

別添資料 1 [暫定診断基準案]

主症状 2 項目を両方満たし、かつ副症状 1 目以上持つ場合、ギャロウェイモワト症候群と診断する^{注1}。

主症状

1. 中枢神経症状（難治性てんかん 精神運動発達遅滞）

典型例では小頭症（頭囲が性別・年齢平均値に比し、 -2 SD 以上小さい）を伴う^{注2}。理学的に小頭症がなくても CT・MRI で、大脳皮質形成異常（脳回異常、白質髄鞘化遅延）や小脳低形成を認める^{注3}。

2. 腎障害（糸球体硬化症）

典型例では出生 3 ヶ月までに、ネフローゼ症候群（尿蛋白 ≥ 50 mg/kg/day）を呈する。1-3 歳頃からネフローゼが顕性化する軽症例では、まずてんかん症状が先行している場合がある。腎障害は進行して腎不全に至ることが多いが、末期に至る年齢は 3-10 歳までと幅が広い^{注4}。腎機能が成人期まで保たれ、尿蛋白が中等度（試験紙法 $>2+$ 、一日蛋白尿 0.5g/日）にとどまることもある^{注5}。腎生検では巣状糸球体硬化症を示すことが多い^{注6}。

副症状 下記の幾つかを、主症状と合併する。

1. 外表奇形

顔面形成異常（前額狭小化、大きくて柔らかい耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離）
四肢奇形（くも状指、屈指）

2. 筋症状

筋症状（四肢緊張低下、内斜視）
食道裂孔ヘルニア^{注7}

[注釈]

注 1 大部分は孤発性で、新生変異が疑われる。1-2 割は劣性の家族性集積を示す。疾患特異的な染色体異常の報告はない。

注 2,3 小頭症は、胎生期および出生早期の脳の成長が阻害され、正常な大きさに達しない病態である。原因として遺伝的要因の他に、外因（低酸素、感染、催奇形因子への暴露）も関与する。脳発達段階における神経幹細胞の分裂、遊走障害により脳皮質の萎縮もしくは低形成を来している病態で、出生時頭囲は正常でも、生後に発達遅滞が見られることがある。また症例の約半数に小脳低形成がある。剖検脳病理診断を実施した例では、大脳皮質ニューロンの層状形成異常や遊走異常が報告されている。

早期重症例（3 歳までに末期腎不全となる）の頭部画像診断では、単純性小頭症あるいは、脳回異常（帯状脳回、多小脳回、滑脳など）が見られる。一方**晩期軽症型**では CT 上明らかな脳形態異常がないことが多い。MRI により質的異常（髄鞘形成遅延、T2 強調画像で白質信号増強、等）を検出できる場合がある。

注5 Galloway-Mowat が原著で示した、いわゆる早期重症型の症例の多くは、3 歳までにネフローゼ・末期腎不全を呈している。しかし晩期軽症発症の症例もあり、たとえば城ら、椎原らの、てんかん、小頭症、糸球体硬化症を示す報告例では、いずれもネフローゼの発症は遅く、10 歳を超えても腎機能が保たれている(*Am J Kidney Disease* 17:569-577,1991, *J Child Neurol* 18,147-149, 2003)

注6 腎生検の組織像として、巣状分節性糸球体硬化症(Focal segmental glomerulosclerosis; FSGS)以外に、微小変化(minimal change disease; MCD)、びまん性メサンギウム硬化症(Diffuse Mesangial Sclerosis; DMS)、メサンギウム増殖性糸球体腎炎 mesangioproliferative glomerulonephritis の報告がある。本症では通常周産期異常を認めないが、低出生体重の例では、ネフロン数の低下(Oligomeganephronia)との鑑別が必要になる。一般にステロイド治療抵抗性であるが、治療に反応した報告もある。

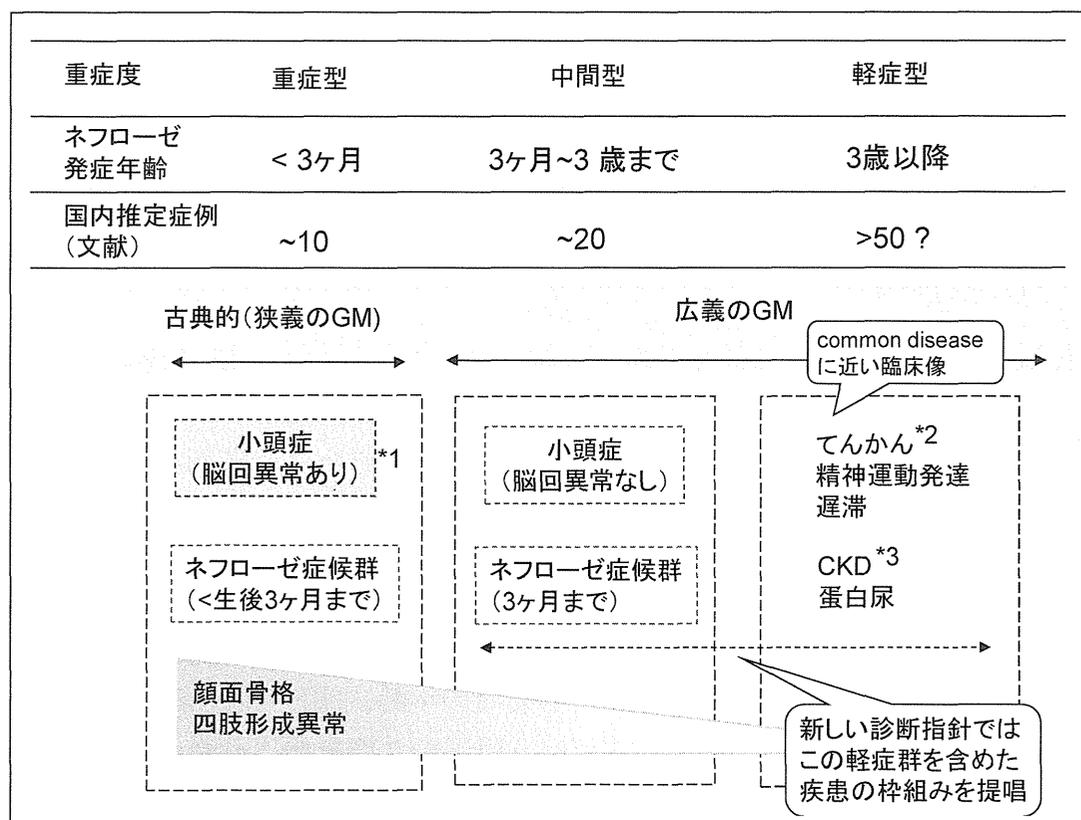
研究班でギャロウェイ-モワト症候群および類縁疾患の 5 症例の腎生検組織を検討したところ、全例に共通して FSGS パターンの硬化、およびメサンギウム増殖像を伴う病理変化が認められた。うち 1 症例では、内皮腫大、メサンギウム融解、管内増殖 が目立ち、内皮障害が示唆された。内皮障害を示唆するメサンギウム融解像や、微小血管瘤は、過去にも報告されている(Sano H, *Pediatr Nephrol.* 6:711-714, 1995).

これと関連して、城らは、てんかん・小頭症とネフローゼ症候群を合併する 5 症例の腎病理を検討し、メサンギウム融解像を伴う FSGS 所見が特徴であると指摘している(Joh K, *Am J Kidney Dis* 17:569-577, 1991)。これらの患者はギャロウェイ-モワト症候群という診断名が用いられていないが、本研究で検討した 5 例と臨床像はほぼ同じである(1-5 歳でタンパク尿が出現、3-10 歳でネフローゼとなり、一部は 10 歳前後で腎不全となる)。またこれら以外にも全国調査において、てんかん、精神運動発達遅滞にメサンギウム増殖性糸球体腎炎(MPGN)を合併する症例情報がいくつか寄せられている。したがって、本症では従来から推察されている糸球体上皮細胞(ポドサイト)の異常以外に、血管内皮や基底膜障害も関与する可能性があり、症例の蓄積が待たれる。

注7 Galloway-Mowat の原著では、患児 2 名姉弟ともに経過中に裂孔ヘルニアを合併し、小頭症、ネフローゼとともに Triad と提唱されている。しかし 2 名患者の剖検時には裂孔ヘルニアを認めなかった。したがって繰り返す嘔吐などで、一過性、機能性に合併する随伴症状である可能性が考えられる。過去の症例報告をみても出現頻度は 1 割以下で、必発の症状ではない。

別添資料 2 疾患スペクトラムの広がり を考慮した診断基準改定案

古典的 Galloway-Mowat 症候群 (GMS) の疾患概念の広がり と診断基準改定のポイント



- *1 GMS の古い文献報告には頭部画像診断情報が乏しく、脳発達不全の臨床的特徴を把握するにはさらなる追試が必要である。MRI 画像は脳皮質構造(脳回、脳溝の変化)のみならず髄鞘化遅延等の質的変化の検出も可能であり、病態の評価に有用である。研究班では、これらの脳神経所見、腎生検、遺伝子異常等の情報を統合し、分子機序を基軸とした新しい疾患概念と亜型分類の作成を行っている。
- *2 小頭症や蛋白尿が軽症である例(広義の GMS)は、古典的な GMS 診断基準を満たさないため、単にてんかん、あるいは、精神運動発達遅滞と診断され、本症の診断に至らないという現状がある。そこで研究班では、成人に達する軽症例を含めた患者実数を調査し、疾患表現型の広がり を考慮した自然歴・予後の実態把握を進めている。
- *3 CKD; chronic kidney disease: 慢性腎臓病 慢性の腎機能障害 (eGFR<60ml/分/1.73m²)と蛋白尿を来す病態・疾患群を包括する概念。全世界的に予防対策が講じられている。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究
（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）

「Gitelman 症候群と偽性 Gitelman 症候群の臨床的差異に関する検討」

分担研究者 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

研究要旨

【背景】Gitelman 症候群 (GS) は低 K 血症、代謝性アルカローシス、低 Mg 血症、低 Ca 尿症を特徴とする常染色体劣性尿細管機能異常症である。本症候群で見られる検査異常は薬物使用や生活習慣等でも容易に出現するため、それらとの鑑別がしばしば問題となる。我々は GS の診断を確実なものにするため遺伝子解析を実施してきた。そこで遺伝学的に確定された GS とその類似例との臨床的差異について検討を行った。

【方法】臨床的に GS と診断された 29 例において、末梢血より gDNA を抽出し、責任遺伝子 SLC12A3 の解析を行った。ホモあるいは複合ヘテロ接合体変異を認めたものを GS、認めなかったものを偽性 GS (pGS) とした。診断時の年齢、BMI、推定糸球体濾過率 (eGFR)、尿中カルシウムクレアチニン比 (U-Ca/Cre) につき診療録より後方視的に検討した。

【結果】GS が 15 例、pGS が 14 例であった。pGS は GS に比べて有意に BMI (15.7 vs 20.7 kg/m²)、eGFR (34.6 vs 112.4 ml/min) が低値であった。年齢、U-Ca/Cre には有意差を認めなかった。pGS には全例背景因子が存在し、下剤・利尿剤使用が 11 例、アルコール中毒が 1 例、食思不振症が 2 例であった。

【総括】GS の診断には詳細な問診が不可欠であることが改めて示された。特に腎機能低下や極度のやせを伴う症例は pGS である可能性が高いことを念頭におくべきである。

【研究協力者】

忍頂寺毅史
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

A. 研究目的

Gitelman 症候群 (GS) は低 K 血症、代謝性アルカローシス、低 Mg 血症、低 Ca 尿症を特徴とする常染色体劣性

尿細管機能異常症である。近年の分子遺伝学の進歩により、GS は遠位尿細管上皮細胞膜に発現する蛋白 (NCCT) をコードする遺伝子 (SLC12A3、サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体) の変異で発症することが明らかとなった。そのため現在では、GS の診断は遺伝学的検査により確定させることが可能となっている。しかしながら遺伝子解析をはじめとする遺伝学的検査は人的

労力や費用がかかる検査であり、研究施設を併設した一部の医療機関を除いて容易に施行できるものではない。また GS と同様の臨床検査所見を呈する疾患・病態、すなわち偽性 GS (pGS) は多数存在し、その全てを遺伝学的に解析することは現実的でない。遺伝子解析を行う前に、GS と pGS を鑑別する客観的手法があれば、限られた人的・経済的資源を有効に活用することができる。そこで今回我々は、遺伝学的に確定された GS とその類似例との臨床的差異について検討を行った。

B. 研究方法

対象は臨床的に GS と診断された 29 例である。末梢血より gDNA を抽出し、責任遺伝子 SLC12A3 のヘテロまたは複合ヘテロ接合体変異を認めたものを GS、認めなかったものを偽性 GS (pGS) とした。診断時の年齢、体重、BMI、推定糸球体濾過率 (eGFR)、血清 Mg 値、血清クレアチニン (Cre) 値、尿中カルシウムクレアチニン比 (U-Ca/Cre) につき診療録より後方視的に検討した。eGFR は Cockcroft-Gault の式より計算し、U-Ca/Cre は早朝尿で実施した。すべてのデータは平均値±標準誤差 (SE) で表現した。2 群間の比較には t 検定を用い p 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。

C. 結果

1) 患者背景

GS が 15 名 (男性 8 名、女性 7 名)、pGS 14 名 (男性 2 名、女性 12 名) で、pGS 群は圧倒的に女性が多数であった。診断時年齢は GS が 35.9 ± 2.2 歳、pGS

が 39.9 ± 2.5 歳、身長は GS が 161.5 ± 1.8 cm、pGS が 158.1 ± 2.0 cm で、いずれも両群に有意差はなかった。一方、診断時の体重は GS 群が 54.4 ± 2.4 kg、pGS 群が 40.6 ± 3.1 kg で pGS 群が有意に軽く ($p=0.0004$)、また BMI に換算しても 20.8 ± 0.7 と 16.0 ± 0.8 で pGS 群の方が有意に小さかった ($p=0.0001$)。

2) 臨床検査所見

いずれの症例も低カリウム性代謝性アルカローシスを認めた。血清 Mg 値は GS 群が 1.51 ± 0.06 mg/dl、pGS 群が 2.35 ± 0.27 mg/dl で GS 群の方が有意に低かった ($p=0.0033$) が、尿中カルシウムクレアチニン比は GS 群が 0.025 ± 0.004 mg/mg・Cre、pGS 群が 0.060 ± 0.023 mg/mg・Cre で、両群に有意差は認められなかった。さらに血清 Cre は GS 群が 0.68 ± 0.04 mg/dl、pGS 群が 1.41 ± 0.18 mg/dl で pGS 群の方が有意に高く ($p=0.0007$)、また eGFR に換算しても 121.0 ± 7.9 ml/min/1.73m² と 55.6 ± 12.5 ml/min/1.73m² で pGS 群の方が有意に低かった ($p=0.0003$)。

3) pGS 群の背景

pGS 群 14 名全例に背景因子を認めた。10 名は下剤の常用 (酸化マグネシウム 8 名、センノシド 2 名)、2 名は神経性食欲不振症、1 名は利尿剤の常用 (フロセミド)、1 名はアルコール中毒であった。

D. 考察

今回の我々の検討により、「女性」「腎機能障害」「痩せ」を呈する低カリウム性代謝性アルカローシスの症例は pGS である可能性が高いことが示

された。

利尿剤の常用や摂食障害、周期性嘔吐症、嚢胞性線維症、下剤常用などでは、GS と同様の臨床検査所見を呈することが過去の報告からすでに明らかとなっている。しかしながら、GS と pGS を診断基準項目から鑑別することは極めて困難で、詳細な問診を行っても初期診断時から pGS を除外することは極めて難しい。

一方、GS では末期腎不全になる症例は現在までにほとんど報告がなく、きわめて稀な転帰である。また神経性食欲不振症や利尿剤・下剤の常用は腎機能障害をきたす症例が多いことが知られている。これは慢性的な脱水による腎前性および腎性腎不全によるものと考えられる。今回の我々の研究結果においても、遺伝学的に確定された GS は BMI も eGFR も正常である一方、pGS では BMI や eGFR が有意に低値であり、慢性的な脱水による腎機能障害の存在が示唆された。また pGS を呈する病態は疫学的に女性に多いことがすでに知られており、今回の我々の研究結果もそれを裏付けるものである。

E. 結論

遺伝学的に確定された GS とその類似例との臨床的差異について検討を行った。pGS は GS に比して腎機能障害や痩せを呈する症例が有意に多かった。遺伝子解析を行う前に eGFR や BMI を確認することによって GS と pGS の鑑別が可能である。また pGS には全例背景因子が存在することから、遺伝子

解析を行う前により詳細な問診を行うことが非常に重要であることが改めて示された。

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, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:71-6.
- 2: 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.* 2012 Nov 21. doi:pii: S0378-3782(12)00268-X. 10.1016/j.earlhumdev.2012.10.010. [Epub ahead of print]
- 3: 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;27:3186-90.
- 4: 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 May;27:783-92.

- 5: Kaito H, Kamei K, Ogura M, Kikuchi E, Hoshino H, Nakagawa S, Matsuoka K, Abe J, Ito S. Acute encephalopathy and tubulointerstitial nephritis associated with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Pediatr Int*. 2012; 54:926-8.
- 6: Chikamoto H, Hattori M, Kuroda N, Kajiho Y, Matsumura H, Fujii H, Ishizuka K, Hisano M, Akioka Y, Nozu K, Kaito H, Shimizu M. Pretransplantation combined therapy with plasmapheresis and rituximab in a second living-related kidney transplant pediatric recipient with a very high risk for focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Pediatr Transplant*. 2012; 16:E286-90.
- 7: 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 ;27:1189-92.

