

分担研究課題：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

分担研究者 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所副所長

研究要旨

本研究では、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を構築することを目標としている。本年度は、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た。本年度は、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。

研究協力者

秦 順一 国立成育医療センター
中川温子 国立成育医療センター
清河信敬 国立成育医療センター研究所
大喜多肇 国立成育医療センター研究所
掛江直子 国立成育医療センター研究所

Sarcoma Study)が実施する臨床試験 11 件（血液腫瘍 7 件、横紋筋肉腫 3 件、ユーイング肉腫 1 件）について、分担研究者および研究協力者は中央病理診断、細胞マーカー中央診断ならびに遺伝子中央診断の作業を実施している。送付されてくる検体はすべて、中央診断のための検体提出に対する同意が得られているものである。診断確定後に余った検体は余剰検体となるが、すぐに破棄せず、一旦適切な方法で保管する。

A. 研究目的

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し、それらを活用することによりトランスレーショナルリサーチを推進すること、疾病の発症要因の解明に寄与すること、を目的とする。

上記の各診断法は手順ならびに方法について標準化が図られており、かつ、病理診断については複数の専門医によるコンセンサス診断として診断名が報告される。

B. 研究方法

1) 余剰検体の収集・保存方法

小児白血病・悪性リンパ腫に対する治療研究グループ JPLSG (Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group)およびそれに参加する TCCSG (Tokyo Children's Cancer Study Group)、日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG, Japanese Rhabdomyosarcoma Study Group)、日本ユーイング肉腫研究グループ(JESS, Japan Ewing's

各臨床試験に記載された方法に従い、患者あるいは代諾者へ、余剰検体の研究目的への使用と保存についての説明を行い、同意を得る。同意が得られた場合、余剰検体保存を継続する。一方、同意が得られなかった場合は廃棄を行う。

2) 余剰検体の管理方法

余剰検体の管理は、連結可能匿名化の状態で行う。中央診断施設が得る個人識別情報は、イニシャル、性および年齢である。個人識別情報と匿名化番号との対照表は施設が定める個人情報管理

者が保管する。なお、白血病の一部の臨床試験については個人識別情報と匿名化番号の管理をコンピューター上で行っている。なお、現在実施中の小児がん臨床試験では、研究期間中の保存は連結可能匿名化状態で行い、同意の撤回を担保しているが、研究終了後は検体に治療反応性等の情報を付与した形で連結不可能匿名化を行うことになっている。

余剰検体の保存場所については研究所内の1実験室を専用スペースとして確保した。

余剰検体の分配については、治療研究グループが個別に定める方法に従って実施する予定である。

3) 倫理審査状況

国立成育医療センター倫理委員会により、本研究に係る「日本横紋筋肉腫研究グループにおける検体センター、中央病理診断システムおよび組織バンクの設立」、「日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) における中央診断および検体保存システムの確立」、「東京小児がん研究会 (TCCSG) における白血病細胞マーカー中央診断システムおよび検体保存システムの確立」の申請が承認された。「日本ユウイング肉腫研究グループにおける検体センター、中央病理診断システムおよび組織バンクの設立」については現在審査中である。

C. 研究結果

本年度、急性リンパ芽球性白血病 150 例、悪性リンパ腫 20 例、横紋筋肉腫 50 例、Ewing 肉腫 70 例について中央診断を実施し余剰検体の保存を完了した。余剰検体の種類は、診断に使用したパラフィン切片、手術採取組織、骨髓血・末梢血およびこれらから抽出した核酸である。現在、余剰検体の保存についての同意取得に務めているところである。余剰検体の保存に関する説明については急性リンパ芽球性白血病の臨床試験で実施率が高いと思われ、150 例中 110 例について説明がされた。うち非同意の意思表示は 2 例であった。

余剰検体の配分の実績はまだない。

D. 考察

本年度、成育難治性疾患のうち小児がんについて、わが国で実施されている臨床試験と連携した形で検体を体系的に保存するシステムを構築した。この保存システムは、1) 標準化された診断法により診断が確定した検体が保存される、2) 治療内容ならびに治療成績について明確な情報が得られる、という大きな特徴を持つため、体系的に保存された検体は研究用リソースとして大変貴重である。

小児がんについては進行中の臨床試験に係る余剰検体保存を継続実施するとともに新たに開始する臨床試験に関連する余剰検体保存も実施する。なお、JPLSG では寛解期の末血白血球の保存を行うことを決定しており、実施されればその保存も国立成育医療センター研究所が担うこととなる。

他の成育難治性疾患ならびに健常児の検体保存については、来年度以降に実施の予定である。アレルギー疾患患者検体、先天性代謝異常症をはじめとする各種の先天性疾患患者検体、臍帯血および新生児濾紙血等を候補と考えている。

E. 結論

- 1) 小児がんの臨床試験と連携した余剰検体保存システムを構築し運用を開始した。
- 2) この余剰検体は、標準化された診断法により診断が確定し、かつ、治療内容と治療成績について明瞭な情報が添付されるものでありトランスレーショナルリサーチ推進に重要なリソースとなる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiozawa Y, Kiyokawa N, Fujimura J,

Suzuki K, Yarita Y, Fujimoto J, Saito M, Yamashiro Y. Primary Malignant Lymphoma of the Central Nervous System in an Immunocompetent Child: A Case Report. J Pediatr Hematol Oncol. 27:561-564, 2005.

2) Shiozawa Y, Kiyokawa N, Saito M, Fujimoto J, Hata JI, Yamashiro Y. Granulocytic sarcoma of the spine in a child without bone marrow involvement: a case report and literature review. Eur J Pediatr. 164:616-20, 2005.

3) Matsui J, Kiyokawa N, Takenouchi H, Taguchi T, Suzuki K, Shiozawa Y, Saito M, Tang WR, Katagiri YU, Okita H, Fujimoto J. Dietary bioflavonoids induce apoptosis in human leukemia cells. Leuk Res. 2005 May;29(5):573-81. (Comments to this article appears in Leuk Res. 29:859-61, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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：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

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

分担研究者 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

平成10年度以降の小児慢性特定疾患治療研究事業に関して、毎年度、厚生労働省に電子データとして事業報告される医療意見書の内容を基とするデータベース構築のあり方を検討した。「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データベース構築プログラムを開発したので、今後は精度を高めた研究、解析ができることが期待される。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。

研究協力者

原田 正平（国立成育医療センター研究所）
掛江 直子（国立成育保健政策科学研究所）
榊村 智美（国立成育医療センター研究所）
顧 艶紅（国立成育医療センター研究所）
佐藤 ゆき（国立成育医療センター研究所）
坂本 なほ子（順天堂大学公衆衛生学教室）
松田 智大（国立保健医療科学院疫学部）

全国規模の毎年度約12万人分のデータである。

現在、平成10～15年度のデータに関して延べ693,426人が登録され、その医療意見書に基づく全国的な集計解析は、厚生労働科学研究「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」班が実施している¹⁾。

しかし、その登録データに関する従来の解析手法では、欠損値を含む単年度ベースの解析が多く、二次調査しないと精度を高められないなど、いくつかの問題点があった。そこで、国立成育医療センター内に専用のサーバーを置いて、子どもの病気に関するデータベースを構築し、一人ひとりの患児のデータを縦断的に積み重ねて、医療意見書の登録データをコンピュータ内で自動的に集計解析することによって、少しでも精度を高めた解析を容易に実施できるデータベース構築のあり方

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、昭和49年度に制度化され、平成17年度に法制化された。

平成10年度以降の小慢事業では、都道府県・指定都市・中核市の実施主体から毎年度、厚生労働省に医療意見書の内容が電子データとして事業報告され、登録されている。その内容は、500種類以上の小児慢性疾患に関する

を検討した。

B. 研究方法

厚生労働科学研究「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」班の報告書等を参考にして、「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」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」の担当者と協議して、別添の「症例情報データベースシステム 基本仕様書」を作成し、その仕様書に基づくプログラムを開発した。平成 17 年度以降の小慢事業から得られる電子データを処理する「小児慢性特定疾患 System Ver4.0 中央出力 (CSV) データ構造」¹⁾ を基にプログラムを開発した。

C. 結果と考察

前記のプログラムでは、実施主体・保健所・受給者番号により過去に入力したデータと自動照合、連結して照合 ID を付け、縦断的にデータを積み重ねる仕様とした。また、必要な場合は手動照合もできるようにした。このように小慢事業の電子データをコンピュータ処理してデータベースを構築することにより、精度を高めた研究、解析ができることが期待される。

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。汎用検索・出力は基本的には CSV ファイルとし、Web 上に載せる国際疾病分類 (ICD) による集計結果は HTML ファイルとした。

1. 小児慢性特定疾患治療研究事業を活用してデータベースを構築する際の問題点

小慢事業に新規登録される対象患児を全国規模で解析する際には 4 つの問題点、すなわち、①研究の資料にすることへの非同意者が含まれない点、また、②経過中に他の疾患名に変更する患児がいる点、③他の医療費助成制度利用者が含まれない点、そして④転居した転入症例は転入前後の資料を連結できない点が存在していた。

①の非同意者の問題に関しては、平成 14 年度以降の登録症例は、疾患群ごとの非同意者数の把握が可能となったので問題点は改善した²⁾。さらに平成 17 年度以降の登録症例は、実施主体ごとの統計資料として、毎年度、疾患ごとに性别人数、登録時の年齢别人数、新規・継続别人数を報告させる予定であり、問題点はさらに改善することが期待される。

そこで、本研究では後 3 者の問題点②～④を検討した。

また、小慢事業では、⑤継続登録されなくなった患児の状況が把握できない。厚生労働省では、小児慢性特定疾患治療研究事業台帳の様式例として「転帰：治癒・死亡・中止（他県転出等も含む）」を記載するように実施主体に通知したが³⁾、あまり記載されていないのが現実である。

2. 問題点の解決方法

前記の問題点を解決するため、コンピュータ内で個々の患児の疾患情報を縦断的に積み重ね、従来より正確な登録データを構築できるプログラムを開発した。複数のデータをチェックすることで、以前に入力したミス等を発見することもあるし、患児の経過・予後が

判明する。疾患によっては経過とともに正確な診断名に変更される患児もいる。縦断的にデータを積み重ねることによって、②疾患名の変更症例を比較的容易に把握できる。

また、医療費助成制度の中で、未熟児養育医療や乳幼児医療費助成制度には年齢制限があるので、慢性疾患のある患児は治癒しなければ、特定の年齢に達してから小慢事業に新規登録される。発病年齢と新規登録年齢に差があれば、それらの医療費助成制度を利用していったことが推測される。そのことによって、③他の医療費助成制度利用者の人数を推計できる。

前述の②と③に関しては、基本仕様書作成以前に、具体的な運用が可能かどうか、横紋筋肉腫を例として検討した⁴⁾。

転入症例については、平成17年度以降に使用される医療意見書内に、転入前の実施主体を記載させることとした⁵⁾。そこで、④転入前後の情報をコンピュータ内で自動照合することによって医療意見書の電子データを連結可能とした。

また、⑤継続登録者では、継続が中断された症例をコンピュータ上、自動的に抽出して二次的に質問紙調査を行うことによって患児の転帰を把握できるようにした。平成17年度以降は、個人情報保護法等により、回収率の低下は心配される。しかし、医療意見書の電子データとして新たに治療内容も盛り込まれ⁵⁾、治療法による転帰の状況を全国規模で把握できるようになる。今後の小慢事業の登録データに関しては、さらなる利活用が期待される。

3. 転帰を把握するために必要な予算

継続申請されない症例は、毎年度、約2万人である。この症例を自動的に抽出し、転帰（表現は疾患群ごとに異なるが、治癒、寛解、改善、不変、再発、悪化、死亡、不明—以上1項目、治療中断、転院、転居地、登録対象外〔理由：年齢、対象基準外、非同意、その他〕など）を各医療機関に確認したい。その依頼文書を自動的に印刷できるようにプログラムを開発した。

回収率を70%と仮定すると、郵送費は80円×2万人+95円×1万4千人=293万円である。

回収された内容を1分間に1人分入力可能と仮定すると、入力費は8300円×(14000÷480)=24万2千円である。

郵送先の診療科名は賃金職員がチェックし、住所を確認し、発送する。10分で1人発送可能と仮定すると、発送費は8300円×(14000÷48)=240万2千円である。この予算の中には、医療機関の統廃合や新規参入で住所を変更された際のチェック費用、また不完全なデータを抽出して修正する費用も含まれる。

前記を合計すると、毎年度の転帰を把握するために、557万4千円の予算が毎年、經常的に必要となる。

4. ホームページ掲載内容の自動計算

小慢事業の中で研究利用に対して同意を得られた患児の疾患情報は、全国的な貴重な資料であり、個人情報保護への十分な配慮を前提として情報公開することが望まれる。厚生労働科学研究子ども家庭総合研究事業の中で実施された集計結果等は、研究報告書や各種の書物に掲載されるとともに、国立成育医療

センター成育政策科学研究部「<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>」のホームページに掲載している。

小慢事業により全国で 20 人以上登録された全疾患名と登録人数、また、おおむね 100 人以上登録された疾患は、男女別、年齢別、合併症の有無別、経過別の登録人数等を、ホームページに掲載しているが、その内容を自動計算できるプログラムを開発した。個人情報保護に十分配慮しながら、より多くの疾患の情報をホームページで掲載できることが期待される。

謝辞：小慢事業に関する厚生労働省や実施主体の担当者、また、医療現場の医師や患儿家族のご協力の基になりつつデータベース構築であり、関係各位に深謝いたします。

資料

1) 平成 17 年度厚生労働科学研究「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」報告書（主任研究者：加藤忠明）、2006

2) 加藤忠明、柳澤正義他：平成 14, 15 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 16 年度厚生労働科学研究「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」報告書：pp9-30、2005

3) 厚生省母子保健課監修：小児慢性特定疾患早見表 平成 10 年度版：社会保険研究所、1998

4) 榊村智美、加藤忠明他：小児慢性特定疾患治療研究事業における登録状況の解析（横紋筋肉腫を例として）。小児保健研究 65 (3)：印刷中、2006

5) 加藤忠明、柳澤正義他：今後の小児慢性特定疾患医療意見書。平成 16 年度厚生労働科学研究「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」報告書：pp31-44、2005

分担研究課題：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

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 JIA の臨床病態調査及び疫学調査

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業で収集される医療データ（小慢データ）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。その結果、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。

研究協力者

武井 修治(鹿児島大学医学部保健学科)

分担研究者

加藤 忠明(国立成育医療センター研究所)

A. 研究目的

若年性特発性関節炎 JIA は 16 歳未満に発症した特発性の慢性関節炎をさすが、従来の若年性関節リウマチ JRA を内包し、後天的な肢体不自由児の原因疾患としても最も多い疾患である。

本邦における JIA の疫学調査としては、小児科医を対象とした全国アンケート調査 (837 施設)¹⁾ と、特定地域の保健所での実地調査 (20 都道府県 140 施設)²⁾ がある。しかしそれらの結果からは、疾患の性質を考慮して整形外科等を含むなど診療科を超えた調査が必要であること、また調査地域としてはより広域でしかも濃密な調査ポイントでの大規模調査が望まれていた。

一方、小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢)では、主治医が入力した小慢申請書(医療意見書)のデータは、患者の居住地の保健所窓口から、保健所を統括する中核都市または県を介して中央に集約される。したがって、診療科を超えて入力された正確なデータが、より広域でかつ濃密な調査ポイントから集積されている。また、これらの小慢データは毎年更新されるため、最新のデータが得られるばかりでなく、同一患者の経年に渡る縦断的な解析も可能である。

そこで、本研究では小慢事業で収集蓄積されたデータを基に JIA の臨床病態や疫学的解析を行い、従来の報告と比較することで小慢データの利活用が可能であるかを検討した。

B. 研究方法

平成 15 年度小慢事業に登録された JIA 患者を対象に、臨床病態や有病率を検討した。有病率の評価には平成 12 年度国勢調査結果を用いた。また平成 10 年度小慢事業に登録された JIA 患者のうち、平成 15 年までの 6 年間にわたって申請が継続された症例を対象に縦断的検討を行い、疾患活動性の変化や疾患活動性が持続する要因についての解析を行った。

表 1：患者のプロフィール(平成 15 年)

患者数	2,036	
新規登録	369	
継続	1,626	
その他	15	
男：女	724：1,288	1：1.8
年齢	(n=2,010)	
平均(y)	11.8±4.7	(0-19.9)
発症年齢	(n=1,909)	
平均(y)	7.1±4.2	(0-16)
罹病期間	(n=1,891)	
平均(y)	4.5±4.0	(0-19.6)
罹病期間	(n)	(%)
1y 未満	403	21.3
1-<3y	438	23.2
3-<6y	482	25.5
6-<9y	285	15.1
9-<12y	165	8.7
12-<15y	86	4.5
15y-	32	1.7
地域性		
北海道	119	
東北	182	
関東	516	
北陸	110	
中部	315	
近畿*	283	
中国	147	
四国	69	
九州沖縄	295	

*京都府、京都市からの報告なし

尚、小慢研究班から提供されたデータには氏名や生年月日など個人を特定可能な情報は含まれておらず、倫理面での問題はないと判断した。

C. 研究結果

1. JIA 患者の臨床病態

1) 患者のプロフィール

平成 15 年度に小慢事業に登録された JIA 患者は 2,036 例で、その男女比は 1 : 1.8 であった。平均罹病期間は 4.5 年(0~19.6 年)で、罹病期間の分布や地域別患者数を表 1 に示す。

登録時の平均年齢は 7.1 歳(0~17 歳)であった。患者数を年齢別に検討すると、10 歳までは症例数は増加したものの、10 歳以降は累積することなくプラトーに達していた(図 1)。

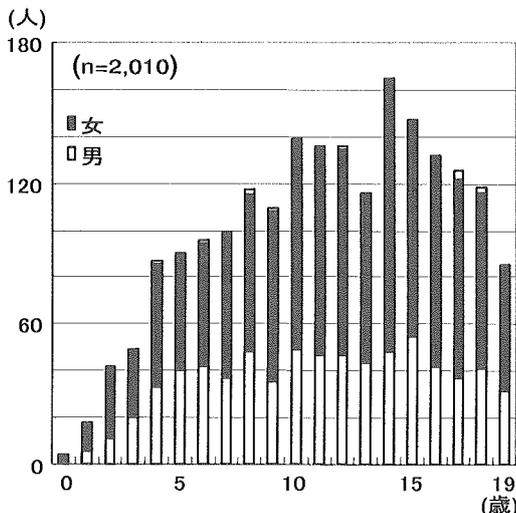


図1:平成15年度に登録された患者の年齢分布

2) 有病率

平成 12 年国勢調査の 19 歳までの小児人口から、小児人口 10 万人あたりの有病率を検討した(図 2)。

有病率は全国で 8.0 であった。地域別には北海道で 10.5 とやや多く、関東で 6.6 とやや少ない傾向にあったが、有意な地域集積性はなかった。

*京都市・京都府のデータを除く、**平成12年国勢調査

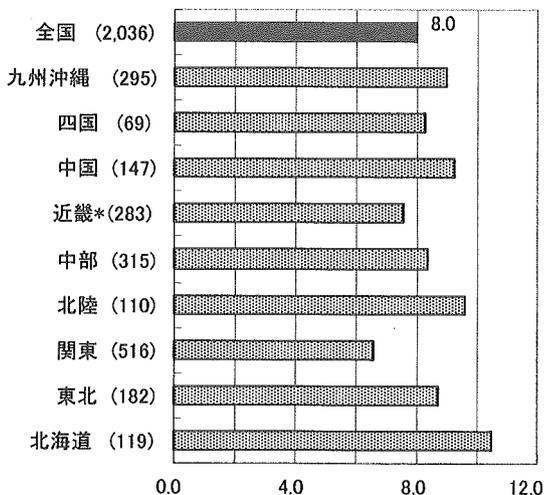


図2:小児人口10万人あたりの有病率

3) 臨床病態

対象となった JIA 患者の発症年齢を検討すると、4 歳と 11 歳を中心とした緩やかな 2 つのピークが認められた(図 3)。発症年齢別の性差には有意差はみられなかった。

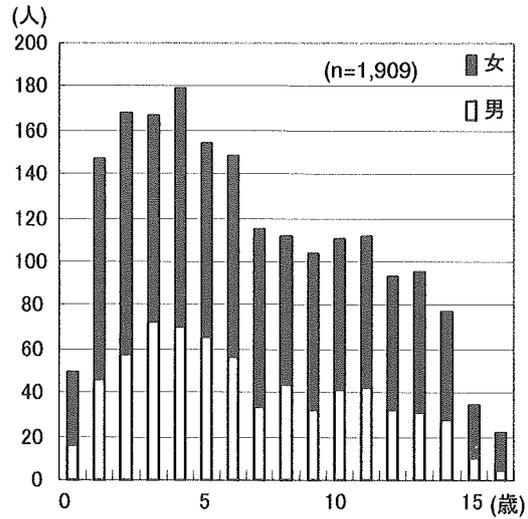


図3:発症年齢

診断時の臨床病態を平成 15 年度新規申請データから検討し、表 2 に示す。抗核抗体 ANA は、320 倍以上を陽性とするとき陽性率は 8.3% であり、リウマトイド因子 RF 陽性率は 20% であった。

