

常症等の疾患群の登録データを加えて各疾患の登録患者数の集計・解析を行い、登録データの問題点等について検討した。

## B. 研究方法

各自治体で医療意見書に基づいて入力され、厚生労働省に提出され、中央で集計された平成16～22年度の登録データから疾患別患者数を集計した。また、平成11年度から平成22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11～22年度に新規に登録された患者のうち平成11年以降に出生した患者数から疾患頻度の算出を試みた。

## C. 研究結果

### 1. 平成16～22年度登録患者数

本年度に提供された登録データに基づいて疾患別患者数の集計を行った。集計した平成16年度～平成22年度の疾患別患者数と新規登録患者数を表1に示す。ICD10コードの入力ミス等により疾患名が不明なものは平成16年度15例、平成17年度7例、平成18年度6例、平成19年度3例と減少していたが平成20年度には9例、21年度には12例と再び増加していた。平成22年度には6例と減少傾向が見られた。

先天性代謝異常症等の疾患群に登録されていた総患者数と新規登録患者数は、平成16年度7,016例（新規登録患者数944例）、平成17年度4,497例（528例）、平成18年度4,376例（465例）、平成19年度4,615例（517例）、平成20年度4,368例（430例）、平成21年度4,123例（370例）、平成22年度4,220例（435例）であった。平成17年度の法制化とともに疾患区分が見直され他の疾患区分に分類されるようになった疾患として平成17

年度に18例が登録されていたが、平成20年度以後はカルタゲネル症候群の1例だけであった。また、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疾患名で登録されていたものは、平成17年度には32例あったが、その後減少し平成20年度以後はメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症の1例だけになっていた。

先天性代謝異常症等の疾患群で登録患者数が最も多いのは、骨系統疾患である軟骨無形成症（Q77.4）であり、次いで多いのは骨形成不全症（E78.0）であった。先天性代謝異常症で登録患者数が200例を超えていたのは、家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合体・型不明他）（E78.0A）、ウィルソン病（E83.0A）フェニルケトン尿症（E70.0）の3疾患であり、100例を超えていたのはビタミンD抵抗性くる病（E83.3D）とシトルリン血症（E72.2D）の2疾患であった。また、Hunter症候群は平成20年度以降94～99例とほぼ100例の患者数であった。

病因欠損酵素に基づいて病型分類されている糖原病とムコ多糖症において病型分類を含まない疾患名で登録されている患者数は、糖原病で平成17年度の114例から平成20年度には82例に減少していたが、それ以後は減少は認められなかった。ムコ多糖症では、平成17年度の41例から平成21年度に24例にまで減少していたが、平成22年度には29例になっていた。

本事業の対象疾患以外の疾患による二次性のものが登録される可能性のある高アンモニア血症として50～60例が登録されていたが、平成22年度の登録患者48例のうち39例が2年以上にわたって高アンモニア血症として登録されていた。

### 2. 新規登録患者の登録時年齢（表2）

新生児期に発見・診断されると考えられる新生児マススクリーニングの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

ン尿症と新生児期から乳児期に発症することの多いプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症の新規登録患者の登録時年齢を平成 11 年度から平成 22 年度について検討した。

平成 11 年度から平成 20 年度において 1 歳までに登録されている患者数は、フェニルケトン尿症で 211 例中 112 例 (53.1%)、楓糖尿症で 26 例中 14 例 (53.8%)、ホモシスチン尿症で 21 例中 10 例 (47.6%) のみであった。プロピオン酸血症では 42 例中 25 例 (59.5%) が、メチルマロン酸血症では 93 例中 48 例 (51.6%) が 1 歳未満で登録されていた。また、プロピオン酸血症の 11 例とメチルマロン酸血症の 5 例が、新生児マススクリーニングでの発見例として登録されていた。

### 3. 疾患頻度の検討 (表 4)

平成 22 年度に引き続いて精度をあげるために新生児マススクリーニングの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、プロピオン酸血症で平成 11 年度から平成 22 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 (表 3) に基づいて疾患頻度の算出を行った。平成 11 年度から平成 22 年度のわが国における出生数は、厚生労働省の人口統計によった。疾患頻度はフェニルケトン尿症 1/86,481、楓糖尿症 1/609,299、ホモシスチン尿症 1/893,639、メチルマロン酸血症 1/186,175、プロピオン酸血症 1/362,286 であった。

### D. 考察と結論

法制化後に他疾患群に分類された疾患を除いた平成 17 年度から平成 22 年度の登録患者数は 4,122~4,610 例、新規登録患者数は 370~528 例であり、大きな変化は見られなかった。これは本疾患群の対象疾患が遺伝性疾患であることから、発症頻度がほぼ一定であるためと考えられる。しかしながら、平成 24

年度から新生児マススクリーニングが多くの自治体でタンデム質量分析計で実施されるようになってきているため、有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症などにおいてより多くの患者が診断されるようになり、今後登録患者数が増加すると考えられる。

平成 17 年度からの法制化とともに疾患区分と対象疾患の見直しが行われたが、平成 17~22 年度の登録状況をみると、見直し以前の疾患区分である先天性代謝異常症等で登録されている症例は、平成 17 年度の 18 例から平成 20 年度以後はカルタゲネル症候群の 1 例だけとなっているが、この症例は平成 17 年度以降継続して先天性代謝異常症等の疾患群で登録されているため、本症例については、本来の疾患群での登録するよう実施主体へ知らせる必要がある。また、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された疾患名での登録も平成 17 年度の 32 例から平成 20 年度以降はメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症の 1 例のみとなっている。本症例は、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損に基づくアデノシルメチオニンの欠乏によると考えられる精神・神経症状を認め、アデノシルメチオニンの投与により症状の改善が認められていることから、治療を行っているメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症は対象疾患として問題ないと考えられるため、対象外疾患あるいは不適切病名とされた疾患名での登録は平成 20 年度以降はなくなっていると考えられる。

平成 17 年度の見直しにおいて不適切病名とはされてはいないが、本事業の対象疾患以外の二次性のものにより登録される可能性のある高アンモニア血症での登録患者数は、毎年 3~10 例の新規登録患者があるにもかかわらず 53~63 例と大きな変化は認められていない。これは、登録後に確定診断がついたために確定診断された疾患名としてその後登録されているか、二次性高アンモニア血症であったために改善が認められ、登録されなくな

ったためと考えられる。しかしながら、平成 22 年度において登録されている 48 例のうち 39 例が、継続して高アンモニア血症として登録されている症例であり、これらの症例では本事業の対象疾患以外の二次性の高アンモニア血症である可能性が高いため、今後、継続登録されている症例に対しては、一定の継続年数以上の症例に対しては、対象外とすることも検討する必要があると考えられる。

本年度の検討においても、新規登録患者の登録時年齢を新生児期から乳児期早期に診断される可能性の高い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新生児期から乳児期において発症後に診断されることの多いプロピオン酸血症やメチルマロン酸血症において検討したが、平成 20 年度以降は、1 歳未満と 6 歳以後の登録に 2 局化してきていた。1 歳までに登録されていない症例では、家族が発症していないことから登録をまだ希望しない場合や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ている場合が考えられる。本事業による登録データを疫学的研究に有効活用するためにも、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今後も継続して指導・推進していかねばならない。

平成 15 年度から、フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症について平成 11 年度からの新規登録患者のうち、平成 11 年度以降に出生した登録患者数に基づいて疾患頻度の算出を試みてきた。本年度の結果では、平成 22 年度までの検討結果よりも、フェニルケトン尿症とホモシスチ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により近くなっており、ほぼ一致していた。また、楓糖尿症の頻度もこれまで考えられていた頻度に近くなっていった。プロ

ピオン酸血症とメチルマロン酸血症では、これまで推測されていた疾患頻度より高い傾向が続いていたが、今後タンデム質量分析計による新生児マススクリーニングで早期に患者が発見されて、より正確な頻度が算出できるのではないかとと思われる。また、他の疾患についても、この方法によりわが国における疾患頻度に近いものが得られるのではないかと推測される。

#### E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1:平成16年度から平成22年度先天性代謝異常症等登録患者数

疾患名	ICD10	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22
		登録数	登録数	登録数	登録数	登録数	登録数	登録数
トランスコバラミンⅡ欠損症	D51.2		3	2	2	6	5	7
先天性葉酸吸収不全症	E53.8				3	3	1	
ビタミンD依存性くる病	E55.0A	6	11	16	13	8	10	9
フェニルケトン尿症	E70.0	218	247	262	267	240	223	230
高フェニルアラニン血症	E70.0B	55	48	41	33	30	26	26
ビオプテリン欠乏症	E70.0C		3	3	6	7	6	7
アルカプトン尿症	E70.2A	3	3	4	5	4	4	3
チロジン血症Ⅱ型	E70.2C		4	4	3	2	2	2
高チロジン血症Ⅲ型	E70.2D		2	2	3	3	3	3
チロジン血症Ⅰ型	E70.2E		12	10	12	13	12	11
白皮症	E70.3B	30	36	36	32	37	48	54
Hermansky-Pudlak症候群	E70.3C	1	4	6	4	2	5	5
プロリダーゼ欠損症	E70.8D		1					
トリプトファン尿症	E70.8E	1						
ヒドロキシキヌレンイン尿症	E70.8F			2	1			
ホルムイミノトランスフェラーゼ欠損症	E70.8G	1	1					1
楓糖尿症	E71.0	25	29	30	29	25	16	18
イソ吉草酸血症	E71.1A	3	5	6	4	5	3	4
高ロイシン血症	E71.1D				1			
プロピオン酸血症	E71.1F	19	33	32	38	33	35	33
β-ヒドロキシ吉草酸血症	E71.1G	1						
メチルマロン酸血症	E71.1H	61	69	71	69	68	67	70
β-メチルクロトニルグリシン尿症	E71.1I							1
HMG尿症	E71.1J		11	11	15	11	9	10
β-ケトチオラーゼ欠損症	E71.1K		3	1	3	4	3	1
副腎白質ジストロフィー	E71.3A	35	37	49	62	67	61	66
先天性リパーゼ欠損症	E71.3B	2	4	2	3	2	3	4
CPT欠損症	E71.3C	14	11	15	17	16	13	15
脂肪酸β酸化異常症	E71.4		2	1	1	2	3	4
MCAD欠損症	E71.4A		6	5	6	8	7	8
短鎖アシルCoA脱水素酵素(SCAD)欠損症	E71.4B				1	2		1
VLCAD欠損症	E71.4C	1	10	7	12	14	12	14
長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症	E71.4D		2	1	2	2	3	3
カルニチン/アシルカルニチン転移酵素欠損症	E71.4E		2	3	3	3	4	7
イミノ酸異常症	E72.0		1					
家族性イミノグリシン尿症	E72.0A	1	1					1
シスチン(蓄積)症	E72.0C	4	9	10	7	7	8	5
Lowe症候群(眼脳腎症候群)	E72.0D	32	35	37	45	39	31	32
シスチン尿症	E72.0E	63	77	76	70	59	60	55
ファンコニー症候群	E72.0F	24	30	30	30	23	25	23
ハルトナップ病	E72.0G	5	6	3	2	2	2	2
リニヤック症候群 <sup>2)</sup>	E72.0J	1						
	(E72.0Cへ)							
リジン尿性蛋白不耐症	E72.0K		3	3	3	4	5	6
HHH症候群	E72.0L	2	8	5	7	6	7	7
亜硝酸酸化酵素欠損症	E72.1A	1						
ホモシスチン尿症	E72.1C	30	26	23	19	13	13	13
尿素サイクル異常症	E72.2		4	3	8	4	3	4
高アルギニン血症	E72.2A	3	4	2	3	4	4	4
アルギニノコハク酸尿症	E72.2B	10	9	8	9	4	7	6
高アンモニア血症	E72.2C	56	63	60	67	58	53	48
シトルリン血症	E72.2D	58	75	84	92	100	92	101
OTC欠損症	E72.2E	54	71	72	80	69	58	59
N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	E72.2F	3	1	1	1			
ホモシトルリン尿症 <sup>2)</sup>	E72.2G	2						
	(E72.0Lへ)							
カルバミルリン酸合成酵素欠損症	E72.2H	10	7	9	11	11	12	15
グルタル酸血症 <sup>3)</sup>	E72.3A	23						
グルタル酸尿症Ⅰ型	E72.3A		12	11	13	20	18	20
高リジン血症	E72.3B				1		1	
3-メチルグルタコン酸尿症	E72.3C	5	6	7	6	5	6	6
先天性リジン尿症	E72.3E							1
グルタル酸血尿Ⅱ型	E72.3F		13	13	15	13	11	13

高オルニチン血症 <sup>2)</sup>	E72.4	4	1	1				
	(E72.0Lへ)							
高グリシン血症	E72.5A	4	7	6	6	5	5	6
高プロリン血症	E72.5C	1	1	1	2	1	1	1
高ヒドロキシプロリン血症	E72.5D					1		
ザルコシン血症	E72.5E						1	
腎性アミノ酸尿症	E72.9	4	9	6	5	6	4	5
乳糖分解酵素欠損症	E73.0	28	22	23	20	21	21	17
乳糖不耐症	E73.9	49	49	42	49	44	44	44
糖原病	E74.0		1					
糖原病Ⅰ型	E74.0A	49	66	69	69	62	57	57
糖原病Ⅱ型	E74.0B	11	17	18	27	21	21	27
糖原病Ⅲ型	E74.0C	11	21	16	17	18	14	17
糖原病Ⅳ型	E74.0D	2	3	3	1	3	2	4
糖原病Ⅴ型	E74.0E	2	1	2	1		1	1
糖原病Ⅵ型	E74.0F	1	3	5	7	8	5	9
糖原病Ⅶ型	E74.0G	2	1		1	1		
糖原病Ⅷ型	E74.0H	1	4	1	1	1	1	
糖原Ⅷ、Ⅹ型	E74.0I	23	40	38	33	30	27	30
肝型糖原病	E74.0J	3	5	5	3	3		1
筋型糖原病	E74.0K	1	1					
糖原病	E74.0L	125	114	96	95	82	83	82
果糖不耐症	E74.1B	2	1	1				
フルクトース-1.6-ジホスファターゼ欠損症	E74.1D	6	7	7	8	7	6	5
ガラクトース血症 <sup>3)</sup>	E74.2A	142						
ガラクトース血症Ⅰ型	E74.2A		41	31	28	21	17	16
ガラクトース血症Ⅱ型	E74.2B	3	35	30	28	24	17	20
ガラクトース血症Ⅲ型	E74.2C	1	20	19	21	14	15	12
グルコース・ガラクトース吸収不全症	E74.3	12	8	7	12	9	10	14
ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症	E74.4A	24	10	7	7	5	6	7
ビルビン酸脱水素酵素欠損症	E74.4C		19	16	24	28	27	29
アミラーゼ欠損症	E74.8A	3		2	2	2	1	1
シュウ酸尿症	E74.8C	1	4	5	5	4	6	5
グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素欠損症	E74.8D	4	2	2	1	1	2	1
ショ糖・イソ麦芽糖吸収障害	E74.8F		2	2	1	1	1	1
Sandhoff病	E75.0A				1	1		
Tay-Sachs病	E75.0B	15	15	11	15	14	11	13
GM2-ガングリオシドーシス	E75.0C	3	3	2	2	3	3	2
GM1-ガングリオシドーシス	E75.1A	5	4	6	4	5	4	4
ガングリオシドーシス	E75.1C	1			1			1
スフィンゴリピドーシス	E75.2		1	3	1			2
Alexander病	E75.2A	5	7	9	13	14	13	13
Gaucher病	E75.2D	29	40	45	45	44	35	30
Fabry病	E75.2E	24	20	28	25	24	31	29
異染性白質ジストロフィ	E75.2F	14	17	16	14	20	11	12
Krabbe病	E75.2G	13	8	17	11	8	7	8
Farber病	E75.2H	1	2	2			1	3
多種スルファターゼ欠損症	E75.2I	3	1	1		1	1	
Niemann-Pick病	E75.2J	7	5	7	9	10	10	7
Pelizaeus-Merzbacher病	E75.2K	17	17	20	23	24	22	24
Neuronal ceroid lipofuscinosis	E75.4	7	4	4	3	3	4	5
コレステロールエステル蓄積症	E75.5A	2	3	3	3	3	3	4
シアリドーシス	E75.5C	1	2	2	3	3	2	1
Hurler症候群	E76.0A	13	8	8	7	9	7	4
Hurler-Scheie症候群	E76.0B		2	2	3	1	1	
Hunter症候群	E76.1A	49	73	74	88	98	99	94
ムコ多糖症Ⅲ型	E76.2A	9	9	12	12	12	11	13
ムコ多糖症Ⅳ型	E76.2B	5	7	8	9	9	5	5
ムコ多糖症Ⅵ型	E76.2C		2	1	3	2	3	4
ムコ多糖症Ⅷ型	E76.2D			1				
ムコ多糖症	E76.3		2					
ムコ多糖症	E76.3A	38	41	41	47	32	24	29
Sly病	E76.3B		2	1	2	3	2	3
β-ガラクトシダーゼ-ノイラミダーゼ欠損症	E76.3C	3	5	3	4	2	2	2
ムコリピドーシスⅡ型	E77.0A	12	9	11	12	10	12	14
ムコリピドーシスⅢ型	E77.0B	2	5	4	4	5	3	3

ムコリビドーシス I 型	E77.1A	1	3	2				
フコシドーシス	E77.1D			1	1	1		
ムコリビドーシス	E77.9	2	5	6	3	1	1	
家族性高コレステロール血症(ヘテロ接合型・型不明他)	E78.0A	400	351	325	313	297	276	269
(家族性高コレステロール血症(ヘテロ接合型・型不明他))	E78.0		10					
高リポ蛋白血症 II 型	E78.0B	8	11	11	13	10	8	8
家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)	E78.0C		19	15	13	13	11	10
高リポ蛋白血症 IV 型	E78.1	34	30	32	31	21	22	21
高リポ蛋白血症 III 型	E78.2		1					
家族性高カイロミクロン血症	E78.3A	1	3	1	1	1		
高リポ蛋白血症 I 型	E78.3B	7	5	5	3	3	3	5
高リポ蛋白血症 V 型	E78.3C		2	2	2	1	1	1
$\alpha$ リポ蛋白欠乏症	E78.6A	3	1					
低(無) $\beta$ -リポ蛋白血症	E78.6B	4	16	15	9	4	7	5
家族性リポ蛋白欠損症 <sup>2)</sup>	E78.6C	1						
	(E78.6B)へ							
レシチン-コレステロール-アシルトランスフェラーゼ欠損症	E78.6E				1			1
Hypoxanthinguanine phosphoribosyl transferase欠損症	E79.1A	1	2	2	2	1		
Lesh-Nyhan症候群	E79.1B	16	23	24	25	23	18	21
Adenine phospho-ribosyltransferase欠損症	E79.8A	11	9	9	11	14	8	9
オロツト酸尿症	E79.8B					1		
キサントシン尿症	E79.8C						1	2
プロトポルフィリン症	E80.0	4	3		4	2	3	4
遺伝性コプロポルフィリン症	E80.2A	1	2	1	1	1	1	5
骨髄性プロトポルフィリン症	E80.2B	5	7	7	7	8	5	6
急性間欠性ポルフィリン症	E80.2D		1					
骨髄性ポルフィリン症	E80.2E							1
先天性(骨髄性)ポルフィリン症	E80.2F	3	7	7	5	6	5	7
ポルフィリン症	E80.2G	1	2	3	3	3	2	2
Crigler-Najjar症候群	E80.5	4	5	4	3	2	2	3
ウィルソン病	E83.0A	222	268	270	301	257	259	238
メンケス病	E83.0B	22	29	28	31	23	22	22
家族性低磷血症	E83.3A	104	44	47	40	41	39	33
骨軟化症	E83.3B		2	1	1		1	2
ビタミンD抵抗性くる病	E83.3D	114	189	175	192	176	155	163
$\alpha$ I-トリプシン抑制物質欠損症	E88.0A	1	1	1		1		
無アルブミン血症	E88.0B	1						
無ハプトグロビン血症	E88.0D	3	1					
	E88.8	2						
アポ蛋白C-II欠損症	E88.8D	1	7	6	5	2	1	2
エンテロキナーゼ欠損症	E88.8F	2	1	1	1			
先天性アセチルコリン	E88.8N	1	1	1	1	1		
複合カルボキシラーゼ欠損症	E88.8P	6	7	7	7	6	11	8
グリセロールキナーゼ欠損症	E88.8T		4	5	2	1	3	2
hyalinosis cutis et mucosae	E88.9B						1	
先天性高乳酸血症	G31.8B		22	24	29	28	28	25
フィタン酸蓄積症	G60.1		1					
致死性表皮水泡症	L13.9		1	2	1	2	2	2
遺伝性若年性痛風	M10.9	4	4	8	8	6	8	7
軟骨無形成症(軟骨異栄養症)	Q77.4	725	812	785	837	853	804	857
骨形成不全症	Q78.0	389	458	456	523	522	475	495
大理石病	Q78.2	10	2	1				
エーラーズ・ダンロス症候群	Q79.6	48	58	58	62	59	61	63
水泡型先天性魚鱗癬様紅皮症	Q80.3		5	5	8	10	10	12
先天性魚鱗癬	Q80.9A		13	14	17	16	24	24
非水泡型先天性魚鱗癬様紅皮症	Q80.9B		10	8	12	14	19	14
道化師様魚鱗癬	Q80.9C		2	2	1	1	5	5
シェーグレン・ラーソン症候群	Q80.9D		3	3	4	4	1	2
遺伝性脈管浮腫	Q82.0	1	1	2		1	1	1
色素性乾皮症	Q82.1	60	80	85	90	75	83	75
Zellweger症候群(脳・肝・腎症候群)	Q87.8D		6	4	4	3	1	1
遺伝性血管神経性浮腫	T78.3	1	1					
不明(コンピューターミス等)		15	7	6	3	9	12	6
法制化後に対象外または不適切病名となったもの								
悪性高フェニルアラニン血症 <sup>1)</sup>	E70.1A	5						
高チロジン血症 <sup>1)</sup>	E70.2B	21	2		1			

ヒスチジン血症 <sup>1)</sup>	E70.8A	3						
メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症 <sup>1)</sup>	E72.1D	8	1	1		1		1
高ガラクトース血症 <sup>1)</sup>	E74.2	1	12	4				
腎性糖尿 <sup>1)</sup>	E74.8B	12						
グルコース再吸収障害 <sup>1)</sup>	E74.8E	2	1	1				
ロイコジストロフィー <sup>1)</sup>	E75.2L	7						
先天性高脂血症 <sup>1)</sup>	E78.5	21	2					
家族性高リポ蛋白血症 <sup>1)</sup>	E78.8	15			1			
プリン・ピリミジン代謝異常症 <sup>1)</sup>	E79.8	4	2	1		1		
銅代謝異常症 <sup>1)</sup>	E83.0			11				
遺伝性高尿酸血症 <sup>1)</sup>	E87.2	8	1					
トレハラーゼ欠損症 <sup>1)</sup>	E88.8K	1						
分類不明の代謝異常 <sup>1)</sup>	E88.9	1						
法制化後に他疾患群に分類されたもの								
ピルビン酸キナーゼ欠損症 <sup>4)</sup>	E74.4B	5						
ジルベール症候群 <sup>4)</sup>	E80.4	4						
デュビン・ジョンソン症候群 <sup>4)</sup>	E80.6A	13						
ローター症候群 <sup>4)</sup>	E80.6B	5						
Cystic fibrosis <sup>4)</sup>	E84.9	21	1					
ADA過剰産生症 <sup>4)</sup>	E88.8A	1						
5 $\alpha$ -リクターゼ欠損症 <sup>4)</sup>	E88.8B	2						
20-22desmolase欠損 <sup>4)</sup>	E88.8O	1						
6-ホスホグルコン酸脱水素酵素欠損症 <sup>4)</sup>	E88.8S	3						
腎尿細管性アシドーシス <sup>4)</sup>	N25.8	61	3	2				
先天性胆道閉鎖症 <sup>4)</sup>	Q44.2	1911	10	5	3			
総胆管拡張症 <sup>4)</sup>	Q44.4	935	1		1			
総胆管嚢腫 <sup>4)</sup>	D13.5	26	1	1				
カルタゲネル症候群 <sup>4)</sup>	Q89.3	8	2	1	1	1	1	1
綿毛機能不全症候群 <sup>4)</sup>	Q89.8	10						
本来は内分泌疾患に分類								
高インスリン血症	E16.1	1						
本来は神経・筋疾患に分類								
ミトコンドリア脳筋症	G71.3	1				1		
合計		7016	4497	4376	4615	4368	4123	4220
新規		944	528	465	507	430	370	435
継続		5894	3799	3794	3924	3822	3657	3693
転入		52	39	35	30	15	34	30
再開		0	34	37	26	16	22	29
無記入		111	97	45	128	85	40	34
空白		15						
男子		3206	2409	2340	2466	2331	2216	2281
女子		3744	1954	1904	1978	1904	1778	1815
無記入		66	134	132	171	133	129	125

1) 平成17年度の法制化後に対象外疾患または不適切病名となったもの

2) 平成17年度の法制化後に他の病名とひとつにまとめられたもの

3) 平成17年度の法制化後に病型にもとづいて再分類されたもの

4) 平成17年度の法制化後に他の疾患区分に分類されたもの

表2：新規登録患者の登録時年齢分布

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳以上	不明	合計*
<b>フェニルケトン尿症 (E70.0)</b>										
平成11年度	7	3	1	1	0	0	0	6	4	22 (21)
平成12年度	12	2	5	0	0	0	0	3	0	22 (19)
平成13年度	11	3	1	0	1	0	0	2	3	21 (19)
平成14年度	11	3	0	1	0	0	0	0	0	15 (15)
平成15年度	18	0	0	1	0	0	1	1	0	21 (20)
平成16年度	6	1	4	1	2	1	3	3	0	21 (19)
平成17年度	9	0	0	2	0	0	0	5	0	16 (14)
平成18年度	11	3	1	0	1	1	0	4	0	21 (19)
平成19年度	7	3	1	3	1	0	0	1	0	16 (15)
平成20年度	9	0	0	0	0	1	1	3	0	14 (13)
平成21年度	5	0	0	0	0	0	0	3	0	8 (8)
平成22年度	6	1	0	0	0	0	1	5	1	14 (12)
	112	19	13	9	5	3	6	36	8	211 (194)
<b>楓糖尿病 (E71.0)</b>										
平成11年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成12年度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1 (0)
平成13年度	3	0	0	0	0	0	0	1	0	4 (3)
平成14年度	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)
平成15年度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
平成16年度	2	0	0	0	1	0	0	1	0	4 (3)
平成17年度	4	1	0	0	1	0	0	0	0	6 (2)
平成18年度	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2 (1)
平成19年度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0)
平成20年度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0)
平成21年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成22年度	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2 (2)
	14	4	0	0	3	0	0	5	0	26 (15)
<b>ホモシスチン尿症 (E72.1C)</b>										
平成11年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成12年度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0)
平成13年度	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)
平成14年度	2	0	0	0	0	0	0	1	0	3 (2)
平成15年度	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)
平成16年度	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)
平成17年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成18年度	1	0	0	0	0	0	0	2	0	3 (2)
平成19年度	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4 (3)
平成20年度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0)
平成21年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成22年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
	10	2	0	0	0	0	0	9	0	21 (14)
<b>プロピオン酸血症 (E71.1F)</b>										
平成11年度	3	0	1	0	0	0	0	0	0	4 (1)
平成12年度	5	0	0	0	0	0	1	0	0	6 (1)
平成13年度	0	1	1	0	0	0	1	0	0	3 (0)
平成14年度	3	1	1	0	0	0	0	0	0	5 (0)
平成15年度	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2 (1)
平成16年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
平成17年度	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)
平成18年度	1	2	0	0	0	1	0	0	0	4 (1)
平成19年度	3	0	1	0	0	1	0	0	0	5 (3)
平成20年度	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2)
平成21年度	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0)
平成22年度	2	0	0	0	0	0	1	1	0	4 (1)
	25	5	5	0	0	2	3	2	0	42 (11)
<b>メチルマロン酸血症 (E71.1H)</b>										
平成11年度	5	2	0	0	2	1	0	4	0	14 (0)
平成12年度	1	0	2	0	0	0	0	0	0	3 (0)
平成13年度	8	1	1	0	2	0	0	0	0	12 (0)
平成14年度	8	2	0	0	0	0	0	0	1	11 (0)
平成15年度	3	2	0	0	0	2	0	0	0	7 (0)
平成16年度	2	0	1	1	0	0	1	1	0	6 (0)
平成17年度	1	2	0	1	0	0	0	1	0	5 (1)
平成18年度	4	0	1	0	0	0	0	1	0	6 (0)
平成19年度	5	1	1	1	0	1	1	1	0	11 (1)
平成20年度	3	2	1	0	0	0	0	0	0	6 (0)
平成21年度	4	0	0	0	0	0	0	1	0	5 (2)
平成22年度	4	0	0	1	0	0	0	2	0	7 (1)
	48	12	7	4	4	4	2	11	1	93 (5)

