

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・生物統計家

## 研究要旨

### 【研究目的】

本研究では、小児腎領域の難病を対象として、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う。全国調査を実施し、その研究成果を正しく患者・家族等へ提供するための難病情報ウェブサイト構築する、疫学情報、治療情報、研究情報を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知する活動を推進し、難病の全国診療水準の向上に資する。

### 【研究方法】

前年度の難病施設調査に回答のあった全国296施設に対して、「小児腎領域の難病の施設調査、症例調査」、「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査」を行う。調査で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。また、患者・家族への情報提供用ウェブサイトにおいて、コンテンツの充実化、英文サイト構築を推進する。

### 【結果】

難病調査の回答率は77.4%(2019/5/14時点)であった。回答のあった229施設のうち208施設(90.8%)から、「小児腎領域の難病に関する診療状況の情報公開」の同意を得た。対象11疾患のうち、特に症例情報の乏しい7疾病（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、ネフロン癆、BOR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）について、全国から計325症例の臨床情報が収集された。

小児CKDコホート症例予後調査の回答率は86.6%(2019/5/14時点)であった。2010年以降の約8年間の小児CKDの予後情報が収集された。

患者・家族への情報提供用ウェブサイトについては、対象全11疾患のコンテンツを更新し、英文サイトを構築した。

### 【考察】

2018年度の難病調査、小児CKDコホート症例予後調査、いずれも高い回答率であった。小児腎領域の難病対策に対するモチベーションの高さが伺われ、各施設への研究成果のフィードバック、情報共有を継続し、その維持に努める。全国の症例の捕捉率をより向上させるため、次年度以降も引き続き、施設への督促・問合せを継続するとともに、施設個別の事情に合わせた対応方法を検討する。

また、調査で明らかとなった、全国症例分布、臨床情報、発見契機などの実態をもとに、全国的な早期発見、早期治療の診療連携体制の構築に資する情報提供・情報共有を行い、併せて、今後の各疾病の予後情報の調査体制の構築へ繋げる。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトの内容修正・情報更新等を継続する。

### 【結論】

全国の小児腎領域の難病症例の症例調査を行った。全国の症例捕捉率をより向上させるため、未回答施設に対し、督促・問合せを行うとともに、施設個別の事情に合わせた対応に努める。報告頂いた症例の予後調査、及び、全国診療連携体制構築に関する施設調査を継続する。小児CKDコホートの症例予後調査を継続する。未回答症例、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

本研究では、小児腎領域の難病を対象として、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う。全国調査を実施し、その研究成果を正しく患者・家族等へ提供するための難

病情報ウェブサイト構築する、疫学情報、治療情報、研究情報を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知する活動を推進し、難病の全国診療水準の向上に資する。

## B. 研究方法

前年度の難病施設調査に回答のあった全国296施設

設に対して、「小児腎領域の難病の施設調査，症例調査」，「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査」を行う。調査で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。また，患者・家族への情報提供用ウェブサイトにおいて，コンテンツの充実化，英文サイト構築を推進する。

【小児腎領域の難病の施設調査，症例調査】

平成29年度の調査対象疾患11疾患のうち，特に症例情報の乏しい以下の7疾患を対象として症例調査を行う。

- ・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
- ・ネフロン癆
- ・鯉耳腎症候群
- ・バーター/ギッテルマン症候群
- ・ネイルパテラ症候群

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）のうち，前年度回答のあった296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療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CKDコホート症例予後調査】

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

難病調査の回答率は77.4%（2019/5/14時点）であった。回答のあった229施設のうち208施設（90.8%）から難病に関する診療状況の情報公開の同意を頂いた。対象11疾患のうち，特に症例情報の乏しい7疾病（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，ネフロン癆，BOR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）について，全国から合計325症例の臨床情報が収集された。（表1）

小児CKDコホート症例予後調査の回答率は86.6%（2019/5/14時点）であった。2010年以降約8年間の小児慢性腎臓病の長期予後情報が収集された。（図1.）

患者・家族への情報提供用ウェブサイトについては，対象全11疾患のコンテンツを更新し，英文サイトを構築した。（図2）

表1. 2018年小児腎難病7疾患の全国症例調査の概要

	ギャロウェイ モワト	エプス タイン	ロウ	ネフロンろ う	BOR	バーター/ ギッテルマン	ネイル パテラ	合計
北海道	0	0	8	2	2	2	0	14
青森	0	1	1	2	0	0	0	4
岩手								
宮城								
秋田	0	0	2	0	0	1	0	3
山形	0	0	0	1	1	0	0	2
福島								
茨城								
栃木	0	2	1	0	0	1	0	4
群馬	0	0	1	3	0	2	1	7
埼玉	0	0	2	2	0	1	0	5
千葉	0	0	7	0	1	7	1	16
東京	3	9	9	32	9	12	7	81
神奈川	0	0	1	5	1	2	0	9
新潟	0	0	1	2	0	0	2	5
富山								
石川	0	0	0	1	2	2	0	5
福井								
山梨								
長野	0	0	1	1	2	1	0	5
岐阜								
静岡	1	0	0	1	0	0	0	2
愛知	0	0	2	4	6	10	2	24
三重								
滋賀								
京都	0	1	0	0	1	6	1	9
大阪	2	1	9	15	3	9	4	43
兵庫	1	0	0	4	0	6	2	13
奈良	0	0	0	1	1	0	0	2
和歌山	0	0	0	2	1	0	0	3
鳥取	0	0	1	1	0	0	1	3
島根	0	0	0	0	0	1	0	1
岡山	0	0	0	2	1	3	0	6
広島								
山口								
徳島	1	0	2	1	1	1	0	6
香川	0	0	0	1	0	0	0	1
愛媛	0	0	1	0	2	2	0	5
高知	0	0	0	0	0	1	1	2
福岡	1	0	4	3	5	2	0	15
佐賀	0	2	2	1	2	2	0	9
長崎	1	0	2	0	1	1	0	5
熊本	0	0	1	2	0	1	0	4
大分	0	0	1	0	1	0	0	2
宮崎	0	1	0	1	2	1	2	7
鹿児島								
沖縄	0	0	2	0	0	1	0	3
合計	10	17	61	90	45	78	24	325
平成29年度 施設調査	19	21	82	102	64	102	32	422
比率（%）	52.6	81.0	74.4	88.2	70.3	76.5	75.0	77.0

図1. 2018年度小児CKDコホート症例予後調査の結果（観察期間：2010年4月-2019年3月）

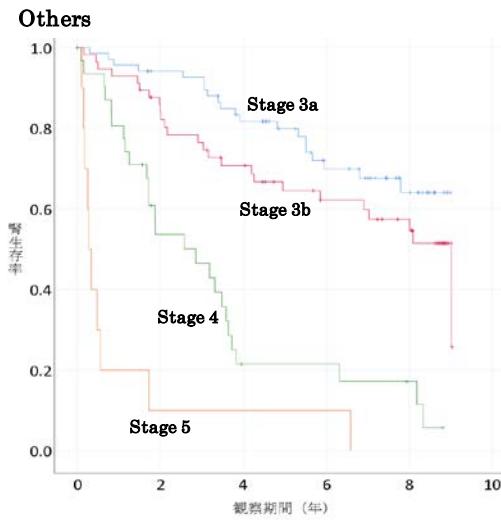
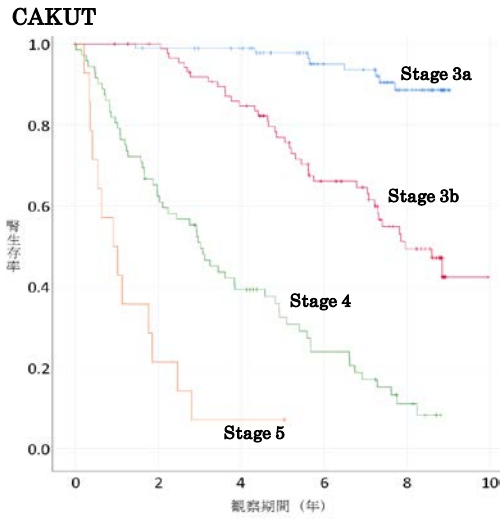
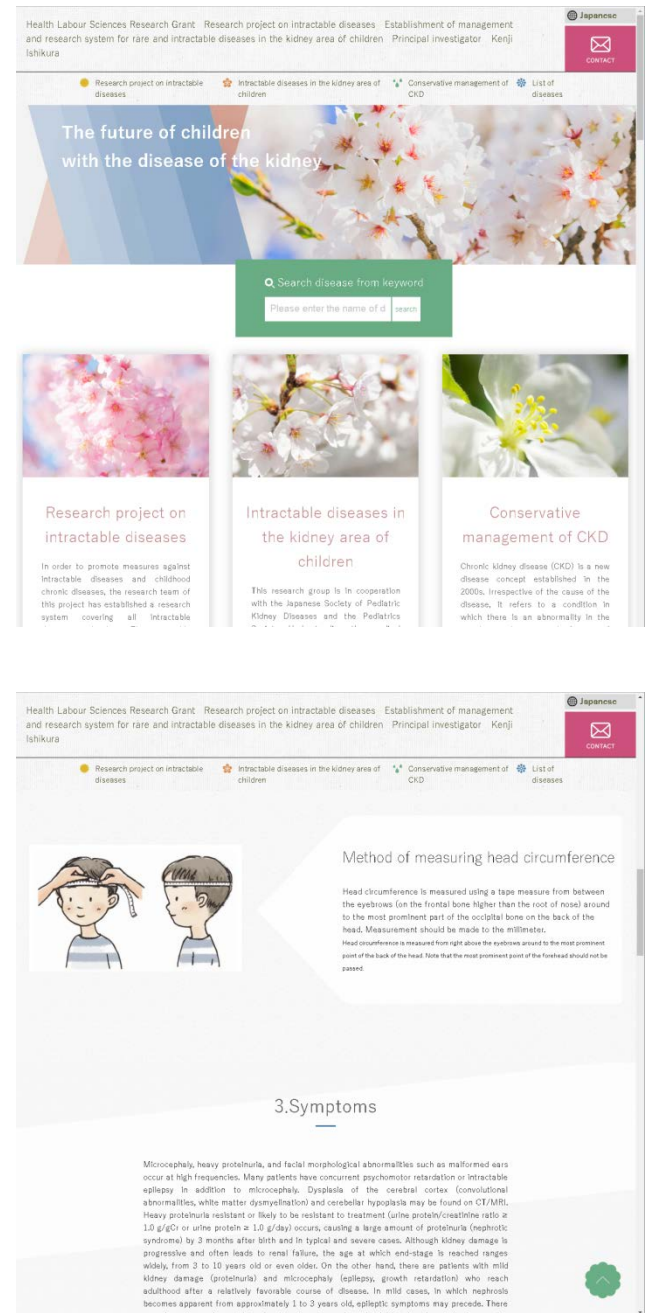


図2. 小児腎領域の難病情報提供の英文サイト



#### D. 考察

2018年度の難病調査、小児CKDコホート症例予後調査、いずれも高い回答率であった。小児腎領域の難病対策に対するモチベーションの高さが伺われ、各施設への研究成果のフィードバック、情報共有を継続し、その維持に努める。全国の症例の捕捉率をより向上させるため、次年度以降も引き続き、施設への督促・問合せを継続するとともに、施設個別の事情に合わせた対応方法を検討する。

また、調査で明らかとなった、全国症例分布、臨床情報、発見契機などの実態をもとに、全国的な早期発見、早期治療の診療連携体制の構築に資する情報提供・情報共有を行い、併せて、今後の各疾病の予後情報の調査体制の構築へ繋げる。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトの内容修正・情報更新等を継続する。

#### E. 結論

全国の小児腎領域の難病症例の症例調査を行った。全国の症例捕捉率をより向上させるため、未回答施設に対し、督促・問合せを行うとともに、施設個別の事情に合わせた対応に努める。報告頂いた症例の予後調査、及び、全国診療連携体制構築に関する施設調査を継続する。

小児CKDコホートの症例予後調査を継続する。未回答症例、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. Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A, Abe M, Inao M, Namisaki T, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ninomiya M, Kang JH, Arakawa M, Yamagiwa S, Joshita S, Umemura T, Sato K, Kaneko A, Kikuchi K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Fujii H, Kawada N, Takikawa Y, Masaki T, Ohira H, Mochida S, Yoshiji H, Iimuro S, Matsuzaki Y, Takikawa H. Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2019.

2. Sato M, Kaneko T, Ogura M, Kamei K, Ito S, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Ishikura K. Favorable kidney function in pediatric liver transplant recipients: results of a single-center cohort study. *Transplantation*. 2019.

3. Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, Sakakibara H, Matsushima T, Misawa M, Takahashi T, Nakazawa M, Tamame T, Tsuchihashi T, Yamashita Y, Obonai T, Chiga M, Hori N, Komiyama O, Yamagishi H, Miura M. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Child & adolescent health*. 2018;2(12):855-62.

4. Horibe M, Ogura Y, Matsuzaki J, Kaneko T, Yokota T, Okawa O, Nakatani Y, Iwasaki E, Nishizawa T, Hosoe N, Masaoka T, Yahagi N, Namiki S, Kanai T. Absence of high-risk stigmata predicts good prognosis even in severely anemic patients with suspected acute upper gastrointestinal bleeding. *United European gastroenterology journal*. 2018;6(5):684-90.

5. Nagai Y, Nomura K, Nagata M, Kaneko T, Uemura O. Children's Perceived Competence Scale: reevaluation in a population of Japanese elementary and junior high school students. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2018;12:36.

6. 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, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R. 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.

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;7(3):e156-e9.

8. 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, Kamada M, Kaneko M, Katayama H, Kawamura Y, Kitagawa A, Komori A, Kuraishi K, Masuda H, Matsuda S, Matsuzaki S, Mii S, Miyamoto T, Moritou Y, Motoki N, Nagumo K, Nakamura T, Nishihara E, Nomura Y, Ogata S, Ohashi H, Okumura K, Omori D, Sano T, Suganuma E, Takahashi T, Takatsuki S, Takeda A, Terai M, Toyono M, Watanabe K, Watanabe M, Yamamoto M, Yamamura K. Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. *JAMA pediatrics*. 2018;172(5):e180030.

9. 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;22(4):938-46.

10. Morikawa Y, Miura M, Furuhashi 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 sev-

ere bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatric pulmonology*. 2018;53(3):358-65.

11. 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.

12. 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.

13. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai 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 disease journal*. 2018;37(2):164-8.

2. 学会発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)  
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし