

表2 頻度の高い内分泌疾患 (平成11年度～13年度)

平成11年度										
順位	診断名	総患者数	男	女	性比	内継続	内転入	内新規	内その他	%
1	成長ホルモン分泌不全性低身長症	12,468	8,363	4,023	2.08	10,429	117	1,845	77	42.7
2	先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)	3,481	1,379	2,075	0.66	2,852	37	553	39	11.9
3	甲状腺機能亢進症	3,112	468	2,626	0.18	2,298	8	771	35	10.7
4	思春期早発症	2,157	316	1,825	0.17	1,670	19	449	19	7.4
5	甲状腺機能低下症	1,381	521	851	0.61	1,071	17	283	10	4.7
6	慢性甲状腺炎	968	83	878	0.09	733	3	226	6	3.3
7	先天性副腎(皮質)過形成	923	432	485	0.89	803	12	92	16	3.2
8	ターナー(Turner)症候群	854	5	843	0.01	658	7	173	16	2.9
9	下垂体性(真性)尿崩症	338	190	145	1.31	245	2	87	4	1.2
10	プラダー-ウィルリ(Prader-Willi)症候群	324	180	140	1.29	262	6	51	5	1.1
11	下垂体機能低下(不全)症	263	129	129	1.00	189	4	65	5	0.9
12	単純甲状腺腫	197	43	153	0.28	152	0	43	2	0.7
13	特発性副甲状腺機能低下症	191	109	82	1.33	154	1	35	1	0.7
14	原発性性腺機能低下症(男)	168	165	3	55	113	4	50	1	0.6
16	周期性ACTH症候群	156	68	87	0.78	123	0	30	3	0.5
15	甲状腺腺腫	149	28	121	0.23	105	2	41	1	0.5
17	副腎性器症候群(AGS)	139	50	88	0.57	130	0	9	0	0.5
18	腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)	118	100	18	5.56	98	0	19	1	0.4
19	仮性副甲状腺機能低下症	110	60	50	1.20	90	0	19	1	0.4
20	原発性性腺機能低下症(女)	92	4	88	0.05	68	0	24	0	0.3
20位まで小計		27,589	12,693	14,710	0.86	22,243	239	4,865	242	94.6
総計		29,178	13,504	15,472	0.87	23,471	252	5,195	260	100

平成12年度										
順位	診断名	総患者数	男	女	性比	内継続	内転入	内新規	内その他	%
1	成長ホルモン分泌不全性低身長症	12,664	8,419	4,122	2.04	10,305	92	2,157	110	41.3
2	先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)	3,905	1,641	2,231	0.74	3,224	37	587	57	12.7
3	甲状腺機能亢進症	3,243	495	2,723	0.18	2,389	11	803	40	10.6
4	思春期早発症	2,248	345	1,887	0.18	1,692	7	524	25	7.3
5	甲状腺機能低下症	1,545	570	969	0.59	1,178	12	331	24	5.0
6	慢性甲状腺炎	1,048	91	948	0.10	791	4	243	10	3.4
7	ターナー(Turner)症候群	1,029	10	1,013	0.01	764	9	242	14	3.4
8	先天性副腎(皮質)過形成	999	474	520	0.91	871	5	101	22	3.3
9	プラダー-ウィルリ(Prader-Willi)症候群	367	208	151	1.38	284	2	75	6	1.2
10	下垂体性(真性)尿崩症	335	180	153	1.18	272	2	58	3	1.1
11	下垂体機能低下(不全)症	303	146	153	0.95	246	4	51	2	1.0
12	単純甲状腺腫	227	55	169	0.33	156	0	70	1	0.7
13	特発性副甲状腺機能低下症	192	111	81	1.37	161	0	30	1	0.6
14	原発性性腺機能低下症(男)	192	190	2	95	123	1	66	2	0.6
16	周期性ACTH症候群	171	77	93	0.83	138	1	31	1	0.6
15	甲状腺腺腫	136	23	111	0.21	90	1	43	2	0.4
17	腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)	133	117	15	7.80	116	0	15	2	0.4
18	仮性副甲状腺機能低下症	121	68	51	1.33	94	1	24	2	0.4
19	副腎性器症候群(AGS)	116	39	77	0.51	111	2	3	0	0.4
20	原発性性腺機能低下症(女)	96	7	88	0.08	76	0	18	2	0.3
20位まで小計		29,070	13,266	15,557	0.85	23,081	191	5,472	326	94.7
総計		30,690	14,119	16,308	0.87	24,338	196	5,809	347	100

平成13年度										
順位	診断名	総患者数	男	女	性比	内継続	内転入	内新規	内その他	%
1	成長ホルモン分泌不全性低身長症	9,747	6,459	3,202	2.02	7,934	57	1,634	122	40.9
2	先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)	3,106	1,306	1,772	0.74	2,555	34	458	59	13.0
3	甲状腺機能亢進症	2,540	371	2,150	0.17	1,884	12	575	69	10.6
4	思春期早発症	1,624	250	1,361	0.18	1,253	10	332	29	6.8
5	甲状腺機能低下症	1,303	470	830	0.57	1,054	9	224	16	5.5
6	ターナー(Turner)症候群	870	8	855	0.01	708	9	137	16	3.6
7	慢性甲状腺炎	828	77	740	0.10	641	6	171	10	3.5
8	先天性副腎(皮質)過形成	752	363	387	0.94	656	8	74	14	3.2
9	プラダー-ウィルリ(Prader-Willi)症候群	317	172	139	1.24	242	1	66	8	1.3
10	下垂体性(真性)尿崩症	271	144	124	1.16	211	1	56	3	1.1
11	下垂体機能低下(不全)症	227	115	108	1.06	188	3	32	4	1.0
12	単純甲状腺腫	166	38	126	0.30	126	0	37	3	0.7
13	特発性副甲状腺機能低下症	160	86	73	1.18	122	3	31	4	0.7
14	周期性ACTH症候群	144	64	78	0.82	110	0	31	3	0.6
15	原発性性腺機能低下症(男)	140	139	1	139	100	0	37	3	0.6
16	甲状腺腺腫	110	16	92	0.17	76	0	33	1	0.5
17	腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)	106	91	14	6.50	93	1	10	2	0.4
18	副腎性器症候群(AGS)	87	29	58	0.50	78	2	6	1	0.4
19	仮性副甲状腺機能低下症	86	54	31	1.74	65	0	21	0	0.4
20	特発性低血糖症	77	45	32	1.41	56	5	13	3	0.3
20位まで小計		22,661	10,297	12,173	0.85	18,152	161	3,978	370	95.0
総計		23,860	10,902	12,757	0.85	19,095	165	4,213	387	100

※性別無記入はカウントしていない

表 3. 平成 12 年度に二重登録された疾患群対 76 例 / 30690 登録数

診断名 1	診断名 2	例数
E23.0E 44例	ターナー(Turner)症候群	19
	思春期早発症	7
	下垂体性(真性)尿崩症	4
	下垂体機能低下(不全)症	3
	E03.1A	2
	N25.1	1
	周期性ACTH症候群	1
	甲状腺刺激ホルモン(TSH)欠乏(欠損)症	1
	甲状腺機能亢進症	1
	原発性性腺機能低下症(男)	1
	原発性性腺機能低下症(女)	1
	仮性副甲状腺機能低下症	1
仮性半陰陽	1	
バーター(Bartter)症候群	1	
甲状腺機能低下症 15例	E03.1A	5
	甲状腺機能亢進症	2
	性腺機能亢進症(男)	1
	思春期早発症	1
	甲状腺炎	1
	原発性性腺機能低下症(女)	1
	ヌーナン(Noonan)症候群	1
	ターナー(Turner)症候群	1
	インスリン分泌異常	1
	単純甲状腺腫	1
甲状腺機能亢進症 5例	甲状腺腺腫	2
	副腎性器症候群(AGS)	1
	ターナー(Turner)症候群	1
	11β水酸化酵素欠損症	1
思春期早発症 3例	先天性副腎(皮質)過形成	1
	E03.1A	1
	下垂体性(真性)尿崩症	1
下垂体機能低下(不全)症 3例	仮性思春期早発症	1
	原発性性腺機能低下症(男)	1
	偽性低アルドステロン症	1
先天性副腎(皮質)過形成	ganglioneuroma	1
	アジソン病	1
急性副腎皮質不全	1	
原発性性腺機能低下症(女)	ターナー(Turner)症候群	1
仮性副甲状腺機能低下症	特発性副甲状腺機能低下症	1
N25.1	下垂体性(真性)尿崩症	1

E23.0E 成長ホルモン分泌不全性低身長症、E03.1A 先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)
N25.1 腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)、E23.0D 甲状腺刺激ホルモン(TSH)欠乏(欠損)症

表 4. 平成 10 年度～13 年度に“成長ホルモン分泌不全性低身長症”との間で病名変更された疾患 (73 例)

