

## 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：加藤忠明

国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部長

研究要旨：小児慢性特定疾患治療研究事業は、平成16年に法制化され、17年度からは安定した事業として運営されることになった。それに伴って設定された対象基準に基づく対象患児数の推計など基礎資料を厚生労働省や国会などに提供するとともに、今後の研究事業としての方向性を示した。また、10～15年度に全国で登録された延べ641,134人分の対象疾患、対象疾患群の状況を横断的、かつ縦断的に集計・解析した。

### 分担研究者

柳澤 正義：国立成育医療センター総長  
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  
石澤 瞭：国立成育医療センター診療部長  
藤枝 憲二：旭川医科大学小児科教授  
伊藤 善也：旭川医科大学小児科助教授  
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：国立香川小児病院診療部長  
上條 岳彦：信州大学医学部小児科講師  
飯沼 一字：東北大学医学部小児科教授  
原田 正平：国立成育医療センター研究室長  
掛江 直子：同上  
斉藤 進：日本子ども家庭総合研究所  
主任研究員

### 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16年に法制化され、ほとんどの対象疾患に患児の対象基準、また、疾患群ごとに重症度基準が設定された。そこで、その基礎資料を厚生労働省や国会などに提供するとともに、今後の研究事業としての方向性を示した。

小慢事業は、平成10年度以降、医療意見書を申請書に添付させ、診断基準を明確にして小児慢性特定疾患（以下、小慢疾患）対象者を選定する方式に、全国的に統一されている。そこで10～15年度小慢事業の全国的登録状況を横断的かつ縦断的に集計・解析した。

### B. 研究方法

平成16年8月中旬（実施主体別の統計のみ17年3月中旬）までに、全国の実施主体から厚生労働省に事業報告が行われた電子データをもとに、全国的な疫学調査等を行った。

10～15年度小慢事業から合計延べ641,134人分の資料を分析した。主として解析したのは、全国89カ所の実施主体のうち86カ所から電子データによる事業報告のあった14年度の延べ112,021人分（成長ホルモン治療用意見書提出例9,829人は重複して算出）、及び全国95カ所中44カ所からの15年度の延べ69,093人分である。

#### （倫理面への配慮）

この内容には、自動計算された患児の発病年月齢や診断時（意見書記載時）の年月齢は含まれるが、プライバシー保護のため、患児の氏名や生年月日、意見書記載年月日等は自動的に削除されている。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。そして、外部への資料の流出や外部からの改ざんを防止するため、インターネット等に接続していない専用のコンピュータを用いて解析した。

### C. 研究結果と考察

#### 1. 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（加藤忠明）

14年度に日本全国で1,000人以上登録された小慢疾患は、都道府県単独事業も含めて多い順に、成長ホルモン分泌不全性低身長症11,804人、白血病6,684人、甲状腺機能低下症5,979人、気管支喘息\*5,608人、1型糖尿病3,708人、脳（脊髄）腫瘍3,633人、ネフローゼ症候群\*3,127人、甲状腺機能亢進症3,105人、神経芽腫2,816人、川崎病\*2,461人（冠動脈瘤・拡張症・狭窄症を含めると3,924人）、心室中隔欠損症\*2,345人、血管性紫斑病2,259人、思春期早発症2,145人、若年性関節リウマチ2,081人、胆道閉鎖症

2,019人、慢性糸球体腎炎\*1,974人、悪性リンパ腫1,374人、血友病A1,256人、慢性甲状腺炎1,102人、ターナー症候群1,093人、水腎症\*1,053人、2型糖尿病1,042人、網膜芽細胞腫1,042人であった（\*を記した疾患は、1か月以上の入院が対象であるため、登録人数は実人数より少ない）。

14年度に報告された非同意者の割合は、25カ所の実施主体の平均が1.1%、8カ所の平均が11.3%、33カ所全体として平均3.2%であった。

16年の法制化に伴って、内容が若干追加修正された小慢事業を踏まえ、今後の対象疾患と対象基準案に基づく対象患児数の推計、重症者基準案、および医療意見書案を作成した。

成長ホルモン治療の適応基準として、12年の乳幼児身体発育調査結果に基づき、出生から6歳までの身長の平均値と標準偏差値を男女別に平滑化し、平均-2SD、-2.5SD、-3SDの1ヶ月ごとの基準値を算出した。従来の平滑化の値を用いて算出した基準値に比べ値がなめらかであるゆえに、基準値として有効に活用できるものとする。

小慢事業での情報提供のあり方を検討した。例えば、1) 申請した医療機関名は、15年6月以降、当研究班が閲覧できるシステムになったので、どこにどの程度まで情報提供できるか検討した。2) 個人情報をもっとく含まない小慢事業の統計資料として、発病時の年齢別、疾患群別の新規登録者数に関する情報提供を行った。3) 小慢事業により登録された頻度の高い疾患の登録人数を、国立成育医療センター研究所及び日本子ども家庭総合研究所のホームページに掲載した。4) 参議院の厚生労働委員会の国会議員が国立成育医療センターを視察した際に小慢事業に関して説明した。5) 医師向けの小児慢性特定疾患治療マニュアル、

学校関係者向けの小児慢性疾患対応マニュアル、および、保健所向けの小児慢性特定疾患治療研究事業早見表に関して出版社と企画調整を行い、一部は編集者、執筆者に依頼した。

## 2、小児慢性特定疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（柳澤正義）

11～15年度までの小慢事業に登録された川崎病と心合併症患者について、主として年次推移を観察した。5年間の全患者数は20,394人であり、膠原病に6,998人、慢性心疾患に13,396人が登録されていた。14年度までは慢性心疾患への登録患者が多かったが、15年度は膠原病での登録患者数が急増していた。膠原病と慢性心疾患に登録される川崎病患者像は必ずしも一致しないため、今後の医療意見書改訂に基づく登録の一本化により、妥当性のある登録患者の情報収集が期待できる。

## 3、悪性新生物の登録・評価・情報提供に関する研究（別所文雄）

日本小児がん学会評議員を対象に質問紙調査を行った。103人の評議員のうち、小慢事業によらない乳幼児医療費助成制度は31人が、生活保護は42人が経験していた。とりあえずの診断で申請した場合、診断確定後に診断を訂正しないのは27人であった。新制度では、固形腫瘍の新規申請の場合、生検後、または術後に正確な病理診断名を別途報告させるので、診断名に関しては改善が期待される。しかし、新制度では、治療終了後から5年経過すると対象外になる症例もあり、晩期障害のフォローに関して問題が生じる可能性が心配される。

## 4、慢性腎疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（内山聖）

小慢疾患の登録・管理システムに登録・入力された慢性腎疾患について、10年度以降疫学的な解析を行い、多くの知見を得てきた。その主な情報のインターネットでの一般公開、またエビデンスに基づいた疾患の解説は、慢性腎疾患を持つ小児や家族、また診療に携わる医師や医療関係者にとって疾患の正しい理解や適切な対応のための一助になる。今回、新潟大学小児科のホームページ(<http://www.med.niigata-u.ac.jp/ped/welcome.html>)上にそのためのコーナーを開設した。

## 5、ぜんそくの登録・評価・情報提供に関する研究（森川昭廣）

ぜんそくの年度別登録者と新規登録数は、12年度以降、徐々に減少していた。重症者数も減少していたが、登録数に占める割合は増加傾向が認められた。重症者に占める乳児の割合は、13年度以降横ばいで、約20%であった。乳幼児の重症化または治療の不十分さが考えられ、今後の大きな課題である。本登録のような重症児に限った貴重なデータは諸外国にも少なく、今後とも継続の必要性がある。

## 6、慢性心疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（石澤瞭）

新しい登録基準に基づく慢性心疾患の新たな登録数を、2002年日本胸部外科学会が実施した先天性心疾患手術症例アンケート調査の結果より、推定した。生存例8,651例中、3,352例

(38.7%)が登録基準に該当するものと予測された。慢性心疾患の大半は先天性心疾患であり、登録基準を満たす先天性心疾患の大半は手術を必要とする疾患であることより、この推定患者数は今後登録が予想される患者数のよい目安になると思われる。

#### 7、内分泌疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（藤枝憲二）

医療意見書中の医療機関名を基にして、稀少な内分泌疾患の診断と治療に関する二次調査を行った。取り上げた疾患は仮性思春期早発症、特発性低血糖症、クッシング症候群、腎性尿崩症と性分化異常症である。全体の回収率は70.1%であった。その中に小慢事業の対象外の最終診断名が存在した。また治療・診断に関するネットワーク構築の要望は74.7%に達した。そして、経年的な登録状況の分析では、内分泌疾患群の登録患者数は11年度以降ほぼ同数であった。登録上位10疾患で全体の約90%、20疾患で全体の約95%を占め、10年度以降大きな変化はなかった。

#### 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）

小慢事業における成長ホルモン治療の登録に関する研究成果と、成長ホルモン治療の給付基準を、WWW上で情報提供することを目的としてホームページを試作した。また、医療意見書の医療機関名から、成長ホルモン治療に関する二次調査を実施するとき直面すると予想される問題点について予備的な検討を行った。なお、10年度以降、成長ホルモン分泌不全性低身長症の新規治療開始症例は13年度を境に減少していた。また継続

治療者も12年度から減少傾向にあった。各年度の都道府県別登録者数に大きな変動はなかった。

#### 9、膠原病の登録・評価・情報提供に関する研究（武井修治）

小児リウマチ性疾患は、身近に専門医療を受けられない「専門医療過疎疾患」であり、その過疎性の現状と問題点について、全国の専門施設11ヶ所を受診した158人で調査を行った。その結果、特にJRAでは他疾患と比べて遠距離から通院する患者が多く（片道平均128km）、時間的（片道平均1.9時間）、経済的負担（年間交通費平均90,373円）が有意に大きかった。しかし、JRA患児家族の90%は、専門医療を受けるための時間的・経済的負担は仕方がない、無駄ではないと考えており、専門医療への満足度は高かった。小児リウマチ専門医と患者居住地域の中核的医療施設との連携医療の構築が必要である。

#### 10、糖尿病の登録・評価・情報提供に関する研究（杉原茂孝）

全国の14年度の登録症例数は5246人、そのうち1型が3708人（70.7%）、2型が1042人（19.9%）であり、型分類不明は約10%であった。これらの比率は、10～15年度登録症例全体でも同様であった。14年の1型では、HbA1c5.9%以下は、4.2%のみであり、7.0-8.9%が29.9%と多く、HbA1c9%以上の不良例が32.0%みられた。一方2型では、HbA1c5.9%以下が22.6%をしめたが、9%以上のコントロール不良例が22.5%みられた。2.9%に糖尿病性合併症があると報告された。今後、二次調査やネットワーク構築を進めるためには、医療機関名の把

握が必須である。

#### 1 1、先天性代謝異常の登録・評価・情報提供に関する研究（伊藤道徳）

13、14年度の登録症例を解析した。タンデム型質量分析計を用いてパイロットスタディとしてマススクリーニングされるプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症等の症例が新たに加わっていた他は、登録患者数に大きな変化はみられなかった。医療意見書によるガラクトース血症の原因分析では、14年度 11.3 %、15年度 35.9 %、16年度 55.6 %の症例が、明らかにガラクトース代謝関連酵素欠損症でなかった。これらに関して現在原因に関する質問紙調査を実施中である。法制化後の小慢事業では、ガラクトース血症はⅠ型、Ⅱ型、または、治療が必要なⅢ型のみ申請可能になる。

#### 1 2、血友病等血液疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（上條岳彦）

小慢事業で14年度に登録された無顆粒球症 396人、周期性好中球減少症 48人、自己免疫性好中球減少症 14人、Kostmann病 1人と比較するため、小児血液学会員を対象に質問紙調査を行った。送付数 218通、返信 102通の内、会員 54人が 172症例を診ていた。先天性重症好中球減少症は 29人（小慢登録有 25人、無 4人）、周期性好中球減少症は 5人（同有 2人、無 3人）、自己免疫性好中球減少症は 69人（同有 24人、無 44人）、特発性好中球減少症は 39人（同有 11人、無 26人）であった。Kostmann病に相当する先天性重症好中球減少症は 29人いたので、小慢事業では Kostmann病としてではなく、無顆粒球症などで登録されて

いると考えられる。

#### 1 3、神経・筋疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（飯沼一字）

10～15年度分の登録が完成していると考えられる15年度の医療意見書をもとに検討した。単一疾患と考えられる Rett 症候群 27人の症状は、精神遅滞 96 %、運動障害 93 %、けいれん発作 92 %、自閉傾向 80 %、小頭症 65 %、呼吸障害 41 %であった。しかし、症状の出現率の推測には、意見書の「無、有」のどちらかへの記載が必要で、記載要領の充実が必要である。幾つかの疾患単位の総称であるミトコンドリア脳筋症 59人のうち、乳酸、筋生検、CT・MRI の 3種の検査全てを施行 18人、CT・MRI のみ 13人、乳酸と CT・MRI 11人、何れも検査せず 6人であった。近年同症は遺伝子検査で確定診断される症例が多いため結果と考えられる。

#### 1 4、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）

新生児マススクリーニング（MS）で発見される症例の追跡調査を、母子愛育会から国立成育医療センターに移管し継続的に行うため、1）考慮すべき社会的背景、2）地方の現状、3）今後の方法論（＝再構築の手順）を検討した。1）小慢事業の法制化と同時に個人情報保護法が施行されるので、登録研究事業の「同意書」に十分な倫理的・法的配慮が必要である。2）追跡調査の精度を高くするために、新生児MSに関する地域協議会あるいは連絡会議といった仕組みが地方に必要である。43施設からの回答では、23施設にしかなかった。3）地域協議会等の

設立、適切な「同意書」の普及、新生児MSの追跡調査と小慢事業の役割についての再確認などを、厚生労働省を通して各都道府県・指定都市の担当部局に周知することで、追跡調査体制の再構築が期待される。

新生児MSで発見されたフェニルケトン尿症は、13年度までに高フェニルアラニン血症を含め430例に達した。血中フェニルアラニン値を中心とした追跡調査の資料を分析し、治療基準改定前後の治療内容の変化、さらにスクリーニング開始前半10年間と後半10年間の治療成績を比較し、血中フェニルアラニン値の改善が確認された。

#### 15、小児慢性特定疾患治療研究事業の今後のあり方に関する研究（掛江直子）

小慢事業データのうち基礎データ部分に存在する欠損値割合を調べ、その正確性を検討した。全疾患群で、年度、実施主体番号、保健所番号、受給者番号（以上は入力時の必須項目）、性別は、欠損値割合が0.05%未満であった。新規・継続の別について欠損値割合が最も高い疾患群は糖尿病（約1.1%）、経過について欠損値割合が最も高い疾患群は心疾患（約8.2%）であった。実施主体別の腎疾患発病年データの欠損値割合は、全体として、年度毎に欠損値割合は減少していたが、特定の実施主体が経年的に高く、これは旧式のソフトを使用しているためと考えられる。出生年月や発病年月は、コンピュータの自動計算値が登録されるため、欠損が多かった。疫学やEBMの観点からは、有病率、罹患率、死亡率の3指標を基本的情報として提供すべきであろう。次年度以降、欠損値を減少させるためのシステム作り、監視、勧告等について検討したい。

#### 16、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）

小慢事業の法制化による医療意見書の改訂など小児慢性特定疾患登録・管理ソフトの大幅な改訂が必要なため、新ソフトの開発方針の決定と実施主体へのサポートのあり方を検討する目的で、従来の問題点を再整理し、全国の実施主体での使用状況を調査した。

その結果から、Windowsの各バージョンへの対応度が高く、MS Officeと干渉しにくい構成で開発すること。実施主体からの意見を加味した開発やセキュリティ機能を付与すること。Q&Aや操作説明書およびヘルプ画面充実などが必要なことが明らかとなった。また、担当者の研修等の必要性が示唆された。

そして、平成14、15年度小慢事業の実施主体別、男女別、年齢階級別に全国の登録者数を集計した。

#### D. 結論

小慢事業の法制化に伴う各種の基礎資料を提供し、また、今後の小慢事業のあり方と共に、登録管理ソフトの開発方針を検討した。10～15年度に全国で登録された延べ641,134人分の対象疾患、対象疾患群の状況を各々の専門家が詳細に、疫学的、縦断的に、また問題点を解析した。今後は、20歳以上のキャリアオーバー、また各種の医療福祉制度の狭間になっている皮膚科疾患患者への対策を検討したい。さらに二次調査、追跡調査を実施しながら、小慢事業による医療機関どうしのネットワークを構築したい。