

その他の慢性腎疾患	14	0.6
その他	73	3.2

その他 162 1.6

表 1 1 - 2、成長ホルモン治療用意見書
(H11年度継続申請全症例)
(合計10,328人)、
(男子6,695人、女子3,553人、無記入80人)

北海道307人、青森県126人、岩手県145人、宮城県185人、秋田県57人、山形県128人、福島県、茨城県184人、栃木県39人、群馬県、埼玉県394人、千葉県262人、東京都709人、神奈川県123人、新潟県202人、富山県3人、香川県、福井県97人、山梨県109人、長野県、岐阜県213人、静岡県322人、愛知県762人、三重県76人、滋賀県160人、京都府129人、大阪府782人、兵庫県、奈良県192人、和歌山県68人、鳥取県34人、島根県51人、岡山県144人、広島県7人、山口県202人、徳島県36人、香川県121人、愛媛県178人、高知県73人、福岡県177人、佐賀県51人、長崎県106人、熊本県97人、大分県58人、宮崎県59人、鹿児島県19人、沖縄県279人、札幌市53人、仙台市174人、千葉市130人、横浜市、川崎市、名古屋市357人、京都市102人、大阪市218人、神戸市154人、広島市143人、北九州市125人、福岡市113人、秋田市58人、郡山市30人、宇都宮市3人、新潟市39人、富山市61人、金沢市43人、岐阜市70人、静岡市97人、浜松市118人、豊田市38人、堺市36人、姫路市30人、和歌山市55人、岡山市130人、福山市、高知市49人、長崎市61人、熊本市70人、大分市39人、宮崎市52人、鹿児島市46人、いわき市20人、長野市22人、豊橋市69人、高松市57人、76都道府県市の集計結果

疾患名	ICD10	人数(人)	%
成長ホルモン分泌不全性低身長症	E23.0E	9508	92.1
ターナー症候群	Q96	401	3.9
軟骨異栄養症	Q77.4	225	2.2
慢性腎不全	N18.9	21	0.2
その他の慢性腎疾患		11	0.1

②成長ホルモン分泌不全性低身長症の

実施主体別登録数

成長ホルモン分泌不全性低身長症の実施主体別登録数に関して、内分泌疾患としての登録人数と、成長ホルモン治療用意見書提出人数とを表 1 1 - 3 に示す。84実施主体のうち65カ所は、それらの差が4,5人以内であった。多少の差は、ホルモン治療を終了後に経過観察している患児がいたり、登録上のコンピュータミスの範囲内と考えられる。

しかし、広島県、堺市、茨城県等は、内分泌疾患の登録数の方が明らかに多かった。これらの実施主体では、小慢疾患として登録は行い、成長ホルモン治療用意見書は提出しない(厚生労働省の治療基準は満たさない)でホルモン治療を行っている患児がいる可能性がある。

表 1 1 - 3、成長ホルモン分泌不全性
低身長症の実施主体別登録数

	内分泌疾患として登録人数	成長ホルモン治療用意見書の提出人数
北海道	384人↓	461人
青森県	129人	130人
岩手県	158人	162人
宮城県	195人	197人
秋田県	54人	58人
山形県	142人	143人
福島県	98人	不明
茨城県	252人↑	190人
栃木県	60人	68人
群馬県	85人	16人(初回のみ)
埼玉県	497人↑	398人
千葉県	300人	279人
東京都	733人	735人
神奈川県	145人	130人
新潟県	207人	209人
富山県	20人	24人
石川県	43人	不明
福井県	100人	96人
山梨県	101人	100人

長野県	2人?	27人(初回のみ)
岐阜県	不明	248人
静岡県	75人↓	368人
愛知県	841人	844人
三重県	103人	115人
滋賀県	208人↑	170人
京都府	149人	147人
大阪府	836人	864人
兵庫県	507人	不明
奈良県	218人	199人
和歌山県	75人	71人
鳥取県	45人↑	34人
島根県	45人	45人
岡山県	177人	173人
広島県	180人↑	34人
山口県	219人	224人
徳島県	36人	35人
香川県	131人	128人
愛媛県	193人	190人
高知県	64人	71人
福岡県	239人↑	197人
佐賀県	56人	57人
長崎県	121人	118人
熊本県	90人	87人
大分県	63人	63人
宮崎県	61人	51人
鹿児島県	31人	31人
沖縄県	323人	331人
札幌市	76人	74人
仙台市	190人	189人
千葉市	153人	152人
横浜市	236人	不明
川崎市	65人	2人?(初回のみ)
名古屋市	377人	385人
京都市	115人	119人
大阪市	260人	257人
神戸市	176人	149人
広島市	166人	165人
北九州市	129人	130人
福岡市	123人	122人
秋田市	60人	59人
郡山市	36人	38人
宇都宮市	8人	8人
新潟市	39人	41人
富山市	65人	62人

金沢市	36人	37人
岐阜市	不明	73人
静岡市	113人	113人
浜松市	154人	157人
豊田市	40人	42人
堺市	124人↑	58人
姫路市	31人	32人
和歌山市	56人	56人
岡山市	152人	151人
福山市	187人	不明
高知市	49人	50人
長崎市	69人	68人
熊本市	76人	76人
大分市	33人	37人
宮崎市	49人	46人
鹿児島市	49人	47人
いわき市	19人	19人
長野市	25人	26人
豊橋市	78人	78人
高松市	64人	64人
合計	12,469人	11,503人

注) ↑、↓：2割以上差がある実施主体

資料

- 1) 柳澤正義(主任研究者)：厚生労働省厚生科学研究「母子保健情報の登録・評価に関する研究」平成12年度研究報告書。2001。
- 2) 厚生労働省母子保健課監修：母子保健の主な統計。母子保健事業団。2001。
- 3) 厚生省母子保健課監修：小児慢性特定疾患早見表、平成10年度版。社会保険研究所、1998。
- 4) 柳澤正義(主任研究者)：厚生省厚生科学研究「母子保健情報の登録・評価に関する研究」平成11年度研究報告書。2000。

平成13年度厚生労働省厚生科学研究

「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究」

(主任研究者：加藤忠明)

分担研究：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)

悪性新生物の疫学ならびに医療費の解析

研究協力者：中澤眞平

山梨医科大学 小児科

共同研究者：犬飼岳史

同 小児科

佐藤 弥

同 医療情報部

研究要旨：小児慢性特定疾患新登録システムから得られたデータの有用性を検討し、システムの定着とともにデータの精度が向上していることが明らかになった。悪性新生物患者の保険請求額は高額であり、さらなる治療成績向上のためにも、医療費支援事業の継続が必要である。

研究目的

平成10年度から小児慢性特定疾患新登録システムの運用が開始された。これまでの検討において、小児慢性特定疾患意見書の登録データに基づく悪性新生物の疫学的調査の有用性とともに、いくつかの問題点が見い出された。本年度は、平成10年度と11年度の全自治体からの登録が整ったことから、その精度について検討するとともに、当科で加療した悪性新生物患者の医療費についても明らかにする。

研究方法

新システムによって事業を行う84自治体(1都2府1道43県37市)のすべてから、平成10・11年度の登録が得られた。そのデータをもとに、小児慢性特定疾患登録システムを疫学的検討に利用する妥当性を検討した。人口動態データについては、総務庁統計局発行「日本の統計；2000年版」を参照した。また、当科で平成10年から13年の4年間に治療し一旦退院した悪性新生物患者を対象に保険請求額を検討した。なお、白血病・リンパ腫については東京小児がん研究グループ、神経芽腫については厚生省研究班、その他の腫瘍は全国的な治療プロト

コールに従って行なわれた。移植症例では、初発時あるいは再発時から移植に至るまでに連続して入院した期間の保険請求額を検討した。

結果

(1) 登録症例にもとづく罹患率：平成10年度には、新規診断2,819例、継続10,757例、転入123例、無記入969例の合計14,668例が、平成11年度には、新規診断3,053例、継続14,746例、転入146例、無記入224例の合計18,169例が登録された。平成10年度の18歳未満人口は全国で2,362万人であり、平成11年度が約2,330万人と推定され、悪性新生物の年間罹患率は18歳未満人口10万人当たり平成10年度が11.9人、平成11年度が13.1人であった。これは、以前に我々が山梨県での平成1-9年の小児慢性特定疾患登録症例をもとに算出した15歳未満人口10万人当たりの年間罹患率12.3人とほぼ同様の数字であった。

(2) 新規診断例の疾患別内訳：平成10・11年度新規診断5,872件のうち、白血病及び類縁疾患が1,972例33.6%、脳腫瘍が1,232例21.0%、神経芽細胞腫が707例12.0%、悪性リンパ腫が459例7.8%などであり、こ

れまでの統計とほぼ同様の傾向であった。

(3) 登録疾患名における問題点：

1. 悪性新生物ではない疾患名：「クモ膜嚢胞」(登録45件)は脳腫瘍との鑑別を要するものの、統計上は悪性新生物に分類されるものではない。

2. 現在の疾患概念に該当しない疾患名：「細網肉腫」(18件)・「骨細網肉腫」(1件)・「組織球型細網肉腫」(5件)は「悪性組織球症」に、「白血病性細網内皮症」(113件)は「悪性組織球症」または「急性骨髄性白血病(M5)」ないし「急性単球性白血病」に分類され除外可能である。「急性芽球性白血病」(25件)の多くがM7と登録されており「急性巨核芽球性白血病」からの誤登録で、除外するか「急性巨核芽球性白血病」にすべきである。「亜白血病状態」(1件)と「緑色腫」(2件)は、それぞれ「骨髄異形成症候群」と「急性骨髄球性白血病」に分類されるべきであり除外可能である。「リンパ肉腫」(11件)も現在の疾患概念にはなく除外可能である。

3. 他の疾患名と重複し曖昧な疾患名：「急性白血病」(317件)・「中枢神経白血病」(1件)・「先天性白血病」(3件)は診断時に他の疾患名に分類可能である。

4. 小児期での発症が想定されない疾患名：「多発性骨髄腫」(16件)は本来高齢者の疾患であり、誤登録の可能性が高い。

5. 組織型不明の疾患：原発部位の記載のない「組織型不明の悪性腫瘍・芽腫・癌・肉腫」が合計で680件されていた。

(4) 悪性新生物患者の医療費の検討：

1. 化学療法における入院費(表1)

急性リンパ性白血病(ALL)のうち標準危険群(SR)の9例では、平均入院日数は337日で、総保険請求額が平均約860万円、1日当たり約25,500円であった。高危険群(HR)の3例では、平均入院日数は370日

で、総保険請求額が平均約1180万円、1日当たり約31,800円であった。急性骨髄性白血病(AML)症例は、入院期間は比較的短いものの総保険請求額は高く、1日当たり保険請求額は約7万円とALLの倍以上となった。ホジキンリンパ腫(HL)症例も、入院期間が短く総保険請求額は低いが1日当たりの保険請求額はALLを上回った。

2. 造血幹細胞移植における入院費(表2)
同種骨髄移植症例(allo BMT)のうちAMLの2例は初発時に同胞から比較的順調に骨髄移植に至り、入院期間・保険請求額とも化学療法のみ症例と大きな差はなかった。多発転移を伴った骨肉腫症例と、ダウン症で化学療法中に骨髄再発したALL症例は、ともに入院期間が長期に及んだ。5例の平均入院日数は332日で、総保険請求額が平均約2080万円、1日当たり64,900円であった。一方、自家末梢血幹細胞移植症例(auto PBSCT)は、再発神経芽腫の1例以外は初発時に化学療法に引き続き移植に至った症例である。平均入院日数は337日でallo BMTとほぼ同じであったが、総保険請求額が平均約1780万円、1日当たり約52,600円とallo BMTの約8割であった。また、年齢が高いほど1日当たりの保険請求額が高い傾向を認めた。臍帯血移植症例(CBT)では、2回のallo PBSCTが拒絶され非血縁間臍帯血移植(uCBT)を施行したが死亡した再発ALL症例の総保険請求額が約3600万円、1日当たり約104,200円と著しく高かった。この症例を除く5例のうち2例が血縁間臍帯血移植(rCBT)で、3例がuCBTであった。5例の平均入院日数は342日であり、総保険請求額が平均約1880万円、1日当たり約54,700円であった。症例の年齢が低く使用薬剤量が少なめであることを考えると、基本的にはallo BMTとほぼ同額であると考えられる。

3. 外来通院での治療費

化学療法例では(表3)、ALL9例(SR7例、HR2例)の外来通院1年目の平均受診日数は27日で、総保険請求額が平均約25万円、1回当たり約9,700円であった。一方、造血幹細胞移植症例では(表4)、9例の外来通院1年目の平均受診日数は15日で化学療法群よりも少なかった。総保険請求額は症例ごとの差が大きく最低8.9万円から最高134万円であった。保険請求額は、一般にauto PBSCTでは低く、GVHDなどの移植合併症を伴う症例では高かった。

考察

これまでの検討において、小児慢性特定疾患意見書に基づくデータの疫学的な有用性ととも、いくつかの問題点が明確になってきた。特に罹患率を低下させる要因として、新規登録としての記載もれが大きな問題であった。実際、平成10年度は全登録の6.6%にあたる969例に新規・継続・転入の記載もれを認めたが、平成11年度は224例1.2%と大きく減少した。新規診断例が平成11年度は3,053例と平成10年度に比べて234例増加したが、平成10年度の記載もれの中には単純計算で約200件の新規登録症例が含まれると推定されることから、平成11年度の新規登録例の増加の大部分は、実際に新規発症例が増加したというよりも記載もれの減少に伴うものだと考えられる。従って、システムの定着とともに疫学的データとしての精度が向上していることがうかがえる。

一方、疾患概念の変遷によって現状にそぐわない疾患名がいくつか存在していた。さらに、本来高齢者の疾患である「多発性骨髄腫」が少なからず登録されており、誤登録が確認できれば今後は除外すべきであると考えられる。また原発部位も併記されていない「組織型不明の悪性腫瘍・芽腫・

癌・肉腫」が多数登録されており、少なくとも継続登録時にできるだけ正確な診断名を追加登録するようなシステムの確立が望まれる。

近年、我が国の小児悪性新生物患者の治療成績は大きく向上した。その背景として、本事業の支援によって全ての児が十分な治療を受けられることが大きな要因としてあげられる。しかし入院生活が長期に及ぶため、保護者は医療費以外にも大きな経済的な負担を強いられている。しかも、強力な化学療法を遂行するために様々な支持療法が必要であり、それに伴って医療費はさらに高額になってきている。今後さらなる治療成績の向上をはかるためにも、本事業による十分な医療費支援の継続が必要である。保険請求額は一般に移植症例が化学療法症例に比べて高額であった。その中で、初診時から移植適応があり同胞から比較的順調に骨髄移植にいたったAML症例では、入院期間・保険請求額とも化学療法のみ症例と大きな差はなかった。しかし、同胞にHLA一致ドナーが得られる症例は多くなく、非血縁ドナーの決定までに時間を要する場合があります。従って、公的な骨髄・臍帯血バンクの整備による登録ドナー数の拡大とコーディネート期間の短縮が、医療費の節減につながる可能性が示唆される。

結語

高い登録率と登録データの精度の向上によって小児慢性特定疾患新登録システムの疫学的な有用性が高まってきている。悪性新生物患者の保険請求額は高額であり、医療費支援の継続が必要である。

表1 化学療法症例における入院での保険請求額

年齢	性別	疾患	特記事項	入院日数	総保険請求額(円)	1日あたり保険請求額(円)	
FN	2	M	ALL(SR)	345	7,684,390	22,274	
NA	2	F	ALL(SR)	288	7,814,820	27,135	
JK	3	M	ALL(SR)	307	6,331,820	20,625	
AK	3	F	ALL(SR)	346	9,696,870	28,026	
KA	4	M	ALL(SR)	293	8,357,130	28,523	
YW	6	F	ALL(SR)	375	8,685,790	23,162	
RA	6	F	ALL(SR)	380	10,082,060	26,532	
HO	6	M	ALL(SR)	329	8,326,190	25,447	
KI	12	M	ALL(SR)	筋ジストロフィー	373	10,292,730	27,594
YO	2	F	ALL(HR)	382	11,710,740	30,656	
HA	2	F	ALL(HR)	327	9,879,500	30,213	
MT	8	F	ALL(HR)	401	13,878,450	34,610	
HS	16	F	AML(M2)	209	14,657,980	70,134	
MH	16	M	HL	61	2,299,630	37,699	

表2 造血幹細胞移植症例における入院での保険請求額

年齢	性別	診断	移植方法	入院日数	総保険請求額(円)	1日あたり保険請求額(円)	
TT	5	M	osteosarcoma	allo BMT	551	28,982,380	52,600
YK	6	F	ALL, Down synd	allo BMT	495	23,911,960	48,307
SM	13	M	AML	allo BMT	228	19,136,700	84,268
MS	15	F	AML	allo BMT	178	13,581,470	76,300
YM	16	M	NHL relapse	allo BMT	210	13,191,920	62,819
RK	3	F	NB	auto PBSCT	273	10,341,920	37,882
MK	6	F	T-ALL	auto PBSCT	402	16,267,000	40,465
HK	7	M	NHL	auto PBSCT	336	13,574,620	40,480
NY	8	F	NB relapse	auto PBSCT	281	16,163,800	57,652
MT	10	F	ALL	auto PBSCT	376	20,441,690	54,366
MO	13	F	osteosarcoma	auto PBSCT	352	29,905,210	84,958
KU	18	M	ALL BM relapse	allo PBSCTx2, uCBT	345	35,933,630	104,155
KK	0	M	AML	uCBT	263	16,711,630	63,542
AK	4	F	ALL	uCBT	397	19,847,200	49,993
MI	8	F	ALL BM relapse	uCBT	406	23,990,390	59,090
TA	0	M	NB	rCBT	426	23,413,080	55,100
YI	4	M	ALL BM relapse	rCBT	219	10,025,180	45,874

表3 化学療法症例における外来での保険請求額

疾患	外来1年目		外来2年目		外来2年目	
	受診日数	保険請求額(円) 1回受診あたり (円)	受診日数	保険請求額(円) 1回受診あたり (円)	受診日数	保険請求額(円) 1回受診あたり (円)
JK ALL(SR)	34	327,630	14	734,970		52,498
FN ALL(SR)	26	254,470	28	787,830		28,137
KA ALL(SR)	26	201,920				
NA ALL(SR)	47	323,970				
AK ALL(SR)	30	282,760				
KI ALL(SR)	16	180,530				
HO ALL(SR)	21	172,950				
YO ALL(HR)	24	321,750				
MT ALL(HR)	19	201,560				

表4 造血幹細胞移植症例における外来での保険請求額

疾患	移植方法	外来1年目		外来2年目		外来2年目	
		受診日数	保険請求額(円)1回受診あたり (円)	受診日数	保険請求額(円) 1回受診あたり (円)	受診日数	保険請求額(円) 1回受診あたり (円)
MK T-ALL	auto PB SCT	19	678,300	19	35,700	19	844,620
MO OS	auto PB SCT	10	91,270		9,127		
RK NB	auto PB SCT	12	89,140		7,428		
MS AML	allo BMT	16	272,410		17,026	15	116,830
SM AML	allo BMT	17	275,660		16,215	8	72,200
YI ALL BM relapse	rCBT	16	316,760		19,798	6	58,110
YM NHL relapse	allo BMT	23	1,340,720		58,292		
MI ALL BM relapse	uCBT	21	434,960		20,712		

平 13 年度厚生科学研究

「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究」

分担研究「小児慢性特定疾患の登録・評価に関する研究」

神経芽細胞腫の臨床疫学的調査と予後調査の検討

研究協力者 澤田 淳（京都第二赤十字病院院長）

共同研究者 家原知子、松本良文、細井 創、杉本 徹（京都府立医科大学小児科）

目的：わが国では予後不良である神経芽細胞腫 (Neuroblastoma) の早期発見を目的として 6 ヶ月乳児に尿中 VMA, HVA をマーカーとしたマス・スクリーニングが 1985 年から実施され、1988 年から高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を導入し、精度の高いスクリーニングが行われ、多数の乳児期例が発見されている。一方、本邦の神経芽細胞腫の疫学的な調査はなく、地域の集計がみられるに過ぎず、日本の疫学調査はこれまでになかった。本研究で実態を明らかにするとともに予後調査を行う手法について検討した。

調査資料：小児慢性特定疾患（神経芽細胞腫）医療意見書により治療研究事業に新規登録された平成 10 年から 12 年の 3 年間の 998 例を対象とした。

結果：

1. 年間発生頻度（H10-12 年 3 年間集計）。

998/55,968,000 人・15 未満—17.83 例/100 万人小児
（前回 H10,11 集計 17.26 例/100 万人と報告）

2. 性比 男児 551/28,669,000 人・小児—19.22 例/100 万人小児 55.8%
女児 437/27,297,000 人・小児—15.83 例/100 万人小児 44.2%
不明 10

従来の報告通り男児に多い (1.26:1.00)。0 歳児を除き年齢との関係はない。

3. 年齢分布（表 1、図 1）

0 歳児（12 が月未満）にもっとも多く（431 例, 45.0%）、1 歳児（122, 13.0%）にいたる大きなピークが見られ急速に低下し、2 歳以降にはなだらかに低下、8 歳以降には稀となる。スクリーニング実施前に認められた 3-4 歳頃の第 2 のピークは認められない。

従来のスクリーニング開始前の 1 歳未満 25%, 1-2 歳 25%, 3 歳以後 50% の分布が大きく変化した。

4. 診断の有用性（表 2）

尿中 VMA/HVA および血清 NSE について。新規診断例 998 例の中、VMA は 65%、HVA は 63%、NSE は 46% の例で異常値を認め、スクリーニング発見 410 例ではそれぞれ 77%、72%、40% であった。VMA, HVA とも異常群はスクリーニング発見例に多く ($p < 0.01$)、NSE 異常群は非スクリーニング発見例に多かった ($p < 0.01$)。

5. 経過—予後の調査のために

平成 10 年度以降に診断された例の予後調査を行うために、11, 12 年度に継続申請が行われていない例を抽出し、それらの例の予後を個別に調査する必要がある。

試みに 10 年度の 320 例のうち、City No, HokenjyoN, Jyukyusya の一致したものを同一人

として、12年度に継続申請書のあったものは123件で、197件はなかった。この197例の現状を調査し、治癒か、死亡かを調べる。この作業を5年継続すると、長期予後を知ることが出来る。現在、この手法があるか、が課題である。

5年間の新発生例の経過から、生存カーブ(Kaplan-Meier)を作成し、予後の予測を初め、治療法、治療期間の適正な情報がえられるが、このためには治療開始日、診断日のいずれが必要である。

さらに死亡例、生存例の再調査から、死亡の原因、年齢、病期、NSE, N-myc, 染色体異常など、予後因子、との関係) 生存例の年齢、病期、N-myc など、予後因子との関係がわかる。

ren3 複数年は診断時期が不明なために予後調査に利用できず、平成10年度新規診断例以降例の連続入力が欲しい。そして、個人が特定出来るようにID No が欲しい(現在の受給者番号では特定出来ないため)。

6. 申請書の改訂

疾患 01 ICD 疾患名:
区分 悪性 (疾患名)
新生物 FAB 分類(血液腫瘍) L, M / 病期(固形腫瘍) ICD
治療開始日(診断日) H 年 月 日

7. 予後の調査を行うための申請書記入に対する方策

i) 申請終了報告書の提出。『治癒のため』、『死亡のため』など。

ii) 長期間フォローされている例に対する対応。

期間(例えば5年間)を限定し、それ以上の継続が必要なら『特別継続申請書』を提出し、審査を受ける。例えば、長期間、治療が継続している例など。医療費の削減につながる。

iii) 年に1-2回のような例をどうするかを考える - 治療に無関係に観察している例。

iv) 5年継続すれば、神経芽細胞腫の予後の評価が出来ると予想される。

v) 乳児期の神経芽細胞腫例が乳児医療でまかなわれている例はないか?

表1. 年齢分布

【平成10年～12年】

年齢	
0歳	431
1歳	122
2歳	76
3歳	74
4歳	51
5歳	32
6歳	37
7歳	19
8歳	16
9歳	17
10歳	19
11歳	12
12歳	8
13歳	8
14歳以上	14
不明	62
計	998

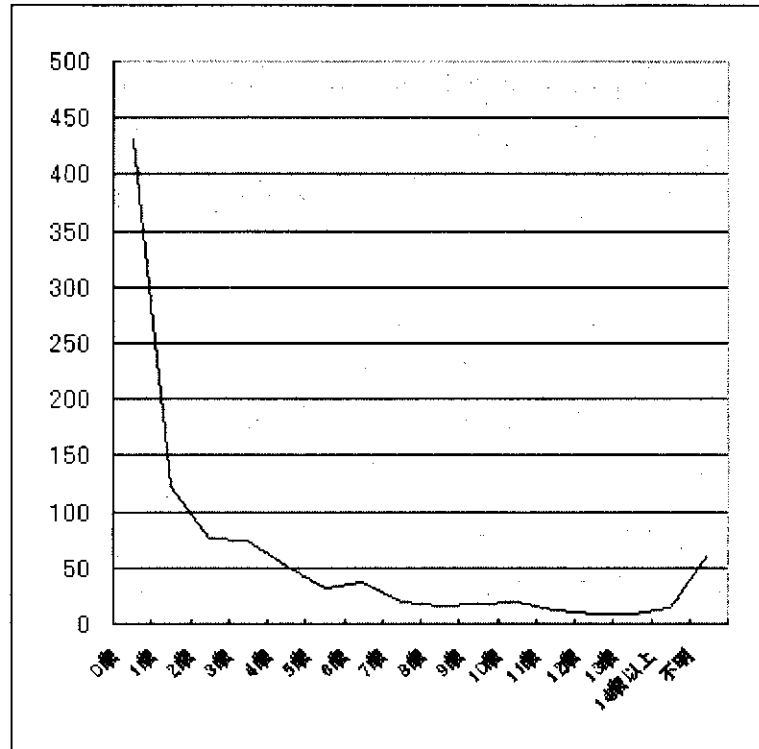


図1. 年齢分布(998例)

表2. 発見時のVMA、HVA

新規登録

		正常	境界	異常	不明	空欄	合計
平成10年～ 12年	VMA	175	32	649	131	11	998
		17.5%	3.2%	65.0%	13.1%	1.1%	100%
	HVA	154	36	628	168	12	998
		15.4%	3.6%	62.9%	16.8%	1.2%	100%
	NSE	133	73	457	317	18	998
		13.3%	7.3%	45.8%	31.8%	1.8%	100%

ス発見例

		正常	境界	異常	不明	空欄	合計
平成10年～ 12年	VMA	55	8	314	33	0	410
		13.4%	2.0%	76.6%	8.0%	0.0%	100%
	HVA	56	14	295	44	1	410
		13.7%	3.4%	72.0%	10.7%	0.2%	100%
	NSE	49	37	164	157	3	410
		12.0%	9.0%	40.0%	38.3%	0.7%	100%

平成13年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究」

小児腎疾患における解析の有用性と問題点に関する研究

研究協力者 内山 聖 新潟大学大学院教授（小児科学分野）

研究要旨：CD-ROM（小児慢性特定疾患の登録・管理システム）に入力された平成12年度の小児慢性特定疾患10疾患群の医療意見書のうち腎疾患のデータを分析し、病態解析における有用性および現状の問題点を明らかにした。一例として、小児期慢性腎炎で最も多いIgA腎症を取り上げ、年齢別に病態を解析し、いくつかの新たな知見を得た。また、本症の診断は病理組織学的になされるが、腎生検未施行の登録例があるなどの問題点も浮き彫りにした。

A. 研究目的

平成9年度から小児慢性特定疾患を対象とした全国規模の登録・管理制度が始まり、コンピュータに入力・集計して登録・管理する方式となった。入力・集計されたデータを解析することにより各疾患群の大規模な疫学的解析が可能となり、小児慢性疾患児の診療に有用な新たな知見が得られることが期待される。また、この制度がさらに充実し、広く活用されるためには、医療意見書の記載や診査という登録以前の手続きやデータの入力が的確に行われる必要がある。

IgA腎症は最も頻度の高い小児期慢性糸球体腎炎である。本症は組織学的に診断されるため他の腎疾患が紛れ込む可能性は少なく、登録症例の診断名は信頼できる。これまでも本症の疫学に関する報告は多くみられるが、解析は必ずしも十分ではない。そこで本研究は、平成12年度に登録されたIgA腎症例をより細かく解析するほか、今後、本事業をより発展させるため現状の問題点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成12年度に小児慢性特定疾患治療研究事業に基づいて新規登録されたIgA腎症例を対象とし、以下の項目について解析した。国の事業のほか、県単独事業による症例も対象に含めた。また、IgA腎症の登録データを例に、登録、診査および入力の明らかな誤りや不備を具体的に指摘し、本事業に共通すると考えられる改善方法について言及した。

1) 発症時年齢および性別

年齢のうち月齢に相当する部分は12進法から10進法に変換して算出した。また、性別のほか、それぞれIgA値について検討した。

2) 高脂血症に関する検討

近年、高脂血症が慢性糸球体腎炎の進展に悪影響を及ぼすことが明らかにされている。そこで、血清コレステロールが200mg/dl以上の高コレステロール血症について、疾患の重症度との関連を検討した。さらに、高コレステロール血症を呈した例について要因を分析した。

3) 年齢別高IgA血症に関する検討

高IgA血症は年齢別血清IgA値(Stiehm ER, et al: *Pediatr* 37:715, 1966)の「平均値+2SD」を基準値とした。すなわち、3～5歳：147mg/dl、6～8歳：214mg/dl、9～11歳：251mg/dl、12歳～：274mg/dl以上を高IgA血症とし、年齢群別に高IgA血症の頻度および蛋白尿の程度との関連を検討

した。一般に、蛋白尿の程度がIgA 腎症の組織学的変化を反映することが報告されている。

4) 低補体血症に関する検討

低補体血症は血清C3値が55mg/dl 未満の場合とした（眞弓光文：今日の小児診断指針、医学書院、東京、p358、1999）。低補体血症を来した例について、血清IgA値を含め病態を解析した。

5) 申請、審査および入力段階の不備に関する検討

入力されている各項目の数値の妥当性、および腎生検の有無について項目ごとに検討した。

C. 研究結果

1) 発症・診断時年齢 (n=381) および性別 (n=358)

(1) 発症時および診断時年齢

発症時平均年齢は10.3±3.2 歳、診断時平均年齢は13.8±3.8 歳であり、発症から診断まで4 年近く経過していた。発症時年齢は2歳8か月～17歳6か月に分布し、診断時年齢は3歳11か月～19歳6か月に分布していた。

(2) 男女比と血清IgA値

男女比は1.3:1 (男194名、女164名) で、男子が若干多かった。性別の血清IgA値は男子236.4mg/dl、女子232.1mg/dlで男女差はなかった。したがって、血清IgAは男女一緒に検討しても構わないと考えられた。

2) 高脂血症に関する検討 (n=314)

(1) 高コレステロール血症の割合と蛋白尿の程度

全例の血清コレステロールの平均値は184.8mg/dlであり、従来知られている学童・生徒の値に近似していた。しかし、200mg/dl以上の高コレステロール血症は87名(27.7%)にみられ、一般健常小児の約2倍の頻度を示した。高コレステロール血症を示した87名のうち、45名(51.7%)が中等度以上の蛋白尿を有していた(尿蛋白量平均221.0mg/dl)。一方、登録症例全体で中等度以上の蛋白尿を呈したのは118名(118/364=32.4%)に過ぎず、高コレステロール血症群における中等度以上の蛋白尿の割合は有意に多かった。

(2) 高コレステロール血症が多かった要因の分析

高コレステロール血症を呈した要因の一つとして、IgA 腎症全体では男子が多いにも関わらず高コレステロール血症群は女子が多かった(男子38名、女子49名)ことがあげられる。中学生以上では女子の血清コレステロールが高い傾向を示す。さらに、高コレステロール血症が蛋白尿の程度と関連していたことから、重症例に対し副腎皮質ステロイド薬治療が行われ、副腎皮質ステロイド薬の副作用として血清コレステロールが増加した可能性も否定できない。また、ネフローゼ症候群では血清コレステロールが高くなるため、ネフローゼ症候群を呈した症例の割合が問題になるが、診断基準に合致する中等度以上の蛋白尿および低アルブミン血症を呈した症例は5名であった。但し、後述するように血清アルブミン値の少数点以下が省略されて入力されているため、詳しい解析はできなかった。さらに、肥満の頻度も関係するが、身体計測値の記載がないため解析できない。

3) 年齢別高IgA 血症に関する検討

(1) 高IgA 血症の基準に準じた年齢群による分類

高IgA 血症の基準は前述のように3～5歳、6～8歳、9～11歳、12歳～に分けられているため、この年齢群に準じて検討した。申請書に記載された血清IgA値は診断時のものであるため、診断時年齢で分類した。その結果、全対象は5歳以下6名、6～8歳28名、9～11歳72名、12歳以上242名であった。

(2) 5歳以下群

5歳以下群 (n=6: 3歳11か月～5歳2か月) は3名でのみ血清IgA値が記載されていたが、うち2名(33.3%)が高IgA 血症を示していた。しかし、蛋白尿の程度はいずれも軽度であり、中等度以上のものはいなかった。

(3) 6～8歳群

6～8歳群 (n=28) は10名(男児7名、女児3名: 35.7%)が高IgA 血症を示し、うち4名(40.0%)が高

度蛋白尿を呈していた（中等度蛋白尿例はなかった）。なお、2名で尿蛋白量の記載がなかった。6～8歳群全例において中等度以上の蛋白尿を呈したのは7名（25.0%）であり、中等度以上の蛋白尿を呈する割合は高IgA血症群で多かった。

(4) 9～11歳群

9～11歳群（n=72）は19名（男児9名、女児9名、記載なし1名：26.4%）が高IgA血症を示し、うち9名（47.4%）が中等度以上の蛋白尿を呈していた。9～11歳群全例において中等度以上の蛋白尿を呈したのは26名（36.1%）であり、中等度以上の蛋白尿を呈する割合は、6～8歳群と同様に9～11歳群においても高IgA血症群で多かった。

(5) 12歳以上群

12歳以上群（n=242）は74名（男子40名、女子33名：30.6%）が高IgA血症を示し、うち24名（32.9%）が中等度以上の蛋白尿を呈していた。12歳以上群全例において中等度以上の蛋白尿を呈したのは77名（31.8%）であり、中等度以上の蛋白尿を呈する割合は高IgA血症群が若干多かったものの、ほぼ同じであった。

4) 低補体血症に関する検討

低補体血症を来した症例は7名（男子3名、女子4名：2.0%）であった。7名の血清IgA値は 304.6 ± 133.5 （166～511）mg/dlと高値を示し、7名中5名（71.4%）が年齢相当の高IgA血症を示した。発症時年齢は平均8歳6か月、診断年齢は平均12歳5か月であり、年齢的な特徴はなかった。2名（28.6%）が肉眼的血尿を呈したが、蛋白尿の程度も軽度から高度まで様々で一定の傾向を認めなかった。

5) 申請、審査および入力段階の不備に関する検討

(1) 入力の不備

初発時に腎不全を呈した割合の解析を試みたが、血清クレアチニン値が少数点以下四捨五入され入力されているため、解析できなかった。また、ネフローゼ症候群を呈した割合も解析に必要な血清総蛋白およびアルブミンの小数点以下が省略されて入力されているため、解析できなかった（ごく一部の症例で3.5、3.8g/dlと少数点以下も記載されていた）。

(2) 臨床的にあり得ない数値（申請、審査、入力のいずれかの不備）

血清アルブミンが2g/dl以下の症例は15名登録されているが、うち3名において総蛋白7g/dl・アルブミン0g/dl、総蛋白6g/dl・アルブミン1g/dl、総蛋白0g/dl・アルブミン2g/dlという臨床的にあり得ない数値が記載されていた。

(3) 審査の不備（入力不備？）

37名（9.7%）において腎生検が行われていなかった。IgA腎症は病理組織学的診断であり、腎生検を行わずに診断することはできない。多かった都道府県は愛知県8名、名古屋市4名、千葉県3名である。入力時のミスの可能性は否定できないが、いずれにせよ地域に偏りがある。

D. 考察

平成10年度から始まった小児慢性特定疾患の全国規模の登録・管理制度は、様々な疾患の疫学調査や病態解析に大いに役立つことが確かめられつつある。腎疾患は31種類が登録されているが、本研究ではIgA腎症について解析した。本症を選んだ理由として、腎生検を行い組織学的に診断されるため診断が確実であるうえ、小児慢性糸球体腎炎の中で最も頻度が高く関心度が高いことがあげられる。

発症時平均年齢は 10.3 ± 3.2 歳、診断時平均年齢は 13.8 ± 3.8 歳であり、発症から診断まで4年近く経過していた。従来から小学校高学年に発症のピークがあるとされ、一致した成績といえる。男女比は男子が2～4倍多いという報告もあり比率は様々であるが、男子が多い点は一致している。今回の件という出は男子が1.3倍多かったが、これも従来からの報告と異なるものではない。

今回の研究で従来にない新たな知見は、高コレステロール血症を呈した小児の割合が高かったことである。私どもの成績では、一般健常小児は10%強にのみみられるだけであり、一般健常小児の約2倍の頻度を示した。近年、高コレステロール血症が腎疾患の進展に悪影響を与えることが知られてきている。本研究でも、高コレステロール血症群において中等度以上の蛋白尿の割合は有意に多か

ったことから、高コレステロール血症が尿蛋白を増加させている可能性も考えられる。しかし、尿蛋白量の多い重症のIgA腎症に対し副腎皮質ステロイド薬治療が行われるようになってきており、副腎皮質ステロイド薬の副作用として血清コレステロールが増加した可能性も否定できない。

高IgA血症の頻度は従来の信頼できる教科書では30%前後とされており、今回もほぼ同じ成績と考えてよい。しかし、これまで8.5%~16%という低い頻度の報告もあり、一般には高IgA血症の有無は本症の診断の参考にはならないと考えられている。しかし、30%前後という高い頻度を考えるとやはり本症を疑う参考になる検査と考えられる。今回の研究で得られた新たな知見として、小学生において高IgA血症が疾患の重症度と関連していた点があげられる。幼児および中学生以上ではこの関連は薄まっており、興味ある所見である。免疫学的見地からの今後の検討が望まれる。

低補体血症は2.0%にみられ、頻度は少ないが従来からいわれている「極めてまれ」とはいえない頻度と考えられる。また、新たな知見として、低補体血症は高IgA血症と関連していたほか、肉眼的血尿の頻度も高かった。このような症例の集約と長期的な経過観察が必要と考えられる。

以上、コンピュータに入力・集計された全国規模での小児慢性特定疾患のデータを解析することにより新たな知見が多く得られ、本制度が医療疫学的な見地から見ても極めて有用なシステムであることが改めて裏付けられた。しかし、申請、審査および入力段階での不備もわずかながら見受けられ、特に、都道府県での審査やデータの入力のあり方が今後極めて重要であると考えられる。

E. 結論

平成12年度に小児慢性特定疾患治療研究事業に基づいて全国で新規登録されたIgA腎症を解析した結果、以下の結論を得た。

- 1) 発症時平均年齢は10.3±3.2歳、診断時平均年齢は13.8±3.8歳であり、発症から診断まで4年近く経過していた。
- 2) 男女比は1.3:1であった。
- 3) 高コレステロール血症が27.7%と健常小児の約2倍の頻度を示し、うち51.7%が中等度以上の蛋白尿を有していた。
- 4) 高IgA血症の頻度は、5歳以下群33.3%、6~8歳群35.7%、9~11歳群26.4%、12歳以上群30.6%であった。なお、高IgA血症を呈した6~8歳群の40.0%および9~11歳群の47.4%が中等度以上の蛋白尿を呈し、疾患の臨床的な重症度と関連すると考えられた。
- 5) 低補体血症は2.0%にみられ、そのうち71.4%が高IgA血症を呈していた。
- 6) 申請、審査および入力段階での不備もわずかながら見受けられ、特に、都道府県での審査やデータ入力が極めて重要と考えられる。

今回の解析で、わが国におけるIgA腎症の症例について多くの新たな知見を得た。昨年の成績と併せ、引き続き疫学的成績の確立に大いに寄与すると考えられるが、個々の症例の詳しいデータが限られるため論理的な説明が難しい現象も含まれる。しかし、全国規模での情報を公開提示することにより、わが国におけるIgA腎症の病態解明のための研究、さらに診断・治療法の改善や開発に大いに貢献するものと考えられる。

平成13年度厚生科学研究

「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・評価に関する研究」

(主任研究者：加藤忠明)

分担研究「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)

「ぜんそく」

(研究協力者：森川昭廣)

はじめに

気管支喘息の罹患率は年々増加の一途をたどり、それに従い、重症例も増加している。一方で、治療・管理のガイドラインの普及により科学的にエビデンスに基づいた対策が行われている。しかし、患者数が多く、その全国的実体については未だ不十分なデータしかない。本研究は地域での申請状況に差があるものの、診断が確定しており、かつある程度の重症度を有する喘息患児の実体と患者の病態の変化を知る上で有用なデータをもたらすのみならず、今後もさらに増加するであろう小児気管支喘息患者への病態からみた対策の貴重な資料となりうると考えられる。さらにより適切な医療、福祉、教育支援への参考になりうると思われる。

本年は平成10年度から12年度の調査結果の推移を観察し、今後に生かしたい。

1. 年度別登録患者数と性別

平成10、11、12年度の登録患者数は各々8396、8924、2917名であった。性別では、平成10年 男5101名(60.7%)、女3231名(39.3%)、平成11年 男5364名(60.4%)、女3514名(39.6%)、平成12年 男1714名(58.7%)、女1163名(42.3%)であった(図1)。

2. 登録時年齢(図2、3、4)

平成10年度は3歳をピークに4歳、2歳が次いで多かったが、11、12年度は4歳がピークとなっている。従来、小児気管支喘息は2歳までに60%が発症するといわれており、今回の統計からみると発症して少なくとも1~2年経ってからの申請が多いと考えられる。またどの年度も乳幼児期のピークが7歳になると減少しはじめ、その後微増するパターンが読みとれる。なお、その他に表したように年齢不明の者が全体の10%以上を占め、申請時の問題点の一つとして挙げられた。

3. 発病後年齢

図5に示したように、申請者の80~90%が2~3年経過した段階にいる。初発の頃はいわゆる軽症または喘息様気管支炎であるが、しだいに(1~2年かけて)気道過敏性の亢進、感作の進展があつて、何らかの原因で強い発作に陥り、入院加療が必要となり、申請したものと考えられた。その割合が各年度ほとんど同じであった。

4. IgE について

IgE の値別にその頻度を図 6 に示した。100~499IU/ml がピークであり、ほぼ 4 分の 1 の患者がこの中に入った。いずれの年度も大きな変化はないが、5000IU/ml を越える例が 2.4% おり、この中にはかなりの重症例が存在することが推定された。また、IgE 高値は喘息の必後ではないが、診断上、治療経過上参考になるパラメーターであり、不明の部分があることは申請時のチェックが必要なのか、臨床の現場でのチェック不足かを見極めたい。なお、年齢別の IgE 値の平均値の推移はほとんどないと考えられた (表 1)。

