

希少疾病調査における疫学・生物統計学的方法論の適用と疾患データベース及び情報提供体制の構築に関する研究

研究分担者 金子徹治 東京都立小児総合医療センター・臨床試験科

研究要旨

【研究目的】

本研究は、小児腎領域の難病を主たる対象として、1. 全国疫学調査に基づいた診療実態把握、2. エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立と改定、3. 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等のとりまとめと普及を行い、対象疾患の診療水準の向上と対象疾病の疫学情報、治療情報や研究成果を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知に資する活動を行うことを推進するために、全国調査の実施及び研究成果を正しく患者・家族等へ提供するための小児腎領域の難病情報ウェブサイト構築することを目的とする。

【研究方法】

2017年度は、「小児腎領域の難病の全国施設調査」、「小児慢性腎臓病コホートの追跡予後調査」、「患者・家族への情報提供用ウェブサイト構築」を行う。調査研究について、回答された全ての症例情報は、施設ごと症例ごとに匿名化IDに基づいて統合しデータセンターで一元管理する。収集されたデータを集計・分析し、学術論文、ウェブサイト等において公開する。

【結果】

2017年小児腎領域の難病の全国施設調査の回答率は、通例の全国疫学調査として極めて高かった（74.6%）。現在対象としている11疾患の都道府県別の診療実態等の情報が収集できた。

小児慢性腎臓病患者の年次調査の回答率は92.8%であった。2010年以降約7年間の小児慢性腎臓病の長期予後に関する情報が収集できた。

小児腎領域の難病の患者・家族への情報提供用ウェブサイトが構築された。

【考察】

2017年小児腎領域の難病の全国施設調査の回答率は、通例の全国疫学調査として極めて高かった。今後、全国の症例の捕捉率をより向上させるため、未回答施設に対し、再度、督促・問合せを行うとともに、個別の対応方法を検討する必要がある。

また、調査で明らかとなった、都道府県別の診療実態をもとに、小児腎領域の難病の診療・研究体制の確立、とりわけ診療連携体制の構築に資する継続的な情報収集が必要である。

小児慢性腎臓病患者の年次調査については、7年間の長期に渡る追跡予後調査であるが9割以上を継続的に追跡できていた。成人期の追跡を想定した追跡調査体制の整備を行う必要がある。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトを、現在対象の11疾患全てに拡張する必要がある。公開後の閲覧者からの情報収集、適宜内容修正・更新を行う体制整備を検討する必要がある。

【結論】

全国の小児腎領域の難病症例の捕捉率をより向上させるため、2017年度全国施設調査の未回答施設に対し、再度、督促・問合せを行うとともに、個別の対応方法を検討する。また、疾患ごとの臨床的課題の把握を行うため、実際に症例を診療している診療科から詳細情報の収集を行う。

小児慢性腎臓病コホートの年次調査を継続するとともに、転院症例に対する措置と取扱いを検討し、成人期を含めた長期予後調査体制を整備する。

情報提供ウェブサイトの疾患別コンテンツ及び英文サイトを充実させ、小児腎領域の難病の疫学・治療情報、研究成果を国内外に広く普及・周知するとともに交流を推進する。

A. 研究目的

本研究は、小児腎領域の難病を主たる対象として、1. 全国疫学調査に基づいた診療実態把握、2. エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立と改定、3. 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等のとりまとめと普及を行い、対象疾患の診療水準の向上と対象疾病の疫学情報、治療情報や研究成果を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知に資す

る活動を行うことを推進するために、全国調査の実施及び研究成果を正しく患者・家族等へ提供するための小児腎領域の難病情報ウェブサイトを構築することを目的とする。

B. 研究方法

2017年度は、「小児腎領域の難病の全国施設調査」, 「小児慢性腎臓病コホートの追跡予後調査」, 「患者・家族への情報提供用ウェブサイト構築」を行う。調査研究について, 回答された全ての症例情報は, 施設ごと症例ごとに匿名化IDに基づいて統合しデータセンターで一元管理する。収集されたデータを集計・分析し, 学術論文, ウェブサイト等において公開する。

