

先天性ネフローゼ症候群に関する研究

研究分担者 濱崎祐子 東邦大学医学部 腎臓学講座・准教授

研究要旨

【研究目的】

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。

【研究方法】

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内容を仕分けする。また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から、CNFに関する部分を吟味する。

【結果】

先天性ネフローゼ症候群の論文は約260本検索できた。その中で、CNFに関して記載のある論文は120-130本であった。診断や管理に関しては、2000年以前と比べて新しい内容は存在しないようであった。また本邦では、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た。一方で、ネフローゼ期のコンロトルに対する腎摘は、多くが片側摘出であった。

【考察】

世界的に広く用いられている診断基準は妥当なものだと考えられた。ネフローゼ期の管理や透析・腎移植に関しては、本邦での管理状況も考慮した上で、手引きを作成していくことが重要である。

る診断基準を用いて診断されていた。遺伝子検査

A. 研究目的

小児の希少腎疾患である先天性ネフローゼ症候群のうち、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。

B. 研究方法

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内容を仕分け(診断法、ネフローゼ期の管理、移植期など)する。

また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から、CNFに関する部分を吟味する。

(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。

C. 研究結果

先天性ネフローゼ症候群の論文は約260本検索できた。その中で、CNFに関して記載のある論文は120-130本であった。診断や管理に関しては、2000年以前と比べて新しい内容は存在しないようであった。

また本邦では、一般的に世界的に用いられてい

はおよそ90%に実施されていた。ネフローゼ期のコンロトル目的で行う腎摘は、多くが片側摘出であり、生後3か月以降に行われていた。その後、腹膜透析が導入され、腎移植に至っていた。腎移植施行年齢の中央値は5歳であった。

D. 考察

フィンランドから報告され、世界的に広く用いられている診断基準は妥当なものだと考えられた。本邦の結果からも、CNFと診断された患児の90%が遺伝子検査を受けており、診断基準に遺伝子検査が入ることには賛同を得られる可能性が高いと考える。しかし臨床的にはCNFであっても、NPHS1遺伝子が検出されない症例や他の遺伝子変異が検出される症例などがあり、臨床症状+遺伝子検査結果(NPHS1遺伝子変異)から明確にCNFの診断を導くのは困難な側面がある。

ネフローゼ期の管理や透析・腎移植に関しては、2000年以降に諸外国から新たな管理法は報告されていなかった。本邦からの長期成績をまとめた論文では、アルブミン投与は定期的には行わず、限定された状況だけで行っていた。また中心静脈カテーテルは用いないなどの特徴があった。今後、手引き作成に際しては、これらの記載について検討する必要がある。さらに、本邦の全国調査結果によると、浮腫、敗血症のコントロール目的に行

われる腎摘は、片側摘出がメインとなっていた。フィンランドでは両側腎摘が一般的であり、諸外国からは片側腎摘+インダシン・カプトリル投与なども報告されている。腎臓摘出後の管理の容易さや、その後の腎移植を考慮した場合に、どのような管理を行うことが妥当であるかについて、十分検討した上で手引き作成を行うことが望まれる。また、それぞれの患児の成長・発達にもっとも有効な管理法を提示する必要がある。

E. 結論

世界的に広く用いられている診断基準は妥当なものだと考えられた。ネフローゼ期の管理や透析・腎移植に関しては、児の長期的な展望を考え、本邦における管理状況も考慮した上で、手引きを作成していくことが重要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 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 28. [Epub ahead of print]
2. 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. 2017;21:651-657.
3. 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. 2017;32:1383-1390.
4. 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 ecul

5. izumab for children with atypical hemolytic uremic syndrome in the acute phase: a review of 4 patients. Nephrology (Carlton). 2017 Apr 7. [Epub ahead of print]
5. 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). 2017;22:566-571.
6. Muramatsu M, Shishido S, Takahashi Y, Hamasaki Y, Yoshimura H, Nihei H, Itabashi Y, Kawamura T, Aikawa A.: Successful third renal transplantation in a child with an occluded inferior vena cava: A novel technique to use the venous interposition between the transplant renal vein and the infrahepatic inferior vena cava. Int J Urol. 2017;24:396-398.
7. Itabashi Y, Ohashi Y, Muramatsu M, Kawamura T, Hyodo Y, Hamasaki Y, Shishido S, Sakai K, Maemura T, Morita M, Aikawa A.: Association Between the Fertile Period and Live Birth Post-Kidney Transplantation: A Retrospective Single-Center Cohort Study. Transplant Proc. 2017;49:1068-1072.
8. Aikawa A, Muramatsu M, Takahashi Y, Hamasaki Y, Hashimoto J, Kubota M, Hyoudou Y, Itabashi Y, Kawamura T, Shishido S.: Surgical Challenge in Pediatric Kidney Transplant Vascular Anastomosis. Exp Clin Transplant. 2018;16(Suppl 1):14-19.
9. Aikawa A, Muramatsu M, Takahashi Y, Hamasaki Y, Hashimoto J, Kubota M, Hyoudou Y, Itabashi Y, Kawamura T, Shishido S.: Surgical Challenge in Pediatric Kidney Transplant: Lower Urinary Tract Abnormality. Exp Clin Transplant. 2018;16(Suppl 1):20-24.
10. 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 25. [Epub ahead of print]
11. Harada R, Ishikura K, Shinozuka S, Mikami N, Hamada R, Hataya H, Morikawa Y, Om

- ori 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 6 [Epub ahead of print]
12. Shirakawa T, Nakashima Y, Watanabe S, Harada S, Kinoshita M, Kihara T, Hamasaki Y, Shishido S, Yoshiura KI, Moriuchi H, Dateki S: A novel heterozygous GLI2 mutation in a patient with congenital urethral stricture and renal hypoplasia/dysplasia leading to end-stage renal failure. CEN Case Rep. 2018;7:94-97
13. Hashimoto J, Hamasaki Y, Takahashi Y, Kubota M, Yanagisawa T, Itabashi Y, Muramatsu M, Kawamura T, Kumagai N, Ohwada Y, Sakai K, Shishido S: Management of patients with severe Epstein syndrome: A review of four patients who received living-donor renal transplantation. Nephrology (Carlton). 2018 Mar 13. [Epub ahead of print]
14. 濱崎祐子: 末期腎不全の内科的治療の進歩-erythropoiesis stimulating agent, リン吸着薬 PTH 抑制薬. 小児内科, 24 : 569-573, 2017
15. 濱崎祐子: 各種疾患の移行医療: 現状と課題 腎移植. 腎臓内科・泌尿器科, 6 : 235-239, 2017
16. 高橋雄介, 板橋淑裕, 米倉尚志, 二瓶大, 兵頭洋二, 河村毅, 相川厚, 濱崎祐子, 宍戸清一郎: 重複下大静脈を合併する慢性腎不全患児に対し、経腹膜アプローチで生体腎移植を施行した 1 例. 腎移植・血管外科, 27: 102-106 2017
17. 久保田舞, 濱崎祐子, 吉田賢弘, 高橋雄介, 宍戸清一郎: BK ウイルス感染中に急性拒絶反応が進行し 1 年半で移植腎機能廃絶に至った 1 例. 小児腎不全学会雑誌, 7:128-131, 2017
18. 板橋淑裕, 濱崎祐子, 高橋雄介, 吉田賢弘, 久保田舞, 河村毅, 村松真樹, 二瓶大, 米倉尚志, 酒井謙, 相川厚, 宍戸清一郎: 小児の先行的腎移植希望に対する達成可否の検討. 小児腎不全学会雑誌, 7:83-87, 2017
19. 高橋雄介, 濱崎祐子, 吉田賢弘, 久保田舞, 板橋淑裕, 河村毅, 村松真樹, 二瓶大, 米倉尚志, 酒井謙, 相川厚, 宍戸清一郎: 膀胱皮膚瘻を設立した腎移植症例の検討. 小児腎不全学会雑誌, 7:88-91, 2017
2. 学会発表
1. 濱崎祐子: ワークショップ コンサルテーションとしての輸液療法 小児慢性腎臓病に対する低カリウム中リンミルク (明治 8806 ミルク) の必要性と課題. 第 52 回日本小児腎臓病学会, 東京, 2017. 6
2. 濱崎祐子, 宍戸清一郎: シンポジウム 4 小児腎移植後の社会生活. 第 33 回腎移植・血管外科研究会, 小田原, 2017. 7
3. 兵頭洋二, 河村毅, 村松真樹, 板橋淑裕, 高橋雄介, 小口英世, 櫻林啓, 水谷年秀, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎: 糖尿病性腎症への腎移植と合併症対策. 第 33 回腎移植・血管外科研究会, 小田原, 2017. 7
4. 小口英世, 兵頭洋二, 河村毅, 村松真樹, 板橋淑裕, 高橋雄介, 二瓶大, 濱崎祐子, 大橋靖, 宍戸清一郎, 酒井謙: 当院における腎移植患者の悪性腫瘍発生状況・リスク・早期発見ノ取り組みについて. 第 33 回腎移植・血管外科研究会, 小田原, 2017. 7
5. Hamasaki Y: Overview of Chronic Kidney Disease in Children. Noncommunicable Disease in Children and Adolescents: A Pediatrics Perspectives, Solo, Indonesia, 2017. 10
6. Hamasaki Y, Yamaguchi T, Takahashi Y, Kubota M, Hashimoto J, Masaki M, Kawamura T, Atsushi A, Tazaki M, Shishido S: A change of the quality of life in the caregivers of the pediatric kidney transplantation: Prospective study in the single center. 9th International Pediatric Transplant Association, Barcelona, Spain, 2017. 5
7. Muramatsu M, Hamasaki Y, Itabashi Y, Takahashi Y, Kubota M, Hashimoto J, Hyodo Y, Sakurabayashi K, Kawamura T, Shishido S, Aikawa A: The comparison of cytomegalovirus infection between pediatric and adult renal transplant - A Single Centre Study. 9th

International Pediatric Transplant Association, Barcelona, Spain, 2017. 5

8. Shishido S, Takahashi Y, Hamasaki Y, Itabashi Y, Muramatsu M, Kawamura T, Aikawa A, Sakai K: Successful Living Donor Kidney Transplantation in a Child with Complete Obstruction of the Inferior Vena Cava with Venous Drainage through the Portal Vein. 9th International Pediatric Transplant Association, Barcelona, Spain, 2017. 5

9. Hamasaki Y, Dolan N, Cubitt D, Sebire N, Marks S: BK viraemia and nephropathy in paediatric renal transplant recipients. European Society of Paediatric Nephrology 50th annual meeting, Glasgow, UK, 2017.9

10. Hashimoto J, Hamasaki Y, Kubota M, Takahashi Y, Itabashi Y, Muramatsu M, Kawamura T, Sakai K, Shishido S: Relationship between an age at the transplant and the change of estimated glomerular filtration rate after pediatric kidney transplantation. European Society of Paediatric Nephrology 50th annual meeting, Glasgow, UK, 2017.9

11. Ishimori S, Ishikura K, Sato M, Kikunaga K, Terano C, Komaki F, Hamasaki Y, Ando T, Ito S, Honda M : Examination of clinical relationship between relapse of nephrotic syndrome, influenza virus vaccine, and influenza virus infection in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study), 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Kuala Lumpur, Malaysia, 2017. 10

12. Sato M, Ishikura K, Terano C, Kikunaga K, Komaki F, Ishimori S, Hamasaki Y, Ando T, Ito S, Honda M: High incidence of severe acute kidney injury in the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in

children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE Study). 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Kuala Lumpur, Malaysia, 2017. 10

13. Hamasaki Y, Aya K, Hamada R, Matsumoto S, Muramatsu M, Iijima K: A Nationwide Survey of Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome in Japan. 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Kuala Lumpur, Malaysia, 2017. 10

14. Mikami N, Ishikura K, Harada R, Kaneko T, Hamasaki Y, Uemura O, Iijima K, Honda M: Anemia in Children with Advanced Stage Chronic Kidney Diseases in Japan. 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Kuala Lumpur, Malaysia, 2017. 10

15. Kubota M, Hamasaki Y, Masuda T, Hashimoto J, Takahashi Y, Itabashi Y, Muramatsu M, Sakai K, Shishido S: The Changes of Anemia in Pediatric Kidney Transplant Recipients. 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Kuala Lumpur, Malaysia, 2017.10

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし