

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

平成 28 年度分担研究報告書

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 に関する研究

(H26-難治等（難）-一般-036)

研究分担者	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
研究協力者	原田涼子	東京都立小児総合医療センター	腎臓内科	医員
研究協力者	三上直朗	東京都立小児総合医療センター	腎臓内科	医員
研究協力者	金子徹治	東京都立小児総合医療センター	臨床研究支援センター	

研究要旨

【研究目的】

本研究の目的は、確立した小児 CKD のコホートをを用いた前向き追跡調査を継続し、小児 CKD の中長期予後（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。加えて、小児 CKD の多くを占める CAKUT（先天性腎尿路異常）の診療ガイドラインを作成することである。

【研究方法】

1. 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と生命予後に関する情報を収集する。さらに原疾患を CAKUT とそれ以外の 2 つに細分化し、それぞれにおける CKD ステージ分類ごとの末期腎不全への進行と生命予後に関して検討する。
2. 昨年度に作成したスコープをもとに、Minds 準拠の診療ガイドライン「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」を作成する。

【結果】

1. 小児 CKD コホートの年次調査を行った。コホート確立時（2010 年 4 月）の推定 GFR に基づき層別化して解析を行い、ステージ 3a, 3b, 4, 5 における 5 年の腎生存率はそれぞれ、CAKUT において 97.7%, 75.9%, 31.4%, 7.1%, CAKUT 以外において 79.7%, 63.8%, 21.5%, 11.1%であった。末期腎不全への進展のリスク因子は、年齢が思春期以降、CKD ステージ 3b 以上（3b, 4, 5）、尿蛋白クレアチニン比 >2.0g/gCr であった。
2. 「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」を作成し、汎用目的にオンライン版 PDF を発刊した。

【考察】

小児 CKD コホートの 5 年の腎生存率を明らかにした。さらに原疾患を CAKUT とそれ以外に分けて評価したところ、5 年時点においても、腎生存率はいずれの CKD ステージでも CAKUT で良好なことが明らかになった。また末期腎不全進展の危険因子は、高度 CKD ステージ、思春期以降、尿蛋白クレアチニン比が 2g/gCr 以上であることが示された。

【結論】

アジア圏初の小児 CKD 患者から構成されるコホートにより、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）を明らかにした。さらに 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となった。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が完成した。

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*. 2014; 29: 878-884.)。

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にされている(CKD 診療ガイドライン 2013)。一方、

従来小児では CGA 分類の有用性について検討がなされておらず、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ためのガイドライン」を作成することである。

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代表者施設の倫理審査委員会の審査を受け、承認を得ている(平成 25 年 7 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ためのガイドライン」の作成

CAKUT は希少疾患のためエビデンスは限られており、可及的範囲で「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。作成後に関しては、疾患に関する知識の啓蒙と普及のため、オンライン版を作成しウェブサイト上で公開および配布をおこなう。

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、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は図 1 および図 2 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)

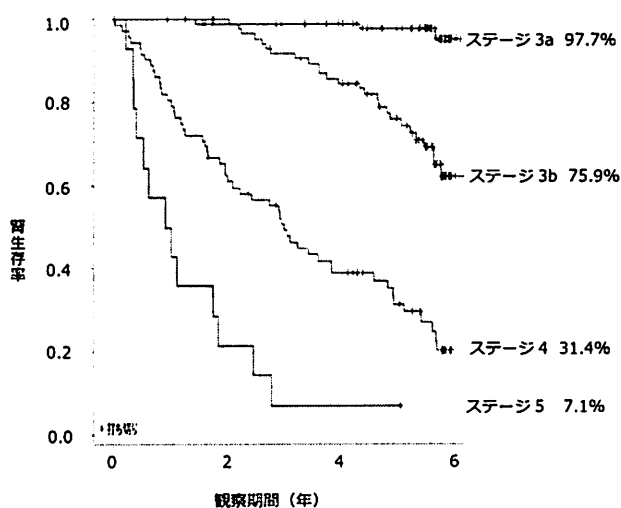
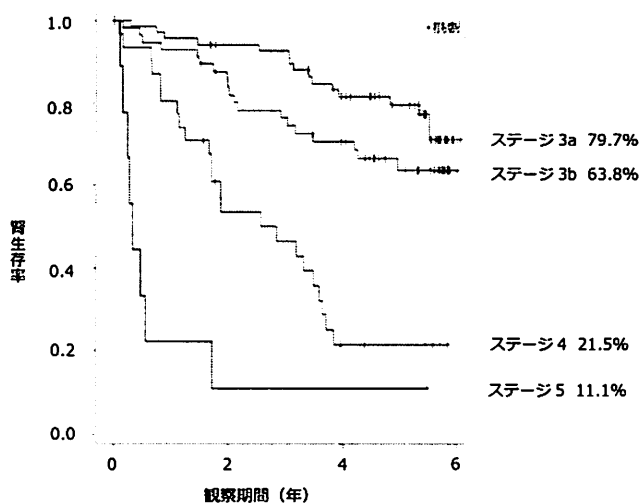


図 2 CKD ステージごとの腎生存率 (非 CAKUT)



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、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 >2g/gCr)が、末期腎不全進行に有意に関連する因子であった(表)

表 ESKD 進展に関する危険因子

リスク要因	ハザード比	95%CI	p値
女児	1.1	0.7 - 1.7	0.589
2010年4月年齢 2未満 (ref. 2-思春期前)	1.0	0.5 - 2.3	0.903
思春期後-15	2.3	1.5 - 3.6	<0.001
重症度 Stage 3b (ref. 3a)	2.4	1.3 - 4.5	0.006
4	11.5	6.2 - 21.2	<0.001
5	19.0	8.3 - 43.8	<0.001
CAKUT	0.7	0.5 - 1.1	0.099
尿蛋白Cr比2.0超	3.3	2.1 - 5.3	<0.001
sBP95%tile超	0.9	0.6 - 1.5	0.731
陥圧薬有(2010)	1.0	0.6 - 1.6	0.926

2. ガイドライン作成

「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(敬称略)。

【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)

【システマ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期待できるため、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, システマティックレビューチームで検討を行った。

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 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。このコホートはこれまでに, 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。これらの結果をもとに, 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を進めており, さらなる症例情報の集積が望まれる。

一方, CAKUT ガイドラインは Minds の指針に準拠すべく, 昨年度選定した作成委員で作成会議をおこない, 昨年度の原案をもとにガイドラインを作成した。さらに, 汎用のために PDF でオンライン版を作成し, ウェブサイトから配布可能な状態とした。

E. 結論

アジア圏初となる小児 CKD 患者のコホートの追跡調査を行った。小児 CKD において, 5 年後の末期腎不全到達の危険因子が明らかとなった。また小児 CKD の原疾患において特に重要である低形成・異形成腎に対する, 腎機能障害進行抑制のための診療ガイドラインが完成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa T, Kamei K, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, Ito S, Miyazaki O, Hamasaki Y, Shishido S, Morisada N, Iijima K, Nagata M, Yoshioka T, Ogata K, Ishikura K. Diversity of renal phenotypes in patients with *WDR19* mutations: two case reports. *Nephrol (Carlton)*. in press
- 2) Kanazawa H, Fukuda A, Sato M, Ishimori S, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Vidyadhar Padmakar Mali, Sakamoto S, Ishikura K, Kasahara M, Successful resumption of peritoneal dialysis following living donor liver transplantation in children with end stage renal disease. *Pediatr Transplant*. in press
- 3) 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]
- 4) Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of nationwide survey for paediatric CKD and National Report of Vital Statistics. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Nov;31(11):1895-1900.
- 5) Sakai T, Murakami Y, Okuda Y, Hamada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M. Prolonged respiratory disorder predicts adverse prognosis in infants with end-stage kidney

- disease. *Pediatr Nephrol.* 2016 Nov;31(11):2127-3216.
- 6) 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.* 2016 May;175(5):631-637.
 - 7) 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-Schönlein purpura nephritis share common pathogenesis. *Pediatr Nephrol.* 2016 May;31(5):779-785.
 - 8) 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.* 2016 Apr;20(2):317-318.
 - 9) 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.* 2016 Mar;31(3):425-434.
 - 10) Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Kaneko T. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children: response to comments. *Pediatr Nephrol.* 2016 Mar;31(3):511-512.
 - 11) Okuda Y, Ishikura K, Terano C, Harada R, Hamada R, Hataya H, Ogata K, Honda M. Irreversible severe kidney injury and anuria in a 3-month-old girl with atypical haemolytic uraemic syndrome under administration of eculizumab *Nephrol (Carlton).* 2016 Mar;21(3):261-265.
 - 12) Kamei K, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ito S, Ishikura K, Honda M. Proteinuria during Follow-Up Period and Long-Term Renal Survival of Childhood IgA nephropathy. *PLoS One.* 2016 Mar 15;11(3):e0150885.
 - 13) Kamei K, Ishikura K. Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016 Feb;31(2):337-338.
 - 14) 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 nephrology. Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2016 Jan;31(1):105-112.
2. 学会発表
 - 1) Sato M, Ishikura K, Kamei K, Longitudinal renal function after liver transplantation in pediatric patients. 50th American Society of Nephrology (Kidney Week 2016), Chicago, 2016.11.19
 - 2) Nagata H, Kamei K, Yoshikawa T, Sato M, Ogura M, Ishikura K, Risk factors for relapse after B-cell recovery: a course after rituximab treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. 17th congress of the IPNA2016, Iguazu, Brazil, 2016.9. 22
 - 3) Saida K, Kano Y, Ishimori S, Sato M, Ogura M, Kamei K, Ishikura K, Hemolytic uremic syndrome related to *Bordetella pertussis* infection —Is plasma exchange or eculizumab use necessary? 17th congress of the IPNA2016, Iguazu, Brazil, 2016.9. 23
 - 4) Harada R, Hamada R, Satoh H, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Fukuzawa R, Honda M, The role of peritoneal biopsy for the pediatric patients on peritoneal dialysis suspected of Encapsulating Peritoneal Sclerosis. 17th congress of the IPNA2016, Iguazu, Brazil, 2016.9. 22
 - 5) Saida K, Matsumura S, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Kamei K, Yoshida Y, Kato H, Nangaku M, Ito S, Ishikura K, Infantile thrombotic microangiopathy following *Bordetella pertussis* infection: difficulty in differentiating aHUS from secondary TMA. 26th International Complement Workshop, Kanazawa, 2016.9.6
 - 6) 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, The Pediatric-CKD Study Group in Japan Nephrology, Tokyo, JAPAN. CAUSE, GFR, AND PROTEINURIA AS PROGNOSTIC FACTORS IN CHILDREN WITH CKD. 53rd Congress ERA-EDTA, VIENNA, 2016.5.22
 - 7) Yoshikawa T, Kamei K, Kano Y, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, Miyazaki O, Yoshioka T, Ogata K, Hamasaki Y, Shishido S, Iijima K, Morisada N, Ishikura K, Diversity of renal phenotype in patients with *WDR19* mutations: two case reports. The 14th China-Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar 2016, Beijing, China, 2016.5.7
 - 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）

研究分担者 中西浩一 琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座教授

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した。

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。

本年度は、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すすめ年度内にほぼ完成予定である。

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レ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た。

[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

[アレ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レ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。

<アレ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 α 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 α 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連鎖型アレ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。常染色体劣性アレポート症候群では 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

ン囊と皮膚ではα5 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)、後囊下白内障 (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 (2016/2/18 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

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

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ほぼ完了しており、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。さらに、診療ガイドライン作成し、本症候群診療の均霑化に大きく寄与すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. [Epub ahead of print]
- 2) Yoshizawa C, Kobayashi Y, Ikeuchi Y, Tashiro M, Kakegawa S, Watanabe T, Goto Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Arakawa H. Congenital nephrotic syndrome with a novel NPHS1 mutation. *Pediatr Int*. 2016 Nov;58(11):1211-1215.
- 3) Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney

disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Nov;31(11):1895-1900.

- 4) 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]
- 5) 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 Feb;62(2):335-337.
- 6) 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 Mar;32(3):457-465.
- 7) 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]
- 8) 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 Aug 8;11(8):1441-9.
- 9) 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 Sep;31(9):1459-67.

- 10) 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 Feb;21(1):136-142.
- 11) 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.* 2016 Oct;20(5):699-702.
- 12) 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.* 2016 Apr;20(2):253-7.

2. 学会発表

- 1) 佐藤匡、中西浩一、濱武継、向山弘展、戸川寛子、島友子、宮嶋正康、野津寛大、長尾枝澄香、高橋久英、飯島一誠、吉川徳茂、鈴木啓之：*cpk* マウス ARPKD モデルにおける miR-378a-3p と ADAMTS1. 第 51 回小児腎臓病学会、2016 年 7 月名古屋
- 2) 島友子、中西浩一、佐藤匡、濱武継、向山弘展、戸川寛子、貝藤裕史、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、鈴木啓之、吉川徳茂：発症時急性腎炎症候群を呈する小児 IgA 腎症 (AGN-IgAN) の検討. 第 51 回小児腎臓病学会、2016 年 7 月名古屋
- 3) 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 回小児腎臓病学会、2016 年 7 月名古屋

- 4) 忍頂寺毅史、野津寛大、中西啓太、藤村順也、堀之内智子、山村智彦、南川将吾、神吉直宙、中西浩一、吉川徳茂、飯島一誠：下痢関連溶血性尿毒症症候群 (D+HUS) の急性期経過と予後. 第 51 回小児腎臓病学会、2016 年 7 月名古屋
- 5) 島友子、中西浩一、佐藤匡、向山弘展、濱武継、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂：半月体形成性糸状体腎炎 (CGN) を呈する小児 IgA 腎症の検討, 第 59 回日本腎臓学会学術総会、2016 年 6 月横浜
- 6) 島友子、中西浩一、佐藤匡、濱武継、向山弘展、戸川寛子、貝藤裕史、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、鈴木啓之、吉川徳茂：小児 IgA 腎症における糸球体毛細管係蹄 IgA 沈着の臨床病理学的検討, 第 38 回小児腎不全学会、2016 年 10 月岐阜
- 7) Shima Y, Nakanishi K, Sato M, Nozu K, Tanaka R, Suzuki H, Yoshikawa N. Crescentic IgA Nephropathy (C-IgAN) in children. 17th IPNA, September 20-24, 2016, Iguazu, Brazil
- 8) Sato M, Koichi Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Yuko Shima¹, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K Yoshikawa N, Suzuki H: Differential expressions of miR-378a-3p/ADAMTS1 in *cpk* mice, a model of ARPKD. 49th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 15-20, 2016, Chicago, USA

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班
(主任研究者 飯島一誠 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野教授)

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の全国調査を行った。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が、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。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。「その他症候性」の約72%はDenys-Drash症候群であり、腎不全の原疾患として高率であった。

遺伝子検査の施行状況は「フィンランド型」91.4%、「その他の症候性」96%であり、高率に行われていた。また、ステロイドや免疫抑制薬による治療は、乳児ネフローゼ症候群で行われている傾向があった。今回の調査では、フィンランド型に対する腎摘出方法は全て片腎摘であった。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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する。対象は全国50施設、患者131人であった。

(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

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(表2)。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(表3)。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(表4)。

D. 考察

今回、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群とその他(びまん性メサンギウム硬化症など)に分けて解析した。さらに、その他を非症候性と症候性に分類した。「その他症候性」の約72%がDenys-Drash症候群であり、腎不全の原疾患として効率であることが確認できた。またGalloway-Mowat症候群やPierson症候群も確認され、これら希少難治性疾患の管理について、この後の検討が必要であると考えられた。

診断時月齢は「フィンランド型」が最も早く、巨大胎盤を全例に認めているなど、他国から出されている同疾患の診断基準に沿った結果であった。そして遺伝子検査の施行状況は「フィンランド型」91.4%、「その他の症候性」96%と高率であることが確認できた。今回、遺伝子変異の内容は調査していないが、とても興味深い。さらに、腎外症状で最も多かったのは泌尿生殖器異常であり、「その他の症候性」に多かった。これはDenys-Drash症候群に伴って見られており、診断の助けになることが確認された。

ステロイドや免疫抑制薬による治療は、乳児ネフローゼ症候群で行われている傾向があった。免疫抑制薬で完全寛解に至っている症例などは、大変興味深い結果であり、今後、詳細を調査していきたいと考えている。

フィンランド型に対する腎摘出方法は、いくつかの報告がされている。両腎摘、片腎摘ともに賛否両論あるが、今回の調査では、腎摘された症例は全て片腎摘であることが特徴的であった。今後、ガイドライン作成時に大変参考になる結果だと思っている。

E. 結論

今回の調査で、本邦における患者の特徴や、一般的に行われている管理や治療法を把握することができた。今後、これらの結果を踏まえ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。

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](#), 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; 31(1):105-12.
- 2) Miyazono A, Okamoto Y, Nagasako H, [Hamasaki Y](#), Shishido S, Yoshioka T, Kawano Y.: Multifocal Epstein-Barr Virus-Negative Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder Treated With Reduction of Immunosuppression. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68: 469-72
- 3) Shishido S, Kawamura T, [Hamasaki Y](#), Takahashi Y, Itabashi Y, Muramatsu M, Satoh H, Aikawa A.: Successful Kidney Transplantation in Children With a Compromised Inferior Vena Cava. *Transplant Direct.* 2016 23;2(6):e82
- 4) Inaba A, [Hamasaki Y](#), Ishikura K, Kaneko T.: Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children: response to comments. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 511-2
- 5) 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*. 2016; 175: 631-7.
- 6) Kamei K, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ito S, Ishikura K, Honda M.: Proteinuria during Follow-Up Period and Long-Term Renal Survival of Childhood IgA Nephropathy. *PLoS One*. 2016 15; 11
- 7) Sakai T, Murakami Y, Okuda Y, Hamada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M.: Prolonged respiratory disorder predicts adverse prognosis in infants with end-stage kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 2127-36.
- 8) 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]
- 9) Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology.: Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31: 1895-1900
- 10) 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*. 2016; 31: 425-34
- 11) Takahashi Y, Shishido S, Hyodo Y, Yonekura T, Nihei H, Itabashi Y, Muramatsu M, Hamasaki Y, Kawamura T, Aikawa A. Pharmacokinetic Profile of Twice- and Once-daily Tacrolimus in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2017; 49: 37-40
- 12) 濱崎祐子. 総説 小児腎移植の長期生着を目指して. *日本小児腎不全学会誌*. 2016; 36:22-27
- 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 2016. 10
- 13) 濱崎祐子. 第2回治療用ミルク安定供給のためのワークショップ 小児慢性腎臓病患者に対する低カリウム・中リンフォーミュラの必要性. *日本小児科学会雑誌*. 2016;120:1268-1269.
- 14) 位田忍、高柳正樹、大浦敏博、濱崎祐子、曹英樹、内田恵一、別所一彦、鈴木光幸、伊藤節子、渡邊誠司. カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2016年要旨. *日本小児科学会雑誌*. 2017;121: 9-13
2. 学会発表
- 1) 濱崎祐子. 臓器横断的シンポジウム5 英国と日本の移植医療 英国の小児腎移植医療. 第52回日本移植学会総会. 2016. 9. 30. 東京
- 2) 濱崎祐子. 英国小児CKD見聞記 - Great Ormond Street Hospital への留学を通して -. 第9回中日本小児CKD研究会. 2016. 10. 09 東京
- 3) 濱崎祐子、田崎美弥子、久保田舞、橋本淳也、高橋雄介、板橋淑裕、村松真樹、山口哲生、相川厚、宍戸清一郎. 小児腎移植患者における介護者 Quality of life の変化. 第38回日本小児腎不全学会. 2016. 10. 27. 岐阜
- 4) Yuko Hamasaki, Yusuke Takahashi, Mai Kubota, Seiichiro Shishido. A case of Ulcerative Colitis developed after a living donor renal transplantation for four years. 8th edition 2016 Excellence In Pediatrics. London. Dec. 8-10, 2016
- 5) 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、村松真樹、河村毅、酒井謙、相川厚. 高度自閉症合併児に対しておこなった先行的生体腎移植の1例. 第38回日本小児腎不全学会 2016. 10. 岐阜.
- 6) 吉田賢弘、濱崎祐子、久保田舞、橋本淳也、高橋雄介、小口英世、村山圭、根元哲夫、大竹明、宍戸清一郎、相川厚. ミトコンドリア呼吸鎖異常症による慢性腎不全に対して血液型不適合生体腎移植を実施した1例. 第38回日本小児腎不全学会. 2016. 10.

岐阜.

7) 村松真樹、濱崎祐子、板橋淑裕、高橋雄介、久保田舞、橋本淳也、兵頭洋二、二瓶大、櫻林啓、河村毅、宍戸清一郎、相川厚. 成人と比較した小児腎移植後CMV感染症の検討. 第38回日本小児腎不全学会
2016.10.岐阜.

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1 診断時月齢、周産期歴

	フィンランド型	その他非症候性	その他症候性
症例数 (n)	36	27	25
診断時月齢 (mo)	0.0 (0.0-2.0)	7.0 (0.0-12.0)	3.5 (0.0-16.0)
出生週数	36w1d (30w6d-40w6d)	39w0d (35w4d-42w0d)	38w5d (33w3d-40w5d)
出生時身長 (cm)	45.6 (32.4-50.0)	48.0 (45.8-54.0)	48.9 (42.5-51.0)
出生時体重 (g)	2298 (1061-3066)	3045 (2036-3580)	2782 (1493-3600)
羊水過小 有	6/25	1/17	1/13
巨大胎盤 有	32/32	4/17	2/12

表 2 腎生検、遺伝子検査、腎外症状

	フィンランド型	その他非症候性	その他症候性
症例数 (n)	36	27	25
腎生検有	15/33	23/27	23/23
遺伝子検査有	32/35	18/27	24/25
腎外症状有	14/35	5/26	19/25
眼症状	2	1	4
泌尿生殖器	1	0	14
外表奇形	1	1	1
てんかん	4	1	3
発達遅滞	8	2	8
その他	7	3	8

表 3 治療、合併症

	フィンランド型	その他非症候性	その他症候性
症例数 (n)	36	27	25
<u>薬物治療</u>			
ステロイド	3/31	18/26	10/25
免疫抑制薬	(無効 3)	(CR3, PR4, 無効 11)	(PR1, 無効 9)
	3/30	12/26	6/25
	(PR1, 無効 2)	(CR9, PR2, 無効 1)	(無効 6)
<u>経過中合併症</u>			
血栓症	5/35	1/26	1/25
感染症	20/35	8/26	8/25
その他	8/35	7/26	11/25

表 4 腎臓摘出、腎代替療法

	フィンランド型	その他非症候性	その他症候性
症例数 (n)	36	27	25
<u>腎臓摘出</u>			
片腎摘出	27/35	3/27	7/25
月齢 (mo)	12 (2-96)	8, 26, 36	19 (5-38)
同時両腎摘出	0/35	1/27	9/25
月齢 (mo)	-	19	22 (7-69)
<u>腎代替療法</u>			
腹膜透析	28/34	10/27	23/25
月齢 (mo)	21 (3-91)	9 (0-98)	6 (0-42)
血液透析(カテ)	1/34	1/27	4/25
月齢 (mo)	67	3	37 (6-354)
血液透析(シャント)	0/34	0/27	1/25
月齢 (mo)	-	-	36
腎移植	19/35	6/27	17/25
月齢 (mo)	56 (34-96)	28 (19-183)	46 (22-73)

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)）
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
分担研究報告書

非典型溶血性尿毒症症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成

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)
中倉兵庫 有澤総合病院 血液浄化センター長
白数明彦 市立ひらかた病院小児科 副部長
山崎哲司 大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座小児科 レジデント
藤井裕子 大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座小児科 大学院生

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（STEC）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。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せず、aHUS を含めた TMA の実態調査は本疾患理解のため重要な研究であった。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 の受療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を行った。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。一次調査の結果、経験症例を有し二次調査への協力が表明された 96 施設に二次調査票を送付し、発症病因、治療、治療効果、予後について質問した。尚、二次調査を実施するにあたり、大阪医科大学倫理委員会の審査を受け、承認をうけた。

【結果】一次調査票に対する回答より診療しているとの返答があった 98 施設の中で、二次調査への非協力が表明された 2 施設を除いた 96 施設を対象に二次調査票を送付することとした。二次調査ではアンケートを送付した 96 施設中 75 施設より返答が得られ、その回収率は 78.9%であった。その結果、258 例（男児：111 例、女児：147 例）の TMA 症例が集積された。原疾患別では STEC-HUS：166 例（64.3%）、aHUS：40 例（15.3%）、二次性

TMA : 26 例 (10.1%)、TTP : 15 例 (5.8%)、その他 11 例 (7.6%) であった。

【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は、従来報告されているような STEC-HUS90%、aHUS10% といわれる発症比率ではなく、小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。また、aHUS も 15.3% に認め、小児期発症に限定した場合、年あたりの受療者数は 26.8 人/年と推計された。

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 主徴とし、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 と報告されているが、我が国における発症比率に関するデータは存在しない。また、近年補体調節因子異常に起因した HUS を狭義の aHUS として、指定難病とされたことから、罹病率等の調査は必要となっている。

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する。狭義の aHUS の病因で

ある補体調節因子異常症の中でも H 因子、I 因子をはじめとした多数の原因遺伝子異常が報告されている。

aHUS の治療は、2013 年に終末補体活性を制御するモノクローナル抗体薬が使用可能となり、優れた効果が確認されている。補体制御因子異常症に起因する aHUS を迅速にいかにか的に診断し、治療に導入するかが重要であり、このことが患者の生命予後を左右する。

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1701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たうえで実施した。また、二次調査実施も大阪医科大学倫理委員会に諮り、承認を受け施行した。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大阪医科大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%)、aHUS40例(15.5%)、TTP15例(5.8%)、二次性TMA26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O157で、O111、O121、O6、O126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。

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る。今回の研究で3年間の TMA による受療者数が258名であった。その病因別分類では、従来の STEC-HUS : aHUS=9 : 1 ではなく、概ね STEC-HUS : aHUS=4 : 1 で、症例数が非常に少ないと考えられる TTP、二次性 TMA も 5-10%程度報告されていることが明らかとなった。

STEC-HUS 症例は166例が集積された。我が国における STEC-HUS の発症数が国立感染症情報センターからの報告によると全年齢を通じて2014年102例、2013年87例と例年100例前後であること、そのうち約半数が10歳未満の小児であること年間約50-60例の小児期発症の STEC-HUS が存在することになり、今回の研究により得られた3年間で166例の症例集積は妥当な数字と判断できる。

40例の aHUS では、遺伝子変異が同定された症例が22例(55%)であり、従来

の報告と一致する結果であった。

今回の研究では、aHUS の治療として18例(45%)の症例が血漿治療を施行されているのに対して、抗 C5 ヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブでの治療例は6例(15%)にとどまっていた。非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015をはじめとする治療ガイドラインや総説では、小児において aHUS と診断された症例にはエクリズマブが第一選択とされている中で、比較的エクリズマブに対する治療症例数が少ないように思われるが、我が国においては、エクリズマブの aHUS への使用承認が2013年になされていることから、設定したアンケート調査期間が、血漿治療からエクリズマブへの治療変遷期に当たったためと考えられた。

予後については STEC-HUS に比し、明らかに aHUS は死亡例も2例含まれるなど悪い。今後、エクリズマブが治療の中心になってきた際に aHUS の予後がどのように変化していくかを確認する必要がある。

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、二次調査の結果、258例の症例が集積された。STEC-HUS などにおいて他の統計調査との発症患者数の整合性はとれていると考えられる。今回の研究により我が国における小児期発症の TMA 症例の病因別発症頻度は、従来の報告とは異なっていることが解らかり、我が国独自のガイドライン策定に

大きく貢献できるものとする。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S: Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan. Clinical Guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Pediatr Int* 58: 549-555, 2016
- 2) Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S: Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan. Clinical Guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 20: 536-543, 2016
- 3) Harita Y, Kitanaka S, Igarashi T, Ashida A, Hattori M. Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* (in press)
- 4) Hattori M, Iwano M, Sako M, Honda M, Okada H, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Maruyama S, Matsuo S. Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 20: 918-925, 2016
- 5) Satoh N, Yamada H, Yamazaki O, Suzuki M, Nakamura M, Suzuki A, Ashida A, Yamamoto D, Kaku Y, Sekine T, Seki G, Horita S. A pure chloride channel mutant of CLC-5 causes Dent's disease via insufficient V-ATPase activation. *Pflugers Arch* 468: 1183-1196, 2016
- 6) Ashida A, Fujii Y, Matsumura H, Tamai H. A case of multiple vertebral compression fractures due to glucocorticoid-induced osteoporosis in a pediatric patient with nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Therapeutics* (in press)
- 7) 香美祥二、岡田浩一、南学正臣、要伸也、丸山彰一、安田隆、加藤秀樹、吉田瑤子、服部元史、芦田明、幡谷浩史、日高義彦、澤井俊宏、伊藤秀一、藤丸季可、藤村吉博、宮川義隆。非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

- 診療ガイド 2015 日本腎臓学会誌 58: 62-75, 2016
- 8) 山本裕康、西慎一、友雅司、政金生人、斎藤和英、南学正臣、服部元史、鈴木隆造、森田智視、芦田明、伊藤恭彦、倉賀野隆裕、小松康宏、坂井謙、椿原美治、鶴屋和彦、林晃正、平方秀樹、本田浩一。2015 年版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療ガイドライン 日本透析医学会誌 49: 89-158, 2016
- 9) 芦田明、玉井浩。STEC-HUS(志賀毒素産生大腸菌による溶血性尿毒症症候群)。血栓と循環 24: 43-47, 2016
- 10) 芦田明、玉井浩。STEC-HUS 1) 診断 血栓性微小血管症 TMA 診断・治療実践マニュアル 66-75、医薬ジャーナル社 東京 2016
- 11) 中倉兵庫、芦田明。感染症と急性腎炎。腎臓内科・泌尿器科 4:307-312, 2016
- 12) 田中智子、松村英樹、白数明彦、中倉兵庫、芦田明、玉井浩。ロタウイルス胃腸炎に対し輸液過剰となった一女兒例。日本小児体液研究会誌 8:43-47, 2016
- 13) 藤井裕子、白数明彦、松村英樹、芦田明、中倉兵庫、井上彰子、玉井浩。腰痛を伴い左水腎症消失後に対側水腎症が出現し Burkitt lymphoma と診断された 1 男児例。日本小児腎不全学会雑誌 36:216-219, 2016
- 14) 藤井裕子、白数明彦、松村英樹、芦田明、中倉兵庫、玉井浩。小児熱傷患者に対する輸液療法の経験。日本小児体液研究会誌 8:21-25, 2016
- 15) Ryo Inoue, Sakaue Y, Sawai C, Sawai T, Ozeki M, Romero-Pérez, Takamitsu Tsukahara. A preliminary investigation on the relationship between gut microbiota and gene expressions in peripheral mononuclear cells of infants with autism spectrum disorders. Biosci Biotechnol Biochem, 80: 2450-2458, 2016
- 16) Sawai T, Shimizu M, Sakai T, Yachie A. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome associated with human papillomavirus vaccine. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 53: 190-191, 2016
- 17) 高島光平、奥田雄介、増田俊樹、坂井智行、緒方健太郎、澤井俊宏。腎機能障害と高血圧を認めた兄妹例。日本小児腎不全学会雑誌, 36: 319-322, 2016
- 18) 澤井俊宏、奥田雄介。血栓性微小血管症診断・治療実践マニュアル(宮川義隆他編)。重症例に対する血漿交換療法の必要性, p84-85, 医薬ジャーナル社, 2016
- 19) 伊藤英介, 澤井俊宏。今日の眼疾患治療指針第 3 版(大路正人他編)。小児の管理, p841-845, 医学書院, 2016
- 20) 久富隆太郎、上田博章、石井啓一、藤丸季可。腎結石を伴った Ask-Upmark 症候群の一例。日本小

- 児高血圧研究会誌 13:7-10, 2016.
- 21) 藤丸季可. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 腎と透析 80 巻増刊: 531-533, 2016.
- 22) 上田 博章, 久富隆太郎, 藤丸 季可. 異なる要因により巨大膀胱をきたした先天性腎尿路奇形の 2 新生児例. 日本小児腎不全学会雑誌 36:246-249, 2016
- 23) 久富隆太郎, 熊谷雄介, 上田 博章, 藤丸 季可. 薬剤性尿細管間質性腎炎を認めた IgA 腎症の一例. 日本小児腎不全学会雑誌 36:254-256, 2016. 07
- 3) Akihiko Shirasu, Akira Ashida, Hideki Matsumura, Hyogo Nakakura, Satoshi Yamasaki, Yuko Fujii, Motoshi Hattori, Hiroshi Tamai. Successful treatment with rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome complicated by immune thrombocytopenic purpura: a case report. 50th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Chicago, 2016 年 11 月 16~21 日
- 4) Hideki Matsumura, Satoshi Yamazaki, Akira Ashida, Yuko Fujii, Akihiko Shirasu, Hyogo Nakakura, Motoshi Hattori, Hiroshi Tamai. Everolimus can improve kidney function in patient with kidney angiomyolipoma due to tuberous sclerosis complex: a case report. 50th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Chicago, 2016 年 11 月 16~21 日

G. 学会発表

- 1) Akira Ashida, Mayumi Sako, Eisuke Inoue, Daishi Hirano, Masataka Honda, Shori Takahashi, Motoshi Hattori. Survival Outcomes of Children Starting Renal Replacement Therapy in the Second Year of Life. 50th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Chicago, 2016 年 11 月 16~21 日
- 2) Yuko Fujii, Akira Ashida, Hideki Matsumura, Akihiko Shirasu, Satoshi Ymazaki, Hyogo Nakakura, Kazumoto Iijima, Motoshi Hattori, Hiroshi Tamai. Alport syndrome with right-hand preaxial polydactyly in two siblings. 50th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Chicago, 2016 年 11 月 16~21 日
- 5) Daishi Hirano, Mayumi Sako, Akira Ashida, Eisuke Inoue, Tetsuji Kaneko, Masataka Honda, Shori Takahashi and Motoshi Hattori. Level of estimated glomerular filtration rate at the start of renal replacement therapy in Japanese pediatric patients- A report of the Japanese society for pediatric nephrology survey - 53rd ERA/EDTA Congress, Austria, 2016 年 5 月 21~24 日
- 6) Mayumi Sako, Daishi Hirano, Akira Ashida, Eisuke Inoue, Tetsuji Kaneko,

- Masataka Honda, Shori Takahashi and Motoshi Hattori. Survival analysis of pediatric patients starting renal replacement therapy in Japan. A report of the Japanese Society for Pediatric Nephrology Survey. 53rd ERA/EDTA Congress, Austria, 2016年5月21~24日
- 7) 藤井裕子、松村英樹、芦田明、白数明彦、中倉兵庫、玉井浩. 不明熱精査で発見された薬剤性急性尿細管間質性腎炎の1例. 第28回近畿小児科学会、大阪 2016年3月6日
- 8) 難波昂宏、藤井裕子、松村英樹、白数明彦、中倉兵庫、芦田明、水谷翠、清水達雄、玉井浩. 早期からの抗菌薬投与にかかわらず腎膿瘍を呈した4歳女児例. 第28回近畿小児科学会 大阪 2016年3月6日
- 9) 中倉兵庫、白数明彦、松村英樹、芦田明、玉井浩. エポエチンベータベコルによる小児腎移植後貧血の長期管理 第49回日本臨床腎移植学会 米子 2016年3月23日~25日
- 10) 難波昂宏、中村恵理子、松村英樹、芦田明、小西和孝、岡本良三、玉井浩. マイコプラズマ呼吸器感染に続発した無菌性髄膜炎の一男児例. 第209回大阪小児科学会 大阪 2016年4月2日
- 11) 植田光哉、中村恵理子、松村英樹、尾崎智康、芦田明、小西和孝、岡本良三、玉井浩. インフリキシマブ投与が著効した難治性川崎病の4か月女児の1例. 第210回大阪小児科学会 大阪 2016年6月18日
- 12) 芦田明、東川幸嗣、松村英樹、白数明彦、中倉兵庫、藤井裕子、玉井浩. 特発性縦隔気腫の11例. 第119回日本小児科学会学術集会 札幌 2016年5月13-15日
- 13) 松村英樹、白数明彦、藤井裕子、中倉兵庫、芦田明、玉井浩. 学校検尿で蛋白尿を指摘された4年後に専門医へ紹介となった腎機能低下をともなった1例. 第119回日本小児科学会学術集会 札幌 2016年5月13-15日
- 14) 藤井裕子、松村英樹、白数明彦、芦田明、中倉兵庫、玉井浩. ネフローゼ症候群に対し加療開始後約6か月で多発胸腰椎圧迫骨折を起こした一男児例. 第119回日本小児科学会学術集会 札幌 2016年5月13-15日
- 15) 芦田明. 腎代替療法の選択とその背景. 第61回日本透析医学会ワークショップ4 本邦小児腎代替療法の現状と国際比較 第61回日本透析医学会 神戸 2016年6月10~12日
- 16) 芦田明、松村英樹、白数明彦、藤井裕子、中倉兵庫、玉井浩. ピューロマイシン反復投与による巣状糸球体硬化症モデルラットにおけるビタミンE欠乏の影響. 第59回日本腎臓学会 横浜 2016年6月17~19日

- 17) 芦田明 小児腎性貧血の診断と治療-ガイドラインを中心に- 第51回日本小児腎臓病学会ランチョンセミナー 名古屋 2016年7月7~9日
- 18) 吉田瑤子、加藤秀樹、藤澤まどか、菅原有佳、内田裕美子、芦田明、松本雅則、伊藤秀一、服部元史、香美祥二、宮田敏行、藤村吉博、南学正臣. 本邦における非典型溶血性尿毒症症候群の解析状況. 第51回日本小児腎臓病学会優秀演題奨励賞候補演題 名古屋 2016年7月7~9日
- 19) 藤井裕子、松村英樹、芦田明、白数明彦、山崎哲司、中倉兵庫、玉井浩. 不明熱精査で発見されたNSAIDsによる薬剤性急性尿細管間質性腎炎の1例. 第51回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016年7月7~9日
- 20) 白数明彦、松村英樹、芦田明、藤井裕子、山崎哲司、中倉兵庫、玉井浩. 慢性ITPを合併したネフローゼ症候群に対しリツキシマブ投与をおこなった1例. 第51回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016年7月7~9日
- 21) 松村英樹、白数明彦、藤井裕子、山崎哲司、中倉兵庫、芦田明、玉井浩. 膜製造植生糸球体腎炎と急性糸球体腎炎との鑑別に苦慮した2症例. 第51回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016年7月7~9日
- 22) 難波昂宏、藤井裕子、松村英樹、白数明彦、山崎哲司、中倉兵庫、芦田明、玉井浩. 抗菌薬投与で治療可能だった両側高度膀胱尿管逆流に伴う腎膿瘍の1女児例. 第51回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016年7月7~9日
- 23) 山崎哲司、田中智子、松村英樹、藤井裕子、白数明彦、中倉兵庫、芦田明、玉井浩. 経過中にESBL産生菌によるbreakthroughUTIと偽膜性腸炎に罹患した高度膀胱尿管逆流を認めた2歳女児例. 第51回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016年7月7~9日
- 24) 松田百代、鞍谷 沙織、山本 浩継、松村 英樹、芦田 明、茶山公祐. 発症初期に高血圧を呈したネフローゼ症候群の一例. 第23回日本小児高血圧研究会 東京 2016年8月28日
- 25) 田中 智子、松村 英樹、芦田 明、藤井 裕子、山崎 哲司、白数 明彦、中倉 兵庫、玉井 浩. ロタウイルス胃腸炎に罹患し低蛋白血症を伴わずにショック状態に陥ったネフローゼ症候群の一男児例. 第38回日本小児体液研究会 東京 2016年8月27日
- 26) 中倉兵庫、松村英樹、芦田明、柴原伸久. うっ血性心不全に至り体外循環療法との併用により救命できた小児腹膜透析の一男児例. 第22回腹膜透析学会 北海道 2016年9月24~25日
- 27) 松村英樹、芦田明、藤井裕子、山崎哲司、白数明彦、中倉兵庫、玉井浩. エベロリムス投与後に腎機

- 能低下の改善が見られた結節性硬化症による腎血管筋脂肪腫の1例. 第53回近畿小児腎臓病研究会 大阪 2016年10月1日
- 28) 芦田明. 小児期発症IgA腎症患者の移行の実態. 第46回日本腎臓学会東部学術集会ワークショップ2 「小児と成人のtreatment gapを埋めるIgA腎症の治療戦略」東京 2016年10月7~8日
- 29) 芦田明. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015の概要. 第38回日本小児腎不全学会 岐阜 2016年10月27~28日
- 30) 山崎哲司, 芦田明, 松村英樹, 藤井裕子, 白数明彦, 中倉兵庫, 玉井浩. 末期腎不全に至った*LMX1B*遺伝子異常を認めないNail-patella-like renal diseaseの1例. 第38回日本小児腎不全学会 岐阜 2016年10月27~28日
- 31) 藤井裕子, 芦田明, 松村英樹, 白数明彦, 中倉兵庫, 野津寛大, 飯島一誠, 玉井浩. 常染色体劣性型か常染色体優性型かの判別に苦慮したAlport症候群の一女兒例. 第38回日本小児腎不全学会 岐阜 2016年10月27~28日
- 32) 難波昂宏, 藤井裕子, 芦田明, 松村英樹, 白数明彦, 山崎哲司, 中倉兵庫, 中尾亮太, 玉井浩. 診断時に感染症を併発していた溶連菌感染後急性糸球体腎炎の2症例. 第38回日本小児腎不全学会 岐阜 2016年10月27~28日
- 33) 松田卓也, 白数明彦, 藤井裕子, 山崎哲司, 松村英樹, 中倉兵庫, 芦田明, 玉井浩. 尿路感染症を繰り返した便秘を伴う排尿障害の一例. 第38回日本小児腎不全学会 岐阜 2016年10月27~28日
- 34) 芦田明, 玉井浩. 小児aHUSの診断と治療のポイント. 第37回日本アフェレシス学会シンポジウム1 「atypical HUS 診断と治療のupdate」 第37回日本アフェレシス学会 横浜 2016年11月25~27日
- 35) 山崎苗穂子, 藤井裕子, 松村英樹, 芦田明, 蘆田温子, 小田中豊, 尾崎智康, 岸勘太, 片山博視, 玉井浩. インフリキシマブ不応性川崎病に対して血漿交換療法が有効であった1例. 第37回日本アフェレシス学会 横浜 2016年11月25~27日
- 36) 芦田明, 玉井浩. Atypical HUS 第37回日本アフェレシス学会シンポジウム9 「小児重症病態に対するアフェレシス療法:最近の知見」 第37回日本アフェレシス学会 横浜 2016年11月25~27日
- 37) 芦田明 Transitionにおける問題点(怠薬等について)腎移植連絡協議会 「腎移植を取り巻く新たな問題点」 第50回日本臨床腎移植学会 神戸 2017年2月15~17日
- 38) 芦田明 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 第50回日本臨床腎移植学会 シンポジウム7 「疾患啓発セミナー:腎移

- 植と aHUS」第 50 回日本臨床腎移植学会 神戸 2017 年 2 月 15～17 日
- 39) 芦田明、玉井浩. 小児ネフローゼ症候群と骨粗鬆症. 第 7 回日本腎臓リハビリテーション学会ジョイントシンポジウム 3 CKD 治療と運動 (小児から成人まで)」第 7 回日本腎臓リハビリテーション学会 筑波 2017 年 2 月 18～19 日
- 40) Sawai T, et al. Two cases of atypical hemolytic uremic syndrome due to anti-Factor H autoantibodies successfully treated by plasma exchange, corticosteroids, and mizoribine. 26th International Complement Workshop, 2016. Kanazawa, Japan
- 40) 澤井俊宏、他. 小児 aHUS 症例における抗 H 因子抗体価の推移と臨床症状. 第 51 回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016 年 7 月 7～9 日
- 41) 澤井俊宏. 学校検尿の意義と課題. 第 25 回日本小児泌尿器科学会学術集会 京都 2016 年 6 月 28～30 日
- 42) 澤井俊宏、他. 小児 aHUS 小児例における抗 H 因子抗体の抗原認識部位 第 51 回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016 年 7 月 7～9 日
- 43) 比良洸太, 久富隆太郎, 上田博章, 藤丸季可. 腎芽腫治癒後に末期腎不全となった 3 例. 第 209 回大阪小児科学会 大阪 2016 年 4 月 2 日
- 44) 久富隆太郎、熊谷雄介、上田博章、神吉直宙、野津寛大、飯島一誠、藤丸季可. 直腸カルチノイドと頭蓋咽頭腫を認めたアルポート症候群の 1 例. 第 119 回日本小児科学会学術集会 札幌 2016 年 5 月 13-15 日
- 45) 藤丸季可、吉田佳恵子、久富隆太郎、熊谷雄介、上田博章. 糖尿病性ケトアシドーシスに急性呼吸窮迫症候群を合併した一例. 第 119 回日本小児科学会学術集会 札幌 2016 年 5 月 13-15 日
- 46) 上田博章、久富隆太郎、藤丸季可. 腎移植した小児期末期腎不全症例における移行期医療の問題点. 第 59 回日本腎臓学会 横浜 2016 年 6 月 17～19 日
- 47) 久富隆太郎、上田博章、奥田雄介、澤井俊宏、藤丸季可. C3NeF 陽性低補体性腎炎の 2 例. 第 51 回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016 年 7 月 7～9 日
- 48) 上田博章、久富隆太郎、藤丸季可. 小児期腎不全症例における移行期医療の問題点. 第 51 回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016 年 7 月 7～9 日
- 49) 藤丸季可、久富隆太郎、熊谷雄介、上田博章、神吉直宙、野津寛大、飯島一誠. 直腸カルチノイドと頭蓋咽頭腫を認めたアルポート症候群の 1 例. 第 51 回日本小児腎臓病学会 名古屋 2016 年 7 月 7～9 日
- 50) 谷村一樹、久富隆太郎、川北理恵、上田博章、依藤亨、藤丸季可. 正

- 常 pH 値を示した低カリウム血症の一例. 第 38 回日本小児体液研究会 東京 2016 年 8 月 27 日
- 51) 中西啓太、野津寛大、藤村順也、堀之内智子、南川将吾、山村智彦、忍頂寺毅史、島友子、中西浩一、藤丸季可、飯島一誠. 成長障害の経過観察中に四肢麻痺をきたし、I 型遠位尿細管性アシドーシスと診断した一例. 第 38 回日本小児体液研究会 東京 2016 年 8 月 27 日
- 52) 谷村一輝、久富隆太郎、上田博章、藤丸季可. 抗利尿ホルモン高値を認めた続発性偽性低アルドステロン血症の一例. 第 53 回近畿小児腎臓病研究会 大阪 2016 年 10 月 1 日
- 53) 上田博章、久富隆太郎、南園京子、関田千恵子、谷口敦夫、藤丸季可. 尿混濁にて発見された HPRT-related hyperuricemia の 1 例. 第 46 回日本腎臓学会東部学術集会 東京 2016 年 10 月 7～8 日
- 54) 久富隆太郎、上田博章、藤丸季可. 小児腎腫瘍寛解後に末期腎不全に至った 3 例. 第 38 回日本小児腎不全学会 岐阜 2016 年 10 月 27～28 日
- 55) 橋村裕也、藤丸季可、笠原克明. あなたは低体重腎不全児のタイムリーな移植コーディネートができていますか?～症例検討から最善の治療戦略を学ぶ～【症例提示】 第 38 回日本小児腎不全学会 岐
- 阜 2016 年 10 月 27～28 日
- 56) 山入千春、久富隆太郎、熊谷雄介、上田博章、中西浩一、藤丸季可. 1 ヶ月健診時に発見された先天性ネフローゼ症候群の 1 例. 第 212 回大阪小児科学会 大阪 2016 年 12 月 10 日

H. 知的所有権の取得状況

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」
(H26-難治等（難）一般-036)

(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)

研究分担者

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

研究協力者

佐藤 舞：国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 フェロー

石川智朗：奈良県立医科大学 小児科 助教

稲葉 彩：横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター 助教

平野大志：東京慈恵医科大学 小児科 助教

研究要旨

分担研究として小児 ANCA 関連腎炎（小児 ANCA 関連血管炎）の実態調査を実施した。平成 26 年度-27 年度に患者数把握のための一次調査を実施し、調査時に 53 名が該当施設で診療されていることが判明した。本年度は二次調査の承諾が得られた 49 名の患者情報をもとに患者の背景、治療、予後さらに末期腎不全の危険因子の解析を行った。疾患の内訳は顕微鏡的多発血管炎（Microscopic polyangitis: MPA）：38 名（78%）、多発血管炎性肉芽腫症（Granulomatosis with polyangitis: 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。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 BVAS0 点を寛解基準とした未寛解患者は 15 名（30%）も存在した。ESRD 進行群と非進行群の 2 群間において、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った（オッズ比 25.6、95%信頼区間：2.31-284.1、 $P < 0.01$ ）であった。また成人の疾患登録数によれば、本症は過去 20 年で 3 倍程度増加した可能性が示唆されているが、2001 年の服部らの小児を対象とした全国調査をもとにした推定では小児においても過去 20 年で成人同様に 3 倍程度増加した可能性がある。今なお、患者の 14%が末期腎不全に進行し、透析や腎移植などの治療を必要とすることから、本症は依然として予後不良の疾患である。今後、早期発見の方法やより有効な治療法の開発が小児においても不可欠である。

A.研究目的

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連血管炎 (AAV) は、高齢成人の好発する疾患であり、小児の大規模調査は世界的にも極めて少ない。小児につい

ては 2001 年に服部らの 34 人の全国調査の報告がある（調査期間 1990-1997 年）が、以後実態調査はなされていない。本研究は、厚生労働省研究班の全国調査結果を元に、わが国における小児期発症 AAV 患者の臨

床的特徴、予後、末期腎不全 (ESRD) の危険因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連血管炎 (AAV) は、高齢成人の好発する疾患であり、小児の大規模調査は世界的にも極めて少ない。小児については 2001 年に服部らの 34 人の全国調査の報告がある (調査期間 1990-1997 年) が、以後実態調査はなされてない。本研究は、厚生労働省研究班の全国調査結果を元に、わが国における小児期発症 AAV 患者の臨床的特徴、予後、末期腎不全 (ESRD) の危険因子を明らかにすることを目的とした。

C. 研究結果

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 polyangitis: MPA) : 38 名 (78%)、多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangitis: 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であった (オッズ比 25.6、95%信頼区間: 2.31-284.1、 $P < 0.01$)。

D. 考察

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であった (オッズ比 25.6、95%信頼区間: 2.31-284.1、 $P < 0.01$)。

E. 結論

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であった(オッズ比 25.6、95%信頼区間: 2.31-284.1、 $P < 0.01$)。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kamei K, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ito S, Ishikura K, Honda M; Proteinuria during Follow-Up Period and Long-Term Renal Survival of Childhood IgA Nephropathy. PLoS One. 11(3),2016.
2. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. Nephrol Dial Transplant. 31:1895-900,2016
3. 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; High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study); Japanese Pediatric Survey Holding

- Information of NEphrotic syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Clin Exp Nephrol. 2016 . [Epub ahead of print]
4. Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S; Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan., Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan. Clin Exp Nephrol. 20(4):536-43, 2016
 5. Ito S, Ogura M, Kamei K, Matsuoka K, Warnock DG :Significant improvement in Fabry disease podocytopathy after 3 years of treatment with agalsidase beta., Pediatr Nephrol. 31(8):1369-73,2016
 6. Okada M, Sato M, Ogura M, Kamei K, Matsuoka K, Ito S. : Central venous catheter infection-related glomerulonephritis under long-term parenteral nutrition: a report of two cases. BMC Res Notes. 9:196,2016.
 7. 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. 31(5):779-85,2016

2. 学会発表

1. Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Iijima K, Ito S; on behalf of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a nationwide survey in Japan. 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, 2017年3月7日, 東京

2. Aya Inaba, Yu Kamigaki Aoi, Machida Hiroyuki Machida, Masako Otani, Shuichi Ito; Rituximab for childhood-onset refractory microscopic polyangiitis, 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, 2017年3月6日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

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）
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)

研究分担者 三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科講師

研究要旨

希少難治性腎疾患であるエプスタイン症候群について、全国アンケート調査を実施し、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り、本疾患概念の啓発が必須である。症例数が非常に少なく、*minds* 準拠の診療ガイドラインの作成には至らなかった。

A. 研究目的

腎・泌尿器系の希少難治性疾患の一つであるエプスタイン症候群の長期予後を含めた臨床像を把握し、診断ガイドラインを作成すること。

B. 研究方法

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。

[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

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。症例数が非常に少なく、minds 準拠の診療ガイドラインの作成には至らなかった。

D. 考察

Epstein 症候群は巨大血小板性血小板減少症、難聴、進行性腎機能障害を 3 主徴とする難病である。その発症頻度は世界的にも報告されておらず、わが国での頻度も不明である。Epstein 症候群の原因遺伝子は MYH9 であり、その産物である nonmuscle myosin heavy chain-IIA (NMMHC-IIA) の異常が細胞骨格に影響を与え、血小板の形態異常ならびに数的減少、顆粒球内の NMMHC-IIA の凝集を生じると考えられる。MYH9 異常が腎機能障害を引き起こす機序は明確ではないが、NMMHC-IIA は糸球本上皮細胞 (ポドサイト) に存在しており、細胞骨格の維持に重要と考えられる。蛋白尿を主体とする腎機能障害は進行性であり、特に R702 変異では 10 代で末期腎不全に至る。本症の鑑別診断として特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) や Alport 症候群があり、初診時はこれらの疾患と診断される例も多い。ITP と診断された場合は不要な大量γグロブリンやステロイドが投与される可能性があり、Alport 症候群と診断された場合は遺伝形式の違い (Alport 症候群は主として X 連鎖優性遺伝または常染色体劣性遺伝、本症は常染色体優性遺伝) から全く異なる遺伝カウンセリングを受ける可能性がある。

本研究の全国疫学調査によって Epstein 症候群の患者数が把握され、希少疾患であることが確認された。また、遺伝子型の特徴として、head domain にある R702 ミスセンス変異の腎予後が悪く中央値 16.2 歳で末期腎不全に至ることが判明した。58% の症例の初期診断が ITP であり、疾患概念の啓発をしていく必要がある。

また、今後本疾患に対するアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の効果を検討する予定であり、本研究はそのための基礎情報となると考えられる。

E. 結論

希少難治性腎疾患であるエプスタイン症候群について、全国アンケート調査を実施し、その臨床像を明らかにした。末期腎不全発症年齢は 20.0 (17.4-33.8) 歳であり、特に R702 ミスセンス変異の腎予後は不良であった。初期診断が ITP とされている症例が多く、疾患概念の啓発が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Udagawa T, Jo T, Yanagihara T, Shimizu A, Mitsui J, Tsuji S, Morishita S, Onai R, Miura K, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Oka A, Hattori M, Harita Y. Altered expression of Crb2 in podocytes expands a variation of CRB2 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016 Dec 10 [Epub ahead of print] DOI:10.1007/s00467-016-3549-4
- 2) Ando T, Miura K, Harita Y. Large abdominal protrusion. *Pediatr Int* 58: 1356-1357, 2016
- 3) 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* 11: 1441-1449, 2016
- 4) Hirano Y, Itonaga T, Yasudo H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Sekiguchi M, Kato M, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus presenting with mixed-type fulminant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Int* 58: 527-530, 2016
- 5) Tsurumi H, Kurihara H, Miura K, Tanego A, Ohta Y, Igarashi T, Oka A, Horita S, Hattori M, Harita Y. Afadin is localized at cell-cell contact sites in mesangial cells and regulates migratory polarity. *Lab Invest* 96: 49-59, 2016

2. 学会発表

- 1) 三浦健一郎、張田豊、鶴見晴子、安戸裕貴、磯島豪、滝澤慶一、豊福悦史、西本創、高見澤勝、須川正啓、柳澤敦広、稲富淳、野木森宜嗣、絹巻暁子、生井良幸、岡明：川崎病における低 Na 血症の発症機序の検討。第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2016 年 7 月 8 日
- 2) 三浦健一郎：小児の輸液アップデート 2016。

平成 27 年度東京都こども救命センター小児臨床研修会 “知っておきたい”小児診療トピックス 2016. 東京, 2016 年 1 月 11 日

- 3) 三浦健一郎:小児ネフローゼ症候群の診療トピックス. 第 12 回腎・泌尿器検査研究会学術集会. 東京, 2016 年 3 月 27 日
- 4) 三浦健一郎、服部元史:CPD プログラム 低体重児の腎移植に備えて移植チームが実践すべきこと・知っておくべきこと—小児科医の立場から 第 38 回日本小児腎不全学会学術集会, 岐阜, 2016 年 10 月 28 日
- 5) 三浦健一郎、服部元史:小児重症病態に対するアフェレンス療法:最新の知見 難治性ネフローゼ症候群. 第 37 回日本アフェレンス学会学術大会, 横浜, 2016 年 11 月 27 日
- 6) Miura K. Genetics of RTA. 17th Congress of International Pediatric Nephrology Association. Iguazu, Brazil, Sep 23, 2016
- 7) Miura K. Dent disease: Molecular pathogenesis, genetics & clinical spectrum. 17th Congress of International Pediatric Nephrology Association. Iguazu, Brazil, Sep 24, 2016
- 8) Yabuuchi T, Akioka Y, Takizawa K, Tomii Y, Kaneko N, Ishizuka K, Miura K, Hattori M. Risk factors for peritoneal dialysis failure in children. 17th Congress of International Pediatric Nephrology Association. Iguazu, Brazil, Sep 23, 2016
- 9) Udagawa T, Miura K, Saito A, Harita Y. Glycosylation defects of cubilin cause Imerslund-Gräsbeck syndrome. American Society of Nephrology Kidney Week 2016, Chicago, USA, November 18, 2016
- 10) Nakano E, Miura K, Kanda S, Tomii Y,

Takizawa K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Harita Y, Horita S, Yamaguchi Y, Hattori M. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in pediatric patients: a possible differential diagnosis of pediatric membranoproliferative glomerulonephritis. American Society of Nephrology Kidney Week 2016, Chicago, USA, November 18, 2016

- 11) Ishizuka K, Miura K, Takizawa K, Tomii Y, Sasada Y, Kaneko N, Yabuuchi T, Sato Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M. Risk factors for decline in eGFR below 60 ml/min/1.73m² after kidney transplantation in Japanese children. American Society of Nephrology Kidney Week 2016, Chicago, USA, November 18, 2016
- 12) Kaneko N, Miura K, Tomii Y, Takizawa K, Sasada Y, Yabuuchi T, Sato Y, Ishizuka K, Akioka Y, Hattori M. Infectious complications in pediatric kidney transplant recipients treated with rituximab: a single-center study. American Society of Nephrology Kidney Week 2016, Chicago, USA, November 18, 2016

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。

（研究要旨）

臨床組織学的ネフロン癆と診断され NPHP 遺伝子を解析した 35 名について、発見動機、腎症状、腎外症状、腎組織所見について調査を行い、診断基準を作成した。またこの診断基準を基に、患者の実数把握調査を実施した。診断基準は、腎生検にて組織診断が可能であった症例と腎生検を実施していない症例に分けてそれぞれ診断の手引きを作成した。臨床症状は、解析した症例で頻度の高い症候の上位 5 位までを診断基準に含め、組織所見については、上位 3 位までを含めた。

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を実施した。加えて、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。その結果、わが国におけるネフロン癆罹患患者は、おおよそ 200~300 名程度存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

わが国における、ネフロン癆の診断基準については、現在まだ明確なものが存在しない。この研究では、ネフロン癆と診断（疑い例も含む）した 35 名について、NPHP 遺伝子解析、発見動機、腎症状、腎外症状の分析を実施し、診断基準を作成する。また、作成した診断基準を基にわが国における患者実数調査を実施する。

B. 研究方法

1. ネフロン癆患者について、発見動機、腎症状、腎外症状については、紹介元へのアンケート調査にて後方視的に、腎組織所見は、組織標本または組織写真の提出を受け、その特徴的所見を分析した。
2. 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。

C. 研究結果

1. 診断基準

I. 出現頻度の高い尿異常所見

- a. 低比重尿（1.010 以下）
- b. 低分子蛋白尿（ β 2-ミクログロブリンなど）

II. 尿細管機能障害に関連する症状

- a. 多飲・多尿
- b. 夜尿・遺尿
- c. 尿糖

III. 腎組織学的所見

- a. 必発所見
 - 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

b. 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

IV. ネフロン癆を疑う腎外症状 (いずれも原因がよく解らない下記の症状)

a) 身体発育不良・低身長症

b) 貧血・顔色不良

c) 高血圧

d) 視力障害 (網膜色素変性症)

e) その他 (同胞がネフロン癆、家系内での原因不明な腎不全者の存在、肝線維症など)

f) Jeune 症候群、Joubert 症候群、有馬症候群、oro-facial-digital (OFD1) 症候群、Meckel 症候群などにおける腎機能障害の合併

判定

1. 腎生検が実施されている場合

ほぼ確実：III 項目の 2 つの条件を満たし、かつ I 項目の 1 つ以上を有するもの
疑いがある：III 項目の 1 つに I 項目の条件を満たすもの。

2. 腎生検がなされていない場合

原因がよく解らない (薬剤性や先天性腎形成異常などが除外された) 腎機能障害を有する患児における以下の症状があれば疑う。

1) I 項目の 2 つを満たすもの。

2) I 項目の 1 つと II もしくは IV の症状が 1 つでも認められるもの。

日本小児科学会、日本腎臓学会による認定を受けた後に、日本小児腎臓病学会雑誌

(Vol.28No.2 P.107-113,2015) に掲載した。

2. 患者実数調査

2. 実数把握

全国調査としては、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。

D. 考察

低比重尿や低分子蛋白尿の出現は、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。また、腎外症状から発見される症例も少なからず存在したことから、低身長や顔色不良を主訴に来院する児については、ネフロン癆を念頭に置

いた検査が必要である。また、網膜色素変性症など一部の患者は眼科で通院しており、見逃されているケースもあると思われ、眼科医への本症の周知や啓発も必要である。患者実態調査については、回答率が約半数に留まったため、再依頼の必要がある。また、ネフロン癆の確定例、疑い例を有する機関に臨床所見、組織所見の 2 次調査を実施し、診断基準の精度をさらに向上させる必要があると思われた。最終的には、難病指定疾患に認定されるにふさわしい精度の診断基準を作成してゆく予定である。

E. 結論

ネフロン癆の診断基準を作成し、日本小児腎臓病学会の承認を受け、国内外の学術誌に発表した。また、作成した診断基準を基に全国調査による患者数実態把握を実施した。

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, Miyazawa T, Enya T, Nishi H, Miyazaki K, Okada M, Takemura T. Clinical and genetic characteristics of Japanese nephronophthisis patients. Clin Exp Nephrol. 20:637-649, 2016.

● 竹村 司:特集 慢性疾患児の一生を診る 「ネフロン癆」 小児内科 48:10:1615-1617, 2016.

2. 学会発表

● 塩谷卓嗣、竹村 司 他:日本人ネフロン癆患者の実態とその特徴について
平成 28 年度 近畿大学医学会

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（難治性疾患等克服事業）

分担研究報告書

小児腎血管性高血圧の診断基準・診療ガイドライン作成

研究分担者 池住洋平 藤田保健衛生大学医学部・小児科学 准教授

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、これまでに診断基準の策定ならびにPICO形式に基づく臨床的・クエスチョンの作成、文献検索のためのキーワードの抽出および文献の網羅的検索とエビデンスレベルの設定、これに基づくステートメントの作成とその推奨例レベルの設定、さらにステートメントに対する解説を作成した。また、より実用的なガイドラインとするために、診断および治療のフローチャートを作成した。

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
四国こどもとおとなの医療センター
小児腎臓内科・医長
- ・藤田 直也
あいち小児保健医療総合センター腎臓科・
内科部長
- ・山田 拓司
名古屋市立西部医療センター小児科・
副部長
- ・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・特任助教

A. 目的

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、高安動脈炎病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。

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、特に小児例に対する治療法は確立していない。

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、本研究の目的は、Minds 準拠のエビデンスに基づく診療ガイドラインの作成とする。

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。

6) 引用文献については構造化抄録を作成し、エビデンスレベルを付記する。

7) 各ステートメントに従い、図表を取り入れチャートを作成する。

8) 本疾患の診療が小児科、放射線科、泌尿器科などの多診療科に跨るため、それぞれの診療科の立場の意見を求める目的で各科の専門家による査読を依頼する。

9) 小児腎臓病学会を主とした関連学会での評価を受けた後に公表を行う。

倫理面の配慮

尚、本研究は本症の診療に係る科学的文献

の網羅的検索と解析に基づくものであり、個人情報取得や人権を侵害する危険性等の倫理面における問題は含むものではない。

C. 結果

1. 診断基準の作成および重症度分類の設定

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ならびに掲載するとともに、2016年1月発刊の小児慢性特定疾患診断の手引き内に記載した。

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

重症度については、本疾患が腎血管狭窄に起因する高血圧ならびに腎機能障害の2つの事象を生じる病態であることを鑑み、高血圧の重症度および小児腎機能障害についてそれぞれの重症度分類を記載した。

2. Minds 準拠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あたって矛盾点など問題がないことを確認した。

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。また、主に成人を対象とした高血圧ならびに心血管系疾患の診療ガイドラインが、ステートメント作成に当たって有用であった。

しかしながら、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し、ステートメントの作成および推奨グレードの設定を行った。

特に診断面については、近年画像検査技術の向上が目覚ましく、放射線被ばくの問題から、従来は小児の血管系検査としてはあまり推奨できない検査法（CT血管造影など）についても、以前と比較して推奨グレードが上がっている印象がある。一方、腎血管性高血圧の診断のスタンダードとして行われてきたカプトプリル負荷試験については、特に幼少児においては再現性を得にくいことから、推奨グレードは下がる傾向にある。

同様に様々な疾患の診断で用いられる超音波検査についても、特に幼少児例や末梢血管に多発性に病変を生じるFMDの診断には実用的ではないことが考えられ、あくまでも初期のスクリーニングでの利用に留まり、その有用性は成人例の診断に比較すると劣ると考えられた。一方、発症年齢などの臨床所見は、小児腎血管性高血圧を診断する上で、成人に比べてより重視するべきであることが明らかになった。

治療面においては、従来から言われているように、小児に対する保険適用を有する降圧薬が少ないことや、成長面を考慮する必要がある小児であるが故に、外科治療、カテーテル治療あるいはステント留置の適応に制限があるなど、成人とは異なった治療方針を検討する必要があると考えられた。

一方、特に幼児期発症例では高血圧の罹病期間が長くなることが考えられ、より積極的な降圧療法が求められることが示唆された。

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った。

本症の診療にあたり、様々な小児特有の問題を念頭に入れた診療ガイドラインの作成が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. Nishimura H, Yaoita E, Nameta M, Yamaguchi K, Sato M, Ihoriya C, Zhao L, Kawachi H, Sasaki T, Ikezumi Y, Ouchi Y, Kashihara N, Yamamoto T. Restricted nutrition-induced low birth weight, low number of nephrons and glomerular mesangium injury in Japanese quail. *J Dev Orig Health Dis* 6:1-14, 2017
2. Takahashi Y, Ikezumi Y, Saitoh A. Rituximab protects podocytes and exerts anti-proteinuric effects in rat adriamycin-induced nephropathy independent of B-lymphocytes. *Nephrology (Carlton)* 22: 49-57, 2017.

G. 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のための研究
＜腎性低尿酸血症＞

研究分担者 四ノ宮 成祥（防衛医科大学校・分子生体制御学講座・教授）

研究要旨

腎性低尿酸血症 (RHUC: Renal hypouricemia) は、尿細管障害を認めないにもかかわらず、腎近位尿細管における尿酸再吸収不全または分泌亢進に伴う尿酸排泄の増加から、血清尿酸値 (SUA) が低値を示す疾患である。本疾患は、しばしば重篤な運動後急性腎不全や尿路結石を合併し、日本人に多い疾患であることも分かっている。また、遺伝子解析技術の向上によって、一部ではあるが疾患と遺伝子型との関連が明らかになってきている。しかし、RHUCは平素は基本的に無症状であり、重篤な症状に至ることが比較的稀なことから病名の認知度も低い。診療ガイドラインも存在せず、多くの症例で診断や治療、合併症への対処、再発予防などが適切になされていないのが現状である。

報告者らは、これまでに発症に関わる2つの病因遺伝子を同定しており、RHUCは1型(尿酸輸送体Urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12) 遺伝子の変異が原因) と2型(同じく尿酸輸送体Glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9) 遺伝子の変異が原因) に分類されるようになった。また、これらのいずれにも属さない分類不能型であるRHUC3型の存在も明らかにしている。報告者らは、本疾患に関して国内外でも最大規模の症例数を有するのみならず、本疾患の遺伝子解析における十分な経験、知識及び技術をもとに尿酸関連疾患に関する独創的な研究を展開している。

本研究では、これまでに国内外で報告されたRHUCについてのエビデンスを収集し、これを基にMindsに準拠したRHUC診療ガイドラインを策定することを目指し(策定予定年度:平成26年度~28年度)、「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」にしたがって作業を進めた。現在、パブリックコメントを含めた外部評価とその反映を終了した最終版が確定したところであり、近くこれを公開する予定である。

本研究事業の成果として世界初のRHUC診療ガイドラインを策定することにより、本疾患そのものの認知度を上昇させる重要な啓発基盤となることが期待できる。そして、これまでは発見が遅れていた患者を含め多くの症例において、診断、治療、合併症の予防が、より適切に実施されることが期待できる。

A. 研究目的

腎性低尿酸血症 (RHUC) は、尿細管障害を認めないにもかかわらず、腎近位尿細管における尿酸再吸収不全または分泌亢進に伴う尿酸排泄の増加から、血清尿酸値 (SUA) が低値を示す尿酸輸送体病である。

本症は、諸外国に比し日本人に多い傾向があることが分かっているものの、比較的稀な疾患である。血清中の尿酸の高値を特徴とする高尿酸血症に比べ、医療従事者においてもその知名度は低く、重篤な合併症である運動後急性腎不全や尿路結石を発症してから初めて発見されることが多い。運動後急性腎不全は、透析導入につながる重大な合併症であり、患者の生活に大きな影響を与えるものである。本疾患についての診療ガイドラインが存在しないことから、正確な診断基準や標準的な診療についてのコンセンサスも得られていない。そのため、多くの症例で適切な診断や治療がなされておらず、合併症への対処や再発予防などの対策も十分でないのが現状である。本研究の目的は、Minds に準拠した RHUC の診療ガイドラインを世界に先駆けて策定することにある。そして、RHUC のガイドラインを広く発信することで、潜在的な患者の把握や疾患対処への啓発と RHUC の更なる実態解明に繋げることを目指している。

これまでに報告者らは、腎性低尿酸血症 1 型及び 2 型の病因遺伝子が、それぞれ *URAT1* (Enomoto et al., *Nature*, 2002) 及び *GLUT9* (Matsuo et al., *Am J Hum Genet*, 2008) であることを報告してきた。後者の報告においては、2 万人以上の自

衛隊員を対象とした大規模健康診断データベースを活用して低尿酸血症の症例スクリーニングを行い、希少疾患の原因遺伝子の同定と分子病態の解明に結びつけることができた。また、報告者らの解析によって、RHUC には 1 型及び 2 型のいずれにも属さない分類不能型 (3 型) も存在することが明らかとなった。すなわち、異なる原因遺伝子による異なる分子病態が存在していることが示唆されることから、それぞれの分子病態に基づいた対策が必要となることが予想される。報告者らはこれまでに、腎性低尿酸血症 1 型及び 2 型の病因遺伝子診断法を世界に先駆けて開発し、総計 100 例以上に及ぶ RHUC の症例数の解析を積み重ねてきた。

RHUC は血清尿酸の低値を主徴とする疾患であるが、この対極に血清尿酸の高値を示す高尿酸血症や痛風が存在する。RHUC の疾患原因分子は尿酸の輸送体であり、高尿酸血症や痛風の治療標的分子となることも知られている。これらのことから、高尿酸血症に関する病態解明は RHUC の診断や治療等にも有用であると考えられ、報告者らは低尿酸・高尿酸に関する包括的な研究を展開している。その一例として、*ABCG2* が尿酸排泄輸送体として重要な機能を握っていることを多施設間研究により見出した。これら一連の研究は、RHUC の原因分子である尿酸再吸収輸送体に関する知見とともに新たな尿酸の排泄・再吸収機構を提唱している。

このような、国内外でも類を見ない規模での多施設にわたる独創的解析の蓄積が、RHUC 診療ガイドラインの策定に向けた効率的研究の実施を可能にしている。

B. 研究方法

Mindsに準拠した診療ガイドラインを策定するため、方法はすべてMindsが公開している「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」(Ver. 1.1 - 2014.7.23公開、およびVer. 2.0 - 2016.3.15公開；公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM医療情報部発行)に従った。本マニュアルはMindsガイドラインセンターのホームページ (<http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/manual.html>)より無料でダウンロード可能なオープンアクセス・リソースであり、我が国に固有の医療事情を配慮したガイドラインの作成方法を記載したものである。

また、RHUCの診療ガイドラインを作成するにあたり、「痛風・高尿酸血症の診療ガイドライン」の作成実績を持つ一般社団法人日本痛風・核酸代謝学会より協力を得た。具体的には、当該学会が委嘱した4名の学会員をガイドライン作成委員に加えることで、RHUCの診療ガイドラインを本研究班と当該学会との共同編集とした。これにより、ガイドライン作成経験者を交えた効率的かつ効果的な体制が整えられることとなり、RHUCの診療ガイドライン策定に向けて実質的な作業を開始した。

まず、Minds診療ガイドライン作成マニュアルに従い、ガイドラインのスコープを作成し、それに基づいたクリニカルクエスション(CQ)が決定された。次に、決定されたCQに基づいてシステマティック・レビュー(SR)が開始された。SRにおいては、計4名の研究者が独立して2名ずつ文献をスクリーニングし、各CQに関す

る必要事項を精査することとした。

(倫理面への配慮)

本研究は、エビデンス収集に基づく腎性低尿酸血症のガイドライン作成を担当しているものであるため、以下の倫理指針に該当するものはない。

- ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・遺伝子治療臨床研究に関する指針
- ・ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
- ・厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針

C. 研究結果

図1に示した計画に従いRHUCの診療ガイドラインを策定した。平成29年2月現在、パブリックコメントを含む外部評価の反映まで終了し、最終版が確定した。まもなく公開の予定である。

1) ガイドライン作成組織について

一昨年度に報告した通り、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)

荻野和秀 (鳥取大)

浜田紀宏 (鳥取大)

太田原顕 (山陰労災病院)

(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)

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。

また、ガイドライン策定資金は、すべて本研究班が受ける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)) から支出される。

2) 疾患トピックとスコープ、及びクリニカルクエスションについて

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ション (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

項目↓	時期→	H26. 7-9.	10-12.	H27. 1-3.	4-6.	7-9.	10-12.	H28 1-3.	4-6.	7-9.	10-12.	H29. 1-3.
GL作成目的の明確化		○										
GL作成体制の決定		○	○									
本邦におけるRHUCの現状を確認			○	○								
スコープ作成			○	○								
重要臨床課題からCQを設定			○	○								
エビデンス収集				○	○	○						
エビデンス評価・統合					○	○	○					
推奨作成						○	○	○				
診療GL草案作成							○	○	○	○	○	
外部評価											○	
診療GL最終決定・公開・普及											○	○

図1 RHUC ガイドライン策定計画

現在、パブリックコメントを含む外部評価の反映まで終了し、最終版が確定した。まもなく公開の予定である。

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こす可能性がある。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。

平成29年2月現在、最終版が確認されたところであり、近く完成版として公表する予定である。

D. 考察

腎性低尿酸血症は外国人に比し日本人に多い疾患であるが、比較的稀なことから認知度は低い。透析などの処置が必要となる重篤な運動後急性腎不全や尿路結石などの合併症を発症して初めて診断されることが多く、適切に処置されていない例が多いのが実情である。このような疾患において世界に先駆けてガイドラインを策定することで、潜在的な患者の把握並びに啓発とRHUCの更なる実態の解明に繋げることが期待できる。作成組織外からもすでに策定内容についてコメントが寄せられており、複数の学術情報誌に掲載されるなど(図2)、本ガイドラインへの期待は大きいと思われる。

RHUCのガイドラインについては、これまでに報告されているエビデンスに基づいたRHUCの全体像を提示するほか、定義そのものが統一されていない疾患の診断指針を初めて提示することで、広く国内

における潜在的な患者の顕在化を図ることも目的としている。そのため、外部評価やパブリックコメントなどを通してフィードバックを行い、RHUCの分子病態の理解並びにその重篤な合併症である運動後急性腎不全の対策や防止法等について、医療従事者等への普及・啓発活動に引き続き努めてゆく所存である。

報告者らは、世界で初めて腎性低尿酸血症1型及び2型の病因遺伝子の同定に成功するなどの実績を重ねており(Nature, 2002; Am J Hum Genet, 2008)、同疾患においては、症例数の蓄積やその解析技術の開発など研究基盤の整備が進展している。報告者らが中心となってガイドライン策定を含めたRHUCの研究に取り組んでいることから、全国の臨床医から腎性低尿酸血症患者の遺伝子解析をこれまで以上に依頼されるようになった。報告者らは、依頼された遺伝子解析の結果を通知するとともに、合併症対策を含



腎性低尿酸血症のGL策定進む



腎性低尿酸血症(RHUC)は日本人に比較的多く見られるにもかかわらず、診療ガイドライン(GL)や診断基準・診断指針がほとんど策定されておらず、患者の病態の解明や合併症の予防が困難な状況にある。本誌では、この状況を改善するために、腎性低尿酸血症の診療ガイドラインの策定を進めようとしている。本誌では、この状況を改善するために、腎性低尿酸血症の診療ガイドラインの策定を進めようとしている。本誌では、この状況を改善するために、腎性低尿酸血症の診療ガイドラインの策定を進めようとしている。

近年になって、診断などで血清尿酸値の測定が一般的に行われるようになったことに加え、運動後急性腎不全などの重篤な合併症の存在が知られるようになったにもかかわらず、RHUCに対する認知度は低い。こうした中、2014年に研究者の中山昌弘氏が中心となって、腎性低尿酸血症の診療ガイドラインの策定を進めようとしている。本誌では、この状況を改善するために、腎性低尿酸血症の診療ガイドラインの策定を進めようとしている。

中山氏は「今回のGL策定が、患者の病態をよりよく理解し、合併症の予防や治療に役立つことを期待したい。RHUCのGL策定は世界的な動きであり、世界に発信していきたい」と述べた。

中山氏は「今回のGL策定が、患者の病態をよりよく理解し、合併症の予防や治療に役立つことを期待したい。RHUCのGL策定は世界的な動きであり、世界に発信していきたい」と述べた。

に関する見解の多くが掲載報告であるため、エビデンスレベルの不足はエビデンスレベルが補完される。今から外部評価の受け付けを開始し、2017年の春に公開する見通しだ。

中山氏は「今回のGL策定が、患者の病態をよりよく理解し、合併症の予防や治療に役立つことを期待したい。RHUCのGL策定は世界的な動きであり、世界に発信していきたい」と述べた。

中山氏は「今回のGL策定が、患者の病態をよりよく理解し、合併症の予防や治療に役立つことを期待したい。RHUCのGL策定は世界的な動きであり、世界に発信していきたい」と述べた。

図2 ガイドラインの策定状況を伝える紙面(左:2015/4/25 Japan Medicine 5月号8面掲載、右:2016/3/17 Medical Tribune Vol.49, No.11.16面掲載)

めた啓発活動も実施している。研究協力者には尿酸代謝を専門とする臨床グループや、疫学及び統計学の専門家が含まれており、理想的なトランスレーショナル研究の体制が確立している。研究事業期間中には、学術的・国際的に価値の高い関連研究成果を発表するとともに、シンポジウムや講演会での発表を通して、国内外の他の研究者との連携を図りながら更なる研究体制の充実を目指すことで、エビデンスを収集するのみならず、腎性低尿酸血症3型などの新しいエビデンスを見出すことも同時に進めている。

E. 結論

本研究を通して、RHUCの診療ガイドラインが策定された。現在、外部評価の結果を反映した最終版が確認されたところであり、近く完成版として公開の予定である。

希少な腎性低尿酸血症に対する診療ガイドラインの策定は、医療従事者及び患者への的確な啓発につながり、ひいては重篤な合併症に対する効果的な予防対策の実施が期待できる。これはまた、本疾患の病態の理解と、それを通じた生理学的な血清尿酸値調節の分子機構の解明につながる。そして、RHUCだけでなく、生活習慣病である高尿酸血症や痛風における新規治療法や予防法の開発に資することも期待できる。

F. 研究発表

【原著論文】

1. T. Chiba, H. Matsuo, S. Nagamori, A. Nakayama, Y. Kawamura, S. Shimizu, M. Sakiyama, M. Hosoyamada, S. Kawai, R. Okada, N. Hamajima, Y. Kanai, N. Shinomiya, Identification of a hypouricemia patient with SLC2A9 R380W, a pathogenic mutation for renal hypouricemia type 2. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 33, 261-265 (2014).
2. Y. Takada, H. Matsuo, A. Nakayama, M. Sakiyama, A. Hishida, R. Okada, Y. Sakurai, T. Shimizu, K. Ichida, N. Shinomiya, Common variant of PDZK1, adaptor protein gene of urate transporters, is not associated with gout. *J. Rheumatol.* 41, 2330-2331 (2014).
3. T. Takada, K. Ichida, H. Matsuo, A. Nakayama, K. Murakami, Y. Yamanashi, H. Kasuga, N. Shinomiya, H. Suzuki, ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 33, 275-281 (2014).
4. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Shimizu, H. Nakashima, A. Nakayama, T. Chiba, M. Naito, T. Takada, H. Suzuki, N. Hamajima, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, A common variant of organic anion transporter 4 (OAT4/SLC22A11) gene is associated with renal underexcretion type gout. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 29, 208-210 (2014).
5. M. Sakiyama, H. Matsuo, T. Chiba, A.

- Nakayama, T. Nakamura, S. Shimizu, E. Morita, N. Fukuda, H. Nakashima, Y. Sakurai, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, Common variants of cGKII/PRKG2 are not associated with gout susceptibility. *J. Rheumatol.* 41, 1395-1397 (2014).
6. A. Nakayama, H. Matsuo, T. Shimizu, Y. Takada, T. Nakamura, S. Shimizu, T. Chiba, M. Sakiyama, M. Naito, E. Morita, K. Ichida, N. Shinomiya, Common variants of a urate-associated gene LRP2 are not associated with gout susceptibility. *Rheumatol. Int.* 34, 473-476 (2014).
7. A. Nakayama, H. Matsuo, H. Nakaoka, T. Nakamura, H. Nakashima, Y. Takada, Y. Oikawa, T. Takada, M. Sakiyama, S. Shimizu, Y. Kawamura, T. Chiba, J. Abe, K. Wakai, S. Kawai, R. Okada, T. Tamura, Y. Shichijo, A. Akashi, H. Suzuki, T. Hosoya, Y. Sakurai, K. Ichida, N. Shinomiya, Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Sci. Rep.* 4, 5227 (2014).
8. H. Matsuo, T. Takada, A. Nakayama, T. Shimizu, M. Sakiyama, S. Shimizu, T. Chiba, H. Nakashima, T. Nakamura, Y. Takada, Y. Sakurai, T. Hosoya, N. Shinomiya, K. Ichida, ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 33, 266-274 (2014).
9. 高田雄三, 松村耕治, 松尾洋孝, 中山昌喜, 清水聖子, 崎山真幸, 千葉俊周, 四ノ宮成祥, 中島宏, 櫻井裕, 清水徹, 宮平靖, 痛風・高尿酸血症のリスク評価のための迅速遺伝子検査. *DNA 多型* 22, 151-154 (2014).
10. M. Sakiyama, H. Matsuo, Y. Takada, T. Nakamura, A. Nakayama, T. Takada, S. I. Kitajiri, K. Wakai, H. Suzuki, N. Shinomiya, Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 29, 490-2 (2014).
11. T. Chiba, H. Matsuo, Y. Kawamura, S. Nagamori, T. Nishiyama, L. Wei, A. Nakayama, T. Nakamura, M. Sakiyama, T. Takada, Y. Taketani, S. Suma, M. Naito, T. Oda, H. Kumagai, Y. Moriyama, K. Ichida, T. Shimizu, Y. Kanai, N. Shinomiya, NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout. *Arthritis Rheumatol.* 67, 281-287 (2015).
12. T. Chiba, H. Matsuo, M. Sakiyama, A. Nakayama, S. Shimizu, K. Wakai, S. Suma, H. Nakashima, Y. Sakurai, T. Shimizu, K. Ichida, N. Shinomiya, Common variant of ALPK1 is not associated with gout: a replication

- study. *Hum. Cell* 28, 1–4 (2015).
13. H. Matsuo, H. Tomiyama, W. Satake, T. Chiba, H. Onoue, Y. Kawamura, A. Nakayama, S. Shimizu, M. Sakiyama, M. Funayama, K. Nishioka, T. Shimizu, K. Kaida, K. Kamakura, T. Toda, N. Hattori, N. Shinomiya, ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2, 302–6 (2015).
 14. H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, A. Nakayama, M. Sakiyama, T. Chiba, A. Takahashi, T. Nakamura, H. Nakashima, Y. Takada, I. Danjoh, S. Shimizu, J. Abe, Y. Kawamura, S. Terashige, H. Ogata, S. Tatsukawa, G. Yin, R. Okada, E. Morita, M. Naito, A. Tokumasu, H. Onoue, K. Iwaya, T. Ito, T. Takada, K. Inoue, Y. Kato, Y. Nakamura, Y. Sakurai, H. Suzuki, Y. Kanai, T. Hosoya, N. Hamajima, I. Inoue, M. Kubo, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 652–659 (2016).
 15. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Nagamori, W. Ling, Y. Kawamura, A. Nakayama, T. Higashino, T. Chiba, K. Ichida, Y. Kanai, N. Shinomiya, Expression of a human NPT1/SLC17A1 missense variant which increases urate export. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 35, 536–542 (2016).
 16. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Shimizu, H. Nakashima, T. Nakamura, A. Nakayama, T. Higashino, M. Naito, S. Suma, A. Hishida, T. Satoh, Y. Sakurai, T. Takada, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. *Sci. Rep.* 6, 20148 (2016).
 17. M. Sakiyama, H. Matsuo, H. Nakaoka, K. Yamamoto, A. Nakayama, T. Nakamura, S. Kawai, R. Okada, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, Identification of rs671, a common variant of ALDH2, as a gout susceptibility locus. *Sci Rep.* 6, 25360 (2016).
 18. T. Higashino, H. Matsuo, M. Sakiyama, A. Nakayama, T. Nakamura, T. Takada, H. Ogata, Y. Kawamura, M. Kawaguchi, M. Naito, S. Kawai, Y. Takada, H. Ooyama, H. Suzuki, N. Shinomiya, Common variant of PDZ domain containing 1 (PDZK1) gene is associated with gout susceptibility: A replication study and meta-analysis in Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* (epub ahead of print) (2016)
 19. H. Matsuo, T. Tsunoda, K. Ooyama, M. Sakiyama, T. Sogo, T. Takada, A.

- Nakashima, A. Nakayama, M. Kawaguchi, T. Higashino, K. Wakai, K. Ooyama, R. Hokari, H. Suzuki, K. Ichida, A. Inui, S. Fujimori, N. Shinomiya. Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2. *Sci Rep*. 6, 31003 (2016).
20. A. Nakayama, H. Nakaoka, K. Yamamoto, M. Sakiyama, A. Shaukat, Y. Toyoda, Y. Okada, Y. Kamatani, T. Nakamura, T. Takada, K. Inoue, T. Yasujima, H. Yuasa, Y. Shirahama, H. Nakashima, S. Shimizu, T. Higashino, Y. Kawamura, H. Ogata, M. Kawaguchi, Y. Ohkawa, I. Danjoh, A. Tokumasu, K. Ooyama, T. Ito, T. Kondo, K. Wakai, B. Stiburkova, K. Pavelka, L. K. Stamp, N. Dalbeth, Eurogout Consortium, Y. Sakurai, H. Suzuki, M. Hosoyamada, S. Fujimori, T. Yokoo, T. Hosoya, I. Inoue, A. Takahashi, M. Kubo, H. Ooyama, T. Shimizu, K. Ichida, N. Shinomiya, T. R. Merriman, H. Matsuo. GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann. Rheum. Dis.* (epub ahead of print) (2016).
- 【学会発表】
21. H. Matsuo, K. Ichida, T. Takada, A. Nakayama, H. Nakashima, T. Nakamura, Y. Kawamura, Y. Takada, S. Shimizu, M. Sakiyama, T. Chiba, N. Hamajima, Y. Sakurai, T. Shimizu, N. Shinomiya: Common variants in ABCG2 as a major cause of early-onset gout. Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Cebu, Philippines, 2014. 4. 1-5.
22. A. Nakayama, H. Matsuo, K. Ichida, T. Takada, H. Nakashima, T. Nakamura, Y. Takada, S. Shimizu, M. Sakiyama, N. Hamajima, Y. Sakurai, T. Shimizu, N. Shinomiya, A major risk of early-onset gout: ABCG2 dysfunction in a Japanese male population. 20th IEA World Congress of Epidemiology 2014. Anchorage, USA, 2014. 8. 17-21.
23. H. Matsuo, A. Nakayama, M. Sakiyama, T. Chiba, S. Shimizu, H. Nakashima, H. Nakaoka, K. Wakai, T. Ito, K. Yamamoto, Y. Sakurai, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, ABCG2 dysfunction causes renal underexcretion hyperuricemia as well as renal overload hyperuricemia. The American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, San Diego, USA, 2014. 10. 18-22.
24. A. Nakayama, H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, M. Sakiyama, T. Chiba, T. Nakamura, S. Shimizu, Y. Takada, Y. Kawamura, H. Ogata, N. Hamajima, I. Inoue, M. Kubo, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically-

- defined gout. International Symposium on Genome Science 2015 “Expanding Frontiers of Genome Science II” , Tokyo, 2015. 1. 20-21.
25. H. Matsuo, A. Nakayama, M. Sakiyama, T. Chiba, S. Shimizu, H. Nakashima, T. Nakamura, Y. Takada, T. Takada, H. Nakaoka, K. Wakai, S. Kawai, Y. Guang, H. Nakagawa, T. Ito, K. Yamamoto, Y. Sakurai, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, ABCG2 dysfunction causes not only renal urate overload hyperuricemia but also renal urate underexcretion hyperuricemia. 25th JEA Congress of Epidemiology 2014. Nagoya, 2015. 1. 22-23.
26. A. Nakayama, H. Matsuo, H. Nakaoka, T. Nakamura, H. Nakashima, Y. Takada, Y. Oikawa, T. Takada, M. Sakiyama, S. Shimizu, T. Chiba, K. Wakai, S. Kawai, R. Okada, T. Tamura, Y. Shichijo, A. Akashi, Y. Sakurai, K. Ichida, N. Shinomiya, Genetic effect by dysfunctional variants of ABCG2 is stronger than environmental effects for hyperuricemia. 25th JEA Congress of Epidemiology 2014. Nagoya, 2015. 1. 22-23.
27. M. Sakiyama, H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, A. Nakayama, A. Takahashi, T. Nakamura, H. Nakashima, Y. Sakurai, I. Inoue, M. Kubo, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically-defined gout identifies multiple risk loci associated with metabolic pathways. The 11th International Workshop on Advanced Genomics. Tokyo, 2015. 5. 20-22.
28. H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, A. Nakayama, M. Sakiyama, T. Hosoya, N. Hamajima, M. Kubo, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, GWAS of clinically-ascertained gout identifies multiple risk loci associated with metabolic pathways. The 16th International Symposium of the Purine and Pyrimidine Society. New York, USA, 2015. 6. 6-9.
29. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Nagamori, W. Ling, T. Takada, K. Ichida, Y. Kanai, N. Shinomiya, NPT1 is a renal urate efflux transporter in humans and its common gain-of-function variant (I269T) decreases the risk of renal underexcretion gout. The 16th International Symposium of the Purine and Pyrimidine Society. New York, USA, 2015. 6. 6-9.
30. H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, A. Nakayama, M. Sakiyama, A. Takahashi, T. Nakamura, H. Nakashima, I. Danjoh, Y. Kawamura, T. Takada, Y. Sakurai, T. Hosoya, N. Hamajima, I. Inoue, M. Kubo, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, Genome-wide

- association study of gout identifies multiple risk loci related to metabolic pathways. The 17th APLAR Congress. Chennai, India. 2015. 9. 9.
31. H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, A. Nakayama, M. Sakiyama, A. Takahashi, T. Nakamura, I. Danjoh, S. Shimizu, Y. Kawamura, S. Tatsukawa, Y. Sakurai, N. Hamajima, I. Inoue, M. Kubo, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically-defined gout identifies multiple risk loci: a clue for future companion diagnostics of gout. American Society of Human Genetics Annual Meeting, Baltimore, 2015. 10. 6-10.
32. A. Akashi, H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, A. Nakayama, M. Sakiyama, A. Takahashi, T. Nakamura, Y. Tanahashi, N. Hamajima, I. Inoue, M. Kubo, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically-ascertained gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016. 4. 3-7.
33. 中山昌喜、松尾洋孝、崎山真幸、千葉俊周、清水聖子、中島宏、高田雄三、高田龍平、若井建志、川合紗世、銀光、中川弘子、櫻井裕、鈴木洋史、市田公美、清水徹、四ノ宮成祥: 尿酸排泄輸送体 ABCG2 の機能低下は腎排泄低下型と腎負荷型高尿酸血症の両方を引き起こす. 第9回トランスポーター研究会年会, 名古屋, 2014. 6. 14-15.
34. 小縣開、松尾洋孝、市田公美、高田龍平、中山昌喜、崎山真幸、中島宏、高田雄三、清水聖子、棚橋勇輝、浜島信之、櫻井裕、清水徹、四ノ宮成祥: 尿酸トランスポーター遺伝子 ABCG2 の機能低下型変異は若年性痛風の主要な病因である. 埼玉, 第9回 医実隊・防衛医大交流研究会, 2014. 7. 11.
35. 立川誠四郎、松尾洋孝、中山昌喜、崎山真幸、千葉俊周、河村優輔、中村好宏、七条由佳、赤司藍理、若井建志、伊藤利光、市田公美、清水徹、四ノ宮成祥: 尿酸排泄低下型と腎負荷型高尿酸血症はともに尿酸排泄トランスポーターABCG2 機能低下により引き起こされる. 埼玉, 第9回 医実隊・防衛医大交流研究会, 2014. 7. 11.
36. 崎山真幸、松尾洋孝、山本健、中岡博史、中山昌喜、高橋篤、中村好宏、浜島信之、久保充明、井ノ上逸朗、市田公美、大山博司、清水徹、四ノ宮成祥: 痛風のゲノムワイド関連解析 (第4報). 「ゲノム支援」拡大班会議, 神戸, 2014. 08. 20-21.
37. 中山昌喜、松尾洋孝、中岡博史、中村好宏、高田雄三、及川雄二、高田龍平、崎山真幸、清水聖子、千葉俊

- 周、若井建志、市田公美、四ノ宮成祥：高尿酸血症の発症には生活習慣より遺伝子が強く影響する：リスク評価のための遺伝子マーカーABCG2. 第 87 回日本生化学会大会，京都，2014. 10. 15-18.
38. 松尾洋孝、中山昌喜、崎山真幸、千葉俊周、清水聖子、中島宏、中村好宏、高田雄三、中岡博史、若井建志、伊藤利光、山本健、市田公美、清水徹、四ノ宮成祥：尿酸排泄輸送体 ABCG2 遺伝子の機能低下型変異は腎排泄低下型と腎負荷型高尿酸血症の両方の原因となる. 第 59 回日本人類遺伝学会，東京，2014. 11. 20-22.
39. 中山昌喜、松尾洋孝、中岡博史、中村好宏、中島宏、高田雄三、及川雄二、高田龍平、崎山真幸、清水聖子、千葉俊周、若井建志、櫻井裕、市田公美、四ノ宮成祥：高尿酸血症の発症において ABCG2 遺伝子変異による影響は生活習慣より強い. 第 59 回日本人類遺伝学会，東京，2014. 11. 20-22.
40. 千葉俊周、松尾洋孝、河村優輔、中山昌喜、崎山真幸、高田龍平、市田公美、清水徹、四ノ宮成祥：腎尿酸排泄輸送体遺伝子 NPT1/SLC17A1 の機能獲得型変異は痛風発症に保護的に働く. 第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会，東京，2015. 2. 19-20.
41. 中山昌喜、松尾洋孝、久留一郎、市田公美、細谷龍男、四ノ宮成祥：腎性低尿酸血症ガイドライン策定について（第 1 報）. 第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会，東京，2015. 2. 19-20.
42. 中山昌喜、松尾洋孝、細谷龍男、市田公美、四ノ宮成祥：Genetic effect of ABCG2 is stronger than environmental effects for hyperuricemia progression. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術総会，名古屋，2015. 4. 23-25.
43. 立川誠四郎、松尾洋孝、山本健、中岡博史、中山昌喜、崎山真幸、高田雄三、清水聖子、河村優輔、小縣開、高田龍平、井上勝央、加藤将夫、櫻井裕、鈴木洋史、金井好克、浜島信之、井ノ上逸朗、久保充明、市田公美、大山博司、清水徹、四ノ宮成祥：痛風の GWAS：トランスポーターの遺伝子多型によるコンパニオン診断薬の可能性. 第 10 回トランスポーター研究会，東京，2015. 6. 20-21.
44. 松尾洋孝、山本健、中岡博史、中山昌喜、崎山真幸、檀上稲穂、河村優輔、立川誠四郎、中村幸夫、浜島信之、井ノ上逸朗、久保充明、大山博司、清水徹、四ノ宮成祥：痛風のゲノムワイド関連解析：新規遺伝子座の同定と臨床病型との関連. 第 33 回日本ヒト細胞学会学術集会，宮崎，2015. 8. 23.
45. 河村優輔、松尾洋孝、千葉俊周、永森收志、中山昌喜、中村好宏、崎山真幸、高田龍平、内藤真理子、市田公美、清水徹、金井好克、四ノ宮成祥：腎尿酸排泄輸送体遺伝子 NPT1/SLC17A1 の機能獲得型変異は痛風発症のリスクを低下させる. 第 33 回日本ヒト細胞学会学術集会，宮崎，

2015. 8. 23.
46. 松尾洋孝、山本健、中岡博史、中山昌喜、崎山真幸、高橋篤、中村好宏、東野俊英、浜島信之、久保充明、井ノ上逸朗、市田公美、大山博司、清水徹、四ノ宮成祥：痛風のゲノムワイド関連解析（第5報）。「ゲノム支援」拡大班会議，京都，2015. 8. 27-28.
 47. 松尾洋孝、山本健、中岡博史、中山昌喜、崎山真幸、高橋篤、中村好宏、中島宏、高田雄三、檀上稲穂、清水聖子、立川誠四郎、櫻井裕、浜島信之、井ノ上逸朗、久保充明、市田公美、大山博司、清水徹、四ノ宮成祥：ゲノムワイド関連解析による痛風の新規遺伝子座の同定と臨床病型との関連。日本人類遺伝学会 第60回大会，東京，2015. 10. 15.
 48. 松尾洋孝、千葉俊周、永森收志、河村優輔、Ling Wei、中山昌喜、中村好宏、崎山真幸、高田龍平、内藤真理子、市田公美、清水徹、金井好克、四ノ宮成祥：腎尿酸排泄輸送体遺伝子 *NPT1/SLC17A1* の機能獲得型変異は痛風発症のリスクを低下させる。日本人類遺伝学会 第60回大会，東京，2015. 10. 15.
 49. 松尾洋孝、山本健、中岡博史、中山昌喜、崎山真幸、中村好宏、中島宏、小縣開、銀光、岡田理恵子、森田えみ、内藤真理子、櫻井裕、細谷龍男、浜島信之、井ノ上逸朗、久保充明、大山博司、清水徹、四ノ宮成祥：痛風のゲノムワイド関連解析：新規遺伝子座の同定とコンパニオン診断の可能性。第26回日本疫学会学術総会，米子，2016. 1. 21-22.
 50. 崎山真幸、松尾洋孝、富山弘幸、佐竹涉、千葉俊周、尾上祐行、河村優輔、中山昌喜、清水聖子、清水徹、海田賢一、鎌倉恵子、戸田達史、服部信孝、四ノ宮成祥：ABCG2 遺伝子の機能低下型変異はパーキンソン病の発症を遅らせ痛風の発症を早める。第26回日本疫学会学術総会，米子，2016. 1. 21-22.
 51. 赤司藍理、松尾洋孝、山本健、中岡博史、中山昌喜、崎山真幸、河村優輔、小縣開、立川誠四郎、浜島信之、井ノ上逸郎、久保充明、大山博司、清水徹、四ノ宮成祥：痛風のゲノムワイド関連解析：コンパニオン診断への応用の可能性。第61回防衛衛生学会，三宿，2016. 2. 5.
 52. 棚橋勇輝、松尾洋孝、千葉俊周、河村優輔、永森收志、中山昌喜、中村好宏、崎山真幸、内藤真理子、尾田高志、熊谷裕生、清水徹、金井好克、四ノ宮成祥：腎尿酸排泄輸送体遺伝子 *NPT1* の機能獲得型変異は痛風発症に保護的に働く。第61回防衛衛生学会，三宿，2016. 2. 5.
 53. 中山昌喜、松尾洋孝、太田原頭、荻野和秀、箱田雅之、浜田紀宏、細山田真、山口聡、久留一郎、市田公美、四ノ宮成祥：腎性低尿酸血症診療ガイドラインの策定について（第2報）。第49回日本痛風・核酸代謝学会，大阪，2016. 2. 18-19.
 54. 松尾洋孝、中山昌喜、崎山真幸、千葉俊周、高田雄三、清水聖子、河村

優輔、徳増淳美、高田龍平、細谷龍男、市田公美、大山博司、清水徹、四ノ宮成祥：痛風のゲノムワイド関連解析による新規関連遺伝子座の同定：病型との関連とコンパニオン診断への展望。第49回日本痛風・核酸代謝学会，大阪，2016.2.18-19.

55. 河村優輔、松尾洋孝、千葉俊周、中山昌喜、清水聖子、崎山真幸、清水徹、四ノ宮成祥：痛風の早期発症に関連する尿酸輸送体遺伝子 ABCG2 の機能低下型変異はパーキンソン病の発症年齢を遅らせる。第49回日本痛風・核酸代謝学会，大阪，2016.2.18-19.

56. 四ノ宮成祥：腎性低尿酸血症診療ガイドライン，本シンポジウムのオーバービュー。第50回日本痛風・核酸代謝学会，東京，2016.2.16-17.

57. 中山昌喜、松尾洋孝、太田原頤、荻野和秀、箱田雅之、浜田紀宏、細山田真、山口聡、久留一郎、市田公美、四ノ宮成祥：腎性低尿酸血症診療ガイドラインの策定について（第3報）。第50回日本痛風・核酸代謝学会，東京，2016.2.16-17.

G. 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porter，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

平成 28 年度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」
（H26-難治等（難）一般-036）
分担研究報告書

ガイドライン作成における臨床遺伝専門医の役割
ー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ー

研究分担者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
客員准教授 森貞直哉

研究要旨

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。

A. 研究目的

小児慢性腎疾患（chronic kidney disease, CKD）において、先天性腎尿路異常（congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT）とネフロン癆（nephronophthisis, 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。また、常染色体優性間質性腎疾患（autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, ADTKD）や renal tubular dysgenesis (RTD) など、CAKUT や NPH と類似した臨床像をとるその他の遺伝性腎疾患も存在し、これらも

小児 CKD の原因となり得る。いずれも腎機能障害または腎形態異常を認めるが、検尿異常はないか、ごく軽微である。そのため学校検尿で見逃されることもある。また、時に臨床的に鑑別が困難な場合がある。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 (next generation sequencing, NGS) による包括的な原因遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

臨床的に CAKUT, NPH あるいは嚢胞性腎疾患と考えられた 157 例を対象とした。Agilent Technologies 社 NGS パネル化キット (HaloPlex もしくは HaloPlex HS) を使用して CAKUT, NPH などの遺伝子を中心としてデザインし、3 回にわけて解析を施行した (それぞれ遺伝子数 91, 128, 172 種類)。解析にはイルミナ社 MiSeq を使用した。NGS で同定された変異はサンガー法で確認した。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。

C. 研究結果

31 例で原因遺伝子が同定できたと考えた (19.7%)。本解析後の最終診断は常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD, 原因遺伝子 *PKHD1*)、常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD, *PKD1*)、CAKUT (*PAX2*,

HNF1B, *SALL1*, *RET*, *GATA3*, *GDNF*)、NPH (*NPHP1*, *WDR19*, *BBS10*, *NPHP3*, *TTC21B*, *SDCCAG8*, *OFD1*)、ADTKD (*REN*)、常染色体優性巣状糸球体硬化症 (*IFN2*) であった。胎生致死と考えられていた *OFD1* の男児例や、臨床的 ARPKD から *HNF1B* 腎症へ診断が変更された例があった。

D. 考察

臨床的に CAKUT と NPH は類似した点が多く、時に臨床的に鑑別が困難な場合がある。NPH は嚢胞を形成する常染色体劣性遺伝疾患であると認識される。CAKUT は基本的に常染色体優性遺伝疾患であるが、時に嚢胞を形成し (特に *HNF1B* 腎症)、*de novo* 変異による孤発例も少なくない。腎生検は鑑別に有用であるが、腎障害が進行すると組織学的鑑別が困難となり、また患者の全身状態により腎生検の施行自体が困難な場合もある。一方で検尿所見などからネフローゼや糸球体腎炎とは基本的に区別しうる。したがって CAKUT と NPH に的を絞った解析を NGS で包括的に行うことにより、効率的かつ効果的に原因遺伝子を同定できると考えた。

今回の解析のうち、臨床的に ARPKD とされながら、遺伝子解析の結果 *HNF1B* 腎症と診断が変更された例が 2 例あった。これらは予後や次子再発率の説明が変更される他、腎外症状についても違いがあること

から、遺伝学的診断が患者の診療に有用であったと考えている（ARPKDでは肝病変、*HNF1B*腎症では2型糖尿病に留意する必要がある）。*OFD1*の男児例は2例であった。*OFD1*はX染色体上に存在し、男児は胎生致死と考えられ、これまでの報告はきわめてまれであった。今回われわれの検討で2例の男児例が同定された。臨床的に高度な腎機能障害を有する点は共通であったが、腎外症状に大きな違いがあった（1例は最重度知的障害、1例は難聴のみ）。その理由については検討中である。

E. 結論

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る。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 論文発表, 著書

- 1) Yoshimoto S, Harahap NI, Hamamura Y, Ar Rochmah M, Shima A, Morisada N, Shinohara M, Saito T, Saito K, Lai PS, Matsuo M, Awano H, Morioka I, Iijima K, Nishio H. Alternative splicing of a cryptic exon embedded in intron 6 of *SMN1* and *SMN2*. *Hum Genome Var.* 2016 Dec 1;3:16040.
- 2) 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]

- 3) 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.* 2016 Oct 27. [Epub ahead of print]

- 4) 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 Sep 15;3:16029.

- 5) 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 Aug 8;11(8):1441-9.

- 6) Ninchoji T, Iwatani S, Nishiyama M, Kamiyoshi N, Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Ishibashi K, Iijima K, Ishida A, Morioka I. Clinical factors associated with

- prehospital exacerbation of anaphylaxis in children. *Minerva Pediatr.* 2016 Jun 8. [Epub ahead of print]
- 7) Noguchi Y, Onishi A, Nakamachi Y, Hayashi N, Harahap NI, Rochmah MA, Shima A, Yanagisawa S, Morisada N, Nakagawa T, Iijima K, Kasagi S, Saegusa J, Kawano S, Shinohara M, Tairaku S, Saito T, Kubo Y, Saito K, Nishio H. Telomeric Region of the Spinal Muscular Atrophy Locus Is Susceptible to Structural Variations. *Pediatr Neurol.* 2016 May;58:83-9.
- 8) Iwafuchi Y, Morioka T, Morita T, Yanagihara T, Oyama Y, Morisada N, Iijima K, Narita I. Diverse Renal Phenotypes Observed in a Single Family with a Genetic Mutation in Paired Box Protein 2. *Case Rep Nephrol Dial.* 2016 Apr 14;6(1):61-9.
- 9) 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 orofacioidigital syndrome type 1 and glomerulocystic kidney disease. *Hum Pathol.* 2016 Sep;55:24-9.
- 10) Ninchoji T, Iwatani S, Nishiyama M, Kamiyoshi N, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Ishibashi K, Iijima K, Ishida A, Morioka I. Current Situation of Treatment for Anaphylaxis in a Japanese Pediatric Emergency Center. *Pediatr Emerg Care.* 2016 Apr 13. [Epub ahead of print]
- 11) 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.* 2016 Mar 11. [Epub ahead of print]
- 12) 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 May;20(3):467-71.
- 13) 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.* 2016 Oct;20(5):699-702.
- 14) 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 80(6): 855-858, 2016
- 15) 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 24(1) 13-15, 2016

H. 学会発表

- 1) 富井祐治, 神田祥一郎, 森貞直哉, 滝澤慶一, 笹田洋平, 藪内智朗, 金子直人, 佐藤泰征, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 三浦健一郎, 飯島一誠, 服部元史. 頻回の尿路感染症を契機に子宮膀胱瘻の診断に至った HDR 症候群の 1 例. 第 46 回日本腎臓学会東部学術大会 東京 2016.10.7-8
- 2) 菅原典子, 永野千代子, 稲垣徹史, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠. PAX2 変異のある先天性腎尿路奇形に合併した後腹膜成熟奇形腫に ectopic immature renal tissue を認めた一例. 第 46 回日本腎臓学会東部学術大会 東京 2016.10.7-8
- 3) 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. 遺伝性腎疾患. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 横浜 2016.6.17-19
- 4) 森貞直哉, 飯島一誠. 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 横浜 2016.6.17-19
- 5) 菅原典子, 永野千代子, 安藤 亮, 遠藤尚文, 佐藤智樹, 高橋立子, 手塚文明, 稲垣徹史, 佐藤 篤, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠. 左後腹膜成熟奇形腫に Ectopic immature renal tissue を伴った左無形成腎・右低形成腎の一例. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会 名古屋 2016.7.7-9
- 6) 神田祥一郎, 森貞直哉, 滝澤慶一, 富井祐治, 濱 浩隆, 金子直人, 藪内智朗, 中野栄治, 多田憲正, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 三浦健一郎, 飯島一誠, 服部元史. 女性先天性腎尿路奇形 (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract : CAKUT) 患者の生殖器奇形合併について. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会 名古屋 2016.7.7-9
- 7) 富井祐治, 神田祥一郎, 森貞直哉, 滝澤慶一, 笹田洋平, 藪内智朗, 金子直人, 佐藤泰征, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 三浦健一郎, 飯島一誠, 服部元史. 頻回の尿路感染症を契機に子宮膀胱瘻の診断に至った HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) 症候群の 1 例. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会 名古屋 2016.7.7-9
- 8) 濱 浩隆, 神田祥一郎, 森貞直哉, 熊谷直憲, 滝澤慶一, 富井祐治, 藪内智朗, 金子直人, 中野栄治, 多田憲正, 菅原典子, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 飯島一誠, 服部元史. BOR (Branchio-Oto-Renal) 症候群が確定した腎移植の 1 例. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会 名古屋 2016.7.7-9
- 9) 中西啓太, 忍頂寺毅史, 藤村順也, 堀之内智子, 南川将吾, 山村智彦, 神吉直宙, 石森真吾, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. 次世代シーケンサーにて診断に至った SDCCAG8 変異によるネフロン瘻の女兒例. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会 名古屋 2016.7.7-9
- 10) 波多江健, 慶田裕美, 檜山麻衣子, 黒木理恵, 黒川麻里, 山中一郎, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠. 偽性バーター症候群を呈し次世代シーケンサーにより PAX2 遺伝子変異

が同定された腎低異形成の1女児例. 第51

回日本小児腎臓病学会学術集会 名古屋

2016.7.7-9

11) 南川 将吾, 野津 寛大, 中西 啓太, 藤村 順也, 堀之内 智子, 神吉 直宙, 忍頂寺 毅史, 長野 智那, 後藤 芳充, 平野 大志, 藤永 周一郎, 高橋 英彦, 森下 高弘, 森貞直哉, 田村 雅仁, 飯島 一誠. 平滑筋腫を合併したアルポート症候群の臨床像と遺伝学的検討. 第51回日本小児腎臓病学会学術集会 名古屋

2016.7.7-9

12) 白鳥孝俊, 中川 拓, 神田杏子, 叶 明娟, 森貞直哉, 飯島一誠, 田中亮二郎. 臨床的にAlagille 症候群が疑われたが次世代シーケンサーによる解析でNPHP3 遺伝子変異を認めRHPD1 と診断した1例. 第51回日本小児腎臓病学会学術集会 名古屋 2016.7.7-9

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 名古屋

2016.7.7-9

14) 森貞直哉, 野津寛大, 庄野朱美, 忍頂寺毅史, 叶 明娟, 井藤奈央子, 神田祥一郎, 亀井宏一, 石倉健司, 伊藤秀一, 山本勝輔, 里村憲一, 服部元史, 田中亮二郎, 西尾久英, 飯島一誠. CAKUT 及び原因不明の小児期発症慢性腎機能障害患者への包括的原因遺伝子解析. 第51回日本小児腎臓病学会学術集会 名古屋

2016.7.7-9

15) 富岡和美, 西山将広, 松本真明, 運崎 愛, 豊嶋大作, 栗野宏之, 中川 卓, 森貞直哉, 高田 哲, 飯島一誠. 当院における自己免疫性神経疾患に対するリツキシマブの使用経験. 第119回日本小児科学会学術集会 札幌

2016.5.13-15

16) 森貞直哉, 加藤 威, 加藤神奈, 島 亜衣, 藤田花織, 西村範行, 西尾久英, 和田博子, 飯島一誠. 次世代シーケンサーによる重症心身障害者施設での原因遺伝子解析. 第119回日本小児科学会学術集会 札幌 2016.5.13-15

17) 運崎 愛, 池田真理子, 稲垣秀人, 上田雅章, 森貞直哉, 岡本伸彦, 森岡一朗, 戸田達史, 倉橋浩樹, 飯島一誠. 診断に難渋したtranscriptomopathy の3例. 第119回日本小児科学会学術集会 札幌 2016.5.13-15

18) 森貞直哉, 野津寛大, 庄野朱美, 忍頂寺毅史, 田中亮二郎, 飯島一誠. 次世代シーケンサーによる稀少ネフロン癆関連シリオパチーの原因遺伝子解析. 第39回日本小児遺伝学会 東京 2016.12.9-10

19) Morisada N, Shono A, Taniguchi-Ikeda M, Nozu K, Kamei K, Ishikura K, Ito S, Tanaka R, Nishio H, Iijima K. The comprehensive genetic analysis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in Japan. The 13th International Congress of Human Genetics Kyoto 2016.4.3-7

20) Morisada N, Shono A, Nozu K, Ninchoji T, Nagatani K, Ohta T, Shimizu J, Yoshikawa T,

Saida K, Ishimori S, Yasui M, Nagano C, Kamei K, Ishikura K, Ito S, Tanaka R, Iijima K. Rare nephronophthisis related ciliopathy identified by next generation sequencing in ten non-consanguineous families. American Society of Human Genetics 2016, Vancouver 2016.10.18-22

21) 森貞直哉. CAKUT とネフロン癆の臨床遺伝学. 第24回中部日本小児腎臓病研究会 松

本 2016.9.10

22) 森貞直哉. 次世代シーケンサーとアレイ CGH による神経発達疾患の網羅的原因遺伝子解析. 南阪神小児神経疾患研究会 西宮 2016.9.29

23) 森貞直哉. Ciliopathy について. 第27回 Dysmorphology のタベ 大阪 2016.12.2

I. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし