

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
（H19-子ども一般-002）  
（総括）研究報告書

法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の  
登録・管理・評価・情報提供に関する研究

主任研究者 倉辻 忠俊 国立成育医療センター 研究所長

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業

小児慢性特定疾患治療研究事業では、平成 10～18 年度の全国延べ 968,352 人分の電子データが集計され、医療機関等への質問紙調査、他のデータベース、フォローアップ等の組み合わせにより 11 疾患群 514 疾患について解析した。

法制化に先立つ疾患診断基準の改訂、病理組織診断などによる病型分類や重症度の導入とうにより、登録数の激減した疾患、新たに登場した疾患等があるが、登録数の減少は多くは軽症例の除外で、全体として疾患の精度が向上したといえる。

今年度の分析では、慢性人疾患児の肥満の高頻度、肥満とステロイド治療、運動制限の関連、新生児マススクリーニング以外で診断された中枢性甲状腺機能低下症の問題点、若年性関節リウマチと生物学的新奇医薬品の適応と安全性、糖尿病管理上で、HbA1c >9%が 3 分の 1 以上の存在、などの問題点が指摘された。他の医学専門家グループとの共同研究、ディスカッションなどにより、積極的な提言に結び付けてゆく必要がある。

さらに数年のデータの蓄積と分析により、適切な医療福祉展開のために提言を行う。

分担研究者

柳澤正義：日本子ども家庭総合研究所長  
別所文雄：杏林大学医学部小児科・教授  
内山聖：新潟大学医学部小児科・教授  
森川昭廣：群馬大学医学部小児科・教授  
柳川幸重：帝京大学医学部小児科・教授  
藤枝憲二：旭川医科大学小児科・教授  
伊藤善也：日本赤十字社北海道看護大学教授  
武井修治：鹿児島大学医学部保健学科・教授  
杉原茂孝：東京女子医科大学小児科・教授  
伊藤道德：国立香川小児病院・副院長  
小池健一：信州大学医学部小児科・教授  
有賀正：北海道大学医学部小児科・教授  
飯沼一字：石巻赤十字病院・院長  
松井陽：国立成育医療センター・病院長  
原田正平：国立成育医療センター研究所・室長  
西牧謙吾：国立特別支援教育総合センター・上  
席総括研究員  
斉藤進：子ども家庭総合研究所・主任研究員  
掛江直子：国立成育医療センター研究所・室長  
研究協力者  
加藤忠明：国立成育医療センター研究所・部長  
青木菊麿：母子愛育会総合母子保健センター  
顧艶紅：国立成育医療センター研究所

A. 研究目的

少子化の進行する日本において、小児の難病の医療生活環境を整えることは重要なことである。小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）は平成 17 年に法制化され、国民への福祉事業のひとつとして安定した事業として運営されている。疾患の対象基準の改訂、重症度基準の設定など、対象患児の幅が変わったため、受ける側と助成を出す側にどのような影響が生じたか、又、それが患児の QOL にどのような効果をもたらしたのかを明らかにすると共に、公平な医療福祉を提供できるよう、厚生労働省に基礎資料を提供することを目的とする。

B. 研究方法

小慢事業への登録は、平成 10 年度以降積み重ねられている。今回は平成 18 年度までに登録された延べ 968,352 人分の電子データを解析するとともに、医療機関等への質問紙調査、人口動態など他のデータベースとの組み合わせ分析、一部の疾患群については専門学会あるいは研究班等のデータと比較検討、或いは「フォローアップ」により分析した。

データベース及び結果の一部は各種のホームページ等に公開した。

#### (倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針、平成14年6月17日、平成19年8月16日全部改正」を遵守して研究を実施した。

集計・解析した電子データの内容には、自動計算された患児の発症年月日や診断時の年月齢は含まれるが、患児の姓名や住所、意見書記載年月日等を自動削除しているため、個人情報の保護は十分なされている。また、小慢事業として研究の資料にすることへの同意を、患児の保護者から得ている。

### C. 研究結果

#### 1. 平成17年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況（加藤忠明、他）

全国98箇所の実施主体のうち、平成19年12月末までに電子データにより事業報告のあった89箇所の医療意見書の内容を集計・解析した。非同意者は4.4%、同年度の複数回申請の患児は0.6%であった。全てを含めて日本全国で1,000人以上登録された疾患は、多い順に、成長ホルモン分泌不全性低身長症、先天性甲状腺機能低下症、白血病、I型糖尿病、甲状腺機能亢進症、脳（脊髄）腫瘍、ネフローゼ症候群、心室中隔欠損症、胆道閉鎖症、川崎病性冠動脈病変、ファロー四徴症、思春期早発症、若年性関節リウマリ、IgA腎症、点頭てんかん、神経芽腫、血友病A、ターナー症候群、悪性リンパ腫、2型糖尿病、であった。病理組織診断名登録、診断基準の明確化、細分類など、登録内容が法制化前より正確になった。

#### 2. 法制化前後で疾患名を変更した小児慢性特定疾患児の登録状況（加藤忠明、柳澤正義）

法制化前後で疾患名を変更した患児がどのような状況で登録されたかを調査した。「組織型不明の悪性腫瘍、芽腫、がん、肉腫」、および「慢性糸球体腎炎」として登録されていた患児は、法制化後の平成17年度には殆ど病理診断名で再登録されていた。また、「糖尿病」「先天代謝異常」の多くが型分類等、より詳細な疾患名で登録されており、疾患登録は、法制化後に精度が向上したと考えられる。

#### 3. 悪性新生物のフォローアップの現況に関

#### する研究（別所文雄）

白血病の年齢分布の経年的変化から、乳幼児の小慢申請の減少の可能性が示唆された。また、小児がんの予後改善に伴い、不妊症や二次がんなどの早期発見のための長期診療継続が、小慢申請の期間・所得などの制限により損なわれる可能性が示唆された。

#### 4. 腎疾患患者の肥満に関する研究（内山聖）

新基準に基づいて登録されたネフローゼ症候群、IgA腎症、巣状糸球体硬化症患者において肥満に関連した疫学調査を行った。肥満度+20%以上の肥満小児の割合は、ネフローゼ症候群及び巣状糸球体硬化症患者とも男児29%強、女児26%強で、IgA腎症の肥満より約10%多かった。またステロイド使用群の方が、非使用群より肥満度は高い傾向にあった。

学校生活管理指導区分では、運動制限の厳しい群で肥満度は有意に高い。

肥満小児の割合は一般小児に比べて高く、また肥満とステロイド及び運動制限との関連が推測された。

#### 5. 小児喘息の横断・縦断的解析における小慢データの有用性に関する研究（森川昭廣）

法制化に伴い、喘息の基準が改訂され、一方、新たに先天性及び重症の慢性呼吸器疾患が追加された。この変更により、平成17年度の慢性呼吸器疾患登録患児数はそれ以前の約5分の1に減少し、特に喘息の登録者は10分の1まで著減した。新たに追加された疾患により、登録患者の低年齢化と、男女比の割合が変化した。新たに追加された疾患は、慢性で難治性の疾患であり、本事業の有用性が明らかになった。一方、喘息は基準が大幅に変更されたため、法制化前のデータとの比較については細心の注意が必要である。

#### 6. 慢性心疾患の登録・管理・評価・情報提供に関する研究（柳川幸重）

平成18年度の心臓疾患登録総数は、平成17年の約1万に対し220名と激減した。川崎病の登録数は少なく、登録の約80%は先天性心疾患であった。

#### 7. 内分泌疾患群の登録・評価に関する研究（藤枝憲二）

法制化により、内分泌疾患の登録条件に治療を受けている自治が必須となったため、どのような登録状況の変化が起きたかを調査した。先

天性甲状腺機能低下症は増加し、5位から15位に下がった。同様に単純性甲状腺腫も14位から33位に下がった。逆に21水酸化酵素欠損症、コレステロール側鎖切断酵素欠損症は増加した。以前登録病名のなかった中枢性思春期早発症、汎下垂体機能低下症は上位疾患に該当した。

法制化前の登録人数は約3万人前後とほぼ一定していた。20歳未満人口における登録患者数の割合の推移に、極端な過多は認められず、小慢事業は均一に行われているものと考えられた。しかし上位疾患についての同様の解析では、自治体により疾病構造の異なりが認められ、その理由を追跡中である。このように、都道府県別の登録年齢や発症年齢を解析することは有用である。

#### 8. 成長ホルモン治療の登録・評価・情報提供に関する研究（伊藤善也）

成長ホルモン療法が小児科外来でどのように実施されているかを調査用紙配布により調査した。規模の大きな病院ほど本療法を実施している割合が高く、患者も多かった。対象疾患は成長ホルモン分泌不全性低身長が最も多く、45.2%の失せ津で実施している。自己注射手技を指導する医療職は、医師と看護師が多い。しかし、自己注射手技確認を定期的には実施していない。治療中の医療費に対し、利用する公的給付制度の多くは、小慢事業であった。

成長ホルモン療法に関する情報源は、製薬会社医療情報担当者が最も多かった。しかし、最重要とする情報源は専門医や学術雑誌からの情報とするものが多い。

#### 9. 膠原病の登録・評価・情報提供に関する研究（武井修治）

平成17年度にJRA/JIAの医療意見書を提出した医療機関に、調査票による全国規模の二次調査を行った。その結果、JIAの7病型の頻度を本邦で始めて明らかにした。全身型が41.7%と最も多く、欧米に多い小関節型、腱附着部炎関連関節炎はそれぞれ20.2%、1.6%と少なかった。治療ではメソトレキセート、アスピリンが主軸であるが、RF陽性多関節炎型と全身型とともに30%以上で生物学的製剤が既に使用されていることが判明し、新規治療薬の適応や安全性の確立が必要である。

#### 10. 糖尿病の登録・評価・情報提供に関する研究（杉原茂孝）

法制化後、登録病名が再分化され、MODY、他の疾患に伴う糖尿病などが登録されている。1型および2型糖尿病の疾病構造を、全国レベルで調べた。法制化後では1型糖尿病は幼児期に小さなピークがあり、10～13歳に大きなピークがある。2型では8～9歳から増加し、12～14歳にピークが見られた。インスリン療法の改良も平成13年（インスリンアナログ製剤超速攻型）、平成15年（持効型）などあり、糖尿病コントロールにも影響が出ている。法制化後は食事運動療法のみ患者は登録から外れた影響もあり、1型、2型とも3分の1以上がHbA1c>9.0%であることは重大問題である。また肥満の改善傾向も見られていない。

#### 11. 先天性代謝異常の登録患者の解析と問題点（伊藤道徳）

先天代謝異常の5疾患について、新規登録患者の登録年齢と新規登録患者数から疾患頻度の算出を試みた。法制化後のH17年度の登録は、前年度から著明な減少があった。これは法制化の際の疾患区分の見直しによる先天性胆道閉鎖症の疾患群の移動等が原因の一つである。また、ガラクトース血症など疾患の病型分類導入も影響している。さらに、乳幼児医療費補助事業など他の医療福祉事業の利用による乳児期の登録減少も無視できない。

#### 12. 血友病等血液疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（小池健一）

法制化の際の重症度導入による遺伝性球状赤血球症などの溶血性貧血では、軽症例が未登録となり、登録数が減少する可能性がある。これを明らかにする目的で、平成17年度前後の血友病、赤血球疾患の登録状況、発症年齢や臨床像を解析した。登録は法制化後に減少している。意見書の必要項目の無記入等が多くあり、記載内容のチェックも必要である。

#### 13. 法制化前後の免疫疾患の登録状況の解析と評価（有賀正）

#### 14. 小慢意見書からみたわが国の無痛無汗症の概況（飯沼一字）

無痛無汗症は日本に比較的多い疾患であり、男22名、女21名の合計43名から、その疾患プロフィールの抽出を試みた。しかし、温痛覚低下と発汗欠如が主症状であるが、自傷行為、多動、骨折・脱臼、発汗テストなどの記載が極めて少なく、意見書の記載項目についての注意書

き等が必要である。

#### 15. 慢性消化器疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（松井陽）

胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症の登録数について、総数および都道府県別に法制化前後で比較検討した。胆道閉鎖症では著明な変化は認められなかったが、先天性胆道拡張症の登録数は法制化後に半減した。原因は疾患登録名の変更が十分に理解されていなかったことがその一つと考えられる。

#### 16. 新生児マススクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究（原田正平）

##### 16-1. ビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症の発生頻度に関する調査（原田正平、青木菊麿）

フェニルアラニン水酸化酵素欠損症と考えられる症例の一部に、ビオプテリン（BH4）投与に反応するBH4反応性高フェニルアラニン血症の報告があることから、その発生頻度を過去15年間の調査を行い、検討した。1995年以降PKUおよび高Phe血症は149例、BH4欠乏症8例、BH4反応性高Phe血症32例であった。BH4反応性高Phe血症はBH4欠乏症の数倍の発生頻度と考えられる。

##### 16-2. Two-source capture-recapture methodを用いた小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データの利活用に関する研究（願艶紅、他）

異なる2つのデータベースを用いて全体を推計するTwo-Source Capture-Recapture法（Two-Source CRM）を用いて、先天性甲状腺機能低下症の患者数の推定などが可能かを検討した。この分析法は、患者発生率の地域差などの、種々の解析が可能で、小慢事業の登録データの利活用の研究に有用なツールである。

##### 16-3. 新生児マススクリーニング以外で発見された対象疾患児に関する研究（加藤忠明、他）

新生児マススクリーニング（MS）の精度向上のため、小慢事業で「MS以外で発見された」先天性甲状腺機能低下症について調査・分析した。3月～9月出生児に多い。172名のうち中枢性甲状腺機能低下症が19名報告された。その発見のためには、MS時にTSHと共にfT4も測定することが必要である。

#### 17. 小児慢性特定疾患と教育との連携のあり方に関する研究—医療と教育の連携によ

る新たな教育的支援方法の開発研究—特別支援学校のセンター的機能の強化を目指して（西牧謙吾）

小慢事業のデータを利用して、教育と医療が連携して取り組むべき疾患を精査した。特別支援学校病弱教育校長会等の病弱教育関係の全国組織を通じて、通常の学校への支援体制を構築する方策を検討した。いまだ病気をトータルにみる情報が学校現場に少なく、医療とも連携が取れていない気象疾患の支援のあり方の開発的研究を行い、教育的支援方法のあるべき姿を提示した。

#### 18. 小児慢性特定疾患治療研究事業システムに関する研究（斉藤進）

##### 18-1. 登録・管理ソフトの現状と課題（斉藤進、加藤忠明、他）

「小児慢性特定疾患の登録・管理システム ver.4」を開発・配布した。精度の高いデータの収集をするために、動作試験を実施、使用上の問題点と今後の開発サポートのあり方を検討した。安定した稼動のために「Visual Basic Net 2005」を使用して再構築すること、併せてインターネットを利用した登録システムの開発を進めることが必要である。

##### 18-2. 平成17年度小児慢性特定疾患治療研究事業の疾患群別、実施主体別、男女別、診断時・発病時年齢階級別、登録者集（斉藤進）

「小児慢性特定疾患の登録・管理システム ver.4」を使用して、平成19年12月までに厚生労働省に事業報告のあった11疾患群の疾患登録者数を、都道府県・指定都市・中核市別、疾患群別、男女別、診断時・発病時年齢階級別に集計した。平成17年度は全国98箇所の実施主体のうち89箇所の87,462人分を集計した。

#### 19. 小児慢性特定疾患治療研究事業の情報提供に関する研究（掛江直子）

小慢事業では、公的な小児疾患データベースとしての社会的役割を意識し、「登録事業」として登録収集したデータを、「情報発信事業」として医療専門家のみならず、患者家族等の一般国民に対する公開を進めている。そこで、ここでは情報公開に関する倫理的な問題点を点検しつつ、適切な情報発信の方策を検討した。またこれらの検討を基に、具体的な情報発信の体制整備として、データの研究利用に関する説明リーフレットの作成や、専用ホームページの

よる情報発信の試行を進めた。

#### D. 考 察

児童福祉充実のため、小児慢性特定疾患研究事業は平成 17 年に法制化されたが、それに先立ち、疾患群の再編成、診断基準、病型分類や病理組織診断、重症度などの改訂あるいは導入により、疾患により影響を受けたものも多い。しかし、このデータベースと他のデータベースを連携した Two-Source Capture-Recapture 法の利用や、人口動態データベース、学校保健のデータベース、フォローアップや二次調査などにより、より有用な疾病構造や、助成に対する評価、提言が可能となる。実施主体の事情などにより、電子データの収集の滞りが一部見られるが、2-3 年をめどに最終集計とデータクリーニングを行うことにより、より利用価値の高いデータベースとなる。

#### E. 結 論

平成 17 年 12 月末日までに収集できた 968,352 人分の電子データを基に、種々の解析を行った。データベースと一部の分析結果は国立成育医療センターのホームページを始め、分担研究者の所属機関等のホームページに公開

した。

#### F. 健康危機情報 該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 加藤忠明
- 2)

##### 2. 学会発表

- 1) 加藤忠明
- 2)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

な し

##### 2. 実用新案登録

な し

##### 3. その他

な し

#### I. その他