

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

小児慢性特定疾病児童等データの現況値と全国登録推定値

研究分担者 盛一 享徳

(国立成育医療研究センター研究所 小児慢性特定疾病情報室 室長)

研究要旨

疾病ごとの小児慢性特定疾病児童等登録データの現況値と全国登録推定値を算出し、登録件数の妥当性について検討することを目的とした。

現行制度が開始された2015～2017年度の登録データの集計値（現況値）の平均から、疾患毎の全国登録推定値を算出し、過去に全国調査等によって報告されている患者数と比較した。

検討時点での登録進捗率はおよそ6～7割程度であった。現況値から算出された全国登録件数の推定値は、胆道閉鎖症 2,119～2,765 件（95%信頼区間、 $p<0.05$ ）、アラジール症候群 107～135 件、嚢胞性線維症 12～23 件、家族性肝内胆汁うっ滞症 49～55 件、カロリ病 10～14 件、肝内胆管減少症 6～14 件であり、全国調査等から求められた20歳未満患者数と比較し矛盾はしていないと思われた。一方で先天性胆道拡張症の全国登録推定値は299～460件、遺伝性膵炎 12～38 件、新生児ヘモクロマトーシス 6～10 件、先天性高インスリン血症 99～122 件と、推定されている患者数との乖離が認められる疾病も認められた。稀少疾病についても登録症例が存在していた。

一部の疾患では、予想されている患者数と登録件数との間に乖離が認められていたが、概ね捕捉できていない可能性の高い疾病もあり、小児慢性特定疾病児童等登録データを利用した疾病研究を進められる可能性が示唆された。ただし今回の検討は現況値から概算した全国登録推定値との比較であるため、今後登録が進んだ段階で改めて再検討を行う必要があると思われた。

A. 研究目的

本研究班が研究対象としている疾病には、発症数が少ない稀少疾病が多く存在し、症例の捕捉が難しいという問題を抱えている。近年、治療技術の進歩等により、長期生存が望める疾患が多くなってきている一方で、長期予後に関する知見は、疾病レジストリの構築・運用の難しさから、不明な点が多く残っている。

小児慢性特定疾病対策は、慢性疾病を抱える子ども達に対し、国が行う医療費等の支援施策である。その対象疾病は稀少疾病を含めて幅広く小児期発症の慢性疾病を網羅しており、本研

究班の研究対象となる疾病のほとんどが小児慢性特定疾病の対象疾病となっている。当該施策は申請の際に、疾患毎にフォームが定められた医師の診断書である「医療意見書」を提出する必要がある。医療意見書には、申請時点での臨床情報がまとめられている。自治体はこの情報をもとに診断の確からしさや現在の状況が、施策が規定する対象基準を満たしているかどうか判断している。また医療意見書に記載された臨床情報は、疾病研究利用を想定しており、研究利用に同意された症例については、小児慢性特定疾病児童等登録データとして、二次利用が可能である。

臨床情報のデータ化は、国立成育医療研究センター内に設置された登録センターに、各自治体が医療意見書の写しを送付し、登録センターにて電子化されているが、各自治体からの医療意見書の送付状況が様々であることから、現時点では全ての自治体のデータが電子化されている訳ではない。

本研究の目的は、1) 本研究班が研究対象としている疾病と小児慢性特定疾病ならびに指定難病との関係性を明らかにする、2) 小児慢性特定疾病児童等登録データの登録数の現況値の把握、3) 現況値から疾病ごとの全国登録推定値を算出し、過去の研究報告等から得られている推定患者数との差異を明らかにすることで、小児慢性特定疾病児童等登録データが、疾病研究に利用可能であるかどうかを検討した。

B. 方法

小児慢性特定疾病児童等登録データ

小児慢性特定疾病対策は2015年1月以降、現行制度に移行し、対象疾病が大幅に拡大されると共に、疾病登録方法が大きく変更となった。小児慢性特定疾病を申請する際には、医師により疾患群ごとに定められた様式による診断書（「医療意見書」とよぶ。）を提出する必要がある、疾病研究利用に同意された症例については、この医療意見書に記載された臨床情報がデータベース化されて登録される。申請は1年ごとに更新されるため、小児慢性特定疾病を利用している間は、1年ごとの臨床情報が蓄積されることとなる。自治体へ提出された医療意見書は、認定審査が終了後、研究利用同意が成された症例については、その写しを国立成育医療研究センター内に設置されている登録センターに郵送等により送付し、登録センターにて電子データ化されている。医療意見書の写しの送付状況は、自治体ごとに異なり一部の自治体から未発送分の医療意見書が存在すること、電子化作業

には一定の時間が必要となること等から、2020年2月現在、全国全ての自治体からのデータが登録されているわけではない。

2017年度より、厚生労働省衛生行政報告例に小児慢性特定疾病に係る医療受給者証所持者数が報告されるようになった。これは各自治体が把握している受給者証所持者数を国に報告するものであるため、小慢登録データとは数えている対象が異なっているが、小慢登録件数をおおよそ推定する上では参考となる数値と考えられている。本研究では、小慢登録データ件数の全国推定登録数を推定するために、受給者証所持者数を利用した。

統計学的分析

小児慢性特定疾病児童等登録データより、研究対象疾患について記述統計データを集めた。推計値については母分散が不明な場合の小標本推計として、 t 分布による推計値を利用し、有意水準は0.05とした。

倫理的配慮等

記述統計等に利用したデータは匿名加工後の集計後データであり、個人情報保護等の配慮は特段必要無いと考えられた。

C. 結果

本研究班の対象としている疾病について小児期から成人期への移行等を検討する上で、小児慢性特定疾病および指定難病の対象状況を把握必要がある。それぞれの疾病について2019年度の状況を表1に示す。13の研究対象疾病は、全て小児慢性特定疾病の対象疾病である可能性があるが、指定難病であるものは、4疾病のみであった。

小児慢性特定疾病対策は2015年に大きく制度改正が行われ、対象疾病が大幅に拡大された。疾病研究を行う上で小児慢性特定疾病（小慢）の対象疾患の状況を把握する必要がある。本研究班の研究対象疾病について2014年以前と

2015年以後状況を表2に示す。全13疾病のうち7疾病のみが旧制度での対象であった。

研究対象疾病について、2015年以降のデータ登録がどの程度進捗しているかを研究対象疾病が含まれる疾患群ごとに比較した。小慢登録全体の登録件数が不明であることから、2017年度の厚生労働省衛生行政報告例による小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数を想定される全登録件数とみなし、2020年2月現在の登録進捗状況を推定した（表3）。おおよそ6～7割程度の登録状況であると推定された。

表4に研究対象疾患別の登録数現況値をしめす。胆道閉鎖症がもっとも多く、次いで胆道拡張症が多かった。研究対象疾病には極めて稀少な疾病も含まれるが、小慢登録データが存在する可能性があった。表5に登録現況値と推定登録進捗率を元に、小慢登録の全国登録数を推計したものを示す。

D. 考察

本研究班の研究の中心となる疾病は、現行の小児慢性特定疾病の対象疾病となっている。2015年～2017年度の各疾病の小慢登録件数について、現況値と全国登録推定値を示した。

今回の検討対象の疾病のうち、胆道閉鎖症が最も登録件数が多かったが、本疾病は日本胆道閉鎖症研究会が長期にわたって全国登録を行っている疾病でもある。2015年までの集計結果を参考にすると、直近の20年間では年間の初回登録数が100～120件で推移しており、1996～2015年までの初回登録の合計は2,257件となり¹⁾、20歳未満が申請できる小慢の登録推計値と矛盾しないと思われた。

アラジール症候群については、過去に厚労省研究班により実施された全国調査等から、成人を含めた全国の患者数は200～300例と推定されており²⁾、今回の登録推計値と矛盾しないと思われた。

嚢胞性線維症は、厚労省研究班にて症例登録が行われており、2015年現在で27名の生存症

例登録があり、20歳生存率が約50%であることから³⁾、概ね妥当な小慢登録推定値であると考えられた。

家族性肝内胆汁うっ滞症については、日本小児栄養消化器肝臓学会を中心に行われた全国調査において、成人を含む患者数は70例程度であるとされていることから⁴⁾、小慢登録推定値と矛盾はないと考えられた。

カロリー病については稀少疾病であり、症例の捕捉が難しい疾病の一つである。本研究班の分担研究による全国調査で20歳未満の症例4例が確認されており⁵⁾、小慢でも捕捉できている可能性があった。

肝内胆管減少症も稀少疾病であり捕捉が難しいが、本研究班による全国調査で22例の疑い症例が確認されており⁶⁾、一部は小慢でも捕捉されている可能性が示唆された。

小慢における肝硬変症での申請症例は、必ずしも原因不明とは限らない可能性があることから、肝硬変症で申請されている症例の精査が必要であると考えられた。

クリグラー・ナジャーール症候群は、極めて稀な疾患であり、わが国では数例が確認されている様であるが、小慢で登録症例が存在しており、疾病研究に利用が可能どうか、診断の確からしさ等を検討する必要があると思われた。

遺伝性膵炎については、本研究班にて全国調査が実施されており、これまでの調査において、270例が報告されており、20歳までに約7割が発症していたが、20歳未満で膵外分泌機能不全や糖尿病症状を認める症例は、それぞれ10%、5%以下と少なく⁷⁾、小児期の症状は腹痛のコントロールが主体となることから、小慢の対象基準である「体重増加不良、成長障害、易疲労性、反復する腹痛発作又は慢性の脂肪便のうち一つ以上の症状が認められる場合」を満たす症例は、診断症例の一部である可能性があった。20歳未満の症例は、180例程度存在することになるが、診断症例数と小慢推定登録数との乖離は、比較的重症である症例が小慢申請をしてい

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

る可能性があると思われた。

胆道拡張症は、20歳未満の患者数が6,000人程度と推定されており、小慢登録と大きな乖離があるが、これは小慢では術前術後に有症状がある場合が対象となっているためや、育成医療や子ども医療費助成制度などの他の医療費助成を利用する症例が大半を占めるためであると思われた。

新生児ヘモクロマトーシスは、稀少疾病であり、年間4～5例の新規発症があり、長期生存は約74%であると報告されていることから⁸⁾、小慢でも一部の症例は捕捉できているが、全国調査との症例数の乖離については精査が必要であると思われた。

先天性高インスリン血症については、厚労省研究班による全国調査にて、3か月以内に一切の治療が不要となる一過性が年間60例、3か月以上治療継続が必要となる持続性先天性高インスリン血症が年間30名以上、それぞれ新規発症することが想定されている⁹⁾。小慢の登録推定値との間に乖離が見られる理由については、精査が必要であると思われた。

今回の検討は、あくまで現況値から推測された全国登録数とこれまでの全国調査で推計された患者数とを比較したものであるため、実際の小慢登録が進んでから、改めて再検討をする必要がある。また小慢登録における診断の確からしさについても、疾病研究に利用する場合には改めて検討する必要があると思われた。

E. 結論

本研究班の研究対象となる疾病については、小慢登録症例を用いた疫学研究が行える可能性があった。

F. 参考文献

- 1) 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局. 胆道閉鎖症全国登録2015年集計結果. 日小外会誌2017; 63(2); 319-25.
- 2) 須磨崎亮. 平成23年度厚生労働省科学研

究費補助金「Alagille症候群などの遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体試料音バンク化」研究班総括・分担研究報告書.

- 3) 石黒洋. 「登録制度を利用した嚢胞性線維症の実態調査」分担研究報告書: 平成27年度厚労省科学研究費補助金「難治性膵疾患に関する調査研究」班報告書.
- 4) 虫明聡太郎、林久允. 「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に関する研究」分担研究報告書: 平成29年度厚労省科学研究費補助金「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班報告書.
- 5) 工藤豊一郎、玉井浩、乾あやの. 「小児期に発症したカロリ病の成人例全国調査にむけて」分担研究報告書: 平成29年度厚労省科学研究費補助金「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班報告書.
- 6) 工藤豊一郎. 「小児期に発症した肝内胆管減少症の全国調査にむけて」分担報告書: 平成29年度厚労省科学研究費補助金「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班報告書.
- 7) 清水俊明、竹山宣典、正宗淳、鈴木光幸、箕輪圭. 「遺伝性膵炎全国調査と重症度分類の改定」分担報告書: 平成29年度厚労省科学研究費補助金「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班報告書.
- 8) 工藤豊一郎、乾あやの. 「新生児ヘモクロマトーシス」分担報告書: 平成29年度厚労省科学研究費補助金「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班報告書.
- 9) 依藤亨. 「本邦における先天性高インスリン血症の実態調査」分担研究報告書: 平成21年度厚生労働科学研究費補助金「先天性高インスリン血症の実態把握と治療適正化に関する研究」班報告書.

G. 健康危機情報

なし

H. 研究発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書

表1 研究対象疾病と小児慢性特定疾病および指定難病との関係

疾病名	小児慢性特定疾病 疾患群	指定難病 告示番号
胆道閉鎖症	消化器	296
アラジール症候群	消化器	297
遺伝性膵炎	消化器	298
先天性胆道拡張症	消化器	
家族性肝内胆汁うっ滞症	消化器	
カロリ病	消化器	
先天性肝線維症	消化器	
肝内胆管減少症	消化器	
肝硬変症※1	消化器	
新生児ヘモクロマトーシス	消化器	
先天性高インスリン血症	内分泌	
嚢胞性線維症	呼吸器	299
クリグラー・ナジャーラ症候群	消化器	

※1 小慢対象疾病「肝硬変症」は、必ずしも原因不明のみとは限らない

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書

表2 研究対象疾病と新旧小慢における対象疾病との関係

疾病名	旧小慢対象 (2014年以前)	現行小慢対象 (2015年以降)
胆道閉鎖症	○ ^{※2}	○
アラジール症候群	○	○
遺伝性膵炎	×	○
先天性胆道拡張症	○	○
家族性肝内胆汁うっ滞症	○	○
カロリ病	△ ^{※3}	○
先天性肝線維症	○	○
肝内胆管減少症	△	○
肝硬変症 ^{※1}	○	○
新生児ヘモクロマトーシス	× ^{※4}	○
先天性高インスリン血症	△	○
嚢胞性線維症	○	○
クリグラー・ナジャール症候群	△	○

※1 小慢対象疾病「肝硬変症」は、必ずしも原因不明のみとは限らない

※2 ○：登録対象疾病

※3 △：別の登録病名での登録の可能性あり

※4 ×：対象外

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

表3 小慢登録件の進捗状況（令和2年2月現在の推定値）

小児慢性特定疾病 疾患群	小慢登録件数現況値（2020年2月現在）※1			医療受給者証 所持者数※2
	2015年※3 （平成27年）	2016年※3 （平28年）	2017年 （平成29年）	2018年 （平成29年）
慢性消化器疾患	3,585 (54.4%)	4,233 (64.2%)	4,434 (67.3%)	6,592
慢性呼吸器疾患	2,496 (61.9%)	2,775 (68.9%)	2,524 (62.6%)	4,030
内分泌疾患	21,843 (72.9%)	21,659 (72.3%)	18,801 (62.8%)	29,943

※1 小慢登録件数は、一人の症例で複数疾患について医療意見書を提出する場合があるため、登録人数ではなく登録件数である

※2 受給者証所持者数は、衛生行政報告例による報告値を利用した。転居等により実施主体が変更となった症例については考慮されていないため、延べ人数に近い値であると考えられる

※3 衛生行政報告例における小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数と小児慢性特定疾病児童等データベースにおける登録件数を比較した。衛生行政報告例による小慢受給者証所有者数の報告は、平成29年度より実施されたため、それ以前のデータは存在しないことから、平成27年度、平成28年度については、平成29年度の所持者数と比較した

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書

表4 研究対象疾病ごとの小慢登録件数の現況値

疾病名	小慢登録件数現況値（2020年2月現在）※2		
	2015年 （平成27年）	2016年 （平成28年）	2017年 （平成29年）
胆道閉鎖症	1,496	1,531	1,473
アラジール症候群	70	81	72
遺伝性膵炎	10	13	25
先天性胆道拡張症	247	237	212
家族性肝内胆汁うっ滞症	29	34	33
カロリ病	6	8	9
先天性肝線維症	13	15	15
肝内胆管減少症	7	7	5
肝硬変症※1	29	33	33
新生児ヘモクロマトーシス	5	5	5
先天性高インスリン血症	73	82	74
嚢胞性線維症	12	9	13
クリグラー・ナジャーラ症候群	1	1	1

※1 小慢対象疾病「肝硬変症」は、必ずしも原因不明のみとは限らない

※2 小慢登録件数は、一人の症例で複数疾患について医療意見書を提出する場合があるため、登録人数ではなく登録件数である

表 5 疾患毎の1年間の小慢登録推定件数

疾病名	小慢登録推定件数 (年間)
胆道閉鎖症	2,119～2,765
アラジール症候群	107～135
遺伝性膵炎	12～38
先天性胆道拡張症	299～460
家族性肝内胆汁うっ滞症	49～55
カロリ病	10～14
先天性肝線維症	22～25
肝内胆管減少症	6～14
肝硬変症 ^{※1}	48～54
新生児ヘモクロマトーシス	6～10
先天性高インスリン血症	99～122
嚢胞性線維症	12～23
クリグラー・ナジャール症候群	0～3

※1 小慢対象疾病「肝硬変症」は、必ずしも原因不明のみとは限らない

※2 2015～2017年度の登録件数と登録進捗状況の割合から、疾患ごとに全国登録数を推定し、3年分の推定値から有意水準5%として推定した95%信頼区間を示している