

C. 研究結果・考察

1) 小児慢性特定疾患事業における胆道閉鎖症の登録状況の確認

まず、小慢を申請した全年齢層における、診断書作成医療機関の都道府県別（図 1）と実施主体都道府県別（図 2）の出生 1 万件あたりの症例数を示す。

このように、胆道閉鎖症については居住都道府県と主に治療を受けている医療機関の都道府県が一致していない症例が一定数存在していた。

さらにその状況を検討するために、1 歳以下の症例と 19 歳の症例において、居住自治体と医療機関との関係性を検討した。（表 1~4）

表 1、2 より 1 歳以下の症例では概ね居住地での治療が行われている。しかし、岐阜県や福井県といった小児外科専門施設が不足している地域では、居住地外での治療を要している。それらの症例は隣県の石川県や愛知県へ移動して治療されていることが推察される。

また表 3、4 では栃木県、京都府、熊本県への患者の流入率が高い点が目立つ。この 3 府県はいずれも肝移植のセンターがある自治体であり、胆道閉鎖症の肝移植症例の治療が集約化されている状況が窺われる。

小児慢性特定疾患研究事業のデータベースは症例の居住地と治療を受けている医療機関所在地の両者が特定できる特徴がある。しかし、一方で乳幼児医療制度と医療給付という点では重複しているため、登録の悉皆性では地域格差が存在する可能性がある。今後は胆道閉鎖症についての他のデータベース（National Clinical Database や胆道閉鎖症全国登録事業）と連携した解析により、胆道閉鎖症の治療実態について、更に詳細で正確な状況把握に繋がる可能性がある。

2) 発症率と地域差・季節性についての検討

胆道閉鎖症の発症の地域的な偏在と季節性については、議論がある。図 1 では自治体毎の

申請者数に差が認められるが、乳幼児医療制度との関連より、これのみでは地域的な偏在性を断ずることができない。

季節性については、図 3 のように出生月の発症数には関連があるようにも見受けられる。しかし、日本列島は南北に長く、同じ月でも北海道と沖縄では全く気候は異なる。

まず、登録症例全体について時系列分析を実施した。（図 4、図 5）

全体では季節因子の影響は限定的である。そこで都道府県を関口武の気候区分に準じて表 5 のように分類した。

この分類と生まれた月、降雨量、気温を従属変数として、各月の出生数で調整した胆道閉鎖症の発症数を目的変数とした一般化回帰モデルによる検討を行った。

今回検討した回帰モデルでは負の二項分布による回帰モデルが AICc では最も適合していた。

今回検討した項目の目的変数への効果の検定を Wald 検定で行ったところ、気候型は $p=0.012$ と有意であったが、生まれ月は $p=0.316$ 、気温は $p=0.657$ 、降雨量は $p=1.0$ と有意差を認めなかった。

特に発生率の変動に有意差を認めたのは、南海型であった。南海型は太平洋側気候に属する気候区分である。太平洋側気候は夏季多雨多湿、冬季少雨乾燥な気候であるが、南海型は温暖で 6 月と 9 月に雨量が非常に多くなる。また日照時間は梅雨期の 6 月に最小となる。

最後に気候区分毎に時系列分析を行った。このデータから季節因子のみを抽出したグラフが図 6 である。南海型は日本海型、東日本型、瀬戸内型、九州型とは異なった季節変動を呈しており、その変動幅も大きかった。

また南日本型（沖縄県）では全く季節変動を抽出できなかった点も注目される。しかしこれは単一の県であることより、1 ヶ月毎の集計では発生なしの月も多く認められることより、慎重に解釈を行う必要があると思われる。

今回の研究結果は、胆道閉鎖症の発生の地域

差として、欧米よりアジア地域でより高頻度と報告されていることとの類似点もあり、今後さらに詳細に検討すべき方向性の一つと考えられる。

D. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3.その他
いずれも無し

図1:医療機関別

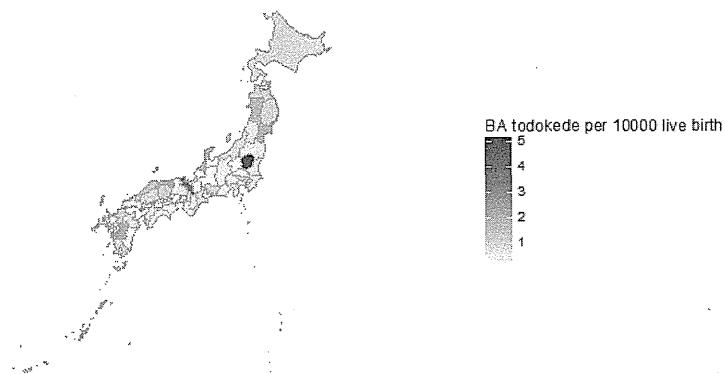
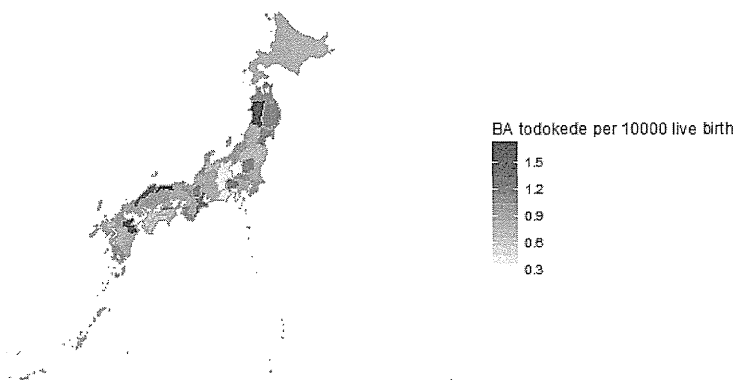