邦文論文

- 1: 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. 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. 日本小児科学会雑誌 117 巻 90-96 2013
- 2: 小児腎移植におけるバルガンシクロピルの使用経験 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 日本小児腎不全学会雑誌 31 巻 197-199 2012
3. 制御性 T 細胞とネフローゼ症候群 忍

頂寺 毅史、貝藤 裕史、飯島 一誠 日本小児腎臓病学会雑誌 25 巻 35-39 2012

- 4: 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. 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. 日本小児腎不全学会雑誌 32 巻 108-110 2012

2) 学会発表

国際学会

1. Clinical characteristics and mutational pattern of genetically-proven Gitelman's syndrome Takeshi Ninchoji , Hiroshi Kaito, Kandai Nozu , Koichi Nakanishi , Norishige Yoshikawa , Kazumoto Iijima The American Society of Nephrology Renal Week 2012
2. Genetical and clinical aspects of X-linked Alport syndrome in males with positive staining of the $\alpha 5$ (IV) chain Yuya Hashimura, Kandai Nozu, Hiroshi Kaito, Shingo Ishimori, Hiromi Otsubo, Fusako Hashimoto, Takeshi Ninchoji, Naoya Morisada, Koichi Nakanishi, Norishige Yoshikawa, Kazumoto Iijima The American Society of Nephrology Renal Week 2012

国内学会

1. 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.
2. 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.
 3. 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.
 4. 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例 - 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

患者さまおよび保護者のみなさまへ

本研究班では、「Bartter症候群・Gitelman症候群の発症頻度等の全国調査」を実施しています。

医療の向上のためにあなた、あるいはあなたのお子様の診療録（カルテ）情報を使用させていただくことがあります。ご同意いただけない方は主治医までお申し出ください。同意されないことをお申し出になられた場合でも、そのために治療を変更するなど、治療上の不利益を受けることは一切ありませんのでご安心ください。また、ご同意いただけない旨の申し出はいつでもできますので、主治医までお申し出ください。

Bartter症候群・Gitelman症候群の発症頻度等の全国調査とは

Bartter症候群・Gitelman症候群は、遺伝性塩類喪失性尿管機能異常症といわれるもので、年齢・性別を問わず、体内の酸性・アルカリ性バランスや電解質と呼ばれるカリウムやカルシウムのバランスがくずれの原因として重要な疾患群です。近年、Bartter症候群やGitelman症候群を引き起こす遺伝子異常が明らかにされましたが、わが国での発症頻度や病型ごとの患者数などは現在のところ不明です。

そこで本研究班では、わが国におけるBartter症候群・Gitelman症候群の患者数・発症頻度を把握するための全国調査を平成24年度厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業の調査研究として実施する運びとなりました。なお、本研究は、神戸大学医学倫理委員会の承認を得て行うものであります。

この調査の結果は最終的には厚生労働省へ報告され、基礎的疫学資料として使用されます。また、その結果が学会で発表されたり、論文として発表されたりすることがあります。

本調査では、全国の病院に勤務する小児科医、内科医に対するアンケート調査を実施します。NPO法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）よりアンケート用紙を対象となる小児科医、内科医に郵送し、FAXにて回答を得ます。アンケート内容は、レポート症候群の診療の有無、患者数とその生年月、遺伝形式、性別、主な症状、最終受診年月等です。得られたデータは、J-CRSUで収集された後、和歌山県立医科大学小児科にて解析します。

個人情報保護について

患者さまの個人情報を守ることは「個人情報の保護に関する法律」に定められています。従って、患者さまの診療録（カルテ）情報を使用させていただく際も、お名前などの個人を識別できる情報が第三者にわからないよう、法律を順守しながら十分な注意を払うことをお約束いたします。患者さんのプライバシーに関することは一切秘密とされ、外部に漏れることはありませんので、ご安心ください。

調査実施責任者： 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学こども発育学部門 貝藤裕史

ご意見、ご質問などがある場合は下記までお問い合わせください。

電話 078-382-6090 神戸大学医学部小児科



FAX: 03-5297-6259

「Bartter 症候群・Gitelman 症候群の全国調査」(栗原)行

FAX 回答用紙 「Bartter 症候群・Gitelman 症候群の発症頻度等の全国調査」

① Bartter 症候群・Gitelman 症候群患者 (別紙: 診断基準参照) の診療の有無 (過去 3 年間) をお答えください。

- あり (②の設問へ)
- なし (これで終了です)

② Bartter 症候群・Gitelman 症候群患者さんの病型 (別紙御参照ください)、生年月、性別、最終受診日の主症状、転帰、遺伝子解析施行の有無、おおよその最終受診日について記載してください。

| 患者 | 病型 | 生年月 (西暦) | 性別 | 主症状(最終観察日) | 転帰 |
|----|--|--|--|--|--|
| 1 | <input type="checkbox"/> 1 型 <input type="checkbox"/> 2 型 <input type="checkbox"/> 3 型 <input type="checkbox"/> 4 型 | 年 月 | <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 | <input type="checkbox"/> 電解質異常 <input type="checkbox"/> 低カリウム血症 <input type="checkbox"/> 低マグネシウム血症 <input type="checkbox"/> 低カルシウム尿症 <input type="checkbox"/> 高カルシウム尿症 <input type="checkbox"/> 他() <input type="checkbox"/> 腎機能障害 <input type="checkbox"/> 低身長(-2.5SD 未満) <input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> 他() | <input type="checkbox"/> eGFR<60 ml/分/1.73 m ² (透析・移植は行っていないが保存期腎不全) <input type="checkbox"/> 血液透析中 <input type="checkbox"/> 腹膜透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 <input type="checkbox"/> 死亡(____年____月、 死因:) |
| | | 最終受診月 | 遺伝子解析施行の有無 | | |
| | 年 月 | <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 | | | |
| 2 | <input type="checkbox"/> 1 型 <input type="checkbox"/> 2 型 <input type="checkbox"/> 3 型 <input type="checkbox"/> 4 型 | 年 月 | <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 | <input type="checkbox"/> 電解質異常 <input type="checkbox"/> 低カリウム血症 <input type="checkbox"/> 低マグネシウム血症 <input type="checkbox"/> 低カルシウム尿症 <input type="checkbox"/> 高カルシウム尿症 <input type="checkbox"/> 他() <input type="checkbox"/> 腎機能障害 <input type="checkbox"/> 低身長(-2.5SD 未満) <input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> 他() | <input type="checkbox"/> eGFR<60 ml/分/1.73 m ² (透析・移植は行っていないが保存期腎不全) <input type="checkbox"/> 血液透析中 <input type="checkbox"/> 腹膜透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 <input type="checkbox"/> 死亡(____年____月、 死因:) |
| | | 最終受診月 | 遺伝子解析施行の有無 | | |
| | 年 月 | <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 | | | |
| 3 | <input type="checkbox"/> 1 型 <input type="checkbox"/> 2 型 <input type="checkbox"/> 3 型 <input type="checkbox"/> 4 型 | 年 月 | <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 | <input type="checkbox"/> 電解質異常 <input type="checkbox"/> 低カリウム血症 <input type="checkbox"/> 低マグネシウム血症 <input type="checkbox"/> 低カルシウム尿症 <input type="checkbox"/> 高カルシウム尿症 <input type="checkbox"/> 他() <input type="checkbox"/> 腎機能障害 <input type="checkbox"/> 低身長(-2.5SD 未満) <input type="checkbox"/> 難聴 <input type="checkbox"/> 他() | <input type="checkbox"/> eGFR<60 ml/分/1.73 m ² (透析・移植は行っていないが保存期腎不全) <input type="checkbox"/> 血液透析中 <input type="checkbox"/> 腹膜透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 <input type="checkbox"/> 死亡(____年____月、 死因:) |
| | | 最終受診月 | 遺伝子解析施行の有無 | | |
| | 年 月 | <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 | | | |

記載欄が不足の場合には、コピーしてください。

ご所属 _____

お名前 _____

FAX 番号 _____

e-mail アドレス _____

1. 血漿レニン活性の増加
2. 血漿アルドステロン値の増加
3. 低カリウム血症
4. 代謝性アルカローシス
5. 正常ないし低血圧（高血圧でない）
6. アンジオテンシン II による昇圧反応の低下
7. 神経性食思不振症や慢性下痢、利尿薬の投与がない
8. 腎生検で傍糸球体細胞の過形成を証明することが望ましい(小児では不要)
9. 低マグネシウム血症
10. 低カルシウム尿症

*Bartter 症候群は上記 1 項から 8 項を、Gitelman 症候群は上記 1 項から 10 項を満たす

*上記の全てを満たさなかった場合でも、遺伝子解析により確定診断が得られたものについては Bartter 症候群もしくは Gitelman 症候群と診断可能である

*二次的に Bartter 症候群・Gitelman 症候群と同様の病態を呈する疾患(上記 7 項)については特に鑑別が重要である

Bartter 症候群(BS)、Gitelman 症候群(GS)の病態と特徴

| | 1 型 BS | 2 型 BS | 3 型 BS | 4 型 BS | 4B 型 (5 型) BS | GS |
|--------|----------------|----------------|---------------|-------------|----------------------|----------------|
| 病因遺伝子 | <i>SLC12A1</i> | <i>KCNJ1</i> | <i>CLCNKB</i> | <i>BSND</i> | <i>CLCNKA and KB</i> | <i>SLC12A3</i> |
| 蛋白 | NKCC2 | ROMK | CiC-Kb | Barttin | CiC-Ka CiC-Kb | NCCT |
| 羊水過多 | 有り | 有り | 約半数で有り | 有り | 有り | 無し |
| 成長障害 | 新生児期 | 新生児期 | 乳児期以降 | 新生児期 | 新生児期 | 無し |
| 尿濃縮能障害 | ++ | ++ | + | +++ | +++ | ±~+ |
| 腎石灰化 | 有り | 有り | まれ | 無し(?) | 無し(?) | 無し |
| 末期腎不全 | 有り | 有り | 有り | 有り | 有り | 非常にまれ |
| 血清 Mg | 正 | 正 | 正~低 | 正~低 | 正~低 | 低 |
| 尿中 Ca | 高 | 高 | 低~正常~高 | 低~正常~高 | 低~正常~高 | 低 |
| 発見時の年齢 | 胎児期 | 胎児期 | 新生児、乳児期 | 胎児期 | 胎児期 | 学童期以降 |
| 合併症 | | 新生児期 高 K 血症 | | 難聴 | 難聴 | |

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究
分担研究報告書

尿細管性アシドーシスの全国疫学調査

分担研究者 五十嵐 隆 国立成育医療研究センター総長
研究協力者 三浦健一郎 東京大学医学部小児科特任講師

研究要旨

尿細管性アシドーシス（renal tubular acidosis; RTA）は稀な疾患であり、疫学調査は世界的にも行われておらず、本邦における頻度も不明である。そこで本研究では、RTAの本邦における頻度や病態を全国規模で調査した。

RTAの一病型である遠位尿細管性アシドーシス（distal RTA）は比較的症例数があるため、原因遺伝子と臨床像の解析を行った。distal RTAの9家系11症例について解析した。その結果、2家系に *ATP6V1B1* の homozygous または compound heterozygous mutation を、2家系に *ATP6V0A4* の1～数エクソンに及ぶ compound heterozygous の大きな欠失（large deletion）を認めた。これらは全てこれまでに報告されていない新規変異であり、特に *ATP6V0A4* の large deletion による dRTA の報告は今回の2例が初めてである。直接DNAシーケンス法で変異が検出されない場合、long genomic PCR や定量PCR が large deletion 検出の有効なツールとなりうる。

臨床像について詳細に解析し、遺伝子異常を有するいずれの dRTA 患者に若年発症の難聴を認め、高アンモニア血症を呈する例が多くみられた。さらに、アルカリ療法が腎石灰化を防ぐ可能性が示唆された。

A. 研究目的

尿細管性アシドーシス（renal tubular acidosis; RTA）は稀な疾患であり、疫学調査は世界的にも行われておらず、本邦における頻度も不明である。そこで本研究では、RTAの本邦における頻度を調査する。また、この中で比較的症例数があると考えられる遠位尿細管性アシドーシス（distal RTA）について

（50例前後と推定）、二次調査を行い、臨床像を明確にし（遺伝子異常との関連性も含む）、診断基準、治療開始基準、治療目標を策定することを目的とした。

B. 研究方法

全国の200床以上の病院に勤務する小児科医、内科医、および日本小児腎臓病と日本小児内分泌学会の評議員を対象にアンケート調査を実施した。NPO法人日本臨床研究支援ユニット

(J-CRSU) よりアンケート用紙を依頼文書と共に対象となる小児科医、内科医に郵送し、FAXまたは郵送にて回答を得た。アンケート内容は、尿細管性アシドーシス患者の診療の有無、患者数とその生年月、性別、遺伝子解析実施の有無、臨床情報等である。得られたデータを解析し、RTAの発症頻度を報告するとともに、DNA直接シーケンシング法にて遺伝子解析を行った。直接DNAシーケンシング法で変異が検出されない場合、long genomic PCRや定量PCRにてlarge deletionの検出を試みた。これらの手法で変異が検出されない場合、エクソーム解析の手法で新規疾患遺伝子の探索を行う方針とした。

本研究（調査）は、「ヘルシンキ宣言」及び「疫学研究に関する倫理指針」（平成20年12月1日一部改正）に従って実施した。

本研究は疫学研究に属し、疫学研究に関する倫理指針における既存資料のみを用いる観察研究に該当し、人体から採取された試料を用いず、研究対象者に対して危険を含むものではないため、同指針によれば研究の実施について広報すれば、患者または患者家族から個別に同意を得ることは必ずしも必要ではない。全国の小児科医、内科医へのアンケート調査であり、患

者または患者家族から個別に同意を得ることは現実的ではないため、既に作製済みのオリジナルホームページ (http://www.cis-trans.org/kobe_ku/index.html)にて研究実施について広報を行った。これにより、調査対象者となる患者又はその代諾者が調査対象者となることを拒否できる機会を設けた。

C. 研究結果

平成25年1月にアンケート調査を行い、平成25年2月末に回収・解析したところ、我が国における患者数（受療者数）を、189人（95%信頼区間 150—230人）と推定した。

一部のdRTA患者についてDNA直接シーケンシング法にて遺伝子解析を行った。distal RTAの9家系11症例において、2家系に*ATP6V1B1*のhomozygousまたはcompound heterozygous mutationを認め（図1）、2家系に*ATP6V0A4*の1～数エクソンに及ぶcompound heterozygousの欠失を認めた（図2）。これらの変異は全てこれまでに報告のない新規変異であり、特に1エクソン全てを含む大きな遺伝子欠失は本疾患では初めての種類の変異であった。

また、患者とその家系の臨床像を解析したところ、遺伝子異常を有するいずれの家系にも若年発症の難聴を認め、高アンモニア血症を呈する例が多くみられた。さらに、アルカリ療法が腎石灰化を防ぐ可能性が示唆された。

D. 考察

distal RTA は腎尿細管において尿酸

性化の役割を担う H^+ -ATPase または anion exchanger の遺伝子変異が原因であり、小児期に発症する常染色体劣性 distal RTA は前者の異常である。B1 サブユニットの異常 (*ATP6V1B1* 遺伝子) と a4 サブユニットの異常 (*ATP6V0A4* 遺伝子) があり、特に前者において難聴の合併頻度が高い。

解析した dRTA の 9 家系のうち、2 家系において *ATP6V1B1* 遺伝子の 3 つの新規変異を、別の 2 家系において *ATP6V0A4* 遺伝子の 4 つの新規変異を検出した (検出率 $4/9 = 44\%$)。既報告では、約 80% の家系にいずれかの遺伝子異常を検出している (J Med Genet 2002, J Am Soc Nephrol 2006)。本研究で遺伝子異常の頻度が低かった理由は、症例数が少ないこと、血族婚が少ないこと、臨床診断の精度および人種差などが考えられる。

H^+ -ATPase の腎特異的な他のサブユニットとして C2, G3, d2 サブユニットが知られており、今回変異が検出されなかった症例の原因となっている可能性もあるが、既報の試みではそれらは検出されていない (Gene 2002)。

ATP6V0A4 遺伝子の large deletion による dRTA の報告は今回の 2 例が初めてである。直接 DNA シークエンス法で変異が検出されない場合、long genomic PCR や定量 PCR が large deletion 検出の有力なツールとなりうる。

E. 結論

distal RTA の 9 家系のうち、2 家系に

おいて *ATP6V1B1* 遺伝子の 3 つの新規変異を、別の 2 家系において *ATP6V0A4* 遺伝子に 3 種類の large deletion を含む 4 つの新規変異を検出した。直接 DNA シークエンス法で変異が検出されない場合、long genomic PCR や定量 PCR が large deletion 検出の有力なツールとなりうる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi K, Makita N, Manaka K, Hisano M, Akioka Y, Miura K, Takubo N, Iida A, Ueda N, Hashimoto M, Fujita T, Igarashi T, Sekine T, Iiri T: V2 vasopressin receptor (V2R) mutations in partial nephrogenic diabetes insipidus highlights protean agonism of V2R antagonists. J Biol Chem 287: 2099-2106, 2012
- 2) Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. Clin Exp Nephrol. 16: 180-182, 2012
- 3) Kajiho Y, Harita Y, Kurihara H, Horita S, Matsunaga A, Tsurumi H, Kanda S, Sugawara N, Miura K, Sekine T, Hattori S, Hattori M, Igarashi T. SIRP α interacts with nephrin at the podocyte slit diaphragm. FEBS J 279: 3010-3021, 2012

- 4) Ashida A, Fujieda M, Ohta K, Nakakura H, Matsumura H, Morita T, Igarashi T, Tamai H: Clinical characteristics of obstructive uropathy associated with rotavirus gastroenteritis in Japan. Clin Nephrol 77: 49-54, 2012
- 5) Devuyt O, Igarashi T: Renal Fanconi syndrome, Dent's disease and Bartter's syndrome. Pp 553-568, Edited by Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, Elsevier, Amsterdam, 2012
- 6) 五十嵐隆: 小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第6版、pp449-471、診断と治療社、東京、2012
- 7) 五十嵐隆: 特発性尿細管性たんぱく尿症 (Dent 病)、腎臓症候群 (第二版) 上、日本臨床 (部冊) 新領域別症候群シリーズ 17:856-859, 2012
- 8) 五十嵐隆: 遺伝性腎尿路疾患の原因遺伝子リスト 最新版、小児内科 44: 324-327, 2012
- 9) 木村健次郎、柴垣有吾、五十嵐隆: 酸塩基平衡の臨床上の諸問題: 代謝性アシドーシスに焦点を当てて、Nephrology Frontier 11:14-20, 2012
- 10) 芦田明、山本大助、白数明彦、中倉兵庫、松村英樹、関根孝司、五十嵐隆、玉井浩: コンピュータを用いた分子構造解析による Dent 病における CIC-5 蛋白の機能予測、発達腎研究会誌 20:10-12, 2012
- 11) 三浦健一郎: 有馬症候群 (脳一眼一肝一腎症候群). 日本臨床 別冊 腎臓症候群 第2版, pp. 558-560, 2012
- 12) 三浦健一郎: 結石の臨床検査—血液・内分泌代謝関連の検査. 臨床検査 56: 269-274, 2012
- 13) 三浦健一郎: 尿細管性蛋白. 小児内科 44: 186-189, 2012
- 14) 三浦健一郎: Dent 病. 腎と透析 72 増: 366-369, 2012
- 15) 三浦健一郎: 脳性塩類喪失症候群 (CSWS). 小児内科 44 増: 120-121, 2012
- 16) 野津寛大、貝藤裕史、飯島一誠、五十嵐隆: 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, pp178-186, 中外医学社、東京、2012
- 17) 五十嵐隆: デント病、今日の小児治療指針 第15版、pp587-588、医学書院、東京、2012
- 18) 五十嵐隆: 小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第6版、pp449-471、診断と治療社、東京、2012
- 19) 五十嵐隆: Fanconi 症候群、Dent 病および他の近位尿細管疾患、カラー版内科学、pp1526-1528、西村書店、東京、2012
- 20) 五十嵐隆: 小児の輸液: 安全で確実な輸液のしかた、いざというとき必ず役立つ小児診療のこつ改訂版、pp35-44、羊土社、東京、2012
- 21) 五十嵐隆: 腎尿細管性アシドーシ

