

厚生労働科学研究費補助金
子ども家庭総合研究事業

安全・安心な母子保健医療提供体制整備のための
総合研究「子どもの病気に関する包括的データベース
(難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む)
の構築とその利用に関する研究」

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

原 田 正 平

平成18(2006)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 子どもの病気に関する包括的データベース（難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む）
の構築とその利用に関する研究----- 1
原田正平

II. 分担研究報告書

1. 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（原田正平）
- 1-1. 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----- 9
原田正平、加藤忠明、掛江直子、榊村智美、顧 艶紅、佐藤ゆき、青木菊麿、安達昌功、鈴木 健
（資料）症例情報データベースシステム 基本仕様書
- 1-2. 米国の3州における新生児マススクリーニング追跡調査体制について----- 52
原田正平
（資料）National Newborn Screening Status Report
2. 包括的データベースを利活用したエビデンスに基づく政策提言のあり方に関する研究（秦 順一）
フランスの小児がん登録に見る子どもの病気に関するデータベース構築ーわが国での小児がん
長期フォローアップ体制を見据えてー ----- 60
松田智大、秦 順一、藤本純一郎、掛江直子
3. 各種の成育難治性疾患患者ならびに正常出生児から採取された検体を体系的に保存するシステム
構築に関する研究----- 76
藤本純一郎、秦 順一、中川温子、清河信敬、大喜多肇、掛江直子
4. 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性疾患に関するデータベース作成とそれ以外
の登録システムの統合に関する研究（加藤忠明）
- 4-1. 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性疾患に関するデータベース構築の
あり方----- 79
加藤忠明、原田正平、掛江直子、榊村智美、顧 艶紅、佐藤ゆき、坂本なほ子、松田智大
- 4-2. 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した若年性特発性関節炎 J I A の臨床病態調査及び
疫学調査----- 83
武井修治、加藤忠明
- 4-3. 小児期ネフローゼ症候群の疫学的解析と長期予後に関する研究
ー新潟県における成績からー ----- 88
内山 聖、加藤忠明
5. 小児慢性疾患を対象とした包括的データベース構築およびその利活用における倫理的・法的諸問
題に関する研究----- 90
掛江直子、坂本なほ子、秦 順一、藤本純一郎
6. 専門医の診断ネットワークシステムを活用した先天性代謝異常症の登録システムの稼動および専
門医による特殊検査・診断体制維持のための研究----- 97
松原洋一、青木継稔、大浦敏博、大原 信、小林圭子、下澤伸行、杉江秀夫、山口清次、
辻 一郎、奥山虎之、呉 繁夫、青木洋子

7. 新しい新生児・乳幼児マススクリーニング対象疾患の登録・追跡・解析・情報提供システムの構築に関する研究-----	100
山口清次、長谷川有紀、小林弘典、重松陽介、大浦敏博、福士 勝、鈴木 健、田崎隆二	
8. 成育コホートを応用したcommon diseaseの自然経過及び医療的介入の有効性に関する研究-----	109
高山ジョニー郎、名取道也、大矢幸弘、洲鎌盛一、恒松由記子、相澤志優、伊藤裕司、緒方 勤、佐々木敏、岡本 茂	
9. 川崎病疫学全国調査によるデータベースとそれ以外のデータベースの連結に関する研究-	114
中村好一	
10. コホートデータベースにおける追跡調査項目開発及び生物統計学・臨床疫学方法論導入に関する研究-----	137
加藤則子、安藤寿康、野中浩一、大木秀一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	159

I. 総括研究報告書

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)
総括研究報告書

子どもの病気に関する包括的データベース（難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む）の構築とその利用に関する研究

主任研究者 原田 正平 国立成育医療センター研究所室長

研究要旨

本研究は、「子どもの病気に関する包括的データベース（以下、DB）」の構築とその継続的運用により、小児慢性疾患などの臨床疫学情報収集、機動的利活用の迅速化、効率化を図ることを目的とする。成育医療の現場での限られた人的資源等の効率的かつ公平な利活用が、厚生労働行政の中で強く求められ、科学的証拠に基づく政策決定（evidence-based policy making）が必要であることが、その背景となっている。

DBの構築、持続可能性を高めるため必要なものは以下の4条件である。

1) 情報提供者である患者・家族・主治医へDB構築・利活用から有益な還元がある。2) 登録情報の精度を高めるため専門医の活動の継続性を保証する。3) 複数の登録情報の重ね合わせが効率的かつ精度の高いDB構築を可能とする。4) DB構築には長期的活動の保証が必要であり、個人情報の長期保有に伴う散逸、漏洩などを防止するため、公的な組織によるものが望ましい。

これら条件を満たすため、国立成育医療センターを中心とし、複数のDB相互の連携強化、統合をはかり、二次研究の効率化、公平化により、限られた資源を有効に利活用する方策を研究した。それに加え、継続的な運用を前提としたDBを構築することで、疾病構造の経時的把握が可能となり、最新の臨床疫学情報が提供され、即応性の高い適切な医療政策の立案に役立つことが期待されることから、DB解析結果や二次研究の成果を、患者・家族・主治医へ還元するシステムを加え、サーベイランスループ（surveillance loop）を形成することで、継続的質改善活動を可能とするよう独創的な方策を考案した。

具体的な研究は以下の通りである。1-1) 新生児マススクリーニング（MS）陽性者DB構築のため、初回・追跡後登録のプログラムを開発した。1-2) 国外での新生児MS陽性者DBの実状調査として、2005（平成 17）年5月に米国のワシントン州立衛生研究所、コロラド大学、ニューヨーク州立衛生研究所を視察し、現地の専門家と論議をおこなった。2) 生物統計学・臨床疫学等の方法論を用いて解析することを前提とした場合、DBはどのように構築されるべきかの検討として、フランスでのがん登録の実状に関する情報収集をおこなった。3) 各種の成育難治性疾患患者などから採取された検体保存のシステム構築として、平成 17 年度はセンター内に保存場所を確保した。新生児MSで得られた濾紙血検体の保存に関して、予備的検討を開始した。4-1) 小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）の、平成 17 年4月からの新しい医療意見書および小児悪性新生物登録コードの普及は計画どおり進んでいる。複数年の小慢事業DBを結合させた症例登録DBのプログラムを、ソフトウェア会社との共同研究により開発した。4-2) 小慢事業で収集される医療データを用いて、若年性特発性関節炎 JIA の臨床病態や疫学的検討を行った。4-3) 新潟大学小児科

でフォローしているネフローゼ症候群児のデータを解析した。5) わが国でどのような小児がん登録が進められているのかを調査し、既存の情報DB上の登録項目を具体的に比較、さらにこれらの情報照会に際して倫理的にはどのような問題があるのかについて検討を行なった。6) 専門医の診断ネットワークシステムを活用した先天性代謝異常症の登録システムの稼働および専門医による特殊検査・診断体制維持のための研究を行った。7) 新しい新生児MS陽性者の登録システムとして、福井大学、島根大学、熊本化血研、東京都予防医学協会、札幌市衛生研究所の5カ所でタンDEM質量分析機によるパイロットMSを開始し、登録フォームとネットワークを構築中である。福井大学で約4万検体、他の4施設で合わせて約4万検体を検査した。8) 平成15年度から始められた国立成育医療センターでのコホートは、妊娠16週の妊婦約1700名が参加登録を行い、アンケートを通じた調査が行なわれた。9) 平成17年1月に実施した第18回川崎病全国疫学調査のデータ解析、それをもとにしたDB構築を行った。10) 成育コホートのフォローアップ調査を行ってゆく上で、どのような設問項目が可能であるのか、設問例を提案するために、把握している標準化された尺度を整理し、フォローアップ項目として使える領域を取り出してまとめた。

分担研究者

秦 順一 国立成育医療センター 総長
藤本純一郎 国立成育医療センター研究所
副所長
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
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
松原洋一 東北大学大学院医学系研究科
遺伝学分野教授
山口清次 島根大学医学部小児科教授
高山ジョーニョ 国立成育医療センター
総合診療部長
中村好一 自治医科大学公衆衛生学教室教授
加藤則子 国立保健医療科学院研修企画部長

A. 研究目的

科学的証拠に基づく政策決定 (evidence-based policy-making) の基盤としての「子どもの病気に関する包括的データベース (以下、DB)」を構築し、持続可能性を高めるため必要なものは以下の4条件である。1) 情報提供者である患者・家族・主治医へDB構築・利活用から有益な還元がある。2) 登録情報の精度を高めるため専門医の活動の継続性を保証する。

3) 複数の登録情報の重ね合わせが効率的かつ精度の高いDB構築を可能とする。4) DB構築には長期的活動の保証が必要であり、個人情報長期保有に伴う散逸、漏洩などを防止するため、公的な組織によるものが望ましい。これら条件を満たすため、国立成育医療センターを中心とし、複数のDB相互の連携強化、統合をはかり、二次研究の効率化、公平化により、限られた資源を有効に利活用する方策を研究する。

B. 研究方法

1-1) 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

新生児マススクリーニング (MS) 陽性者DB構築のため、初回・追跡後登録のプログラムを開発する。

1-2) 米国の3州における新生児マススクリーニング追跡調査体制について

国外での新生児MS陽性者DBの実状調査として、米国のワシントン州立衛生研究所、コロラド大学、ニューヨーク州立衛生研究所を視察し、現地の専門家と論議をおこなう。

2) 包括的データベースを利活用したエビデン

スに基づく政策提言のあり方に関する研究

「フランスの小児がん登録に見る子どもの病気に関するデータベース構築－わが国での小児がん長期フォローアップ体制を見据えて－」

平成 18 年度以降、日本での小児がん長期フォローアップを整備するにあたり、フランスの小児がん登録を調査し、わが国における子どもの病気に関する DB 構築のあり方を検討する。

3) 各種の成育難治性疾患患者ならびに正常出生児から採取された検体を体系的に保存するシステム構築に関する研究

各種の成育難治性疾患患者などから採取された検体の保存場所を確保する。また新生児 MS で得られた濾紙血検体の保存に関して、予備的検討を開始する。

4-1) 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性疾患に関するデータベース構築のあり方

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）の新しい医療意見書および小児悪性新生物登録コードについて、その普及度を検証する。従来単年度登録されている医療意見書を、同一症例について、複数年の照合可能なプログラムを開発する。

4-2) 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した若年性特発性関節炎 J I A の臨床病態調査及び疫学調査

小慢事業で収集される医療データを用いて、若年性特発性関節炎 J I A の臨床病態や疫学的検討を行う。

4-3) 小児期ネフローゼ症候群の疫学的解析と長期予後に関する研究－新潟県における成績から－

新潟大学小児科でフォローしている 98 名のネフローゼ症候群児のデータを解析する。

5) 小児慢性疾患を対象とした包括的データベース構築およびその利活用における倫理的・法的諸問題に関する研究

現在本邦にてどのような小児がん登録が進められているのかを調査し、既存の情報 DB 上の

登録項目を具体的に比較すると同時に、これらの複数の情報源からの情報照会にあたりどのような個人識別情報が利用できるのか、さらにこれらの情報照会に際して倫理的にはどのような問題があるのかについて検討を行なう。

6) 専門医の診断ネットワークシステムを活用した先天性代謝異常症の登録システムの稼働および専門医による特殊検査・診断体制維持のための研究

先天代謝異常症をもつ患者の長期予後とその社会との関わりについて、全国的な症例登録・DB を確立し、長期的追跡を可能とするためのシステム構築について検討をおこなう。

7) 新しい新生児・乳幼児マススクリーニング対象疾患の登録・追跡・解析・情報提供システムの構築に関する研究

2001 年～2005 年の間にわが国で行なったタンデムマスによるパイロットスタディーの結果について解析する。

8) 成育コホートを応用した common disease の自然経過及び医療的介入の有効性に関する研究

成育コホート DB 構築を継続する。対象となった症例の栄養調査や乳幼児検診時のデータなどを統合する DB の構築を図る。対象児全員に 2 歳児健診と同時に、2 歳児のチェックシート調査を計画する。

9) 川崎病疫学全国調査によるデータベースとそれ以外のデータベースの連結に関する研究

平成 17 年 1 月に実施した第 18 回川崎病全国疫学調査のデータ解析と DB 構築を行う。

10) コホートデータベースにおける追跡調査項目開発及び生物統計学・臨床疫学方法論導入に関する研究

成育コホート DB を有効に生かして質の良い縦断研究を行うにはどのような方策があるか、フォローアップ調査を行ってゆく上でどのような設問項目が可能であるのかを検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、包括的DB構築および利活用における倫理的・法的諸問題を検討するための分担研究課題をたて、患者に対する倫理的配慮に積極的に取り組む予定である。また、当該研究活動において、改めて患者情報の提供を受けようような場合については、現在改定作業の進められている国の指針に従って、適切に対応する。

C. 研究結果

1-1) 新生児マススクリーニング(MS)陽性者の初回・追跡後登録のプログラムを開発

システムの概要は以下の通りである。

a) 基本登録

年に1回以上の頻度で、新生児MS実施主体(行政)から提供をうけるMS対象疾患陽性者一覧より基本データの登録を行う。

b) 調査票発行

基本データをもとに、患者管理病院別に初回および継続の調査票(窓付き封筒書式)を発行する。

c) 調査票経過フォロー

返送された調査票の回答内容をDBへ反映させ、未回答分については、再調査するための督促状を発行する。

初回調査分について、MS実施主体(行政)に対し年1回、調査結果を報告する用紙(窓付き封筒書式)を発行する。

1-2) 平成17年5月に米国の3州(ワシントン、コロラド、ニューヨーク)のスクリーニング検査機関および採血医療機関等の視察を行い、また各州のスクリーニング責任者と両国のMS体制の違いについて討議を行った。その結果、わが国のMS陽性者の追跡調査体制の再構築のために有意義な資料・情報が得られ、また将来の情報入手のための人脈も形成できた。

2) フランスの小児がん登録は、固形がん登録と悪性血液疾患登録の2つに分かれて全国レベルで行なわれている事業であり、登録作業は調

査員による医療機関や病理組織学研究室等への出張採録にて行われている。両登録は、単なる集計作業のみならず、記述疫学、分析疫学、医療行為の評価、検診事業の有効性の検証等を任務として与えられており、研究活動に非常に重点が置かれているのが特徴的であった。

3) 各種の成育難治性疾患患者ならびに正常出生児から採取された検体を体系的に保存するシステムの構築をはかり、小児がんの臨床試験と連携した検体保存システムを構築し活動を開始した。

現在、小児がんに対しては全国規模の多施設共同臨床試験が実施されており、分担研究者ならびに研究協力者は患者由来検体を用いた中央診断プロセスを担当している。そこでこの中央診断システムを活用し、診断確定後の余剰検体を保存するシステムを構築し、白血病、悪性リンパ腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫について余剰検体保存を開始した。

4-1) 「小児慢性特定疾患 System Ver4.0 中央出力(CSV)データ構造」を基にして、複数年度の電子データを結合させるDB構築プログラムを開発した。その運用が円滑に行えるように、プログラムにはデータの入出力機能のみでなく、各種の検索機能、また自動印刷機能も含めた。

4-2) 若年性特発性関節炎 JIA の臨床病態や疫学的検討を行った結果、小児人口 10 万人あたりの有病率は 8.0 であり地域集積性はみられなかった。臨床病態の検討では、4 歳と 11 歳をピークとした二峰性の好発年齢、難治性因子としてのリウマトイド因子 RF など、従来の報告と一致した結果が得られた。以上から、小慢データは一次調査として利活用可能なデータであり、更なる利活用促進のためには、二次調査実施システムの構築や、他の医療登録システムとのリンクが重要であると思われた。

4-3) 小児のネフローゼ症候群の発症年齢や頻回再発例の頻度や長期予後の成績について、98 名のネフローゼ症候群児を解析した。発症時

年齢は 6.3±3.3、男女比は 2.9、頻回再発例は 26 名(26.5%)であった。また、10 年～28 年後の予後を調査した結果、発症後 15 年～16 年すると頻回再発例も非頻回再発例も有病率は約 10%と同じになり、その後も徐々に低下した。しかし、低年齢で発症すると、発症後 15 年～16 年後の有病率は高い傾向を示した。

5) 小児難治性疾患登録システムの構築にむけて、小児がんをモデル疾患として検討を行った。既存の小児がん関係の登録がどのような状況であるかについて、把握を行なった。

これらの登録は、大別すると、個人を特定することを要さず集団における疾病発生の推移を把握することを目的とするサーベイランスと、個人を同定し罹患から死亡までを含む疾病構造の把握を目的とする疾病登録の 2 種類があった。前者は、日本小児がん学会による小児がん全数把握登録であり、また日本放射線腫瘍学会でも疾病登録とは別に年間放射線治療患者数把握を行っていた。

残りの登録事業は、個人を同定し罹患から死亡までを含む疾病構造の把握を目的とする疾病登録であった。

6) 先天代謝異常症をもつ患者の長期予後とその社会との関わりについて、疾患の特殊性を分析することによって長期追跡調査に必要な案件を分析した。次に、先天性代謝異常症を対象とした特殊検査・診断支援体制の現状について検討を行なったところ、長期追跡システムのためのインセンティブ設定が有効であった。

7) 2001 年～2005 年の間にわが国で行なったタンデムマスによるパイロットスタディーでは、スクリーニングした新生児 24.2 万人のうち 26 例の患者が発見された。新生児期から症状が出た例は 3 例、新生児期以後に発症したものが 3 例、残りの 20 例は無症状で生活していた。日本人でタンデムマスによる MS で発見される頻度は 7,000～9,000 人に 1 人と予想されるが、無症状で生活している患者でも感染などを機に急性発症するポテンシャルを持っているので、

特異的治療、生活指導などによって障害予防に役立てるべきことが示された。

8) 国立成育医療センターにおいて平成 14 年度より継続されている成育出生コホート研究をベースにした。妊娠 16 週の妊婦をリクルートする事により、妊娠以前の父母の幼少期よりの生活環境、食生活、教育、子育てに関する知識と意識、子育てに対するサポート体制、母親の就業状況など、多面的質問事項を紙ベースのアンケート調査票及び妊婦の電子カルテ情報を使って予測因子の調査を行い、また、産後のアウトカム(結果)に関しては、同様の調査票及び児の定期的成長、発達、行動の評価、また健康状況(電子カルテ情報により)の確定を行った。

9) 平成 15、16 年の患者を対象とした第 18 回川崎病全国調査を実施した。2 年間の患者数は、15 年 9,146 人、16 年 9,992 人のあわせて 19,138 人であった。報告患者数、初診年月分布、性・年齢分布、地域分布、診断、家族歴、再発例、死亡例、心障害例(急性期、後遺症)、初診時病日、ガンマグロブリン治療開始時病日、退院時病日、初診から退院までの日数、ガンマグロブリン治療(追加治療)、解熱病日、患者紹介等の疫学像を明らかにした。

10) 成育コホート DB を有効に生かすために、どのような設問項目が可能であるのか、設問例を提案するために、把握している標準化された尺度を整理し、フォローアップ項目として使える領域を取り出してまとめた。これを応用することにより、実際のフォローアップ調査研究に役立てる得ることが示された。

D. 考察

小児の疾病構造が急性の感染症主体の時代から、医学・医療の進歩、社会環境の変化、少子化の進展に伴い、生活習慣病患者が増加し、多くの難治性疾患患者が成人期に達し、慢性疾患の小児医療、成育医療における比重が増した時代へと変化する中、それら小児の慢性疾患に関する臨床疫学的資料の収集、解析は、ますます

重要な意味をもってきている（図1）。

しかし、こうした小児慢性疾患に関するデータは、収集自体に数年を要し、適切な診断基準の設定・改訂、治療法の開発・改良の評価、療育体制の整備といった医療政策を迅速に立案、実行するための基礎資料は、わが国では十分とは言えなかった（図2）。

そのため、急性感染症のサーベイランスシステム（監視体制）と同様に、慢性疾患についても、即時的かつ継続的な情報収集、DBの構築、データ解析、それに基づく医療政策の立案、実行、その後の状況変化に関する情報収集、DBの更新という、継続的な質的改善活動を含んだサーベイランスループの構築が必要と考えられる（図3）。

本研究により、これまで各専門領域で個別に行われていた、小児疾患に関するDB構築を、国立成育医療センターが各専門医、専門医療機関、研究機関の中心となって、包括的に行うことで、より効率的かつ精度の向上したDB構築が可能となった（図4）。

また、従来、ともすればデータの集積だけに終わっていた大規模DBを、情報解析、情報提供を前提として、専門医をネットワークの中心において構築することで、厚生労働行政で必要とされる小児の疾病構造の経時的把握が可能となり、常に最新の臨床疫学情報を提供し、即応性の高い適切な医療政策の立案に役立つことが期待された。

我々の構築しつつあるDBの特徴は、専門医との常時の連携により、最新の診断法や治療法の開発に情報を有効活用することができることであり、加えて診断法、治療法の普及が一般診療の場でどのように有効に活用されたかを、慢性疾患を対象としながら、これまでよりはるかに短期間に評価することが可能となるものと考えられた。

その結果、診断法、治療法の有効性評価だけではなく、万が一に起こりうる、有害事象の早期把握にもつながり、国民の健康を守るための

厚生労働行政の施策の早期実施も可能とすることが、今後期待できる。

E. 結論

科学的証拠に基づく政策決定（evidence-based policy-making）が必要であり、それに根拠を与えるDBの構築、持続可能性を高めるため必要なものは以下の4条件である。

1) 情報提供者である患者・家族・主治医へDB構築・利活用から有益な還元がある。2) 登録情報の精度を高めるため専門医の活動の継続性を保証する。3) 複数の登録情報の重ね合わせが効率的かつ精度の高いDB構築を可能とする。4) DB構築には長期的活動の保証が必要であり、個人情報長期保有に伴う散逸、漏洩などを防止するため、公的な組織によるものが望ましい。これら条件を満たすため、国立成育医療センターを中心とし、複数のDB相互の連携強化、統合をはかり、二次研究の効率化、公平化により、限られた資源を有効に利活用する方策を研究した。その結果、次年度に向けてさらなる進展が期待できた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

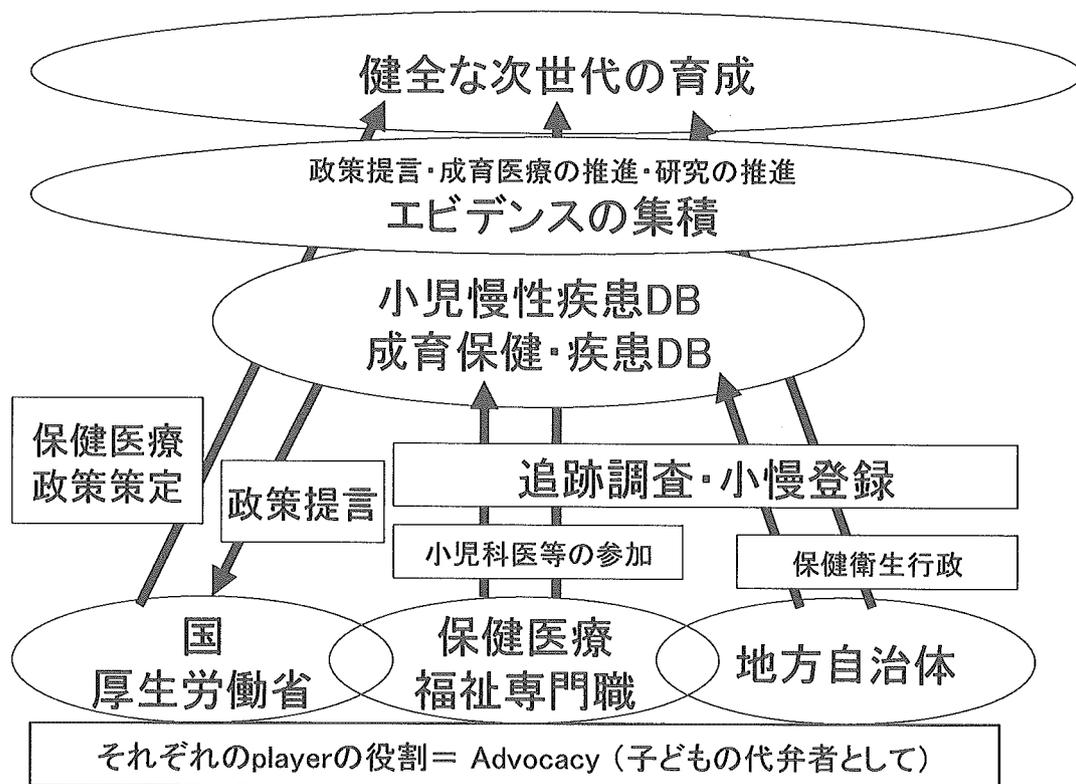


図1 小児の病気に関する包括的データベースの位置づけ

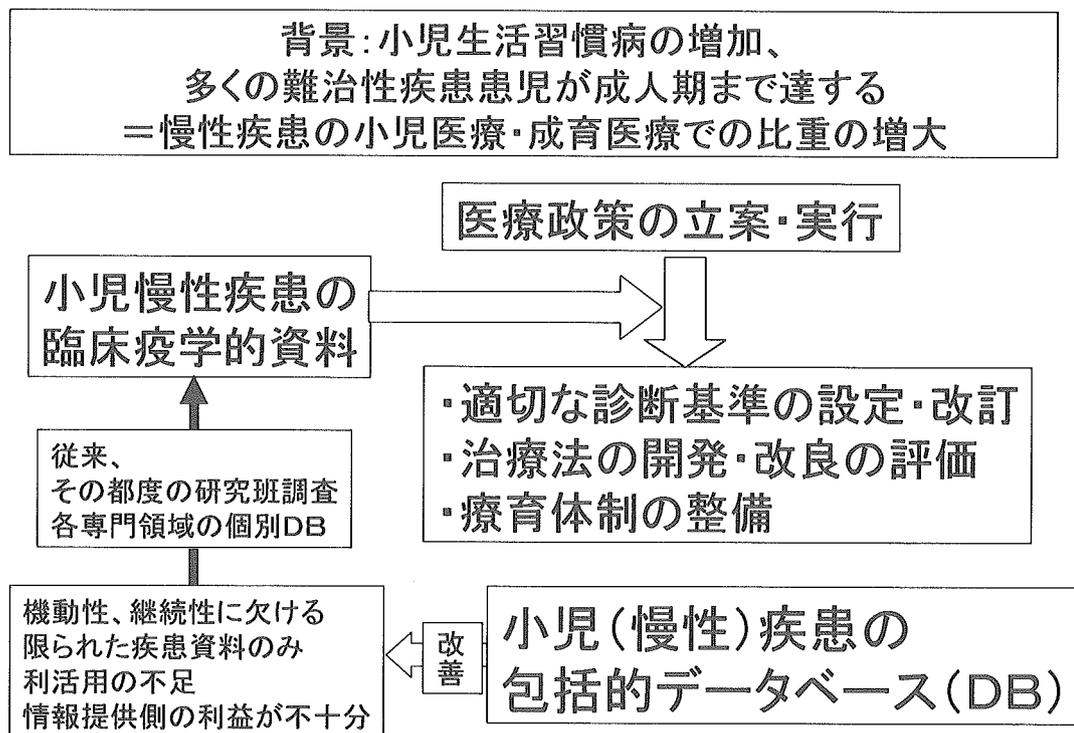


図2 小児の病気に関する包括的データベース構築の目的

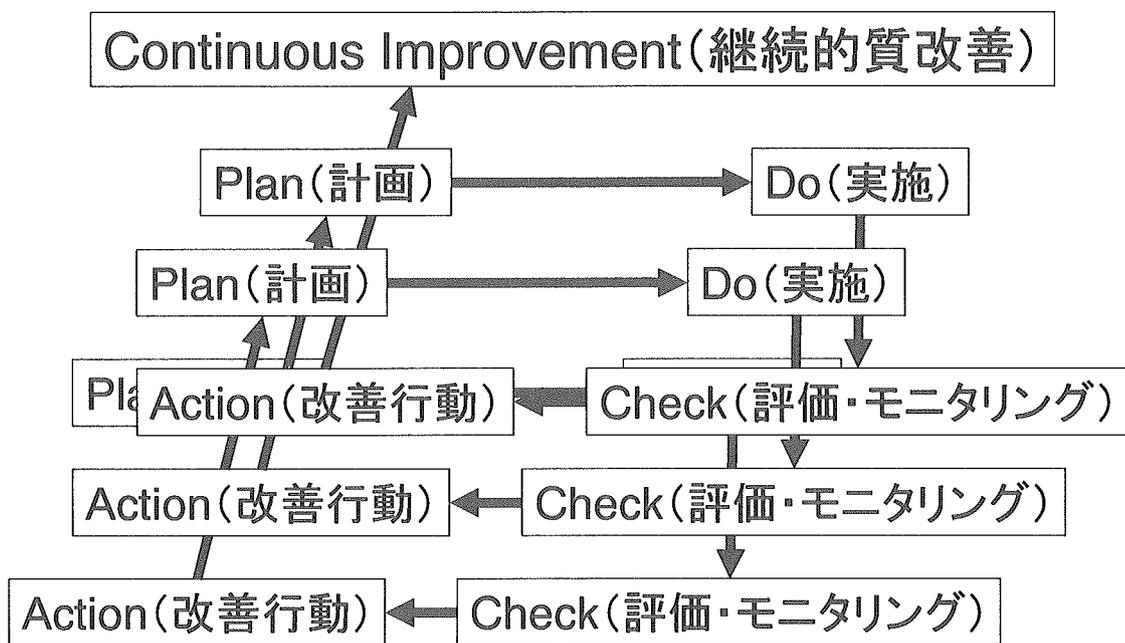


図3 継続的質改善のためのサーベイランスループ構築

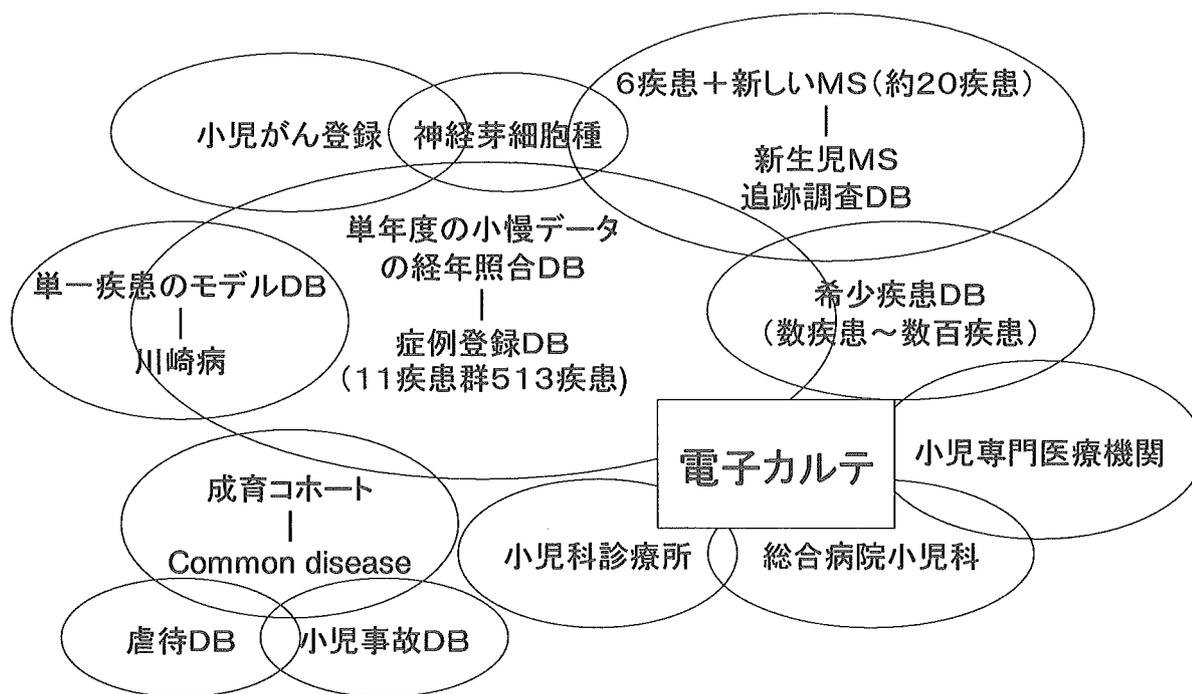


図4 小慢事業を中核とした小児の病気に関する包括的データベース構築

II. 分担研究報告書

平成17年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)
分担研究報告書

分担研究課題：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

分担研究者 原田 正平 国立成育医療センター研究所室長

研究要旨

1977(昭和52)年の新生児マススクリーニング(MS)の全国実施以来、2004(平成16)年度までに12,292人の患者発見数と報告されているが、診断の確かさや長期治療成績の把握は不十分であり、MS全体の精度保証のための追跡調査体制の再構築が求められている。そこで小児・成育医療に係わるわが国唯一の国立高度専門医療センターである国立成育医療センター内に、「子どもの病気に関する包括的データベース」を構築する一環として、「症例情報データベースシステム 基本仕様書」に関する検討を行い、その仕様書に基づくプログラムを作成した。2006(平成18)年度初めからの運用を予定している。

研究協力者

加藤忠明、掛江直子、榊村智美、顧 艶紅、
佐藤ゆき(国立成育医療センター研究所成育
政策科学研究部)
青木菊麿(母子愛育会総合母子保健センター)
安達昌功(神奈川県立こども医療センター)
鈴木 健(東京都予防医学協会)

A. 研究目的

平成16年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「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」の分担研究として、「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体制の再構築の手順」(平成16年度総括・分担研究報告書、p.117~119)の中で、母子愛育会総合母子保健センター(以下、愛育会)が担当して、1977(昭和52)年以来、継続的に行われてきたスクリーニング対象疾患患児の長期追跡を、国立成育医療センター(以下、Nセンター)に移管する今後の方法論(=再構築の手順)について検討し提言を行った。

そこで2005(平成17)年度は、その移管を

具体化することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

図1に示す「新生児マススクリーニング陽性者長期追跡」のシステムの中で、Nセンターが中心となって長期追跡を継続的に行う具体案について班員と会議を重ねた。

その結果に基づいて「(株)三菱電機ビジネスシステム SE本部 東日本SEセンター」の担当者(戸上憲一、江田浩一朗)と協議して、別添の「症例情報データベースシステム 基本仕様書」に関する検討を行い(2005年10月14日~2006年2月17日まで計15回)、その仕様書に基づくプログラムを作成した。

C. 研究結果

1) システムの目的

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)およびその周辺疾患と先天性副腎過形成症についての追跡調査管理、小児慢性特定疾患(内分泌疾患)との統合管理(次版対応予定)を行う。

2) システムの概要

(1) 基本登録

年に1回以上の頻度で、新生児マススクリーニング（以下、MS）実施主体（行政）からのMS対象疾患陽性者一覧より基本データの登録を行う。

(2) 調査票発行

基本データをもとに、患者管理病院別に初回および継続の調査票（窓付き封筒書式）を発行する。

(3) 調査票経過フォロー

返送された調査票の回答内容をデータベースへ反映させ、未回答分については、再調査するための督促状を発行する。

初回調査分について、MS実施主体（行政）に対し年1回、調査結果を報告する用紙（窓付き封筒書式）を発行する。

3) 具体的な運用（予定）

2005（平成17）年度内に、上記のシステムを実現するためのプログラムをインストールするサーバーを、Nセンター研究所成育政策科学研究部に設置した。

プログラムの試験的運用は2006（平成18）年度初めに開始し、一次調査は6月中に予定する。その際の調査対象先は実施主体（行政）だけではなく、スクリーニング検査センターも含め、調査への回答率の向上を目指す。

Nセンターが追跡調査の主体であることを明確とするために、Nセンター総長名で調査票を準備し、また厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課からの調査協力の依頼状も併せて送付する予定である。

調査票の返送先は、実務を担当するNセンター研究所成育政策科学研究部とする。

一次調査により明らかとなったMS対象疾患陽性者を管理する医療機関（以下、管理機関）の主治医（担当医）に対し、9月中をめぐり二次調査を計画する。その際の調査票もNセンター総長名で準備し、返送先をNセンター研究所成育政策科学研究部とする。

D. 考察

追跡調査の対象となるMS対象疾患陽性者は、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課に各実施主体から、患者発見数として報告されているだけでも、MS開始以来2004（平成16）年度までに、代謝異常検査で2,162人（ヒスチジン血症を除く）、先天性副腎過形成症検査で1,206人、クレチン症検査で8,924人となっている（特殊ミルク情報 第41号70～71頁、2005年）。

一方で、これらの診断名の確かさや長期治療成績については、MS対象疾患陽性者全てを対象とした長期の追跡調査を継続的に行い、そのデータを基にした専門家による検討を経なければ、正しいMSの費用対効果の評価につながらないことが明らかとなっている（日本マススクリーニング学会誌 第13巻3号27～32頁、2003年）。

しかし、その目的のために行われてきた愛育会での追跡調査に対し、協力する自治体数は激減しており（図2）、回答率を上げるためには、追跡調査が公的な意味を持っていることを、実施主体（行政）などに周知し、主治医（担当医）も含めた全てのMS関係者の協力を得ることが不可欠と言える。

「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体制の再構築の手順」（前掲）で報告したように、MS開始当初より、患児の早期発見早期治療の徹底のためには、先天性代謝異常検査だけではなく、小児慢性特定疾患治療研究事業（以下、小慢事業）による治療研究に係わる医療給付が合わさり、両輪として活用されるべき事が、当時の厚生省児童家庭局長名で通知されていた。

両輪の一つ小慢事業は、2005（平成17）年度より法制化され、その継続的運用に国と地方自治体が責任を持つことが明確に示された。

一方、MS事業は地方自治体の実施主体であるため、母子愛育会の追跡調査への協力の意味づけが、担当者の交替などにつれ曖昧と

なり、それに加え各自治体での個人情報保護条例の施行が、協力自治体数の激減（図2）に拍車を掛けた大きな要因と考えられている。

また追跡調査対象数も、患者数として報告されているものが12,292人（特殊ミルク情報、前掲）となっており、診断確定前の陽性者を追跡調査の対象とする必要もあることから、例えばクレチン症では1994～1999年度だけでも3,140人（日本マススクリーニング学会誌、前掲）と非常に膨大な数に上る。

このような追跡調査を継続的に効率よく行うためには、MS陽性者の一次調査から、基本登録、二次調査票発行、調査票経過フォローまでを出来る限り自動化するシステムの開発と、追跡調査に公的な意義付けを加える包括的な体制作りが必要と考えられた。

そこで小児・成育医療に係わるわが国唯一の国立高度専門医療センター（ナショナルセンター）であるNセンター内に、「子どもの病気に関する包括的データベース」を構築する一環として、「症例情報データベースシステム基本仕様書」に関する検討を行い、その仕様書に基づくプログラムを作成した。

このプログラムによる、数千通以上に及ぶ調査票の発行や、基本データおよび調査結果の登録後の統計処理などが自動化され、また小慢事業で得られた症例情報のデータベースとの照合も可能となることから、従来の愛育会での追跡調査と比べ、より精度の高い症例情報を蓄積、利活用できることが期待される。

また調査の主体が、Nセンターに移管され、Nセンター全体の長期活動方針（「成育医療推進10か年計画」<http://www.ncchd.go.jp/rinen/10kanen.pdf>）の一つの大きな柱と位置づけられる事で、国（厚生労働省）の関与が明確となり、地方自治体、スクリーニング検査センター、管理機関の主治医（担当医）も含めた、全てのMS関係者の協力が得られることが期待される。

こうした追跡調査体制の再構築は、2001（平

成13）年度のMS費用一般財源化後に生じた現行MSの問題点である、地域でのスクリーニングの質改善を保証するPlan-Do-Check-Actionのマネージメントサイクルが不十分であることを補完することに役立ち、「スクリーニング全体の精度保証体制」を構築することにつながるものと考えられる。

E. 結論

小児・成育医療に係わるわが国唯一の国立高度専門医療センターである国立成育医療センター内に、「子どもの病気に関する包括的データベース」を構築する一環として、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体制の再構築を行うための研究を行い、「症例情報データベースシステム基本仕様書」に関する検討により、その仕様書に基づくプログラムを作成した。2006（平成18）年度初めからの運用を予定している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

原田正平：周産期のヨード含有消毒剤使用が胎児・新生児の甲状腺機能に及ぼす影響

周産期学シンポジウム 23巻87～91、2005

原田正平：マススクリーニングで発見される甲状腺機能障害の新しい診療手順 周産期医学 35巻9号1239～1243、2005

原田正平：甲状腺機能異常を疑ったときの検査の進め方 小児内科 37巻増刊号412～416、2005

原田正平：新生児内分泌疾患の頻度、周産期医学 35巻12号1587～1590、2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1 新生児マススクリーニング陽性者長期追跡

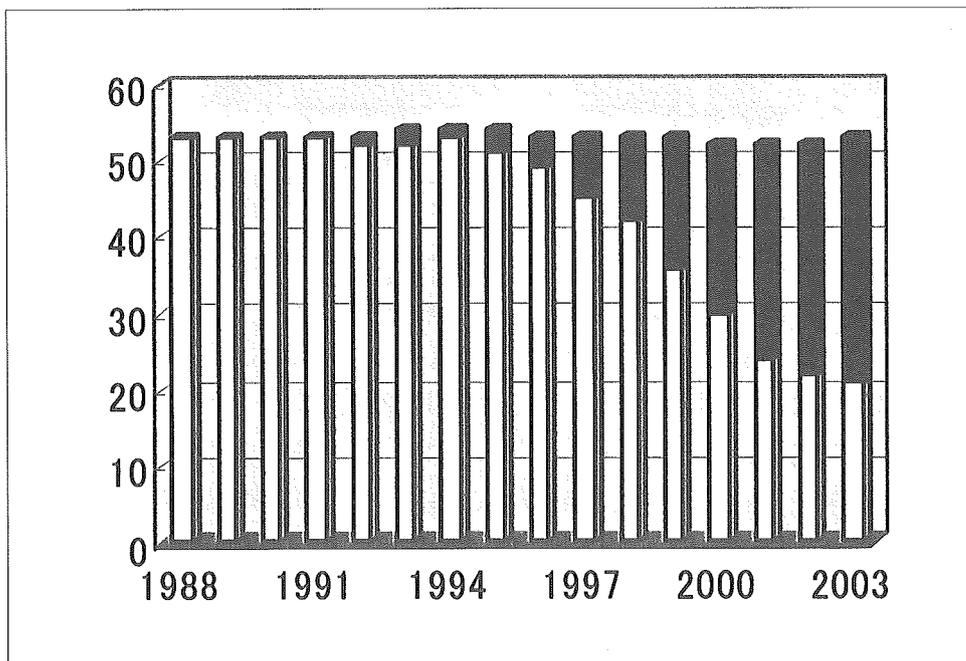
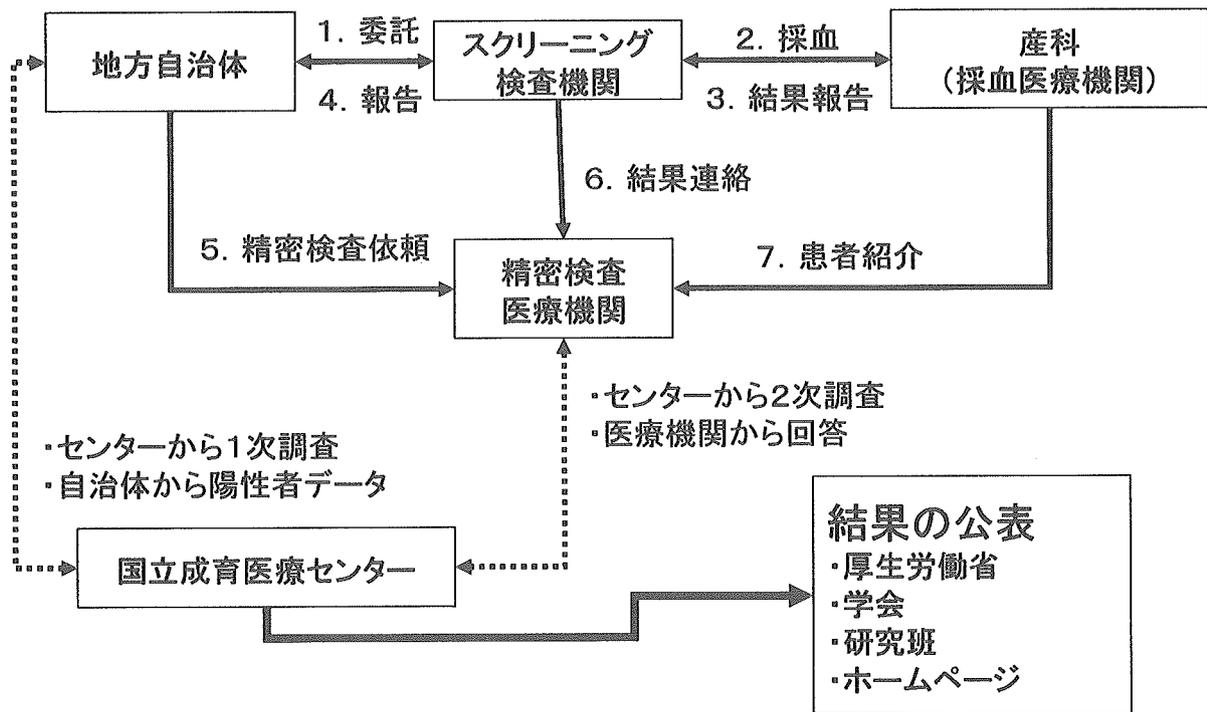


図2 一次調査協力自治体数(黒:非協力)

1. システムの概要

1.1. システムの目的

研究所における多種多様な様式での症例情報を統合的に管理するデータベース構築を実現する。

- ・小児症例の経年管理を実現する事により、予後経過分析/医療治療研究の改善・充実を図る。
- ・全国規模の情報収集・提供・交換により医療技術進歩に貢献する。

数種類の情報源を統合して症例情報の精度を高め、多種類の小児慢性疾患の包括的データベースを継続的に管理する方法を確立する。

1.2. システム機能の概要

1.2.1. 小児慢性特定疾患（以下「小慢」）

小慢治療研究事業の実施主体である都道府県・指定都市・中核市にて運用されている「小慢 登録・管理システム」に格納の各医療意見書のデータを取り込み経年管理を行う。

(1) 医療意見書取込

- ・年に1回以上の頻度で、12種の医療意見書データを取り込む。
- ・取り込み済データは対象外とする。

(2) 各医療意見書の照合

- ・新規、継続、再開は実施主体、受給者番号で照合する。転入は転入前実施主体、生年月日、性別にて新規、継続、再開の受給者番号と照合する。
- ・異なる医療意見書（疾患区分）間の照合は対象外とする。

(3) 継続申請経過フォロー

- ・継続申請されなかった受給者の一覧および継続確認の依頼票（添付き封筒書式）を発行する。
- ・継続確認結果をデータベースへ反映させ次継続申請をフォローする。

(4) ICD集計

- ・ICDコードごとの人数集計を行い、簡易な統計解析データを研究所のWebに情報掲載する。

1.2.2. 新生児マススクリーニング（以下「MSJ」）

- ・先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）およびその周辺疾患、先天性副腎過形成症についての追跡調査管理、小児慢性特定疾患（内分泌疾患）との統合管理（次版対応予定）を行う。

(1) 基本登録

- ・年に1回以上の頻度で、MS実施主体（行政）からのMS対象疾患陽性者一覧より基本データの登録を行う。

(2) 調査票発行

- ・基本データをもとに、患者管理病院別に初回および継続の調査票（添付き封筒書式）を発行する。

(3) 調査票経過フォロー

- ・返送された調査票の回答内容をデータベースへ反映させ、未回答分については、再調査するための督促を発行する。
- ・初回調査分について、MS実施主体（行政）に対し年1回、調査結果を報告する用紙（添付き封筒書式）を発行する。

1.2.3. 汎用検索・出力

データベースから検索項目、条件値を指定して検索およびデータ（CSV）出力する。

1.2.4. 小慢・MS照合（次版対応予定）

小慢（内分泌疾患）データベースと症例を照査し、新たな統合データベースを生成する。

- ・二つのデータベースの照査にあたり、ICDコード、生年月日、性別など個人識別情報を活用し、自動照合を行う。
- ・自動照合で疑義が生じた際には、マニュアル操作でデータ管理を行う。
- ・相互のデータベース単独に登録されている症例について、別途データベースを生成して、次年度以降の情報と経年管理を行い、複数の情報源で確認された症例については統合データベースに登録する。

1.3. システム構成

1.3.1. ハードウェア構成

サーバ及び無停電電源装置は、ラックマウント型とする。
 (1) 症例情報データベースサーバ

- ① OS Windows Server 2003 STD (10CAL)
- ② DB Oracle10g STD (10指名ユーザ)
- ③ 本体 CPUを最大4基搭載
- ④ CPU 64ビットXeon 3.66GHz ×2
- ⑤ メモリ 3GB
- ⑥ ディスク Ultra320 SCSIに対応
 ア・容量72.8GB ディスク×7
 <ディスク構成>
 a OS部 ディスク装置2台によるRAID1
 b データ部 ディスク装置4台によるRAID0+1
 c 待機 ディスク装置1台によるホットスベア
 イ・容量300GB ディスク×1

<用途>

バックアップ

ウ・その他

<光学ディスクドライブ、フロッピーディスクドライブ>

DVD-ROM 内蔵型 24倍速

3.5 "FDD

(2) 無停電電源装置

瞬断/停電発生時、サーバに電力を供給でき、サーバからの制御する

(3) ファイアウォール

ユーザがサーバ接続する場合、IPアドレスで制御 (特定ユーザのみ使用許可する) し、TCP/IPレベルまでの通信を許可する。またファイアウォールへの接続ユーザ数は無制限とする。

1.3.2. ソフトウェア構成

OS	Windows2003Server、WindowsXP
DB-Server	Oracle10g
Web-Server	IIS
主要開発言語	ASP.NET