

なった。

トランジション症例の抱える最大の医学的問題点は薬剤による有害事象である。特に PSL による有害事象である低身長や重度白内障、大腿骨頭壊死などが認められ、今後、このようなトランジション症例について、PSL の有害事象を軽減させ得るような管理方法について、前方視的検討を含めた研究が必要と思われる。

成人期へのトランジション症例は PSL 以外の免疫抑制剤の投与期間も長くなるため、これらの副作用も問題となることが予測される。CyA の内服により約 80% の症例で無再発を維持できるとの報告があるが、その一方で問題となるのは長期投与に伴う慢性腎毒性である。Iijima らの報告では、2 年間を超える CyA の長期投与は、間質の線維化など不可逆性腎障害のリスクファクターとされている。現在のところ腎組織病変を予測するバイオマーカーは存在せず、その診断は唯一腎生検組織所見でのみ可能である。そのため CyA 内服時は定期的に腎生検を行い、腎毒性の有無を評価することが日本小児腎臓病学会小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドラインにも明記されている。今回の検討では、CyA 慢性腎毒性を全体の 35% に認めたものの、全例細動脈の hyalinosis にとどまっていた。hyalinosis のみを呈する CyA 慢性腎毒性は可逆性であり、約半年から 1 年の休薬期間を設けることで解除されることが報告されている。今回の我々の検討から、定期的な

腎生検により腎毒性の評価を行うことによつて、2 年以上の CyA 投与も比較的安かつ有効に行い得ることが示された。

今回の検討では、最終観察時無投薬で寛解を維持しているものはわずか 3 名に過ぎなかった。つまりトランジション症例の大半は、成人期を迎えてもなお寛解維持療法を要する病態である。このような中で大きな問題のひとつとなるのが経済的負担である。小慢事業は、小児慢性疾患のうち特定の疾患について研究を推進し、併せて患者家族の医療費負担を軽減するため医療費助成を行う国家的事業である。新規申請は 18 歳未満、継続申請は 20 歳未満の患者が対象となり、年間約 10 万人が医療費受給を受けている。2006 年度小慢事業非継続症例の経過に関する実態調査によると、継続申請を行わなかった理由のうち「年齢が対象外となったため」との項目が該当する割合は全体の 16 % を占めていた。本事業における自己負担額は所得によって異なるが、外来通院時の負担額は最大月 5750 円で、院外処方による保険調剤に自己負担金は発生しない。その一方、20 歳以降の患者に対する経済的支援は通常行われず、CyA や MZR などの高額な免疫抑制剤も通常通り医療保険による負担が求められる。今回の検討では、最終観察時に就労していたものはわずか 40% で、さらにこの中には非正規雇用も含まれることから、成人後も小慢事業にかかわる何らかの医療費助成制度を求めている患者が

多いことが予測される。実際、小慢事業申請可能年齢を過ぎて最終観察時に免疫抑制剤の継続投与が必要と主治医に判断された患者 10 名のうち 4 名は、PSL の継続投与を選択していたが、これらの患者は全て、経済的理由から他の免疫抑制剤の併用・移行は困難と訴える症例であった。トランジション症例も小児期同様寛解維持を目指した治療戦略が必要であるにもかかわらず、小慢事業の非適用年齢となると、経済的な理由から免疫抑制剤の代替として PSL の長期投与を余儀なくされる例も少なくないことが示された。頻回再発型・ステロイド依存性のトランジション症例の管理には、医療費助成拡充をはじめとした社会的側面からのアプローチも非常に重要である。

E. 結論

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群におけるトランジション症例では、各種薬剤による有害事象が高率に発生していた。また一方で、定期的な腎生検により腎毒性の評価を行うことによって、2 年以上の比較的長期にわたる CyA 投与も有効かつ安全に行い得ることが明らかとなった。トランジション症例の多くは成人期においても寛解維持目的に何らかの免疫抑制剤が必要であった。しかしながら小慢事業が非適用となるため免疫抑制剤の使用が経済的に難しくなり、有害事象を抱えながらも寛解維持を目的に PSL の内服を継続せざるを得ない症

例も多いことが示された。

トランジション症例の管理には小慢事業にかわる医療費助成も重要な課題である。

なお、2013 年に日本小児腎臓病学会によって作成された小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 では、上記の問題点も含む移行医療についても記載されていることを付記する。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1) 論文発表

英文論文

1. 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 α 5 chain. *Kidney Int*. 2013 Dec 4. [Epub ahead of print]
2. 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]
3. Lee T, Takeshima Y, Kusunoki N, Awano H, Yagi M, Matsuo M, Iijima K. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet*. 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]
 4. Yamamoto N, Nishimura N, Takeuchi M, Ito T, Yokozaki H, Hirase S, Kubokawa I, Mori T, Yanai T, Hayakawa A, Takeshima Y, Nishio H, Matsuo M, Imadome KI, Iijima K. The emergence of CD20-/CD19-tumor cells after rituximab therapy for Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2013 Oct 30. [Epub ahead of print]
 5. Awano H, Lee T, Yagi M, Masamune A, Kume K, Takeshima Y, Iijima K. Childhood-onset hereditary pancreatitis with mutations in the CT gene and SPINK1 gene. *Pediatr Int*. 55(5) : 646-9, 2013.
 6. Fujioka K, Morioka I, Honda S, Tsukahara Y, Miwa A, Shibata A, Tanimura K, Yokoyama N, Yamada H, Iijima K. Severe retinopathy of prematurity with retinal detachment in monozygotic twins. *Pediatr Int*. 55(3) : 366-8, 2013.
 7. Hartomo TB, Kozaki A, Hasegawa D, Pham TVH, Yamamoto N, Saitoh A, Ishida T, Kawasaki K, Kosaka Y, Ohashi H, Yamamoto T, Morikawa S, Hirase S, Kubokawa I, Mori T, Yanai T, Hayakawa A, Takeshima Y, Iijima K, Matsuo M, Nishio H, Nishimura N. Minimal residual disease monitoring in neuroblastoma patients based on the expression of a set of real-time RT-PCR markers in tumor-initiating cells. *Oncol Rep*. 29(4) : 1629-36, 2013.
 8. Hashimoto F, Nishiumi S, Miyake O, Takeichi H, Chitose M, Ohtsubo H, Ishimori S, Ninchoji T, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Morioka I, Fukuoka H, Yoshida M, Iijima K. Metabolomics analysis of umbilical cord blood clarifies changes in saccharides associated with delivery method. *Early Hum Dev*. 89(5) : 315-20, 2013.
 9. Hayakawa A, Hirase S, Matsunoshita N, Yamamoto N, Kubokawa I, Mori T, Yanai T, Maniwa Y, Iijima K. Primary pediatric endobronchial Ewing sarcoma family of tumors. *Am J Case Rep*. 14 : 67-9, 2013.
 10. Hayakawa A, Shimotake N, Kubokawa I, Mitsuda Y, Mori T, Yanai T, Muramaki M, Miyake H,

