小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データを用いた小児慢性消化器疾患の症例数に関する比較検討―アラジール症候群に着目して

研究分担者　須磨崎　亮　筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

研究要旨：　平成 17 年度から法制化された小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢）では慢性消化器疾患の分野が新設され、これまで得られなかった疾患についての疫学情報も得られるようになってきた。しかし、地方自治体などによる乳幼児医療への手厚い支援が普及するようになり、今後とも小慢が疫学情報を提供し続けることが出来るかどうかについては明らかでない。今回、アラジール症候群に着目し、同疾患について行われた全国調査のデータと比較しつつこの点を検討した。現時点では明らかな情報の質の劣化は観察されなかったが、今後も継続した観察が必要と思われた。

研究協力者
工藤　豊一郎　筑波大学大学院
人間総合科学研究科講師

A.　研究目的

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）が法制化されるとともに先天代謝異常に区分されていた小児慢性消化器疾患 2 疾患（胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症）およびあらたに 15 疾患（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、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、腸リンパ管拡張症）が事業対象となった。

しかし、近年の政治情勢の変化が小児に対する福祉の変化となって現れており、国の支援を背景とした、または背景としない地方自治体による小児慢性疾患へのより手厚い支援が行われる様になり、小慢事業に登録されない症例が増加することが懸念されている。

これらのうち大多数を占める胆道閉鎖症については別途、仁尾正記らにより解析が行われている。残る胆汁うっ滞性疾患の中でアラジール症候群は診断が必ずしも容易でなく、不充分な診断のまま治療されている症例があることが知られており、そうした症例がときに肝移植等の際に見いだされる。また、我が国のアラジール症候群症例の特徴や必要とされる治療、長期予後も充分明らかにされていない。

アラジール症候群については別途厚生労働省科学研究においても全国調査が行

われつつあるが、小慢事業で把握されている症例が実態を反映しているかどうかの検討はいまだ行われていない。

今回の検討はこれらの背景の元に、新規登録症例数の推移を確認し、アラジール症候群に着目して全国調査との比較を試みた。

B. 研究方法

1．小慢事業の登録データ

平成 22 年 6 月までに提出された小慢医療意見書の平成 17 年度から平成 21 年度電子データを利用した。実施主体により提出時期は差がみられた。

倫理面への配慮であるが、電子データでは患者の氏名・住所・電話等の個人識別の出来る情報は削除されていた。また、小慢意見書の提出の際に本人または保護者の同意を得たかどうかのパラメータはすべて同意を得た値であった。従って集計することに倫理面での問題はないと判断した。

アラジール症候群の抽出には ICD10 におけるコード Q44.7 を用いた。平成 20 年度調査の登録症例を対象とし、新規・継続・転入・再開のすべてを対象に含めた症例を抽出し、都道府県ごとにまとめた。

2．全国調査のデータ

平成 22 年度に別途行われた、厚生労働科学研究　難治性疾患克服研究事業「Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体試料のバンク化」研究において行われた全国アンケート調査から（平成 21 年 3 月 31 日の時点で）0 歳以上 20 歳未満の症例を都道府県別に抽出した表を用いた。同研究は別途倫理面の配慮が確認されており、個人識別の出来る情報は含まれなかった。すでに連結不可能匿名化されており、そこから集計表を得て小慢登録電子データと比較した。

C. 研究結果

1．慢性消化器疾患の新規登録者数の推移

意見書電子データに現れた主な疾患の新規登録者数を表 1 に示す。平成 21 年度報告書に類似の表があり比較すると、昨年度集計後も電子データに加えられた症例がみられる。平成 17 年度では若干名だが平成 21 年度分ではまだ大部分が電子データに加えられていないとみられる。

年度を経るとともに新規登録症例数が減少している傾向は窺われたが、上述のような登録の遅延例もあり出生人口の推移を越えて明確に減少したとは言えなかった。

また実施主体によって届け出数に差があり、各疾患発生率の差を地域別に求めることは困難と思われた。

2．アラジール症候群全国調査との比較

表 2 に示す様に、研究方法に述べた抽出で得られたアラジール症候群の小慢登録例は 52 例、全国調査例は 68 例であった。

全国 47 都道府県のうち 29 都道府県でどちらかの方法で症例が検出され、どちらの調査でも症例がないとの結果になったのは 18 県であった。小慢電子データでは症例なしなのに全国調査では症例が検出された県は 9 県、逆に全国調査では症例なしなのに小慢電子データで症例が検出された県は 5 県あった。

D. 考察

小児慢性疾患は先天的な素因の上に発症するものがほとんどと推定され、元来は年度ごとの変化は少ないと推測される。

また小児疾患は成人と異なり加齢によ

る疾患がみられない。したがって医療を要する小児というと先天性または後天性の稀少疾患が一定の割合を占める。

しかし地方自治体の乳児医療補助（いわゆるマルフク）が拡大すると、ことに乳児期に重症化し易い慢性消化器疾患の場合は、小児慢性特定疾患として初回登録がされないまま、医療を必要とする頻度の高い乳児期を過ぎる可能性がある。また継続して医療を要する場合は、初回登録はするが年齢が上昇してからの登録になる可能性が考えられる。

小慢事業は疫学調査が少ないわが国の小児医学にとって重要な情報源である。

ことに稀少疾患については継続した調査を医学界単独で行うことは大きな困難を伴うが、そこで機能していた重要な情報源が機能を失うことは看過できない。

今回は小児慢性消化器疾患についてそうした観点から小慢電子データの解析を試みた。

表１にみられたように、小慢電子データの登録症例数の減少は顕著でなく、また遅れて登録される症例が多数あることから小慢電子データだけでいわゆるマルフクによって登録が減少することは確認できなかった。これは今後も継続して観察される必要があると思われた。

小慢電子データからのアラジール症候群症例の抽出にはICD10のコードQ44.7を用いた。これは定型的な症状がそろったアラジール症候群症例を示す可能性が高く、肝内胆管減少（低形成）症など非典型例は含まない可能性があることを意味する。

けれども、表２にみられたように、検出されたアラジール症候群症例数は、総数としては全国調査症例数と小慢電子データで類似しており、小慢電子データは全国調査に近い検出力があると思われた。

逆に、ボランティアの厚意に依存する全国調査は、地域によって検出力が著しく下がる場合があろうと思われ、実際に顕著な地域差がみられていた。

アラジール症候群の問題点の一つは診断の困難さであり、的確に診断できる医師の居ない地域で症例が発見されない可能性がある。

都道府県別の検討では全国調査・小慢データの両方を用いても 18 県で症例が検出されなかったが、これが診断可能な医師の不在を暗示するかどうか慎重に見極める必要がある。小慢電子データは居住する都道府県の保健所で集められているのに対し、全国調査は住所を調査しておらず、報告した医師の都道府県からの推定であった。稀少疾患では都道府県を越えて医療機関を受診する例は多く、今回の小慢電子データにおいて届け出都道府県と医療機関の都道府県の不一致は 5-10%程度みられていた。

両方の方法で症例が検出されていても、症例数は地域によって差があり、またその地域の出生数を考慮すると報告数と出生数の不均衡も目立つ。

従って、適切に診断されていない症例は潜在的にあるものと推察されたが、都道府県と言ったおおまかな括りと、ボランティアの厚意に依存する全国調査ではそうした症例をあぶり出すには至らなかったと思われた。

E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業が慢性消化器疾患の分野で疫学情報を提供し続けることが出来るかどうかについて、現時点では明らかな情報の質の劣化は観察されなかったが、今後も継続した観察が必要と思われた。

全国調査との比較では不一致が目立ち、

方法の相違を勘案してもいまだ充分な情報が得られているとは考えにくい実情が浮き彫りになった。たとえばアラジール症候群の全症例数が何例か、これらの方法で明瞭に推測することは容易ではないと思われた。

F. 論文発表

論文発表

(1)須磨崎　亮：【肝内胆管、胆道、膵の腫瘍分類　WHOの新たな試みを含めて】発生の観点から　胆・肝・膵　62 (1) 7－15頁 2011

(2)須磨崎亮、乾あやの、位田忍、長田郁夫、松井陽、虫明聡太郎
小児急性肝不全　小児科 52(1) 43-52、2011

(3)岩淵　敦、須磨崎　亮：【肝・胆道系疾患を含めて　肝臓編（上）】肝内胆汁うっ滞症 Aagenase 症候群
日本臨床別　冊 肝・胆道系症候群 I
373－375　2010

(4) Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Kimura A, Kage M, Nagata I, Mushiake S, Ohura T, Tazawa Y, Maisawa S, Tomomasa T, Abukawa D, Okano Y, Sumazaki R, Takayanagi M, Tamamori A, Yorifuji T, Yamato Y, Maeda K, Matsushita M, Matsuishi T, Tanikawa K, Kobayashi K, Saheki T.
Hepatol Res. 2010; 40(3): 295-303

(5)Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type1 after living donor liver transplantation.
Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga H, Tsuruyama T, Wen MC, Sumazaki R, Manabe T, Uemoto S.
Liver Transpl. 2009; 15(6): 610-8

学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1．主な慢性消化器疾患の新規登録者数の推移およびアラジール症候群(AGS)全体数

	ICD コード	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度
ジルベール症候群	E80.4	1	0	0	0	0
デュビン・ジョンソン症候群	E80.6A	1	0	0	1	0
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	5	0
進行性家族性胆汁うっ滞性肝硬変	K76.1A	8	6	2	6	0
原発性硬化性胆管炎	(誤K83.9) K83.0	9	6	5	5	0
先天性微絨毛萎縮症	K90.9C	2	2	0	0	0
胆道閉鎖症	Q44.2	553	190	143	142	7
先天性胆道拡張症	Q44.5	190	80	73	79	5
先天性肝線維症	Q44.5A	4	3	4	1	0
アラジール症候群	Q44.7	19	15	11	11	1
AGS 全体（継続、転入を含む）	Q44.7	39	56	58	52	1

表2. アラジール症候群の都道府県別検出例数の小慢電子データと全国調査の比較

都道府県	小慢	全国調査
北海道	1	1
岩手県	1	2
宮城県	4	7
秋田県	0	2
福島県	3	2
茨城県	1	1
栃木県	3	0
埼玉県	5	0
千葉県	6	1
東京都	5	5
新潟県	1	2
石川県	0	3
福井県	1	0
山梨県	0	3
長野県	0	3
岐阜県	1	0
愛知県	4	7
京都府	1	2
大阪府	4	11
和歌山県	0	3
鳥取県	0	3
島根県	0	2
広島県	3	2
香川県	1	1
愛媛県	2	0
福岡県	0	3
長崎県	1	1
大分県	0	1
沖縄県	4	0
合計	52	68