

## 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

従来、小児外科疾患は手術すれば完治するという認識で小慢の対象になっていなかった。しかし実際は外科手術だけでは完治できず、長期にわたり症状が持続し、生命を脅かし、成人期までトランジションする疾患も多くあるため、初回手術時のみの育成医療による医療費助成では不十分なものが多く存在するのが現実である。

今回、小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢）の見直しにあたり、難治性の小児外科疾患で、小慢の対象となる疾患を難治性疾患の研究班（田口班、仁尾班、窪田班、臼井班）を主体にピックアップし、診断基準、重症度分類、疾患概要を整備し、これを日本小児外科学会で検討し承認した。その結果、ピックアップした疾患の大部分が平成 27 年 1 月 1 日施行の新制度の対象疾患として認定された。その中には同日あるいは平成 27 年 7 月 1 日に難病に指定された疾患もある。また日本小児外科学会にトランジション検討委員会を発足させた。今後、トランジションする疾患は難病指定に向けて、必要な資料を提供するとともに、登録事業や臨床研究にこの制度を生かせるように日本小児外科学会として小慢事業と積極的に連携していくべきである。

また平成 27 年度には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）

### A. 研究目的

小児疾患の医療費助成制度は、小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢）、自立支援医療費（育成医療）、特定疾患治療研究事業（難病）、養育医療（低出生体重児）、乳幼児医療、身体障

害者手帳、などがあり、従来、小児の外科的疾患は入院して手術をうけ完治することを前提に、育成医療の対象となってきた。そのため長期的に成人期に達するまで医療費助成が必要な内科的疾患に主眼をおいた小慢の対象として検討される機会がほとんどなかった。いままで小慢の対象となってきた外科疾患は、日本小児科学会の分科会である日本小児栄養消化器肝臓学会や日本小児血液・がん学会が治療の対象とする疾患（小児悪性固形腫瘍、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症）に限定されてきたのが現状である。

しかし小児外科疾患のなかには、外科手術だけでは完治できず、長期にわたり症状が持続し、生命を脅かし、疾患によっては成人期までトランジションするものもあるため、初回手術時のみの育成医療による医療費助成では不十分なものが多く存在する。今回、小慢事業の見直しにあたり、小児外科疾患のうち小慢の条件を満たす疾患をピックアップし、小児内科的疾患と同様に、小慢事業の3つの柱である、公平で安定的な医療費助成の仕組みの構築、研究の推進と医療の質の向上、慢性疾患を抱える子どもの特性を踏まえた健全育成や社会参加の促進と家族に対する地域支援の充実、という慢性疾患を抱える子どもとその家族に対する支援施策の充実を享受できるように、小慢事業の検討対象を検討することを目的とする。

また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
- 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

## B. 研究方法

小慢の見直しにあたり、対象疾患となる小慢の4要件である①発症後6ヵ月以上にわたって症状が持続する（慢性に経過する疾患）、②無治療でいると死に至る（生命を長期にわたって脅かす疾患）、③症状や治療による生活の制限により、長期にわたり、生活の質が低下する、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く、をすべて満たし、かつ、診断基準、治療指針に関するガイドラインのあること、となった。そこで、いままで小慢の対象となっていた外科的疾患（小児悪性固形腫瘍、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症）に加え、4要件を満たす疾患を、厚労省の研究班（田口班、仁尾班、窪田班、臼井班）の対象となっている疾患を中心に、日本小児外科学会の理事会に諮り疾患のピックアップを行った。その結果は以下の疾患がリストアップされた。

総排泄腔遺残、総排泄腔外反症、声門下狭窄症、喉頭気管食道裂、リンパ管腫、喉頭狭窄、肝巨大血管腫、仙尾部奇形腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、ヒルシュスプルング病、慢性特発性偽性腸閉塞症、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症、腸管神経節細胞僅少症、食道閉鎖症、先天性横隔膜ヘルニア、鎖肛、短腸症

また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については生年月日より各年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。

## C. 研究結果

これらを事務局で判定していただいた結果が以下ようになった。

(○：4条件をみたす、△：事務局で不十分と判断、×：条件を満たさない)

総排泄腔遺残	○
総排泄腔外反症	○
声門下狭窄症	△
喉頭気管食道裂	△
リンパ管腫	○
喉頭狭窄	○
肝巨大血管腫	○
仙尾部奇形腫	○
潰瘍性大腸炎、クローン病 (備考：すでに難病指定)	○
ヒルシュスプルング病	○
慢性特発性偽性腸閉塞症	○
巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症	○
腸管神経節細胞僅少症	○
食道閉鎖症	△
先天性横隔膜ヘルニア	△
鎖肛	△
短腸症	△

これに既存の小慢対象疾患も加えてカテゴリ一別に分類されたものが以下ようになった。なお声門下狭窄症と喉頭狭窄は「気道狭窄」としてまとめられた。短腸症は対象疾患を先天性疾患と外傷に限定することで対象になった。

### 悪性新生物群

固形腫瘍（神経芽腫、ウイルス腫瘍、肝芽腫など具体的病名あり）

### 慢性呼吸器疾患群

気道狭窄、リンパ管腫、先天性横隔膜ヘルニア

### 神経筋疾患群

仙尾部奇形腫

### 慢性消化器疾患

胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、ヒルシュスプルング病および類縁疾患、ヒルシュスプル

ング病、慢性特発性偽性腸閉塞症（CIIP）、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症（MMIHS）、腸管神経節細胞僅少症（Congenital hypoganglionosis）、肝巨大血管腫、総排泄腔遺残、総排泄腔外反症、潰瘍性大腸炎、クローン病（難病指定済み）、短腸症

これらの疾患について、それぞれの疾患を研究対象としている厚労省難病研究班（田口班、仁尾班、窪田班、臼井班）で診断基準と重症度分類と疾患概要を作成し、その内容を日本小児外科学会にて審議し承認した。なお、悪性新生物は日本小児血液・がん学会が担当、気道狭窄は日本小児呼吸器疾患学会と共同で作成した。さらに意見書についても研究班のメンバーで原案を作成し、事務局の調整を仰いだ。

最終的にここで残った小児外科疾患は、すべて小慢の対象疾患となり、平成27年1月1日から新制度がスタートした。またこのうち慢性特発性偽性腸閉塞症（CIIP）、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症（MMIHS）、腸管神経節細胞僅少症（Congenital hypoganglionosis）のヒルシュスプルング病類縁疾患3疾患は平成27年1月1日に難病としても指定された。さらに平成27年7月1日には胆道閉鎖症、総排泄腔外反症、総排泄腔遺残、肝巨大血管腫、巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）、先天性横隔膜ヘルニアが指定難病に追加された

## 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

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1万人あたりの症例数を示す（図1と図2）。

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。

#### 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. 考察

慢性疾患を抱える子どもとその家族への支援の在り方(中間報告)平成 25 年 12 月(小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会)にて小慢事業の目的は 1. 医療費助成、2. 登録・管理、3. データの収集・解析・公表とし、現在の課題は 1. 公平で安定的な医療費助成制度の確立、2. 地域差・施設間差を生じないより公平な診断の確立、3. 成人移行後の他事業へのスムーズな連携、4. 小慢疾患対策の研究の促進、5. 医療データベースとしての内容の充実、とした。今回小慢の見直し作業を遂行した日本小児科学会小慢委員会に日本小児外科学会が日本小児期外科系関連学会協議会の代表として参加できた。このことは大きな進歩である。

いままで小慢の要件を満たしているのに小慢の対象疾患として認知されていなかった外科疾患が審議の土俵に上ることができ、結果的

に小慢の対象疾患としていくつかの小児外科疾患が承認されたのは、日本の小児外科の歴史上はじめてのことであり、小児外科疾患をもつ子どもたちにとって大きな意義をもつ。

小児外科は専門医の基本領域が外科専門医であり、診療形態も外科教室から独立したり、現在も外科教室の1部として診療している場合もあるため、政策的に小児科との連携が稀薄で、小児外科疾患をもつ患児が小児医療の政策的恩恵をうけにくい状況である。これは患児のために非常に不都合である。今回、小児医療の枠組みに小児外科が加わられたのは大いなる一歩と考えられる。またこういった動きのなかで日本小児外科学会のなかに「トランジション検討委員会」を立ち上げて活動開始したのも大きな進歩である。

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。

今回の発症率と地域差・季節性についての検討についての研究結果は、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。

## E. 結論

難治性の小児外科疾患で、小慢の対象となる疾患を研究班ベースにピックアップし、診断基準、重症度分類、疾患概要を整備し、これを日本小児外科学会で検討し承認し、平成27年1月1日施行の新制度の対象疾患として認定された。また日本小児外科学会にトランジション検討

委員会を発足させた。今後、トランジションする疾患は難病指定に向けて、必要な資料を提供するとともに、登録事業や臨床研究にこの制度を生かせるように日本小児外科学会として小慢事業と積極的に連携していくべきである。また小児慢性特定疾患研究事業のデータを活用することで、希少疾患の発症原因の究明や治療実態の把握に繋がる研究が推進されることが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H. Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature, *Surg Today*, 2014 Sep 12 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25212566
- 2) Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nishi K, Nakamura M, Kudo H, Kawagishi N, Nio M. Liver transplantation following the Kasai procedure in treatment of biliary atresia: a single institution analysis, *Pediatr Surg Int*. 2014 Sep; 30(9): 871-5. doi: 10. 1007/s00383-014-3552-4. Epub 2014 Jul 27. PubMed PMID: 25064225
- 3) ○仁尾正記, 佐々木英之, 田中祐, 岡村敦, 渡邊智彦. 【小児肝胆膵疾患のトランジション】小児肝疾患の外科的治療 葛西手術.肝・胆・膵 69巻4号 Page519-525, 2014
- 4) 田中祐, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 西功太郎, 工藤博典, 中村恵美, 山木聡史, 鹿股利一郎, 渡邊智彦, ○仁尾正記. 【エビデンスに基づく手術の適応とタイミング】当科における先天性嚢胞性肺疾患 [先天性嚢胞状腺腫様奇形 (CCAM) および肺分画

症]での検討, 小児外科 46 巻 8 号  
Page798-802, 2014

- 5) 工藤博典, 和田基, ○仁尾正記.  
【Intestinal Failure への挑戦】 新生児期、乳児期発症の Intestinal failure の病態とその予後 特に肝障害の観点から, 消化と吸収 36 巻 3 号 Page295-300, 2014
- 6) 工藤博典, 和田基, ○仁尾正記. 【小児の移植】 小児移植医療 小腸移植.移植 49 巻 2-3 Page215-223, 2014
- 7) 佐々木英之, 田中祐, ○仁尾正記. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】 膵胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁性肝硬変・肝不全に至る場合は (どのような疾患に移植が必要となるか、その頻度・術後経過時間も含めて), 肝・胆・膵 69 巻 1 号 Page29-35, 2014
- 8) ○仁尾正記. 胆道閉鎖症, 日本小児外科学会雑誌 50 周年記念号 Page210-212, 2014
- 9) 西功太郎, ○仁尾正記, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 工藤博典, 田中祐, 中村恵美, 天江新太郎. 【直腸肛門奇形術後遠隔期の評価と再手術】 直腸肛門奇形術後の高度排便機能障害に対して antegrade continence enema 法を導入した 3 例, 小児外科 46 巻 1 号 Page61-65, 2014
- 10) 佐々木英之, 田中祐, 渡邊智彦, 仁尾正記 胆道閉鎖症術後遠隔期の諸問題 小児外科 47 282-284
- 11) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Watanabe T. Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation J Pediatr Surg 50 2124-2127
- 12) Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, Nio M,

Tang J, Ohkubo T, Matsui A Stool Color Card Screening for Early Detection of Biliary Atresia and Long-Term Native Liver Survival: A 19-Year Cohort Study in Japan. J Pediatr 166 897-902

## 2. 学会発表

- 1) 仁尾正記、特別企画 小児外科領域における NCD の意義と課題小児外科学会会員に望むこと 第 51 回日本小児外科学会学術集会 2014/5/10 大阪
- 2) 仁尾 正記、特別講演 胆道閉鎖症 過去・現在・未来 第 41 回日本胆道閉鎖症研究会 2014/11/15 熊本
- 3) 佐々木 英之、田中 祐, 和田 基, 風間 理郎, 中村 恵美, 工藤 博典, 山木 聡志, 渡邊 智彦, 仁尾 正記、当科の胆道閉鎖症における移行期医療の現状について 第 52 回日本小児外科学会学術集会 2014/5//29 神戸
- 4) 安藤 久實, 仁尾 正記, 佐々木 英之、小児外科におけるナショナルスタディと診断治療ガイドラインの構築 胆道閉鎖症に対する「エビデンスに基づいた診療ガイドライン」の作成 第 52 回日本小児外科学会学術集会 2014/5//30 神戸

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

図1: 医療機関別

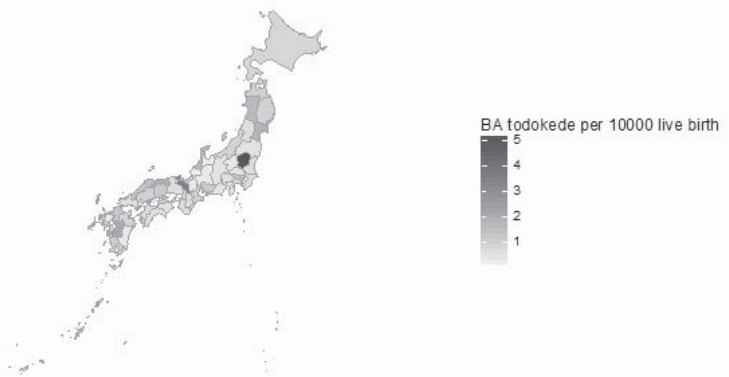
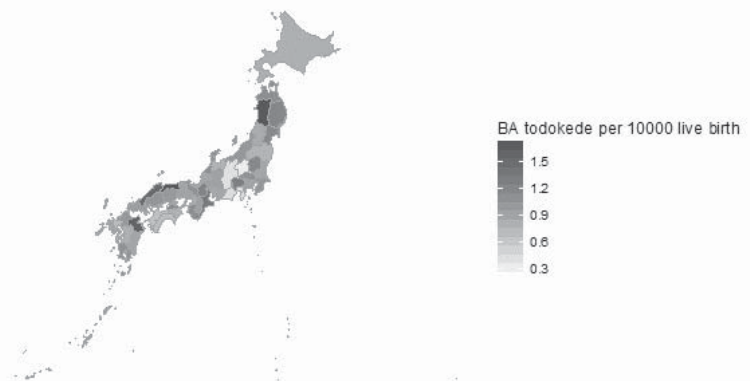


図2: 自治体別



症例数

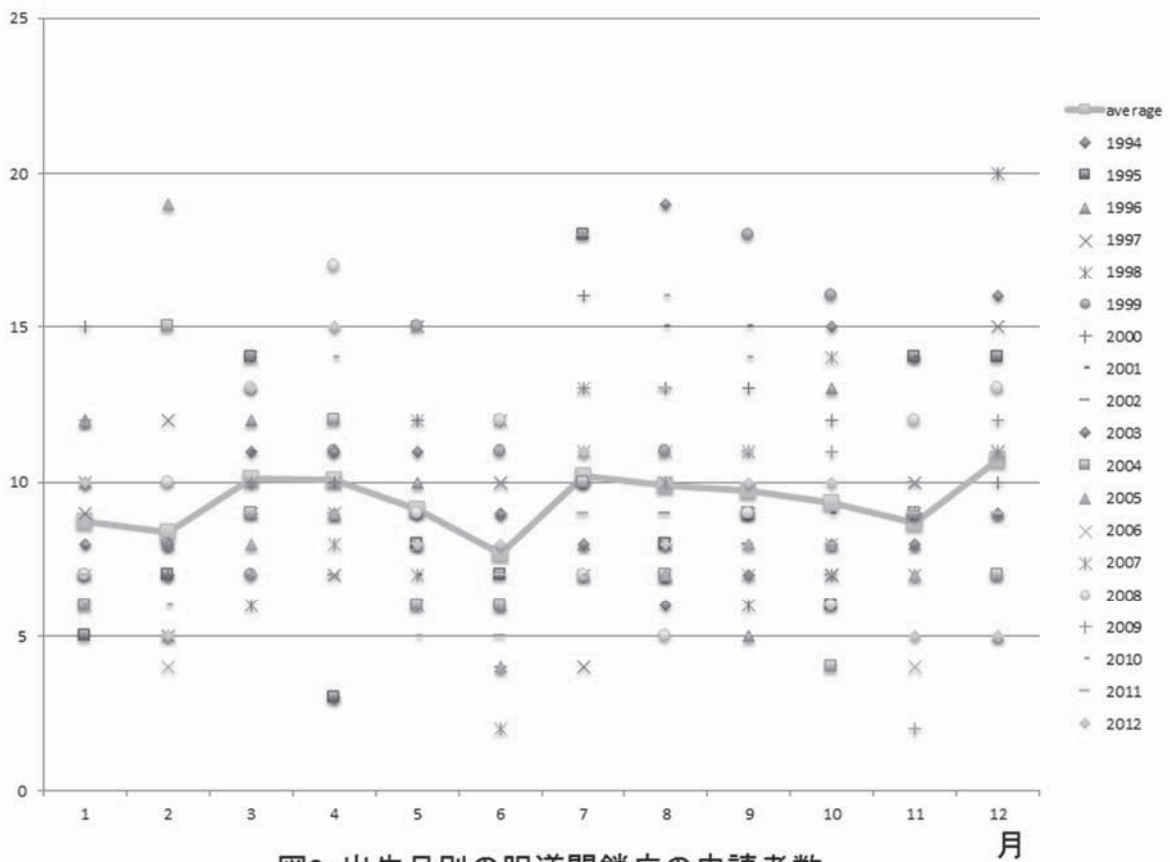


図3: 出生月別の胆道閉鎖症の申請者数

### 症例数

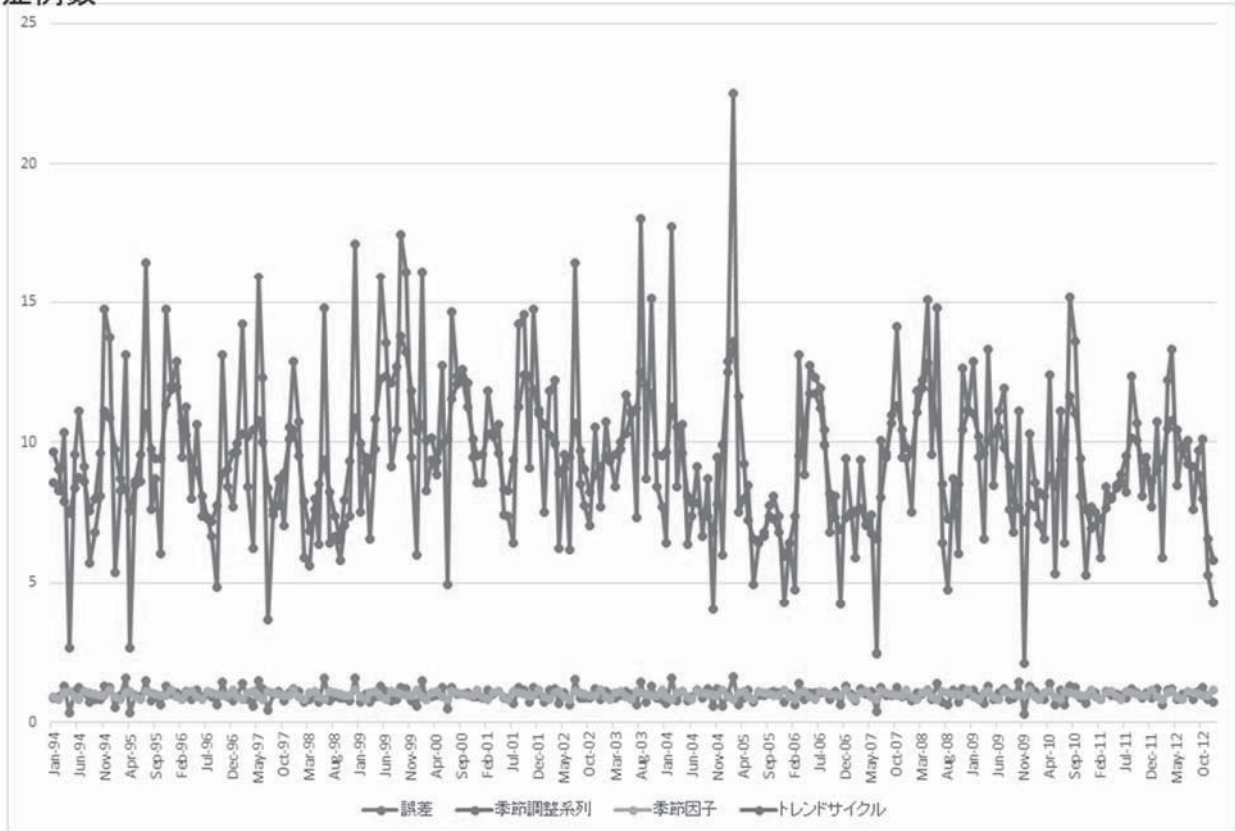


図4:登録症例全体の時系列分析

### 影響のある症例数

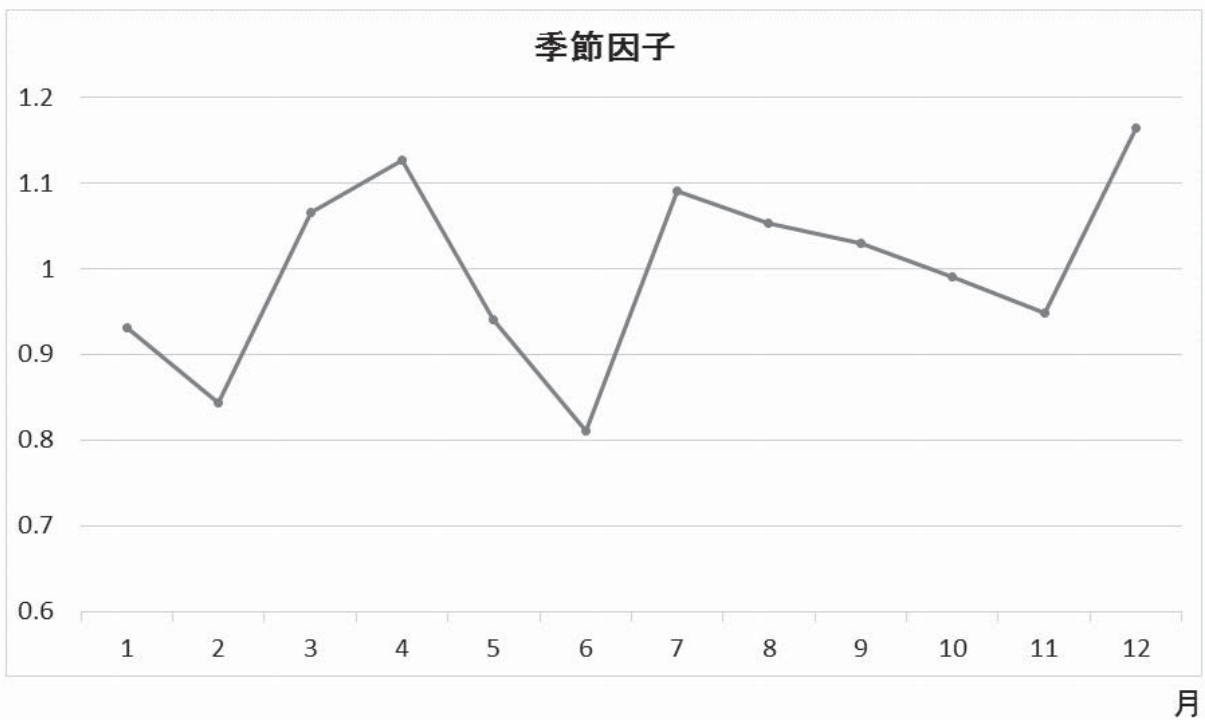


図5:登録症例全体の季節因子



影響のある症例数

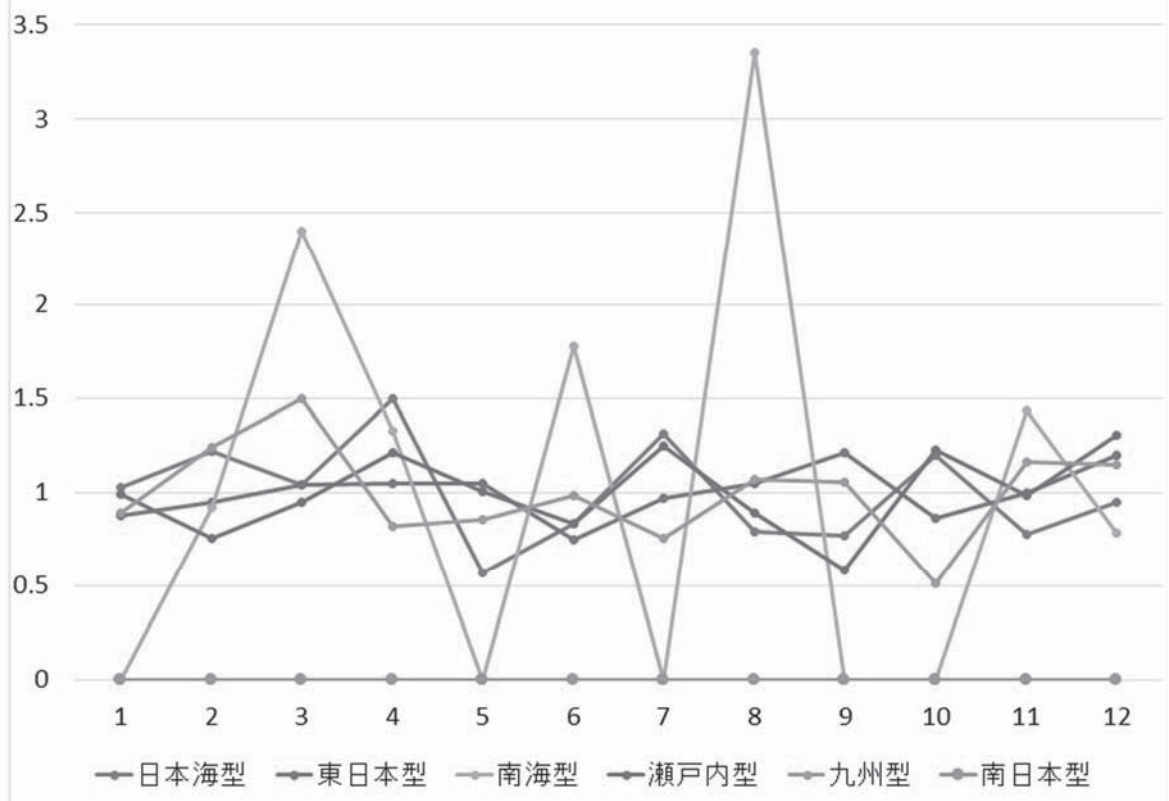


図6: 気候型別季節因子

月

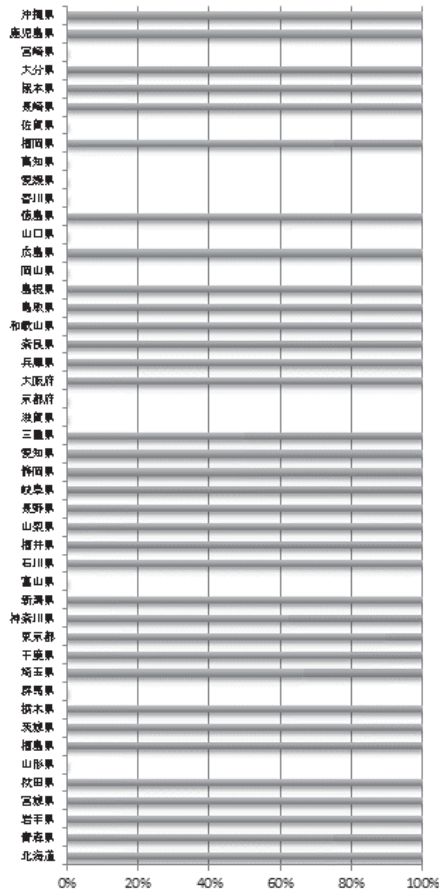


表1: 1歳以下, 居住地外での治療状況

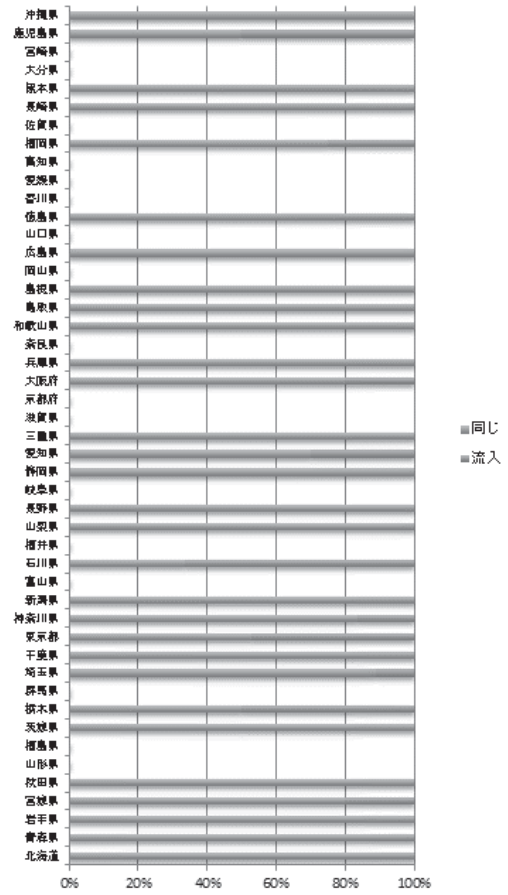


表2: 1歳以下, 医療機関所在地外からの流入状況

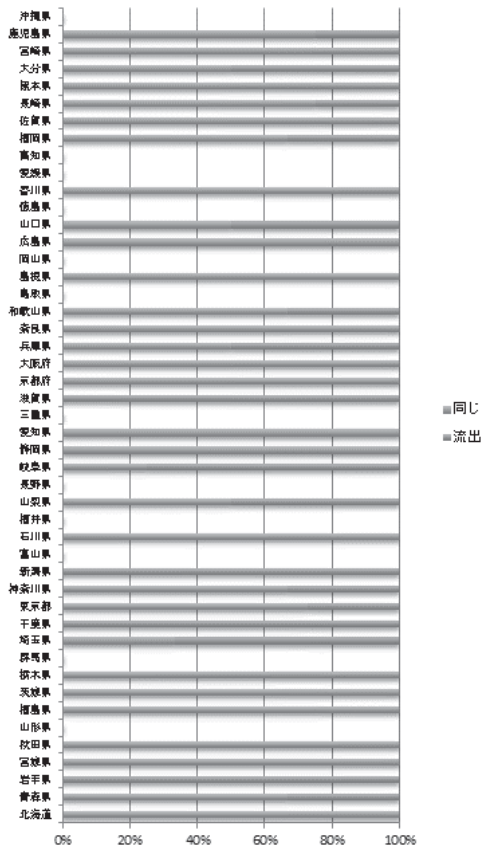


表3: 19歳, 居住地外での治療状況

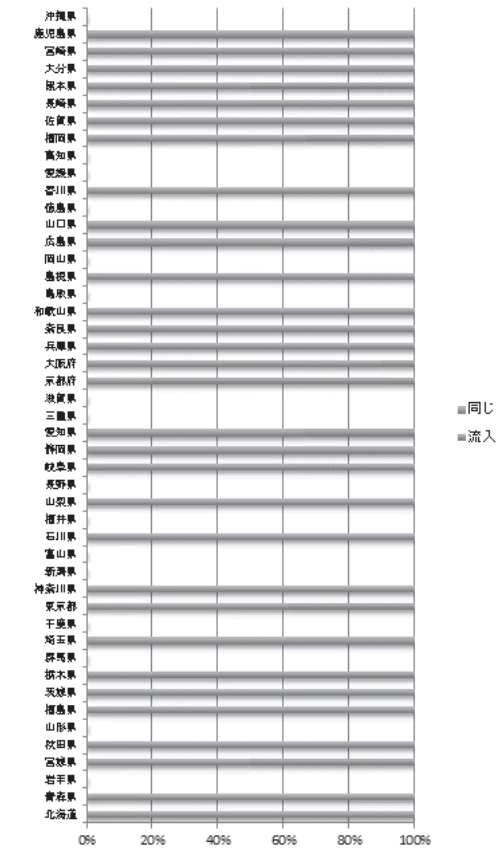


表2: 19歳, 医療機関所在地外からの流入状況

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