

れた小児の慢性疾患（当該事業における対象疾患）としても、「区分 悪性新生物／番号 40／疾患の状態の程度 白血病性細網内皮症 (Hairy-Cell Leukemia)」と明記されていることについても配慮が求められるとの意見もあった。

いずれにしろ、上記のような小児がんとしては極めて頻度の低いがんについての登録があった場合に、その登録診断名の真偽について、①ヒューマンエラーではないか、②診断ミスではないか、の2点から確認の作業を行うことは不可欠であろう。

次に、2-2) の重複データと思われる症例が複数見られる問題について、原因から整理すると、①特定の自治体における受給者番号の振り方による重複、②年度途中での転居による重複、等が主な理由として挙げられる。

①の特定の自治体における受給者番号の振り方による重複とは、中央データベースでは、原則として1受給者番号=1症例と定義しているのに対し、自治体によっては1症例に対して診断医療機関用と治療医療機関用等と、受診医療機関毎の受給者番号を付している場合があることがヒアリング調査等から明らかとなった。中央データベースは、患者の氏名ならびに住所等の個人情報を持っていないため、受給者番号によって、1人の患者と認識し、経年照合を行うシステム設計をしてきた。このため、1人の患者が複数の受給者番号を保有している場合、受給者番号毎に別患者として重複してカウントしてしまう可能性がある。

②の年度途中での転居による重複とは、以下の理由により生じると考えられる。すなわち、受給者番号を発行しているのは、医療費助成の実施主体である地方自治体+中核市の計100実施主体であるが、この受給者番号の振り方に全国統一的な決まりはなく、各実施主体により独

自に付与・管理されている。さらに、データの中央出力は原則として年に1回であること、地域でのデータ入力も申請時の1回（新規申請であっても継続申請であっても年1回）であることから申請後の登録データの修正は行なわれていない可能性が高い。これらのことから、年度途中での転居の場合、転居前と転居後の両地域にて重複登録がなされる可能性が高い。また、必ずしも転居前の受給者番号が中央出力データに付されている訳でもないため、中央データベースで受給者番号により経年的にデータをつなげる場合に、同一の患者のデータが繋がらずに複数人のデータとしてカウントされてしまうといった事態も生じ得る。

以上が、本年度までに当該登録データを検討してきた中で明らかとなったデータの精度管理に関する現状の問題点である。

E. 結論

これらの問題点の多くは、小児慢性特定疾患治療研究事業に基づく登録システム特有の問題であろう。すなわち、当該事業が小児疾病登録データベースとして設計されたものではないという設立経緯に起因する問題である。そうであるならば、情報を利用する側に、そのような事情と当該データの限界を理解した上で情報を利用してもらうという考え方もあるかもしれない。

しかしながら、情報の質を評価し、そのデータの限界を正確に理解するためには、客観的な評価指標や、集団におけるデータの位置づけを明らかにするデータを併せて公表することが必要となる。

例えば地域がん登録の場合は、DCO (Death Certificate Only) の割合と I/D 比 (観察罹患数と死亡数の比) または MI 比 (死亡数/罹患数の比) が示され、これらの組み合わせから当該

登録の悉皆性や信頼性の評価を行なうことができる。この評価方法は、国際的に広く周知された客観的評価方法であり、したがって登録側のみならず情報の利用者側も同じ指標を用いて公表されたデータの精度を評価・判断することができる。そのため、情報の利用者が、発信された（受け取った）情報の精度がどの程度のものであるかを十分に理解した上で利活用するという対応が可能となる。

これに対し、小児慢性特定疾患治療研究事業における登録データでは、現段階では当該登録の正確性・信頼性・悉皆性等の評価を行なう術をもっていない。また、別途、当該データベースの国内症例の把握率を明らかにするためにいくつかの医療機関に対するカルテ調査等を検討しているが、個人情報保護を理由になかなか協力を得られない状況にある。したがって、当該登録情報の正確性・信頼性・悉皆性等に関するデータを併せて公表できないことから、情報を利用する側にこのような対応を求めることは適切ではないと考えられる。

また、通常、公開されるデータは、諸外国のそれと同様に（程度の差こそあれ）ある程度のクリーニングがなされているものという、データベースというものに対する基本的な期待や先入観もある。さらに、データは公開した時点で独り歩きをはじめてしまう傾向が強いことから、すべての情報の利用者にとって当該情報の限界を十分に理解した利活用を求めることは適当ではないと考える。

次に、データベース運営側の責任として一般水準として許容可能なレベルの精度を保障したデータを公開・発信するべきという対応もあるだろう。すなわち、利用者は生のデータ（オリジナルデータ）を見ているわけではないので、データの正確性・信頼性・悉皆性等について正

確に評価・判断することは困難であることから、情報発信者が責任をもって一般水準として許容可能なレベルの精度を保障したデータを公開・発信するべきという考え方である。

通常の疾患登録では、診断名などの登録データの正確性の確認や重複の排除等を行なうために、複数のデータ源にデータの照合をかけて登録内容を確認していくデータクリーニング作業に約2～3年を費やす。データはこれらのクリーニングが終了した後に完全情報として公開され、原則として公開後の修正は行なわれない。

しかしながら、ここまでで示した通り、小児慢性特定疾患治療研究事業が、医療費給付を目的とした福祉事業として設計・運営されてきた歴史的経緯や、現在の「医療機関→地方自治体→厚生労働省（成育医療センター研究所内設置の中央データベース）」という登録システム上でのクリーニング作業には限界がある。

これについては、中央データベースがデータクリーニングを行なうために何が必要であるのか？という視点から検討を続け、医療意見書の改良や電子データ入力システムの改良を続けているが、本報告書に示した通り、現段階では十分に問題を解決するに至っていない。そのため、今後は、医療機関への直接のデータ照会によるデータクリーニングを可能とするための体制整備等も検討しているところである。

さらに、医療費給付を目的とした福祉事業でもあるということから、社会的要因により登録される対象が制限されるという問題も生じている。すなわち、他の福祉事業とのバランスという観点から、軽症症例が登録（申請）の対象から外れたり、国民の負担バランスという観点から、保護者の所得による制限が設けられたりしている。もちろん、医療費給付事業としては、限られた社会資源（財）の公正な配分を求める

ことは極めて重要であるが、データベースの科学性の観点からは社会的要因により登録対象が制限されることは大きな問題である。

これらを鑑みると、小児慢性特定疾患治療研究事業という枠組みに縛られず、医学的・科学的に必要な、そして保健政策を evidence に基づいて立案していくために必要な小児難治性疾患のデータベースとして、根本から設計し直すことも考えていかなければならないのではないかと考える。

いずれにしろ、現段階のデータの適正な取扱い方（データの公開の時期や制限等）の検討をすると同時に、データベースとして科学的に正確な情報を提供できるよう改善策を検討していかなければならない。これらは、患者や社会に対する発信情報の影響等を考えると、倫理的にも急務であろう。

最後に、小児慢性特定疾患治療研究事業では、実施主体者である国や地方自治体の責任として、当該事業における医療費助成が、小児難治性疾患の子ども達の成長発達の過程でどのような利益もしくは効果を生んでいるか否かを正確に把握・評価し、社会資源の公正な配分を進めていくことが重要であると考えます。そのような観点からは、当該データベースの精度を管理することも、データベースに登録されなかった対象疾患の子ども達がどのような状況におかれているか等を把握し、当該事業を評価し、適正な在り方を検討していくことは研究というよりも、事業の役割のひとつと考える。このような公的な業務を進めるにあたり、一研究としての規制を受けている状況が適正であるのかという点について引き続き検討していくと同時に、実施主体（国ならびに地方自治体）のより積極的かつ具体的な対応も期待したいところである。

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(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

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

分担研究者 坂本なほ子 国立成育医療センター成育社会医学部成育疫学研究室長

研究要旨：小児難治性疾患登録システムの構築に向けて、小児がんをモデル疾病として検討を行った。小児がん登録についての検討資料を得るために、諸外国における小児がん登録システムの視察を行った。本年度は北米がん登録協会において、米国およびカナダにおける州がん登録について情報を収集した。その情報を検討し、本邦での小児がん登録システム構築に向けての方向性ならびに課題の検討を行った。

A. 研究目的

小児難治性疾患登録システムは小児慢性特定疾患治療研究事業による小児疾患登録（以下、小慢登録）を基として現在検討が進められている。小児慢性特定疾患治療研究事業で登録を行っている疾病は 11 疾患群およそ 500 疾病、のべ登録人数はおよそ 120,000 人（平成 15 年度）である。

1) しかしながら、このように小児疾患を全般的に登録しているシステムは世界的に稀であり、本研究でも限られた研究期間内で検討を行うのは困難である。そこで小規模な登録数によるシステムモデルを構築提示することが現実的な目標と考えた。本研究班では 1 疾病群として、悪性新生物を選択しモデル構築を試みる。平成 15 年度小慢登録の中で、悪性新生物による登録は 19,124 症例であり、登録全体の 1 / 6 程度の規模と考えられる¹⁾。

昨年度、米国 SEER 事業（Surveillance Epidemiology and End Results Program）によるがん登録について情報を収集した²⁾。その結果、SEER では死亡時までの長期フォローアップを含んだ地域がん登録を行っており、小児症例も成人症例と同様に扱われていることが分かった。また、この SEER 事業は全米人口の 26% をカバーし、その 26% について悉皆性を求めていることが分かった。

米国には、SEER 事業以外に、全米という悉皆性を追求している州がん登録事業も実施されていた。SEER と連携し、長期フォローアップは当面行わないが正確な罹患把握のために、全米における悉皆性を高めることを目標とする地域がん登録である。本年度は、この米国州がん登録について情報を収集し、本邦での小児がん登録システム構築に向けての方向性ならびに課題の検討を行った。

B. 研究方法

北カリフォルニア州がん登録所の Dee W. West 所長、そして、ロス・アンゼルス州がん登録所の Dennis Deapen 所長に面会し、意見交換を行った。また、2007 年の NAACCR (The North American Association of Central Cancer Registries; 北米がん登録協会) 大会を視察し、米国およびカナダにおける州がん登録について情報を収集した。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者および患者検体を研究対象とするものではなく、また、直接、診療情報・個人情報扱うものではないため、倫理面での問題は無いものと判断される。

C. 研究結果

I. 米国の地域がん登録

1) 州がん登録と SEER

現在、米国では居住地域ベース (population-based) のがん登録 (以下、地域がん登録) として、州がん登録と SEER が存在する。図 1 で色が濃い部分は SEER によってカバーされている地域であり、それ以外の部分は州がん登録によってカバーされている地域である。小児がんもこの中に含まれて登録されている。州がん登録と SEER によって全米人口 (コロンビア特別区、プエルト・リコ、パラオ、ヴァージンアイランドを含む) の 96% が把握されている。

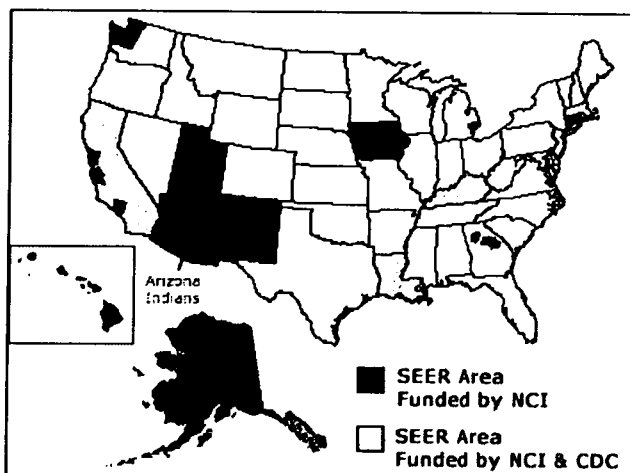


図 1 米国地域がん登録・SEER と州がん登録

州がん登録と SEER の大きな違いは、それらを統括している組織である。州がん登録は主に各州政府と CDC (Centers for Disease Control and Prevention; 米国疾病予防管理センター) が資金を出している NPCR (National Program of Cancer Registries; 全米地域がん登録事業) であり、SEER は主に NCI (National Cancer Institute; 国立がんセンター) と CDC である。州がん登録の場合、がん登録事業の目標・目的を設定するのは各州であり、そのため州によって若干目標・目的が異なる。また、運営費の額についても州によって異なる。なお、SEER の登録所の年間運営費は州がん登録の数倍が投入されている。この金額の違いが高いデータ精度と長期フォ

ローアップを可能にしている。

2) 州がん登録の歴史

北米では 70 年近く前からがん登録は行われていたが、地域によって別々の方法が用いられていた。1992 年に米国がん登録修正法が発効され、連邦政府が州政府による地域がん登録事業を支援したため、国家レベルで地域がん登録を強化・標準化することとなり、CDC が NPCR を設けた。

NPCR から委託を受けて、登録方法の標準化、登録士の教育・トレーニング、年次報告書の発行などを実施している組織が NAACCR である。州がん登録は NAACCR が供給する登録票、登録マニュアルを使用し、データを NAACCR に提出している。登録票や登録マニュアルは SEER も共通のものを使用している。³⁾

3) 州がん登録所の種類

前述したように州がん登録は州に統括されているため、運営費も、目標・目的も州によって異なる。各州がん登録所の特徴は下記にあげる項目で把握される。

- History (歴史的背景): いつ、どのような経緯で登録を開始したのか
- Goals/Objectives (目標・目的): 性・年齢・人種・社会的地位別罹患率サーベイランス、クラスター分析、病因研究など
- Source of Funding (資金源): 州、NPCR など
- Organization Setting (設置場所): 大学、研究機関、州保健部など
- Population Monitored (管轄人口規模): 人口、人種、地理
- Casefinding (情報源): 院内がん登録、出張採録、電子病理報告、死亡登録など
- Data Set (データ入力方式): NAACCR の標準様式、その他の追加項目
- Computer Approach (電算化状況): オペレーティングシステムの種類、ネットワークの種類など

- Death Clearance Process (死亡確認手順) : フォローバックを含む完全な確認の作業など
- QC/Visual Editing (データの質の管理) : NAACCR computer editing、病院への問い合わせなど
- Registry Certification (登録所グレード) : Gold, Silver (NAACCR によって与えられる)
- Training (トレーニング) : どのトレーニングをどれくらいの頻度で実施しているのか
- State (SEER との関係) : SEER、一部 SEER、州がん登録のみ

各項目の組み合わせによって、各州がん登録所は特徴づけられる。しかしながら、全米のがん罹患率を把握するという目的のために、少なくとも NAACCR 標準様式およびマニュアルは共通して使用し、ある程度以上のデータの精度を維持し、SEER および州がん登録間でのデータの統合・交換を可能にしている。

4) データの質

州がん登録と SEER の違いとして、データの質が一番に挙げられる。州がん登録では、限られた費用や人材の中でデータの質を向上させる努力がなされている。州がん登録では、データの質を下記の 6 項目で評価している。

- 欠損地の量 : 1 登録中の欠損値数
- 完全性 : 登録率
- 正確度 : 登録内容の正確さ
- 即時性 : 診断から登録までの時間
- コーディングの無矛盾性
- 比較可能性 : 公表されている統計との比較可能性

これらの質に関わるものは、スタッフの作業時間、コンピュータでの作業時間、管理記録の監視である。それぞれに支払われた金額とデータの質を分析し、効率を検討する。質の管理方法は、サンプリングやプロセスの管理などが用いられている。

5) フォローアップ

データの精度の次に州がん登録と SEER の違いとして挙げられるのは、長期フォローアップ情報の有無である。SEER では莫大な費用を費やして、登録患者が死亡するまで、例え他の州へ転居したケースでもフォローし続ける。一方、州がん登録では、そのような費用が少ないので全くフォローを行わない登録所もあるが、費用のかからない方法でフォローを実施している登録所もある。長期フォローアップはがん登録データとしてだけでなく、患者ケアの観点からも重要である。患者が年に 1 度は医療機関を受診し、コンタクトを取り続けることが重要であると American College of Surgeons が述べている。

長期フォローアップにおける州がん登録の役割は、フォローアップの実施、病院フォローアップの促進、登録情報の更新、生存率の算出である。方法としては能動的な方法と受動的な方法の 2 種類に大別される。能動的な方法には、患者、家族、医師と直接にコンタクトを取る場合と、臨床記録から個人の情報を調べる場合がある。受動的な方法としては、住民登録、運転免許登録、健康情報データベース、死亡登録といった他のデータベースの情報を参照するものである。いずれの方法を取るにしてもフォローアップには個人を特定する情報が必須である。それぞれの方法に必要な個人情報下記に挙げる。

- 能動的な方法
 - 州がん登録 ID 番号
 - 氏名
 - 住所
 - 電話番号
 - 性別
 - 病情報
 - 診断日
 - 担当医師氏名
 - 担当医師住所
 - 担当医師電話番号
 - 親族 (家族) 氏名
 - 親族 (家族) 住所

- 親族（家族）電話番号
- 病院名
- 病院内情報（カルテ）番号
- 患者生存状況
- 最終確認日

● 受動的な方法

- 州がん登録 ID 番号
- 氏名
- 住所
- 性別
- 生年月日
- 社会保障番号
- 患者生存状況
- 最終確認日
- 診断日

能動的な方法、受動的な方法のいずれを用いるかは、目的、実行可能性、追跡不明期間の長さによって決まる。例えば、患者ケアが目的であれば能動的な方法を取るようになる。いずれの方法でも追跡不明期間が長いほど再フォローは難しくなるが、特に能動的な方法の場合、非常に難しくなる。

II. カナダの地域がん登録

1) 歴史

ブリティッシュコロンビア州とサスカチュワン州では 1935 年にがん患者の登録が始められていた。その後、他の州でも登録されるようになり、現在では全ての州および準州で実施されている。

1969 年にはカナダ国立がん研究所（National Cancer Institute of Canada）と当時存在した 10 州の登録所のうち 9 州の登録所が協力し、Statistics Canada（カナダ統計局）に NCIRS（National Cancer Incidence Reporting System; がん罹患報告システム）が設置され、各州がん登録所から腫瘍ごとのデータ（event-oriented）が収集された。1992 年に CCR（Canadian Cancer Registry; カナダ地域がん登録）が設立され、NCIRS に代わってカナダ全土の患者ごとのがん情報（person-oriented）を収

集することになり、現在も機能している。

カナダの地域がん登録は大きく 3 つの時代に区分される。1969-1991 年の NCIRS 時代、次に 1992-2003 年の間 CCR として、患者ごとのデータが収集され、データがリンクされ死亡登録もリンクされるようになった時代、そして、ステージ・治療情報が収集されるようになった 2005 年以降である。

2) 情報収集システム

図 2 のように、各州がん登録は、定期的に標準様式でデータを CCR に提出する。CCR は、データチェックや全患者データ内で重複データのチェック、そして、死亡登録などの他のデータベースと照合を行い、データベースを作成し集計を行う。CCCR（Council of Canadian Cancer Registries; カナダ地域がん登録協議会）は、連邦機関で各州がん登録所を監督している。この下には、DQMC（Data Quality and Management Committee; データの質管理委員会）や DUPC（Data Use and Publication Committee; データの利用と刊行物委員会）があり、データの質の管理やガイドラインの作成、統計刊行物の刊行を行っている。

CCR に提出されるデータは、現在では NAACCR 標準様式が用いられており、CCR でクリーニングされたデータは NAACCR に提出されている。

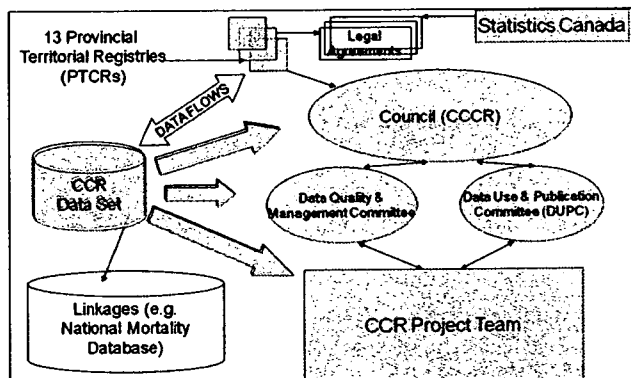


図 2 カナダ地域がん登録システム

カナダは連邦政府であり、地域がん登録についても各州が定める法令によって状況は異なる。例えば、CCR に提出するデータ項目は NAACCR 標準様式でも、実際に収集する項目は独自に定め収集している。

D. 考察

昨年度、高いデータ精度を維持する SEER の登録所を視察し、その精度を保持するためには、人材、コンピュータ環境を含む環境整備、法的整備、院内がん登録の整備などについて、どれもが非常に高いレベルで必要とされることが分かった。本年度は、SEER ほど費用が投入されていない州ががん登録を視察した。州がん登録と SEER との違いを再確認しながら、本邦の小児がん登録の方向性と課題を検討する。

州がん登録事業の目標・目的は各州が設定するので州によって異なるが、罹患率の把握は必須なものとして共通に掲げられている。本邦の小児がん登録事業の目標・目的が、罹患率の把握に留まるのであるならば、莫大な費用のかかる SEER ではなく州がん登録が現実的な参考になるだろう。

限られた予算ながら、州がん登録においても SEER 同様にデータの質の向上に努力が払われていることが分かった。IARC (International Agency for Research on Cancer; 国際がん研究機関) は、がん登録データの質を保証するための基準項目として、比較可能性、完全性、妥当性、および、即時性を挙げている⁴⁾。州がん登録で掲げていたデータの質評価6項目には妥当性という言葉は用いられていなかったが、欠損地の量やコーディングの無矛盾性とは妥当性の内容であり、同等と考えられる。

州がん登録では、人間よりもコンピュータの方が優れている作業は、コストを抑えるためにも極力コンピュータを利用する方針であり、ソフトの開発は NAACCR や SEER で積極的に取り組まれている。しかしながら、どんなにソフトを開発しても、人間にしかできない作業も存在し、それらはスタッフが正確に遂行することが求められて

いた。例えば、1登録の中に矛盾するデータが存在する場合に、それを解消する作業などである。どのデータを修正すべきかを判断することや、データの確認作業を行うことはコンピュータにはできない。

人間による作業を減らすために重要なことの一つは、最初に収集される症例情報が電算化されていることである。州がん登録所では、完全性および正確度を向上させるために複数の情報源から症例情報を収集し、1患者の1腫瘍に関して情報をまとめている。症例情報が電算化されていれば、この作業もコンピュータ化することが可能となり、人間の作業を大幅に減らすことができる。米国における地域がん登録では、州がん登録においても SEER においても院内がん登録が大きな役割を果たしている⁵⁾。米国では、院内がん登録は、患者ケア、対がん医療計画、がん予防などに欠くことのできないものとされ、多くの病院で整備されている。院内がん登録のデータを地域がん登録に使用するには、各項目の基準は同一でなければならず、同じマニュアルに基づいてデータが作成されている必要がある。例えば、診断日とは「確定診断が出された日」であり、「初診日」や「治療開始日」ではない等である。

本邦でも地域がん登録の整備が進められており、その中で院内がん登録も拠点病院を中心に整備が進められている。小児がんを治療している病院は全国で約300施設と推定されるが、この全ての病院で院内がん登録が整備され、地域がん登録に提供されるようになるには時間がかかるだろう。平成17年度小児慢性特定疾患治療研究事業の登録によれば、悪性新生物の年間新規症例数は多い病院で60例程度であり、約75%の病院では年間新規症例数が5例以下であった。

小児がん登録を開始するには、年に1症例しか診断(または治療)を行わない病院にも、登録のマニュアルやガイドラインを徹底させなければならない。データの催促や出張採録を行うには、諸外国が州ごとに登録を実施しているように、地理的に管轄を分割し登録組織を構成するのが現

実的であろう。小児がんの治療例が多くなっても、過去に治療の経験がある病院に対して、新規患者の有無を確認し、既定の手順による登録を促すことは地理的に近い方が活動しやすいだろう。

疾病を効果的にコントロールするために、疫学的な視点では、第一に罹患数・罹患率の把握が重要とされる。そして、米国州がん登録でも、罹患率の把握が必須な目標・目的とされている。しかしながら、小児がんの場合は、二次がんの早期発見や晩期障害への対応など患者ケアの観点から、長期フォローアップも同じくらい重要な活動と考えられる。社会保障番号制度がなく、本邦の住民登録データでは転出先情報がないので受動的なフォローアップは不可能に近く、患者ケアを目的とした能動的なフォローアップが行われるのが現実的であり望ましいだろう。フォローアップ情報が収集されると生存率の算出も可能となり、データベースの価値が上がる。

最後に、州がん登録および SEER など地域がん登録が進んでいる米国において 2007 年から小児がん登録を試験的に開始するという情報を得た。この小児がん登録は、臨床試験ベースの登録で、試験的に 6 つのプロトコルについて始めるということであった。小児がんの場合は詳細な情報が必要であることが理由である。おそらく、前述の二次がんや晩期障害の研究に詳細な治療情報が必要であるためと推測される。オーストラリアでも、地域がん登録の情報では不十分ということで、小児がん登録が実施されている⁶⁾。以上から、地域がん登録が確立されても小児がん登録は必要であることがうかがえる。本邦での小児がん治療は、大部分が臨床試験に参加しているという状況ではないので、ドイツ小児がん登録のような臨床試験ベースの登録では完全性が非常に低くなり適さない。小児がんの治療や診断を集中させ、限られた病院から正確な情報を収集するというのが、本邦の小児がん登録の現実的な方向性の一つであろう。

E. 結論

州がん登録事業は SEER 事業に比べて小さい予算ではあるが、データの質を向上させるために可能な範囲で努力されていることが分かった。統計的な観点から、生存率の算出を可能にするフォローアップは重要であるが、患者ケアの観点からも重要であり、小児がん登録では罹患の把握とともにフォローアップも必須と思われる。

米国の流れでは、地域がん登録だけでは小児がんデータベースの情報は不十分であるため、独立して小児がん登録を実施するようであり、本邦でも地域がん登録の整備を待たずに、小児がん登録を構築するべきであろう。

