

日本小児科学会及び関係学会と連携した小児慢性疾患対策の検討

研究分担者 井田 博幸（東京慈恵会医科大学小児科学講座 教授）

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業の見直しに際して、日本小児科学会分科会のみならず子どもを診る可能性のある学会代表と本研究班が連携・協力して議論を行った。その結果、1. 対象疾患の見直し（既対象疾患の整理、疾患群分類の見直し、新規候補疾患の提示、分類法の整理）、2. 「疾病の状態の程度」案の提示、3. 客観的な診断基準案の提示、4. 医療意見書の作成、5. 審査・認定のサポートシステムの構築などの重要な成果が得られた。

以上の結果より、本連携システムは多くの、そして種々の課題に対して適切に対応することを可能にしたことで有意義であったと考えられる。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業の改正に際して、対象疾患・診断基準の再検討、意見書の見直し、審査認定システムの構築などについて議論する必要がある。そこで、日本小児科学会が中心となり、日本小児科学会分科会のみならず、子どもを診る可能性のある学会の代表を集め、小児慢性疾患委員会（以下「小慢委員会」を略す）を構築し、議論を行ったので、その成果を検証することを目的とする。

B. 研究方法

本研究班の分担研究者であり、かつ小慢委員会の日本小児科学会主担当理事の立場から本研究班と委員会の連携の状況についてまとめる。そして、それらの連携のもと得られた成果について報告する。

（倫理面の配慮）

本研究は患者情報などを用いた研究ではないことから特別な倫理的配慮は行わなかった。

C. 研究結果

1. 対象疾患の見直し

1) 既対象疾患の整理

①慢性に経過する。②生命を長期にわたって脅かす。③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる。④長期にわたって高額な医療の負担が続くという4要件をもとに従来の対象疾患を整理した。かつ①小児期には発症しないと考えられるようになった疾患、②治療成績の向上などにより慢性の経過をほとんどとらなくなった疾患、③名称・概念が使われなくなった疾患などの医学的観点から従来の対象疾患を整理した。その結果、19疾患を既対象疾患から除外した。

2) 疾患群分類の見直し

小児慢性特定疾患 514 疾患は従来、11 疾患群に分類されていた。しかし、今回の検討で「血友病等血液・免疫疾患」を「血液疾患」と「免疫疾患」に分け、「先天代謝異常症」などに内包されていた皮膚疾患を「皮膚疾患」として独立させた。そして「染色体または遺伝子に変化を伴う症候」を追加した。この結果、11 疾患分類から 14 疾患分類となった。

3) 新規候補疾患の検討

(1)で記載した 4 要件を満たす疾患を検討し、研究班・小慢委員会で議論し、107 疾患を新規の対象疾患とした。この結果、対象疾患は従来の 11 症候群 514 疾患から 14 症候群 704 疾患に増加した。

4) 分類法の整理

対象疾患を大分類名・細分類名の構造で整理し細分類名を対象疾患とした。この結果、疾患群→大分類→細分類と辿ることにより、当該疾患が小児慢性特定疾患の対象であるかどうかを容易に知ることができるようになった。

2. 「疾病の状態の程度」案の作成

一部の対象疾患において「疾病の状態の程度」案を作成した。1 例として気管支喘息においては助成の対象となる気管支喘息の状態として「ア. 1 年以内に 3 回以上の大発作がある場合」の「大発作」を“歩行困難な著明な呼吸困難またはバルスオキシメーターによる酸素飽和度が 91%未満の状態”とした。

3. 客観的な診断基準案の作成

新しい制度で小児慢性特定疾病助成の対象疾患 714 疾患全てに対して診断基準案を作成した。例えば腎機能低下の定義を「おおむね 3 か月以上、血清クレアチンが年齢性別ごとの中央値の 1.5 倍以上が持続すること」とした。

4. 医療意見書の作成

旧制度では 1 疾患群について 1 様式の医療意見書であったが、新制度では各疾病に専用の医療意見書を作成した。

5. 審査認定システムのサポート

従来、都道府県の審査委員会で審査を行っていたが、委員は少件数から成り、かつ各疾患群の専門家ばかりではなく、審査の公正性という観点で問題があった。そこで日本小児科学会分科会の協力のもと中央コンサルテーションを構築した。

D. 考察

今回の検討で本研究班のみならず、小児慢性特定医療疾病に関係する学会が連携したことにより、多くのそして種々の課題に対して対応できたことは有意義であったと考える。また、このような連携体制のもとで提出された上記の結果はその内容の質が高く妥当なものであったと考えている。今後はデータの登録システムの情報管理を適切に行い、小児慢性特定医療対象疾患の研究・診療に役立てることを推進していくことが重要であると考えられる。

E. 研究発表

- 1) 井田博幸. 小児医療における小児慢性特定疾患対策治療研究事業の意義. 小児科. 56: 1977-1982, 2015.
- 2) 井田博幸. 小児慢性特定疾病児童成人移行期支援モデル事業—Transition 問題の解決を目指して—. 日医雑誌. 144: 1174-1176, 2015.

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
いずれもなし

小児期の悪性新生物を対象にした小児慢性特定疾患治療研究事業の 疫学データとしての利用可能性について：晩期合併症診療情報収集の必要性

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部 教授）

研究要旨

小児期発症悪性新生物の代表疾患である進行神経芽腫と急性リンパ性白血病を小児慢性事業登録平成24年データから抽出した。治療終了5年以後も継続申請している症例がそれぞれ35%、29%いたが、晩期合併症などの診療必要度についての情報が不足していた。積極的治療終了5年以後の意見書に長期フォローアップを意識した晩期合併症診療情報収集の必要性がある。

A. 研究目的

小児期発症悪性新生物の代表疾患である進行神経芽腫と急性リンパ性白血病を小児慢性事業登録平成24年データから抽出し、積極的治療終了5年以後の意見書に長期フォローアップを意識した調査項目について検討し、晩期合併症診療情報収集の必要性について検討する。

B. 研究方法

1. 助成対象疾患「神経芽腫」診断時病期4の症例を平成24年事業登録データから抽出し、このデータから意見書提出時の臨床状況を解析する。
2. 助成対象疾患「急性リンパ性白血病」を平成24年事業登録データから抽出する。このデータから意見書提出時の臨床状況を解析する。
3. 上記2疾患の診断年から「積極的治療終了5年以後」と判断される症例を抽出し、そ

の診療状況データから長期フォローアップに必要な意見書記載項目を検討する。

（倫理面への配慮）

小児慢性特定疾患事業登録データは、申請時に研究利用について承諾を得ており、更に匿名化されている。従ってデータベース利用で、研究分担者が直接患者個人に遡って調査介入することはできない。

C. 研究結果

1. 神経芽腫：
診断時 Stage4 進行神経芽腫で24年度に継続申請をしたのは248例であり、発症年（平成）別申請件数を（図1）に示す。5年以上経過している平成18年診断以前の症例から急速に申請が減少する。「治療終了後5年経過まで助成」の縛りが明確である。一方、24年継続申請時に寛解状態にあり治療が終了している95例の中で、治療後経過観察期間が5年以上経過している症例は33症例34.7%ある（平成20年診断20

例、19年6例、18年2例、16年2例、14年1例、9年1例、7年1例)。5年以上経過して継続申請が必要な理由があった事が想像されるが、その詳細は不明。更にこれらの症例の晩期合併症に関する情報は取られていない。

2. 急性リンパ性白血病：

24年に継続申請をしたのは3197例であり、発症年(平成)別申請件数を(図2)に示す。進行神経芽腫と同様に、5年以上経過している平成18年診断以前の症例から急速に申請が減少する。24年度継続申請時に寛解状態にあり治療が終了している1690例の中で、治療後経過観察期間が5年以上経過している症例は469症例(29.3%)であった(平成20年診断297例、19年131例、18年12例、17年9例、16年3例、15年2例、14年5例、13年3例、12年2例、11年10例、9年各1例)。再発などの情報が不明瞭で、5年以後の治療必要性についての情報は得られていない。神経芽腫と同様に、晩期合併症の情報はない。

3. 進行神経芽腫と急性リンパ性白血病の比較：

進行神経芽腫と急性リンパ性白血病を比較すると、治療終了5年以後の継続申請件数は急性リンパ性白血病でより急速に減少する特徴がある(図2,3)。白血病と異なり進行神経芽腫では手術治療、放射線治療、造血細胞移植などの影響が5年以後の診療必要性の要因になっている可能性がある。現行の小児慢性特定疾患医療助成が「積極的治療終了5年」以後も必要な助成を行うのであれば、晩期合併症などの診療必要度についての情報を意見書に盛り込む必要がある。

D. 考察

小児期発症悪性新生物の代表疾患である進行神経芽腫と急性リンパ性白血病を小児慢性事業登録平成24年データから抽出して検討した。晩期合併症などの診療必要度についての情報が不足していることは明らかであった。これらの疾患では患者のほとんどが臨床試験に参

加し、計画的に情報は収集され、治療を受けている。発生頻度、診断法の確立、重症度判定、治療開発はこの臨床試験が優れている。一方で、診療が必要な患者の長期支援は小児慢性特定疾患医療助成の特徴であり、期待されている事である。医療助成下に定期的に外来通院を促し、適切な検査や指導を行う必要がある。更に継続申請の意見書には晩期合併症の情報を積極的に収集する項目の設置が必要である。

E. 結論

悪性新生物においては、積極的治療終了5年以後も医療助成を行い、晩期合併症の検査、適切な診療、指導を行い、これらの情報を意見書に盛り込む必要がある。

F. 健康危険情報

本分担研究に関して、該当する情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomizawa D, Kato M, Takahashi H, Fujimura J, Inukai T, Fukushima T, Kiyokawa N, Koh K, Manabe A, Ohara A. Favorable outcome in non-infant children with MLL-AF4-positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol* 102(5): 602-610, 2015.
- 2) Gocho Y, Kiyokawa N, Ichikawa H, Nakabayashi K, Osumi T, Ishibashi T, Ueno H, Terada K, Oboki K, Sakamoto H, Shioda Y, Imai M, Noguchi Y, Arakawa Y, Kojima Y, Toyama D, Hata K, Yoshida T, Matsumoto K, Kato M, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A; from the Tokyo Children's Cancer Study Group. A novel recurrent EP300-ZNF384 gene fusion in B-cell precursor acute lymphoblastic

leukemia. *Leukemia* 29(12): 2445-2448, 2015.

- 3) Kato M, Manabe A, Saito AM, Koh K, Inukai T, Ogawa C, Goto H, Tsuchida M, Ohara A. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with very late relapse: a retrospective analysis by the Tokyo Children's Cancer Study Group(TCCSG). *Int J Hematol* 101(1): 52-57, 2015.
- 4) Kobayashi K, Miyagawa N, Mitsui K, Matsuoka M, Kojima Y, Takahashi H, Ootsubo K, Nagai J, Ueno H, Ishibashi T, Sultana S, Okada Y, Akimoto S, Okita H, Matsumoto K, Goto H, Kiyokawa N, Ohara

A. TKI dasatinib monotherapy for a patient with Ph-like ALL bearing ATF7IP/PDGFRB translocation. *Pediatr Blood Cancer* 62(6): 1058-1060, 2015.

2. 学会発表

この研究課題に関する学会発表なし。

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

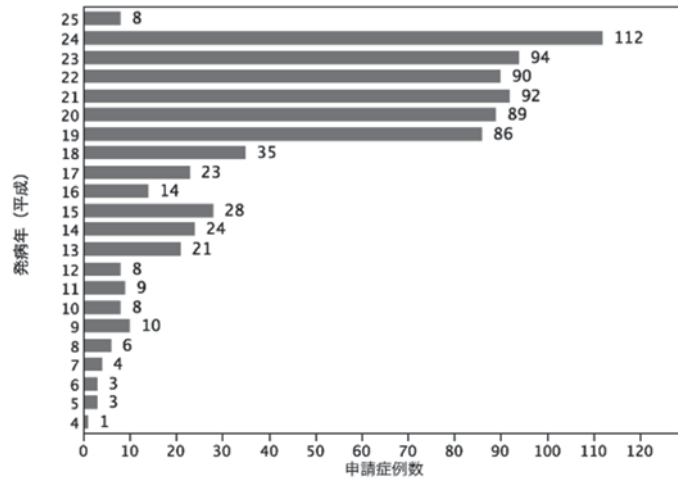


図1. 24年度申請神経芽腫の発症年（平成）別申請者数

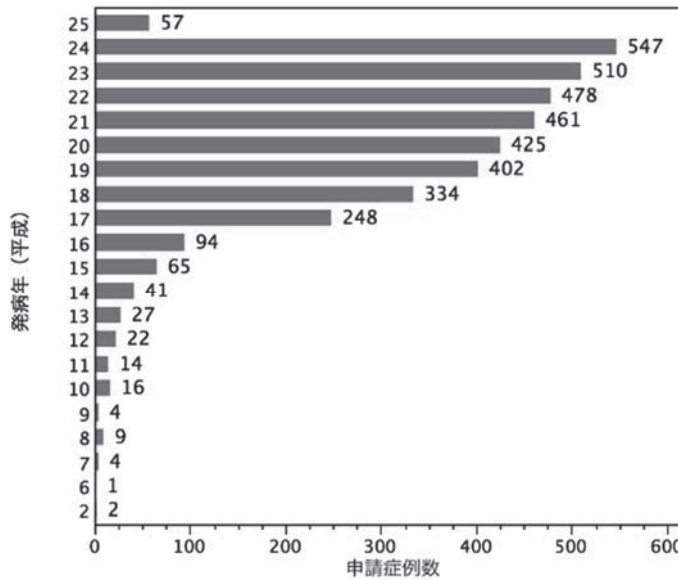


図2. 24年度申請急性リンパ性白血病の発症年（平成）別申請者数

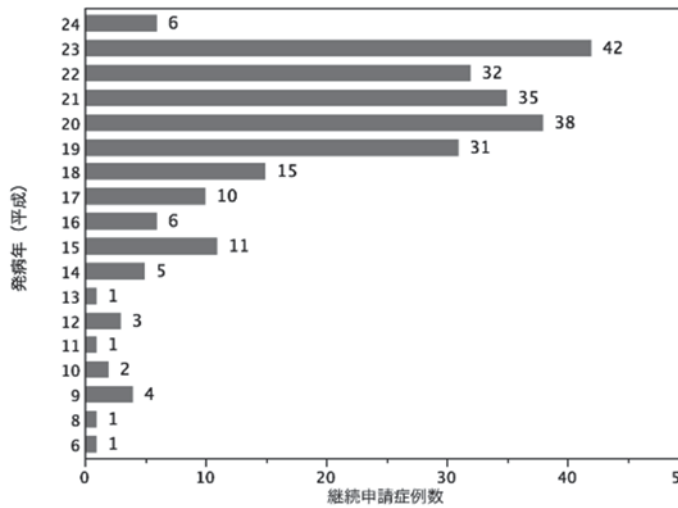


図3 24年度継続申請した診断時進行神経芽腫の発症年（平成）別申請者数