成 6～14 年度に生まれ、治療されている CH 患者の推定総人数は、年度別に 597、617、583、647、923、808、997、1065、1031 人であり、推定総数に対する小慢事業への患者登録率は、各年度で 36.6～45.9%であった。通院医療機関の所在地域別の推定患者数は、東北、関東、信越（新潟県を除く）、北陸、東海（岐阜県を除く）、近畿、中国（鳥取県を除く）、四国、九州（佐賀県を除く）、及び沖縄県で、それぞれ 495、1441、149、158、440、1044、490、324、1188、119 人であり、平成 14 年 10 月現在 9 歳以下であった推定子ども人口の 1 万人当たり、5.5、3.9、6.9、5.3、3.5、5.3、7.4、8.8、9.9、7.0 と算出された。地域別の推定患者数に対する小慢事業での患者登録率は 26.9～75.6%であり、大きな地域差が見られた。Two-Source CRM ソフトによる全国における CH 患者数の推定結果から、小慢事業への登録率の地域差など、わが国における CH 治療の現状把握が可能となった。CH 以外の疾患でも同様の解析が可能であり、Two-Source CRM は小慢事業の登録データの利活用の研究において有用なツールの一つとなるものと考えられた。

研究協力者

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

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

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科学研究室長

A. 研究目的

Two-Source Capture-Recapture Method (Two-Source CRM) に基づいて開発したソフトを用いて、全国で治療している先天性甲状腺機能低下症 (CH) 患者数の推定を行うことを目的とした。

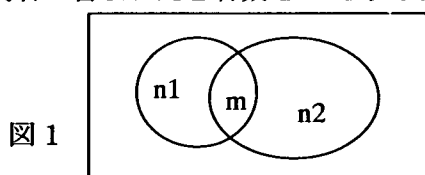
B. 研究方法

1. Two-Source CRM

Two-Source CRM 法は個体数を推定するのに野生動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¹⁾。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。

Two-Source CRM 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_1 頭の動物サンプルを個体群からとり、マークを付け、ただちにもとにいた場所に放つ。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_2 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。個体数の推定値 N 次式を用いて求めることが出来る。 $N = n_1 n_2 / m$ (図 1)。
 95% 信頼区間 $= N \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}(N)}$ 、
 $\text{Var}(N) = \{(n_1 - m)(n_2 - m) n_1 n_2\} / m^3$ 。

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）に登録した患者数を n_1 とし、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（愛育会調査）中の患者数を n_2 、両者に含まれた患者数を m とする。



2. Two-Source CRM ソフト用データの準備

Source 2 とした愛育会調査の対象は

新生児マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患者であり、病型は欠損性、低形成、異所性、合成障害、視床下部・下垂体性、甲状腺ホルモン不応症と未確定 CH で区分されている。それらと対比させるため、Source 1 とする平成 17 年度の小慢事業の電子データから、E03.1A（甲状腺腫を伴わない）先天性甲状腺機能低下症、クレチン病（症）、甲状腺形成不全、異所性甲状腺、異所性甲状腺腫、甲状腺欠損、甲状腺刺激ホルモン不応性先天性甲状腺機能低下症）、E03.1B（先天性甲状腺ホルモン不応症）として登録された新規・継続患者のデータを抽出した。抽出データ内での重複症例については、平成 17 年度以降小慢事業中央電子データに患者の生年月日が記入されているので、受給者番号と生年月日データにより照合し、一方を削除した。

小慢事業の登録データと愛育会の調査結果を CSV (Comma Separated Values) ファイルに変換して、株式会社三菱電機ビジネスシステムと共同開発した Two-Source CRM ソフトのシステムに取り込み、Two-Source CRM 法により、推定総数 N と N の 95% 信頼区間を算出した。

3. 照合条件と照合方法

出生年月日と医療機関所在地が利用できるデータを使った。

- 1) 同一年度に生まれた患者の両 source 間での照合は、出生した月、出生した日、性別、医療機関所在地（都道府県）を用いて行った。この

操作により出生年度別の全国治療者数を推定した。

- 2) 次に、医療機関所在地域別の両 source 間での照合も行った（表 2、3）。愛育会の調査データの中に北海道、新潟県、岐阜県、鳥取県と佐賀県の医療機関所在地のデータがないため、分析の際に取り除いた。出生した年、出生した月、出生した日、性別を用いて照合を行った。
- 3) いずれの照合の際にも、CRM ソフトで自動照合させてから、複数の対応例がある症例などは、照合項目以外の詳細な臨床データ等を手動で参照して再照合させ、自動計算の結果を修正した。

C. 研究結果および考察

全国で治療を受けている CH 患者の出生年度別の推定総数、推定総数の 95% 信頼区間と小慢事業での登録率を表 1 に示す。

CH 患者が受診した医療機関所在地域の都道府県別小慢登録患者数、愛育会追跡調査者数を表 2、医療機関所在地域別の推定患者総数、CH 患者が受診した医療機関所在地域別の小慢登録率等を表 3 に示す。

1. これまで Two-source CRM 法が用いられた代表的報告としては、患者数が多い糖尿病の患者総数推定に用いられた例がある¹⁾。一方、Two-source CRM ソフトを用いた我々自身の研究²⁾では、年間発症例数の少ない Menkes 病患者の発症数の推定が可能であった。そこで今回我々は、年間患者数の多い CH 患者数の推定を試みた。今回

の研究では、本ソフトは簡便で、より患者数の多い疾患の患者総数を推定するのに有用であることを証明した。

2. 従来 Two-source CRM 法の利用は手動照合であったが、我々の開発した Two-source CRM ソフトを用いて、より効率的、より全体的な患者総数の推定ができた。
3. 今回研究対象とした期間内では、CH として治療を受けている患者数が年々増加している傾向がみられた（表 1）。この結果は、わが国で CH 患者の発生数が真に増加していると単純に解釈されるものではなく、いくつか追加の検討が必要である。例えば、学童期になると、CH の確定診断例が増えることから、年長児ほど治療継続例が減っている可能性があり、逆に、年少児の中では、一過性あるいはごく軽度 CH 患児の多くが治療を受けている可能性を示唆する結果とも考えられる。
4. 平成 6～14 年度の間に生まれた CH 患者の小慢事業への登録率は、出生年別では 36.6～45.9%、全体では 41.9% であり、年度別の登録率の差は顕著ではなかった。医療機関所在地域別でみると、小慢事業への登録率は 26.5～75.6% と大きな地域差がみられ（表 3）、特に関東、近畿と四国での登録率が低かった。小慢事業の登録データで確認すると、関東、近畿と四国の医療機関に通っている患者の登

録所在地（住所地）は、すべて医療機関地域と同じ地域であった。また、愛育会調査のデータでは関東、近畿と四国の医療機関に通っている 97.4%の患者の登録所在地は医療機関所在地域と同じであった。このことから、この小慢事業登録の地域差は、別の地域の医療機関に通院するという専門医療機関の偏在がもたらしているものではなく、原因の一つとして、各地域独自の乳幼児医療助成などの制度が年々充実し、利用できる年齢層に大きな差がでるようになったことも考えられる。

5. 表 3、4 に示した推定した患者総数からみると、各医療機関所在地域で治療している人数は、9歳以下の子どもの総人口1万人当たり3.2~9.9人であり、地域差が見られた。これに関しても様々な要因がかかわっていると考えられる。3で示したように、CH患者総数が年々増加していることは、少子化にも係わらず、治療を受けている年少児の人数が年長児より多いことを意味し、一つの仮説として年少児ほど一過性あるいはごく軽度CH患児の多くが治療を受けている可能性を示唆している。このことは、原因の一部として、各地域でのアクセスできる専門医の偏在（地域の内分泌疾患の治療に関わる小児科あるいは内科医師人数の差）、治療基準の差などにより、一部地域で不要な治療が多く行わ

れている可能性がある」と推測できる。真の原因の解明は、今後の研究課題である。

6. 法制化後の小慢事業登録データ精度の向上、さらに今後愛育会調査対象の再追跡調査で縦断的に確定診断の状況を把握することが必要である。

D. 結論

Two-source CRM を用いて、わが国における CH 治療の現状を把握することができた。小慢事業の登録データを利活用するのに Two-source CRM は有用なツールの一つと考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Gu YH, Kato T, Harada S, Sato Y, Kakee N. A study on the medical aid program for chronic disease of specified categories in Japan: current status and future prospects. *Pediatric Int* in press.
- 2) Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Saito T, Aoki K. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan: gender-specific patterns and correlation with temperature. *Thyroid* 2007; Vol.17 No.9: 869-874.

2. 学会発表

- 1) 原田正平、加藤忠明、掛江直子、顧 艶紅、佐藤ゆき. 二つの情報源を自動照合し標識再捕法により疾患頻度を推計するプログラムの開発. 第 54 回日本小児保健学会、前橋、2007 年 9 月 21 日
- 2) 顧 艶紅、加藤忠明、原田正平他. 先天性甲状腺機能低下症の患者における甲状腺外先天奇形等の合併についての研究. 第 34 回日本マススクリーニング学会、千葉、2007 年 9 月 8-9 日
- 3) Gu Y-H, Harada S, Kato T, Aoki K. Clinical features of primary congenital hypothyroidism in neonatal Japanese patients. 6th Asia-Pacific Regional Meeting International Society for Neonatal Screening. Singapore. 29 Aug - 1 Sep 2007

2006 年 22 卷 1 号ページ 84-87。

3. 日本小児内分泌学会ホームページ：
<http://jspe.umin.jp/>

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

H. 参考文献

1. LaPorte RE et al.: Counting diabetes in the next millennium. *Diabetes Care* 16: 528-534, 1993.
2. 顧艶紅、加藤忠明、原田正平、榊村智美、児玉浩子、小沢浩. 日本の Menkes 病に関する Two-source capture recapture method を用いた発症率の検討。日本先天代謝異常学会雑誌。

表 1. CH の小慢登録者数、愛育会の追跡者数、推定患者総数、および小慢事業での登録率

CH患者が 生まれた 年度	小慢登 録者数 A	愛育会追 跡者数 B	CRM 分析に利 用可能な小慢登 録者数 Source1 n1	CRM分析に利 用可能な小慢 登 録 者 数 Source2 n2	Source1 と Source2 にある CH患者数 m	推定CH患 者総数 N	Nの95%信 頼区間	小慢事業で の登録率 A/N,%
平成6年	250	179	230	179	69	597	504-689	41.9
平成7年	250	203	237	203	78	617	529-705	40.5
平成8年	255	150	237	150	61	583	486-680	43.7
平成9年	297	211	273	211	89	647	563-731	45.9
平成10年	375	193	354	193	74	923	776-1070	40.6
平成11年	363	195	348	195	84	808	694-921	44.9
平成12年	395	171	373	171	64	997	821-1172	39.6
平成13年	461	124	438	124	51	1065	854-1276	41.1
平成14年	377	153	357	153	53	1031	824-1238	36.6
合計	3023	1581	2847	1579	623	7216	6826-7605	41.9