

201128128A

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 23 年度 研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 24 (2012) 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

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
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	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	
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	----- 1
飯島一誠	
II. 分担研究報告	
1. 鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の遺伝子診断体制に関する研究	----- 14
奥山虎之	
2. 小児末期腎不全患者における鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の頻度に関する研究	----- 16
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	----- 20
松永達雄	
4. 新規遺伝子変異の網羅的解析手段の確立	----- 25
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-2

- I. 総括研究報告
- II. 分担研究報告

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内科系講座小児科学分野教授

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。本年度の研究班の目的は、①BOR症候群症例の遺伝子解析をすすめ原因遺伝子の同定および新規原因遺伝子の解明を行うこと、②BOR症候群の遺伝子診断指針を確立することとした。

遺伝子診断については6家系11例で原因遺伝子が同定できた。既報通り *EYAI* 変異によるものが多かったが、簡易で安価な検査である MLPA による *EYAI* 変異の同定が4家系7症例について可能であった。また *EYAI* 変異が認められなかった1症例に対しアレイ CGH 検査を施行したところ、*SALL1* を含む 16q12.1-q12.2 領域のヘテロ欠失を認めた。これまで *SALL1* 変異による BOR 症候群は1例しか報告がなく、またヘテロ全欠失による例は本症例が初めてであった。この変異は *SALL1* に対する MLPA 解析により確認できた。本研究により、BOR 症候群における MLPA およびアレイ CGH 法の有用性を示すことができた。

これらの結果を踏まえ、BOR 症候群に対する遺伝子診断指針を策定した。*EYAI* の直接解析をまず行い、変異が認められない場合は *EYAI* の MLPA 検査を施行するのがよいと考えた。*EYAI* の変異が認められない場合は *SIX1*、*SALL1* の解析を行う。*SALL1* の MLPA も有用である。

【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、頸瘻孔・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴（伝音性、感音性、混合性いずれも含む）、および腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。欧米での頻度は約40,000出生に1人とされていたが、平成21年度にわれわれが行った全国調査の結果により本邦での医療受療者数は約250人と推定された。しかし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、放置すれば発達障害や腎不全患者の増加につながるため、小児科医、耳鼻咽喉科医、遺伝専門医らによる早期の治療介入が必要である。そのためには遺伝子診断を含む包括的診断システムの作成と診療体制の確立を行うことが必要である。BOR症候群には原因遺伝子が少なくとも3種類存在するため、効率的な遺伝子診断指針の策定も必要である。

平成23年度における当研究班の研究目的は、1) 本症候群症例の遺伝子解析をすすめ原因遺伝子の同定および新規原因遺伝子の解明を行うこと、2) 本症候群の遺伝子診断指針を確立することとした。

B.研究方法

1) 本症候群症例の遺伝子解析および新規原因遺伝子の解明

BOR症候群では主に *EYAI* の変異が認められる。そのため、当研究班では *EYAI* の直接シーケンス法での検索を行うとともに、簡便で安価な multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法を用いて *EYAI* の解析

を行うこととした。BOR症候群は *EYAI* のほか、*SIX1*、*SALL1* の変異でも認められることがあるため、*EYAI* の解析で変異が認められなかった場合は *SIX1* および *SALL1* の直接シーケンス法による解析を行った。これらの解析でも変異が認められなかった場合はアレイCGH解析を行うことで原因遺伝子の同定を試みた。

2) 本症候群の遺伝子診断指針確立

これまでの検索結果をもとに BOR 症候群の遺伝子診断方針を考案した。

C.研究結果

1) 本症候群症例の遺伝子解析および新規原因遺伝子の解明

末梢血単核球から抽出したゲノムDNA (gDNA) を用いた検索を行った。平成23年度には日本人の6家系11例でBOR症候群患者の原因遺伝子が同定できた(表)。このうち、出生時に耳介奇形、両側耳瘻孔、腎機能障害を認めたためBOR症候群を疑い *EYAI* の解析を行った男児では、同遺伝子の一塩基変異を検出した(症例4)。本児の母親も難聴と耳瘻孔、腎障害があり、遺伝子解析により児と同じ変異があることが確認されたが、母親自身は本児が診断されるまでBOR症候群とは診断されていなかった。また本児には生後すぐに腎障害のために亡くなった兄がいたが、保存されていた乾燥臍帯から抽出したgDNA解析により、この亡くなった同胞もBOR症候群であったことが確認できた。

直接シーケンス法で異常をできなかった症例に対して行ったMLPA法では、4家系で

EYAI の exon 10-18、exon 2-3、exon 2-12, exon 12 のヘテロ欠失家系を認めた (症例 1, 2, 3, 5)。4 家系はすべて異なる領域の欠失であったが、これらの家系間で臨床症状には大きな差は認められなかった。*EYAI* 変異による BOR 症候群では従来ミスセンス変異やナンセンス変異などの一塩基変異が多く報告されていたが、われわれは平成 23 年度に *EYAI* 変異を認めた 6 家系 11 人のうち 4 家系 7 人で MLPA による exon 欠失を認めた。これは従来報告と比較して極めて高率であり、本症候群の原因遺伝子の同定には MLPA 法が極めて有用であることが明らかになった。

