

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℃~-80℃)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(大学小児科等あるいは検査会社)に検体が送付される場合、そこでいったん保管された後に国立成育医療センター研究所にまとめて送付される。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が立てられたため、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に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(受付番号142)

④日本ユウ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日本ウイル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(受付番号210)

⑥小児急性リンパ性白血病における治療反応性、毒性の個体差と薬物代謝関連遺伝子多型の検討(受付番号273)

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。ALL

については、TCCSG との連携による中央診断と検体保存の結果であり、東京ならびに周辺地域で発症する患者の 90%以上に相当すると思われる。

病型	種類	2004 以前	2005	2006	2007	合 計
ALL	細胞	300	138	160	170	768
	RNA	200	144	166	0	510
AML		ND	ND	ND	30	30
乳児白血病	細胞	23	8	14	*	45
	RNA	13	23	*	*	36
リンパ腫	組織	25	43	73	25	166
横紋筋肉腫	RNA			54	24	78
Ewing 肉腫	RNA			10	4	14
Wilms 腫	RNA			100	32	132

*他施設で一時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 【平成 18 年度まで】

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」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、匿名化番号発行と二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、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、の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。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。

【平成 19 年度】

上記のシステムは平成 18 年度から東京地区の小児白血病細胞で一部採用していたが、平成 19 年度から小児血液腫瘍の全国規模研究で採用を開始した。約 1 年を経過したが特に問題もなく運用されている。小児白血病の場合、細胞マーカー検査施設が国立成育医療センター研究所、大阪大学小児科、三重大学小児科および愛知医科大学小

児科の4箇所に分かれているため、各施設に事前に検体保存用シール、小児がん検体情報シート、凍結用チューブ、凍結用ボックス等一式を事前配布した。実施後約1年を経過するが順調に運用されている。AML治療研究ではRNA診断が名古屋医療センターで実施されているが、そこも同じシステムで余剰検体保存が実施されている。なお、一部の遺伝子診断は検査会社に委託されているが、そのような場合は会社独自の番号が付されて保存される。冷蔵あるいは冷凍されたチューブのラベルを張り替えることは困難である。したがって、いったん会社発行の番号で保存を実施し、分配の必要性が生じた際に検体保存用番号に張り替える方針とした。

3. 正常細胞の保存に関する検討

【平成18年度まで】

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応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。

【平成19年度】

平成19年度に規約を完成させた。現在、研究内容や保存手順、分配ルール等を記載した研究計画を作成している段階である。

D. 考察

成育難病の患者由来検体の保存は順調に進んでいる。また、その作業を進めるための手順等についても整備が進んだ。わが国には複数の臨床研究グループが存在するが、保存を行う立場からは、統一したルールによる保存方法が望ましい。現在、

もっとも症例の多い小児血液腫瘍の研究グループの中で統一した方法による保存を実施している。今後は、他の固型腫瘍研究グループにも同じシステムを導入していただくよう働きかけを強めたい。

大学等の研究者が検査担当となる場合は、開発した匿名化用シールの貼付が可能だが、検査会社に検査を委託する場合は、会社独自の匿名化番号を発行するため、統一的な匿名化システムは導入できないという欠点がある。会社独自の匿名化番号で保存を継続する、分配の際に匿名化シールに張り替える、という方針にしたが、将来的には検査会社にも同じシステム導入を目指して交渉したい。

小児血液腫瘍の研究グループと連携して検討していた小児がん患者のゲノムDNA保存に関する規約を完成させることができた。計画書を完成させ、倫理委員会の審査が通過すれば実施可能な段階まで来た。ただし、ゲノムDNA保存は現在のところ、連結可能匿名化状態で検体を使い切るまで保存を継続することとしている。すなわち、常に同意撤回が可能な状態である必要がある。また、アセント取得のみあるいは代諾者等による同意といった場合は、成人した後に再同意を取得する手続きを実施する必要がある。現在、そのことを保証するシステムはない。今後は、どのようにすれば個人個人と連携したシステムを構築できるのかについて検討する必要がある。

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。保存中の余剰検体総数は1700件以上に達した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

清河信敬、藤本純一郎. 小児固形腫瘍の分子生物学 (その3): 最新の知見. 細胞処理と検体保存ならびに検体供給システム. 小児外科. 39(11):1266-71, 2007.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担研究課題：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 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 10～18 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 968,352 人分を、17 年度に試作した症例情報データベースシステムに入力し、0.6%～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、18 年度は先天性代謝異常 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、前者 271 人（有効回答率 32.0%）、後者 155 人（43.4%）を得た。そのうち前者は 16 人、後者は 7 人の死亡症例の死亡経過等を把握した。19 年度は 4 か所の実施主体における全疾患群 618 人の非継続症例の予後調査を試行し、有効回答症例 360 人（58.3%）を得て、18 年度の調査結果と比較した。また、13 人の死亡経過等を把握した。そして、ホームページ掲載用の HTML ファイルを作成、改良した。

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 同上成育保健政策科学研究室長
坂本なほ子 同上成育疫学研究室長
顧 艶紅 同上流動研究員
佐藤ゆき 同上流動研究員
榊村智美 同上流動研究員
松田智大 国立保健医療科学院疫学部
現・国立がんセンター

17 年度に症例情報データベースシステム（以下、DB システム）を試作し、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（同年度に複数回申請した患者）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 ファイルを作成、改良した。

