

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

平成30年(2018)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

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

石倉 健司……………3

II. 分担研究報告書

1. 研究全体の統括, 先天性腎尿路異常の全国医療水準の向上のための診療ガイドラインの普及・啓発活動

石倉 健司……………14

2. ギャロウェイ・モワト症候群に関する研究

上村 治……………19

3. エプスタイン症候群の診療ガイドの作成、ロウ症候群の診断基準の作成および遺伝子変異と表現型の関連性の解析

服部 元史……………22

4. アルポート症候群の啓発

中西 浩一……………25

5. 小児特発性ネフローゼ症候群の全国医療水準の向上のための診療ガイドラインの改定

丸山 彰一……………30

6. 先天性ネフローゼ症候群に関する研究

濱崎 祐子……………34

7. BOR 症候群の本邦における診療の現状について

伊藤 秀一……………38

8. 遺伝性腎疾患の原因遺伝子解析と臨床遺伝専門医の関与について

森貞 直哉……………41

9. Bartter 症候群/Gitelman 症候群: 診断基準の作成・遺伝子診断体制の確立・日本人患者の臨床的特徴の評価に関する研究

野津 寛大……………44

10. ネイルパテラ症候群 (爪膝蓋骨症候群) / LMX1B 関連腎症 に関する研究

張田 豊……………46

11. 小児特発性ネフローゼ症候群の全国医療水準の向上のための診療ガイドラインの改定

濱田 陸……………53

12. 希少疾病調査における疫学・生物統計学的方法論の適用と疾患データベース及び情報提供体制の構築に関する研究

金子 徹治……………58

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………63

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. ギャロウェイモット症候群 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。

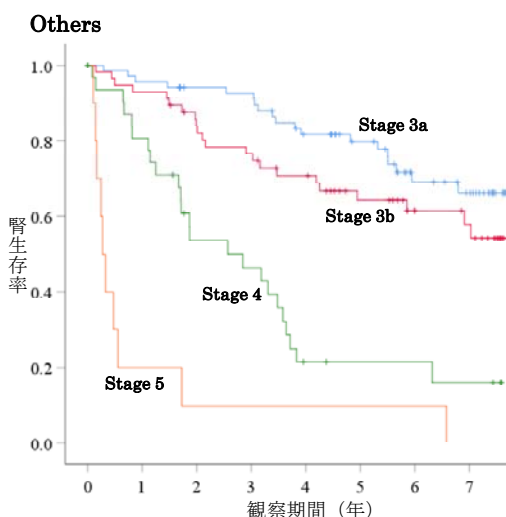
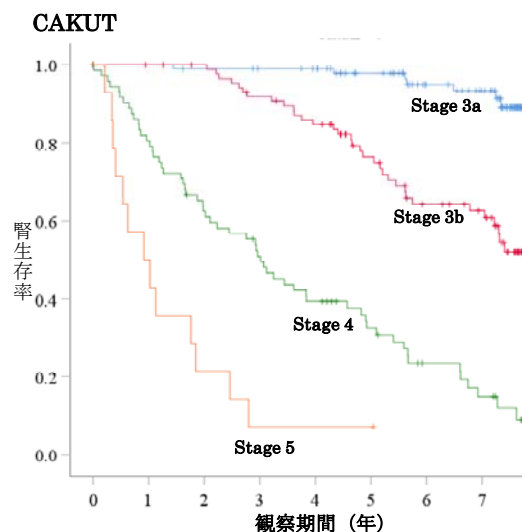
（倫理面への配慮）

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. 鯉耳腎症候群】

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鯉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スパネルによる 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

研究全体の統括，先天性腎尿路異常の全国医療水準の向上のための診療ガイドラインの普及・啓発活動

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
研究協力者 原田涼子 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 医員
研究協力者 菊永香織 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 医員

研究要旨

【研究目的】

低形成・異形成腎患者の医療費助成のため、低形成・異形成腎を指定難病に申請する。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。CAKUTのホームページならびにパンフレットを作成し患者向けに情報を公開する。

【研究方法】

「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、それぞれの論文について内容を吟味する。日本人小児の超音波測定上の腎サイズを多施設後方視的に収集する。

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を作成する。

【研究結果】

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本検索できた。英文論文は腎臓の体積を測定した論文が1本検索できた。

「CAKUT ホームページ（仮）」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。

【考察】

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、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。

A. 研究目的

CAKUT、特に低形成・異形成腎は発病の機構が明らかでなく、対症療法や症状の進行をおくらせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。生涯継続し進行する疾患である。低形成・異形成腎患者の医療費助成のため、低形成・異形成腎を指定難病に申請する。また、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サイズ基準値を策定する。

CAKUTのホームページならびにパンフレットを作成し患者向けに情報を公開する。

B. 研究方法

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

1. 日本人小児の超音波測定上の腎サイズの既報を収集する。
2. 日本小児腎臓病学会小児CKD対策委員会と協力し、日本人小児の腎サイズを多施設後方視的に収集する。

（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。

【患者向け情報の公開】

1. 既存の「低形成・異形成腎を中心としたCAKUTガイドライン」に準拠した内容でホームページを作成する
2. Web制作会社との連携
3. できあがったホームページの患者からのフィードバック

C. 研究結果

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

日本人小児の超音波測定上の腎サイズの論文は3本検索でき、いずれも和文のみであった。そのうち、4か月児のみ2806例を検討した研究があったが、そのほかの論文は年齢もしくは身長ごとに群分けしており、対象人数の総数が123-195人で、各群のn数は1-24人程度であった。腎臓の体積を測定した論文が英文で1本検索できたが長径、短径の結果の記載はなく、総数は161人で年齢ごとの各群のn数は2-10人であった。

【患者向け情報の公開】

以下の通り「CAKUTホームページ（仮）」の作成委員を選定し、作成会議を2回開催した。

作成委員：

国立成育医療研究センター 石倉健司
一宮医療療育センター 上村治
東邦大学 濱崎祐子
東京都立小児総合医療センター 原田涼子
東京都立小児総合医療センター 菊永佳織
東京都立小児総合医療センター 金子徹治

さらに、本ホームページの概略・内容を作成した。概略を以下に示す。

- 1 CAKUTとは
- 2 CAKUTでよくみられる病態
- 3 CAKUTの人にみられる症状
- 4 治療のこと
- 5 CAKUTの日常生活に関するQ&A
- 6 医療費の助成制度について
- 7 用語解説
- 8 役立つウェブサイト

D. 考察

本研究では、小児における末期腎不全の原因疾患の第一位である低形成・異形成腎患者の明確な診断基準の作成のため、日本人小児の超音波測定上の腎臓サイズ基準値の策定を行った。また、低形成・異形成腎を中心としたCAKUTの患者への情報公開のためのホームページ作成を行った。

今回の研究では、過去に同様の研究はあるものの、基準値を策定するには対象人数が少ないと考えられた。基準値策定のためには3か月から15歳までの小児を対象とし、乳児期は3か月ごと、1歳以上では1年ごとに群分けし、各群が20-30人ずつ含まれるように症例を集め、総数で1000人前後の腎サイズの検討が必要と考えられた。そのため、日本全国から症例数の多い5施設をピックアップし、腎機能障害がなく、腎サイズに影響のない疾患で腎エコーが行われた患者を対象に、後方視的に腎サイズを集計していく予定とした。本研究は、日本小児腎臓病学会小児CKD対策委員会と協力し、あいち小児保健医療総合センター内科部長の藤田直也先生を中心として研究を進めていく予定である。

一方CAKUTホームページは、低形成・異形成腎を中心としたCAKUT患者が日常生活において有用な情報を得られるよう、既存の「低形成・異形成腎を中心としたCAKUTガイドライン」に準拠した内容で原稿を作成した。今後は、Web制作会社と連携しイラストなどを多用したわかりやすく見やすい内容になるようホームページを完成させていく予定である。また、ホームページは印刷可能なものとし、日本全国の腎臓病医療に携わる医師が、患者

説明に使用できるような内容とするべく、今後パブリックコメントの募集や日本小児腎臓病学会の承認を得られるよう働きかけていく予定である。

E. 結論

過去に同様の研究はあるものの、基準値を策定するには対象人数が少なかった。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、患者向けの情報公開を積極的に行うとともに、患者にとって有用な情報が公開されているかどうかのフィードバックを行い、より患者のニーズにあった情報公開を続けていくことが重要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表
1. 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]
2. 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 7. [Epub ahead of print]
3. 原田涼子, 石倉健司. 末期腎不全の原因としてのCAKUT. 小児内科. 2017; 49(4): 484-487
4. 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. 2017; 70(6), 863-868
5. 坂口千穂, 幡谷浩史, 三上直朗, 寺野千香子, 久保田亘, 原田涼子, 濱田陸, 本田雅敬. 短期間に頻回に罹患した異なる起炎菌による腹膜炎と関連した腹膜炎に対し、腸内細菌のコントロールが奏効した1症例. 日本小児腎不全会誌. 2017; 38: 166-169
6. 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.
2017; 49(4): 484-487

7. 徳永孝史, 濱田陸, 金子昌弘, 菊永佳織, 大森教雄, 齋藤綾子, 井口智洋, 三上直朗, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 幡谷浩史, 本田雅敬.PD/HD併用療法が体液管理に有効であった男性例.日本小児PD・HD研究会雑誌. 2017; 29: 56-59

8. 原田涼子, 三上直朗, 菊地祐子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬.それぞれのPD・HD 地域によって異なる腎不全医療のあり方を考える 末期腎不全患児の健全な心身発育のための多職種のかかわり.日本小児PD・HD研究会雑誌. 2017; 29: 56-59

2. 学会発表

1. Terano C, Hamada R, Deki S, Nam Y, Saito A, Inoguchi T, Tokunaga T, Omori N, Harada R, Sakai T, Hataya H, Kasahara M, Honda M.Early isolated liver transplantation for primary hyperoxaluria type 1 with CKD stage 3 may preserve kidney function.13th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Kuala Lumpur, Malaysia, 2017年10月5日

2. Omori N, Hamada R, Inoguchi T, Saito A, Tokunaga T, Kaneko M, Mikami N, Kubota W, Terano C, Harada R, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M.A case of SLE developing during the follow-up of C3 glomerulonephritis. The15th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar 2017, 東京, 2017年4月8日

3. Terano C, Hamada R, Saito A, Inoguchi T, Tokunaga T, Omori N, Kaneko M, Kubota W, Mikami N, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Kasahara M, Honda M.Early isolated liver transplantation for primary hyperoxaluria type 1 with CKD stage3 may preserve kidney function. 第52回日本小児腎臓病学会学術, 東京, 2017年6月1~3日

4. Hamada R, Hataya H, Inoguchi T, Omori N, Saito A, Tokunaga T, Kaneko M, Mikami N, Kubota W, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Honda M.Comparison of clinical manifestations at diagnosis and long term prognosis in children with STEC-HUS and aHUS.第52回日本小児腎臓病学会学術, 東京, 2017年6月1~3日

5. Inoguchi T, Hamada R, Wataru Kubota W, Terano C, Harada R, Hataya H, Yamaguchi S, Yokokawa Y, Yuza Y, Komori H, Shimizu N, Honda M.Success of high dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation in a ped-

iatric case of anuria with neuroblastoma. 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Kualalumpur, 2017年10月7日

6. 大森教雄, 濱田陸, 井口智洋, 齋藤綾子, 徳永孝史, 金子昌弘, 三上直朗, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 幡谷浩史, 福澤龍二, 緒方謙太郎, 本田雅敬.「C3優位の補体持続低値を伴うC3腎症の経過中にSLEを発症した15歳女児の1例」第83回関東小児腎臓研究会, 東京, 2017年2月11日

7. 濱田陸, 佐藤裕之, 青木裕次郎, 原田涼子, 松井善一, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 穴戸清一郎, 本田雅敬. 小児悪性腫瘍治療後患者に対する腎移植16例の経験.第50回日本臨床腎移植学会, 神戸, 2017年2月15~17日

8. 原田涼子, 濱田陸, 青木裕次郎, 松井善一, 佐藤裕之, 日高義彦, 幡谷浩史, 本田雅敬. ECZで再発なく献腎移植を行えたFactor H関連aHUS第50回日本臨床腎移植学会, 神戸, 2017年2月15~17日

9. 久保田亘, 濱崎祐子, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 幡谷浩史, 本田雅敬.乳児6例におけるIV型尿細管性アシドーシス(Type IV RTA)の臨床的特徴. 第120回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017年4月14~16日

10. 三上直朗, 濱田陸, 大森教雄, 徳永孝史, 金子昌弘, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 幡谷浩史, 本田雅敬.リツキシマブ投与によりアレルギー性肺炎をきたした難治性ネフローゼ症候群の1例. 第120回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017年4月14~16日

11. 原田涼子, 稲葉泰洋, 橋本淳也, 久保田亘, 濱田陸, 幡谷浩史, 三山佐保子, 井原哲, 河野達夫, 本田雅敬.偶発的に発見された両側腎動脈狭窄による高血圧を呈した神経線維腫症1型の男児. 第120回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017年4月14~16日

12. 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14~16日

13. 幡谷浩史, 濱田陸, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 本田雅敬. 小児専門施設における腎疾患例の移行の実態. 第120回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017年4月14~16日

14. 久保田亘, 濱田陸, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 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, 東京, 2017年6月1~3日

15. 金子昌弘, 濱田陸, 徳永孝史, 大森教雄, 齋藤綾子, 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ANC A 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, 東京, 2017年6月1~3日
16. 大森教雄, 三上直朗, 井口智洋, 齋藤綾子, 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, 東京, 2017年6月1~3日
17. 内葉那子, 三上直朗, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 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, 東京, 2017年6月1~3日
18. 原田涼子, 濱田陸, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 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, 東京, 2017年6月1~3日
19. 後藤芳充, 上村治, 石倉健司, 佐藤舞, 坂井智行, 荒木義則, 濱崎祐子, 原田涼子, 藤田直也, 山川聡. 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, 東京, 2017年6月1~3日
20. 濱田陸, 幡谷浩史, 三上直朗, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 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26日~28日
21. 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26日~28日
22. 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.
23. 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16~18日
24. 井口智洋, 久保田亘, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 緒方謙太郎, 本田雅敬. 類似した出生環境だが異なる腎予後を辿った双胎児例. 第47回日本腎臓学会東部学術集会, 横浜, 2017年10月28~29日
25. 南裕佳, 原田涼子, 齋藤綾子, 三上直朗, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. HNF4A遺伝子R76W変異を有した遺伝性Fanconi症候群の男児例. 第47回日本腎臓学会東部学術集会, 横浜, 2017年10月28~29日
26. 三上直朗, 濱田陸, 南裕佳, 出来沙織, 徳永孝史, 齋藤綾子, 井口智洋, 大森教雄, 菊永佳織, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 楊國昌, 本田雅敬. 小児腹膜透析患者におけるイコデキストリン透析液の有用性. 第39回日本小児腎不全学会, 兵庫, 2017年9月21~22日
27. 徳永孝史, 濱田陸, 西田裕哉, 伊藤麻美, 金子昌弘, 大森教雄, 齋藤綾子, 井口智洋, 三上直朗, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 幡谷浩史, 本田雅敬. 血漿交換療法が奏効したマイコプラズマ感染後自己免疫性脳炎の1例. 第39回日本小児腎不全学会, 兵庫, 2017年9月21~22日
28. 出来沙織, 寺野千香子, 南裕佳, 大森教雄, 徳永孝史, 齋藤綾子, 井口智洋, 菊永佳織, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 腎腫大と高蛋白血症からシェーグレン症候群による尿細管間質性腎炎と診断した1女児例. 第39回日本小児腎不全学会, 兵庫, 2017年9月21~22日
29. 大森教雄, 三上直朗, 河野達夫, 出来沙織, 南裕佳, 井口智洋, 齋藤綾子, 徳永孝史, 菊永佳織, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 核医学検査で糸球体での蛋白漏出と尿細管での蛋白分解が示唆された低アルブミン血症の持続する無尿男児例. 第39回日本小児腎不全学会, 兵庫, 2017年9月21~22日
30. 齋藤綾子, 久保田亘, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 大森教雄, 徳永孝史, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児腹膜透析 (PD)患者におけるPDカテーテル出口部周囲の超音波検査所見に関する検討. 第31回日本小児PD・HD研究会, 札幌, 2017年11月2日~3日
31. 久保田亘, 濱田陸, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 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 (小児NS)におけるoverfilling/underfillingの病態と臨床的特徴 - レニン・アルドステロン(RA)系の視点による検討 -. 第18回東京腎炎・ネフローゼ研究会, 東京, 2017年6月24日
32. 齋藤綾子, 寺野千香子, 井口智洋, 大森教雄, 徳永孝史, 金子昌弘, 三上直朗, 久保田亘, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 免疫抑制治療中に感染性腸炎, 心筋炎を発症した全身性エリテマトーデスの一例. 第7回御茶ノ水カンファレンス, 東京, 2017年2月3日
33. 齋藤綾子, 原田涼子, 鈴木貴大, 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, 幡谷浩史, 本田雅敬. Clinical course of hypertension in children with nephrotic syndrome. PEDIATRIC CKD Seminar 2017, 東京, 2017年8月14日

34. 原田涼子, 他. 周術期のエクリズマブ投与で再発なく献腎移植を行う事ができた非典型溶血性尿毒症症候群の2例.第33回腎移植・血管外科研究会, 神奈川, 2017年7月7日
35. 出来沙織, 大森教雄, 南裕佳, 徳永孝史, 齊藤綾子, 井口智洋, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子,原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 後天性Gitelman症候群による代謝性アルカローシスと考えられたシェーグレン症候群の女児例.第39回日本小児体液研究会, 福岡, 2017年8月26日

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

ギャロウェイ・モワト症候群に関する研究

研究分担者 上村 治 一宮医療療育センターセンター長
研究協力者 笠原克明 名古屋第二赤十字病院小児腎臓科副部長
研究協力者 佐藤 舞 国立成育医療研究センター腎臓リウマチ膠原病科フェロー

研究要旨

【研究目的】

難病情報センターでは、ギャロウェイ・モワト症候群の2主徴を腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（難治性てんかん、精神運動発達遅滞）としている。この診断基準は暫定的なもので幅広く患者を集めることを目的としているため、腎障害と中枢神経症状を合併する他の疾患も含むものとなっている。今回、論文調査と全国診療実態調査をもとに、診断基準の整備を進める。

【研究方法】

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い、診断基準を整備した。

【結果】

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。

【考察】

論文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 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、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。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。

【結論】

ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準を整備することで、予後や原因・病態をより明確にすることができ、その普及・啓発により早期診断が可能となり適切な治療介入により患者の生命予後の改善が期待できる。

A. 研究目的

ギャロウェイ・モワト（Galloway-Mowat）症候群は、腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（難治性てんかん、精神運動発達遅滞）を2主徴とする。近年、臨床症状および病理組織学的に多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきており、ギャロウェイ・モワト症候群類似の疾患も報告され、鑑別が困難な例も散見される。

原因としては、腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測されているが、いまだ原因となる確定的な染色体異常や遺伝子変異は見つかっていない。

難病情報センターの診断基準の概略を述べると、「主症状（①中枢神経症状（難治性てんかん 精神

運動遅滞）、②腎障害（糸球体硬化症）が必須で、何らかの副症状（外表奇形、筋症状）を有するもの）であり、これは暫定的なもので幅広く患者を集めることを目的としているため、腎障害と中枢神経症状を合併する他の疾患も含むものとなっている。やや曖昧なこの基準をもとに疾患調査を行うよりも、中核をなす症状で調査を行うことで、疾患概念が明確になり遺伝子調査などにも貢献できるのではないかと考えた。今回全国の医師に当たって、診断基準が曖昧な中ではあるが本疾患の診療実態を確認し、診断に必須の症状をどのように考えるかを調査した。その上で、妥当な診断基準を整備したい。

B. 研究方法

以下の条件を満たす377施設、すなわち、①既

に「日本小児 CKD（慢性腎臓病）コホート研究（P-CKD 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。②500床以上の規模を有する施設。③大学病院。④小児専門病院のいずれかの施設に所属する医師を対象とした。

上記条件を満たす対象施設に 2017 年 12 月 12 日に調査用紙を送付し、実態および意識調査を行った。データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れて 2018 年 4 月までにデータセンター（EPクルーズ株式会社 臨床研究事業本部データセンター 2 部 2 課）に郵送とした。データセンターは、受領した年次調査をデータベース化し、集計を実施した。

意識調査については、各医師が診断に必須の症状をどう考えるかについて質問した。また、ギャロウェイ・モワト症候群の論文調査を行い、発現頻度の高い症状を抽出した。これらの結果を整理し診断基準を整備した。

（倫理面への配慮）

疫学調査に関しては、研究計画書を国立成育医療研究センターの倫理審査委員会で審議され、承認された（受付番号 1621）

C. 研究結果

これまで国内外に 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。

377 施設に送付し、296 施設（78.5%）から調査用紙を回収した。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。

D. 考察

論文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 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、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。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。

E. 結論

ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準を整備することで、その臨床像、予後や原因・病態をより明確にすることができ、その普及・啓発により早期診断が可能となり、適切な治療介入により患者の生命予後の改善が期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 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;11. [Epub ahead of print]
2. Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Kaneko T, Hibi Y, Yamasaki Y, Yamamoto M, Nakano M, Iwata N, Hibino S. Erratum to: Assessment of kidney function in children by enzymatic determination of 2-h or 24-h creatinine clearance: comparison with inulin clearance. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:1141.
3. Hibino S, Takeda A, Nishino I, Iwata N, Nakano M, Tanaka K, Yamakawa S, Nagai T, Uemura O. Severe Glomerular Endothelial Injury Associated with a Short D4Z4 Repeat on Chromosome 4q35. *Intern Med*. 2017;56: 1849-1853.
4. Kuroyanagi Y, Gotoh Y, Kasahara K, Nagano C, Fujita N, Yamakawa S, Yamamoto M, Takeda A, Uemura O. Effectiveness and nephrotoxicity of a 2-year medium dose of cyclosporine in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: determination of the need for follow-up kidney biopsy. *Clin Exp Nephrol* [Epub ahead of print] 2017 Jul 11.
5. 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* 2017;22: 494-497.
6. Nakano M, Uemura O, Honda M, Ito T, Nakajima Y, Saitoh S. Development of tandem mass spectrometry-based creatinine measurement using dried blood spot for newborn mass screening. *Pediatr Res* 2017;82:237-243.
7. Yamasaki Y, Uemura O, Nagai T, Yamakawa

S, Hibi Y, Yamamoto M, Nakano M, Kasahara K, Bo Z.

Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children. *Pediatr Int* 2017;59:786-792.

8. Nagai T, Uemura O, Kaneda H, Ushijima K, Ohta K, Gotoh Y, Satomura K, Shimizu M, Fujieda M, Morooka M, Yamada T, Yamada M, Wada N, Hashimoto Y. The true distribution volume and bioavailability of mizoribine in children with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:884-888.

9. Hibino S, Nagai T, Yamakawa S, Ito H, Tanaka K, Uemura O. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in children with clinically stable idiopathic nephrotic syndrome receiving cyclosporine. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:152-158.

10. 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* 2018 Jan;25 [Epub ahead of print]

11. Uemura O, Iwata N, Nagai T, Yamakawa S, Hibino S, Yamamoto M, Nakano M, Tanaka K. Influence of thyroid function on glomerular filtration rate and other estimates of kidney function in two pediatric patients. *CEN Case Rep* 2017;7:169-173.

12. Yamakawa S, Nagai T, Uemura O. Down syndrome and mild kidney dysfunction. *Pediatr Int* 2018;60:391-393.

13. 上村 治 CKD(chronic kidney disease)の概念 *小児内科* 2017;49:473-478.

14. 上村 治 胎児・新生児と腎泌尿器疾患 新生児、小児の腎機能評価 *腎臓内科・泌尿器科* 2017;5:379-387.

15. 高見 精一郎, 野口 眞弓, 東野 督子, 森田 一三, 平野 二郎, 上村 治. 日本赤十字豊田看護大学におけるアクティブラーニング支援のための機器導入と利用の状況. *日本赤十字豊田看護大学紀要* 2017;12:51-56.

16. 河口 亜津彩, 藤田 直也, 内田 博之, 真島 久和, 山口 玲子, 伊藤 創太郎, 日比野 聡, 山川 聡, 上村 治. 大量タイダール療法(large-dose cyclic TPD)による腹膜透析継続期間と腹膜機能についての臨床的検討. *日本小児腎不全学会雑誌* 2017;37:105-108.

17. 上村 治. 各種疾患の移行医療 慢性腎不全 *腎臓内科・泌尿器科* 2017;6:267-272.

18. 上村 治. 検査のコツ 血清クレアチニン値、年齢、性別でわかる腎機能(eGFR) *小児内科* 2017;49:1335-1343.

2. 学会発表
なし

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

エプスタイン症候群の診療ガイドの作成、
ロウ症候群の診断基準の作成および遺伝子変異と表現型の関連性の解析

研究分担者 服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科・教授

研究要旨

【研究目的】

エプスタイン症候群につき、全国調査をもとにした追跡調査を行い、臨床像の解析を行うとともに、診療ガイドを作成する。ロウ症候群の臨床的な診断基準を作成し、遺伝子型と臨床像の関連性を明らかにする。

【研究方法】

エプスタイン症候群の過去の全国調査等をもとに、追跡調査を行い、腎代替療法導入後も含めた長期予後を解析する。また、これらの情報および文献検索をもとに診療ガイドを作成する。ロウ症候群については、すでに集積した者データをもとに、診断基準案を作成する。遺伝子解析を行い臨床像との関連性を解析する。両疾患とも、本研究班による全国医療施設調査によって把握された新規患者の情報も利用する。

【結果】

全国医療施設調査を行い、両疾患の診療状況を把握した。エプスタイン症候群の追跡調査票の質問内容を確定し、診療ガイドの骨子を作成した。またロウ症候群の診断基準案を作成した。

【考察】

エプスタイン症候群の診療ガイド作成、ロウ症候群の診断基準作成により、疾患の認知度が高まり診療体制の整備につながると考えられる。

A. 研究目的

エプスタイン症候群は巨大血小板性血小板減少症、進行性腎障害、難聴を呈する希少難治性疾患である。本邦における診断基準が確立し難病に指定されているが、その腎代替療法導入後も含めた診療体制が整備されているとは言えない。本研究では、全国調査をもとにした追跡調査を行い、長期予後を含めた遺伝子型ごとの臨床像の解析を行うとともに、診療ガイドの作成により長期フォローにおける診療体制の整備を目的とする。

ロウ症候群は先天性白内障、精神発達遅滞、Fanconi症候群を特徴とするX連鎖性遺伝疾患である。診断基準が確立しておらず、長期予後を含めた臨床像の詳細は分かっていない。本研究では、診断基準を作成し、遺伝子解析と合わせて成人患者も含めた臨床像の解析を行う。

B. 研究方法

他の疾患とともに、「小児腎領域の希少難治性腎疾患に関する全国医療施設調査」を実施した。疫学調査は、以下の条件を満たす377施設を対象とした。すなわち、①既に「日本小児CKD（慢性腎臓病）コホート研究（P-CKD 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。②500床以上の規模を有する施設。③大学病院。④小児専門病院

上記条件を満たす対象施設に2017年12月12日に調査用紙を送付し、施設調査を行った。データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れて2018年4月までにデータセンター（EP クルーズ

株式会社 臨床研究事業本部データセンター2部2課）に郵送とした。データセンターは、受領した年次調査をデータベース化し、集計を実施した。

エプスタイン症候群については、平成23年度に施行された調査用紙を参考に追跡調査票を作成し、その後の7年間のフォローデータを集積する。具体的な調査内容は、平成24年度から30年度に至るまでの身長、腎機能、蛋白尿量、聴力検査の推移、アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用していればその量と期間、腎代替療法の有無と種類、末期腎不全に至った時期、透析導入または腎移植に際しての合併症とする。これらの調査結果と文献的検索を踏まえ、診療ガイドを作成する。

ロウ症候群については、平成27～28年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「尿管管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査（H27-難治等(難)一般-037）（研究代表者：三浦健一郎）」で収集した患者データをもとに、診断基準案を作成する。

これらの調査で得られた患者を対象として遺伝子解析・臨床像の解析を行う。

（倫理面への配慮）

全国医療施設調査に関しては、研究計画書を国立成育医療研究センターの倫理審査委員会で審議され、承認された（受付番号1621）。エプスタイン症候群の追跡調査については東京女子医科大学の倫理委員会で審議され、承認された（承認番号

4793)。ロウ症候群の遺伝子解析については、「腎臓疾患における遺伝子変異の同定」として東京女子医科大学の倫理委員会に申請中である。

C. 研究結果

エプスタイン症候群に関しては、全国医療施設調査での296施設からの回答のうち、15施設(5.07%)が診療ありで、内訳は1例(9施設、3.04%)、2-5例(6施設、2.03%)であった。20歳以上の症例の診療ありが3施設(1.01%)であった。遺伝子解析を希望するとした施設が62施設(20.95%)であった。

診療ガイドの骨子は、文献検索を参考とした結果、疾患概念・定義、病因・病態生理、臨床徴候、疫学、予後、診断総論、診断各論(診断基準、病理、遺伝子解析、末梢血塗抹標本染色)、治療総論、治療各論(保存期管理、腎代替療法)、腎外徴候、遺伝カウンセリング、妊娠・出産時の問題とした。今後アンケート調査結果と合わせて具体的な内容を作成していく。

ロウ症候群に関しては、全国医療施設調査での296施設からの回答のうち、53施設(17.91%)が診療ありで、内訳は1例(36施設、12.16%)、2-5例(14施設、4.73%)、6例以上(3施設、1.01%)であった。20歳以上の症例の診療ありが8施設(2.70%)であった。遺伝子解析を希望するとした施設が79施設(26.69%)であった。

また、「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」において、ロウ症候群では低分子蛋白尿(尿 β_2 MG $>5000 \mu\text{g/L}$)、白内障、精神発達遅滞を100%に認め、診断基準案を表の通り作成した。

表 ロウ症候群の診断基準案

下記のすべてを満たすもの

1. 低分子蛋白尿(尿 β_2 MG $>5000 \mu\text{g/L}$)
2. 白内障
3. 精神発達遅滞

D. 考察

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。

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 β_2 MG $>5000 \mu\text{g/L}$)あり、その他の症候の頻度は比較的であった。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。

E. 結論

全国医療施設調査を施行し、患者の診療数の情報を得た。エプスタイン症候群の追跡調査票を確定し、診療ガイドの骨子を作成した。ロウ症候群の診断基準案を作成した。今後、さらに患者を集積し、長期予後を含めた遺伝子型と臨床像の関連性の解析を行う必要がある。

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

- 1) 三浦健一郎、服部元史. 遺伝性尿細管機能異常症の up to date. 日児腎誌 31: 12-20, 2018
- 2) 三浦健一郎、服部元史. 巨大血小板性血小板減少症(Epstein症候群、Fechtner症候群). 腎と透析 84:585-589, 2018
- 3) Hattori M: Hemoglobin target in children with chronic kidney disease: valuable new information. Kidney Int 91:16-18 2017
- 4) 服部元史: 小児期発症慢性腎疾患患者の移行医療の現状. 腎臓内科・泌尿器科 6:181-186, 2017
- 5) 服部元史: 小児 AKI. 腎と透析 83:435-440, 2017
- 6) 服部元史: 小児腎移植患者の移行医療. 日本小児腎不全学会雑誌 37:10-15, 2017
- 7) 服部元史: 小児 CKD の成長障害とその対応. 成人病と生活習慣病 47: 773-779, 2017
- 8) 服部元史: 小児慢性腎不全(とくに末期腎不全)診療の動向. 小児腎臓病学(日本小児腎臓病学会編集), p 391-396、診断と治療社、2017
- 9) 服部元史: 小児患者に対する透析. 血液浄化療法ハンドブック[2017](透析療法合同専門委

- 員会 企画・編集)、p 261-279、協同医書出版社、2017
- 1 0) 芦田明、服部元史：小児から成人への移行腎と透析. 82 : 585-588, 2017
 - 1 1) 菅原典子、倉嶋彩、真田覚、天田憲利、石塚喜世伸、服部元史：小児末期腎不全患者の地域における移行医療の現状とその課題 日本小児腎不全学会雑誌. 37:218-221 , 2017
 - 1 2) 三浦健一郎、服部元史：Dent 病. 小児科診療 2017 増刊 : 331-333, 2017
 - 1 3) 三浦健一郎、服部元史. 全身性疾患としての遺伝性腎疾患. 小児内科 49: 497-503, 2017
 - 1 4) 三浦健一郎、服部元史. 小児臨床検査のポイントー尿蛋白/Cr、尿中微量アルブミン、尿中β2ミクログロブリン、尿中α1ミクログロブリン、尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ、尿アミノ酸. 小児内科 49 増:18-21, 2017
 - 1 5) 三浦健一郎、服部元史：Dent 病, Fanconi 症候群. 腎疾患・透析 最新の治療 2017-2019 (編集 山縣邦弘, 南学正臣) pp.198-200, 南江堂, 東京, 2017
2. 学会発表
 - 1) 服部元史:本邦小児末期腎不全診療の概要. 第62回日本透析医学会学術集会・総会 シンポジウム13 2017 横浜
 - 2) 服部元史: 小児腎不全の治療. 平成29年度透析療法従事職員研修 2017 大宮
 - 3) Miura K, Harita Y, Ishizuka K, Kanda S, Sato A, Isojima T, Igarashi T, Hattori M. Nation-wide survey of genetic disorders with low molecular weight proteinuria—proposal of Japanese diagnostic criteria. The 52nd Japanese Society for Pediatric Nephrology, Tokyo, June 2, 2017
 - 4) Miura K, Harita Y, Ishizuka K, Yabuuchi T, Kaneko N, Kanda S, Sato A, Isojima T, Igarashi T, Hattori M. Clinical overview and long-term prognosis of Dent disease and Lowe syndrome in Japan. American Society of Nephrology Kidney Week 2017, New Orleans, November 4, 2017
 - 5) 三浦健一郎、服部元史：小児 CKD と運動. 第7回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, つくば, 2017年2月18日
 - 6) 三浦健一郎、服部元史：小児の血液透析～現状と未来～ 第62回日本透析医学会学術集会, 横浜, 2017年6月18日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
なし

アルポート症候群の啓発

研究分担者 中西浩一 琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座・教授

研究要旨

【研究目的】

アルポート症候群診療につき、①ガイドラインの作成、ガイドラインの普及・啓発・改訂、②Web の作成、③診療可能な病院リストの作成、④患者さん向け資料の作成、などを実施する。

【研究方法】

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に則り、診療ガイドライン作成を完了する。また、患者さん向け資料を作成する。他の疾患と一緒に、全国調査を実施する。

【結果】

「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。全国調査を実施し、結果を得た。

【考察】

これまで継続的にアルポート症候群に取り組むことにより、充実した活動ができています。「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」が上梓され、近々、Minds にも収載予定である。今後の更なる普及が重要である。

【結論】

アルポート症候群につき、診療ガイドラインが完成し、本疾患啓発に大いに貢献すると考えられる。

A. 研究目的

本研究班は、主に小児期に発症する腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象として、①ガイドラインもしくはガイドの作成、ガイドラインの普及・啓発・改訂、②Web の作成、③診療可能な病院リストの作成、④患者さん向け資料の作成、などを行い、対象疾患に関する情報や研究成果を患者及び国民に広く普及することを目的とする。また、既に構築されている小児慢性腎疾患(CKD)患者(CAKUT やネフロン癆等が大半をしめる)の登録事業をさらに発展させ、コホート研究としてデータを活用することにより、重症化の危険因子、予後関連因子、予後追跡調査等に関する研究を疾患横断的に行い、腎・泌尿器系の希少・難治性疾患患者の向上や政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指す。

本分担研究者は腎・泌尿器系の希少・難治性疾患の内、アルポート症候群を継続的に担当している。アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎で感音性難聴と特徴的眼病変を合併することがあり、若年末期腎不全の主因である。アルポート症候群の欧米での頻度は5000人に1人とされているが、わが国での発症頻度は明らかになっていないのが現状であった。そこで、先に本分担研究者等は、わが国におけるアルポート症候群の患者数を把握し発症頻度を推定することを目的として、既存の診断基準を改変してより精度のたかい診断基準を作製し、その診断基準により本邦初の患者数調査を実施した。さらにそのデータの詳細な解析を行い、本疾患の現状を明らかにした。その後、指定難病

認定等にも堪え得る診断基準とするため診断基準を改訂した。この診断基準は日本小児腎臓病学会の認定を受けている。

本研究班の目的の大きな柱の一つである診療ガイドライン作成について、平成29年6月13日に「アルポート症候群診療ガイドライン2017」を上梓しており、近々、Mind に収載予定である。今後は、更なる普及・啓発・改訂を進める。

B. 研究方法

①これまでに既存の国際的診断基準に基づき、さらに診断精度の高い診断基準を作製しており、その診断基準に基づき全国のアルポート症候群患者を対象とするアンケート調査を実施した。その結果なども含め、今年度は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」に則り、診療ガイドライン作成を完了した。

②患者さん向け資料の原案を作成した。今後、本資料を完成させ、作成中の本研究班のホームページなどで公開予定である。

③他の疾患と一緒に、全国調査を実施した。疫学調査は、以下の条件を満たす377施設を対象とした。すなわち、1)既に「日本小児CKD(慢性腎臓病)コホート研究(P-CKD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、2)500床以上の規模を有する施設。3)大学病院、4)小児専門病院。

上記条件を満たす対象施設に 2017 年 12 月 12 日に調査用紙を送付し、施設調査を行った。データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れて 2018 年 4 月までにデータセンター（EP クルーズ株式会社 臨床研究事業本部データセンター2 部 2 課）に郵送とした。データセンターは、受領した年次調査をデータベース化し、集計を実施した。

（倫理面への配慮）

疾患啓発活動や診療ガイドライン等の作成は、倫理面の問題はない。疫学調査に関しては、研究計画書を国立成育医療研究センターの倫理審査委員会で審議され、承認された（受付番号 1621）。

C. 研究結果

①本研究班の目的の大きな柱の一つである診療ガイドライン作成につき、平成 29 年 6 月 13 日に「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を上梓し、近々、Mind に収載予定である。今後は、更なる普及・啓発・改訂を進める。

②疾患啓発普及をめざし「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。

患者さん・ご家族のためのアルポート症候群 Q&A

1) どのような病気ですか？

アルポート症候群（Alport 症候群）は遺伝する慢性腎炎で、しばしば末期腎不全へと進行します。慢性腎炎というのは、何の症状も無いけれど血尿や蛋白尿が持続的にみられ、少しずつ腎臓の機能が悪くなっていく状態です。末期腎不全というのは、腎臓の機能が悪くなり元に戻らない状態で、透析や腎移植が必要になります。

アルポート症候群では、難聴や眼の病気を合併することが特徴です。しかし、これらが無くてもアルポート症候群と診断される場合もあります。

南アフリカ人の Cecil Alport 医師が家族性に慢性腎炎を認めるイギリス人の大家族で、男性患者さんが女性患者さんより重症である点、および、慢性腎炎を有する患者さんではしばしば難聴を合併する点を初めて報告し、この病名がつけられました。

2) どのように見つかるのですか？

多くは健診の検尿で血尿を指摘され、発見されます。家族に同じ病気の人がいる場合は、予め検尿をすることによって発見される場合もあります。最も頻度の高い COL4A5 遺伝子の変異による X 連鎖型アルポート症候群では、男の子は生まれた時から血尿を認めることが多いので、血尿の程度が

強い場合はオムツの色が赤っぽいことでみつかることもあります。

3) どのように診断されるのですか？

ほとんどの場合、腎臓の組織を直接採取して調べる腎生検という検査で確定診断することが可能です。本邦ではこの方法が通常の医療保険制度によって実施されます。場合によっては、皮膚の組織を採取して調べる皮膚生検という検査で診断できることもあります。腎生検と比較して皮膚生検は身体の負担が軽いので、腎生検ができない場合などに役立つことがあります。また、アルポート症候群は遺伝病ですので、遺伝子を調べることでより確定診断およびその遺伝形式に関して調べることができます。遺伝子変異の種類と重症度に関係があることもすでに分かっており、遺伝子診断が重症度の判定に役立つこともあります。ただし、これらの検査を行っても診断がつかないこともあります。今のところ皮膚生検による診断や遺伝子解析は通常の医療保険制度ではできません。

4) どのように遺伝するのですか？

一般的に遺伝の形式は 3 つあり、アルポート症候群はいずれの形式も存在します。最も頻度の高いのは COL4A5 遺伝子の変異による X 連鎖型アルポート症候群で、この場合、男性患者さんでは女性患者さんに比べて明らかに重症の症状を呈します。また、比較的まれではありますが、COL4A3 遺伝子や COL4A4 遺伝子の変異により、常染色体優性型や常染色体劣性型の遺伝もみられます。それぞれの特徴は以下の表の通りです。ただし、どの病型におきましても非典型的に重症の患者さんや軽症の患者さんがいることに注意が必要です。

遺伝形式	原因遺伝子	頻度	末期腎不全到達年齢
X 連鎖型	COL4A5	80%	男性 平均 25 歳 女性 40 歳で 12%
常染色体劣性型	COL4A3 または COL4A4	15%	平均 21 歳 (男女同じ)
常染色体優性型	COL4A3 または COL4A4	5%	平均 60 歳前後 (男女同じ)

85～90%の患者さんは家族にも腎炎の方がいます。残りの 10～15%は家族歴がなく、遺伝子の突然変異により発症します。突然変異により発症した患者さんの場合でも、次の世代に病気が遺伝し

ます。

5) どのような症状がでますか？

以下のような症状が見られます。

<慢性腎炎>

典型例では幼少期から血尿を認めます。ふつうは見た目では尿に血液が混じっていることは分からず、尿検査で初めて血尿を指摘されます。しかし、風邪を引いた際に肉眼的血尿と呼ばれる褐色またはコーラ色の尿が出ることがあります。年齢とともに蛋白尿がみられはじめ、非常にゆっくりした経過で末期腎不全へと進行していきます。最も頻度の高い *COL4A5* 遺伝子の異常に伴う X連鎖型アルポート症候群では、男性では 40 歳までに約 90% の患者さんが末期腎不全に進行します。一方、女性では 40 歳までに約 10% の患者さんが末期腎不全へと進行します。末期腎不全へと進行した際は、透析や腎移植など、腎代替療法と呼ばれる治療が必要です。

<難聴>

生下時や幼少期に認めることはありません。しかし、最も頻度の高い *COL4A5* 遺伝子の異常に伴う X 染色体連鎖型アルポート症候群では、男性ではほとんどの場合 10 歳以降に発症し、最終的には 80% の患者さんで難聴を認めます。一方女性では 20% の患者さんに認めます。

<眼合併症>

白内障や円錐水晶体などを認めることがあります。最も頻度の高い *COL4A5* 遺伝子の異常に伴う X 染色体連鎖型アルポート症候群では、男性では約 3 分の 1 の患者さんに認めると報告されています。一方、女性においては非常にまれと考えられています。

<びまん性平滑筋腫>

非常にまれな合併症で、良性腫瘍を発症します。食道に最もよく見られ、その他、女性生殖器、気管にも見られることがあります。

6) どのように治療されるのですか？

現在まで根治的治療法はありません。治療方針としてはいかに末期腎不全への進行を抑えるかに焦点が当てられています。具体的には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬と呼ばれる薬の内服により、腎不全進行抑制効果（腎保護効果）を期待して治療を行います。治療開始は血尿に加え蛋白尿を認めはじめた時期とすることがほとんどですが、海外からは男

性患者においては診断がつき次第すぐに内服開始をすすめる報告もあります。

7) どのような経過をたどるのですか？

X 連鎖型の男性患者さんでは高頻度に末期腎不全へと進行します。男性患者さんの末期腎不全到達平均年齢は 25 歳くらいと報告されており、その後、血液透析や腎移植などの腎代替療法が必要となります。また難聴により補聴器を必要とすることもあります。

8) 普段の生活に気をつけるべきことはありますか？

腎機能障害を認めない時期においては、原則的に通常の日常生活を送ることができ、生活上の制限は必要ありません。運動制限や食事制限も不要です。尿に蛋白が漏れるからといって、蛋白を制限したり過剰に摂取したりする必要はありません。ただし、尿潜血に加え尿蛋白を認める患者さんでは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の内服加療を行うことがすすめられています。これらの薬には脱水になりやすいという副作用があり、内服中は脱水に注意が必要です。

腎機能が正常な時期でも、尿に大量に蛋白が漏れるとむくみがみられる場合があります。その場合は運動量の調節が必要です。また、経過中に高血圧がみられたら、塩分制限を考慮することもあります。

腎機能が低下しはじめると、その程度により運動制限や食事制限が必要になることもありますが、過剰な制限はよくありません。特にお子さんで成長期にある時期には発育の問題がありますので、原則的に蛋白制限などの食事制限はしません。

9) 妊娠はできますか？

X 連鎖型アルポート症候群の女性患者さんにおいては、多くは妊娠可能な時期に腎不全はありませんので妊娠・出産は通常どおり可能です。ただし、X 連鎖型でも重症例や常染色体劣性型の場合、腎機能に応じた対応が必要であり、容易とは言えない場合もあります。

先述のアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬には催奇形性があり、拳児を希望する場合にはこれらの薬を中止する必要があります。

【この病気に関する資料・関連リンク】

・小児慢性特定疾病情報センター

https://www.shouman.jp/disease/details/02_02_012/Alport

- ・難病情報センター

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4348>

- ・Syndrome Foundation ホームページ（日本語の選択も可能）

<http://alportsyndrome.org>

③他の疾患と一緒に、全国調査を実施した。

上述の基準を満たす 377 施設に送付し、296 施設（78.5%）から調査票を回収した。アルポート症候群についての結果は以下の通りである。

4. アルポート症候群				
診療の有無 0:なし, 1:あり				
ALP1_1	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント
非該当, 空欄, チェック無し	9	3.04	9	3.04
0	178	60.14	187	63.18
1	109	36.82	296	100
診療の有無 「あり」 症例数 1:1例, 2:2-5 例, 3:6 例以上				
ALP1_2	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント
非該当, 空欄, チェック無し	189	63.85	189	63.85
1	23	7.77	212	71.62
2	57	19.26	269	90.88
3	27	9.12	296	100
診療の有無 「あり」 20歳以上の症例の診療 0:なし, 1:あり				
ALP1_3	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント
非該当, 空欄, チェック無し	219	73.99	219	73.99
0	49	16.55	268	90.54
1	28	9.46	296	100
アルポート症候群診療ガイドライン 2017 をご存じですか 0:いいえ, 1:はい, 2:その他, 3:不明, 99:解析済み				
ALP2	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント
非該当, 空欄, チェック無し	111	37.5	111	37.5
0	51	17.23	162	54.73
1	134	45.27	296	100
アルポート症候群診療ガイドライン 2017 を読まれたことがありますか 0:いいえ, 1:はい, 2:その他, 3:不明, 99:解析済み				
ALP3	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント
非該当, 空欄, チェック無し	115	38.85	115	38.85
0	82	27.7	197	66.55
1	99	33.45	296	100
アルポート症候群診療ガイドライン 2017 を実臨床で活用しますか 0:いいえ, 1:はい, 2:その他, 3:不明, 99:解析済み				
ALP4	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント
非該当, 空欄, チェック無し	121	40.88	121	40.88
0	50	16.89	171	57.77
1	125	42.23	296	100

D. 考察

これまで継続的にアルポート症候群に取り組むことにより、充実した活動ができています。具体的には、国際的に認められた既存の診断基準を改良し、診断精度の向上と診断の簡便さを実現した診断基準が作成されている。アルポート症候群を IV 型コラーゲン異常と捉え、明らかに異質の疾患を含む古典的疾患概念からの離脱を図り、より実臨床に近い形で診断作業を進める方法の促進を目指している。既存の診断項目を IV 型コラーゲン異常に応じた項目のみとし、さらに、それぞれの項目に重み付けをすることにより、より実臨床に即した診断基準とした。実際の診断精度の向上については今後の検証が必要であるが、このような診断基準はこれまで作製されておらず、今後広く普及することが期待される。さらに、この診断基準はこれまでに改訂されており、成人期における疾患

経過にも考慮し、まれな事例ではあると考えられるが血尿の消失する症例などにも対応できるようになっている。また、種々の状況、文献の検索により血尿の持続期間を明らかとし、使用の便を図られている。さらに、明らかに他疾患によると考えられる徴候の混入を防ぐために、注記を追加されている。

本研究班の目的の大きな柱の一つである診療ガイドライン作成については、平成 29 年 6 月 13 日に「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を上梓し、近々、Mind に掲載予定である。その普及状況を全国調査の結果から考察すると、更なる普及・啓発・改訂を進める必要がある。Mind に掲載されれば、それらが促進されると考えられる。

E. 結論

アルポート症候群につき、診療ガイドラインが完成し、本疾患啓発に大いに貢献すると考えられる。患者・家族のための試料の作成を進めており、患者・家族への疾患啓発の促進に寄与する。本研究班全体でのホームページ作成や診療可能な病院リストの作成などが今後の課題である。

F. 健康危険情報

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, Nozu K, Renieri A, Rheault M, Wang F, Gross O. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018 May;93(5):1045-1051.
2. Yokota K, Nozu K, Minamikawa S, Yamamura T, Nakanishi K, Kaneda H, Hamada R, Nozu Y, Shono A, Ninchoji T, Morisada N, Ishimori S, Fujimura J, Horinouchi T, Kaito H, Nakanishi K, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Iijima K. Female X-linked Alport syndrome with somatic mosaicism. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Oct;21(5):877-883.
3. Nozu K, Minamikawa S, Yamada S, Oka M, Yanagita M, Morisada N, Fujinaga S, Nagano C, Gotoh Y, Takahashi E, Morishita T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, Nakanishi K, Vorechovsky I, Iijima K. Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis. *J Hum Genet.* 2017 Jul;62(7):733-735.
4. Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, Nozu Y, Ye

- MJ, Shono A, Yamanouchi S, Minamikawa S, Morisada N, Nakanishi K, Shima Y, Yoshikawa N, Ninchoji T, Morioka I, Kaito H, Kazumoto Iijima K. Natural history and genotype- phenotype correlation in female X-linked Alport syndrome. *Kidney Int Rep.* 2017 May 4;2(5):850-855
5. Nozu K, Iijima K, Igarashi T, Yamada S, Kralovicova J, Nozu Y, Yamamura T, Minamikawa S, Morioka I, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi K, Vorechovsky I. A birth of bipartite exon by intragenic deletion. *Mol Genet Genomic Med.* 2017 Mar 1;5(3):287-294.
2. 学会発表
1. Tomohiko Yamamura, Kandai Nozu, Junya Fujimura, Tomoko Horinouchi, Keita Nakanishi, Shogo Minamikawa, Akemi Shono, Takeshi Ninchoji, Hiroshi Kaito, Yuko Shima, Koichi Nakanishi, Kazumoto Iijima. A comprehensive diagnosis by targeted sequencing for clinically suspected Alport syndrome patients in Japan. 13th Asian Congress of Pediatric Nephrology in conjunction with the 39th Malaysian Paediatric Association Annual Congress Incorporating the 2nd IPNA/AsPNA Junior Masterclass, Shangri-La Hotel Kuala Lumpur, Malaysia. 2017年10月
 2. Tomohiko Yamamura, Kandai Nozu, Junya Fujimura, Tomoko Horinouchi, Keita Nakanishi, Shogo Minamikawa, Akemi Shono, Takeshi Ninchoji, Hiroshi Kaito, Yuko Shima, Koichi Nakanishi, Kazumoto Iijima. A comprehensive diagnosis by targeted sequencing for clinically suspected Alport syndrome patients in Japan. 50th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. 2017年11月 (Publication only)
 3. 中西浩一「こどもの腎臓の病気」171021沖縄小児科学会市民公開講座沖縄県立博物館・美術館博物館講座室
 4. 中西浩一. シンポジウム8 小児腎移植と遺伝子検査 Alport症候群のドナー選択. 第51回日本臨床腎移植学会. 2018年2月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当無し。
 3. その他
該当なし。

小児特発性ネフローゼ症候群の全国医療水準の向上のための診療ガイドラインの改定

研究分担者 丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科学・教授

研究要旨

【研究目的】

小児特発性ネフローゼ症候群診療につき、①診療ガイドラインの改訂、②Webの作成、などを実施する。

【研究方法】

「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する。

【結果】

ガイドライン改訂のための、スコープならびに構成案を定め、策定された Clinical Question に対する文献検索を行った。

【考察】

前ガイドライン発刊後 4 年の間に、新規薬剤の承認や新たなエビデンスの蓄積などの進歩がみられており、それらを盛り込んだ小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂の準備が着実に進んでいる。

【結論】

診療ガイドライン改訂の下準備が完了し、来年度は改訂ガイドラインの作成を進めていく。

A. 研究目的

本分担研究が対象とする小児特発性ネフローゼ症候群は、本邦小児での発症率が年間 1000 人（6.49 人/小児人口 10 万人）と、比較的頻度の高い疾患で、そのうち約 15-20%が既存の治療抵抗性の難治性となることがわかっている。また好発年齢は 5 歳未満（50%以上が発症）であるが、成人期まで継続治療・診療が必要な患者も少なくなく、内科領域と連携をとったスムーズな移行期医療も重要な課題である。

本疾患の診療にあたっては、2012 年時点での現状ならびにエビデンスをまとめた「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」が発刊され、小児科医のみならず内科医、患者家族にもひろく利用されている。2012 年以降、治療面では薬剤の投与期間に関する新たなエビデンスや生物学的製剤の効果の証明ならびに保険承認がなされ、診療面では学会および政策研究班を中心に腎疾患漁期の移行期医療に関する検討が進み提言などが出されてきた。そのため、小児特発性ネフローゼ症候群患者さん診療に際し、ここ 5 年での最新の情報ならびに体制を盛り込んだガイドラインの改訂が必要と考えられ、本研究班は「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2019」の作成を行うことを目的とする。

B. 研究方法

①「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」を再度レビューしたうえで、今年度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に則り、診療ガイドライン改訂のための組織体制、スコープ、構成案を作成した。

C. 研究結果

①診療ガイドライン改訂の体制整備

<組織体制>

前回ガイドラインと同様、小児腎臓病学会会員でガイドライン作成経験のあるもの、また実際にネフローゼ症候群の診療に第一線で取り組んでいるもの、を中心にメンバー構成を行っている。

近年の課題である移行期医療に重点をおき、日本腎臓学会との連携を円滑に行うために、統括委員として成人ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂の難治性腎疾患に関する調査研究班の研究代表者である私に加わり、小児委員と情報共有ならびに意見交換を行う体制整備を行った。

以下が体制である

ガイドライン統括委員会

郭義胤，濱田陸，丸山彰一（50音順，以下同）

ガイドライン作成グループ

稲葉彩，郭義胤，貝藤裕史，木全貴久，近藤秀治，佐古まゆみ，佐藤舞，杉本圭相，田中征治，長岡由修，野津寛大，橋本淳也，濱田陸，丸山彰一，三浦健一郎，山本雅紀

システマティックレビューチーム

稲葉彩，貝藤裕史，木全貴久，近藤秀治，杉本圭相，田中征治，長岡由修，橋本淳也，三浦健一郎，山本雅紀

河合富士美（文献検索専門家）

<スコープ>

以下のように作成し、班員で決定した。

特に重要課題として、内科および腎臓内科での成人診療体制（ガイドライン）との情報共有であるという点を確認し、本ガイドライン統括委員会に加わっていただいた成人ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂委員の丸山彰一先生と共有した。

(1)タイトル

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン
2019

(2)目的

小児期発症の特発性ネフローゼ症候群の適切な治療・管理を支援し、小児特発性ネフローゼ症候群患者の予後ならびに QOL を改善する。

(3)トピック

小児特発性ネフローゼ症候群の治療(診療)

(4)想定される利用者，利用施設

本症候群診療に関与するすべての医療者
特に小児腎臓科医，一般小児科医，腎臓内科医を想定

(5)既存ガイドラインとの関係

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

(6)重要臨床課題

1. 初発時ステロイド治療の投与期間
2. 難治性頻回再発型/ステロイド依存性の治療
3. 移行医療
4. 遺伝子検査

(7)ガイドラインがカバーする範囲

小児期発症ネフローゼ症候群の小児期(骨端線閉鎖まで)の治療

ステロイドによる成長障害を考慮しない年齢に関しては適宜成人ガイドラインも参考にする

(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト

CQ1 小児初発特発性ネフローゼ症候群の初期治療において、8週間治療(ISKDC法)と12週間以上治療(長期漸減法)のどちらがすぐれているか。

CQ2 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

CQ3 小児難治性頻回再発型ネフローゼ症候群に対してリツキシマブ治療は推奨されるか。

CQ4 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

<構成案>

班会議で以下のように最終の構成案を定め、CQ部分に対する文献検索を開始した。

(1)作成組織

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立(H29-難治等(難)-一般-039)」班（研究代表者：石倉健司 敬称略，以下同）

