

成長ホルモン治療の登録・評価に関する研究

研究協力者 伊藤善也 旭川医科大学小児科講師

研究要旨

平成10年度から14年度の小児慢性特定疾患治療研究事業：成長ホルモン治療について、重複登録の実態、疾患群登録との整合性と登録状況を分析した。

この5年間で年間151例から302例の重複登録が存在した。初回と継続申請が同時に提出されているものと複数保健所から提出されて二重登録されているものが多かった。内分泌疾患群に成長ホルモン分泌不全性低身長として新規登録されいながら、新規の成長ホルモン治療用意見書が提出されていない例が全体の10%を超えていた。ターナー症候群や軟骨無形成症においても同様な例は存在しており、実態把握を難しくしている。

以上の点を考慮しつつ全体の状況を概観してみると成長ホルモン治療を新規に開始するものは年間1900名前後でこの5年間に大きな変化はない。また継続申請するものは徐々に減少していることが判明した。

A. はじめに

低身長症に対する成長ホルモン治療は小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）における内分泌疾患群に属する成長ホルモン分泌不全性低身長症、Turner症候群とPrader-Willi症候群、先天代謝異常疾患群に属する軟骨無形成症と慢性腎疾患群に属する慢性腎不全性低身長症の5疾患群が適応疾患となっている。成長ホルモン治療を小慢事業による給付を受けて行う場合は、各疾患群への登録に加えて成長ホルモン治療用意見書を付して申請しなければならない。その申請に基づいて、各実施主体が審査の上、適応を判定している。審査で給付が認められた場合には他の疾患群と同様に小慢事業登録ソフトを用いて電子情報として厚生労働省に登録情報が集約される。

しかし成長ホルモン治療は上記のように疾患群登録とは別に登録を行わなければならないために、登録作業が煩雑で誤謬を犯しやすいと思われる。

そこで今年度の本研究では重複して登録された成長ホルモン治療用意見書の総数、疾患別登録と成長ホルモン用意見書との整合性を検討した。その上で平成10年度から14年度までの登録状況をまとめた。

B. 成長ホルモン治療用意見書 重複申請（初回および継続）

表1 重複申請数とその内訳

	総数	複数保健所	診断名2個以上	初回・継続両者	2重	3重	4重
平成10年	185	17	20	160	180	4	1
平成11年	302	16	22	275	297	4	1
平成12年	151	18	17	126	151	0	0
平成13年	138	31	14	102	137	1	0
平成14年	151	3	10	142	149	2	0

厚生労働省に集約された登録情報を自治体番号と受給者番号を組み合わせて並べ替え、同一番号のものを抽出して解析した。平成10年度以降151件から302件の重複登録が存在し、この5年間において減少傾向を認めない。

その内訳は複数保健所から提出されたもの、異なる診断名で複数登録されたもの、初回申請と継続申請の両者が提出されているものに分類され、そのほとんどが2重登録であった。しかし一部には3重あるいは4重登録が存在した。

C. 疾患別登録数と成長ホルモン治療用意見書

登録数の少ない Prader-Willi 症候群と慢性腎不全性低身長症を除いて疾患別登録と成長ホルモン治療用意見書登録を比較した（表 2）。

内分泌疾患群のなかで成長ホルモン分泌不全性低身長症(E23.0E)として登録されているものは11,042人/年(平均)である。このうち新規登録が1819人/年であるが、成長ホルモン治療用意見書(新規)が提出された人数は1587人/年で、230人余りの成長ホルモン治療用意見書が提出されていない。同様にターナー症候群では内分泌疾患群に新規として登録された患者数は162人/年であるのに対して成長ホルモン治療用意見書(新規)が提出されたものが104人/年、軟骨無形成症においては100人/年の疾患群登録に対して成長ホルモン治療用意見書(新規)が提出されたのは40人に過ぎない。いずれの疾患においても疾患群登録の直後に成長ホルモン治療を開始するとは限らないので、一致しないことは不自然なことではない。しかしながら小慢事業における成長ホルモン治療の実態を把握するという観点からは給付は認めているが何らかの理由で登録されていないだけなのか、治療自体が施行されていないのが判別できないのはシステム上の不備と言わざるを得ない。疾患群登録に用いる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するようなシステムの改善が望まれる。

また成長ホルモン治療用意見書が継続申請として提出されているなかに新規診断が混合している。本来継続申請しているものは前年度以前に成長ホルモン治療開始基準を満たしているもののみである。そのような継続申請に新規診断が入り込むことはないはずである。このような点にもシステムの改善の余地が残されている。

D. 成長ホルモン治療の現状

表 3 から表 7 には成長ホルモン治療の現状をまとめた。新規申請患者は年間 1900 名前後で推移しており、この 5 年間に大きな変化はない。一方で継続治療

の申請を行っている患者数は9000人代をピークに減少傾向にある。今後も引き続いて成長ホルモン治療について小慢事業から給付を受けるものは減少していくと思われる。

一方 Prader-Willi 症候群は成長ホルモン分泌能のいかに関わらず、成長ホルモン治療を受けられるようになった。またこれに合わせて小慢事業も Prader-Willi 症候群を成長ホルモン治療の対象として申請書を改定した。それに対応するように新規申請患者がそれまで 2~3 人/年であったものが、平成 14 年度は 30 人に、継続申請患者は 4~7 人であったものが 24 名へと増大した。内分泌疾患群の解析のところで藤枝が述べているように Prader-Willi 症候群は年齢とともに肥満が増強し、糖尿病を発症するリスクが高くなる。そのような特性を有する Prader-Willi 症候群への成長ホルモン治療は十分な経過観察が可能な医師のもとで慎重に行われなければならない。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表2 疾患群別登録と成長ホルモン治療用意見書

a) 疾患群別登録

内分泌疾患群登録

E23.0E (GH分泌不全性低身長症)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	10826	1769	99	8863	94
平成11年	11484	1709	104	9597	73
平成12年	12664	2157	92	10305	75
平成13年	11568	1967	65	9410	48
平成14年	8670	1492	49	6725	56

内分泌疾患群登録

Q96 (Turner症候群)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	614	121	6	469	18
平成11年	854	173	7	658	16
平成12年	1029	242	9	764	13
平成13年	1026	164	9	837	5
平成14年	799	110	10	620	6

先天代謝異常群

Q77.4 (軟骨無形成症)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	509	97	9	377	26
平成11年	642	135	8	494	5
平成12年	732	119	5	601	7
平成13年	699	87	7	588	7
平成14年	509	62	2	417	6

b) 成長ホルモン治療用意見書

GHD群					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	2048	1501	42	457	48
平成11年	2200	1830	47	311	11
平成12年	2161	1964	43	136	16
平成13年	2035	1854	35	137	9
平成14年	1513	1426	14	68	5

E23.0E (GH分泌不全性低身長症)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	1937	1430	38	424	45
平成11年	1995	1677	44	265	8
平成12年	1930	1777	40	99	13
平成13年	1885	1735	29	112	9
平成14年	1380	1316	14	46	4

Q96 (Turner症候群)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	72	46	2	21	3
平成11年	137	103	2	30	2
平成12年	212	176	2	30	3
平成13年	130	110	5	15	0
平成14年	91	84	0	6	1

GHD群-E23.0E-Q96					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	39	25	2	12	0
平成11年	68	50	1	16	1
平成12年	19	11	1	7	0
平成13年	20	9	1	10	0
平成14年	42	26	0	16	0

Q77.4 (軟骨無形成症)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	70	45	3	19	3
平成11年	75	54	1	19	1
平成12年	71	50	5	15	1
平成13年	41	26	0	13	1
平成14年	42	28	1	12	1

慢性腎不全(腎疾患群にはいるICDcode)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	27	19	0	5	3
平成11年	34	18	0	15	1
平成12年	37	14	1	20	0
平成13年	24	8	1	15	0
平成14年	22	8	2	10	2

c) 成長ホルモン治療用意見書 (継続)

全体					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	8080	463	57	7503	56
平成11年	10328	259	77	9924	67
平成12年	8143	268	43	7778	52
平成13年	7250	167	57	6992	34
平成14年	5463	132	17	5269	45

E23.0E (GH分泌不全性低身長症)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	7498	410	56	6977	54
平成11年	9508	202	71	9178	56
平成12年	7387	232	41	7069	43
平成13年	6509	138	50	6291	30
平成14年	4764	106	12	4607	39

Q96 (Turner症候群)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	299	21	1	276	1
平成11年	401	14	3	378	6
平成12年	405	16	1	382	6
平成13年	449	18	4	425	2
平成14年	396	13	2	378	3

Q77.4 (軟骨無形成症)					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	143	18	0	124	1
平成11年	225	8	3	212	2
平成12年	233	12	0	219	2
平成13年	217	4	2	210	1
平成14年	194	1	1	190	2

慢性腎不全					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	16	3	0	13	0
平成11年	32	5	0	27	0
平成12年	27	3	0	24	0
平成13年	20	1	1	18	0
平成14年	28	1	0	27	0

E23.0E, Q96, Q77.4, CRFを除く					
	総数	新規	転入	継続	他
平成10年	124	11	0	113	0
平成11年	162	30	0	129	3
平成12年	91	5	1	84	1
平成13年	55	6	0	48	1
平成14年	81	11	2	67	1

表3 成長ホルモン治療用意見書 新規 登録診断名

	ICD	疾患名	10年度	11年度	12年度	13年度	14年度
GHD群 Turner症候群	E23.0E	成長ホルモン分泌不全性低身長症	1937	1995	1930	1885	1380
	Q96	ターナー(Turner)症候群	73	137	212	130	91
	E23.0A	下垂体機能低下(不全)症	7	17	13	6	
	E22.8	思春期早発症	6	13	1	4	1
	E03.1A	先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)	6	10		3	2
	E03.9	甲状腺機能低下症	6	5		1	1
	E23.0D	甲状腺刺激ホルモン(TSH)欠乏(欠損)症	4				
	Q87.1A	プラダー・ウィルリ(Prader-Willi)症候群	3	3	2	2	30
	E23.2	下垂体性(真性)尿崩症	2	4			
	E34.3		1	1			
	E06.9	甲状腺炎	1				
	Q77.4	軟骨異栄養症	1				
	Q89.2B	副甲状腺形成不全	1				
	E05.0	甲状腺機能亢進症		9			3
	E06.3	慢性甲状腺炎		2			
	E25.0	先天性副腎(皮質)過形成		1	1	2	1
	E04.0	単純甲状腺腫		1			
	Q55.1	嚢丸形成不全		1			
	Q87.1B	ヌーナン(Noonan)症候群		1			
	E29.1	原発性性腺機能低下症(男)			1		
	N25.1	腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)			1		
	Q89.1	副腎形成不全				1	1
	D34	甲状腺腺腫					1
	E04.8	腺腫様甲状腺腫					1
	E20.1	仮性副甲状腺機能低下症					1
	? 1					1	
適応外ICD code割合 %			1.9	3.1	0.9	1.0	2.8
計			2048	2200	2161	2035	1513
軟骨無形成症群	Q77.4	軟骨異栄養症	69	70	71	41	42
	E73.0	乳糖分解酵素欠損症	1				
	Q78.0	骨形成不全症		1			
	Q44.2	先天性胆道閉鎖症		1			
	E78.0A	家族性高コレステロール血症		1			
	E74.0L	糖原病		1			
	E70.2B	高チロシン血症		1			
	計		70	75	71	41	42
腎不全群	N18.9	慢性腎不全	14	20	17	10	12
	N04	ネフローゼ(症候群)	2	6	9	3	5
	N03.9	慢性糸球体腎炎	2	2	5	6	2
	N13.3	水腎(症)	2				
	Q60.5A	腎低形成	2				
	N11.9	慢性間質性腎炎	1	1	1	1	
	N05.3A	びまん性メサングウム増殖性腎炎	1	1			
	N05.2	膜性腎症	1				
	N25.8D	家族性若年性ネフロンろう	1				
	N26	萎縮腎	1			1	
	N13.3	水腎(症)		2			
	N11.1	尿路閉塞性腎機能障害		1			
	Q63.9	腎の奇形、位置異常または腫瘍による腎機能障害		1			
	D69.0B	紫斑病性腎炎			2		1
	N04.9B	先天性ネフローゼ症候群			1		
	N05.5	膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)			1		
	Q87.8B	Alport症候群			1		
	N02.8A	IgA腎症(Berger病)				1	
	N13.3	水腎(症)				1	
	Q61.3	多発性嚢胞腎				1	
M31.0	Goodpasture症候群					1	
計		27	34	37	24	21	

表4 成長ホルモン治療用意見書 継続 登録診断名

	ICD	疾患名	10年度	11年度	12年度	13年度	14年度
GH群 Turner症候群	E23.0E	成長ホルモン分泌不全性低身長症	7498	9508	7387	6509	4764
	Q96	ターナー(Turner)症候群	299	401	405	449	396
	E23.0A	下垂体機能低下(不全)症	37	16	48	14	20
	E22.8	思春期早発症	26	26	4	5	2
	E03.1A	先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)	25	29	5	8	11
	E23.0D	甲状腺刺激ホルモン(TSH)欠乏(欠損)症	11	4		1	1
	E03.9	甲状腺機能低下症	6	16	8	3	4
	Q87.1A	プラダー・ウィルリ(Prader-Willi)症候群	4	7	4	4	24
	E07.8	甲状腺ホルモン結合蛋白異常症	2	3	1		
	Q87.1B	ヌーナン(Noonan)症候群	2	2	1	2	
	E23.0C	副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)欠乏(欠損)症	2				
	E25.9	副腎性器症候群(AGS)	2				
	E23.2	下垂体性(真性)尿崩症	1	9	2	2	
	E24.0	クッシング(Cushing)病	1				
	E05.0	甲状腺機能亢進症		4	1	2	4
	E34.3A	ラロン型小人症		2	2	2	1
	E04.0	単純甲状腺腫		2			
	E06.3	慢性甲状腺炎		2		2	2
	E30.0	(特発性)思春期遅発症		1	1		
	E04.8	腺腫様甲状腺腫		1			
	E25.0G	18水酸化酵素欠損症		1			
	E27.1	アジソン病		1			
	E28.3	原発性性腺機能低下症(女)			2	3	
	E24.9B	周期性ACTH症候群			1		
	E25.0	先天性副腎(皮質)過形成			1	1	1
	E26.8	バーター(Bartter)症候群			1		
	E27.4C	偽性低アルドステロン症			1		
	E83.3A	家族性低燐酸血症			1		
	N25.1	腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)			1	1	1
	Q55.1	睾丸形成不全			1		
D34	甲状腺腺腫					1	
適応外ICD code割合 %			1.5	1.3	1.1	0.7	0.9
計			7916	10035	7878	7008	5232
軟骨無形成症群	Q77.4	軟骨異常養症	143	225	233	217	194
	Q78.0	骨形成不全症	1	2	2		1
	E73.0	乳糖分解酵素欠損症	1				
	E74.0A	糖原病I型	1				
	E70.2B	高チロジン血症		1			
	E74.0C	糖原病III型		1			
	E83.0B	kinky hair病		1			
	Q44.2	先天性胆道閉鎖症			2		1
計			146	230	237	217	196
腎不全群	N18.9	慢性腎不全	8	21	23	19	18
	N04	ネフローゼ(症候群)	2	1	1	1	2
	N03.9	慢性糸球体腎炎	2				2
	N11.9	慢性間質性腎炎	1	4			1
	Q60.5A	腎低形成	1	1	1		1
	N04.0	微小変化型ネフローゼ症候群	1	1			
	N26	萎縮腎	1				2
	N03.8	慢性増殖性糸球体腎炎		2			
	Q61.3	多発性嚢胞腎		1			1
	Q62.8	尿路の奇形、位置異常または腫瘍による腎機能障害		1			
	Q63.9	腎の奇形、位置異常または腫瘍による腎機能障害			1		
Q87.8B	Alport症候群			1			
計			16	32	27	20	27
分類不能群	ICD	疾患名	10年度	11年度	12年度	13年度	14年度
	10		2				
	1E+10			1			
	? 2				1		1
	? 1					1	1
計			2	1	1	2	2

表5 成長ホルモン治療用意見書 新規 都道府県別登録患者数

	GHD群(Turner症候群を除く)				
	10年度	11年度	12年度	13年度	14年度
北海道	305	207	85	90	78
青森県	11	12	13	16	14
岩手県	22	25	18	-	-
宮城県	72	55	73	74	42
秋田県	4	7	15	15	15
山形県	19	25	0	22	-
福島県	26	16	28	32	39
茨城県	40	32	39	27	-
栃木県	26	39	22	30	11
群馬県	13	16	18	12	-
埼玉県	-	73	71	56	59
千葉県	60	65	63	52	11
東京都	105	90	113	121	132
神奈川県	50	32	75	59	56
新潟県	27	27	34	46	38
富山県	17	42	17	-	19
石川県	-	2	-	1	6
福井県	9	9	14	16	1
山梨県	26	14	16	23	-
長野県	30	33	29	27	21
岐阜県	32	50	48	36	6
静岡県	117	137	100	138	16
愛知県	147	186	181	202	148
三重県	33	46	55	53	71
滋賀県	-	21	39	38	-
京都府	41	55	24	38	-
大阪府	178	227	44	49	168
兵庫県	42	31	143	61	156
奈良県	26	21	27	27	-
和歌山県	15	18	21	16	33
鳥取県	10	3	-	2	-
島根県	5	6	16	-	-
岡山県	55	69	89	112	23
広島県	57	57	63	63	20
山口県	58	34	36	66	62
徳島県	-	9	19	41	8
香川県	24	12	20	23	16
愛媛県	27	23	10	28	9
高知県	14	11	17	11	10
福岡県	72	63	71	21	54
佐賀県	12	12	-	14	-
長崎県	34	24	30	24	32
熊本県	14	14	26	10	15
大分県	30	13	20	22	22
宮崎県	14	-	25	19	-
鹿児島県	7	23	15	16	11
沖縄県	50	77	67	56	-
合計	1,976	2,063	1,949	1,905	1,422

	Turner症候群				
	10年度	11年度	12年度	13年度	14年度
北海道	10	13	10	8	5
青森県	1	1	3	3	3
岩手県	2	0	4	-	-
宮城県	1	1	6	5	2
秋田県	0	1	0	2	4
山形県	0	4	0	2	-
福島県	0	0	2	3	0
茨城県	2	3	7	4	-
栃木県	1	1	0	2	1
群馬県	0	1	2	1	-
埼玉県	-	9	17	13	8
千葉県	2	4	13	4	0
東京都	2	6	17	10	12
神奈川県	4	9	21	12	10
新潟県	2	6	5	1	5
富山県	0	1	2	-	1
石川県	-	1	-	0	0
福井県	0	1	0	1	0
山梨県	0	3	1	1	-
長野県	2	5	1	5	3
岐阜県	0	0	3	1	0
静岡県	6	5	4	0	0
愛知県	7	12	16	16	10
三重県	1	2	3	2	1
滋賀県	-	1	3	4	-
京都府	2	3	5	2	-
大阪府	7	16	5	4	12
兵庫県	1	2	12	0	4
奈良県	0	3	0	1	-
和歌山県	0	1	1	0	1
鳥取県	1	1	-	0	-
島根県	0	0	3	-	-
岡山県	3	0	2	3	0
広島県	0	1	1	1	0
山口県	1	5	0	1	0
徳島県	-	1	5	3	1
香川県	1	0	2	1	0
愛媛県	0	3	3	0	0
高知県	1	2	0	2	0
福岡県	5	4	12	2	5
佐賀県	0	0	-	0	-
長崎県	0	0	3	2	0
熊本県	1	1	3	1	0
大分県	1	1	3	1	1
宮崎県	3	-	4	3	-
鹿児島県	0	1	5	0	2
沖縄県	2	2	3	3	-
合計	72	137	212	130	91

表6 成長ホルモン治療用意見書 継続 都道府県別登録患者数

	GHD群(Turner症候群を除く)				
	10年度	11年度	12年度	13年度	14年度
北海道		329	267		17
青森県	131	118	108	92	85
岩手県	135	137	125		
宮城県	322	331	316	300	159
秋田県	15	110		111	102
山形県	96	118		116	
福島県	110	41	95	142	147
茨城県	65	159	234	213	
栃木県	121	37	54	146	
群馬県			2		
埼玉県		335	357	251	246
千葉県	255	368	335	227	94
東京都	744	645	701	438	441
神奈川県	229	102	451	408	294
新潟県	141	224	192	170	172
富山県	204	63	141		1
石川県		35	29	30	64
福井県	102	87	77	78	62
山梨県	82	88	79		
長野県	130	20	118	131	97
岐阜県	336	271	188	218	53
静岡県	531	508	201	221	156
愛知県	361	1,168	716	69	78
三重県	210	69	223	223	244
滋賀県		149	159	153	164
京都府	227	211		113	
大阪府	874	901			612
兵庫県	114	210	263	245	255
奈良県	152	178	139	155	
和歌山県	125	112	102	90	105
鳥取県	30	31	24		
島根県	56	41	40		
岡山県	236	255	273	301	102
広島県	2	142	249	256	119
山口県	182	190		202	226
徳島県	31	34	32	37	
香川県	190	172	157	157	93
愛媛県	182	167	41	45	44
高知県	112	110	93	87	61
福岡県	144	387	97	460	117
佐賀県		45		22	
長崎県	1	162	145	139	131
熊本県	105	149	94	76	67
大分県	94	87	86	86	78
宮崎県		97	42		
鹿児島県	46	56	74	37	78
沖縄県	275	259	268	264	
合計	7,498	9,508	7,387	6,509	4,764

	Turner症候群				
	10年度	11年度	12年度	13年度	14年度
北海道		15	17		2
青森県	1	1	5	11	11
岩手県	4	6	4		
宮城県	20	20	23	19	11
秋田県		2		4	8
山形県	4	4		8	
福島県	13	4	11	15	15
茨城県	4	13	20	26	
栃木県	11	2	9	14	
群馬県					
埼玉県		22	21	34	33
千葉県	8	12	14	13	2
東京都	19	45	57	38	50
神奈川県	18	5	39	36	34
新潟県	9	14	15	20	18
富山県	1	1	1		
石川県		4	2	3	6
福井県	6	6	3	1	4
山梨県	8	9	8		
長野県	10	1	12	14	12
岐阜県	9	8	5	11	1
静岡県	17	13	4	3	5
愛知県	13	26	20	3	2
三重県	6	4	5	9	11
滋賀県		7	8	8	16
京都府	10	9		6	
大阪府	47	50			51
兵庫県	3	7	19	18	24
奈良県	7	9	10	11	
和歌山県	2	3	2	1	1
鳥取県		2	3		
島根県	1	0	1		
岡山県	3	4	4	5	4
広島県	0	3	10	4	6
山口県	8	6		17	12
徳島県		1	4	10	
香川県	7	1	4	4	4
愛媛県	10	8	4	9	
高知県	2	3	1	6	4
福岡県	1	15	1	29	6
佐賀県		2		1	8
長崎県		1	6	11	15
熊本県	8	13	8	10	3
大分県	1	3	4	7	8
宮崎県		7	3		
鹿児島県	3	5	9	4	9
沖縄県	5	5	9	6	
合計	299	401	405	449	396