- Fujisawa M, Iijima K. Primary pediatric stage III renal diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Case Rep.* 14 : 34-7, 2013.
11. Ishimori S, Kaito H, Matsunoshita N, Otsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Nozu K, Morisada N, Iijima K. SLC26A3 gene analysis in patients with Bartter and Gitelman syndromes and the clinical characteristics of patients with unidentified mutations. *Kobe J Med Sci.* 59(2) : e36-43, 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(4) : 316-20, 2013.
 13. Kamei K, Ogura M, Ishimori S, Kaito H, Iijima K, Ito S. Acute kidney injury after acute gastroenteritis in an infant with hereditary hypouricemia. *Eur J Pediatr.* 2013 May 8. [Epub ahead of print]
 14. Lee T, Takeshima Y, Okizuka Y, Hamahira K, Kusunoki N, Awano H, Yagi M, Sakai N, Matsuo M, Iijima K. A Japanese child with geleophysic dysplasia caused by a novel mutation of FBN1. *Gene.* 512(2) : 456-9, 2013.
 15. Matsuo K, Morioka I, Oda M, Kobayashi Y, Nakamachi Y, Kawano S, Nagasaka M, Koda T, Yokota T, Morikawa S, Miwa A, Shibata A, Minematsu T, Inoue N, Yamada H, Iijima K. Quantitative evaluation of ventricular dilatation using computed tomography in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev.* 2013 Jan 11. [Epub ahead of print]
 16. Morioka I, Miwa A, Yokota T, Huu CT, Nagasaka M, Koda T, Matsuo K, Morikawa S, Shibata A, Hisamatsu C, Nishio H, Yamada H, Nishijima E, Iijima K. Severely high serum unbound bilirubin level after abdominal surgery in a newborn. *Pediatr Int.* 55(3) : e59-62, 2013.
 17. Morioka I, Yahata M, Shibata A, Miwa A, Yokota T, Jikimoto T, Nakamura M, Lee JJ, Yoshida H, Yamada H, Arakawa S, Iijima K. Impact of pre-emptive contact precautions for outborn neonates on the incidence of healthcare-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission in a Japanese neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 84(1) : 66-70, 2013.
 18. Nakagawa T, Takeuchi A, Kakiuchi R, Lee T, Yagi M, Awano H, Iijima K, Takeshima Y, Urade Y, Matsuo M. A prostaglandin D2 metabolite is elevated in the urine of Duchenne muscular dystrophy patients and increases further from 8 years old. *Clin Chim Acta.* 423 : 10-4, 2013.

19. 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. *Pediatr Int.* 8(5):756-62, 2013
20. 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(1) : 71-6, 2013.
21. 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(2) : 229-31, 2013.
22. Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Keneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol.* 17(6) : 872-6, 2013.
23. Yokota T, Morioka I, Kodera T, Morisawa T, Sato I, Kawano S, Koda T, Matsuo K, Fujioka K, Morikawa S, Miwa A, Shibata A, Yokoyama N, Yonetani M, Yamada H, Nakamura H, Iijima K. Novel treatment strategy for Japanese newborns with high serum unbound bilirubin. *Pediatr Int.* 55(1) : 54-9, 2013.
24. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 28(6):903-9, 2013
25. 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(5):765-71, 2013
26. 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 Reports.* in press
27. Ogawa A, Kitamura S, Nakayama K, Sugiyama H, Morisada N, Iijima K, Makino H. Right hypoplastic kidney. *Kidney Int.* 2012;82(9):1037.
28. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):257-64.
29. Yokota T, Morioka I, Kodera T,

- Morisawa T, Sato I, Kawano S, Koda T, Matsuo K, Fujioka K, Morikawa S, Miwa A, Shibata A, Yokoyama N, Yonetani M, Yamada H, Nakamura H, Iijima K. Novel treatment strategy for Japanese newborns with high serum unbound bilirubin. *Pediatr Int*. 2012 Sep 17. [Epub ahead of print]
30. Yanai T, Hirase S, Matsunoshita N, Yamamoto N, Ninchoji T, Kubokawa I, Mori T, Hayakawa A, Takeshima Y, Iijima K, Matsuo M. Place of death of pediatric cancer patients in a single institute during 7 years. *Kobe J Med Sci*. 2012;58(2):E33-40.
31. 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*. 2013;28(1):71-6.
32. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M; 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*. 2012;7(10):1576-83
33. Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum β 2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Jul 14. [Epub ahead of print]
34. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K; Japanese Society for Pediatric Nephrology, the Committee of Measures for Pediatric CKD. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr*. 2012;171(9):1401-4.
35. Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1621-5.
36. Pham TV, Hartomo TB, Lee MJ, Hasegawa D, Ishida T, Kawasaki K, Kosaka Y, Yamamoto T, Morikawa S, Yamamoto N, Kubokawa I, Mori T, Yanai T, Hayakawa A, Takeshima Y, Iijima K, Matsuo M, Nishio H, Nishimura N. Rab15 alternative splicing is altered in spheres of neuroblastoma cells. *Oncol Rep*. 2012;27(6):2045-9.
37. 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;27(7):1189-92.
38. 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;27(8):3186-90.
39. Oyazato Y, Iijima K, Emi M, Sekine T, Kamei K, Takanashi J, Nakao H, Namai Y, Nozu K, Matsuo M. Molecular analysis of TSC2/PKD1 contiguous gene deletion syndrome. *Kobe J Med Sci*. 2011;57(1):E1-10.
40. 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*. 2012;27(5):783-92.
- ロタウイルス腸炎後に急性腎不全となった遺伝性低尿酸血症の男児例。日本小児腎不全学会雑誌 33 : 140-142, 2013.
3. 森貞直哉, 飯島一誠【クローズアップ 新しい子どもの病気】水・電解質疾患 原因が解明された既存疾患 先天性腎尿路奇形の遺伝子変異。小児内科 45(6) : 1077-1078, 2013.
4. 石森真吾, 貝藤裕史, 松野下夏樹, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 原重雄, 吉川徳茂, 飯島一誠。肉眼的血尿に伴い急性腎障害を呈した IgA 腎症の 1 例。日本小児腎不全学会雑誌 33 : 197-199, 2013.
5. 石森真吾, 貝藤裕史, 大坪裕美, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 橋村裕也, 森貞直哉, 飯島一誠。小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者の成人期における現状と問題点。日本小児科学会雑誌 117(1) : 90-96, 2013.
6. 石森真吾, 貝藤裕史, 飯島一誠【クローズアップ 図説 最新の小児科処置】中間尿採取、採尿パック、導尿、膀胱穿刺。小児内科 45(4) : 662-667, 2013.
7. 石村武志, 小川悟史, 貝藤裕史, 村蒔基次, 竹田雅, 三宅秀明, 田中一志, 西慎一, 飯島一誠, 藤澤正人。体重 15kg 前後の小児に対する腎移植術式に関する検討。日本小児腎不全学会雑誌 33 : 241-243, 2013.
8. 藤岡一路, 森岡一朗, 長坂美和子, 香田翼, 松尾希世美, 横田知之, 森川悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 山田秀人, 飯島一誠。日本人

邦文論文

1. 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠【腎疾患治療薬マニュアル 2013-14】腎疾患に対する薬剤の使用法 Bartter 症候群、Gitelman 症候群。腎と透析 74(増刊) : 280-282, 2013.
2. 亀井宏一, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 石森真吾, 貝藤裕史, 飯島一誠, 伊藤秀一。

- Small-for-Gestational Age 児における血管内皮増殖因子遺伝子多型の関与の検討。日本未熟児新生児学会雑誌 25(2) : 231-236, 2013.
9. 藤岡一路, 飯島一誠。個人輸入不活化ポリオワクチンの接種状況。日本小児科学会雑誌 117(4) : 766-772, 2013.
 10. 飯島一誠【最新の腎疾患診療】 小児ネフローゼ症候群の診療。臨牀と研究 90(5) : 629-634, 2013.
 11. 森貞直哉, 橋村裕也, 栗野宏之, 久保川育子, 中川 卓, 池田真理子, 梶山瑞隆, 石田明人, 竹島泰弘, 飯島一誠。神戸こども初期急病センターを受診した血糖値異常症例の検討。日本小児救急医学会雑誌 12(3) : 375-379, 2013
 12. 野津寛大, 貝藤裕史, 飯島一誠, 五十嵐 隆, Clinical nephrology 水電解質異常 遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症(Salt-losing tubulopathy)の分子病態 Bartter症候群, Gitelman症候群における統一疾患名の提唱, Annual Review腎臓 2012 : 178-186, 2012.
 13. 浜 武継, 中西浩一, 中西直之, 向山弘展, 島 友子, 原田 智, 木岡直美, 橋村裕也, 貝藤裕史, 鈴木光幸, 宮下律子, 飯島一誠, 吉川徳茂、遺伝性膀胱炎を合併し非典型的運動後急性腎不全を併発した腎性低尿酸血症の1例、日本小児腎不全学会雑誌 32 : 253-254, 2012.
 14. 飯島一誠、【クローズアップ腎・泌尿器】 管理・治療の進歩 ステロイド感受性ネフローゼ症候群、小児内科 44(2) : 241-245, 2012.
 15. 飯島一誠、【ネフローゼ症候群治療の最前線】 微小変化型ネフローゼ症候群 小児(頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ)、腎と透析 72(6) : 825-828, 2012.
 16. 森貞直哉, 飯島一誠、【腎臓症候群(第2版)上-その他の腎臓疾患を含めて-】 先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群鰓弓耳、(branchio-oto-renal: BOR)症候群、日本臨床 別冊(腎臓症候群(上)) : 461-464, 2012.
 17. 森岡一朗, 万代ツルエ, 香田 翼, 松尾希世美, 横田知之, 藤岡一路, 森川 悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 園山綾子, 谷村憲司, 北山真次, 横山直樹, 飯島一誠, 山田秀人、長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価 長期予後からみた出生前診断と治療 母体及び胎盤・臍帯要因で極低出生体重児として出生した重度胎児発育不全児の3歳時の精神運動発達、周産期学シンポジウム (30) : 53-59, 2012.
 18. 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1症例、日本小児腎不全学会雑誌 32 : 108-110, 2012.
 19. 貝藤裕史, 飯島一誠、【知っておきたい内科症候群】 腎臓《小児に認められる症候群》 バトラー・オルブライト症候群、内科 109(6) : 1368-1369, 2012.
 20. 貝藤裕史, 飯島一誠、【知っておきたい内科症候群】 腎臓《小児に認められる症候群》 TINU症候群、内科 109(6) : 1372-1373, 2012.
 21. 貝藤裕史, 飯島一誠、【腎疾患治療マニュアル2012-13】 尿細管疾患 尿細管機能異常症 Bartter症候群 /Gitelman症候群、腎と透析 72(増刊) : 380-383, 2012.
 22. 矢内友子, 神吉直宙, 加藤 威, 松野下夏樹, 平瀬敏志, 山本暢之, 江尻浩隆, 久保川育子, 三輪明弘, 森健, 森岡一朗, 早川 晶, 竹島泰弘, 飯島一誠、乳児血管腫に対するβ遮断

- 薬の治療経験、兵庫県小児科医会報 58 : 23-25, 2012.
23. 久保川育子, 早川晶, 山本暢之, 豊嶋大作, 光田好寛, 森 健, 矢内友子, 原仁美, 河本旭哉, 岸本健太, 秋末敏宏, 飯島一誠, 松尾雅文、タンデム自家造血細胞移植併用大量化学療法を施行後 3 年寛解を維持している初診時全身骨髄転移陽性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の 1 例、日本小児血液・がん学会雑誌 49(1),(2) : 115-120, 2012.
 24. 飯島一誠、ネフローゼ症候群、メディカル朝日 41(12) : 76-78, 2012
 25. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 飯島一誠、制御性 T 細胞とネフローゼ症候群、日本小児科腎臓病学会雑誌 25(2) : 137-141, 2012.
 26. 飯島一誠、【免疫抑制薬の臨床応用実践論】 微小変化型ネフローゼ症候、炎症と免疫 20(6) : 621-625, 2012.
3. Ninchoji T, Kaito H, Matsunoshita N, Ishimori S, Yoshikawa N, Iijima K. Actual outcome and problem of cyclosporine treatment in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. The Sixteenth Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, 2013
 4. Morisada N, Taniguchi-Ikeda M, Ishimori S, Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Adachi M, Takeshima Y, Sekine T, Iijima K. Heterozygous microdeletion of 16q covering SALL1 and RPGRIP1L could be a novel contiguous gene syndrome with renal impairment. American Society of Human Genetics, Boston, 2013
 5. 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. American Society of Nephrology KIDNEY WEEK 2013, Atlanta, 2013
 6. 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. American Society of Nephrology KIDNEY WEEK 2013, Atlanta, 2013
 7. Oda M, Kitajima K, Konishi J, Iwama Y, Fujii M, Sugimura K, Morioka I, Iijima K, Tanimura K, Yamada H. Imaging of congenital cytomegalovirus infection (CCMVI), European Congress of Radiology 2012 Vienna, 2012.
 8. Miwa A, Morioka I, Koda T, Matsuo K, Yokota T, Fujioka K, Morikawa S, Shibata A, Yokoyama N, Nakamura