5. 末梢血好酸球数について (図 7、表 2)

各年度とも 100~499 と 500~999 個/ μ l であり、年度ごとの変化は認められなかった。

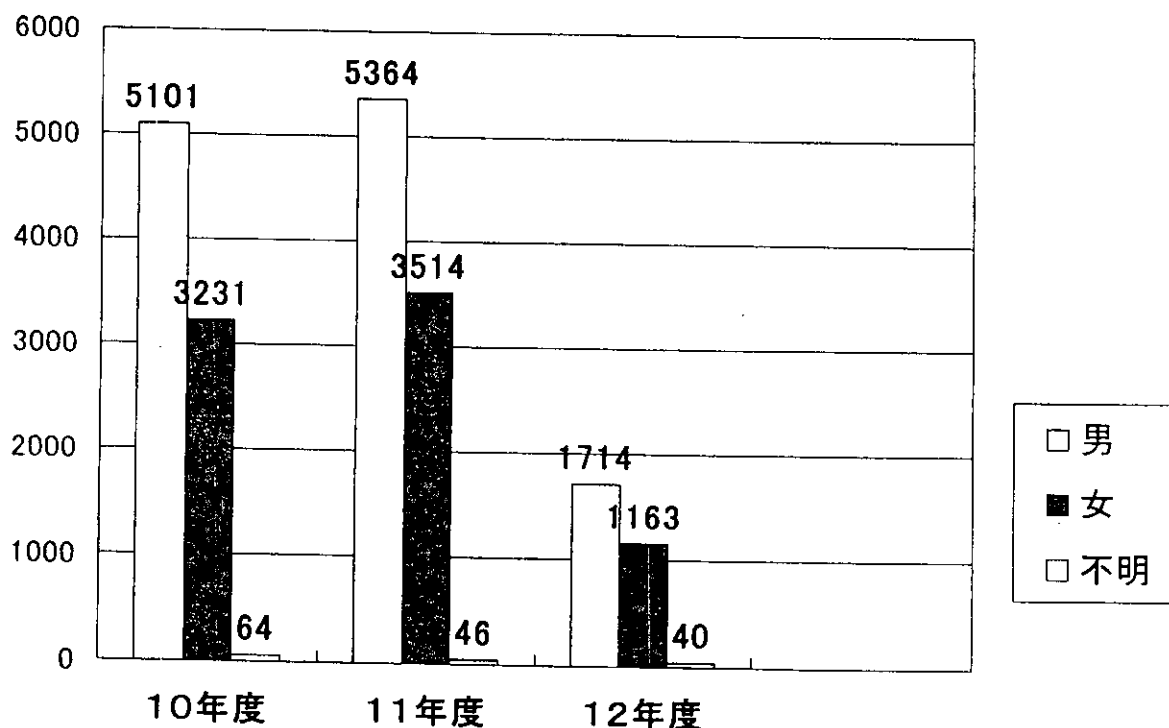
6. FEV_{1.0}% について

肺機能については、小児科領域では 4 歳以下はほぼ不可能なため施行例が少ない。83% が不可能であった。これは年齢分布からも (4 歳以下約 30%) からもうなずける。

計測し得た例の平均 FEV_{1.0}% は 80 前後であり、年度別の差異は認められなかった。

以上平成 12 年度の調査項目を平成 10、11 年度として比較して述べた。今後さらに検討を続け、気管支喘息発症増加の機序にせまりたい。

図 1 I. Sex



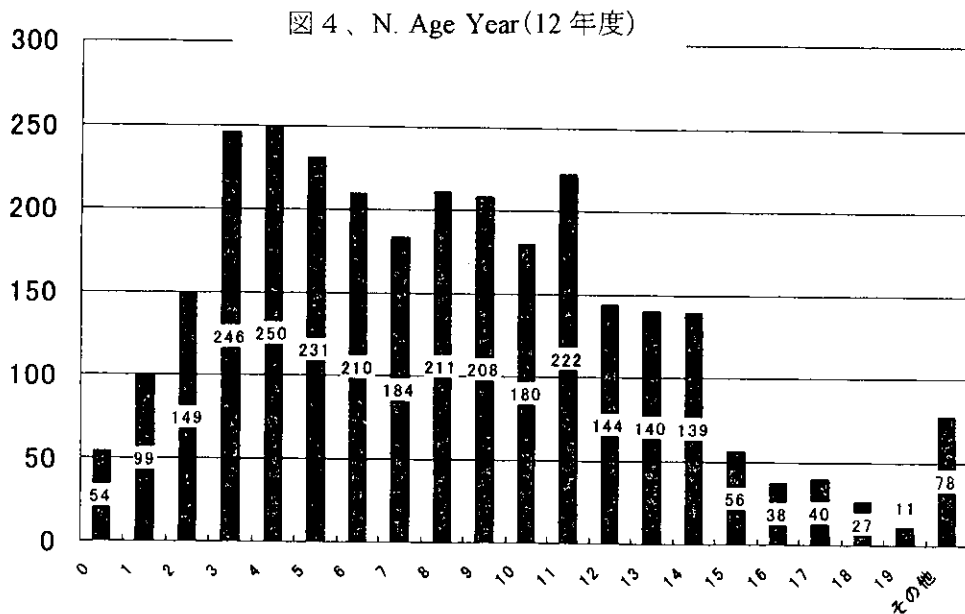
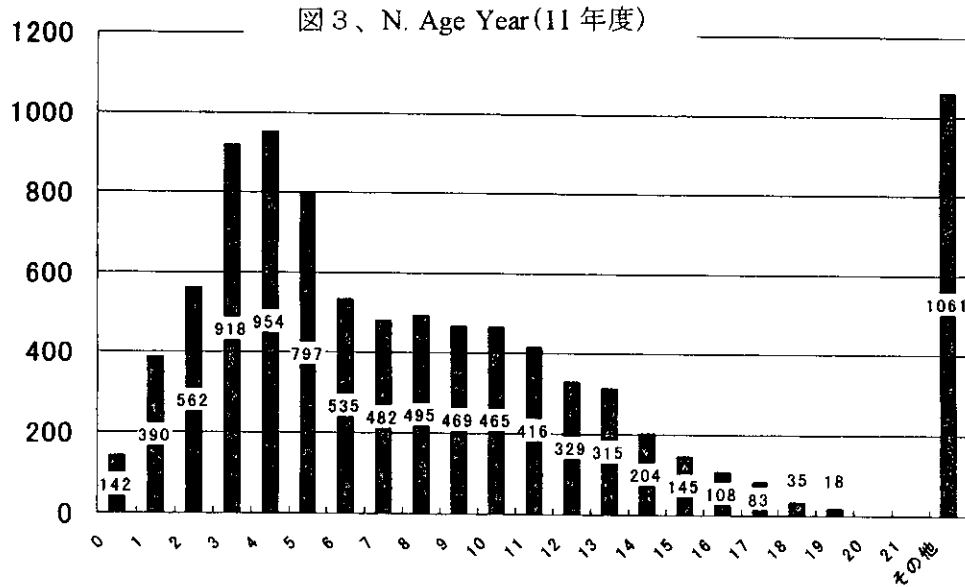
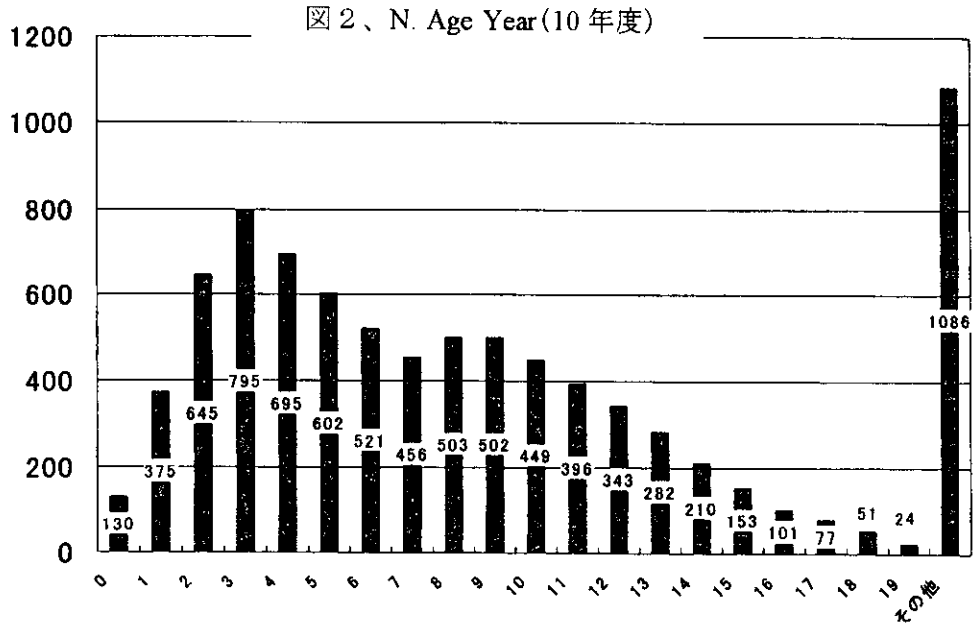


図5 P. 発病年後

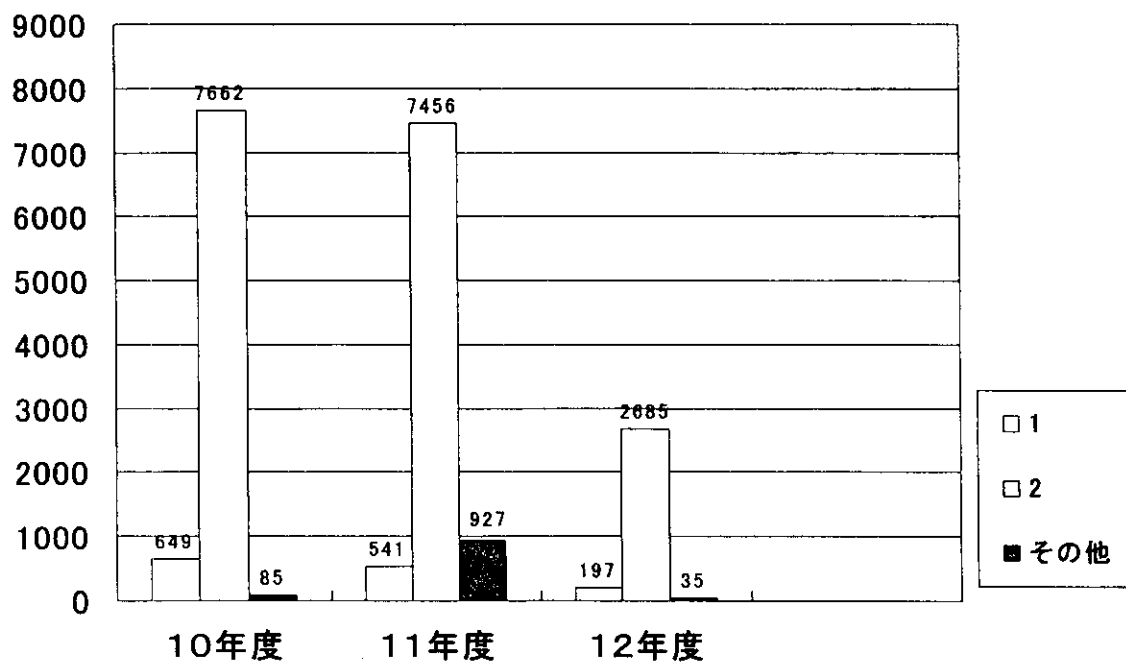


図6 AC. IgE

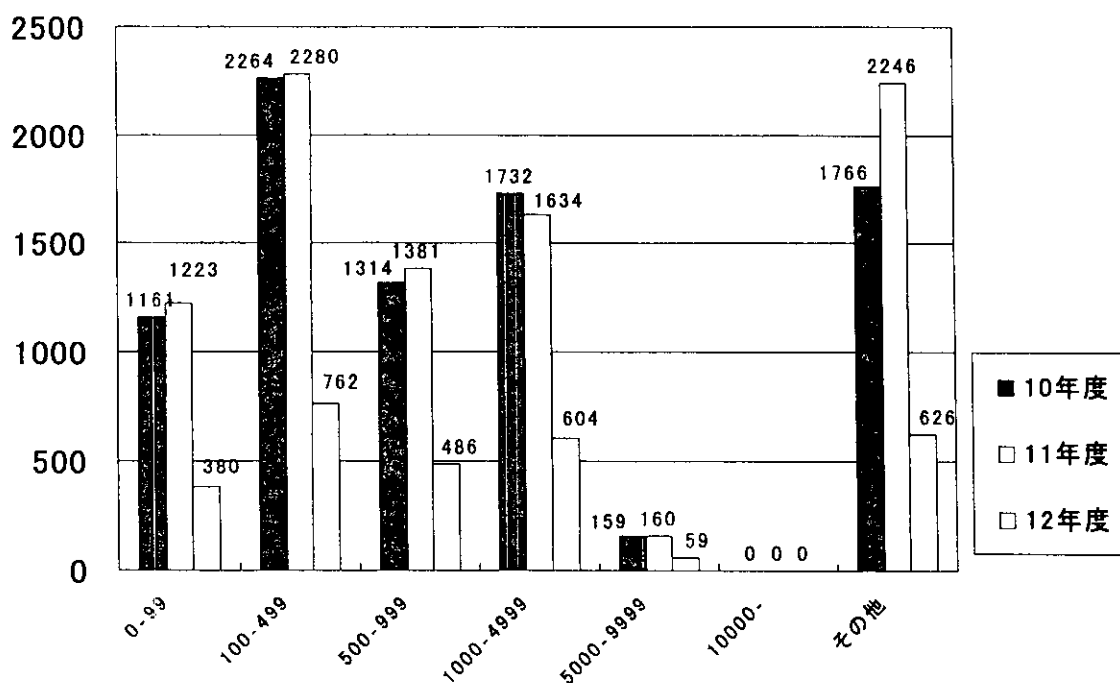


表1 年度別IgE平均値

- 10年度 940.9754
- 11年度 907.5451
- 12年度 972.3269

表2 年度別末梢血好酸球平均値

- 10年度 1503.978
- 11年度 595.3839
- 12年度 596.5312

図7 AE. 末梢血好酸球

