

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

小児慢性特定疾病受給者証所有者数の疾病ごとの推計

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】小児慢性特定疾病児童等データの現況値と衛生行政報告例による疾患群ごとの受給者証所持者数から、研究対象疾病ごとの小児慢性特定疾病児童受給者証所持者数の推計を行うことを目的とした。

【方法】2015－2019 年度の小児慢性特定疾病児童等データ集計値（現況値）から、疾患群全体に対する疾病ごとの登録割合を算出することで、疾病ごとの受給者証所持者数を推計した。

【結果】2015－2018 年度の小児慢性特定疾病児童等データの衛生行政報告例を参考値として比較した結果の推定登録率は 90%前後であった。疾患ごとの医療意見書の件数の割合と衛生行政報告例による小児慢性特定疾病受給者所持者数から推定された疾病ごとの受給者数は、多い順に胆道閉鎖症 1,887～2,252 人（95%信頼区間）、先天性胆道拡張症 288～339 人、アラジール症候群 92～119 人、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 40～49 人であった。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かった。

【結論】疾病により登録状況が異なることが予想されるが、捕捉率が高いことが推測される小児慢性特定疾病もあることから、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、発症数が少ない希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、希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は、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いる。ただし登録データは、申請された医療意見書のうち研究同意が得られているものだけが登録の対象となること、また得られる情報は医療意見書の登録件数であり、受給者の人数では無いことが注意点となる。

小児慢性特定疾病の受給者証所持者数は、2017

(平成 27) 年以降、毎年衛生行政報告例にて発表されるようになった。しかし指定難病とは異なり、疾患群ごとの受給者証所持者数は分かるが、対象疾病ごとの人数は公表されないことから不明である。

本研究は、小児慢性特定疾病に係る厚生労働省指定研究班の報告書を通じて公表される、小児慢性特定疾病児童等データの登録状況の現況値と、衛生行政報告例による受給者証所持者数を利用し、研究対象疾病ごとの受給人数を推計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と衛生行政報告例の公開情報

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、データベース化されている。

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。

これまでは自治体からの医療意見書の未発送やデータ化の未実施などの影響で登録率が高くなかったが、最近では 2020 年までの医療意見書の受領がほぼ完了し、また 2015 から 2018 年までのデータについては、登録件数がほぼプラトーとなり、衛生行政報告例による受給者証所持者数との比較においてもおおそ 9 割程度の登録件数であると推定される状況となったことから、2018 年以前のデータについては、ほぼ電子化が終了し、全

国データになったと考えられる。本研究では、厚生労働省指定研究班からの小児慢性特定疾病児童等登録データの現況値に係る報告¹⁾より登録状況のデータを取得した。

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²⁾。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、衛生行政報告例における報告数と、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、疾患群全体の登録件数に対する研究対象疾病の割合を算出し、疾患群全体に対する対象疾病人数の割合もおおよそ同等であると仮定して、衛生行政報告例の疾患群ごとの受給者証所持者数から疾病ごとの受給者証所持者数を推計した。

統計学的分析

小児慢性特定疾病児童等登録データの現況値から、研究班の対象疾病に関する記述統計データを集めた。また疾患群ごとの登録人数は衛生行政報告例から取得した。受給者数の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、小児慢性特定疾病および指定難病の対象状況を表 1 に示した。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、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、小児慢性特定疾病児童等データベースへ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ている。登録データの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、疾患群ごとの登録状況に偏りはなく、2015～2018年までは概ね全体の9割程度、2019年は3割程度の登録率であった(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をもっとも多く、次いで胆道拡張症が多かった。研究対象疾病には稀少な疾病も含まれるが、登録症例が存在していた。

疾患ごとの受給者所持者数の推計を表4に示した。

D. 考察

本研究班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、2015～2018年までについては、登録データはおよそ全国データと見做せる状況となったと判断された。

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。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人程度存在すると計算できる。日本胆道閉鎖症研究会からの報告³⁾では、全国登録において、これまで年間100-120例前後の登録があり、20年生存率は86.7%とされている

ことから、20歳未満患者は2,000人前後であることが推察される。表4に示すように、本研究における胆道閉鎖症の推計受給者数の95%信頼区間は1,887-2,252人であることから、小児慢性特定疾病児童等登録データベースの捕捉率は、胆道閉鎖症に関しては良好であると推察された。

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あると思われるが、捕捉率が高い可能性のある疾患もあることから、小児慢性特定疾病児童等データを利用した研究が進むことを期待したい。

F. 参考文献

1. 令和4年度厚生労働行政推進調査研究事業費補助金(難治性疾患政策研究事業)「小児慢性特定疾病における医療・療育支援および疾病研究の推進に関する研究」班研究報告書。
2. 厚生労働省.「衛生行政報告例」. 厚生労働省ウェブサイト (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/36-19.html>)
3. 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2020年集計結果. 日小外誌2022;58(2):201-7.

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 4 年度）

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	
進行性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	
先天性門脈欠損症	消化器	
新生児ヘモクロマトーシス	消化器	
嚢胞性線維症	呼吸器	299

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 5 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（2023 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	2019 年	2017 年	2018 年	2019 年
慢性呼吸器疾患	3,034	3,137	3,472	3,337	1,201	4,030	3,945	4,063
（登録率推定）※ ³	（90%）	（90%）	89%	88%	30%			
慢性消化器疾患	4,508	4,807	6,064	6,382	2,233	6,592	7,007	7,748
（登録率推定）※ ³	（90%）	（90%）	92%	91%	29%			

※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
90%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 (2023 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)	2019 年 (令和元年)
胆道閉鎖症	1,933	1,726	1,970	1,924	589
アラジール症候群	90	93	95	107	30
遺伝性膵炎	16	15	30	29	12
先天性胆道拡張症	292	265	292	279	74
家族性肝内胆汁うっ滞症	39	40	45	39	16
カロリ病	10	9	11	7	1
先天性肝線維症	19	19	20	24	9
先天性門脈欠損症	25	26	32	31	18
新生児ヘモクロマトーシス	6	6	8	4	1
嚢胞性線維症	12	9	19	18	8

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受給者証所持者数（0-19 歳）の予測値

研究対象疾病	平均値 (人)	標準誤差	95%信頼区間 (人)
胆道閉鎖症	2,070	57.3	1,887-2,252
アラジール症候群	106	4.1	92-119
遺伝性膵炎	25	4.4	11-39
先天性胆道拡張症	309	6.7	288-330
進行性家族性肝内胆汁うっ滞症	45	1.4	40-49
先天性多発肝内胆管拡張症（カロリ病）	10	0.9	7-13
先天性肝線維症	22	1.3	18-27
先天性門脈欠損症	31	1.9	25-37
新生児ヘモクロマトーシス	7	0.9	4-9
嚢胞性線維症	17	2.7	8-26

※ 研究対象疾病の小児慢性特定疾病受給者証所持者数を 2015（平成 27）-2019（令和元年）年度までの小児慢性特定疾病児童等データベースへの登録件数と衛生行政報告例をもとに推計した。衛生行政報告例に小児慢性特定疾病受給者証所持者数が公表されるようになったのは 2017 年以降であることから、2015-2016 年については、2017-2018 年の登録実施状況から受給者のデータベースへの登録率を 90%と仮定し、受給者証所持者数を推定した。