(特発性)思春期遅発症	甲状腺機能亢進症
クッシング(Cushing)症候群	E23.0D
ゴナドトロピン(単独)欠乏症(欠損症)	高インスリン血症
ヌーナン(Noonan)症候群	N25.1
バーター(Bartter)症候群	E03.1A
下垂体性(真性)尿崩症	先天性副腎(皮質)過形成
仮性半陰陽	特発性副甲状腺機能低下症
仮性副甲状腺機能低下症	副腎性器症候群(AGS)
甲状腺ホルモン結合蛋白異常症	慢性甲状腺炎
甲状腺機能低下症	Prader-Willi症候群

表5. 平成10年度～13年度の間に病名変更された登録患者のうち、異なる病態に変更されたもの（77例）

case	H10年度	H11年度	H12年度	H13年度
1	思春期早発症	ターナー(Turner)症候群	ターナー(Turner)症候群	異所性副腎皮質腫瘍
2	成長ホルモン分泌不全性低身長症	下垂体性巨人症	下垂体性巨人症	慢性甲状腺炎
3	腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)	下垂体性(真性)尿崩症	下垂体性(真性)尿崩症	ヌーナン(Noonan)症候群
4	甲状腺機能亢進症	E03.1A	E03.1A	原発性性腺機能低下症(女)
5	異所性副腎皮質腫瘍	甲状腺機能亢進症	E34.2B	甲状腺機能低下症
6	下垂体性巨人症	慢性甲状腺炎	慢性甲状腺炎	高インスリン血症
7	仮性半陰陽	ヌーナン(Noonan)症候群	ヌーナン(Noonan)症候群	(特発性)思春期遅発症
8	原発性性腺機能低下症(男)	原発性性腺機能低下症(女)	原発性性腺機能低下症(男)	ターナー(Turner)症候群
9	高エストロゲン症	高インスリン血症	高インスリン血症	下垂体機能低下(不全)症
10	思春期早発症	(特発性)思春期遅発症	(特発性)思春期遅発症	ターナー(Turner)症候群
11	思春期早発症	下垂体機能低下(不全)症	下垂体機能低下(不全)症	下垂体性巨人症
12	半陰陽	半陰陽	ターナー(Turner)症候群	E03.1A
13	先天性甲状腺ホルモン不応症	E03.1A	先天性甲状腺ホルモン不応症	アジソン病
14	副腎形成不全	先天性副腎(皮質)過形成	副腎性器症候群(AGS)	先天性副腎(皮質)過形成
15	副腎形成不全	先天性副腎(皮質)過形成	副腎性器症候群(AGS)	先天性副腎リポイド過形成
16	副腎形成不全	副腎形成不全	先天性副腎リポイド過形成	副腎性器症候群(AGS)
17	副腎形成不全	副腎性器症候群(AGS)	副腎性器症候群(AGS)	甲状腺機能低下症
18	成長ホルモン分泌不全性低身長症	成長ホルモン分泌不全性低身長症	睾丸形成不全	甲状腺機能低下症
19	インスリン分泌異常	甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症	腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)
20	(特発性)思春期遅発症	E03.1A	E03.1A	E03.1A
21	ゴナドトロピン(単独)欠乏症(欠損症)	ゴナドトロピン(単独)欠乏症(欠損症)	原発性性腺機能低下症(男)	ゴナドトロピン(単独)欠乏症(欠損症)
22	ラロン型小人症	ラロン型小人症	E03.1A	ラロン型小人症
23	ゴナドトロピン(単独)欠乏症(欠損症)	E23.0D	成長ホルモン分泌不全性低身長症	成長ホルモン分泌不全性低身長症
24	ゴナドトロピン(単独)欠乏症(欠損症)	特発性副甲状腺機能低下症	特発性副甲状腺機能低下症	特発性副甲状腺機能低下症
25	甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症	特発性副甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症
26	女性化腫瘍	E03.1A	成長ホルモン分泌不全性低身長症	成長ホルモン分泌不全性低身長症
27	仮性副甲状腺機能低下症	仮性副甲状腺機能低下症	特発性副甲状腺機能低下症	特発性副甲状腺機能低下症
28	E03.1A	E03.1A	E03.1A	特発性副甲状腺機能低下症
29	E03.1A	E03.1A	E03.1A	甲状腺機能亢進症
30	E03.1A	E03.1A	特発性副甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症
31	先天性副甲状腺欠損症	特発性副甲状腺機能低下症	先天性副甲状腺欠損症	先天性副甲状腺欠損症
32	先天性副腎(皮質)過形成	副腎形成不全	副腎形成不全	副腎形成不全
33	思春期早発症	E03.1A	E03.1A	E03.1A
34	女性化腫瘍	ターナー(Turner)症候群	ターナー(Turner)症候群	ターナー(Turner)症候群
35	女性化腫瘍	女性化腫瘍	原発性性腺機能低下症(女)	原発性性腺機能低下症(女)
36	先天性副腎(皮質)過形成	先天性副腎(皮質)過形成	先天性副腎(皮質)過形成	原発性副甲状腺機能亢進症
37	思春期早発症	成長ホルモン分泌不全性低身長症	成長ホルモン分泌不全性低身長症	下垂体機能低下(不全)症
38	思春期早発症	原発性性腺機能低下症(女)	原発性性腺機能低下症(女)	原発性性腺機能低下症(女)
39	思春期早発症	思春期早発症	成長ホルモン分泌不全性低身長症	(特発性)思春期遅発症
40	特発性副甲状腺機能亢進症	原発性副甲状腺機能亢進症	特発性副甲状腺機能亢進症	特発性副甲状腺機能亢進症
41	副甲状腺腺腫	副甲状腺腺腫	高プロラクチン血症	高プロラクチン血症
42	特発性副甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症
43	思春期早発症	思春期早発症	甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症
44	原発性性腺機能低下症(女)	原発性性腺機能低下症(女)	原発性性腺機能低下症(女)	甲状腺機能低下症
45	地方性甲状腺腫	E03.1A	E03.1A	E03.1A
46	先天性副腎リポイド過形成	先天性副腎リポイド過形成	Prader-Willi症候群	Prader-Willi症候群
47	ヌーナン(Noonan)症候群	ヌーナン(Noonan)症候群	ターナー(Turner)症候群	ヌーナン(Noonan)症候群
48	原発性性腺機能低下症(男)	睾丸腫瘍	原発性性腺機能低下症(男)	原発性性腺機能低下症(男)

E23.0D 甲状腺刺激ホルモン(TSH)欠乏(欠損)症 E03.1A 先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)

E34.2B 異所性甲状腺刺激ホルモン(TSH)産生腫瘍

表6. 平成10年度～13年度の間に病名変更された登録患者のうち、病態がほぼ共通しているもの 320例

n	診断1	診断2
129	甲状腺機能低下症	E03.1A
46	ターナー(Turner)症候群	E23.0E
36	思春期早発症	E23.0E
32	下垂体機能低下(不全)症	E23.0E
29	甲状腺機能亢進症	甲状腺機能低下症
14	甲状腺機能低下症	慢性甲状腺炎
10	先天性副腎(皮質)過形成	副腎性器症候群(AGS)
5	先天性副腎(皮質)過形成	21水酸化酵素欠損症
4	甲状腺機能低下症	E23.0D
3	下垂体機能低下(不全)症	下垂体性(真性)尿崩症
1	アジソン病	E23.0C
1	インスリン分泌異常	高インスリン血症
1	レニン分泌異常	腎血管性高血圧
2	原発性性腺機能低下症(男)	睾丸形成不全
1	思春期早発症	仮性思春期早発症
1	膵島細胞腫(膵島腺腫)	高インスリン血症
1	特発性低血糖症	高インスリン血症
1	先天性副腎(皮質)過形成	アルドステロン分泌不全
1	原発性性腺機能低下症(女)	卵巣形成不全
1	下垂体機能低下(不全)症	E23.0D

表7. 平成10年度に新規登録し、13年度まで同じ病名で連続して登録した患者の経過判定

成長ホルモン分泌不全性低身長症 515例

	新規	継続1年目	継続2年目	継続3年目
治癒	0.2	0.0	0.0	0.0
寛解	0.6	1.4	1.6	1.2
改善	7.0	69.7	81.6	78.8
不変	30.9	7.2	2.3	2.9
再燃	0.2	0.2	0.0	0.0
悪化	2.9	0.6	0.0	0.0
死亡	0.2	0.0	0.0	0.0
判定不能	3.9	3.1	0.2	0.0
その他	51.7	16.7	12.2	15.5
未記入	2.5	1.2	2.1	1.6

思春期早発症 91例

	新規	継続1年目	継続2年目	継続3年目
治癒	0.0	0.0	0.0	0.0
寛解	0.0	1.1	4.4	1.1
改善	5.5	63.7	68.1	69.2
不変	37.4	16.5	11.0	12.1
再燃	1.1	0.0	0.0	0.0
悪化	14.3	1.1	0.0	0.0
死亡	0.0	0.0	0.0	0.0
判定不能	2.2	1.1	0.0	1.1
その他	35.2	14.3	14.3	14.3
未記入	4.4	2.2	2.2	2.2

先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない) 109例

	新規	継続1年目	継続2年目	継続3年目
治癒	0.0	0.9	0.0	0.0
寛解	5.5	11.9	15.6	12.8
改善	44.0	65.1	67.0	67.9
不変	17.4	9.2	7.3	6.4
再燃	0.0	0.0	0.0	0.0
悪化	1.8	0.0	0.0	0.0
死亡	0.0	0.0	0.0	0.0
判定不能	2.8	0.9	0.0	0.0
その他	26.6	11.9	10.1	12.8
未記入	1.8	0.0	0.0	0.0

甲状腺機能低下症 57例

	新規	継続1年目	継続2年目	継続3年目
治癒	0.0	0.0	0.0	0.0
寛解	3.5	8.8	10.5	7.0
改善	36.8	57.9	68.4	64.9
不変	15.8	8.8	5.3	8.8
再燃	0.0	0.0	0.0	0.0
悪化	3.5	3.5	1.8	0.0
死亡	0.0	0.0	0.0	0.0
判定不能	3.5	0.0	0.0	0.0
その他	31.6	17.5	10.5	15.8
未記入	5.3	3.5	3.5	3.5

甲状腺機能亢進症 177例

	新規	継続1年目	継続2年目	継続3年目
治癒	0.0	0.0	0.0	0.0
寛解	1.7	11.3	16.4	16.9
改善	30.5	65.5	64.4	64.4
不変	21.5	9.0	5.1	4.5
再燃	1.1	1.1	1.1	2.3
悪化	1.7	0.6	0.6	1.1
死亡	0.0	0.0	0.0	0.0
判定不能	7.3	1.7	1.1	0.0
その他	33.3	8.5	8.5	8.5
未記入	2.8	2.3	2.8	2.3

先天性副腎(皮質)過形成 35例

	新規	継続1年目	継続2年目	継続3年目
治癒	0.0	0.0	0.0	0.0
寛解	5.7	17.1	17.1	8.6
改善	51.4	65.7	65.7	65.7
不変	17.1	17.1	17.1	8.6
再燃	0.0	0.0	0.0	0.0
悪化	0.0	0.0	0.0	0.0
死亡	0.0	0.0	0.0	0.0
判定不能	0.0	0.0	0.0	2.9
その他	22.9	0.0	0.0	14.3
未記入	2.9	0.0	0.0	0.0

%で表す。

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

小児慢性特定疾患治療研究事業における成長ホルモン治療対象者の登録状況について検討を行った。新規登録患者も継続登録患者も平成12年度以降は少なくとも増加傾向にはないことが明らかとなった。ただし中央登録体制にはまだ改善の余地が大きい。すなわち本来適応ではない診断名での登録を排除し、医療意見書と成長ホルモン治療用意見書の整合性が十分に図られるようなシステムの開発が望まれる。

A. はじめに

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）において成長ホルモン療法が適応となる疾患は成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）、ターナー症候群、軟骨無形成症、慢性腎不全による低身長症と Prader Willi 症候群である。平成12年度に小慢事業に登録された受給者は10疾患群全体で108,728人であるが、GHDはそのなかの8,069名（7.4%）を占めており、小慢事業においてはGHDが登録された単一診断名としては最も数が多い。すなわちGHDへの登録者数は小慢事業全体の動向を左右している。

また成長ホルモン治療は長期にわたる治療で、その効果を短期的に判定することはもとより、長期的な観点から評価することが重要である。さらにその評価は多くの患者から得られるデータを基礎にしていなければならない。

このような意味において成長ホルモン治療の登録状況を解析することは小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）が円滑に運営されるためのみならず、疫学研究としての重要性が高い。

そこで今年度は平成10年度から13年度の受給者数の動向を分析し、さらに疾患群としての登録と成長ホルモン治療としての登録の整合性を検討した。

B. 新規登録患者の動向

1. 自治体別登録者数（表1）

平成13年度はまだすべての登録情報が集約されていないが、平成10年度から12年度をみるとGHD群においては2,100人から2,200人が、軟骨無形成症群では70人、慢性腎不全群では30人前後が登録されており、全体として大きな変動はない。ただし自治体別にみるとGHD群では神奈川県のように平成10年度から16人、38人、37人、2人と大きく減少したり、熊本県のように3人、1人、29人、11人と毎年大きく増減しているところもある。各入力端末のデータを統合するときの上書き等によるデータ消去が一因と言われているが、中央登録に提出する段階でチェックされる体制が望まれる。

これに対して軟骨無形成症群や慢性腎不全群では多くの各自治体は少数の登録であるので、そのような増減は見られない。

2. 登録診断名（表2）

現在の保険診療のなかでは、成長ホルモン治療が可能な疾患は限られているにもかかわらず、小慢事業で成長ホルモン治療用意見書が提出された疾患名は多岐にわたっている。しかしGHD群についてみると適応外疾患での登録は平成10年度は37人、1.8%であったものが、平成11年度には68人、3.1%になり、平成12年度は19人、0.9%まで減少している。各自治体における審査あるいは入力段階で誤った診断名

を認めない、あるいは誤入力を少なくする措置が功を奏してきたためと推測される。今後は入力のためのソフトウェア上で入力規制がかかるようになれば誤った診断名で登録される問題は解決するであろう。

C. 継続登録患者数の動向

1. 自治体別登録者数（表3）

継続登録患者数を自治体別にみると新規登録の集約状況に比して中央登録している自治体が少ない。したがって単純に年度ごとの登録数を比較することは難しい。

仮に隣り合った年度に中央登録データが存在する自治体のみを合算して比較すれば平成11年から平成12年は7,063人から7,306人に、平成12年から平成13年は5,102人から4,760人へと減少している。

2. 登録診断名（表4）

登録診断名をみると新規登録と同様に1%前後が本来適応ではない診断名で登録されている。しかしその割合は1.5%から0.5%に下がってきており、ソフトウェアの改善と相まって今後はこのような事態はなくなるであろう。

D. 平成12年度成長ホルモン療法適応疾患における医療意見書と成長ホルモン治療用意見書の整合性

平成12年度は内分泌疾患群に12,664人がGHDとして登録されている。このうち成長ホルモン治療用意見書（新規）が提出されているものは1,746人、成長ホルモン治療用意見書（継続）が提出されているものは6,894人であった。さらに奇異なのは両者に登録されているものが169人もいることである。加えて疾患群としての医療意見書がGHDとして提出されているにもかかわらず、成長ホルモン治療用意見書においてはそれ以外の病名で登録されている例が決して少ないことである。

また成長ホルモン治療用意見書が提出されているものは8,471人で全体の66.9%に過ぎないので、提出されていない患者が成長ホルモン療法を受けていないのか、成長ホルモンを受けているが、中央登録が行

われていないだけなのかの判別は不可能である。

このように医療意見書と成長ホルモン治療用意見書は二本立てであり、かつ成長ホルモン治療用意見書には新規と継続があって、登録システムではそれぞれ独立で稼働しうることがこのような重複登録や診断名の不一致の原因である。今後は意見書に成長ホルモン療法を受けているかどうか、さらには成長ホルモン治療用意見書は新規あるいは継続のどちらが添付されるのかを明らかにする項目が必要であろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし。

E. 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1. 新規登録患者 自治体別登録者数

	GHD and Turner syndrome					Achondroplasia					Chronic Renal Insufficiency			
	10年度	11年度	12年度	13年度		10年度	11年度	12年度	13年度		10年度	11年度	12年度	13年度
北海道	315	189	49	55	北海道	-	-	1	-	北海道	-	1	1	1
青森県	12	13	16	19	青森県	3	-	2	-	青森県	-	-	-	-
岩手県	24	25	22	-	岩手県	1	-	-	-	岩手県	-	-	-	-
宮城県	42	26	37	38	宮城県	-	1	-	-	宮城県	1	-	-	-
秋田県	-	4	15	5	秋田県	-	2	-	-	秋田県	-	-	-	-
山形県	19	29	-	24	山形県	1	-	-	-	山形県	-	-	-	-
福島県	26	-	26	25	福島県	1	-	2	1	福島県	-	-	-	-
茨城県	42	35	46	-	茨城県	1	1	1	-	茨城県	-	-	-	-
栃木県	20	35	12	24	栃木県	1	1	-	-	栃木県	-	-	-	-
群馬県	13	17	20	13	群馬県	-	3	-	-	群馬県	1	-	-	1
埼玉県	-	82	88	69	埼玉県	-	4	7	1	埼玉県	-	-	5	7
千葉県	42	38	55	56	千葉県	3	3	3	1	千葉県	-	1	1	1
東京都	107	96	130	131	東京都	2	2	2	4	東京都	2	-	2	2
神奈川県	16	38	37	2	神奈川県	2	4	1	-	神奈川県	1	2	1	-
新潟県	25	29	32	40	新潟県	-	-	-	-	新潟県	1	-	-	-
富山県	10	38	19	-	富山県	-	5	-	-	富山県	-	2	6	-
石川県	-	-	-	-	石川県	-	-	-	-	石川県	-	-	-	-
福井県	9	10	14	17	福井県	-	2	2	1	福井県	-	-	-	-
山梨県	26	17	17	24	山梨県	1	4	2	-	山梨県	-	-	1	-
長野県	32	31	28	-	長野県	5	-	2	-	長野県	-	1	-	-
岐阜県	23	45	38	25	岐阜県	-	2	-	-	岐阜県	-	-	1	-
静岡県	72	75	59	-	静岡県	4	3	1	-	静岡県	1	1	-	-
愛知県	96	126	132	144	愛知県	2	1	1	-	愛知県	4	6	2	4
三重県	34	48	58	55	三重県	-	1	-	2	三重県	-	-	-	-
滋賀県	-	22	42	42	滋賀県	-	-	1	1	滋賀県	-	-	-	-
京都府	25	30	20	40	京都府	-	-	-	-	京都府	5	1	-	1
大阪府	153	187	-	-	大阪府	7	12	-	-	大阪府	-	3	-	-
兵庫県	-	-	104	-	兵庫県	-	-	2	-	兵庫県	-	-	-	-
奈良県	26	24	27	28	奈良県	1	-	-	-	奈良県	-	-	-	-
和歌山県	5	17	11	7	和歌山県	1	1	-	-	和歌山県	-	1	-	1
鳥取県	11	4	-	2	鳥取県	1	2	-	1	鳥取県	-	-	-	-
島根県	5	6	19	-	島根県	1	1	2	-	島根県	-	-	-	-
岡山県	35	37	47	61	岡山県	2	-	-	1	岡山県	-	-	-	-
広島県	29	29	31	-	広島県	-	-	1	-	広島県	2	-	1	-
山口県	59	39	36	67	山口県	1	-	2	-	山口県	-	2	-	1
徳島県	-	2	13	-	徳島県	-	-	-	-	徳島県	-	-	-	-
香川県	25	12	22	24	香川県	-	2	1	1	香川県	-	-	-	-
愛媛県	27	26	13	28	愛媛県	1	1	-	-	愛媛県	-	-	-	-
高知県	8	6	11	9	高知県	-	1	1	-	高知県	1	-	-	-
福岡県	42	38	58	13	福岡県	2	-	3	2	福岡県	-	-	-	-
佐賀県	12	12	-	14	佐賀県	-	-	-	1	佐賀県	-	-	-	-
長崎県	19	15	28	-	長崎県	-	-	-	-	長崎県	-	-	-	-
熊本県	3	1	29	11	熊本県	1	-	7	1	熊本県	-	-	-	-
大分県	22	11	16	14	大分県	1	-	-	-	大分県	-	-	1	-
宮崎県	6	-	12	22	宮崎県	-	-	-	1	宮崎県	-	1	1	-
鹿児島県	4	16	16	8	鹿児島県	-	-	1	-	鹿児島県	-	-	2	-
鹿儿岛市	52	79	70	-	鹿儿岛市	3	4	2	-	鹿儿岛市	-	2	-	-
沖縄県	-	-	-	-	沖縄県	-	-	-	-	沖縄県	-	-	-	-
札幌市	-	31	46	43	札幌市	-	1	-	4	札幌市	-	-	-	-
仙台市	31	30	42	-	仙台市	1	1	-	-	仙台市	1	-	2	-
千歳市	20	31	21	-	千歳市	-	1	-	-	千歳市	-	2	2	-
横浜市	38	-	47	54	横浜市	1	-	1	1	横浜市	1	-	2	-
川崎市	-	3	12	-	川崎市	-	-	1	1	川崎市	-	-	-	-
名古屋市	53	54	53	-	名古屋市	3	1	1	-	名古屋市	1	1	2	-
京都市	18	28	9	-	京都市	-	-	3	-	京都市	-	1	-	-
大阪市	32	56	49	-	大阪市	7	-	3	-	大阪市	-	-	-	-
神戸市	21	3	24	30	神戸市	-	1	1	2	神戸市	-	-	-	-
広島市	25	29	-	48	広島市	-	-	-	-	広島市	1	-	-	-
北九州市	20	13	-	9	北九州市	1	1	-	1	北九州市	-	-	-	-
福岡市	15	16	25	1	福岡市	-	-	1	-	福岡市	1	-	-	-
秋田市	4	4	-	12	秋田市	1	-	-	1	秋田市	-	-	-	-
郡山市	-	13	4	4	郡山市	-	1	-	-	郡山市	-	-	-	-
宇都宮市	7	5	10	-	宇都宮市	-	-	-	-	宇都宮市	-	-	-	-
新潟市	4	4	7	7	新潟市	-	-	1	-	新潟市	-	-	-	-
富山市	7	5	-	-	富山市	1	-	-	-	富山市	-	-	-	-
金沢市	-	3	-	1	金沢市	-	-	-	-	金沢市	-	-	-	-
岐阜市	9	5	13	12	岐阜市	1	-	3	-	岐阜市	-	-	-	-
静岡市	22	20	22	10	静岡市	-	1	-	-	静岡市	-	-	-	-
浜松市	29	47	23	34	浜松市	1	-	-	1	浜松市	-	-	-	-
豊田市	5	8	1	-	豊田市	1	-	-	-	豊田市	-	-	1	-
堺市	22	26	19	31	堺市	1	1	1	-	堺市	2	-	4	2
姫路市	-	4	8	-	姫路市	-	-	1	-	姫路市	-	-	-	-
和歌山市	10	2	11	9	和歌山市	-	-	1	-	和歌山市	-	-	-	-
岡山市	23	32	44	54	岡山市	2	2	-	-	岡山市	-	-	-	-
福山市	3	-	33	16	福山市	-	-	-	-	福山市	-	-	-	-
高知市	7	7	6	4	高知市	-	-	-	1	高知市	-	-	-	-
長崎市	15	9	5	-	長崎市	-	-	2	-	長崎市	-	-	-	-
熊本市	12	14	-	-	熊本市	-	1	-	-	熊本市	-	-	-	-
大分市	9	3	7	9	大分市	-	-	-	-	大分市	-	-	-	1
宮崎市	11	-	17	-	宮崎市	-	-	-	-	宮崎市	-	-	-	-
鹿児島市	3	8	4	8	鹿児島市	1	-	-	-	鹿児島市	1	-	-	1
いわき市	-	3	-	-	いわき市	-	-	-	-	いわき市	-	-	-	-
長野市	-	7	2	2	長野市	-	-	-	-	長野市	-	-	-	-
豊橋市	-	10	11	15	豊橋市	-	-	-	-	豊橋市	-	-	-	-
高松市	-	8	11	12	高松市	-	-	-	-	高松市	-	-	-	-
計	2048	2200	2161	1581	計	70	75	70	31	計	27	28	37	23

表2. 新規登録患者 診断名

	ICD	疾患名	10年度	11年度	12年度	13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	1470
	Q96	ターナー(Turner)症候群	73	137	212	100
	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	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		1
	E03.9	甲状腺機能低下症	6	5		
	E23.0D	甲状腺刺激ホルモン(TSH)欠乏(欠損)症	4			
	Q87.1A	プラダー・ウィリア(Prader-Willi)症候群	3	3	2	2
	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		
	E06.3	慢性甲状腺炎		2		
	E25.0	先天性副腎(皮質)過形成		1	1	
	E04.0	単純甲状腺腫		1		
	Q55.1	睾丸形成不全		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	
	計		2048	2200	2161	1581
軟骨無形成症群	ICD	疾患名	10年度	11年度	12年度	13年度
	Q77.4	軟骨異栄養症	69	70	71	31
	E73.0	乳糖分解酵素欠損症	1			
	E70.2B	高チロシン血症		1		
	E74.0L	糖原病		1		
	E78.0A	家族性高コレステロール血症		1		
	Q44.2	先天性胆道閉鎖症		1		
Q78.0	骨形成不全症		1			
	計		70	75	71	31
腎不全群	ICD	疾患名	10年度	11年度	12年度	13年度
	N18.9	慢性腎不全	14	20	17	9
	N04	ネフローゼ(症候群)	2	6	9	3
	N03.9	慢性糸球体腎炎	2	2	5	6
	N13.3	水腎(症)	2	2		1
	Q60.5A	腎低形成	2			
	N11.9	慢性間質性腎炎	1	1	1	1
	N05.3A	びまん性メサンギウム増殖性腎炎	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
	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	
	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	
Q61.3	多発性嚢胞腎				1	
	計	27	34	37	23	
	総計	2145	2309	2269	1635	

表3. 継続登録患者 自治体別登録者数

	10年度	11年度	12年度	13年度
北海道	-	307	296	-
青森県	132	126	121	112
岩手県	144	145	131	-
宮城県	179	185	175	171
秋田県	-	57	-	66
山形県	105	128	-	129
福島県	123	-	65	101
茨城県	76	184	277	-
栃木県	104	39	64	133
群馬県	-	-	3	-
埼玉県	-	394	417	309
千葉県	198	262	239	255
東京都	784	709	784	497
神奈川県	69	123	149	27
新潟県	95	202	176	163
富山県	138	3	143	-
石川県	-	-	-	-
福井県	115	97	86	79
山梨県	95	109	97	-
長野県	148	-	113	-
岐阜県	269	213	142	176
静岡県	382	322	-	-
愛知県	12	762	649	-
三重県	217	76	234	240
滋賀県	-	160	179	162
京都府	150	129	-	122
大阪府	730	782	-	-
兵庫県	-	-	6	-
奈良県	160	192	160	174
和歌山県	71	68	68	57
鳥取県	31	34	30	-
島根県	65	51	52	-
岡山県	135	144	163	166
広島県	4	7	127	-
山口県	194	202	-	229
徳島県	34	36	36	-
香川県	198	121	109	104
愛媛県	199	178	48	55
高知県	77	73	63	59
福岡県	3	177	-	302
佐賀県	-	51	-	26
長崎県	-	106	107	-
熊本県	106	97	109	93
大分県	58	58	61	69
宮崎県	-	59	-	-
鹿児島県	-	19	44	1
沖縄県	295	279	289	-

	10年度	11年度	12年度	13年度
札幌市	-	53	-	-
仙台市	173	174	176	-
千葉市	81	130	127	-
横浜市	184	-	290	349
川崎市	-	-	76	-
名古屋市	376	357	-	-
京都市	95	102	-	-
大阪市	221	218	-	-
神戸市	5	154	161	173
広島市	-	143	-	120
北九州市	144	125	-	112
福岡市	-	113	99	89
秋田市	16	58	-	49
郡山市	-	30	44	42
宇都宮市	37	3	-	-
新潟市	55	39	33	32
富山市	69	61	-	-
金沢市	-	43	34	38
岐阜市	78	70	59	59
静岡市	111	97	80	87
浜松市	98	118	131	137
豊田市	2	38	30	-
堺市	124	36	98	104
姫路市	-	30	26	-
和歌山市	60	55	41	40
岡山市	116	130	127	153
福山市	-	-	134	144
高知市	43	49	38	43
長崎市	1	61	52	-
熊本市	10	70	-	-
大分市	37	39	30	25
宮崎市	-	52	48	-
鹿児島市	49	46	47	42
いわき市	-	-	-	-
長野市	-	-	-	-
豊橋市	-	-	-	-
高松市	-	-	-	-

計 8080 10160 7993 5915

平成11年/平成12年 比較(中央報告済みのみ)
7063 / 7306 例

平成12年/平成13年 比較(中央報告済みのみ)
5102 / 4760 例

平成11年/平成13年 比較(中央報告済みのみ)
5625 / 5321 例

表4. 継続登録患者 診断名

ICD		疾患名	10年度	11年度	12年度	13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	7498	9508	7387	5478
	Q96	ターナー(Turner)症候群	299	401	405	372
	E23.0A	下垂体機能低下(不全)症	37	46	48	11
	E22.8	思春期早発症	26	26	4	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	2
	E23.0D	甲状腺刺激ホルモン(TSH)欠乏(欠損)症	11	4		
	E03.9	甲状腺機能低下症	6	16	8	3
	Q87.1A	プラダー・ヴィルリ(Prader-Willi)症候群	4	7	4	2
	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	1
	E24.0	クッシング(Cushing)病	1			
	E05.0	甲状腺機能亢進症		4	1	2
	E34.3A	ラロン型小人症		2	2	2
	E04.0	単純甲状腺腫		2		
	E06.3	慢性甲状腺炎		2		
	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		
	E30.0	(特発性)思春期遅発症		1	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	
	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	家族性低磷酸血症			1	
	N25.1	腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)			1	
	Q55.1	睾丸形成不全			1	
	Q60.5					1
Q89.1	副腎形成不全				1	
計			7916	10065	7878	5882
軟骨無形成症群	ICD	疾患名	10年度	11年度	12年度	13年度
	Q77.4	軟骨異栄養症	143	225	233	174
	Q78.0	骨形成不全症	1	2	2	
	E73.0	乳糖分解酵素欠損症	1			
	E74.0A	糖原病I型	1			
	E70.2B	高チロシン血症		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		
計			146	230	237	174
腎不全群	ICD	疾患名	10年度	11年度	12年度	13年度
	N18.9	慢性腎不全	8	21	23	17
	N04	ネフローゼ(症候群)	2	1	1	
	N03.9	慢性糸球体腎炎	2			
	N11.9	慢性間質性腎炎	1	4		
	N04.0	微小変化型ネフローゼ症候群	1	1		
	Q60.5A	腎低形成	1	1	1	
	N26	萎縮腎	1			
	N03.8	慢性増殖性糸球体腎炎		2		
	Q61.3	多発性嚢胞腎		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	17
分類不能群	ICD	疾患名	10年度	11年度	12年度	13年度
	10		2			
	999999999			1		1
計			2	1	1	1

表5. 平成12年度成長ホルモン治療適応疾患患者の登録状況

内分泌疾患群

E23.0E:成長ホルモン分泌不全性低身長症 12,664 例

GH 治療用意見書 (新規)		1,746 名
Q96	ターナー(Turner)症候群	207
E23.0A	下垂体機能低下(不全)症	13
E29.1	原発性性腺機能低下症(男)	2
N25.1	腎性尿崩症	2
Q87.1A	Prader-Willi 症候群	2
E22.8	思春期早発症	1
E25.0	先天性副腎(皮質)過形成	1
GH 治療用意見書 (継続)		6,894 名
Q96	Turner 症候群	19
E23.0A	下垂体機能低下(不全)症	2
E03.1A	先天性甲状腺機能低下症	1
E07.8	甲状腺ホルモン結合蛋白異常症	1
E22.8	思春期早発症	1
E23.2	下垂体機能低下(不全)症	1
E26.8	バーター(Bartter)症候群	1
E28.3	原発性性腺機能低下症(女)	1
Q77.4	軟骨異栄養症	1
GH 治療用意見書 (新規・継続 両者)		169 名
Q96	ターナー(Turner)症候群	3
E29.1	原発性性腺機能低下症(男)	1
N25.1	腎性尿崩症	1
E23.0A	下垂体機能低下(不全)症	1

→4,193 名分 (33.1%) については治療用意見書が中央報告されていない。

→さらに平行して先天代謝異常疾患群に 9 例、腎疾患群に 1 例が登録されている。

Q96:ターナー(Turner)症候群 1,029 例

GH 治療用意見書 (新規)		204 名
E23.0E	成長ホルモン分泌不全性低身長症	4
GH 治療用意見書 (継続)		370 名
E23.0E	成長ホルモン分泌不全性低身長症	10
E03.9	甲状腺機能低下症	1
GH 治療用意見書 (新規・継続 両者)		26 名

先天代謝異常疾患群

Q77.4:軟骨異栄養症 732 例

GH 治療用意見書 (新規)		61 名
E23.0E	成長ホルモン分泌不全性低身長症	1
GH 治療用意見書 (継続)		221 名
E23.0E	成長ホルモン分泌不全性低身長症	4
GH 治療用意見書 (新規・継続 両者)		11 名

※GH 治療用意見書 (新規) 2,161 例→疾患群意見書登録なし 182 例 (8.4%)

GH 治療用意見書 (継続) 8,143 例→疾患群意見書登録なし 542 例 (6.7%)

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（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」

（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）

若年性関節リウマチ JRA の疾患活動性の定量化と、その経時的変化からみた難治性因子の検討

研究協力者 武井 修治 鹿児島大学小児科 講師

研究要旨

若年性関節リウマチ(JRA) の関節症状、発熱、赤沈、CRP をスコア化(0～5点)することで疾患活動性を定量化し、経時的変化から JRA の難治性因子について検討した。

平成 10 年から平成 13 年まで小児慢性特定疾患事業に継続して登録された 403 例のうち、データ記入が適切で解析可能であった症例は 59 例(15%)に過ぎなかった。

対象とした JRA 59 例全体のスコア値は、平成 10 年に 3.09 であったものが平成 13 年には 2.41 へと改善していた ($P<0.0001$)。しかし、男児、発症年齢 10 歳未満、罹病期間が 6 年以上、抗核抗体(ANA)陽性例では、有意なスコア値の改善はみられなかった。一方、女児($P=0.0004$)、発症年齢 10 歳以上($P=0.0021$)、罹病期間 3 年未満($P=0.0006$)、同 6 年未満($P=0.0277$)では有意にスコア値が改善した。リウマトイド因子(RF)は陽性($P=0.0117$)、陰性($P=0.0028$)いずれでも有意なスコア値の改善がみられ、従来の報告とは異なる結果であった。JRA は heterogenous な疾患であるため、その難治性因子の解析には発症病型や背景となる治療内容に関する情報が必要である。小児慢性特定疾患研究事業において、JRA は膠原病登録症例の 80%以上を占めることから、医療意見書にこれらの項目を追加することが望ましい。

見出し語：若年性関節リウマチ，縦断的研究，経過，予後，リウマトイド因子，抗核抗体

A. 研究目的

小児慢性特定疾患医療意見書のデータベースから、若年性関節リウマチの疾患活動性を定量的に評価し、その経時的変化から難治性因子について検討する。

10 年から平成 13 年まで継続して登録された JRA を対象とした。これらの症例の医療意見書から、関節症状、発熱、赤沈、CRP の 4 項目を抽出し、それぞれの項目を表 1 に示す通りスコア化したうえでその合計値を用いて疾患活動性を評価した。疾患活動性評価に用いた 4 項目すべてのデータが記載されていないもの、毎年同じ赤沈値が記入されているなど

B. 対象及び方法

小児慢性特定疾患研究事業において、平成

記載が不正確なものなどは検討から除外した。また本研究の目的から、いずれの時期にも疾患活動性を認めない症例も検討から除外した。

疾患活動性の変化は平成10年と平成13年のスコア値の変化から評価した。疾患活動性の変化に影響を与える因子として、性別、発症年齢、平成10年における罹病期間、抗核抗体(ANA)、リウマトイド因子(RF)を検討した。罹病期間は、記載されていた発症年齢と医療意見書提出時点での年齢から算出した。

統計処理はサンプル数が少ないために non-parametric な検討を行った。すなわち、H10年度の医療意見書から得られた二群のデータ比較は Mann-Whitney U test で行い、H10年と H13年のスコア値の変化は Wilcoxon

signed rank test で検定した。

C. 結果

1) 対象 JRA のプロフィール

平成10年から13年まで継続して登録された JRA は 403 例にのぼったが、疾患活動性の評価項目、ANA/RF のデータ、罹病期間を算出するために必要な発症年齢や申請時年齢など、評価に必要なすべての項目を満たした症例は 59 例に過ぎなかった。対象となった 59 例のプロフィールを表2に示す。

2) 平成10年の疾患活動性

対象 JRA 59 例のスコア値は平均で 3.09 であった。この値を発症年齢 5 年未満 vs 以上、罹病期間 3 年未満 vs 以上、ANA 陰性 vs 陽性、RF 陰性 vs 陽性の 2 群で比較したが、有意差はいずれも認めなかった。

3) 疾患活動性の変化

対象となった JRA 59 例の平成10年と平成13年のスコア値を表3に示す。

表1: Inclusion criteriaと疾患活動性の

- 1) 平成10~13年の4年間連続して医療意見書が提出されたJRA
- 2) 下記の項目、RF、ANA、罹病期間、性別のデータが適切に記載されているもの
- 3) いずれかの時期に疾患活動性があるもの

疾患活動性評価項目とスコア値	
関節症状	有2点、なし0点
発熱	有1点、なし0点
ESR	20mm/h以上1点、未満0点
CRP	陽性1点、陰性0点
(総計)	0~5点

RF: リウマトイド因子、ANA: 抗核抗体

表2: 対象患者59例のprofile

性差 男:女	13:46
発症年齢 (y)	7.9±4.5 (0.4-16)
罹病期間* (y)	3.5±3.4 (0-13.8)
臨床症状*	
関節症状あり	46 78.0%
発熱あり	22 37.3%
赤沈坑準	36 61.0%
CRP陽性	32 54.2%
RF	
持続陰性	40 67.8%
陰性→陽性	4 6.8%
陽性→陰性	2 3.4%
持続陽性	13 22.0%
ANA	
持続陰性	30 50.8%
陰性→陽性	5 8.5%
陽性→陰性	8 13.6%
持続陽性	16 27.1%

*H10年の時点

RF: リウマトイド因子、ANA: 抗核抗体

表3: JRA疾患活動性の変化

	n	H10年	H13年	P-value*
Total	59	3.1±1.4	2.4±1.6	<0.0001
性別				
男	13	2.9±1.9	2.2±2.0	ns
女	46	3.2±1.2	2.5±1.4	0.0004
発症年齢				
<5歳	18	2.9±1.4	2.3±1.3	ns
5-10歳	21	3.2±1.5	2.9±1.6	ns
10歳-	20	3.2±1.3	2.0±1.7	0.0021
罹病期間*				
<3年	35	3.3±1.4	2.0±1.2	0.0006
3-6年	13	2.8±1.6	2.4±1.7	0.0277
6年-	11	2.8±0.8	2.5±1.5	ns
ANA変化				
陰性	30	3.0±1.4	2.4±1.8	0.0052
陰→陽性	5	2.6±1.3	1.8±1.1	ns
陽→陰性	8	4.0±0.8	2.8±1.6	ns
陽性	16	2.9±1.5	2.4±1.3	ns
RF変化				
陰性	40	2.9±1.4	2.2±1.6	0.0028
陰→陽性	4	3.8±0.5	3.8±0.5	-
陽→陰性	2	2.5±2.1	2.0±2.0	-
陽性	13	3.6±1.2	2.7±1.4	0.0117

*H10年の時点、**Wilcoxon signed rank test
ns: not significant、-: unable to evaluate

JRA59 例全体のスコア値は、平成 10 年に 3.1 であったものが 2.4 へ減少しており、治療によると思われる疾患活動性の抑制がみられていた($P<0.0001$)。

疾患活動性の変化に関与する因子を検討するために、性差、発症年齢、罹病期間、ANA、RF などの因子毎にスコア値の変化を検討した。その結果、H13 年の時点で有意にスコア値が改善しなかったものは、男児、発症年齢 10 歳未満、罹病期間が 6 年以上のもの、抗核抗体が H10 - H13 年のいずれかの時期において陽性のものであった。一方、女児($P=0.0004$)、発症年齢 10 歳以上($P=0.0021$)、平成 10 年時に罹病期間 3 年未満($P=0.0006$)、同 6 年未満($P=0.0277$)は有意にスコア値が改善した。リウマトイド因子では、H10 - 13 まで持続陽性であったもの ($P=0.0117$)、また持続陰性 ($P=0.0028$)であったものは、いずれもスコア値は有意に改善した。しかし、H10 年にリウマトイド因子が陰性で、その後陽性化した JRA ではスコア値の改善はみられなかった (図 1)。

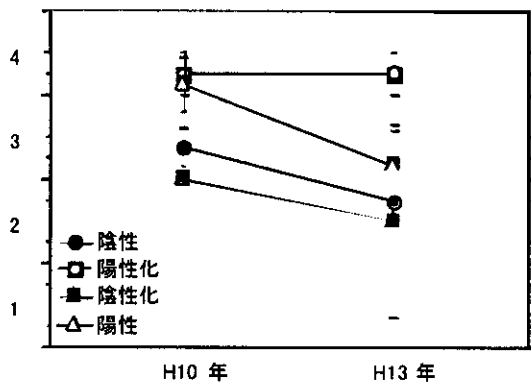


図1: RFと疾患活動性の変化

4) 罹病期間と疾患活動性の変化

H10 と H13 年のスコア値の変化と罹病期間の関係を図 2 に示す。マイナスのスコア値は H10 年と比べて疾患活動性が抑制されたことを反映する。H10 年の時点で罹病期間 6 年を

経過した症例では、H13 年の時点ではそのほとんどがスコア値は変化しないか、むしろ増加していた。

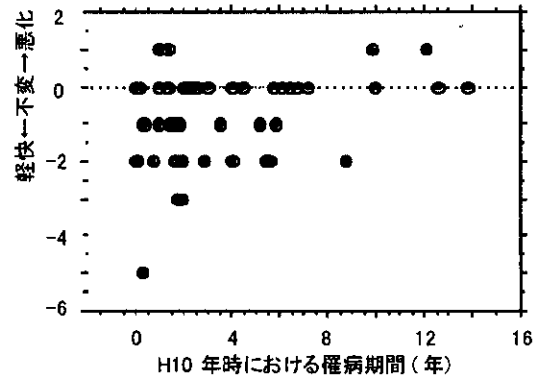


図2: H10 年から H13 年間の疾患活動性の変化

D. 考案

小児慢性特定疾患医療意見書のデータベースから、平成 10 年から連続して 3 年間経過を観察できた症例を対象に、関節症状、発熱、赤沈、CRP のデータを抽出・スコア化することで疾患活動性を定量化し、JRA の難治性因子を検討した。

本検討では、JRA の炎症病体の指標として関節症状、発熱、赤沈、CRP の 4 項目、難治性を検討する因子として性別、発症年齢、罹病期間、抗核抗体、リウマトイド因子の 5 項目、合計 9 項目のすべてにデータがインプットされた症例を用いる必要があった。また赤沈値など毎年同じデータが毎年記載されている医療意見書も多く、これらのデータは除外せざるを得なかった。結局、本検討の対象として抽出出来た JRA 症例はわずか 59 例に過ぎず、H10 - H13 まで継続して医療意見書が提出された症例 403 例のわずか 15% に過ぎなかった。したがって、より詳細なデータや分析を行うためには、医療意見書へのデータ記載の指導をより徹底すべきであると思われる。

今回の検討で、治療に抵抗し炎症病態が改

善しないのは、男児、発症年齢 3 歳未満、罹病期間 6 年以上、抗核抗体陽性例であることが判明した。男児、3 歳未満発症などが難治性因子として抽出されたこと、RF が難治性因子とならなかったことなどは、これまでの他の多くの報告や昨年度の本研究報告書¹⁾とは異なる結果となった。

JRA は多様な臨床像をとる heterogenous な疾患であるため、通常は全身型、多関節型 (RF 陽性・陰性)、少関節型 3 群(または 4 群)の病型にわけて病態解析が行われる。例えば、全身型発症 JRA は 3 歳未満発症が多く、男児の比率が他の病型よりも高い(およそ 1:1)などの特徴をもち、一般に完治しやすい(80%は完治)が、多関節型へ移行した一部の症例ではもっとも難治である²⁾。したがって、今回の検討でこのような症例を解析の過程で分離できなかったことが、難治性因子の解析を困難にした可能性がある。本来 heterogenous な疾患である JRA では、臨床病型を組み込んで病態や経過を評価することが重要であり、医療意見書に JRA の病型を組み込むことが必要である。

経過中の疾患活動性の変化を評価する場合、治療との関連を除外して検討するわけには行かない。JRA の治療方針は最近になり大きく変容したが、本邦では小児リウマチ専門医が極めて少なく、JRA 治療のためのガイドラインも設定されていない。したがって今回の検討対象となった患児では、受けている治療内容には多様なものがあると考えられる。しかしながら現在の膠原病医療意見書には治療に関する項目がなく、対象とした JRA 患児がどのような治療を受けていたかは不明である。したがって、JRA の病態や疾患活動性の変化を評価し解析するうえでは、治療内容を医療意見書に加えることは重要であろう。

E. 結論

- 1) 医療意見書から得られたデータから JRA の疾患活動性を定量的に評価し、H10 - H13 年経時的变化を同一患者で解析することで、難治性因子について検討した。
- 2) 対象となる JRA は 403 例にのぼったが、定量化に必要な項目や解析した因子の項目すべてが正確に記載されていた症例は 59 例(15%)に過ぎなかった。
- 3) 59 例の疾患活動性の変化を定量的に評価し、H10 年と H13 年とで比較すると、男児、10 歳未満発症、罹病期間 6 年以上、抗核抗体陽性例では、疾患活動性は H13 年時には改善していなかった。
- 4) より詳細な難治性因子の解析には、JRA の病型分類と治療内容に関する情報が医療意見書に必要である。

F. 文献

- 1) 宮田晃一郎, 武井修治. 若年性関節リウマチ JRA の経過に関する縦断的研究. 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. 平成 13 年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書. 主任研究者: 加藤忠明, 2002: 194-197
- 2) 武井修治. 若年性特発性関節炎(若年性関節リウマチ)の最近の治療. 日本小児科学会雑誌 2002; 106: 8-18.

糖尿病疫学に関する研究

—医療意見書の解析とその問題点—

研究協力者： 松浦 信夫 北里大学医学部小児科 教授
共同研究者： 大津 成之 北里大学医学部医療系研究科
横田 行史 北里大学医学部小児科 講師

【研究要旨】

小児慢性特定疾患コンピュータソフトによる事業報告が軌道に乗りその解析データが CD-ROM により研究班員に配布された。過去 3 年間に引き続き小児糖尿病の医療意見書の解析を担当し問題点を検討した。今年度は平成 10 年から 12 年の 3 年間の全登録症例および平成 13 年の一部症例のデータ解析を行った。全国の登録患者総数は、平成 10 年 3,983、平成 11 年 4,929、平成 12 年 5,260、平成 13 年 4,187 であった。15 歳未満の 10 万人当の発症率は平成 10 年、11 年および 12 年で 1 型糖尿病各々 2.146、2.593 および 2.458、2 型糖尿病各々 0.829、1.067 および 1.213 であった。2 型糖尿病で増加傾向を示した。平成 12 年度の新規登録症例の発症時の症状、検査結果の解析では、有症状率、尿ケトン陽性率、HbA1c とも 1 型糖尿病は 2 型糖尿病に比し有意な高値を示した一方、2 型糖尿病は高度な肥満を示した。平成 12 年度の継続登録症例において、糖尿病に関する合併症の率は発症 5 年未満群から 5 年以上経過群の間で有意に増加した。解析に必要なデータについての問題点を挙げ、さらに正確な情報を得るため考案を行った。

【研究目的】

小児慢性特定疾患の登録・管理・評価に関する研究において、糖尿病症例の登録・把握は今後の医療行政、予防対策、健康教育を推進する上に重要な課題である。我々は過去 3 年間小児慢性特定疾患に登録された糖尿病症例の解析を行い、その問題点を指摘した。本年は引き続き平成 10 年、11 年および 12 年の全登録症例および平成 13 年の一部症例のデータ解析を行い、検討した。

【研究方法と対象】

平成 10 年、11 年および 12 年度にコンピュータに登録された小児糖尿病の全症例、および平成 13 年度の現在までに登録された小児糖尿病症例を対象とした。CD-ROM に収録されたデータを Microsoft Excel を用い、単純集計およびクロス集計を行った。

【研究結果】

1. 全登録症例数

日本全国の登録患者総数は、平成 10 年 3,983、平成 11 年 4,929、平成 12 年 5,260 であった。平成 13 年の解析時までに収集された登録患者は 4,187 であった。表 1 に、その内訳、男女比、病型比を示す。4 年間を通じ女兒に多い傾向を共通して認めた。

病型の分類・記載不明例では、単に「糖尿病」の診断名による登録が最も多かった。平成 10 年から 12 年の 3 年間連続して登録された同一患者 1,628 例の解析では、初年度「糖尿病」と登録された症例は 154 例であり、そのうち翌年度以降に 1 型あるいは 2 型糖尿病に登録名が変更された症例は 50 例であった。78 例は「糖尿病」のまま登録が継続された。また初年度に 1 型糖尿病と登録された 1,242 例中、

翌年以降に 2 型糖尿病に登録が変更された症例は 40 例、反対に初年度に 2 型糖尿病と登録された 207 例中、翌年以降に 1 型糖尿病に登録が変更された症例は 20 例であった。毎年度登録名が変わった症例は、62 例存在した。経過中に「糖尿病」の診断名に登録が変更された症例が 58 例存在した。

2. 1 型糖尿病登録症例数

1 型糖尿病の登録数は、平成 10 年 2,916、平成 11 年 3,603 および平成 12 年 3,740 であった。平成 13 年の解析時までに登録された症例は 2,906 であった。表 2 に、その内訳、男女比、病型比を示す。新規登録 1 型糖尿病の発症時年齢別分布を図 1 に示す。2 ～3 歳および 11～14 歳に二相性のピークを認めた。

3. 2 型糖尿病登録症例数

2 型糖尿病の登録数は、平成 10 年 642、平成 11 年 875 および平成 12 年 1,019 であった。平成 13 年の解析時までに登録された症例は 887 であった。表 3 に、その内訳、男女比、病型比を示す。新規発症 2 型糖尿病の発症時年齢別分布を図 2 に示した。7 歳以下の症例は非常に少なく、8～10 歳頃より急激に増加し、13 歳でピークを迎えた。

4. 小児糖尿病発症率

15 歳未満の小児糖尿病の 10 万人当りの発症率を、総務庁統計局の人口推計データを用いて計算した。全国データが収集された平成 10 年、11 年および 12 年の結果は、1 型糖尿病が各々 2.146、2.593 および 2.458、2 型糖尿病が各々 0.829、1.067 および 1.213 であった。更に 2 型糖尿病に関し 10 歳以上 15 歳未満の 10 万人当りの発症率を計算したところ、平成 10 年 1.9189、平成 11 年 2.5440 および平成 12 年 2.9021 であった。2 型糖尿病で増加傾向を認めた。

5. 新規登録症例の発症時状況の解析

新規登録症例の発症月別分布は、2 型糖尿病は 3 年間全てで 4 月が最多であり、以下 5 月、6 月と続いた。1 型糖尿病も 4・5 月の発症が多かったが、他の月においても均等に発症した。

平成 12 年度の新規登録症例の発症時の症状、検査結果を解析した。有症状率は、1 型糖尿病で、多飲多尿 71.9%、体重減少 59.4%、倦怠感 56.0%、意

識障害 10.4%、昏睡 5.4%であった。2 型糖尿病は、多飲多尿 33.0%、体重減少 18.9%、倦怠感 23.6%、意識障害 2.0%、昏睡 1.0%であった。2 型糖尿病に比べ 1 型糖尿病で症状率が有意に高かった。尿ケトンは、1 型糖尿病で陽性 62%、2 型糖尿病で陽性 17%であり、陰性は各々 27%、65%であった。1 型糖尿病の尿ケトン陽性率は、2 型糖尿病に比し有意に高かった。HbA1c は、1 型糖尿病で 6.0%未満 2%、6.0 以上 8.0%未満 11%、8.0%以上 10.0%未満 18%、10.0%以上 12.0%未満 29%、12.0%以上 40%であり、2 型糖尿病で 6.0%未満 16%、6.0 以上 8.0%未満 29%、8.0%以上 10.0%未満 21%、10.0%以上 12.0%未満 19%、12.0%以上 15%であった。HbA1c の mean±SDS は、1 型糖尿病 11.20±2.73%、2 型糖尿病 8.83±2.87% であり、1 型糖尿病は 2 型糖尿病に比し有意な高値を示した。肥満度の mean±SDS は、1 型糖尿病 2.5±19.5%、2 型糖尿病は 39.3±27.9%、BMI の mean±SDS は、1 型糖尿病 17.6±4.4%、2 型糖尿病 27.2±5.7%であった。肥満度・BMI とも、1 型糖尿病に比べ 2 型糖尿病で有意に高かった。

6. 合併症の解析

平成 12 年度の継続症例につき、発症からの年数と糖尿病に関する合併症の有無につき検討した。1 型糖尿病は、5 年未満 1.7%、5 年以上 3.9%、2 型糖尿病は、5 年未満 2.8%、5 年以上 6.0%であった。1 型糖尿病、2 型糖尿病とも、発症 5 年未満群と 5 年以上経過群の間で有意な増加を認めた。1 型糖尿病と 2 型糖尿病の間に有意差は認めなかった。一方、平成 12 年の新規登録症例中、1 型糖尿病の 4.1%、2 型糖尿病の 4.0%が糖尿病に関する合併症を有した。

【考案】

今研究は全国的に小児期発症糖尿病の趨勢をみるのに面的な研究である。わが国における小児期発症糖尿病の概要をより明らかにするために、過去 3 年に引き続き今後さらにこの登録制の正確さを増すための問題点を考案する。

昨年も指摘した一番問題となる病型診断の問題点を明らかにするため、複数年のデータから個々の症例を抽出し解析した。初年度に「糖尿病」と記載

した後、1型あるいは2型糖尿病の病型診断がなされたのは1/3であり、約半数が病型未診断のまま登録が継続した。一方、当初2型糖尿病と診断した後1型と診断が変更された症例は緩徐発症1型糖尿病、反対に1型糖尿病の診断後2型糖尿病と診断した症例はソフトドリンクケトosisと推測される。しかし、それら症例の占める割合は決して多くなかった。初回診断がその後二転三転する例や、当初病型診断をしたが後年単に「糖尿病」の診断名になった症例もあった。したがって、病型に関しては、初期診断の困難さばかりでなく記載時の問題の存在も考えられた。

発症率は、1型糖尿病は今回検討した3年間では増加傾向を認めなかった。一方、2型糖尿病の増加は顕著であり、10歳以上15歳未満では1型糖尿病の発症率を上回り平成12年には10万人当2.90になった。2型糖尿病に関しては、運動食事療法のみでの軽症例や中途脱落例の登録もれが予想され、実数はより多いものと推測する。小児科領域を超えた高校生以上の年代に関しては当登録制度が認知されず、過少評価はより大きいと考える。年齢別分布における2型糖尿病患者の16歳以降の急激な発症数の減少は、以上の事情を反映したものと考えられた。

学校検尿における糖尿病のスクリーニングおよび肥満検診が現在全国的に普及しつつある。今回の解析で糖尿病の診断が4～5月に集中した現象は、この状況を反映したものと考える。特に2型糖尿病でこの傾向が顕著である。発症時の状況の解析では、依然1型糖尿病は高血糖による糖尿病性ケトアシドーシスを契機に診断する症例が多いと考える。2型糖尿病は無症状で診断する例が多いことは、学校検尿等により早期に診断することが多いためと考える。その一方、2型糖尿病は発症時に既に高度の肥満が存在することを改めて確認した。今後2型糖尿病の予防のためには、肥満の是正が不可欠であると考えられる。

糖尿病の予後を検討するため、継続登録症例中の合併症の有無を解析した。糖尿病に関する合併症は、

発症から5年を経た群で、5年未満の群に比し、1型・2型糖尿病とも有意に増加した。特に2型糖尿病は1型糖尿病より合併症の発症率は高く、小児における2型糖尿病の有効な治療法を早急に確立する必要があると考える。今登録制の現在の記載法では、急性合併症と慢性合併症の区別は不可能である。新規登録例で継続登録例より合併症の発症率が高くなったのは、急性合併症が入ったためと考える。今後糖尿病の予後をより正確に把握するため、合併症の詳細な内容も併せて記載する方法を検討したい。

【結論】

1. 過去4年間の小児糖尿病の登録症例を解析した。
2. 15歳未満の発症率は、2型糖尿病で増加傾向を認めた。特に10歳以上で増加が顕著であった。
3. 2型糖尿病は学校検尿等による早期発見により、無症状で診断される症例が多い一方、発症時に高度な肥満を呈した。予防医学上肥満の是正が重要な課題と考える。
4. 糖尿病に関する合併症は、発症から5年以上経過した症例で有意に増加した。特に2型糖尿病で合併症が多かった。小児における治療法を早急に確立する必要がある。

表1 全糖尿病登録症例

		平成10年	平成11年	平成12年	平成13年*
総計		3983	4929	5260	4187
内訳	新規診断	900	1042	1040	840
	転入	42	38	56	54
	継続	2835	3777	4048	3241
	無記入・他	206	72	118	52
男女比	男	1725	2140	2267	1825
	%	43.3%	43.4%	43.1%	43.6%
	女	2196	2743	2945	2315
	%	55.1%	55.7%	56.0%	55.3%
無記入・他		62	46	48	47
病型	1型糖尿病	2916	3603	3740	2906
	%	73.2%	73.1%	71.1%	69.4%
	2型糖尿病	642	875	1019	887
	%	16.1%	17.8%	19.4%	21.2%
分類・記載不明		425	451	501	394
%		10.7%	9.1%	9.5%	9.4%

表2 1型糖尿病登録症例

		平成10年	平成11年	平成12年	平成13年*
総計		2916	3603	3740	2906
内訳	新規診断	542	621	579	440
	転入	36	35	51	46
	継続	2190	2898	3031	2384
	無記入・他	148	49	79	36
男女比	男	1248	1525	1559	1238
	%	42.8%	42.3%	41.7%	42.6%
	女	1620	2042	2141	1632
	%	55.6%	56.7%	57.2%	56.2%
無記入・他		48	36	40	36

表3 2型糖尿病登録症例

		平成10年	平成11年	平成12年	平成13年*
総計		642	875	1019	887
内訳	新規診断	228	279	297	266
	転入	5	3	3	5
	継続	363	578	691	605
	無記入・他	46	15	28	11
男女比	男	292	410	492	409
	%	45.5%	46.9%	48.3%	46.1%
	女	339	458	521	473
	%	52.8%	52.3%	51.1%	53.3%
無記入・他		11	7	6	5

* 表1～3の平成13年度は、解析時まで収集された一部症例のデータの解析結果を示す。

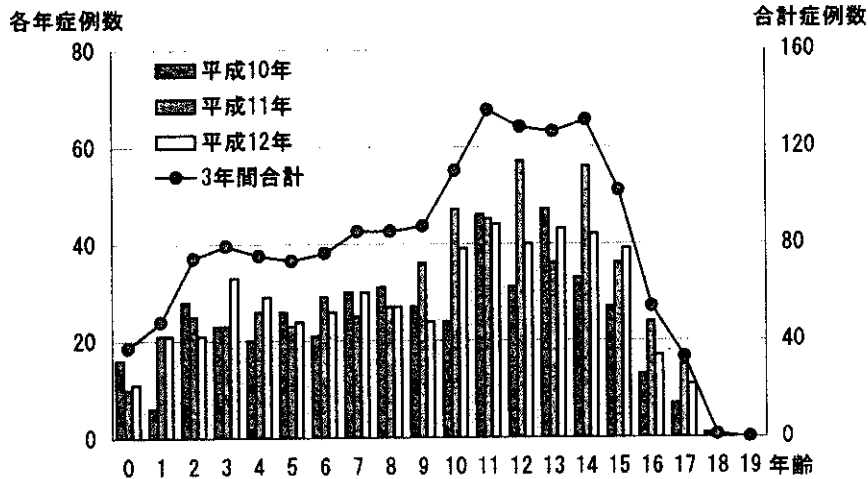


図1 新規登録1型糖尿病/発症時年齢別分布

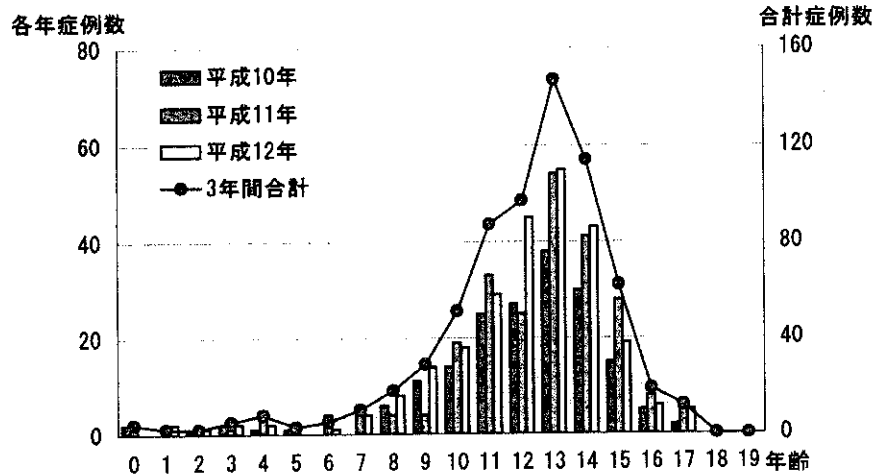


図2 新規登録2型糖尿病/発症時年齢別分布