厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書

骨系統疾患の出生有病率に関する全国調査

主任研究者　城　良二1)
研究協力者　君塚　葵1)　柳迫　康夫1)　三輪　隆1)　山田　高嗣1)
1)心身障害児総合医療療育センター

要約　わが国の骨系統疾患の出生有病率を知る目的で、全国調査を行った。５年間の症例数は、骨形成不全症81例、軟骨無形成症80例、軟骨低形成症19例、致死性異形成症16例、ムコ多糖症7例であった。出生１万に対する出生有病率は、骨形成不全症が0.132、軟骨無形成症0.140、軟骨低形成症0.036、致死性異形成症0.029、ムコ多糖症0.015であった。死亡症例は、軟骨無形成症１例、骨形成不全症10例、致死性異形成症13例であった。アンケートの回収率、未受診例、発症の遅れなどを考慮すると、出生有病率は、算出値の２倍以上と推測される。

はじめに

これまでわが国では骨系統疾患の疫学調査はほとんど行われていないが、平成元年に日本整形外科学会に骨系統疾患委員会が設けられ、平成2年より全国的に骨系統疾患患者登録が開始された。しかし、登録をしている医師が、大学病院、子ども病院、肢体不自由施設の主に整形外科医であり、全国の実態を把握しているとは言えない状況で、未登録例が多数あるものと推測される。本疾患に対する施策を検討するには、まず実数の把握が必要である。

目的

本研究の目的はわが国の骨系統疾患の出生有病率を知ることである。

方法

全国の小児科を標榜する病院にアンケート用紙を発送した。対象疾患は、比較的発生頻度の高い骨形成不全症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、致死性異形成症、ムコ多糖症、の５疾患とした。また、象患者を1995年１月１日から1999年12月31日までに出生したものとした。調査項目は、イニシャル、性別、出生日、居住地（都道府県）、疾患名、疾患分類、初診日、最終診察日、診療形態、死亡年月日、死因、合併症であった。

結果

アンケートを送付した病院は950病院で490病院から回答を得た（回収率51.5%)。うち症例なしが386施設(78.7%)、症例ありが104施設(21.2%)、症例総数：203例（重複例を除外した）であった。以下、この203例を対象とした。

年次別出生数（表１）

骨形成不全症では、毎年12から23例の出生があった。軟骨無形成症では、1995から1998までは16または17例であたが、1999では12例に減少した。軟骨低形成症では、1995から1998までは3ないし5例あったが、1999はなかった。致死性異形成症では1ないし5例があった。ムコ多糖症は、1995から1997までは1ないし3例あったが、1998および1999にはなかった。

都道府県別出生数（表２）

都道府県別の出生数では、症例のない県が９県あり、一方で人口の割に、症例が多い県もあり、大学病院や小児病院からの回答の有無が大きく影響したと思われた。

都道府県別出生有病率（表３）

都道府県別年間出生数が確定している、1995年から1998年の出生10,000に対する上記疾患の出生有病率を算出した。全国では、骨形成不全症が0.132、軟骨無形成症0.140、軟骨低形成症0.036、致死性異形成症0.029、ムコ多糖症0.015であった。

死亡

死亡症例は、致死性異形成症13例、軟骨無形成症１例、骨形成不全症10例であった。生存日数は、致死性異形成症0から1120日、平均113日、軟骨無形成症では０日、０から492日、平均172日であった。死因は、呼吸不全がほとんであっ

た。

合併症（表３）

軟骨無形成症では水頭症、大孔狭窄が多かった。骨形成不全症で呼吸器疾患、致死性異形成症では他の奇形の合併が見られた。

骨形成不全症の分類（表４）

骨形成不全症の分類には、Sillenceのものが使われることが多いが、16例(20%)は分類不能あるいは不明で、低年齢での分類の難しさ示している。

ムコ多糖症の分類

I型：２例、II型：３例、VII型：１例、不明１例であった。

考察

今回の調査では、アンケートを発送した病院を、日本小児科学会臨床研修病院および医療情報データーベースから選択したので、小規模病院や小児科診療所などは含まれない。しかし、本疾患が比較的稀であることからある程度専門性の高い病院を受診する者と推測した。実際、複数の症例を有する病院は、大学病院、小児病院、肢体不自由施設であった。アンケートの回収率が5 1 %であったことから、実際の出生数は、結果の約２倍以上であると考えられる。これを南米1)、イタリア2)、スペイン3)におけるprospective studyと比較すると、いずれの疾患でもこれらより低値であった（表６）。このように有病率が低く見積もられる要因として、１）アンケートの回収率、２）疾患の診断がつかない、３）患者が医療機関を受診しない、4) 発症が遅いなどが考えられる。例えば、骨形成不全症のI　型の比較的軽症例では、幼児期ほとんど無症状で、学童期の骨折で診断される場合がある。一方、骨形成不全症のI I型や致死性異形成症では、診断がつかないまま死亡している場合も予測される。したがって、これらの疾患の発生率は、結果の２倍以上と推測される。

表１　骨系統疾患の年次別出生数

疾患名	1995	1996	1997	1998	1999	不明	総計
骨形成不全症	15	23	12	13	15	3	81
軟骨無形成症	17	16	17	17	12	1	80
軟骨低形成症	5	5	4	3		2	19
致死性異形成症	4	1	4	5	2		16
ムコ多糖症	3	3	1				7
総計	44	48	38	38	29	6	203

表５　骨形成不全症の分類

Sillenceの分類	症例数	(%)
I	26	32
II	11	14
III	21	26
IV	7	9
不明	16	20
合計	81	

参考文献

1. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet 1986 Aug 23:4 328-32.

2. Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasia in the Italian Multicentric Monitoring System for Birth Defects. In: Papadatos CJ,Bartsocas CS, eds.Skeletal dysplasiaa. New York: Alan R Liss, 1982.

3. Martinez-Frias ML, Herranz I, Salvador J, Prieto L, Ramos-Arroyo MA, Rodriguez-Pinilla E, Cordero JF. Prevalence of dominant mutations in Spain: effect of changes in maternal age distribution. Am J Med Genet 1988 Dec 31:4 845-52

表６　外国での骨系統疾患の出生有病率（出生1万対）

調査名	ECLAMC（南米）		MMSBD（イタリア）		ECEMC（スペイン）		今回（日本）	
期間	1978-1983		1978-1981		1976-1985		1995-1998	
出生数	349,470		217,061		553,270		4,788,431	
	No	Rate	No	Rate	No	Rate	No	Rate
軟骨無形成症	16	0.46	8	0.37	15	0.27	67	0.140
致死性異形成症	3	0.09	13	0.60	13	0.23	14	0.029
骨形成不全症	15	0.43	8	0.37			63	0.132

IMMSBD:Itarian Multicentre Monitoring System for Birth Defects
ECLAMC:Latin-America Collaborative Study of Congenital Malformations
ECEMC:Estudio Colaborativo Espanol de Malformaciones Congenitas

表２　骨系統疾患の都道府県別出生数(1995-1999)

	骨形成不全症							軟骨無形成症							軟骨低形成症							致死性異形成症						ムコ多糖症					
都道府県	95	96	97	98	99	不明	合計	95	96	97	98	99	不明	合計	95	96	97	98	99	不明	合計	95	96	97	98	99	合計	95	96	97	98	99	合計
北海道							0			3				3				1			1				1	1	2						0
青森							0							0	1						1	1					1						0
岩手				1			1					1		1							0						0						0
宮城							0							0							0						0						0
秋田							0			1	1			2							0						0						0
山形							0							0							0						0						0
福島							0	1			1			2							0						0						0
茨城							0				1	1		2							0						0		1				1
栃木			1				1			1				1							0						0						0
群馬		1		1			2		1					1							0						0						0
埼玉			2	2	3	3	10	1	3		1	2	1	8				1		2	3						0						0
千葉	3	2	1				6		2	2	1			5	1						1						0						0
東京	4	5	2	1	3		15	3	1		6	1		11							0	1					1						0
神奈川		1					1							0							0			1			1		1				1
新潟							0							0							0						0						0
富山				1			1							0							0						0						0
石川							0							0							0			1			1						0
福井				1			1				1			1							0						0		1				1
山梨							0	2						2							0						0						0
長野		2					2			1				1							0	1			1		2						0
岐阜					2		2	1				1		2							0					1	1	1					1
静岡	2	2			2		6	6				2		8	1		1				2				1		1						0
愛知				1			1			1				1							0				1		1	1		1			2
三重		1					1			1	1			2							0				1		1						0
滋賀							0							0							0						0						0
京都		1					1							0							0						0						0
大阪	2		3	3	2		10	1	1	1	3			6	1	3	1	1			6		1				1						0
兵庫			2				2	1		1	1	2		5		1					1			1			1						0
奈良					1		1		1	2		1		4	1						1						0						0
和歌山							0							0							0						0						0
鳥取							0							0							0						0						0
島根							0							0							0			1			1						0
岡山	1						1							0							0						0	1					1
広島			1				1		2	1		1		4			2				2						0						0
山口							0							0							0						0						0
徳島							0							0							0						0						0
香川		1					1		2					2							0						0						0
愛媛		4					4							0							0						0						0
高知							0							0							0						0						0
福岡		1					1	1		1				2							0						0						0
佐賀							0							0							0						0						0
長崎					1		1			1				1							0						0						0
熊本							0							0		1					1						0						0
大分							0							0							0						0						0
宮崎							0							0							0						0						0
鹿児島							0		1					1							0						0						0
沖縄	3			1	1		5		2					2							0	1					1						0
不明	1	2					3							0							0						0						0
全国	16	23	12	12	15	3	81	17	16	17	17	12	1	80	5	5	4	3	0	2	19	4	1	4	5	2	16	3	3	1	0	0	7

表３　都道府県別出生有病率（出生1万対、1995-1998）

都道府県	年間平均 出生数 (1995-1998)	骨形成 不全症	軟骨無 形成症	軟骨低 形成症	致死性 異形成症	ムコ 多糖症
北海道	49,428	0	0.152	0.051	0.051	0
青　森	13,782	0	0	0	0	0
岩　手	12,767	0.196	0	0	0	0
宮　城	22,178	0	0	0	0	0
秋　田	9,691	0	0.516	0	0	0
山　形	11,349	0	0	0	0	0
福　島	21,030	0	0.238	0	0	0
茨　城	21,292	0	0.117	0	0	0.117
栃　木	14,035	0.178	0.178	0	0	0
群　馬	19,524	0.256	0.128	0	0	0
埼　玉	67,794	0.148	0.184	0.037	0	0
千　葉	54,835	0.274	0.228	0.046	0	0
東　京	97,911	0.306	0.255	0	0.026	0
神奈川	81,897	0.031	0	0	0.031	0.031
新　潟	22,678	0	0	0	0	0
富　山	10,144	0.246	0	0	0	0
石　川	8,513	0	0	0	0.294	0
福　井	8,244	0.303	0.303	0	0	0.303
山　梨	8,779	0	0.570	0	0	0
長　野	21,261	0.235	0.118	0	0.235	0
岐　阜	20,278	0	0.123	0	0	0.123
静　岡	35,738	0.280	0.420	0.140	0.070	0
愛　知	55,024	0.045	0.045	0	0.045	0.091
三　重	13,247	0.189	0.377	0	0.189	0
滋　賀	10,265	0	0	0	0	0
京　都	17,782	0.141	0	0	0	0
大　阪	66,361	0.301	0.226	0.226	0.038	0
兵　庫	53,214	0.094	0.141	0.047	0.047	0
奈　良	10,140	0	0.740	0.247	0	0
和歌山	7,389	0	0	0	0	0
鳥　取	4,238	0	0	0	0	0
島　根	6,650	0	0	0	0.376	0
岡　山	14,245	0.176	0	0	0	0.176
広　島	20,866	0.120	0.359	0.240	0	0
山　口	9,935	0	0	0	0	0
徳　島	7,323	0	0	0	0	0
香　川	7,119	0.351	0.702	0	0	0
愛　媛	13,726	0.729	0	0	0	0
高　知	5,127	0	0	0	0	0
福　岡	47,537	0.053	0.105	0	0	0
佐　賀	6,595	0	0	0	0	0
長　崎	10,971	0	0.228	0	0	0
熊　本	13,197	0	0	0.189	0	0
大　分	8,339	0	0	0	0	0
宮　崎	8,632	0	0	0	0	0
鹿児島	16,540	0	0.151	0	0	0
沖　縄	12,573	0.795	0.398	0	0.199	0
全　国	1,197,108	0.132	0.140	0.036	0.029	0.015

表４　合併症

合併症	軟骨無形成症	軟骨低形成症	骨形成不全症	致死性異形成症	ムコ多糖症
水頭症	6		1		
大孔狭窄	6		1		
硬膜下水腫	3				
てんかん	1				
環軸椎亜脱臼、頭蓋底陥入症	1				
脊柱管狭窄、肺高血圧症	1				
呼吸窮迫症候群	1				
両大血管右室起始	1				
呼吸不全			3		
肺低形成			2		
肺炎			1		
慢性硬膜下血腫			1		
高Ca尿症			1		
PFC			1		
VSD			1		
胎児水腫			1		
MRSA			1		
臀部血管腫			1		
新生児仮死				2	
上大静脈症候群				1	
外性器異常				1	
胎便吸引症候群				1	
肺水腫				1	
敗血症				1	