

分担研究課題

若年性特発性関節炎（JIA）の治癒例と死亡例の縦断的検討

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

JIA ではサイトカイン遮断作用を持つ生物学的製剤の導入により、その予後は大きく変化しつつある。しかし現行の小慢事業では、治癒や死亡した例は翌年には登録されないため（非継続例）、その全体予後を小慢データから評価することは困難であった。そこで、小慢非継続例に対して行われた二次調査データを利用し、2,794 例の JIA を対象に、治癒や死亡にかかわる因子を、小慢の縦断的データとリンクさせて検討した。

その結果、全身型では治癒例が多く、発症から 5 年を超えても治癒する例がみられた。一方、全身型発症関節炎持続型、RF 陽性多関節型、少関節型 extended type では治癒困難例が多く、5 年を超えて治癒する例は少なかった。また、死亡例はすべて全身型であり、その 80% は発症 2 年以内に発生していた。

Kaplan-Meyer 法を用いた累積治癒率の検討からは、女兒、RF 陽性多関節型発症、全身型発症関節炎持続型、少関節型 extended type が難治性因子として抽出された。

以上の結果は、従来の報告と一致したが、同時に、非継続例に対する追跡システムを小慢事業に構築すれば、小慢データが小児慢性疾患の有用な予後解析ツールとなりえる可能性をも示している。

研究協力者

加藤忠明（国立成育医療センター成育政策
科学研究部 部長）

A. 研究背景と目的

若年性特発性関節炎 JIA は、16 歳未満に発症する原因不明の慢性関節炎であり、難治例では関節機能が障害され、若年者の身体障害者の発生要因となる。

そのため、JIA では関節機能障害の進行を抑止し、関節機能を守ることが重要な治療目標である。しかしながら、小慢事業に JIA を登録した医療機関を対象に行った平成 19 年度の全国二次調査では、難治性 JIA 患児の関節機能障害は経過とともに進行していた¹⁾。

このような状況に対し、平成 20 年 4 月に従来の治療薬にはない効果を持った生物学的製剤が難治性 JIA に対して本邦で認可された。この生物学的製剤は、難治例の関節破壊の進行を抑止するポテンシャルを持ち、

今後の JIA の予後を大きく変える薬剤である²⁾。そこで平成 19 年度の全国調査の医療機関における生物学的製剤の導入状況や、実際の有効性や問題点を平成 20 年度に調査したところ、生物学的製剤が比較的安全に患者の日常生活や関節機能の改善させていることが明らかになった³⁾。

一方、生物学的製剤を用いた医療は、その薬剤費だけでも年間 100 万円を超える高額な医療である。したがって、このような新規医療がもたらす予後の変化を客観的に評価することは、医療経済的な視点からも重要である。

ところが、小慢データを利用して JIA の予後を評価することは困難である。その理由は、このような有効な治療が奏功して病態が治癒した場合、治療が終了することで患児は小慢制度の対象外となるからである。すなわち、治癒した患児は翌年には小慢を継続することが出来ず、「治癒」情報は小慢データに組み込まれない。同様に、予後情

表 1: 対象のプロファイル

患者数	2,794 例		
年齢*(歳)	12.2±5.0	(0~19.9)	
罹病期間*(年)	4.7±4.1	(0~18.9)	
病型	(n)	(%)	男女比
全身型	1,005	36	1:1.1
全身型	965	34.5	
多関節炎持続型	40	1.4	
RF 陽性多関節型	436	15.6	1:4.4
RF 陰性多関節型	377	13.5	1:2.4
少関節型	599	21.4	1:2.6
persistent 型	546	19.5	
extended 型	46	1.6	
乾癬関連関節炎	5	0.2	1:0.3
腱付着部炎型	13	0.5	1:0.3
分類不能型	212	7.6	

*最終登録時

報として最も重要な「死亡」例の場合であっても、同様な理由で「死亡」情報が小慢データに反映されることはない。

一方、JIA ではその特性として、病態が薬剤を中止可能な「治癒」した状況まで改善しない限り、関節破壊は徐々に進行する。したがって、JIA の予後評価においては「治癒」や「死亡」は、予後や薬剤の有効性を評価する際には重要な意味を持つが、現状の小慢制度では、その「治癒」や「死亡」情報を小慢データから入手することは不可能である。

そこで、本年度の研究では、小慢事業の非継続例に対して行われた二次調査のデータを利用し、JIA の「治癒」と「死亡」に関する情報を中心に、JIA の予後にかかわる背景因子を、小慢の縦断的なデータとリンクさせて検討する。

B. 研究方法

1) 対象

平成 17 年度の小慢事業において、若年性関節リウマチ及び JIA として登録された症例を対象とした(以降 JIA と表記)。

一方、平成 17 年度に小慢事業に登録されたが、平成 18 年度に非継続となった症例に対する二次調査が平成 21 年に行われた。この調査の対象となった膠原病は 1,551 例あり、二次調査では 936 例から回答が得られ

(回収率 60.3%)、そのうち有効回答 925 例に含まれていた JIA 327 例を、本研究の対象に追加した。この JIA 327 例には、治癒例 62 例、死亡例 6 例が含まれていたが、解析にあたっては、病型が明記された治癒例 41 例と死亡例 6 例を抽出した。

2) 方法

重複して登録された患者は、医療意見書の生年月日、性別、発症年月を用いて同定したうえで単一化した。経過中の転帰の評価は、平成 10~19 年医療意見書に記載された縦断的な情報を用いた。罹病期間は、医療意見書の発症日から最終登録時点までの期間とした。また、最終登録時の状況で最終予後を評価したが、二次調査対象となった非継続例の評価は、平成 17 年度の登録時で評価した。

表 2: 治癒例、死亡例の病型分布

	治癒例		死亡例	
	(n)	(%)	(n)	(%)
全身型	41	69.5	5	100
全身型で経過	41		5	
多関節型で経過	0		0	
RF 陽性多関節型	2	3.4	0	
RF 陰性多関節型	6	10.2	0	
少関節型	9	15.3	0	
persistent 型	9		0	
extended 型	0		0	
乾癬関連関節型	0	0	0	
腱付着部炎	0	0	0	
分類不能型	1	1.7	0	

C. 研究結果

1. 対象のプロファイル

JIA 2,794 例が解析対象となった(表 1)。対象の最終登録時の平均年齢は 12.2 歳、平均罹病期間は 4.7 年であった。

病型では全身型が最も多く(36.0%)、次いで少関節型(21.4%)、RF 陽性多関節型(15.6%)、RF 陰性多関節型(13.5%)の順であった。男女比では、全身型では性差はなく、乾癬関連関節炎型や腱付着部炎関連関節炎型では男児が多く、RF 陽性/陰性多関節型、少関節型では女児が多かった。

2. 治癒例と死亡例の検討

1) 病型分布(表 2)

治癒例が最も多かったのは全身型であり、

表 3：治癒例、死亡例の発生時期

罹病期間(年)	症例数	治癒例					総計	死亡例
		全身型	RF 陽性 多関節	RF 陰性 多関節	少関節型	分類不能		全身型
0	346	4			2		6	1
1	343	6		2			8	2
2	294	9					9	1
3	290	6	1		3		10	
4	234	4		1			5	
5	212	3			3	1	7	
6	173						0	
7	150			2			2	
8	127	1		1			2	
9	114	2			1		3	
10	60	1					1	
11	56						0	
12	58	3					3	
13	38						0	
14	49		1				1	1
15	31	1					1	
≥16	58	1					1	
合計	2,633	41	2	6	9	1	59	5

治癒例全体の約 70%を占めた。全身型には経過過程で多関節炎のみ遷延するサブタイプがあるが、このタイプで治癒した例はなかった。一方、RF 陽性多関節型では治癒例は僅か 2 例と少なく治癒例全体の 3%に過ぎなかった。少関節型で治癒した 6 例(10.2%)のサブタイプを検討すると、治癒例はすべて関節炎数が 4 関節以下で持続する persistent タイプであった。

治癒率を病型別に検討すると、全身型では 41/1,005(4.1%)であったが、RF 陰性多関節型では 6/377(1.6%)、少関節型では 9/599(1.5%)であり、RF 陽性多関節型では 2/436(0.5%)と最も低率であった。

死亡例は全例が全身型であった。

2) 発生時期(表 3)

罹病期間が明らかな 2,633 例で、治癒例、死亡例がどの時期に発生しているかを検討した。

治癒例の検討では、治癒例の 3/4 は発症から 5 年以内に発生していた(45/59、76.2%)。病型別に治癒例の発生状況を検討すると、全身型では 5 年を超えても治癒する例が治癒例の 1/5 (9/41,22.0%)にみられたが、他の

