

分類不能型免疫不全症は、現時点では確定診断が困難な低 $\gamma$ グロブリン血症を多数含んでいる。今後の研究の進展で、新規の免疫不全症が見いだされると考えられる。30にこうした23-29までに掲げるもののほかの液性免疫不全を主とする疾患を入れた。

#### 4. 免疫調節障害

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

- 31) チェディアック・東(Chédiak-Higashi)症候群
- 32) X連鎖リンパ増殖症候群
- 33) 自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)
- 34) 31及び33に掲げるもののほか、免疫調節障害

IPEXなどの多くの免疫不全障害が存在するが、34を加え、漏れが無いようにした。

#### 5. 原発性食細胞機能不全症および欠損症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

- 35) 重症先天性好中球減少症
- 36) 周期性好中球減少症
- 37) 35及び36に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症
- 38) 白血球接着不全症
- 39) シェワツハマン・ダイヤモンド(Shwachman-Diamond)症候群
- 40) 慢性肉芽腫症
- 41) ミエロペルオキシダーゼ欠損症
- 42) メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症
- 43) 38から42に掲げるもののほか、白血

#### 球機能異常

食細胞異常は多数存在するが、43で漏れが無いようにした。

#### 6. 自然免疫異常

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

- 44) 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症
  - 45) IRAK4欠損症
  - 46) MyD88欠損症
  - 47) 慢性皮膚粘膜カンジダ症
  - 48) 44から47に掲げるもののほかの、自然免疫異常
- 自然免疫異常には多数の疾患があるが、48で漏れが無いようにした。

#### 7. 先天性補体欠損症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。補体制御因子の欠損による補体異常活性化による疾患（遺伝性血管性浮腫など）も、制御因子は補体関連分子である事から、免疫疾患に含めて良いと考えられる。補体制御因子はC1インヒビター以外にも複数あるため51にほかの先天性補体欠損症を入れた。

- 49) 先天性補体欠損症
- 50) 遺伝性血管性浮腫(C1インヒビター欠損症)

51) 49 及び 50 に掲げるもののほか、先天性補体欠損症

#### 8. 好酸球増加症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。

52) 好酸球増加症

#### 9. 慢性活動性 EB ウイルス感染症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。IUIS の分類には含まれていないが、日本に多く難治性であり、免疫異常により EB ウイルスの持続感染が起きると考えられるため、免疫疾患に含めることが妥当であると考えられる。

53) 慢性活動性 EB ウイルス感染症

#### 10. 後天性免疫不全症

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。後天的な免疫障害による免疫不全は、後天的に遺伝子変異が入ることにより起きる疾患と、後天的に抗体が産生され免疫障害が起きる疾患がある。

54) 後天性免疫不全症候群（HIV 感染によるものに限る）

55) 後天的な免疫系障害による免疫不全症

#### 11. 慢性移植片対宿主病

以下の疾患群について、疾患概要、診断の手引きを作成した。造血細胞移植学会による診断ガイドラインがあるので、整合性を取った。

56) 慢性移植片対宿主病

#### b) 医療意見書の作成

免疫疾患の医療意見書を作成した。これまで血液疾患と同一の医療意見書であったが、免疫疾患として独立したため、免疫疾患として重要な臨床症状、検査所見を加え、免疫疾患として重要ではない項目は省いた。

例えば、免疫疾患で重要な臨床所見である易感染性、自己免疫疾患の合併、悪性腫瘍の合併などを加えた。感染症としては、ニューモシスティス肺炎、皮膚粘膜カンジダ症、ウイルス感染（水痘など）の重症化、抗酸菌感染を加えた。

臨床検査としては、IgG、IgA、IgM、IgG サブクラス、ウイルス特異抗体価、補体値、CD4/8 比、PHA 反応、リンパ球機能検査などを加えた。

これにより免疫疾患の病態を知る上で重要なデータが得られると考えられる。

#### D. 考察

小児慢性特定の対象となる免疫不全症の疾患診断の手引きを作成した。

公的な診断の手引きはこれまで存在しなかったもので、有意義だと思われる。また、免疫疾患として重要な臨床症状、臨床検査、治療、治療に対する反応性などの情報を、医療意見書から得られるように改変した。この医療意見書から得られるデータをデータベース化することにより、免疫疾患の実態把握、病態解明が進むと考えられる。

一方、今回の研究により以下の問題点が明らかになった。

免疫不全症は200以上あり、また毎年新し

い疾患が見いだされている。今回作成したのは代表的な疾患のみであり、この疾患名を厳密に適応すると、対象から漏れる疾患が出る。今回は、例えば複合免疫不全症では、1から9までに掲げるもののほか、複合免疫不全症という形で認定される事になり、この問題は解決されるが、今後もこうした問題があるという認識を持つ必要があると考えられる。

国際免疫学会では2年に1回原発性免疫不全症の分類を更新している。今年度から、web上では毎月更新することが検討されている。また、ICD-10からICD-11への変更も現在進行中である。上記の自己炎症疾患も新しく見いだされた疾患であるため、今回の改訂まで、小児慢性特定疾患対象にならないという問題があったので、こうした新しい分類、新しく見いだされた疾患に、迅速に対応する方法が必要であると考えられる。

また、免疫不全というと、免疫系の機能低下があることが疾患概念としてとらえられがちだが、免疫系の異常な活性化による疾患（XLP、IPEX、C1インヒビター欠損症など）も、国際免疫学会では原発性免疫不全症と定義している。今回は認められたが、今後も共通認識としたい。同様に、自己炎症疾患も国際免疫学会での分類では原発性免疫不全症に含まれているが、炎症が亢進しているという病態から免疫不全に含まないという考え方もありうる。小慢では膠原病で新たに指定されたため、小児慢性特定疾患対象に含まれ、対象漏れにならなかった。

