

A. 研究目的

小児 CKD は先天性腎尿路異常(CAKUT)を中心とし、乳幼児期から徐々に腎機能が悪化し、成長発達に大きな影響を及ぼす重大な疾患である。

CAKUT とは先天的に腎臓のサイズが小さい、あるいは構造が未熟な低形成・異形成腎に、種々の泌尿器科的合併症を有する疾患である。自然史が不明であり進行のリスク因子も解明されていない。

このような状況において、我々は平成 22 年度の「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病(CKD)の実態把握のための調査研究(H22-難治一般-021)」において、小児 CKD 患者(生後 3 ヶ月から 15 歳、ステージ 3 から 5 でかつ腎移植、透析患者を除外)の全国推計を実施した。この結果 2010 年 4 月 1 日時点の全国の小児 CKD 患者(ステージ 3-5)は 542.5 人(95% CI: 497.5-587.5)、有病率は 100 万人あたり 29.8 人と推計された。また、91.1%が非糸球体性疾患で、そのうちの 68.3%が CAKUT であった(Ishikura K et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;28:2345-55)。さらに我々は、本コホートの追跡調査を行い(小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と腎不全進行抑制の治療法の確立(H23-難治一般-113))、観察開始から 1 年の腎生存率とそのリスク因子を明らかにしている(Ishikura K et al. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 29: 878-884, 2014)。

また近年成人領域では従来の GFR(G)のみに基づいた CKD のステージ分類から、原疾患(C)、蛋白尿あるいはアルブミン尿(A)も加味した CGA 分類が確立し、また GFR もステージ 3(GFR30-59 ml/min/1.73m²)を 3a(45-59)と 3b(30-44)に細分化がされており、予後予測に有用であることが明らか

かにされている(CKD 診療ガイドライン 2013)。一方、小児では CGA 分類の有用性の検討が無く、従来の GFR のみに基づいたステージ分類が使用され、ステージ 3 の細分化も行われていない(同ガイドライン)。

本研究の目的は、これまでに確立した小児 CKD のコホートを用いて前向きな追跡調査を継続し、小児 CKD の中長期の予後(末期腎不全への進行および生命予後)を明らかにすることである。さらに、小児 CKD における原疾患や蛋白尿の予後への影響や、GFR のステージの細分化の意義も検討する。さらに 2014 年に新たに発行された「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠した「低形成・異形成腎を中心とした CAKUT の腎機能障害進行抑制のガイドライン」を作成する。

B. 研究方法

1. 小児 CKD コホートの追跡研究

平成 22 年度の小児 CKD 実態調査は、全国 1190 施設を対象に行われた。この 1190 施設は全ての大学病院、小児病院、小児腎臓病学会会員所属施設、病床数 200 以上で小児科病棟を有する施設からなり、本邦のほぼ全ての小児 CKD 患者(ステージ 3-5)をカバーしていると考えられる。回収率は 77.7%と良好であった。この研究により、計 447 人の小児 CKD 患者の症例情報とこれらの患者を管理する計 113 施設の治療方針等の情報を収集した。

本研究では上記の全施設と全ての該当患者を対象に小児 CKD コホートの追跡調査(年次調査)を行い、小児 CKD 患者の末期腎不全への進行を明らかにする。

(倫理面への配慮)

この研究は疫学研究に関する倫理指針を遵守し、すでに研究計画書は研究者の倫理審査委員会の審査を受け、承認を得ている(平成 27 年 11 月)。

2. 「低形成・異形成腎を中心とした CAKUT の腎機能障害進行抑制のガイドライン」の作成

CAKUT は希少疾患で、エビデンスも限られる。できる限り「Minds 診療ガイドライン作成の手引き

2014」に準拠しつつ、CQ 形式と記述形式を組み合わせたガイドラインを作成する。

C. 研究結果

1. 小児 CKD コホートの追跡研究

本年度も全国 113 施設の全患者 447 人に対して追跡調査を行い、358 人(80.1%)に関して 4 年後の情報収集することができた(2015 年 12 月時点)。コホート確立後の腎生存率は図に示したとおりであり、特にステージ 3b 以上が急速に末期腎不全に進行することが示された。

図 1 CKD ステージごとの腎生存率 (CAKUT)

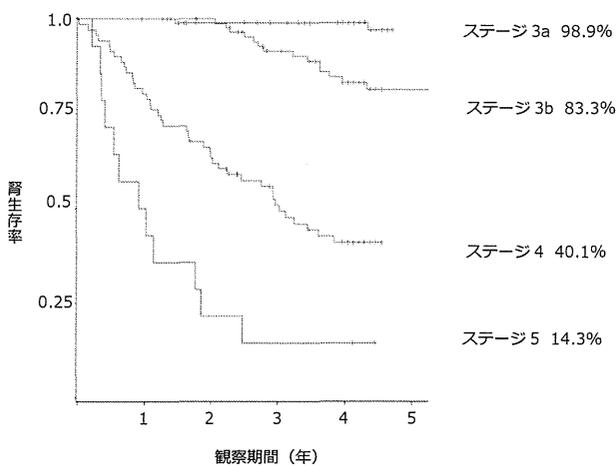
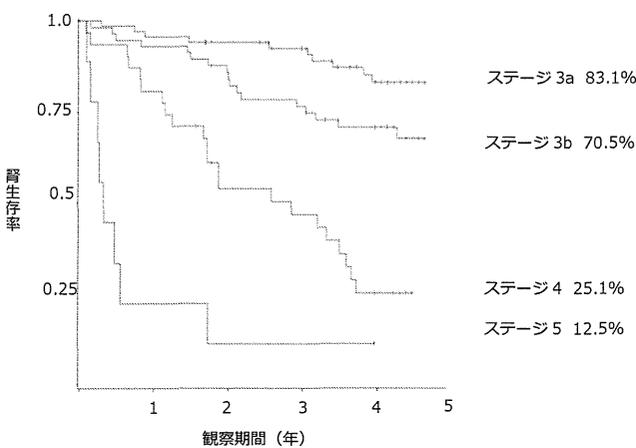


図 2 CKD ステージごとの腎生存率 (非 CAKUT)



末期腎不全への進行のリスク因子を、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析により検討した。そ

の結果、年齢(思春期以降)、CKD ステージ(3b, 4, 5)、および高度蛋白尿が、末期腎不全進行に有意に関連する因子であった(表)

表 末期腎不全進行のリスク因子

	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限	P 値
女性(vs 男性)	1.06	0.66	1.69	0.81
年齢				
2歳未満 (vs. 2歳-思春期前)	1.04	0.42	2.59	0.93
思春期後 (vs 2歳-思春期前)	2.72	1.65	4.47	<0.01
CKD ステージ				
ステージ 3b (vs. 3a)	2.97	1.35	6.56	<0.01
ステージ 4 (vs. 3)	15.10	7.13	31.98	<0.01
ステージ 5 (vs. 3)	25.68	9.83	67.12	<0.01
CAKUT	1.73	1.09	2.73	0.02
高度蛋白尿	2.88	1.72	4.82	<0.01
高血圧	0.95	0.57	1.58	0.83
降圧薬使用	0.93	0.54	1.61	0.81

これらの結果に基づいて、原疾患、細分化した CKD ステージ、蛋白尿に基づく新たなリスク分類を作成した。

図 3 原疾患、CKD ステージ、蛋白尿 に基づく末期腎不全進行リスク分類

	CAKUT	
	尿蛋白/Cr 比(g/gCr)	
	≤2	>2
Stage 3a	ref.	2.9
Stage 3b	3.0	8.6
Stage 4	15.1	43.5
Stage 5	25.7	74.0

	非 CAKUT	
	尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	
	≤2	>2
Stage 3a	1.7	5.0
Stage 3b	5.1	14.8
Stage 4	26.1	75.2
Stage 5	44.4	127.8

2015年3月に新規CKD患者コホートの一次調査も実施した。全国1701施設に送付し1077施設(63.3%)から回答を得ることができた。その結果、3か月から16歳未満の保存期CKD3以上の患者は全国に523人いることが明らかとなった。

2. ガイドライン作成

「低形成・異形成腎を中心としたCAKUTの腎機能障害進行抑制のガイドライン」の作成会議を計6回開催し、以下の構成のガイドライン原案を作成した。

【構成】

巻頭言 (飯島一誠)

前文 (石倉健司)

ガイドライン作成方法 (佐古まゆみ)

委員会開催記録

目次

用語

I 疫学 (石倉健司)

II 低形成・異形成腎

1. 総論 (秋岡祐子, 三上直朗)
2. 多臓器随伴症状 (三上直朗, 濱崎祐子)
3. 診断 (大森多恵)
4. 低形成・異形成腎を中心としたCAKUTの遺伝子診断 (森貞直哉)

III 低形成・異形成腎の腎機能障害を進行させうる泌尿器科的随伴病態

1. 後部尿道弁 (佐藤裕之, 中井秀郎)

2. 尿管瘤 (佐藤裕之, 中井秀郎)
3. 尿管異所開口 (佐藤裕之, 中井秀郎)
4. 腎盂尿管移行部狭窄, 膀胱尿管移行部狭窄 (佐藤裕之, 中井秀郎)
5. 神経因性膀胱 (永井琢人, 上村治)
6. 膀胱尿管逆流症, 癩痕腎 (永井琢人, 上村治)

IV 低形成・異形成腎の管理法

CQ1. CAKUT(特に低形成・異形成腎)の腎機能障害進行抑制に水分・塩分補充は必要か (佐藤舞)

CQ2. 低形成・異形成腎に対して薬物療法は腎機能障害進行抑制に有用か (原田涼子, 三上直朗)

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CAKUT群でそれぞれ98.9%, 83.3%, 40.1%, 14.5%であり、非CAKUT群で83.1%, 70.5%, 25.1%, 12.5%であった。ステージ3b以上の小児CKD特に原疾患が非CAKUTである場合は、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。以上から、小児でも原疾患、細分化したCKDステージ、蛋白尿に基づく新たなリスク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。さらに新たなリスク分類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6回開催し、ガイドラインの原案作成を行った。

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 に基づいたシステムティックレビューを行った。

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新たなリスク分類の有用性が示唆された。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完成間近である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Terano C, Ishikura K, Miura M, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ando T, Honda M. Incidence of and risk factors for severe acute kidney injury in children with heart failure treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Eur J Pediatr*. 2015 Dec 21. [Epub ahead of print]
2. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K. Evolution of IgA nephropathy into anaphylactoid purpura in six cases-further evidence that IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis share common pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2015 Dec 17. [Epub ahead of print]
3. Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Kaneko T. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children: response to comments. *Pediatr Nephrol*. 2015 Dec 1. [Epub ahead of print]
4. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology. Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol*. 2015 Sep 24. [Epub ahead of print]
5. Kamei K, Ishikura K. Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015 Sep 19. [Epub ahead of print]
6. Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Komaki F, Kaneko T, Mori M, Honda M. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2015 Sep 3. [Epub ahead of print]
7. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Honda M. Mean and standard deviation of reference glomerular filtration rate values in Japanese children. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Jul 31. [Epub ahead of print]
8. Yanagihara T, Hamada R, Ishikura K, Uemura O, Matsuyama T, Takahashi S, Honda M. Urinary screening and urinary abnormalities in 3-year-old children in Japan. *Pediatr Int*. 2015 Jun;57(3):354-8.
9. 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*. 2015 Dec;19(6):1149-56.
10. 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 Dec;19(6):1142-8.
11. 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 Mar;167A(3):592-601.
12. 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; Japanese Society for Pediatric Nephrology. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: general therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Feb;19(1):34-53.
13. 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; Japanese Society for Pediatric Nephrology; Japanese Society for Pediatric Nephrology. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Feb;19(1):6-33.
14. 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)*. 2015 Apr;20(4):286-92.
15. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jun;30(6):961-7.
16. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Reference glomerular filtration rate levels in Japanese children: using the creatinine and cystatin C based estimated glomerular filtration rate. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Aug;19(4):683-7.
17. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H,

Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M; 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 Mar;30(3):459-68.

18. 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.* 2015 Aug;19(4):678-82.

19. 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.* 2015 Jun;19(3):450-7.

20. 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; 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-month treatment. *Kidney Int.* 2015 Jan;87(1):225-32.

2. 学会発表

Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Hattori M, Tanaka R, Ohashi Y, Nakanishi K,

Harada R, Mikami N, Nakai H, Kaneko T, Iijima K, Honda M of Pediatric CKD Study Group In Japan. Urine β_2 microglobulin as a sensitive diagnostic marker in children with ckd stage 3-5 ヨーロッパ小児腎臓学会 2015年5月 ブリュッセル

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）
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准教授

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、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。今年度は、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継続的に担当している。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。その後、指定難病認定等にも堪え得る診断基準とするため診断基準を改訂した。

今年度は、小児腎臓病学会と連携し、学術大会における教育プログラムを企画し、演者と聴衆の双方向のコミュニケーションを通じて、疾患啓発を促進に努めた。

さらに、本研究班の目的の大きな柱の一つである診療ガイドライン作成を進めている。

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。

今年度は、小児腎臓病学会と連携し、学術大会における教育プログラムを企画し、演者と聴衆の双方向のコミュニケーションを通じて、疾患啓発を促進に努めた。

さらに、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に則り、診療ガイドライン作成を進めている。

[倫理面への配慮]

本研究の活動は、疾患啓発活動や診療ガイドライン作成からなるため、倫理面の問題はない。

C. 結果

[アルポート症候群診断基準の作成・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 α 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 α 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啓発活動]

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。

上述の診断基準や調査結果を基に、本年度においては関連学会において本症候群に関する教育的プログラムなどによる啓発を進めるとともに、診療ガイドライン作成を進めている。具体的には、診療ガイドライン作成メンバーを選定し、構成を決定し、スコープを作成した。

<アルポート症候群診療ガイドライン構成 (2015/12/13 第1.0版) >

作成組織：厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「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 (H26-難治等 (難) 一般-036)」班 (研究代表者：飯島一誠 敬称略、以下同)

作成主体：アルポート症候群班 (研究分担者：中西浩一)

ガイドライン統括委員会：飯島一誠、柏原直樹、中西浩一 (50音順、以下同)

ガイドライン作成グループ：井藤奈央子、楠原仙太郎、島友子、中西浩一、仲野敦子、野津寛大、濱田陸、林宏樹、南川将吾、山村智彦

患者と家族 (匿名希望)

システマティックレビューチーム：井藤奈央子、島友子、濱田陸、南川将吾、山村智彦、文献検索専門家

外部評価委員会：日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会

【構成】

巻頭言：飯島一誠

前文：中西浩一
 ガイドライン作成方法：中西浩一
 委員会開催記録
 目次
 用語
 I 疾患概念・定義（病院・病態生理）：中西浩一（記述）
 II 疫学・予後：島友子、中西浩一（記述）
 III 診断：井藤奈央子、中西浩一、野津寛大（記述）
 総論：中西浩一
 各論
 1. 診断基準：中西浩一
 2. 病理：井藤奈央子
 3. 遺伝子解析：野津寛大
 IV 治療：野津寛大、濱田陸、南川将吾、山村智彦（記述と CQ 併用）
 総論：野津寛大
 各論
 1. 保存期管理：野津寛大、南川将吾、山村智彦
 2. 腎代替療法：野津寛大、濱田陸
 V 腎外徴候（記述）
 1. 聴力障害：仲野敦子
 2. 眼病変：楠原仙太郎
 VI 遺伝カウンセリング：仲野敦子（記述）
 VII 成人期の諸課題：林宏樹（記述）
 総論
 各論
 1. 妊娠・出産

<アルポート症候群診療ガイドラインスコープ（2015/12/13 第 1.0 版）>

I タイトル
 アルポート症候群 診療ガイドライン
 II 目的
 アルポート症候群の適切な診断・治療・管理を通し、腎機能障害等の疾患進行を抑制し予後・QOL

を改善する
 III トピック
 IV 型コラーゲン異常によるアルポート症候群の管理
 IV 想定される利用者および利用施設
 本症候群に関与する全ての医療者
 V 既存ガイドライン
 本邦における既存のガイドラインはこれまで作成されていない。
 VI 重要臨床課題
 診断、保存期治療、腎代替療法
 VII ガイドラインがカバーする範囲
 IV 型コラーゲン異常によるアルポート症候群
 VIII CQ リスト
 作成中

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。

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考えられる。

さらに上述の作業を踏まえ、本症候群の啓発を関連学会などにおいて促進することができて、有意義であった。

現在、診療ガイドライン作成を進めており、その完成の暁には、本症候群診療の均霑化に大きく寄与すると考えられる。

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。現在、診療ガイドライン作成中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 30: 293-299, 2015
- 2) 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* 87: 225-232, 2015
- 3) 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* 30: 445-450, 2015
- 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* 30: 459-468, 2015
- 5) 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* 30: 961-967, 2015
- 6) 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]
- 7) Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ, Morisada N, Kamiyoshi N, Ohtsubo H, Ninchoji T, Minamikawa S, Yamamura T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Shima Y, Kaito H, Iijima K: Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med* 2015 April 16 [Epub ahead of print]

- 8) Fu XJ, Nozu K, Kaito H, Ninchoji T, Morisada N, Nakanishi K, Yoshikawa N, Ohtsubo H, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Matsumura C, Takagi N, Maekawa K, Taniguchi-Ikeda M, Iijima K: Somatic mosaicism and variant frequency detected by next-generation sequencing in X-linked Alport syndrome. *Eur J Hum Genet* 2015 May 27 doi: 10.1038/ejhg.2015.113. [Epub ahead of print]
- 9) Higa A, Shima Y, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Nozu K, Sako M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N: Long-term outcome of childhood IgA nephropathy with minimal proteinuria. *Pediatr Nephrol* 30: 2121-2127, 2015
- 10) Kamiyoshi N, Nozu K, Urahama Y, Matsunoshita N, Yamamura T, Minamikawa S, Ninchoji T, Morisada N, Nakanishi K, Kaito H, Iijima K: Pathogenesis of hypokalemia in autosomal dominant hypocalcemia type 1. *Clin Exp Nephrol* 2015 Sep 1. [Epub ahead of print]
- 11) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology: Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2015 Sep 24. [Epub ahead of print]
- 12) Fu XJ, Nozu K, Eguchi A, Nozu Y, Morisada N, Shono A, Taniguchi-Ikeda M, Shima Y, Nakanishi K, Vorechovsky I, Iijima K: X-linked Alport syndrome associated with a synonymous p.Gly292Gly mutation alters the splicing donor site of the type IV collagen alpha chain 5 gene. *Clin Exp Nephrol* 2015 Nov 18. [Epub ahead of print]
- 13) Nakanishi K, Yoshikawa N. Immunoglobulin A nephropathies in children (includes HSP). (Eds.) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein S, "Pediatric Nephrology 7th ed." Springer, Heidelberg, pp 983-1034, 2015
2. 学会発表
- 1) Nakanishi K, Yoshikawa N: <Symposium 8, Evidence-based treatments for childhood diseases> Evidence-based treatments for childhood IgA nephropathy. The 11th Asian Society for Pediatric Research, Osaka, Japan, 2015
- 2) 中西浩一 (2015) <CPD> 「遺伝性腎炎」総論及び症例解説. 日本小児腎臓病学会学術集会第50回記念大会
- 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

小児の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アンケート調査をおこなった。アンケートの回収率は63.3%であった。また先天性および乳児ネフローゼ症候群を診察しているのは、51施設であり、患者数131人であることが分かった。

その後、先天性・乳児ネフローゼ症候群（フィンランド型、びまん性メサンギウム硬化症）についての詳細な患者調査を行うために調査票を作成した。

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。

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アンケート調査を行った。

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。

- ・ 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

その後、先天性・乳児ネフローゼ症候群（フィンランド型、びまん性メサンギウム硬化症）についての詳細な患者調査を行うために調査票を作成した。

(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。

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。

C. 研究結果

小児希少腎疾患（4疾患）のアンケートは2015年9月に集計を終了した。アンケートの回収率は63.3%であった。2015年4月1日時点で、16歳未満の先天性・乳児ネフローゼ症候群を診察しているのは、全国に51施設あり、患者数は131人であることが分かった。

この調査において、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、新たな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。

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が、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。しかし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。

次にびまん性メサンギウム硬化症は、発症年齢や様式が様々であり症候群に合併することも多い。まとまった調査がされていないため、症例報告にとどまっており本邦における発症頻度や臨床経過は不明である。

今後患者調査を行うことで、本邦における罹患率が推測できると考える。さらに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必要であると考えている。

E. 結論

2015年4月1日時点で、16歳未満の先天性・乳児ネフローゼ症候群を診療している施設数と患者数を把握することができた。今後患者調査を進めたうえで、先天性および乳児ネフローゼ症候群の本邦におけるガイドライン作成おこなう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 Dec;19(6):1142-1148.

2) 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; Japanese Society for Pediatric Nephrology; Japanese Society for Pediatric Nephrology.: Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. Clin Exp Nephrol. 2015 Feb; 19(1):6-33.

3) 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; Japanese Society for Pediatric Nephrology.: Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: general therapy. Clin Exp Nephrol. 2015 Feb; 19(1): 34-53.

4) 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 Mar;167A(3): 592-601.

5) 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. 2015 Dec; 19(6): 1149-1156.

6) Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Komaki F, Kaneko T, Mori M, Honda M.: Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2015 Sep 3. [Epub ahead of print]

7) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito

- S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society for Pediatric Nephrology.: Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jan; 31(1):105-12.
- 8) Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Kaneko T.: Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children: response to comments. *Pediatr Nephrol*. 2015 Dec 1. [Epub ahead of print]
- 9) Hashimoto J, Hamasaki Y, Yanagisawa T, Sekine T, Aikawa A, Shishido S.: Successful Kidney Transplantation in Epstein Syndrome With Antiplatelet Antibodies and Donor-specific Antibodies: A Case Report. *Transplant Proc*. 2015 Oct;47(8):2541-3.
- 10) Muramatsu M, Shishido S, Nihei H, Hamasaki Y, Hyodo Y, Kawamura T, Aikawa A.: BK virus nephropathy in a patient with ABO-incompatible renal transplantation. *Int J Urol*. 2015 Jan; 22(1):125-7.
- 11) 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)*. 2015 Apr; 20(4):286-92.
- 12) 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 Mar; 30(3): 459-68.
- 13) 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*. 2015 Jan; 22(1):125-7.
- 14) Terano C, Ishikura K, Miura M, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ando T, Honda M. Incidence of and risk factors for severe acute kidney injury in children with heart failure treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Eur J Pediatr*. 2015 Dec 21. [Epub ahead of print]
- 15) Muramatsu M, Shishido S, Hamasaki Y, Mizutani T, Harada R, Hasegawa K, Kawamura T, Aikawa A. A New Anchor Technique on the Peritoneal Wall for Preventing Dislocation of Peritoneal Dialysis Catheters Using the Anterior Rectus Fascia in a Pediatric Peritoneal Dialysis Patient. *Perit Dial Int*. 2015 Dec; 35(7):758-60.
- 16) 高橋雄介、宍戸清一郎、濱崎祐子、板橋淑裕、吉田賢弘、稲葉泰洋、河村毅、相川厚
腎移植前検査時の静脈造影 3 DCT のよって重複下大静脈と診断された 1 例
日本小児腎不全学会雑誌. 35:182 - 184, 2015 年
- 17) 吉田賢弘、濱崎祐子
ネフローゼ症候群
小児科臨床. 2015; 68: 817-822
- 18) 松本真輔、濱崎祐子
腎・泌尿器疾患 11. 先天性・乳児ネフローゼ症候群
小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 5 版
小児内科 東京医学社 47: 526-530, 2015
2. 学会発表
- 1) Y. Hamasaki, S. Shishido, Y. Inaba, Y. Yoshida, Y. Takahashi, T. Kawamura, A. Aikawa. THE COMBINATION IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY OF EVEROLIMUS WITH LOW DOSE

TACROLIMUS IN DE NOVO KIDNEY
TRANSPLANTATION IN CHILDREN.

52nd ERA-EDTA congress, May 28-31, 2015.

London, UK

2) Y. Hyodo, T. Kawamura, S. Shishido, M. Muramatsu, Y. Itabashi, Y. Hamasaki, K. Sakai, A.

Aikawa. EFFICACY OF THE NEW
DESENSITIZATION PROTOCOL FOR ABO
INCOMPATIBLE LIVING DONOR KIDNEY
TRANSPLANTATION USING LOW DOSE
RITUXIMUB WITHOUT PLASMAPHRESIS

52nd ERA-EDTA congress, May 28-31, 2015.

London, UK

3) 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、相川厚。

リツキシマブによる小児腎移植前処置後の遅発性好中球減少症。第50回日本小児腎臓病学会学術集会、2015年6月18-20日、神戸

4) 寺野千香子、石倉健司、菊永佳織、佐藤舞、小牧文代、濱崎祐子、佐々木聡、飯島一誠、吉川徳茂、中西浩一、仲里仁史、松山健、安藤高志、伊藤秀一、本田雅敬

本邦における小児特発性ネフローゼ症候群全国疫学研究 (JP-SHINE Study) : 第一次実態調査の結果。第50回日本小児腎臓病学会学術集会、2015年6月18-20日、神戸

5) 平野大志、石倉健司、上村治、濱崎祐子、中井秀郎、伊藤秀一、原田涼子、服部元史、大橋靖雄、田中亮二郎、中西浩一、金子徹治、飯島一誠、本田雅敬

日本人における早産低出生体重児と小児期発症慢性腎臓病の関連。第50回日本小児腎臓病学会学術集会、2015年6月18-20日、神戸

6) 奥田雄介、濱田陸、坂井智行、澤井俊宏、原田涼子、石倉健司、幡谷浩史、濱崎祐子、本田雅敬、竹内義博

2時間クリアチニンクリアランスと尿素窒素クリアランスの相加平均は真の糸球体濾過量を近似する。第50回日本小児腎臓病学会学術集会、2015年6月

18-20日、神戸

7) 吉田賢弘、濱崎祐子、稲葉泰洋、高橋雄介、橋本淳也、板橋淑裕、河村毅、宍戸清一郎、相川厚
小児の腎移植前ウイルス抗体価獲得状況とその後の推移。第50回日本小児腎臓病学会学術集会、2015年6月18-20日、神戸

8) 長谷川慶、本山治、濱崎祐子、宍戸清一郎
急性単状細菌性腎炎における短中期的予後とリスクの検討。第50回日本小児腎臓病学会学術集会、2015年6月18-20日、神戸

9) 板橋淑裕、高橋雄介、米倉尚志、二瓶大、兵頭洋二、河村毅、相川厚、濱崎祐子、宍戸清一郎
腎移植後、短期 Valve bladder の機能評価の検討。第24回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会、2015年7月1-3日、東京

10) 本山治、高山和子、舘野昭彦、豊田理奈、長谷川慶、佐地勉、濱崎祐子、宍戸清一郎、相川厚、関根孝司

末期腎不全に陥り生体腎移植を行った Galloway-Mowat 症候群の1例

第118回日本小児科学会学術集会、2015年4月17-19日、大阪

11) W. Kubota, R. Harada, K. Ishikura, J. Hashimoto, R. Hamada, H. Hataya, R. Fukuzawa, K. Ogata, Y. Okuda, Y. Hamasaki, M. Honda

A case in which the first renal biopsy diagnosis of C3GN was changed to DDD on re-biopsy
The 13th Korea-China-Japan Pediatric Nephrology Seminar 2015, 2015.5.9, Korea

12) Y. Yoshida, Y. Hamasaki, Y. Takahashi, M. Kubota, J. Hashimoto, T. Yonekura, H. Nihei, Y. Hyodo, Y. Itabashi, M. Muramatsu, T. Kawamura, S. Shishido, A. Aikawa

Change in antibody titers for measles, rubella, mumps, and varicella in children before and after kidney transplantation

48th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, Brussels, September 3-5, 2015

13) Y. Hamasaki, T. Yamaguchi, S. Shishido, A. Aikawa, M. Tazaki

The quality of life of parents of Pediatric Kidney Transplantation

American Society of Nephrology Kidney Week, November 3-8, 2015, San Diego, USA

14) 高橋雄介、濱崎祐子、久保田舞、吉田賢弘、宍戸清一郎。

生体腎移植後4年を経過し潰瘍性大腸炎を発症した1女児例。第42回日本小児栄養消化器肝臓学会、広島、2015年10月17日

15) 濱崎祐子、宍戸清一郎

小児腎移植における長期生着を目指して

第37回日本小児腎不全学会・教育セミナー、2015年11月26-27日、加賀

16) 久保田舞、濱崎祐子、吉田賢弘、高橋雄介、宍戸清一郎、板橋淑裕、河村毅、酒井謙、相川厚

献腎移植後1年半で移植腎廃絶に至った1例

第37回日本小児腎不全学会学術集会、2015年11月

26-27日、加賀

17) 板橋淑裕、濱崎祐子、高橋雄介、吉田賢弘、久保田舞、河村毅、村松真樹、二瓶大、米倉尚志、酒井謙、相川厚、宍戸清一郎

小児の先行的腎移植希望に対する達成可否の検討

第37回日本小児腎不全学会学術集会、2015年11月26-27日、加賀

18) 高橋祐介、濱崎祐子、吉田賢弘、久保田舞、板橋淑裕、村松真樹、河村毅、相川厚、宍戸清一郎膀胱皮膚ろう管理を選択した重篤な下部尿路異常を合併する小児腎移植症例の検討

第37回日本小児腎不全学会学術集会、2015年11月26-27日、加賀

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)
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班
(研究代表者:飯島一誠)

先天性・乳児ネフローゼ症候群に関する全国調査 研究実施計画書 (小児における希少腎疾患に関する全国調査内)

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班
研究責任者:濱崎 祐子
東邦大学医学部 小児腎臓学講座
〒143-8541
東京都大田区大森西 6-11-1
E-mail: yuhamasaki@med.toho-u.ac.jp

第 1.1 版 2015 年 12 月 1 日

機密情報の管理に関して

本試験に関する施設調査表および報告書, その他の資料(以下, 本研究関連情報)は機密情報であり, 本研究に直接関係する方(実施医療機関の長, 研究責任・分担医師, 研究協力者, 倫理審査委員会)に限定して提供される。本研究関連情報は, 研究責任者との文書による同意が事前に得られていない限り, 第三者への開示又は本研究の目的以外の使用はできない。

0 概要

0.1 課題名

先天性・乳児ネフローゼ症候群に関する全国調査

0.2 研究デザイン

多施設共同調査研究

0.3 目的

希少腎疾患の一つである, 先天性および乳児ネフローゼ症候群の全国調査を行い, 疾患の自然史, 本邦での管理状況, 合併症, 予後を解明する. それらの結果から, 最終的には本邦での先天性および乳児ネフローゼ症候群の診断ならびに管理指針の作成を目標とする.

0.4 調査対象

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班(研究代表者:飯島一誠)により 2015 年 4 月に行われた「小児における希少腎疾患に関する全国調査」において, 先天性・乳児ネフローゼ症候群を管理していると回答のあったおよそ 40-45 施設, 110-120 人.

0.5 調査方法

0.4 の対象施設に対して, 調査表を送付して行う.

0.6 研究期間

研究代表者の所属施設(東邦大学医学部)の倫理審査委員会承認日から 2016 年 3 月 31 日まで.

1 背景

先天性ネフローゼ症候群および乳児ネフローゼ症候群は、生後早期より尿中へ血中のアルブミンや免疫グロブリン、抗凝固因子などの種々の蛋白質を喪失する。これにより、栄養障害や易感染性、血栓症などの種々の症状をきたす。本疾患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り、各国でもその原因に差を認める。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と考えられるが、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はっきりしない。

そのため、希少腎疾患の一つである、先天性および乳児ネフローゼ症候群の全国調査を行い、疾患の自然史、本邦での管理状況、合併症、予後を解明するとともに、最終的には本邦での診断ならびに管理指針の作成を目標とし、今回の調査を計画した。

2 目的

本能における先天性および乳児ネフローゼ症候群の、疾患の自然史、管理状況、合併症、予後を詳細に解明する。それらの結果から、本邦での先天性および乳児ネフローゼ症候群の診断ならびに管理指針を作成する。

3 研究デザイン

多施設共同調査研究

4 調査方法

4.1 対象

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班(研究代表者:飯島一誠)により2015年4月に行われた「小児における希少腎疾患に関する全国調査」において、先天性・乳児ネフローゼ症候群を管理していると回答のあったおよそ40-45施設、110-120人。

4.2 調査手順

4.1の対象施設に対して、2016年2月に調査表を送付する。

データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れてデータセンターに2016年5月末まで