

厚生労働科学研究費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)
分担研究報告書

ファロー四徴症からみた小児慢性特定疾患事業の実態とそのデータベースのあり方に関する研究

研究分担者 賀藤 均

国立成育医療研究センター病院循環器科医長

研究要旨

本研究は、小児慢性特定疾患事業（小慢事業）における先天性心疾患の申請登録の実態を調査すること、小慢事業に登録された情報が先天性心疾患のデータベースとして有用性の検討を行うことを目的とした。ファロー四徴症を先天性心疾患の代表として、小慢事業で全国集計されたデータベースを用いた。検討項目は、申請登録者数、各地方別の申請登録者数、強心薬、利尿剤、酸素投与、手術、ファロー四徴症の合併症を検討した。検討した年は、小慢登録申請書が現在の形式になった2005年から2008年の4年とした。比較するファロー四徴症患者の数を、1年間の推定発患者数（約556人/年）で代用することにした。

0～20歳未満のファロー四徴症患者で、小慢事業に申請登録している患者は、推定患者数全体の約16.5%となる。2005年～2008年の4年間は、同一傾向であった。年齢別では、0～1歳未満の申請登録者数が最も多く、年齢が高くなるにつれて、減少していく。0～1歳未満での申請登録者数は年間の推定発患者数の42～46%であり、50%に満たない。15歳以上から20歳未満の年代は約10%前後しか申請登録をしていない。日本を9カ所の地方に分けて登録の実態を検討した。九州、四国以外では、各年齢で最も多く登録されているのは、0～1歳未満の年代で、次第に、年齢を大きくなるにつれて、登録者数は減少していく。0～1歳未満の登録者数が推定ファロー四徴症患者数の50%を超えるのは、東北、関東、中国、沖縄の4地方である。関東が最も多いものの約60%程度である。

強心薬は、3歳未満まで使用頻度は上昇傾向だが、その後はプラトーになる傾向である。2005年に比し、2008年では、明らかに、強心薬の使用頻度は低下している。利尿薬は、3歳以降は、使用頻度は減少傾向にある。この使用頻度の傾向は、2005年から2008年では特に変化は見られない。酸素投与の頻度のピークは、2008年を除いて0～1歳未満でピークだが、10歳以上でも、3～4%は酸素投与が施行されている。ファロー四徴症の肺動脈弁欠損、不整脈の合併頻度も調査したが、小慢申請書に記載された頻度は、他の文献に比して数字が小さく、大きな差があった。また、手術の記載欄も「無記入」が25%あっ

た。

小慢申請登録する患者は少ないこと、申請書記載内容にも不備があることが示唆される。先天性心疾患の申請登録の実態は、小慢申請登録事業に大きな問題があることを示している。

研究協力者：

竹原健二、国立成育医療研究センター
成育政策科学研究部研究員
加藤忠明、同上部長

A. 研究目的

先天性心疾患診療に対する医療費助成制度には、現在、3種類ある。小児慢性特定疾患事業（小慢事業）、障害者自立支援法における育成医療、乳幼児医療費補助制度（いわゆるマル乳で、適応年齢は地方自治体で異なる）である。助成対象は、小慢事業では、手術とそのための入院にかかる経費以外の医療費（外来、薬剤費など）、育成医療は手術とそのための入院にかかる経費、マル乳は医療保険の対象となる医療費・薬剤費等となっている。いずれも医療保険対象となる経費のみとなっている。小慢事業は手術入院以外を補助することになるが、マル乳と重複することになる。上記の3種類の医療費補助制度の存在下で、先天性心疾患患者の内、どの程度が小慢に申請登録しているかに関する検討はない。他方、小慢は全国一斉に行われている登録制度であり、小慢事業で集積した情報は膨大かつ重要なデータと

なりうる。小慢申請書には、診断名、施行検査、症状、治療の記入欄があり、これらを網羅する先天性心疾患の日本でのデータベースとしては、現時点で唯一である。しかし、このデータベースの有用性の検討、ならびに、このデータベースを利用した先天性心疾患の検討はなされたことがない。本研究の目的は、1、小慢事業における先天性心疾患の申請登録の実態を調査すること、2、小慢事業に登録された情報が先天性心疾患のデータベースとして有用かどうかの検討を行うことである。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

先天性心疾患とは、先天性に発生する心臓の構造異常で、不整脈、心筋異常は含まない。心房中隔欠損症、心室中隔欠損症では、短絡血液量が少ない場合は手術適応とならない。ファロー四徴症など右—左短絡疾患群は100%手術適応である。しかし、手術時期は各医療機関に任されている。完全型大血管転換症、総肺静脈還流異常症、肺動脈弁閉鎖症、三尖弁閉鎖症、左心低形成症候群は、全例手術で、それも新生児期がほとんどである。このように、

先天性心疾患は、病態、重症度、治療法が heterogenous な疾患を含む概念であり、「先天性心疾患」という一つの項目で、医療費補助制度を論議することは困難である。本研究では、ファロー四徴症を先天性心疾患の代表として選んで、小慢事業の実態を調査することにする。その理由は、ファロー四徴症は、1) 手術治療が必須であるため、両親の医療費への関心が高く、なんらかの医療費助成が必要となること、2) ファロー四徴症は definitive repair 後も、肺動脈狭窄又は逆流が残存するため、術後の通院が必須であり、それが一生涯継続されなければならないこと、3) チアノーゼ性心疾患で最も多いため、統計上、対象数の規模が適当であることなどである。

小慢事業に登録されたデータは、国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部にある全国集計されたデータベースを用いた。検討項目は、申請登録者数、各地方別の申請登録者数、強心薬、利尿剤、酸素投与、手術、

C. 研究結果

1. 年間申請登録者数の推移

ファロー四徴症の申請登録者数を図1に示す。今回の統計では、年間1813～1916人の申請登録者数であった。この数字は、申請可能年齢0～20歳未満の数である。日本におけるファ

合併症（肺動脈弁欠損、不整脈）頻度を検討した。検討した年は、小児慢性特定疾患登録申請用紙が現在の形式になった2005年から2008年の4年とした。小慢事業への登録申請者数の実態を検討するには、日本におけるファロー四徴症患者数が必要である。しかし、日本の先天性心疾患患者数の実態調査を行った研究はなく、その実数は不明である。そこで、今回は、ファロー四徴症患者の数を、年間の推定発生者数で代用することにした。先天性心疾患の発生頻度は、出生数100人に1人とされ、この頻度は世界的に周知され、信用されている(1)。先天性心疾患にけるファロー四徴症の頻度は、世界的な8編の論文の平均をとり5.2%とした(2)。日本の年間出生者数は厚生労働省人口動態総計より平成20年出生者数107万人を用いた。これらから、日本におけるファロー四徴症の年間の推定発生者数は、 $1,070,000 \times 0.01 \times 0.052 = \text{約 } 556 \text{ 人/年}$ となる。この数字を基本に検討する。ファロー四徴症の年間の推定発生者数は約556人である。そのため、0～20歳未満の年代のファロー四徴症患者数は、 $556 \times 20 = \text{約 } 11120 \text{ 人}$ と大まかに推定できる。この数字からみると、0～20歳未満のファロー四徴症患者で、小慢事業に申請登録している患者は、全体の約16～17%となる。図2に、

各年齢での申請登録者数を各登録年毎に示す。2005年～2008年の4年間の傾向は、同一であった。0～1歳未満の申請登録者数が最も多く、年齢が高くなるに従い、減少していく。0～1歳未満での申請登録者数は、233～255人で、年間の推定発生者数(約556人)の42～46%であり、50%に満たない。4～5歳未満では94～116人で、約17～20%の申請登録者数となる。15～20歳未満では255～277人となる、しかし、これは15歳以上から20歳未満の5年分であり、年間の推定発生者数(約556人)から推定すると、この年代は約10%前後しか申請登録をしていないと予想できる。登録年の推移を図3に表す。申請登録者数は、登録年が新しくなるにつれて、若干減少する傾向か、それほど大きな変化はなさそうである。

2. 地域別申請登録者数

地域で、申請登録者数の特徴があるかどうかを検討した。尚、神奈川県からの協力が得られていないため、この1県は加えていない。地域は、北海道、東北、関東(神奈川除く)、中部・東海(山梨、長野、新潟、富山、石川、福井、静岡、愛知、岐阜、三重)、近畿(滋賀、奈良、京都、大阪、和歌山、兵庫)、中国、四国、九州、沖縄の9地方に分けた。各地方の年間のファロー四徴症の推定発生患者数を表1に

示す。この数字は平成17年の各都道府県の年間出生数に、先天性心疾患発生頻度の0.01、先天性心疾患におけるファロー四徴症の頻度0.056を乗じての推定数である。図4には各地方における申請登録者数の各年代、登録年の推移を示す。各地方の特徴は、北海道：

- 1) 推定発生数からみると、1歳未満で申請するのは平均43%である。
- 2) 推定発生数からみると、登録者数は、各年でバラバラである。
- 3) 登録者数は、年齢が経つにしたがい、減少していく。
- 4) 3歳以降では、凡そ10%しか登録していない。
- 5) 15歳すぎると、各年齢では、10%もない
- 6) 10歳以上の登録数は、少ないが、2006年から次第に増加傾向である。

東北：

- 1) 推定発生数からみると、1歳未満で申請するのは平均58%である。
- 2) 推定発生数からみると、登録者数は、各年でバラバラである。
- 3) 登録者数は、年齢が経つにしたがい、減少していく。
- 4) 15歳すぎると、各年齢では、5%前後となる。

- 5) 10歳以上の登録数は、少ないが、2005年から次第に増加傾向である。

関東：

- 1) 推定発生数からみると、1歳未満で申請するのは平均80%である。
- 2) 推定発生数からみると、1歳未満では2005～2008年でそれほどばらばらではなさそう。
- 3) 登録者数は、0～1歳未満で最も多く、その後は若干減少する。
- 4) 15歳すぎると、各年齢では、18%前後となる。
- 5) 10歳以上の登録数は、少なく、2005年から次第に減少し、約15～20%である。

中部・東海・北陸・甲信越：

- 1) 推定発生数からみると、1歳未満で申請するのは平均33%である。
- 2) 推定発生数からみると、2005～2008年では、概ね登録者数は増加傾向である。それほどばらばらではなさそう。
- 3) 15歳すぎると、各年齢では、約19%となる。
- 4) 5歳から15歳未満の登録数は、2005年から次第に増加傾向。

近畿：

- 1) 推定発生数からみると、1歳未満で申請するのは平均48%である。

- 2) 推定発生数からみると、1歳未満では2005～2008年でそれほどばらばらではなさそう。

- 3) 登録者数は、0～1歳未満で最も多く、その後は若干減少する。

- 4) 15歳すぎると、各年齢では、約18%となる。

- 5) 5歳以上の登録数は、少なく、2005年から次第に減少している。

中国：

- 1) 推定発生数からみると、1歳未満で申請するのは平均60%である。

- 2) 推定発生数からみると、登録者数は5歳未満では2005～2008年で次第に減少傾向か。

- 3) 登録者数は、0～1歳未満で最も多く、その後は若干減少する。

- 4) 15歳すぎると、各年齢では、約10%となる。

- 5) 5歳以上の登録数は、少なく、2005年からの登録者数に一定の傾向はなさそう。

四国：

- 1) 推定発生数からみると、1歳未満で申請するのは平均15%

である。

- 2) 推定発生数からみると、登録者数はすべての年齢で 2005～2008 年で増加傾向。
- 3) 15 歳すぎると、各年齢で、約 80%となる。2005, 2006 はゼロだったが。
- 4) 各年齢で、やや増加傾向

九州：

- 1) 推定発生数からみると、1 歳未満で申請するのは平均約 30%である。
- 2) 5 歳未満では各年の増減に一定の傾向はない
- 3) 5 歳以降では、2005～2008 年までは、増加傾向
- 4) 15 歳以上の登録者数は、約 2%と非常に少ないが、2008 年には登録者数が増えている。

沖縄：

- 1) 推定発生数からみると、1 歳未満で申請するのは平均 100%である。しかし、2005 年～2008 年は減少している。
 - 2) 2005、2006 年は 2 歳～5 歳未満までは、ほとんど登録されていなお。
 - 3) 10 歳以上だと 2007 年、2008 年はほとんど登録されていない。
 - 4) 登録傾向は一定ではない。
- これらをまとめると、九州、四国の

2つの地方以外は、各年齢で最も多く登録されているのは、0～1 歳未満の年代で、次第に、年齢が大きくなるにつれて、登録者数は減少していく。九州、四国は、年齢別で特に一定の傾向は見られず、バラバラである。0～1 歳未満の登録者数がファロー四徴症推定患者数の 50%を超えるのは、東北、関東、中国、沖縄の 4 地方である。関東が最も多いものの約 60%程度である。他の 5 地方は 15～45%程度であり、15～20 歳未満では、この間の各年齢の平均登録者数は、ファロー四徴症推定患者数の約 5～17%程度で、これも関東が最も多い。また、関東、近畿、中国では、2005 年以降、登録者数が年々減少傾向にあるが、ほかの地域には一定の傾向はなかった。

3、小慢事業申請登録からみたファロー四徴症治療の現状

小慢事業に申請登録されたファロー四徴症患者での強心薬、利尿薬、酸素投与の 3 つについて検討した。さらに肺動脈弁欠損、不整脈の合併頻度を検討した。

強心薬(図 5)は、0～1 歳未満で、平均 10%、1～2 歳未満で 12.5%、2～3 歳未満で 15%と次第に上昇傾向だが、その後はプラトーである。2005 年に比し、2008 年では、明らか

に、強心薬の使用頻度は低下している。

利尿薬（図6）は、0～1歳未満で平均35%、1～2歳未満で平均50%、2～3歳未満はやや50%に満たない頻度であった。増加傾向は3歳未満までで、それ以降は、使用頻度は減少傾向にある。この使用頻度の傾向は、2005年から2008年では特に変化は見られない。

酸素投与の頻度のピークは、2008年を除いて0～1歳未満でピークだが、平均15%となっている。2008年のピークは2～3歳未満であった。3歳以降は激減していく。10歳以上でも、3～4%の患者で酸素投与が施行されている（図7）。

手術については、その種類を問わず、施行、未施行で検討を行った。

根治術（definitive repairと同様の意味で使用されている）不能とされた患者が約1%存在している。未実施が約8%、無記入が約25%であった。何らかの手術が施行された後でも、申請登録されているのは約65%であった

（図8）。図9は手術記載に関する記載内容の割合と各年推移を示す。2005年から2008年にかけて、手術記載の特徴には大きな違いはなかった。

ファロー四徴症における肺動脈弁欠損と不整脈の合併頻度を表2にまとめた。小慢事業の申請登録された患者での、ファロー四徴症における肺

動脈弁欠損の合併頻度は、非常に小さく、0.04%程度であった。他方、不整脈合併頻度は、20歳未満の合併頻度は0.3%であった。2005年から2008年にかけて、この数字に大きな変動は見られなかった。

D. 考察

1、年間申請登録者数の推移

年間申請登録患者数は、全体で推定患者数の約16～17%のみであった。推定患者数の約1/5である。これは異常に少ないと言わざるを得ない。年齢別に検討すると、0～1歳未満が最も多く、その後、年齢が高くなるにつれて、減少していく。最も多い0～1歳未満でも、推定患者数の40～50%未満であった。近年、ファロー四徴症のdefinitive repairは1歳未満に行われるようになったが。全国的には2歳未満で終了するのが大多数と思われる。ファロー四徴症はdefinitive repair後、チアノーゼも回復し、全身状態も安定する。術後の病状の安定は、外来受診回数も減り、医療費負担の不安も小さくなっていくことが想像される。これらのことが、2歳以降、申請登録患者数が減少していくことの一つの理由の一つかもしれない。

他方、ファロー四徴症はdefinitive repair後も、肺動脈狭窄や逆流が残存することがほとんどで、心臓が正常化

するという事はない。肺動脈逆流は軽症～重症ながら、ほぼ必発である。肺動脈逆流は、成人以降になると、右室拡大、心室頻拍、心不全を発症し、日常生活に支障を来すことは、成人先天性心疾患学では周知のことである。よって、ファロー四徴症は、術後も医療の継続が必要な疾患であり、小慢登録を継続すべき典型的な先天性心疾患といえる。しかし、術後の小慢への登録数が、推定患者数の1/5以下と想像されることは、医療側、患者側双方が小慢登録に熱心でないと思われる。術後の外来診療にかかる医療費はそれほど高額ではない。そして、ある年齢までは、マル乳でも外来医療費がカバーされること、医療補助に所得制限を設けたことが影響していると思われる。今後、小慢事業の存在価値を高めることを目指すなら、小慢に申請することへのインセンティブを作成することが必須になるであろう。

2、小慢事業申請登録からみたファロー四徴症治療の現状

ファロー四徴症の年間登録者数は、1800～1900人である。全体の登録者の割合は小さいといっても、2000人前後の数字は、日本では勿論のこと、世界的にみても大きなコホートであり、解析に有用な患者数である。

治療であるが、今回は、強心薬、利尿剤、酸素投与について検討した。強

心薬は、ほぼジギタリスをさすものである。強心薬は、0～1歳未満で約10%程度に使用されていた。強心薬は、手術前のファロー四徴症には使用しないため、この数字は、1～0歳未満で、**definitive repair**、**Blalock-Taussig** 短絡手術のいずれかが施行されていることが想像される。この頻度は興味深い数字である。図5では、強心薬の使用頻度のピークは2～3歳未満であり、3歳未満には **definitive repair** の多くが施行されていると思われる。また、2005年に比し、明らかに2008年で強心薬使用頻度が減少していた。ジギタリスの効果には、近年、再評価の議論があった。ジギタリスを代表とする強心薬の経口投与を、医師側が控えてきた傾向を伺わせる。

利尿薬は、ファロー四徴症術後に使用される事が多いが、術前に使用することはない。かつ、利尿薬は、ファロー四徴症術後の使用薬剤の基本となっている。図6で、2005年から2008年の4年間の曲線の傾向には大きな違いはなく、3歳未満まで増加傾向で、その後一様に減少傾向となっている。このことは、強心薬と同様に、3歳未満までに、**definitive repair** など手術が施行されていることが大勢であることが想像される。利尿薬の経年的変化はない。

酸素投与は0～1歳未満の使用頻

度が最も多く、その後減少傾向となる。重症な低酸素血症、又は低酸素発作を合併するファロー四徴症が、1歳未満では平均15%程度あったと思われる。注目すべきは、10歳以上でも3~4%の患者で酸素投与がされているということである。これらの患者の状態がどのような状況なのか検討が必要である。

合併症について、今回は、肺動脈弁欠損と不整脈の頻度を検討した。肺動脈弁欠損は主にファロー四徴症に合併する非常に稀な奇形である。いままでの文献では、頻度はファロー四徴症の2~6%に合併するとされる(3)。今回、ファロー四徴症には0.1%程度(ファロー四徴症1000人に1人)合併することが示された。両者間の頻度の差は大きい。この原因が、人種差などによる差なのか、小慢申請における記載不備のせいなのかは、今後の検討が必要である。不整脈の頻度はファロー四徴症の1%前後であった。今回は、不整脈の種類を問わなかったこと、ファロー四徴症術後の不整脈合併頻度は加齢にしたがい増加し、主に成人期に多くなることから、この頻度は20歳未満のファロー四徴症合併頻度として参考になる数字である。他方、小児における不整脈頻度のデータは学校心臓検診結果が日本では代表的である。2009年の結果(4)では、小学校1

年生10000人に72.9人、すなわち約7.9%であった。不整脈の種類、対象の母集団の違いはあるもの、5倍以上の違いは、やはり、小慢記載の不備が考えられる。

手術の記載の検討結果では、「根治術不能」と記入されたのが全体の約1%で、約20人だった。ファロー四徴症で「根治術不能」とはどのような結果なのかの検討は必要である。最も大きな問題は、「無記入」が25%あったことである。この事は、記入する医師側の小慢申請に対するインセンティブがなく、小慢申請書の記入内容の不備を思わせる。問題は大きそうである。

E. 結論

年間申請登録患者数は、全体で推定患者数の約16~17%のみであった。推定患者数の約1/5である。これは異常に少ないと言わざるを得ない。0~1歳未満が最も多く、その後、年齢が高くなるにつれて、減少していく。最も多い0~1歳未満でも、推定患者数の40~50%未満であった。ファロー四徴症の肺動脈弁欠損、不整脈の合併頻度が他の文献に比して大きな差があった。また、手術の記載欄も「無記入」が25%あった。これらは、小慢申請登録する患者は少ないこと、申請書記載内容にも不備があることが示唆さ

れる。この事実は、先天性心疾患では、小慢事業がきちんと運営されていないだろうと言わざるを得ない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし、

H. 知的財産に出願・登録状況

なし。

参考文献

- 1、中澤 誠. 疫学. Pp12-16. 先天性心疾患. Medicalview 社. 編集：中澤 誠. 2005
- 2、中澤 誠、瀬口正史、高尾篤良. なし

わが国における新生児心疾患の発生状況. 日児誌.

1986;90(11);2578-2587

- 3、RM. Freedom. Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. *In* The Manual and Modified History of Congenital Heart Disease. pp212-216, Blackwell publishing, 2003

- 4、浅井利夫、心臓病の実施成績、東京都予防医学協年報.

2009;38:12-16

図1：年間申請登録者数

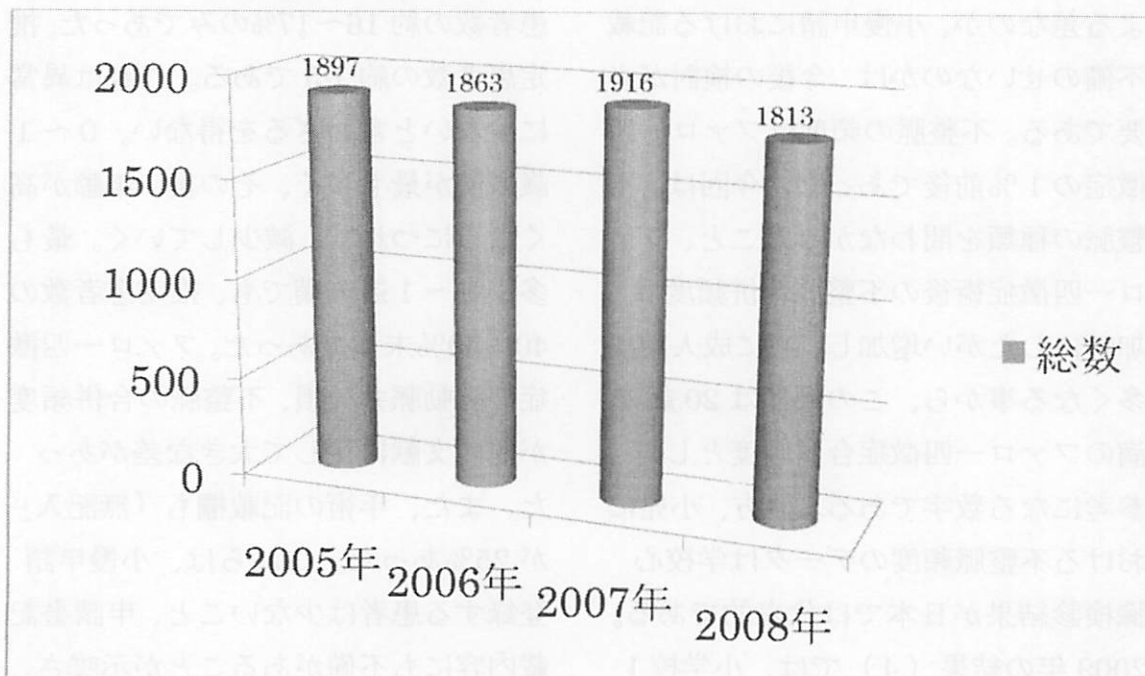


図2：年齢毎の申請登録者数

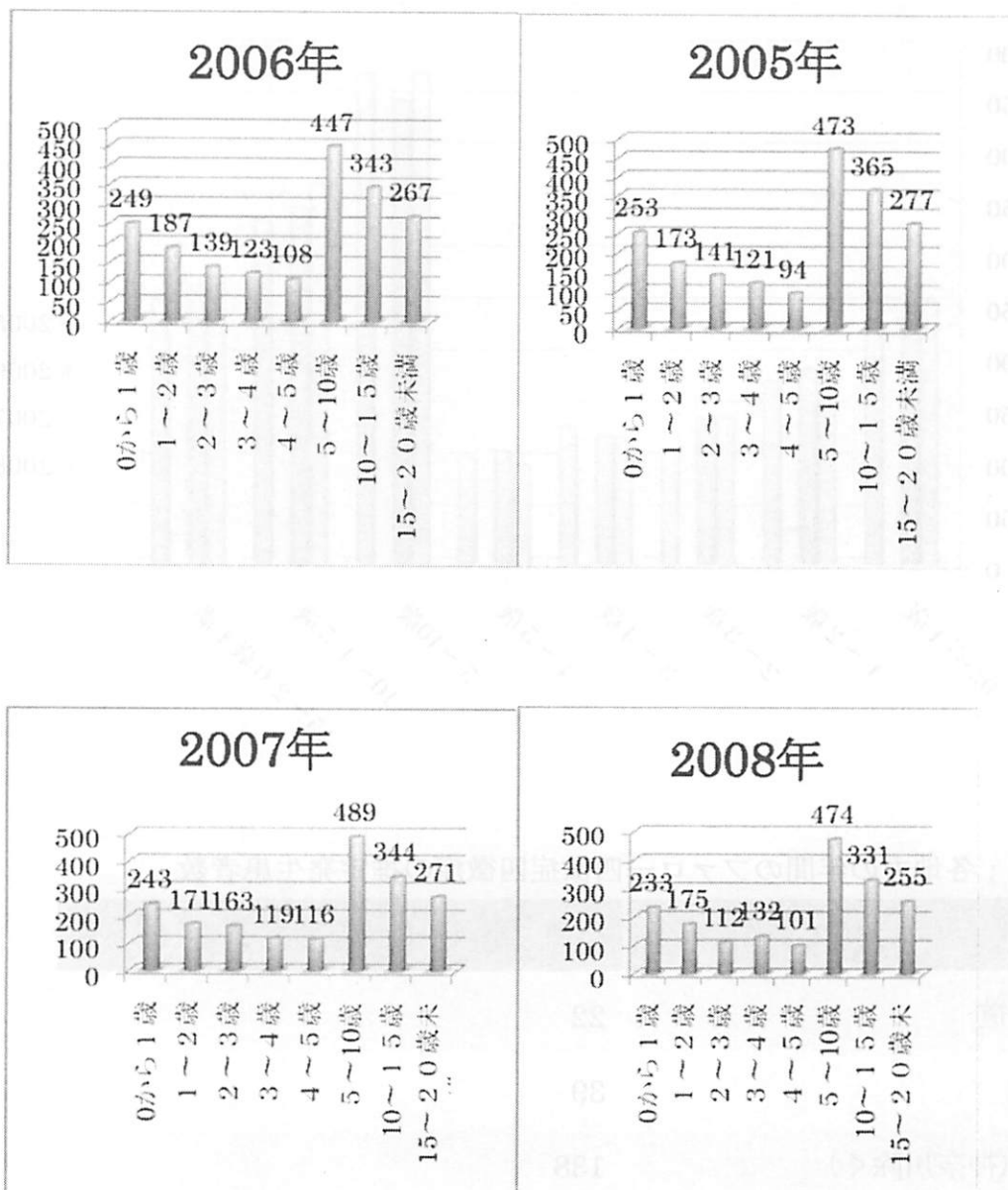


図3；各登録年と年代別申請登録者数の推移

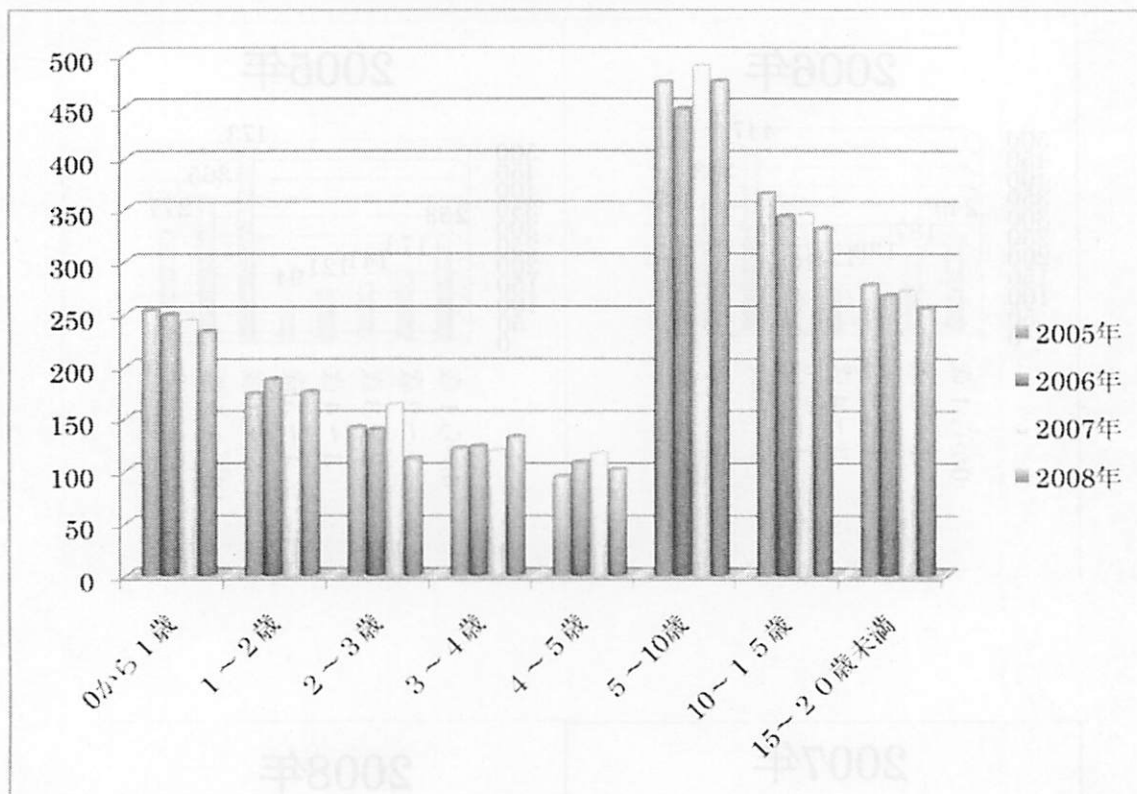


表1；各地方の年間のファロー四徴症四徴症の推定発生患者数

地域	年間ファロー四徴症推定発生数（人）
北海道	22
東北	39
関東(神奈川除く)	138
中部・東海・北陸・甲信越	105
近畿	92
中国	33
四国	17
九州	58
沖縄	8

図4；各地方における、申請登録者数の各年代、登録年の推移

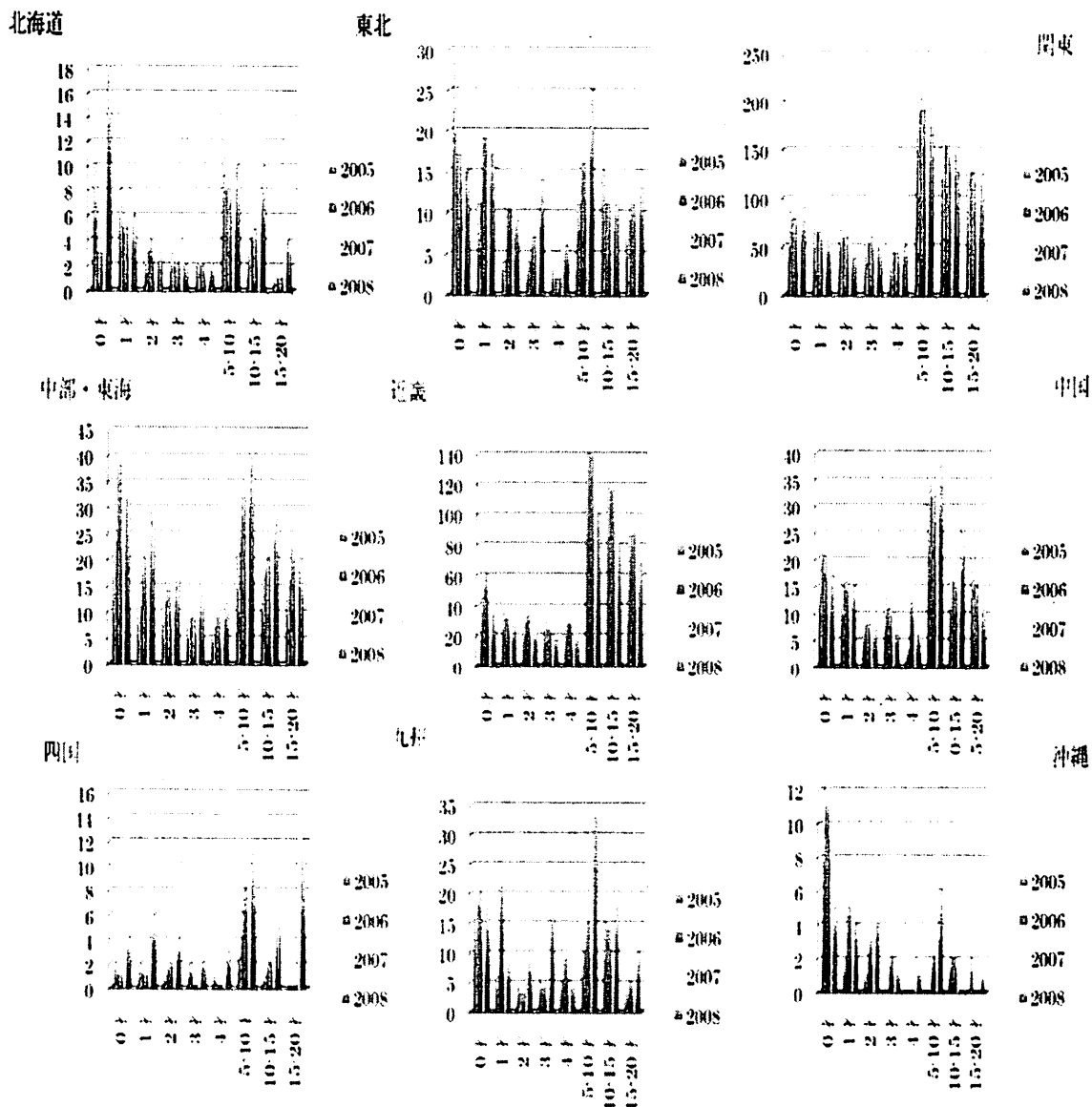


図5：強心薬の年代、年齢別の推移。縦軸は%。%は小慢申請書に記入した全
ての人数で、「あり」と記載した数を割って得た数字。

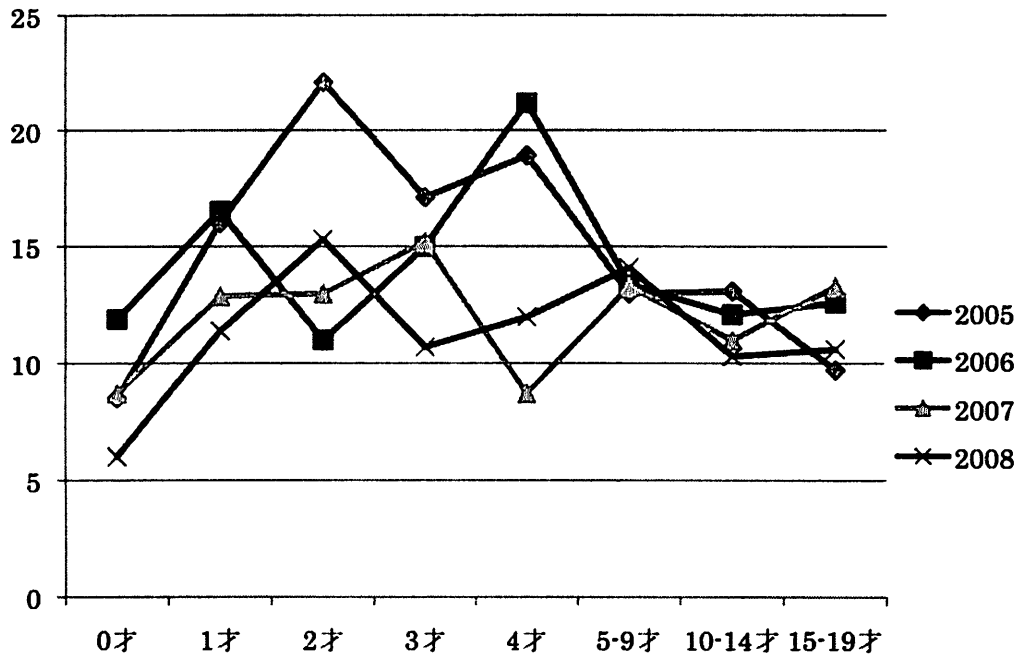


図6：利尿薬の年代、年齢別の推移。縦軸は%。%は小慢申請書に記入した全
ての人数で、「あり」と記載した数を割って得た数字

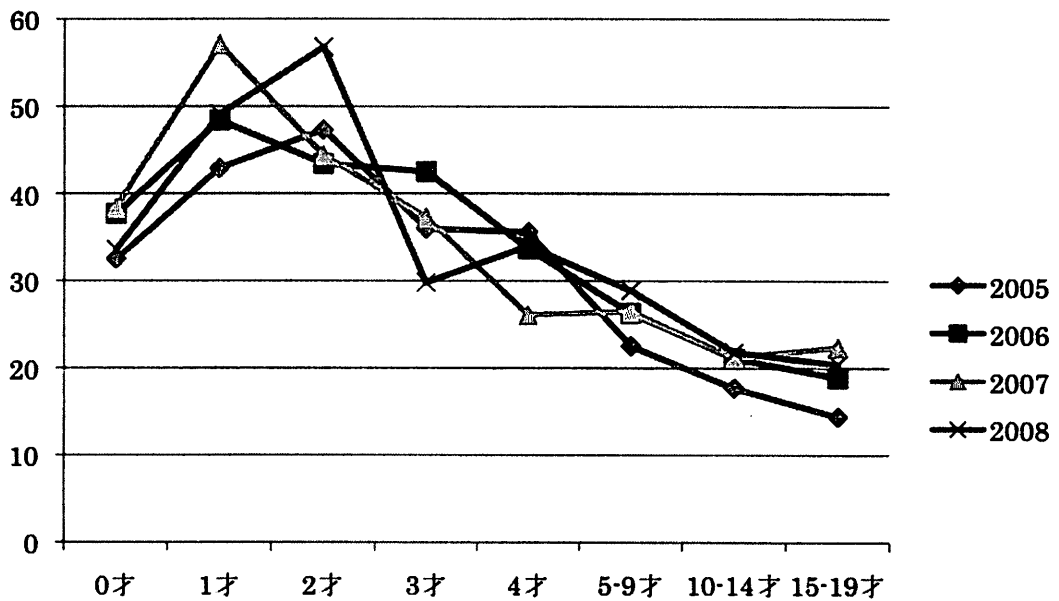


図7：酸素投与の年代、年齢別の推移。縦軸は%。%は小慢申請書に記入した全ての人数で、「あり」と記載した数を割って得た数字

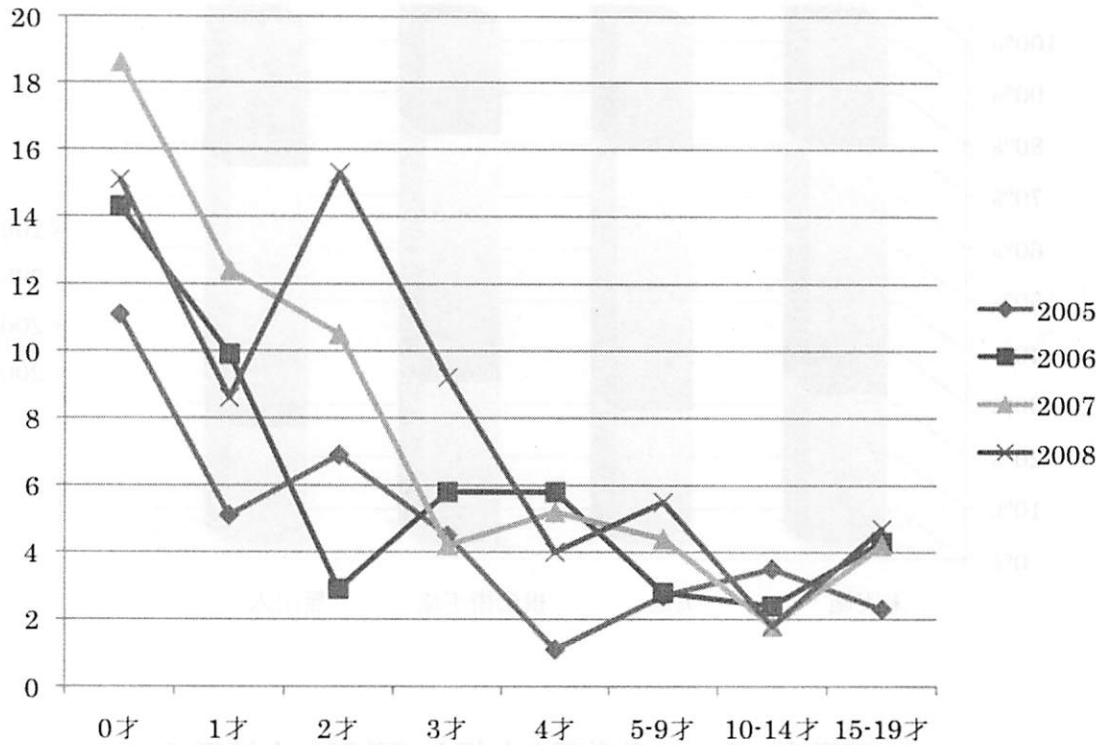


図8：手術の記載状況。縦軸は人数

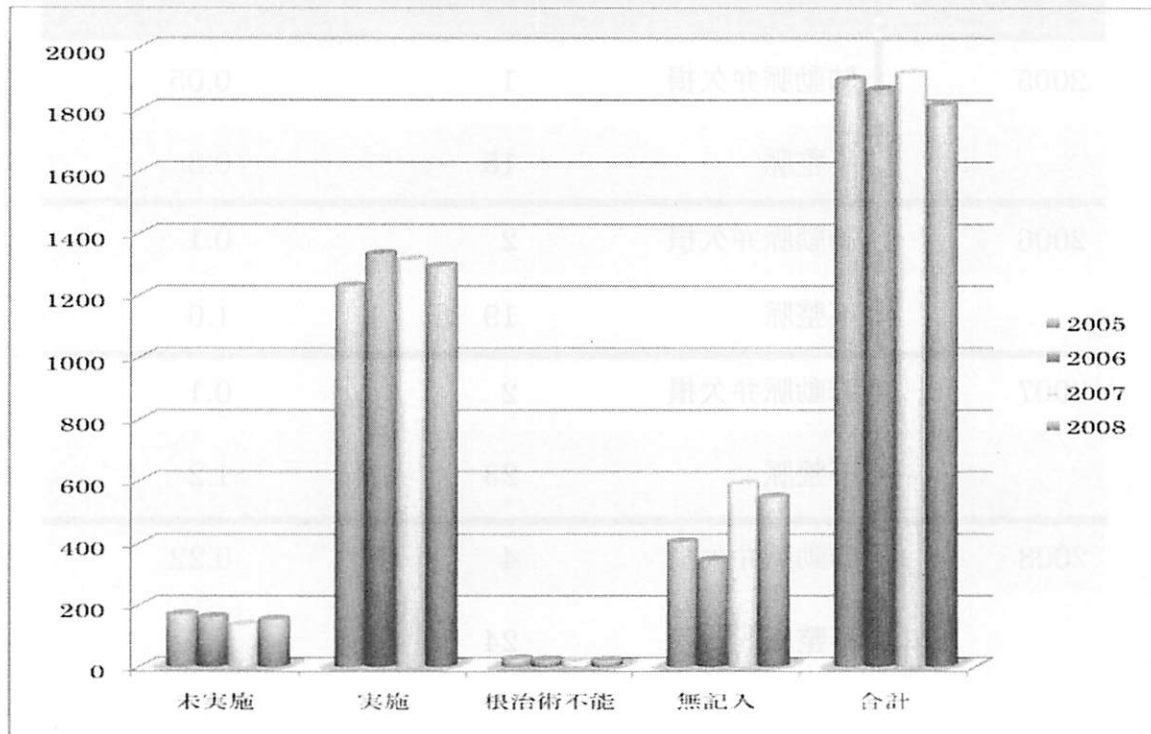


図9：手術記載に関する記載内容の割合と各年推移

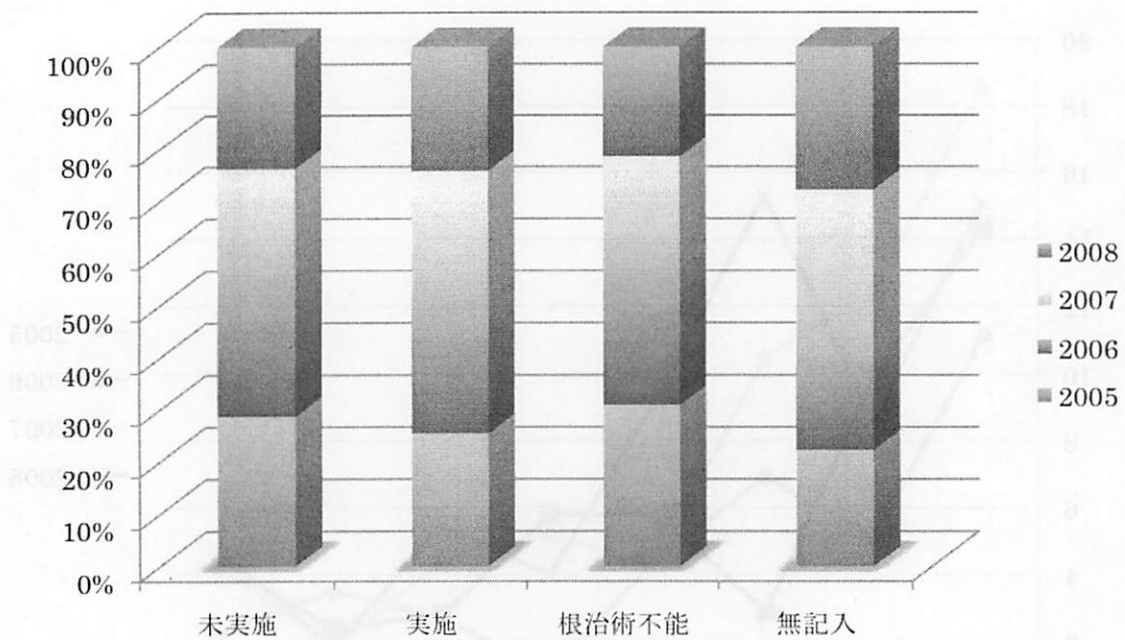


表2 ファロー四徴症における肺動脈弁欠損と不整脈の合併頻度

年	合併症	N	%
2005	肺動脈弁欠損	1	0.05
	不整脈	15	0.8
2006	肺動脈弁欠損	2	0.1
	不整脈	19	1.0
2007	肺動脈弁欠損	2	0.1
	不整脈	23	1.2
2008	肺動脈弁欠損	4	0.22
	不整脈	24	1.3