(2)作成主体

小児特発性ネフローゼ症候群班（研究分担者：濱田陸，丸山彰一）

(3)ガイドライン統括委員会

郭義胤，濱田陸，丸山彰一（50音順，以下同）

(4)ガイドライン作成グループ

稲葉彩，郭義胤，貝藤裕史，木全貴久，近藤秀治，佐古まゆみ，佐藤舞，杉本圭相，田中征治，長岡由修，野津寛大，橋本淳也，濱田陸，丸山彰一，三浦健一郎，山本雅紀

(5)システマティックレビューチーム

稲葉彩，貝藤裕史，木全貴久，近藤秀治，杉本圭相，田中征治，長岡由修，橋本淳也，三浦健一郎，山本雅紀

河合富士美（文献検索専門家）

(6)外部評価委員会

日本小児腎臓病学会

日本腎臓学会

(7)構成

巻頭言：

前文：

ガイドライン作成方法：

委員会開催記録

目次

用語

1. 総論（疾患概念・定義・腎生検）【記述】

2. 疫学・予後 【記述】

3. 遺伝子検査 【記述】

4. 薬物治療 【記述+CQ】

①治療総論

②初期（初発時およびステロイド）治療

CQ1 小児初発特発性ネフローゼ症候群の初期治療において、8週間治療(ISKDC法)と12週間以上治療(長期漸減法)のどちらがすぐれているか。

③頻回再発型ネフローゼ症候群の治療

CQ2 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

④難治性頻回再発型ネフローゼ症候群の治療

CQ3 小児難治性頻回再発型ネフローゼ症候群に対してリツキシマブ治療は推奨されるか。

⑤ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療

CQ4 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

⑥ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の追加治療

⑦小児特発性ネフローゼ症候群の長期薬物治療

5. 一般療法 【記述】

①浮腫の管理

②食事療法

③ステロイド副作用対応

④予防接種・感染予防

6. 移行医療 【記述】

7. コラム

医療助成、高脂血症、血栓、高血圧

D. 考察

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂にあたり、体制整備ならびに構築を行った。改訂を行うのにあたり重要な臨床課題として、1. 初発時ステロイド治療の投与期間、2. 難治性頻回再発型/ステロイド依存性の治療、3. 移行医療、4. 遺伝子検査、を挙げ、小児腎臓病学会と日本腎臓学会が連携してガイドライン改訂に取り組む体制整備が行えたと考えている。来年度はガイドライン本文の作成および完成を目指していく予定である。

E. 結論

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂に関する体制整備が完了した。次年度でガイドライン改訂の完成を目指す。

F. 健康危険情報

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Komatsu H, Fujimoto S, Maruyama S, Mukoyama M, Sugiyama H, Tsuruya K, Sato H, Soma J, Yano J, Itano S, Nishino T, Sato T, Narita I, Yokoyama H. Distinct characteristics and outcomes in elderly-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) with nephritis: Nationwide cohort study of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). PLoS One. 2018 May 8;13(5):e0196955.
2. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruya K, Masutani K, Konta T, Shoji T, Hiramatsu T, Goto S, Tamai H, Nishio S, Shirasaki A, Nagai K, Yamagata K, Hasegawa H, Yasuda H, Ichida S, Naruse T, Fukami K, Nishino T, Sobajima H, Tanaka S, Akahori T, Ito T, Yoshio T, Katafuchi R, Fujimoto S, Okada H, Ishimura E, Kazama JJ, Hiromura K, Mimura T, Suzuki S, Saka Y, Sofue T, Suzuki Y, Shibagaki Y, Kitagawa K, Morozumi K, Fujita Y, Mizutani M, Shigematsu T, Kashihara N, Sato H, Matsuo S, Narita I, Isaka Y. Regional

variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan nephrotic syndrome cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Apr 20. doi: 10.1007/s10157-018-1579-x. [Epub ahead of print]

3. Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M, Nagata M, Yokoyama H, Sato H, Sugiyama H, Shimizu A, Isaka Y, Maruyama S, Narita I. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol*. 2017 [Epub ahead of print]
4. Katsuno T, Ozaki T, Kim H, Kato N, Suzuki Y, Akiyama S, Ishimoto T, Kosugi T, Tsuboi N, Ito Y, Maruyama S. Single-Dose Rituximab Therapy for Refractory Idiopathic Membranous Nephropathy: A Single-Center Experience. *Intern Med* 2017 Jul; 56(13) 1679-1686

2. 学会発表

1. 尾関 貴哉、丸山 彰一. J-RBRを利用した、わが国の巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の臨床像についての検討. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台, 2017年5月26日
2. 秋山 真一、蜂矢 朝香、丸山 彰一. 自己抗体の経時的モニタリングは特発性膜性腎症の治療反応性および予後推定の迅速評価を可能にする. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台, 2017年5月26日
3. 丸山 彰一、尾関 貴哉、勝野 敬之. MCNSの治療 成人領域「初期治療に関する新たな取り組み」. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台, 2017年5月28日
4. 安田 宜成、今井 順子、丹羽 操、松本 祐之、坪井 直毅、丸山 彰一. 小児科と腎臓内科の移行期における小児と成人の推算GFR値の変化. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台, 2017年5月28日
5. 尾関 貴哉、勝野 敬之、加藤 佐和子、安田 宜成、丸山 彰一. 成人微小変化型ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症に対する短期ステロイド投与の治療経験 (第2報). 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台, 2017年5月28日
6. 蜂矢 朝香、秋山 真一、山口 真、丸山 彰一. 特発性膜性腎症において診断時のPLA2R抗体陽性と喫煙経験は予後不良因子である. 第60回日本腎臓学会学術総会, 仙台, 2017年5月28日
7. 秋山 真一、丸山 彰一. PLA2R抗体およびTHSD7A抗体の測定意義. 第47回日本腎臓学会東部学術大会. 2017年10月28日
8. Asaka Hachiya, Shin'ichi Akiyama, Shoichi

Maruyama. Initial States of Circulating Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody and Cigarette Smoking Predict a Clinical Outcome in Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. 50th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. New Orleans (USA) . 2017年11月2日

9. Takaya Ozeki, Shoichi Maruyama, Takehiko Kawaguchi, Toshiyuki Imasawa, Ritsuko Katafuchi, Hiroshi Sato. Cross Sectional Study on the Clinical Manifestations of Focal Segmental Glomerular Sclerosis (FSGS) in Japan from the Data of the Japan-Renal Biopsy Registry (J-RBR). 50th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. New Orleans (USA) . 2017年11月2日
10. Takaya Ozeki, Takayuki Katsuno, Sawako Kato, Yoshinari Yasuda, Tomoki Kosugi, Naotake Tsuboi, Shoichi Maruyama. The effectiveness of short-term steroid regimen for adult steroid sensitive nephrotic syndrome. *ISN Frontiers Meetings 2018*. 東京. 2018年2月22日
11. Takaya Ozeki, Masahiko Ando, Makoto Yamaguchi, Takayuki Katsuno, Sawako Kato, Yoshinari Yasuda, Tomoki Kosugi, Naotake Tsuboi, Shoichi Maruyama. Treatment patterns and steroid dose for adult minimal change disease relapses: A retrospective cohort study. *ISN Frontiers Meetings 2018*. 東京. 2018年2月22日
12. Takaya Ozeki, Shoichi Maruyama, Takehiko Kawaguchi, Toshiyuki Imasawa, Hiroshi Kitamura, Moritoshi Kadomura, Ritsuko Katafuchi, Kazumasa Oka, Hiroshi Sato. Cross sectional study on clinical manifestations of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in Japan from the data of Japan-Renal Biopsy Registry (J-RBR). *ISN Frontiers Meetings 2018*. 東京. 2018年2月24日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
該当なし。

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

- 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;7:94-7
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

BOR症候群の本邦における診療の現状について

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 横浜市立大学付属市民総合医療医療センター小児科・助教

研究要旨

【研究目的】過去に行った BOR 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 BOR 症候群の症状や経過を把握して、この疾患の実際の診療における問題点の抽出を行う。

【研究方法】2010年に行った BOR 症候群の診療に従事している施設へのアンケート結果(22施設 49名分)、患者へのアンケート結果(35名分)の結果の再整理を行い BOR 症候群の症状や経過を把握し実際の診療における問題点の抽出を行う。

【結果】アンケートの結果より BOR 症候群に関する十分な疾患情報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各診療科の連携が十分に機能していない現状が明らかになった。

【考察】

今後包括的に BOR 症候群の患者の診療を行っていくために、診療ガイドの策定も含め BOR 症候群の診療に携わる各科間の連携体制を構築していく事が求められる。

【結論】

本研究により BOR 症候群患者への診療補情報の提供や包括的な診療体制が未だ確立されていない現状が明らかになった。

A. 研究目的

過去に行ったBOR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BOR症候群の症状や経過を把握して、この疾患の実際の診療における問題点の抽出を行う。

B. 研究方法

事前に行った調査で判明したBOR症候群患者の診療を行っている42施設85名に対しアンケートを送付し得られた22施設49名分の結果と、85名の患者自身へアンケートを送付し得られた32名分の結果の再整理を行いBOR症候群の症状や経過を把握し実際の診療における問題点の抽出を行う。

（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

BOR 症候群患者の診療を行っている 42 施設 85 名に対しアンケートを送付し得られた 22 施設 49 名分の結果、難聴を 46 名で認め（伝音性 9 名、感音性 14 名、混合性 19 名、不明 8 名、2 名が左右でタイプが異なっていた）、26 名が補聴器を使用し 11 名が外科手術を施行していた。混合性の患者のうち 2 名は片側が感音性）、鰓弓奇形として頸瘻・頸部嚢胞を 25 名、小耳・耳介奇形を 19 名に認めた（25 名が外科手術施行）。腎疾患（低形成腎、異形成腎、MCDK、水腎症など）は 14 名に認めたが 15 名に関しては腎疾患合併の有無は不明との回答であった。遺伝子検索は 12 名に対し行われており、6 名に対し遺伝カウンセリングが施行されていた（4 名は小児科医、1

名は遺伝専門医による、1 名に関しては詳細不明）。特に難聴や頸瘻・耳瘻孔を指摘され、耳鼻科や小児外科で管理されている場合に、腎尿路奇形の評価が十分になされていないケースが散見された。85 名の患者自身に対して送付したアンケートでは 32 名の回答が得られたが、受診の契機は頸瘻・頸嚢胞 8 名、難聴 16 名、耳介奇形 14 名と難聴・鰓弓性奇形によるものが目立ったのに対し腎疾患は 5 名にとどまっていた。難聴は 29 名（伝音性 6 名、感音性 9 名、混合性 10 名、不明 4 名、混合性の患者のうち 2 名は片側が感音性）であり 20 名が補聴器を使用し 8 名が外科手術を施行していた。鰓弓奇形は 32 名全例で認め（頸瘻・頸部嚢胞を 23 名、小耳・耳介奇形を 15 名、副耳 5 名等、うち 21 名が外科手術を施行）。低形成腎や腎無形成、水腎症などの腎疾患は 12 名に認めたが 7 名に関しては腎疾患の有無は不明であった（慢性腎不全 4 名）。遺伝子検索は 13 名に対し行われていたが、施行していない 19 名のうち遺伝子検査に関する説明を受けていたのは 3 名であった。BOR 症候群の腎疾患の合併や遺伝性に関する説明を受けておらず、本アンケートでその存在を初めて知ったという患者も複数おり、そうした患者の中には腎疾患の有無の検索や遺伝子検査や遺伝カウンセリングを希望するものもあった。将来の不安に関しては聴力障害の進行により日常生活に支障が出る事への不安が多く聞かれた。一方で腎疾患の合併に関しては慢性腎不全で管理中の患者以外からは将来への不安の訴えは目立たなかった。

D. 考察

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結果からは、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で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ホームページ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し、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各診療科間の連携体制が円滑になされることで、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と考えられた。

E. 結論

本研究により BOR 症候群患者への診療補情報の提供や包括的な診療体制が未だ確立されていない現状が明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

Kamei K, Ishikura K, Ito S. et al.: 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

Saida K, Ito S.; Successful therapy switch from eculizumab to mycophenolate mofetil in a girl with DEAP-HUS.; *Pediatr Nephrol.* 32(10), 1997-1998 2017

Higashi S, Matsunoshita N, Ito S. et al.: Diagnostic challenge in a patient with nephropathic juvenile cystinosis: a case report.; *BMC Nephrol.* 18(1), 300 2017

Yoshikawa T, Kamei K, Ito S. et al.: Diversity of renal phenotypes in patients with WDR19 mutations. Two

case reports.; *Nephrology (Carlton).* 22(7), 566-571

2017

Nagata H, Sato M, Ito S. et al.: Coagulopathy as a complication of kidney biopsies in paediatric systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome.; *Nephrology (Carlton)*, 2017 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Inaba A, Kamigaki Y, Ito S. et al.: Rituximab for childhood-onset refractory microscopic polyangiitis; The 18th International vasculitis and ANCA workshop 2017, 3/25-28 Tokyo

Ito S.: Rituximab therapy for childhood glomerular diseases; The 15th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar 2017, 4/8 2017 Tokyo

Kamigaki Y, Ito R, Ito S. et al.: 5 A 9-Year-Old Girl with Focal Segmental A case of Fanconi syndrome with mutation at p.R76W of HNF4A; The 15th

Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar 2017, 4/8 2017 Tokyo

Hirano D, Ishikawa T, Ito S. et al.: Outcome predictors in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: clinicopathological analysis in a nationwide Japanese survey; ASN kidney week 2017, 10/1-5 2017 New Orleans

伊藤秀一: 小児リウマチ疾患における腎・泌尿器病変の診方と考え方: 第27回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017年10月6日-8日、京都

伊藤秀一, 稲葉彩, 飯島一誠. et al.: 小児期発症 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴と予後の解析: 本邦全国調査報告; 第27回日本小児リウマチ学会・学術集会、2017年10月6日-8日、京都

大西 秀典, 門脇 朋範, 伊藤秀一. et al.: 多施設共同研究による A20 ハプロ不全症の国内症例の病態解析; 第45回日本臨床免疫学会総会、2017年9月28日-30日、東京

伊藤秀一: 小児科・青年期の四肢疼痛とその鑑別ファブリー病の早期発見・早期治のために~: 第120回日本小児科学会学術集会、2017年4月14日-16日、東京

伊藤秀一: 小児・思春期の SLE の治療・管理: 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会、2017年4月20日-22日、福岡

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

遺伝性腎疾患の原因遺伝子解析と臨床遺伝専門医の関与について

研究分担者 森貞直哉 神戸大学医学研究科・客員准教授

研究要旨

【研究目的】

本研究班の研究対象である難治性腎疾患には多くの遺伝性腎疾患が含まれる。臨床遺伝専門医として本研究に参画して各種疾患の遺伝子解析を施行し、遺伝カウンセリングについて考察した。

【研究方法】

小児慢性腎疾患(CKD)の原因となる先天性腎尿路異常(CAKUT)、鰓耳腎症候群、ネフロン癆などについて、その原因遺伝子解析を主に次世代シーケンサーを用いて包括的に施行した。

【結果】

平成 29 年度は CAKUT 53 家系の遺伝子解析を施行し、21 家系で遺伝子変異を同定した。その中には 4 例の鰓耳腎症候群が含まれた。その他 *HNF1B* 変異 7 例のほか、*PKD1* や *OFD1* 変異例があった。

【考察】

今回の解析では当初 CAKUT と考えられていた症例の中に、実際は常染色体優性多発性嚢胞腎やネフロン癆関連シリオパチーと診断された例があった。

【結論】

包括的な遺伝子解析は原因遺伝子の同定および遺伝カウンセリングに有用である。

A. 研究目的

本研究（小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立）の対象疾患である難治性腎疾患には多くの遺伝性腎疾患が含まれる。研究分担者（森貞）は臨床遺伝専門医として本研究に参画し、小児の慢性腎疾患(chronic kidney disease, CKD)の原因となる各種腎疾患の遺伝子解析を施行した。その上で本邦小児 CKD の遺伝学的背景を明らかにし、適切な遺伝カウンセリング体制を構築することを目的とした。

B. 研究方法

わが国の各医療機関から提供された患者検体（末梢血由来 DNA）を用いて解析を施行した。小児 CKD の最大の原因疾患である先天性腎尿路異常（congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT）や鰓耳腎症候群をはじめ、これらと混同しやすい多発性嚢胞腎、ネフロン癆の原因遺伝子解析を、われわれが独自でデザインした次世代シーケンサー（next generation sequencing, NGS）腎疾患解析パネル（159 種、右表）を用いて包括的に施行した。

一部の症例についてはアレイ CGH や、さらに多数の遺伝子（4,813 種）を包含した NGS 解析パネルを用いて解析を行なった。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は神戸大学倫理委員会において承認された研究計画書、説明書を用いて説明を行ない、書面による同意書を取得した上で施行した。

ACE	BBS1	CEP41	DYNC2H1	GANAB	IFT80	LMNA	PDE6D	SIX1	TMEM107	WDPCP
AGT	BBS2	CEP83	DZIP1L	GATA3	IFT81	LMX1B	PIBF1	SIX2	TMEM138	WDR19
AGTR1	BBS4	CEP104	EP300	GDNF	IFT122	LZTFL1	PKD1	SIX5	TMEM216	WDR34
AGTR2	BBS5	CEP120	EVC	GLIS2	IFT140	MKKS	PKD2	SLIT2	TMEM231	WDR35
AHI1	BBS7	CEP164	EVC2	GLIS3	IFT172	MKS1	PKHD1	SOK17	TMEM237	WDR60
ALG9	BBS10	CEP290	EXOC4	GRIPI1	INPP5E	MUC1	PTHB1	SPRY1	TNXB	WNT4
ALMS1	BBS12	CHD1L	EXOC8	GRLF1	INVS	NEK1	REN	SRGAP1	TRAF3IP1	WT1
ANKS3	C2CD3	CHD4	EYA1	HNF1B	IQCB1	NEK8	RET	TBC1D1	TRIM32	XPNPEP3
ANKS6	C5orf42	CHRM3	FAN1	HOXA13	ITGA8	NPHP1	ROBO2	TBC1D32	TSC1	ZNF423
ARL6	C21orf2	CITED1	FGF9	HPRT1	JAG1	NPHP3	RPLP1	TBX1	TSC2	
ARL13B	CC2D2A	CSPP1	FGF20	HYLS1	KAL1	NPHP4	SALL1	TBX18	TTBK2	
ATXN10	CCDC28B	CTDNBP1	FGFR2	ICK	KIAA0586	OFD1	SARS2	TCTN1	TTCH	
B9D1	CDC5L	DCDC2	FRAS1	IFN2	KIF7	PAX2	SCLT1	TCTN2	TTC21B	
B9D2	CENPF	DDX59	FREM1	IFT27	KIF14	PAX8	SDCCAG8	TCTN3	UMOD	
BBIP1	CEP19	DSTYK	FREM2	IFT43	LIFR	PBX1	SEC61A1	TMEM67	VANGL2	

C. 研究結果

2017 年度は全体で 114 家系の検体を受諾し解析を施行した。そのうち当初 CAKUT と考えられた症例は 56 家系で、うち 21 家系の遺伝子変異を同定した（変異同定率 37.5%）。その中に鰓耳腎症候群 4 例を含む（全例 *EYA1* 遺伝子の異常による）。その他 *HNF1B* 変異例が 7 例（うち 3 例は *HNF1B* を含む 17q11.2 微細欠失）、*PAX2* 変異が 3 例、*SALL1* が 1 例などであった。その他、*PKD1*、*PKD2*、*PKHD1*、*TSC1*、*OFD1* による症例が認められた。1 例はアレイ CGH で同定された 16p11.2 微細欠失によるものであった。またネフロン癆は 18 例中 9 例で変異が同定された。*NPHP1* のホモ接合性全欠失が 3 例、*BBS2* 変異によるものが 2 例の他、*MKKS*、*WDR35* が 1 例ずつ、さらに *AHI1* と *CEP290* の digenic 変異による症例が 1 例認められた。他の 1 例は *PKHD1* 変異によるもので、遺伝子解析後に常染色体劣性多発性嚢胞腎（Autosomal recessive

porcystic kidney disease, ARPKD) に診断が変更された。

D. 考察

今回の解析では、当初 CAKUT と考えられていた症例の中に実際は常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease,

ADPKD、原因遺伝子 *PKD1*, *PKD2*) や ARPKD (*PKHD1*), またネフロン癆 (*OFD1*) と診断された例があった。小児 CKD の原因疾患として重要な CAKUT、ネフロン癆はともに検尿異常は軽微で学校検尿では発見されにくく、また家族集積性もあるが、CAKUT は常染色体優性遺伝、ネフロン癆は常染色体劣性遺伝疾患と異なる点がある。腎予後もネフロン癆の方が重症になりやすいことから、原因遺伝子を明らかにすることは遺伝カウンセリングを施行する上できわめて重要である。

E. 結論

包括的な遺伝子解析が原因遺伝子の同定および遺伝カウンセリングに有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 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*. 査読あり、63, 2018, 647-656. doi: 10.1038/s10038-018-0429-8. Epub 2018 Mar 2. PubMed PMID: 29500469.
2. Minamikawa S, Nozu K, Nozu Y, Yamamura T, Taniguchi-Ikeda M, Nakanishi K, Fujimura J, Horinouchi T, Shima Y, Nakanishi K, Hattori M, Kanda K, Tanaka R, Morisada N, Nagano C, Sakakibara N, Nagase H, Morioka I, Kaito H, Iijima K. Development of ultra-deep targeted RNA sequencing for analyzing X-chromosome inactivation in female Dent disease. *J Hum Genet*. 査読あり、63, 2018, 589-595. doi: 10.1038/s10038-018-0415-1.
3. Nagano C, Nozu K, Morisada N, Yazawa M, Ichikawa D, Numasawa K, Kourakata H, Matsumura C, Tazoe S, Tanaka R, Yamamura T, Minamikawa S, Horinouchi T, Nakanishi K, Fujimura J, Sakakibara N, Nozu Y, Ye MJ, Kaito H, Iijima K. Detection of copy number variations by pair analysis using next-generation sequencing data in inherited

kidney diseases. *Clin Exp Nephrol*. 査読あり、印刷中、2018. doi: 10.1007/s10157-018-1534-x.

4. Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, Nozu Y, Ye MJ, Shono A, Yamanouchi S, Minamikawa S, Morisada N, Nakanishi K, Shima Y, Yoshikawa N, Ninchoji T, Morioka I, Kaito H, Iijima K. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 査読あり、2, 2017:850-855. doi: 10.1016/j.ekir.2017.04.011.
 5. Tsuji Y, Nozu K, Sofue T, Hara S, Nakanishi K, Yamamura T, Minamikawa S, Nozu Y, Kaito H, Fujimura J, Horinouchi T, Morisada N, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Matsuo M, Iijima K. Detection of a Splice Site Variant in a Patient with Glomerulopathy and Fibronectin Deposits. *Nephron*. 査読あり、138, 2018:166-171. doi: 10.1159/000484209.
 6. Nakanishi K, Nozu K, Hiramoto R, Minamikawa S, Yamamura T, Fujimura J, Horinouchi T, Ninchoji T, Kaito H, Morisada N, Ishimori S, Nakanishi K, Morioka I, Awano H, Matsuo M, Iijima K. A comparison of splicing assays to detect an intronic variant of the OCRL gene in Lowe syndrome. *Eur J Med Genet*. 査読あり、60, 2017:631-634. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.08.001.
 7. 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 Jul;22(7):566-571. doi: 10.1111/nep.12996.
 8. Nozu K, Minamikawa S, Yamada S, Oka M, Yanagita M, Morisada N, Fujinaga S, Nagano C, Gotoh Y, Takahashi E, Morishita T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, Nakanishi K, Vorechovsky I, Iijima K. Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis. *J Hum Genet*. 査読あり、62, 2017:733-735. doi: 10.1038/jhg.2017.28.
2. 学会発表
 1. Naoya Morisada, Akemi Shono, Kandai Nozu, Ryojiro Tanaka, Kazumoto Iijima. Comprehensive analysis using target sequencing panel for congenital anomalies of the kidney and urinary tract and nephronophthisis in Japan. American society of Human Genetics 2017 2017.10.20, Orland
 2. Yuko Fujii, Hiroshi Tamai, Akira Ashida, Hideki Matsumura, Akihiko Shirasu, Satoshi Yamazaki, Hyogo Nakakura, Naoya Morisada, Kazumoto Iijima, Motoshi Hattori. Clinical Diagnosis of Senior Loken Syndrome in a

Patient with SDCCAG8 Mutation Genetically Diagnosed as Having Bardet-Biedle Syndrome. Kidney Week (American Society of Nephrology) 2017 2017.10.31, New Orleans

3. 森貞直哉、野津寛大、飯島一誠、NPH・MCKDの遺伝子診断と病型、第60回日本腎臓学会学術総会、2017.5.26、仙台国際センター（宮城県）
4. 森貞直哉、庄野朱美、野津寛大、忍頂寺毅史、田中亮二郎、飯島一誠、NGSターゲット遺伝子シークエンスパネルによるCAKUTおよびNPHの包括的原因遺伝子解析、第60回日本腎臓学会学術総会、2017.5.26、仙台国際センター（宮城県）
5. 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クエンスパネルによる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、2017.6.3、京王プラザホテル（東京都）
6. 森貞直哉、野津寛大、飯島一誠、未診断疾患における網羅的ゲノム解析時代の遺伝カウンセリング 小児CKD(慢性腎臓病)の原因遺伝子解析と遺伝カウンセリング、第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、2017.6.25、近畿大学（大阪府）
7. 森貞直哉、叶明娟、庄野朱美、野津寛大、飯島一誠、原因遺伝子が同定された稀少ネフロン癆関連シリオパチー症例の検討、第62回日本人類遺伝学会、2017.11.15、神戸国際会議場（兵庫県）
8. 森貞直哉、清水順也、庄野朱美、野津寛大、飯島一誠、OFD1ヘミ接合性変異を認めたネフロン癆関連シリオパチーの1男児例、第271回日本小児科学会兵庫県地方会、2017.5.20、兵庫県医師会館（兵庫県）
9. 森貞直哉、Potter Sequenceの原因となり得る遺伝性腎泌尿器疾患、Dysmorphologyのタベ、2017.10.13、大宮ソニックシティ（埼玉県）

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

Bartter 症候群／Gitelman 症候群：診断基準の作成・遺伝子診断体制の確立・日本人患者の臨床的特徴の評価に関する研究

研究分担者 野津 寛大 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野・准教授

<p>研究要旨</p> <p>【研究目的】 未だ確立していない Bartter 症候群/Gitelman 症候群の診断基準の作成および遺伝子診断体制の整備、日本人患者における臨床的特徴の解析を行う</p> <p>【研究方法】 診断基準(案)を作成し、小児腎臓病学会における承認および日本腎臓学会におけるパブリックコメントの募集を行い、診断基準(案)を確定する。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。日本人 Gitelman 症候群患者における臨床的特徴に関する解析を行う。</p> <p>【結果】 診断基準(案)の作成を行った。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。日本人 41 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、現在論文投稿中である。</p> <p>【考察】 Bartter 症候群/Gitelman 症候群の診断基準の確立により臨床的特徴を明確とし、遺伝子診断による確定診断体制を整備し、さらに、臨床的特徴を明確にしたことで、さらに疾患に対する理解が深まることが期待され</p>
--

A. 研究目的

Bartter 症候群/Gitelman 症候群は診断基準が存在せず、その診断には臨床の現場では大きな混乱を来していた。今回、私たちは未だ確立していない診断基準の作成および遺伝子診断体制の整備、日本人患者における臨床的特徴の解析を行うことにより、臨床現場での診断レベルの向上を目指すことを目的とした。

B. 研究方法

診断基準（案）を作成し、小児腎臓病学会における承認および日本腎臓学会におけるパブリックコメントの募集を行い、診断基準（案）を確定する。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。対象とする遺伝子は以下表 1 に示す Bartter 症候群/Gitelman 症候群を臨床的に鑑別を要するすべての遺伝子を含めた。遺伝学的に Gitelman 症候群と診断した日本人患者 185 例における臨床的特徴に関する解析を行い、その臨床的特徴を明らかとする。

1	SLC12A1 NM_000338.2	1 型 Bartter 症候群
2	KCNJ1 NM_000220.4	2 型 Bartter 症候群
3	CLCNKB NM_000085.4	3 型 Bartter 症候群 低マグネシウム血症
4	BSND NM_057176.2	4 型 Bartter 症候群
5	CLCNKA NM_004070.3	4b 型 Bartter 症候群

6	SLC12A3 NM_000339.2	Gitelman 症候群 低 マグネシウム血症
7	CASR NM_000388.3	5 型 Bartter 症候群 低マグネシウム血症
8	MAGED2 NM_177433.2	新生児一過性 Bartter 症候群
9	CLDN10 NM_006984.4	Salt-losing tubulopathy
10	CFTR NM_000492.3	Cystic fibrosis
11	CLCN5 NM_000084.4	Dent-1
12	OCRL NM_000276.3	Dent-2
13	SLC26A3 NM_000111.2	クロル下痢症
14	KCNJ10 NM_002241.4	EAST 症候群

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は神戸大学倫理委員会において承認された研究計画書、説明書を用いて説明を行ない、書面による同意書を取得した上で施行した。

C. 研究結果

診断基準（案）の作成を行い、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、現在論文投稿中である。

D. 考察

診断基準には遺伝子診断が必須と判断し、診断基準(案)を作成した。また、それに伴い、遺伝子診断を受け入れる体制の確立を行った。また日本人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、現在投稿中である。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. バーター症候群 野津寛大 飯島一誠
1336 専門家による私の治療 2017-2018 年度版 日本医事新報社 543-544, 2017
2. 遺伝子診断 野津寛大 小児腎臓病学 編集 日本小児腎臓病学会 診断と治療社 135-140, 2017
3. Bartter 症候群・Gitelman 症候群・遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症 野津寛大 小児腎臓病学 編集 日本小児腎臓病学会 診断と治療社 255-259, 2017
4. Horinouchi T, *Nozu K, Kamiyoshi N, Kamei K, Togawa H, Shima Y, Urahama Y, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Fujimura J, Morioka I, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi K, Iijima K. Diagnostic strategy for inherited hypomagnesemia. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(6):1003-10.
5. Nozu K, Nozu Y, Nakanishi K, Konomoto T, Horinouchi T, Shono A, Morisada N, Minamikawa S, Yamamura T, Fujimura J, Nakanishi K, Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Vorechovsky I, Iijima K. Cryptic exon activation in SLC12A3 in Gitelman syndrome. *J Hum Genet*, 2017;62:335-337
6. Nagano C, *Nozu K, Morisada N, Yazawa M, Ichikawa D, Numasawa K, Kourakata H, Matsumura C, Tazoe S, Tanaka R, Yamamura T, Minamikawa S, Horinouchi T, Nakanishi K, Fujimura J, Sakakibara N, Nozu Y, Ye MJ, Kaito H, Iijima K. Detection of copy number variations by pair analysis using next-generation sequencing data in inherited kidney diseases. *Clin Exp Nephrol* 2018. Epub

ahead of printings

2. 学会発表

なし

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

なし

ネイルパテラ症候群（爪膝蓋骨症候群）／*LMX1B*関連腎症 に関する研究

研究分担者 張田 豊 東京大学・医学部附属病院・講師

研究要旨

我が国の慢性透析患者数は増加し続けている。巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)は緩徐に腎機能が進行する代表的な慢性糸球体疾患である。FSGSのごく一部は遺伝子異常を原因とするが、多くの原因は未だ不明である。

ネイルパテラ症候群（爪膝蓋骨症候群、*nail-patella* 症候群）は爪形成不全、膝蓋骨の低形成、腸骨の角状突起、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。約半数は蛋白尿や血尿を呈する腎症を発症、その一部は末期腎不全に進行し、腎予後がQOLに多大な影響を及ぼす。原因は*LMX1B*の遺伝子異常である。

*LMX1B*変異はまたネイルパテラ症候群と同様の腎症を有するが爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わない孤発性腎症(*nail-patella-like renal disease*(NPLRD))や家族性FSGSの原因となる。これまでFSGSや原因不明の腎不全と診断されている症例の中で、*LMX1B*変異を原因とする症例が一定数いると考えられ、このような腎症は*LMX1B*関連腎症という一つの疾患概念として定義される。

本研究は爪膝蓋骨症候群と*LMX1B*関連腎症の診断基準等についての情報提供を進めるとともに、登録票による全国的な症例の集積を行っている。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く狭い領域に変異を有する人が多いことが明らかになった。

A. 研究目的

ネイルパテラ症候群（爪膝蓋骨症候群、*nail-patella* 症候群）は爪形成不全、膝蓋骨の低形成、腸骨の角状突起、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。約半数は腎症を発症し、一割強は末期腎不全に進行するため、腎予後がQOLに多大な影響を及ぼす。爪や骨格異常のために小児科や整形外科を受診しても、疾患の認識度が低いため未診断の例が多く、腎症になって初めて気づかれる症例も存在する。頻度は5万人に一人程度といわれているが、本邦の患者数は明らかでない。原因は*LMX1B*遺伝子異常である。

*LMX1B*はホメオドメインと一対のLIMドメインを持つ、LIMホメオドメイン蛋白のをコードしている。ヒト*LMX1B*は402個のアミノ酸よりなり、そのmRNAは胎児、成人とも腎臓に強く発現している。胎児期には*LMX1B*は膝蓋骨や手指の背側組織、特に母指側に強く見られ、爪膝蓋骨症候群の表現型の部位と一致する。*Lmx1b*ノックアウトマウスのホモ接合体欠失個体で爪の低形成、膝蓋骨の欠損、腎の異常などの類似の症状を呈す

る(Chen et al., 1998)。*LMX1B*変異によって腎症が発症するメカニズムとしては腎糸球体上皮細胞機能障害と考えられる。腎糸球体上皮細胞特異的な*Lmx1b*ノックアウトマウスが蛋白尿を呈することがその根拠である(Burghardt et al., 2013; Suleiman et al., 2007)。

爪膝蓋骨症候群腎症の腎組織所見としては、光学顕微鏡レベルでは腎不全の程度に応じた所見であり、FSGS、増殖性糸球体腎炎など多様で特徴的な所見がない(Bongers et al., 2002)。しかし電子顕微鏡で不規則に肥厚した糸球体基底膜、その緻密層に認められる虫食い像(moth-eaten appearance)、タンニン酸染色やリンタングステン酸染色などの特殊染色により基底膜とメサンギウム基質にコラーゲン線維束が認められる。また免疫染色では沈着するコラーゲン線維はIII型コラーゲンである。

一方、ネイルパテラ症候群と同様の腎症を有するが爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わない例が少数報告されている(*nail-patella-like renal disease* (NPLRD))。NPLRDは、腎生検における特徴的な電子顕微鏡所見(糸球体基底膜の不規則な

肥厚、虫食い像)によってのみ診断されるため、腎疾患患者の中には診断に至っていない症例が多く存在すると推察される。近年私達は NPLRD の原因を *LMX1B* 変異と同定した(Isojima et al., 2014)。同時にフランスの研究チームが全く同じアミノ酸の変異(R246Q)が複数の家系において末期腎不全に至る巣状分節様糸球体硬化症を引き起こすことが報告されている(Boyer et al., 2013)。これらから *LMX1B* 変異を原因とする、腎外症状を伴わない一群の腎症が存在することが明らかになった。我々はこれまで *LMX1B* を原因とするこれらの腎疾患を *LMX1B* 関連腎症として提唱し、診断基準の作成を行った (*LMX1B* 関連腎症の実態調査と診断基準の確立班 (H26-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治疾患政策研究事業))(Harita et al., 2017)。その結果本疾患は H29 年 4 月に指定難病となった。

本研究では、ネイルパテラ症候群および *LMX1B* 関連腎症の全体像を明らかにするために、登録票を送付し全国調査を実施する。また、症例の集積と合わせて *LMX1B* 遺伝子検査を行い、遺伝子変異と病像との関係を明らかにする。また患者および医療従事者への情報提供を行い、疾患病態についての理解の推進を図る。

指定難病への登録を受け、H29 年度はまず難病情報センターへのホームページでの情報提供を行った。また H26-27 年に行った実態調査以降の症例の集積をさらに進め、特にネイルパテラ症候群において腎機能が低下する症例の臨床的および遺伝的特徴を検討した。また医療機関への登録票を送付し、今後の調査に該当する症例の抽出を行った。

B. 研究方法

1) ネイルパテラ症候群腎症の臨床病理学的解析

H26-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治疾患政策研究事業(*LMX1B* 関連腎症の実態調査と診断基準の確立)およびその後研究班で把握した患者について、主治医への二次調査の解析を行った。臨床情報は、カルテより抽出を行った。主要観察項目は以下の通りである。

1. 対象症例の基本情報：診断名、生年月、性別、年齢、
2. 家族歴：爪膝蓋骨症候群の家族歴、腎疾患(検尿異常、腎機能障害、末期腎不全)の家族歴、血族婚の有無

3. 診断にまつわる状況：診断の契機となった症状、診断年齢

4. 爪、膝蓋骨、腸骨、肘関節異常の有無

5. 検査：レントゲン所見での特徴的な所見の有無、尿検査、腎機能検査(血清クレアチニン、eGFR、GFR 区分は CKD1: ≥ 90 , CKD2: 60-89, CKD3: 30-59, CKD4: 15-30, CKD5: <15 それぞれ mL/min/1.73m²)

6. 遺伝子検査：同定された *LMX1B* 変異の有無、その他の遺伝子変異の有無

7. 腎生検所見 (特に特徴的な基底膜変化の有無)

8. 経過中の状況：治療内容、維持透析の有無、腎移植の有無

また、病理所見に関しては可能な限り病理サンプルあるいはその画像を改めて研究班として検討した。

2) *LMX1B* 遺伝子変異解析

患者および主治医より希望があった場合に *LMX1B* 遺伝子検査を実施した。QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen, Hilden, Germany)を用いて末梢血からゲノム DNA を抽出した。*LMX1B* の全コード領域およびエクソンイントロン接合領域を PCR により増幅した。PCR 増幅に用いたプライマーと PCR の条件は既報の通りである(Sato U et al. *PediatrRes* 2005)。PCR 産物を用いてダイレクトシーケンシング法により塩基配列を同定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従って行った。実態調査(疫学研究)、および遺伝子解析それぞれについて東京大学医学部倫理委員会の承認を得た。

遺伝子解析については各医療機関でネイルパテラ症候群および *LMX1B* 関連腎症疑いの患者を診断し、本人、家族の同意が得られた場合に、解析の同意を得た上で検体採取を行った。

C. 研究結果

1) 難病情報センターへの情報提供

指定難病315として難病情報センターホームページ(www.nanbyou.or.jp) に病気の解説、診断・治療指針、FAQを掲載した。

2) ネイルパテラ症候群腎症の臨床病理学的解析

研究班で把握しているネイルパテラ症候群症例のうち、腎症を呈した症例は22例であった(表1)。腎症の発症年齢(尿所見異常あるいは浮腫等の臨床症状)は0歳から20歳、学校検尿や三歳時検尿などの検尿で見つかる例が多い。しかし中には小児期に蛋白尿に気づかれていても腎外症状を見落とされ、成人期に初めてネイルパテラ症候群の診断がなされた症例も存在した(Case10, (Nakata et al., 2017))。

腎生検が行われた症例は22例中13例、微小変化あるいは微小糸球体病変(Minor glomerular abnormalities)とされる症例が多いが、糸球体の硬化病変を巣状分節性糸球体硬化症(Focal Segmental Glomerulosclerosis: FSGS)認める症例も2例あった。

また電子顕微鏡所見としては本症候群に特徴的な糸球体基底膜の虫食い像(Moth-eaten appearance)や、糸球体基底膜へのコラーゲン繊維の沈着がみられる症例がほとんどであった(電顕施行症例9症例中8例)。一例(Case10)に関しては研究班で改めて病理所見を検討したものの、明らかな虫食い像や繊維沈着物を認めず、所々基底膜が菲薄化している所見のみを認めた(Nakata et al., 2017)。

22例のうち、末期腎不全に至った症例(CKD5)が4例、高度腎機能低下症例(CKD4)が2例あった。60代後半になり腎機能低下した症例(Case19)以外はいずれも10代から20代に腎機能が低下していた。またこれらの症例ではネフローゼレベルの蛋白尿を呈していた。

3) ネイルパテラ症候群腎症のLMX1B遺伝子解析

腎症を呈した22症例のうち、腎症の重症度が高い症例を中心に、同意が得られた12症例にLMX1B遺伝子解析を行なった。

1例では新規変異(c.783_784insC)、10例で既知の変異(p.R223Q, c.819+1 G>A, p.V265L, p.V265F, p.E57X)を認めた。この中にはすでに論文で発表済みの症例も含まれる(Case 10(Nakata et al., 2017), Case 6,14 (Sato et al., 2005))。1例(Case 8)では明らかなネイルパテラ症候群による腎症を呈していたものの、サンガー法ではLMX1B遺伝子の異常を検出しなかった。

D. 考察

ネイルパテラ症候群腎症の自然歴と腎病理所見

今回の検討により、ネイルパテラ症候群腎症の多くの症例では小児期から検尿異常が存在していた(表)。最終観察時においても小児例を多く含むため、長期的な腎予後を推定することはできないものの、成人例、特に50歳以上であっても腎機能が保たれる症例も存在したが、これらの症例では血尿のみあるいは蛋白尿が軽度であった。

診断に関しては腎外所見が軽微な場合には巣状糸球体硬化症など腎症のみの診断がなされていて、長期の経過後に本症候群と診断される例(Case10, (Nakata et al., 2017))が存在した。また病理学的にCase10をのぞいた全ての電顕検討例で特徴的な基底膜病変が存在していた(表)。

本症の診断のためには検尿異常を呈する症例の診療に立って、腎外症状を適切に評価すること、また電顕所見を含めた病理学的検討が重要であると考えられる。

高度腎機能障害を呈するネイルパテラ症候群腎症症例の特徴

ネイルパテラ症候群において腎症はQOLに大きな影響を及ぼすが、その腎症の予後は必ずしも悪くないとする報告も存在する(Lemley, 2009)。しかし、集団の腎症の予後についてはネイルパテラ症候群の母集団の性質に大きく影響される。H26-27の研究班で集積した症例を中心とした今回の検討では、日本腎臓学会や日本小児腎臓病学会などを中心とした患者データを基盤としており、国外の既報に比べて腎症として重症な例が多く集積されていると考えられる。この点については国外のこれまでの検討と比較しても貴重なデータと考えられる。

本検討により、ネイルパテラ腎症には若年期より高度な腎機能障害を呈する一群の症例が存在することが明らかになった(表)。これらの症例の発症時期は幼少期から小児期であり、蛋白尿の程度としては全例高度蛋白尿であった。腎生検の施行時期は症例でまちまちではあるものの、病理学的には、高度腎機能低下症例において必ずしも硬化病変が顕著というわけではなかった。なお60代後半から腎機能が悪化した症例については腎生検が行われておらず、ネイルパテラ症候群腎症の悪化なのか、他の要因なのかについては不明である。

蛋白尿の程度と予後が相関する可能性が考えられ、高度蛋白尿を呈する症例では腎機能悪化の可能

性が高く、注意深く経過を観察する必要がある。また本症の蛋白尿に対するレニンアンジオテンシン阻害薬などの治療はエビデンスに乏しいものの、他疾患への介入として認められている腎保護作用がある可能性もある。今後本症の長期的な進展を抑制するための蛋白尿抑制治療法の開発が待たれる。

ネイルパテラ症候群腎症のGenotype-Phenotype Correlation (遺伝子変異・表現型相関)

爪膝蓋骨症候群および*LMX1B*関連腎症としてはこれまでに180を超えるヘテロ接合体変異が報告されている (Bongers et al., 2005; Boyer et al., 2013; Ghomid et al., 2016)。父または母からの遺伝あるいはde novo変異が原因である。約20%の患者で変異が認められず、そのうち一部にはMLPA法などにより遺伝子の部分的な欠失が検出される症例や、プロモーター領域の変異や関連する別の遺伝子に起因する可能性が示唆される症例も存在する。ただしすべての患者に*LMX1B*を含めた遺伝子異常が認められる訳ではないため(Ghomid et al., 2016)、遺伝子検査は診断に必須ではなく、また異常がない場合でも診断を除外することはできない。

*LMX1B*のナンセンス変異は遺伝子の様々な部分に見られるのに対してミスセンス変異はLIMドメインおよびホメオドメインに集中している (Clough et al., 1999)。腎外症状については明らかな遺伝子変異・表現型相関は認められないが、ホメオドメインに変異を持つ症例では蛋白尿を有する頻度が有意に高いと報告されている(Bongers et al., 2008)。興味深い事に*LMX1B*関連腎症で認められる変異 (R246, R249, A278) は全てホメオドメインに存在する(Harita et al., 2017)。

腎症の中で、末期腎不全や高度腎機能障害に至る症例の遺伝学的特徴は不明であった。今回の調査には特に若年期に腎機能が低下する症例を含んでおり、それらの症例ではホメオドメインの極く狭い領域(アミノ酸262~274)に変異が集中していた(表)。しかし同一家系内で同一変異を有する患者であっても(Case 1, 3, 18, あるいはCase 4, 5, 13)、腎機能障害が若年期に進行する症例と、成人期まで腎機能が保たれる症例が存在し、家族内での臨床的重症度の多様性が示された。これは*LMX1B*以外の遺伝子の多型や環境因子などの関与が考えられる。またまたホメオドメイン以外の部位の変異(p.R223Q, p.E57X)も同定されたが、現在のところこれらの症例では腎機能は保たれていた。

ホメオドメインの一部の領域に変異を有する症例は腎症、特に重度の腎症を合併する可能性があり、注意が必要と考えられる。

疾患についての情報提供と今後の解析

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と考えられる。難病情報センターに提供した本症候群の診断基準やFAQを通じて医療従事者や患者へ今後ますます正しい理解が広がると期待される。またH30年度に実施された登録票を用い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の有無は22施設で「あり」との回答を得ており、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症例のみとの結果であった。このためそれ以外の症例は指定難病とされたあとの新たな症例か、前回の実態調査に含まれない症例と考えられる。これらの症例についても今後詳細な調査を行い、さらに網羅的な疾患の解析を行う予定である。

E. 結論

ネイルパテラ症候群症例について臨床病理学的特徴を行い、またQOLと関連する腎症と遺伝子変異の関係について解析を行った。その結果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、ほとんどの症例で病理学的には特徴的な糸球体基底膜の変化を伴うこと、重度の腎症を呈する患者は*LMX1B*のホメオドメインの中で極く狭い領域に変異を有する例が多いことが明らかになった。今後本疾患についてのさらなる検討を進めることで、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げる病態解明が進展することが期待される。

【参考文献】

- Bongers, E.M., de Wijs, I.J., Marcelis, C., Hoefsloot, L.H., and Knoers, N.V. (2008). Identification of entire *LMX1B* gene deletions in nail patella syndrome: evidence for haploinsufficiency as the main pathogenic mechanism underlying dominant inheritance in man. *Eur J Hum Genet* 16, 1240-1244.
- Bongers, E.M., Gubler, M.C., and Knoers, N.V. (2002). Nail-patella syndrome. Overview on clinical and molecular findings. *Pediatr Nephrol* 17, 703-712.
- Bongers, E.M., Huysmans, F.T., Levtchenko, E., de

- Rooy, J.W., Blickman, J.G., Admiraal, R.J., Huygen, P.L., Cruysberg, J.R., Toolens, P.A., Prins, J.B., *et al.* (2005). Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *Eur J Hum Genet* *13*, 935-946.
- Boyer, O., Woerner, S., Yang, F., Oakeley, E.J., Linghu, B., Gribouval, O., Tete, M.J., Duca, J.S., Klickstein, L., Damask, A.J., *et al.* (2013). LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol* *24*, 1216-1222.
- Burghardt, T., Kastner, J., Suleiman, H., Rivera-Milla, E., Stepanova, N., Lottaz, C., Kubitz, M., Boger, C.A., Schmidt, S., Gorski, M., *et al.* (2013). LMX1B is essential for the maintenance of differentiated podocytes in adult kidneys. *J Am Soc Nephrol* *24*, 1830-1848.
- Chen, H., Lun, Y., Ovchinnikov, D., Kokubo, H., Oberg, K.C., Pepicelli, C.V., Gan, L., Lee, B., and Johnson, R.L. (1998). Limb and kidney defects in Lmx1b mutant mice suggest an involvement of LMX1B in human nail patella syndrome. *Nat Genet* *19*, 51-55.
- Clough, M.V., Hamlington, J.D., and McIntosh, I. (1999). Restricted distribution of loss-of-function mutations within the LMX1B genes of nail-patella syndrome patients. *Hum Mutat* *14*, 459-465.
- Ghoumid, J., Petit, F., Holder-Espinasse, M., Jourdain, A.S., Guerra, J., Dieux-Coeslier, A., Figeac, M., Porchet, N., Manouvrier-Hanu, S., and Escande, F. (2016). Nail-Patella Syndrome: clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* *24*, 44-50.
- Harita, Y., Kitanaka, S., Isojima, T., Ashida, A., and Hattori, M. (2017). Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* *32*, 1845-1850.
- Isojima, T., Harita, Y., Furuyama, M., Sugawara, N., Ishizuka, K., Horita, S., Kajihyo, Y., Miura, K., Igarashi, T., Hattori, M., *et al.* (2014). LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* *29*, 81-88.
- Lemley, K.V. (2009). Kidney disease in nail-patella syndrome. *Pediatr Nephrol* *24*, 2345-2354.
- Nakata, T., Ishida, R., Mihara, Y., Fujii, A., Inoue, Y., Kusaba, T., Isojima, T., Harita, Y., Kanda, C., Kitanaka, S., *et al.* (2017). Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a de novo LMX1B mutation. *BMC Nephrol* *18*, 100.
- Sato, U., Kitanaka, S., Sekine, T., Takahashi, S., Ashida, A., and Igarashi, T. (2005). Functional characterization of LMX1B mutations associated with nail-patella syndrome. *Pediatr Res* *57*, 783-788.
- Suleiman, H., Heudobler, D., Raschta, A.S., Zhao, Y., Zhao, Q., Hertting, I., Vitzthum, H., Moeller, M.J., Holzman, L.B., Rachel, R., *et al.* (2007). The podocyte-specific inactivation of Lmx1b, Ldb1 and E2a yields new insight into a transcriptional network in podocytes. *Dev Biol* *304*, 701-712.
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究成果の公表
- 論文発表
 - Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, Ashida A, Hattori M. Spectrum of *LMX1B* mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 32(10):1845-1850, 2017
 - Harita Y. Application of next-generation sequencing technology to diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Exp Nephrol.* in press
 - Udagawa T, Harita Y, Miura K, Mitsui J, Ode KL, Morishita S, Urae S, Kanda S, Kajihyo Y, Tsurumi H, Ueda HR, Tsuji S, Saito A, Oka A. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci Rep.* 5:8(1):2351, 2018.
 - 張田豊： ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)/LMX1B関連腎症の特徴と治療の実際 新薬と臨牀 66巻12号 Page1592-1596, 2017
 - 張田豊： ネフローゼの病因論 小児内科 49巻4号 Page479-483, 2017
 - 張田豊： Fetomaternal Alloimmunity 腎臓内科・泌尿器科 5巻4号 Page408-412, 2017
 - 張田豊： 【小児臨床検査のポイント2017】尿一般検査 尿量、尿pH、尿比重、尿浸透圧、尿潜血、尿蛋白、尿沈渣 小児内科49巻増刊 Page13-17, 2017
 - 張田豊： Developmental Origin of Health and Disease(DOHaD)学説と腎臓 日本腎臓学会誌 59巻8号 Page1240-1243, 2017
 - 学会発表
 - 張田豊： 妊娠と新生児糸球体疾患 (シンポジウム) 第60回日本腎臓学会学術総会 仙台、2017年5月27日
 - 張田豊： ゲノム情報を臨床へ～遺伝性腎疾患へのアプローチ～ 変異の病原性判断と家族への説明(シンポジウム) 第52回日本小児腎

臓病学会学術集会、東京、2017年6月1日

なし

3. 張田豊：早産・低出生体重の腎臓に及ぼす影響 「DOHaDと腎疾患」(シンポジウム) 第39回腎臓セミナー Nexus Japan、東京、2017年8月26日
4. 張田豊：遺伝子から見た嚢胞性腎疾患(講演) 神奈川県予防医学協会、横浜、2017年9月30日
5. 張田豊：小児腎不全医療の新たな診断・取り組み(シンポジウム) 腎疾患における遺伝子解析の実際 第39回日本小児腎不全学会学術集会、淡路、2017年9月22日
6. 滝澤慶一、富井裕治、宮部瑠美、笹田洋平、金子直人、藪内智朗、佐藤泰征、石塚喜世伸、近元祐子、堀田茂、張田豊、三浦健一郎、服部元史 低形成腎に合併した膜性腎症の検討 第52回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2017年6月1~3日
7. 橋本多恵子、張田豊、三浦健一郎、秋岡祐子、久野正貴、堀江弘、荻野大助、三井哲夫、田宮元、山口裕、早坂清、服部元史 孤発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群として発症したLAMB2遺伝子変異例 第52回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2017年6月1~3日
8. 金子直人、三浦健一郎、富井祐治、柏木保代、神田祥一郎、張田豊、橋本多恵子、藪内智朗、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、田邊一成、服部元史 WT1変異には非典型的な多発腎嚢胞を認めた先天性ネフローゼ症候群の1女兒例、第60回日本腎臓学会学術集会 仙台、2017年5月26~28日
9. Tomohiro Udagawa, Kenichiro Miura, Shoichiro Kanda, Akihiko Saito, Yutaka Harita: Mutations of Amnionless gene cause tubular proteinuria through defect in complex formation with cubilin 第52回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2017年6月1~3日

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



Case	Sex	LMX1B mutation	Age at onset	Diagnosis at onset	Kidney Histology		Unique GBM changes by EM	Age at the last follow-up	CKD Stage
					LM	EM			
1	M	p.R223Q	0	Hematuria	ND	ND	ND	9	1
2	M	ND	1	Hematuria	ND	ND	ND	7	1
3	F	p.R223Q	2	Proteinuria	MCD	Moth-eaten appearance	+	10	1
4	M	p.V265F	3	Proteinuria	ND	ND	ND	17	5
5	F	p.V265F	3	Proteinuria	ND	ND	ND	15	1
6	F	p.N269_Q270del	3	Hematuria/Proteinuria	MCD	Collagen fibrils in GBM	+	11	1
7	M	ND	3	Hematuria/Proteinuria	MCD	ND	ND	5	1
8	M	No mutation found	4	NS	Diffuse thickening of GBM	ND	ND	24	5
9	M	ND	7	Hematuria	ND	ND	ND	8	1
10	F	c.819+1 G>A	7	NS	FSGS	Focal thickening of GBM	-	25	4
11	M	c.783_784insC, p.V262fs	7	Proteinuria	Mesangial proliferation	Moth-eaten appearance	+	15	5
12	M	ND	8	Hematuria/Proteinuria	MCD	Moth-eaten appearance	+	8	1
13	M	p.V265F	8	Proteinuria	ND	ND	ND	44	2
14	M	p.V265L	9	Proteinuria	MCD	Moth-eaten appearance	+	23	4
15	M	ND	9	Proteinuria	MCD	Collagen fibrils in GBM	+	21	1
16	M	ND	12	Proteinuria	ND	ND	ND	12	1
17	M	ND	15	Hematuria/Proteinuria	MCD	ND	ND	18	1
18	F	p.R223Q	17	Proteinuria	ND	ND	ND	34	ND
19	F	ND	18	Proteinuria	ND	ND	ND	74	5
20	F	ND	20	Hematuria/Proteinuria	Focal / Global Sclerosis	Moth-eaten appearance	+	59	1
21	M	p.E57X	20	Hematuria	FGO	ND	ND	56	2
22	F	ND	ND	ND	MCD / Deposition of IgA	Moth-eaten appearance	+	20	1

LM, light microscopy; EM, electron microscopy; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; FGO, focal glomerular obsolescence; ND, not determined; GBM, glomerular basement membrane

小児特発性ネフローゼ症候群の全国医療水準の向上のための診療ガイドラインの改定

研究分担者 濱田陸 東京都立小児総合医療センター腎臓内科・医長

研究要旨

【研究目的】

小児特発性ネフローゼ症候群診療につき、①診療ガイドラインの改訂、②Webの作成、③疾患診療の実態把握、などを実施する。

【研究方法】

「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する。他の疾患と一緒に、全国調査を行い、小児特発性ネフローゼ症候群の診療実態を把握する。

【結果】

ガイドライン改訂のための、スコープならびに構成案を定め、策定された Clinical Question に対しての文献検索を行った。全国調査により、診療実態を把握した。

【考察】

前ガイドライン発刊後 4 年の間に、新規薬剤の承認や新たなエビデンスの蓄積などの進歩がみられており、それらを盛り込んだ小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂の準備が着実に進んでいる。

【結論】

診療ガイドライン改訂の下準備が完了し、来年度は改訂ガイドラインの作成を進めていく。

A. 研究目的

本研究班は、主に小児期に発症する腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象として、①ガイドラインもしくはガイドの作成、ガイドラインの普及・啓発・改訂、②Webの作成、③診療可能な病院リストの作成、④患者さん向け資料の作成、などを行い、対象疾患に関する情報や研究成果を患者及び国民に広く普及することを目的としている。

本分担研究が対象とする小児特発性ネフローゼ症候群は、本邦小児での発症率が年間 1000 人（6.49 人/小児人口 10 万人）と、比較的頻度の高い疾患で、そのうち約 15-20%が既存の治療抵抗性の難治性となることがわかっている。また好発年齢は 5 歳未満（50%以上が発症）であるが、成人期まで継続治療・診療が必要な患者も少なく、内科領域と連携をとったスムーズな移行期医療も重要な課題である。

本疾患の診療にあたっては、2012 年時点での現状ならびにエビデンスをまとめた「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」が発刊され、小児科医のみならず内科医、患者家族にもひろく利用されている。2012 年以降、治療面では薬剤の投与期間に関する新たなエビデンスや生物学的製剤の効果の証明ならびに保険承認がなされ、診療面では学会および政策研究班を中心に腎疾患漁期の移行期医療に関する検討が進み提言などが出されてきた。そのため、小児特発性ネフローゼ症候群患者さん診療に際し、ここ 5 年での最新の情報ならびに体制を盛り込んだガイドラインの改

訂が必要と考えられ、本研究班は「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2019」の作成を行うことを目的とする。

