

超えた場合には、測定試料を希釈して再測定し、その値を測定データとして用いた。測定値の濃度表示はすべて全血値に統一した。

C. 研究結果

1) 測定レンジと再現性

本法によるろ紙血液のTSHと17-OHPの測定レンジはそれぞれおよそ0.5~350 μ U/mL、0.5~300 ng/mLで、ELISA法ではそれぞれおよそ0.5~120 μ U/mL、0.5~150ng/mLであった。また、3種類の内部精度管理用試料 (TSH ; 5.2、10.9、40.1 μ U/mL、17-OHP ; 6.1、7.9、53.5ng/mL) を用いて本法によるTSHと17-OHPの同時再現性 (n=10) を検討した結果、変動係数 (CV%) はそれぞれ3.9%~6.4%、4.3%~6.1%と良好であった。

2) 健常児ろ紙血液の測定値

2-1) 施設別測定平均値とSD値

本法による健常児ろ紙血液 (n=13,445) のTSHと17-OHPの測定平均値 \pm SD値は、それぞれ2.27 \pm 1.78 μ U/mL、1.35 \pm 0.89ng/mLで、ELISA法に比べて測定平均値はそれぞれ16.8%、34.8%の低

値を示し、6施設の測定平均値の施設間差 (CV%) はそれぞれ2.9%、5.1%と良好であった (表)。なお、A社とB社のELISAキットによるTSHと17-OHPの測定値に大きな差は認められなかった。

2-2) 出生体重別、在胎週数別測定平均値

本法とELISA法による健常児ろ紙血液 (n=13,445) のTSHと17-OHPの値を500gきざみで出生体重別に分類し、その平均値を比較したところ、両法においてTSH値は低出生体重児で若干低値を示したが、成熟児では大きな差は認められなかった。一方、17-OHP値では両法において、出生体重の増加にともないその測定値は低下する傾向を示し、低出生体重児では疑 (偽) 陽性を示しやすいことが確認された。同様な傾向は在胎週数別に分類した場合にも認められ、17-OHP値は在胎週数の増加にともない低下する傾向を示した (図1)。

3) ELISA法との相関

3-1) 健常児

健常児ろ紙血液 (n=13,445) のTSHと17-OHP

表. 施設別TSHと17-OHPの測定平均値とSD値 (健常児)

施設	n	TSH (ng/mL)		17-OHP (μ U/mL)	
		AutoDELFA法 (mean \pm SD)	ELISA法 (mean \pm SD)	AutoDELFA法 (mean \pm SD)	ELISA法 (mean \pm SD)
A	2759	2.36 \pm 1.87	2.43 \pm 1.45	1.45 \pm 0.90	1.84 \pm 1.32
B	2282	2.23 \pm 1.82	2.05 \pm 1.39	1.37 \pm 0.85	2.13 \pm 1.62
C	1456	2.24 \pm 1.43	3.04 \pm 1.82	1.34 \pm 0.79	2.16 \pm 1.23
D	2028	2.16 \pm 1.72	2.78 \pm 2.10	1.24 \pm 1.03	1.96 \pm 1.44
E	2335	2.27 \pm 2.06	3.07 \pm 2.41	1.28 \pm 0.92	2.46 \pm 1.57
F	2585	2.32 \pm 1.56	3.13 \pm 1.97	1.38 \pm 0.83	1.96 \pm 1.57
全施設	13445	2.27 \pm 1.78	2.73 \pm 1.92	1.35 \pm 0.89	2.07 \pm 1.49
CV(%)		2.9	14.3	5.1	9.6

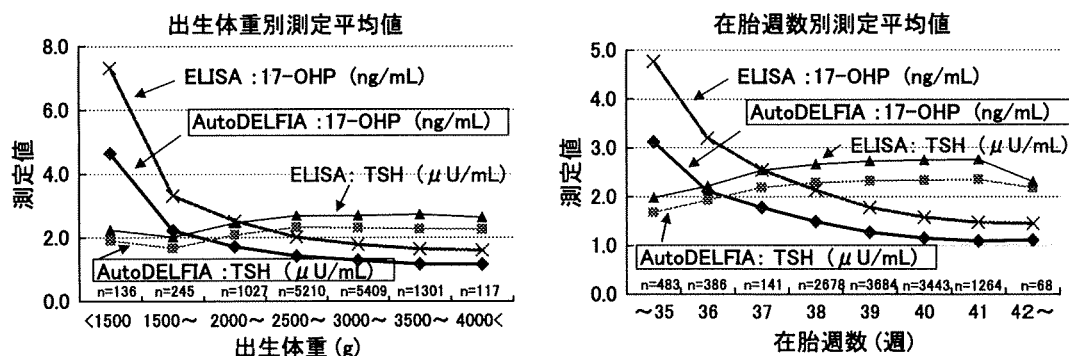


図1. 出生体重と在胎週数で分類したときの測定平均値 (健常児)

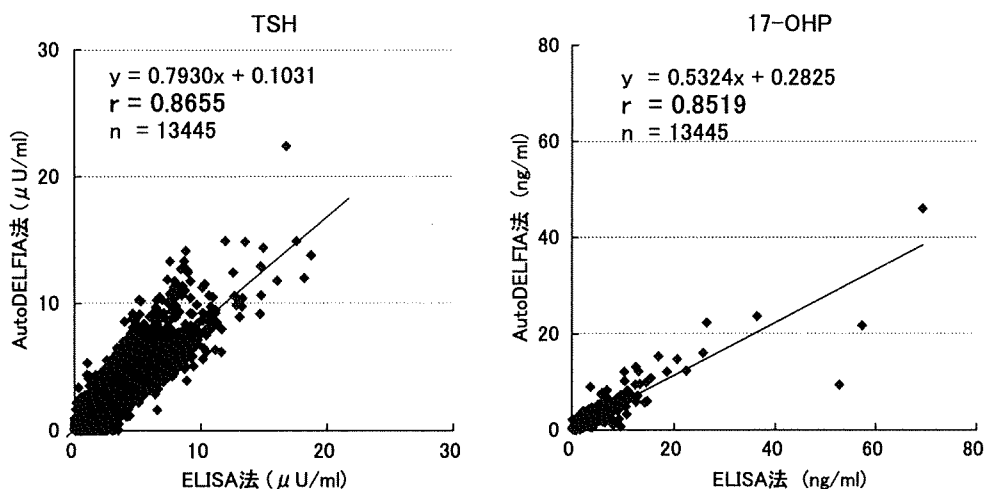


図2. AutoDELFI法とELISA法との相関性 (健常児)

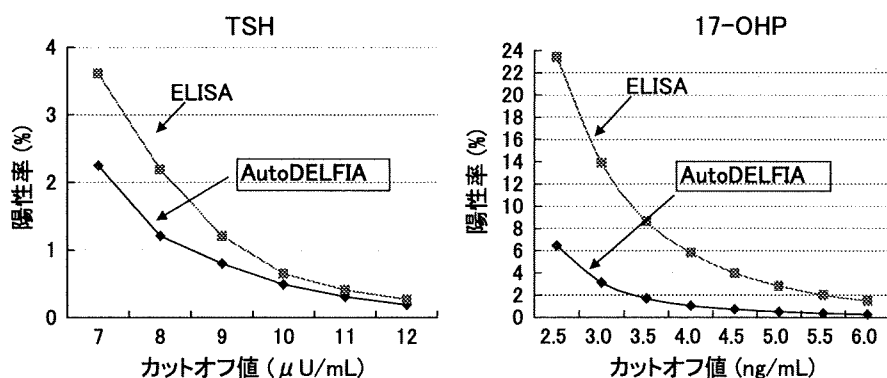


図3. カットオフ値と陽性率

を本法とELISA法で測定した結果、相関係数はそれぞれ $r=0.8805$ 、 $r=0.8661$ と良好な相関性を示した(図2)。

3-2) 患児

患児(先天性甲状腺機能低下症67名、先天性副腎過形成症43名)ろ紙血液のTSH値と17-OHPを本法とELISA法で測定した結果、相関係数はそれぞれ $r=0.9649$ 、 $r=0.9813$ と非常に良好な相関性を示した。

4) カットオフ値と陽性率

前述の患児ろ紙血液を本法で測定したときのTSHと17-OHPの測定値は、それぞれ $8.7\sim 246.3\ \mu\text{U/mL}$ 、 $3.7\sim 132.5\ \text{ng/mL}$ で、ELISA法ではそれぞれ $9.4\sim 241.0\ \mu\text{U/mL}$ 、 4.0 (ジエチルエーテル抽出法;以下抽出法は 2.5) $\sim 151.2\ \text{ng/mL}$ であった。本法による患児のTSHと17-OHPの最低値(それぞれ $8.7\ \mu\text{U/mL}$ 、 $3.7\ \text{ng/mL}$)をカットオフ値と仮定した場合の健常児($n=13,445$)の陽性率はそれぞれ 0.89% 、 1.39% で、ELISA法(それ

ぞれ $9.4\ \mu\text{U/mL}$ 、 $4.0\ \text{ng/mL}$)ではそれぞれ 1.42% 、 5.81% であった(図3)。

D. 考察

わが国の新生児スクリーニングにおけるTSHと17-OHPの測定は、長年に渡ってELISA法で行われてきた。しかし、諸外国ではDELFI法が主流となっているため、今回、このDELFI法を自動化したAutoDELFI法によるTSHと17-OHP測定の評価に関して、複数の施設で共同研究を行った。その結果、本法はTSHと17-OHPの測定レンジが広く、ELISA法では少々煩雑であった高濃度域($120\ \mu\text{U/mL}$ 以上または $150\ \text{ng/mL}$ 以上)の測定でも、多くの検体について希釈することなく測定できることがわかった。また、本法によるTSHと17-OHPの再現性、ELISA法との相関性も良好で、しかも、ろ紙血液をTSH測定用と17-OHP測定用の各マイクロプレートにバンチするだけで両測定項目を同時に自動測定できるため、新たな測定法

として新生児スクリーニングへの導入が期待される。

しかし、本法によるTSHと17-OHPの測定値はELISA法より低値を示す傾向にあり、その要因として、本法で使用する検量線作成用の標準ろ紙と検体用の採血ろ紙の種類が異なることが挙げられる。検体用の採血ろ紙は検量線作成用標準ろ紙に比べて単位面積当たりの血液量が少なく、結果として本法による測定値が低値を示すものと推測される。低値を示す度合いは、TSHに比べて17-OHPで顕著であることから、本法とELISA法では17-OHPの類似物質に対する交叉率に差のあることも示唆された。よって、本法を新生児スクリーニングに導入する際には、二次・確認検査におけるカットオフ値の見直しが必要となる。現行の新生児スクリーニングにおけるTSHと17-OHPの初回検査では、それぞれの測定値上位3～5パーセントに相当する同一のろ紙血液をELISA法で再測定し（17-OHPは抽出法で測定）、その値をカットオフ値と比較して判定を行っているが、本法を用いた場合にも同様な対応が必要と考えられる。その際、初回検査の再測定基準についてはELISA法の基準が目安となるが、二次・確認検査におけるカットオフ値の設定については、本研究で用いた患児ろ紙血液の最低値が参考となる。本法によるTSHと17-OHPの最低値は、それぞれ8.7 μ U/mL（ELISA法；9.4 μ U/mL）、3.7ng/mL（ELISA法；直接法4.0ng/mL、抽出法2.5ng/mL）で、ELISA法における低めのカットオフ値にほぼ等しい値を示した2例である。現在のELISA法によるTSHと17-OHPのカットオフ値はスクリーニング施設で若干異なり、それぞれ10.0 μ U/mL、3.0～4.0ng/mL（抽出法）が多く施設で用いられているが、この2例の値を本法のカットオフ値とした場合のTSHと17-OHPの陽性率はそれぞれ

0.89%、1.39%で、ELISA法ではそれぞれ1.42%、5.81%（直接測定）と試算された。この結果から、ELISA法による17-OHPの二次・確認検査では、ジエチルエーテル抽出操作が不可欠であるが、本法ではその操作を行うことなく測定できる可能性が示唆された。本法によるTSHと17-OHPのカットオフ値はそれぞれ8.7 μ U/mL、3.7ng/mLが目安になると考えられるが、正式なカットオフ値の設定についてはさらに詳細な検討が必要である。我々は今回の研究結果をふまえ、今後、本法の新生児スクリーニングへの導入を図る予定である。

E. 結論

本法は精度的に有利で、TSHと17-OHPを同時にしかも自動で測定できる優れた方法と言える。本装置一台で一日当たり300件以上の測定が可能であることから、多くの新生児スクリーニング実施施設での利用が期待される。しかし、本法の新生児スクリーニングへの導入に当たっては、新たなカットオフ値の設定などに関する検討が必要である。

F. 謝辞

本研究を行うに当たりAutoDELFIA一式を貸与して頂いたパーキンエルマー社および関係の方々に深謝する。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

I. 知的所有権の取得状況

特になし

Ⅱ. 分担研究報告書

4

新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究

研究分担者 大日康史（国立感染症研究所主任研究官）

分担研究課題

新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究

研究分担者 大日康史（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）

研究要旨

【目的】 ムコ多糖症の新生児マススクリーニング、およびタンデムマススクリーニングの費用対効果分析を行う。

【方法】 ムコ多糖症についてはムコ多糖症Ⅱ型に限定しその自然史、新生児スクリーニングによる早期発見・治療の効果は文献から得た。各年齢におけるQOLは、出生時を1とし、各状態での余命時を0として直線的に結ぶことによって与えた。検討する治療法は酵素補充療法のみとした。先天性代謝異常については先行研究での枠組みにおいて、採血・検査関連の費用と、予後の再検討を行う。

【結果】 ムコ多糖症の新生児スクリーニングを実施し早期治療を行ったことによって重症で1.1、軽症で1.9QALYが増加する。1QALY獲得するのに重症の場合1億1,535万円、軽症の場合1億1,424万円がかかる。先天性代謝異常のタンデムマススクリーニングでは採血・検査費用が8,000円の場合での便益費用比は1.73、純便益は71億円、2,000円の場合での便益費用比は16.44、純便益は143億円である。

【考察】 ムコ多糖症については1QALY獲得するのに一億円以上かかる新生児スクリーニングは医療経済学的な基準からは費用対効果的に優れているとは言えない。先天性代謝異常については便益費用比が最低でも1.73であるので費用対効果的には優れていると言えよう。

研究協力者

菅原 民枝（国立感染症研究所感染症情報センター）

A. 研究目的

ムコ多糖症の新生児マススクリーニング、およびタンデムマススクリーニングの費用対効果分析を行う。

B. 研究方法

1：ムコ多糖症

平成15年度小児慢性特定疾患の全国登録状況によると、日本人ムコ多糖症患者の約半数はムコ多糖症Ⅱ型が占めている¹⁾。ことからムコ多糖症の自然史を把握するにあたり、ムコ多糖症Ⅱ型を取り上げ、軽症・重症の転帰を検討した。ムコ多糖症Ⅱ型軽症例では、発達遅滞などから5歳から7

歳頃に発見されることが多い。その後、骨・関節異常など機能的運動能の低下、歩行困難、視力・聴力低下、体力低下などをきたし、車いすおよび臥床の状態に移行²⁾、15歳頃に死亡転帰を迎えたとされている。また、重症例では、病気は2歳から4歳頃に発見され、運動認知機能は6歳をピークに低下に転じる³⁾。全年齢段階で高い介護度で推移し⁴⁾、10歳頃に死亡転帰を迎えたとされている。

ムコ多糖症は進行性疾患であるために、早期の発見と治療開始は病状の進行に伴う障害の予防と症状の軽減に重要といわれている。かつてのムコ多糖症Ⅱ型の治療は骨髄移植と対処療法が中心であったが、2006年12月に酵素補充療法の治療薬「遺伝子組み換えムコ多糖症Ⅱ型治療薬“エラブレース”」が希少疾患用医薬品に指定され、2007年10月に製造販売承認を得て、酵素補充療法が治療に用いられるようになってきた。この治療法は、

歩行機能などの運動機能、肝臓肥大抑制・心肥大抑制、肺機能保持など、ムコ多糖症Ⅱ型症状の緩和などの作用が確認されており、患者および患者家族が酵素補充療法に寄せる期待も大きい²⁾。ただし、ムコ多糖症Ⅱ型の酵素補充療法は臨床応用が始まって間もないことから、本邦での治療成績に関する報告は十分にはない。一方で、先行して酵素補充療法が開始されているムコ多糖症Ⅰ型では、すでに治療の有効性・安全性が検討されており、対処療法と合わせて良好な結果が得られたことから⁵⁾、ムコ多糖症Ⅱ型軽症例・重症例においても、酵素補充療法による病状の進行抑制と諸症状の改善、死亡転帰の延伸が期待されている。そこで、ムコ多糖症Ⅱ型と診断される、軽症例5歳、重症例2歳で、酵素補充療法を開始した場合、軽症例で死亡転帰が15歳から17歳へ2年延命、重症例で10歳から11歳へ1年延命すると想定した。

さらに、新生児スクリーニングによるムコ多糖症の早期発見の取り組みの重要性が指摘されていることから⁶⁾、新生児スクリーニングの実施により、早期発見された児に対し、遅滞なく酵素補充療法が開始された場合、軽症例では死亡転帰が5年延伸され20歳、重症例では3年延伸され13歳となる自然史をモデルとして想定した。また、各年齢におけるQOLは、出生時を1とし、各状態での余命時を0として直線的に結ぶことによって与えた。

治療法は酵素補充療法のみとしムコ多糖症Ⅱ型の治療用薬「エラプレース点滴静注液 6 mg」（一般名：イデュルスルファーゼ<遺伝子組み換え>の薬価（2007年）は38万5,303円（6 mg 3 mL 1 瓶）、治療は週一回体重1キログラムあたり0.5ミリグラム点滴静注とする。

ムコ多糖症の新生児スクリーニングの費用は考慮しない。また、新生児スクリーニングの感度、特異度はともに1とする。割引率は0%とする。

2：タンデムマススクリーニング

先行研究⁷⁾での枠組みにおいて、先行研究では8,000円で固定されていた採血や検査関連の費用

表1. 先天性代謝異常症の予後

		正常発達	発達障害あり	死亡
有機酸代謝異常症	発症後診断例	18 (%)	52 (%)	30 (%)
	スクリーニング例	89	7	4
脂肪酸代謝異常症	発症後診断例	52	20	28
	スクリーニング例	88	8	4

を2,000～5,000円で検討し感度分析を行う。また、この3年間で先天性代謝異常の予後に関する知見も蓄積されている⁸⁾のでその内容を反映させる。これにより先行研究ではスクリーニング陽性例は、100%発症を阻止できるとした想定を緩和し、スクリーニング陽性例においても発症が早く予後不良となる可能性を考慮する。逆に、スクリーニング陽性例では、早期に治療・介入が開始されるためにスクリーニング陽性例において治療・介入を行わなかった場合の発症率は不明であるため、スクリーニング陽性例は治療・介入を行わなかった場合は必ず発症するとする。

C. 研究結果

1：ムコ多糖症

自然史並びに治療によるQOLの変遷は、軽症の場合には図1、重症の場合には図2となる。ここから、新生児スクリーニングを実施しない場合のQALYは、重症で5.4、軽症で8.1である。新生児スクリーニングを実施し早期治療が開始された場合のQALYは、重症で6.5、軽症で10である。したがって、新生児スクリーニングを実施し早期治療を行ったことによって重症で1.1、軽症で1.9 QALYが増加する。

一方で早期治療開始と余命延伸により重症で1億2,689万円、軽症で2億1,705万円に治療費がかかる。したがって、1QALY獲得するのに重症の場合1億1,535万円、軽症の場合1億1,424万円がかかる。

2：タンデムマススクリーニング

感度分析の結果は図3に示されている。先行研究と同じ採血・検査費用が8,000円の場合での便益費用比は1.73、純便益は71億円であり、先行研究の便益費用比は1.91、純便益は89億円よりも

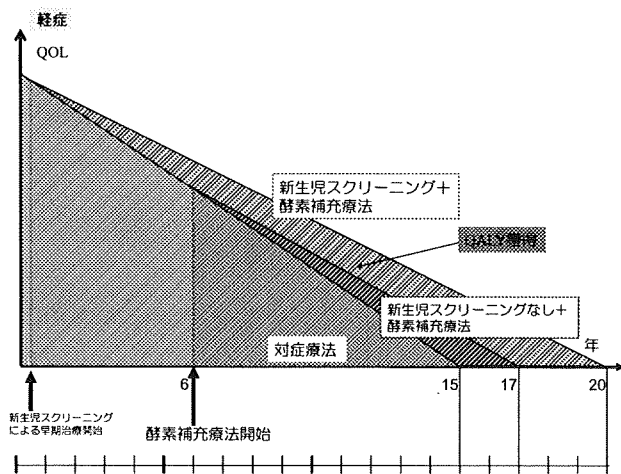


図1. 軽症の場合の自然史と治療効果

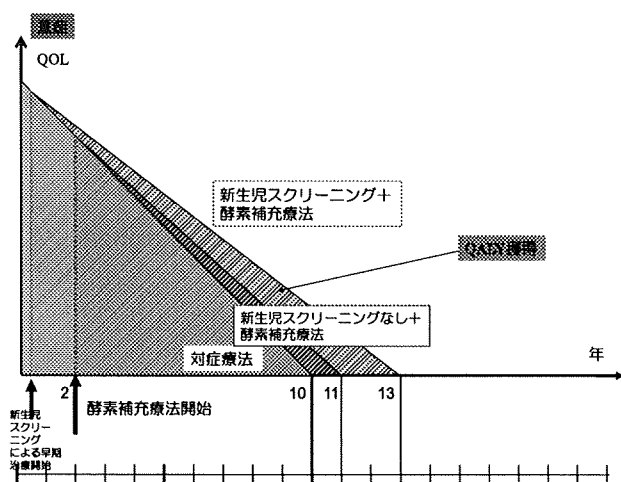
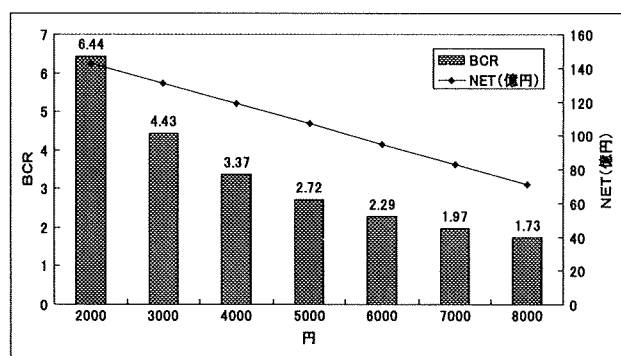


図2. 重傷の場合の自然史と治療効果



金額は、採血費用と検査費用の組み合わせの合計

図3. 感度分析

若干低下している。これは予後の再検討による効果である。一方、採血・検査費用が2,000円の場合での便益費用比は16.44、純便益は143億円である。

D. 考察

1: ムコ多糖症

1QALY獲得するのに一億円以上かかる新生児

スクリーニングは医療経済学的な基準からは費用対効果的に優れているとは言えない⁹⁾。今回はスクリーニングそのものの費用や、あるいはスクリーニングの制度についての設定は行っていないが、それらを考慮するとよりIQALY獲得する費用が増加する。

しかしながら、こうした費用対効果は科学的な判断材料は提供するが、最終的には政治的な判断にゆだねられる。

2: タンデムマススクリーニング

検討した便益費用比は最低でも1.73であるので費用対効果的には優れていると言えよう。また、採血・検査費用が2,000円と非常に安く想定すると、便益費用比は6.44となり、これは水痘、ムンプス、Hibといった小児予防接種の平均的な便益費用比よりも上回っているので、非常に費用対効果的にも優れている可能性があると言えよう。

一方で、スクリーニング陽性例のうち少くない部分は治療・介入せずとも未発症で終わる可能性も高く、その部分は過剰な診断、治療・介入ということになり費用対効果的には不利になる。ここでは未治療・未介入でも未発症で終わる可能性は考慮しないために、便益費用日を過大推定している恐れがある。今後の予後の知見の蓄積によって、費用対効果が下方修正される可能性は否定できない。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

参考文献

- 1) 加藤忠明 他: 平成17年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書

- 「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」<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann15/15tourokujyoukyou.htm> (最終閲覧日2010年1月9日)
- 2) 坪井一哉：ムコ多糖症患者における健康関連QOLの調査研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班 平成20年度総括・分担研究報告書, 15-23, 2009
 - 3) 鈴木康之：ムコ多糖症の重症度と運動・認知面のADL評価. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班 平成17年度総括・分担研究報告書, 12-13, 2006
 - 4) 鈴木康之：ムコ多糖症Ⅱ型重症型の自然歴とBMTの効果に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班 平成19年度総括・分担研究報告書, 35-36, 2008
 - 5) 奥山虎之：ムコ多糖症の包括的診断, 治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班 平成19年度総括・分担研究報告書, 33-34, 2008
 - 6) 北川照男：糖原病Ⅱ型(GSD, Pompe病)およびムコ多糖症Ⅰ型(MPSⅠ, Hurler病), ムコ多糖症Ⅱ型(MPSⅡ, Hunter病)の新生児スクリーニング方法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班 平成20年度総括・分担研究報告書, 24-28, 2009
 - 7) 大日康史, 菅原民枝, 山口清次：タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析, 日本マス・スクリーニング学会誌, 17(3), 27-34, 2007
 - 8) 長谷川有紀, 小林弘典, 虫本雄一, 山口清次, 「タンデムマススクリーニング対象疾患の予後調査」, 本報告書分担研究報告
 - 9) 大日康史, 菅原民枝「1QALY獲得に対する最大支払い意思額に関する研究」『医療と社会』, vol.16(2), pp.157-165. 2006.
 - 10) 菅原民枝, 大日康史他「水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析」感染症学雑誌, vol.80(3), pp.212-219, 2006
 - 11) 菅原民枝, 大日康史他「ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析」『感染症学雑誌』81(5): 555-361, 2007.
 - 12) 大日康史・菅原民枝, 「Hibワクチン予防接種の費用対効果分析」, 平成19年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」(研究代表者:岡部信彦) 分担報告書, 2007.

Ⅱ. 分担研究報告書

5

新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究

研究分担者 加藤忠明 (国立成育医療センター研究所部長)

分担研究課題

新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究

小児慢性特定疾患治療研究事業からみた、
新しい新生児マススクリーニングで発見されうる疾患

研究分担者 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）

研究要旨

タンデム質量分析計による「新しい新生児マススクリーニング、タンデムマスQ&A」対象25疾患のうち、現行マススクリーニング対象疾患を除いて法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）で対象となっている17疾患に関して、その登録状況を解析した。

見出し語：新生児マススクリーニング、タンデム質量分析、先天性代謝異常、
小児慢性特定疾患治療研究事業、疾病登録

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）
原田 正平（同上 成育医療政策科学研究室長）
竹原 健二（同上 リサーチレジデント）
重松 陽介（福井大学医学部看護学科教授）
山口 清次（島根大学医学部小児科教授）

A. 研究目的

タンデム質量分析計による新しい新生児マススクリーニング（以下、MS）の有効性を検証し、今後の全国的なMS事業の資料とするため、小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）に登録された患児数をまとめた。「新しい新生児マススクリーニング、タンデムマスQ&A」¹⁾に載っている25疾患の中で、小慢事業で対象となっているのは20疾患である。そのうち、全国でスクリーニングが実施されているフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症を除く17疾患に関して、昨年度に引き続き²⁾、全国的な登録状況を集計した。

B. 対象

平成10～20年度小慢事業に関して、実施主体である都道府県・指定都市・中核市から厚生労働省に、21年12月までに電子データによる事業報告があった先天性代謝異常児の延べ63,089人分を対象とした³⁾。

10～15年度は全ての実施主体からの報告であったが、16年度は95か所中93か所から、17年度は98か所中96か所から、18年度は99か所中94か所から、19年度は99か所中90か所から、20年度は103か所中62か所からの報告であった。

C. 方法

国立成育医療センター研究所のサーバー内に蓄積されている小慢事業のデータベースを基に登録数を集計解析した。

原則として、資料を研究に使用する同意を患児・家族から得ている小慢事業の登録患児のデータである。ただし、17～20年度の非同意者のデータに関しては、疾患名とその人数のみ中央で集計可能であった。17～20年度の先天性代謝異常の非同意率は2.3%（延べ15,545人中350人）であった。

D. 結果

1. 小慢事業での登録人数

「新しい新生児マススクリーニング、タンデムマスQ&A」¹⁾に載っている25疾患の中で、法制化後の小慢事業で対象となっている17疾患（現行新生児マススクリーニング対象疾患を除く）に関して、その登録人数（10～20年度に一回以上登録された患児数）、及び、その登録延べ人数（10～20年度に登録された医療意見書の全数）を表1に示す。

表1 新しい新生児マススクリーニング対象疾患に関する小慢事業での登録人数

疾患名 (小慢事業によるICD10) :	登録人数 延べ人数
有機酸代謝異常症	
1) MMA血症(E71.1H) :	153人 611人
2) プロピオン酸血症(E71.1F) :	73 279
3) β ケトチオラーゼ欠損症(E71.1K*) :	4 8
4) イソ吉草酸血症(E71.1A) :	16 58
5) HMG尿症(E71.1J*) :	17 25
6) MCD(E88.8P) :	28 79
7) グルタル酸尿症 I 型(E72.3A**) :	19 43
小計	310人1103人
脂肪酸代謝異常症	
8) MCAD欠損症(E71.4A*) :	10人 23人
9) VLCAD欠損症(E71.4C*) :	16 36
10) TFP欠損症(E71.4D*) :	2 6
11) CPT欠損症(E71.3C***) :	46 119
12) TRANS欠損症(E71.4E*) :	4 10
13) グルタル酸尿症 II 型(E72.3F**) :	19 31
14) SCHAD欠損症(E71.4B) :	1 1
小計	98人 226人
アミノ酸代謝異常症	
15) 高チロジン血症 I 型(E70.2E**) :	17人 31人
16) シトルリン血症(E72.2D****) :	173 512
17) ASA尿症(E72.2B) :	26 91
小計	216人 634人

10～16年度の登録疾患名	
グルタル酸尿症(E72.3A) :	40人 113人
高チロジン血症(E70.2B) :	52 149
小計	92人 262人
合計 :	登録人数716人、延べ人数2,225人

略字：MMA＝メチルマロン酸、HMG＝3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸、MCD＝複合カルボキシラーゼ欠損症、MCAD＝中鎖アシルCoA脱水素酵素、VLCAD＝極長鎖アシルCoA脱水素酵素、TFP＝三頭酵素、CPT＝カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ、TRANS＝カルニチンアシルカルニチン転移素酵素、SCHAD＝短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素、ASA＝アルギニノコハク酸

*：17年度に新たに対象となった6疾患

**：17年度以降細分化されて登録されている3疾患

***：CPT1欠損症、及びCPT2欠損症を含む。

****：シトルリン血症2型（シトルリン欠損症）を含む。

17疾患の合計登録人数は716人、延べ人数は2,225人であり、昨年度の報告数に比べて、前者は83人、後者は337人増加していた。ことに17年度の法制化に伴って新たに対象となっている6疾患、また細分化されて登録されている3疾患では増えていた。

E. 考察

1974年度に整備された小慢事業の対象疾患の1～19歳児の死亡率は全体として、1975年の10.46から2006年に3.44に減少したが、代謝疾患（体液異常を除く代謝障害）は同年0.19から0.13であり、さらなる減少が望まれる。その一助となるよう小慢事業の登録状況を解析した。

F. 資料

- 1) 厚生労働科学研究「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究」（研究代表者：山口清次）：「新しい新生児マススクリーニング、タンデムマスQ&A」、2009
- 2) 加藤忠明, 安藤亜希, 顧 艶紅他：小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された、新しい新生児マススクリーニングで発見される疾患. 厚生労働科学研究「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究」報告書：119～123, 2009
- 3) 加藤忠明, 藤本純一郎, 別所文雄他：平成19年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況. 厚生労働科学研究「法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」報告書, 印刷中, 2009

分担研究課題：新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究

Two-Source Capture Recapture Methodを用いた日本におけるメチルマロン酸血症の発症率及び小児慢性特定疾患治療研究事業での登録率の検討

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）で登録したメチルマロン酸血症（MMA）患者を Source 1とし、島根大学医学部小児科で登録した患者をSource 2として、Two-Source Capture-Recapture Method (Two-Source CRM) を用いて、MMAとして治療されている患者を対象として、全国における患者数の推定、発症率及び小慢事業での登録数に関する検討を行った。1998-2008年に生まれ、治療されているMMA患者の推定総人数は124（95%信頼区間、91-157）人であった。この期間のMMAの発症率は約10万人対1.00（95%信頼区間、0.82-1.17）であった。タンデムマスのパイロットスタディーの検査実績から計算した発症率と有意差はなかった。推定総数に対する小慢事業への患者登録率は45.2%であった。

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）
小林 弘典（島根大学医学部小児科助教）
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）
長谷川有紀（島根大学医学部小児科助教）

研究分担者

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）

研究代表者

山口 清次（島根大学医学部小児科教授）

A. 研究目的

Two-Source Capture-Recapture Method (Two-Source CRM) を用いて、メチルマロン酸血症（MMA）として治療されている患者を対象として、全国における患者数の推定、発症率及び小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）での登録率に関して検討した。

B. 研究方法

1. Two-Source CRM

Two-Source CRM法は野生生物の個体数を推定するのに生態学分野で用いられてきたが、近年では保健医療分野でも広く利用されている¹⁻³⁾。以下の三つの条件を満たせば、Two-Source CRMが利用できる。①Source1とSource2が互いに独立的なものであること；②Source1とSource2が閉鎖的であること；③Source1とSource2の個体がそれぞれ同じ確率でキャッチされることである。

Two-Source CRM法は閉鎖的な個体群の動物の総数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。Lincoln-Peterson法を用いて個体数の推定値を求めることが出来る⁴⁾。

$$N = (n_1 + 1)(n_2 + 1) / (m + 1) \quad (\text{図1})。$$

$$95\% \text{信頼区間} = N \pm 1.96\sqrt{\text{Var}(N)},$$

$$\text{Var}(N) = \{(n_1 - m)(n_2 - m)n_1 n_2\} / m^3。$$

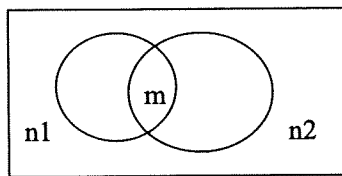


図1

2. Two-Source CRM照合用データの準備

今回の解析では小慢事業に登録した患者数を n_1 とし、島根大学医学部小児科で登録した患者数を n_2 、両者に含まれた患者数を m とした。

MMAの小慢事業での対象基準は「疾患名に該当すれば対象となる」のである⁵⁾。一方、島根大学医学部小児科で登録した患者には軽症例と重症例が含まれる。

照合のため、Source1とする平成21年度の小慢事業の電子データから、E71.1H（メチルマロン酸血症）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、同地域の受給者番号と生年月日により照合し、単一化した。

3. 研究対象と方法

1998年1月1日から2008年12月31日まで生まれ、性別、生年月日と医療機関所在地が入力されている患者を対象とした。

両source間での照合は、生年月日、性別、医療機関所在地（都道府県）を用いて行った。

4. 全国の出生数は厚生労働省・人口動態統計による（<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopP>

ortal.do)。

C. 研究結果および考察

全国で治療を受けているMMA患者の推定総数、発症率及び小慢事業での登録率を表1に示す。

1. これまでTwo-source CRM法が用いられた代表的な報告としては、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を用いた我々自身の研究では²⁾、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、有機酸代謝異常症のうちよくみられるMMAの患者総数の推定を試みた。
2. タンデムマスのパイロスタディによる推定したMMAの発症率は11.6万人対1.0（10万人対0.86）であり⁶⁾、本研究で推定したMMAの発症率の95%信頼区間内で、有意差はなかった。MMAの全国発症率を明らかにし、タンデムマスの費用対効果の研究に根拠に基づくエビデンスを提供した。
3. 今回研究対象とした患者は治療を受けている症例であり、死亡患者数が含まれていなかった。また、本研究において、患者によって小慢事業の登録と島根大学医学部小児科の登録を行われたのは同じ小児科医師の可能性がある。この二つの原因で今回の推定結果が過小評価される傾向にあると考えられる⁴⁾。
4. 全国におけるMMA患者の小慢事業への登録率は、45.2%で、全体の半分に及ばなかった。原因の一つとして、市町村独自の乳幼児医療費

表1. 全国におけるMMAの推定患者総数、発症率および小慢事業での登録率

項目	1998年1月1日－2008年12月31日
MMA患者が生まれた期間	1998年1月1日－2008年12月31日
Source1－小慢事業登録者数、 n_1	56
Source2－島根大学医学部小児科での登録患者、 n_2	34
Source1とSource2にあるMMA患者数、 m	16
推定したMMA患者総数、 N	124
推定したMMA患者総数 N の95%信頼区間	91-157
1998年1月1日－2008年12月31日の全国の出生数	12,466,389
全国におけるMMAの発症率	1.00 (対100,000)
全国におけるMMAの発症率の95%信頼区間	0.82-1.17 (対100,000)
全国における小慢事業での登録率、 n_1/N	45.2% ($n_1/N \times 100\%$)

助成などの制度が年々充実し、小慢事業より利用しやすくなったことも考えられる。

D. 結論

Two-source CRMを用いて、日本全国におけるMMA治療者の総数、発症率の推定及び小慢事業での登録率を算出した。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. 知的所有権の取得状況

なし

G. 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*. 2006年22巻1号: 84-87.

- 3) Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time-trend and geographic distribution of treated patients with congenital hypothyroidism relative to the number of available endocrinologists in Japan. *J Pediatr* 2010 in press.
- 4) Brenner H. Use and limitations of the capture-recapture method in disease monitoring with two dependent sources. *Epidemiology*. 6: 42-48, 1995.
- 5) 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, p128, 2008.
- 6) 山口清次. 平成20年度厚生労働省科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究」総括・分担研究報告書. p7.

分担研究課題：新生児マススクリーニングの臨床的効果に関する研究

有機酸・脂肪酸代謝異常症患者家族と医師のグループインタビュー

研究要旨

本研究は、長期におよぶ療養生活において患者家族が抱えている不安や問題、について調査し、今後の課題や解決策を考察して提言することを目的とした。調査方法は、患者家族と医師との議論によるフォーカスグループインタビュー法を採用した。特に本研究では、社会的ゴールに向けた動的な援助力学により患者家族が抱えている問題と解決策を導くことを目指した。その結果、問題点や意見として 1. [患者の発達、疾病、治療等に関する情報と情報交換の場の不足]、2. [薬剤等の治療に対する不安]、3. [患者とその兄弟の将来に対する不安]、4. [生涯続く経済的負担とその地域格差]、5. [就学、進学、就労に関する問題]、6. [介護による家族の社会参加の制限]、そして、7. [要望とその他の意見] が挙げられた。これらに対する解決策としては、[疾病、治療、予後に関する情報の蓄積と発信]、[患者家族と医者による直接的な情報交換の場]、[ネットによる窓口支援システム]、[患者家族のネットワーク構築]、[医師、看護師、栄養士によるチーム医療推進]、[教育および就労関係者への啓発]、[市民による国への請願]、[支援のための法制度の整備]、[研究推進による治療法の開発] に集約された。

研究協力者

伊藤 龍子（国立看護大学校 教授）

分担研究者

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）

A. 研究目的

希少疾患である有機酸・脂肪酸代謝異常症のお子さんを抱えるご家族と専門医の交流を通して、長期におよぶ療養生活において患者家族、専門医が抱えている不安や問題について調査し、今後の課題や解決策を考察して提言することを目的とした。

B. 研究方法

1. 研究対象者：有機酸・脂肪酸代謝異常症患者とそのご家族、専門医の合計25人とした。

2. 研究期間：平成21年6月～12月

3. 調査方法：12人と13人2グループに分けて、フォーカスグループインタビュー法を採用した。この方法は、Kurt Lewin (1890-1947) が提唱したField Theoryに基づき、集団内に働く力の作用を力学的手法によって分析する研究分野の基礎である¹⁾²⁾。特に本研究では、社会的なゴールに向けた動的な援助力学により対象者が抱えている問題と解決策を導くことを目指した。

なお、議論は対象者相互の理解と協力が前提となるため、対象者の選定とグループ構成において、患者家族会により吟味された。議論の経過は対象者の承諾を得て録音し、逐語録を作成した。

4. 倫理的配慮：調査への参加は任意とし、個人が特定される情報や表現内容は扱わないように留意し、逐語録から療養生活における問題点と解決策を集約した。研究終了後、録音内容と逐

語録は消去した。

C. 結果

患者家族が療養生活において抱えている問題について、以下の7つの要素が抽出され、この順番で説明する。

1. 患者の発達、疾病、治療等に関する情報と情報交換の場の不足
2. 薬剤等の治療に対する不安
3. 患者とその兄弟の将来に対する不安
4. 生涯続く経済的負担とその地域格差

5. 就学、進学、就労に関する問題
6. 介護による家族の社会参加の制限
7. 要望とその他の意見

1. 患者の発達、疾病、治療等に関する情報と情報交換の場の不足

この要素に関わる、精神発達遅滞や挙動などの「発達上の問題」、正しい情報に関する「医療情報の入手困難」、問い合わせ先や相談する場もないことなどの「情報交換の場の不足」の3つの下位項目と文節コードの関係性を表示した（表1）。

表1. 患者の発達、疾病、治療に関する情報と情報交換の場の不足

下位項目	文節コード
<p>発達上の問題</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ どういう遅れがあるのか、このまま1年の遅れを持ちながら成長していくのか、年々遅れていくのか、あるいは多動傾向や凶暴性などを持っている傾向にあるのか、情報が集まってきたらいいと思う。 ・ 挙動から、発達の遅れなのかそれとも異常な行動なのか分からない。 ・ 小さいときから自閉症の傾向があることが分かっていたら早くから適切に療育ができて、もう少し精神的に親子で不安定にならずに生活ができたかもしれないと思う。 ・ 例えば、多動傾向があるとか、舌が回らない話し方をしたり、いろんな症状があるけれども…、本人も苦しんでいるのは分かるのですが、どうフォローをしていったらいいのか、精神面のフォローをこれからしていくが、もう少し具体的に知りたい。 ・ 自閉傾向かどうかは分からないけれど明らかにおかしい行動がいくつかあります。見てもその何が原因か分からない。何か病気が精神面のものか分からないことが不安。 ・ アンモニアが安定していても挙動の傾向が常にあります。アンモニアがコントロールされていても脳に何かが起きているという感じで、親としては、いったい何が起きているのか、医師に聞いても分からないと感じたりする。 ・ ひどいかんしゃくを起こしたり、呂律が回らなくなったりそんなことを繰り返していたが、数年後に確定診断がついて治療を受け始めた。アンモニアはおおむね安定しているが、挙動の問題、精神面や学習面などに心配がある。 ・ 極端に弱いのは数の概念の部分で…、それが個性なのか病気なのかというところがちょっと分からない。 ・ 内科的には落ち着いていても、何か脳の中で起きているのではないかという恐ろしい感じという不安は、患者をそばで見ていると結構感じるみたいです。 ・ 私も悩みがあって「こんなこと分からないの？」という感じがあって、「何でこれが分からないの？」とそのときはなってしまうが、知能テストを受けて、難しいんだということをとくさん知っておいた方がいいと思います。「この子は分かりたくても脳に問題があって分からないのかも」と、常に思い出すように難しいですけど気をつけております。 ・ バランス的には悪くないが1歳程度の遅れがあるとされている。「淡蒼球が抜けている」と初めて言われた。成長に従ってだんだん遅れていくということはあるんでしょうか。 ・ 脳の障害のことで家庭で対応に困るということは多々あります。「何でこの子はこういうことを言い出すのだろうか」とか、母親の育て方が…、とかそういうふうになってしまっ
<p>医療情報の入手困難</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 経験を踏まえて、正しい医療情報が患者に届くのが、今のこの時代にありながら非常に「うーん？」ということを感じた。 ・ 食べさせる量について、医師に「これだけ食べさせて下さい」と言われると、食べさせられないとすごくストレスになるんです。「目標値がどこか」ということが分かっているれば、「病気による影響なのでゆっくりいこうね」とイライラしないで子どもに接しられる。 ・ 心電図に異常が出たのは高校のとき、QT延長症候群の疑いと言われた。心臓が拡張するときに異常があると言われ、運動をするときに意識を失うとかインターネットに書いてあった。それと意識を失ったのが癲癇なのか発作なのか分からない。この病気は癲癇も心臓もどっちも異常が出るんですよね。

	<ul style="list-style-type: none"> ・癲癇は、最初パニック障害でかかった（ことで発見された）。意識を何回も失ったので疲労が恐怖…、意識を失いそうになることはあるが、完全に気を失うことはないので癲癇ではと処方された。脳波は異常がなかったですが、薬を急にやめて発作を起こすのが怖いので、飲みたいなというか。 ・トイレとか人の体臭というか、部屋の臭いとか物の臭いとか鼻が敏感になった。動物園の臭いも同じで、トイレに入ると吐きそうになる。実際に胃液が出るくらい、困るといっか一番気になっている。 ・手が震えるのも不随運動に入るのですか。調子が悪くなったときなどガタガタ震える。いつも微妙に震えているのですが神経症状が進んでいることもあるのですか。 ・特定の動作においてのみ不随運動が起こるといことはあるんでしょうか。脳の何らかのダメージかなと漠然と思ったりする。 ・軽症例で特に治療の流れからして酵素の活性はあるんじゃないか、遺伝子のことも何度も主治医に言っているが、お金がかかりますし手続きも大変など、いろんな理由でやってくれない。「どこの遺伝子がつぶれているか分かって直るわけではない」と言われるのも不思議で。 ・学齢期になると不随運動が起こるのではないかとされている。それ位にならないと分からないと、それがすごく気になる。 ・医療者においてもそうで、主治医であっても何がなんだか分からない。教科書を見ますがたいしたことが書いていない。情報が少ない中で苦勞していろいろな所に行ったり、勉強したりしながら、その中でベストの位置を探していこうとしている。 ・療育が不可欠なのですが、療育施設があることさえ知らなかった。一言先生から言っただければよかったと思う。 ・合併症の話もありますけど、腎臓に何歳くらいから気をつければいいのかと。自分の子はどんな合併症を気にしなければならないのかと。患者会だけではなくてそういう事業の方から情報をいただけたら嬉しいなと思っています。 ・（ミルクは続ける方が良い） そういう情報が全然手に入らない、こういう場に来ないと。 ・（病名）とかこういうものは、昔からあったのでしょうか。ずっと昔から。そういう子はどいう風にしていたのかな。 ・新生児スクリーニングに関して言うと30年の歴史しかない。見つかっているPKUにしる甲状腺機能低下にしる、ちゃんと障害なく成長できるようになったのは最長で30歳。なので40歳の方がどうであるか50歳、60歳の方は分からない。想像するしかない。〇〇疾患の人たちはせいぜい15歳位までしか分からないので、その声をきちんと掴んでいき、ご家族がどう悩んでいるか。いままさに皆さんがフロントランナーといっか先頭を切っているのだと思う。 ・その中で情報を集めていく。そのためには、ほかに同じような患者の情報、内科的、医学的な面ではかなりサポートは足りたけれど、社会生活をしていくために問題が生まれてきている。
<p>情報交換の場の不足</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・医師がご尽力されているネットワークがもっと構築される状態で、個人情報の厚い壁があるのは重々承知しているのですが、患者が生で情報交換できる場がほんとに極めて少ない。 ・患者同士の例えば「経管チューブの入れ方をどうするのか」とか生活に直結するようなお話を聞くような所はどこにもない。 ・もうちょっと円滑に情報交換ができる場がオープンになれば、公になればどんなに素晴らしいことかと思っております。 ・3～4時間に1回は栄養を入れなさいという情報はあっても生の声が届かない。いろいろな先生方に話を聞く機会がなければ分からずに結局4時間に1回はミルクを入れる形になる。

2. 薬剤等の治療に対する不安

また、下位項目と文節コードとの関連を下記の

治療に対する不安は、長期的使用による副作用の心配を含む「薬物療法に対する不安」、制限やミルクに関する「食事療法に対する不安」の2つの下位項目が抽出された。

表2に提示した（表2）。

表2. 薬剤等の治療に対する不安

下位項目	文節コード
薬物療法に対する不安	<ul style="list-style-type: none"> ・心配なことは、薬と食生活の長期的な副作用という点です。薬も味見をしてみましても、強烈な味がするのですけれども、これを毎日3回も何十年も飲み続けて大丈夫なんだろうかと感じる。この薬や食生活があつてまた別な病気が長期的に発生するのではないか、そのこともすごく心配になっています。 ・成長に伴って薬の量が増えているので、過剰ではないだろうかと主治医に相談した。とりあえず、薬のコントロールをして…、1年に1回位のペースで薬が増えていきます。
食事療法の負担	<ul style="list-style-type: none"> ・この子は元気なのになぜこんなに食事療法をしなきゃいけないかとやらなきゃ調子悪くなってしまうのだから知っててよかったと。 ・夕方9時にミルクを飲ませたら8時間で朝5時か6時には次のミルクを飲ませる。場合によつたら7時に飲んだら2時ごろ起こして飲ませる場合もある。 ・小さい頃は症状がぱつと出て、病院で測るとケトンがちょっと出てという感じだったのですが、いま全然平気になって、見落としの可能性がちょっと。病院に駆け込むタイミングが最近不安になってしまう。 ・〇〇さんは、食事というと苦痛でしかない、はっきり話ができる方がいない…。本人に会って話を聞くと食事が与えられることが苦痛でしかない、食べることは修行のひとつで食べている。

3. 患者とその兄弟の将来に対する不安

コードとの関係は下記の通りである(表3)。

この項目は、そのまま下位項目と重なり、文節

表3. 患者とその兄弟の将来に対する不安

項目	文節コード
患者とその兄弟の将来に対する不安	<ul style="list-style-type: none"> ・この先が心配。…本当に手探りの中でよく診断がついたなくらいの経過ではあったので。そういう検査が、もしかしたら先生の間でできなかったのかも知れないですが。 ・今すごく状態が良いので先生方も「まあ、いいじゃないですか。元気なんですから。」みたいな感じになっちゃっているところもあるんですね。私としては将来的にはちょっと不安かなと思っている。 ・子どもの成長が一番気になりますので、どういう悩みを抱えられて成人されている方がいらっしゃるのか。例えば論文とかを拝見しますと平均年齢6歳、新生児期に発症する方が多いので6歳ですということも拝見しますので、そういう良い情報を私たちが手にすることがない。 ・その子以外の兄弟、あるいは患者が将来的な結婚があるとすれば、その際にこの子の病気が完治しないと思っているが、兄弟やその子のさらに子どもができたとすればリスクが通常より高まると思う。 ・心配なことと言いますと、子どもの将来設計まで親が考えなければならないかなというところですね。自分の子どもは肝移植を受けさせたのですが、それによって子どもは何歳まで生きるのだろうか、何歳のことまで考えたらいいんだろうか。時間ではなくて中身で、その子が死ぬとき幸せだったと感じてもらえたらいいなと思っています。 ・親が何をしたらいいのかということ普通親以上に考えなければならないのだが、何を考えたらいいのか、考えることが分からないので不安。 ・心配なことはいくつかあるが、ひとつは長期的展望、将来どうなるかということがすごく心配。…インターネットで検索してどっかに同じような方がいらっしゃらないかと探そうのですが、なかなか見つからなくて結局一人ぼっちで「どうなのだろう、どうなのだろう」と。 ・肝臓移植をしないで長くてどのくらい生きるのだろうか。肝臓移植したら何年ぐらいどんな風にやっていけるのだろうか。その辺がぜんぜん分からない。 ・ここ10年、20年位、生存できる人が出てきたのがそれくらいだったので、私が知りたいのは「80歳くらいまで生きた方はいるのですか」多分答えはNoなのだろうと、なんとなく。 ・長期的にみていって、例えば思春期はどんな感じで、社会人になったらどんな感じで、中年期になったらどうで、そういうことが全然分からないという不安が大きいこと。 ・年々成長はしていると思うので、将来は心配だが短いスパンで、今この子にしてあげられる教育って何かなのを考えるといいのではと、新たに思うようになりました。

4. 生涯続く経済的負担とその地域格差 抽出され、文節コードとの関係性は下記の通りで
 本項では、今後生涯に渡って続く可能性の高い ある（表4）。
 「経済的負担の不安」、「地域格差」の下位項目が

表4. 生涯続く経済的負担とその地域格差

下位項目	文節コード
経済的負担の不安	<ul style="list-style-type: none"> ・今の悩み事は医療費の3割負担とそれとミルクの薬価が去年引き上げられて、これからどうなっていくのかなということが心配（な事）。 ・ミルクの薬価を高くするのであれば、20歳以上の医療の問題を何とかしていただかなくてはいけないので。身体障害の手帳をもらった方は障害認定で、人工透析の方は特定疾患で。…特定疾患に認定して欲しいと厚生労働省に出しているが、原因が分からないと難しいと厚生労働省から言われてしまったので、肝臓病の方も腎臓はいいのに肝臓はダメなのかとおっしゃっているので、内部障害を認めてくださいとお願いしていったらどうかと思っている。 ・酵素補充療法を続けていくとすると、一生病院に通い続けていかなければならないし、特定疾患にはなっていますが一生お金を払い続けなくていけない。今のところ我が家で入院が1か月1万円、通院が5千円だが一生払い続けなければならない。それが不安だなと思います。 ・キャリアオーバーの話、医療費が20歳からストンと上がって困るといふ生の声も本当に2～3年前から問題視し始めたところです。
地域格差	<ul style="list-style-type: none"> ・一部有料化を考えているところはあって、…研究費で安く抑えられているのだけれど、札幌や大阪では無料と。自治体によって温度差がある。我々の理想としては今のまま公費でやりたいと思うが…。 ・1年間に1人もそういう患者さんが見つからないというやっぱり公の事業とするのにはねと言われるんですよね。だから田舎に行くほど不利なんです。

5. 社会参加の問題と交渉の困難さ 「教育施設の問題」「交渉の困難さ」、「就労の問題」
 社会参加の場となる就学、進学、就労問題は、 の3つの下位項目に分類された（表5）。

表5. 就学、進学、就労に関する問題

下位項目	文節コード
教育施設の問題	<ul style="list-style-type: none"> ・来年療育園の年長さんに行った方がいいのか地元の幼稚園に入れた方がいいのか、まずは1年後という段階です。園の先生は当然何年間も見ているので、先生のご経験でどっちに進んだ方がいいのかというようなこととお話いただいているところです。 ・小学校に入る時、確かにメジャーな病気だとある程度学校の先生はご存知でマイナーな病気だと全く知らなくて困られる。 ・どんな就学がされているのかなと親としては興味がある。内科的な部分は慢性期は落ち着いているケースが多いので、非内科的な様子について情報が欲しいなど。特に自分の子より年齢が上の子になっていくとどうなっているのかが知りたいと。 ・地元が一番近い中学は特別支援学級が隅の隅で、トイレまでついていて、一度学校に入ったら一歩も外に出ない。それがいわゆるいじめの対象になる。部活にも入らないでくださいと言う。もし部活に入るとやはりそういった遅れのある子はいじめの対象になりやすいから。でも教員も手が足りないから、回りきれないからというので困ってしまう傾向にある。
交渉の困難さ	<ul style="list-style-type: none"> ・病気のことでなく、社会に対応していくための部分、これからは働きかけていただければと思う。例えば教員の方と医師とかさまざまな方のコラボレーションができて、専門家たちの間に家族が入って、あちこち1対1で相談していると体がいくつあっても足りないの。 ・脳とか発達とか学習とかになにか問題があると、支援が必要であるということなんです。…代謝障害の患者さんたちを将来的に支援するような環境作りを、親がどういうことをやっていったら先生方自体はやりやすいのかということをお聞きしたい。 ・原因は違ってても起こってくることはけっこう似ていることがあったりするので、例えば教育のことなど学習支援ということに限っていうと利用できるものであるの、…困っている状況があるのであればそういう人たちと一緒に取り組みをするとまた輪が広がるという気がする。

	<ul style="list-style-type: none"> ・希少疾患ということでこじんまり固まらず、広い同じ係わりができるようなところの人とも連携してやる。…いわゆる自閉症とか、比較的心がけてやっているの、原因はさておき、そういう人はたくさんいるわけで。 ・就学や就労にしても…、同じ病気ではないが、いろいろ総合的なケアが必要な方を診させていただいているが、場所によって違う、町によっても市によっても、もっと言えば担当してくれる方によっても違う。 ・どういうふうに言ったら受け入れてもらえるかという言い方もあるように思い、難しいということがすごく良くわかります。 ・とにかく訳の分からない病気なので、誰かが聞いてもまた伝えにしても、分かっていない人間が話してもまた分からなくなってしまうので、とりあえず娘に係わるであろう人間を全て集めました。…今までの経緯をお話して一応受け入れていただくという形に。 ・困っていることは、いつも保育園、小学校で言われるんですが、「発症したらどうなるのですか」と言われる。私も分かりません。「どうなってしまうのか親でも分からないことをうちは受けなくてはならないのか」じゃあ「どうした時にお母さんと呼ばよいのですか」と。 ・今までの経緯をお話して、鼻水程度なら大丈夫、必要ない、筋道を立てて話をする形でないと納得しない。必要以上に言う怖がられてしまう。でも言わないと配慮してもらえない、その狭間です。 ・親の私も手探りなので私も頑張りますから一緒に娘を育ててください。学校と家庭がひとつに、というような姿勢を見せるのが一番大事ではないかと思えます。…どこまで言ったら文句が出ないんでしょう…。 ・「アレルギーとはどう違うのですか」というレベルから始まるので、食べれない、除去する（のでまた）食べれない、「じゃあ、アレルギーとどう違うの」という簡潔明瞭に分かり易いことが必要。あと、それまでやっていけばある程度普通に生活ができることを分かってもらうことが必要。
就労の問題	<ul style="list-style-type: none"> ・子どもの就学中はいいが、就業の段階になると病気がすごくネックになる。病気というだけで断られる。 ・障害児枠での就労はできますが体力的勝負なので、診断書を持って行って相手を説得することになるが、そのバックアップ体制も病院側も考えてくれないか。例えば、病院に連れていけばいいとか、安心感があると企業とか就労の場でも安心して子どもを受け入れることができると感じている。

6. 介護による家族の社会参加の制約 手困難」の2つが下位項目として挙げられた（表この項目では、「介護による制約」、「情報の入 6）。

表6. 介護による家族の社会参加の制限

下位項目	文節コード
介護による制約	<ul style="list-style-type: none"> ・絶えずチューブで経管栄養をしている家族は子どもから一時も離れることができない。 ・人に預けられることのできない親御さんがすごくたくさんいらっしゃいます。 ・「患者会に入ったらどうですか」と声をかけるのですが「患者会に入ったら治るの」と逆に聞かれて、…参加する意欲さえ失っている。 ・来たくても来れない方が、いま患者会の活動に全く参加できない状態になっている。 ・パソコンがあっても子どもの介護に大変で時間がとれない方もいらっしゃって、実際に私たちの患者会に呼んでいるが書き込みをする時間さえない方が非常に多い。 ・主人は医療ケアができない。どうしても母親の負担が大きくなる。…夜のミルクをできるだけ切れればとおもっているが、話を聞いていると続ける方が良いということなので。
患者情報の入手困難	<ul style="list-style-type: none"> ・子どもから離れられない家族は、引っ込み状態になりまして情報源がない。 ・…出来れば患者会に入ってほしいのですが、かたくなに入らないとおっしゃっている。いま腎臓の数値が悪くなっていて移植をすすめられているが、…移植はしたくないという家族の考えで、それがいま一番危険な状態になっている。お母様のご心労が大きくなっている。ネットで繋がらなくてもそういう情報があればいい。 ・患者会があるのを知らないということもあるんじゃないですか。…かなりの確率で医師から「どうしたらいいですか」というご連絡があります。僕たちは知っている情報をお渡しするが、そこまでたどり着かない方がたくさんいると思う。 ・…は寝たきりになりますので障害児医療の方に入ります。小児慢性疾患に加入されていない方さえいらっしゃるとお聞きしますので全体像が見えにくい。