

201215002A

厚生労働科学研究研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の
有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉川 徳茂

平成 26 (2014) 年 4 月

厚生労働科学研究研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の
有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉川 徳茂

平成 26 (2014) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

「小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究」

研究構成員

2014/2/13

			氏名	所属	役職	メールアドレス
主任研究者			吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教授	norii@wakayama-med.ac.jp
分担研究者			五十嵐 隆	国立成育医療研究センター	理事長・総長	igarashi-t@ncchd.go.jp
分担研究者			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	iiijima@med.kobe-u.ac.jp
分担研究者			本田 雅敬	東京都立小児総合医療センター	副院長	mhond@fol.hi-ho.ne.jp
分担研究者			中村 秀文	国立成育医療研究センター社会・臨床研究センター 開発企画部 臨床試験推進室	室長	nakamura-hd@ncchd.go.jp
分担研究者			中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講師	knakanis@wakayama-med.ac.jp
分担研究者			石倉 健司	東京都立小児総合医療センター腎臓内科	医長	kenzo@ii.e-mansion.com
分担研究者			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	ito-shu@ncchd.go.jp
分担研究者			佐古まゆみ	国立成育医療研究センター社会・臨床研究センター 開発企画部 臨床試験推進室	医員	sako-m@ncchd.go.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	岡本 孝之	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	助教	okamon@med.hokudai.ac.jp
研究協力者	岡本グループ	研究責任医師	山田 豊	函館中央病院小児科	副院長	yu-yama@hakochu-hp.gr.jp
研究協力者	岡本グループ	研究責任医師	永島 哲郎	釧路赤十字病院小児科	副院長	chosan@kushiro.jrc.or.jp
研究協力者	岡本グループ	研究責任医師	小林 徳雄	王子総合病院小児科	主任科長	kobaped@ojihosp.or.jp
研究協力者	岡本グループ	研究責任医師	植竹 公明	帯広厚生病院小児科	部長	uetake@obihirokousei-hp.jp
研究協力者	岡本グループ	研究責任医師	斎田 吉伯	北見赤十字病院小児科	副部長	syounika_ikyoku@kitami.jrc.or.jp
研究協力者		研究責任医師	荒木 義則	国立病院機構北海道医療センター小児科	医長	yaraki@jd6.so-net.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	熊谷 直憲	東北大学病院小児科	助教	nkumagai-npr@umin.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	池住 洋平	新潟大学医歯学総合病院小児科	講師	ikezumi@med.niigata-u.ac.jp
研究協力者	池住グループ	研究責任医師	柳原 俊雄	新潟県立吉田病院小児科	診療部長	yana@yoshida-hosp.jp
研究協力者	池住グループ	研究責任医師	大久保総一郎	新潟済生会第二病院小児科	部長	okubo@ngt.saiseikai.or.jp
研究協力者	池住グループ	研究責任医師	渡辺 徹	新潟市民病院小児科	副部長	twata@hosp.niigata.niigata.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	鈴木 順造	福島県立医科大学病態機能学領域	教授	jun@fmu.ac.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	鈴木 重雄	大原総合病院小児科		s_shigeo@nifty.com
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	弓削田英知	日赤福島病院小児科	科長	ikyoku10@fukushima-med-jrc.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	佐久間弘子	星総合病院小児科	科長	hiroko-s@hoshpital.or.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	佐藤 知子	寿泉堂総合病院小児科	科長	t.sato@jusendo.or.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	塚越 哲	公立岩瀬病院小児科	副院長	cabu1230@kcd.biglobe.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	根本 健二	白河厚生総合病院小児科	科長	nemoken@fmu.ac.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	菅野 晶夫	塙厚生病院小児科	医員	k-akio@m7.dion.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	長澤 克俊	竹田総合病院小児科	科長	sp895xt9@trad.ocn.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	高野 憲	公立相馬総合病院小児科	科長	syogatyobitti@yahoo.co.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	鈴木保志朗	磐城共立総合病院小児科	医員	hoshi@moon.email.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	大西 周子	公立藤田総合病院小児科	科長	o-nrk@ig7.so-net.ne.jp
研究協力者	鈴木グループ	研究責任医師	高野 憲	南相馬市立総合病院小児科	科長	kei-1972@lapis.plala.or.jp
研究協力者		研究責任医師	小林 靖明	足利赤十字病院小児科	部長	y.kobayashi@ashikaga.jrc.or.jp
研究協力者		研究責任医師	大和田葉子	獨協医科大学病院小児科	講師	y-ohwada@dokyomed.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	藤永周一郎	埼玉県立小児医療センター腎臓科	科長	f_shuich@d2.dion.ne.jp

研究協力者		研究責任医師	金本 勝義	国立千葉東病院小児科	副院長	k.katsuy@cehpnnet.com
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	粟津 緑	慶応大学小児科	講師	awazu@z3.keio.jp
研究協力者	栗津グループ	研究責任医師	高橋 弘剛	都立大塚病院小児科	部長	takahasi-o@hotsuka-hospital.toshima.tokyo.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	高橋 昌里	日本大学医学部付属板橋病院小児科	部長	shori@med.nihon-u.ac.jp
研究協力者	高橋グループ	研究責任医師	森本 哲司	駿河台日本大学病院小児科	助教	morimoto.tetsuji@nihon-u.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教授	hattori@kc.twmu.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	長谷川 慶	東邦大学医療センター大森病院小児科	助教	keih@med.toho-u.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	亀井 宏一	国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ膠原病科	医員	kamei-k@ncchd.go.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	大森 多恵	都立墨東病院小児科	医長	QWT04303@nifty.ne.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	下田 益弘	武蔵野赤十字病院小児科	副部長	shimoda@musashino.jrc.or.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	土屋 史郎	草加市立病院小児科	副院長	tsuchiya@fa.mbn.or.jp
研究協力者	亀井グループ	研究責任医師	元吉 八重子	東京医科歯科大学小児科	助教	yaeko-m@jc4.so-net.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	三浦 健一郎	東京大学医学部小児科	助教	miuped@yahoo.co.jp
研究協力者	三浦グループ	研究責任医師	稲富 淳	焼津市立総合病院小児科	医員	inachan-ky@umin.ac.jp
研究協力者	三浦グループ	研究責任医師	林 良樹	青梅市立総合病院小児科	部長	yhayashi@dk9.so-net.ne.jp
研究協力者	三浦グループ	研究責任医師	高見沢 勝	さいたま市民医療センター小児科		takamizawa-kids@umin.ac.jp
研究協力者	三浦グループ	研究責任医師	生井 良幸	太田西の内病院小児科	部長	namai@ohta-hp.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	大友 義之	順天堂大学附属練馬病院小児科	専任准教授	kids.dr@d2.dion.ne.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	染谷朋之介	順天堂大学附属順天堂医院小児科	助教	t-some@med.juntendo.ac.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	松原 知代	順天堂大学附属静岡病院小児科	前任准教授	tmatsu@juntendo-urayasu.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	原 聡	順天堂大学浦安病院小児科	助教	shara@juntendo.ac.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	木下 恵司	埼玉県越谷市立病院小児科	部長	kinoshitakeiji@hotmail.co.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	大山 昇一	済生会川口総合病院小児科	部長	pediatr@saiseikai.gr.jp
研究協力者	大友グループ	研究責任医師	斎藤 俊	東部地域病院小児科	医長	s-saitoh@tobu-hp.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	三上直朗(06)	東京都立小児総合医療センター腎臓内科		naoaki_mikami@tmhp.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	濱田陸(05)	東京都立小児総合医療センター腎臓内科		riku_hamada@tmhp.jp
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	松山 健	公立福生病院	副院長	matsuyama@fussahsp.jp
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	木津 りか	横須賀共済病院	部長	kzr_0128y@yahoo.co.jp
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	上原 朋子	埼玉社会保険病院小児科		tomoko07292001@yahoo.co.jp
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	久保田 亘	横浜市立市民病院	医員	watakubo57@hotmail.com
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	安藏 慎	川崎市立川崎病院	部長	anzo@kmh.gr.jp
研究協力者	石倉グループ	研究責任医師	上牧 勇	国立埼玉病院小児科	医長	ikami@wakho.hosp.go.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	内村 暢	横浜市大市民総合医療センター		u.106-1028@hotmail.co.jp
研究協力者	内村グループ	研究責任医師	中村 智子	小田原市立病院 小児科	上級医長	tink524@abox4.so-net.ne.jp
研究協力者	内村グループ	研究責任医師	町田 裕之	神奈川県立足柄上病院		helmet@nyc.odn.ne.jp
研究協力者	内村グループ	研究責任医師	小林 慈典	国立横浜医療センター		y-koba@wb3.so-net.ne.jp
研究協力者	内村グループ	研究責任医師	佐藤 厚夫	藤沢市民病院		satouatsuo@mac.com
研究協力者	内村グループ	研究責任医師	成相 昭吉	横浜南共済病院小児科	部長	ym-ped@minamikyousai.jp
研究協力者	内村グループ	研究責任医師	齋藤 千穂	済生会横浜市南部病院		saitouc@nanbu.saiseikai.or.jp
研究協力者		研究責任医師	新村 文男	東海大学医学部専門診療学系小児科	准教授	fumio@is.icc.u-tokai.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	岡本 正二郎	東海大学八王子病院小児科		sotomakosho@ybb.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	和田 尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長	naohiro-wada@i.shizuoka-pho.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	白井 眞美	磐田市立総合病院小児科	部長	masami.shirai@nifty.com
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	池谷 健	藤枝市立総合病院	診療部長	ped@hospital.fujieda.shizuoka.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	村林 督夫	沼津市立病院新生児科	部長	numazuhp2451.shouni@bz04.plala.or.jp
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	水野 義仁	県西部浜松医療センター小児科	科長	mizuno-yoshihito@nifty.com
研究協力者	和田グループ	研究責任医師	深澤ちえみ	富士宮市立病院小児科	科長	c.fukasawa@za.tnc.ne.jp

研究協力者		研究責任医師	都築 一夫	社会保険中京病院小児科	部長	ktsuzuki@nuas.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	上村 治	あいち小児保健医療総合センター	副センター長	o_uemura@hkg.odn.ne.jp
研究協力者	上村グループ	研究責任医師	後藤 芳充	名古屋第二赤十字病院小児腎臓科	部長	ygotoh@nagoya2.jrc.or.jp
研究協力者	上村グループ	研究責任医師	藤田 直也	聖隷浜松病院小児科	主任医長	fujita708@hkg.odn.ne.jp
研究協力者	上村グループ	研究責任医師	金原 有里	豊橋市民病院小児科	医師	parakiti@pc4.so-net.ne.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	太田 和秀	国立金沢医療センター小児科	部長	kohta @kinbyou.hosp.go.jp
研究協力者	太田グループ	研究責任医師	清水 正樹	金沢大学医学部附属病院	助教	mshimizu@ped.m.kanazawa-u.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	森 夕起子	福井赤十字病院小児科	副部長	shounika@fukui-med.jrc.or.jp
研究協力者	森グループ	研究責任医師	徳力 周子	福井大学医学部附属病院	助教	shu@u-fukui.ac.jp
研究協力者	森グループ	研究責任医師	安藤 徹	市立敦賀病院小児科	部長	ts242048@ton21.ne.jp
研究協力者	森グループ	研究責任医師	木村 祐次郎	兵庫県立塚口病院小児科		sakana-k@nifty.com
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	澤井 俊宏	滋賀医科大学小児科	助教	sawai@belle.shiga-med.ac.jp
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	坂井 智行	滋賀県立小児保健医療センター腎臓内科		earlgrey@belle.shiga-med.ac.jp
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	岩井 勝	近江草津徳州会病院	部長	m-saru@rc4.so-net.ne.jp
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	成宮 正朗	長浜赤十字病院	部長	hikochu18@hotmail.com
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	中嶋 敏宏	大津市民病院	部長	MXG01365@nifty.com
研究協力者	澤井グループ	研究責任医師	西澤嘉四郎	近江八幡市立総合医療センター	部長	nishizawa@kenkou1.com
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	西田真佐志	京都府立医科大学 小児循環器・腎臓科	講師	mnishida@koto.kpu-m.ac.jp
研究協力者	西田グループ	研究責任医師	内藤 岳史	松下記念病院 小児科	部長	naitoh.takeshi@jp.panasonic.com
研究協力者	西田グループ	研究責任医師	森本 佳子	社会保険京都病院 小児科	部長	yoshimorgoo25@gmail.com
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	芦田 明	大阪医科大学小児科	講師	ped006@poh.osaka-med.ac.jp
研究協力者	芦田グループ	研究責任医師	川村 尚久	大阪労災病院	副部長	k-crimson@orh.go.jp
研究協力者	芦田グループ	研究責任医師	松村 英樹	市立枚方市民病院	医長	hideki.twmu@gmail.com
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	中島 充	星ヶ丘厚生年金病院小児科	副院長	jintarow@hoshigaoka-hp.com
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	石川 智朗	奈良県立医科大学附属病院小児科	助教	tomopu1018@gaia.eonet.ne.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	福田 和由	県立奈良病院小児科	部長	narafukuda@mopera.net
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	高塚 英雄	県立三室病院小児科	医長	mimurohp@viola.ocn.ne.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	平 康二	市立奈良病院小児科	部長	k-taira@nara-jadecom.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	木下 清二	東大阪市立総合病院小児科	副院長	kinoshit@ari.bekkoame.ne.jp
研究協力者	中島グループ	研究責任医師	濱田 匡章	八尾市立病院小児科	医長	hamad-th@umin.net
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	山本 勝輔	大阪府立母子保健総合医療センター 腎・代謝科	主任部長	dr-katz@jt8.so-net.ne.jp
研究協力者	山本グループ	研究責任医師	松岡 太郎	市立豊中病院小児科	主任部長	taroohan@chp.toyonaka.osaka.jp
研究協力者	山本グループ	研究責任医師	安部 治郎	兵庫県立西宮病院小児科	部長	jroaba@hp.pref.hyogo.jp
研究協力者	山本グループ	研究責任医師	田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター小児科	主任部長	tajiriji@gh.pref.osaka.jp
研究協力者	山本グループ	研究責任医師	志水 信彦	市立堺病院小児科	部長	noshimizu-npr@umin.ac.jp
研究協力者	山本グループ	研究責任医師	松崎 香士	市立吹田市民病院小児科	主任部長	matsuzaki357@hotmail.co.jp
研究協力者	山本グループ	研究責任医師	山本 威久	箕面市立病院	副院長	t.yamamoto@minoh-hp.jp
研究協力者		研究責任医師	金子 一成	関西医科大学小児科学講座	教授	kanekok@takii.kmu.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	住本 真一	大阪赤十字病院 小児科	副部長	sumimoto@osaka-med.jrc.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講師	knakanis@wakayama-med.ac.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	大石 興	国保橋本市市民病院小児科	医長	sei-gen@brown.plala.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	山家 宏宣	公立那賀病院小児科	科長	h-yamaga@naxnet.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	青柳 憲幸	和歌山労災病院小児科	第2小児科部長	nry-aoyagi@wakayamah.roufuku.go.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	井上 美保子	日赤和歌山医療センター 小児科	医師	mihoney23@hotmail.com
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	重里 敏子	海南医療センター小児科	医長	jurimh@iris.eonet.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	芳山 恵	国保日高総合病院小児科	医長	qmyyf306@ybb.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	宮脇 正和	社会保険紀南病院小児科	部長	miyawaki1@yahoo.co.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	向山 弘展	新宮市立医療センター小児科	部長	mukai@hsp.shingu.wakayama.jp

研究協力者	中西グループ	研究責任医師	赤井美津代	阪南市立病院小児科	部長	akimitsu@rinku.zaq.ne.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	宮下 律子	泉大津市立病院小児科	副院長	m_director@hosp-ozu-osaka.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	橋村 裕也	高槻病院小児科		hashimurayuya@yahoo.co.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	秦 大資	北野病院小児科	部長	shomu@kitano-hp.or.jp
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	芥川 宏	岸和田市民病院	部長	hakutagawa@mbm.nifty.com
研究協力者	中西グループ	研究責任医師	港 敏則	公立豊岡病院小児科		toshinori-minato@toyookahp-kumiai.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	貝藤 裕史	神戸大学大学院内科系研究科小児科	助教	hkaitoh@med.kobe-u.ac.jp
研究協力者	貝藤グループ	研究責任医師	太田 國隆	六甲アイランド甲南病院小児科	医長	ped_sanda@hotmail.com
研究協力者	貝藤グループ	研究責任医師	宅見 徹	北播磨総合医療センター	医長	toru_takumi@kitahari-mc.jp
研究協力者	貝藤グループ	研究責任医師	石森 真吾	加古川西市民病院		shingo-i0324os@live.jp
研究協力者	貝藤グループ	研究責任医師	山根 正之	済生会兵庫県病院	医長	genzou@db3.so-net.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	田中亮二郎	兵庫県立こども病院腎臓内科	部長	ryojiro@sannet.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	濱平 陽史	姫路赤十字病院第一小児科	副部長	hamahira68@hotmail.com
研究協力者		研究責任医師	塚原 宏一	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学	准教授	tsukah-h@cc.okayama-u.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	大田 敏之	県立広島病院小児腎臓科	主任部長	t-ohta@hph.pref.hiroshima.jp
研究協力者		研究責任医師	桑門 克治	倉敷中央病院	部長	kk7898@kchnet.or.jp
研究協力者		研究責任医師	香美 祥二	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座分野小児医学分野	教授	kagami@clin.med.tokushima-u.ac.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	田中 征治	久留米大学医療センター	助教	tanaka_seiji@kurume-u.ac.jp
研究協力者	田中征治グループ	研究責任医師	田中 征治	大分こども病院	助教	tanaka_seiji@kurume-u.ac.jp
研究協力者	田中征治グループ	研究責任医師	市川光太郎	北九州市立八幡病院小児科	副院長	ichiqq@yahooahp.jp
研究協力者	田中征治グループ	研究責任医師	村上義比古	地方独立行政法人 大牟田市立病院	部長	syonika03@ghp.omuta.fukuoka.jp
研究協力者	田中征治グループ	研究責任医師	岩元 二郎	飯塚病院	部長	jiwamoto1@aih-net.com
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	郭 義胤	福岡市立こども病院・感染症センター 腎疾患科	部長	y_kaku@nifty.com
研究協力者	郭グループ	研究責任医師	井藤 奈央子	九州大学病院小児科	助教	naokoito@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp
研究協力者	郭グループ	研究責任医師	堤 康	国立病院機構福岡東医療センター小児科	助教	tsu-tsum@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp
研究協力者	郭グループ	研究責任医師	江島 多奉	北九州市立医療センター小児科	副部長	kazuneus@yahoo.co.jp
研究協力者	郭グループ	研究責任医師	亀崎健太郎	国立病院機構小倉医療センター	医長	bowiee@mfv.biglobe.ne.jp
研究協力者	郭グループ	研究責任医師	森下 高弘	産業医科大学小児科		mori_qta@yahoo.co.jp
研究協力者		研究責任医師	白川 利彦	長崎大学病院小児科	助教	tshiraka@nagasaki-u.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	波多江 健	福岡赤十字病院第2小児科	部長	hatae.k@fukuoka-med.jrc.or.jp
研究協力者	グループリーダー	研究責任医師	大塚 泰史	佐賀大学医学部附属病院	医員	ootsuka2@yahoo.co.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	市丸 智浩	佐賀県立病院好生館小児科	部長	ichimaru-t@koseikan.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	高柳 俊光	国立佐賀病院	第一診療部長	toshi-t@po.bunbun.ne.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	佐藤 忠司	国立嬉野医療センター小児科	医長	satot-sms@umin.ac.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	辻 功介	唐津赤十字病院小児科	部長	tsuji4649@mwe.biglobe.ne.jp
研究協力者	大塚グループ	研究責任医師	力武 典子	佐賀社会保険病院小児科	部長	sagasb@po.bunbun.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	仲里 仁史	熊本大学附属病院	准教授	hnakazat@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp
研究協力者		研究責任医師	古瀬 昭夫	熊本赤十字病院小児科		a-furuse@kb4.so-net.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	島子 敦史	鹿児島市立病院小児科	医師	scotch@ruby.ocn.ne.jp
研究協力者	病理		長田 道夫	筑波大学大学院人間総合科学研究科医学系分子病理	教授	nagatam@md.tsukuba.ac.jp
研究協力者	内科		川村 哲也	東京慈恵会医科大学附属病院	准教授	kawatetu@coral.ocn.ne.jp
研究協力者		研究責任医師	平本 龍吾	松戸市立病院小児科		ryugo@carrot.ocn.ne.jp
研究協力者			戸川 寛子	和歌山県立医科大学附属病院紀北分院小児科	助教	hirokohayash@nifty.com
JSKDC事務局責任者			中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講師	knakanis@wakayama-med.ac.jp

データセンター	大橋 靖雄	NPO日本臨床研究支援ユニット	理事長	ohashi@epistat.m.u-tokyo.ac.jp
データセンター	栗原 雅明	NPO日本臨床研究支援ユニット		kuri@crsu.org
データセンター	下村 直子	NPO日本臨床研究支援ユニット		jskdc_admin@crsu.org
JSKDC04、05試験の統計責任者	大庭 真梨	横浜市立大学附属市民総合医療センター 横浜市立大学 臨床統計学・疫学	助教	mari@yokohama-cu.ac.jp
JSKDC06試験の統計責任者	金子 徹治	横浜市立大学医学研究科臨床統計学・疫学		tkaneko-ky@umin.ac.jp
会計責任者		中山 裕之	和歌山県立医科大学企画研究課	主査 win-tech@wakayama-med.ac.jp
研究班事務		佐貫 礼子	和歌山県立医科大学小児科教授室	jskdc@wakayama-med.ac.jp

オブザーバー		川崎 光一	アステラス製薬株式会社 営業本部 プロダクトマーケティング部移植・免疫領域グループ	koichi.kawasaki@astellas.com
オブザーバー		井上 和幸	旭化成ファーマ株式会社 医薬学術部学術育薬第一グループ	inoue.kk@om.asahi-kasei.co.jp

目 次

研究構成員

I. 総括研究報告

- 小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の
検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究-----1
吉川徳茂

II. 分担研究報告

1. ネフローゼ症候群の分子病態の解析-----11
五十嵐隆
2. ステロイド感受性ネフローゼにおける
副腎皮質ステロイドの成人期での合併症と移行医療-----21
本田雅敬
3. 小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群トランジション症例の現状と問題点-----29
飯島一誠
4. 初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象
とした標準治療(再発時プレドニゾロン治療)と標準治療+高用量ミゾリビン
併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験 (JSKDC05)-----48
中西浩一
5. 多施設共同オープンランダム化比較試験 (JSKDC06)-----56
石倉健司
6. リツキシマブ投与後B細胞枯渇中に再発を認めた
ステロイド依存性ネフローゼ症候群の解析-----66
伊藤秀一
7. プロトコル作成に関する研究-----73
佐古まゆみ
8. 薬剤の用量と安全性の検討、臨床試験体制整備のアドバイス-----88
中村秀文

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----P1

IV. 研究成果の刊行物・別刷-----P3

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と治療法
の確立を目指した多施設共同臨床研究

研究代表者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授

研究要旨

本研究では、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群において再発防止の目的で広く適応外使用がおこなわれている、高用量ミゾリビン、タクロリムス治療の有効性と安全性を検証、適応承認のためのエビデンスを収集し、治療法を確立する。

研究者らは平成15年度から臨床研究を推進し、小児腎臓病領域における質の高いエビデンス収集のための一般小児科医も参加した小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークを構築し、臨床試験を実施している。本研究では症例数の確保が重要課題である。症例数確保のために、この拡大臨床試験ネットワークを活用する。

平成22年度（初年度）に開始した、高用量ミゾリビン試験とタクロリムス試験を継続した。

平成24年6月1日、国際腎臓学会から新しいネフローゼ症候群の治療指針が発表された。新しい小児ネフローゼ症候群の治療指針により、再発時のプレドニゾロン投与量を変更した。プレドニゾロン投与量の変更には、倫理委員会の承認を必要とする。高用量ミゾリビン試験の研究責任者の施設で8月、タクロリムス試験の研究責任者の施設で9月に変更が倫理委員会で承認された。その後、他の多くの施設の倫理委員会で変更が承認された。現状では研究実施計画書の改訂に伴う症例登録の遅れ以外には、特に試験実施上の問題点は認めていない。

このように概ね試験は予定通り進んでいるが、予期しなかった再発時のプレドニゾロン投与量の変更、それに伴う倫理委員会の承認とその後の登録速度の回復のために、高用量ミゾリビン試験とタクロリムス試験ともに症例登録が当初計画より遅れている。

分担研究者

五十嵐隆
東京大学医学部小児科教授
本田雅敬
東京都立小児総合医療センター副院長
飯島一誠
神戸大学医学部小児科特命教授
中村秀文
国立成育医療センター治験管理室長
中西浩一
和歌山県立医科大学小児科講師
石倉健司
東京都立小児総合医療センター腎臓内科
医長
伊藤秀一
国立成育医療センター腎臓科医長
佐古まゆみ
国立成育医療センター治験管理室医師

A. 研究目的

日本では、年間約1300人のネフローゼ患児が新規発症例として報告されている。90%はステロイドに反応するステロイド感受性ネフローゼであるが、40-50%は再発をくりかえし（頻回再発型ネフローゼ）、長期入院の主要原因疾患となっている。

初発時ステロイド治療による寛解後早期に再発する患者は、頻回再発型に移行するリスクが高く、再発を防止する目的で、免疫抑制薬ミゾリビンの適応外使用が行われている。さらに移植等で承認されている用量では効果が不十分なために高用量が使用されている。

頻回再発型ネフローゼにおいて、再発防

止の目的で免疫抑制薬が用いられ、わが国ではシクロスポリンが第一選択薬として使用されている。しかし、2年間のシクロスポリン治療中に、50%が再発し、わが国ではこのようなシクロスポリン無効例にタクロリムスが適応外使用されている。タクロリムスは、腎移植後の免疫抑制薬として効果と安全性の面から第一選択薬となっており、コクランレビューは「頻回再発型ネフローゼにおいてタクロリムスとシクロスポリンのランダム化比較試験を行うべきである」と結論している(2009)。

本研究では、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群において再発防止の目的で広く適応外使用がおこなわれている、高用量ミゾリビン、タクロリムス治療の有効性と安全性を検証、適応承認のためのエビデンスを収集し、治療法を確立する。

初回再発の患者の多くは、腎臓専門医でない一般小児科医により治療されるため、一般小児科医も参加した拡大臨床試験ネットワークを活用し、症例数の確保に努める。一般小児科医の臨床試験への参加は、EBMの浸透と普及に貢献し、小児腎臓病患者に対する治療の均霑化と医療レベルの向上にも貢献する。

B. 研究方法

小児ステロイド感受性ネフローゼにおいて再発防止の目的で、適応外使用がおこなわれている、高用量ミゾリビン、タクロリムス治療の有効性と安全性を検証するために以下の2試験を実施する。

A) 初発寛解後早期に再発するネフローゼにおける高用量ミゾリビン治療

1. 試験名

初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした再発時標準治療(プレドニゾン治療)と高用量ミゾリビン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験

2. 目的

初発寛解後早期に再発する小児ネフロー

ゼ患者を対象としたオープンランダム化並行群間比較試験によって、高用量ミゾリビン併用治療が標準治療(再発時プレドニゾン治療)に対して頻回再発抑制効果が優性であることを検証する。

主要評価項目: 頻回再発までの期間

副次評価項目: 無再発期間, 再発回数, ステロイド総投与量, 有害事象発現割合等

3. 対象

小児ステロイド感受性ネフローゼ患者(発症年齢が2歳以上11歳未満)のうち、発症6ヶ月以内に再発しステロイド感受性を示す患者。

4. 試験治療

登録された患者に対し、ランダム化割付結果に従い、標準治療群(再発時プレドニゾン治療群)または高用量ミゾリビン併用群の試験治療を行う。

5. 目標症例数と試験実施予定期間

(1) 目標症例数: 120例(高用量ミゾリビン併用群60例, 標準治療群60例)。(2) 登録予定期間: 2011年3月~2015年2月(4年間)

(3) 試験実施予定期間: 2011年3月~2017年2月(6年間)

B) 頻回再発型ネフローゼにおけるタクロリムス治療

1. 試験名

頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

2. 目的

頻回再発型ネフローゼの小児患者を対象に、タクロリムス治療とシクロスポリン治療との間でランダム化に基づく有効性と安全性の比較検討を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

主要評価項目: 無再発期間

副次評価項目: 頻回再発までの期間, 再発回数, ステロイド総投与量, 有害事象発現割合等

3. 対象

頻回再発型ネフローゼの小児患者。

4. 試験治療

登録された患者に対し、ランダム化割付結果に従い、タクロリムス治療またはシクロスポリン治療の試験治療を行う。

5. 目標症例数と試験実施予定期間

(1) 目標症例数：120例（タクロリムス群60例、シクロスポリン群60例）

(2) 登録予定期間：2010年12月～2014年11月（4年間）

(3) 試験実施予定期間：2010年12月～2018年11月（8年間）

（倫理面への配慮）

各研究施設の倫理委員会の承認を得てから施行する。特に以下の点に配慮して研究を行う。

I. 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本研究の結果を医学雑誌等に発表する場合、患者名の暗号化を行うなどプライバシー保護には十分な留意を行い、各患者個人の結果に関しては一切公表しない。また、同意による研究開始後も患者自らの意志により研究を中止することは可能であり、研究中止後も患者個人に対し一切の不利益を生じないように努める。

II. 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法：患者さんへの「治療研究についての説明書」を用いて説明を行い、書面にて同意を得ることにより統一された説明の施行と同意の承諾に努める。また保護者のみならず可能な限り患者本人にも説明を行い、ICH E-11 及びヘルシンキ宣言に則りインフォームドアセント（口頭又は文書）の取得も行う。おこりうる利益相反については十分に説明する（「厚生労働研究における利益相反の管理に関する指針」（H20.3.31 発））

III. 治療中は定期的に腎機能、健康状態等必要な検査を行い、担当医師も副作用には十分注意をし、より細やかな対応を図ることにより事前に危険性を察知することに努め、患者個人に対し不利益や危険が生じないように努める。不利益や危険が生じた場合、早期に研究を中断し、不利益や危険に対

し対応を行う。重篤な有害事象の発生時は、直ちに主任研究者、分担研究者に報告しその評価を行い、試験の中止を含めた対応を検討し、必要であれば家族に対する説明も行う。患者に生じた健康被害への対応として研究組織賠償責任保険に加入した（「臨床研究に関する倫理指針」H21.4.1施行）

C. 結果と考察

申請者は平成15年度から臨床研究を推進し、小児腎臓病領域における質の高いエビデンス収集のための一般小児科医も参加した小児腎疾患拡大臨床試験ネットワークを構築し、臨床試験を実施している。本研究では症例数の確保が重要課題である。症例数確保のために、この拡大臨床試験ネットワークを活用する。

平成22年度（初年度）：

研究実施計画書等は完成していたので、5月に第1回班会議を開催し、研究計画等を説明した。

4月、旭化成ファーマ（ミゾリビン）とアステラス製薬（タクロリムス）に試験薬の提供を依頼した。また、事務局から各施設への試験薬搬送方法、各施設での試験薬管理・患者への試験薬提供方法等の試験薬提供体制を確立する準備を開始し、11月に試験薬提供体制を確立した。

タクロリムス治療については、アステラス製薬と医療用医薬品製造販売業公正取引協議会の審査により、11月に試験薬の提供が許可され、12月から「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」を開始した。現在までに23施設で倫理委員会の承認を得ている。

高用量ミゾリビン治療については、先行研究の結果により初発時のプレドニゾン投与方法を決めるために先行研究の目標症例数が集まった10月に中間解析を行い高用量ミゾリビン試験の研究実施計画書を確定した。2月に旭化成ファーマと医療用医薬品製造販売業公正取引協議会の審査により、

試験薬の提供が許可され、3月より「初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした再発時標準治療（プレドニゾロン治療）と高用量ミゾリビン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験」を開始した。

平成23年度（2年目）：タクロリムス試験では、試験開始12ヶ月目までに、34参加施設で倫理委員会の承認を得、15症例が登録された。ミゾリビン試験では、試験開始11ヶ月目までに、33施設で倫理委員会の承認を得、8症例が登録された。

平成24年度（3年目）：高用量ミゾリビン試験とタクロリムス試験を継続した。

平成24年6月1日、国際腎臓学会から新しいネフローゼ症候群の治療指針が発表された。新しい小児ネフローゼ症候群の治療指針では、再発時のプレドニゾロン投与量が1日最大60mgとなっている。従来から国際的に再発時にはプレドニゾロン1日最大80mgで治療がおこなわれており、今回の試験の臨床研究プロトコールでも、再発時にはプレドニゾロン1日最大80mgで治療することになっていた。6月9日班会議全体会議を開催し、再発時プレドニゾロンの投与量を検討した結果、参加施設の意向を踏まえて、1日最大80mgまたは60mgと幅を持たせることに決定した。

この会議の結論を踏まえて、6月20日、臨床研究プロトコールを「再発時プレドニゾロンの投与量1日最大80mg」から「再発時プレドニゾロンの投与量1日最大80mgまたは60mgにする」と改訂した。プレドニゾロン投与量の変更には、倫理委員会の承認を必要とした。

8月にモニタリング報告書を発行したが、高用量ミゾリビン試験、タクロリムス試験ともに、不適格症例、プロトコール逸脱症例はなかった。重篤な有害事象は高用量ミゾリビン試験の1例のみで、この症例も軽快した。2月にミゾリビン・タクロリムス血中濃度の定期的モニタリングを開始したが、登録患者の血中濃度は目標範囲内であった。このように、試験の管理は厳格に行われており、研究実施計画書の改訂に伴う

症例登録の遅れ以外には、特に試験実施上の問題点は認めなかった。

このように概ね試験は予定通り進んでいたが、予期しなかった再発時のプレドニゾロン投与量の変更、それに伴う倫理委員会の承認とその後の登録速度の回復のために、高用量ミゾリビン試験とタクロリムス試験ともに症例登録が当初計画より9-12か月遅れた。

平成25年度（4年目）：高用量ミゾリビン試験とタクロリムス試験を継続した。平成26年1月31日までに、ミゾリビン試験では、49施設で倫理委員会の承認を得、22症例が登録された。タクロリムス試験では、46参加施設で倫理委員会の承認を得、58症例が登録された。

平成26年1月にモニタリング報告書を発行したが、高用量ミゾリビン試験、タクロリムス試験ともに、不適格症例、プロトコール逸脱症例はなかった。重篤な有害事象は高用量ミゾリビン試験の1例にgrade2の感染症、タクロリムス試験の3例にgrade3の感染症と1例に骨折を認めたが、全例軽快退院した。

D. 結論

概ね試験は予定通り進んでいるが、予想しえなかった、国際腎臓学会の新ネフローゼ症候群の治療指針の発表により、投与量に係わるプロトコールの改訂、臨床研究参加施設での倫理委員会の承認を余儀なくされ、症例集積が当初計画より遅れている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 27:783-792, 2012

2. Konno K, Nakanishi K, Hishikawa S, Tanaka H, Yoshikawa N, Yasuda Y, Kobayashi E, Lefor A. Cryo-preserved porcine kidneys are feasible for teaching and training renal biopsy: "the bento kidney". *Transplantation Research* 1:1-4, 2012
3. Kurosu A, Oka N, Hamaguchi T, Yoshikawa N, Joh K. Infantile immunoglobulin a neohropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis. *Tohoku j. Exp. Med* 228:253-258, 2012
4. 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* 27:3186-3190, 2012
5. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M, for the Japanese study group of renal disease in children. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1576-1583, 2012
6. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 28:71-76, 2013
7. Ishimori S, Kaito H, Hara S, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Nephrotic-range proteinuria in an infant with thin basement membrane nephropathy. *CEN Case Rep: DOI* 10.1007/s13730-013-0063-4, 2013
8. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Nakano M, Fujita N, Iijima K, Yoshikawa N. First Japanese case of Pierson syndrome with mutations in LAMB2. *Pediatr Int* 55:229-231, 2013.
9. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M, for Japanese study group of renal disease in children. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol* 28:765-771, 2013.
10. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 28:903-909, 2013.
11. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N, for the Japanese study group of renal disease in children. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:756-762, 2013.
12. Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Molecular background of urate transporter genes in patients with exercise-induced acute kidney injury. *Am J Nephrol* 38:316-320, 2013.
13. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N,

- Yoshikawa N, Iijima K. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int.* 2013 Dec 4. doi: 10.1038/ki.2013.479.
14. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 和文論文
1. 吉川徳茂: IgA 腎症. *小児腎臓病学* 日本小児腎臓病学会編, pp226-232, 診断と治療社, 東京, 2012.
 2. 戸川寛子, 中西浩一, 吉川徳茂: 髄質嚢胞腎. *腎臓症候群(第2版) - その他の腎臓疾患を含めて - 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ* 17:600-602, 2012.
 3. 吉川徳茂: IgA 腎症. "今日の小児治療指針第15版" 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅総編, pp574, 医学書院, 東京, 2012.
 4. 中西浩一, 吉川徳茂: 遺伝子診断の臨床応用-ネフローゼ症候群, 腎・泌尿器. *小児内科* 44(2): 210-215, 2012.
 5. 重松秀一, 木村玄次郎, 吉川徳茂, 酒井清孝, 菱田明, 酒井紀: 腎臓の研究. *腎臓* 34(3): 241-256, 2012.
 6. 中西浩一, 吉川徳茂, 服部元史: 常染色体劣性多発性嚢胞腎-疫学と臨床. 特集: 多発性嚢胞腎, *腎臓* 34(3): 194-200, 2012.
 7. 中西浩一, 吉川徳茂: 多発性嚢胞腎(小児). *腎と透析* 2012 増刊号: 445-449, 2012.
 8. 中西浩一, 吉川徳茂: ARPKD の基礎と臨床-最新の知見 特集: 多発性嚢胞腎-最新の知見と今後の課題. *日本腎臓学会誌* 54(4): 534-537, 2012.
 9. 吉川徳茂: 遺伝性腎疾患 特集: 周産期と腎. *周産期医学* 42(9): 1091-1094, 2012.
 10. 中西浩一, 吉川徳茂: 遺伝性腎炎(Alport症候群). *小児疾患の診断治療基準* 第4版 小児内科 44 増刊号: 630-631, 2012.
 11. 中西浩一, 吉川徳茂: 繊毛病. *日本小児腎臓病学会雑誌* 25(2): 127-131, 2012.
 12. 吉川徳茂, 遠藤文夫, 香美祥二, 加藤光広, 小崎健次郎, 白石公, 高木正稔, 中村秀文, 野口篤子, 森臨太郎, 高橋孝雄, 井田博幸, 大園恵一, 小島勢二, 五十嵐隆: 日本の小児科学研究の現況. *日本小児科学会雑誌* 116(12): 173-175, 2012.
 13. 吉川徳茂: 小児の慢性腎炎症候群. 今日の治療指針 2013 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編, pp1213, 医学書院, 東京, 2013.
 14. 吉川徳茂: 血尿. *小児内科* 44 増刊号: 70-71, 2012.
 15. 中西浩一, 吉川徳茂: 浮腫・腹痛・悪心を主訴に受診した12歳男性. *New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 腎臓疾患* 第2版 榎野 博史編, pp1-12, 日本医事新報社, 東京, 2013.
 16. 中西浩一, 吉川徳茂: 遺伝性嚢胞性疾患. *臨床腎臓内科学* 安田 隆, 平和伸仁, 小山雄太編, pp742-747, 南山堂, 東京, 2013.
 17. 中西浩一, 吉川徳茂: 疾患固有の管理・治療 4. 小児のCKD. *CKD(慢性腎臓病)慢性腎不全 改訂第2版 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC11*, pp192-200, 最新医学社, 大阪, 2013.
 18. 吉川徳茂: Alport 症候群. *腎臓疾患治療薬マニュアル* 2013-14 腎と透析編集委員会編, pp232-235, 東京医学書, 東京, 2013.
 19. 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂: <腎機能検査>ピラジナマイド抑制試験, プロベ

- ネシド試験. 小児内科 45(5):2013-2015, 2013.
20. 吉川徳茂: EBM 確立のための臨床研究. 日本小児腎不全学会雑誌 33: 10-12, 2013.
 21. 吉川徳茂: 紫斑病性腎炎. 腎臓病薬物療法実践ガイド 丹羽利光編, pp295-300, 中山書店, 東京, 2013.
2. 学会発表
国際学会
* INVITED LECTURE
1. Yoshikawa N. Clinical research activities in children in Japan. The 63rd Annual Fall Meeting of The Korean Pediatric Society, Seoul, Korean, 2013
 2. Yoshikawa N. IgA nephropathy in children. 20th Annual meeting of Korean Society of Pediatric Nephrology, Seoul, Korean, 2013
- * 一般演題
3. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Ishimori S, Kaito H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Histological predictors of treatment efficacy in severe childhood IgA Nephropathy (IgAN): Validation of the oxford classification of IgAN(Ox C). 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2012.
 4. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Ohtsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Ninchoji T, Morisada N, Nakanishi K, Yoshikawa N., Iijima K. Genetical and clinical aspects of X-Linked alport syndrome in males with positive staining of the $\alpha 5(IV)$ chain. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2012.
 5. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Possible contribution of fibrocytes to renal fibrosis in cpk mouse, a model of ARPKD. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2012.
 6. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N., Iijima K. Clinical characteristics and mutational pattern of genetically-proven gitelman's syndrome. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2012.
 7. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Possible contribution of fibrocytes to renal fibrosis in cpk mouse, a model of ARPKD. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, 2013.
 8. Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. The relationship between timing of renal biopsy and pathological variables of the Oxford classification [OX] in childhood IgA Nephropathy. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, 2013.
 9. Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. Mutation analysis in Japanese patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, 2013.
 10. Matsunoshita N, Kaito H, Hara S, Ohtsubo H, Ishimori S, Ninchoji T, Hamahira K, Yoshikawa N., Iijima K. A case of C3 glomerulonephritis in a 6-month-old infant accompanied by

- glomerular endothelial injury : the expanding spectrum of complement-mediated kidney diseases. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, 2013.
11. Ninchoji T, Kaito H, Matsunoshita N, Ishimori S, Yoshikawa N, Iijima K. Actual outcome and problems associated with cyclosporine treatment in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, 2013.
 12. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, 2013.
 13. Sako Nakamura M, Iijima K, Saito Oba M, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized trial. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, 2013.
 14. Mullyana O, Kaito H, Matsunoshita N, Ishimori S, Ninchoji T, Yoshikawa N, Iijima K. Prevention of FSGS recurrence by a combination of pre-transplant bilateral nephrectomy, rituximab and plasma exchange: two case reports. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, 2013.
 15. Kaito H, Nozu K, Oka M, Morisada N, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Natural history and protein expression pattern in autosomal recessive alport syndrome based on the comprehensive strategy for genetic analysis. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Atlanta, USA, 2013.
 16. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Smad3 phosphorylated at both linker and COOH-terminal regions in cyst-lining epithelia in cpk mouse, a model of ARPKD. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Atlanta, USA, 2013.
 17. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hama T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Investigation of principal mechanism for renal sodium retention in children with idiopathic nephrotic syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Atlanta, USA, 2013.
 18. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Crescentic IgA nephropathy (C-IgAN) in children. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Atlanta, USA, 2013.
 19. Yoshikawa N, Nakanishi K, S Oba M, Sako M, Ohashi Y, Iijima K for Japanese study group of kidney disease in children (JSKDC). Increased duration and dose of prednisolone (PSL) treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Atlanta, USA, 2013.

国内学会

1. 吉川徳茂: 特別講演「EBM 確立のための臨床研究」. 第 34 回日本小児腎不全学会学術集会, 兵庫, 2012
 2. 吉川徳茂: 教育講演「よくわかる腎臓病講座」エビデンスに基づいた小児 CKD の治療. 第 42 回日本腎臓学会西部学術大会, 沖縄, 2012
 3. 吉川徳茂: シンポジウム「小児科医療における EBM と臨床研究の向上のために」大規模臨床試験の実際Ⅱ, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 博多, 2012
- G. 知的所有権の出現登録状況
なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と
拡大臨床試験体制整備
分担研究報告書
（主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

「ネフローゼ症候群の分子病態の解析」

分担研究者 五十嵐 隆
所属および役職：国立成育医療研究センター理事長・総長
（共同研究者 張田豊）

研究要旨

蛋白尿発症の要因として糸球体上皮細胞間接着構造であるスリット膜の機能不全が注目を集めている。小児ネフローゼ症候群に対しての初期治療の確立を目指すにあたり、ネフローゼ症候群発症機序についての分子レベルでの解析を試みた。これまでにさまざまなスリット膜分子の異常により蛋白尿が発症するメカニズムが報告されているが、遺伝子変異で説明のつく患者は極めて少数であり、多くのネフローゼ患者における蛋白尿発症の原因は不明な点が多い。私どもはネフローゼ症候群患者の腎組織を用い分子レベルで生じる変化を組織学的に検討した。その結果、糸球体上皮細胞におけるMYH9(Myosin Heavy Chain 9)の発現が特発性ネフローゼ症候群患者で著しく低下することを見いだした。また膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)ではメサンギウム細胞におけるEPLIN(Epithelial protein lost in neoplasm)の発現が低下し、この変化がメサンギウム細胞の遊走性と関係することを見いだした。本研究成果はネフローゼ症候群発症において糸球体における細胞骨格系の制御が重要なターゲットであることを示唆している。

A. 研究目的

長年糸球体濾過機構の主体は基底膜とされ、そのチャージバリアとサイズバリアの機能障害が蛋白尿発症に寄与していると考えられていた。しかし近年の分子生物学的手法の進歩に伴い、先天性ネフローゼ症候群や家族性糸球体硬化症の原因分子（Nephrin、Podocin、Neph1、

CD2AP 等）が同定され、それらがいずれも糸球体上皮細胞(podocyte)に存在することから、podocyte が濾過機構の焦点として注目されることになった。

Podocyte は一次突起の先でさらに細かい足突起を伸ばし糸球体毛細血管の外側全体を取り囲んでいる。足突起間にはスリット膜と呼ばれる細胞間接着構造が存