

表1: ムコ多糖症登録患者数

	H17	H18	H19
E76.0A Hurler症候群(IH型)	8	7	2
E76.0B Hurler-Sheie症候群(IH/S型)	2	2	3
E76.1A Hunter症候群(II型)	72	64	39
E76.2A ムコ多糖症III型	9	12	8
E76.2B ムコ多糖症IV型	7	8	4
E76.2C ムコ多糖症VI型	2	1	3
E76.2D ムコ多糖症VIII型	0	1	0
E76.3 ムコ多糖症	2	0	0
E76.3A ムコ多糖症	41	37	28
E76.3B Sly病(VII型)	1	1	1

表2: 糖原病登録患者数

	H17	H18	H19
E74.0 糖原病	1	0	0
E74.0A 糖原病I型	64	54	26
E74.0B 糖原病II型	17	14	15
E74.0C 糖原病III型	21	13	5
E74.0D 糖原病IV型	3	3	1
E74.0E 糖原病V型	1	2	0
E74.0F 糖原病VI型	3	5	0
E74.0G 糖原病VII型	1	0	1
E74.0H 糖原病IX型	4	1	0
E74.0I 糖原病VIII・X型	38	32	12
E74.0J 肝型糖原病	5	4	1
E74.0K 筋型糖原病	1	0	0
E74.0L 糖原病	111	88	45

表3: アンケート回収率

	医療機関	症例
ムコ多糖症		
対象数	34	48
回答数	22 (64.7%)	28 (58.3%)
糖原病		
対象数	70	111
回答数	44 (62.9%)	63 (56.8%)

( )は回収率

表4: ムコ多糖症アンケート回答結果

ムコ多糖症	回答数	病型診断数	意見書病型記載数		
			H17	H18	H19
ムコ多糖症	28	23(82.1%)	22(95.6%)		
E76.0A Hurler症候群(IH型)	5	5	4	3	
E76.0B Hurler-Sheie症候群(IH/S型)	1	0	0	1	
E76.1A Hunter症候群(II型)	9	8	8	2	
E76.2A ムコ多糖症III型	5	3	4	5	
E76.2B ムコ多糖症IV型	2	2	2	2	
E76.2C ムコ多糖症VI型	1	1	1	1	
他疾患	3	2	2	3	
疑い例	1	1	1	1	
当該患者不明	1	1	1	0	

表5: 糖原病アンケート回答結果

糖原病	回答数	病型診断数	意見書病型記載数		
			H17	H18	H19
糖原病	63	47(79.6%)	27(57.4%)		
E74.0A 糖原病I型	11	15	9	5	
E74.0C 糖原病III型	2	2	3	3	
E74.0F 糖原病VI型	4	4	2	1	
E74.0H 糖原病IX型	2	1	1	1	
E74.0I 糖原病VIII・X型	27	22	26	7	
未定	9	6	4	2	
不明	3	3	1	0	
他疾患	1	1	0	0	
未記入	1	1	0	0	
当該患者不明	2	2	0	0	

分担研究課題：血友病等血液疾患の登録・評価・情報提供に関する研究

分担研究者 小池健一 信州大学医学部小児医学講座教授

研究要旨

血小板減少や機能異常をきたす疾患は重篤な出血傾向を示す場合から軽度の場合など幅広い病態を呈する。頻度が少なく治療ガイドラインが確立していない疾患も多いため急性期および慢性期における病態や治療状況および治療反応性などは明らかではない。平成17年度における小児慢性特定疾患治療研究事業の法制化後、症状、検査所見および治療経過の記載欄が充実し、より詳細な情報を得ることが可能になった。このことを利用して血小板減少症および機能異常症を経過別（急性期と慢性期）および重症度別に分類し、対象例の症状、検査所見および治療方法につき比較検討を行った。法制化前後における対象患者の重症度の変化が比較可能であったとともに、法制化後の詳細な情報から、最近の血小板減少症および機能異常症の病態や治療方法が明らかになった。

研究協力者：

塩原正明、信州大学医学部小児医学講座准教授

A. 研究背景

血小板減少や機能異常をきたす疾患は先天性および後天的な原因に起因するものがあり、また比較的頻度が少なくその病態や適した治療方法につき明らかでない場合が多い。また、急性期の血小板増加を目的とした治療後、血小板数が安定する場合やその後の慢性期にも治療継続が必要なケースがあるなど治療反応性も様々である。こういった疾患群の把握には症状、検査所見および治療方法と反応性に関する情報が不可欠である。平成17年度の小児慢性特定疾患治療研究

事業の法制化により医療意見書における症状、検査所見および治療方法に関する記載欄が改訂され、より詳細な患者情報の記入が可能になった。本研究はこの利点を利用して、日本における「血小板の異常」の病態、検査所見、治療方法を明らかにすることを目的とする。これにより血小板減少症や機能異常症の実態が把握でき、重症度別に有効な治療法を明らかにできる可能性がある。さらに治療継続中という適応のしづかりがなかった法制化以前のデータと比較することにより、平成17年前後における血小板減少や機能異常を呈する小慢事業の対象患者群の重症度の違いを比較検討できると考えられる。

## B. 研究方法

1. 血液疾患の総登録数と新規登録数および「血小板の異常」をきたす疾患のうち①血小板減少性紫斑病(D69.3)、②免疫学的血小板減少症(D69.4B)、③Kasabach-Merritt 症候群(D18.0)、④血小板機能異常症(D69.1)、⑤脾機能亢進性血小板減少症(D69.5)および⑥血栓性血小板減少性紫斑病(M31.1)の6疾患につき平成16年と平成18年における総登録数の推移を解析した。

2. 頻度の高い①血小板減少性紫斑病、②免疫学的血小板減少症、③Kasabach-Merritt 症候群および④血小板機能異常症に着目し、以下の検討を行った。1)それぞれの疾患における各年度の年齢別および血小板数別の新規例数と継続例数。2)重症度別(血小板数1万未満;重症例,1万から5万未満;中等症,5万以上;軽症)の症状出現頻度。3)血小板減少性紫斑病+免疫学的血小板減少症の改善例(治療・寛解・改善)および非改善例(不変・再燃・悪化・死亡)の頻度とPA-IgG値。4)各疾患における治療内容。

本研究は、国立成育医療センター研究所 成育政策科学研究部と信州大学医学部小児医学講座で行う。研究分担者である小池健一がデータの収集と解析を行い、研究代表者である藤本純一郎が研究統括とデータの解釈を行った。

## C. 研究結果

1. 血液疾患の登録者数は、総数、新規とも平成15年にはそれぞれ8,261件および1,558件だったが、それ以降減少傾向を認めた。平成17、18、19年度の血液疾患患者総数は、小児慢性特定疾患治療研究事業改訂前の平成16年度のそれぞれ57%、46%、23%であった。平成17、18、19年度の血液疾患新規患者登録数は、平成16年度のそれぞれ47%、37%、19%であった。

2. 法制化前後の平成16年と18年における血液疾患のうち「血小板の異常」の内訳では、血小板減少性紫斑病か免疫学的血小板減少症が最も多く、Kasabach-Merritt 症候群、血小板機能異常症と続き、この4疾患で「血小板の異常」の約60-70%を占めた。平成16年では免疫学的血小板減少症が最も多く平成18年では血小板減少性紫斑病が最多だったが、両疾患はほぼ同じ範疇に属する疾患と考えられた。平成16年と平成18年で、1位と2位の疾患が入れ替わったした理由は不明である。

これ以後の項目については、血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症、Kasabach-Merritt 症候群および先天異常である血小板機能異常症を中心に検討した。

3. 年齢別登録数を比較検討した。平成18年度の年齢別新規登録数は、5歳未満が血小板減少性紫斑病+免疫

学的血小板減少症で45%、Kasabach-Merritt症候群で85%と多かったが、血小板機能異常症では年齢による差はみられなかった。先天性疾患にもかかわらず5歳以上で登録されるケースがあることが示された。

4. 血小板数別登録数を比較した。血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症では5万未満や1万未満の重症例の登録が多い傾向があった。一方で、Kasabach-Merritt症候群では5万以上での、血小板機能異常症では10万以上での登録が多い傾向だった。

5. 症状別頻度では、血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症では各重症度において出血班や鼻出血が多く、脾腫を呈する例は少なかった。Kasabach-Merritt症候群では出血班が多く、血小板機能異常症では出血班や鼻出血が多い傾向がみられた。

6. 経過別登録数（治癒、寛解、改善を改善とし、不変、再燃、悪化、死亡を非改善とした場合）については、血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症では若干改善が多い傾向にあったが非改善とほぼ同数だった。

7. 血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症における経過別PAIgG値（血小板結合性免疫グロブリンG）を比較した。一部の年度を除いて改善・非改善においてPAIgG値には差はみられなかった。

8. 治療法別頻度では、血小板減少性紫斑病と免疫学的血小板減少症で、改善を示した群と示さなかった群の両群で平均73%が「治療方針あり」としており、治療内容では「ステロイド投与」が多かった。Kasabach-Merritt症候群ではステロイド投与や抗腫瘍薬が多かった。それに対し血小板機能異常症ではその他が多く、補充療法としての輸血が多いものと推察された。

#### D. 考察

血小板減少症の登録数自体は、平成17年度以降はそれ以前に比べ減少傾向にある。これは平成17年度以降の登録に「補充療法、G-CSF療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、造血幹細胞、腹膜透析、血液透析のうち一つ以上を実施する場合」という要件が加わったためと考えられる。

血小板減少性紫斑病＋免疫学的血小板減少症およびKasabach-Merritt症候群では特に5歳未満での登録数が多いことが明らかとなった。また血小板減少性紫斑病＋免疫学的血小板減少症では血小板数1万未満の重症例が多かったのに対し、乳児期発症の多いKasabach-Merritt症候群や先天性の血小板機能異常症では重症例は少ない傾向にあった。この傾向は法制化前後で変化は見られなかった。

治療では平成16年以前の小児慢性特定疾患治療研究事業は治療につ

いては自由記載であった。平成17年以降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ステロイド薬、免疫抑制薬、造血幹細胞移植などの中で該当する項目に丸印をずらす方式に変わっている。これに伴い本登録から治療内容が確認できるようになった。一方で、登録に「治療を実施する場合」という要件が加わったにもかかわらず、該当する治療項目が無記入のケースが平成16年度の血小板減少性紫斑病で30%にみられた。各疾患とも無記入例は17年度以降減少傾向にあるが、治療が要する例における治療の実態を把握するためには、記入を確実にする必要があると考えられた。

#### E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業における「血小板の異常」、特に血小板減少性紫斑病、免疫学的血小板減少症、Kasabach-Merritt 症候群および血小板機能異常症の登録状況が明らかになった。

血小板減少性紫斑病は特定疾患の対象でもあることから、そちらから受給を受けている方も多く見られた。本疾患の診断、診療体制の把握には各機関の連携も必要であり、今後の課題と考えられた。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

1) Matsuda K, Tanaka M, Araki S, Yanagisawa

R, Yamauchi K, Koike K. Cryptic insertion into 11q23 of MLLT10 on 10p12 not involved in t(1;15;11;10)(p36;q11;q23;q24) generated MLL/MLLT10 fusion transcript in infant acute biphenotypic leukemia: application of genomic MLL rearrangement to quantification of minimal residual disease. *Cancer Genet Cytogenet.*, in press.

2) Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, Matsuda K, Yoshimi A, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Muramatsu H, Watanabe N, Matsumoto K, Kato K, Ueyama J, Inada H, Goto H, Yabe M, Kudo K, Mimaya J, Kikuchi A, Manabe A, Koike K, Kojima S. Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res.* 2008 Nov 26. [Epub ahead of print]

3) Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol*, 141:567-75, 2008

4) Yanagisawa R, Nakazawa Y, Sakashita K, Tanaka M, Shikama N, Kamijo T, Shiohara M, Koike K. Low toxicity of a conditioning with 8-Gy total body irradiation, fludarabine and cyclophosphamide as preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric hematological malignancies. *Pediatric Transplantation*, in press.

5) Yoshida T, Matsuda M, Katoh N, Tazawa K,

Shimajima Y, Gono T, Ishii W, Nakazawa Y, Sakashita K, Koike K, Yamada T, Ikeda S. Long-term follow-up of plasma cells in bone marrow and serum free light chains in primary systemic AL amyloidosis. *Intern Med.* 2008;47(20):1783-90.

6) Nakazawa Y, Suzuki T, Fukuyama T, Katsuyama Y, Tanaka M, Yanagisawa R, Sakashita K, Shiohara M, Koike K Urinary excretion of ganciclovir contributes to improvement of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatric Transplantation*, in press.

7) Zhou B, Saito S, Nakazawa Y, Kobayashi N, Matsuda M, Matsumoto Y, Hosoyama T, Koike K. Existence of an immunoglobulin G component of naturally occurring HLA class I antibodies that are not directed against self-antigens in human serum. *Tissue Antigens.* 72:98-104, 2008.

8) Shiohara M, Shigemura T, Suzuki T, Tanaka M, Morii E, Ohtsu H, Shibahara S, Koike K. MITF-CM, a newly identified isoform of microphthalmia-associated transcription factor, is expressed in cultured mast cells. *Int J Lab Hematol.* 2008

9) Yamazaki T, Masumoto J, Agematsu K, Sawai N, Kobayashi S, Shigemura T, Yasui K, Koike K. Anakinra improves sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome, possibly by inhibiting the cryopyrin

inflammasome.

*Arthritis Rheum.* 58:864-8, 2008.

10) Imashuku S, Shioda Y, Kobayashi R, Hosoi G, Fujino H, Seto S, Wakita H, Oka A, Okazaki N, Fujita N, Minato T, Koike K, Tsunematsu Y, Morimoto A. Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. *Haematologica,* 934: 615-618, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録 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18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について解析し、法制化前後の登録状況を比較検討した。最近の申請者数は400～450人/年程度ではほぼ一定の傾向であったが、法制化前より減少傾向となっていた。新規・継続申請者ともに減少しており、登録者数が最も多い抗体欠乏症患者が2～3割減少していた。疾患別にみると、非家族性低 $\gamma$ グロブリン血症の著減（6～7割減）と対照的に遺伝性無 $\gamma$ -グロブリン血症の著増（4～5倍）が示された。実際に継続申請者で照合すると、遺伝子診断可能なブルトン型無 $\gamma$ -グロブリン血症への病名変更が法制化前後に多数確認された。いずれの分類にも属さない原発性免疫不全症で登録されていた「その他の免疫不全症」患者も、平成17年度以降には全く認めなくなったことが特筆される。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年度以降明らかに改善傾向を認めた。以上の解析結果より、法制化前後から診断病名の正確性ととも登録内容の信憑性・精度が向上してきている傾向が再確認された。登録医への最新の情報提供等により、本登録データが今後さらに精度の高い統計資料となることが期待される。

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、平成17年度とそれ以前の登録データを比較検討し、法制化前後の変化について予備的解析結果を報告した。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、平成17年度以降の登録データを追加して法制化前後の登録状況の変化についてより詳細に再検討した。

#### B. 研究方法

平成10年から平成18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、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 $\gamma$ グロブリン血症、非家族性低 $\gamma$ グロブリン血症、選択的IgA欠乏症、IgGサブクラス欠乏症、選択的IgM欠乏症、分類不能型免疫不全症、その他、3) 複合免疫不全症：細網異形成症、X連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）、ADA欠乏症、詳細不明、4) その他の大きな欠損に関連する免疫不全症（特徴的症候群）：ウイスコット・アルドリッチ症候群（WAS）、ディジョージ（DiGeorge）症候群、高IgE症候群（HIES）、その他、5) その他の免疫不全症：補体欠乏症、その他

#### C. 研究結果

##### 1) 登録患者数の年次推移

免疫疾患の全登録患者数は平成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年度にはやや減少したが、その後は350～400人/年程度で推移している（図1-1）。その中で新規申請患者数は平成14年度以降減少したが、その後は50～90人/年程度で推移している。

全申請患者数の推移を疾患群別にみると、全体の半数以上を占めていた抗体欠乏症患者が平成16年度に急に減少（27%）したが、その後は大きな変動は認めていない（図1-2）。また、その他の免疫不全症での申

請者が、平成17年度から激減していた。

継続申請者の疾患群別推移でも抗体欠乏症患者が16年度に減少（25%）しており、全申請患者とほぼ同様の傾向であった（図1-3）。また、その他の免疫不全症患者も全申請患者と同様に平成17年度から激減していた。

新規申請患者の疾患群別推移では、平成13年度の抗体欠乏症患者が例外的に多かったが、全体的にはやや減少傾向である（図1-4）。また、その他の免疫不全症は平成16年度から既に減少していた。

## 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16年以降激減（6-7割）した（図2-1）。それとは対照的に遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症患者数が平成17年度に急増（4-5倍）して、患者数が逆転した。また、IgA欠乏症患者数が、平成16年度から減少傾向にある。

好中球機能異常症の中では最も多い慢性肉芽腫症患者は、平成14年度まで上昇傾向にあったが、その後はほぼ一定している（図2-2）。これとは反対に怠惰白血球症候群患者は平成13年度をピークに以後減少傾向にある。

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）。DiGeorge症候群も最近やや減少傾向であるが、高IgE症候群患者はむしろ増加傾向であった。

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、平成17年度に全くなくなったことが特筆される（図2-5）。

## 3) 遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症への登録変更の状況（表1）

非家族性低ガンマグロブリン血症患者数と遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症患者数が平成17年度以降に逆転していたため、実際に継続申請者ごとに病名を照合した。その結果非家族性低ガンマグロブリン血症から遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症への病名変更者を多数認めたと、それ以外の分類不能型などからの変更者も確認された。そして、これらの変更時期が、平成17年度前後に集中していることが明らかとなった。

## 4) 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年度以降とそれ以前の結果とを比較検討した（表2）。抗体欠乏症と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はいずれも診断に必須の検査であり、平成17年度以降の記入率は明らかに改善していた。

しかし、抗体欠乏症と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年以前と著明な変化はなかった。

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年度以降とそれ以前の結果を比較検討した（図3）。以前は抗体欠乏症申請患者の約20%で1,000 mg/dl以上の高値を示し、500 mg/dl未満の患者は37%であったが、平成17年度以降の新規抗体欠乏症申請者では500 mg/dl未満の患者が64%を占めていた。

## 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傾向にあったことから、本制度開始前後の変化について種々の解析を行った。

まず、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が法制化前年の平成16年度に急に減少していた。この傾向は継続申請者の解析でもほぼ同様であったが、



新規申請患者では既に平成14年頃から減少傾向であった。そこで、さらに詳しく主な疾患の年次推移を比較検討した。その結果、平成16年度から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。それと対照的に抗体欠乏症の中で原因の明確な遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症患者がこの時期に急増していたことは特筆すべき結果と考えられる。これらの多くは遺伝子診断の可能なブルトン型無 $\gamma$ グロブリン血症として登録されており、実際に継続申請者で照合すると、遺伝性無 $\gamma$ -グロブリン血症への病名変更がちょうどこの時期に多数認められた。その他の疾患群でも、慢性肉芽腫症やWASなどの診断法が確立している疾患の登録患者数が増加傾向にある。これらは、遺伝子診断などの診断技術の向上に伴って正確な診断がなされてきている結果と考えられる。

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も、平成17年度以降には全く認められなくなったことが特筆される。これも、より正確な病名での登録がなされてきている結果と考えられる。

また、病態の不明瞭な怠惰白血球症候群や実際に治療対象となることの少ないIgA欠乏症などは平成14年以降明らかに減少傾向にある。これは、実際の医療の必要性に即して登録されてきていることを反映していると思われる。

一方、複合免疫不全症では依然として詳細不明例が圧倒的に多く、最も頻度の高いX連鎖重症複合免疫不全症患者数が極めて少なかった。この正確な理由は不明であるが、他の補助制度等を利用している可能性も考えられた。また、これらの登録医師に対して適切な情報を提供することにより、確定診断可能な患者も存在すると考えられる。

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、法制化された平成17年度に改善傾向を認めたため、さらにその後のデータを追加して再確認した。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年度の結果とほぼ同様に明らかな改善が認められた。

さらに、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 500 mg/dl未満の患者比率が平成17年以降にはほぼ倍増していた。診断の正確性ととも治療の必要性についてもより確実な患者が登録されてきていることを示唆する結果と考えられる。

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再確認された。曖昧な病名での登録が減少したことで、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頼性・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年々増加している。そして、治療法の進歩に伴って予後も明らかに改善しており、早期診断・早期治療の重要性がさらに高まっている。したがって、最新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情報提供は有用と考えられた。また、本データベースを統計資料として有効利用するために、意見書の記載項目の再検討も必要と思われる。

## 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、法制化数年前より減少傾向であったが、それは主に診断不確実例の登録が減少した結果と考えられた。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おり、最新の情報提供等により、小慢事業登録データがさらに精度の高い統計資料となることが期待される。

図1-1～4：登録患者数の年次推移

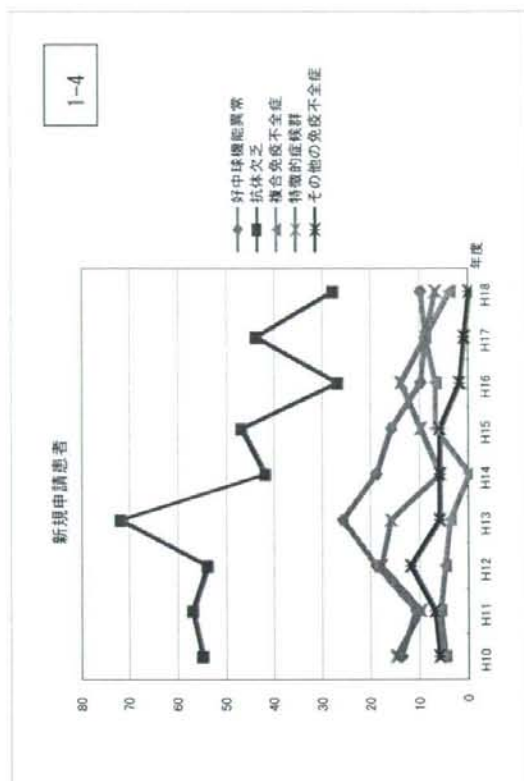
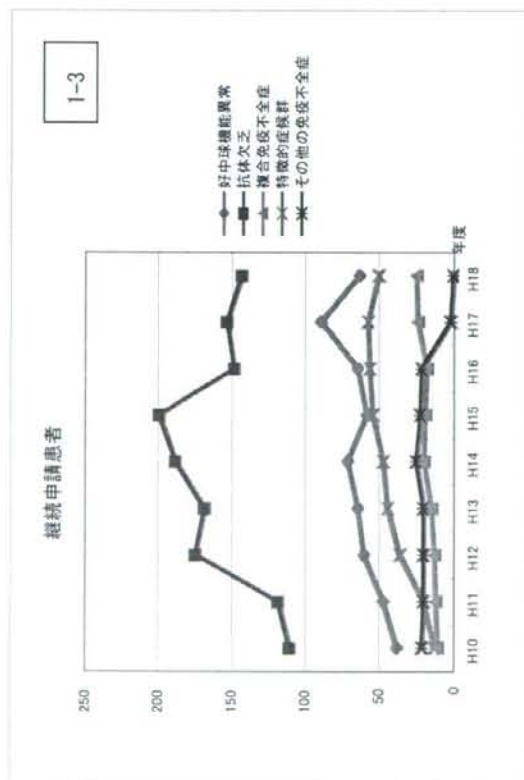
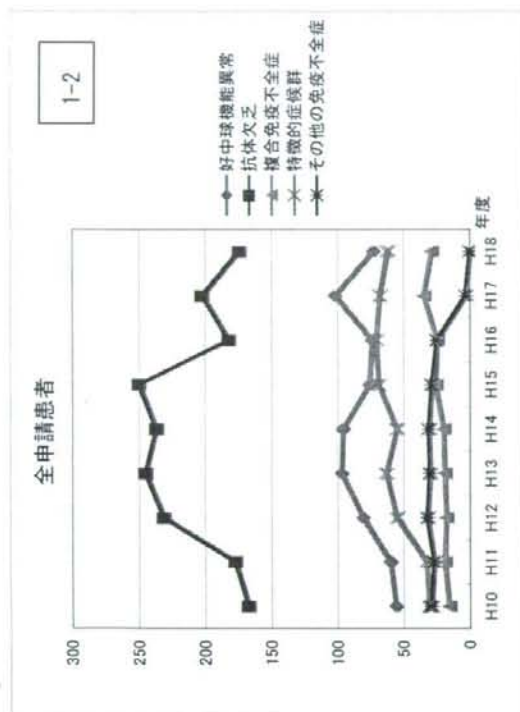
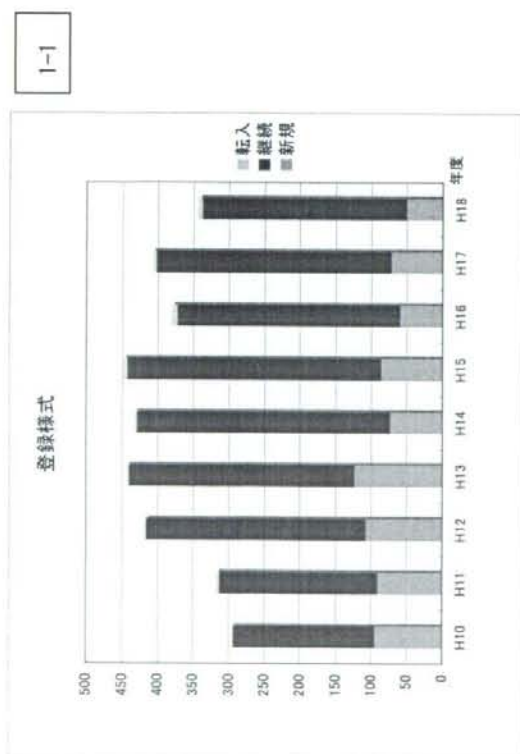


図 2-1 ～ 5：疾患別登録患者数の年次推移

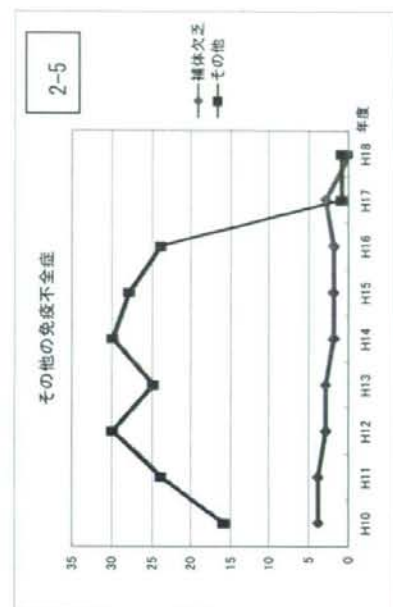
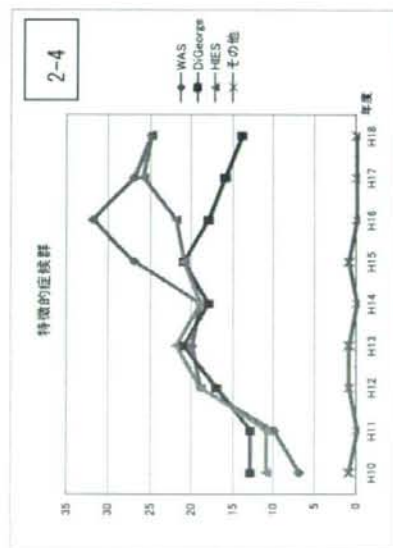
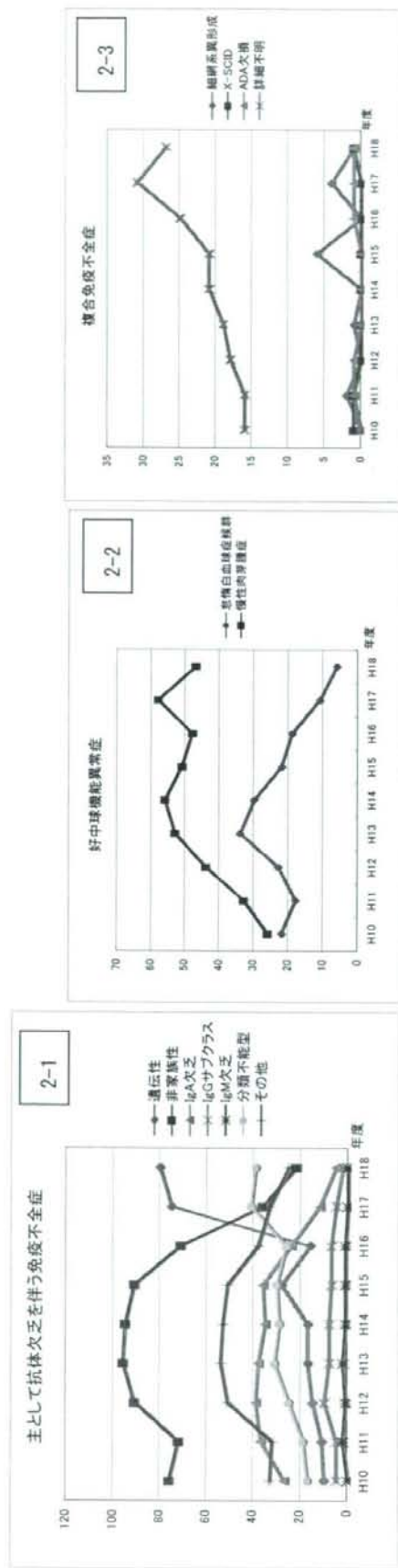


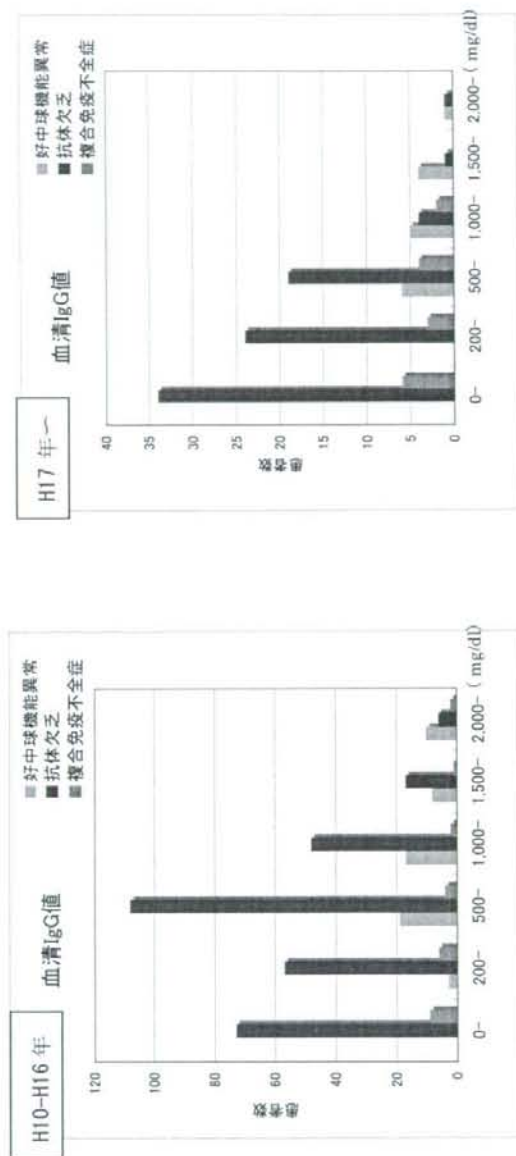
表1：遺伝性無γグロブリン血症への登録変更者数（継続申請者）

	H14年	H15年	H16年	H17年	H18年
非家族性低γグロブリン血症から	2名	3名	3名	21名	4名
その他（分類不能型を含む）から				3名	1名

表2：検査項目の記入状況（新規申請患者）

	H10年～H16年		H17年～	
抗体欠乏症	IgG値 記入率	87%	IgG値 記入率	93%
	白血球数 記入率	74%	白血球数 記入率	85%
複合免疫不全症	IgG値 記入率	71%	IgG値 記入率	94%
	白血球数 記入率	82%	白血球数 記入率	81%
好中球機能異常症	白血球数 記入率	80%	白血球数 記入率	100%

図3：血清IgG値の分布（新規申請患者）



分担研究課題 小児慢性特定疾患に新たに指定されたレノックス症候群および乳児重症ミオクロニーてんかんの地域分布と発症年齢

分担研究者 飯沼 一字 (石巻赤十字病院長)

#### 研究要旨

平成 17 (2005) 年から、小児慢性特定疾患にレノックス症候群 (LGS) および乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) が新たに指定された。これらの意見書から導き出される要素として妥当と思われる疾患の地域分布と、発症年齢について検討した。

LGS は重複症例を除くと 461 例が登録され、これらの都道府県分布は東京の 151 例が最大、次いで北海道が 60 例で、その他は 20 例台が 4 県、10 例台が 3 県、その他は数例の県と、登録無しが 8 県であった。地域によって大きな差があるが、全国平均が人口 1,000 人当たり 0.36 人であるが、東京は 1.2、北海道は 1.07 人と平均からは大きく離れていた。発症年齢は 0 歳が 220 例と約半数を占め、1 歳が 39 例とこれに次いでいる。0 歳発症を月ごとに細分すると、0 か月が 55 例と最も多く、その他 6 か月に緩やかなピークを示した。

SMEI は 152 例が登録され、東京が 22、北海道が 15、愛知が 12、兵庫が 10 となっている。全国平均では、人口 1,000 人当たり 0.12 人であった。登録されていない県も 13 県あった。発症年齢は 4 ヶ月にピークを示し、0 - 1 歳に集中していた。

LGS は専門家にとっては診断が困難ではないが、二次性全般化発作との鑑別が問題となり、混同されている例も少なくないので、真の症例を反映しているかが最も問題となる。発症年齢が 0 歳が最も多いのは、恐らく患者本人の発作発症はたとえば West 症候群からの変容の場合に、West 症候群の発症を記載すると 0 歳としても不自然ではない。0 か月発症は、新生児けいれんからの続発例などが考えられた。

SMEI は、比較的診断の混同もなく登録されているのではないかと思われた。確定診断のつくのは、2 歳過ぎであるが、発作の発症は多くの例で 1 歳未満であり、妥当であろう。近年遺伝子診断が可能になり、早期に診断がつく例もあると思われる。

小児慢性特定疾患意見書から、ある程度の疾患概要を導き出すことは可能であるが、診断の確実さが重要なポイントとなる。

#### A. 研究目的

2005 年から、小児慢性特定疾患にレノックス症候群 (LGS) および乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) が新たに指定され

たことにより、2005 年から 2007 年までの 3 年間にこれらの疾患が集積された。我が国での LGS および SMEI の大規模な統計は今まで得られていないので、小慢意見書

という限定された情報ではあるが、この 2 疾患の我が国における概要を知ることが出来るだろうと期待される。

そこで、小慢意見書から得られる情報のうち、居住地、性別、発症時期について集計し、我が国の当該 2 疾患の概要を検討した。

## B. 研究方法

2005 年から 2007 年までの 3 年間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、多年にわたり登録された保健所番号および受給者番号の重複しない例を抽出し、その意見書の記載項目を集計した。重複症例を除くと LGS は 461 例登録され、SMEI は 152 例が抽出された。これらを検討対象とした。しかし、性別や発症年齢の記載のないものが若干含まれており、すべてについて解析することは出来なかった。

## C. 研究結果

集計された LGS 461 例の性別は、男 256、女 190 例であり、無記載が 15 例であった。男女比は 1.35 : 1 であった。これらの都道府県分布は東京の 151 例が最大、次いで北海道が 60 例で、その他は 20 例台が 4 県、10 例台が 3 県、その他は数例の県と、登録無しが 8 県であった。地域によって大きな差があるが、全国平均が人口 1,000 人当たり 0.36 人であるが、東京は 1.2、北海道は 1.07 人と平均からは大きく離れていた。発症年齢は 0 歳が 220 例と約半数を占め、1 歳が 39 例とこれに次いでいる (図 1)。0 歳発症を月ごとに細分すると、0 か月が 55 例と最も多く、その他 6 か月に緩やかなピークを示した (図 2)。

同様に SMEI についてみると、総数 152 例のうち、男 61、女 85 例であり、無記載が 6 例であった。男女比は 0.72 : 1 であっ

た。都道府県分布は 152 例のうち、東京が 22、北海道が 15、愛知が 12、兵庫が 10 となっている。全国平均では、人口 1,000 人当たり 0.12 人であった。人口に比して多い都道府県は、沖縄 0.51、福島 0.38、静岡 0.28、北海道 0.27 人であった。登録されていない県も 13 県あった。発症年齢は 4 ヶ月にピークを示し、0 - 1 歳に集中していた。

## D. 考察

LGS は幼児期発症の難治てんかんの一種で、強直発作が中核となる発作型であるが、その他に非定型欠伸発作や、ミオクロニー発作など複数の発作を有するてんかんである。脳波は発作間歇時に 2-2.5Hz の遅い棘徐波が全般性に出現するのが特徴的で、発作時には発作波の電位が次第に漸増する所見を呈し、診断の確定に有用である。

LGS は専門家にとっては診断が困難ではないが、二次性全般化発作との鑑別が問題となり、混同されている例も少なくないので、真の症例を反映しているかが最も問題となる。

近年 LGS の発症は減少しているといわれているが、その理由として、最大の前駆疾患である West 症候群の治療の進歩により、LGS に移行しなくなったためといわれている。また、二次性全般化発作との鑑別がきちんとされるようになったためともいわれている。

LGS は診断基準が明確でない点があり、若年発症の超難治のてんかんが総じて LGS と解釈される可能性もないとはいえない。専門化にとって、診断はさほど困難ではないが、10 数年前には安易に難治てんかんを LGS と診断していた例もないとはいえず、今回登録された症例がすべて LGS であるかどうか疑問が残る余地がある。

小慢に登録された例での発症年齢が 0 歳

が最も多いのは、恐らく患者本人の発作発症は、たとえば West 症候群からの変容の場合に、West 症候群の発症を記載すると 0 歳としても不自然ではない。0 か月発症は、新生児けいれんからの続発例などが考えられるであろう。しかし、発症年齢分布から見ても、相当数 LGS 辺縁群が含まれている可能性がある。診断を確実にするための啓蒙が必要と考えられた。

SMEI は、フランスの Dravet により、最初に報告された特異なてんかんであり、きわめて難治で、多くの施設、特に専門施設においても治療に難渋している疾患である。発症初期は発熱に誘発されることが多く、脳波も正常で、発達異常も示さないが、2 歳過ぎごろから発達の遅れを示し、脳波異常が顕著になってくる。このように特異な病像を呈するので、比較的診断の混同もなく登録されているのではないと思われる。

Dravet らによると男女比は約 67% が男児といわれるが、我が国では女児が約 1.4 倍であり、性比は逆転している。我が国の特徴なのか、診断の確実さが影響しているのか今後の検証が必要であろう。

確定診断のつくのは、2 歳過ぎであるが、発作の発症は多くの例で 1 歳未満であり、妥当であろう。近年遺伝子診断が可能になり、早期に診断がつく例もあると思われる。

小児慢性特定疾患意見書から、ある程度の疾患概要を導き出すことは可能であるが、診断の確実さが重要なポイントとなる。

## E. 結論

小児慢性特定疾患意見書の記載をもとに、平成 17 年度から新たに指定されたレノックス症候群と乳児重症ミオクロニーてんかんの概要を知るべく、登録例を解析した。レノックス症候群については、地域により登録数の隔たりが大きく、また発症年齢も

1 歳未満が圧倒的に多いなど、診断の確実性に疑問を残す印象であった。発症年齢はその患児の発作開始時の年齢が記載されたためかもしれない。このような解析にあたっては診断の確実性が最も重要な基本であると考えられた。

乳児重症ミオクロニーてんかんは、我が国では女児に多く（男児の約 1.4 倍）、男児に多いという欧米の報告とは異なっていた。発症年齢は 1 歳未満であり、欧米の報告とおおむね一致していた。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

大田原俊輔、飯沼一字、藤原建樹、山磨康子. ラモトリギンの難治てんかんに対する単盲検比較試験—ゾニサミドを対照とした小児第Ⅲ相比較試験. てんかん研究 25: 425-439, 2008.

飯沼一字、藤原建樹、池田昭夫、井上有史、亀山茂樹、須貝研司. てんかんの診断ガイドライン. てんかん研究 26:110-113, 2008.

飯沼一字. 22 神経・筋疾患 [A] 神経疾患 総論「小児科学 (第 3 版)」(総編集: 大関武彦、近藤直美) 医学書院、東京, pp. 1557-1562, 2008.

Paolo Curatolo, 飯沼一字 (翻訳監修). 難治てんかんの治療. Pharma Medica 26:100-107, 2008.

### 2. 学会発表

なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1

Lennox症候群461例の発病時年齢

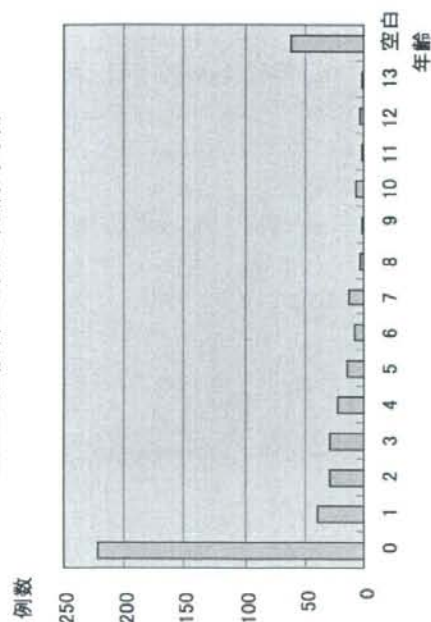


図2

Lennox症候群1歳未満発病222例の発病月齢

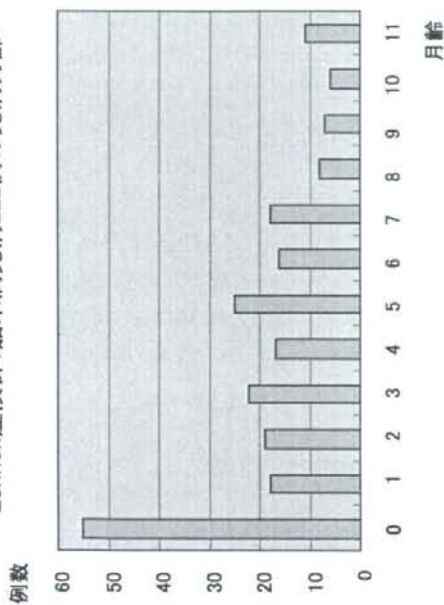


図3

乳児重症ミオクロニーてんかん152例の発病時年齢

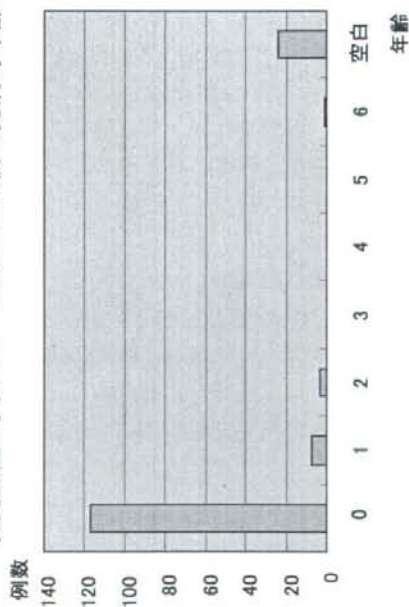
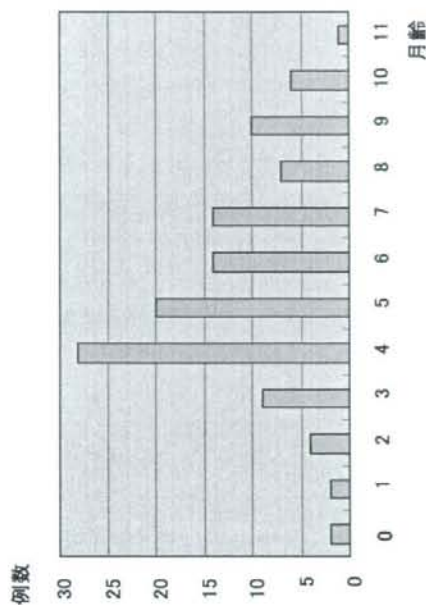


図4

乳児重症ミオクロニーてんかん1歳未満発病117例の発病月齢





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  
—法制化後の新規登録者数と胆道閉鎖症の発症率に関する研究

研究分担者 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治療研究事業の法制化に伴い、慢性消化器疾患群が新たに設けられ、17 種の疾患項目が対象疾患になった。本研究では新規登録者数を集計し、慢性消化器疾患の登録状況を明らかにした。最も患者数の多かったのは胆道閉鎖症であった。平成 17 年の胆道閉鎖症の発症率は出生一万人に 1 人であった。胆道閉鎖症の発症率は出生 9000 人に 1 人という従来の報告データから考えると、法制化後、平成 17 年に生まれた患者がほとんど小慢に登録していると推測できる。しかし、地域別に検討したところ、発症率のばらつきがあり、乳幼児医療費助成等の地域の政策が小慢の登録人数に影響していると考えられるが、更なる検討が必要である。

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）

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）

A. 研究目的

平成 17 年度からの小児慢性特定疾患（小慢）研究事業（小慢事業）の法制化に伴い、慢性消化器疾患群が新たに設けられ、アラジール症候群、肝硬変、肝内胆管異形成症候群、肝内胆管拡張症、肝内胆管低形成（形成不全）症、肝内胆管閉鎖症、原発性硬化性胆管炎、ジルベール症候群、

進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変、先天性肝線維症、先天性胆道拡張症、胆道閉鎖症、デュビン・ジョンソン症候群、門脈性亢進症、ローター症候群、先天性微絨毛萎縮症と腸リンパ管拡張症の 17 種の項目が対象疾患になった。法制化前には「先天性胆道閉鎖症」と「総胆道拡張症」という登録名で消化器疾患の 2 疾患だけが小慢事業の先天性代謝異常の項目に入っていた。<sup>1),2)</sup>

今回は法制化後の主な慢性消化器疾患の年度別と実施主体別の新規登録者状況を検討し、胆道閉鎖症の発症率を推定することを目的にした。

## B. 研究方法

平成 20 年 10 月までに提出された小慢医療意見書の電子データに基づいて集計した。平成 17 年度から 19 年度までの慢性消化器疾患における主な 11 疾患の新規登録者数、及び平成 17 年度から 19 年度までの各実施主体における胆道閉鎖症の新規登録者数を集計し、年次推移と胆道閉鎖症の実施主体の分布、及び発症率を検討した。

年間出生数のデータは、厚生労働省統計情報部「人口動態統計」による。

### (倫理面への配慮)

小慢医療意見書の電子データには患者の氏名、住所と電話等の個人識別のできる情報は入っていない。また、小慢意見書の記載内容を小慢事業の研究に使用するに当たっては、小慢医療意見書提出の際に、本人もしくは保護者の同意を得ていた。従って、倫理面で問題になることはない。

## C. 研究結果

1. 法制化後主要慢性消化器疾患の年度別の新規登録者数を表 1 に示す。11 疾患のうち、登録数が最も多いのは胆道閉鎖症で、次は先天性胆道拡張症であった。他疾患の 3 年間の登録者数は 1-37 人であった。

2. 法制化後胆道閉鎖症の年度別実施主体別の新規登録者数を表 2 に示す。平成 17 年度の登録者数の多かった地域 (10 人以上の登録者) は山形

県、埼玉県、東京都、山梨県、愛知県、大阪府、奈良県、岡山県、広島県と福岡県であった。

3. 計 765 人の胆道閉鎖症の新規登録者 (表 1) を出生年を用いて、グループに分け、各出生年の胆道閉鎖症の発症率を計算した。結果を表 3 に示す。<sup>3)</sup> 平成 17 年生まれの患者の発症率は出生 1 万人に 0.97 人であった。

4. 登録者数の多かった地域の平成 17 年の胆道閉鎖症の発症率を計算し、結果を表 4 に示す。大部分の地域及び全体の発症率は出生 1 万人に 1 人であった。しかし、山形県、山梨県、愛知県と広島県の発症率は出生 1 万人に約 2 人で、東京都、福岡県と岡山県の発症率は出生 1 万人に 0.5 人であった。

## D. 考察

新規登録者数を用いて、慢性消化器疾患の登録状況を明らかにした。最も患者数の多かったのは胆道閉鎖症であった。平成 17 年の胆道閉鎖症の発症率は出生 1 万人に 1 人であった。従来の研究では、胆道閉鎖症の発症率は出生 9000 人に 1 人であったりことから考えると、法制化後、平成 17 年に生まれた患者がほとんど小慢に登録していると推測できる。しかし、地域別に検討したところ、発症率のばらつきがあり、乳幼児医療費助成等の各市町村等の政策が小慢の登録人数に影響しているか更な

る検討の必要がある。

#### E. 結論

法制化後の新規登録者数から慢性消化器疾患の登録状況および胆道閉鎖症の発症率を把握できた。

#### G. 研究発表

1. Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Morishima T, Goto K, Kimura A, Hino S, Matsui A: 「Guideline for care of pregnant women carrying hepatitis C Virus and their infants」 *Pediatrics International* 2008; 50: 138-140.

2. 笠原群生、福田晃也、佐藤衆一、重田孝信、佐々木一成、中里弥生、田中秀明、黒田達夫、本名敏郎、松井陽: 「国立成育医療センターにおける肝移植成績」 *日本小児外科学会雑誌* 2008; 第44巻5号 pp679-688.

3. 松井陽: 「長期入院患者の収容病床調査」 2008. 11. 13 第55回日本小児総合医療施設協議会.

4. 松井陽: 「小児救急医療の実態」

2008. 7. 26 足立区医師会小児科医学会 学術講演会.

5. 松井陽: 「日本の小児医療崩壊を防ぐためにできることは何か？」

2008. 3. 27 第383回国際治療講話会例会.

#### H. 参考文献

1. 官報 平成17年2月10日号(号外26号) 告示: 厚生労働省告示第二十三号.

2. Gu YH, Kato T, Harada S, Sato Y, Kakee N. Medical aid program for chronic pediatric diseases of specified categories in Japan: current status and future prospects. *Pediatr Int.* 2008 Jun; 50(3): 376-87.

3. 厚生労働省統計情報部: 「人口動態統計」 厚生労働省 / 厚生統計協会 (平成9-18年).

4. 松井陽. 胆道閉鎖症. ページ 525-528. In: 新しい小児慢性特定疾患治療研究事業に基づく小児慢性疾患診療マニュアル (加藤忠明監修) 診断と治療社. 2006年.

表1. 法制化後主要慢性消化器疾患の新規登録者人数

順番	病名	ICDコード	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成17-19年度合計
1	ジルベール症候群	E80.4	1	0	0	1
2	デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	1	0	0	1
3	ローター型過ビリルビン血症	E80.6B	0	0	0	0
4	進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	8	5	1	14
5	原発性硬化性胆管炎	K83.0	9	6	0	15
6	胆道閉鎖症	Q44.2	545	151	69	765
7	先天性胆道拡張症	Q44.5	189	73	31	293
8	先天性肝線維症	Q44.5A	4	2	1	7
9	アラジール症候群	Q44.7	19	13	5	37
10	腸リンパ管拡張症	K63.9	14	4	1	19
11	先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	2	2	0	4