

(別添3)

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（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

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

研究の要旨

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診断基準を確立、③診療ガイドラインを作成することを目標とする。また、既に構築されている小児慢性腎疾患（CKD）患者コホートの長期追跡調査を通じて、重症化の危険因子、予後関連因子等に関する研究を疾患横断的に実施する。対象疾患は、①先天性腎尿路奇形（CAKUT）、②アルポート症候群、③先天性ネフローゼ症候群、④非典型的溶血性尿毒症症候群（HUS）、⑤小児 ANCA 関連腎炎、⑥エプスタイン症候群、⑦ネフロン癆、⑧腎血管性高血圧、⑨腎性低尿酸血症の9疾患である。

以下にそれぞれの疾患に関する平成28年度の成果を示す。①CAKUTが多数を占めるアジア圏初の小児CKDコホートの5年のフォローアップデータを収集し、腎予後（末期腎不全への進行）を明らかにするとともに、CAKUT以外の疾患はCAKUTよりも末期腎不全に進展しやすいことも明らかにした。さらに小児CKDにおいて特に重要な原疾患であるCAKUTの診療ガイドラインを完成させ出版した。②指定難病認定等にも耐えうる診断基準を作成し、それに基づいたアルポート症候群の診療ガイドラインを作成し、平成29年夏前に出版予定である。③先天性ネフローゼ症候群の全国実態調査により、本邦における同症候群患者の特徴や、治療・管理法を把握した。④非典型的HUSの全国実態調査により、これまで児における発症頻度が少ないとされたTTPや二次性TMAの頻度も一定の割合で認められることが明らかとなった。⑤小児ANCA関連腎炎の全国実態調査により、ロジスティック回帰モデルによる多変量解析の結果、ESRD進行の独立危険因子は、診断時のネフローゼレベルの蛋白尿であることが明らかになった（オッズ比25.6、95%信頼区間：2.31-284.1、 $P < 0.01$ ）。⑥エプスタイン症候群の全国実態調査により、33例（30家系）の有効回答を得たが、そのうちの19例（58%）の初期診断名は特発性血小板減少性紫斑病であり、本疾患概念の啓発が必要であることが明らかとなった。⑦ネフロン癆の診断基準を作成し、それに基づいた全国実態調査を行ったところ、わが国にはおおよそ200～300名の患者が存在すると考えられた。⑧小児腎血管性高血圧症の診療ガイドラインについて、CQの作成ならびにこれらに対するステートメント、推奨グレードの設定および解説の記載を行うとともに、診断及び治療のフローチャートを作成した。⑨腎性低尿酸血症に関して、Minds 準拠の世界初の診療ガイドラインを作成し、近く公開予定である。

以上のように、9つの腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象に、診断基準の確立、診療ガイドラインの作成、疫学調査、実態調査をほぼ予定どおり達成した。

分担研究者

石倉 健司

国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科医長
中西 浩一
和歌山県立医科大学小児科講師
濱崎 祐子
東邦大学医学部小児腎臓学講座講師
芦田 明
大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座小児科講師
伊藤 秀一
横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授
関根 孝司
東邦大学大橋病院小児科教授
竹村 司
近畿大学小児科教授
池住 洋平
新潟大学医歯学総合病院小児科講師
四ノ宮 成祥
防衛医科大学校分子生体制御学講座教授
森貞 直哉
神戸大学大学院医学研究科地域社会医学・健康科学講座疫学分野准教授

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診断基準を確立、③診療ガイドラインを作成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QOL向上や政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指す。

B. 研究方法

本研究の対象疾患とその担当は以下のとおりである。

- ① 先天性腎尿路奇形（CAKUT）（石倉）
- ② アルポート症候群（中西）
- ③ 先天性ネフローゼ症候群（濱崎）
- ④ 非典型的溶血性尿毒症症候群（HUS）（芦田）
- ⑤ 小児 ANCA 関連腎炎（伊藤）
- ⑥ エプスタイン症候群（関根）
- ⑦ ネフロン癆（竹村）
- ⑧ 腎血管性高血圧（池住）
- ⑨ 腎性低尿酸血症（四ノ宮）

本研究は以下の 4 つの柱からなる。

- ① 全国疫学調査（未実施の疾患のみ）
- ② 診断基準の確立
- ③ 診療ガイドライン作成
- ④ 小児 CKD コホート研究

<全国疫学調査>（飯島及び各分担研究者）

既に全国レベルの疫学調査（受療患者数調査等）が終了している CAKUT、アルポート症候群、エプスタイン症候群、腎性低尿酸血症以外の疾患に関しては、原則として、我が国の患者数及び発症頻度を推定するための全国アンケート調査を行う。アンケート調査及びその結果解析は、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻疫学保健学講座：大橋靖雄教授の協力を仰ぐ。

<診断基準の確立及び診療ガイドライン作成>

（飯島及び各分担研究者）

対象疾患の大半は、診断基準が確立されていないか、現状に則さない状況であり、診断基準を早急に確立する必要がある。各対象疾患の“診断基準の確立”と“診療ガイドライン作成”は密接に関係しているため、同じ研究グループで行うこととする。なお、診療ガイドラインの利用者は、“小児科医を主とした一般医家”とし、日本小児腎臓病学会等のホームページで公開する。

<小児 CKD コホート研究> (石倉担当)

厚生労働省難治性疾患克服研究事業石倉班で構築された小児 CKD コホートは 447 人にのぼり、移行期を超えた疾患の自然史を知る目的で、コホートの長期追跡調査を行っており、本研究班でも追跡調査を継続する。なお、確定診断が必要な場合には、我々が既に構築した遺伝子診断ネットワークで遺伝子解析を行う (森貞担当)。

なお、本研究で対象とするそれぞれの疾患における研究期間終了時の達成目標を以下にあげる。

(1) 先天性腎尿路奇形(CAKUT)

- ① 診断の手引きの作成
- ② 診療ガイドラインの作成、学会での承認 (日本小児腎臓病学会)
- ③ 小児 CKD 患者コホート研究として
 - a. 小児 CKD の長期予後の解明
 - b. CAKUT とそれ以外の疾患を比較した末期腎不全進行の評価
 - c. 小児で CKD ステージ 3 を 3A と 3B に分けることの意義について検討
 - d. 日本小児腎臓病学会が作成した診断ツールの validation study

(2) アルポート症候群

- ① 診断の手引きの作成
- ② 診療ガイドラインの作成、学会での承認 (日本小児腎臓病学会)

(3) 先天性ネフローゼ症候群

- ① 診断の手引きの作成
- ② アンケート調査による患者の実態把握
- ③ 診断基準及び診断方法の確立、治療法フローの作成、学会での承認 (日本小児腎臓病学会)

(4) 非典型的溶血性尿毒症症候群(HUS)

- ① 診断の手引きの作成
- ② アンケート調査による小児期発症の非典型的 HUS 及び血栓性血小板減少しえ紫斑病を含む血栓

性微小血管障害症 (TMA) 症例の治療経過、治療反応性、予後等の実態把握

(5) 小児 ANCA 関連腎炎

- ① 診断の手引きの作成
 - ② 全国実態調査
 - ③ 「予後改善のための提言」を作成
- #### (6) エプスタイン症候群
- ① 診断の手引きの作成
 - ② 診療ガイドラインの作成、学会での承認 (日本小児腎臓病学会)

(7) ネフロン癆

- ① 診断の手引きの作成
- ② 診断ガイドライン作成、学会での承認 (日本小児腎臓病学会)

③ 診断ガイドラインに基づく全国疫学調査

(8) 腎血管性高血圧

- ① 診断の手引きの作成
- ② Minds 準拠の腎血管性高血圧の診療ガイドライン作成、学会での承認 (日本小児腎臓病学会)

(9) 腎性低尿酸血症

- ① Minds 準拠の腎性低尿酸血症の診療ガイドライン作成、学会での承認 (日本痛風・核酸代謝学会)

<倫理面への配慮>

本研究では、各疾患の診断基準及び診療ガイドライン作成が主たる目的であるが、確定診断に遺伝子解析を要する疾患が大半である。また、患者数調査を含めた疫学研究も行う予定であることから、以下の点に留意して研究を行う。

研究等の対象となる個人の人権の擁護：本研究の結果を医学雑誌等に発表する場合、患者名の暗号化を行うなどプライバシー保護には十分な留意を行い、各患者個人の結果に関しては一切公表しない。また、同意による研究開始後も患者自らの意志により研究を中止することは可能であり、研究中止後も患者個人に対し一切の不利益を生じないように努める。

本研究を含めた遺伝子研究計画書「腎疾患にお

ける原因遺伝子の検索」は、平 25 年 10 月 24 日、神戸大学大学院医学研究科医学倫理委員会において承認された。また、小児 CKD 患者のコホート研究も含めた「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」は平成 22 年 8 月 19 日に東京都立小児総合医療センター倫理審査委員会において承認された。患者数調査も含めた疫学研究に関しても、各施設の倫理審査委員会で承認を受けた後に実施する。

なお、遺伝子解析における検体の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱については十分配慮し、必要に応じて神戸大学等の各施設にて遺伝カウンセリングを提供する。

研究結果

本研究班では、平成 26 年度に池住が中心となり、以下の対象疾患の「診断の手引き」を作成し、平成 27 年度以降は、これを基に各研究グループの活動を継続した。

- ① 先天性腎尿路奇形 (CAKUT)
- ② アルポート症候群
- ③ 先天性ネフローゼ症候群
- ④ 非典型的 HUS
- ⑤ 小児 ANCA 関連腎炎
- ⑥ エプスタイン症候群
- ⑦ ネフロン癆
- ⑧ 腎血管性高血圧

なお、平成 26 年 5 月 23 日に持続可能な社会保障制度の確立を図るための改革の推進に関する法律として「難病の患者に対する医療等に関する法律」が成立し、平成 27 年 1 月 1 日から施行されたが、本研究対象疾患①である CAKUT を呈する症候群の一つである鰓耳腎症候群 (BOR 症候群、指定難病 190)、アルポート症候群 (本研究対象疾患②、指定難病 218) 及びエプスタイン症候群 (本研究

対象疾患⑥、指定難病 287) が指定を受けるにあたり、当研究班の研究者が、より明確な診断基準や重症度分類の作成に関わった。

各分担研究項目の成果

(1) 先天性腎尿路奇形 (CAKUT)。

① 小児 CKD 患者コホート研究

アジア圏で唯一となる小児 CKD コホートの年次調査を行った。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、407 人 (91.1%) に関して 5 年後の情報を収集することができた (2016 年 12 月時点)。コホート確立後の腎生存率では、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。

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、前年度と同様に年齢 (思春期以降)、高度 CKD ステージ (3b, 4, 5)、および高度蛋白尿 (尿蛋白クレアチニン比 $>2\text{g/gCr}$) が、末期腎不全進行に有意に関連する因子であった。

② 診療ガイドラインの作成

「低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常 (CAKUT) の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン」の作成会議をおこない、以下の構成から成るガイドラインを作成した。なお作成主体は以下のとおりである。

【ガイドライン統括委員会】

石倉健司 (国立成育医療研究センター器官病態系内科部腎臓・リウマチ・膠原病科)

上村治 (日本赤十字豊田看護大学専門基礎・臨床医学)

佐古まゆみ (国立成育医療研究センター臨床研究開発センター臨床研究推進部臨床試験推進室)

中井秀郎 (自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児泌尿器科)

【ガイドライン作成チーム】

秋岡祐子 (埼玉医科大学小児科)

石倉健司 (国立成育医療研究センター器官病態系

内科部腎臓・リウマチ・膠原病科)

上村治 (日本赤十字豊田看護大学専門基礎・臨床医学)

大森多恵 (東京都立墨東病院小児科)

佐古まゆみ (国立成育医療研究センター臨床研究開発センター臨床研究推進部臨床試験推進室)

佐藤裕之 (東京都立小児総合医療センター泌尿器科・臓器移植科)

佐藤舞 (国立成育医療研究センター器官病態系内科部腎臓・リウマチ・膠原病科)

永井琢人 (愛知医科大学病院腎臓・リウマチ膠原病内科)

中井秀郎 (自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児泌尿器科)

濱崎祐子 (東邦大学医学部小児腎臓学講座)

原田涼子 (東京都立小児総合医療センター腎臓内科)

三上直朗 (東京都立小児総合医療センター腎臓内科)

森貞直哉 (兵庫県立こども病院臨床遺伝科)

【システムティックレビューチーム】

河合富士美 (聖路加国際大学学術情報センター図書館)

佐藤舞 (国立成育医療研究センター器官病態系内科部腎臓・リウマチ・膠原病科)

原田涼子 (東京都立小児総合医療センター腎臓内科)

三上直朗 (東京都立小児総合医療センター腎臓内科)

【査読委員】

里村憲一 (大阪府立母子保健総合医療センター腎・代謝科)

坂井清英 (宮城県立こども病院泌尿器科)

【概要】

＜クリニカルクエスション (CQ) および推奨＞

[1] CAKUT の腎機能障害・成長障害進行抑制に水分・Na 補充は必要か？

多尿を伴う CAKUT (特に低形成・異形成腎) では、

水分・Na の補充が腎機能障害の進行抑制や、成長障害の改善を認める可能性があるので行うことを提案する。(推奨グレード 2D)

CAKUT においても CKD ステージの進行とともに高血圧や溢水を伴う場合には、水分・Na の制限を行うことを提案する。(推奨グレード 2D)

[2] 低形成・異形成腎に対して薬物治療は腎機能障害進行抑制に有用か？

高血圧を伴う CKD ステージ 2-4 の低形成・異形成腎の小児では、腎機能障害進行抑制効果が見込めるため、ACE 阻害薬を中心とした降圧薬による降圧療法を提案する。(推奨グレード 2D)

低形成・異形成腎患者では腎機能障害進行抑制効果が期待できるため、球形吸着炭の使用を提案する。(推奨グレード 2D)

＜疫学＞

欧米では 1000 出生あたり 3-6 例に CAKUT を認めたと報告されているものの、日本におけるデータはまだないことなど、疫学情報に関して解説した。

＜総論＞

腎臓の発生から CAKUT の成因、組織情報を含む CAKUT の内訳、遺伝学的情報などについて解説を加え一般論を記載した。

＜管理法＞

日常臨床における低形成・異形成腎の管理法について、前述の CQ を解説するかたちで、その詳細について記載した。なお CQ を決定するにあたり、Minds 基準に準拠し別添のとおり文献の評価シートを作成し、システムティックレビューチームで検討を行った。

(2) アルポート症候群

① 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。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。

② 診療ガイドラインの作成

以下にアルポート症候群診療ガイドラインの構成を示す。

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）

システム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

外部評価委員会：日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会

【構成】

刊行にあたって

はじめに

作成組織・査読委員 一覧

本ガイドラインの作成について

CQ・推奨一覧

アルポート症候群診療アルゴリズム

I アルポート症候群について

1. 疾患概念・定義
2. 病因・病態生理
3. 臨床徴候

II 疫学・予後

1. 疫学
2. 予後

III 診断

1. 総論
2. 各論
 - A 診断基準
 - B 病理
 - C 遺伝子解析

IV 治療

1. 総論
2. 各論
 - A 保存期管理
 - CQ1
 - CQ2
 - CQ3
 - CQ4
 - CQ5
 - CQ6
 - B 腎代替療法

V 腎外徴候

1. 聴力障害
2. 眼病変

VI 遺伝カウンセリング

1. 遺伝カウンセリング

VII 成人期の諸課題

1. 総論
2. 各論

索引

平成 29 年 5 月 5 日現在、ガイドラインは完成しており、平成 29 年 6 月ごろに公開予定である。

(3) 先天性ネフローゼ症候群

① アンケート調査による患者の実態把握

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」と回答のあった施設に調査票を送付した。対象は全国 50 施設、患者

131 人であった。

2016 年 9 月末までに 44 施設、92 症例より回答の回収ができた。この中で、3 例は年齢の適格基準を満たしていなかったため除外した。(3 人は発症年齢が 1 歳を超えていた)。

89 人のうち 40 人が男児、49 人が女児であった。また、36 人がフィンランド型、52 人がその他、1 人は不明であった。症候性ネフローゼに分類される症例は 28 人で、Denys-Drash 症候群 19 人、Galloway-Mowat 症候群 1 人、Pierson 症候群 4 人、その他 4 人であった。

以後、「フィンランド型」36 人、「その他非症候性」27 人、「その他症候性」25 人に分類して記載する。診断時月齢は、「フィンランド型」が最も早く中央値 0.0 (0.0-2.0) か月であり、巨大胎盤を全例に認めた(表 1)。遺伝子検査は「フィンランド型」32 人、「その他の症候性」24 人で行われていた。腎外症状は、「その他の症候性」に泌尿生殖器異常が 14 人と多数見られた。治療は「その他の非症候性」の 12 人に免疫抑制薬が使用されていたが、この中で 9 人が完全寛解に至っていた。合併症では、血栓症・感染症を「フィンランド型」に多く認めた。また腎臓摘出は、片腎摘出が多かった。腎代替療法においては、血液透析よりも腹膜透析の導入が多く、導入月齢中央値 21 か月の「フィンランド型」が最も遅かった。腎移植が行われた月齢も「フィンランド型」が最も遅く、中央値 56 か月であった。

詳細については、分担研究者の濱崎祐子の報告書を参照されたい。

(4) 非典型的 HUS

① アンケート調査による患者の実態把握

一次調査の結果、1077 施設 (63.3%) より回答を得た。その中で、症例の診療ありとの返答が得られた施設は 98 施設であり、二次調査への協力を拒否した 2 施設を除いた 96 施設に二次調査票を送付し、75 施設 (78.9%) より回答を得、258 例 (男児 111 例、女児 147 例) の症例が集積された。

原疾患別では、小児期には最も多いと報告され

ている STEC-HUS が 166 例 (64.3%)、aHUS 40 例 (15.5%)、TTP 15 例 (5.8%)、二次性 TMA 26 例 (10.1%) であり、STEC-HUS : aHUS は 4 : 1 程度であり、従来の報告とは大きく異なる結果であった。さらに細かく病因を検討した。STEC-HUS では、原因菌の血清型は 134 例 (81%) が 0157 で、0111、0121、06、0126 と続いていた。一方、aHUS では遺伝子変異が明らかとなった症例が 22 例 (55%) で、遺伝子変異の判明率は従来の海外での報告と同様であった。また、TTP については、先天性の Upshaw-Schulman 症候群が 4 例 (26.7%)、後天性 TTP が 11 例 (73.3%) と後天性の症例が多かった。二次性 TMA と報告された症例ではインフルエンザをはじめとする感染関連が 14 例 (53.8%) と最も多く、次いで膠原病関連、移植関連の報告が多かった。

aHUS40 例における急性期合併症としては、高血圧を 24 例 (60%) に認めている。次いで神経症状 12 例 (30%) があるが、腹痛をはじめとする消化器症状も 7 例 (17.5%) に認めており、消化器症状により STEC-HUS と aHUS を鑑別することは不可能と考えられた。

治療として血漿治療が 18 例 (45%) で施行され、抗 C5 ヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブも 6 例 (15%) で使用されていた。

aHUS の予後は、死亡 2 例、再発 9 例、高血圧 7 例、末期腎不全 3 例に認め、STEC-HUS (死亡、再発、末期腎不全例各 0 例/166 例) に比し悪かった。

(5) 小児 ANCA 関連腎炎

① 全国実態調査

一次調査の返信率は 63%であり、41 施設から計 53 名の AAV 患者が報告された。二次調査はうち 49 名 (男児 : 13 名、女児 : 36 名、中央値年齢 : 10 歳 (3-16 歳) について行われた。

疾患内訳は顕微鏡的多発血管炎 (Microscopic polyangiitis: MPA) : 38 名 (78%)、多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangiitis:

GPA) : 9 名(18%)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Eosinophilic Granulomatosis with polyangitis: EGPA) : 1 名(2%)であり、わが国の成人同様 MPA が多くを占めた。発見契機としては、学校検尿が 27 名 (55%) と半数以上を占めた。初発症状から診断までの中央値は 2 ケ月(0-55 か月)、観察期間の中央値は 3 年 8 か月であった。

臨床症状は、腎病変 (蛋白尿 33%、血尿 14%、肉眼的血尿 35%、乏尿 4%、腎不全 10%)、それ以外に呼吸器病変 (肺出血 18%、呼吸困難 8%)、耳鼻科的病変 (14%)、眼病変 (22%)、皮膚粘膜病変 (20%)、消化器病変 (16%)、発熱 (40%)、体重減少 (12%)、および体重減少 (38%)、皮膚症状 (22%)、粘膜症状 (16%)、関節病変 (8%)、中枢神経病変 (6%) であった。

初期治療は、ほぼ全例にステロイド薬が使用され、シクロフォスファミドが約 6 割で併用されていた。最終観察時の腎機能は、CKD ステージ 2 および 3 は 16 名 (33%)、末期腎不全は 7 名 (14%) であった。死亡例はいなかったが、最終観察時に未寛解の患者は 15 名 (30%) も存在した。

単変量解析では、ESRD 進行群と非進行群の 2 群間において、性別、発症年齢、発見契機 (学校検尿の有無) には有意差を認めなかったが、ESRD 進行群において有意にネフローゼレベルの蛋白尿を有する患者と初回腎生検時に線維性変化を伴う半月体や全般性硬化病変が糸球体の 50%以上を占める患者の割合が高かった ($P < 0.01$)。さらに、ロジスティック回帰モデルによる多変量解析の結果、ESRD 進行の独立危険因子は、診断時のネフローゼレベルの蛋白尿がであった (オッズ比 25.6、95% 信頼区間 : 2.31-284.1、 $P < 0.01$)。

(6) エプスタイン症候群

① 全国アンケート調査

全国の 200 床以上の病院の小児科・内科・腎臓内科にアンケート (一次調査・二次調査) を送付した。調査項目は一次調査では患者診療の有無、

二次調査では年齢、性別、身長、体重、血清 Cr 値、BUN 値、尿蛋白量、尿潜血の程度、腎生検施行の有無と所見、当初の診断名、発症年齢、検尿異常の発見時期、腎機能異常の発見時期、その後の検査データの推移、保存期腎不全の治療内容、末期腎不全に至った (透析療法または腎移植) 時期、末期腎不全に対する治療内容 (血液透析、腹膜透析、腎移植)、難聴の発症時期とその経過、眼症状の有無、MYH9 遺伝子解析の有無、家族歴の有無とした。

33 例 (30 家系) の有効回答を得た。腎症発症年齢は中央値 10.2 歳、末期腎不全発症年齢は中央値 20.0 歳であった。感音性難聴は 67%に、白内障を 12%に認めた。MYH9 遺伝子変異は R702 変異が 36%、D1424 変異が 12%、その他の変異 6%、未解析または詳細不明が 45%であった。全症例の腎症発症年齢は中央値 10.2 歳 (四分位 7.4-16.5 歳) で、末期腎不全発症年齢は 20.0 (17.4-33.8) 歳であった。R702 変異においては、腎症発症年齢は 7.0 (4.9-7.9) 歳、末期腎不全発症年齢 16.2 (15.6-17.7) 歳であり、特に腎予後が不良であった。また、全症例の難聴発症年齢は 10.0 (6.0-23.5) 歳であるのに対し、R702 変異症例では 6.0 (5.0-8.7) 歳と早期に難聴を発症していた。初期診断名は 19 例 (58%) で特発性血小板減少性紫斑病であった。

② 診療ガイドラインの作成

症例数が非常に少なく、研究分担者である関根が急逝したこともあり、minds 準拠の診療ガイドラインの作成には至らなかった。

(7) ネフロン癆

① 全国アンケート調査

患者実数把握については、作成した診断基準を基にした全国アンケート調査、過去 10 年間での国内におけるネフロン癆の文献調査、日本小児 PD 研究会による小児期末期腎不全の原因疾患調査、ならびに日本透析医学会における

2014 年度の 30 歳未満での透析患者数を参考に推定値を求めた。

全国大学小児科、腎臓内科、全国小児医療センター、各都道府県公的病院小児科、各都道府県の腎臓内科を標榜する医療機関、計 307 施設に診断基準を郵送し、確定例、疑い例の実数調査を実施した。計 144 施設（小児科 128、内科 16）より回答があった（回答率：46.9%）。その結果、確定症例 43 例（小児科 33、内科 10）、疑い症例 59 例（小児科 51、内科 8）の計 102 例であった。加えて、過去 10 年間の医中誌ならびに PubMed 記載の日本人ネフロン癆患者（疑い例も含む）は、159 名、また、2014 年度における 30 歳までの透析人口が 2918 名存在し、日本小児 PD 研究会による小児期末期腎不全の原因疾患調査におけるネフロン癆の占める割合が 4~5% であったことから概算すると約 120~130 名程度存在している可能性がある。これらを総計すると、国内には、約 200~300 名の患者が存在するものと思われた。

詳細については、研究分担者である竹村司の分担研究報告書を参照されたい。

(8) 腎血管性高血圧

① Minds 準拠の腎血管性高血圧の診療ガイドライン作成

呼称：小児腎血管性高血圧診療ガイドラインとし、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】

本邦における患者数の推計は、医学中央雑誌刊行会の Web 検索システムにより行い、1990~2015 年に報告された症例数から、小児例は約 100 名と推計された。

II. 診断の項目では 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

これらのキーワードを用いて網羅的な検索を行い、参考文献 44 を抽出した。また、10 の二次資料（既成のガイドライン等）を参考にそれぞれの CQ に対してステートメントを作成し、解説を記載するとともに参考文献のエビデンスレベルに基づく推奨グレードを設定した。

III. 治療

1) 内科的治療：CQ5 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：CQ4 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

内科的治療、外科的・カテーテル治療の計 9 個の CQ に対して、上述のキーワードを用いて網羅的な検索を行い、参考文献計 30 を抽出した。また、6 つの二次資料（既成のガイドライン等）を参考にそれぞれの CQ に対してステートメントを作成し、参考文献のエビデンスレベルに基づく推奨レベルを設定した上、文献内容に基づき解説を記載した。

3) 診療フローチャートの作成

【池住が担当】

以上の診断・治療におけるCQならびにステートメントを集約し、小児腎血管性高血圧の診断ならびに治療を行う上で有用と考えられる方法を優先順にフローチャート化した。

4) 査読委員による査読

フローチャートの作成が終了した段階で3名の査読委員（埼玉医科大学小児科 菊池 透教授、新潟大学医歯学総合病院泌尿器科 齋藤和英准教授、新潟大学医歯学総合病院放射線部 吉村宣彦准教授）に査読を依頼し、小児科、泌尿器科、放射線科の各診療科からの見解として特に実用に当たって矛盾点など問題がないことを確認した。

詳細については、研究分担者である池住洋平の分担研究報告書を参照されたい。

(9) 腎性低尿酸血症

① Minds 準拠の腎性低尿酸血症の診療ガイドライン作成

Minds診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、以下のようなガイドライン作成組織を編制した（丸印は代表者）。

(1) ガイドライン作成主体（共同編集）

- ・当研究班（厚生労働科学研究費補助金（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研究班（腎性低尿酸血症担当））
- ・一般社団法人 日本痛風・核酸代謝学会

(2) ガイドライン統括委員会

- 四ノ宮成祥（防衛医大）
- 市田公美（東京薬科大）
- 久留一郎（鳥取大）

(3) ガイドライン作成事務局

- 松尾洋孝（防衛医大）
- 中山昌喜（防衛医大）

(4) ガイドライン作成グループ

- 市田公美（東京薬科大）

松尾洋孝（防衛医大）

箱田雅之（安田女子大）

山口聡（北彩都病院）

中山昌喜（防衛医大）

(5) システマティック・レビュー(SR) チーム

- 四ノ宮成祥（防衛医大）

細山田真（帝京大）

荻野和秀（鳥取大）

浜田紀宏（鳥取大）

太田原顕（山陰労災病院）

すべての委員から経済的利益相反(COI)について申告を受けた。

2) 疾患トピックとスコープ、及びクリニカルクエスチョンについて

ガイドライン作成グループにより、疾患トピックとスコープ、及びクリニカルクエスチョン(CQ)が作成された。

まず、疾患トピックでは、「A. 研究目的」でも述べた臨床的特徴および疫学的特徴、診療の全体的な流れについて情報が提示され、本邦におけるRHUCの現状が改めて確認された。そして、RHUCに対するガイドラインの策定を通して、啓発により疾患の認知度を上昇させ、患者に対する適切な治療と予防を提供する目的が確認された。

次に、ガイドラインの骨格を提示する「スコープ」において、以下の方針が決定された。

1. ガイドラインの名称は「腎性低尿酸血症診療ガイドライン」とすること。
2. RHUCを対象に、一次～二次医療機関での利用を想定すること。
3. 重要臨床課題の1つ目として、「RHUCの診断」が挙げられた。これは、低尿酸血症の1つであるRHUCの診断に有用なカットオフ値についての検討がなされていなかったためである。
4. 重要臨床課題の2つ目として、「RHUCの合併症の予防方針」が挙げられた。これは、RHUC

の合併症である運動後急性腎不全の予防について、キササンチンオキシダーゼ阻害薬の投薬が効果的と報告されているものの、エビデンスとしては検討されていないことによる。

5. 上記2つの重要臨床課題に対応するCQとして、以下の2つが設定された。すなわち、

「CQ1：血清尿酸値が2.0 mg/dl以下の場合には低尿酸血症の鑑別診断をするべきか？」

「CQ2：RHUCの症例において、運動後急性腎不全予防のために薬物療法としてキササンチンオキシダーゼ阻害薬は投与されるべきか？」

の2つである。

6. ガイドラインがカバーする範囲としては、RHUCを有する小児～高齢者で、特に日本人を中心に検討することが明記された。

このほか、スコープではSRの進め方や推奨作成の基本方針、およびパブリックコメントを募集する方針が決定された。

3) エビデンスの収集、および評価・統合について

SRに先立ち、MindsガイドラインセンターやNational Guideline Clearinghouse (NGC)など、日米英のガイドラインのデータベースを用いて先行するガイドラインについて探索したが、低尿酸血症に関する先行ガイドラインは登録されていないことが確認された。また、登録された無作為化比較試験(randomized control trial; RCT)の有無について、Grey Literature Reportなどのデータベースを検索したが、低尿酸血症についての登録はなされていないことが確認された。

次に、SRとして、MEDLINE/PubmedやCochrane Library、医中誌などが網羅的な文献検索のために用いられた。検索は、それぞれのCQについて2名ずつ4名が独立して実施した。論文のタイトルと抄録のみで選別される1次スクリーニングか

ら、CQ1では545件、CQ2では54件の文献が見出された。さらに、文献の本文まで精読した上で選別する2次スクリーニングの結果からは、CQ1で455件、CQ2で43件の文献が見出され、これらが採用文献として最終的に採択された。

これらの採用文献から、SRチームによるSRレポートが提出された。

4) 推奨の作成について

前項3)のSRレポートをもとに、ガイドライン作成グループは議論の結果、以下のとおり推奨を作成した。

すなわち、「CQ1：血清尿酸値が2.0 mg/dl以下の場合には低尿酸血症の鑑別診断をするべきか？」については、

「推奨1：血清尿酸値が2.0 mg/dl以下の場合には低尿酸血症の鑑別診断をすることを強く推奨する。」

また、「CQ2：RHUCの症例において、運動後急性腎不全予防のために薬物療法としてキササンチンオキシダーゼ阻害薬は投与されるべきか？」については、

「推奨2：腎性低尿酸血症患者において、運動後急性腎障害の予防のために、薬物療法としてキササンチンオキシドレダクターゼ阻害薬を投与するべきかどうかは明確には推奨できない。ただし、投与により発症や再発を予防できる可能性があることから、特にリスクを持つ患者（既往のある患者や運動選手など）に対しては益と害を十分に勘案し、適応を決めるべきである。」

とし、これらの推奨についての解説も作成した。

5) 教科書的記述について

前述の3)で見出されたエビデンスについては、いずれの文献も症例報告や横断的研究、専門家の意見等のエビデンスレベルの低い文献のみであった。しかし、エビデンスレベルのみを根拠にこれらの研究を否定することは、臨床の現場に混乱を起す可能性がある。合わせて、

本ガイドラインの目的の一つに医療従事者への啓発がある。

これらの問題を解決するために、本ガイドラインには、CQに加えて、全委員が分担して教科書的記述を追加することとした。これらのすべての記述に対し、他の委員による査読がなされた。また、教科書的記述の各ステートメントについて、専門家の意見としてのコンセンサスレベルを記載し、エビデンスレベルの低さを補完させることとした。

6) 草案作成と外部評価について

前述の推奨の解説と教科書的記載を元にガイドラインの草案が作成された。これについて、外部評価委員による評価と、パブリックコメントの募集を通じた外部評価が行われた。外部評価委員には、一般社団法人日本小児腎臓病学会の支援を得て、同学会の高橋昌里理事長（日本大学医学部小児科学系小児科学分野教授）が委嘱され、草案はAGREE II方式で評価した。また、パブリックコメントとしては、Mindsが提供するGUIDEシステム

(<http://minds.jcqhc.or.jp/guide/pages/GuideTopHome.aspx>) による募集が2016年11月8日から12月8日まで31日間にわたり行われたが、特に修正を要するとのコメントは寄せられなかった。また、患者の一人にガイドラインの草案を通読・評価いただき、コメントをガイドラインに掲載することとした。

なお、本ガイドラインは平成29年4月20日に刊行された。

(10) ガイドライン作成における臨床遺伝専門医の役割

—先天性腎疾患の診断確定における遺伝子解析の有用性について—

小児慢性腎疾患（CKD）において先天性腎尿路異常（CAKUT）とネフロン癆（NPH）はともに重要な疾患である。その多くは遺伝子異常が関与してい

ると考えられるがその全容は明らかではない。わが国における小児CKDの原因を遺伝学的に解明するため、次世代シーケンサー（NGS）による包括的な原因遺伝子解析を行った。解析は、臨床的にCAKUT、NPHと考えられた157例を対象とした。A社NGSパネル化キットを使用し、CAKUT、NPHなどの遺伝子を中心として解析を施行した。本研究は神戸大学遺伝子解析倫理委員会で承認を受け行った。結果として、31例で原因遺伝子が同定できた（19.7%）。本解析後の最終診断は常染色体多発性嚢胞腎、CAKUT、NPH、常染色体優性間質性腎疾患、常染色体優性巣状糸球体硬化症であった。臨床的にCAKUTとNPHは類似した点が多く、またいずれも高い遺伝的異質性が存在する。CAKUTおよびNPHの原因診断としてNGSによる包括的解析はきわめて有用な方法であった。

考察

当研究班で対象とする疾患は、いずれも稀少疾患であり、また、すでに全国疫学調査を行っている疾患と未施行の疾患、診断基準がほぼ確定している疾患とそうでない疾患等々、疾患ごとに状況が異なるために、疾患グループごとに研究期間内に達成すべき具体的目標について議論した結果が、「研究方法」に記載した”それぞれの疾患における研究期間終了時の達成目標”である。

平成26年5月23日に持続可能な社会保障制度の確立を図るための改革の推進に関する法律として「難病の患者に対する医療等に関する法律」が成立し、平成27年1月1日から施行されたが、本研究対象疾患①であるCAKUTを呈する症候群の一つである鰓耳腎症候群（BOR症候群、指定難病190）、アルポート症候群（本研究対象疾患②、指定難病218）及びエプスタイン症候群（本研究対象疾患⑥、指定難病287）が指定を受けるにあたり、当研究班の研究者が、より明確な診断基準や重症度評価の作成に関わり、調査票の作成にも寄与したことを明記したい。

平成 27 年度までに実施された全国一次調査により、我が国における先天性ネフローゼ症候群、非典型的 HUS 及び小児 ANCA 関連腎炎の患者数が初めて明らかになり、平成 28 年度に実施された二次調査より、我が国におけるこれらの稀少疾患の実態が明らかになった。これらのデータは新たな治療法開発や QOL 向上を目的とした政策立案に活用しうるデータが得られる可能性が高く、その厚生労働行政に係る意義は非常に大きいと思われる。

小児 CKD 患者コホート研究は、アジアで唯一の CKD コホートであり、これまでに、アジア圏で初となる小児 CKD の長期予後や疾患進行の危険因子を解明してきたが、本年度の追跡調査の結果、CKD ステージ 3a, 3b, 4, 5 の 5 年腎生存率は CAKUT 群でそれぞれ 97.7%, 75.9%, 31.4%, 7.1% であり、非 CAKUT 群で 79.7%, 63.8%, 21.5%, 11.1% であった。さらに多変量解析をおこない、昨年と同様に年齢、CKD ステージ、高度蛋白尿の 3 つ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ことは臨床的に非常に重要である。

最終年度である平成 28 年度には、Minds 準拠の「低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常 (CAKUT) の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン」が刊行され、同じく Minds 準拠の「アルポート症候群診療ガイドライン」も平成 29 年 6 月ごろには刊行される予定である。また、「小児腎血管性高血圧診療ガイドライン」も完成し、Minds 準拠の「腎性低尿酸血症診療ガイドライン」も平成 29 年 4 月に刊行された。本研究班では、主に小児期に発症する腎・泌尿器系の希少・難治性疾患の診断基準の確立と診療ガイドラインの作成を最終目標としてきた。疾患によって進捗の差はあるものの、全般としては、ほぼ予定どおりに診断基準の確立及び診療ガイドライン作成は進行したと考えている。

日常診療において、臨床所見のみでは診断確定が困難な先天性腎疾患をしばしば経験する、特に先天性腎尿路奇形症候群 (CAKUT) および原因不明の腎機能障害をもつ患者では、遺伝子診断による画定診断が临床上重要であると考えられる。我が国でも NGS を用いて多数の候補遺伝子の病的変異を検出するパネル解析が一般化しつつある。今回の我々の研究でも、NGS によるパネル解析で原因遺伝子が明らかになった症例が少なくないが、予想外の原因遺伝子を同定することもまれではなく、今後、ますます臨床遺伝専門医および遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングの重要性が増すものと考えられる。

本研究班は平成 28 年度で終了するが、小児 CKD コホート研究や腎・泌尿器系の希少・難治性疾患に関する政策研究事業は継続すべき課題であり、今後は、小児成人を問わず対応可能な体制の構築を目標として「難治性腎疾患班」との連携も強化すべきであると考えている。

結論

9 つの腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象に、診断基準の確立、診療ガイドラインの作成、疫学調査、実態調査をほぼ予定どおり達成した。

健康危険情報

なし

研究発表（研究代表者の平成 28 年度 研究課題と
関連のあるもののみ）

<論文発表>

1. Nozu K, Minamikawa S, Yamada S, Oka M, Yanagita M, Morisada N, Fujinaga S, Nagano C, Gotoh Y, Takahashi E, Morishita T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, Nakanishi K, Vorechovsky I, Iijima K. Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis. *J Hum Genet*. 2017 Mar 9. doi: 10.1038/jhg.2017.28. [Epub ahead of print]
2. Horinouchi T, Nozu K, Kamiyoshi N, Kamei K, Togawa H, Shima Y, Urahama Y, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Fujimura J, Morioka I, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi K, Iijima K. Diagnostic strategy for inherited hypomagnesemia. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Mar 1. doi: 10.1007/s10157-017-1396-7. [Epub ahead of print]
3. Ninchoji T, Nozu K, Nakanishi K, Horinouchi T, Fujimura J, Yamamura T, Minamikawa S, Ishimori S, Nakanishi K, Yoshikawa N, Morioka I, Kaito H, Iijima K. Clinical characteristics and long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a single center experience. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Jan 10. doi: 10.1007/s10157-016-1376-3. [Epub ahead of print]
4. Nagao R, Suzuki S, Kawashima H, Nozu K, Iijima K. Acute kidney injury in type 3 Bartter syndrome: Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a cause. *Pediatr Int*. 2016;58(12):1373-1374. doi: 10.1111/ped.13100.
5. Uchida N, Kumagai N, Nozu K, Fu XJ, Iijima K, Kondo Y, Kure S. Early RAAS Blockade Exerts Renoprotective Effects in Autosomal Recessive Alport Syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2016;240(3):251-257.
6. Yokota K, Nozu K, Minamikawa S, Yamamura T, Nakanishi K, Kaneda H, Hamada R, Nozu Y, Shono A, Ninchoji T, Morisada N, Ishimori S, Fujimura J, Horinouchi T, Kaito H, Nakanishi K, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Iijima K. Female X-linked Alport syndrome with somatic mosaicism. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Oct 31. [Epub ahead of print]
7. Nozu K, Nozu Y, Nakanishi K, Konomoto T, Horinouchi T, Shono A, Morisada N, Minamikawa S, Yamamura T, Fujimura J, Nakanishi K, Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Vorechovsky I, Iijima K. Cryptic exon activation in SLC12A3 in Gitelman syndrome. *J Hum Genet*. 2017;62(2):335-337. doi: 10.1038/jhg.2016.129.
8. Iwafuchi Y, Morioka T, Oyama Y, Nozu K, Iijima K, Narita I. A Case of Transforming Growth Factor- β -Induced Gene-Related Oculorenal Syndrome: Granular Corneal Dystrophy Type II with a Unique Nephropathy. *Case Rep Nephrol Dial*. 2016;6(3):106-113. eCollection 2016 Sep-Dec.
9. Abe Y, Iyoda M, Nozu K, Hibino S, Hihara K, Yamaguchi Y, Yamamura T, Minamikawa S, Iijima K, Shibata T, Itabashi K. A Novel Mutation in a Japanese Family with X-linked Alport Syndrome. *Intern Med*. 2016;55(19):2843-2847. Epub 2016 Oct 1.
10. Shima Y, Nakanishi K, Sato M, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Nozu K, Sako M, Iijima K, Suzuki H, Yoshikawa N. IgA nephropathy with presentation of nephrotic syndrome at onset in children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(3):457-465. doi: 10.1007/s00467-016-3502-6. Epub 2016 Oct 6.
11. Morisada N, Ioroi T, Taniguchi-Ikeda M, Juan Ye

- M, Okamoto N, Yamamoto T, Iijima K. A 12p13 GRIN2B deletion is associated with developmental delay and macrocephaly. *Hum Genome Var.* 2016;3:16029. doi: 10.1038/hgv.2016.29. eCollection 2016.
12. Kikunaga K, Ishikura K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamasaki Y, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Ando T, Ito S, Honda M; Japanese Pediatric Survey Holding Information of NEphrotic syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children.. High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Clin Exp Nephrol.* 2016 Sep 2. [Epub ahead of print]
 13. Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Iijima K, Toda T. Mechanistic aspects of the formation of α -dystroglycan and therapeutic research for the treatment of α -dystroglycanopathy: A review. *Mol Aspects Med.* 2016 Oct;51:115-24. doi: 10.1016/j.mam.2016.07.003. Epub 2016 Jul 12. Review.
 14. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(2):193-202. doi: 10.1007/s10157-016-1313-5. Epub 2016 Jul 15. Review.
 15. Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ, Morisada N, Nozu Y, Ye MJ, Imafuku A, Miura K, Yamamura T, Minamikawa S, Shono A, Ninchoji T, Morioka I, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Iijima K. Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1441-9. doi: 10.2215/CJN.01000116. Epub 2016 Jun 8.
 16. Mori T, Tanaka R, Nishida K, Yamamoto N, Hayakawa A, Nishimura N, Nozu K, Iijima K. Transient hyperphosphatasemia in three pediatric patients treated with cyclosporine. *Pediatr Int.* 2016;58(5):429-30. doi: 10.1111/ped.12923.
 17. Iijima T, Hoshino J, Mise K, Sumida K, Suwabe T, Hayami N, Ueno T, Takaichi K, Fujii T, Ohashi K, Morisada N, Iijima K, Ubara Y. Daughter and mother with orofaciocigital syndrome type 1 and glomerulocystic kidney disease. *Hum Pathol.* 2016;55:24-9. doi: 10.1016/j.humpath.2016.04.005. Epub 2016 Apr 27.
 18. Ohtsubo H, Okada T, Nozu K, Takaoka Y, Shono A, Asanuma K, Zhang L, Nakanishi K, Taniguchi-Ikeda M, Kaito H, Iijima K, Nakamura S. Identification of mutations in FN1 leading to glomerulopathy with fibronectin deposits. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1459-67. doi: 10.1007/s00467-016-3368-7. Epub 2016 Apr 7.
 19. Yamamura T, Morisada N, Nozu K, Minamikawa S, Ishimori S, Toyoshima D, Ninchoji T, Yasui M, Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Nakanishi K, Nishio H, Iijima K. Rare renal ciliopathies in non-consanguineous families that were identified by targeted resequencing. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(1):136-142. doi: 10.1007/s10157-016-1256-x. Epub 2016 Mar 11.
 20. Kanda S, Morisada N, Kaneko N, Yabuuchi T, Nawashiro Y, Tada N, Nishiyama K, Miyai T, Sugawara N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Iijima K, Hattori M. New-onset diabetes after renal transplantation in a patient with a novel HNF1B mutation. *Pediatr Transplant.* 2016;20(3):467-71. doi: 10.1111/petr.12690. Epub 2016 Feb 21.
 21. 飯島一誠. 小児ネフローゼ症候群の新たな治療戦略 多施設臨床試験による治療開発研究の実際. *日本小児外科学会雑誌*

- 2016;52(1):44-47
22. 飯島一誠. 【小児の腎臓疾患と泌尿器疾患】ネフローゼ症候群. 腎臓内科・泌尿器科 2016;4(4):321-328
23. 飯島一誠. ネフローゼ症候群 小児微少変化型ネフローゼ症候群. 腎と透析 80 増刊号 腎と透析診療指針 2016:195-198
24. 飯島一誠. 蛋白尿抑制治療の作用機序 リツキシマブ. 腎と透析 2016;81: 146-150
25. 飯島一誠. 小児難治性ネフローゼ症候群のリツキシマブ医師主導治験. 日本腎臓学会誌 2016;58(8):1267-1270
26. 森貞直哉, 飯島一誠. 【多発性嚢胞腎-基礎と臨床のトピックス】臨床 遺伝カウンセリングの実際. 腎と透析 2016;80(6):855-858
27. 神吉直宙, 野津寛大, 飯島一誠. その他の糸球体疾患 Alport 症候群. 腎と透析 80 増刊号 腎と透析診療指針 2016: 272-276
28. 忍頂寺毅史, 飯島一誠. 【慢性疾患児の一生を診る】ネフローゼ症候群—ステロイド依存性および抵抗性. 小児内科 2016;48(10):1600-1603
29. 南川将吾, 中西啓太, 山村智彦, 神吉直宙, 忍頂寺毅史, 野津寛大, 飯島一誠. 24時間自由行動下血圧測定が有用であった本態性高血圧の一例. 日本小児高血圧研究会誌 2016;13(1):3-6
30. 山村智彦, 野津寛大, 飯島一誠. 【腎生検病理診断の実際と新たな展開】遺伝性腎疾患の最近の進歩. 病理と臨床 2016;34(12):1317-1325
31. 中西啓太, 南川将吾, 山村智彦, 神吉直宙, 西山将広, 忍頂寺毅史, 豊嶋大作, 野津寛大, 濱平陽史, 飯島一誠. 異なる経過をたどった腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の姉妹例. 日本小児腎不全学会雑誌 2016;36:175-178
- 森貞直哉, 庄野朱美, 野津寛大, 叶明娟, 神田祥一郎, 井藤奈央子, 亀井宏一, 伊藤秀一, 山本勝輔, 里村憲一, 田中亮二郎, 西尾久英, 飯島一誠. 次世代シーケンサーを用いた先天性腎尿路奇形(CAKUT)の原因遺伝子解析. 発達腎研究会誌 2016;24(1):13-15
- <学会発表>
1. Yamamura T, Nozu K, Nakanishi K, Horinouchi T, Fujimura J, Minamikawa S, Kamiyoshi N, Ninchoji T, Kaito H, Morisada N, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Genetic and clinical characteristics of female X-linked Alport Syndrome: 267case study. 17th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. 2016.9.20-24, RAFAIN PALACE HOTEL & CONVENTION (Iguazu, Brazil)
 2. Iijima K. Symposium: Therapies for difficult the nephrotic syndrome. Recent clinical trials & their influence on management. 17th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. 2016.9.20-24, RAFAIN PALACE HOTEL & CONVENTION (Iguazu, Brazil)
 3. Minamikawa S, Nozu K, Nakanishi K, Yamamura T, Ninchoji T, Shima Y, Nakanishi K, Iijima K. Characteristics of genetic and biomolecular backgrounds in patients with LAMB2 related nephropathy. Kidney Week 2016. 2016.11.15-20, McCormick Place (Chicago, U.S.A.)
 4. Iijima K. Educational Sessions: Times They Are a-Changin': Hope for Steroid-Dependent Children? Rituximab for Steroid Sparing/Withdrawal. Kidney Week 2016. 2016.11.15-20, McCormick Place (Chicago, U.S.A.)
 5. 神吉直宙, 野津寛大, 中西啓太, 堀之内智

- 子, 藤村順也, 南川将吾, 山村智彦 松野下夏樹, 忍頂寺毅史, 飯島一誠. 次世代シーケンサーによる染色体優性 Alport 症候群診断法の確立. 第 119 回日本小児科学会学術集会. 2016.5.13-15, ロイトン札幌 (札幌)
6. 三宅紀子, 塚口裕康, 輿水江里子, 庄野朱美, 野津寛大, 秋岡祐子, 服部元史, 飯島一誠, 松本直通. 両アレル性 NUP107 変異は早期小児発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を引き起こす. 第 119 回日本小児科学会学術集会. 2016.5.13-15, ロイトン札幌 (札幌)
 7. 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. 男女共同参画委員会企画: 遺伝性腎疾患. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 2016.6.17-19, パシフィコ横浜 (横浜)
 8. 飯島一誠, 野津寛大, 佐古まゆみ 中西浩一, 吉川徳茂. 特別企画: 小児微少変化・巣状分節性糸球体硬化症の治療戦略. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 2016.6.17-19, パシフィコ横浜 (横浜)
 9. 山村智彦, 野津寛大, 南川将吾, 神吉直宙, 忍頂寺毅史, 飯島一誠. 次世代シーケンサー (NGS) による染色体優性 Alport 症候群診断法の確立および臨床的, 病理学的検討. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 2016.6.17-19, パシフィコ横浜 (横浜)
 10. 森貞直哉, 飯島一誠. 腎発生にかかわる遺伝子の異常と新たな腎外病変 Expanding Clinical Spectrum in congenital kidney disease ネフロン発生にかかわる遺伝子とその腎外での役割と異常の検出方法. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 2016.6.17-19, パシフィコ横浜 (横浜)
 11. 塚口裕康, 三宅紀子, 輿水江里子, 庄野朱美, 野津寛大, 秋岡祐子, 服部元史, 香美祥二, 飯島一誠, 松本直通. 小児早期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における NUP107 変異の同定. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 2016.6.17-19, パシフィコ横浜 (横浜)
 12. 神吉直宙, 野津寛大, 中西啓太, 堀之内智子, 藤村順也, 南川将吾, 山村智彦, 松野下夏樹, 忍頂寺毅史, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠. ターゲットシーケンス法による常染色体優性 Alport 症候群診断法の確立および遺伝学的背景, 臨床的, 病理学的検討. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2016.7.7-9, ウィンクあいち (名古屋)
 13. 山村智彦, 野津寛大, 中西啓太, 堀之内智子, 藤村順也, 南川将吾, 神吉直宙, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 森貞直哉, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠. X 染色体連鎖型 Alport 症候群女性 267 例の遺伝学的・臨床的検討. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2016.7.7-9, ウィンクあいち (名古屋)
 14. 塚口裕康, 三宅紀子, 輿水江里子, 庄野朱美, 野津寛大, 秋岡祐子, 服部元史, 香美祥二, 飯島一誠, 松本直通. 小児早期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における NUP107 変異の同定. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2016.7.7-9, ウィンクあいち (名古屋)
 15. 飯島一誠. シンポジウム: 臨床研究の計画と実施に関する方略 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ医師主導治験. 第 38 回腎臓セミナー・Nexus Japan. 2016.8.27, 東京大学 (東京)
- ## H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得

特許 (出願中): 発明の名称: 尿酸トランスポーター, 並びに, 尿酸輸送関連疾患素因及び炎症関連疾患素因の評価方法及び評価キット, 検査体及び薬. 特許出願中, 発明者: 松尾洋孝, 高田龍平, 鈴木洋史, 池淵祐樹, 伊藤晃成, 市田公美, 中村好宏, 四ノ宮成祥.
 2. 実用新案登録

該当無し