

国立成育医療研究センター 佐古まゆみ
東京都立小児総合医療センター 原田涼子
東京都立小児総合医療センター 三上直朗

さらに本ガイドラインのスコープを作成した。スコープの概略を以下に示す。

【診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項】

1. タイトル

CAKUT 診療ガイドライン 2016(仮)

2. 目的

本邦の疫学研究で、小児 CKD および末期腎不全の原因疾患として最も多い CAKUT の適切な管理を通し、末期腎不全進行抑制や CKD の合併症の軽減をはかる

3. トピック

小児腎臓病学会 CKD 対策委員会がこれまでに確立した様々な CKD の診断ツールの活用。さらに本邦で行われている、様々な疫学研究の結果の反映。

4. 想定される利用者、利用施設

小児科腎臓病専門医、小児泌尿器科医に加え、非専門の小児科医も対象とする。

5. 既存ガイドライン

エビデンスに基づいた CKD 診療ガイドライン 2013 (日本腎臓学会)

6. 重要臨床課題

①CAKUT の分類と病態生理

②遺伝子診断の位置づけ

③末期腎不全進行抑制を目的とした薬物療法

④泌尿器科的合併症の管理

⑤CAKUT の日本語訳(先天性腎尿路異常か先天性腎尿路奇形か?)

7. ガイドラインがカバーする範囲

小児患者(おおよそ 20 歳前後まで)

D. 考察

本研究は、2010 年に確立した小児 CKD の前方視的な追跡調査と、小児 CKD の主要な原疾患である

CAKUT の診療ガイドライン作成を行った。

本年度の追跡調査の結果、CKD ステージ 3a, 3b, 4, 5 の 4 年腎生存率はそれぞれ 94.1%, 78.2%, 37.8%, 13.0% であり、ステージ 3b 以上の小児 CKD は急速に末期腎不全に進行する疾患であることが明らかになった。さらに多変量解析で、年齢、CKD ステージに加え、高度蛋白尿が末期腎不全進行のリスク因子であることが示された。従来から小児 CKD の中で CAKUT は頻度が高く、また慢性腎炎や巣状分節性糸球体硬化症などと比較し、臨床経過や様々な合併症の違いから、管理が異なっていることが知られている。以上から、小児でも原疾患(C)、細分化した GFR(G)、蛋白尿(アルブミン尿, A)に基づく CGA 分類が有用であることが示唆された。

今後はこのコホートで、より長期の小児 CKD の自然史や、疾患進行の危険因子を解明することが期待される。さらに小児特有の CGA 分類を確立し、それに基づく長期予後の予測可能性について検討する必要がある。

一方、CAKUT ガイドラインは Minds 準拠のガイドラインにすべく、本年度は作成委員の選定の上作成会議を 3 回開催し、ガイドラインの骨子となるスコープの作成まで行った。今後 2016 年中の完成をめざし、クリニカルクエスチョン(CQ)の作成、CQ に基づいたシステマティックレビューを経てガイドラインを作成していく予定である。

E. 結論

アジア圏で唯一となる小児 CKD 患者のコホートの追跡調査を行った。小児の疾患特性を考慮した CGA 分類の有用性が示された。小児 CKD の原疾患の中でも特に重要な、CAKUT の診療ガイドラインの作成が開始された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

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: Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 878-884
- 2) Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K: The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18: 939-43.
- 3) Kawaguchi E, Ishikura K, Hamada R, Nagaoka Y, Morikawa Y, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Noda E, Miura M, Ando T, Honda M: Early and frequent development of ocular hypertension in children with nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 2165-2171
- 4) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M: Morbidity in Children with Frequently Relapsing Nephrosis: 10-year Follow-up of an RCT. *Pediatr Nephrol* 2014 Oct 3. [Epub ahead of print]
- 5) Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Kaku Y, Iijima K: Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. *Clin Exp Nephrol* in press
- 6) Kaku Y, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ishikura K, Iijima K: Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. *Clin Exp Nephrol* in press
- 7) Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y on behalf of the Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group: Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. S0140-6736: 60541-60549, 2014
- 8) Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K: A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int*. 2015; 87: 225-32
- 9) Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M: Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in

- Japanese children and adolescents. Clin Exp Nephrol 2014 [Epub ahead of print]
- 10) Yoshino A, Honda M, Sasaki N, Hataya H, Ishikura K, Sakazume S, Tanaka Y, Nagai T: Selection of infants who potentially have congenital anomalies of the kidney and urinary tract from a large cohort for a more thorough examination. Clin Exp Nephrol 2014 [Epub ahead of print]
 - 11) Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: frequency, clinical features, and outcome in children. Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M: Nephrology. 2014 Dec 18. [Epub ahead of print]
 - 12) Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. Clin Exp Nephrol. 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]
 - 13) Yoshimura-Furuhata M, Nishimura-Tadaki A, Amano Y, Ehara T, Hamasaki Y, Muramatsu M, Shishido S, Aikawa A, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Hidaka Y, Noda S, Koike K, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Awazu M, Miyake N, Kosho T: Renal complications in 6p duplication syndrome: Microarray-based investigation of the candidate gene(s) for the development of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and focal segmental glomerular sclerosis (FSGS). Am J Med Genet A. 2015, 167: 592-601.
 - 14) Matsushita S, Ishikura K, Okamoto S, Okuda Y, Nagaoka Y, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ando T, Ogata K, Honda M: Long-term morbidity of IgA nephropathy in children evaluated with newly proposed remission criteria in Japan. Clin Exp Nephrol in press
2. 学会発表
- 1) Okuda Y, Ishikura K, Terano C, Kubota W, Yoshida Y, Mikami N, Shinozuka S, Harada R, Hamada R, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M: Irreversible severe kidney injury and anuria in a child with atypical hemolytic uremic syndrome under administration of eculizumab. Japan-Korea The 12th Pediatric Nephrology Seminar 2014, Kobe, Japan. 2014. 4
 - 2) Ishikura K: Renal outcome in children with CAKUT. 16th Annual Congress of Asia-Pacific Association of Pediatric Urologists. Nikko, 2014. 11
 - 3) Ishikura K: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide cohort study in Japan. International Symposium: CKD Cohort Study in Asia. Seoul, 2014. 11
 - 4) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Harada R, Kaneko T, and Honda M. The Pediatric CKD Study Group in Japan. Impact of Vesicoureteral Reflux on the Progression of Chronic Kidney Disease in Children: Results of a Nationwide Prospective Cohort Study in Japan.

Kidney Week 2014. Philadelphia, 2014. 11

- 5) 石倉 健司: 本邦小児腎疾患診療ガイドラインの正しい理解と活用法ー小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 と今後の展望ー. 第 6 回 Chiba Pediatric Nephrology Forum. 千葉市, 2014. 11
- 6) 石倉 健司: 本邦小児腎疾患診療ガイドラインの正しい理解と活用法ー小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 を中心にー. 第 17 回福岡小児腎疾患治療研究会. 福岡市, 2014. 11
- 7) 石倉 健司: 多施設臨床試験による小児ネフローゼ症候群治療開発研究 頻回再発型ネフローゼ症候群に対するカルシニューリンインヒビター療法. 第 117 回日本小児科学会学術集会. 名古屋市. 2014. 4. 11

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立
(研究代表者 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)

アルポート症候群

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

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象として、①疫学調査に基づいた実態把握、②診断基準の確立、③Minds 準拠の診療ガイドラインを作成、等を実施し、患者の QOL 向上や政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指す。本分担研究者は腎・泌尿器系の希少・難治性疾患の内アルポート症候群を担当した。アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎で感音性難聴と特徴的眼病変を合併することがあり、若年末期腎不全の主因である。これまでに既存の診断基準を改変してより精度の高い診断基準を作製し、その診断基準により本邦初の患者数調査を実施した。さらに、今年度は指定難病認定等にも堪え得る診断基準とするため改訂した。この診断基準をもとに関連学会で疾患について啓発を進めるとともに、診療ガイドライン作成の準備を進めている。

A. 研究目的

本研究班は、主に小児期に発症する腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象として、①疫学調査に基づいた実態把握、②診断基準の確立、③Minds 準拠の診療ガイドライン作成を行い、対象疾患に関する情報や研究成果を患者及び国民に広く普及することを目的とする。また、既に構築されている小児慢性腎疾患 (CKD) 患者 (CAKUT やネフロン癆等が大半をしめる) の登録事業をさらに発展させ、コホート研究としてデータを活用することにより、重症化の危険因子、予後関連因子、予後追跡調査等に関する研究を疾患横断的に行い、腎・泌尿器系の希少・難治性疾患患者の向上や政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指す。

本分担研究者は腎・泌尿器系の希少・難治性疾患の内、アルポート症候群を担当している。アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎で感音性難聴と特徴的眼病変を合併することがあり、若年末期腎不全の主因である。アルポート症候群の欧米で

の頻度は 5000 人に 1 人とされているが、わが国での発症頻度は明らかになっていないのが現状であった。そこで、先に本分担研究者等は、わが国におけるアルポート症候群の患者数を把握し発症頻度を推定することを目的として、既存の診断基準を改変してより精度のたかい診断基準を作製し、その診断基準により本邦初の患者数調査を実施した。さらにそのデータの詳細な解析を行い、本疾患の現状を明らかにした。

B. 研究方法

まず初めに既存の国際的診断基準に基づき、さらに診断精度の高い診断基準を作製した。

その診断基準に基づき全国のアルポート症候群患者を対象とするアンケート調査を実施した。

全国の 200 床以上の病院ならびに必要と考えられる施設（以降対象施設）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た。NPO 法人日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) よりア

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にて回答を得た。アンケート内容は、アル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、家族歴、最終受診年月等である。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た。

[研究参加による利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態]

【利益】患者はこの研究により直接の利益を受けることはできないが、小児科医や内科医のアルポート症候群に対する認識を高めることができる。また、わが国におけるアルポート症候群の発症頻度等を明らかにすることができ、本症候群の早期発見・早期治療や総合的診療体制の確立に貢献する。

【不利益】アンケート調査であり、患者に対する危険はない。なお、回答者（小児科医、内科医）には、回答時間として5～60分程度の時間的拘束が生じるものと考えられる。

[個人情報保護の方法]

全国の小児科医、内科医に対して、アルポート症候群の診療の有無、患者数とその遺伝形式、生年月、性別、主な症状、家族歴、最終受診年月等のアンケート調査を行う研究であり、それらの情報と個人との特定は、主治医以外にはできないと考えられる。また、患者の個人データが公開されることはない。

[倫理面への配慮]

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）に従って実施する。

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。また、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うこととする。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る。

C. 結果

[アルポート症候群診断基準の改訂]

先に作成された診断精度の向上を目指した新しいアルポート症候群の診断基準を改訂した。以下に示す。従来国際的によく用いられてきた診断基準の項目を実情と照らし合わせて選択、修正し、さらにそれらの項目に重み付けを行い、診断精度を高めた。今回の改訂では指定難病認定等にも堪え得るように、曖昧であった点を明らかとし、明らかに異なる疾患が混入する可能性を極力排除して、さらなる診断精度向上を目指した。

<アルポート症候群診断基準>

●主項目に加えて副項目の1項目以上を満たすもの。

●主項目のみで副項目がない場合、参考項目の2つ以上を満たすもの。

※主項目のみで家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。

※無症候性キャリアは副項目のIV型コラーゲン所見(II-1かII-2)1項目のみで診断可能である。

※いずれの徴候においても、他疾患によるものは除く。例えば、糖尿病による腎不全の家族歴や老人性難聴など。

I 主項目：

I-1 持続的血尿 注1)

II 副項目：

II-1 IV型コラーゲン遺伝子変異 注2)

II-2 IV型コラーゲン免疫組織化学的異常 注3)

II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見 注4)

III 参考項目：

III-1 腎炎・腎不全の家族歴

III-2 両側感音性難聴

III-3 特異的眼所見 注5)

III-4 びまん性平滑筋腫症

注1) 3 か月は持続していることを少なくとも2回の検尿で確認する。まれな状況として、疾患晩期で腎不全が進行した時期には血尿が消失する可能性があり、その場合は腎不全などのしかるべき徴候を確認する。

注2) IV型コラーゲン遺伝子変異：COL4A3またはCOL4A4のホモ接合体またはヘテロ接合体変異、またはCOL4A5遺伝子のヘミ接合体(男性)または

ヘテロ接合体(女性)変異をさす。

注3) IV型コラーゲン免疫組織化学的異常：IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗 $\alpha 5$ 鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X連鎖型アルポート症候群の男性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性アルポート症候群では $\alpha 3$ 、4、5鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ボーマン嚢と皮膚では $\alpha 5$ 鎖が正常に染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

注4) 糸球体基底膜の特異的電顕所見：糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群においてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見、腎不全の家族歴があればアルポート症候群の可能性が高い。また、IV型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注5) 特異的眼所見：前円錐水晶体(anterior lenticonus)、後嚢下白内障(posterior subcapsular cataract)、後部多形性角膜変性症(posterior polymorphous dystrophy)、斑点網膜(retinal flecks)など。

[アルポート症候群の発症頻度等の全国調査]

先に上述の診断基準に基づき全国のアルポート症候群患者を対象とするアンケート調査を実

施した。方法等の詳細は先の報告書で報告しているので割愛するが、本邦のアルポート症候群患者数は、3年間の受療者数として疑い例含め 1182 例（95%信頼区間 980-1380）、確定診断例 897 例（95%信頼区間 740-1060）と推計された。本調査で診断基準の各項目および調査した臨床的重要項目の該当率を詳細に解析し、本疾患の現状を明らかにしたところ、本疾患の中心的遺伝形式である X 連鎖型について述べると、遺伝子解析されている症例が 31.2%で、IV 型コラーゲンの蛋白異常を免疫染色により確認されている症例が 65.8%であった。一方、腎生検による古典的糸球体基底膜の電子顕微鏡所見の確認は 48.7%のみの症例でなされており、分子生物学的診断項目の重症性が明らかになった。難聴や特徴的眼病変の合併率は低く、これらの項目が参考にはなるが診断にはあまり寄与していないことが判明した。

さらに、本年度においてはこの改訂診断基準をもとに関連学会で疾患について啓発を進めるとともに、診療ガイドライン作成の準備を進めている。

D. 考察

アルポート症候群患者数調査では、国際的に認められた既存の診断基準を改良し、診断精度の向上と診断の簡便さをめざした。具体的には、アルポート症候群を IV 型コラーゲン異常と捉え、明らかに異質の疾患を含む古典的疾患概念からの離脱を図り、より実臨床に近い形で診断作業を進める方法の促進を目指した。既存の診断項目を IV 型コラーゲン異常に応じた項目のみとし、さらに、それぞれの項目に重み付けをすることにより、より実臨床に即した診断基準とした。実際の診断精度の向上については今後の検証が必要であるが、このような診断基準はこれまで作製されておらず、今後広く普及することを目指す。

本年度の診断基準の改訂では、成人期における疾患経過にも考慮し、まれな事例ではあると考えられるが血尿の消失する症例などにも対応できるように、「必須」という言葉を「主」に変更し、注記を追加した。また、種々の状況、文献の検索により血尿の持続期間を明らかとし、使用の便を図った。さらに、明らかに他疾患によると考えられる徴候の混入を防ぐために、注記を追加した。

これまで本邦におけるアルポート症候群の正確な患者数は把握されておらず、今回の調査は恐らく全国規模の初の調査と考えられる。調査対象の病院の制限、無回答、各施設で全数記載しているかどうかの問題などはあるものの、確実な最低数は判明した。そのデータによる受療者数の推測は、これまでのところ最も精度が高い調査の一つと考えられる。得られたデータをさらに詳細に解析することが可能であり、期待される。

先の実態調査と今年度の診断の基準の改訂により、難病指定のための基礎資料が作成され、医療行政に大いに貢献するものとする。

E. 結論

既存の診断基準を改変してより精度の高い診断基準を作製し、その診断基準により本邦初のアルポート症候群の患者数調査を実施した。さらにその診断基準を難病指定においても活用できるように改訂し、診断精度の向上と医療行政に貢献した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N; for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe

- childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
- 2) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2014 Oct 3. [Epub ahead of print]
 - 3) Nozu K, Vorechovsky I, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Hashimoto F, Kamei K, Ito S, Kaku Y, Imasawa T, Ushijima K, Shimizu J, Makita Y, Konomoto T, Yoshikawa N, Iijima K. X-Linked Alport Syndrome Caused by Splicing Mutations in COL4A5. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1958-64.
 - 4) Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Hamahira K, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. *Pediatr Nephrol.* 2014 Aug 27. [Epub ahead of print]
 - 5) Fu XJ, Hashimoto F, Hashimura Y, Ohtsubo H, Ishimori S, Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Takahashi E, Morisada N, Nakanishi K, Iijima K. A case of autosomal recessive Alport syndrome due to segmental maternal isodisomy of the telomeric end of chromosome 2. *Human Genome Variation* (in press)
 - 6) Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, S Oba M, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K; for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two-months is not inferior to six-months treatment. *Kidney Int.* 2014 Jul 23. [Epub ahead of print]
 - 7) Morisada N, Sekine T, Ishimori S, Tsuda M, Adachi M, Nozu K, Nakanishi K, Tanaka R, Iijima K. 16q12 microdeletion syndrome in two Japanese boys. *Pediatr Int.* 2014;56:e75-8.
 - 8) Tamagawa E, Inaba H, Ota T, Ariyasu H, Kawashima H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Akamizu T. Bartter syndrome type 3 in an elderly complicated with adrenal insufficiency. *Endocr J.* 2014;61(9):855-60.
 - 9) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Biopsy timing and Oxford classification variables in Childhood/Adolescent IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jun 7. [Epub ahead of print]
 - 10) Nozu K, Iijima K, Ohtsuka Y, Fu XJ, Kaito H, Nakanishi K, Vorechovsky I. Alport syndrome caused by a COL4A5 deletion and exonization of an adjacent AluY. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2:451-3.
 - 11) Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Talahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y. Rituximab for the treatment of childhood-onset complicated frequently relapsing nephrotic syndrome/steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1273-81.
 - 12) Oka M, Nozu K, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Morisada N, Yan K, Matsuo M, Yoshikawa N, Vorechovsky I, Iijima K. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(9):1535-44.
 - 13) 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*. 2014;29(4):878-84.

- 14) 中西浩一, 吉川徳茂: IgA腎症. 小児の治療指針 小児科診療増刊号 77Suppl.: 737-739, 2014.
- 15) 浜武継, 中西浩一, 向山弘展, 佐藤匡, 島友子, 吉川徳茂: シクロスポリンと小胞体ストレス. 日本小児腎臓病学会雑誌 27(1):13-18, 2014.
- 16) 中西浩一, 吉川徳茂: 多発性嚢胞腎: 診断と治療に関する最新の知見. 小児科診療 77(6): 757-762, 2014.
- 17) 中西浩一, 吉川徳茂: シクロホスファミド【ネフローゼ症候群と治療:エビデンスと使い方】. 腎と透析 76(6): 846-849, 2014.
- 18) 中西浩一, 吉川徳茂: 酸塩基平衡異常への輸液療法. わかる輸液 小児科学レクチャー 4(3): 690-695, 2014.
- 19) 中西浩一, 吉川徳茂: 臨床研究の結果のみかた 小児疾患診療のための病態生理 1 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編 東京医学社 東京 pp12-18, 2014.
- 20) 中西浩一: 第2部 ARPKD (常染色体劣性多発性嚢胞腎) 多発性嚢胞腎診療ガイド Q&A 改訂第2版. 監修 松尾清一 編集 堀江重郎 診断と治療社 東京 pp127-149, 2015.

2. 学会発表

- 1) Hama T, Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. The relationship between timing of renal biopsy and pathological variables of the

Oxford Classification in children with IgA nephropathy. First Oxford conference on IgA nephropathy, Oxford, UK, 2014.

- 2) 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 gene deletion ameliorates cyst formation and interstitial fibrosis in cpk mouse, a model of ARPKD. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2014.
- 3) Kamiyoshi N, Nozu K, Matsunoshita N, Ohtsubo H, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Autosomal dominant Alport syndrome: Molecular analysis of the COL4A3/COL4A4 genes and clinical outcome. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2014.
- 4) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Harada R, Kaneko T, Honda M; The pediatric CKD study group in Japan. Impact of vesicoureteral reflux on the progression of chronic kidney disease in children: Results of a nationwide prospective cohort study in Japan. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2014.
- 5) Nakanishi K. <Early Session 3 Inherited Kidney Diseases> Nephronophthisis: Clinical, genetic heterogeneity. The XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.
- 6) Nakanishi K, Yoshikawa N. <Symposium 1 Glomerulonephritis> IgA nephropathy & Henoch-Schönlein purpura. The XII Asian

Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.

- 7) Nakanishi K. <Symposium 9 Developmental Nephrology> Ciliopathies: Mechanisms & therapies. The XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.
- 8) Hama T, Nakanishi K., Mukaiyama H, Sato M, Shima Y, Togawa H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. A large heterozygous deletion in NPHS1 detected by semiquantitative PCR in congenital nephrotic syndrome. The XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.
- 9) Matsunoshita N, Nozu K, Kamiyoshi N, Nakanishi K., Yoshikawa N, Iijima K. Differential diagnosis of Bartter/Gitelman syndrome and pseudo-disorder based on clinical characteristics. The XII Asian Congress

of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.

- 10) <シンポジウム司会・講演>中西浩一, 吉川徳茂: ネフローゼ症候群初発患者に対するステロイド療法 「多施設臨床試験による小児ネフローゼ症候群治療開発研究」 第117回日本小児科学会学術集会 名古屋 平成26年.
- 11) <シンポジウム>中西浩一: ネフローゼ症候群: MC, FSGS 「蛋白尿の病態を理解する 各論」 第49回日本小児腎臓病学会学術集会 秋田 平成26年.
- 12) <講演>中西浩一: おしっこからわかる病気～小児の腎臓病と臨床検査～ 和歌山臨床検査技師会勉強会 和歌山 平成27年.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当無し。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
該当無し。

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立
(研究代表者 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)

先天性ネフローゼ症候群

分担研究者 濱崎祐子 東邦大学医学部 小児腎臓学講座 講師

研究要旨

本邦における先天性ネフローゼ症候群（フィンランド型、びまん性メサンギウム硬化症）についての疫学調査を行うために調査票を作成した。初回調査では、小児における希少腎疾患である先天性および乳児ネフローゼ症候群、ANCA 関連血管炎、血栓性微小血管症、慢性腎臓病の4疾患について同時に全国調査し有病率、罹患率を推定する。

またフィンランド型および、びまん性メサンギウム硬化症の診断基準を検討した。さらに、それぞれにおける詳細な患者調査を予定しており、調査内容について検討を進めた。

A. 研究目的

今まで不明であった本邦の先天性および乳児ネフローゼ症候群についての疫学調査を行うこと。

研究計画書は、今回の疫学研究における研究責任者施設の倫理審査委員会の審査を受け、承認を得た。今後データセンターで扱う患者情報は、すべて匿名化情報とする。

B. 研究方法

当研究班に含まれる小児の希少腎疾患のうち、先天性および乳児ネフローゼ症候群、ANCA関連血管炎、血栓性微小血管症、慢性腎臓病の4疾患について同時に全国調査を行うために研究実施計画書および調査票を作成し、東邦大学医療センター大森病院の倫理委員会で承認を得た。

対象となる患児がフォローされている可能性のある全国の医療施設に対して全数調査を予定し、下記に該当する計1,860施設を対象施設と設定した。抽出には、株式会社日本アルトマークのメディカルデータベースを用いた。

C. 研究結果

初回調査は、2015年4月10日から同5月末日を調査期間とし結果を集計する。

またフィンランド型先天性ネフローゼ症候群および、びまん性メサンギウム硬化症の診断基準は、過去の論文やレビューなどをもとに作成した。

初回調査において、各患者調査に協力可能と返答があった施設に対しては、詳細な患者調査を予定しており、調査票の作成途中である。

- ・ 20床以上を有している
- ・ 小児科を標榜している
- ・ 小児科医師が確認されている

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言の基づく倫理的原則を遵守し、個人情報管理に万全を期して実施する。

D. 考察

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の多くは常染色体劣性遺伝により生じる遺伝性疾患である。根本的な治療法はなく、透析療法を経て最終的には腎移植を要するが、発症頻度が著しく少なく、また原因遺伝子によっても経過が異なるため、本邦における典型的経過や有効な治療法は不明瞭である。

びまん性メサンギウム硬化症は、発症様式が様々で

あり症候群の合併なども見られるが、症例報告が散見される程度であり本邦での発症頻度や経過は不明である。まず初回の全国調査から、先天性及び乳児ネフローゼ症候群の本邦での有病率が推定されると考える。

さらに患者調査を行うことで、本邦における患者の特徴を知り、一般的に行われている管理や治療法を把握した上で、ガイドライン作成につなげていくことが望まれる。

E. 結論

小児希少腎疾患についての初回全国調査をおこなうことで、いままで不明であった本邦における有病率や罹患率を推定することが可能となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 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; Pediatric CKD Study Group in Japan; Committee of Measures for Pediatric CKD of 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. 2014; 29 (4): 878-84.

2) Kawaguchi E, Ishikura K, Hamada R, Nagaoka Y, Morikawa Y, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Noda E, Miura M, Ando T, Honda M.

Early and frequent development of ocular hypertension in children with nephrotic syndrome.

Pediatr Nephrol. 2014 ;29 (11): 2165-71.

3) Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M.

Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: frequency, clinical features, and outcome in children.

Nephrology (Carlton). 2014 Dec 18.

4) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children.

Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial.

Pediatr Nephrol. 2015 ;30 (3): 459-68.

5) Kaku Y, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ishikura K, Iijima K.

Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: general therapy.

Clin Exp Nephrol. 2015 Feb 6. [Epub ahead of print]

6) Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Kaku Y, Iijima K.

Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy.

Clin Exp Nephrol. 2015 Feb 6. [Epub ahead of print]

7) Muramatsu M, Shishido S, Nihei H, Hamasaki Y, Hyodo Y, Kawamura T, Aikawa A.

Urinary reconstruction in vertebral, anorectal, cardiac, trachea-esophageal, renal abnormalities and limb defects association with chronic renal failure and penile duplication.

Int J Urol. 2014 Aug 13. [Epub ahead of print]

8)濱崎祐子

若手小児科医のための臨床研究入門
小児専門領域における臨床研究の現状・トピックス
(腎臓)

77 巻 5 号, p 669-674, 小児科臨床, 2014 年 5 月

9)濱崎祐子

微小変化型ネフローゼ症候群：小児

腎疾患・透析最新の治療 2014-2016

p103-106, 南江堂, 2014年

10) 後藤美和, 濱崎祐子

小児の治療指針・腎・尿路 紫斑病性腎炎

77巻増刊, p722-724, 小児科臨床, 2014年4月

11) 稲葉泰洋, 濱崎祐子

幼児と健康 幼児期に注意すべき疾患 腎疾患

幼稚園保健 2014

67巻増刊, p1843-1848, 小児科臨床, 2014年11月

月

12) 米倉尚志, 宍戸清一郎, 村松真樹, 濱崎祐子,

二瓶大, 橋本淳也, 西川健太, 柳澤健人, 新津靖雄,

河村毅, 相川厚

一期的に生体腎移植と腸管利用導尿管作製術を行った後部尿道弁の2例

34巻, p200-202, 日本小児腎不全学会雑誌, 2014年

13) 菊永佳織, 石倉健司, 寺野千香子, 吉田賢弘,

奥田雄介, 濱田陸, 原田涼子, 幡谷浩史, 佐藤裕之,

濱崎祐子, 宍戸清一郎, 三浦大, 寺田正次, 本田雅敬

腎不全患者の心手術 腎移植との関連を考慮して

34巻, p76-78, 日本小児腎不全学会雑誌, 2014年

2. 学会発表

1) 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 橋本淳也, 高橋雄介, 水

谷年秀, 二瓶大, 村松真樹, 河村毅, 相川厚

腹直筋前鞘を使用して腹膜透析カテーテルを固定した小児例

第59回日本透析医学会学術集会・総会, 2014年6月, 神戸

2) 濱崎祐子, 宍戸清一郎

シンポジウム1, 小児腎移植の課題克服に向けてエベロリムスを用いた免疫抑制導入療法

第36回日本小児腎不全学会学術集会, 2014年10月, 島根

3) Yuko Hamasaki, Shinichi Takatsuki, Yasuhiro Inaba, Yasuhiro Yoshida, Yusuke Takahashi, Tsutomu Saji, Seiichiro Shishido, Atsushi Aikawa

Cardiac functions improve after kidney transplantation in children with chronic kidney disease

Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2014, Philadelphia, USA

4) 濱崎祐子, 高橋雄介, 稲葉泰洋, 吉田賢弘, 宍

戸清一郎, 板橋淑裕, 河村毅, 酒井謙, 相川厚

完全寛解へ導入できた献腎移植後 FSGS 再発の1例
第48回日本臨床腎移植学会, 2015年2月, 名古屋

5) Yuko Hamasaki, Seiichiro Shishido, Yasuhiro

Inaba, Yasuhiro Yoshida, Yusuke Takahashi, Takeshi Kawamura, Ken Sakai, Atsushi Aikawa

Immunosuppression induction therapy of Everolimus in pediatric kidney transplantation

IPTA 8th Congress on Pediatric Transplantation, 2015, 3, San Francisco, USA

6) Kenji Ishikura, Osamu Uemura, Yuko Hamasaki,

Hideo Nakai, Shuichi Ito, Motoshi Hattori, Yasuo

Ohashi, Ryojiro Tanaka, Koichi Nakanishi, Ryoko

Harada, Tetsuji Kaneko, and Masataka Honda: Impact

of Vesicoureteral Reflux on the progression of Chronic

Kidney Disease in Children: Results of a Nationwide

Prospective Cohort Study in Japan 47th Annual

Meeting of the American Society of Nephrology,

Philadelphia, USA. 2014, 11

7) Kenji Ishikura, Osamu Uemura, Yuko Hamasaki,

Hideo Nakai, Shuichi Ito, Motoshi Hattori, Yasuo

Ohashi, Ryojiro Tanaka, Koichi Nakanishi, Ryoko

Harada, Tetsuji Kaneko, Kazumoto Iijima: EFFECTS

OF VESICoureTERAL REFLUX ON THE

PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

IN CHILDREN WITH CONGENITAL ANOMALIES

OF THE KIDNEY AND URINARY TRACT:

RESULTS OF A NATIONWIDE PROSPECTIVE

COHORT STUDY 16th Annual Congress of Asia-

Pacific Association of Pediatric Urologists. 2014, 11

8) Harada R, Ishikura K, Hataya H, Hamada R, Matsui

Z, Satoh H, Hamasaki Y, Nakazato Y, Shishido S,

Honda M : ABDOMINAL INFECTION AND

SURGERY MAY CAUSE ENCAPSULATING

PERITONEAL SCLEROSIS AFTER PEDIATRIC

KIDNEY TRANSPLANTATION 15th Congress of

the international Society of Peritoneal Dialysis

Madrid, 2014, 9

9)高月晋一, 長谷川慶, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 佐地勉 小児慢性腎不全患者における腎移植後の左心機能の改善

第117回日本小児科学会, 2014年4月, 名古屋

10)吉田賢弘, 濱崎祐子, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 長江千愛, 瀧正志, 本田雅敬

後天性第XI因子インヒビターを認めたSLEの1例

第44回日本腎臓学会東部学術大会, 2014年10月, 東京

11)宍戸清一郎, 濱崎祐子, 河村毅, 高橋雄介, 米倉尚志, 二瓶大, 兵頭洋二, 酒井謙, 相川厚

小児腎移植におけるタクロリムス/エベロリムスを用いた新規免疫抑制プロトコールの有用性

第50回日本移植学会総会, 2014年9月, 東京

12) 河村毅, 宍戸清一郎, 村松真樹, 板橋淑裕, 兵頭洋二, 二瓶大, 米倉尚志, 中野浩之, 濱崎祐子, 酒井謙, 相川厚

腎移植における血管形成 複数腎動脈症例に対する対処、右側腎静脈・レシピエント静脈狭窄に対する工夫

第50回日本移植学会総会, 2014年9月, 東京

13)二瓶大, 宍戸清一郎, 星野健, 西川健太, 米倉尚志, 柳澤健人, 新津靖雄, 橋本淳也, 村松真樹, 濱崎祐子, 河村毅, 相川厚

Midaortic syndrome に伴う腎血管性高血圧に対して両側腎動脈形成術を施行した小児の1例

第102回日本泌尿器科学会総会, 2014年4月, 神戸

14)石倉健司, 上村治, 濱崎祐子, 伊藤秀一, 中井秀郎, 服部元史, 大橋靖雄, 田中亮二郎, 中西浩一, 原田涼子, 金子徹治, 本田雅敬

小児CKDの腎予後に対する膀胱尿管逆流の影響

日本小児CKDコホート研究

第23回日本小児泌尿器科学会, 2014年7月, 横浜

15)濱田陸, 原田涼子, 坂井智行, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬

小児生体腎移植における腎提供前後のドナー腎機能について

第57回日本腎臓学会, 2014年7月, 横浜

16)高橋雄介, 米倉尚志, 二瓶大, 兵頭洋二, 濱崎祐子, 河村毅, 宍戸清一郎, 相川厚

後部尿道弁を原疾患とする慢性腎不全に対し、腎移植を施行した5例 術前膀胱機能検査の重要性

第23回日本小児泌尿器科学会, 2014年7月, 横浜

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立
(研究代表者 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)

非典型溶血性尿毒症症候群

研究分担者 芦田 明 大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座小児科 講師

研究協力者 澤井俊宏 滋賀医科大学小児科 講師

藤丸季可 大阪市立総合医療センター小児総合診療科 医長

松村英樹 大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座小児科 助教(准)

研究要旨

【背景】非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は、臨床病理学的に溶血性貧血、血小板減少、血小板血栓に伴う臓器障害を呈する血栓性微小血管障害症 (TMA) という疾患概念に含まれ、志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症に続発する典型的 HUS に比し、その予後は不良である。aHUS を含めた TMA の発症病因は志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症ばかりでなく、多くの因子が関与し、各病因によっても治療に対する反応性、予後が大きく異なるとされている。しかし、我が国には現在までこれら aHUS を含めた発症病因別の TMA の患者数の臨床統計は存在しない。今回我々は、厚労科研難治性疾患等政策研究事業として aHUS を含めた TMA の全国調査を行い、TMA の受領者数とその病因別分類を検討することとし、その一次調査票および二次調査票案を策定した。

【方法】本研究は書面によるアンケート調査で、一次調査にて 2012 年から 2015 年までの 3 年間に経験された TMA 症例数を問うこととし、分担研究である先天性および乳児ネフローゼ症候群、ANCA 関連血管炎、慢性腎臓病とともに一次調査票を作成した。対象施設は 20 床以上の病床数を有する施設で小児科を標榜し小児科医の確認された施設とした。一次調査票の結果、経験症例を有する施設に二次調査票を送付し、発症病因、治療、治療効果、予後について問う予定とし、二次調査票案を策定した。

【結果】一次調査票による調査実施施設は 1860 施設を予定し、東邦大学および大阪医科大学の倫理委員会による承認を受けたのち調査票を発送する。二次調査票については、経験症例の発症病因、治療、治療反応性、予後を中心に調査を実施すべく二次調査票を策定した。

【総括】本研究による一次調査、二次調査の結果、我が国における aHUS を含めた TMA の受領者数と発症病因が明らかとなり、治療反応性の検討より治療ガイドラインの策定に大きく役立つと考えられる。

A. 研究目的

非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)は、微小血管障害性溶血性貧血、血小板減少症、急性腎障害を3主徴とする溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)の中で志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症に続発して発症する典型的HUSに対峙する疾患概念として捉えられ、臨床病理学的には溶血性貧血、血小板減少、血小板血栓に伴う臓器障害を呈する血栓性微小血管障害症(Thrombotic microangiopathy: TMA)という疾患概念に含まれる。欧米では、典型的HUSとaHUSの発症比率は約9:1であり、aHUSの有病率は1-2例/100万人との報告があるが、日本における正確な統計データは存在しない。

aHUSが含まれるTMAという疾患概念には、先に示した志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症をはじめ劇症型肺炎球菌感染症、von Willebrand因子切断酵素である a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type I motifs 13 (ADAMTS13)活性著減を伴う定型的血栓性血小板減少性紫斑病(thrombocytic thrombocytopenic purpura: TTP)、コバラミン代謝異常症など様々な発症病因が存在し、aHUSの病因としてもH因子、I因子などの補体調節因子異常症をはじめ関連因子として妊娠、薬剤、放射線、移植など多種多様の因子が存在する。

aHUSの治療に際しては、2013年に終

末補体活性を制御するモノクローナル抗体が使用可能となり、優れた効果を確認るとの報告が相次いでいる一方、造血幹細胞移植後のTMAや志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症に関連するHUSに対しては、その治療効果の有意性は確認されていない。したがって、病因をも踏まえたaHUSの的確な診断に基づく治療選択が必要となってきた。

そこで、今回我々は病因を踏まえたaHUSの診断・治療についてガイドラインを作成することを目標に、我が国における全国規模の患者数調査を実施し、病因別の患者実態を把握することを目的として研究を開始した。

B. 研究方法

患者数把握を目的とした一次調査および病因把握を含めた症例の詳細把握を目的とした二次調査にわけて、実態調査を行う予定とした。一次調査については、本研究班の分担研究である先天性および乳児ネフローゼ症候群(分担研究者:濱崎)、ANCA関連血管炎(分担研究者:伊藤)、慢性腎臓病(分担研究者:石倉)とともに下記の対象施設に対して施行する予定とした。一次調査の結果、TMAの経験症例を有し調査協力の許諾を得られた施設に対して、症例詳細を把握するための二次調査を実施する予定とし、各調査票を作成した。

(患者数推計の枠組み)

推計する患者数: 定めた期間内に対象施設で診療を受けた患者数

期間: 2012年より2015年までの3年

間

対象施設：20 床以上の病床を有し、小児科を標榜し、小児科医が確認できている全国約 1860 施設を対象施設とした。(推計の前提)

対象施設以外の患者数は 0 とし、回収率 100%で患者数が報告されれば、その合計を真の患者数とみなした。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際して、一次調査については東邦大学医学部倫理委員会にて代表承認を受け、大阪医科大学倫理委員会においても承認を受けるべく申請中である。また、二次調査実施についても大阪医科大学倫理委員会の承認を受け施行するべく、倫理委員会申請を準備中である。

本研究は、人体から採取された試料を用いず、既存資料、臨床データのみを用いる観察研究に該当するため、研究対象者への説明、同意取得は行わないが、一次調査については代表施設(東邦大学)ホームページ内に、二次調査については本学ホームページへの掲載を通じて情報公開を行うとともに、これにより対象者に当該臨床データの利用の撤回が可能となる機会を提供した。資料や解析データは万全のセキュリティシステムをもって厳重に管理を行うこととした。また、学会発表に際しては個人情報漏洩することのないように、また患者やその家族、血縁者に不利益のないように十分に配慮することとした。

C. 研究結果

一次調査票の項目を検討し、先天性および乳児ネフローゼ症候群、ANCA 関連

血管炎、慢性腎臓病とともに血栓性微小血管症 (TMA) の症例数を把握するための調査票を作成した。東邦大学倫理委員会での承認を受け、4 月上旬に発送予定としている。

二次調査票については、研究協力者と協議、検討し二次調査票案を作成した。来年度早期には大阪医科大学倫理委員会に申請し、承認後に二次調査を行う。

D. 考察

本調査研究は我が国における小児期での TMA の患者数(受療者数)をはじめて明らかとするものであり、症例毎の詳細な二次調査を施行することにより我が国における病因別の患者数が把握できるとともに、現在 aHUS を含む各病因の TMA に対して選択されている治療およびその効果が明らかとなり、治療ガイドラインを作成するうえで非常に有用な情報となりうると考えられる。

E. 結論

我が国における aHUS を含めた各病因の TMA の患者数把握を目的とした一次調査票を作成し、症例毎の詳細調査票である二次調査票案を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the

- Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatr Int* 56(1): 1-5, 2014
- 2) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol* 18(1): 4-9, 2014
 - 3) Sekine T, Komoda F, Miura K, Takita J, Shimadzu M, Matsuyama T, Ashida A, Igarashi T. Japanese Dent disease has a wider clinical spectrum than Dent disease in Europe/USA: genetic and clinical studies of 86 unrelated patients with low-molecular-weight proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 29(2): 376-384, 2014
 - 4) Ashida A, Yamamoto D, Nakakura H, Shirasu A, Matsumura H, Sekine T, Igarashi T, Tamai H. Molecular effect of a novel missense mutation, L266V, on function of ClC-5 protein in a Japanese patient with Dent's disease. *Clin Nephrol* 82: 58-61, 2014
 - 5) Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh a, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M, Study Group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome. Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 18: 525-557, 2014
 - 6) Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol* DOI: 10.1007/s10157-014-1077-8 (in press)
 - 7) Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, Hattori M. Autoimmune-type HUS treated with eculizumab as first-line therapy. *Pediatr Internatinal* (in press)
 - 8) 芦田 明、服部元史、玉井 浩. カルシウム・リン積. *透析ケア* 20: 239-241, 2014
 - 9) 芦田 明、玉井 浩. 溶血性尿毒症症候群(典型的/非典型的). *小児内科* 46, 209-213, 2014
 - 10) 芦田 明、玉井浩. *エクリズマブ* :

- aHUS. 腎と透析 76, 77-80, 2014
- 11) 五十嵐隆、斎藤昭彦、伊藤秀一、幡谷浩史、水口雅、森島恒雄、大西健児、川村尚久、北山浩嗣、芦田 明、要 伸也、種市尋宙、佐古まゆみ. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 総括責任者:五十嵐隆. 東京医学社 2014
 - 12) 芦田 明、玉井 浩. 補体調節因子異常による非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). 小児科診療 77, 771-777, 2014
 - 13) 服部元史、佐古まゆみ、金子徹治、松永 明、芦田 明、五十嵐徹、伊丹儀友、上田善彦、大田敏之、後藤芳充、里村憲一、平松美佐子、伊藤秀一、上村治、佐々木聡、波多江健、幡谷浩史、藤枝幹也、吉村仁志、秋岡祐子、石倉健二、浜崎祐子、大橋靖雄、本田雅敬、日本小児腎臓病学会統計調査委員会. 同小児末期腎不全調査小委員会、同調査プロトコール作成委員会、同調査統計解析、同調査データセンター. 本邦小児末期腎不全患者の疫学調査報告:とくに透析療法に関して. 透析会誌 47, 167-174, 2014
 - 14) 藤枝幹也、芦田 明、森田 拓、石原正行、太田和秀. ロタウイルス胃腸炎と急性腎障害 (AKI). 小児科診療 77, 779-784, 2014
 - 15) 服部元史、芦田 明. 急性腎障害. 新生児医療連絡会 NICU マニュアル第5版. 金原出版 pp347-350, 2014
 - 16) 芦田 明、白数明彦、玉井 浩. 嘔吐・下痢の輸液. わかる輸液 小児科学レクチャー pp613-620, 監修 白髪宏司、総監修:五十嵐 隆. 総合医学社 2014
 - 17) 服部元史、芦田 明:小児患者の腎性貧血治療ガイドラインの改定に向けて. 全人力 科学力 透析力 透析医学 pp406-409. 監修 平方秀樹 医薬ジャーナル社 2014
 - 18) 白数明彦、松村英樹、中倉兵庫、芦田 明、玉井 浩. さまざまな治療に抵抗性を示した巣状分節性糸球体硬化症 Tip variant の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 34, 319-321, 2014
 - 19) 岩松陽子、古平あかり、宮田 郁、池添加苗、松村英樹、芦田 明、浅井明美、玉井浩. 思春期の難治性ネフローゼ症候群患児へチーム医療でかかわった1例. 日本小児腎不全学会雑誌 34, 296-297, 2014
 - 20) 赤松正野、白数明彦、松村英樹、中倉兵庫、芦田 明、玉井 浩. 腹膜透析カテーテル入れ替え術後に症候性低カルシウム血症を呈した乳児慢性腎不全の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 34, 268-270, 2014
 - 21) 中倉兵庫、白数明彦、松村英樹、芦田 明、玉井 浩. 低ナトリウム血症末期腎不全乳児例に対するバゾプレッシン V2 受容体拮抗薬投与の効果. 日本小児腎不全学会雑誌 34, 266-267, 2014
 - 22) 松村英樹、白数明彦、中島 充、中倉兵庫、芦田 明、玉井 浩. トスフロキサシンと NSAIDS の併用が原因