B. 研究方法

①「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」を再度レビューしたうえで、今年度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に則り、診療ガイドライン改訂のための組織体制、スコープ、構成案を作成した。

②他疾患と共同で、研究班として全国調査を実施した。疫学調査は、以下の条件を満たす 377 施設を対象とした。すなわち、1) 既に「日本小児 CKD（慢性腎臓病）コホート研究(P-CKD 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、2) 500 床以上の規模を有する施設。3) 大学病院、4) 小児専門病院。

上記条件を満たす対象施設に 2017 年 12 月 12 日に調査用紙を送付し、施設調査を行った。データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れて 2018 年 4 月までにデータセンター（EP クルーズ株式会社 臨床研究事業本部データセンター 2 部 2 課）に郵送とした。データセンターは、受領した年次調査をデータベース化し、集計を実施した。

小児特発性ネフローゼ症候群としては、①患者さん診療の有無、②20 歳以上患者さんの診療の有無、③頻回再発型ネフローゼ症候群の第一選択薬、

④ステロイド依存性ネフローゼ症候群の第一選択薬、につき施設調査を行った。

(倫理面への配慮)

疫学調査に関しては、研究計画書を国立成育医療研究センターの倫理審査委員会で審議され、承認された(受付番号 1621)。

C. 研究結果

①診療ガイドライン改訂の体制整備

<組織体制>

移行期医療に重点をおき、日本腎臓学会との連携を円滑に行うために、統括委員に成人ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂の難治性腎疾患に関する調査研究班の研究代表者である丸山彰一先生に加わっていただいた。

以下が体制である

ガイドライン統括委員会

郭義胤, 濱田陸, 丸山彰一 (50音順, 以下同)

ガイドライン作成グループ

稲葉彩, 郭義胤, 貝藤裕史, 木全貴久, 近藤秀治, 佐古まゆみ, 佐藤舞, 杉本圭相, 田中征治, 長岡由修, 野津寛大, 橋本淳也, 濱田陸, 丸山彰一, 三浦健一郎, 山本雅紀

システマティックレビューチーム

稲葉彩, 貝藤裕史, 木全貴久, 近藤秀治, 杉本圭相, 田中征治, 長岡由修, 橋本淳也, 三浦健一郎, 山本雅紀

河合富士美 (文献検索専門家)

<スコープ>

以下のように作成し、班員で決定した。

特に重要課題として、内科および腎臓内科での成人診療体制(ガイドライン)との情報共有であるという点を確認し、本ガイドライン統括委員会に加わっていただいた成人ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂委員の丸山彰一先生と共有した。

(1)タイトル

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2019

(2)目的

小児期発症の特発性ネフローゼ症候群の適切な治療・管理を支援し、小児特発性ネフローゼ症

候群患者の予後ならびに QOL を改善する。

(3)トピック

小児特発性ネフローゼ症候群の治療(診療)

(4)想定される利用者, 利用施設

本症候群診療に関与するすべての医療者

特に小児腎臓科医, 一般小児科医, 腎臓内科医を想定

(5)既存ガイドラインとの関係

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

(6)重要臨床課題

1. 初発時ステロイド治療の投与期間
2. 難治性頻回再発型/ステロイド依存性の治療
3. 移行医療
4. 遺伝子検査

(7)ガイドラインがカバーする範囲

小児期発症ネフローゼ症候群の小児期(骨端線閉鎖まで)の治療

ステロイドによる成長障害を考慮しない年齢に関しては適宜成人ガイドラインも参考にする

(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト

CQ1 小児初発特発性ネフローゼ症候群の初期治療において、8週間治療(ISKDC法)と12週間以上治療(長期漸減法)のどちらがすぐれているか。

CQ2 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

CQ3 小児難治性頻回再発型ネフローゼ症候群に対してリツキシマブ治療は推奨されるか。

CQ4 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

<構成案>

班会議で以下のように最終の構成案を定め、CQ部分に対する文献検索を開始した。

(1)作成組織

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業) 「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立(H29-難治等(難)-一般-039)」班 (研究代表者:石倉健司 敬称略, 以下同)

(2)作成主体

小児特発性ネフローゼ症候群班（研究分担者：
濱田陸，丸山彰一）

(3)ガイドライン統括委員会

郭義胤，濱田陸，丸山彰一（50音順，以下同）

(4)ガイドライン作成グループ

稲葉彩，郭義胤，貝藤裕史，木全貴久，近藤秀治，佐古まゆみ，佐藤舞，杉本圭相，田中征治，長岡由修，野津寛大，橋本淳也，濱田陸，丸山彰一，三浦健一郎，山本雅紀

(5)システマティックレビューチーム

稲葉彩，貝藤裕史，木全貴久，近藤秀治，杉本圭相，田中征治，長岡由修，橋本淳也，三浦健一郎，山本雅紀

河合富士美（文献検索専門家）

(6)外部評価委員会

日本小児腎臓病学会

日本腎臓学会

(7)構成

巻頭言：

前文：

ガイドライン作成方法：

委員会開催記録

目次

用語

1. 総論（疾患概念・定義・腎生検）【記述】

2. 疫学・予後 【記述】

3. 遺伝子検査 【記述】

4. 薬物治療 【記述+CQ】

①治療総論

②初期（初発時およびステロイド）治療

CQ1 小児初発特発性ネフローゼ症候群の初期治療において，8週間治療（ISKDC法）と12週間以上治療（長期漸減法）のどちらがすぐれているか。

③頻回再発型ネフローゼ症候群の治療

CQ2 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

④難治性頻回再発型ネフローゼ症候群の治療

CQ3 小児難治性頻回再発型ネフローゼ症候群

に対してリツキシマブ治療は推奨されるか。

⑤ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療

CQ4 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬は推奨されるか。

⑥ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の追加治療

⑦小児特発性ネフローゼ症候群の長期薬物治療

5. 一般療法 【記述】

①浮腫の管理

②食事療法

③ステロイド副作用対応

④予防接種・感染予防

6. 移行医療 【記述】

7. コラム

医療助成、高脂血症、血栓、高血圧

②全国施設調査での実態把握

基準を満たす377施設に送付し、296施設

（78.5%）から調査票を回収した。小児特発性ネフローゼ症候群についての結果の概要は

1. 多数の施設で小児ネフローゼ症候群の診療が行われ、少なくとも約30%の小児施設で20歳以上の患者さんの診療を継続して行っていることが判明した。

2. 頻回再発およびステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療に関しては50%以上の施設がシクロスポリンを第一選択薬していた。

詳細な結果は以下の通りである。

1.1. 小児特発性ネフローゼ症候群					
診療の有無のなし,1あり					
NS1_1	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	2	0.68	2	0.68	
0	57	19.26	59	19.93	
1	237	80.07	296	100	
診療の有無 「あり」 症例数:11例,2-25例,3-6例以上					
NS1_2	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	61	20.61	61	20.61	
1	7	2.36	68	22.97	
2	72	24.32	140	47.3	
3	156	52.7	296	100	
診療の有無 「あり」 20歳以上の症例の診療 0なし,1あり					
NS1_3	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	120	40.54	120	40.54	
0	89	30.07	209	70.61	
1	87	29.39	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 1.ミソリピン [1.選択]					
NS2_1	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	222	75	222	75	
1	74	25	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 2.シクロスポリン [1.選択]					
NS2_2	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	142	47.97	142	47.97	
1	154	52.03	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 3.シクロフォスファミド [1.選択]					
NS2_3	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	286	96.62	286	96.62	
1	10	3.38	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 4.タクロリムス [1.選択]					
NS2_4	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	295	99.66	295	99.66	
1	1	0.34	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 5.ミコフェノール酸モフェチル [1.選択]					
NS2_5	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	296	100	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 6.リツキシマブ [1.選択]					
NS2_6	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	295	99.66	295	99.66	
1	1	0.34	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 7.その他 [1.選択]					
NS2_7	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	284	95.95	284	95.95	
1	12	4.05	296	100	
FRNS治療における第一選択薬について教えてください 7.その他詳細					
NS2_7DTL	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	284	95.95	284	95.95	
Case by case	1	0.34	285	96.28	
ステロイドの依存度や年齢による	1	0.34	286	96.62	
原則的に三次施設に紹介するので当院では治療しない	1	0.34	287	96.96	
埼玉県立小児医療センターへ紹介	1	0.34	288	97.3	
症例による	1	0.34	289	97.64	
専門医のいる施設へ転院	1	0.34	290	97.97	
専門施設へ紹介するため不明	1	0.34	291	98.31	
他院で治療のため不明	1	0.34	292	98.65	
当院ではFRNSの診療を行いません	1	0.34	293	98.99	
年令とPSa必要量によって、ミソリピン、シクロスポリン	1	0.34	294	99.32	
年令により症例毎に異なる	1	0.34	295	99.66	
年齢によって変える	1	0.34	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 1.ミソリピン [1.選択]					
NS3_1	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	251	84.8	251	84.8	
1	45	15.2	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 2.シクロスポリン [1.選択]					
NS3_2	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	119	40.2	119	40.2	
1	177	59.8	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 3.シクロフォスファミド [1.選択]					
NS3_3	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	289	97.64	289	97.64	
1	7	2.36	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 4.タクロリムス [1.選択]					
NS3_4	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	295	99.66	295	99.66	
1	1	0.34	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 5.ミコフェノール酸モフェチル [1.選択]					
NS3_5	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	294	99.32	294	99.32	
1	2	0.68	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 6.リツキシマブ [1.選択]					
NS3_6	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	293	98.99	293	98.99	
1	3	1.01	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 7.その他 [1.選択]					
NS3_7	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	284	95.95	284	95.95	
1	12	4.05	296	100	
SDNS治療における第一選択薬について教えてください 7.その他詳細					
NS3_7DTL	度数	パーセント	累積 度数	累積 パーセント	
非該当, 空欄, チェック無し	284	95.95	284	95.95	
Case by case	1	0.34	285	96.28	
ステロイドの依存度や年齢による	1	0.34	286	96.62	
原則的に三次施設に紹介するので当院では治療しない	1	0.34	287	96.96	
埼玉県立小児医療センターへ紹介	1	0.34	288	97.3	
三次施設に紹介しています	1	0.34	289	97.64	
症例による	1	0.34	290	97.97	
専門医のいる施設へ転院	1	0.34	291	98.31	
専門施設へ紹介するため不明	1	0.34	292	98.65	
他院で治療のため不明	1	0.34	293	98.99	
当院ではSDNSの診療を行いません	1	0.34	294	99.32	
年令とPSa必要量によって、ミソリピン、シクロスポリン	1	0.34	295	99.66	
年齢、依存度によって変えている	1	0.34	296	100	

D. 考察

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂にあたり、体制整備ならびに構築を行った。改訂を行うのにあたり重要な臨床課題として、1. 初発時ステロイド治療の投与期間、2. 難治性頻回再発型/ステロイド依存性の治療、3. 移行医療、4. 遺伝子検査、を挙げ、成人学会との連携を見据えた体制整備が行えたと考えている。来年度はガイドライン本文の作成および完成を目指していく予定である。

また全国の実態調査からは、多数の施設で小児ネフローゼ症候群の診療が行われ、少なくとも約30%の小児施設で20歳以上の患者さんの診療を継続して行っていることが判明した。小児腎臓専門医の存在しない施設でも通常に診療が行われており、また内科に移行できていない症例も多数存在することが想定され、成人腎臓内科と連携した本ガイドラインの改訂および発刊が重要であると考えられた。

E. 結論

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン改訂に関する体制整備が完了した。次年度でガイドライン改訂の完成を目指す。

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)

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 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(8): 1383-1390
2. 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]
3. 濱田陸. 腎生検. *小児外科.* 2017; 49(9): 887-891
4. 三上直朗, 濱田陸. 【正しく指示する食事指導・食事療法】腎疾患急性期. *小児科.* 2017年11月増大号; 58(12): 1499-1506
5. 濱田陸, 本田雅敬. 微小変化型ネフローゼ症候群:小児. *腎疾患・透析最新の治療2017-2019.* 南江堂, 2017, p91-94
6. 濱田陸. 尿試験紙使用上の注意. *小児臨床検査ガイド第2版* (水口雅, 岡明, 尾内一信). 文光堂, 2017, P597-601

7. 濱田陸. 学校検尿の意義と理解. 小児腎臓病学改訂第2版. 診断と治療社, 2017, p185-191
2. 学会発表
 1. Hamada R, Honda M. Pathological hypothesis of Acute Kidney Injury in pediatric nephrotic syndrome without dehydration. The 15th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar 2017, 東京, 2017年4月8日
 2. Kikunaga K, Hamada R, Mikami N, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M. The gender difference in hypertension in children with idiopathic nephrotic syndrome during the first prednisolone treatment. EPIINS International Seminar on Idiopathic Nephrotic Syndrome, Paris, 2017年5月20日
 3. 三上直朗, 濱田陸, 大森教雄, 徳永孝史, 金子昌弘, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 幡谷浩史, 本田雅敬. リツキシマブ投与によりアレルギー性肺炎をきたした難治性ネフローゼ症候群の1例. 第120回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017年4月14~16日
 4. 幡谷浩史, 濱田陸, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 本田雅敬. 小児専門施設における腎疾患症例の移行の実態. 第120回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017年4月14~16日
 5. 寺野千香子, 濱田陸. ネフローゼ症候群の社会的側面からの長期予後研究について. 小児難治性腎疾患研究会学術講演会, 仙台, 2017年5月26日
 6. 久保田亘, 濱田陸, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 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, 東京, 2017年6月1~3日
 7. 吉田真, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. リツキシマブ投与後2週でB細胞回復したが, シクロスポリン投与下に寛解を維持している難治性ネフローゼ症候群の16歳男児. 第52回日本小児腎臓病学会学術, 東京, 2017年6月1~3日
 8. 山内葉那子, 三上直朗, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 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, 東京, 2017年6月1~3日
 9. 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, 東京, 2017年6月1~3日
 10. 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たし, 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, 東京, 2017年6月1~3日
 11. 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26日~28日
 12. 大森教雄, 三上直朗, 河野達夫, 出来沙織, 南裕佳, 井口智洋, 齋藤綾子, 徳永孝史, 菊永佳織, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 核医学検査で糸球体での蛋白漏出と尿細管での蛋白分解が示唆された低アルブミン血症の持続する無尿男児例. 第39回日本小児腎不全学会, 兵庫, 2017年9月21~22日
 13. 久保田亘, 濱田陸, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 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(小児NS)におけるoverfilling/underfillingの病態と臨床的特徴 - レニン・アルドステロン(RA)系の視点による検討. 第18回東京腎炎・ネフローゼ研究会, 東京, 2017年6月24日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
該当なし。

希少疾病調査における疫学・生物統計学的方法論の適用と疾患データベース及び情報提供体制の構築に関する研究

研究分担者 金子徹治 東京都立小児総合医療センター・臨床試験科

研究要旨

【研究目的】

本研究は、小児腎領域の難病を主たる対象として、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推進するために、全国調査の実施及び研究成果を正しく患者・家族等へ提供するための小児腎領域の難病情報ウェブサイト構築することを目的とする。

【研究方法】

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。

【結果】

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（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情報が収集できた。

小児慢性腎臓病患者の年次調査の回答率は92.8%であった。2010年以降約7年間の小児慢性腎臓病の長期予後に関する情報が収集できた。

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。

【考察】

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。今後、全国の症例の捕捉率をより向上させるため、未回答施設に対し、再度、督促・問合せを行うとともに、個別の対応方法を検討する必要がある。

また、調査で明らかとなった、都道府県別の診療実態をもとに、小児腎領域の難病の診療・研究体制の確立、とりわけ診療連携体制の構築に資する継続的な情報収集が必要である。

小児慢性腎臓病患者の年次調査については、7年間の長期に渡る追跡予後調査であるが9割以上を継続的に追跡できていた。成人期の追跡を想定した追跡調査体制の整備を行う必要がある。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトを、現在対象の11疾患全てに拡張する必要がある。公開後の閲覧者からの情報収集、適宜内容修正・更新を行う体制整備を検討する必要がある。

【結論】

全国の小児腎領域の難病症例の捕捉率をより向上させるため、2017年度全国施設調査の未回答施設に対し、再度、督促・問合せを行うとともに、個別の対応方法を検討する。また、疾患ごとの臨床的課題の把握を行うため、実際に症例を診療している診療科から詳細情報の収集を行う。

小児慢性腎臓病コホートの年次調査を継続するとともに、転院症例に対する措置と取扱いを検討し、成人期を含めた長期予後調査体制を整備する。

情報提供ウェブサイトの疾患別コンテンツ及び英文サイトを充実させ、小児腎領域の難病の疫学・治療情報、研究成果を国内外に広く普及・周知するとともに交流を推進する。

A. 研究目的

本研究は、小児腎領域の難病を主たる対象として、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推進するために、全国調査の実施及び研究成果を正しく患者・家族等へ提供するための小児腎領域の難病情報ウェブサイトを構築することを目的とする。

B. 研究方法

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察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

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 (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できた。(表1)

小児慢性腎臓病患者の年次調査の回答率は92.8%であった。2010年以降約7年間の小児慢性腎臓病の長期予後に関する情報等が収集できた。(図1)

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



図1. 2017年小児慢性腎臓病コホート追跡予後調査の結果（観察期間：2010年4月-2018年3月）

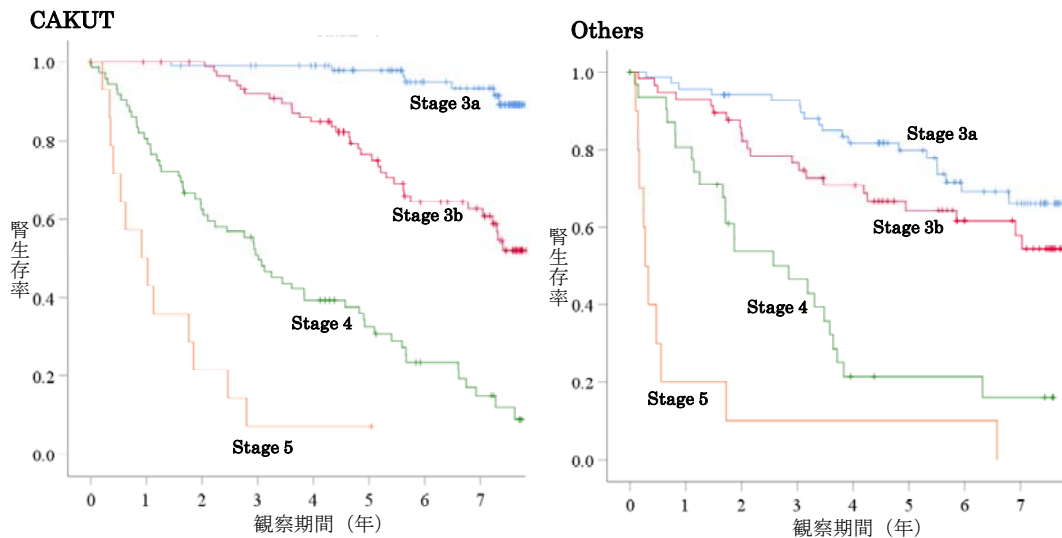


表1. 2017年小児腎領域難病11疾患の全国施設調査の結果（都道府県別の報告症例数一覧）

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

D. 考察

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(74.6%)。今後、全国の症例の捕捉率をより向上させるため、未回答施設に対し、再度、督促・問合せを行うとともに、個別の対応方法を検討する必要がある。

また、2017年全国施設調査で明らかになった、都道府県別の診療実態をもとに、小児腎領域の難病の診療・研究体制の確立、とりわけ診療連携体制の構築に資する継続的な情報収集が必要である。

小児慢性腎臓病患者の年次調査の回答率は92.8%であった。7年間の長期に渡る追跡予後調査であるが9割以上を継続的に追跡できている。長期追跡調査であることから、転院症例の影響評価と追跡方法を検討する必要がある。

疾患情報提供用のウェブサイトについて、先行して構築された2疾患をもとに情報収集し、適宜内容修正・更新を行う必要がある。他の9疾患については、先行する2疾患で得た知見をもとに、疾患別サイト構築を効率的に推進する必要がある。小児腎領域の難病の疫学・治療情報、研究成果を広く普及・周知するとともに、国内外の交流を推進するため、英文サイトを構築する必要がある。

E. 結論

全国の小児腎領域の難病症例の捕捉率をより向上させるため、2017年度全国施設調査の未回答施設に対し、再度、督促・問合せを行うとともに、個別の対応方法を検討する。また、疾患ごとの臨床的課題の把握するため、実際に症例を診療している診療科への2次調査、及び、全国診療連携体制を推進するため、連携体制構築に関する調査を計画する。

小児慢性腎臓病コホートの年次調査を継続するとともに、転院症例に対する措置と取扱いを検討し、成人期を含めた長期予後調査体制を整備する。

情報提供ウェブサイトの疾患別コンテンツ及び英文サイトを充実させ、小児腎領域の難病の疫学・治療情報、研究成果を国内外に広く普及・周知するとともに交流を推進する。

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)

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018;137(19):1997-2009.

