

外科疾患における小児慢性特定疾患治療研究事業の あり方に関する研究

研究分担者 仁尾 正記（東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 教授）

研究要旨

胆道閉鎖症の発生状況ならびに診療実態を把握するために、小児慢性特定疾患事業における胆道閉鎖症の登録状況を精査した。それにより当該疾患の診療状況についての把握と、疾患の発生と地域差や季節性との関連について検討を行った。

胆道閉鎖症の診療状況については居住都道府県と主に治療を受けている医療機関の都道府県が一致していない症例が一定数存在していた。

胆道閉鎖症の地域差・季節変動については、気候区分による検討で地域差が認められた。

研究協力者：

佐々木 英之（東北大学大学院医学系研究科
小児外科学分野 講師）

- 発症率と地域差・季節性についての検討
 - 時系列分析による季節変動の抽出
 - 一般化線形モデルによる季節性と地域性の関連性についての検討

A. 研究目的

胆道閉鎖症の発生状況ならびに診療実態をより正確に把握するために以下の内容について研究を行った。

- 小児慢性特定疾患事業における胆道閉鎖症の登録状況の確認。
- 居住地（実施主体）と診療を受けている医療機関（診断書作成医療機関所在地）とを各々検討。
 - 居住地の違いによる疾患登録状況（発症率）の違い
 - 診療を受けている医療機関の地域間の違いの確認による診療実態の把握

B. 研究方法

生年月日より各年1月1日から12月31日までに出生した登録症例と、対応する年の出生数および都道府県別の出生数を政府統計（人口動態統計）より引用した。気象データは気象庁のデータベースより引用した。統計学的検討は時系列分析はSPSS 23.0を、一般化回帰モデルによる分析はJMP12.0を用いた。

（倫理面への配慮）

連結可能匿名化小児慢性特定疾患研究事業のデータを用いて、今回の研究は実施されており、件を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り実施した。

C. 研究結果・考察

1) 小児慢性特定疾患事業における胆道閉鎖症の登録状況の確認

まず、小慢を申請した全年齢層における、診断書作成医療機関の都道府県別（図 1）と実施主体都道府県別（図 2）の出生 1 万件あたりの症例数を示す。

このように、胆道閉鎖症については居住都道府県と主に治療を受けている医療機関の都道府県が一致していない症例が一定数存在していた。

さらにその状況を検討するために、1 歳以下の症例と 19 歳の症例において、居住自治体と医療機関との関係性を検討した。（表 1～4）

表 1、2 より 1 歳以下の症例では概ね居住地での治療が行われている。しかし、岐阜県や福井県といった小児外科専門施設が不足している地域では、居住地外での治療を要している。それらの症例は隣県の石川県や愛知県へ移動して治療されていることが推察される。

また表 3、4 では栃木県、京都府、熊本県への患者の流入率が高い点が目立つ。この 3 府県はいずれも肝移植のセンターがある自治体であり、胆道閉鎖症の肝移植症例の治療が集約化されている状況が窺われる。

小児慢性特定疾患研究事業のデータベースは症例の居住地と治療を受けている医療機関所在地の両者が特定できる特徴がある。しかし、一方で乳幼児医療制度と医療給付という点では重複しているため、登録の悉皆性では地域格差が存在する可能性がある。今後は胆道閉鎖症についての他のデータベース（National Clinical Database や胆道閉鎖症全国登録事業）と連携した解析により、胆道閉鎖症の治療実態について、更に詳細で正確な状況把握に繋がる可能性がある。

2) 発症率と地域差・季節性についての検討

胆道閉鎖症の発症の地域的な偏在と季節性については、議論がある。図 1 では自治体毎の

申請者数に差が認められるが、乳幼児医療制度との関連より、これのみでは地域的な偏在性を断ずることができない。

季節性については、図 3 のように出生月の発症数には関連があるようにも見受けられる。しかし、日本列島は南北に長く、同じ月でも北海道と沖縄では全く気候は異なる。

まず、登録症例全体について時系列分析を実施した。（図 4、図 5）

全体では季節因子の影響は限定的である。そこで都道府県を関口武の気候区分に準じて表 5 のように分類した。

この分類と生まれた月、降雨量、気温を従属変数として、各月の出生数で調整した胆道閉鎖症の発症数を目的変数とした一般化回帰モデルによる検討を行った。

今回検討した回帰モデルでは負の二項分布による回帰モデルが AICc では最も適合していた。

今回検討した項目の目的変数への効果の検定を Wald 検定で行ったところ、気候型は $p=0.012$ と有意であったが、生まれ月は $p=0.316$ 、気温は $p=0.657$ 、降雨量は $p=1.0$ と有意差を認めなかった。

特に発症率の変動に有意差を認めたのは、南海型であった。南海型は太平洋側気候に属する気候区分である。太平洋側気候は夏季多雨多湿、冬季少雨乾燥な気候であるが、南海型は温暖で 6 月と 9 月に雨量が非常に多くなる。また日照時間は梅雨期の 6 月に最小となる。

最後に気候区分毎に時系列分析を行った。このデータから季節因子のみを抽出したグラフが図 6 である。南海型は日本海型、東日本型、瀬戸内型、九州型とは異なった季節変動を呈しており、その変動幅も大きかった。

また南日本型（沖縄県）では全く季節変動を抽出できなかった点も注目される。しかしこれは単一の県であることより、1 ヶ月毎の集計では発生なしの月も多く認められることより、慎重に解釈を行う必要があると思われた。

今回の研究結果は、胆道閉鎖症の発生の地域

差として、欧米よりアジア地域でより高頻度と報告されていることとの類似点もあり、今後さらに詳細に検討すべき方向性の一つと考えられる。

D. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3.その他
いずれも無し

図1: 医療機関別

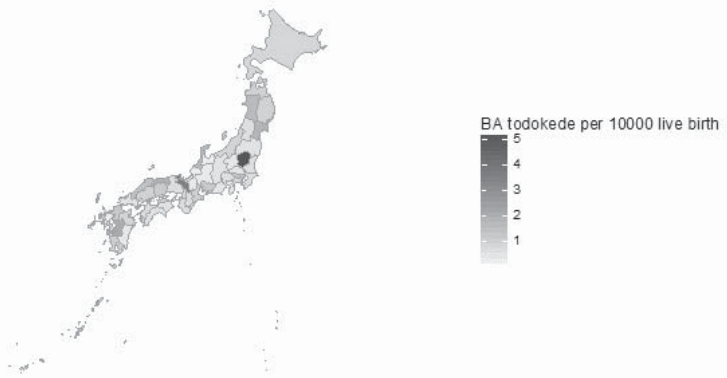
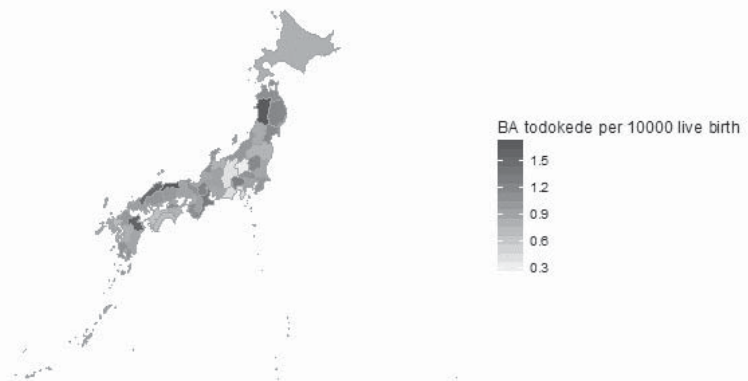


図2: 自治体別



症例数

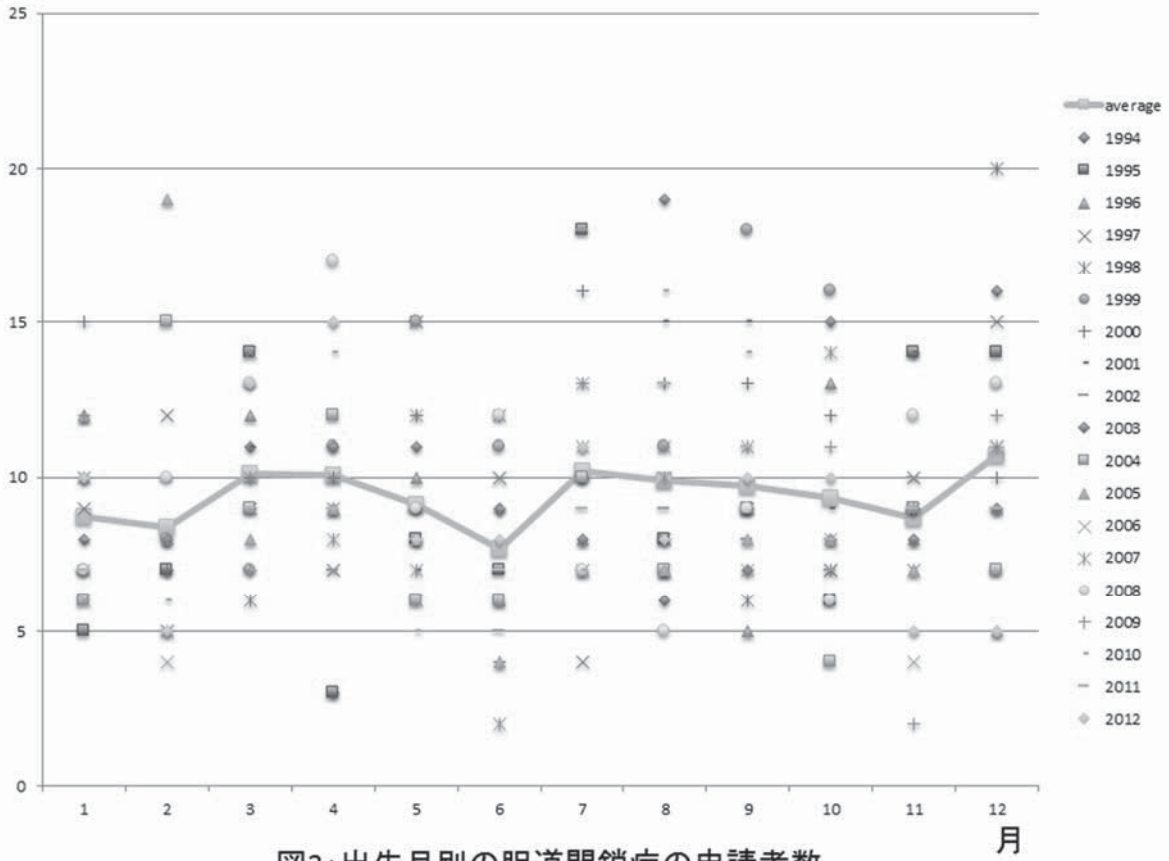


図3: 出生月別の胆道閉鎖症の申請者数

症例数

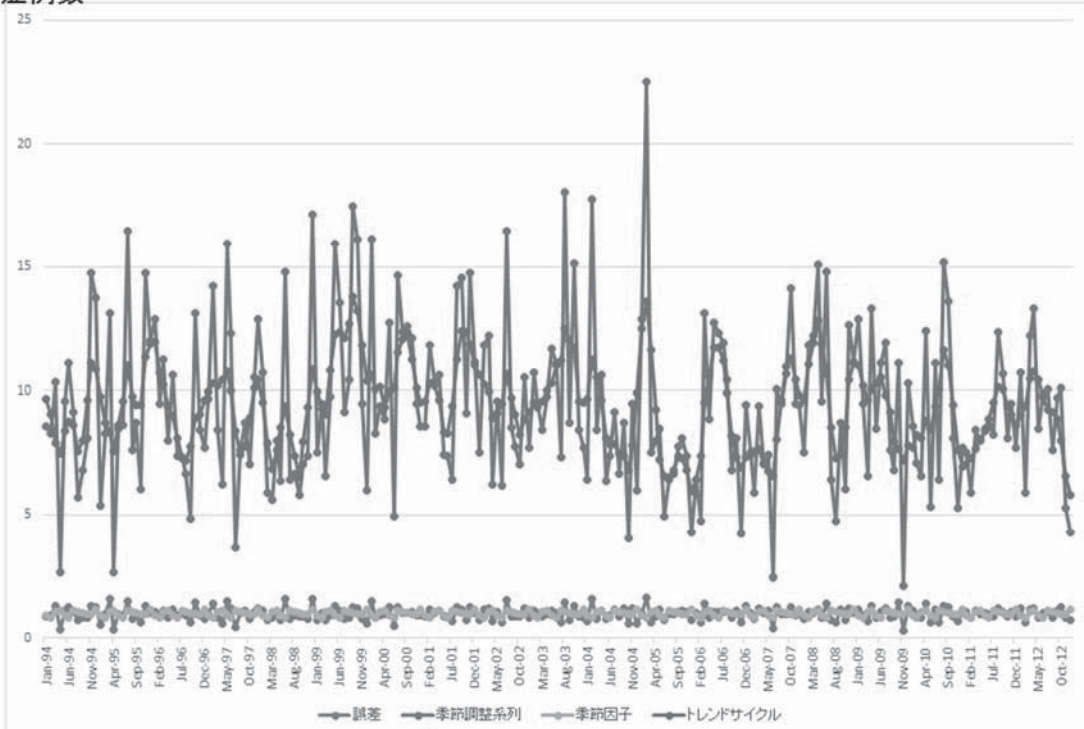


図4: 登録症例全体の時系列分析

影響のある症例数

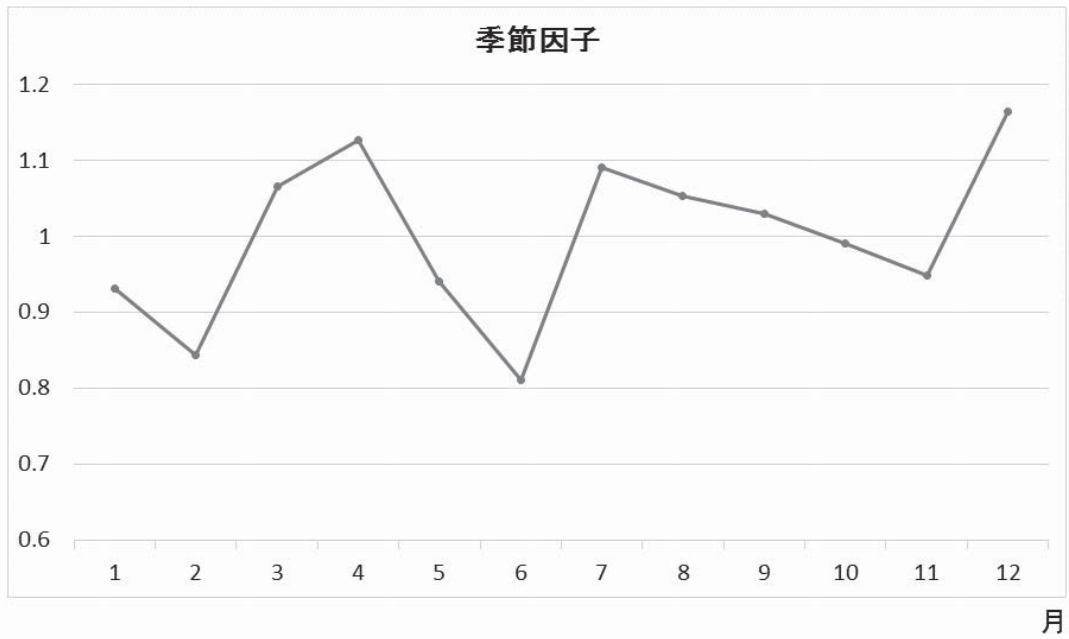


図5:登録症例全体の季節因子

影響のある症例数

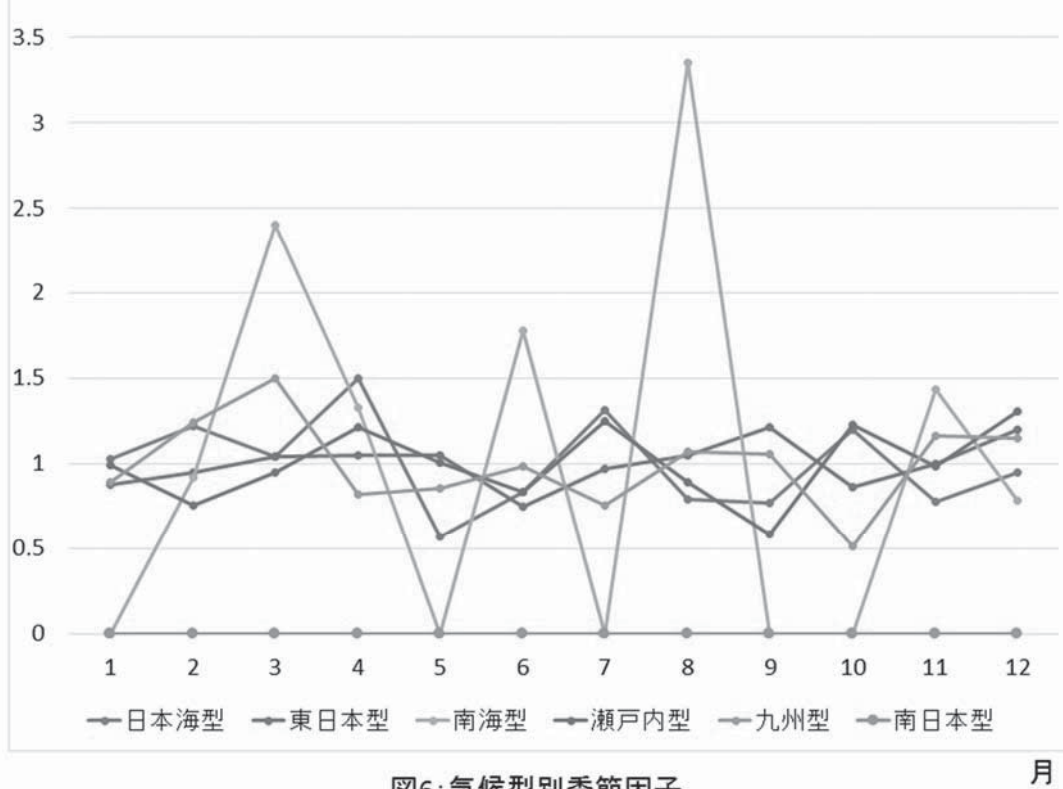


図6:気候型別季節因子

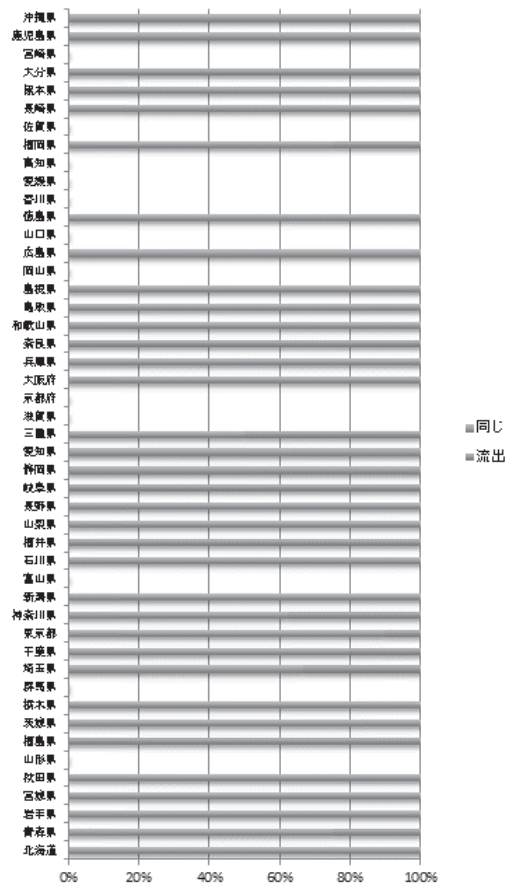


表1: 1歳以下, 居住地外での治療状況

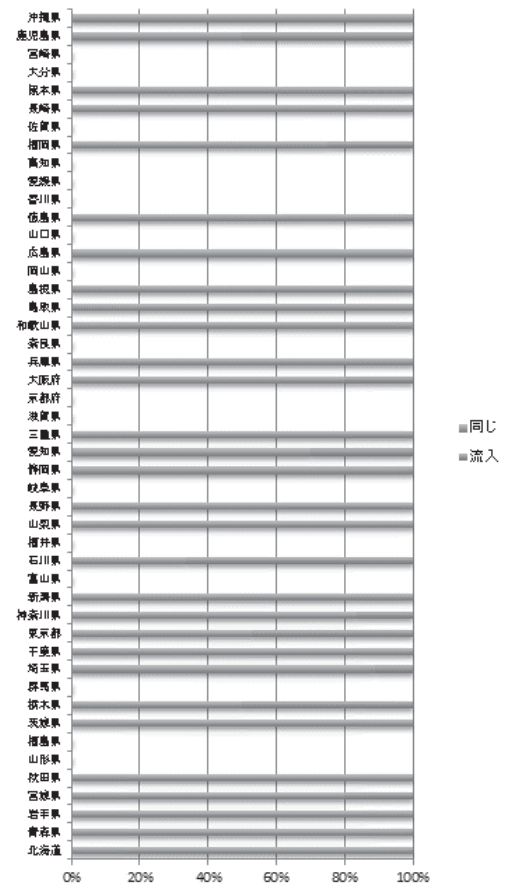


表2: 1歳以下, 医療機関所在地外からの流入状況

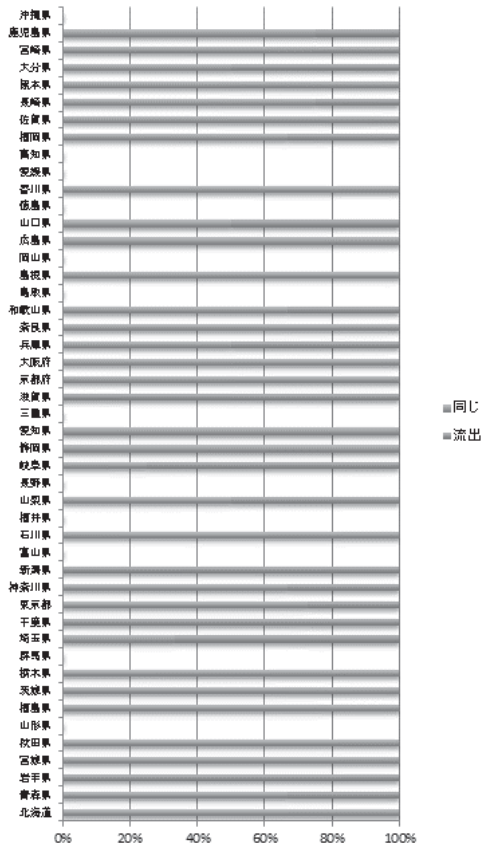


表3: 19歳, 居住地外での治療状況

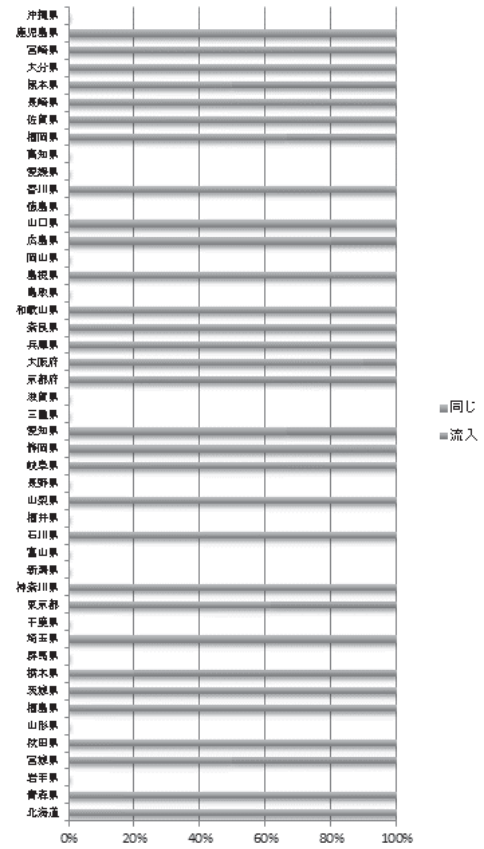


表2: 19歳, 医療機関所在地外からの流入状況

都道府県	気候型
北海道	日本海型
青森県	日本海型
岩手県	東日本型
宮城県	東日本型
秋田県	日本海型
山形県	日本海型
福島県	東日本型
茨城県	東日本型
栃木県	東日本型
群馬県	東日本型
埼玉県	東日本型
千葉県	東日本型
東京都	東日本型
神奈川県	東日本型
新潟県	日本海型
富山県	日本海型
石川県	日本海型
福井県	日本海型
山梨県	東日本型
長野県	東日本型
岐阜県	東日本型
静岡県	南海型
愛知県	東日本型
三重県	東日本型
滋賀県	日本海型
京都府	瀬戸内型
大阪府	瀬戸内型
兵庫県	瀬戸内型
奈良県	瀬戸内型
和歌山県	瀬戸内型
鳥取県	日本海型
島根県	日本海型
岡山県	瀬戸内型
広島県	瀬戸内型
山口県	瀬戸内型
徳島県	瀬戸内型
香川県	瀬戸内型
愛媛県	瀬戸内型
高知県	南海型
福岡県	九州型
佐賀県	九州型
長崎県	九州型
熊本県	九州型
大分県	九州型
宮崎県	南海型
鹿児島県	九州型
沖縄県	南日本型

表5: 都道府県と気候型