

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(A)と継続登録患者数(B)

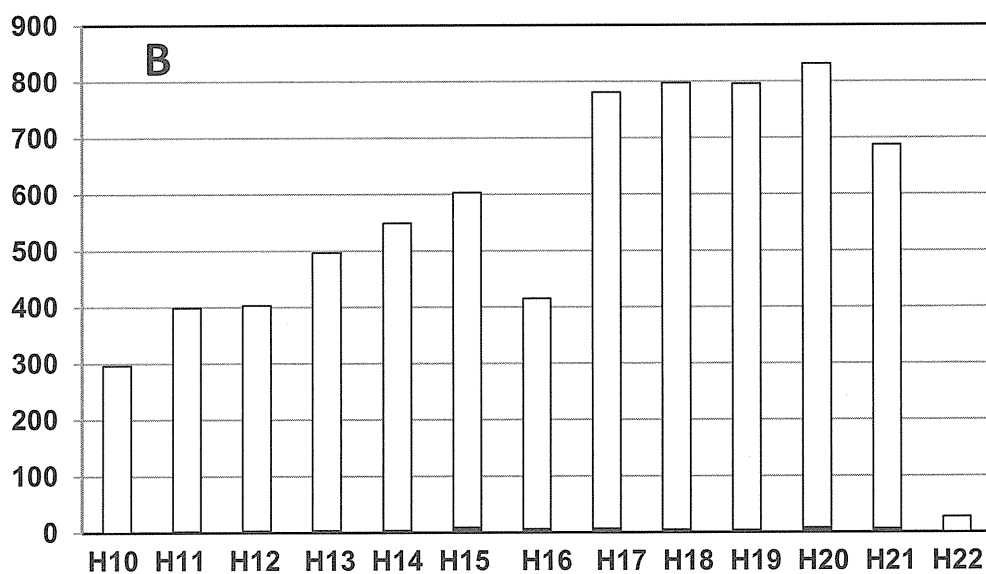
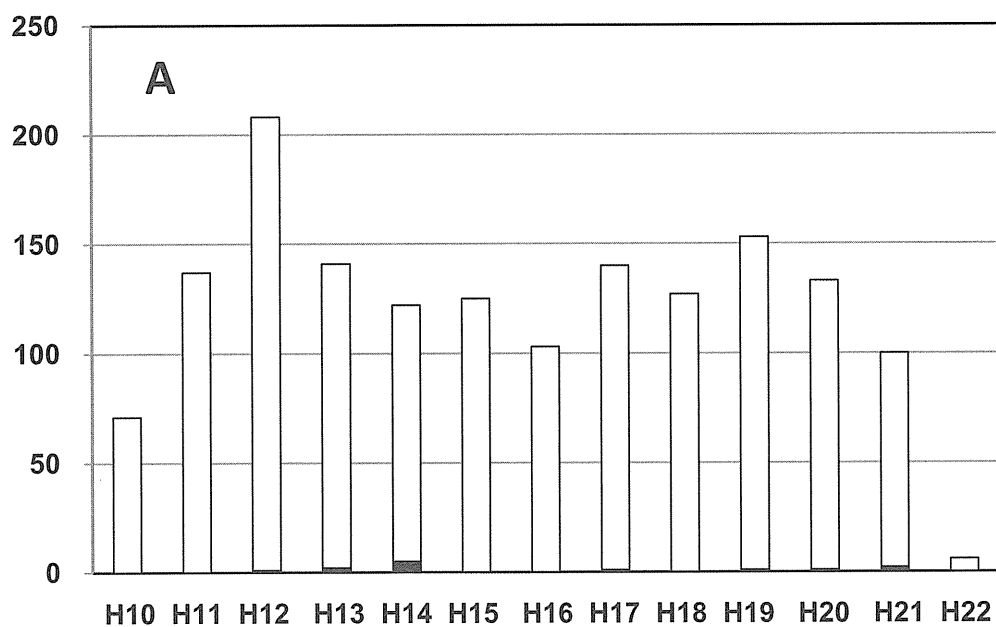


図2. 成長ホルモン治療を行っているTurner症候群の年度別新規登録数(A)と継続登録患者数(B)

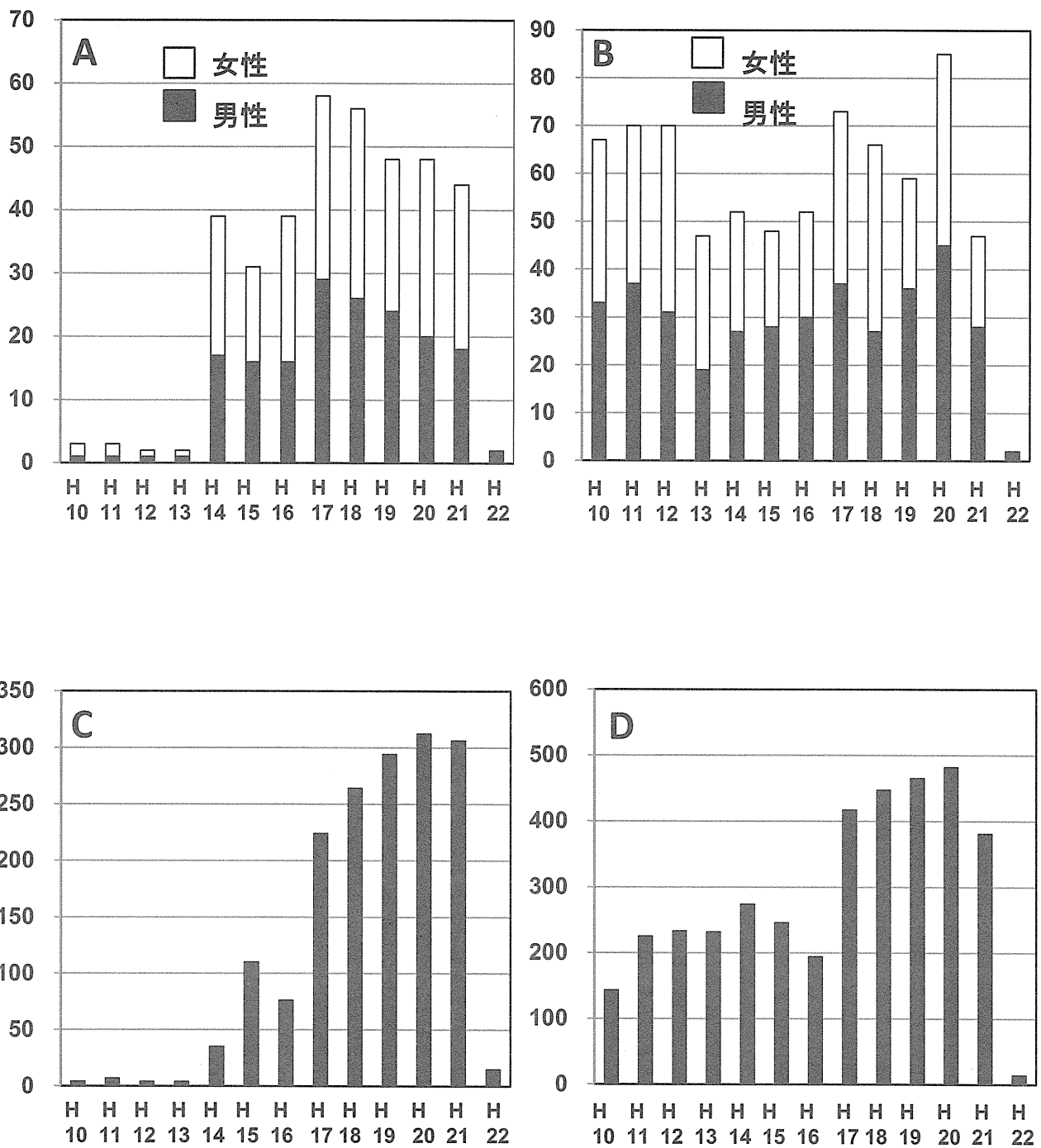


図3. 成長ホルモン治療を行っているPrader-Willi症候群(A)と軟骨無形成症(B)の年度別新規登録数と継続登録患者数(C) (D)

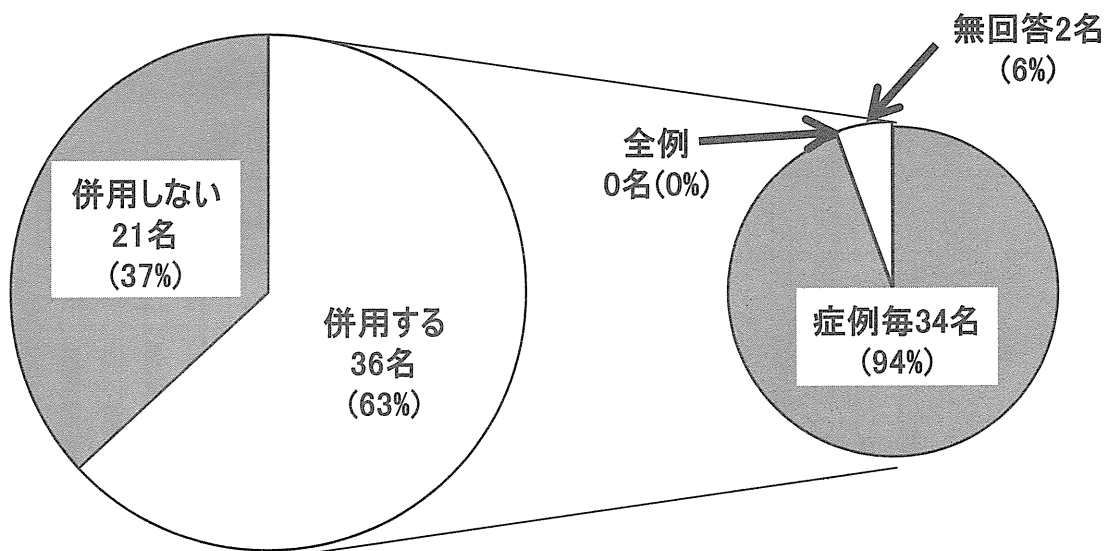


図4. 成長ホルモン治療中に性腺抑制療法を行う医師数(左)と症例の選択(右)

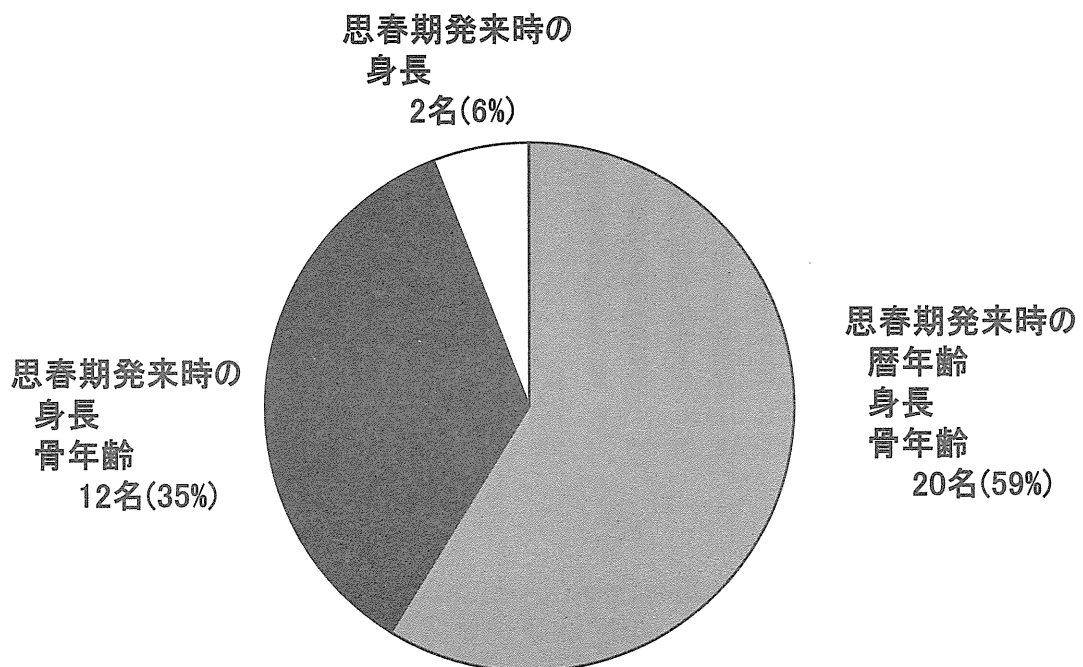


図5. 成長ホルモン治療中に性腺抑制療法を行う時の指標

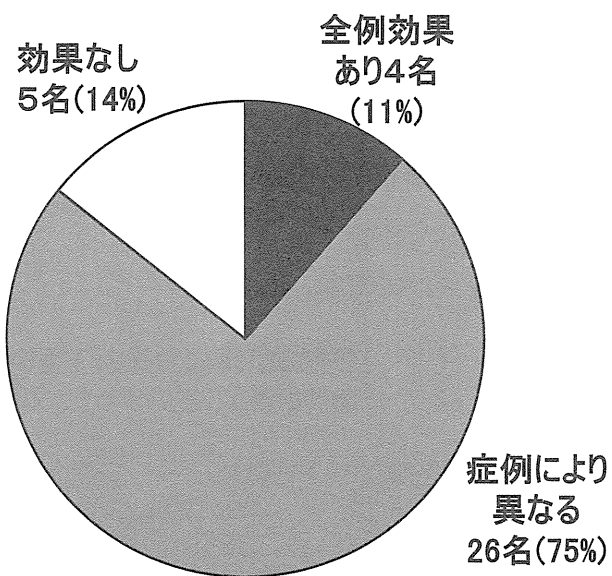


図6. 成長ホルモン治療中に性腺抑制療法を併用した効果

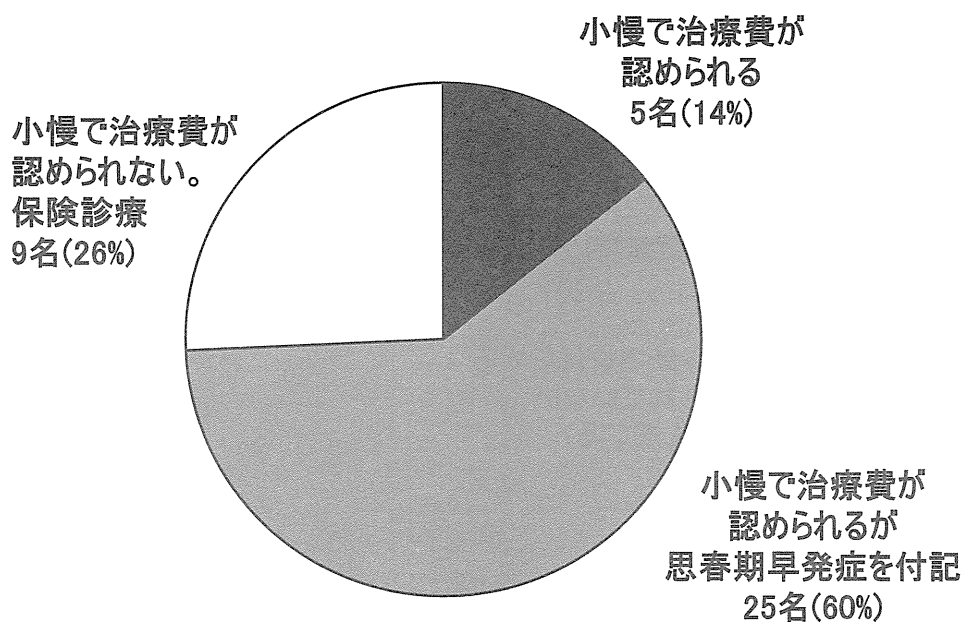


図7. 小児慢性特定疾患として成長ホルモン治療と性腺抑制療法の併用がみとめられているか

付録

成長ホルモン治療時の性腺抑制療法アンケート

1. 診療されている患者様の主な所在地都道府県(あるいは政令指定都市名)  
( )
2. 性腺抑制療法の併用(○をつけて下さい)
  - ①している ( ) 質問3以降にお進み下さい。
  - ②していない ( ) ありがとうございます。これで終了です。
3. 性腺抑制療法を行う対象(○をつけて下さい)
  - ①思春期が発来した症例全て ( ) 質問5へ
  - ②思春期発来時の状況によって決めている ( ) 質問4へ
4. 性腺抑制療法を併用する指標(用いられている指標を全てを選んで下さい)
  - ①思春期発来年齢 ( )
  - ②思春期発来時の身長 ( )
  - ③思春期発来時の骨年齢 ( )
  - ④その他の指標を用いておられれば、下に御記入下さい  
( )
5. 性腺抑制療法を併用した場合の効果(○をつけて下さい)
  - ①全例に有効 ( )
  - ②有効な例とそう出ない例がある ( )
  - ③あまり効果が無い ( )
6. 小児慢性特定疾患申請・更新時に性腺抑制療法が認められますか。
  - ①問題なくみとめられる ( )
  - ②思春期早発症などの診断名を付記する ( )
  - ③性腺抑制療法は認められていない ( )  
(別に保険診療で施行している)
  - ④その他 ( )  
( )

## 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・精神機能評価と影響因子—

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：**8-18 歳の JIA 患者を対象に、PedsQL をもちいて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（Bio）製剤による患児家族の生活・経済の変化との関連を調査した。

対象は、協力が得られた 131 医療機関を受診した JIA 患者 250 例（男女比 1 : 2、平均年齢 13.2 歳、平均罹病期間 6.2 年）で、その 58.7%は Bio 製剤で治療され、8.8%は治療により drug-free 寛解（治癒）を達成していた。

Bio 製剤導入 JIA では、その日常生活機能（Class 分類）、学校生活（体育への参加状況、登下校時の送迎状況、欠席頻度）は有意に改善していた（いずれも  $P < 0.0001$ ）。しかし、Bio 製剤導入群では経済状況が悪化したとするものが非導入群より有意に多く（ $P = 0.0285$ ）、その悪化要因に通院費（77%）を挙げたものが、医療費（43%）の 2 倍弱と多かった。

一方、PedsQL 評価は従来の生活機能評価方法である Class 分類をよく反映し、より詳細な JIA 患児の生活機能評価に有用であると思われた。そこで JIA 患児の生活機能を、身体機能と精神機能に別けて評価すると、身体機能評価では病型と母親の就労形態が、精神機能評価では病型、Bio 製剤治療の有無、家庭経済の悪化、母親の就労形態が有意な影響を与えていた。また、精神機能は全体では身体機能と有意な正の相関（非導入群  $R^2 = 0.482, P < 0.0001$ 、導入群  $R^2 = 0.417, P < 0.0001$ ）を認めたが、Bio 製剤導入群に身体機能と解離した低い精神機能をもつ症例が観察された。

**Key words:** JIA, QOL, PedsQL, 生物学的製剤

### 研究協力者：

大迫 由紀（鹿児島大学医学部保健学科）  
山下 早苗（鹿児島大学医学部保健学科）  
野中由希子（鹿児島大学小児診療センター）  
赤池 治美（鹿児島大学小児診療センター）

### A. 研究背景と目的

若年性特発性関節炎（JIA）は、16 歳未満で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。臨床像から 7 つの病型に分類されるが、全体の 30%の症例は従来の治療が不応で、経過とともに関節機能が障害され、学校や家庭での日常生活に支障をきたし、将来的な就労や社会生活に重大な問題を発生させる。

1998 年、米国で初めて関節リウマチ（RA）に導入された、炎症性サイトカインを直接的に遮断する生物学的製剤（Bio 製剤）は、

その画期的な有効性ゆえに RA の治療を一変させ、JIA の治療にも大きな影響を与えてきた。本邦においても、抗 IL-6 作用をもつ tocilizumab（TCZ）（2008 年）や、抗 TNF 作用を持つ etanercept（ETA）（2009 年）、adalimumab（ADA）（2011 年）などが相次いで保健適応となり、臨床現場で使用されている。

そこで我々は、Bio 製剤が導入される前後（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、小慢事業に JIA 患者を登録した医療施設で調査し、Bio 製剤導入の実態と医学的視点からの有効性について報告した<sup>1,2)</sup>。一方、Bio 製剤による治療がもたらした患児家族の生活機能の変化については、本邦で報告がなかったことから、PedsQL 調査票を用いた少数例での pilot 調査を昨年度に行った<sup>3)</sup>。その結果、

PedsQLは従来のClass分類と関連したことから、JIA 患児家族の生活機能を客観的に評価出来る可能性があること、PedsQL で評価した身体機能と精神機能（感情機能、社会機能性、学校機能）は有意な相関を示すが、その一方で、身体機能が改善しても低い精神機能を示す患者が存在することなどを報告した<sup>3)</sup>。

しかし昨年度の調査は、調査対象が58例と少なく、また患児の学校生活や家庭の経済状況についての調査項目がなかった。そこで本年度は、調査対象を全国に広げることによって症例数を増やすとともに、より詳細な調査を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

小慢事業に登録され、調査時点（平成23年10月）の年齢が8～18歳のJIA患児とその保護者を調査対象とした。

### 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調査票を入手した。

PedsQLは、小児でも対応可能な21-23項目からなる簡便なQOL尺度である。患児による自己評価尺度とその保護者による代理評価尺度の二つがあり、年齢群別に5種類の質問票が準備されているが、今回の調査では、PedsQL日本語版として日本語訳のvalidationが検証され、本邦健康小児での測定値が示された<sup>5)</sup>8～12歳、13歳～18歳の調査票を用いた。

PedsQL調査票では、身体機能評価physical functionに対しては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）。一方、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。

#### 2) 日常生活の包括的評価

日常生活機能の標準的な評価方法として、従来から関節リウマチRAやJIAで汎用されているSteinbrockerのClass分類がある。Class分類は、身体機能に加えて趣味への意欲などを含む簡便で包括的な日常生活の評価方法であり、Class I（全く支障なし）、Class II（軽度支障）、Class III（かなり支障がある）、Class IV（車椅子または寝たきり）の4つに分類される。今回の調査ではこのClass分類項目を調査票に加え、PedsQLによる評価と比較した。

#### 3) 調査の実際

平成18年度にJIAに登録した医療機関のうち、東北地方太平洋沿岸部を除く478施設に対して一次調査を行った。一次調査では、本研究の主旨を説明し、調査対象となる8～12歳、13～18歳（平成23年10月）の患者数と、研究協力の可否を調査した。その結果、定期受診する調査対象JIA患者がおり、調査協力が可能と回答した施設に対して、二次調査票を容れた研究者宛の返信用封筒を郵送した。また、施設の担当医に対し、外来受診時に本調査の目的や意義を説明し、調査票を容れた封筒を患児家族に手渡すよう依頼した。

二次調査票は、患児（性別、年齢、病型等の病態背景、治療内容、日常生活、学校生活）や家族（母の就労状況、病気発症後の家庭経済の変化等）の状況調査票と、PedsQL調査票（本人記入用、保護者記入用）から構成され、本調査への患児家族の参加意思は、記入した調査票を、研究者宛の返信用封筒で直接返送してもらうことで確認した。また、倫理的な観点から、氏名や住所など個人を特定可能な項目は調査票から除外するとともに、調査票の返送時に、返信用封筒に個人の氏名や住所を書かないよう保護者に注意を喚起した。



表1:対象 JIA 患児のプロフィール

症例数	250	
男:女	82:168	
年齢(歳)	13.2±3.1	(8.0-18.9)
発症年齢(歳)	7.0±4.2	(0.4-16.5)
罹病期間(年)	6.2±3.9	(0.2-17.6)
発症病型	(n)	(%)
全身型	87	36.9
関節型	146	61.9
RF+多関節型	50	21.2
RF-多関節型	38	16.1
RF 不明多関節型	3	1.3
少関節型	55	23.3
調査時の治療	(n)	(%)
生物学的製剤	145	58.7
MTX	152	66.7
ステロイド	92	40.5
無治療	21	8.8

## C. 研究結果

### 1. 調査票の回収状況

調査を依頼した医療機関 478 施設のうち、286 施設（回答率 59.8%）から回答があり、そのうち、131 施設の担当医から調査協力の意思が得られた。残り 155 施設からは調査協力できない旨の回答があったが、その主な理由は対象患者がいないことであった。また、小児科閉鎖を理由とした施設もあった。

調査協力が得られた 131 施設に対し、一次調査で回答のあった症例数分の二次調査票を容れた封筒 1,056 通を郵送し、患児家族への手渡しを依頼した。そのうち、最終的に患児家族から研究者宛に届いた二次調査票は、251 通（23.8%）であった。そこで、回収された 251 通の調査票のうち、調査時年齢が 6 歳で調査対象年齢から外れた 1 例

を除いた 250 例で解析を行った。

### 2. 患者プロフィール

対象となった 250 例の調査時の平均年齢は 13.2 歳で、平均罹病期間は 6.2 年であった（表 1）。男女比は 1.2.0 で、病型では、全身型、少関節型、RF 陽性多関節型、RF 陰性多関節型の順に多かった。

調査時の治療内容では、メトトレキサート（MTX）使用例が 2/3 を占めたが、Bio 製剤で治療中の例が 58.7%にみられた。また、治療を終了して drug-free 寛解となっていた例も 8.8%にみられた。

### 3. 患児家族の生活状況

#### 1) 日常生活

Class 分類を用いて、JIA 患児の日常生活を評価した（表 2）。

Bio 製剤の使用歴がない JIA 92 例（Bio 製剤非導入群）の Class 分類では、罹病期間が平均 5 年を超えていても、Class I の患者比率が 77%であり、Class II を含めると 98% を占め、その日常生活機能は良好であった。

一方、Bio 製剤の治療歴がある群（Bio 製剤導入群）では、導入時の罹病期間は平均 3.5 年で、非導入群の罹病期間（調査時）5.4 年より短いものの、Class I の患児は 27%と少なく、逆に Class III、Class IV の患児が 40%を超えていた。この Bio 製剤導入群の、導入後平均 3 年の調査時には、Class I の患児が 75%に増加し、Class III、Class IV の患児は僅か 3%まで減少し、導入時と比べて、有意な Class 分類比率の変化がみられ（ $P<0.0001$ ）、その比率は Bio 製剤非導入群と同等の比率であった（ $P=0.7216$ ）。

表 2:患児の日常生活と Bio 製剤

評価時期	非導入群		導入群				P value	
	a 調査時		b 導入時		c 調査時		a vs c	b vs c
罹病期間(y)	5.4±3.6		3.5±3.3		6.6±4.0			
	(n=92)	(%)	(n=148)	(%)	(n=150)	(%)		
Class I	71	77.2	40	27.0	113	75.3	0.7216	<0.0001
Class II	20	21.7	48	32.4	32	21.3		
Class III	1	1.1	49	33.1	4	2.7		
Class IV	0	0.0	11	7.4	1	0.7		

表 3: 患児の学校生活とBio 製剤

評価時期 罹病期間(y)	非導入例		導入例				P value*	
	a 調査時		b 導入時		c 調査時		a vs c	b vs c
	5.4±3.6		3.5±3.3		6.6±4.0			
体育	(n=94)	(%)	(n=135)	(%)	(n=150)	(%)		
すべて参加	54	57.4	22	16.3	66	44.0	0.1036	<0.0001
内容で見学	31	33.0	57	42.2	61	40.7		
殆ど見学	9	9.6	56	41.5	23	15.3		
登下校	(n=93)	(%)	(n=134)	(%)	(n=149)	(%)		
普通	82	88.2	56	41.8	106	71.1	0.0044	<0.0001
時々送迎	3	3.2	25	18.7	17	11.4		
常に送迎	8	8.6	53	39.6	26	17.4		
欠席頻度	(n=94)	(%)	(n=131)	(%)	(n=148)	(%)		
欠席なし	76	80.9	53	40.5	94	63.5	0.0348	<0.0001
月に0-1日	14	14.9	21	16.0	27	18.2		
月に2-3日	4	4.3	18	13.7	17	11.5		
月に4-5日	0	0.0	10	7.6	4	2.7		
週2日以上	0	0.0	14	10.7	2	1.4		
殆ど欠席	0	0.0	15	11.5	3	2.0		

\* $\chi^2$  二乗検定

## 2) 学校生活

JIA 患児の学校生活を、体育授業の参加状況、登下校時の送迎、欠席頻度で評価した(表3)。

Bio 製剤非導入群では、Class 分類による評価では良好な日常生活を示していたが、学校生活ではその約 40%が体育授業への参加が制限されていた。また、登下校時に保護者による送迎が必要な例が約 10%、通院日を除いた欠席が月に1回以上ある例が10%以上にみられた。

一方、Bio 製剤導入群の学校生活では、導入時には体育を殆ど見学(42%)、登下校は常に送迎(40%)、週2日以上欠席(22%)といった状況の患児が多く、その学校生活は著しく障害されていた。しかし Bio 製剤導入後は、それぞれの頻度が、15%、17%、3%へと減少し、学校生活は有意に改善していた(いずれも  $P<0.0001$ )。

## 3) 家庭経済

患児が病気になったことで家庭経済がどのように変化したかを、保護者の回答から検討した(表4)。

Bio 製剤非導入群では、家庭の経済状況に影響がなかった(不変)とするものが57%を占めた。しかし、Bio 製剤導入群では、「著明

に悪化」した(7%)ものを含めて、悪化したとするものが60%を占め、Bio 製剤非導入群での比率とは有意差を認めた( $P=0.0285$ )。

悪化したと回答したものにその悪化(負担)要因を調査すると、Bio 製剤非導入群では、通院費(交通費)や医療費を挙げた保護者はほぼ同率であった(それぞれ59%、54%)。しかし、Bio 製剤導入群では、家庭経済の悪化要因として、通院費(交通費)を挙げるもの(77%)が圧倒的に多く、医療費(43%)を挙げたものの2倍近くに達した。

表 4: 家庭の経済状況の変化(調査時)

Bio 製剤	非導入群		導入群	
罹病期間	5.4±3.6		6.6±4.0	
	(n=93)	(%)	(n=148)	(%)
変化	(n=93)		(n=148)	
著明悪化	3	3.2	10	6.8
多少悪化	37	39.8	79	53.4
不変	53	57.0	59	39.9
悪化要因*	(n=39)	(%)	(n=91)	(%)
医療費	21	53.8	39	42.9
通院費	23	59.0	70	76.9
欠勤増加	13	33.3	25	27.5
就労変化	7	17.9	22	24.2
他	3	7.7	8	8.8

\*経済状況が悪化した例からの回答(複数回答)

そこで、その悪化要因を JIA の病型や Bio 製剤別に検討したところ、「著明に悪化」したと回答した 9 例中 8 例は tocilizumab (TCZ) で治療している全身型 JIA であった。また、TCZ で治療中の全身型 JIA 44 例の 84% は通院費 (交通費) が悪化 (負担) 要因であると答えており、医療費 (43%)、親の就労変化 (25%)、欠勤の増加 (21%) などの他の悪化要因と比べても、際立って高率であった。

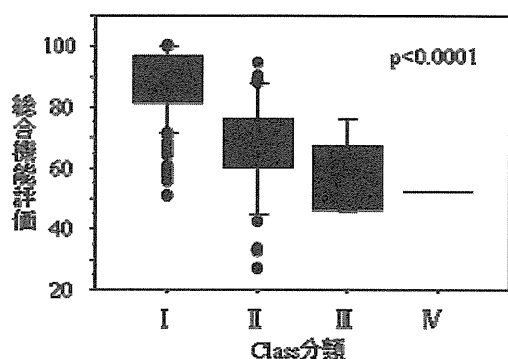


図1: Class分類とPedsQL総合機能評価(保護者評価)

#### 4. PedsQL と Class 分類

患者の生活機能評価法として RA や JIA で定着している Class 分類と比較することで、PedsQL が JIA 患児の日常生活機能を客観的に評価しうる指標となるかを検討した。

Class 分類の評価には日常生活における身体機能だけでなく、趣味への意欲なども含まれるため、身体機能評価に精神機能(感情機能、社会機能性、学校機能)評価を加えた、総合生活機能で評価した。また、本調査では患児の Class 分類の評価を保護者に依頼したため、保護者による PedsQL 評価を用いた。

その結果、JIA 患児の PedsQL による総合生活機能は、Class 分類間に有意差を認め (Kruskal-Wallis,  $P < 0.0001$ )、Class 分類を反映して低下した (図 1)。

#### 5. PedsQL による生活機能評価

##### 1) 患児自身の評価と保護者の評価

PedsQL における患児の身体機能や精神機能 (感情機能、社会機能、学校機能) に対する評価は、患児自身が記載する調査票 (自己評価) と、保護者が記載する調査票 (代理評価) の二つで行った。そこで、患児自身の評価 (自己評価) と保護者の評価 (代理評価)

との相関を検討したところ、身体機能評価 ( $R^2=0.477$ )、精神機能 ( $R^2=0.496$ )、その両者を併せた総合生活機能評価 ( $R^2=0.54$ ) のすべてで、有意な正の相関がみられた (いずれも  $P < 0.0001$ )。したがって、以降の解析は、患児自身の評価による PedsQL を用いて行った。

##### 2) 身体機能と精神機能へ影響した因子

JIA 患児の日常生活機能を、身体機能と精神機能にわけて評価し、それぞれに影響を与えた因子を解析した (表 5)。

性差の検討では、身体機能や精神機能のいずれにおいても男女間に有意差はなかった。調査時の罹病期間で検討すると、身体機能や精神機能は罹病期間が長くなるにつれてゆるやかに改善したが、いずれも罹病期間 5 年未満、5~10 年未満、10 年以上の 3 群間には有意差はなかった。

一方、病型別での検討では、身体機能評価は少関節型で最も高く、全身型、RF 陽性多関節型、RF 陰性多関節型と有意差を認めた (それぞれ  $P=0.0256$ ,  $P=0.0009$ ,  $P=0.0059$ )。また、精神機能の評価値も少関節型でもっとも高く、RF 陰性多関節型とは有意差を認めた ( $P=0.0025$ )。

治療別にみた身体機能評価では、Bio 製剤「非導入群」、「過去使用群」(過去に Bio 製剤を使用した群)、「調査時に Bio 製剤を使用していた群」の 3 群間には有意差はなかった。しかし、精神機能については、「現在使用群」(調査時に Bio 製剤で治療していた群) の評価値は低値であり、「非導入群」と有意差を認めた ( $P=0.0069$ )。

病気による家庭経済の変化を、「著明悪化」、「多少悪化」、「不変」の 3 群に分け、家庭の経済状況の変化が、JIA 患児の生活機能に与えた影響を検討した。その結果、身体機能については、それぞれの家庭経済の変化群間に有意な違いはみられなかった。一方、精神機能については、「著明悪化」、「多少悪化」と回答した家庭の患児の評価値が低く、いずれも「不変」と回答した家庭の患児とは有意差を認めた (それぞれ  $P=0.0419$ ,  $P=0.0051$ )。

そこで母親の就労状況との関連を検討したところ、専業主婦の母親をもつ JIA 患児では、身体機能も精神機能の両方で低い評価値を示し、母親がパートタイム勤務の患児とは身体機能と精神機能評価で (それぞれ  $P=0.0166$ ,

表 5: PedsQL で評価した身体機能と精神機能(患児自身の評価)

	(n)	身体機能	p-value	精神機能	p-value
性					
男	82	92.1±14.5	ns	89.7±11.1	ns
女	168	88.5±16.6		89.8±13.0	
罹病期間					
<5y	108	87.7±17.5	ns	88.9±14.1	ns
5-9y	97	90.6±15.4		90.2±10.7	
10y-	41	91.8±13.1		91.3±11.5	
病型					
a 全身型	87	88.9±18.6	a vs b: P=0.0256,	87.5±15.7	b vs d: P=0.0025
b 少関節型	55	95.0±8.0	c vs b: P=0.0009,	94.0±7.9	
cRF 陽性多関節*	50	87.6±13.3	d vs b; P=0.0059	91.7±8.4	
dRF 陰性多関節	38	85.9±21.4		87.0±13.4	
Bio 製剤					
a 非導入群	93	91.5±14.6	ns	92.4±9.8	a vs c: P=0.0069
b 過去使用群	7	96.9±3.1		92.1±8.6	
c 現在使用群	145	87.9±17.2		88.1±13.6	
病気による家庭の経済状況					
a 著明悪化	13	87.0±18.5	ns	85.1±18.0	a vs c: P=0.0419
b 多少悪化	117	87.9±16.7		87.7±12.9	b vs c: P=0.0051
c 不変	113	91.4±15.2		92.2±10.7	
母の就労形態					
a 専業主婦	60	86.3±19.1	a vs b: P=0.0166	86.5±15.5	a vs b: P=0.0258 a vs e: P= 0.0162
b パート	87	92.6±11.9		91.2±9.8	
c 自営業	16	85.7±19.0		89.5±12.6	
d 嘱託契約	20	91.9±13.7		92.8±8.9	
e 社員公務員	52	91.4±12.8		92.5±9.0	

\*罹病期間は RF 陽性多関節型で有意に他の病型より短かったが、罹病期間の項以外の背景項目では罹病期間に有意差はなかった。

P=0.0258)、母親が正規社員・公務員の患児とは精神機能評価で (P=0.0162) 有意差を認めた。

## 6. 身体機能と精神機能の相関

PedsQL で評価した JIA 患児の身体機能と精神機能の相関を、非 Bio 製剤群と Bio 製剤群にわけて検討した。その結果、いずれの治療群においても、身体機能と精神機能の間には有意な正の相関がみられた (非導入群  $R^2=0.482, P<0.0001$ 、導入群  $R^2=0.417, P<0.0001$ ) (図 2)。また、治療により drug-free 寛解 (完治) を達成した例では、身体機能、精神機能のいずれも高い評価値を示していた。

その一方で、身体機能と解離して極端に低い精神機能を示した例が、Bio 製剤導入群で 3 例にみられた。そこで、この 3 症例の共通背景を検討したところ、全員がトシリズマブ (TCZ) で治療されている全身型で、登下校は家族による送り迎えが必要で、体育授業はすべて見学と回答した症例であった。

## D. 考案

本邦の難治性 JIA 患児の日常生活を Bio 製剤が著しく改善させていることは、Steinbrocker による Class 分類を用いた平成 20 年度の小慢研究で報告した<sup>2)</sup>。しかし、Class 分類は 4 段階のデジタル的な評価方

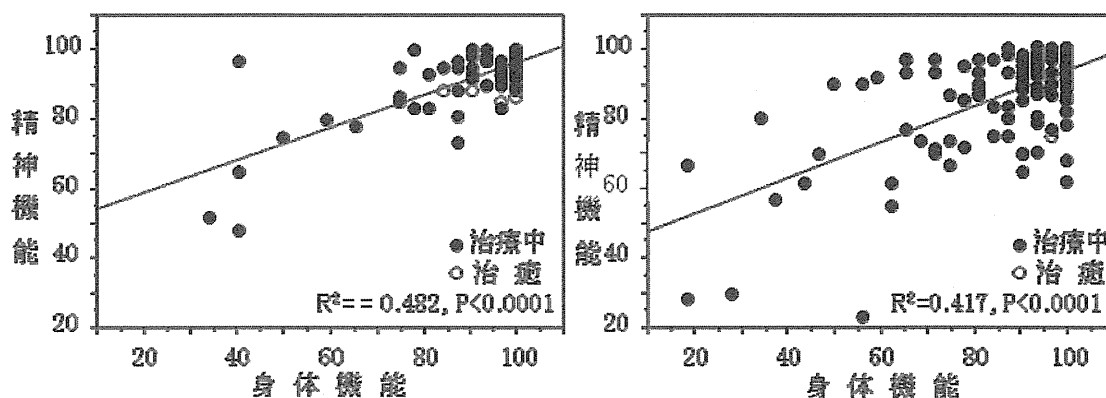


図2: PedsQLで評価した身体機能と精神(感情+社会+学校)機能 (JIA児自身の評価)

法であるため、日常生活機能のより詳細な評価や、日常生活に影響を与えている因子を解析することは困難であった。

そこで昨年度は、日常生活機能の評価において、身体機能と精神機能（社会機能、感情機能、学校機能）をそれぞれ0～100点の幅でアナログ的に測定出来る PedsQL に着目し、当科 JIA 患児を対象に pilot study を行った。本年度は、解析対象を増やすために全国調査を行い、併せて学校生活や家庭経済状況などの具体的な情報を収集することで、Bio 製剤が与えた日常生活機能の現状や変化を評価し、変化に影響を与えた家庭環境・因子について検討した。

Bio 製剤が導入された JIA 患児では、体育授業参加状況、登下校時の保護者の送迎、出席状況において、明らかに学校生活が改善していた。送迎による登下校の減少は、保護者の負担減のみならず、患児本人にとっても友人との交流機会を増やしたものと思われた。また、欠席日数が減ったことは、患児の成長に必要な級友との集団生活や、これまで損なわれてきた学習の機会を回復させたものと思われた。

その一方で、病気のために家庭の経済状況が悪化したと回答したものは、有意に Bio 製剤導入群に多かった。その要因として通院費用（交通費）を上げるもの（77%）が多く、医療費を上げたもの（43%）の2倍近くに達した。

Bio 製剤導入群で、通院費用（交通費）を家庭経済の悪化要因に挙げた回答が多かった背景には、小児リウマチ性疾患に対する医療態勢の問題がある。本邦では小児リウ

マチ専門医のいる医療施設は極めて少なく、しかも特定の地域に偏在している。実際、平成 18 年度に本研究班で全国の小児リウマチ専門医療機関 11 施設で行った調査では、受診患者の 20%は自宅から片道 300km 以上の距離を通院していた<sup>9)</sup>。その一方、Bio 製剤の安全性を担保するため、JIA に対して Bio 製剤を使おうとする小児科医には、一定の要件が求められている。しかし、この要件を満たす小児科医は限られており、結果的に、患児家族の多くが自宅から遠い専門医療機関で Bio 製剤による治療を受けているために、通院費（交通費）を負担要因と回答した患児家族が多かったものと考えられる。

また、TCZ で治療中の全身型 JIA の患児家族において、家庭経済が悪化したとする回答が有意に多く、「著明に悪化した」と回答した 9 例中 8 例を占めた。他の Bio 製剤と違い、TCZ は点滴静注製剤であり、全身型 JIA では 2 週間毎の治療継続が必須である。したがって、TCZ で治療中の全身型 JIA 患児家族は、2 週間間隔で医療機関を受診する必要がある、受診する医療機関が遠隔地であれば、その距離や交通手段に応じて通院費用が増え、家庭経済に負担を与えたものと思われた。また、通院費用に対する公的補助がないことも、その要因であることは間違いない。

Bio 製剤による治療には高額な医療費が必要であるが、医療費を経済悪化要因に挙げた患児家族は通院費用を上げたものの半分程度であった。その理由は、小慢事業制度が高額な Bio 製剤の医療費を減免してい

るためであり、このような結果は海外での報告には見られない。しかしその一方で、Bio 製剤による治療中に 20 歳に達する例は決して少なくない。したがって、20 歳に達して小慢事業の対象から外れたキャリアオーバー JIA の場合、その家庭経済はより困難な状況に陥っているものと考えられる。実際の臨床現場においても、寛解状態を維持しながら 20 歳となった JIA 患児が、小慢対象外となることで生じる経済的負担増から Bio 製剤の中止を希望し、その結果 JIA が悪化する例が少なくない。しかしながら、Bio 製剤を導入したキャリアオーバー JIA 患児家庭に対する調査は行われておらず、その実態は不明である。

今回の全国調査による多数例での検討においても、PedsQL による評価は従来の Class 分類による評価を良く反映し、PedsQL が JIA の生活機能評価に有用であることが改めて確認された。

PedsQL では、JIA 患児の日常生活機能を身体機能と精神機能(感情機能、社会機能、学校機能)にわけて評価することが可能である。そこで、これまで評価できなかった精神機能に着目し、JIA 患児の精神機能に影響を与えた因子を検討した。その結果、有意に低い精神機能を示した JIA 患児は、Bio 製剤で治療中の JIA 患児(vs 非導入例)と、家庭経済が悪化したと保護者が回答した患児(vs 不変と回答)であった。比較した群間にはいずれも身体機能では有意差をみとめていないことから、保護者の Bio 製剤治療のための経済負担(主に通院費)が、何らかの形で JIA 患児の精神機能に負の影響を与えた可能性が示唆された。

また、専業主婦の母親を持つ JIA 患児では、身体機能と精神機能の両方において、何らかの形で就労している母親を持つ患児と比べて有意に低い評価値であった。専業主婦と仕事を持つ母親の違いとして、家庭の経済状況や患児との接触時間の違いなどが想定されるが、その理由は今回の調査では不明である。患児自身が評価する身体機能や精神機能には、親子関係や家族関係も深く関連すると思われ、今後の検討課題であろう。

## E. 結論

- 1) Bio 製剤が導入された JIA では、導入から平均 3 年後には Bio 製剤を必要としなかった非導入例と同等のレベルまで生活機能を改善させていた。
- 2) 患児の学校生活においても、Bio 製剤による治療は、体育への参加状況、保護者による登下校時の送迎状況、欠席頻度を有意に改善させていた。
- 3) Bio 製剤導入群では、患児の病気のために家庭経済が悪化したと回答したものが非導入群に比べ有意に多かった。しかしその悪化要因として、医療費よりも通院費(交通費)を挙げる保護者が多かった。また、その通院費(交通費)負担は、2 週間毎の通院(点滴治療)が必須である TCZ 治療全身型 JIA 患児家族で多かったことは、本邦における小児リウマチ医療態勢の過疎性を反映したものであると思われた。
- 4) PedsQL 評価は従来の生活機能評価方法である Class 分類をよく反映し、JIA 患児のより詳細な生活機能評価に有用であると思われた。
- 5) JIA 患児の生活機能を、身体機能と精神機能(感情機能、社会機能、学校機能)に別けて PedsQL で評価すると、身体機能評価では病型と母親の就労形態、精神機能評価では病型、Bio 製剤による治療、家庭経済の悪化、母親の就労形態が影響を与えていた。
- 6) PedsQL による身体機能と精神機能の評価値は有意な正の相関を認めた。その一方で、身体機能と解離した低い精神機能をもつ症例が存在したが、今回の調査ではその要因を確定できなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 大迫由紀, 山下早苗, 武井修治, 久保田知洋, 山崎雄一, 赤池治美, 野中 由希子, 嶽崎智子, 根路目安仁, 今中啓之, 河野嘉文. 生物学的製剤で治療した若年性特発性関節炎(JIA)患児の

- QOL. 第 25 回鹿児島県小児保健学会.
- 2) 大迫由紀、山下早苗、銚之原昌、武井修治. 生物学的製剤は若年性特発性関節炎(JIA)の QOL を改善したか? PedsQL を用いた検討. 第 58 回日本小児保健学会.
  - 3) 野中由希子、根路銘安仁、山崎雄一、久保田知洋、赤池治美、嶽崎智子、今中啓之、武井修治. 生物学的(Bio)製剤導入後の若年性特発性関節炎(JIA)患児の精神機能評価. 第 8 回日本小児心身医学会九州沖縄地方会.
  - 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.
  - 6) 武井修治、有村温恵:「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. 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 16 年度総括・分担研究報告書 2005, 89-92.
  - 7) Haapasaari J, et al. Etanercept does not essentially increase the total costs of the treatment of refractory JIA. *J Rheumatol* 2004;31: 2286-2289.

#### 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

#### 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) 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.
- 3) 武井修治、野中由希子、赤池治美: 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. 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. 平成 22 年度総括・分担研究報告書 2011: 129-136.
- 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.

## 糖尿病の登録・解析・情報提供に関する研究

研究分担者 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、2007～2008 年登録の電子データを中心に解析し検討した。

糖尿病登録症例は、2005～2009 年は、新規約 800 例、継続約 5,000 例、その他転入など加え合計約 6,000 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、2005～2009 年は、1 型糖尿病が約 80%、2 型糖尿病は約 18%であった。2005 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。2007 年以後、インスリン遺伝子異常による糖尿病が、また 2008 年以後、MODY3 の増加がみられる。新規登録 1 型糖尿病登録症例数は、2001～2008 年に 521～648 例であり大きな変化はない。新規登録の 2 型糖尿病も 228～319 例で大きな変化はない。発症（診断時）年齢をみると、1 型糖尿病では、従来の報告と同様に乳幼児期から学童期・思春期全体に発症がみられる。10 歳と 14 歳にピークがみられた。2 型では、8～9 歳から増加し、13～14 歳にピークがみられた。診断時の肥満度については、1 型では肥満度 10～10%が 42.1%と最も多く、肥満度 20%以上は 6.6%のみであった。2 型糖尿病は肥満との関連が既に報告されているが、今回の検討でも肥満度 20%以上が 70.2%であった。特に肥満度 50%以上の高度肥満が 30.9%と高頻度であった。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った（ $p<0.001$ ）。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、43～50%がインスリン治療を受けていることが示された。2007、2008 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 1.9～2.0%、2 型の約 6.2%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。1 型の約 20%、2 型の 30～40%に蛋白尿がみられた。

治療状況や糖尿病性合併症の実態について二次調査が必要と考えられるが、3～4 年前の症例について各主治医に再調査するのは、非常に多くの時間と労力を要する。むしろ医療意見書の改定を行う方が効率的と考えられる。治療状況と糖尿病性合併症についての医療意見書の改定案を作成した。

### 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、全国レベルの情報を得るために非常に貴重である。

今年度は、特に 2007～2008 年度の登録電子データを中心に解析した。



解析項目としては、

- 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) 1型, 2型糖尿病診断時の発症年齢分布
- 3) 1型, 2型糖尿病診断時の肥満度分布
- 4) 1型, 2型糖尿病での血糖コントロール状況
- 5) 2型糖尿病におけるインスリン治療の頻度
- 6) 糖尿病性合併症の頻度
- 7) 治療状況と合併症についての医療意見書の改訂案

を取り上げた。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. 研究の対象と方法

1998～2009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。特に2007～2008年登録の電子データを中心に解析した。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、2005～2009年は新規約800例、継続約5,000例、転入、無記入など含め合計約6,000例であった。2005年の法制化後に登録症例数が増加している（表1）。

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1998年から2009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。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。2005～2009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、2005年以降、2型登録症例数は、917～1114人と減少していない（表3）。

2005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2005年, 2006年はMODY1が最も多かった。2007年以降、インスリン遺伝子異常による糖尿病の増加があり、2008年にはMODY3, 二次性糖尿病の増加がみられる（表4）。

### 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、2001～2008年に521～648例であり大きな変化はない。新規登録の2型糖尿病も228～319例で大きな変化はない（表5, 図1）。

継続登録症例では、1型は2001～2004年に2,847～3,045例であるのに対し、2005～2008年には3,809～4,288例と増加がみられる。2型は2001～2004年に720～753例で、2005～2008年には796～878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）。

この理由としては、2005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。

2009年の症例数がいずれも少ないのは、すべての実施主体よりのデータがまだそろっていないためである。

### 4) 1型, 2型糖尿病症例の発症（診断時）年齢

表6と図2に2007～2008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乳幼児期から学童期・思春期全体にみられる。10歳と14歳にピークがみられた。

表7と図3に2007～2008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、8～9歳から増加し、13～14歳にピークがみられた。16～17歳では減少している。

### 5) 1型, 2型糖尿病症例の診断時の肥満度

表8と図4に2007～2008年新規登録（診断時）の1型（1～17歳）および2型糖尿病患者（6～17歳）の肥満度の分布を示す。1～17歳の新規1型登録例でみると、肥満度－10～10%

が42.1%と最も多く、肥満度20%以上は6.6%のみであった。2型糖尿病は肥満との関連が既に報告されている。2型登録例では肥満度20%以上は、70.2%であった。特に肥満度50%以上の高度肥満が30.9%と高頻度であった。

#### 6) 2型糖尿病患者の登録時年齢別のHbA1cの分布

2007年と2008年の継続登録2型糖尿病の年齢別HbA1c (JDS値)の分布を表9-1, 9-2, および図5, 6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( $p<0.05$ )。HbA1c (JDS値)9%以上の頻度は、15~17歳では2007年31.2%, 2008年31.5%, 18~20歳では2007年45.7%, 2008年38.1%に達する。

#### 7) 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明らかになった。そこで、2007~2008年継続登録2型糖尿病患者におけるインスリン治療の患者数と頻度を調べた(表10, 図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、43.3~48.9%がインスリン治療を受けていることが示された。

#### 8) 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

2007~2008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表11に示す。1型の1.9~2.0%, 2型の6.2%に糖尿病性合併症が報告された。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おり、15歳以後に急増がみられる(表12, 図8)。

合併症あり群の方がなし群より有意( $p<0.001$ )にHbA1c値が高かった(表13)。

蛋白尿は1型で2007年20人(24.4%), 2008年17人(20.7%)報告されている。2型で2007年17人(31.5%), 2008年21人(42.0%)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。

#### 9) 治療状況と合併症についての医療意見書の改訂案

治療状況や糖尿病性合併症の実態について二次調査が必要と考えられるが, 3~4年前の症例について各主治医に再調査するのは, 非常に多くの時間と労力を要する。医療意見書の改定を行う方が効率的と考えられる。図9に治療法について, 図10に糖尿病性合併症についての医療意見書の改定案を示す。

#### D. 考察

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。2007年では, 1型糖尿病が5,096例, 2型糖尿病は1,159例, 2008年では, 1型糖尿病が4,828例, 2型糖尿病は1,066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, 2005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。

2005~2009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, 2005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。

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 (JDS値)9%以上の頻度は, 15~17歳では2007年31.2%, 2008年31.5%, 18~20歳では2007年45.7%, 2008

年 38.1%に達する (表 9-1, 9-2, 図 5, 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 (JDS 値) 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、2007~2008年継続登録例で、1型の1.9~2.0%、2型の6.2%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。

現在の小慢医療意見書では、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が、3~4年前の症例について各主治医に再調査するのは、非常に多くの時間と労力を要する。医療意見書の改定を行う方が効率的と考えられる。

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、医療意見書を変更することが望まれる (図 10) . その他の項目、治療法についても、インスリンの製剤名とその使用量、経口血糖降下薬の薬剤名などについての記載が必要と考えられる (図 9) .

## E. 結論

2005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。

2007~2008年のデータを中心に解析し、1型および2型糖尿病患者の発症年齢、肥満度分布の実態が明らかになった。2型糖尿病は10代後半から血糖コントロール不良例の増加と糖尿病性合併症の増加が示唆され、治療戦略の立て直しが必要と考えられた。

治療法 (インスリン製剤や経口血糖降下薬)、糖尿病性合併症 (網膜症、腎症、神経障害) に

ついては、詳細を記入するように小慢医療意見書を改訂することが望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT) HLA-Class II and Class I Genotypes among Japanese Children with Type 1A Diabetes and Their Families. *Pediatr Diabetes*, 2012, 13: 33-44.
- 2) 杉原茂孝. 小児科領域における研究と治療の進歩 (5) 小児生活習慣病—胎内環境の影響について. *東京女子医大誌*, 2011, 81 (2) : 66-72.
- 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, 70 巻記念号, 41-45.
- 4) 杉原茂孝. 小児期におけるアディポサイトカインの意義, 特集 子どもの肥満にかかわる最新の話. *チャイルドヘルス*, 2011, 14 : 1783-1786.
- 5) 杉原茂孝. 12. 小児・ヤング 1 型糖尿病、特集 1 型糖尿病の臨床：エビデンスに基づいた診断と治療、*月刊糖尿病* 2011, 3 : 122-128.
- 6) 松岡尚史, 杉原茂孝. 1 型糖尿病と運動療法. 特集年代別・疾患別にみた小児のスポーツ医学, *臨床スポーツ医学* 2011, 28 : 191-195.

- 7) 高谷竜三, 片山博視, 森保彦, 奥村謙一, 玉井浩, 岡田知雄, 能登信孝, 原光彦, 石井正浩, 稲井慶, 中西敏雄, 杉原茂孝, 伊藤けい子, 小林浩司, 長嶺健次郎, 吉永正夫, 石川貴充, 大関武彦: 小児期の血流依存性血管拡張反応に関する測定方法の標準化と基準値の検討—早期動脈硬化の評価のために—肥満研究, 2011, 17: 49-53.
- 8) 小林靖幸, 杉原茂孝, 田中葉子, 石原博道, 大野京子, 藤田宏夫, 滝沢直樹, 土橋正彦. 小児生活習慣病検診における食後採血での基準値の検討. 日本小児科学会雑誌, 2011, 115: 1255-1264.
- 9) 杉原茂孝. I-2 定義と分類, I-6 検査法, III-12 型治療のプランニング 小児・思春期糖尿病管理の手引き 改定第3版コンセンサスガイドライン (日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会編集) 南江堂、東京、2011.
- 10) 杉原茂孝. 小児2型糖尿病—日本での特徴と動向—スマートな糖尿病診断と治療の進

め方 Visual 糖尿病臨床のすべて (荒木栄一, 谷澤幸生 編集) 中山書店、東京、p 65-68, 2011.

## 2. 学会発表

- 1) 杉原茂孝. 5. ライフサイクルにおける糖尿病と母子への影響 シンポジウム 9 糖尿病と妊娠における新たな展開 New Development in Diabetes in Pregnancy, 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011年5月20日, 札幌市
- 2) 杉原茂孝. SS9-1 肥満: 早期発見と早期治療のコツ 分野別シンポジウム 9 小児のメタボリックシンドローム 第114回日本小児科学会学術集会, 2011年8月14日, 東京

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 1998年～2009年の登録症例の新規、継続の別

年度	新規診断	転入	継続	無記入、その他	合計
1998年	900	42	2,835	206	3,983
1999年	1,042	38	3,777	72	4,929
2000年	1,040	56	4,046	118	5,260
2001年	1,091	62	4,117	76	5,346
2002年	937	37	4,099	313	5,386
2003年	1,014	52	3,981	52	5,099
2004年	993	62	3,892	54	5,001
2005年	918	73	4,715	264	5,970
2006年	788	74	5,046	108	6,016
2007年	883	42	5,249	192	6,366
2008年	771	23	5,072	129	5,995
2009年	671	34	4,836	59	5,150
合計	11,048	595	51,665	1,643	64,501