

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 北里大学医学部小児科学 教授

研究要旨

【研究目的】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，日本腎臓学会，日本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。

【方法】対象疾患である先天性腎尿路異常，先天性ネフローゼ症候群，バーター／ギッテルマン症候群，エプスタイン症候群，アルポート症候群，鯉耳腎症候群，ギャロウェイ-モワト症候群，ネイルパテラ症候群，特発性ネフローゼ症候群，ネフロン癆，ロウ症候群に対して，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。

並行して平成 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（小児 CKD）コホートの追跡予後調査を実施する。

さらに疫学調査研究として，本年度は初年度に 500 床以上等の小児腎領域の難病症例を診療し得る 377 施設中回答頂けた 296 施設に対し，指定難病 4 疾病（ギャロウェイ・モワト症候群，エプスタイン症候群，鯉耳腎症候群，ネイルパテラ症候群／LMX1B 関連腎症）と小児慢性特定疾病 3 疾病（ロウ症候群，ネフロン癆，バーター症候群・ギッテルマン症候群）に関する症例調査を行う。

【結果】小児 CKD コホートの追跡予後調査に関して，2010 年時点でそれぞれ CKD ステージ 3a，3b，4 の患者の 8 年腎生存率は，CAKUT 群で 88.7%，49.4%，11.1%，非 CAKUT 群で 64.1%，57.4%，17.2%であった。また昨年度から行っている腎性貧血の調査は，本年度は赤血球造血刺激因子製剤（ESA 製剤）の副作用に関して情報を収集し，殆どの使用例ではアナフィラキシーショックや赤芽球癆など重篤な副作用無く使用できていることが明らかになった。（一例のみ原病と関連すると思われる骨髄異形成が認められた。）

小児腎領域の難病の診療に関する調査では，これまでの難病診療状況の情報公開に関する同意を 90.8%の施設から得られた。そして症例調査を行った 7 疾患に関しては，各々の発見動機，発見年齢と発見時 GFR，腎外症状，遺伝子異常の有無などの情報を収集出来た。

さらに昨年に引き続きエビデンスレベルに応じて診療ガイドラインや患者向けパンフレットの整備等をすすめてウェブサイトを整備した。沖縄県那覇市で，小児科医を主な対象とした啓発目的のフォーラムを開催した。

【考察】2010 年から行われている小児 CKD コホート研究は，開始 8 年後の情報の解析を行った。比較的進行が緩やかと考えられていた CAKUT も，一定期間は非 CAKUT と同様に急速に末期腎不全に進行する事が明らかになってきた。また昨年度から行っている腎性貧血の調査は，本年度は赤血球造血刺激因子製剤（ESA 製剤）の安全性が示された。今後も小児 CKD の成人への移行期を超えた小児 CKD の自然史の解明をめざし追跡調査を続けていく。

調査協力施設の約 90%の病院から情報公開に関する承諾を得られたため，今後難病拠点病院との連携を視野に入れた診療体制や，小児腎臓病学会等との連携を構築していく事がのぞまれる。また各疾患の発見動機が明らかになったことで，予後との関連も検討の上さらに適切かつ早期発見をめざして，普及啓発をすすめる。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。さらに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，発信を続けていく。

【結論】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 CKD に関して，コホート研究により長期の予後が明らかになった。また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診療実態が明らかになった。ま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

本研究が対象とする小児腎領域の希少・難治性疾患群は、その多くが小児から成人期にかけて、末期腎不全に進行する難病である。これまでの研究成果を統合し、診療水準の向上と学会を通じた患者への情報発信が強くもとめられている。具体的には、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、日本腎臓学会、日本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。

## B. 研究方法

対象疾患である先天性腎尿路異常、先天性ネフローゼ症候群、バーター/ギッテルマン症候群、エプスタイン症候群、アルポート症候群、鰹耳腎症候群、ギャロウェイ・モワト症候群、ネイルパテラ症候群、特発性ネフローゼ症候群、ネフロン癆、ロウ症候群に対して、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。

並行して平成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（小児CKD）コホートの追跡予後調査を実施する。この研究は平成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。

さらに疫学調査研究として、本年度は初年度に500床以上等の小児腎領域の難病症例を診療し得る377施設中回答頂けた296施設に対し、指定難病4疾病（ギャロウェイ・モワト症候群、エプスタイン症候群、鰹耳腎症候群、ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症）と小児慢性特定疾患3疾病（ロウ症候群、ネフロン癆、バーター症候群・ギッテルマン症候群）に関する症例調査を行う。

（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CKDコホート追跡予後調査の結果】

小児CKD患者のコホートの追跡予後調査の、本年度の回答率は89.6%であった。これらのデータに基づき、観察開始から8年間の長期予後を明らかにすることができた。

2010年時点でそれぞれCKDステージ3a, 3b, 4の患者の8年腎生存率は、CAKUT群で88.7%, 49.4%, 11.1%, 非CAKUT群で64.1%, 57.4%, 17.2%であった（図1, 2）。

図1 8年腎生存率（CAKUT）

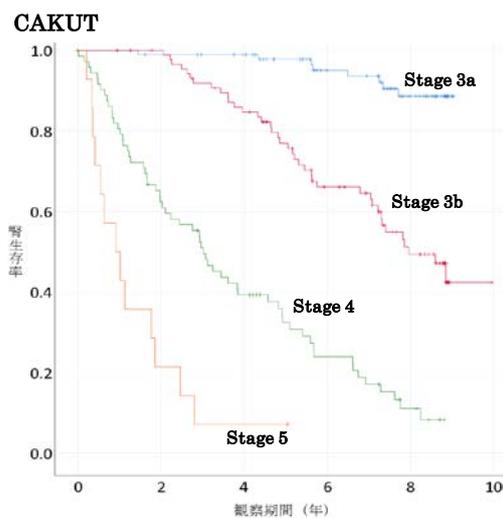
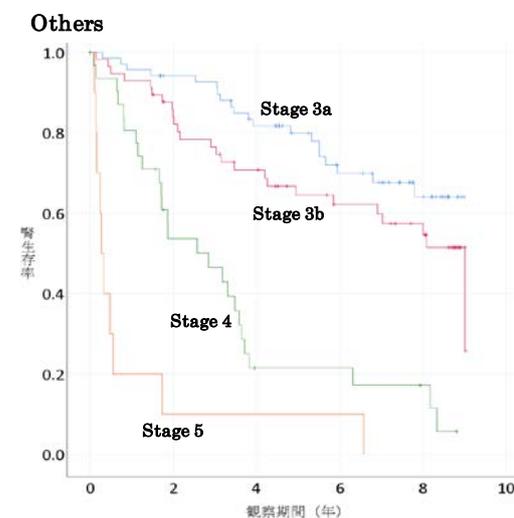


図2 8年腎生存率（CAKUT以外の疾患）



また昨年度から行っている腎性貧血の調査は、本年度は赤血球造血刺激因子製剤（ESA製剤）の副作用に関して情報を収集し、殆どの使用例ではアナフィラキシーショックや赤芽球瘍など重篤な副作用無く使用できていることが明らかになった。（一例のみ原病と関連すると思われる骨髄異形成が認められた。）

#### 【小児腎領域の難病の全国調査】

小児腎領域の難病の診療に関する施設調査で難病診療状況の情報公開に関する同意を90.8%の施設から得られた。そして症例調査を行った7疾患に関しては、各々の発見動機、発見年齢と発見時GFR、腎外症状、遺伝子異常の有無などの情報を収集出来た。（表1、6ページに掲載）

#### 【その他】

昨年に引き続きエビデンスレベルに応じて診療ガイドラインや患者向けパンフレットの整備等をすすめるウェブサイトを整備した。とくに一部の疾患に対しては、英文サイトも作成した（図3、6ページに掲載）。

沖縄県那覇市で、小児科医を主な対象とし啓発目的のフォーラムを開催した。

#### 【各疾患の進捗の要約】

##### 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、また全国診療実態調査を行った。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、296 施設（78.5%）から調査票を回収した。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。

以上の調査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 $\geq 1.0$  g/gCr、または一日尿蛋白量 $\geq 1$ 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。これにより診断の曖昧さがなくなり、臨床像や予後をより明確にし、本疾患の原因・病態について解明を進められる可能性がある。現在疾患そのものの認知度が低く、疾患概念の普及・啓発が必要である。

##### 2. エプスタイン症候群/3. ロウ症候群

エプスタイン症候群、ロウ症候群ともに、すでに実施された全国調査で得られた患者情報と新規症例を合わせたコホートを用いて、遺伝子解析を施行するとともに臨床像の詳細を検討した。

エプスタイン症候群においては、MYH9 遺伝子の頭部変異において腎予後が不良であった。レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬による明らかな腎機能障害進行の抑制効果はみられなかった。透析導入および腎移植において重大な合併症はみられなかった。ロウ症候群においては、年齢と推定糸球濾過量(eGFR)は負の相関を示し( $r^2=0.68$ ,  $p<0.0001$ )、30-40 代で末期腎不全に至る例が多いことが示唆された。

エプスタイン症候群における RAS 阻害薬による治療は、開始時期や用量の検討を含め、より多数例での詳細な解析が望まれる。腎代替療法については、透析、腎移植ともに末期腎不全に対する有用な治療手段と考えられた。ロウ症候群については遺伝子解析未施行例が多く、今後解析を加えて診断の妥当性を確認するとともに、遺伝子型と表現型の関連性についての解析が必要である。

##### 4. アルポート症候群

「アルポート症候群診療ガイドライン2017」をMindsで公開した（平成30年7月10日）。また「患者さん・ご家族のためのアルポート症候群Q&A」を作成した。

##### 5. 先天性ネフローゼ症候群（フィンランド型） /6. ネフロン瘍

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群（CNF）の診療手引きについて各章立てを作成し、内容を吟味した。また、本疾患について最も経験豊富なヘルシンキ小児病院を見学し、情報・意見交換を行った。ネフロン瘍について、指定難病用の診断基準作成を

行った。文献検索を行うとともに、現時点で判明している遺伝子変異などの整理を行った。

CNFの診断基準として世界的に使用されているものは妥当であるが、本邦では*NPHS1*遺伝子異常が検出されない例も含んでおり、臨床的CNFも同様に扱う必要がある。腎移植までの治療計画については、報告されている症例数が最も多いフィンランドのプラクティスも取り入れて本邦の指針を示すことが重要である。