一方、*EYAI* に変異が認められなかった例について、*SIX1* と *SALL1* の直接シーケンスを施行したが変異が認められた例は存在しなかった。そこで 400k アレイ CGH 解析を施行したところ、1 例で *SALL1* のヘテロ全欠失を含む 16q12.1-q12.2 領域のヘテロ欠失を認めた

(症例 7)。*SALL1* 変異による BOR 症候群はこれまでミスセンス変異による 1 例しか報告がなく、本症例は大変貴重な解析例であった。この *SALL1* 変異は MLPA 法により確認できた。

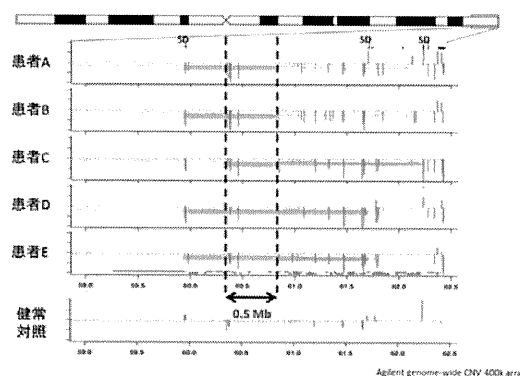
しかしながら臨床的に BOR 症候群と考えられている 9 例は未だ原因遺伝子が同定されておらず、新規の原因遺伝子の存在が考えられる。このような原因遺伝子が未解明な症例に対してアレイ CGH における CNV 解析を施行した。この中の一部の症例ではサブテロメア領域における共通した欠失領域を認めた

(図 1)。現在本領域欠失の病的意義について検討中である。

表：当研究班による解析例 (平成 23 年度)

家系	年齢・性別	遺伝子変異
1	1 歳女	<i>EYAI</i> exon 10-18 のヘテロ欠失
	父	
2	30 代女	<i>EYAI</i> exon 2-3 のヘテロ欠失
	子	
	母	
3	6 歳女	<i>EYAI</i> exon 2-12 のヘテロ欠失
4	0 歳男	<i>EYAI</i> c.1289 G>A, ヘテロ変異
	兄	
	母	
5	20 代女	<i>EYAI</i> exon 12 のヘテロ欠失
6	10 代男	<i>SALL1</i> ヘテロ全欠失

図 1：アレイ CGH による共通欠失領域

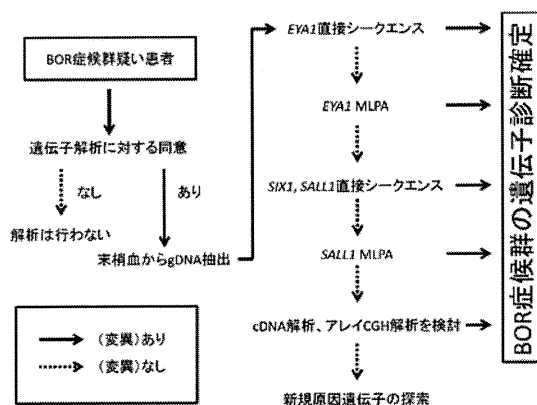


2) 本症候群の遺伝子診断指針確立

本研究班による遺伝子解析結果から、本邦における BOR 症候群の原因遺伝子は、既報通り *EYAI* が多いことが明らかになった。さらに MLPA 法により解析が可能となるエクソンレベルでの欠失例が相当数存在することも明らかとなった。*SIX1* を原因とするものはわれわれの解析では認めなかったが、*SALL1* が原因と考えられる例が存在した。この結果をもとに、図 2 のような遺伝子解析診断指針 (案)

を作成した。

図2：遺伝子解析診断指針（案）



D. 考察

BOR症候群は先天性難聴や小児の慢性腎疾患（chronic kidney disease, CKD）の重要な原因であり、小児科医、耳鼻咽喉科医、遺伝専門医、臨床心理士やソーシャルワーカーなどが連携してサポートを行うべき疾患である。

本症候群の原因遺伝子には *EYAI* のほか *SIX1*、*SALL1* が存在するとされている。そのため *EYAI* で変異が見つからなくても他遺伝子を検索する必要があるが、これまで明確な遺伝子診断指針は存在しなかった。われわれの解析でも既報通り *EYAI* の変異による例が多かった。したがって遺伝子診断に関しては、まず *EYAI* の解析を、直接シーケンスならびに MLPA 法を用いて行うのがよいと考えられる。MLPA 法による BOR 症候群の発見例はこれまで多くはなかったが、われわれは 4 家系 7 症例について MLPA 法で BOR 症候群を診断しえた。MLPA 法は簡易で安価であり、今後も普及すると思われる。

EYAI 以外を原因とする BOR 症候群の報告は少なく、特に *SALL1* 変異によるものはこれ

までにミスセンス変異による 1 例しか報告がない。われわれは今回アレイ CGH 法を用いることにより同遺伝子の変異を検出することができた。この変異は MLPA 法により確認可能であり、*SALL1* 変異の検出に対しても MLPA 法が有用であることが証明できた。

一方われわれは、新規遺伝子同定研究を目的としたアレイ CGH によるゲノムワイド CNV 解析により、BOR 症候群に関連がある可能性がある欠失領域を検出した。本領域の病的意義はまだ不明であり、今後さらに検討が必要と考えている。

E. 結論

本邦 BOR 症候群患者の原因遺伝子を解析し、効率的な遺伝子解析指針を考案した。さらに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を行った。今後も本症候群に対する研究、社会的支援を継続する必要があると考えている。

F.研究発表

1) 論文発表

英文論文

1. Ohtsubo H, Morisada N, Kaito H, Nagatani K, Nakanishi K, Iijima K. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]
2. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*, 2012 Jan 9. [Epub ahead of print]
3. Nishimura N, Hartomo TB, Pham TV, Lee MJ, Yamamoto T, Morikawa S, Hasegawa D, Takeda H, Kawasaki K, Kosaka Y, Yamamoto N, Kubokawa I, Mori T, Yanai T, Hayakawa A, Takeshima Y, Iijima K, Matsuo M, Nishio H. Epigallocatechin gallate inhibits sphere formation of neuroblastoma BE(2)-C cells. *Environ Health Prev Med* 2011 Sep 10. [Epub ahead of print]
4. Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Tsuge I, Imaizumi M, Sasahara Y, Hayakawa A, Nozu K, Iijima K, Ito S, Horikawa R, Nagai Y, Takatsu K, Mori H, Ochs HD, Miyawaki T. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)CD25(+)CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin Immunol*, 2011, 141(1):111-20.
5. Fujioka K, Morioka I, Nozu K, Nishimoto M, Amano M, Tagami M, Honda S, Yokoyama N, Yamada H, Iijima K, Matsuo M. A surviving case of papillorenal syndrome with the phenotype of Potter sequence. *Pediatr Int*, 2011, 53(3) 406-8
6. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5):694-9.
7. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N; Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6):1301-7
8. Iijima K. Rituximab treatment for childhood refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2011, 53(5)617-21
9. Shima Y, Nozu K, Nozu Y, Togawa H, Kaito H, Matsuo M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation. *Pediatrics*, 2011, 127(6):1621-5
10. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(10):1823-8
11. 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-Schonlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol*. 2011, 26(4):563-9
12. 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*, 2011, 6(3): 630-9
13. 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*, 2011, 300(2):F511-20
14. 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*, 2011, 26(1):163-9
15. Oda E, Tanaka T, Migita O, Kosuga M, Fukushi M, Okumiya T, Osawa M, Okuyama T. Newborn screening for Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab*. 2011, 104:560-565.
16. Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab*. 2011, 104:597-602.
17. Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, Kosaki R, Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y, Moriuchi H.: Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41:71-89.
18. Shigeto S, Katafuchi T, Okada Y, Nakamura K, Endo F, Okuyama T, Takeuchi H, Kroos MA, Verheijen FW, Reuser AJ, Okumiya T. Improved assay for differential diagnosis between Pompe disease and acid α -glucosidase pseudodeficiency on dried blood spots. *Mol Genet Metab*. 2011;103:12-7.
19. 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-L-iduronidase gene. *J Neurol Sci*. 2011;302:121-125.
20. Mutai H, Kouike H, Teruya E, Takahashi-Kodomari I, Kakishima H, Taiji H, Usami S, Okuyama T, Matsunaga T. Systematic analysis of mitochondrial genes associated with hearing loss in the Japanese population: dHPLC reveals a new candidate mutation. *BMC Med Genet*. 2011;12:135.
21. Kamei K, Ito S, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, Horikawa R, Saito O, Muguruma T, Nakagawa S, Iijima K, Kasahara M. Preoperative dialysis for liver

transplantation of methylmalonic acidemia. Ther Apher Dial, 2011, 15:488-92

22. Harada T, Kaneko T, Ito S, Hataya H, Nariai A, Mori M, Yokota S. Superior mesenteric artery syndrome : risk factor for duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int.* 2011, 53:630-3

23. Harada T, Ito S, Sasaki T, Kunisaki R, Shiojima H, Ogawa M, Yokota S. GI involvement of sigmoid mucosal erosion in a 13-year-old girl with microscopic polyangiitis. *Gastrointest Endosc.* 2011, 74:937-9

24. Kobayashi I, Kubota M, Yamaada M, Tanaka H, Ito S, Sasahara Y, Whitesell L, Ariga T. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clinical Immunology*, 2011, 141:83-9

25. Ito S, Ikeda H, Harada T, Kamei K, Takahashi E. Cyclophosphamide followed by Mizoribine as maintenance therapy against refractory steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26:1921-2

26. Mizutari K, Nakagawa S, Mutai H, Fujii M, Ogawa K, Matsunaga T. Late-phase recovery in the cochlear lateral wall following severe degeneration by acute energy failure. *Brain Res.* 2011; 1419: 1-11.

27. Cui Y, Sun GW, Yamashita D, Kanzaki S, Matsunaga T, Fujii M, Kaga K, Ogawa K. Acoustic overstimulation-induced apoptosis in fibrocytes of the cochlear spiral limbus of mice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268 (7), 973-978.

