

腎疾患における小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究

研究分担者：平野 大志 (東京慈恵会医科大学小児科学講座 助教)

研究要旨 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)、ANCA 関連腎炎、紫斑病性腎炎 (HSPN)、IgA 腎症、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) の 5 疾患を小児慢性特定疾患治療研究事業が法制化された 2005 年から 2012 年までの 8 年間のデータを用いて、新規登録患者数および登録患者総数の経年的推移を縦断的に調査した。その結果、HSPN で新規登録患者数の若干の減少傾向が認められた以外は、多少のばらつきはあるものの新規登録患者数および登録患者総数に大きな変化は認められなかった。特に 1970 年代から 1990 年代にかけて疾患数の減少が報告されている MPGN が 2000 年代に入って変化が認められなかったことは、我が国の衛生環境の変化との相関が認められ興味深い結果であった。現行の小児慢性特定疾患の申請情報には不十分な点も認められるが、主要な小児腎疾患を俯瞰的に見る事が可能であり、また医療政策的な大まかな目安となることが示唆され有用と考えられた。2015 年からの小慢制度の改訂によりさらなるデータベースの拡充が望まれる。

研究協力者:

伊藤 秀一 (横浜市立大学附属病院小児科
主任教授)

A. 研究目的

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)は、持続性低補体血症を特徴とし、メサンギウム細胞増殖やメサンギウム基質の増加、糸球体の分葉化、メサンギウム間入、基底膜二重化などの病理形態学的所見から診断される。原因不明の一次性 MPGN と、様々な原因により MPGN に類似した組織像を呈する二次性 MPGN がある。MPGN は全ての年齢層に見られるが一次性は小児、若年成人に多い。我が国の腎生検症例のうち MPGN と診断されるのは 10%以下であり、近年の日本を含めた先進国の報告によると 1970 年代と比較して 1990 年代の年間発症数が減少しているとされている。一方で抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody:

ANCA)関連血管炎は希少性で原因不明の難治性疾患であるが、近年成人では増加の著しい血管炎の一つとされている。その結果として腎炎の増加も伴っていることと思われる。これら 2 つの疾患の発症頻度の変化の原因は現在のところ解明されていないが、発展途上国でこれらの変化が乏しいこと、基礎研究の結果などから、衛生状態の改善に伴う感染症の減少、アレルギー疾患の増加との関連が指摘されている。今回、これらの 2 疾患の新規登録患者数と登録患者総数の経年推移に関しては、小児慢性特定疾患事業登録データを用いて他の主要な小児慢性腎疾患 3 疾患と比較し、縦断的に調査を施行した。

B. 研究方法

新規、継続を含めた登録状況調査

国立成育医療研究センター研究所社会・臨床研究センターから提供された 2005 年から 2012 年の小慢事業登録データの出力資料を

用いた。調査した疾患は①MPGN、②ANCA 関連腎炎、③紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN)、④IgA 腎症、⑤微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)の5疾患とした。

(倫理面への配慮)

本研究事業は、国立成育医療研究センターにおいて適切な倫理的対応がなされている。さらに今回のデータ解析において、保健所番号、受給者番号、氏名など、個人情報に抵触する可能性がある項目は使用しないよう留意した。

C. 研究結果

当初は1998年から15年間のデータの解析を検討していたが、小児慢性特定疾患治療研究事業が法制化される2004年以前のデータはその後のデータとの比較が困難であったため、最終的に解析は2005年から2012年の8年間のデータで解析を行った。

1. 新規登録患者数 (表1)

① MPGN

膜性増殖性糸球体腎炎、慢性膜性増殖性糸球体腎炎、あるいはICDコードN05.5で疾患登録された症例を検討した。その結果、2005年70名が新規登録され、2006年54名、2007年57名、2008年36名、2009年57名、2010年43名、2011年31名、2012年56名の新規登録がなされており、新規登録数に大きな変化は見られなかった。

② ANCA 関連腎炎

疾患登録名としてANCA関連腎炎が存在しないため、ANCA関連腎炎として登録されると予想される急速進行性糸球体腎炎、壊死性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎、あるいはICDコードN01.9で登録された症例を検討した。その結果、2005年19名が新規

登録され、2006年21名、2007年22名、2008年16名、2009年16名、2010年7名、2011年14名、2012年15名の新規登録がなされており、新規登録数に大きな変化は見られなかった。

③ HSPN

疾患登録名として紫斑病性腎炎、あるいはICDコードD69.0Bで登録された症例を検討した。その結果、2005年に213名もの症例が新規登録され、2006年111名、2007年115名と100名を超える新規登録数があったが、2008年以降は80名、2009年86名、2010年88名、2011年79名、2012年79名と減少傾向が認められた。

④ IgA 腎症

IgA腎症、Berger病、あるいはICDコードN02.8Aで疾患登録された症例を検討した。その結果、2005年496名が新規登録され、2006年342名、2007年376名、2008年315名、2009年389名、2010年316名、2011年334名、2012年328名の新規登録がなされていた。いずれの年も慢性腎疾患の中で最大の登録数であった。年度毎の登録数には大きな変化は見られなかった。

⑤ MCNS

ネフローゼ症候群、リポイドネフローゼ、特発性ネフローゼ症候群、微小変化型ネフローゼ症候群、あるいはICDコードN04で疾患登録された症例を検討した。その結果、2005年459名が新規登録され、2006年328名、2007年325名、2008年303名、2009年345名、2010年328名、2011年342名、2012年342名の新規登録がなされており、新規登録数に大きな変化は見られなかった。

2. 登録患者総数 (表2)

① MPGN

各年度の登録患者総数は、2005年255名、

2006年267名、2007年296名、2008年257名、2009年305名、2010年318名、2011年298名、2012年300名であった。

② ANCA 関連腎炎

各年度の登録患者総数は、2005年40名、2006年51名、2007年69名、2008年68名、2009年71名、2010年81名、2011年82名、2012年84名であった。

③ HSPN

各年度の登録患者総数は、2005年732名、2006年577名、2007年525名、2008年459名、2009年444名、2010年421名、2011年408名、2012年386名であった。

④ IgA 腎症

各年度の登録患者総数は、2005年1684名、2006年1648名、2007年1909名、2008年1858名、2009年1930名、2010年1901名、2011年1945名、2012年1889名であった。

⑤ MCNS

各年度の登録患者総数は、2005年2361名、2006年1977名、2007年2221名、2008年2077名、2009年2234名、2010年2299名、2011年2384名、2012年2448名であった。

D. 考察

今回、2005年からの小児慢性特定疾患事業登録データの出力資料を用いて小児慢性腎疾患の主要5疾患の新規発症の縦断的解析を試みた。その結果、多少のばらつきはあるものの2000年代からの新規発症頻度の変化は見られなかった。特に1970年代から1990年代にかけて新規発症数の減少が報告されているMPGN1)も今回調査した2005年からは大きな変化がなかったことは興味深い結果であった。我が国では学校検尿制度があることや、血液検査上で特徴的な持続性の低補体血症が

あることなどからMPGNが見逃されるケースは稀である。また、確定診断された場合、長期予後の観点から必ず治療が行われることから多くの症例が小児慢性特定疾患に登録されていると考えられる。従って今回の縦断的解析は疾患数の経年推移を大まかに把握するためには非常に適したツールであると思われた。

一方、ANCA関連腎炎に関しては2014年までの制度では直接的な疾患名での登録が不可能であったため、他の疾患の中に分散して含まれてしまっている可能性は否定できず、正確な頻度は不明と言わざるを得ない。事実、成人における医療受給者交付件数から見た血管炎患者数の推移を見ると、ANCA関連腎炎の主要2疾患である顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangitis: MPA)とWegener肉芽種症(Wegener's granulomatosis: WG)はこの15年間で2~3倍へと増加を示しているものの2)、本研究での解析では経年推移に大きな変化は認められなかった。これらの事実を鑑みると現行の制度では小児のANCA関連腎炎の把握は困難であることがわかる。しかし、2015年に改訂された小児慢性特定疾患の対象疾患には疾患名の見直しによってMPAとWGが加わった。これにより今後しっかりとした縦断的解析が可能となると思われる。

さらなる限界点としては乳幼児医療制度との関係が挙げられる。医療費助成申請の観点から考えると、乳幼児医療制度による助成を求めた症例が、小児慢性特定疾患への申請症例から漏れている可能性は考えられる。しかし、この問題に関しては本課題では検討基盤にすべき情報がなく、今後の課題と思われる。

E. 結論

(1) 小児慢性特定疾患の申請情報は、乳幼児医療制度との兼ね合い、疾患のご分類などの問題はあるものの、小児腎疾患の主要疾患を全国的に大まかに把握することが可能であり、医療政策的な目安としてある程度の有用性が認められるものと思われた。

(2) 今後、新制度になることでより完全なデータベースに基づいて、複数年のデータを恒常的に検討していくことは有用と考えられた。

F. 参考論文

- 1) Iitaka K, Nakamura S, Moriya S et al.
Hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in children. Clin Exp Nephrol 2005; 9:31-33.
- 2) 難病情報センター・特定疾患医療受給者症交付件数
<http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhuh1.htm>

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 新規登録患者数

| 登録年 | MPGN | ANCA | HSPN | IgAN | MCNS |
|------|------|------|------|------|------|
| 2005 | 70 | 19 | 213 | 496 | 459 |
| 2006 | 54 | 21 | 111 | 342 | 328 |
| 2007 | 57 | 22 | 115 | 376 | 325 |
| 2008 | 36 | 16 | 80 | 315 | 303 |
| 2009 | 57 | 16 | 86 | 389 | 345 |
| 2010 | 43 | 7 | 88 | 316 | 328 |
| 2011 | 31 | 14 | 79 | 334 | 342 |
| 2012 | 56 | 15 | 79 | 328 | 342 |

表 2. 登録患者総数

| 登録年 | MPGN | ANCA | HSPN | IgAN | MCNS |
|------|------|------|------|------|------|
| 2005 | 255 | 40 | 732 | 1684 | 2361 |
| 2006 | 267 | 51 | 577 | 1648 | 1977 |
| 2007 | 296 | 69 | 525 | 1909 | 2221 |
| 2008 | 257 | 68 | 459 | 1858 | 2077 |
| 2009 | 305 | 71 | 444 | 1930 | 2234 |
| 2010 | 318 | 81 | 421 | 1901 | 2299 |
| 2011 | 298 | 82 | 408 | 1945 | 2384 |
| 2012 | 300 | 84 | 386 | 1889 | 2448 |