

## 内分泌疾患の登録・評価に関する研究

研究協力者 藤枝憲二 旭川医科大学小児科教授

### 研究要旨

平成10年度から14年度の小児慢性特定疾患治療研究事業：内分泌疾患群について登録状況と登録内容から得られる臨床情報を分析した。内分泌疾患登録患者数は平成11年度以降ほぼ同数で推移している。内分泌疾患として登録されている疾患数は100前後になるが、登録された上位10疾患で全体の約90%、20疾患で全体の約95%を占めている。

次に平成13年度の登録情報をもとに発病年齢、身長SDS、肥満度と経過について解析した。解析によって身体状況の概略を把握すること、さらに年齢と予後の関係を推測することが可能であった。しかしながら意見書の内容すべてが正確に入力されているとは限らず、解析が不能となっている項目があった。

小児慢性疾患治療研究事業としてさらに有用な情報を抽出するためには中央に集約されるデータの精度を高めるための方策を講じる必要である。

### A.はじめに

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）においては統一されたフォーマットによる登録体制が平成10年に確立されて5年が経過した。そこで本研究においては内分泌疾患群について患者数の推移、登録の多い疾患の推移を検討した。また報告された項目から臨床的にどのような情報が抽出されうるかを検討した。

### B.登録総数および臓器別登録疾患数

平成10年度から14年度までの登録総数は表1の通りである。平成14年度は87自治体のうち28自治体がまだ報告していないので、登録数は少ないが概ね30,000人前後で推移しており、増加傾向には歯止めがかかっていると考えられる。

小慢事業に登録されている内分泌疾患群の病名は100を超える。そこで病名を内分泌臓器別に分類し、臓器ごとに登録病名数を調べた（表2）。登録病名数は性腺疾患が最も多く、甲状腺疾患、副腎疾患と下垂体疾患がそれに続く。しかしながら登録患者数は下垂

年度	登録自治体数	登録		登録数		
		総数	疾患数	10位まで	20位まで	50位まで
10	80/80	24,129	112	21,319	22,580	23,519
11	80/84	29,178	111	26,011	27,594	28,822
12	83/84	30,690	103	27,383	29,067	30,313
13	79/84	29,425	102	25,208	26,707	27,828
14	59/87	21,698	93	19,378	20,542	21,372

表2. 臓器別登録疾患数の推移

年度	下垂体	甲状腺	副腎	性腺	副甲状腺	膵臓	その他
10	11	16	17	24	5	4	25
11	10	17	14	25	5	4	26
12	11	17	15	25	5	4	25
13	11	17	15	25	6	4	24
14	11	14	13	24	6	4	21

表3. 臓器別登録患者数の推移

年度	下垂体	甲状腺	副腎	性腺	副甲状腺	膵臓	その他
10	11,464	7,302	1,009	2,871	250	132	703
11	13,238	9,456	1,288	3,691	339	169	906
12	13,467	10,263	1,349	3,980	350	176	996
13	12,308	9,502	1,218	3,630	318	163	934
14	9,302	7,451	906	2,782	253	106	749

体疾患と甲状腺疾患が多い（表3）。これは成長ホル

表4 都道府県別登録患者数の推移

	H10	H11	H12	H13	H14	
北海道	1,334	1,233	1,599	1,587	1,618	
青森県	334	325	319	315	52	
岩手県	353	376	378	387	未報告	
宮城県	857	739	883	407	806	**H13仙台市削除
秋田県	203	255	279	223	299	
山形県	265	315	307	325	未報告	
福島県	484	486	527	541	523	
茨城県	542	481	554	371	未報告	
栃木県	344	140	289	380	387	
群馬県	38	248	300	332	未報告	
埼玉県	293	1,404	1,429	1,371	1,331	
千葉県	691	1,010	1,060	596	124	H13千葉市、H14千葉県未報告
東京都	1,883	1,784	1,780	1,796	1,553	
神奈川県	772	1,509	2,152	1,402	1,339	H14神奈川県未報告
新潟県	382	635	644	671	659	
富山県	367	142	401	443	280	H14富山市未報告
石川県	119	245	190	139	204	
福井県	190	189	180	183	187	
山梨県	208	214	216	219	未報告	
長野県	391	98	223	284	224	H14長野市未報告
岐阜県	281	202	352	452	99	H14岐阜県未報告
静岡県	1,188	643	1,212	1,193	295	H14浜松市のみ報告
愛知県	889	2,193	2,067	2,109	1,954	
三重県	376	195	501	477	546	
滋賀県	477	490	474	481	514	
京都府	764	794	669	407	未報告	H13京都市未報告、H14全体未報告
大阪府	2,366	2,658	2,589	2,605	2,010	H14大阪市未報告
兵庫県	325	1,581	748	586	1,579	H13兵庫県、H14姫路市未報告
奈良県	416	470	411	454	未報告	
和歌山県	356	332	324	305	333	
鳥取県	112	129	133	158	未報告	
島根県	221	231	256	82	未報告	
岡山県	527	571	624	676	575	
広島県	926	1,228	1,247	1,245	235	H14福山市のみ報告
山口県	370	406	364	445	477	
徳島県	149	145	158	166	未報告	
香川県	393	367	396	400	361	
愛媛県	368	401	387	440	147	H14松山市のみ報告
高知県	202	259	275	275	254	
福岡県	855	1,201	932	1,129	1,111	H12北九州市のみ未報告
佐賀県	26	232	36	227	未報告	
長崎県	470	481	490	439	479	
熊本県	533	556	612	320	228	H13熊本市未報告、H14熊本市のみ報告
大分県	294	304	339	320	312	
宮崎県	410	397	339	379	未報告	
鹿児島県	247	321	453	271	603	
沖縄県	538	563	592	602	未報告	
合計	24,129	29,178	30,690	28,615	21,698	

表5 上位20疾患の患者数、男女比、新規・継続数（平成12年度～14年度）

平成12年度										
順位	診断名	総患者数	男	女	性比	新規	転入	継続	その他	%
1	成長ホルモン分泌不全性低身長症	12,664	8,419	4,122	2.04	2,157	92	10,305	75	41.3
2	先天性甲状腺機能低下症	3,905	1,641	2,231	0.74	587	37	3,224	43	12.7
3	甲状腺機能亢進症	3,243	495	2,723	0.18	803	11	2,389	32	10.6
4	思春期早発症	2,248	345	1,887	0.18	524	7	1,692	15	7.3
5	甲状腺機能低下症	1,545	570	969	0.59	331	12	1,178	19	5.0
6	慢性甲状腺炎	1,048	91	948	0.10	243	4	791	7	3.4
7	ターナー(Turner)症候群	1,029	10	1,013	0.01	242	9	764	13	3.4
8	先天性副腎(皮質)過形成	999	474	520	0.91	101	5	871	12	3.3
9	Prader-Willi症候群	367	208	151	1.38	75	2	284	6	1.2
10	下垂体性(真性)尿崩症	335	180	153	1.18	58	2	272	1	1.1
11	下垂体機能低下(不全)症	303	146	153	0.95	51	4	246	0	1.0
12	単純甲状腺腫	227	55	169	0.33	70	0	156	1	0.7
13	特発性副甲状腺機能低下症	192	111	81	1.37	30	0	161	0	0.6
14	原発性性腺機能低下症(男)	192	190	2	95.00	66	1	123	1	0.6
15	周期性ACTH症候群	171	77	93	0.83	31	1	137	1	0.6
16	甲状腺腫	134	23	109	0.21	43	1	88	2	0.4
17	腎性尿崩症	132	116	15	7.73	15	0	115	1	0.4
18	仮性副甲状腺機能低下症	121	68	51	1.33	24	1	94	2	0.4
19	副腎性器症候群(AGS)	116	39	77	0.51	3	2	111	0	0.4
20	原発性性腺機能低下症(女)	96	7	88	0.08	18	0	76	0	0.3
20位までの小計		29,067	13,265	15,555	0.85	5,472	191	23,078	231	94.7
総計		30,690	14,119	16,308	0.87	5,809	196	24,338	250	100

平成13年度										
順位	診断名	総患者数	男	女	性比	新規	転入	継続	その他	%
1	成長ホルモン分泌不全性低身長症	11,568	7,697	3,763	2.05	1,967	65	9,410	48	40.4
2	先天性甲状腺機能低下症	3,654	1,522	2,099	0.73	541	39	3,012	28	12.8
3	甲状腺機能亢進症	2,950	437	2,490	0.18	675	14	2,189	32	10.3
4	思春期早発症	1,981	289	1,675	0.17	427	12	1,508	16	6.9
5	甲状腺機能低下症	1,511	559	944	0.59	272	11	1,211	11	5.3
6	ターナー(Turner)症候群	1,026	8	1,008	0.01	164	9	837	5	3.6
7	慢性甲状腺炎	949	92	846	0.11	202	8	728	4	3.3
8	先天性副腎(皮質)過形成	885	432	449	0.96	92	10	769	10	3.1
9	Prader-Willi症候群	374	206	162	1.27	79	1	285	6	1.3
10	下垂体性(真性)尿崩症	310	162	144	1.13	65	1	241	1	1.1
11	下垂体機能低下(不全)症	264	135	125	1.08	35	3	222	3	0.9
12	特発性副甲状腺機能低下症	184	101	82	1.23	36	3	141	1	0.6
13	単純甲状腺腫	182	41	139	0.29	39	0	140	2	0.6
14	原発性性腺機能低下症(男)	175	174	1	174	51	1	120	2	0.6
15	周期性ACTH症候群	163	74	87	0.85	36	0	124	2	0.6
16	甲状腺腫	123	17	104	0.16	37	0	85	0	0.4
17	腎性尿崩症	116	100	14	7.14	11	1	101	2	0.4
18	仮性副甲状腺機能低下症	107	66	40	1.65	27	0	80	0	0.4
19	副腎性器症候群(AGS)	101	34	67	0.51	8	2	90	1	0.4
20	特発性低血糖症	84	49	35	1.40	13	5	63	2	0.3
20位までの小計		26,707	12,195	14,274	0.85	4,777	185	21,356	176	93.3
総計		28,615	13,116	15,251	0.86	5,133	191	22,875	196	100

平成14年度										
順位	診断名	総患者数	男	女	性比	新規	転入	継続	その他	%
1	成長ホルモン分泌不全性低身長症	8,670	5,820	2,798	2.08	1,492	49	6,725	56	40.0
2	先天性甲状腺機能低下症	3,072	1,328	1,728	0.77	426	24	2,427	34	14.2
3	甲状腺機能亢進症	2,229	356	1,862	0.19	509	14	1,588	17	10.3
4	思春期早発症	1,526	225	1,292	0.17	294	3	1,141	12	7.0
5	甲状腺機能低下症	999	400	593	0.67	186	3	775	11	4.6
6	慢性甲状腺炎	820	76	741	0.10	168	5	610	4	3.8
7	ターナー(Turner)症候群	799	6	788	0.01	110	10	620	6	3.7
8	先天性副腎(皮質)過形成	665	323	338	0.96	63	1	556	4	3.1
9	Prader-Willi症候群	321	175	143	1.22	84	1	214	3	1.5
10	下垂体性(真性)尿崩症	277	141	134	1.05	31	2	220	3	1.3
11	下垂体機能低下(不全)症	221	116	104	1.12	36	1	168	0	1.0
12	単純甲状腺腫	142	24	117	0.21	36	0	101	0	0.7
13	特発性副甲状腺機能低下症	140	73	66	1.11	13	0	116	0	0.6
14	周期性ACTH症候群	125	53	71	0.75	16	0	102	2	0.6
15	原発性性腺機能低下症(男)	124	122	2	61.0	21	0	96	0	0.6
16	腎性尿崩症	103	90	12	7.50	10	1	83	0	0.5
17	甲状腺腫	99	18	81	0.22	37	0	61	0	0.5
18	仮性副甲状腺機能低下症	90	53	37	1.43	16	0	70	1	0.4
19	副腎性器症候群(AGS)	66	24	42	0.57	2	0	64	0	0.3
20	原発性性腺機能低下症(女)	54	3	50	0.06	13	0	37	0	0.2
20位までの小計		20,542	9,426	10,999	0.86	3,563	114	15,774	153	94.7
総計		21,698	10,029	11,546	0.87	3,769	119	16,668	162	100

モン分泌不全性低身長症と甲状腺機能低下症(先天性甲状腺機能低下症および橋本病による甲状腺機能低下症もの)が多いためである。

C. 都道府県別登録患者数の年次推移 (表 4)

小慢事業の実施主体は都道府県、政令指定都市および中核市である。中核市は申請が認められれば所属する都道府県の統計からはずれるので、今回は都道府県ごとに登録患者数をまとめた。先述したように平成14年度はまだ登録が完全ではない。

各年度の本研究報告書で指摘していることだが、都道府県のなかには年度ごとの登録数が大きく変動しているものがある。またこの変動は平成14年度になっても見られている。中央への登録制度が始まって5年が経過したが、いまだに提出用ファイルの上書きなどの技術的なトラブルが解決されていないことが推測される。

D. 登録患者数の多い疾患 (表 5)

平成12年度から平成14年度について、登録が多い上位20疾患を表5に示した。これらの20疾患は平成10年度(平成14年度報告書に資料を収載)から大きな変動はない。特に上位5疾患は順位が同じであり、11位までは順位の変動はあるが疾患構成は同じであった。この上位20位で内分泌疾患群患者のほぼ95%を占めている。

E. 各登録項目への入力率

小慢事業の登録システムは登録された情報をもとに各疾患における臨床的な特徴を明らかにすることが目標のひとつである。そのためには意見書を記載する医師が必要十分に記載すること、さらにその記載内容を各自治体の担当者が完全に入力することが必要である。本研究班の活動範囲においては意見書がどこまで記載されているかを確認することはできないので、登録項目にデータが入力された割合を検討した。

平成10年度からみるとすべての項目で入力されている割合が増加している。しかしながら思春期所見にいたっては半数にしか入力がなく、登録情報を用いた

質的な評価は困難である。

表 6 年度別 各項目に入力された割合 %

年度	年齢		発症			発症年齢	
	年	月	年号	年	月	年	月
10	90.2	90.2	92.9	71.3	63.9	62.7	62.7
11	92.8	92.8	97.0	80.4	71.3	68.3	68.3
12	95.8	95.8	97.3	83.2	75.0	74.7	74.7
13	96.5	97.1	96.3	81.8	74.2	74.0	74.0
14	96.7	96.7	96.5	84.0	76.8	76.6	76.6

年度	現在の所見					発見のされ方	合併症	経過
	年号	身長	体重	B G	PH			
10	76.7	75.4	75.2	39.5	36.3	92.7	95.9	95.7
11	90.0	88.4	89.5	48.8	44.3	95.5	98.6	98.4
12	90.9	89.3	90.6	50.8	46.3	98.1	98.6	98.4
13	89.2	87.4	88.9	51.4	47.4	94.6	96.9	97.2
14	89.8	88.3	89.6	53.3	49.7	94.7	97.1	97.0

F. 内分泌疾患群登録上位 10 疾患発病年齢と体格指数(表 7、8)

内分泌疾患群登録数の上位10疾患について発病年齢を分析した。先天性甲状腺機能低下症、ターナー症候群、先天性副腎過形成症や Prader-Willi 症候群は先天的・遺伝的疾患であり、発病年齢は0歳に中央値が存在する。しかしながら少数例において幼児期以降を発病年齢としている。これは診断時年齢と混同して記載・入力されたものと推測される。これに対して甲状腺機能低下症は64.8%が0歳時発症としていた。甲状腺機能低下症には先天性と後天性が含まれており、発病年齢から推測すると半数以上が先天性甲状腺機能低下症に分類すべきものと思われる。

次に上位10疾患について各身長 SDS 範囲と肥満度範囲に入る割合を求めた。成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群や Prader-Willi 症候群では低身長を呈する割合が高く、ついで先天性副腎過形成症や甲状腺機能低下症が身長 SDS が低かった。肥満度をみるとターナー症候群、先天性副腎過形成症や Prader-Willi 症候群で肥満度の中央値が高く、内分泌外来に通院している患者の実態に近い像を呈している。

表7 上位10疾患発病年齢別割合

	発病年齢 歳 %																				中央値	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19		20
成長ホルモン分泌不全性低身長症	44.1	6.0	5.4	10.5	7.3	6.5	5.5	3.3	2.8	2.5	1.9	1.9	1.2	0.7	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1歳
先天性甲状腺機能低下症	97.9	0.6	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0歳
甲状腺機能亢進症	1.6	0.0	0.4	1.4	1.3	1.6	3.1	3.6	5.6	8.3	9.4	11.1	14.2	13.5	12.0	7.2	4.3	1.3	0.0	0.0	0.0	12歳
思春期早発症	7.9	8.8	4.6	4.4	5.9	9.7	18.2	16.0	11.5	6.8	3.4	1.7	0.7	0.3	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6歳
甲状腺機能低下症	64.8	2.0	1.4	2.7	1.9	2.1	2.0	2.8	2.5	3.5	4.7	2.7	2.3	2.3	1.4	0.7	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0歳
ターナー(Turner)症候群	82.4	1.0	0.6	2.5	2.1	2.0	1.7	0.9	1.4	1.4	1.2	0.9	1.1	0.5	0.4	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0歳
慢性甲状腺炎	1.3	0.4	0.4	0.4	2.2	3.4	6.3	6.7	7.7	14.0	14.7	11.6	11.2	9.0	6.0	3.1	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0	10歳
先天性副腎(皮質)過形成	98.4	0.6	0.4	0.3	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0歳
Prader-Willi症候群	96.0	0.9	0.6	0.3	0.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.3	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0歳
下垂体性(真性)尿崩症	22.8	7.1	9.8	6.7	7.5	5.5	8.3	7.1	6.7	3.5	4.3	3.1	3.5	2.0	1.6	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4歳

表8 上位10疾患身長 SDS 範囲、肥満度範囲別割合 (%)

	身長SDS								中央値						
	-3以上		-2以上		-1以上		0以上			+1以上		+2以上		+3以上	
	-3未満	-2未満	-1未満	0未満	+1未満	+2未満	+3未満								
成長ホルモン分泌不全性低身長症	23.0	41.2	25.2	6.6	0.7	0.5	0.4	2.4	-2.4 SD						
先天性甲状腺機能低下症	6.3	6.6	19.6	32.2	22.3	7.3	1.4	4.2	-0.5 SD						
甲状腺機能亢進症	1.7	3.0	10.6	28.0	34.3	15.5	3.5	3.4	0.2 SD						
思春期早発症	6.4	7.9	13.3	19.8	23.5	16.0	7.8	5.3	0.1 SD						
甲状腺機能低下症	11.3	12.3	22.4	27.8	18.2	5.8	1.0	1.2	-0.9 SD						
ターナー(Turner)症候群	48.6	35.9	10.5	0.6	0.3	0.4	1.0	2.6	-3.0 SD						
慢性甲状腺炎	3.0	4.3	14.9	29.9	31.9	11.1	2.9	2.0	-0.1 SD						
先天性副腎(皮質)過形成	6.7	11.6	28.9	27.1	14.0	4.6	1.7	5.5	-0.9 SD						
Prader-Willi症候群	23.2	28.7	21.4	15.3	5.2	2.4	0.6	3.1	-2.1 SD						
下垂体性(真性)尿崩症	7.1	10.0	25.9	28.0	18.0	5.9	1.3	3.8	-0.7 SD						

	肥満度						中央値						
	-20以上		-10以上		0以上			+20以上		+30以上		+50以上	
	-20未満	-10未満	0未満	+20未満	+30未満	+50未満							
成長ホルモン分泌不全性低身長症	2.5	9.6	26.2	47.3	6.5	4.8	3.1	3.7 %					
先天性甲状腺機能低下症	1.8	10.4	30.0	48.1	5.1	3.1	1.5	2.0 %					
甲状腺機能亢進症	3.9	15.6	29.8	39.6	5.8	4.1	1.2	0.3 %					
思春期早発症	1.9	8.1	20.7	43.6	12.1	10.9	2.6	7.3 %					
甲状腺機能低下症	3.8	11.5	28.9	42.7	5.7	4.8	2.6	1.8 %					
ターナー(Turner)症候群	2.3	6.9	15.5	39.9	12.3	14.9	8.2	11.3 %					
慢性甲状腺炎	3.3	16.2	30.0	37.6	6.0	5.2	1.6	0.2 %					
先天性副腎(皮質)過形成	1.2	6.1	20.5	46.1	10.5	11.0	4.7	8.4 %					
Prader-Willi症候群	1.3	7.2	4.6	28.0	10.5	14.8	33.6	29 %					
下垂体性(真性)尿崩症	3.9	11.8	24.5	38.4	7.4	7.9	6.1	3.2 %					

### G. Prader-Willi 症候群：年齢別肥満度と経過

Prader-Willi 症候群は年齢とともに肥満が増悪することが知られている。小慢事業に登録された例をみても年齢とともに肥満度が増加し、中央値が幼児期の 2.6%から 10 歳以上になって 54%となった。またそれに伴って経過が悪化と判定される割合が高くなっている。

はさらにこのようなデータベースを用いて疾患の概要が把握できるであろう。

表9 Prader-Willi 症候群 年齢別肥満度範囲および経過別割合 (%)

	総数	肥満度 %							中央値
		-20以上	-10以上	0以上	+20以上	+30以上	+50以上		
		-20未満	-10未満	0未満	+20未満	+30未満	+50未満		
5歳未満	114	3.4	23.9	9.1	47.7	3.4	4.5	8.0	2.6%
5歳以上 10歳未満	102	0.0	1.0	3.9	32.4	15.7	17.6	29.4	28.4%
10歳以上	117	0.9	0.0	1.8	8.8	11.4	20.2	57.0	54 %

	経過								
	治癒	寛解	改善	不変	再燃	悪化	死亡	判定不能	その他
5歳未満	0.0	0.9	42.1	46.5	0.9	2.6	0.0	0.9	6.1
5歳以上 10歳未満	1.0	0.0	37.3	51.0	0.0	2.9	0.0	0.0	7.8
10歳以上	0.0	0.9	28.2	45.3	0.0	10.3	0.0	0.9	14.5

### H. 考察

小慢事業では数多くの疾患を対象に全国を網羅して登録しており、疾患データベースとして貴重なものである。しかしながら登録数が膨大であること、実施主体が都道府県、政令指定都市と中核市というように多岐にわたっており、精度の高い登録情報が得られるかが疾患データベースとしての価値を決める。

今年度の班研究においては登録状況の分析に加えて登録数が多い疾患について発病年齢、身長 SDS、肥満度を、さらに Prader-Willi 症候群の肥満度と経過の関連についても解析した。

各報告項目の入力率はまだ十分には高いとは言えず、精度に限界が存在することは否めない。しかしながら解析結果として示したように各疾患について、ある程度の状況を把握することができた。

登録制度が開始されてすでに 5 年が経過した。ソフトウェアの向上に加えて、各実施主体で入力に慣れてきたこともあって徐々に入力率が増加している。今後

### I. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### J. 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