図2:自治体別



症例数

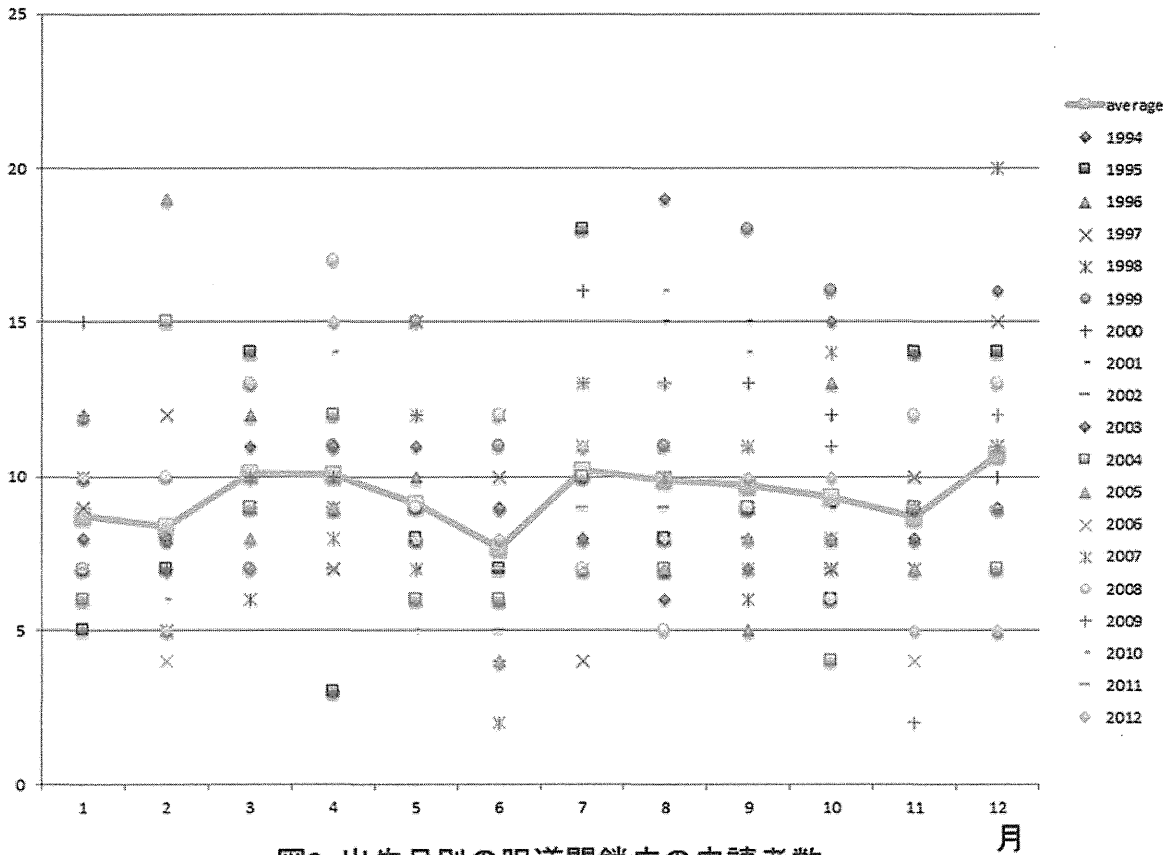


図3: 出生月別の胆道閉鎖症の申請者数

症例数

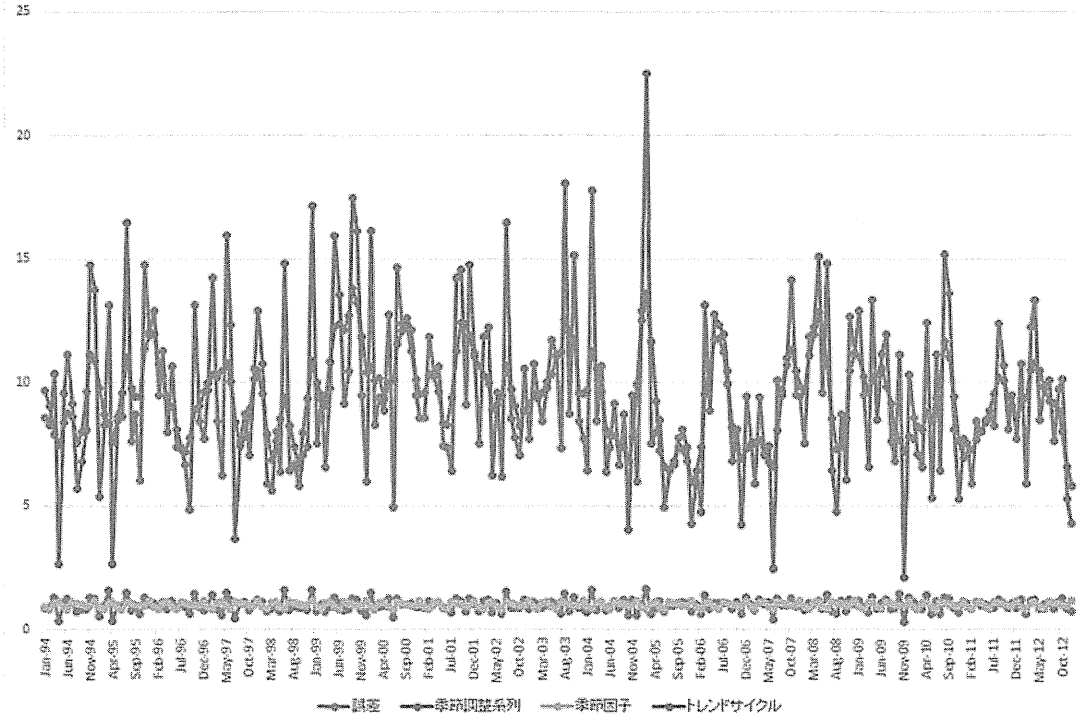


図4: 登録症例全体の時系列分析

影響のある症例数

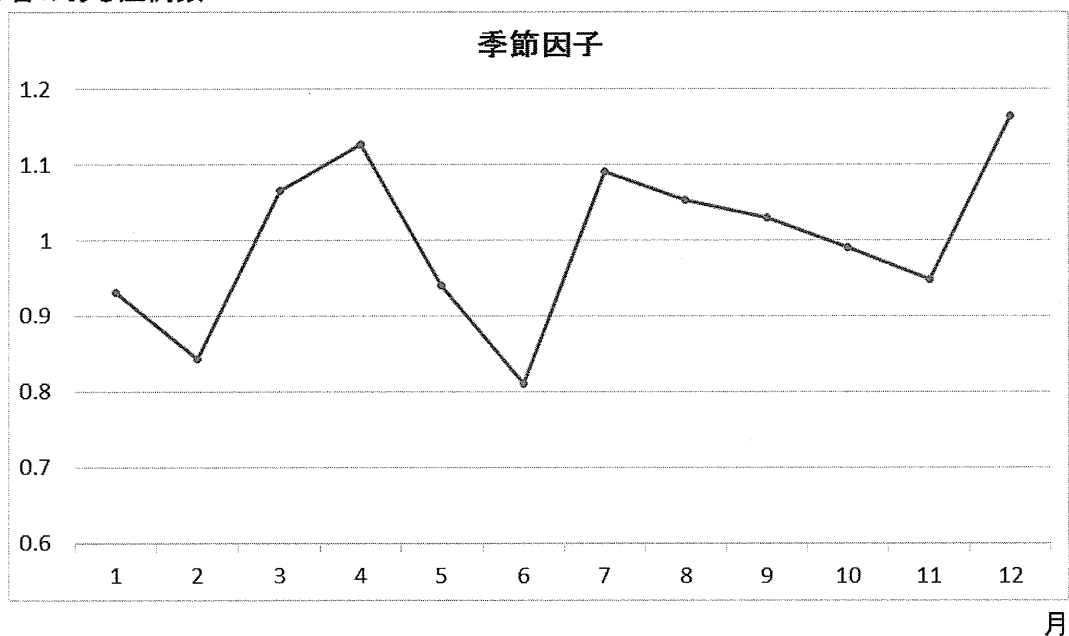


図5: 登録症例全体の季節因子

影響のある症例数

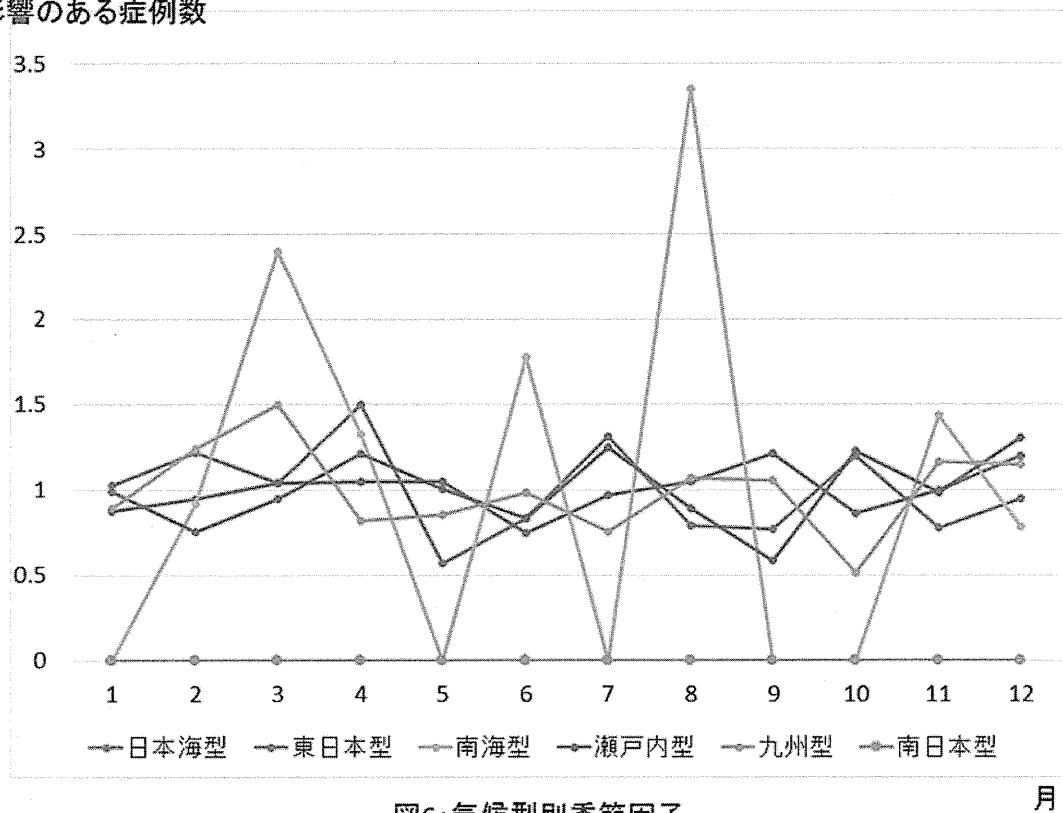


図6: 気候型別季節因子

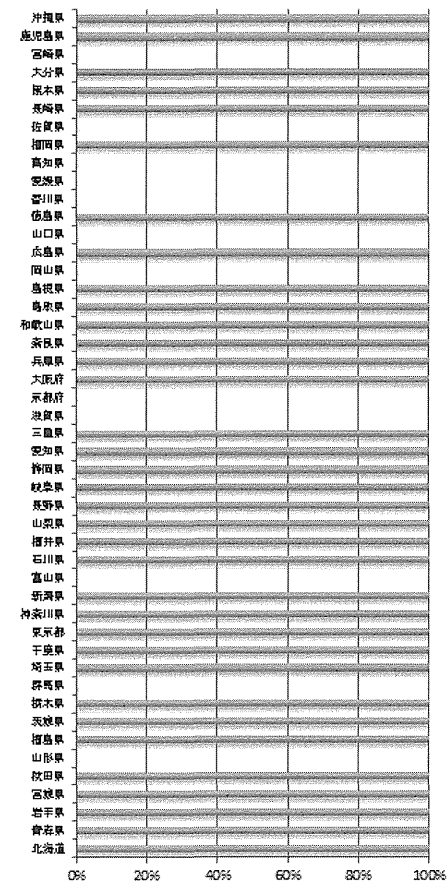


表1: 1歳以下, 居住地外での治療状況



表2: 1歳以下, 医療機関所在地外からの流入状況

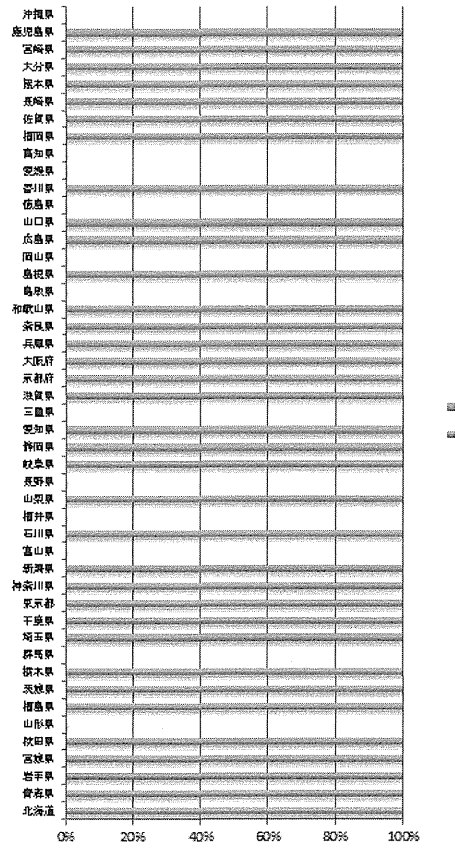


表3: 19歳, 居住地外での治療状況

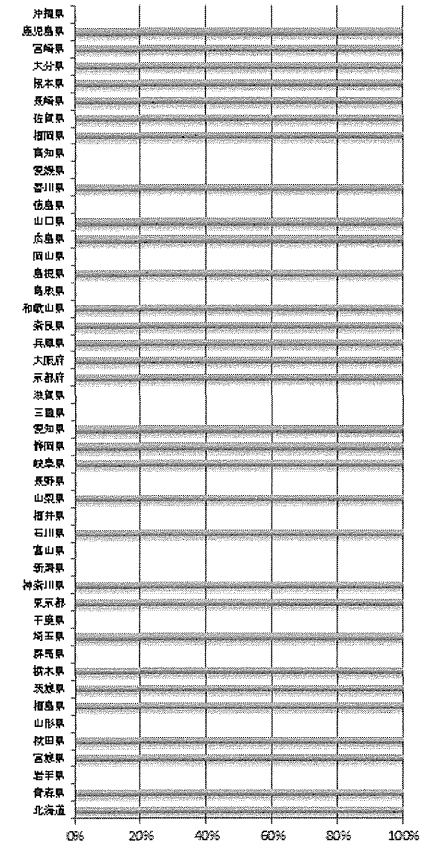


表2: 19歳, 医療機関所在地外からの流入状況

都道府県	気候型
北海道	日本海型
青森県	日本海型
岩手県	東日本型
宮城県	東日本型
秋田県	日本海型
山形県	日本海型
福島県	東日本型
茨城県	東日本型
栃木県	東日本型
群馬県	東日本型
埼玉県	東日本型
千葉県	東日本型
東京都	東日本型
神奈川県	東日本型
新潟県	日本海型
富山県	日本海型
石川県	日本海型
福井県	日本海型
山梨県	東日本型
長野県	東日本型
岐阜県	東日本型
静岡県	南海型
愛知県	東日本型
三重県	東日本型
滋賀県	日本海型
京都府	瀬戸内型
大阪府	瀬戸内型
兵庫県	瀬戸内型
奈良県	瀬戸内型
和歌山県	瀬戸内型
鳥取県	日本海型
島根県	日本海型
岡山県	瀬戸内型
広島県	瀬戸内型
山口県	瀬戸内型
徳島県	瀬戸内型
香川県	瀬戸内型
愛媛県	瀬戸内型
高知県	南海型
福岡県	九州型
佐賀県	九州型
長崎県	九州型
熊本県	九州型
