

先天性ネフローゼ症候群及びネフロン癆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 濱崎 祐子 東邦大学・医学部医学科腎臓学講座・准教授

研究要旨

【研究目的】

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群(CNF)に関する、手引きを作成する。またネフロン癆に対する全国二次調査で本邦の特徴を確認する。患者様向けホームページ(HP)を作成して、わかり易く情報を提供する。

【研究方法】

対象疾患に関する論文および、本邦の全国調査から得られた結果をもとに、「CNFの診断・管理の手引き」を作成する。ネフロン癆の二次調査内容を確定し、対象施設に発送する。

【結果】

「CNFの診断・管理の手引き」は、ほぼ完成した。ネフロン癆の二次調査は、発送を行った。両疾患の患者様向けHPは、日本語版・英語版ともに完成した。

【考察】

CNFの診断基準は、本邦の特徴を踏まえて、フィンランドのものを一部改変した。また、管理についても本邦の遺伝子異常や臨床所見の特徴を加えた上で作成したため、本邦での管理に役立つものとする。患者様向けHPは、適宜挿絵なども加えて、わかり易く疾患の解説がされている。どちらも、今後改定は行う方針である。

A. 研究目的

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群(CNF)に関する、手引きを作成する。またネフロン癆に対する全国二次調査で本邦の特徴を確認する。患者様向けホームページ(HP)を作成して、わかり易く情報を提供する。

B. 研究方法

CNFに関係する論文と、2016年の全国調査結果をもとに、「CNFの診断・管理の手引き」を作成する。ネフロン癆の二次調査内容を確定し、対象施設に発送する。

患者様向けのわかり易いHPを作成する。  
(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に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

「CNFの診断・管理の手引き」ではフローチャートを作成し、診断と管理に分けて内容を記載した。この手引きでは、診断はフィンランドの診断基準を一部改変した。NPHSI遺伝子変異が検出されない臨床的なCNFも含めている。管理についても、本邦の特徴を鑑みて、両腎摘からではなく片腎摘を推奨した。医療者向けの手引きとなっている。

ネフロン癆に関する症例調査を作成して、対象施設に発送した。

両疾患の患者様向けHPを日本語と英語で作成した。

D. 考察

「CNFの診断・管理の手引き」における診断基準では、NPHSI遺伝子変異の検出を必須条件には入れず、臨床的なCNFにも広く使用できるよう作成した。ま

た、管理に関してはステートメントを示し、その後解説を加えた。解説は、1. 浮腫の管理 2. 栄養療法 3. 補充療法 4. 合併症の管理 5. 透析療法 6. 腎移植に項目分けして記載し、本邦の特徴も示してあることで、実臨床に沿った手引きとして使用できると考える。今後、学会(日本小児腎臓病学会)の委員会承認などを受ける予定である。

ネフロン癆の症例調査では、本発見動機、症状、管理などについて本邦の特徴が解析できるような内容とした。症候群の合併についても調査することで、幅広く疾患を解析できる可能性がある。遺伝子検査については施行したか否かのための調査となっており、遺伝子変異の頻度や内容は今後の課題となる。

患者様向けHPは、挿絵なども使用しながら疾患の内容や情報がわかり易いように工夫した。今後も適宜改定をおこない、さらに良い内容となるよう努力する。

E. 結論

「CNFの診断・管理の手引き」は、ヨーロッパの内容に本邦の特徴を加えて作成しており、実臨床に即した内容であると思われる。

ネフロン癆については、全国二次調査の結果をもとに今後、診断や管理の手引きを作成することになる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Kawamura T, Hamasaki Y, Takahashi Y, Hashimoto J, Kubota M, Muramatsu M, Itabashi Y, Hyodo Y, Ohashi Y, Aikawa A, Sakai K, Shishido S.: ABO-

- incompatible pediatric kidney transplantation without antibody removal. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(1):95-102.
2. Aoki Y, Hamasaki Y, Satoh H, Matsui Z, Muramatsu M, Hamada R, Harada R, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Sakai K, Shishido S.: Long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: A single-center experience over the past 34 years in Japan. *Int J Urol.* 2020;27(2):172-178.
  3. Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, Ishimori S, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M.: Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Sep 24. [Epub ahead of print]
  4. Nishi K, Inoguchi T, Kamei K, Hamada R, Hataya H, Ogura M, Sato M, Yoshioka T, Ogata K, Ito S, Nakanishi K, Nozu K, Hamasaki Y, Ishikura K.: Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23(8):1058-1065
  5. Shima Y, Nakanishi K, 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; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC).: Lisinopril versus lisinopril and losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study). *Pediatr Nephrol.* 2019;34(5):837-846.
  6. Hamasaki Y, Dolan NM, Cubitt D, Breuer J, Sebire NJ, Marks SD.: BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2019;23(5):e13460.
  7. Itabashi Y, Aikawa A, Muramatsu M, Hyoudou Y, Shinoda K, Takahashi Y, Sakurabayashi K, Mizutani T, Oguchi H, Arai T, Kawamura T, Hamasaki Y, Sakai K, Shishido S.: Living-Donor Kidney Transplant With Preformed Donor-Specific Antibodies. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(Suppl 1):43-49.
  8. Masuda T, Hamasaki Y, Kubota M, Hashimoto J, Takahashi Y, Muramatsu M, Takatsuki S, Matsuura H, Sakai K, Shishido S.: Changes in cardiac function after renal transplantation in children: Significance of pre-transplantation left ventricular hypertrophy. *Pediatr Transplant.* 2019;23(7):e13558.
  9. Fujioka K, Nagai T, Kinoshita Y, Urushihara M, Hamasaki Y, Shishido S, Kagami S.: Successful treatment with voriconazole combined with amphotericin B-liposome for fluconazole-resistant pulmonary cryptococcosis after renal transplantation. *CEN Case Rep.* 2019;8(4):261-265.
  10. Kawaguchi Y, Oguchi H, Mikami T, Yamaguchi Y, Ohashi Y, Kawamura T, Muramatsu M, Itabashi Y, Shinoda K, Hyodo Y, Takahashi Y, Onishi H, Arai T, Hamasaki Y, Shibuya K, Shishido S, Sakai K.: Can Lipofuscin Deposition on Renal Allograft Tubular Epithelium Be a Surrogate Marker for Kidney Allograft Aging? *Transplant Proc.* 2019;51(5):1343-1347.
  11. Kawaguchi Y, Oguchi H, Mikami T, Yamaguchi Y, Kawamura T, Muramatsu M, Itabashi Y, Shinoda K, Hyodo Y, Takahashi Y, Onishi H, Arai T, Ohashi Y, Hamasaki Y, Shibuya K, Shishido S, Sakai K.: Donor-Recipient Body Weight Mismatch May Affect Glomerular Basement Membrane Thinning in Electron Microscopic Examination of 1-Hour Renal Allograft Biopsy Specimens. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1348-1352.
  12. Muramatsu M, Mizutani T, Hamasaki Y, Takahashi Y, Itabashi Y, Kubota M, Hashimoto J, Oguchi H, Sakurabayashi K, Hyodo Y, Shinoda K, Kawamura T, Sakai K, Shishido S.: Transplantation of adult-size kidneys in small pediatric recipients: A single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2019;23(4):e13401.
  13. Hamasaki Y, Aikawa A, Itabashi Y, Muramatsu M, Hyoudou Y, Shinoda K, Takahashi Y, Sakurabayashi K, Mizutani T, Oguchi H, Kawamura T, Sakai K, Shishido S.: Efficacy of 2 Doses of Rituximab on B-Cell and Antidonator Antibody and Outcomes of ABO-Incompatible Living-Donor Pediatric Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(Suppl 1):105-109.
  14. Oguchi H, Sakai K, Yamaguchi Y, Mikami T, Nemoto T, Ohashi Y, Kawamura T, Muramatsu M, Itabashi Y, Shinoda K, Hyodo Y, Takahashi Y, Kawaguchi Y, Onishi H, Hamasaki Y, Shibuya K, Shishido S.: Vasa recta hyalinosis reflects severe arteriopathy in renal allografts. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(6):799-806.
  15. 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: Review of four patients who received living-donor renal transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(4):450-455.
  16. 濱崎祐子: 小児腎移植の Up to Date! -小児内科医の立場から-. *日本小児腎不全学会雑誌* 2019;39: 281-283
  17. 長順子、高橋侑希、佐野昌美、久保田舞、橋本淳也、高橋雄介、濱崎祐子、宍戸清一郎: 腎移植後の生活管理指導が困難な思春期症例に対する多職種協働による介入. *小児腎不全学会雑誌* 2019;39 : 265-267
  18. 本山治、山崎恵介、大橋靖、河村毅、濱崎祐子、宍戸清一郎、相川厚、酒井謙、飯高喜久雄、長谷川昭: Alport 症候群の 9 家系の臨床像. *日本小児腎不全学会誌* 2019;39 : 71-74
  19. 増田俊樹、濱崎祐子、久保田舞、橋本淳也、高橋雄介、村松真樹、酒井謙、宍戸清一郎: 若年性ネフロンろう様症状で発症し腎移植後にミトコンドリア病と診断した 1 例. *日本小児腎不全学会雑誌* 2019;39 : 153-156
  20. 大田敏之、藤井寛、白石泰尚、野間康輔、小野泰輔、小野浩明、神野和彦、濱崎祐子、宍戸清

一郎： 生体腎移植を行った 18p-症候群の 1 例からみた腎不全医療をめぐる問題. 日本小児腎不全学会雑誌 2019;38 : 127-129

## 2. 学会発表

- 濱崎祐子： 小児腎移植患児における怠業と拒絶 「アドヒアランス向上を目指して」. 第53回日本臨床腎移植学会, 東京都、浜松町, 2020/02
- 橋本淳也, 小口英世, 三上哲夫, 濱崎祐子, 高橋雄介, 久保田舞, 篠田和伸, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 大橋靖, 渋谷和俊, 山口裕, 宍戸清一郎, 酒井謙： 小児生体腎移植例の1年目プロトコル腎生検における髓放線障害の臨床病理学的検討. 第53回日本臨床腎移植学会, 東京, 2020/02
- 山岡達宏, 植田有紀子, 麻生敬子, 橋本淳也, 濱崎祐子, 高月晋一, 松裏裕行, 小原明： 溶連菌感染後急性糸球体腎炎を合併したリウマチ熱の 1 例. 第 6 6 0 回日本小児科学会東京都地方会懇話会, 東京, 2020/01
- 濱崎祐子, 橋本淳也, 宍戸清一郎： 小児腎不全医療の進歩と小児腎臓科医が抱える課題. 第41回日本小児腎不全学会学術集会, 高知市, 2019/11
- 本山治, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎, 飯高喜久雄： 9歳発症の膜性増殖性糸球体腎炎1型の長期経過と末期腎不全時の腎代替療法の検討. 第41回日本小児腎不全学会学術集会, 高知, 2019/11
- 高橋雄介, 中江悟司, 久保田舞, 橋本淳也, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 田中茂穂, 酒井謙： 小児慢性腎臓病患者における腎移植前後の基礎代謝量. 第41回日本小児腎不全学会, 高知, 2019/11
- 橋本淳也, 斎藤彰信, 荒井太一, 小口英世, 大橋靖, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 酒井謙： PD+HD 併用療法の継続可能期間の検討. 第25回日本腹膜透析医学会学術集会・総会, 広島, 2019/11
- 高橋雄介, 中江悟司, 橋本淳也, 久保田舞, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 田中茂穂, 酒井謙： 小児慢性腎臓病患者における基礎代謝量. 第49回小児外科代謝研究会, 大阪, 2019/10
- 高橋雄介, 西田優紀, 中江悟司, 橋本淳也, 久保田舞, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 田中茂穂, 酒井謙： 小児慢性腎臓病患者における腎移植前後の基礎代謝量. 日本移植学会総会, 広島市, 2019/10
- 西川健太, 篠田和伸, 水谷年秀, 櫻林啓, 米倉尚志, 小口英世, 高橋雄介, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎： 複数腎動脈を有する移植腎の術前評価と動脈吻合法に関する検討. 第55回日本移植学会総会, 広島市, 2019/10
- 村松真樹, 高橋雄介, 水谷年秀, 西川健太, 米倉尚志, 橋本淳也, 櫻林啓, 小口英世, 篠田和伸, 板橋淑裕, 河村毅, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎： 成人・小児腎移植におけるLaser speckle flowgraphyを用いた再灌流後血流の比較検討. 第55回日本移植学会総会, 広島市, 2019/10
- 高橋雄介, 濱崎祐子, 橋本淳也, 久保田舞, 小口英世, 水谷年秀, 篠田和伸, 酒井謙, 宍戸清一郎： 小児腎移植患者における、移植後バルガンシクロビル予防内服の有効性に関する検討. 第55回日本移植学会総会, 広島市, 2019/10
- 篠田和伸, 櫻林啓, 小口英世, 荒井太一, 西川健太, 米倉尚志, 高橋雄介, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎： 病

