

## 成人以降の社会参加の状況を把握のための移行期世代レジストリ構築に関する検討

研究分担者 盛一 享徳 (国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室 室長)  
研究協力者 桑原絵里加 (国立成育医療研究センター 小児慢性特定疾病情報室 研究員)

### 研究要旨

医学の発展とともに、治療を継続しつつ疾病を抱えながら成人を迎える子どもたちが増加していることから、適切な時期に患者が小児科から成人診療科へ移行する際の支援、すなわち「成人移行支援」の必要性が論じられるようになってきた。国内では1990年代より検討と実践が重ねられているものの、適切な提供方法についてまだ明らかにされていないことも多い。また、小児慢性特定対策の対象年齢である20歳を超えた世代における、生活の状況の把握がなされているとは言い難い。

そこで今回、小児慢性特定疾病患者の成人診療科への移行および社会参加に関わる因子について明らかにするために、研究方法を検討することとした。その結果、ウェブ登録システムを利用した、成人前後の患者における生活の情報や医療情報を蓄積するレジストリ構築が望ましいと考えられた。研究の実行には、転院後の医療情報の収集や、継続したレジストリ構築

### A. 研究目的

医学の発展とともに、先天性疾患や小児期発症の慢性疾患患者の小児期死亡率は、この40年ほどで約1/3にまで減少したが、治癒に至らない疾病も未だ数多く存在している。このことはすなわち、治療を継続しつつ疾病を抱えながら成人を迎える子どもたちが増加していることを示唆している。年齢が進むと共に、原疾患および合併症の病態生理の変化、動脈硬化性疾患あるいは成人に多いがんなどの疾患の合併のほか、患者の心理社会的側面などの変化など、複雑な変化がみられるようになってくる。ライフステージの変化に対応した医療支援の提供方法の一つとして、適切な時期に患者が小児科から成人診療科へ移行

(転科) することが必要であると考えられている<sup>2)</sup>。合併する身体的もしくは知的な問題があったとしても、何らかの支援等により自らの意思で成人科への転科が可能な症例と、それが難しい症例があり、それぞれ移行期のケアの在り方に違いがある。本検討における成人移行支援とは、前者を指すこととする。

成人移行支援については国内外で検討と実践が重ねられているが<sup>3-8)</sup>、年単位の準備期間を必要とするうえに、具体的な方法や、支援に関わる人員の確保など、残される課題も多い。2015年(平成27年)、厚生労働省は、「小児慢性特定疾病その他の疾病にかかっていることにより長期にわたり療養を必要とする児童等の健全な育成に係る施策の推進を図るための基本的な方針」(平成27年厚生労働省告示

第 431 号) において、「小児慢性特定疾病児童等及びその家族のニーズを踏まえた支援が提供できるよう、国は、成人後を含む小児慢性特定疾病児童等の就労状況や生活実態の把握をはじめ、療養生活、自立支援、家族支援など疾病児童等の健全な育成に資する調査及び研究の実施及び充実に努める。」と示した。これを受け、慢性疾患を抱える子どもの生活実態調査<sup>8)</sup>や、小児慢性特定疾病医療意見書登録データベースの集計解析の準備が進められている。しかし、小児慢性特定疾病対策における対象者は 20 歳未満に限られており、小児慢性特定疾病の登録は患児が成人を迎えると途絶してしまうため、現状では対象者の成人後の社会参加の状況を把握することは難しい。小児慢性特定疾病対策が、児童等の健全育成を目的とするならば、目指すべき最終的なアウトカムは、小児慢性特定疾病を抱える者の社会参加(=自分たちの状況に見合った形での就学や就労)であるべきであり、その状況を把握することは極めて重要である。

成人以降の患者の状況把握に関しては、研究の行われている疾患や施設に限られており、適切な医療の提供方法についてまだ明らかにされていないことも多い。本邦において、成人期に達した小児期発症の慢性疾病患者を広く対象として行われた前向き観察研究はこれまで存在しない。腎疾患<sup>9-12)</sup>、消化器疾患<sup>13)</sup>、呼吸器疾患<sup>14)</sup>など、疾患を限定した調査は散見されるが、成人移行支援に焦点が当てられていない場合も多く、適切な支援提供の評価は困難である。小児慢性疾病児童等データベースも対象者が施策の対象者が 20 歳未満に限定されることから、成人以降の症例の状況を把握することが難しく、また 20 歳以降に指定難病を利用できる可能性のある疾患も存在するが、対象基準が大きく異なることから、小児慢性特定疾病の対象者の全例が指定難病の対象とはならない。

本研究では、小児期発症の疾病を抱えつつ小児慢性特定疾病患者を成人到達前に登録し、

前向きに観察することで、移行期支援の状況や疾患予後に関わる因子の状況、そして最終的なアウトカムである社会参加の状況について明らかにすることができるか、また、その適切な研究方法は何かを検討することを目的とした。

## B. 研究方法

以下に、レジストリ構築について、構想段階の概要と詳細を示す。計画の途上である為、今後、実際に運用するにあたって検討を重ね、変更の可能性あることを明記しておく。

まず、本研究の目的から、研究デザインは縦断研究であることが望ましい。成人診療科への移行を含めた移行期世代の診療録などは、後ろ向きに観察し得るデータの入手は困難であり、前向きコホート研究とする必要がある。

### 研究計画の概要 (表)

わが国の小児慢性特定疾病(小慢)症例を対象とし、若年成人期における患者の成人診療科への移行割合ならびにイベント発生率とその発生に影響を与えたリスク因子、および生活の状況、診療実態について調査をすることを目的とし、前向き観察研究として実施する。

イベントすなわち評価項目としては、1.受診科の変更、2.入院、重症化、3.治療内容の変化、4.就学・就労の状況および中断の有無、5.生活の質(QOL)の変化等とする。

対象は、小慢医療費助成を受給している 16～17 歳以上の患者とし、選択基準は、研究への参加登録時に、対象基準をすべて満たす小慢医療費助成受給患者で研究説明文書を理解し、自ら同意の意思をしめすことができる者を対象とする。除外基準を別途設ける。

調査方法は、文書同意もしくは電磁的同意を取得した小慢医療費助成受給患者で、選択基準を満たした適格例に対し、参加登録後、12 か月ごとに臨床情報を取得する。参加者が他の研究参加医療機関へ転院する場合は、以降の追跡調査や問い合わせへの対応を転院先の

施設に引き継ぐ。また、既知の研究参加医療機関以外への転院する場合には、転院先の医療機関に研究協力機関として研究へ参加することで、調査を継続することができるようにする。

最終的な目標登録症例数を 1,000 例とし、研究実施期間は、症例登録期間を研究の承認から 3 年間、観察期間を最終症例登録時から 5 年間とする。

解析は記述疫学的、分析疫学的に行う。研究開始から 1 年ごとに中間評価を行い、最終評価を 5 年目に行う。

## 研究計画の具体的内容

### 1. 研究デザイン

観察研究（前向きコホート）

### 2. 研究対象者

#### 2.1 対象となる参加者

研究参加登録時において、小慢医療費助成を受給している患者

#### 2.2 リクルート方法ならびに選択基準

##### 2.2.1 リクルート方法

指定小児慢性特定疾病医療機関を通じた調査とする。小児慢性特定疾病医療意見書登録データベースから、国内で 16 歳以上の小児を小児診療科で診療している指定小児慢性特定疾病医療機関を層化無作為抽出し、研究への参加を依頼する。

##### 2.2.2 選択基準

下記の基準をすべて満たす患者を対象とする。

- (1) 本調査への参加について十分に理解し、本人および保護者から文書同意が得られた患者
- (2) 性別は問わない
- (3) 対象年齢は、成人診療科への移行およびその後のスケジュールを鑑み、現検討段階では 16～17 歳以上とする

- (4) 年に 1 度以上、研究参加施設の外来を受診していること

なお、本調査では保護者には調査を行う予定はないが、患者が未成年であること、調査に年数を要することから、保護者の連絡先を合わせて取得し、脱落を防ぐためのアプローチに利用する。原則として代理回答は行わない。

保護者の定義：患児の日常の養育に当たっている家族を保護者とする。親権者であることが望ましい。患児 1 人につき 1 名とする。

### 2.3 除外基準

以下のいずれかの項目に該当する患者は対象から除外する。

- (1) 知的障害・発達障害等により、自らの意思を示しての移行ができない者
- (2) 日本語で書かれた質問票を自ら回答できる能力がない者

### 2.4 中止基準

#### 2.4.1 個々の参加者の中止基準

下記に該当する理由により、研究の継続が困難となった症例について、研究責任者等は、適切な判断を行うとともに、研究終了時に予定されている調査を可能な限り実施し、結果を中止・脱落理由と共に症例報告書に記載する。

- (1) 参加者から中止の申し出・同意撤回があった場合
- (2) 重大な研究実施計画からの逸脱が明らかになった場合
- (3) 主治医あるいは研究責任者が、中止が必要あるいは適切と判断した場合

なお、参加登録時には小児慢性特定疾病の受給者であることを必要とするが、研究参加後に受給者でなくなった場合であっても、参加の中断はしない。

## 2.5 診断基準

参加者が小慢対象疾病の診断基準を満たし、自治体の小児慢性特定疾病審査会において認定されたことを以て、各疾病の診断基準を満たすとする。診断基準は、小児慢性特定疾病情報室にて情報を集約している「診断の手引き」に則っていると判断する<sup>15)</sup>。小慢の認定基準は、別途定められた基準を用いられていると判断する<sup>16)</sup>。

## 3. 目的および評価項目

### 3.1 主目的

主目的は、わが国の小児慢性特定疾病医療費助成を受給している患者の成人移行期から若年成人期における生活の状況、診療実態、成人診療科への移行状況およびそれに影響を及ぼす因子について明らかにすることである。最終的なアウトカムは、診療科移行の状況、社会参加（就労）の状況とする。

成人診療科への移行に要する期間は、起算日を、研究参加開始日と定義する。評価方法は、起算日から以下のイベントのいずれかが発生するまでの期間とする。追跡不能例では追跡不能となる以前で受診が確認された最終日を打ち切りとする。

#### (1) 診療科移行の状況

- ・ 小児科領域の受診科の終診時期
- ・ 小児科領域科と成人領域科の併診の有無
- ・ 成人領域診療科への移行完了時期

#### (2) 社会参加の状況

- ・ 就学状況（高校、大学等）
- ・ 就労状況（就職、休職、退職等）

### 3.2 副次目的

主目的以外のイベント発生率とその発生に影響を及ぼすリスク因子、および生活の状況、診療実態について明らかにすることである。イベントについては、下記を定める予定。

- (1) 入院、重症化
- (2) 治療内容の変化

- (3) 生活の質の変化
- (4) その他

## 4. 目標登録症例数

1000 例

### ○目標設定の根拠

令和元年度衛生行政報告例によると、15歳から19歳の小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数は35,299人であった<sup>17)</sup>。一人につき複数の受給者証を所持しているケースもあるが、研究参加の可能性のある候補者は3万程度存在すると予測される。層化無作為抽出された指定小児慢性特定疾病医療機関を通じて研究参加候補者に案内状を渡してもらうことにより、参加者を募る。候補者のうち5%から10%が本研究に参加すると見込み、3年間で1,000例を目標とする。

## 5. 研究期間

### 5.1 症例登録期間

目標登録症例数を達成するための期間として、研究開始から3年程度を要すると予測される。

### 5.2 観察期間

対象者が成人を迎えてからの社会参加状況を追跡することより、5年を予定する。

## 6. 参加者のリスクと利益

直接的な侵襲は生じず、研究参加によって日常臨床に影響を与えることはないため、参加者へリスクは生じない。定期的な調査に対する回答と、調査はウェブ形式を想定していることから、回答に利用する端末および通信費等は参加者の負担となる。

研究参加による参加者への直接的な利益は生じない。研究の成果は、小児慢性疾患患者における将来的な診療計画および社会的支援立案の一助となることが予測される。

## 7. 調査手順

## 7.1 スケジュール

各時点における観察項目を定め、スケジュールに従って実施する。表2に観察項目及びスケジュール案を提示する。

## 7.2 調査データの授受

調査する項目は、参加者あるいはその保護者にしか知り得ない情報と、参加者の医療情報に代別される。ウェブ上で調査サイトを構築し、参加者へは、年一度程度の頻度で、ウェブの調査サイトを使用して調査を依頼する。同じ内容の紙の質問票も用意しておく。医療情報は、客観的な指標を含め、参加者の主治医を通じて取得することが適切と考える。主治医は、参加者とは別にウェブの調査サイトにアクセスし、参加者の医療情報および医療機関情報を入力する。後で研究用IDを用いて参加者および主治医の回答を連結する。図1に情報の流れの案を提示する。なお、参加者が転院する場合の情報の流れは検討中である。

## 8.統計解析

3年間（予定）の登録期間終了後、ベースラインの解析を行う。疾患群または疾患別に集計し、登録の多かった疾患群または疾患について、抽出した解析も行う。

ベースラインのデータ解析終了から1年ごとに、各評価項目について解析を行う。5年目に最終解析を行い、研究成果を公表する。

### 8.1 解析対象集団

解析対象集団は、本調査で得られたすべての症例とする。

### 8.2 研究期間

症例登録：倫理審査承認後～3年間

観察期間：倫理審査承認後～最終症例登録から5年間

研究資料保存：最終観察期間から10年

## 8.3 統計手法

解析対象集団における、主要評価項目である成人診療科への移行率について、全体、疾患群別のKaplan-Meier曲線を作成する。Cox比例ハザードモデルを用い、移行率に影響を及ぼす因子を検討する。副次評価項目のうちの入院イベントの発生や就学就労の中断についても同様の検討を行う。治療法の変化や生活の質の変化については、それぞれ定義し、背景因子別に累積発生率を推定する。

## 8.4 中間評価

研究開始から1年ごとに情報収集の状態を集約し、研究協力機関に対し、状況に応じて公表する。

## 8.5 最終評価

観察期間が終了し、収集したデータが確定した時点で最終解析を行う。設定した全ての評価項目に関して解析を行い、結果を公表する。

### (倫理面の配慮)

今後、具体的に実施する場合は研究実施施設の倫理審査委員会に申請し、承認を得たうえで実施する。研究実施計画書、参加者の同意を得るために使用される各種資料の審議・承認を受けることによって、参加者の人権、安全性および福祉の保護を保障する。また、参加者の人権、安全性および福祉の保護の観点から、ヘルシンキ宣言および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年3月23日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省制定、令和3年6月30日施行）に従って実施する。

その他、研究計画書の改訂および変更が発生した際の対応方法、参加者および保護者への説明と同意文書の作成、同意を得る順序については、研究計画書内に定めることとする。

## C. 研究結果

研究方法の検討により、レジストリ構築の実現に向けて検討すべき内容が主に4点明らかとなった。

まず1点目として、参加者のリクルートが適切に行われる必要がある。実施主体の協力による地域ベースでのリクルートも候補に挙げられたが、昨今の新型コロナウイルス感染症拡大の中で自治体の協力を得ることは困難であると思われたこと、過去の調査研究の結果から、自治体経由のリクルートでは参加率が極めて低いことや、医療情報の収集を行うためには、医療機関ベースでのリクルートの方が担当医の参加を望めること等から、医療機関ベースのレジストリ構築を第一選択とした。

2点目として、移行期症例を念頭においていることから、多くの症例では成人科への転科・転院を前提としなければならない。転科・転院後は、研究参加時とは異なる医療施設となることが予想され、移行後の医療情報も正確に収集されることが不可欠である。参加者の理解と協力は元より、転院先での医療情報について、適切な倫理的配慮がなされた上で、主治医から確実に取得する方法を検討する必要があると考えられた。

3点目として、十代後半から二十代前半という、ライフステージの大きく変化しやすい時期の前向き研究であるため、脱落が少なく継続して参加しやすい計画を立てる必要がある。大学進学や就職等で転居を伴う大きなライフスタイルの変化が予想され、また親元を離れた若者に継続して研究参加を促すための工夫が求められると思われた。

4点目として、継続的なコホート運営にかかる資金と人材の確保も課題として挙げられた。患者リクルートは、小児慢性特定疾病を受給している16～17歳頃に開始される必要があるが、成人到達までに最低3年かかることになる。就労までの状況を把握するとすると5年以上の観察期間が必要となり、持続可能性を

念頭に置いた計画が必要であると考えられた。

## D. 考察

小慢対象疾病を抱え、成人を迎える移行期世代のレジストリ構築について検討を行った。研究参加者のリクルート方法について、小児慢性特定疾病対策の実施主体の協力の下、実施主体経由で患者にアプローチする方法と、医療機関の協力の下、医療機関経由で患者にアプローチする方法の大きく2つを検討した。過去の経験から、実施主体を経由したリクルートは、実施主体の協力が得られるならば、全対象者へのアクセスが可能であるが、令和2年度で130ある実施主体とのやりとりが必要となること、実施主体側でも対象者の抽出および案内状発送の負担がかかること、郵送を基本とした調査となることから費用がかかること等、現在の新型コロナ感染症が収束していない状況でもあり、実施主体を経由した患者リクルートは、当面困難であると考えられた。一方で、医療機関を経由したリクルートは、研究進行中に受診施設の変更が生じる可能性が高いこと、研究開始前はどの医療機関へ受診するかが未知であること等から、一般的な研究手法とは異なる仕組みを考える必要がある。令和3年度に人を対象とする医学系研究の倫理指針が改訂され、新たに研究協力機関という枠組みが取り入れられる予定であることから、新しい倫理指針に則れば、未知の協力医療機関を前提とした研究計画が立案できる可能性がある。いずれにしても、参加者が研究協力医療機関でない機関に転院した場合、転院先主治医の理解と協力が不可欠である。これまで、成人移行支援がスムーズに進まない原因として、受け入れ側である成人診療科の課題も挙げられている<sup>18)</sup>。転院後の成人診療科からの情報収集が、成人移行支援の課題解決の一助となるであろう。レジストリ構築の実現に向け、倫理面の配慮を徹底しつつ、協力依頼状の配布や、関連学会を通じた研究の周知など、転院先との連携は最も重要な課題

の一つとして、方法の検討を更に重ねていく予定である。

新しい倫理指針では電磁的説明・同意が認められ、また比較的現実的な実装による確認が認められる予定であることから、参加者本人の情報の取得は、ウェブ等のオンライン形式で行うことが、参加者の負担が少なくかつ参加継続の持続性の面からも現実的な方法と判断した。ただし追跡調査に理解を得つつ参加者の脱落を防ぐため、定期的にレターなどによる情報提供や、謝礼などの工夫は必要であると思われた。

慢性疾患を抱えた子供たちの成人移行支援の必要性が認識される一方、成人診療科への橋渡しは複雑でスムーズに進みがたいことが指摘されている。本計画の実現により、慢性疾患患児の長期的な展望が明らかになることで一層スムーズな成人診療科への移行に繋がることが期待される。

## E. 結論

慢性疾患を抱えながら成人を迎える子どもたちのレジストリ構築について、検討課題を抽出した。今後も実現に向けて検討を続けたい。

## F. 研究発表

なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特許取得/実用新案登録/その他

なし/なし/なし

## H. 参考文献

- 1)加藤忠明. 近年の保健・医療の進歩と小児保健の課題.小児保健研究 2008;67: 701-705.
- 2)横谷進、他.小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言.日本小児科学会雑誌

2014;118:98-106.

3)Motoshi Hattori, et al. Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan. Clin Exp Nephrol. 2016 Dec;20(6):918-925

4)Ritchie AG, et al. Nationwide survey of adolescents and young adults with end-stage kidney disease. Nephrology (Carlton). 2012 Aug;17(6):539-44.

5)Albert C Hergenroeder, et al. Functional classification of heart failure before and after implementing a healthcare transition program for youth and young adults transferring from a pediatric to an adult congenital heart disease clinics. Congenit Heart Dis. 2018 Jul;13(4):548-553.

6)Jayson Jeganathan,et al. Pediatric-to-adult Transition and Medication Adherence in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017 Jul;23(7):1065-1070.

7)Jeannie S Huang,et al. Clinicians poorly assess health literacy-related readiness for transition to adult care in adolescents with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Jun;10(6):626-32.

8)掛江直子、他. 慢性疾患を有する子どものQOL および社会支援等に関する実態調査.平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究」 分担研究報告書.

[https://www.shouman.jp/research/pdf/22\\_30/30\\_08.pdf](https://www.shouman.jp/research/pdf/22_30/30_08.pdf) 最終閲覧日 2021 年 4 月 14 日

9)Yuko Hamasaki, et al. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. Clin Exp Nephrol. 2015 Dec;19(6):1142-8.

10)Kenji Ishikura, et al. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2014 Apr;29(4):878-84.

11)Kamei K, et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jun;6(6):1301-7.

12)Hasegawa A, et al. A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation in children: results obtained 1990 and 2002. Transplant Proc. 2004 Mar;36(2 Suppl):216S-219S.

13)Onishi S, et al. The bowel function and quality of life of Hirschsprung disease patients who have reached 18 years of age or older - the long-term outcomes after undergoing the transabdominal soave procedure. J Pediatr Surg. 2017 Dec;52(12):2001-2005.

14)Hirata K, et al. Longitudinal impairment of lung function in school-age children with extremely low birth weights. Pediatr Pulmonol. 2017 Jun;52(6):779-786.

15)小児慢性特定疾病情報センターホームページ 疾患群別一覧

<https://www.shouman.jp/disease/search/group/> (最終閲覧日 2021 年 4 月 19 日)

16)「児童福祉法第六条の二第一項の規定に基づき厚生労働大臣が定める小児慢性特定疾病及び同条第二項の規定に基づき当該小児慢性特定疾病ごとに厚生労働大臣が定める疾病の状態の程度（平成 26 年厚生労働省告示第 475 号）」について（通知）

[https://www.shouman.jp/pdf/contents/R01\\_0625\\_tsuchi\\_0625\\_1.pdf](https://www.shouman.jp/pdf/contents/R01_0625_tsuchi_0625_1.pdf) (最終閲覧日 2021 年 4 月 19 日)

17) 衛生行政報告例/令和元年度衛生行政報告

例 統計表 年度報

[https://www.e-stat.go.jp/stat-search?page=1&toukei=00450027&bunya\\_l=15](https://www.e-stat.go.jp/stat-search?page=1&toukei=00450027&bunya_l=15) (最終閲覧日 2021 年 4 月 19 日)

18)水口雅,移行期の問題と小児科学会の取り組み.小児科臨床 2016;69:489-494.



表 1.移行期世代レジストリの研究方法（案）

Study methods	Description
Recruitment period	2022to 2024
When	Anytime
Sampling frame	via Hospitals
Invitation method	Letter and web
Consent method	Paper
Registration method	Web and paper
Questionnaire method	Web and paper
Incentive used	No
No. of invitations per year	5,000
No. of est. participants per year	250 to 350
Recruitment rates	5 to 10%

表 2.観察項目およびスケジュール（案）

	登録時	観察期間（月）				
		12	24	36	48	60（中止時）
同意取得	●					
症例登録	●					
小慢疾患の治療に関する調査	●	●	●	●	●	●
実施医療機関情報の調査	●	●	●	●	●	●
患者背景調査	●	●	●	●	●	●
イベント発生調査	←—————→					

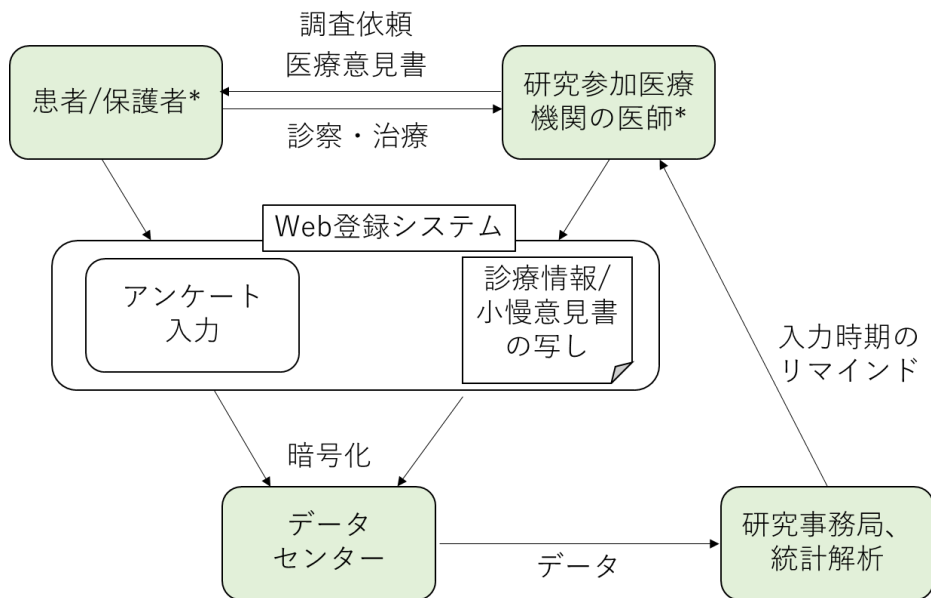


図 1.研究参加施設通院中の情報の流れ図（案）

\* Web 登録システムへのアクセス権あり