また、免疫不全症と血液疾患などの境界にある疾患（Bloom症候群など）を、小慢制度で漏れてしまわない仕組みが必要である。今回のように各分野の専門家が集まって対象疾患を議論することが、対象から漏れてしまう疾患をなくすために必要であると考えられた。

また、原発性免疫不全症では、遺伝子解析が確定診断となる疾患がほとんどである。しかし遺伝子解析に対し、保険適応がない。この問題は解決すべき問題として浮かび上がった。

原発性免疫不全症にはPIDJ（7年間で2879例、それ以前の500例を加えると3386例、遺伝子解析実績が1000例、原因が判明している例は約30%）、日本小児血液学会（30例/年前後）、造血細胞移植学会（509例）などの複数のデータベースがあるので、データを統合できるようにすることが必要であろう。難病克服事業でもデータベース作製を考えているので、リンクできるようにする必要がある。また、データベースを活用するために、誰が、どこまで、データを見ることができるかについてのルール作りも必要である。

成人以降問題として、PIDJでは、原発性免疫不全症の42%、1429例が成人例として含まれている。患者会とも連携しているが、移行期問題は重要と考えている。

小児慢性特定疾患制度対象疾患と難病克服事業対象疾患との整合性を考えることが必要であろう。

## E. 結論

小児慢性特定疾患対象疾患のうち、免疫疾患について疾患概要、診断の手引き、医療意見書を作成した。免疫疾患が血液疾患から独立したこと、対象疾患が増えた事は大きな進歩である。一方、新規に見いだされた免疫疾患に迅速に対応して対象漏れにならないようにする工夫が必要であることなど、解決すべき問題も浮かび上がった。

診断の手引きの活用により、より確実に疾患が疑われ診断漏れが無くなる事、より確実な診断につながる事が期待される。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, Tomizawa D, Kajiwara M, Nagasawa M, Morio T, Nonoyama S. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Clin Immunol*. 2015, in press.
- 2) Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, Nishida N, Kanegane H, Wada T, Yachie A, Ohara O, Morio T, Notarangelo L.D, Imai K, Nonoyama S. RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2015, in press.
- 3) Oshima K, Imai K, Albert M.H, Bittner T.C, Strauss G, Filipovich A.H, Morio T, Kapoor N, Dalal J, Schultz K.R, Casper J.T, Notarangelo L.D, Ochs H.D, Nonoyama S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for X-Linked Thrombocytopenia With Mutations in the WAS gene. *J Clin Immunol*. 2015, in press.
- 4) Nakatani K, Imai K, Shigeno M, Sato H, Tezuka M, Okawa T, Mitsuiki N, Isoda T, Tomizawa D, Takagi M, Nagasawa M, Kajiwara M, Yamamoto M, Arai A, Miura O, Kamae C, Nakagawa N, Honma K, Nonoyama S, Mizutani S, Morio T. Cord blood transplantation is associated with rapid B cell neogenesis compared with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014, 49:1155–1161.
- 5) Horiuchi K, Imai K, Mitsui-Sekinaka K, Yeh ZW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S. Analysis of somatic hypermutation in the IgM switch region in human B cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2014, 134:411-419.
- 6) Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Boby Gaspar H, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhandler E,

- Picard C, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014, 5:1-33.
- 7) Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, Rojavin M, Hu W, Kobayashi M, Lawo JP, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T. Efficacy and Safety of IgPro20, a Subcutaneous Immunoglobulin, in Japanese Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2014, 34:204-211.
2. 学会発表
- 1) Takashima T, Tsujita Y, Yeh T.W, Mitsui K, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Nonoyama S, Morio T, Imai K. Clinical and immunological features of patients with Gain-of-Function PIK3CD mutations in Japan. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies. 2014 Oct.29-Nov.1
- 2) Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Hara T, Rojavin M, Hu W, Hubsch A, Nonoyama S. Safty and tolerability of hizentra in patients with primary immunodeficiency in Japan, Europ, and Us. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies. 2014 Oct.29-Nov.1
- 3) Imai K, Tsujita Y, Mitsui K, Takashima T, Okano T, Aoki Y, Kimoto F, Inoue M, Iwasaki F, Kaneko T, Waragai T, Sano H, Kikuta A, Morio T, Nonoyama S. Hematopoietic stem cell transplantation for the patients with activated PI3K-DELTA syndrome. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies. 2014 Oct.29-Nov.1
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 神経・筋疾患における小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究

研究分担者：林 雅晴（東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 分野長）

**研究要旨** 福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD) と先天性ミオパチー (congenital myopathy: CMY) における知的障害、てんかん発作の実態を、クリーニングが終了した最新版小慢事業登録データ 2012 年度版を用いて後方視的に解析した。FCMD 344 例の解析では 60%弱で精神遅滞がみられ (2/3 が中等症以上)、自閉傾向が 6%、異常行動が 5%、けいれん発作が 28%で「有り」と記載されていた。一方、CMY 151 例の解析では、80%超で精神遅滞がみられ (4/5 が中等症以上)、自閉傾向が 3%、異常行動が 4%、けいれん発作が 9%で「有り」と記載されていた。FCMD において知的障害に関する知見は成書に合致していたが、けいれん発作の頻度は既報告より少な目だった。一方、CMY において、8 割超で精神遅滞、1 割弱でけいれん発作がみられ、十分検討されてこなかった可能性が示唆された。今後、複数年度のデータを用いた縦断的解析を行う必要性が示唆された。

### A. 研究目的

福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD) と先天性ミオパチー (congenital myopathy: CMY) に知的障害、てんかん発作が合併することが知られている。小児慢性特定疾病情報センターポータルサイト (<http://www.shouman.jp/>) の対象疾患・疾患概要によれば、FCMD では大脳・小脳の先天異常が高率に合併し、中等度以上の知能障害が多くみられ、言語は単語のみが多い。てんかんは 50%以上に合併し、発熱に伴うけいれん発作を 2~4 歳頃に発症し、発作型では部分発作が多いとされている。一方、CMY は、乳児期早期に死亡する乳児重症型、乳児期の筋緊張低下と発達遅滞を示すが、歩行を獲得し、緩序進行性経過を示す良性先天型、成人発症型に分類されるが、知的障害、てんかん発作の詳細は明らかになっていない。今回、クリーニングが終了した最新版小慢事業登録データを用いて、FCMD と CMY における知

的障害、けいれん発作に関する記載を後方視的に解析した。

### B. 研究方法

- (1) 国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室から提供された一次クリーニングが終了した 2012 年度の小慢事業登録データ「10. 神経・筋疾患」の出力資料を用いた。
- (2) ICD 疾患名が FCMD と CMY と固定された受給者のデータを抽出した。
- (3) (2) のうち、性別、生年月日、発病時年・月齢、精神遅滞、自閉傾向、意識障害、異常行動、自傷行為、多動、けいれん発作の記載を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究事業は、国立成育医療研究センターにおいて適切な倫理的対応がなされている。さらに今回のデータ解析において、保健所番号、受給者番号、氏名など、個人情報に抵触

する可能性がある項目は使用しないよう留意した。

### C. 研究結果

検討の結果を表 1 に示す。なお、%は四捨五入で算出、1 の位まで表記した。

1) FCMD: 345 例が登録されていたが、1 例は性別ならびに知的障害関連の記載がなかったので除外した。解析対象とした 344 例は男性 209 例・女性 135 例、平均年齢 10 歳 8 カ月、診断時月齢 5 カ月だった。

精神遅滞は記載無 69 例の除く 275 例において、無し 47 例 (17%)、有り 228 例 (83%) 中で重症度の記載があったのは 204 例でそれぞれ軽症 40 例 (20%)・中等症 73 例 (36%)・重症 91 例 (45%) であった。発達指数 (DQ)・知能指数 (IQ) の個別記載は極めて少なく解析困難と判断された。有無が確認できた患者 (無記入、自由記載のみを除く) での解析において、自閉傾向は 250 例中 15 例 (6%)、意識障害は 265 例中 12 例 (5%)、異常行動は 250 例中 5 例 (5%)、自傷行為は 344 例中 3 例 (1%)、多動は 344 例中 4 例 (1%)、けいれん発作は 260 例中 74 例 (28%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。

2) CMY: 153 例が登録されていたが、2 例は診断月齢ならびに知的障害関連の記載がなかったので除外した。153 例の多くが先天性ミオパチー名で登録されていたが、個別病名の登録として、筋細管性ミオパチー (1 例)、ミニコア病 (2 例)、先天性筋線維型不均等症 (3 例)、セントラルコア病 (6 例)、ヌマリンミオパチー (16 例) も確認された。解析対象とした 151 例は男性 100 例・女性 51 例、平均年齢 8 歳 4 カ月、診断時月齢 3 カ月だった。

精神遅滞は記載無 51 例の除く 100 例において、無し 43 例 (43%)、有り 57 例 (57%) 中で重症度の記載があったのは 52 例でそれぞ

れ軽症 15 例 (29%)・中等症 11 例 (21%)・重症 26 例 (50%) であった。発達指数 (DQ)・知能指数 (IQ) の個別記載は極めて少なく解析困難と判断された。有無が確認できた患者 (無記入、自由記載のみを除く) での解析において、自閉傾向は 88 例中 3 例 (3%)、意識障害は 95 例中 9 例 (9%)、異常行動が 91 例中 4 例 (4%)、自傷行為が 151 例中 1 例 (1%)、多動が 151 例中 1 例 (1%)、けいれん発作が 99 例中 9 例 (9%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。

### D. 考察

FCMD において知的障害の頻度・重症度は成書の記載に合致していたが、けいれん発作の頻度は 28%と既報告より少な目だった。登録患者の約 1/4 を占める 3 自由記載のみ (2 例) と 4 無記入 (82 例) が解析結果に影響した可能性も否定できない。

一方、CMY において、8 割超で精神遅滞、1 割弱でけいれん発作がみられ、従前での臨床研究で十分検討されてこなかった可能性が推定された。今回は個別の病型・病名による差異まで解析できなかつたが、今後、小慢事業登録データにおいて注目すべき項目であると考えられた。

ところで両疾患においても、精神遅滞での「6 無記入」、自閉傾向・意識障害・異常行動・けいれん発作での「0 (該当項目なし)・3 自由記載のみ・4 無記入」等項目は、記載内容が不正確となり、後方視的解析の障害になる可能性が強く示唆された。今後、小慢事業登録データでの設定で再考が必要と判断された。

今回、2011 年度登録データも提供されたが、将来的な縦断的解析の参考にするため、近年年度の 2012 年度登録データのみを用いて横断的解析を試みた。今後、複数年度のデータを用いた縦断的解析を行う必要性が示唆された。

## E. 結論

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) と先天性ミオパチー (CMy) における知的障害、てんかん発作を、小慢事業登録データ 2012 年度版を用いて後方視的に解析した。FCMD において、知的障害は成書記載に合致していたが、けいれん発作の頻度は少な目だった。一方、CMy において、8 割超で精神遅滞、1 割弱でけいれん発作がみられ、従前に十分検討されてこなかった可能性が推定された。今後、複数年度のデータを用いた縦断的解析を行う必要性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okoshi Y, Hayashi M, Kanda S, Yamamoto T. An autopsy case of microencephaly, bizarre putaminal lesion, and cerebellar atrophy with heart and liver diseases. Brain Dev 2014; 36(8): 707-710.
- 2) 中島啓介, 林雅晴. 福山型先天性筋ジストロフィー剖検例での脳幹機能の検討. 脳と発達 2013; 45(6): 436-439.

### 2. 学会発表

Hayashi M. Oxidative stress and developmental brain disorders. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting 2014. (2014.5.5 Vancouver), Canada.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



表 1.集計データ

	性別		平均年齢	発症月例	精神遅滞						自閉傾向				意識障害				異常行動			行為		けいれん発作							
	1男	2女			1(-)	2(+)	3軽	4中	5重	6無	0?	1(-)	2(+)	3自	4無	1(-)	2(+)	3自	4無	1(-)	2(+)	4無	1(+)	2無	1(-)	2(+)	3自	4無			
福山型先天性筋シストロフィー (FCMD)	344	209	135	10y8m	5m	47	24	40	73	91	69	11	235	15	2	81	253	12	0	79	245	5	94	3	341	4	340	186	74	2	82
先天性ミオパチー (CMy)	151	100	51	8y4m	3m	43	5	15	11	26	51	8	85	3	0	55	86	9	1	55	87	4	60	1	150	0	151	90	9	0	52

※(-): 無, +: 有, 無: 無記入, y: 歳, m: カ月.

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))  
「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」  
分担研究報告書

外科疾患における小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究

研究分担者：仁尾 正記 (東北大学大学院医学系研究科小児外科学 教授)

**研究要旨** 従来、小児外科疾患は手術すれば完治するという認識で小慢の対象になっていなかった。しかし実際は外科手術だけでは完治できず、長期にわたり症状が持続し、生命を脅かし、成人期までトランジションする疾患も多くあるため、初回手術時のみの育成医療による医療費助成では不十分なものが多く存在するのが現実である。今回、小児慢性特定疾患治療研究事業 (小慢) の見直しにあたり、難治性の小児外科疾患で、小慢の対象となる疾患を難治性疾患の研究班 (田口班、仁尾班、窪田班、白井班) を主体にピックアップし、診断基準、重症度分類、疾患概要を整備し、これを日本小児外科学会で検討し承認した。その結果、ピックアップした疾患の大部分が平成 27 年 1 月 1 日施行の新制度の対象疾患として認定された。その中には同日難病に指定された疾患もある。また日本小児外科学会にトランジション検討委員会を発足させた。今後、トランジションする疾患は難病指定に向けて、必要な資料を提供するとともに、登録事業や臨床研究にこの制度を生かせるように日本小児外科学会として小慢事業と積極的に連携していくべきである。

#### A. 研究目的

小児疾患の医療費助成制度は、小児慢性特定疾患治療研究事業 (小慢)、自立支援医療費 (育成医療)、特定疾患治療研究事業 (難病)、養育医療 (低出生体重児)、乳幼児医療、身体障害者手帳、などがあり、従来、小児の外科的疾患は入院して手術をうけ完治することを前提に、育成医療の対象となってきた。そのため長期的に成人期に達するまで医療費助成が必要な内科的疾患に主眼をおいた小慢の対象として検討される機会がほとんどなかった。いままで小慢の対象となってきた外科疾患は、日本小児科学会の分科会である日本小児栄養消化器肝臓学会や日本小児血液・がん学会が治療の対象とする疾患 (小児悪性固形腫瘍、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症) に限定されてきたのが現状である。

しかし小児外科疾患のなかには、外科手術だけでは完治できず、長期にわたり症状が持

続し、生命を脅かし、疾患によっては成人期までトランジションするものもあるため、初回手術時のみの育成医療による医療費助成では不十分なものが多く存在する。今回、小慢事業の見直しにあたり、小児外科疾患のうち小慢の条件を満たす疾患をピックアップし、小児内科的疾患と同様に、小慢事業の 3 つの柱である、公平で安定的な医療費助成の仕組みの構築、研究の推進と医療の質の向上、慢性疾患を抱える子どもの特性を踏まえた健全育成や社会参加の促進と家族に対する地域支援の充実、という慢性疾患を抱える子どもとその家族に対する支援施策の充実を享受できるように、小慢事業の検討対象を検討することを目的とする。

#### B. 研究方法

小慢の見直しにあたり、対象疾患となる小

慢の4要件である ①発症後6ヵ月以上にわたって症状が持続する(慢性に経過する疾患)、②無治療でいると死に至る(生命を長期にわたって脅かす疾患)、③症状や治療による生活の制限により、長期にわたり、生活の質が低下する、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く、をすべてみたし、かつ、診断基準、治療指針に関するガイドラインのあること、となった。そこで、いままで小慢の対象となっていた外科的疾患(小児悪性固形腫瘍、胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症)に加え、4要件を満たす疾患を、厚労省の研究班(田口班、仁尾班、窪田班、臼井班)の対象となっている疾患を中心に、日本小児外科学会の理事会に諮り疾患のピックアップを行った。

その結果は以下の疾患がリストアップされた。

総排泄腔遺残  
 総排泄腔外反症  
 声門下狭窄症  
 喉頭気管食道裂  
 リンパ管腫  
 喉頭狭窄  
 肝巨大血管腫  
 仙尾部奇形腫  
 潰瘍性大腸炎、クローン病  
 ヒルシュスプルング病  
 慢性特発性偽性腸閉塞症  
 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症  
 腸管神経節細胞僅少症  
 食道閉鎖症  
 先天性横隔膜ヘルニア  
 鎖肛  
 短腸症

### C. 研究結果

これらを事務局で判定していただいた結果が以下ようになった。

(○:4条件をみたす、△:事務局で不十分と判断、×:条件を満たさない)

総排泄腔遺残	○
総排泄腔外反症	○
声門下狭窄症	△
喉頭気管食道裂	△
リンパ管腫	○
喉頭狭窄	○
肝巨大血管腫	○
仙尾部奇形腫	○
潰瘍性大腸炎、クローン病	○
(備考:すでに難病指定)	
ヒルシュスプルング病	○
慢性特発性偽性腸閉塞症	○
巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症	○
腸管神経節細胞僅少症	○
食道閉鎖症	△
先天性横隔膜ヘルニア	△
鎖肛	△
短腸症	△

これに既存の小慢対象疾患も加えてカテゴリー別に分類されたものが以下ようになった。なお声門下狭窄症と喉頭狭窄は「気道狭窄」としてまとめられた。短腸症は対象疾患を先天性疾患と外傷に限定することで対象になった。

<b>悪性新生物</b>	
固形腫瘍（中枢神経系腫瘍を除く）	神経芽腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫など具体的病名あり
<b>慢性呼吸器疾患</b>	
気道狭窄	
リンパ管腫	
先天性横隔膜ヘルニア	
<b>神経筋疾患</b>	
仙尾部奇形腫	
<b>慢性消化器疾患</b>	
胆道閉鎖症	
先天性胆道拡張症	
ヒルシュスプルング病および類縁疾患	ヒルシュスプルング病 慢性特発性偽性腸閉塞症(CIIP) 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症(MMIHS) 腸管神経節細胞僅少症 (Congenital hypoganglionosis)
肝巨大血管腫	
総排泄腔遺残	
総排泄腔外反症	

潰瘍性大腸炎、クローン病（難病指定済み）	
短腸症	

これらの疾患について、それぞれの疾患を研究対象としている厚労省難病研究班（田口班、仁尾班、窪田班、臼井班）で診断基準と重症度分類と疾患概要を作成し、その内容を日本小児外科学会にて審議し承認した。なお、悪性新生物は日本小児血液・がん学会が担当、気道狭窄は日本小児呼吸器疾患学会と共同で作成した。さらに意見書についても研究班のメンバーで原案を作成し、事務局の調整を仰いだ。

最終的にここで残った小児外科疾患は、すべて小慢の対象疾患となり、平成 27 年 1 月 1 日から新制度がスタートした。またこのうち慢性特発性偽性腸閉塞症(CIIP)、巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症(MMIHS)、腸管神経節細胞僅少症(Congenital hypoganglionosis)のヒルシュスプルング病類縁疾患 3 疾患は平成 27 年 1 月 1 日に難病としても指定された。

#### D. 考察

慢性疾患を抱える子どもとその家族への支援の在り方（中間報告）平成 25.12 月（小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会）にて小慢事業の目的は 1.医療費助成、2.登録・管理、3.データの収集・解析・公表とし、現在の課題は 1.公平で安定的な医療費助成制度の確立、2.地域差・施設間差を生じないより公平な診断の確立、3.成人移行後の他事業へのスムーズな連携、4.小慢疾患対策の研究の促進、5.医療データベースとしての内容の充実、とした。今回小慢の見直し作業を遂行した日本小児科学会小慢委員会に日本小児外科学会が日本小児期外科系関連学会協議会の代表として参加できた。このこと

は大きな進歩である。

いままで小慢の要件を満たしているのに小慢の対象疾患として認知されていなかった外科疾患が審議の土俵に上ることができ、結果的に小慢の対象疾患としていくつかの小児外科疾患が承認されたのは、日本の小児外科の歴史上はじめてのことであり、小児外科疾患をもつ子どもたちにとって大きな意義をもつ。

小児外科は専門医の基本領域が外科専門医であり、診療形態も外科教室から独立したり、現在も外科教室の 1 部として診療している場合もあるため、政策的に小児科との連携が稀薄で、小児外科疾患をもつ患児が小児医療の政策的恩恵をうけにくい状況である。これは患児のために非常に不都合である。今回、小児医療の枠組みに小児外科が加わられたのは大いなる一歩と考えられる。またこういった動きのなかで日本小児外科学会のなかに「トランジション検討委員会」を立ち上げて活動開始したのも大きな進歩である。

#### E. 結論

難治性の小児外科疾患で、小慢の対象となる疾患を研究班ベースにピックアップし、診断基準、重症度分類、疾患概要を整備し、これを日本小児外科学会で検討し承認し、平成 27 年 1 月 1 日施行の新制度の対象疾患として認定された。また日本小児外科学会にトランジション検討委員会を発足させた。今後、トランジションする疾患は難病指定に向けて、必要な資料を提供するとともに、登録事業や臨床研究にこの制度を生かせるように日本小児外科学会として小慢事業と積極的に連携していくべきである。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H.  
Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature, *Surg Today*, 2014 Sep 12  
[Epub ahead of print] PubMed PMID: 25212566
- 2) Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nishi K, Nakamura M, Kudo H, Kawagishi N, Nio M. Liver transplantation following the Kasai procedure in treatment of biliary atresia: a single institution analysis, *Pediatr Surg Int.* 2014 Sep; 30(9): 871-5. doi: 10.1007/s00383-014-3552-4. Epub 2014 Jul 27. PubMed PMID: 25064225
- 3) 仁尾正記, 佐々木英之, 田中祐, 岡村敦, 渡邊智彦. 【小児肝胆膵疾患のトランジション】 小児肝疾患の外科的治療 葛西手術. 肝・胆・膵. 69 巻 4 号 pp.519-525, 2014.
- 4) 田中祐, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 西功太郎, 工藤博典, 中村恵美, 山木聡史, 鹿股利一郎, 渡邊智彦, 仁尾正記. 【エビデンスに基づく手術の適応とタイミング】 当科における先天性嚢胞性肺疾患 [先天性嚢胞状腺腫様奇形 (CCAM) および肺分画症] での検討, *小児外科* 46 巻 8 号 pp.798-802, 2014.
- 5) 工藤博典, 和田基, 仁尾正記. 【Intestinal Failure への挑戦】 新生児期、乳児期発症

の Intestinal failure の病態とその予後 特に肝障害の観点から, 消化と吸収 36 巻 3 号 pp.295-300, 2014.

- 6) 工藤博典, 和田基, 仁尾正記. 【小児の移植】 小児移植医療 小腸移植.移植 49 巻 2-3 pp.215-223, 2014
- 7) 佐々木英之, 田中祐, 仁尾正記. 【肝胆膵・術後病態を学ぶ】 膵胆管合流異常・先天性胆道閉鎖症術後 胆汁性肝硬変・肝不全に至る場合は(どのような疾患に移植が必要となるか、その頻度・術後経過時間も含めて), 肝・胆・膵 69 巻 1 号 pp. 29-35, 2014.
- 8) 仁尾正記. 胆道閉鎖症, *日本小児外科学会雑誌* 50 周年記念号 Page210-212, 2014
- 9) 西功太郎, 仁尾正記, 和田基, 佐々木英之, 風間理郎, 工藤博典, 田中祐, 中村恵美, 天江新太郎. 【直腸肛門奇形術後遠隔期の評価と再手術】 直腸肛門奇形術後の高度排便機能障害に対して antegrade continence enema 法を導入した 3 例, *小児外科* 46 巻 1 号 pp.61-65, 2014

### 2. 学会発表

- 1) Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H: Does hepatic hilum morphology influence long-term prognosis in type I/I cyst biliary atresia? 2014/5/28, 47th Pacific Association of Pediatric Surgeons, Banff  
他 72 件

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 小児慢性特定疾患治療研究事業における Record Linkage システムの開発と 整備 : Febrl (Freely Extensible Biomedical Record Linkage) 日本語版の開発

研究分担者: 野間 久史 (統計数理研究所データ科学研究系計量科学グループ 助教)

**研究要旨** 本研究では、小児慢性特定疾患治療研究事業で収集されたデータを、外部の公的統計や他研究事業のデータベースと正確にリンクするための標準化された高機能の Record Linkage システムの開発と整備を行う。本年度は、Australian National University によって開発された Febrl (Freely Extensible Biomedical Record Linkage) を日本語対応化し、高度なプログラミング技術がなくても利用することができる、生物・医学領域の研究者にも扱いやすい Graphical User Interface を備えた高機能な Record Linkage システムの基盤整備を行った。また、開発した日本語対応版 Febrl は、本研究の成果物として、広く本邦における疫学研究・臨床研究でも利用できるように、小児慢性特定疾病情報センターのホームページにフリーソフトウェアとして公開し、本邦における医学研究の発展に資するものとして考えている。

### A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業のように、疾患登録などの 2 次データ(secondary data) を利用した疫学研究の多くはそれだけでは、十分な治療効果・曝露効果の評価を行うことが困難であり、複数の異なる情報源からのデータをリンクして、曝露・アウトカムや交絡要因についての情報を揃え、統計的な分析を行うことになるのが一般的である(Olsen, 2008)。小児慢性特定疾患治療研究事業のデータを利用した、疫学研究・臨床研究を実施する際にも、例えば、厚生労働省の人口動態統計などの外部情報を利用することにより、より多くの研究仮説についての研究を行うことができる。これらのプロセスでは、複数のデータベースにある情報を正確にリンクすることが不可欠となるが、本研究事業では、米国の社会保障番号(social security number)のような個人を識別する情報が利用できず(本邦における、その他のデータベースも同様であ

る)。これらに頼らない、正確な Record Linkage 手法の確立が重要な課題となる。しかしながら、本邦では、諸外国のような公共の Record Linkage システムやソフトウェアはなく、特に、非専門家には、海外の高度なソフトウェアを駆使した解析は、困難でもある。

本研究は、上記のような問題を鑑みて、小児慢性特定疾患治療研究事業における、標準化された Record Linkage システムの開発と整備を行うものである。その主たる目的は、非専門家にも容易に扱うことのできる、日本語対応したシステムを開発し、小児慢性特定疾患治療研究事業のデータを有効に活用した疫学研究・臨床研究のエビデンスを生み出す基盤整備を行うことである。

### B. 研究方法

昨年度の研究により、海外の先進的な研究

機関における Record Linkage システムの運用状況や、情報工学領域における最新の研究動向の調査を行った。これにより、Australian National University のコンピュータ科学部門によって開発された Febri (Freely Extensible Biomedical Record Linkage) が、本研究の目的に合致した相応しいソフトウェアであると判断し、Python のソースプログラムを改変するなどして、その日本語対応化を行った。

また、開発された日本語対応 Febri は、本研究事業の成果物として、広く一般の本邦における疫学研究・臨床研究でも利用できるように、汎用性・公共性の高いパッケージとして、小児慢性特定疾病情報センターのホームページにフリーソフトウェアとして公開する。

(倫理面への配慮)

本研究は、方法論やシステム・ソフトウェアの開発が目的であり、実際の患者情報などを利用することはないため、倫理審査は不要と考えられた。

### C. 研究結果と考察

Record Linkage の統計学的方法論や計算アルゴリズムについては、古くから研究が行われており、確率的な Linkage の方法も含め、十分に確立された方法論が存在する(詳しくは、Christen, 2012; Gomatam et al., 2002; Herzog et al., 2007; Li and Shen, 2013 などを参照)。本研究事業で運用するシステムでは、これらの方法を十分に標準的な機能として備えたものを構築することが望ましいと考えられた。海外では、Statistics Canada の GRLS (Generalized Record Linkage System; Fair, 2004) や US Census Bureau のソフトウェアなど、公的な機関が開発したシステムが複数開発されている。また、商用のソフトウェアも多く流通しているが (Herzog et al., 2007)、これらのソフトウェアでは、一般的に、高額の利用料金が必要となる。一方で、R のパッ

ケージ Record Linkage (Sariyar and Borg, 2010) などのように、フリーのソフトウェアも開発されており、これらを含めれば、海外では、かなりの数のシステム・ソフトウェアが利用可能である。残念ながら、本邦では、これまでは、このような専門的な機能を備えたソフトウェアが公的機関から公開されていなかったというのが実態である。

しかし、これらのソフトウェアの多くは、海外で開発されたものであり、日本語で入力されたデータベースのデータ処理に対応していないことなどが難点として挙げられる。また、R の Record Linkage のように、特定のプログラム言語に習熟していないと実践での利用が難しいというパッケージもあり、医学・健康科学の分野における統計や計算機に習熟していない研究者やテクニシャンが利用するには敷居が高いというのも実情である。一方で、これらの条件を満たすシステムを新たに構築するためには、膨大なコストと労力が必要となる。

そこで、本研究では、上記のような条件を鑑みて、多くのシステムを精査した結果、Australian National University のコンピュータ科学部門のグループが開発した Febri (Freely Extensible Biomedical Record Linkage; <http://datamining.anu.edu.au/>) を日本語化して利用することを検討した。Febri は、比較的新しく開発されたフリーの Record Linkage のソフトウェアであり、古典的な確率的な Linkage の方法も含めて、最新の機械学習の方法まで、かなり広範な機能が網羅されている(Christen, 2007; 2008)Febri は、単に Record Linkage の技術的なアルゴリズムだけではなく、最も煩雑な、その前段階のデータクリーニングのための機能も充実しており、標準的に使う機能は、概ねそのまま利用することができる。加えて、Graphical User Interface (GUI) によるシステムを備えており、特定のプログラミング言語に習熟しているという必要はなく、Microsoft Excel のよう



な表計算ソフトの上で、データの処理・操作、また、高度な連結アルゴリズムを実行することができる。利用画面のスナップショットを、図 1 に示す。先述の通り、最新の高度な連結アルゴリズム(サポートベクトルマシンなど)も実装されており、これらの高機能な計算モジュールを、GUI の直感的なシステムの上で利用することができる。

本研究では、Australian National University のコンピュータ科学部門の Febrl 開発グループの了承を得て、ソフトウェアの日本語化を行った。日本語対応化した Febrl は、オリジナルの Febrl で利用することができる、すべての機能を保持した上で、日本語入力されたデータベースを扱うことができるように改修されている。データセットの入出力も、Excel のフォーマットなどによって作成できるデータテーブルによって可能であり、高度な計算機技術はなくても、容易に取扱いが可能である。また、ソフトウェアのインストールを行う上では、Python などの複数のバックグラウンドモジュールを導入する必要があるが、これらについても専門的な知識がなくても一括してインストールができるように、パッケージ化したインストールモジュールを作製した。導入レベルでの使用のために、日本語による簡易版マニュアルも作成している。

日本語対応 Febrl は、本研究事業のみではなく、より一般的に広く本邦における疫学研究・臨床研究でも利用できるように、汎用性・公共性の高いものとして、小児慢性特定疾病情報センターのホームページにフリーソフトウェアとして公開しており(図 2 にスナップショットを示す)、本邦における医学研究の発展に資するものとして考えている。また、以上の研究成果は、第 25 回日本疫学会学術総会において報告を行った(Noma and Christen, 2015)。

## D. 結論

疫学研究・臨床研究において、Record Linkage の重要性は、古くから認識されていたが、本邦で利用可能な統計情報においては、米国のような社会保障番号による正確なリンクができないという難点があり、近年でも、薬剤疫学のデータベース研究などで同様の議論が繰り返し挙がっている(久保田、2011)。本研究の成果として開発される Record Linkage システムやソフトウェアは、汎用性・公共性の高いものとして、広く我が国における医学研究の発展に資するものと考えればと考えている。

一方で、Record Linkage そのものは、対治療法以外の何物でもなく、長期的な視野で見れば、これらの公的な統計や疾病登録のデータベースを科学的研究に有効活用するために、個人を識別する統一化された ID などを、省庁間・研究事業間を問わずに導入するなどの抜本的な改革が要求される場所である。

## E. 引用文献

- 1) Christen, P. (2007). Febrl—Freely Extensible Biomedical Record Linkage (User Manual; ver. 0.4.01). Department of Computer Science, The Australian National University.
- 2) Christen, P. (2008). Febrl—Freely Extensible Biomedical Record Linkage. Proceedings of the Australian Workshop on Health Data and Knowledge Management, Wollongong.
- 3) Christen, P. (2012). Data Matching—Concepts and Techniques for Record Linkage, Entity Resolution, and Duplicate Detection. Springer, Berlin.
- 4) Fair, M. (2004). Generalized record linkage system—Statistics Canada's

- record linkage software. *Austrian Journal of Statistics* 33: 37-53.
- 5) Gomatam, S., Carter, R., Ariet, M., and Mitchell, G. (2002). An empirical comparison of record linkage procedures. *Statistics in Medicine* 21: 1485-1496.
- 6) Herzog, T. N., Scheuren, F. J., and Winkler, W. E. (2007). *Data Quality and Record Linkage Techniques*. New York, Springer.
- 7) 久保田潔. (2011). アジアのデータベースとレコード・リンケージ. *薬剤疫学* 16: 27-35.
- 8) Li, X., and Shen, C. (2013). Linkage of patient records from disparate sources. *Statistical Methods in Medical Research* 22: 31-38.
- 9) Noma, H., and Christen, P. (2015). Febri Japanese edition: A freely available record linkage system for medical researchers in Japan. *Journal of Epidemiology* 25 (Suppl. 1): 133.
- 10) Olsen, J. (2008). Using secondary data. In *Modern Epidemiology* (3rd edn.), Rothman, K. J., Greenland, S., and Lash, T. L., eds. pp. 481-491. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- 11) Sariyar, M. and Borg, A. (2010). The RecordLinkage package: Detecting errors in data. *The R Journal* 2: 61-67.
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

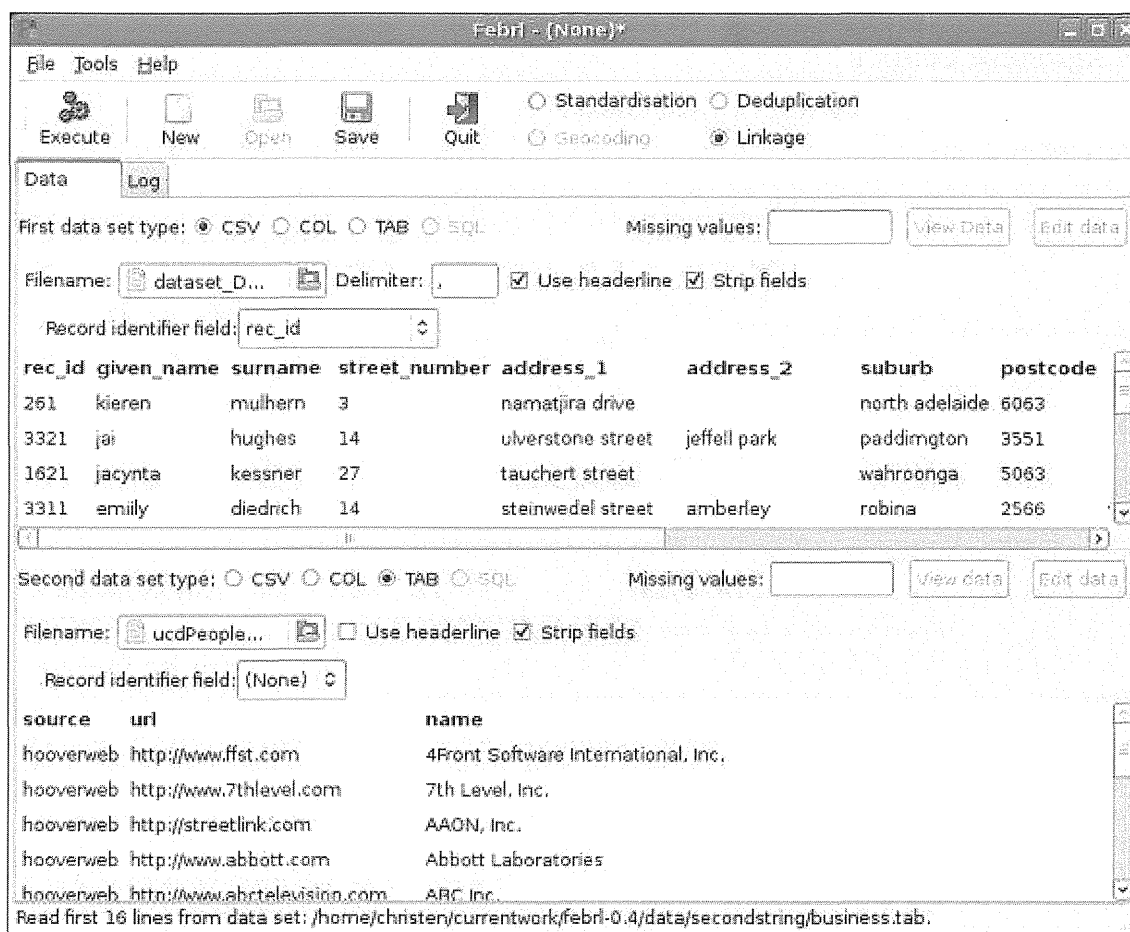


図1 Record Linkage ソフトウェア Febrl のスナップショット。複数のデータベースのデータを、簡単な手順で連結することができる。

<<http://sourceforge.net/projects/febrl/>>

A Freely Available Record Linkage System with a Graphical User Interface  
**Febri Japanese Edition**

ホーム  
HOME

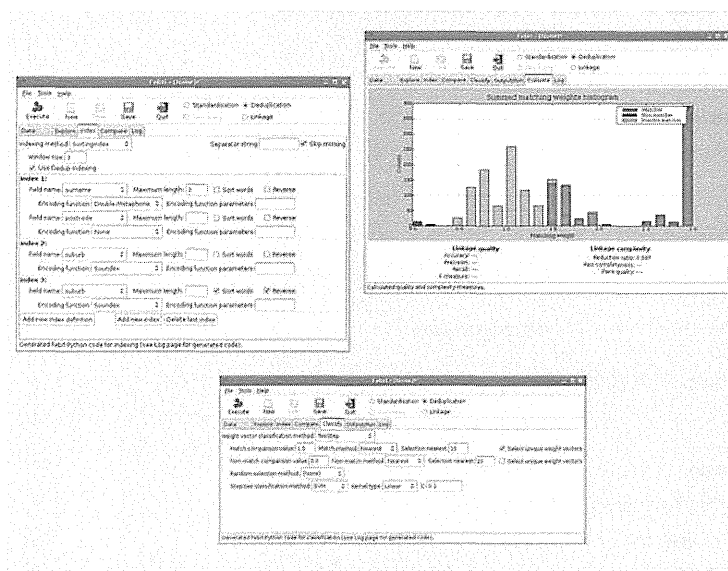
Febriとは  
ABOUT

インストール  
INSTALLATION

ドキュメント  
DOCUMENTATION

お問い合わせ  
CONTACT

**Febri** FREELY EXTENSIBLE BIOMEDICAL RECORD LINKAGE



小児慢性特定疾病情報センター  
 〒157-8535  
 東京都世田谷区大蔵2-10-1  
 国立成育医療研究センター 内  
 TEL: 03-3416-0181 (代表)  
 FAX: 03-3417-2694

独立行政法人  
**国立成育医療研究センター**  
 National Center for Child Health and Development

A Freely Available Record Linkage System with a Graphical User Interface

Febri (Freely Extensible Biomedical Record Linkage) は、複数のデータベースにおける個人のデータを正確に連結するレコードリンケージ (record linkage) のソフトウェアです。Febriは、GUI (Graphical User Interface) によるシステムを採用しており、Microsoft Excelのような表計算ソフトと同じような直感的な操作で、データのクリーニング・標準化から、最新の高度な連結アルゴリズムまでを利用することができます。Febriは、Australian National Universityのコンピュータ科学部門が開発したフリーソフトウェアであり、本ホームページでは、日本語対応したFebriを公開しています。

図2 Febri 日本語版の公開ページのスナップショット。小児慢性特定疾病情報センターのホームページにフリーソフトウェアとして公開しており、広く本邦における医学研究の発展に資するものとして考えている。

<http://www.shouman.jp/research/febri/>