2. Nagai Y, Uemura O, Kaneko T, Kanda Y, Gotoh Y, Nakagawa M, Uzuyama S, Nomura K, Iwasa M. Self-perception of children with a

utism spectrum disorders. *Minerva pediatrica*. 2018;70(1):12-9.

3. 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. Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatric pulmonology*. 2018;53(3):358-65.

4. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, Mitani Y, Sato S, Shimoyama S, Shiono J, Suda K, Suzuki H, Maeda J, Waki K, Kato H, Saji T, Yamagishi H, Ozeki A, Tomotsune M, Yoshida M, Akazawa Y, Aso K, Doi S, Fukasawa Y, Furuno K, Hayabuchi Y, Hayashi M, Honda T, Horita N, Ikeda K, Ishii M, Iwashima S, et al. Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. *JAMA pediatrics*. 2018:e180030.

5. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Iso gai M, Suwa J, Higuchi H, Yuza Y, Shoji T, Ito K. The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *The Pediatric infectious diseases journal*. 2018;37(2):164-8.

6. 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. *Clinical and experimental nephrology*. 2018.

7. Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T, Morikawa Y, Okazaki K, Shimizu N, Horikoshi Y. Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018.

8. Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Kaneko T, Hibi Y, Yamasaki Y, Yamamoto M, Nakano M, Iwata N, Hibino S. Erratum to: Assessment of kidney function in children by enzymatic determination of 2-h or 24-h creatinine clearance: comparison with inulin clearance. *Clinical and experimental nephrology*. 2017;21(6):1141.

9. Kimura Y, Yanagimachi M, Ino Y, Aketawaga M, Matsuo M, Okayama A, Shimizu H, Oba K, Morioka I, Imagawa T, Kaneko T, Yokota S, Hirano H, Mori M. Identification of candidate diagnostic serum biomarkers for Kawasaki disease using proteomic analysis. *Scientific reports*. 2017;7:43732.

10. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, Fukuoka K, Okazaki K, Ito K, Shoji T. Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017;64:69-73.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石倉 健司, 好川 貴久	尿細管機能検査	日本小児腎臓病学会	小児腎臓病学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	107-113
上村 治	小児慢性腎臓病の診断と 治療	日本小児腎臓病学会	小児腎臓病学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	397-401
服部 元史	小児慢性腎不全（とくに末 期腎不全）診療の動向	日本小児腎臓病学会	小児腎臓病学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	391-396
服部 元史	小児患者に対する透析	透析療法合同専門委員会	血液浄化療法ハン ドブック[2017]	協同医書出版 社	東京	2017	261-279
三浦 健一郎, 服部 元史	Dent病、Fanconi症候群	山縣 邦弘, 南学 正臣	腎疾患・透析 最新 の治療2017-2019	南江堂	東京	2017	198-200
飯島 一誠, 中西 浩一	アルポート症候群診療 ガイドライン2017	日本小児腎臓病学会	アルポート症候群 診療ガイドライン2 017	診断と治療社	東京	2017	1-85
野津 寛大, 飯島 一誠	バーター症候群		1336専門家による 私の治療 2017-2018年度版	日本医事 新報社	東京	2017	543-544
野津 寛大	遺伝子診断		小児腎臓病学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	135-140
野津 寛大	Bartter症候群・Gitelman 症候群-遺伝性塩類喪失性 尿細管機能異常症		小児腎臓病学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	255-259
石本 卓嗣, 丸山 彰一	ネフローゼ症候群		medicina	医学書院	東京	2017	282-285
丸山 彰一	難治性腎疾患研究の現状 と展望		腎と透析	(株)東京医学 社	東京	2017	177-178
石本 卓嗣, 丸山 彰一	【腎臓病ガイドライン総 まとめ 薬物治療のエッ センスが全部わかる!】(第 5章)CKDの薬物治療(疾患 別) ネフローゼ症候群		月刊薬事	(株)じほう	東京	2017	2106-2112
今泉 貴広, 丸山 彰一	【腎泌尿器科領域におけ るゲノム医療】 特発性膜 性腎症と遺伝子多型につ いて		腎臓内科・泌尿器科	(有)科学論評 社	東京	2017	35-39
濱田 陸, 本田 雅敬	微小変化型ネフローゼ症 候群:小児		腎疾患・透析最新 の治療2017-2019	南江堂	東京	2017	91-94
濱田 陸	尿試験紙使用上の注意	水口 雅, 岡 明, 尾内 一信	小児臨床検査ガイ ド第2版	文光堂	東京	2017	597-601
濱田 陸	学校検尿の意義と理解	日本小児腎臓病学会	小児腎臓病学 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	185-191

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gotoh Y, <u>Uemura O</u> , <u>Ishikura K</u> , Sakai T, <u>Hamasaki Y</u> , 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		Epub ahead of print	2018
Kamei K, Ogura M, Sato M, <u>Ito S</u> , <u>Ishikura K</u> .	Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol		Epub ahead of print	2018
Harada R, <u>Ishikura K</u> , Shinzuka S, Mikami N, <u>Hamada R</u> , Hataya H, Morikawa Y, Omori T, Takahashi H, <u>Hamasaki Y</u> , Kaneko T, Iijima K, Honda M.	Ensuring safe drug administration to pediatric patients with renal dysfunction: a multicenter study. Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children.	Clin Exp Nephrol		Epub ahead of print	2018
Morikawa Y, Miura M, Furuhatama MY, Morino S, Omori T, Otsuka M, Chiga M, Obonai T, Hataya H, Kaneko T, <u>Ishikura K</u> , 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
Sato M, Kamei K, Ogura M, <u>Ishikura K</u> , <u>Ito S</u> .	Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion.	Clin Exp Nephrol	22(1)	110-116	2018
Ploos van Amstel S, Noordzij M, Warady BA, Cano F, Craig JC, Groothoff JW, <u>Ishikura K</u> , Neu A, Safouh H, Xu H, Jagger KJ, Schaefer F.	Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry.	Pediatr Nephrol	33(5)	863-871	2018
Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, <u>Nakanishi K</u> , <u>Nozu K</u> , Renieri A, Rheault M, Wang F, Gross O.	Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group.	Kidney Int.	93(5)	1045-1051	2018
Yamakawa S, Nagai T, <u>Uemura O</u> .	Down syndrome and mild kidney dysfunction.	Pediatr Int	60	391-393	2018

Kamei K, <u>Ishikura K</u> , Sako M, Aya K, Tanaka R, <u>Nozu K</u> , Kaito H, <u>Nakanishi K</u> , Ohtomo Y, Miura K, Takahashi S, Morimoto T, Kubota W, <u>Ito S</u> , 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
Kikunaga K, <u>Ishikura K</u> , Terano C, Sato M, Komaki F, <u>Hamasaki Y</u> , Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N, <u>Nakanishi K</u> , Nakazato H, Matsuyama T, Ando T, <u>Ito S</u> , 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
Yoshikawa T, Kamei K, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, <u>Ito S</u> , Miyazaki O, Urushihara M, Kondo S, Sugawara N, Ishizuka K, <u>Hamasaki Y</u> , Shishido S, <u>Morisada N</u> , Iijima K, Nagata M, Yoshioka T, Ogata K, <u>Ishikura K</u> .	Diversity of renal phenotypes in patients with WDR19 mutations: Two case reports.	Nephrology (Carlton)	22(7)	566-571	2017
Sato M, Kamei K, Ogura M, <u>Ishikura K</u> , <u>Ito S</u> .	Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion.	Clin Exp Nephrol		Epub ahead of print	2017
<u>Uemura O</u> , Yokoyama H, <u>Ishikura K</u> , 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
Terano C, <u>Ishikura K</u> , <u>Hamada R</u> , Yoshida Y, Kubota W, Okuda Y, Shinozuka S, Harada R, Iyoda S, Fujimura Y, <u>Hamasaki Y</u> , 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)		Epub ahead of print	2017
<u>Hamasaki Y</u> , Komaki F, <u>Ishikura K</u> , <u>Hamada R</u> , 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

Kanazawa H, Fukuda A, Sato M, Ishimori S, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Mali VP, Sakamoto S, <u>Ishikura K</u> , Kasahara M	Successful resumption of peritoneal dialysis following living donor liver transplantation in children with end-stage renal disease	Pediatric Transplantation	21(3)		2017
Kuroyanagi Y, Gotoh Y, Kasahara K, Nagano C, Fujita N, Yamakawa S, Yamamoto M, Takeda A, <u>Uemura O</u> .	Effectiveness and nephrotoxicity of a 2-year medium dose of cyclosporine in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: determination of the need for follow-up kidney biopsy.	Clin Exp Nephrol		Epub ahead of print	2017
Nakano M, <u>Uemura O</u> , Honda M, Ito T, Nakajima Y, Saitoh S.	Development of tandem mass spectrometry-based creatinine measurement using dried blood spot for newborn mass screening.	Pediatr Res	82	237-243	2017
Yamasaki Y, <u>Uemura O</u> , Nagai T, Yamakawa S, Hibi Y, Yamamoto M, Nakano M, Kasahara K, Bo Z.	Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children.	Pediatr Int	59	786-792	2017
Nagai T, <u>Uemura O</u> , Kaneda H, Ushijima K, Ohta K, Gotoh Y, Satomura K, Shimizu M, Fujieda M, Morooka M, Yamada T, Yamada M, Wada N, Hashimoto Y.	The true distribution volume and bioavailability of mizoribine in children with chronic kidney disease.	Clin Exp Nephrol	21	884-888	2017
Hibino S, Nagai T, Yamakawa S, Ito H, Tanaka K, <u>Uemura O</u> .	Pharmacokinetics of mycophenolic acid in children with clinically stable idiopathic nephrotic syndrome receiving cyclosporine.	Clin Exp Nephrol	21	152-158	2017
Gotoh Y, <u>Uemura O</u> , <u>Ishikura K</u> , Sakai T, <u>Hamasaki Y</u> , Araki Y, Hamda R, Honda M	Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children.	Clin Exp Nephrol		Epub ahead of print	2017
<u>Uemura O</u> , Iwata N, Nagai T, Yamakawa S, Hibino S, Yamamoto M, Nakano M, Tanaka K.	Influence of thyroid function on glomerular filtration rate and other estimates of kidney function in two pediatric patients.	CEN Case Rep	7	169-173	2017
Uemura O, <u>Ishikura K</u> , Gotoh Y, Honda M.	Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years.	Clin Exp Nephrol		Epub ahead of print	2017 Sep
<u>Hattori M</u>	Hemoglobin target in children with chronic kidney disease: valuable new information.	Kidney Int	91	16-18	2017
Nishimura N, Kasahara M, <u>Ishikura K</u> , Nakagawa S.	Current status of pediatric transplantation in Japan.	J Intensive Care	5	48	2017

Yokota K, <u>Nozu K</u> , Minamikawa S, Yamamura T, <u>Nakanishi K</u> , Kaneda H, <u>Hamada R</u> , Nozu Y, Shono A, Ninchoji T, <u>Morisada N</u> , Ishimori S, Fujimura J, Horinouchi T, Kaito H, <u>Nakanishi K</u> , Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Iijima K.	Female X-linked Alport syndrome with somatic mosaicism.	Clin Exp Nephrol.	21(5)	877-883	2017
<u>Nozu K</u> , Minamikawa S, Yamada S, Oka M, Yanagita M, <u>Morisada N</u> , Fujinaga S, Nagano C, Gotoh Y, Takahashi E, Morishita T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, <u>Nakanishi K</u> , Vorechovsky I, Iijima K.	Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis.	J Hum Genet.	62(7)	733-735	2017
Yamamura T, <u>Nozu K</u> , Fu XJ, Nozu Y, Ye MJ, Shono A, Yamanouchi S, Minamikawa S, <u>Morisada N</u> , <u>Nakanishi K</u> , Shima Y, Yoshikawa N, Ninchoji T, Morioka I, Kaito H, Kazumoto Iijima K.	Natural history and genotype – phenotype correlation in female X-linked Alport syndrome.	Kidney Int Rep.	2(5)	850-855	2017
<u>Nozu K</u> , Iijima K, Igarashi T, Yamada S, Kralovicova J, Nozu Y, Yamamura T, Minamikawa S, Morioka I, Ninchoji T, Kaito H, <u>Nakanishi K</u> , Vorechovsky I.	A birth of bipartite exon by intergenic deletion.	Mol Genet Genomic Med.	5(3)	287-294	2017
<u>Hamasaki Y</u> , Muramatsu M, <u>Hamada R</u> , <u>Ishikura K</u> , Hataya H, Satou H, Honda M, <u>Nakanishi K</u> , Shishido S	Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan.	Clin Exp Nephrol.		Epub ahead of print	
Kikunaga K, <u>Ishikura K</u> , Terano C, Sato M, Komaki F, <u>Hamasaki Y</u> , Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N, <u>Nakanishi K</u> , Nakazato H, Matsuyama T, Ando T, <u>Ito S</u> , Honda M	High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study).	Clin Exp Nephrol.	21	651-657	2017
<u>Hamasaki Y</u> , Komaki F, <u>Ishikura K</u> , <u>Hamada R</u> , Sakai T, Hataya H, Ogata K, Ando T, Honda M.	Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporin treatment.	Pediatr Nephrol	32	1383-1390	2017
Terano C, <u>Ishikura K</u> , <u>Hamada R</u> , Yoshida Y, Kubota W, Okuda Y, Shinozuka S, Harada R, Iyoda S, Fujimura Y, <u>Hamasaki Y</u> , 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).		Epub ahead of print	

Yoshikawa T, Kamei K, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, <u>Ito S</u> , Miyazaki O, Urushihara M, Kondo S, Sugawara N, Ishizuka K, <u>Hamasaki Y</u> , Shishido S, <u>Morisada N</u> , Iijima K, Nagata M, Yoshioka T, Ogata K, <u>Ishikura K</u>	Diversity of renal phenotypes in patients with WDR19 mutations: Two case reports	Nephrology (Carlton).	22	566-571.	2017
Muramatsu M, Shishido S, Takahashi Y, <u>Hamasaki Y</u> , 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.	24	396-398	2017
Itabashi Y, Ohashi Y, Muramatsu M, Kawamura T, Hyodo Y, <u>Hamasaki Y</u> , 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.	49	1068-1072	2017
Aikawa A, Muramatsu M, Takahashi Y, <u>Hamasaki Y</u> , Hashimoto J, Kubota M, Hyoudou Y, Itabashi Y, Kawamura T, Shishido S.	Surgical Challenge in Pediatric Kidney Transplant Vascular Anastomosis.	Exp Clin Transplant.	16(Suppl 1)	14-19	2018
Aikawa A, Muramatsu M, Takahashi Y, <u>Hamasaki Y</u> , 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.	16(Suppl 1)	20-24	2018
Shirakawa T, Nakashima Y, Watanabe S, Harada S, Kinoshita M, Kihara T, <u>Hamasaki Y</u> , 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.	7	94-97	2018
Gotoh Y, Uemura O, <u>Ishikura K</u> , Sakai T, <u>Hamasaki Y</u> , Araki Y, Hamda 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.		Epub ahead of print	
Harada R, <u>Ishikura K</u> , Shinozuka S, Mikami N, <u>Hamada R</u> , Hataya H, Morikawa Y, Omori T, Takahashi H, <u>Hamasaki Y</u> , Kaneko T, Iijima K, Honda M.	Ensuring safe drug administration to pediatric patients with renal dysfunction: a multicenter study.	Clin Exp Nephrol.		Epub ahead of print	

Hashimoto J, <u>Hamasaki Y</u> , 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).		Epub ahead of print	
Yoshikawa T, Kamei K, <u>Ito S.</u> et al.	Diversity of renal phenotypes in patients with WDR19 mutations. Two case reports.	Nephrology (Carlton)	22(7)	566-571	2017
Nagata H, Sato M, <u>Ito S.</u> et al,	Coagulopathy as a complication of kidney biopsies in paediatric systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome.	Nephrology (Carlton)		Epub ahead of print	2017
Saida K, <u>Ito S</u>	Successful therapy switch from eculizumab to mycophenolate mofetil in a girl with DEAP-HUS	Pediatr Nephrol	32(10)	1997-1998	2017
Higashi S, Matsunoshita N, <u>Ito S.</u> et al	Diagnostic challenge in a patient with nephropathic juvenile cystinosis: a case report	BMC Nephrol.	18(1)	300	2017
Horinouchi T, *Nozu K, Kamiyoshi N, Kamei K, Togawa H, Shima Y, Urahama Y, Yamamura T, Minamikawa S, <u>Nakanishi K</u> , Fujimura J, Morioka I, Ninchoji T, Kaito H, <u>Nakanishi K</u> , Iijima K	Diagnostic strategy for inherited hypomagnesemia.	Clin Exp Nephrol	21	1003-10.	2017
Nozu K, Nozu Y, <u>Nakanishi K</u> , Konomoto T, Horinouchi T, Shono A, <u>Morisada N</u> , Minamikawa S, Yamamura T, Fujimura J, <u>Nakanishi K</u> , Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Vorechovsky I, Iijima K	Cryptic exon activation in SL C12A3 in Gitelman syndrome.	J Hum Genet	62	335-337	2017
Nagano C, <u>Nozu K</u> , <u>Morisada N</u> , Yazawa M, Ichikawa D, Numasawa K, Kourakata H, Matsumura C, Tazoe S, Tanaka R, Yamamura T, Minamikawa S, Horinouchi T, <u>Nakanishi K</u> , Fujimura J, Sakakibara N, Nozu Y, Ye MJ, Kaito H, Iijima K.	Detection of copy number variations by pair analysis using next-generation sequencing data in inherited kidney diseases.	Clin Exp Nephrol		Epub ahead of Printing	2017
Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, Ashida A, <u>Hattori M.</u>	Spectrum of <i>LMX1B</i> mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy.	Pediatr Nephrol.	32	1845-1850	2017
<u>Hamasaki Y</u> , Komaki F, <u>Ishikura K</u> , <u>Hamada R</u> , 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