

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 (令和3年度報告)

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）

研究要旨

【目的】 研究対象疾病ごとに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。

【方法】 小児慢性特定疾病児童等データのうち、2015（平成27）～2018（平成30）年度の登録データの集計値（現況値）から疾患ごと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。

【結果】 検討した期間の予想登録率は8割前後であり、推定された全国登録件数は登録が多い順に、胆道閉鎖症 2,000～2,308件（95%信頼区間、 $p < 0.05$ ）、先天性胆道拡張症 285～355件、先天性高インスリン血症 101～127件、アラジール症候群 99～116件、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 43～52件であった。胆道閉鎖症の登録件数は、発症率から求められる20歳未満患者数および全国調査の結果とも矛盾していないと考えられた。一方、先天性胆道拡張症では、無治療・経過観察症例は小児慢性特定疾病への申請ができないことから、実際の登録件数は発症率から予想される症例数よりも少ない登録となっていた。

【結論】 小児慢性特定疾病の対象範囲により申請状況が変わるため、疾病により登録状況が異なるが、稀少疾病についても登録症例が存在しており、登録データの特性を踏まえた上で、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あると考えられた。

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、疾病ごとに様式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。医療意見書の項目は、電子化されデータベースとして蓄積されており、疾病研究等の二次利用が可能となっている。

本研究は、登録が進んでいる小児慢性特定疾病

児童等データを用いて、研究対象疾病について、その登録状況を明らかにするとともに、現況値から疾病ごとの登録推定値を算出し、過去の報告から得られている患者推定値と比較することを目的とした。

B. 研究方法

小児慢性特定疾病児童等データ

現行制度では申請を行う際に、対象疾病ごとに定められた専用の医師の診断書である「医療意見書」が提出される。医療意見書をもとに認定審査が実施されるとともに、医療意見書の写しが全国の自治体より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集められ、その内容が電子化されデータベース化されている。このデータベースは、研究利用同意がなされたデータについては、小児慢性特定疾病児童等データベースとして、疾病研究への二次利用が可能となっている。

医療意見書の写しが自治体から登録センターに送付されるタイミングは任意であり、また必ずしも古い順に送られてくるとは限らないため、申請された医療意見書が、データベースに登録されるまでには、数か月から1年以上の時間を要する。また、2020年以降は、新型コロナウイルス感染への対応により、医療意見書の発送が難しい状況が続いたこと等から、2022年3月現在、小児慢性特定疾病児童等データベースには、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く、完全な全国データとはなっていない。

2017（平成29）年度以降、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ている。小児慢性特定疾病児童等データは、申請された医療意見書のうち研究同意がなされたものの件数であることから、数えている対象が異なっているが、小児慢性特定疾病の登録件数をおおよそ推定する上で参考となる数値と考えられる。本研究では、小児慢性特定疾病の登録データ件数の全国推定登録件数を推定するために、この受給者証所持者数を参考値として利用

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、研究班の対象疾病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。分析には StataCorp LLC Stata/MP 16.1 を使用した。

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. 研究結果

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する必要がある。それぞれの疾病について2021（令和3）年度現在の状況を **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り、指定難病であるものは、令和3年に対象疾病が増えて5疾病となった。

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が、小児慢性特定疾病の医療意見書の申請件数と類似すると仮定し、現在の登録率を推定した。衛生行政報告例では個別の対象疾病ごとの受給者証所持者数は報告されないが、疾患群ごとの人数は報告される。現在の登録データと疾患群ごとの登録分布を比較したところ、差を認めなかったことから、現在の登録データは、疾患群ごとの登録の偏りはなく、2015～2017年までは概ね全体の8割程度、2018年は7割強の登録率であると考えられた (**表2**)。本研究班の研究対象疾病の登録状況を **表3** に示した。胆道閉鎖症の登録件数がもっとも多く、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、登録症例が存在していた。

表4 は、登録率から疾患ごとの登録件数を推計

した結果である。小児慢性特定疾病は、制度上、全ての患者が対象となるわけでないが、過去の報告における有病率と比較できる場合、小児慢性特定疾病児童等データベースの悉皆性を推測することが可能であると考えられた。

研究対象の疾病において最も登録件数が多かった疾病は、胆道閉鎖症であった。胆道閉鎖症に対する小児慢性特定疾病の対象基準は、疾病名に該当する場合、であることから、理論上は20歳未満の全ての胆道閉鎖症の患者が小児慢性特定疾病の申請が可能である。胆道閉鎖症は生後まもなくより発症し、出生9,000～10,000人に一人程度の発症頻度と報告されていることから、20歳未満の患者は2,000～2,500人存在すると計算できる。表4に示すように、小児慢性特定疾病児童等データにおける1年間の胆道閉鎖症の登録件数の95%信頼区間は2,000-2,308件であることから、かなりの範囲の当該疾病患者を捕捉できている可能性があった。

また進行性家族性肝内胆汁うっ滞症や嚢胞性線維症といった希少疾病においても、小児慢性特定疾病児童等データベースの登録件数と症例報告件数が極端に乖離していないことから、ある程度の患者を捕捉できている可能性が示唆された。

本研究班の研究対象疾病の代表例として、胆道閉鎖症における、小学校・中学校就学期(7～15歳)の就学状況について、2015～2017年度小児慢性特定疾病児童等データのうち解析可能なものを対象に検討した。その結果、一般学校内に設置される特別支援学級または特別支援学校のいずれかに通学している症例は、全体の6～7%であることが分かった(表5)。

D. 考察

本研究班の研究対象疾病は、現行の小児慢性特定疾病の対象疾病となっていた。データ登録が進んだことから、今回2015(平成27)年～2018(平成30)年度の各疾病の小慢登録件数について、改めて現況値と全国登録推定値を示した。今回の検討においても昨年の推計値から大きく変動した疾

患はなく、過去の疾病登録や全国調査における数値と大きく矛盾はしていないと思われた。経時的に慢性消化器疾患群の登録件数が増加しているが、内訳を確認したところ、潰瘍性大腸炎およびクローン病の登録件数が経年的に増加傾向にあった。指定難病から小児慢性特定疾病への申請先変更が生じている可能性が考えられた。一方、他の疾病については極端な登録件数の変化は認められず、本研究班の研究対象疾病についても、同様の登録状況であった。

医療技術の進歩や知見の集積により、小児期発症の慢性疾病の多くは、以前に比べ生命予後が大きく改善してきているが、長期的な患者アウトカムの評価は十分に行えていないといえない。彼らがどのような状態で成人期を迎えるのか、は非常に重要であるが、10年以上先の状況を補足することは難しいことが多い。今回、胆道閉鎖症について、小児慢性特定疾病児童等データを利用した検討として、就学状況に関する検討を行った。術後の合併症などの遠隔期予後の報告は散見されるが、とくに発達予後に関する報告は未だ少なく、今回の検討に置いては、特別教育を必要とされる症例が全体の6～7%存在しており、その背景に運動・発達障害があるとすると、過去の報告よりもやや多い結果であった¹⁾。この割合は他の慢性疾患と比較しても決して低い訳ではないことから、疾病を抱えた子どもたちの健全育成の観点からも、発達評価を含めたフォローアップが重要であると考えられた。今回は臨床所見等を用いた比較検討は行っていいないが、今後、就学状況に影響を与える因子の検討が必要であると考えられた。

E. 結論

本研究班の研究対象となる疾病については、疾病ごとに登録状況に差異は認められるが、小児慢性特定疾病児童等データの登録が進んでいることから、今後当該データを利用した研究が進むことが期待できると思われた。

F. 参考文献

1. 日本胆道閉鎖症研究会・反動閉鎖症全国登録事務局：胆道閉鎖症全校登録 2018 年集計結果. 日小外誌 56(2):219-25. 2020.

G. 研究発表

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 本研究班の研究対象疾病の小児慢性特定疾病と指定難病との関係（令和3年度）

疾病名	小児慢性特定疾病 疾患群	指定難病 告示番号
嚢胞性線維症	呼吸器	299
先天性高インスリン血症	内分泌	
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	338
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*	消化器	
新生児ヘモクロマトーシス	消化器	
クリグラー・ナジャーラ症候群	消化器	

※ 小児慢性特定疾病「肝硬変症」は、必ずしも原因不明のみとは限らない

表 2 小児慢性特定疾病児童等データの登録率の推定（令和 4 年 3 月末現在の推定値）

小児慢性特定疾病	登録件数現況値（2022 年 3 月現在）※ ¹				医療受給者証所持者数※ ²	
	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2017 年	2018 年
慢性呼吸器疾患	2,818	2,881	3,107	2,832	4,030	3,945
（登録率推定）※ ³	（80%）	（80%）	77%	72%		
内分泌疾患	25,312	23,015	23,371	20,229	29,943	27,716
（登録率推定）※ ³	（80%）	（80%）	78%	73%		
慢性消化器疾患	4,231	4,514	5,514	5,245	6,592	7,007
（登録率推定）※ ³	（80%）	（80%）	84%	75%		

※¹ 小児慢性特定疾病児童等データの登録件数は、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。また登録人数ではなく医療意見書の登録件数である。

※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。なお 2015 年、2016 年は
衛生行政報告例による受給者証所持者数の報告はない。

※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が小児慢性特定疾病の医療意見書申請
件数の全数と類似すると仮定し、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と比較し、登
録率を推定した。衛生行政報告例による受給者証所有者数の報告は、2017 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、2015 年度、2016 年度については、2017 年の状況より登録率が
80%であると仮定した。

表 3 研究対象疾病ごとの小児慢性特定疾病児童等データベースへの登録状況 (2021年3月末)

疾病名	登録件数現況値 ^{※2} (件)			
	2015年 (平成27年)	2016年 (平成28年)	2017年 (平成29年)	2018年 (平成30年)
先天性高インスリン血症	12	9	17	17
嚢胞性線維症	87	85	92	90
胆道閉鎖症	1,829	1,647	1,811	1,586
アラジール症候群	84	89	85	84
遺伝性膵炎	15	15	26	21
先天性胆道拡張症	280	251	267	223
家族性肝内胆汁うっ滞症	35	37	42	37
カロリ病	8	8	10	6
先天性肝線維症	17	17	18	20
肝内胆管減少症	7	8	6	4
肝硬変症 ^{※1}	35	34	38	33
新生児ヘモクロマトーシス	22	25	28	29
クリグラール・ナジャール症候群	6	5	8	2

※1 小児慢性特定疾病「肝硬変症」は、必ずしも原因不明のみとは限らない。

※2 小児慢性特定疾病児童等データの登録件数は、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。また登録人数ではなく医療意見書の登録件数である。

表 4 研究対象疾病ごとの小児慢性特定疾病の登録件数（0-19 歳）の予測値

	平均値 (件)	標準誤差	95%信頼区間 (件)
嚢胞性線維症	18	3.028	8-28
先天性高インスリン血症	114	3.937	101-127
胆道閉鎖症	2,154	48.282	2,000-2,308
アラジール症候群	107	2.594	99-116
遺伝性膵炎	24	3.092	14-34
先天性胆道拡張症	320	11.063	285-355
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症	47	1.377	43-52
先天性多発肝内胆管拡張症（カロリ病）	10	0.816	7-13
先天性肝線維症	23	1.500	18-27
肝内胆管減少症	8	1.109	4-11
肝硬変症	44	0.408	43-45
先天性門脈欠損症	33	2.323	25-40
新生児ヘモクロマトーシス	7	1.493	2-12
クリグラー・ナジャー症候群	1	0	1-1

※ 2015（平成 27）～2018（平成 30）年度までの小児慢性特定疾病児童等データベースの登録件数をもとに推計した。各年度の登録は完了していないことから、衛生行政報告例による疾患群ごとの小児慢性特定疾病受給者証所持者数を母数の参考値とし、登録率を推計した。2015～2016 年は衛生行政報告例による報告がないことから、2017 年における推計登録率を元に登録率 80%と仮定して年間登録件数を推測し、2017 年度以降はそれぞれの衛生行政報告例の数値と比較した。

表 5 胆道閉鎖症における就学状況

年齢（歳）	7	8	9	10	11	12	13	14	15
普通級または通級（件）	211	219	188	187	179	205	218	243	257
特別支援学級または	13	17	12	11	16	17	13	11	14
特別支援学校（件，％）	(5.8%)	(7.2%)	(6.0%)	(5.6%)	(8.2%)	(7.7%)	(5.6%)	(4.3%)	(5.2%)
合計（件）	224	236	200	198	195	222	231	254	271

※ 2015～2017 年度小児慢性特定疾病児童等データのうち、解析可能なデータについて、申請時の年齢階層ごとの就学状況（小学校・中学校就学期、7～15 歳）を示した。