

小児慢性特定疾患の登録・評価に関する研究

分担研究者：柳澤 正義、国立成育医療センター病院長

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業(以下、小慢事業)は、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児慢性特定疾患(以下、小慢疾患)対象者を選定する方式に、平成10年度以降全国的に統一されている。そこで、10～14年度小慢事業の全国的な登録状況に関して、全般的な集計・解析を実施した。その結果や情報を、行政上、また医療関係者や親の会等に、インターネット等も含めて提供することを目的とした。

B. 研究対象と方法

10～12年度小慢事業は、全国から延べ各々106,790人分、115,893人分、120,652人分、13年度は全国87か所中82か所の実施主体から延べ109,610人分、14年度は全国89か所中59か所の実施主体から延べ81,843人分、合計延べ534,788人分の資料を得られた。

この内容には、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、プライバシー保護のため、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。また、小慢事業として研究の資料にすることへの同意を患児(保護者)から得ている。そして、外部への資料の流出や外部からの改ざんを防止できるように配慮し、インターネット等に接続していない専用のコンピュータで解析した。

C. 結果と考察

13年度に日本全国で1,000人以上登録された小慢疾患は、都道府県単独事業(以下、県単)も含めて多い順に、成長ホルモン分泌不全性低身長症11,753人、気管支喘息*9,448人、白血病6,288人、甲状腺機能低下症5,366人、脳(脊髄)腫瘍3,530人、1型糖尿病3,445人、ネフローゼ症候群*3,093人、甲状腺機能亢進症2,980人、川崎病*2,623人(冠動脈瘤・拡張症・狭窄症を含めると3,393人)、神経芽細胞腫2,594人、血管性紫斑病2,419人、慢性糸球体腎炎*2,147人、思春期早発症2,051人、若年性関節リウマチ1,934人、胆道閉鎖症1,839人、心室中隔欠損症*1,559人、悪性リンパ腫1,328人、血友病A1,209人、慢性間質性腎炎*1,127人、水腎症*1,049人、ターナー症候群1,046人、2型糖尿病1,009人であった(*を記した疾患は、1か月以上の入院が対象であるため、登録人数は実人数より少ない)。

12年度と比較して、気管支喘息、川崎病、血管性紫斑病、心室中隔欠損症は微減していたが、他の疾患は12年度の登録数とほぼ同様であった。なお今後、白血病はより正確な疾患名での登録、また甲状腺機能低下症は先天性か後天性かを区別しての登録、そして慢性糸球体腎炎は組織学的疾患名での登録が望まれる。

小慢事業の資料には、乳幼児医療費助成制度利用者、また、小慢事業への非同意者が含まれていない。したがって、これらを考慮しながら解析、考察しなければならない。そして依然、コンピュータ入出力上、一部に不手際が見られた。登録を再度確認するシステムや登録率が極端に低い実施主体にフィードバックをかけるシステムの構築が望まれる。

平成15年6月に実施主体に配布された「小児慢性特定疾患の登録・管理システム」の入出力ソフトの使用により、14年度に疾患名が不明な割合は0.05%に減少した。14年度に報告された非同意者の割合は、14カ所の実施主体の平均が0.2%、3カ所の平均が11.2%、17カ所全体として平均2.6%であった。

医療意見書を提出した医師へのアンケート調査では、その80%が医療意見書の記載を負担に感じていた。その一方で、多くの医師は小慢事業の膨大なデータに関心を持っており、二次調査の基本資料や症例の縦断的研究の資料として、有効利用が可能になることを期待していた。患児のプライバシー保護に配慮した、医療現場からのデータへのアクセス可能なシステムの開発が望まれる。

10疾患群別、また成長ホルモン治療に関する集計結果と考察は、以下の通りである。

①悪性新生物

13年度の登録は18,654人であった。登録人数が多い順に、白血病33.8%、脳(脊髄)腫瘍18.9%、神経芽腫13.9%、悪性リンパ腫7.1%、網膜芽細胞腫5.0%であり、これらの5疾患で悪性新生物の78.7%を占めていた。

年度ごとの病型分類登録の有無を検討した。白血病のFAB分類と神経芽腫のマス・スクリーニング結果は、システム導入当初のみ登録率の改善を認めた。悪性リンパ腫や脳腫瘍の病型登録はそれぞれ約2割と5割と低く、全く改善を認めなかった。医師がコンピュータ登録に適した病型を記載できるシステム改訂の必要性が示唆される。医療意見書の裏面に病型の一覧表を掲載し、それに従った病型の記載が望まれる。一方、山梨大学病院小児科で加療した悪性新生物症例について、包括医療と従来の出来高による保険点数を比較したところ、全体としては従来の出来高による保険点数と大差なかった。

小慢事業に登録されてから5年以上経過した神経芽腫の予後調査に関しては、腫瘍の組織像の記入なしは23.2%と高かったが、それ以外の調査項目の記入率は高く、調査対象となった医療機関の協力が得られていた。昨年度報告した医療意見書の満足度、また今回の追跡調査の結果から、神経芽腫の疫学的なデータの収集は可能であると考えられる。

②慢性腎疾患

13年度の登録は10,096人であった。登録人数順に、ネフローゼ症候群30.6%、慢性糸球体腎炎21.3%、慢性間質性腎炎11.2%、水腎症10.4%、紫斑病性腎炎8.4%、IgA腎症5.8%であった。

小児慢性糸球体腎炎で最も多いIgA腎症の電子データを横断的、縦断的に分析した。IgA腎症は、他の慢性糸球体疾患に比べて発症年齢が高く、診断まで1.5~3.5年を要していた。男女比は1.3:1、発症時低アルブミン血症のネフローゼ症候群が10%近く、高コレステロール血症が約30%に認められた。血清IgA、IgA/C3値は他の腎疾患に比べ有意に高値であ

り、臨床的な重症度とも関連していた。法制化により医療意見書の書式が変わるが、今までのデータがいかせるシステムの構築が望まれる。

③ぜんそく

13年度の登録は9,489人であり、そのうち気管支喘息が99.6%を占めていた。その増加は少なくなったか、またはほぼ停止し、そしてガイドラインの普及により重症者が減少していると考えられる。しかし、登録者中に占める乳幼児の比率は高く、乳幼児の重症化または治療の不十分さが考えられる。重症児に限っての貴重な本登録は、諸外国にも少なく今後の継続が必要である。

④慢性心疾患

13年度の登録は8,362人であった。登録人数順に、川崎病と冠動脈瘤と冠動脈拡張・狭窄症28.9%、心室中隔欠損症18.6%、心房中隔欠損症7.0%、Fallot四徴症5.7%、肺動脈狭窄症4.1%、動脈管開存症3.0%の順であった。

改訂予定の慢性心疾患の医療意見書は従来の意見書に比べ、診断名の精度の向上、治療内容の正確な把握、社会生活における活動制限の判定、術後状態の診断が可能となった。小児慢性特定疾患治療研究事業として更なる発展が期待出来る。

⑤内分泌疾患

13年度の登録は29,425人であった。登録人数順に、成長ホルモン分泌不全性低身長症39.9%、甲状腺機能低下症18.2%、甲状腺機能亢進症10.1%、思春期早発症7.0%、ターナー症候群3.6%、先天性副腎過形成3.4%、慢性甲状腺炎3.3%であり、これらの7疾患で内分泌疾患の85.5%を、また登録された上位20疾患で全体の約95%を占めていた。内分泌疾患患児数は11年度以降ほぼ同数で推移していた。

13年度の登録情報をもとに発病年齢、身長SDS、肥満度と経過について解析した。身体状況の概略の把握、また年齢と予後の関係を推測することは可能であった。しかし、医療意見書の内容すべてが正確に入力されているとは限らなかった。小慢事業としてさらに有用な情報を抽出するためには中央に集約されるデータの精度を高める必要がある。

⑥膠原病

13年度の登録は3,010人であった。そのうち若年性関節リウマチ64.3%、川崎病32.5%であった。

⑦糖尿病

13年度の登録は4,981人であった。2型糖尿病は、10年度から13年度にかけて、642人、875人、1019人、1009人と増加傾向が認められた。生活習慣病に対するより多くの対策が望まれる。

⑧先天性代謝異常

13年度の登録は6,839人であった。登録人数順に、先天性胆道閉鎖症26.9%、総胆管拡張症11.0%、軟骨無形成症10.4%、家族性高コレステロール血症5.6%、骨形成不全症4.9%、ウィルソン病3.5%、フェニルケトン尿症3.4%、糖原病3.3%であった。ほぼ全国規模の疾患別患児数が登録されていた。

ガラクトース血症患児の40%は、酵素活性が測定されていなかった。ガラクトース血症には、酵素異常、血管異常の合併など種々な病因が含まれているので、診断のためのガイドライン作成が望まれる。本研究班で作成した医療意見書およびその閲覧は、日本の先天性代謝異常患児の実態把握に有用である。今後、医療意見書による主治医への二次調査が望まれる。

⑨血友病等血液疾患

13年度の登録は8,461人であった。登録人数順に、血管性紫斑病28.6%、血友病A14.3%、遺伝性球状赤血球症8.8%、Histiocytosis X (Letterer-Siwe病等を含む) 5.2%、無顆粒球症4.5%、溶血性尿毒症症候群4.2%であった。

10年度から14年度に登録された小児の代表的な好中球減少症：無顆粒球症、周期性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、Kostmann症候群を解析した。4疾患ともに発症年齢のピークは乳児期であった。新規登録者数は5年間で各々、409人、46人、12人、2人であった。男：女は各々、1：1.19、1：0.87、1：1.5、1：1であった。新規診断時の症候、発熱、易感染性に関して、それぞれ全登録者の中で認められた割合を解析した。初診時の検査では、好中球の登録を今後行っていく必要性がある。

⑩神経・筋疾患

13年度の登録は943人であった。そのうち點頭てんかんが67.8%を占めていた。

點頭てんかんに関して、小慢事業で3年間に宮城県に新規登録された21人と、宮城県内の東北大学医学部小児科関連32施設への質問紙調査から得られた23人とを比較した。発症月齢や合併症の有無についてほぼ同様であったので、発症した點頭てんかんは、ほとんどが小慢事業で登録されていると考えられる。発症率は出生1万対3.54であり、他地域とほぼ同様の結果であった。

⑪成長ホルモン治療

13年度の初回申請は2,100人、継続申請は7,250人であった。

10年度から14年度まで5年間、成長ホルモン治療を新規に開始したものは年間1,900名前後で大きな変化はなかった。また継続申請者は徐々に減少していた。ただし、以下の内容を考慮した結果である。年間151～302例の重複登録が存在し、初回と継続申請が同時に提出されていたり、複数の保健所から提出されていた。内分泌疾患群に成長ホルモン分泌不全性低身長と新規登録されながら、新規の成長ホルモン治療用意見書が提出されない割合が10%を超えていた。疾患群登録に用いる医療意見書に成長ホルモン治療の有無を明記させ、それを中央登録に反映させることが望まれる。