

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17～19年度 総合研究報告書

主任研究者

原 田 正 平

平成20(2008)年3月

目 次

I. 総合研究報告書

- 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）の構築とその利活用に関する研究」----- 1
原田正平

II. (総合) 分担研究報告書

1. 各種の成育難治性疾患患者ならびに正常新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----- 15
藤本純一郎、掛江直子、清河信敬、大喜多肇、中川温子
2. 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（加藤忠明）
- 2-1. 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（3）----- 20
加藤忠明、原田正平、掛江直子、坂本なほ子、顧 艶紅、佐藤ゆき、榊村智美、松田智大
- 2-2. 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性特定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----- 30
武井修治、加藤忠明
3. 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----- 35
掛江直子、坂本なほ子、藤本純一郎
4. 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----- 43
松原洋一、青木継稔、大浦敏博、大原 信、小林圭子、下澤伸行、杉江秀夫、山口清次、辻 一郎、奥山虎之、呉 繁夫、青木洋子
5. 新しい新生児・乳幼児マススクリーニ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----- 48
山口清次
6. 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
第18回及び第19回川崎病疫学全国調査結果----- 57
中村好一
7. メディカルセルにおける情報オブジェクト化が研究用データベース構築にもたらす意義に関する研究 ----- 80
根東義明、遠藤 明、山田恒夫、矢野喜代子、渋谷昭子、井上隆輔
8. 電子カルテのデータ入出力、疾患登録機能について----- 86
山野邊裕二
9. 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----- 89
坂本なほ子

Ⅲ. 資料	
1. 症例情報データベースシステム 基本仕様書	95
2. 症例情報データ テーブル一覧	158
3. 小慢データ及び、MS 調査結果データ照合システムの開発・導入	202
Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表	219

I. 総合研究報告書

平成 17～19 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）
総合研究報告書

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」

主任研究者 原田正平 国立成育医療センター研究所 成育医療政策科学室長

研究要旨：1. 「子どもの病気に関する包括的データベース（DB）」を構築するために、電子化された小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）の医療意見書を経年照合した「症例情報DB」をプロトタイプとして、国立成育医療センター内に構築し、平成 10～18 年度までの延べ 968,352 件の医療意見書を取り込んだ。2. 成育医療の各専門分野との連携を模索し、国立成育医療センターの各診療科を介して、様々な専門学会と連携を進めていく予定である。3. 情報としてのデータベース構築だけではなく、各種の成育難治性疾患患児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も進めた。4. 小慢事業を活用した小児慢性特定疾患に関するデータベース構築として、1) 非継続症例の二次調査を行い、死亡例などの追加情報が得られた。情報提供のあり方として、各疾患の発症年齢、登録年齢、合併症、経過などを、Hyper Text Markup Language (HTML) ファイルとして自動生成するプログラムを開発し、Web サイトとして迅速に公開できる仕組みを構築した。2) 各種膠原病のデータベースに関する研究として、「Two Source 照合システム」の有用性を明らかとした。6. 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では、他の医療費補助制度の利用者が登録されないという問題や、研究目的の使用への同意率の地域差が見られる点、またデータの正確性の問題など、解決すべき様々な問題点を認めた。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働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から、先天代謝異常症を含む稀少疾患全国的な診断検査ネットワークの確立には、医療機関と研究室の間をコーディネートする「センター」が必要であることが示された。8. 新しい新生児・乳幼児マススクリーニング（MS）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により、タンデムマススクリーニングの有用性が明らかとなった。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では、1) 第 18 回及び 19 回川崎病全国調査を行い、その結果を解析できた。2) Web 上に川崎病迅速報告システム (<http://www.kawasaki-disease.net/kawasakidata/>) を構築し、実証実験に成功した。10. 新生児マススクリーニング検査済み乾燥濾紙血液検体の長期保存と目的外使用に関する研究から、MS の認知度そのものが不足していることが明らかとなった。11. メディカルセルにおける情報オブジェクト化が研究用データベース構築にもたらす意義に関する研究の今後の進展が望まれる。12. 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も今後も進めるべき方向と考えられた。13. 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では、諸外国に比べて日本の制度の遅れが明らかであった。14. 包括的デ

データベースを利活用したエビデンスに基づく政策提言のあり方に関する研究として、フランスの小児がん登録の利点を明らかとした。15. 成育コホートを応用した common disease の自然経過及び医療的介入の有用性に関する研究では、平成 17 年度中に 1,500 人の妊婦が登録され、その後出生した児について、6 歳までのフォローを行いアレルギー疾患、行動・発達の問題の予測因子の解析が行われる。16. コホートデータベースにおける追跡調査項目開発及び生物統計学・臨床疫学方法論導入に関する研究として、コホートデータを追跡していく上で重要かつ関連が深いと考えられる標準化尺度とその不随事項をまとめ、さらにフォローアップ項目として使える領域を取り出してまとめた。17. 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で、平成 15 年度まで母子愛育会総合母子保健センターで行ってきた、スクリーニング対象疾患患児の追跡調査を、国立成育医療センターで行うための体制作りを行った。18. 子どもの病気に関するインターネットを利用した情報提供として、1) 先天性甲状腺機能低下症 (CH) の情報提供に特化した「こども健康倶楽部」(<http://kodomo-kenkou.com/>) を平成 20 年 1 月 19 日から正式運用している。2) 日本小児内分泌学会学術集会の抄録について、検索機能を有する DB を開発し、また、現行の禁煙情報サイトである「日本学校禁煙地図」、「日本空港禁煙情報」を学校の敷地内禁煙率などを表示可能な高機能サイトに更新を図った。以上より、今後も、複数の DB の統合、DB の精度の向上、情報提供のルール化、電子カルテとの連携といった課題は残されているが、小児の慢性疾患の有り様をおよそ俯瞰できる、一種の包括的 DB が構築できたものとする。

分担研究者

松井 陽 国立成育医療センター病院長
 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所副所長
 加藤忠明 国立成育医療センター研究所部長
 掛江直子 国立成育医療センター研究所室長
 松原洋一 東北大学大学院医学系研究科教授
 山口清次 島根大学医学部教授
 中村好一 自治医科大学公衆衛生学教授
 芳野 信 久留米大学医学部教授
 根東義明 東北大学大学院医学系研究科教授
 山野邊裕二 国立成育医療センター病院室長
 坂本なほ子 国立成育医療センター研究所室長
 秦 順一 前・国立成育医療センター総長
 高山ジョージ 国立成育医療センター
 総合診療部長
 加藤則子 国立保健医療科学院部長