【小児腎領域の難病の全国施設調査】

平成29年度の調査対象疾患を, 以下の11疾患とする。

- ・ギャロウェイ-モワト症候群
 - ・エプスタイン症候群
 - ・ロウ症候群
 - ・アルポート症候群
 - ・先天性ネフローゼ症候群
 - ・ネフロン癆
 - ・鰓耳腎症候群
 - ・バーター/ギッテルマン症候群
 - ・ネイルパテラ症候群
 - ・先天性腎尿路異常
 - ・小児特発性ネフローゼ症候群
- に関して, 全国施設調査を行う。

調査対象施設を, 小児腎領域の希少疾患を日常的に診察している可能性の高い, 以下の条件のいずれかを満たす全ての医療機関(377施設)とする。

- ・既に「日本小児CKD(慢性腎臓病)コホート研究」で小児慢性腎臓病患者の診察が把握されている施設
- ・500床以上の規模を有する施設
- ・大学病院
- ・小児専門病院

【小児慢性腎臓病コホートの追跡予後調査】

平成22年度の小児慢性腎臓病ステージ3-5の患者(生後3ヶ月から15歳まで)の全国疫学調査で確認された113施設447症例を対象とする。

(倫理面への配慮)

研究にあたりヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および医学研究に関する倫理指針を遵守し, 個人情報管理を徹底する。中央施設ならびに参加施設の倫理委員会に提出し, 倫理審査を行う。

C. 研究結果

2017年小児腎領域の難病の全国施設調査の回答率は, 通例の全国疫学調査として極めて高かった(74.6%)。現在対象としている11疾患の都道府県別の診療実態等の多くの情報が収集できた。(表1)

小児慢性腎臓病患者の年次調査の回答率は92.8%であった。2010年以降約7年間の小児慢性腎臓病の長期予後に関する情報等が収集できた。(図1)

小児腎領域の難病の患者・家族への情報提供用ウェブサイトが構築された。(下図)

図.ウェブサイト資料抜粋



図1. 2017年小児慢性腎臓病コホート追跡予後調査の結果（観察期間：2010年4月-2018年3月）

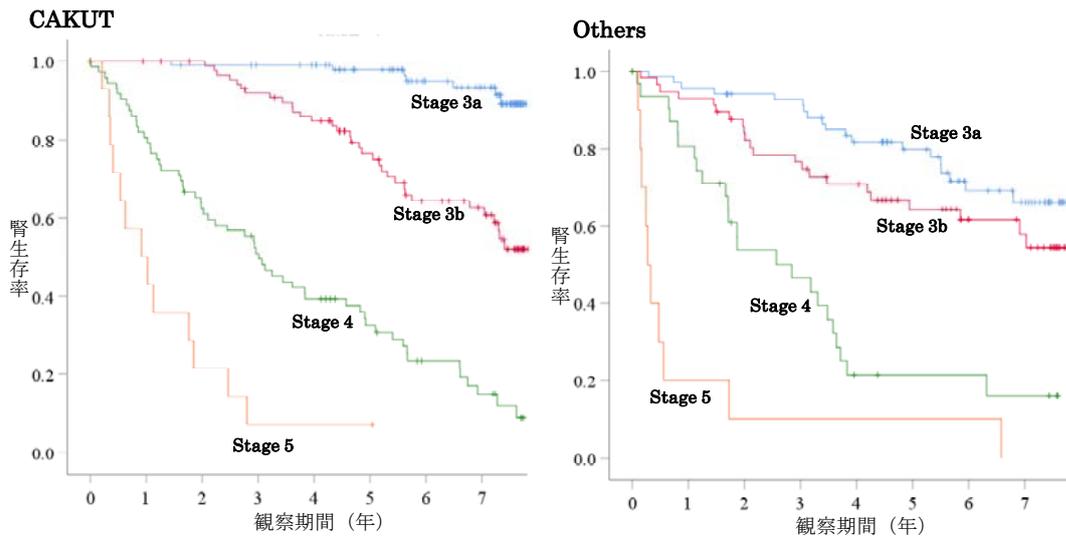


表1. 2017年小児腎領域難病11疾患の全国施設調査の結果（都道府県別の報告症例数一覧）

都道府県名	回答施設数	ギャロウェイ-モフト症候群	エプスタイン症候群	ロウ症候群	アルポート症候群	先天性ネフローゼ症候群	ネフロン癆	鰓耳弓腎症候群	バーター/ギッテルマン症候群	ネイルパテラ症候群	先天性腎尿路異常	特発性ネフローゼ症候群	合計症例数
北海道	15	1	0	11	17	2	2	3	4	0	37	51	128
青森県	3	0	1	2	2	0	7	0	0	0	6	14	32
岩手県	2	0	0	2	2	2	2	2	2	0	6	6	24
宮城県	5	0	0	2	12	0	0	1	2	0	7	20	44
秋田県	2	0	0	2	1	0	0	1	3	0	6	8	21
山形県	5	1	0	0	2	0	1	1	0	0	10	22	37
福島県	4	0	0	0	4	1	2	0	0	0	9	14	30
茨城県	4	0	0	1	2	0	0	0	0	0	8	10	21
栃木県	3	0	2	1	0	0	0	0	1	0	14	12	30
群馬県	6	2	0	1	4	0	2	0	3	1	12	28	53
埼玉県	11	0	0	2	6	2	2	0	3	1	20	38	74
千葉県	15	0	0	8	15	1	1	2	8	2	28	52	117
東京都	38	4	9	7	51	19	27	14	14	4	136	153	438
神奈川県	18	0	2	2	15	1	6	1	3	1	57	73	161
新潟県	6	0	0	1	5	0	1	0	0	3	14	26	50
富山県	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
石川県	4	0	0	0	13	1	1	3	2	0	15	20	55
福井県	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	12
山梨県	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	6	6	14
長野県	5	0	0	1	2	0	0	2	1	0	15	19	40
岐阜県	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	8	14	24
静岡県	12	2	0	1	15	1	3	3	5	1	18	23	72
愛知県	22	2	2	5	19	7	5	4	10	4	55	86	199
三重県	5	0	0	1	2	1	1	0	0	1	8	20	34
滋賀県	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	5
京都府	7	0	1	0	4	0	0	3	3	0	14	16	41
大阪府	23	2	1	12	13	2	12	6	6	6	50	78	188
兵庫県	6	1	0	1	15	0	8	0	8	2	20	24	79
奈良県	3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	7	10	19
和歌山県	3	0	0	0	6	0	2	1	0	0	8	6	23
鳥取県	2	0	0	1	1	0	0	0	0	1	7	12	22
島根県	3	0	0	0	2	0	0	0	3	0	8	10	23
岡山県	6	0	0	1	2	0	3	2	2	1	12	16	39
広島県	6	1	0	2	7	0	2	1	3	0	13	18	47
山口県	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	6	9
徳島県	1	1	0	2	2	0	2	1	1	0	2	6	17
香川県	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3	14	19
愛媛県	1	0	0	1	1	0	0	2	2	0	2	6	14
高知県	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	7	12	21
福岡県	15	1	0	4	27	2	2	4	4	0	54	54	152
佐賀県	1	0	2	1	6	0	1	2	2	0	6	6	26
長崎県	2	0	0	2	2	0	1	1	2	0	6	8	22
熊本県	4	0	0	2	4	2	3	0	0	0	8	9	28
大分県	3	0	0	1	2	1	0	1	0	0	14	18	37
宮崎県	1	0	1	0	0	2	2	2	1	2	6	6	22
鹿児島県	2	0	0	0	6	2	0	0	0	0	6	12	26
沖縄県	4	0	0	2	4	0	0	0	3	0	10	14	33
合計	296	19	21	82	299	49	102	64	102	32	768	1087	2625

*2017年4月時点で各施設に受診している症例の最小値の合計数

D. 考察

2017年小児腎領域の難病の全国施設調査の回答率は、通例の全国疫学調査として極めて高かった(74.6%)。今後、全国の症例の捕捉率をより向上させるため、未回答施設に対し、再度、督促・問合せを行うとともに、個別の対応方法を検討する必要がある。

また、2017年全国施設調査で明らかになった、都道府県別の診療実態をもとに、小児腎領域の難病の診療・研究体制の確立、とりわけ診療連携体制の構築に資する継続的な情報収集が必要である。

小児慢性腎臓病患者の年次調査の回答率は92.8%であった。7年間の長期に渡る追跡予後調査であるが9割以上を継続的に追跡できている。長期追跡調査であることから、転院症例の影響評価と追跡方法を検討する必要がある。

疾患情報提供用のウェブサイトについて、先行して構築された2疾患をもとに情報収集し、適宜内容修正・更新を行う必要がある。他の9疾患については、先行する2疾患で得た知見をもとに、疾患別サイト構築を効率的に推進する必要がある。小児腎領域の難病の疫学・治療情報、研究成果を広く普及・周知するとともに、国内外の交流を推進するため、英文サイトを構築する必要がある。

E. 結論

全国の小児腎領域の難病症例の捕捉率をより向上させるため、2017年度全国施設調査の未回答施設に対し、再度、督促・問合せを行うとともに、個別の対応方法を検討する。また、疾患ごとの臨床的課題の把握するため、実際に症例を診療している診療科への2次調査、及び、全国診療連携体制を推進するため、連携体制構築に関する調査を計画する。

小児慢性腎臓病コホートの年次調査を継続するとともに、転院症例に対する措置と取扱いを検討し、成人期を含めた長期予後調査体制を整備する。

情報提供ウェブサイトの疾患別コンテンツ及び英文サイトを充実させ、小児腎領域の難病の疫学・治療情報、研究成果を国内外に広く普及・周知するとともに交流を推進する。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018;137(19):1997-2009.

2. Nagai Y, Uemura O, Kaneko T, Kanda Y, Gotoh Y, Nakagawa M, Uzuyama S, Nomura K, Iwasa M. Self-perception of children with a

utism spectrum disorders. *Minerva pediatrica*. 2018;70(1):12-9.

3. Morikawa Y, Miura M, Furuhata MY, Morino S, Omori T, Otsuka M, Chiga M, Obonai T, Hataya H, Kaneko T, Ishikura K, Honda M, Hasegawa Y. Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatric pulmonology*. 2018;53(3):358-65.

4. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, Mitani Y, Sato S, Shimoyama S, Shiono J, Suda K, Suzuki H, Maeda J, Waki K, Kato H, Saji T, Yamagishi H, Ozeki A, Tomotsune M, Yoshida M, Akazawa Y, Aso K, Doi S, Fukasawa Y, Furuno K, Hayabuchi Y, Hayashi M, Honda T, Horita N, Ikeda K, Ishii M, Iwashima S, et al. Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. *JAMA pediatrics*. 2018:e180030.

5. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Iso gai M, Suwa J, Higuchi H, Yuza Y, Shoji T, Ito K. The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *The Pediatric infectious diseases journal*. 2018;37(2):164-8.

6. Harada R, Ishikura K, Shinozuka S, Mikami N, Hamada R, Hataya H, Morikawa Y, Omori T, Takahashi H, Hamasaki Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M. Ensuring safe drug administration to pediatric patients with renal dysfunction: a multicenter study. *Clinical and experimental nephrology*. 2018.

7. Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T, Morikawa Y, Okazaki K, Shimizu N, Horikoshi Y. Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018.

8. Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Kaneko T, Hibi Y, Yamasaki Y, Yamamoto M, Nakano M, Iwata N, Hibino S. Erratum to: Assessment of kidney function in children by enzymatic determination of 2-h or 24-h creatinine clearance: comparison with inulin clearance. *Clinical and experimental nephrology*. 2017;21(6):1141.

9. Kimura Y, Yanagimachi M, Ino Y, Aketawaga M, Matsuo M, Okayama A, Shimizu H, Oba K, Morioka I, Imagawa T, Kaneko T, Yokota S, Hirano H, Mori M. Identification of candidate diagnostic serum biomarkers for Kawasaki disease using proteomic analysis. *Scientific reports*. 2017;7:43732.

10. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, Fukuoka K, Okazaki K, Ito K, Shoji T. Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017;64:69-73.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
該当なし