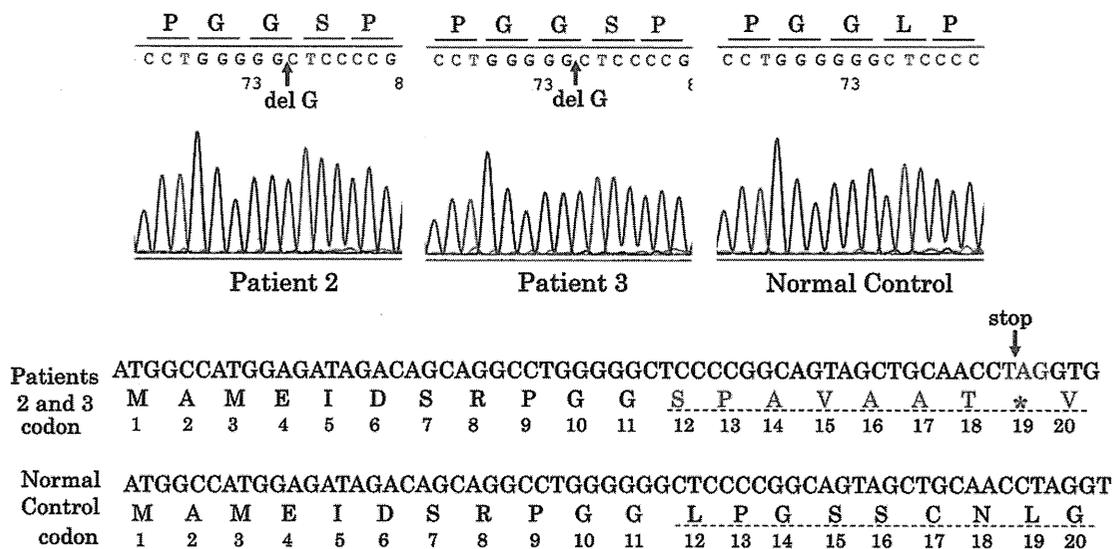
- ス、日本臨床 新領域別症候群シリーズ No20 先天代謝異常症候群(第二版)下：793-797, 2012
- 22) 五十嵐隆：ファンコーニ症候群、日本臨床 新領域別症候群シリーズ No20 先天代謝異常症候群(第二版)下：798-802, 2012
- 23) 三浦健一郎：尿細管性アシドーシス. 小児腎臓病学(日本小児腎臓病学会 編集) pp.273-276, 診断と治療社, 東京, 2012
- 24) 三浦健一郎：尿路感染症. 今日の小児治療指針第 15 版(総編集 大関武彦、古川漸、横田俊一郎、水口雅) pp.589-590, 医学書院, 東京, 2012
- 25) 三浦健一郎：急性脱水症(ショックを除く). 経静脈治療オーダーマニュアル(小川龍、島崎修次、飯野靖彦、五十嵐隆、福島亮治 編集) pp.410-418, メディカルレビュー社, 大阪, 2012
- 26) 三浦健一郎：溶血性尿毒症症候群. 日本医師会雑誌第 141 巻・特別号(1) 小児・思春期診療最新マニュアル(五十嵐隆 監修、児玉浩子、早乙女智子、平岩幹男、松平隆光 編集) pp.210-211, 日本医師会, 東京, 2012
- 27) 三浦健一郎：停留精巣・陰嚢水腫. 日本医師会雑誌第 141 巻・特別号(1) 小児・思春期診療最新マニュアル(五十嵐隆 監修、児玉浩子、早乙女智子、平岩幹男、松平隆光 編集) pp.211-212, 日本医師会, 東京, 2012
- 28) 三浦健一郎：急性陰嚢症. 日本医師会雑誌第 141 巻・特別号(1) 小児・思春期診療最新マニュアル(五十嵐隆 監修、児玉浩子、早乙女智子、平岩幹男、松平隆光 編集) pp.212-213, 日本医師会, 東京, 2012
- 29) 三浦健一郎：亀頭包皮炎・外陰膺炎. 日本医師会雑誌第 141 巻・特別号(1) 小児・思春期診療最新マニュアル(五十嵐隆 監修、児玉浩子、早乙女智子、平岩幹男、松平隆光 編集) pp.213, 日本医師会, 東京, 2012
- 30) 三浦健一郎：血清電解質異常に伴うけいれん. 小児科学レクチャー Vol.2, No.4 エキスパートに学ぶけいれん重積・意識障害(水口雅 編集) pp.947-953, 総合医学社, 東京, 2012
- 31) 三浦健一郎：腎形成異常症. 小児科診断・治療指針(遠藤文夫 総編集) pp.707-710, 中山書店, 東京, 2012
2. 学会発表
- 1) 三浦健一郎、張田豊、高橋和浩、滝田順子、五十嵐隆：常染色体劣性遠位尿細管性アシドーシスの臨床像と遺伝子変異の解析. 第 55 回日本腎臓学会, 横浜, 2012 年 6 月 2 日
- 2) 三浦健一郎、張田豊、高橋和浩、金森豊、宇於崎宏、五十嵐隆：軽度の免疫異常とリンパ濾胞増殖症に膜性腎症を合併した 1 女児例. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会,

新潟, 2012年10月14日

- 3) Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Ishihara M, Hisano M, Igarashi T. Detection of novel interstitial large deletions in the *ATP6V0A4* gene and mutations in the *ATP6V1B1* gene in patients with distal renal tubular acidosis. American Society of Nephrology Kidney Week 2012, San Diego, CA, November 2, 2012
- 4) 三浦健一郎:尿電解質の使い方. 第47回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012年6月29日

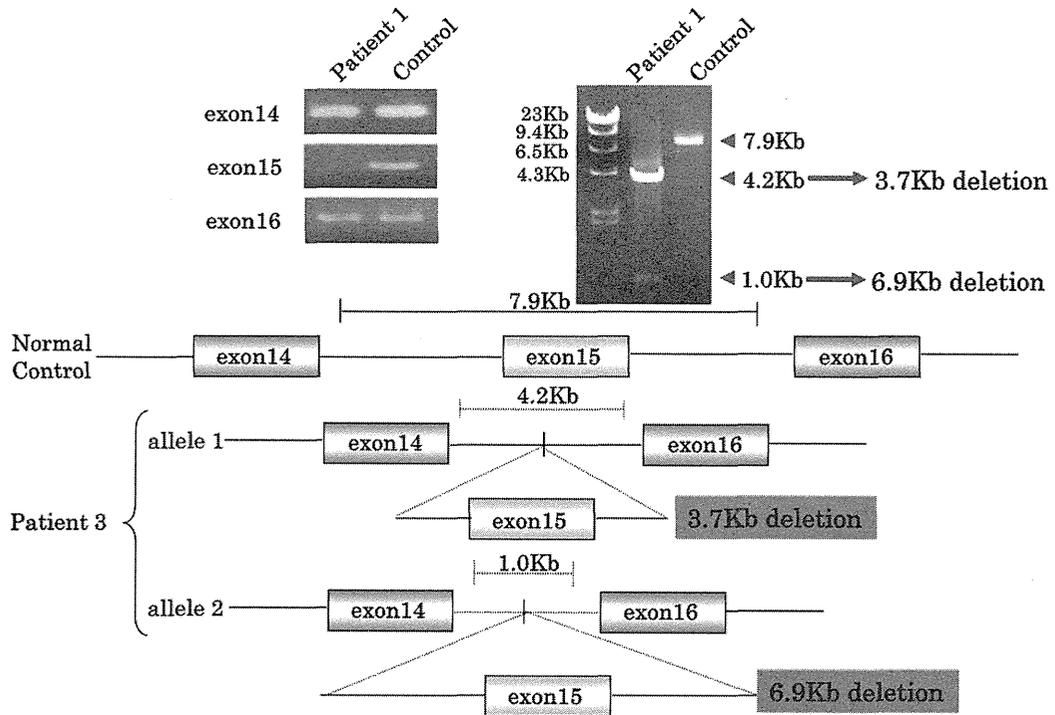
G. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず。

図1. 常染色体劣性dRTA患者のB1 subunit gene (*ATP6V1B1*) 上のframe shift変異



解説：患者2と3はB1 subunit gene (*ATP6V1B1*)の exon 1 の Guanine 塩基の脱落変異により、codon 19に stop codon を形成し truncated protein を形成する事が推定された。その結果、H⁺-ATPase の B1 subunit の機能を障害し、H⁺-ATPase の機能障害を招き、dRTA を発症させるものと推定された。

図2. 常染色体劣性dRTA患者のa4 subunit gene (*ATP6V0A4*) 上の異なった遺伝子欠失



解説：患者 1 は a4 subunit gene (*ATP6V0A4*) の exon 15 を含む 3.7kb と 6.9kb の gene deletion により exon 16 上に stop codon を形成することで truncated protein を形成することが推定される。その結果、 H^+ -ATPase の a4 subunit の機能を障害し、 H^+ -ATPase の機能障害を招き、dRTA を発症させるものと推定された。

関係各位殿

平成 25 年 1 月 吉日

平成24年度厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究」

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）

分担研究者 五十嵐隆（国立成育医療研究センター）

分担研究者 三浦健一郎（東京大学小児科）

「尿細管性アシドーシスの全国疫学調査」 協力をお願い

拝啓

寒冷の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

尿細管性アシドーシス (renal tubular acidosis; RTA) は、腎集合管における酸分泌または近位尿細管における重炭酸再吸収が障害され、アニオンギャップ正常の代謝性アシドーシスを呈する疾患です。

これまで、わが国はもとより世界的にも RTA の発症頻度は明らかになっておらず、本研究班では、わが国における RTA の患者数・発症頻度を把握するための全国調査を**平成 24 年度厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業の調査研究**として実施する運びとなりました。なお、本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行うものであります。本調査につきましては、研究班のホームページ (http://www.cis-trans.org/kobe_ku/index.html) にて公開しておりますので、患者ならびにご家族の皆様にお知らせいただけましたら幸いです。

先生方におかれましては、何とぞ本調査にご協力いただき、**別紙の FAX にて平成 25 年 2 月末までにご回答くださいますようお願い申し上げます。**

なお、患者数や発症頻度の調査ですので、**対象患者さんがいらっしゃらない場合でも必ずご回答をお願い申し上げます。**また、対象患者さんが「あり」とお答えになったご施設には、後日二次調査として再度アンケート用紙を送付させていただきます。

敬具

三浦健一郎（東京大学小児科）

五十嵐隆（国立成育医療研究センター）

飯島一誠（神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科）

ご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。

本調査の連絡先：NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット 栗原

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13

西山興業御茶ノ水ビル 3F

TEL：03-5297-6258, FAX：03-5297-6259

e-mail: kuri@crsu.org

※本アンケート送付対象には日本小児腎臓病学会の評議員の先生方が含まれておりますが、本田理事長の了解のもとに、評議員の宛先リストを使用させていただいています。また、日本小児内分泌学会の評議員の先生方も含まれておりますが、横谷理事長の了解のもとに、日本小児内分泌学会事務局で作成した評議員の宛名シールを受け取り、使用させていただいています。