

特集1：未分類疾患の情報集約に関する研究

<報告>

病院ベースの未分類疾患情報収集方法の検討

児玉知子¹⁾, 園田至人²⁾, 神谷俊明³⁾

¹⁾ 国立保健医療科学院人材育成部

²⁾ 独立行政法人国立病院機構南九州病院神経内科

³⁾ 独立行政法人国立病院機構埼玉病院神経内科

Building Network and Data-base of National Hospitals on Rare Diseases and Unclassified/Undiagnosed Diseases

Tomoko KODAMA¹⁾, Yoshito SONODA²⁾, Toshiaki KAMIYA³⁾

¹⁾ Department of Human Resources Development, National Institute of Public Health

²⁾ Minami Kyushu National Hospital

³⁾ Saitama National Hospital

抄録 未分類疾患における病院ベースの情報収集においては、診断確定症例と未診断症例を把握することから開始しなければならない。本研究では、極めて希少性が高く、疾患概念が確立していない未分類疾患に対し、旧国立病院ネットワークを利用し、想定される患者集団に対して網羅的かつ体系的に情報を収集し、効果的かつ効率的に診断確定に至る方法論を検討することを目的とした。その結果、未分類症例は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）のような比較的診断がつきやすい疾患（未分類率5%前後）と脊髄症小脳変性症（SCD）のような非典型症状が伴う、もしくは遺伝子検査未実施による未分類（未分類率10%前後）が存在するなど、神経難病の中においても疾患ごとに異なる可能性が示唆された。また、専門医の診断を受けてもなお未分類症例が実在することから、患者は未診断のまま医療機関を複数受診する可能性がある。特に長期間を経て症状が出揃って初めて診断が確定するような症例に対しては、患者や家族への説明には十分な配慮が必要であることが明らかになった。さらに、地域中核病院における未分類患者同定のためのパイロット調査では、初診患者における未分類率は、発病からの期間が短く確定診断可能な症状が出揃っていない状態（12%）、診断には特殊な検査を有するため検査できていない（1%）等が挙げられ、今後は未分類患者情報収集システム、さらに診断確定に必要とされる特殊検査検索システムが必要と考えられた。

キーワード：未分類疾患、希少疾患、病院ベースのデータ、情報収集、ネットワーク

Abstract

To collect hospital-based data of undiagnosed patients, there should be accurate information about their diagnosis. In this study, we aimed to collect data of undiagnosed patients comprehensively and systematically, using a network of national hospitals, to reach an accurate diagnosis effectively, especially for those diseases which are extremely rare or have unestablished diagnosis criteria. In results, atypical cases were found 5% in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and about 10% in spino-cerebellar degeneration (SCD) was undiagnosed due to unperformed genetic investigation. Those undiagnosed

連絡先：児玉知子

〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

2-3-6 Minami Wako-shi, Saitama 351-0197, Japan.

E-mail: tkodama@nipg.go.jp

[平成22年8月17日受理]

cases would be possibly found in rare neurodegenerative diseases even after consulting specialists, this means that those, patients with undiagnosed diseases would need to visit several hospitals until they were finally diagnosed. For those cases with developing symptoms gradually taking long time to meet diagnosis criteria, doctors should consider providing appropriate information for patients and their family about the situation. Our findings led us to the conclusion that systems for registering undiagnosed patients and searching laboratory specific experiments, including genetic investigations, should be urgently established for the diagnosis of rare and undiagnosed diseases.

Keywords: undiagnosed diseases, rare diseases, hospital-based data, information collection, network

I. はじめに

本研究では、極めて希少性が高く、疾患概念が確立していない未分類疾患に対し、旧国立病院ネットワークを利用することにより、想定される患者集団に対して網羅的かつ体系的に情報を収集し、効果的かつ効率的に診断確定に至る方法論を開発する。さらに、未分類疾患の症例を収集するための情報ネットワークシステムについて検討することを目的とした。

II. 方法

1) 独立行政法人国立病院機構ネットワークを用いた検討

各情報源・収集ルートによる情報収集の実行可能性、情報収集の具体的な方法と手続き、収集する情報の内容等を検討した後、情報・データ収集の運用を開始した。情報集約・分析手法の未分類疾患への適用可能性についてシミュレーションを実施し、以下の方法で病院ベースの未分類疾患情報収集に関して検討を行った。まず、情報収集の具体的な方法や収集する情報の内容等の原案を作成し、10月（国立病院総合医学会）にスタートアップミーティングを開催し討議を行った。さらに、ネットワーク化されたメーリングリスト（現在、国立病院機構神経内科協議会にて利用中）を使用し、平成21年10月～平成22年2月の期間、ALS（筋委縮性側索硬化症）、脊髄小脳変性症（SCD）に関する未分類症例の情報収集を行った。症状分類として、下記①（表1参照）を用い、特に症例をALS（筋委縮性側索硬化症）、脊髄小脳変性症（SCD）に限定した。

表1 未分類症状分類

- ①ある特定の疾患に類似した症状を呈するが、完全に定義に一致しない類縁疾患、
- ②発病からの期間が短く、確定診断可能な症状が出揃っていない状態、
- ③診断には特殊な検査を有するため検査できていない、
- ④近医で別の診断名がついている（患者は気付いていない）、
- ⑤患者は確定診断（セカンドオピニオン）をもらいたいと思っているが、どこに受診してよいか分からない（専門機関へのアクセスがないものを含む）

2) 未分類患者同定のためのパイロット調査

地域中核病院（埼玉病院）において、難病もしくは未分類症例が多いと考えられる神経内科外来において、平成20年9月1日～24日の初診外来で未分類と判断される症例数およびその特徴についてパイロット調査を実施した。症状分類として、1)と同様に表1の定義を用い、3か月後の転帰についてカルテレビューを行い、①～⑤分類の割合、特徴的な点についてまとめた。

3) 診断確定を目的とする特殊検査のデータベース化

未分類疾患の確定診断に必要な特殊検査情報（特殊抗体検査、遺伝子検査、生検など）は現在一般に手に入りにくい。そこで大学および研究機関の研究室ベースの特殊検査、さらに近年一部民間検査会社（試薬は海外本社から取り寄せ）でコマースベース化された特殊検査に関する情報収集を行い、その有用性について検討した。

（倫理面への配慮）

研究計画①について、研究責任者は個人情報保護法を遵守し、個人情報の保護のため患者情報を収集するにあたっては主治医もしくは担当診療科責任者（医長）がデータを収集し、症例は匿名化して個人が特定される情報（名前、住所）は取り扱わないものとした。また、本臨床研究により得られた結果を学会、学術雑誌に公表する場合には、個人が特定される情報が含まれないように厳重に注意を払うものとした。研究に先立ち独立行政法人国立病院機構南九州病院の倫理審査委員会にて本研究の承認を得た。研究計画②については、診断は主治医が行い、データは個人が匿名化されるものとした。

III. 結果

1) 独立行政法人国立病院機構ネットワークを用いた検討

独立行政法人国立病院機構における神経難病患者について把握を行ったところ、平成17年2月時点で最も多い疾患はパーキンソン病であり、入院患者ではALS、SCD、多系統委縮症（MSA）、パーキンソン病関連疾患、多発性硬化症、重症筋無力症の順であった（図1）。

さらに、全国特定疾患登録件数（神経難病 平成17年）は、下記の如くであった（図2）。

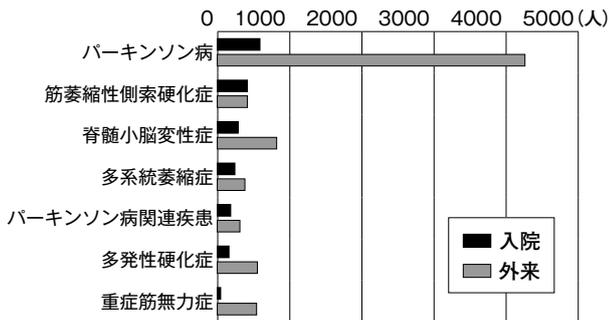


図1 独立行政法人国立病院機構における主要神経難病患者数 (平成17年2月)

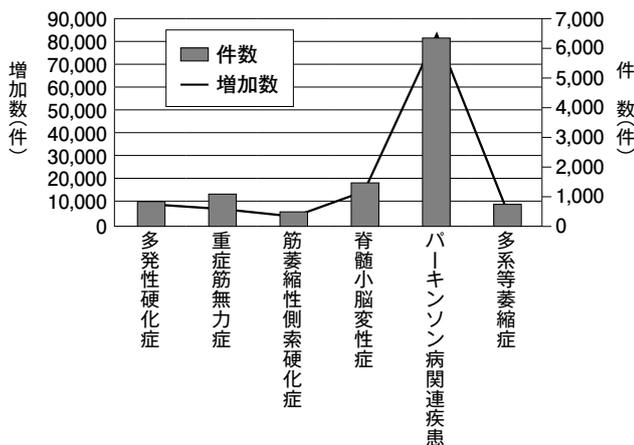


図2 全国特定疾患登録件数－神経難病－

メーリングリストを用いた未分類症例収集調査では、協力病院23施設中6施設から回答を得た(回収率23%)。未分類とされた割合は、ALS (n=179) では4.5% (8例) が、SCD (n=214) では9.3% (20例) が非典型例(未分類)と判断された。具体的なALSの非典型例としては、診断時に既に症状進行のため診断困難例、20歳頃、書字障害にて発症。発症後15年経過するが未だ経口摂取、発語が可能な例、痛みで発症し歩行障害が出現。筋萎縮とDTR亢進があるが進行に乏しい例等が報告された。SCDの非典型例としては、既知の遺伝子異常の検索では該当せず病型不明の例、血族婚があり劣性遺伝を疑うが確定に至らない例、10年前に歩行時の両下肢の振戦、筋強剛にて発症。TRH有効だが画像上に全く異常ない例等が報告された。

