

- ### 研究成果
- A. 対象疾患の見直し
 1. 既対象疾患の整理
 2. 疾患群分類の見直し
 3. 新規候補疾患の検討
 4. 分類法の整理
 - B. 「疾病の状態の程度」案の作成
 - C. 客観的な診断基準案の作成
 - D. 医療意見書の作成
 - E. 審査認定システムのサポート

- ### 小児慢性特定疾病の疾患群・疾患数の変更
- | | | |
|--|--|---|
| <p>《旧制度》514疾病(516)</p> <ul style="list-style-type: none"> ①悪性新生物 ②慢性腎疾患 ③慢性呼吸器疾患 ④慢性心疾患 ⑤内分泌疾患 ⑥膠原病 ⑦糖尿病 ⑧先天性代謝異常 ⑨血友病等血液・免疫疾患 ⑩神経・筋疾患 ⑪慢性消化器疾患 | | <p>《新制度》704疾病(760)</p> <ul style="list-style-type: none"> ①悪性新生物 ②慢性腎疾患 ③慢性呼吸器疾患 ④慢性心疾患 ⑤内分泌疾患 ⑥膠原病 ⑦糖尿病 ⑧先天性代謝異常 ⑨血液疾患 ⑩免疫疾患 ⑪神経・筋疾患 ⑫慢性消化器疾患 ⑬染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群 ⑭皮膚疾患 |
|--|--|---|

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

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部 教授）

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる悪性新生物の事業登録データの疫学データとしての利用可能性を明らかにする目的で、26 年度は既存の日本小児血液・がん学会疾患登録データベース（以下、学会登録）との間で精度を比較し、27 年度は晩期合併症の診療状況把握状況について検討した。疫学データとして、新規診断症例の悉皆性は学会登録データが優れている可能性が高いが、小慢データは今後晩期合併症の診療情報を収集する事で、患者診療の質向上への施策提言に資する疫学データベースになることが期待される。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる悪性新生物の事業登録データの疫学データとしての利用可能性を明らかにする目的で、26 年度は既存の日本小児血液・がん学会疾患登録データベース（以下、学会登録）との間で精度を比較し、27 年度は晩期合併症の診療状況把握状況について検討した。

B. 研究方法

- ① 25 年度に「小児慢性特定疾患治療研究事業の見直し」作業により、疾患定義を明確化する。
- ② 26 年度学会登録と症例数、性別など基礎的項目の比較検討を、2011 年診断の悪性新生物から「神経芽腫」を選び、データ精度の確認を行う。

- ③ 27 年度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。

（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。学会登録データは匿名化されて収集され、本研究分担者には更にデータセンターで統計処理されたデータの形式で提供されている。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 「診断の手引き」「疾患概要」文、「意見書」

書式の完成：悪性新生物について日本小児血液・がん学会会員を執筆者に指名し、分担執筆して完成させた。「診断の手引き」「疾患概要」文は Web 公開され、臨床医が 27 年 1 月から意見書作成に利用できるようになった。

② 小慢データ、学会登録 2 つのデータベースの比較 (表)：2011 年の診断症例は学会登録が 100 例、小児慢性は 113 例。男児症例数は同一であったが、女児は大きく異なった。診断年齢毎の症例数では 0 歳時診断男児が学会登録 20 例に対して小児慢性 13 例、3 歳時診断男児が学会登録 6 例に対して小児慢性 11 例と違いが目立った。小児慢性登録のもう一つの特徴は、6 歳以上診断例が 17 例と学会登録 6 例に対して目立つことであった。

③ a. 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 例であった (図)。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。

b. 急性リンパ性白血病：24 年に継続申請をしたのは 3197 例であった。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 年 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。

D. 考察

疫学データとして、新規診断症例の悉皆性は学会登録データが優れている可能性が高い。一方で診断後長期間の診療状態把握では小慢データ (継続申請意見書) に期待が寄せられるが、現状の意見書には晩期合併症などの情報を得る項目の設定がなく、更にこれまでは「治療終了後 5 年まで申請」の制限があった影響か、期待されたほどのデータは収集できなかった。25~26 年度の「診断の手引き」「疾患概要」文による疾患定義の整備に続き、意見書の改定を行うことで患者診療の質向上への施策提言に資する疫学データベースになることが期待される。

E. 結論

疾患定義が整備され、今後意見書の改定が行われることで、小慢データの疫学データベースとしての利用価値が更に高くなることが期待される。

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) Ishida Yasushi, Maeda Miho, Urayama Kevin Y, Kiyotani Chikako, Aoki Yuki, Kato Youko, Goto Shoko, Sakaguchi Sachi, Sugita Kenichi, Tokuyama Mika, Nakadate Naoya, Ishii Eiichi, Tsuchida Masahiro, Ohara Akira; The QOL committee of Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). Secondary cancers among children with acute lymphoblastic

- leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study. *Br J Haematol* 2014, 164:101-112
- 2) Kato Motohiro, Manabe Atsushi, Koh Katsuyoshi, Inukai Takeshi, Kiyokawa Nobutaka, Fukushima Takeshi, Goto Hiroaki, Hasegawa Daisuke, Ogawa Chitose, Koike Kazutoshi, Ota Setsuo, Noguchi Yasushi, Kikuchi Akira, Tsuchida Masahiro, Ohara Akira. Treatment outcomes of adolescent acute lymphoblastic leukemia treated on Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) clinical trials. *Int J Hematol* 2014, 100: 180-187
 - 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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
本研究に関連する学会発表なし。
- 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

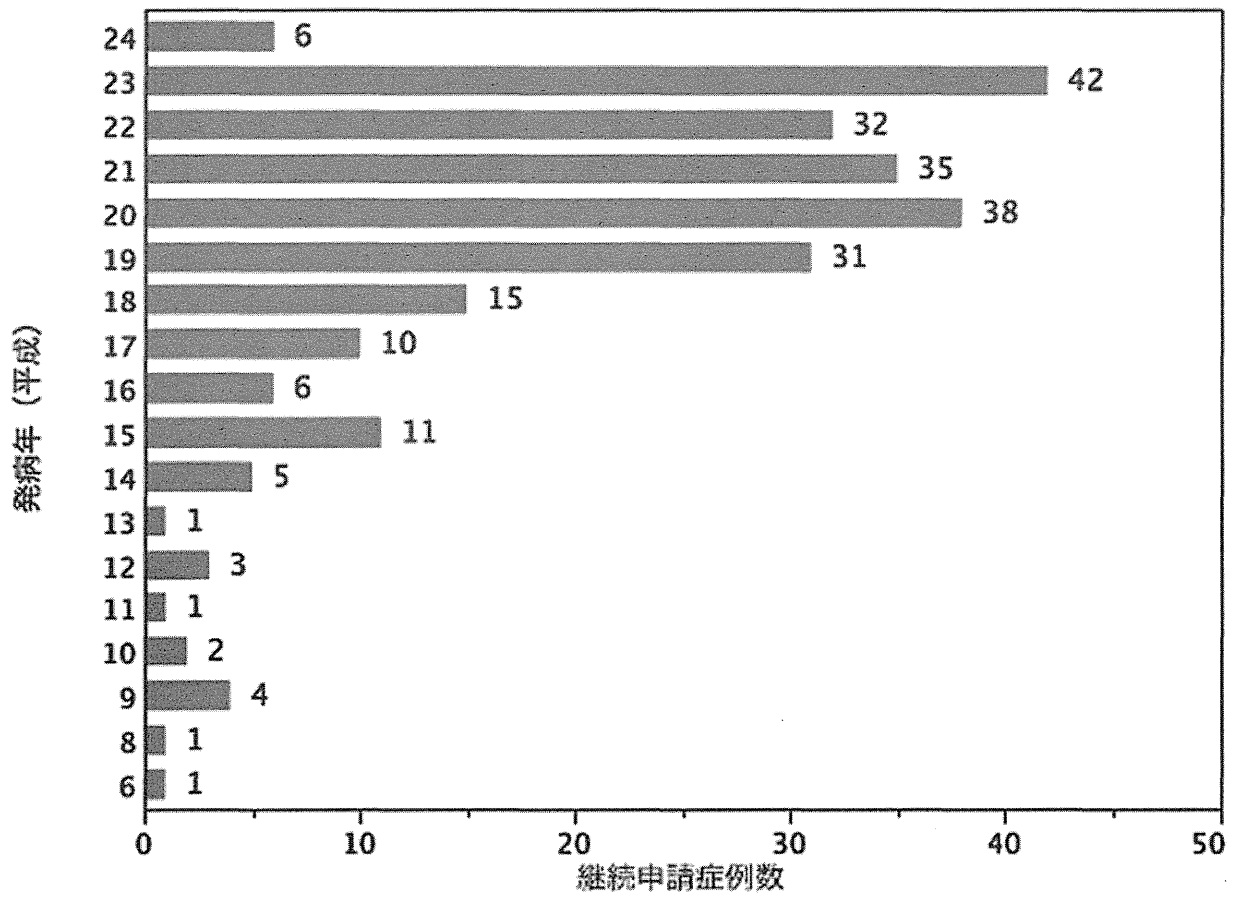


図. 平成24年度継続申請した診断時進行神経芽腫の発症年（平成）別申請者数
（平成27年度報告書再掲）

表. 神経芽腫 診断年齢分布: 2011 年診断症例 小児慢性登録と学会疾患登録の比較

(平成 26 年度報告書再掲)

診断年齢		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	合計
学会	男児	20	13	13	6	6	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	65
	女児	12	7	9	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	35
小慢	男児	13	14	12	11	5	2	3	1	0	1	0	0	0	1	0	0	2	0			65
	女児	14	7	8	6	4	0	1	0	1	0	3	0	1	0	1	1	0	1			48

慢性呼吸器疾患の見直し 平成 24 年度慢性呼吸器疾患調査

研究分担者 荒川 浩一（群馬大学大学院小児科学分野 教授）

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢）は、平成 17 年に法制化され、その後、平成 26 年に児童福祉法の一部改正により小児慢性特定疾病対策の充実が図られるようになった。その充実に向けて、日本小児アレルギー学会を代表して気管支喘息を中心に見直しを行った。具体的には告示疾患名の整理を行い、疾患の概要、診断の手引き、医療意見書を作成した。さらに、移行期支援についての検討を開始した。

慢性呼吸器疾患の平成 24 年度クリーニングデータを基に、集計・解析を行った。慢性呼吸器疾患の登録状況は、気管支喘息 667 名、慢性肺疾患 1291 名、気管狭窄 897 名、線毛機能不全症候群 35 名、先天性中枢性低換気症候群 220 名、特発性肺ヘモジデロシス 58 名、気管支拡張症 85 名、嚢胞性線維症 10 名、肺胞蛋白症 2 名であった。気管支喘息に関して詳細に検討した結果、重症度では中等症持続以上が約 80%を占め、また、長期入院が 119 名、ステロイド依存例が 48 名であった。小慢登録事業は、わが国における重症・難治性喘息患児を解析する上で、重要な基礎データとなる可能性が示唆された。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業は、平成 10 年度以降、医療意見書を申請書に添付させ、診断基準を明確にして小児慢性特定疾患（以下、小慢疾患）対象者を選定する方式に、全国的に統一され、17 年度以降は法制化された。さらに、平成 25 年 1 月 25 日に開催された「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」にて小慢疾患事業の見直しが決定され、平成 27 年開始に向けて準備が進められた。

本研究では、小慢疾患事業の見直しに向けて、

慢性呼吸器疾患、その中でも気管支喘息に関する疾患概要、診断基準、対象基準の改訂、医療意見書の整備を行った。

また、平成 24 年度の医療意見書を基に、気管支喘息を中心に疫学的解析を行った。

小慢疾患の疫学的解析により、国や地方自治体、そして小慢疾患を診療、研究する医療関係者、また患児家族に、その情報を提供すること、そして、平成 27 年の見直し前の小慢疾患事業の状況を解析し、より良い小慢疾患事業の今後のあり方を検討することを目的とした。

B. 研究方法

平成 24 年度の登録疾患内訳

慢性呼吸器疾患の平成 24 年度クリーニングデータを基に解析した。登録状況は、気管支喘息 667 名、慢性肺疾患 1291 名、気管狭窄 897 名、線毛機能不全症候群 35 名、先天性中枢性低換気症候群 220 名、特発性肺ヘモジデローシス 58 名、気管支拡張症 85 名、嚢胞性線維症 10 名、肺胞蛋白症 2 名であった。

平成 24 年度に気管支喘息および小児喘息、喘息、アレルギー性気管支炎、アレルギー性細気管支炎として登録された医療意見書の内容を集計・解析した。

C. 研究結果

(1) 平成 25 年 1 月 25 日に開催された「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」にて決定された小慢疾患事業の見直しに向けて、慢性呼吸器疾患のうち、日本小児アレルギー学会を代表して、気管支喘息を中心に見直しを行った。

まずは、慢性呼吸器疾患において告示疾患名の整理を実施した。気管支喘息に関連した疾患として削除したものは、アレルギー性気管支炎、アレルギー性細気管支炎で、前者は現在使用されていない疾患名で、重症例は気管支喘息として診断されていた。後者に関しては、疾患名として存在せず、登録もなかった。さらに、小児喘息や喘息は、気管支喘息としてまとめることを呈示した。

次に、義務的経費への移行により、現行よりも「対象疾患の診断の確実性」および「医療費助成の公平性」が求められ、より分かりやすい『診断の手引き』の作成と「医療意見書」の改良が必要となった。それにより申請の標準化と、より公平な認定審査・医療助成の実現につなげることができるようになる。

気管支喘息は、疾患概念と確定診断がほぼ同一であり、すでに日本小児アレルギー学会による診断基準が存在するため、系統的レビューに

よる診断の手引きづくりがなじまない疾患としてカテゴリーAに分類した。気管支喘息の定義は、「発作性に起こる気道狭窄によって、喘鳴や呼気延長、呼吸困難を繰り返す疾患である。これらの臨床症状は自然ないし治療により軽快、消失するが、ごく稀には致死的となる。喘息で見られる喘鳴は、下気道由来の呼気性の高調性喘鳴(wheeze)が特徴的である。呼吸困難とは、通常、自覚症状で定義されるが、乳児、幼児では自覚症状を表現することができない。したがって、ここで取り上げる呼吸困難とは、自覚症状を訴え得ない喘息患児においては、不快感あるいは苦痛を推測させる他覚所見を認めるものを含めるものとする。」

また、疾患概要の web 公開版、ならびに『診断の手引き』を作成し公開した。気管支喘息の対象基準は、平成 17 年の法改正により①大発作が「3 か月に 3 回以上」または「月に 3 回以上」ある場合、②「1 年以内に意識障害を伴う大発作」がある場合、「1 年以内に興奮・錯乱、意識低下などの急性呼吸不全状態が考えられる発作で、パルスオキシメーターによる酸素飽和度(SpO₂)が 91%未満の場合」を目安とする。③治療で人工呼吸管理または挿管を行う場合、④概ね 1 か月以上の長期入院療法を行う場合、当該長期入院療法をが小児の気管支喘息の治療管理に精通した常勤の小児科医の指導下で行われていること。

- ・当該長期入院療法を行う医療機関に院内学級、養護学校などが併設されていること
- ・医療意見書と共に次の二つのデータがあること

(1) 非発作時のフローボリュームカーブ

(2) 直近 1 か月の吸入ステロイドの 1 日使用量
新しい医療意見書の作成

今回の改訂においては、オマリズマブ等の生物学的製剤の投与を行った場合で、「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン」におけるステップ 4 の治療でもコントロール不良で発作が持続し、経口ステロイド薬の継続投与が必要な状態であること」が加わった。

「医療意見書」に関しては、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012 の重症度に準拠して、治療を考慮した真の重症度と症状のみの見かけの重症度に分けて記載するように改訂した。また、対象基準のうち、どれに当てはまるかが明らかになるように選択肢を設けた。検査項目に関しては抗原特異的 IgE を記載しやすいように修正し、年齢および施設として実施できない呼吸機能検査に関しては、可能であれば記載するように明示した。

移行期支援については、小児期発症慢性疾患で成人期医療への円滑な移行を実現するうえで日本小児アレルギー学会が取り組んでいる状況について回答した。移行期医療に取り組むしくみに関しては、学会の理事会から小児慢性特定疾患（移行期医療）に関する委員が選出され、理事会において議論を実施した。また、学術講演会のシンポジウムや教育講演などで、思春期喘息の問題点など以前から議論が十分になされている。成人期医療を扱っているカウンターパートの学会としては、日本アレルギー学会があり、各疾患の治療・管理ガイドラインを小児科および成人科（内科、皮膚科、耳鼻科）で共同で作成している。

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン 2015
- 2) アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2015
- 3) 食物アレルギー診療ガイドライン 2012

(2) 平成 24 年度の登録疾患解析

平成 24 年度の小慢疾患事業に関して、小児気管支喘息（気管支喘息、小児喘息、喘息、アレルギー性気管支炎、アレルギー性細気管支炎）として報告があった医療意見書は延べ 667 人分であり、その内容を集計・解析した。男児 370 名、女児は 297 名、平均年齢は 10.3 歳であった。発症年齢は 2.3 歳であり、3 歳までに 73.3%、5 歳までに 85.3% が発症していた。発症時期は 3 月～5 月と 9 月、10 月に多かった。大発作ありが 354 名、発作頻度は年数回が 162 名、3 回以上/半年が 51 名、3 回/3 か月が 132 名、3 回/月が 19 名であった。発作型では、間欠型 64 名、

軽症持続型が 66 名、中等症持続型が 227 名、重症持続型 1 が 196 名、重症持続型 2 が 65 名で、中等症持続以上が約 80% を占めた。治療ステップで見ると、ステップ 1 が 19 名、ステップ 2 が 75 名、ステップ 3 が 200 名、ステップ 4 が 223 名（4-1 が 52 名、4-2 が 26 名を含む）と濃厚な治療を要していた。また、長期入院療法を受けている児は 119 名、ステロイド依存症例は 48 名、人工呼吸器を要する児が 25 名、酸素投与が 86 名、気管切開が 36 名、挿管が 5 名、中心静脈栄養を受けている児が 4 名と重症者で占められていた。

D. 考察

慢性呼吸器疾患は、発展途上国のみならず高所得先進国に置いても増加しつつあり、患者およびその家族のみならず地域での負担となっている。気管支喘息に関しては、ガイドラインの普及や治療の進歩で患児の生活の質は非常に向上しているが、寛解・治癒までの道のりはまだ遠いところにある。さらに、薬物療法の進歩に比べて発症予防の実際的な方法は確立していない。

小慢事業によるデータは、全国的に同一の基準で行われているため、本邦での小児慢性呼吸器疾患の疫学動態を解明する上で非常に有用となっている。今回、疾患に対応した「医療意見書」が作成されたため、より有効に活用できると思われる。

平成 17 年法制化後「慢性呼吸器疾患」の登録数は、新規対象疾患の増加に伴って微増した。一方、気管支喘息に関しては対象基準が厳しく、また、ステロイド吸入薬等、治療法の改善により漸減していた。平成 23 年度の登録は 463 人であったが、平成 24 年度に関しては 667 名と上昇した。その原因は明らかではないが、積極的に登録するようになった可能性もあり、今後の動向を見たい。

E. 結論

小慢登録事業は、わが国における重症・難治性喘息患児を解析する上で、重要な基礎データとなる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荒川浩一. アレルギー性疾患発症因子の解明 出生コホート研究からエピジェネティクスまで. 小児耳鼻咽喉科 34(3): 229-233. 2013
- 2) 荒川浩一. 小児慢性特定疾患治療研究事業における小児呼吸器疾患について 小児慢性呼吸器疾患の疫学動態解明の重要性について. 日本小児呼吸器学会雑誌 24(2): 172-178. 2014.
- 3) 荒川浩一. アレルギーマーチ 疾患の自然歴と修飾因子 気管支喘息の自然歴と修飾因子. 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌 12(1): 36-38. 2014

- 4) Hagiwara S, Mochizuki H, Muramatsu R, Koyama H, Yagi H, Nishida Y, Kobayashi T, Sakamoto N, Takizawa T, Arakawa H. Reference values for Japanese children's respiratory resistance using the LMS method. Allergol Int. 63(1): 113-9. 2014
- 5) 荒川浩一. ロイコトリエン受容体拮抗薬の使いかた. 日本小児呼吸器学会雑誌 26 (1) : 104-108. 2015

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

循環器疾患とくに単心室血行動態疾患と小児心筋症の予後に関する研究

研究分担者 中西 敏雄（東京女子医科大学循環器小児科学）

研究要旨

1) 小児心筋症の予後を調査した。 β ミオシン重鎖 (β MHC)、ミオシン結合蛋白 (MyBPC)、トロポニン T (TNT)、トロポニン I (TNI)、トロポミオシン (TPM1)、ミオシン軽鎖 (MYL2, MYL3)、 α アクチン (ACTC) の 8 個の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法で調べた。心筋症の内容は、肥大型 53 例、拡張型 14 例、拘束型 5 例、左室緻密化障害 5 例であった。遺伝子変異の内容は、 β ミオシン重鎖 (β MHC) 16 例、ミオシン結合蛋白 (MyBPC) 6 例、トロポニン T (TNT) 3 例、トロポニン I (TNI) 3 例、トロポミオシン (TPM1) 1 例、ミオシン軽鎖 (MYL2, MYL3) 1 例、重複した変異 4 例であった。拡張型、拘束型心筋症の予後は悪かったが、遺伝子変異による予後の差は認めなかった。トロポニン T 変異の家系に突然死を認めた。

2) フォンタン術後の経過を調査した。フォンタン術後、31%が不整脈を持ち、87%が内服薬を必要とし、20%が再手術が必要で、心不全症状がある患者は 34%であった。フォンタン手術後 20 年で 10%の患者が血栓塞栓症、3%が蛋白漏出性胃腸症、20%の患者が死亡していた。フォンタン術後患者では、生涯にわたる経過観察、定期的な外来診療、必要に応じて入院治療が必要である。

A. 研究目的

1) 小児心筋症の予後は不明である。遺伝子異常による予後の違いも不明である。小児心筋症は、小児慢性特定疾患のひとつになっている。

2) 単心室循環症候群は、体循環（大動脈）と肺循環（肺動脈）の双方を一つの心室のみに依存する血行動態を有する疾患の総称である。三尖弁閉鎖症、純型肺動脈閉鎖症、左心低形成症候群、単心室症などの希少な疾患からなる症候群

である。単心室循環症候群は、重度の慢性低酸素血症、多呼吸、易疲労感などの慢性心不全症状を呈し、長期の療養を必要とする。肺動脈低形成を合併することも多く、手術が不可能だったり、姑息手術しかできないこともある。唯一、チアノーゼを消失させる方法がフォンタン手術で、フォンタン手術には、心房と肺動脈を吻合する方法や、上大静脈と肺動脈、下大静脈と肺動脈を吻合する方法などがある。フォンタン手術を施行しても、やがてはフォンタン手術後遠隔期に、不整脈、チアノーゼ、血栓塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、心不全、肺高血圧、肝硬変、

肝がん、腎不全など全身の臓器不全をきたすが、その頻度、経過は不明である。フォンタン術後症候群は、小児慢性特定疾患のひとつになっている。

B. 研究方法

後方視的に、小児心筋症とフォンタン術後患者の病歴を検討した。

C. 研究結果

1) 小児心筋症の予後を調査した。 β ミオシン重鎖 (β MHC)、ミオシン結合蛋白 (MyBPC)、トロポニン T (TNT)、トロポニン I (TNI)、トロポミオシン (TPM1)、ミオシン軽鎖 (MYL2, MYL3)、 α アクチン (ACTC) の 8 個の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンス法で調べた。心筋症の内容は、肥大型 53 例、拡張型 14 例、拘束型 5 例、左室緻密化障害 5 例であった。遺伝子変異の内容は、 β ミオシン重鎖 (β MHC) 16 例、ミオシン結合蛋白 (MyBPC) 6 例、トロポニン T (TNT) 3 例、トロポニン I (TNI) 3 例、トロポミオシン (TPM1) 1 例、ミオシン軽鎖 (MYL2, MYL3) 1 例、重複した変異 4 例であった。拡張型、拘束型心筋症の予後は悪かったが、遺伝子変異による予後の差は認めなかった。トロポニン T 変異の家系に突然死を認めた。小児心筋症、とくに拡張型、拘束型心筋症の予後は悪く、重点的な治療体系の確立と、生涯にわたる経過観察、定期的な外来診療、必要に応じて入院治療が必要である。

2) 1041 人の 18 歳以上のフォンタン手術後患者を集計した。それによると、全患者のうち、31%

が不整脈を持ち、87%が内服薬を必要とし、20%が再手術が必要で、心不全症状がある患者は 34%であった。フォンタン手術後 20 年で 10%の患者が血栓塞栓症、3%が蛋白漏出性胃腸症、20%の患者が死亡していた。フォンタン術後患者では、生涯にわたる経過観察、定期的な外来診療、必要に応じて入院治療が必要である。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Risk factors and serological markers of liver cirrhosis after Fontan procedure. Shimizu M, Miyamoto K, Nishihara Y, Izumi G, Sakai S, Inai K, Nishikawa T, **Nakanishi T**. Heart Vessels. 2015 Sep 19. [Epub ahead of print]
- 2) Outcomes in children with advanced heart failure in Japan: importance of mechanical circulatory support. Shimizu M, Nishinaka T, Inai K, **Nakanishi T**. Heart Vessels. 2015 Aug 5. [Epub ahead of print]

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

内分泌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 緒方 勤（浜松医科大学小児科 教授）

研究要旨

本分担研究では、以下の事項について検討した。すなわち、小児慢性特定疾患治療研究事業が偏在なく施行されているかを評価するため登録状況の動向を解析すること、これら稀少疾患の実態を臨床医にフィードバックできるよう臨床像の解析を行うこと、疾患の登録状況を解析すること、である。登録状況は、平成 17 年度の法制化後の平成 22 年度、平成 23 年度、平成 24 年度について検討を行った。登録状況については、都道府県別、疾患別で検討を行い、登録数はほぼ一定に推移していた。さらに上位 10 疾患の総登録患者数、男女別、性比の検討を行った。上位 10 疾患の占める割合は、約 92～94%で推移し、登録疾患も一定していた。登録数が最も多い疾患は、平成 22 年度～平成 24 年度では、成長ホルモン分泌不全性低身長症であり、先天性甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症であった。臨床像解析としては、平成 24 年度の 1 型糖尿病、2 型糖尿病における登録患者を用いて、HbA1C、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の評価を行った。さらに、疾患名の ICD10 コードは、他の疾患名にも使用されている場合がある。ここでは、ICD10 コードと疾患の登録状況について評価を行った。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患（小慢）治療研究事業（小慢事業）では、統一されたフォーマットによるデータベースが構築されており、稀少な慢性疾患の疫学的解析および縦断的解析に利用することが可能である。本分担研究では、小慢事業が偏在なく施行されているかを評価するため平成 17 年度以降の法制化後の平成 22 年度、平成 23 年度、平成 24 年度の登録状況の動向を解析するとともに、これら稀少疾患の実態を臨床医にフィードバックできるよう臨床像の解析を行った。臨床像の解析としては、1 型糖尿病、

2 型糖尿病において総数、男女別の人数、男女比などの検討を行った。さらに、ICD10 コードと病名の登録状況について検討を行った。

B. 研究方法

1) 都道府県別および登録患者数の年次推移

平成 22 年度、平成 23 年度、平成 24 年度の登録数を集計した。政令指定都市、中核都市の登録数は所属する都道府県にまとめて集計した。

2) 登録が多い上位 10 疾患の年次推移

登録が多い上位 10 疾患について、総患者数、男女比を集計した。

3) 臨床像の解析

a) 1型糖尿病患者の解析

平成24年度の各登録患者を用いて、HbA1C、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の評価を行った。

b) 2型糖尿病患者の解析

平成24年度の各登録患者を用いて、HbA1C、インスリン治療の有無、経口糖尿病薬の評価を行った。

4) 病名の登録状況の解析

疾患名のICD10コードは、他の疾患名にも使用されている場合がある。ここでは、ICD10コードと疾患の登録状況について評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、理論的研究であり、患者等の個人情報を使用しないため、特段の倫理的配慮は要しないと考える。

C. 研究結果

1) 都道府県別および登録患者数の年次推移

表1に示すように、平成22年度～平成24年度の全登録数はほぼ一定して推移していた。

2) 登録が多い上位10疾患の年次推移

表2に示した。平成22年度～平成24年度の上位10位の内分泌疾患群患者の全体に占める割合は、平成22年度が約92%、平成23年度、平成24年度は約94%であった。表2に示すように、登録数が最も多い疾患は、成長ホルモン分泌不全性低身長症であり、続いて、先天性甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、ターナー症候群、中枢性思春期早発症、慢性甲状腺炎、思春期早発症、21水酸化酵素欠損症、プラダー・ウィリ症候群、中枢性尿崩症であった。平成22年度～平成24年度の登録数はほぼ一定して推移していた。平成24年度は、中枢性思春期早発症の登録数が減少し、思春期早発症の登録数が

増加していた。

3) 臨床像の解析

a) 1型糖尿病患者の解析

解析結果を表3に示した。男子2,304例、女子3,099例が解析対象となった。

HbA1Cは男子 $8.6 \pm 3.5\%$ 、女子 $8.9 \pm 4.4\%$ であった。インスリン治療されている比率は、男女ともに約97%であった。インスリン治療されていない比率は、男子約2.0%、女子約2.8%であった。経口糖尿病薬の治療がされている比率は、男子1.6%、女子約1.3%であった。経口糖尿病薬の投薬治療がされていない比率は、男子約98%、女子約98%であった。

b) 2型糖尿病患者の解析

解析結果を表4に示した。男子468例、女子552例が解析対象となった。

HbA1Cは男子 $8.3 \pm 3.8\%$ 、女子 $8.5 \pm 4.7\%$ であった。インスリン治療されている比率は、男子約35%、女子約39%であった。インスリン治療されていない比率は、男子約65%、女子約61%であった。経口糖尿病薬の治療がされている比率は、男子約76%、女子約72%であった。経口糖尿病薬の投薬治療がされていない比率は、男子約24%、女子約28%であった。

4) 病名の登録状況の解析

疾患名のICD10コードは、他の疾患名にも使用されている場合がある。クレチン症では、先天性甲状腺機能低下症、異所性甲状腺と登録されているのでICD10コードでの検索が有用である。同様に、橋本病、慢性甲状腺炎に関してはICD10コードが同一であることから、データベースを利用する場合には現状でも大きな問題は生じないと思われる。一方で、データベースは簡潔である方が管理しやすく精度の向上につながると考えられるため、病名の統一が有用であると思われる。中枢性思春期早発症と思春期早発症については、登録されているICD10コードが2種類あり、これらは同一病態でない

場合もあり、疾患別のデータベース構築という観点からは、登録の見直しが必要であると思われる。

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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

小児期の血液疾患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

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部 教授）

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる血液疾患の事業登録データの疫学データとしての利用可能性を明らかにする目的で、既存の日本小児血液・がん学会疾患登録データベース（以下、学会登録）から「血友病」「赤芽球癆」を抽出して精度を比較し、血友病のデータ比較では登録バイアスが、赤芽球癆の検討では疾患定義、診断名の統一などに混乱が見られた。これらは 26 年度意見書から診断名の整理、診断精度の向上がなされる事が期待される。27 年度は血小板無力症、赤血球酵素異常症の 2 疾患について難病指定を目指した情報収集を行った。いずれの疾患も 15 歳以上の継続申請患者では高頻度に有症状、医療必要性を認め難病指定が妥当と考えられるが、現状の小慢事業登録データでは、重症度分類、長期予後、具体的長期治療必要性について抽出する事ができず、難病指定申請には二次調査を用いた現状調査が必須と考えられた。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となる非腫瘍性血液疾患（以下、血液疾患）の事業登録データの疫学データとしての利用可能性を明らかにする目的で、26 年度は既存の日本小児血液・がん学会疾患登録データベース（以下、学会登録）との間で精度を比較し、さらに 27 年度は難病指定にむけた疾患情報収集の可能性について検討した。

B. 研究方法

1) 25 年度に「小児慢性特定疾患治療研究事業の見直し」作業により、疾患定義を明確化する。

2) 26 年度 27 年度と、学会登録と症例数、性別など基礎的項目の比較検討を血液疾患から「血友病」（平成 23 年診断）と「赤芽球癆」（平成 24 年事業登録データ）を選び、データ内容の確認を行う。

3) 27 年度は助成対象疾患「血小板無力症」「赤血球酵素異常症」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し、特に成人へトランジションする年齢である 15 歳以上症例を解析して、難病指定にむけた疾患情報収集の可能性について検討を行う。

（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。学会登録データは匿名化されて収集され、本研究分担者には更にデータセンターで統計処理されたデータの形式で提供されている。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) 「診断の手引き」「疾患概要」文、「意見書」書式の完成：悪性新生物について日本小児血液・がん学会会員を執筆者に指名し、分担執筆して完成させた。「診断の手引き」「疾患概要」文は Web 公開され、臨床医が 27 年 1 月から意見書作成に利用できるようになった。

2) 小慢データ、学会登録 2 つのデータベースの比較 (表) :

a) 「血友病」: 2011 年新規診断症例を対象にして登録数と性別を比較した。2011 年の診断症例は学会登録が 72 例、小児慢性は 128 例と大きく異なり、小児慢性の 2 例が女性血友病と登録されている。診断時年齢も大きく異なり、学会登録 72 例の 60% が 0 歳診断例であったのに対して小児慢性では 41%。1 歳時診断は学会登録が 8 例であったが小児慢性では 24 例であった。また学会登録では診断年齢 6 歳以上は 8 例であったが、小児慢性では 30 例であった。

b) 「赤芽球癆」: 24 年度申請書 (意見書) は赤芽球癆 45 例、先天性赤芽球癆 48 例、Diamond-Blackfan, DBA 貧血 8 例の疾患名で合計 101 症例が提出された。24 年新規申請は 13 例 (24 年度診断 6 例) で、88 例が継続申請であった。年間平均 4 例程の新規診断症例がある。学会登録データの比較を表 2 に示す。稀少疾患であるが小慢データと学会登録データに差異が見られる。

改定小児慢性疾病医療助成の公示病名は、先

天性赤芽球癆と後天性赤芽球癆の 2 つである。24 年度の申請書には後天性赤芽球癆は見出せなかった。一方、学会登録の疾患名は WHO 分類に準拠し、Diamond-Blackfan 貧血と Idiopathic PRCA の 2 種である。26 年度以後の申請で、疾患名の整理が行われる事が予想される。小慢で先天性赤芽球癆と診断されて申請されている症例でも、今回改定された診断の手引きの「古典的 DBA 診断基準」に合致しているか否かは明らかではない。遺伝子診断されたか否かの情報も欠落している。家族例か否かの情報は取られていない。さらに家族例で、発端者の兄弟が貧血なく診断されて申請されている例も含まれている可能性がある。同様の不備は学会登録データでも予想される。

赤芽球癆の継続申請 88 例の診療状態は、改善 29 例、寛解 18 例、不変 37 例、無記入 4 例であり、高い頻度で有症状、慢性経過であった。輸血依存性などについては情報が無い。赤芽球癆では診断の正確さ、より深い情報収集、診療状況把握、医療必要度評価が必要である。

3) 難病指定への基礎情報収集: 「血小板無力症」Glanzmann's thrombasthenia と、「赤血球酵素異常に基づく先天性遺伝性溶血性貧血」を対象にして抽出した。

血小板無力症は 24 年度 41 例が申請し、年間新規診断症例は 1-2 例であり、発症時月齢中央値は 1 (0-41) か月であった。これらの症例で継続申請時年齢 15 歳以上の 13 例あり、継続申請時診療状況は不変 10 例、鼻出血などの有症状者は依然 9 例 (70%) であり、小児慢性医療助成の終了後も継続診療が必要な状況が想像される。同様の事は「赤血球酵素異常に基づく溶血性貧血」でも観察され、24 年度新規申請は 3 例であり、継続例 23 例の診療状況は 20 例に貧血があり、継続例の年齢は中央値 10 (3-18) 歳であった。どちらの疾患も難病指定が必要であるが、その為の情報として重症度基準、治療法などの提示には個別の二次調査が必要になる。

現状の事業登録データでは不足であり、二次調査が必要である。

D. 考察

今回の研究班が「診断の手引き」「疾患概要」文を完成させたことにより、今後血液腫瘍を専門としない医師（指定医）が意見書を作成する際にも、医療助成が公平かつ適切に支給され、登録データの質も担保される事が期待される。平成 26 年度に抽出して検討した血友病では小慢データと学会登録データの症例数に大きな違いがあり、様々な登録バイアス、主に医療助成施策によるバイアスを考慮しなければならない。一方、赤芽球癆の検討でも 2 つのデータベースには症例数に違いが認められたが、これは疾患定義、診断基準の適用などの混乱があることが予想される。

小児慢性特定疾患医療助成対象でありながら、難病指定されていない血液疾患のなかから血小板無力症と、先天性赤血球酵素異常症を抽出して難病指定申請に必要な情報の収集可能性について検討した。この 2 疾患の小児期有病者は少数であるが、いずれの疾患も 15 歳以上の継続申請患者では高頻度に有症状、医療必要性を認めていた。難病指定が妥当と考えられるが、現状の小慢事業登録データでは、重症度分類、長期予後、具体的長期治療必要性について抽出する事ができず、難病指定申請には二次調査を用いた現状調査が必須である。意見書作成医、発行施設が明確であるのでこれらの施設に対して調査を行う事は実現可能であろう。

E. 結論

小児慢性血液疾患では、26 年度以後に公示された疾患名、診断の手引きによる申請病名の変更と統一が行われる可能性がある。それにより本事業登録データの精度は向上が期待される。難病指定申請を目指した情報収集には、

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) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. Br J Haematol. 168(6):854-864, 2015
2. Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. Int J Hematol. 103(1):112-114, 2016

2. 学会発表

研究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

表 1 血友病 診断年齢分布：2011 年診断症例 小児慢性登録と学会疾患登録の比較

診断年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	合計
学会男子	43	8	2	3	4	4	1	1	0	2	0	1	0	2	1	0	72
小慢男子	52	24	6	2	6	6	4	4	0	3	2	4	2	5	4	2	126
小慢女子	1						1										2

表 2 赤芽球癆 データベースの違いによる診断年度別症例数

診断年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
日本小児血液・がん学会疾患登録に基づく症例数（登録症例数）									
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	10	9
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	4	0
小児慢性疾患医療費助成制度に基づく症例数（助成申請症例の診断年度別症例数）									
先天性赤芽球癆・赤芽球癆	8	7	6	9	5	6	8	NA	NA

消化器疾患分野における小児慢性特定疾患治療研究事業の見直し

研究分担者 工藤 豊一郎（国立成育医療研究センター肝臓内科 医長）

研究要旨

先行研究（平成 25 年度松井班）における作業で病名の見直しが行われた際、資料となる小児慢性特定疾患の登録データは概ね平成 21 年度までの集計に基づいていた。その後、本年度になり平成 23 年度・平成 24 年度集計が得られたため、整理の作業に遺漏がないか確認し、平成 27 年 1 月以降実施された新たな小児慢性特定疾病診断名との対応を確認した。新たな制度で脱落する、援助が必要な症例はないものと考えられた。

A. 研究目的

平成 27 年 1 月 1 日から小児慢性特定疾病は見直された新しい体系に移行したが、先行研究（平成 25 年度松井班）における作業で病名の見直しが行われた際、資料となる小児慢性特定疾患の登録データは平成 21 年度（一部は平成 22 年度）までの集計に基づいていた。その後、本年度になり平成 23 年度・平成 24 年度集計が得られたため、整理の作業に遺漏がないか確認し、平成 27 年 1 月以降実施された新たな小児慢性特定疾病診断名との対応を確認した。

B. 研究方法

消化器分野においても、従来の研究事業への登録申請では、病理診断名や英語表記の診断名等を用いて多様な疾患が申請され、行政窓口は困惑することもままあった。日本語でも不統一な診断名が利用されていた。そこで以下を念頭に作業を行った。

- 1) 行政の対応のために早見表（平成 17 年 3 月）が作成されていたが、一つの病態に複数の診断名が用いられる不合理を解消する。
- 2) 診断基準を明確にし、不十分な「対象基準」（表 2）に依存した適応の判定を明確にする。
- 3) 小児慢性特定疾患の 4 原則にそぐわない疾患を整理する。
- 4) 医学の進歩とともに明確になった、手当てされるべき新たな疾患を加える。

C. 研究結果・考察

病名整理の作業の詳細

慢性消化器疾患群は「先天性胆道閉鎖症」「総胆管嚢腫」「総胆管拡張症」などを先天代謝異常分野から分離して平成 17 年（2005 年）に新設された。同年度中に追加疾患が認められ、表 1 の疾患が対象とされた。また同年 3 月、行政