参考文献

- 1) 加藤忠明ほか:「平成 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 17 年度構成労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」p. 8-26
- 2) 坂本なほ子:「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」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事業)「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」p. 43-65
- 3) SEER: <http://seer.cancer.gov/>
- 4) Parkin DM et al.: Comparability and Quality Control in Cancer Registration (IARC Technical Reports No. 19), Lyon, IARC. 1994
- 5) Durbin EB: Computer Resources (Central Cancer Registries: Design, Management and Use 2nd ed.), the National Cancer Registrars Association, Inc. 2007 p. 19-30
- 6) 坂本なほ子. 小児がん登録データベースについての検討. 日本小児血液学会雑誌 2007; 21(4); 152-7

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

坂本なほ子. 小児がん登録データベースについての検討. 日本小児血液学会雑誌 2007: 21(4); 152-7

2. 学会発表

坂本なほ子. 「小児がん登録データベースについての検討」. 日本公衆衛生学会 松山市 2007年 10月26日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担研究課題：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

小児がん登録データベースについての検討ーイタリア小児がん登録システムについてー

分担研究者 坂本なほ子 国立成育医療センター成育社会医学部成育疫学研究室長

研究要旨：小児難治性疾患登録システムの構築に向けて、小児がんをモデル疾病として検討を行った。小児がん登録についての検討資料を得るために、諸外国における小児がん登録システムの視察を行った。本年度はイタリア・ピエモンテ小児がん登録について情報を収集した。その情報を検討し、本邦での小児がん登録システム構築に向けての方向性ならびに課題の検討を行った。

研究協力者

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

オーストラリア小児がん登録、ニュージーランドがん登録、ドイツ小児がん登録を視察し、情報を収集してきた。本年度は、イタリア小児がん登録の情報を収集し、これまでに収集した情報と合わせて、本邦での小児がん登録システム構築に向けての方向性ならびに課題の検討を行った。

A. 研究目的

小児難治性疾患登録システムは小児慢性特定疾患治療研究事業による小児疾患登録（以下、小慢登録）を基として現在検討が進められている。小児慢性特定疾患治療研究事業で登録を行っている疾病は 11 疾患群およそ 500 疾病、のべ登録人数はおよそ 120,000 人（平成 15 年度）である。

1) しかしながら、このように小児疾患を全般的に登録しているシステムは世界的に稀であり、本研究でも限られた研究期間内で検討を行うのは困難である。そこで小規模な登録数によるシステムモデルを構築提示することが現実的な目標と考えた。本研究班では 1 疾患群として、悪性新生物を選択しモデル構築を試みる。平成 15 年度小慢登録への悪性新生物による登録は 19,124 症例であり、登録全体の 1 / 6 程度の規模と考えられる

1)。

これまでに、米国 SEER ならびに州がん登録、

B. 研究方法

イタリア・ピエモンテ州にある小児がん登録所（CCRP; Childhood Cancer Registries in Piemonte）を訪問し、施設およびデータベースシステムの視察、ならびに担当者との意見交換を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者および患者検体を研究対象とするものではなく、また、直接、診療情報・個人情報扱うものではないため、倫理面での問題は無いものと判断される。

C. 研究結果

1) 地域がん登録

イタリアの面積は 30.1 万平方キロ、人口は 5,921 万人（2007 年）であり、イタリア半島およびその付け根の部分と地中海の 2 つの島からなる。

地方行政区分は 20 の州 (regione) であり、各州がさらに 103 の県 (provincia) に分かれている。

地域がん登録は州単位で実施されており、現在のところイタリア人口の 20% がカバーされている。20 州のうち、州全体をカバーできているのは 3 州という現状である²⁾。なお、訪問したピエモンテ州では地域がん登録は完成されていない。州がん登録所の取りまとめは AIRT (Associazione Italiana Registri Tumori; イタリア地域がん登録協会) が行っている。

2) ピエモンテ小児がん登録

ピエモンテ州は人口が 421 万人、州都がトリノであり、イタリア西北部に位置する。今回、訪問した CCRP はトリノ大学モリネット病院 (Molinetto Hospital) に設置されている。

イタリアでは地域がん登録とは別に、1967 年からピエモンテ州、1990 年からマルケ州において小児がん登録が開始されている。イタリア全土の小児の 6% がピエモンテ州、2% がマルケ州でカバーされている³⁾。CCRP では 0-14 歳の小児に発症したがんの登録を行っている。

発症登録に関しては、臨床記録 (病院、放射線センター、外科センター等での)、病理報告、州外治療記録、退院時記録、AIEOP、死亡登録を情報源とし、所定の登録票を用いて登録を行う。2 年に 1 度、その間の新規患者について登録票に情報を記入して登録所に郵送してもらう。登録所では、患者がピエモンテ州住民であるかを住民登録によって確認し、登録する。なお、AIEOP とは、イタリア Hematology/Oncology 研究グループのデータベースである。

CCRP は生死情報の確認のフォローアップも行っている。4 年ごとに全症例に関して住民登録を利用して、生死の確認、および、死亡している場合には死因の把握を行う。また、定期的ではない

が、婚姻状況と子どもの有無についても調査を行っている。

3) 登録票

登録票は別紙の通りで、A4 サイズ両面である。オンライン化する計画も出ているが、現在は紙によって実施されている。登録項目を下記に挙げる。

- 氏名
- 診断時住所
- 国籍
- 出生地
- 性別
- 生年月日
- 診断日
- 最終確認日
- 生死情報 (生存、死亡、不明)
- 死亡地
- 情報源 (臨床記録、AIEOP、地域がん登録、退院時記録、州外治療記録)
- 診断病名、部位
- 形態
- 組織学的確認
- 治療医療機関名
- 白血球数
- 転移
- 治療プロトコル
- 化学療法
- 放射線療法
- 手術
- 生殖機能の温存
- 骨髄移植
- 父親の名前、出生地、生年月日
- 母親の名前、出生地、生年月日
- 悪性新生物家族歴
- 他の疾患
- 他の疾患家族歴

D. 考察

昨年度、訪問・視察した米国、オーストラリア、ニュージーランド、ドイツの状況と比較するために、表1にまとめた。イタリア・ピエモンテ州以外の情報は昨年度の報告書から引用している⁴⁾。

米国、オーストラリア、ニュージーランドのように地域がん登録の整備が進んでいる国では、地域がん登録を利用した形の小児がん登録となっていることが分かる。ドイツやイタリア CCRP では、地域がん登録とは独立して小児がん登録が実施されているが、それは小児がん登録が単独で実施できる基盤があるため可能となっている。ドイツについては 97%の患者が参加する臨床研究があること、イタリア CCRP については住民登録が利用できることである。

イタリア CCRP に特徴的なことは、ID が登録されないことである。米国、オーストラリア、ニュージーランドでは、政府で発行される個人識別番号によって、ドイツでは個人情報から作成される個人識別番号によって情報を連結させている。しかし、CCRP では、そのような番号を使用せずに、氏名、住所、生年月日、性別、出生地を用いている。年間新規症例数が 100 例程度であり、住所がピエモンテ州に限定されているので処理が可能であるのだろう。

システムから離れるが、登録される項目の中の、両親の名前、出生地、生年月日も他の国にはない項目である。CCRP では、両親の寿命や死因との関連も研究されている。4 年後ごとに行われるフォローアップでは、患者だけでなく両親の生死や死因についても調査を行っている。

E. 結論

小児がん登録には、地域がん登録の一部としての法整備、または、住民登録や死亡登録を利用するための法整備が必要不可欠であることが明らかとなった。研究班としてできることから着手するが、その間に行政が小児がん登録を国家的な事業（公的事業）として個別法の整備、もしくは、

それと同等の公的位置づけを明らかにする方策を検討されることを期待する。

参考文献

1) 加藤忠明ほか「平成 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 17 年度構成労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」p. 8-26

2) Grande E. et al.: Regional Estimates of All Cancer Malignancies in Italy. Tumori, 93: 345-351, 2007

3) Baussano I et al.: Expected number of childhood cancers in Italy from 2001 to 2015. Haematologica. 92: 1258-1261, 2007

4) 坂本なほ子: 「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」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事業)「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」p. 43-65

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

坂本なほ子. 小児がん登録データベースについての検討. 日本小児血液学会雑誌 2007: 21(4); 152-7

2. 学会発表

坂本なほ子. 「小児がん登録データベースについての検討」. 日本公衆衛生学会 松山市 2007 年 10 月 26 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1 各国の小児がん登録の特徴

	米国 SEER	米国州がん登録	オーストラリア	ニュージーランド	ドイツ	イタリア CCRP
小児がん年間登録数		12,400 (0-19 歳 推定発症数)	600~650 (0-14 歳)	100 未満 (0-14 歳)	1,800 (0-14 歳)	100 (0-14 歳)
小児がん登録法整備情 況		○ 地域がん登録として	○ 地域がん登録として (詳細なデータ収集 には IRB 承認必要)	○ 地域がん登録とし て(詳細なデータは必 要時に収集)	× (詳細なデータを同 意の上で収集)	
地域がん登録との関係		地域がん登録の一部	連携	地域がん登録の一部	提供	連携(実際には提供)
発症報告の情報源		多数	病院・医療機関	多数	病院	多数
悉皆性		× (SP 偏りは小)	○	○	○	○
ID		○ 社会保険番号	○ 健康保険番号	◎ 保健番号 (他の 公的 DB と連結)	△ 連結可能匿名性	なし
転居情報		厳しく追跡	地域がん登録 DB	住民登録 DB	追跡(住民登録利用)	住民登録 DB
生死情報		死亡登録 DB など	死亡登録 DB	死亡登録 DB	追跡	死亡登録 DB
長期フォローアップ		◎	△ システム構築中	◎	○ 同意取得の上	○
診断分類(コード)		ICD-O-3 ¹⁾	ICCC-3 ²⁾	ICCC-3 ²⁾	ICCC-3 ²⁾	ICCC-3 ²⁾

1) 国際疾病分類腫瘍学 第 3 版

2) International Classification of Childhood Cancer 第 3 版

参考

イタリア・ピエモンテ州小児がん登録の登録票

A. S. O. S. Giovanni Battista - Servizio di Epidemiologia dei Tumori - CPO Piemonte
REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE

Protocollo terapeutico NO SI _____ |_|_|_|
 CT NO N.V. SI Farmaci _____ |_|
 RT NO N.V. SI Apparecchio _____ |_|
 Dose _____ / _____ / _____
 Sede _____ / _____ / _____

Chir. NO N.V. SI Biopsia Parziale Totale |_|
 Note _____

PRESERVAZIONE FERTILITA' _____ |_|

TCSE PREVISTO SI (Se più trapianti, indicare il primo) |_|

PROGRAMMATO in data |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| EFFETTUATO in data |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

AUTO BM = midollo osseo PB = sangue periferico CB = cordone |_|

MUD BM = midollo osseo PB = sangue periferico CB = cordone |_|

SIB BM = midollo osseo PB = sangue periferico CB = cordone |_|

Condizionamento: RT Dose _____ / Sede _____ |_|

CT Farmaci _____ |_|

TRAPIANTO SUCCESSIVAMENTE RIPETUTO SI NO

CENTRO TRAPIANTI _____ |_|

MUD = trapianto ALLO da donatore non familiare SIB = trapianto ALLO da donatore familiare
 TCSE = trapianto cellule staminali ematopoietiche

Padre: Cognome e nome _____ |_|_|_|_|

Luogo di nascita _____ |_|_|_|_|

Data di nascita _____ |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Madre: Cognome e nome _____ |_|_|_|_|

Luogo di nascita _____ |_|_|_|_|

Data di nascita _____ |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Tumori in familiari _____ |_|

_____ |_|

_____ |_|

Altre patologie nel bambino _____ |_|

_____ |_|

_____ |_|

Anamnesi familiare (malattie ereditarie, malformazioni congenite, consanguineità dei genitori, etc.) |_|

_____ |_|

_____ |_|

Compilatore _____

A. S. O. S. Giovanni Battista - Servizio di Epidemiologia dei Tumori - CPG Piemonte
 REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE

_____		_____	
	COGNOME	NOME	
Comune res. diagnosi _____		Prov. _____	_____
Indirizzo _____		U.S.L.:	_____
Cittadinanza _____		CITT.:	_____
Comune di nascita _____		Prov. _____	_____
Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>			_____
Data di nascita _____		Nascita:	____/____/____
Data di diagnosi _____		Diagnosi:	____/____/____
Data delle notizie più recenti _____		Ultime notizie:	____/____/____
Stato all'ultimo controllo Vivo <input type="checkbox"/> Morto <input type="checkbox"/> Perso <input type="checkbox"/>			_____
Comune di morte _____		Prov. _____	_____
DCO (tumore, menzionato solo sul certificato di morte) <input type="checkbox"/>		DCO:	_____
AIEOP Mod. 101 <input type="checkbox"/>		101:	_____
Segnalato RT Popolazione - <input type="checkbox"/>		RTUM_POP:	_____
SDO <input type="checkbox"/>		SDO:	_____
Autorizzazione ricoveri all'estero <input type="checkbox"/>		Eestero:	_____
Sede anatomica _____		ICDO2:	_____
_____		Motnac2:	_____
Tipo istologico _____		ICDO3:	_____
_____		Motnac3:	_____
_____		Registci:	_____

Cognome e nome

Conferma istologica NO SI Indicare data, n° e lab.A.P. _____

In mancanza di conferma istologica indicare gli esami su cui è basata la diagnosi _____

Ospedali e reparti dove è stata impostata la terapia _____

____/____/____

Tipo istologico

Estensione della malattia alla diagnosi (oltre alla sede primitiva). Per le leucemie indicare il numero di G.B. alla diagnosi. Nella leucemia il fegato è ingrandito se oltre 3 cm, dall'arco costale, la milza se oltre 3 cm, dall'arco costale, i linfonodi se >2 cm. Per le sedi anatomiche positive, indicare l'esame più rilevante su cui è stato basato il giudizio clinico secondo la seguente scala:
 Ecctz TAC/RMN Rx Sond Eco Abi strumenti Laboratorio Clinica E.O.

Globuli bianchi					_____
	NO	N.V.	SI	ESAME	
SNC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
OSSO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
POLMONE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
FEGATO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
LINFONODI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
RENE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
MEDIASTINO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
MIDOLLO OSSEO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
MILZA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
ALTRE SEDI (indicare)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
STADIC					_____

分担研究課題：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

分担研究者 松原洋一 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野教授

研究要旨：先天代謝異常症をもつ患者について、全国的な症例登録・データベースを確立し長期的追跡をおこなうにあたっては、その前提として先天代謝異常症の遺伝学的検査ネットワークを整備することが必要である。今年度は、先天代謝異常症に対する全国的な遺伝子診断ネットワークの構築について検討をおこなった。

研究協力者

松原洋一（東北大学教授）
青木継稔（東邦大学学長）
奥山虎之（国立成育医療センター部長）
鎌谷直之（東京女子医科大学教授）
呉 繁夫（東北大学准教授）
小崎健次郎（慶應義塾大学准教授）
小杉眞司（京都大学教授）
櫻井晃洋（信州大学准教授）
堤 正好（エスアールエル）
成澤邦明（東北文化学園大学教授）
福嶋義光（信州大学教授）
山口清次（島根大学教授）

A. 研究目的

先天代謝異常症においては、その診断確定や治療方針の決定、さらに家族への遺伝カウンセリングをおこなうために、遺伝学的検査が不可欠である。この遺伝学的検査には、いわゆる遺伝子検査だけではなく酵素活性測定や質量分析計などによる化学診断も含まれる。しかしながら、現在のわが国の診療体系では、染色体検査以外の遺伝学的検査提供システムが整備されておらず、実際に遺伝学的検査を実施するためには様々な困難が存在する。第一に、遺伝学的検査そのものが、院内はもとより検査会社でも提供されておらず、当該疾患の研究を行なっている研究室を探し出し

て検査を依頼する必要がある。また、遺伝学的検査の費用については、保険未収載のため従来は各研究室が研究の一環として無償提供してきた。しかしながら、財政的・人的支援がないため、診断サービスの維持が困難となりつつある。

先天代謝異常症をもつ患者を対象に、全国的な症例登録・データベースを確立し長期的追跡をおこなうにあたっては、上述のような現状を踏まえ、稀少遺伝性疾患の遺伝学的検査ネットワークを整備・維持することが必要と考えられる。そこで、わが国における遺伝学的検査の組織構築を検討した。

B. 研究方法

わが国における稀少遺伝性疾患にたいする遺伝学的検査の現状を分析し、つぎに、遺伝学的検査ネットワークを整備・維持するための組織構築をデザインした。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者および患者検体を研究対象とするものではなく、また、直接、診療情報・個人情報扱うものではないため、倫理面での問題は無いものと判断される。

C. 研究結果

平成 15 年に、本研究協力者の松原らが厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

「遺伝子医療の基盤整備に関する研究（古山班）の分担研究でおこなった「遺伝性疾患の診断サービスについての現状調査」では、以下のような結果が得られている。

- 1) 検査対象疾患数は、のべ 569 件（126 施設）。
- 2) 遺伝学的検査提供施設の 90%は、検査費用を研究室で負担していた。
- 3) 診断サービス提供の中止を考えている研究室が、26%存在した。その理由としては、①検査施行に必要な人員が確保できない、②もはや研究対象ではなくなった、③検査費用を負担することができない、が多かった。
- 4) 検査提供施設の 43%では、すでに診断サービス提供を中止してしまった検査が存在した。その理由として①検査施行に必要な人員が確保できない、②もはや研究対象ではなくなった、が多かった。
- 5) 診断サービスを中止した検査を別の施設や検査会社に移管したものは、31%にすぎなかった。
- 6) 診断サービスの継続に当たって、費用負担を現状でよいと考える回答は 4%に過ぎず、高度先進医療の適用、健康保険収載、受益者負担を望む回答が多かった（各 62%、44%、38%、複数回答可）。また、施設・人員についても現状でよいと考える回答は 6%だけで、全国ネットワーク構築による役割分担、中央検査センターの設立、民間検査会社への移管を望む回答が多かった（各 60%、44%、33%、複数回答可）。

以上の結果を集約すると、これまで研究の一環として遺伝学的検査を提供してきた研究室も、財政的・人的支援がないため、臨床サービスを維持していくことが困難となってきている現状が浮き彫りにされる。このままでは、わが国における遺伝性疾患に対する遺伝学的検査の多くが存続の危機にさらされると考えられる。

一部の施設では高度先進医療として遺伝学的検査を提供しているが、患者さん自身が遠方からその施設を受診する必要があること、また、多くの遺伝性疾患の遺伝学的検査はその稀少性ゆえに高度先進医療への申請そのものがなされてい

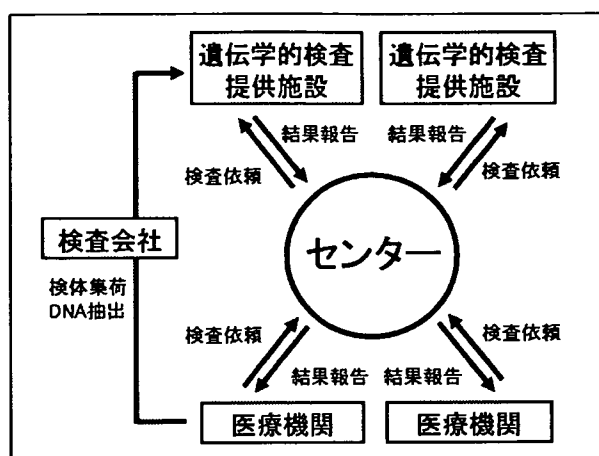


図 1

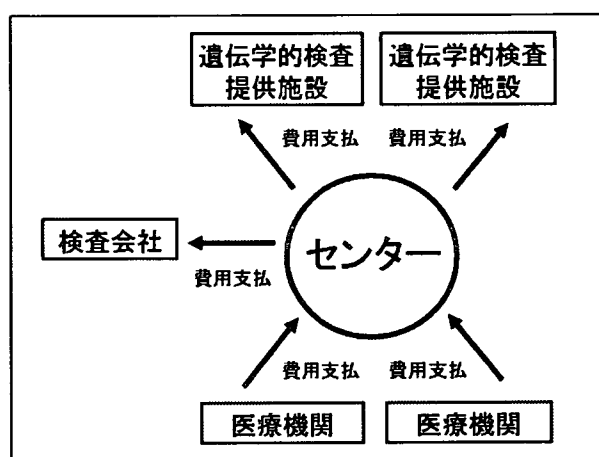


図 2

ないことなどから、この現況を補完するには至っていない。

そこで、先天代謝異常症を含む稀少遺伝性疾患の全国的な診断検査ネットワークシステムについて検討した。まず、集約的な検査センターそのものを新たに構想することは、わが国の医療行政の現状に鑑みて、とくに財政面で実現困難と考えられる。また、実務的にも各疾患を熟知している必要があり、中央検査センターですべてを扱うことは難しい。したがって、既存の研究室の持つ検査提供能力を有機的にネットワーク化することが、国内における先天代謝異常症の診断・検査を維持していくためにもっとも実現可能な方策ではないかと考えられる。そこで、図 1 に示すようなセンターの設置を構想した。

この構想におけるセンターは、それ自体が遺伝学的検査を実施するのではなく、遺伝学的検査を希望する医療機関と、その遺伝学的検査を提供している研究室の間をコーディネートする役割を果たす。医療機関は、従来のように遺伝学的検査実施施設を自ら探し出して交渉する必要はなく、

センターに連絡するだけでよい。一方、検査を受諾する研究室は煩雑な連絡事務作業をセンターに委ねることができる。検査結果は、センターを通じて医療機関側に伝えられ、このプロセスを通じて遺伝学的検査の精度管理や報告書書式の標準化を行うことも可能となる。血液検体の輸送やDNA抽出に関しては、商業的検査会社の既存のネットワークを活用することで全国的なサービス提供が可能である。

遺伝学的検査の費用については、現状では受益者負担とし、医療機関が患者さんと協議の上何らかの形で負担していただく必要があると考えられる(図2)。

D. 考察

先天代謝異常症を含む稀少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査の提供については、米国政府の遺伝子検査特別委員会(Task Force on Genetic Testing)が出した報告書(Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States, 1997)でもかなりのページを割いてその情報普及と存続、質の保証が検討されている。情報普及については、「稀少疾患の症状や徴候を訴える患者に遭遇する医師が、・・・どこに臨床診断・検査診断の援助を上げばよいのかを知り、さらに、稀少疾患の検査を行う検査施設を捜し出すことができるようにしなければならない」と記されている。わが国においても、このようなインフラ整備が急務である。

上述の米国では、遺伝性疾患の遺伝学的検査が医療保険によってカバーされている。わが国では、遺伝性疾患の遺伝学的検査そのものが保険診療として認められておらず、このような側面についても解決を図っていく必要がある。

本報告書で提案したネットワークは、既存の遺伝学的検査提供施設を活用するものであり、わが国における現行の医療体系の中では実現性が高いものと考えられる。

E. 結論

先天代謝異常症患児のデータベース作成と長期追跡調査をおこなうために必要な、先天代謝異常症の全国的な遺伝学的検査ネットワークシステム構想を提案した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanno J, Kure S, Narisawa A, Kamada F, Takayanagi M, Yamamoto K, Hoshino H, Goto T, Takahashi T, Haginoya K, Tsuchiya S, Baumeister FA, Hasegawa Y, Aoki Y, Yamaguchi S, Matsubara Y. Allelic and non-allelic heterogeneities in pyridoxine dependent seizures revealed by ALDH7A1 mutational analysis. *Mol Genet Metab* 91:384-9, 2007.
2. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Neri G, Cave H, Verloes A, Nava C, Kavamura MI, Okamoto N, Kurosawa K, Hennekam RC, Wilson LC, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Lapunzina P, Ohashi H, Makita Y, Kondo I, Tsuchiya S, Ito E, Sameshima K, Kato K, Kure S, Matsubara Y. Molecular and clinical characterization of cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: overlapping clinical manifestations with Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 143:799-807, 2007.
3. Kanno J, Hutchin T, Kamada F, Narisawa A, Aoki Y, Matsubara Y, Kure S. Genomic deletion within GLDC is a major cause of non-ketotic hyperglycinaemia. *J Med Genet* 44:e69, 2007.
4. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Arveiler B, Lacombe D, Pasmant E, Parfait B, Baumann C, Héron D, Sigaudy S, Toutain A, Rio M, Goldenberg A, Leheup B, Verloes A, Cavé H. CFC and Noonan syndromes due to mutations in RAS/MAPK signaling pathway:

- genotype/phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet*, 44:763-71 2007
5. Kamada F, Mashimo Y, Inoue H, Shao C, Hirota T, Doi S, Kameda M, Fujiwara H, Fujita K, Enomoto T, Sasaki S, Endo H, Takayanagi R, Nakazawa C, Morikawa T, Morikawa M, Miyabayashi S, Chiba Y, Tamura G, Shirakawa T, Matsubara Y, Hata A, Tamari M, Suzuki Y. The GSTP1 gene is a susceptibility gene for childhood asthma and the GSTM1 gene is a modifier of the GSTP1 gene. *Int Arch Allergy Immunol*. 144:275-86, 2007.
6. Oda M, Kure S, Sugawara T, Yamaguchi S, Kojima K, Shinka T, Sato K, Narisawa A, Aoki Y, Matsubara Y, Omae T, Mizoi K, Kinouchi H. Direct correlation between ischemic injury and extracellular glycine concentration in mice with genetically altered activities of the glycine cleavage multienzyme system. *Stroke* 38:2157-64, 2007.
7. Makita Y, Narumi Y, Yoshida M, Niihori T, Kure S, Fujieda K, Matsubara Y, Aoki Y. Leukemia in Cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: a patient with a germline mutation in BRAF proto-oncogene. *J Pediatr Hematol Oncol* 29:287-90, 2007.
8. Aoki Y, Matsubara Y. Human development and the RAS/MAPK pathway *Seikagaku* 79:34-8, 2007. (in Japanese)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし