

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4-2 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%)

因不明の心不全によるチロジン血症：1人であった。その他、表4-1中では経過が不変とされたホモシスチン尿症患者1人が、18年度に死亡していた。

神経・筋疾患の死亡例7人の内訳は、脳症、呼吸不全、突然死による点頭てんかん：3人、誤嚥・窒息等による先天性遺伝性筋ジストロフィー：2人、心不全による福山型先天性筋ジストロフィー：1人、まひ性イレウスによるミトコンドリア脳筋症：1人であった。

③継続状況と非継続理由

中央では非継続とされていたが、現場では小慢事業に継続申請していた先天性代謝異常患者が115人（有効回答者の42.4%）、神経・筋疾患患者が80人（同51.6%）いた。

小慢事業に非継続であり、その理由が記載されていた178人の内訳は、年齢が対象外：42人、転院：40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）：38人、他の医療費助成制度を利用：22人、未受診：12人、治療を中断：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：9人であった。

4、ホームページ掲載用ソフト

ホームページ掲載用のHTMLファイルに関しては、年度ごとに各疾患群の疾患別登録

人数を、人数順に示すHTMLファイル、また、各疾患の新規・継続・転入別人数、性別人数、発病時・登録時の年齢別人数、合併症の有無別人数、経過別の人数を示すHTMLファイルを作成し、ホームページ (<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann15/shoumann15.htm>) に載せた。

D. 考察

1、小慢事業からデータベースを構築する際の問題点の解決に向けて

以下、小慢事業からデータベースを構築する際の6つの問題点に関して、解決手法、及び考察を述べる。

① 研究資料への非同意者を含まない。

平成14年度以降の小慢事業では、疾患群毎の非同意者数を把握している。さらに17年度以降、疾患名、性、年齢、新規継続別のみの非同意者数は、統計資料として実施主体から厚生労働省に報告されるので、中央で集計可能な状況である³⁾。

② 同じ年度に複数回申請する患者がいる。

実施主体では、同一の受給者番号、同一の疾患名で複数回入力できないソフトを使用しているため、患者一人に対して原則として年1回のみ入力である。しかし、下記のような症例を想定し、DBシステムでは縦断的にデータを積み重ねる際に、同一の受給者番号、同一の保健所番号、同一の都道府県番号で複数回入力できない仕様にした。

慢性腎疾患では、開業医が「慢性糸球体腎炎」として申請し、精査のために受診した大学病院は病理診断名で申請した場合、同一年度に複数回申請され登録される。そこで重複症例が2.6%と多かったと考えられる。17年度以降は病理診断名でのみ登録を行っているため、今後は正確な登録が期待される。

慢性心疾患の先天性心奇形では、複数の心奇形を合併していることがあるため、重複症例が5.3%と多かったと考えられる。17年度以降は複数の疾患名で登録可能としているため、今後は正確な登録が期待される。

③ 経過中に疾患名を変更する患者がいる。

DBシステムでは、データを積み重ねる際、新たな都道府県、保健所、受給者番号に対して新しい照合IDを付ける仕様にした。従って、照合IDにより縦断的に連結すると経過

中に疾患名を変更した患児を容易に発見できる。10～15 年度小慢事業で横紋筋肉腫として新規に登録された 401 人中、5 人は悪性リンパ腫、Ewing 肉腫等に疾患名が変更されていた⁴⁾。

④ 他の医療費助成制度利用者を含まない。

二つの独立した調査結果を自動照合して、Capture Recapture 法により疾患頻度を推計するソフトを作成した。詳細は別途報告する。

また、発症後 1 年以降の新規登録症例は乳幼児医療費助成制度等を利用後に小慢事業に登録したと推測される。その割合が 10 歳未満の場合、20 数%であることを推計した⁴⁾。

⑤ 転居症例は転入前後の資料を連結できない。

17 年度以降は、転入前の実施主体を報告させるソフトを実施主体に配布した。今後、生年月日、疾患名、性別、その他で転入前のデータと照合し、同一の照合 ID で登録できれば、従来より正確なデータベースの構築が期待される。

16 年度データとの照合の際は、生年月日の「日」が不明であり、また、転入前の登録内容を照合して修正可能とするソフトが作成されていなかった。そのため照合作業に労力がかかった上、あいまいな症例は照合修正しなかったため、約半数の症例しか照合修正できなかった。今後は、容易に照合修正できるソフトの作成が望まれる。

⑥ 非継続症例を把握できない。

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た。そのため今年度の非継続症例の調査は限定的なものであった。

しかし、死亡症例の経過を把握できることが判明した。また、今年度の有効回答率は低かったが、調査対象となった医療機関から、どのようにしたら回答できるかとの問い合わせは多かったため、今回の調査に対する医療機関の関心の高さは伺える。18 年度の非継続症例からは生年月日も中央で把握して調査対象の医療機関に伝えられるので、今後は有効回答率の向上が望まれる。

中央では非継続とされていたが、現場では小慢事業に継続申請されていた症例は、都道府県単独事業、入力ミス等の症例と考えられる。今後の縦断的な解析の際には貴重な資料

となる。

2、小慢事業の全国登録状況のホームページでの公開

毎年度、小慢事業の電子データを DB システムに入力すると、ホームページで公開可能な統計資料を自動作成するソフトがほぼ完成した。今後はホームページ作成が容易になる。

個人情報保護に十分配慮する意味で、各疾患の詳細は、全国で 10 人以上登録された疾患のみとした。今後は、医療関係者や患者、また行政担当者が、それらの情報をインターネットで容易に得られ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児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) 原田正平：症例情報データベースシステム基本仕様書。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」報告書；13～51、2006

2) 平成 18 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）、2007

3) 掛江直子、坂本なほ子：研究への同意のあり方に関する調査研究。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；102～125、2006

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)；462～466、2006

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

平成18年11月吉日

〒〇 住所
〇〇〇〇病院〇〇科御中

国立成育医療センター 成育政策科学研究部長 加藤忠明
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
tel: 03-3416-0181(代表)、内線 4250
fax: 03-3417-2694、e-mail: takato@nch.go.jp

小児慢性特定疾患治療研究事業からのお願い

謹啓、日頃、小児慢性特定疾患治療研究事業にご協力いただき感謝申し上げます。2000年度以降の医療意見書に関しては、全国の集計結果を以下のホームページに簡単にまとめさせていただいております。

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

しかし、当該事業に登録された患児の転帰は不明です。そこで継続申請されなかった患児に関する転帰を把握するため、2006年度以降は全国調査を実施しております。お手数ですが、別紙（調査票）にご記入いただき、同封の封筒に入れてご返送ください。参考として、国立成育医療センターが把握している最終年度の当該事業に登録された患児の電子データ（医療意見書）も同封いたします。

なお、この調査対象となる患児からは、当該疾患の研究の基礎資料として医療意見書の情報が活用されることに関してご同意いただいております。個人情報保護の観点からは、各地域から厚生労働省を経由して国立成育医療センターに届く電子データでは、患児の氏名や住所・電話番号等は削除されております。また、個人情報保護法では、このように配慮された情報を学術研究の用に供する場合、貴施設が個人情報取扱事業者であっても、義務等の規定は適用しないことが明記されております。

お送りいただいた資料は、国立成育医療センター成育政策科学研究部にて厳重に保管し、研究目的以外に使用されることはありません。また、本調査の集計結果は、研究報告書等の印刷物、ならびに上記ホームページにて公開いたします。是非、ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

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(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—

研究主旨

膨大な登録数を持ちながら毎年更新される小慢データベースを利用して、小児リウマチ性疾患の中でもこれまで稀少疾患とされてきた小児 SJS の臨床病態と有病率を検討した。

138 例の小児 SJS が平成 10～16 年の小慢データベースから抽出された。その臨床像は、少数例での従来の報告と同様であったが、幼児発症例では男児が多いことが明らかになった。また、病態の縦断的解析からは、自己免疫異常状態に基づく検査所見は緩やかに顕在化しても、臨床症状は経過とともに顕在化しなかった。

小児 SJS の有病率は小児人口 10 万人当たり 0.53 であり、従来の報告 0.71 とほぼ同等であった。しかし、地域により大きく異なっており(北陸地方 0～千葉県 2.76)、有病率が高い地域では特定の医療施設にその申請が集中していた。また、SJS の 1/4 が他の膠原病を合併するため、成人の慢性特定疾患治療研究事業に登録された症例を含めると、その有病率は更に高いものと思われた。

以上から、小児 SJS は決して稀有な疾患ではなく、本症に対する小児科医の認識や診断経験が深まれば、その有病率はさらに高まるものと考えられた。また、小慢データベースは稀少疾患である小児 SJS の病態や有病率を検討するスクリーニングツールとして有用であったが、より正確な検討のためには、成人の慢性特定疾患治療研究事業の登録システムなど、他のデータベースとリンク可能な環境を構築することが小慢データベースに求められる。

研究協力者

武井 修治(鹿児島大学医学部保健学科 教授)

分担研究者

加藤 忠明(国立成育医療センター研究所 部長)

A. 研究の背景と目的

小児慢性特定疾患治療研究事業において、各自治体から収集される対象疾患患者データは年間 11 万件を超え、しかも毎年更新を受ける update なデータベースである。したがって、このような膨大なデータベースを利活用すれば、稀少疾患であっても解析が可能であると考えられる。

一方、小慢の対象疾患であるシェーグレン症候群(SJS)は、成人では慢性関節炎に次いで多い疾患であるが、小児では極めて稀な膠原病と考えられてきた。そこで、この小慢データベースから小児 SJS を抽出し、臨床病態の解析とその縦断的な変化を検討した。更に、小慢は居住地域の保健所を介して申請されることを利用し、全国や地域での有病率についても検討した。

B. 研究方法

平成 10 年～16 年の 7 年間の小慢データベースから、小児 SJS(M35.0)を抽出した。個々の症例を縦断的に解析するため、受給者番号、発症年月、性別、継続時の年齢から、同一患者を抽出した。

臨床病態の解析には、膠原病の医療意見書の記入項目のうち、SJS に関連した症状(関節症状、発熱、眼症状、口腔症状)、検査所見(赤沈 1 時間値、CRP 値、血清総蛋白、抗核抗体、リウマトイド因子)、合併症の有無、臨床経過(寛解、改善、不変、悪化)を用いた。また、地域別の有病率の算定には、平成 12 年度の国勢調査結果を用いた。尚、小慢研究班から提供された小慢データベース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。

表 1：対象のプロファイル

症例数	138	
男:女	24 : 112	(1 : 4.7)
年齢*	13.2±3.6 歳	(3.4-19.8)
発症年齢	11.0±3.6 歳	(1.1-17.9)
罹病期間**	3.2±2.9	

*研究期間内における初めての登録時

C. 研究結果

1) 小児 SJS のプロフィール(表 1)と臨床症状

平成 10～16 年に登録された SJS 症例は 138 例であった。SJS の診断基準(1999)では組織生検の所見が診断に重要であることから、組織生検を受けた患者の比率を検討したところ、生検を受けた患児が 65.5%を占めていた。したがって、診断に関しては信頼性の高い症例が集積しているも

のと思われた。

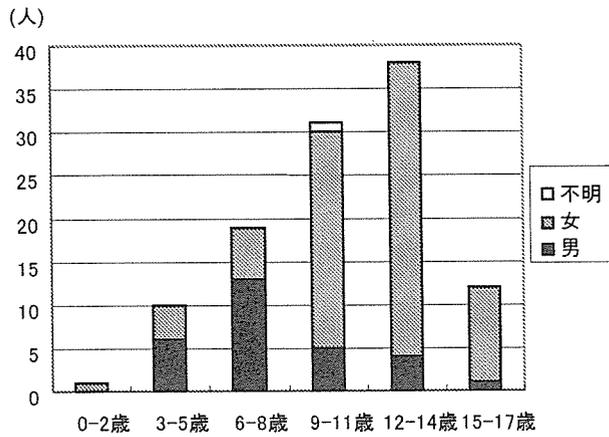


図1: 男女別発症年齢

調査期間中に始めて登録された時点での138例の平均年齢は13.2歳(3.4~19.8歳)で、平均発症年齢は11.0歳(1.1~17.9歳)であった。男女比は1:4.7と女児が多かったが、発症年齢別に検討すると、8歳までの幼児では男児の比率が高いことが判明した(図1)。15歳以上で発症した症例が少ない理由としては、小慢制度が認知されていない成人診療科への受診する患者が多いためではないかと考えられた。

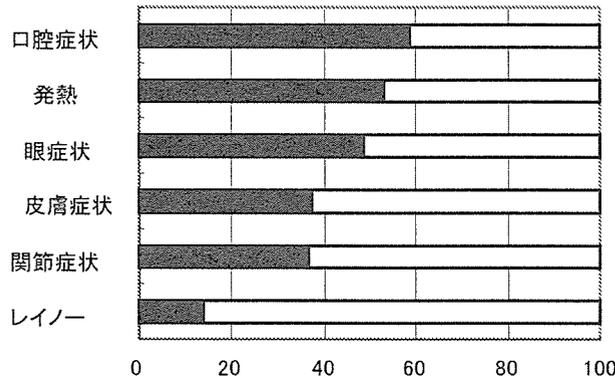


図2: 初期臨床像—症状(新規診断86例)

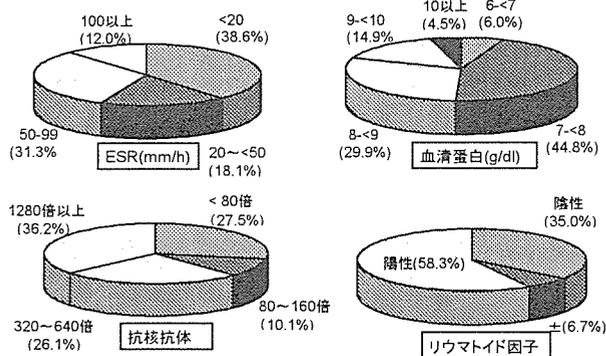


図3: 初期臨床像—検査所見(新規診断86例)

138例の調査期間中の初回登録時の臨床症状は、発熱53.0%、関節症状36.6%、口腔症状58.8%、眼症状48.7%、皮疹37.3%、レイノー症状13.8%であった。検査値では、抗核抗体陽性(80倍以上)72.4%、リウマトイド因子(RF)陽性率65.0%、

抗RNP抗体陽性23.6%であった。

2) 小児SJSの初期病態

138例のうち、新規診断の86例でSJSの初期病態像を検討した。平均罹病期間は1.4年で、臨床症状では口腔症状(58.8%)、発熱(53.0%)、眼症状(48.7%)などの症状の比率が高かった(図2)。検査値では、赤沈亢進(20mm/h以上)が61.4%にみられ、50mm/hを越す高度促進例が53.2%にみられた。また免疫学的検査では、血清蛋白8g/dl以上が49.2%、抗核抗体80倍以上が72.5%、RF陽性が58.3%であった(図3)。

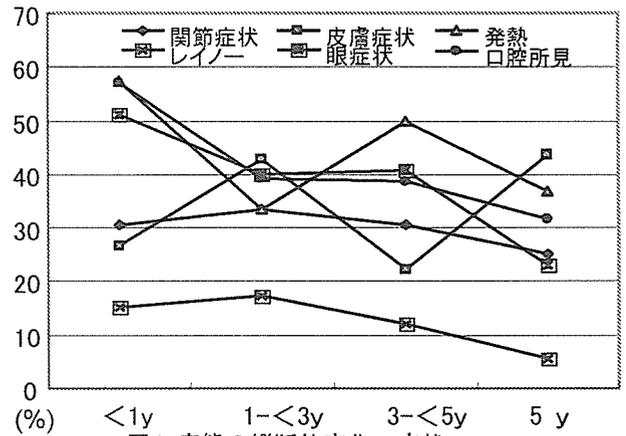


図4: 病態の縦断的变化—症状

3) 臨床病態の縦断的变化

SJSに関連した臨床症状の出現頻度を、発症からの時間で縦断的に検討した(図4)。その結果、レイノー症状の出現頻度が経過とともに軽度低下したものの(1年未満15.2%、5年以上5.6%)、他の症状に関しては、経過とともに顕在化・固定化する症状に乏しかった。

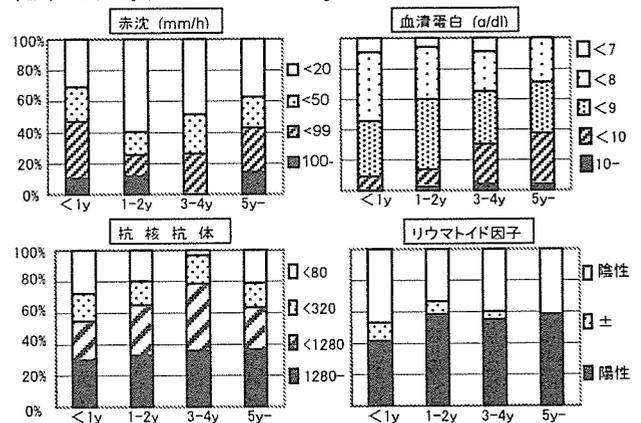


図5: 病態の縦断的变化—検査所見

検査所見では、赤沈亢進する例は罹病期間1~2年では一旦減少するものの、その後は経過とともに亢進する例が増加した。血清蛋白値や抗核抗体、リウマトイド因子も、経過とともに高値をとるもの、陽性となるものが増加した(図5)。

臨床経過では、合併症を持つ例や不変・再燃・悪化する症例の頻度は一定の比率で推移した(図6)。

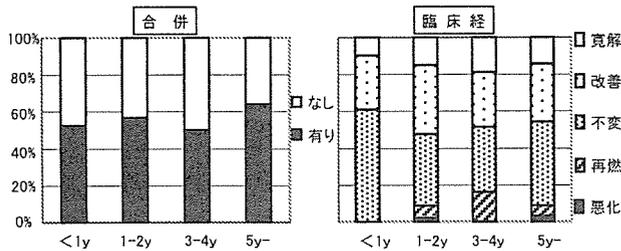


図6: 病態の縦断的变化—臨床予後

4) 地域別有病率(表 2)

138 例の小児 SJS を 19 歳までの小児人口 10 万人あたりの有病率で検討すると、全国平均では 0.53 であった。地域別に検討すると、関東で 0.84、近畿 0.77 と高かったが、四国では 0.12 と低く、北陸では 0 であった。県別に検討すると、千葉県が 2.76、滋賀県が 2.29、京都府 1.72 であり、地域により有病率は大きく異なっていた。

表 2: 小児 SJS の有病率

地域	症例数	10 万人当たり
北海道	7	0.58
東北	8	0.38
関東	66	0.84
北陸	0	0.00
中部	10	0.27
近畿	33	0.77
中国	5	0.31
四国	1	0.12
九州沖縄	8	0.24
全国	138	0.53
千葉県	33	2.76
滋賀県	7	2.29
京都府	9	1.72
鹿児島県	3	0.76
当科外来*	10	2.53

*鹿児島大学小児膠原病外来の SJS 患者数(H17)

D. 考察

膨大な登録数を持ちながら毎年更新される小慢のデータベースを利用して、小児リウマチ性疾患の中でもこれまで稀少疾患とされてきた小児 SJS の臨床病態と有病率を検討した。

小慢データベースから抽出した 138 例の小児 SJS の診断に対する信頼性は不明である。日本 SJS 研究班の診断基準(1999)では、a)生検病理組織像が合致するもの、b) 口腔検査異常(唾液腺造影または唾液分泌量低下)、c)眼科検査異常(Shirmer test, Rose Bengal test, 蛍光色素試験)、d)抗 SS-A/SS-B 抗体陽性の 4 項目中 2 項目を満たすものと定義され¹⁾、生検病理組織所見は診断に最も重要な所見である。したがって、本研究では対象の 65.6%が組織生検検査を受けていたことから、診断精度の高い症例が集積されていたものと考えられた。

更に、得られた小児 SJS 138 例の臨床像を、従

来の少数例での小児 SJS での報告や成人 SJS の報告と比較した(表 3)²⁻³⁾。小児 SJS では、成人と比べて口腔や眼の乾燥症状の頻度が低いことが報告されているが、小慢データベースを利用した今回の小児 SJS での解析でも同様な結果であった。ただ、口腔・眼の乾燥症状の頻度は従来の小児 SJS の報告よりやや高率であったが、これは医療意見書の項目が口腔症状・眼症状と記載されているために、乾燥症状以外の口腔・眼症状を含んでしまったためと思われる。

表 3: 臨床像の比較 (%)

	小児 SJS			成人例**
	自験例 n=24	全国調査* n=61	小慢 n=138	n=538
発熱	94.1	52.4	53.0	18.8
耳下腺腫脹	58.8	35.7	?	35.0
関節症状	35.3	26.2	36.6	42.6
口腔・眼乾燥症状	17.6	14.3	58.8 口腔 眼 48.7	85.0
皮疹	17.6	26.2	37.3	6.3
レイノー症状	11.8	0	13.8	28.7
抗 SS-A 抗体	94.1	54.8	?	39.7
抗 SS-B 抗体	47.1	28.6	?	36.0
抗核抗体陽性	88.2	76.1	72.4#	90.4
RF 陽性	82.4	52.4	65.0	68.0
抗 RNP 抗体	18.8	6.9	23.6	8.1

*富板美奈子(1997)、**宮脇昌二(1993)、#≥80

病態の縦断的解析から、血清蛋白の増加、抗核抗体陽性率・抗体価の増加、RF 陽性率の増加など自己免疫異常状態に基づく所見は、経過とともに緩やかに顕在化したにもかかわらず、臨床症状は慢性的に反復・持続しながらも、経過とともに顕在化する症状に乏しいことが明らかとなった。このことは、SJS の病態の進行は他の膠原病と比べて非常に緩慢であることを示しており、小児期には病状からは発見しにくい疾患であることを示唆していると思われる。

これまでの報告では、小児 SJS の有病率は小児人口 10 万人あたり 0.71 とされており⁴⁾、成人 SJS (有病率 15.0) の 1/20 に過ぎない。今回の小慢データを利用した解析でも、全国平均値は 0.53 であり、従来の報告とほぼ同等であった。しかし、県別に検討するとその有病率は 0~2.76 と大きく異なっており、千葉県や滋賀県では全国平均の約 5 倍、京都府では約 3 倍と高かった。その一方で、四国での有病率は 0.12 と全国平均の 1/4 に過ぎず、北陸では 0 であった。そこで、有病率が高い地域で小児 SJS を申請した医療施設を検討すると、小児リウマチ専門医が常勤するなどの特定の施設に集中していることが判明した。

更に、SJS の 1/4 は SLE など他の膠原病を合併す

ることが知られており、膠原病の多くは成人の慢性特定疾患治療研究事業に指定されている。当科は鹿児島県で唯一の小児膠原病専門医療施設であり、積極的に小児 SJS の診断を行っているが、小慢申請症例数から算出した鹿児島県の有病率は 0.76 と全国平均と大差はない。しかし、SLE を合併するなどの理由で成人の慢性特定疾患治療研究事業に申請した鹿児島県内の症例を加えると、その有病率は 2.53 となり、千葉県や滋賀県の有病率とほぼ同等となる(表 3)。

以上から、小児 SJS は決して稀有な疾患ではなく、本症に対する小児科医の認識や診断経験が深まれば、その有病率はさらに高いものとなるものと考えられる。また、より正確な有病率を把握するためには、成人の慢性特定疾患治療研究事業の登録システムなど、他のデータベースとリンク可能な状況を構築することが小慢データベースに求められる。

E. 結論

大規模な小慢データベースは、稀少疾患と考えられていた小児 SJS の病態や有病率を検討するスクリーニングツールとして有用であった。他の登録システムとのリンクを図ることで、その有用性は更に増すものと思われる。

文献

- 1) 藤林孝司,他. シェーグレン症候群改定診断基準. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班. 平成 10 年度研究報告書. 135-138,1999.
- 2) Tomiita M, et al. The clinical features of Sjogren's syndrome in Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 39:268-272, 1997.
- 3) 武井修治. 小児膠原病—その病態の特徴と成人例との比較. *臨床リウマチ* 14 : 197-204、2002.
- 4) 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・行政的立案. 平成 12 年度厚生科学研究補助金研究報告書,98-99,2001.

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

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

平成 17 年度に引き続き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についての検討を実施した。実質的には、小児がん患者由来の腫瘍細胞ならびに組織の保存が現在のところの主たる作業である。小児がんは複数の全く異なる臨床研究グループが行う臨床試験の中で登録、検体収集、中央診断、治療が行われている。これらの臨床試験の中で収集される殆どの検体が国立成育医療センター研究所で保存されるため、標準化された共通の保存手順が必要であると考えられた。また、保存した検体を研究用に配分する場合を想定した手順も重要であると考えられた。そこで、配分までを展望し、かつ、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。また、最終的に連結不可能匿名化も可能となることも考慮した。なお、正常出生児由来検体の保存については検討を行わなかったが、小児がん患者由来の正常細胞の保存については臨床研究グループとの協議を開始した。

研究協力者

掛江直子（国立成育医療センター研究所）
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）
中川温子（国立成育医療センター）

検体の種類と保存方法、中央診断体制

小児がん患者の検体はすべて臨床研究グループとの連携で収集した。すなわち、日本小児白血病悪性リンパ腫研究グループ（JPLSG）、東京小児がん研究グループ（TCCSG）、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）、日本ユーイング肉腫研究グループ（JESS）、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）、日本ウィルムス腫研究グループ（JWiTS）との連携で収集した。これらの研究グループでは、それぞれ独自の臨床試験（いわゆるプロトコールスタディ）を実施しているが、中央診断の結果に基づいて試験登録への適格性を判断している。保存に使用する検体は、この中央診断終了後に余剰になったものを対象としている。

A. 研究目的

成育難治性疾患はいずれも患者数がごく少数の希少疾患である。従って、その克服に関する研究を推進するためには、貴重な患者由来検体を体系的に保存し、かつ有効利用する体制の整備が必須である。また、正常出生児から採取された検体を体系的に保存することは、後方視的な解析が必要になった場合を想定した重要な作業と考えられる。そこで、本研究では患者等ヒト由来検体を体系的に長期に保存するシステムの構築を目的とした。

検体の種類は、手術採取した組織、骨髄採取液、末梢血、その他体液や針生検した組織など多岐にわたる。また、手術採取した組織は原則としてパラフィン切片を作成して病理学的な中央診断を実施するため、パラフィン切片やパラフィンブロックも保存対象となる。このような標本の保存は

B. 研究方法

1) 検体保存に関する臨床研究グループとの連携、

室温となる。DNA あるいは RNA を対象として中央診断を実施した後の余剰検体は凍結保存 (-20°C~ -80°C) が原則となる。一方、白血病等で細胞マーカー診断を行った後の余剰検体は生細胞であり、また、研究用に使用する場合は生きた状態が望ましいことが多いため、液体窒素内保存が原則となる。

手術採取した腫瘍組織に関する中央診断は大部分が国立成育医療センター（研究所および臨床検査部）で実施されており、ごく一部が他施設（大学等）で実施されている。白血病は、細胞マーカーについては国立成育医療センター研究所および3大学の小児科の計4拠点を定めて収集している。遺伝子診断は、施設から直接診断施設に検体が送付される場合、一旦一箇所（国立成育医療センター研究所）に収集された後に配布される場合がある。これら検体の動きについて JPLSG が実施する白血病に関する臨床試験の場合を図1に概略を図示した。固形腫瘍については実施される臨床試験ごとに若干異なる。

2) 連結可能匿名化による長期保存のためのシステム構築に関する検討

上述の臨床研究グループでは、登録時に患者の氏名、住所や電話番号などの個人情報を使用せず、一般的にはイニシャル、性別、生年月日が報告され、各臨床研究グループが独自に発行するグループ登録番号が発行されて運用されている。また、複数の臨床試験を実施している研究グループでは、臨床試験固有の番号（スタディ番号、と呼ぶ場合が多い）を発行している。中央診断用に送付される検体には、臨床情報以外にはグループ登録番号、性別、年齢、イニシャルなどの情報のみが附されている。

小児がん患者由来検体においては、治療の種類と治療の結果を付加しておくことが重要である。従ってある程度の年数に渡り連結可能匿名化状態で保存しておく必要がある。また、上述のごとく、検体の種類ならびに保存方法が一定しないこと（保存後に匿名化ラベルを貼付できないものもある）、将来研究用に配布するにあたり再度の匿

名化が必要な場合もある、最終的に連結不可能匿名化処理をすることが必要な場合もある、等を考慮しておく必要がある。本研究ではこれらを配慮した匿名化システムを考案した。

3) 正常細胞の保存に関する検討

小児血液腫瘍に対する治療研究グループの中で寛解期の正常細胞を長期に保存する計画を立てられたため、それを実現するための手順検討を開始した。

（倫理面への配慮）

本研究で実施するヒトを対象とした研究についてはすべて国立成育医療センターで倫理審査を受け承認を得ている。以下にその一覧を示す。なお、患者由来検体の保存にあたっては患者あるいは家族へ説明を行い同意が得られた場合のみのみ保存を実施している。

- ①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（受付番号 75）
- ②日本小児白血病リンパ腫グループ（JPLSG）における中央診断および検体保存システムの確立（受付番号 126）
- ③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（受付番 142）
- ④日本ユー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（受付 188）
- ⑤日本ウィルムス腫瘍スタディグループ（JWiTS）における中央病理診断システムの構築と分子遺伝学的研究の施行（受付番 210）

C. 研究結果

1) 検体保存実績

小児がん臨床研究グループとの連携で収集保存した検体数と内訳は以下のごとくである。

病型	種類	2004 以前	2005	2006	合計
ALL	細胞	300	138	160	598
	RNA	200	144	166	510
乳児白血病	細胞	23	8	14	45

	RNA	13	23	*	36
リンパ腫	組織	25	43	73	136
横紋筋肉腫	RNA				54
Ewing 肉腫	RNA				10
Wilms 腫	RNA				100

*他施設で保存中のものは計算せず

2) 臨床研究グループとの連携による検体の保存方法で述べたごとく、わが国では病型特異的な小児がん治療研究グループが複数存在する。また、分担研究者の藤本ならびに研究協力者として記載した者の多く（清河、大喜多、中川）が殆どの臨床試験で病理レベル、細胞マーカーレベルあるいは遺伝子レベルでの中央診断医として活動に参加している。すなわち、統一した方針による検体の保存に有利な状況となっている。治療研究グループとの協議等を経て、中央診断後の余剰検体の保存については以下の原則で保存を開始することとした。

- ① 研究グループ内でのみ使用可能な余剰検体保存とする。
- ② 研究期間中は連結可能匿名化状態で保存するが、研究終了後はその時点までに得られた臨床情報を検体に付与した上で連結不可能匿名化ができるシステムとする。
- ③ 研究グループが発行した検体番号（＝多くの場合登録番号に一致）とは異なる検体保存用番号を使用する。
- ④ 研究者への保存検体の分配に当たっては研究グループの指示により検体保存施設が行う。
- ⑤ 保存施設側の責任者および個人情報管理者を置く。

上記の原則で実施するに当たり、具体的な手順を取り決めた。すなわち、1) 検体保存用の匿名化番号は国立成育医療センター研究所がすべて発行し「検体保存用番号シール」（図2および図3）を印刷する、2) この作業は三井情報開発株式会社のSCTS21匿名化システムを利用し、匿名化番号発行と一次元ならびに二次元バーコードを印刷した「検体保存用番号シール」の作成を行

う、3) この「検体保存用番号シール」は事前に中央診断施設に送付しておき、検査終了後の検体に貼付して保存する（図2）、4) 中央診断施設へは同時に「小児がん検体情報シート」も送付しておき、検体に貼付した「検体保存用番号シール」から最も大きいラベルを情報シートに貼付する（図2および図3）、の手順に従うものとした。なお、「小児がん検体情報シート」はグループ登録番号と検体保存番号の対照表である。

各診断施設では検体の種類や保存方法に関わらず、この手順で検体の匿名化と保存を行っていただく。保存された検体は一定数ごとに国立成育医療センター研究所に搬送し保存を継続する。このときに、国立成育医療センター研究所内で定めた個人情報管理者の管理の下に、検体と「小児がん検体情報シート」を管理し情報保護にあたることとする。

なお、「小児がん検体情報シート」は個人情報管理者のみが持つ体制とするため、個人情報管理者のみが検体と登録番号等を連結させることが可能となる。

上記の手順を記載したマニュアルについても作成中であり今年度中の完成を目指している。

今回定めた検体保存における匿名化のルールと手順がわが国におけるすべての小児がん治療研究グループで採択され活用されるよう、今後働きかけてゆく。

3) 正常細胞の保存に関する検討

疾患発症時あるいは出生時の状態あるいは環境を反映する生体由来材料はリソースとして重要である。小児がんでは、抗がん剤への反応性の違いや二次がんの発症に、個人が生来保有する遺伝子情報が関与していることが報告されている。特に小児がんの治療成績が向上し長期生存可能な者が増加するにつれ各種 Late Effect の発症の可能性が高くなる。これらの発症の頻度や重症度と個人の遺伝子情報が関係している可能性もあるため、小児がん患者が生来保有する遺伝子情報を保存し研究に应用することは重要である。本年度は小児血液腫瘍の臨床研究グループと連携し、

保存に当たっての原則等について検討した。今年度中に原則や規則等を完成させ、平成19年度からの実施を予定している。

なお、出生児由来検体については、マスキング用濾紙血の研究用保存に関する意識調査研究が、主任研究者の原田らにより開始されている。この研究の成果を考慮しながら、保存の可否や手順等を考慮する。

D. 考察

(研究結果に含めた)

E. 結論

小児がん患者由来検体を長期間保存し、かつ、連結不可能匿名化が可能で、研究用配分も可能な体制整備に役立つ原則と手順を策定した。小児血液腫瘍治療研究グループではすでに採用されて稼働中であり、今後、他の小児がん治療研究グループでの採用を目指してゆく。

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（予定を含む。）

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

腫瘍検体の収集、保管の流れ (白血病の場合)

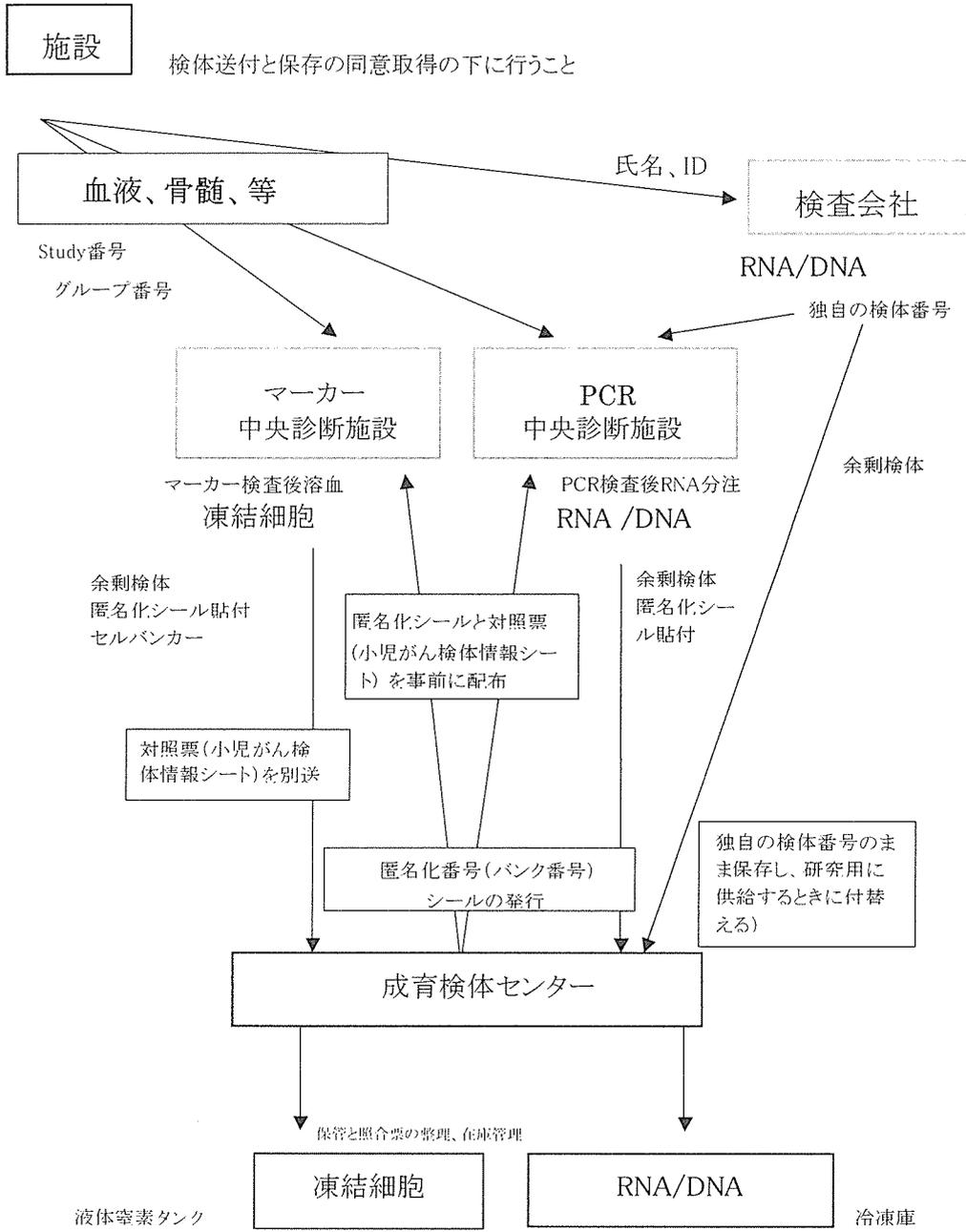


図1. 小児がん患者の検体の送付と保存

細胞保存用セラムチューブへの保存用ラベルの貼付

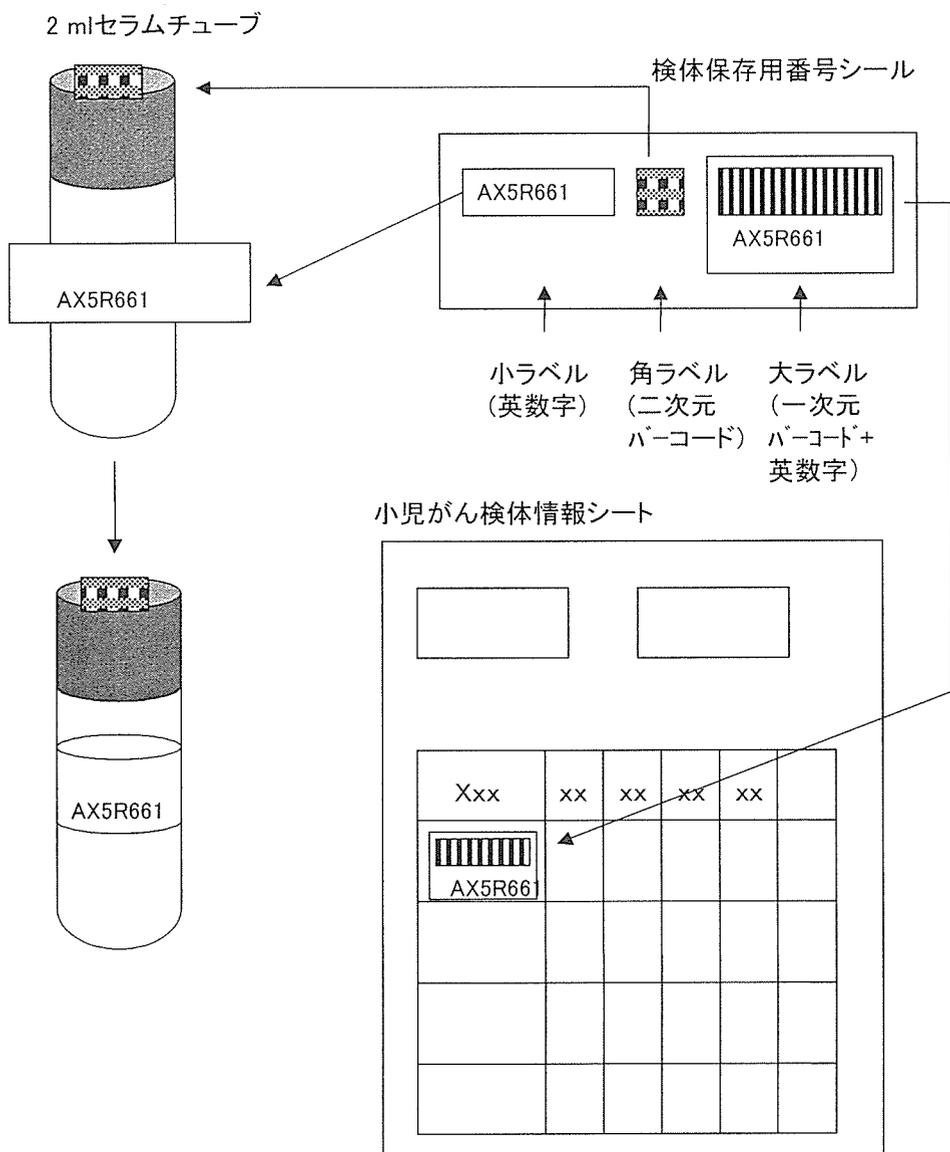
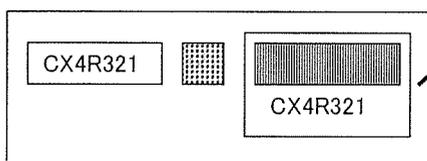
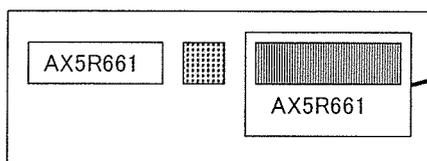


図2. 検体保存用匿名化シールとその使用方法

Study ID					記入日	平成	年	月	日
					記入者				

	検体保存番号(バーコード)	種類	部位	量	形態	保管場所 ※下段は成育にて記入
1	 AX5R661					{検査施設一時保管場所} {検体バンク}
2	 CX4R321					{検査施設一時保管場所} {検体バンク}
3						{検査施設一時保管場所} {検体バンク}
4						{検査施設一時保管場所} {検体バンク}
5						{検査施設一時保管場所} {検体バンク}
6						{検査施設一時保管場所} {検体バンク}
7						{検査施設一時保管場所} {検体バンク}
8						{検査施設一時保管場所} {検体バンク}
9						{検査施設一時保管場所} {検体バンク}
10						{検査施設一時保管場所} {検体バンク}

検体保存用番号シール



1本ごとに別の番号
になります

1症例につき最大で
10本までです

図3. 検体保存用番号シールの小児がん検体情報シートへの貼付

分担研究課題

わが国における小児がん登録体制整備に関する検討

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

小児がんの罹患数・罹患率ならびに生存者数・生存率の正確な把握は小児難治性疾患の基礎情報として当然整備しておくべきものであるにも関わらず、わが国では真剣に検討されてこなかった。本年度、米国およびドイツの両国における小児がん登録の調査の結果、両国とも極めて精度の高い登録システムを構築しており、かつ、ドイツでは小児がん臨床研究グループと密接に連携することにより、長期フォローアップ体制とも結びついたユニークなシステムを構築していることが明らかになった。わが国では、日本小児がん学会が関連学会の協力を得ながら、昨年度より小児がん全数把握登録を開始した。また、わが国の研究事業として実施されている小児慢性特定疾患治療研究事業では同意に基づく臨床情報提供のシステムが稼動しており情報のデータベース化が進行中である。当然、小児がんについても情報が収集されている。わが国におけるこれらふたつの大規模な小児がんデータを相互に参照することはデータのクオリティ向上に有意義であるため、相互参照に必要な要件について検討した。また、その際、国際比較も可能なように ICD-O ならびに ICCC-3 に基づく病名および分類も考慮に入れた。

研究協力者

掛江直子（国立成育医療センター研究所）

坂本なほ子（順天堂大学医学部）

A. 研究目的

わが国における母子保健情報として重要な小児がんの罹患率ならびに死亡率の把握を十分な信頼性をもって実施できる体制を整備することを最終的な目標としている。欧米並みの 95% を超える把握率や精度を達成するには並々ならぬ努力と時間が必要である。しかしながら、小児がん患者の治療成績が向上してきているものの、正確な治療効果判定には長期的な予後判定システムが必要であり、そのためには、正確な疾病発症把握システムが必要である。すなわち、臨床の現場からは小児がん登録の必要性を叫ぶ声は高く、緊急に着手すべき課題である。

B. 研究方法

1) 海外での小児がん登録精度の現状把握

米国におけるがん登録プログラムである Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) の調査研究としてアイオワ州における SEER 登録所を訪問した。ドイツにおける小児がん登録プログラムである German Childhood Cancer Registry (GCCR) の調査研究としてマインツに設置されている小児がん登録所を訪問した。

2) わが国における小児がん全数把握登録の改訂

現在実施されている小児がん全数把握登録における登録票の見直し作業を日本小児がん学会関係者と連携して行った。特に収集する個人情報の記載方法および病名記載方法について検討した。

（倫理面への配慮）

小児がん登録が疫学研究指針の対象となるか否かについての見解は議論の分かれるところで

あり、慎重な対応が必要であると認識している。適宜、本省と協議し指導を仰ぎたいと考えている。

C. 研究結果

1) 海外での小児がん登録精度の現状把握

(1) 米国 SEER プログラム

米国では、1971年に設定された法律 National Cancer Act を根拠として Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)プログラムが1972年からスタートしている。実際には、1973年から Connecticut, Iowa, New Mexico, Utah 及び Hawaii の5つの州で登録が開始されている。全年齢層を対象としたがん登録であり、小児がんの特化したものではない。現在では、18の州あるいは地域を対象としているが、米国全土を対象としたものではない。すなわち、SEERプログラムは米国人口の約26%をカバーするがん登録となっている。なお、SEERプログラムの実施には連邦政府が定める上述の National Cancer Act 以外に、実施各州の State Law も必要である。

米国全土を対象とするがん登録はがん登録法 Cancer Registries Act として1991年に制定され、1992年にがん登録修正法 Cancer Registries Amendment Act として修正された法律が根拠となっている。

今年度訪問したアイオワ州の SEER 登録システムは米国で最も歴史のあるがん登録のひとつであり、極めて精度の高いものであった。アイオワ州は人口が約300万人である。アイオワ大学の Department of Epidemiology が “State Health Registry” の総責任を持つ機能を果しており、SEERプログラムもここが担当している。アイオワ州における SEER プログラム実施経費は年間約5億円であり、その殆どが NCI 資金で賄われている。大学内にあるという利点を生かし、がん登録情報と研究との連携が積極的に行われていた。

前出のごとく、SEERプログラムは小児に特化したものではなく、全年齢を対象とした調査である。しかしながら、アイオワ州でのがん登録が極

めて精度の高いものであるため、小児がん登録も精度の高いものとなっている。

いわゆる院内がん登録が基本的仕組みになっているが、個々の情報の信頼性を保証するためにあらゆる他のルートを通じて、他の情報源と照合し確認の作業を取っていた。また、フォローアップの役割も担っており、生死の判定も調査することががん登録の重要な役割であることが良く理解できた。情報源としては、プライベートな病理医や放射線医、ePATH と呼ばれる電子カルテ上の病理診断電子ファイル、Vital Records, NDI (National Death Index), 自動車免許, 選挙人管理名簿, SSA (Social Security Administration), CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services, 健康保険制度)、などが情報源として利用されている。小児がんについては、米国の殆どの小児がん患者が何らかの臨床試験に登録されて治療されているため、臨床研究からの情報提供が極めて重要であるとの意見であった。

なお、がん登録には International Classification of Disease-Oncology (ICD-O)によるコード化が実施されていた。また、小児がんについては、ICD-Oに基づいて小児がん用に提唱されている International Classification of Childhood Cancer (ICCC)により再整理されて発表されている(図1参照)。

(参考)

①Iowa Cancer Registry ホームページ

<http://www.public-health.uiowa.edu/shri/>

②SEER プログラムホームページ

<http://seer.cancer.gov/>

(2) ドイツにおける German Childhood Cancer Registry (GCCR)

ドイツでは、小児がん登録の根拠となる法律等はなく、もっぱら説明と同意に基づいて小児がん登録に必要な情報を入手している。成人がんを対象とした登録制度も存在するものの、小児のそれと比べると立ち遅れている印象があった。GCCR はマインツ大学内の Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics に

設置されており、米国 SEER と同様に大学における機能の一部として活動をしていた。

GCCR を調査して幾つかのユニークな特徴があることが分かった。すなわち、1) GCCR が小児がんの臨床研究グループと完全に連携していること、2) GCCR が小児がん臨床試験の作業の一部を担っていること、3) ドイツでは小児がん患者の 95%がいずれかの臨床試験に参加して治療を受けていること、4) 小児がんの臨床研究グループを束ねる強力な機構が存在すること、5) 患者や家族と直接アプローチできる予後調査システムを持っていること、などである。

ドイツでは Society for Paediatric Oncology and Haematology (GPOH) という協会がすべての小児がん臨床試験を統括しているため、GCCR は GPOH と提携して小児がん登録をスムーズに運営させている。実際には、臨床試験への参加の説明を行うときにがん登録についても説明し、同じ同意書の中でがん登録にも同意を得る仕組みになっている。また、前出のごとくドイツ全土で 95%以上の小児がん患者が何らかの臨床試験に登録されることから、小児がん登録の精度もイコール 95%になる、という仕組みである。

臨床試験に登録された患者が発生すると、その情報が病院から直ちに GCCR に報告される。次に、GCCR が臨床研究グループに、臨床試験実施に必要な書類一式を送付し、臨床試験がスタートする、という一連の流れが出来上がる。これ以降も、種々の情報のやり取りを、病院、臨床研究グループおよび GCCR の3者間で繰り返しながら治療を進めてゆく、という形態を取っている(図2参照)。また、登録当初の病名がその後変更された場合も治療終了時までに変更が反映される体制を取っている。治療終了後も長期フォローアッププログラムに GCCR は積極的に参加している。具体的には GCCR とグループおよび病院との連携、GCCR と患者との直接の連絡の形態を有している。GCCR として長期に患者を追跡する主たる理由は生死を判定することであるが、このような患者や家族を巻き込んだシステムの中

での重要な役割を担っていると位置付けることが適切であると感じた。

なお、GCCR も ICD-O に基づいて病名登録を行っており、それらを ICCC に従って再分類し公表している。ちなみに、ICCC の最新版は 3rd Edition(ICCC-3)だがその作成に GCCR の Peter Kaatsch 所長らが関与している。

(参考)

GCCR ホームページ

German Childhood Cancer Registry
http://info.imsd.uni-mainz.de/K_Krebsregister/english/

2) わが国における小児がん全数把握登録の改訂
日本小児がん学会の事業として平成 16 年度より「小児がん全数把握登録」が開始されている。この事業は日本小児がん学会が中心となり、日本小児外科学会、日本小児血液学会、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、日本産婦人科学会の協力を得ながら、2005 年に発生した 20 歳未満の小児がん症例から登録を FAX 用紙で行う、というものである。

欧米でのがん登録で見られるように、個々の情報の信頼性が極めて重要である点を考慮するとわが国における小児がん登録情報も、1) クリーニングの必要性、2) 他の情報とのリンクによる精度向上、3) 登録率の向上、4) 国際比較に耐えうる内容、の諸点から見直す必要がある。「小児がん全数把握登録」はまた、他の学会が独自に収集した情報を入手して一体化したデータベース構築を考慮していることから、統一した規格による情報収集が必要と考えられる。国立成育医療センターには小児慢性特定疾患治療研究事業に基づく疾患情報が集積されてくるため、それとのリンクも可能な状態にする必要がある。

これらの諸点を考慮し、日本小児がん学会と連携しながら登録票の改訂作業を実施した。現在、作業途中であるが、以下の点について改訂を考慮中である。

①個人情報の入手について、疫学研究指針ならびに個人情報保護法に抵触しない範囲でどこまで

の情報入手が可能かについて検討した。

②上記については、日本小児血液学会が実施する疾患登録事業との連携を考慮した。

③病名の見直しをICD-O-3に基づいて行い、最終的にICCC-3で整理して公表できる形を提案した。

④小児慢性特定疾患治療研究事業から得られる疾患情報とリンクできる登録内容を検討した。

現在、改定作業中であり、平成19年度改訂実施を目指している。

がん対策は国家的事業として重要であり、中でもがん登録はがんによる死亡率を減少させるために役立つことが米国で証明されています。すなわち、がん登録は国が行うべき事業であり、小児がん登録についても当然国が責任を持つべき課題であると考えられる。

D. 考察

(研究結果に含めた)

E. 結論

米国およびドイツにおける小児がん登録制度の状況を調査し、法律に基づく登録(米国)と説明と同意に基づく登録(ドイツ)の特徴比較を行った。どちらのシステムも個々の登録情報の信頼性が最も重要であるとの意見で一致していたが、小児がんの登録においては、臨床研究グループと連携することが肝要である点でも一致した見解であった。また、がん登録は発生のみを把握するものではなく、長期予後を含めた生死の把握も重要であることも共通点であった。わが国では、日本小児がん学会が主体となって「小児がん全数把握登録」が開始されている。信頼性向上、登録率向上を目指して改訂作業が行われており、そこに積極的に関わった。

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(予定を含む。)

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

TABLE 1. NUMBER OF MALIGNANT CANCERS IN IOWA CHILDREN, AGES 0-19, 1973-1998

ICCC GROUP		MALE	FEMALE	TOTAL
I	Leukemia	490	379	869
III	Intracranial & intraspinal neoplasms	335	278	613
II	Lymphomas	320	266	586
XI	Carcinomas & other epithelial neoplasms	96	212	308
IX	Soft tissue sarcomas	141	131	272
X	Germ cell neoplasms	147	96	243
VIII	Bone tumors	127	86	213
IV	Sympathetic nervous system tumors	104	72	176
VI	Renal tumors	66	88	154
V	Retinoblastoma	39	37	76
VII	Hepatic tumors	12	18	30
XII	Other & unspecified neoplasms	5	6	11
	TOTAL	1882	1669	3551

図 1. 2001 年発行のアイオワ州 CANCER IN IOWA REPORT における小児がん情報の公表。ICCC に基づいた再分類が行われていることが分かる。

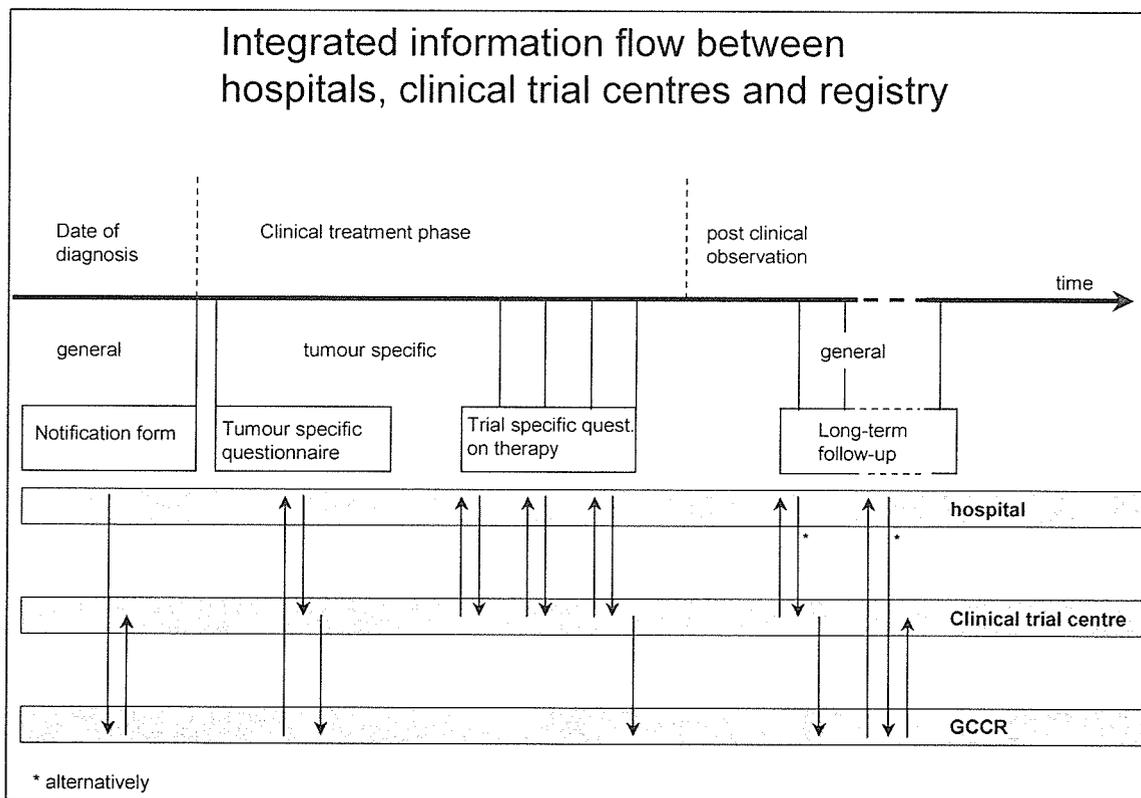


図 2. ドイツ GCCR と臨床研究グループおよび病院との連携。3 者の中で情報がつねに交換されている状況が分かる。