

201024223A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断法の確立と
診療体制モデル構築に関する研究

平成 22 年度 研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 23(2011)年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

總弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断法の確立と診療体制モデル構築に関する研究

研究班構成員

	氏名	所属	職名
主任研究者	飯島 一誠	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門	特命教授
研究分担者	奥山 虎之	国立成育医療研究センター臨床検査部	部長
	伊藤 秀一	国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科	医長
	松永 達雄	（独）国立病院機構東京医療センター臨床研究センター耳鼻咽喉科	室長
	貝藤 裕史	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門	特命助教
研究協力者	森貞 直哉	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども急性疾患学部門	特命助教

目 次

I. 総括研究報告	
鯉弓耳腎 (BOR) 症候群の遺伝子診断法の確立と診療体制モデル構築に関する研究	1
飯島一誠	
II. 分担研究報告	
1. 鯉弓耳腎 (BOR) 症候群の遺伝子検査の在り方に関する研究	10
奥山虎之	
2. 鯉弓耳腎 (BOR) 症候群の腎尿路合併症を主とした診療体制の構築について	13
伊藤秀一	
3. 耳鼻科的観点からの BOR 症候群の遺伝子診断法の確立と診療体制モデル構築に関する研究	17
松永達雄	
4. 新規遺伝子変異の網羅的解析手段の確立	24
貝藤裕史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	P-1
IV. 研究成果の刊行物・印刷	P-3
V. 資料	S-1
アンケート用紙	

- I. 総括研究報告
- II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断法の確立と診療体制モデル構築に関する研究

主任研究者 飯島一誠
神戸大学大学院医学研究科小児科学分野こども発育学部門

研究要旨

鰓弓耳腎（branchio-oto-renal, BOR）症候群は、鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。本年度は、1）わが国におけるBOR症候群患者の診療実態および患者のニーズを把握、2）簡便で変異検出頻度の高い *EYAI* 遺伝子診断法の開発及びBOR症候群新規原因遺伝子を同定、3）BOR症候群の包括的な診断システムを開発し、本症候群の診療体制モデルを構築することを目的に研究を行った。

昨年われわれが行った全国調査の結果、本邦での受療患者数は約250人と推定したが、これは40,000人に1人とされる欧米の頻度に比べると著しく低い数字であり、本症候群が今なお見逃されている可能性を示唆するものであった。今回、BOR症候群患者の診療実態と医療受療者の現状及びニーズを把握するために、一次調査でBOR症候群を診療している医療機関及び患者への郵送によるアンケート調査を行った。医療機関への調査では22施設、50症例について回答があった。受診の契機は難聴や耳介奇形などの耳鼻咽喉科的症状によるものが多かった。難聴のタイプは様々であり、片側ずつで異なる難聴のタイプを有しているものがあった。腎疾患に関してはありと回答があったものが14例であったが、不明例が15例あり、腎疾患の有無についての精査がなされていないものもあった。腎疾患ありと回答した14例のうちの4例は腎移植後患者であり、本症候群患者には腎予後が不良のものが存在することを認識する必要があると考えられた。一方受療者側のへ調査では送付した85例のうち新規2例を含む32例から回答があり、日常生活での支障について問うたところは、聴力障害に関しての問題、不安についての回答が多く寄せられた。学校への不応や入園拒否などの訴えもあり、本症候群の難聴患者に対して社会的な理解と援助が必要と考えられた。

本症候群の遺伝子診断に関しては、1）*EYAI* 遺伝子の直接シーケンス法を用いたゲノムDNAの解析、2）MLPA法によるゲノムDNAの解析、3）mRNAを用いたRT-PCR法による解析を組み合わせることにより、簡便で変異検出頻度の高い *EYAI* 遺伝子診断システムを構築した。しかし、上記のシステムを用いても *EYAI* 変異を検出できない症例が相当数存在することも事実であり、現在、ゲノムワイドCNV解析を用いた新規原因遺伝子の同定を試みている。

本症候群の包括的な診断システムの開発及び診療体制モデル構築に関しては、国立成育医療研究センターの耳鼻咽喉科、腎臓・リウマチ・膠原病科及び遺伝診療科、東京医療センター臨床研究センター、神戸大学小児科による総合的診断・診療体制モデルの構築が進みつつある。

【研究分担者】

奥山 虎之

(独) 国立成育医療研究センター臨床検査部部長

伊藤 秀一

(独) 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科医長

松永 達雄

(独) 国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚障害研究室室長

貝藤 裕史

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門特命助教

【研究協力者】

森貞 直哉

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども急性疾患学部門特命助教

A. 研究目的

鰓弓耳腎 (Branchio-oto-renal, BOR) 症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群で、欧米での頻度は約40,000出生に1人とされている。昨年われわれが行った全国調査の結果、本邦での患者数は約250人と推定したが、これは欧米の頻度に比べると著しく低い数字であり、本症候群が今なお見逃されている可能性を示唆するものであった。BOR症候群は先天性難聴や小児期腎不全の重要な原因疾患であり、小児科医、耳鼻咽喉科医、遺伝専門医らによる総合的な医療が必要と考えられるが、わが国ではその診療体制は確立されていない。

本研究の目的は、①わが国におけるBOR症候群患者の診療実態および患者のニーズを把握すること、②簡便で変異検出頻度の高いEYAI遺伝子診断法の開発及びBOR症候群新規原因遺伝子を同定すること、③BOR症候群の包括的な診断システムを開発し、本症候群の診療体制モデルを構築することである。

B. 研究方法

1) わが国におけるBOR症候群患者の診療実態

の把握

昨年の調査においてBOR症候群患者を診療していると返答した医療施設に対し、アンケート法により二次調査を行った。また受療者側からのニーズを把握するため、各医療施設を通じて本症候群の患者自身にも調査用紙を配布し、事務局あてに直接返送していただいた。

2) 簡便で変異検出頻度の高いEYAI遺伝子診断法の開発及びBOR症候群新規原因遺伝子の同定

BOR症候群では、EYAI遺伝子変異が約40%の頻度で認められるが、直接シーケンス法で検出できるEYAI変異は60-70%であり、残りの30-40%はエクソン単位の欠失、重複などの大きな遺伝子変異である。我々は、これまで、エクソン単位の欠失や重複を簡便に検出できるMultiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法や末梢血単核球や尿中落下細胞を用いたmRNAレベルの解析法を種々の遺伝性疾患の診断に応用しており、同様の方法をEYAI遺伝子診断に導入した。

また、copy number variation (CNV)解析を導入し新規疾患遺伝子同定を試みた。

3) BOR症候群の包括的な診断システムを開発とBOR症候群診療体制モデルの構築

神戸大学病院、国立成育医療研究センターおよび国立病院機構東京医療センターを中心として、小児科医(小児腎臓病専門医)、耳鼻咽喉科医、遺伝専門医による総合的な診療体制モデル構築をはかった。

C. 研究結果

1) わが国におけるBOR症候群患者の診療実態の把握

<医療機関側への調査結果>

① 医療機関への調査送付、回収

42施設85症例に対し調査書を送付し、22施設49症例から回答を得た。

② 調査対象者の補足・除外

送付した施設から新たに1症例について返答があった。この症例も解析に加えた(計50例)。一方、ある調査対象施設から患者診断について1例がBOR症候群ではなかったとの申し出があ

り、調査対象外とした。

③ 回答診療科

小児科および（小児腎臓科など小児内科系診療科を含む）12施設、耳鼻咽喉科10施設から回答があった。

④ 解析患者の性別、年齢など

男性16名、女性33名、性別回答なし1名で、調査時の年齢はそれぞれ男性11.1±12.2(1-53)歳、女性16.9±16.5(1-65)歳であった。

⑤ 初診時年齢、診断年齢

初診時年齢は4.8±9.4(0-45, 最頻値0)歳、診断年齢は7.0±11.7(0-50, 最頻値は0)歳であった。

⑥ 医療機関への受診の契機

難聴が最も多く、次いで耳介奇形、頸瘻、頸嚢胞の順であった（表1）。

表1：受診の契機
(人)

難聴	16
耳介奇形	14
頸瘻、頸嚢胞	8
腎疾患	5
言語発達遅滞	2
耳瘻孔	2
頬部瘻孔	2
その他（耳痛、咬筋欠損、鎖肛、左下顎低形成、呼吸障害、先天性真珠腫、双生児兄がBOR）	7
記載なし・不明	6

⑦ BOR症候群を診断した診療科

耳鼻咽喉科が17例、小児科12例、その他2例（形成外科、小児外科各1例）であった。また当初からBOR症候群と診断されていたのは12例で、その他鰓弓症候群、奇形症候群などと診断されていた。

⑧ 現在の診療状況

現在も医療機関を受診しているのは34例で、

耳鼻咽喉科28例、小児科10例、その他形成外科、整形外科、眼科、移植外科、泌尿器科などとなっている。

⑨ 生活について

日常生活に困難ありと答えたのは18例で、うち13例は聴力障害のためと答えている。その他、言語障害、平衡障害、睡眠時無呼吸、歩行障害、腎移植後となっている。

⑩ 発達障害について

10例で、「あり」、もしくは「疑いあり」とされている。

⑪ 聴力について

聴力障害があるものは46例で、両側に障害があるものはうち33例となっている。聴力障害のタイプは、混合性19例、感音性14例、伝音性9例、不明7例で（片方ずつで違う例あり）、難聴の進行があると答えたのは6例であった。

補聴器を使用しているのは26例で、うち21例は有効であると答えている。また、聴力障害に対する外科手術（鼓室形成術、鼓膜チューブ留置、人口内耳）を受けたのは11例で、うち7例では聴力の改善がみられた。

⑫ 鰓原性奇形について

耳介奇形、頸瘻孔などの鰓原性奇形は全例にみられ、最も多いのは耳瘻孔であった（表2）。

表2：鰓原性奇形の種類
(例)

頸瘻・頸部嚢胞	25
小耳症・耳介の異常	19
副耳	6
耳瘻孔	26
外耳道閉鎖症	6
その他	顔面神経麻痺、 下顎低形成、 軟口蓋裂、口角裂、 二分口蓋垂、 口角横の瘻孔

このうち、25例には外科手術が施行されている。

⑬ 腎疾患について

腎疾患は14例について合併が報告されているが、15例では腎疾患合併の有無が不明となっていた。

腎疾患の種類としては腎低形成が10例（うち5例は両側）、水腎症が5例、腎片側無形成が3例、その他下部尿管拡張、尿道狭窄、腎回転異常、腎下垂が報告された。ほとんどは腎尿路奇形であるが、膜性腎症の合併例も1例みられた。これらのうち、腎移植が4例に施行されている。

⑭ 鰓原性奇形、腎奇形以外の症状について

先天性心疾患（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症）、鎖肛、虹彩萎縮、脳内出血などが報告されている。

⑮ 遺伝子診断について

遺伝子診断は12例に施行され、うち4例で「異常あり」と報告された。いずれもEYAI遺伝子の異常であった。遺伝カウンセリングは6例で施行され、4例は小児科医が、1例は遺伝専門医が行っていた。

⑯ 医療機関側からの要望、意見

- ・難聴と腎疾患の関連が認識されていない
- ・軽度な難聴である場合は病気が見過ごされて学習の遅れなどが生じる恐れがある
- ・BOR症候群でなくても診断基準に当てはまることではないか
- ・疾患の情報提供および総合診療ができる体制づくりが必要
- ・難聴に関する臨床症状の経過を集積して患者指導に役立てたい

<医療受療者側への調査結果>

① 調査用紙の送付、回収

医療機関を通じて85症例に調査用紙を送付し、30例について返送があった。

② 調査対象者の補足

調査対象者の兄弟例の母親、および母子例の弟について調査用紙の返送があった。この2例も解析対象とした（計32例）。

③ 受診の契機

受診の契機は耳瘻孔、頸瘻が最も多く19例、

同瘻孔への感染による膿汁の排泄が15例、難聴14例、耳介の異常9例で耳鼻咽喉科的異常での受診が多くみられた。腎疾患を契機とするものも3例みられた（腎炎、尿潜血、胎児超音波検査）。（重複回答あり）

④ 現在受診中の診療科

現在も受診を続けていると答えたのは26例で耳鼻咽喉科が18例、小児科11例、形成外科7例で、その他整形外科、眼科、遺伝科、移植外科であった（重複回答あり）。

⑤ 日常生活について

日常生活に困難があると答えたのは22例で、うち19例は聴力障害に関するものであった。その他言語障害、発達障害、腎移植後の感染症の不安、耳介奇形によるものであった。医療機関側からの指導については10例でありと答えがあり、聴力や言語に関するもの、腎移植後の管理、腎不全の進行予防などであった。

⑥ 難聴について

難聴は29例でありと回答があり、うち感音性11例、混合性10例、伝音性6例、不明3例であった。難聴の進行があると答えたのは12例で、わからないも11例あった。補聴器は20例で使用され、18例は有効であると答えた。聴力に関する外科手術は8例で施行され、6例は有効であったと回答した。

⑦ 鰓弓奇形について

耳介奇形や頸瘻などの鰓弓奇形は全例（32例）でありと回答された。23例は耳瘻孔、頸瘻、耳介の異常（小耳症など）が15例、副耳5例、その他前庭水管拡大症4例、外耳道閉鎖2例、粘膜下口蓋裂、顔面神経麻痺などであった。21例は外科手術を施行された（または予定あり）と回答した。

⑧ 腎疾患について

腎疾患は12例でありとの回答があったが、7例は不明となっていた。腎疾患の種類は慢性腎不全が4例（うち2例は腎移植後）、腎低形成3例（うち1例は両側）、その他片側腎無形成、水腎症、尿管瘤、膜性腎症などとなっている。

⑨ 鰓弓、腎以外の合併症について

心室中隔欠損症、発達障害、半身麻痺、視力

障害、呼吸器障害ありと回答があった。

⑩ 遺伝子診断

遺伝子診断は13例で施行され、6例はうけてよかったと感想を述べているが、4例は特に感想なしとのことであった。

遺伝子診断を受けなかった18例のうち、遺伝子診断に関する説明があったのは3例であった。受けなかった理由としては経済的なこと、必要性を感じない、などとなっている。

⑪ 受療者側からの要望、意見

- ・ 病気の今後の経過に対する不安
- ・ 難聴の進行、腎臓病の発症・進行に対する不安
- ・ 遺伝のこと（こどもに遺伝しないか、結婚に対する不安など）
- ・ 病気の情報（今後どうなるのか、など）がほしい
- ・ 同じような人に会ってみたい
- ・ 聴力障害に対する経済的な補助（特に補聴器の費用）
- ・ 複数の奇形を持つが障害者認定されない
- ・ 「鰓弓」の読み方を知らない医者がある
- ・ 幼稚園への入園を断られた
- ・ 遺伝子解析について、どんなものか、費用や必要性について
- ・ この調査用紙をもらうまでBORとは知らなかった
- ・ 調査の結果を患者にも教えてほしい
- ・ 遺伝子診断の結果を子供に話ができるのでよかった
- ・ 不安はあるが子供とがんばっています。
- ・ 難聴から不登校になり不安

なお、これらの調査結果に関しては、鰓弓耳腎（branchio-oto-renal, BOR）症候群に関する調査研究班ホームページ <http://www.med.kobe-u.ac.jp/borsyn/> に掲載し、情報公開する予定である。

2) 簡便で変異検出頻度の高いEYAI遺伝子診断法の開発及びBOR症候群新規原因遺伝子の同定

我々は、BOR症候群の1家系で、EYAI直接シー

クエンス法では変異を検出できず、MLPA法で exon 5から7までのヘテロ接合体広範囲欠失を検出した。次に欠失のbreak pointの検索を行ったところ、exon4の途中からexon 7にかけてレトロポゾンであるLINE1配列の挿入を認めた。さらに、末梢血から単離したmRNAレベルでの解析を行ったところ、変異アレルにおいてはexon 3からexon 8へのskippingが生じていることが明らかになった (Morisada et al. *Pediatr. Nephrol.* 25:1343-8, 2010)。

このように、MLPA法やmRNAレベルでの解析法を導入することで、簡便で変異検出頻度の高いEYAI遺伝子診断法が確立できると考えられたため、以下のようなEYAI遺伝子診断システムを構築した。

- 1) 最も頻度の高いエクソン内あるいはエクソン-イントロン境界領域の点変異や小欠失、小重複などを検出するために、直接シークエンス法を用いたゲノムDNAの解析を行う
- 2) エクソン単位での欠失、重複などを検出するために、MLPA法によるゲノムDNAの解析を行う
- 3) スプライシング異常等の検出のためにmRNAレベルでの解析を行う

上記のシステムを用いてもEYAI変異を検出できない症例が相当数存在することも事実であり、ゲノムワイドCNV解析を用いた新規原因遺伝子の同定を試みたところ、BOR症候群2例にのみ認められ、正常コントロールやデータベース上では認められないCNVを検出した。現在、このrare CNVがBOR症候群の原因となりうるのか検討中である。

3) BOR症候群の包括的な診断システムを開発とBOR症候群診療体制モデルの構築

上記の遺伝子診断は1)を東京医療センター及び神戸大学小児科が担当し、2) 3)を神戸大学小児科が担当するというシステムを構築した。また、EYAI変異を認めない症例の一部では、SIX1, SIX5, SALL1などのBOR症候群原因遺伝子検索も行った（神戸大学小児科が担当）。

診療体制モデルとしては、国立成育医療研究センターにおいて、耳鼻咽喉科で難聴や鰓原性奇形を認めた症例を腎尿路奇形の有無の評価のために腎臓科・リウマチ・膠原病科へ紹介し、逆に腎臓科・リウマチ・膠原病科で腎尿路奇形と診断した症例を難聴や鰓原性奇形の有無の評価のために耳鼻咽喉科へ紹介し、最終的にBOR症候群と診断された患者を遺伝診療科に紹介するという診療モデルを構築した。

D. 考察

BOR症候群は先天性難聴や小児の慢性腎疾患(CKD)の重要な原因であるが、その認識度は決して高いとは言えず、実際今回の調査ではじめてBOR症候群と診断された患者もいた。今回の調査結果から、BOR症候群の診療実態が明らかとなった。

医療者側への調査でBOR症候群患者が医療機関へ受診するきっかけを問うたところ、耳介の奇形や難聴、頸瘻といった耳鼻咽喉科疾患を契機としたものが、腎疾患を契機としたものに比べ圧倒的に多かった。これは外見からもわかるような外表奇形が発見されやすい一方で、腎疾患が症状として表れにくいいため発見が困難であることも理由であると考えられる。実際今回の調査でも難聴、耳介奇形などからBOR症候群と診断されているが、腎臓に関しては検査が行われていなかった患者もみられた。BOR症候群での腎疾患には腎低形成、水腎症などの通常の健康診断、学校検尿などでは発見し難い腎疾患が多く、本症候群を疑った場合には腎超音波検査を含む精査が必要と考えた。

BOR症候群の診断を行った診療科は小児科12、耳鼻科17とほぼ同数であったが、現在の診療科は耳鼻咽喉科への受診が多く、本症候群診療においては耳鼻咽喉科医が重要な役割を持っていることが考えられた。

BOR症候群における難聴はこれまでも伝音性、感音性、混合性様々なものがあると報告されていたが、本調査でもいずれのタイプの難聴も存在した。一部は片方ずつ違うタイプの難聴が存在する患者もおり、大変興味深い結果となった。

補聴器は26例で使用され、21例と多くの症例で有効であると返答があった。鰓原性奇形については耳瘻孔、頸瘻、耳介奇形が多くみられたが、外耳道閉鎖症も6例にみられた。

これら以外では鎖肛や虹彩萎縮といった、Townes-Brocks症候群やRenal-coloboma症候群を疑わせるような所見も見られた。これらの原因遺伝子はそれぞれ *SALL1*、*PAX2* であるが、これまでも *SALL1*、*PAX2* 遺伝子の異常でもBOR症候群と似た症状がみられることが報告されている。BOR症候群の主要な原因遺伝子である *EYAI* 遺伝子のほか、このような様々な遺伝子の異常がBOR症候群に包含される可能性があるが、遺伝学的背景と臨床症状の関連はいまだ明らかにはなっておらず、BOR症候群に対する包括的な遺伝子診断法の開発が望まれる。

腎疾患に関しては有14例、無21例であったが、不明も15例含まれ、本症候群における腎疾患の認知度の低さがうかがわれた。有14例のうち4例は腎移植後であり、本症候群は末期腎不全にいたる例があることを認識し、本症候群を疑った場合は血液検査、超音波検査による腎疾患の有無を検索すべきであると考えられる。

遺伝子診断は12例で施行され、うち4例で *EYAI* 遺伝子の異常を検出された。異常が認められなかった例でどの程度まで検査が行われたかは不明であるが、*EYAI* のみしか検査をされていない例、染色体検査のみの例もあり、BOR症候群に対する遺伝子検査指針が未整備であることが認識された。

一方受療者側への調査で、日常生活での困難について問うたところ、あると回答した22例中19例が聴力障害によるもので、難聴による授業参加への支障、不登校、また幼稚園への入園を断られたなどといった意見が寄せられた。補聴器の経済的補助を含め、本症候群罹患者およびその家族への社会的援助体制の整備が必要であると感じられた。遺伝子診断については、「受けてよかった」「特に感想なし」がほぼ同数で、「受けなければよかった」はなかった。本症候群がどのように遺伝するのか、遺伝子検

査はどのようなものかなど遺伝についての不安も寄せられており、本症の遺伝子検査体制を整備し、遺伝子学的背景を明らかにして遺伝カウンセリングに役立てていく必要性を感じた。

本症候群はけしてまれではないと考えられるが、患者同士のつながりは少なく、孤立感を感じている例もあると思われる。われわれは前述のごとく BOR 症候群研究班のホームページ <http://www.med.kobe-u.ac.jp/borsyn/> を開設し、医療関係者、および患者への情報の提供さらには交流の場としたいと考えている。

