

厚労科学研究補助金（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整備  
に関する研究

研究分担者 金子 徹治 地方独立行政法人東京都立病院機構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、小児腎の難病を対象として、1. 学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及、2. 学会承認のもと作成されるエビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及、3. 全国疫学調査で実態が把握された難病の新規症例調査及び予後追跡調査、4. 小児腎の難病を包括する小児慢性腎臓病コホートの継続、5. 小児成人期移行医療プログラムの確立を軸に研究活動を行う。本分担研究課題では、研究課題全体の研究目的の完遂へ向けて、主に全国調査を実施すること、その研究成果を正しく患者・家族、医療関係者等へ情報提供する難病情報のウェブサイトを開発させることを担当する。小児腎の難病の疫学情報、治療情報、研究情報を患者・家族及び国民、医療関係者等に広く普及・周知する活動を推進し、難病の全国診療水準の向上、患者・家族のQOL向上に貢献する。

【研究方法】

全国の小児腎の難病調査の対象施設に対して、「小児腎領域の難病の症例調査、施設調査」、小児慢性腎臓病コホート研究の対象施設に対して、「小児慢性腎臓病コホートの症例予後調査、施設調査」を行う。全ての症例情報は、特定の個人を識別することができないよう研究用IDを使用して加工して収集されデータセンターで管理される。収集されたデータを集計・分析し、学術集会、学術論文雑誌、難病情報のウェブサイト等にて公開する。また、患者・家族等へ情報提供するのコンテンツの充実化、英文サイト構築を推進し、国内外に広く情報発信する。

【結果】

回答率は、難病調査 60.3%、小児慢性腎臓病の追跡調査 68.8%（2023年5月時点）であった。難病調査について、既に報告された各難病症例の予後情報、各難病の新規症例情報、今年度から開始したWT1腎症の症例情報が報告された。小児慢性腎臓病コホートの追跡調査について、既に報告された症例の予後情報に加え、各症例の経過中及び現時点の貧血治療に関する情報が収集された。難病情報のウェブサイトについて、対象疾患の疾患情報の追加・更新、対応する英文サイトの更新等を行った。

【考察】

令和4年度の難病調査、小児CKDコホート調査について、各医療機関への連絡、問合せを継続し、回答率の向上に努める。各医療機関への問合せを含めた交流を継続し、各機関、未回答症例、転院症例等の個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制構築を推進する。各医療機関への研究成果のフィードバック、情報共有を推進し、全国の症例の捕捉率をより向上させる。難病情報のウェブサイトの疾患別コンテンツを充実させ、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。

【結論】

全国の小児腎領域の難病に関する全国調査を行った。報告された症例の追跡調査、各施設の症例調査、施設調査、小児慢性腎臓病コホートの追跡調査、施設調査を継続する。小児腎の難病の疫学情報、治療情報、研究情報を患者・家族及び国民、医療関係者等に広く普及・周知する活動を継続する。

## A. 研究目的

本研究では、小児腎領域の難病を対象として、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本小児科学会等と連携し、下記5つの課題を軸に診療・研究体制の発展を推進する。

通し番号	内容
1	学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及
2	学会承認のもと作成される、エビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及
3	全国疫学調査で実態が把握された難病の新規症例調査及び予後追跡調査
4	小児慢性腎臓病コホート（平成22年～）の継続
5	小児成人期移行医療（トランジション）プログラムの確立

本分担研究では、研究課題全体の研究目的の完遂へ向けて、主に全国調査の計画、実施を行う。特に集積の困難な対象疾病について、全国から診療症例数、臨床情報を収集する。偏りを少なくかつ詳らかにすること、精度の効率的な向上に努め、信頼性の高い研究成果、最新情報を、広く患者・家族及び国民、医療関係者等に分かり易く提供することを目的とする。研究成果を正しく提供、共有することを通して、各疾病の研究推進及び医療の質の向上に貢献する。主に疫学・生物統計学的側面から、研究活動全体への助言、支援を行い、研究班の行う疫学研究、普及啓発活動、関連研究の実施や各種データベースとの連携体制の構築、発展に貢献する。

## B. 研究方法

小児腎領域の難病の調査対象施設全国297施設に対して、「小児腎領域の難病の症例調査、施設調査」、小児慢性腎臓病コホート対象施設119施設に対して、「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査、施設調査」を行う。全ての症例情報は特定の個人を識別することができないよう研究用IDを使用して加工して収集されデータセンターで管理される。収集されたデータを集計・分析し、学術集会、学術論文雑誌、難病情報のウェブサイト等にて公開する。また、患者・家族等への情報提供用の難病情報の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。

### 【小児腎の難病の全国調査】

小児腎の難病のうち、特に症例情報の乏しい以下

の10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。今年度から新たにWT1腎症を加えた。

- ・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
- ・先天性ネフローゼ症候群
- ・乳児ネフローゼ症候群
- ・WT1腎症

調査対象施設を、小児腎領域の希少疾患を日常的に診療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、平成29年度全国調査に回答のあった297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が診療されていた施設

### 【小児CKDコホート調査】

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）の全国調査で報告された全症例を対象として予後追跡調査を行う。

### （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人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針等を遵守し、個人情報保護を徹底する。中央研究機関ならびに適宜協力医療機関等の倫理委員会に研究計画書を提出し、倫理審査を受け、承認後、研究を実施する。

## C. 研究結果

回答率は、難病調査 60.3%、小児慢性腎臓病の追跡調査 68.8%（2023年5月時点）であった。難病調査について、既に報告された各難病症例の予後情報、各難病の新規症例情報、今年度から開始したWT1腎症の症例情報が報告された。小児慢性腎臓病コホートの追跡調査について、既に報告された症例の予後情報に加え、各症例の経過中及び現時点の貧血治療に関する情報が収集された。難病情報のウェブサイトについて、対象疾患の疾患情報の追加・更新、対応する英文サイトの更新等を行った。

- ・ 難病調査の結果（抜粋）

	ギヤロ ウェイ	エフ タイン	アス の	ネロン ろう	BOR	BG	ネル パテ	先天 性 NS	乳児 NS	合計
<b>2022年度までに報告された症例数</b>										
	14	22	90	138	66	127	36	56	25	574
<b>性別</b>										
男	5	16	90	72	31	71	17	26	13	341
女	9	6	0	65	35	56	19	30	12	232
確認中	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

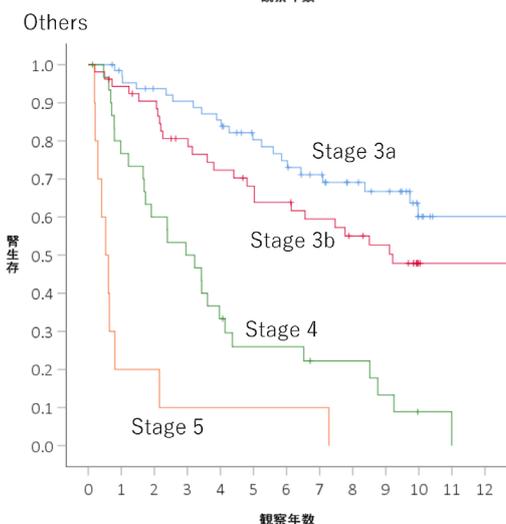
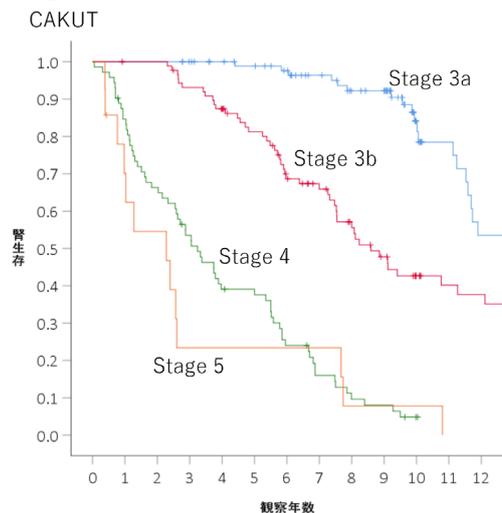
・WT1 腎症調査の結果 (抜粋)

初診時の臨床診断	n (%*)
Denys-Drash症候群	14 (43.8)
Frasier症候群	3 (9.4)
孤発性DMS	2 (6.3)
FSGS	4 (12.5)
WAGR	5 (15.6)

\*報告された32症例中の割合

・小児CKD予後調査の結果 (抜粋)

(観察期間：平成22年4月~令和5年3月)



・小児CKD成人期移行調査の結果 (抜粋)

	成人施設へ移行	回答数
stage1, GFR90以上	1	5
stage2, GFR90未満	1	26
stage3, GFR60未満	3	35
stage3.5, GFR45未満	3	43
stage4, GFR30未満	0	23
stage5, GFR15未満	1	14
初回腎代替療法導入後	19	29
確認中	3	20
合計	31	195

・小児CKD貧血治療の実態調査の結果 (抜粋)

	使用歴有, n (%*)
鉄剤	23 (11.8)
赤血球造血刺激因子製剤 (ESA)	87 (44.6)
エポエチン $\alpha$ , $\beta$ , ダルベポエチン $\alpha$ , エポエチン $\beta$ ベゴル	85 (43.6)
エポエチン $\alpha$ , $\beta$	43 (22.1)
ダルベポエチン $\alpha$	62 (31.8)
エポエチン $\beta$ ベゴル	28 (14.4)

\*報告された195症例中の割合

D. 考察

令和4年度の難病調査, 小児CKDコホート調査について, 各医療機関への連絡, 問合せを継続し, 回答率の向上に努める. 各医療機関への問合せを含めた交流を継続し, 各機関, 未回答症例, 転院症例等の個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制構築を推進する. 各医療機関への研究成果のフィードバック, 情報共有を推進し, 全国の症例の捕捉率をより向上させる. 成人期を含めた追跡連携体制を推進する.

難病情報の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・周知するとともに施設間交流を推進する.