- 理的慢性活動性抗体関連型拒絶反応症例における腎機能と腎予後に影響する病理学的因子の検討. 第55回日本移植学会総会, 広島市, 2019/10
- 本山治, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎, 飯高喜久雄： 9歳発症の膜性増殖性糸球体腎炎1型の長期経過と末期腎不全時の腎代替療法の検討. 第49回日本腎臓学会東部学術大会, 東京都, 2019/10
  - 橋本淳也, 小口英世, 濱崎祐子, 高橋雄介, 久保田舞, 板橋淑裕, 河村毅, 村松真樹, 篠田和伸, 大橋靖, 宍戸清一郎, 酒井謙, 三上哲夫, 渋谷和俊, 山口裕： 小児生体腎移植例の1年目プロトコル腎生検におけるi-IFTAの臨床病理学的検討. 移植腎病理研究会 第23回学術集会, 名古屋, 2019/07
  - 橋本淳也, 濱崎祐子, 小口英世, 酒井謙, 宍戸清一郎： 治療介入時期の判断が困難であった巣状分節性糸球体硬化症の腎移植後再発の一例. 横浜市, 2019/06
  - 青木裕次郎, 佐藤裕之, 原田涼子, 濱田陸, 村松真樹, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 酒井謙： 小児腎移植の長期成績；単一施設における30年間の検討. 第62回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2019/06
  - 石森真吾, 石倉健司, 佐藤舞, 菊永佳織, 寺野千香子, 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)：インフルエンザウイルスワクチンによる再発減少効果. 第62回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2019/06
  - 濱田陸, 幡谷浩史, 泊弘毅, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬： 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療におけるB細胞枯渇と寛解維持の関係. 第62回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2019/06
  - 橋本淳也, 濱崎祐子, 増田俊樹, 久保田舞, 高橋雄介, 櫻林啓, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 酒井謙, 宍戸清一郎： 日本人小児腎移植患者における糸球体濾過量推算式の検証：標準化イヌリンクリアランス法による実測値との比較. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪府, 2019/06
  - 宍戸清一郎, 濱崎祐子： 小児腎移植の現況と展望. 日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪府, 2019/06
  - 出来沙織, 濱田陸, 赤峰敬治, 神垣佑, 白根正一郎, 泊弘毅, 南裕佳, 井口智洋, 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： 当院におけるネフローゼ状態を呈した紫斑病性腎炎の検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪府, 2019/06
  - 村松真樹, 水谷年秀, 濱崎祐子, 高橋雄介, 橋本淳也, 久保田舞, 増田俊樹, 櫻林啓, 兵頭洋二, 篠田和伸, 酒井謙, 宍戸清一郎： 低体重児における移植腎容積および糸球体サイズ変化と腎機能の検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪市, 2019/06
  - 菊永佳織, 濱田陸, 廣瀬文, 白根正一郎, 泊弘毅, 神垣佑, 赤峰敬治, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬： 小児腎移植患者の知能指数：腎移植前透析の有無による比較. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪府, 2019/06
  - 本山治, 山崎恵介, 大橋靖, 河村毅, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 相川厚, 酒井謙, 飯高喜久雄,

