

希少疾病調査の疫学・生物統計学的方法論の適用と各種データベース連携体制の整備  
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. 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、学会承認、普及、活用状況調査、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の推進、6. 全国の研究者・専門医・非専門医等を対象とした難病情報の普及啓発活動、7. QOL 評価の検討、普及の7つの課題を軸に研究活動を行う。

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、主に全国調査を計画・実施すること、信頼性の高い研究成果を研究報告、学術論文、難病情報のウェブサイト等へ反映させ、正しく情報提供することを担当する。疫学・生物統計学的側面から研究全体への支援を行う。調査研究、普及啓発活動、関連研究や各種データベース連携の発展に貢献する。小児腎の難病の疫学情報、診療実態、研究情報を、患者・家族、国民、医療関係者、研究者等に広く普及・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】

小児腎の難病を診療している全国の医療機関に対し、「小児腎の難病に関する調査」、「小児慢性腎臓病に関する調査」、「小児腎疾患患者の QOL に関する調査」を行う。難病調査について、昨年度の WT 1 腎症に続き、今年度から「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患および HNF1β 関連疾患」、「慢性尿細管間質性腎炎」を新たに調査対象に加える。全ての情報は特定の個人を識別することができないよう加工して収集され、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、難病ウェブサイト等にて公開する。患者・家族等へ広く情報提供するウェブサイトの充実化、英文化、スマートホンサイトの整備等を進め国内外に広く情報発信する。

【結果】

各調査の回答率は、難病調査 71.1%、小児慢性腎臓病調査 68.4%、小児腎疾患 QOL 調査 66.2%（2024 年 5 月 23 日時点）であった。難病調査について、特に集積困難な難病のそれぞれの新規症例数、また今年度から調査開始した「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患および HNF1β 関連疾患」、「慢性尿細管間質性腎炎」の症例数、ガイドライン普及状況等が報告された。小児慢性腎臓病調査について、18 歳以上未満それぞれの CKD ステージ別の診療継続症例数、成長ホルモン使用基準等が収集された。小児腎疾患 QOL 調査について、QOL 評価の実態、調査研究の実施可能性に関する情報等が収集された。小児腎の難病情報ウェブサイトについて、アクセス数の多いスマートホンサイトを中心に整備を進めた。

【考察】

令和 5 年度の難病調査、小児慢性腎臓病調査、小児腎疾患 QOL 調査について、それぞれ各医療機関への連絡、調査項目に関する問合せを継続し、回答率と精度の向上に努める必要がある。各医療機関への問合せを含めた交流・情報交換を継続して行い、医療機関ごとの個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制の構築を推進する。各医療機関への研究成果のフィードバック、情報共有を継続し、全国の難病症例の捕捉率を向上させる。難病情報のウェブサイト、スマートホンサイト、英文サイトを充実させ、小児腎の難病の疫学・治療実態、研究成果を国内外に広く普及・周知する。

【結論】

全国の小児腎の難病に関する全国調査を行った。各医療機関への問合せを含めた交流・情報交換を継続し、医療機関ごとの個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制の構築を推進する。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7つの課題を軸に全国診療・研究体制の構築を推進する。

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	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、学会承認、普及、活用状況調査
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の推進
6	全国の研究者・専門医・非専門医等を対象とした難病情報の普及啓発活動
7	QOL 評価の検討、普及

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、主に全国調査を計画・実施すること、信頼性の高い研究成果・最新情報を、患者・家族、国民、医療関係者、研究者等に分かり易く提供することを担当する。

疫学・生物統計学的側面から全体研究への助言・支援を行い、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、研究班による疫学研究、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。

小児腎の難病の疫学情報、診療実態、研究情報を、患者・家族、国民、医療関係者、研究者等に広く普及・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。

## B. 研究方法

小児腎の難病を診療している全国の医療機関に対し、「小児腎の難病に関する調査」、「小児慢性腎臓病に関する調査」、「小児腎疾患患者のQOLに関する調査」を行う。難病調査について、昨年度のWT1腎症に続き、今年度から「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患」、「慢性尿細管間質性腎炎」を新たに調査対象に加える。全ての情報は特定の個人を識別することができないよう加工して収集され、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、難病ウェブサイト等にて公開する。患者・家族等へ情報提供する難病情報ウェブサイトの充

実化、英文化、スマートホンスイトの整備等を進め国内外に広く情報発信する。

### 【小児腎の難病に関する全国調査】

小児腎の難病のうち、特に集積の困難な疾病について、全国から診療症例数、診療情報を収集する。今年度から新たに「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患」、「慢性尿細管間質性腎炎」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
- ・常染色体顕性尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患
- ・慢性尿細管間質性腎炎

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

### 【小児慢性腎臓病に関する全国調査】

平成22年度の小児慢性腎臓病の全国調査で報告のあった119施設を対象として、保存期の小児慢性腎臓病について、18歳以上未満それぞれのCKDステージ別の診療継続症例数、成長ホルモン使用基準等の調査を行う。

### 【小児腎疾患患児に関するQOL実態調査】

上記2研究のいずれかで対象となっている医療機関に対し、QOL評価の実態、調査研究の実施可能性に関する調査を行う。

#### （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各医療機関の倫理委員会の倫理審査を受けて研究を実施する。

## C. 研究結果

各調査の回答率は、難病調査 71.1%，小児慢性腎臓病調査 68.4%，小児腎疾患 QOL 調査 66.2%であった。（2024年5月23日時点）小児腎領域の難病に関する調査では、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、先天性および乳児ネフローゼ、WT1 腎症等の特に集積困難な難病について新規症例が計 67 症例、また今年度から調査開始した「常染色体顕性尿管間質性腎疾患および HNF1β 関連疾患」が約 50 症例、「慢性尿管間質性腎炎」が約 200 症例と報告された。（2024年5月7日時点）小児慢性腎臓病調査については、18歳以上・未満、CKD ステージ別に診療継続症例数（18歳未満 CKD ステージ3：228 症例，ステージ4：60 症例，ステージ5：34 症例，18歳以上 CKD ステージ3：59 症例，ステージ4：20 症例，ステージ5：12 症例），成長ホルモン使用基準に関する情報等が報告された。小児腎疾患 QOL 調査については、各医療機関の小児腎疾患患者について QOL 評価の実態、今後の調査研究の実施可能性等に関する情報が収集された。小児腎の難病情報ウェブサイトについては、近年アクセス数の多いスマートフォンサイトに重点をおいて整備を進めた。

### ・難病調査の結果（抜粋）

表. 特に集積困難な対象疾病の新規症例数

	ギャロウェイ・モワト	エプスタイン	ネイルパテラ	ネフロン／ギッテルマン	バーター	ロウ	先天性ネフローゼ	乳児ネフローゼ	WT1 腎症	BOR	合計
2023年度の 新規の診療症例数 (概数)	2	0	11	14	15	1	6	6	4	8	67

\*5月7日時点回答156施設の集計

表. 常染色体顕性尿管間質性腎炎およびHNF1β関連疾患の過去10年間の患者数

	確定症例数	疑い症例数
UMOD	2	5
MUC1	0	
REN	2	
SEC61A1	0	
DNAJB11	0	
その他	1	
HNF1β 関連疾患 (腎症状を有する患者)	24	3

\*5月7日時点回答156施設の集計

表. 慢性尿管間質性腎炎の過去10年間の患者数（診断時18歳未満）

	腎生検		合計
	あり	なし	
TINU症候群	110	43	153
サルコイドーシス	7	1	8
その他の原因	25	1	26

\*5月7日時点回答156施設の集計

表. 小児腎領域の難病ガイドライン普及状況. 該当施設数 (%)

	小児IgA腎症 診療ガイドライン 2020	小児特発性 ネフローゼ症候群 診療ガイドライン 2020	小児特発性 ネフローゼ症候群 診療ガイドライン 2020「補遺」	エビデンスに基づく CKD診療ガイドライン 2023	小児IgA血管炎 診療ガイドライン 2023
知っている	138 (88.5)	144 (92.3)	110 (70.5)	118 (75.6)	126 (80.8)
使用している	109 (69.9)	128 (82.1)	94 (60.3)	88 (56.4)	96 (61.5)
とても使い易い	41 (26.3)	53 (34.0)	33 (21.2)	27 (17.3)	24 (15.4)
比較的使い易い	46 (29.5)	50 (32.1)	38 (24.4)	38 (24.4)	45 (28.8)
普通	25 (16.0)	26 (16.7)	24 (15.4)	23 (14.7)	30 (19.2)
比較的使い難い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
とても使い難い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

\*5月7日時点回答156施設中の該当施設数と割合 (%)

### ・小児慢性腎臓病調査の結果（抜粋）

表. 継続診療中の患者数

	CKD ステージ3	CKD ステージ4	CKD ステージ5
18歳未満 (2024年1月1日時点)	228	60	34
18歳以上 (2024年1月1日時点)	59	20	12

\*5月7日時点回答57施設の集計

表. 成長ホルモン (GH) 投与の基準

	施設数 (%)
施設の基準あり	3 (5.3)
個人の基準あり	23 (40.4)
未回答	5 (8.8)
基準なし	26 (45.6)

\*5月7日時点回答57施設の集計

### ・小児腎疾患患者のQOLに関する調査の結果（抜粋）

表. 小児腎疾患児のQOL評価を行ったことがありますか

	n (%)
ない	121 (80.7)
過去にある	17 (11.3)
日常的に実施	5 (3.3)
今後行う予定	6 (4.0)
未回答	1 (0.7)

\*5月7日時点回答150施設の集計

## D. 考察

令和5年度の難病調査、小児慢性腎臓病調査、小児腎疾患QOL調査について、それぞれ各医療機関への連絡、調査項目に関する問合せを継続し、回答率と精度の向上に努める必要がある。各医療機関への問合せを含めた交流・情報交換を継続して行い、医療機関ごとの個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制の構築を推進する。各医療機関への研究成果のフィードバック、情報共有を継続し、全国の難病症例の捕捉率を向上させる。難病情報のウェブサイト、スマートフォンサイト、英文サイトを充実させ、小児腎の難病の疫学・治療実態、研究成果を国内外に広く普及・周知する。

## E. 結論

全国の小児腎の難病に関する全国調査を行った。各医療機関への問合せを含めた交流・情報交換を継続し、医療機関ごとの個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制の構築を推進する。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。

#### 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) Magnesium supplementation therapy to prevent cisplatin-induced acute nephrotoxicity in pediatric cancer: a randomized phase-2 trial. Matsui M, Makimoto A, Chin M, Koh K, Tomotsune M, Kaneko T, Morikawa Y, Hamada R, Yuza Y. *Int J Clin Oncol*. 2024 May;29(5):629-637. doi: 10.1007/s10147-024-02489-0. Epub 2024 Apr 2.
- 2) Continuous wound infiltration can become one effective choice to control postoperative pain: A response to F. S. Xue et al. Kuriyama M, Nakamura H, Tanabe S, Morikawa Y, Kaneko T. *BJOG*. 2024 May;131(6):873-874. doi: 10.1111/1471-0528.17766. Epub 2024 Jan 22.
- 3) Correction to: Reference values for urinary protein, albumin, beta 2-microglobulin, and the alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio in Japanese children. Okamoto S, Matsuyama T, Hamada R, Morikawa Y, Tomotsune M, Kaneko T, Abe K, Uchiyama A, Honda M. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Jan;28(1):58. doi: 10.1007/s10157-023-02410-5.
- 4) Reference values for urinary protein, albumin, beta 2-microglobulin, and the alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio in Japanese children. Okamoto S, Matsuyama T, Hamada R, Morikawa Y, Tomotsune M, Kaneko T, Abe K, Uchiyama A, Honda M. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Jan;28(1):50-57. doi: 10.1007/s10157-023-02392-4. Epub 2023 Sep 7.
- 5) Understanding impacts of COVID-19 restrictions on glycemic control for patients with diabetes in Japan. Uno-Eder K, Satoh-Asahara N, Hibiya M, Uno K, Uchino T, Morita K, Ishikawa T, Kaneko T, Yamakage H, Kitaoka Y, Sawa T, Tsukamoto K, Teramoto T. *J Diabetes Metab Disord*. 2023 Sep 21;22(2):1695-1703. doi: 10.1007/s40200-023-01302-5. eCollection 2023 Dec.
- 6) Analgesic efficacy of continuous wound infiltration compared with continuous intravenous fentanyl after gynaecological surgery: a non-inferiority, randomised controlled trial. Kuriyama M, Nakamura H, Tanabe S, Morikawa Y, Kaneko T, Kohyama A. *BJOG*. 2023 Nov;130(12):1459-1465. doi: 10.1111/1471-0528.17530. Epub 2023 May 15.
- 7) Identifying Kawasaki Disease With a Low Coronary Artery Aneurysm Risk. Iio K, Morikawa Y, Miyata K, Kaneko T, Misawa M, Yamagishi H, Miura M. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Jul 1;42(7):608-613. doi: 10.1097/INF.0000000000003912. Epub 2023 Mar 24.  
Early predictive factors for progression to