

図3. 非継続の抽出

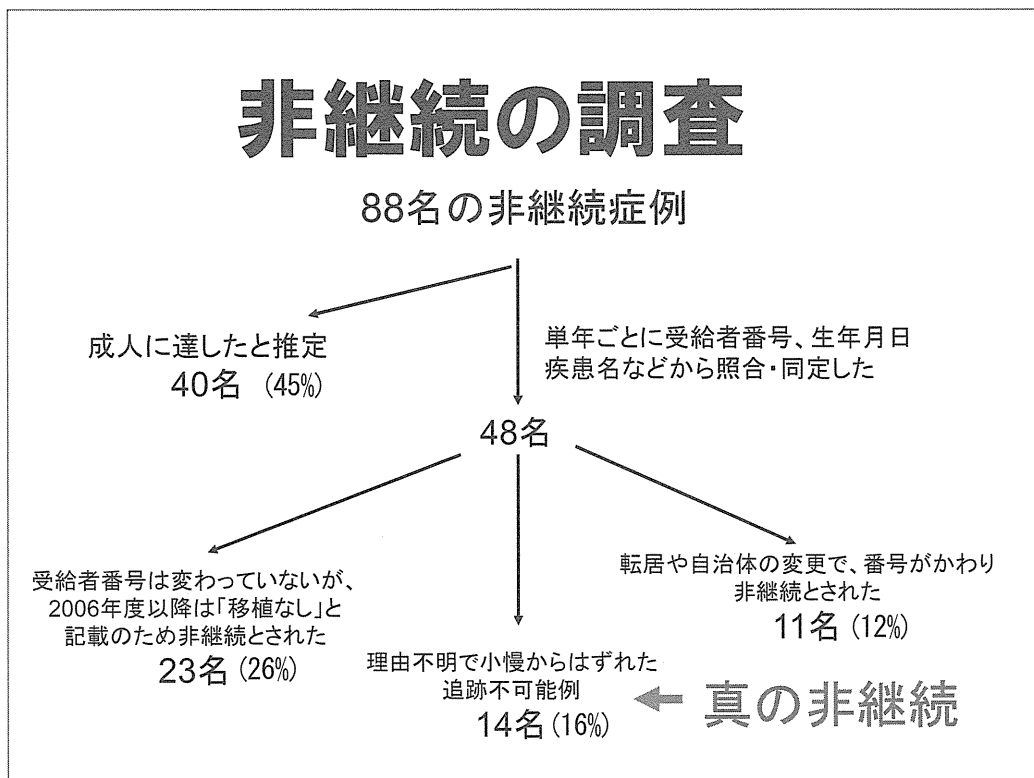


図4. 非継続直前の経過

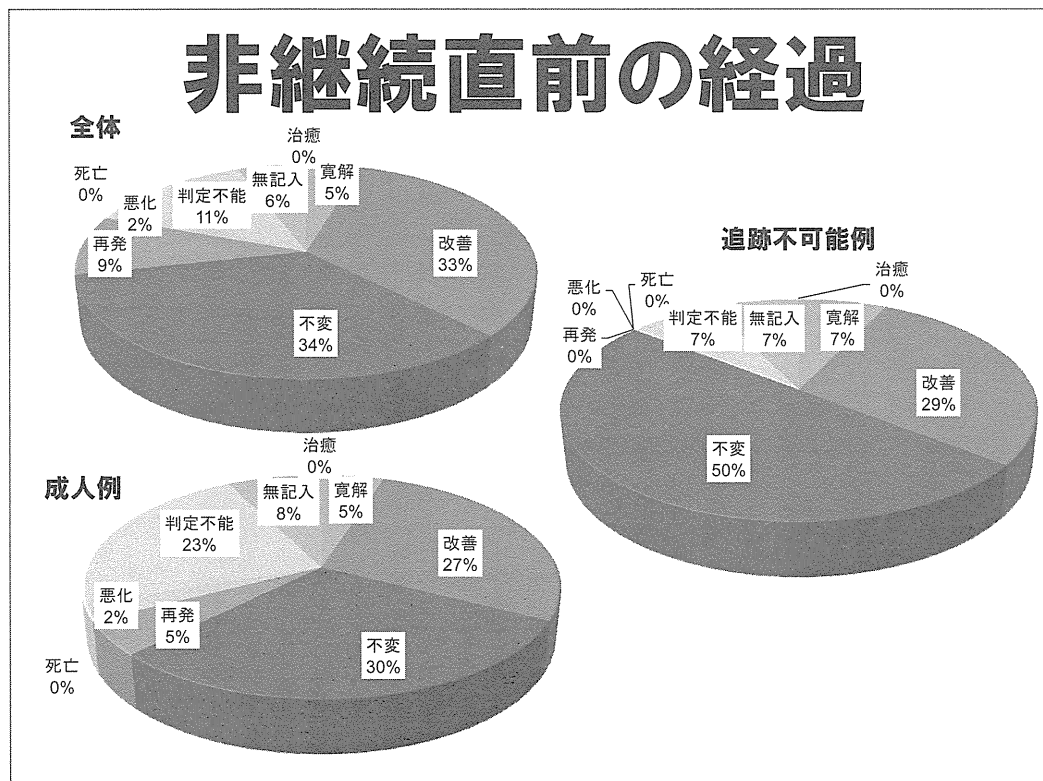
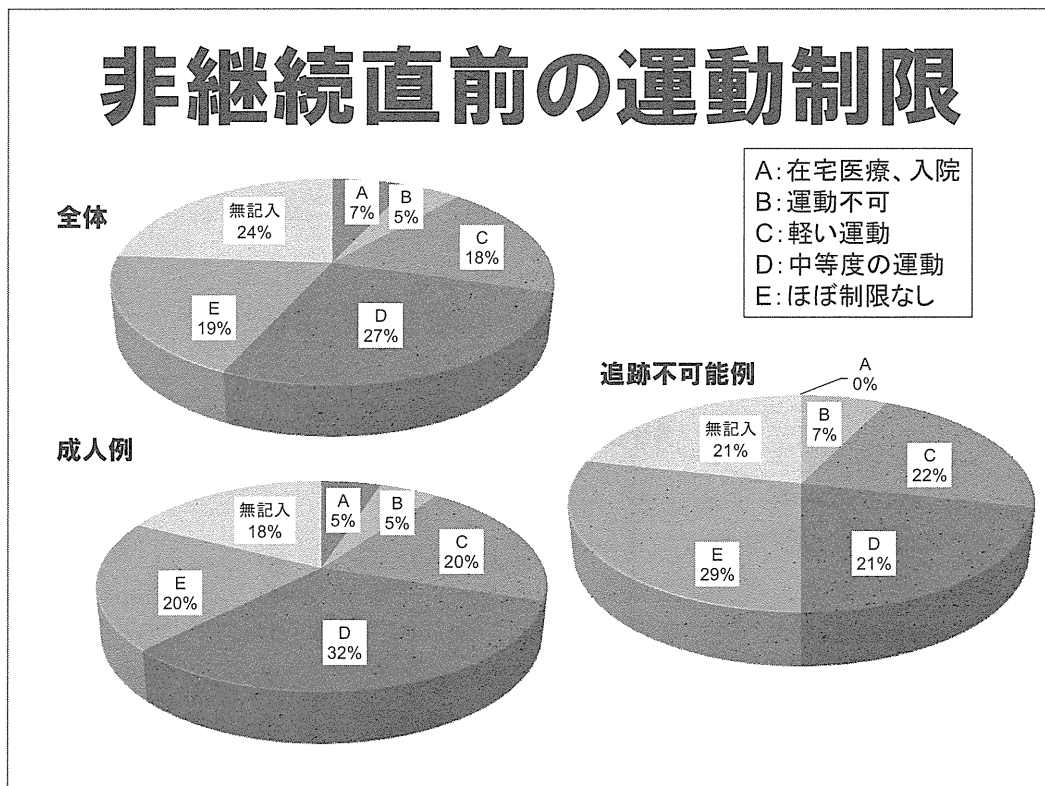


図5. 非継続直前の学校生活管理指導区分



非継続症例に関する転帰調査 ～平成 21 年度慢性呼吸器疾患群調査～

研究分担者 荒川 浩一 群馬大学大学院小児科学分野

研究要旨：小慢は平成 10 年度から実施され、本邦での小児慢性疾患の疫学動態を解明する上で極めて有用である。小慢事業による医療費助成の継続を希望する場合、年度毎に申請書の提出が求められている。しかし、非継続症例になった理由等の把握する仕組みがなく、そうした患者の経過や予後は把握されていない。本研究では、小慢事業における非継続症例を対象に調査を実施した。その結果、平成 20 年度から平成 21 年度で非登録症例となった頻度は気管支喘息 45.5%、慢性肺疾患 31.9%、気管狭窄 15.0%と疾患ごとに異なっていた。非継続症例となった理由として、気管支喘息では重症度要件を満たさなくなった症例が多く、慢性肺疾患や気管狭窄では死亡例が見られ、疾患ごとに異なっていた。小慢 DB に非継続症例に関する調査結果を加えることは、小慢 DB をより有効に活用するために欠かせないと考えられた。

研究協力者：

滝沢琢己（群馬大学大学院小児科学分野）

萩原里実（群馬大学大学院小児科学分野）

竹原健二（国立成育医療研究センター研究所）

掛江直子（国立成育医療研究センター研究所）

加藤忠明（国立成育医療研究センター研究所）

翌年度に申請書を提出しない者や、申請書を提出しても承認されなかった者、20 歳になり年齢要件により小慢事業の対象から外れてしまった者など、翌年度に小慢 DB に登録されない者（以下、非継続症例）がみられる。

小慢事業では非継続症例になった理由等は把握する仕組みがなく、そうした患者の経過や予後は把握されていない。そのため、小慢 DB に登録された者の転帰を把握するために、非継続症例を対象とした調査の実施が必要である。

本研究では、以下の 2 つの目的で収集したデータを小慢 DB（慢性呼吸器疾患）と結合し、小慢 DB をより有効に活用することを目指している。

- ① 非継続症例の転帰と、死亡した場合はその経過を把握すること（共通質問票）
- ② いくつかの特定の疾患において、その疾患の状態を示す特徴的な症状の有無や検査値を把握すること（個別質問票）

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢）は平成 10 年度から実施され、本邦での小児慢性疾患の疫学動態を解明する上で極めて有用である。平成 17 年度からは、対象疾患の見直しや医療意見書の充実が図られ、新たな基準で開始された。新たに追加された慢性呼吸器疾患は症例数が少なく小規模な調査しか実施されていないため不明な点が多い。

小慢事業による医療費助成の継続を希望する場合、年度毎に申請書の提出が求められている。しかし、小慢 DB に登録された者の中には、軽快や死亡など様々な理由により、

B. 研究の対象と方法

1) 小慢に登録される対象疾患と状態の程度

気管支喘息では、① 3ヶ月に3回以上の大発作が有る場合、② 1年以内に意識障害を伴う大発作がある場合、③ 治療で、人工呼吸管理又は挿管を行う場合、④ 概ね1ヶ月以上長期入院療法を行う場合である。一方、先天性中枢性無呼吸症候群、慢性肺疾患、気管狭窄では、治療で、人工呼吸管理、酸素療法、気管切開、挿管、中心静脈栄養のうち1つ以上を行う場合で、先天性肺胞蛋白症、線毛機能不全症候群、嚢胞性線維症、肺へモジデロージスでは疾患による症状がある場合に対象疾患として登録することができる。

2) 非継続症例の登録疾患内訳

慢性呼吸器疾患の平成20年度と平成21年度の登録状況は、気管支喘息ではそれぞれ611名、464名。慢性肺疾患では670名、703名。気管狭窄では503名、457名であった。

平成20年度に登録され平成21年度に登録されなかった非継続症例の登録疾患内訳としては、気管支喘息では237名(45.5%)、慢性肺疾患は166名(31.9%)、気管狭窄は78名(15.0%)であった。

平成21年度に非継続症例となった慢性呼吸器疾患群の患者は平成23年9月26日時点で521人であり、そのうち質問票の送付先が不明の者18人を除き、さらに重複症例を除外した497例が今回の非継続症例の調査対象者となった。

平成24年1月5日時点での調査返送数は、「共通質問票」と「個別質問票」は189件(38.0%)、「共通質問票」のみは58件(11.7%)である。疾患別に返送数を見ると、気管支喘息は79枚(35.3%)、慢性肺疾患は59名(36.2%)、気管狭窄は32名(41.6%)である。

3) 質問票

共通質問票は、すべての疾患で非継続となった理由を確認している。一方、個別質問票

は、小慢の登録用紙が喘息を対象として作成されたものであり、平成17年度に新規に追加された慢性呼吸器疾患に対しては不十分であり、また、喘息についても非継続となった理由を確認する疫学調査としては十分ではないために、疾患に合わせて新たに質問票を作成した。

気管支喘息では、診断時期・診断方法、既往歴・合併症・家族歴・喫煙者の有無、平成21年時の治療管理状況(治療ステップを考慮した重症度(真の重症度)、薬物治療の状況)、平成21年時の患児の就学状況を加えた。慢性肺疾患では、出生前後の状況ならびに合併症等、平成21年時の治療管理状況(生活場所、酸素投与、気管挿管、気管切開、NIPPV、中心静脈栄養、薬物療法)、平成21年時の患児の生活能力(知的障害、在籍学級、運動機能)を入れた。気管狭窄では、診断等(症状発現時期、診断時期、診断契機となった症状、診断方法、分類(確定している場合)、基礎疾患)、平成21年時の治療管理状況(生活場所、気管挿管、気管切開、NIPPV、酸素投与、中心静脈栄養、薬物療法)、本症に対する外科的治療の実施状況、平成21年時の患児の生活能力(知的障害、在籍学級、運動機能)である。

C. 研究結果

1) 非継続症例の疾患別理由

気管支喘息(n=79名)では死亡例はなく、重症度要件を満たさなくなったのが44名、その他は35名であった。慢性肺疾患(n=59)では、死亡例が11名、重症度要件を満たさなくなったが27例、その他は21名であった。気管狭窄(n=32名)は、死亡例が11名、重症度要件を満たさなくなったが5例、その他は16名であった。なお、その他としては、20歳以上になったという年齢要件、その他のサービスへの移行、転院や不明などが含まれる。

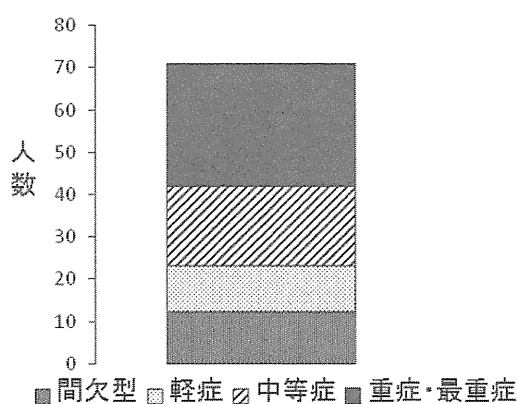
気管支喘息では死亡例はなかったものの、慢性肺疾患では 18.6%、気管狭窄では 34.4%と高率に死亡による非継続症例が見られることが判明した。

2) 個別質問票の結果

(1) 気管支喘息 (n=79 名)

既往歴としては気管支炎や肺炎など下気道感染症が多く、また、アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎の合併が高頻度で見られた。

重症度でみると、間欠型、軽症、中等症、重症以上でみると、それぞれ 12 名、11 名、19 名、29 名で (図)、また定期治療を受けているものは 62 名となっていた。



(2) 慢性肺疾患 (n=59)

在胎 36 週未満が 42 名 (71.1%)、出生後に人工呼吸器による治療を受けたものが 46 名 (77.9%)、合併症として中枢神経症状、染色体異常、心血管系が、それぞれ 20 名 (33.9%)、6 名 (10.1%)、18 名 (30.5%)、生活状況としては在宅が 79.7%、治療として酸素投与が 22 名 (37.3%)、気管切開が 12 名 (20.3%) であった。生活能力としては知的障害が 31 名 (52.5%)、運動機能低下が 24 名 (40.7%) に見られた。

死亡のために非継続になった症例 (n=11) のサブ解析をみると、致死性骨異形成症、肺低形成、両側横隔膜弛緩症、気管軟化、中枢

神経系、染色体異常などの合併例が多く、治療として酸素投与が 81.8%と高率に必要とされていた。また、運動機能低下も 63.6%に見られた。

(3) 気管狭窄 (n=32 名)

症状発現時期として先天性、後天性がそれぞれ 75%、25%であった。診断発見の契機としては、喘鳴、挿管困難、呼吸困難があり、確定診断には胸部 CT 所見、気管支鏡、MRI でなされていた。気管狭窄の分類としては、限局型と記載のあった例が 19 名、全長型 1 名、漏斗型が 1 名であった。基礎疾患として、染色体異常が 3 名、奇形症候群が 6 名 (頸部から前縦隔に嚢胞状病変、キアリ奇形、食道閉鎖、腹壁破裂、先天性多発関節拘縮症など) を認めた。また、後天性では超出生体重児、低酸素性脳虚血性脳症などが見られた。生活状況は在宅が 26 名 (81.3%)、外科的治療は 8 名 (25%)、気管切開は 20 名 (62.5%) が受けていた。知的障害が 16 名 (50%)、運動機能障害が 15 名 (46.9%) であった。

死亡した症例のサブ解析では、基礎疾患として奇形症候群が多く、ほぼ全例気管切開を受け、知的障害や運動機能低下症例も大半を占めた。

D. 考察

気管支喘息では 237 名 (45.5%)、慢性肺疾患では 166 名 (31.9%)、気管狭窄では 78 名 (15.0%) と非継続症例の頻度は、疾患ごとに異なっていた。

非継続症例となった理由として、死亡、軽快や寛解などによる治療の中断や中止、疾患の対象基準外、他の医療費助成制度への切り替え等が、非継続症例となった理由として挙げられた。気管支喘息では、重症度要件が満たさなくなった症例が多く認められたが、実際に疾患の重症度を検討すると中等症以上の症例が 60.8%、重症以上の症例が 36.7%を占めていた。現在、小児気管支喘息治療・管

理ガイドラインが普及し、ならびに治療薬の進歩により症状のコントロールは可能となってきた。そのために、年度を越えて小慢の重症度要件を満たす症状を呈する症例は少なくなってきた。しかしながら、重症以上の症例は複数の抗喘息薬による治療によりコントロールされているわけであり、抗喘息薬は高価であり家族の経済的な負担は相当なものと思われる。治療を中断すれば、症状が悪化して医療経済的には費用がかかる可能性が高いことを考慮して、小慢の登録における要件緩和が望まれる。

一方、慢性肺疾患や気管狭窄では死亡例も多く認められた。慢性肺疾患の死亡因子としては、在胎 36 週以降で肺低形成などの疾患が多く、中枢神経系の合併が多かった。また、気管狭窄では、気管切開、知的障害や日常生活に障害のある児が多かった。すなわち、これら両疾患の対象症例は、非常に重症症例が含まれることが示唆される。

本研究の解析として、基本質問票、個別質問票の返送が 59.7%とやや低かったこと、また、個別質問票の内容が詳細すぎたこともあり、記載もれが多かったなど統計解析をする上では、限界があることも否めない。しかしながら、現在までの途中経過ながらも疾患の特徴がつかめるなど、有意義な調査検討であったと思われる。

E. 結語

非継続症例の転帰や経過に関するデータが蓄積されることにより、希少疾患などに関する貴重なデータベースになり得ると考えられる。

小慢 DB に非継続症例に関する調査結果を加えることは、小慢 DB をより有効に活用するために欠かせないと考えられた。今後、慢性呼吸器疾患については、疾患に対応した新

規登録票が必要とも思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荒川浩一. 第 57 回日本小児保健学会ランチョンセミナー 喘息児の Quality of Life 向上を目指して 学校のアレルギー疾患に対する取り組みガイドラインを含む. 小児保健研究 2011, 70(2): 221-224.
- 2) 森川昭廣、小林徹、荒川浩一. 印象に残る喘息症例 小児科編. 喘息 2011, 24: 120-122.
- 3) 小山晴美、荒川浩一. 特集 周産期のアレルギー —生後早期の問題と小児アレルギー疾患の発症— アトピー素因を持つ両親から出生した児に対する対応方法. 周産期医学 2011, 41: 625-627.
- 4) 荒川浩一. シンポジウム 10 気管支喘息の発症・増悪を修飾する因子. 日本小児アレルギー学会誌 2011. 25: 75-80.
- 5) 荒川浩一. 小児アレルギー疾患の最近の話題 ～気管支喘息の発症・増悪を修飾する因子～. 鼻アレルギーフロンティア 2011, 11: 18-23.
- 6) Nakajima N, Mochizuki H, Muramatsu R, Hagiwara S, Mizuno T, Arakawa H. Relationship between exhaled nitric oxide and small airway lung function in normal and asthmatic children. Allergol Int. 2011 60:53-9.

H. 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

小児慢性特定疾患治療研究事業（慢性呼吸器疾患）の非継続症例の経過に関する実態調査

竹原 健二 国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部研究員

研究要旨：2008 年度には小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されたが、翌 2009 年度には登録されなかった慢性呼吸器疾患群の患児 521 人の経過について、2008 年度に登録された医療機関に対して質問票調査を実施した。返送数は 252 通（回収率 48.4%）、有効回答数は 242 通であった。非継続症例の経過としては、治癒（4.6%）、寛解（9.3%）、軽快（47.7%）と改善傾向が認められ、当該事業が患児に対する適切な医療提供、良好な予後に寄与したと推察される。その一方で、死亡が 17.2%を占めていることも明らかになった。

小慢事業のデータベース上では非継続症例と判断されたが、調査対象となった患児の主治医により、その患児は登録を継続しているという回答が得られた者は 67 人（27.6%）であった。しかし、その 67 人についてデータベース上を確認してみると、2009 年度に継続的に申請がされている者はわずか 4 人とどまった。本研究で得られた結果をもとに、来年度以降の非継続症例調査のあり方や実施方法について再検討が必要であることが示唆された。

見出し語：小児慢性特定疾患治療研究事業、慢性呼吸器疾患、非継続症例、転帰

研究協力者：

加藤忠明（国立成育医療研究センター研究所）
掛江直子（国立成育医療研究センター研究所）
原田正平（国立成育医療研究センター研究所）
荒川浩一（群馬大学大学院小児科学分野）
松井 陽（国立成育医療研究センター）

ンター内のサーバーにデータベース（以下、小慢 DB）として蓄積されている。

小慢事業では、治癒、死亡等で受給資格がなくなり、医療受診券が返還される場合、受給者の転帰を各実施主体において小慢事業台帳に記入することになっている。しかし、実際にはそうした転帰に関するデータは厚生労働省に提出されておらず、小慢事業に登録されなくなった患児（以下、非継続症例）の経過の把握がおこなわれていない。小慢事業による医療給付の効果を検証するためにも、非継続症例の転帰を把握することは不可欠である。

A. 研究目的

1974 年に制度化、そして、2005 年度に法制化された小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）は、対象疾患の研究に資する医療給付等をおこなう事業である¹⁾。小慢事業では、実施主体である地方自治体から、厚生労働省に医療意見書の記載内容が氏名や連絡先などの個人情報削除した形で報告されている。厚生労働省に提出されたデータは、電子データとして国立成育医療研究セ

非継続症例の転帰を把握することの意義は、小慢事業の効果の検証に留まらず、小慢 DB における患児のデータの正確な管理にも役立てられることが期待されている。小慢

DB には、患児の氏名が登録されていないため、申請された実施主体や受給者番号などの項目から、1 人の患児に対して固有の ID を付与してデータの管理および研究への活用を進めている。ところが、患児の中には、登録期間中の転居などによって、申請する実施主体が変更になるケースや、確定診断により登録時の疾患名が変更になるケースが少なくない。また、実施主体によっては、毎年、同一患児に異なる受給者番号を割り当てており、小慢 DB 内ではそうした患児のデータの管理が難しくなっている。そこで、上記のような原因によって、小慢 DB 上では誤って非継続症例とみなされてしまった患児のデータを修正することは小慢 DB の精度向上のためには重要な課題であると言える。

当研究班では、こうした、非継続症例の経過の把握と、小慢 DB における患児のデータの正確な管理につなげる方策を検討することを目的とした、非継続症例への質問紙調査の実施を重要な取り組みの一つと位置付けている。これまで、先天性代謝異常²⁾、神経・筋疾患²⁾、慢性腎疾患³⁾、慢性呼吸器疾患⁴⁾、慢性消化器疾患⁵⁾、糖尿病⁵⁾、膠原病⁶⁾、内分泌疾患⁷⁾の計 8 つの疾患群に対して非継続症例に対する調査が実施されてきた。本研究の調査対象である慢性呼吸器疾患は、2005 年に引き続き二度目の非継続症例調査となるため、その結果の比較・検討もおこなった。

B. 研究の対象と方法

本研究では、小慢事業のデータベース（小慢 DB）に入力されているデータを用いた。小慢 DB には全国約 100 か所の地方自治体（実施主体）のうち、厚生労働省に報告をおこなった実施主体から提供されたデータが蓄積されている。本研究では、2011 年 11 月までに 2008、2009 年度の両年度の報告がおこなわれた 94 か所の実施主体の患児のデータを用いた。

小慢 DB では、初めて小慢 DB に登録された患児に対して、医療意見書に記載された申請した実施主体、保健所番号、受給者番号などの情報をもとに、小慢 DB 上で患児を識別する ID（照合 ID）を付与している。その患児が翌年度も継続して小慢事業に申請をし、小慢 DB に登録された場合、同じ情報（申請した実施主体、保健所番号、受給者番号など）の医療意見書であれば、同一患児と認識され、前年度と同じ照合 ID が与えられる仕組みとなっている。この仕組みにより、連続した 2 年度における登録状況を分析したときに、後の年度に前の年度に存在する照合 ID と同じ値がない場合、その患児は非継続症例として扱われる。従来はこの照合 ID を用い、小慢 DB から機械的に非継続症例を抽出してきた。

ところが、これまでの非継続症例の調査研究では、実際は継続症例であるにも関わらず非継続症例として抽出され、二次調査で継続症例であることが判明する割合が高かった。そこで、本研究では非継続症例の抽出精度を高めるため、2008 年度、2009 年度の両年度のデータについて、照合 ID に加え、申請した実施主体、受給者番号、性別、生年月日、登録された疾患の ICD、治療医療機関などの項目を用いて、Microsoft Excel 2010 の関数機能やソート、フィルター機能、研究者による目視により、手作業で非継続症例の抽出をおこなった。

2008 年度に小慢事業（慢性呼吸器疾患）に申請、承認され、小慢 DB に登録された 2,150 人のうち、医療意見書の内容を研究の資料とすることについて同意書を提出した者は 2,148 人であった。そのうち、上記抽出手順により、2009 年度に非継続症例となったと判別された 521 人を本研究の対象（以下、対象者）とした。

対象者について、2008 年度の登録時の担当医に質問票調査をおこなった。調査は 2011 年 11 月に実施された。対象者に関して、小

慢DBのデータを用いて受診している医療機関を特定し、小慢事業の受給者番号や疾患群、疾患名、生年月日、性別等を記入した質問票を送付した。質問項目として、「対象者の経過」と「2009年度の小慢事業への申請・承認の状況」を尋ねた。対象者が実際には2009年度も小慢事業に承認されていると回答が得られた場合は、申請した「自治体名」、「疾患名」、「受給者番号」についても回答を依頼した。対象者が死亡している場合は、「死亡年月」と「死亡した場所」、「死亡に至るまでの経過および原因」に関して回答を求めた。

データ処理および解析にはMicrosoft Excel 2010およびSPSS 19.0Jを用いた。なお、本研究は独立行政法人国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認（受付番号：514）を得た上で実施された。

C. 研究結果

521人分の質問票を発送し、宛先不明で返送されたものはなかったため、521通すべての質問票が有効と判断した。2012年2月9日までに返送された質問票は252通（回収率48.4%）であった。送付した質問票から、対象となる患児が特定できなかったという回答が得られた10通を除いた242通を分析対象とした。

1) 小慢事業への申請・承認の状況

小慢DB上では非継続症例とされたが、質問票によって、2009年度の小慢事業に継続申請していると回答が得られた者は67人（27.7%）、継続していないという回答が得られた者は151人（62.4%）、登録状況が不明であると回答が得られた者は24人（9.9%）であった。得られた回答の内訳およびその患児の2009年度以降の小慢事業への登録状況については、図1にまとめた。

継続申請していると回答が得られた67人

のうち、申請した実施主体のある都道府県、疾患名、2009年度の受給者番号の3項目すべてに記載があった者は33人（49.3%）、3項目のいずれかに記載がなかった者は34人（50.7%）であった。2008年度に小慢データベースに登録されていた受給者番号と、主治医が回答をした2009年度の受給者番号が同じであった者は29人（43.3%）であった。6人（9.0%）は性別や生年月日などから同一の対象者であると判断できるにもかかわらず、何らかの理由で受給者番号が変更されていた。

2009年度には小慢事業を継続していない、もしくは、登録状況は不明であるという回答が得られた175人のうち、昭和63年（1988年）、64年および平成元年（1989年）生まれだった者、すなわち、2009年度には20歳になったと考えられる者は10人（5.7%）であり、小慢事業の年齢要件のために非継続になったと判断された。年齢要件で非継続症例となった者の最終的な転帰は軽快が2人、不変が7人、不明が1人であった。

2009年度の登録状況が不明であると回答が得られた24人の内訳について、自由記述欄に書かれていた不明の主な理由をもとに分類をした。その結果、対象者の転居や転院が11人（45.8%）、すでに通院もしくは治療を中断しているが4人（16.7%）、理由はわからないなど、その他の理由を記載した者が7人（29.2%）、理由に回答がなかった者は3人（12.5%）であった。

2) 2009年度も継続申請していると回答が得られた者に関する小慢DBとの照合

本研究における242件の有効回答のうち、67件（27.7%）は2009年度も小慢事業への申請・登録をおこなっている、という回答であった。この67人の患児について、小慢DBに2009年度以降のデータが登録されているかどうかを、①主治医が回答をした実施主体

や受給者番号を中心に照合、②患児の性別および生年月日から照合、という2つの方法によって確認した。その結果、67人の患児のうち、小慢DB上で2009年度に登録が確認できた者はわずか4人(6.0%)にとどまった。これら4人については、同一実施主体に継続して申請したにもかかわらず受給者番号が変更されたケースが2人、申請先の実施主体が変更になったケースが2人であった。また、2009年度には登録が確認できなかったものの、2010年度には登録が確認できた者は13人(20.6%)であった。受給者番号が変更されているという回答のあった6人中5人については、その受給者番号は他の実施主体も含めて、慢性呼吸器疾患群のデータとして、小慢DB上に存在しなかった。

3) 2008年度に小慢事業(慢性呼吸器疾患)に登録された患児の転帰

慢性呼吸器疾患群全体と、登録者数が多い気管支喘息および慢性肺疾患、気管狭窄に関して、今回の調査で回答が得られた転帰を表1にまとめた。2009年度には小慢事業に申請・登録をしていない、と回答が得られた慢性呼吸器疾患群全体の患児151人の転帰としては、治癒が7人(4.6%)、寛解が14人(9.3%)、軽快が72人(47.7%)、不変が22人(14.6%)、再燃が0人(0%)、悪化が1人(0.7%)、死亡が26人(17.2%)、判定不能が3人(2.0%)、不明は6人(4.0%)であった。

気管支喘息の非継続症例62人では、軽快が40人(64.5%)と大半を占め、次いで寛解、不変が8人(12.9%)であった。治癒および死亡は0人であった。慢性肺疾患の非継続症例55人では、軽快が23人(41.8%)ともっとも多く、死亡は12人(21.8%)に達した。気管狭窄の非継続症例24人では、死亡が12人(50.0%)ともっとも多く、寛解が7人(29.2%)、不変が3人(12.5%)と続いた。

死亡症例については、2009年度以降に死亡

が確認されているという回答を得られたのは27人であり、その中には2009年度も小慢事業への登録が継続されている者が1人含まれていたため、本報告における死亡症例は26人とした。疾患ごとの死亡症例数を見てみると、慢性肺疾患と気管狭窄がそれぞれ12人、先天性中枢性低換気症候群と気管支拡張症がそれぞれ1人であった。

D. 考察

慢性呼吸器疾患群の非継続症例においては、軽快した患児が47.7%、不変であった患児が14.6%であり、やや改善、もしくは状態を維持している患児が全体の60%以上を占めた。治癒した患児が4.6%、寛解した患児が9.3%、悪化および再燃した患児は全体の0.7%にとどまり、患児の状態が大きく変化するケースはそれほど多くないことがうかがわれた。しかし、本研究によって、非継続症例と判明した中の17.2%となる26人の死亡が明らかになった。軽快や不変が多いという実態は、2006年度の慢性呼吸器疾患群の非継続症例に対する調査と同様であったものの、死亡者の割合が2006年度の対象ではわずか6.9%であったものに対し⁹⁾、今回の調査では17.2%と大幅に増えていた。

非継続症例となった理由を見てみると、年齢要件により非継続となった者は10人(5.7%)であり、そのうち最終的な転帰は2人が軽快、7人は不変であった。このことは、年齢要件によって小慢事業に登録できなくなっても、実際には治療が必要な状態であると考えられ、小児慢性疾患を抱えて「キャリアオーバー」をした成人患者への行政的・財政的なサポート体制が重要であることを示している。

小慢DBが抱える今後の課題の一つに、同一患児が小慢事業に継続的に登録をされている場合、それをいかに的確に把握し、経年的に結合していくのかということが挙げら

れる。本研究においても、主治医の回答により、242 件のうち、67 件 (27.7%) が翌年度も小慢事業への申請・登録をおこなっている、という回答が得られた。しかし、小慢 DB 上で 2009 年度に登録が確認できたケースは 4 件のみであった。これらのケースに対して、受給者番号だけでなく、性別や生年月日による照合もおこなったため、転居などによって申請先の実施主体が変更になったことが理由であるとは考えにくい。

これまで、非継続症例の調査を実施することで、実際には継続して登録されている症例が把握でき、小慢 DB のデータの修正・確認に役立てられると考えられてきた。しかし、本研究の結果からは、主治医の回答だけでは対象患児が実際に登録されているかどうかを、小慢 DB と照合・修正することは難しいことが示された。現時点では、この原因が明らかにされていないため、原因究明を進めるとともに、今後の非継続症例に対する調査の意義について、再検討が必要であると考えられる。

最後に、本研究では、小慢 DB から非継続症例の対象者を抽出する際に、これまでおこなってきた非継続症例に対する調査のように、照合 ID をベースにした方法ではなく、Microsoft Excel の関数機能やソート、フィルター機能などを活用した方法を採用した。本研究では、有効回答者数 242 件のうち、実際には 2009 年度も登録が継続されている者は 4 件 (1.7%) に留まった。これら 4 件はいずれも実施主体や受給者番号が変更され、同一患児であるかどうかの見極めが難しいケースであったことから、本研究で用いた抽出方法は的確に非継続症例が抽出できる可能性があることが示されたと言える。また、非継続症例の抽出を進める作業の中で、小慢 DB の中で照合 ID を付与するプログラムに不具合を発見するなどの副次的な成果を挙げることもつながった。その一方で、この抽出

方法はこれまでの機械的な方法に比べ、非常に多くの時間と労力を要する方法であるという欠点もある。今後は、人間による確認が必要なプロセスと、機械的に進めることがより確実なプロセスに整理した上で、小慢 DB を支えるプログラム開発に活かしていきたい。

謝辞

研究にご協力いただきました医療機関および担当医師の皆様に深謝いたします。

引用・参考文献

- 1) 倉辻忠俊監修. 小児慢性特定疾患早見表 (登録管理用) ー平成 19 年度版ー. 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会. 2008.
- 2) 加藤忠明、原田正平、掛江直子、他. 小児慢性特定疾患治療研究事業 (先天性代謝異常、および神経・筋疾患) における非継続症例の経過に関する実態調査. 小児科臨床 61(5), 1063-1069, 2008.
- 3) 加藤忠明、原田正平、掛江直子、他. 小児慢性特定疾患治療研究事業に再登録されなかった慢性腎疾患患児の経過. 小児保健研究 68(4), 489-492, 2009.
- 4) 加藤忠明、原田正平、掛江直子、他. 小児慢性特定疾患治療研究事業に再登録されなかった慢性呼吸器疾患患児の経過. 小児保健研究 68(5), 595-598, 2009.
- 5) 加藤忠明、原田正平、安藤亜希、福田清香、掛江直子、顧艶紅、佐藤ゆき、竹原健二、藤本純一郎. 小児慢性特定疾患治療研究事業 (慢性腎疾患、慢性呼吸器疾患、糖尿病、慢性消化器疾患) の非継続症例の経過に関する実態調査. 平成 20 年度厚生労働科学研究 (子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書「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」. 39-52, 2009.
- 6) 加藤忠明、武井修治、原田正平、掛江直子、

顧艶紅、竹原健二、藤本純一郎. 小児慢性特定疾患治療研究事業（膠原病）の非継続症例の経過に関する実態調査. 平成 21 年度厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書「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」. 43-47, 2010.

横谷進、鈴木滋、松井陽. 小児慢性特定疾患治療研究事業（内分泌疾患）の非継続症例の経過に関する実態調査. 平成 22 年度厚生労働科学研究（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）総括・分担研究報告書「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」. 41-47, 2011.

7) 竹原健二、加藤忠明、掛江直子、原田正平、

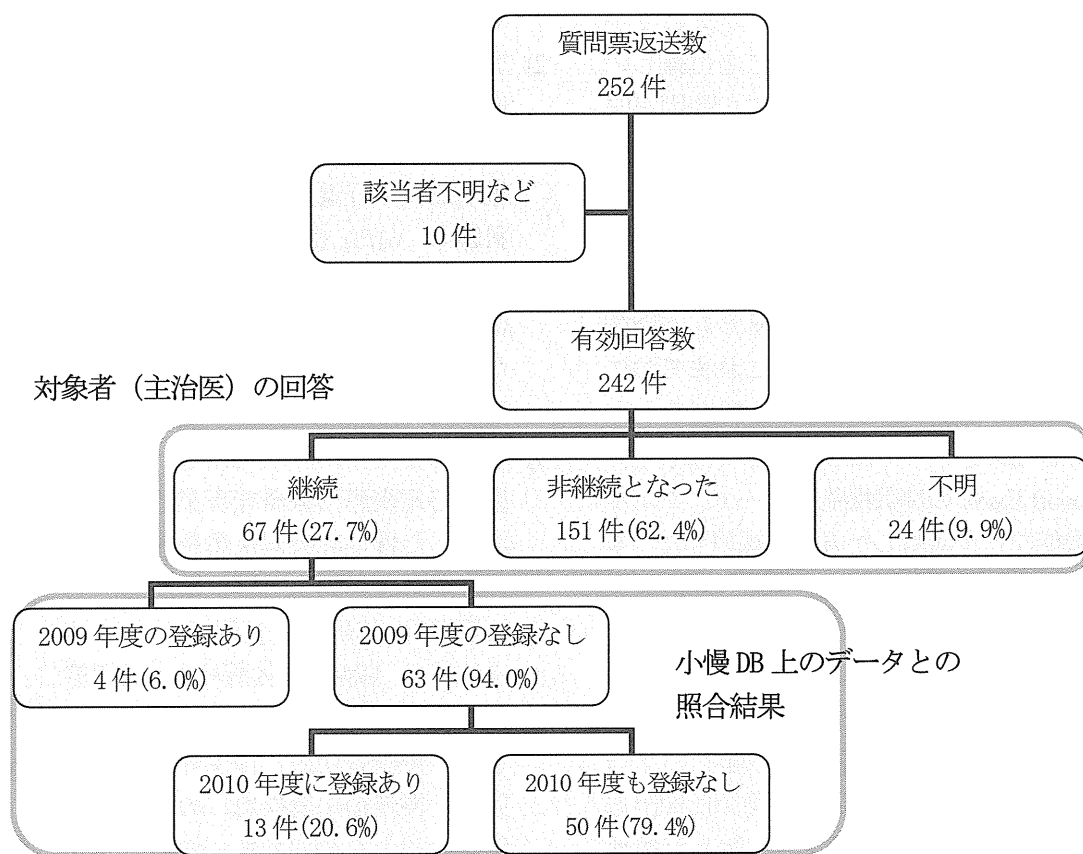


図 1. 質問票が返送された患児に関する 2009 年度以降の小慢事業への登録状況

表1 2008年度小児慢性特定疾患治療研究事業の非継続症例の経過(慢性呼吸器疾患群全体と、主な慢性呼吸器疾患)

経過	慢性呼吸器疾患群全体		気管支喘息		慢性肺疾患		気管狭窄	
	n	%	n	%	n	%	n	%
治癒	7	(4.6%)	0	(0.0%)	5	(9.1%)	2	(8.3%)
寛解	14	(9.3%)	8	(12.9%)	4	(7.3%)	0	(0.0%)
軽快	72	(47.7%)	40	(64.5%)	23	(41.8%)	7	(29.2%)
不変	22	(14.6%)	8	(12.9%)	7	(12.7%)	3	(12.5%)
再燃	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
悪化	1	(0.7%)	1	(1.6%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
死亡	26	(17.2%)	0	(0.0%)	12	(21.8%)	12	(50.0%)
判定不能	3	(2.0%)	3	(4.8%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
不明	6	(4.0%)	2	(3.2%)	4	(7.3%)	0	(0.0%)
合計	151		62		55		24	

先天性心疾患における小児慢性登録事業の登録の実態に関する研究

研究分担者 賀藤 均 国立成育医療研究センター器官病態系内科部長

研究要旨：小児慢性特定疾患研究事業の目的は、患者家庭の医療費の負担軽減にも資するため、医療費の自己負担分を補助することとある（厚労省母子保健課 HP）。小児（乳幼児）医療費助成制度の波及と育成医療制度により、乳幼児期の医療費負担が最も大きくなる先天性心疾患医療では、小児慢性特定疾患への登録する意義が失われている可能性がある。本研究の目的は、先天性心疾患における小児慢性特定疾患登録の実態を明らかにすることである。本研では、小児慢性特定疾患研究事業のデータベースと胸部外科学会データベースを比較した。対象疾患は、1 歳未満に心内修復術となる左心低形成症候群（HLHS）、総肺静脈還流異常症（TAPVC）、完全大血管転位症（TGA）、年齢に関係なく必ず心内修復術となるファロー四徴症（TOF）、両大血管右室起始症（DORV）とした。2008 年の 1 年間のデータを比較した。小児慢性疾患登録への新規登録状況では、TGA、HLHS、TAPVC は、0 歳未満での新規登録数が 1 歳以降より多かった。DORV、TOF は 0 歳未満と 1 歳以降での新規登録数はそれほど違わない。小児慢性登録での手術数は、その実態の数を反映していない。HLHS、TGA、TAPVR では、小児慢性登録での手術数は、その実態の数を反映していないことが明らかである。実態数より少ない。TOF の登録状況は、0 歳未満での小児慢性登録数は、その実態より少なかった。DORV の登録状況でも小児慢性登録での登録手術数は実態を反映していないし、1 歳以降での登録数も実態を全く反映していなかった。以上から、先天性心疾患の小児慢性登録数は、手術数の実態、外来診療を受けている実数を含め、患者数の実態を全く反映していない。育成医療費助成、乳幼児医療費助成制度で大きな部分の医療費をカバーできるため、小児慢性疾患登録制度の意義は、先天性心疾患では小さいと言わざるを得ない。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患研究事業の目的は、小児慢性疾患のうち、小児がんなどの特定の疾患については、その治療が長期間にわたり、医療費の負担も高額となることからその治療の確立と普及をはかり、併せて、患者家庭の医療費の負担軽減にも資するため、医療費の自己負担分を補助することとある（厚労省母子保健課 HP）。小児（乳幼児）医療費助成制度の波及と育成医療制度により、小児慢性疾患の申請、登録しているか患者数が、どれほど実態と差があるのか不明である。特に、乳幼児期の医療費負担が最も大きくなる先

天性心疾患医療では、小児慢性特定疾患への登録する意義が失われている可能性がある。本研究の目的は、先天性心疾患における小児慢性特定疾患登録の実態を明らかにすることである。

B. 研究の対象と方法

小児慢性特定疾患研究事業のデータベースと胸部外科学会データベースを比較する。対象疾患は、1 歳未満に心内修復術となる左心低形成症候群（HLHS）、総肺静脈還流異常症（TAPVC）、完全大血管転位症（TGA）、年齢に関係なく必ず心内修復術となるファ

ロー四徴症 (TOF)、両大血管右室起始症 (DORV) とした。2008 年の 1 年間のデータを比較する。

C. 研究結果

1) 小児慢性疾患登録への新規登録状況 (別添図 1)

別添の図 1 に、各疾患の 0 歳未満と 1 歳以降 (1 歳から 1 歳以降の年代全てを含む) の新規登録数を示した。1 歳未満に心内修復術となる左心低形成症候群 (HLHS)、総肺静脈還流異常症 (TAPVC)、完全大血管転位症 (TGA) では、全て 0 歳未満の新規登録数が 1 歳以上の新規登録数を大きく上回る。年齢に関係なく必ず心内修復術となるファロー四徴症 (TOF)、両大血管右室起始症 (DORV) では 0 歳未満、1 歳以降の新規登録数はほぼ同じかやや 0 歳未満登録数が多い。

2) 0 歳未満で必ず手術される疾患での小児慢性疾患登録状況 (別添図 2)

0 歳未満で小児慢性登録される数は、左心低形成症候群 (HLHS)、総肺静脈還流異常症 (TAPVC)、完全大血管転位症 (TGA) 全てで、胸部外科学会登録数より少ない。不明とされた数を加えても同様である。ただ、TGA では小児慢性登録数と不明を加えた数は、ほぼ学会登録数に近かった。総肺静脈還流異常症 (TAPVC) では小児慢性登録数は学会登録数の約 1/4 と大きい差があった。

3) ファロー四徴症 (TOF) の登録状況 (別添図 3)

ファロー四徴症での 0 歳未満での手術数、学会での 0 歳未満登録数、それに 0 歳未満手術数 + 不明数を比較した。0 歳未満で手術とされた小児慢性登録数は 21 件で、胸部外科学会での 0 歳未満登録件数は 129 件であった。0 歳未満手術数 + 不明数は 93 件であった。

4) 両大血管右室起始症 (DORV) の登録状況 (別添図 4)

DORV での、小児慢性疾患の新規登録数の

0 歳未満、新規登録の 1 歳以上、0 歳未満の継続登録、1 歳以上の継続登録、胸部外科学会 0 歳未満登録数を比較した。小児慢性疾患の 0 歳未満の新規登録数は 79 例、胸部外科学会 0 歳未満登録数は 196 例であった。小児慢性疾患の 1 歳以上での継続登録数は 648 例であった。この小児慢性疾患の 1 歳以上継続登録は 1 歳以上 20 歳未満の総数である。

D. 考察

1) 小児慢性疾患登録への新規登録状況

1 歳未満に心内修復術となる左心低形成症候群 (HLHS)、総肺静脈還流異常症 (TAPVC)、完全大血管転位症 (TGA) では、全て 0 歳未満の新規登録数が 1 歳以上の新規登録数を大きく上回った。TAPAVR、TGA は 1 歳以降に心内修復術を施行される例は非常に少ない。ほとんどが 0 歳未満に心内修復術が行われる。HLHS は生後 3 ヶ月以内には、ほとんどの症例でノルウッド手術が施行される。これらの疾患で 1 歳以上での新規登録の意味するのは、0 歳未満に施行した手術の後に登録しなかった例を想像させる。その動機は、外来診療での必要性であろう。DORV、TOF では 0 歳未満と 1 歳以降の新規登録数に大きな差はなかった。DORV と TOF は同系統の疾患であり、手術方針も似たところがある。この 2 つの疾患は 1 歳以降に心内修復術を行われることも多い。そのことが影響しているであろう。TGA、HLHS、TAPVC でも 1 歳以降に新規登録があるのは、外来診療の継続による医療費支払いが影響していると想像される。

2) 0 歳未満で必ず手術される疾患での小児慢性疾患登録状況

0 歳未満で小児慢性登録される数は、左心低形成症候群 (HLHS)、総肺静脈還流異常症 (TAPVC)、完全大血管転位症 (TGA) 全てで、胸部外科学会登録数より少ない。不明とされた数を加えても同様である。ただ、

TGA では小児慢性登録数と不明を加えた数は、ほぼ学会登録数に近かった。総肺静脈還流異常症 (TAPVC) では小児慢性登録数は学会登録数の約 1/4 と大きい差があった。

TGA、HLHS、TAPVR のほとんどは 0 歳未満で手術されるため、胸部外科学会登録数は、ほぼ日本で出生する TGA、HLHS、TAPVR の患者数を示していると言っても過言でない。これらの小児慢性疾患への登録数が少ないのは明らかである。これらの 3 つの疾患は、生後 1 か月以内に診断され、そのまま入院、手術となる。この時の入院費用は、育成医療助成か乳幼児医療費助成制度のどちらかでまかなわれる。退院後の外診療の費用は、そのまま乳幼児医療費助成制度を使用して、小児慢性疾患制度による医療費助成は使用していないと思われる。これらの疾患群では、小児慢性疾患制度への登録のメリットはほとんどない状況が想像される。また、小児慢性疾患に登録されている患者数は、実態を全く反映していないことは明らかである。

3) ファロー四徴症 (TOF) の登録状況

0 歳未満で手術とされた小児慢性登録数は 21 件で、胸部外科学会での 0 歳未満登録件数は 129 件であった。0 歳未満手術数+不明数は 93 件であった。

TOF は、心内修復術を施行する年齢は、まだ施設によって異なるが、ほとんどは、日本なら 3 歳未満であろう。0 歳未満の手術数+不明数は胸部外科学会登録数より約 30 例少ない。しかし、129 例の胸部外科学会の登録数は 0 歳未満の心内修復術件数である。TOF は必ずしも 0 歳未満で心内修復術されることはないため、この数も TOF の新患者数の実態数を表すものではなく、ファロー四徴症の 1 年間の発生数をもっと多いことも確実である。ただ、心内修復術件数という観点からみると、小児慢性登録数は圧倒的に少ないことは確実である。また、小児慢性登録数は 1 年間発生 TOF 患者数よりかなり少ないことが

想像される。

4) 両大血管右室起始症 (DORV) の登録状況

小児慢性疾患の 0 歳未満の新規登録数は 79 例、胸部外科学会 0 歳未満登録数は 196 例であった。小児慢性疾患の 1 歳以上での継続登録数は 648 例であった。この小児慢性疾患の 1 歳以上継続登録は 1 歳以上 20 歳未満の総数である。この DORV は全て 0 歳未満に心内修復術を施行されることはない。TOF と同様である。胸部外科学会での 0 歳未満登録数は、そのため、DORV 患者の実態を示していない。196 例よりもっと多いことは確実である。この結果で、最も注目すべきことは、小児慢性登録で 1 歳以上の継続数である。648 例である。この数字は 1 歳以上 20 歳未満のほとんど全ての患者数を反映しなくてはならない。しかし、胸部外科学会 0 歳未満の手術数 196 例の 4 倍未満に過ぎない。ほとんど例は 3 歳未満で心内修復術を施行されているが、術後の外来診療継続も必須である。しかし、この外来診療の継続の実態も全く不明であると言える。0 歳未満の心内修復術数は小児慢性登録では 79 例、胸部外科学会登録数の 196 例より大幅に少ない。手術に関しては、小児慢性登録は実態を反映していないことは明らかである。

E. 結論

1) 小児慢性疾患登録への新規登録状況

TGA、HLHS、TAPVC は、0 歳未満での新規登録数が 1 歳以降より多い。DORV、TOF は 0 歳未満と 1 歳以降での新規登録数はそれほど変わらない。

2) 0 歳未満で必ず手術される疾患での小児慢性疾患登録状況

小児慢性登録での手術数は、その実態の数を反映していない。実態数より少ない。

3) ファロー四徴症 (TOF) の登録状況

0 歳未満での小児慢性登録数は、その実態

より少ない。

4) 両大血管右室起始症 (DORV) の登録状況

小児慢性登録での登録手術数は実態を反映していないし、1歳以降での登録数も実態を全く反映していない。

以上から、先天性心疾患の小児慢性登録数は、手術数の実態、外来診療を受けている実

数も全く反映していない。育成医療費助成、乳幼児医療費助成制度で大きな部分の医療費をカバーできるため、小児慢性疾患登録制度の意義は、先天性心疾患では小さいと言わざるを得ない。

F. 研究発表
なし

図1. 各疾患の小慢新規登録状況 (0歳と1歳以上の違い)

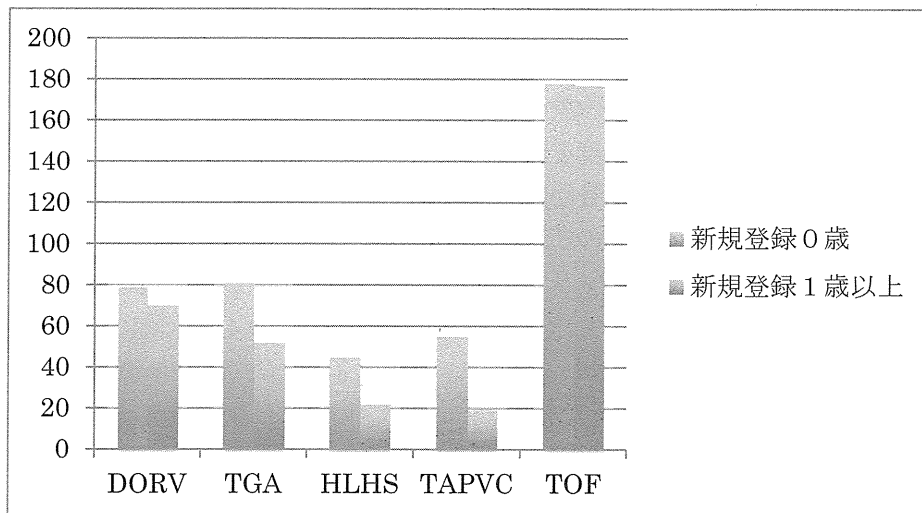


図2. 0歳で必ず手術される疾患の登録状況

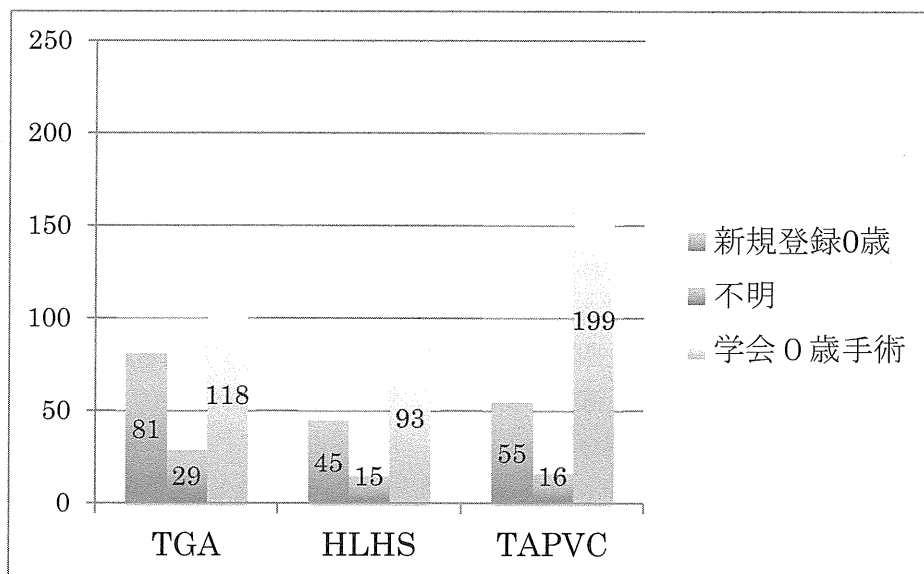


図3 ファロー四徴症登録状況

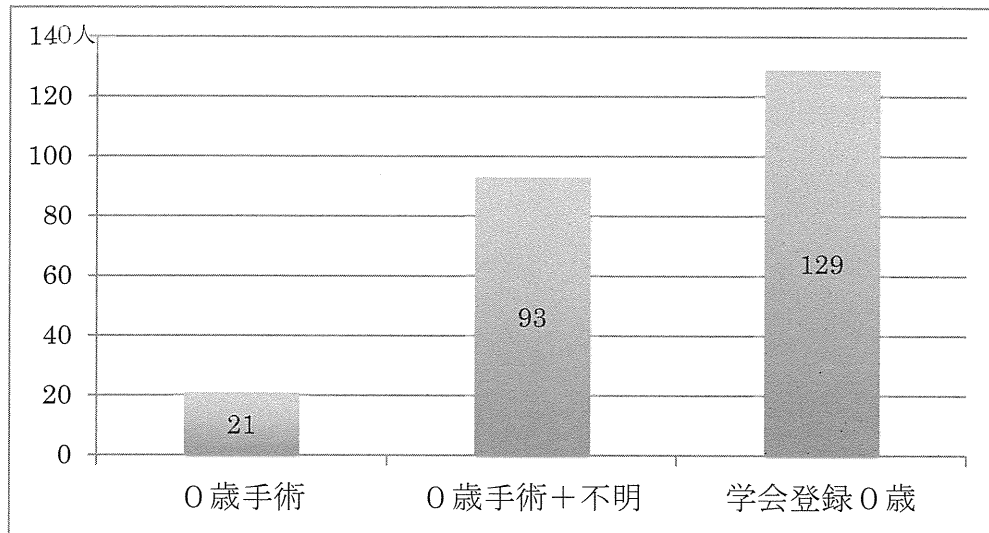
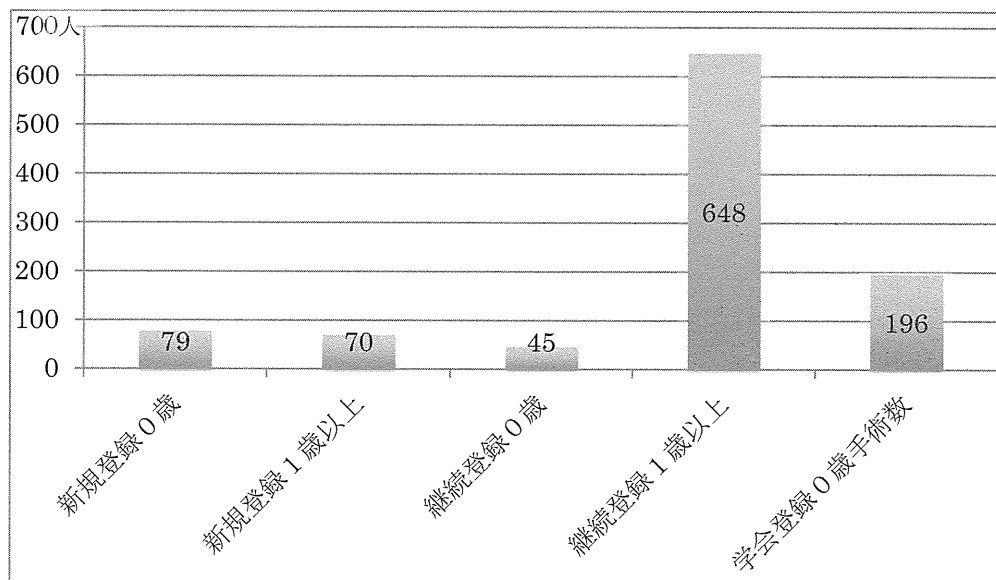


図4 両大血管右室起始症登録状況



甲状腺機能亢進症、先天性甲状腺機能低下症および 思春期早発症における非継続症例の解析

研究分担者 横谷 進 国立成育医療研究センター内科系専門診療部長

研究要旨：小児慢性（小慢）特定疾患治療研究事業（小慢事業）に登録されなくなった患児（非継続症例）の経過の把握は行われていない。今回、治療不要のため非継続となり得る甲状腺機能亢進症、先天性甲状腺機能低下症および中枢性思春期早発症（女子）について、2008 年度の非継続症例について個別質問票による実態調査の結果を解析した。甲状腺機能亢進症においては、バセドウ病の予後を明らかとした。すなわち、治療中止理由では、抗甲状腺剤で寛解に至った例が最も多く 59%を占め、手術による寛解が 21%であった。一方、自己中断や怠薬が 12%と少なからず存在した。寛解率は 71%であった。再発後、薬物療法を再開した例は、34.5%、手術例は 55.2%、アイソトープ治療例は 10.3%であった。再発群と寛解群で診断時および中止時のデータにおいて有意差は認められなかったが、再発群では TRAb が高値の傾向であった。先天性甲状腺機能低下症（CH）においては、非継続症例には一過性甲状腺機能（TH）、一過性高 TSH 血症（高 TSH 血症）が含まれるが、これらの臨床像について CH との違いを明らかにすることを目的とした。濾紙血 TSH 22.7 μ U/ml を cut-off 値とすると感度 0.719、特異度 0.767 で CH と TH あるいは高 TSH 血症を鑑別することが可能であった。また、治療に関しては、TH、高 TSH 血症とも治療基準となる TSH および freeT4 値を満たした症例が多く、適切な治療が行われていると思われた。思春期早発症については、治療中止後の身長予後を明らかにすることを目的とした。中止後のフォローアップデータの存在した例は 17 例（6 例は成人身長）と少数であったが、骨年齢に対する身長 SDS は治療開始前と比較し有意に改善していた。

研究協力者：

鈴木 滋（旭川医科大学小児科）
竹原健二（国立成育医療研究センター研究所）
掛江直子（国立成育医療研究センター研究所）
原田正平（国立成育医療研究センター研究所）
加藤忠明（国立成育医療研究センター研究所）
松井 陽（国立成育医療研究センター）

A. 研究目的

小児慢性（小慢）特定疾患治療研究事業（小慢事業）に登録されなくなった患児（以下、非継続症例）の経過の把握は行われていない。内分泌疾患において、小慢の適応となる患児

は、20 歳未満かつ、薬物治療を要する症例である。20 歳以上で非継続となる場合（年齢要件）では、その後も治療継続となっていることが多いと推定される。一方、治癒した症例、死亡した症例の把握はできないため、これらの転帰は不明である。昨年度、内分泌疾患において、2008 年度に非継続症例を対象に、予後調査（一次調査）を行い、その転帰を報告した。その中で、治癒あるいは死亡により非継続症例となる可能性のある 11 疾患に対して、質問紙（個別質問票）を用いた予後調査を同時に施行した。今回、比較的十分な有効回答率の得られた甲状腺機能亢進症、先天性

甲状腺機能低下症および思春期早発症の解析を行った。

甲状腺機能亢進症においては、バセドウ病寛解例の実態を明らかにすること、先天性甲状腺機能低下症 (CH) については、後に治療中止可能となることと明らかになる一過性甲状腺機能 (TH)、一過性高 TSH 血症 (高 TSH 血症) の臨床像の CH との違いを明らかにすること、思春期早発症については、治療中止後の身長予後を明らかにすることを主な目的とした。

B. 研究方法

11 の対象疾患と非継続症例の割合を表 1 に示す。非継続症例は全体で 19.1% であった。このうち、甲状腺機能亢進症、先天性甲状腺機能低下症および中枢性思春期早発症について、それぞれ図 1, 2, 3 に示す個別質問票から得られた項目について解析した。

回答が得られた個別質問票は、小慢データベース上で対象者を識別する ID を用いて、2007 年度に登録されたデータと結合し、追加データを得た。データ処理および解析には Microsoft Excel 2007 および SPSS16.0J を用いた。

C. 研究結果

I) 甲状腺機能亢進症

個別質問票の回収率は 62.4% (512/820 例) であった。このうち、バセドウ病は 290 例 (56.6%)、バセドウ病以外は 12 例 (2.3%)、未記入例 (39.1%) であった。なお、欠損データは項目毎に除外して解析した。

1) バセドウ病非継続症例の治療継続の有無と年齢分布

非継続症例のうち、治療を継続している例は、54.9% (152/277 例) であった。治療継続の有無 (治療継続例あるいは治療中止例) での、年齢分布は両者とも同様の傾向であった。しかし、治療継続例では、18~20 歳での割合

がより大きく、年齢要件により非継続症例となっている例が多いと考えられた。一方、治療中止例も 20 歳での非継続が最も多かったことから、年齢要件とともに中止を試みる場合が多いと思われた。

2) バセドウ病診断時データおよび所見

表 2 に診断時の抗 TSH 受容体抗体 (TRAb)、抗 TSH 受容体刺激抗体 (TSAb)、TSH、freeT3、freeT4 値を示す。TRAb は測定キットの違いに関わらず異常高値を示し、陽性率は 95.1% であった。TSAb のデータ記入率は、TRAb の半数以下であり、診断に TRAb を用いている場合が多いと考えられた。また、TSAb 陽性率は 85.3% と TRAb より低かった。freeT3、freeT4 の中央値はそれぞれ、16.5pg/ml、4.74ng/dl であった。診断時所見の陽性率を表 3 に示す。眼球突出は 30.5% であった。甲状腺腫は 94.1% に認められ、七条分類 3 度が最も頻度が高かった。

3) バセドウ病治療中止例の経過

① 治療中止理由 (図 4) と中止回数 (図 5)

抗甲状腺剤で寛解に至った例が最も多く 59% を占め、手術による寛解が 21% であった。一方、自己中断や怠薬が 12% と少なからず存在した。中止回数は、1 回が最も多く 87% であった。

② 中止理由別年齢分布 (図 6)

手術は 13 歳の 1 例を除き、15 歳以上で行われ、18 歳以上が多かった。アイソトープ治療は例数が少ないが、全例 18 歳以上で施行されていた。

③ 罹病期間と発症年齢 (図 7)

罹病期間の中央値は 5 年、発症年齢の中央値は 12 歳で、理由別に大きな隔たりは認められなかった。

④ 転帰 (図 8)

副作用による中止例を除いた、薬物治療中止例において、フォローアップ期間 2.1±1.4 年で、寛解率は 71% (71/100 例) であった。再発後、薬物療法を再開した例は、34.5%