などが、子どもと家族が安全に安心して暮らせる社会を脅かしつつある中、健全な次世代の育成を図るためには、国（厚生労働省）、地方自治体、保健医療福祉の専門職が、advocacy（子どもの代弁者）の立場に立ち、それぞれの役割を果たす必要がある（図 1）。そこで有効な保健医療政策を策定するためにはエビデンス（科学的証拠）の集積が必要であり、それを下支えするのが「小児慢性疾患データベース（database、DB）」、「成育保健・疾患 DB」と考えられる（図 2）。

その背景として、社会環境の変化などにより小児生活習慣病が増加し、また多くの難治性疾患児が成人期にまで達するようになり、小児医療・成育医療において慢性疾患の比重が増大してきていることがある。小児慢性疾患、難治性疾患の臨床疫学的資料の収集は、適切な診断基準の設定・改訂、治療法の開発・改良、療育体制の整備に必要不可欠であるが、従来は、その都度の研究班による調査研究や各専門領域の専門医による個別

A. 研究目的

超少子化が進行し、地域社会の崩壊、財政悪化

の疾患DB構築などに基づいており、機動性・継続性に欠け、限られた疾患資料のみであり、利活用の仕組みが透明化されておらず、また情報提供者側の利益が不十分であった(図3)。

平成17年の現状を模式化すると図4のように、それぞれの疾患患児の担当医・主治医に個別の調査依頼があり、個別の回答がなされ、またそれとは別に小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢事業)の医療意見書が提出されており、情報提供者である現場の医療者の負担が過大となっていた。

科学的根拠に基づく政策決定(evidence-based policy making)の基盤として、「子どもの病気に関する包括的データベース(包括的DB)」を構築し持続可能性を高めることが、こうした状況を打破するきっかけとなるものと考えられ、その包括的DB構築には以下の4条件が必要と考えられた。

1) 情報提供者である患者・家族・主治医へDB構築・利活用から有益な還元がある。

2) 登録情報の精度を高めるため専門医の活動の継続性を保証する。

3) 複数の登録情報の重ね合わせが効率的かつ精度の高いDB構築を可能とする。

4) DB構築には長期的活動の保証が必要であり、個人情報の長期保管に伴う散逸、漏洩などを防止するため、公的な組織によるものが望ましい。

こうした条件を満たす包括的DB構築には、小慢事業により集積された医療意見書を経年的に照合したDBの構築を中核とし、それに既存・新規の種々の疾患DBを統合していく仕組みが適切であるという作業仮説を立て(図5)、この仕組みが実現可能か、また構築されたDBが精度の高い広範囲な「真の意味での」包括的DB構築につながるかどうかの検証を目的として、本研究を行った。

B. 研究方法

1. 小慢事業の医療意見書を経年照合した「症例情報DB」構築

平成17年7月14日より「症例情報DB」構築

について(株)三菱電機ビジネスシステムと事前打ち合わせを開始し、DBの基本的な考え方について主任研究者(原田)、分担研究者(加藤忠明等)、研究協力者(顧艶紅、佐藤ゆき等)とともに7回の打ち合わせ会議を行った。

その後、正式に業務委託を行い、「症例情報DBシステム」開発を平成17年10月~18年7月、機能追加を平成18年4月~19年11月、「Two Source 照合システム」開発を平成18年9月~19年1月に行った。

2. 子どもの病気に関する包括的データベース構築のための成育医療の各専門分野との連携に関する研究(分担研究者:松井陽)

国立成育医療センターはわが国の最大規模の成育医療機関であり、成育医療領域のほぼ全ての診療科を有している。そこで各診療科を介して、各専門学会と連携を図るために、包括的DB構築の意義に関する講演会を平成19年6月11、22日の2回行った。

3. 各種の成育難治性疾患患児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)

1) 検体保存に関する臨床研究グループとの連携、検体の種類と保存方法、中央診断体制の確立を図った。

2) 連結可能匿名化による長期保管のためのシステム構築を考案した。

3) 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、その実現のための手順検討を行った。

4. 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性特定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

1) 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性疾患に関するデータベース構築のあり方(分担研究者:加藤忠明)

平成17年度以降の小慢事業の医療意見書の電子化データを処理する「小児慢性特定疾患 System Ver4.0 中央出力(CSV)データ構造」をもとに、「症例情報DB」の構築を行い、ある年度に登録

され、次年度に登録されなかった非継続症例を自動抽出するプログラムを開発した(平成17年度)。

平成18年度には、平成15年度に登録され、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症848人、神経・筋疾患357人の転帰を二次調査した。

平成19年度は、平成17年度に登録され、18年度に登録されなかった非継続症例について、山梨県、長野市、三重県、愛媛県の患児から抽出し、618人の転帰を二次調査した。

情報提供のあり方として、各疾患の発症年齢、登録年齢、合併症、経過などを、Hyper Text Markup Language (HTML) ファイルとして自動生成するプログラムを開発し、Webサイトとして迅速に公開できる仕組みを構築した。

2) 各種膠原病のデータベースに関する研究(研究協力者: 武井修治)

若年性特発性関節炎(JIA)患者および小児シェーグレン症候群(SjS)を対象に小慢事業データの解析を行なった。

また二つの異なる情報源を照合して、Capture-recapture method(標識再補法、CRM)により疾患頻度を自動計算するソフト(「Two Source 照合システム」)をJIAの有病率推計に適用した。

3) 小児期ネフローゼ症候群の疫学的解析と長期予後に関する研究(研究協力者: 内山聖)

新潟大学小児科でフォローしている98名のネフローゼ症候群のデータを解析した。

6. 小児慢性疾患を対象とした包括的データベース構築およびその利活用における倫理的・法的諸問題に関する研究(分担研究者: 掛江直子)

平成17年度は国内外の小児がんDBに関する情報収集を行った。

平成18年度は米国、オーストラリア、ニュージーランド、ドイツ各国の地域がん登録と小児がん登録の実状を現地調査した。

平成19年度は小慢事業の医療意見書の収集、電子化を行っている地方自治体(保健所、保健センター)の訪問調査などを行った。

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働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)

先天代謝異常症の研究・診療に長年携わってきた専門家による「先天代謝異常症の診断ネットワークを介した長期予後システム」と連携し、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。

8. 新しい新生児・乳幼児マススクリーニ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(分担研究者: 山口清次)

1) 平成15~19年の間にタンデムマススクリーニングのパイロット研究で発見された、患者42例の臨床経過について二次調査を行った。

2) 平成15~19年の間に、発症後に島根大学で診断し、予後調査のできた139例について分析を行った。

3) 原因の明らかになっていないインフルエンザ脳症128例及びそれ以外の脳症患者について、代謝疾患の有無を検討した。

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

1) 第18回及び19回川崎病全国調査結果(分担研究者: 中村好一)

第18回川崎病全国調査は、平成15年1月1日より16年12月31日の2年間に小児科を併設する100床以上の病院及び小児科のみを標榜する100床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者を対象に実施した。対象候補施設数は2,335か所であった。

第19回川崎病全国調査は、平成17年1月1日より18年12月31日の2年間に小児科を併設する100床以上の病院及び小児科のみを標榜する100床未満の専門病院を受診した川崎病初診患者を対象に実施した。対象候補施設数は2,223か所であった。

2) Web上に構築した川崎病迅速報告システムの構築と実証実験(研究協力者: 原田正平)

インターネット上(Web上)で川崎病初診患

者を登録できるプログラムを有限会社おうみコンピュータシステムに委託して開発し、平成19年12月から実証実験を開始した。

第19回川崎病全国調査に登録された症例数の上位の医療機関から、都道府県あたり最低3施設となるように201施設を選び登録を依頼したが、114施設超の登録に留まったので、さらに第19回川崎病全国調査で26症例以上の登録があった155施設に追加登録を依頼した。

平成20年3月31日現在、224施設の登録が得られている。

10. 新生児マススクリーニング検査済み乾燥濾紙血液検体の長期保存と目的外使用に関する研究 (分担研究者：芳野信)

日本小児科学会会員名簿に記載されている17,454人から抽出した1,055人、「2004年病院要覧」およびインターネット上から2,669人の産婦人科を選び出し、そこから抽出した1,011人を対象に、検査済み濾紙血の保管と目的外使用に関する無記名の自記式質問票を用いてアンケート調査を行った(平成19年11月1～30日)。

11. メディカルセルにおける情報オブジェクト化が研究用データベース構築にもたらす意義に関する研究(分担研究者：根東義明)

平成18年度および19年度にわたり、インターネット上に医学医療知識データベースを構築し、その情報構造が医学医療知識を包含するために最適な形となるように、extensible markup language (XML) として記述し、その構造の適合性についての検討を行った。医学医療知識の情報単位をメディカルセル(MC)と命名し、疾患名・検査名・薬品名・処置名などをMCの単位として、各MCの構造の検討を進めた。

12. 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(分担研究者：山野邊裕二)

平成18年度は国立成育医療センターで運用している電子カルテシステム(富士通株式会社HOPE/EGMAIN-EX)に備わる文書作成機能で作った文書をOpen Document形式に変換し、そこからデータ抽出を行った。

平成19年度は既存の電子カルテのテンプレートをそのまま利用し、そのデータを別システムで抽出・加工する方法について検討した。

13. 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)

平成18年度は米国、オーストラリア、ニュージーランド、ドイツ、平成19年度は米国、イタリアの小児がん登録システムなどについて現地調査を行った。

14. 包括的データベースを活用したエビデンスに基づく政策提言のあり方に関する研究(分担研究者：秦順一)

平成17年度に、日本での小児がん長期フォローアップを整備するにあたり、フランスの小児がん登録を調査し、わが国におけるDBのあり方を検討した。

15. 成育コホートを応用した common disease の自然経過及び医療的介入の有用性に関する研究(分担研究者：高山ジョニー)

平成17年度に、成育コホートDB構築を継続し、栄養調査や乳幼児検診時データとの統合を計画した。

16. コホートデータベースにおける追跡調査项目开发及び生物統計学・臨床疫学方法論導入に関する研究(分担研究者：加藤則子)

平成17年度に、成育コホートDBを有効に活かして質のよい縦断研究を行うにはどのような方策があるか、フォローアップ調査を行っていく上でどのような設問項目が可能であるかを検討した。

17. 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(分担研究者：原田正平)

新生児マススクリーニング(mass-screening、MS)陽性者DB構築のために、先天性甲状腺機能低下症(congenital hypothyroidism、CH)および先天性副腎過形成(congenital adrenal hyperplasia、CAH)を対象とした初回・追跡後登録プログラムを開発した(平成17年度)。

既存のDBと症例情報DBとの統合の具体的方法として、(株)三菱電機ビジネスシステムに二つの異なる情報源を照合して、Capture-recapture method (標識再補法、CRM)により疾患頻度を自動計算するソフト(「Two Source 照合システム」)の開発を業務委託した(平成18年度)。

18. 子どもの病気に関するインターネットを利用した情報提供(分担研究者:原田正平)

収集された様々な情報を有効に利活用するために、インターネットを利用した情報提供について平成19年度に検討を行った。

1) 情報を受ける側と情報を出す側が一緒になって維持管理する情報サイトの構築を図った。具体的事例として、CHの患児家族との協働作業でサイトの基本方針を決定し、実際のサイト(「こども健康倶楽部」)を作成した。

2) 医療情報サイト以外に、日本小児内分泌学会学術集会の抄録DB、禁煙情報提供サイト(「日本学校禁煙地図」「日本空港禁煙情報」)の構築を図った。

(倫理面への配慮)

個人情報を取り扱う調査研究に関しては、当該の研究を行う研究機関(国立成育医療センター、久留米大学、自治医科大学)の倫理委員会で承認を得たうえで実施した。

また、既存資料を用いる調査研究としての小慢事業の医療意見書電子データについては、登録段階で患者家族の研究目的への利用についての同意が得られており、また事業の実施主体自治体より厚生労働省にデータが送られる場合は、個人情報が削除されているなど、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 小慢事業の医療意見書を経年照合した「症例情報DB」構築