## 7. 鰓耳腎症候群

鰓弓耳腎症候群患者や鰓弓耳腎症候群の診療に当たっている施設に対して行った調査の集計結果の評価をもとに、鰓弓耳腎症候群診療における問題点を抽出し、クリニカルクエスチョンを作成した。

## 8. バーター症候群／ギッテルマン症候群

未だ確立していないBartter症候群/Gitelman症候群の遺伝子診断体制の整備をめざし、日本人38例における遺伝子診断を行った。Gitelman症候群の臨床的特徴を解析し、論文発表を行った(Kidney Int Rep. 2018 Sep 28;4(1):119-125.)。Gitelman症候群における診断契機、臨床的特徴、腎外合併症発症頻度を明らかにした。今後責任遺伝子をパネル化し、Target sequenceを用いた網羅的診断体制を確立する。

## 9. ネイルパテラ症候群

本患者病理標本または画像データから病理像を検討した。また*LMX1B*遺伝子の変異解析を行ない、同定された変異についてレポーターアッセイを用いた機能解析を実施した。その結果、本症候群腎症に特徴的な基底膜変化は腎機能低下と直接の相関を認めなかった。腎症を呈したネイルパテラ症候群患者に新規変異を含む複数の変異を同定した。特に腎機能低下症例で見られた変異はホメオドメインの一部分に集簇していた。これらの変異は転写活性を著明に低下させたが、ドミナントネガティブ効果は認めなかった。

中等度以上の蛋白尿を呈する症例で、特にホメオドメインの変異が見られる場合には腎機能の低下に注意が必要であることが示された。

## 10. 先天性腎尿路異常

「日本人小児の超音波測定上の腎サイズ」に関する文献を収集・統合し、基準値策定のための実施計

画書を作成した。現在、本研究班の各施設で研究実施中で、日本人小児の超音波測定上の腎サイズを確立する。

既存の「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」に準拠した内容でホームページならびにパンフレットを作成し、英文化も行った。

## 11. 小児特発性ネフローゼ症候群

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)の改訂に関し、昨年度策定した4つのCQに対してシステマティックレビューを行い、推奨文ならびに推奨度の決定を行った。また、そのCQを含んだ改訂診療ガイドラインの初稿を作成した。次年度に完成版を発刊予定である。

本研究班として沖縄で開催した一般小児科医向けのセミナーで、小児特発性ネフローゼ症候群の現状および診療ガイドラインの改訂に関して情報共有を行った。患者を対象としたホームページ掲載内容の素案を作成した。

あわせて日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリデータ解析した。2007年1月1日から2017年12月31日までに腎生検を施行された38,215例のうち、移植腎を除いた初回腎生検症例、かつ20歳未満で病因分類が確認できた2,596例を解析したところ、一次性ネフローゼ症候群503例の内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群422例(83.9%)、巣状分節性糸球体硬化症56例(11.1%)、膜性腎症12例(2.4%)、IgA腎症10例(2.0%)、膜性増殖性糸球体腎炎3例(0.6%)であった。

図3 小児腎領域の難病情報提供の英文サイト

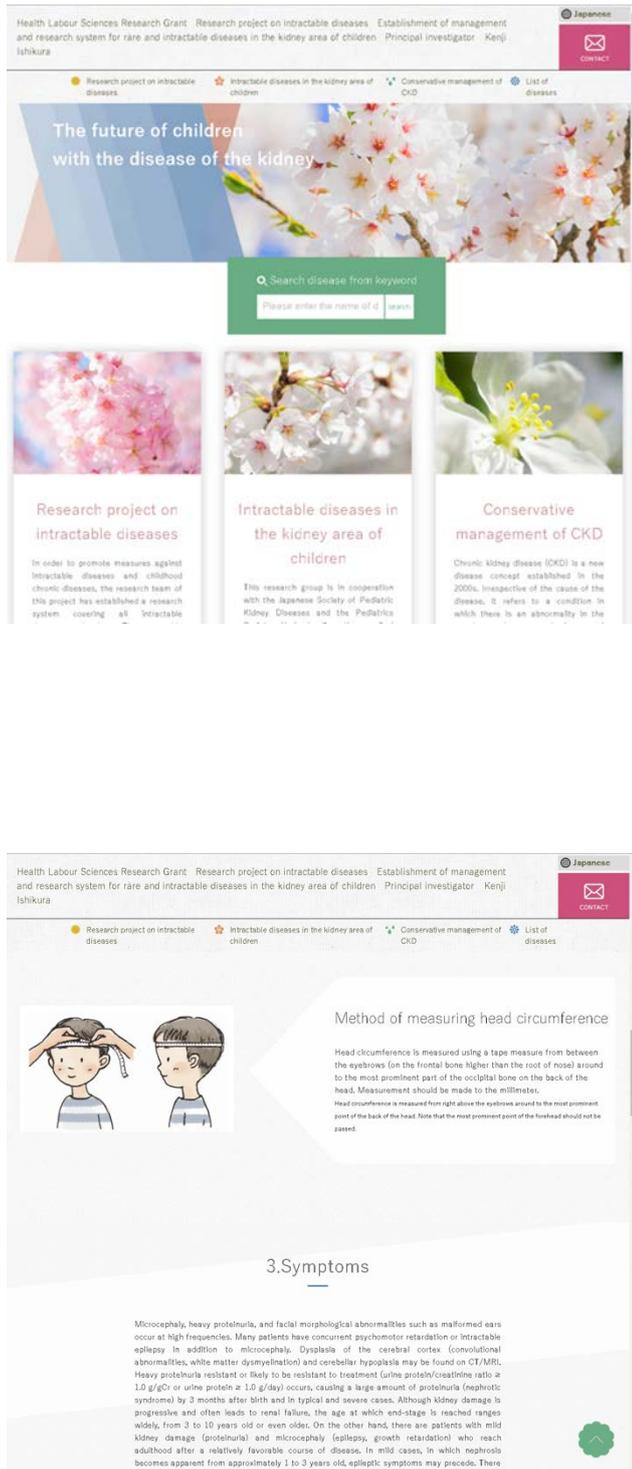


表1

2018年小児腎難病7疾患の全国症例調査の概要

	ギャロウェイ モワト	エース タイン	ロウ	ネフロンろう	BOR	バーター/ ギッテルマン	ネイル パテラ	合計
北海道	0	0	8	2	2	2	0	14
青森	0	1	1	2	0	0	0	4
岩手								
宮城								
秋田	0	0	2	0	0	1	0	3
山形	0	0	0	1	1	0	0	2
福島								
茨城								
栃木	0	2	1	0	0	1	0	4
群馬	0	0	1	3	0	2	1	7
埼玉	0	0	2	2	0	1	0	5
千葉	0	0	7	0	1	7	1	16
東京	3	9	9	32	9	12	7	81
神奈川	0	0	1	5	1	2	0	9
新潟	0	0	1	2	0	0	2	5
富山								
石川	0	0	0	1	2	2	0	5
福井								
山梨								
長野	0	0	1	1	2	1	0	5
岐阜								
静岡	1	0	0	1	0	0	0	2
愛知	0	0	2	4	6	10	2	24
三重								
滋賀								
京都	0	1	0	0	1	6	1	9
大阪	2	1	9	15	3	9	4	43
兵庫	1	0	0	4	0	6	2	13
奈良	0	0	0	1	1	0	0	2
和歌山	0	0	0	2	1	0	0	3
鳥取	0	0	1	1	0	0	1	3
島根	0	0	0	0	0	1	0	1
岡山	0	0	0	2	1	3	0	6
広島								
山口								
徳島	1	0	2	1	1	1	0	6
香川	0	0	0	1	0	0	0	1
愛媛	0	0	1	0	2	2	0	5
高知	0	0	0	0	0	1	1	2
福岡	1	0	4	3	5	2	0	15
佐賀	0	2	2	1	2	2	0	9
長崎	1	0	2	0	1	1	0	5
熊本	0	0	1	2	0	1	0	4
大分	0	0	1	0	1	0	0	2
宮崎	0	1	0	1	2	1	2	7
鹿児島								
沖縄	0	0	2	0	0	1	0	3
合計	10	17	61	90	45	78	24	325
平成29年度 施設調査	19	21	82	102	64	102	32	422
比率(%)	52.6	81.0	74.4	88.2	70.3	76.5	75.0	77.0

D. 考察

2010年から行われている小児CKDコホート研究は、開始8年後の情報の解析を行った。また昨年度から行っている腎性貧血の調査は、本年度は赤血球造血刺激因子製剤 (ESA製剤) の副作用に関してその実態を明らかにした。今後も小児CKDの成人への移行期を超えた小児CKDの自然史の解明をめざし追跡調査を続けていく。

小児腎領域の難病調査の結果、調査協力施設の約90%の病院からこれまでの調査結果に関する情報

公開に関する承諾を得られたため、今後難病拠点病院との連携を視野に入れた診療体制や、小児腎臓病学会等との連携を構築していくことがのぞまれる。また各疾患の発見動機が明らかになったことで、予後との関連も検討の上さらに適切かつ早期発見をめざして、普及啓発すすめる。

一方特に希少でエビデンスの確立していないその疾患に関しては、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。さらに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、発信を続けていく。

#### E. 結論

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CKDに関して、コホート研究により長期の予後が明らかになった。また小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢特定疾病の診療実態が明らかになった。ま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

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sato M, Kaneko T, Ogura M, Kamei K, Ito S, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Ishikura K. Favorable kidney function in pediatric liver transplant recipients: results of a single-center cohort study. *Transplantation*. 2019 Feb [Epub ahead of print]
2. Unzaki A, Morisada NNagatani K, 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, Goto S, Okamoto N, Iijima K: Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-otorenal syndrome. *J Hum Genet*, 63: 647-656, 2018.
3. Shima Y, Nakanishi K, Kaku Y, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy; an RCT. *Pediatr Nephrol* (in Press), Epub ahead of print, 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*, 22: 938-946, 2018.

5. 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: 1013-1018, 2018.
6. Shima Y, K Nakanishi, Sako M, Saito-Oba M, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M, Kamei K, Ishikura K, Ito S, Kaito H, Tanaka R, Nozu K, Nakamura H, Ohashi Y, Iijima K, Yoshikawa N: Lisinopril versus losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study). Epub ahead of print, 2018.
7. 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*, 22: 719-726, 2018.
8. Morikawa Y, Miura M, Furuhashi MY, Morino S, Omori T, Otsuka
9. M, Chiga M, Obonai T, Hataya H, Kaneko T, Ishikura K, Honda M, Hasegawa Y: Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*, 53: 358-365, 2018.
10. 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 haemolytic uremic syndrome in the acute phase: a review of 4 patients. *Nephrology (Carlton)*, 23: 539-545, 2018.
11. 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*, 196: 217-222, 2018.
12. 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*, 22: 110-116, 2018.
13. 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: 863-871, 2018.
14. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K: Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*, Epub ahead of print, 2018.

15. Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y, Shono A, Khor SS, Omae Y, Kojima K, Kawai Y, Nagasaki M, Kaku Y, Okamoto T, Ohwada Y, Ohta K, Okuda Y, Fujimaru R, Hatae K, Kumagai N, Sawanobori E, Nakazato H, Ohtsuka Y, Nakanishi K, Shima Y, Tanaka R, Ashida A, Kamei K, Ishikura K, Nozu K, Tokunaga K, Iijima K: Strong Association of HLA-DR/DQ Locus with Childhood Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in the Japanese Population. *J Am Soc Nephrol*, 29: 2189-2199, 2018.
16. Gotoh Y, Uemura O, Ishikura K, Sakai T, Hamasaki Y, Araki Y, Hamada R, Honda M: Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children. *Clin Exp Nephrol*, 22: 931-937, 2018.
17. 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 anti phospholipid syndrome. *Nephrology (Carlton)*, 23: 592-596, 2018.
18. Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M: Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. *Clin Exp Nephrol*, 22: 483-484, 2018.
19. 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: 移植腎のプロトコール生検の意義. *腎移植・血管外科*, 29(1): 1-6, 2018.
20. 佐古 まゆみ, 三浦 健一郎, 芦田 明, 石倉 健司, 井上 勉, 後藤 芳充, 小松 康宏, 重松 隆, 杉山 斉, 寺野 千香子, 中西 浩一, 西尾 妙織, 幡谷 浩史, 藤元 昭一, 向山 政志, 吉矢 邦彦, 本田 雅敬, 岩野 正之, 服部 元史: 「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言」と「思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド」の認知度, 理解度, 活用度に関するアンケート調査の報告. *日本腎臓学会誌*, 60(7): 972-977, 2018.
21. 山本 かずな, 寺野 千香子, 濱田 陸, 橋本 淳也, 武田 良淳, 本田 涼子, 石倉 健司, 長谷川 行洋, 幡谷 浩史, 本田 雅敬: 腎機能障害を契機に診断された甲状腺機能低下症の1例. *日本小児腎臓病学会雑誌*, 31(2): 167-171, 2018.
22. 西田 幹子, 緒方 志穂, 中山 美穂子, 石和 翔, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 石倉 健司: 腹膜透析から血液透析へ移行した多動傾向にある患者の看護. *日本小児PD・HD研究会雑誌*, 30: 66-68, 2018.
23. 岡田 浩一, 安田 宜成, 旭 浩一, 伊藤 孝史, 要 伸也, 神田 英一郎, 菅野 義彦, 四方 賢一, 柴垣 有吾, 土谷 健, 鶴屋 和彦, 長田 太助, 成田 一衛, 南学 正臣, 服部 元史, 濱野 高行, 藤元 昭一, 守山 敏樹, 山縣 邦弘, 山本 陵平, 若杉 三奈子, 芦田 明, 白井 丈一, 川村 和子, 北村 健一郎, 今田 恒夫, 鈴木 祐介, 鶴岡 秀一, 西尾 妙織, 藤井 直彦, 藤井 秀毅, 和田 健彦, 横山 仁, 青木 克憲, 秋山 大一郎, 荒木 信一, 有馬 久富, 石川 英二, 石倉 健司, 石塚 喜世伸, 石本 卓嗣, 石本 遊, 井関 邦敏, 板橋 美津世, 一岡 聡子, 市川 一誠, 市川 大介, 井上 秀二, 今井 利美, 今村 秀明, 岩田 恭宜, 岩津 好隆, 白井 俊明, 内田 啓子, 江川 雅博, 大原 信一郎, 大森 教雄, 岡田 理恵子, 奥田 雄介, 尾関 貴哉, 小畑 陽子, 甲斐 平康, 加藤 規利, 金崎 啓造, 金子 佳賢, 蒲澤 秀門, 川口 武彦, 川崎 幸彦, 川島 圭介, 河野 春奈, 菊地 勘, 木原 正夫, 木村 良紀, 栗田 宜明, 小池 健太郎, 小泉 賢洋, 小島 智亜里, 後藤 俊介, 此元 隆雄, 古波蔵 健太郎, 小松 弘幸, 駒場 大峰, 齋藤 知栄, 酒井 行直, 坂口 悠介, 里中 弘志, 自見 加奈子, 清水 昭博, 清水 さやか, 白井 小百合, 新沢 真紀, 杉山 和寛, 鈴木 智, 鈴木 仁, 陶山 和秀, 瀬川 裕佳, 高橋 和也, 田中 健一, 田中 哲洋, 角田 亮也, 鶴田 悠木, 中倉 兵庫, 長澤 康行, 中西 浩一, 長浜 正彦, 中屋 来哉, 名波 正義, 新畑 覚也, 西 慎一, 西脇 宏樹, 長谷川 祥子, 長谷川 みどり, 花田 健, 林 宏樹, 原田 涼子, 菱田 学, 平野 大志, 平橋 淳一, 平間 章郎, 平山 浩一, 深川 雅史, 福田 顕弘, 藤井 良幸, 藤崎 毅一郎, 古屋文彦, 星野 純一, 細島 康宏, 本田 謙次郎, 増田 貴博, 松井 浩輔, 松隈 祐太, 松村 英樹, 三井 亜希子, 三浦 健一郎, 三戸部 倫大, 宮里 賢和, 宮本 聡, 三輪 沙織, 谷澤 雅彦, 矢田 雄介, 山本 義浩, 渡邊 公雄, CKD診療ガイド・ガイドライン改訂委員会, 日本腎臓学会: エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. *日本腎臓学会誌*, 60(8): 1037-1193, 2018.
24. 亀井 宏一, 宮入 烈, 庄司 健介, 河合 利尚, 新井 勝大, 伊藤 玲子, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 中村 秀文, 伊藤 秀一, 石倉 健司: 【ネフローゼ症候群-MCNS/FSGSの最新知見】 合併症対策とエビデンス 免疫抑制薬内服中の患者への弱毒性ワクチン接種. *腎と透析*, 85(6): 864-868, 2018.
25. 佐藤 舞, 石倉 健司: 海外と日本の比較 小児. *腎と透析*, 85(6): 795-800, 2018.
26. 小椋 雅夫, 石倉 健司: 小児末期腎不全における栄養療法. *臨床透析*, 34(9): 1097-1102, 2018.
27. 石和 翔, 石倉 健司: 小児慢性腎臓病(小児CKD)の最新の知見. *小児科*, 59(9): 1315-1323, 2018.
28. 佐藤 舞, 石倉 健司: 腎臓領域. *小児内科*, 50(5): 824-827, 2018.
29. 亀井 宏一, 宮入 烈, 庄司 健介, 河合 利尚, 新井 勝大, 伊藤 玲子, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 中村 秀文, 伊藤 秀一, 石倉 健司: 免疫抑制薬内服中の患者への弱毒生ワクチン接種の現状と今後の戦略・課題. *日本臨床腎移植学会雑誌*, 6(2): 163-172, 2018.
30. 亀井 宏一, 稲垣 秀人, 森 崇寧, 藤丸 拓也, 蘇原 映誠, 濱崎 祐子, 宍戸 清一郎, 義岡 孝子, 緒方 謙太郎, 岡田 麻理, 小椋 雅夫, 佐藤 舞, 倉橋 浩樹, 石倉 健司: PKD1の複合ヘテロ接合体変異を示すARPKDと類似した臨床像を呈した男児例. *日本小児腎不全学会雑誌*, 38: 152-155, 2018.
31. 石和 翔, 亀井 宏一, 小椋 雅夫, 西 健太郎, 奥津 美夏, 松村 壮史, 佐藤 舞, 西田 幹子, 宇田 和宏, 庄司 健介, 石倉 健司: 起因菌同定までに時間を要し診断に苦慮した非定型抗酸菌性腹膜炎の4歳男児例. *日本小児PD・HD研究会雑誌*, 30: 33-35, 2018.
32. 亀井 宏一, 好川 貴久, 永田 裕子, 西 健

太朗, 石和 翔, 奥津 美夏, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 鈴木 万里, 石倉 健司: 血圧の管理に難渋した高レニン性高血圧のDenys-Drash症候群の1歳女児例. 日本小児PD・HD研究会雑誌, 30: 55-57, 2018.

33. 成相 諒子, 亀井 宏一, 余谷 暢之, 加納 優治, 小椋 雅夫, 久保田 雅也, 塩田 曜子, 田中 恭子, 前田 浩利, 木須 彩, 柄谷 治子, 鈴木 彩, 石黒 精, 石倉 健司: 生体腎移植後末期腎不全に腎代替療法を行えなかった結節性硬化症の1例. 日本小児腎不全学会雑誌, 38: 242-244, 2018.

## 2. 学会発表

1. Harada R, Kikunaga K, Kamei K, Hamada R, Nagata H, Ando T, Ishikura K. Adrenal suppression after prednisolone treatment in children with idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter prospective study. SN Kidney Week 2018, San Diego, 27 Oct 2018

2. 関戸 雄貴, 中舘 尚也, 伊藤 秀一, 小椋 雅夫, 石倉健司, 宮寄 治, 野坂 俊介, 窪田満, 石黒 精: 多発性骨病変を呈した慢性再発性多発性骨髄炎の2例. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

3. 釜江 智佳子, 亀井 宏一, 松村 壮史, 渋川 尚幸, 三谷 爽, 辻田 由喜, 小國 裕和, 野村 智章, 藤田 基資, 中川 紀子, 石倉 健司, 黒木 康富: 学校検尿を契機に発見され腎機能障害を呈した肥満関連腎症の14歳男児例. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

4. 亀井 宏一, 奥津 美夏, 石和 翔, 西 健太郎, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 中西 啓太, 野津 寛大, 飯島 一誠, 石倉 健司: NUP107の複合ヘテロ変異を認めた無症候性蛋白尿の3歳女児. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

5. 安河内 悠, 小椋 雅夫, 石倉 健司, 伊藤 秀一, 石黒 精: 上肢の関節拘縮で発見され, 早期治療が奏功した少関節型若年性特発性関節炎の3例. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

6. 松戸 孝博, 西村 奈穂, 渡邊 太郎, 井手 健太郎, 中川 聡, 宮入 烈, 石倉 健司, 久保田 雅也: 腸管出血性大腸菌感染症による溶血性尿毒症候群に伴う急性脳症の予後の検討. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

7. 亀井 宏一, 宮入 烈, 庄司 健介, 佐古 まゆみ, 中村 秀文, 石倉 健司: 免疫抑制薬内服中の患者への弱毒生ワクチン接種の現状と今後の戦略・課題. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

8. 濱田 陸, 出来 沙織, 南 裕佳, 井口 智洋, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 菊永 佳織, 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: 小児期発症STEC C-HUSとaHUSの診断時臨床像および予後の比較. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

9. 佐藤 舞, 石倉 健司, 寺野 千香子, 菊永 佳織, 小牧 文代, 石森 真吾, 濱崎 祐子, 安藤 高志, 伊藤 秀一, 本田 雅敬: 小児特発性ネフローゼ症候群全国疫学調査(JP-SHINE study). 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

10. 西 健太郎, 小椋 雅夫, 石和 翔, 松村 壮史, 奥津 美夏, 佐藤 舞, 佐古 まゆみ, 亀井 宏一, 伊藤 秀一, 石倉 健司: 急激な腎機能低下により

新生児期に透析導入に至ったDenys-Drash症候群の5例. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

11. 三浦 真理子, 加納 優治, 伊東 藍, 前川 貴伸, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 野津 寛大, 窪田 満, 石黒 精, 石倉 健司: 3型Bartter症候群(3型BS)の2例とGitelman症候群(GS)の2例: 臨床診断の限界について. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

12. 湖城 由佳, 詫間 梨恵, 鈴木 萌夏, 赤羽 三貴, 小椋 雅夫, 伊藤 秀一, 石倉 健司, 石川 洋一: 小児リウマチ性疾患患児におけるメトトレキサートの副作用調査および葉酸製剤の予防効果の検討. 日本薬学会第138年会, 2018. 石川.

13. 堀之内 智子, 野津 寛大, 石倉 健司, 飯島 一誠: ゲノムワイド関連解析による小児特発性ネフローゼ症候群のriskhaplotype同定. 第61回日本腎臓学会学術総会, 2018. 新潟.

14. 亀井 宏一, 奥津 美夏, 石和 翔, 西 健太郎, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 伊藤 秀一, 石倉 健司: リツキシマブ後免疫抑制薬を継続した難治性ネフローゼ症候群での免疫抑制薬中止後再発に寄与する因子の検討. 第61回日本腎臓学会学術総会, 2018. 新潟.

15. 石倉 健司: 小児特発性ネフローゼ症候群 本邦の臨床研究と診療ガイドラインの改訂. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

16. 石倉 健司: 高血圧と腎障害 インターベンション 小児腎疾患と高血圧緊急症 PRESを中心に. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

17. 井口 智洋, 濱口 陸, 南 裕佳, 出来 沙織, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 菊永 佳織, 三上 直朗, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 幡谷 浩史, 石倉 健司, 本田 雅敬: 当院で管理された先天性ネフローゼ症候群, 乳児ネフローゼ症候群49例の臨床経過の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

18. 濱田 陸, 石倉 健司, 大森 教雄, 三上 直朗, 寺野 千香子, 原田 涼子, 松井 善一, 佐藤 裕之, 後藤 美和, 濱崎 祐子, 幡谷 浩史, 緒方 謙太郎, 中西 浩一, 長谷川 行洋, 宍戸 清一郎, 本田 雅敬: 当院で経験したWT1関連腎症34例の遺伝子異常と臨床像. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

19. 齋藤 綾子, 原田 涼子, 南 裕佳, 出来 沙織, 井口 智洋, 大森 教雄, 徳永 孝史, 菊永 佳織, 寺野 千香子, 濱田 陸, 濱崎 祐子, 幡谷 浩史, 石倉 健司, 本田 雅敬: 小児初発ネフローゼ症候群における高血圧の臨床像. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

20. 寺野 千香子, 幡谷 浩史, 久保田 亘, 菊永 佳織, 三上 直朗, 原田 涼子, 濱田 陸, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 杉井 章二, 西尾 康英, 本田 雅敬: 小児期発症腎疾患患者の疾患理解, 自立度は成人期発症患者と同等である. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

21. 亀井 宏一, 奥津 美夏, 石和 翔, 西 健太郎, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 伊藤 秀一, 石倉 健司: リツキシマブ後免疫抑制薬を継続した難治性ネフローゼ症候群での免疫抑制薬の至適中止時期および中止後再発に寄与する因子の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会,

2018. 福島.

22. 徳永 孝史, 濱田 陸, 出来 沙織, 南 裕佳, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 井口 智洋, 菊永 佳織, 寺野 千香子, 三上 直朗, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 幡谷 浩史, 石倉 健司, 本田 雅敬: automated peritoneal dialysis(APD)における除水量当たりのナトリウム除去量についての検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

23. 菊永 佳織, 濱田 陸, 南 裕佳, 出来 沙織, 井口 智洋, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 三上 直朗, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 幡谷 浩史, 石倉 健司, 本田 雅敬: 末期腎不全に至った先天性腎尿路異常(CAKUT)患者の経過 SyndromicとNon-syndromicの比較. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

24. 奥津 美夏, 亀井 宏一, 松村 壮史, 佐藤 舞, 西 健太郎, 石和 翔, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 伊藤 秀一, 石倉 健司: ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の既往がある難治性ネフローゼ症候群に対するB細胞回復後のリツキシマブ予防的追加投与. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

25. 亀井 宏一, 野津 寛大, 中西 啓太, 長野 智那, 奥津 美夏, 石和 翔, 西 健太郎, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 伊藤 秀一, 飯島 一誠, 石倉 健司: 8歳でステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を発症し後にNPHS1複合ヘテロ接合体変異が判明した女児例. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

26. 堀之内 智子, Jia Xiaoyuan, 人見 祐基, 石倉 健司, 亀井 宏一, 濱田 陸, 郭 義胤, 藤丸 季可, 岡本 孝之, 大和田 葉子, 田中 亮二郎, 後藤 芳充, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 徳永 勝士, 飯島 一誠: ゲノムワイド関連解析による小児特発性ネフローゼ症候群のrisk haplotype同定. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

27. 大森 教雄, 濱田 陸, 出来 沙織, 南 裕佳, 井口 智洋, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 菊永 佳織, 奥田 雄介, 三上 直朗, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 幡谷 浩史, 石倉 健司, 本田 雅敬: IgG沈着の有無によるC3腎症の予後の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

28. 釜江 智佳子, 亀井 宏一, 松村 壮史, 渋川 尚幸, 三谷 爽, 辻田 由喜, 山本 かずな, 小國 裕和, 野村 智章, 藤田 基資, 中川 紀子, 石倉 健司, 黒木 康富: 学校検尿を契機に発見され腎機能障害を呈した肥満関連腎症の14歳男児例. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

29. 加納 優治, 西 健太郎, 石和 翔, 奥津 美夏, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 福原 康之, 野津 寛大, 池田 真理子, 倉橋 浩樹, 石倉 健司: 遺伝学的検査により確定診断され, 次子の出生前診断が検討された遺伝性腎疾患の2家系. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

30. 大谷 勇紀, 井口 智洋, 徳永 孝史, 南 裕佳, 出来 沙織, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 菊永 佳織, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱田 陸, 濱崎 祐子, 幡谷 浩史, 石倉 健司, 本田 雅敬: ネフローゼ状態

に至った小児重症紫斑病性腎炎(HSPN)に対する腎生検適応 血清アルブミン値からみた腎生検介入時期の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

31. 西 健太郎, 小椋 雅夫, 石和 翔, 加納 優治, 才田 謙, 奥津 美夏, 松村 壮史, 佐藤 舞, 佐古 まゆみ, 亀井 宏一, 長田 道夫, 義岡 孝子, 緒方 謙太郎, 石倉 健司: 血栓性微血管障害(TMA)を合併したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の1歳男児例. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

32. 佐藤 舞, 石倉 健司, 武田 昌寛, 佐々木 健吾, 内田 孟, 平田 義弘, 福田 晃也, 阪本 靖介, 笠原 群生: 腎障害の有無による小児肝移植例の長期腎予後:471例の解析. 第54回日本移植学会, 2018. 東京.

33. 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 石倉 健司, 福田 晃也, 阪本 靖介, 笠原 群生: 肝移植後同一ドナーによる腎移植における抗ドナー抗体の意義. 第54回日本移植学会, 2018. 東京.

34. 西 健太郎, 小椋 雅夫, 石和 翔, 奥津 美夏, 金森 透, 佐藤 舞, 佐古 まゆみ, 亀井 宏一, 伊藤 秀一, 石倉 健司: ステロイドを中止しえた小児期発症全身性エリテマトーデスの10例. 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2018. 東京.

35. 小椋 雅夫, 伊藤 秀一, 金森 透, 西 健太郎, 奥津 美夏, 石和 翔, 佐藤 舞, 亀井 宏一, 石倉 健司: 抗MDA5抗体陽性若年性皮膚筋炎の完治後に混合性結合組織病を発症した1女児例. 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2018. 東京.

36. 湖城 由佳, 詫間 梨恵, 小椋 雅夫, 石倉 健司, 伊藤 秀一, 山谷 明正: 小児リウマチ性疾患患者におけるメトトレキサートの副作用調査および葉酸製剤の予防効果の検討. 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2018. 東京.

37. 金森 啓太, 西 健太郎, 石和 翔, 小椋 雅夫, 石倉 健司, 伊藤 秀一: 急性心不全を契機に診断された高安動脈炎の12歳女児例. 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2018. 東京.

38. 西 健太郎, 小椋 雅夫, 石和 翔, 奥津 美夏, 金森 透, 佐藤 舞, 佐古 まゆみ, 亀井 宏一, 伊藤 秀一, 石倉 健司: ステロイドを中止しえた小児期発症全身性エリテマトーデスの10例. 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2018. 東京.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし