

小児慢性特定疾患治療研究事業での 非継続症例の経過に関するパイロット研究

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
分担研究者：柳澤 正義、 日本子ども家庭総合研究所長
研究協力者：顧 艶紅、 国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部流動研究員
研究協力者：佐藤 ゆき、 同上
分担研究者：掛江 直子、 国立成育医療センター研究所成育保健政策科学研究室長
分担研究者：原田 正平、 国立成育医療センター研究所成育医療政策科学研究室長

研究要旨：小児慢性特定疾患治療研究事業において平成15年度に登録されたものの、16年度に登録されなかった非継続症例の経過に関して、15年度に医療意見書を作成した医療機関に対して先天性代謝異常848人、神経・筋疾患357人を対象にした質問紙調査を行った。有効回答率は前者32.0%、後者43.4%と高くなかったものの、医療機関からの問い合わせが60件以上あり、通常の質問紙調査と比べて多く、医療機関の関心の高さが伺える。今後、対象疾患を増やし、死亡に至る経過がほとんどの小児慢性疾患で判明し、その状況を医療機関に伝えられれば、小児慢性疾患の死亡率の低下につながる事が期待される。

見出し語：小児慢性特定疾患治療研究事業、非継続症例、予後、死亡経過

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）において患児家族は、医療意見書を添えて申請書を保健所に提出することにより、医療費助成を受けるための医療受診券が交付される。その医療意見書の内容は個人情報保護に十分配慮した電子データとして全国集計され、様々な疫学的研究が行われている。しかし、治癒、死亡等で受給者の資格がなくなり医療受診券が返還されたり、受給者の転帰（治癒、死亡、他都道府県市転出等を含む中止）が小慢事業台帳に記入されることは少ない。したがって、申請書が提出されなくなった症例の経過が不明である。

コンピュータ技術の進歩に伴って、受診しなくなった患児を技術的には把握できるようになっている。しかし、忙しい医療現場で、そのシ

ステムを作ることは容易ではない。そこで、その役割を小慢事業が担える可能性を試行した。また、前述の全国集計データの精度を高めるために、小慢事業において平成15年度に登録されたものの、16年度に登録されなかった非継続症例の経過に関して、15年度に医療意見書を作成した医療機関に対して質問紙調査を行った。

B. 研究方法

昨年度試作した症例情報データベースシステムでは、小慢事業の電子データを年度ごとに順次入力すると、当該年度の前年度に登録されたものの、当該年度に登録されなかった症例を自動的に抽出する¹⁾。そして、前年度に医療意見書を作成した医療機関宛てに「お願い文」、「ご記入いただきたい患児の調査票」（表1）、

「入力されている電子データ」がセットで印刷される仕様になっている¹⁾。このシステムが国立成育医療センター研究所のサーバー内に設置されているので、これを用いて16年度に非継続

となった症例に関する質問紙調査を行った。

質問紙調査を実施可能な症例は、16年度に小慢事業の報告のあった実施主体の中で、15年度に医療機関名が記載されていた症例のみであっ

表1 ご記入いただきたい患児の調査票

平成16年度小児慢性特定疾患治療研究事業の調査票

ご記入いただきたい患児

実施主体名：○○○
 保健所名：○○○
 受給者番号：○○○○○
 疾患名：○○○○○

貴施設から15年度当該事業に登録された上記患児は、翌16年度には継続登録されませんでした。そこで、現在の患児の状況について、以下、□は一つだけ選んでチェック(✓)をしてください。また、()内には必要な事項をご記入ください。

1. 現在の患児の経過はいかがですか？

治癒 寛解 改善 不変 再燃 悪化 死亡 不明

2. 死亡した場合、その年月は()年()月

死因と経過は()

3. 現在は当該事業に申請・登録されていますか？ はい いいえ 不明

↓ ↓

↓ ←----- ↓

3-1. 「はい」にチェックされた方は、以下にご記入ください。

申請疾患名は() ↓

受給者番号は() ↓

申請した実施主体(都道府県・指定都市・中核市)名は() ↓

↓ ←----- ↓

3-2. 「いいえ」にチェックされた方は、対象外となった理由は何ですか？

← 転院した 疾患の対象基準外になった 年齢が対象外になった

↓ 治療を中断した 他の医療費助成制度を利用した

↓ 研究利用に非同意した その他(具体的に) 不明

→ 転院の場合、転居地は()

転院先の医療機関名は() 照合ID○○

た。したがって、調査票が発送可能であったのは、95か所中39か所の実施主体の患児のみであり、18年11月24日に先天性代謝異常848症例、11月30日に神経・筋疾患357症例を対象にして調査票を発送し、19年1月末までに返送された内容を集計、解析した。

C. 結果

返送数は先天性代謝異常457通（回収率53.9%）、神経・筋疾患186通（同52.1%）であり、有効回答症例は前者271人（有効回答率32.0%）、後者155人（同43.4%）であった。

①経過

16年度小慢事業での非継続症例の経過に関して、先天性代謝異常を表2に、神経・筋疾患を表3に示す。括弧内には医療意見書の電子データから把握された継続症例の経過を示す。治癒例と死亡例に関して、非継続症例では比較的多くの症例を把握できた。

②死亡症例

表2中の死亡症例15人、及び経過不変とされたが18年度に死亡した1人を含む計16人の疾患名と死亡に至る経過を表4に、また表3中の死亡症例7人を表5に示す。比較的登録人数の多い疾患、または重症な疾患の死亡症例が把握できた。

胆道閉鎖症との診断名は、経過から見て疑わしい症例に「？」を示す。また、胆道閉鎖症は先天性代謝異常の医療意見書に記載されていた疾患であったため、途中経過の詳細は不明である。

③中央では非継続、現場では継続症例

16年度小慢事業に関して、中央では非継続とされたが、現場では継続とされた症例は、先天性代謝異常患児115人（有効回答者の42.4%）、神経・筋疾患患児80人（同51.6%）であった。

先天性代謝異常患児115人中、17年度のデータのある実施主体からの申請者は31人であった。このうち、17年度に同一の照合IDがサーバー内で付けられ中央でも継続とされていたのは12人

表2 平成16年度小慢事業
「先天性代謝異常」の経過

経過	非継続症例 (継続症例)			
治癒	6人	2.2%	(60人	0.9%)
寛解	31	11.4	(749	11.7)
改善	64	23.6	(2763	43.2)
不変	93	34.3	(1744	27.2)
再燃	1	0.4	(30	0.5)
悪化	6	2.2	(170	2.7)
死亡	15	5.5	(3	0.0)
不明	55	20.3	(882	13.8)
合計	271人	100%	(6401人	100%)

表3 平成16年度小慢事業
「神経・筋疾患」の経過

経過	非継続症例 (継続症例)			
治癒	5人	3.2%	(1人	0.1%)
寛解	10	6.5	(63	6.6)
改善	22	14.2	(207	21.6)
不変	76	49.0	(460	48.0)
再燃	1	0.6	(31	3.2)
悪化	16	10.3	(68	7.1)
死亡	7	4.5	(2	0.2)
不明	18	11.6	(127	13.2)
合計	155人	100%	(959人	100%)

(38.7%)、別の照合IDは19人であった。後者のうち7人は、サーバー内の照合IDを修正し、連結可能であった。別の照合ID（受給者番号）になった理由は、新しい中核市2人、保健所が変更2人、転居1人、受給者番号のみ変更2人であった。照合IDを修正できなかった12人の内訳は、慢性消化器疾患として照合可能4人、神経筋疾患として照合可能1人、慢性消化器疾患に

表4 先天性代謝異常の死亡症例の経過

疾患名（性別、死亡時の年月齢）：経過
1) 胆道閉鎖症（女、7か月）：新生児期に発症し、癒着性イレウスに対する開腹術後の腹腔内出血にて死亡
2) 胆道閉鎖症（女、11か月）：新生児期に発症し、短小腸があり、肝不全にて死亡
3) 胆道閉鎖症（女、16歳）：新生児期に発症し、肝不全にて死亡
4) 胆道閉鎖症？（男、8歳）：1歳時？に発症し、肝不全にて死亡
5) 先天性胆道拡張症（男、12歳）：5歳時に発症し、6歳時に母からの生体部分肝移植を実施したが、その後経過不良で肝硬変にDICを合併して死亡
6) 軟骨無形成症（男、4歳）：新生児期に発症し、急性呼吸不全にて死亡
7) 骨形成不全症（女、0歳）：新生児期に発症し、急性肺炎に罹り呼吸不全にて救急外来受診後に死亡
8) グルタル酸尿症（女、3歳）：生後6か月時に発症し、酵素活性測定、遺伝子解析にて診断された。当日夕方まで著変なくその後急変して死亡
9) グルタル酸尿症（男、1歳）：新生児期に発症し、知的障害、痙攣等を伴い、尿中アミノ酸分析にて診断された。呼吸器感染を反復し原疾患が進行して出血性ショックで死亡
10) 高グリシン血症（男、5歳）：2歳時に発症し、知的障害、痙攣等を伴い、酵素活性の測定にて診断された。突然死
11) Niemann-Pick病（男、1歳）：新生児期に発症し、肝腫、成長障害等を伴い、遺伝子解析にて診断された。間質性肺炎にて死亡
12) 副腎白質ジストロフィー（男、11歳）：10歳時に発症した。死亡経過は不明
13) Menkes病（男、1歳）：生後10か月時に発症し、血清銅等により診断された。呼吸不全により死亡
14) 眼脳腎症候群（男、14歳）：新生児期に発症し、知的障害、痙攣、眼科的異常等を伴い、呼吸不全にて死亡
15) チロジン血症（女、3歳）：生後3か月時に発症し、血中・尿中のアミノ酸分析で診断された。原因不明の心不全のため他院にて死亡
16) ホモシスチン尿症（男、18歳）：マススクリーニングで発見され、知的障害、痙攣、眼科的異常を伴いながら通常学級に通学していた。死亡経過は不明

なったためか照合不可能5人、先天性代謝異常であるものの照合不可能2人であった。

神経・筋疾患患児の80人中、17年度のデータのある実施主体からの申請者は73人であった。このうち、17年度に同一の照合IDがサーバー内で付けられていたのは65人（89.0%）、別の照合IDは8人であった。後者のうち2人は保健所の変更に伴い別の受給者番号になったので、サーバー内の照合IDを修正し、連結可能であった。

しかし、他の6人は18年度以降の連結の可能性はあるものの、17年度は照合不可能であった。

④現場での非継続症例

小慢事業に非継続であり、その理由の記載されていた159人の内訳は、転院：36人、年齢が対象外：36人、疾患の対象基準外（1か月以上の入院なし、疾患名の変更等）：35人、他の医療費助成制度を利用：18人、未受診：12人、治

表5 神経・筋疾患の死亡症例の経過

疾患名（性別、死亡時の年月齢）：経過
1) 點頭てんかん（男、1歳）：新生児期に発病し、小頭症を合併し、呼吸不全にて死亡
2) 點頭てんかん（男、3歳）：生後5か月時に発病し、脳症にて死亡
3) 點頭てんかん（女、5歳）：発病時期は不明、自宅で突然死
4) 先天性遺伝性筋ジストロフィー（男、3歳）：新生児期に発病し、痙攣、意識障害等を伴い、呼吸不全にて死亡
5) 先天性遺伝性筋ジストロフィー（男、15歳）：1歳時に発病し、小頭症、痙攣、自閉傾向、意識障害等を伴い、嘔吐・誤えんによる窒息にて死亡
6) 福山型先天性筋ジストロフィー（男、15歳）：0歳時に発病し、小頭症、痙攣、自閉傾向、意識障害等を伴い、14歳頃から進行した心不全にて死亡
7) ミトコンドリア脳筋症（女、1歳）：生後4か月時に発病し、原疾患の進行と麻痺性イレウスにて死亡

療を中断：11人（治癒、寛解、又は改善7人）、
 家族の希望等：2人、研究利用に非同意：2人、
 不明：7人であった。

D. 考察

今年度はパイロット研究として、入通院とも対象であった疾患群として先天性代謝異常、1か月以上の入院が前提の疾患群として神経・筋疾患を選定し、調査対象とした。

今後、17年度以降の医療意見書には治療内容も含まれるので、その解析と共に、非継続症例の調査の対象を他の疾患群に拡大し対象者を増やす予定である。症状や治療状況とその後の経過、ことに死亡に至る経過がほとんどの小児慢性疾患で判明する。個々の疾患に関してその状況を医療機関に伝え、その経過を回避できるように医療や生活指導が行えれば、小児慢性疾患の死亡率の低下につながることを期待される。

①今回の調査の経緯

小慢事業で登録された患児が登録されなくなった場合、治癒したのか、死亡したのか、転居したのか等は、医学的に極めて大事な内容である。どのような治療を行って、どのような転帰になったのか知ることが医療の向上につながる

からである。そこで、今まで厚生労働省は何回か死亡等の届けを出すように通知を出し、また、「新たな小児慢性特定疾患対策の確立について」にも、別紙様式例4「小児慢性特定疾患治療研究事業台帳」として「転帰：治癒・死亡・中止（他都道府県市転出等を含む）」が記載されている²⁾。しかし、その情報は厚生労働省には届けられていない。

そこで、患児の経過を知るためには、自治体を通して情報を得るのは無理があると考え、今回、小慢事業の非継続症例に関して医療機関に問い合わせることにした。しかし、当方で把握しているのは受給者番号と疾患名のみであった。担当医であれば、その情報からカルテを引き出して回答いただけるのではないかと予想していたが、大学病院や小児病院など大勢の患児をかかえる医療機関では、その情報のみではカルテを出しにくいので、どうしたら良いかとの電話やメール等での問い合わせが60件以上あった。通常の質問紙調査と比べて問い合わせが非常に多かったことは、今回の調査に対する医療機関の関心の高さが伺える。

医療機関としては、カルテ番号または氏名があれば、また、せめて生年月日があればカルテを引き出せるとの問い合わせであった。17年度

以降の小慢事業では生年月日が電子データの中に盛り込まれているので、今後の調査票に生年月日を記入する予定である。したがって、今後は有効回答率の向上が期待される。

小慢事業の受給者番号と氏名は保健所が管理しているので、保健所に問い合わせても良いか、という内容もあった。その場合、個人情報保護の観点としては、自治体から担当医に提供する情報は、元々担当医が知っている情報であり、新たな個人情報が渡るわけではない。担当医から成育政策科学研究部に回答される段階では、個人の名前や生年月日は伝えられないので、特に問題のない情報提供と考えられる。来年度の調査では、必要に応じて自治体にも依頼したい。

今回、ことに小児外科からの問い合わせが多かった。医療機関は、通常、患児が受診することによって医療行為を行うが、受診しなくなった患児がどのような状況か知ることにより医療レベルの向上につながる。術後の患児がどのような経過になっているのか全国レベルで把握することは術式の向上につながると期待される。

②中央では非継続、現場では継続症例

16年度小慢事業に関して、中央では非継続、現場では継続とされた症例のうち、17年度のデータのある実施主体からの申請者は先天性代謝異常31人、神経・筋疾患73人であった。それらのうち、サーバー内の照合IDを修正し、連結可能であった前者7人(22.6%)、後者2人(2.7%)は登録データの精度向上につながる。

16年度までは先天性代謝異常に含まれていた慢性消化器疾患9人(29.0%)は、17年度以降、慢性消化器疾患群として登録されるので、今後は精度の向上が期待される。また、神経・筋疾患患児の65人(89.0%)は、その翌年度は中央で把握できていたので、1か月以上の入院がなかったための結果と考えられる。17年度以降の登録はすべて入通院とも対象になるので、今後は中央でも把握可能になると期待される。

17年度に同一の照合IDがサーバー内で付けられ中央でも継続とされた症例は、各種の理由によ

り調査回答者に負担をかけることになるが、登録データの精度向上の意味では問題がない。

精度の高いデータベース構築上問題となる17年度データとの照合不可能症例は、先天性代謝異常7人(22.6%)、神経・筋疾患6人(8.2%)であった。その理由は、コンピュータ上の入力ミス、上書き、患児が申請しなかった、非同意になったこと等が考えられる。その理由は不明であるものの、比較的少なかったことは、今回の調査の有用性を示している。

③現場での非継続症例

小慢事業に非継続であった理由は、「転院」、「年齢が対象外」、「疾患の対象基準外」が各々約20%を占めていた。17年度以降の小慢事業では、転居症例は転入前の実施主体を医療意見書に記入しているのので、今後、「転院」症例の多くは把握可能となることが期待される。

「他の医療費助成制度を利用」、「家族の希望」等の理由はやむをえないが、他の独立した調査結果と照合してCapture-Recapture法等により精度を高めたい³⁾。また、「治療を中断」した症例の半数以上は、治癒、寛解、又は改善であったので、小慢事業に非継続となった症例の多くは、あまり問題のない症例であると考えられる。

資料

1) 原田正平、加藤忠明、掛江直子他：新生児マススクリーニング陽性者の登録・追跡・解析・情報提供システムの構築とスクリーニング全体の精度保証体制確立に関する研究。平成17年度厚生労働科学研究「子どもの病気に関する包括的データベースの構築とその利用に関する研究」：9-51、2006

2) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局長：新たな小児慢性特定疾患対策の確立について。雇児発第0221001号：1-31、2005

3) 顧艶紅、加藤忠明、原田正平他：日本のMenkes病に関するTwo-source capture recapture methodを用いた発症率の検討。日本先天代謝異常学会雑誌22(1)：84-87、2006