

表2. 1998～2009年の糖尿病登録症例の男女比

年度	男		女		無記入 件数	合計 件数
	件数	率(%)	件数	率(%)		
1998年	1,725	43.3	2,196	55.1	62	3,983
1999年	2,140	43.4	2,743	55.7	46	4,929
2000年	2,267	43.1	2,945	56.0	48	5,260
2001年	2,308	43.2	2,963	55.4	75	5,346
2002年	2,360	43.8	2,980	55.3	46	5,386
2003年	2,218	43.5	2,814	55.2	67	5,099
2004年	2,146	42.9	2,806	56.1	49	5,001
2005年	2,534	42.4	3,250	54.4	186	5,970
2006年	2,564	42.6	3,306	55.0	146	6,016
2007年	2,688	42.2	3,471	54.5	207	6,366
2008年	2,567	42.8	3,275	54.6	153	5,995
2009年	2,220	43.1	2,807	54.5	123	5,150
合計	27,737	43.0	35,556	55.1	1,208	64,501

表3. 2001-2009年の小慢事業登録症例の入力疾患名および各件数

入力疾患名	ICD	2001年		2002年		2003年		2004年		2005年		2006年		2007年		2008年		2009年	
		件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
1型糖尿病	E10.9	3700	69.2	3708	70.7	3617	70.9	3519	70.4	4707	78.8	4790	79.6	5096	80.1	4828	80.5	4125	80.1
2型糖尿病	E11.9	1066	19.9	1042	19.9	1042	20.4	991	19.8	1114	18.7	1110	18.5	1159	18.2	1066	17.8	917	17.8
糖尿病	E14.9	505	9.4	471	9.0	397	7.8	464	9.3	28	0.5	6	0.1	2	0.0	2	0.0	4	0.1
その他		75	1.5	25	0.4	43	0.8	27	0.6	121	2.0	110	1.8	109	1.7	99	1.7	104	2.0
合計		5346	100	5246	100	5099	100	5001	100	5970	100	6016	100	6366	100	5995	100	5150	100

表4. 登録症例のその他の入力疾患名および各件数

*2005～2009年 その他の内訳

	2005年		2006年		2007年		2008年		2009年	
E11.9A インスリン抵抗性糖尿病	20	0.34	19	0.32	16	0.25	13	0.22	13	0.25
E11.9B インスリン受容体異常症	7	0.12	10	0.17	7	0.11	4	0.07	4	0.08
E11.9C Leprechaunism	0	0.00	1	0.02	1	0.02	1	0.02	0	0.00
E11.9E 脂肪萎縮性糖尿病	2	0.03	2	0.03	2	0.03	2	0.03	2	0.04
E11.9F 分類不能のインスリン抵抗性糖尿病	41	0.69	42	0.70	42	0.66	40	0.67	42	0.82
E11.9G 膵β細胞機能に関する遺伝子異常による糖尿病	0	0.00	2	0.03	1	0.02	1	0.02	0	0.00
E11.9H MODY1による糖尿病	16	0.27	11	0.18	2	0.03	1	0.02	1	0.02
E11.9I MODY2による糖尿病	6	0.10	4	0.07	4	0.06	0	0.00	1	0.02
E11.9J MODY3による糖尿病	2	0.03	1	0.02	1	0.02	5	0.08	5	0.10
E11.9L MODY5による糖尿病	2	0.03	1	0.02	1	0.02	1	0.02	4	0.08
E11.9M ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病	2	0.03	2	0.03	2	0.03	3	0.05	1	0.02
E11.9N インスリン遺伝子異常による糖尿病	1	0.02	1	0.02	5	0.08	6	0.10	5	0.10
E11.9P 他の疾患に伴う糖尿病	13	0.22	9	0.15	15	0.24	14	0.23	15	0.29
E11.9Q 膵腺炎後糖尿病	2	0.03	1	0.02	1	0.02	0	0.00	3	0.06
E11.9R 二次性糖尿病	4	0.07	2	0.03	2	0.03	7	0.12	4	0.08

表5. 2001～2009年の新規登録症例数の変化

	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
新規1型	582	537	598	575	648	539	625	521	484
継続1型	3015	3045	2944	2847	3809	4120	4288	4188	3573
新規2型	319	245	269	261	242	228	233	229	171
継続2型	728	734	753	720	796	835	878	806	724

図1. 小児慢性特定疾患治療研究事業に2001年～2008年に新規登録された1型、2型糖尿病症例数の年次推移

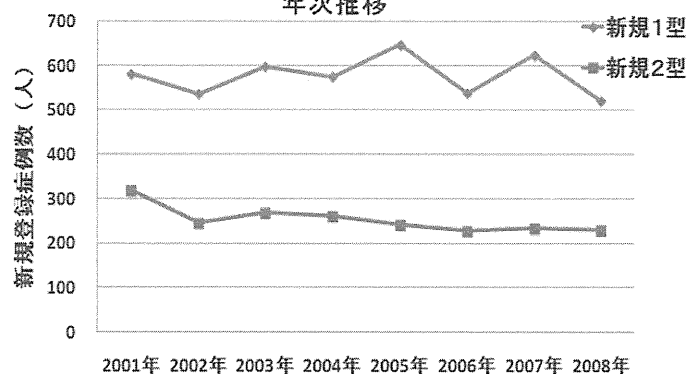


表6. 2007-2008年新規登録1型糖尿病の発病年齢の分布

1型	2007年	2008年	2007-2008年合計人数
1歳未満	19	9	28
1歳	26	18	44
2歳	27	19	46
3歳	22	18	40
4歳	23	22	45
5歳	25	29	54
6歳	27	31	58
7歳	43	29	72
8歳	42	21	63
9歳	32	33	65
10歳	48	42	90
11歳	39	37	76
12歳	40	24	64
13歳	49	37	86
14歳	59	43	102
15歳	38	35	73
16歳	26	19	45
17歳	12	19	31
無記入	28	36	64
合計	625	521	1146

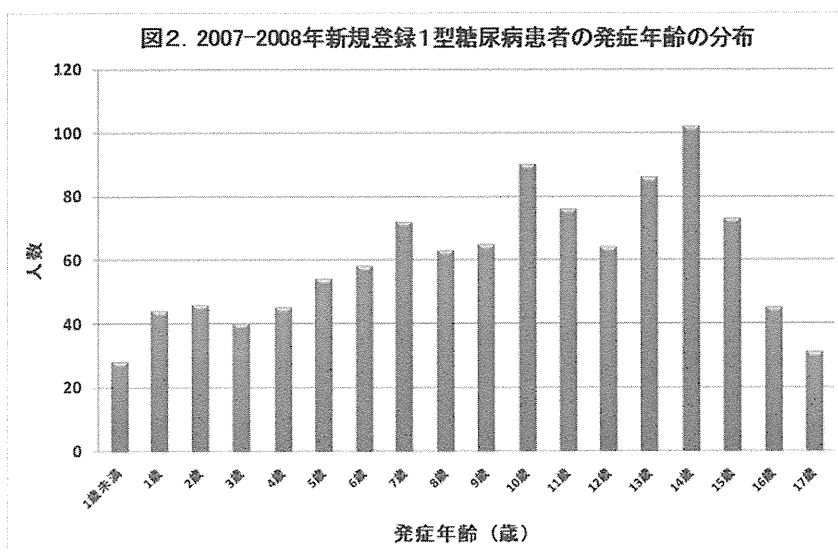


表7. 2007-2008年の新規登録2型糖尿病の発症年齢の分布

2型	2007年	2008年	2007-2008年合計人数
1歳未満	0	0	0
1歳	0	0	0
2歳	0	0	0
3歳	0	0	0
4歳	0	0	0
5歳	0	1	1
6歳	1	2	3
7歳	0	4	4
8歳	2	7	9
9歳	11	8	19
10歳	12	13	25
11歳	26	31	57
12歳	29	29	58
13歳	38	32	70
14歳	33	38	71
15歳	27	23	50
16歳	11	19	30
17歳	13	12	25
無記入	30	10	40
合計	233	229	462

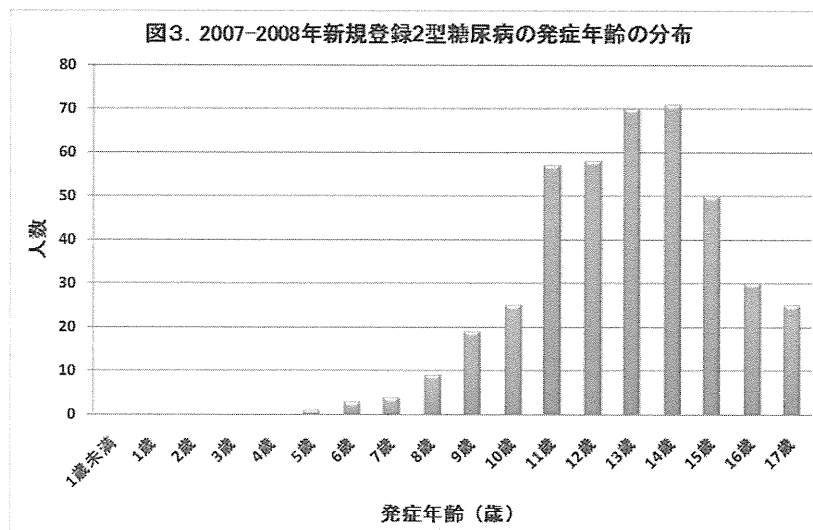


表8. 2007-2008年新規登録の1型(1~17歳)および2型糖尿病患者(6~17歳)の肥満度の分布

肥満度(%)	1型		2型	
	件数	率(%)	件数	率(%)
~-20	115	14.5	4	1.4
-20~-10	248	31.3	6	2.1
-10~10	334	42.1	47	16.5
10~20	44	5.5	28	9.8
20~30	29	3.7	38	13.3
30~50	17	2.1	74	26.0
50~	6	0.8	88	30.9
合計(n)	793	100.0	285	100.0

標準体重は、2000年度版の性別・年齢別・身長別標準体重を用いた。

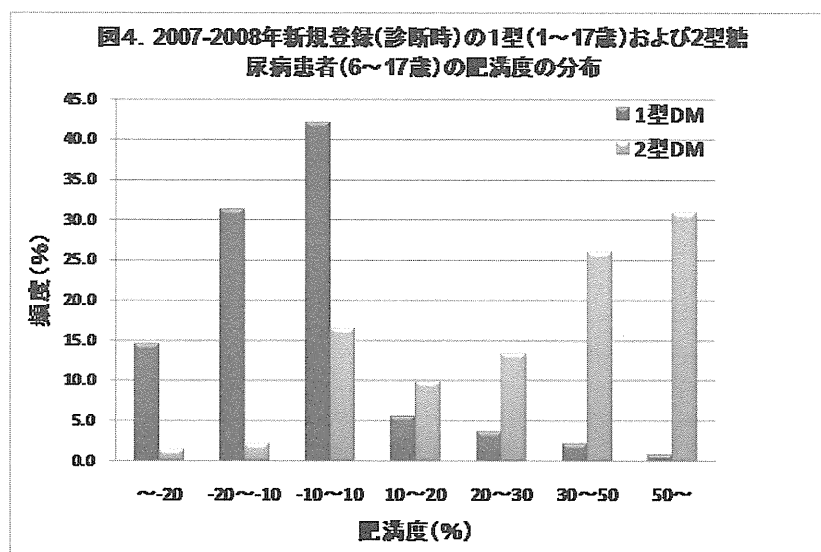


表9-1. 2007年の継続登録2型糖尿病症例の年齢別HbA1c(JDS値)の分布

2型男女	9歳未満		9-11歳		12-14歳		15-17歳		18-19歳	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
HbA1c(%)										
4.0~5.9	3	60.0	7	21.2	52	31.3	66	21.0	33	17.7
6.0~6.9	1	20.0	11	33.3	37	22.3	76	24.2	32	17.2
7.0~7.9	1	20.0	9	27.3	15	9.0	42	13.4	15	8.1
8.0~8.9	0	0.0	2	6.1	17	10.2	32	10.2	21	11.3
9.0~11.9	0	0.0	3	9.1	35	21.1	58	18.5	55	29.6
12.0~20.0	0	0.0	1	3.0	10	6.0	40	12.7	30	16.1
合計	5	100.0	33	100.0	166	100.0	314	100.0	186	100.0
無記入	1		4		20		51		45	

表9-2. 2008年の継続登録2型糖尿病症例の年齢別HbA1c(JDS値)の分布

2型男女	9歳未満		9-11歳		12-14歳		15-17歳		18-19歳	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
HbA1c(%)										
4.0~5.9	2	66.7	7	24.1	48	34.0	90	27.3	24	14.3
6.0~6.9	1	33.3	11	37.9	30	21.3	61	18.5	34	20.2
7.0~7.9	0	0.0	3	10.3	16	11.3	46	13.9	22	13.1
8.0~8.9	0	0.0	3	10.3	13	9.2	29	8.8	24	14.3
9.0~11.9	0	0.0	3	10.3	22	15.6	74	22.4	50	29.8
12.0~20.0	0	0.0	2	6.9	12	8.5	30	9.1	14	8.3
合計	3	100.0	29	100.0	141	100.0	330	100.0	168	100.0
無記入	0		4		14		45		27	

図5. 継続登録2型糖尿病患者のHbA1c(JDS値)の年齢別分布 (2007年)

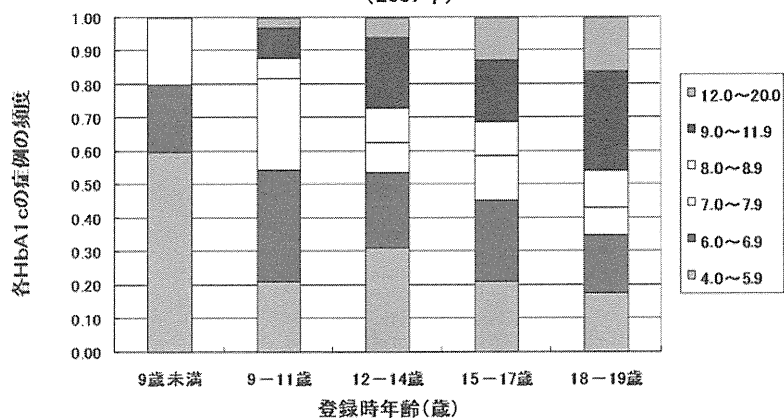


図6. 継続登録2型糖尿病患者のHbA1c(JDS値)の年齢別分布
(2008年)

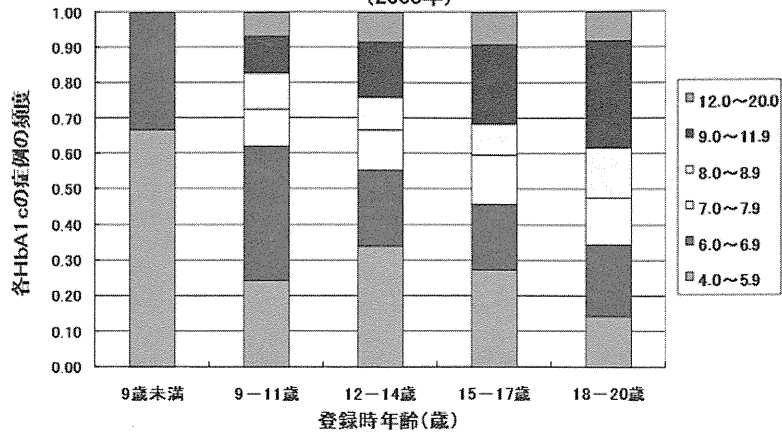


表10. 2007-2008年度の継続登録2型糖尿病患者における年齢別
インスリン治療頻度

年 齢 (歳)	2型継続例 患者数	インスリン治療	
		患者数	%
5	2	0	0.0
6	2	0	0.0
7	0	0	
8	4	2	50.0
9	8	1	12.5
10	17	5	29.4
11	45	16	35.6
12	61	21	34.4
13	120	29	24.2
14	173	47	27.2
15	240	86	35.8
16	264	89	33.7
17	268	116	43.3
18	267	117	43.8
19	186	91	48.9
空白その他	27	6	

図7. 2007-2008年の継続登録2型糖尿病患者における
年齢別インスリン治療患者数

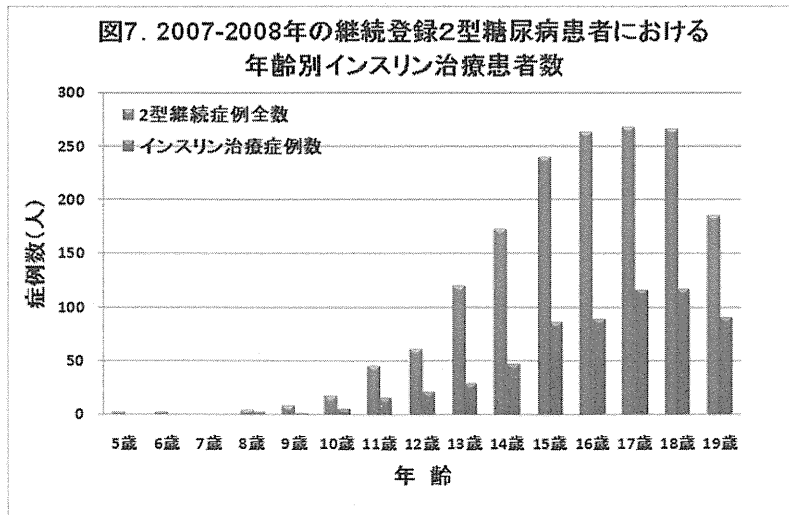


表11. 2007-2008年の継続登録1型および2型糖尿病患者における糖尿病性合併症の頻度

年度	病型	糖尿病性合併症				全症例数 人
		あり		なし		
		人	率(%)	人	率(%)	
2007	1型	82	1.9	3878	90.4	4288
	2型	54	6.2	745	84.9	878
2008	1型	82	2.0	3851	92.0	4188
	2型	50	6.2	695	86.2	806

表12. 2007-2008年の継続登録1型および2型糖尿病患者における糖尿病性合併症ありの患者の年齢分布

年度	病型	9歳未満	9-11歳	12-14歳	15-17歳	18-19歳	不明
2007	1型	4	4	15	23	35	1
	2型	0	1	4	24	24	1
2008	1型	3	3	9	34	31	2
	2型	0	0	5	22	23	0

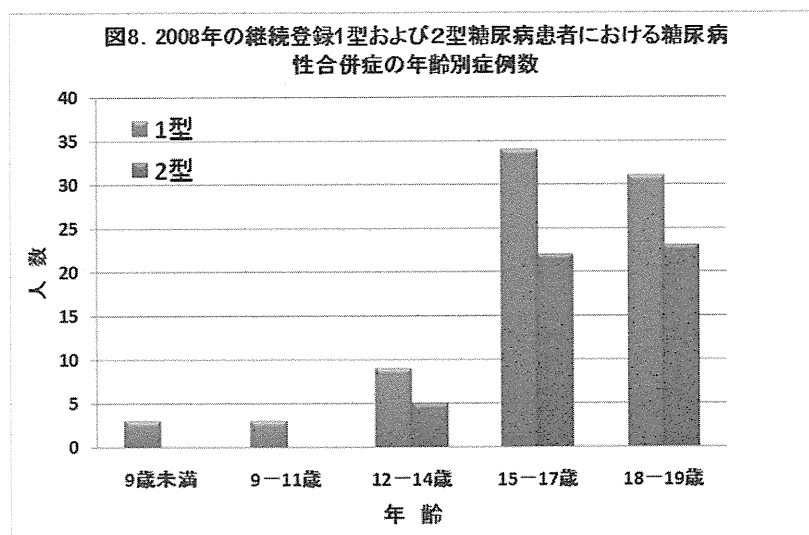


表13. 2007-2008年の継続登録1型および2型糖尿病患者における糖尿病性合併症あり例のHbA1c値

年度	病型	糖尿病性合併症				P 合併症ありvsなし
		あり		なし		
		HbA1c (JDS)	n	HbA1c (JDS)	n	
2007	1型	9.3 (2.5) %	n=62	8.4 (2.0) %	n=3346	p < 0.01
	2型	9.9 (3.0) %	n=50	8.0 (2.6) %	n=649	p < 0.001
2008	1型	9.7 (2.7) %	n=67	8.2 (1.9) %	n=3332	p < 0.001
	2型	9.2 (2.8) %	n=44	7.9 (2.4) %	n=620	p < 0.001

HbA1c値は、mean (SD)で表示

表14. 2007-2008年度の継続登録1型および2型糖尿病患者で糖尿病性合併症あり例
における蛋白尿の頻度

年 度	病型	蛋白尿		糖尿病性合併症あり全体 人数
		人数	%	
2007	1型	20	24.4	82
	2型	17	31.5	54
2008	1型	17	20.7	82
	2型	21	42.0	50

図9. 治療法（意見書改訂案）

インスリン(注射): 無・有
 頻回注射 朝 昼 夕 眠
 超速効型 ()-()-()-()単位
 速効型 ()-()-()-()単位
 NPH ()-()-()-()単位
 混合 ()-()-()-()単位
 混合 ()-()-()-()単位
 持効型溶解 ()-()-()-()単位
 CSII ポーラス ()-()-()単位
 基礎注入 ()単位/日
 1日の総投与量 U/日

経口血糖降下薬: 無・有 (SU, BG, α -GI, TZD, グリニド, DPP-4など)
 () ()T/日 ・Tは錠カプセル・袋すべての単位とする
 () ()T/日
 () ()T/日
 () ()T/日

インクレチン製剤: 無・有 (有の場合 製剤名と1日使用量を記入)
 ()

図10. 糖尿病性合併症（意見書改訂案）

網膜症:
無・単純・前増殖・増殖・停止・失明

腎症:
無・2期(微量アルブミン尿)・3A期・3B期・4期・5期

神経障害:
無・有 (有の場合 上肢知覚・下肢知覚・脳・自律)

大血管障害:
無・有 (有の場合 脳・冠動脈・末梢血管)

高血圧: 無・有 血圧 / mmHg

脂質異常:
無・I・IIa・IIb・III・IV・V

先天性代謝異常症登録症例における非継続症例の検討

研究分担者 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：小児慢性特定疾患事業の登録データベースに新生児マス・スクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症，メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症として登録されている患者を登録データから非継続症例と継続症例とに分類し，最終登録時の年齢毎に症例数を集計して，疾患毎の特徴について検討した。フェニルケトン尿症では，3 歳までの乳幼児期，17 歳以降の非継続症例が多かったが，年齢とともに非継続症例が増加する傾向があった。また，非継続症例において転居により非継続となっていると推測される症例があったが，登録データからは転居を確定することはできなかった。対象外年齢となったため以外の非継続の原因として考えられたのは，他の公的医療費補助のため，症状がないための非受診が考えられた。メープルシロップ尿症では，非継続例の 50%が対象外年齢となるためであった。その他の非継続の原因として，原疾患による代謝性アシドーシス発作による死亡も非継続の理由として考えられた。ホモシスチン尿症では，年齢とともに非継続症例が増加していたが，特に 12 歳以後で非継続となっている症例が多かった。これは症状に乏しいために年齢とともに非受診が増えることによるものと考えられた。また，乳幼児期早期の非継続例では，登録以後にホモシスチン尿症以外の疾患として確定診断されたために，ホモシスチン尿症としては非継続となっている可能性も考えられた。

見出し語：小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，非継続症例

A. 研究目的

先天性代謝異常症は，治癒することがないため基本的に生涯治療が必要な疾患である。このため，小児慢性特定疾患治療研究事業には，診断された時点で登録され，その後対象外年齢に達するまで継続されると考えられる。しかしながら，小児慢性特定疾患の対象外年齢に達する前に継続されなくなった症例（非継続症例）が存在する。これら非継続症例における，非継続となった理由を明らかにすることは，今後小児慢性特定疾患治療研究事業を有効に継続していくためには重要であると考えられる。そこで，本年度は実施主体である各自治体から提供を受けることのできた平成 17 年度から 22 年度の登録患者デー

タベースに登録されたデータをもとに，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，メープルシロップ尿症およびホモシスチン尿症の登録患者を非継続症例と継続症例に分類して，最終登録時の年齢毎に症例数を算出し，各疾患毎の非継続症例の特長について検討したので報告する。

B. 研究対象および方法

平成 17～22 年度に各自治体で医療意見書に基づいて小児慢性特定疾患治療研究事業の患者データベースに登録され，実施主体である自治体から提供を受けることのできたフェニルケトン尿症，メープルシロップ尿症およびホモシスチン尿症患者それぞれ延べ

1,220 例, 128 例, 93 例を対象とした。これらの症例において、登録データから経年的に登録されている症例については最終登録年度のみを解析対象症例としたが、フェニルケトン尿症 330 例, メープルシロップ尿症 36 例, ホモシスチン尿症 33 例が解析対象症例であった。

実施主体である自治体から提供された最終年度において登録されていた症例を継続症例, 最終年度以前に登録されなくなっている症例を非継続症例として, それぞれの症例が登録されている最終登録時の年齢に基づいて集計を行った。

C. 研究結果

1) フェニルケトン尿症

フェニルケトン尿症の 340 例の集計結果を表 1 に示す。340 例のうち 10 例が解析不能であった。このうち 4 例は生年月日および年齢のデータが登録されていないために解析不能であったが, 最終登録年度からは継続症例と考えられた。解析可能症例 330 例中 88 例の 26.7%が非継続症例であり, 3 歳までの乳幼児期と 17 歳以降で非継続例が多かったが, 年齢とともに非継続例が増加する傾向があった。また, 非継続症例のうち 0 歳および 1 歳の各 2 例と 12 歳と 13 歳の各 1 例は, 登録データから転居例と推測されたが, 転居先と推測される実施主体での初回登録が新規となっていたため, 転居先において継続されているとは確定できなかった症例である。

2) メープルシロップ尿症

メープルシロップ尿症 36 例の集計結果を表 2 に示す。36 例中 16 例の 44.4%が, 非継続症例であったが, 非継続例の 50%である 8 例が 17 歳以降に非継続となっていた。また, 登録データから転居による非継続と推測される症例はなかった。

3) ホモシスチン尿症

ホモシスチン尿症 33 例の集計結果を表 3

に示す。33 例中 54.5%の 18 例が非継続症例であったが, 18 例中 13 例の 72.2%が 12 歳以降で非継続となっていた。また, 登録データから転居による非継続と推測される症例はなかった。

D. 考察

先天性代謝異常症は, 治癒することがないため基本的に生涯治療が必要な疾患である。しかしながら, 小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されながらも本事業の対象外となる年齢に達する前に登録が継続されなくなる非継続症例が認められる。これらの症例における非継続となった理由を明らかにすることは, 今後小児慢性特定疾患治療研究事業を有効に継続していくためには重要である。そこで, 本年度においては, 新生児・乳児期に早期診断され早期治療される新生児マス・スクリーニング対象疾患のうちフェニルケトン尿症, メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症の登録症例を登録データから継続症例と非継続症例に分類し, 最終登録時の年齢毎に症例数を集計し, 各疾患における特徴を検討した。フェニルケトン尿症では 26.7%, メープルシロップ尿症では 44.4%, ホモシスチン尿症では 54.5%が, 非継続症例であり, メープルシロップ尿症とホモシスチン尿症で非継続症例が多かった。しかしながら, メープルシロップ尿症では, 翌年に対象外年齢となる可能性のある 17 歳以降で非継続となっていたのが非継続症例の 50%であったのに比して, ホモシスチン尿症では 17 歳以降に非継続となっているのは 27.8%にすぎなかった。これは, メープルシロップ尿症においては, 治療中断が生命的予後に直接影響するために非受診による非継続は少ないためと考えられる。また, ホモシスチン尿症では症状に乏しいことが, 対象外年齢に達する以前での非継続となっているのではないかと推測される。

フェニルケトン尿症では、3歳以後に非継続となっている症例が多かったが、これは過去において3歳までの治療が、知的予後において重要視されていたことが原因ではないかと思われる。また、各年齢層において非継続例があり、年齢とともに増加する傾向があった。これらの不継続症例においては、ホモシスチン尿症と同様に、症状に乏しいため年齢とともに非受診となっている可能性が高いと考えられるが、非継続となった以後の知的予後が不良となっている症例も存在すると考えられ、非継続となった症例の知的予後についても検討して行く必要がある。

メープルシロップ尿症では、治療を継続していてもアシドーシス発作により死に至る場合もあり、対象外年齢に達する前に非継続となっている症例には、死亡による非継続症

例も存在すると考えられる。実際、6歳で非継続となっている症例は、昨年度の知的予後に関するアンケート調査で死亡例として報告されている症例であった。

新生児マス・スクリーニングで発見されたホモシスチン尿症では、乳幼児期早期では他の高メチオニン血症をきたす疾患との鑑別診断が困難な場合があり、3歳までの非継続症例では、ホモシスチン尿症として登録された後になって他の疾患として確定診断されたために、ホモシスチン尿症としては非継続となっている可能性も考えられた。

今後、今回考えられた非継続となった理由について確認していくためのアンケート調査を実施し、今後とも本事業を有効に継続し、患児の予後に役立てていくことが必要である。

表1：フェニルケトン尿症（340例）

最終登録時年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
継続症例数	12	8	10	11	13	14	15	17	12	10	20
非継続症例数	5*1	5*1	0	6	2	1	1	4	1	2	1
合計	17	13	10	17	15	15	16	21	13	12	21
非継続症例の%	29.4	38.4	0	35.3	13.3	6.7	6.3	19.0	7.7	16.7	4.8

最終登録時年齢	11	12	13	14	15	16	17	18	19	合計
継続症例数	14	14	15	7	17	11	10	7	5	242
非継続症例数	5	4*2	3*2	3	0	4	9	13	18	88
合計	19	18	18	10	17	15	19	20	23	330
非継続症例の%	26.3	22.2	16.7	30.0	0	26.7	47.4	65.0	78.3	26.7

10例が解析不能例（このうち4例は登録年度から継続症例と考えられた）

*1は2例が、*2は1例が転居による非継続症例と推測された。

表2：メープルシロップ尿症（36例）

最終登録時年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
継続症例数	0	1	1	4	1	1	2	2	0	0	1
非継続症例数	1	0	1	0	0	1	2	1	0	0	0
合計	1	1	2	4	1	2	4	3	0	0	1
非継続症例の%	100	0	50.0	0	0	50.0	50.0	33.3	-	-	0

最終登録時年齢	11	12	13	14	15	16	17	18	19	合計
継続症例数	1	0	1	3	1	0	0	1	0	20
非継続症例数	0	0	1	0	0	1	2	2	4	16
合計	1	0	2	3	1	1	2	3	4	36
非継続症例の%	0	-	50.0	0	0	100	100	66.7	100	44.4

表3：ホモシチン尿症（33例）

最終登録時年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
継続症例数	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	4
非継続症例数	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
合計	1	2	1	0	0	1	1	1	0	2	4
非継続症例の%	100	50.0	100	-	-	100	0	0	-	50.0	0

最終登録時年齢	11	12	13	14	15	16	17	18	19	合計
継続症例数	0	1	0	1	0	3	1	1	0	15
非継続症例数	0	2	2	2	1	1	2	1	2	18
合計	0	3	2	3	1	4	3	2	2	33
非継続症例の%	-	66.7	100	66.7	100	25.0	66.7	50.0	100	54.5

血友病等血液疾患の登録・解析・情報提供に関する研究

研究分担者 小池 健一 信州大学医学部小児医学 教授

研究要旨：血友病等血液疾患の登録における診断精度と治療データについて、登録数が最も多い血友病 A を対象として解析した。第Ⅷ因子活性値が記載されていたのは 5673 例中 4410 例（78%）であった。第Ⅷ因子活性が 5%未満の重症・中等症例が全体の 67%を占めたが、41%以上の正常値が記載されている例が約 1.5%みられた。継続例だけでなく、新規例も 1~2%の頻度で正常範囲の第Ⅷ因子活性値が記載されていた。APTT 61 秒以上が全体の約 60%を占めたが、40 秒未満の正常値が記載されている例が約 10%みられた。これらの結果から、約 10%の登録例において、診断上重要な項目に疑義があると思われ、データ精度管理における重要な問題点であった。医療意見書の改訂時に考慮すべき点と思われる。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業による血友病等血液疾患の登録における診断精度と治療データについて検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、血友病等血液疾患群のうち、登録数が最も多く、疾患登録条件が「左欄の疾患名に該当する場合」となっている血友病 A を対象とした。なお、本研究では、2004~2009 年に登録された症例データを用いて解析を行った。

C. 研究結果

2004~2009 年に登録された血友病 A の総数 5673 例について、1) APTT 値、2) 第Ⅷ因子活性、3) 血小板数、4) PT 値、5) 第Ⅸ因子活性について検討した。また、6) 性別についても検討した。

1) APTT 値（表 1）

APTT 61 秒以上が全体の約 60%を占めたが、40 秒未満の正常値が記載されている例が

約 10%みられた。継続例だけでなく、新規例もほぼ 10%の頻度で正常範囲の APTT 値が記載されていた。

2) 第Ⅷ因子活性（表 2, 図 1）

第Ⅷ因子活性値が記載されていたのは 5673 例中、4410 例（78%）にとどまった。第Ⅷ因子活性が 5%未満の重症・中等症例が全体の 67%を占めたが、41%以上の正常値が記載されている例が約 1.5%みられた。継続例だけでなく、新規例も 1~2%の頻度で正常範囲の第Ⅷ因子活性値が記載されていた。登録地域では、京都市（7 例）、東京都（6 例）、京都府（5 例）、青森県（4 例）、長野県（4 例）等であった。

3) 血小板数（表 3）

0.6%の頻度ではあるが、血小板数の低値が記載されていた。血小板数が 10 万以下であった 15 名中 12 名の血小板数は 3~10 万で、かつ第Ⅷ因子活性が 1~29%であったことから、von Willebrand 病の可能性があると考えられた。

4) PT 値 (表 4)

PT 値 14 秒以下の正常値であった例が全体の 87%を占めたが、20 秒以上の値が記載されていた例が約 10%みられた。継続例だけでなく、新規例も約 10%の頻度で 20 秒以上の PT 値が記載されていた。

5) 第IX因子活性 (表 5)

第IX因子活性が 5%以下の例が全体の 4.5%にみられた。継続例だけでなく、新規例でも明らかな低値が記載された例がみられた。第IX因子活性が 5%以下であった 26 名中、第VIII因子活性値が記載されていた 7 例中 1 例は正常値であったことから、血友病 B であった。しかし、残りの 6 例の第VIII因子活性値は 1~23%で、第VIII因子活性と第IX因子活性の両者が低下していた。

6) 性別

性別では、男児 5470 例 (96.4%)、女児 49 例 (0.9%) で、記載されていない例が 154 例 (2.7%) となっていた。

D. 考察

血友病 A は X 染色体上の第VIII因子をコードする遺伝子に異常 (逆位、欠失、挿入、ナンセンス変異、ミスセンス変異等) が入ることによって引き起こされる。X連鎖劣性遺伝形式をとるため、血友病患者のほとんどは男性であり、女性は全血友病患者の 1%以下である。男児出生数の 5,000~10,000 人に 1 人である。診断は血小板数とプロトロンビン時間 (PT) は正常、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長により疑い、第VIII因子活性が低値であれば確定診断できる。第VIII因子活性が 1%未満を重症、1%~5%を中等症、5%以上を軽症と分類する。

今回の検討で、第VIII因子活性値が記載されていたのは 5673 例中 4410 例 (78%) にとど

まった。第VIII因子活性が 5%未満の重症・中等症例が全体の 67%を占めたが、41%以上の正常値が記載されている例が約 1.5%みられた。継続例だけでなく、新規例も 1~2%の頻度で正常範囲の第VIII因子活性値が記載されていた。APTT 61 秒以上が全体の約 60%を占めたが、40 秒未満の正常値が記載されている例が約 10%みられた。第IX因子活性が 5%以下の例が全体の 4.5%にみられた。第IX因子活性が 5%以下であった 26 名中、第VIII因子活性値が記載されていた 7 例中 1 例は正常値であったことから、血友病 B であった。以上から、約 10%の登録例において、記載内容を検討すると、診断上重要な項目に疑義があると思われた。

治療として、欠損している第VIII因子の補充療法が行われる (20%以上を目標)。現在ではこの補充療法により、健常者とほぼ同じ生活が可能となっている。治療の問題点として、血液凝固因子に対する抗体、インヒビターの発生がある。しかし、小児慢性特定疾患 (血友病等血液疾患) 医療意見書における治療については、今後の治療方針は該当する治療法 (補充療法、G-CSF 療法、除鉄剤、抗凝固療法、ステロイド薬、免疫抑制薬、抗腫瘍薬、再発予防法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析) に○印をつけることとなっている。このため、補充療法の有無はわかるが、第VIII因子の補充頻度、インヒビターの発生状況とその治療についての情報を得ることが困難である。

E. 結論

約 10%の登録例において、診断上重要な項目に疑義があると思われ、データ精度管理における重要な問題点であった。治療面の記載内容を含めて小児慢性特定疾患医療意見書の改訂時に考慮すべき点であると思われた。

表 1. APTT 値

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
<40 秒	40(12%)	2(10%)	222(9%)	3(5%)	0	267(9%)
41-60 秒	89(27%)	3(14%)	829(33%)	21(34%)	2(33%)	944(32%)
>61 秒	201(61%)	16(76%)	1453(58%)	37(61%)	4(67%)	1711(59%)
合計	330(100%)	21(100%)	2504(100%)	61(100%)	6(100%)	2922(100%)

表 2. 第Ⅷ因子活性

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
<1%	26(7%)	5(13%)	214(5%)	13(16%)	0	258(6%)
1-4%	221(60%)	27(71%)	2386(61%)	32(40%)	4(40%)	2670(61%)
5-40%	119(32%)	6(16%)	1251(32%)	35(43%)	6(60%)	1417(32%)
>41%	5(1%)	0	59(2%)	1(1%)	0	65(1.5%)
合計	371(100%)	38(100%)	3910(100%)	81(100%)	10(100%)	4410(100%)

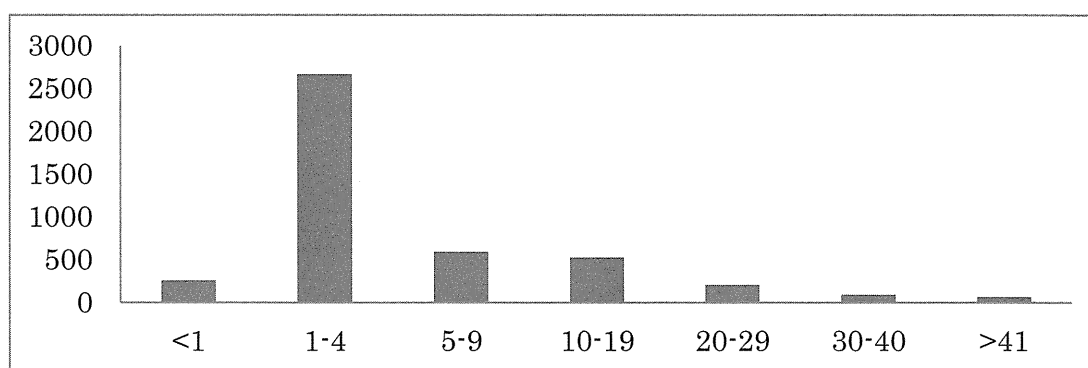


図 1. 第Ⅷ因子活性（横軸）と登録数（縦軸）

表 3. 血小板数

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
10 万以下	3(1%)	0	12(1%)	0	0	15(0.6%)
11 万以上	280(99%)	19(100%)	2239(99%)	40(100%)	4(100%)	2582(99%)
合計	283(100%)	19(100%)	2251(100%)	40(100%)	4(100%)	2597(100%)

表 4. PT 値

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
10-14 秒	237(90%)	13(100%)	1466(87%)	27(79%)	4(100%)	1,747(87%)
15-20 秒	6(2%)	0	38(2%)	1(3%)	0	45(2%)
>20 秒	20(8%)	0	188(11%)	6(18%)	0	214(11%)
合計	263(100%)	13(100%)	1692(100%)	34(100%)	4(100%)	2,006(100%)

表 5. 第IX因子活性

	新規	転入	継続	無記入	再開	総数
<1%	0	0	3(1%)	0	0	3(0.5%)
1-5%	2(1%)	0	19(5%)	2(15%)	0	23(4%)
6-40%	23(13%)	0	48(11%)	0	0	71(12%)
>41%	150(86%)	5(100%)	351(83%)	11(85%)	1(100%)	518(84%)
合計	175(100%)	5(100%)	421(100%)	13(100%)	1(100%)	615(100%)

免疫疾患の登録・解析・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

研究分担者 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 10～21 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、その登録状況を昨年度に引き続いて検討した。その結果、平成 17 年度以降本事業における免疫疾患患者の登録データの精度が向上し維持されていることが再確認された。次に、平成 20 年度に継続申請手続きがされていなかった症例の転帰を把握するために、アンケート調査を行った。データベース上非継続となっていた患者の約半数はその後登録されていることが確認された。病状の軽快によって継続申請されなかったケースが多かったが、その中には造血幹細胞移植成功例等も確認された。その他、死亡例や病名変更・転居・登録事業の変更等も確認された。また、同時に行ったアンケートから、免疫疾患の診断・治療に関する情報が臨床現場ではまだ少ない状況が示された。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疾患統計資料となることが期待される。

研究協力者：

川村 信明（市立札幌病院 小児科部長）

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もとに、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経年的に解析した。

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。昨年度までの研究では、平成 17～20 年度とそれ以前の登録データを比較検討し、法制化前後における登録状況の変化について報告してきた。そこで、本年度は平成 21 年度までの登録データを追加して、法制化以降認められた登録データの精度の向上について引き続き検証した。さらに、平成 20 年度に継続申請されなかった症例の転帰を把握するために、アンケート調査を実施・解析した。

次に、平成 19 年度まで登録されていた患者で平成 20 年度に継続申請手続きがされていなかった症例の転帰を把握するために、申請医師に質問票を送付しアンケート調査を実施した。その際、免疫疾患の診断・治療に関する情報源や現在不足している情報内容等についてのアンケート調査も行った。質問内容は、平成 20 年度の申請・登録の再確認、非継続となった理由、最終診断名、死亡例の時期・死因・治療内容、免疫疾患の診療で困っていること、診断・治療のための情報の入手先、等である。

B. 研究方法

まず初めに、平成 10 年～21 年に小児慢性

疾患の分類については、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、Chediak-東
- 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、高IgM症候群、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): ウィスコット・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)、Ataxia telangiectasia(AT)その他
- 5) その他の免疫不全症: 補体欠乏症、その他

C. 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17年度からはほぼ400人/年前後で安定して推移している(図1-1)。その中で新規登録患者は平成14年度頃からほぼ一定した登録数で推移している。

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年度から減少したが、その後は大きな変動は認めていない(図1-2)。好中球機能異常症・特徴的症候群でも登録者数はほぼ一定に推移しているが、複合免疫不全症患者の登録者はやや増加傾向にある。また、「その他の免疫不全症」での申請者が、平成17年度から激減し全く登録されていない状態が続いている。

継続登録患者の疾患群別推移でも抗体欠乏症患者および「その他の免疫不全症」患者の推移は全登録患者とほぼ同様の傾向であ

った(図1-3)。

新規登録患者の疾患群別推移では、平成14年度以降に抗体欠乏症患者が激減したのが著明な変化である(図1-4)。また、「その他の免疫不全症」は平成17年度から新規に登録される患者はほとんどいなくなった。

2) 疾患別登録患者数の年次推移

抗体欠乏症患者の約半数を占めていた非家族性低ガンマグロブリン血症患者数が、平成17年から激減し、その後は横ばい状態にある(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年度に急増して、ちょうど非家族性低ガンマグロブリン血症患者数と逆転したかたちである。実際に、平成17年以降に遺伝性無 γ グロブリン血症へ病名変更された登録患者が多かった。また、平成16年度からIgA欠乏症や選択的免疫グロブリン欠損症の患者数が減少傾向にあるが、分類不能型の患者は増加傾向にある。

特徴的症候群の中では、増加傾向にあったウィスコット・アルドリッチ症候群や高IgE症候群患者が、平成17年度以降一定のレベルを維持している(図2-2)。一方、DiGeorge症候群患者は平成17年度以降減少傾向にある。

複合免疫不全症患者は全体として年々増加傾向にあるが、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。

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17年度以降も少しずつはあるが増加傾向にある(図2-4)。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急激に減少し最近はほとんど登録されなくなっている。

「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 年度以降に激減し全く登録されなくなったことが特筆される(図 2-5)。

3) 平成 20 年度非継続者の転帰調査

平成 19 年度まで登録されていた患者で平成 20 年度に継続申請手続きがされていなかった症例の転帰を把握するために、申請医師に質問票を送付しアンケート調査を実施した。52 症例について調査票を発送し、30 症例で回答が得られ、57.7%の回答率であった。小児慢性特定疾患事業のデータベースでは未登録になっていた患者のうち、約半数はその後登録されていることが判明した(図 3-1)。

非継続者についてその理由(図 3-2)を確認したところ、死亡は1例のみで、IgA 欠損症で登録されていた症例で最終診断は軟骨毛髪形成症・クローン病であった。6 例が軽快したため継続申請されなかったが、そのうち 2 例は造血幹細胞移植が施行されていた。申請手続きを忘れていた症例が 3 例あり、その他、転居・病名変更・登録事業の変更が各 1 例ずつあった。

4) 免疫疾患の診断・治療に関する情報の入手状況(図 3-3,4)

免疫疾患の診断・治療において困っていることや不足している情報についてアンケートを行った。最も多かったのは診断方法や特殊な検査法についての情報であった。その次に、疾患ごとの治療法や特殊な治療法についての情報を希望する回答が多かった(図 3-3)。公的助成制度それ自体に関する情報については、特に問題はなさそうであった。

情報の入手先については、各種テキスト(教科書など)や文献(論文・総説など)の検索などが多かった。しかし、インターネットのホームページについては、厚生労働省等のホームページの活用は比較的少なかった(図 3-4)。

D. 考察

昨年まで免疫疾患登録患者数の年次推移を検討してきた結果、ちょうど小児慢性特定疾患治療研究事業が法制化された平成 17 年度前後で疾患別の登録患者数に大きな変化を認めた。つまり、1) 患者数が最多の抗体欠乏症患者が法制化前年頃から減少していたこと、2) 原因不詳の非家族性低ガンマグロブリン血症患者数が平成 17 年度に激減し、それと対照的に遺伝性無 γ グロブリン血症患者が急増していたこと、3) 遺伝性無 γ グロブリン血症患者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いること、4) 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 年度以降に激減したこと、5) 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 欠乏症等は平成 14 年以降減少傾向にあること、などの変化である。平成 21 年度の総登録者数が前年度よりも若干減少していたが、登録作業の遅れ等で完全に集計されていない可能性がある。それを考慮すると平成 17 年度以降の登録者はほぼ一定レベルで推移していると考えられる。そして、平成 21 年度のデータを追加した今回の検討でも、法制化前後に認められた上記の大きな変化はその後にも維持されていることが確認された。これらは遺伝子診断などの診断技術や各疾患の認知度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、同様に診断法が確立してきた慢性肉芽腫症やウイスコット・アルドリッチ症候群、高 IgE 症候群などでも登録患者数が増加傾向であった。また、これらは新たな疾患分類や医療の実態に即した登録状況を反映しているものと思われる。

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、その臨床データからは重症複合免疫不全症と考えられる症例も多いが、遺伝子診断も可能な X 連鎖重症複合

免疫不全症やADA欠損症などの確定診断患者が極端に少なかった。したがって、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。

平成20年度に継続申請手続きがされていなかった症例の転帰を把握するために行ったアンケート調査では57.7%の回答率であったが、小児慢性特定疾患事業のデータベースで非継続になっていた患者のうち約半数はその後登録されていることが判明した。これまでの研究では2年前までのデータを用いて解析していたが、その後遅れてデータベースに登録されていた症例も散見されていた。今回のアンケート調査でも、データベースへの登録までのタイムラグが明らかとなった。非継続者が継続申請しなかった理由については、単純に申請を忘れていた症例も約2割いたが、病状が軽快したためという理由が最も多かった。死亡例や、軽快症例中の造血幹細胞移植成功2例も確認されたが、これらは疾患統計上重要なデータであるが現在の小児慢性特定疾患事業のシステムでは得られないデータである。

免疫疾患の診断・治療に関して困っていることに関するアンケート調査では、診断のための検査法・特殊検査の実施施設・治療法の選択・特殊治療の実施施設等に関する情報を望む声が多かった。実際の臨床現場では、疾患分類法や各疾患の確定診断法に関する情報がまだ十分に得られにくい現状を示していると考えられる。免疫疾患の診療に必要な情報源に関するアンケートでは、テキストや文献などからの情報が主であり、インターネットのホームページからの情報はあまり活用されていない現状が明らかになった。特に厚生労働省のホームページの活用は非常に

少ないという結果であった。

平成17年度以降免疫疾患患者の登録データの精度が向上し維持されていることが本研究によって再確認され、本事業データベースの疾患統計資料としての信憑性が次第に高まってきているものと考えられる。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るが、今回のアンケート結果からは免疫疾患の診断・治療に関する情報が臨床現場ではまだ少ない状況が窺われた。今後さらに有効な情報を提供することで、本データベースの信憑性・重要性をさらに高められる可能性が示唆される。また、免疫疾患に関する情報源として、インターネットのホームページがもう少し活用されるように整備していくことも必要と考えられた。さらに、予後調査は疾患統計上重要であるが、これを本事業にどの様に組み入れるかは今後の課題である。また、本邦全体の正確な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の法制化以後免疫疾患患者登録データの精度が向上し維持されていることが、本研究によって再確認された。本事業データベースの疾患統計資料としての信憑性が次第に高まってきているが、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。

F. 健康危険情報／知的財産権

該当なし