

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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。本分担研究課題では主に、全国疫学調査を実施し、その研究成果を正しく患者・家族を含む医療関係者へ情報提供するための難病情報ウェブサイトを構築する。加えて、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】

難病調査対象施設全国 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対象施設 113 施設に対して、「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査」を行う。全ての症例情報は匿名化後に収集され、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し、国内外に広く情報提供する。

【結果】

回答率は、難病調査 83.1%、小児慢性腎臓病の追跡調査 91.9%、ネフロン瘻の症例調査 84.4% (2020/7/27 時点)であった。難病調査については、前年度の症例に加え、新規症例情報が収集された。小児慢性腎臓病の追跡調査については、2010 年観察開始後約 9 年間の予後情報が収集された。

患者・家族等への情報提供用ウェブサイトについて、対象全 11 疾患の疾患情報を更新し、対応する英文サイトを全 11 疾患に拡大した。

【考察】

2019 年度の難病調査、小児 CKD コホート症例予後調査、いずれも十分に高い回答率であった。小児腎領域の難病に関する意識の高さが伺われた。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、現在の体制の維持・発展に努める。全国の症例の捕捉率をより向上させるため、今後も引き続き、施設への問合せ、交流を継続するとともに、施設個別の事情に合わせた連携体制を検討する。

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・情報共有を継続し、今後の各疾病の予後情報の調査体制を発展させる。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトの情報更新を継続し、難病の全国診療水準の向上に資する。

【結論】

全国の小児腎領域の難病に関する全国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、施設への問合せを継続するとともに、施設個別の事情に合わせた連携に努める。報告頂いた難病症例の継続調査、及び、全国診療連携体制構築に資する施設調査、小児慢性腎臓病コホートの追跡調査を継続する。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。本分担研究課題では主に、全国疫学調査を実施し、その研究成果を正しく患者・家族を含む医療関係者へ情報提供するための難病情報ウェブサイト構築する。加えて、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

難病調査対象施設全国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対象施設113施設に対して、「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査」を行う。全ての症例情報は匿名化後に収集され、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し、国内外に広く情報提供する。

【小児腎領域の難病の施設調査、症例調査】

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、前年度報告症例の予後調査、今年度の新規症例調査を行う。

- ・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
- ・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

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と想定される、以下のいずれかの条件を満たす国内の全ての医療機関（377施設）のうち、2017年度に調査回答のあった296施設とする。

- ・小児専門病院
- ・500床以上の規模を有する施設
- ・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

【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

回答率は、難病調査83.1%、小児慢性腎臓病の追跡調査91.9%、ネフロン癆の症例調査84.4%（2020/7/27時点）であった。難病調査については、前年度の症例に加え、新規症例の情報（発見契機、腎予後など含む）が収集された。（表1）小児慢性腎臓病の追跡調査については、2010年観察開始後約9年間の予後情報が収集された。（図1）

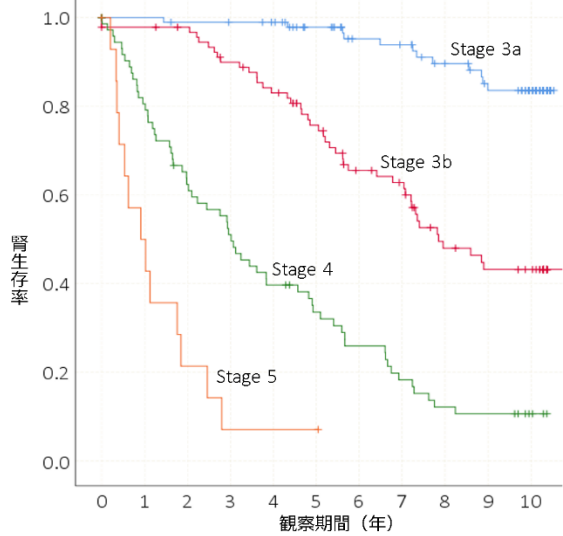
患者・家族等への情報提供用ウェブサイトについて、対象全11疾患の疾患情報を更新し、対応する英文サイトを全11疾患に拡大した（図2）

表1. 小児腎領域の難病7疾患の発見契機

ギャロウェイ・モワト症候群			ロウ症候群		
	n	%		n	%
乳幼児健診	0	0.0	乳幼児健診	11	18.0
3歳児検尿	0	0.0	3歳児検尿	0	0.0
学校検尿	2	20.0	学校検尿	2	3.3
けいれん・てんかん	4	40.0	発達障害	6	9.8
ネフローゼ症候群	1	10.0	筋緊張低下	5	8.2
その他	3	30.0	白内障	20	32.8
総計	10		眼振	3	4.9
*発見時年齢 3.1歳 (Median)			緑内障	1	1.6
			その他	13	21.3
			総計	61	
			*発見時年齢 0.3歳 (Median)		
エプスタイン症候群			ネフロン癆		
	n	%		n	%
乳幼児健診	0	0.0	乳幼児健診	5	5.6
3歳児検尿	2	11.8	3歳児検尿	2	2.2
学校検尿	6	35.3	学校検尿	17	18.9
紫斑・出血傾向	4	23.5	多飲多尿	9	10.0
難聴	1	5.9	貧血	7	7.8
その他	4	23.5	成長障害	6	6.7
総計	17		腎外合併症	11	12.2
*発見時年齢 6.0歳 (Median)			偶発的腎機能障害指摘	16	17.8
			家族歴	3	3.3
			その他	14	15.6
			総計	90	
			*発見時年齢 7.0歳 (Median)		
バーター症候群・ギッテルマン症候群			鰓耳腎症候群		
	n	%		n	%
乳幼児健診	2	2.6	乳幼児健診	3	6.7
3歳児検尿	2	2.6	3歳児検尿	1	2.2
学校検尿	0	0.0	学校検尿	4	8.9
検査で低Kの指摘	19	24.4	耳瘻孔・側頭瘻	3	6.7
テタニー・しびれ	12	15.4	難聴	2	4.4
家族歴	8	10.3	その他耳鼻科所見	3	6.7
体重増加不良・低身長	10	12.8	体重増加不良・低身長	5	11.1
その他	25	32.1	超音波検査	4	8.9
総計	78		羊水過少	2	4.4
*発見時年齢 4.5歳 (Median)			その他	18	40.0
			総計	45	
			*発見時年齢 0.2歳 (Median)		
ネイルパテラ症候群					
	n	%			
乳幼児健診	2	8.3			
3歳児検尿	3	12.5			
学校検尿	2	8.3			
検診以外の検尿異常	2	8.3			
爪変形	7	29.2			
家族歴	6	25.0			
膝変形	1	4.2			
その他	1	4.2			
総計	24				
*発見時年齢 3.0歳 (Median)					

図1. 2019年度小児慢性腎臓病の調査結果
(観察期間：2010年4月-2020年3月)

■CAKUT



■Others

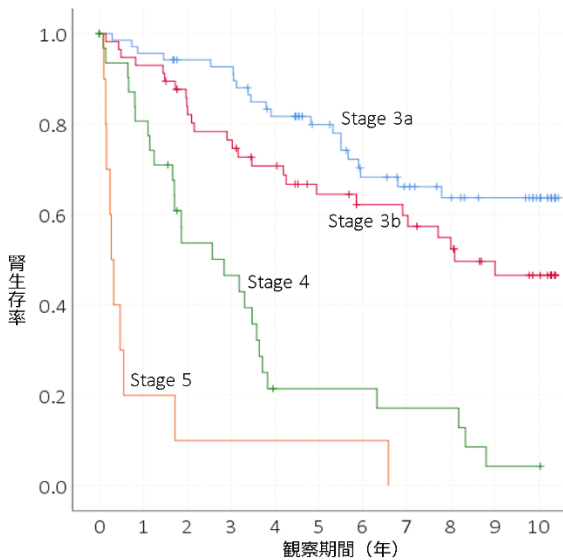


図2. 小児腎領域の難病情報提供の英文サイト

■ロウ症候群

Health Labour Sciences Research Grant Research project on intractable diseases Establishment of management and research system for rare and intractable diseases in the kidney area of children Principal investigator Kenji Ishikura

Research project on intractable diseases Intractable diseases in the kidney area of children Conservative management of CKD List of diseases

Q&A

1) What is the approximate number of patients with this disease?
It is estimated that the disease occurs in a few out of 100,000 boys, but the accurate frequency and number of patients are unknown.

2) Is the cause of this disease known?
OCR1 on chromosome X has been identified as the responsible gene causing this syndrome.

3) Is this disease hereditary?
It is known to be an X chromosome recessive hereditary disease.

Explanation
Being a carrier means that a person carries a gene that can cause a disease (X* chromosome in the figure above) but does not develop the disease. In Figure 1, the mother carries an X* chromosome causing the disease, but the other chromosome (X) chromosome is normal, and so she is a carrier but does not develop

■小児先天性ネフローゼ症候群

What is congenital nephrotic syndrome? Diagnostic criteria Symptoms Treatment Q & A Documents and links

After the removal of the kidney(s), the function of the kidneys to clean waste products out of the body is also lost, and so dialysis is required to replace it, depending on the kidney function. Peritoneal dialysis (PD) is usually selected for children. When the body size* of the baby becomes suitable for receiving kidney transplantation, and the criteria for kidney transplantation** are met, kidney transplantation is performed. * It differs by medical institutions, but general criteria are about > 80 cm for height and > 10 kg for body weight. ** The criteria include serum albumin level increases; resolution of coagulation abnormalities; and antibody titer after vaccination becomes positive.

Q&A

■小児特発性ネフローゼ症候群

Health Labour Sciences Research Grant Research project on intractable diseases Establishment of management and research system for rare and intractable diseases in the kidney area of children Principal investigator Kenji Ishikura

Research project on intractable diseases Intractable diseases in the kidney area of children Conservative management of CKD List of diseases

During relapse (when proteinuria is present), you should decrease salt. (Salt intake should be reduced because fluid retention has a risk of reducing the level of circulating blood, leading to the occurrence of general edema. The appropriate amount of protein and energy (calories) based on age should also be taken without restriction.)

During remission (when proteinuria is absent), there are no special dietary restrictions. However, due to the side effects of steroids, you may easily gain weight and have increased appetite, and so you should be very careful not to consume too much energy (calories). It is advised to measure your weight regularly.

While you are taking specific immunosuppressive agents, you should avoid eating grapes/raisins as well as mandarin, peach, other oranges, tangerine, etc. (See Section 2.1.)

6-4. Can I do exercises?
Basically, there are no exercise restrictions. Participation in an outdoor athletic meeting, etc. is also not prohibited. However, children have a lower tolerance for heat (fever) than adults.

■CAKUT

a) Ureteroplasty
This is the treatment for congenital hydroureter. The narrow area where the ureter joins the urinary bladder and the renal pelvis and ureter are dilated together. The ureteral stenosis is to be in place until swelling or edema at anastomosis resolves.

b) Antireflux surgery
This is the treatment for vesicoureteral reflux.

b-1) Ureteroneocystostomy
The ureter and bladder are stitched together anew by creating a suburethral tunnel so that urine reflux from the bladder to the ureters does not occur. A similar surgical procedure of stitching is performed also for megacystis, ectopic ureter opening, and antireflux. For megacystis, stitching is done after the removed part where the ureter is connected to the bladder is removed and for ureterocystostomy, after the lamp is removed.

b-2) Endoscopic injection therapy
While examining inside the bladder with an endoscope, a heating material called Delix is injected into the region near the ureteral orifice so that urine reflux from the bladder to the ureters does not occur.

c) Transurethral incision of urethral valves (ureterocoele)
This is the treatment for posterior urethral valve and ureterocoele. An endoscope is inserted through the urethra and the valve or ureterocoele is cut open with a surgical knife attached to the tip of the endoscope to make urine flow easier.

D. 考察

2019年度の難病調査、小児CKDコホート症例予後調査、いずれも十分に高い回答率であった。小児腎領域の難病に関する意識の高さが伺われた。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、現在の体制の維持・発展に努める。全国の症例の捕捉率をより向上させるため、今後も引き続き、施設への問合せ、交流を継続するとともに、施設個別の事情に合わせた連携体制を検討する。

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・情報共有を継続し、今後の各疾病の予後情報の調査体制を発展させる。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトの情報更新を継続し、難病の全国診療水準の向上に資する。

E. 結論

全国の小児腎領域の難病に関する全国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、施設への問合せを継続するとともに、施設個別の事情に合わせた連携に努める。報告頂いた難病症例の継続調査、及び、全国診療連携体制構築に資する施設調査、小児慢性腎臓病コホートの追跡調査を継続する。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. Ohsumi S, Mukai H, Takahashi M, Hozumi Y, Akabane H, Park Y, Tokunaga E, Takashima T, Watanabe T, Sagara Y, Kaneko T, Ohashi Y. Factors affecting enrollment in randomized controlled trials conducted for patients with metastatic breast cancer. Japanese journal of clinical oncology. 2020.

2. Horibe M, Iwasaki E, Bazerbachi F, Kaneko T, Matsuzaki J, Minami K, Masaoka T, Hosoe N, Ogura Y, Namiki S, Hosoda Y, Ogata H, Chan A T, Kanai T. Horibe GI bleeding prediction sco

re: a simple score for triage decision-making in patients with suspected upper GI bleeding. Gastrointestinal endoscopy. 2020.

3. 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;103(8):1655-62.

4. Makimoto A, Matsui M, Chin M, Koh K, Tomotsume M, Kaneko T, Morikawa Y, Yuza Y. Magnesium supplementation therapy to prevent cisplatin-induced acute nephrotoxicity in pediatric cancer: A protocol for a randomized phase 2 trial. Contemporary clinical trials communications. 2019;16:100440.

5. Iimuro S, Kaneko T, Ohashi Y, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, Imai E, Makino H, Hishida A. Analysis of 2897 hospitalization events for patients with chronic kidney disease: results from CKD-JAC study. Clinical and experimental nephrology. 2019;23(7):956-68.

6. 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;70(6):2035-46.

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