

分担研究課題

慢性消化器疾患の登録・評価・情報提供に関する研究
—法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データを用いた
胆道閉鎖症の発症率及び先天性胆道拡張症の有病率に関する検討

研究分担者

松井 陽 （国立成育医療センター・病院長）

研究要旨

平成17年度からの小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）の法制化に伴い、慢性消化器疾患群が新たに設けられ、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症を含む計17種の疾患が小慢事業の対象になった。主な疾患の経年登録状況を確認し、特に胆道閉鎖症の発症率と先天性胆道拡張症の有病率について、法制化後の小慢事業の登録データを用いて検討した。平成17-18年に生まれた患者での胆道閉鎖症の発症率は出生1万対約1.0、平成16-18年度に発症した乳児での先天性胆道拡張症の有病率は100万対15.8、1-4歳児の有病率は100万対5.8であった。この両疾患の殆どの患者が法制化後の小慢事業を利用したと考えられ、日本での先天性胆道拡張症の有病率を初めて報告した。法制化後の小慢事業の登録データの精度が高くなり、今後の更なる利活用を期待する。

研究協力者

顧 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）

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・部長）

A. 研究目的

平成17年度からの小児慢性特定治療疾患研究事業（小慢事業）の法制化に伴い、慢性消化器疾患群が新たに設けられ、アラジール症候群、肝硬変、肝内胆管異形成症候群、肝内胆管拡張症、肝内胆管低形成（形成不全）症、肝内胆管閉鎖症、原発性硬化性胆管炎、ジルベール症候群、進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変、先天性肝線維症、先天性胆道拡張症、胆道閉鎖症、デュビン・ジョンソン症候群、門脈圧亢進症、ローター症候群、先天性微絨毛萎縮症と腸リンパ管拡張症の17種の疾患が小慢事業の対象になった。法制化前には「先

天性胆道閉鎖症」と「総胆管拡張症」という登録名で消化器疾患の2疾患だけが小慢事業の先天性代謝異常の区分に入っていた^{1),2)}。

法制化後、「総胆管拡張症」という疾患名にICD-10の番号が付与されていないので、小慢事業への登録が不可能であると考えられる。また、総胆管嚢腫、胆管閉鎖や胆道拡張（症）と呼ばれた疾患名は「不適切な疾患名であり、他の疾患名で申請すること」という注意事項がある³⁾。さらに、胆管嚢腫、胆汁うっ滞性黄疸、胆汁瘻、胆道形成不全や胆道ジスキネジーといった病名の登録ができない³⁾。胆道閉鎖症がQ44.2(ICD-10)で、先天性胆道拡張症はQ44.5で登録されるようになり、Q44.5は先天性総胆管拡張症と先天性胆管拡張症を含む³⁾。これで、法制化前より慢性消化器疾患群の小慢事業への登録精度が高くなった。

胆道閉鎖症(Biliary Atresia)は肝外胆管の少なくとも一部が完全

閉鎖して、新生児が胆汁を肝臓から十二指腸に排泄できない病態である。出生数1万人に1人の頻度で発生し、男女比はおよそ1対2であるとされるが⁴⁾、栃木県では出生数9000人に1人の頻度で⁵⁾、日本全国での発症率は不明である。一方、先天性胆道拡張症 (Congenital Bile Duct Dilatation) は一般に総胆管を含む胆道系が嚢腫状または紡錘状の先天性拡張をきたす疾患である。放置すると、胆汁性肝硬変をきたす。60-80%が女児で、胆道閉鎖症の1/3から1/2の頻度で発症する。欧米人に比べ、東洋人に多い。1歳以内に20%、10歳以内に約半数が発症するとされ⁴⁾、日本における有病率は明らかではない。

「法制化後に登録された平成17年に生まれた胆道閉鎖症の患者がほとんど小慢事業に登録された」という去年の先行研究を踏まえて、今回、法制化後の主な慢性消化器疾患の年度別と実施主体別の新規登録者状況を検討し、日本における胆道閉鎖症の発症率と先天性胆道拡張症の有病率について、検討した。

B. 研究方法

1. 小慢事業の登録データ

平成21年6月までに提出された小慢医療意見書の電子データに基づいて集計した。従って、必ずしもすべての実施主体からのデータではない。平成17年度は98か所のうち神奈川県と和歌山県計2か所、18年度は99か所のうち神奈川県、福井県、香川県、高知県と京都市計5か所、19年度は99か所のうち神奈川県、山梨県、香川県、福岡県、京都市、神戸市、福岡市、豊田市と奈良市計9か所、平成20年度は103か所のうち41か所は未着であった。

17の対象疾患のうち、主な11疾患の平成17年度から20年度までの

新規登録者数を検討した。平成18、19年度の登録データを用いて、胆道閉鎖症の発症率及び先天性胆道拡張症の有病率を検討する際に、ICD-10のQ44.2で登録された胆道閉鎖症新規と継続の登録患者、Q44.5で登録された先天性胆道拡張症の新規と継続登録患者を抽出し、生年月日等で重複例のないように確認した。

2. 年間出生数および乳幼児の(推定)人口数は「政府統計の総合窓口」というホームページによった⁶⁾。
3. 倫理面への配慮

小慢医療意見書の電子データには患者の氏名、住所と電話等の個人識別のできる情報は入っていない。また、小慢意見書の記載内容を小慢事業の研究に使用するに当たっては、小慢医療意見書提出の際に、本人もしくは保護者の同意を得ていた。従って、倫理面で問題になることはない。

C. 研究結果

1. 法制化後の主な慢性消化器疾患の年度別の新規登録者数を表1に示す。去年の研究報告書の集計データより、人数が若干増加したものの、同じ傾向であった。つまり、11疾患のうち、登録数が最も多かったのは胆道閉鎖症で、次は先天性胆道拡張症であった。特に平成18と19年度の登録者数が安定してきたようである。
2. 計598人の平成21年度の胆道閉鎖症の新規登録者(表2)の出生年でグループ分けを行い、各出生年の胆道閉鎖症の発症率を算出した。平成17年と18年度に生まれた患者の発症率は出生1万人に約1人であった。
3. 例年のデータを提出した実施主体別の胆道閉鎖症の新規登録者数を表3に示す。登録者数の多

- かった地域（10人以上の登録者）は愛知県と大阪府であった。各地域の発症率に差がみられたが、全体の発症率は約1万人に1人であった。
- 2006年の日本胆道閉鎖症研究会及び2006年度の小慢事業での胆道閉鎖症患者の登録状況を表4に示す。
 - 小慢事業の登録者数に基づいた全国における乳児、1-4歳児及び0-4歳児での先天性胆道拡張症の有病率を表5に示す。

D. 考察

- 平成17年度は小慢事業法制化後、慢性消化器疾患の新規登録が始まった年であったため、平成17年度の新規登録数が最も多かった（表1）。各実施主体のデータ提出状況、または去年の研究報告書の分析結果と比べ、平成17-19年度、特に17-18年度の登録者数が安定してきた。また、平成21年6月までに提出された新規登録者数による検討では、胆道閉鎖症の発症率は出生1万人に約1人であった。従来の研究では、胆道閉鎖症の発症率は出生9000人に1人であったことから考えると⁵⁾、法制化後、平成17-18年に生まれた患者はほとんど小慢に登録していると推測できる。特に本症は生後60日以内に手術できれば、予後は比較的良好であるため、生後早い時期の手術は小慢事業の利用率を高めた一因であろう。さらに、2006年度の胆道閉鎖症の小慢事業での新規登録者数が日本胆道閉鎖症研究会での登録数より多いことは小慢事業の登録率の高さを反映している。
- 先天性胆道拡張症の治療は早期の手術で一般的に予後は良好であるとされ、また、小慢事業の登録データで推測した上記の胆道閉鎖

症の発症率の結果の妥当性から考えると、先天性胆道拡張症の小慢事業での登録率も高く、推定した有病率が信頼できる。

先天性胆道拡張症は60-80%が女児で、胆道閉鎖症の1/3-1/2の頻度で発症し、1歳以内に20%、10歳以内に約半数が発症すると報告された⁴⁾。今回、小慢事業の登録データを用いた研究では乳児での先天性胆道拡張症の発症率は百万人に15.8（95%信頼区間、11.4-20.1）人、つまり、1万人に0.16人で、本研究で算出した胆道閉鎖症の頻度と比べ、約1/10-1/5であり、文献報告より低かった。乳児の有病率は1-4歳児の有病率の約3倍であり、有意に高かった。0-4歳の乳幼児では女児の発症がより多く、文献報告と類似した結果であった。本邦における先天性胆道拡張症の乳幼児での発症状況及び有病率を明らかにした。

- 本研究は分析できるデータが限られていて、表5のような結果のばらつきがみられた。今後データを蓄積し、経年的な経過を検討する必要がある。

E. 結論

法制化後に新たに設けた慢性消化器疾患群の主な疾患の経年登録状況を確認し、特に胆道閉鎖症の発症率と先天性胆道拡張症の有病率について、法制化後の小慢事業の登録データを用いて検討した。この両疾患の殆どの患者が法制化後の小慢事業を利用したと考えられ、日本での先天性胆道拡張症の有病率を初めて報告した。法制化後の小慢事業の登録データの精度が高くなり、今後の更なる利活用を期待する。

F. 研究発表

1. 書籍発表

- ① Matsui A. Overview of the

Etiology of Biliary Atresia. Mat sui A ed. Biliary Atresia, Kodan sha Shuppan Service Center, Tokyo 2009, p10-12.

② 松井 陽. 小児肝移植の留意点. 清澤研道・市田隆文編 肝移植診療ガイドブック 日本肝臓学会・日本肝移植研究会監修 アークメディア東京、東京、2007, p95-100.

2. 論文発表

① Kasahara M., Nakagawa A., Sakamoto S., Tanaka H., Shigeta T., Fukuda A., Nosaka S., Matsui A. Living Donor Liver Transplantation for Congenital Absence of Portal Vein with Situs Inversus. Liver Transplantation 2009; 15 (11): 1641-3.

② 乾あやの, 位田 忍, 須磨崎亮, 長田郁夫, 虫明聡太郎, 藤澤知雄, 松井 陽. 本邦における小児期の劇症肝不全. 日本腹部救急医学会雑誌 2009; 29(4): 583-89.

③ Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Matsui A, et al. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C Virus and their infants. Pediatric International. 2008; 50: 138-140.

④ 松井 陽. 日本の小児医療崩壊をくいとめるために. 子どもの健康科学 2008; 9(1): 3-5.

⑤ 笠原群生, 福田晃也, 佐藤衆一, 重田孝信, 佐々木一成, 中里弥生, 田中秀明, 黒田達夫, 本名敏郎, 松井陽. 国立成育医療センターにおける肝移植成績. 日本小児外科学会雑誌 2008; 44(5): 679-88.

⑥ 吉松昌司, 長谷川誠, 加藤啓輔, 藤山聡, 室伏航, 斎藤貴志, 田中竜太, 松井 陽. 完全治癒し得た破傷風の1乳児例. 日本小児科学会雑誌 2008; 122(9): 1386-9.

⑦ Harada K, Sato Y, Itatsu K, Isse K, Matsui A, et al. Innate

Immune Response to Double-Stranded RNA in Biliary Epithelial Cells is Associated with the Pathogenesis of Biliary Atresia. Hepatology 2007; 46(4): 1146-54.

⑧ 松井 陽. 小児に対するウルソの投与量は何mg/日でしょうか? たんじゅうさん 2007; 5(2): 20.

⑨ 松井 陽. 周産期と黄疸-Up to Date- 胆汁うっ滞をきたす疾患- 新生児肝炎(症候群)と胆道閉鎖症. 周産期医学 2007; 37(10): 1341-45.

G. 参考文献

1. 官報 平成17年2月10日号 (号外26号) 告示: 厚生労働省告示第二十三号.

2. Gu YH, Kato T, Harada S, Sato Y, Kakee N. Medical aid program for chronic pediatric diseases of specified categories in Japan: current status and future prospects. Pediatr Int. 2008 Jun;50(3):376-87.

3. 倉辻忠俊監修: 小児慢性特定疾患早見表(登録管理用)平成19年度版. 母子愛育会、2008、p128.

4. 松井 陽. 消化器疾患. p550-552. In:小児科学(五十嵐隆編集)文光堂. 2005年.

5. 松井 陽. 胆道閉鎖症. p525-528. In:新しい小児慢性特定疾患治療研究事業に基づく小児慢性疾患診療マニュアル(加藤忠明監修)診断と治療社. 2006年.

6. e-Stat 政府統計の総合窓口. <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do> (2010年1月4日アクセス)

7. 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録集計結果. 日本小児外科雑誌 2008; 44(2): 167-176.

表1. 法制化後主な慢性消化器疾患の新規登録者数

病名	ICDコード	新規登録者の登録年度					平成17-20年度合計
		平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度		
ジルベール症候群	E80.4	1	0	0	0	1	
デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	1	0	0	0	1	
ローター型過ビリルビン血症	E80.6B	0	0	0	0	0	
腸リンパ管拡張症	K63.9	14	6	3	0	23	
進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	8	5	2	1	16	
原発性硬化性胆管炎	K83.0	9	6	4	0	19	
先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	2	2	0	0	4	
胆道閉鎖症	Q44.2	549	185	141	30	905	
先天性胆道拡張症	Q44.5	189	79	70	13	351	
先天性肝線維症	Q44.5A	4	3	4	1	12	
アラジール症候群	Q44.7	19	14	11	2	46	

表2. 新規登録者数で算出した胆道閉鎖症の出生年別発症率

	新規登録者の出生年												総計
	平成9年	平成10年	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年	平成20年	
胆道閉鎖症の新規登録者数	33	26	37	32	40	35	39	35	111	107	82	21	598
胆道閉鎖症の発症率(出生万対)	0.28	0.22	0.31	0.27	0.34	0.30	0.35	0.32	1.04	0.98	0.75	0.19	0.44
全国出生数	1,191,665	1,203,147	1,177,669	1,190,547	1,170,662	1,153,855	1,123,610	1,110,721	1,062,530	1,092,674	1,089,818	1,091,156	13,658,054

表3. 主な登録地域での胆道閉鎖症の発症率

都道府県	小慢事業実施主体	平成17年の出生数	胆道閉鎖症	
			平成17年出生の新規患者数	発症率 (出生万対)
北海道	北海道、札幌市、旭川市、函館市	41,420	5	1.21
山形県	山形県	9,357	3	3.21
埼玉県	埼玉県、さいたま市、川越市	59,731	6	1.00
東京都	東京都	96,542	4	0.41
山梨県	山梨県	7,149	2	2.80
愛知県	愛知県、名古屋市、豊田市、豊橋市、岡崎市	67,110	14	2.09
大阪府	大阪府、大阪市、堺市、高槻市	76,111	12	1.58
奈良県	奈良県、奈良市	11,184	1	0.89
岡山県	岡山県、岡山市、倉敷市	16,688	1	0.60
広島県	広島県、広島市、福山市	24,740	1	0.40
福岡県	福岡県、福岡市、北九州市	43,421	2	0.46
合計		453,453	51	1.12

表5. 小慢事業の登録者数で算出した全国における乳児、1-4歳児及び0-4歳乳幼児での先天性胆道拡張症の有病率

	発症年度											
	H16			H17			H18			H16-18		
	男	女	合計	男	女	合計	男	女	合計	男	女	合計
0-12ヶ月未満で発症した小慢登録者	5	8	13	5	15	20	2	16	18	12	39	51
全国0-12ヶ月未満児人口	567,000	540,000	1,107,000	537,066	513,705	1,050,771	555,000	522,000	1,077,000	1,659,066	1,575,705	3,234,771
乳児の有病率(人口百万対)	8.8	14.8	11.7	9.3	29.2	19.0	3.6	30.7	16.7	7.2 (3.1-11.3)*	24.8 (17.0-32.5)	15.8 (11.4-20.1)
0-12ヶ月未満で発症した患者の男女比	1.0:1.6			1.0:3.0			1.0:8.0			1.0:3.3		
1-4歳で発症した小慢登録者数	5	19	24	3	24	27	8	19	27	16	62	78
全国1-3歳児人口	2,347,000	2,225,000	4,572,000	2,304,099	2,192,525	4,496,624	2,237,000	2,137,000	4,374,000	6,888,099	6,554,525	13,442,624
1-4歳児の有病率(人口百万対)	2.1	8.5	5.2	1.3	10.9	6.0	3.6	8.9	6.2	2.3 (1.2-3.5)	9.5 (7.1-11.8)	5.8 (4.5-7.1)
1-4歳で発症した患者の男女比	1.0:3.8			1.0:8.0			1.0:2.4			1.0:3.9		
0-4歳で発症した小慢登録者数	10	27	37	8	39	47	10	35	45	28	101	129
全国0-4歳児人口	2,914,000	2,765,000	5,679,000	2,841,165	2,706,230	5,547,395	2,792,000	2,659,000	5,451,000	8,547,165	8,130,230	16,677,395
0-4歳乳幼児の有病率(人口百万対)	3.4	9.8	6.5	2.8	14.4	8.5	3.6	13.2	8.3	3.3 (2.1-4.5)	12.4 (10.0-14.9)	7.7 (6.4-9.1)
0-4歳で発症した患者の男女比	1.0:2.7			1.0:4.9			1.0:3.5			1.0:3.6		

*95%信頼区間

表4. 日本胆道閉鎖症研究会（研究会、2006年）と小慢事業（2006年度）での胆道閉鎖症患者の登録状況

	研究会 ⁷⁾	小慢新規登録者	小慢継続登録者	小慢新規と継続登録者の合計
地域別(人数)				
北海道	3	2	50	52
東北	6	27	151	178
関東	31	62	509	571
中部北陸	14	29	320	349
近畿	12	35	284	319
中国四国	7	12	162	174
九州	11	18	255	273
合計	84	185	1731	1916
性別(人数)				
男	33	60	625	685
女	51	121	1065	1186
不明	記録なし	4	41	45
合計	84	185	1731	1916
男:女	1.0:1.5	1.0:2.0	1.0:1.7	1.0:1.7
出生体重(g)				
最小	1168	1160	280	280
最大	3786	3806	4386	4386
平均	2819.7	2778.5	2909.9	2889.2
症例数	記録なし	112	598	710
手術実施の有無(人数)				
あり	84	90	834	924
手術予定あり	記録なし	22	24	46
手術予定なし	0	3	34	37
無記入	記録なし	65	799	864
不明		5	40	45
合計	84	185	1731	1916