

高度な腎障害を伴う AAV に対して、寛解導入療法の追加治療として行った血漿交換療法は、ステロイドパルス療法と比べて有意に透析療法を離脱し、腎予後は良好であったとされている (Robert AF, et al. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 18:2189-2197, 2007)

2. 本邦の報告

JMAAV が重症度分類別の治療を prospective, open-label, multi-center trial で行った。48 例 (軽症 23 例、重症 23 例、最重症 2 例) を 18 カ月間観察。うち 47 例で protocol 通りに治療。1 年半での、寛解率/生存率 89.4% (42/47 例)・ESRD 2% (1/47 例)。死亡例の 1 例のみ AAV に関連した小脳出血が原因、残りは PCP など日和見感染が原因。寛解後の再発は、8/42 例 (relapse rate 19.0%)。再発率は、mild form 23.8%、severe form 15.0% と重症度との関連はなかった。ただし、mild form 再発例 5 例中 4 例は PSL 以外の免疫抑制剤を使用していなかった。PCP に罹患した 3 例は全例 TMx-SMX の予防投与のない症例であり、TMx-SMX の予防投与が推奨される。(『MPO-ANCA 関連血管炎の日本人における重症度別の治療—JMAAV より』 Ozaki S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. Mod Rheumatol. 22:394-404, 2012)

824 名の ANCA 陽性 RPGN 患者 (うち 705 名は MPO-ANCA のみ陽性) を、3 グループ: groupA (1988-1998 年)、groupB (1999-2002 年)、groupC (2003-2007 年) に分類し、1 年生存率及び再発率 (/patient・year) を評価した。groupA を評価し、日和見感染が多い事から oral prednisolone を 0.8mg/kg/day 未満に減量、また適宜 CPA の追加治療を初期治療として行うことで 1 年生存率が A. B. C. の順に 72%、83%、83% と改善、一方では再発率は 0.05、0.07、0.13 と上昇。生存率は改善しているが、今後再発率を低下させる維持療法を確率させることが重要。(Yamagata K et al. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. Clin Exp Nephrol 16:580-588, 2012)

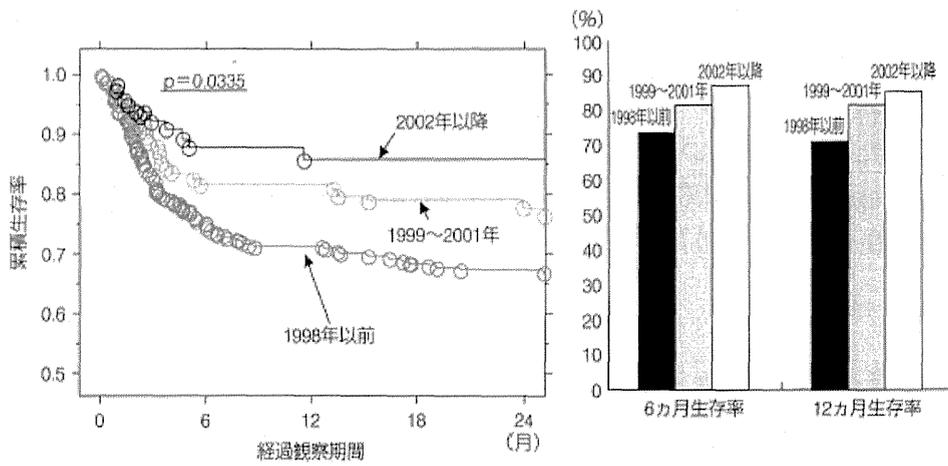


図 3. 発症期別生命予後(MPO-ANCA 陽性 MPA, RLV) (小林哲夫ら, 2005⁴⁾より引用)

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)

エプスタイン症候群

研究分担者 関根孝司 東邦大学大橋病院小児科教授

研究要旨

平成 26 年の約 10 ヶ月の研究期間内に「Epstein 症候群の診断基準・診療ガイドラインの確立」に向けて以下の研究を行った。1) 私どもが平成 23 年に厚労省研究としておこなった国内での Epstein 症候群の再解析、2) 関連する文献の精査、3) 診断・治療ガイドライン作成へのロードマップ作成。平成 26 年 9 月には班会議を東京にて実施し、診療ガイドラインへの道筋をたてた。さらにタイ国との共同研究も発足し、平成 27 年度中に Epstein 症候群の診断基準・診療ガイドライン ver. 1.0 を作成する見込みである。

A. 本研究の目的

Epstein 症候群は、1) 巨大血小板性血小板減少症、2) 進行性腎機能障害（末期腎不全に至る）、3) 感音性難聴、3 つの障害を呈する希少な常染色体優性遺伝性疾患である。本疾患については、最も遭遇することの多い小児科臨床医ですら正確な診断をすることが困難であり、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、腎障害については Alport 症候群の合併など大半の症例が誤診されてきた。分担研究者（関根）、および名古屋医療センターの國島博士らの研究により、過去 5 年ほどの間に本疾患の認知度は急速に高まり、平成 26 年度に改訂された「小児慢性疾患事業（腎疾患対象疾患）」に Epstein 症候群は初めて対象疾患となった。

本研究目的は、一般医家の認知が未だ極めて低く、診断・治療についても知識が不十

分である Epstein 症候群について、可及的速やかに、診断基準・診療ガイドライン作成の立案・作成を作成し、一般医家に供することにある。

本年度は、これまで数年にわたる研究成果をもとに

- 1) 作成委員の選定
 - 2) 厳密な診断方法の確立と genotype-phenotype 相関の解析
 - 3) 診療ガイドライン構築へ向けたロードマップ作成
- の 3 つを目的とした。

【厚生労働行政の課題との関連性および本研究の波及効果】

Epstein 症候群は、上記のように、複数の臓器（血液系、腎臓、内耳）に深刻な影響を与える希少な難治性疾患遺伝性疾患である。こ

れまで、医師が本症を診断する事ができず、不適切な治療の選択がなされることも多かった。これまでの調査研究から、本疾患の患者は、初期（乳幼児期）には ITP と誤診され、不要な治療（ステロイド投与、脾摘、ガンマグロブリン投与）がなされる症例が大半であった（当然、これらの治療は無効）。さらに腎障害についても Alport 症候群の合併という誤診がなされる例が大半であった。今回、この分野の expert である、関根、國島、松永により、「Epstein 症候群診療ガイドライン」が作成され一般医家さらにホームページなどでの啓発により、1) Epstein 症候群の認知度を一般医家に高めること、2) 腎不全聴障害といった個人の負担が極めて重く、また、多額の医療費が必要な状態を回避あるいは軽減することを、を可能とするものと考えている。こうした施策は厚生労働事業の重要な役割の一つである。

B. 研究方法

Epstein 症候群は、上記に記したように、1) 血液学的異常（血小板減少症）、2) 腎障害（進行性腎機能障害）、3) 進行性聴力障害（感音性難聴）の 3 つの障害を特徴とするもので、「診療ガイドライン作成」にあたっては、臓器横断的な配慮が必要である。さらに本症候群は、本邦はもとより世界的にも十分な疫学的な調査はされておらず、その頻度などは不明である。本研究代表者（関根）は、國島との協力のもと、平成 23 年度に本邦での大規模な疫学調査を施行した。また、国外研究では、Pecci らによる欧州での遺伝子解析に基づく中規模な解析が唯一のものと言って良い。このように、「Epstein 症候群についての極めて

限られた情報により診療ガイドラインを構築することは、「高血圧・糖尿病・心疾患」のように膨大なデータが存在する疾患において Minds に準拠した膨大な Evidence によるガイドライン作成は不可能である。一方、すでに述べたように、本疾患は極めて厳格な genotype-phenotype 相関を有している単一遺伝子疾患であり、その病態生理も解明されつつある。

こうした背景のもの、私達は、「Epstein 症候群の診療ガイドライン作成」を以下の方法を基に実施する。

A) 本邦における Epstein 症候群データベース（以下の 2 つ）を用いた疾病の実態の正確な把握

1) 平成 23 年度の日本国における全国調査のさらなる追跡とデータベース完成

下記の注を参照していただきたい。私達は平成 23 年度にすでに国内を網羅する Epstein 病の全国調査を施行し、連結可能匿名化されたデータベースを有している*注参照。

2) 國島の 10 年異常にわたる独立した調査研究データベース

國島は、2001 年に本疾患の責任遺伝子 (MYH9) を発見し、以来、MYH9 異常症の 100 家系異常解析を行っている。

本研究では、国内の Epstein 症候群患者の疫学および動向を上記のデータベースの再調査を行う事で完成させる計画である。このデータは国内唯一（かつ世界でも 2 番目の規模）のデータベースとなる。を総合することで、「Epstein 症候群の診断基準・診療ガイドライン」を作成することは可能である。

*注

平成 23 年度に厚生労働省研究により、「本邦における Epstein 症候群の患者の疫学」を実施した。5 つの関連学会に許諾を得た後に「Epstein 症候群の患者の疫学調査用紙」を 5 学会会員および 28 小児病院、117 の大学病院小児科に送付し、1 次調査研究（約 7,000 の医療機関・医師）、2 次調査：70 医療機関）をおこなった。

結果は以下のとおり。

（一次調査）（平成 23 年 4 月～11 月）

（送付先一覧）

①小児腎臓学会	79 通
②日本腎臓学会	592 通
③日本血液学会	744 通
④小児血液学会	1,364 通
⑤日本透析学会	4,004 通
⑥大学病院小児科	117 通
⑦小児科病院	28 通

一次調査合計発送数 計 6,928 通

一次調査回収率 2,182 通

C. 研究結果（図表を 1～2 点添付）

1) 作成委員の選定

本疾患の希少性・特殊性、疾患へのこれまでの研究実績を勘案すると、臓器別に以下の委員がそれぞれの分野を担当することとなった。

1. 血液異常（血小板減少・形態異常：診断と病態解析）：國島伸治（独立行政法人名古屋医療センター）
2. 腎機能障害（巣状糸球体硬化症：診断と治療、病態解析）：関根孝司（東邦大学小児科）
3. 感音性難聴：松永達夫（独立行政法人東京医療センタ）

(2) 厳密な診断方法の確立と genotype-

phenotype 関連の解析

すでに國島らは、Epstein 症候群の責任遺伝子である MYH9 遺伝子の変異の種類により、Epstei 症候群を以下の 3 つの累計に分類している。

A. 狭義の Epstein 症候群

B. 広義の Epstein 症候群

C. May-Hegglin 異常症

上記の A が最重症型で、MYH9 遺伝子がコードする myosin IIA の頭部（ATP 結合および水解部）の異常を呈する R702、S96 変異などが相当する。この変異では、腎機能障害、および難聴の進行が極めて迅速で、20 歳頃までに末期腎不全、深刻な感音性難聴を示す。

B の実態についてはいまだ完全には把握されていないが、中年期頃に腎機能障害および難聴が進行し、末期腎不全、聾に至る。A、B の範疇に関しては、1) 現在唯一有効とされるアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の介入を積極的にすすめるとともに、不幸にして末期腎不全、完全な聴力喪失にいたったものに関しては、腎移植（これまで国内で 5 例ほどの成功例が報告されている）、人工内耳（これは今後の課題）なども視野に入れる。すでに関根、國島らにより、1) 末梢血液標本の myosin IIA 染色、2) MYH9 のダイレクトシーケンスにより、効率良くかつ確実な genotype の把握が可能であり、それらの患者臨床的異常については、関根（腎障害）、松永（聴力障害）が臨床知見を蓄積している

3) 最終的な診療ガイドライン作成のためのロードマップの作成

平成 26 年 9 月に厚生労働省研究会「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：Epstein 症候群」を開催し、血球異常、腎障害、聴力障害のそれぞれの観点から、最新の研究状況が報告され、さらにタイ国との国際共同研究が開始され、良好な結果を得ている事も報告された。

この報告では、これまで10年にわたり蓄積されてきた、診断技術、遺伝子解析法の最新の考え方がしめされ、また腎障害との関連の明確性も確認された。さらに、「診療ガイドライン作成」について平成27年度に完成できるような、ロードマップを早急に作成することがもうし合われた。

D. 考察

Epstein 症候群のような希少遺伝性疾患においては、Minds 準拠の膨大な evidence を用いた診療ガイドラインの構築は不可能である。一方、診断の希少性および国内研究者が限定されていることから、国内の患者情報のほとんどは関根・國島に集約されており、かつ世界の動向を網羅する事により現時点での最善の「Epstein 診療ガイドライン作成」は可能である。さらに私達は、「疫学、遺伝子解析」を集積しているのみならず、病因・病態研究でも世界をリードしている。こうした、基礎医学的観点からの知見も診療ガイドラインには盛り込む予定である。

E. 結論

平成26年度中に、「Epstein 症候群の診療ガイドライン作成に関する方法とロードマップ」を完成することができた。このロードマップに従い、平成27年度中に「Epstein 症候群診療ガイドラインの概要」を完成さ

せる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishiguro A, Suzuki K, ○Sekine T, Sudo Y, Kawasaki H, Itoh K, Kanai M, Kato I, Sobajima H, Tamura M. Skin blood flow as a predictor of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 75(2):322-7. 2014
2. 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(1):58-61, 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):376-84. 2014
4. Kunishima S, Kitamura K, Matsumoto T, Sekine T, Saito H. Somatic mosaicism in MYH9 disorders: the need to carefully evaluate apparently healthy parents. *Br J Haematol.* 165(6):885-7. 2014
5. Taki K, Sato Y, Sato Y, Ashihara Y,

- Chino A, Igarashi M, Sato K, Kitagawa T, Maetani I, Nemoto C, Nasuno K, **Sekine T**, Arai M. A case of a child with an APC pathogenic mutation, aberrant expression of splice variants and positive family history of FAP. *Jpn J Clin Oncol.* 44(6):602-6, 2014
6. Tsurumi H, Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Hayashi K, Matsunaga A, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, **Sekine T**, Oka A, Ishizuka K, Horita S, Hattori M, Hattori S, Igarashi T. Epithelial protein lost in neoplasm modulates platelet-derived growth factor-mediated adhesion and motility of mesangial cells. *Kidney Int.* 86(3):548-57, 2014
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(5): e75-8.
8. Sirachainan N, Komwilaisak P, Kitamura K, Hongeng S, **Sekine T**, Kunishima S. The first two cases of MYH9 disorders in Thailand: an international collaborative study. *Ann Hematol.* Nov 15. 2014 (in press)
9. Hibino S1, Sasaki H, Abe Y, Hojo A, Umetsu M, **Sekine T**, Itabashi K. Renal function in angiotensinogen gene-mutated renal tubular dysgenesis with glomerular cysts. *Pediatr Nephrol.* 30(2):357-60, 2015

H. 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)

ネフロン癆

研究分担者 竹村 司 近畿大学小児科 教授

(研究要旨)

ネフロン癆は、小児末期腎不全による透析原因として、約 4~5% を占める疾患である。これまでに全国から、「髓質中心の嚢胞があり拡張した尿細管と間質障害、硬化糸球体の出現」という組織学的特徴と「尿所見が軽微にもかかわらず腎機能が、比較的若年で進行する」といった臨床的特徴とを持つ。この研究では、腎髓質に嚢胞形成を認め、進行性の硬化、硝子化糸球体を伴う尿細管間質性腎炎像を呈する症例、原因が明らかでない比較的若年期の末期腎不全患者など、臨床・組織学的にネフロン癆が疑われた 35 名について、発見動機、腎症状、腎外症状の分析と NPHP 遺伝子解析を実施した。

ネフロン癆（疑い例を含む）の患者発生状況は、46 都道府県から偏りなく患者が発生しており、地域遍在性はなかった。また、男女比についても解析した限りにおいて、明らかな性差はなかった。同胞での発症は 3 家系に認められた。患者年齢の中央値は、12.5 歳であった。発見動機としては、これまでの報告と同様、学校検尿などのマススクリーニング検査によるものの頻度は低く、他の疾患での検査時、あるいは健診で、偶然腎機能障害が発見されたものを含めても全体の 50% 以下であった。また発見の引き金となった症状も、腎に関連する症状よりもむしろ、身体発育不全や貧血といった腎外症状を呈するものが多かった。尿異常の特徴としては、低比重尿や低分子蛋白尿の頻度が高かった。腎組織所見としては、腎髓質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張、尿細管基底膜の不規則性変化は高頻度に存在していた。NPHP 遺伝子解析と日本人の特徴としては、NPHP1 異常が最も多く、large deletion が多かった。また、NPHP1、NPHP3、NPHP4 各遺伝子にヘテロの異常を 1 個ずつ有する compound heterozygote が、欧米と同じくわが国にも存在した。

A. 研究目的

わが国における、ネフロン癆患者の臨床病理学的、遺伝子的背景については、いまだ明らかにされていない部分が多い。この研究では、腎髓質に嚢胞形成を認め、進行性の硬化、硝子化糸球体を伴う尿細管間質性腎炎像を呈する症例、原因が明らかでない若年性の末期腎不全患者など、臨床・組織

学的にネフロン癆が疑われた 35 名について、臨床・組織・遺伝学的特徴を明らかにし、我が国における患者の実態を明らかにする。

B. 研究方法

1. 文書でのインフォームドコンセント、院内倫理委員会での承認を得て、患者より

DNA サンプルングを行った（倫理面への配慮）。

2. 患者より、末梢血を採取し、フィコールパークにて白血球を分離した後、ゲノムDNAを得る。方法は、Salomon らのアルゴリズム (Pediatr Nephrol 2009) を一部改編したプロトコールで実施し、*NPHP1* に加えて *NPHP4* を加え、また思春期ネフロン癆の原因遺伝子である *NPHP3* についても解析した。

3. 得られた PCR 産物は、ダイレクトシーケンス法で配列と遺伝子変異を検討する。

4. 患者 35 名における、発見動機とその症状、発見（診断時）年齢、末期腎不全に至る期間、本症を疑うべく組織所見の特徴について検討する。

5. 得られた解析データを基に、日本人若年性ネフロン癆患者の臨床・遺伝子的背景の特徴を調査し、診断ガイドラインの策定を行い、全国患者実態調査を実施する。

C. 研究結果

これまでに検討した 35 例の臨床・組織・遺伝学的調査により、以下の項目が明らかとなった。

1. 患者の地域偏在性

46 都道府県から偏りなく患者が発生しており、地域遍在性は認めなかった。

2. 男女比

解析した限りにおいて、男女比は、16:19 であり、明らかな性差はないと思われる。

3. 患者年齢分布

2~38 歳（中央値：12.5 歳）

4. 家系内発症

3 家系に認められた。他は、孤発的に発症しており、家系内に、尿異常者、ネフロン癆確定例および原因不明な腎機能障害者は

認めなかった。

5. 発見動機

(1) 尿異常：学校検尿などのマススクリーニング検査で蛋白尿を認めた症例は、18% のみであった。

(2) 腎機能障害：他の疾患での検査時、あるいは健診で、偶然腎機能障害が発見されたものは、23% のみであった。

(3) 腎に関連する症状：以下の症状で発見されたものは、約 20% であった。

1) 多飲・多尿

2) 夜尿・遺尿

3) 尿糖

(4) 腎外症状（症例によって重複あり）：以下の症状、所見で発見されたものは、約 37% であった。

1) 身体発育不全・低身長症

2) 貧血・顔色不良

3) 高血圧

4) 視力障害

5) 同胞がネフロン癆

6. 尿所見の特徴

(1) 低比重尿 (1.010 以下) は、約 75% と高率である。

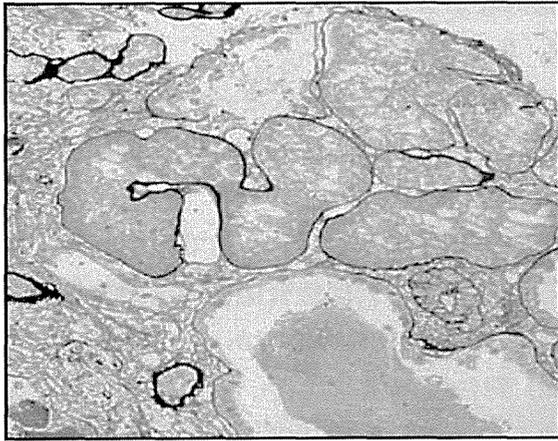
(2) 低分子蛋白尿 ($\beta 2$ -ミクログロブリンなど) は、約 85% と高率である。

7. 腎組織所見

(1) 必発所見（下図、Methenamine silver stain、x200）

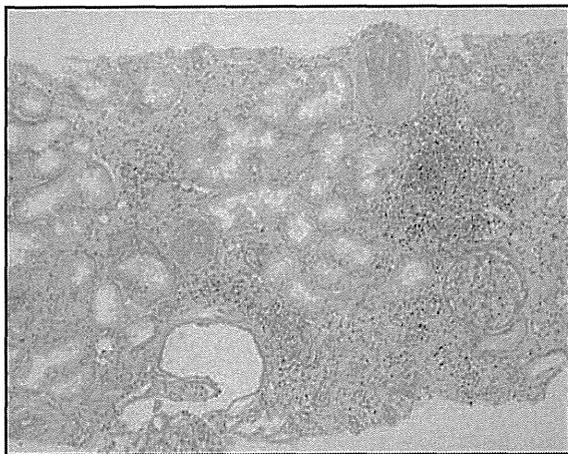
1) 腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張

2) 尿細管基底膜の不規則性変化



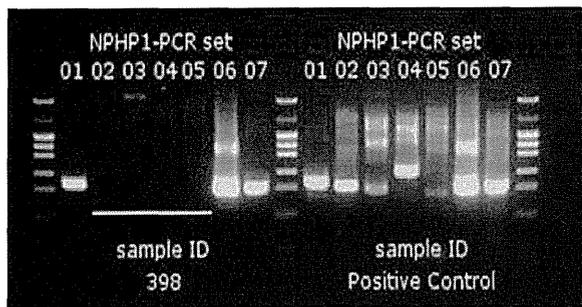
2. 必発ではないが高頻度に認められる所見 (下図、Periodic acid-Schiff stain、x100)

- 1) 硬化糸球体の出現
- 2) 尿細管・間質への細胞浸潤
- 3) 尿細管・間質線維化



8. NPHP 遺伝子異常と日本人の特徴

(1) NPHP1 遺伝子異常の保有率は、約 42% で、異常のタイプとしては、large deletion が多い (下図)。



(2) 次いで多いのは NPHP4 遺伝子異常で、5.7%。

(3) NPHP1、NPHP3、NPHP4 各遺伝子にヘテロの異常を 1 個ずつ有する compound heterozygote が、欧米と同じくわが国にも存在した。

D. 考察

ネフロン癆 (疑い例を含む) の患者発生状況は、46 都道府県から偏りなく患者が発生しており、地域遍在性はないことが分かった。このことは、NPHP 遺伝子異常は、常染色体劣性遺伝を中心とするが、そのヘテロ接合体は、一地域に遍在するものではなく、全国に分布していることを示している。また、男女比についても解析した限りにおいて、明らかな性差はなかった。患者発見年齢の中央値は、12.5 歳であったが、幼児～成人にまで分布しており、本疾患についての臨床学的重症度にはかなりの幅があることが推察される。発見動機としては、これまでの報告と同様、学校検尿などのマススクリーニング検査によるものの頻度は低く、他の疾患での検査時、あるいは健診で、偶然腎機能障害が発見されたものを含めても全体の 50% 以下であり、また発見の引き金となった症状も、腎に関連する症状よりもむしろ、身体発育不全や貧血といった腎外症状を呈するものが多かった。このことは、本疾患の早期発見の困難さを示している。同胞での発症は 3 家系に認められ、常染色体劣性遺伝と思われたが、孤発例も少なからず存在すると思われる。今後、両親を中心とした家系内での遺伝子解析も必要である。一方、低比重尿や低分子蛋白尿の修験は、腎機能障害が高度に進展する以前から認められることが多く、早期発見の

手掛かりとなる可能性がある。腎組織所見としては、腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張、尿細管基底膜の不規則性変化は高頻度に存在していたが、間質の線維化や硬化糸球体の出現については、腎機能障害進展の程度と関連するもので、必発ではない。NPHP 遺伝子解析と日本人の特徴としては、*NPHP1* 異常が最も多く、また、そのタイプとしては、large deletion が多いことが明らかとなり、*NPHP1* は、点変異よりむしろ、比較的欠失の生じやすい遺伝子である可能性がある。また、*NPHP1*、*NPHP3*、*NPHP4* 各遺伝子にヘテロの異常を 1 個ずつ有する compound heterozygote が欧米と同じくわが国にも存在した。

E. 結論

早期発見の手掛かりとなる症状については、尿所見としては、低比重尿や低分子蛋白尿が有力である。しかし、低身長、身体発育不全や貧血といった腎外症状も頻度が高く、本症を疑わせる所見であり、これらを主訴とする小児には、常に本症を念頭に置いた尿検査の実施が必要である。

F. 健康危険情報

なし（総括研究報告書を参照）。

G. 研究発表

1. 論文発表

● Sugimoto K, Nishi H, Miyazawa T, Fujita S, Okada M, Takemura T. A novel OCRL1 mutation in a patient with the mild phenotype of Lowe syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2014;232:163-166

● Sugimoto K, Nishi H, Miyazawa T, Wada N, Izu A, Enya T, Okada M,

Takemura T. Tubulointerstitial nephritis complicating IVIG therapy for X-linked agammaglobulinemia. *BMC Nephrol*. 2014 8;15:109-112.

● Sugimoto K, Fujita S, Miyazawa T, Nishi H, Enya T, Izu A, Wada N, Sakata N, Okada M, Takemura T. Cyclosporin A may cause injury to undifferentiated glomeruli persisting in patients with Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:492-498.

● Sugimoto K, Miyazawa T, Nishi H, Izu A, Enya T, Okada M, Takemura T. Childhood Cogan syndrome with aortitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 25:12:15.

2. 学会発表

● 第 49 回日本小児腎臓病学会（平成 26 年、秋田）

教育講演「日本人ネフロン癆の臨床・遺伝子学的特徴」竹村 司

● 第 44 回日本腎臓学会西部学術大会（平成 26 年、神戸）

教育講演「学校検尿システムのピットホールとしての低分子蛋白尿症～ネフロン癆を中心に～」竹村 司

H. 知的財産権の出願・登録状況

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)

腎血管性高血圧

研究分担者 池住洋平 新潟大学医歯学総合病院・小児科講師

研究要旨 腎血管性高血圧は、片側または両側の腎動脈狭窄に起因する二次性高血圧であり、治療を要する小児高血圧の原因としては比較的頻度が高い疾患である。腎動脈狭窄を来す原因としては、成人では粥状動脈硬化の頻度が高いのに対して、小児では線維筋性異形成や高安動脈炎などの頻度が高い。本症は、的確に診断し、狭窄を解除することにより根治可能な疾患であることから、診断法ならびに診療指針の確立は重要な課題である。

本研究の目的は、Minds に準拠したエビデンスに基づく小児の腎血管性高血圧の診療ガイドラインを作成することであり、診断基準の作成ならびに PICO 形式に基づく臨床的・クエスチョンの作成、さらに文献検索のためのキーワードの抽出を行った。

研究協力者

- ・桑鶴 良平
順天堂大学医学部放射線医学講座・教授
- ・近藤 秀治
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部 小児医学分野・講師
- ・藤田 直也
聖隷浜松病院 小児科・主任医長
- ・山田 拓司
蒲郡市民病院 小児科・医長
- ・山田 剛史
新潟大学医歯学総合病院 小児科・
特任助教
- ・長谷川 博也
新潟大学医歯学総合病院 小児科・医員

小児の高血圧は成人と比較し頻度は少ないが、成人と同様に心血管障害の重要なリスクファクターとなる。治療を要する小児高血圧症の大部分は二次性高血圧であり、腎実質性および腎血管性の腎性高血圧が原因の約8割を占める。

腎血管性高血圧の原因は、成人が生活習慣病とそれに伴う動脈硬化性病変に起因するものが多いのに対して、小児では線維筋性異形成（fibromuscular dysplasia : FMD）の頻度が最も高く、高安動脈炎や川崎病などの血管炎、1型神経線維腫症や Williams 症候群など症候群に伴うもの、もやもや病などが原因となる。

A. 目的

治療としては、ACE 阻害薬や、アンジオテンシン受容体拮抗薬を主とした降圧薬による内科的治療や、経皮的バルーン拡張術や血管再建術などの侵襲的・外科的治療が行われるが、確立した治療法はない。

一方、小児の腎血管性高血圧にみられる腎動脈病変が FMD に起因するものが多いことから、バルーン拡張術が奏功しやすい。すなわち、治療介入により根治できる可能性が高いことが、小児の腎血管性高血圧の極めて重要な診療意義といえる。しかし、本症が一般に無症状であることが多いことや、小児に使用可能な降圧薬を含めた治療薬が少ないこと、さらに対象が小児であるがゆえに侵襲的な検査、治療介入が行いにくいなどの理由から、診断の遅れや、根治にむけた適切な治療が行われていない例も多い。また、本症の診療は、各医療施設独自の基準に基づいて行われているのが実情である。

以上より、本症の早期診断、適切な治療・管理を行うためには、診断基準や適切な管理基準が必要と考えられ、本研究は、Minds 準拠の診療ガイドラインの作成を最終的な目的とする。

B. 方法

1. 診断基準の作成

医中誌、PubMed および Up to Date などの文献、診療情報検索サイトを用いて、国内外の小児腎血管性高血圧の診断に関す

る原著論文、症例報告および総説を検索し、エビデンス・レベルに基づく診断法を抽出する。

2. Minds 準拠の診療ガイドライン作成

ガイドラインの構成は、I 概念・疫学、II 診断、III 治療とし、上記の研究協力者によりセクションを分担し、それぞれについて以下の作業を行う。

- 1) 小児の腎血管性高血圧の診断および治療のための臨床上の疑問 (Clinical Question:CQ) をPICO形式、すなわち患者：疾患／病態を含む (patient)、予測因子：介入、危険因子 (intervention/exposure)、対照 (comparison)、アウトカム (outcome) の形式で作成。
- 2) CQに基づきキーワードを抽出し、そのキーワードを用いてMEDLINE、EMBASE、Cochrane library、医中誌など国内外の主要な医療系データベースを検索。
- 3) 検索により見つかった研究論文を、タイトルおよび抄録で一次スクリーニングを行い、全文を取り寄せる文献が決定。
- 4) 取り寄せた論文の批判的吟味を行い、下記の表に従って根拠の確かさ (エビデンス・レベル) を決定。
- 5) 臨床疑問ごとに批判的吟味を行う研究をまとめ根拠を示す。

ただし、メタ解析/システマティックレビューは、基になった研究デザインによりエビデンス・レベルを決定する。基になる研究デザインが混在している場合には、最も低いものに合わせるということをコンセ

ンサスとする。

レベル 1	システマティックレビュー、 メタアナリシス
レベル 2	ランダム化比較試験 (RCT)
レベル 3	比ランダム化比較試験、非 比較試験 (単群の前向き介 入試験)
レベル 4	コホート研究、症例対照研 究、横断研究、観察研究
レベル 5	記述研究 (症例集積、症例 報告)
レベル 6	患者データに基づかない、 専門委員会や専門家個人の 意見

さらに、エビデンス・レベルに基づき CQ に対するステートメントに対して推奨グレードを付記する。推奨グレードは以下の基準に従う。

A：強い科学的根拠があり、行うように強く勧められる。

B：科学的根拠があり、行うように勧められる。

C1：科学的根拠はない（あるいは弱い）が、行うように勧められる。

C2：科学的根拠はなく（あるいは弱く）、行わないように勧められる。

D：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

(倫理面への配慮)

疫学調査のためにアンケート調査を行う際には、倫理委員会に申請し、承認を得るものとする。

C. 結果

1. 診断基準の作成

本邦の小児慢性特定疾患事業の一環として、腎血管性高血圧の「診断の手引き」ならびに「疾患概要」を作成し、小児慢性特定疾病情報センターのホームページに掲載した

(<http://www.shouman.jp/search/group/list/2/慢性腎疾患>)。

2. Minds 準拠の診療ガイドライン作成 (別添資料 1)

呼称：小児腎血管性高血圧診療ガイドライン (仮案) とし、以下の章立ておよび PICO 形式の CQ を作成した。また、CQ に則り文献検索のためのキーワードを選定した。

I. 総論 (疫学・疾患概要・予後)：記述形式、CQ なし。【池住が担当】

II. 診断：CQ 9 つ【山田剛史、長谷川が担当】

[検索キーワード] Hypertension in children, Renovascular hypertension in children, Renal artery stenosis in children, Vascular disease in children, Hypertension, Fibromuscular Dysplasia, Diagnosis, Renin, Captopril, Duplex sonography, Scintigraphy, Angiography, Imaging

III. 治療

1) 内科的治療：CQ 4 つ【藤田、山田拓司が担当】

[検索キーワード] Hypertension in children, Renovascular hypertension in children, Renal artery stenosis in

children, Vascular disease in children, Hypertension, Fibromuscular Dysplasia, Treatment, ACE inhibitor, Angiotensin II receptor blocker, Antihypertensive

2) 外科的・カテーテル治療：CQ3つ

【桑鶴、近藤が担当】

[検索キーワード] Hypertension in children, Renovascular hypertension in children, Renal artery stenosis in children, Vascular disease in children, Hypertension, Fibromuscular Dysplasia, Treatment, Angioplasty, Percutaneous transluminal angioplasty

D. 考察

小児腎血管性高血圧の診療に関するエビデンスは国内外に乏しく、文献の検索にあたっては成人例の診断ならびに治療に関する文献も合わせて検討する必要があると考えられた。一方、成人に行われる検査法や治療薬が、必ずしも小児には適さないものもあり、ステートメント作成にあたっては小児と成人の違いを十分に考慮することがある。

既存の国内外の疫学データを参考にすると、腎血管性高血圧は、治療を要する小児の高血圧症の原因として頻度が高く、年齢が低いほどその頻度が上昇すると考えられる。また、国内外の症例報告を検討すると、本症にみられる高血圧は重度であることが多く、単剤の降圧薬ではコントロールが困難な場合が多い。さらに、小児に対して有用かつ安全性が確認された降圧薬は少なく、特に本邦において保険適用のある薬

剤が少ないことから、ガイドラインの作成に当っては治療薬（法）の記載にあたって検討を要すると考えられた。

E. 結論

小児腎血管性高血圧の診断基準の作成および診療ガイドラインのCQの作成を行った。今後、CQに基づく検索キーワードにより、文献検索、批判的吟味およびステートメント・解説の作成を行うが、本疾患の診療に関するエビデンスは少なく、特に小児に対しては薬剤の保険適用の問題を含めて慎重なステートメントの策定が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 池住洋平. 腎実質性高血圧・腎血管性高血圧. 小児の治療指針.小児科診療 77 巻増刊号, 診断と治療社, 東京: 716-718, 2014
2. 池住洋平. ナトリウム・カリウム：小児の臨床栄養エビデンスとトピックス. 臨床栄養別冊, JCN セレクト9, 医歯薬出版株式会社, 東京: 199-204, 2014
3. 池住洋平. CKD と血圧管理. 血圧 21 : 32-36, 2014
4. 池住洋平. 子どもの高血圧とその対策：子どもから防ぐ成人病・生活習慣病. 成人病と生活習慣病 44: 46-52, 2014
5. 長谷川博也, 池住洋平, 鈴木俊明, 金子詩子, 山田剛史, 齋藤昭彦. 心電図異常で発見され、低カリウム血症による失神が疑われた腎血管性高血圧の一例.

日本小児高血圧研究会誌 11: 21-25,
2014

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

別添資料 1

「小児腎血管性高血圧診療ガイドライン（案）」

作成担当

総括：	新潟大学医歯学総合病院小児科	池住洋平
総論：	新潟大学医歯学総合病院小児科	池住洋平
診断：	新潟大学医歯学総合病院小児科	山田剛史
	新潟大学医歯学総合病院小児科	長谷川博也
治療：	内科的治療	
	聖隷浜松病院小児科	藤田直也
	蒲郡市民病院小児科	山田拓司
	カテーテル・外科的治療	
	新潟大学医歯学総合病院小児科	池住洋平
	徳島大学小児科	近藤秀治
	順天堂大学 放射線診断学	桑鶴良平

章立てと CQ (Clinical Question)

I 総論

✦ 疫学 (記述)

- 自然歴・予後 (記述)

II 診断 (ステートメントと解説)

CQ1 臨床症状は((小児の)腎血管性高血圧の)診断に有用か。

(臨床症状から小児の腎血管性高血圧の診断は可能か)

関連事項：付随する症状

- 高血圧 (高血圧の程度)
- 発症年齢
- 治療抵抗性
- 高血圧に伴う合併症 (心肥大、痙攣など) の有無

CQ2 血漿レニン活性の測定は((小児の)腎血管性高血圧の)診断に有用か。

CQ3 カプトリル負荷試験は((小児の)腎血管性高血圧の)診断に有用か。

CQ4 カプトリル負荷腎シンチグラフィは((小児の)腎血管性高血圧の)診断に有用か。

CQ5 超音波検査は((小児の)腎血管性高血圧の)診断に有用か。

CQ6 造影 CT 検査は((小児の)腎血管性高血圧の)診断に有用か。

CQ7 MR 血管造影検査 (MRA) は((小児の)腎血管性高血圧の)診断に有用か。

CQ8 選択的血管造影検査は((小児の)腎血管性高血圧の)診断のために推奨されるか。

CQ9 選択的腎静脈レニンサンプリングは((小児の)腎血管性高血圧の)診断のために推奨されるか。

【検索キーワード】

Hypertension in children, Renovascular hypertension in children, Renal artery stenosis in children, Vascular disease in children, Hypertension, Fibromuscular Dysplasia, Diagnosis, Renin, Captopril, Duplex sonography, Scintigraphy, Angiography, Imaging

検索は PubMed にて 2014 年 12 月までの全期間を対象に行った。検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

※小児腎血管性高血圧の診断のために必要な検査について推奨グレード順にチャート化予定

III 治療（ステートメントと解説）

1. 内科的治療

CQ1 ACE 阻害薬は((小児の)腎血管性高血圧の)の治療薬として推奨されるか。

CQ2 アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は((小児の)腎血管性高血圧の)治療薬として推奨されるか。

CQ3 カルシウム拮抗薬は((小児の)腎血管性高血圧の)治療薬として推奨されるか。

CQ4 β ブロッカーは((小児の)腎血管性高血圧の)治療薬として推奨されるか。

【検索キーワード】

Hypertension in children, Renovascular hypertension in children, Renal artery stenosis in children, Vascular disease in children, Hypertension, Fibromuscular Dysplasia, Treatment, ACE inhibitor, Angiotensin II receptor blocker, Antihypertensive

検索は PubMed にて 2014 年 12 月までの全期間を対象に行った。検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

2. カテーテル・外科的治療

CQ1 経皮的腎血管形成術は((小児の)腎血管性高血圧の)腎血管性高血圧の治療として推奨されるか。

(第 2 案) 経皮的腎血管形成術は、腎血管狭窄症を伴う小児高血圧や小児CKDの治療として推奨されるか。

CQ2 ((小児の)腎血管性高血圧の)治療に、ステント留置術はバルーン血管拡張術より推奨されるか。

CQ3 外科的腎血管形成術は((小児の)腎血管性高血圧の)治療として推奨されるか。

(第 2 案) 外科的腎血管形成術は、経皮的腎血管形成術が困難（線維筋性異形成の病変で、特に区域動脈に及ぶ複雑病変、動脈瘤を有する場合）、または抵抗性の場合に推奨されるか。

【検索キーワード】

Hypertension in children, Renovascular hypertension in children, Renal artery stenosis in children, Vascular disease in children, Hypertension, Fibromuscular Dysplasia, Treatment, Angioplasty, Percutaneous transluminal angioplasty

検索はPubMedにて2014年12月までの全期間を対象に行った。検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

※ 診断と同様に、小児腎血管性高血圧の治療の優先順をチャート化予定