

平成 23 年度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）

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

総括研究報告書

## 小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究

研究代表者 松井 陽 国立成育医療研究センター 病院長

**研究要旨：**小児慢性特定疾患治療研究事業は、平成 17 年度からは児童福祉法第 21 条の 9 および第 23 条の 2 により法的裏付けをもった治療研究事業となり、現在 11 疾患群、計 514 疾患について医療給付と研究の双方の役割が求められている。本年度当該研究班では、平成 10～22 年度に全国から登録された延べ約 1,400,000 人分の対象疾患症例データを用い、対象疾患の状況を横断的かつ縦断的に集計・解析した。また、本年度は、登録された電子データの解析に加え、悪性新生物群、先天性心疾患、アラジール症候群、胆道閉鎖症、川崎病等では、他の疾患データベースや調査研究との比較検討を行ない、小慢データベースの精度と改善点について検討した。さらに、慢性呼吸器疾患群、免疫疾患群では、非継続症例についての二次調査を実施し、対象患者の転帰を把握すると共に登録が継続されなかった理由を検証した。成長ホルモン治療疾患群では、電子データの解析に加え、関連学会での質問紙調査を実施し、対象疾患の治療状況の詳細を明らかにした。膠原病疾患群では、PedsQL を用いて患者の身体・精神機能の評価を行ない、影響因子を明らかにした。その他、データベースの精度向上、ならびに登録データの臨床的利活用についての検討、Windows7 対応の登録管理ソフトの開発等を実施した。以上の研究成果を踏まえ、引き続き小児慢性特定疾患の登録精度の向上、データ分析による母子保健政策への貢献、社会への情報提供に努めていきたい。

### 分担研究者：

加藤忠明 国立成育医療研究センター成育政策科学研究部長  
黒田達夫 慶応義塾大学小児外科教授  
内山 聖 新潟大学医歯学総合病院長  
荒川浩一 群馬大学医学部小児科教授  
賀藤 均 国立成育医療研究センター循環器科医長  
横谷 進 同上内科系専門診療部長  
神崎 晋 鳥取大学医学部小児科教授  
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  
伊藤道徳 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  
高橋孝雄 慶応義塾大学医学部小児科教授

須磨崎亮 筑波大学医学部小児科教授  
山野邊裕二 国立成育医療研究センター医療情報室長  
仁尾正記 東北大学医学部小児外科教授  
中村好一 自治医科大学公衆衛生学教授  
坂本なほ子 国立成育医療研究センター成育疫学研究室長  
原田正平 国立成育医療研究センター成育医療政策科学研究室長  
斉藤 進 日本子ども家庭総合研究所母子保健研究部主任研究員

### 研究協力者：

掛江直子 国立成育医療研究センター成育保健政策科学研究室長

他多数

## A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）は、平成 17 年度には児童福祉法に基づく事業となり、10 年度以降毎年、厚生労働省に 10～12 万人分の電子データによる事業報告が行われている。近年のコンピュータの著しい機能向上を利用し、研究班で作成した疾患登録ソフトを用いて、法制化後の登録状況を解析した。

全国から提出された医療意見書の電子データを基に、慢性疾患を有する小児の症状や検査結果、また、それらに基づく治療により、どのような予後・経過をたどっているかについて、継続的に研究を行い、それらの研究を推進しながら医療レベルを向上させる資料を得た。

## B. 研究方法

平成 10～22 年度に全国から登録された延べ約 1,400,000 人分の対象疾患症例データを用い、各疾患群の専門医である分担研究者により、対象疾患の状況を横断的かつ縦断的に集計・解析した。（特に、糖尿病疾患群、先天代謝異常疾患群、血友病疾患群、神経・筋疾患群等にて実施された。）

さらに、登録された電子データの詳細な検討に加え、各分担研究者により、以下のような研究が実施された。

- 1) 非継続症例についての二次調査を実施し、対象患者の転帰を把握すると共に登録が継続されなかった理由を検証する。（慢性呼吸器疾患群、慢性腎疾患群、免疫疾患群、内分泌疾患群等）
- 2) 他の疾患データベースや調査研究との比較検討を行ない、小慢データベースの精度と改善点について検討する。（悪性新生物群、先天性心疾患、アラジール症候群、胆道閉鎖症、川崎病等）
- 3) 関連学会での質問紙調査を実施し、対象疾患の治療状況の詳細を明らかにする。（成長ホルモン治療疾患群）

4) PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0) を用いて患者の身体・精神機能の評価を行ない、影響因子を明らかにする。（膠原病疾患群）

5) データベースの精度向上を目指して、医療機関の診療情報との一致率を検討したり、新しい方法論（電子カルテシステムと連動した登録システム等）の可能性を検証する。

6) 最新のパソコン環境 (Windows7) に対応した登録データの入力・管理プログラムの開発と検証をする。

7) 登録されたデータの臨床的利活用について検討する。

(倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。特に、非継続症例についての二次調査については、国立成育医療研究センター倫理委員会にて審査・承認を受けている（受付番号 514, 平成 23 年 11 月 9 日承認）。

小慢データベースとして収集し、当該研究班にて集計・解析した電子データは、プライバシー保護のため、予め患児の氏名や住所等が削除された匿名化情報として厚生労働省に提出されている。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。非同意者に関しては、17 年度以降、単年度の発症数データとしてカウントするために、疾患名、性別、年齢、新規・継続別の統計値のみ収集している。

## C. 研究結果

### 分担研究 1

小児慢性特定疾患治療研究事業全般に関する研究（加藤忠明）

「平成 21 年度、及び平成 22 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況」

平成 21 年度、及び 22 年度の小慢事業に関して、厚生労働省に 24 年 2 月までに電子デ

一タによる事業報告があった医療意見書は、21年度は延べ 98,901 人分、22年度は延べ 104,845 人分であり、その内容を集計・解析した。全国 106 か所の実施主体のうち 21年度は 100 か所から、22年度は 102 か所から事業報告があった。22年度登録数は、都道府県等単独事業、また非同意者、そして複数申請者も含めて、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 11,783 人、先天性甲状腺機能低下症 5,493 人、1 型糖尿病 4,712 人、白血病 4,523 人、甲状腺機能亢進症 3,477 人、脳(脊髄)腫瘍 2,760 人、ネフローゼ症候群 2,438 人、Fallot 四徴症 2,046 人、點頭てんかん 2,447 人、心室中隔欠損症 1,976 人、胆道閉鎖症 2,019 人、思春期早発症 1,913 人、IgA 腎症 1,765 人、若年性関節リウマチと若年性特発性関節炎 1,914 人、川崎病性冠動脈病変 1,198 人、ターナー症候群 1,228 人、血友病 A 1,160 人、慢性甲状腺炎 1,093 人、2 型糖尿病 1,034 人であった。

これらは 18~21 年度とほぼ同様の登録数であり、また、病理診断名での登録、細分類された疾患名での登録であり、悪性新生物はほとんどが ICD-O で登録されていた。また、無記入や不明な登録内容が減少したことから、登録内容はより正確になっていると推測された。

## 分担研究 2

### 悪性新生物の登録・解析・情報提供に関する研究 (黒田達夫)

#### 「小児がん発生数の把握；小児慢性特定疾患申請数と関連学会登録数の相関性に関する検証」

本分担研究では、小児の主要固形悪性腫瘍を対象として、2008 年~2009 年のデータベースより小児がん関連学会の新規発症小児がん登録数と小慢事業の新規申請数を抽出し、地域性、年次推移などの観点からこれらを比較した。検討されたがん種では小児がん学会オンライン登録の登録数が最も多く、小

慢事業の申請数はこれを顕著に下回った。本邦における各がん種の推定発症数に基づけば、小慢事業の申請は、新規発症の約 60% に止まると算定された。胚細胞腫瘍など特異な生物学的、病理組織学的特性を示すがん種や、好発年齢が乳児期であるがん種では、症例によって乳児医療や自立支援医療など他の公費助成制度を申請している可能性が高いと推測された。一方で、学会登録の登録数と小慢事業の申請数は、年次推移でみると胚細胞腫瘍以外のがん種では酷似しており、地域によっては登録数と申請数が予想外に相関していた。これらの中間解析の結果を受けて、さらに、年度を重ねて同様の検討を継続する必要があると思われた。

#### 「脳腫瘍に関する日本脳神経外科学会全国集計調査報告と小児慢性特定疾患治療研究事業の登録状況」

本研究では、全国の脳腫瘍の登録状況に関して、日本脳神経外科学会の 2009 年版脳腫瘍全国集計調査報告 (脳腫瘍全国集計) と、2006、2007 年度小慢事業の登録状況を比較、検討した。小慢事業では、脳神経外科以外の診療科からの申請もあり、年間の平均登録数は、若干多かった。しかし、登録児の男女別、年齢階級別の登録数に関して、大きな差はみられず、双方の登録内容の精度の高さを示している。病理診断名別の登録数も、全体的に大きな差はみられなかったが、診断名不明者は小慢事業に比較的多かった。病理診断名別の登録数やその割合は、脳腫瘍全国集計の方が正確であった。

## 分担研究 3

### 慢性腎疾患の登録・解析・情報提供に関する研究 (内山 聖)

#### 「腎移植患者の小慢登録に関する研究」

本分担研究では、小慢事業に登録された腎疾患患者において「腎移植あり」と記載のある全症例を抽出し、登録人数、患者分布、登録病名、非継続症例の調査を行なった。2005

年から2009年までのべ1611例が対象となった。全都道府県に少なくとも1名以上の移植患者が存在し、未成年人口10万人あたり2～4名の頻度の県が多かった。登録病名では慢性腎不全が最多で腎低形成、ネフローゼ症候群が続いた。慢性腎不全と登録されている割合は年々減少傾向であった。全体の1割で経過中に病名の変更がなされていた。

非継続症例の調査では2005年に登録された移植症例の3割(88名)がその後4年間で非継続になっており、成人に達した例が45%、治療欄が「移植なし」との記載に変更された症例が26%、受給者番号の変更でそれぞれ非継続と判定された症例が12%、追跡が不可能だった非継続症例は16%であった。非継続全体、成人症例、追跡不可能症例それぞれでの非継続直前の経過や学校生活管理指導区分には大きな差異はなかった。

腎移植患者の登録における地域差は顕著ではなく、具体的な疾患名での登録も増加しているが、治療欄の不正確な記載や小慢事業から別の医療サービスに移行する例が少なからず存在し、二次調査にはさらに慎重なデータ照合を要する結果となった。

#### 分担研究4

##### 慢性呼吸器疾患の登録・解析・情報提供に関する研究(荒川浩一)

##### 「非継続症例に関する転帰調査～平成21年度慢性呼吸器疾患群調査～」

本分担研究では、小慢事業に登録された慢性呼吸器疾患患者において、登録申請が途絶えた症例(非継続症例)対象に二次調査を実施した。その結果、平成20年度には登録があったが翌年(平成21年度)に登録がなかった慢性呼吸器疾患の非登録症例の頻度は、気管支喘息45.5%、慢性肺疾患31.9%、気管狭窄15.0%と、疾患ごとに異なっていることが明らかとなった。非継続症例となった理由として、気管支喘息では重症度要件を満たさなくなった症例が多く、一方、慢性肺疾患や

気管狭窄では死亡例が見られ、疾患ごとにその理由が異なっていた。

小慢データベースに非継続症例に関する調査結果を加えることは、小慢データベースをより有効に活用するために欠かせないと考えられた。

##### 「小児慢性特定疾患治療研究事業(慢性呼吸器疾患)の非継続症例の経過に関する実態調査」

本研究では、2008年度には小慢事業に登録されたが、翌2009年度には登録されなかった慢性呼吸器疾患群の患児521人の経過について、2008年度に登録された医療機関に対して質問票調査を実施した(前述の研究と共同研究として併せて実施した)。返送数は252通(回収率48.4%)、有効回答数は242通であった。非継続症例の経過としては、治癒(4.6%)、寛解(9.3%)、軽快(47.7%)と改善傾向が認められ、当該事業が患児に対する適切な医療提供、良好な予後に寄与したと推察される。その一方で、死亡が17.2%を占めていることも明らかになった。

小慢事業のデータベース上では非継続症例と判断されたが、調査対象となった患児の主治医により、その患児は登録を継続しているという回答が得られた者は67人(27.6%)であった。しかし、その67人についてデータベース上を確認してみると、2009年度に継続的に申請がされている者はわずか4人とどまった。本研究で得られた結果をもとに、来年度以降の非継続症例調査のあり方や実施方法について再検討が必要であることが示唆された。

#### 分担研究5

##### 慢性心疾患の登録・解析・情報提供に関する研究(賀藤均)

##### 「先天性心疾患における小児慢性登録事業の登録の実態に関する研究」

本分担研究では、先天性心疾患における小児慢性特定疾患登録の実態を明らかにすることを目的として、小慢事業のデータベース

と胸部外科学会データベースを比較した。対象疾患は、1歳未満に心内修復術となる左心低形成症候群（HLHS）、総肺静脈還流異常症（TAPVC）、完全大血管転位症（TGA）と、年齢に関係なく必ず心内修復術となるファロー四徴症（TOF）、両大血管右室起始症（DORV）とした。2008年の1年間のデータを比較した。

小慢事業への新規登録状況では、TGA、HLHS、TAPVCは0歳未満での新規登録数が1歳以降より多かった。DORV、TOFは0歳未満と1歳以降での新規登録数はそれほど変わらない。一方、HLHS、TGA、TAPVRでは、小慢事業データベースでの手術数は、その実態の数を反映しておらず、実態数より少ないことが明らかになった。TOFの登録状況は、0歳未満での小児慢性登録数は、その実態より少なかった。DORVの登録状況でも小児慢性登録での登録手術数は実態を反映していないし、1歳以降での登録数も実態を全く反映していなかった。

以上から、先天性心疾患の小児慢性登録数は、手術数の実態、外来診療を受けている実数を含め、患者数の実態を全く反映していないことが明らかになった。育成医療費助成、乳幼児医療費助成制度で大きな部分の医療費をカバーできるため、小慢事業の意義は、先天性心疾患では小さいと言わざるを得ない。

## 分担研究 6

### 内分泌疾患の登録・解析・情報提供に関する研究（横谷 進）

「甲状腺機能亢進症、先天性甲状腺機能低下症および思春期早発症における非継続症例の解析」

本分担研究では、治療不要のため非継続となり得る甲状腺機能亢進症、先天性甲状腺機能低下症および中枢性思春期早発症（女子）について、2008年度非継続症例の実態調査の結果を解析した。

甲状腺機能亢進症においては、バセドウ病の予後を検討した。すなわち、治療中止理由は、抗甲状腺剤で寛解に至った例が最も多く59%を占め、手術による寛解が21%であった。一方、自己中断や怠薬が12%と少なからず存在した。寛解率は71%であった。再発後、薬物療法を再開した例は、34.5%、手術例は55.2%、アイソトープ治療例は10.3%であった。再発群と寛解群で診断時および中止時のデータにおいて有意差は認められなかったが、再発群では抗TSH受容体抗体（TRAb）が高値の傾向であった。

先天性甲状腺機能低下症（CH）においては、非継続症例には一過性甲状腺機能（TH）、一過性高TSH血症（高TSH血症）が含まれるが、これらの臨床像についてCHとの違いを明らかにすることを目的として解析を行った。その結果、濾紙血TSH 22.7 $\mu$ U/mlをcut-off値とすると感度0.719、特異度0.767でCHとTHあるいは高TSH血症を鑑別することが可能であった。また、治療に関しては、TH、高TSH血症とも治療基準となるTSHおよびfreeT4値を満たした症例が多く、適切な治療が行われていると推測された。

思春期早発症については、治療中止後の身長予後を明らかにすることを目的とした。中止後のフォローアップデータの存在した例は17例（6例は成人身長）と少数であったが、骨年齢に対する身長SDS（standard deviation score）は治療開始前と比較し有意に改善していた。

## 分担研究 7

### 成長ホルモン治療の登録・解析・情報提供に関する研究（神崎 晋）

「成長ホルモン治療の登録・評価に関する研究」

本分担研究では、小慢事業でGH治療を行っているGH分泌不全性低身長症、ターナー症候群、Prader-Willi症候群、軟骨無形成症を対象とし、小児慢性特定疾患医療意見書に記載された平成10年度から22年度までデー

タを解析した。また、日本小児内分泌学会代議員にアンケートを行い、本邦のGH治療中の性腺抑制療法の併用の状況を検討した。

結果、次のことが明らかとなった。①GH分泌不全性低身長症（約1750例）、Turner症候群（約130例）、Prader-Willi症候群（約45例）、軟骨無形成症（約70例）程度が毎年新規に登録されている。②Turner症候群の継続投与数は、ほぼ一定の定常状態を示し、GH分泌不全性低身長症はやや減少傾向にある。Prader-Willi症候群の継続投与数は増加傾向にある。③約2/3の医師がGH治療中に性腺抑制療法を併用しており、思春期発来時の身長、骨年齢を指標に適応症例を決定している。④性腺抑制療法は、多くの地域では小児慢性特定疾患として医療費を給付されている。しかし、一部では本治療が小児慢性特定疾患とは別に、保険診療としてなされている。

#### 分担研究8

##### 膠原病の登録・解析・情報提供に関する研究 (武井修治)

「生物学的製剤がもたらす若年性特発性関節炎(JIA)患児の生活機能の変化—PedsQLによる身体機能、精神機能評価と影響因子—」

本分担研究では、8-18歳のJIA患者を対象に、PedsQLをもちいて生活機能を身体機能と精神機能（感情機能、社会性、学校機能）に分けて評価し、生物学的（Bio）製剤による患児家族の生活・経済の変化との関連を検討した。

対象は、協力が得られた131医療機関を受診したJIA患者250例（男女比1:2、平均年齢13.2歳、平均罹病期間6.2年）で、その58.7%はBio製剤で治療され、8.8%は治療によりdrug-free寛解（治癒）を達成していた。

Bio製剤導入JIAでは、その日常生活機能（Class分類）、学校生活（体育への参加状況、登下校時の送迎状況、欠席頻度）は有意に改善していた（いずれも $P<0.0001$ ）。しかし、

Bio製剤導入群では経済状況が悪化したとするものが非導入群より有意に多く（ $P=0.0285$ ）、その悪化要因に通院費（交通費）を挙げたものが77%で、医療費（43%）の2倍弱と多かった。

一方、PedsQL評価は従来の生活機能評価方法であるClass分類をよく反映し、より詳細なJIA患児の生活機能評価に有用であると考えられる。そこでJIA患児の生活機能を、身体機能と精神機能に別けて評価すると、身体機能評価では病型と母親の就労形態が、精神機能評価では病型、Bio製剤治療の有無、家庭経済の悪化、母親の就労形態が有意な影響を与えていた。また、精神機能は全体では身体機能と有意な正の相関（非導入群 $R^2=0.482, P<0.0001$ 、導入群 $R^2=0.417, P<0.0001$ ）を認めたが、Bio製剤導入群に身体機能と分離した低い精神機能をもつ症例が観察された。

#### 分担研究9

##### 糖尿病の登録・解析・情報提供に関する研究 (杉原茂孝)

「糖尿病の登録・解析・情報提供に関する研究」

わが国では、学校検尿の普及により1型および2型糖尿病患児が毎年発見されている。しかし、そのフォロー状況は、一部の地域を除き十分に把握されていない。そこで、本分担研究では、2007～2008年に小慢事業に登録された電子データを中心に解析・検討を行った。

糖尿病登録症例は、2005～2009年では新規約800例、継続約5,000例、その他転入など加え合計約6,000例であった。1型、2型、その他遺伝子異常など糖尿病型の頻度の変化についてみると、2005～2009年は、1型糖尿病が約80%、2型糖尿病は約18%であった。2005年以後も2型登録症例数は約1,000例であり、減少していない。2007年以後、インスリン遺伝子異常による糖尿病が、また2008年以後、MODY3の増加がみられた。

新規登録の1型糖尿病登録症例数は、2001～2008年に521～648例であり大きな変化はなかった。新規登録の2型糖尿病も228～319例で大きな変化はなかった。発症(診断時)年齢をみると、1型糖尿病では、従来の報告と同様に乳幼児期から学童期・思春期全体に発症がみられ、10歳と14歳にピークがみられた。2型では、8～9歳から増加し、13～14歳にピークがみられた。

診断時の肥満度については、1型では肥満度10～10%が42.1%と最も多く、肥満度20%以上は6.6%のみであった。2型糖尿病は肥満との関連が既に報告されているが、今回の検討でも肥満度20%以上が70.2%であった。特に肥満度50%以上の高度肥満が30.9%と高頻度であった。

2型糖尿病での血糖コントロール状況(HbA1c)をみると、高年齢ほど血糖コントロールの悪い(HbA1c値の高い)症例の頻度が有意に高かった( $p<0.001$ )。この血糖コントロールの悪化に伴い2型糖尿病患者においても17～19歳では、43～50%がインスリン治療を受けていることが明らかになった。

2007、2008年の継続登録1型および2型糖尿病患者における糖尿病性合併症の頻度をみると、1型の1.9～2.0%、2型の約6.2%に糖尿病性合併症があった。また、合併症あり群の方がなし群より有意にHbA1c値が高かった。1型の約20%、2型の30～40%に蛋白尿がみられた。

治療状況や糖尿病性合併症の実態について二次調査が必要と考えられるが、3～4年前の症例について各主治医に再調査するのは、非常に多くの時間と労力を要する。むしろ意見書の改定を行う方が効率的と考えられる。そこで、治療状況と糖尿病性合併症が把握できる医療意見書改定案を作成した。

#### 分担研究10

先天性代謝異常の登録・解析・情報提供に関する研究(伊藤道徳)

「先天性代謝異常症登録症例における非継続症例の検討」

本分担研究では、小慢事業データベースに

登録されている新生児マス・スクリーニング対象疾患であるフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症として登録されている症例を、電子データから非継続症例と継続症例とに分類し、最終登録時の年齢毎に症例数を集計して、疾患毎の特徴について検討した。

フェニルケトン尿症では、3歳までの乳幼児期、17歳以降の非継続症例が多かったが、年齢とともに非継続症例が増加する傾向がみられた。また、非継続症例において転居により非継続となったと推測される症例があったが、登録データからは転居を確定することはできなかった。対象外年齢となった以外の非継続の原因としては、他の公的医療費補助の利用、症状がないための非受診が考えられた。

メープルシロップ尿症では、非継続症例の50%が対象外年齢となったことを理由としていた。その他の非継続の原因としては、原疾患による代謝性アシドーシス発作による死亡も推察された。

ホモシスチン尿症では、年齢とともに非継続症例が増加していたが、特に12歳以後で非継続となっている症例が多かった。これは症状に乏しいために年齢とともに非受診が増えることによるものと考えられた。また、乳幼児期早期の非継続例では、登録以後にホモシスチン尿症以外の疾患として確定診断されたためにホモシスチン尿症としては非継続となっている可能性も考えられた。

#### 分担研究11

血友病等血液疾患の登録・解析・情報提供に関する研究(小池健一)

「血友病等血液疾患の登録・解析・情報提供に関する研究」

本分担研究では、血友病等血液疾患の登録における診断精度と治療データについて、登録数が最も多い血友病Aを対象として解析した。

第Ⅷ因子活性値が記載されていたのは5673例中4410例(78%)であった。第Ⅷ因子活性が5%未満の重症・中等症例が全体の67%を占めたが、41%以上の正常値が記載されている例が約1.5%みられた。継続症例だけでなく、新規症例も1~2%の頻度で正常範囲の第Ⅷ因子活性値が記載されていた。APTT 61秒以上が全体の約60%を占めたが、40秒未満の正常値が記載されている例が約10%みられた。これらの結果から、約10%の登録症例において、診断上重要な項目に疑義があると思われる、データ精度管理における重要な問題点であると考えられる。医療意見書の改訂時に考慮すべき点と思われる。

#### 分担研究 12

##### 免疫疾患の登録・解析・情報提供に関する研究(有賀 正)

###### 「法制化前後の登録状況の解析と評価」

本分担研究では、平成10~21年に小慢事業に登録された免疫疾患患者について、その登録状況を昨年度に引き続いて検討した。

その結果、平成17年度以降、本事業における免疫疾患患者の登録データの精度が向上し維持されていることが再確認された。次に、平成20年度に継続申請手続きがされていない症例の転帰を把握するために、アンケート調査を行った。データベース上非継続となっていた患者の約半数はその後登録されていることが確認された。病状の軽快によって継続申請されなかったケースが多かったが、その中には造血幹細胞移植成功例等も確認された。その他、死亡例や病名変更・転居・登録事業の変更等も確認された。また、同時に行ったアンケートから、免疫疾患の診断・治療に関する情報が臨床現場ではまだ少ない状況が示された。登録医への最新の情報提供等により、本登録データが今後さらに精度の高い疾患統計資料となることが期待される。

#### 分担研究 13

##### 神経・筋疾患の登録・解析・情報提供に関する研究(高橋孝雄)

###### 「小児慢性特定疾患からみたレット症候群患者の生活予後」

レット症候群は乳児期から姿勢・協調運動異常、常同運動、ジストニア、精神遅滞、自閉症を特徴とし、心電図異常や側彎症など症状は多臓器にわたり慢性に経過する疾患であることから、必要な医療は多領域かつ長期にわたるため、予後の実態は十分に明らかにされていない。小慢事業は、全国的かつ定式化された臨床症状を縦断的に把握できる点で優れた研究資料となる。

本分担研究では、1998年から2010年の小児慢性特定疾患の医療意見書を元に、レット症候群の登録状況と生活予後に関わる項目(経管栄養、中心静脈栄養、酸素療法、人工呼吸管理、気管切開の有無)について調査を行った。

13年間の新規登録者は378名(9.5±4.67歳)であった。年齢の分布は6~7歳および11~15歳に二峰性のピークを認めた。精神遅滞の程度は軽度9.7%、中等度3.5%、重度41.0%、最重度45.8%であった。経管栄養を実施していた患者が9.3%(12.0±3.9歳)、中心静脈栄養を実施していた患者が0%、酸素療法を実施していた患者が3.7%(13.0±3.0歳)、気管切開を実施していた患者は0.7%(9歳、19歳)であった。レット症候群の自然経過は、乳児期に精神運動発達の退行、ジストニア性筋緊張、てんかん等が出現した後、学童期に一旦症状の進行が緩徐となるが、その後一部の患者では10歳以降に呼吸障害、咀嚼障害、嚥下障害を呈し、経管栄養、酸素療法、気管切開が必要となることが示された。レット症候群患者の診療においては、乳児期から思春期まで継続的な支援が重要であり、特に10歳以降の症状発現や増悪に留意する必要があることが示唆された。



#### 分担研究 14

##### 慢性消化器疾患の登録・解析・情報提供に関する研究 (須磨崎 亮)

##### 「小児慢性特定疾患治療研究事業の小児慢性消化器疾患分野における改善余地の検討」

小児科領域では特定疾患とされない稀少疾患が多く、それらに対する唯一の継続的な疫学調査として小慢事業は重要である。一方、小慢事業は給付と疫学調査を一体化した形をとっていることから、登録バイアスがあることは容易に推察される。従って調査が有効に機能しているか評価することは意味がある。

本分担研究では、アラジール症候群を例にとり、他の全国調査と比較を行った。その結果、小慢事業で把握している3倍程度の患者が確認され、一定のバイアスがあると推測された。また小慢事業の現在の情報収集が適切か吟味するため「発症時期」として収集されている情報を教科書的記載や診断機関の受診時期と比較した。0歳0ヶ月に発症したとするものが不自然に多く、診断機関受診の時期とも離れており、収集を意図している臨床症状の情報は充分得られていなかった。

今後医療福祉が拡大するとともに小慢事業からの給付の必要性が薄れ、疫学調査としては質が低下すると予想される。医療福祉全体に必要な疫学情報の収集を行うには、他の医療費給付や高度身体障害認定の際に、小慢事業の疫学調査に答えることを条件とする案が考えられた。得られた情報について多くの制度間の情報共有を進め、法に定められた疫学調査と位置づけられれば、小慢事業は意義を保って存続する可能性があると思われる。

#### 分担研究 15

##### 小児慢性特定疾患データベースの精度向上に関する研究 (山野邊裕二)

##### 「文書作成ソフトウェアで作成した医療意見書からのデータ抽出に関する研究」

本分担研究では、小慢事業のデータベース入力のために、小児慢性特定疾患の医療意見書の入力を、そのままデジタルデータとしてデータベースに格納できる手法を2種類試行した。その結果、診断書の機械印字化ソフトウェアでは容易に医療意見書内容をデジタルデータとして蓄積可能であり、汎用ワープロ文書でもフィールド内容をXMLデータとして保存できることがわかった。ただし汎用ワープロ文書でのデータ入力・登録を行なうには、フィールド整備やデータ抽出プログラムの整備などが必要となることが明らかとなった。

以上のことから、専用ソフトと汎用ソフトの二方面から、小児慢性特定疾患の医療意見書を作成しながらデータベースへのデータ登録ができる手法を提供できるようになる可能性が示された。

#### 分担研究 16

##### 胆道閉鎖症における日本胆道閉鎖症および小児慢性特定疾患データベースの比較照合研究 (仁尾正記)

##### 「胆道閉鎖症における小児慢性特定疾患データベースと日本胆道閉鎖症研究会全国登録データベースとの比較検討研究」

本分担研究では、日本胆道閉鎖症研究会で1989年から行っている全国登録事業と小慢事業登録データを照合することにより、胆道閉鎖症に係るデータの精度を評価した。さらに、小慢データを研究利用するためには、更にどのようなデータが必要か、あるいはどのような利用方法があるか等を検討した。

当初比較検討が可能な対象としては、小児慢性申請時年齢が0歳のケースと初回の全国登録症例があり、その結果は、検討を行った1998年から2008年のいずれの年においても小児慢性への登録数が研究会の全国登録数より多数であった。この結果より、登録総数としては金銭的インセンティブが働く小慢データベースの方がより優れていると推測

される。

データの照合方法としては、まず、それぞれのデータベースにおいて生年月日と性別を元にデータベースの中での重複を確認した。小慢では重複なしが 2417 例 (79.3%)、研究会では重複なしが 2132 例 (91.6%) であった。次に各データベースの中で重複のない症例を抽出して、データベース間での照合を行った。小慢データベースの中で研究会のデータを検索したところ 1555/2417 (64.3%) が一致、研究会のデータベースの中で小慢のデータを検索したところ 1735/2132 (81.4%) が一致した。今後は引続きこの一致したケースについて初回登録状況や登録の経時的変化について検討する。

今後、重複症例については、さらに差別化を図り、検討症例の増加を図ることを検討する予定である。さらに、不一致症例について、小慢事業や研究会への登録がなされていない要因を検討することで、より登録率の高い高精度のデータベース構築のために問題点究明に繋がると考える。

#### 分担研究 17

##### 川崎病における全国調査および小児慢性特定疾患データベースの比較照合研究 (中村好一) 「川崎病および関連する心臓後遺症の登録患者数: 都道府県分布、2007-2008 年」

本分担研究では、小慢事業データベースを用いて 2007 年と 2008 年に発病した川崎病および関連する心臓後遺症数を都道府県別に観察した。対象期間に発病した患者は 947 人 (2007 年 601 人、2008 年 346 人) であり、ICD コード「M30.3」は 541 人、「I25.4B」は 89 人、「I25.4C」は 1 人、「I25.4D」は 295 人、「I25.4」は 21 人だった。0~4 歳人口 10 万対の患者登録数が多かったのは、石川県 (128.2)、青森県 (105.1)、沖縄県 (94.1) の順であり、少なかったのは、岐阜県 (1)、大分県 (2)、愛知県 (2.5) であった。

2007 年と 2008 年の初診患者を対象とした

第 20 回川崎病全国調査結果の都道府県別罹患率分布と比較すると、罹患率の分布と人口当たりの小慢登録患者数の分布は一致していなかった。川崎病で小慢事業に登録された患者の 72%は冠動脈障害を有していること、自治体によっては小慢該当であっても乳幼児医療費助成の利用を勧めている可能性があること等が影響していると考えられる。

#### 分担研究 18

##### 小児慢性特定疾患データに関する疫学的検討 (坂本なほ子)

##### 「小児慢性特定疾患データに関する疫学的検討」

本分担研究では、小児慢性特定疾患登録データの精度管理の第一歩として、小児慢性特定疾患症例情報データベースシステムの登録データ (以下、小慢登録データ) および医療意見書とカルテ情報間に存在する不一致の実態把握を、2009 年度に国立成育医療センターが医療機関となっているレコードで試みた。

小慢登録データとの不一致が 10%以上確認された電子カルテ項目の割合は、悪性新生物で 25%、慢性腎疾患で 21%、慢性呼吸器疾患で 9%、慢性心疾患で 7%であった。医療意見書項目では、悪性新生物で 31%、慢性腎疾患で 5%、慢性呼吸器疾患で 19%、慢性心疾患で 6%であった。電子カルテと医療意見書との照合の結果、悪性新生物において、小慢登録データとの不一致項目が最も多く、慢性心疾患において少なかった。小慢登録データと電子カルテ情報の一致率は疾病ごとに異なる可能性が考えられる。

#### 分担研究 19

##### 小児慢性特定疾患治療研究事業の医療意見書等に基づくデータベース構築およびその利活用に関する研究 (原田正平)

##### 「小児慢性特定疾患治療研究事業の医療意見書情報の利活用としてのインクルーシブ教育システムの構築に関する研究」

本分担研究では、小慢性事業の医療意見書情報をインクルーシブ教育システムの構築に活かす方策について、これまで特別支援学校との先行研究が行われている北海道をフィールドとして、特別支援学校と地域の学校等をつなげるシステム構築を試みた。その結果、1) 北海道内の医系3大学中2大学の小児科学教室の協力を得ることができ、2) 北海道内唯一の小児総合医療施設との連携の端緒が得られた、3) 北海道教育委員会、札幌市教育委員会の協力が得られた、4) 北海道内の主要な特別支援学校との連携が確立された。またシステム構築と併せて、地域の特別支援学級の実態視察を行ったところ、大規模校、小規模校のいずれにおいても、専門的支援を必要とする児童生徒が在籍しており、これまでの支援の不十分さも示唆された。地域によっては、全くの普通学級に特別な支援を必要とする児童生徒も在籍しており、医療機関と教育機関との密接な連携の重要性が改めて浮き彫りとなった。

今後、小慢性事業の医療意見書データベースの活用により、医療機関と連携した、より効率的な支援の確立を検討する予定である。

#### 分担研究 20

##### 小児慢性特定疾患治療研究事業システムに関する研究 (齊藤 進)

##### 「登録管理ソフト (Windows 7 版) の開発について」

本分担研究では、小児慢性特定疾患の登録・管理システムにより収集しているデータの精度向上を図るため、現在のコンピュータ環境に適合した登録管理ソフトを開発を試みた。その結果、Windows7、Vista、XP で稼働するソフトが完成し、実施主体に配布が可能となった。今回開発したソフトには、簡単な集計機能を付け、より利便性が向上したと推測される。

##### 「平成 21, 22 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、登録者数」

本分担研究では、「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 24 年 2 月までに厚生労働省に事業報告があった 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。全国 106 ヶ所の実施主体の内 21 年度は 100 ヶ所分、22 年度は 102 ヶ所分を集計した。

#### D. 考察

1) 平成 10～22 年度の小慢性事業に登録された述べ約 1,400,000 人分の電子データを利活用し、疾患毎および疾患群毎に、専門的見地から分析することにより、本邦における小児慢性疾患の発症数、発症時期、転帰等の貴重な情報が得られた。また、登録データ上は、無記入や明らかな誤記入が減少し、登録内容は以前に比べより正確になっていると推測される。

2) 小慢 DB の精度の検証として、小児がん登録など 4 つの疾患群において、外部の疾患 DB と小慢性事業の登録状況の検証が実施され、疾患によっては他の医療費助成制度を利用しているなどの理由から、小慢性事業に申請をしていない患児が少なくないことが示された。また、電子カルテと医療意見書の記載内容にも若干の不一致が生じていることが示され、小慢 DB の精度向上に向けた課題が明らかにされた。

3) 医療意見書に記載された患児の疾患の状態や治療に関するデータを分析したところ、診断上重要な項目に疑義があることや、より的確かつ効率的に実態を把握するために、医療意見書の改訂に向けた提言も示された。

4) 慢性呼吸器疾患群をはじめ、5 つの疾患群で非継続症例に対する二次調査が実施され、小慢性事業を継続しなくなった患児の実態が一部明らかになった。

5) データの精度向上を図るため、現在のコンピュータ環境に適した登録管理ソフトの開

発や、新たなデータ登録の手法の提示がおこなわれた。こうした環境整備に基づき、これから登録されるデータの精度が向上されていくことが期待される。その一方、研究班では、各実施主体や医療機関とも連携を取りながら、データのクリーニングを進めていくことが求められる。

## E. 結論

当該研究班は、小児慢性特定疾患を罹患する患儿数やその診断、治療等の状況を把握し、専門的な観点からそれらを分析し、結果を母子保健行政に資する資料及び当該事業の適性化のための基礎データとして、実施主体及び厚生労働省に対して提供するという役割を担っている。今以上にこの役割を全うするためには、捕捉率の向上、および登録データの精度向上を目指すとともに、医療の進歩にあわせた対象疾患および収集する医療意見書の内容等の見直しも必要であろう。