2) 学会発表

国際学会

1. Iijima K, Sako M, Nozu K, Tsuchida N, Tanaka R, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y. Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Rituximab for the Treatment of Childhood-Onset Refractory nephrotic syndrome. The Sixteenth Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, 2013
2. Matsunoshita N, Kaito H, Hara S, 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-related kidney diseases. The Sixteenth Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, 2013

- H, Iijima K. Correlation and precision of serum free bilirubin concentrations in term or late-preterm newborns determined by single and two peroxidase concentration methods using a FDA-approved analyzer. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Boston, 2012.
9. Matsuo K, Morioka I, Oda M, Koda T, Yokota T, Fujioka K, Morikawa S, Miwa A, Shibata A, Tanimura K, Enomoto M, Kobayashi Y, Nakamachi Y, Kawano S, Yokoyama N, Yamada H, Iijima K. Ventricular dilatation is associated with abnormalities of auditory brainstem response in infants with congenital cytomegalovirus infection. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Boston, 2012.
 10. Fujioka K, Morioka I, Yagi M, Koda T, Matsuo K, Yokota T, Morikawa S, Miwa A, Shibata A, Yokoyama N, Takeshima Y, Yamada H, Iijima K. Vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms in newborns with intrauterine growth restriction. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Boston, 2012.
 11. Awano H, Lee T, Yagi M, Takeshima Y, Matsuo M, Iijima K. Dystrophin Gene Mutations in Three Dystrophinopathy Patients with Severe Cardiomyopathy. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Boston, 2012.
 12. Iijima K. Genetic approaches in pediatric nephrology. Japan-Korea The 10th Pediatric Nephrology Seminar 2012, Tokyo, 2012.
 13. Ninchoji T, Kaito H, Otsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Hashimura Y, Morisada N, Kawasaki A, Yamaguchi M, Iijima K. Hyponatremic Hypertensive Syndrome in an Infant Child Presenting as Nephrotic Syndrome: a Case Report. Japan-Korea The 10th Pediatric Nephrology Seminar 2012, Tokyo, 2012.
 14. Morioka I, Shibata A, Miwa A, Yokoyama N, Yahata M, Lee M, Yoshida H, Arakawa S, Yamada H, Iijima K. Impact of pre-emptive contact precautions for outborn patients on the incidence of nosocomial MRSA transmission in a Japanese neonatal intensive care unit. 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research Conference, Seoul, 2012.
 15. Tri Budi Hartomo, Thi Van Huyen Pham, Hasegawa D, Kosaka Y, Hayakawa A, Takeshima Y, Iijima K, Matsuo M, Nishio H, Nishimura N. Rab15 alternative splicing correlates with differentiation of neuroblastoma cells. The Advances in Neuroblastoma Research 2012 Conference, Toronto, 2012.
 16. Tanaka A, Hasegawa D, Tri Budi Hartomo, Ishida T, Kawasaki K, Kosaka Y, Iijima K, Matsuo M, Nishio H, Nishimura N. Minimal residual disease monitoring in neuroblastoma patients by a set of real-time RT-PCR markers. The Advances in Neuroblastoma Research 2012 Conference, Toronto, 2012.
 17. Ishimori S, Kaito H, Otsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Hashimura Y, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K. Clinicopathological characteristics and kidney outcome of childhood-onset lupus nephritis with acute kidney injury: from the multicenter study in Japan. 45th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, Krakow, 2012.
 18. Hisamatsu C, Okata Y, Matsuo K,

- Morioka I, Iijima K, Nishijima E. Intraventricular hemorrhage as a risk factor for intestinal obstruction in very low birth-weight infants. 23rd Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons, Seoul, 2012.
19. Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S, Tanimura K, Ebina Y, Iijima K, Yamada H. Awareness and Knowledge of CMV Infection in Japanese Pregnant Women. 14th International CMV/BetaHerpesvirus Workshop, San Francisco, 2012.
 20. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Clinical characteristics and mutational pattern of genetically-proven Gitelman's syndrome. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 21. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, 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. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 22. 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) American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 23. Iijima K, Sako M, Tuchida N, Ohashi Y. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset refractory nephrotic syndrome. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 24. Kamijo M, Tamura M, Ishimatsu N, Miyamoto T, Serino R, Kabashima N, Kanegae K, Furuno Y, Bando K, Nakamata J, Kuma A, Ishimori S, Morisada N, Iijima K, Otsuji Y. A novel UMOD mutation in a family with medullary cystic kidney disease type 2. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 25. 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. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 26. 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. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 27. Yagi M, Kusunoki N, Lee T, Awano H, Yokota T, Miwa A, Shibata A, Morioka I, Takeshima Y, Iijima K. Standard value of urine HVA/VMA ratio in the early neonatal period to screen for Menkes disease. The American Society of Human Genetics, the 62th Annual Meeting San Francisco 2012.
 28. Nishida A, Takeshima Y, Kataoka N, Yagi M, Awano H, Lee T, Iijima K, Hagiwara M, Matsuo M. A small chemical, TG003, enhances skipping of mutated dystrophin exons: the third example revealing a decrease of exonic splicing enhancer density in common. The American Society of

国内学会

1. 石森真吾, 松野下夏樹, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 飯島一誠。小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者の成人期における現状と問題点。第 116 回日本小児科学会学術集会、広島、2013
2. 飯島一誠, 佐古まゆみ, 大橋靖雄。小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ他施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験。第 56 回日本腎臓学会学術総会、東京、2013
3. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 松野下夏樹, 石森真吾, 吉川徳茂, 飯島一誠。小児特発性ネフローゼ症候群におけるステロイド反応性と蛍光免疫染色所見との関連。第 56 回日本腎臓学会学術総会、東京、2013
4. 飯島一誠。遺伝性腎疾患の最近の知見。第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会、徳島、2013
5. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 石森真吾, 松野下夏樹, 吉川徳茂, 飯島一誠。ステロイド感受性ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン投与の現状と問題点。第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会、徳島、2013
6. 野津寛大, Williams Sweeney, Emma Schwasingar, Nicholas Kampa, 飯島一誠, Ellis Avner。常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の間質線維化における上皮間葉系形質転換(EMT)の関与に関する研究。第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会、徳島、2013
7. 松野下夏樹, 貝藤裕史, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 野津寛大, 吉川徳茂, 飯島一誠。ネフローゼ症候群を呈した X 染色体連鎖型 Alport 症候群の 2 例。第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会、徳島、2013
8. 飯島一誠。CAKUT の分子遺伝学的アプローチ。第 22 回日本小児泌尿器科学会総会、東京、2013
9. 森貞直哉, 野田俊輔, 降旗めぐみ, 池田真理子, 竹島泰弘, 飯島一誠。総排泄腔遺残をともなった 1q21.1 欠失症候群の 1 女児例。日本人類遺伝学会第 58 回大会、仙台、2013
10. 森岡一朗, 八幡真理子, 吉田弘之, 阿部泰尚, 李宗子, 荒川創一, 飯島一誠。院外出生児に対する先制的接触感染予防策は NICU の MRSA 院内感染を減少させる。第 27 回日本環境感染学会、福岡、2012。
11. 森岡一朗, 万代ツルエ, 香田翼, 松尾希世美, 横田知之, 藤岡一路, 森川悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 園山綾子, 谷村憲司, 北山真次, 横山直樹, 飯島一誠, 山田秀人。母体及び胎盤臍帯要因で極低出生体重児として出生した重度胎児発育不全児の 3 歳時の精神運動発達。第 30 回周産期学シンポジウム、東京、2012。
12. 山本暢之, 平瀬敏志, 松野下夏樹, 森健, 矢内友子, 早川晶, 竹島泰弘, 飯島一誠, 松尾雅文。非血縁者間同種骨髄移植後に EBV 関連リンパ増殖症および血球貧食症候群を合併し致死経過をとった未分化大細胞性リンパ種の 1 例。第 34 回日本造血細胞移植学会総会、大阪、2012。
13. 小田麻生, 北島一宏, 小西淳也, 岩間祐基, 藤井正彦, 杉村和朗, 森岡一朗, 飯島一誠, 谷村憲司, 山田秀人。先天性サイトメガロウイルス症胎児 MRI を中心に。第 71 回日本医学放射線学会、横浜、2012。
14. 貝森淳哉, 市丸直嗣, 橋本総子, Fu Xuejun, 橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠, 猪阪善隆, 楽木宏実, 高原史郎。Alu element 再配列遺伝子異常による常染色体劣性 Alport 症候群の兄妹に対するその hetero carrier 両親からの生体腎移植。第 49 回日本臨床分子医学会学術集会、京都、2012。
15. 松尾希世美, 森岡一朗, 香田翼, 横

- 田知之, 藤岡一路, 森川悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 横山直樹, 飯島一誠. 母体に基礎疾患のない成熟児に発症した早発型ビタミン K 欠乏性出血症の 5 例、第 115 回日本小児科学会学術集会、福岡、2012.
16. 飯島一誠. 蛋白尿発症機序と治療、第 115 回日本小児科学会学術集会、福岡、2013
 17. 下竹敦哉, 北山真次, 飯島一誠. 乳幼児健診での発達障害のスクリーニングを重視した問診項目の検討第 115 回日本小児科学会学術集会、福岡、2012.
 18. 李 知子, 栗野宏之, 八木麻理子, 竹島泰弘, 松尾雅文, 飯島一誠. Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー兄弟例における心機能障害の検討、第 115 回日本小児科学会学術集会、福岡、2012.
 19. 松尾希世美, 森岡一朗, 香田翼, 横田知之, 藤岡一路, 森川悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 横山直樹, 飯島一誠. 母体に基礎疾患のない成熟児に発症した早発型ビタミン K 欠乏性出血症の 5 例、第 115 回日本小児科学会学術集会、福岡、2012.
 20. 森貞直哉, 橋村裕也, 栗野宏之, 久保川育子, 池田真理子, 梶山瑞隆, 石田明人, 竹島泰弘, 飯島一誠. 神戸こども初期急病センターを受診した血糖値異常症例の検討、第 26 回日本小児救急医学会学術集会、東京、2012.
 21. 池田真理子, 梶山瑞隆, 橋村裕也, 栗野宏之, 久保川育子, 森貞直哉, 石田明人, 竹島泰弘, 飯島一誠. 神戸こども初期急病センターを受診した感染性胃腸炎の重症度と性差に関する検討、第 26 回日本小児救急医学会学術集会、東京、2012.
 22. 飯島一誠, 佐古まゆみ. リツキシマブネフローゼ症候群への応用、第 55 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 23. 佐古まゆみ, 飯島一誠, 齊藤真梨, 大橋靖雄, 吉川徳茂. 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する C2 投与量調節法の他施設ランダム化比較 (JSKDC03)、第 55 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 24. 向山弘展, 中西浩一, 戸川寛子, 浜武継, 島友子, 飯島一誠, 吉川徳茂. 日本人先天性ネフローゼ症候群における原因遺伝子検索、第 55 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 25. 貝森淳哉, 市丸直嗣, 橋本総子, 飯島一誠, 畑中雅善, 大森弘基, 北村温美, 川田典孝, 堀尾勝, 高原史郎, 楽木宏美, 猪阪善隆. Alu element 再配列による常染色体劣性 Alport 症候群の兄弟に対するその hetero carrier 両親からの生体腎移植、第 55 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012
 26. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 大坪裕美, 橋本総子, 石森真吾, 橋村裕也, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. Gitelman 症候群と偽性 Gitelman 症候群の臨床的差異に関する検討第 55 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 27. 橋本総子, 橋村裕也, 大坪裕美, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 森貞直哉, 高橋英彦, 野津寛大, 飯島一誠. 2q36-q37 領域における部分母親性イソダイソミーによる常染色体劣性 Alport 症候群の 1 男性例第 55 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 28. 万代ツルエ, 下竹敦哉, 北山真次, 飯島一誠. 自閉症スペクトラム障害児の 3 歳での発達の特徴—新版 K 式発達検査 2001 の下位項目の検討—、第 107 回日本小児精神神経学会、東京、2012.
 29. 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠. 尿中落下細胞の遺伝子解析と尿細管疾患の診断の実際—salt-losing tubulopathy を例に—、第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
 30. 橋本総子, 付 学軍, 橋村裕也, 大

- 坪裕美, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 森貞直哉, 高橋英彦, 野津寛大, 飯島一誠. 2q36-q37 領域における部分母親性イソダイソミーによる常染色体劣性 Alport 症候群の 1 男性例、第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
31. 森貞直哉, 関根孝司, 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, 飯島一誠. 16q12.1-q12.2 ヘテロ欠失は鰓弓耳腎(BOR)症候群の原因となる、第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
32. 向山弘展, 中西浩一, 浜武継, 戸川寛子, 島友子, 宮嶋正康, 高橋久英, 長尾枝澄香, 飯島一誠. cpk マウスにおける部位特定のリン酸化 Smad3 の発現、第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
33. 石森真吾, 大坪裕美, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 橋村裕也, 貝藤裕史, 森貞直哉, 野津寛大, 吉川徳茂, 飯島一誠. 一過性に高度蛋白尿を呈し診断に苦慮した Thin basement membrane disease の一例、第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
34. 橋村裕也, 野津寛大, 貝藤裕史, 橋本総子, 大坪裕美, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 森貞直哉, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠. X 染色体連鎖型 Alport 症候群男性患者の腎重症度は、腎組織の $\alpha 5$ 染色パターンで予測可能である、第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
35. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 大坪裕美, 橋本総子, 石森真吾, 森貞直哉, 吉川徳茂, 飯島一誠. 小児特発性ネフローゼ症候群におけるステロイド反応性と蛍光免疫染色所見との関連、第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
36. 島友子, 中西浩一, 向山弘展, 浜武継, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 小児 IgA 腎症における Oxford 分類腎病理因子と腎生検時期の検討、第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
37. 森岡一朗, 園山綾子, 平久進也, 谷村憲司, 飯島一誠, 山田秀人. 妊婦におけるサイトメガロウイルス母子感染に関する知識レベル、第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会、埼玉、2012.
38. 森岡一朗, 三輪明弘, 横田知之, 香田翼, 松尾希世美, 藤岡一路, 森川悟, 柴田暁男, 大片祐一, 久松千恵子, 横山直樹, 西島英治, 山田秀人, 飯島一誠. 生後早期の腹部手術後に生じる低アルブミン血症は高アンバウンドビリルビン血症を引き起こす第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会、埼玉、2012.
39. 横田知之, 香田翼, 松尾希世美, 藤岡一路, 森川悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 森岡一朗, 横山直樹, 飯島一誠. ウリナスタチンとオクトレオチドの投与が胎児水腫における全身浮腫、乳糜胸の改善に効果的であった一例第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会、埼玉、2012.
40. 森沢猛, 森岡一朗, 横田知之, 小寺孝幸, 萩原優子, 西田浩輔, 上村裕保, 海老名俊亮, 湊川誠, 横山直樹, 飯島一誠, 米谷昌彦. 入院時 COHb による新生児溶血性疾患予測の有用性第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会、埼玉、2012.
41. 藤岡一路, 森岡一朗, 香田翼, 松尾希世美, 横田知之, 森川悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 横山直樹, 山田秀人, 飯島一誠. 新生児慢性肺疾患と VEGF 遺伝子多型の関連第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会、埼玉、2012.
42. 藤岡一路, 森岡一朗, 香田翼, 松尾希世美, 横田知之, 森川悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 横山直樹, 山田秀人, 飯島一誠. 子宮内胎児発育遅延とレニン・アンジオテンシン系遺伝子多型の関連第 48 回日本周産期・新生児

- 医学会学術集会、埼玉、2012.
43. 岡崎葉子, 中町祐司, 野口依子, 城尾可奈, 林伸英, 柴田暁男, 森岡一朗, 飯島一誠, 河野誠司. 新生児電撃性紫斑病を発症した先天性プロテインC欠損症の一症例、第13回日本検査血液学会、大阪、2012.
 44. 谷村憲司, 森岡一朗, 園山綾子, 平久進也, 蝦名康彦, 飯島一誠, 山田秀人. 先天性サイトメガロウイルス感染についての知識に関する妊婦アンケート調査および啓発活動、第19回日本ヘルペス感染症フォーラム、札幌、2012.
 45. 加藤神奈, 北山真次, 飯島一誠. 神経性無食欲症にみられる肝機能障害とその背景について、第30回日本小児心身医学会学術集会、名古屋、2012.
 46. 石森真吾, 松野下夏樹, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 原重雄, 吉川徳茂, 飯島一誠. 肉眼的血尿に伴い急性腎障害を呈したIgA腎症の1例、第34回日本小児腎不全学会学術集会、淡路、2012.
 47. 亀井宏一, 岡田麻里, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 石森真吾, 貝藤裕史, 飯島一誠, 伊藤秀一. ロタウイルス腸炎後に急性腎不全となった遺伝性低尿酸血症の男児例、第34回日本小児腎不全学会学術集会、淡路、2012.
 48. 平瀬敏志, 矢内友子, 久松千恵子, 加納寛也, 谷岡怜, 北博志, 神吉直宙, 加藤威, 松野下夏樹, 山本暢之, 久保川育子, 栗野宏之, 森健, 早川晶, 竹島泰弘, 飯島一誠. 免疫性血小板減少症治療中の重症肺炎・ARDSに対しECMOを2回長期導入し救命し得た幼児例、第45回日本小児呼吸器疾患学会、旭川、2012.
 49. 豊嶋大作, 中川卓, 森貞直哉, 高田哲, 飯島一誠. 脱力発作様の症状を呈し、てんかんと鑑別を要した発作性運動誘発性舞踏アテトーゼの一例、第46回日本てんかん学会、東京、2012.
 50. 田島蓉子, 亀井大悟, 宮岡統紀子, 武井卓, 望月俊雄, 内田啓子, 橋本総子, 橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠, 新田孝作. COL4A4遺伝子変異を認めた、両親いとこ婚の常染色体劣性Alport症候群の一例、第42回日本腎臓学会東西学術集会、新潟、2012.
 51. 平瀬敏志, 神吉直宙, 加藤威, 松野下夏樹, 山本暢之, 久保川育子, 矢内友子, 早川晶, 飯島一誠. 当院における造血幹細胞移植後のリンパ球回復とその予後の検討、第74回日本血液学会学術集会、東京、2012.
 52. 李知子, 楠典子, 栗野宏之, 八木麻理子, 竹島泰弘, 松尾雅文, 飯島一誠. Duchenne/Becker型筋ジストロフィーにおけるジストロフィン遺伝子の微小変異の割合は増加傾向にある、日本人類遺伝学会第57回大会、東京、2012.
 53. 森貞直哉, 貝藤裕史, 伊藤秀一, 奥山虎之, 松永達雄, 関根孝司, 飯島一誠. 本邦における鰓弓耳腎(BOR)症候群の全国診療実態調査と原因遺伝子解析、日本人類遺伝学会第57回大会、東京、2012.
 54. 八木麻理子, 楠典子, 李知子, 栗野宏之, 但馬剛, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹島泰弘, 飯島一誠. ベザフィブラートにより骨格筋症状が改善した極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の1例、第54回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.
 55. 李知子, 楠典子, 栗野宏之, 起塚庸, 八木麻理子, 濱平陽史, 酒井規夫, 松尾雅文, 竹島泰弘, 飯島一誠. 新規FBN1遺伝子変異を固定したgeleophysic dysplasiaの一例、第54回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012.
 56. 三輪明弘, 森岡一朗, 長坂美和子, 香田翼, 松尾希世美, 横田知之, 森川悟, 柴田暁男, 山田秀人, 飯島一誠. 先天性サイトメガロウイルス

- (CMV)感染症に対する病型に応じたバルガンシクロビル(VGCV)療法の副作用および臨床効果に関する検討、第57回日本未熟児新生児学会学術集会、熊本、2012.
57. 水野慎子, 藤坂方葉, 上田剛, 高野勉, 牟禮岳男, 高寺明弘, 吉井勝彦, 横田知之, 森岡一朗, 飯島一誠. 脳室内出血を合併した Zellweger 症候群の一例、第57回日本未熟児新生児学会学術集会、熊本、2012.
58. 松尾希世美, 長坂美和子, 香田翼, 横田知之, 森川悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 森岡一朗, 飯島一誠. 未熟児網膜症の発症におけるエリスロポイエチン遺伝子多型の関与に関する検討、第57回日本未熟児新生児学会学術集会、熊本、2012.
59. 松尾希世美, 森岡一朗, 長坂美和子, 香田翼, 横田知之, 森川悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 山田秀人, 飯島一誠. 先天性サイトメガロウイルス感染症における脳室拡大の定量的評価、第57回日本未熟児新生児学会学術集会、熊本、2012.
60. 森健, 柴田暁男, 香田翼, 三輪明弘, 横田知之, 森岡一朗, 河野誠司, 中町祐司, 岡崎葉子, 加藤威, 神吉直宙, 平瀬敏志, 山本暢之, 久保川育子, 矢内友子, 早川晶, 横山直樹, 飯島一誠. 電撃性紫斑病にて発症した先天性 Protein C 欠損症の新生児例、第54回日本小児血液・がん学会学術集会、横浜、2012.
61. 久保川育子, 加藤威, 神吉直宙, 平瀬敏志, 山本暢之, 忍頂寺毅史, 森健, 矢内友子, 早川晶, 飯島一誠. 初診時に高Ca血症を認めた小児悪性腫瘍3例の臨床的検討、第54回日本小児血液・がん学会学術集会、横浜、2012.
62. 田中愛子, 長谷川大一郎, Tri Budi Hartomo, 山本暢之, 官田憲二, 越智智史, 斎藤敦郎, 山下達也, 石田敏章, 川崎圭一郎, 松尾雅文, Thi Van Huyen Pham, 大橋浩基, 森健, 矢内友子, 早川晶, 竹島泰弘, 小阪嘉之, 飯島一誠, 西尾久英, 西村範行. 神経芽腫症例における multiple real-time RT-PCR marker を用いた微小残存病変(MRD)解析、第54回日本小児血液・がん学会学術集会、横浜、2012.

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

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）

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）

研究分担者 中西浩一 和歌山県立医科大学小児科講師

研究要旨

特発性小児ネフローゼ症候群（NS）は腎糸球体から血中蛋白が尿に漏れ出る状態で、低蛋白血症と全身性の浮腫が現れる。NSの90%は、ステロイドが有効なステロイド感受性であるが、約40～50%が「頻回再発型」に移行する。頻回再発型では免疫抑制薬により治療されるがその選択肢は限られており、頻回再発型への進行予防が重要である。本研究ではNS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、標準治療（再発時プレドニゾロン治療）+高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して頻回再発抑制効果に優れることを検証し、NSにおける頻回再発型への移行阻止治療を確立する。

A. 研究目的

本研究の目的は、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者における高用量ミゾリビン併用治療の頻回再発抑制効果の検証することである。頻回再発型小児ネフローゼ症候群では治療に難渋することが多く、頻回再発型への進行予防が重要である。頻回再発型への進行を抑制することにより、より有効かつ安全に小児ネフローゼ症候群の管理が行える。より良い治療法により、再発の回数を減少させ患者および家族に利益をもたらす。

B. 研究方法

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オープンランダム化並行群間比較試験によって、標準治療（再発時プレドニゾロン治療）+高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して、頻回再発抑制効果に優れることを検証する。

【倫理面への配慮】

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針（2008年厚生労働省告示第415号）」を遵守して実施する。

登録患者の同意や照会は、登録番号を用いて行われる。登録患者の氏名等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはな

い。

＜両親又は法的保護者への説明と同意＞

小児患者から法的に定められた同意を得ることは基本的に困難なので、小児患者が本試験に参加することに対して両親又は法的保護者が責任を負う。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、各実施医療機関の倫理審査委員会で承認の得られた説明同意文書（別添文書）を用いて、両親又は法的保護者に十分に説明し、本試験への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。この場合、代諾者と患者との関係を示す記録を残すものとする。

＜小児患者への説明とアセント＞

概ね7歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行う。

C. 結果

プロトコル委員会で協議を重ね、試験実施計画（別途添付）を作成した。概要を以下に示す。

【目的】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オープンランダム化並行群間比較試験によって、標準治療（再発時プレドニゾロン治療）+高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して、頻回再発抑制効果に優れることを検証する。

<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、無再発割合、再発回数(回/患者)、ステロイド依存性までの期間、ステロイド抵抗性までの期間、ステロイド総投与量(mg/m²/患者)

<その他の評価項目>試験薬ミゾリビンの薬物血中濃度(C0、C3)、薬物動態

<安全性評価項目>有害事象発現割合

【対象(選択基準、除外基準)】小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者(発症年齢が2歳以上11歳未満)のうち、初発寛解後6ヶ月以内に再発しステロイド感受性*を示す患者で、法的保護者から本試験の参加に対する同意が得られた患者。ただし、二次性ネフローゼ症候群と診断された患者、試験治療により病状を悪化させるおそれのある患者は除外する。

*適格性判断時のみ、再発時治療開始3週間でステロイド感受性を判定する。

【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)または標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群の試験治療を行う。再発を認めた場合は再発時治療を行う。

【目標症例数と治験実施予定期間】目標症例数:120例(標準治療群60例、標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群60例)

<登録予定期間>

2011年3月～2015年2月(4年間)

<試験実施予定期間>

2011年3月～2017年2月(6年間)

本研究の中央施設である当院において平成23年2月18日に開催された倫理委員会において審議され承認を受け、平成23年3月1日から登録が開始された。平成26年1月末日でIRB承認施設が49施設、登録症例数は22例である。

実施施設のIRB通過を支援するため随時各施設の求めに応じて対応した。

登録促進のため、班会議の開催(平成24年6月、平成25年6月)、依頼文書を適宜送付した。登録促進の方針をたてるために、IRB通過施設にアンケートを実施し、対象症例数、説明実施数、同意取得例数を調査した。説明に対して同意取得率は50%であった。

