

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

原 田 正 平

平成19（2007）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の構築とその利活用に関する研究----- | 1 |
| 原田正平 | |
| II. 分担研究報告書 | |
| 1. 新生児マスキング陽性者の登録・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 | |
| 二つの情報源を自動照合し標識再捕法により疾患頻度を推計するプログラムの開発----- | 9 |
| 原田正平、加藤忠明、掛江直子、顧 艶紅、佐藤ゆき、安達昌功、青木菊麿 | |
| 2. 小児慢性特定疾患治療研究事業を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） | |
| 2-1. 小児慢性特定疾患治療研究事業を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（2）----- | 14 |
| 加藤忠明、原田正平、掛江直子、顧 艶紅、佐藤ゆき | |
| 2-2. 小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢）のデータベースを利用した稀少膠原病の検討—小児シェーグレン症候群SJS—----- | 20 |
| 武井修治、加藤忠明 | |
| 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----- | 24 |
| 藤本純一郎、掛江直子、清河信敬、大喜多肇、中川温子 | |
| 4. わが国における小児がん登録体制整備に関する検討----- | 31 |
| 藤本純一郎、掛江直子、坂本なほ子 | |
| 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 —データベースの精度管理とそれに伴う倫理的問題の検討—----- | 36 |
| 掛江直子、坂本なほ子、藤本純一郎 | |
| 6. 小児難治性疾患研究データベース構築における疫学的検討----- | 43 |
| 坂本なほ子、掛江直子、藤本純一郎 | |
| 7. 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----- | 66 |
| 松原洋一、青木継稔、青木洋子、大浦敏博、大原 信、奥山虎之、栗山進一、呉 繁夫、小林圭子、坂本 修、清水教一、下澤伸行、杉江秀夫、鈴木康行、田中あけみ、辻 一郎、福田冬季子、山口清次 | |
| 8. 新しい新生児・乳幼児マスキ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----- | 69 |
| 山口清次、長谷川有紀、小林弘典、重松陽介、福士 勝、鈴木 健、田崎隆二 | |

| | |
|---|----|
| 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 (中村好一) | |
| 9-1. 第19回川崎病疫学全国調査に関する研究----- | 74 |
| 中村好一 | |
| 9-2. 川崎病サーベイランスシステムの提唱----- | 86 |
| 中村好一、原田正平 | |
| 9-3. インターネットを利用した川崎病迅速報告システムの開発----- | 89 |
| 原田正平、西藤成雄、中村好一 | |
| 10. 電子カルテ内での小児疾患登録機能の統合に関する研究----- | 93 |
| 山野邊裕二 | |
| 11. 医学医療知識融合型電子カルテインターフェイスを用いた小児疾患登録システムの高次機能化に 関する研究—メディカルセルとプロジェクトマネジメントソフトウェアの構築を通じた総合的 電子医療情報システムの展開— ----- | 98 |
| 根東義明 | |

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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の構築とその利活用に関する研究

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

「子どもの病気に関する包括的データベース（以下、DB）構築」のためには、多数疾患を対象として網羅的に症例登録を図るとともに、個々の症例情報の精度を高めるといふ、互いに性質の異なる条件を満たす登録方法の確立が求められる。その相反するとも言える条件を満たすためには、複数の症例登録情報を統合した「統合DB」構築が必要であり、しかもその際には、数百から数千、ときに数万の症例の統合が可能なシステムが求められる。そこで、平成 18 年度研究として、以下の研究目的をかかげて検討を行った。（1）そもそも子どもの病気に関する包括的DB構築は可能か、（2）既存のDBとの統合方法の提唱、（3）包括的DBの利活用方法、（4）DB構築のための社会的支援の必要性、（5）より精度の高いDBの構築とその継続可能性、（6）インターネットを利用したDB構築の可能性、（7）電子カルテとの連携の可能性、（8）電子化された医療情報として普及させるための方法論、（9）構築されたDBの利活用に関する取り決め。

その結果、以下の研究成果を得た。（1）「そもそも子どもの病気に関する包括的DB構築は可能か」については、平成 17 年度研究で国立成育医療センター内のサーバーに構築した「症例情報DB」に、平成 10～17 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）医療意見書の延べ 839,478 人分の電子データを取り込ませたところ、従来の単年度のデータに比較してより精度の高い、しかも多数疾患を対象とした網羅的な症例登録が可能となった。（2）既存のDBとの統合方法として、二つの情報源を自動照合し標識再捕法により疾患頻度を推計するプログラムを開発したところ、稀少疾患のような少数例には実用的であることが明らかとなった。（3）包括的DBの利活用方法として、（1）で構築した症例情報DBを用いて、小慢医療意見書の重複症例の除外、非継続例の予後調査を施行し、従来得られていなかった死亡例の経過などの追加情報を入手した。また小児リウマチ性疾患の中で稀少疾患とされてきた小児シェーグレン症候群の臨床像と有病率の検討によって、より正確なDB構築のためには成人の慢性特定疾患治療研究事業などとの連携の必要性が明らかとなった。（4）わが国における小児がん登録体制整備の検討のため、諸外国の登録体制を現地調査したところ、DB構築のための社会的支援の必要性が改めて示された。あわせて、成育難治性疾患患者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の検討を進め、個人情報保護を担保した上で連結可能匿名化保存できる手順を確立した。（5）より精度の高いDBの構築のために、平成 17 年度に引き続き、専門医の診断ネットワークシステムを活用した先天代謝異常症の登録システムを稼働させたところ、重症例の登録が少なく、また悉皆性を確保するためには患者会の参加やインフォームドコンセントのありかたを再検討する必要性が明らかとなった。新生児マススクリーニングにタンデムマスを導入することで対象患者の予後が改善していたが、軽症例の掘り起こしに過ぎないのかを否定する意味でも、先天代謝異常症の登録システムの活用が重要であった。（6）わが国で最大規模の疾患登録である、第 19 回川崎病疫学全国調査を実施すると共に、インターネットを利用し

