

表 1：対象 JIA のプロフィール

継続申請時年齢	5 歳 (n=56)		10 歳 (n=105)		15 歳 (n=147)		19 歳 (n=92)	
男女比	1 : 3.0		1 : 1.7		1 : 2.5		1 : 2.1	
罹病期間	(n=54)		(n=97)		(n=131)		(n=87)	
平均±SD (y)	2.8±1.2*		4.8±2.6*		5.3±3.7*		9.3±4.7	
range (y)	0.4-5.3		0.3-9.9		0.4-15.7		2.2-19.1	
発症病型	(n=53)	(%)	(n=103)	(%)	(n=140)	(%)	(n=87)	(%)
全身型	22	41.5	46	44.7	40	28.6	27	31.0
少関節炎	23	43.4	29	28.2	22	15.7	16	18.4
RF 陰性多関節炎	5	9.4	14	13.6	38	27.1	16	18.4
RF 陽性多関節炎	3	5.7	12	11.7	33	23.6	17	19.5
乾癬性関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3
ERA	0	0.0	2	1.9	2	1.4	2	2.3
分類不能	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

RF: rheumatoid factor (リウマチ因子)

ERA: enthesitis related arthritis (腱付着部炎関連関節炎)

*vs 19 歳群 P<0.0001

表 2：継続申請時の臨床像

継続申請時 年齢	5 歳 (n=56)		10 歳 (n=105)		15 歳 (n=147)		19 歳 (n=92)	
臨床症状	(%)		(%)		(%)		(%)	
関節症状	28/54	51.9	61/103	59.2	103/145	71.0	58/91	63.7
発熱	8/53	15.1	16/101	15.8	23/142	16.2	11/87	12.6
眼症状	3/54	5.6	7/101	6.9	14/140	10.0	8/89	9.0
検査所見	(%)		(%)		(%)		(%)	
ESR(mm/h)	(%)		(%)		(%)		(%)	
正常*	26/41	63.4	66	81.5	89	67.9	57	82.6
<30	11/41	26.8	7	8.6	26	19.8	5	7.2
30-	4/41	9.8	8	9.9	16	12.2	7	10.1
ANA	(%)		(%)		(%)		(%)	
≥160	8/25	32.0	10/48	20.8	22/83	26.5	8/35	22.9
RF	(%)		(%)		(%)		(%)	
陽性	4/41	9.8	13/81	16.0	39/118	33.5	24/67	35.8

*男<10mm/h、女<15mm/h

ANA: 抗核抗体

RF: rheumatoid factor (リウマチ因子)

表 3 : 継続申請時の治療

継続申請時年齢		5 歳		10 歳		15 歳		19 歳	
		(n=56)	(%)	(n=105)	(%)	(n=147)	(%)	(n=92)	(%)
NSAIDs	有り	26	46.4	58	55.2	80	54.4	35	38.0
	なし	30	53.6	47	44.8	67	45.6	57	62.0
Steroid	有り	26	46.4	52	49.5	74	50.3	42	45.7
	なし	30	53.6	53	50.5	73	49.7	50	54.3
DMARDs	有り	16	28.6	29	27.6	46	31.3	25	27.2
	なし	40	71.4	76	72.4	101	68.7	67	72.8
免疫抑制薬	有り	26	46.4	29	27.6	63	42.9	28	30.4
	なし	30	53.6	76	72.4	84	57.1	64	69.6
生物学的製剤	有り	14	25.0	33	31.4	63	42.9	38	41.3
	なし	42	75.0	72	68.6	84	57.1	54	58.7

NSAIDs: 非ステロイド系抗炎症薬

DMARDs: 疾患修飾性抗リウマチ薬

先天性代謝異常における小児慢性特定疾患治療研究事業の あり方に関する研究

研究分担者 奥山 虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部 部長）

研究要旨

小児慢性特定疾患（小慢）登録データと日本先天代謝異常学会が運用する患者登録制度 JaSMIn（Japan Registration System of Inherited and Metabolic Diseases）における疾患別患者登録数をムコ多糖症で比較し、両者の登録制度の特長を考察した。小慢データでは、MPS 全体の 16%で病型不明であったが、JaSMIn には、病型不明は皆無であった。また、小慢では、MPSI 型の登録数が皆無という結果であり、JaSMIn の登録数と比べて大きな差が示された。小慢がわが国の実情を正確に把握しているとは言えない成績がしめされた。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患（小慢）の登録データと日本先天代謝異常学会が運用する患者登録制度 JaSMIn（Japan Registration System of Inherited and Metabolic Diseases）における疾患別患者登録数をムコ多糖症で比較し、小慢データの信頼性を検証することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

データクリーニング後の小児慢性特定疾患（小慢）の登録データと日本先天代謝異常学会が運用する患者登録制度 JaSMIn（Japan Registration System of Inherited and Metabolic Diseases）におけるムコ多糖症の病型別患者登録数を比較した。なお、JaSMIn には 20 歳以上の患者も登録されているので今回の検討では、20 歳以下の患者に限定し、比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

JaSMIn の登録制度は国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得て実施されている。

C. 研究結果

JaSMIn と小慢のムコ多糖症患者の病型別登録数は、以下のとおりである。小慢では、I 型 0、II 型 124、III 型 15、IV 型 9、VI 型 4、型不明 28 名で合計 180 名であった。これに対して、JaSMIn 登録患者数は、I 型 6、II 型 58、III 型 9、IV 型 3、VI 型 3、で合計 79 名であった（図 1）。

型別患者数の割合は、小慢と JaSMIn で大きな違いはなかった（図 2）。

D. 考察

登録総数では、小慢が JaSMIn の 2 倍以上で

あった。小慢の登録では医療費助成が受けられるという患者家族への直接のメリットがある。これに対して、JaSMIn は、登録により研究が促進する可能性があるという専門医の説明に理解を示した患者家族が自らの意思で登録に参加する Self-registration であり、患者家族には小慢のような直接的なメリットはない。これを考慮すると登録者数の差はさほど大きなものではないといえる。

問題は、登録の質である。小慢のデータでは、MPS 全体の 16% が病型不明であったが、JaSMIn では、病型不明は皆無であった。これは、専門医によるデータクリーニングを JaSMIn では採用していることにより、正確な情報が得られたことを示している。今回の検討で判明した最大の問題は、小慢では、MPSI 型の登録数が皆無という結果であり、JaSMIn の登録数 6 と比べて明らかな差が示されたことである。小慢がわが国の実情をどこまで正確に把握しているか疑問となる結果であり、今後の改善が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明、「先天代謝異常症患者登録制度『JaSMIn』の現状と展望」、第 57 回日本先天代謝異常学会総会（併催：第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム）、大阪、2015 年 11 月 12 日～14 日
- 2) 二階堂麻莉、徐朱玟、小須賀基通、奥山虎之、「Pompe 病患者家族からみた Pompe 病の実態」、第 57 回日本先天代謝異常学会総会（併催：第 13 回アジア先天代謝異常症シンポジウム）、大阪、2015 年 11 月 12 日～14 日
- 3) 徐朱玟、二階堂麻莉、小須賀基通、田中あけみ、奥山虎之、「先天代謝異常症臨床情報バンク (MC-Bank) : ムコ多糖症における患者登録」、日本件類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015 年 10 月 14 日～17 日
- 4) 徐朱玟、二階堂麻莉、奥山虎之、大竹明、「先天代謝異常症患者登録システム (JaSMIn & MC-Bank) の構築と運用」、日本件類遺伝学会第 60 回大会、東京、2015 年 10 月 14 日～17 日

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得/2. 実用新案登録/3. その他
いずれも無し

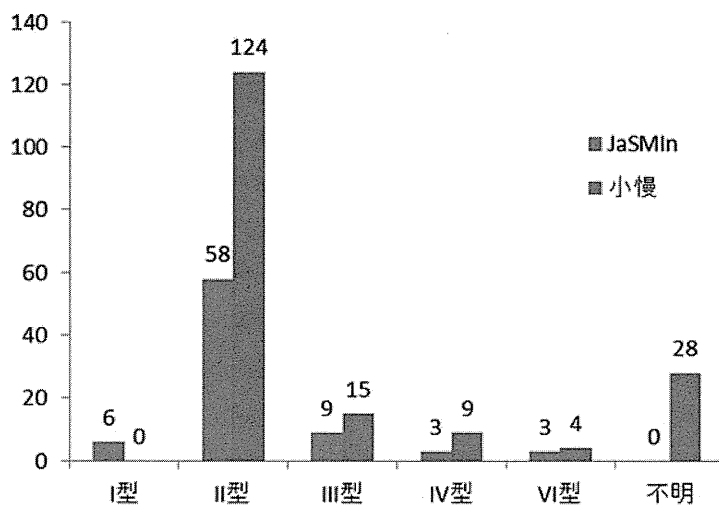


図 1. ムコ多糖症患者登録数の比較

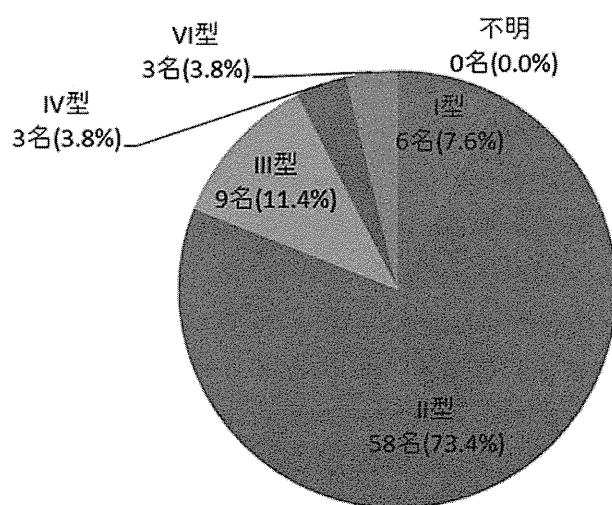


図 2A. JaSMIn に登録されたムコ多糖症の病型別患者の割合

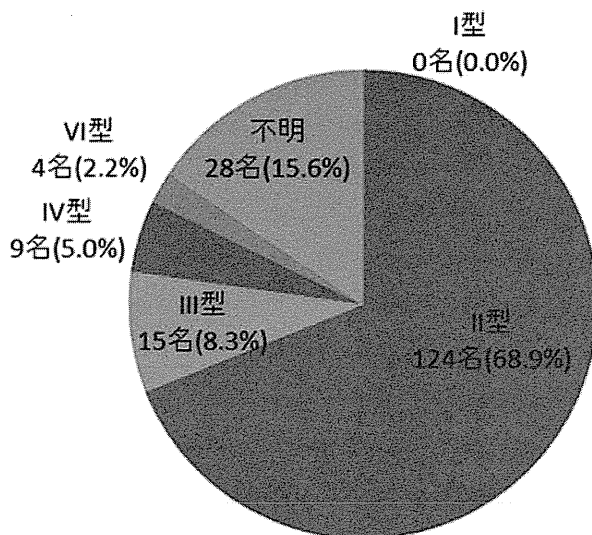


図 2B. 小慢に登録されたムコ多糖症の病型別患者の割合

小児期の血液疾患を対象にした小児慢性特定疾患治療研究事業の 疫学データとしての利用可能性について

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部 教授）

研究要旨

小児慢性事業登録データの血液疾患から赤芽球癆と血小板無力症、赤血球酵素異常症を抽出し、疫学データとしての利用可能性について検討した。赤芽球癆は診断名不統一や診療情報の不足が見られたが、26年度意見書から診断名の整理、診断精度の向上がなされる事が期待される。血小板無力症、赤血球酵素異常症の2疾患について難病指定を目指した情報収集の可能性を検討し、現在の事業登録データを元にした二次調査が必要であることが明らかになった。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる血液疾患の、事業登録データについて疫学データとしての利用可能性とその問題点を、赤芽球癆を対象にして明らかにすること。更に小児慢性特定疾患医療助成対象でありながら、難病指定されていない血液疾患のなかから血小板無力症と、先天性赤血球酵素異常症を抽出して難病指定申請に必要な情報の収集可能性について明らかにする事。以上2点を目的とした。

B. 研究方法

1. 助成対象疾患「赤芽球癆」を平成24年事業登録データから抽出する。このデータから意見書提出時の臨床状況を解析する。
2. 助成対象疾患「血小板無力症」「赤血球酵素異常症」を平成24年事業登録データから登録病名から抽出する。このデータから

意見書提出時の臨床状況を解析し、特に成人へトランジションする年齢である15歳以上症例を解析する。

（倫理面への配慮）

小児慢性特定疾患事業登録データは、申請時に研究利用について承諾を得ており、更に匿名化されている。従ってデータベース利用で、研究分担者が直接患者個人に遡って調査介入することはできない。

C. 研究結果

1. 赤芽球癆

24年度申請書（意見書）は赤芽球癆45例、先天性赤芽球癆48例、Diamond-Blackfan, DBA 貧血8例の疾患名で合計101症例が提出された。24年新規申請は13例（24年度診断6例）で、88例が継続申請であった。年間平均4例程の新規診断症例がある（図1）。

改定小児慢性疾病医療助成の公示病名は、先天性赤芽球癆と後天性赤芽球癆の2つである。24年度の申請書には後天性赤芽球癆は見出せなかった。26年度以後の申請で、疾患名の整理が行われる事が予想される。先天性赤芽球癆と診断されて申請されている症例でも、今回改定された診断の手引きの「古典的DBA診断基準」に合致しているか否かは明らかではない。遺伝子診断されたか否かの情報も欠落している。家族例か否かの情報は取られていない。さらに家族例で、発端者の兄弟が貧血なく診断されて申請されている例も含まれている可能性がある。

以上の観察から申請病名赤芽球癆の症例に後天性赤芽球癆が含まれている可能性を考えて比較した。全101例の診断時年齢比較では赤芽球癆中央値7か月(0-177)先天性赤芽球癆中央値0か月(0-38)と違いがあった。しかし、両申請病名症例の継続申請時(88例継続申請)の貧血症状の有無(両者とも77%で貧血あり)、Hb値に差は見られず(図2)、継続申請が必要な症例はどちらの申請病名であっても有症状、慢性経過である事が想像された。継続申請88例の診療状態は、改善29例、寛解18例、不変37例、無記入4例であった。徐鉄療法が16例に実施され、50例(56.8%)がステロイド剤投与中、10例が造血細胞移植を受けている。輸血依存性などについては情報がない。赤芽球癆では診断の正確さ、より深い情報収集、診療状況把握、医療必要度評価が必要である。

2. 血小板無力症 Glanzmann's thrombasthenia

41例が申請している。年間新規診断症例は1-2例であり、発症時月齢中央値は1(0-41)か月であった。これらの症例で継続申請時年齢15歳以上の13例、つまり長期間の診療を必要としている症例の、継続申請時診療状況は不変10例、鼻出血などの有症状者は依然9例(70%)であった。これら15歳以上症例が小児慢性医療助成の終了後も継続診療が必要な状況が想像される。意見書には鼻出血など出血症状の頻度、重

症度、治療内容は記入されていないため、重症度基準、治療法などの提示には個別の二次調査が必要になる。

3. 赤血球酵素異常に基づく先天性遺伝性溶血性貧血

申請書病名から以下の疾患を選択した。グルコース6リン酸脱水素酵素欠乏性貧血(G6PD欠乏性貧血)19例、ピルビン酸キナーゼ(PK)欠乏性貧血4例、グルコースリン酸イソメラーゼ欠乏性貧血1例、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠乏性貧血2例、合計26例。

24年度新規申請は3例であり、その他21例は継続申請、2例が転入による継続申請であった。継続例23例の診療状況は20例に貧血があり、Hb値は中央値9.0(4.0-11.0)g/dl、ビリルビン値3.35(2.3-6.2)mg/dl、LDH237(144-1,235)と記載されている。診療状況の判定は継続申請23例中、不変17例、改善4例、悪化1例、無記入1例であった。継続例の年齢は中央値10(3-18)歳、25%の症例は15歳以上であるので、小児慢性医療助成が終了後も継続診療が必要な状況が判る。輸血必要性、治療必要なヘモジデロシスなどの情報は得られていないため、個別の二次調査が必要になる。

D. 考察

24年度事業登録データ「赤芽球癆」の解析から、疾患名、診断精度、医療必要性情報の不足が挙げられる。改定され公示された「赤芽球癆」の公示病名は先天性赤芽球癆と後天性赤芽球癆の2病名であるが、24年度登録データには後天性赤芽球癆の病名は用いられていなかった。日本小児血液・がん学会疾患登録を参照すると(既報。平成26年本研究班報告書)、先天性赤芽球癆とPRCA(後天性赤芽球癆)はほぼ同数診断されており、26年度以後の申請書では、診断の手引きを用いた「古典的赤芽球癆」症例と、後天性赤芽球癆(特発性・続発性)が明らかになるであろう。輸血依存性やヘモジデロシス

などの情報は欠落しており、事業登録データから直接的に医療施策提言へは結びつかず、二次調査ないし意見書書式の改定が必要であろう。

小児慢性特定疾患医療助成対象でありながら、難病指定されていない血液疾患のなかから血小板無力症と、先天性赤血球酵素異常症を抽出して難病指定申請に必要な情報の収集可能性について検討した。この2疾患の小児期有病者は少数であるが、いずれの疾患も15歳以上の継続申請患者では高頻度に有症状、医療必要性を認めていた。難病指定が妥当と考えられるが、現状の小慢事業登録データでは、重症度分類、長期予後、具体的長期治療必要性について抽出する事ができず、難病指定申請には二次調査を用いた現状調査が必須である。意見書作成医、発行施設が明確であるのでこれらの施設に対して調査を行う事は実現可能であろう。

E. 結論

小児慢性血液疾患では、26年度以後に公示された疾患名、診断の手引きによる申請病名の変更と統一が行われる可能性がある。それにより本事業登録データの精度は向上が期待される。難病指定申請を目指した情報収集には、現状の事業登録データでは不足であり、二次調査が必要である。

F. 健康危険情報

本分担研究に関して、該当する情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanezaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 168(6): 854-864, 2015
- 2) Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. *Int J Hematol.* 103 (1): 112-114, 2016.

2. 学会発表

本研究に関する学会発表なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3. その他
いずれも無し

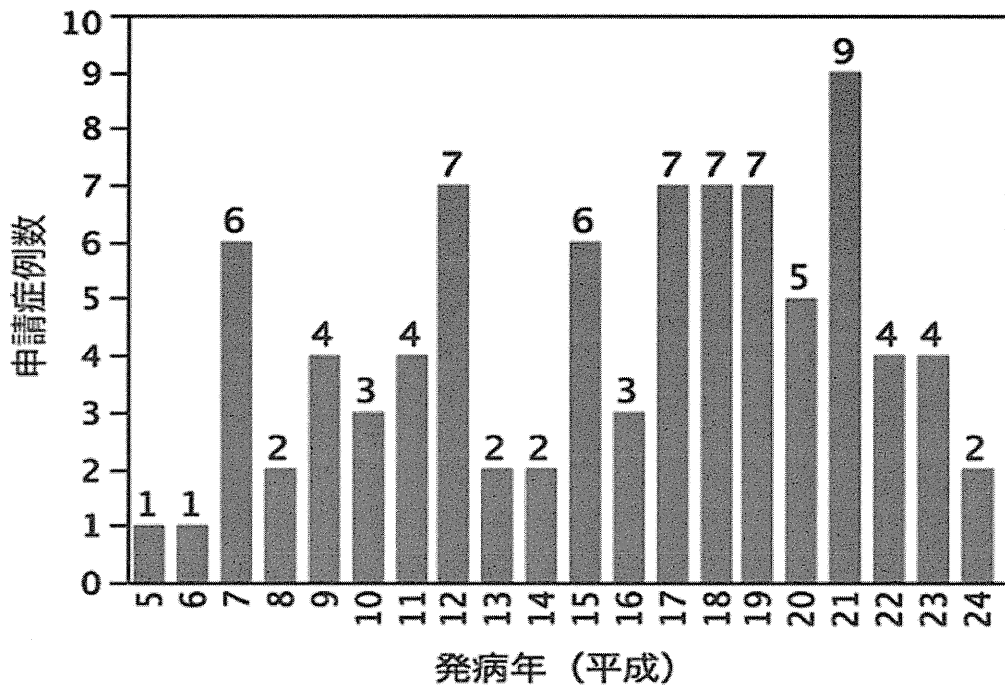


図1. 赤芽球癆 発症年（平成）別申請件

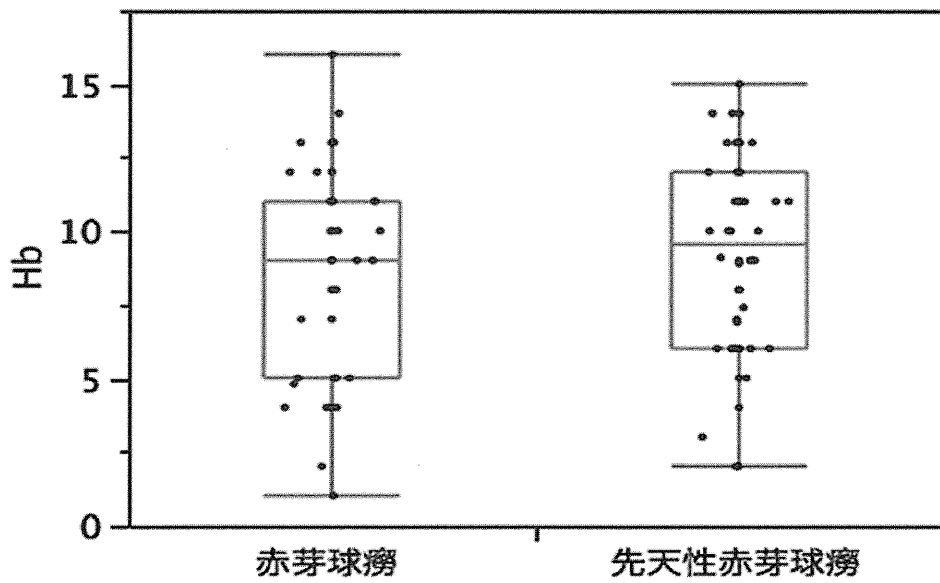


図2. 赤芽球癆 24 年度継続申請 88 例の継続申請時 Hb 値：申請病名別

免疫疾患小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究

研究分担者 野々山 恵章（防衛医科大学校小児科 教授）

研究要旨

免疫疾患について小児慢性特定疾患登録データの解析と新規医療意見書の作製を行った。平成24年度の登録で、免疫疾患が864件登録されていた。777件が原発性免疫不全症であった。小慢登録データベース、欧州疾患登録データベース（ESID）、学会登録データベース（PIDJ）の3者を比較したところ、登録疾患の割合が異なっている事が明らかになった。

疾患登録の割合が異なる理由としては、未登録例がある可能性、事業登録のため登録に際しバイアスがあるため等が考えられた。また症例の中には、至適なγグロブリン補充療法がなされていない患者の存在の可能性が示唆されるものがあった。

A. 研究目的

免疫疾患について小児慢性特定疾患登録データの解析と新規医療意見書の作製を行った。

B. 研究結果と考察

I. 小児慢性特定疾患登録データの解析

1) 平成24年度の登録で、免疫疾患が864件登録されていた。777件が原発性免疫不全症であった。

慢性好中球減少症13%、遺伝性好中球減少症6%、周期性好中球減少症3%、自己免疫性好中球減少症3%と好中球減少症が合わせて25%。好中球などの食細胞機能不全である慢性肉芽腫症は10%で、合わせて好中球・食細胞異常は35%と最も多かった。

抗体産生不全は、Bruton型無γグロブリン血

症が17%、分類不能型免疫不全症8%、選択制免疫グロブリン欠症2%、高IgM症候群2%で、合わせて29%と二番目に多かった。

T細胞障害である重症複合型免疫不全症は8%であった。

免疫不全を伴う特徴的な症候群は毛細血管拡張性運動失調症、Wiskott-Aldrich症候群、DiGeorge症候群を合わせて5%であった。

ヨーロッパのデータベースであるESIDでは、19,366件が2014年までに登録され、抗体産生不全は56.66%と最も多く、ほとんどを占めている。次いで免疫不全を伴う特徴的な症候群は13.91%、食細胞異常は8.73%、T細胞障害は7.47%であった。

また、我々が構築した日本の免疫不全症のデータベースであるPIDJでは2014年度までに3,386例の登録があり、自己炎症性疾患が40%と最も多く、免疫調節障害が12%、免疫不全を伴う特徴的な症候群が11%、抗体産生不全が9%、

食細胞異常は9%、T細胞障害は3%、自然免疫異常が2%であった。

このように、小慢、ESID、PIDJでの登録疾患の割合が異なっている事が明らかになった。この理由として、以下の可能性が考えられた。

- a) 小慢事業が医師に広く知られてなくて、疾患を診断治療していても、未登録例がある可能性。
- b) 登録に対して積極的ないし消極的な医師の存在がある可能性。
例えば、食細胞異常は最も多かったが、これは担当医師が登録に熱心であったためであり、一方、免疫不全を伴う特徴的な症候群は少なかったが、登録に消極的であったためであり、その結果、ESID、PIDJにおける登録疾患の割合と異なった可能性。
- c) 免疫不全症という疾患が見逃されている可能性、場合によっては見逃されて死亡している症例もある可能性。
- d) その他。

2) IgG は、記載されている症例で見ると、IgGが充分正常域にある症例と、IgGが低い症例がいることが分かった。すなわち、小児慢性特定疾患の医療意見書から、至適なγグロブリン補充療法がなされていない患者の存在が判明し

た。ただし、登録がされていない症例も多く、今後、必須項目にするべきかもしれない

II. 新規医療意見書の作製

免疫疾患が血液疾患から独立したことを受け、新たに免疫疾患の診断・治療・病態の把握に最適化した医療意見書を作製した。これにより、今後、免疫疾患のより充実した把握が進むと考えられる。

今回の改訂で新しくなった医療意見書に適切に記載してもらうことにより病態の解析に役立て、対象疾患が多くなったこの事業を広く周知することにより見逃し例や非登録例が減り、その結果、難病患者に対して適切な診断と治療がされる事が期待される。

C. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

D. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得/2. 実用新案登録/3.その他
いずれも無し

神経・筋疾患における小児慢性特定疾患治療研究事業の あり方に関する研究

研究分担者 林 雅晴（東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野 分野長）

研究要旨

難治てんかんを呈する乳児重症ミオクロニーてんかん（severe myoclonic epilepsy in infancy: SME）と Lennox-Gastaut 症候群（LGS）、ならびにそれぞれ MeCP2 遺伝子異常と変異麻疹ウイルスの持続感染により重度の知的障害を来す Rett 症候群（RS）と亜急性硬化性全脳炎（SSPE）における知的障害とけいれんの実態を、平成 26 年度と同様にクリーニングが終了した 2012 年度小慢事業登録データを用いて後方視的に解析した。SME 260 例/LGS 594 例/RS 173 例/SSPE 20 例において 94～100%で精神遅滞がみられ、いずれの疾病も中等症以上が 75%を超えていた。4 疾病に共通して半数例で intelligence quotient（IQ）が記載され、スコア平均値は知的障害の重症度に合致していた。RS（vs. SME, LGS, SSPE）において、自閉傾向（88% vs. 11～35%）と異常行動（62% vs. 24～30%）が高頻度に記載されていた。けいれん発作は RS が 80%で他疾病（94～97%）より若干少な目だった。難治てんかんである SME と LGS において 2～4%の症例でけいれん発作が「無し」と記載され、登録データの信頼性に関する問題が想定された。

A. 研究目的

平成 26 年度の本研究では、クリーニングが終了した 2012 年度小慢事業登録データを用いて、パイロット研究として福山型先天性筋ジストロフィーと先天性ミオパチーにおける知的障害、てんかん発作を後方視的に解析し、精神遅滞やけいれん発作の頻度が成書と異なることを明らかにした。

平成 27 年度は、難治てんかんを呈する乳児重症ミオクロニーてんかん（severe myoclonic

epilepsy in infancy: SME）と Lennox-Gastaut 症候群（LGS）、ならびにそれぞれ MeCP2 遺伝子異常と変異麻疹ウイルスの持続感染により重度の知的障害を来す Rett 症候群（RS）と亜急性硬化性全脳炎（SSPE）において、平成 26 年度と同様に知的障害、てんかん発作に関する記載を検討した。

B. 研究方法

(1) 国立成育医療研究センターから提供されたクリーニングが終了した 2012 年度の小慢事

業登録データ「10. 神経・筋疾患」の出力資料を用いた。

(2) ICD 疾患名が SME、LGS、RS、SSPE と固定された受給者のデータを抽出した。

(3) 平成 26 年度研究と同様、性別、年・月齢の平均値、精神遅滞、自閉傾向、意識障害、異常行動、自傷行為、多動、けいれん発作の記載を解析した。さらに intelligence quotient (IQ) の記載が確認できた症例数、実施年齢の平均値、スコアの平均値も検討した。

(倫理面への配慮)

本研究事業は、国立成育医療研究センターにおいて適切な倫理的対応がなされている。さらに今回のデータ解析において、保健所番号、受給者番号、氏名など、個人情報に抵触する可能性がある項目は使用しないよう留意した。

C. 研究結果 (表 1)

* %は四捨五入で算出、1 の位まで表記した。

(1) SME : 260 例が登録され、性差はみられず、平均年齢はそれぞれ 8 歳だった。精神遅滞は記載無 6 例の除く 254 例において、「無し」16 例 (6%)、「有り」238 例 (94%) 中で重症度の記載があった 220 例において、それぞれ軽症 54 例 (25%)・中等症 60 例 (27%)・重症 106 例 (48%) であった。IQ 個別記載は 131 例 (全例の 50%) にみられ、平均年齢 5 歳 8 月、スコア平均値は 45 だった。有無が確認できた患者 (「無記入」と「自由記載のみ」を除く) での解析において、自閉傾向は 233 例中 82 例 (35%)、意識障害は 236 例中 35 例 (15%)、異常行動は 231 例中 64 例 (28%)、自傷行為は 260 例中 7 例 (3%)、多動は 260 例中 63 例 (24%)、けいれん発作は 246 例中 238 例 (97%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。難治

てんかんにもかかわらず 8 例においてけいれん発作で「無し」が選択されていた。

(2) LGS : 594 例が登録され、男性患者 (351 例 : 59%) がやや多く、平均年齢は 12 歳だった。精神遅滞は記載無 9 例の除く 585 例において、「無し」9 例 (2%)、「有り」576 例 (98%) 中で重症度の記載があった 542 例において、それぞれ軽症 42 例 (8%)・中等症 87 例 (16%)・重症 413 例 (76%) であった。IQ 個別記載は 289 例 (全例の 49%) にみられ、平均年齢 9 歳、スコア平均値は 31 だった。有無が確認できた患者 (前記と同様) での解析において、自閉傾向は 533 例中 163 例 (31%)、意識障害は 541 例中 115 例 (21%)、異常行動は 531 例中 157 例 (30%)、自傷行為は 594 例中 31 例 (5%)、多動は 594 例中 124 例 (21%)、けいれん発作は 571 例中 548 例 (96%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。難治てんかんにもかかわらず 23 例においてけいれん発作で「無し」が選択されていた。

(3) RS : 173 例が登録され、172 例が女性患者、平均年齢は 11 歳 4 月だった。精神遅滞は記載無 4 例の除く 169 例全例 (100%) にみられ、「有り」で重症度の記載があった 159 例において、それぞれ軽症 0 例・中等症 10 例 (6%)・重症 149 例 (94%) であった。IQ 個別記載は 66 例 (全例の 38%) にみられ、平均年齢 6 歳 6 月、スコア平均値は 19 だった。有無が確認できた患者 (前記と同様) での解析において、自閉傾向は 164 例中 145 例 (88%)、意識障害は 160 例中 13 例 (8%)、異常行動は 159 例中 99 例 (62%)、自傷行為は 173 例中 14 例 (8%)、多動は 173 例中 19 例 (11%)、けいれん発作は 165 例中 132 例 (80%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。

(4) SSPE : 20 例が登録され、男性患者 (12 例 :

60%) がやや多く、平均年齢は 14 歳 11 月だった。精神遅滞は 20 例の全て (100%) で「有り」、重症度の記載があった 17 例において、それぞれ軽症 3 例 (18%)・中等症 4 例 (24%)・重症 10 例 (59%) であった。IQ 個別記載は 8 例 (全例の 40%) にみられ、平均年齢 12 歳 9 月、スコア平均値は 44 だった。有無が確認できた患者 (前記と同様) での解析において、自閉傾向は 18 例中 2 例 (11%)、意識障害は 19 例中 13 例 (68%)、異常行動は 17 例中 4 例 (24%)、自傷行為は 20 例中 0 例、多動は 20 例中 3 例 (15%)、けいれん発作は 18 例中 17 例 (94%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。

D. 考察

難治てんかんである SME と LGS の 2~4% でけいれん発作が「無し」と記載され、登録データの信頼性に関する問題が想定された。さらに前年度解析と同様に「無記入」「自由記載のみ」が解析結果に影響した可能性も否定できない。一方、1 年分の登録にもかかわらず、ある程度の数の症例データが蓄積され、知的障害に関する定量的な解析も可能であり、小慢事業登録事業が疫学研究に有用である可能性が強く示唆された。

4 疾病において、成書記載の通り 94~100% で精神遅滞がみられ、その多くが中等症以上だった。経時的解析ではなく臨床像との相関は不明だが、半数弱で intelligence quotient (IQ) 記載が確認され、スコア平均値も RS 19、LGS 31、SME・SSPE 44~45 で臨床像とある程度相関していた。さらに RS において他 3 疾病に比し、自閉傾向と異常行動が高頻度に記載されていたことも注目すべき知見であると考えられた。

平成 26 年度と同様に、今回も 2012 年度の登録データのみを用いた横断的解析であり、今後、複数年度登録データを用いた縦断的解

析を行う必要性が示唆された。

E. 結論

難治てんかんを呈する SME と LGS、それぞれ遺伝子異常とウイルス持続感染により知的障害を来す RS と SSPE における知的障害とけいれんの実態を、クリーニング済み 2012 年度小慢事業登録データ版を用いて後方視的に解析した。SME 260 例/LGS 594 例/RS 173 例/SSPE 20 例において 94~100% で精神遅滞がみられ、いずれの疾病も中等症以上が 75% を超えていた。RS (vs. SME, LGS, SSPE) において、自閉傾向 (88% vs. 11~35%) と異常行動 (62% vs. 24~30%) が高頻度に記載されていた。けいれん発作は RS が 80% で他疾病 (94~97%) より少な目だった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Kimura K, Nagao Y, Hachimori K, Hayashi M, Nomura Y, Segawa M. Pre-movement gating of somatosensory evoked potentials in Segawa disease. *Brain Dev* 2016; 38(1): 68-75.
- ② Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. CHCHD2 is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. *Genomics* 2015; 106(4): 196-203.

2. 学会発表

- 1) 林雅晴. 教育講演 小児慢性特定疾病の見直し・指定難病. A-T シェアザハート 2015 年度夏の家族会, 2015, 8.29, 佐世保

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得/2. 実用新案登録/3. その他
いずれもなし

表 1. 集計データ

略記 : IQ, intelligence quotient ; n, 例数 ; (-), 無 ; +, 有 ; 無, 無記入 ; y, 歳 ; m, カ月

	総数	性別		年齢	精神遅滞						IQ (n)	年齢 値	自閉傾向					
		1男	2女		1	2	3	4	5	6			0	1	2	3	4	
					(-)	+	軽	中	重	無			?	(-)	+	自	無	
乳児重症ミオクロニーてんかん (SME)	260	122	138	8y	16	18	54	60	106	6	131	5y (8m)	45	12	151	82	3	12
Lennox-Gastaut症候群 (LGS)	594	351	243	12y	9	34	42	87	413	9	289	9y	31	29	370	163	6	26
Rett症候群 (RS)	173	1	172	11y (4m)	0	10	0	10	149	4	66	6y (6m)	19	5	19	145	3	1
亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)	20	12	8	14y (11m)	0	3	3	4	10	0	8	12y (9m)	44	1	16	2	0	1
		意識障害			異常行動						自傷 行為		多 動		けいれん発作			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	1	2	1	2	3	4	
		(-)	+	自	無	(-)	+	自	無	+	無	+	無	(-)	+	自	無	
乳児重症ミオクロニーてんかん (SME)	201	35	1	23	167	64	2	27	7	253	63	197		8	238	11	3	
Lennox-Gastaut症候群 (LGS)	426	115	2	51	374	157	1	62	31	563	124	470		23	548	13	10	
Rett症候群 (RS)	147	13	1	12	60	99	3	11	14	159	19	154		33	132	2	6	
亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)	6	13	0	1	13	4	0	3	0	20	3	17		1	17	1	1	

消化器疾患における小児慢性特定疾患治療研究事業の あり方に関する研究

研究分担者 工藤 豊一郎（国立成育医療研究センター肝臓内科 医長）

研究要旨

先行研究（平成 25 年度松井班）における作業で病名の見直しが行われた際、資料となる小児慢性特定疾患の登録データは概ね平成 21 年度までの集計に基づいていた。その後、本年度になり平成 23 年度・平成 24 年度集計が得られたため、整理の作業に遺漏がないか確認し、平成 27 年 1 月以降実施された新たな小児慢性特定疾病診断名との対応を確認した。新たな制度で脱落する、援助が必要な症例はないものと考えられた。

研究協力者：

田口 智章（九州大学大学院医学研究院
小児外科学分野 教授）
玉井 浩（大阪医科大学小児科 教授）
松井 陽（聖路加国際大学大学院博士課程
特任教授）
虫明 聡太郎（近畿大学医学部附属病院小児科
教授）

A. 研究目的

平成 27 年 1 月 1 日から小児慢性特定疾患は見直された新しい体系に移行したが、先行研究（平成 25 年度松井班）における作業で病名の見直しが行われた際、資料となる小児慢性特定疾患の登録データは平成 21 年度（一部は平成 22 年度）までの集計に基づいていた。そ

の後、本年度になり平成 23 年度・平成 24 年度集計が得られたため、整理の作業に遺漏がないか確認し、平成 27 年 1 月以降実施された新たな小児慢性特定疾病診断名との対応を確認した。

B. 研究方法

平成 23 年度および平成 24 年度小児慢性特定疾患の慢性消化器疾患分野の登録データを事務局から供与され解析した。

平成 21 年度および平成 22 年度登録データは web 上に公開されている平成 23 年度松井班総括・分担研究報告書の分担報告「1. 小児慢性特定疾病情報センター全般に関する研究（加藤 忠明）」から引用した

（http://www.shouman.jp/research/pdf/13_23/23_02.pdf）。

平成17年度から平成20年度データは平成23年度松井班総括・分担研究報告書の分担報告「14. 慢性消化器疾患の登録・解析・情報提供に関する研究(須磨崎 亮) 小児慢性特定疾病情報センターの小児慢性消化器疾患分野における改善余地の検討」から引用した(http://www.shouman.jp/research/pdf/13_23/23_17.pdf)。

(倫理面への配慮)

小児慢性特定疾患の申請時には研究事業における解析について承諾を得る手順となっている。

C. 研究結果・考察

集計結果を表1(次々頁)に示す。

平成23年度においては平成22年度までと比較して登録総数が340例増加していた。この増加は大部分が「胆道閉鎖症」でみられており、同症は281例増加していた。他疾患も概ね万遍なく増加していた。しかし、平成23年度の新規登録数は胆道閉鎖症では162例、平成24年度でも同様に172例であり、平成19年度の155例、平成20年度の161例と比べて大差ない結果であった。

したがって平成23年度に登録総数が増加したことは新規登録数の増加ではないため、平成23年3月に起こった大規模な放射能漏出事故とは関連づけ得ないと確認された。

疾患によらず万遍なく増加がみられ、統計に加わる自治体数の増加等の因子があるものと推察された。

「ジルベール症候群」、「デュビン・ジョンソン症候群」、「ローター型過ビリルビン血症」ともに新規登録はみられなかった。また、更新されている症例1例について、対象基準の「消C:治療で挿管、中心静脈栄養、気管切開管理のいずれかを長期間行う場合」を満たさないことが事務局で確認された。

したがって体質性黄疸のこれら3疾患は需要が乏しいことが改めて確認された。

次に、松井班見直しで形式上は廃止される診断名について検討した。

「肝内胆管異形成」は、平成23-24年度は3例で使用され、いずれもK大学で初期の診断がされたカロリ病(主に多発性嚢胞腎に合併した例)について使用されていると判明した。したがってこれらの症例は平成27年1月以降は「多発性嚢胞腎」または「先天性肝内胆管拡張症(カロリ(Caroli)病)」で申請可能と考えた。

「肝内胆管閉鎖(症)」は、平成23-24年度は6-8例であった。これは胆道閉鎖症の一型を指して申請しているものと推定しているが、意見書データでこれを確認することはできなかった。万一、本診断名で胆道閉鎖症以外に申請されている病態があるとするれば、本症の名称は胆道閉鎖症以外では肝内胆管低形成や肝内胆管減少症を示す用語であることから、そうした肝内胆管が少ない病態を考慮する必要がある。平成27年1月から「アラジール(Alagille)症候群」および「肝内胆管減少症」の診断は診断の手引きに従うこととなっており、JAG1遺伝子またはNotch2遺伝子の異常があれば「アラジール(Alagille)症候群」、なければ「肝内胆管減少症」として申請が可能である。したがって本症は大部分が「胆道閉鎖症」、万一そうでないとするれば「アラジール(Alagille)症候群」または「肝内胆管減少症」で申請可能と考えた。

「肝内胆管拡張症」は、平成23-24年度は4-2例であった。これは画像検査で診断されるものであり、平成27年1月からは診断の手引きに従うという前提で「先天性肝内胆管拡張症(カロリ(Caroli)病)」で申請が可能と考えた。

そのほか従来用いられていた同一疾患の別診断名をまとめる作業は平成25-27年度総合報告書に記載の通りであり、追加作業を要しなかった。

D. 結論

平成25年度松井班で行われた病名整理は妥当と思われ、今後の新たな制度で脱落する、援助が必要な症例はないものと考えられた。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3.その他
いずれも無し

表1. 平成17年早見表で示された疾患名の別名

疾患名	ICD10	対象基準	早見表に現れた他の診断名
肝胆道系疾患			
ジルベール症候群	E80.4	消C	Gilbert症候群
デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	消C	Dubin-Johnson症候群
ローター型過ビリルビン血症	E80.6B	消C	Rotor型過ビリルビン血症
肝硬変	K76.1	消A	liver cirrhosis
進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	消A	
門脈圧亢進症	76.6B	消B	portal hypertension
原発性硬化性胆管炎	K83.0	消B	
肝内胆管拡張症	K83.8	消B	cystic dilatation of the intrahepatic bile duct
胆道閉鎖症	Q44.2	消A	先天性胆道閉鎖症、biliary atresia、congenital biliary atresia
肝内胆管閉鎖症	Q44.2B	消B	
先天性肝線維症	Q44.5A	消B	congenital hepatic fibrosis
先天性胆道拡張症	Q44.5	消B	先天性胆管拡張症、先天性総胆管拡張症、総胆管嚢腫、choledochal cyst
肝内胆管低形成症	Q44.5B	消B	intrahepatic biliary hypoplasia
肝内胆管異形成症候群	Q44.5C	消B	
アラジール症候群	Q44.7	消B	arteriohepatic dysplasia、Alagille症候群、
慢性消化管疾患			
腸リンパ管拡張症	K63.9	消A	intestinal lymphangiectasia
先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	消A	congenital microvillus atrophy

外科疾患における小児慢性特定疾患治療研究事業の あり方に関する研究

研究分担者 仁尾 正記（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 教授）

研究要旨

胆道閉鎖症の発生状況ならびに診療実態を把握するために、小児慢性特定疾患事業における胆道閉鎖症の登録状況を精査した。それにより当該疾患の診療状況についての把握と、疾患の発生と地域差や季節性との関連について検討を行った。

胆道閉鎖症の診療状況については居住都道府県と主に治療を受けている医療機関の都道府県が一致していない症例が一定数存在していた。

胆道閉鎖症の地域差・季節変動については、気候区分による検討で地域差が認められた。

研究協力者：

佐々木 英之（東北大学大学院医学系研究科
小児外科学分野 講師）

- 発症率と地域差・季節性についての検討
 - 時系列分析による季節変動の抽出
 - 一般化線形モデルによる季節性と地域性の関連性についての検討

A. 研究目的

胆道閉鎖症の発生状況ならびに診療実態をより正確に把握するために以下の内容について研究を行った。

- 小児慢性特定疾患事業における胆道閉鎖症の登録状況の確認。
- 居住地（実施主体）と診療を受けている医療機関（診断書作成医療機関所在地）とを各々検討。
 - 居住地の違いによる疾患登録状況（発症率）の違い
 - 診療を受けている医療機関の地域間の違いの確認による診療実態の把握

B. 研究方法

生年月日より各年1月1日から12月31日までに出生した登録症例と、対応する年の出生数および都道府県別の出生数を政府統計（人口動態統計）より引用した。気象データは気象庁のデータベースより引用した。統計学的検討は時系列分析はSPSS 23.0を、一般化回帰モデルによる分析はJMP12.0を用いた。

（倫理面への配慮）

連結可能匿名化小児慢性特定疾患研究事業のデータを用いて、今回の研究は実施されており、件を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り実施した。