

平成22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 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年度からは法制化されて安定した事業として運営されている。平成10～21年度に全国で登録された延べ1,279,346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。法制化後の疾患群別登録人数は、慢性呼吸器疾患、及び神経・筋疾患以外、17～20年度、ほぼ同数となった。慢性呼吸器疾患は新規対象疾患のため、また、神経・筋疾患は対象基準緩和のため17年度から19年度まで増加したが、19年度と20年度はほぼ同数であった。20年度は、病理診断名での登録、細分類された疾患名での登録となり、また、悪性新生物はほとんどがICD-0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。

分担研究者

加藤忠明：国立成育医療研究センター研究部長

黒田達夫、同上外科医長

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

伊藤道德、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、慶應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

山野遼裕二、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、同上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

西連地利己、獨協医科大学公衆衛生学准教授

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。

医療意見書の電子データを基に、慢性疾患をもつ日本全国の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・経過をたどりやすいか全国規模で調査研究を行い、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 22 年 12 月までに、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。10～21 年度小慢事業から合計延べ 1,279,346 人分の資料を分析した。

(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、患児の保護者から原則として得た。非同意者に関しては、17 年度以降、疾患名、性、年齢、新規・継続別の統計値のみ全国集計に含めた。

C. 研究結果と考察

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)

1-1. 平成 20 年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況

平成 20 年度小児慢性特定疾患治療研究事業に関して、厚生労働省に 22 年 12 月末までに電子データによる事業報告があった延べ 101,708 人の医療意見書の内容を集計・解析した。全国 103 か所の実施主体のうち 95 か所から事業報告があった。研究の資料にすることへ非同意の割合は、0.2% (19 年度は 1.3%、18 年度は 2.9%)、また、同年度に複数回申請した患児は 0.8% (同 0.7%、0.4%) であった。法制化後の疾患群別登録人数は、慢性呼吸器疾患、

及び神経・筋疾患以外、17～20 年度、ほぼ同数となった。慢性呼吸器疾患は新規対象疾患のため、また、神経・筋疾患は対象基準緩和のため 17 年度から 19 年度まで増加したが、19 年度と 20 年度はほぼ同数であった。

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 11,123 人、先天性甲状腺機能低下症 5,486 人、1 型糖尿病 4,736 人、白血病 4,626 人、甲状腺機能亢進症 3,299 人、脳(脊髄)腫瘍 2,819 人、ネフローゼ症候群 2,240 人、Fallot 四徴症 2,142 人、点頭てんかん 2,128 人、心室中隔欠損症 2,042 人、胆道閉鎖症 1,987 人、思春期早発症 1,797 人、IgA 腎症 1,777 人、若年性関節リウマチと若年性特発性関節炎 1,720 人、川崎病性冠動脈病変 1,321 人、ターナー症候群 1,205 人、血友病 A 1,191 人、2 型糖尿病 1,044 人であった。これらは 18 年度、19 年度とほぼ同様の登録人数であり、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-0 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。

これらの結果は、情報公開の原則に基づき、個人情報保護に十分配慮した上、国立成育医療センター研究所や日本子ども家庭総合研究所のホームページ等に英文も含めて公開する。

1-2. 小児慢性特定疾患治療研究事業(内分泌疾患)の非継続症例の経過に関する実態調査

2007 年度には小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されたが、翌年度には非継続であった内分泌疾患の患児 5,585 人の経過について、2007 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。返送数は、3,109 通（回収率 56.3%）であった。非継続症例の経過としては、治癒（8.4%）、寛解（13.3%）、軽快（47.0%）、不変（25.3%）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。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、実際には 2008 年度も登録されていた者は 1,160 人（38.0%）おり、申請先の実施主体や保健所の変更による影響であると考えられた。同一の対象者であるにもかかわらず、年度によって受給者番号が変わっているケースは 287 人（9.4%）であった。今後、小慢事業のデータベースの精度をより高めていくためには、研究班としてデータの整理を進めるだけでなく、データを入力する各実施主体で正確にデータ化されるよう働きかけていくことが求められる。

2007 年度に小慢事業に登録されたが、その後、今回の調査時までには 11 人が亡くなっていた。死亡した 11 人が 2007 年度に小慢事業に登録されていた疾患名は、先天性甲状腺機能低下症 5 人、成長ホルモン分泌不全性低身長症 1 人、マッキューン・オルブライト症候群 1 人、汎下垂体機能低下症 1 人、思春期早発症 1 人、偽性副甲状腺機能低下症 1 人、ターナー症候群 1 人であった。直接の死因は疑いも含めて、原疾患としての悪性新生物（脳腫瘍）2 人、インフルエンザ脳症 1 人、また、合併症としての心疾患 2 人、先天性表皮水疱症 1 人、インフルエンザ感染による副腎不全 1 人、そして、自殺 1 人であり、原因不明は 3 人であった。内分泌疾患自体が原因と考えられる症例は、インフルエンザ感染による副腎不全が疑われた両側副腎摘出後のマッキューン・オルブライト症候群の一例のみであり、診断、治療の良好さを示している。しかし、原因不明で死亡した 3 人は、その直前の小慢事業申請時の経過は改善とされており、自殺 1 人も含めて今後の適切な対応が望ま

れる。ことに 20 歳以降で死亡した 2 人は、年齢が小慢事業の対象外となつてからであり、医療費の負担が重くなったこととの関連が心配される。

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

本邦の小児がん発生数把握における、小児慢性特定疾患の申請データ活用の是非を検討する目的で、今年度は 2008 年単年度の主要な小児固形悪性腫瘍のデータを抽出し、関連学会の小児がん登録と小児慢性申請のデータベースと比較する pilot study を行なった。この結果、いずれのデータベースも現状では登録率が不完全と思われたが、全国での小児慢性申請数と関連学会による小児がん登録数は非常に近い数字を示した。一方で小児慢性申請は正確な病理診断に基づいたものではなく申請者側のバイアスのかかった診断名が記載されること、都市部の病院への転院や、転居などにより申請地と実際の治療地が異なる場合が多いと思われること、小児慢性申請者と小児がん登録された症例が同一か否かの確認手段がないことなどの問題点も明らかにされた。さらに最新のデータベースを利用して、複数年で同様の検討を継続してゆく必要性が示唆された。

3. 慢性腎疾患の登録・解析・情報提供に関する研究（内山聖）

慢性腎不全登録症例の臨床像、疫学に関する研究

2008 年度の小児慢性特定疾患に「慢性腎不全」と登録されている症例の疫学調査および治療管理状況の推移を調査した。2008 年には全国で 323 例（男子 196 名、女子 127 名）が慢性腎不全として登録されていた。登録時平均年齢は男子 11.9 歳、女子 11.3

歳、発症時平均年齢は、男子 2.3 歳、女子 2.8 歳であった。現在の血液所見ではクレアチニンの平均値が男子 4.6 mg/dl、女子 6.2mg/dl、BUN の平均値が男子 48.3mg/dl、女子 53.5mg/dl と高値であった。症例の管理地として大都市、特に腎臓病専門医の多いところに集中していた。原疾患の内訳では平成 17 年の全国調査とほぼ同様に先天性・遺伝性腎尿路疾患が多くを占め、糸球体腎炎では巣状糸球体硬化症が多くを占めていた。現在の治療状況では、40%がステロイド、免疫抑制薬、降圧薬の投薬を受けていて、透析は 45%、腎移植は 37%で施行されていた。透析・移植の割合は過去 4 年間では大きな変動は認められなかった。

管理状況の変遷では、運動制限は比較的緩やかで、運動が可能である区分 C、D、E の割合が多かった。経過中に制限が緩和できた割合は制限が強くなった例にくらべ 2 倍以上であった。制限の不変な症例でも、D や E と元々制限の少ない症例が多かった。過度の運動制限をさける最近の流れを反映していると考えられた。病状経過は不変と回答した例が多く、症状は安定化、もしくは固定化されていると推測された。

問題点としては登録データの不備、慢性腎不全でなく原疾患で登録されている例が多い、などが挙げられたが、現時点での慢性腎不全治療の傾向を把握することに、小慢データは非常に有用であると考えられた。

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）

小児慢性呼吸器疾患の横断・縦断的解析における小慢データの有用性に関する研究

小慢事業において平成 17 年度の対象疾患見直し以降、新たに追加された慢性呼吸器疾患に関しての登録状況、新規登録を解析した。さらに、平成 17 年以降で少なくとも 3 年間以上継続して登録された喘息症例の解析を行った。その結果、小児慢性呼吸器疾患の登録は減少した。特に、気管支

喘息が減少し、気管狭窄や慢性肺疾患の割合が増加した。その中で、登録年齢は 0～2 歳の低年齢層の割合が増加し、その年齢層では慢性肺疾患や気管狭窄が多かった。気管支喘息では、登録数は約 1/10 に著減した。平成 16 年、平成 17-19 年において 7-12 歳の割合が多く、平成 17-19 年においては 13 歳以上の割合がやや増加した。長期入院、ステロイド依存例が多く認められ、3 年間連続登録例での経過は不変の割合が多かった。小慢データの解析は、症例数の限定された慢性呼吸器疾患の治療動向、予後を調査検討するうえで非常に有用と思われる。

5. 慢性心疾患の登録・解析・情報提供に関する研究（賀藤均）

ファロー四徴症からみた小児慢性特定疾患治療研究事業の実態とそのデータベースのあり方に関する研究

小児慢性特定疾患事業（小慢事業）における先天性心疾患の申請登録の実態を調査すること、小慢事業に登録された情報が先天性心疾患のデータベースとして有用性の検討を行うことを目的とした。ファロー四徴症を先天性心疾患の代表として、小慢事業で全国集計されたデータベースを用いた。検討項目は、申請登録者数、各地方別の申請登録者数、強心薬、利尿剤、酸素投与、手術、ファロー四徴症の合併症を検討した。検討した年は、小慢事業の医療意見書が現在の様式になった 2005 年から 2008 年の 4 年とした。比較するファロー四徴症患者の数を、1 年間の推定発生者数（約 556 人／年）で代用することにした。

0～20 歳未満のファロー四徴症患者で、小慢事業に申請登録している患者は、推定患者数全体の約 16.5%となる。2005 年～2008 年の 4 年間は、同一傾向であった。年齢別では、0～1 歳未満の申請登録者数が最も多く、年齢が高くなるにつれて、減少していく。0～1 歳未満での申請登録者数は年間

の推定発生者数の 42～46%であり、50%に満たない。15 歳以上から 20 歳未満の年代は約 10%前後しか申請登録をしていない。日本を 9 カ所の地方に分けて登録の実態を検討した。九州、四国以外では、各年齢で最も多く登録されているのは、0～1 歳未満の年代で、次第に、年齢を大きくなるにつれて、登録者数は減少していく。0～1 歳未満の登録者数が推定ファロー四徴症患者数の 50%を超えるのは、東北、関東、中国、沖縄の 4 地方である。関東が最も多いものの約 60%程度である。

強心薬は、3 歳未満まで使用頻度は上昇傾向だが、その後はプラトーになる傾向である。2005 年に比し、2008 年では、明らかに、強心薬の使用頻度は低下している。利尿薬は、3 歳以降は、使用頻度は減少傾向にある。この使用頻度の傾向は、2005 年から 2008 年では特に変化は見られない。酸素投与の頻度のピークは、2008 年を除いて 0～1 歳未満でピークだが、10 歳以上でも、3～4%は酸素投与が施行されている。ファロー四徴症の肺動脈弁欠損、不整脈の合併頻度も調査したが、医療意見書に記載された頻度は、他の文献に比して数字が小さく、大きな差があった。また、手術の記載欄も「無記入」が 25%あった。

小慢申請登録する患者は少ないこと、申請書記載内容にも不備があることが示唆される。先天性心疾患の申請登録の実態は、小慢申請登録事業に大きな問題があることを示している。

6. 内分泌疾患の登録・解析・情報提供に関する研究（横谷進）

小慢事業が偏在なく施行されているかを評価するため法制化後の登録状況の動向を解析すること、これら稀少疾患の実態を臨床医にフィードバックできるよう臨床像の解析を行うことを目的とした。登録状況の解析として、都道府県別・疾患別の登録状況の動向を検討した。また、小慢申請病名

には、純粋な学問的な立場等から実地臨床にそぐわない病名も認められることから、それら不適切病名の登録状況を解析した。臨床像の解析として、21 水酸化酵素欠損症（210HD）、ICD10 コード E25.0A の解析を行った。

上位 20 疾患の内訳には、大きな変化は認められず、患者数は法制化後の平成 17 年度以降で同様の傾向であった。病名の細分化が行われた甲状腺機能低下症を来す疾患群、先天性副腎過形成を来す疾患群、思春期早発症を来す疾患群の登録状況では、甲状腺機能低下症（E03.9）は減少傾向が続いていた。平成 17 年度に増加した、21 水酸化酵素欠損症（E25.0A）、先天性副腎リポイド過形成（E25.0B）は一定の傾向となった。先天性副腎過形成（E25.0）は減少傾向が続いていた。思春期早発症（E22.8）が減少傾向、中枢性思春期早発症（E22.8A）の増加傾向が続いていた。従って、病型毎の登録状況が進んでいるとともに、まだ病名の移行が進む可能性が示唆された。

不適切病名として挙げられた疾患は、2 つのグループに分けることができた。すなわち、（1）同一 ICD10 コードが、他の同じ病態を示す疾患に使用されている（例えば、真性思春期早発症と中枢性思春期早発症、クレチン症と先天性甲状腺機能低下症など）、（2）同一 ICD10 コードが、病態の異なるいくつかの疾患に使用されている（例えば、睾丸機能低下症、高ゴナドトロピン性類宦官症、性腺性思春期遅発症）。前者においては、病名が統一されても問題はないと思われた。後者においては、疾患別のデータベース構築という観点からも、登録の見直しが必要であると思われた。

210HD の解析において、成人身長は男子 $161.1 \pm 6.8 \text{ cm}$ (-1.67 SD)、女子 $153.3 \pm 5.7 \text{ cm}$ (-0.91 SD) であり、ともに標準より低い。女子の身長予後の方が良好であることが分かった。思春期開始年齢との相関は認めなかったが、症例数が少なく今後の検

討が必要である。同様に、BMISDS との相関も統計学的有意差は認められなかったが、肥満するほど身長が低い傾向にあった（男子 ($R=-0.241$, $P=0.073$)、女子 ($R=-0.169$, $P=0.201$)）。年齢別身長 SDS の検討では、男女とも、0 歳時には、正の値を示すが、1 歳で男子 $-1.31 \pm 1.96SD$ 、女子 $-1.49 \pm 1.15 SD$ に低下した。男子では、学童期には骨年齢の進行に伴い身長 SD の改善傾向となったが、最終的には 17 歳時 $-1.66 \pm 1.17SD$ で、1 歳時の身長 SDS を下回った。一方、女子では、学童期には骨年齢の進行に伴い身長 SD の改善傾向となったが、17 歳時 $-0.99 \pm 1.16SD$ で乳児期のそれを上回っていた。従って、標準身長とならない共通した要因として、おそらくはステロイド過剰投与によると思われる乳児期の成長抑制が持続すること、また、思春期前の骨年齢促進の存在が示唆された。成人身長の性差については、思春期開始前後での骨年齢促進の程度に男女間で有意差はなく、早期骨端線閉鎖の影響は明らかではなかった。一方、12 歳時の BMISDS が男子では女子より有意に大きく、成人身長 SDS の違いが肥満と関連する可能性が示唆された。思春期開始年齢は、男子平均 10.3 ± 2.6 歳、女子平均 10.2 ± 2.6 歳であり、男子は日本人標準より早い傾向にあり、女子は遅い傾向にあった。しかし、思春期開始年齢は、月齢の記入欄がなく、実際の年齢より過小評価される可能性がある。従って、日本人標準と大きな隔たりはないものと考えられた。

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）

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）の法制化と、15 歳までの医療費無料化に伴う、成長ホルモン（GH）治療患者の登録数を解析した。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、慢性腎不全性低身長症を対象とし、小児慢性特

定疾患登録票に記載された平成 10 年度から 21 年度までデータを解析対象とした。15 歳までの医療費が無料化の影響の検討には、平成 19 年度半ばから開始された東京都を対象とした。1. GH 分泌不全性低身長症（約 1750 例）、ターナー症候群（約 130 例）、Prader-Willi 症候群（50 例）、軟骨無形成症（70 例）、慢性腎不全性低身長（18 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は小慢事業が法制化に登録数はやや減少していた。3. 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。4. 一部の地域で導入された 15 歳までの医療費無料化は、現在のところ小児慢性特定疾患登録に影響を及ぼしていない。

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、精神機能の評価

炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤の導入は、従来の治療では得られない高いレベルの臨床的寛解を難治性 JIA 患児にもたらしているが、その有効性を生活機能の観点から検討した報告はない。そこで JIA を対象に、PedsQL を用いて 8-18 歳患児の総合的な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、生物学的製剤の影響を検討した。

その結果、PedsQL は JIA の生活機能（身体機能、精神機能）の評価に有用であった。

また、JIA 患児の身体機能と精神機能とは有意な正の相関を示したが ($R^2=0.528$, $p<0.0001$)、身体機能とは乖離した低い精神機能（感情機能、社会性、学校機能）を持つ症例が 13-18 歳の患児を中心に存在した。JIA 患児の身体機能や精神機能は、生物学的製剤導入例において低い傾向があり、生物学的製剤が長期投与された例においても、

低い精神機能を示す症例が13-18歳にみられた。その要因について検討すると、JIAの精神機能は、発症から生物学的製剤導入までの罹病期間と有意な逆相関($R^2=0.345$, $p=0.0167$)を示すことが、関節型JIAにおいて観察された。

9. 糖尿病の登録・解析・情報提供に関する研究(杉原茂孝)

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。小児慢性特定疾患治療研究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。今回は、平成17~20年登録の電子データを中心に解析し、法制化前の平成13~16年のデータと比較検討した。

糖尿病登録症例は、平成17年~20年は、新規約800例、継続約4,800例、合計約5,800例であった。法制化後に登録症例数が増加している。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、平成17年~20年は、1型糖尿病が約80%、2型糖尿病は約18%であった。平成17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。平成20年度には、MODY3、インスリン遺伝子異常による糖尿病、二次性糖尿病の増加がみられる。

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くなっていた($p<0.001$)。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、42.0~45.0%がインスリン治療を受けていることが示された。

平成19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見ると、1型の2.0%、2型の6.3%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。

個々の症例の縦断的資料を用いた発症後の血糖コントロールの変化、および肥満度の変化の縦断的解析を試みた。4年間継続登録された2型糖尿病患者130例のHbA1c平均値の変動をみると、1年目に対し2年目以降、平均値ではわずかな改善がみられるが、個々の症例では変動が多様であった。肥満度は3~4年間あまり改善がみられなかった。

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)

10-1 先天性代謝異常症の登録データの解析と問題点

小児慢性特定疾患治療研究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20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17~20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簡易的に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登録患者数は、平成16年度4,018例、平成17年度4,479例、平成18年度4,367例、平成19年度4,357例、平成20年度3,750例であった。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18例、平成18年度9例、平成19年度5例、平成20年度で2例と減少していた。平成20年度でも誤って登録されていたのは継続して登録されているカルタゲネル症候群の1例とミトコンドリア脳筋症の1例であり、今後本症例については疾患区分の変更を知らせる何らかの

方法を検討する必要がある。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 年度の 1 例に著明に減少していた。

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、楓糖尿症、ホモシスチン尿症において新生児マススクリーニングで発見されているにもかかわらず約半数が 1 歳以降に新規登録されていた。これは、新生児期から乳児期に発症することの多いプロピオン酸血症やメチルマロン酸血症の 1 歳までの登録症例の割合よりも少ない傾向があり、既に発症している場合と症状発現前であることと関係があるのかもしれない。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指導していくことが必要である。平成 11 年度から平成 20 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簡易的に疾患頻度を算出した。フェニルケトン尿症では新生児マススクリーニングで発見された患者数からの疾患頻度とほぼ一致し、ホモシスチン尿症でも新生児マススクリーニングの結果からの疾患頻度に近い疾患頻度であった。今後も継続して解析していくことで、より精度が高まり、この簡易法でもわが国における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。

10-2 小児慢性特定疾患治療研究事業における登録データによる現行新生児マススクリーニングで発見されるアミノ酸代謝異常症の知的予後の検討

小児慢性特定疾患治療研究事業において登録されているデータの有効活用を目的として、現行新生児マススクリーニング (MS) の有効性を明らかにするために、MS で発見されるアミノ酸代謝異常症のフェニル

ケトン尿症、ビオプテリン欠乏症、高フェニルアラニン血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症における知的予後について、平成 17 年度から平成 21 年度に小児慢性特定疾患治療研究事業において登録されているデータの解析を行った。フェニルケトン尿症患者とホモシスチン尿症における登録データでの知的予後は、明らかに MS 発見例と MS 以外での発見例において差を認め、MS が有効であると考えられた。ビオプテリン欠乏症では、MS 発見例全例が知的予後良好であり、MS 以外での発見例では 1 例だけではあるが知的予後不良であり、MS の効果がある可能性が高いことが推測された。高フェニルアラニン血症では判定が困難であり、メープルシロップ尿症では、知的予後を指標とした場合、MS の有効性は認められなかった。また、知的予後不良の原因に関するアンケート調査で、最も多かったのは「治療の困難さ」であった。

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)

疾患に罹患しながら、小慢の対象とならない患者数の実態を明らかにするため、アンケート調査を中心とした解析を行った。疾患に罹患しながら小慢申請しなかった (できなかった) ケースが、主要 6 疾患でみられた。その理由として、「乳幼児医療で対応した。」「申請要件を満たさなかった。」「軽快した。」「家族が希望しなかった。」などの報告があった。小慢非申請例で経過中に、疾患増悪等で新たに治療を必要とした例・申請を必要とした例などの報告はなかった。以上から、本事業の血液疾患における申請要件は運用上妥当で、大きな問題になるケースは少ないと考えられた。

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

昨年度までの研究で小児慢性特定疾患治療研究事業法制化前後に認めた免疫疾患患者の登録状況の大きな変化について、引き続き解析し検証した。その結果、登録時の診断病名や記載内容の正確性が法制化以前よりも明らかに向上しており、その後も維持されていることが再確認された。法制化後の本登録データの信憑性が安定して維持されてきていることから、本データベースが本邦の疾患統計資料として十分な精度を保持していると考えられた。今後、疾患統計以外にも種々の有効活用が十分に期待される。さらにその精度を維持するために、有効な情報提供システムの整備や他事業との機能的連携も進めていく必要もあると考えられる。

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）

結節性硬化症の精神・行動上の問題に関する疫学調査

結節性硬化症は脳、皮膚、眼、心血管、肺、腎などの身体的合併症に加え、精神・行動上の問題が長期管理の際に問題となる。海外の報告では、精神遅滞に加え、高頻度に自閉症、注意欠陥多動性障害の合併が知られている。しかし、本邦では結節性硬化症に関する精神・行動上の問題に関する調査は、これまで実施されてこなかった。今回、我々は1998年から2009年の小児慢性疾患の意見書を元に結節性硬化症の患者の精神・行動上の問題についての調査を行った。

患者数・年度毎登録数・総患者数は1,089名（男性583名、女性476名、性別無記載30名）であった。年間登録数は18-78人（平均38人）であった。1,089人のうち精神遅滞の有無について記載があった1,004人の約70%が精神遅滞を有し、約25%は重度の精神遅滞を有していた。知能指数の記載があった339名の平均は51.7であった。けいれん発作の有無について記載のあった

1,007名のうち、けいれん発作あり865名、けいれん発作なし142名であった。自閉傾向の有無について記載のあった947名のうち、自閉傾向あり206名、自閉傾向なし741名であった。多動の有無について記載のあった771名のうち、多動あり112名、自閉傾向なし659名であった。

今回、結節性硬化症に関する精神・行動上の問題に関する本邦における始めての大規模な調査を実施した。適切な医療や福祉サービスへつなげるために、積極的に発達の評価や療育、精神科的介入が行えるよう、診断・初期治療に関わる小児科医・皮膚科医への啓発が必要であることが示唆された。

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登録データを用いた小児慢性消化器疾患の症例数に関する比較検討—アラジール症候群に着目して

小慢事業では法制化に伴い、慢性消化器疾患群が新設され、これまで得られなかった疾患についての疫学情報も得られるようになってきた。しかし、地方自治体などによる乳幼児医療への手厚い支援が普及するようになり、今後とも小慢が疫学情報を提供し続けることが出来るかどうかについては明らかでない。今回、アラジール症候群に着目し、同疾患について行われた全国調査のデータと比較しつつこの点を検討した。

アラジール症候群は、現在、移植例も含めて長期生存例が増加し、合併症が問題化しつつある。そこで小児科を標榜する622機関に一次調査を行い、有効回答率59%、その17%に臨床診断症例あり、重複例・成人例も含めて112例の回答があり、二次調査を実施中である。

15. 小児慢性特定疾患のデータベースの精度向上に関する研究（山野邊裕二）

小児慢性特定疾患治療研究事業の医療意

見書における記載項目の統合に関する研究

小児慢性特定疾患治療研究事業の医療意見書の記載項目は書式によってまちまちである。類似した概念を別表記の記載項目としていることもあり、コンピュータ処理に適さない。本研究では、医療意見書の記載項目を整理し、国際標準（ISO 13606）となっている OpenEHR アーキタイプと対応させ、情報の再利用性を高めることを目的とした。研究方法としては、小児慢性特定疾患治療研究事業医療意見書の 11 様式から記載項目を抽出、そのなかで類似項目の整理を行なった。その結果、「体重増加不良」と「体重減少」など類似項目が別表記で含まれており、特に転帰の部分で不統一が目立った。それを今後統合する拠り所として、The OpenEHR Foundation が整理を進めている Archetype Model にマップすることにより、国際的な可用性や継続性が高くなると考えられた。OpenEHR の体系はまだ実際の臨床的概念をカバーするには網羅性が不足しているが、今後の拡張も予想されるので小児慢性特定疾患治療研究事業がわの概念統合とともに必用に応じて OpenEHR への概念追加提案なども行ないつつ両者の充実を図る事ができると考える。

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）

小児慢性と全国登録を比較した。前者は、ほぼ全数、個人を特定して、居住地で毎年（20 歳まで）登録されているが、臨床データは少なかった。後者は、主要施設のみ、連結可能匿名化され、治療している地域で一定間隔毎（30 歳まで）に登録され、臨床データは多かった。

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登録デー

タベースを用いて 2003 年から 2009 年までに登録された川崎病および関連する心臓後遺症の患者特性を明らかにした。ICD コード「M30.3」は川崎病に対応しており、膠原病の疾患群として 7,461 件、慢性心疾患の疾患群として 3,709 件が登録されていた。「I25.4B（冠動脈拡張症（川崎病性））」、「I25.4C（冠動脈狭窄症（川崎病性））」、「I25.4D（冠動脈瘤（川崎病性））」といった川崎病による心臓後遺症を含めて、川崎病患者登録数が 2005 年以降減少傾向にあることが観察できた。2005 年の小児慢性特定疾患治療研究事業に関連する制度改正とともに乳幼児医療費助成の拡充が影響していると考えられる。

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）とカルテ情報間に存在する相違（不一致）の実態把握を、2008 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。電子カルテ情報と小慢登録の間には、生年月日のみで 2%、性別で 3%、生年月日または性別で 4% の不一致があることが明らかとなった。

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およびその利活用に関する研究（原田正平）

「こども健康倶楽部」開設時の 2008 年 1 月～2010 年 3 月のアクセス状況を Google Analytics(http://www.google.com/intl/ja_ALL/analytics)を用いて解析すると共に、同時期のメール医療相談の地域分布を郵便番号をもとに解析した。医療情報ウェブサイトの利用状況はほぼ地域人口に一致していたが、医療相談率に地域差が見られ、専門医数との関係についてさらなる検討が必要である。

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（斉藤進）

20-1. 登録管理ソフト（Windows 7 版）の開発について

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目的に、現システムの課題と今後の登録管理システムのあり方を検討した。その結果、前年度に有力であったインターネット方式に比べ、メンテナンスコストおよび安全性等の面から、スタンドアロンで動作する Windows 7 対応版の開発が適当との結論を得た。そこで、Windows 7 対応版の開発のために、仕様書等を作成した。

20-2. 平成 20 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」を使用して平成 22 年 12 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。20 年度は全国 103 ヶ所の実施主体の内 95 ヶ所分を集計した。

21. 小児慢性特定疾患治療研究事業に係る公費負担に関する記述疫学的研究（西連地利己）

小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）における疾患別の公費負担額等を記述疫学的に分析した。一部の自治体の協力を得て、2009 年度分の疾患別の公費負担額等のデータを収集し、11 月以降（2010 年 3 月まで）のデータを分析対象として行った。なお、高額療養費の適用状況については、公費負担額等から判断した。総追跡人月

は、13,613 人月であった。10 人月以上の観察期間がある疾患の中で中央値が最も大きかったのは、ターナー症候群（83,532.0 円）であり、続いて下垂体腺腫（82,950 円）、心房中隔欠損症（82,411.5 円）、軟骨無形成症（80,155.0 円）などとなっていた。なお、約 100 の疾患で、保険診療による自己負担額の中央値が 1 万円を超していた。また、10 人月以上の観察期間がある疾患の中で、高額療養費（一般）の適用割合が最も大きかった疾患は、下垂体腺腫（90.9 %）であった。

D. 結論

①平成 10～21 年度小慢事業延べ 1,279,346 人分の電子データを利活用し、疾患ごと、及び疾患群ごとに、質問紙調査を含む各種の解析を行い、医療レベルを向上させる有益な所見を得た。

②17 年度の法制化に伴って病理診断名や細分類化された疾患名で登録された 20 年度の登録は、悪性新生物のほとんどが ICD-0 で登録され、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。

③しかし、小慢事業のデータベースの精度をより高めていくために、研究班としてデータの整理を進めるだけでなく、データ入力する各実施主体で正確にデータ化されるよう働きかけていくことが求められる。

④個人情報に全く触れない統計情報は、解析結果の詳細を英文も含めてホームページに掲載する。

⑤悪性新生物、胆道閉鎖症、川崎病に関して、他の全国調査結果と比較検討した。おおむね、小慢事業の登録状況と同様ではあったが、登録様式・内容がかなり異なるため、さらなる詳細な検討が必要である。