た登録プログラムを開発した。(7) 小児専門医療機関としてわが国で最も電子カルテシステムが活用されている国立成育医療センターにおいて、電子カルテからDB登録用データの抽出可能であることを明らかとした。(8) 本研究班により構築されたDB情報を、電子化された医療情報として近い将来に全国的に普及させるため、メディカルセルと呼ばれる医学医療知識の最小流通単位の活用が有用であることを明らかとした。(9) 構築されたDBの利用に関する取り決めについては、成人の慢性特定疾患治療研究事業の電子情報利用に関する取り決めに類似した方法論を検討中である。

本研究課題の最終年度である平成19年度には、平成18年度の研究成果を元に、以下の研究課題を検討する予定である。(1) 小児科関連の各専門学会と連携し、各学会の有する症例登録DBとの統合を図る、(2) 各学会が必要としている症例登録DBを調査し、国立成育医療センター内の症例情報DBを利用したより効率的なDB構築を提言する、(3) インターネットや電子カルテを利活用し、より効率的で精度の高い情報収集、情報提供システムを提言する、(4) 電子情報利用の取り決めを公的に定める、(5) DB構築への社会的支援の具体案を提言する。

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
藤本純一郎 国立成育医療センター研究所
副所長
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
坂本なほ子 順天堂大学医学部
公衆衛生学教室助手
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
中村好一 自治医科大学公衆衛生部門教授
山野邊裕二 国立成育医療センター病院
医療情報室長
根東義明 東北大学大学院医学系研究科
医学情報学分野教授

A. 研究目的

「子どもの病気に関する包括的データベース(以下、DB)構築」のためには、多数疾患を対象として網羅的に症例登録を図るとともに、個々の症例情報の精度を高めるといふ、互いに性質の異なる条件を満たす登録方法の確立が求められる。その相反するとも言える条件を満たすためには、複数の症例登録情報を統合した「統

合DB」構築が必要であり、しかもその際には、数百から数千、ときに数万の症例の統合が可能なシステムが求められる。

そこで、平成18年度研究として、表1に示した研究目的をかかげて検討を行った。

すなわち、(1)「そもそも子どもの病気に関する包括的DB構築は可能か」を平成17年度研究とあわせて明らかにする、(2)既存のDBとの統合方法の具体的な方法を提唱する、(3)包括的DBの利活用方法を具体例で提示する、(4)DB構築のための社会的支援の必要性について、小児がん登録体制をモデルとして検討する、(5)より精度の高いDBの構築とその継続可能性について、平成17年度研究に引き続き、先天代謝異常症をモデルとして、専門医の診断ネットワークとタンデムマスによる新生児マススクリーニングの事例を通して検討する、(6)第19回川崎病疫学全国調査と平行して、インターネットを利用したDB構築の可能性について検討する、(7)電子カルテとの連携の可能性について、国立成育医療センターのシステムをモデルとして検討する、(8)電子化された医療情報として普及させるための方法論として、新しい医学医療知識の流通のモデルを提示する、(9)構築されたDBの利用に関する取り決めについて、他の疾患登録システムを参考に検討

する、という各研究課題である。

B. 研究方法

(1)「そもそも子どもの病気に関する包括的DB構築は可能か」については、平成17年度研究で国立成育医療センター内のサーバーに構築した「症例情報DB」の実証実験を行った。

すなわち、平成10～17年度の小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）医療意見書の延べ839,478人分の電子データを取り込ませ、当初のプログラムの仕様通りに、各登録症例の経年照合が適切に行われたかを検証した。

(2)既存のDBとの統合の具体的方法として、情報源となる「症例情報DB」の開発を業務委託した、株式会社三菱電機ビジネスシステムと共に、二つの情報源を自動照合し標識再捕法により疾患頻度を推計するプログラムを開発した。

そのうえで、標識再捕法により、疾患頻度が推計されているMenkes病について、既存データを取り込ませて、プログラムが適切に稼働するか検証した。

(3)包括的DBの利活用方法として、(1)で構築した症例情報DBを用いて、小慢医療意見書の重複症例の除外を行い、さらには非継続例のうち、先天性代謝異常848人と神経・筋疾患357人の予後調査を施行した。

また小児リウマチ性疾患の中で稀少疾患とされてきた小児シェーグレン症候群の臨床像と有病率について、症例情報DBを利用して検討した。

(4)わが国における小児がん登録体制整備の検討のため、米国・オーストラリア・ニュージーランド・ドイツのがん登録機関を現地視察し、その調査結果を倫理的・法的・疫学的見地から比較検討した。

またあわせて、成育難治性疾患患者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の検討を進めた。

(5)より精度の高いDBの構築のために、平成17年度に引き続き、専門医の診断ネットワー

クシステムを活用した先天代謝異常症の登録システムを稼働させ、症例登録を進めた。

また新生児マススクリーニングでタンデムマスによるパイロット研究を進め、スクリーニング発見例と臨床的発見例の予後を比較検討した。

(6)わが国で最大規模の疾患登録である、第19回川崎病疫学全国調査を実施すると共に、そのインターネットを利用した登録プログラムを開発した。

(7)小児専門医療機関としてわが国で最も電子カルテシステムが活用されている国立成育医療センターにおいて、電子カルテからDB登録用データが抽出可能であるかを検討した。

(8)メディカルセルと呼ばれる医学医療知識の最小流通単位の活用が有用であるかの検討のため、システムを開発し、6名の参加者によりモデル患者カルテを用いて、メディカルセルについて実証実験を行った。

(9)構築されたDBの利用に関する取り決めについては、成人の慢性特定疾患治療研究事業の電子情報利用に関する取り決めに類似した方法が可能かどうか検討を開始した。

(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んでいる。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るような場合については、個別に各研究機関の倫理審査を受けている。例えば川崎病疫学全国調査においては、個人情報保護のため、患者の個人情報収集は氏名（イニシアルのみ）、性別、生年月日、住所（市区町村名のみ）のみに留め、匿名化を図り、当該の自治医科大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

(1)「そもそも子どもの病気に関する包括的DB構築は可能か」の実証として、「症例情報DB」

に複数年度の電子データを取り込ませたところ、平成 17 年度研究で策定した仕様書通りに当初は稼働せず、システムエンジニアと月 1～2 回程度の改修プログラムについて検討が必要であった。

その後、最終的に完成したプログラムを稼働させて、延べ 839,478 人分の電子データを取り込ませたところ、従来の単年度のデータに比較してより精度の高い、しかも多数疾患を対象とした網羅的な症例登録が可能となった。

(2)「二つの情報源を自動照合し標識再捕法により疾患頻度を推計するプログラム」に Menkes 病の既存データを取り込ませたところ、マニュアルでの計算結果と、自動取り込み後の表示結果とが一致した。

(3) (1) で「症例情報 DB」に取り込ませた延べ 839,478 人分の電子データについて、平成 15 年度の小慢医療意見書の重複症例を解析したところ、108,813 人中 1,548 人 (1.4%) が重複登録されていた。

非継続例の二次調査では、先天性代謝異常の有効回答 271 人 (32.0%)、神経・筋疾患 155 人 (43.4%) であった。その中で、前者 16 人、後者 7 人の死亡経過等が、新規情報として把握された。

また、小児シェーグレン症候群の臨床像と有病率の検討では、有病率は小児人口 10 万人あたり 0.53 であり、従来の報告 0.71 とほぼ同等であったが、地域による有病率の大きな差を認め (最低 0、最大 2.76)、特定医療機関での申請が多かった。

(4) わが国における小児がん登録体制整備の検討のため、諸外国の登録体制を現地調査したところ、DB 構築のための社会的支援の必要性が明らかとなった。とくに米国・ドイツの小児がん登録では、極めて精度の高い登録システムが構築されていた。

成育難治性疾患患者から採取された検体を体系的に保存のため、個人情報保護を担保した上で連結可能匿名化保存できる手順を確立した。

(5) 専門医の診断ネットワークシステムを活用した先天代謝異常症の登録システムを稼働させたところ、重症例の登録が少なく、また悉皆性を確保するためには患者会の参加やインフォームドコンセントのありかたを再検討する必要性が明らかとなった。

タンデムマススクリーニングで発見された症例は、臨床症状発見例より予後が良好であったが、後者は発見前に死亡している疑いや、逆に前者では軽症例を過剰診断している可能性も排除できなかった。

(6) 第 19 回川崎病疫学全国調査を平成 19 年 1 月に開始し、平成 17 年、18 年の川崎病患者について全国 2,221 病院に調査票を発送した。平成 19 年 8 月末をめどに集計解析を行う予定である。

また定点医療機関からの川崎病の発生状況をリアルタイムに登録する「川崎病迅速報告システム」として、インターネットを利用した Web 登録システムのプログラムを開発した。

(7) 国立成育医療センターの電子カルテからの DB 登録用データの抽出について、文書作成機能の応用、テンプレート機能の応用の二つの方法を施行し、両者ともに応用可能であることが明らかとなった。

(8) メディカルセルと呼ばれる医学医療知識の最小流通単位を、モデル患者カルテを用いてダウンロード、閲覧実験を行った。

その結果、医学医療知識のダウンロードは、日常診療上、とても役立つ 83%、役立つが 17% と両者あわせて 100% 有用との評価が得られた。

また緊急安全情報のダウンロードの操作性については、とても簡単 83%、簡単 17%、医学医療知識のポップアップは、とても簡単 67%、簡単 33% と、いずれも簡単以上があわせて 100% と実用性が示された。

(9) 成人の慢性特定疾患治療研究事業の電子情報利用に関する取り決めは、「難病情報センター」のホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp/top.html>) に、「特定疾患治療研究事業におけ

る臨床調査個人票の研究利用目的に関する要綱」として、厚生労働省健康局疾病対策課長の承認が必要な形で示されていることが判明した。

小慢事業の電子情報などの利活用に関しては、担当課である厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課と平成 19 年度以降、調整を図る予定である。

D. 考察

平成 17 年度に「子どもの病気に関する包括的 DB 構築」の具体案として、図に示した「小児慢性特定疾患治療研究事業医療意見書データを中核とした DB 構築」を提案し、平成 17、18 年度の 2 年間でその実証実験を行ってきた。

その結果、包括的 DB の中核となる国立成育医療センター内のサーバーに構築した「症例情報 DB」は、若干のプログラムの改修を必要としたが、平成 10～17 年度の小慢事業医療意見書、延べ 839,478 人分の電子データを問題なく取り込み、その後の種々の解析のための電子情報提供に有用であった。

「包括的 DB」は、多数疾患を対象として網羅的に症例登録を図るとともに、個々の症例情報の精度を高めるといふ、互いに性質の異なる条件を満たす登録方法の確立が求められる。その相反するとも言える条件を満たすためには、複数の症例登録情報を統合した「統合 DB」構築が必要であり、しかもその際には、数百から数千、ときに数万の症例の統合が可能なシステムが求められる。

「症例情報 DB」が「包括的 DB」のプロタイプとなり得ることを実証できたことから、次の段階として、既存の DB との統合の具体的方法として、二つの情報源を自動照合し標識再捕法により疾患頻度を推計するプログラムを開発した。

この自動照合プログラムも、Menkes 病について、既存データを取り込ませたところ適切に稼働し、少なくとも数十例の稀少疾患については、応用可能であった。平成 19 年度は各種疾患に多

数例での実証実験を予定している。

包括的 DB の利活用方法として、小慢事業での非継続例の予後調査を、先天性代謝異常と神経・筋疾患について行ったところ、従来得難かった死亡例についての付加情報が得られ、各種小児・成育疾患の自然歴や治療成績を評価していく上で貴重な結果と考えられた。

この成果は、「子どもの病気に関する包括的 DB」の本来的に一番重要な目的であり、平成 19 年度以降も継続的に情報収集可能な体制整備を予定している。

小児シェーグレン症候群についての、症例情報 DB を利用した有病率等の検討では、有病率の地域格差の大きさが明らかとなり、より正確な DB 構築のためには成人の慢性特定疾患治療研究事業などとの連携の必要性が明らかとなった。今後の検討課題である。

わが国における疾病登録制度の問題点を明らかにするための、小児がん登録体制整備の検討では、米国・オーストラリア・ニュージーランド・ドイツと比較して、DB 構築のための社会的支援の必要性が改めて示された。

今後、さらに倫理的・法的・疫学的見地からの改善が必要である。

また小児がん登録などに際し、情報の登録だけでなく、合わせて患者から採取された検体を体系的に保存するシステムが、情報の利活用をさらに進めるために必要であり、国立成育医療センター内に具体的な保存体制を構築できた。この点についても、さらに研究を進める予定である。

専門医の診断ネットワークシステムを活用した先天代謝異常症の登録システム・タンデムマスによるパイロット研究、いずれの結果でも、対象患者の長期的フォローアップを、患者・家族—医療者—研究者の連携が不可欠であることが改めて示された。ネットワークシステムが研究的に構築されるだけでなく、例えば、国立成育医療センターを中心として、継続的に維持されるために、事業化に向けた方向性が示される

ことが望ましいと考えられた。

すでに 30 年以上も継続されている川崎病疫学全国調査を、今後も効率的かつ継続的に実施するため、インターネットを利用した登録プログラムの活用が可能か検討を開始した。平成 19 年度には、第 19 回全国調査の結果集計と合わせ Web 登録システムの実証実験を開始する予定である。その成果によっては、過去の川崎病疫学全国調査の結果を無駄にしない新しいシステム構築が可能となるものと期待される。

電子カルテの全国的普及や医療情報の電子的流通を視野に入れ、電子カルテからの DB 登録用データが抽出可能性やメディカルセルへの応用といった先進的研究も平成 18 年度に開始した。平成 20 年度には国立成育医療センターの電子カルテを含んだコンピュータシステムが更新される予定であり、平成 19 年度中に作成される電子カルテの新しい仕様書に、小慢医療意見書へのデータ抽出プログラム開発などを含めていく予定である。

小慢事業の電子情報などの利活用に関しては、担当課である厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課と平成 19 年度以降、調整を図ることを検討している。

以上の平成 17、18 年度研究をふまえ、本研究課題の最終年度である平成 19 年度には、表 2 に示した以下の研究課題を検討する予定である。

(1) 小児科関連の各専門学会と連携し、各学会の有する症例登録 DB との統合を図る、(2) 各学会が必要としている症例登録 DB を調査し、国立成育医療センター内の症例情報 DB を利用したより効率的な DB 構築を提言する、(3) インターネットや電子カルテを利活用し、より効率的で精度の高い情報収集、情報提供システムを提言する、(4) 電子情報利用の取り決めを公的に定める、(5) DB 構築への社会的支援の具体案を提言する。

E. 結論

平成 17 年度研究により国立成育医療センター内のサーバーに構築した「症例情報 DB」に、

延べ 839,478 人分の小児慢性特定疾患治療研究事業医療意見書電子データを取り込むことで、子どもの病気に関する包括的 DB のプロトタイプとしての、従来の単年度のデータに比較してより精度の高い、多数疾患を対象とした網羅的な症例登録が可能となった。また他の DB との将来的な統合の一つの手法として、標識再捕法を組み込んだ自動照合プログラムを開発した。

小児がん登録体制整備に関する検討により、諸外国で確立しているような社会的支援が必要であることが明らかとなり、倫理的、法的、疫学的面での方向性を提示した。

新生児マススクリーニングへのタンデムマス導入などにより、今後、多種多様な稀少疾患が早期発見、早期治療されるようになるが、その成果を長期的に活かしていくためには、全国的な診断検査ネットワークが必要であることが示された。

インターネットや電子カルテを利活用した、より効率的で精度の高い情報収集、情報提供システム開発により、従来の疾患登録システムを変えていきうる可能性を示した。

平成 19 年度には小児科関連の各専門学会との連携などにより、包括的 DB 構築の実現性を高めるための研究を進める予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

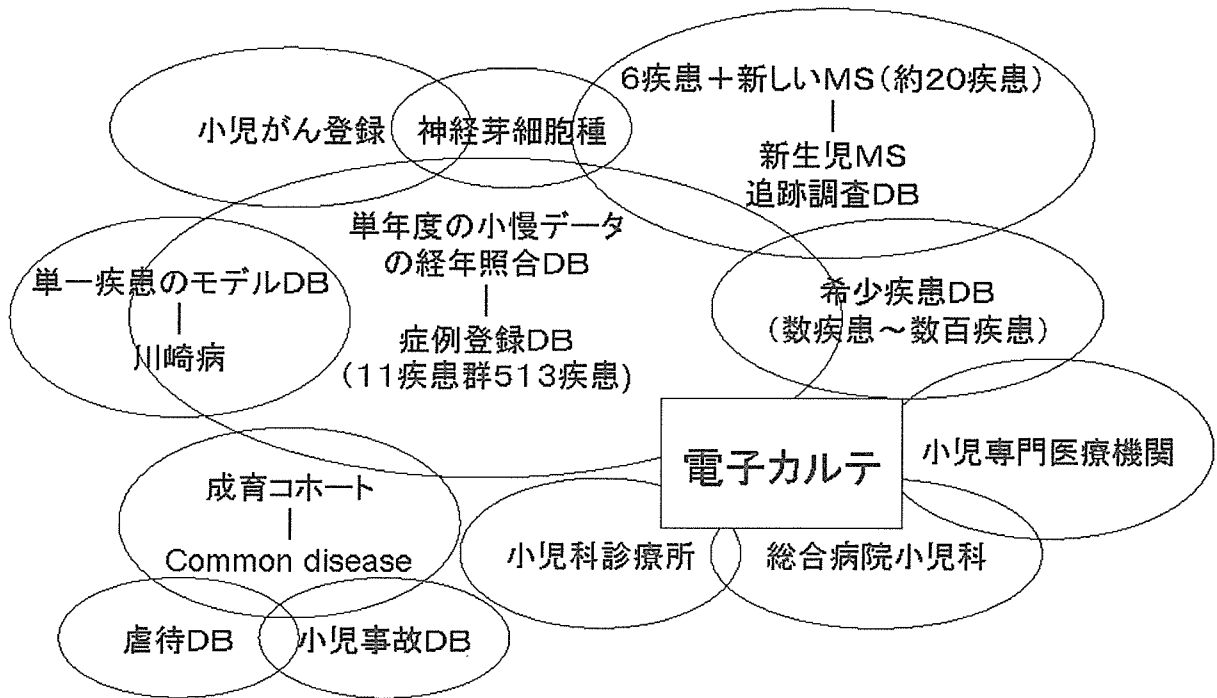


図 小児慢性特定疾患治療研究事業医療意見書データを中核とした子どもの病気の包括的データベース構築

表1 子どもの病気に関する包括的データベース構築とその利用に関する平成18年度研究

- ・ 子どもの病気に関する包括的データベース構築は可能か
- ・ 既存のデータベースとの統合方法の提唱
- ・ 包括的データベースの利活用方法
- ・ データベース構築のための社会的支援の必要性
- ・ より精度の高いデータベースの構築とその継続可能性
- ・ インターネットを利用したデータベース構築の可能性
- ・ 電子カルテとの連携の可能性
- ・ 電子化された医療情報として普及させるための方法論
- ・ 構築されたデータベースの利用に関する取り決め

表2 子どもの病気に関する包括的データベース構築とその利用に関する平成19年度研究

- 小児科関連の各専門学会と連携し、各学会の有する症例登録データベース(DB)との統合を図る
- 各学会が必要としている症例登録DBを調査し、国立成育医療センター内の症例情報DBを利用したより効率的なDB構築を提言する
- インターネットや電子カルテを利活用し、より効率的で精度の高い情報収集、情報提供システムを提言する
- 電子情報利用の取り決めに公的に定める
- データベース構築への社会的支援の具体案を提言する

Ⅱ. 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

二つの情報源を自動照合し標識再捕法により疾患頻度を推計するプログラムの開発

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

子どもの病気に関する包括的データベース構築のためには、多数疾患を対象として網羅的に症例登録を図るとともに、個々の症例情報の精度を高めるといふ、互いに性質の異なる条件を満たす登録方法の確立が求められる。その相反するとも言える条件を満たすためには、複数の症例登録情報を統合した「統合データベース」構築が必要であり、しかもその際には、数百から数千、ときに数万の症例の統合が可能なシステムが求められる。そこで、まず二つの情報源の自動照合プログラムを開発し、将来的に複数の情報源を自動的に統合できるプログラムの開発を目指すこととした。同時に、平成 18 年度の短期目標として、自動照合プログラムに Capture-Recapture Method (標識再捕法) を組み込むことで、疾患発生頻度のより正確な推計、発症率の地域差などを容易に解析できるシステムを開発した。

研究協力者

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)
掛江直子 (同研究所成育保健政策科学研究室長)
顧艶紅 (同研究所流動研究員)
佐藤ゆき (同研究所流動研究員)
安達昌功 (神奈川県立こども医療センター
内分泌代謝科医長)
青木菊麿 (母子愛育会総合母子保健センター)

A. 研究目的

本研究班の課題である、子どもの病気に関する包括的データベース (Data Base、DB) 構築のためには、多数疾患を対象として網羅的に症例登録を図るとともに、個々の症例情報の精度を高めるといふ、互いに性質の異なる条件を満たす登録方法の確立が求められる。その相反するとも言える条件を満たすためには、複数の症例登録情報を統合した「統合DB」構築が必要であり、しかもその際には、数百から数千、と

きに数万の症例の統合が可能なシステムが求められる。

その目的のために、平成 17 年度は小児慢性特定疾患治療研究事業の医療意見書について、同一個人の複数年度の意見書を連結するプログラムと新生児マススクリーニング陽性者の追跡プログラムとをあわせた「症例情報DB」を国立成育医療センター内のサーバーに構築した。

平成 18 年度は、「症例情報DB」として集積された、小児慢性特定疾患治療研究事業データと新生児マススクリーニング・データの二つの情報源の自動照合プログラムを開発し、将来的に複数の情報源を自動的に統合できるプログラムの開発を目指すこととした。同時に、平成 18 年度の短期目標として、自動照合プログラムに Capture-Recapture Method (標識再捕法) を組み込むことで、疾患発生頻度のより正確な推計、発症率の地域差などを容易に解析できるシステム開発を研究目的とした。

B. 研究方法

「症例情報DB」構築を委託した（株）三菱電機ビジネスシステムと自動照合プログラムの仕様について、研究協力者とともに平成18年4月以降、月1～2回のうち合わせを重ねた。

当初は国立成育医療センター内に設置された「症例情報DB」が構築されたサーバー内に、小児慢性特定疾患治療研究事業データと新生児マススクリーニング・データを自動照合するプログラムを開発することを検討した。

しかし、特定の情報源に限ったプログラム開発では汎用性に欠け、また国立成育医療センター以外の共同研究者等に、開発したプログラムの実証実験を依頼することが出来なくなるため、Comma Separated Values (c s v) 形式で保存されたデータであれば取り込み可能なシステムとして、任意の二つの情報源を自動照合するプログラム開発を目標とした。

この自動照合プログラムは、将来的に性格の異なる複数のデータベースを統合した「子どもの病気に関する包括的データベース」＝「統合データベース」構築につながるものであるが、統合DB構築の成果があがるには中長期的研究と実証実験が欠かせない。

そこで自動照合プログラム作成の有用性の短期的評価のために、Capture-Recapture Method (CRM、標識再捕法、図1)を組み込むことで、疾患発生頻度のより正確な推計、発症率の地域差などを容易に解析できるシステム開発も同時に試みた。

CRM自動解析プログラムが正確であるかを評価するために、既に手動解析によるCRMで疾患頻度が推計されているMenkes病のデータを用いた(顧艶紅、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22:84-87, 2006)。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者および患者検体を直接研究対

象とするものではなく、また、診療情報・個人情報については連結不可能匿名化した情報のみを扱うため、倫理面での問題は無いものと判断される。

C. 研究結果

1) 自動照合プログラム

任意の疾患登録DBからc s v形式で、同一疾患に関する二つの症例情報源を作成し、自動照合プログラムに取り込ませた。

その際、全く同じ登録項目の疾患登録DBからの症例情報源でなければ取り込めないプログラムでは、プログラムの汎用性が減じられると考え、図2に示す画面で、二つの情報源で照合する条件項目を任意に選択することのできるプログラムとした。また、この画面で項目数も任意に選択出来る。

二つの情報源を取り込み、照合条件が選択されたあとは、両者に含まれる症例が、同一症例の可能性のあるものが一つしかないか(一致)、一つも同一症例の可能性のある候補がないか(無)、複数の同一症例の可能性のある候補があるか(有)の三つに自動的に分類するシステムとした(図3)。

「一致」は同一症例と判断し、「有」の場合は、照合条件以外のそれら症例の疾患情報を参考にし、「一致」か「無」かを手動で判定した。

2) 自動 Capture-Recapture Method プログラム

自動照合プログラムで二つの情報源を自動的に照合し、「有」については手動で「一致」か「無」かを判定することで、全ての症例が、両情報源に含まれる群(図1のm)、最初の情報源にしか含まれない群(図1のn1-m)、二つめの情報源にしか含まれない群(図1のn2-m)に区分される。その状態で、図3の画面左下にCRMによる当該疾患の推計総数、95%信頼区間が自動算定される。

既に結果の分かっているMenkes病について、手動算定に用いたデータを自動照合プログラム

に取り込ませ、出生年月、居住地、性別の条件だけで照合させたところ、推計症例数が自動算定され、手動算定と同じ結果（顧艶紅、他。2006年）が得られた。

多数例（数百から1,000例程度）での自動照合については、平成19年度に実証実験を進める予定である。

D. 考察

Evidence-Based Medicine（EBM）、Evidence-Based Policy Makingを実行するには、様々な対象疾患の症例登録情報の集積とそれに基づく介入試験、疾患情報の解析などが必要であり、小児医療、成育医療に限っても様々なデータベースが構築されつつある。

それぞれのDBは、多数疾患を対象として網羅的に症例登録を図るものか、個々の症例情報の精度を高めものかに二分される。

本研究班では、前者として小児慢性特定疾患治療研究事業データ、後者として新生児マスキリーニング・データの二つの性格の異なるDBを、「症例情報DB」として統合的に国立成育医療センター内のサーバーに構築し（平成17年度）、平成18年度研究として両者を自動照合するプログラムの開発を行った。

我々の開発したプログラムは、汎用性を高めるために、csv形式の症例情報であれば、登録項目が異なっても照合条件項目を選択することができ、Menkes病のような日本全国で数十例以下の稀少疾患であれば、出生年月、居住地、性別だけで照合可能であった。

個人情報保護法あるいは疫学研究の倫理指針などにより、症例登録の際には、個人名、出生年月日、住所などのより照合を容易とする個人情報情報が削除されることがほとんどで、ことに多数例を登録しようとするほど、そうした照合に必要な情報が欠けた状態で登録されているのが現状である。

小児慢性特定疾患治療研究事業の医療意見書については、地方自治体段階では個人名などの

情報も把握しているが、その情報が電子化され厚生労働省に提出される段階では、ほとんど全ての個人情報情報が削除されている。

今回作成した自動照合プログラムは、照合条件を項目名、項目数ともに様々に変化させても、照合結果を容易に得られることから、平成19年度は、最終目的である統合DB構築に向けて、DBの最低限有すべき登録項目は何であるか、自動照合を効率的に行える症例数はどの程度であるかなどを明らかにするための実証実験を予定している。

CRMは、野生生物の生息数推計に用いられる統計的手法であるが、近年、諸外国では疾患発症頻度の推計に活用されるようになってきている。我々もMenkes病発症率推計に有用であることを既に報告（顧艶紅、他。2006年）している。

平成18年度での短期的成果物として、CRMを自動算出するプログラムを開発し、Menkes病といった数十例程度の稀少疾患の頻度推計に有用であることを明らかとした。

平成19年度は照合プログラムの実証実験にあわせ、図3に示すような研究課題の検討を進める予定である。

E. 結論

二つの任意の症例情報を自動照合し、CRMにより疾患頻度を自動推計するプログラムを平成18年度に作成し、稀少疾患のような少数例では有用なことを明らかにした。平成19年度は対象疾患を増やし、また多数例での実証実験を行う予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

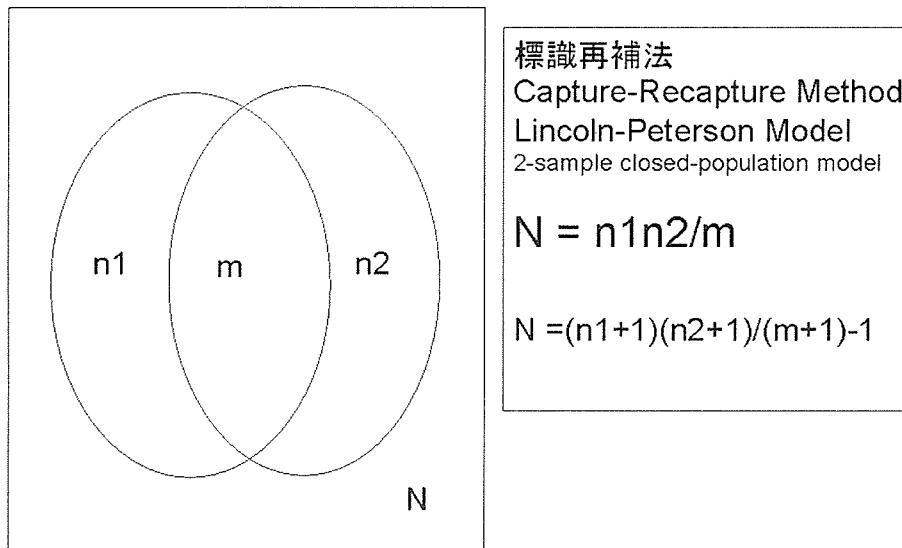


図 1 Capture-Recapture Method (標識再捕法)

Two Source 照合システム 照合条件設定
 Menkes disease原田班CRM
 Source1 照合条件項目 検索 演算子 値
 表示用条件
 「出生年」が「1999」と等しい
 かつ「出生月」が「10」と等しい
 抽出条件に「または」で追加
 抽出条件に「かつ」で追加
 編集
 削除
 リセット
 検索条件式編集: [出生年] = '1999' AND [出生月] = '10'
 Source2 照合条件項目 検索 演算子 値
 表示用条件
 「出生年」が「1999」と等しい
 かつ「出生月」が「10」と等しい
 抽出条件に「または」で追加
 抽出条件に「かつ」で追加
 編集
 削除
 リセット
 検索条件式編集: [出生年] = '1999' AND [出生月] = '10'
 OK キャンセル
 Ver : 1.0.2551.2581

図 2 二つの情報源の照合条件項目の選択画面

Two Source 照合システム 照合結果編集

Menkes disease原田班CRM

| Source1 | | | | 照合結果 | | | Source2 | | | | | |
|---------|------|-----|---------|--------------------------|--------------------------|----|--------------------------|--------------------------|----|------|-----|-----|
| 番号 | 出生年 | 出生月 | 医療機関所在地 | 除外 | 有 | 一致 | 無 | 除外 | 番号 | 出生年 | 出生月 | 登録地 |
| 0 | 1999 | 11 | 山形県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1 | 1999 | 11 | 山形県 |
| 4 | 1999 | 5 | 新潟県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 | 1999 | 5 | 新潟県 |
| 5 | 2000 | 12 | 三重県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3 | 2000 | 11 | 秋田県 |
| 6 | 2000 | 4 | 静岡県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4 | 2000 | 12 | 三重県 |
| 7 | 2000 | 6 | 東京都 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5 | 2000 | 4 | 静岡県 |
| 8 | 2001 | 1 | 埼玉県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6 | 2000 | 6 | 静岡県 |
| 9 | 2001 | 12 | 鳥取県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7 | 2000 | 6 | 北海道 |
| 10 | 2001 | 12 | 北海道 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8 | 2001 | 1 | 埼玉県 |
| 11 | 2001 | 4 | 東京都 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9 | 2001 | 12 | 鳥取県 |
| 12 | 2001 | 5 | 佐賀県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10 | 2001 | 5 | 愛知県 |
| 13 | 2001 | 6 | 北海道 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 11 | 2001 | 5 | 佐賀県 |
| 14 | 2001 | 9 | 宮城県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 12 | 2001 | 6 | 北海道 |
| 15 | 2002 | 9 | 秋田県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 13 | 2001 | 9 | 宮城県 |
| 16 | 2002 | 9 | 徳島県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 14 | 2002 | 9 | 秋田県 |
| 17 | 2003 | 1 | 北海道 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 15 | 2003 | 1 | 北海道 |
| 18 | 2003 | 2 | 宮城県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16 | 2003 | 2 | 宮城県 |
| 19 | 2003 | 3 | 兵庫県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 17 | 2003 | 3 | 兵庫県 |
| 20 | 2003 | 9 | 岡山県 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 一致 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 18 | 2003 | 9 | 岡山県 |

推定総数: 23 95%信頼区間: 21 - 26 合計 一致: 14 件 有/無: 4 件 無/有: 4 件

推定総数Nの算出表(計算式1)

| | | |
|---------|---------|--------|
| Source1 | あり | なし |
| Source2 | あり 14 4 | なし 4 1 |

照合設定

照合項目再設定

絞込条件設定

照合結果編集

照合データ編集

Source除外

除外Source一覧

除外全解除

Source照合

Source1

Source2

固定列設定

13列中

左から 列目

固定列決定

リセット

結果出力 | 保存 | キャンセル

Ver: 1.0.2551.2581

図3 照合結果の表示画面

表 Capture-Recapture Method による疾患頻度の推定の意義

- 全例登録せずに、複数の情報源を利用することで、対象疾患の発症頻度などが推定可能
- データベース化により地域差、季節性、年次推移などの解析が可能
- 地域差の評価
 - 治療成績の地域差
 - 専門医の適正配置
 - 新しい治療法の評価
- 季節性の解析
 - 環境要因の評価(先天性甲状腺機能低下症における外気温の影響)

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（2）

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10～17年度小児慢性特定疾患治療研究事業に関して、厚生労働省に事業報告された医療意見書の電子データ延べ839,478人分を、昨年度試作した症例情報データベースシステムに入力し、1.4%の重複症例を除外し、従来より正確なデータベースを構築した。それを利活用して先天性代謝異常848人と神経・筋疾患357人の非継続症例の予後調査を試行し、有効回答症例は前者271人（32.0%）、後者155人（43.4%）であった。そのうち前者16人、後者7人の死亡症例の死亡経過等を把握した。また、ホームページ掲載用のHTMLファイルを作成した。

研究協力者

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）
掛江直子（同成育保健政策科学研究室長）
顧 艶紅（同流動研究員）
佐藤ゆき（同流動研究員）

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。

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全国規模の毎年度約12万人分のデータである。

昨年度試作した症例情報データベースシステム（以下、DBシステム）¹⁾にその登録データを入力して、一人ひとりのデータを縦断的に積み重ね、重複症例を排除して、従来より正確なデータベースを構築した。それを利活用して、非継続症例の予後調査を試行し、また、ホームページ掲載用のHTML（Hyper Text Markup Language）ファイルを作成した。

B. 研究方法

厚生労働省に平成19年1月までに事業報告された10～17年度小慢事業の電子データに関して、DBシステムを用いて年度ごとに順次入力し、重複症例を排除した。また、17年度小慢事業での転入症例の登録状況を解析した。

15年度に登録されたが、16年度に登録されなかった非継続症例の先天性代謝異常848人、及び神経・筋疾患357人を自動的に抽出した。それらの症例に関して、15年度に医療意見書を作成した医療機関宛てに、①お願い文（別添1）、②ご記入いただきたい患児の調査票（別添2）、③入力されている電子データをセットで印刷して質問紙調査を試行した。

「(株)三菱電機ビジネスシステム」の担当者と協議して、ホームページにそのまま載せられるHTMLファイルを作成した。

C. 結果

小慢事業の電子データは、10～16年度延べ795,252人、17年度延べ44,226人が登録されていた（表1）²⁾。これらの登録人数には都道府県単独事業が含まれ、また、成長ホルモン治療用意見書提出症例は重複して登録されている。

1、重複症例

DBシステム内でデータを縦断的に積み重ねて判明した15年度の重複症例の割合を表2に示す。この症例数には、重複登録された成長ホルモン治療用意見書提出症例10,731人は含まれていない。

重複症例の割合は、全体として1.4%であったが、慢性腎疾患と慢性心疾患を除いた疾患群では0.7%以下であった。

2、転入症例

17年度小慢事業の99実施主体中47か所から報告された転入症例の中で転入前の実施主体が報告された症例の割合を表3に示す。全体として1.2%の転入症例があり、これらの症例では、転入前の登録内容を照合可能とさせるための生年月日も報告されていた。

3、非継続症例

非継続症例に関して、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年度小慢事業での経過に関して、先天性代謝異常を表4-1に、神経・筋疾患を表4-2に示す。括弧内に継続例の経過を示す。非継続例では、治療例と死亡例に関して比較的多く把握できた。

②死亡症例

以下のように、比較的登録人数の多い疾患、または重症な疾患の死亡例が把握できた。

先天性代謝異常の死亡例15人の内訳は、肝不全、術後腹腔内出血等による胆道閉鎖症：4人、急変し永眠したグルタル酸尿症：2人、肝移植後の肝硬変による先天性胆道拡張症：1人、急性呼吸不全による軟骨無形成症：1人、肺炎で呼吸不全による骨形成不全症：1人、

表1 小慢事業の全国登録人数(2007年1月)

| 平成年度 | 全国登録人数 (都道府県単独事業を含む) | 実施主体からのデータ 収集割合 |
|------|-------------------------|--------------------|
| 10年度 | 106,790人 | 100% |
| 11年度 | 115,893人 | 100% |
| 12年度 | 120,652人 | 100% |

| | | |
|------|------------|-------|
| 13年度 | 116,685人 | 86/87 |
| 14年度 | 113,871人 | 100% |
| 15年度 | 119,544人 | 100% |
| 16年度 | 101,817人 | 87/95 |
| 17年度 | 44,226人 | 47/99 |
| 合計 | 延べ839,478人 | |

表2 平成15年度小慢事業の重複症例の割合

| 疾患群 | 重複症例の割合 |
|----------|--------------------|
| 悪性新生物 | 120/19124 (0.6%) |
| 慢性腎疾患 | 277/10826 (2.6%) |
| ぜんそく | 1/5326 (0.0%) |
| 慢性心疾患 | 885/16558 (5.3%) |
| 内分泌疾患 | 204/29987 (0.7%) |
| 膠原病 | 6/5229 (0.1%) |
| 糖尿病 | 19/5099 (0.4%) |
| 先天性代謝異常 | 14/7217 (0.2%) |
| 血友病等血液疾患 | 20/8261 (0.2%) |
| 神経・筋疾患 | 2/1186 (0.2%) |
| 合計 | 1548/108813 (1.4%) |

表3 平成17年度小慢事業の転入症例の割合

| 疾患群 | 転入症例の割合 |
|----------|------------------|
| 悪性新生物 | 86/5889 (1.5%) |
| 慢性腎疾患 | 30/3544 (0.8%) |
| ぜんそく | 10/563 (1.8%) |
| 慢性心疾患 | 37/5890 (0.6%) |
| 内分泌疾患 | 141/12334 (1.1%) |
| 膠原病 | 18/1664 (1.1%) |
| 糖尿病 | 37/2411 (1.5%) |
| 先天性代謝異常 | 23/1853 (1.2%) |
| 血友病等血液疾患 | 24/1663 (1.4%) |
| 神経・筋疾患 | 23/1408 (1.6%) |
| 合計 | 429/37219 (1.2%) |

突然死の高グリシン血症：1人、間質性肺炎によるNiemann-Pick病：1人、死因不明の副腎白質ジストロフィー：1人、呼吸不全によるMenkes病：1人、眼脳腎症候群：1人、原

表4-1 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) |
|----|---------|-------------|
| 治療 | 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) |