E. 結論

全国の小児腎領域の難病に関する全国調査を行った. 報告された症例の追跡調査, 各施設の新規症例調査, 施設調査, 小児慢性腎臓病コホートの追跡調査, 施設調査を継続し, 小児腎の難病の疫学情報, 治療情報, 研究情報を患者・家族及び国民, 医療関係者等に広く普及・周知する活動を推進し, 難病の全国診療水準の向上, 患者・家族のQOL向上に貢献する.

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) Kuriyama M, Nakamura H, Tanabe S, Morikawa Y, Kaneko T, Kohyama A. Analgesic efficacy of continuous wound infiltration compared with

- continuous intravenous fentanyl after gynaecological surgery: a non-inferiority, randomised controlled trial. *BJOG*. 2023 May 15. doi: 10.1111/1471-0528.17530. Online ahead of print.
- 2) Nishi K, Uemura O, Harada R, Yamamoto M, Okuda Y, Miura K, Gotoh Y, Kise T, Hirano D, Hamasaki Y, Fujita N, Uchimura T, Ninchoji T, Isayama T, Hamada R, Kamei K, Kaneko T, Ishikura K; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2023 Apr;38(4):1057-1066. doi: 10.1007/s00467-022-05703-1. Epub 2022 Aug 11.
  - 3) Iio K, Morikawa Y, Miyata K, Kaneko T, Misawa M, Yamagishi H, Miura M. Identifying Kawasaki Disease With a Low Coronary Artery Aneurysm Risk. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Mar 24. doi: 10.1097/INF.0000000000003912. Online ahead of print.
  - 4) Kato T, Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Fukushima N, Suda K, Maeda J, Shimoyama S, Shiono J, Hirono K, Ikeda K, Sato S, Numano F, Mitani Y, Waki K, Ayusawa M, Fukazawa R, Fuse S; Z - Score Project 2nd Stage Study Group \*. Analysis of Coronary Arterial Aneurysm Regression in Patients With Kawasaki Disease by Regression Severity: Factors Associated With Regression. *J Am Heart Assoc*. 2023 Feb 7;12(3):e022417. doi: 10.1161/JAHA.121.022417. Epub 2023 Jan 31.
  - 5) Sawada M, Ohkuma K, Aihara M, Doi S, Sekine R, Kaneko T, Iimuro S, Ichi I, Usami S, Ohe K, Yamauchi T, Kubota N. Impact of the COVID-19 pandemic on the glycemic control, eating habits, and body compositions of people with diabetes mellitus: A retrospective longitudinal observational study. *J Diabetes Investig*. 2023 Feb;14(2):321-328. doi: 10.1111/jdi.13934. Epub 2022 Nov 8.
  - 6) Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M. Urine alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio and beta 2-microglobulin-to-creatinine ratio for detecting CAKUT with kidney dysfunction in children. *Pediatr Nephrol*. 2023 Feb;38(2):479-487. doi: 10.1007/s00467-022-05577-3. Epub 2022 May 19.
  - 7) Yamaura R, Kaneko T, Ishikawa KB, Ikeda S, Fushimi K, Yamazaki T. Factors Associated With Time to Achieve Physical Functional Recovery in Patients With Severe Stroke After Inpatient Rehabilitation: A Retrospective Nationwide Cohort Study in Japan. *Arch Rehabil Res Clin Transl*. 2022 Sep 7;4(4):100229. doi: 10.1016/j.arrct.2022.100229. eCollection 2022 Dec.
  - 8) Matsumura O, Morikawa Y, Kaneko T, Sakakibara H, Hagiwara Y. Relationship Between Body Temperature and Heart Rate in Children With No Other Apparent Cause of Tachycardia. *Pediatr Emerg Care*. 2022 Dec 1;38(12):644-649. doi: 10.1097/PEC.0000000000002617. Epub 2022 Jan 20.
  - 9) Fujita N, Uemura O, Harada R, Matsumura C, Sakai T, Hamasaki Y, Kamei K, Nishi K, Kaneko T, Ishikura K, Gotoh Y; the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Aug;26(8):808-818. doi: 10.1007/s10157-022-02205-0. Epub 2022 Apr 16.
  - 10) Terano C, Hamada R, Tatsuno I, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Kaneko T, Ito S, Honda M, Ishikura K; Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. *PLoS One*. 2022 Jul 8;17(7):e0270796. doi: 10.1371/journal.pone.0270796. eCollection 2022.
  - 11) Wang Q, Morikawa Y, Akahoshi S, Miyata K, Sakakibara H, Matsushima T, Koyama Y, Obonai T, Kaneko T, Miura M. Follow-Up Duration of Echocardiography in Patients with Kawasaki Disease with No Initial Coronary Aneurysms. *J Pediatr*. 2022 May;244:133-138.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.022. Epub 2021 Nov 17.
  - 12) Iio K, Morikawa Y, Miyata K, Kaneko T, Misawa M, Yamagishi H, Miura M. Risk Factors of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease with a Low Risk of Intravenous Immunoglobulin Resistance: An Analysis of Post RAISE. *J Pediatr*. 2022 Jan;240:158-163.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.08.065. Epub 2021 Aug 27.
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