- 長谷川昭： Alport症候群の9家系の臨床像. 第122回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019/04
26. 村松真樹、水谷年秀、濱崎祐子、高橋雄介、橋本淳也、久保田舞、増田俊樹、櫻林啓、兵頭洋二、篠田和伸、酒井謙、宍戸清一郎：低体重児の移植腎容積変化に關与する要因検討. 第107回日本泌尿器科学会總會, 名古屋市, 2019/04
27. 酒井謙、小口英世、村松真樹、篠田和伸、荒井太一、斎藤彰信、濱崎祐子、宍戸清一郎、：生体腎移植ドナーの透析導入例について（腎移植内科研究会報告）. 第49回日本腎臓学会東部学術大会, 東京都, 2019/10
28. 濱崎祐子：小児CKD患者は十分な成長を獲得できるか？！—保存期から腎移植まで—. 第21回京都MEK研究会, 京都市, 2019/07
29. Yuko Hamasaki, Riku Hamada, Shinsuke Matsumoto, Masaki Muramatsu, Kunihiko Aya, Kenji Ishikura, Kazumoto Iijima : A cross-sectional nationwide survey of congenital and infantile nephrotic syndrome in Japan. 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice, Italy, 2019/10
30. unya Hashimoto, Yuko Hamasaki, Mai Kubota, Yusuke Takahashi, Kei Sakurabayashi, Yushihiro Itabashi, Masaki Muramatsu, Takeshi Kawamura, Ken Sakai, Seiichiro Shishido : Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children who underwent kidney transplantation. 18th congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice, Italy, 2019/10
31. Masaki Muramatsu, Toshihide Mizutani, Yuko Hamasaki, Yusuke Takahashi, Mai Kubota, Junya Hashimoto, Kei Sakurabayashi, Yoji Hyodo, Kazunobu Shinoda, Yoshihiro Itabashi, Takeshi Kawamura, Ken Sakai, Seiichiro Shishido : Comparison of live donor pre-transplant and recipient post-transplant kidney volumes in pediatric patients weighing less than 15kg. 10th congress of the International Pediatric Transplant Association, Vancouver, Canada 2019/05
32. Mai Kubota, Yuko Hamasaki, Toshiki Masuda, Junya Hashimoto, Yusuke Takahashi, Akinobu Saito, Rena Yuasa, Masaki Muramatsu, Ken Sakai, Seiichiro Shishido, Hirotaka Komaba, Masao Toyoda, Masafumi Fukagawa, : FGF23- $\alpha$ Klotho axis and phosphate metabolism in the early post-kidney transplantation period. International Pediatric Transplant Association, Vancouver, Canada, 2019/05
33. Yuko Hamasaki, Junya Hashimoto, Toshiki Masuda, Mai Kubota, Yusuke Takahashi, Hideyo Oguchi, Masaki Muramatsu, Takeshi Kawamura, Ken Sakai, Seiichiro Shishido : Combined treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. 10th Congress of the International Pediatric Transplant Association, Vancouver, Canada, 2019/05

#### 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