



## 日本の Menkes 病に関する Two-source capture recapture method を用いた発症率の検討

顧 艶紅<sup>1)</sup>、加藤忠明<sup>1)</sup>、原田正平<sup>1)</sup>、  
榊村智美<sup>1)</sup>、児玉浩子<sup>2)</sup>、小沢 浩<sup>3)</sup>

1) 国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部

2) 帝京大学医学部小児科

3) 東京島田療育センター小児科

**要旨：**Menkes 病は伴性劣性遺伝病で、銅代謝異常症である。日本での発症率を推定し、あわせて小児慢性特定疾患治療研究事業での登録精度を評価するために、全国の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データを 2004 年の顧と児玉らの調査結果と照合し、Two-source capture recapture method を用いて検討を行った。1999 年から 2003 年までに生まれた Menkes 病患者推定総数は 23 人で、日本での発症率は 1:252,884 であった。男児での発症率は 1:135,791 であった。この結果は 2004 年の顧と児玉らが調査した結果より高かった。小児慢性特定疾患の Menkes 病として登録したのは 18 人で、登録率は 78%(23 人中 18 人)であった。未登録患者は登録前に死亡したか、或いは自治体独自の医療補助サービスを利用していたことが推測される。又、Menkes 病として登録された後、他の疾患であることが判明したにも関わらず、Menkes 病のまま継続登録されていたのは 2 症例があった。これは小児慢性特定疾患登録の精度に関する今後の課題である。

**Key Words:** 遺伝代謝病、Menkes 病、Capture recapture method、疫学、疾病登録

### 序 言

Menkes 病 (Menkes 症候群、OMIM # 309400) は銅代謝異常症で、特徴的な毛髪(kinky hair)、進行性中枢神経障害、骨病変などが主な臨床症状であり、適切な治療を受けないと、多くは 3 歳までに死亡する<sup>1)</sup>。X 染色体劣性遺伝性疾患であるが、四分の一の例は突然変異である<sup>2)</sup>。ごく稀であるが、女兒の報告もある。生後できるだけ早く、発症前にヒスチジン銅皮下注射治療を開始すると、神経障害の進行を防げることが出来るとされている<sup>3)</sup>。治療開始が生後 2 ヶ月以後になると神経障害に全く効果がない。2004 年に顧と児玉らが全国 Menkes 病の発症率を検討した結果、日本での発症率は出生百万対 2.8 (1:350,000) と推計された<sup>3)</sup>。Menkes 病は小児慢性特定疾患治療研究事業 (以下、小慢事業) の対象疾患の一つでもある。小慢事業は、小児慢性疾患のうち特定の疾患について、研究を推進し、その医療の確立と普及を図り、併せて患者家族の医療費の負担を軽減する事業で

あり、1974 年に整備された。1998 年度以降、医療意見書を申請書に添付させ、診断基準を明確にして小慢事業対象者を選定する方式に、全国的に統一され、科学的な資料としての精度向上が図られた。2005 年 4 月 1 日から小慢事業を法律上位置付ける「児童福祉法」が施行され、対象疾患群は 11 疾患群となり、500 以上の疾患が対象となった<sup>4)</sup> (<http://www.nch.go.jp/policy/jyouthou.htm>)。

近年では Down 症候群、血友病、先天性甲状腺機能低下症や 1 型糖尿病等の年間あるいはある期間中の発症率の研究及び疾病登録の評価に capture recapture method (CRM、和訳：標識再捕獲法) が広く利用されている<sup>5-11)</sup>。今回我々は顧と児玉らの調査<sup>3)</sup>と小慢事業の登録データを用いて、Two-source CRM 法で、日本における Menkes 病の発症率の再検討を試みた。さらに、Menkes 病患者の小慢事業での登録状況の把握、及び小慢事業の全国の登録状況を評価した。

### 対象・方法

#### 1. 対象と患者の照合

患者情報源の一つは、2004 年までに全国から帝京大学小児科遺伝代謝研究室に集まった症例、及び 2004 年

別刷請求先：顧 艶紅

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部

受付日：平成 17 年 10 月 24 日

受理日：平成 18 年 3 月 24 日

までに英文誌と和文誌に報告された他の日本人症例をあわせたものであった<sup>3)</sup>。もう一つの情報源は小慢事業の全国的な Menkes 病の登録情報であった。

小慢事業の医療意見書の電子データには、自動計算された患児の発病年月齢や診断時（意見書記載時）の年月齢は含まれるが、個人情報保護のため、患児の氏名や生年月日、意見書記載年月日等は自動的に削除されている。治療研究事業として研究の資料にすることへの同意を患児の保護者から得ている。

対象は1999年1月の始めから2003年12月末までに出生した Menkes 病の患者であった。小慢事業の Menkes 病に関する医療意見書の電子データ（発病年月齢及び発病年月）から、①出生年と月を推定し、②性別、

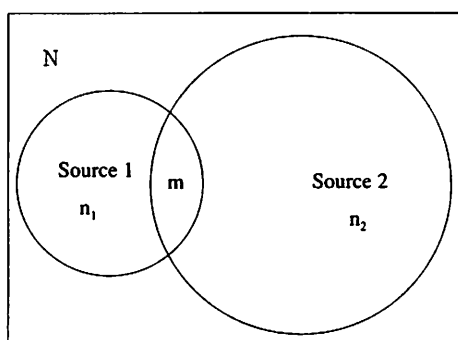


図 1.

