

厚生労働科学研究研究費補助金  
小児疾患臨床研究事業  
(若手医師・協力者活用等に要する研究)

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの  
有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究

平成 17 年度 研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 18 (2006) 年 4 月

厚生労働科学研究研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究

研究班構成員

	氏名	所属	職名
主任研究者	飯島一誠	国立成育医療センター腎臓科	医長
分担研究者	本田雅敬	東京都立八王子小児病院	副院長
	服部元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教授
	渡井至彦	北海道大学病院泌尿器科	講師
	和田尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長
	木村利美	北里大学病院薬剤部	係長
	土田尚	国立成育医療センター総合診療部	医員
研究協力者	相川厚	東邦大学腎センター	教授
	尖戸清一郎	東京都立清瀬小児病院泌尿器科	医長
	中村秀文	国立成育医療センター治験管理室	室長
	大橋靖雄	東京大学医学部生物統計	教授
	矢田菜穂子	東京大学医学部生物統計	医師
	後藤芳充	名古屋第二赤十字病院小児科	副部長
	野津寛大	神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学	助手
	亀井宏一	国立成育医療センター腎臓科	医員
	中山真紀子	国立成育医療センター腎臓科	レジデント
	大塚泰史	国立成育医療センター腎臓科	研究員
	西野由紀	国立成育医療センター腎臓科	研究員
	矢作尚久	横浜市立病院小児科	医師
オブザーバー	内田智昭	中外製薬	
	大槻 聡	中外製薬	

## 目 次

### I. 総括研究報告

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、 用法・用量の検討・確立に関する研究	-----	1
飯島一誠		

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
（若手医師・協力者活用等に要する研究）  
総括研究報告書

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、  
用法・用量の検討・確立に関する研究（H17 チームー（小児）－002）

主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長

#### 研究要旨

腎移植は、腎不全の最終治療であり、腎不全患者、なかでも小児期腎不全患者の QOL の改善に最も有効な治療法である。ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は最近開発された代謝拮抗薬であり、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、用法・用量や有効性・安全性が確立され、米国等で承認されている。一方、わが国では、MMF は成人の腎移植には適応が取得されているが、小児腎移植には適応は取得されておらず、多くの小児腎移植患者で適応外使用されている。

本研究は、わが国の小児腎移植において、MMF の薬物動態、有効性・安全性を検討し、用法・用量を確立するとともに、本研究結果をわが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料とすることを目的とする。また、本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備を行うことも目的のひとつである。

本年度は、わが国の小児腎移植の現状と MMF 使用実態調査および米国での承認データの評価を行い、これらのデータを参考にして、わが国の小児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための前方視的多施設臨床試験プロトコルを立案した。具体的には、米国での小児承認データと比較可能な Single-arm, open-label study（症例数 50 例）とし、エンドポイントは、有効性の主要評価項目を移植後 6 ヶ月間に生検で急性拒絶反応が証明された患者の割合とし、MMF 薬物動態等を副次的評価項目とした。また、安全性評価項目を有害事象発現割合とした。

臨床研究実施チームのメンバーは、指導を受けながら上記すべての作業に関与した。

#### 臨床研究実施チーム

若手医師及び臨床研究協力者に対する指導者

飯島一誠

国立成育医療センター腎臓科

若手医師

大塚泰史

国立成育医療センター腎臓科

臨床研究協力者

西野由紀

国立成育医療センター腎臓科

#### A. 研究目的

腎移植は、腎不全の最終治療であり、腎不全患者、なかでも小児期腎不全患者の QOL の改善に最も有効な治療法である。シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤の登場により、腎移植成績は飛躍的に向上したが、その腎毒性などの副作用から他の免疫抑制剤の開発が期待されてきた。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は最近開発された代謝拮抗剤であり、IMPDPH阻害作用によりde novoのプリン生合成を阻害し、GTPを枯渇させることにより広く免疫抑制効果を発揮する薬剤である。海外では、腎移植、心移植、肝移植において良好な成績が報告され、広く使用されている。また、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、既に有効性・安全性や用法・用量が確立、米国等で承認されている。

わが国においても、成人の腎移植におけるMMFの用法・用量は確立され、腎移植後の難治性拒絶反応の治療および腎、心、肝、肺移植における拒絶反応の抑制に適応が取得されている。一方、小児腎移植におけるMMFの適応は取得されていないが、その有用性が期待され、実際には多くの患者で適応外使用されている。しかし、その投与量は、施設間でばらつきが大きく、米国での承認量よりも少ない傾向にある。すなわち、わが国の小児腎移植領域では、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、医師の判断でMMFが使用されているのが現状であり、早急に質の高い臨床試験を実施し、有効性・安全性や用法・用量を確立する必要がある。

本研究は、

- 1) わが国の小児腎移植において、MMFの有効性・安全性の確認と、薬物動態の検討を行い、用法・用量を確立し、わが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料となることを目指す。
- 2) 本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者に加え、以下のメンバーに研究協力者として本研究に参加していただいた。

#### 研究協力者

相川厚 (東邦大学腎センター教授)、宍戸清一郎 (東京都立清瀬小児病院泌尿器科医長)、中村秀文 (国立成育医療センター治験管理室室長)、大橋靖雄 (東京大学医学部生物統計学教授)、矢田菜穂子 (東京大学医学部生物統計学医師)、後藤芳充 (名古屋第二赤十字病院小児科副部長)、野津寛大 (神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学助手)、亀井宏一 (国立成育医療センター腎臓科医員)、中山真紀子 (国立成育医療センター腎臓科レジデント)、矢作尚久 (横浜市立病院小児科医師)、大塚泰史 (国立成育医療センター腎臓科研究員：臨床研究実施チーム若手医師)、西野由紀 (国立成育医療センター腎臓科研究員：臨床研究実施チーム臨床研究協力者)。

また、オブザーバーとしてMMF製薬企業である中外製薬のMMFプロダクトマネージャーにも参加していただいた。さらに、統計解析及びプロトコール作成支援を株式会社スタッコムに、データマネージメントをNPO法人日本臨床研究支援ユニットに、MMFの活性代謝産物であるミコフェノール酸(MPA)の血中濃度測定を三菱BCLに業務委託することとした。

#### 2. 研究方法

本年度は、2回の班会議、1回の分担者・研究協力者会議と10回以上に及ぶ研究打合せを行った。

本年度は以下の研究を行った。

- 1) わが国の小児腎移植の現状とMMF使用実態調査
- 2) 米国での承認データの評価
- 3) これらのデータを参考にして、わが国の小児腎移植患者を対象にMMFを投与し、その有

効性・安全性、薬物動態を検討するための前方向的な多施設臨床試験プロトコルの立案

なお、臨床研究実施チーム若手医師である大塚泰史と臨床研究協力者である西野由紀は、飯島、土田、大橋及び中村らの指導を受けながら、すべての研究に関与した。

## C. 研究結果

### 1. わが国の小児腎移植の現状とMMF使用実態調査

腎移植集計センターのデータによれば、わが国で2000-2004年に行われたレシーピエントが15歳未満の腎移植は277例(55例/年)、20歳未満では454例(91例/年)であり、米国(400-600例/年)と比較して非常に少ない。しかし、本研究班参加施設での腎移植は20歳未満で50-60例/年であり、わが国の小児腎移植症例の60-70%をカバーしている。

わが国の小児腎移植成績は非常に良好で、1990-1999年では、1年生着率93.6%、3年生着率90.4%、5年生着率85.0%であった。2000年前後から、MMFがわが国での小児腎移植に用いられるようになり、2000-2004年にわが国で行われた小児腎移植の61%で、移植初期からMMFが投与されているが、移植成績はさらに向上し、1年生着率97.6%、3年生着率93.0%となっており、MMFの登場がわが国での小児腎移植成績の向上に寄与した可能性が高いと考えられた。

米国での承認用法・用量は1200 mg/m<sup>2</sup>/d 分2であるが、承認後にバシリキシマブなどの新たな併用薬剤が登場したことや消化器症状などの有害事象により約40%程度の患者で減量・中止が必要なことから、米国での小児腎移植での実際の使用量は平均897 mg/m<sup>2</sup>/d 分2にとどまっている(北米小児腎移植共同研究グループ(NAPRTCS Annual Report 2005)。また、わ

が国の小児腎移植では、その用量に施設間差があり、600-1,200 mg/m<sup>2</sup>/d 分2であった。これらの事実から、MMFの適正な投与量に関しては再検討が必要であると考えられた。

### 2. 米国での承認データの評価

MMFが米国で小児腎移植適応取得した際の主たる試験は、他の試験も参考にしながら計画された、CellCept (MMF) のPharmacokinetic (PK) データ(腎移植7日目、3ヶ月目、9ヶ月目)、安全性、有効性の評価のために、カプセルと生物学的同等性が示されていた経口懸濁液が使用されたMYCS2675(1997年(平成9年)より実施)である。これはシングルアーム、オープンラベルで、3ヶ月から18歳の被験者100名に対して、1997年(平成9年)より実施され、結果を成人での比較研究のMMF投与群の結果と比較された。投与量はそれまでの成人及び小児のデータに基づいて600mg/m<sup>2</sup>を1日2回、1gまで(1200 mg/m<sup>2</sup>/d 分2、1日2gまで)とされた。

エンドポイントは有効性に関する主要評価項目を「移植後6ヶ月間に生検で急性拒絶反応が証明された患者の割合」とし、副次的評価項目を、「移植12ヶ月時点での移植腎廃絶または死亡した患者の割合」、「移植後6ヶ月の時点で抗拒絶反応療法を受けていた患者の割合」、「腎移植7日目、3ヶ月目、9ヶ月目のミコフェノール酸(MPA)薬物動態」としている。また、有効性評価項目を「有害事象発現割合」としている。

結果としては、移植後6ヶ月間の急性拒絶反応発症率: 小児19% vs. 成人20%、移植12ヶ月後の腎生着率: 小児93% vs. 成人88-92%と成人と同等の成績であり、MPA薬物動態(7日目、3ヶ月目、9ヶ月目)も小児と成人で同等、安全性に関しても成人と同様と報告された。

結局米国では、2000年（平成12年）、小児腎移植に対しカプセル、錠剤及び経口懸濁液で承認された。

### 3. 前方視的多施設臨床試験プロトコルの立案

MMF 小児腎移植適応取得という目標達成のために、米国での小児承認データと比較可能な以下のような Single-arm, open-label study を立案した。

#### 臨床試験プロトコル（案）

##### 対象

一次腎移植患者で、以下の適格基準を全て満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を、本試験の登録対象患者とする。

##### 適格基準

- 1) 登録年齢が20歳未満の患者
- 2) 説明同意文書による同意が本人、両親又は法的保護者から得られた患者
- 3) 投与期間を通じ、通院が可能な患者

##### 除外基準

- 1) 活動性の消化性潰瘍を有する患者
- 2) 重篤な肝機能障害（GOT が測定施設基準値上限の2.5倍以上又はGPT が測定施設基準値上限の2.5倍以上）を有する患者
- 3) 白血球減少症（3,000/mm<sup>3</sup>以下）の患者
- 4) 活動性のある感染症を有する患者
- 5) 悪性腫瘍を有する患者
- 6) 出血性素因のある患者
- 7) 高尿酸血症を有する全身性疾患のある患者
- 8) ABO 血液型不適合の移植を受ける患者
- 9) 重度のアレルギー既往歴又は薬物過敏症を有する患者
- 10) 妊娠中、又は試験治療期間中に妊娠を希望する患者及び授乳中の患者
- 11) その他、研究責任医師又は分担医師が本試

験対象として不適当と判断した患者

##### 治療計画

登録された患者は、腎移植後、多剤免疫抑制剤の併用下における試験治療を1年間行う。1年間の試験治療終了後1年間の追跡調査を行う。

##### <MMF 投与計画>

ミコフェノール酸モフェチルは、腎移植後投与が可能となった日から開始する。薬剤投与量は体表面積により計算する。カプセル用量が適当でない場合は、必要用量を脱カプセルにて投与する（米国では懸濁液）。

600-1200 mg/m<sup>2</sup>/日 分2 連日投与 1年間  
経口投与又は胃管などによる経管投与

##### <併用薬投与計画>

併用薬はメチルプレドニゾロン、シクロスポリン、タクロリムス、バシリキシマブなどがあるが、薬剤投与量、用法は添付文書に準じた各施設レジメンで行うこととする。

##### <併用禁止薬>

- 1) ミコフェノール酸モフェチルと同機序の免疫抑制薬アザチオプリン、ミゾリビン
- 2) 生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン等乾燥弱毒性）は免疫抑制作用により発症の可能性が増加するため禁止とする。

##### エンドポイント

##### 主要評価項目

- 1) 移植後6ヶ月間に生検で急性拒絶反応が証明された患者の割合

##### 副次的評価項目

- 1) 移植12ヶ月時点での移植腎廃絶または死亡した患者の割合
- 2) 移植後6ヶ月の時点で抗拒絶反応療法を受けていた患者の割合
- 3) 腎移植後2週間以内（Full PK）、3ヶ月（Full PK or limited sampling）、9ヶ月（Limited

sampling)でのMPA薬物動態とし、併用薬の薬物動態への影響や治療成績などの施設間差等も可能な限り検討することとした。

#### 安全性評価項目

有害事象発現割合とし、有害事象共通用語基準 (CTCAE) v 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版にしたがって評価する。

#### 目標症例数とその設定根拠

目標症例数 50 例

1) 6ヶ月での拒絶反応の期待値 20% 閾値(これ以上は許せない) 35%

閾値以上でないことを片側 5% ( $\alpha$ ) 検出力 ( $1-\beta$ ) 80%で証明する

ためには 56 例。

2) 12ヶ月での生着の期待値を 95% 閾値(これ以下は許せない) 85%

閾値以下でないことを片側 5% ( $\alpha$ ) 検出力 ( $1-\beta$ ) 80%で証明する

ためには 60 例。

PKについては対数変換してAUCを解析することにして、その標準偏差を 0.4

(変動係数を 40%とすることと同等 = 米国のデータ) と仮定して

600-1200 mg で直線的用量反応関係を証明する ( $\alpha=5\%$ 両側 検出力 80%) には 16 例

日米で AUC が 1.5 倍違えば検出できるようにするには、それぞれ 15 例

以上から目標は 50-60 例、PK は 1/3 で測定できれば良い。

#### D. 考察

わが国の小児腎移植においてMMFの適応は取得されていないが、その有用性が期待され、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、実際には多くの小児腎移植患者に対して医師の判断で適応外使用されているのが現状である。したがって、MMFを必要とする小児腎移

植患者に最良の薬物療法を提供するためには、適応取得をも目指した、質の高い前方視的多施設臨床試験プロトコールを立案、円滑に実施し、その結果を分析、評価する必要がある。

わが国の小児腎移植患者を対象にMMFを投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための前方視的多施設臨床試験プロトコールを作成するに当たって、いくつかの問題点が明らかになった。

そのひとつは、前述したわが国の小児腎移植数の少なさである。レシーピエント年齢が20歳未満の腎移植はわが国全体で年間100例に満たず、本研究参加施設では年間50-60例にとどまることから、症例集積という点で非常に大きな問題がある。

もうひとつの問題として、施設ごとの治療プロトコールの差が大きいということがあげられる。それは、MMF投与量の施設間差にとどまらず、カルシニューリンインヒビターとしてシクロスポリンとタクロリムスのどちらを用いるのか、ステロイドの中止を試みるのか、ステロイドは中止せず維持するののかといった点でも、施設間で差が認められた。

これらの事実を勘案すると、現時点でのランダム化比較試験の実施は極めて困難といわざるを得ない。

そこで、MMF小児腎移植適応取得という目標達成のために、米国での小児承認データと比較可能な前述のSingle-arm, open-label studyを立案した。

このプロトコール案では、新しい併用薬の影響や消化器症状の出現等により、既承認用量より少ない用量で使用される傾向がある中での米国及び日本の状況をふまえて、MMFの用量設定として、600-1200 mg/m<sup>2</sup>/日 分2 連日投与(最大1日2000mgまで)とし、必要用量を脱カプセルして使用することとした。また、各



施設で独自の治療プロトコールによる治療が実際に行なわれている中で、十分な症例集積をめざすためには、カルシニューリンインヒビターやステロイドの投与方法に関しては、可能なかぎり制約を設けず、各施設の治療レジメンで投与することとしたが、米国での小児腎移植承認データも併用薬の投与方法には厳密な規定は設けておらず、米国での承認データと比較するという本臨床試験デザインからは、妥当であると考えられた。

本研究のもうひとつの目的である、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築に関しては、本試験を実施することにより本研究班構成員の臨床試験に対する理解を深めるとともに、今後も臨床試験に関する啓発活動を継続することで達成できるものと考えている。

#### E. 結論

わが国の小児腎移植の現状と MMF 使用実態調査と米国での承認データの評価の結果をふまえ、本年度はわが国における小児腎移植における MMF 前方視的多施設臨床試験のプロトコールを立案した。今後、可及的速やかにプロトコールを確定し、本研究参加施設の倫理委員会及び治験審査委員会での審査を経て、臨床試験を実施する予定である。

若手研究者及びに研究協力者は、今後も臨床試験実施、その後の解析、事後の問題点の把握までのすべての過程に関与しながら研修を行う予定であるが、当研究に参加することにより臨床試験全般のノウハウを修得し、今後の本邦における本領域の臨床試験実施のための貴重な人材となることが期待される。

#### F. 健康危険情報

該当する情報はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol, in press

2) Kamioka I, M.D., Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of 5 children with non-Shiga toxin mediated HUS. Pediatr Int, in press

3) Okada M, Fujimaru R, Morimoto M, Satomura K, Kaku Y, Tsuzuki K, Nozu K, Okuyama T, Iijima K. EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related condition. Pediatr Nephrol, in press

4) Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus nephritis. Pediatr Int, in press

5) Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Yoshikawa N, Matsuo M. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? Pediatr Nephrol, 2005 Oct 25; [Epub ahead of print]

6) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M: Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 20: 1660-1663, 2005

7) Inatomi J, Miyazaki O, Fujimaru R, Iijima

- K. Renovascular hypertension complicated with VATER association. *Pediatr Nephrol* 20:1174-1176, 2005
- 8) Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M. Cyclosporine A Absorption Profiles in Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:910-913, 2005
- 9) Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4 and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 67:1248-1255, 2005
- 10) 亀井宏一、飯島一誠：【演習・小児外来】浮腫と乏尿を主訴として来院し、高度蛋白尿を指摘された3歳男児。 *Medicina* 42: 508-511, 2005
- 11) 亀井宏一、飯島一誠：特集：合併症としての腎障害の診断と治療。2次性腎障害の臨床的特徴。 *小児科* 46:1075-1081, 2005
- 12) 北村明子、飯島一誠、塚口裕康、松永明、椎原隆、仲里仁史、土井俊夫、香美祥二：腎糸球体と中枢神経障害を合併する Galloway-Mowat症候群類縁疾患の臨床表現型の多様性と疾患遺伝子検索のシミュレーション。 *発達腎研究会誌* 13 :19-21, 2005
- 13) 矢田菜穂子、本田雅敬、大友義之、服部元史、飯島一誠、土屋正巳、伊藤拓、日本小児腎臓病学会薬事委員会：特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査。 *日本小児科学会雑誌* 109: 775-779, 2005
- 14) 吉川徳茂、本田雅敬、関根孝司、中西浩一、飯島一誠、大友義之、池田昌弘、和田尚弘、中村秀文、佐古まゆみ、日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版。 *日本小児科学会雑誌* 2005, 109: 1066-1075
- 15) 飯島一誠、塚口裕康：【糸球体硬化 基本知識と新知見】遺伝子異常に伴う糸球体硬化。 *腎と透析* 59: 124-128, 2005
- 16) 飯島一誠：溶血性尿毒症症候群に対する血漿交換療法の是非。 *日本医事新報* 4242:92-94, 2005
- 17) 飯島一誠、野津寛大：ネフローゼ症候群のすべて 糸球体透過性因子の最近の動向。 *腎と透析 増刊号* 59:72-76, 2005
- 18) 塚口裕康、飯島一誠：ネフローゼ症候群のすべて ネフローゼ症候群の責任遺伝子の探索、研究方法と動向。 *腎と透析 増刊号* 59:82-89, 2005
- 19) 飯島一誠：ネフローゼ症候群のすべて シクロスポリン- 小児。 *腎と透析 増刊号* 59:628-632, 2005
- 20) 飯島一誠、佐久間孝雄、吉川徳茂：泌尿・生殖器疾患。看護のための最新医学講座(日野原重明、井村裕夫監修、岩井郁子、北村聖監修協力、原寿郎編集)、第14巻(第2版) 新生児・小児科疾患 第3章 どんな疾患があるのか、p 282-302 中山書店、東京、2005
- 21) 五十嵐隆、飯島一誠、秦順一：小児領域における腎疾患の現状と将来。 *HUMAN SCIENCE* 16:4-12, 2005
- 22) 塚口裕康、飯島一誠：一過性ネフローゼ症候群発症の分子病態。“Annual Review 腎臓”(御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編)、III. 腎炎・ネフローゼ、中外医学社、東京、2006、p 74-80.
- 23) 稲富淳、飯島一誠：Cyanotic nephropathy。“Annual Review 腎臓”(御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編)、III. 腎

炎・ネフローゼ, 中外医学社, 東京, 2006, p 86-88.

24) 野津寛大, 松尾雅文, 飯島一誠: Bartter 症候群の表現型, 遺伝子型の相関. “Annual Review 腎臓” (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), IX. 小児領域, 中外医学社, 東京, 2006, p 180-189.

25) 飯島一誠: 【小児の薬物療法とTDM】免疫抑制薬. 小児ネフローゼ症候群における免疫抑制薬の使い方について教えてください. 薬局 57:51-55, 2006

## 2. 学会発表

1) Kitamura A, Iijima K, Hiramoto R, Tsukaguchi Y, Shono A, Xiaosong Q, Doi T, Kagami S: Implication of nephrin variants as a predisposing factor for proteinuria in a common “relapsing” form of nephrotic syndrome. Japan-Korea The 3rd Pediatric Nephrology Seminar, 2005, Tokyo

2) Kitamura A, Iijima K, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Choi Y, Cheong HI, Doi T, Kagami S: A New Clinical Entity of Fragile-Silt Membrane Nephrotic Syndrome in Which NPHS1 Variants Serve as a Predisposing Factor for Proteinuria. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

3) Iijima K, Okada M, Nozu K, Okuyama T: EYA1 and SIX1 Gene Mutations in Japanese Patients with Branchio-Oto-Renal (BOR) Syndrome and Related Diseases. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

4) Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Satomura K, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: The National Survey of Typical

Hemolytic Uremic Syndrome in Japan: The Analysis of the Risk Factors Predicted the Induction of Dialysis and the Development of Central Nerve System Disorders. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

5) Fujita T, Kamioka I, Nozu K, Tanaka R, Nakanishi K, Iijima K, Ypshikawa N, Matsuo M: Long-Term Follow-up of Atypical Membranoproliferative Glomerulonephritis (Atypical MPGN) : Are Steroids Indicated? American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

6) Fujimaru R, Ueoka K, Iijima K: A Novel Method for Helping Evaluation of Lower Urinary Tract Function (LUTF) in Anuric Period. 9th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 2005, Beijing, China

7) 藤丸季可, 田崎英範, 鈴木輝明, 鈴木登士彦, 青木勝也, 淵本康史, 黒田達夫, 上岡克彦, 飯島一誠: 尿管皮膚瘻を作成しbladder cyclingを行うことで腎移植前に膀胱機能回復が確認できた一症例. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

8) 北村明子, 飯島一誠, 平本龍吾, 塚口裕康, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ネフリン変異体の蛋白尿発症感受性亢進因子としての新たな側面 -ネフリン変異により自然寛解・再燃型ネフローゼ症候群を呈した症例の分子病態解析- 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

9) 矢田菜穂子, 池田昌弘, 松川来人, 大橋靖雄, 飯島一誠, 佐々木聡, 服部新三郎, 吉川徳茂, 本田雅敬: 頻回再発型ネフローゼ症候群におけるネオーラルAUC0-4hrのロジスティック回帰モデルによる再発率予測と食前投与C2目標値設定. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

- 10) 飯島一誠: 腎機能検査 up to date. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 11) 岡田美智代, 藤丸季可, 西野由紀, 守本倫子, 里村憲一, 郭義胤, 野津寛大, 奥山虎之, 飯島一誠: Braichio-oto-renal (BOR) 症候群及び関連病態のEYA1 遺伝子とSIX 1 遺伝子解析. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 12) 北村明子, 塚口裕康, 丸山健一, 飯島一誠, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ポドシン変異による腎病変は多様である: メサンギウム細胞増殖を呈した孤発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の分子病態解析. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 13) 野津寛大, 付学軍, 神岡一郎, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 郷司克己, 飯島一誠: Gene Scanを用いることで遺伝子異常を発見できた 3 型バーター症候群の 1 例. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 14) 金子徹治, 矢田菜穂子, 飯島一誠, 五十嵐隆, 本田雅敬, 吉川徳茂, 大橋靖雄: 小児腎臓病を専門とする臨床医への質問紙表による調査結果に基づいた臨床試験の必要症例数設計. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 15) 藤田晃生, 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)24 例の長期予後に関する検討. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 16) 神岡一郎, 野津寛大, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 里村憲一, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 全国調査における典型的溶血性尿毒症症候群の治療の検討. 第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 17) 飯島一誠, 大塚泰史, 中山真紀子, 亀井宏一, 田崎英範, 鈴木輝明, 北村明子, 塚口裕康, 野津寛大, 付学軍, 松岡健太郎, 奥山虎之: ハプロタイプ解析と直接シーケンス法にて新たなPKHD1 遺伝子変異を同定したARPKD の一例. 第 27 回日本小児腎不全学会, 2005, 箱根
- 18) 飯島一誠: 小児頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン療法. 第 48 回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜
- 19) 飯島一誠, 岡田美智代, 藤丸季可, 里村憲一, 奥山虎之: EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related diseases. 第 48 回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜
- 20) 稲富淳, 松岡健太郎, 藤丸季可, 鈴木輝明, 飯島一誠: Clinicopathologic analysis on the mechanisms of development and progression in cyanotic nephropathy. 第 48 回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜
- 21) 藤田晃生, 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 当院における溶血性尿毒症症候群の臨床的検討. 第 48 回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜
- 22) 飯島一誠: 小児難治性ネフローゼ症候群の治療法の開発. 第 45 回日本小児科学会佐賀地方会, 2005, 佐賀

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当する事実・予定はない。