28. Kaito H, Ninchoji T. Treatment strategies and outcomes for Henoch-Schönlein nephritis: reply to Fujinaga et al. *Pediatr Nephrol.* 2011 Nov

邦文論文

29. 飯島一誠: CAKUT に対する治療戦略 CAKUT と遺伝子変異, 日本小児腎不全学会雑誌, 2011, 31, 9-10

30. 佐藤泰征, 佐々木聡, 岡本孝之, 伊東広臨, 楠幸博, 鈴木昭, 深澤雄一郎, 大坪裕美, 橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠, 有賀正: 学校検尿により発見されたフィブロンネクチン関連腎症の1例 日本小児腎不全学会雑誌, 2011, 31, 156-158

31. 竹田雅, 石村武志, 三宅秀明, 田中一志, 藤澤正人, 石森真吾, 橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠: 小児腎移植におけるバルガンシクロピルの使用経験, 日本小児腎不全学会雑誌, 2011, 31, 197-199

32. 石森真吾, 大坪裕美, 橋本総子, 牟禮岳男, 中川卓, 橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠, 松尾雅文: 高血圧と神経症状を認めた慢性腎臓病の3例, 日本小児腎不全学会雑誌, 2011, 31, 320-322

33. 貝藤裕史, 飯島一誠: 急性腎不全が疑われるとき(特集子どもの臨床検査--症候から診断・治療へ)--(疾患からみる臨床検査の進めかた), 小児科診療, 2011, 74 増刊, 304-308

34. 飯島一誠: 【腎炎・ネフローゼの免疫抑制療法-さらなる有効性と安全性を求めて】小児ネフローゼ症候群におけるあらたな治療戦略, 医学のあゆみ, 2011, 237(9)879-883

35. 貝藤裕史, 飯島一誠: 【輸液 Q&A】脱水患者になぜスポーツドリンクを勧めてはいけないのですか?, 小児内科, 2011, 43(4)769-770

36. 貝藤裕史, 飯島一誠: 【子どもの臨床検査症候から診断・治療へ】疾患からみる臨床検査の進めかた急性腎不全が疑われるとき, 小児科診療, 2011, 74 増刊, 304-308
37. 飯島一誠, 佐古まゆみ, 木村利美, 服部元史, 亀井宏一, 野津寛大, 宍戸清一郎, 相川厚, 森田研, 後藤芳充, 和田尚弘, 大塚泰史, 長田道夫, 斉藤真梨, 本田雅敬, 土田尚, 中村秀文: 小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験有効性・安全性、薬物動態の評価, 日本小児腎臓病学会雑誌, 2011, 24(1), 36-46
38. 木全貴久, 蓮井正史, 山下美代子, 金子一成, 野津寛大, 飯島一誠: OCRL1 および CLCN5 に遺伝子変異を認めない Dent 病の兄妹例, 日本小児腎臓病学会雑誌, 2011, 24(1):92-95
39. 亀井宏一, 伊藤秀一, 飯島一誠: 採尿を必要としないイヌリンクリアランスの測定を試み, 日本腎臓学会誌, 2011, 53(2):181-188
40. 亀井宏一, 小椋雅夫, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 宇田川智宏, 六車崇, 中川聡, 堀川玲子, 笠原群生, 伊藤秀一. 一歳未満の急性血液浄化療法 日本小児科学会雑誌 2011, 115 : 1307-1313
41. 亀井宏一, 小椋雅夫, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 宇田川智宏, 六車崇, 中川聡, 堀川玲子, 笠原群生, 伊藤秀一. 一歳未満の急性血液浄化療法 日本小児腎不全学会雑誌 2011, 31: 229-231
42. 佐藤舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 堤晶子. 急性腎障害から回復することなく末期腎不全に移行した乳児の3例 日本小児腎不全学会雑誌 2011, 31 : 89-92
43. 伊藤秀一. 小児急性肝不全に対する人工肝補助療法 医工学治療 2011, 23 : 71-74
44. 宇田川智宏, 小椋雅夫, 亀井宏一, 尾田高志, 伊藤秀一. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)で発症した容連菌感染後急性糸球体腎炎の一男児例 小児高血圧研究会誌 2011, 8 : 37-43
45. 小椋雅夫, 亀井宏一, 堤晶子, 野田俊輔, 佐藤舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 宇田川智宏, 伊藤秀一. 難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの恩恵 骨合併症の見地から 日本小児腎臓病学会雑誌 2011, 24 : 31-35
46. 亀井宏一, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 堤晶子, 野田俊輔, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 伊藤秀一: ステロイド投与による血清シスタチンC測定値への影響. 日本小児科学会雑誌 2011 ; 115 : 74-76
47. 亀井宏一, 堤晶子, 野田俊輔, 石川智朗, 佐藤舞, 藤丸拓也, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 大橋牧人, 磯部英輔, 土井房恵, 川田容子, 源規安, 伊藤秀一: 無酢酸透析液が有用であった生後5ヶ月の男児例. 日本透析医学会雑誌 2011, 44 : 87-92
48. 松永達雄. ステロイド依存性感音難聴. JOHNS. 2011; 27 (9): 1352-1353.
49. 松永達雄. Auditory Neuropathy の遺伝子. Clinical Neuroscience. 2011; 29 (12): 1409-1411
50. 大原卓哉, 泰地秀信, 守本倫子, 本村朋子, 松永達雄. OTOF 遺伝子変異を認める Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における

人工内耳装用効果. *Audiology Japan*. 2011; 54 (4) :289-297.

2) 学会発表

国際学会

51. Hashimura Y, Nozu K, Otsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Morisada N, Kaito H, Iijima K, Matsuo M. Alport Syndrome Associated with Hemophilia A – Molecular Mechanism of Phenotypic Divergence between Siblings. The 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011

52. Shima Y, Nozu K, Togawa H, Kaito H, Iijima K, Matsuo M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent Exercise-Induced Acute Renal Failure and PRES with

53. Severe Renal Hypouricemia by Compound-Heterozygous SLC2A9 Mutation. The 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011

54. Ito S, Udagawa T, Ogura M, Sako M, Kamei K, Iijima K. Efficacy of Maintenance Therapy with Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. the 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011

55. Iijima K. Rituximab for Refractory Nephrotic Syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

56. Ito S, Kamei K, Udagawa T, Ogura M, Fujimaru T, Ishikawa T, Sato M, Fujinaga S, Iijima K. National survey of rituximab treatment for childhood idiopathic nephrotic syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

57. Mukaiyama H, Nakanishi K, Togawa H, Hama T, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. NPHS1 gene analysis in Japanese patients with congenital nephrotic

syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

58. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Effectiveness of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

59. Hashimura Y, Nozu K, Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Genotype-phenotype correlation of Japanese X-linked Alport syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

60. Oka M, Iijima K, Hashimura Y, Otsuka Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M. Compound heterozygous mutations in COL4A3 or COL4A4 may correlate with a better prognosis in autosomal-recessive Alport syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

61. Otsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Hashimura Y, Fu XJ, Kaito H, Morisada N, Nagatani K, Iijima K, Matsuo M. “Alport-like” glomerular basement membrane changes in a Japanese girl with renal-coloboma syndrome due to PAX2 mutation The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

62. Hashimoto F, Nozu K, Otsubo H, Ishimori S, Hashimura Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Deep intronic mutations in COL4A5 causes X-linked Alport syndrome The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

63. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima

- K, Yoshikawa N. Renal biopsy criteria in children with asymptomatic constant isolated proteinuria The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
64. Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Kaito H, Hashimura Y, Iijima K, Yoshikawa N. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in children The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
65. Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Clinical characteristics of silent lupus nephritis in children: a single center experience The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011
66. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Clinical distinction between genetically-proven gitelman's and pseudo-gitelman's syndrome ERA-EDTA Congress 2011, 2011
67. Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Hashimura Y, Shima Y, Ninchoji T, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Investigation of molecular background for patients with exercise-induced acute renal failure ERA-EDTA Congress 2011, 2011
68. Ohtsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Ninchoji T, Fu XJ, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Uesugi N, Iijima K. Genetic Backgrounds in Patients with Glomerulopathy with Fibronectin Deposits. American Society of Nephrology Kidney Week, 2011
69. Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Acceleration of Smad3 for patients with exercise-induced acute renal failure. ERA-EDTA, 2011
70. Mutai H, Nakagawa S, Namba K, Fujii M, Matsunaga T. Expression of DNA methyltransferases in developing auditory epithelium and possible role in auditory function. 34th Annual Midwinter Research Meeting of ARO, 2011.
71. Yamashita D, Matsunaga T, Fujita T, Hasegawa S, Nibu K. Neuroprotective effects of SA4503 against noise-induced hearing loss. 34th Annual Midwinter Research Meeting of ARO, 2011.

国内学会

72. 飯島一誠. 小児ネフローゼ症候群の新たな治療戦略第 28 回日本医学会総会 2011 東京 (中止となり DVD での発表), 2011
73. 大坪裕美、橋本総子、石森真吾、忍頂寺毅史、橋村裕也、貝藤裕史、森貞直哉、上杉憲子、飯島一誠、松尾雅文. 本邦におけるフィブロネクチン腎症患者の FN1 遺伝子変異と表現型についての検討 第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011
74. 濱武継、中西浩一、向山弘展、戸川寛子、島友子、田中亮二郎、貝藤裕史、飯島一誠、吉川徳茂. 小児無症候性蛋白尿における腎生検の適応第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011
75. 亀井宏一、中西浩一、伊藤秀一、斎藤真梨、石倉健司、幡谷浩史、本田雅敬、飯島一誠、吉川徳茂. 多剤併用療法を施行した小児重症 IgA 腎症の長期予後第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011
76. 忍頂寺毅史、貝藤裕史、橋村裕也、神岡一郎、野津寛大、中西浩一、田中亮二郎、吉川徳茂、飯島一誠. 血清アルブミン値と組織所見に基づいた小児紫斑病性腎炎の治療戦略第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011
77. 向山弘展、中西浩一、濱武継、戸川寛子、島友子、宮嶋正康、吉原大輔、長尾枝澄香、高橋久英、飯島一誠、吉川徳茂. cpk マウス ARPKD モデルにおける上皮間葉移行(EMT)第 54 回日本腎臓学

会学術総会, 2011

78. 島友子、中西浩一、向山弘展、濱武継、戸川寛子、貝藤裕史、飯島一誠、吉川徳茂.小児 IgA 腎症におけるオックスフォード分類の有用性第 54 回日本腎臓学会学術総会, 2011

79. 島友子、中西浩一、濱武継、向山弘展、戸川寛子、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂.巢状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症に対する ACEI の治療反応性第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011

80. 亀井宏一、中西浩一、伊藤秀一、斎藤真梨、佐古まゆみ、石倉健司、幡谷浩史、本田雅敬、飯島一誠、吉川徳茂.多剤併用療法を施行した小児重症 IgA 腎症の長期予後第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011

81. 忍頂寺毅史、貝藤裕史、橋村裕也、神岡一郎、濱平陽史、中西浩一、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂、松尾雅文.血清アルブミン値と組織所見に基づいた紫斑病性腎炎の治療戦略第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011

82. 飯島一誠.小児難治性ネフローゼ症候群の新たな治療戦略第 41 回日本腎臓学会西部学術大会, 2011

83. 松原雄、長尾和宏、西岡敬祐、前田利彦、遠藤修一郎、宮田仁美、荒木真、富田真弓、橋本総子、橋村裕也、貝藤裕史、飯島一誠、家原典之、深津敦司.IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の新規変異と濃厚な家族歴を有し、遺伝性腎炎が疑われた一例第 41 回日本腎臓学会西部学術大会, 2011

84. 長久博子、後藤俊介、中井健太郎、藤井秀毅、原重雄、大坪裕美、橋村裕也、貝藤裕史、飯島一誠、西慎一.COL 4 A 3 遺伝子の変異を認めた常染色体優性 Alport 症候群と思われる 1 例第 41 回日本腎臓学会西部学術大会, 2011

85. 橋村裕也、大坪裕美、橋本総子、石森真吾、忍頂寺毅史、貝藤裕史、森貞直哉、門口啓、西慎一、飯島一誠.腎移植後の副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺摘出術を行った一症例第 33 回日

本小児腎不全学会学術集会, 2011

86. 進藤彰人、徳丸 裕、南 修司郎、松崎佐栄子、田中翔子、松永達雄、角田晃一、藤井正人、加我君孝.長期経過後に頬部に転移した嗅神経芽細胞腫の 1 例.日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会第 191 回学術講演会, 2011.

87. 仲野敦子、有本友季子、松永達雄、工藤典代.側頭骨 CT で両側蝸牛神経管狭窄を認めた小児難聴症例の検討.第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011.

88. 守本倫子、大原卓也、本村朋子、松永達雄、泰地秀信.両側蝸牛神経低形成による小児難聴症例の検討.第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011.

89. 有本友季子、仲野敦子、松永達雄、工藤典代.SOX10 遺伝子の変異を認めた Waardenburg 症候群の 2 症例.第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011.

90. 南 修司郎、松永達雄、増田佐和子、臼井智子、藤井正人、加我君孝.WFS1 遺伝子変異と GJB2 遺伝子変異を併せもった遺伝性管音難聴の 1 家系.第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011.

91. 進藤彰人、徳丸裕、松永達雄、藤井正人、加我君孝.長期経過後に頬部に転移した嗅神経芽細胞腫の 1 例.第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会, 2011.

92. 松永達雄.難聴治療に対する遺伝学的検査の impact—補聴器に関して—.第 3 回難聴遺伝子の研究会, シンポジウム, 2011.

93. 松永達雄.非症候群性難聴の遺伝子診断の確立に関する研究.平成 23 年度 NHO ネットワーク共同研究感覚器グループ会議, 2011.

94. 南修司郎, 竹腰英樹, 榎本千江子, 新正由紀子, 増田 毅, 山本修子, 松永達雄, 藤井正人, 加我君孝. 当院で施行した人工内耳 85 症例のまとめ. 東京医療センター若手研究者発表会, 2011.
95. 泰地秀信, 守本倫子, 松永達雄. 蝸牛神経低形成の小児例における聴覚検査所見. 第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2011.
96. 臼井智子, 増田佐和子, 石川和代, 鶴岡弘美, 松永達雄. 早期に発見された低音障害型難聴乳児をきっかけに判明した, まれな遺伝性難聴の一家系. 第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2011.
97. 渡部高久, 松永達雄, 井上泰宏, 小川 郁. KCNQ4 遺伝子変異を認めた両側性高音障害型感音難聴の一症例. 第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2011.
98. 森貞直哉, 橋本総子, 大坪裕美, 付学軍, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 橋村裕也, 貝藤裕史, 鈴木直大, 松永達雄, 飯島一誠. MLPA 法で診断しえた EYA1 変異による branchio-oto-renal (BOR) 症候群の 3 家系. 第 56 回日本人類遺伝学会大会, 2011.
99. 松永達雄. 新生児聴覚スクリーニングと難聴遺伝子診療. 慶應義塾大学耳鼻咽喉科学教室学術講演会, 2011.
100. 岡本康秀, 松永達雄, 川戸美由紀, 加我君孝, 小川 郁. Pendred 症候群の患者数把握のための全国調査による検討第 21 回日本耳科学会, 2011.
101. 松永達雄, 新正由紀子, 山本聡, 難波一徳, 務台英樹, 加我君孝. 温度感受性 Auditory Neuropathy における OTOF 遺伝子の新規特異的変異の同定. 第 21 回日本耳科学会, 2011.
102. 増田佐和子, 臼井智子, 松永達雄. 小児一側性難聴の CT 所見と聴覚検査所見. 第 21 回日本耳科学会, 2011.
103. 難波一徳, 新谷朋子, 藤井正人, 加我君孝, 松永達雄. Auditory Neuropathy の原因として同定された新規変異型 OPA1 蛋白質の予測構造を用いた病的メカニズムの解明. 第 21 回日本耳科学会, 2011.
104. 務台英樹, 泰地秀信, 宇佐美真一, 松永達雄. dHPLC 法を用いた日本人難聴者におけるミトコンドリア遺伝子多型解析. 第 21 回日本耳科学会, 2011.
105. 藤井正人, 松永達雄, 平川治男, 三澤逸人, 吉田晴郎, 丸中秀格, 永井知幸, 魚住真樹, 田中藤信. 加齢に伴う難聴患者の QOL と追調査研究—国立病院機構感覚器ネットワーク研究から—. 第 21 回日本耳科学会, 2011.
106. 仲野敦子, 有本友季子, 有本昇平, 松永達雄, 工藤典代. 両側性難聴と一側性難聴における画像所見の相違—蝸牛神経管狭窄を中心に—. 第 21 回日本耳科学会, 2011.
107. 浅沼聡, 安達のどか, 坂田英明, 松永達雄, 山唄達也, 加我君孝. 蝸牛神経形成不全症例の検討. 第 21 回日本耳科学会, 2011.
108. 松永達雄. 非症候群性難聴の遺伝子診断の確立に関する研究. 平成 23 年度 NHO ネットワーク共同研究感覚器グループ会議, 2011.
109. 松永達雄. 軽・中等度難聴を起す遺伝子変異とその後の経過. 「あのね, 知ってほしいの耳のこと」座軽度・中等度難聴児の支援 市民公開講, 2011.

110. 竹腰英樹, 新正由紀子, 松永達雄, 加我君孝, 工藤典代. 新生児期に Auditory Neuropathy が疑われ発達とともに異なる検査所見に変化した 2 例. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011.

111. 山下大介, 松永達雄, 藤田 岳, 長谷川信吾, 丹生健一. 音響外傷性難聴に対する SA4503 の内耳防御機能. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011.

鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断体制に関する研究

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

小児の鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断体制のあり方を検討した。遺伝子診断は、発症者の確定診断に有用であるが、その実施については、インフォームドコンセントやインフォームドアセント、および遺伝カウンセリングについての十分な配慮が必要である。

A. 研究目的

鰓弓耳腎（BOR）症候群は、常染色体優性遺伝性疾患で、主に小児に発症する疾患である。遺伝子検査が、診断確定に有用であるが、その実施においては、種々の配慮が必要になる。昨年2月に日本医学会は「医療における遺伝学的検査ガイドライン」を公表した。本年度、日本小児科学会では、日本医学会ガイドラインをもとに、小児を対象としたガイドラインの作成に着手した。この「小児科学会ガイドライン」は、まだ検討段階であるが、ガイドライン作成の議論をもとに、鰓弓耳腎（BOR）症候群のような小児を対象とした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

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）をもとに、小児を対象とした遺伝学的検査の実施に当たって留意すべき課題を抽出する。それを基に、小児の鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝学的検査を含む診断体制を確立する。

（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に記載された「小児の遺伝子検査」実施上の注意点についてすでに日本医学会ガイドラインでは、「未成年者など同意能力がない者を対象とする遺伝学的検査」という項目を

設定して、主に以下の2項目について言及している。1. 小児に対して遺伝学的検査を行う場合は、代諾者へのインフォームドコンセントのほかに可能な限り本人の了解（インフォームドアセント）をとることを考慮する。2. 成年期以降に発症する疾患の発症前診断については、原則として本人の同意のもとに行う。

2. 小児科学会として医学会ガイドラインを補完すべき内容について

医学会ガイドラインには、1. 同意能力のある年齢を具体的に定めていない、2. 小児期に両親等の代諾で実施された遺伝学的検査を成年期に達した本人に対して結果開示する際の基準が明確でない、などの問題がある。小児科学会ガイドラインでは、出来るだけ具体的にこれらについて言及すべきであろう。

3. 小児の鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝学的検査および遺伝カウンセリング実施上の留意点について

小児の鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝学的検査は、鰓弓耳腎（BOR）症候群の診断において、極めて有用である。そのじっしについては、以下の配慮を行うことを提唱する。

1. 検査の同意は、20歳未満であれば、両親等代諾者から受けるが、特に16歳以上の対象者については、本人からの署名による同意（イ

ンフォームドアセント)をとるように配慮する。
2. 小児期に、両親等の代諾で実施された遺伝学的検査については、対象者が20歳以上になった場合に、結果開示の妥当性を検討する。開示の際には、適切な遺伝カウンセリングの提供も同時に考慮する。

D. 考察

鰓弓耳腎（BOR）症候群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。

われわれは、一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及び今後公表される小児科学会ガイドラインに基づき適切に遺伝学的検査を実施する必要がある。

E. 結論

鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝学的検査は、確定診断等において有用であるが、その実施においては、インフォームドコンセントやインフォームドアセントの取得などの倫理的配慮が必要であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを提供することにも留意する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

(論文)

1) Oda E, Tanaka T, Migita O, Okuyama T, et al.:
Newborn screening for Pompe disease in Japan.
Mol Genet Metab.104:560-5652011.

2) Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T:
Enzyme replacement therapy attenuates disease

progression in two Japanese siblings with
mucopolysaccharidosis type VI. Mol Genet
Metab. 104:597-602,2011

3) Shigeto S, Katafuchi T, Okada Y, Okuyama T:
Improved assay for differential diagnosis
between Pompe disease and acid α -glucosidase
pseudodeficiency on dried blood spots. Mol Genet
Metab. 103:12-17,2011.

(学会発表)

1) Okuyama T, Kosuga M, Kakee N, Hirakiyama
A, Fuji N, Kida K, Eto Y. Significant
accumulation of cholesterol ester in fetal tissues
in Wolman disease Implication of enzyme
replacement therapy. Annual Symposium of the
Society for the Study of Inborn Errors of
Metabolism 2011, Genove, Switzerland,
Augst30-May2, 2011.

2) Kida K, Fuji N, Hirakiyama A, Furujo M,
Kosuga M, Okuyama T. QUANTIFICATION OF
GLYCOSAMINOGLYICANS USING
TANDEM MASS SPECTROMETRY FOR
NEWBORN SCREENING OF
MUCOPOLYSACCARIDOSE. Annual
Symposium of the Society for the Study of Inborn
Errors of Metabolism 2011, Genove, Switzerland,
August 30-May 2, 2011.

3) 小須賀基通、木田和宏、藤 直子、小田絵里、
奥山虎之. 乳児型ポンペ病新生児スクリーニングの
パイロットスタディ. 第53回日本先天代謝異常学
会・第10回アジア先天代謝異常症シンポジウム、
千葉、2011.11.26.

研究課題 小児末期腎不全患者における鯉弓耳腎（BOR）症候群の頻度に関する研究

分担研究者 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 医長 伊藤秀一

研究要旨

一昨年（2010年）の全国調査からは、BOR 症候群の患児はわが国に 250 人程度存在すると推定された。その 30～40%は、異・低形成腎などの腎奇形を合併し、一部では小児期に末期腎不全となり、腹膜透析や腎移植を必要とする場合も少なくないと推定される。しかし、小児期末期腎不全患者のうち BOR 症候群が原因として占める割合は不明である。そこで、本研究班の過去 2 年間の調査結果、国立成育医療研究センターにおける末期腎不全患者における BOR 症候群の割合、さらに小児腎臓病学会の末期腎不全の統計調査の結果をもとに、わが国における小児期末期腎不全患者のうち BOR 症候群がその原因として占める割合の推定を試みた。その結果、1998 年から 2005 年の 8 年間に本症により 16 名以上の児が末期腎不全となった可能性があり、小児末期腎不全患者の中に多くの未診断の BOR 症候群が存在している可能性がある。小児末期腎不全患者における本症の確定診断は、難聴の進行防止や早期治療介入を可能とせしめ、患児の QOL 改善に貢献するであろう。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。

A. 研究目的

当院で腹膜透析導入あるいは腎移植を実施した小児末期腎不全患者における BOR 症候群の占める割合を推定し、本症候群の診療体制・管理モデルの立案を目指す。

B. 研究方法

当センターの開院以来、腹膜透析導入あるいは腎移植を実施した小児末期腎不全患者における BOR 症候群の占める割合と発見動機について後方視的に解析し、さらに本研究班の過去 2 年間の調査結果、小児腎臓病学会の末期腎不全の統計調査の結果をもとに、わが国における小児期末期腎不全患者のうち BOR 症候群がその原因として占める割合の推定を試みた。

C. 研究結果

1. 当院における腹膜透析導入患者の疾患内訳と BOR 症候群の割合。

2000 年 10 月～2011 年 12 月の当院における慢性腹膜透析新規導入患者は 38 名であり、うち 20 歳未満の導入は 31 名であった（次項の腎移植との重複 10 名）。その原因疾患は、異・低形成腎 11 名、先天性ネフローゼ 4 名、後部尿道弁 2 名、慢性糸球体腎炎 2 名、新生児・乳児期ショック 2 名、結節性硬化症 2 名、その他であった。（表 1）

このうち、BOR 症候群が含まれる異・低形成腎は

全体の 1/3 を占めており、実際 2 名が遺伝子診断により BOR 症候群の確定診断を得た。

2. 当院における腎移植患者の疾患内訳と BOR 症候群の割合。

2002 年 11 月～2011 年 12 月の期間の当院における腎移植患者は 38 名（うち腹膜透析との重複 10 名）であり、うち 20 歳未満の小児患者の導入は 36 名であった。その原因疾患は、異・低形成腎 10 名、若年性ネフロン癆 7 名。多発性嚢胞腎 4 名、巣状分節性糸球体硬化症 4 名。先天性ネフローゼ 3 名、慢性糸球体腎炎 3 名、後部尿道弁 1 名、その他であった（表 1）

このうち、BOR 症候群が含まれる異・低形成腎は全体の 1/3 を占めており、前項にも含まれる腹膜透析を導入後に腎移植を受けた 1 名が遺伝子診断により BOR 症候群の確定診断を得た。

3. 当院における腎移植および腹膜透析患者に占める BOR 症候群の割合

腎移植および腹膜透析患者において、重複する 10 名（腹膜透析導入後に腎移植に移行）を除くと、開院以来の当院の小児期末期腎不全患者は 57 名となり、うち BOR 症候群が含まれる異・低形成腎は 21 名（全体の 36%）であった。最終的には、2 名が BOR 症候群と診断され、異・低形成腎を原因とする末期腎不全患者の 9.5% が BOR 症候群であった。