

## 内分泌疾患群の登録・評価に関する研究

分担研究者 藤枝憲二 旭川医科大学小児科教授

### 研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）について各自治体から厚生労働省に報告された情報に登録病院名が追加された。そこで内分泌疾患群のなかで稀少な疾患群の主治医を対象に診断と治療に関する二次調査を行った。取り上げた疾患群は仮性思春期早発症、特発性低血糖症、クッシング症候群、腎性尿崩症と性分化異常症である。全体の回収率は70.1%であった。各疾患群において最終診断名が必ずしも小慢事業の対象になっていないものが存在した。さらに治療・診断に関するネットワークの構築を要望する回答が74.7%に達した。

次に経年的な登録状況を分析した。内分泌疾患群の登録患者数は平成11年度以降ほぼ同数で推移している。また内分泌疾患として登録されている疾患数をみると登録された上位10疾患で全体の約90%、20疾患で全体の約95%を占めており、平成10年度以降大きな変化はない。登録疾患数をみると平成13年度以降は137、114、95と減少しており、同じ病態の疾患名が統合・整理されつつあると推測される。

### 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年度に確立されて6年が経過した。さらに本年度の報告から意見書を提出した病院名を中央で把握することが可能となった。そこで本研究においては平成10年度以降の登録状況についてまとめることに加えて、内分泌疾患群のなかで比較的稀少な疾患を対象に診断と治療に関する二次調査を行った。

### B.稀少な疾患群の診断と治療に関する二次調査

#### 1) 対象疾患群

対象とした疾患群は仮性思春期早発症、特発性低血糖症、クッシング症候群、腎性尿崩症と性分化異常症である。その下位分類として複数のICD10コードが存在するので、登録データベースから該当するコード（表1）の受給者を抽出した。さらに意見書を提出した病院名が把握できるものを対象にアンケートを送付した。

#### 2) 調査内容

クッシング症候群に関するアンケート内容を示す

（表2）。他の疾患群に対する質問内容は以下の通りである。

ア) クッシング症候群：成因（確定）診断名、原発巣、診断時年齢、診断時の身長・体重、症状の有無：クッシング徴候、性早熟、高血圧、過剰産生ステロイドDexamethasone抑制試験の内容、治療内容

イ) 仮性思春期早発症：成因（確定）診断名、基礎疾患名、病因遺伝子検索、遺伝性、診断時年齢、診断時検査結果、治療内容

ウ) 腎性尿崩症：年齢、身長、体重、病因遺伝子検索、治療内容

エ) 性分化異常症：成因（確定）診断名、病因遺伝子検索、染色体検査、SRY遺伝子、性腺の性、社会的性、性腺に対する治療、薬物療法の内容と開始時期

オ) 特発性低血糖症：確定診断名、診断年齢、高インスリン血症の有無、治療、最低血糖値、予後

疾患群	ICD10	病名
仮性思春期早発症	E30.1A	仮性思春期早発症
特発性低血糖症	E16.2	特発性低血糖症      アセトン血性低血糖症      ケトン血性低血糖症
	E16.9	ロイシン過敏性低血糖症
	E16.1	インスリン分泌異常
		高インスリン血症      インスリン過剰症      膵β細胞腺腫 β-cell adenoma      β細胞膵島腫      β細胞腺腫 insulinoma      インスリノーマ
クッシング症候群	E24.0	クッシング(Cushing)病
	E24.9A	クッシング(Cushing)症候群      異所性コルチゾール産生腫瘍      ステロイド分泌性腫瘍
腎性尿崩症	N25.1	腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)
性分化異常症	Q56.1	男性仮性半陰陽
	Q56.2	女性仮性半陰陽
	Q56.3	仮性半陰陽
	Q97.0	XXX(症候群)      XXX女性
	Q97.1	XXXX女性      XXXXX女性
	Q97.3	XY女性
	Q98.0	XXY個体
	Q98.1	XXXY      XXXXY(症候群)
	Q98.3	XX男性
	Q98.5	XYYmale(症候群)
	Q98.8	XXYY(症候群)
	Q99.1A	XX純粋型性腺形成不全症
	Q99.1B	XY純粋型性腺形成不全症
	Q99.8	XP21
	Q50.3	卵巣形成不全      卵巣形成異常症      異形成性腺 部分的性腺形成不全(女)      性腺形成不全(女)      索状性腺
Q55.0	睾丸欠損症      無睾丸症	
Q55.1	睾丸形成不全      部分的性腺形成不全(男)      性腺形成不全(症)(男)	

表 1. 二次調査対象疾患群

3) 回収率

小慢事業中の内分泌疾患群 15,293 例中で医療機関が登録されているものは 9,969 例 (65.2%) である。上記疾患コードを有する 159 例の登録病院の小慢事務担当者に調査用紙を郵送し、主治医に転送するように依頼した。110 例の主治医から回答があり、回収率は 70.1%であった (表 3)。

疾患群	対象数	回収数	回収率(%)
クッシング症候群	19	13	68.4
仮性性早熟	6	4	66.7
腎性尿崩症	50	32	64.0
性分化異常症	36	28	77.8
特発性低血糖症	48	33	68.8

表 3. 二次調査回収率

なお調査票には病院名、登録保健所、疾患名 (ICD10 code) と年齢、性別、受給者番号を記して、患者を同定するように依頼したが、受給者番号に対応した患者が存在しないという例が 2 例あった。

**内分泌疾患群 Cushing 病および Cushing 症候群**

病院名: \*\* 県立医科大学医学部附属病院  
登録保健所: \*\* 保健所  
登録者  
疾患名 (ICD10 コード): クッシング(Cushing)症候群 (E24.9A)  
年齢 9 歳、性別 女  
※年齢: 平成 15 年度意見書提出時の年齢  
受給者番号: 511311

成因 (確定) 診断名: ( )

原発臓:  
診断時年齢:      歳      か月  
診断時: 身長      cm、体重      kg  
症状: クッシング徴候 (あり、なし)、性早熟 (あり、なし)、高血圧 (あり、なし)  
過剰産生ステロイド: コルチゾール      なし、あり  
性ステロイド      なし、あり  
鉱質ステロイド      なし、あり  
Dexamethasone 抑制試験→なし、あり  
→“あり”のとき方法: 低用量 (      mg)、高用量 (      mg)、その他 (      )  
→結果: (      )  
治療: なし、あり→ (摘出、抗ガン剤投与、opDDD 投与、その他 (      ))  
特記事項 (      )

治療・診断研究ネットワーク構築の必要性: なし、あり

記載者: \_\_\_\_\_

表 2. 二次調査用紙

4) クッシング症候群 (対象数 19 (クッシング症候群 (ク群) 14、クッシング病 (ク病) 5)、回収数 13 (ク群 10、ク病 3))

ア) 確定診断名: ク症候群のうち 2 例が医原性クッシング症候群として回答があった。またク症候群のうち 3 例がク病とすべきものであった。

イ) 発病年齢: ク症候群は 0,1,7,8,10 歳の発病で、7 歳以下はすべて悪性であり、8 歳と 10 歳は良性であった。

ウ) 臨床症状: クッシング徴候はク病もク群も 100%存在した。それに対して、性早熟症状はク群で 5 例中 3 例、ク病で 6 例中 1 例、高血圧はク群 5 例中 2 例、ク病で 6 例中 2 例であった。

#### 5) 仮性思春期早発症

ア) 確定診断名: 2 例が真性特発性思春期早発症、1 例自律性卵胞嚢腫によるもので、1 例が McCune-Albright 症候群であった。

#### 6) 腎性尿崩症

ア) 診断名: 2 例で受給者番号に該当者がいなかった。1 例が中枢性であり、他はすべて腎性尿崩症であった。

イ) 遺伝子検索: 29 例中で遺伝子検索がされているものは 5 例にしか過ぎなかった。

ウ) 薬物療法: 薬物療法を行っているものは 22 人で、そのなかで 1 剤 3 人、2 剤 13 人で 3 剤 4 人であった。用いられた薬剤はスピロラクトン、カプトプリル、ヒドロクロチアジド、フルイトラン、K 製剤、インドメサシンである。

#### 7) 性分化異常症

ア) 診断名: 1 例がターナー症候群で、4 例で確定診断名が性分化異常症として扱われないもの(陰核肥大、直腸肛門奇形、マイクロペニス)であった。

イ) 性別の判定: 性腺の性と社会的性が異なるものは 26 例中 3 例であった。

ウ) 治療: 外科処置を含めて、何らかの治療を受けたものは 26 例中 13 例であり、現在でも継続して治療を受けているものはそのなかで 5 例であった。

#### 8) 特発性低血糖症

ア) 診断: 特発性低血糖症のうち 2 例が MSUD、1

例が下垂体機能低下症であった。また同じ疾患概念に属すると思われるものが複数の異なる疾患名で登録されている。ちなみに主治医によって記された病名をあげると以下ようになる。Beckwith-Wiedemann 症候群、HI/HA 症候群、nesidioblastosis 2 例、膵島細胞症、インスリノーマ、インスリン分泌異常症、ケトン性低血糖症 2 例、脂肪萎縮症、一過性高インスリン血症、新生児一過性高インスリン血症、高インスリン血症性低血糖症 2 例、高インスリン血症 2 例、高インスリン血症性低血糖症 4 例、乳児持続性高インスリン血症、特発性低血糖症 5 例、反応性低血糖、ロイシン過敏性低血糖症 2 例。

イ) 現在の治療: 治療を行っているものが 30 例中 16 例であり、ジ'ア'グ'キ'ト'が 8 例に投与されていた。

ウ) 予後: それぞれの頻度は以下の通りである。脳性麻痺 2 例 / 33 例、発達遅滞 13 例 / 28 例、てんかん 8 例 / 30 例。

エ) 発達の程度 (主治医判断): 正常: 16 例、軽度低下: 11 例、中等度低下: 4 例、重度低下: 1 例であった。

9) 診断・治療に関するネットワーク構築の必要性  
各疾患群で主治医間のネットワーク構築を希望する頻度は高かった (表 4)。

	ク ッ シ ン グ 症 候 群	仮 性 思 春 期 早 発 症	腎 性 尿 崩 症	性 分 化 異 常 症	特 発 性 低 血 糖 症
回答数	8	2	25	25	31
必要	6	1	21	15	25

表 4. ネットワーク構築の必要性

### C. 登録状況

#### 1) 都道府県別登録患者数の年次推移 (表 5)

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。

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。ファイルの上書きなどの技術的なトラブルがまだ十分には解決されていないと推測される。

## 2) 登録患者数の多い疾患 (表 6)

平成 13 年度から平成 15 年度について、登録が多い上位 20 疾患を表 6 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。

## D. 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患者が登録されており、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新たにデータベースに情報として追加された登録病院名を利用して二次調査を行った。内分泌疾患群は小慢事業のなかで登録患者が最も多いので、今回は登録数の少ない疾患群を対象を絞って、主治医が比較的答えやすい内容に絞って調査を行った。

データベースからは個人を特定できないので、各病院の小慢事業事務担当者に調査用紙を郵送し、患者同定の上で主治医に転送してもらう形をとった。しかしながら回収率は約 70% と、このような形式の調査にしては良好な結果であった。

しかしながらその内容をみると登録病名と異なる最終診断のものが少なからず存在した。またひとつの ICD-10 コードの下に数多くの病名が登録されている

ような疾患群もあった。今後、この登録データベースを有効に活用するためには診断基準を統一した上で登録が必要であると思われた。

## E. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## F. 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5 都道府県別登録患者数の推移

	H10	H11	H12	H13	H14	H15
北海道	1,334	1,233	1,599	1,587	1,618	104
青森県	334	325	319	315	312	
岩手県	353	376	378	387	388	
宮城県	857	739	883	1,217	806	454
秋田県	203	255	279	223	299	237
山形県	265	315	307	325	319	
福島県	484	486	527	541	523	474
茨城県	542	481	554	371	286	
栃木県	344	140	289	380	387	385
群馬県	38	248	300	332	275	
埼玉県	293	1,404	1,429	1,371	1,331	1,219
千葉県	691	1,010	1,060	596	1,020	165
東京都	1,883	1,784	1,780	1,796	1,553	1,854
神奈川県	772	1,509	2,152	2,099	1,487	893
新潟県	382	635	644	671	659	687
富山県	367	142	401	443	375	264
石川県	119	245	190	139	204	212
福井県	190	189	180	183	187	
山梨県	208	214	216	219	255	
長野県	391	98	223	284	224	
岐阜県	281	202	352	452	460	100
静岡県	1,188	643	1,212	1,193	896	290
愛知県	889	2,193	2,067	2,109	1,954	1,902
三重県	376	195	501	477	546	
滋賀県	477	490	474	481	514	524
京都府	764	794	669	645	148	
大阪府	2,366	2,658	2,589	2,605	2,630	2,044
兵庫県	325	1,581	748	1,633	1,662	
奈良県	416	470	411	454	489	
和歌山県	356	332	324	305	333	319
鳥取県	112	129	133	158	160	150
島根県	221	231	256	82	180	
岡山県	527	571	624	676	757	171
広島県	926	1,228	1,247	1,245	1,418	760
山口県	370	406	364	445	477	
徳島県	149	145	158	166		
香川県	393	367	396	400	361	364
愛媛県	368	401	387	440	147	156
高知県	202	259	275	275	254	254
福岡県	855	1,201	932	1,129	1,111	609
佐賀県	26	232	36	227	244	
長崎県	470	481	490	439	479	160
熊本県	533	556	612	553	560	
大分県	294	304	339	320	312	127
宮崎県	410	397	339	379	350	
鹿児島県	247	321	453	271	603	415
沖縄県	538	563	592	602	662	
合計	24,129	29,178	30,690	31,640	30,215	15,293

表6 上位20疾患の患者数、男女比、新規・継続数（平成13年度～15年度）

平成13年度

ICD	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	%
1 E23.0E 成長ホルモン分泌不全性低身長症	12,542	8,344	4,089	2.04	10.5±3.4	2,150	76	10,170	68	39.6
2 E03.1A 先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)	4,038	1,687	2,315	0.73	6.6±5.1	604	43	3,302	55	12.8
3 E05.0 甲状腺機能亢進症	3,237	480	2,731	0.18	13.8±3.3	744	18	2,392	43	10.2
4 E22.8 思春期早発症	2,168	315	1,835	0.17	9.8±3.4	475	14	1,641	20	6.9
5 E03.9 甲状腺機能低下症	1,634	609	1,016	0.60	8.4±5.4	295	12	1,309	12	5.2
6 Q96 ターナー(Turner)症候群	1,115	9	1,096	0.01	11.3±4.2	180	9	909	6	3.5
7 E06.3 慢性甲状腺炎	1,034	99	924	0.11	13.4±3.1	225	8	788	6	3.3
8 E25.0 先天性副腎(皮質)過形成	969	475	489	0.97	7.8±5.4	99	11	835	20	3.1
9 Q87.1A プラダー・ウィリアム(Prader-Willi)症候群	401	221	174	1.27	7.6±5.1	80	1	309	8	1.3
10 E23.2 下垂体性(真性)尿崩症	366	190	169	1.12	10.2±4.8	78	1	282	3	1.2
11 E23.0A 下垂体機能低下(不全)症	305	157	144	1.09	11.7±5.0	38	4	258	4	1.0
12 E04.0 単純甲状腺腫	201	45	154	0.29	12.5±3.7	44	0	154	2	0.6
13 E20.0 特発性副甲状腺機能低下症	194	107	86	1.24	9.3±5.7	38	4	148	1	0.6
14 E29.1 原発性性腺機能低下症(男)	188	186	2	93	10.4±5.1	57	1	127	2	0.6
15 E24.9B 周期性ACTH症候群	170	78	90	0.87	9.3±3.8	37	0	129	3	0.5
16 D34 甲状腺腫	132	18	112	0.16	13.2±3.5	41	0	90	0	0.4
17 N25.1 腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)	132	111	18	6.17	8.8±5.0	12	1	115	3	0.4
18 E20.1 仮性副甲状腺機能低下症	116	68	47	1.45	10.6±4.7	29	0	87	0	0.4
19 E25.9 副腎性器症候群(AGS)	112	37	75	0.49	11.2±4.7	8	2	101	1	0.4
20 E16.2 特発性低血糖症	92	52	38	1.37	7.5±4.4	15	5	68	3	0.3
20位までの小計	29,146	13,288	15,604	0.85	10.1±4.5	5,249	210	23,214	260	92.1
総計	31,640	14,463	16,906	0.86	10.2±4.5	5,756	216	25,153	295	100.0

登録疾患数:137

平成14年度

ICD	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	%
1 E23.0E 成長ホルモン分泌不全性低身長症	11,804	7,872	3,839	2.05	10.5±3.3	1,981	65	9,341	69	39.1
2 E03.1A 先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)	4,303	1,861	2,403	0.77	6.3±5.2	615	32	3,452	43	14.2
3 E05.0 甲状腺機能亢進症	3,104	482	2,595	0.19	13.9±3.0	700	17	2,254	32	10.3
4 E22.8 思春期早発症	2,106	304	1,783	0.17	9.8±3.2	448	8	1,558	16	7.0
5 E03.9 甲状腺機能低下症	1,275	512	752	0.68	8.4±5.4	233	7	999	12	4.2
6 E06.3 慢性甲状腺炎	1,089	97	986	0.10	13.3±2.9	233	6	813	4	3.6
7 Q96 ターナー(Turner)症候群	1,081	8	1,064	0.01	11.3±4.2	147	11	862	8	3.6
8 E25.0 先天性副腎(皮質)過形成	916	442	469	0.94	7.4±5.6	82	2	787	4	3.0
9 Q87.1A プラダー・ウィリアム(Prader-Willi)症候群	444	241	197	1.22	7.5±5.2	109	1	310	5	1.5
10 E23.2 下垂体性(真性)尿崩症	359	188	167	1.13	10.3±4.9	44	2	289	3	1.2
11 E23.0A 下垂体機能低下(不全)症	299	157	140	1.12	11.2±5.2	51	1	229	2	1.0
12 E04.0 単純甲状腺腫	204	37	166	0.22	12.6±3.6	53	0	146	0	0.7
13 E20.0 特発性副甲状腺機能低下症	185	94	90	1.04	9.1±5.7	20	0	153	1	0.6
14 E24.9B 周期性ACTH症候群	177	77	99	1	10±3.9	23	0	147	2	0.6
15 E29.1 原発性性腺機能低下症(男)	156	153	2	76.50	10.4±5.2	25	0	124	0	0.5
16 E20.1 仮性副甲状腺機能低下症	131	74	57	1.30	10.5±4.9	22	0	105	1	0.4
17 N25.1 腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)	125	109	15	7.27	8.0±5.0	13	2	101	0	0.4
18 D34 甲状腺腫	123	21	101	0.21	13.2±3.5	41	0	81	0	0.4
19 E25.9 副腎性器症候群(AGS)	87	33	54	0.61	12.4±4.2	2	0	85	0	0.3
20 E28.3 原発性性腺機能低下症(女)	73	3	69	0.04	12.4±4.7	16	0	53	0	0.2
20位までの小計	28,041	12,785	15,048	0.85	10.1±4.6	4,858	154	21,889	202	92.8
総計	30,215	13,835	16,139	0.86	10.0±4.6	5,265	162	23,590	218	100.0

登録疾患数:114

平成15年度

ICD	総患者数	男	女	性比	年齢	新規	転入	継続	その他	%
1 E23.0E 成長ホルモン分泌不全性低身長症	5,877	3,954	1,901	2.08	10.5±3.3	1,053	31	4,739	48	38.4
2 E03.1A 先天性甲状腺機能低下症(甲状腺腫を伴わない)	1,902	819	1,073	0.76	6.5±4.9	244	29	1,610	19	12.4
3 E05.0 甲状腺機能亢進症	1,511	240	1,264	0.19	13.9±2.9	328	8	1,153	22	9.9
4 E22.8 思春期早発症	1,185	203	972	0.21	10.0±3.1	253	6	906	18	7.7
5 Q96 ターナー(Turner)症候群	596	4	589	0.01	11.4±4.0	74	1	516	3	3.9
6 E06.3 慢性甲状腺炎	546	47	497	0.09	13.4±2.9	113	2	425	6	3.6
7 E03.9 甲状腺機能低下症	540	227	307	0.74	8.2±5.3	85	3	448	4	3.5
8 E25.0 先天性副腎(皮質)過形成	469	231	237	0.97	8.1±5.3	36	2	429	2	3.1
9 Q87.1A プラダー・ウィリアム(Prader-Willi)症候群	251	143	108	1.32	8.2±4.8	40	2	202	7	1.6
10 E23.2 下垂体性(真性)尿崩症	203	112	90	1.24	10.8±4.9	21	3	178	1	1.3
11 E23.0A 下垂体機能低下(不全)症	197	104	92	1.13	11.0±5.0	39	1	157	0	1.3
12 E04.0 単純甲状腺腫	119	25	93	0.27	13.1±3.6	31	0	87	1	0.8
13 E20.0 特発性副甲状腺機能低下症	98	54	44	1.23	10.5±4.4	11	0	86	1	0.6
14 E24.9B 周期性ACTH症候群	98	40	55	1	10.3±3.9	21	0	75	2	0.6
15 E29.1 原発性性腺機能低下症(男)	89	86	2	43.00	11.5±4.8	14	0	72	3	0.6
16 E20.1 仮性副甲状腺機能低下症	78	44	34	1.29	10.4±4.6	17	0	61	0	0.5
17 N25.1 腎性尿崩症(抗利尿ホルモン不応症)	67	60	7	8.57	8.4±4.6	6	1	60	0	0.4
18 D34 甲状腺腫	50	7	42	0.17	11.9±3.2	14	0	35	1	0.3
19 E16.2 特発性低血糖症	46	28	18	1.56	7.4±4.5	5	1	40	0	0.3
20 E28.3 原発性性腺機能低下症(女)	42	0	42	0.00	12.1±4.3	8	0	34	0	0.3
20位までの小計	13,964	6,428	7,467	0.86	10.2±4.4	2,413	90	11,313	138	91.3
総計	15,293	7,047	8,165	0.86	10.1±4.5	2,665	97	12,370	151	100.0

登録疾患数:95