平成 15 年登録の全症例で、罹病期間別に各抗体の陽性率の推移を検討すると、ANA では 320 倍以上の患者比率は一定であったが、80 倍以上の患児比率は経過とともに増加した。一方、RF 陽性率は経過とともに 30% を超え、その後再度 20% 弱に減少していた。

4) 臨床予後

平成 15 年度登録患者データに記載された臨床経過を、改善群(治癒・寛解・改善)(n=1,186)、と非改善群(不変・再燃・増悪)(n=504)の 2 群に分け、両群の比率の変化を罹病期間ごとに図 4 に示す。罹病期間 3 年までは改善群の比率が増加するが、

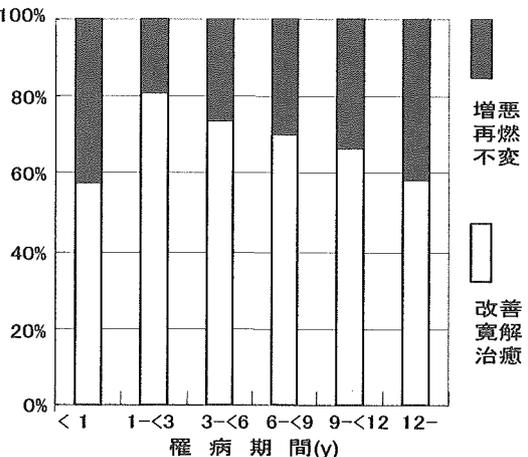


図4:臨床経過

その後は経過とともに非改善群の比率が増加した。そこで、予後不良因子について、検討を進めた。

表2：JIAの臨床病態 (n=369)

臨床症状*		(%)
関節症状	303/359	84.4
皮膚症状	112/343	32.7
発熱	211/346	61.0
レイノー	11/341	3.2
眼症状	20/345	5.8
口腔内	12/342	3.5
検査値*		
赤沈	n=348	(%)
<20	85	24.4
20-<50	69	19.8
50-<80	98	28.2
80-	96	27.6
CRP	n=341	(%)
0-<1	65	19.1
1-<5	112	32.8
5-<9	64	18.8
9-	100	29.3
WBC	n=345	(%)
増加	182	52.8
正常	154	44.6
減少	9	2.6
ANA	n=264	(%)
80未満	188	71.2
80以上	76	28.8
320-	22	8.3
RF	n=280	(%)
陰性~±	224	80.0
陽性	56	20.0
罹病期間別 ANA 陽性率		
罹病期間	x 80 以上	x 320 以上
1y 未満	25.3 %	6.5 %
1-<3y	25.8 %	10.9 %
3-<6y	31.1 %	13.5 %
6-<9y	29.9 %	7.5 %
9-<12y	30.6 %	12.9 %
12y 以上	35.5 %	11.3 %
罹病期間別 RF 陽性率		
罹病期間	RF 陽性例	陽性率 (%)
1y 未満	56/303	18.5
1-<3y	64/310	20.6
3-<6y	101/331	30.5
6-<9y	42/201	20.9
9-<12y	17/101	16.8
12y 以上	13/74	17.6

ANA 抗核抗体、RF リウマトイド因子

*平成15年新規申請データ

2・JIA 疾患活動性の変化と要因

平成10年度から平成15年度まで継続して6年間登録されたJIA216例を対象に、疾患活動性の推移と疾患活動性に関与する因子について検討した。対象となったJIA216例のプロフィールと、疾患活動性を評価するためのスコア化基準を表3に示す。

症例全体の疾患活動性は、発症1年未満では4.8±2.1(n=53)であり、発症から3~6年未満で3.0±1.9(n=153)、6~9年未満では2.8±1.8(n=215)まで低下したが、以降は改善することなく疾患活動性が持続した。疾患活動性の推移は男女間に有意差はなく(図5-1)、0~6歳、7~13歳、13歳以上の3群に分けた発症年齢でも、各群間に有意差はみられなかった(図5-2)。

表3：JIA 疾患活動性の縦断的検討

対象：平成10から6年間継続登録された216症例

男：女	78：134
年齢(H10年登録時)	10.3±3.3 (1.6~15.8歳)
発症年齢	6.8±3.8 (0~14.9歳)
罹病期間(H10年登録時)	3.5±3.0 (0~12.0年)
疾患活動性の定義	
関節症状、発熱 なし0点、あり2点	
CRP (mg/dl) <1: 0点、1~4.9: 1点、5以上: 2点	
ESR (mm/h) <20: 1点、20-49: 1点、50以上: 2点	

疾患活動性

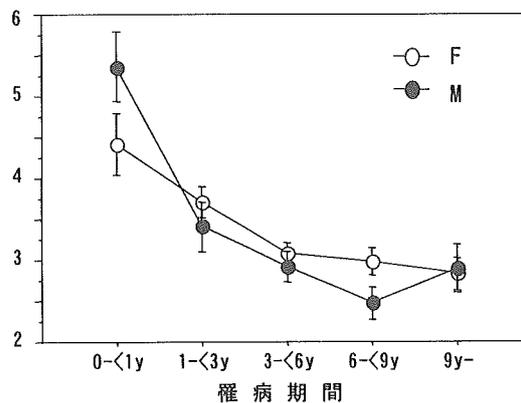


図5-1:性別

疾患活動性

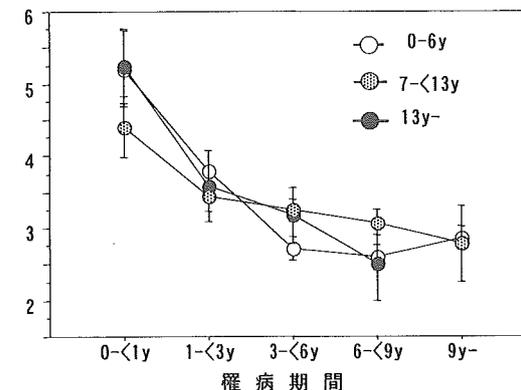


図5-2発症年齢

ANAの陽性群、陰性群では疾患活動性の推移に差はみられなかった(図5-3)。一方RFの検討では、罹病期間1年未満では陽性、陰性群間に差はみられなかったものの、罹病期間が6年を越すと、陽性群は陰性群に比べて疾患活動性は有意に高く持続していた(P<0.01)(図5-4)。

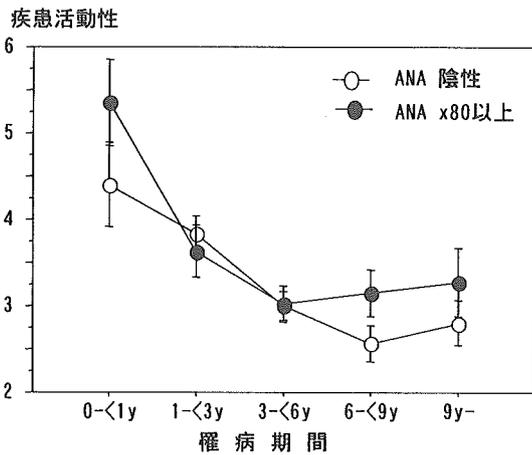


図5-3抗核抗体(ANA)

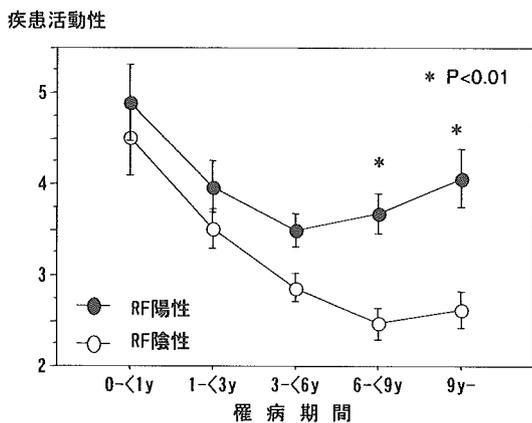


図5-4リウマトイド因子(RF)

D. 考察

小慢データから JIA の臨床像や疫学的検討を行った。その結果、好発年齢には 4 歳と 11 歳の二つの緩やかなピークがあること、有病率は 8.0 で地域集積性はないこと、患者の登録数は 10 歳を過ぎるとプラトーとなること、などが判明した。

好発年齢については欧米での多数の調査から、4~6 歳と 10 歳前後に二つのピークがあることが報告されており³⁾、今回の調査結果と一致した。

本邦での有病率については、20 都道府県での 140 特定地域の保健所で実地調査を行った報告²⁾があり、それによると小児人口 10 万人あたり 8.8 と報告されている。今回の小慢データによる有病率 8.0 とほぼ同等の数値である。また、地域別に検討しても、例えば北海道での有病率は実地調査では 10.8、今回の小慢データでは 10.5 と、ほぼ同等である。したがって、疫学的検討において小慢データがある程度の有用性をもつことが確認された。

発症年齢の検討から、11 歳に二番目の好発年齢のピークがあったものの、登録患者数は 10 歳を超えて増加しないことが判明した。このことは、10 歳を過ぎると、小慢事業へ登録しない患者が増えている可能性を示唆している。JIA が死亡率の低い疾患であることから、その理由としてはこの年齢頃から一定の比率で患者が寛解し、治療や経

過観察を中止していることが伺われる。実際、研究協力者の施設では、治療を終了し経過観察を中止する JIA が全体の 60% 近くを占めている⁴⁾。

一方で、平成 15 年には 19 歳で小慢事業に登録されていた JIA 患者が約 80 例いたことが確認された。JIA は 16 歳未満で発症する疾患であり、しかも今回の調査で明らかとなったように、罹病期間が長い症例では、病態が改善する可能性も低い。実際、JIA 病態を成人期までキャリアオーバーした症例では、その関節機能は著しく不良で、車イス等の生活となっている場合が多い。一方、これらの患者は 20 歳の誕生日を迎えた日から、小慢事業対象から外されることになるが、成人領域では、関節リウマチ RA を含めて医療助成制度がない。したがって、これらのキャリアオーバー化した症例に対する医療社会施策の検討が必要である。

疾患活動性をスコア化し 6 年間の経過を縦断的に検討した結果から、疾患活動性の持続に関わる因子として RF が抽出された。RF はこれまで JIA の関節予後不良因子として、また難治性因子として数多くの報告がなされており、目新しい事実ではない。しかし、膨大な数の JIA 患者が登録されている小慢データから、従来と同様な結果が導き出されたことは、小慢データが臨床的な解析にも有用で、利活用可能であることを示唆している。

一方、小慢データの限界として、一次調査としての機能しか期待できない点がある。これはデータソースとなる医療意見書は JIA 専用でないため、調査項目が限られているからである。また小慢データは毎年更新されるが、死亡例や治療終了例では次年度に申請がなされず、最終的な臨床経過を追うことができない。これらの問題解決のためには、二次調査を可能とするシステムを構築することが必要であり、倫理面や個人情報保護の枠を超えて小慢データの利活用を図る態勢づくりが望まれる。

平成 17 年度には小慢事業の法制化に伴い、患者に自己負担金が発生するようになった。その結果、今後は、無料あるいはより低額の乳幼児医療補助制度等を利用する患者が増え、小慢事業への登録数が減少することが懸念される。したがって、小慢データの疫学的調査としての有用性を維持するためには、他の登録システムと小慢事業とをリンクさせるシステムの構築が必要であろう。

E. 結論

- 1) 小慢データを用いて、JIA の疫学臨床的検討を行った。
- 2) 小児人口 10 万人あたりの有病率は 8.0 であり、2000 年に行われた全国での実地調査の結果とほぼ同等であった。
- 3) 好発年齢、臨床像、予後因子などの結果から

も、小慢データは臨床的な解析にも有用であることが示唆された。

- 4) 以上から、小慢データは一次調査として効率よく利活用することが可能なデータベースと考えられた。
- 5) 今後は、小慢データを用いた二次調査システムの構築、他の医療登録システムとのリンクなどが、小慢データの利活用促進に重要である。

小慢事業における小児慢性難治性疾患のデータベースは、主治医・地域保健所を入力源とした世界に類のないシステムで収集されるデータベースであり、このシステムを利用した研究は、限りない可能性を秘めていると思われる。

F. 文献

- 1) Fujikawa S, Okuni M. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: Results of a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 245-249.
- 2) 横田俊平. 若年性関節リウマチの実態調査とQOL 向上の医療・行政的政策立案. 平成 12 年度厚生科学研究補助金研究報告書. 2001.
- 3) Petty RE, Southwood TR, Bam J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-1994.
- 4) 武井修治. 若年性特発性関節炎の最近の治療. *日本小児科学会雑誌* 106 : 8-18, 2002.

分担研究課題：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

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—

研究要旨

小児のネフローゼ症候群は組織学的に微小変化型が多く、副腎皮質ステロイド薬によく反応するが、再発を繰り返しやすい特徴がある。本症候群の発症年齢や頻回再発例の頻度などについて、改めて検討した成績は意外に乏しい。また、長期予後の成績も限られている。今回、98名のネフローゼ症候群児を解析した結果、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。

研究協力者

内山 聖（新潟大学大学院医歯学総合研究科
小児科学分野）

分担研究者

加藤忠明（国立成育医療センター研究所）

A. 研究目的

小児のネフローゼ症候群は組織学的に微小変化型が多く、副腎皮質ステロイド薬によく反応するが、再発を繰り返しやすい特徴がある。本症候群の疫学について、教科書的には好発年齢は2～6歳で、5歳までに半数以上が発症する。性比は男児に多いとされる。しかし、いずれも外国の古い成績を引用したものが多く、わが国で改めて検討した成績は乏しい。また、長期予後に関する成績も乏しいため、本研究は小児期におけるネフローゼ症候群の疫学と長期予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

新潟大学医学部附属病院小児科で診療した以下のステロイド感受性ネフローゼ症候群児

を対象とした。すなわち、初発時は中学生以下で、調査時は成人以降であった98名である。初発時の年齢、男女比、初回の発症のみで再発がなかった例の頻度、頻回再発例の頻度、10年～28年後の予後について調査し、解析した。なお、先天性ネフローゼ症候群およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は対象から除外した。

1. 初発時年齢による分類

発症年齢と予後との関係を検討するために、初発時の年齢から4歳未満、未就学児（4歳から7歳未満）、小学校低学年、同高学年、中学生に分類した。

2. ステロイド反応性（抵抗性）の定義

小児ネフローゼ症候群は90%が特発性（原発性）で、微小変化型がそのうちの80%以上を占める。微小変化型ネフローゼ症候群は副腎皮質ステロイドによく反応し、逆に、ステロイド反応性ネフローゼ症候群の約90%は微小変化型である。ステロイド抵抗性は国際小児腎臓病研究班（ISKDC）の定義に準じて、プレ

ドニン 60mg/m²/日を 4～6 週間投与しても蛋白尿が消失しない場合とした (Lancet ii:423, 1974)。

3. 頻回再発の定義

ISKDC の定義に準じて、初回寛解後 1 年目の再発回数が 6 か月に 2 回以上、またはその後どの時期でも 1 年に 4 回以上認めた症例を頻回再発例とし、再発回数がそれより少ないものを非頻回再発例とした。

4. 長期寛解の定義

一般に、ネフローゼ症候群は 3 年間まったく再発しない場合に治癒と判定される (但し、その後も再発する例は存在する)。したがって、これに準じて 3 年間まったく再発しない場合に長期寛解とした。

C. 結果

1. 初発時の年齢

初発時年齢の平均値±標準偏差は 6.3±3.3 歳であった。年齢別では、2 歳、3 歳、8 歳にピークを認めた。5 歳以下は 58 名 (59.0%) と過半数を占めた。

2. 男女比

男児は 73 名、女児 25 名で、男女比は 2.9 であった。

3. 頻回再発例の頻度

頻回再発例は 26 名 (26.5%) であった。一方、24 名 (24.5%) が初回発症のみで、その後 1 回も再発していない。

4. 長期予後

頻回再発例は発症 15～16 年までは非頻回再発例よりも高い有病率を示したが、それ以降は非頻回再発群とほぼ同じ有病率 (15% 前後) となった。

発症時年齢別にみると、4 歳未満に発症した群は長期寛解率が最も低く、長期寛解までも長い期間を要する傾向が認められた。また、

年当りの再発回数が最も多く、逆に、初回寛解導入後に一度も再発がない例の頻度は最低であった。さらに、長期寛解に至らない例も有意に高かった。

D. 考察

今回の解析で、発症時年齢はほぼ従来 of 報告に一致していたが、男児が 2.9 倍を占め、性差は従来 of 教科書的記述 (男児が 1.5～2 倍) より男児が多かった。

小児のネフローゼ症候群は再発することが特徴とされているが、約 1/4 が初回発症のみで、その後 1 回も再発していなかった。一方、頻回再発は約 1/4 にみられ、特に 4 歳以下の発症例は約 1/5 が 20 年後も頻回再発を続けていた。頻回再発例は、結果として副腎皮質ステロイド薬を長期間にわたり用いることになり、易感染性、肥満、骨粗鬆症、低身長などの副作用が問題になる。最近 is シクロスポリンなどの免疫抑制薬もしばしば用いられるが、中止すると再発する傾向が高いことが知られている上、腎毒性などの副作用が知られている。低年齢で発症した場合は、予後が悪いことと、低年齢だけにより長期にわたりステロイド薬や免疫抑制による薬物治療が行われるので、治療薬の副作用についてはより慎重な対応が必要である。

さらに、小児期から成人期にかけての 10 数年は心身の発育に重要な時期であり、幼年期の発症例を含め管理が長期に及ぶ可能性を念頭に置き、合併症に対する注意、さらに学校や社会における精神的な支援を十分に考慮する必要がある。

資料

- 1) 内山聖: ネフローゼ症候群、小児科の視点. 専門医のための腎臓病学: 173-175, 医学書院、東京、2002

分担研究課題：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

分担研究者 掛江 直子 国立成育医療センター研究所室長

研究要旨

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。小児がんでは、個別の腫瘍毎に登録システムが構築されていることから、これらの複数の情報源から情報の提供を受け、当該データベース上にて個々人についての情報を照合することにより、より精度の高い登録システムの構築が期待される。本分担研究では、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、既存の情報データベース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った。

研究協力者

坂本なほ子(順天堂大学医学部公衆衛生学教室)

秦 順一(国立成育医療センター)

藤本純一郎(国立成育医療センター研究所)

理論上、対象疾患のわが国(わが国の小児集団)における罹患割合等を正確に算出すること等がその目的にあるため、全数が把握されることが前提である。したがって、現実としては可能な限り全数登録に近づくよう、効率的なシステムの構築が求められる。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業による小児疾患登録を基として現在検討が進められている小児難治性疾患登録システムは、完成すれば、世界的に類を見ない包括的な小児疾患データベースとして非常に重要な役割を期待される。したがって、このデータベース構築にあたっては、様々な小児疾患研究の基盤となり得るよう、基礎的ではあるが精度ならびに信頼度の高い情報を提供しなくてはならない。

情報(データ)の信頼度に影響を与える要素として考えられるのは、登録データの正確性はもちろん、データが偏りなく登録されていることが非常に重要である。本データベースの場合、

全数把握へ近づく方法の一つとして、複数の情報源から情報を収集し、データを照合することにより補完するというやり方がある。つまり、一つの情報源ではカバーできなかった症例を他の情報源からひろい上げるのである。この方法ではまた、複数の情報源にまたがって登録されている症例に関して、登録データの真偽について検討を行い、データの正確性を向上させることも併せて行なえる。

しかしながら、ここで大きな課題となるのが個人の識別の取り扱いである。平成17年4月に個人情報保護法が全面施行され、個人識別情報の利活用についてより慎重な対応を求められるようになった状況で、どのように個人を識別す

るのか、個人を識別するために最低限どのような情報を収集・保有する必要があるのかを明らかにする必要がある。

また、場合によっては、情報の共有をすることであろう他の情報源に対して、情報を共有するために必要な登録項目の追加等の協議を行う必要も生じるだろう。

本分担研究では、小児がんをモデル疾患とし、既存の情報源での登録項目の比較を行なうことにより、複数のデータベースが相互に協力し合う形の包括的データベース構築の可能性を検討するものである。

B. 研究目的

包括的な小児がんデータベースを構築するに当たり、どのようなシステムが求められ、また本邦で可能であるかについて、小児がん研究者ならびに疫学者らと協議した。

また、平成17年12月現在において、小児がんに関する登録を実施している約12の事業について、関係者へのインタビュー、および文献、インターネットHP等によって情報を収集し、現在本邦にてどのような小児がん登録が存在しており、またそれらの事業内容や登録項目がどのようなものであるのか等について検討した。

C. 研究結果

現在、小児がん関連の登録事業としては、学会によって運営されている疾病登録が9登録(5学会)、学会の枠を越えた専門家集団(委員会)による登録が1事業、厚生労働省と地方自治体の共同事業として運営されている疾病登録が1事業、都道府県の事業として運営されている登録が1登録事業であった。(表1)

これらの各登録については、以下の通りである。

1) 学会による登録事業

日本小児外科学会によって運営されている小児がん登録には5つあり、「小児横紋筋肉腫登録」、「小児神経芽腫群腫瘍登録」、「小児肝悪性腫瘍登録」、「小児腎悪性腫瘍登録」、「小児胚細胞腫瘍登録」の主要5固形腫瘍の症例登録である。小児外科学会の疾病登録システムは共通しており、全国の小児外科学会員が小児がんの診断を行なった場合に、まず全国7地区に区分され設置された地区センターに年に1回発症登録を行なう。このデータを学会内の各腫瘍の分析担当委員が全地区の集合データとして解析を行なう。本登録事業では、患者氏名・施設名・性別・生年月日などの個人識別情報が登録されているが、平成14年に厚生労働省・文部科学省によって示された「疫学研究に関する指針」ならびに平成17年の個人情報保護法を受けて、平成17年より保護者に同意を求めることが前提となった。

日本眼科学会による登録としては、1979年から開始された「網膜芽細胞腫全国登録」がある。登録方法は、全国の主要病院から患者の治療終了時(診断から約1年)に、カルテから登録票への転記を行ない登録事務局に送付することにより症例が登録される。発症登録(治療終了時の登録)に加え、5年後ならびに10年後の追跡調査も実施している。本登録事業では、具体的な患者氏名は登録されず、患者の姓と名の最初の漢字2文字ずつと、イニシャル2文字ずつと、性別・生年月日・施設名・登録責任者名などが個人識別情報として登録されている。しかしながら、実名を取り扱わず匿名性が確保されてい

表 1. 小児がん関連疾病登録

(2006年3月現在)

事業名	事業主体	登録時 ID	管理 ID	同意	発症登録	追跡調査
小児横紋筋肉腫登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
小児神経芽腫群腫瘍登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
小児肝悪性腫瘍登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
小児腎悪性腫瘍登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
小児胚細胞腫瘍登録	日本小児外科学会	氏名	患者コード	有	診断年次	5年後
網膜芽細胞腫全国登録	日本眼科学会	姓名漢字1文字+イニシヤル2文字ずつ		無	治療終了時	5年後・10年後
JASTRO-DB	日本放射線腫瘍学会	氏名(院内登録)	JASTRO 登録番号	無	初診年次	有
小児造血器腫瘍疾患登録	日本小児血液学会	(JPLSG 番号)	JPLSG 番号	無*	診断時	(検討中)
小児がん全数把握登録	日本小児がん学会	患者登録番号	患者登録番号	無	診断時	無
日本小児がん全国登録	日本小児がん全国登録委員会	氏名	氏名	有	診断年次	有
小児慢性特定疾患治療研究事業	厚生労働省+自治体	氏名(自治体内)	受給者番号	有	診断(申請)時	(治療継続登録年1回)
青森県小児がん等がん調査事業	青森県	氏名	氏名	有	診断時	無

* JPLSG 臨床研究への参加・登録については別途同意あり

ること、ならびに症例登録について IC 取得が一般的になる以前に開始された事業であることなどから、保護者の同意取得を前提とはしていない。

日本放射線腫瘍学会が運営している症例登録は、「JASTRO-DB (ジャストロ・データベース)」と呼ばれるものである。これは、放射線治療を行なった腫瘍のすべてを対象とした疾病登録であるが、この中に小児がん症例も含まれる。1991年より研究グループの事業として開始されたが、後に学会の専門小委員会の下部組織として運営されるようになった。

小児の白血病・リンパ腫の症例登録としては、日本小児血液学会による「小児造血器腫瘍疾患登録」がある。これは2006年より開始されるもので、日本小児血液学会が、臨床研究グループである日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) に委託した一次登録事業である。この一次登録のベースには、約200の参加施設を有する臨床研究グループの JPLSG 登録があり、臨床研究 (治療プロトコル研究) への参加患者はすべて同意のもと JPLSG 事務局に登録されるシステムになっている。

日本小児がん学会により運営される「小児がん全数把握登録」は、日本小児血液学会、日本小児外科学会、日本整形外科学会、日本脳神経外科学会、日本眼科学会、日本泌尿器学会、日本婦人科学会との連携により、網羅的に小児がんの罹患を把握する目的にて2005年より開始された小児がんの一次登録である。患者保護者からの同意取得は前提とせず、また同時に一次登録のみを目的としたサーベイランスであり、データベース内での重複などの検索も予定されていない。

2) その他の登録事業

「日本小児がん全国登録」は、1969年に (財)

がんの子供を守る会・治療研究委員会が、日本小児科学会悪性腫瘍委員会の協力を得て開始した登録事業であり、その後、日本小児がん全国登録委員会に改組され、日本小児科学会悪性腫瘍委員会、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会、日本眼科学会網膜芽細胞腫全国登録委員会、および小児がん研究会の協力を得、また、(財)がんの子供を守る会の助成中止や日本小児科学会悪性腫瘍委員会の廃止を経て現在に至るといふ。登録の方法は、小児外科学会と同様、全国を7つの地区に分け、小児科と小児外科の地区センターを設置し、地区センターを介して発症登録がされる。対象は、14歳以下の良性腫瘍を含む小児がん症例である。

次に「小児慢性特定疾患治療研究事業」であるが、医療費助成制度として1974年に整備され、その後1998年に登録様式を統一することにより、現在514の小児疾患対象とした登録事業でもある。この対象疾患の中に悪性新生物が含まれている。当該登録事業のデータソースとなる医療意見書の提出の際に、情報の研究への二次利用についての同意を保護者より取得することとなっている。

今回の調査対象事業の中で異色であるのが「青森県小児がん等がん調査事業」である。これは六ヶ所村に建設中の核燃料再処理施設の操業開始を平成18年度に控え、青森県民の健康に対する不安を考慮し、平成11年度から青森県によって開始された小児がん登録事業である。調査対象は、青森県内に在住で、かつ平成12年以降に悪性新生物と診断された18歳未満の小児である。保護者の記入票と医師による記入票があり、これらは青森県の調査委員会事務局にて取りまとめられ、データが弘前大学医学部小児科学講座にて集計・解析される。

D. 考察

本分担研究において、包括的な小児がんデータベースとして考えているのは、新たに新しい小児がん登録を構築し、登録者らの負担を増やすのではなく、既存の複数ある小児がん登録と相互協力を行ない、より効率的に精度の高いデータを集積し、疾病構造の把握に寄与することである。このため、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種類がある。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なっているという。さらに、小児慢性特定疾患治療研究事業における非同意者（医療意見書の情報の研究利用への同意を行なわなかった者）を含む、受給者番号を付さないデータの集計も発症数の把握のためのサーベイランスであるといえよう。

残りの登録事業は、個人を同定し罹患から死

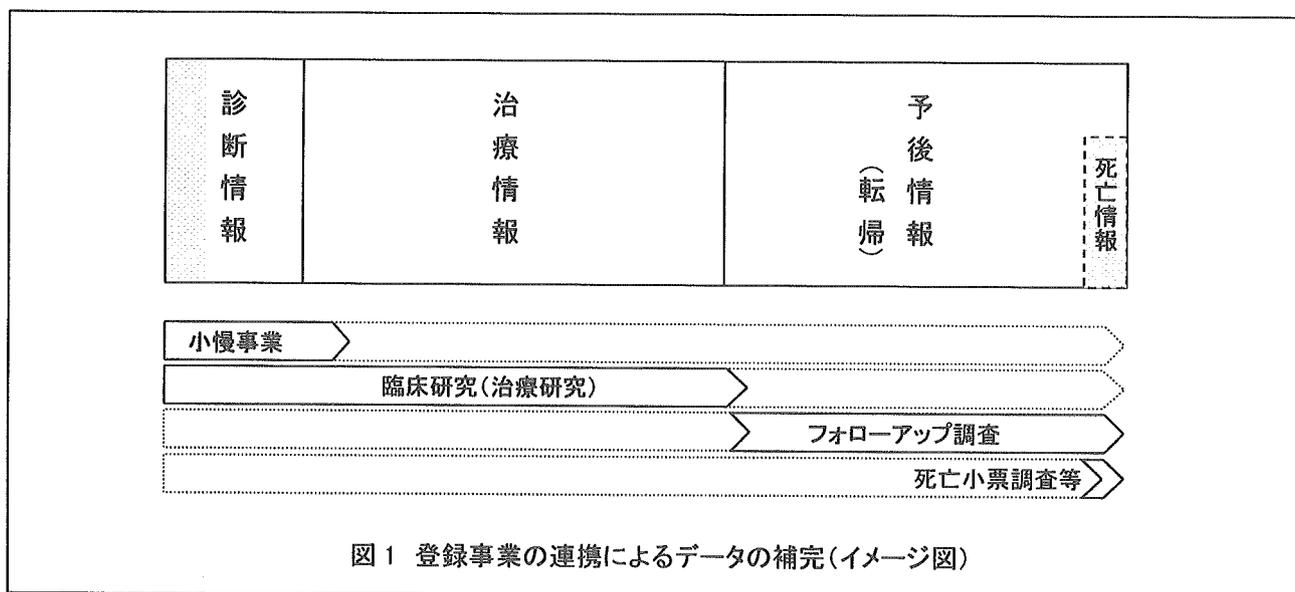
亡までを含む疾病構造の把握を目的とする疾病登録であるといえる。

1) 複数の情報源を確保することの重要性

包括的な小児がんデータベースを国立成育医療センター研究所にて構築していく場合、現在国立成育医療センター研究所にて管理している小児慢性特定疾患治療研究事業における小児悪性新生物の登録データをベースとして考えることが最も合理的であると考えられる。しかしながら、疾病登録には、それぞれ事業毎に利点とそうでない点がある。例えば、小児慢性特定疾患治療研究事業による疾病登録では、乳幼児医療費助成制度を申請した患者が登録から漏れてしまう点や、各地方自治体によって受給者番号が付され、一次データの管理がなされていることから、転居などにより症例の転記が不明になる可能性も高い。また、2006年より治療後5年までしか医療費補助が受けられなくなったことにより、予後情報の入手が以前に比べ困難になることが予想される。

これらの点を補完し、データベースの精度を上げるために、複数の情報源を確保していくことが重要である。

乳幼児医療費助成制度を利用する症例が登録から漏れてしまうという問題点は、乳幼児期の



発症頻度の高い網膜芽細胞腫や神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍などの登録率に影響を及ぼしている可能性がある。これに対し、例えば網膜芽細胞腫であれば日本眼科学会による「網膜芽細胞腫全国登録」のデータと照合することが可能であれば、効率で補完される可能性がある。また、神経芽細胞腫やウィルムス腫瘍は日本小児外科学会による症例登録とのデータ照合により補完できることが期待される。

次に、転居や医療費助成の治療後5年の制限などにより予後把握が困難になっている点については、学会により腫瘍の種類毎の疾患登録では、地区毎の登録システムを用いている事業もあるが、全国登録として運営されていることから、小児がん経験者（キャリアオーバー）たちを見失う確率は低くなると考えられる。また、学会ならびに臨床研究グループでは、晩期障害の把握などの目的から5年後（日本眼科学会では10年後）までのフォローアップ調査を実施している事業もあり、さらに、晩期障害などを抱える小児がん経験者たちの支援という観点からも、現在キャリアオーバーたちの長期フォローアップ研究が検討されている。これらのデータベースとの協力体制を確立することにより、予後の把握率が飛躍的に向上すると予想される。また、臨床研究グループでは長期にわたる恒常的な研究資金の調達は困難であるという状況もあることから、長期的な登録システムとして設置された小児がんデータベースの運営主体が、臨床研究参加者の長期フォローアップ調査の一部を主体的に引き受けることにより、相互の負担を軽減し、情報提供が効率的に行なわれることも期待される。事実この協力システムの合理性についてはドイツの小児がん登録システム（図2）にて既にも実証されている。

さらに、予後（転帰）の最終情報である死亡

情報の把握については、小児慢性特定疾患治療研究事業による疾病登録では、極めて困難である。これは、医療費助成制度とペアになっていることから治療中の状況の把握は比較的容易であるが、年に1回の治療のための医療費助成の継続申請がされなくなった場合に、改善したのか、転居したのか、死亡したのか、判断がつかない症例が見受けられるからである。これに対して、臨床医による疾病登録では、医療機関の受診の機会がなくなった理由が死亡であるのか、改善であるのかなどは把握できる可能性が高い。ただし、改善と考えていた症例が5年後以降に再発もしくは二次性がん罹患した場合に、同じ医療機関を受診しなかった場合には把握が困難になることも予想される。このような長期予後の把握については、現在いくつかの臨床研究グループにて検討されている長期フォローアップ研究が有効であると考えられる。特に、臨床を離れた小児がん経験者たちについては、長期フォローアップ研究事務局から直接、晩期障害に関する情報提供や晩期障害の発症もしくは悪化の防止のための定期健診の受診の働きかけをするなどすることにより、実態を把握することができ、かつ小児がん経験者たちの支援もできることが期待されている。しかしながら、このような小児がん経験者たちの長期フォローアップ

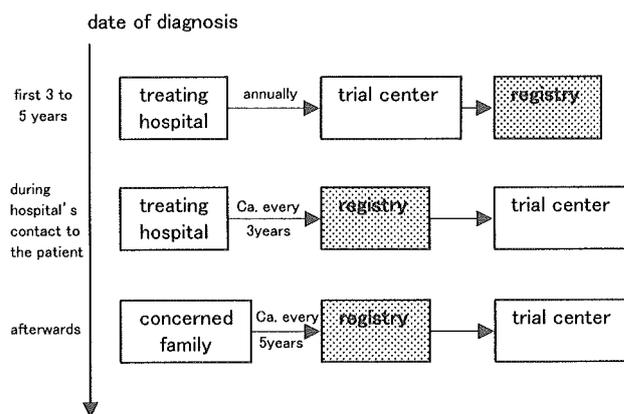


図2: Active Open-end Long-term Follow-up