

## 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、児童福祉法第 21 条の 5 に基づき、全国の実施主体から当該事業の申請の際に提出される医療意見書の情報を電子化、データベース化し、様々な研究に利活用することを目的とする事業である。平成 23 年度に厚生労働省に事業報告のあった医療意見書は、延べ 119,370 人分で、全国 107 か所の実施主体のうち 106 か所から事業報告があり、前年度に比べ報告率が向上したため登録人数が多くなった。

学会独自に疾患登録データベースを持っている分野で小児慢性特定疾患治療研究事業の新規登録数との比較が行われた。小児の固形悪性腫瘍では多領域で治療される癌腫については学会のデータベースで把握しきれていない部分があった。低身長や胆道閉鎖症については学会データベースへの登録数が非常に少ないことが分かった。またフェニルケトン尿症やホモシスチン尿症の疾患頻度は、新生児マススクリーニングの結果から算出された頻度とほぼ一致してきており、データ精度の向上が裏付けられた。気管支喘息、免疫疾患、アラジール症候群について非継続症例についての二次調査を行い、要因について検討した。成長障害を来しうる慢性甲状腺炎、バセドウ病、偽性副甲状腺機能低下症について解析を行い、成長障害の現状を評価した。若年性特発性関節炎患者の PedsQL を用いた生活機能評価を行って影響因子を明らかにした。1 型・2 型糖尿病各々について全国規模の発症率を解析したところ、九州・四国地方にやや 1 型糖尿病が多い傾向が認められた。また、Leigh 脳症の自然歴を検討し、発症から 2 年以内および 5 年目前後で呼吸、栄養状態の悪化が起こりやすいことを明らかにした。さらに、本年度より現在の小児慢性特定疾患治療研究事業の運用およびデータベースの見直し作業を本格的に開始し、現在の課題や次期システムの設計を開始した。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たい。

### 研究協力者:

松井 陽（国立成育医療研究センター病院長）	有賀 正（北海道大学医学部小児科教授）
黒田達夫（慶應義塾大学医学部小児外科教授）	高橋孝雄（慶應義塾大学医学部小児科教授）
内山 聖（新潟大学医歯学総合病院長）	須磨崎亮（筑波大学医学部小児科教授）
荒川浩一（群馬大学医学部小児科教授）	仁尾正記（東北大学医学部小児外科教授）
賀藤 均（国立成育医療研究センター器官病態系内科部長）	中村好一（自治医科大学公衆衛生学教授）
横谷 進（同上 生体防御系内科部長）	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）
神崎 晋（鳥取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）
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）	森臨太郎（同上 成育政策科学研究部長）
伊藤道德（香川小児病院副院長）	掛江直子（同上 成育保健政策科学研究室長）
小池健一（信州大学医学部小児科教授）	原田正平（同上 成育医療政策科学研究室長）

顧 艶紅（同上 成育政策科学研究部研究員）  
加藤忠明（同上 研究員）  
竹原健二（同上 研究員）  
佐々木八十子（同上 研究員）  
茂木仁美（同上 研究員）

## 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 万人分の医療意見書の電子化されたデータによる事業報告が行われている。当該研究班では、報告された医療意見書電子データを基に小児慢性特定疾患データベース（以下、小慢データベース）を構築し、データの管理および研究への利活用を行なっている。

今年度は主として平成 23 年度までの医療意見書データを用いて状況をまとめた。

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、継時的に研究を行い、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 23 年度までに全国から登録された延べ約 157 万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。（内分泌疾患群、糖尿病疾患群、先天代謝異常疾患群、神経・筋疾患群にて実施された。）

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

腎疾患群、慢性呼吸器疾患群、血液・免疫疾患群、慢性消化器疾患群）

- 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、成長ホルモン治療疾患群、胆道閉鎖症、川崎病）
- 3) 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）
- 4) 小慢データベースの短期・中期的な改善のため、現状の問題点の把握および新しいデータベース構築および運用方法を検討する。
- 5) 医療意見書のオンライン登録について検証する。
- 6) 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 629, 平成 24 年 10 月 4 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 23 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 23 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業に関して、厚生労働省に 25 年 2 月までに電子データによる事業報告があった医療意見書は延べ 119,370 人分であり、その内容を集計・解析した。全国 107 か所の実施主体のうち 106 か所から事業報告があった。厚生労働省と実施主体の努力のおかげで、昨年度と比べてほとんど全ての実施主体から報告を受けられたので、登録人数が比較的多かった。

平成 23 年度登録数は、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 12,948 人、先天性甲状腺機能低下症 5,865 人、1 型糖尿病 5,363 人、白血病 5,122 人、甲状腺機能亢進症 3,836 人、脳（脊髄）腫瘍 3,079 人、点頭てんかん 2,815 人、ネフローゼ症候群 2,774 人、Fallot 四徴症 2,499 人、心室中隔欠損症 2,357 人、胆道閉鎖症 2,289 人、思春期早発症 2,284 人、若年性関節リウマチと若年性特発性関節炎 2,169 人、IgA 腎症 1,905 人、ターナー症候群 1,449 人、血友病 A 1,377 人、川崎病性冠動脈病変 1,284 人、慢性甲状腺炎 1,189 人、両大血管右室起始症 1,176 人、慢性肺疾患 1,149 人、2 型糖尿病 1,112 人、単心室 1,018 人、軟骨無形成症 1,013 人、先天性副腎皮質過形成 1,012 人、完全大血管転位 1,009 人であった。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。そして、無記入や不明な登録内容が減少したので、登録内容はより正確になっていると期待される。

## 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」

小児の主要な固形悪性腫瘍について、小児慢性特定疾患の新規申請数と小児がん関連学

会の新規発症小児がん登録数とを 2008 年～2010 年のデータベースより抽出し、地域性、年次推移なども含めて解析した。

学会登録症例数と小児慢性申請数は総数では比較的良く相関していた。多くのがん種では小児がん学会オンライン登録の登録数が小児慢性申請数を上回ったが、多領域で治療されるがん腫などでは小児慢性申請数が学会登録を上回った。地域別にみると大都市を擁する都道府県では両者大きく乖離し、学会の登録数が顕著に小児慢性申請数を上回った。この傾向は 2010 年に特に顕著であった。小児慢性特定疾患の申請情報は、病理学的な診断の裏付けが希薄であることなどの問題はあるものの、学会登録が捕捉しきれない多領域の症例を捕捉して、全体としては小児がん発症を比較的高い相関性で反映しており、医療政策的な目安としてある程度の有用性が認められるものと思われた。今後、複数年のデータを恒常的に解析してゆくことは有用と考えられ、小児がん登録情報センター、小児がん長期フォローアップセンターなどの構想と合わせて検討する必要があるものと思われる。

## 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）

#### 「遺伝性腎疾患の小慢登録に関する研究」

2006 年に登録された遺伝性腎疾患（① Alport 症候群、②家族性若年性ネフロン癆、③Bartter 症候群、④Gitelman 症候群の 4 疾患）の 2010 年までの登録人数、非継続症例、病名変更の調査を行なった。また 2006 年から 2010 年まで上記疾患の新規患者を調査し、登録開始年齢、成長障害の有無を調査した。

全国で 1 年間に Alport 症候群は 76～85 名の登録があり、以下ネフロン癆 22～30 名、Bartter 症候群 56～74 名、Gitelman 症候群 15～20 名が登録されていた。非継続調査では 2006 年に登録された症例のうち、2010 年までの 5 年間に 4～5 割が非継続になっていた。成

人例は少なく、多くは原因不明だったが、のちに再登録されている症例も多かった。経過中に大幅に病名が変更された例は少なく、確定診断されている例が多いと推測された。治療開始が登録条件である新規症例の調査では、Bartter 症候群が 7～9 歳と比較的低年齢で登録されていて、ほかの 3 疾患では 10～15 歳と比較的年長で小慢登録されていた。登録時の身長 SD が -2.0 未満の成長障害の割合はネフロン癆女児で 55.6%、Bartter 症候群女児で 60%と高率であった。治療の内容では Alport 症候群、ネフロン癆で降圧薬の割合が大きく、Bartter 症候群、Gitelman 症候群ではその他の薬物（電解質補正薬）が多く投与されていた。

登録状況では非継続が多く、後年再登録される例もあり慎重なデータ照合を要するが、薬物治療開始年齢の推定や成長障害の評価などは小慢データを用いれば簡便に行え、二次調査や他の研究班との連携に有用と思われた。

#### 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～」

小慢事業は、本邦での小児慢性疾患の疫学動態を解明する上で極めて有用である。小慢の継続を希望する場合、年度毎に申請書の提出が求められているが、継続しなかった理由等を把握する仕組みがなく、そうした患者の経過や予後は把握されていない。本研究では、平成 20 年度と平成 21 年度の小慢 DB に登録された症例を結合し、継続していない症例（非継続症例）を抽出して医療機関に質問票を送付し、二次調査を行った。

気管支喘息（79 名）では、間欠型 12 名、軽症 11 名、中等症 19 名、重症以上 29 名で、定期治療を受けている者が多かったが、非継続となった理由として重症度要件を満たさなくなった症例が多くあった。慢性肺疾患や気管狭窄では死亡例が見られ、それらは基礎疾患

を有し、知的運動障害による日常生活の介助を必要とするなど重症な症例が多く存在した。

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ず、さらに、喘息以外の慢性呼吸器疾患については、疾患に対応した新規登録票が必要と思われた。

#### 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）

##### 「小児慢性特定疾患事業における循環器疾患診断名の記載の正確性に関する研究」

小慢事業で医療費補助のための申請書（医療意見書）において、疾患名は、主病名を記載し、他に合併症が存在する場合は、2 つまで記載可能と欄外下に明記している。診断名には、正確性が求められるが、先天性心疾患には複数の心臓構造異常を伴うことも多く、どれを主病名にするかは記載医師の判断に委ねるしかない。本研究の目的は、小慢申請書の診断名の正確性を把握することである。2010 年に全国で登録された小慢申請書の診断名を主病名、2 番目に記載された診断名を 2、3 番目に記載された診断名を 3 としてピックアップした。今回は、2010 年の 1 年間に全国で登録された申請書から、心室中隔欠損、ファロー四徴、両大血管右室起始、肺動脈弁閉鎖、単心室、修正大血管転位の 6 つで検討した。

その結果、以下のことが明らかになった。1) 第 1 病名を主病名とするなら、合併心疾患の記載は多くの場合でなされていない可能性が高い。2) 肺動脈閉鎖と肺動脈弁閉鎖が混乱して使用されている。3) ファロー四徴＋肺動脈閉鎖か、肺動脈閉鎖＋心室中隔欠損の区別が混乱している。4) 大血管転位、両大血管右室起始の定義が徹底していない可能性がある。5) 心内膜床欠損、完全型心内膜床欠損の併存、大血管転位、完全大血管転位の併存があり、これらの区別を明確にしなくてはならない。6) 心内膜床欠損という病名は、房室中隔欠損に

変更しなければならない。7) 小慢申請書の診断名を記載する際に、3つまで記載可能であることの徹底と、その記載基準をどうするかを検討しなくてはならない。8) 合併症候群（無脾症候群、多脾症候群など）の存在は不明である。

#### 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）

##### 「慢性甲状腺炎、バセドウ病、偽性副甲状腺機能亢進症の成長に関する解析ならびに性腺機能低下症における治療開始時期の検討」

小慢事業では、統一されたフォーマットによるデータベースが構築されており、稀少な慢性疾患の疫学的解析および縦断的解析に利用が可能である。今回、成長障害を来しうる疾患である慢性甲状腺炎、バセドウ病、偽性副甲状腺機能低下症の解析を行った。また、内分泌疾患では、登録条件として治療を受けていることが必須であるため、性腺機能低下症における治療開始時期を検討する目的で、新規登録患者を解析した。

慢性甲状腺炎の身長 SDS は男子  $-0.93 \pm 0.19$  SD、女子  $-0.42 \pm 0.06$  SD で、男子は有意に低値であった。BMI-SDS は全体で  $+0.05 \pm 0.05$  SD で、性差はなかった。多変量解析により、診断時身長 SDS には TSH と性別が関連し、BMI-SDS には TSH 値が関連していた。成人身長 SDS は全体で  $-0.28 \pm 0.08$  SD、成人 BMI-SDS は  $-0.06 \pm 0.07$  SD であり、性差を認めなかった。バセドウ病の身長 SDS は全体で  $+0.19 \pm 0.02$  SD であり、性差は認めなかった。BMI-SDS は、男子で  $-0.68 \pm 0.06$  SD、女子で  $-0.30 \pm 0.03$  SD と男子で有意に低値であった。多変量解析により、診断時身長 SDS には診断年齢が関連し、BMI-SDS には診断年齢、性別、TSH 値が関連していた。成人身長 SDS は全体で  $+0.02 \pm 0.03$  SD であり、BMI-SDS は全体で  $+0.11 \pm 0.03$  SD であり、ともに性差を認めなかった。偽性副甲状腺機能低下症では、身長

SDS は男女とも平均を下回って推移し、10歳以降により低下し、成人身長 SDS は  $-1.39 \pm 0.27$  SD、女子で  $-1.82 \pm 0.36$  SD であった。また、BMI-SDS は平均を上回って推移し、幼児期から学童期にかけてその程度は大きかった。成人身長到達時の BMI-SDS は男子  $+0.46 \pm 0.16$  SD、女子  $+0.71 \pm 0.17$  SD であった。性腺機能低下症における性腺補充療法開始は、男子で 12～14 歳、女子で 14 歳代であり、治療開始時期の身長 SDS は男子が大きい傾向にあった。

#### 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」

本研究では平成 10 年度から 23 年度までの小慢事業の登録データを用いて GH 治療を受けている疾患について解析し、わが国の GH 治療の現状を明らかにした。また、（公財）成長科学協会に登録されている各 GH 治療対象疾患新規患者数と同じ年度に小慢事業に新規に登録された患者数を比較した。

その結果、次のことが示唆された。1) GH 分泌不全性低身長症（1703～2169 名例）、ターナー症候群（105～154 例）、Prader-Willi 症候群（48～63 例）、軟骨無形成症（80 例前後）、慢性腎不全性低身長（17～23 例）程度が近年新規に登録されている。2) GH 分泌不全性低身長症とターナー症候群の小児人口あたりの登録数には、明かな地域差がみとめられる。3) 平成 20 年度から 22 年度に登録された GH 治療新規患者数と小慢に登録された新規患者数は、疾患によって異なるが、（公財）成長科学協会には小慢登録数の 30%程度のみが登録されている。

#### 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－

生物学的製剤（Bio 製剤）がもたらす JIA 患児家族の生活機能の変化を、平成 23 年度および平成 24 年度の調査に回答した JIA 330 例を用いて、学校を含む日常生活や通院状況、家庭経済状況に対する質問票と、PedsQL 調査票で評価した。

Bio 製剤は、JIA 患児の日常生活や学校生活における生活機能を有意に改善していた。その一方で、JIA による家庭経済への負担感をもつ家族は Bio 導入群に多く、その負担要因は医療費や就労状況の変化ではなく、Bio 製剤の投与方法と関連した頻回の通院負担であった。

PedsQL による生活機能評価は、従来から JIA で用いられてきた Class 分類による評価と一致した。また、PedsQL では、身体機能と精神機能を個々に客観的に評価できる点で、Class 分類より有用であった。

また、JIA 患児の身体機能と精神機能には、有意な正の相関を認めたが、身体機能と乖離した低い精神機能を示す例が、Bio 製剤導入群でみられた。その要因として、男児、全身型、月 2 回以上の医療機関の受診や学校の欠席などが抽出された。

### 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って 1 型および 2 型糖尿病患者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。小慢事業に登録されたデータは、全国レベルの情報を得るために非常に貴重である。今年度の解析項目としては、1) 2001 年から 2011 年までの 1 型・2 型糖尿病患者の発症頻度の変化、2) 1 型糖尿病について年齢別発症頻度の経年変化、3) 1 型・2 型糖尿病患者数および頻度の地域差、4) 1 型・2 型糖尿病患者数と地域別的小児内

分泌専門医や糖尿病専門医の数との関連、5) 1 型糖尿病の出生季節性、を取り上げた。

ヨーロッパでは、近年 1 型糖尿病の発症率の増加が示されている。しかし、日本では小慢事業への登録数を見る限り、1 型糖尿病の発症率は増加してない。1～5 歳発症例に限っても増加は見られていない。

1 型糖尿病について、20 歳未満人口 10 万人当たりの頻度は九州、四国地方にやや多い傾向がみられた。しかし、全国的に 10 万人当たり 20 人以上で分布している。

2 型糖尿病については全国的に 10 万人当たり 2.0～10.0 人で不規則に分布している。

日本小児内分泌学会会員で日本内分泌学会専門医と日本糖尿病学会専門医を持つ医師は、北海道、首都圏、山梨県、近畿地区、福岡県を除き非常に少ない。このような専門医のいない県が 15 県ある。今後の改善が必要とされる。

日本人における 1 型糖尿病の出生季節性について、発症年齢との関連も含めて検討を行ったところ、2.5 歳未満発症群と 15.5 歳以降発症群では有意な出生季節性を認め、6～7 月の初夏に生まれたものが多かった。

### 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）

##### 「先天性代謝異常症の登録データの解析と問題点」

小慢事業における先天性代謝異常症の医療意見書に基づいて各実施主体で入力され、中央集計された平成 11 年度から平成 22 年度までの登録症例のデータを法制化前の平成 16 年度と法制化後の平成 17 年度～平成 22 年度の登録データを中心として各疾患の登録患者数の集計・解析を行った。また、5 疾患において新規登録患者の登録時年齢の解析と平成 11 年度以降出生した新規登録患者数から疾患頻度の算出を行った。法制化に伴って行われた疾患区分の見直しにより他の疾患群に分類された疾患を除いた平成 17 年度以降の登録患者数

は、4,122～4,610 例、新規登録患者数は 370～528 例であり、大きな変化は見られなかった。これは本疾患群の対象疾患が遺伝性疾患であることから、発症頻度がほぼ一定であるためと考えられる。法制化後他の疾患群に分類されている疾患であるにもかかわらず、先天性代謝異常症等として登録されていた患者数は、平成 17 年度の 18 例から平成 20 年度以降は 1 例と登録状況は改善していたが、この 1 例は平成 17 年度から継続して登録されている症例であり、このままでは今後も誤って登録され続ける可能性が高いため、本来の疾患群での登録するよう実施主体へ早急に知らせる必要がある。また、疾患区分見直し後に対象外疾患あるいは不適切病名となった疾患名での登録患者数も平成 17 年度の 32 例から平成 20 年度以降は 1 例に著明に減少していた。この症例は、治療が必要な疾患であり、対象疾患とすべきと考えられるため、対象外疾患あるいは不適切病名としての登録はないと考えられる。新生児期から乳児期に発見・診断されることが多い 5 疾患においてその登録年齢は、1 歳未満と 6 歳以降に 2 局化されてきている。本事業の登録データを疫学的研究等に有効利用するために、今後も診断後できるだけ早期に本事業の説明を行い、保護者の同意が得られない場合を除いてすみやかに本事業への登録を行うように継続して指導していかなければならない。精度をあげるために平成 22 年度に引き続いて平成 11 年度から平成 22 年度において平成 11 年度以降に出生した新規登録患者数から疾患頻度を算出した。本年度の結果では、平成 22 年度の検討結果よりも、フェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の疾患頻度は、新生児マススクリーニングの結果から算出された疾患頻度により近くなっており、ほぼ一致していた。今後も継続して解析していくことで、より精度が高まり、この方法でもわが国における本来の疾患頻度に近いものが得られるのではないかと期待される。

#### 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）

##### 「遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症における非継続症例の解析」

小慢事業における医療意見書により遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血、免疫学的血小板減少症として 2009 年と 2010 年に登録された症例を用いて、これらの 3 血液疾患の非継続症例の頻度と臨床所見を解析した。次年度継続例と非継続例の抽出は、登録された症例の中で、都道府県番号、受給者番号、生年月日やその他のデータを用いた照合により、重複例などを除いて行った。その結果、遺伝性球状赤血球症、自己免疫性溶血性貧血と免疫学的血小板減少症において、新規登録例が非継続となる比率は継続登録例に比べ高かった。遺伝性球状赤血球症では、Hb 値が高い新規登録例や登録時年齢が高い継続登録例では非継続となりやすい傾向が認められた。遺伝性球状赤血球症の 24%の症例と免疫学的血小板減少症の 8%の症例が登録基準を満たしていなかった。また、免疫学的血小板減少症の 27%の症例は登録基準に必要な項目が記載されていないかった。このため、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）

##### 「免疫疾患の登録、評価、情報提供に関する研究：法制化前後の登録状況の解析と評価」

平成 10～23 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き検討した。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明らかに向上し維持されていることが再確認された。次に、平成 22 年度に継続申請されなかった症例の転帰を把握するために、アンケート調査を行った。約半数の患者は

転居や転院のため非継続となっていたが、その後登録されていることが確認された。最終的な非継続者では症状の改善、死亡、年齢要件などの理由が多かった。死亡例のほとんどは造血幹細胞移植後の患者であったが、一方で移植後寛解状態の非継続者も確認された。これらの予後調査は疾患統計上重要であるが、現在の本事業システムでは得られないデータであり、これを本事業にどの様に組み入れるかが今後の課題である。インターネット等による情報提供により、本登録データが今後も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）

##### 「本邦における Leigh 脳症患者の自然経過」

Leigh 脳症は、基底核、脳幹部に左右対称性壊死性病変をきたす進行性の神経変性疾患である。乳幼児期に発症し、知的退行、筋緊張低下、けいれん発作、呼吸不全をきたし、数年の経過で寝たきりや死亡に至るとされるが、詳細な自然経過は充分明らかになっていない。小慢事業は、Leigh 脳症を含む慢性神経・筋疾患の全国的な発生状況と臨床情報を縦断的に把握できる。本研究は、2005～2010 年の小慢事業に Leigh 脳症または亜急性壊死性脳症 (G31.8A) として登録された全患者を対象とし、登録患者の初回登録時年齢の分布、性別、発症年齢、および経管栄養、中心静脈栄養、酸素療法、人工呼吸管理、気管切開の有無と開始年齢を調査した。新規登録者は 127 名 (男性 72 名、女性 55 名)、初回登録年齢は平均 5.1±5.0 歳であった。発症年齢は 2 歳未満 84%、6 歳以降 4%であった。全患者のうち、経管栄養が 48.8%、中心静脈栄養が 2.3%、人工呼吸管理が 31.4%、酸素療法が 25.1%、気管切開が 33.8%の患者に実施された。治療開始の平均年齢は、それぞれ 5.4 歳、4.6 歳、5.3 歳、5.8 歳、5.9 歳であった。発症から気管切開までの期間は平均 5.4 年で

あり、2 年以内および 5 年前後にピークを認めた。本症の診療においては、発症後 2 年以内および 5 年前後の摂食・呼吸機能の低下に留意し、適切な治療を導入する必要がある。

### 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）

##### 「アラジール症候群の登録非継続例に関する検討」

小児慢性特定疾患の対象は慢性疾患であり、治癒は少ないはずであるが、実際には申請が途切れる症例がみられる。継続して申請されない背景に死亡例があるのではないかという疑いを持ち、アラジール症候群 (AGS) において非継続例を抽出してその背景に関する二次調査を行った。

平成 17 年度から 23 年度の小児慢性特定疾患登録データベースを参照し、AGS に該当する告示病名を検索したところ 132 症例が登録されていた。このうち 15 例が非継続例であった。二次調査可能な 10 例について最終申請元の医療機関に問い合わせたが死亡例は検出されなかった。非継続となる背景は多様であったが、自立支援医療の対象となる肝移植手術後に登録の必要がなくなる、または認められなくなることが影響すると推察された。

### 分担研究 15

#### 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」

小慢事業は児童福祉法に基づき、当該疾患の治療方法に関する研究等に資する医療の給付その他の事業を行うことを目的として実施されている。本分担研究では、胆道閉鎖症の登録者数やその治療等の現況を把握し、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ことを目的とする。また、当該データの特性を考慮した上での研究利用に関する検討も行う。

小慢データは、疾患によっては限りなく新規発症や患者数に近いデータもあることが想定される。胆道閉鎖症は発症患者数が年間約100例と比較的少ない。さらに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のデータベースが存在する。そこで胆道閉鎖症について小慢データとの照合等によって、当該疾患にかかるデータの精度を評価することとする。

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、検討を行った1998年から2008年のいずれの年で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児慢性データベースの方がよりすぐれていると想定される。

さらに生年月日と性別によるキー（比較キー）を作成し比較をした。それぞれのデータベース内で比較キーでの重複を確認した。小慢では重複なしが2,417例（79.3%）、研究会では重複なしが2,132例（91.6%）であった。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。

全国登録データベースにおける小慢との一致率の年次推移においては経年的に増加していた。また臨床経過としての黄疸消失率ならびに全生存率の年次推移では、初期において一致症例が研究会全体に比べて良好であった。このことは今回の検討に用い得た小児慢性のデータベース症例が2006年以降であったことより、より治療成績が良好な症例が抽出されていた可能性が考えられた。

今回の検討により、異なる二つのデータベースの比較検討は有用であることが考えられた。一方でより詳細な検討を行うためには、あらかじめ比較照合を念頭に置いたデータベースの構築が必要と考えられた。

## 分担研究 16

### 胆道閉鎖症の早期発見に関する研究（松井 陽） 「胆道閉鎖症早期発見のための新版便色カードシステム導入パイロット事業についての評価に関する研究」

我々の先行研究では本邦での胆道閉鎖症の発症率は9千人～1万人に1人であった。2010年12月～2012年3月の間に神奈川県内の27市町村でパイロット版便色カードが配られた。パイロット版便色カードの配布が一番遅い時期であった2012年3月にカードを受け取った妊婦の出産は2012年12月から2013年の1月の間であると推測された。新生児の便色に関する問い合わせの対応による実態の把握、および便色カードの配布後に神奈川県で出生し、葛西手術を受けた患児の追跡調査を本研究の目的とした。2012年度の5月末から2013年1月末までに計8ヶ月間に13人、つまり1万人に2.7人が問い合わせをした。また、追跡調査ではパイロット版便色カード配布後に出生した4人の患者のうち、2人が便色カードの利用者で葛西手術の日齢の短縮がみられたが、今後より多くの患者に対して追跡調査し、確認する必要がある。

## 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） 「小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された川崎病患者の特性：2009-2010年の川崎病全国調査結果との比較」

小慢事業登録データベースを用いて2009年と2010年に初診（新規登録申請）の川崎病および関連する心臓後遺症の患者特性を、同期間の初診患者を対象とした第21回川崎病全国

調査結果と比較することによって示した。

小慢登録患者は 242 人であり、ICD コード「M30.3」は 136 人、「I25.4B」は 38 人、「I25.4C」は 1 人、「I25.4D」は 67 人だった。性別、全体の年齢分布、および心障害を有する頻度は両群で有意な差が観察されたが、2 歳未満の年齢分布と初診月ごとの患者発生頻度の分布は類似していた。川崎病全国調査結果と比較することによって、小児慢性特定疾患治療研究事業登録データベースに登録された川崎病患者の特性の一部を明らかにできる可能性がある。

#### 分担研究 18

**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を北海道におけるインクルーシブ教育システムの構築に利活用するための試み」**

平成 22 年度から、小慢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) 北海道内の医育 3 大学の小児科学教室の協力を得ることができ、今後の長期的な連携についても同意を得た、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、5) 北海道内の小児科医との連携の端緒が得られた。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、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、

北海道内の医療機関を対象とした教育現場との連携のニーズ調査と、小児慢性特定疾患治療研究事業の医療意見書データベースとを照合し、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 19

**今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究（森 臨太郎）**

**「小児慢性特定疾患のデータ管理の今後に関する研究」**

成育医療における長期展望を見据えて、小慢事業データベースを含めた成育疾患の疾病登録について短期・中期的な改善に資するために、小児慢性特定疾患のデータベースの課題を抽出し、それを踏まえて、データベース管理の将来像を検討した。データの質側面では古さ、縦断性、カバー率、信憑性に関して、さらに、データの利用側面では、個人情報保護、需要と供給のミスマッチに課題が示された。クラウドシステムを用い、直接地方自治体、医療施設、所管課、データマネジメントセンターが権限に合わせた形でデータを出入力し、データ管理の双方向性を向上し、また、学術的な質問項目を設け、疾病登録制度を本基盤に載せ、確率的連結手法を用い、個人を特定することなく、個人の連結を行い、ルール作りの下に外部研究者にデータ使用の道筋をつけることで、データの質向上と有効活用が見込まれると考えられた。

#### 分担研究 20

**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）**

**「クラウド・コンピューティング技術を応用した意見書データの登録」**

小慢事業のデータ登録において、将来単純な自動的データ収集のしくみが要求された場合に備え、さまざまなデータ入力・収集技術の検討を行ってきたが、今回はクラウド・コンピューティング技術を活用し、汎用のコラボ

レーション・ソフトウェアのサービスと、汎用のワードプロセッサ・ソフトの組み合わせでデータの入力・収集を可能にした。

広く使われているワープロソフトで意見書を作成し、インターネット上のサイトにアップロードするだけで、ワープロ文書上に入力したデータをデータベースに格納することができた。医療現場でのデータ入力環境に適した、で広く応用可能な方法であると考えられる。

#### 分担研究 21

小児慢性特定疾患治療研究事業のデータベースの精度向上と情報提供に関する研究（掛江直子）  
「小児慢性特定疾患治療研究事業における登録データの精度の向上に向けた取り組み」

より精度の高いデータベースの構築を目指して、小慢事業のデータについて、①これまで研究班でおこなってきた小慢データの管理・取り扱い方法の見直しと、手順書の作成、②小慢データ登録管理システム V5.0 に関する対応、③医療意見書のデータ化に際して生じている問題点の発見と対応の検討をおこなった。

データを蓄積する当研究班においては、その業務の標準化や各実施主体との連携体制の強化が求められ、各実施主体においては、適切な方法によるデータの入力および提出が必要だと考えられた。喫緊の課題として、受給者番号の付与方法や、登録年度の定義など、全国のデータを一元的に管理する上で、各実施主体に対して一定のルールを提示することの重要性が示唆された。

#### 分担研究 22

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）  
「小児慢性特定疾患治療研究事業システムに関する研究 <1>」

平成 23 年度に「小児慢性特定疾患の登録・管理システム Ver.5」を開発配布した。その不具合への対応と Ver.4 から Ver.5 への移行な

どサポートとメンテナンスを行い、より精度の高いデータの収集を進める方策を検討した。その結果、不具合とその対応策はホームページに掲載した。今後の登録管理のシステムについては、医師の直接入力を念頭に医療意見書作成システム配布などを検討したが、解決すべき課題があることが確認された。

「小児慢性特定疾患治療研究事業システムに関する研究 <2> -平成 22、23 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-」

「小児慢性特定疾患の登録・管理システム」Ver.4 および Ver.5 を使用して、平成 24 年 1 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。22 年度は全国 106 ヶ所の実施主体の内 105 ヶ所分、23 年度は 107 ヶ所の内 105 ヶ所分を集計した。

#### D. 考察

1) 平成 10～23 年度の小慢事業に登録された述べ約 157 万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。ほぼ全実施主体からの報告が得られるようになり、事実上の全国規模のデータになったといえるだろう。

2) 小慢データベースの精度の検証では、小児がん登録では都市部において学会疾病登録データ数との乖離が生じており、他の医療費助成制度を利用するため、小慢データベースへの登録がなされないケースが少なくないことが改めて指摘された一方、多分野に及ぶ症例や、低身長、胆道閉鎖症など疾患では逆に小慢データベースの方が遙かに多くの登録を保持していることも明らかになった。これらの疾

患群においては小慢データベースは極めて貴重な資料となっていた。

3) 医療意見書の病名記載については、慢性心疾患群のように複数の合併病名を記載する際に、医学的に適切に対応できない場合が生じているという課題が明らかとなった。今後の医療意見書の改訂において有益な情報が示された。

4) 血液・免疫疾患群他で非継続症例に対する二次調査が実施され、小慢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。また現行の小慢データベースでは、非継続となった理由が把握できていないことが、予後把握の面から課題の一つであることが改めて指摘された一方、小慢データを用いることにより、簡便かつ効率的に二次調査が実施できることも再認識された。

5) 膠原病疾患群では、治療方法と患者の QOL の検討を行い、生物製剤による治療を選択している群がそれ以外の治療を選択している群に比べ有意に QOL が改善していることを明らかにした。このような研究手法により、小慢疾患患者の QOL の評価を行い、小慢事業として包括的に患者の QOL 向上を検討していくことの可能性が示された。

6) データの精度向上を図るため、最新のコンピュータ技術を積極的に取り入れた、新たなデータ登録・管理および積極的なデータの学術利用の必要性を検証した。今後の小慢事業における登録システムのあり方を検討する上で、有益な検討が得られたといえる。

## E. 結論

当該研究班は、小児慢性特定疾患を罹患する患児数やその診断、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。

本年度は、当該報告書にまとめた各分担研究に加え、事業のさらなる適正化に向けての、告示疾患等の対象疾患の見直し等についても、研究班として取り組んできた（告示疾患等の対象疾患の見直し等については、平成 22～24 年度 総合研究報告書を参照のこと）。医学の進歩に伴い、対象疾患の疾患概念や疾患分類に変更等があり、また診断技術の進歩により診断方法や診断項目の変更等もある中で、医学的に適正な診断と申請ができるよう、適宜、対象疾患名や医療意見書の見直しが求められていることを研究班としても強く認識している。

今後は、日本小児科学会および同各分科会、小児慢性疾患の関連学会等との連携を深め、当該事業のより適正なあり方等について検討を進めるていく予定である。さらに、引き続き、各実施主体や医療機関とも連携を取りながら、データの補足率のおよび登録精度向上のための努力を続けていく必要がある。