

は、回答を寄せた患者が 20 歳を迎えた平成 13 年小慢データでの全国調査の患者比率とほぼ同等であった。したがって、今年度の調査は概ね偏りのない患者集団から回答が寄せられているものと思われた。

3. 患者の医学的状況としては、合併症や後遺症を 32.7%に認め、11.1%が日常生活に支障をきたしていた。また病気が進行していると回答したものが 18.9%あり、進行例では罹病期間とともに VAS で評価した病状や障害の程度が増加していた。
これらの身体状況は昨年の調査より低率であったが、調査対象患者の罹病期間が昨年度より 6 年短いことがその一因であると思われた。
4. しかしながら、患者の医療機関への受診頻度や診療内容、低収入患者の比率、低い婚姻率、非就労患者の比率や不安定な雇用状況、医療にかかる自己負担額、将来に対する不安などは、昨年の調査と同等あるいはそれ以上であった。したがって、旧小慢患者が抱えている医療・社会的状況は、昨年の調査と比較しても本質的な違いはないと思われた。
5. 昨年の全国での調査と比較して、今回の調査では地方での旧小慢患者の経済的負担が大きいたことが明らかとなった。地方の経済状況の影響もあり、旧小慢患者の非就労率は高く、

年収 240 万円未満の低収入層が多かったが、医療費の自己負担額はむしろ高額であった。また交通費の負担も大きかったが、これは地方では小慢対象疾患を診療できる医療施設が少なく身近にないことを反映した結果であると思われた。

6. 将来の不安として、身体状況への不安に加えて経済的不安を持つものが多かった。そのため、多くの患者が生命保険等への加入が必要と考えていたが、加入できない患者が 1/3 みられた。加入した患者であっても、その 1/3 は不利な条件で加入していた。
7. 旧小慢患者の医療・社会的状況は疾患や状況によりさまざまであった。例えば、I 型糖尿病では頻回の受診が必要で医療費の自己負担は高額となるが、240 万円未満の低収入層が多かった。しかし、まだ平均 26 歳と若く、基準を満たす障害がないため、障害者認定や医療福祉制度を受けられる患者は少なかった。

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ことを期待される。

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、他都道府縣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送付し、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、どのような転居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、特に問題は無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院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ため、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

小児慢性特定疾患研究事業のデータを用いることによる小児悪性新生物患者発生数把握と2次がんあるいは重複癌の検出の可能性の検討

杏林大学医学部小児科 別所文雄

要旨

重複登録の頻度とその理由を明らかにすることを目的に、CityNo、KokenjyoNo、JyukyusyaNoの3項目が一致した症例を集計し、診断名の違いを検討した。

重複登録例は平成13年度の1.4%が最高であった。

重複例の診断は、同一診断での重複もあったが、多くはより一般的な診断名と特異的な診断名の組み合わせであり、診断確定後に訂正されたことによる重複であると思われたが、一部に、重複症例の診断間に関係を見つけることが困難な例が存在した。

登録されたデータのみから重複を修正する際には、この点を考慮し、信頼できるデータベースを構築するためにはデータのブラシアップが必要である。

キーワード： 重複登録、重複癌、2次がん

1. 緒言

平成6年度の研究において、小児悪性新生物に関する本事業のデータは、概ね地域がん登録のデータ、諸外国のデータと一致することから、小児悪性新生物の発生数の実態を表しているものと考えられることを示した。

しかしながら、診断については、意見書にある診断をそのまま用いていること、医療費の関係から、必ずしも確定診断がついてから意見書を出しているわけではなく、暫定的な診断の場合もあること、その場合平成15年の研究において、確定診断がついてから診断の変更を行っているかどうかという点に関して、意見書作成者の26%は、変更をしていないことが明らかになっていることなど、必ずしも本事業の診断が正しいものではない可能性があることが伺える。

本研究では、診断の変更がある場合、それが重複登録という形で表れている可能性があるため、この点から診断の変更の実態を明らかにし、また併せて本事業のデータを用いて2次がんの発生の様子がどの程度であるかを見ることを目的とした調査を行った。

2. 資料と方法

平成10年度～平成15年度の6年間の小児慢性特定疾患事業に申請された症例の内、当該年度に初診した症例のみを抜き出し、CityNo、KokenjyoNo、JyukyusyaNoの3項目が一致した症例を集計し、診断名の違いを検討した。

また、平成10年度に初診し、平成14年度、並びに平成15年度に継続となっている

症例について、上記と同様の項目が一致した症例を集計し、診断名の変遷を検討した。

3. 結果

結果を表 1～表 9 に示した。

重複登録例は平成 13 年度の 1.4%が最高であった。

重複例の診断は、同一診断での重複もあったが、多くはより一般的な診断名と特異的な診断名の組み合わせであり、診断確定後に訂正されたことによる重複であると思われた。

一部に、暫定診断と確定診断との間に関係を見つけることが困難な例が存在した(表2の網膜芽腫と卵黄嚢癌、表4、表8の骨肉腫と脳腫瘍、網膜芽腫と脳腫瘍)。表8の2組の腫瘍は、それぞれ骨肉腫の脳転移、網膜芽腫の脳への浸潤などの可能性も考えられるが、前者については、診断時年齢が同じであり、骨肉腫の診断時に既に脳への転移があった可能性も否定できない。

平成 14 年度に 2 組の 2 次がん発生例と思われる例がみられた(表6)。

診断後 4 年ないし 5 年後に異なる診断名が付けられた例では、2 次がんの可能性があるが、大部分は単なる診断名の変更と思われる例であった(14 例中 11 例)(表9)。10 年度に急性リンパ球性白血病で、14 年度、15 年度に横紋筋肉腫と診断名が変わっている例、10 年度、14 年度に神経芽腫とされ、15 年度に白血病となっている例は 2 次がんの発せ入れである可能性を否定できないが、10 年度、15 年度に神経芽腫で、14 年度のみ急性骨髄性白血病とされている例もあり、神経芽腫では骨髄転移が白血病様に見えることもあるため、単なる誤診の可能性もまた否定できない。

4. 考察

重複例の大部分は、診断の変更による異なる診断名のために重複登録された可能性が高いが、一部では 2 次がんのために重複登録されているものも認められた。

登録されたデータのみから重複を修正する際には、この点を考慮し、信頼できるデータベースを構築するためにはデータのブラシアップが必要である。

このデータから 2 次がんの検出を行うためには様々な制約がある。まず、同一症例の場合には 1 次がん、2 次がん共に同じ受給者番号が与えられるのか、別個の番号が与えられるのかのルールを明確にしておく必要があるが、実際にはそのようにはなっていない。また、CityNo、HokenjyoNo が変更になった場合の追跡方法が確立していない。

悪性新生物の場合、長期フォローアップが必須であり、とくに 2 次がんの発生の問題は当該患児の予後の面ばかりでなく、治療法の検討の際にも重要である。最も発生の把握率が高い小児慢性特定疾患のデータを有効に利用するためには、個々の症例の追跡を可能にする仕組みを確立することが必要である。

表1. 年度ごとの登録数と重複例の組数

年度	登録数	組数
10	2819	0
11	3053	0
12	3271	6
13	3140	45
14	2821	24
15	2998	10
16	2585	9

表2. 平成12年度の重複例の腫瘍と診断時年齢

腫瘍1(年齢)	腫瘍2(年齢)	組数
腎腫瘍(??)	Wilms腫瘍(0;8)	2
脳腫瘍(6)	神経星細胞腫	1
悪性組織球症(6;4)	?(??)	2
網膜芽腫(2)	卵黄嚢癌(?)	1

表3. 平成13年度の重複例の複数診断名の関係

組み合わせの種類	組数
非特異的診断名と特異的診断	7
同一診断名	8
異なる診断名	2
部位と診断名が異なる	1
1方の部位不明	1
1方の診断名不明	26

表4. 平成13年度の重複例の内、診断名が異なった組の腫瘍の種類と診断時年齢

腫瘍1(年齢)	腫瘍2(年齢)
神経芽腫(?)	神経鞘腫(1)
慢性骨髄性白血病(?)	赤白血病(?)
卵巢未分化胚細胞腫(10)	脳腫瘍(10)

表5. 平成14年度の重複例の複数診断名の関係

組み合わせの種類	組数
非特異的診断名と特異的診断	9
同一診断名	5
異なる診断名	4
部位と診断名が異なる	1
1方の診断・部位不明	4
2次がんの可能性	2

表6. 平成14年度の2次がんと思われる重複

腫瘍1(年齢)	腫瘍2(年齢)
神経芽腫(0)	骨肉腫(16)
急性リンパ球性白血病(2)	甲状腺癌

表7. 平成15年度の重複例の複数診断名の関係

組み合わせの種類	組数
非特異的診断名特異的診断名	4
同一診断名	0
異なる診断名	4
1方の診断名不明・その他	2

表8. 平成15年度の重複例の内、診断名が異なった組の腫瘍の種類と診断時年齢

腫瘍1(年齢)	腫瘍2(年齢)
骨肉腫(15)	脳腫瘍(15)
網膜芽腫(4)	脳腫瘍(9)
悪性リンパ腫(?)	白血病(?)
悪性リンパ腫(5)	急性リンパ球性白血病(5)