大分県	九州型
宮崎県	南海型
鹿児島県	九州型
沖縄県	南日本型

表5: 都道府県と気候型

耳鼻咽喉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 守本 倫子（国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科 医長）

研究要旨

2015 年より咽頭・喉頭狭窄も小児慢性特定疾患治療研究事業の登録対象疾患となった。しかし、今までも気管切開を受ける重篤な症状を呈する症例については、気管狭窄として登録していた可能性が高い。今までの登録データを分析したところ、おそらく半数近くは下気道というよりは上気道の狭窄に伴う病態で登録されていたと考えられた。今後は正確に登録されるようになるため、病態や治療、予後が明らかになり、将来的には社会福祉政策に反映する基礎データとなることが期待できるだろう。

A. 研究目的

2015 年より慢性呼吸器疾患に認定されていた「気管狭窄」が、気道狭窄という群となり喉頭狭窄や咽頭狭窄、気管狭窄および気管・気管支軟化症を含むようになった。これらの登録はまだ始まったばかりであり、どの程度の症例数があるのか推測の域をでない。しかし、今までも咽頭・喉頭狭窄が病態でありながら、気管狭窄として登録していた症例も少なくなく、今後は正確な登録により実態の調査が可能になると考えられる。そこで、我々が他研究事業にて行った気道狭窄の調査結果と過去の気管狭窄として登録された症例について検討を行った。

B. 研究方法

対象と方法

① 小児慢性特定疾患治療研究事業登録データ解析

2014 年（平成 26 年）の小慢事業登録データを用い、慢性呼吸器疾患 3265 例のうち気管狭窄として登録されていた症例 897 例について、咽頭狭窄や喉頭狭窄などが疑われる症例を検索した。

② 小児気道狭窄に関する実態調査（厚労省科学研究・難治性疾患政策研究事業（代表 臼井規朗）による解析

2009 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までの間に内視鏡で診断され、気道狭窄による呼吸障害があり、1 ヶ月以上の人工呼吸管理や酸素療法を受け、気管切開や鼻咽頭エアウェイなどの管理を長期的に要している 16 歳未満の小児について、基礎疾患、治療方法、予後などを全国の大学病院、基幹病院にアンケート調査を

行った。

C. 研究結果・考察

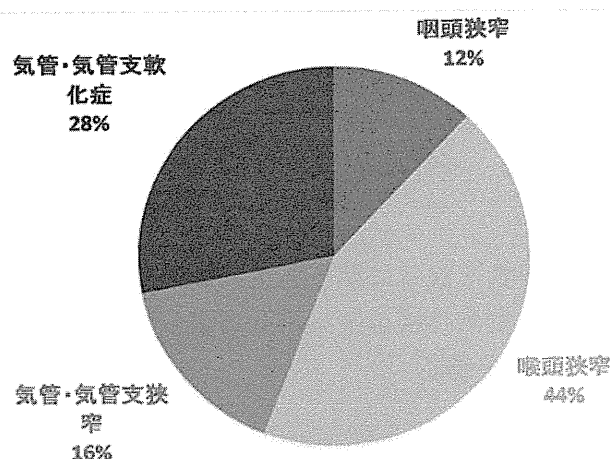
① 小慢「慢性呼吸器疾患」の内訳

慢性呼吸器疾患 3265 例のうち、気管狭窄と登録されていたのは 897 例 8 (35%) であった。これは慢性肺疾患 (50%) に次いで多く、続いて先天性中枢性低換気症候群 220 例 (9%) であった。気管狭窄症例について、喘息症状がないこと、また気管切開などの治療介入が必要であったものの、人工呼吸器の装着や酸素投与が必要ではない症例を抽出した。その結果を図 1 に示す。

② 小児気道狭窄に関する実態調査 (厚労省科学研究・難治性疾患政策研究事業 (代表 臼井規朗))

咽頭狭窄、喉頭狭窄、気管・気管支狭窄、および気管・気管軟化症の 4 つについて登録を行ったところ、登録症例は 510 症例であった。以下分類を示す。

本来の気管狭窄とされていた。16%であり、咽頭狭窄と喉頭狭窄で 50%を越えていた。



③ 喉頭狭窄と咽頭狭窄症例の予測

気管狭窄と登録されていた 897 例のうち、喉頭狭窄や咽頭狭窄などの上気道狭窄がどのく

らい含まれている可能性があるかを検討した。喘息症状を起こしているものや、気管切開のうち、人工呼吸器管理や酸素需要があるものは下気道の狭窄や軟化症、さらに肺胞換気障害などの病態も含まれていると推測されたため除外したところ、それでも 379 例が得られた。

他の調査結果でも、気管狭窄と比較して、咽頭や喉頭の狭窄症例は 3 倍以上いることが明らかになっている。ただし咽頭・喉頭狭窄が全例気管切開になっているわけではないため、気管切開をうけた一部が気管狭窄として登録された可能性は小さくないと考えられた。

昨年より咽頭狭窄、喉頭狭窄は気管狭窄とは異なる疾患として登録されることになった。診断基準がまだ曖昧な部分や、周知されていないことなどから、軌道にのるのはやや時間がかかる可能性もある。しかし、特に咽頭狭窄では頭蓋顔面奇形を伴いやすいため、治療にも難渋し、気管切開や気道拡大のための手術が将来に渡って続く可能性は高い。本研究事業に正しく登録されることでこうした頻度や病態、治療の実態が明らかになると、社会福祉政策に反映されることが期待できる。

D. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 守本倫子、二藤隆春、肥沼悟郎、西島栄治、前田貢作：外科的治療を要した小児咽頭狭窄の全国調査。第 67 回日気食学会、11 月 19 日、福島

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 / 2. 実用新案登録 / 3. その他
いずれもなし

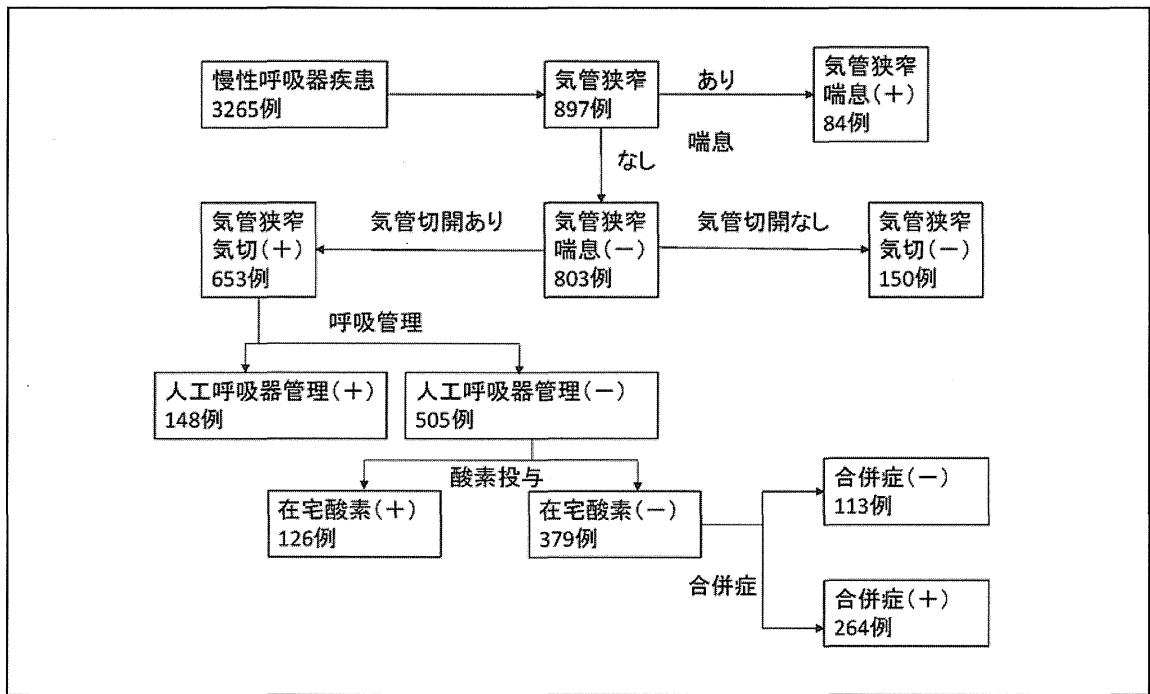


図 1. 平成 26 年度小児慢性病的疾患治療研究事業・慢性呼吸器疾患分類での気管狭窄登録疾患内訳

先天異常症候群領域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 小崎 健次郎（慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授）

研究要旨

19 の先天異常症候群が新たに小児慢性特定疾患として承認された。成人期へトランジション、確定診断のための遺伝子診断の保険化、19 疾患以外の先天異常症候群に対する政策的対応が今後の課題である。

A. 研究目的

先天異常の患者は、単一特定の臓器のみに異常を認める小児と、複数臓器に異常を認める小児に大別される。後者は従来より多発奇形症候群（multiple malformation syndrome）ないし先天異常症候群（congenital malformation syndrome）と呼ばれていた疾患群である。多発奇形症候群・先天異常症候群については正しく病名診断を行うことによって合併症の発症を予見し、発症の回避ないし症状の軽減が期待できる。一方で、生命の維持に関わる合併症を伴うことも少なくないことから、今般、小児慢性特定疾病リストにおいて新しく大分類病名として加えられることとなった。多発奇形症候群・先天異常症候群の多くで染色体異常や遺伝子変異が原因となっていることから、「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」という疾患群と呼称することとなった。

新規制度下での運用上の問題を洗い出すとともに、成人期の合併症について検討を行った。

B. 研究方法

日本小児遺伝学会を中心に診断基準・重症度分類について検討を行った。診断基準については臨床診断を中心としつつ、従来から原因遺伝子として知られているものがある場合には遺伝学的検査についても記載に含んだ。

実際の運用に際して診療上、問題となった点を抽出した。

（倫理面への配慮）

自施設における診療上の問題点の抽出と、文献的検討にとどまっており、特に倫理委員会による承認等は要しない。

C. 研究結果

「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」として19 疾患（群）が認められた。

- ① コフィン・ローリー（Coffin-Lowry）症候群
- ② ソトス（Sotos）症候群

- ③ スミス・マギニス (Smith-Magenis) 症候群
- ④ ルビンシュタイン・テイビ (Rubinstein-Taybi) 症候群
- ⑤ 歌舞伎症候群
- ⑥ ウィーバー (Weaver) 症候群
- ⑦ コルネリア・デランゲ (Cornelia de Lange) 症候群
- ⑧ ベックウィズ・ヴィーデマン (Beckwith-Wiedemann) 症候群
- ⑨ アンジェルマン (Angelman) 症候群
- ⑩ 5p-症候群
- ⑪ 4p-症候群
- ⑫ 18トリソミー症候群
- ⑬ 13トリソミー症候群
- ⑭ ダウン (Down) 症候群
- ⑮ 9から14までに掲げるもののほか、常染色体異常 (ウィリアムズ (Williams) 症候群及びプラダー・ウィリ (Prader-Willi) 症候群を除く。)
- ⑯ CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群
- ⑰ マルフアン (Marfan) 症候群
- ⑱ コステロ (Costello) 症候群
- ⑲ チャージ (CHARGE) 症候群

なお、「9から14までに掲げるもののほか、常染色体異常 (ウィリアムズ (Williams) 症候群及びプラダー・ウィリ (Prader-Willi) 症候群を除く。)」においてウィリアムズ (Williams) 症候群及びプラダー・ウィリ (Prader-Willi) 症候群が除かれている理由としては、他の疾患群 (慢性心疾患、内分泌疾患) において、小児慢性特定疾患として認められているためである。

染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群において、特に起こりやすい合併症として下記の5つの状態もしくは治療状態が考えられる。5基準のいずれかに該当する場合に小児慢性特定疾患の申請対象となる。

(第1基準) 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

(第2基準) 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

(第3基準) 治療で、呼吸管理 (人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

(第4基準) 腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする

(第5基準) 大動脈瘤破裂の場合、または破裂が予想される場合

本年度は、成人期合併症について、検討を行った。代表的な疾患として Down 症候群を含む染色体異常症について文献的な検討を行い、トランジションを行う上での留意点について検討した (参考文献参照)。

注意点として、甲状腺機能低下症の併発、抑うつ状態などの精神神経症状の合併、肥満に伴う睡眠時無呼吸、生活習慣病の早期発症が挙げられた。これらの合併症は他の先天異常症候群にも敷衍可能と考えられる。

アンジェルマン症候群とスミス・マギニス症候群については、成人の指定難病に関して、遺伝学的検査が必須とされた。アンジェルマン症候群の 1/4 程度を占めるメチル化異常症やスミス・マギニス症候群の一部を占める RAI1 遺伝子の変異について、保健適応となると期待される。

マルファン症候群やコステロ症候群については、難病指定ないし小児慢性への認定に関わる遺伝外来への受診の希望が増えた。健康保険による遺伝学的検査の実施が不可能である旨を説明したところ、理解が困難であるとの患者家族の意見が聞かれた。アンジェルマン症候群とスミス・マギニス症候群以外の先天異常症候群についても、同様の適応が認められることが期待される。

D. 考察

今回、19の比較的古典的であり頻度の高い疾患について小児慢性特定疾患に認定されたが、他に多くの、発症頻度が高くない先天異常症候群が存在する。これらの疾患に対してどのように行政的なアプローチを行うかが今後の課題である。先天異常症候群については、顔貌等が診断基準に入っており、必ずしも診断されていない患者もいると考えられる。客観的な診断法として遺伝子診断が挙げられるが、公費による遺伝子診断は一般化しておらず、今後の課題である。

さらに、これまでに知られていない先天異常症候群も存在すると考えられる。これらの疾患に対して、小児慢性特定疾患の対象となりがたいのが現状である。未診断疾患イニシアチブ(IRUD)などのプロジェクトを通じて、原因が解明されることが期待される。

E. 結論

19の先天異常症候群が新たに小児慢性特定疾患として承認された。成人期へトランジション、確定診断のための遺伝子診断の保険化、19疾患以外の先天異常症候群に対する政策的対応が今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小崎健次郎。長期予後と成人後の医学的問題：染色体異常症。日医雑誌 143:10:215-2128

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3.その他
いずれも無し

新生児科領域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 板橋 家頭夫（昭和大学医学部小児科学講座 教授）

研究要旨

新生児領域から、新たに小児慢性特定疾患に追加すべき疾患として、先天性トキソプラズマ感染症、および先天性サイトメガロウイルス感染症を提案したい。これらは、現時点で予防法が確立しておらず、また一部の児は難聴や発達遅滞、視力障害などの様々な合併症を有し、その程度によっては生命のみならず、長期に及び著しい生活の質の低下につながる。これらは小児慢性特性疾患の4要件を満たすと考えられ、今後考慮すべきであると考えられる。

研究協力者：

南 宏尚（高槻病院総合周産期母子医療センター部長）

長 和俊（北海道大学周産母子センター准教授）

A. 研究の背景

現在、新生児領域からの第一次の小児慢性特定疾患として、慢性肺疾患および先天性肺胞蛋白症（遺伝性間質性肺疾患）がリストアップされた。しかしながら、近年 TORCH 症候群に含まれる先天性感染症としてサイトメガロウイルス感染症やトキソプラズマ感染症が増加傾向にあることが示されたことや、患者会の強い要望もあり、これら2つの疾患が小児慢性特定疾患として将来組み込まれる必要があるかどうかについて、4要件に照らし合わせ、以下のようにまとめた。

先天性サイトメガロウイルス感染症

1. 概要

多くは妊娠中の妊婦がサイトメガロウイルスによる初感染をおこし、胎児が感染することにより発症する。出生時より何らかの異常を認める場合や、無症状の場合もある。効果的な治療法は現時点では確立しておらず、出生時の症状の有無に関わらずその後難聴や発達障害など遅発性障害を合併する場合もある。

2. 原因

多くが妊娠中のサイトメガロウイルス初感染が原因である。妊婦の抗体保有率が低下傾向にあることが重要な要因である。希ではあるが、既感染妊婦においてサイトメガロウイルスが再活性化することにより胎児が感染することがある。

3. 症状

症候性の場合には、胎児発育遅延にともなう低出生体重、肝脾腫、脳室内石灰化、脳室拡大、肝機能異常、血小板減少、網膜炎、けいれんな

どの症状を伴う。無症候性の状態で出生しても、その後難聴や精神運動発達遅滞、てんかんなど遅発性障害が出現することがある。症候性、無症候性にかかわらず何らかの異常を伴う先天性サイトメガロウイルス感染症の頻度は、現在出生 1000 名に対し 1 と推定されている。

4. 治療法

妊娠中に診断された例に対する有効な治療法は確立されていない。症候性の児に対する抗ウイルス薬の有効性を示す報告もあるが意見の一致をみていない。これらの薬剤は、副作用が強く、その使用にあたっては慎重な判断が求められる。

5. 予後

症候性の場合、出生時の異常がそのまま継続する可能性があり、発達予後、視力障害、てんかん、聴力障害が生涯にわたり QOL に影響する。また、たとえ出生時に無症候であっても、遅発性に精神発達遅滞や運動障害、聴力障害などが出現する場合にも同様に生涯にわたり QOL に影響する。

○要件の判定に必要な事項

患者数

約 6-8 万件（最大）

発病の機構

サイトメガロウイルスの子宮内感染によるが、詳細な機構は明らかになっていない

効果的な治療方法

未確立

長期の療養

運動発達の異常を伴う場合に必要

診断基準

あり（厚生労働科学班研究・成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究班」（平成 25 年度～27 年度）

先天感染が疑われる児に対しては、新生児尿サイトメガロウイルス（CMV）PCR 検査のほ

か、眼底検査、超音波断層法、CT、MRI、髄液 PCR、聴性脳幹反応（ABR）検査などを実施する。臍帯血ないし新生児血の CMV IgM 検査を行う。新生児尿で PCR 法ないしウイルス培養同定法で陽性で先天性 CMV 感染と診断される。先天感染児の約半数は血清 CMV IgM が陰性となる。ABR 異常は、しばしば生後数ヶ月後に出現するために、新生児期 Pass であっても、定期的にフォローし再検査が必要である。

重症度分類

先天性サイトメガロウイルス感染症が明らかで、小児期に何らかの症状が出現し継続している場合を対象とする。

先天性トキソプラズマ感染症

1. 概要

妊娠中の妊婦がトキソプラズマによる初感染をおこし、胎児に感染することにより発症する。出生時より何らかの異常を認める場合や、無症状の場合もある。すでに感染している場合、高い効果を持ち安全に投与できる薬物治療法は現時点では確立していない。出生時の症状の有無に関わらずその後視力障害や精神運動発達遅滞など遅発性障害を合併する場合がある。

2. 原因

妊娠中のトキソプラズマによる初感染が原因である。妊婦の抗体保有率が低下傾向にあることが重要な要因である。初感染の時期が妊娠早期であるほど出生時の異常が高度になる。しかしながら、感染後の詳細な進展機序は不明な点が多い。

3. 症状

症候性の場合には、胎児発育遅延にともなう低出生体重、肝脾腫、脳内石灰化、水頭症、肝機能異常、血小板減少、網脈絡膜炎、てんかんなどの症状を伴う。無症候性の状態で出生しても、その後視力障害や精神運動発達遅滞など遅発性障害が出現することがある。

4. 治療法

すでに胎内感染が成立した症候性の児に対する化学療法が試みられているものの、副作用を考慮すると慎重な判断が求められる。

5. 予 後

症候性の場合、出生時の異常がそのまま継続する可能性があり、精神運動発達遅滞、視力障害、てんかんが生涯にわたり QOL に影響する。また、たとえ出生時に無症候であっても、遅発性に精神発達遅滞や運動障害、視力障害などが出現する場合にも同様に生涯にわたり QOL に影響する。

B. 健康危険情報

該当なし

C. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

D. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3.その他
いずれも無し

○ 要件の判定に必要な事項

患者数

約 9100－91000 件

発病の機構

トキソプラズマによる妊婦の初感染を経て子宮内で母子感染が成立することにより発症するが、詳細な機序は不明な点も多い。妊娠初期では症候性感染を発症する確率が高くなる。

効果的な治療方法

未確立

長期の療養

運動発達の異常を伴う場合に必要

診断基準

あり（厚生労働科学班研究・医療技術実用化総合研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の診断治療体制の構築」研究班）（平成 26 年度）

母体の検査や出生した児の症状により先天感染が疑われる児に対しては、新生児の血清抗体価 (IgG, IgM) や血清や髄液を用いた PCR 検査を実施する。また眼底検査、超音波断層法、CT、MRI、髄液 PCR、聴性脳幹反応 (ABR) 検査を実施する。

重症度分類

先天性トキソプラズマ感染症が明らかで、小児期～成人期に何らかの症状が出現し継続している場合を対象とする。

皮膚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 新関 寛徳（国立成育医療研究センター皮膚科 医長）

研究要旨

小児慢性特定疾患事業に登録されている皮膚疾患は平成24年度には4疾患が登録されていた。本研究の目的は、旧制度での登録症例を分析し、新制度への集計が可能になった時点で比較していくための基礎資料とすることである。

平成24年度クリーニングデータをもとに登録された皮膚疾患（先天性白皮症、色素性乾皮症、先天性魚鱗癬、表皮水疱症）の疾患別登録件数、新規患者数、性別（女性%）、平均年齢、平均発病年齢、眼科の異常、遺伝子診断、合併症について検討した。4疾患（先天性白皮症、色素性乾皮症、先天性魚鱗癬、表皮水疱症の合計は224名、新規登録患者は22名であった。

例年の集計を比較することにより療養状況を把握していくとともに移行期支援の連携のために成人診療学会（日本皮膚科学会）、厚労省研究班（難治性皮膚疾患研究班）との連携に有用と思われた。

研究協力者：

鈴木民夫（山形大学皮膚科）
須賀 康（順天堂大学（浦安）皮膚科）
石河晃（東邦大学皮膚科）
岩月啓氏（岡山大学皮膚科）
錦織千佳子（神戸大学皮膚科）
荒川浩一（群馬大学小児科）
武井修治（鹿児島大学保健学科）

A. 研究目的

小児慢性特定疾患事業に登録されている皮膚疾患は現行の6疾患のなかでは、平成24年度には4疾患が登録されていた。先天性代謝疾患群に属したため意見書は同疾患群と同一である。平成27年1月より第14疾患群として皮

膚疾患群がスタートした。

本研究の目的は、旧制度での登録症例を分析し、新制度への集計が可能になった時点で比較していくための基礎資料とすることである。

B. 研究方法

平成24年度クリーニングデータを分析した。平成24年度登録の皮膚疾患（先天性白皮症、色素性乾皮症、先天性魚鱗癬、表皮水疱症）の疾患別登録件数、新規患者数、性別（女性%）、平均年齢、平均発病年齢、眼科の異常（あり件数）、遺伝子診断（実施+所見に記載あり件数）、合併症について検討した。

（倫理面への配慮）
該当なし。

C. 研究結果

表 1 に登録病名別件数を示す。旧制度では Hermansky-Pudlak 症候群は、先天性白皮症から独立していたが、ここでは症候性白皮症として白皮症に分類している。先天性魚鱗癬は Sjogren-Larsson 症候群のみが魚鱗癬症候群として記載されているが、その他の病名は3種類が記載されており、それ以外の 27 例は「先天性魚鱗癬」のみ記入されていた。

4 疾患（先天性白皮症、色素性乾皮症、先天性魚鱗癬、表皮水疱症の合計は 224 名、新規登録患者は 22 名であった。

表 2 に 4 疾患ごとの集計結果を示す。平均年齢は疾患ごとにさほどばらつきがない。合併症では眼科以外は疾患特異的な記載欄がないため、新制度での記載が期待される。

例年の集計を比較することにより療養状況を把握していくとともに移行期支援の連携のために成人診療学会（日本皮膚科学会）、厚労省研究班（難治性皮膚疾患研究班）との連携に有用と思われた。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 新関寛徳：マイオピニオン「小児慢性特定疾病」の新たな制度について、臨床皮膚 69(7): 498-9, 2015.06
- 2) 新関寛徳：「小児慢性特定疾病」制度について、日本小児皮膚科学会誌、印刷中
- 3) 新関寛徳：新しくなった「小児慢性特定疾病」制度、臨床皮膚、印刷中

2. 学会発表

- 1) 天谷雅行、錦織千佳子、新関寛徳（座長）：教育講演 2 変貌する難病診療の最前線、第 114 回日本皮膚科学会総会、横浜市、2015.5.29
- 2) 荒川浩一、石河晃（座長）：皮膚科領域の小児慢性特定疾病、第 39 回日本小児皮膚科学会学術大会、鹿児島市、2015.07.19

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3.その他
いずれも無し

表 1. 平成 24 年度登録件数：先天性代謝異常疾患群に登録された皮膚疾患（4 疾患）

大分類	登録病名	件数
先天性白皮症	(先天性白皮症、白皮症)	57
	Hermansky-Pudlak 症候群	5
色素性乾皮症		84
先天性魚鱗癬		75
	Sjogren-Larsson 症候群	1
	水疱型	17
	非水疱型	26
	道化師様魚鱗癬	4
	(先天性魚鱗癬)	27
表皮水疱症	(ヘルリッツ型、致死型)	3
合計		224

表 2. 平成 24 年度登録患者：先天性代謝異常疾患群に登録された皮膚疾患（詳細）

大分類	件数	新規患者 n	性別；女性 n(%)	平均年齢 yr	発病 年齢 yr	眼科の異常 n	遺伝子診断 n**	合併症
先天性白皮症	62	5	30(48)	7.0	0.017	49	24	18
色素性乾皮症	84	6	33(39)	11.0	0.2	12	60	48
先天性魚鱗癬	75	11	29(39)	7.92	0.09*	19	36	32
表皮水疱症	3	0	2(67)	5.7	0	0	2	2

yr:year, *n=66, **実施+所見に記載あり

小児慢性疾患対策の検討及びデータの精度向上に関する研究

研究分担者 森 臨太郎（国立成育医療研究センター 政策科学研究部 部長）

研究要旨

都道府県格差を数値化することで、小児慢性特定疾患治療研究事業登録の都道府県格差が算出できる可能性を検討するため、人口動態統計による小児の死亡率の都道府県格差を算出し、社会背景的説明ができるかの検証を行った。死亡数、あるいは、関連死因による死亡の都道府県格差を、人口動態統計を用いて算出し、同じ手法を用いて小児慢性特定疾病における登録の格差などを算出することは理論的に可能であることが判明した。今後においては小児慢性特定疾病のデータを用いて算出し検証する。

さらに、完全一致によるレコードリンケージだけではなく、今後小児慢性特定疾患治療研究事業のデータをより高い確率で縦断データ化するため、確率的レコードリンケージを行うことで、悉皆性が高められるかどうかの検証を行った。この検証では、確率的レコードリンケージを用いることで、同じ変数を使いつつも、一致率が高まった。こういった手法を積み重ねることで、小児慢性特定疾病の特性を踏まえた解析が可能になることが判明した。今後は、データの縦断化を目指し、さらに分析を進める。

研究協力者：

盛一 享徳（国立成育医療研究センター
臨床疫学部 研究員）
野間 久史（統計数理研究所データ科学研究系
助教）

研究 1)

都道府県格差を数値化することで、小児慢性特定疾患登録の都道府県格差が算出できる可能性を検討するため、人口動態統計による小児の死亡率の都道府県格差を算出し、社会背景的説明ができるかの検証を行った。

A. 研究目的

本研究は、今後小児慢性特定疾患治療研究事業にかかわるデータの利用を促進し、対策に資する研究が促進されるために、小児慢性特定疾患の登録データの精度向上を目的に、以下の二つの研究を行った。

研究 2)

完全一致によるレコードリンケージだけではなく、今後小児慢性特定疾患のデータをより高い確率で縦断データ化するため、確率的レコードリンケージを行うことで、悉皆性が高められるかどうかの検証を行った。

B. 研究方法

研究 1)

厚生労働統計協会が整理した人口動態統計における 1889 年より 2013 年までの都道府県別年齢別死亡数を用いて、わが国の 1889 年から 2013 年までの、0 歳未満死亡 (deaths of infants) および、5 歳未満死亡 (deaths of children under 5 years) に concentration index を年ごとに算出し、年次推移を表示した。今回は男女の総数で算出した。両者とも総数のみで、出生都道府県不明のデータおよび海外出生・海外死亡のデータは除外した。

研究 2)

レコードリンケージソフトウェア (CDC Link Plus および Febrl) を用いて、小児慢性疾患登録データである、慢性腎疾患群の平成 23 年度および平成 24 年度登録データを利用し (H23 年度登録総数 8845 件、H24 年度登録総数 9008 件)、単独パラメータでは同一年度のデータセット内での重複値が多いことを、受給者番号および生年月日を用いて示し、確率的レコードリンケージ (Probabilistic record linkage) によりアルゴリズムを作成し、実施主体番号+受給者番号+生年月日 の組み合わせデータでの一致率の向上を、検証した。

(倫理面への配慮)

研究 1) は、公開されているデータを用いた、二次的なデータ分析であり、特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。研究 2) は小児慢性特定疾患データを用いた理論的データ分析であり、同様に特別な倫理的配慮は不要と考えられた。

C. 研究結果

研究 1)

まず 2013 年の都道府県別乳児死亡 (1 歳未満乳児死亡) の分布が、出生数の都道府県別分布と比較して、どれくらいばらつきを認めるか、す

なわち、死亡率の都道府県格差について、concentration index という経済学領域で確立された格差の評価指標を用いて算出した (図 1)。青色部分と赤色部分の間の面積が concentration index である。

その後、この concentration index について、1889 年から 2013 年まで、都道府県別乳児死亡数と幼児死亡数 (5 歳未満乳児死亡) について算出し、推移を示した (図 2)。

Concentration index は、0 歳未満では年ごとのばらつきは少ないが、5 歳未満ではばらつき大きい。0 歳未満での傾向としては、戦前は少しずつ改善傾向を示していたが、戦後大きく悪化し、高度成長期に大幅に格差が是正され、バブル期に格差がほぼゼロになっていたが、2000 年以降急速に悪化をしてきている。5 歳未満乳児死亡においても同様の傾向が認められた。

研究 2)

A. 単独パラメータでは同一年度のデータセット内での重複値が多いことの証明

① 受給者番号のみでの重複調査

同一年度のデータセット内で 2 つ以上の重複 (同一番号が出現) する件数は以下となった。

H23 年 : 4539 件 (重複ペア数 : 6042 pairs)

H24 年 : 4895 件 (重複ペア数 : 6689 pairs)

② 生年月日のみでの重複調査

同一年度のデータセット内で 2 つ以上の重複 (同一の生年月日が出現) する件数は以下となった。

H23 年 : 重複ペア数 6599 pairs

H24 年 : 重複ペア数 6958 pairs

従って受給者番号や生年月日といった単独のパラメータで年度を越えたデータ結合は不可能であった。

B. 実施主体番号+受給者番号+生年月日 の組み合わせによるデータ結合 (現在の小慢にお