\* ( )内は入力データにおいて新生児マススクリーニングで発見されたとされている人数



表3：平成11～22年度における平成11年度以降出生新規登録患者数

年齢	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳以上	合計
<b>フェニルケトン尿症 (E70.0)</b>									
平成11年度	7								7
平成12年度	12	2							14
平成13年度	11	3	1						15
平成14年度	11	3	0	1					15
平成15年度	18	0	0	1	0				19
平成16年度	6	1	4	1	2	1			15
平成17年度	9	0	0	2	0	0	0		11
平成18年度	11	3	1	0	1	1	0	0	17
平成19年度	7	3	1	3	1	0	0	0	15
平成20年度	9	0	0	0	0	1	1	1	12
平成21年度	5	0	0	0	0	0	0	0	5
平成22年度	6	1	0	0	0	0	1	2	10
	112	16	7	8	4	3	2	3	155
<b>楓糖尿症 (E71.0)</b>									
平成11年度	0								0
平成12年度	0	0							0
平成13年度	3	0	0						3
平成14年度	3	1	0	0					4
平成15年度	1	0	0	0	0				1
平成16年度	2	0	0	0	1	0			3
平成17年度	4	1	0	0	1	0	0		6
平成18年度	0	1	0	0	0	0	0	0	1
平成19年度	0	0	0	0	0	0	0	1	1
平成20年度	0	1	0	0	0	0	0	0	1
平成21年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平成22年度	1	0	0	0	0	0	0	1	2
	14	4	0	0	2	0	0	2	22
<b>ホモシスチン尿症 (E72.10)</b>									
平成11年度	0								0
平成12年度	0	0							0
平成13年度	3	1	0						4
平成14年度	2	0	0	0					2
平成15年度	2	0	0	0	0				2
平成16年度	2	1	0	0	0	0			3
平成17年度	0	0	0	0	0	0	0		0
平成18年度	1	0	0	0	0	0	0	0	1
平成19年度	0	0	0	0	0	0	0	3	3
平成20年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平成21年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平成22年度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	2	0	0	0	0	0	3	15
<b>プロピオン酸血症 (E71.1F)</b>									
平成11年度	3								3
平成12年度	5	0							5
平成13年度	0	1	1						2
平成14年度	3	1	1	0					5
平成15年度	0	0	1	0	0				1
平成16年度	0	0	0	0	0	0			0
平成17年度	2	1	0	0	0	0	0		3
平成18年度	1	2	0	0	0	1	0	0	4
平成19年度	3	0	1	0	0	1	0	0	5
平成20年度	4	0	0	0	0	0	0	0	4
平成21年度	2	0	0	0	0	0	0	0	2
平成22年度	2	0	0	0	0	0	1	0	3
	25	5	4	0	0	2	1	0	37
<b>メチルマロン酸血症 (E71.1H)</b>									
平成11年度	5								5
平成12年度	1	0							1
平成13年度	8	1	1						10
平成14年度	8	2	0	0					10
平成15年度	3	2	0	0	0				5
平成16年度	2	0	1	1	0	0			4
平成17年度	1	2	0	1	0	0	0		4
平成18年度	4	0	1	0	0	0	0	0	5
平成19年度	5	1	1	1	0	1	1	1	11
平成20年度	3	2	1	0	0	0	0	0	6
平成21年度	4	0	0	0	0	0	0	1	5
平成22年度	4	0	0	1	0	0	0	1	6
	48	10	5	4	0	1	1	3	72

表4：平成11年度から平成22年度における新規登録患者数からみた疾患頻度

	平成11～22年度において新規登録された患者のうち平成11年度以降に出生した患者数	疾患頻度
フェニルケトン尿症	155	1/86,481
楓糖尿症	22	1/609,299
ホモシスチン尿症	15	1/893,639
プロピオン酸血症	37	1/362,286
メチルマロン酸血症	72	1/186,175

平成11～22年度における出生数：13,404,583人

## 遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症における 非継続症例の解析

研究分担者 小池 健一（信州大学医学部小児医学 教授）  
掛江 直子（国立成育医療研究センター研究所 成育保健政策科学研究室長）

### 研究要旨

小児慢性特定疾患医療意見書により遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症として 2009 年と 2010 年に登録された症例を用いて、これらの 3 血液疾患の非継続症例の頻度と臨床所見を解析した。次年度継続例と非継続例の抽出は、登録された症例の中で、都道府県番号、受給者番号、生年月日やその他のデータを用いた照合により、重複例などを除いて行った。

その結果、遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血と免疫学的血小板減少症において、新規登録例が非継続となる比率は継続登録例に比べ高かった。遺伝性球状赤血球症では、Hb 値が高い新規登録例や登録時年齢が高い継続登録例では非継続となりやすい傾向が認められた。遺伝性球状赤血球症の 24%の症例と免疫学的血小板減少症の 8%の症例が登録基準を満たしていなかった。また、免疫学的血小板減少症の 27%の症例は登録基準に必要な項目が記載されていなかった。これらは、医療意見書の改訂時に考慮すべき点と思われる。

### 研究協力者:

竹原 健二(国立成育医療研究センター研究所)  
茂木 仁美(国立成育医療研究センター研究所)  
森 臨太郎(国立成育医療研究センター研究所)  
松井 陽(国立成育医療研究センター病院)

照合により、重複例などを除いて次年度継続例と非継続例を抽出した。

### A. 研究目的

遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症における非継続症例の頻度と臨床所見を解析した。

### B. 研究方法

2009 年と 2010 年に小児慢性特定疾患医療意見書により遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症として登録された症例の中で、都道府県番号、受給者番号、生年月日やその他のデータを用いた

### C. 研究結果

#### 1) 遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症における非継続症例の頻度

表 1 に示すように、2009 年に 448 例が遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症として登録された（新規登録例 94 例; 継続登録例 350 例）。2009 年に新規登録され、2010 年に継続が確認できた症例数は 45 例（48%）であった。うち、41 例は都道府県番号と受給者番号により、残りの 4 例は生年月日とその他のデータによる照合であった。一方、2010 年度には登録されなかった非継続例は 46 例（49%）であった。2009 年に継続例として登録され、2010 年に継続が

確認できた症例数は 265 例 (76%) であった。一方、2010 年度には登録されなかった非継続例は 80 例 (23%) であった。この結果、計 126 例が非継続例であった (126 例÷448 例=28%)。

2010 年度に登録された症例は 455 例 (新規登録例 92 例 ; 継続登録例 353 例) であった。新規登録例が非継続となった比率は 49%、継続登録例が非継続となった比率は 24%、計 28% (128 例÷455 例) で 2009 年とほぼ同じ頻度であった。

遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症の疾患別にみても、新規登録例が非継続となる比率は継続登録例に比べ高かった (表 2)。

## 2) 遺伝性球状赤血球症および免疫学的血小板減少症における継続症例と非継続症例における臨床所見の比較

次に、遺伝性球状赤血球症と免疫学的血小板減少症について、次年度に登録が非継続となった症例の臨床所見を継続例との間で比較した (表 3)。

### ① 遺伝性球状赤血球症

遺伝性球状赤血球症の登録基準は Hb が 10g/dl 以下または赤血球数が 350 万/ $\mu$ l となっているが、2009 年に登録された 206 例中、Hb 値が記載されていない例が 1 例、赤血球数が記載されていない例が 11 例、両者とも記載されていない例が 2 例みられた。2009 年度に登録基準を満たした例は 156 例 (76%) で、50 例 (24%) は登録基準を満たしていなかった。

登録基準を満たした例を対象として、次年度に登録が継続された例と、非継続となった例の臨床所見を比較した。2009 年に新規登録され、2010 年に登録が継続された症例と非継続となった症例の 2009 年登録時の Hb 値はそれぞれ 7.7 $\pm$ 1.6g/dl と 9.0 $\pm$ 1.1g/dl で、2010 年に登録が継続された例で有意に Hb 値は低かった。赤血球数はそれぞれ 303 $\pm$ 74 万と 330 $\pm$ 31

万で差異はなかった。登録時年齢は 3.9 $\pm$ 4.0 歳、6.4 $\pm$ 4.7 歳、発症年齢は 2.0 $\pm$ 4.1 歳、1.1 $\pm$ 2.3 歳で有意差はなかった。

2009 年に継続例として登録され、2010 年にも継続となった症例と非継続となった症例の 2009 年の登録時臨床データを比較した。Hb 値はそれぞれ 8.7 $\pm$ 2.2 g/dl と 8.8 $\pm$ 1.6 g/dl、赤血球数はそれぞれ 309 $\pm$ 100 万と 314 $\pm$ 51 万で有意差は認められなかった。登録時年齢はそれぞれ 8.1 $\pm$ 4.4 歳、10.5 $\pm$ 5.7 歳で、次年度に登録が継続された例で平均年齢は低かった。一方、発症年齢は 1.2 $\pm$ 2.6 歳、1.6 $\pm$ 4.4 歳で差はなかった。

### ② 免疫学的血小板減少症

2009 年に 130 例が免疫学的血小板減少症として登録された (新規 36 例 ; 継続 94 例)。免疫学的血小板減少症の登録基準はステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与など治療を行っている場合となっているが、登録基準を満たす例は 85 例 (65%) で、10 例 (8%) は登録基準を満たしていなかった。また、これらの 2 項目が無記入のため登録基準を満たしていたか不明であったのは 35 例 (27%) であった。

登録された 130 例中 7 例 (5%) で、血小板数の記載漏れがあった。登録基準を満たした例を対象として、2009 年度に登録され、次年度に登録が継続された例と非継続となった例の血小板数を比較した。新規登録例はそれぞれ 1.2 $\pm$ 1.1 万/ $\mu$ l と 0.5 $\pm$ 1.1 万/ $\mu$ l で差はなかった。継続例の血小板数は新規登録例より高値であったが、両者間で有意差はなかった。

なお、自己免疫性溶血性貧血については、2009 年に登録され、登録基準を満たした症例数が少なかったため、解析から外した。

## D. 考察

遺伝性球状赤血球症の 24% の症例と免疫学的血小板減少症の 8% の症例が登録基準を満

たしていなかった。また、免疫学的血小板減少症の27%の症例は登録基準に必要な項目が記載されていないかった。さらに、遺伝性球状赤血球症の7%の症例でHbや赤血球数の記載が漏れていた。また、5%の免疫学的血小板減少症例で血小板数の記載漏れが見られた。小児慢性特定疾患医療意見書の改訂時に十分考慮すべきと思われる。

自己免疫性溶血性貧血と免疫学的血小板減少症において、新規登録例が非継続となる比率は継続登録例に比べ高かった。これは治療により貧血が改善したことが一因と考えられた。一方、遺伝性球状赤血球症については、Hb値が高い新規登録例や登録時年齢が高い継続登録例では非継続となりやすい傾向が認められたことから、比較的軽症例我比継続例に多く含まれていたことをうかがわせる。

免疫学的血小板減少症では治療を行っていることが登録基準となっているが、血小板数が3万以下であっても慢性化した例、トロンボポエチン受容体に作用する遺伝子組換えタンパクの「ロミプレート」治療は現行の小児慢性特定疾患医療意見書の中に記載がないことから、この点も改訂時に十分考慮すべきと思われる。

## E. 結論

本研究により、以下のことが示唆された。

- 1) 遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血と免疫学的血小板減少症において、新規登録例が非継続となる比率は継続登録例に比べ高かった。遺伝性球状赤血球症では、Hb値が高い新規登録例や登録時年齢が高い継続登録例では非継続となりやすい傾向が認められた。
- 2) 遺伝性球状赤血球症の24%の症例と免疫学的血小板減少症の8%の症例が登録基準を満たしていなかった。また、免疫学的血小板減少症の27%の症例は登録基準に必要な項目が記載されていないかった。

- 3) 遺伝性球状赤血球症の7%の症例でHbや赤血球数の記載がなされていないかった。また、5%の免疫学的血小板減少症例で血小板数の記載漏れが見られた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Al-Kzayer LF, Sakashita K, Koike K, et al. Genetic evaluation of childhood acute lymphoblastic leukemia in Iraq using FTA cards. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 59: 461-7.

### 2. 学会発表

- 1) 小池健一. 小児領域のMDS/MPNの分子病態. 第74回日本血液学会学術集会, 2012年10月19日~21日, 国立京都国際会館.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1 血液疾患(遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症)における登録非継続例の比率

2009年		2010年		2010年		2011年	
448例	新規 94	①継続 41	継続症例 45 (48%)	455例	新規 92	①継続 33	継続症例 37 (40%)
		③生年月日(継続) 4				③生年月日(継続) 4	
		④生年月日(重複) 0	missing 3			④生年月日(重複) 6	missing 10
		⑦未提出 2				⑦未提出 4	
		⑨非同意 1				⑨非同意 0	
	⑩非継続 46	非継続症例 46 (49%)		⑩非継続 45	非継続症例 45 (49%)		
	継続 350	①継続 247	継続症例 265 (76%)		継続 353	①継続 222	継続症例 246 (70%)
		③生年月日(継続) 18				③生年月日(継続) 24	
		④生年月日(重複) 1	missing 5			④生年月日(重複) 11	missing 24
		⑦未提出 3				⑦未提出 12	
		⑨非同意 1				⑨非同意 1	
	⑩非継続 80	非継続症例 80 (23%)		⑩非継続 83	非継続症例 83 (24%)		
※ 2009年度-2010年度での継続症例は310例(69.2%)、非継続症例は126症例(28.1%)				※ 2010年度-2011年度での継続症例は283例(62.2%)、非継続症例は128症例(28.1%)			

※2013年1月時点の小慢DBの登録データを用いて解析した

表2 遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症における登録非継続例の比率

	2009年度 新規登録	2010年度	2009年度 継続登録	2010年度
HS	45	継続 22 非継続 20 (44%)	215	継続 171 非継続 42 (20%)
AIHS	13	継続 5 非継続 9 (69%)	56	継続 43 非継続 13 (23%)
ITP	36	継続 18 非継続 17 (47%)	94	継続 69 非継続 25 (27%)
	2010年度 新規登録	2011年度	2010年度 継続登録	2011年度
HS	45	継続 20 非継続 21 (47%)	211	継続 140 非継続 52 (25%)
AIHS	13	継続 4 非継続 6 (46%)	44	継続 31 非継続 10 (23%)
ITP	34	継続 13 非継続 18 (53%)	98	継続 70 非継続 21 (21%)

HS, 遺伝性球状赤血球症; AIHA, 自己免疫性溶血性貧血; ITP, 免疫学的血小板減少症  
重複例、未提出例などは省略した。

※2013年1月時点の小慢DBの登録データを用いて解析した

表3 遺伝性球状赤血球症と免疫学的血小板減少症における継続例と非継続例の比較

1) 登録基準を満たした遺伝性球状赤血球症						
	新規登録例			継続登録例		
	継続 (n=18)	非継続 (n=17)		継続 (n=127)	非継続 (n=29)	
Hb	7.7±1.6 g/dl	9.0±1.1 g/dl	p=0.010	8.7±2.2 g/dl	8.8±1.6 g/dl	p=0.769
赤血球	303±74万	330±31万	p=0.188	309±100万	313±51万	p=0.806
登録時年齢	3.9±4.0歳	6.4±4.7歳	p=0.101	8.1±4.4歳	10.5±5.7歳	p=0.044
発症時年齢	2.0±4.1歳	1.1±2.3歳	p=0.441	1.2±2.6歳	1.6±4.4歳	p=0.477
2) 登録基準を満たした免疫学的血小板減少症						
	新規登録例			継続登録例		
	継続 (n=13)	非継続 (n=8)		継続 (n=50)	非継続 (n=14)	
血小板数	1.2±1.1万	0.5±1.1万	p=0.150	5.9±6.3万	11.1±14.1万	p=0.198

※2013年1月時点の小慢DBの登録データを用いて解析した

## 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

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 10～23 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き検討した。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明らかに向上し維持されていることが再確認された。次に、平成 22 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、アンケート調査を行った。約半数の患者は転居や転院のため非継続となっていたが、その後登録されていることが確認された。最終的な非継続者では症状の改善、死亡、年齢要件などの理由が多かった。死亡例のほとんどは造血幹細胞移植後の患者であったが、一方で移植後寛解状態の非継続者も確認された。これらの予後調査は疾患統計上重要であるが、現在の本事業システムでは得られないデータであり、これを本事業にどの様に組み入れるかが今後の課題である。インターネット等による情報提供により、本登録データが今後も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）  
掛江 直子（国立成育医療研究センター研究所）

### 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（以下、小慢事業）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 17～21 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 23 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 22 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。

### B. 研究方法

まず初めに、平成 10 年～23 年度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（2012 年 11 月現在）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。

次に、平成 21 年度まで登録されていた患者で平成 22 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、昨年と同様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同時に行った。質問内容は、平成 22 年度の申請・登録の再確認、転帰、最終診断名、死亡例の時期・死因・治療内容、非継続となった理由、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。

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つの群に分類して、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-東症候群
- 2) 主として抗体欠乏を伴う免疫不全症(抗体欠乏症): 遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症、非家族性低 $\gamma$ グロブリン血症、分類不能型免疫不全症、選択的IgA欠乏症、IgGサブクラス欠乏症、高IgM症候群、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。

#### (倫理面への配慮)

本調査研究は、国立成育医療研究センター倫理委員会の審査、承認(受付番号629)を受けて実施した。

### 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年度からは横ばいとなり、法制化後に一時的な減少を認めたものの400~450人/年程度で漸増傾向にある(図1)。その中で新規登録患者は平成14年度頃からむしろ減少傾向にあり、継続登録患者が増加傾向にあった。

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年度に一度減少した後に漸増傾向にある(図2)。複合免疫不全症患者も同様に漸増傾向にあるが、好中球機能異常症・特徴的症候群ではほぼ一定の登録者数で推移し

ている。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・複合免疫不全症患者および「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3)。

新規登録患者の疾患群別推移では、平成14年度以降全体的に減少傾向であるが、抗体欠乏症患者の変化が著明であった(図3)。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法制化後に激減し、その後は横ばい状態にある(図4)。それとは対照的に遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症患者数が法制化後に急増して、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様相であった。実際に、平成17年以降に遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症へ病名変更された登録患者が多く確認された。また、IgA欠乏症や選択的免疫グロブリン欠損症の患者数が法制化後に減少傾向にあるが、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、法制化後には一定のレベルを維持している(図5)。一方、DiGeorge症候群患者は法制化後に減少傾向にある。

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、法制化前後を通じて常に増加傾向にある(図6)。これとは対照的に怠惰白血球症候群患者は平成13年度をピークとして以後急激に減少し、最近はほとんど登録されなくなっている。

複合免疫不全症患者は法制化前後を通じて常に増加傾向にあるが、そのほとんどが詳細不明として登録され、確定診断名での登録患



者は極めて少ない状態が続いている(図7)。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。

「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7)。

### 3) 平成20年度非継続者の転帰調査(図8)

平成21年度まで登録されていた患者で平成22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。58症例について調査票を発送し、44症例で回答が得られ、75.8%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。

非継続となった理由は、転院、転居、死亡、年令要因(小慢事業の年令制限)、軽快などであった。最終的な未登録者では、死亡例や、自然経過で改善して適応外になったり、造血幹細胞移植で寛解した患者が多かった。死亡例では造血幹細胞移植後の患者が多く、自然経過で改善した患者はすべて低ガンマグロブリン血症であった。臨床経過が不変ながら未登録になった患者では、本事業の対象年齢を超えて、難病特定疾患事業などへ変更されたものが多かった。

### 4) 免疫疾患の診断・治療に関する情報の入手状況(図9)

診断のための検査法や特殊検査の実施設などについての情報を求めている回答も多かったが、特に治療法の選択に関する情報を希望する回答が昨年よりも増えていた。

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

などとともに、インターネットの利用も増えてきていた。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まだ少なかった。

## D. 考察

昨年までの解析結果から、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ていた。つまり、1) 抗体欠乏症の新規登録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 $\gamma$ グロブリン血症患者が急増していたこと、3) 遺伝性無 $\gamma$ 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 $\gamma$ 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治療対象になることの少ないIgA欠乏症等が平成14年以降減少傾向にあること、などの変化である。今回は平成23年度までの集計をまとめることができたが、法制化前後に認められた上記の大きな変化はその後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、不確実あるいは病態が曖昧な病名や治療対象となることの少ない病名での登録が明らかに減少してきている。これは登録内容の正確性・信憑性の向上と共に本事業が適正に運用されていることを示す結果と考えられる。

一方、複合免疫不全症の登録患者は毎年増加傾向にあるが、依然として詳細不明例が圧倒的に多い。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、遺伝子診断の可能な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。実際には造血幹細胞移植を施行される重症例も多いが、最終的にはどの程度確定診断されているかが不明である。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 22 年度に継続申請手続きがされていなかった症例は 58 例で全登録の 1 割程度であったが、その転帰を把握するために行ったアンケート調査では 75.8% 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、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。

転院・転居例ではその後登録されている場合が多いが、最終的に非継続となった患者では症状の改善、死亡、年齢要件などの理由が多かった。死亡例のほとんどは造血幹細胞移植後の患者であったが、その一方で移植後寛解状態の非継続者も確認された。これらの予後調査は疾患統計上重要であるが、現在の小慢事業のシステムでは得られないデータであり、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。

免疫疾患の情報源に関するアンケート調査では、特に治療法の選択・特殊治療の実施設等に関する情報を望む声が昨年よりも多かった。これは、確定診断された症例が増えていることを反映した結果とも考えられる。テキストや文献などが主な情報源となっており、インターネットの活用も昨年より増えていたが、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。これらの情報入手の可否は本事業で登録されるデータの精度にも直接関係することであり、本事業でインターネット等を通して提供可能な情報についても考慮していく必要があると思われる。

る。

## E. 結論

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ものと考えられるが、さらにインターネット等による情報提供により本事業登録データが今後も精度の高い統計資料となることが期待される。

## 謝辞

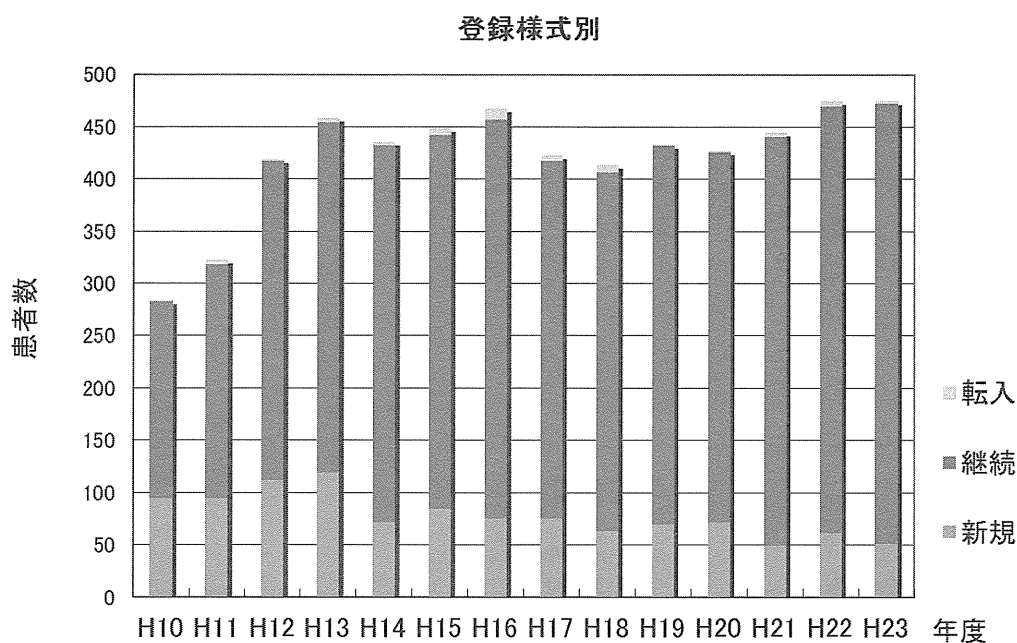
お忙しい中、本調査にご協力くださいました各医療機関の皆様、心から感謝申し上げます。

## F. 研究発表

該当なし

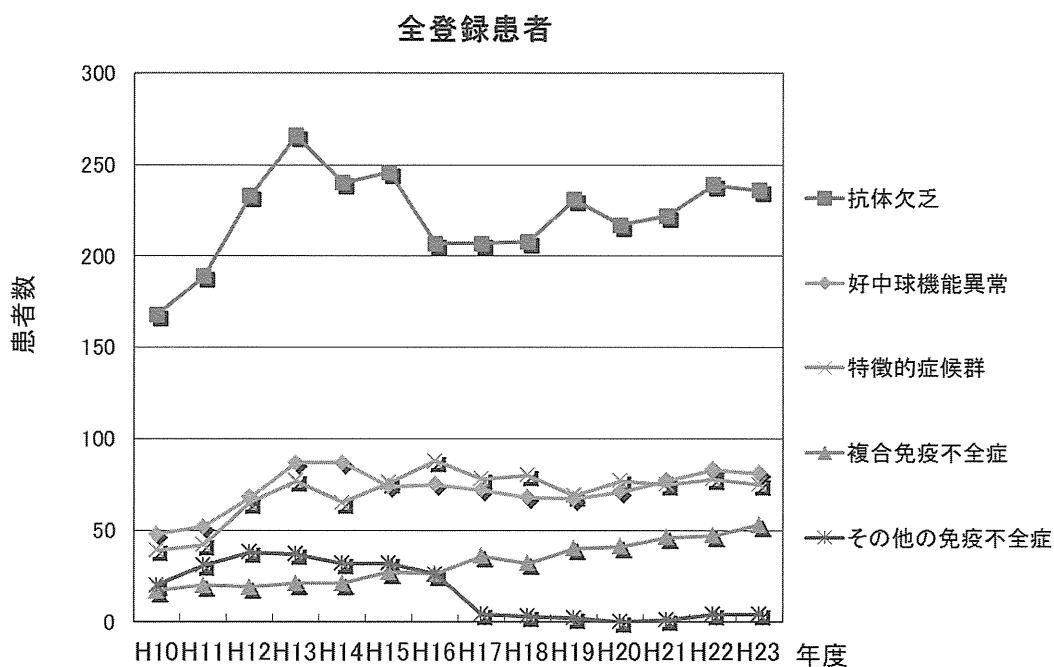
## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



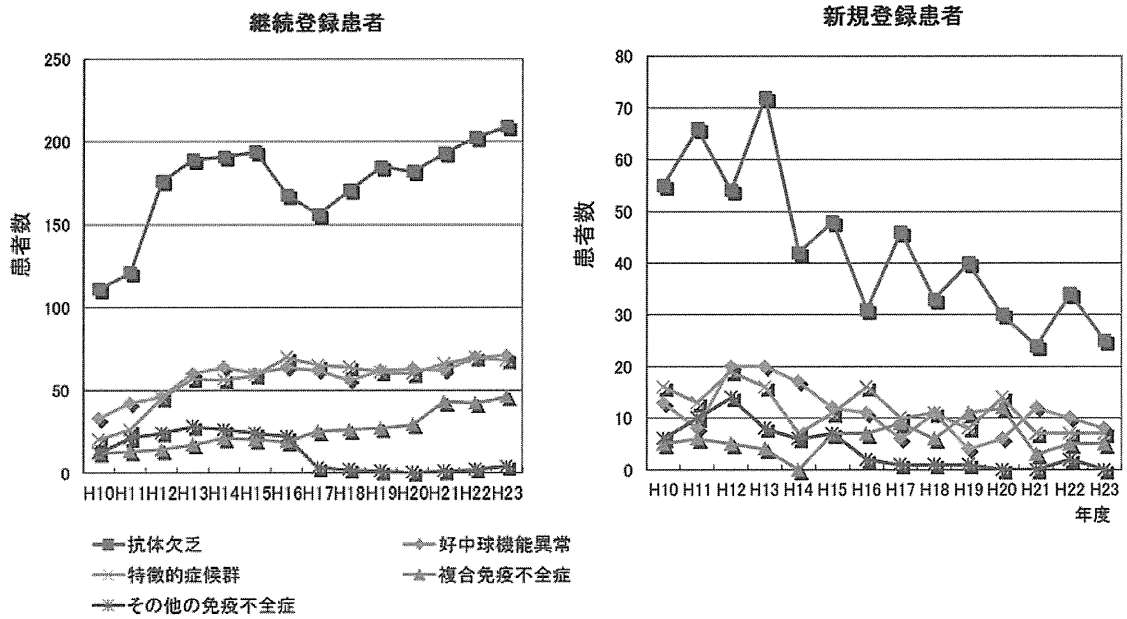
**図1. 登録患者総数の年次推移**

※ 2012年11月時点の小椋DBの登録データを使用



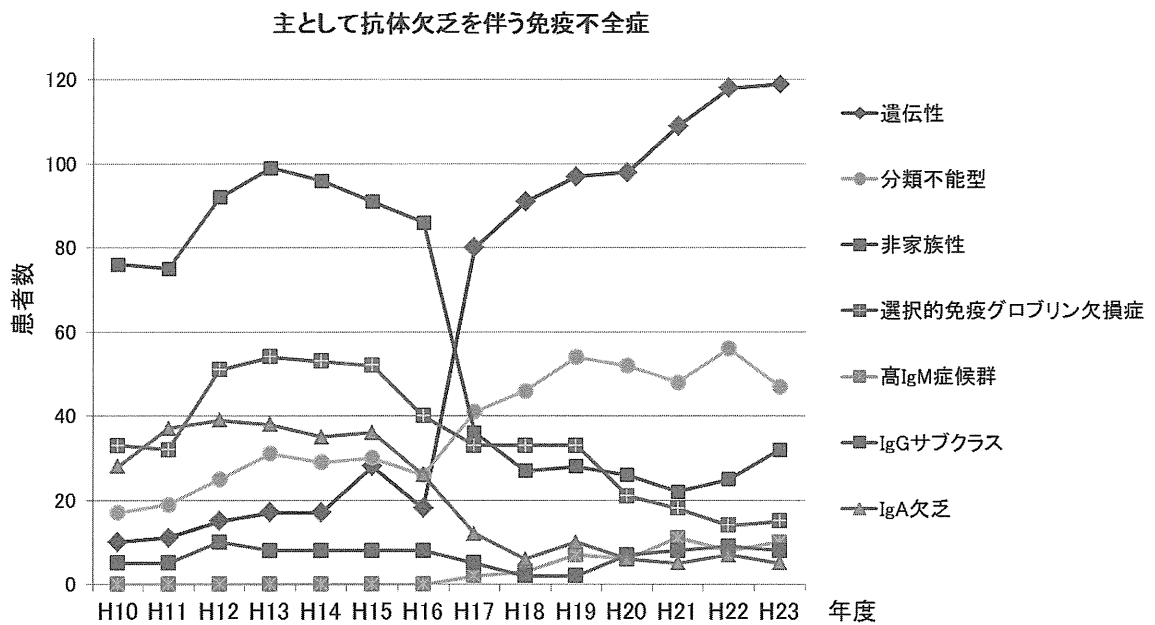
**図2. 疾患群別登録患者数の年次推移**

※ 2012年11月時点の小椋DBの登録データを使用



**図3. 疾患群別登録患者数の年次推移**

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用



**図4. 疾患別登録患者数の年次推移(全登録患者)**

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用