

## 小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究

研究代表者 横谷 進(国立成育医療研究センター病院 副院長)

### 研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業(以下、小慢事業)では、医療費助成受給者約 10~12 万件分の医療意見書データが電子化・匿名化され、毎年厚生労働省へ事業報告されている。本研究班は、この匿名化データを収集しデータベース化するとともに、データの集計・解析等を行ってきた。本年度は平成 25 年度データのスクリーニング作業を完了し確定値とした。全国 109 か所の実施主体から 106,949 件(成長ホルモン治療用医療意見書分を含む述べ 123,447 件)をデータベース化し、これらを平成 25 年度全国登録状況〔確定値〕としてまとめた。また平成 26 年度について、厚生労働省に平成 29 年 4 月までに、全国 110 か所の実施主体うち 105 か所から電子データによる事業報告があった 82,340 人分の意見書(成長ホルモン治療用意見書提出分を含むと延べ 94,814 人分)のデータをデータベース化し、これらを平成 26 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の疾病登録状況〔速報値〕としてまとめた。

小慢データベースの登録データの特性を明らかにするため、方法論として経済分析で利用されている格差指標である Theil index を用いて、健康指標の格差を評価できるかを人口動態統計における出生数と 5 歳未満死亡数を用いて、都道府県別の格差を検討することで検証した。その結果 Thiel index が健康指標の相対的格差評価に有用であることが示された。この知見をもとに小慢対象疾患の幾つかについて、Theil index を用いて登録の地域間格差の検討を行った。国民への幅広い情報提供を目的として平成 27 年 1 月 1 日の制度改正時よりポータルサイトを運用しているが、本年度も利用状況の分析を行ったところ、約半数は一般国民からのアクセスであることが推測され、幅広くポータルサイトが利用されていることが分かった。新しい登録システムの構築に際し、各実施主体へ療育指導連絡票に関する調査を行い全実施主体から回答が得られ、療育指導連絡票の運用実態が明らかとなった。

各分担研究においては、悪性新生物では長期フォローアップ患者の診療状況を観察すべく治療終了 5 年以後も継続申請している患者の意見書を調査し、旧制度意見書書式項目に不足があると考えられ、新しい意見書改訂案が提案された。気管狭窄や中枢性低換気症候群では大都市圏に登録が集中し、疾患により登録の格差が認められた。臨床像に不明な点が多い特発性肺へモジデロンスでは、登録患者に性差が認められ、人工呼吸管理や気管切開を必要とする重症例の存在が確認された。内分泌疾患では総患者数が最も多い 5 疾患、クレチン症、思春期早発症、ターナー症候群、甲状腺機能亢進症、慢性甲状腺炎を対象として解析し、都道府県と市の総患者数の分布について検討したところ、地域差が認められた。糖尿病疾患では、登録データを用いて疫学的な解析を行い、登録時年齢の分布の解析から、1 型では 18 歳、19 歳での登録漏れが多く、2 型では 19 歳の登録漏れが多いことが示された。難治性病態を持つ関節型 JIA では、寛解維持に Bio 製剤の継続

的な投与が必要であり、Bio 製剤で臨床寛解を維持したまま成人期へ移行する症例に対し、医療費支援制度が必要であることが示された。先天性代謝異常疾患では、登録データと日本先天代謝異常学会患者登録委員会が運用する『先天代謝異常症患者登録制度 (JaSMIn)』における疾患別患者登録数をおもな新生児マススクリーニング対象疾患に関して比較し、いずれの登録においても、特定の疾患に大きな偏りがないことが示された。先天性溶血性貧血では、登録データと日本小児血液・がん学会疾患データ登録を用いて検討し、二次調査の必要性が示された。先天性ミオパチーの疫学情報を解析し、乳児重症型がより多く登録されていること、予後不良とされている乳児重症型の長期生存例が本邦では多いことを示唆する結果から、長期予後の分析ならびに移行期医療についての検討が必要であることが分かった。慢性消化器疾患では稀少疾患の実態を把握するため年間登録数 10 名以下の稀な小児慢性消化器病を取り上げ、その診断の確からしさを検証し、診療ガイドラインや手引き書の整備が急務であることが明らかとなった。成長ホルモン治療領域においては 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、明らかな地域差がみとめられた。耳鼻咽喉科疾患では気管狭窄として登録されている症例について、70%近くは咽頭や喉頭などの上気道の狭窄に伴う病態で登録されていたと考えられた。新制度においてより重要となった医療意見書データの研究への利活用のための整備基盤として、新しい医療意見書システムに関する実施主体調査を行い、実際の運用に必要な項目を実装することの有用性、その趣旨について各者が認識を共有しておくことが重要であることが分かった。

以上の研究成果を踏まえ、引き続き小慢登録データの分析等により疾病研究の推進と政策への貢献、社会への情報提供に努めたい。

#### 研究協力者:

大竹 明	(埼玉医科大学小児科学教室 教授)	奥山 虎之	(国立成育医療研究センター病院 臨床検査部 部長)
七野 浩之	(国立国際医療研究センター 医長)	小原 明	(東邦大学医学部 医学科小児科学講座小児血液学 教授)
平野 大志	(東京慈恵会医科大学小児科学講座 講師)	森尾 友宏	(東京医科歯科大学 小児科学講座 教授)
荒川 浩一	(群馬大学大学院医学系研究科 小児科学教授)	小牧 宏文	(国立精神神経医療研究センター病院臨床研究推進部 部長)
肥沼 悟郎	(慶應義塾大学医学部 小児科学教室助教)	窪田 満	(国立成育医療研究センター病院 総合診療部 部長)
賀藤 均	(国立成育医療研究センター病院 病院長)	小崎 健次郎	(慶應義塾大学医学部 小児科学・臨床遺伝学 教授)
緒方 勤	(浜松医科大学 小児科学講座教授)	新関 寛徳	(国立成育医療研究センター病院 感覚器・形態外科部皮膚科医長)
杉原 茂孝	(東京女子医科大学東医療センター 小児科教授)	神崎 晋	(鳥取大学医学部 周産期・小児医

学教授)  
 黒田 達夫 (慶應義塾大学医学部小児外科 教授)  
 守本 倫子 (国立成育医療研究センター病院  
 感覚器・形態外科部耳鼻咽喉科医  
 長)  
 長 和俊 (北海道大学病院 周産期母子セン  
 ター診療教授)  
 森 臨太郎 (国立成育医療研究センター研究所

政策科学研究部長)  
 掛江 直子 (国立成育医療研究センター小児慢  
 性特定疾病情報室長)  
 盛一 享徳 (国立成育医療研究センター小児慢  
 性特定疾病情報室 研究員)  
 他、国立成育医療研究センター  
 小児慢性特定疾病情報室

## 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 10 年度以降、毎年厚生労働省に 10~12 万件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っている。

本年度は主として平成 25 年度までの医療意見書データを用いて状況をまとめた。その上で、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、小慢事業における疾病研究の課題について検討をすることを目的とした。

## B. 研究方法

本研究班では、各分担研究者が中心となり、以下のような研究を実施した。

- 1) 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向上に関する研究 – 平成 25 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の疾病登録状況〔確定値〕–
- 2) 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向上に関する研究 –

平成 26 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の疾病登録状況〔速報値〕–

- 3) 日本小児科学会及び分科会、関連学会等と連携した小児慢性疾病対策の検討
- 4) 悪性新生物疾患群についての検討
- 5) 慢性腎疾患群についての検討
- 6) アレルギー性慢性呼吸器疾患についての検討
- 7) 慢性呼吸器疾患群についての検討
- 8) 慢性心疾患群についての検討
- 9) 内分泌疾患群についての検討
- 10) 糖尿病疾患群についての検討
- 11) 膠原病疾患群についての検討
- 12) 先天性代謝異常疾患群についての検討
- 13) 血液疾患群についての検討
- 14) 免疫疾患群についての検討
- 15) 神経・筋疾患群についての検討小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた稀少疾患の疫学研究の試み(1)先天性ミオパチーに関するデータ解析  
 神経・筋疾患群についての検討小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた稀少疾患の疫学研究の試み(2)福山型先天性筋ジストロフィーに関するデータ解析
- 16) 慢性消化器疾患群についての検討

- 17) 染色体又は遺伝子に変化を伴う疾患群についての検討
- 18) 皮膚疾患群についての検討
- 19) 成長ホルモン治療領域についての検討
- 20) 外科系疾患についての検討
- 21) 耳鼻咽喉科疾患についての検討
- 22) 新生児科領域疾患についての検討
- 23) 小児慢性疾病対策データの利活用に関する研究
- 24) 小児慢性特定疾病指定医研修プログラム(e-learning)の開発について
- 25) 小児慢性特定疾病情報室ポータルサイト利用状況報告および情報発信のあり方に関する検討
- 26) 小児医療支援等に関する地域格差や疾病格差、制度格差等に関する包括的検討  
－市区町村における医療費助成制度の実体把握(第1報)－
- 27) 小児医療支援等に関する地域格差や疾病格差、制度格差等に関する包括的検討  
－小児慢性特定疾病実施主体間の登録格差に関する研究－
- 28) 小児慢性特定疾病対策の新しい医療意見書システムに関する実施主体調査
- 29) 小児慢性特定疾病対策研究事業システムに関する研究  
－平成25年度小児慢性特定疾病対策研究事業の疾患群別、実施主体別、登録時年齢階級別、登録者数－
- 30) 小児慢性特定疾病対策研究事業システムに関する研究  
－平成26年度小児慢性特定疾病対策研究事業の疾患群別、実施主体別、登録時年齢階級別、登録者数－

(倫理面への配慮)

本研究で用いた小児慢性特定疾病治療研究事業における医療意見書登録データは、申請時

に研究への利用について患児保護者より同意を得た上で、更に個人情報を削除し匿名化してデータベース化されている。したがって、匿名化された事業データの集計・解析に基づく理論的研究であり、被験者保護ならびに個人情報保護等に関する特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

なお、登録データを基に二次調査を実施する場合においては、国立成育医療研究センター倫理審査委員会の審査・承認もしくは分担研究者の所属施設の倫理委員会の審査・承認を受けて実施している。

### C. 研究結果

各分担研究の成果については、以下の通りである。

#### 分担研究1

「小児慢性特定疾病治療研究事業における登録データの精度向上に関する研究－平成25年度の小児慢性特定疾病治療研究事業の疾病登録状況[確定値]－」(小児慢性特定疾病情報室)

平成25年度小児慢性特定疾病治療研究事業について、厚生労働省に平成29年3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を元に作成した平成25年度小慢事業速報値データからスクリーニングにより不完全なデータを抽出し、再度各実施主体へ問合せを行い全国109か所の全実施主体のデータを確定した。

平成25年度の登録総数は106,937件(成長ホルモン治療用意見書提出分を含むと延べ123,435件)であり、本研究ではその内容の集計・解析を行った。

#### 分担研究2

「小児慢性特定疾病治療研究事業における登録データの精度向上に関する研究－平成26年

## 度の小児慢性特定疾患治療研究事業の疾病登録状況〔速報値〕－(小児慢性特定疾病情報室)

平成26年度小児慢性特定疾患治療研究事業(以下、小慢事業)について、厚生労働省に平成29年4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82,340人分(成長ホルモン治療用意見書提出分を含むと延べ94,814人分)であり、本研究ではその内容の集計を行った。

全国110か所の実施主体のうち105か所から事業報告があった。

### 分担研究3

#### 「日本小児科学会及び分科会、関連学会等と連携した小児慢性疾病対策の検討」(大竹明)

平成27年1月から新しくなった小児慢性特定疾病対策の公平・公正な運用に医学専門家の立場から貢献し、慢性疾患を有する患児の療育環境等をより良くするための議論ならびに提案を行っていくことを目的として、日本小児科学会をはじめとする慢性疾患患児の診療に携わる学会ならびに研究会等と当該研究班が連携・協力して活動を行なう場として、日本小児科学会小児慢性疾患委員会が設置されている。当該委員会では、旧制度である小児慢性特定疾患治療研究事業の見直し(児童福祉法の改正)から、小児の慢性疾患の診断基準や対象基準の整理、トランジションの見地から小児期発症の慢性疾患について指定難病の要件を満たしているかの検討等、様々な課題について検討し、情報提供を行なっている。

本年度は、指定難病の追加疾病検討に際し、小児慢性特定疾病対策の対象疾病の要件を満たしているにもかかわらず小児慢性特定疾病対策の対象となっていない疾病について、追加候補疾病に該当すると考えられるかどうかの検討を行った。その結果、16疾病を当該委員会より、追加候補疾病として厚生労働省健康局難病対策

課に要望することとなった。その後16疾病のうち2疾病が既存の対象疾病に含まれるとの解釈が得られたことから、14疾病を新規追加候補疾病として要望すると共に、既対象疾病に含まれていた疾病のうち4疾病について、疾病の性質上明示化すべきと判断し、合計で18疾病を追加要望するに至った。最終的に、これらの18疾病について、疾病の状態の程度(対象基準)、診断の手引き、疾患概要、医療意見書について、各々研究班案を作成した。

### 分担研究4

#### 「悪性新生物疾患群についての検討」(七野浩之)

前年度27年度までに小児期発症悪性新生物の長期フォローアップ患者の診療状況を観察すべく、治療終了5年以後も継続申請している患者の意見書を調査した。晩期合併症などの状況と患者の診療必要性についての情報が不足していた。現行の意見書書式項目に不備があると考え意見書改訂を提案した。提案では治療内容と晩期合併症診療情報の収集を企図し、自由記載を少なくして集計可能な情報とし、同時に長期フォローアップの診療内容を充実させる診療ポイントを項目立てする事により医師を啓発し、患者本人や家族にも理解できる内容を目指した。

### 分担研究5

#### 「慢性腎疾患群についての検討」(平野大志)

我が国には医療費の自己負担分の一部を補助する制度として、地方自治体が法律に基づき、または国の予算措置による事業として国の負担を伴って実施する事業(小児慢性特定疾病対策(小慢))と、地方自治体の条例・規則などに基づき独自に実施する事業(乳幼児等医療費助成)がある。本来は、小慢による医療費助成を第一公費とし、第二公費として乳幼児等医療費助成

を利用することが望ましいが、種々の理由から、小慢に登録せずに医療費を乳幼児等医療費助成制度から支払っている症例が散見される。そこで、本研究では、乳幼児等医療費助成の地域による違いが小慢登録率にどの程度の影響を及ぼしているのかを調べることを目的とした。腎の代表的 2 疾患(IgA 腎症、ネフローゼ症候群)について解析したところ、IgA 腎症については明らかな地域格差が見られなかったものの、ネフローゼ症候群においては 15 歳以上における地域登録格差が認められた。ただし、今回の評価はあくまで相対的な格差であり、絶対数として発症した症例がどの程度の割合で登録されているかという問いには答えられず、また登録の悉皆性についても言及できていない。したがって、来年度以降、全数登録がされている可能性の高いデータを連結し、発症率を推計する予定である。

#### 分担研究 6

##### 「アレルギー性慢性呼吸器疾患についての検討」 (荒川浩一)

平成 25 年度登録クリーニングデータベースを利活用し、気管支喘息(以下喘息)ならびに気管狭窄、中枢性低換気症候群に対する小児医療支援等に関する地域格差や疾病病格差、制度格差等に関して包括的に検討した。喘息では都道府県別に登録分布に大きな偏在が認められたが、乳幼児等医療費助成制度との関連は見いだせなかった。また、福岡や大阪、沖縄では特定の施設に集中し、前 2 県では長期施設入院数が多く、沖縄と大阪ではステロイド依存や酸素投与を受ける症例が多いという特徴がみられた。気管狭窄や中枢性低換気症候群では大都市圏に登録が集中し、疾患により格差が認められた。

#### 分担研究 7

##### 「慢性呼吸器疾患群についての検討」(肥沼悟

#### 郎)

小児慢性特定疾患研究事業の慢性呼吸器疾患群に含まれる特発性肺へモジデローシス(肺血鉄症)の本邦における臨床像は不明な点が多い。そこで、昨年度に引き続き、平成 25 年度の小児慢性特定疾患登録患者の医療意見書の data を解析し、平成 24 年度の解析結果と比較した。

両年度で登録患者数・新規登録患者数は同様であり、登録患者に性差が認められ(約 6 割が女性)、人工呼吸管理や気管切開を必要とする重症例の存在が確認された。平成 24 年度は発症年齢が低いほど治療抵抗性が高い傾向が示されたが、平成 25 年度はその傾向は明らかではなかった。今後、経時的に data を解析することにより、本疾患の臨床像をさらに明らかにしていく必要がある。

#### 分担研究 8

##### 「慢性心疾患群についての検討」(賀藤均)

小児慢性特定疾患の医療意見書登録データを使用して、フォンタン術後患者の疫学調査を行った。

本研究により、本邦におけるフォンタン術後患者の現状がある程度明らかとなり、治療成績向上のための有用な情報となり得ると考える。

#### 分担研究 9

##### 「内分泌疾患群についての検討」(緒方勤)

小児慢性(小慢)特定疾患治療研究事業(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に有用である。今回、総患者数が最も多い 5 疾患、クレチン症、思春期早発症、ターナー症候群、甲状腺機能亢進症、慢性甲状腺炎を対象として、都道府県と市の総患者数の分布、発病時の年齢、初診時年齢等について解析

を行った。1 型糖尿病、2 型糖尿病については、男女比、発病時年齢、肥満度、HbA1C、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の有無、糖尿病合併症の有無について解析を行った。最も多かった成長ホルモン分泌不全性低身長症では、男子 8631 人、女子 4430 人、総患者数 13061 人であった。クレチン症では、男子 2708 人、女子 3146 人、総患者数 5854 人であった。甲状腺機能亢進症では、男子 624 人、女子 3127 人、総患者数 3752 人であった。思春期早発症では、男子 283 人、女子 1505 人、総患者数 1788 人であった。1 型糖尿病については、総患者数 5511 例が解析対象となり、男子 2377 人、女子 3134 人であった。2 型糖尿病については、総患者数 1060 例が解析対象となり、男子 485 人、女子 575 人であった。またそれぞれの疾患について、都道府県と市の総患者数の分布について検討したところ地域性が認められた。小慢事業では患者の登録されている都道府県名と政令指定都市名のデータが集積されており、疾患による地域性も検出することが可能であった。

## 分担研究 10

### 「糖尿病疾患群についての検討」(杉原茂孝)

わが国では、小児期発症 1 型糖尿病の発症頻度は、欧米白人の 20～30 分の 1 ときわめて低い。2 型糖尿病も小児期発症例は成人に比べると発症頻度はきわめて低く、希少疾患と考えられる。また、その他の糖尿病もある。小児期発症の糖尿病については、近年治療法の進展がみられるものの、その患者数、病態、治療の実態、合併症予後、など明らかとなっていない問題が多い。全国レベルでの情報を得ることを目的として、小児慢性特定疾患に登録されたデータを用いて主に疫学的な解析を行った。

糖尿病登録症例は、2005～2013 年は新規 800～1,000 例、継続 5,000～6,000 例、転入・再

開など含め合計 5,000～7,000 例であった。2005 年の法制化後登録数は増加した。さらに 2012 年、2013 年と登録数が増加している。性別では男子(約 43%)よりやや女子(約 55%)の方が多い。2012～2013 年を見ると小児糖尿病患者は約 6,800 人で 1 型糖尿病が 82%(5,600 人)、2 型糖尿病が 16%(1,100 人)、その他の糖尿病が約 2%弱(120 人)であった。登録時年齢は、1 型では 17 歳が最も多く、2 型では 18 歳が最も多い。19 歳では登録者数が増加するはずのところ、逆に著しく減少している。進学や就職で転居などにより、登録が中断された症例があると推測される。1 型糖尿病の新規登録症例数は、2001 年から 2011 年に増加はみられない。ただし、2012～2013 年にはやや増加傾向がみられる。2 型糖尿病の新規登録症例数は、2001 年から 2013 年に増加はみられない。発病年齢の分布をみると、1 型では幼児期から学童期・思春期と発病がみられ、思春期に大きなピークがみられる。2 型では幼児期には発症がほとんどなく、学童期から増加し、13～14 歳にピークとなる。

登録時年齢の分布の解析から、1 型では 18 歳、19 歳での登録漏れが多く、2 型では 19 歳の登録漏れが多いことが示された。1 型については、今後の発症頻度の推移を注視する必要がある。今後も引き続き、多角的な解析を進める必要がある。

## 分担研究 11

### 「膠原病疾患群についての検討」(武井修治)

若年性特発性関節炎(JIA)に対し、2008 年に生物学的製剤(Bio 製剤)が保険適応となり、JIA の臨床病態と予後は一変した。そこで継続申請時の医療意見書データ(小慢データ)を用いて、保険適応取得前の 2005 年から最新データが固定された 2013 年までの間に、本邦 JIA の臨床病態がどう変化したかを調査し、成人期へ移行する関節型 JIA の支援の在り方について検討した。

その結果、JIA に対する Bio 製剤の導入率は年々増加し、2013 年に小慢制度に継続申請した JIA の 40%に達した。その一方、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) や免疫抑制薬の併用率には変化はなく、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) やステロイド薬の使用頻度は年々低下した。

また、JIA の炎症病態を反映する、臨床症状や炎症マーカー (ESR や CRP) の異常がある患者比率は低下した。しかし、関節型 JIA の免疫異常を反映するリウマトイド因子 (RF) や抗核抗体 (ANA) の陽性率には変化はなく、無治療寛解を達成した患者の増加はみられなかった。

以上から、難治性病態を持つ関節型 JIA では、その寛解維持に Bio 製剤の継続的な投与が必要であり、Bio 製剤で臨床寛解を維持したまま成人期へ移行する症例に対して、その活発な社会活動を継続するためにも、医療費支援制度が必要である。

## 分担研究 12

### 「先天性代謝異常疾患群についての検討」(奥山虎之)

小児慢性特定疾患 (小慢) 登録データと日本先天代謝異常学会患者登録委員会が運用する『先天代謝異常症患者登録制度 JaSMIn (Japan Registration System of Inherited and Metabolic Diseases)』における疾患別患者登録数をおもな新生児マススクリーニング対象疾患に関して比較した。小慢データでは JaSMIn 患者登録数の 2 倍程度であった。疾患別の登録患者数は小児慢性特定疾患統計では、フェニルケトン尿症が最も多く、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、メープルシロップ尿症が多くを占めていた。この傾向は、JaSMIn でもほぼ同様であった。いずれの登録においても、特定の疾患に大きな偏りが無いことが示された。

## 分担研究 13

### 「血液疾患群についての検討」(小原明)

小児慢性事業対象疾患でありながら指定難病ではない疾患として、先天性溶血性貧血がある。この疾患 (群) の情報を収集して指定難病収載を目指すべく、現行の小慢登録データと日本小児血液・がん学会疾患データ登録を用いて、二次調査の必要性と可能性について検討した。学会データによれば平成 25 年新規診断症例は 61 例 (内 43 例が遺伝性球状赤血球症)、小慢データでは同年の初回申請者は 36 例 (同 33 例) であった。小慢意見書では多くの患者が発症や初診から長期間経過後に初回申請されている事が判明し、さらに最多病型である遺伝性球状赤血球症の発症後長期経過している 64 例の検討では、適切な診療に関する疑問や、継続申請の必要性に疑問のある症例があった。しかしながら、小慢意見書情報は極めて限られており、これらの疑問解決には二次調査が必要であった。指定難病収載への申請にはより詳細な臨床情報の収集が必要であった。

## 分担研究 14

### 「免疫疾患群についての検討」(森尾友宏)

原発性免疫不全症の診断・診療の支援を実施すると共に、移行期医療についての諸問題を検討した。PID の相談・診断・疾患登録システムである PIDJ の次期システム移行を検討し、新しい学会設立に向けた準備を開始した。患者に対しては、患者会であるつばさの会と連動して、個人にての症状・病状把握の支援を行い (Pier)、また障害者手帳認定についての活動支援を行った。

## 分担研究 15

「神経・筋疾患群についての検討 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた稀少疾患の疫学研究の試み (1) 先天性ミオパチー

## に関するデータ解析」(小牧宏文)

小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用い、対象疾患の一つである先天性ミオパチーの疫学情報を解析することを目的に、平成25年度の全登録例162例の解析を行った。年齢は7.7±5.4歳、中枢神経系登録項目で精神遅滞の合併が多く、呼吸機能系登録項目で、人工呼吸管理実施例、気管切開例が多く登録されていた。本疾患のうち乳児重症型がより多く登録されていること、予後不良とされている乳児重症型の長期生存率が本邦では多いことを示唆する結果と考えた。これらの症例の長期予後の分析を指定難病と連携して行うことの意義があること、ならびに移行期医療についての検討が必要であると考へた。

## 「神経・筋疾患群についての検討 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データを用いた稀少疾患の疫学研究の試み(2) 福山型先天性筋ジストロフィーに関するデータ解析」(小牧宏文)

平成18～24年度の旧小慢事業より、福山型先天性筋ジストロフィーを対象として解析を行い、家族会や患者登録事業における疫学データとの比較を試みた。平成19～23年度の5年間に総数1691件、506名の情報が得られた。旧小慢事業においては入力項目が疾患毎に定められておらず、データクリーニングもなされていないため、疫学調査として有効利用出来るデータに限界があった。特に個人識別情報や重要データにおける欠損値は解析を困難にした。一方、患者家族会や患者登録事業と比して1.5倍程度の登録数があり、よりバイアスの少ない情報が期待できる。現在、登録情報の個別化や情報入力・管理システムの改善が計画されており、より有効なデータ登録・利用を行うためのシステム構築が課題である。次年度以降解析を継続し、結果をまとめていく。

## 分担研究 16

### 「慢性消化器疾患群についての検討」(窪田満)

小児医療から成人医療への移行期医療が注目されており、成人診療科での診療経験の少ない稀な疾患を持つ患者の転科が困難であることが明らかになってきた。そこで、稀少疾患の実態を把握するために、平成25年度の小児慢性特定疾患の登録データをもとに、年間登録数10名以下の稀な小児慢性消化器病を取り上げ、その診断の確からしさを検証した。年間登録数10名以下の稀な小児慢性消化器病の登録患者数は、肝内胆管異形成症候群2例、肝内胆管低形成(形成不全)症9例、肝内胆管閉鎖(症)4例、先天性微絨毛萎縮症7例の計22例であった。22例全例の主治医に調査票を送付し、11名に関して主治医から回答を得た(50%)。回答を得た11例全例の真の診断名は、登録された診断名とは異なるものであった。真の病名と登録病名が異なっている理由として、ICD10病名が現状と一致しないために拡大解釈を行ったものと、明らかに患者の救済のために登録しているものと2つが考へられた。平成27年の児童福祉法改正法で対象疾病が増えたことで、前述の11例中8例が真の病名と同じ病名で登録され、この問題はかなり解決され、悉皆性のある正確な登録制度に近づいた。今後は、これらの稀少疾患に関する診療ガイドラインや手引き書の整備が急務である。

## 分担研究 17

### 「染色体又は遺伝子に変化を伴う疾患群についての検討」(小崎健次郎)

4種の先天異常症候群、ロイス・ディーツ症候群、色素失調症、ハーラーマン・ストライフ症候群、カムラティ・エンゲルマン症候群が新たに小児慢性特定疾患として承契された。成人期ヘトランジション、確定診断のための遺伝子診断の保険化

が今後の課題である。

## 分担研究 18

### 「皮膚疾患群についての検討」(新関寛徳)

小児慢性特定疾患事業に登録されている皮膚疾患は平成 25 年度には4疾患が登録されていた。本研究の目的は、旧制度での登録症例を分析し、将来的には新制度での登録データと比較することである。

平成 25 年度クリーニングデータをもとに登録された皮膚疾患(先天性白皮症、色素性乾皮症、先天性魚鱗癬、表皮水疱症)の疾患別登録件数、新規患者数、性別(女性%)、平均年齢、平均発病年齢、眼科の異常、遺伝子診断、合併症について検討した。4 疾患(先天性白皮症、色素性乾皮症、先天性魚鱗癬、表皮水疱症)の合計は 217 名、新規登録患者は 19 名であった。

1 年ごとの集計を比較することにより療養状況を把握していくとともに移行期支援の連携のために成人診療学会(日本皮膚科学会)、厚労省研究班(難治性皮膚疾患研究班)との連携に有用と思われた。

## 分担研究 19

### 「成長ホルモン治療領域についての検討」(神崎晋)

本研究では平成 16 年度から 25 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。18 歳までの医療費無料化が GH 治療疾患の登録に及ぼす影響を、平成 19 年度半ばから無料化が開始された東京都を対象に検討した。

1. GH 分泌不全性低身長症(約 2000 例)、Turner 症候群(約 140 例)、Prader-Willi 症候群(約 60 例)、軟骨無形成症(約 70 例)程度が毎年新規に登録されている。

2. GH 分泌不全性低身長症(平成 25 年度)とターナー症候群(平成 25 年度)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. 一部の地域で導入された 15 歳までの医療費無料化は、小児慢性特定疾患登録に影響を及ぼしていない。

## 分担研究 20

### 「外科系疾患についての検討」(黒田達夫)

今年度は小児慢性特定疾患対象疾患の新規見直し前の小児外科関連疾患の認定状況について調査し、問題点を検討することを目的として、小児外科疾患の含まれる慢性消化器疾患群と慢性呼吸器疾患群について主要疾患の登録数を解析した。さらに胆道閉鎖症と思われる全ての病名の登録総数を自治体番号別に調べ、その登録数の傾向を解析した。慢性消化器疾患の全登録数 2999 件中 2165 件(72.2%)が胆道閉鎖症で圧倒的に多く、全体の 93.4%が肝疾患であった。慢性呼吸器疾患では全 3356 件中、外科疾患は気管狭窄の 987 例(29.4%)のみであった。胆道閉鎖症の登録件数は自治体により 192 件から 1 件までばらつきがあり、登録疾患名もいくつかの疾患名が用いられており、学会などの年間新規登録件数との大きな乖離がみられた。これより旧来の登録の肝疾患への偏重や、疾患の定義・診断基準の整備に必要性などが示唆された。今後の経年的な解析により、これらの課題の改善状況を検証して行きたい。

## 分担研究 21

### 「耳鼻咽喉科疾患についての検討」(守本倫子)

小児慢性特定疾患治療研究事業に気管狭窄として登録されている症例について、特に発症 2 歳以下の症例に限定して検討を行った。おそらく 70%近くは咽頭や喉頭などの上気道の狭窄に伴う病態で登録されていたと考えられた。頭蓋顔

面奇形などは治療と共に気道のトラブルが少なくなってくる可能性もあり、年次ごとに経過を追っていくことで病態や治療、予後が明らかになり、将来的には社会福祉政策に反映させることができると考えられる。

## 分担研究 22

### 「新生児科領域疾患についての検討」(長和俊)

全国の主要な新生児診療施設に対して、慢性肺疾患の診療状況について郵送法による調査を行った。調査対象施設の61.2%から回答を得た。回答した施設で出生する超低出生体重児の数は日本で出生する超低出生体重児のおよそ2/3を網羅していた。184例の重症CLD児のうち、慢性特定疾病制度に登録済みであったのは106例(57.6%)であり、未登録の理由の第一位は「短期間で酸素療法が終了する見込み」であった。一方、「他の助成で十分」や、「メリットがない」などの意見もあり、慢性特定疾病の基準を満たすCLD症例の悉皆性を担保するためには、新たな対策が必要であると考えられた。

## 分担研究 23

### 「小児慢性疾病対策データの利活用に関する研究」(森臨太郎)

小児慢性疾病登録データベースの利用可能性を検証することを目的として、すでに公開されている人口動態統計の、1900年から2010年までの、都道府県別の人口動態統計のうち、出生届と5歳未満の死亡届のデータを入手した。一方、格差評価に関して、文献調査を行い、経済分析で格差評価に用いられるTheil Indexの利用が最も望ましいと考えた。そこで、小児死亡や乳児死亡、さらにその内因子・外因子、年次推移を算出し、特に外因子のインデックスと、災害時との関連性を見て、都道府県格差が算出できるかどうかの妥当性を評価した。過去の大きな日本での

災害と、Theil Indexのピークが一致したため、妥当な評価指標であることが評価できた。

## 分担研究 24

### 「小児慢性特定疾病指定医研修プログラム(e-learning)の開発について」(掛江直子)

小児慢性特定疾病対策(以下、「小慢対策」という。)における小児慢性特定疾病指定医(以下、「小慢指定医」という。)の研修については、小慢対策の実施主体の長、すなわち都道府県知事、指定都市市長および中核市市長(以下、「都道府県知事等」という。)が行うこととなっている。

現在、実施主体は中核市まで含めた115自治体があるが、専門医資格を有している場合には研修を受講する必要がないため研修受講対象となる医師が実施主体毎では少ないこと、さらに平成29年3月末に小慢指定医の経過措置※が終了することに伴い、経過措置終了までの間に受講が必要な多くの医師が研修を受けることが予想される。このため、自治体の規模によっては、研修希望者が数名しかおらず、開催自体が難しくなる状況が想定される。

また、指定医研修用のテキストについては、当該研究班において作成し、小児慢性特定疾病情報センターにおいて公開していること、小児慢性特定疾病対策の関係者から自身の知識を深めるためにe-learning等で受講したいという要望があること等を踏まえ、小慢指定医研修をweb上で受講できるe-learningプログラムを開発した。次年度以降は、コンテンツの妥当性の評価、ならびに更なる改善を検討したい。

## 分担研究 25

### 「小児慢性特定疾病情報室ポータルサイト利用状況報告および情報発信のあり方に関する検討」(掛江直子)

厚生労働省による「小児慢性特定疾病登録管

理データ運用事業」の補助事業により平成 27 年 1 月から運用を開始した公的ポータルサイト「小児慢性特定疾病情報センター」は 3 年目を迎えた。掲載情報を随時更新しながら、小児慢性特定疾病患者、家族及び小児慢性特定疾病にかかわる関係者に向けて、治療・療養生活の改善に関する各種情報（疾病概要や診断の手引き、医療費助成事業関連情報、各種相談窓口・支援機関に関する情報等）の提供を行っている。平成 28 年度は約 160 万件のアクセス数があり、平均アクセス数は平日では約 5200 件、土日祝日では約 2700 件程度だった。昼間就業時間帯および夜間帯ともにアクセス数の増加が認められ、業務上の閲覧に加え患者・家族等の一般国民からのアクセスが推察された。前回の解析と同様にアクセス端末の過半数は携帯端末だった。画面の見やすさやサイト内の検索のしやすさを配慮しつつ、今後とも必要な情報をよりわかりやすく提供できるように努めてゆきたい。

#### 分担研究 26

「小児医療支援等に関する地域格差や疾病格差、制度格差等に関する包括的検討 ―市区町村における医療費助成制度の実体把握（第1報）―」（盛一享徳）

わが国における子どもに対する医療費助成制度は複数の施策が並列している複雑な構造となっている。とくに慢性疾患を抱える子どもへの医療費助成等を行う実施主体（都道府県・指定市・中核市）事業である小児慢性特定疾病対策と、乳幼児や子どもへの医療費助成を行う市区町村事業である乳幼児・子ども医療費助成制度は、しばしば対象者が重複することから、小児慢性特定疾病登録の悉皆性への影響が考えられている。また乳幼児・子ども医療費助成制度は、市区町村事業であることから自治体毎の施策の内容に大きな違いがあることが指摘されているが、その実体の詳細について過去に報告されたこと

はない。小児慢性特定疾病登録を疾病登録として捉えた場合、乳幼児・子ども医療費助成制度がどの程度影響を及ぼすのかを明らかにすることは、本施策を考える上で重要である。

今回我々は全国 1741 市区町村における、乳幼児・子ども医療費助成制度について対象年齢や自己負担額、入院診療と外来診療との差異等について詳細に調査し実体を明らかにした。

#### 分担研究 27

「小児医療支援等に関する地域格差や疾病格差、制度格差等に関する包括的検討 ―小児慢性特定疾病実施主体間の登録格差に関する研究―」（盛一享徳）

わが国における子どもに対する医療費助成制度は複数の施策が並列している複雑な構造となっている。市区町村事業である乳幼児・子ども医療費助成等は、しばしば小児慢性特定疾病と対象者が重複することから、小児慢性特定疾病登録の悉皆性についてしばしば議論となっていた。今回我々は経済分野で用いられている相対的格差に関する指標である Theil index を用いて、実施主体間における登録状況の格差について検討を行ったところ、重症や疾患や病状が長い疾患については、実施主体間において登録の格差が大きくないことが分かった。従って小児慢性特定疾病登録は、ある特定の地域に登録が偏ったデータではなく、全国から同様に登録が行われていることが予想されるため、小児慢性特定疾病登録データはわが国を代表するデータであると見なせると考えられた。

#### 分担研究 28

「小児慢性特定疾病対策の新しい医療意見書システムに関する実施主体調査」（小児慢性特定疾病情報室）

平成 27 年 9 月に行った実施主体調査におい

て、医療意見書について実際の運用に必要な項目の追加要望が多く寄せられた。これを受け、平成 28 年 4 月に全 114 実施主体に対し再度調査を行い、その全てから回答を得た。約 6 割の実施主体からは医療機関から情報提供を望む項目に関して具体的な意見が得られた。従来の医療意見書の様式から得られる情報の他に、実際の運用にあたって重要な情報があると考えられる実施主体が多いことがわかった。実際に療育指導連絡票を使用して情報収集を行っているという回答した実施主体は 27.2 % だった。

現在開発が進められている新しい医療意見書登録システムでは、医療意見書、重症患者認定申請書、人工呼吸器等装着者申請時添付書類の様式は統一化され、指定医がコンピュータ入力する方式となる。新しいシステムには医療意見書等の医学情報のみならず、実際の運用に必要な項目をも実装することが支援に当たっては有用であり、その趣旨について各者が認識を共有しておくことが重要であると考えられた。

#### 分担研究 29

「小児慢性特定疾病対策研究事業システムに関する研究 — 平成 25 年度小児慢性特定疾病対策研究事業の疾患群別、実施主体別、登録時年齢階級別、登録者数 —」(小児慢性特定疾病情報室)

当該研究班では、小児慢性特定疾患治療研究事業における医療意見書の電子データを用いてデータベースを構築してきた。このデータは、各実施主体が毎年厚生労働省に匿名化したうえで報告している電子データである。

本研究では、「小児慢性特定疾患の登録・管理システム Ver5」および「Ver.5.1」を使用して、当該研究班の研究期間である平成 29 年 3 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、実施主体別、男女別、登録時年齢階級別に集計した。平成 25 年度は全国

109 ヶ所の実施主体全てを集計した。

#### 分担研究 30

「小児慢性特定疾病対策研究事業システムに関する研究 — 平成 26 年度小児慢性特定疾病対策研究事業の疾患群別、実施主体別、登録時年齢階級別、登録者数 —」(小児慢性特定疾病情報室)

当該研究班では、小児慢性特定疾患治療研究事業における医療意見書の電子データを用いてデータベースを構築してきた。このデータは、各実施主体が毎年厚生労働省に匿名化したうえで報告している電子データである。

本研究では、「小児慢性特定疾患の登録・管理システム Ver5」および「Ver.5.1」を使用して、当該研究班の研究期間である平成 29 年 3 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、実施主体別、男女別、登録時年齢階級別に集計した。平成 26 年度は全国 110 ヶ所の実施主体の内、105 ヶ所分を集計した。

#### D. 考察

本年度は、全国 109 ヶ所の全実施主体からの平成 25 年度データをデータベース化し、平成 25 年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況〔確定値〕として報告した。また、平成 26 年度について、厚生労働省に平成 29 年 4 月までに、全国 110 ヶ所の実施主体うち 105 ヶ所から電子データによる事業報告があった。82,340 人分の意見書（成長ホルモン治療用意見書提出分を含むと延べ 94,814 人分）のデータをデータベース化し、これらを平成 26 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況〔速報値〕としてまとめた。

経済指標の一つである Theil index を用いて登録の地域格差について検討を行い、その可能

性を示した。また国民への幅広い情報提供を目的とし、平成27年1月1日の制度改正時より運用しているポータルサイトについて、その利用状況の分析を行った。学会独自のデータベースを保有している分野では、事業登録である小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データの限界を明らかにし、新制度における登録精度の課題を示した。臨床症状が未だ明らかとなっていない稀少疾患について、わが国における状況を示すとともに、難治性疾患における合併症等の現状も新たに見いだした。

各分担班による研究成果から、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データベースは、わが国における様々な小児慢性疾患を解析する上で、重要な基礎データとなる可能性が示された。

## E. 結論

当該研究班は、小児慢性特定疾患を罹患する患儿数やその診断・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、結果を難治性疾患等政策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。

今後も、日本小児科学会をはじめとする各小児慢性疾患関連学会等と密接に連携し、当該事業の適正運用に資する情報の提供および疾患研究の更なる推進に努めていきたい。