表9. 平成10年度、14年度、15年度に重複した症例の診断名の変遷

10年度	14年度	15年度
脳腫瘍	卵巣未分化胚細胞	卵巣未分化胚細胞
神経星細胞腫	脳室上衣腫	脳室上衣腫
テント上腫瘍	第4脳室腫瘍	第4脳室腫瘍
AML	ALL	ALL
AML	ALL	ALL
ALL	悪性リンパ腫	悪性リンパ腫
ALL	AML	AML
ALL	横紋筋肉腫	横紋筋肉腫
悪性リンパ腫	ALL	ALL
神経芽腫	神経芽腫	白血病
横紋筋肉腫	横紋筋肉腫	線維肉腫
神経芽腫	AML	神経芽腫
その他の芽腫	Wilms 腫瘍	Wilms 腫瘍
その他の癌	その他の癌	肺癌

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究推進事業）
「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」

小児腎疾患の縦断解析における小慢データの臨床的有用性に関する研究

分担研究者 内山 聖

新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座小児科学分野教授

研究要旨： CD-ROM（小児慢性特定疾患の登録・管理システム）に入力された平成 10～16 年の 7 年間にわたる慢性腎疾患の疫学的解析を行なった。特に、登録患者数の多い IgA 腎症およびネフローゼ症候群のデータを縦断的に分析し、病態解析における小児慢性特定疾患の登録データの有用性および本事業の今後の課題を明らかにした。また、得られた最新の知見をホームページ上で公開し、小児腎疾患の啓蒙活動を推進した。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業は平成 17 年度から法制化され、新たな基準で事業が開始された。法制化の過程で対象疾患の見直しや医療意見書の充実が図られ、今後はこれまで以上に予防や治療法の向上に寄与する解析が出来ると推測される。本研究では旧基準で蓄積されてきた慢性腎疾患のデータから、比較的頻度の高い IgA 腎症とネフローゼ症候群の疫学的解析を行い、本登録・管理システムの有用性、問題点および今後の解析への展望を明らかにすることを目的とした。また、得られた結果をホームページ上で公開し、適切な情報提供を続けることを目的とした。

B. 研究方法

1) IgA 腎症とネフローゼ症候群の縦断解析

平成 10～16 年度の 7 年間に小児慢性特定疾患治療研究事業に基づき登録された IgA 腎症とネフローゼ症候群患者のうち、少なくとも 4 年以上同一疾患名で経過を追跡できた症例（IgA 腎症 277 名、ネフローゼ症候群 1129 名）を対象とした。

(1) 各疾患の血液生化学データの推移

各疾患でデータ入力された、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、IgA、C3 値の推移を解析した。

(2) 各疾患の尿所見の推移

各疾患でデータ入力された尿所見で、尿中赤血球が毎視野 50 個以上の高度血尿を呈した割合および尿蛋白定量で 300mg/dl 以上の高度蛋白尿を呈した割合の推移を解析した。

(3) 腎生検施行の割合の推移

各疾患で生検の施行ありと記載のあった症例の割合の変化を解析した。

(4) 合併症の割合の推移

各疾患で合併症ありと記載のあった症例の割合の変化を解析した。

2) ホームページにおける公開

以上の成績をこれまで本事業の研究成果を公開している新潟大学小児科ホームページに追加し、公開する。

C. 研究結果

1) IgA 腎症とネフローゼ症候群の縦断解析

(1) 各疾患の血液生化学データの推移

i) IgA 腎症

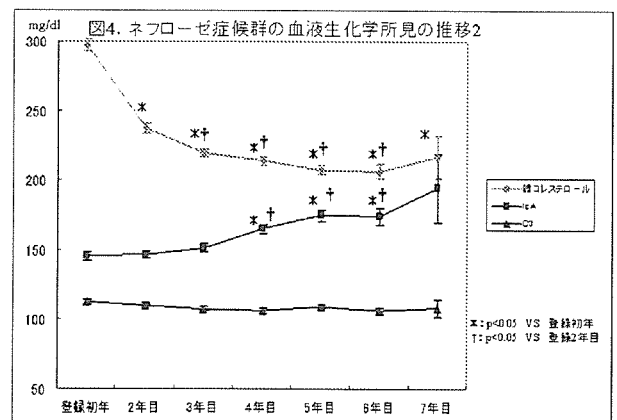
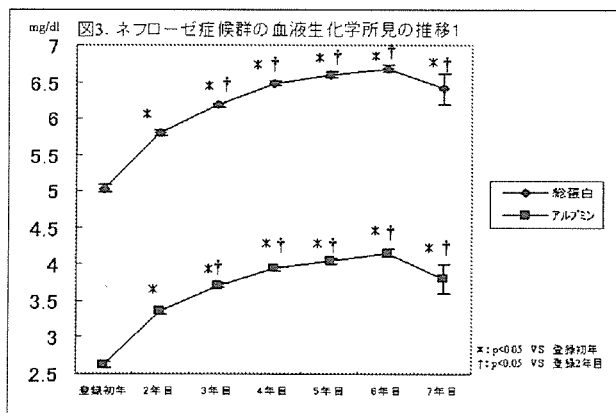
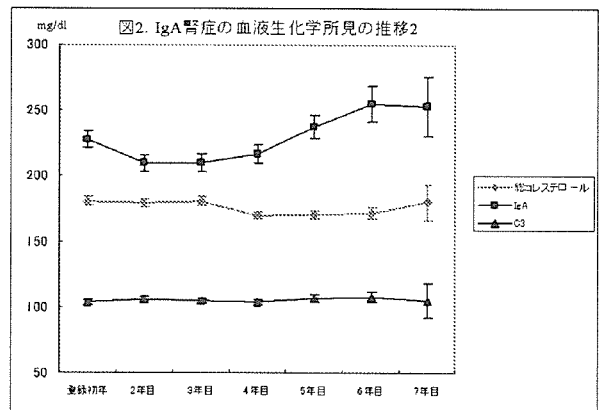
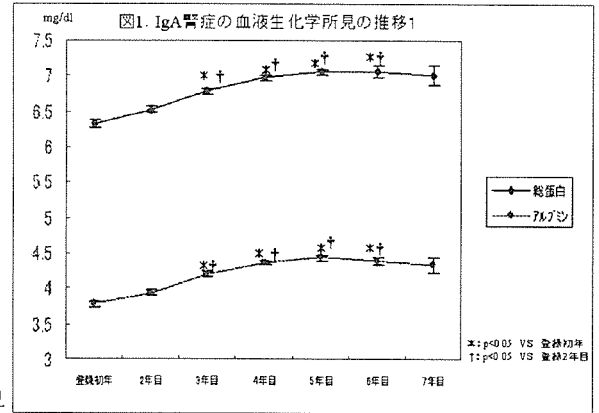
血清総蛋白、アルブミンとも登録初年、2年目は3~6年目に比べ有意に低値であった(図1)。

血清IgA値は2年目に低下し、その後は年々上昇する傾向にあったが、有意差は認められなかった。総コレステロールおよびC3の値に大きな変動は認められなかった(図2)。

ii) ネフローゼ症候群

血清総蛋白、アルブミンとも登録初年、2年目は3~7年目に比べ有意に低値であった(図3)。

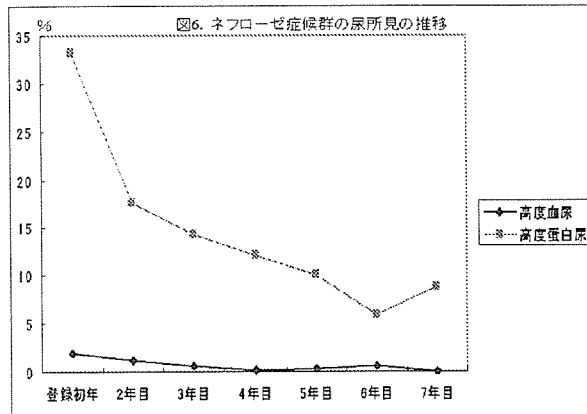
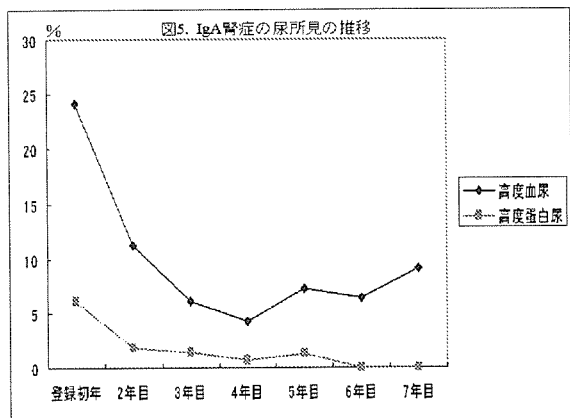
総コレステロールも登録初年は他の年に比べ有意に高値であった。IgA値は4~6年目で登録初年に比べ有意に高値であった(図4)。



(2) 各疾患の尿所見の推移 (図5、6)

IgA 腎症で高度血尿を呈する例は登録初年では約 25%でその後は 5~10%で推移した。高度蛋白尿を呈した割合は登録初年で 6%に認められたが、6、7年目では 0%であった。

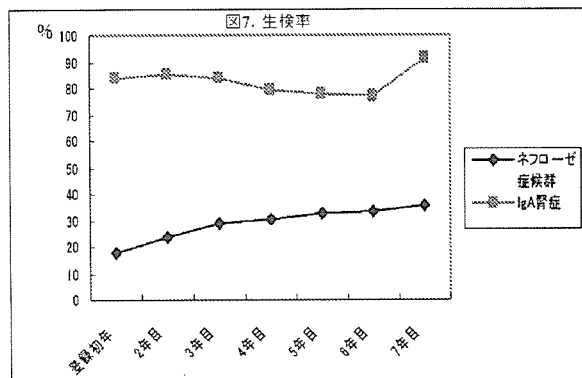
ネフローゼ症候群で高度蛋白尿は登録初年には約 33%の症例で認められたが、以後は 10%台で推移した。高度血尿を呈する例は数%であった。



(3) 腎生検施行の割合の推移 (図 7)

IgA 腎症では登録初年から生検率は 80%台と高い割合で推移しており、7年目まで経過を追跡できた症例の 90%で生検がなされていた。

ネフローゼ症候群での生検率は 20~30%であった。登録期間が長くなるに従い、生検率は上昇していた。

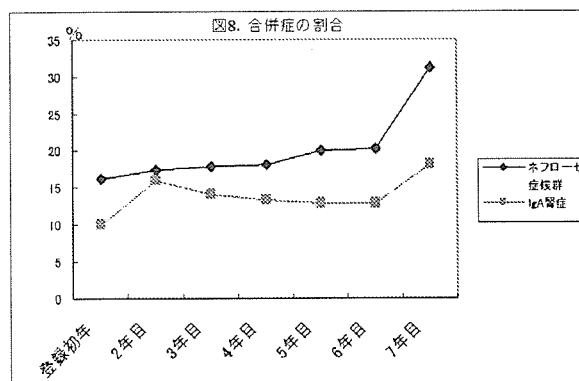


(4) 合併症の割合の推移 (図 8)

IgA 腎症では約 10~15%の症例で合併症ありとの記載があった。

ネフローゼ症候群では約 20%の症例で合併症ありとの記載があった。

両疾患とも 7年間で追跡できた症例で年毎に合併症の率が高くなる傾向にあった。



2) ホームページにおける公開

小児慢性特定疾患治療研究事業におけるこれまでの研究成果のまとめはすでに新潟大学小児科ホームページ上で項目を設け公開している。本研究での成績をホームページに追加した。

D. 考察

改正児童福祉法が制定され、2005年4月1日から小児慢性特定疾患は法定疾患となり、将来にわたる安定した支援策が確立された。重症者を救済することに力点を置いた制度となり、慢性腎疾患の通院もカバーされ、対象年齢も 20歳までに拡大されたため、組織学的診

断がつき治療が必要な患児に対するメリットは多大である。また、医療意見書も旧事業よりも詳細な測定値や治療内容の記入となり、充実化が図られた。腎疾患は同一疾患でも組織学的変化の差異で予後が全く異なり、また組織変化に応じた治療法も推進されているため、治療の進歩には大規模で詳細なデータが必要不可欠である。この観点からも新基準による小児慢性特定疾患治療研究事業は有用なデータバンクとしての役割を担うと考えられる。

過去6年は小慢データの横断解析を行ないさまざまな知見を報告したが、今回は旧基準でのデータの最終年であり、7年間のデータを縦断解析することにより以下のことが明らかとなった。

1) IgA 腎症・血清総蛋白、アルブミン値が登録初年で低値だが、この理由としてネフローゼ発症例の影響が推測された。ネフローゼ発症 IgA 腎症は約10%の頻度で存在し(平成12年度本研究報告書)、治療により検査値が正常化していったと考えられる。IgA 値はIgA 腎症の臨床的重症度および加齢と関連があり(平成14年本研究報告書)、今回有意差はでなかったが、罹病期間が長くなるほど IgA 値が上昇していく傾向にあった。また、登録初年から2年目にかけて、IgA 値は低下しているが、治療に関連した低下も考えられる。生検率は80%台とネフローゼ症候群とくらべても高い割合であったが、3~6年目まで生検率の低下を認めた。縦断解析で年々生検率が低下していくことは考えにくく、データ登録時の問題が疑われる。そもそも IgA 腎症は本来腎生検に基づく疾患名で生検未実施はあり得ない。このため平成14年度より腎生検未実施の新規申請例は医療機関に問い合わせるよう修正を施したが、まだそれほど改善につながっていないのが現状である。しかし、一方では他の医療機関で腎生検がなされ、現在の医療機関で実施していないため未実施と記入するケースもあり、今後は現医療施設に限らず過去に生検を行なった場合はその旨も必ず記載するという注釈をつけるなどの修正も考慮すべきと思われる。合併症は長期罹患の症例で率が上昇しており、生化学データとの関連があまりないことから、肥満、高血圧といった体格因子での合併症と推測される。旧システムでは血圧の入力がなく、肥満度も計算できなかったが、新システムでは測定日の入った身長、体重、血圧の入力が可能であり、さらに合併症の詳細もテキスト型で入力が出来るため、今後細かな合併症の解析が可能である。

2) ネフローゼ症候群・登録初年の血清総蛋白低値、アルブミン低値、総コレステロール高値、高度蛋白尿の頻度の高さは発症時を反映し、その後の改善は治療による正常化を反映していると考えられる。新基準ではステロイド抵抗性ネフローゼの場合、4週間のステロイド終了時のアルブミン値、蛋白尿の程度で患者を認定するため、今後は発症時のアルブミン値、蛋白尿のデータは意見書には記載されないことになり、発症時の解析は二次調査に委ねることになる。腎生検はネフローゼ症候群では比較的難治性の場合や、他の慢性腎炎の疑いがあるときに施行されている(平成17年本研究報告書)。現在の生検率は30%弱と低い、新基準では頻回再発型、先天性、ステロイド抵抗性ネフローゼのみが対

象疾患となるため、今後本事業の対象者における腎生検の割合は増加すると推測される。また、合併症に関しても IgA 腎症と同様に生化学データとの関連があまりないことから、肥満、高血圧といった体格因子での合併症と推測され、今後は詳細な解析が可能と推測される。

また、新システムで今後解析をすすめる上での問題点、注意点もいくつか浮き彫りとなった。診断の根拠となる検査値は疾患により、また新規、継続の違いにより、違った時期（発症時、ステロイド治療終了時）での所見を記載するため、意見書の記入時だけでなく、データ解析時にも十分な注意が必要である。また、医師の意見書記入が旧基準のままであれば、得られる情報が旧システム時と大差がなくなる恐れもある。詳細なデータの蓄積が治療、予後判定に重要であり、今後の本事業の有効な運用に医療者の理解が求められる。現在、新潟大学小児科のホームページ上では過去の本研究の報告を公開しているが、今後はさらに疾患についてのエビデンスに基づいた解説や小児慢性特定疾患治療研究事業の啓蒙活動をもりこみ、充実させていく方針である。

E. 結論

旧基準による小児慢性特定疾患治療研究事業に基づき、全国で登録された慢性腎疾患を調査した結果、今後の診療に有用ないくつかの新たな知見を得た。今後、新基準でのデータの蓄積、インターネットを利用した啓蒙活動により、さらに詳細な解析が可能であり、本事業は小児腎疾患の診断、治療法の改善・開発に大いに寄与するものと考えている。

関係するホームページの紹介

新潟大学医学部小児科

<http://www.med.niigata-u.ac.jp/ped/welcome.html>

日本小児腎臓病学会

<http://www.jspn.jp/>

日本腎臓学会

<http://www.jsn.or.jp/>

厚生労働省母子保健課：小児慢性特定疾患早見表

<http://www.nch.go.jp/policy/hayamihyou/hayamihyoumokuji.htm>

平成 18 年度厚生労働省研究費補助金（子ども家庭総合研究推進事業）
「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・評価・情報提供に関する研究」

小児喘息の横断・縦断的解析における小慢データの有用性に関する研究

分担研究者 森川昭廣
群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学

研究要旨：小児慢性特定疾患のうち、ぜんそくを取り上げ、平成 16 年度の登録状況、重症者の動向および転帰、さらには、平成 11 年度との比較を行った。平成 16 年度における喘息の登録は、計 71 都道府県市から集計された。登録者数は 5188 名で、そのうち、新規診断が 1786 名、男子は 3,186 名であった。平成 11 年度と比較して登録者数では 2880 名減少し、新規登録者の減少が顕著であった。また、中等症や重症者の頻度と割合も減少していた。小児慢性特定疾患の登録データは、全国的に同一の基準で行われているため、本邦での小児喘息の疫学動態を解明する上で、非常に有用であると考えられた。

見出し語：小児慢性特定疾患、ぜんそく、都道府県、頻度調査、重症度

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業は、平成 10 年度から医療機関より提出された対象疾患の医療意見書に基づいて各自治体で入力され、中央で集計・解析をおこなっている。平成 17 年度からは、対象疾患の見直しや医療意見書の充実が図られ、新たな基準で開始されている。本研究では、平成 16 年度におけるぜんそくの登録症例のデータを中心に集計・解析して、旧基準で蓄積されてきた最終年度として、各自治体の入力が確立したと思われる平成 11 年度との比較を中心に検討することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 平成 16 年度ぜんそく登録者の横断的解析
- 2) 平成 11 年度との比較

検討項目

- 1) 都道府県別集計結果
- 2) 登録者、新規登録者数
- 3) 年齢別発症頻度
- 4) 合併症と転帰
- 5) 重症度分類と解析

C. 研究結果

1) 平成 16 年度の都道府県別集計結果
平成 16 年度に関して集計が得られたのは 92 自治体中、計 71 都道府県市（77%）であった。実際には、北海道 21 人、青森県 6 人、岩手県 4 人、宮城県 15 人、秋田県 4 人、山形県 2 人、福島県 28 人、栃木県 16 人、群馬県 145 人、埼玉県 518 人、東京都 11 人、新潟県 78 人、富山県 36 人、石川県 894 人、山梨県 2 人、長野県 4 人、岐阜県 2 人、静岡県 6 人、愛知県 115 人、三重県 10 人、京都府 559 人、大阪府 373 人、奈良県 3 人、兵庫県 12 人、岡山県 3 人、広島県 8 人、山口県 17 人、香川県 4 人、愛媛県 3 人、高知県 2 人、福岡県 26 人、佐賀県 13 人、長崎県 4 人、熊本県 11 人、宮崎県 10 人、鹿児島県 26 人、沖縄県 50 人、札幌市 7 人、仙台市 8 人、千葉市 32 人、川崎市 9 人、名古屋市 99 人、京都市 245 人、大阪市 9 人、神戸市 1 人、広島市 4 人、福岡市 11 人、宇都宮市 850 人、新潟市 22 人、富山市 16 人、金沢市 501 人、浜松市 7 人、豊田市 25 人、堺市 34 人、姫路市 1 人、福山市 2 人、高知市 1 人、長崎市 10 人、大分市 2 人、宮崎市 14 人、鹿児島市 3 人、いわき市 2 人、豊橋市 4 人、旭川市 3 人、松山市 4 人、倉

敷市 5 人、さいたま市 30 人、川崎市 4 人、相模原市 145 人、横須賀市 10 人、岡崎市 5 人であった。

2) 平成 16 年度のぜんそく登録者数 (図 1、図 2)

平成 16 年度における登録者数は 5188 名であった。そのうち、新規診断が 1786 名、継続が 3221 名で、男子は 3,186 名、女子 1,934 人、無記入 68 人であった。平成 11 年度と比較して、平成 16 年度では、登録者数は 2880 名減少し、特に、新規登録者の減少が顕著であった。さらに、継続患者が多いために小児気管支喘息全体の年齢構成に比して、構成年齢が高い傾向がみられた。

3) 発症年齢 (図 3)

平成 16 年度では、ぜんそく発症年齢は、1 歳が最も多く 1062 名(男 675 名、女 371 名)で、次いで 2 歳、0 歳となり、3 歳までに 65%が発症し、さらに 6 歳までに 91.6%が発症していた。登録時の年齢は、4 歳がピークであるが、1 歳から 12 歳まで幅広く分布していた。男女別でみると、乳児期では男児の方が女児よりも発症頻度が高いが、年齢の上昇に従いその差は消失し、男女とも 6 歳までには大部分が発症していた。

4) 合併症と転帰 (図 4)

合併症は 1701 名 32.8%であった。転帰に関しては、改善が 2467 名(48%)と多く、不変が次であった。平成 11 年度と比較して、改善群がやや増加傾向ではあるが、全体的な傾向には変化はないと考えられた。

5) 重症度分類 (図 5, 6, 7, 8)

平成 16 年度では、平成 11 年度と比較して中等症や重症者の頻度が減少していた。重症度を年度別の割合でみると、平成 11 年度では重症者が 1550 名で 23%を占めていたが、平成 16 年度では 836 名と減少し、割合も 15.6%と減少していた。重症特殊例を検討すると、平成 16 年度ではステロイド依存例、意識障害例などが著減して

いた。さらに、2 歳までの乳児喘息について検討したところ、乳児喘息における重症者の割合が減少し、また、全年齢層の重症者において乳児の占める割合も平成 11 年度と比較して若干低下傾向が見られた。

D. 考察

平成 16 年度小児慢性特定疾患治療研究事業において注目すべき点は、ぜんそくの登録者数および新規登録者数が減少したことである。最近の日本における小児喘息疫学調査は、米国胸部疾患学会が提唱した ATS-DLD 方式や国際方式 (ISSAC) を用いて、福岡や栃木などにおいて検討されているが、その増加は少なくなった、またはほぼ停止したと報告している。これら特定の地域の結果と、今回の全国的な調査結果とを合わせて考えてみると、少なくともぜんそくは増加方向には向かっていないというデータになると思われる。小児慢性特定疾患の登録データは、平成 16 年度までは全国同一の基準で登録が行われているため、本邦での小児喘息の疫学動態を解明する上で、非常に有用であると考えられた。

今回の調査で、平成 11 年度と比較して、平成 16 年度においては、中等症や重症者の絶対数も減少しているが、全体のなかでの重症者が占める割合も減少していることが明らかとなった。さらに、乳児喘息に関しても、重症者の割合が減少していたことである。数年前までは、重症者中にしめる乳幼児の比率が高く、乳幼児の重症化または治療の不十分さが考えられていた。このように、重症者が減少してきた理由として、平成 12 年に小児気管支喘息治療・管理ガイドラインが発刊され、さらに、平成 14 年に改訂されたガイドラインが普及したために、重症者が減少してきた可能性がある。

平成 17 年度より、小児慢性特定疾患治療研究事業は法制化され、対象疾患の見直しや新たな基準で事業が開始されている。ぜんそくについては、基準が大幅に変更

されたために、平成16年度までのデータと平成17年度以降は比較できない可能性があり非常に残念なことではある。しかしながら、同一基準での全国調査は少なく、特に、本登録のような重症児に限っての貴重なデータは諸外国にも少なく、今後とも継続の必要があると考えられた。

定疾患研究事業に基づき、全国で登録されたぜんそくの疫学調査を行った。その結果、ぜんそくの頻度ならびに重症度が減少していることが明らかとなり、その理由として小児気管支喘息治療・管理ガイドライが果たした役割が大きいことが示唆された。今後、新基準でのデータ蓄積により重症者の疫学解析を進める上で、本事業は大いに寄与するものと思われる。

E. 結論

平成16年までの旧基準による小児慢性特

図1

小児慢性特定疾患（ぜんそく）
平成11年度と平成16年度登録者と新規登録数の比較

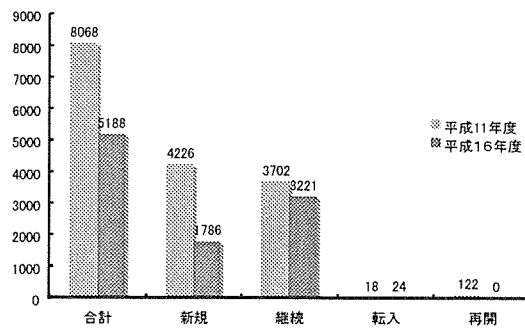


図2

登録者年齢構成（平成11年度と16年度の比較）

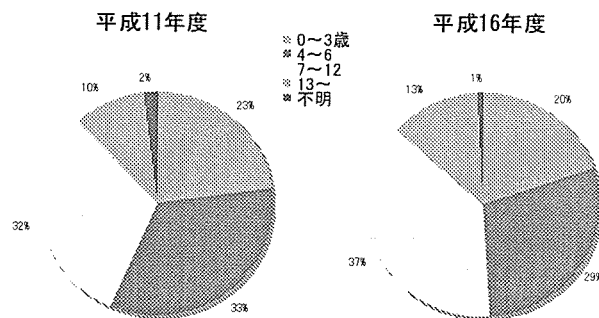


図 3

平成16年度における発症時年齢

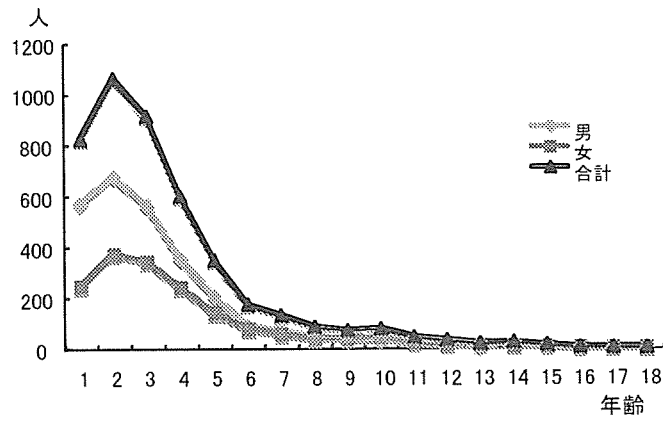


図 4

平成11年度と平成16年度における経過の比較

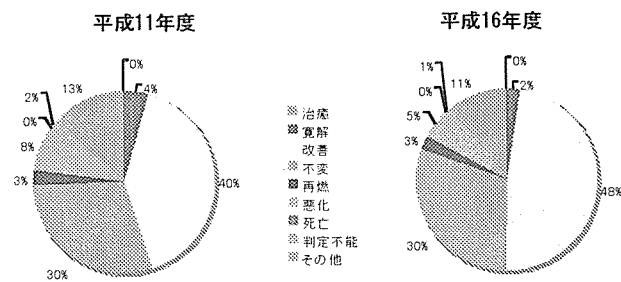


図 5

平成11年度と平成16年度における重症度別頻度の比較