我々は、これまで、CNV が先天性腎尿路奇形の発症に関与することを報告してきたが (Nakayama et al. *Pediatr. Nephrol.* 25:1073-9, 2010)、今回、新規遺伝子同定研究を目的としたゲノムワイド CNV 解析により、BOR 症候群に特有と思われる rare CNV を同定した。この CNV はある遺伝子内に存在し、複数のエクソンの欠失を生じるものであり、BOR 症候群の病因となる可能性が高いと考えている。今後、当該遺伝子の胎生期発現パターンや遺伝子改変動物の作成などを行い、新規原因遺伝子であるか否かを検討する予定である。

本症候群の包括的な診断システムの開発及び診療体制モデル構築に関しては、国立成育医療研究センターの耳鼻咽喉科、腎臓・リウマチ・膠原病科及び遺伝診療科、東京医療センター臨床研究センター、神戸大学小児科による総合的診断・診療体制モデルの構築が進みつつある。

今後は、小児精神科、臨床心理士やケースワーカーなども参加し、家族ともども早期から心理面のサポートも行える総合的な診療体制モデルに発展させる予定である。

E. 結論

BOR 症候群患者の診療実態と医療受療者の現状及びニーズを把握するためにアンケート調査を行ったところ、医療機関への調査では 22 施設、50 症例について回答があり、耳鼻咽喉科での診療を続けている症例が多く、本症候群診療において耳鼻咽喉科医の果たす役割が大き

いことが示唆された。しかしながら腎疾患について精査されていない症例が多くみられたことから、本症候群診療においては耳鼻咽喉科医と小児腎臓病医の連携をさらに密にすることが必要であると考えた。一方受療者側のへ調査では送付した 85 例のうち新規 2 例を含む 32 例から回答があった。日常生活での支障について問うたところは、聴力障害に関する問題、不安についての回答が多くよせられ、本症候群の難聴患者に対して社会的な理解と援助が必要と考えられた。

簡便で変異検出頻度の高い *EYAI* 遺伝子診断システムを構築した。現在、ゲノムワイド CNV 解析による新規原因遺伝子の同定を試みている。

国立成育医療研究センターの耳鼻咽喉科、腎臓・リウマチ・膠原病科及び遺伝診療科、東京医療センター臨床研究センター、神戸大学小児科による総合的診断・診療体制モデルの構築が進みつつある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Treatment Strategies for Henoch-Schönlein Purpura Nephritis by Histological and Clinical Severity. *Pediatr. Nephrol.* in press.
2. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst-lining epithelial cells in an orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print].
3. Lo YF, Nozu K, Iijima K, Morishita T,

- Huang CC, Yang SS, Sytwu HK, Fang YW, Tseng MH, Lin SH. Recurrent Deep Intronic Mutations in the SLC12A3 Gene Responsible for Gitelman's Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov 4. [Epub ahead of print].
4. Kanda K, Nozu K, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Ninchoji T, Hashimura Y, Matsuo M, Moritz ML. The relationship between arginine vasopressin levels and hyponatremia following a percutaneous renal biopsy in children receiving hypotonic or isotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:99-104.
5. Nozu K, Iijima K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Satomura K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Komatsu H, Kamei K, Miyashita R, Kugo M, Ohashi H, Yamazaki H, Mabe H, Otsubo A, Igarashi T, Matsuo M. The Pharmacological Characteristics of Molecular-Based Inherited Salt-Losing Tubulopathies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep 1. [Epub ahead of print]
6. Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Disappearance of glomerular IgA deposits in childhood IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation after 2 years of combination/prednisolone therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul 2. [Epub ahead of print]
7. Iijima K, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2165-2170.
8. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1073-1079.
9. Morisada N, Rendtorff ND, Nozu K, Morishita T, Miyakawa T, Matsumoto T, Hisano S, Iijima K, Tranebjaerg L, Shirahata A, Matsuo M, Kusuhara K. Branchio-oto-renal syndrome caused by partial EYA1 deletion due to LINE-1 insertion. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jul;25(7):1343-1348.
10. Kaneko K, Tanaka S, Hasui M, Nozu K, Krol RP, Iijima K, Sugimoto K, Takemura T. A family with X-linked benign familial hematuria. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:545-548.
2. 学会発表
1. 飯島一誠. シンポジウム「ネフローゼ症候群 Up-to-Date」難治性ネフローゼ症候群に対する新規治療法開発の現状. 第113回日本小児科学会学術集会, 2010
2. 飯島一誠. シンポジウム「腎炎・ネフローゼ症候群の免疫抑制療法 up date 2010」小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ医師主導治験. 第53回日本腎臓学会学術総会, 2010
3. 飯島一誠. シンポジウム「小児ネフローゼ症候群治療のセイフティネット」新たな治療への展望-難治例に対するリツキシマブ-. 第45回日本小児腎臓病学会学術集会, 2010
4. Ninchoji T, Hashimura Y, Kaito H, Nozu K, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. Treatment strategy and outcome for Henoch-Schonlein purpura nephritis. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010
5. Teraoka Y, Shimooka T, Hisamatsu E, Takagi S, Sugita Y, Kamei K, Iijima K, Tanaka R. Encrusted cystitis caused by MRSA in a pediatric renal transplant recipient. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010
6. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T,

Fujinaga S, Iijima K. National survey of rituximab treatment for childhood idiopathic nephrotic syndrome. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010

7. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Natural remission rate and prognostic factors in childhood IgA nephropathy with minor glomerular abnormality or focal mesangial proliferation. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010

8. Moritz ML, Nozu K, Iijima K. The Relationship between Arginine Vasopressin Levels and Hyponatremia in Children Receiving Hypotonic or Isotonic Intravenous Fluids Following a Percutaneous Renal Biopsy. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

9. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Ishikura K, Kaneko T, Honda M. Dependency on Immunosuppressants in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome after Cyclosporine and Steroid Therapy. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

10. Ishikura K, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Long-Term Morbidity in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome after a Randomized Controlled Trial with Cyclosporine. American Society of Nephrology 2010 Annual

Meeting, 2010

11. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in cpk Mouse, a Model of ARPKD. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

12. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Mukaiyama H, Hama T, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Prognostic Factors in Childhood IgA Nephropathy with Focal Mesangial Proliferation Treated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

13. Iijima K, Oka M, Hashimura Y, Ohtsuka Y, Kaito H, Sado Y, Yan K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nagasako H, Nozu K, Matsuo M. Clinical and Immunohistochemical Analyses of Japanese Families with Genetically-Defined Autosomal-Recessive Alport Syndrome. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

H. 知的所有権の出願登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断法の確立と診療体制モデル構築に関する研究
分担研究報告書

鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子検査の在り方に関する研究

研究分担者 奥山虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部長

研究要旨

旧来の遺伝関連 10 学会による遺伝学的検査ガイドライン（10 学会ガイドライン）と 2011 年 2 月に日本医学会から発表された遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（医学会ガイドライン）の比較検討をもとに、鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝学的検査のあり方を検討した。遺伝学的検査は、発症者の確定診断として有用であり、出生前診断にも応用可能である。

A. 研究目的

近年、医療の様々な場面で遺伝学的検査が広く用いられるようになったが、臨床的な遺伝学的検査における倫理的配慮については、これまで限られた遺伝学関連 10 学会の学会員を対象としたガイドラインの他に参考となるべきものはわずかであった。この遺伝関連 10 学会による遺伝学的検査ガイドライン（10 学会ガイドライン）は遺伝学的検査のリスクを強調するあまり、遺伝学的検査を広く日常診療で行うことの障壁となっていた。この問題を解決するために、日本医学会は新たなガイドラインを 1 年間かけて作成した。上記の背景をもとに、本研究では、旧来の 10 学会ガイドラインと 2011 年 2 月に日本医学会から発表された遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（医学会ガイドライン）の比較検討をもとに、わが国の実情に即した遺伝病診断ガイドラインのあり方について検討し、これらの検討を通じて鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝学的検査施行時の倫理的配慮について検討する。

B. 研究方法

旧来の遺伝関連 10 学会による遺伝学的検査ガイドライン（10 学会ガイドライン）と 2011 年 2 月に日本医学会から発表された遺伝学的検査・診断

に関するガイドライン（医学会ガイドライン）のそれぞれ該当する部分を抽出し、その変化を明らかにする。さらに、その変化が鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝学的検査施行時に与える影響について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究では、特に倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 医学会ガイドラインの概要

1) 遺伝学的検査の適用範囲については、DNA や RNA の検査だけでなく、遺伝生化学的検査、染色体検査も含まれる。

2) 医学会ガイドラインは、アンブレラであるという立場を明確にし、診療科別のガイドラインやマニュアルは、各医学会分科会が作成することを推奨している。

3) 医学会ガイドラインでは、遺伝学的検査実施上の留意点（倫理的配慮）を遺伝学的検査の用途に即して示した。特記すべきことは、すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査については、検査の説明は主治医が行うこととし、10 学会ガイドラインが義務づけていた検査前の遺伝カウンセリングは、必要に応じて行うこととした点である。

2. 鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の遺伝学的検査

医学会ガイドラインをもとに鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の遺伝学的検査の在り方を検討した。鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の診断において、遺伝学的検査は極めて有用である。特に、本症は常染色体優性遺伝であるため、両親の片方からの遺伝による発症なのか、新生突然変異によるものかを鑑別する方法として、遺伝学的検査が最も信頼性が高い。

D. 考察

われわれは、昨年の本研究事業により BOR 症候群における EYA1 遺伝子変異の検出率はおよそ 71% と推測した。変異が検出されなかった症例については他の遺伝子の関連性などが考えられた。したがって、現在実施可能な遺伝学的検査だけではすべての症例を診断することはできない。しかし、変異を検出できる症例では、遺伝カウンセリングや次の子の出生前診断などに応用可能である。医学会ガイドラインに基づき適切に遺伝学的検査の実施をする必要がある。

E. 結論

医学会ガイドラインに基づく遺伝学的検査が、鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の確定診断および出生前診断に有用である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

(論文)

Furukawa Y, Hamaguchi A, Nozaki I, Iizuka T, Sasagawa T, Shima Y, Demura S, Murakami H, Kawahara N, Okuyama T, Iwasa K, Yamada M. Cervical pachymeningeal hypertrophy as the initial and cardinal manifestation of mucopolysaccharidosis type I in monozygotic twins with a novel mutation in the alpha-1-iduronidase gene. J Neurol Sci. 2010 Dec 20.

Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono

M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. J Hum Genet. 2010 Oct 28.

Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase ((R)) Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab. 2010;99:18-25.

(和文)

小須賀基通、奥山虎之：「先天代謝異常症の遺伝学・遺伝相談」見逃せない先天代謝異常、小児科臨床ピクシス 23, 197-201, 2010.

(学会発表)

Junko Yotsumoto, Torayuki Okuyama. Genetic Counseling Issues in Ornithine Transcarbamylase Deficiency. The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases, Fukuoka, 3/7-3/10. 2010.

Y. Matsubara, Y. Fukushima, K. Kosaki, M. Tsutsumi, T. Aoki, T. Okuyama, N. Kamatani, S. Kure, S. Kosugi, A. Sakurai, K. Narisawa, S. Yamaguchi, K. Saito, F. Tanaka, Y. Suzuki. Orphan Net Japan: genetic testing network for ultra-rare genetic disease in Japan. The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases, Fukuoka, 3/7-3/10. 2010.

田尾絵里子、徐朱玟、四元淳子、小須賀基通、田中藤樹、大森美香、川目裕、Dong-kyu Jin、奥山虎之。日韓のムコ多糖症における新生児マス・スクリーニングに関する意識調査。第 37 回 日本マス・スクリーニング学会、横浜、2010. 8. 29.

Tao-Nishida Eriko, See Joo-Hyun, Sohn Young-Bae, Yotsumoto Junko, Kosuga Motomichi,

Tanaka Toju, Omori Mika, Kawame Hiroshi, Jin Dong-Kyu, Okuyama Torayuki. WHAT DO YOU THINK OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY AND NEWBORN SCREENING FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS? OPINIONS FROM PATIENTS AND FAMILIES OF PATIENTS IN JAPAN AND KOREA. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism(SSiEM) ANNUAL SYMPOSIUM 2010、イスタンブール、2010. 8. 31.

田中 あけみ、鈴木 健、奥山 虎之、藤川 研人、坂口 知子、小田 絵里、藤 直子、斎藤 三佳、澤田 智、北川 照男. ライソゾーム病マス・スクリーニングの試みと遺伝カウンセリング. 第55回人類遺伝学会、大宮、2010. 10. 28.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断法の確立と診療体制モデル構築に関する研究
分担研究報告書

鰓弓耳腎（BOR）症候群の腎尿路合併症を主とした診療体制の構築について

研究要旨

先年の研究によれば、BOR 症候群の患児は全国に 250 人は存在することが推定された。その半数は先天的な腎奇形を合併すると推定される。とりわけ、低・異形成腎の合併例では高率に末期腎不全にいたり将来的には透析療法や腎移植を必要とする事が多い。本研究では本症における腎尿路合併症を主とした診療体制の構築について提言する。現在では、小児保存期および末期腎不全の治療法は確立している。そのため、本症の管理において重要な点は、①遺伝子診断の利用や本症についての小児科医や小児腎臓専門医への啓発等による早期診断率の向上、②腎機能に応じた適切な治療と管理のための早期からの小児腎臓専門医の介入、③必要に応じ、先天性腎尿路奇形の管理治療のための小児泌尿器科の介入、④腎不全患児の健やかな発達、発育のための身体的、心理的サポート、が重要である。中でも①については、胎児・新生児期の腎超音波検査で異常が発見された例の小児腎臓専門医への紹介と集約化、学校検尿で発見された児への超音波検査と外耳奇形の有無の確認、さらには本研究による本症の実態調査を元にした小児科医および小児腎臓専門医への教育、啓発活動が必要である。

A. 研究目的

小児の BOR 症候群患者における腎合併症の診療体制・管理モデルの立案を目指す。

B. 研究方法

当センターに通院中のBOR症候群の小児患者13名の臨床経過や患者背景を診療記録を元に後方視的に本症の腎尿路合併症の発見動機、治療、予後について調査した。その結果を元に本症の早期発見、早期治療介入のための診療体制・管理モデルを考案した。

C. 研究結果

1. 腎尿路奇形を合併した本症患者の早期発見動機

腎尿路奇形を合併した本症患者は13名中5名であった。うち2例は同胞にも本症を認めたが、同胞においては腎尿路奇形の合併はなく耳、

鰓弓症状のみであった。腎尿路奇形を伴わないいわゆるB0症候群は8名であった。結局、13名中、4家計8名が同胞発生（兄弟あるいは双子2名4組）であった。また、親に家族歴は全体で3家系5名であった。

腎尿路奇形を含む群の発見動機は、1. 家族歴があるために精査され発見。2. 胎児期からの羊水過小や超音波異常を認めた。あるいは、生後の超音波検査での異常を認めた。3. 学校検尿による尿異常指摘。4. 耳鼻科医からの併診。が挙げられた。

生後より腹膜透析導入となった患児は耳介の変形を認め、再度家族歴を確認したところ父親に難聴と頸瘻の病歴があることが判明し診断にいたった。父親の腎機能は正常であったため、患児が診断されるまで父親も診断されていなかった。

2. 腎尿路奇形を合併した本症患者の管理につ

いて

腎尿路奇形を合併した本症患者5名の現在の状況は、慢性腎臓病（CKD）ステージ5に相当する、腎移植例が1名、腹膜透析患者が1名、CKDステージ3に相当する保存期腎不全が1名、CKDステージ1で定期的経過観察中なのが2名であり。CKDステージ3の患者を含めると半数以上が末期腎不全に進行し、腎尿路奇形を合併した本症の腎予後は極めて不良であることが推定された。また、上記の腎移植例とCKDステージ3の症例は、診断時に既に腎機能障害を伴っていた。そのため、早期発見が可能であれば腎機能障害の進展を遅延させえた可能性があると考えられた。

D. 考察

昨年の報告では、腎奇形の報告は小児科報告例中の42.9%で認めたのに対し、耳鼻咽喉科報告例中では18.4%にとどまった。一方、外耳、中耳、内耳の奇形、難聴については、耳鼻咽喉科報告例中では、それぞれ26.5%、46.9%、44.9%であったのに対し、小児科報告例中では、11.9%、14.3%、11.9%と明らかに少なかった。本症の予後を決定づける因子は、腎機能障害と難聴である。そのため、本症の患者が受診する可能性が高い診療科である小児科と耳鼻咽喉科の綿密な連携が本症の予後改善に重要である。

早期発見と早期治療介入を含む腎合併症への診療体制の構築で重要と考えられる点は、

- ① 耳鼻咽喉科医や一般小児科医の間でも本症への認識が不足しており本調査の結果を論文や学会発表等で広く公表し啓発する必要がある。
- ② 胎児あるいは生後に超音波などで腎尿路奇形が発見された例については、新生児科医あるいは産科医から必ず小児腎臓専門医を併診させる。小児腎臓専門医は超音波検査、血液・尿検査、核医学検査などを行う。また、小児腎臓専門医は難聴、耳奇形、鰓弓異常を認められた場合は耳鼻科医と連携をとる。

- ③ 耳鼻科医は難聴、耳奇形、鰓弓異常を認め本症を疑う児については、一度は小児腎臓専門医に紹介する
- ④ 家族歴の聴取をもちに行う。とりわけ、本症では腎障害を伴わない場合も多い点に留意する。
- ⑤ 膀胱尿管逆流症等を伴う場合は小児泌尿器科医に早期から介入を要請し、必要であれば外科的治療を実施し、尿路感染の防止につとめ、腎機能障害の進展を予防する。
- ⑥ 腎不全患児の健やかな発達、発育のための身体的、心理的サポートを行う。
- ⑦ 末期腎不全に至った患児に対しては、末期腎不全への治療法の中でもっともQOLが高いとされる腎移植を考慮すべきである。

中でも、②についてはWangらの報告（Wang RYら、Pediatrics Vol108, 2001）が興味深い。彼らは耳介変形、瘻孔、副耳、小耳症、無耳症等の耳の外表奇形を合併した患児42名に腎臓超音波検査を実施したところ、うち12名（29%）に低異形成腎を含む腎奇形を発見したという。さらにそのうちの11名は耳以外の先天的な奇形を伴っていた。彼らは耳以外の合併奇形がある場合、BOR症候群、CHARGE連合症候群、Miller症候群、Townes-Brock症候群、Nagar症候群などの先天性の難聴、耳奇形と腎奇形を合併する症候群の可能性があると述べている。このように耳介の変形から様々な腎尿路系異常を伴う疾患が発見される可能性がある点については、本症以外の疾患が発見される契機となるため重要である。

本症の腎尿路奇形には、腎低形成/異形成など高率に腎不全に進行するものも多く、早期発見、早期治療介入による腎機能障害進行防が重要である。

E. 結論

本症の腎合併症については、長期的には透析・移植療法を必要とする事が多く、予後不良であることが示唆された。本症の早期発見が極めて重要である。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Machida H, Ito S, Hirose T, Takeshita F, Oshiro H, Nakamura T, Mori M, Inayama Y, Yan K, Kobayashi N, Yokota S. Expression of Toll-like receptor 9 in renal podocytes in childhood-onset active and inactive lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 25:2530-2537, 2010
2. Ito S, Machida H, Harada T, Teranishi J, Aihara Y, Yokota S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Int.* 52 :134-137, 2010
3. Iijima K, Nozu K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol* 25 :2165-2170, 2010
4. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 25:1073-1079, 2010
5. Ito S, Tsutsumi A, Harada T, Inaba A, Fujinaga S, Kamei K. Long-term remission of nephrotic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis. *Periatr Nephrol* 25:2175-2177, 2010
6. Ito S, Kamei K, Ikoma M. Primary Sjogren syndrome that developed after IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 25:1579-1580, 2010
7. Kikuchi E, Kubota M, Kamei K, Ito S. Critical illness polyneuropathy after septic peritonitis in a boy with nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:1771-1772, 2010
8. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephritic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol.* 25:539-544, 2010
9. Ogura M, Kikuchi E, Kaito H, Kamei K, Matsuoka K, Tanaka H, Kuroda T, Sekine T, Ito S. ABO-incompatible renal transplantation in Epstein syndrome. *Clin Transplant. Suppl* 22: 31-34, 2010
10. 小椋雅夫、亀井宏一、宇田川智宏、堤晶子、野田俊輔、伊藤秀一。当センターにおける急性血液浄化療法の特色と問題点。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 309 - 310, 2010
11. 堤晶子、小椋雅夫、宇田川智宏、野田俊輔、亀井宏一、唐木千晶、中川聡、福田晃也、笠原群生、中川温子、伊藤秀一。当院における小児劇症肝不全 24 症例に対する人工肝補助の経験。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 304-306, 2010
12. 緒方志穂、林和美、宮本圭奈美、村山由里子、玉城久美子、西海真理、伊藤秀一、伊藤龍子。血液透析を受ける子供と家族への支援 乳幼児期の成長発達に合わせた環境への配慮。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 237-238, 2010
13. 貝藤裕史、亀井宏一、小椋雅夫、菊池絵梨子、星野英紀、中川聡、松岡健太郎、阿部淳、伊藤秀一。急性脳症と急性腎不全をともなった *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の 1 例。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 117-118, 2010
14. 宇田川智宏、小椋雅夫、堤晶子、野田俊輔、大塚泰史、寺町昌史、亀井宏一、飯島一成、伊藤秀一。高血圧で発症した高安動脈炎の三小児例。小児高血圧研究会誌 7 : 49-55, 2010
15. 松倉節子、國見裕子、井上雄介、松木美和、蒲原毅、稲葉彩、伊藤秀一、佐々木毅、相原雄幸、相原道子、池澤善郎。マイコプラズマ肺炎およびフェノバルビタール投与後に発症した小児 Stevens-Johnson 症候群の 1 例。皮膚科の臨床 52 : 963-967, 2010

16. 篠原真史、六車崇、中川聡、亀井宏一、伊藤秀一. 先天性代謝異常症による高アンモニア血症に対する急性血液浄化療法. ICUとCCU 34 : 547 - 554, 2010

17. 伊藤秀一. ケースから診るCKD診療法 (vol.14) (完) 小児CKD 学校検尿では発見できなかった先天性腎疾患の症例. 日本医事新報 4500 : 54 - 57, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし