

## Two-Source Capture-Recapture Method を用いた小児慢性特定疾患治療研究 事業の登録データの利活用に関する研究

研究協力者 願 艶紅、国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部流動研究員

**研究要旨** Two-Source Capture-Recapture Method (Two-Source CRM) に基づいて開発したソフトを用い、わが国で平成 6～14 年度に生まれ、先天性甲状腺機能低下症 (CH) として治療されている患者を対象として、CH 患者数の推定などが可能かどうか検討を行った。小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢事業)に登録している CH 患者を Source 1 とし、母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局新生児マススクリーニング全国追跡調査の集計結果を Source 2 として、全国で治療している CH 患者の推定総数、小慢事業での登録率及び医療機関所在地域別の患者数を算出した。平成 6～14 年度に生まれ、治療されている CH 患者の推定総人数は、年度別に 597、617、583、647、923、808、997、1065、1031 人であり、推定総数に対する小慢事業への患者登録率は、各年度で 36.6～45.9%であった。通院医療機関の所在地域別の推定患者数は、東北、関東、信越（新潟県を除く）、北陸、東海（岐阜県を除く）、近畿、中国（鳥取県を除く）、四国、九州（佐賀県を除く）、及び沖縄県で、それぞれ 495、1441、149、158、440、1044、490、324、1188、119 人であり、平成 14 年 10 月現在 9 歳以下であった推定子ども人口の 1 万人当たり、5.5、3.9、6.9、5.3、3.5、5.3、7.4、8.8、9.9、7.0 と算出された。地域別の推定患者数に対する小慢事業での患者登録率は 26.9～75.6%であり、大きな地域差が見られた。Two-Source CRM ソフトによる全国における CH 患者数の推定結果から、小慢事業への登録率の地域差など、わが国における CH 治療の現状把握が可能となった。CH 以外の疾患でも同様の解析が可能であり、Two-Source CRM は小慢事業の登録データの利活用の研究において有用なツールの一つとなるものと考えられた。

### 研究協力者

加藤忠明 国立成育医療センター研究所成  
育政策科学研究部長

岩戸純子 国立成育医療センター研究所成  
育政策科学研究部共同研究員

### 分担研究者

原田正平 国立成育医療センター研究所成  
育医療政策科学研究室長

### A. 研究目的

Two-Source Capture-Recapture Method (Two-Source CRM) に基づいて開発したソフトを用いて、全国で治療している先天性甲状腺機能低下症 (CH) 患者数の推定を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. Two-Source CRM

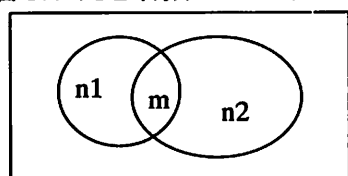
Two-Source CRM 法は個体数を推定するのに野生動物を対象に用いられてきたが、近年では保健医療分野でも広く利用されている<sup>1)</sup>。Two-Source CRM を利用する主な条件としては①個体群は閉鎖的である；②第 1 情報源と第 2 情報源での各個体はそれぞれ同じ確率でキャッチされる；③第 1 情報源と第 2 情報源はお互いに独立的なものである。

Two-Source CRM 法は閉鎖的な個体群の動物の数  $N$  を推定するもっとも基本的なモデルである。 $n_1$  頭の動物サンプルを個体群からとり、マークを付け、ただちにもとにいた場所に放つ。マーク個体と未マーク個体が十分混じりあう時間を経過したのち、第 2 のサンプル  $n_2$  頭の動物をとる。その結果  $m$  頭がマークされていることがわかったとする。個体数の推定値  $N$  次式を用いて求めることが出来る。 $N = n_1 n_2 / m$  (図 1)。

95% 信頼区間  $= N \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}(N)}$ 、  
 $\text{Var}(N) = \{(n_1 - m)(n_2 - m) / n_1 n_2\} / m^3$ 。

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）に登録した患者数を  $n_1$  とし、母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局新生児マススクリーニング全国追跡調査（愛育会調査）中の患者数を  $n_2$ 、両者に含まれた患者数を  $m$  とする。

図 1



2. Two-Source CRM ソフト用データの準備

Source 2 とした愛育会調査の対象は

新生児マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患者であり、病型は欠損性、低形成、異所性、合成障害、視床下部・下垂体性、甲状腺ホルモン不応症と未確定 CH で区分されている。それらと対比させるため、Source 1 とする平成 17 年度の小慢事業の電子データから、E03.1A（（甲状腺腫を伴わない）先天性甲状腺機能低下症、クレチン病（症）、甲状腺形成不全、異所性甲状腺、異所性甲状腺腫、甲状腺欠損、甲状腺刺激ホルモン不応性先天性甲状腺機能低下症）、E03.1B（先天性甲状腺ホルモン不応症）として登録された新規・継続患者のデータを抽出した。抽出データ内での重複症例については、平成 17 年度以降小慢事業中央電子データに患者の生年月日が記入されているので、受給者番号と生年月日データにより照合し、一方を削除した。

小慢事業の登録データと愛育会の調査結果を CSV (Comma Separated Values) ファイルに変換して、株式会社三菱電機ビジネスシステムと共同開発した Two-Source CRM ソフトのシステムに取り込み、Two-Source CRM 法により、推定総数  $N$  と  $N$  の 95% 信頼区間を算出した。

### 3. 照合条件と照合方法

出生年月日と医療機関所在地が利用できるデータを使った。

1) 同一年度に生まれた患者の両 source 間での照合は、出生した月、出生した日、性別、医療機関所在地（都道府県）を用いて行った。この

操作により出生年度別の全国治療者数を推定した。

- 2) 次に、医療機関所在地域別の両 source 間での照合も行った（表 2、3）。愛育会の調査データの中に北海道、新潟県、岐阜県、鳥取県と佐賀県の医療機関所在地のデータがないため、分析の際に取り除いた。出生した年、出生した月、出生した日、性別を用いて照合を行った。
- 3) いずれの照合の際にも、CRM ソフトで自動照合させてから、複数の対応例がある症例などは、照合項目以外の詳細な臨床データ等を手動で参照して再照合させ、自動計算の結果を修正した。

### C. 研究結果および考察

全国で治療を受けている CH 患者の出生年度別の推定総数、推定総数の 95% 信頼区間と小慢事業での登録率を表 1 に示す。

CH 患者が受診した医療機関所在地域の都道府県別小慢登録患者数、愛育会追跡調査者数を表 2、医療機関所在地域別の推定患者総数、CH 患者が受診した医療機関所在地域別の小慢登録率等を表 3 に示す。

1. これまで Two-source CRM 法が用いられた代表的報告としては、患者数が多い糖尿病の患者総数推定に用いられた例がある<sup>1)</sup>。一方、Two-source CRM ソフトを用いた我々自身の研究<sup>2)</sup>では、年間発症例数の少ない Menkes 病患者の発症数の推定が可能であった。そこで今回我々は、年間患者数の多い CH 患者数の推定を試みた。今回

の研究では、本ソフトは簡便で、より患者数の多い疾患の患者総数を推定するのに有用であることを証明した。

2. 従来の Two-source CRM 法の利用は手動照合であったが、我々の開発した Two-source CRM ソフトを用いて、より効率的、より全体的な患者総数の推定ができた。
3. 今回研究対象とした期間内では、CH として治療を受けている患者数が年々増加している傾向がみられた（表 1）。この結果は、わが国で CH 患者の発生数が真に増加していると単純に解釈されるものではなく、いくつか追加の検討が必要である。例えば、学童期になると、CH の確定診断例が増えることから、年長児ほど治療継続例が減っている可能性があり、逆に、年少児の中では、一過性あるいはごく軽度 CH 患児の多くが治療を受けている可能性を示唆する結果とも考えられる。
4. 平成 6～14 年度の間に生まれた CH 患者の小慢事業への登録率は、出生年別では 36.6～45.9%、全体では 41.9% であり、年度別の登録率の差は顕著ではなかった。医療機関所在地域別でみると、小慢事業への登録率は 26.5～75.6% と大きな地域差がみられ（表 3）、特に関東、近畿と四国での登録率が低かった。小慢事業の登録データで確認すると、関東、近畿と四国の医療機関に通っている患者の登

録所在地（住所地）は、すべて医療機関地域と同じ地域であった。また、愛育会調査のデータでは関東、近畿と四国の医療機関に通っている 97.4%の患者の登録所在地は医療機関所在地域と同じであった。このことから、この小慢事業登録の地域差は、別の地域の医療機関に通院するという専門医療機関の偏在がもたらしているものではなく、原因の一つとして、各地域独自の乳幼児医療助成などの制度が年々充実し、利用できる年齢層に大きな差がでるようになったことも考えられる。

5. 表 3、4 に示した推定した患者総数からみると、各医療機関所在地域で治療している人数は、9歳以下の子どもの総人口1万人当たり3.2~9.9人であり、地域差が見られた。これに関しても様々な要因がかかわっていると考えられる。3で示したように、CH患者総数が年々増加していることは、少子化にも係わらず、治療を受けている年少児の人数が年長児より多いことを意味し、一つの仮説として年少児ほど一過性あるいはごく軽度CH患児の多くが治療を受けている可能性を示唆している。このことは、原因の一部として、各地域でのアクセスできる専門医の偏在（地域の内分泌疾患の治療に関わる小児科あるいは内科医師人数の差）、治療基準の差などにより、一部地域で不要な治療が多く行わ

れている可能性がある」と推測できる。真の原因の解明は、今後の研究課題である。

6. 法制化後の小慢事業登録データ精度の向上、さらに今後愛育会調査対象の再追跡調査で縦断的に確定診断の状況を把握することが必要である。

#### D. 結論

Two-source CRM を用いて、わが国における CH 治療の現状を把握することができた。小慢事業の登録データを利活用するのに Two-source CRM は有用なツールの一つと考えられる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Gu YH, Kato T, Harada S, Sato Y, Kakee N. A study on the medical aid program for chronic disease of specified categories in Japan: current status and future prospects. *Pediatric Int* in press.
- 2) Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Saito T, Aoki K. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan: gender-specific patterns and correlation with temperature. *Thyroid* 2007; Vol.17 No.9: 869-874.

## 2. 学会発表

- 1) 原田正平、加藤忠明、掛江直子、顧 艶紅、佐藤ゆき. 二つの情報源を自動照合し標識再捕法により疾患頻度を推計するプログラムの開発. 第 54 回日本小児保健学会、前橋、2007 年 9 月 21 日
- 2) 顧 艶紅、加藤忠明、原田正平等. 先天性甲状腺機能低下症の患者における甲状腺外先天奇形等の合併についての研究. 第 34 回日本マススクリーニング学会、千葉、2007 年 9 月 8-9 日
- 3) Gu Y-H, Harada S, Kato T, Aoki K. Clinical features of primary congenital hypothyroidism in neonatal Japanese patients. 6th Asia-Pacific Regional Meeting International Society for Neonatal Screening. Singapore. 29 Aug - 1 Sep 2007

2006 年 22 巻 1 号ページ 84-87.

3. 日本小児内分泌学会ホームページ：  
<http://jspe.umin.jp/>

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## H. 参考文献

1. LaPorte RE et al.: Counting diabetes in the next millennium. *Diabetes Care* 16: 528-534, 1993.
2. 顧艶紅、加藤忠明、原田正平、榊村智美、児玉浩子、小沢浩. 日本の Menkes 病に関する Two-source capture recapture method を用いた発症率の検討. *日本先天代謝異常学会雑誌*.

表1. CHの小慢登録者数、愛育会の追跡者数、推定患者総数、および小慢事業での登録率

CH患者が 生まれた 年度	小慢登 録者数 A	愛育会追 跡者数 B	CRM分析に利 用可能な小慢登 録者数 Source1 n1	CRM分析に利 用可能な小慢 登 録 者 数 Source2 n2	Source1 と Source2にある CH患者数 m	推定CH患 者総数 N	Nの95%信 頼区間	小慢事業で の登録率 A/N,%
平成6年	250	179	230	179	69	597	504-689	41.9
平成7年	250	203	237	203	78	617	529-705	40.5
平成8年	255	150	237	150	61	583	486-680	43.7
平成9年	297	211	273	211	89	647	563-731	45.9
平成10年	375	193	354	193	74	923	776-1070	40.6
平成11年	363	195	348	195	84	808	694-921	44.9
平成12年	395	171	373	171	64	997	821-1172	39.6
平成13年	461	124	438	124	51	1065	854-1276	41.1
平成14年	377	153	357	153	53	1031	824-1238	36.6
合計	3023	1581	2847	1579	623	7216	6826-7605	41.9

表 2. CH 患者が受診した医療機関所在地における CH 患者数  
(平成 6 - 14 年度に出生した患者)

CH 患者が通院している医療機関所在地 (都道府県順)	小慢登録 CH 患者数	愛育会の CH 患者数
北海道	185	データなし
青森県	2	15
岩手県	59	45
宮城県	96	33
秋田県	32	42
山形県	43	44
福島県	18	23
茨城県	29	15
栃木県	30	14
群馬県	1	37
埼玉県	126	82
千葉県	44	134
東京都	190	98
神奈川県	63	7
新潟県	141	データなし
富山県	28	27
石川県	31	21
福井県	25	14
山梨県	25	10
長野県	67	29
岐阜県	52	データなし
静岡県	70	52
愛知県	120	55
三重県	10	3
滋賀県	45	29
京都府	2	15
大阪府	182	43
兵庫県	120	121
奈良県	39	16
和歌山県	4	13
鳥取県	12	データなし
島根県	27	16
岡山県	41	38
広島県	94	22
山口県	57	18
徳島県	5	19
香川県	11	32
愛媛県	60	28
高知県	11	14
福岡県	153	124
佐賀県	21	データなし
長崎県	25	48
熊本県	95	29
大分県	55	30
宮崎県	46	34
鹿児島県	165	37
沖縄県	90	53
不明	176	0
合計	3023	1579

表 3. CH 患者が通っている医療機関所在地域別 CH 患者数、人口比 (n1/P、 n2/P、 N/P)、および小慢事業での登録率  
(平成 6 - 14 年度に出生した CH 患児)

CH 患者が通っている医療機関の所在地域	CRM の分析に利用可能な小慢登録 CH 患者数 Source 1 n1	CRM の分析に利用可能な愛育会の CH 患者数 Source 2 n2	Source 1 と Source 2 にある CH 患者数 m	推定患者総数 N	N の 95% 信頼区間	平成 14 年度 10 月現在 9 歳以下の子ども数 * P	n1/P (in 10,000)	n2/P (in 10,000)	N/P (in 10,000)	小慢事業での登録率 n1/N, %
北海道		データなし								
東北	250	202	102	495	443-547	900,000	2.8	2.2	5.5	50.5
関東	508	397	140	1441	1277-1604	3,740,000	1.4	1.1	3.9	35.3
信越 (新潟県を除く)	67	29	13	149	95-204	215,000	3.1	1.3	6.9	45.0
北陸	84	62	33	158	129-187	296,000	2.8	2.1	5.3	53.2
東海 (岐阜県を除く)	200	110	50	440	362-518	1,271,000	1.6	0.9	3.5	45.5
近畿	392	237	89	1044	893-1195	1,981,000	2.0	1.2	5.3	37.5
中国 (鳥取県を除く)	219	94	42	490	391-589	661,000	3.3	1.4	7.4	44.7
四国	87	93	25	324	232-415	370,000	2.4	2.5	8.8	26.9
九州 (佐賀県を除く)	539	302	137	1188	1061-1315	1,190,000	4.5	2.5	9.9	45.4
沖縄県	90	53	40	119	106-133	170,000	5.3	3.1	7.0	75.6
合計	2436	1579	671	5848	5452-6012	10,794,000	2.3	1.5	5.3	41.7