本試験の試験デザインの設定根拠につき更なるエビデンスを確認する目的で、過去の臨床試験における特発性ネフローゼ症候群166症例につき、初期2年間の再発様式を明らかにし、頻回再発になる危険因子について検討した。その結果、発症後6ヶ月以内の再発(ハザード比5.09 x 10⁶ [95%

信頼区間16.56-2.06 x 10¹⁸⁴])と初発時寛解に要する期間が9日以上(ハザード比3.09 [95%信頼区間1.42-7.27])であることが頻回再発発生の有意な危険因子であった。

平成25年度の班会議での協議を踏まえ、実施計画の改定を実施した。具体的には薬物動態検査の中止、受診回数の見直し、血液検査実施回数の見直し等を実施し、より実臨床に近い形として症例登録の促進を図った。

D. 考察

ミゾリビンは、わが国で開発された免疫抑制薬で、核酸合成を阻害し、リンパ球の増殖を抑制することで液性および細胞性免疫応答を抑制する。ミゾリビンは腸管で吸収された後、ほとんど代謝を受けずに腎臓から排泄される。他の免疫抑制薬に比較して安全性が高いことが知られている。わが国では、腎移植における拒絶反応の抑制、原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群、ループス腎炎、関節リウマチに適応があるが、小児特発性ネフローゼ症候群(ステロイド感受性、頻回再発型)への適応はない。

しかし、実際にはミゾリビンは小児の頻回再発型の治療薬として検討され使用されてきた。ミゾリビン(4 mg/kg/日)の小児の頻回再発型を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験において、全年齢層では再発抑制効果が認められなかったものの、10歳以下では再発回数が減少し再発抑制効果が認められ、また高い安全性が認められたことなどから、先述の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版では、ミゾリビン(4.0 mg/kg 標準体重/日)投与はシクロスポリン、シクロフォスファミドに次いで、頻回再発型の治療薬として推奨されている。

一方、ミゾリビンの作用は濃度依存性であり、小児では、成人と比較して細胞外液量が多く分布容積が大きいこと、ミゾリビンの腸管吸収率が低い可能性があること等から、成人と同等の用量では最高血中濃度が低くなると推察され、成人と同等の最高血中濃度を得るには成人の約2倍量を要すると考えられている。ミゾリビンの血中濃度と効果についてのin vitroでの検討では、ミゾリビンのヒトリンパ球核酸合成を50%抑制する濃度は1.0～5.0 μg/ml程度要すると報告されている。

近年、小児の頻回再発型患者に対し、高い最高血中濃度を目指した高用量のミゾリビン投与が検討され、ケースシリーズ報告が散見されるよう

になっている。これらの報告では、再発回数減少を認めた例のミゾリビン投与2時間後の血中濃度(C2)は約 $3 \mu\text{g/ml}$ 、ミゾリビン平均投与量は 10mg/kg/日 、用法は1日1回投与が主で、ミゾリビンの重篤な薬物有害反応は報告されていない。また小児頻回再発型ネフローゼ症候群に高用量ミゾリビンを食後投与した際の最高血中濃度到達時間(T_{max})は3時間、内服後3時間ミゾリビン血中濃度(C3)と AUC_{0-4} 間の有意な相関が報告されている。ミゾリビン 10 mg/kg/日 の1日1回投与は、安全性が高く再発抑制効果が期待できる治療法であると示唆される。

小児難治性腎疾患治療研究会によるステロイド感受性患者を対象とした先行研究(未発表)から、発症年齢が10歳以下で、発症6か月以内に再発した患者は頻回再発に移行するリスクが高い傾向が明らかとなった。そこで同研究会は、頻回再発に移行するリスクが高いステロイド感受性患者に対する、頻回再発を回避する治療法として、ミゾリビンの併用投与を検討した。発症年齢が10歳以下で、発症6か月以内に再発したステロイド感受性患者38名を対象とした再発時国際法治療とミゾリビン($5.0 \text{ mg/kg/日分} \times 2$ 投与)併用投与のランダム化比較試験を実施したが、ミゾリビンの再発抑制効果及び頻回再発抑制効果は認められなかった。これは、ミゾリビンの用量が、再発抑制効果が期待できる最高血中濃度を得るのに十分な用量でなかったためと考えられる。

そこで、我々は、ステロイド感受性患者のうち、頻回再発のハイリスク患者(発症年齢10歳以下で、初発寛解後6か月以内に再発した患者)に対し、標準治療である再発時プレドニゾロン治療に高用量ミゾリビンを併用投与することで頻回再発型への移行を回避しうるのではないかと考え、標準治療+高用量ミゾリビン併用治療の有効性と安全性を検証するために、標準治療と標準治療+高用量ミゾリビン併用治療の多施設、オープン、ランダム化比較試験を行うこととした。

本試験では、登録数の促進が重要である。IRB通過施設へのアンケートではほぼ対象症例全例に試験の説明がされており、同意取得率は50%であった。今後、順次IRB通過施設の増加に伴い促進されると思われるが、適宜班会議、依頼文書などにより登録促進を図る必要がある。

具体的には、発症後早期の再発が頻回再発の危険因子であることを広く理解されるように啓発に努め、頻回再発に至るまではステロイドのみで対応する従来型治療を一步すすめた管理の確立のため、本試験に積極的に参加いただけるように、

主治医、患者およびその家族に働きかけることが重要である。

E. 結論

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群における頻回再発型移行阻止のため、標準治療と標準治療+高用量ミゾリビン併用治療の多施設、オープン、ランダム化比較試験を開始した。

本試験成就の暁には小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群における頻回再発型移行阻止治療が確立され、再発の回数を減少させ患者および家族に利益をもたらす。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* (in press)
- 2) Yoshihara D, Kugita M, Sasaki M, Horie S, Nakanishi K, Abe T, Aukema HA, Yamaguchi T, Nagao S. Telmisartan ameliorates fibrocystic liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease. *PLoS One*. 2013 Dec 6;8(12):e81480
- 3) Iijima K, Sako M, Saito M, 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, for the 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]
- 4) 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. Genetic and clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int*. 2013 Dec 4. [Epub ahead of print]
 - 5) 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*. 2013;38(4):316-20
 - 6) 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*. 2013 Apr;55(2):229-31
 - 7) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N, for 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* 2013 May;8(5):756-62
 - 8) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of The Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Sep;28(9):2345-55
 - 9) 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*. 2013 Jun;28(6):903-9
 - 10) 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*. 2013 May;28(5):765-71
 - 11) 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*. 2012;28:71-76
 - 12) 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*. 2012;7:1576-1583
 - 13) Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata