

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）

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を用いて、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】 小児慢性特定疾病児童等データのもととなる医療意見書項目の電子化作業は完全には終了しておらず、徐々に登録が進んでいる状況であった。検討した期間の最終的な予想登録率は8割前後であり、疾患群ごとの登録状況にばらつきは認められなかったことから、全国データの代替として利用する事は可能であると思われた。推定された疾病ごとの年間の全国登録件数は、嚢胞性線維症 8-28 件（95%信頼区間、 $p < 0.05$ ）、先天性高インスリン血症 101-127 件、胆道閉鎖症 2,000-2,308 件、アラジール症候群 99-116 件、遺伝性膵炎 14-34 件、先天性胆道拡張症 285-355 件、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 43-52 件、先天性多発肝内胆管拡張症（カロリ病） 7-13 件、先天性肝線維症 18-27 件、肝内胆管減少症 4-11 件、肝硬変症 43-45 件、先天性門脈欠損症 25-40 件、新生児ヘモクロマトーシス 2-12 件、クリグラー・ナジャー症候群 1-1 件であった。

【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。2021（令和3）年度現在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、嚢胞性線維症（告示番号299）、胆道閉鎖症（告示番号296）、アラジール症候群（告示番号297）、遺伝性膵炎（告示番号298）、家族性肝内胆汁うっ滞症（告示番号338）の5疾病であった。

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。

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。

D. 考察

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全国登録推定値検討した。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。

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。

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