

図 12 21OHD 解析\_思春期の横断的解析対象例

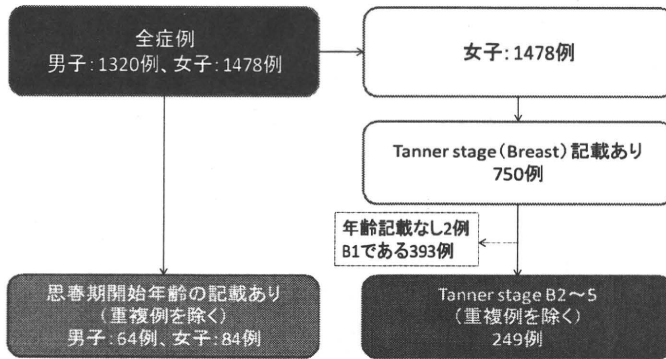


図 13 思春期開始年齢の分布

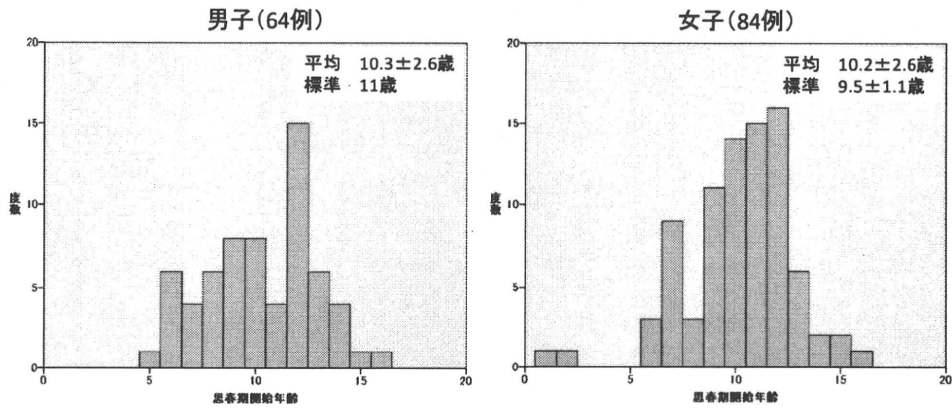
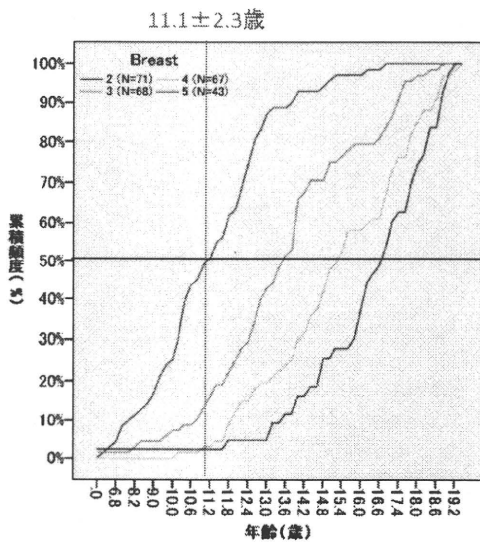


図 14 21OHD 解析\_女子の性成熟段階の累積頻度



分担研究課題 成長ホルモン治療の登録・評価に関する研究

研究分担者 神崎 晋 鳥取大学医学部周産期小児学教授  
研究協力者 伊藤善也 日本赤十字北海道看護大学教授  
研究協力者 宮原直樹 鳥取大学医学部附属病院小児科

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）の法制化と、15 歳までの医療費無料化に伴う、成長ホルモン（GH）治療患者の登録数を解析した。GH 治療を行っている GH 分泌不全性低身長症、ターナー症候群、Prader-Willi 症候群、軟骨無形成症、慢性腎不全性低身長症を対象とし、小児慢性特定疾患登録票に記載された平成 10 年度から 21 年度までデータを解析対象とした。15 歳までの医療費が無料化の影響の検討には、平成 19 年度半ばから開始された東京都を対象とした。1. GH 分泌不全性低身長症（約 1750 例）、ターナー症候群（約 130 例）、Prader-Willi 症候群（50 例）、軟骨無形成症（70 例）、慢性腎不全性低身長（18 例）程度が近年新規に登録されている。2. GH 分泌不全性低身長症は小慢事業が法制化に登録数はやや減少していた。3. GH 分泌不全性低身長症とターナー症候群の小児人口あたりの登録数には、明かな地域差がみとめられる。4. 一部の地域で導入された 15 歳までの医療費無料化は、現在のところ小児慢性特定疾患登録に影響を及ぼしていない

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）は平成 17 年度の法制化がなされた。これに伴い、成長ホルモン（GH）治療患者を含めた小慢事業への患者登録数が変化する可能性がある。しかし、それについて詳細な検討はなされていない。また、平成 20 年度から一部の自治体において医療費無料化が 15 歳まで延長された。15 歳までの医療費が無料化されることに伴い、本事業への患者登録が減少することが危惧される。そこで本年度の研究では小慢事業の実施主体である各都道府県、政令指定都市と中核市より厚生労働省に提出された登録データを用いて GH 治療を受けている疾患について解析し、わが国の GH 治療の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

成長ホルモン（GH）治療を行っている GH 分泌不全性低身長症、ターナー症候群、Prader-Willi 症候群、軟骨無形成症、慢性腎不全性低身長症を対象とした。下垂体機能低下症にも GH 分泌不全が含まれるが、GH 治療を行う場合、GH 分泌不全性低身長症として別に登録される。従って下垂体機能低下症として小慢事業に登録された症例で GH 治療を行っている事は極めて希と考えられるため、今回の検討からは除外した。

各分担研究者に配布された小児慢性特定疾患登録票に記載されたデータを用いた。今回は登録患者数の年次的な変動の検討を目的としたため、平成 10 年度から 21 年度の登録データを解析対象とした。政令都市あるいは中核都市として独立して報告されている場合には、それぞれの属してい

る都道府県にまとめて評価した。15歳以下の人口あたりのGH分泌不全性低身長の新規登録は、総務省から発表された21年10月1日時点の都道府県別子供の数に対する平成20年度のGH分泌不全性低身長症都道府県別新規登録数の比で検討した。

15歳までの医療費が無料化の影響の検討には、平成19年度半ばから開始された東京都を対象に、GH分泌不全性低身長症とターナー症候群を対象に検討した。

## C. 研究結果

### 1. 小慢事業法制化に伴うGH治療患者の変動

#### 1) GH分泌不全性低身長症

GH分泌不全性低身長症の新規登録数は、平成10年から17年までは1,848名から2,492名の間で変動していた。小慢事業が法制化された18年以降は、1703名から1857名程度で推移しており、登録数はやや減少していた。男女比(男/女)は1.67から1.86で、男児に多く、法制化前後で変動は認められなかった(図1)。15歳以下の人口(10,000人)あたりのGH分泌不全性低身長症新規登録数は、平成20年度で平均1名であった。しかし、県別で見ると0.2人から6人と登録数に大きな差が見られた(図2)。

#### 2) ターナー症候群

GH治療を行うターナー症候群の新規登録数は、平成12年に212名と多い登録数が見られたが、それ以降は、小慢事業が法制化された18年以降も含め、105名から147名の間で変動していた(図3)。15歳以下の人口(100,000人)あたりのGH治療を行ったターナー症候群新規登録数は、平成20年度で平均0.7名であった。しかし、県別で見ると0人から3.3人と登録数に大きな差が見られた(図4)。

#### 3) Prader-Willi症候群

GH治療を行うPrader-Willi症候群の新規登録は、平成14年から登録が始まり、平成17年まで新規登録数が増加したが、それ以降は年間50

名前後の登録数となっている。男女比(男/女)は0.7から1.0で、性差はない(図5A)。

#### 4) 軟骨無形成症

GH治療を行う軟骨無形成症の新規登録数は、48名から77名で、最近では70名前後の新規登録がある。小慢事業法制化の影響は無いように思われる(図5B)。

#### 5) 慢性腎不全性低身長症

GH治療を行う慢性腎不全性低身長症の新規登録数は、平成16年に56名と多い登録数が見られたが、それ以前は24から34名で、それ以降は17から23名と減少していた(図5C)。

### 2. 15歳までの医療費の無料化が小慢事業への登録に与える影響

全国に先駆けて15歳までの医療費を無料化した東京都を対象に検討した。平成20年度は年度初めから無料化が実施されている。図6A、Cに示すように平成18、19年に比較すると、GH分泌不全性低身長症とターナー症候群の新規登録数が20年度は減少している傾向が見られたが、年次的な変動の可能性もある。

## D. 考察

小慢事業法制化のGH治療患者登録数への影響を検討した。今回の資料では、GH分泌不全性低身長症の新規登録数がやや減少傾向にある以外には、特に大きな影響は認められなかった。しかし、GH分泌不全性低身長症およびターナー症候群の各県別新規登録率(15歳以下の人口に対する登録数)は、都道府県の間で最大30倍程度の差が認められる。GH分泌不全性低身長症の診断は統一したGH刺激試験の基準が用いられており、一方ターナー症候群は染色体検査で診断されるため、両疾患ともに診断の誤りは少ないものと思われる。従って、新規登録率の低い自治体では、未治療の患者が多く存在する可能性があり、よりきめの細かい成長障害(低身長)の診療が求められる。

Prader-Willi 症候群は、平成 14 年から新規登録が開始された疾患である。それを反映して 14 年以降の数年間、新規登録患者数が年毎に増加したが、現在は 1 年間に 50 名程度になっている。同様に GH 治療を行う軟骨無形成症の新規登録数は、最近では 70 名前後の新規登録があり、ほぼ一定している。一方、GH 治療を行う慢性腎不全性低身長症の新規登録数は、平成 16 年に 56 名と多い登録数が見られたが、近年は 17 から 23 名と減少していた。これは、以前に比較して腎移植が比較的早期に行われるようになったため、人工透析を行う期間が短く、GH 治療の対象とならない症例が多いためと考えられる。従って、今後慢性腎不全の低身長に対して GH 治療を行う症例は限られたものになると思われる。

近年、いくつかの自治体で 15 歳までの医療費が無料化されるようになっており、この傾向は全国の自治体に広がっていく傾向がある。15 歳までの医療費が無料化されると、小慢事業への登録無しでも、医療費の負担がないため、小慢事業への登録が低下する可能性が危惧される。今回、15 歳までの医療費が無料化された東京都を対象に、GH 分泌不全性低身長症とターナー症候群の新規登録数を検討した。年度初めから無料化であったのが平成 20 年のみであったので、それ以前と比較した傾向を述べることは困難であるが、やや登録数が減少している印象がある。今後数年にわたる登録数の変動に注目して評価すべきである。

#### E. 結論

1. GH 分泌不全性低身長症（約 1750 例）、ターナー症候群（約 130 例）、Prader-Willi 症候群（50 例）、軟骨無形成症（70 例）、慢性腎不全性低身長（18 例）程度が近年新規に登録されている。
2. GH 分泌不全性低身長症は小慢事業が法制化に登録数はやや減少していた。

3. GH 分泌不全性低身長症とターナー症候群の小児人口あたりの登録数には、明かな地域差がみとめられる。

4. 一部の地域で導入された 15 歳までの医療費無料化は、現在のところ小児慢性特定疾患登録に影響を及ぼしていない

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Epidemiological survey of Japanese children infected with hepatitis B and C viruses.

Iitsuka T, Murakami J, Nagata I, Kanzaki S, Shiraki K.

Hepatol Res. 40(9):878-86,2010.

Epstein-Barr virus can infect rabbits by the intranasal or peroral route: an animal model for natural primary EBV infection in humans.

Okuno K, Takashima K, Kanai K, Ohashi M, Hyuga R, Sugihara H, Kuwamoto S, Kato M, Sano H, Sairenji T, Kanzaki S, Hayashi K.

J Med Virol. 82(6):977-86,2010.

Effects of cyclohexenonic long-chain fatty alcohol in type 2 diabetic rat nephropathy.

Okada S, Saito M, Kinoshita Y, Satoh I, Kawaba Y, Hayashi A, Oite T, Satoh K, Kanzaki S.

Biomed Res. 31(4):219-30,2010.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 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

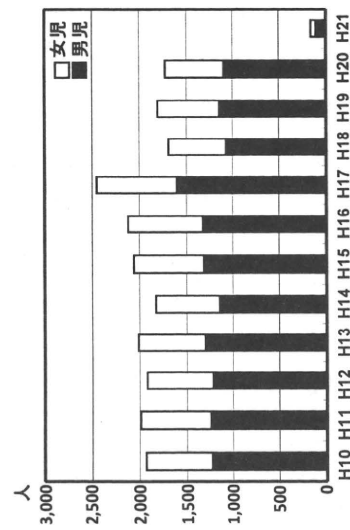


図1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の年度別新規登録数

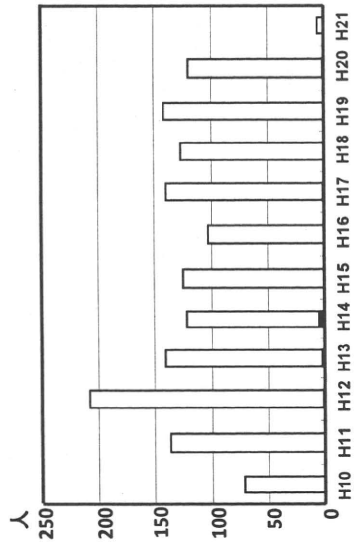


図3. 成長ホルモン治療を行うターナー症候群の年度別新規登録数

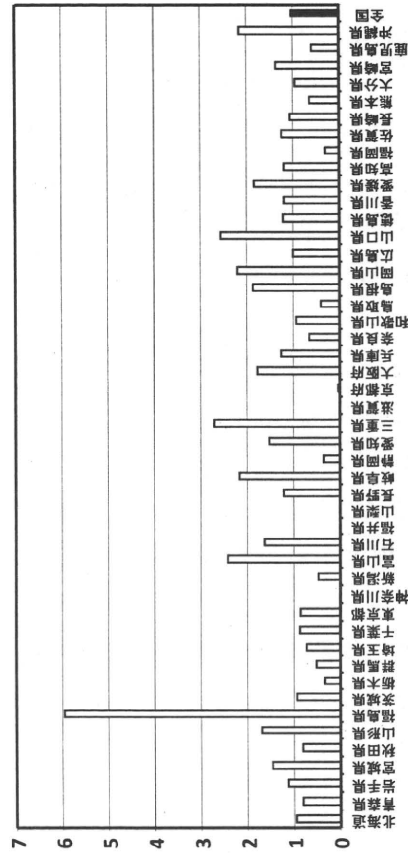


図2. 15歳以下の人口10,000人あたりの成長ホルモン分泌不全性低身長症の新規登録数。平成21年10月1日時点の都道府県別子供の数(総務省)に対する成長ホルモン分泌不全性低身長症の平成20年度都道府県別新規登録数の比で示す。

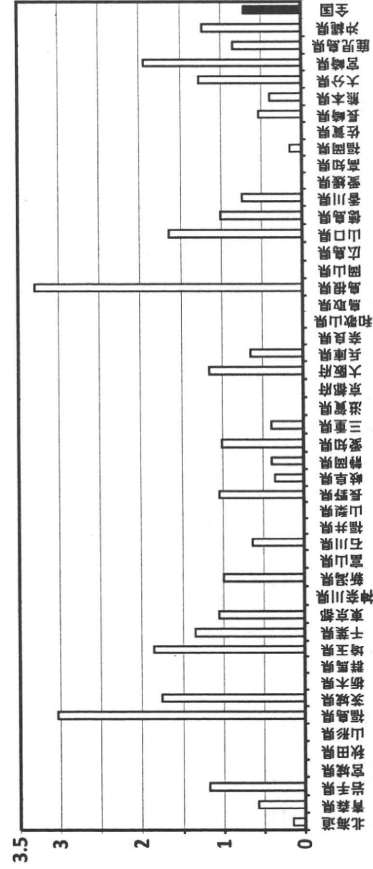


図4. 15歳以下の人口100,000人あたりの成長ホルモン治療を行うターナー症候群の新規登録数。平成21年10月1日時点の都道府県別子供の数(総務省)に対する成長ホルモン治療を行うターナー症候群の平成20年度都道府県別新規登録数の比で示す。

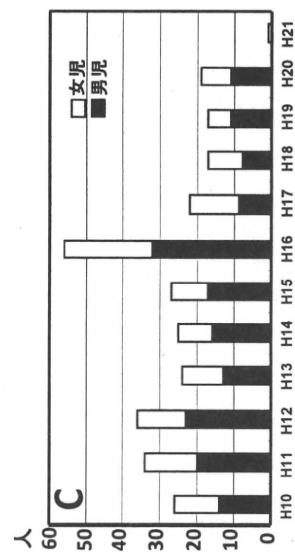
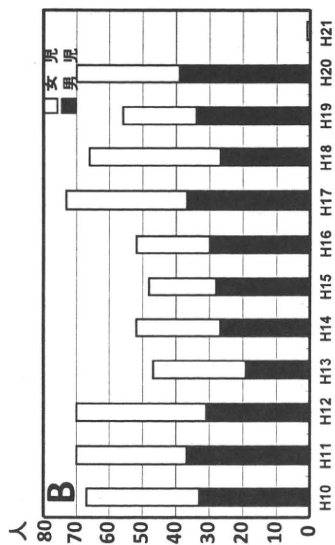
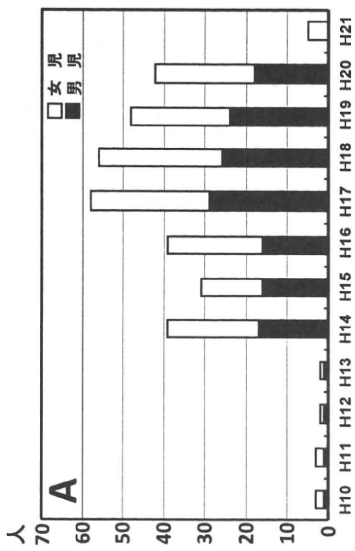


図5. 成長ホルモン治療を行うPrader-Willi症候群(A)、軟骨無形成症(B)、慢性腎不全性低身長症(C)の年度別新規登録数

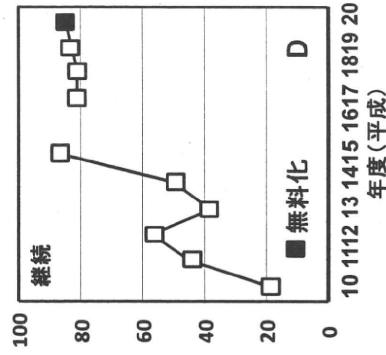
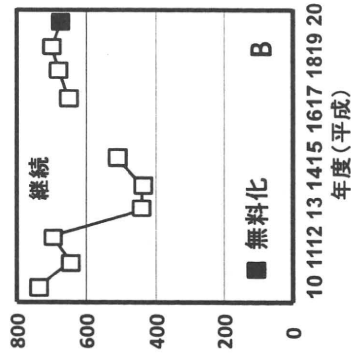
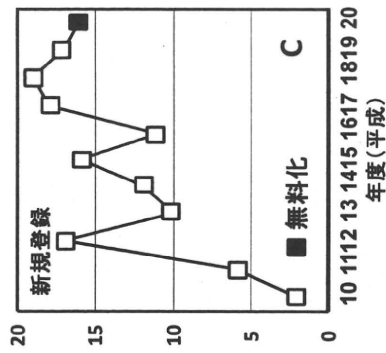
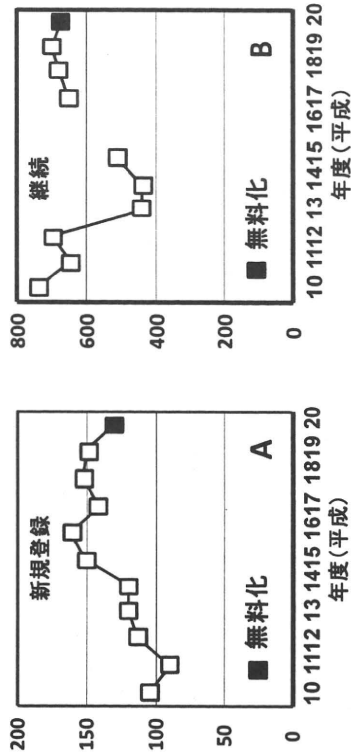


図6. 医療費無料化の小児慢性特定疾患登録への影響(東京都) 成長ホルモン分泌不全性低身長新規登録数(A)、同継続申請数(B)、成長ホルモン治療を行うターナー症候群新規登録数(C)、同継続申請数(D)

分担研究課題

生物学的製剤がもたらす若年性特発性関節炎（JIA）患児の生活機能の変化  
—PedsQL による身体機能、精神機能の評価

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

炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤の導入は、従来の治療では得られない高いレベルの臨床的寛解を難治性 JIA 患児にもたらしているが、その有効性を生活機能の観点から検討した報告はない。そこで JIA を対象に、PedsQL を用いて 8・18 歳患児の総合的な生活機能を身体機能と精神機能(感情機能、社会性、学校機能)に分けて評価し、生物学的製剤の影響を検討した。

その結果、PedsQL は JIA の生活機能（身体機能、精神機能）の評価に有用であった。

また、JIA 患児の身体機能と精神機能とは有意な正の相関を示したが ( $R^2=0.528$ ,  $p<0.0001$ )、身体機能とは乖離した低い精神機能(感情機能、社会性、学校機能)を持つ症例が 13・18 歳の患児を中心に存在した。JIA 患児の身体機能や精神機能は、生物学的製剤導入例において低い傾向があり、生物学的製剤が長期投与された例においても、低い精神機能を示す症例が 13・18 歳にみられた。その要因について検討すると、JIA の精神機能は、発症から生物学的製剤導入までの罹病期間と有意な逆相関 ( $R^2=0.345$ ,  $p=0.0167$ ) を示すことが、関節型 JIA において観察された。

Key words: JIA、QOL、PedsQL、生物学的製剤

研究協力者

野中由希子、赤池治美（鹿児島大学医歯学総合研究科）

A. 研究背景と目的

若年性特発性関節炎 JIA は、16 歳未満に発症した慢性関節炎を中核病態とする原因不明の疾患である。その有病率は小児人口 10 万人あたり 8.6 と比較的高く<sup>1)</sup>、難治例では関節破壊が進行するため、肢体不自由児の背景疾患としては最も多い後天性疾患である。

一方、炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤が 1998 年に米国で初めて関節リウマチ RA に導入され、その画期的な有効性はリウマチ医療を一変させた。

JIA においては、TNF 阻害作用を持つ etanercept(ETA)が 1999 年に米国で導入されたが、本邦では、2008 年に IL-6 阻害作用をもつ tocilizumab (TCZ)が、2009 年に ETA が保健適応となった。そこで我々は、

小慢事業に JIA 患者を登録した医療施設を対象に、生物学的製剤が導入される前後の 2007~2008 年における JIA 患者の実態や、生物学的製剤の導入状況を調査するための全国調査を行い、生物学的製剤が難治性 JIA の臨床症状や関節機能を劇的に改善させていることを報告した<sup>2,3)</sup>。

しかしながら、これまでの調査での生物学的製剤の評価は、医学的な視点にとどまった評価であり、生物学的製剤が患児やその家族の生活機能をどう改善させたかについては不明であった。そこで本研究では、最近開発された生活機能の測定尺度である PedsQL を用い、JIA 患児の生活機能を身体機能と精神機能の二つに分けて評価し、生物学的製剤が生活機能を改善させているかを検討した。

B. 研究方法

1. 対象

鹿児島大学病院小児リウマチ外来を平成

22年に受診したJIAのうち、18歳以下のJIA 78例とその保護者を対象とした。

## 2.方法

### 1) PedsQL 調査票

生活機能の評価には、2001年に Varni JW によって開発された PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0)のうち、包括的な QOL 評価尺度である generic core scale を用いた<sup>4)</sup>。調査票の使用に当たっては開発者の許可を得るとともに、Mapi Research TRUST 社と使用契約を交わしたうえで日本語版 PedsQL を入手した。

PedsQOL は、小児であっても対応可能な 21-23 項目からなる簡便な QOL 尺度である。自己評価尺度と保護者による代理評価尺度の二つがあり、年齢に応じて 2~4 歳、5 歳、6~7 歳、8~12 歳、13~18 歳用の質問票が準備されている。

PedsQL の身体機能評価 physical function には 8 項目の質問があり、各項目には 5 段階尺度の順位回答が準備され、それぞれの回答は 20 点ごとに加点され(100 点~0 点)、8 項目の平均点で評価される(100 点満点、高得点ほど身体機能が高い)。また、精神機能 psychological health function 評価に対しては、感情機能 emotional function (5 項目)、社会機能 social function (5 項目)、学校機能 school function (5 項目、8 歳未満は 3 項目)にわけられた 13-15 項目があり、同様な方法で計算された平均点で評価される。

また健康小児の PedsQL 値は、既に本邦で年齢群別に検討された報告があり<sup>5)</sup>、本研究ではこれを参照した。

### 2) JIA 患児の包括的な日常生活評価

関節リウマチ RA で汎用されている Steinblocker の Class 分類を用いた。Class 分類は、身体機能だけでなく、趣味への意欲などを含む包括的で簡便な日常生活の評価方法であり、Class I は全く支障のない状態、Class II は軽度支障がある状態、Class III はかなり支障のある状態と定義されている。

### 3) 調査の実際

調査に当たっては、調査対象の年齢に応じた日本語版 PedsQL を患児自宅へ郵送し、匿名での回答を依頼した。また患児の性別、年齢、病型、発症年齢等の背景や現在の治

療状況、Class 分類など、患児に関する調査票も同封し、回答を依頼した。

表 1: 対象のプロファイル

JIA	58 例	
男:女	14:44	
発症年齢	7.2±3.9	(1.2-15.5 y)
発症病型	(n)	(%)
全身型	20	34.5
少関節型	8	13.8
RF 陽性多関節型	22	37.9
RF 陰性多関節型	8	13.8
調査時		
年齢(y)	12.5±4.4	(2.8-19.0 y)
罹病期間(y)	5.3±3.3	(0.3-14.0y)
年齢分布	(n)	(%)
2-4y	4	6.9
5y	4	6.9
6-7y	3	5.2
8-12y	17	29.3
13-18y	30	51.7
Bio 製剤導入		
発症~導入(年)	2.4±2.0	(0.1-7.5y)
導入~調査時(年)	3.7±2.3	(0.2-7.1y)
導入率(%)	(n)	(%)
全身型	15/20	75.0
少関節型	0/8	0.0
RF 陽性多関節型	16/22	72.7
RF 陰性多関節型	3/8	37.5
全体	34/58	58.6

## C. 研究結果

### 1. 患者背景(表 1)

回答を得た JIA 58 例(回収率 74.4%)の調査時の平均年齢は 12.5 歳で、罹病期間は平均 5.3 年であった。そのうち、本邦で日本語版 PedsQL 調査票の信頼性と妥当性が証明されている 8 歳以上<sup>5)</sup>の症例が 47 例あり、以降の分析はこの 47 例で解析した。

### 2. PedsQL 総合スコアの比較

JIA の PedsQL 総合スコア(身体機能 PedsQL+精神機能 PedsQL)を、Class 分類毎に、本邦健康小児で報告された PedsQL 総合スコアと比較した(図 1)。

その結果、Class I (日常生活に支障なし)の JIA 患児の PedsQL 総合スコア値は、患児自身の自己評価においても、保護者によ



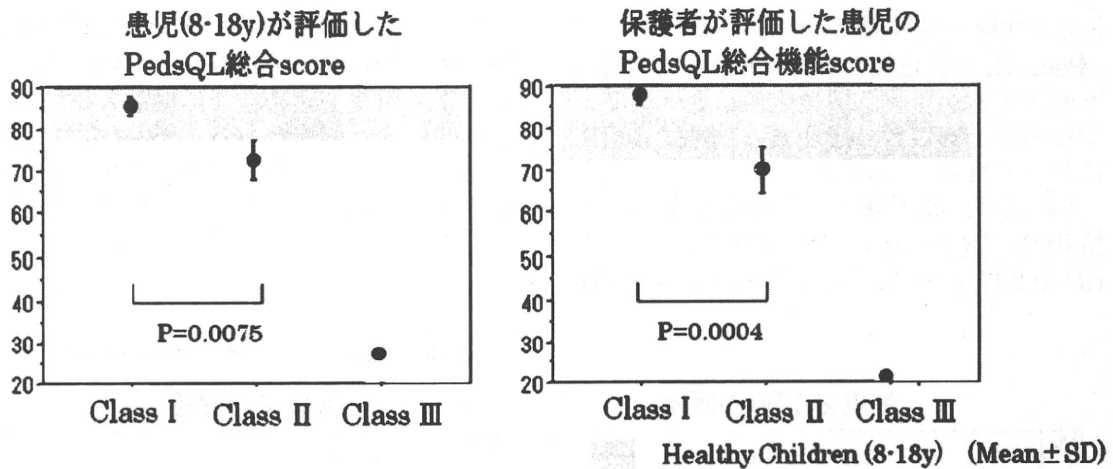


図1: Class分類毎のJIAのPedsQL総合score値—健康小児との比較

る代理評価においても、同年齢の健康小児と同等であった。一方、Class II(軽度支障あり)のJIAのPedsQL総合スコアは、健康小児の1SD以下であり、Class IのJIAとは自己評価と保護者評価のいずれでも有意差を認めた(それぞれ  $p=0.0075, p=0.0004$ )。

また、Class III(かなり支障あり)のJIAは1例のみであり、解析的な評価はできなかったが、そのPedsQL総合スコア値は著しく低値であった。

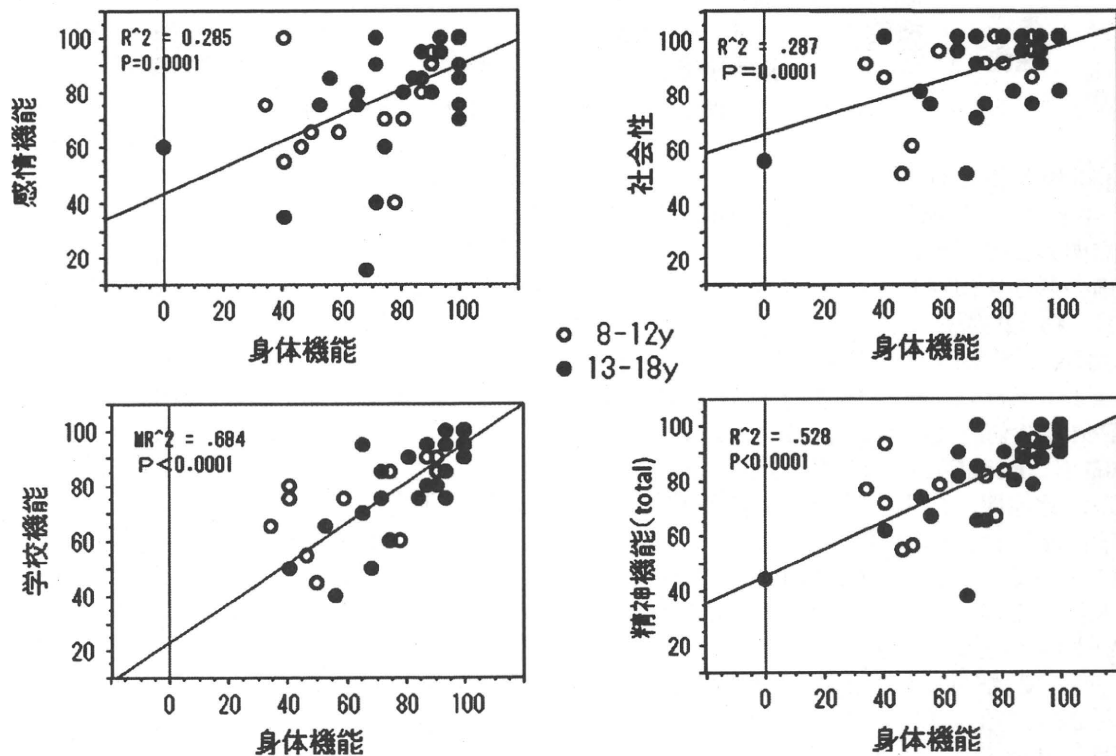


図2: 精神機能と身体機能の関連

精神機能を、感情機能、社会性、学校機能、その3項目を総合した総合精神機能に分け、身体機能との関係を検討した。いずれも、有意な相関を認めた。

### 3. 身体機能と精神機能の関係

PedsQL で評価した身体機能が、精神機能と関連するかを、感情機能、社会性機能、学校機能、その3つを併せた精神総合機能に分けて検討した(図2)。

その結果、身体機能の PedsQL 値は、感情機能 ( $R^2=0.285$ ,  $p=0.0001$ )、社会性 ( $R^2=0.287$ ,  $p=0.0001$ )、学校機能 ( $R^2=0.684$ ,

$p<0.0001$ )、その3項目を総合した精神総合機能 ( $R^2=0.528$ ,  $p<0.0001$ ) PedsQL 値と有意な正の相関を認め、身体機能と精神機能との間に強い関連があることが確認された。

その一方で、身体機能の割には低い精神機能をもつ症例が存在し、13-18歳の症例に多いことがうかがえた。

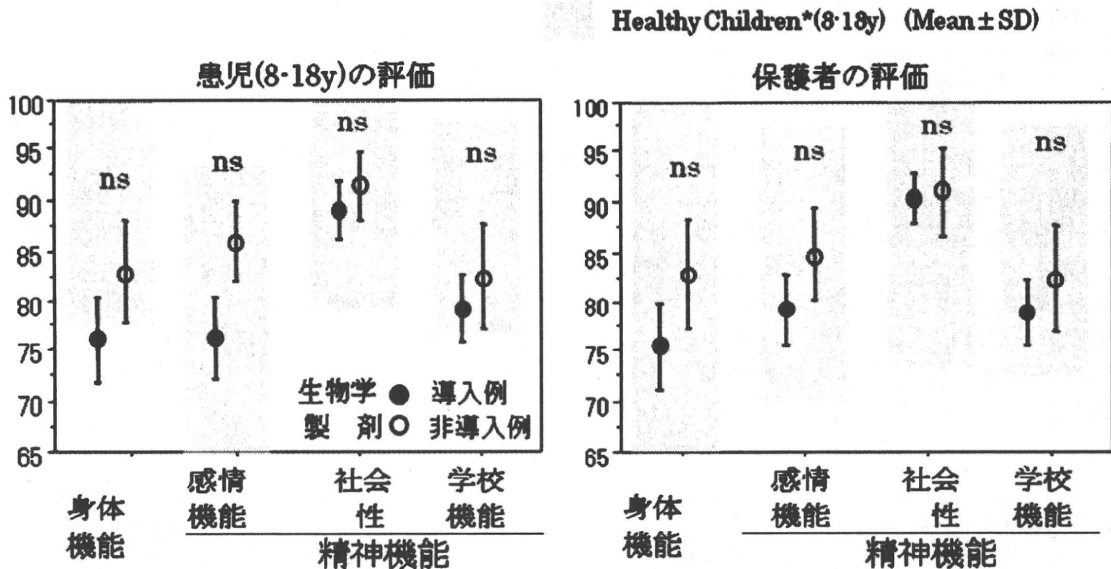


図3: 生物学的治療の有無別、身体機能と精神機能

### 4. 生物学的製剤の影響

そこで、身体機能の割には精神機能が低い症例の背景を検討するために、生物学的製剤の関与を検討した。

#### 1) 生物学的製剤による治療の有無での検討

JIA を生物学的製剤導入群と非導入群の二群に分け、身体機能と精神機能別に PedsQL 値を比較した(図3)。その結果、両群間に PedsQL 値に有意差は認めないものの、身体機能および精神機能の各項目(感情機能、社会性機能、学校機能)のいずれにおいても、生物学的製剤導入例では非導入例と比べて低い PedsQL 値を示した。

#### 2) 生物学的製剤治療導入例での検討

そこで、解析対象を生物学的製剤で治療した JIA 27 例に絞り、生物学的製剤の治療期間と PedsQL 値との関係を検討した。その結果、PedsQL 値は、身体機能と精神機能のいずれにおいても治療期間とは相関しなかった。しかし、健康小児と比べると、JIA では極端に低い PedsQL 値をしめすものが

身体機能、精神機能(感情、社会性、学校機能)のいずれにおいてもみられた(図4)。

そこでこの要因を検討するために、精神機能 PedsQL 値と、生物製剤治療導入時の罹病期間との相関を、全身型 JIA(11 例)と関節型 JIA(RF 陽性多関節型 JIA 15 例、RF 陰性多関節型 1 例)の2群に分けて検討した。

その結果、全身型 JIA では、身体機能、精神機能のいずれも、生物学的製剤導入時の罹病期間とは有意な相関はなかった。しかし関節型 JIA においては、身体機能とは有意な相関はなかったものの、精神機能 PedsQL 値と生物学的製剤導入時の罹病期間との間には有意な相関がみられた ( $R^2=0.345$ ,  $p=0.0167$ )。そこで関節型 JIA 患児の精神機能を、感情機能、社会性、学校機能にわけて、それぞれの PedsQL 値と生物学的製剤導入時の罹病期間との相関を検討すると、社会性機能 ( $R^2=0.341$ ) と学校機能 ( $R^2=0.289$ ) との間で有意な相関を認めた(それぞれ  $p=0.0175$ ,  $p=0.0316$ , 図5)。

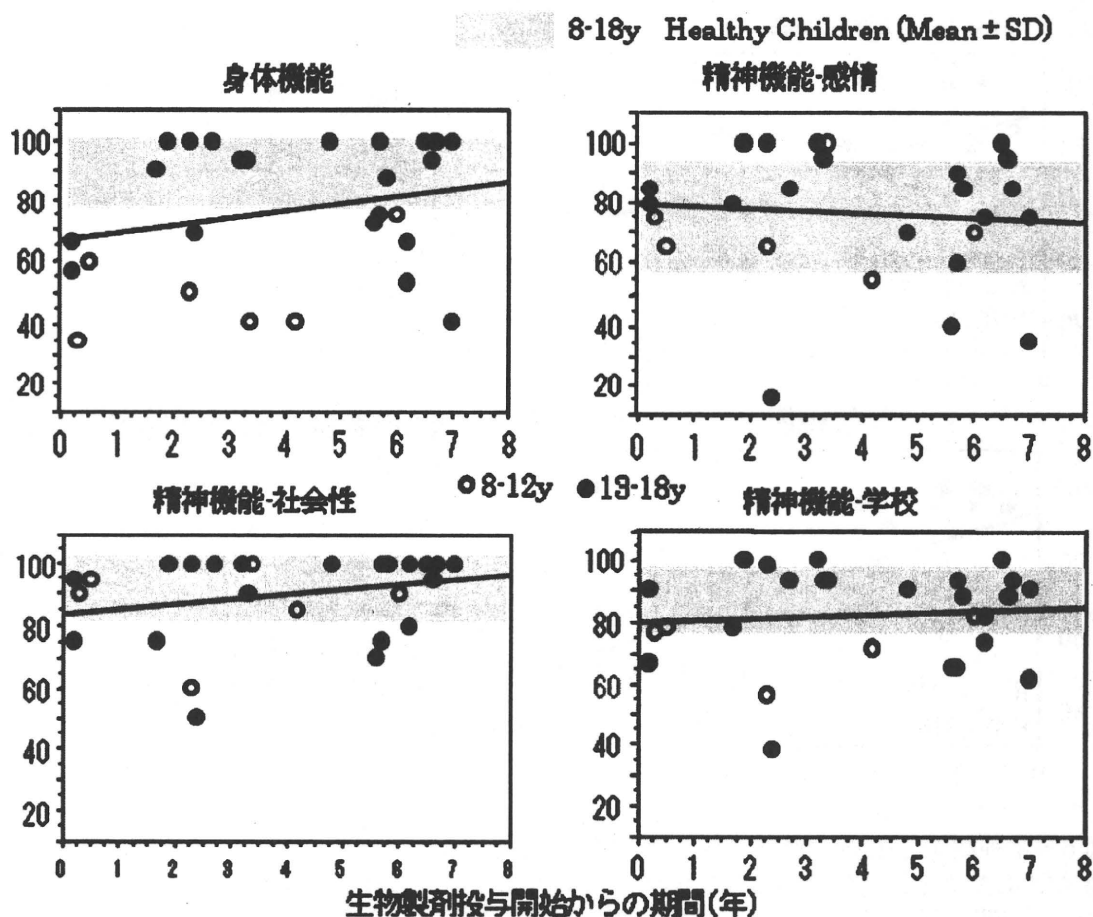


図4：生物学的製剤による治療期間と、身体機能、精神機能（感情、社会性、学校）

#### D. 考察

生活の質や機能を評価するためにさまざまな調査尺度が開発されているが、疾病を抱える患者を対象とした健康関連 QOL の評価においては、患者自身による評価が基本である。そのため、小児においては Child Health Questionnaire(CHAQ) や Child Health and Illness Profile (CHIP)などが開発されているが、いずれも項目数が多く時間がかかるため、集中力の持続が困難な小児では、必ずしも有用とはいえない。また、対象年齢が限られているため、幅広い年齢層を対象とした調査は困難である。

一方、2001年に開発された PedsQL は、自己評価尺度および代理評価尺度から構成されているが、いずれも調査項目数が 21～23 項目と少ないために 10 分程度の短時間で記入可能である。また、小児の幅広い年齢をカバーするために、2～4 歳、5 歳、6

～8 歳、8～12 歳、13～18 歳別の調査尺度が準備されている。更に、PedsQL には本調査で用いた包括的な generic core scale 以外にも、疾患特異的な尺度がいくつか準備されており、しかも世界 23 개국で翻訳されていることから、国際的な比較も可能な尺度である。

ところで、難治性 JIA を対象に、本邦でも 2008 年に炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤が導入され、従来の治療では得られない高いレベルの臨床的寛解がもたらされている<sup>2,3)</sup>。しかしながら、その臨床的寛解が、患児の日常生活における生活機能を改善させ、良質な QOL を提供しているかについては、本邦では検討されていなかった。

そこで本研究では、次年度の全国調査の pilot study として、当科 JIA 患児を 78 例を対象に、PedsQL が JIA 患児の生活機能

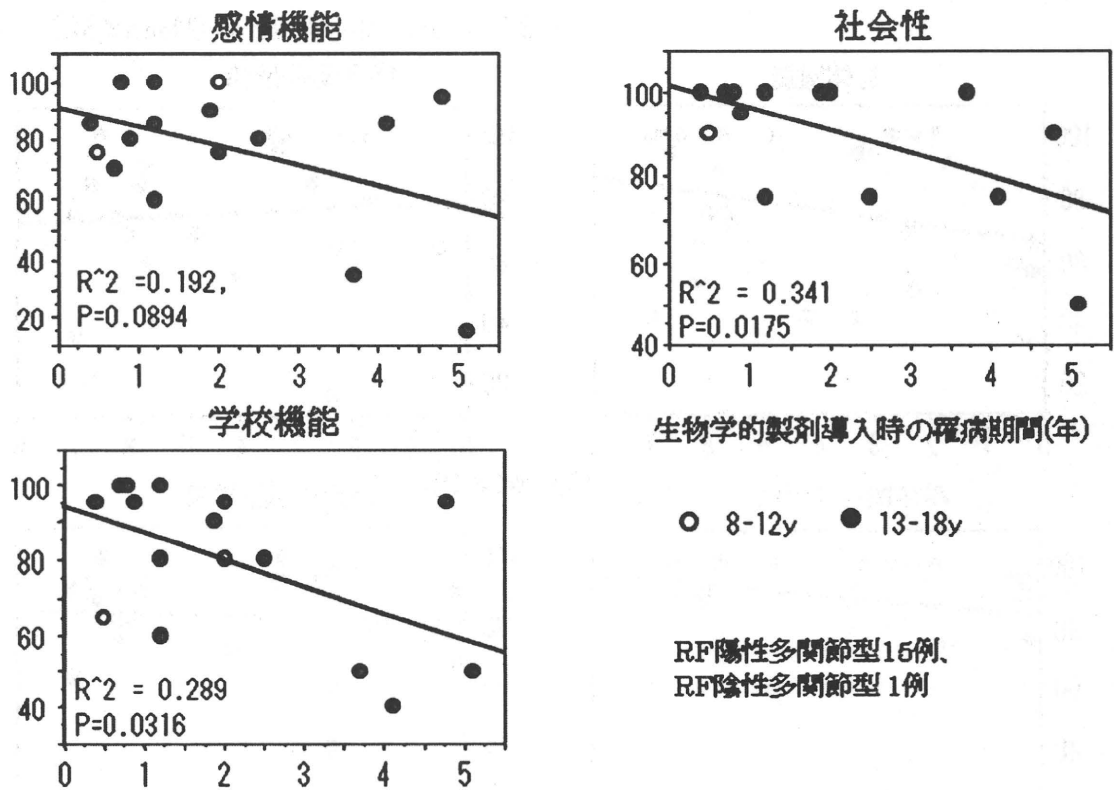


図5：精神機能と生物学的製剤導入時の罹病期間

関節型 JIA では、発症から生物学的製剤による治療までの期間と精神機能との間に、有意な負の相関を認めた。どのような関係は、全身型 JIA ではみられなかった。

や QOL を評価出来るかを検討し、併せて生物学的製剤がもたらした臨床像の改善が、JIA 患児の生活機能を改善させているかを検討した。

その結果、前項で示した幾つかの結果を得たが、その中でも、JIA 患児の精神機能は身体機能と有意に相関するものの、一部に身体機能に比して精神機能の低い症例が存在したことは興味深い結果であった。その要因を検討すると、関節型 JIA では、感情機能、社会性、学校機能からなる精神機能が、発症から生物学的製剤導入までの罹病期間と有意な負の相関を認めたが、全身型 JIA ではこのような相関を認めなかった。このことは、両病型の臨床像の相違に由来すると思われるが、関節型 JIA では全身型 JIA と異なり、持続する関節痛やそれに伴う日常生活の制限が問題となることが多い。したがって、疼痛期間や日常生活の制限が長期間持続した症例では、身体機能が生物学的製剤によって回復した後においても、

精神機能（感情、社会性、学校機能）低下を後遺する可能性が示唆された。このことは、生物学的製剤の導入時期に関する新しい示唆を含んでおり、多数例での検討が必要である。

本調査は、次年度に予定している全国調査に向けて、PedsQL の有用性を確認するための pilot study として実施された。そのため対象症例が 58 例と少なく、明確に出来なかった点も多いが、次年度の全国調査による多数例の解析で解明されることが期待される。

#### E. 結論

1. JIA の生活機能評価に、PedsQL は有用な尺度であった。
2. JIA の身体機能と精神機能は有意な正の相関を示すが、身体機能とは乖離した低い精神機能(感情機能、社会性、学校機能)を持つ症例が 13-18 歳を中心に存在した。
3. 生物学的製剤を導入した JIA において

- も、低い精神機能を示す例が 13・18 歳を中心存在した。
4. 持続性疼痛やそれに由来する日常生活制限が問題となることの多い関節型 JIA において、その精神機能は、発症から生物学的製剤導入までの期間と有意な負の相関を示したことから、生物学的製剤の導入時期に関する新しい示唆が得られた。
  5. 全国調査による多数例での検証が必要である。

#### 文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 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) Varni JW. The PedsQL 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. Medical Care 2001, 39 : 800-812.
- 5) Kobayashi K, et al. Measuring quality of life in Japanese children: Development of the Japanese version of PedsQL. Pediatr Int 2010, 52: 80-88.

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
第 20 回日本小児リウマチ学会(那覇市)

#### 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

## 糖尿病の登録・解析・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17～20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年～20年は、新規約800例、継続約4,800例、合計約5,800例であった。法制化後に登録症例数が増加している。1型、2型、その他遺伝子異常など糖尿病型の頻度の変化についてみると、平成17年～20年は、1型糖尿病が約80%、2型糖尿病は約18%であった。平成17年以後も2型登録症例数は約1,000例であり、減少していない。平成20年度には、MODY3、インスリン遺伝子異常による糖尿病、二次性糖尿病の増加がみられる。

2型糖尿病での血糖コントロール状況（HbA1c）をみると、高年齢ほど血糖コントロールの悪い（HbA1c値の高い）症例の頻度が有意に高くなっていた（ $p<0.001$ ）。この血糖コントロールの悪化に伴い、2型糖尿病患者においても17～19歳では、42.0～45.0%がインスリン治療を受けていることが示された。

平成19年の継続登録1型および2型糖尿病患者における糖尿病性合併症の頻度をみると、1型の2.0%、2型の6.3%に糖尿病性合併症があった。また、合併症あり群の方がなし群より有意にHbA1c値が高かった。

個々の症例の縦断的資料を用いた発症後の血糖コントロールの変化、および肥満度の変化の縦断的解析を試みた。4年間継続登録された2型糖尿病患者130例のHbA1c平均値の変動をみると、1年目に対し2年目以降、平均値ではわずかな改善がみられるが、個々の症例では変動が多様であった。肥満度は3～4年間あまり改善がみられなかった。

縦断的解析については今後さらに検討を進める予定である。

### 研究協力者

松岡尚史（東京女子医科大学東医療センター小児科）

ベルの情報を得るために非常に貴重である。

平成22年度は、引き続き登録電子データを解析し、小慢事業法制化以前のものとは比較検討した。解析項目としては、

### 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（小慢事業）に登録されたデータは、全国レ

- 1) 1型、2型、その他遺伝子異常など糖尿病型の頻度の変化
- 2) 各病型での血糖コントロール状況（HbA1c）
- 3) 2型糖尿病におけるインスリン治療の頻度
- 4) 糖尿病性合併症の頻度
- 5) 個々の症例の縦断的資料を用いた血糖コント

ロールの変化, 肥満度の変化, およびそれらの相互関係の縦断的解析

を取り上げ, わが国における小児糖尿病の実態を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法と対象

平成10年～20年に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17～20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。

## 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～20年は新規約800例, 継続約4,800例, 合計約5,800例であった。法制化後に登録症例数が増加している(表1)。

表1. 平成10年～20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	4,844	252	5,856
18年*	783	72	4,924	105	5,864
19年*	834	41	5,009	192	6,076
20年*	688	20	4,452	67	5,227
合計	10,189	555	45,778	1,507	58,027

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94, 20年は85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20年まで変わらない(表2)。

表2. 平成10～20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	2,563	42.2	3,309	54.5	204	6,076
20年	2,275	43.5	2,855	54.6	97	5,227
合計	24,990	43.1	32,012	55.2	1,025	58,027

### 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～20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		平成20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	3700	68.2	3708	70.7	3617	70.9	3519	70.4	4631	79.1	4881	79.8	4654	79.9	4200
2型糖尿病	E11.9	1096	19.9	1042	19.9	1042	20.4	991	19.8	1079	18.4	1072	18.3	1114	18.3	934
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	2
その他		75	1.5	25	0.4	43	0.8	27	0.6	117	2.0	108	1.8	108	1.7	91
合計		5346	100	5246	100	5099	100	5001	100	5855	100	5864	100	6076	100	5227

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20年度には, MODY3, インスリン遺伝子異常による糖尿病, 二次性糖尿病の増加がみられる(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, 20年度その他の内訳	平成17年度		平成18年度		平成19年度		平成20年度	
	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	率(%)
E11.9A インスリン抵抗性糖尿病	19	0.32	19	0.30	16	0.26	11	0.21
E11.9B インスリン受容体異常症	7	0.12	10	0.17	7	0.12	4	0.08
E11.9C Leprechaunism	0	0.00	1	0.00	1	0.02	1	0.02
E11.9E 脂肪萎縮性糖尿病	2	0.03	2	0.00	0	0.00	0	0.00
E11.9F 分類不能のインスリン抵抗性糖尿病	39	0.67	41	0.69	42	0.69	39	0.75
E11.9G 脾臓細胞機能に関わる遺伝子異常による糖尿病	0	0.00	2	0.03	1	0.02	1	0.02
E11.9H MODY1による糖尿病	15	0.26	11	0.18	2	0.03	1	0.02
E11.9I MODY2による糖尿病	6	0.10	4	0.06	4	0.07	0	0.00
E11.9J MODY3による糖尿病	2	0.03	1	0.00	1	0.02	5	0.10
E11.9L MODY5による糖尿病	2	0.03	1	0.00	1	0.02	0	0.00
E11.9M ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病	2	0.03	1	0.00	2	0.03	2	0.04
E11.9N インスリン遺伝子異常による糖尿病	1	0.02	1	0.00	5	0.08	8	0.11
E11.9P 他の疾患に伴う糖尿病	13	0.22	7	0.11	14	0.23	14	0.27
E11.9Q 降糖後糖尿病	2	0.03	1	0.00	1	0.02	0	0.00
E11.9R 二次性糖尿病	4	0.07	2	0.00	2	0.03	7	0.13

### 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13～20年に462～632例であり大きな変化はない。新規登録の2型糖尿病も206～319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3,759～4,084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765～844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）。

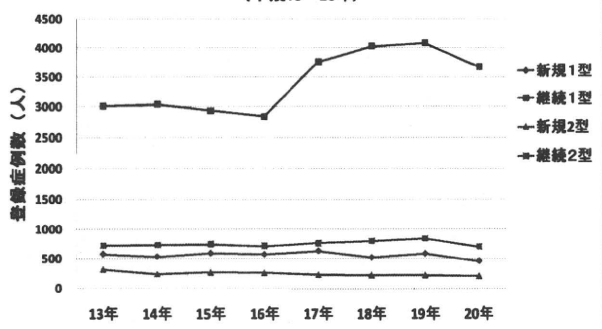
この理由としては，平成17年の法制化後，多くの地域で登録年齢が18歳未満から20歳未満に引き上げられたことにより，18歳と19歳の登録症例数の大幅な増加がみられたことが挙げられる。

平成20年の症例数がいずれも少ないのは，平成16年は97実施主体，17年は95，18年は93，19年は94実施主体よりのデータであったのに対し，20年は85実施主体よりのデータであることによる。

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	20年
新規1型	582	537	598	575	632	521	588	462
継続1型	3015	3045	2944	2847	3759	4033	4084	3673
新規2型	319	245	269	261	229	222	222	206
継続2型	728	734	753	720	765	804	844	707

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13～20年）



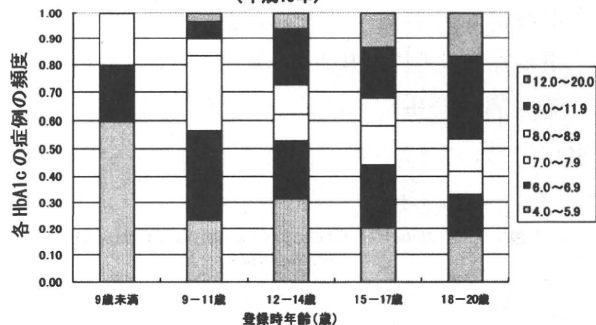
#### 4. 2型糖尿病患者の登録時年齢別のHbA1cの分布

平成19年の継続登録2型糖尿病の年齢別HbA1cの分布を表6と図2に示す。2型糖尿病患者では，高年齢ほど血糖コントロールの悪い（HbA1c値の高い）症例の頻度が有意に高くなる（ $p < 0.001$ ）。HbA1c 9%以上の頻度は，15-17歳では32.0%，18-20歳では46.3%に達する。

表6. 平成19年の継続登録2型糖尿病症例の年齢別HbA1cの分布

2型男女	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	3	60.0	7	23.3	51	31.5	60	20.2	30	16.9
6.0~6.9	1	20.0	10	33.3	35	21.6	72	24.2	29	16.4
7.0~7.9	1	20.0	8	26.7	15	9.3	41	13.8	15	8.5
8.0~8.9	0	0.0	2	6.7	17	10.5	29	9.8	21	11.9
9.0~11.9	0	0.0	2	6.7	34	21.0	55	18.5	52	29.4
12.0~20.0	0	0.0	1	3.3	10	6.2	40	13.5	30	16.9
合計	5	100.0	30	100.0	162	100.0	297	100.0	177	100.0
無記入	0		4		21		51		45	

図2. 継続登録2型糖尿病患者のHbA1cの年齢別分布（平成19年）



#### 5. 2型糖尿病患者におけるインスリン治療の頻度

2型糖尿病患者では，高年齢ほど血糖コントロールの悪い症例の頻度が有意に高くなることが明らかになった。そこで，平成19年継続登録2型糖尿病患者におけるインスリン治療の頻度を調べた（表7）。2型糖尿病患者においては基本的には，食事・運動療法と経口血糖降下薬が治療の主体となると考えられるが，2型糖尿病患者においても17-19歳では，42.0~45.0%がインスリン治療を受けていることが示された。

表7. 平成19年継続登録2型糖尿病患者におけるインスリン治療の頻度

年齢（歳）	2型継続例全体数	インスリン治療患者数	%
8	3	1	33.3
9	2	0	0.0
10	11	4	36.4
11	21	7	33.3
12	31	9	29.0
13	51	11	21.6
14	101	28	27.7
15	107	36	33.6
16	113	35	31.0
17	129	58	45.0
18	143	60	42.0
19	79	35	44.3
空白その他	54	25	

#### 6. 1型および2型糖尿病患者における糖尿病性合併症の頻度

平成19年の継続登録1型および2型糖尿病患者における糖尿病性合併症の頻度を図3に示す。1型，2型ともに，年齢の増加に伴い合併症の頻度が増加しているが，2型では15歳以後に急増がみられる。表7に平成19年の継続登録1型および2型糖尿病患者における糖尿病性合併症の頻



度と HbA1c 値の関係を示す。1型の2.0%，2型の6.3%に糖尿病性合併症あり。合併症あり群の方が無群より有意に HbA1c 値が高かった。

蛋白尿は1型で19人，2型で17人認められた。

糖尿病性合併症の内容（網膜症，腎症，神経障害）については不明である。

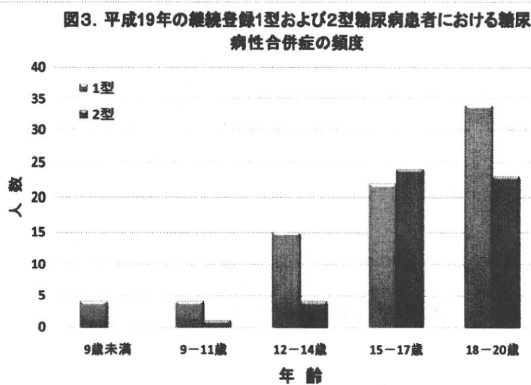


表7. 平成19年の継続登録1型および2型糖尿病患者における糖尿病性合併症の頻度とHbA1c

病型	糖尿病性合併症あり		糖尿病性合併症なし		全症例数
	人	率(%)	人	率(%)	
1型	80	2.0	3769	92.3	4084
2型	53	6.3	712	84.4	844

病型	糖尿病性合併症あり		糖尿病性合併症なし		p
	HbA1c (JDS)	n	HbA1c (JDS)	n	
1型	9.3 (2.4) %	n=89	8.4 (2.0) %	n=3157	p < 0.001
2型	9.9 (2.9) %	n=49	8.0 (2.8) %	n=619	p < 0.001

HbA1c値は，mean (SD)で表示

### 7. 個々の症例の縦断的資料を用いた解析

2型糖尿病で，平成17年～21年に4年間継続登録された患者184人(男子67人，女子116人，無記入1人)について縦断的解析を行った。

平成17年から登録された患者は，新規50人，転入3人，継続121人，その他4人であった。平成18年から登録されたのは，新規4人，継続2人であった。

血糖コントロールの変化について，4年間継続して HbA1c 値が登録された患者は，130人であった。肥満度の変化について，3～4年間継続して身長と体重の記録があり，肥満度が計算できた患者は，120人であった。

図4に4年間継続登録された2型糖尿病患者130人の HbA1c の個々の変動を示す。

表8，図5に4年間継続登録された2型糖尿病

患者130例の HbA1c 平均値の変動を示す。1年目に対し2年目以降，平均値ではわずかな改善がみられるが，個々の症例では変動が多様である。

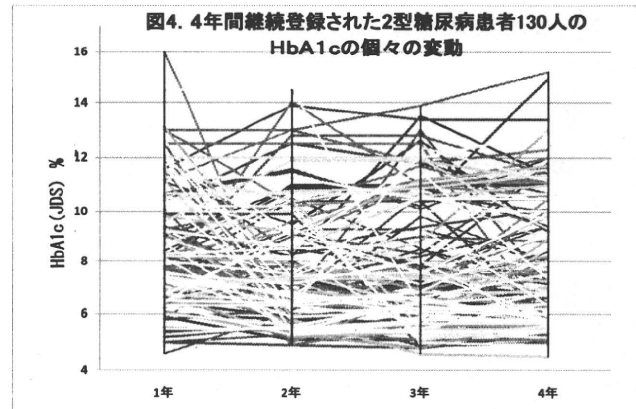
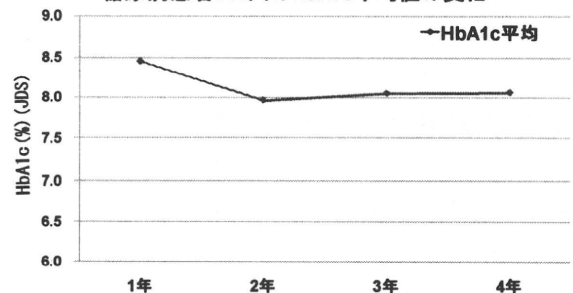


表8. 4年間継続登録された2型糖尿病患者130例のHbA1c値の変動

	HbA1c平均	標準偏差
1年	8.4	2.3
2年	8.0	2.3
3年	8.0	2.4
4年	8.1	2.4

図5. 平成17年～21年に4年間継続登録された2型糖尿病患者130人のHbA1c平均値の変化



2型糖尿病は肥満を伴う症例が多いが，非肥満もある。図6に17歳以下の2型糖尿病患者120例の肥満度の変動を示す。図7に3～4年間継続登録された肥満を伴う2型糖尿病患者82人の肥満度の個々の変動を示す。平均肥満度は，1年目44.0%，2年目42.2%，3年目41.8%，4年目36.4%であり，あまり改善が得られていない。

図6. 3~4年間継続登録された17歳以下2型糖尿病患者120人の肥満度の個々の変動

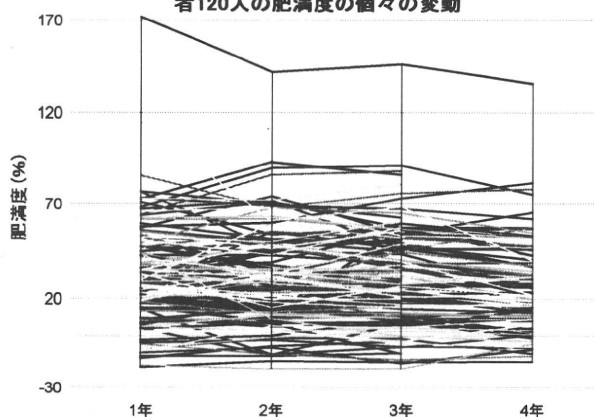
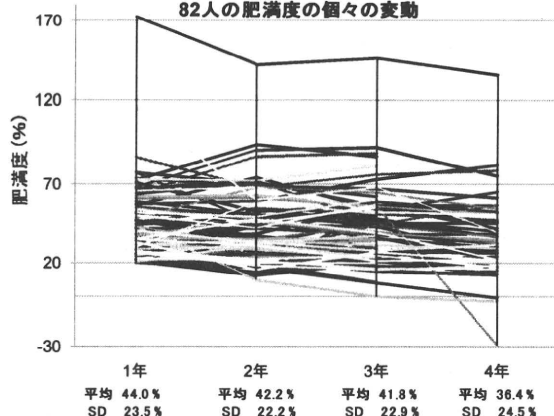


図7. 3~4年間継続登録された肥満を伴う2型糖尿病患者82人の肥満度の個々の変動



#### 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4,854例、2型糖尿病は1,114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（表4）。

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。

平成17年~20年は、1型糖尿病が約80%、2型糖尿病は約18%であった。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年以後も2型登録症例数は約1,000例であ

り、減少していない。

平成17年以後、継続1型糖尿病の登録数の増加が著しい。これは法制化後、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歳の登録数が増加した結果であった。

今回は、2型糖尿病についてHbA1cの年齢別分布とインスリン治療の頻度を解析した。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り、HbA1c 9%以上の頻度は、15-17歳では32.0%、18-20歳では46.3%に達する（表6）。

コントロール悪化に伴いこの年齢でインスリン治療の導入も行われているが、コントロールの改善に至っていないようである。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、18-20歳で約半数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。

糖尿病性合併症の頻度については、平成19年継続登録例で、1型の2.0%、2型の6.3%に糖尿病性合併症があった。また、合併症あり群の方がなし群より有意にHbA1c値が高かった。

現在の小慢意見書では、合併症の内容については記載義務がなく、不明である。改めて、合併症の内容について二次調査を行う必要があると考えられる。また、意見書の内容について、検討を行う必要がある。糖尿病性網膜症、腎症、神経障害については、その有無と障害の程度を記入するように、意見書を変更することが望まれる。その他の項目、例えば、経口血糖降下薬の薬剤名やインスリンの製剤名とその使用量、などについても記載することが望まれる。

今回、2型糖尿病について、個々の症例の縦断的資料を用いた発症後の血糖コントロールの変化、および肥満度の変化の縦断的解析を試みた。4年間継続登録された2型糖尿病患者のHbA1cの変動をみると、個々の症例で変動が多様であった。肥満度は3~4年間あまり改善がみられなかった。縦断的解析については今後さらに検討を進める予定である。

## 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、2型糖尿病について血糖コントロール状況の解析結果から、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。

糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、腎症、神経障害）については、二次調査が必要と考えられた。

また、各合併症の有無と障害の程度、経口血糖降下薬やインスリン製剤による治療内容について詳細を記入するように、小慢意見書を変更することが望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 杉原茂孝. 小児の糖尿病管理の実際, 新しい診断と治療のABC18, 糖尿病、改訂第2版 (花房俊昭編集), 最新医学社, 東京, p172-179, 2010.
- 2) 杉原茂孝. 第6章 B-1 小児1型糖尿病, 糖尿病研修ノート, (門脇孝 編集), 診断と治療社, 東京, p402-405, 2010.
- 3) 杉原茂孝. A. 「小児保健の現状と課題、提言」糖尿病からみて 小児保健研究, 2011 (印刷中)

### 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データの解析と問題点

分担研究者：伊藤 道德 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、中央集計された平成 11 年度から平成 20 年度までの登録症例のデータを法制化前の平成 16 年度と法制化後の平成 17 年度～平成 20 年度の登録データを中心として各疾患の登録患者数の集計・解析を行った。また、5 疾患において新規登録患者の登録時年齢の解析と平成 11 年度以降出生した新規登録患者数から簡易的に疾患頻度の算出を行った。法制化に伴って行われた疾患区分の見直しにより他の疾患群に分類された疾患を除いた登録患者数は、平成 16 年度 4,018 例、平成 17 年度 4,479 例、平成 18 年度 4,367 例、平成 19 年度 4,357 例、平成 20 年度 3,750 例であった。法制化後他の疾患群に分類されている疾患であるにもかかわらず、先天性代謝異常症等として登録されていた患者数は平成 17 年度 18 例、平成 18 年度 9 例、平成 19 年度 5 例、平成 20 年度で 2 例と減少していた。平成 20 年度でも誤って登録されていたのは継続して登録されているカルタゲネル症候群の 1 例とミトコンドリア脳筋症の 1 例であり、今後本症例については疾患区分の変更を知らせる何らかの方法を検討する必要がある。また、疾患区分見直し後に対象外疾患あるいは不適切病名となった疾患名での登録患者数も平成 17 年度の 32 例から平成 20 年度の 1 例に著明に減少していた。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、ホモシスチン尿症において新生児マススクリーニングで発見されているにもかかわらず約半数が 1 歳以降に新規登録されていた。これは、新生児期から乳児期に発症することの多いプロピオン酸血症やメチルマロン酸血症の 1 歳までの登録症例の割合よりも少ない傾向があり、既に発症している場合と症状発現前であることと関係があるのかもしれない。本事業の登録データを疫学的研究等に有効利用するために、今後も診断後できるだけ早期に本事業の説明を行い、保護者の同意が得られない場合を除いてすみやかに本事業への登録を行うように指導していくことが必要である。平成 11 年度から平成 20 年度において平成 11 年度以降に出生した新規登録患者数から簡易的に疾患頻度を算出した。フェニルケトン尿症では新生児マススクリーニングで発見された患者数からの疾患頻度とほぼ一致し、ホモシスチン尿症でも新生児マススクリーニングの結果からの疾患頻度に近い疾患頻度であった。今後も継続して解析していくことで、より精度が高まり、この簡易法でもわが国における疾患頻度に近いものが得られるのではないかと期待される。

見出し語：小児慢性特定疾患，先天性代謝異常，医療意見書，登録時年齢，疾患頻度

### 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ている。そこで、法制化前の平成 16 年度と法制化後の平成 17 年度から平成 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等の疾患群の登録データを中心に登録データの解析を行った。

### 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 16～20 年度の登録データから疾患別患者数を集計し、登録患者数の経年的変化について検討した。また、平成 11 年度から平成 20 年度の新規登録患者の登録時年齢を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、ホモシスチン尿症とプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症について検討するとともに平成 11～