

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立に関する研究

研究代表者 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

研究要旨

【研究目的】

本研究は、小児期に発症する腎領域の指定難病と小児慢性特定疾患を主たる対象として日本小児腎臓病学会、小児科学会等と連携し、1. 全国疫学調査に基づいた診療実態把握、2. エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立と改定、3. 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等のとりまとめと普及を行い、対象疾患の診療水準の向上と対象疾病の疫学情報、治療情報や研究成果を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知に資する活動を行うことを目的とする。

【研究方法】

1. 先天性腎尿路異常 2. 先天性ネフローゼ症候群 3. バーター／ギッテルマン症候群 4. エプスタイン症候群 5. アルポート症候群 6. 鰓弓耳腎症候群 7. ギャロウェイモト症候群 8. ネイルパテラ症候群 9. 特発性ネフローゼ症候群 10. ネフロン癆 11. ロウ症候群 これらに対して、治療実態、研究開発状況の情報収集、診療ガイドライン・手引書の作成・妥当性評価、患者・家族向け診療パンフレット等の作成と情報提供用ウェブサイトの構築、研究協力者、診療医への普及・啓発活動、全国診療体制の確立等を行う。

疫学調査研究として、小児腎領域の難病のうち対象 11 疾患について全国施設調査、および、平成 22 年度に厚生労働科学研究費補助金難治克服研究事業で確立し、その後継続してきた小児慢性腎臓病コホートの追跡予後調査を行う。

【研究結果】

小児腎領域の難病のうち、対象 11 疾患に関して、全国 377 の医療施設に対してこれら小児腎領域の難病に対する診療の有無と方針に関して調査を行った。全国疫学調査としては回答率が良好であり、74.6%であった。各疾患の診療実態と症例数を都道府県別に捕捉することができた。

小児慢性腎臓病患者のコホートの追跡予後調査に関して、本年度の回答率は 92.8%であった。観察開始から 7 年間の長期予後を明らかにすることができた。

全 11 疾患に関する研究成果を患者、医療者双方に対して情報提供する目的で、小児腎領域の難病を対象とするウェブサイトを構築した。CAKUT、ネフロン癆の 2 疾患に関して疾患別の情報提供ページを試験的に作成した。

【考察】

各病院から承諾を得た上で難病拠点病院との連携を構築していく予定である。また、症例数が多くエビデンスも比較的多く確立している疾患であるアルポート症候群や先天性腎尿路異常(CAKUT)に関しては、本研究あるいはこれまでの本事業の研究で診療ガイドラインが整備されてきた。さらに普及・啓発、患者向けパンフレット、Web による情報公開に務めていく。実際 CAKUT に関しては、試験的に Web を作成した。一方特に希少でエビデンスの確立していないその他の疾患に関しては、エビデンスに基づいたガイドラインの作成は困難な中で、より実地医療に基づいた診療ガイドや患者向けのパンフレットの作成、Web の作成をすすめていく。

2010 年から行われている小児慢性腎臓病コホート研究は、開始 7 年後の情報を収集し、解析を行った。また主要な合併症である腎性貧血に関しても、その実態を明らかにした。今後特に末期腎不全進行のリスク因子に関して明らかにするとともに、成人への移行を見据えて追跡調査を続けていく。

【結論】

小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢性特定疾病の全国の分布、診療実態が明らかになった。また全疾患共通、かつ最大の合併症といえる腎機能障害すなわち小児慢性腎臓病に関しても、小児慢性腎臓病コホート研究により長期の予後が明らかになった。今後特に患者への直接の還元を目指し、患者への情報公開を続けていく。

A. 研究目的

本研究は、小児期に発症する腎領域の指定難病と小児慢性特定疾患を主たる対象として日本小児腎臓病学会、小児科学会等と連携し、1. 全国疫学調査に基づいた診療実態把握、2. エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立と改定、3. 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等のとりまとめと普及を行い、対象疾患の診療水準の向上と対象疾患の疫学情報、治療情報や研究成果を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知に資する活動を行うことを目的とする。

B. 研究方法

小児腎領域の難病について、治療実態、研究開発状況の情報収集、診療ガイドライン・手引書の作成・妥当性評価、患者・家族向け診療パンフレット等の作成、研究協力者、診療医への普及・啓発活動、全国診療体制の確立等を行う。

また、平成22年度に厚生労働科学研究費補助金難治克服研究事業で確立し、その後継続してきた小児慢性腎臓病コホートの追跡調査研究を行う。

2017年度は、「小児腎領域の難病の全国施設調査」、「小児慢性腎臓病コホートの追跡予後調査」、「患者・家族への情報提供用ウェブサイト構築」を行う。

調査研究について、回答された全ての症例情報は、施設ごと症例ごとに匿名化IDに基づいて統合しデータセンターで一元管理する。収集されたデータを集計・分析し、学術論文、ウェブサイト等において公開する。

【小児腎領域の難病の全国施設調査】

平成29年度の調査対象疾患を、以下の11疾患とする。

- ・ギャロウェイ-モワト症候群
- ・エプスタイン症候群
- ・ロウ症候群
- ・アルポート症候群
- ・先天性ネフローゼ症候群
- ・ネフロン癆
- ・鰓耳腎症候群
- ・バーター/ギッテルマン症候群
- ・ネイルパテラ症候群
- ・先天性腎尿路異常
- ・小児特発性ネフローゼ症候群

に関して、全国施設調査を行う。

調査対象施設を、小児腎領域の希少疾患を日常的に診察している可能性の高い、以下の条件のいずれかを満たす全ての医療機関（377施設）とする。

- ・既に「日本小児CKD（慢性腎臓病）コホート研究」で小児慢性腎臓病患者の診療が把握されている施設
- ・500床以上の規模を有する施設
- ・大学病院
- ・小児専門病院

【小児慢性腎臓病コホートの追跡予後調査】

平成22年度の小児慢性腎臓病ステージ3-5の患者（生後3ヶ月から15歳まで）の全国疫学調査で確認された113施設447症例を対象とする。

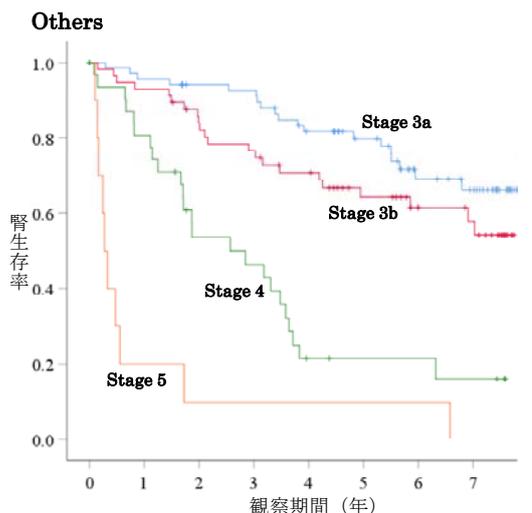
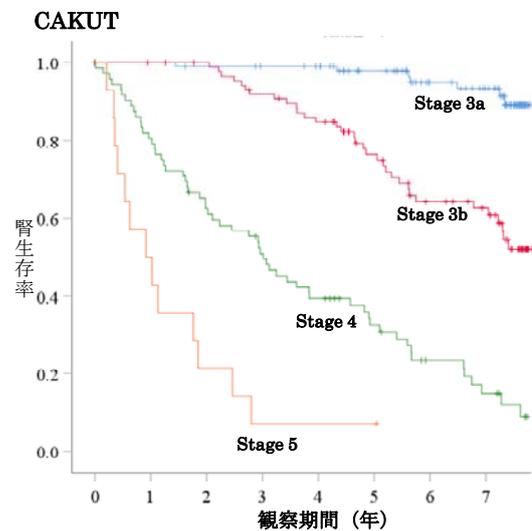
（倫理面への配慮）

研究にあたりヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および医学研究に関する倫理指針を遵守し、個人情報管理を徹底する。中央施設ならびに参加施設の倫理委員会に提出し、倫理審査を行う。

C. 研究結果

・小児慢性腎臓病コホート追跡予後調査の結果

小児慢性腎臓病患者のコホートの追跡予後調査に関して、本年度の回答率は92.8%であった。観察開始から7年間の長期予後を明らかにすることができた。（下図）



また、小児慢性腎臓病コホートの追跡調査では、腎性貧血に関する解析も行った。400人（CKDステージ3, 4, 5それぞれ288, 92, 20人）で解析した。年齢中央値は8.6歳で、60.5%が男児であった。CKD各ステージで、KDIGOガイドラインが定める貧血の基準を満たす

ものは、ステージ3, 4, 5でそれぞれ31.3%, 64.1%, 75.0%であり、またヘモグロビンレベルの低下とCKDステージの進行は有意に関連していた

($p < 0.001$)

(Jonckheere-Terpstra検定)。一方、エリスロポエチン製剤の使用は、ステージ3, 4, 5でそれぞれ6.6%, 40.2%, 60.0%であった ($p < 0.001$)。以上から本邦小児CKDに於いて、エリスロポエチン製剤使用

にも関わらず、腎性貧血はCKDステージの進行に伴い悪化することが示された。

・小児腎領域の難病の全国施設調査

2017年小児腎領域の難病の全国施設調査の回答率は、通例の全国疫学調査として極めて高かった(377施設中296施設, 回答率74.6%)。現在対象としている11疾患の都道府県別の診療実態等の多くの情報が収集された。(下表)

小児腎領域の難病の患者・家族への情報提供用ウェブサイトが構築された。(下図)

図.ウェブサイト資料抜粋



表. 2017年小児腎領域難病11疾患の全国施設調査の結果（都道府県別の報告症例数一覧）

都道府県名	回答施設数	ギャロウェイ-モフト症候群	エプスタイン症候群	ロウ症候群	アルポート症候群	先天性ネフローゼ症候群	ネフロン癆	鰓耳弓腎症候群	バーター/ギッテルマン症候群	ネイルパテラ症候群	先天性腎尿路異常	特発性ネフローゼ症候群	合計症例数
北海道	15	1	0	11	17	2	2	3	4	0	37	51	128
青森県	3	0	1	2	2	0	7	0	0	0	6	14	32
岩手県	2	0	0	2	2	2	2	2	2	0	6	6	24
宮城県	5	0	0	2	12	0	0	1	2	0	7	20	44
秋田県	2	0	0	2	1	0	0	1	3	0	6	8	21
山形県	5	1	0	0	2	0	1	1	0	0	10	22	37
福島県	4	0	0	0	4	1	2	0	0	0	9	14	30
茨城県	4	0	0	1	2	0	0	0	0	0	8	10	21
栃木県	3	0	2	1	0	0	0	0	1	0	14	12	30
群馬県	6	2	0	1	4	0	2	0	3	1	12	28	53
埼玉県	11	0	0	2	6	2	2	0	3	1	20	38	74
千葉県	15	0	0	8	15	1	1	2	8	2	28	52	117
東京都	38	4	9	7	51	19	27	14	14	4	136	153	438
神奈川県	18	0	2	2	15	1	6	1	3	1	57	73	161
新潟県	6	0	0	1	5	0	1	0	0	3	14	26	50
富山県	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
石川県	4	0	0	0	13	1	1	3	2	0	15	20	55
福井県	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	12
山梨県	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	6	6	14
長野県	5	0	0	1	2	0	0	2	1	0	15	19	40
岐阜県	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	8	14	24
静岡県	12	2	0	1	15	1	3	3	5	1	18	23	72
愛知県	22	2	2	5	19	7	5	4	10	4	55	86	199
三重県	5	0	0	1	2	1	1	0	0	1	8	20	34
滋賀県	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	5
京都府	7	0	1	0	4	0	0	3	3	0	14	16	41
大阪府	23	2	1	12	13	2	12	6	6	6	50	78	188
兵庫県	6	1	0	1	15	0	8	0	8	2	20	24	79
奈良県	3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	7	10	19
和歌山県	3	0	0	0	6	0	2	1	0	0	8	6	23
鳥取県	2	0	0	1	1	0	0	0	0	1	7	12	22
島根県	3	0	0	0	2	0	0	0	3	0	8	10	23
岡山県	6	0	0	1	2	0	3	2	2	1	12	16	39
広島県	6	1	0	2	7	0	2	1	3	0	13	18	47
山口県	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	6	9
徳島県	1	1	0	2	2	0	2	1	1	0	2	6	17
香川県	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3	14	19
愛媛県	1	0	0	1	1	0	0	2	2	0	2	6	14
高知県	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	7	12	21
福岡県	15	1	0	4	27	2	2	4	4	0	54	54	152
佐賀県	1	0	2	1	6	0	1	2	2	0	6	6	26
長崎県	2	0	0	2	2	0	1	1	2	0	6	8	22
熊本県	4	0	0	2	4	2	3	0	0	0	8	9	28
大分県	3	0	0	1	2	1	0	1	0	0	14	18	37
宮崎県	1	0	1	0	0	2	2	2	1	2	6	6	22
鹿児島県	2	0	0	0	6	2	0	0	0	0	6	12	26
沖縄県	4	0	0	2	4	0	0	0	3	0	10	14	33
合計	296	19	21	82	299	49	102	64	102	32	768	1087	2625

*2017年4月時点で各施設に受診している症例の最小値の合計数

・対象11疾患の進捗状況

【1. ギャロウェイ・モワト症候群】

ギャロウェイ・モワト症候群の国内外の症例報告から発現頻度の高い症状を抽出し、並行して全国診療実態調査を行い、診断基準を整備した。これまでに70数例の症例報告があり、小頭症と高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常が高率に見られることが判明した。疫学調査は377施設に送付し、ギャロウェイ・モワト症候群の診療経験のある施設は15施設（5.1%）のみで、65施設（22.0%）においてはギャロウェイ・モワト症候群の疾患の存在が認識されていなかった。診断に必須と回答された症状は精神運動発達遅滞68.8%、難治性てんかん51.0%、小頭症 45.8%、ネフローゼレベルでない蛋白尿41.0%、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群39.6%、顔面奇形16.7%であった。

以上から小頭症と高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常が高率に見られることが判明した。特に小頭症が特徴的であり、小頭症があれば精神運動発達遅滞や難治性てんかんが併存する可能性が高いこと、耳介等の顔貌以上は認識は低いものの特異性が高いことなどから、ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準を、1.小頭症、2.治療抵抗性か治療抵抗性と考えられる高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、または一日尿蛋白量 $\geq 1\text{g}$ ）、3.耳介など顔貌の形態異常の3症状を必須とすることとした。

【2. エプスタイン症候群】

エプスタイン症候群については、平成23年度に施行した全国調査で33例（30家系）を集積し、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歳であること、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%であること、R702変異においては腎症発症年齢、末期腎不全発症年齢、難聴発症年齢が低く重症であることが報告された。今回の全国医療施設調査では、21-39例が診療されていることが把握された。

この中には前回調査で回答された例と新規症例が含まれていることが推測される。今後予定している追跡調査により、新規症例も含めたそれらの症例の腎機能の推移や降圧薬による治療の経過を把握することで、遺伝子型別の腎代替療法の導入後も含めた臨床像が明らかになることが期待される。また、腎代替療法導入状況や導入に際しての問題点なども含めて解析し、文献検索情報と合わせて診療ガイドを作成することは、エプスタイン症候群の長期フォローアップ時の診療あるいは診療体制の構築に資すると考えられる。

【3. ロウ症候群】

ロウ症候群の3主徴は白内障（oculo）、中枢神経症状（cerebro）、Fanconi症候群（renal）を呈するものとされているが、「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」では、Fanconi症候のうちもっとも顕著なのは低分子蛋白尿（尿B2MG $>5000 \mu\text{g/}$

L）あり、その他の症候の頻度は比較的低かった。白内障と精神発達遅滞は全例に認めた。以上から、ロウ症候群の診断基準案を表のようにまとめた。これにより調査解析対象が明確になり、より効率的な遺伝子解析と臨床像の解析が可能になるとともに、診療体制の整備につながると考えられる。今後、日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会にて承認を得る方針である。

ロウ症候群の遺伝子解析と臨床像の解析は国際的にも報告されており、Zaniewらは小児期のeGFRの推移を示している（Nephrol Dial Transplant 2016）。しかし、小児期に限られたコホートであり、成人後の腎機能の推移については検討されていない。今後、上記の全国調査および平成29年度に行われた全国医療施設調査をもとに患者を集積し、遺伝子解析および臨床像の解析を行うことで、本邦における成人をも含めた長期予後の解析を施行する必要がある。

【4. アルポート症候群】

アルポート症候群診療につき、1. 「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に則った診療ガイドライン作成の完了、2. 患者さん向け資料の作成、3. 全国調査を実施した。

診療ガイドラインは、「アルポート症候群診療ガイドライン2017」を上梓した。「患者さん・ご家族のためのアルポート症候群Q&A」の原案を作成した。全国調査では、回答のあった296施設中107施設で診療実績があり、また71%（50/175）で少ガイドラインを今後活用する予定である事が明らかとなった。

【5. 先天性ネフローゼ症候群（フィンランド型）】

小児の希少腎疾患である先天性ネフローゼ（特にフィンランド型先天性ネフローゼ症候群）に関する診断・治療および管理の手引きを作成する。2000年以降に発表されているフィンランド型先天性ネフローゼ症候群（CNF）に関する論文を網羅的に検索し、それぞれの論文について整理し、2016年に厚労省研究班で行った、先天性および乳児ネフローゼ症候群の全国調査の結果も検討した。

検索しえた中で、先天性ネフローゼ症候群に関する報告は約260報あった。その中で、CNFに関して記載のある研究は120-130報であった。診断や管理に関しては、2000年以前と比べて新しい内容は報告されていなかった。また疫学調査の結果、本邦での管理は、一般的に世界的に用いられている診断基準を用いて診断されている一方、ネフローゼ期の低アルブミンコントロールに対する腎摘は、多くが片側摘出であることが明らかとなった。

【6. ネフロン癆】

ネフロン癆につき、診断基準（指定難病申請用）を、日本腎臓学会と協力の上作成した。また、患者・家族用情報提供ウェブサイトのコンテンツを作成した。全国施設調査を行い、回答のあった全国296

施設中に少なくとも102症例を確認した。今後、現在診療中の施設から個別症例情報、治療方針、臨床上の課題に関する情報の収集を行い、診断基準、重症度分類の評価・検討を進める。

【7. 鰓耳腎症候群】

BOR症候群の診療を行っている医療施設からのアンケートの分析結果から、BOR症候群診療に従事する医療者において難聴や鰓弓奇形などの耳鼻科・外科疾患と腎疾患の関連の認識が十分に浸透していない実情が示され、また遺伝子検査や遺伝カウンセリングの体制も十分に確立している施設は少数にとどまっていた。

患者アンケートの結果においても、腎疾患の合併がある事や遺伝性疾患である事を認識していないケースが散見され、BOR症候群に関する十分な情報が提供されていない実情が示された。

本研究でBOR症候群に関する十分な疾患情報(遺伝子診断を含む)を得られていない患者が多く存在する事、またBOR症候群の診療に従事する小児腎臓科医、耳鼻科医、小児外科医の連携が十分に機能していない現状が明らかになった。さらに遺伝子診断や遺伝カウンセリングの説明・実施までなされている患者に至っては依然限定的であった。

今後、BOR患者への疾患に関する十分かつ適切な診療情報を提供するために、BOR症候群患者のためのパンフレットや疾患情報についてのウェブサイトを整備していく必要があると考えられた。

また、包括的にBOR症候群の患者の診療を行っていくために、

- ・BOR症候群の診療ガイドを策定すること
- ・BOR症候群の診療に携わる各診療科の医療従事者間でBOR症候群の診療に必要な知識が適切に共有されること
- ・各診療科間の連携体制が円滑になされることを含めたBOR症候群の包括的な診断システムの開発と診療体制モデルの構築を目指す必要がある。

【8. バーター症候群／ギッテルマン症候群】

Bartter症候群/Gitelman症候群の確定診断には遺伝子診断が必須であり、それにより、正確な診断を行い更なる臨床的特徴の評価を行うことが可能となる。診断基準(案)を作成し小児腎臓病学会理事会で承認を得た。今後、日本腎臓学会でパブリックコメントを募集する。

また、網羅的診断体制の確立を行い、日本人41例における遺伝子診断を行った。これまで遺伝学的にGitelman症候群と確定診断した185例において、臨床的特徴を解析し、日本人Gitelman症候群患者における、低身長、甲状腺機能障害などの腎外合併症の発症頻度やgenotype-phenotypeの相関関係に関する報告を作成した。

【9. ネイルパテラ症候群】

本年度は現在研究班で把握しているネイルパテラ症候群症例において、特にQOLと関連する腎症

の臨床病理学的検討、また臨床像と遺伝子変異の関係について解析を行った。この検討により若年期から腎不全に至る症例が少なからず存在すること、ほとんどの症例で特徴的な病理学的所見を呈すること、重度の腎症を呈する患者ではLMX1Bのホメオドメイン領域の極狭い領域に変異を有するケースが多いことが明らかになった。ネイルパテラ症候群やLMX1B関連腎症の特異的治療法の開発へつながる病態解明の進展が期待される。

また、全国調査においてネイルパテラ症候群およびLMX1B関連腎症の症例の診療は、回答のあった296施設中22施設で行われており、そのうちLMX1B関連腎症の実態調査(2014-2015)で報告されたことが明らかになっている症例は7症例のみであった。それ以外の症例は指定難病とされたあとの新規症例か、前回の実態調査に含まれなかった症例と考えられる。これらの症例についても今後詳細な調査を検討する。

本症候群の診断のためには腎臓専門医、小児腎臓専門医のみではなく、一般小児科診療においてこの疾患の理解を広めることが重要であり、指定難病315として難病情報センターウェブサイト(www.nanbyou.or.jp)用の病気の解説、診断・治療指針、FAQを作成した。今後も医療従事者や患者・家族への普及・啓発活動を推進する。

【10. 先天性腎尿路異常】

低形成・異形成腎患者の診断のための明確な基準が必要であり、日本人小児の超音波測定上の腎臓サイズ基準値を策定する目的で、「日本人小児の超音波測定上の腎サイズ」に関する論文を網羅的に検索した。日本人小児の超音波測定上の腎サイズの論文は和文で3報、英文では腎臓の体積を測定した論文が1報検索できた。しかしそれぞれの報告のn数は少なく、基準値策定には十分とは言えなかった。今後、多施設後方視的に日本人小児の超音波測定上の腎サイズを収集し、基準値を策定していくことが重要である。

また「CAKUTホームページ」の作成委員を選定し、作成会議を2回開催、概略・内容を作成した。

既報は検索できたがn数が少なく、基準値策定には十分とは言えなかった。今後、小児腎臓病学会、CKD対策委員会と協働し、多施設後方視的に日本人小児の超音波測定上の腎サイズを収集し、基準値を策定していく予定である。

【11. 小児特発性ネフローゼ症候群】

「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に則り、既存の診療ガイドライン(小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013)の改訂を行うための、スコープならびに構成案を作成した。さらに策定されたClinical Questionに対しての文献検索を行った。来年度は前ガイドライン発刊後4年間の新たなエビデンスの蓄積や、本邦における新規薬剤の承認などを反映したガイドラインの改訂の完

了を目指す。

また全国の調査研究の結果、各都道府県における本症の分布に加え、頻回再発型やステロイド依存性といった各病態への免疫抑制薬の本邦での使用実態に関しても明らかにした。

D. 考察

小児腎領域の全ての指定難病と主な小児慢性特定疾病計11疾患に関して、調査研究を行った。これらの疾患の各都道府県における症例数、分布も明らかにすることが出来た。さらに全協力施設に関して同様の情報を取得しており、今後各病院から承諾を得た上で難病拠点病院との連携を構築していく予定である。

また、症例数が多くエビデンスも比較的多く確立している疾患であるアルポート症候群や先天性腎尿路異常 (CAKUT) に関しては、本研究あるいはこれまでの本事業の研究で診療ガイドラインが整備されてきた。さらに普及・啓発、患者向けパンフレット、Webによる情報公開に務めていく。実際CAKUTに関しては、試験的にWebを作成した。一方特に希少でエビデンスの確立していないその他の疾患に関しては、エビデンスに基づいたガイドラインの作成は困難な中で、より実地医療に基づいた診療ガイドや患者向けのパンフレットの作成、Webの作成をすすめていく。

2010年から行われている小児慢性腎臓病コホート研究は、開始7年後の情報を収集し、解析を行った。また主要な合併症である腎性貧血に関しても、その実態を明らかにした。今後特に末期腎不全進行のリスク因子に関して明らかにするとともに、成人への移行を見据えて追跡調査を続けていく。

E. 結論

我々の研究により、小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢性特定疾病の全国の分布、診療実態が明らかになった。また全疾患共通、かつ最大の合併症といえる腎機能障害すなわち小児慢性腎臓病に関しても、小児慢性腎臓病コホート研究により長期の予後が明らかになった。今後特に患者への直接の還元を目指し、患者への情報公開を続けていく。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Unzaki A, Morisada N, Nozu K, Ye MJ, Ito S, Matsunaga T, Ishikura K, Ina S, Nagatani K, Okamoto T, Inaba Y, Ito N, Igarashi T, Kanda S, Ito K, Omune K, Iwaki T, Ueno K, Yahata M, Ohtsuka Y, Nishi E, Takahashi N, Ishikawa T, Goto S, Okamoto, N, Iijima K. Clinically diverse

phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome. *J Hum Genet*, 63(5):647-656, 2018

2. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr*, 217-222, 2018

3. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K. Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 33(6):1013-1018, 2018

4. Harada R, Ishikura K, Shinozuka S, Mikami N, Hamada R, Hataya H, Morikawa Y, Omori T, Takahashi H, Hamasaki Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M. Ensuring safe drug administration to pediatric patients with renal dysfunction: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*, 2018 Feb. [Epub ahead of print]

5. Gotoh Y, Uemura O, Ishikura K, Sakai T, Hamasaki Y, Araki Y, Hamada R, 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. Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children. *Clin Exp Nephrol*, 2018 Jan. [Epub ahead of print]

6. Morikawa Y, Miura M, Furuhashi MY, Morino S, Omori T, Otsuka M, Chiga M, Obonai T, Hataya H, Kaneko T, Ishikura K, Honda M, Hasegawa Y; Tokyo Pediatric Clinical Research Network. Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*, 53(3):358-365, 2018

7. Ploos van Amstel S, Noordzij M, Warady BA, Cano F, Craig JC, Groothoff JW, Ishikura K, Neu A, Safouh H, Xu H, Jager KJ, Schaefer F. Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. *Pediatr Nephrol*, 33(5):863-871, 2018

8. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Satou H, Honda M, Nakanishi K, Shishido S. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney

- transplantation in Japan. Clin Exp Nephrol, 2017 Nov. [Epub ahead of print]
9. Nagata H, Sato M, Ogura M, Yoshikawa T, Yamamoto K, Matsumura S, Kano Y, Saida K, Sako M, Kamei K, Yoshioka T, Ogata K, Ito S, Ishikura K. Coagulopathy as a complication of kidney biopsies in paediatric systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome. Nephrology (Carlton), 2017 Oct. [Epub ahead of print]
10. Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M. Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. Clin Exp Nephrol, 2017 Sep. [Epub ahead of print]
11. Nishimura N, Kasahara M, Ishikura K, Nakagawa S. Current status of pediatric transplantation in Japan. J Intensive Care. 5:48, 2017
12. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Aya K, Tanaka R, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Ohtomo Y, Miura K, Takahashi S, Morimoto T, Kubota W, Ito S, Nakamura H, Iijima K. Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. Pediatr Nephrol, 32(11):2071-2078, 2017
13. 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, 21(4):651-657, 2017
14. Yoshikawa T, Kamei K, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, Ito S, Miyazaki O, Urushihara M, Kondo S, Sugawara N, Ishizuka K, 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. Nephrology (Carlton), 22(7):566-571, 2017
15. Sato M, Kamei K, Ogura M, Ishikura K, Ito S. Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion. Clin Exp Nephrol, 2017 Apr [Epub ahead of print]
16. Uemura O, Yokoyama H, Ishikura K, Gotoh Y, Sato H, Sugiyama H, Honda M, Matsuo S. Performance in adolescents of the two Japanese serum creatinine based estimated glomerular filtration rate equations, for adults and paediatric patients: A study of the Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry from 2007 to 2013. Nephrology (Carlton), 22(6):494-497, 2017
17. Terano C, Ishikura K, Hamada R, Yoshida Y, Kubota W, Okuda Y, Shinozuka S, Harada R, Iyoda S, Fujimura Y, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Practical issues in using eculizumab for children with atypical hemolytic uremic syndrome in the acute phase: a review of 4 patients. Nephrology (Carlton), 2017 Apr [Epub ahead of print]
18. Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Ogata K, Ando T, Honda M. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. Pediatr Nephrol, 32(8):1383-1390, 2017
19. Kanazawa H, Fukuda A, Sato M, Ishimori S, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Mali VP, Sakamoto S, Ishikura K, Kasahara M. Successful resumption of peritoneal dialysis following living donor liver transplantation in children with end-stage renal disease. Pediatric Transplantation, 21(3), 2017
20. 才田 謙, 松村 壮史, 好川 貴久, 山本 かずな, 加納 優治, 永田 裕子, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 石倉 健司. 新生児期より末期腎不全に陥った高位鎖肛例に対する長期的治療戦略 人工肛門と腹膜透析の同時管理. 日本小児 PD・HD 研究会雑誌 29:44-47, 2017
21. 亀井 宏一, 小椋 雅夫, 松村 壮史, 加納 優治, 好川 貴久, 永田 裕子, 才田 謙, 佐藤 舞, 石倉 健司. 腹膜透析を導入した精神運動発達障害児の合併症と予後. 日本小児 PD・HD 研究会雑誌 29:22-24, 2017
22. 松村 壮史, 石倉 健司. 【診療の「コツ」を伝える-先輩からのアドバイス】 検査のコツ 優れた尿検査は腎生検に匹敵しうる. 小児内科 49(9):1330-1333, 2017

23. 石倉 健司. 小児慢性腎臓病(小児 CKD). 小児科学会雑誌 121(4):667-676, 2017

24. 原田 涼子, 石倉 健司. 【ここがポイント-小児診療ガイドラインの使い方】 泌尿器・腎疾患 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. 小児科臨床 70(6):863-868, 2017

25. 石倉 健司. 小児 CKD と CAKUT の管理. 発達腎研究会誌 25(1):7-12, 2017

26. 佐藤 舞, 石倉 健司. 【小児科ケースカンファレンス】 腎・泌尿器疾患、生殖器疾患 低形成・異形成腎. 小児科診療 80(増):343-346, 2017

27. 原田 涼子, 石倉 健司. 【小児腎臓病-新たな針路】 末期腎不全の原因としての CAKUT 小児内科. 49(4):484-487, 2017

28. 森川 和彦, 三浦 大, 森川 恵美[河口], 友常 雅子, 石倉 健司, 松島 崇浩, 寺川 敏郎, 本田 雅敬. 小児科後期研修医に対する臨床研究の教育プログラムの実施とアンケート. 日本小児科学会雑誌. 121(1):93-100, 2017

2. 学会発表

1. 石和 翔, 小椋 雅夫, 西 健太郎, 奥津 美夏, 松村 壮史, 佐藤 舞, 亀井 宏一, 西村 謙一, 伊藤 秀一, 石倉 健司. PET-CT が確定診断に有用であった、脳内出血を契機に発見された高安大動脈炎の一例. 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2017 年 10 月

2. 森貞 直哉, 庄野 朱美, 野津 寛大, 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, 塚口 裕康, 里村 憲一, 田中 亮二郎, 飯島 一誠. NGS ターゲット遺伝子シーケンズパネルによる CAKUT および NPH の包括的原因遺伝子解析. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会. 東京. 2017 年 6 月

3. 才田 謙, 石森 真吾, 松村 壮史, 好川 貴久, 山本 かずな, 加納 優治, 永田 裕子, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 亀井 宏一, 谷口 敦夫, 石倉 健司. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月

4. 永田 裕子, 寺野 千香子, 坂井 智行, 横井 匡, 加納 優治, 好川 貴久, 松村 壮史, 才田 謙, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 亀井 宏一, 濱田 陸, 東 範行, 伊藤 秀一, 石倉 健司. ステロイドによる重症緑内障を来し、手術を要した特発性ネフ

ローゼ症候群 3 症例. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月

5. 亀井 宏一, 濱田 陸, 田中 征治, 町田 裕之, 田中 絵里子, 藤永 周一郎, 高橋 匡輝, 北山 浩嗣, 石森 真吾, 庄司 健介, 河合 利尚, 佐古 まゆみ, 石倉 健司. リツキシマブ療法を施行した難治性ネフローゼ症候群患者におけるインフルエンザワクチンの有効性と安全性. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月

6. 亀井 宏一, 濱田 陸, 田中 征治, 町田 裕之, 田中 絵里子, 藤永 周一郎, 高橋 匡輝, 北山 浩嗣, 石森 真吾, 庄司 健介, 河合 利尚, 佐古 まゆみ, 石倉 健司. 日本人小児のための GFR 推算式の検証. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月

7. 原田 涼子, 濱田 陸, 井口 智洋, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 金子 昌弘, 三上 直朗, 久保田 亘, 寺野 千香子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 幡谷 浩史, 本田 雅敬. 腹膜透析患児におけるカルニチン欠乏の実態. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月

8. 山内 葉那子, 三上 直朗, 井口 智洋, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 金子 昌弘, 久保田 亘, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱田 陸, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 幡谷 浩史, 本田 雅敬. 初発ネフローゼ症候群における初期治療 28 日時点不完全寛解症例の予後. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京. 2017 年 6 月

9. 加納 優治, 亀井 宏一, 松村 壮史, 好川 貴久, 山本 かずな, 永田 裕子, 才田 謙, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 伊藤 秀一, 石倉 健司. 小児ネフローゼ症候群患者におけるウイルス抗体価の推移. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月

10. 大森 教雄, 三上 直朗, 井口 智洋, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 金子 昌弘, 久保田 亘, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱田 陸, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 幡谷 浩史, 本田 雅敬. 急性尿細管壊死による急性腎不全を来したサルモネラ腸炎の 1 例. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月

11. 金子 昌弘, 濱田 陸, 徳永 孝史, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 井口 智洋, 三上 直朗, 久保田 亘, 寺野 千香子, 篠塚 俊介, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 幡谷 浩史, 本田 雅敬. 当施設における ANCA 関連血管炎の診断時腎病理組織と腎予後の検討. 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京,

2017年6月

12. 久保田 亘, 濱田 陸, 井口 智洋, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 金子 昌弘, 三上 直朗, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 幡谷 浩史, 本田 雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群(NS)における overfilling/underfilling の病態と臨床的特徴の検討 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月

13. 石倉 健司. Safety first! 小児難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブ治療 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月

14. 亀井 宏一, 小椋 雅夫, 松村 壮史, 加納 優治, 好川 貴久, 永田 裕子, 才田 謙, 佐藤 舞, 山本 かずな, 佐古 まゆみ, 伊藤 秀一, 石倉 健司. 15kg 未満の乳幼児の腹膜透析患者および家族の生活の質についてのアンケート調査. 第 62 回日本透析医学会学術集会, 横浜, 2017 年 6 月

15. 寺野 千香子, 濱田 陸, 三上 直朗, 久保田 亘, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 幡谷 浩史, 本田 雅敬. 小児腹膜透析患者の低セレン血症の頻度とリスク因子. 第 62 回日本透析医学会学術集会, 横浜, 2017 年 6 月

16. 松村 壮史, 亀井 宏一, 好川 貴久, 加納 優治, 永田 裕子, 才田 謙, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 濱田 陸, 橋本 淳也, 濱崎 祐子, 宍戸 清一郎, 長谷川 雄一, 鈴木 万里, 上岡 克彦, 伊藤 秀一, 石倉 健司. 腎代替療法を要した後部尿道弁患者 6 人の予後. 第 60 回日本腎臓学会学術集会, 仙台, 2017 年 5 月

17. 濱田 陸, 幡谷 浩史, 三上 直朗, 久保田 亘, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 本田 雅敬. 小児 aHUS と STEC-HUS の診断時臨床像および予後の比較. 第 60 回日本腎臓学会学術集会, 仙台, 2017 年 5 月

18. 亀井 宏一, 石倉 健司, 佐古 まゆみ, 綾 邦彦, 田中 亮二郎, 野津 寛大, 貝藤 裕史, 中西 浩一, 大友 義之, 三浦 健一郎, 高橋 昌里, 森本 哲司, 久保田 亘, 伊藤 秀一, 飯島 一誠, RCRNS study group. 医師主導治験でリツキシマブの投与を行った小児期発症難治性ネフローゼ症候群患者の長期予後. 第 60 回日本腎臓学会学術集会, 仙台, 2017 年 5 月

19. 三上 直朗, 濱田 陸, 久保田 亘, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 幡谷 浩史, 本

田 雅敬. 小児期発症ネフローゼ症候群における抗凝固療法開始指標. 第 60 回日本腎臓学会学術集会, 仙台, 2017 年 5 月

20. 橋本淳也, 三山佐保子, 熊田聡子, 伊藤麻美, 原田涼子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児ギラン・バレー症候群における高血圧の実態調査. 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月

21. 石倉健司. 先天性腎尿路奇形(CAKUT)の早期発見と管理 小児 CKD と CAKUT の管理 最新のガイドラインの Rationale. 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月

22. 才田謙, 小椋雅夫, 亀井宏一, 竹添豊志子, 藤野明浩, 小野博, 宮寄治, 野坂俊介, 石黒精, 石倉健司. Budd-Chiari 症候群および急性心筋梗塞を呈した原発性抗リン脂質抗体症候群の小児例腎・泌尿器疾患、生殖器疾患. 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月

23. 遠藤 翔太, 秋山 聡香, 大場 邦弘, 小鍛治 雅之, 松村 壮史, 小椋 雅夫, 石倉 健司, 西村 謙一, 伊藤 秀一, 黒田 誠. パラインフルエンザ 3 型感染症を契機に診断された若年性関節リウマチの 1 例. 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月

24. 加納 優治, 才田 謙, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 長谷川 雄一, 鈴木 万里, 上岡 克彦, 堀川 玲子, 伊藤 秀一, 石倉 健司. Denys-Drash 症候群 8 例の性分化疾患の検討. 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月

25. 好川 貴久, 佐藤 舞, 加納 優治, 永田 裕子, 才田 謙, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 伊藤 玲子, 飛弾麻里子, 石倉 健司. 総胆管結石を合併した先天性ネフローゼ症候群の女児例. 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月

26. 川上 沙織, 甘利 昭一郎, 和田 友香, 丸山 秀彦, 藤永 英志, 高橋 重裕, 加納 優治, 塚本 桂子, 石倉 健司, 伊藤 裕司. 常染色体劣性多発性嚢胞腎患者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の投与経験. 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月

27. 亀井 宏一, 小椋 雅夫, 松村 壮史, 加納 優治, 好川 貴久, 永田 裕子, 才田 謙, 佐藤 舞, 石倉 健司. 移植腎におけるプロトコール生検の意義. 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
無し

2. 実用新案登録
該当無し

3. その他
無し