平成10~18年度までの小慢事業医療意見書の電子情報を、「症例情報DB」に取り込んだ。

平成19年12月までに厚生労働省に事業報告された延べ968,352件の医療意見書が取り込まれ、

重複症例(同年度に複数回申請された例)、転入症例(他の事業主体からの転入例)を極力排除するようにデータクリーニングを行った。

症例情報DBの機能として、重複症例や転入前の自治体の記載がある例をできる限り容易に削除できるプログラムを作成し、データクリーニングが効率的に行われた。

2. 子どもの病気に関する包括的データベース構築のための成育医療の各専門分野との連携に関する研究(分担研究者:松井陽)

国立成育医療センター内での講演会后、センターの腎臓科医長の紹介により、日本小児腎臓病学会との共同研究が計画された。

3. 各種の成育難治性疾患患児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)

1) 検体保存実績

急性リンパ性白血病1,278件、急性骨髄性白血病30件、乳児白血病81件、リンパ腫166件、横紋筋肉腫78件、Ewing肉腫14件、Wilms腫132件の検体が保存された。

2) 連結可能匿名化による長期保管のためのシステム構築を考案し、平成19年度から小児血液腫瘍について、全国規模の研究での保存に応用し、問題なく進行中である。

3) 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規約を平成19年度に完成させた。

4. 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性特定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

1) 小児慢性特定疾患治療研究事業を利活用した小児慢性疾患に関するデータベース構築のあり方(分担研究者:加藤忠明)

平成18年度は、非継続症例の先天性代謝異常症848人中271人(32.0%)、神経・筋疾患357人中155(43.4%)の有効回答を得た。前者16人、後者7人の死亡例の経過などを把握できた。

平成19年度は、山梨県、長野市、三重県、愛媛県の患児618人中360人(58.3%)の有効回答

を得た。13人の死亡経過などを把握できた。

またHTMLの自動生成プログラムを改良し、年度ごとに各疾患群の疾患別登録人数、10人以上登録された疾患は、新規・継続・転入別人数、男女別人数、発症時・登録時の年齢別人数、合併症の有無別人数、経過別の人数を示せるようにした (<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>)。

2) 各種膠原病のデータベースに関する研究 (研究協力者: 武井修治)

小児シェーグレン症候群 (SjS) は平成10~16年度に138例が登録され、小児人口10万人あたりの有病率は全国で0.53であった。地域差が大きく、小児膠原病専門医の分布と関連があった。

JIAの小児人口10万人あたりの有病率は11.6と推定され、その推定に「Two Source 照合システム」は有用であった。

3) 小児期ネフローゼ症候群の疫学的解析と長期予後に関する研究 (研究協力者: 内山聖)

発症時年齢は 6.3 ± 3.3 、男女比は2.9、頻回再発例は26例 (26.5%) であった。低年齢で発症すると発症後15~16年の有病率は高い傾向を示した。

6. 小児慢性疾患を対象とした包括的データベース構築およびその利活用における倫理的・法的諸問題に関する研究 (分担研究者: 掛江直子)

わが国における小児がん登録は、専門家集団による様々な登録システムが並列的に存在し、相互の連携がとられていなかった。諸外国では、登録に関する法律が制定されるなど整備が進んでいる国もあるが、そのシステムは多様であった。

小慢事業を医療統計として活用するためには、データクリーニングが不可欠であるが、他の医療費補助制度の利用者が登録されないという問題や、研究目的の使用への同意率の地域差が見られる点、またデータの正確性の問題など、解決すべき様々な問題点を認めた。

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働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)

稀少疾患の長期登録のためには、登録のインセンティブが患者や主治医にとって必要であり、患者会との連携を促進する手段として、専門医の作成する患者向けのニュースレターが有効な手段となった。

全国的な規模の患者登録・予後調査のためは、登録の悉皆性、追跡の悉皆性を担保する必要があることが明らかとなり、米国の National Death Index のような国民の死亡データの一元管理システムの確立が望まれた。

先天代謝異常症を含む稀少疾患全国的な診断検査ネットワークの確立には、医療機関と研究室の間をコーディネートする「センター」が必要であることが示された。

8. 新しい新生児・乳幼児マススクリーニ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 (分担研究者: 山口清次)

有機酸・脂肪酸代謝異常患者のうち、正常発達例は、MS発見群の42例中36例 (86%)、発症後診断群の139例中51例 (37%) であった。

インフルエンザ脳症128例中9例 (7%)、それ以外の急性脳症189例中24例 (13%) で有機酸・脂肪酸代謝異常が疑われた。

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

1) 第18回及び19回川崎病全国調査結果 (分担研究者: 中村好一)

第18回川崎病全国調査では平成15年が9,146人、16年が9,992人、第19回川崎病全国調査では、平成17年に10,041人、18年に10,434人の患者が報告された (詳細な調査結果は、分担研究報告書参照のこと)。

2) Web上に構築した川崎病迅速報告システムの構築と実証実験 (研究協力者: 原田正平)

アドレス (<http://www.kawasaki-disease.net/kawasakidata/>) にアクセスすると、毎週の新規患者数がグラフとして表示される。

平成20年3月31日現在、224施設の登録が得られている。これら施設から第19回川崎病全国

調査時に報告された患者数は、全報告数の半数を超えている。

10. 新生児マススクリーニング検査済み乾燥濾紙血液検体の長期保存と目的外使用に関する研究（分担研究者：芳野信）

有効回答数は小児科医 390 人(38.5%)、産婦人科医 274 人(27.6%)であった。

各設問に関する知っている、いない、または賛成、反対の意見の比率 (%) を PKU 親の会／一般市民／久留米大職員／成育医療センター職員／小児科医／産婦人科医／MS 学会会員の順に示す。

1) 新生児マススクリーニングを知っている (94.3%/26.6%/84.3%/70.8%/99.0%/99.3%/99.2%)。

2) 必要性である (99.4%/71.7%/85.7%/89.9%/97.9%/96.6%/98.9%) と回答。

使用済み濾紙血の利用について‘賛成’は、

3) 検査技術の維持・向上 (79.0%/74.0%/82.3%/78.1%/85.9%/75.3%/83.3%)。

4) 災害犠牲者などの個人の特定 (79.0%/74.0%/82.3%/78.1%/85.9%/75.3%/83.3%)。

5) 自分や家族のための健康問題や医学研究 (77.8%/63.1%/76.5%/75.3%/80.8%/72.3%/81.4%)。

6) 社会のための健康問題や医学研究の目的への利用 (69.9%/53.4%/70.5%/69.7%/74.6%/72.3%/79.1%)であった。

7) 長期保管に対する意見は、‘自分や家族のため’には (80.1%/67.8%/79.1%/79.8%/80.8%/80.1%/79.8%) が、‘社会のため’には (71.0%/59.9%/76.0%/74.2%/77.2%/77.2%/80.6%) が肯定的であった。

11. メディカルセルにおける情報オブジェクト化が研究用データベース構築にもたらす意義に関する研究（分担研究者：根東義明）

平成 18 年度はメディカルセルのインターネット上のデータベースシステムの構築を完了し、また実証実験でも実用性が証明された。

平成 19 年度はMCとしてダウンロードされた医学医療知識を、3名の異なる立場の医師（勤務

医、開業医）に提示したところ、全ての医師において診療記録作成に有用であった。また薬品に関するMCが最も有用との評価を得た。

また平成 19 年度の検討として、医療情報システム内の記録をそのままデータベースに抽出したところ、とくに処方箋での不正確さがめだち、高度の解析には耐えられなかった。検体検査については、データベースへ質の高いデータが抽出可能であった。処置については、薬剤と同様の問題点が多数見られた。

12. 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（分担研究者：山野邊裕二）

平成 18 年度は、電子カルテシステム上で文書作成機能を用いて、複数の文書データを一つにまとめたCSVファイルが作成可能であった。またテンプレート機能を用いた場合は、1つのテンプレートデータから1つのXMLファイルが作成された。

平成 19 年度は、富士通製の電子カルテシステム内では、テンプレートを作成すれば、標準装備の患者情報参照システム (EG-LDAP) との組み合わせで、独自形式へのデータ抽出が可能で、様々なフォーマットに変換可能であった。

13. 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）

米国では州がん登録と Surveillance Epidemiology and End Results Program, SEER) が存在する。SEER では死亡まで患者をフォローしている。

オーストラリアでは、独立した小児がん登録が行われ、対象の 19 医療機関を 1 年かけて出張採録している。

ニュージーランドでは地域がん登録の一部として小児がん登録がされている。

ドイツでは臨床研究からの登録に主に依存している。

イタリア・ピエモンテ州では独立した小児がん登録がされている。

14. 包括的データベースを利活用したエビデンスに基づく政策提言のあり方に関する研究（分担研

究者：秦順一)

フランスの小児がん登録は、固形がん登録と悪性血液疾患登録の2つに分かれて全国レベルで行われている事業であり、調査員による出張採録が行われ、詳細なデータが取られることで、研究目的にもそのまま利用されている。

15. 成育コホートを応用した common disease の自然経過及び医療的介入の有用性に関する研究 (分担研究者：高山ジョニー)

平成17年度中に1,500人の妊婦が登録され、その後出生した児について、6歳までのフォローを行いアレルギー疾患、行動・発達の問題の予測因子の解析が行われる。

16. コホートデータベースにおける追跡調査项目开发及び生物統計学・臨床疫学方法論導入に関する研究 (分担研究者：加藤則子)

コホートデータを追跡していく上で重要かつ関連が深いと考えられる標準化尺度とその不随事項をまとめ、さらにフォローアップ項目として使える領域を取り出してまとめた。

17. 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 (分担研究者：原田正平)

従来、平成15年度まで母子愛育会総合母子保健センターで行ってきた、スクリーニング対象疾患患児の追跡調査を、国立成育医療センターで行うための体制作りを行った。

対象疾患のうち、先天代謝異常症4疾患(フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症)を除いた、内分泌疾患(CH、CAH)について、症例登録用DBプログラムを開発し、追跡調査に必要な調査票発行プログラムも組み込んだ。

将来的に、複数のDBを統合するプログラムを開発する予備的検討のために、2つの情報源を自動照合するプログラムを開発した。別途、JIAの2つのDBを照合したところ、効率的に照合が可能であった(既出、研究協力者：武井修治)。

18. 子どもの病気に関するインターネットを利用

した情報提供(分担研究者：原田正平)

1) 先天性甲状腺機能低下症(CH)の情報提供に特化した「こども健康倶楽部」(<http://kodomo-kenkou.com/>)を平成20年1月19日から正式運用している。

CHに関する医療情報を載せた「先天性甲状腺機能低下症講座」、新しい情報、論文紹介などの「情報ルーム」、登録制の「コミュニティルーム」(掲示板機能)、簡易なアンケート機能を持つ「アンケートルーム」、ブログ(blog)機能を持つ「サポートルーム」、メール相談機能などからなる。

平成20年3月29日までの71日間で、1日平均63人の新規のアクセスがあり、アクセス数を地域別にみると東京都25.2%、大阪府8.9%、愛知県5.5%、兵庫県4.8%、神奈川県4.7%、北海道4.2%、千葉県4.1%、福岡県3.9%、埼玉県3.3%、静岡県2.4%とほぼ人口に一致した順位となっている。全都道府県からアクセスされていて、米国、韓国など海外からもアクセスされている。

2) 日本小児内分泌学会学術集会の抄録について、検索機能を有するDBを開発した。現在は第39回学会の電子化された抄録を取り込ませて実証試験が終了しており、今後、過去の紙ベースの抄録を順次電子化して取り込む予定である。

また、現行の禁煙情報サイトである「日本学校禁煙地図」(<http://plaza.umin.ac.jp/harasho/nsmk/japan/gakko.htm>)「日本空港禁煙情報」(<http://plaza.umin.ac.jp/harasho/nsmk/airport/index.htm>)について、学校の敷地内禁煙率などを表示可能な高機能サイトに更新を図った。

D. 考察

子どもの病気に関する包括的データベース(DB)のプロトタイプとして、小児の慢性疾患のうち11疾患群504疾患を対象とした小慢事業に申請され、当該自治体で電子化された医療意見書を基にして、個々の登録例の複数の電子情報を経年的に連結することで精度を高めた「症例情報DB」を国立成育医療センターのサーバー内に構築した。

小慢事業はその成り立ちから、小児の医療費補助制度としての役割が根幹にあり、疾患登録制度としての研究的な意味づけ、科学的精度は十分ではないとの批判がある。その一例として、小慢事業の医療意見書が、それぞれの担当医・主治医の診断に基づいて提出され、申請の採択の可否は地域ごとに専門医などによって構成される小児慢性特定疾患対策協議会等の審査によるため、この審査内容に地域差があり、必ずしも全国で一定のレベルとは言えないためとされる。

また、成人での同様な制度である特定疾患治療研究事業（対象：45疾患）（http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kenkyu_45.htm）では対象疾患毎に申請書があるのに対し、小慢事業では11疾患群毎の申請用紙であり、疾患に特異的なデータが得られるとは限らないことも、疾患登録としての科学的精度を低下させている。

しかし、そうした欠点があるとはいえ、年間10万件以上のデータを解析して得られる分析結果からは、例えば小児の内分泌疾患の頻度について、厚生省研究班（当時）が時間をかけて調査した専門医療施設での疾患頻度と、ほぼ同じ結果が得られるなど（周産期医学, 35(12): 1587-90, 2005）、一定の有用性が示されている。

こうした研究成果の情報公開、透明性の観点からは、本研究班におけるDB構築の過程で、各疾患の発症年齢、登録年齢、合併症、経過などを、HTMLファイルとして自動生成するプログラムを組み入れたことで、わが国の小児慢性疾患のおよその全体像を、一般の方々も利用しやすい形で提供できるシステムとなっている。

例えば、最も利用されているインターネット検索サイトであるGoogleで「小児慢性特定疾患」と入れると、研究結果の4に示したアドレスの<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>が上位に検索される。ただし、「小児慢性疾患」では検索順位が低下してしまうので、今後、サイト内での表現に工夫が必要と考えられる。

ここで「子どもの病気の包括的DB構築」という研究課題に立ち返って考えてみるなら、具体的

には、どれくらいの対象患者数の疾患についての症例登録システムを考えるべきか、またそれぞれの疾患については、どれくらいの長期経過を見る必要があるかということになる。

小慢事業で取り扱っている疾患は、少なくとも対象患者数の多い小児の慢性疾患は網羅的に取り上げられており、平成17年度の上位疾患は、成長ホルモン分泌不全性低身長症4,968人、甲状腺機能低下症2,628人（この内、クレチン症は2,576人）、白血病1,989人、1型糖尿病1,901人、甲状腺機能亢進症1,470人、脳（脊髄）腫瘍1,209人、ネフローゼ症候群1,035人の順であり（<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann17/1617tourokujyoukyou.htm>）、総数として数千人規模の患者を、先天性甲状腺機能低下症のように、場合によっては新生児期から成人期まで継続的に追跡調査が可能なDBシステムとなるべきといえる。

平成17～19年度の研究活動で構築した「症例情報DB」はその意味では、子どもの病気に関する「真の」包括的DBに発展し得るプロトタイプとして、十分なものであると考えている。

今後の課題として、分担研究者の掛江は「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」という根源的な問いかけをしている。しかし、現在の小児医療情勢において圧倒的に人的資源の不足が指摘されている小児科医に、疾患登録の負担をこれ以上負わせることは現実的ではなく、また全ての病院内に診療情報記録士が配置される状況が来ることも実現可能性が低いといえる。

このような状況がある程度は続くものと考え、現在の「症例情報DB」の精度を向上させるため、複数のDBの照合システムを発展させること、また稀少疾患などについては、分担研究者の松原が提案するようなより「悉皆性」を担保できるシステムの構築も考えるべきと考えられる。

さらに本研究班で十分には解決できなかった問題としては、情報提供がある。インターネット時代を踏まえ、情報提供用の複数のWebサイト

を新たに構築したこと、症例登録の労力の軽減のために「川崎病迅速報告システム」を稼働し、リアルタイムの情報提供を可能としたことなど、一定の進展は得られたが、例えば、「症例情報DB」に蓄積された各疾患のより詳細なデータについては、厚生労働省の研究班員への提供は行ってきたものの、明確な取り決めには至っていない。

広く集められた小児医療、成育医療での基盤となるべきDBと考えた場合には、個人情報に配慮した上での、透明性のある情報提供のルール化は今後の検討課題である。

もう一つの残された課題は、電子カルテ、医療情報システムとデータベース構築との関係性である。分担研究者の根東が提案している「メディカルセル」という医療医学知識の情報単位という考え方をさらに発展させること、同じく分担研究者の山野邊が試みてきた電子カルテからの小慢医療意見書への情報抽出は、早急に解決すべき課題と考えられる。

E. 結論

「子どもの病気の包括的データベース」として、電子化された小慢事業の医療意見書を基にした「症例情報DB」を国立成育医療センター内に構築した。複数のDBの統合、DBの精度の向上、情報提供のルール化、電子カルテとの連携といった課題は残されているが、小児の慢性疾患の有り様をおよそ俯瞰できる、一種の包括的DBが構築できたものとする。

F. 健康危険情報

該当なし

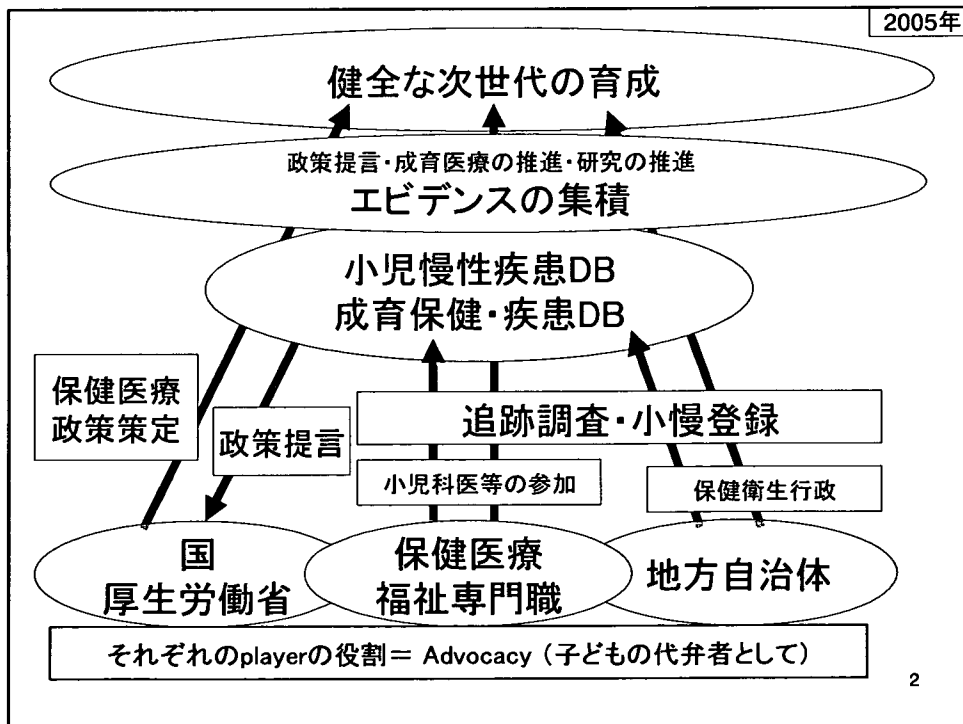
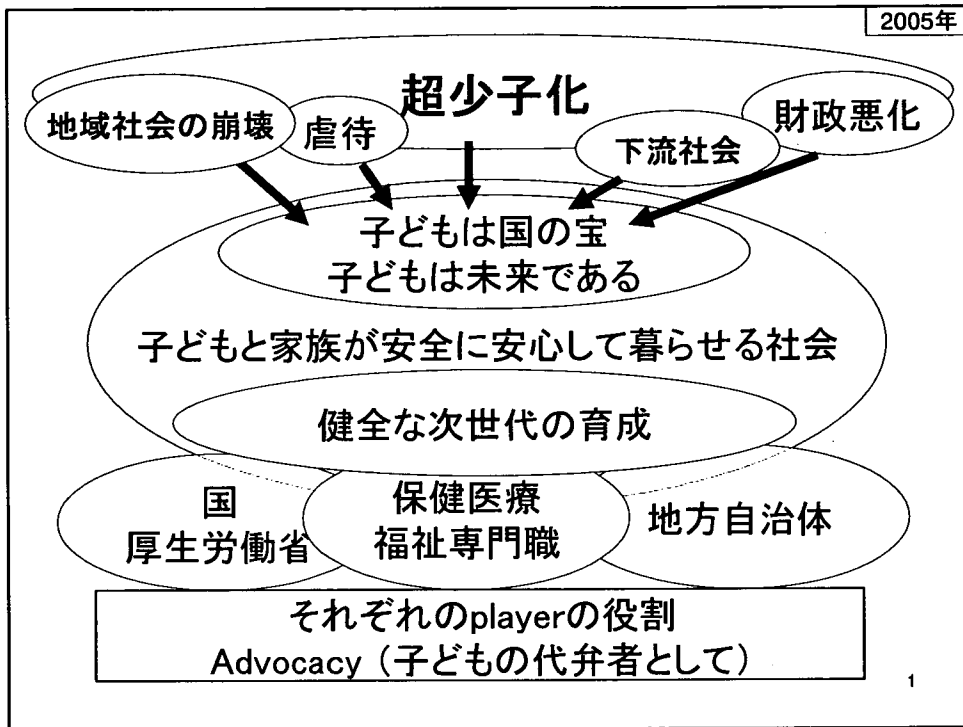
G. 研究発表

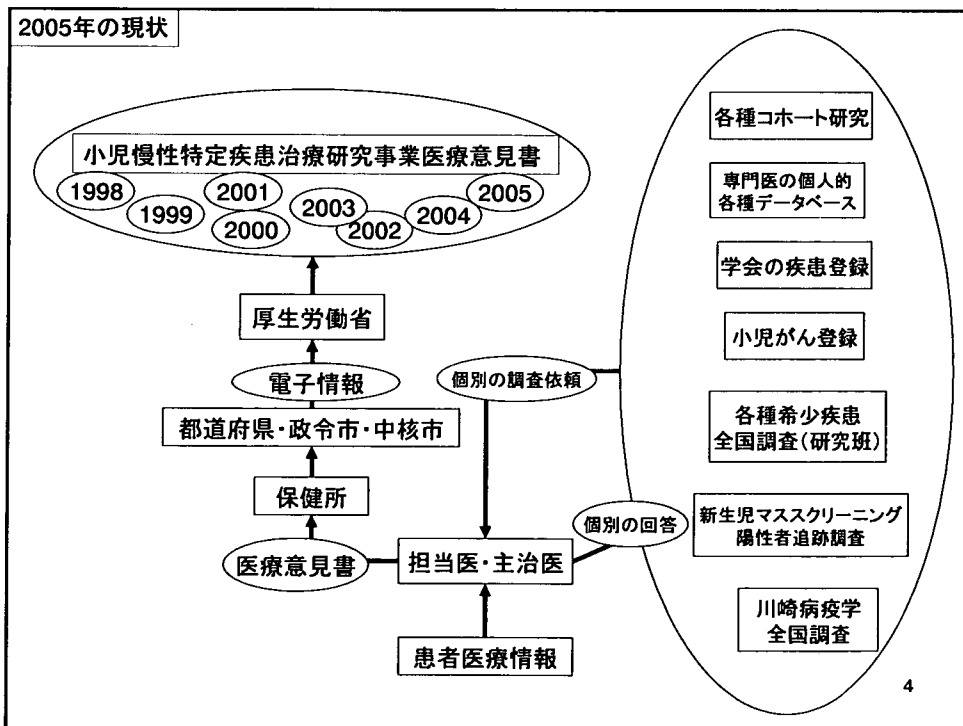
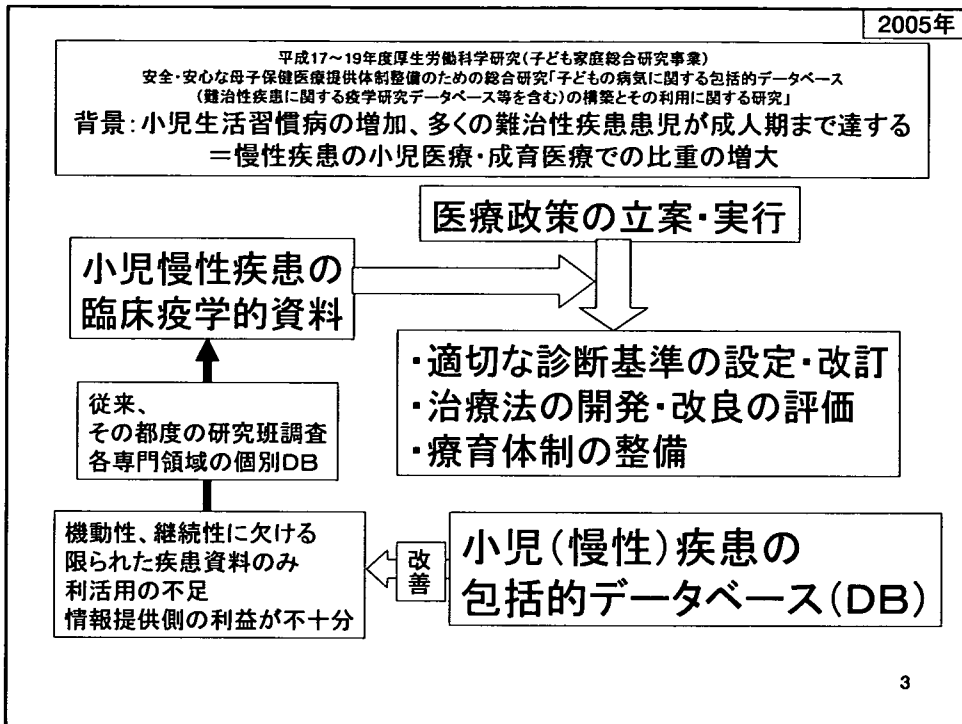
学会発表

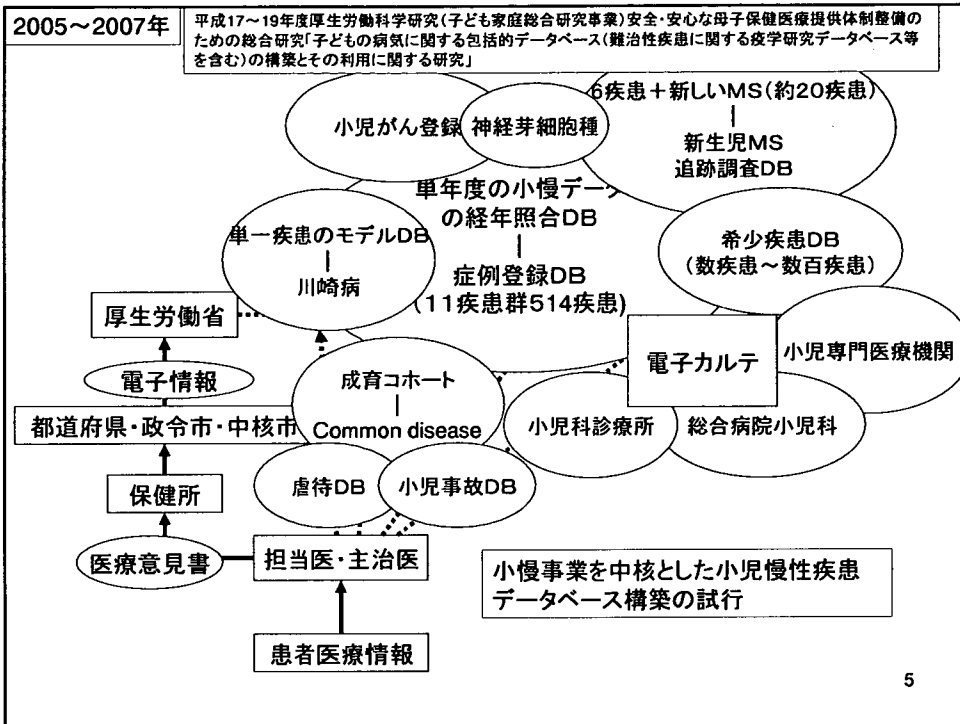
1. 原田正平. 30年を迎えたわが国の新生児マススクリーニングの評価と今後—内分泌疾患スクリーニングの問題点と今後のあり方—. 第110回日本小児科学会学術集会, 京都, 4月21日, 2007
2. 原田正平, 顧 艶紅, 佐藤ゆき, 加藤忠明. 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データに基づいた小児期内分泌疾患頻度の推定. 第80回日本内分泌学会学術総会, 2007年6月, 東京都
3. 藤井智恵子, 芳野信, 佐藤ゆき, 原田正平, 掛江直子, 顧艶紅, 加藤忠明他. 新生児マススクリーニング検査後の濾紙血の保管と目的外使用に関する意識調査. 第34回日本マススクリーニング学会, 千葉, 2007年9月8, 9日
4. 加藤忠明, 原田正平, 掛江直子, 顧 艶紅, 佐藤ゆき. 小児慢性特定疾患治療研究事業に継続申請しなかった児の経過. 第54回日本小児保健学会, 前橋, 2007年9月21日
5. 原田正平, 加藤忠明, 掛江直子, 顧 艶紅, 佐藤ゆき. 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. 第54回日本小児保健学会, 前橋, 2007年9月21日
6. HARADA Shohei. DEVELOPMENT OF A DISEASE INCIDENCE ESTIMATION PROGRAM BASED ON THE TWO-SOURCE CAPTURE-RECAPTURE METHOD. The 39th Conference of the Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health, Sakado, Japan, 21-25, Nov. 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし







Ⅱ. (総合) 分担研究報告書

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：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主たる作業であった。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。このシステムは平成 19 年度より本格的に導入することが可能となり、小児血液腫瘍検体についてはほぼ全面的に採用することが可能となった。小児がん患者のゲノム DNA 保存については、全国規模の臨床研究グループとの協議をほぼ終了し規約ならびに保管システムの整備を完了した。

分担研究者

掛江直子 国立成育医療センター研究所室長
清河信敬 国立成育医療センター研究所部長
大喜多肇 国立成育医療センター研究所室長
中川温子 国立成育医療センター病院医長

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。

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、
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。

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