

外科系疾患についての検討

小児外科領域における登録症例に関する検証

研究分担者:黒田 達夫(慶應義塾大学医学部 小児外科教授)

研究要旨

平成 28 年度は、小児慢性特定疾患対象疾患の新規見直し前の小児外科関連疾患の認定状況について調査し、問題点を検討することを目的として、小児外科疾患に含まれる慢性消化器疾患群と慢性呼吸器疾患群について主要疾患の登録数を解析した。さらに胆道閉鎖症と思われる全ての病名の登録総数を自治体番号別に調べ、その登録数の傾向を解析した。慢性消化器疾患の全登録数 2999 件中 2165 件(72.2%)が胆道閉鎖症で圧倒的に多く、全体の 93.4%が肝疾患であった。慢性呼吸器疾患では全 3356 件中、外科疾患は気管狭窄の 987 例(29.4%)のみであった。胆道閉鎖症の登録件数は自治体により 192 件から 1 件までばらつきがあり、登録疾患名もいくつかの疾患名が用いられており、学会などの年間新規登録件数との大きな乖離がみられた。これより旧来の登録の肝疾患への偏重や、疾患の定義・診断基準の整備に必要性などが示唆された。

平成 29 年度は、小児慢性特定疾病の登録データの中で胆道閉鎖症の登録データに着目して解析を行った。2014 年の新規発症数は日本胆道閉鎖症研究会の登録では 115 例とされるが小児慢性疾患登録では 85 例と登録数には乖離がみられた。治療施設の四分之三は年間葛西手術数が 2 例以下であり、施設の集約化は極めて遅れていることが明らかにされた。都市と地方を比較すると、東京以外の大都市圏への症例集中は明らかでなかった。さらに地域別では関東、近畿、九州、東海の症例数が多く、小児慢性特定疾患のデータより胆道閉鎖症の地域的な治療実態が推測出来るものと思われた。さらに登録例で年齢毎に直接ビリルビン値の平均値を計算すると、初期・晩期の肝線維化増悪期や学童年齢の安定期に相当する推移のパターンが明らかになり、継続的な登録のある小児慢性特定疾患のデータより、胆道閉鎖症の長期経過の把握が可能であるように思われた。今後も経年的な解析により、小児慢性疾患登録データの活用法を探る意義は大きいと思われる。

研究協力者:

田口 智章(九州大学 小児外科)

A. 研究目的

<平成 28 年度>

外科疾患は急性期疾患であるという印象が強く

これまで小児慢性特定疾患の範疇に入る疾患は限定的であった。しかしながら近年、小児外科領域でも、手術後成人期に至るまで原疾患に起因する問題を抱えていわゆる移行期医療の対象となる症例が多い事が注目されている。このような背景から、小児外科領域では、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓病学会、日本小児呼吸器学

会、日本胆道閉鎖症研究会や関連の研究班が連携して、慢性期へ移行する疾患について検討し、情報をまとめて提供して来た。その結果、これまでの制度見直しにより新規疾患を含めて21疾患あまりを小児慢性特定疾患として承認を頂いている。これらの新たな承認の状況と比較する意味で、今年度は解析データ構造より、新規疾患承認前の小児外科領域の疾患の認定状況について調査し、問題点を検討することを目的に研究を行った。

<平成29年度>

近年、小児外科領域でも、手術後成人期に至るまで原疾患に起因する問題を抱えた症例に対するいわゆる移行期医療の問題が注目されている。このような背景から、小児外科領域では、日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓病学会、日本小児呼吸器学会、日本胆道閉鎖症研究会や関連の研究班が連携して、慢性期へ移行する疾患について検討し、情報をまとめて提供して来た。その結果、これまでの制度見直しにより新規疾患を含めて21疾患あまりを小児慢性特定疾病として承認を頂いている。新たな対象疾患の元での登録データはまだ集積中で、今年度の解析には供せないが、慢性消化器疾患、とりわけ胆道閉鎖症は従来から小児慢性特定疾病としての登録がなされており、研究会など学術団体による登録データも公表されている。ことより、昨年解析に引き続いて本年は、小児外科領域の中でも胆道閉鎖症に焦点をあてて検討を行った。これまでの登録制度では、登録症例の病理組織学的な裏付けがない。このため、小児慢性疾病データが何を表しているかを解釈することは難しかった。しかしながら胆道閉鎖症では臨床診断の意味づけが比較的強く、その後、乳児期早期までの手術が必須な、得意な臨床像をもつ疾患である。小児慢性特定疾病の登録例中に一部の胆道閉鎖症以外の新生児・乳児の黄疸症例が紛れ込んでいる可能性はゼロではないものの、その他の登録情報から新規発症の胆道閉鎖症症例はほぼ完全に掌握可能であると考えられる。そこで本年の研究では、小児慢性特定疾病の登録情報から胆道閉鎖症の診療実態がどこまで明らかに出来るかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

<平成28年度>

全ての対象疾患群のなかで小児外科疾患は慢性消化器疾患群と慢性呼吸器疾患群にのみ含まれており、これら2群の中で小児外科に関連のある主要疾患の登録数を解析した。

また最も頻度が高く代表的な小児外科疾患として慢性消化器疾患の中で胆道閉鎖症を選択し、胆道閉鎖症と思われる全ての病名の登録総数を自治体番号別に調べ、その登録数の傾向を解析した。

<平成29年度>

2014年の小児慢性疾病2595例のなかから胆道閉鎖症を選出した。これらの登録症例を対象として、以下のような検討を行った。

1) 地域、治療施設分布の検討

発症年齢から新規発症例を選別した。これら新規発症例について、登録地域、治療施設の分布を調べて検討を行った。

2) 長期経過に関する検討

発症年齢から登録症例の年齢を判別し、閉塞性黄疸の指標である直接ビリルビン値について各年齢の登録症例全体の平均値を調べ、グラフ化した。

以上の解析データを、日本胆道閉鎖症研究会が日本小児外科学会雑誌上に公表している胆道閉鎖症の登録データと突き合わせて、この疾病の治療動向や長期経過の傾向を考察した。

(倫理面の配慮)

本研究で用いた小児慢性特定疾患治療研究事業における医療意見書登録データは、申請時に研究への利用について患児保護者より同意を得た上で、更に個人情報情報を削除し匿名化してデータベース化されている。したがって、匿名化された事業データの集計・解析に基づく理論的研究であり、被験者保護ならびに個人情報保護等に関する特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

小児慢性特定疾病登録データを用いた解析は、国立成育医療研究センター倫理審査委員会による倫理審査(受付番号:1637)による承認を受けた。

C. 研究結果

<平成 28 年度>

慢性消化器疾患は全登録数 2999 件中 2165 件 (72.2%) が胆道閉鎖症で圧倒的に多く、次いで 396 例が胆道拡張症、91 例がアラジール症候群などとなっていて、全体の 93.4%、登録症例数の多い主要疾患の中では 99.8% が肝疾患であった。登録された肝疾患は、胆道拡張症の一部の症例を除けば、ほとんどで肝線維化や肝硬変が進行し、経過中に肝移植を要するものであった。(表 H28-1)

一方、慢性呼吸器疾患では全 3356 件中、外科疾患は気管狭窄の 987 例 (29.4%) のみであった。

胆道閉鎖症の登録件数は自治体により 192 件から 1 件までばらつきがあり、登録疾患名もいくつかの疾患名が用いられており、かなり不統一であった。同じ自治体では同じ疾患名で登録されている傾向がみられ、すなわち胆道閉鎖症に相当する疾患名は自治体によりばらばらである傾向がみられた。学会などの調べでは本邦の年間の胆道閉鎖症の登録数は概ね 100 例前後であり、登録件数との乖離が顕著であった。(表 H28-2、H28-3)

<平成 29 年度>

1) 慢性消化器疾患登録例の内訳

2014 年の慢性消化器疾患の総累積登録数は 2595 例あり、このうち圧倒的多くの 1953 例が胆道閉鎖症であった。2 番目に多かったのは胆道拡張症の 328 例、以下、アラジール症候群の 80 例、進行性家族制胆汁鬱滞の 53 例、門脈圧亢進症の 52 例が続いた。肝硬変症として 51 例、肝線維症として 25 例が登録されていたが、これらの原疾患ははっきりしない(表 H29-1)。1953 例の胆道閉鎖症登録例中、2014 年の新規の登録数は 119 例で、この中でも派そう年齢からして 2014 年の新規発症例は 85 例であった。これは日本胆道閉鎖症研究会の公表している 2014 年の学会登録数 114 例を顕著に下回った。

2) 地域、治療施設分布の検討

新規発症例を施設別に分けると、58 施設で治

療を受けていた。このうち年間の胆道閉鎖症の登録が 1 例の施設が 33 施設 (56.8%)、2 例の施設が 10 施設 (17.2%) で、年間登録数 2 例以下の施設が全体のほぼ四分之三を占めた。登録数が 3 例の施設は 6 施設、4 例の施設が 2 施設、5 例の施設が 3 施設、6 例の施設が 2 施設で、最多登録数の施設は 11 例の登録があった施設が 1 施設だけ見られた(図 H29-1)。

新規発症を大都市圏別に見ると、東京と、上記の 11 例が登録された施設のある名古屋でわずかに新規発症数が多い傾向が見られたが、都市圏による差はなく、圧倒的多数は大都市圏外に分布していた(図 H29-2)。

次に地域別に発症数を見ると、関東が圧倒的に多く、次いで近畿、九州、さらに名古屋を擁する東海に多く分布していた(図 H29-3)。

1) 長期経過に関する検討

直接ビリルビン値の年齢別の平均値をグラフ化すると、2 歳から 5 歳にかけて平均値が高いピークがあり、その後、13 歳頃までは平均値が下がる傾向がみられた。いったん下がった平均値は 14 歳から 15 歳にかけて再び上昇し、15 歳以降は 3-4mg/dl と比較的高い値で推移した(図 H29-4)。

D. 考察

<平成 28 年度>

新規対象疾患を含めた現行の小児慢性特定疾患制度運用前の登録状況が検討された。この結果をみると、旧来の申請では対象が肝疾患に偏っていたことが分かる。しかも多くは移植から成人期医療へ連続すべき症例であった。消化器疾患以外では、小児外科、耳鼻科などの領域で治療されていると思われる気管狭窄症がまとめて登録されているのみであった。実際には嚢胞性肺疾患など、肺感染、呼吸障害、胸郭変形、閉塞性 / 拘束性肺障害への移行などの問題を抱える可能性のある疾患はまだ登録症例の中には含まれない。

全ての小児外科関連疾患の中でも圧倒的に多い胆道閉鎖症をみると、胆道閉鎖症と思われる色々な登録病名がみられ、それらの登録数を合計すると、年間の登録数は胆道閉鎖症研究会などに

よる本邦の年間の新規発症登録数の 20 倍に上る。これは、旧来の登録では診断基準や疾患の定義の普及が不十分であり、今回の見直しでこれらが適正化されたことは大きな意義を持つものと思われた。自治体番号別の登録症例数は、非常に大きな自治体とわずか数例の自治体に二極化している傾向があるように思われ、胆道閉鎖症に代表される本邦の高度専門的小児外科医療に均てん化、集約化双方の流れがみられることが示唆された。

今年度の検討により、小児慢性疾患の対象を新規疾患とした後の登録状況と比較する際の対照とすべき、言わば対照群データが得られた。新しいデータを同じ手法で経年的に解析・比較し、新規制度運用の効果を検証できるものと期待される。

<平成 29 年度>

胆道閉鎖症は、小児の慢性消化器疾患の中でも圧倒的に公費助成の申請の多い疾患で有ることは、疾患別の登録数を見ても明らかである。これは乳児期早期の葛西手術が長期生存に必須であること、さらに葛西手術によっても黄疸消失が得られる症例は約 60%程度であり、黄疸消失が得られなかった症例はもちろん、黄疸消失例でも経年的に肝線維化が進行し、門脈圧亢進症を始め様々な合併症に対する治療、さらには肝移植を要することから、広い年齢での医療給付が必要であることによるものと思われる。日本胆道閉鎖症研究会の 2013 年統計によれば、自己肝による累積生存率は 25 歳で 50%程度とされる。国立小児病院における自験例の解析でも、思春期以降の 20 年でも、自己肝生存率は 40%程度下がることを報告している。

このような胆道閉鎖症の特異性から、小児慢性疾患の登録データについて、胆道閉鎖症に関してはほかの疾病に比較して実際の登録数が把握しやすいものと考えられたが、2014 年の新規発症例数を見ると、学会登録の発症例数をかなり下回っていた。この原因ははっきりしない。疾患の治療が先行して、小児慢性疾患としての登録が遅れる症例が相当数あるのかもしれない。

今年度の解析では、胆道閉鎖症治療施設の集

約化について注目した。名古屋圏では、世界的にも評価が定まっていないが葛西手術を腹腔鏡下に行う施設があり、ここが突出した症例を集めているほかは、年間の葛西手術症例数が 5 例以上有る施設は全体の 1 割程度であった。我が国の小児外科施設の集約化の遅れがはっきり示されているように思われる。海外の事情を見ると、例えば英国では葛西手術を行う施設を 3 カ所に限定している。それでもこれまでの報告では、手術後の黄疸消失率は我が国の全体の消失率を上回るものではない。社会背景の異なる我が国で欧米型の集約化が、必ずしも患者サイドのニーズに合っていることもしばしば経験される。地域的な分布を見ても、大都市圏と地方で、都市圏への集中は見られなかった。地域別では東京や神奈川を擁する関東地域の症例数が多いものの、一極集中の傾向は見られなかった。今回の検討で、集約化に関するこうした非常に重要な医療政策的なデータが、小児慢性疾患の登録例の解析により得られることが明らかにされた。今後データが集積される、新システムでのデータ登録で、さらに新たなデータ活用が出来るものと期待される。

今回のもう一つの解析の柱は、小児慢性疾患データの登録の継続性に着目した長期経過の解析であった。登録症例の年齢別の直接ビリルビン値について、単純に平均値を計算してグラフ化したものであったが、まず生後は 4 歳時に平均値が 6mg/dl になるまで平均値が上昇する。これは、葛西手術をしながら黄疸消失が得られなかった症例ならびに、黄疸消失が得られても初期の肝線維化が急速に進行した症例を反映したものと思われる。この時期に黄疸が進行性に上昇した症例は、おそらく移植を受け、黄疸は消失する。この年齢を超えると臨床的にも小学生時期には順調に経過する症例が多い。5 歳～12 歳の平均値のなだらかな下降はこの安定期を反映していると思われる。臨床的にはこの後、思春期を境に、一部の症例で肝機能障害が急速に増悪することを報告している。12 歳～13 歳の平均値の上昇はこの思春期増悪症例を反映したものと思われる。思春期を超えると、多くの症例では緩徐に肝機能障害が進行する。直接ビリル

ピンの平均値はここに至って、若干高いまま推移する。これは手術後晩期の緩徐な肝線維化の進行を反映したものである。このように、長い年月のフォローにより、小児慢性疾患登録データは、胆道閉鎖症の長期の自然史をかなり正確に反映していることが示唆された(図 H29-5)。今後ともさらに形跡を続けて、このデータの活用の可能性を探索する必要がある。

E. 結論

<平成 28 年度>

今年度はデータベースの内容から、小児慢性対象疾患見直し前の制度運用による小児外科疾患の登録状況を調査/解析した。その結果から旧来の制度運用の現状として以下の項目が浮き彫りにされた。

- 肝疾患への偏重傾向
- 外科的疾患の新規指定の需要
- 集約化と均てん化の方向性
- 自治体による疾患呼称のバリエーション
- 自治体による症例数のばらつき
- 医学的疾患登録数との乖離

今後の経年的な解析により、これらの課題の改善状況を検証して行きたい。

<平成 29 年度>

今年度は小児慢性特定疾病の登録データの中で胆道閉鎖症の登録データに着目して解析を行い、以下のような結果を得た。

(1) 胆道閉鎖症新規登録数と研究会登録数には乖離がみられる

(2) 治療施設の集約化は極めて進んでいない

(3) 東京以外の大都市圏への症例集中は明らかでない

(4) 小児慢性特定疾患のデータより胆道閉鎖症の地域的な治療実態が推測出来る

(5) 小児慢性特定疾患のデータは胆道閉鎖症の長期経過把握に活用が可能であると思われる。

今後も経年的な解析により、小児慢性疾患登録データの活用法を探る意義は大きいと思われる。

F. 研究発表

1. 黒田 達夫:乳幼児巨大肝血管腫・肝・胆・膵 2016:72(4);707-711.
2. 黒田達夫:成育医療の時代における小児外科 第 50 回中国四国小児外科地方会 2017.10 岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得/実用新案登録/その他
なし/なし/なし

表 H28-1

慢性消化器疾患 2999例

| | |
|---------------|-------|
| • 胆道閉鎖症 | 2165例 |
| • 胆道拡張症 | 396例 |
| • アラジール症候群 | 91例 |
| • 肝硬変 | 51例 |
| • 原発性硬化性胆管炎 | 43例 |
| • 進行性家族性胆汁うっ滞 | 33例 |
| • 先天性肝線維症 | 19例 |
| • 肝内胆管形成異常 | 13例 |
| • 先天性微絨毛萎縮症 | 6例 |
| • その他 | 182例 |

表 H28-2

胆道閉鎖症 都道府県別 (1)

| | | | | | |
|---------|------|---------|-----|---------|-----|
| • 自治体1 | 46例 | • 自治体18 | 14例 | • 自治体38 | 11例 |
| • 自治体2 | 25例 | • 自治体19 | 21例 | • 自治体39 | 5例 |
| • 自治体3 | 25例 | • 自治体20 | 8例 | • 自治体40 | 37例 |
| • 自治体4 | 27例 | • 自治体21 | 28例 | • 自治体41 | 12例 |
| • 自治体5 | 20例 | • 自治体22 | 36例 | • 自治体42 | 19例 |
| • 自治体6 | 18例 | • 自治体23 | 69例 | • 自治体43 | 16例 |
| • 自治体7 | 22例 | • 自治体24 | 25例 | • 自治体44 | 25例 |
| • 自治体8 | 49例 | • 自治体25 | 28例 | • 自治体45 | 14例 |
| • 自治体9 | 33例 | • 自治体26 | 25例 | • 自治体46 | 22例 |
| • 自治体10 | 31例 | • 自治体27 | 79例 | • 自治体47 | 31例 |
| • 自治体11 | 117例 | • 自治体28 | 54例 | • 自治体48 | 24例 |
| • 自治体12 | 75例 | • 自治体29 | 18例 | • 自治体49 | 24例 |
| • 自治体13 | 192例 | • 自治体30 | 12例 | • 自治体50 | 18例 |
| • 自治体14 | 42例 | • 自治体31 | 20例 | • 自治体51 | 62例 |
| • 自治体15 | 29例 | • 自治体32 | 20例 | • 自治体52 | 28例 |
| • 自治体16 | 12例 | • 自治体33 | 16例 | • 自治体53 | 38例 |
| • 自治体17 | 17例 | • 自治体34 | 23例 | • 自治体54 | 26例 |
| | | • 自治体35 | 21例 | • 自治体55 | 36例 |
| | | • 自治体36 | 11例 | • 自治体56 | 23例 |
| | | • 自治体37 | 14例 | • 自治体57 | 26例 |

表 H28-3

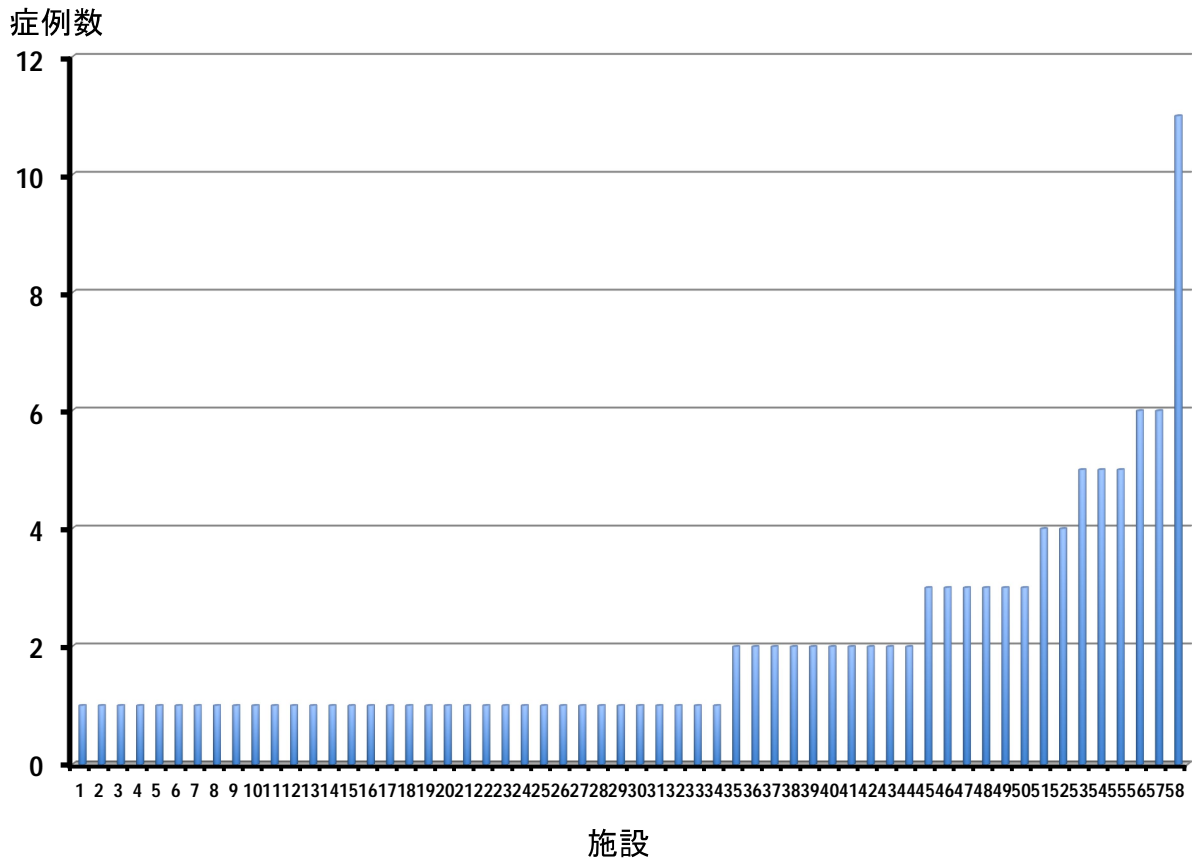
胆道閉鎖症 都道府県別 (2)

| | | | | | |
|---------|-----|---------|-----|----------|-----|
| • 自治体58 | 12例 | • 自治体76 | 7例 | • 自治体96 | 2例 |
| • 自治体59 | 39例 | • 自治体77 | 12例 | • 自治体97 | 5例 |
| • 自治体60 | 10例 | • 自治体78 | 11例 | • 自治体98 | 2例 |
| • 自治体61 | 4例 | • 自治体79 | 7例 | • 自治体99 | 4例 |
| • 自治体62 | 11例 | • 自治体80 | 14例 | • 自治体100 | 3例 |
| • 自治体63 | 16例 | • 自治体81 | 4例 | • 自治体101 | 2例 |
| • 自治体64 | 3例 | • 自治体82 | 8例 | • 自治体102 | 5例 |
| • 自治体65 | 8例 | • 自治体83 | 7例 | • 自治体103 | 13例 |
| • 自治体66 | 9例 | • 自治体84 | 8例 | • 自治体106 | 6例 |
| • 自治体67 | 14例 | • 自治体85 | 5例 | • 自治体107 | 3例 |
| • 自治体68 | 16例 | • 自治体86 | 8例 | • 自治体108 | 4例 |
| • 自治体69 | 10例 | • 自治体87 | 6例 | • 自治体109 | 5例 |
| • 自治体70 | 13例 | • 自治体88 | 5例 | • 自治体110 | 5例 |
| • 自治体71 | 10例 | • 自治体89 | 9例 | • 自治体111 | 6例 |
| • 自治体72 | 9例 | • 自治体90 | 1例 | | |
| • 自治体73 | 13例 | • 自治体92 | 9例 | | |
| • 自治体74 | 9例 | • 自治体93 | 16例 | | |
| • 自治体75 | 4例 | • 自治体95 | 5例 | | |

表H29-1 . 慢性消化器疾患 (2014年)

合計登録数 2595例

| | | | |
|---------------|-------|-------------|-----|
| • 胆道閉鎖症 | 1953例 | • 先天性肝線維症 | 25例 |
| • 胆道拡張症 | 328例 | • 腸リンパ管拡張症 | 21例 |
| • アラジール症候群 | 80例 | • 肝内胆管減少症 | 12例 |
| • 進行性家族性胆汁うっ滞 | 53例 | • 肝内胆管拡張症 | 8例 |
| • 門脈圧亢進症 | 52例 | • 先天性微絨毛萎縮症 | 6例 |
| • 肝硬変 | 51例 | • 動脈肝異形成 | 1例 |
| • 原発性硬化性胆管炎 | 32例 | • 微絨毛封入体症 | 1例 |



図H29-1 . 施設別新規発症数

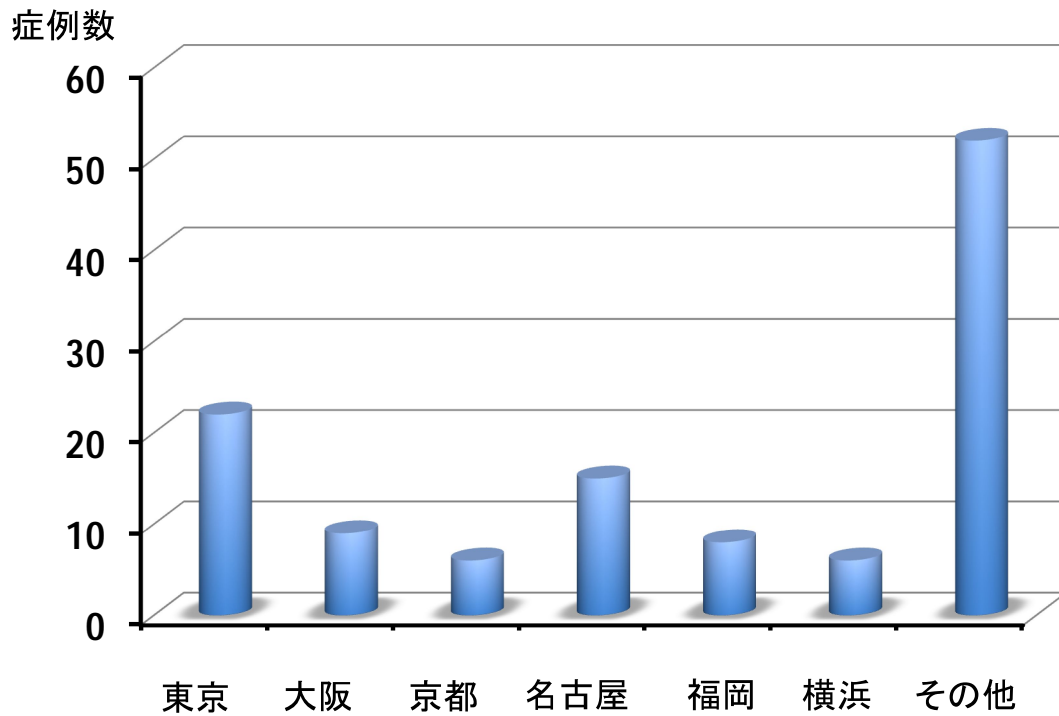
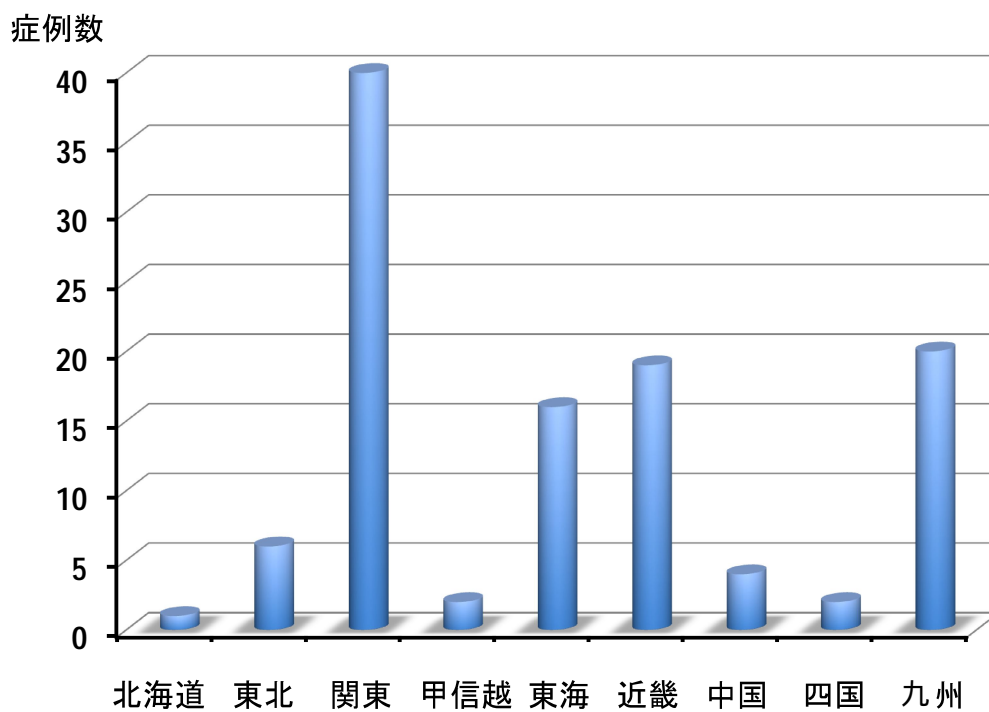


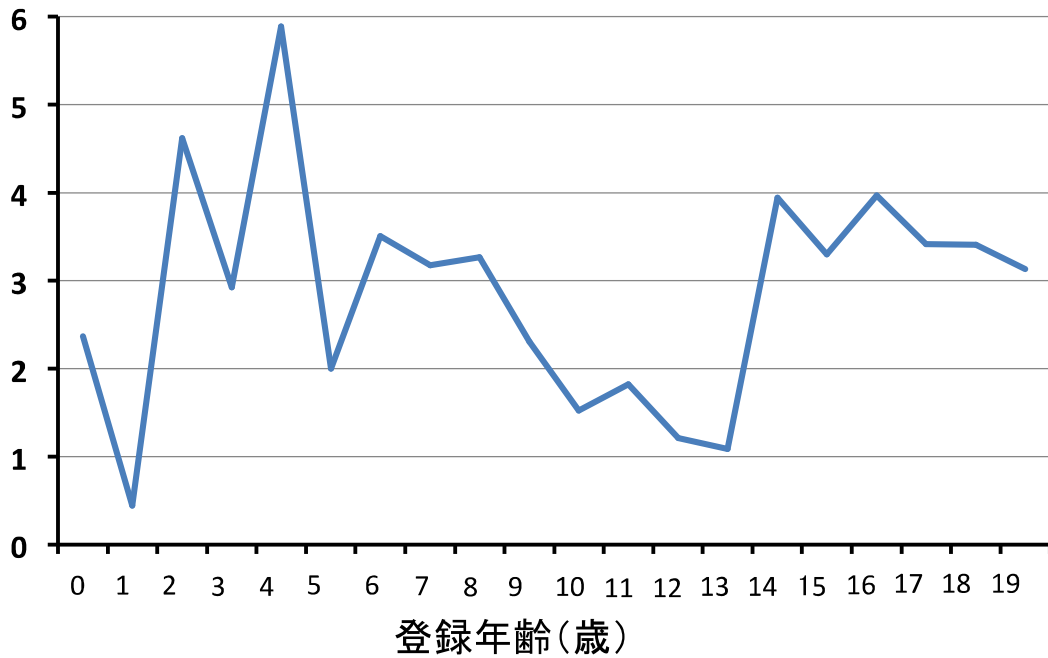
図 H29-2 . 大都市と地方の新規発症数



図H29-3 . 地域別新規発症数

直接ビリルビン値

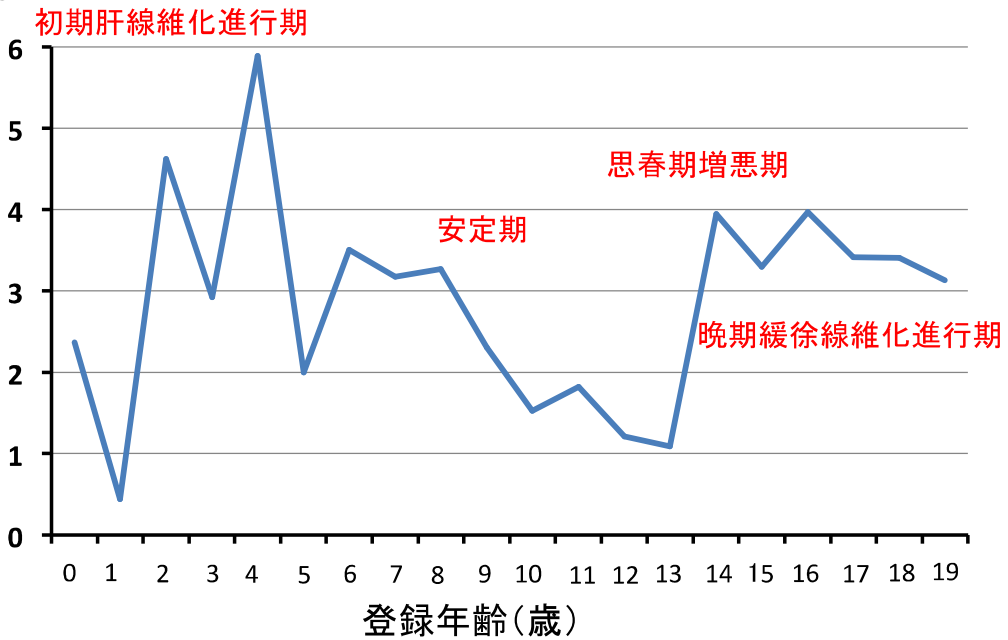
mg/dl



図H29-4 . 年齢別直接ビリルビン平均値

直接ビリルビン

mg/dl



図H29-5 . 胆道閉鎖症自然史との対比