B. 研究方法

平成 17 年度

「(株) 三菱電機ビジネスシステム」の担当者
と協議して、「症例情報データベースシステム
基本仕様書」を作成し、その仕様書に基づくプ
ログラムを開発した。平成 17 年度以降の小慢
事業から得られる電子データを処理する「小児
慢性特定疾患 System Ver4.0 中央出力 (CSV)
データ構造」を基にプログラムを開発した。

継続申請されない症例を自動的に抽出し、転
帰（表現は疾患群ごとに異なるが、治癒、寛解、
改善、不変、再発、悪化、死亡、不明—以上 1

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、514 種
類の小児慢性疾患に関する全国規模の毎年度
10 万人以上のデータである。

項目、治療中断、転院、転居地、登録対象外（理由：年齢、対象基準外、非同意、その他）などを各医療機関に確認したい。その依頼文書を自動的に印刷できるプログラムを開発した。また、下記の非継続症例の調査に必要な予算を算出した。

平成 18 年度

上記プログラムを用いて、平成 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、②ご記入いただきたい患児の調査票、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。

平成 19 年度

法制化後の平成 17 年度に登録されたが、18 年度に登録されなかった非継続症例の経過に関して質問紙調査を行った。山梨県、長野市、三重県、愛媛県の全疾患群の患児 618 人を対象として、17 年度に医療意見書を作成した医療機関宛てに、18 年度と同様の質問紙調査を行なった。

ホームページに載せる小慢事業データの画面が 18 年度より見やすくなるように、「(株)三菱電機ビジネスシステム」の担当者と協議し、ホームページに載せられる HTML ファイルを改良した。

(倫理面への配慮)

①原則として治療研究事業として研究の資料にすることへの同意を患児(保護者)から得た。

②非同意者の場合は、疾患名、性別、新規継続別の全国的な統計値のみ、同意者の集計値の中に含めて集計した。

③集計内容には、自動計算された患児の発病年月齢や診断時(意見書記載時)の年月齢は含まれているが、プライバシー保護のため、患児の氏名や住所等は自動的に削除されている電子デ

ータを使用・解析した。

C. 研究結果

平成 17 年度

毎年度、約 2 万人の非継続症例の調査を行う場合、回収率を 70%と仮定すると、郵送費は $80 \text{円} \times 2 \text{万人} + 95 \text{円} \times 1 \text{万} 4 \text{千人} = 293 \text{万円}$ である。回収された内容を 1 分間に 1 人分入力可能と仮定すると、入力費は $8300 \text{円} \times (14000 \div 480) = 24 \text{万} 2 \text{千円}$ である。

郵送先の診療科名は賃金職員がチェックし、住所を確認し、発送する。10 分で 1 人発送可能と仮定すると、発送費は $8300 \text{円} \times (14000 \div 48) = 240 \text{万} 2 \text{千円}$ である。この予算の中には、医療機関の統廃合や新規参入で住所を変更された際のチェック費用、また不完全なデータを抽出して修正する費用も含まれる。

前記を合計すると、毎年度、非継続症例の転帰を全例把握するためには、557 万 4 千円の予算が必要となる。

平成 18、19 年度

表 1 に 10～18 年度小慢事業に登録された延べ 968,352 人の年度ごとの登録人数を示す。これらの登録人数には都道府県単独事業が、また、17 年度以降は非同意データも人数のみ含まれている。なお、成長ホルモン治療用意見書提出症例は重複して集計した人数である。

1. 重複症例と転入症例

DBシステム内でデータを縦断的に積み重ねて判明した重複症例(同一症例が同一年度に複数回入力されている症例、表 2)、及び転入症例(別の実施主体に引っ越しした症例、表 3)の登録人数とその割合を疾患群ごとに示す。これらの症例数には、重複登録された成長ホルモン治療用意見書提出症例は含まれていない。

重複症例の割合は全体として、法制化後の調査結果は 0.6%であり、法制化前の 1.4%の半分以下となった。ただし、悪性新生物の割合は 0.6%から 1.2%に増加した。

転入症例の割合は全体として、法制化後 0.7% であり、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等も報告されていた。

2. 非継続症例

18 年度の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、有効回答は前者 271 人（有効回答率 32.0%）、後者 155 人（同 43.4%）であった。

19 年度の返送数は 378 通（回収率 61.2%）、有効回答 360 人（有効回答率 58.3%）であった。疾患群別の返送割合は、悪性新生物が 48/148（回収率 32.4%）、慢性心疾患が 19/59（同 32.2%）、その他の疾患群が 311/411（同 75.7%）であった。

1) 非継続症例の経過

15 年度小慢事業に登録されたものの、16 年度に非継続となった症例に関する 18 年度質問紙調査における臨床経過、及び、15 年度と 16 年度に継続登録された症例の 16 年度時点の電子データにおける臨床経過について、表 4 に「先天性代謝異常」を、表 5 に「神経・筋疾患」を示す。

17 年度小慢事業に登録されたが 18 年度非継続となった症例に関する 19 年度質問紙調査における臨床経過について、疾患群別の結果を表 6 に、有効回答 8 人以上の疾患別の結果を表 7 に示す。

2) 死亡症例

18 年度調査の「先天性代謝異常」と「神経・筋疾患」の死亡症例に関して、疾患名と死亡に至る経過を表 8 と表 9 に示す。表 8 には、表 4 の死亡症例 15 人と、18 年度中に死亡した 1 人を含む計 16 人を示す。表 9 には、表 5 の死亡症例 7 人を示す。疾患ごとの死亡者数/有効回答者数を疾患名の下に示す。

19 年度調査で死亡した 13 人の内訳は、原疾患の増大等による脳腫瘍 3 人、脳内の悪性黒色腫 1 人、間質性肺炎による急性リンパ性白血病 1 人、原病悪化による急性骨髄性白血病 1 人、結腸がん 1 人、染色体異常[1p36 欠失症]に伴う心奇形 1 人、急性脳症による成長ホルモン分泌不全性低身長症（以下、GHD）1 人、敗血症・DIC 等に

よる若年性関節リウマチ 2 人、交通事故による 1 型糖尿病 1 人、血液型不適合肝移植後拒絶反応による胆道閉鎖症 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たが、現場では小慢事業に継続申請していた患児は、19 年度調査では 75 人（有効回答者の 20.8%）であり、18 年度の調査割合（42.4%～51.6%）の半以下となった。

19 年度調査では、死亡例を除き、小慢事業に継続登録していない理由の記載のあった 255 人の内訳は、疾患の対象基準外（身長が終了基準の GHD、治療終了後 5 年以降の悪性新生物等）が 151 人であり、18 年度の調査結果の数倍に増加した。その他、年齢が対象外 46 人、転院 18 人、治療を中断 12 人（GHD9 人、その他 3 人は寛解または改善）、未受診 8 人、他の医療費助成制度を利用 4 人、その他家族の希望（医療費に差がない等）等 5 人、研究利用に非同意 2 人、不明 9 人であった。

3. ホームページ掲載用ソフト

ホームページ掲載用ソフトに関しては、年度ごとに各疾患群の疾患別登録人数を人数順に示すファイルに、また、10 人以上登録された疾患は、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、経過別の人数を示せるように改良後、これらを利用して小慢事業のデータをホームページ（<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.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

小慢事業からデータベースを構築する際の 7 つの問題点を述べる。

1) 研究資料への非同意者の統計値

14 年度以降の小慢事業では、疾患群ごとの非同意者数を把握した。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の統計に関して、同意者数の統計値に含めて公表した。小慢事業のデータベースが以前より正確になったと

考えられる。

2) 重複症例

実施主体では、同一の受給者番号、同一の疾患名では複数入力できないソフトを使用・入力しているため、患児一人に対して原則として年1回のみ入力であるが、様々な理由により重複症例が存在する。

法制化前の重複症例の割合は、慢性腎疾患では2.6%、慢性心疾患では5.3%と比較的多かったが、法制化後の調査では、前者0.9%、後者0.4%に減少した。法制化前、前者は「慢性糸球体腎炎」「慢性間質性腎炎」等、後者は「期外収縮」「川崎病」等の診断名でも、1か月以上入院していれば対象とされていたが、法制化後は、慢性疾患であることを明確に示す病理診断名等での登録になったためと考えられる。

逆に悪性新生物では法制化後、重複症例の割合が0.6%から1.2%に増加した。部位診断名と病理診断名の両者での登録となり、かかりつけ医が前者で診断後、精査または術後に後者で診断・登録された症例が増加したためと考えられる。

以上、いずれも法制化前より正確な疾患名での登録となった結果である。19年度の研究では、重複症例の場合、どのデータがより有用かを判定後、照合IDを付与・登録できるソフトを試作した。

3) 経過中に疾患名を変更する患児

法制化された17年度以降新たに対象となった疾患、また、病理診断名や細分化されてより詳細な疾患名で登録された症例が存在する。この場合、法制化前後で疾患名が変更されていた。詳細は他の報告書を参照されたい。

4) 他の医療費助成制度利用者

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18年度に試作したソフトを用いた結果は、若年性関節リウマチ等に関して別途報告する。

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。

5) 転入症例

転居症例は転入前後の資料を連結できないので、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。そして、19年度の研究では、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で登録できるソフトを試作した。今後は従来より正確なデータベースの構築が期待される。

6) 非継続症例の把握

非継続症例の調査の有効回答率は18年度の32%~43%から19年度は全体的には58%と増加した。19年度の調査では、非継続症例の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たためと考えられる。しかし、似たような質問紙調査が他にも行われている悪性新生物では32%と低かった。

疾患ごとの患児の経過は、GHDを除くと調査対象数が少なかったが、比較的教科書的な内容であった。また、18年度の調査結果と共に、各種の死亡経過が報告されたことは、子どもの慢性疾患の種類が多いことと、患児の経過の多様性を示していると考えられる。

今後は、対象者数を全国レベルに増やすと同時に、小慢事業に継続して登録されている患児の経過と合わせて集計し、より正確な状況を把握したい。しかし、GHDは、その非継続の理由のほとんどが、身長が終了基準に達したためであり、対象者数を増やしてもあまり意味がないと考えられる。

小慢事業に継続登録していない理由として、「疾患の対象基準外」が増加したのは、法制化に伴って、全疾患に原則として対象基準が設定されたためと考えられる。

7) 中核市等の新たな設置、保健所の再編成、受給者番号の変更など行政上の問題

実施主体である指定都市や中核市の新たな設置が続いている。コンピュータソフト上は、数年後に予定されている中核市まで番号が付与されているので、単年度ごとの集計では支障をきたさないが、縦断的にデータをまとめる際には問題となる。

また、保健所の再編成に関しては、ソフト上、各実施主体が書き直して入力する仕様になっている。しかし、この場合も縦断的な解析には支障をきたす。

さらに、法制化に伴って受給者番号を全面的に修正した実施主体もあった。以上のような行政上の問題点がある場合、今後は必要に応じて、生年月日、性別、疾患名等で照合していきたい。

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を改良し、今後のホーム

ページ作成を容易とした。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。

表1 小慢事業の全国登録人数(平成 19 年 12 月)

平成年度	全国登録人数 (都道府県等単 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	102,830 人	90/95
17 年度	101,584 人	89/98
18 年度	70,503 人	66/99
合計	延べ 968,352 人	

表2 小慢事業の重複症例の割合

疾患群	平成17年度（法制化後）の 重複症例の割合（％）	平成15年度（法制化前）の 重複症例の割合（％）
悪性新生物	165人／14122人（1.2％）	120人／19124人（0.6％）
慢性腎疾患	72 / 8092（0.9％）	277 / 10826（2.6％）
慢性呼吸器疾患	7 / 1491（0.5％）	1 / 5326（0.0％）
慢性心疾患	48 / 12482（0.4％）	885 / 16558（5.3％）
内分泌疾患	184 / 28433（0.6％）	204 / 29987（0.7％）
膠原病	28 / 3777（0.7％）	6 / 5229（0.1％）
糖尿病	6 / 5524（0.1％）	19 / 5099（0.4％）
先天性代謝異常	12 / 4197（0.3％）	14 / 7217（0.2％）
血友病等血液・免疫疾患	8 / 4060（0.2％）	20 / 8261（0.2％）
神経・筋疾患	6 / 2682（0.2％）	2 / 1186（0.2％）
慢性消化器疾患	8 / 2595（0.3％）	
合計	544人／87455人（0.6％）	1548人／108813人（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	137人／14122人（1.0％）
慢性腎疾患	46 / 8092（0.6％）
慢性呼吸器疾患	14 / 1491（0.9％）
慢性心疾患	59 / 12482（0.5％）
内分泌疾患	196 / 28433（0.7％）
膠原病	27 / 3777（0.7％）
糖尿病	70 / 5524（1.3％）
先天性代謝異常	28 / 4197（0.7％）
血友病等血液・免疫疾患	35 / 4060（0.9％）
神経・筋疾患	27 / 2682（1.0％）
慢性消化器疾患	16 / 2595（0.6％）
合計	655人／87455人（0.7％）

表4 平成15年度小慢事業に登録された「先天性代謝異常」症例の経過

経過	非継続症例 ^{注1)}	継続症例 ^{注2)}
	人数 (%)	人数 (%)
治癒	6人(2.1%)	60人(0.9%)
寛解	31 (11.0)	749 (11.7)
改善	67 (23.8)	2763 (43.2)
不変	96 (34.0)	1744 (27.2)
再燃	1 (0.4)	30 (0.5)
悪化	6 (2.1)	170 (2.7)
死亡	15 (5.3)	3 (0.0)
不明	60 (21.3)	882 (13.8)
合計	282人(100%)	6401人(100%)

注1) : 15年度小慢事業に登録、16年度非継続症例について調査した18年度の経過

注2) : 15年度、16年度ともに小慢事業に登録された継続症例についての16年度の経過

表5 平成15年度小慢事業に登録された「神経・筋疾患」症例の経過

経過	非継続症例 ^{注1)}	継続症例 ^{注2)}
	人数 (%)	人数 (%)
治癒	5人(3.1%)	1人(0.1%)
寛解	10 (6.1)	63 (6.6)
改善	23 (14.1)	207 (21.6)
不変	82 (50.3)	460 (48.0)
再燃	1 (0.6)	31 (3.2)
悪化	16 (9.8)	68 (7.1)
死亡	7 (4.3)	2 (0.2)
不明	19 (11.7)	127 (13.2)
合計	163人(100%)	959人(100%)

注1)、注2) : 表4参照

表6 平成18年度小慢事業、疾患群別非継続症例の経過 人数(%)

疾患群	悪性新生物	慢性腎疾患	慢性呼吸器疾患(気管支喘息のみ)	慢性心疾患	内分泌疾患	膠原病	糖尿病	先天性代謝異常	血友病等血液・免疫疾患	神経・筋疾患	慢性消化器疾患	計
治癒	3人(7.1%)	1人(2.4%)	0人(0%)	2人(11.1%)	7人(4.8%)	2人(11.8%)	0人(0%)	0人(0%)	2人(11.1%)	0人(0%)	2人(8.7%)	19人(5.3%)
寛解	26(61.9)	14(33.3)	0(0)	3(16.7)	12(8.3)	3(17.6)	1(3.2)	0(0)	5(27.8)	0(0)	2(8.7)	65(18.1)
改善	0(0)	4(9.5)	0(0)	7(38.9)	79(54.5)	1(5.9)	7(22.6)	1(6.3)	2(11.1)	0(0)	16(69.6)	117(32.6)
不変	3(7.1)	13(31.0)	3(7.5)	4(22.2)	23(15.9)	3(17.6)	13(41.9)	9(56.2)	9(50.0)	2(50)	2(8.7)	84(23.4)
再燃	0(0)	3(7.1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(0.8)
悪化	0(0)	1(2.4)	0(0)	0(0)	1(0.7)	0(0)	2(6.5)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0(0)	5(1.4)
死亡	7(16.7)	0(0)	0(0)	1(5.6)	1(0.7)	2(11.8)	1(3.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4.3)	13(3.6)
不明	3(7.1)	6(14.3)	1(2.5)	1(5.6)	22(15.2)	6(35.3)	7(22.6)	5(31.2)	0(0)	2(50)	0(0)	53(14.8)
合計	42人(100%)	42人(100%)	4人(100%)	18人(100%)	145人(100%)	17人(100%)	31人(100%)	16人(100%)	18人(100%)	4人(100%)	23人(100%)	359人(100%)

表7 平成18年度小慢事業、主な疾患別非継続症例の経過 人数(%)

疾患群	白血病	脳腫瘍	ホフローゼ症候群	IgA腎症	成長ホルモン分泌不全性低身長症	思春期早発症	クレチン症	バセドウ病	若年性関節リウマチ	1型糖尿病	2型糖尿病	胆道閉鎖症
治癒	0人(0%)	0人(0%)	0人(0%)	0人(0%)	2人(2.4%)	0人(0%)	3人(30%)	2人(20%)	1人(10%)	0人(0%)	0人(0%)	0人(0%)
寛解	12(80.0)	4(40)	9(52.9)	2(22.2)	2(2.4)	3(23.1)	1(10)	4(40)	3(30)	0(0)	1(12.5)	1(5.9)
改善	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	55(65.5)	9(69.2)	1(10)	2(20)	0(0)	5(21.7)	2(25.0)	13(76.5)
不変	0(0)	1(10)	2(11.8)	6(66.7)	9(10.7)	0(0)	5(50)	0(0)	1(10)	11(47.8)	2(25.0)	2(11.8)
再燃	0(0)	0(0)	3(17.6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
悪化	0(0)	0(0)	1(5.9)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4.4)	1(12.5)	0(0)
死亡	2(13.3)	4(40)	0(0)	0(0)	1(1.2)	0(0)	0(0)	0(0)	2(20)	1(4.4)	0(0)	1(5.9)
不明	1(6.7)	1(10)	2(11.8)	1(11.1)	15(17.9)	1(7.7)	0(0)	2(20)	3(30)	5(21.7)	2(25.0)	0(0)
合計	15人(100%)	10人(100%)	17人(100%)	9人(100%)	84人(100%)	13人(100%)	10人(100%)	10人(100%)	10人(100%)	23人(100%)	8人(100%)	17人(100%)

表8 先天性代謝異常の死亡症例の経過

疾患名 死亡者数/有効回答者数	死亡時の年月齢と性別：発症から死亡に至る経過
1~3) 胆道閉鎖症 3/63人	1) 7か月女児: 新生児期に発症、癒着性イレウスに対する開腹術後の腹腔内出血にて死亡
4) 先天性胆道拡張症 1/30人	2) 11か月女児: 新生児期に発症、短小腸があり、肝不全にて死亡
5) 原発性硬化性胆管炎 1/1人	3) 16歳女児: 新生児期に発症、肝不全にて死亡
6) 軟骨無形成症 1/23人	4) 12歳男児: 5歳時に発症、6歳時に母から生体肝移植、その後経過不良で肝硬変にDICを合併して死亡
7) 骨形成不全症 1/21人	5) 8歳男児: 1歳時に発症、肝不全にて死亡
8,9) グルタル酸尿症 2/2人	6) 4歳男児: 新生児期に発症、急性呼吸不全にて死亡
10) 高グリシン血症 1/2人	7) 0歳女児: 新生児期に発症、急性肺炎に罹り呼吸不全にて救急外来受診後に死亡
11) Niemann-Pick 病 1/1人	8) 3歳女児: 生後6か月時に発症、酵素活性測定、遺伝子解析にて診断、当日夕方まで著変なくその後急変して死亡
12) 副腎白質ジストロフィー 1/3人	9) 1歳男児: 新生児期に発症、知的障害、痙攣等を伴い、尿中アミノ酸分析にて診断、呼吸器感染を反復し原疾患が進行して出血性ショックで死亡
13) Menkes 病 1/1人	10) 5歳男児: 2歳時に発症、知的障害、痙攣等を伴い、酵素活性の測定にて診断、突然死
14) 眼脳腎症候群 1/3人	11) 1歳男児: 新生児期に発症、肝腫、成長障害等を伴い、遺伝子解析にて診断、間質性肺炎にて死亡
15) チロジン血症 1/2人	12) 11歳男児: 10歳時に発症、医療記録が少なく経過は不明、死亡の報告は家族から
16) ホモシチン尿症 1/1人	13) 1歳男児: 生後10か月時に発症、血清銅等により診断、呼吸不全により死亡
	14) 14歳男児: 新生児期に発症、知的障害、痙攣、眼科的異常等を伴い、呼吸不全にて死亡
	15) 3歳女児: 生後3か月時に発症、血中・尿中アミノ酸分析で診断、原因不明の心不全で他院にて死亡
	16) 18歳男児: マスクリーニングで発見、知的障害、痙攣、眼科的異常を伴いながら通常学級に通学、死亡経過は不明

表9 神経・筋疾患の死亡症例の経過

疾患名 死亡者数/有効回答者数	死亡時の年月齢と性別：発症から死亡に至る経過
1～3) 点頭てんかん 3/73人	1) 1歳男児: 新生児期に発症、小頭症を合併、呼吸不全にて死亡 2) 3歳男児: 生後5か月時に発症、脳症にて死亡 3) 5歳女児: 発症時期は不明、自宅で突然死
4～5) 先天性遺伝性筋ジストロフィー 2/12人	4) 3歳男児: 新生児期に発症、痙攣、意識障害等を伴い、呼吸不全にて死亡 5) 15歳男児: 1歳時に発症、小頭症、痙攣、自閉傾向、意識障害等を伴い、嘔吐・誤えんによる窒息にて死亡
6) 福山型先天性筋ジストロフィー 1/19人	6) 15歳男児: 0歳時に発症、小頭症、痙攣、自閉傾向、意識障害等を伴い、14歳頃から進行した心不全にて死亡
7) ミトコンドリア脳筋症 1/21人	7) 1歳女児: 生後4か月時に発症、原疾患の進行と麻痺性イレウスにて死亡

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

研究要旨：小児慢性特定疾患治療研究(小慢)事業で収集された小慢データは、1)幅広い診療科の医師と患者の居住地保健所から収集された大規模なデータであり、2)毎年更新されることから時間的縦断性をもつデータでもある。そこでこの小慢データの特性を利用して、患者数が比較的少ないことから十分な解析が行われていない小児膠原病を対象に、上記の小慢データの特性を利活用した調査が有用であるかを検討した。また、小慢データ以外のデータベースと連結させることで、小慢データの更なる利活用が可能かを平成 17 年～平成 19 年度にかけて検討した。

その結果、稀少疾患とされている小児シェーグレン症候群(SjS)の特徴的病態や有病率を明らかにした。また有病率の地域差が専門医の存在と関連していることを指摘し、小児膠原病の専門医療の過疎性を指摘した。JIA では、疾患活動性の経時的変化を縦断的に検討し、リウマトイド因子が予後不良因子であることを明らかにした。またこれらの病態や予後因子の結果は、従来の欧米からの報告と矛盾しないものであった。

更に、小慢データを小児リウマチ関連の他のデータベースと連結させることで、JIA の有病率は欧米での報告に近づいた。また、小児膠原病の専門医療施設を受診している患者の、遠隔地受診の実態の一部を明らかにすることが出来た。

以上から、小児膠原病では小慢データの特性を利用した疫学研究は有用であり、二次調査の一次資料として、また他のデータベースと連結させることで、さらにその利活用の幅は広まるものと結論した。

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

成育政策科学研究部 部長

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究(小慢)事業においては、対象患者の医療データは主治医によって小慢申請書(医療意見書)に記載され、患者の居住地の保健所窓口から、保健所を統括する中核都市または県を介して中央に集約される。このようにして収集される小慢データは年間 11 万を超える膨大なデータであり、しかも広範な診療科から収集されたデータでもある。更に、小慢データは毎

年更新されるため、up-to-date な最新のデータが得られるばかりでなく、過去のデータも蓄積が続けられている。

したがって、このような小慢データの特性を利活用すれば、1)有病率や地域性の検討、2)病態や障害の進行を評価するための縦断的検討、3)稀少疾患の十分な解析、などが可能である。また、4)小慢データを他のデータベースと連動させることで、新たな利活用を図ることが出来るものと思われる。

ところで、16 歳未満に発症した小児膠原病は、慢性に経過してさまざまな臓器・機能障害をもたらす。しかしながら、患者数は他疾患ほど多くはなく稀少疾患を含むこと、また専門医療機関が少ないことなどから、大規模な疫学調査はおろか、

病態・治療・予後に関する十分な解析が行われていない。一方、近年になり、小児の慢性関節炎に対する国際的な疾患分類概念が提唱され、本邦でも若年性特発性関節炎(JIA)の概念が導入されつつある。また治療においても、2008年には画期的な効果を持つ生物学的製剤の導入が予定されている。

このように小児膠原病の医療は大きく変貌しつつあるが、これらの変化の前に小児膠原病の現況を効率的に把握することは、今後の新しい医療がもたらす医学的あるいは医療経済的な評価を行う上で、貴重なベースラインデータとなろう。そこでこの分担研究では、小児膠原病を対象疾患に選び、前述の小慢データの特性を利活用した検討を行った。

具体的には、1)膨大な小慢データを活用して、小児膠原病の中核的疾患であるJIAや稀少疾患とされる小児シェーグレン症候群(SjS)の有病率と地域性を検討した。また、2)経時的に縦断的な検討を行うことで、病態の変化とその変化に関連した予後不良因子をJIAで検討した。更に3)小慢データを他の調査データと連結させることで、JIAの有病率をcapture-recapture法を用いて検討し、4)併せて本邦では数少ない小児膠原病の専門医療機関におけるJIA患者の遠隔地受診の実態を検討した。

B. 研究方法

1) 有病率と地域性の検討

平成 17 年

JIA患者を対象に、平成15年度小慢事業に登録された患者(当時はJRAで登録)を抽出し、平成12年度国勢調査の19歳までの小児人口から、小児人口10万人あたりの有病率を地域毎に検討した。

平成 19 年

JIAの有病率を、二つのデータソースを組み合わせ有病率を推計するCapture-recapture法をもちいて検討した。平成15年度の小慢事業で収集されたJIA情報をSource 1とし、ほぼ同時期

の平成14年に、日本リウマチ学会小児リウマチ小委員会が行ったJIA調査結果をSource 2として、提供された解析ソフトをもちいて有病率を解析した。後者の調査施設は、本邦における小児リウマチ性疾患専門医療機関である、日本医科大学、千葉大学、東京女子医科大学リウマチ膠原病痛風センター、横浜市立大学、大阪医科大学、鹿児島大学の6施設である。また、解析にあたっては、二つのデータソースにおける患者を性別、誕生日を照合項目とし、解析にあたった。

2) 縦断的研究による経過と病態の解明

平成 17 年度

JIAを対象に、平成10年度から平成15年までの6年間にわたり継続して登録された症例を抽出し、疾患活動性の変化と、活動性に影響する因子について検討を行った。疾患活動性は、関節症状と発熱の有無(なし0点、有2点)とCRP値と赤沈1時間値の程度(0~2点)によりスコア化し、総スコア値で評価した。

3) 稀少疾患の検討

平成 18 年度

小児では稀少疾患とされるSjSを対象とした。平成10年~16年の7年間に登録された小慢データから、小児SjS(M35.0)を抽出し、受給者番号、発症年月、性別、継続時の年齢から患者の重複を除外した。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。

4) 他のデータベースとの連結により解析した患者の遠隔地受診の実態

平成 19 年度

小慢データがもつ患者居住地域のデータと、小児リウマチ専門医療機関から収集された日本リウマチ学会小児リウマチ委員会データとを照合することで、患者が専門医療を受けるためにどのような状況で受診しているか、遠隔地受診の実態を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者及び患者検体を直接研究対象とするのではなく、実際には診療情報、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。また、実際に小慢研究班から提供された小慢データには氏名や生年月日などの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。

C. 研究結果

1) 有病率と地域性の検討

平成 17 年度

平成 15 年度には 2,036 例の JIA が登録されていたが、これを平成 12 年の国勢調査における 19 歳までの小児人口から有病率を検討すると、全国で 8.0 であった。地域別に検討すると、北海道で 10.5 とやや多く、関東では 6.6 とやや少ない傾向があったが、有意な地域集積性はみられなかった。また解析を狭めて、県別に検討して同様であった。

平成 18 年度

稀少疾患である小児 SjS で、本邦における有病率を検討した。詳細は稀少疾患の項に記載する。

平成 19 年度

平成 15 年度の小慢データから得られた JIA 患者数 1,064 を Source 1 とし、本邦の小児リウマチ専門医療機関 6 施設から収集された 230 例を Source 2 とすると、84 例がその二つのデータソースに含まれていた。その結果推定された患者総数は 2,893 例であり、95%信頼区間では 2,427~3,360 例であった。この結果を用いて、平成 15 年度の小児人口(24,903,000 人)から計算すると、小児人口 10 万人あたりの JIA 有病率は 11.6 と推定された。

2) 縦断的検討による経過と病態の解明

平成 17 年度

平成 10 年~15 年の 6 年間に継続して小慢事業に登録された JIA 216 例を対象に、その疾患活動性をスコア値で評価し、疾患活動性の変化とその変化に影響を与える因子を検討した。

その結果、全体の疾患活動性は、発症 1 年未満では 4.8 ± 2.1 (n=53)であり、発症から 3~6 年未満で 3.0 ± 1.9 (n=153)、6~9 年未満では 2.8 ± 1.8 (n=215)まで低下したが、以降は改善することなく疾患活動性が持続した。この疾患活動性の推

移には、男女差や抗核抗体の有無は影響を与えなかったが、リウマトイド因子は、罹病期間が 6 年を越した例では疾患活動性を有意に高く持続させていた(P<0.01)。

3) 稀少疾患の検討

平成 18 年度

小児では稀少疾患とされている SjS であるが、平成 10 年~16 年の 7 年間に小慢事業に 138 例が登録されていた。その臨床像としては、成人例と比べて乾燥症状の比率が低いこと、皮疹の頻度が高いことが特徴であったが、血清学的なプロファイルは成人例とほぼ同じであった。

小児人口 10 万人あたりの有病率は全国で 0.53 であった。地域別に検討すると、関東 0.84、近畿 0.77 で高かったが、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、鹿児島県 0.76 であり、地域により有病率は大きく異なっていた。

この有病率を成人 SjS と比較すると、小児 SjS の全国での有病率 0.53 は成人の約 1/20 に過ぎないが、有病率の高い地域では約 1/4 に増加する。この理由として、有病率の高い地域には小児 SjS に関心の高い小児膠原病専門医がいることから、小児 SjS に対して積極的な診断が行っていることが考えられた。また、約 1/4 が SLE などの他の膠原病を合併するために特定疾患として SLE で申請されている可能性も考えられた。

4) 他のデータベースとの連結により解析した患者の遠隔地受診の実態

平成 19 年度

JIA を対象に、小慢データと日本リウマチ学会小児リウマチ委員会データとを連結させることで、患者居住地域と受診した小児膠原病専門医療施設の所在地を検討し、遠隔地受診の実態を検討した。二つのデータベースに登録された 84 例の患者のうち、転居が明らかな 3 例を除いた 81 例で検討したところ、その 68.8%は医療施設所在地からみた場合の県外からの受診であり、40.0%は地方区分外(北海道、東北、関東などの区分)からの受診であり、後者は概ね、東日本は神奈川県へ、西日

本は鹿児島県への遠隔地受診がみられた。

D. 考察

小慢事業において収集・蓄積されている小慢データは、広範な診療科の主治医や地域保健所を入力源とした大規模データベースであるのみならず、毎年の更新により up-date される鮮度の高いデータベースでもある。

そこでこの分担研究では、これまで患者数や専門医療機関数などが少ないことから、決して十分な検討がなされていない小児膠原病を対象に、小慢データの特性を利活用した検討を行なった。また、小慢データを他のデータベースと連動させることで、小慢データの新たな利活用の仕方について検討した。

その結果、比較的患者数の少ない小児膠原病において、十分な数の症例を用いて臨床病態の評価することが可能であった。特に稀少疾患とされている小児 SjS での検討では、136 例もの症例で解析することができたが、この数は従来の報告を上回るものである。

また、小慢データを利用した時間縦断的な検討をすることで、疾患活動性の変動やその変動に関与した難治性因子を抽出することも可能であった。特に JIA での検討では、疾患活動性の改善に対しては、リウマトイド因子は予後不良因子であるが、抗核抗体は疾患活動性の持続に関与しないことが改めて確認された。

これら病態や予後因子に関する検討は、従来の欧米での報告と矛盾しないものであった。また、小慢データをそのまま利用した検討では医療意見書に記載された限られた項目でしか行えないが、二次調査を行うための一次資料としては十分であった。実際、この調査結果を踏まえて、平成 19 年度小慢研究班の分担研究として、更に詳細な病態把握のための二次調査を、医療意見書が提出された医療機関を対象に行ったところである。

本邦では小慢事業以外にもいくつかの医療費補助制度が準備されていることもあり、必ずしも全ての小慢事業対象疾患の患者が小慢事業を利

用しているわけではない。そのため、有病率を小慢データのみから正確に推定することは困難であった。しかし、今回の検討で、小慢データを他のデータベースと連動させて capture-recapture 法を用いることで、より精度の高い有病率を推定することができた。また、小慢データから得られる患者居住地域と、専門医療施設の所在地の情報を結合することで、数少ない専門医療施設を受診する小児膠原病患者の遠隔地受診の実態の一部を検出することが出来た。このように、小慢データを他のデータと連結させることで、小慢データの多様な利活用の在り方が広がるものと思われる。

ところで、個人情報保護法の成立や疫学研究における倫理指針の強化により、疫学調査データを個人情報とリンクさせることが難しい方向にある。一つのデータベースに多数の個人情報を盛り込むことが個人の特定につながるのであれば、個人情報を複数のデータベースに分散させることで、個々のデータベースにおける個人情報は保護されるものと思われる。したがって、解析にあたってはこれらの複数のデータベースを統合することで、より正確な疫学調査や病態解析を進めることが可能であり、複数のデータベースと結合・連動させることは、これからの研究手段として重要性を増すものと考えられる。

E. 結論

- 1) 多数例での検討が困難である小児膠原病を対象に、小慢データの特性を利用した解析を行い、小慢データの利活用の在り方を検討した。
- 2) 稀少疾患とされる小児 SjS で、従来の報告を上回る 138 例もの症例で解析が可能であった。その結果、小児特有の SjS の病態が明らかとなり、小児人口 10 万人当たりの有病率は 0.53 であることが判明した。また、有病率の地域差がみられたが、小児膠原病における専門医療の過疎性がその原因と考えられた。
- 3) JIA 病態の時間縦断的な変化を検討し、リウマトイド因子が難治性因子として抽出された。

4) 上記の病態や予後因子の解析は、小慢医療意見書に記載された項目に限られるが、その結果については欧米の報告と矛盾しない結果であった。

5) 小慢データを他の小児リウマチ関連データベースと連結させることで、欧米での報告に近い有病率が JIA で得られた(小児人口 10 万人あたり 11.6)。また、また専門医療施設における患者の遠隔地受診の状況の一部が明らかとなった。

以上から、小児膠原病では小慢データの特性を利用した疫学研究は有用であり、二次調査の一次資料として、また、他のデータベースと連結させる

ことで、さらにその利活用の幅は広まるものと結論した。

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：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 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

研究要旨：本分担研究では、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として、小児慢性疾患データベース構築を目指し、小児慢性特定疾患治療研究事業による登録情報をベースとした小児慢性疾患を対象とした包括的データベース構築の可能性の検討と、その登録情報の利活用における倫理的・法的諸問題の検討を進めてきた。具体的には、小児慢性特定疾患治療研究事業における登録の対象となっている疾患のうち、悪性新生物（小児がん）をモデル疾患として、本分担研究を進め、以下の研究成果を得た。

1) 小児がんのわが国における罹患割合を明らかにするための基礎的なデータベースを構築するにあたり、データの悉皆性ならびに正確性を向上させるためには、複数の情報源を確保し、それらとのデータの照合作業が不可欠であるとの結論を得た。2) 情報源としては、医療機関保有情報の他に、専門家集団が自主的に運営している腫瘍毎の小児がん登録があることが明らかとなり、さらにこれらの登録の現状ならびに問題点を把握した。3) 諸外国における小児がん登録ならびに地域がん登録等の調査の結果から、本邦にて小児がんデータベースを構築するにあたり必要となるデータクリーニングの方法論を提案した。4) ベースとする小児慢性特定疾患治療研究事業における保有データを検討し、現状の課題とその対応について具体的な検討を行ない、併せて提言を行なった。

研究協力者

坂本なほ子 国立成育医療センター研究所
成育疫学研究室長

藤本純一郎 国立成育医療センター研究所
副所長

この分担課題名にもある「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」とは、一般的には個人情報保護等の法的問題が知られているが、より根本的な問題としてデータベースの科学性に依拠する問題が挙げられる。これは、データベースが発信した情報が、患者や社会、保健医療行政に対する影響をも考えた場合に、科学的妥当性のないデータベースは倫理的に許容できないと考えられることから重要である。

A. 研究目的

本分担研究では、小児慢性疾患を対象とした包括的データベース構築及びその利活用における倫理的・法的諸問題に関する研究として、小児慢性疾患データベース構築を目指し、小児慢性特定疾患治療研究事業による登録情報をベースとした小児慢性疾患を対象とした包括的データベース構築の可能性の検討と、その登録情報の利活用における倫理的・法的諸問題の検討が目的である。

したがって、本分担研究は、狭義の倫理的視点にとらわれず、データベースの枠組み、データの科学性の問題も含めて検討することを目的とした。