

## 分担研究課題 成長ホルモン治療の登録・評価に関する研究

研究分担者 伊藤善也 日本赤十字北海道看護大学教授

分担研究“成長ホルモン治療の登録・評価に関する研究”においては成長ホルモン（GH）療法の診療実態について調査した。そこから抽出された要望に応える形で最終年度には中央登録された小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データをもとに治療効果の解析を行った。

それぞれの年度における研究要旨は以下の通りである。

### 平成 19 年度

初年度はまず予備的に北海道内の小児科外来 269 施設を対象に GH 療法の診療実態を調査した。回収率は 56.9%である。GH 療法は 27.6%で行われており、規模の大きな病院ほど、その割合と対象患者が多かった。GH 療法の対象者は GH 分泌不全性低身長症が最も多く、45.2%の施設がこの疾患の患者のみに GH 療法を実施していた。自己注射手技を指導する医療職は医師と看護師が多かったが、95.2%の病院で指導に際して使用する資材は製薬会社から提供されたものであった。また GH 療法を導入後に自己注射手技の確認を定期的には実施していない実態が明らかになった。GH 処方 は 1 か月分で、検査は年 4 回施行するとしたところが多かった。また治療中の医療費に対して患者が利用する公的給付制度は多くが小慢事業医療給付であった。GH 療法に関する情報源として重要なものとして挙げられたなかでは製薬会社医療情報担当者が最も多かった。次いで小児科関係の学術雑誌、製薬会社主催の研究会や講演会、同門などの専門医、そして日本小児内分泌学会学術集会などであった。しかし最重要とする情報は専門医からの情報や学術雑誌からの情報としていた。

### 平成 20 年度

平成 19 年度に行った北海道内の調査に引き続き、平成 20 年度は全国調査を実施した。1063 の病院に調査票を郵送し、499 件の回答を得た（回収率は 47.1%）。回答施設の内訳は病院が 79.6%、クリニックが 20.6%であった。GH 療法を行っている外来枠は一般外来が 51.0%、常勤医による専門外来が 37.3%、非常勤による専門外来が 11.7%であった。担当医の GH 療法の経験年数は 10 年以上 20 年未満が 44.1%と最も多く、専門医が担当している割合は全体の 37.9%であった。GH の処方量は 1 か月分が 72.0%と多かった。GH 療法中に検査を行う頻度は年 2 回が 27.6%と最も多かった。投与量を調整する頻度は体重測定毎とするものが 45.2%であり、年 1 回程度というのが 35.9%であった。有害事象により GH 療法を中止した経験を有する回答者は 21.1%あった。医療費の給付制度の利用割合を調べると小慢事業が  $90.1 \pm 16.8\%$ 、生活保護医療扶助が  $1.6 \pm 4.5\%$ 、乳幼児・学童等医療費助成が  $2.6 \pm 8.8\%$ で医療保険のみとするのが  $4.4 \pm 10.1\%$ であった。GH 療法に関する情報源として挙げられたのは製薬会社の MR、製薬会社主催の研究会、日本小児内分泌学会学術集会と雑誌・著書などであった。さらにその中で最重要と考えられているのは日本小児内分泌学会学術集会であった。さらにどのような情報が必要かでは安全性や副作用に関するものと最終身長に関するものが多かった。小慢事業への要望をまとめると適応基準の緩和と医療費自己負担の地域差の是正がそれぞれ 79 件、13 件と多かった。

平成 21 年度

GH 療法を受けている 4 疾患群を対象に中央登録された平成 18 年度データを用いて短期的および長期的な治療効果の解析を試みた。登録された 12028 例のうちデータの解析が可能であった 7195 例を対象とした。治療開始年齢は幼児期が最も多かった。治療開始 1 年目の身長増加率 (cm/年) をみると E23.0E は  $8.2 \pm 2.5$  (n=177) であった。年齢別にみると幼児期(8.2~10.9)と思春期 (7.3~10.3) が高く、男児では 8 歳、女児では 6 歳が最低値であった。E23.0E において 5 年以上治療を行ったものを継続申請時の年齢別にみると 11 歳以上において現在の身長 SD スコアは 11 歳の  $-1.60 \pm 0.82$ (327)を頂値にして 14 歳以降も低減化していた。治療開始時と比較した身長 SD スコアの改善度も同様に低くなっており、14 歳から順に  $0.56 \pm 0.69$ 、 $0.27 \pm 0.95$ 、 $0.32 \pm 0.68$  であった。さらに標準的な成長率から予測した成人身長は男児で約 154cm、女児で約 143cm であった。Q96 においては現在の身長 SD スコアは 11 歳の  $-2.43 \pm 0.70$ (57)を頂値にして、13 歳で  $-2.93 \pm 0.81$ (61)、14 歳で  $-3.05 \pm 0.79$ (59)、15 歳で  $-3.07 \pm 0.87$ (52)であった。治療開始時と比較した身長 SD スコアの改善度はそれぞれ、15 歳で  $0.18 \pm 0.73$  であるが、それ以降も増加していた。中央登録されたデータ数は膨大であり、国内の成長ホルモン治療のデータベースとして貴重である。今後はそのデータを活用した治療成績の評価などの解析が期待される。

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  
平成 19 年度～平成 21 年度 総合研究報告書

膠原病の研究結果と考案

研究分担者 武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授

小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査 (平成 19 年度)

小慢データを利用して、平成 17 年度に JRA/JIA の医療意見書が提出された医療機関に調査票を郵送し、全国規模の二次調査を行った。その結果、JIA 496 例の医療情報が回収され (回収率 39.9%)、うち 470 例を対象に解析を行った。

その結果、JIA の 7 病型の頻度が本邦で初めて明らかになった(全身型 41.7%、少関節型 20.2%、RF 陽性多関節型 18.2%、RF 陰性多関節型 13.7%、少関節型 20.2%、乾癬関連関節炎 0%、腱付着部炎関連関節炎 1.6%)。

発症 6 か月までの初期臨床像では、全身型 JIA の 7.7%にマクロファージ活性化症候群 MAS が、少関節型の 8.2%にぶどう膜炎がみられ、後者は最終評価時(平均罹病期間 6.3 年)には 17.1%に増加した。

Class 分類を用いた関節機能予後不良因子の検討では、発症病型ではリウマトイド因子 (RF)陽性多関節型と一部の全身型、検査値では RF が抽出された。

治療では、疾患修飾性抗リウマチ薬 DMARDs が各病型で、最終評価時(発症から平均 6.2 年)で 50~89%に併用され、その 80~90%はメトトレキサート(MTX)であった。また、JIA に対し未認可の抗サイトカイン薬が、難治性病型の約 30%に(RF 陽性多関節型の 31.2%、全身型の 34.9%に)に既に使用されており、その適応や安全性の確立を急ぐ必要があることが判明した。

難治性若年性特発性関節炎(JIA)に対する抗サイトカイン療法導入の現状と問題点 (平成 20 年度)

平成 19 年度の結果を受けて、平成 20 年度には、難治性 JIA に対する抗サイトカイン薬の導入現状や問題点を調査したところ、221 施設(回収率 47%)から抗サイトカイン薬で治療された JIA209 例の情報が収集された。

その結果、抗サイトカイン薬導入までの臨床症状や治療経過からは、難治性患者に適切に導入されていたことが判明した。また導入にあたっては、その多くは専門学会からの情報入手や専門医との連携が図られていたが、更なる連携医療の構築が必要と思われた。

有効性の検討では、抗サイトカイン療法は従来の治療が無効な症例の関節機能を回復させ、日常生活を著しく改善させていただきだけでなく、多くの例でステロイドを減量、一部で

は中止させていた。安全性も概ね良好であったが、重篤な感染症や MAS の発生、それに抗サイトカイン療法に特異的な合併症もみられた。

抗サイトカイン療法は高額な医療であるが、難治性 JIA においては若年の障害者を減らすポテンシャルが証明されたことから、社会医療経済的観点からも cost-benefit の高い医療と考えられた。

### 若年性特発性関節炎（JIA）の治癒例と死亡例の縦断的検討（平成 21 年度）

平成 20 年度の結果から、抗サイトカイン療法は JIA の予後を変え得る医療であることが判明したが、JIA の今後の予後変化を評価することは、治癒例や死亡例などの非継続例の情報収集が出来ない現状の小慢制度では困難である。

そこで、小慢非継続例に対して行われた二次調査データを利用することで、JIA の予後評価が可能であるかを、小慢の縦断的データとリンクさせた 2,794 例の JIA で検討した。

その結果、全身型では治癒例が多く、発症から 5 年を超えても治癒する例がみられたが、全身型発症関節炎持続型、RF 陽性多関節型、少関節型 extended type では治癒例は少なかった。また、死亡例はすべて全身型であり、その 80%は発症 2 年以内に発生していた。

Kaplan-Meyer 法を用いた累積治癒率の検討からは、女兒、RF 陽性多関節型発症、全身型発症関節炎持続型、少関節型 extended type が難治性因子として抽出された。

以上の結果は、従来の JIA の予後報告と一致したが、同時に、非継続例に対する追跡システムを小慢事業に構築することで、小慢データは、多数の症例と縦断的なデータを駆使した有用な予後解析ツールとなりえる可能性を示した。

## 糖尿病の登録・評価・情報提供に関する研究

分担研究者：杉原茂孝（東京女子医科大学東医療センター小児科教授）

### 研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業が平成 17 年に法制化された。糖尿病に関しては、以下に示す様に 3 つの大きな変更があった。

1) 全国で登録年齢が 18 歳未満から 20 歳未満に引き上げられた。2) 登録病名の記載が細分化され、MODY などの遺伝子異常によるものも登録されるようになった。3) 食事・運動療法のみで内服薬やインスリン治療のない 2 型糖尿病が登録から外れた。

本研究では、平成 17～19 年登録の電子データを中心に解析し、法制化前の平成 13～16 年のデータと比較検討して、法制化に伴う糖尿病の登録状況の変化について検討してきたのでそのまとめを記載する。結果として、1) 登録年齢が 18 歳未満から 20 歳未満に引き上げられたことにより、継続 1 型の登録数が著明に増加した。2) 登録病名の記載が細分化され、MODY などの遺伝子異常によるものも登録されるようになったが、1 型が約 80% で 2 型が約 18% という比率は法制化前後で特に変わっていない。遺伝子異常では平成 17、18 年は MODY1 が最も多かった。平成 19 年にはインスリン遺伝子異常による糖尿病が 5 例登録されている。3) 食事・運動療法のみで内服薬やインスリン治療のない 2 型糖尿病が登録から外れたことにより、2 型継続例では、平成 17 年から HbA1c 6% 未満の登録症例が平成 16 年までの半数以下に減少している。しかし、平成 17～19 年に 2 型糖尿病の登録症例数は減少していない。

また、この 3 年間の検討のなかで、1) 思春期女子の 1 型糖尿病患者に肥満の頻度が高いが、必ずしも肥満度と HbA1c が相関しないこと、2) 年齢別では、1 型は男女とも 15～17 歳で HbA1c 9% 以上の頻度が最も高いが、2 型では男女とも高年齢ほどコントロールの悪い症例の頻度が著しく高くなること、などを報告した。

今後、さらに小慢事業への患者登録の周知徹底、データ入力精度向上が期待される。また、入力データの内容についても、治療内容の記載の追加など、再検討が必要と思われる。

### 研究協力者

辻 直香、松岡尚史（東京女子医科大学東医療センター小児科）

伊藤善也（日本赤十字北海道看護大学）

伝子異常によるものも登録されるようになった。

3) 食事・運動療法のみで内服薬やインスリン治療のない 2 型糖尿病が登録から外れた。

本研究では、平成 17～19 年登録の電子データを中心に解析し、法制化前の平成 13～16 年のデータと比較検討して、法制化に伴う糖尿病の登録状況の変化について検討した。

### A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業が平成 17 年に法制化された。糖尿病に関しては以下に示す様に大きな変更点が 3 点挙げられる。1) 登録年齢が 18 歳未満から 20 歳未満に引き上げられた。2) 登録病名の記載が細分化され、MODY などの遺

### B. 研究方法と対象

平成 13 年～19 年に小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）に基づいて、コンピューターに

登録された糖尿病の全症例を対象とした。平成 17～19 年登録の電子データを中心に解析し、平成 13～16 年の結果と比較した。データ（個人情報削除済）を Microsoft Excel を用いて解析した。

### C. 研究結果

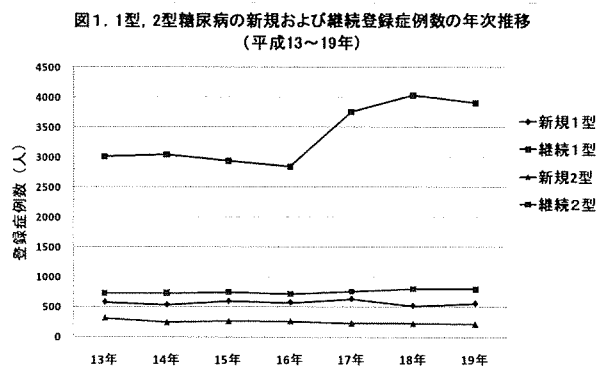
#### 1. 登録終了年齢の引き上げによる変化

新規登録の 1 型糖尿病登録症例数は、平成 13～19 年に 521～632 例であり多少の変化はあるものの大きな変化はない。新規登録の 2 型糖尿病も 215～319 例で大きな変化はない（表 1、図 1）。

継続登録症例では、1 型は平成 13～16 年に 2,847～3,045 例であるのに対し、平成 17～19 年には 3,759～4,033 例と増加がみられる。2 型は平成 13～16 年に 720～753 例で、平成 17～19 年には 765～804 例とわずかに増加している。つまり、継続 1 型の症例数の増加が顕著である（表 1、図 1）。

表1. 平成13-19年の新規および継続登録症例数の変化

	13年	14年	15年	16年	17年	18年	19年
新規1型	582	537	598	575	632	521	561
継続1型	3015	3045	2944	2847	3759	4033	3904
新規2型	319	245	269	261	229	222	215
継続2型	728	734	753	720	765	804	799



この原因を解析するために、平成 15～19 年の継続登録 1 型糖尿病の登録時年齢の分布を調べたところ、表 2 に示すように、平成 17 年以降、18 歳と 19 歳の登録症例数の大幅な増加がみられている。即ち、全国的に登録年齢が 18 歳未満から 20 歳未満に引き上げられたことにより、継続 1 型の登録数が著明に増加した（表 2）。

表2. 平成15-19年の継続登録1型糖尿病の登録時年齢の分布

継続1型	15年	16年	17年	18年	19年
0歳	4	0	5	0	0
1歳	7	9	18	11	12
2歳	26	20	25	18	18
3歳	41	30	42	40	36
4歳	52	53	73	60	60
5歳	66	61	86	86	62
6歳	88	73	111	106	81
7歳	100	101	132	146	123
8歳	121	125	141	145	153
9歳	153	118	162	180	177
10歳	166	164	194	196	173
11歳	224	195	229	251	219
12歳	235	237	255	253	254
13歳	232	256	308	307	262
14歳	277	293	347	345	322
15歳	310	309	343	359	354
16歳	373	324	406	382	347
17歳	326	334	393	415	372
18歳	69	78	324	368	359
19歳	39	36	87	293	267
無記入	35	31	78	72	253
合計	2944	2847	3759	4033	3904

#### 2. 登録病名の記載の細分化

法制化に伴い登録病名の記載が細分化され、MODY などの遺伝子異常によるものも登録されるようになった（表 3）。

遺伝子異常では平成 17、18 年は MODY1 が最も多かった。平成 19 年にはインスリン遺伝子異常による糖尿病が 5 例登録されている。

表3. 登録症例のその他の入力疾患名および各件数

*平成17, 18, 19年度その他の内訳	平成17年度		平成18年度		平成19年度	
E11.9A インスリン抵抗性糖尿病	19	0.3	19	0.3	16	0.3
E11.9B インスリン受容体異常症	7	0.1	10	0.2	7	0.1
E11.9C Leprechaunism	0	0.0	1	0.0	1	0.0
E11.9E 脂肪萎縮性糖尿病	2	0.0	2	0.0	0	0.0
E11.9F 分類不能のインスリン抵抗性糖尿病	39	0.7	41	0.7	41	0.7
E11.9G 膵β細胞機能に関わる遺伝子異常による糖尿病	0	0.0	2	0.0	1	0.0
E11.9H MODY1による糖尿病	15	0.3	11	0.2	2	0.0
E11.9I MODY2による糖尿病	6	0.1	4	0.1	4	0.1
E11.9J MODY3による糖尿病	2	0.0	1	0.0	1	0.0
E11.9L MODY5による糖尿病	2	0.0	1	0.0	1	0.0
E11.9M ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病	2	0.0	1	0.0	2	0.0
E11.9N インスリン遺伝子異常による糖尿病	1	0.0	1	0.0	5	0.1
E11.9P 他の疾患伴う糖尿病	13	0.2	7	0.1	11	0.2
E11.9Q 移植後糖尿病	2	0.0	1	0.0	1	0.0
E11.9R 二次性糖尿病	4	0.1	2	0.0	2	0.0

#### 3. 2 型糖尿病の登録基準の変更

法制化に伴い、食事・運動療法のみで経口血糖降下薬の内服やインスリン治療のない 2 型糖尿病が登録から外れた。図 2 に示すように、2 型継続例では、平成 17 年から HbA1c 6%未満の登録症例が平成 16 年までの半数以下に減少している。この現象は、登録基準の変更により HbA1c の良い症例が登録されなくなったことを意味する。そ

れに伴い、相対的に HbA1c の高い症例の比率が上昇している。

図2. 継続登録2型糖尿病のHbA1cの年次推移

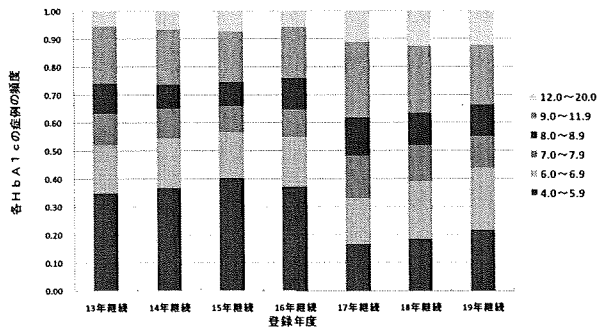


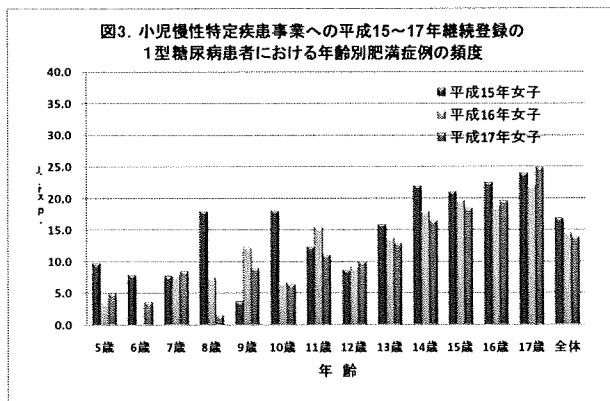
表1と図1に示す様に、平成17年以降新規2型の登録数はわずかに減少したものの、2型全体の登録数は減少していない。

#### 4. 肥満度の検討

5~17歳の新規1型登録例でみると、肥満度20%以上が平成15年13.8%、16年11.6%、17年6.4%であり減少傾向がみられた。

平成15~17年登録1型継続例について、性別年齢別に肥満の頻度を検討すると、男子では15年は15歳(16.7%)、16年は12歳(16.8%)、16歳(15.1%)、17年は17歳(20.0%)に肥満が多かった。女子では、15~17年とも14~17歳で肥満が16.4~24.9%と高頻度にみられた。思春期女子で肥満の頻度が高くなる傾向があり注意が必要と考えられた(図3)。

図3. 小児慢性特定疾患事業への平成15~17年継続登録の1型糖尿病患者における年齢別肥満症例の頻度



13~17歳女子について肥満度とHbA1cの関係のみたところ、有意な関連はなかった。従って、

肥満を伴う1型糖尿病女子が、必ずしもコントロール不良というわけではないようである。

2型糖尿病は肥満との関連が既に報告されている。5~17歳の患者について平成17年登録例でみると、2型継続例では肥満度20%以上が68.5%を占めた。平成18年は65.2%であった。平成13年~16年登録継続例で肥満は61~67%あり、肥満の改善傾向はみられていない。

#### 5. 登録時年齢別のHbA1cの分布

平成19年の継続登録1型糖尿病の年齢別HbA1cの分布を図4、図5に示す。1型糖尿病患者では男女とも15~17歳でHbA1c9%以上の頻度が最も高い(男子31.5%、女子36.9%)。即ち、中学・高校生で一部コントロールが悪化する。

図4. 継続登録1型糖尿病男子のHbA1cの年齢別分布(平成19年)

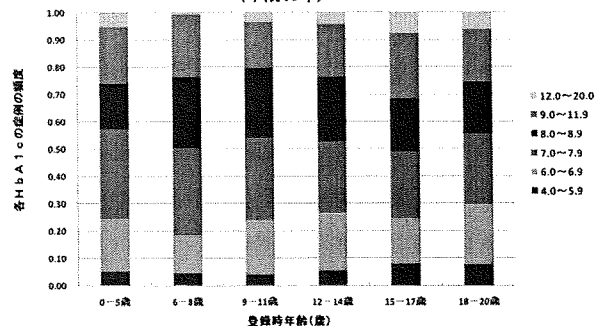
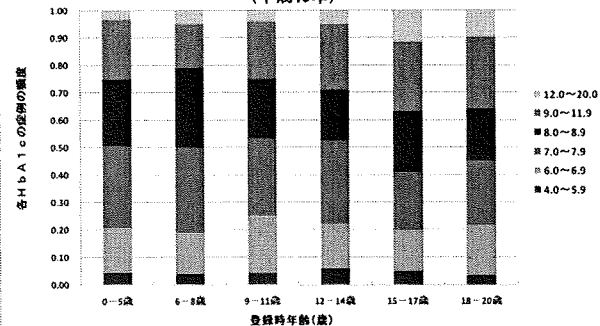


図5. 継続登録1型糖尿病女子のHbA1cの年齢別分布(平成19年)



平成19年の継続登録2型糖尿病の年齢別HbA1cの分布を図6、図7に示す。2型糖尿病患者では、男女とも18~19歳でHbA1c9%以上の頻度が最も高く(男子47.6%、女子43.6%)、高年齢ほど血糖コントロールの悪い症例の頻度が高くなる(男子 $p < 0.01$ , 女子 $p < 0.05$ )。

図6. 継続登録2型糖尿病患者のHbA1cの年齢別分布 (平成19年)

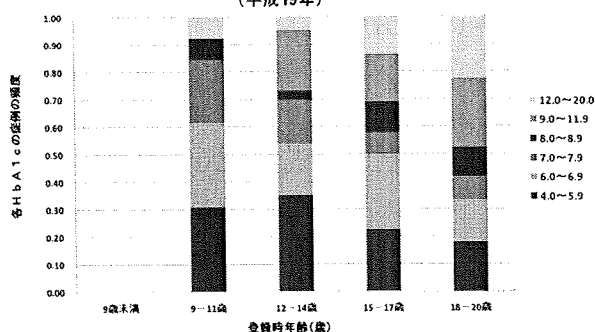
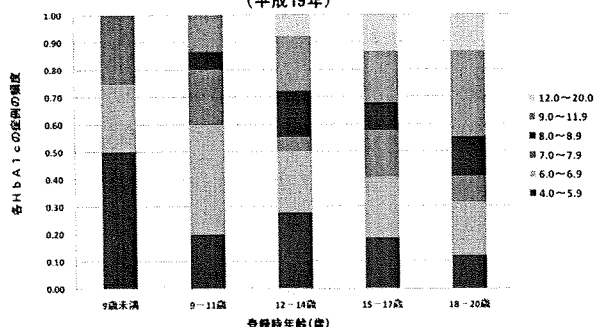


図7. 継続登録2型糖尿病患者のHbA1cの年齢別分布 (平成19年)



#### D. 考案

コンピューターに登録された電子データを中心に解析した。平成19年では、1型糖尿病が4,637例、2型糖尿病は1,058例登録されており、膨大かつ貴重なデータといえる。特に、平成17年の法制化後、1型糖尿病、2型糖尿病、およびその他の病型についても正確な入力が増加し、データの精度は向上していると考えられた。

このデータは、糖尿病患者数の年次変化、血糖コントロールの全国レベルでの現状把握に有用であると考えられた。しかし、身長、体重、HbA1cなどの記入漏れや誤記入が一部みられた。無記入の部分が多い項目もあり、今後の改善が望まれる。

HbA1cによる血糖コントロール状況の検討では、1型、2型とも継続登録例の約3分の1がHbA1c9%以上であった。1型、2型とも十代後半に非常にコントロールが悪くなるという実態が明らかとなっている。その状態が継続すれば、5~10年後には重大な糖尿病合併症が発症することは疑う余地がない。日本各地域で思春期から十代後半の糖尿病患者に対する治療戦略の立て直

しが必要と思われた。

#### E. 結論

平成17年の法制化後、1型糖尿病、2型糖尿病、およびその他の病型についても正確な入力が増加し、データの精度は向上していると考えられた。

また、血糖コントロール状況の解析結果から、日本各地域で思春期から十代後半の糖尿病患者に対する治療戦略の立て直しが必要と思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 杉原茂孝：IX. 特殊な病態における糖尿病治療 1-2) 小児糖尿病治療 (1) 1型糖尿病, 新時代の糖尿病学 (3) 一病因・診断・治療研究の進歩 (3), 日本臨床 2008年 66増刊: 502-506, 2008.
- 2) 杉原茂孝：2型糖尿病—生活習慣改善とエビデンスに基づいた薬物治療 特集小児糖尿病 (1型・2型) の現状とその治療戦略. プラクティス 25: 651-658, 2008.
- 3) 杉原茂孝：5. 糖尿病 (1型, 2型) の治療 内分泌・代謝疾患の診断・治療 Update, 小児科臨床, 62: 1803-1812, 2009.
- 4) 杉原茂孝：19. 肥満 小児科医のための思春期医学・医療, 小児科 50: 1789-1796, 2009.
- 5) 杉原茂孝：II 章 7. 小児糖尿病, 糖尿病 最新の治療 2010-2012 (河盛隆造, 岩本安彦, 編集), 南江堂, 東京, 2009.

##### 2. 学会発表

- 1) 杉原茂孝. 小児慢性特定疾患治療研究事業への登録症例からみたわが国における小児糖尿病の現状 第42回日本小児内分泌学会学術集会, 平成20年10月2日~4日, 米子.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## 分担研究課題：先天性代謝異常症の登録・管理・評価・情報提供に関する研究

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

本分担研究では、法制化後の小児慢性特定疾患事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究として、先天性代謝異常症に関する登録データの問題点と疫学調査・研究での有用性を明らかにするために平成 10～20 年度の登録データの解析を行い、以下の研究成果を得た。

- 1) 平成 17 年度の法制化に伴い、これまでの疾患群および対象疾患の見直しが行われたが、減少はしてきているもののその後も従来の疾患群や不適切病名とされた疾患名で登録されている場合があり、今後さらに周知していく必要がある。
- 2) 二次性の疾患が含まれる可能性がある登録病名に関しては、出来るだけ二次性のものを除外するために登録病名に「先天性」の追加などを考慮する必要がある。
- 3) 病型分類が必要な対象疾患において、意見書には病型分類が記載されているにもかかわらず、登録時に病型を含まない疾患名で登録されている場合が多くあることが明らかとなった。今後、病型の登録が必要な疾患に関しては、病型を含まない登録疾患名は「病型不明」を追加した登録病名にする必要がある。
- 4) 新生児マススクリーニング対象疾患で、新生児期に診断されているにもかかわらず 1 歳以降に登録されている患者が多く、7 歳以降になって新規登録されている患者もかなり認められた。本登録データを疫学調査・研究に用いるためには診断後速やかに本事業への登録を行うことが重要であり、指導していく必要があると考えられた。
- 5) 本登録データのみから、わが国における疾患発生頻度の検討を行い、フェニルケトン尿症の疾患頻度は新生児マススクリーニングで発見された患者数からの疾患頻度とほぼ同じであった。
- 6) 新生児マススクリーニング対象疾患において登録データの知的障害の有無・就学状況から知的予後について検討し、新生児マススクリーニングが有効であることを明らかにした。

### A. 研究目的

平成 7 年度から小児慢性疾患治療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。そこで本分担研究では、意見書に基づいて各自治体で入力され中央集計された先天性代謝異常症の登録データの問題点と疫学調査・研究における有用性を明らかにするために、法制化前後の平成 16～20 年度のデータを中心に解析を行った。

### B. 研究対象および方法

各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 16～19 年度の登録データにおいて各対象疾患患者数を算出し、法制化前後の登録状

況について検討した。また、本事業の対象疾患以外の二次性のものが含まれる可能性のある登録疾患名である高アンモニア血症、チロジン血症、高ガラクトース血症の患者数について解析した。さらに、平成 17～19 年度のムコ多糖症および糖原病として登録された患者のうち病型が病名に登録されていない患者の登録データを分析し、病型不明なムコ多糖症および糖原病患者について各医療機関に病型および意見書への病型の記載の有無についてアンケート調査を行った。

平成 11～18 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 11～18 年度の新規患者のうち平成 11 年以降に出生したと考えられる患者数から疾患頻度の算出を試みた。次に、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、ガラクトース血症Ⅰ型登録患者における知的予後について、知的障害の有無と就学状況のデータに基づいて検討した。

### C. 研究結果および考案

#### 1) 登録患者数

先天性代謝異常症等の疾患群に登録されていた患者数は、法制化前の平成16年度で6,957名、法制化後の平成17年度で4,465名、平成18年度で4,237名、平成19年度で4,161名であった。法制化後登録患者数が著明に減少しているが、これは法制化による対象疾患群の見直しにより先天性胆道閉鎖症、総胆管拡張症、総胆管嚢腫などが他の疾患区分に分類されるようになったためである。しかしながら、法制化によりこれら他の疾患群に分類されたものが依然として、先天代謝異常症の疾患群に登録されていたり、法制化後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高チロジン血症、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、高ガラクトース血症、先天性高脂血症、銅代謝異常症、遺伝性高尿酸血症として登録されている症例があった。今後、これらの疾患が対象外あるいは不適切病名であることをさらに周知させていく必要がある。また、本事業の対象外疾患による二次性の患者が登録される可能性のある疾患のうちチロジン血症、高ガラクトース血症の登録患者はそれぞれ平成18年度と平成19年度から0となっていた。しかしながら、高アンモニア血症の登録疾患名で登録されていた患者数は、平成17～20年度で20名～63名であり、全登録患者数に対する割合は1.37%～2.41%とほとんどかわりはなかった。また、長年にわたって本疾患名で登録されている患者もいることから、本事業対象外疾患による二次性高アンモニア血症患者が登録されている可能性がある。高アンモニア血症をきたす先天代謝異常症では、その確定診断に時間を要する場合も多く、本疾患名を不適切病名とすることは実際的ではないが、対象外疾患による二次性高アンモニア血症患者を除外するためには、登録疾患名を先天性高アンモニア血症とすることなどを検討することも必要である。

#### 2) 病型分類が必要な登録疾患における病型記載の検討

小児慢性特定疾患事業における登録症例のデータを疫学調査・研究において有効に利用するためには、そのデータ、特に疾患名の正確さが要求される。登録疾患のうち病因欠損酵素に基づいて病型分類されている疾患では、病型により疾患頻度や治療法、予後が大きく異なっている。しかしながら、病型分類

が必要なムコ多糖症では約30%において、糖原病では約50%の症例が病型を含まない疾患名で登録されていた。各医療機関に対して意見書への病型記載の有無および登録症例の病型についてアンケート調査を行ったところ、意見書には病型を含む疾患名が記載されているにもかかわらず、登録時点で病型を含まない疾患名で登録されていることが多いことが明らかとなった。また、病型診断がなされているにもかかわらず病型を含まない疾患名が意見書に記載されている場合があることも明らかとなった。これら病型診断が必要な疾患における登録疾患名で病型を含まない疾患名には「病型不明」などを追記し、病型を含む疾患名での登録を推進することが必要である。

#### 3) 新規登録患者の新規登録時年齢

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、ホモシスチン尿症のほとんどの患者は新生児期に早期発見され早期診断・治療を受けている。このため、1歳未満の乳児期に本事業に登録することが可能であるが、35%～46%の患者が1歳以降に新規登録されていた。これは、これらの患者において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ためではないかと考えられる。本事業による登録データを疫学調査・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かなければならない。

#### 4) 登録データからの疾患頻度の検討

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、プロピオン酸血症について、平成11年度から平成18年度までの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て疾患頻度の概算を行った。平成11年度から18年度の出生数は厚生労働省の人口統計によった。概算による疾患頻度はフェニルケトン尿症 1/82,566、楓糖尿症 1/432,489、ホモシスチン尿症 1/605,485、メチルマロン酸血症 1/221,519、プロピオン酸血症 1/412,830であった。フェニルケトン尿症の疾患頻度は、新生児マススクリーニングの結果から算出された疾患頻度とほぼ一致していたが、楓糖尿症とホモシスチン尿症では高い傾向が見られた。この原因としては、これらの疾患では、マススクリーニング

で発見されない病型があるためではないかと考えられる。今後、マススクリーニングでの発見等についてのデータを加えて検討することが必要であろう。また、メチルマロン酸血症およびプロピオン酸血症において算出された疾患頻度は、従来推測されている疾患頻度より低かった。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存在することによるものではないかと考えられる。これらの結果は、疾患にもよるが、正確な疾患名での登録が行われた場合、本事業の登録データのみからでも疾患頻度を算出することが可能であることを示している。

#### 5) 新生児マススクリーニング対象疾患における知的予後からのマススクリーニングの有効性の検討

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、ホモシスチン尿症およびガラクトース血症Ⅰ型におけるマススクリーニングの効果を明らかにするために、平成17年度～20年度の登録患者における知的予後について知的障害の有無と就学状況のデータに基づいて解析を行った。

フェニルケトン尿症患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは328名中18名の5.5%、メープルシロップ尿症患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは

36名中9名の25.0%、ホモシスチン尿症患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは35名中5名の14.3%、ガラクトース血症Ⅰ型患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは62名中11名の17.7%であり、新生児マススクリーニングの効果はあると考えられる。しかし、マススクリーニングにより早期発見されたにもかかわらず、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者がいることも事実である。これらの患者においてその原因をあきらかにすることは、マススクリーニングの有用性をさらに高めるために必要であり、今後、アンケート調査などによりその原因を明らかにしていくことが重要である。

#### D. 結論

小児慢性特定疾患事業の登録データを解析することにより、本登録データは疫学調査・研究に非常に有用ではあるが、これらのデータを有効に用いるためには登録疾患名の見直しおよび診断確定後出来るだけ早期に本事業への登録推進が必要であることを明らかにした。

#### E. 健康被害情報

該当なし

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 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

小児慢性特定疾患治療研究事業は平成 17 年度から児童福祉法に基づく事業となるとともに、対象疾患の見直しや医療意見書の見直しが行われた。小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された血友病等血液疾患の医療意見書に基づくデータの解析を行った。血液疾患の登録者数は、総数、新規、転入は平成 16 年にはそれぞれ 7,683 件、1,572 件および 95 件だったが、平成 17 年度以降減少傾向を認めた。このうち、各年度とも登録数が多い疾患は、血友病 A、遺伝性球状赤血球症、von Willebrand 病、血友病 B、免疫学的血小板減少症、遺伝性好中球減少症であった。今回の解析結果から、法制化前後における診断基準の妥当性と疾患情報の正確性について検討し、さらに関連学会との今後の連携について考察した。

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

情報提供の面から現状を把握し検討を加えることが、医療従事者や患者、国民に真に有用な事業へと進展させる足がかりになると考えられる。

#### A. 研究背景

小児慢性特定疾患の年間のべ登録人数は約 11 万人を数え、そのうち血友病等血液疾患の登録人数は平成 16 年度以前は約 9,000 人を数えた。近年の遺伝子解析を含めた病態解明の進歩、新たな診断方法や治療方法の開発、支持療法の進歩などにより血友病等血液疾患患者の生存率は向上している。平成 17 年度に児童福祉法の規定に基づいて小児慢性特定疾患治療研究事業が法制化され、対象疾患の重点化や通院患者への適応拡大が図られ、より精度の高い疫学研究が可能となった。このことを踏まえ血友病等血液疾患につき、その登録、管理、評価、

#### B. 研究方法

1. 小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された血友病等血液疾患の医療意見書に基づくデータの解析を行った。法制化前の平成 16 年度および平成 17 年度以降のデータを中心に解析した。

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った。研究分担者である小池健一と、研究協力者である塩原正明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、転入とも平成16年にはそれぞれ7,683件、1,572件および95件だったが、それ以降減少傾向を認めた。平成17、18、19年度の血液疾患登録総数は、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%、50%、48%であった。平成17、18、19年度の血液疾患新規登録数は、平成16年度のそれぞれ48%、42%、39%であった。

2. 血液疾患は7つのカテゴリーに分類される。各カテゴリーにおける平成17年度から19年度の、登録数の多い上位3疾患の疾患名と登録状況を表に示した。このうち、血友病A、遺伝性球状赤血球症、von Willebrand病(vW病)、血友病B、免疫学的血小板減少症、遺伝性好中球減少症が各年度とも登録数が多かった。

#### 「血液凝固系の異常」

1) 血液疾患のうち、「血液凝固系の異常」をきたす疾患の平成16年度における新規および総登録数は、それぞれ212件、1,705件だったが、平成17年度、平成18年度にはそれぞれ162件、2,022件および147件、1,795件で総登録数には変化は無かったが、新規登録数の減少傾向がみられた。平成19年度も同様の傾向だった。

2) 「血液凝固系の異常」をきたす疾患のうち①第VIII因子欠乏症(血友病A)(D66)、②第IX因子欠乏症(血友

病B)(D67)、③von Willebrand病(vW病)(D68.0)が登録数の多い上位3疾患で、平成16年度の新規および総登録数はそれぞれ①132件、1,122件②24件、231件③48件、256件だった。法制化した平成17年度の新規登録数は①83件(前年比63%)②27件(同113%)③37件(同77%)で、血友病AおよびvW病で登録数の減少がみられた。18年、19年においても同様の傾向がみられた。

3) 血友病Aおよび血友病Bにおける凝固因子活性別新規登録数を比較した。(凝固活性<1%を重症、1~5%を中等症、5%<を軽症とする。)平成17年度では血友病AおよびBにおける重症、中等症、および軽症の頻度はそれぞれ7%、67%、26%および4%、83%、13%だった。平成18年度、19年度もほぼ同様の傾向であり、両疾患とも中等症の登録例が多かった。

4) 治療または予防としての凝固因子の補充療法の有無による平成17年度、18年度および19年度の登録数について補充療法「有」例は、血友病Aで78%、83%および80%、血友病Bで79%、81%および79%、vW病で56%、66%および73%だった。

#### 「血小板の異常」

1) 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(D69.3)か免疫学的血小板減少症(D69.4B)が最も多く、以下Kasabach-Merritt症候群(D18.0)、血小板機能異常症(D69.1)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。

2) 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。

3) 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。

#### 「溶血性貧血」

1) 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。

2) 溶血性貧血の中で、遺伝性球状赤血球症(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(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(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。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。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(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」となった。

#### 「白血球または食細胞の異常」

1) 平成17年度以降の登録件数では、遺伝性好中球減少症(D70A)または慢性再生不良性好中球減少症(D70A)が最も多かったが、総登録数、新規登録数とも17年度以降減少傾向だった。年齢別では0~1歳台が最も多かった。このうち、白血球数8,000/ $\mu$ l以上が11%~15%、好中球数1,000/ $\mu$ l以上が10%~16%にみられた。

#### D. 考察

##### 診断基準について

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「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。このように今回の解析から、免疫学的血小板減少症、溶血性貧血、好中球減少症などで軽症例が未登録となり、治療を要しない軽症疾患に関する情報が得られにくい状況になった。申請登録上の制限は診断精度の向上には貢献する可能性があるが、小児慢性特定疾患治療研究事業からの疫学調査にはこのような現状を踏まえた上での工夫が必要であることが明らかとなった。

#### 情報の正確性について

溶血性貧血で多い「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「脾腫（有、無）」と改訂されているため、脾腫のないケースも把握可能になった。このように法制化以後、疾患の症状に関する情報がより正確に得られるようになったと考えられる。残念ながら平成 17 年度以降も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につきより具体的な調査が可能

になったと考えられた。

#### 学会との連携について

本事業から、より精度の高い情報が得られるように、日本小児血液学会など関連学会を通して医療意見書における各項目の確実な記載を訴えることが重要と考えられた。日本小児血液学会では血液疾患の全数登録が開始された。こういった統計と比較検討し連携することが、血液疾患の実態把握のため、よりよい仕組みづくりの土台となることが期待される。

#### その他

血小板減少性紫斑病は特定疾患治療研究事業の対象でもあることから、本事業以外の受給を受けている場合も多く見られた。また特定疾患と本事業との受給比率は都道府県ごとに大きく異なっていた。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。

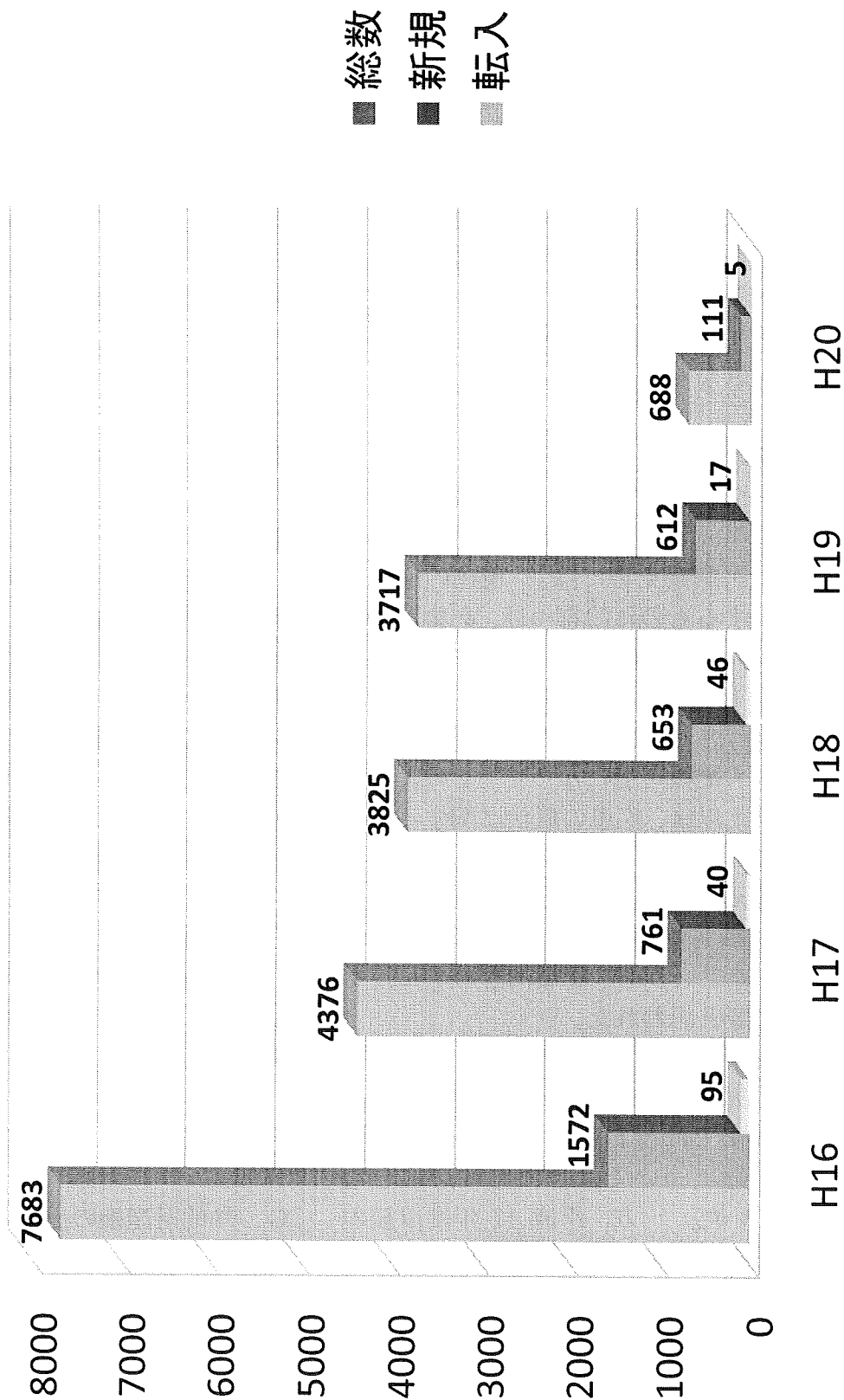
#### E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業における「血友病等血液疾患」の登録状況が明らかになった。

#### F. 研究発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録 なし

# 血液疾患の総数、新規、転入数 (1～96)





各年度における登録数の多い上位3疾患

平成17年度

区分	順位	番号	疾患名	ICD	総患者数	男	女	無記名	年齢	新規	転入	継続	その他	%
巨赤芽球性貧血	1	3	巨赤芽球性貧血	D53.1	14	7	7	0	11.1	3	0	11	0	0.3
	2	1	悪性貧血	D51.0	3	2	1	0	13.3	0	0	3	0	0.1
	3	4	葉酸欠乏性貧血	D52.9	2	0	2	0	8.5	0	0	2	0	0.05
血液凝固系の異常	1	12	第Ⅷ因子欠乏症(血友病A)	D66	1328	1270	11	47	10.2	83	10	1202	33	30.3
	2	18	フォン・ウィレブランド病	D68.0	296	143	145	8	10.2	37	5	249	5	6.8
	3	13	第Ⅸ因子欠乏症(血友病B)	D67	290	266	10	14	9.6	27	7	250	6	6.6
血小板の異常	1	36	免疫学的血小板減少症	D69.4B	212	104	101	7	7.7	54	1	153	4	4.8
	2	22	巨大血管腫(カサハット)症候群	D18.0	85	38	46	1	7.7	18	0	62	5	1.9
	23	血小板機能異常症(血小板異常症)												
	25	血小板無力症												
	26	血小板無力症候群												
	30	貯蔵欠如症(storage pool病)												
	33	ベルナール・スリ工症候群												
	34	放出機構異常症(Aspirin-like defect)												
	37	寒冷凝集素症												
	38	自己免疫性溶血性貧血												
自己免疫性溶血性貧血	1	38	自己免疫性溶血性貧血	D59.1	72	29	38	5	9.3	16	2	54	0	1.6
	44	慢性寒冷赤血球凝集素症												
	2	40	脾機能亢進性溶血性貧血	D59.8	5	2	3	0	7.6	1	0	4	0	0.1
	2	41	微小血管障害性溶血性貧血	D59.4	5	3	2	0	9.8	4	0	1	0	0.1
赤血球酵素異常による溶血性貧血	3	42	発作性寒血色素尿症	D59.6	2	2	0	0	3	1	0	1	0	0.05
	1	48	遺伝性球形赤血球症	D58.0	365	171	183	11	7.4	52	2	299	12	8.3
	2	52	遺伝性溶血性非球形赤血球性貧血	D58.9	24	15	8	1	10.8	2	0	22	0	0.5
	3	59	グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏性貧血	D55.0	20	20	0	0	7.9	2	0	18	0	0.5
鉄代謝の異常による貧血	1	84	ビタミンB6反応性(ピリドキシン欠乏性)貧血	D64.3	3	3	0	0	8.7	0	0	3	0	0.1
	85	ピリドキシン反応性貧血												
	87	遺伝性好中球減少症(家族性慢性好中球減少症)												
白血球又は食細胞の異常	1	93	慢性再生不良性好中球減少症(シュペート・ダマシエク症候群)	D70A	296	119	162	15	5.7	43	1	246	6	6.8
	94	慢性本能性好中球減少症												
	2	89	周期性好中球減少症	D70B	38	19	19	0	8.1	7	0	29	2	0.9
3	88	好酸球増加症	D72.1	37	22	15	0	10.5	4	2	30	1	0.8	
総計					3167	2266	787	114	8.9	364	30	2693	80	72.4

17年度総患者数: 4376

平成18年度

区分	順位番号	疾患名	ICD	総患者数	男	女	無記名	年齢	新規	転入	継続	その他	%
巨赤芽球性貧血	1	3	D53.1	13	8	5	0	12.3	0	0	13	0	0.3
	2	1	D51.0	4	2	2	0	13.5	0	0	4	0	0.1
	3	4	D52.9	2	0	2	0	9.5	0	0	2	0	0.1
	1	12	D66	1188	1137	12	39	9.8	91	15	1069	13	31.1
血液凝固系の異常	2	13	D67	283	244	9	10	9.9	15	4	244	0	6.9
	3	18	D68.0	248	119	127	2	10.2	29	2	213	3	6.5
	1	36	D69.4B	190	90	95	5	8.2	67	2	118	3	5.0
血小板の異常	2	22	D18.0	84	34	49	1	7.1	21	2	59	2	2.2
	23												
	25												
	26												
	3	30	D69.1	54	22	29	3	10.5	3	0	48	3	1.4
	33												
	34												
	37												
	1	38	D59.1	54	23	31	0	10.1	13	0	39	2	1.4
	自己免疫性溶血性貧血	44											
2		40	D59.8	4	2	2	0	5.8	2	0	2	0	0.1
赤血球酵素異常による溶血性貧血	3	41	D59.4	4	3	1	0	9.5	1	0	3	0	0.1
	1	48	D58.0	270	122	146	2	7.5	52	2	205	11	7.1
	2	53	D58.9	21	16	4	1	9.6	3	0	17	1	0.5
鉄代謝の異常による貧血	3	59	D55.0	18	17	1	0	8.1	1	0	17	0	0.5
	1	84	D64.3	3	2	0	1	9.7	0	0	3	0	0.1
	85												
白血球又は食細胞の異常	87												
	1	93	D70A	196	77	114	5	6	24	2	166	4	5.1
	2	89	D70B	26	15	11	0	9	4	0	21	1	0.7
	3	88	D72.1	24	17	7	0	10.9	2	0	22	0	0.6
総計			2666	1950	647	69	9.3	328	30	2265	43	69.7	

18年度総患者数: 3825

平成19年度

区分	順位	番号	疾患名	ICD	総患者数	男	女	無記名	年齢	新規	転入	継続	その他	%
巨赤芽球性貧血	1	3	巨赤芽球性貧血	D53.1	14	8	6	0	12.6	3	0	11	0	0.4
	2	1	悪性貧血	D51.0	3	1	2	0	13.3	0	0	3	0	0.1
	3	4	葉酸欠乏性貧血	D52.9	2	0	2	0	10.5	0	0	2	0	0.1
	4	12	第Ⅷ因子欠乏症(血友病A)	D66	1131	1070	11	50	9.8	93	6	985	47	30.4
血液凝固系の異常	1	13	第Ⅸ因子欠乏症(血友病B)	D67	259	243	6	10	9.8	25	3	220	11	7.0
	2	18	フォン・ウィブラント病	D68.0	237	114	117	6	10.1	18	4	201	14	6.4
	3	36	免疫学的血小板減少症	D69.4B	141	64	72	5	9.1	39	0	99	1	3.8
	4	22	巨大血管腫(カサハツハ・メリット)症候群	D18.0	70	28	41	1	7.2	13	0	55	2	1.9
血小板の異常	1	23	血小板機能異常症(血小板異常症)											
	2	25	血小板無力症											
	3	26	血小板無力症候群	D69.1	53	25	26	2	10.7	3	0	50	0	1.4
	4	30	貯蔵欠如症(storage pool病)											
自己免疫性溶血性貧血	1	33	ペルナルル・スリエ症候群											
	2	34	放出機構異常症(Aspirin-like defect)											
	3	37	寒冷凝集素症	D59.1	55	18	34	3	10.7	12	0	40	3	1.5
	4	38	自己免疫性溶血性貧血											
赤血球酵素異常による溶血性貧血	1	44	慢性寒冷赤血球凝集素症	D59.8	4	2	2	0	8.3	0	0	4	0	0.1
	2	40	脾機能亢進性溶血性貧血	D59.4	4	2	2	0	8.3	1	0	3	0	0.1
	3	41	微小血管障害性溶血性貧血	D58.0	267	118	141	8	8	51	0	194	22	7.2
	4	59	遺伝性球状赤血球症	D55.0	17	17	0	0	9.5	4	0	12	1	0.5
鉄代謝の異常による貧血	1	52	遺伝性溶血性非球状赤血球性貧血	D58.9	11	7	3	1	9.7	0	0	11	0	0.3
	2	53	遺伝性(先天性)溶血性貧血											
	3	84	ピタミンB6反応性(ピリドキシン欠乏性)貧血	D64.3	2	2	0	0	8	0	0	2	0	0.1
	4	85	ピリドキシン反応性貧血											
白血球又は食細胞の異常	1	87	遺伝性好中球減少症(家族性慢性好中球減少症)	D70A	180	70	100	10	6.8	24	1	151	4	4.8
	2	93	慢性再生不良性好中球減少症(シュペート・タマシエク症候群)	D72.1	29	20	8	1	11.3	4	0	25	0	0.8
	3	88	慢性本能的好中球減少症	D70B	24	12	12	0	9.6	2	0	22	0	0.6
	4	89	好酸球増加症											
周期性好中球減少症					2503	1821	585	97	9.6	292	14	2090	105	67.3
総計														

19年度総患者数: 3717

平成19～21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」  
総合研究報告書

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）

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た。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 $\gamma$ -グロブリン血症の著減と対照的に遺伝性無 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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。

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。