

表 13. ターナー症候群 Q96 登録状況

## ①内分泌疾患群登録

	疾患群 総患者数	Q96 患者数	割合(%)	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機 関登録
H10年度	24,129	619	2.6	5	601	0.01	12.1±4.0	123	6	472	18	0
H11年度	29,178	855	2.9	5	844	0.01	12.1±4.0	173	7	659	16	0
H12年度	30,690	1,029	3.4	10	1,013	0.01	12.0±4.1	242	9	764	13	0
H13年度	31,640	1,125	3.6	9	1,106	0.01	11.6±4.4	182	9	917	6	9
H14年度	30,583	1,105	3.6	9	1,087	0.01	11.7±4.2	150	11	882	9	248
H15年度	29,987	1,041	3.5	12	1,021	0.01	11.7±4.3	148	5	879	7	655
H16年度	28,384	960	3.4	11	942	0.01	11.6±4.1	159	11	787	3	672
H17年度	30,009	1,136	3.8	10	1,091	0.01	12.1±4.1	126	7	980	16	1,029
H18年度	25,652	980	3.8	4	959	0.00	12.3±4.2	104	6	856	7	900
H19年度	13,515	535	4.0	1	522	0.00	12.3±4.3	77	2	430	24	504

## ②成長ホルモン治療用意見書：新規登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関 登録
H10年度	73	0	71	0.00	10.2±3.9	0
H11年度	137	0	137	0.00	11.0±3.8	0
H12年度	212	1	207	0.00	9.8±3.7	0
H13年度	143	2	139	0.01	8.9±4.0	4
H14年度	124	5	117	0.04	9.3±4.1	25
H15年度	125	0	125	0.00	9.4±3.5	67
H16年度	105	0	103	0.00	9.1±4.1	76
H17年度	142	1	137	0.01	8.7±3.9	134
H18年度	115	0	114	0.00	8.8±3.7	101
H19年度	68	0	65	0.00	8.4±4.1	66

## ③成長ホルモン治療用意見書：継続登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関 登録
H10年度	299	0	296	0.00	12.9±3.1	0
H11年度	401	2	397	0.01	12.9±3.1	0
H12年度	405	3	400	0.01	12.6±3.3	0
H13年度	503	4	493	0.01	11.9±3.6	13
H14年度	554	4	545	0.01	11.9±3.7	156
H15年度	611	9	594	0.02	11.7±4.1	361
H16年度	419	6	409	0.01	11.5±3.4	285
H17年度	785	7	753	0.01	11.4±3.5	701
H18年度	718	2	700	0.00	11.4±3.5	664
H19年度	329	1	322	0.00	11.6±3.5	315

④都道府県別登録

新規診断

	H10 年度	H11 年度	H12 年度	H13 年度	H14 年度	H15 年度	H16 年度	H17 年度	H18 年度	H19 年度
北海道	10	13	10	8	5	2	3	2	1	4
青森県	1	1	3	3	3		1	2	2	3
岩手県	2		4		3	1	4	3		
宮城県	1	1	6	5	2	10	2	2	3	3
秋田県		1		2	4	2	2	1		
山形県		4		2	2	1	1		2	3
福島県			2	3			3	4	4	2
茨城県	2	3	7	4	3		1	4	3	
栃木県	1			2	1	4	3			2
群馬県		1	2	1			5	2		
埼玉県		9	17	13	8	4	5	14	13	5
千葉県	2	4	13	4	4		2	1	2	1
東京都	2	6	17	10	12	16	11	18	19	17
神奈川県	4	9	21	18	10	15		8	4	4
新潟県	2	6	5	1	5	7	2	4	3	
富山県		1	2		1			1		3
石川県		1				1	1	1		1
福井県				1			1	6		8
山梨県	1	3	1	1	2	1		1	1	
長野県	2	5	1	5	5	3	1	1	2	1
岐阜県			3	1	1	3		1		1
静岡県	6	5	4			2	1		8	
愛知県	7	12	16	16	10	10	15	7	10	1
三重県	1	2	3	2	1				2	2
滋賀県		1	3	4		2	2	1		2
京都府	2	3	5	5		1	2		1	
大阪府	7	16	5	4	15		15	13	4	3
兵庫県	1	2	12	2	4	11	1	6	6	
奈良県		3		1	1	2		3	2	
和歌山県		1	1		1	3	1	3	5	
鳥取県	1	1			2			1		
島根県			3			2	2			
岡山県	3		2	3	1		2	3	5	1
広島県		1	1	1			1			
山口県	1	5	1							
徳島県		1	4	3	1	1				
香川県	1		3	1	1	2				
愛媛県		3	3		3	1			2	1
高知県	1	2		2		1	1	1	1	
福岡県	6	4	12	2	5	1	2	5	5	
佐賀県						5		1		
長崎県			3	2		1	1	4		
熊本県	1	1	3	3	2	2	3	6		
大分県	1	1	3	1	1		1	3	3	1
宮崎県	3		4	3	3	1		3		
鹿児島県		1	5		2	3	7	3		2
沖縄県	2	2	3	3		4		3	2	1
合計	73	137	212	143	124	125	105	142	115	68

継続

	H10 年度	H11 年度	H12 年度	H13 年度	H14 年度	H15 年度	H16 年度	H17 年度	H18 年度	H19 年度
北海道		15	17		2	23	13	28	27	15
青森県	1	1	5	11	11	9	8	10	5	6
岩手県	4	6	4		12	13	12	14		
宮城県	20	20	23	19	11	11	11	19	18	10
秋田県		2		4	8	9	13	12	10	
山形県	4	4		8	6	6	7	9	8	4
福島県	13	4	11	15	15	11	12	13	16	17
茨城県	4	13	20	26	19		17	18	13	
栃木県	11	2	9	14		23	11	5	4	13
群馬県					9		7	12	13	
埼玉県		22	21	34	33	23	36	42	51	11
千葉県	8	12	14	13	19	2	8	7	4	8
東京都	19	45	57	38	50	87		81	81	83
神奈川県	18	5	39	51	34	73	4	43	45	
新潟県	9	14	15	20	18	12	6	15	17	2
富山県	1	1	1		2	8		5	6	3
石川県		4	2	3	6	1	1	2	1	2
福井県	6	6	3	1	4	2	4	4		12
山梨県	8	9	8			9		10	10	
長野県	10	1	12	14	17	19	20	16	19	4
岐阜県	9	8	5	11	14	12	7	12	12	10
静岡県	17	13	4	3	14	14	5	11	16	8
愛知県	13	26	20	3	2	28	35	62	67	10
三重県	6	4	5	9	11	9	1	9	8	7
滋賀県		7	8	8	16		14	14	10	10
京都府	10	9		10	7	6	7	13	10	
大阪府	50	51	5	3	68	50	19	72	30	6
兵庫県		6	14	44	21	15	33	49	51	
奈良県	7	9	10	11	11	10	6	11	11	
和歌山県	2	3	2	1	1	2		7	10	2
鳥取県		2	3		7	6	7	4	3	6
島根県	1		1		2			3	5	3
岡山県	3	4	4	5	5	9	5	7	12	14
広島県		3	10	4	9		4	4		
山口県	8	6		17	12	10		10	8	1
徳島県		1	4	8	5	5		8	5	
香川県	7	1	4	6	4	8	11	2	2	
愛媛県	10	8	4	9	8	5	1	16	15	17
高知県	2	3	1	6	4	5	5	7	5	9
福岡県	1	15	1	29	6	24	33	26	28	7
佐賀県		2		1	3		7	7	5	
長崎県		1	6	11	15	13	12	8	4	
熊本県	8	13	8	16	14	12	3	15		
大分県	1	3	4	7	8	2	2	4	8	5
宮崎県		7	3		2	10	2	14	16	4
鹿児島県	3	5	9	4	9	10	10	11	11	11
沖縄県	5	5	9	6		5		14	14	9
合計	299	401	405	503	554	611	419	785	718	329

表 14. Prader-Willi 症候群 Q87.1A 登録状況

## ①内分泌疾患群登録

	疾患群 総患者数	Q87.1A 患者数	割合(%)	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	医療機 関登録
H10年度	24,129	264	1.1	157	105	1.50	8.6±5.4	49	3	196	16	0
H11年度	29,178	324	1.1	180	140	1.29	8.4±5.3	51	6	262	5	0
H12年度	30,690	368	1.2	209	151	1.38	8.5±5.0	75	2	285	6	0
H13年度	31,640	401	1.3	221	174	1.27	7.9±5.1	80	1	309	8	3
H14年度	30,583	457	1.5	246	205	1.20	8.1±5.2	113	1	319	5	95
H15年度	29,987	481	1.6	267	213	1.25	8.2±5.1	93	3	375	10	288
H16年度	28,384	458	1.6	243	210	1.16	8.3±5.0	90	5	358	5	315
H17年度	30,009	412	1.4	217	189	1.15	9.2±4.8	47	5	348	5	358
H18年度	25,652	386	1.5	204	177	1.15	9.4±5.1	51	5	322	1	352
H19年度	13,515	213	1.6	104	105	0.99	9.3±5.1	23	1	181	7	207

## ②成長ホルモン治療用意見書：新規登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関 登録
H10年度	3	1	2	0.50	7.3±4.4	0
H11年度	3	1	2	0.50	4.1±2.9	0
H12年度	2	1	1	1.00	9.5±7.4	0
H13年度	2	1	1	1.00	10.3±8.5	0
H14年度	39	17	22	0.77	6.3±3.8	15
H15年度	31	16	15	1.07	7.0±5.0	19
H16年度	39	16	23	0.70	4.6±3.4	32
H17年度	58	28	29	0.97	6.6±4.6	55
H18年度	53	25	27	0.93	4.9±3.9	48
H19年度	25	12	13	0.92	5.5±4.5	25

## ③成長ホルモン治療用意見書：継続登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関 登録
H10年度	4	4	0		6.9±7.3	0
H11年度	7	6	1	6.00	8.5±6.3	0
H12年度	4	3	1	3.00	8.8±3.5	0
H13年度	4	4	0		12.0±4.3	0
H14年度	35	16	19	0.84	8.2±4.1	5
H15年度	110	55	55	1.00	8.0±4.4	75
H16年度	76	45	31	1.45	7.5±3.9	62
H17年度	219	105	112	0.94	7.8±3.8	195
H18年度	246	126	117	1.08	8.1±3.7	225
H19年度	133	62	69	0.90	8.1±3.8	132

## ④都道府県別登録

## 新規診断

	H10 年度	H11 年度	H12 年度	H13 年度	H14 年度	H15 年度	H16 年度	H17 年度	H18 年度	H19 年度
北海道						1	2		2	1
青森県							1		1	
岩手県										
宮城県					1	2	1	1	2	
秋田県										
山形県								1		
福島県					1		1	2	1	4
茨城県					1		4		1	
栃木県	1						1		1	
群馬県								1		
埼玉県					3	1	4	5	9	
千葉県			1		1					
東京都				1	11	7	6	11	7	6
神奈川県						2		4	2	
新潟県						2		2	2	
富山県					3					
石川県								1		
福井県										2
山梨県									1	
長野県					1	1		1	2	
岐阜県					2		1	1		2
静岡県					1	3	1	1	3	2
愛知県	1				1	3	8	4	4	1
三重県							1			1
滋賀県										
京都府						2				
大阪府		1	1		3	1	3	5	1	1
兵庫県					1			3		
奈良県						1				
和歌山県	2									4
鳥取県										
島根県						2	1			
岡山県			1	3	1			2		
広島県								1	2	
山口県				1						
徳島県									1	
香川県					2	1	1			
愛媛県					1			2	1	
高知県							1	2		2
福岡県	1					1	1	4	4	
佐賀県							1	2	1	
長崎県					2			2		
熊本県										
大分県										1
宮崎県									1	1
鹿児島県										1
沖縄県										
合計	3	3	2	2	39	31	39	58	53	25

## 継続

	H10 年度	H11 年度	H12 年度	H13 年度	H14 年度	H15 年度	H16 年度	H17 年度	H18 年度	H19 年度
北海道						2	4	12	9	8
青森県								1		2
岩手県					1	2				
宮城県			1	1		1	5	5		5
秋田県						1	1	2	1	
山形県						1		5	4	5
福島県		1				2	3	4	7	7
茨城県							2	8	5	
栃木県							2		1	3
群馬県					2		2	4	6	
埼玉県		1			4	3	7	14	20	2
千葉県					2	1	3	1	1	1
東京都					6	32		28	33	34
神奈川県						10	1	10	16	
新潟県						1	1	3	3	
富山県						2	1	5	4	3
石川県								1	1	2
福井県								2		1
山梨県										
長野県						1	1	9	11	1
岐阜県						2	3	4	5	4
静岡県	1				6	11	2	8	15	8
愛知県		2			1	8	13	22	26	8
三重県						3	1	3	3	1
滋賀県			2		1		3	2	2	1
京都府							1	2	3	
大阪府	2	2	1	1	6	11	3	21	11	5
兵庫県							2	9	11	
奈良県							2	3	3	
和歌山県		1			1	1		1	1	4
鳥取県							2	2	2	2
島根県								3	2	1
岡山県	1				1	3	4	7	7	7
広島県									1	
山口県					2	3		5	2	2
徳島県				1	1	1		2	3	
香川県						4	3	2	2	
愛媛県				1	1			3	3	3
高知県							1			2
福岡県						2	5	3	7	3
佐賀県									1	
長崎県						1	2	1	1	
熊本県							1		1	4
大分県								1	4	4
宮崎県										
鹿児島県						1		3	4	4
沖縄県										
合計	4	7	4	4	35	110	76	219	246	133

表 15. 軟骨無形成症 Q77.4 登録状況

①成長ホルモン治療用意見書：新規登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関登録
H10年度	69	33	34	0.97	6.4±3.5	0
H11年度	70	37	33	1.12	6.4±3.6	0
H12年度	71	31	39	0.79	7.0±4.2	0
H13年度	48	19	28	0.68	7.1±3.6	2
H14年度	54	27	25	1.08	5.8±3.8	14
H15年度	50	28	20	1.40	7.1±4.5	26
H16年度	53	30	22	1.36	6.0±3.8	36
H17年度	77	37	36	1.03	6.3±3.5	69
H18年度	62	23	35	0.66	5.8±3.3	54
H19年度	25	18	7	2.57	5.7±2.8	25

②成長ホルモン治療用意見書：継続登録

	総患者数	男	女	性比	年齢	医療機関登録
H10年度	143	63	80	0.79	9.2±3.4	0
H11年度	225	110	112	0.98	9.2±3.4	0
H12年度	233	120	109	1.10	9.3±3.4	0
H13年度	232	106	124	0.85	9.6±3.5	3
H14年度	274	129	141	0.91	9.5±3.7	80
H15年度	246	127	115	1.10	9.6±3.7	165
H16年度	194	105	85	1.24	9.6±3.4	136
H17年度	412	221	184	1.20	9.8±3.6	387
H18年度	405	220	178	1.24	9.7±3.6	377
H19年度	204	110	92	1.20	9.5±3.5	200

③都道府県別登録

新規診断

	H10 年度	H11 年度	H12 年度	H13 年度	H14 年度	H15 年度	H16 年度	H17 年度	H18 年度	H19 年度
北海道		1	1	4	3	2		2	4	1
青森県	3		2				1			1
岩手県	1				1	1		1		
宮城県	1	2		2	5	2	3	2	1	2
秋田県	1	2		1	1	2	4			
山形県	1					1				1
福島県	1	1	2	2	2	1	1	2		1
茨城県	1	1	1		1			3	2	
栃木県		1								1
群馬県		3				1		3	1	
埼玉県		4	7	1	6	2	10	4	3	1
千葉県	3	4	3	1	1					1
東京都	2	2	2	4	7	5	4	10	6	6
神奈川県	3	4	3	1	2	2	2	1	2	
新潟県			1		1		1	2		
富山県	1	2								
石川県						2			2	
福井県		2	2	1	1			1		
山梨県		4	2			2				
長野県	5		2	1					2	1
岐阜県	1	2	3			2	1	1	1	
静岡県	5	4	1	3		2		1	4	
愛知県	6	2	3		2	5	7	8	4	2
三重県		1		2				1	1	
滋賀県			1	1	1	1	2			1
京都府			3		2	1	2	1	1	
大阪府	15	13	4	1	4	5	7	9	3	
兵庫県		1	4	8	5		2	5	3	
奈良県	1				3	1		3	1	
和歌山県	1	1	1					3		
鳥取県	1	2		1						
島根県	1	1	2			2			3	
岡山県	4	1		1				1	1	2
広島県			1			1				
山口県	1		2					1	2	
徳島県										
香川県		1	1	1						
愛媛県	1	1	1	1				2	2	1
高知県		1	1	1						2
福岡県	3	1	4	3	1	1	3	2	2	1
佐賀県				1	1					
長崎県			2	3	1			4		
熊本県	1	1	7	2	2	4	1	3		
大分県	1						1			2
宮崎県				1		1				3
鹿児島県	1		1		1	1	1			3
沖縄県	3	4	2					1	2	
合計	69	70	71	48	54	50	53	77	62	25

継続

	H10 年度	H11 年度	H12 年度	H13 年度	H14 年度	H15 年度	H16 年度	H17 年度	H18 年度	H19 年度
北海道		11	8			9	10	16	31	13
青森県		5	8	9	9	6	5	4	7	7
岩手県	2	1			7	8		9		
宮城県	7	5	6	4	4	2	3	8	10	4
秋田県	1				4	2	6	8	10	
山形県	3	4		2	1	1	4	3	4	4
福島県		2	3	10	13	14	14	14	14	14
茨城県	4	6	17	20	10		15	14	18	
栃木県	5	2	1	3		3	1	3		3
群馬県					4		4	5	6	
埼玉県		17	24	19	21	16	23	36	35	5
千葉県	11	10	13	11	14	3	8	5	3	6
東京都	20	19	25	18	24	41		33	40	40
神奈川県	3	4	10	13	3	10		2	5	
新潟県		1	1	5	4	3	5	6	5	3
富山県	1		1			3		2	4	4
石川県		3	2	3	3	3	3	6	3	3
福井県	4	4	5		6	1	9	7	7	
山梨県	3	6	8			6		9	8	
長野県	2	1	5	8	8	7	6	2	5	2
岐阜県	2	2	7	6	3	6	3	6	6	6
静岡県	10	13	3		6	3	5	5	13	6
愛知県	2	11	7		1	10	8	10	20	3
三重県	1	3		5	7		1	4	6	6
滋賀県		1	2		4		5	6	5	4
京都府	5	5		4	2	2	5	5	3	
大阪府	23	21	3	2	45	28	2	47	22	12
兵庫県		1	2	2	3			17	22	
奈良県	2	2	5	6	6	3		7	10	
和歌山県	3	3	3	4	5	2	1	3	4	
鳥取県	1	1	3			2	1	2	2	2
島根県	4	4	7		4			8	6	8
岡山県	4	13	11	12	5	8	3	7	5	2
広島県		3	1	3	5		2	9	8	2
山口県	4	5		7		6		6	4	1
徳島県	1						1	2	2	
香川県		1	3	4	3	2	1	1	1	
愛媛県	4	2	2		1	2	2	5	7	10
高知県	5	5	6	9	7	3	3	5	2	4
福岡県	1	4	1	14	3	3	17	17	16	3
佐賀県		3		3	6		4	5	5	
長崎県		2	4	4	5	5		6	3	
熊本県	1	5	7	10	7	8	2	13		
大分県		1	1		1	1	1	1	5	4
宮崎県		3	2		3	7	2	7	5	2
鹿児島県		2	8	2	7	7	9	9	11	11
沖縄県	6	8	8	10				7	4	3
合計	143	225	233	232	274	246	194	412	405	204

分担研究課題

難治性若年性特発性関節炎(JIA)に対する抗サイトカイン療法導入の現状と問題点

研究分担者 武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科教授

研究要旨

難治性 JIA に対する抗サイトカイン療法の導入現状と問題点を調査した。

抗サイトカイン療法が導入された 209 例の患者の臨床症状や治療経過からは、適切な難治患者に導入されているものと思われた。導入にあたっては、その多くは専門学会からの情報入手や専門医との連携が図られていたが、小児リウマチ医療自体が専門医が少ない「過疎」医療であることから、抗サイトカイン療法を患者に近い地域医療施設で安全に導入するには、連携医療の構築が必要と思われた。

従来の治療が無効な症例に対し、抗サイトカイン療法は患児の関節機能を回復させ、日常生活を著しく改善させていた。また、ステロイド減量例0や中止例0も多かった。安全性も概ね良好であったが、重篤な感染症や MAS の発生、それに特異的な合併症が報告された。今後、抗サイトカイン療法の使用は各地域医療施設に拡大するものと思われ、小児医療の中で安全情報を広く伝達するシステムが必要と思われた。

抗サイトカイン療法は高額であるが、難治性 JIA においては若年の障害者を減らすポテンシャルを有しており、社会医療経済的観点からもメリットの高い医療と考えられた。

研究協力者

今中啓之（鹿児島大学医学部歯学部附属病院 講師）

山下早苗（鹿児島大学医学部保健学科 講師）

A. 研究背景と目的

本邦において、従来の治療に抵抗性の難治性 JIA に対し、IL-6 阻害薬であるトシリズマブ TCZ が 2008 年に世界先駆けて承認され、一定の基準を満たす小児医療施設で使用が開始された。成人の関節リウマチ RA では、TNF 阻害薬であるインフリキシマブ INF(2005 年)、エタネルセプト ETN(2006 年)、アダリムマブ ADA(2008 年)が既に導入済みであり、JIA では 17 歳以上のキャリアオーバー例を中心に導入が進んでいた。

しかし、これらの抗サイトカイン薬は従来の薬剤にない作用機序で作用することから、特異的な副作用や合併症が報告され、RA では市販後のしばらくの期間は使用した症例の全てが登録され、その使用も専門医療施設に限定されていた。

しかしながら、小児リウマチ性疾患は、専門小児科医が極めて少なく、専門医療施設も偏在する「専門医療過疎疾患」である<sup>1)</sup>。その一方で、昨年度の小慢データを利用した JIA の二次調査では、難治例を中心に全身型や RF 陽性多関節型

表 1: 調査状況と担当医の診療分野

調査依頼施設	476 施設
回答施設	221 施設
回収率	46.4%
症例なし	164 施設
症例あり	57 施設
回収調査票	229 例
除外調査票	20 例
担当医の診療科・専門性	
診療科	(n=209) (%)
小児科	196 93.8
内科	10 4.8
整形外科	7 3.3
専門性	(n=193) (%)
腎	12 6.2
アレルギー	28 14.5
血液腫瘍	11 5.7
内分泌	1 0.5
神経	3 1.6
免疫	17 8.8
リウマチ	165 85.5
一般整形	1 0.5

JIA の約 30%に、これらの抗サイトカイン療法が既に導入されていることを報告した<sup>2)</sup>。

そこで本年度の研究では、JIA に対する抗サイトカイン療法の導入実態を調査し、地域医療機関と専門医との連携の在り方や、小児医療の中で今後対応すべき課題を明らかにする。

## B. 研究方法

平成 17 年度の小慢事業において、若年性関節リウマチ JRA または JIA を登録した 476 施設に調査票を郵送した。調査では抗サイトカイン療法を導入した患者の有無を尋ね、症例があった場合のみ、導入時状況や担当医の専門性、他診療科や他施設との医療連携の有無、治療効果や安全性に関する情報を調査票に記載するよう依頼した。

調査票では、医療機関名や担当医は無記名とした。また個人情報保護に関する倫理面の配慮から、患者情報は性別、誕生日、医療機関初診日、発症年月にとどめ、患者個人が特定されない配慮を行った。

## C. 研究結果

### 1. 調査票の回収状況(表 1)

調査を依頼した 476 施設のうち、221 施設から回答を得た(回収率 46.4%)。

回答のあった 221 施設のうち、57 施設(25.8%)から 229 通の患者調査票が回収された。また残り 164 施設(74.2%)は、抗サイトカイン療法を行った症例はいないとの回答を得た。

回収された 229 通の調査票の患者のうち、5 例は発症年齢が 16 歳を超えて JRA/JIA の定義を満たしていなかった。また、二つの施設から重複して回答されていた 14 例(調査票としては 28 通)は、二施設のデータを統合して解析に加えた。また、抗サイトカイン療法が行われていない症例が 1 例報告されていた。したがって、これらを除外した 209 例で解析を行った。

### 2. 抗サイトカイン療法を受けた患者とその診療科及び担当医のプロファイル

調査対象の 209 例が受診する診療科及び担当医の専門性のプロファイルを表 1 に示す。

診療科としては小児科が殆どを占め(93.8%)、先行して抗サイトカイン療法が行われている内科・整形外科等の成人診療科は 10%に満たなかった。担当医の専門性では、リウマチが大多数を占め(85.5%)、次いでアレルギー(14.5%)、免疫(8.8%)、腎(6.2%)、血液腫瘍(5.7%)が続いた。

対象となった 209 例の発症年齢は平均 7.1 歳(0.6~15.9 歳)であり、発症から平均 2.8 年(0~30.9 年)で回答した医療機関を初診し、発症から平均 5.6 年(0.1~34.2 年)で抗サイトカイン療法が始められ、最終観察時の罹病期間は平均 7.8 年(0.7~37.6 年)であった(表 2)。

病型別に検討すると、その大部分を全身型 95 例

表 2: 対象患児のプロフィール

症例数	209	
男:女	65:144	
発症年齢 (n=206)	7.1±4.3 歳 (0.6-15.9)	
発症病型	(n)	(%)
Systemic	95	45.5
RF+Poly	84	40.2
RF-Poly	20	9.6
Oligo	6	2.9
Others	2	1.0
罹病期間	(n)	(年)
初診時	204	2.8±4.3 (0-30.9)
抗サイトカイン開始時	205	5.6±5.6 (0.1-34.2)
最終観察時	206	7.8±6.0 (0.7-37.6)
Systemic:全身型、RF+Poly:RF 陽性多関節型		
RF-Poly:RF 陰性多関節型、Oligo:少関節型		

(45.5%)とリウマチ因子 RF 陽性多関節型 84 例(40.2%)が占めていた。

### 3. 抗サイトカイン導入までの経過

#### 1) 発症早期(6 か月以内)の臨床像(表 3)

経過中に抗サイトカイン療法を導入した全身型 JIA の初期臨床所見では、重篤な併発病態であるマクロファージ活性化症候群 MAS(13.7%)だけでなく、心炎(14.7%)や DIC(8.4%)がみられた。その頻度は昨年の二次調査における初期臨床像の頻度(MAS7.7%、心炎 9.9%、DIC5.0%)より高いことから、患児の疾患活動性が初期から高いことを反映しているものと思われた。

RF 陽性多関節型では、難治性因子である抗 CCP 抗体の陽性率は 93.1%(昨年調査 50.0%)と高率であった。また、発症 6 か月以内の早期にもかかわらず、71.4%の症例で可動域制限 LOM を伴っており(昨年調査 59.5%)、朝のこわばりも 66.7%(同 59.5%)と高率にみられた。

少関節型では ANA 陽性率は 62.5%(昨年 27.3%)と高く、発症早期にぶどう膜炎を 25.0%(昨年 8.2%)に認めていた。

#### 2) 治療

初期治療(発症 6 か月以内)と、抗サイトカイン療法導入までに行われた治療内容を比較した(表 4)。

全身型ではメチルプレドニパルス療法が初期治療で 65.1%に行われていたが、導入までに 81.1%へ増加した。また全身型の関節炎病態に対して疾患修飾性抗リウマチ薬 DMARD が使用されるが、その頻度は初期治療の 60.7%から 94.4%へと増加していた。同様に、免疫抑制薬併用例も、初期治療の 48.9%から 74.7%へ増加した。

RF 陽性多関節型でも同様で、DMARD 治療の比率は、初期治療の 90.4%から 100%に増加しており、その 98.8%がメトトレキサート MTX であ



表 3: 発症早期 (6 か月以内) の臨床像と検査所見

	全 JIA		Systemic		RF+Poly		RF-Poly		Oligo	
	n=205	(%)	n=95	(%)	n=84	(%)	n=20	(%)	n=8	(%)
臨床症状	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
関節痛	196	95.6	84	88.4	82	97.6	20	100.0	8	100.0
関節腫脹	165	80.5	57	60.0	80	95.2	19	95.0	7	87.5
可動域制限	113	55.1	32	33.7	60	71.4	16	80.0	3	37.5
朝のこわばり	90	43.9	19	20.0	56	66.7	11	55.0	3	37.5
皮下結節	1	0.5	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節変形	9	4.4	1	1.1	4	4.8	2	10.0	1	12.5
弛張熱	98	47.8	93	97.9	3	3.6	2	10.0	0	0.0
リウマトイド疹	60	29.3	59	62.1	1	1.2	0	0.0	0	0.0
心炎	14	6.8	14	14.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸膜炎	5	2.4	5	5.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝脾腫	14	6.8	14	14.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭痛	1	0.5	1	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
MAS	13	6.3	13	13.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
DIC	8	3.9	8	8.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
薬剤アレルギー	2	1.0	2	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	3	1.5	1	1.1	0	0.0	0	0.0	2	25.0
検査所見		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)
RF 陽性	87/195	39.7	2/81	2.5	84/84	100	0/19	0	0/8	0
ANA 陽性	71/174	25.9	5/81	6.2	28/68	41.2	5/15	33.3	5/8	62.5
抗 CCP 抗体陽性	29/70	34.7	1/29	3.4	27/29	93.1	0/6	0	0/4	0

Systemic: 全身型、RF+Poly: RF 陽性多関節型、RF-Poly: RF 陰性多関節型、Oligo: 少関節型

表 4: 抗サイトカイン療法を導入した JIA の治療の変化

	全 JIA				Systemic				RF+Poly				RF-Poly			
	初期治療		導入まで		初期治療		導入まで		初期治療		導入まで		初期治療		導入まで	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
ステロイド	165	79.7	184	88.0	92	97.9	95	100	55	66.3	68	81.0	10	50.0	12	60.0
pulse	62	37.6	89	48.4	56	65.1	77	81.1	6	11.5	10	14.7	0	0.0	1	8.3
DMARD	154	76.2	186	89.0	54	60.7	72	75.8	75	90.4	84	100	17	85.0	20	100
MTX	140	90.9	181	97.3	50	92.6	68	94.4	65	91.5	83	98.8	17	100	20	100
免疫抑制薬	57	30.6	104	49.8	44	48.9	71	74.7	10	14.5	25	29.8	2	10.5	6	30.0
CsA	41	71.9	79	76.0	38	86.4	62	87.3	2	20.0	11	44.0	1	50.0	5	83.3

Systemic: 全身型、RF+Poly: RF 陽性多関節型、RF-Poly: RF 陰性多関節型

表 5: 抗サイトカイン製剤の選択

製剤	全 JIA		Systemic		RF+Poly		RF-Poly		Oligo	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
トシリズマブ(TCZ)	97	46.4	69	72.6	22	26.2	6	30.0	0	0
エタネルセプト(ETN)	44	21.1	3	3.2	28	33.3	7	35.0	5	62.5
インフリキシマブ(INF)	56	26.8	22	23.2	27	32.1	3	15.0	3	37.5
アダリムマブ(ADA)	12	5.7	1	1.1	7	8.3	4	20.0	0	0
total	209		95		84		20		8	

Systemic: 全身型、RF+Poly: RF 陽性多関節型、RF-Poly: RF 陰性多関節型、Oligo: 少関節型

った。また多関節型では対症療法として用いられるステロイドも、初期治療で 66.3% に使われていたものが、導入までには 81.0% へ増加していた。

#### 4. 抗サイトカイン導入時の対応

##### 1) 導入の目的

抗サイトカイン療法を導入にあたって、担当医が期待したことは、症状改善(49.0%)が最も多く、

ついで関節破壊の進行阻止(28.4%)とステロイド減量(26.4%)がほぼ同等の比率であった。病型別

表 6: 導入時に収集した治療情報

参考にした情報	(n=129)	(%)
なし	24	18.6
有	105	81.4
情報の由来	(n=101)	(%)
治療ガイドライン	57	56.4
PRAJ 初期治療	33	57.9
PRAJ 生物学的製剤	22	38.6
JCR 生物学的製剤	25	43.9
他の資料文献	3	5.3
専門医へ相談	69	68.3
他施設	49	48.5
小児科医	46	93.9
内科医	2	4.1
整形外科医	1	2.0
院内他科	26	25.7
小児科医	17	65.4
内科医	6	23.1
整形外科医	5	19.2

PRAJ: 日本小児リウマチ学会

JCR: 日本リウマチ学会

には、全身型ではステロイド減量(47.9%)が、RF陽性多関節型では関節破壊進行阻止(46.4%)が多く、全身型ではステロイドの副作用が、RF陽性多関節型では関節機能障害が問題となっていることがうかがえた。

## 2) 治療薬の選択(表 5)

選択された抗サイトカイン薬は、全体では抗IL-6作用をTCZ(46.4%)が最も多く、次いで抗TNF作用を持つINF(26.8%)、ETN(21.1%)、ADA(5.7%)の順であった。病型別には全身型でTCZ(57.6%)が最も選択されていたが、RF陽性多関節型ではTCZ(26.2%)、INF(32.1%)、ETN(33.3%)と均等に選択されていた。

## 3) 導入時の治療情報収集

リウマチ専門医でない担当小児科医が、抗サイトカイン製剤の導入にあたってどのような方法で情報や支援を求めたかを、治験外使用例で検討した(表 6)。

その結果、導入時に担当医の81.4%は、何からの情報を収集しており、その情報としては、治療ガイドラインを参考にしたものが過半数を超えた(56.4%)。そのうち、日本小児リウマチ学会PRAJによるJIAの初期治療ガイドラインから得たとするものが最も多く(57.9%)、次いで日本リウマチ学会JCRの生物学的製剤の治療ガイドライン(43.9%)、PRAJによる生物学的製剤の治療ガイドライン(38.6%)が利用されていた。

一方、専門医へ相談したケースは68.3%(他施設の専門医48.5%、院内他科の専門医25.7%)にのぼり、その殆どが小児リウマチ医へ相談していた。

## 5. 抗サイトカイン療法の有効性

抗サイトカイン療法開始から平均1.7年(0.4~6.6年)後の有効性と治療中の安全性を検討した。

有効性を検討するために、日常生活の支障度をClass分類で評価した<sup>3)</sup>。Class分類では日常生活に支障がない場合はClass I、軽度支障がある場合はClass II、かなり支障がある場合はClass III、車椅子が必要であるなど重度の支障がある場合はClass IVに分類される。

JIA全患者の日常生活における支障度を導入時と導入後で比較すると、Class Iの患者は導入前後で13.2%から63.4%へ激増し、Class IIやClass IIIの患者は激減した(表 7)。しかしClass IVの患者比率の変化は、投与開始時の7.3%から投与後の5.4%であり、改善に乏しかった。これらの日常生活の改善は、JIAの各病型においても共通した変化であった。

抗サイトカイン療法の有効性をステロイド投与量の増減で評価すると、増量(2.9%)や不変(5.9%)は少なく、減量できたものが61.2%と大多数を占め、中止例は20.0%に達した。特に全身型では、90%以上の例でステロイド減量または中止が可能であった。

## 6. 抗サイトカイン療法の問題点

### 1) 副作用・合併症

副作用について208例で検討したが、副作用ありとしたものは43例(20.7%)であった。その内容は、投与時反応が23例(11.1%)、抗体産生が10例(4.8%)、検査値異常10例(4.8%)であり、生物学的製剤としての重篤な副反応であるアナフィラキシーショックはみられなかった。

合併症を34例(16.3%)に認め、重症感染症が14例(6.7%)を占めた。また、治療中にマクロファージ活性化症候群MASが10例(4.8%)で発症していたが、死亡例はなかった。他にも、消化管潰瘍が3例(うち1例は穿孔)みられ、因果関係は明確ではないが治療経過中に、白血球破砕性血管炎、重症筋無力症、縦隔腫芽腫などが報告された。

### 2) 患者の将来に対する懸念(表 8)

担当医が患児に対して抱いた将来的な懸念材料としては、今後の疾患再燃(52.9%)と、長期投与による副作用の出現(53.5%)が主なものであった。

社会的な側面からは、患児の将来の医療費に対する懸念が最も高く(66.7%)、次いで通院の負担(45.8%)、将来の保険適応(15.3%)の順であった。

表7:Class分類で評価した日常生活の変化

	全JIA				Systemic				RF+Poly				RF-Poly			
	導入直前		導入後*		導入直前		導入後*		導入直前		導入後*		導入直前		導入後*	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Class I	27	13.2	130	63.4	17	16.7	60	65.2	8	9.5	55	66.3	2	10.0	11	55.0
Class II	105	51.2	52	25.4	41	45.1	17	18.5	47	56.0	22	26.5	11	55.0	9	45.0
Class III	58	28.3	12	5.9	22	24.2	7	7.6	27	32.1	4	4.8	6	30.0	0	0.0
Class IV	15	7.3	11	5.4	11	12.1	8	8.7	2	2.4	2	2.4	1	5.0	0	0.0
Total	205	100	205	100	91	100	92	100	84	100	83	100	20	100	20	100
平均値	2.3±0.8		1.5±0.8		2.3±0.9		1.7±1.0		2.3±0.7		1.4±0.7		2.3±0.7		1.5±0.5	

\*抗サイトカイン療法導入後平均1.7年で評価、Class I:支障なし、Class II:軽度支障、Class III:かなり支障、Class IV:重度支障

Systemic:全身型、RF+Poly:RF陽性多関節型、RF-Poly:RF陰性多関節型、Oligo:少関節型

表8:担当医が抱く患者の将来に対する懸念

医療面	(n=209)	(%)
なし	39	18.7
有	170	81.3
内容	(n=170)	(%)
関節機能障害の進行	67	39.4
疾患の再燃	90	52.9
ステロイドの副作用	24	14.1
長期使用による副作用	91	53.5
併用薬の副作用	10	5.9
他	36	21.2
社会面	(n=209)	(%)
なし	65	31.1
有	144	68.9
内容	(n=144)	(%)
現在の医療費	21	14.6
将来の医療費	96	66.7
将来の保険適応	22	15.3
通院費用の負担	66	45.8
他	25	17.4

#### D. 考察

関節リウマチ RA に対する抗サイトカイン療法として、TNF 阻害薬(INF、ETN、ADA)や IL-6 阻害薬 (TCZ)があり、これらの薬剤は既に成人例を対象に臨床現場で導入されている。

一方、16歳未満で発症する若年性特発性関節炎 JIA に対しては、2008年に TCZ が認可され、一定の基準を満たす小児医療施設で使用が開始された。また TNF 阻害薬においても、JIA では17歳以上のキャリアオーバー例を中心に導入が進んでいる。そこで昨年 JIA における治療状況を検討したところ、難治性全身型 JIA や RF 陽性多関節型を中心に約 30%の症例に生物学的製剤が導入されていたことが判明した<sup>2)</sup>。しかしながら、これらの薬剤は従来の治療薬にはない機序で炎症病態を抑制するため、特異な副作用や合併症があるため、成人領域ではリウマチ専門医療機関での使用が求められている。しかしながら、小児リウマチ性疾患を専門とする小児科医は全国で 44

名と極めて少なく、しかも関東を中心に偏在する「専門医療過疎疾患」である<sup>3)</sup>。したがって、全国の小児医療現場で抗サイトカイン療法がどのような状況で JIA 患者に導入されているか、至急調査する必要がある。

本調査では、抗サイトカイン療法を受けた JIA 患児の担当医は、その 90%以上は小児科医であり、リウマチ専門医が 85%を占めていた。すなわち、抗サイトカイン療法を受けた JIA 患児の多くは、小児リウマチ専門医が診ていることが推定される。このことは偏在した少ない専門医療施設に、広い地域から難治性 JIA 患者が受診している現状が伺え、通院や受診に対する患者家族の負担の存在が示された。実際、治療にあたった担当医の 45.8%は、本治療の今後の懸念材料として通院費用の負担を挙げている(表 8)。

一方、今回の調査対象となった JIA の担当医の 15%は、アレルギーや血液免疫などリウマチ以外の専門性を持つ小児科医であった。そこでこれらの担当医が、どのような対応をとりながら抗サイトカイン療法を導入したかを検討するため、治験外で抗サイトカイン療法を行った 129例で解析した(表 6)。その結果、全体の 80%は導入時に治療情報を求めており、学会が作成した治療ガイドラインを利用するだけでなく、その 70%近くが他施設あるいは自施設の専門医に相談していた。したがって、多くの担当医は、専門学会からの情報を求め、また他施設・他診療科の専門医と連携を図りながらこの新規治療を導入したことが示された。

しかし、安全性を担保しながら、患児家族の負担軽減のために身近な医療施設で抗サイトカイン療法を行うためには、担当医とリウマチ専門小児科医や専門医療機関とが、密接に連携する必要がある。この状況に対し、日本小児リウマチ学会は、専門小児科医の育成と各地域への配置を目指して小児リウマチ研修制度を創設し、また各地で小児リウマチ研修会を開催するなどの活動を行っている<sup>4)</sup>。しかし、これらの連携医療のシステム構築の取り組みは緒についたばかりで、その成

果が得られるまでにはまだしばらくの時間が必要である。

難治性 JIA に対する抗サイトカイン療法の適応については、本邦ではまだ確立されたものはない。その意味でこの新規治療が適切な症例に対して行われているか、懸念されるところであった。しかし、治療を受けた患者の臨床所見を検討すると、難治化する可能性のある病型(全身型、RF 陽性多関節型)が 90% 近くを占め、その初期臨床像からも活動性の高い症例であることが伺われた。加えて、これらの症例では十分に治療が強化されていたにもかかわらず、関節機能障害の進行やステロイドの副作用などで、日常生活に支障をきたしていた症例であった。したがって、今回の調査では、抗サイトカイン療法は概ね適切な症例に導入されていたことが示された。

抗サイトカイン療法の有効性については、良好な成績が示された。対象が従来の治療に抵抗性の症例であったにもかかわらず、サイトカイン遮断薬が大多数の患児で関節機能障害の進行を抑制し、ステロイドの減量や中止を可能にし、その結果、日常生活を著しく改善させたことは、この治療の新しい可能性を示すものである。一方、日常生活における支障度が Class IV(車イスや寝たきり)の症例に対して、これらの有効性が得られなかったことは、抗サイトカイン療法を導入するタイミングについて、重要な示唆を与えている。

安全性についても比較的良好な成績であった。しかし頻度は低いものの、重篤な感染症や MAS の発生が一定の比率でみられ、また因果関係は不明なもの、白血球破砕性血管炎や重症筋無力症など自己免疫疾患の発生もあり、今後の症例の蓄積が必要である。また、この抗サイトカイン療法は、これから地域の小児医療施設に拡大して使用される状況が想定されるため、これらの安全性情報が小児医療の中で効率よく正確に伝達されることも重要である。

一方、抗サイトカイン療法は炎症病態を効率よく抑制する治療であるが、病態の本質に寛解を導入する治療ではない。したがって、本療法を継続することで臨床寛解が得られても、常に再燃が懸念され、投与も長期に及ぶことになる。実際に本調査に回答を寄せた多くの担当医が、これらの点を今後の懸念材料として指摘していた。

本治療に対する今後の問題として、最も多くの担当医が指摘したのは、将来の医療費であった。サイトカイン阻害薬は年間 120~150 万円程度かかる高額な薬剤であり、しかも患児が 20 歳に達すると自動的に小慢事業から外れ保険診療となることがその背景であろう。

確かに抗サイトカイン療法は高額な治療である。しかし、従来の治療が無効な難治性 JIA では、その関節機能障害は進行し、成人へキャリアオーバ

ーして障害者となり、医療福祉制度を受ける側になる<sup>5)</sup>。しかしその難治性 JIA 患児に抗サイトカイン療法が適切な時点で導入されれば、速やかに関節機能は回復し、その後も正常な機能を維持できることで、将来的には若年労働者として社会に貢献し、福祉に必要な経済資源を生み出す存在に変容する。したがって、抗サイトカイン療法は特に 16 歳未満に発症する JIA においては、社会医療経済的にもメリットの高い医療と考えられる。しかし、その実証については本邦ではなされておらず、今後の検討課題である。

## E. 結論

1. 本邦における JIA に対する抗サイトカイン療法は、その臨床症状や治療経過から適切な難治患者に導入されているものと思われた。
2. 導入にあたっては、専門学会からの情報入手や専門医との連携が図られていた。しかし、小児リウマチ医療は専門医療施設が少ない「過疎」医療であることから、抗サイトカイン療法を地域医療施設で安全に導入するには、連携医療の構築が必要と思われた。
3. 抗サイトカイン療法は、従来の治療に抵抗性の JIA 患児に関節機能を回復させ、ステロイドの副作用を軽減・消失させた。
4. 安全性も概ね良好であったが、重篤な感染症や MAS の発生、それに特異的な合併症が報告された。今後、抗サイトカイン療法の使用は各地域医療施設に拡大するものと思われ、安全情報が広く小児医療の中で伝達されるシステムが必要と思われた。
5. 高額な医療であることが問題点として指摘された。しかし、本療法は将来的に障害者となって福祉を受ける患者の発生を減らすポテンシャルを有するため、難治性 JIA に対する抗サイトカイン療法は、社会医療経済的観点からもメリットの高い医療と考えられた。

## 文献

- 1) 武井修治. 「専門医療過疎疾患」としての小児リウマチ医療の現状と問題点. 平成 16 年度厚生労働科学研究補助金分担研究報告書, 89-92, 2005
- 2) 武井修治. 小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査. 平成 19 年度厚生労働科学研究補助金分担研究報告書, p102-113, 2008
- 3) Steinblocker O et al. JAMA 140:659, 1949
- 4) 武井修治. 小児リウマチ性疾患における医療連携. 臨床リウマチ 20:235-239, 2008
- 5) 武井修治. キャリーオーバー症例の実態調査に関する研究—20 歳を超えた旧小児慢性特定疾患治療研究事業対象患者の医療・社会的

実態に関する研究—鹿児島県・宮崎県における全例調査。平成 18 年度厚生労働科学研究補助金分担研究報告書,49-78, 2007

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

武井修治. 若年性特発性関節炎の診断と最新治療. 第 19 回日本小児整形外科学会,東京都, 2008.12

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

平成 20 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）「法制化後の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」分担研究報告書

## 糖尿病の登録・評価・情報提供に関する研究

分担研究者： 杉原茂孝 東京女子医科大学東医療センター 小児科

### 研究要旨

わが国では、学校検尿によって 1 型および 2 型糖尿病患児が毎年発見されている。しかし、そのフォロー状況は、一部の地域を除き十分に把握されていない、全国レベルでの情報を得ることを目的として、小児慢性特定疾患治療研究事業における平成 17、18 年登録の電子データを中心に解析し、平成 13～16 年のデータと比較検討した。

糖尿病登録症例は、平成 17 年は 5,856 例（新規 887 例、継続 4,644 例）であり、平成 15～16 年に比し増加した。1 型が約 79%、2 型が 18%であった。平成 17 年から登録病名が細分化され、MODY、他の疾患にともなう糖尿病などが登録されている。

発症年齢の分布は 1 型では幼児期と 10～13 歳にピークがある。2 型では 7～8 歳から増加し 12～14 歳にピークがみられる。

糖尿病コントロール指標としての HbA1c をみると、1 型継続例では HbA1c 7%未満が 20%、9%以上が 33%みられた（平成 17 年）。ここ数年、血糖コントロールの改善がみられているとはいえない。

2 型継続例では、HbA1c 7%未満が 33%、9%以上が 38%であった（平成 17 年）。1 型、2 型ともに約 3 分の 1 の症例がコントロール不良（HbA1c 9%以上）であることは重大な問題である。

新規 1 型登録例でみると、肥満度 20%以上の増加はみられていないが、1 型継続例では思春期女子で著明に肥満の頻度が高くなる傾向がみられた。

2 型継続例では肥満度 20%以上約 70%を占めた。平成 13 年～16 年登録継続例で肥満は 61～67%あり、肥満の改善傾向はみられていない。

1 型、2 型糖尿病患者数の比率（2 型/1 型比）を実施主体別にみると、0.00～0.83 と幅広く分布した。全体では 0.23 であった。この現象の意味については、今後の検討課題である。

### A. 研究目的

わが国では、学校検尿の普及によって、1 型糖尿病および 2 型糖尿病患児が毎年発見されている。しかし、そのフォロー状況は、一部の地域を除き、ほとんど把握されていない。特に、2 型糖尿病は、東京、横浜などの一部の地域での学校検尿の結果から、肥満の増加に伴い近年急激に増加していることが指摘されている。小児期発症の糖尿病患児が、どのような頻度で発症し、現在どのように治療を受けているか、全国レベルでの調査が必要である。

小児慢性特定疾患治療研究事業の登録が正確に行われ、そのデータを解析することができれば、1 型糖尿病および 2 型糖尿病の実態把握と今後の対策を考える上で非常に有用と考えられる。

小児慢性特定疾患治療研究事業は平成 17 年に法制化された。法制化前後の登録状況の比較も行った。

### B. 研究方法と対象

平成 13 年～18 年に小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）に基づいて、コンピューターに

登録された糖尿病の全症例を対象とした。平成 17 年、18 年登録の電子データを中心に解析し、平成 13～16 年の結果と比較した。データ（個人情報削除済）を Microsoft Excel を用いて解析した。

特に病型診断、1 型、2 型など病型の頻度、コントロール状況、肥満の関与など、電子データをもとに解析した。

### C. 研究結果

#### 1. 登録症例数と男女比

糖尿病登録症例は、平成 17 年は 5856 例（新規 887 例、継続 4644 例）、平成 18 年は 5386 例（新規 690 例、継続 4539 例）であった（表 1）。平成 17 年は、15 年、16 年に比し登録症例が増加している。

性別では、男子（約 43%）よりやや女子（約 55%）の方が多く、この傾向は平成 10 年から 18 年まで変わらない（表 2）。

#### 2. 入力疾患名および件数

表 3 に入力疾患名および各件数を示す。平成 17 年は、1 型糖尿病（E10.9）が 4631 例（79.1%）、2 型糖尿病（E11.9）は 1079 例（18.4%）であった。糖尿病（E14.9）と登録された症例は 28 例（0.5%）のみであり、以前に比べ激減している。法制化に伴い 2 型では薬物治療を行わない軽症例は除外されたが、平成 17、18 年に 2 型登録例は減少していない。

平成 17 年から登録病名が細分化され、MODY、他の疾患にともなう糖尿病などが登録されている。遺伝子異常では MODY1 が 15 例と最も多い。

他の疾患に伴う糖尿病が 13 例登録されている（表 3）。

#### 3. 1 型、2 型糖尿病症例の発症（診断時）年齢

表 4 と図 1 に平成 13～18 年新規登録 1 型糖尿病症例の発症（診断時）年齢の分布を示す。1 型糖尿病の発症は、従来の報告と同様に幼児期に小さなピークがあり、10～13 歳に大きなピークがみられた。

表 5 と図 2 に平成 13～18 年新規登録 2 型糖尿病症例の発症（診断時）年齢の分布を示す。2 型では、7～8 歳から増加し、12～14 歳にピークが

みられた。16～17 歳では減少している。

#### 4. 糖尿病のコントロール状況

表 6 に平成 13～18 年継続登録の 1 型糖尿病例の HbA1c 値の分布を示す。

1 型継続例では、HbA1c 7.0% 未満が平成 17 年 19.8%、18 年 21.1% であり、HbA1c 9.0% 以上の不良例が平成 17 年 33.2%、18 年 29.1% みられた。

平成 13～18 年の変動をみると、1 型継続例では HbA1c 7.0% 未満は、13 年 20.5%、14 年 19.5%、15 年 20.9%、16 年 20.9%、17 年 19.8%、18 年 21.1% とほとんど変化がない。HbA1c 9.0% 以上の不良例は、13 年 37.5%、14 年 35.6%、15 年 34.7%、16 年 36.6%、17 年 33.2%、18 年 29.1% であった（表 6、図 3）。インスリンアナログ製剤超速効型（平成 13 年～）と持効型（平成 15 年～）の発売に伴いこの数年間にインスリン療法の改良が起こっているが、平成 13～18 年にかけて血糖コントロールの改善がみられているとはいえない。

表 7 に平成 13～18 年の継続登録 2 型糖尿病の HbA1c 値の分布を示す。

2 型継続例では、HbA1c 7.0% 未満は平成 17 年 33.2%、18 年 38.3% を占めた。しかし、HbA1c 9.0% 以上も平成 17 年 38.3%、18 年 36.7% みられた。法制化に伴い食事運動療法のみ症例が登録から外れたため、HbA1c 6.0% 未満の登録症例が半数以下に減少している。平成 13～18 年にかけて 2 型糖尿病においても全体的な血糖コントロールの改善はみられていない（表 7、図 4）。

将来の糖尿病性合併症のリスクを考えると、1 型、2 型ともに約 3 分の 1 の症例が HbA1c 9% 以上であることは重大な問題である。

#### 5. 1 型糖尿病症例の肥満度

5～17 歳の新規 1 型登録例でみると、肥満度 20% 以上が平成 15 年 13.8%、16 年 11.6%、17 年 6.4% であり減少傾向がみられた（表 8、図 5）。

また、近年の生活習慣の変化から 1 型糖尿病継続例においてもインスリン治療に伴って肥満が増加することが懸念される。5～17 歳の患者について平成 17 年登録例でみると、1 型継続例では肥

満度 20%以上が 12.9%であり、平成 18 年は 11.8%であった。平成 13 年～16 年登録継続例で肥満は 12.8%～14.3%であり、著名な肥満の増加傾向はみられていない(表 9)。

次に平成 15～17 年登録 1 型継続例について、性別年齢別に肥満の頻度を検討すると、男子では 15 年は 15 歳 (16.7%)、16 年は 12 歳 (16.8%)、16 歳 (15.1%)、17 年は 17 歳 (20.0%) に肥満が多かった(表 10、図 6)。女子では、15～17 年とも 14～17 歳で肥満が 16.4～24.9%と高頻度にみられた(表 10、図 7)。思春期女子で肥満の頻度が高くなる傾向があり注意が必要であろう。

13～17 歳女子について肥満度と HbA1c の関係のみたところ、有意な関連はなかった(図 8)。肥満を伴う 1 型糖尿病女子が、必ずしもコントロール不良というわけではないようである。

#### 6. 2 型糖尿病症例の肥満度

2 型糖尿病は肥満との関連が既に報告されている。表 11 と図 9 に平成 13～18 年継続登録の 2 型糖尿病患者(5～17 歳)の肥満度の分布を示す。肥満度 20%以上の例は、13 年 61.1%、14 年 66.3%、15 年 67.0%、16 年 65.9%、17 年 68.5%、18 年 65.2%であった。

継続治療にも関わらず、2 型糖尿病患者で肥満の改善はあまりみられていないようである。

#### 7. 実施主体別の 1 型、2 型糖尿病患者数の比率

表 12 に平成 17 年の全国各実施主体別の 1 型、2 型糖尿病患者数およびその比率(2 型/1 型比)を示す。東京都では 1 型糖尿病患者は 352 人、2 型が 73 人で、2 型/1 型比は 0.21 であった。実施主体別にみると、2 型/1 型比は 0.00～0.83 と幅広く分布し、全国合計では 0.23 であった。2 型/1 型比 0.00、即ち 2 型の登録数が 0 であったのは、豊田市、宮崎氏、豊橋市、倉敷市、函館市、下関市の 6 市であった。2 型/1 型比 0.83 は、新潟市、北九州市の 2 市である。

#### D. 考案

コンピューターに登録された電子データを中心に解析した。平成 17 年では、1 型糖尿病が 4,631 例、2 型糖尿病は 1,079 例登録されており、膨大

かつ貴重なデータといえる(表 3)。しかし、身長、体重、HbA1c などの記入漏れや誤記入が一部みられた。無記入の部分が多い項目もあり、今後の改善が望まれる。

発病年齢の記載をみると、1 型も 2 型も 16 歳以後の発症例が非常に少ない(図 2)。この 16～17 歳で実際に発症数が減少することは、他の報告からも考えにくい。16～17 歳で登録症例の減少は、受診後の小慢事業への登録手続きの作業の減少によるものと推測される。この年齢では、小児科ではなく内科を受診する症例が多いと思われる。16～17 歳で 2 型糖尿病を発症し、その後経口血糖降下薬のみではだめでインスリン治療に移行する症例も多いと思われる。小慢事業は 20 歳までの医療費の補助を行うものであるため、16 歳以降発症例の登録も望まれる。内科領域への小慢事業の周知も必要と思われる。

糖尿病コントロール指標としての HbA1c をみると、1 型継続例では HbA1c 7%未満が 20%、9%以上が 33%みられた(平成 17 年)。ここ数年、血糖コントロールの改善がみられているとはいえない。インスリンアナログ製剤の発売に伴うインスリン療法の改良が起きていると思われるが、全体的な血糖コントロールの改善がみられていないのは残念である。

一方、2 型継続例では、HbA1c 7%未満が 33%、9%以上が 38%であった(平成 17 年)。

HbA1c 9%以上では、将来の糖尿病性合併症のリスクが非常に高くなることから、1 型、2 型ともに約 3 分の 1 の症例がコントロール不良(HbA1c 9%以上)であることは重大な問題である。

近年、小児の肥満傾向の増加に伴い、肥満を伴った 1 型糖尿病の増加が指摘されている。乳幼児期の急速な成長や体重増加によって、膵β細胞に負荷がかかり過ぎ(オーバーロード)、ベータ細胞の破壊が促進されるというベータ細胞破壊加速仮説が唱えられているが、わが国での実態は不明である。5～17 歳の新規 1 型登録例でみると、肥満度 20%以上が 17 年 6.4%であり減少傾向がみられた(表 8、図 5)。しかし、この点は今後



注意して調査する必要がある。

また、近年の生活習慣の変化から1型糖尿病においてもインスリン治療に伴って肥満が増加することが懸念されるが、今回の結果からは、1型糖尿病の患者で肥満の増加が特に進んでいるとはいえない(表9)。ただし、思春期女子で肥満の頻度が高くなる傾向が明らかであり(表10, 図7)、今後注意深くみていく必要があると思われた。

2型継続例では肥満度20%以上が約70%を占めた。平成13年～16年登録継続例で肥満は61～67%あり、肥満の改善傾向はみられていない。肥満の改善が2型糖尿病治療において最も重要であるが、生活習慣の改善による肥満の改善の難しさがうかがえる。

1型、2型糖尿病患者数の比率(2型/1型比)を実施主体別にみると、0.00～0.83と幅広く分布した。全体では0.23であった。東京都では1型糖尿病患者は352人、2型が73人で、2型/1型比は0.21であった。東京都のかなりの地域をカバーする学校検尿の結果(東京都予防医学協会年報2008年版)をみると、平成13～19年の検診で発見された2型糖尿病患者数は35人であるので、東京都での平成17年の2型登録数73人はほぼ妥当とも考えられる。1型と2型は全く病因が異なる病気であるので、実施主体別に2型/1型比が大きく異なっても良いのかもしれない。しかし、学校検尿の事後措置のシステムの違いによる影響も否定できない。この現象の意味については、今後の検討課題である。

## E. 結論

平成17年の法制化後、1型糖尿病の登録患者数は増加した。2型ではHbA1c6%未満の症例が減少したが、これは法制化に伴い食事・運動療法のみ症例が登録から外れたためと考えられた。ただし、2型糖尿病全体の登録患者数は減少していない。

平成13～18年にかけて全体的な血糖コントロールの改善はみられていない。

1型で著名な肥満の増加傾向はみられていない。ただし、思春期女子で肥満の頻度が高い。

2型継続例で肥満の改善傾向はみられていない。

以上、膨大かつ貴重なデータであり、今後の糖尿病治療の改善のために有用な情報と思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 杉原茂孝: IX. 特殊な病態における糖尿病治療 1-2) 小児糖尿病治療 (1) 1型糖尿病, 新時代の糖尿病学 (3) 一病因・診断・治療研究の進歩 (3), 日本臨床2008年66増刊: 502-506, 2008
- 2) 杉原茂孝: 2型糖尿病—生活習慣改善とエビデンスに基づいた薬物治療 特集小児糖尿病 (1型・2型)の現状とその治療戦略. プラクティス25: 651-658, 2008

### 2. 学会発表

- 1) 杉原茂孝. 小児慢性特定疾患治療研究事業への登録症例からみたわが国における小児糖尿病の現状 第42回日本小児内分泌学会学術集会, 平成20年10月2日～4日, 米子.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 平成 10 年～18 年の登録症例の新規、継続の別

平成年度	新規診断	転入	継続	無記入、その他	合計
10 年	900	42	2835	206	3983
11 年	1042	38	3777	72	4929
12 年	1040	56	4046	118	5260
13 年	1091	62	4117	76	5346
14 年	937	37	4099	313	5386
15 年	1014	52	3981	52	5099
16 年*	993	62	3892	54	5001
17 年*	887	73	4644	252	5856
18 年*	690	69	4539	88	5386
合計	8594	491	35930	1231	46246

全国 99 実施主体のうち、平成 16 年は 97、17 年は 95、18 年は 87 実施主体よりのデータについて解析可能であった。

表 2. 平成 10～18 年の糖尿病登録症例の男女比

平成年度	男		女		無記入 件数	合計 件数
	件数	率(%)	件数	率(%)		
10 年	1725	43.3	2196	55.1	62	3983
11 年	2140	43.4	2743	55.7	46	4929
12 年	2267	43.1	2945	56.0	48	5260
13 年	2308	43.2	2963	55.4	75	5346
14 年	2360	43.8	2980	55.3	46	5386
15 年	2218	43.5	2814	55.2	67	5099
16 年	2146	42.9	2806	56.1	49	5001
17 年	2485	42.4	3186	54.4	185	5856
18 年	2286	42.4	2963	55.0	137	5386
合計	19935	43.1	25596	55.4	715	46246

表3. 登録症例の入力疾患名および各件数

入力疾患名	ICD	平成13年度		平成14年度		平成15年度		平成16年度		平成17年度		平成18年度	
		件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
1型糖尿病	E10.9	3700	69.2	3708	70.7	3617	70.9	3519	70.4	4631	79.1	4282	79.5
2型糖尿病	E11.9	1066	19.9	1042	19.9	1042	20.4	991	19.8	1079	18.4	997	18.5
糖尿病	E14.9	506	9.4	471	9.0	397	7.8	464	9.3	28	0.5	5	0.1
糖尿病性網膜症	E14.3B	14	0.3	16	0.3	27	0.5	19	0.4	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	E14.1	4	0.1	7	0.1	6	0.1	5	0.1	0	0.0	0	0.0
その他		57	1.1	2	0.0	10	0.2	3	0.1	117	2.0	102	1.9
合計		5346	100	5246	100	5099	100	5001	100	5855	100	5386	100
*平成17, 18年度その他の内訳										平成17年度	平成18年度		
E11.9A	インスリン抵抗性糖尿病	19	0.32	19	0.35								
E11.9B	インスリン受容体異常症	7	0.12	10	0.19								
E11.9C	Leprechaunism	0	0.00	1	0.02								
E11.9E	脂肪委縮性糖尿病	2	0.03	2	0.04								
E11.9F	分類不能のインスリン抵抗性糖尿病	39	0.67	38	0.71								
E11.9G	膵β細胞機能に関わる遺伝子異常による糖尿病	0	0.00	2	0.04								
E11.9H	MODY1による糖尿病	15	0.26	11	0.20								
E11.9I	MODY2による糖尿病	6	0.10	4	0.07								
E11.9J	MODY3による糖尿病	2	0.03	1	0.02								
E11.9L	MODY5による糖尿病	2	0.03	1	0.02								
E11.9M	ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病	2	0.03	1	0.02								
E11.9N	インスリン遺伝子異常による糖尿病	1	0.02	1	0.02								
E11.9P	他の疾患に伴う糖尿病	13	0.22	7	0.13								
E11.9Q	膵摘後糖尿病	2	0.03	1	0.02								
E11.9R	二次性糖尿病	4	0.07	2	0.04								

表 4. 平成 13-18 年の新規登録1型糖尿病の発病年齢の分布

1型	13年	14年	15年	16年	17年	18年	13-18年合計
1歳未満	9	9	13	16	13	11	71
1歳	23	14	16	20	20	16	109
2歳	21	20	16	29	16	21	123
3歳	21	23	25	34	24	18	145
4歳	28	13	27	28	21	17	134
5歳	28	25	35	20	21	15	144
6歳	31	34	27	31	44	23	190
7歳	27	19	26	34	32	24	162
8歳	24	29	26	25	42	22	168
9歳	37	38	38	40	34	36	223
10歳	38	35	42	47	51	29	242
11歳	42	45	60	30	53	32	262
12歳	49	49	46	46	44	36	270
13歳	41	39	46	33	44	40	243
14歳	39	38	37	29	38	27	208
15歳	31	32	30	37	42	22	194
16歳	20	16	23	19	21	21	120
17歳	14	10	18	15	17	15	89
18歳	0	0	0	0	1	1	2
無記入	59	37	34	42	54	43	269
合計	582	525	585	575	632	469	3368