

で問題はないと思われるが、補充療法を必要としない軽症例が登録されない。また頭蓋内出血などの重症出血例や血友病性関節症の併発例などの把握は難しい状況である。日本小児血液学会では血液疾患の全数登録を始めている。こういった統計と比較検討し連携することが、血液凝固系異常の実態把握のためのよりよい仕組みづくりの土台となることが期待される。

血友病 A に関しては幼少期からの定期補充療法が出血時補充療法に比し血友病性関節症の伸展を遅らせるとする報告がある。また1週間に1回の補充で済む半減期の長い製剤も開発が進んでいる。本事業の登録例が今後これらの治療方法や製剤の恩恵を被るものと推察される。

E. 研究発表

論文発表、学会発表
なし

F. 知的所有権の取得状況

特許取得、実用新案登録、その他
なし

表 平成15～19年 新規、総数

	15年		16年		17年		18年		19年	
	新規	総数								
アンチロビンⅢ欠乏症	2	10	1	10	0	8	0	8	0	6
高分子キニゲン欠乏症		データなし								
先天性血液凝固異常症		ICDなし								
第Ⅰ因子欠乏症	1	10	1	16	0	15	0	13	2	12
第Ⅱ因子欠乏症	0	3	1	4	1	1	2	2	0	2
第Ⅴ因子欠乏症	0	3	0	4	2	5	0	3	0	4
第Ⅶ因子欠乏症	3	17	1	12	3	18	1	16	3	11
第Ⅷ因子欠乏症	115	1234	132	1122	83	1328	91	1188	93	1131
第Ⅸ因子欠乏症	31	253	24	231	27	290	15	263	25	259
第Ⅹ因子欠乏症	0	2	0	1	1	5	0	3	0	1
第Ⅺ因子欠乏症	2	7	0	5	2	6	0	6	0	5
第Ⅻ因子欠乏症	1	9	1	5	1	6	1	6	0	2
第ⅩⅢ因子欠乏症	5	30	1	28	2	27	3	23	3	23
Von Willebrand病	33	238	48	256	37	296	29	248	18	237
プレカリクレイン欠乏症		データなし								
C蛋白欠乏症	0	13	2	10	2	10	3	10	0	8
S蛋白欠乏症		データなし		0	1	7	2	6	0	5
合計	193	1829	212	1705	162	2022	147	1795	144	1706

平成21年度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・評価情報提供に関する研究」
分担研究報告書

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10～19年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法制化前後の登録状況を比較検討し、その変化を昨年度に引き続いて再度確認した。最近の登録総数は法制化前よりやや減少し400人／年程度で推移している。新規・継続登録者ともに減少しており、登録者数が最多の抗体欠乏症患者が2～3割も減少していた。疾患別にみると、非家族性低 γ -グロブリン血症の著減と対照的に遺伝性無 γ -グロブリン血症の著増が示された。実際に継続登録者で照合すると、遺伝子診断可能なブルトン型無 γ -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。詳細不明で「その他の免疫不全症」として登録されていた患者が、平成17年度以降には全く認めなくなったことも特筆される。また、診断に重要な検査項目の医療意見書へ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17～18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19年度まで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さらに詳細に再検討した。

B. 研究方法

平成10年から平成19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 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

免疫疾患の全登録患者数は平成10年度から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年度にやや減少し、以後350～400人／年程度で推移している（図1-1）。その中で継続登録患者は平成16年度から減少していたが、新規登録患者は平成14年度から既に減少していた。

全登録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。継続登録患者の疾患群別推移でも抗体欠乏症患者が16年度に減少(約25%)しており、全登録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」患者も全登録患者と同様に平成17年度から激減していた。

新規登録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おり、好中球機能異常症患者も平成14年度以降減少傾向であった。

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 γ 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年度まで増加傾向にあったが、その後はほぼ一定レベルを維持している(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明らかに減少傾向にある。

複合免疫不全症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)。しかし、記載病名が確認できる平成16年以降のデータでは、それらの8~9割は重症複合免疫不全症となっていた(図3)。また、新規登録患者の約半数は翌年以降に継続申請されていなかった。

特徴的症候群の中では、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が、平成16年度をピークとして以後減少傾向にある(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年度以降に激減したことが特筆される(図2-5)。

3) 遺伝性無 γ 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 γ 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、実際に継続登録患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 γ グロブリン血症への病名変更者を多数認めた。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改めて再確認された。さらに、それ以外の分類不能型などからの変更者も、平成17年度以降新たに確認された。

一方、継続登録患者の中で18歳未満であるにもかかわらず継続中止となる症例が、最近目立つようになってきていることも明らかになった。

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医療意見書への記入状況を、平成17年度以降とそれ以前の結果を比較検討した(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、以前に比べて若干の改善に留まっていた。

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4)。以前は抗体欠乏症登録患者の約20%で1,000 mg/dl以上の高値を示し、500 mg/dl未満の患者は37%のみであったが、平成17年度以降の登録患者では500 mg/dl未満の患者が64%を占めていた。

D. 考察

免疫疾患登録患者総数の年次推移を検討した結果、ちょうど法制化された平成17年度前後に登録患者数の減少を認めたことから、法制化前後の変化について多面的に解析を進めた。

まず、疾患別の年次推移を分析した結果では、患者数が最多の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。この傾向は継続登録患者の解析でもほぼ同様であったが、新規登録患者では平成14年頃から明らかに減少していた。そこで、さらに詳しく主要疾患の年次推移を比較検討した。その結果、原因不詳の非家族性低ガンマグロブリン血症患者の登録が平成16年度から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遺伝性無 γ 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

筆すべき変化と考えられる。これらの多くは遺伝子診断が可能なブルトン型無 γ グロブリン血症として登録されており、実際に継続登録患者で照合すると、非家族性低ガンマグロブリン血症から遺伝性無 γ -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。さらに、平成17年からはその他の低ガンマグロブリン血症から遺伝性無 γ -グロブリン血症への病名変更も確認された。これは、遺伝子診断などの診断技術や認知度の向上に伴って正確に診断されてきている結果と考えられる。同様に診断法が確立してきた慢性肉芽腫症やWASなどでも登録患者数が増加傾向であった。

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が、平成17年度以降には全く認めなくなることが特筆される。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。これらは、医療の実態に即した登録状況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、遺伝子診断も可能なX連鎖重症複合免疫不全症やADA欠損症などの患者数が極端に少なかった。これらの登録医師への適切な情報提供によって、確定診断可能な患者も相当数存在すると考えられる。

また、詳細不明の複合免疫不全症のほとんどが臨床データからも重症複合免疫不全症であり継続申請されるはずの疾患であるが、その新規登録患者の約半数は登録更新されていなかった。これは、重症患者が確定診断前に死亡している可能性や、確定診断された患者が小慢事業以外の特定疾患治療研究事業に登録されている可能性も示唆している。さらに、遺伝子診断が可能な遺伝性無ガンマグロブリン血症で18歳未満に継続中止している患者においても、他事業への登録の可能性が考えられる。この問題は、今後本邦全体の正確な疾患統計を出す上で重要な課題になると考えられる。

新規登録時の診断に重要な検査項目の医療意見書への記入状況を法制化前後で比較した結果では、平成17年度以後に明らかな改善を認めた。さらに、新規登録時の血清IgG値の分布を比較した結果でも、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年以後に

はほぼ倍増していた。これらは、診断の正確性ととも治療に必要な患者が適切に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、新規登録時や詳細不明で「その他の免疫不全症」等で継続申請されているような症例への情報提供は有用と考えられる。

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は、診断病名の正確性とともデータベース化すべき病名と記載項目の再検討も必要と思われる。原発性免疫不全症候群の分類は、国際免疫学会連合において定期的に改訂されており、できるだけそれと整合性のとれた病名を疾患統計に使用するのが望ましいと思われる。

さらに、本事業登録者で早期から他の特定疾患治療研究事業へ登録を変更している可能性のある患者も相当数認められたことから、本邦全体の疾患統計を出すためには、小慢事業以外の特定疾患治療研究事業との連携も考慮する必要があると考えられる。

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 1-1-1 ~ 4 : 登録患者数の年次推移

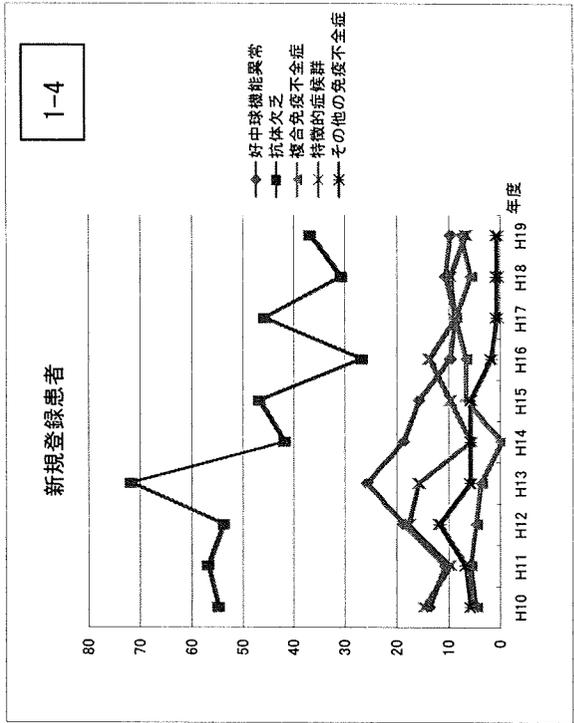
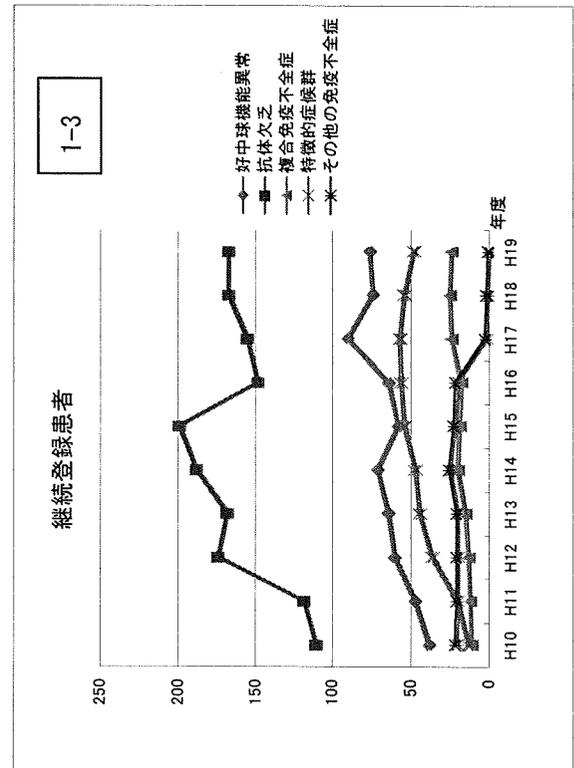
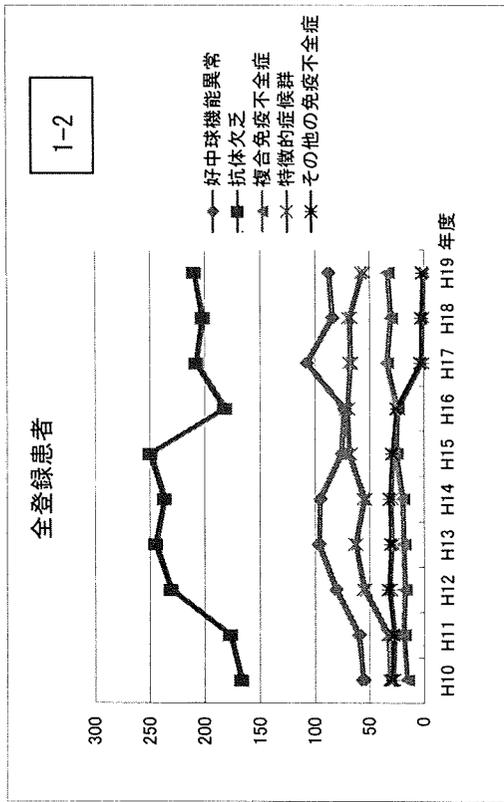
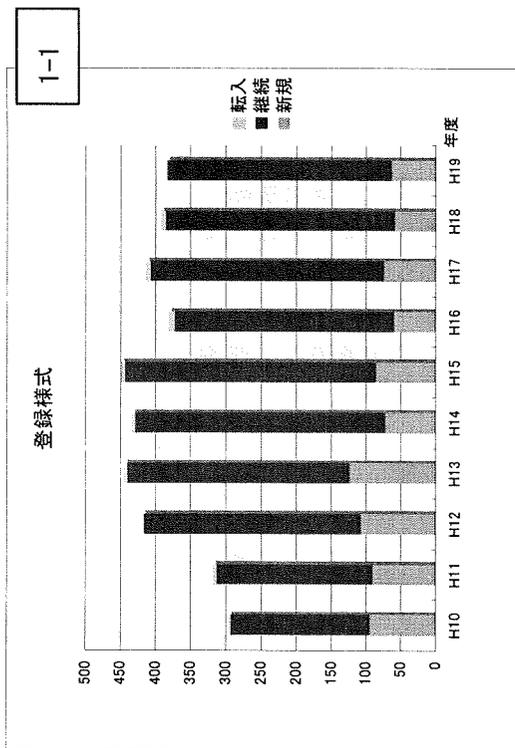


図 2-1 ~ 5 : 疾患別登録患者数の年次推移 (全登録患者)

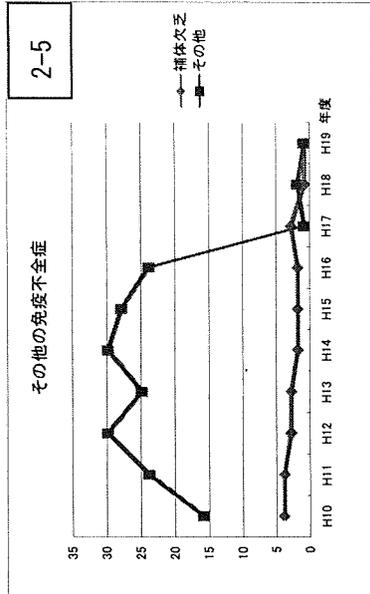
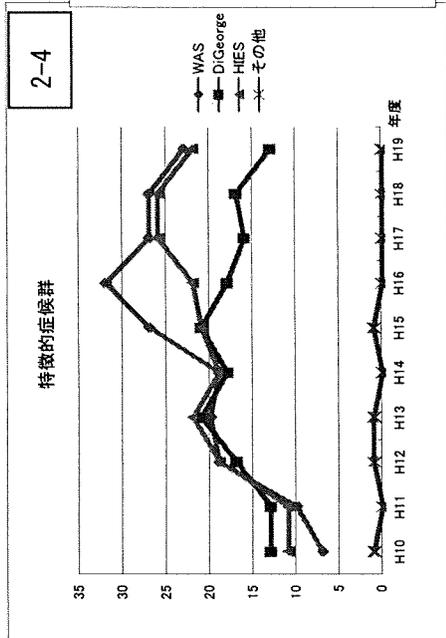
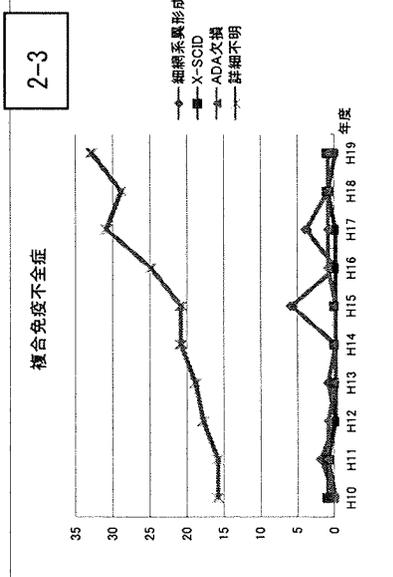
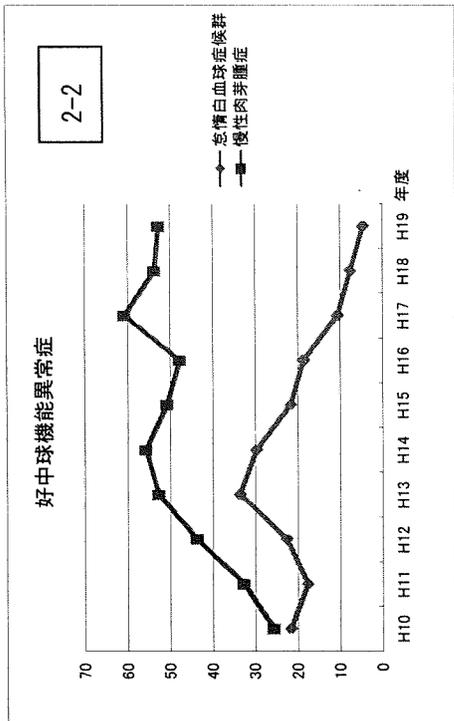
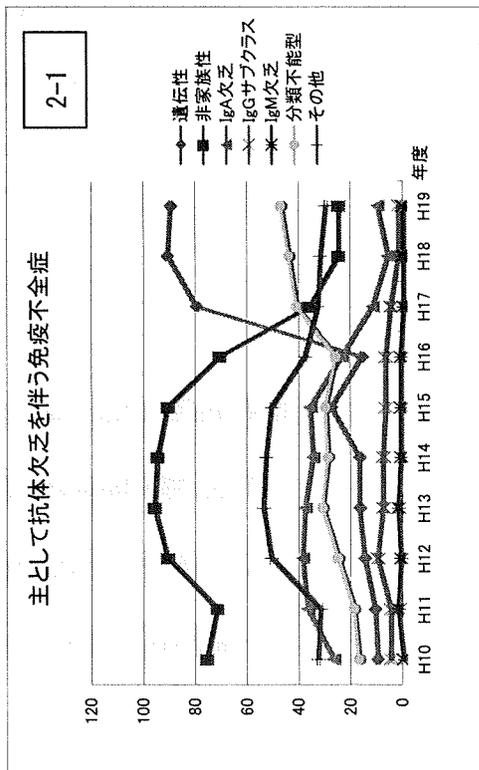


表 1 : 遺伝性無 γ -グロブリン血症への登録変更者
(継続申請者)

	非家族性低 γ -グロブリン血症から	その他(分類不能型を含む)から	遺伝性無低 γ -グロブリン血症での登録が最終の患者
H11年	0名	0名	1名(18歳未満患者:1名)
H12年	1名	0名	3名(1名)
H13年	0名	0名	0名
H14年	2名	0名	1名(1名)
H15年	3名	0名	6名(4名)
H16年	3名	0名	8名(7名)
H17年	21名	7名	2名(0名)
H18年	6名	3名	24名(19名)
H19年	0名	1名	

表 2 : 検査項目の記入状況 (新規登録患者)

		数値記入率	
		H10~16年	H17年~
抗体欠乏症	IgG値	87%	92%
	白血球数	74%	85%
複合免疫不全症	IgG値	71%	93%
	白血球数	82%	89%
好中球機能異常	白血球数	80%	97%

図 3 : 詳細不明の複合免疫不全症

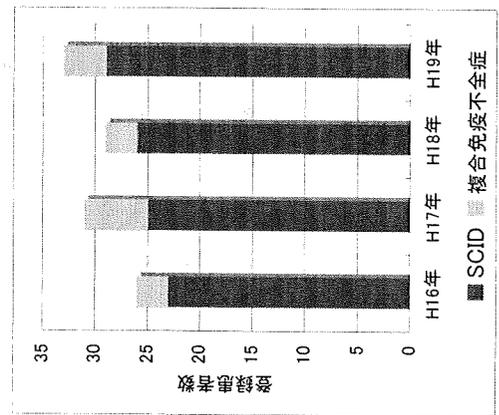
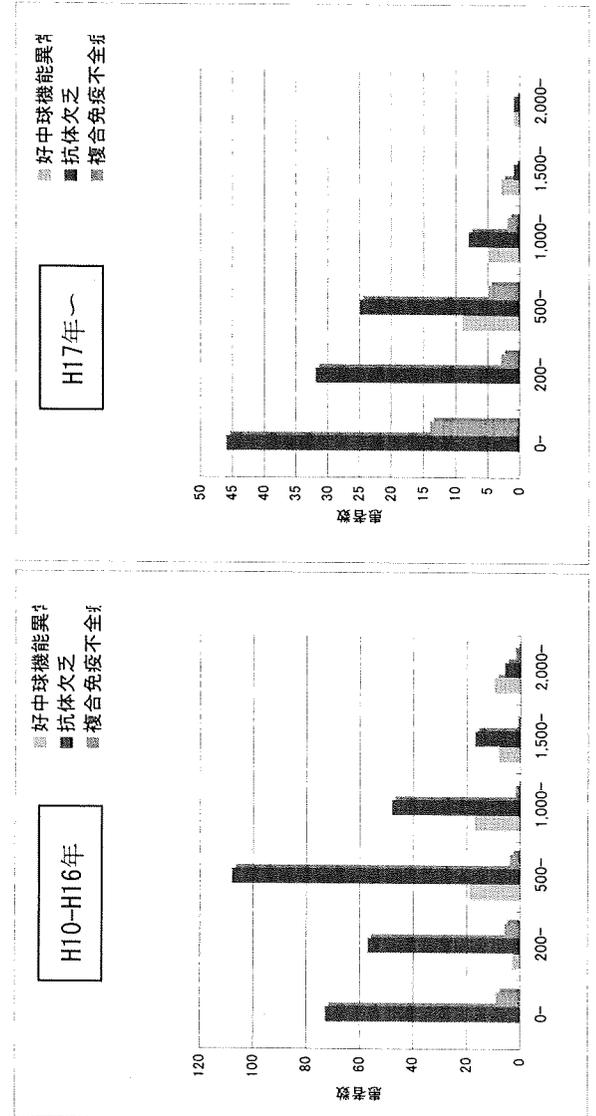


図 4 : 血清 IgG 値の分布 (新規登録患者)



平成 21 年度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

小慢意見書 3100 例からみた West 症候群の疾患プロフィール

分担研究者 飯沼 一字 (石巻赤十字病院長)

研究要旨

小慢対象神経筋疾患で最も多い West 症候群の新規登録患者 (1998-2007) 3100 名のプロフィールを検討した。居住地都道府県にかなりの地域差があった。緯度による地域差を示唆する報告もあるが、我が国では高緯度で登録が多いわけではなく、この理由は不明である。毎年 250 - 350 名の新規登録患者がおり、年度に差があるものの、大きな隔たりはない。男児にやや多い傾向があった。発症月齢は 6 か月にピークをもち、前後に裾野を示すが、0 か月にもピークを示していた。精神遅滞は重度のものが 35.1%と最も多い。当然であろうが、けいれんを有するものが多く、小頭症は 18.1%にみられた。小慢意見書から伺えるプロフィールは、従来の教科書的記載を改めるような結果は得られないが、3000 名を越す数の統計が得られ、かなり信憑性の高いものと考えられる。

A. 研究目的

小慢指定の神経・筋疾患で最も症例数の多い West 症候群について、全国の新規登録患者 (1998-2007) 3100 名を元に疾患プロフィールを検討した。一医療機関での経験はそれほど多くないが、全国集計であれば、相当数の症例が集積されるので、意見書の記載という限られた情報からであっても、かなり信憑性の高いデータが得られると期待される。

B. 研究方法

1998 年から 2008 年までの小慢意見書登録データから、ICD コード G40.4 の West 症候群を抽出し、さらに新規登録患者を抽出した。2008 年は登録されていない県もあり十分なデータが揃わないので、1998 - 2007 年までの 10 年間のデータを集計した。

意見書の記載から得られる年度ごとの新規登録数、都道府県別居住地、性別、発症月(年) 齢、精神遅滞の有無、けいれんの有無、小頭症の有無を検討した。

(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

1998 年から 2007 年までの West 症候群新規登録患者は 3100 例であった。年度ごとの登録数は、10 年間の全国集計で、最も多い年が 2007 年で 358、最も少ない年が 2002 年で 242 人とおよそ 250 - 350 人の間で多少の増減があるが大きな変化はしていない。

都道府県別の登録数は、各年度に分けるとそれぞれの登録数が少なくなり、また増減も著しいので、10年間の合計で検討した。最も多いのが大阪府で309人、ついで埼玉県で218人、最も少ないのが秋田県で9人であった。10年間の年平均を2006年の出生1万人あたりに換算すると、全国平均が2.8人で、最も多いのが新潟県で7.7人、ついで宮城県6.5人、青森県6.3人、岡山県5.7人、滋賀県5.2人となり、最も少ないのが岐阜県1.0人、ついで福岡県1.1人、秋田県1.2人、神奈川および富山県1.3人となっている。出生当たりにしても最多の新潟県が最少の岐阜県の7.7倍であり、著しい差がある。

登録時年齢(図1)は1歳未満が1645例で最も多く、ついで1歳583例、2歳212例、3歳124例となり、登録時年齢が記載されている2956例中2228例(75.4%)が1歳以下で占められていた。性の記載のあるのは男1678例、女1362例であり、男女比は1.2:1であった。West症候群はやや男子に多い。

発症月(年齢)は6か月をピークになだらかな正規分布状を呈するが、0か月発症がもう一つのピークを示している(図2)。

精神遅滞については、重度が35.1%、中等度が19.4%、軽度が16.1%、程度は不明ながら精神遅滞有りが11.4%である。精神遅滞無しが18.1%で、精神遅滞がないのは約2割弱ということになる。けいれんの有無は有りが2679人、なしが133人で、登録時点でけいれんがないのは7.3%に過ぎない。小頭症有りは443人、なしが2004人で、18.1%に小頭症を有している。

D. 考察

West症候群は毎年250-350例の新規登録がある。新規登録数が新規患者発生数とは限らないが、新規患者発生数もこれに近い数字であると推測される。我が国で少なくとも毎年300例の患者が発生していると予想され、全国を網羅したこのような数値は今まで出されたことがない。

West症候群発症の疫学データは岡山県での有病率の報告¹⁾、長崎県の発生率の報告²⁾、宮城県の発生率の報告³⁾がある。長崎県および宮城県の発生率はそれぞれ出生1万対3.4、3.1と近似した数値である。Howitzらのデンマークでの報告⁴⁾によると出生1万対2.5-3.3、Riikonenらのフィンランドでの報告⁵⁾では出生1万対4.2(1972-1976)である。これも我が国の長崎や宮城の数値と近似している。今回のデータは発生率ではないし、有病率でもなくWest症候群として各地から登録されたものである。そのまま比較することは正確ではないが、あまりかけ離れた数値でもないことは容易に推測できる。したがっておよそ我が国でどのくらいのWest症候群が存在するかを推定する一助とはなる。

登録の地域差が著しく、最多の新潟県が最少の岐阜県の7.7倍となっている。この理由は明らかではないが、いくつかの可能性が考えられる。一つは何らかの原因で発症率が地域によって異なることであるが、たとえばHracovyが述べるように⁶⁾、フィンランドやスウェーデンなど高緯度の国で対出生の発症が高いとの報告があるが、我が国では登録の多い順に新潟、宮崎、青森、岡山となっており、緯度と関係しているとは考えにくい。

乳幼児期のけいれん性疾患に対する医療補助が小慢では本症、乳児重症ミオクロニーてんかん、Lennox 症候群しかないので、いきおい乳児期の難治性けいれん性疾患の代表ともいえる West 症候群として登録してしまう例が多いことも考えられ、このような傾向が登録率の高い県にみられるのかもしれない。地域差についてはさまざまな観点からの検討が必要であろう。

性比について、多数例（たとえば 100 例以上）の統計的研究は少なく、特に近年の報告はほとんどない。わずかに男子優位との報告が多い。比較的多くの症例数をもとにした Kurokawa ら (757 例)⁷⁾、Hughes らの報告 (480 例)⁸⁾ では男女比がそれぞれ 1.2 : 1、1.1 : 1 であり、今回の調査と同等である。

発症月齢のピークが 6 か月であることは一般の教科書に記載されていることと同様である。今回の調査でも確認したことになる。しかし 0 か月にももう一つのピークを示しているのは、何らかの神経症状が新生児期や 0 か月時に発症して、その後 West 症候群としての徴候を示すようになった症例の場合に、発症時期を 0 か月と記載している例があることを示唆している。あるいは出生前ないし周生期に発生した原因を考慮して記載している場合もあろうかと推測される。いずれにせよ、出生直後に何らかの異常事態を生じている例が相当数あることを示唆している。

重度精神遅滞が 35.1%、中等度遅滞が 19.4%、軽度遅滞が 16.1%、程度の記載はないが精神遅滞ありが 11.4%に認められた。精神遅滞なしは 18.1%であった。この調査は小慢意見書の記載からの結果なので、新

規に申請書を提出した時点での患児の精神発達の状況を記載しているということである。4分の3が1歳以下で登録されているので、多くが発症の比較的早期に登録されていると推測される。重度精神遅滞と判定するにはある程度の月齢を経ている必要があると考えられるが、判定可能な時点ですでに重度の精神遅滞に陥っている患者がかなりいることを示唆している。また、登録時ではあるが、精神遅滞なしが 18.1%であり、逆に何らかの程度で精神遅滞があるのが 81.9%である。West 症候群の発症以前に既に発達遅滞があるものについて、Matsumoto ら⁹⁾は 68%、Kellaway ら¹⁰⁾は 85%とのべている。発症比較的早期と発症前とでは正確な比較はできないが、今回の数値は発症前に既に遅滞がある例の割合に近いと考えられる。

けいれんの有無では、けいれんなしが 7.3%ときわめて少なかったが、West 症候群はけいれんを主訴とする疾患であるから当然といえる。おそらく初期治療でけいれんが消失し、登録時点ではけいれんを示していない例がわずかにあったことを意味していよう。

小頭症は 18.1%にみられたが、小慢意見書の記載事項としては他の小慢指定疾患であるレット症候群を想定して設定された項目である。小頭症は原発性および先天性感染、先天代謝異常、染色体異常、出産時外傷、周生期仮死などに二次性に来たしうる。これらを背景にしている例が約 2 割弱であると推定される。

West 症候群は特徴的な発症月齢、発作像および脳波所見から診断を誤ることはほとんどないと考えられる。集約された意見書

に他の疾患が紛れ込んでいる例が多いとは考えにくい。しかし、自治体により乳児あるいは乳幼児医療費助成制度がことなり、West 症候群を小慢へ申請せずに、他の助成制度の適応に頼っている可能性もあるので、今回の集計が我が国の West 症候群のすべてではない。また、意見書に記載された情報を厚生労働省へ登録することに関して保護者の同意を取らなければならないが、同意されない保護者も少なからずおり、このような調査の限界があることは否めない。今後このような調査が疾患、病態、社会的状況の理解を深めていく上で役立つことを広報し、協力を願っていく努力が必要である。

E. 結論

小慢対象神経筋疾患で最も多い West 症候群の新規登録患者（1998-2007）3100 名のプロフィールを検討した。毎年 250 - 350 名の新規登録患者がおり、年度に差があるものの、大きな隔たりはない。我が国では毎年 300 名前後の患者発生があるものと推測された。約 75%が 1 歳以下で登録されていた。男児にやや多い傾向があり、発症月齢は 6 か月をピークとしていた。これらは、従来の成書の記載と同様である。教科書を改めるようなデータは得られなかったが、3100 例という多数を集計し得たので、信憑性の高いデータが得られたと考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Togashi N, Uematsu M, Kitamura T, Kakisaka Y, Ishitobi M, Wakusawa K, Iinuma K, Oguni H, Yamakawa K, Tsuchiya S. Ictal vomiting as an initial symptom of severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report. *J Child Neurol.* 2009 Feb;24(2):228-30.

Kakisaka Y, Haginoya K, Ishitobi M, Togashi N, Kitamura T, Wakusawa K, Sato I, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Munakata M, Yokoyama H, Iinuma K, Kaneta T, Higano S, Tsuchiya S. Utility of subtraction ictal SPECT images in detecting focal leading activity and understanding the pathophysiology of spasms in patients with West syndrome. *Epilepsy Res.* 83: 177-183, 2009.

飯沼一字. Lamotrigine の小児てんかんに対する有効性. *臨床精神薬理*, 12: 889-896, 2009.

2. 学会発表

飯沼一字: 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ーニーてんかんの全国統計. 第 146 回東北小児神経学研究会 (仙台市) 2009 年 2 月 28 日

飯沼一字 今村正敏: 一般市民のてんかんに対する理解度. 第 147 回東北小児神経学研究会 (仙台市) 2009 年 6 月 13 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

文献

- 1) Oka E, Murakami N, Ohmori I, Ogino T. A population-based neuroepidemiological survey of West syndrome in Okayama prefecture, Japan. *Brain Dev* 2001; 23: 580-583.
- 2) Matsuo A, Matsuzaka T, Tsuru A, et al. Epidemiological and clinical studies of West syndrome in Nagasaki prefecture, Japan. *Brain Dev* 2001; 23: 575-579.
- 3) 福興なおみ、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* 2007 ; 39 : 257-261.
- 4) Howitz P, Platz P. Infantile spasms and HLA antigens. *Arch Dis Childh* 1978; 53: 680-682.
- 5) Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976 : A population study in Finland. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 333-343.
- 6) Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasm/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 408-425.
- 7) Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: survey of natural history. *Pediatrics* 1980;65: 81-88.
- 8) Hughes JR, Long KJ. Infection as a

possible etiology of hypsarrhythmia. *Clin Electroencephalogr* 1986; 17: 78-81.

- 9) Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K, Miyazaki S. Long-term prognosis after infantile spasms. Statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 51-65.
- 10) Kellaway P, Frost JD, Hrachovy RA. Infantile spasms. In: *Antiepileptic Drug Therapy*, edited by Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK. pp. 115-136. Raven Press, New York.

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
—法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データを用いた
胆道閉鎖症の発症率及び先天性胆道拡張症の有病率に関する検討

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（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、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症を含む計17種の疾患が小慢事業の対象になった。主な疾患の経年登録状況を確認し、特に胆道閉鎖症の発症率と先天性胆道拡張症の有病率について、法制化後の小慢事業の登録データを用いて検討した。平成17-18年に生まれた患者での胆道閉鎖症の発症率は出生1万対約1.0、平成16-18年度に発症した乳児での先天性胆道拡張症の有病率は100万対15.8、1-4歳児の有病率は100万対5.8であった。この両疾患の殆どの患者が法制化後の小慢事業を利用したと考えられ、日本での先天性胆道拡張症の有病率を初めて報告した。法制化後の小慢事業の登録データの精度が高くなり、今後の更なる利活用を期待する。

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・部長）

A. 研究目的

平成17年度からの小児慢性特定治療疾患研究事業（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、門脈圧亢進症、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種の疾患が小慢事業の対象になった。法制化前には「先

天性胆道閉鎖症」と「総胆管拡張症」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区分に入っていた^{1),2)}。

法制化後、「総胆管拡張症」という疾患名にICD-10の番号が付与されていないので、小慢事業への登録が不可能であると考えられる。また、総胆管嚢腫、胆管閉鎖や胆道拡張（症）と呼ばれた疾患名は「不適切な疾患名であり、他の疾患名で申請すること」という注意事項がある³⁾。さらに、胆管嚢腫、胆汁うっ滞性黄疸、胆汁瘻、胆道形成不全や胆道ジスキネジーといった病名の登録ができない³⁾。胆道閉鎖症がQ44.2(ICD-10)で、先天性胆道拡張症はQ44.5で登録されるようになり、Q44.5は先天性総胆管拡張症と先天性胆管拡張症を含む³⁾。これで、法制化前より慢性消化器疾患群の小慢事業への登録精度が高くなった。

胆道閉鎖症(Biliary Atresia)は肝外胆管の少なくとも一部が完全

閉鎖して、新生児が胆汁を肝臓から十二指腸に排泄できない病態である。出生数1万人に1人の頻度で発生し、男女比はおおよそ1対2であるとされるが⁴⁾、栃木県では出生数9000人に1人の頻度で⁵⁾、日本全国での発症率は不明である。一方、先天性胆道拡張症 (Congenital Bile Duct Dilatation) は一般に総胆管を含む胆道系が嚢腫状または紡錘状の先天性拡張をきたす疾患である。放置すると、胆汁性肝硬変をきたす。60-80%が女児で、胆道閉鎖症の1/3から1/2の頻度で発症する。欧米人に比べ、東洋人に多い。1歳以内に20%、10歳以内に約半数が発症するとされ⁴⁾、日本における有病率は明らかではない。

「法制化後に登録された平成17年に生まれた胆道閉鎖症の患者がほとんど小慢事業に登録された」という去年の先行研究を踏まえて、今回、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、日本における胆道閉鎖症の発症率と先天性胆道拡張症の有病率について、検討した。

B. 研究方法

1. 小慢事業の登録データ

平成21年6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。従って、必ずしもすべての実施主体からのデータではない。平成17年度は98か所のうち神奈川県と和歌山県計2か所、18年度は99か所のうち神奈川県、福井県、香川県、高知県と京都市計5か所、19年度は99か所のうち神奈川県、山梨県、香川県、福岡県、京都市、神戸市、福岡市、豊田市と奈良市計9か所、平成20年度は103か所のうち41か所は未着であった。

17の対象疾患のうち、主な11疾患の平成17年度から20年度までの

新規登録者数を検討した。平成18、19年度の登録データを用いて、胆道閉鎖症の発症率及び先天性胆道拡張症の有病率を検討する際に、ICD-10のQ44.2で登録された胆道閉鎖症新規と継続の登録患者、Q44.5で登録された先天性胆道拡張症の新規と継続登録患者を抽出し、生年月日等で重複例のないように確認した。

2. 年間出生数および乳幼児の(推定)人口数は「政府統計の総合窓口」というホームページによった⁶⁾。
3. 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. 法制化後の主な慢性消化器疾患の年度別の新規登録者数を表1に示す。去年の研究報告書の集計データより、人数が若干増加したものの、同じ傾向であった。つまり、11疾患のうち、登録数が最も多かったのは胆道閉鎖症で、次は先天性胆道拡張症であった。特に平成18と19年度の登録者数が安定してきたようである。
2. 計598人の平成21年度の胆道閉鎖症の新規登録者(表2)の出生年でグループ分けを行い、各出生年の胆道閉鎖症の発症率を算出した。平成17年と18年度に生まれた患者の発症率は出生1万人に約1人であった。
3. 例年のデータを提出した実施主体別の胆道閉鎖症の新規登録者数を表3に示す。登録者数の多

かった地域（10人以上の登録者）は愛知県と大阪府であった。各地域の発症率に差がみられたが、全体の発症率は約1万人に1人であった。

4. 2006年の日本胆道閉鎖症研究会及び2006年度の小慢事業での胆道閉鎖症患者の登録状況を表4に示す。
5. 小慢事業の登録者数に基づいた全国における乳児、1-4歳児及び0-4歳児での先天性胆道拡張症の有病率を表5に示す。

D. 考察

1. 平成17年度は小慢事業法制化後、慢性消化器疾患の新規登録が始まった年であったため、平成17年度の新規登録数が最も多かった（表1）。各実施主体のデータ提出状況、または去年の研究報告書の分析結果と比べ、平成17-19年度、特に17-18年度の登録者数が安定してきた。また、平成21年6月までに提出された新規登録者数による検討では、胆道閉鎖症の発症率は出生1万人に約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人であったことから考えると⁵⁾、法制化後、平成17-18年に生まれた患者はほとんど小慢に登録していると推測できる。特に本症は生後60日以内に手術できれば、予後は比較的良好であるため、生後早い時期の手術は小慢事業の利用率を高めた一因であろう。さらに、2006年度の胆道閉鎖症の小慢事業での新規登録者数が日本胆道閉鎖症研究会での登録数より多いことは小慢事業の登録率の高さを反映している。
2. 先天性胆道拡張症の治療は早期の手術で一般的に予後は良好であるとされ、また、小慢事業の登録データで推測した上記の胆道閉鎖

症の発症率の結果の妥当性から考えると、先天性胆道拡張症の小慢事業での登録率も高く、推定した有病率が信頼できる。

先天性胆道拡張症は60-80%が女児で、胆道閉鎖症の1/3-1/2の頻度で発症し、1歳以内に20%、10歳以内に約半数が発症すると報告された⁴⁾。今回、小慢事業の登録データを用いた研究では乳児での先天性胆道拡張症の発症率は百万人に15.8（95%信頼区間、11.4-20.1）人、つまり、1万人に0.16人で、本研究で算出した胆道閉鎖症の頻度と比べ、約1/10-1/5であり、文献報告より低かった。乳児の有病率は1-4歳児の有病率の約3倍であり、有意に高かった。0-4歳の乳幼児では女児の発症がより多く、文献報告と類似した結果であった。本邦における先天性胆道拡張症の乳幼児での発症状況及び有病率を明らかにした。

3. 本研究は分析できるデータが限られていて、表5のような結果のばらつきがみられた。今後データを蓄積し、経年的な経過を検討する必要がある。

E. 結論

法制化後に新たに設けた慢性消化器疾患群の主な疾患の経年登録状況を確認し、特に胆道閉鎖症の発症率と先天性胆道拡張症の有病率について、法制化後の小慢事業の登録データを用いて検討した。この両疾患の殆どの患者が法制化後の小慢事業を利用したと考えられ、日本での先天性胆道拡張症の有病率を初めて報告した。法制化後の小慢事業の登録データの精度が高くなり、今後の更なる利活用を期待する。

F. 研究発表

1. 書籍発表

- ① Matsui A. Overview of the

Etiology of Biliary Atresia. Matsui A ed. Biliary Atresia, Kodansha Shuppan Service Center, Tokyo 2009, p10-12.

② 松井 陽. 小児肝移植の留意点. 清澤研道・市田隆文編 肝移植診療ガイドブック 日本肝臓学会・日本肝移植研究会監修 アークメディア東京、東京、2007, p95-100.

2. 論文発表

① Kasahara M., Nakagawa A., Sakamoto S., Tanaka H., Shigeta T., Fukuda A., Nosaka S., Matsui A. Living Donor Liver Transplantation for Congenital Absence of Portal Vein with Situs Inversus. Liver Transplantation 2009; 15(11): 1641-3.

② 乾あやの, 位田 忍, 須磨崎亮, 長田郁夫, 虫明聡太郎, 藤澤知雄, 松井 陽. 本邦における小児期の劇症肝不全. 日本腹部救急医学会雑誌 2009; 29(4): 583-89.

③ Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Matsui A, et al. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C Virus and their infants. Pediatric International. 2008; 50: 138-140.

④ 松井 陽. 日本の小児医療崩壊をくいとめるために. 子どもの健康科学 2008; 9(1): 3-5.

⑤ 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; 44(5): 679-88.

⑥ 吉松昌司, 長谷川誠, 加藤啓輔, 藤山聡, 室伏航, 斎藤貴志, 田中竜太, 松井 陽. 完全治癒し得た破傷風の1乳児例. 日本小児科学会雑誌 2008; 122(9): 1386-9.

⑦ Harada K, Sato Y, Itatsu K, Isse K, Matsui A, et al. Innate

Immune Response to Double-Stranded RNA in Biliary Epithelial Cells is Associated with the Pathogenesis of Biliary Atresia. Hepatology 2007; 46(4): 1146-54.

⑧ 松井 陽. 小児に対するウルソの投与量は何mg/日でしょうか? たんじゅうさん 2007; 5(2): 20.

⑨ 松井 陽. 周産期と黄疸-Up to Date- 胆汁うっ滞をきたす疾患- 新生児肝炎(症候群)と胆道閉鎖症. 周産期医学 2007; 37(10): 1341-45.

G. 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. 倉辻忠俊監修: 小児慢性特定疾患早見表(登録管理用)平成19年度版. 母子愛育会、2008、p128.

4. 松井 陽. 消化器疾患. p550-552. In:小児科学(五十嵐隆編集)文光堂. 2005年.

5. 松井 陽. 胆道閉鎖症. p525-528. 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.

6. e-Stat 政府統計の総合窓口. [http://www.e-](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do)

stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do (2010年1月4日アクセス)

7. 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録集計結果. 日本小児外科雑誌 2008; 44(2): 167-176.

表1. 法制化後主な慢性消化器疾患の新規登録者数

病名	ICDコード	新規登録者の登録年度									
		平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成17-20年度合計					
ジルバール症候群	E80.4	1	0	0	0	1					
デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	1	0	0	0	1					
ローター型過ビリルビン血症	E80.6B	0	0	0	0	0					
腸リンパ管拡張症	K63.9	14	6	3	0	23					
進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	8	5	2	1	16					
原発性硬化性胆管炎	K83.0	9	6	4	0	19					
先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	2	2	0	0	4					
胆道閉鎖症	Q44.2	549	185	141	30	905					
先天性胆道拡張症	Q44.5	189	79	70	13	351					
先天性肝線維症	Q44.5A	4	3	4	1	12					
アラジール症候群	Q44.7	19	14	11	2	46					

表2. 新規登録者数で算出した胆道閉鎖症の出生年別発症率

	新規登録者の出生年										総計		
	平成9年	平成10年	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年		平成19年	平成20年
胆道閉鎖症の新規登録者数	33	26	37	32	40	35	39	35	111	107	82	21	598
胆道閉鎖症の発症率(出生万対)	0.28	0.22	0.31	0.27	0.34	0.30	0.35	0.32	1.04	0.98	0.75	0.19	0.44
全国出生数	1,191,665	1,203,147	1,177,669	1,190,547	1,170,662	1,153,855	1,123,610	1,110,721	1,062,530	1,092,674	1,089,818	1,091,156	13,658,054

表3. 主な登録地域での胆道閉鎖症の発症率

都道府県	小慢事業実施主体	胆道閉鎖症		
		平成17年の出生数	平成17年出生の新規患者数	発症率(出生万対)
北海道	北海道、札幌市、旭川市、函館市	41,420	5	1.21
山形県	山形県	9,357	3	3.21
埼玉県	埼玉県、さいたま市、川越市	59,731	6	1.00
東京都	東京都	96,542	4	0.41
山梨県	山梨県	7,149	2	2.80
愛知県	愛知県、名古屋市、豊田市、豊橋市、岡崎市	67,110	14	2.09
大阪府	大阪府、堺市、高槻市	76,111	12	1.58
奈良県	奈良県、奈良市	11,184	1	0.89
岡山県	岡山県、岡山市、倉敷市	16,688	1	0.60
広島県	広島県、広島市、福山市	24,740	1	0.40
福岡県	福岡県、福岡市、北九州市	43,421	2	0.46
合計		453,453	51	1.12

表5. 小慢事業の登録者数で算出した全国における乳児、1-4歳児及び0-4歳乳幼児での先天性胆道拡張症の有病率

	発症年度											
	H16		H17		H18		H16-18		合計		合計	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
0-12ヶ月未満で発症した小慢登録者	5	8	5	15	2	16	12	39	12	39	12	51
全国0-12ヶ月未満乳児人口	567 000	540 000	1 107 000	513 705	555 000	522 000	1 077 000	1 575 705	1 659 066	1 575 705	3 234 771	
乳児の有病率(人口百万対)	8.8	14.8	11.7	29.2	3.6	30.7	16.7	24.8	7.2	24.8	15.8	
0-12ヶ月未満で発症した患者の男女比	1.0:1.6		1.0:3.0		1.0:8.0		1.0:3.3		(3.1-11.3)*		(11.4-20.1)	
1-4歳で発症した小慢登録者数	5	19	24	24	8	19	27	62	16	62	78	
全国1-3歳児人口	2 347 000	2 225 000	4 572 000	2 192 525	2 237 000	2 137 000	4 374 000	6 554 525	6 888 099	6 554 525	13 442 624	
1-4歳児の有病率(人口百万対)	2.1	8.5	5.2	10.9	3.6	8.9	6.2	9.5	2.3	9.5	5.8	
1-4歳で発症した患者の男女比	1.0:3.8		1.0:8.0		1.0:2.4		1.0:3.9		(1.2-3.5)		(4.5-7.1)	
0-4歳で発症した小慢登録者数	10	27	37	39	10	35	45	101	28	101	129	
全国0-4歳児人口	2 914 000	2 765 000	5 679 000	2 706 230	2 792 000	2 659 000	5 451 000	8 130 230	8 547 165	8 130 230	16 677 395	
0-4歳乳幼児の有病率(人口百万対)	3.4	9.8	6.5	14.4	3.6	13.2	8.3	12.4	3.3	12.4	7.7	
0-4歳で発症した患者の男女比	1.0:2.7		1.0:4.9		1.0:3.5		1.0:3.6		(2.1-4.5)		(6.4-9.1)	

*95%信頼区間

表4. 日本胆道閉鎖症研究会（研究会、2006年）と小慢事業（2006年度）での胆道閉鎖症患者の登録状況

	研究会 ¹⁾	小慢新規登録者	小慢継続登録者	小慢新規と継続登録者の合計
地域別(人数)				
北海道	3	2	50	52
東北	6	27	151	178
関東	31	62	509	571
中部北陸	14	29	320	349
近畿	12	35	284	319
中国四国	7	12	162	174
九州	11	18	255	273
合計	84	185	1731	1916
性別(人数)				
男	33	60	625	685
女	51	121	1065	1186
不明	記録なし	4	41	45
合計	84	185	1731	1916
男:女	1.0:1.5	1.0:2.0	1.0:1.7	1.0:1.7
出生体重(g)				
最小	1168	1160	280	280
最大	3786	3806	4386	4386
平均	2819.7	2778.5	2909.9	2889.2
症例数	記録なし	112	598	710
手術実施の有無(人数)				
あり	84	90	834	924
手術予定あり	記録なし	22	24	46
手術予定なし	0	3	34	37
無記入	記録なし	65	799	864
不明		5	40	45
合計	84	185	1731	1916