表 4：治癒・非治癒例の初期臨床像

全身型			
症例数	治癒例	非治癒例	P-value
発症年齢	6.9±4.1	7.2±4.3	ns
男女比	13:09	279 : 282	ns
関節痛	14/21	421/558	ns
皮疹	9/20	348/554	ns
ESR(mm/h)	63±25	71±29	ns
WBC 増加	15/22	434/554	ns
血小板増加	0/3	124/272	ns
少関節型			
症例数	治癒例	非治癒例	P-value
発症年齢	7.9±3.3	7.5±4.2	ns
男女比	3:03	80 : 180	ns
関節痛	6/6	259/266	ns
眼症状	0/6	20/248	ns
ESR(mm/h)	58±26	45±29	ns
WBC 増加	0/6	110/255	0.0411
血小板増加	0/6	44/139	ns

病型では少なかった。

死亡例は全身型のみでみられたが、その 80%は発症から 2 年以内に発生していた。

表 5: 治癒・非治癒例の経過中の転帰

全身型							
罹病期間 (年)	治癒例 (n=22)			非治癒例 (n=573)			P-value
	寛解 (n)	軽快 (n)	合計 (%)	寛解 (n)	軽快 (n)	合計 (%)	
1	9	11	90.9	119	203	74.2	ns
2	6	11	85	116	184	78.7	ns
3	7	6	100	98	175	79.4	ns
4	1	3	100	80	127	74.5	ns
5	5	0	83.3	51	112	70.6	ns
6	4	1	83.3	57	70	64.1	ns
7	5	2	87.5	33	72	69.1	ns
8	4	1	71.4	31	49	62.5	ns
9	3	2	83.3	22	38	58.3	ns
10	3	0	60	18	38	65.9	ns

少関節型							
罹病期間 (年)	治癒例 (n=6)			非治癒例 (n=266)			P-value
	寛解 (n)	軽快 (n)	合計 (%)	寛解 (n)	軽快 (n)	合計 (%)	
1	2	2	100	47	133	65.5	ns
2	0	4	80	49	142	77.3	ns
3	0	5	83.3	44	106	71.8	ns
4	1	3	100	33	84	74.1	ns
5	3	0	75	26	60	69.4	ns
≥6	0	3	100	86	224	64.3	ns

3. 治癒の予測

1) 初期臨床像による予測(表 4)

治癒例の多かった全身型と少関節型において、発症初期の臨床像から将来の治癒を予測し得る因子が存在するかを検討した。対象は、発症から1年未満に新規登録されていた全身型 595 例(治癒例 22 例、非治癒例 573 例)と少関節型 272 例(治癒例 6 例、非治癒例 266 例)で、それぞれの病型で治癒例と非治癒例の初期臨床像を比較した。

その結果、全身型では初期臨床像から将来の治癒、非治癒を予測する因子は抽出出来なかった。一方、少関節型では、新規登録時に白血球増加のない例が治癒例に多い傾向を認めたものの (P=0.0411)、他の臨床所見では有意なものは見られなかった。

2) 経過中の転帰による予測(表 5)

経過中に医療意見書の転帰欄に「寛解」あるいは「軽快」と記載された患者が、実際にその後の経過で治癒に至る可能性を検証するために、経過中の「寛解」、「軽快」と記載された患者比率を、実際の治癒例と非

治癒例とで比較した。

その結果、経過中に寛解、軽快と転帰欄に記載された患者の比率は、経過中のどの時期においても実際の治癒群で高かったが、非治癒群との間に有意差を認めなかった。

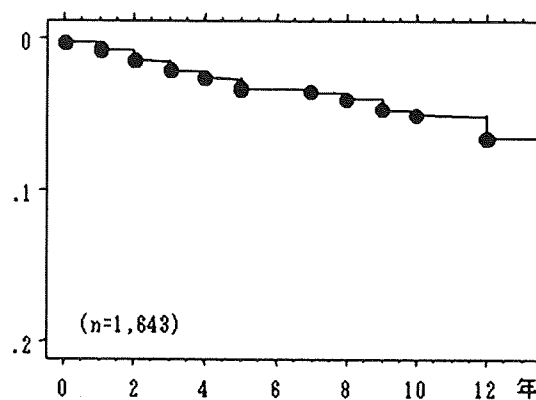


図1: JIA全体での累積治癒率

4. 累積治癒率を用いた予後因子の検討

1) JIA 主要 4 病型の累積治癒率

JIA の 7 病型のうち、従来の若年性関節リウマチ JRA に相当する全身型、少関節型

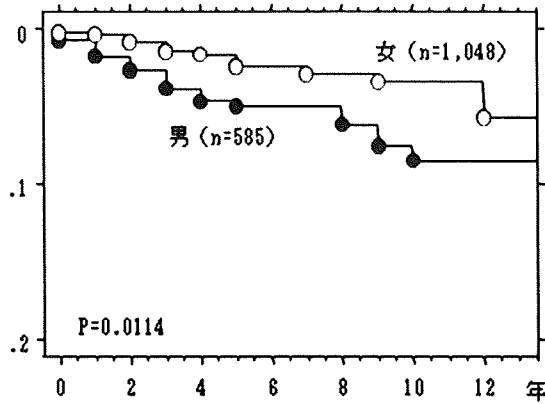


図2a: 男女別累積治癒率

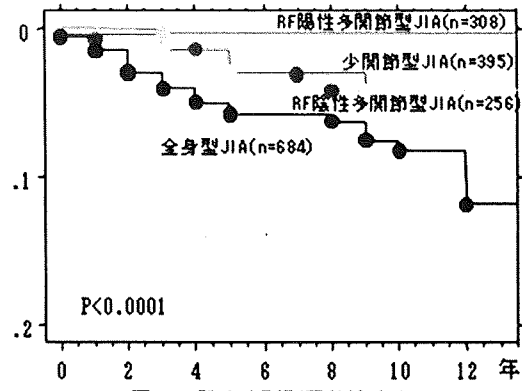


図2b: 発症病型別累積治癒率

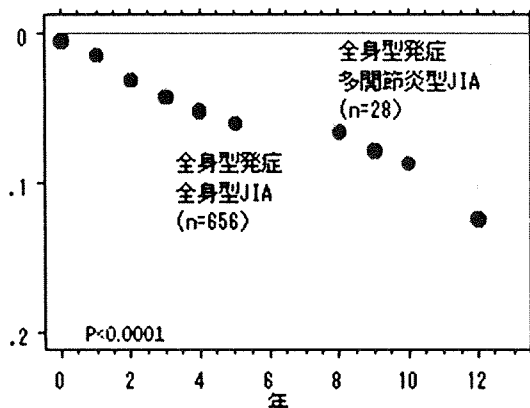


図2c: 全身型発症例の累積治癒率

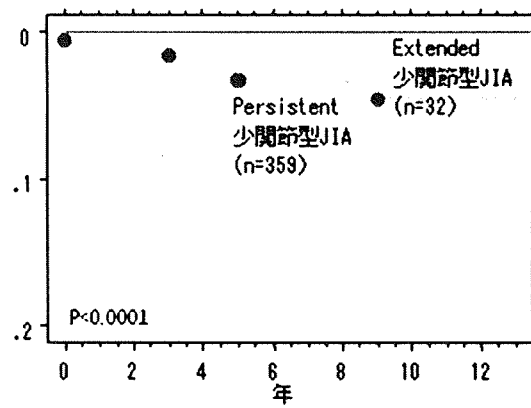


図2d: 少関節型発症例の累積治癒率

RF 陽性多関節型、RF 陰性多関節型の4病型が JIA の 94% を占める¹⁾。そこでこの JIA の主要4病型を対象に、発症時期や最終観察時期が明らかな 1,643 例で累積治癒率を検討した(図1)。その結果、対象となった JIA の 5 年治癒率は 3%、10 年治癒率は 5% であった。

2) 難治性因子の検討

JIA 主要4病型の患児がもつ背景因子別に累積治癒率を検討し、Logrank test を用いて治癒と関連する因子を検討した。

1) 性差

JIA の累積5年治癒率を男児(585例)と女児(1048例)で検討すると、男児では 5.0%、女児で 2.4% であり、女児の方が有意に難治であった($p=0.0114$ 、図2a)。

2) 発症病型

累積治癒率は病型で有意に異なっており($P<0.0001$)、それぞれの病型における5年治癒率は全身型で 5.8%、少関節型で 3.0%、

RF 陰性多関節型 1.3%、RF 陽性多関節型 0.4% であり、RF 陽性多関節型が最も難治であった(図2b)。

3) 病型のサブタイプ

各病型における累積治癒率を、それぞれの病型のサブクラスで検討した。

全身型発症 JIA では、その後の経過から、全身性炎症病態を反復する例(全身型)と、慢性関節炎病態が顕在化する例(多関節炎型)の二つのサブタイプに分けられる。そこで、それぞれのサブタイプで5年累積治癒率を検討すると、全身型で経過した例は 6.1% であったが、多関節炎型では治癒した例はなかった($p<0.0001$ 、図2c)。

一方、少関節型発症 JIA では、発症から6か月を超えても関節炎数が4関節以下に留まる persistent type の累積5年治癒率は 3.2% であったが、関節炎数が5関節を超える extended type では治癒した例はなく、両群間に有意差を認めた($p<0.0001$ 、図2d)。

D. 考察

若年性関節リウマチ JRA は 16 歳未満の小児期に発症する慢性難治性関節炎を中核病態とする疾患である。2004 年には WHO を中心に病型の定義や分類基準が整理され、若年性特発性関節炎 JIA と呼称されるようになった⁴⁾。また、治療においては 1999 年から欧米でサイトカイン遮断作用を持つ生物学的製剤が導入され、その治療体系や予後は大きく変化しつつあった。

そこで、平成 19 年度には JIA を対象に小慢データを利用した全国二次調査を行い、本邦における JIA の病型頻度を初めて報告し、併せて治療や予後の実態を報告した¹⁾。またその調査から、本邦でも既に難治例を中心に生物学的製剤が使用されていたことが判明した。また、本邦でも平成 20 年に生物学的製剤の本格的な導入が JIA で始まったことから、平成 20 年度には、生物学的製剤の導入状況や治療効果、安全性などの調査を行った³⁾。

このように、JIA に対する医療は大きく変化しており、高額な生物学的製剤による医療が、JIA の予後をどう変化させるかについて評価することは、医療経済的な視点からも必要と思われる。しかしながら、現状の小慢事業への登録システムでは、症状が寛解・治癒した症例だけでなく、死亡例などの重要な予後情報を収集することは、きわめて困難であった。

そこで、今年度の検討では、平成 17 年度の小慢事業に登録されながら、平成 18 年度には非継続となった症例を対象に行われた全国二次調査のデータを利用することで、従来の小慢制度では抽出できなかった治癒例や死亡例を含む JIA 2,794 例で、縦断的な予後因子の解析を行った。

解析対象とした JIA 2,794 例の病型比率(表 1)は、我々が平成 19 年度の本研究で初めて報告した全国二次調査で得た JIA の病型比率(全身型 42%、少関節型 20%、RF 陽性多関節型 18%、RF 陰性多関節型 14%)とほぼ同等であった¹⁾。このことは、本研究の対象が、片寄りのない一般的な症例であることを示唆している。また、平成 19 年度の研究で、capture-recapture 法を用いて推定した本邦 JIA の患者数が 2,893 例(95%信

頼区間 2,427~3,360)であったことから、本研究では疫学調査から推定されるほとんどの JIA 患者を網羅しているものと思われた⁵⁾。

JIA における治癒例は、病型別には全身型に多いこと、RF 陽性多関節型では少ないことが今回の調査で判明した。しかし、同様の結果は、既に多くの調査から報告されており、小慢事業非継続例に対する調査を行うことで、初めて小慢データで明らかに出来た点に意義がある。

一方、JIA の死亡例に対する大規模な検討は、これまで本邦では行われていなかった。

その意味では、今回の小慢データでは死亡例のすべてが全身型であったこと、また発症から 2 年以内の早期に死亡例が集中していたことなどは、新しい知見である。

小慢データの特性は、登録患者数が多いだけでなく、個々の登録患者の長期間にわたる縦断的なデータを有していることであり、慢性疾患の予後を検討するには最適な特性を備えたデータベースである。そこで、小慢登録患者の縦断的なデータを用いて、JIA の予後因子を検討した。

その結果、初期臨床像や経過中の転帰からは、その予後を推定することは困難であることが判明した。一方、全身型では、発症から 5 年を超えても治癒する例がみられたが、一方、関節炎病態が中心の他病型では、5 年を経過して治癒した例は少なかった。また、Kaplan-Meyer 法を用いて JIA の難治性因子を検討すると、病型では RF 陽性多関節型、全身型発症多関節炎持続型、少関節型発症 extended type が抽出された。

同様な結果は、小規模な検討や単一施設での検討でも報告されているが、本研究のような多数例の JIA で累積治癒率を検討した報告は、海外を含めて存在しない。ただ、本研究では対象を平成 17 年度に登録された症例に限定し、最終予後を平成 18 年の単年で評価したものであるため、そのまま他の報告と比較することは出来ない。

したがって、小慢事業に非登録となった症例に対する追跡システムを構築し、非登録となった理由や転帰に関するデータを毎年収集し蓄積することが出来れば、小慢データは、世界に類を見ない有用な小児慢性疾患の予後解析ツールとなるものと思われる。

また、本研究はその可能性の一端を示したものである。

小慢事業が小児慢性難治性疾患を対象とした研究的側面を持つ以上は、疾患の自然経過や介入した医療によるアウトカムを正しく評価するシステムが必要である。

E. 結論

- 1) 平成 17 年度の小慢事業に登録された JIA 2,794 例を対象に、小慢非継続例に対する二次調査のデータを利用して、その治癒や死亡状況を調査した。また、難治性因子や治癒予測の解析は、平成 10～19 年の縦断的なデータとリンクさせて解析した。
- 2) 治癒例の 70% を全身型発症が占めたが、しかし全身型で発症して多関節炎が持続する例では治癒例はなかった。一方、RF 陽性多関節型では治癒例が少なく、少関節型 extended type では治癒例はなかった。
- 3) 死亡例は全例が全身型で、その 80% は発症 2 年以内に死亡していた。
- 4) 全身型では発症から 5 年経過後も治癒例がみられたが、他の病型では少なかった。
- 5) 初期臨床像や経過中の転帰から、治癒を予測し得る因子は抽出出来なかった。
- 6) 累積治癒率の検討で有意に難治であったものは、女兒、病型では全身型発症多関節炎持続型、RF 陽性多関節型、少関節型 extended type であった。
- 7) 小慢データから予後解析を可能にするためには、小慢事業非継続例に対する追跡調査システムの構築が必要である。

文献

- 1) 武井修治、山下早苗、加藤忠明：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。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。平成 19 年度 総括・分担研究報告書 2008: 102-113.
- 2) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet

2008; 371: 998-1006.

- 3) 武井修治、今中啓之、山下早苗. 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. 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. 平成 20 年度 総括・分担研究報告書 2009: 123-129.
- 4) Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edomonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390-392.
- 5) 武井修治、加藤忠明. Capture-recapture 法による若年性関節リウマチ JRA の疾患頻度の推定. 子どもの病気に関する包括的データベースの構築とその利用に関する研究. 平成 19 年度総括・分担研究報告書,2008:129-133.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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 21 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教授）

研究要旨

わが国では、学校検尿の普及によって、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。小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されたデータは、全国レベルの情報を得るために非常に貴重である。今回は、平成 17～19 年登録の電子データを中心に解析し、法制化前の平成 13～16 年のデータと比較検討した。

糖尿病登録症例は、平成 17～19 年 約 5,900 例であり、法制化後に増加している。継続 1 型の登録数の増加が著しいが、これは多くの地域で登録年齢が 18 歳未満から 20 歳未満に引き上げられたことによる。1 型と 2 型の比率は、1 型が約 80%、2 型が約 18%であり特に変わっていない。MODY などの遺伝子異常によるものも登録されている。

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、近年、7～9 %の患者頻度の増加が、わずかに認められるが、平成 19 年 HbA1c 9%以上の不良例が 29.1%であった。2 型継続例では、平成 19 年 HbA1c 7%未満は 43.8%であるが、9%以上も 33.6%あった。将来の糖尿病性合併症のリスクを考えると、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。

年齢別では、1 型は男女とも 15-17 歳で HbA1c 9%以上の頻度が最も高い。2 型では男女とも高年齢ほどコントロールの悪い症例の頻度が高くなる。都道府県別にみると、平成 19 年には、1 型では 11 県で、2 型では 14 県で、平均 HbA1c が 9%以上であった。

以上の結果より、日本各地域で思春期から十代後半の糖尿病患者に対する治療戦略の立て直しが必要と思われる。

研究協力者

辻 直香、松岡尚史（東京女子医科大学東医療センター小児科）

伊藤善也（日本赤十字北海道看護大学）

～19 年登録の電子データを中心に解析し、法制化前の平成 13～16 年のデータと比較検討した。

B. 研究方法と対象

平成 13 年～19 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 17～19 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 1 型、2 型など病型の頻度、各病型ごとの登録数の年次変動、血糖コントロール状況、およ

A. 研究目的

わが国では、学校検尿の普及によって、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。小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されたデータは、全国レベルの情報を得るために非常に貴重である。今回は、平成 17

びその関連因子など、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 5,856 例、平成 18 年 5,864 例、平成 19 年 5,799 例であり、法制化前の平成 13～16 年（5,001～5,386 例）に比し登録症例が増加している（表 1）。

表1. 平成10年～19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	2,835	206	3,983
11年	1,042	38	3,777	72	4,929
12年	1,040	56	4,046	118	5,260
13年	1,091	62	4,117	76	5,346
14年	937	37	4,099	313	5,386
15年	1,014	52	3,981	52	5,099
16年*	993	62	3,892	54	5,001
17年*	887	73	4,644	252	5,856
18年*	763	72	4,924	105	5,864
19年*	800	39	4,780	180	5,799
合計	9,467	533	41,095	1,428	52,523

全国99実施主体のうち、平成16年は97、17年は95、18年は93、19年は88実施主体よりのデータについて解析可能であった。

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 19 年まで変わらない（表 2）。

表2. 平成10～19年の糖尿病登録症例の男女比

平成年度	男		女		無記入	合計
	件数	率(%)	件数	率(%)		
10年	1,725	43.3	2,196	55.1	62	3,983
11年	2,140	43.4	2,743	55.7	46	4,929
12年	2,267	43.1	2,945	56.0	48	5,260
13年	2,308	43.2	2,963	55.4	75	5,346
14年	2,360	43.8	2,980	55.3	46	5,386
15年	2,218	43.5	2,814	55.2	67	5,099
16年	2,146	42.9	2,806	56.1	49	5,001
17年	2,485	42.4	3,186	54.4	185	5,856
18年	2,503	42.7	3,215	54.8	146	5,864
19年	2,453	42.3	3,144	54.2	202	5,799
合計	22,605	43.1	28,992	55.2	926	52,523

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。法制化後、糖尿病の 1 型、2 型などの病型記載がしっかり行われるようになった。平成 17 年～19 年は、1 型糖尿病が約 80.0%、2 型が約 18%であった。1 型と 2 型の比率は、特に変わっていない。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 17～19 年に 2 型登録例は減少していない（表 3）。

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		平成19年度	
		件数	率(%)	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	2700	69.2	3708	70.7	3617	70.9	3519	70.4	4631	79.1	4581	79.8	4637	80.0
2型糖尿病	E11.9	1066	19.9	1042	19.9	1042	20.4	991	19.8	1079	18.4	1072	18.3	1058	18.2
糖尿病	E14.9	505	9.4	471	9.0	397	7.8	464	9.3	28	0.5	5	0.1	2	0.0
その他		75	1.5	25	0.4	43	0.8	27	0.6	117	2.0	106	1.8	102	1.8
合計		5348	100	5248	100	5099	100	5001	100	5855	100	5864	100	5799	100

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。遺伝子異常では平成 17、18 年は MODY1 が最も多かった。平成 19 年にはインスリン遺伝子異常による糖尿病が 5 例登録されている（表 4）。

表4. 登録症例のその他の入力疾患名および各件数

*平成17、18、19年度そのの内訳	平成17年度	平成18年度	平成19年度			
E11.9A インスリン抵抗性糖尿病	19	0.3	19	0.3	16	0.3
E11.9B インスリン受容体異常症	7	0.1	10	0.2	7	0.1
E11.9C Leprechaunism	0	0.0	1	0.0	1	0.0
E11.9E 脂肪変性糖尿病	2	0.0	2	0.0	0	0.0
E11.9F 分類不能のインスリン抵抗性糖尿病	39	0.7	41	0.7	41	0.7
E11.9G 膵β細胞機能に関わる遺伝子異常による糖尿病	0	0.0	2	0.0	1	0.0
E11.9H MODY1による糖尿病	15	0.3	11	0.2	2	0.0
E11.9I MODY2による糖尿病	6	0.1	4	0.1	4	0.1
E11.9J MODY3による糖尿病	2	0.0	1	0.0	1	0.0
E11.9L MODY5による糖尿病	2	0.0	1	0.0	1	0.0
E11.9M ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病	2	0.0	1	0.0	2	0.0
E11.9N インスリン遺伝子異常による糖尿病	1	0.0	1	0.0	5	0.1
E11.9P 他の疾患に伴う糖尿病	13	0.2	7	0.1	11	0.2
E11.9Q 膵後糖尿病	2	0.0	1	0.0	1	0.0
E11.9R 二次性糖尿病	4	0.1	2	0.0	2	0.0

3. 病型別の登録症例数の年次推移

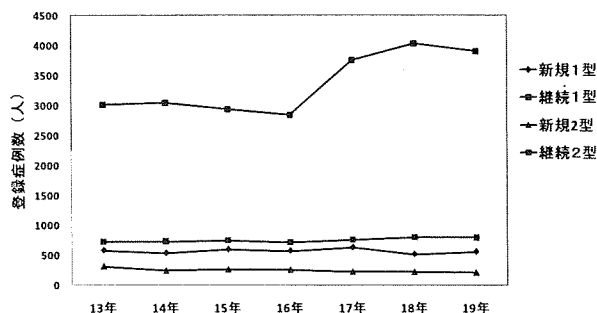
新規登録 1 型糖尿病登録症例数は、平成 13～19 年に 521～632 例であり大きな変化はない。新規登録の 2 型糖尿病も 215～319 例で大きな変化はない。

継続登録症例では、1 型は平成 13～16 年に 2,847～3,045 例であるのに対し、17～19 年には 3,759～4,033 例と増加がみられる。2 型は平成 13～16 年に 720～753 例で、17～19 年には 765～804 例とわずかに増加している。つまり、継続 1 型の症例数の増加が顕著である（表 5、図 1）。

表5. 平成13～19年の新規および継続登録症例数の変化

	13年	14年	15年	16年	17年	18年	19年
新規1型	582	537	598	575	632	521	561
継続1型	3015	3045	2944	2847	3759	4033	3904
新規2型	319	245	269	261	229	222	215
継続2型	728	734	753	720	765	804	799

図1. 1型、2型糖尿病の新規および継続登録症例数の年次推移 (平成13～19年)



平成15～19年の継続登録1型糖尿病の登録時年齢の分布を表6に示す。18歳の登録例は16年78例であったが、17年に324例、18年に368、19年に369例に増加している。19歳の登録例は16年36例であったが、17年に87例、18年に293例、19年に267例に増加している。

表6. 平成15～19年の継続登録1型糖尿病の登録時年齢の分布

継続1型	15年	16年	17年	18年	19年
0歳	4	0	5	0	0
1歳	7	9	18	11	12
2歳	26	20	25	18	18
3歳	41	30	42	40	36
4歳	52	53	73	60	60
5歳	66	61	86	86	62
6歳	88	73	111	106	81
7歳	100	101	132	146	123
8歳	121	125	141	145	153
9歳	153	118	162	180	177
10歳	166	164	194	196	173
11歳	224	195	229	251	219
12歳	235	237	255	253	254
13歳	232	256	308	307	262
14歳	277	293	347	345	322
15歳	310	309	343	359	354
16歳	373	324	406	382	347
17歳	326	334	393	415	372
18歳	69	78	324	368	359
19歳	39	36	87	293	267
無記入	35	31	78	72	253
合計	2944	2847	3759	4033	3904

即ち、平成17年の法制化後、多くの地域で登録年齢が18歳未満から20歳未満に引き上げられたことにより、18歳と19歳の登録症例数の大幅な増加がみられた。

4. 糖尿病の血糖コントロール状況の年次推移

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HbA1c7%未満が平成17年19.8%、18年20.9%、19年22.6%であり、HbA1c9%以上の不良例が平成17年33.2%、18年29.1%、19年29.1%みられた(表7、図2)。

ここ2～3年HbA1c9%未満の患者頻度の増加がわずかに認められる。

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～)により、インスリン療法の改良が起こっている影響かどうかは不明である。

表7. 平成13～19年の継続登録1型糖尿病症例のHbA1cの分布

1型	13年継続		14年継続		15年継続		16年継続		17年継続		18年継続		19年継続	
HbA1c(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
～5.9	142	6.2	143	6.2	134	5.8	160	7.0	143	4.8	196	5.7	162	5.1
6.0～6.9	328	14.3	305	13.3	350	15.1	316	13.9	444	15.0	521	15.2	553	17.5
7.0～7.9	529	23.1	542	23.6	548	23.7	526	23.1	747	25.2	931	27.2	940	28.6
8.0～8.9	430	18.8	485	21.2	480	20.7	441	19.4	640	21.6	781	22.8	678	21.5
9.0～11.9	607	26.5	610	26.6	591	25.5	611	26.9	747	25.2	772	22.6	717	22.7
12.0～	252	11.0	207	9.0	212	9.2	220	9.7	238	8.0	222	6.5	203	6.4
合計	2288	100.0	2292	100.0	2315	100.0	2274	100.0	2959	100.0	3423	100.0	3153	100.0
無記入	727		753		629		573		800		610		851	

図2. 継続登録1型糖尿病のHbA1cの年次推移

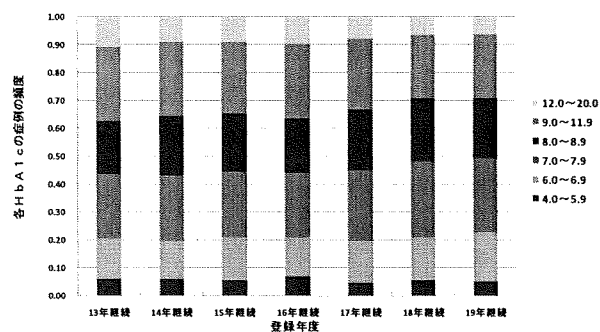


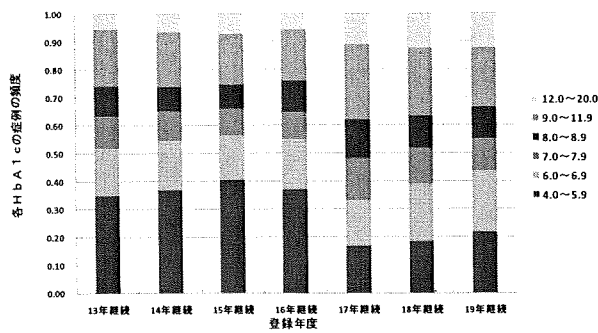
表8に平成13～19年の継続登録2型糖尿病のHbA1c値の分布を示す。

2型継続例では、HbA1c7%未満は平成17年33.2%、18年38.9%、19年43.8%を占めた。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、HbA1c6%未満の登録症例が半数以下に減少している。しかし、HbA1c9%以上も平成17年38.3%、18年36.6%、19年33.6%みられた(表8、図3)。

表8. 平成13～19年の継続登録2型糖尿病症例のHbA1cの分布

2型	13年継続		14年継続		15年継続		16年継続		17年継続		18年継続		19年継続	
HbA1c(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
～5.9	182	34.8	206	36.8	233	40.5	206	37.0	100	16.8	120	18.4	142	21.7
6.0～6.9	90	17.2	99	17.7	92	16.0	100	18.0	98	16.4	134	20.5	144	22.1
7.0～7.9	60	11.5	59	10.5	54	9.4	55	9.9	89	14.9	85	13.0	75	11.5
8.0～8.9	55	10.5	49	8.8	49	8.5	62	11.1	81	13.6	75	11.5	73	11.2
9.0～11.9	107	20.5	110	19.6	105	18.3	102	18.3	162	27.2	158	24.2	139	21.3
12.0～	29	5.5	37	6.6	42	7.3	32	5.7	66	11.1	81	12.4	80	12.3
合計	523	100.0	560	100.0	575	100.0	557	100.0	596	100.0	653	100.0	653	100.0
無記入	205		174		178		163		179		151		146	

図3. 継続登録2型糖尿病のHbA1cの年次推移



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. 登録時年齢別のHbA1cの分布

平成19年の継続登録1型糖尿病の年齢別HbA1cの分布を表9、図4、図5に示す。1型糖尿病患者では男女とも15-17歳でHbA1c 9%以上の頻度が最も高い(男子31.5%, 女子36.9%)。即ち、中学・高校生で一部コントロールが悪化する。

表9. 平成19年の継続登録1型糖尿病症例の年齢別HbA1cの分布

HbA1c(%)	0-5歳		6-8歳		9-11歳		12-14歳		15-17歳		18-20歳	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
4.0-5.9	4	5.2	6	4.4	8	4.1	15	5.4	30	7.9	16	7.5
6.0-6.9	15	19.5	19	14.1	39	19.8	59	21.2	64	16.8	47	22.1
7.0-7.9	25	32.5	43	31.9	60	30.5	72	25.9	93	24.4	55	25.8
8.0-8.9	13	16.9	35	25.9	50	25.4	66	23.7	74	19.4	41	19.2
9.0-11.9	16	20.8	31	23.0	33	16.8	54	19.4	91	23.9	41	19.2
12.0-20.0	4	5.2	1	0.7	7	3.6	12	4.3	29	7.6	13	6.1
合計	77	100.0	135	100.0	197	100.0	278	100.0	381	100.0	213	100.0
無記入	9		18		32		65		76		47	

HbA1c(%)	0-5歳		6-8歳		9-11歳		12-14歳		15-17歳		18-20歳	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
4.0-5.9	4	4.4	7	4.2	12	4.2	25	5.9	24	4.9	10	3.4
6.0-6.9	15	16.5	25	14.9	60	21.1	69	16.2	73	14.9	53	18.2
7.0-7.9	27	29.7	52	31.0	80	28.1	129	30.3	105	21.4	69	23.6
8.0-8.9	22	24.2	49	29.2	62	21.8	79	18.5	108	22.0	55	18.8
9.0-11.9	20	22.0	27	16.1	60	21.1	103	24.2	125	25.5	77	26.4
12.0-20.0	3	3.3	8	4.8	11	3.9	21	4.9	56	11.4	28	9.6
合計	91	100.0	168	100.0	285	100.0	426	100.0	491	100.0	292	100.0
無記入	6		27		44		59		107		61	

図4. 継続登録1型糖尿病男子のHbA1cの年齢別分布 (平成19年)

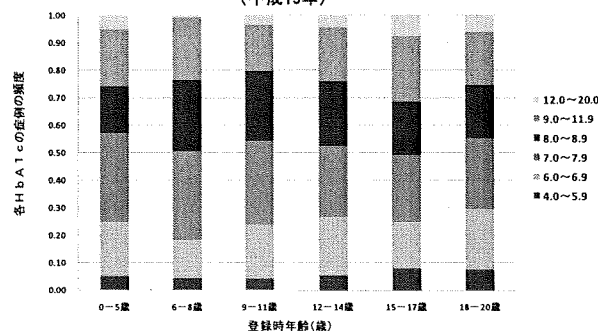
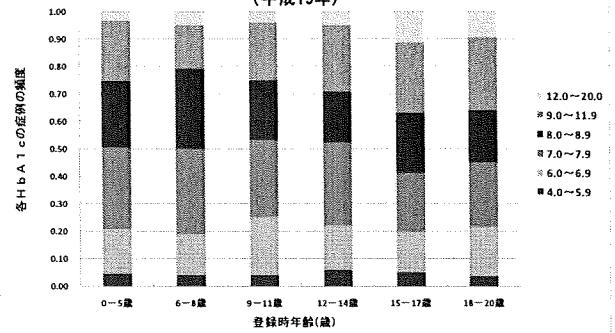


図5. 継続登録1型糖尿病女子のHbA1cの年齢別分布 (平成19年)



平成19年の継続登録2型糖尿病の年齢別HbA1cの分布を表10、図6、図7に示す。2型糖尿病患者では、男女とも18-19歳でHbA1c 9%以上の頻度が最も高く(男子47.6%, 女子43.6%), 高年齢ほど血糖コントロールの悪い症例の頻度が高くなる(男子 $p < 0.01$, 女子 $p < 0.05$)。

表10. 平成19年の継続登録2型糖尿病症例の年齢別HbA1cの分布

HbA1c(%)	9歳未満		9-11歳		12-14歳		15-17歳		18-20歳	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
4.0-5.9	0	0.0	4	30.8	22	34.9	26	22.4	15	17.9
6.0-6.9	0	0.0	4	30.8	12	19.0	32	27.6	13	15.5
7.0-7.9	0	0.0	3	23.1	10	15.9	9	7.8	7	8.3
8.0-8.9	0	0.0	1	7.7	2	3.2	13	11.2	9	10.7
9.0-11.9	0	0.0	0	0.0	14	22.2	20	17.2	21	25.0
12.0-20.0	0	0.0	1	7.7	3	4.8	16	13.8	19	22.6
合計	0	0.0	13	100.0	63	100.0	116	100.0	84	100.0
無記入	1		2		4		22		19	

HbA1c(%)	9歳未満		9-11歳		12-14歳		15-17歳		18-20歳	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
4.0-5.9	2	50.0	3	20.0	25	27.8	29	18.4	10	12.0
6.0-6.9	1	25.0	6	40.0	20	22.2	35	22.2	16	19.3
7.0-7.9	1	25.0	3	20.0	5	5.6	27	17.1	8	9.6
8.0-8.9	0	0.0	1	6.7	15	16.7	16	10.1	12	14.5
9.0-11.9	0	0.0	2	13.3	18	20.0	30	19.0	26	31.3
12.0-20.0	0	0.0	0	0.0	7	7.8	21	13.3	11	13.3
合計	4	100.0	15	100.0	90	100.0	158	100.0	83	100.0
無記入	0		2		13		21		23	

図6. 継続登録2型糖尿病男子のHbA1cの年齢別分布 (平成19年)

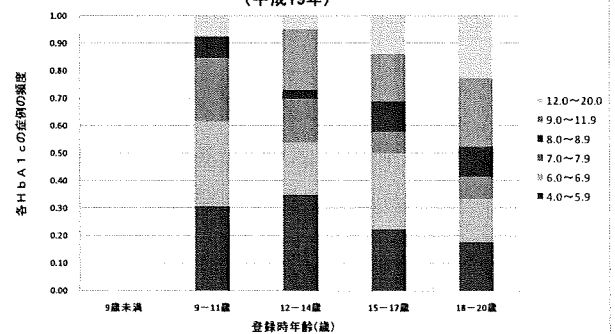


図7. 継続登録2型糖尿病患者のHbA1cの年齢別分布 (平成19年)

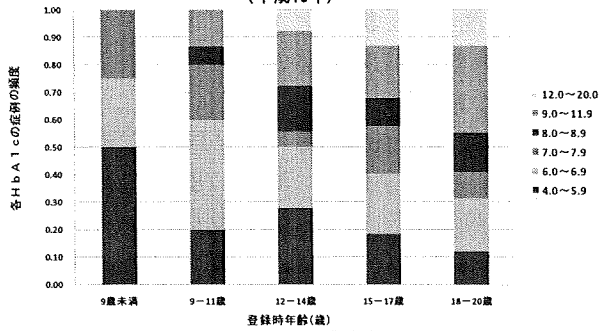
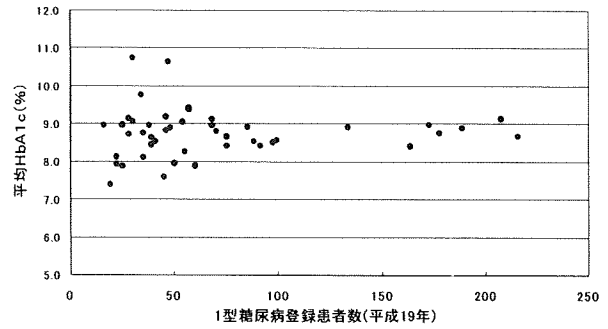


図8. 都道府県別の1型糖尿病患者登録数とHbA1c平均値の関係



6. 都道府県別の HbA1c の分布

都道府県別にみると、平成 19 年には、1 型では 1 道 1 県で平均 HbA1c が 9%以上であった。2 型では 14 県で、平均 HbA1c が 9%以上であった(表 11)。

各都道府県の登録症例数との関係を見ると、1 型においても (図 8)、2 型においても (図 9)、平均 HbA1c 値と登録症例数には有意な相関関係はみられない。ただし、登録患者数の少ない地域で HbA1c 値分布の幅が大きくなった。

図9. 都道府県別の2型糖尿病患者登録数とHbA1c平均値の関係

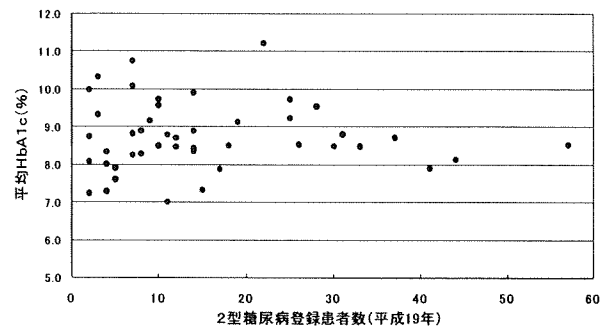


表11. 平成19年糖尿病継続登録例の都道府県別血糖コントロール(HbA1c)の比較

都道府県	1型糖尿病		継続登録	2型糖尿病	
	数	HbA1c平均値(%)		数	HbA1c平均値(%)
北海道	172	9.5	2.6	57	8.5
青森県	41	8.6	2.7	25	9.2
岩手県	47	10.7	3.1	10	9.7
宮城県	85	8.9	2.3	26	8.5
秋田県	28	8.7	2.8	5	7.6
山形県	34	9.8	3.2	18	8.5
福島県	88	8.6	2.0	30	8.5
茨城県	99	8.6	2.4	15	7.3
栃木県	57	9.4	3.0	14	8.9
群馬県	68	9.0	2.3	14	8.4
埼玉県	207	9.1	2.6	31	8.8
千葉県	215	8.7	2.4	41	7.9
東京都	75	8.7	2.6	44	8.1
神奈川県	177	8.8	2.4	33	8.3
新潟県	60	7.9	2.0	22	11.2
富山県	22	7.9	1.3	2	10.0
石川県	39	8.5	2.0	10	9.6
福井県	22	8.1	2.3	12	8.5
山梨県					
長野県	75	8.4	2.2	8	8.3
岐阜県	70	8.8	2.8	11	8.8
静岡県	91	8.4	2.5	28	9.6
愛知県	163	8.4	2.4	25	9.7
三重県	45	7.6	1.7	7	10.1
滋賀県	46	8.8	2.1	7	8.8
京都府	50	8.0	2.5	11	7.0
大阪府	188	8.9	2.5	37	8.7
兵庫県	133	8.9	2.6	14	9.9
奈良県	35	8.1	2.1	2	7.3
和歌山県	30	9.1	2.4	4	8.4
鳥取県	19	7.4	1.2	7	10.8
島根県	25	7.9	2.6	4	8.0
岡山県	58	8.3	2.2	9	9.2
広島県	68	9.1	2.8	19	9.1
山口県	57	9.4	2.7	8	8.9
徳島県	35	8.8	2.3	3	9.3
香川県	16	9.0	2.2	2	8.8
愛媛県	39	8.7	2.1	17	7.9
高知県	25	9.0	2.6	4	7.3
福岡県	30	10.8	3.2	3	10.3
佐賀県	28	9.1	2.9	2	8.1
熊本県	48	8.9	2.5	7	8.3
大分県	54	9.1	2.3	10	8.5
宮崎県	38	9.0	2.5	5	7.9
鹿児島県	97	8.5	2.1	12	8.7
沖縄県	46	9.2	2.7	14	8.4

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 19 年では、1 型糖尿病が 4,637 例、2 型糖尿病は 1,058 例登録されており、膨大かつ貴重なデータといえる (表 3)。特に、平成 17 年の法制化後、1 型糖尿病、2 型糖尿病、およびその他の病型についても正確な入力が増加し、データの精度は向上していると考えられた。

このデータは、糖尿病患者数の年次変化、血糖コントロールの全国レベルでの現状把握に有用であると考えられた。

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。また、調査項目の再考が必要と考えられた。

今年度は、糖尿病コントロール指標としての HbA1c を中心に解析した。1 型継続例では HbA1c 7%未満が約 20%、9%以上が約 30%みられた (平成 18~19 年)。ここ数年、血糖コントロールの改善がわずかにみられている (図 2)。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、その

影響かどうかは不明である。

一方、2型継続例では、HbA1c 7%未満が約40%、9%以上が約35%であった（平成18～19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。

登録年齢別の解析を行ったところ、1型糖尿病患者では男女とも15～17歳でHbA1c 9%以上の頻度が最も高く、2型では男女とも18～19歳でHbA1c 9%以上の頻度が最も高く、さらに年齢が上がるほど血糖コントロールの悪い症例の頻度が高くなった。

日常の糖尿病診療において、中学～高校生の時期のコンプライアンスおよびアドヒアランスの低下による糖尿病コントロールの悪化はよく経験するところである。しかし、今回明らかになった、2型糖尿病における十代後半のコントロール不良例の著明な増加は、注目すべきものである。多くの患者がコントロール不良のまま、二十代になりその状態が継続すれば、5～10年後には重大な糖尿病合併症が発症することは疑う余地がない。

また、都道府県別の平均HbA1cをみると、登録患者数の少ない地域の一部で、平均HbA1cが9%を超える傾向がみられた。

以上の結果より、日本各地域で思春期から十代後半の糖尿病患者に対する治療戦略の立て直しが必要と思われる。

E. 結論

平成17年の法制化後、1型糖尿病、2型糖尿病、およびその他の病型についても正確な入力が増加し、データの精度は向上していると考えられた。

また今回、血糖コントロール状況の解析結果から、日本各地域で思春期から十代後半の糖尿病患者に対する治療戦略の立て直しが必要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 杉原茂孝：5. 糖尿病（1型、2型）の治療 内分泌・代謝疾患の診断・治療 Update, 小児科臨床, 62 : 1803-1812, 2009.

2) 杉原茂孝：19. 肥満 小児科医のための思春期医学・医療, 小児科 50 : 1789-1796, 2009.

3) 杉原茂孝：II章 7. 小児糖尿病, 糖尿病 最新の治療 2010-2012 (河盛隆造, 岩本安彦, 編集), 南江堂, 東京, 2009.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

先天性代謝異常症の登録患者の解析と問題点

分担研究者：伊藤 道徳 独立行政法人国立病院機構香川小児病院副院長

研究要旨

小児慢性疾患治療研究事業における先天性代謝異常症の医療意見書に基づいて各実施主体で入力され、中央集計された法制化後の平成 17 年度から平成 20 年度の登録症例のデータについて集計・解析を行った。解析時点までに登録データが得られた登録患者数は、平成 17 年度で 4,465 名、平成 18 年度で 4,237 名、平成 19 年度で 4,161 名、平成 20 年度で 828 名であった。本事業の対象疾患以外の疾患による二次性のものが登録される可能性が高い登録疾患名である高アンモニア血症で登録されている患者数は平成 17 年度 63 名、平成 18 年度 58 名、平成 19 年度 63 名、平成 20 年度 20 名で、全登録患者数の 1.41%～2.41%であった。これらの登録患者では対象疾患ではあるがまだ確定診断がついていないものが多いとは考えられるが、長期にわたり確定診断がついていない症例もあることから、対象疾患以外疾患による二次性のものが含まれている可能性がある。このことから登録疾患名を先天性高アンモニア血症などの二次性のものが含まれる可能性のないものに変更することも検討する必要がある。また、二次性のものが含まれる可能性の高い高チロジン血症と高ガラクトース血症では、それぞれ平成 18 年度と平成 19 年度から登録患者数が 0 となっていた。これは、法制化時点でこれらの疾患名を不適切疾患名とした結果と考えられる。早期発見・早期治療による正常な発育・発達を目的とした新生児マススクリーニング対象疾患において、登録データからその知的予後について検討したところ、フェニルケトン尿症で 5.5%、メープルシロップ尿症で 25.0%、ホモシスチン尿症で 14.3%、ガラクトース血症で 17.7%が特別支援教育対象者あるいは知的障害を有する患者であった。今後、新生児マススクリーニングで発見されたにもかかわらず知的予後に問題のある原因について、アンケート調査等により検討していく必要がある。

見出し語：小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，医療意見書，新生児マススクリーニング，知的予後

研究目的

平成 7 年度から小児慢性疾患治療研究事業による医療費補助のための申請は、保健所を窓口にして患者本人（保護者）により行われている。また、対象疾患患者の状況を把握し、研究事業に反映させるために、プライバシーに十分配慮した登録・管理システムが構築されている。平成 17 年度からは小児慢性特定疾患研究事業が法制化され対象疾患の見直しや意見書の充実が図られた。そこで本年度は法制化後の平成 17～20 年度に意見書に基づいて各自治体で入力され中央集計された先天性代謝異常症のデータの問題点および有用性について検討した。

研究対象および方法

各自治体で医療意見書に基づいて入力され、中央で集計された平成 17～20 年度の登録データにおいて対象疾患以外疾患による二次性のものが含まれる登録疾患名である高アンモニア血症，チロジン血症，高ガラクトース血症の患者数について解析し

た。次に、新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症，楓糖尿症，ホモシスチン尿症，ガラクトース血症 I 型登録患者における知的予後について、知的障害の有無と就学状況のデータに基づいて解析を行った。対象登録患者数は、継続による重複と考えられる患者は除いたフェニルケトン尿症 328 名、楓糖尿症 36 名、ホモシスチン尿症 35 名、ガラクトース血症 I 型 62 名であり、最終登録年度のデータで解析を行った

研究結果

1) 登録患者数

先天性代謝異常症等の疾患群に登録されていた患者数は、平成 17 年度で 4,465 名、平成 18 年度で 4,237 名、平成 19 年度で 4,161 名、平成 20 年度で 828 名であった。

2) 二次性疾患患者が登録される可能性のある登録疾患患者数

本事業の対象疾患以外の疾患による二次性のもの

が登録される可能性のある高アンモニア血症、チロジン血症、高ガラクトース血症の平成 17 年度～20 年度に登録されていた患者数を表 1 に示す。高アンモニア血症の登録疾患名で登録されていた患者数は、平成 17 年度で 63 名、平成 18 年度で 58 名、平成 19 年度 63 名、平成 20 年度 20 名で、全登録患者数に対する割合はそれぞれ 1.41%、1.37%、1.51%、2.41%であった。また、チロジン血症の登録病名で登録されている患者数は平成 18 年度から、高ガラクトース血症で登録されている患者数は平成 19 年度から 0 となっていた。

3) 新生児マススクリーニング対象疾患患者の知的予後 (表 2～表 6)

新生児マススクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症およびガラクトース血症 I 型におけるマススクリーニングの効果を明らかにするために、平成 17 年度～20 年度の登録患者における知的予後について知的障害の有無と就学状況のデータに基づいて検討した。

フェニルケトン尿症登録患者の重複を除いた患者数は 328 名で、そのうち知的障害および就学状況について無記入あるいは登録データがないため解析できなかったものは 24 名、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者は 18 名であった (表 2, 表 6)。楓糖尿症登録患者の重複を除いた患者数は 36 名で、知的障害および就学状況について無記入あるいは登録データがないため解析できなかったものが 3 名、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者は 9 名であった (表 3, 表 6)。ホモシスチン尿症では、重複を除いた患者数は 35 名で、知的障害および就学状況について無記入あるいは登録データがないため解析できなかったものは 3 名、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者は 5 名であった (表 4, 表 6)。ガラクトース血症 I 型では、重複を除いた患者数は 62 名で、知的障害および就学状況について無記入あるいは登録データがないため解析できなかったものが 5 名、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者は 11 名であった (表 5, 表 6)。

考察

平成 17 年度からの法制化以後に先天性代謝異常症等の疾患区分において登録されている患者数は平成 17 年度で 4,465 名、平成 18 年度で 4,237 名、平成 19 年度で 4,161 名と徐々に減少してきている。今回解析対象とした平成 20 年度の登録患者数が少ないのは、自治体からの登録データの回収が不十分なためである。各自治体からの今後の回収をまっ

た、平成 17 年度の見直しで不適切病名とされた高チロジン血症として登録された患者数は平成 18 年度から、高ガラクトース血症で登録されている患者数は平成 19 年度から 0 となっており、不適切病名であることが十分に周知されていると考えられた。平成 17 年度の見直しにおいて不適切病名とはされてはいないが、本事業の対象疾患以外の二次性のものにより登録される可能性のある高アンモニア血症の登録患者数に大きな変化は認められず、全登録患者の 1.41%～2.41%が本登録病名で登録されており、また、長年にわたって本病名で登録されている患者もいた。高アンモニア血症をきたす先天代謝異常症において、その原因を確定するために時間がかかる場合も多く、本病名を不適切病名とすることは、対象疾患患者を除外することにもなる。しかしながら、明らかな対象外疾患患者の登録を除外することも必要であり、このためには登録疾患名を先天性高アンモニア血症とすることなどを検討することも必要である。

新生児マススクリーニングは、早期発見・早期診断・早期治療による患児の正常な発育・発達を目的として実施されている。新生児マススクリーニングの対象となっている先天代謝異常症は、フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症の 4 疾患である。これらの疾患におけるマススクリーニングの効果を明らかにするために、平成 17～20 年度の登録患者の知的障害の有無と就学状況についてのデータ解析を行った。フェニルケトン尿症患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは 328 名中 18 名の 5.5%、楓糖尿症患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは 36 名中 9 名の 25.0%、ホモシスチン尿症患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは 35 名中 5 名の 14.3%、ガラクトース血症 I 型患者で知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けているものは 62 名中 11 名の 17.7%であり、新生児マススクリーニングの効果はあると考えられる。しかし、マススクリーニングにより早期発見されたにもかかわらず、知的障害を有するあるいは特別支援教育を受けている患者がいることも事実である。これらの患者においてその原因をあきらかにすることは、マススクリーニングの有用性をさらに高めるために必要であり、今後、アンケート調査などによりその原因を明らかにしていくことが重要である。

表1：二次性のものが含まれる可能性のある登録疾患における登録患者数

疾患名 (ICD10)	登録患者数			
	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度
高チロジン血症 (E70.2B)	2	0	0	0
高ガラクトース血症 (E74.2)	12	4	0	0
高アンモニア血症 (E72.2C)	63	58	63	20

表2：フェニルケトン尿症登録患者における知的障害の有無および就学状況

知的障害	就学状況								合計
	普通学級	特別支援 学級	特別支援 学校	訪問教育	その他	無記入	就学前	データ 無し	
有	6	3	2	0	1	0	4	0	16
無記入	22	1	0	0	0	14	2	0	39
無	146	1	0	0	3	58	55	0	263
データ無し	0	0	0	0	0	0	0	10	10
合計	174	5	2	0	4	72	61	10	328

表3：楓糖尿症登録患者における知的障害の有無および就学状況

知的障害	就学状況								合計
	普通学級	特別支援 学級	特別支援 学校	訪問教育	その他	無記入	就学前	データ 無し	
有	0	1	2	0	1	2	2	0	8
無記入	3	0	0	0	0	2	0	0	5
無	9	0	1	0	0	5	7	0	22
データ無し	0	0	0	0	0	0	0	1	1
合計	12	1	3	0	1	9	9	1	36

表4：ホモシスチン尿症登録患者における知的障害の有無および就学状況

知的障害	就学 状況							データ 無し	合計
	普通学級	特別支援 学級	特別支援 学校	訪問教育	その他	無記入	就学前		
有	1	0	4	0	0	0	0	0	5
無記入	0	0	0	0	0	2	0	0	2
無	21	0	0	0	0	3	3	0	27
データ無し	0	0	0	0	0	0	0	1	1
合計	22	0	4	0	0	5	3	1	35

表5：ガラクトース血症I型登録患者における知的障害の有無および就学状況

知的障害	就学 状況							データ 無し	合計
	普通学級	特別支援 学級	特別支援 学校	訪問教育	その他	無記入	就学前		
有	0	0	2	0	0	3	2	0	7
無記入	8	0	0	0	0	4	3	0	15
無	21	1	1	0	0	11	2	0	36
データ無し	0	0	0	0	0	0	0	4	4
合計	29	1	3	0	0	18	7	4	62

表6：特別支援教育対象・知的障害を有する新生児マススクリーニング対象疾患登録患者数

	知的障害を有 する患者数	特別支援教育 対象患者数	重複を除く患者数 / 登録患者数
フェニルケトン尿症	16	7	18/328 (5.5%)*
楓糖尿症	8	4	9/36 (25.0%)*
ホモシスチン尿症	5	4	5/35 (14.3%)*
ガラクトース血症I型	7	4	11/62 (17.7%)*

血液凝固系の異常の登録・評価に関する研究

分担研究者 小池健一 信州大学医学部小児医学講座 教授

研究要旨

血友病等血液疾患には 96 疾患が登録され、これらは 7 つのカテゴリーに分類される。このうち「血液凝固系の異常」には 17 疾患が登録されており、登録件数の多い上位 3 疾患は①第 VIII 因子欠乏症（血友病 A）(D66)、②第 IX 因子欠乏症（血友病 B）(D67)、③ von Willebrand 病 (vW 病) (D68.0) である。平成 17 年度の新規および総登録数はそれぞれ①83 件、1,328 件②27 件、290 件③37 件、296 件で、血友病 A および vW 病で法制化前の平成 16 年度に比し新規登録の減少がみられた。凝固因子活性により判定した血友病 A および B における重症度別の登録比率には法制化前後で変化は無く、中等症の登録が多かった。凝固検査別頻度のうち、出血時間が正常の例は血友病 A で 84.8%、血友病 B で 96.9% だったが、vW 病では 30.6%のみだった。平成 17 年度における凝固因子の補充療法「有」例は、血友病 A で 78%、血友病 B で 79%、vW 病で 56%だった。

研究協力者：塩原正明
信州大学医学部小児医学講座准教授

A. 研究背景

小児慢性特定疾患に登録されている「血液凝固系の異常」をきたす疾患はほとんどが先天性疾患であり、新生児期から乳幼児期に出血傾向で発症するケースが多い。登録された 17 疾患のうち比較的頻度が少ない疾患では、確定診断にいたるまでの時間を要する場合もある。また、治療や予防として凝固因子の補充が必要な例ではその時期や補充間隔など標準的方法が確立されていない疾患も多い。こういった疾患群の把握には症状、検査所見

および治療方法と反応性に関する情報が不可欠である。平成 17 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の法制化により医療意見書における症状、検査所見および治療方法に関する記載欄が改訂され、より詳細な患者情報の記入が可能になった。本研究はこの利点を利用して、日本における「血液凝固系の異常」の病態、検査所見、治療方法を明らかにすることを目的とする。これにより血友病を中心とした先天性の出血傾向をきたす疾患の実態把握が可能となる。

B. 研究方法

平成 21 年度に得られた小児慢性特定

疾患治療研究事業の対象疾患に対する医療意見書に基づいた電子データを解析した。

1. 血液疾患の総登録数と新規登録数および「血液凝固系の異常」をきたす疾患のうち①第 VIII 因子欠乏症（血友病 A）(D66)、②第 IX 因子欠乏症（血友病 B）(D67)、③von Willebrand 病（vW 病）(D68.0) の 3 疾患につき平成 16 年から平成 19 年までの総登録数の推移を解析した。

2. 頻度の高いこれらの 3 疾患に着目し、以下の検討を行った。1) それぞれの疾患の 17 年度における年齢別の新規、転入および継続例数。2) 各疾患の重症度別（各凝固因子 1 % 未満；重症例，1 % から 5 % 未満；中等症，5 % 以上；軽症）の新規登録数。3) 各疾患の平成 17 年度から 20 年度における血液凝固関連検査所見別（出血時間、PT、APTT）登録数の推移。4) 各疾患の補充療法別登録数の推移。

本研究は、国立成育医療センター研究所 成育政策科学研究部と信州大学医学部小児医学講座で行う。研究分担者である小池健一と研究協力者である塩原正明がデータの収集と解析を行い、研究代表者である藤本純一郎が研究統括とデータの解釈を行った。

C. 研究結果

1. 血液疾患の登録者数は、総数、新規、転入とも平成 16 年にはそれぞれ 7,683 件、1,572 件および 95 件だったが、それ以降減少傾向を認めた。平成

17、18、19 年度の血液疾患患者総数は、小児慢性特定疾患治療研究事業改訂前の平成 16 年度のそれぞれ 57 %、50 %、48 % であった。平成 17、18、19 年度の血液疾患新規患者登録数は、平成 16 年度のそれぞれ 48 %、42 %、39 % であった。

2. 血液疾患のうち、「血液凝固系の異常」をきたす疾患の平成 16 年度における新規および総登録数は、それぞれ 212 件、1,705 件だったが、平成 17 年度、平成 18 年度にはそれぞれ 162 件、2,022 件および 147 件、1,795 件で総登録数には変化は無かったが、新規登録数の減少傾向がみられた。平成 19 年度も同様の傾向だった（表）。

3. 「血液凝固系の異常」をきたす疾患のうち①血友病 A、②血友病 B、③vW 病が登録数の多い上位 3 疾患で、平成 16 年度の新規および総登録数はそれぞれ①132 件、1,122 件②24 件、231 件③48 件、256 件だった（表）。法制化した平成 17 年度の新規登録数は①83 件（前年比 63%）②27 件（同 113%）③37 件（同 77%）で、血友病 A および vW 病で登録数の減少がみられた。18 年、19 年においても同様の傾向がみられた。

4. 年齢別登録数を比較検討した。血友病 A の平成 17 年度における年齢別新規登録数は、1 歳未満が 30 件で最多で、1 歳から 2 歳が 11 件だった。以後も 19 歳まで 1~4 人の新規登録が続い

た。血友病 B では 1 歳未満が 8 件で最多で 1 歳から 2 歳が 4 件だった。それに対し vW 病では 0 歳から 16 歳に至るまで 1 ~ 7 件の登録があった。

5. 血友病 A および血友病 B における凝固因子活性別新規登録数を比較した。(凝固活性<1%を重症、1~5%を中等症、5%<を軽症とする。)平成 17 年度では血友病 A および B における重症、中等症、および軽症の頻度はそれぞれ 7%、67%、26%および 4%、83%、13%だった。平成 18 年度、19 年度もほぼ同様の傾向であり、両疾患とも中等症の登録例が多かった。

6. 凝固検査別頻度のうち、出血時間では正常と考えられる 5 分以内の例は血友病 A で 84.8%、血友病 B で 96.9%だったが、vW 病では 5 分以上の例が 69.4%だった。プロトロンビン時間 (PT) では正常と考えられる 25 秒以内の例が血友病 A、血友病 B および vW 病でそれぞれ 90.0%、90.8%および 89.6%だった。それに対し活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) では 35 秒以上の例がそれぞれ 93.4%、95.5%および 94.8%だった。

7. 治療または予防としての凝固因子の補充療法の有無による平成 17 年度、18 年度、19 年度の登録数について補充療法「有」例は、血友病 A で 78%、83%および 80%、血友病 B で 79%、81%および 79%、vW 病で 56%、66%および 73%だった。

D. 考察

「血液凝固系の異常」をきたす疾患の総登録数自体は、平成 17 年度以降はそれ以前に比べ大幅な減少傾向はみられなかった。また「血液凝固系の異常」における登録数の多い上位 3 疾患である①血友病 A、②血友病 B、③ vW 病の総登録数にも大きな変化はなかった。一方で、血友病 A および vW 病では新規登録数の減少がみられた。平成 17 年度以降の登録に「補充療法、G-C-S-F 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、造血幹細胞、腹膜透析、血液透析のうち一つ以上を実施する場合」という要件が加わったため、血友病 A および vW 病の一部で治療の不必要な例の登録数が減少したと考えられた。血友病の重症度別登録数の推移では、重症、中等症および軽症の構成割合は、法制化前後でほぼ変化がなかった。

補充療法の有無別登録頻度について、平成 16 年度以前は該当する治療法に丸印で記入する方式ではなかったため、平成 17 年度以降と比較検討ができなかった。平成 17 年度以降は補充療法に関する記入がない例が血友病に関しては 20%前後、vW 病については 30%前後認められた。無記入例の治療方法に関する情報取得が必要と考えられた。

血友病および vW 病に関して凝固因子の測定および凝固関連検査の結果から登録の精度の上では法制化前後