表 1. 顧と児玉らの調査と小慢事業登録データとを照合した Menkes 病の患児数(1999-2003)

男女	小慢事業登録データ		
	ある	なし	
患児合計			
顧と児玉らの調査	ある	14	4
	なし	4	1*

\*Two-source capture recapture methodによる推定総数Nから計算した結果である。

表 2. 顧と児玉らの調査と小慢事業登録データとを照合した Menkes 病の患児数(1999-2003)

男児合計	小慢事業登録データ		
	ある	なし	
顧と児玉らの調査	ある	14	4
	なし	3	1*

\*Two-source capture recapture methodによる推定総数Nから計算した結果である。

また③医療意見書を提出した保健所の行政所在地あるいは医療機関名と、顧と児玉らの調査結果とを照合した。

2. Two-source CRM 法

CRM 法（標識再捕獲法）は個体数を推定するのに野生生物を対象に用いられてきたが、近年では保健医療分野でも広く利用されている<sup>5-10)</sup>。Two-source CRM を利用する主な条件としては①個体群は閉鎖的である；②第1情報源と第2情報源での各個体はそれぞれ同じ確率でキャッチされる；③第1情報源と第2情報源はお互いに独立的なものである<sup>5-10)</sup>。今回は Two-source CRM で Menkes 病に関して独立した二つの調査資料から本疾患の患者総数を推定する試みである。

CRM の Lincoln 法は閉鎖的な個体群の動物の数 N を推定するもっとも基本的なモデルである。n<sub>1</sub> 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<sub>2</sub> 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。個体数 N の推定値 N は次式を用いて求めることができる。n<sub>1</sub>/N = m/n<sub>2</sub>、つまり N = n<sub>1</sub> n<sub>2</sub>/m<sup>10)</sup> (図 1)。

本研究は患者数が少ないため、Lincoln-Petersen 法の修正式<sup>10)</sup>を用いて、1999年から2003年までに生まれた全国患者推定総数 N を計算した。顧と児玉らの調査中の患者数を n<sub>1</sub>、小慢に登録した患者数を n<sub>2</sub> とし、両者に含まれた患者数を m とする。従って N = (n<sub>1</sub>+1)(n<sub>2</sub>+1)/(m+1) - 1 である。

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

$$\text{Var}(N) = \frac{(n_1+1)(n_2+1)(n_1-m)(n_2-m)}{(m+1)^2(m+2)}$$

3. ポアソン分布を用いて、発症率の 95% 信頼区間を推定した。

結 果

1. 推定患者総数

1999年1月から2003年12月までに生まれた Menkes 病の患者に関して、2004年に行われた顧と児玉らの患者調査では計18人、小慢事業の電子データでは計18人、両方に含まれた患者は14人であった（表1と2）。Lincoln-Petersen 法の修正式を用いて計算した結果、1999年から2003年までに生まれた患者の推定総数は23人(95% 信頼区間、21-26)であった。男児では推定総数は22人(95% 信頼区間、20-24)であった。従って、本研究では Ascertainment (観察患者総数/推定患者総数) は 95.7% (22/23) であった。

2. 発症率の計算

この期間中の全国の総出生数と男児出生数はそれぞれ 5,816,343 人と 2,987,411 であり<sup>12)</sup>、Menkes 病の総出生数に対する発症率及び出生男児総数に対する発症率はそれぞれ 1:252,884 (4:1,000,000、95% 信頼区間は 3-6)と

1:135,791 (7.4:1,000,000、95%信頼区間は5-11)であった。

### 3. 誤登録

本研究では、二つの患者リストを照合した結果、顧と児玉らの調査では遺伝子検査あるいは再度臨床検査を行って Menkes 病ではないとわかった2患児は Menkes 病として小慢事業で継続登録されたことが明らかになった。今回この2例を研究対象から除外した。

## 考 察

特定疾患の患者変動や発症頻度の調査研究は膨大な時間と莫大な費用を必要とする。近年、野生生物の個体数調査に用いられる CRM 法が医療保健分野に応用されてきている。CRM 法は迅速で、安価の費用で正確なデータが得られるため、疫学分野<sup>5-7)</sup>で、がん、ダウン症候群や感染症などの疾病登録システム評価によく利用されている<sup>8,9)</sup>。

この Two-source CRM は母集団の個体数を推定するのに、既知の数の標記した個体を混ぜて標本抽出するのは母比率が標本比率と一致するという仮定に基づく方法である<sup>10)</sup>。二つの情報源にともに存在する個体数がおおよそ10である場合は Lincoln-Petersen 法の修正式<sup>11)</sup>を用いる。

本研究では1999-2003年の間に観察した患者数は22人であって、Ascertainment<sup>8)</sup>のレベルが高く(95.7%)、Two-source CRM の研究条件に適合し、この期間中の信用できる推定患者総数を得られた。顧と児玉らが調査した発症率よりやや高かった(顧と児玉らの調査による発症率1:354,507あるいは2.8:1,000,000(95%信頼区間:1.8-3.7)である)<sup>3)</sup>。希少疾患でも本研究法でより正確に患者数を推定できると明らかにした。また、この結果はアジアでの初の報告である顧と児玉らの結果を修正したもので、オーストラリア、ヨーロッパの5カ国共同での報告(1:298,000)より高かった<sup>13-14)</sup>。この CRM 法が他の希少疾患に関する疫学や疾病登録の研究にも役に立つと思われる。

本研究で小慢事業での誤登録は少なくとも2例があることを明らかにした。小慢事業登録の精度を上げるために小慢事業登録リストだけにある4例の Menkes 病患者に対して、確定診断や転帰などを含む2次調査をする必要がある。

又、Menkes 病患者の22%が小慢事業の登録をしていなかった(表1と2)。登録前に患者が死亡したか、自治体独自の医療費補助サービスを利用していたことが推測される。今後研究事業でもある小慢事業の疾患登録率を上げるため、小慢事業と自治体独自の医療補助サービスの関係を患者に十分に説明する必要があると考えられる。

## 結 論

Two-source capture recapture method を用いて、1999年から2003年までの5年間の Menkes 病患者総数

が推定できることを検証した。この期間中に日本での推定患者総数は23人で、発症率を先行研究の結果を修正し、1:252,884であった。Menkes 病の小児慢性特定疾患としての登録率は78%であって、誤登録は少なくとも2例があった。

## 謝 辞

この研究は厚生労働科学研究費補助金・子ども家庭総合研究事業(平成17年度「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」と「子どもの病気に関する包括的データベース(難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む)の構築とその利用に関する研究」と平成17年度「重症心身障害児の病因・病態解明、治療、療育及び施設のあり方に関する研究」の助成によって行われた。

## 文 献

- 1) Kodama H., Gu Y.H. and Mizunuma M.: Drug targets in Menkes disease - prospective developments. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 5:625-635, 2001.
- 2) Gu Y.H., Kodama H., Sato E., Mochizuki D., Yanagawa Y., Takayanagi M., Sato K., Ogawa A., Ushijima H. and Lee C.C.: Prenatal diagnosis of Menkes disease by genetic analysis and copper measurement. *Brain Dev.* 24:715-718, 2002.
- 3) Gu Y.H., Kodama H., Shiga K., Nakata S., Yanagawa Y. and Ozawa H.: A survey of Japanese patients with Menkes disease from 1990 to 2003: incidence and early signs before typical symptomatic onset, pointing the way to earlier diagnosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 28:473-478, 2005.
- 4) 加藤忠明: 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。平成16年度厚生労働科学研究「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」総括研究報告書: p.3-8, 2005.
- 5) Huether C.A. and Gummere G.R.: Influence of demographic factors on annual Down's syndrome births in Ohio, 1970-1979, and the United States, 1920-1979. *Am. J. Epidemiol.* 115:846-860, 1982.
- 6) 原田正平、掛江直子: Capture-Recapture Method を用いて推計した先天性甲状腺機能低下症の発見頻度。平成15年度厚生労働科学総合/分担研究報告書「小児難治性疾患登録システムの構築に関する研究」p.13-20, 2005.
- 7) EURODIAB ACE Study Group: Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *EURODIAB ACE Study Group. Lancet.* 355:873-876, 2000.
- 8) Lora-Gomez R.E., Morales-Perez F.M., Arroyo-Diez F.J. and Barquero-Romero J.: Incidence of Type 1 diabetes in children in Caceres, Spain, during 1988-1999. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 69:169-174, 2005.
- 9) Berghold A., Stronegger W.J. and Wernecke K.D.: A model and application for estimating completeness of registration. *Methods Inf. Med.* 40:122-126, 2001.
- 10) International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting: Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: Applications in human diseases. *Am. J. Epidemiol.* 142:1059-1068, 1995.

- 
- 11) Chapman D: Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological sample censuses. Univ. Calif. Pub. Stat. 1: 131-160, 1951.
  - 12) 厚生労働省統計情報部: 人口動態統計.
  - 13) Tonnesen T., Kleijer W.J., Horn N.: Incidence of Menkes disease. Hum. Genet. 86: 408-410, 1991.
  - 14) Danks D.M., Cartwright E., Campbell P.E., Mayne V.: Is Menkes' syndrome a heritable disorder of connective tissue? Lancet.II: 1089,1971.
-