

鯉弓耳腎症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

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・主任教授  
研究協力者 稲葉 彩 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科・助教

研究要旨

【研究目的】鯉弓耳腎症候群の全国医療水準の向上を目的として、鯉弓耳腎症候群の診療手引書の作成や患者向けパンフレットやホームページの作成、疾患情報についてのホームページを作成を目指し、のたき台となる鯉弓耳腎症候群診療における臨床ケースを作成する。

【研究方法】鯉弓耳腎症候群患者や鯉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、鯉弓耳腎症候群診療における問題点を抽出し、臨床ケースを作成する。

【結果】鯉弓耳腎症候群患者や鯉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より、スクリーニング検査や治療、遺伝子検査に関する臨床ケースを作成した。

【考察】今後は診療補情報の提供や包括的な診療体制の確立を目指し、作成した臨床ケースをたたき台として鯉弓耳腎症候群の診療手引書の作成を進めていく必要がある。

【結論】

本研究により鯉弓耳腎症候群の診療手引き書の作成のたたき台となる診療における臨床ケースが作成された。

A. 研究目的

鯉弓耳腎症候群の全国医療水準の向上を目的として、鯉弓耳腎症候群の診療手引書の作成や患者向けパンフレットやホームページの作成、疾患情報についてのホームページを作成を目指し、そのたたき台となる鯉弓耳腎症候群診療における臨床ケースを作成する。

B. 研究方法

2017年度に行った鯉弓耳腎症候群の患者やその診療に当たっている施設からのアンケート結果の評価と、それに基づく鯉弓耳腎症候群の実際の診療における問題点の抽出結果から、鯉弓耳腎症候群診療における臨床ケースを作成する。

（倫理面への配慮）

本年度の調査は過去の調査や文献の解析が中心であり、介入研究や新規の疫学調査は含まないので倫理委員会に申請の必要はない。

C. 研究結果

2017年度に行った鯉弓耳腎症候群の患者やその診療に当たっている施設からのアンケート結果から、鯉弓耳腎症候群の診療に従事する各診療科における、鯉弓耳腎症候群のスクリーニング検査の重要性とその認識不足が示された。また遺伝子検査に関しても実施のみならず患者への情報提供が十分になされていないほか、そもそも診療に従事する医療者の認識が不十分である現状も示された。この現況をもとにスクリーニング検査、治療、遺伝子検査に関する以下の6つの臨床ケースを作成した。

①先天性難聴の患者に対する超音波検査による腎

合併症のスクリーニングは推奨されるか？（根拠）先天性難聴の患者においては鯉弓耳腎症候群やTownes-Brocks症候群等の腎尿路奇形（CAKUT）や鯉原性奇形等を合併するものが幾つか知られている。特に腎の低形成や異形成を伴う場合には末期腎不全に進展して腎代替療法が必要になる事もあり、早期の治療介入が望ましい。超音波検査は腎尿路奇形のスクリーニング検査として簡便かつ有用であるのでまず考慮すべき検査であると考えられる。

②CAKUTの患者に対する耳鼻科診察による難聴のスクリーニングは推奨されるか？（根拠）CAKUTの患者においては鯉弓耳腎症候群やTownes-Brocks症候群のように先天性難聴を合併するものが知られている。聴力障害に対しては言語発達への影響を考慮し、できるだけ早期の医療的介入がのぞましいため、耳鼻科診察による難聴のスクリーニングがのぞましいと考えられる。

③鯉弓耳腎症候群における聴力障害に対して外科手術は推奨されるか？（根拠）鯉弓耳腎症候群における聴力障害の原因はさまざまであり、難聴のそれぞれの原因に対して適切な治療を行う事が重要となる。伝音性分に対して鼓室形成術や鼓膜のチューピングなど外科手術が行われるが、多発性病変のため複数回手術を行っても十分な聴力の改善が得られないことも多い。こうした患者に対しては人工内耳の埋め込み術が有用であったとの報告もある。

④鰓弓耳腎症候群の鰓原性奇形に対して外科手術は推奨されるか？(根拠) 鰓原性奇形に対しては耳前瘻孔、頸瘻孔などが感染を繰り返す場合に外科的切除が選択される場合がある。また耳介奇形や副耳に対しては審美的な理由により形成外科手術が考慮される。⑤鰓弓耳腎症候群の腎合併症に対する薬物療法は腎機能障害進行抑制に有用か？(根拠) 鰓弓耳腎症候群の腎合併症のうち、特に腎の低形成や異形成を伴う場合には末期腎不全に進展して腎代替療法が必要になる事もある。腎低形成や異形成で特にこれらによる蛋白尿を伴う場合、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は蛋白尿減少効果やこれによる腎保護作用により腎機能障害の進行の抑制効果が期待される他、球形吸着炭も腎機能障害進行抑制効果が期待される(CAKUT のガイドライン参照)。⑥鰓弓耳腎症候群患者に対する遺伝子検査は推奨されるか？(根拠) 鰓弓耳腎症候群患者における遺伝子検査は、診断の確定や他の類縁疾患との鑑別に有用である。また親子例や同胞などの家系集積がある場合に遺伝カウンセリングに有用な情報が得られる。

#### D. 考察

鰓弓耳腎症候群の診療に従事する各診療科における、鰓弓耳腎症候群のスクリーニング検査の重要性とその認識不足や遺伝子検査に関する診療に従事する医療者の認識が不十分と、それゆえ患者への情報提供が十分になされていない現状を改善し、鰓弓耳腎症候群の全国医療水準の向上の目指すため、今後鰓弓耳腎症候群の診療手引き書の作成を進めていく必要がある。本研究で作成した鰓弓耳腎症候群の診療におけるクリニカルクエストは、診療手引き書を作成するにあたりそのたたき台となる。また今後は、2017年度に行った鰓弓耳腎症候群の患者や診療に従事している施設へのアンケート結果も参考に、患者向けパンフレットやホームページの作成、疾患情報についてのホームページを作成も併せて行う必要がある。

#### E. 結論

本研究により鰓弓耳腎症候群の診療手引き書の作成のたたき台となる診療におけるクリニカルクエストが作成された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究成果の公表

##### 1. 論文発表

1. 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.* 196:217-222.e1,2018. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.061
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. 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(1):110-116,2018.
5. Okada M, Kamei K, Matsuoka K, Ito S. Development of antibody mediated rejection shortly after acute cellular rejection in a pediatric kidney transplantation recipient. *CEN Case Rep.* 7(2):288-291, 2018 . doi: 10.1007/s13730-018-0344-z.
6. 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).* 23(6):592-596,2018.
7. Kubota W, Honda M, Okada H, Hattori M, Iwano M, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Sako M, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Ito S, Uemura O, Gotoh Y, Komatsu Y, Nishi S, Maru M, Narita I, Maruyama S. A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases: providing adequate medical care in adolescence and young adulthood. *Clin Exp Nephrol.* 22(4):743-751,2018. doi: 10.1007/s10157-018-1589-8.
8. Hama T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Sako M, Saito-Oba M, Nozu K, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. ; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC). Study protocol: high-dose mizoribine with prednisolone therapy in short-term relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome to prevent frequent relapse (JSKDC05 trial). *BMC Nephrol.*

19(1):223,2018 doi:  
10.1186/s12882-018-1033-z.

9. Horinouchi T, Sako M, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Oba MS, Nozu K, Iijima K. Study protocol: mycophenolate mofetil as maintenance therapy after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently-relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial (JSKDC07). *BMC Nephrol.* 19(1):302,2018 doi: 10.1186/s12882-018-1099-7.
10. Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H.: Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 141(4):1485-1488,2018.

## 2. 学会発表

1. 稲葉 彩ら, : 多剤併用療法を行ったIgA腎症と紫斑病性腎炎患者の長期予後:第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018年6月29日~30日, 福島
2. 稲葉 彩ら, : 小児期発症難治性ANCA関連血管炎にリツキシマブが奏功した一例:第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018年6月29日~30日, 福島
3. 伊藤 秀一, 日高 義彦ら, : 小児 aHUS 患者に対するエクリズマブ市販後調査の中間解析. 第 53 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018 年 6 月 29 日~30 日, 福島
4. Shuichi Ito: Efficacy and safety of eculizumab in childhood aHUS in Japan. The 16th Korea-China-Japan Pediatric Nephrology Seminar, 2018, 4. Busan
5. 伊藤 秀一:学校検尿・3歳検尿と小児腎疾患一異常所見の見方と考え方.日本小児科医会フォーラム「教育講演」, 2018年6月, 横浜
6. 伊藤 秀一:小児 SLE とループス腎炎の実践的な診方と考え方. 第 53 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018 年 6 月 29 日~30 日, 福島

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記事項なし