

# 平成17年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)総括研究報告書

## 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17年度からは法制化されて安定した事業として運営されている。しかし、対象基準等の設定に伴う対象患児数の減少など問題が一部に生じているので、それを改善するための基礎資料を厚生労働省に提供するとともに、より良い研究事業の方向性を示した。また、平成10～16年度に全国で登録された延べ751,053人の対象疾患、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：日本子ども家庭総合研究所

副所長

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

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：日本赤十字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：香川小児病院統括診療部長

小池 健一：信州大学医学部小児科教授

飯沼 一字：石巻赤十字病院長

佐々木りか子：国立成育医療センター

皮膚科医長

原田 正平：国立成育医療センター

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

主任研究員

掛江 直子：国立成育医療センター

成育保健政策科学研究室長

### 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年以降、法制化されて安定した新たな事業として運営されている。ほとんどの対象疾患に対象基準、また、疾患群ごとに重症度基準が設定された。そこで、疾患によっては対象患児数が激減したり、基準の解釈に地域差が生じている場合がある。そこで、それを解消するための基礎資料を厚生労働省に提供するとともに、より良い研究事業の方向性を示した。

小慢事業は、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10～16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17年6月中旬（全国登録状況の集計は17年12月末、実施主体別統計は18年1月末）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。10～16年度小慢事業から合計延べ751,053人分の資料を分析した。

また、今後のより良い小慢事業の方向性を示すため、20歳以降医療費助成を受けられなくなるキャリアオーバー患者の実態調査、各種の医療費助成制度において対象外になりやすい皮膚科疾患の検討、研究への同意のあり方などを調査研究した。そして、新たな小慢事業の登録・管理ソフトを作成した。

#### (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、患児の氏名や住所、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。

### 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)

平成15年度は日本全国で新規・継続、また、都道府県単独事業も含めて、延べ119,544人(成長ホルモン治療用意見書提出例10,731人は重複して算出)の小慢疾患児が登録された。そのうち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11,516人、白血病6,629人、甲状腺機能低下症6,223人、気管支喘息\*5,292人、川崎病\*4,944人(冠動脈瘤・拡張症・狭窄症を含めると6,053人)、心室中隔欠損症\*3,755人、1型糖尿病3,617人、脳(脊髄)腫瘍3,599人、ネフローゼ症候群\*3,415人、甲状腺機能亢進症3,167人、神経芽腫2,752人、慢性糸球体腎炎\*2,222人、思春期早発症2,186人、若年性関節リウマチ2,057人、血管性紫斑病2,029人、胆道閉鎖症1,950人、心房中隔欠損症1,373人、水腎症\*

1,329人、悪性リンパ腫1,317人、血友病A1,234人、慢性甲状腺炎1,094人、Fallot四徴症1,049人、2型糖尿病1,042人、ターナー症候群1,041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)。

15年度に報告された非同意者の割合は、49実施主体の平均が0.2%、14カ所の平均が16.1%、63カ所全体として平均6.3%であった。

小慢事業の電子データによる事業報告の精度を高める方法を検討するため、2種類の統計解析を行った。①10～15年度小慢事業に新規登録された横紋筋肉腫患児401人のうち、発症後1年以上経過してから登録された人数は、66人(17.3%)であった。医療費が高額であることを考えると、この66人は小慢事業以外の医療費助成制度を利用していた患児と考えられる。また、新規申請後に他の疾患名へ登録し直した患児は5人(1.2%)いた。②14または15年度小慢事業のいずれかに登録された先天性代謝異常9疾患の患児259人のうち、医療機関名の判明した164人へ質問紙調査を行い、有効回答59人を得た。回収率は各疾患18～50%程度であり、入力ミスは少なく、登録時と診断名の異なる患児は2人(3.4%)いた。

小慢事業での情報提供のあり方を昨年度に引き続き検討した。①小慢事業の実施主体の担当者を対象にした講習会を実施した。半数以上の実施主体から受講者が参加し、講習会そのものの評判は良かった。②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。③学校関係者向けの「すぐに役立つ小児慢性疾患支援マニュアル」を東京書籍から8000部出版した。④医師向けの「小児慢性疾患診療マニュアル」を診断と治療社から近刊する。⑤保健所向けの「小児慢性特定疾患治療研究事業早見表」は、厚生労働省からの許可がありしだい日本小児医事出版社から出版予定である。

## 2、キャリアオーバー症例の実態調査に関する研究（武井修治）――詳細は別冊で報告する。

小児慢性疾患を成人期へキャリアオーバーした患者に関する調査方法は未確立であり、その実態が十分には解明されていない。本研究では、小慢事業を実施している 1,112 医療施設に対し調査票を 2,151 通発送し、有効回答 167 例（有効回答率 7.8%）、また、難病のこども支援全国ネットワークを通じて 2,500 通発送し、有効回答 590 例（有効回答率 23.6%）を得た。それらの合計 757 例（平均年齢 27.7 歳）についての医療状況や社会生活の実態を検討した。

患者は発症から平均 23.1 年経過しても医療機関を受診しており、治療や検査が継続されていた。また 1/3 の患者は病状が不安定、あるいは進行しており、52.9%が病気や後遺症による障害を持ち、日常生活にかなり支障がある患者は 19.7%であった。

就労率は 66.2%であったが、多くは不安定な雇用状況であった。年収 240 万円未満とするものが 60.4%を占め、主要な生活基盤を親の援助とする患者は 42.9%に達していた。また、就労経験のない患者の理由としては、身体的に就労は無理が 64.1%、就職先を探してもみつからないが 30.4%であった。

82.7%の患者が独身であり、また、親との同居率は 68.4%と高かった。患者の医療費自己負担額は月平均 8,249 円であり、41.1%の患者は負担に感じていた。59.2%の患者が将来への強い不安を持ち、医療費の負担増（58.1%）、そして、福祉政策の後退（36.2%）を心配していた。

以上より、20 歳を超えて小慢事業の対象から外れたキャリアオーバー患者に対し、小児慢性疾患の特性を考慮した医療や社会福祉的支援制度の拡充が必要と考えられる。ただし、患者の状況は疾患、後遺症・合併症、医療・社会福祉制度の状況によって異なっていた。

さらに、キャリアオーバー患者の医療現場における状況と医師の意識を調査した。小児期に慢性

疾患を発症し 20 歳を超えた患者をキャリアオーバーと定義すると、その比率は小児診療科で 12.6%、成人診療科で 6.3%であり、糖尿病や先天性代謝異常の専門外来でキャリアオーバー率が高かった（各々 20.7%、22.2%）。

キャリアオーバー患者を誰が診ていくかについては、小児科医が診ていくべきとする意見は少数（5.6%）で、44.4%は適切な時期に成人診療科を紹介すべきとしたが、どちらともいえないとする医師が最も多かった（50.3%）。

77.7%の医師はキャリアオーバー患者の診療に何らかの問題を経験していた。医療補助制度が少ないこと（56.1%）、小児科医に不慣れな合併症や症状（52.7%）、小児科病棟への入院（34.6%）、対応できる成人医療機関がない（32.5%）ことなどが主なものであったが、患者の自立に関する問題も指摘された。

## 3、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）

平成 17 年度以降の小慢事業では、ほとんどの疾患に対象基準が設けられている。そこで、悪性新生物とネフローゼ症候群の対象患児数の変化を推測した。15 年度に悪性新生物として登録された 17,669 人のうち少なくとも 13,542 人（76.6%）は、今後も小慢事業の対象になると推測される。また、従来のネフローゼ症候群児のうち頻回再発型のみでなく、腎生検実施症例（23.7%）の多くは病理診断名に基づいて、今後も対象になると推測される。

## 4、悪性新生物の登録・評価・情報提供に関する研究（別所文雄）

小慢事業での悪性新生物患者発生数と、欧米、アジア、日本の地域登録のデータ（International Agency for Cancer Research 出版物、及び Lin 教授から提供されたマレーシアのデータブック）に関して、年齢分布、主要腫瘍 9 群の相対頻度を比較

した。小慢事業のデータによる人口当たりの悪性新生物発生率は、米国のそれの約 8 割であったが、韓国、日本の地区登録のそれらとほぼ同じであり、主要腫瘍の相対頻度もアジアに於いて発生率が低いと推定されている Wilms 腫瘍を除いてはほぼ同じであった。小慢事業のデータは、小児悪性新生物患者発生数把握のためのデータとして信頼できると考えられる。2005 年度からの改訂によってもこのことが維持できるかどうか監視する必要がある。

## 5、慢性腎疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（内山聖）

今後の基準の修正や疫学的な解析を進める一助となることを目的として、ネフローゼ症候群の腎生検の位置付けについて解析した。腎生検施行医師に対する聞き取り調査によれば、ネフローゼ症候群の腎生検適応は、①ステロイドによる治療で尿蛋白が陰性化しなかった場合（ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群）、②ネフローゼ症候群の診断基準に合致するものの慢性腎炎を疑わせる症候がある場合（持続性の血尿、高血圧、腎機能低下、低補体血症など）、③免疫抑制薬であるシクロスポリンによる治療前後、④先天性ネフローゼ症候群であった。小慢事業登録データによれば、腎生検を施行したネフローゼ症候群患者の割合は、新潟県で 12.5～25.3%（平均 19.1%）、新潟県を除く全国集計で 22.2～27.5%（平均 24.4%）であった。なお、これまでの研究成果は新潟大学小児科ホームページ(<http://www.med.niigata-u.ac.jp/ped/welcome.html>)上で公開しており、今回の成績や小児の腎生検に関する記述も追加した。

## 6、ぜんそくの登録・評価・情報提供に関する研究（森川昭廣）

日本小児アレルギー学会会員が所属する 263 施設にアンケート調査を行った。平成 17 年度以降の気管支喘息対象基準は、① 3 ヶ月以内に 3 回以上の大発作、② 1 年以内に意識障害を伴

う大発作、③治療で人工呼吸管理、挿管を行った場合である。17 年 4 月より 6 月までにこれらの基準に当てはまった申請数は 455 名、申請許可数は 155 名、基準に達せず申請を中止した者は 5703 名であった。これらの基準は症状のみであり、治療の因子が含まれていない。それゆえ、治療前の症状にあった治療指針を遵守、例えば重症持続型であれば高用量の吸入性ステロイドを吸入しロイコトリエン受容体拮抗薬を服用し、さらには連日の長時間作用性の  $\beta$  刺激薬を吸入した患者では発作がほとんどコントロールされ対象にならない。一方、服薬を遵守せず発作を起こす者が対象となる。また、中発作以上の発作が頻発したための施設入院療法患者が漏れる問題点がある。

## 7、慢性心疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（石澤瞭）

旧国立小児病院および国立成育医療センターにおける Carry over 慢性心疾患患者（成人先天性心疾患、Adult Congenital Heart Disease、ACHD）の診療の現状を検討した。①先天性心疾患患者で成人に達する患者が増加しており、小児期より継続して治療・管理の必要な患者も増加している。これら患者の治療・管理のために、新生児科医、小児科医、小児循環器科医、心臓外科医、産婦人科医、内科循環器科医、精神科医等、各科専門医が専門性の枠を越えて、かつ小児期から成人期に至るまで継続的な医療（成育医療）を実践することが求められている。ACHD 患者の診療を向上させるために、患者に対する家族・友人・同僚等の周囲の理解の浸透、医療費、雇用制度等の社会環境の改善、学会における研究活動を通じた専門医の協力体制の促進、治療指針／教育制度の確立が急がれる。

## 8、内分泌疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（藤枝憲二）

小慢事業内分泌疾患群として中央登録されたデ

一夕に基づいて、稀少疾患（カルマン症候群、下垂体性巨人症、偽性低アルドステロン症）を対象に診断と治療などに関する二次調査を行った。二次調査には日本小児内分泌学会評議員を対象にしたものを加えて、3疾患37例の患者情報が集まった。カルマン症候群（24例）では思春期前後に診断される例が多く、家族例は遺伝子解析により思春期前に診断されている傾向があった。下垂体性巨人症（6例）では平均発症年齢が10歳で、最年少は3歳発症であった。現在の身長は+4.0 SDSで、半数は薬物治療を継続していた。偽性低アルドステロン症（7例）は乳幼児期早期に非特異的な症状・所見で診断されることが多く、現在でも低身長傾向を認めた。また全例で病因遺伝子検索が行われていなかった。

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。

#### 9、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）

平成17年度から給付基準が変更され、また自己負担制が導入された。そこで成長ホルモン療法中の患者の担当医がこれらをどのように受け止めているか質問紙調査を行った。基本的に薬物療法を行っているもののみ給付するという条件は担当医の32.4%が、また成長ホルモン治療の開始、継続あるいは終了基準で用いられる身長および身長増加率の基準については、それぞれ37.1%、72.1%、22.1%が妥当であるとした。新たに導入された給付開始時のIGF-I基準と分泌刺激試験頂値基準は約5割が妥当であるとした。

10年度以降の中央登録データを解析した。成長ホルモン分泌不全性低身長症として新規に治療を開始しているものは13年度をピークに減少傾向にあった。また継続治療者も12年度から減少傾向にあった。成長ホルモン分泌不全性低身

長症とターナー症候群の新規登録者の年齢をみると若年化の傾向が認められた。都道府県別登録者数は年度ごとに大きな変動はなかった。

#### 10、糖尿病の登録・評価・情報提供に関する研究（杉原茂孝）

糖尿病登録症例は、平成15年度は4979例（新規994例、継続3882例）であり、13、14年度と大きな変化はなかった。男子よりやや女子が多かった。1型糖尿病3523例（70.6%）、2型糖尿病1022例（20.5%）であった。1型が2型の約3.5倍との比率は13、14年度登録症例と同様であった。13～15年度の新規例は1型が毎年約600例、2型が毎年約300例であった。発症年齢の分布は、1型糖尿病では幼児期に小さなピークがあり、11-12歳に大きなピークがみられた。2型では7-8歳から増加し、12-14歳にピークがみられた。17年度より小慢事業の変更があり、糖尿病の登録対象の変更、自己負担の導入が始まった。2型糖尿病については、登録症例の減少が懸念される。今回の13～15年度登録データは、小慢事業の変更後の動向を比較検討するための基礎データとなる。

15年度登録例について糖尿病コントロール指標としてのHbA1cをみると、1型継続例では、HbA1c6.9%以下が31.5%、HbA1c9.0%以上の不良例が27.2%みられた。一方、2型継続例では、HbA1c6.9%以下は43.9%、HbA1c9.0%以上が19.0%みられた。

#### 11、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）

平成15年度の登録症例を中心に集計・解析した。昨年度までと比べて、先天性代謝異常症登録患者数に大きな変化はなく、登録データ入力時の誤りは、まだ残っているものの改善していた。また、フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシチン尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血

症において11～15年度新規登録患者数から疾患頻度の算出を試みた。簡便な方法で算出したためか、マススクリーニング対象疾患の疾患頻度は高い傾向が、早期に重症化する可能性の高い有機酸代謝異常症は低い傾向が認められた。さらに、ガラクトース血症として登録された患者について医療機関にその病因に関するアンケート調査を行った。回収率が約20%と低くバイアスがかかっている可能性が高いため、回収率を高める方法を検討し、再アンケート調査を行う必要がある。なお、疾患別の登録患者数のデータベースを作成したので、このデータベースをインターネットで公開したい。

### 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）

小児血液学会員を対象にアンケート調査を行い、小児慢性好中球減少症中の先天性重症好中球減少症（Kostmann症候群）26例の登録・評価・管理に関する調査研究をおこなった。感染症時などには好中球数の増加の多様性、G-CSF投与時の好中球増加の多様性が示され、本疾患の病因が単一ではない可能性が示された。治療については、26例中12例が移植を受けており、全例生存していた。本疾患の治療法として血液幹細胞移植が有効であることが示された。

### 13、神経・筋疾患の登録・評価・情報提供に関する研究（飯沼一字）

平成10～16年度に登録された神経・筋疾患6,525例から145例の亜急性硬化性全脳炎（SSPE）を抽出し、さらに重複と考えられる（同一受給者番号）70例を除いた75例について検討した。性別は男47例（63%）、女25例（33%）、無記入3例であった。意見書記載時の年齢は、5～16歳を中心に各年齢に広く分布し、発症年齢は、10歳をピークに正規分布に近い状態を示していた。今回得られたデータをもとに

SSPEのプロフィールからは、概ね教科書的記載を確認できた。しかし項目によっては無記入があり、不完全なデータになっていたため、何らかの工夫が望まれる。

### 14、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・スクリーニングで発見された症例は、早期治療開始により健全育成されることが求められている。しかしこれまでの追跡調査によると、メープルシロップ尿症はスクリーニングで早期発見されても、経過中の死亡率が高く、また、急性増悪を繰り返すことにより発達遅滞を伴ってくる症例が多く、治療成績は必ずしもよくなかった。今回改めて質問紙調査を実施してメープルシロップ尿症の治療成績を検討したところ、以前よりは著しく治療成績が向上していることが確認された。本症であっても、特に重症の古典型においても、正しく治療が行われることにより、発達遅滞を伴うことなく、健全育成される症例が最近増加していることが確認された。

母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局新生児マス・スクリーニング全国追跡調査の集計結果を用いて、日本全国における先天性甲状腺機能低下症発症の季節変動について検討した。対象は1994年4月から2003年3月までに生まれた先天性甲状腺機能低下症の陽性者と確定者であった。男女ともに陽性者数、確定者数、陽性者発生率及び確定者発生率は10月から3月までが高く、4月から9月まで低い傾向が見られた。これは1999年のイギリス及び2005年新潟での発症に関する報告と同じパターンを示し、1979年の大阪地区での報告と異なっていた。さらにこれから日本における地域別及び経年的な発症の季節変動について検討する必要がある。また、全国出生数、陽性者及び確定者の性比（女児／男児）はそれぞれ0.95、0.94及び1.27であった。陽性者発生率及び確定者発生率の性比（女児／男児）は0.99、1.34であった。

## 15、皮膚科疾患の登録に関する研究（佐々木りか子）

全国の小児病院の皮膚科医長、及び大学病院の皮膚科教授を対象に、小児慢性特定疾患として今後追加登録されるべきと考える疾患、および、その理由を調査した。無汗性外肺葉形成不全（外界の温度に対応できない）、コケイン症候群（色素性乾皮症類縁疾患）、スタージウェーバー症候群（極度のQOL低下）、神経皮膚黒色症（悪性黒色腫、脳腫瘍の合併）などが示された。しかし、すでに特定疾患対象であるものも示されていたので、今後、皮膚科医達に広く対象疾患の種類や小慢事業を知らせることが大切である。

## 16、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）

全国96主管機関および保健所等557機関を対象に質問紙調査を行った。回収数は主管機関78（81.3%）、保健所等348（62.5%）であった。小慢事業の医療費給付に関する情報提供（者）については、保健所スタッフが大半を占め、次いで病院スタッフであった。データの研究利用については、90%以上が知っていた。その利用についての説明は、「資料は用いず同意書を提示して口頭で説明する」が多く、次いで「簡単な説明文の付いた同意書を提示して口頭で説明する」が多かった。同意書を受理するタイミングは、ほとんど「小慢申請手続きを窓口で行う時」であり、次に「申請手続きを郵送で行う時」であった。同意をを求める対象者が新規申請者のみは10%未満であった。同意書の保管期間は、5年間が最も多かったが、3年間や10年間等の回答もあった。申請者数と同意者数が同数であった機関、すなわち「任意性が確保されていない可能性のある」機関が半数以上であった。これらを踏まえ、インフォームドコンセントのための説明文案を提示した。

前述の質問紙調査によれば、個人情報保護法全面施行前後の個人情報管理上での変更点はないが

84%以上、小慢事業の個人情報管理上問題点はないが89%以上、個人情報保護に関する議論はないが92%以上であった。また、個人情報保護に関する意見について、法律的にどのような対応が可能であるか検討した。

平成16年度にドイツの小児疾患登録機関の視察を行なったので、諸外国の登録システムの比較研究の中間報告として、ドイツの小児がん登録システムの調査結果を報告した。

## 17、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）

平成17年度から小慢事業が法制化され、医療意見書の内容が変更されたため、新しい登録管理システムの開発を目的に、現状の問題点やソフトの仕様を検討した。その結果、オペレーティング・システムやオフィス・ソフトなどに影響されにくい言語を使用し開発したが、MS社のサポートの遅れにより開発が遅れた。入出力は従来と同様、CSV形式のテキストファイルを使用し、その出力データ構造書を作成した。これらから、実施主体のデータ移行やデータの集計・解析の精度の向上が期待される。また開発の遅れもあり、マニュアルの整備や担当者の研修が今後一層必要と考えられる。

そして、平成15、16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

小慢事業の法制化後の問題点を改善するため各種の基礎資料を厚生労働省に提供し、また、登録管理ソフトを開発し、今後の小慢事業やキャリアオーバー対策のあり方と方針を検討した。平成10～16年度に全国で登録された延べ751,053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。