2) 地域中核病院における未分類疾患症例収集の検討

独立行政法人国立病院機構埼玉病院の規模および診療内容は、入院323床、外来690人(平均/日)、診療科20、平均在院日数13.6日、医師61名である。神経内科では、入院32床、外来43人(平均/日)、平均在院日数26日、常勤医師4名、初期臨床研修医1名、非常勤医師4名であった(平成21年調査時点)。さらに、関東信越ブロックの循環器病基幹医療施設(循環器病=心血管障害+脳

血管障害)、地域医療支援病院として地域の診療所や病院と密接な連携があり、地域がん診療拠点病院にも指定されており、地域における中核病院の一つとして位置づけられている。さらに、インターネットを通じて、クリニックや診療所から埼玉病院へ直接予約できるシステムが導入されている施設は93施設であった(表2)。

表2 医療関連の登録施設数と登録医数

地区	登録施設数	登録医数
朝霞・和光・志木・新座	57施設	69人
練馬区	44施設	48人
板橋区	24施設	29人
東入間	15施設	16人
その他	1施設	1人
合計	141施設	163人

埼玉県における医療給付の対象となる特定疾患患者の数は34,437人であり、そのうち埼玉病院が主として診察対象とする朝霞保健所管内では1,973人(5.7%)であった(表3)。

表3 医療給付対象の特定疾患患者数

	人口	割合(%)	患者数	割合(%)
埼玉県	716万人		34,437人	
朝霞保健所管内	45万人	6.2%	1,973人	5.7%

当該病院に受診して来る患者は、保健所管内(和光市、朝霞市、志木市、新座市)とその他の地区(成増、赤塚、徳丸、大泉、大泉学園、土支田)であり、人口としては約60万人である。当該病院の管轄区である朝霞保健所管轄区内における特定疾患患者数は、潰瘍性大腸炎が最も多く、ついでパーキンソン病関連疾患238人、神経難病では脊髄小脳変性症46人、多系統萎縮症36人、重症筋無力症36日、多発性硬化症32人、筋萎縮性側索硬化症15人であった。埼玉病院神経内科の朝霞保健所管轄内での診療としては、神経難病では多系統萎縮症30.4%をはじめとして、他4疾患でも2割から3割を占めていた(図3)。

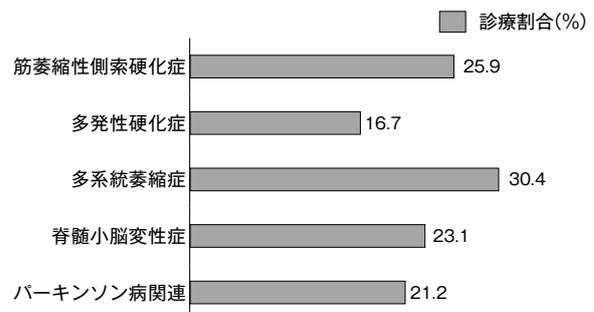


図3 埼玉病院神経内科の朝霞保健所管轄内での診療割合

未分類患者同定のためのパイロット調査では、初診患者における未分類率は、②発病からの期間が短く、確定診断可能な症状が出揃っていない状態（12%）、③診断には特殊な検査を有するため検査できていない（1%）、であり、その他の診断困難症例（1%）としてウイルス感染後の頭痛症例が挙げられた（図4）。

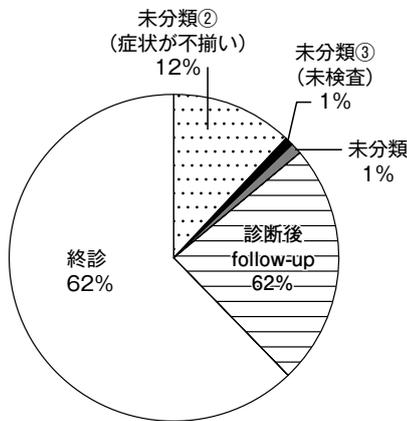


図4 埼玉病院における調査期間中の初診患者の分類

3) 診断確定を目的とする特殊検査のデータベース化結果

データベースでは、臨床で遭遇する患者の症状や疾患名を入力することによって適切な特殊検査と検査機関が明らかになり、患者の確定診断が迅速化される。本研究では特殊検査を要する疾患（難病）を中心とした検索および症例収集が可能なデータベース構築を検討した。特殊検査項目として、検査会社（BML, SRL）および大学・研究室による検査項目データを収集した。検査会社における特殊検査（研究検査項目）は、704項目収集され、さらに研究室データは約47項目、難病情報関連項目、学会誌による特殊検査項目含めて計802項目であった。

IV. 考察

未分類症例は（ALS）のような比較的診断がつきやすい疾患と脊髄症の変性症（SCD）のような非典型症状が伴う、あるいは遺伝子検査未実施による未分類症例が存在するなど、神経難病の中においても疾患により異なる可能性が示唆された。また、専門医の診断でも未分類症例が実在することから、患者は未診断のまま医療機関を複数受診する可能性があり、患者や家族への説明には十分な配慮が必要であることが明らかになった。未分類症例の情報収集には、極めて詳細な情報を継続的に行う必要がある。一方、今回の低い回答率に反映される様に情報提供する側への負担は非常に大きいと想定され、情報提供する側へのメリットを検討する必要がある。さらに継続性に関する問題も重要であり、今後はシステムとして継続性のある情報収集システム構築が必要である。

地域中核病院における未分類症例収集に関する検討では、今回は一病院に限定して調査が行われたため、代表性については議論の余地があるが、地域中核病院神経内科における初診者の未分類率は10数%前後と予測された。今後は入院患者における検討が必要であるが、このような未分類患者の定点報告化が全国の病院で進めば、感染症においてはアウトブレイク調査の迅速化、その他の疾患においては環境物質汚染の実態把握等、広く国民の利益に還元するモニター機能を有することが可能と考えられる。

特殊検査については、確定診断に必要な特殊検査情報（特殊抗体検査、遺伝子検査、生検など）は、一般に手に入りにくいという現状がある。しかし、これらの検査が確定診断に結びつく可能性が高く、未分類疾患情報収集においては、有益なリソースと考えられる。医療機関では、診断確定のためこのような特殊検査を利用するが、どの項目を利用すればよいか、どのように検査機関（研究室）にアクセスすればよいか、などの情報が不足しており、今後は特殊検査データベースの整備が、未分類疾患解明への一助となることが期待される。ユーザーとして、今後は専門医にとどまらず、ひろく臨床現場の医師によるアクセスが期待される。

V. 結論

病院ベースの未分類疾患の情報収集方法に関して、全国の独立行政法人国立病院機構ネットワークを用いた検討では、筋委縮性側索硬化症 ALS (n=179) では4.5% (8例) が、脊髄小脳変性症 SCD (n=214) では9.3% (20例) が非典型例（未分類）と判断され、神経難病の中においても疾患によって異なる可能性が示唆された。専門医間でも未分類症例が実在し、患者は未診断のまま医療機関を複数受診する可能性があり、患者への十分な配慮が必要である。地域中核病院における未分類患者同定のためのパイロット調査では、初診患者における未分類率は、発病からの期間が短く確定診断可能な症状が出揃っていない状態（12%）、診断には特殊な検査を有するため検査できていない（1%）等が挙げられ、今後は未分類患者情報収集システム、さらに診断確定に必要なとされる特殊検査検索システムが必要と考えられた。

謝辞

本研究を実施するにあたってご協力頂いた皆様に感謝申し上げます。さらに、独立行政法人国立病院機構ネットワークに関する協力機関（以下担当者敬称略）関係者に感謝いたします。菊池誠志（NHO 札幌南病院）、飛田宗重（NHO 米沢病院）、小池亮子（NHO 西新潟病院）、中島孝（NHO 新潟病院）、石川邦子（NHO 天竜南病院）、長谷川一子（NHO 相模原病院）、川井充（NHO 東埼玉病院）、尾田宣仁（NHO いわき病院）、新井公人（NHO 千葉東病院）、石原傳幸（NHO 箱根病院）、溝口功一（NHO 静岡てん

かん・医療センター), 村松隆介 (NHO 奈良医療センター), 杉山博 (NHO 南京都病院), 藤村晴俊 (NHO 刀根山病院), 陣内研二 (NHO 兵庫中央病院), 小西哲郎 (NHO 宇多野病院), 久留聡 (NHO 鈴鹿病院), 乾俊夫 (NHO 徳島病院), 松尾秀徳 (NHO 長崎川棚医療センター), 藤井直樹 (NHO 大牟田病院), 植川和利 (NHO 熊本南病院), 塩屋敬一 (NHO

宮崎東病院)

本研究は平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「未分類疾患の情報集約に関する研究」(H21- 難治 - 一般 167 研究代表者 林謙治) 分担研究 (分担研究者 園田至人, 神谷俊明, 児玉知子) により実施された。