

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30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

平成31年(2019)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. 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……………12

2. ギャロウェイ・モワト症候群に関する研究

上村 治……………18

3. エプスタイン症候群及びLowe症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

服部 元史……………21

4. アルポート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普及・啓発活動に関する研究

中西 浩一……………25

5. 成人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成人、小児ガイドラインの連携に関する研究

丸山 彰一……………30

6. 先天性ネフローゼ症候群及びネフロン癆の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

濱崎 祐子……………33

7. 鰓弓耳腎症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

伊藤 秀一……………38

8. 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：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. バーター症候群／ギッテルマン症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

野津 寛大……………45

10. ネイルパテラ症候群の遺伝子型・表現型相関に関する研究

張田 豊……………47

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訂に関する研究

濱田 陸……………52

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……………59

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………65

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立に関する研究

研究代表者 石倉 健司 北里大学医学部小児科学 教授

研究要旨

【研究目的】小児期に発症する腎領域の指定難病と小児慢性特定疾患を主たる対象として日本小児腎臓病学会，日本腎臓学会，日本小児科学会等と連携し，1. 全国疫学調査に基づいた診療実態把握，2. エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立と改定，3. 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等のとりまとめと普及，を行い，対象疾患の診療水準の向上と対象疾病の疫学情報，治療情報や研究成果を非専門医，患者及び国民に広く普及・周知に資する活動を行うことを目的とする。

【方法】対象疾患である先天性腎尿路異常，先天性ネフローゼ症候群，バーター／ギッテルマン症候群，エプスタイン症候群，アルポート症候群，鯉耳腎症候群，ギャロウェイ-モワト症候群，ネイルパテラ症候群，特発性ネフローゼ症候群，ネフロン癆，ロウ症候群に対して，治療実態，研究開発状況の情報収集，診療ガイドライン・手引書の作成・妥当性評価，患者・家族向け診療パンフレット等の作成と情報提供用ウェブサイトの構築，研究協力者，診療医への普及・啓発活動，全国診療体制の確立等を行う。

並行して平成 22 年度に厚生労働科学研究費補助金難治克服研究事業で確立し，その後継続してきた小児慢性腎臓病（小児 CKD）コホートの追跡予後調査を実施する。

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

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

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

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

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

調査協力施設の約 90%の病院から情報公開に関する承諾を得られたため，今後難病拠点病院との連携を視野に入れた診療体制や，小児腎臓病学会等との連携を構築していく事がのぞまれる。また各疾患の発見動機が明らかになったことで，予後との関連も検討の上さらに適切かつ早期発見をめざして，普及啓発をすすめる。一方特に希少でエビデンスの確立していないその他の疾患に関しては，エビデンスに基づいたガイドラインの作成は困難な中で，より実地医療に基づいた診療ガイドや患者向けのパンフレットの作成，Web の作成をすすめていく。さらに今後特に患者への直接の還元を目指し，患者への情報公開，発信を続けていく。

【結論】全疾患共通，かつ最大の合併症といえる腎機能障害すなわち小児 CKD に関して，コホート研究により長期の予後が明らかになった。また小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢性特定疾病の診療実態が明らかになった。また今後特に患者への直接の還元を目指し，患者への情報公開を続けていく。

A. 研究目的

本研究が対象とする小児腎領域の希少・難治性疾患群は、その多くが小児から成人期にかけて、末期腎不全に進行する難病である。これまでの研究成果を統合し、診療水準の向上と学会を通じた患者への情報発信が強くもとめられている。具体的には、本研究は小児期に発症する腎領域の指定難病と小児慢性特定疾患を主たる対象として日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会、日本小児科学会等と連携し、1. 全国疫学調査に基づいた診療実態把握、2. エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立と改定、3. 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等のとりまとめと普及、を行い対象疾患の診療水準の向上と対象疾病の疫学情報、治療情報や研究成果を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知に資する活動を行うことを目的とする。

B. 研究方法

対象疾患である先天性腎尿路異常、先天性ネフローゼ症候群、バーター/ギッテルマン症候群、エプスタイン症候群、アルポート症候群、鰹耳腎症候群、ギャロウェイ-モワト症候群、ネイルパテラ症候群、特発性ネフローゼ症候群、ネフロン癆、ロウ症候群に対して、治療実態、研究開発状況の情報収集、診療ガイドライン・手引書の作成・妥当性評価、患者・家族向け診療パンフレット等の作成と情報提供用ウェブサイトの構築、研究協力者、診療医への普及・啓発活動、全国診療体制の確立等を行う。

並行して平成22年度に厚生労働科学研究費補助金難治克服研究事業で確立し、その後継続してきた小児慢性腎臓病（小児CKD）コホートの追跡予後調査を実施する。この研究は平成22年度の小児慢性腎臓病ステージ3-5の患者（生後3ヶ月から15歳まで）の全国疫学調査で確認された113施設447症例を対象とする。

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

（倫理面への配慮）

研究にあたりヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および医学研究に関する倫理指針を遵守し、個人情報管理を徹底する。中央施設ならびに参加施設の倫理委員会に提出し、倫理審査を行う。

C. 研究結果

【小児CKDコホート追跡予後調査の結果】

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

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

図1 8年腎生存率（CAKUT）

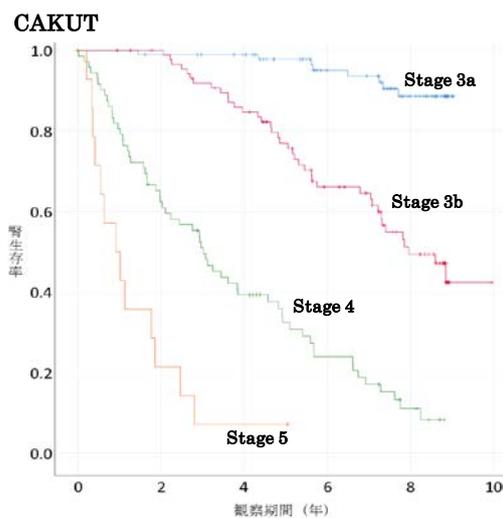
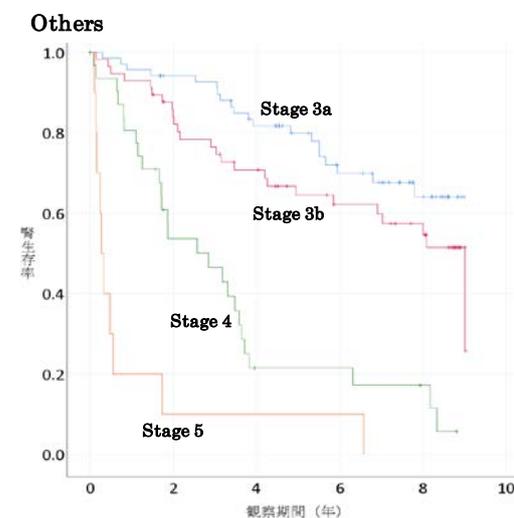


図2 8年腎生存率（CAKUT以外の疾患）



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

【小児腎領域の難病の全国調査】

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

【その他】

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

沖縄県那覇市で、小児科医を主な対象とし啓発目的のフォーラムを開催した。

【各疾患の進捗の要約】

1. ギャロウェイ・モワト症候群

ギャロウェイ・モワト症候群の国内外の症例報告から発現頻度の高い症状を抽出し、また全国診療実態調査を行った。70 数例の症例報告があり、小頭症と高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常が高率に見られることが判明した。

疫学調査は377 施設に送付し、296 施設（78.5%）から調査票を回収した。ギャロウェイ・モワト症候群の診療経験のある施設は15 施設（5.1%）のみで、65 施設（22.0%）においてはギャロウェイ・モワト症候群の疾患の存在が認識されていなかった。診断に必須と回答された症状は精神運動発達遅滞68.8%、難治性てんかん51.0%、小頭症 45.8%、ネフローゼレベルでない蛋白尿 41.0%、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群39.6%、顔面奇形16.7%であった。

以上の調査から小頭症と高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常が高率に見られることが判明した。特に小頭症が特徴的であり、小頭症があれば精神運動発達遅滞や難治性てんかんが併存する可能性が

高いことから、ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準を、1.小頭症、2.治療抵抗性か治療抵抗性と考えられる高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 ≥ 1.0 g/gCr、または一日尿蛋白量 ≥ 1 g）、3.耳介など顔貌の形態異常の3 症状を必須とすることとした。これにより診断の曖昧さがなくなり、臨床像や予後をより明確にし、本疾患の原因・病態について解明を進められる可能性がある。現在疾患そのものの認知度が低く、疾患概念の普及・啓発が必要である。

2. エプスタイン症候群/3. ロウ症候群

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

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

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

4. アルポート症候群

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

5. 先天性ネフローゼ症候群（フィンランド型） /6. ネフロン瘍

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

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

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

7. 鰓耳腎症候群

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

8. バーター症候群／ギッテルマン症候群

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

9. ネイルパテラ症候群

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

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

10. 先天性腎尿路異常

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

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

既存の「低形成・異形成腎を中心としたCAKUTの腎機能障害進行抑制のためのガイドライン」に準拠した内容でホームページならびにパンフレットを作成し、英文化も行った。

11. 小児特発性ネフローゼ症候群

既存の診療ガイドライン(小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013)の改訂に関し、昨年度策定した4つのCQに対してシステマティックレビューを行い、推奨文ならびに推奨度の決定を行った。また、そのCQを含んだ改訂診療ガイドラインの初稿を作成した。次年度に完成版を発刊予定である。

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

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

図3 小児腎領域の難病情報提供の英文サイト

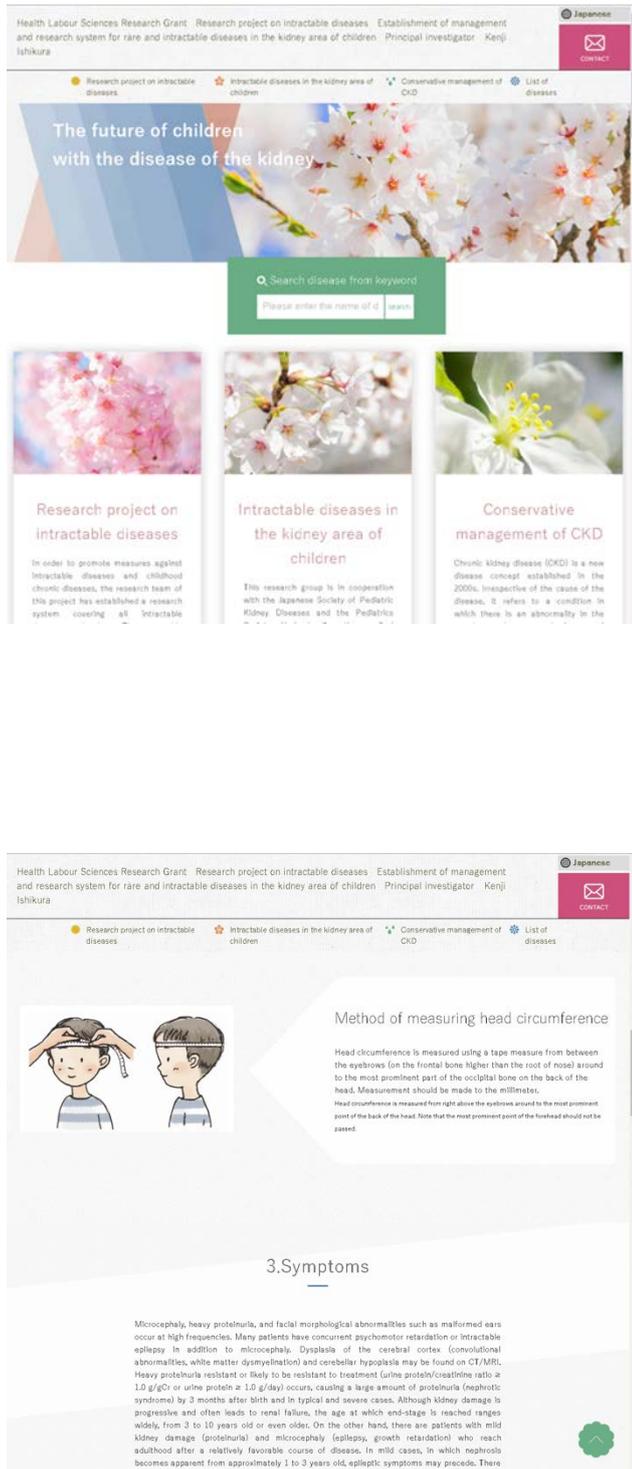


表1

2018年小児腎難病7疾患の全国症例調査の概要

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

D. 考察

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

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

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

一方特に希少でエビデンスの確立していないその疾患に関しては、エビデンスに基づいたガイドラインの作成は困難な中で、より実地医療に基づいた診療ガイドや患者向けのパンフレットの作成、Webの作成をすすめていく。さらに今後特に患者への直接の還元を目指し、患者への情報公開、発信を続けていく。

E. 結論

全疾患共通、かつ最大の合併症といえる腎機能障害すなわち小児CKDに関して、コホート研究により長期の予後が明らかになった。また小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢特定疾病の診療実態が明らかになった。また今後特に患者への直接の還元を目指し、患者への情報公開を続けていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato M, Kaneko T, Ogura M, Kamei K, Ito S, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Ishikura K. Favorable kidney function in pediatric liver transplant recipients: results of a single-center cohort study. *Transplantation*. 2019 Feb [Epub ahead of print]
2. Unzaki A, Morisada NNagatani K, Nozu K, Ye MJ, Ito S, Matsunaga T, Ishikura K, Ina S, Nagatani K, Okamoto T, Inaba Y, Ito N, Igarashi T, Kanda S, Ito K, Omune K, Iwaki T, Ueno K, Yahata M, Goto S, Okamoto N, Iijima K: Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-otorenal syndrome. *J Hum Genet*, 63: 647-656, 2018.
3. Shima Y, Nakanishi K, Kaku Y, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy; an RCT. *Pediatr Nephrol* (in Press), Epub ahead of print, 2018.
4. Harada R, Ishikura K, Shinozuka S, Mikami N, Hamada R, Hataya H, Morikawa Y, Omori T, Takahashi H, Hamasaki Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M: Ensuring safe drug

administration to pediatric patients with renal dysfunction: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*, 22: 938-946, 2018.

5. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K: Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 33: 1013-1018, 2018.
6. Shima Y, K Nakanishi, Sako M, Saito-Oba M, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M, Kamei K, Ishikura K, Ito S, Kaito H, Tanaka R, Nozu K, Nakamura H, Ohashi Y, Iijima K, Yoshikawa N: Lisinopril versus losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study). Epub ahead of print, 2018.
7. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Satou H, Honda M, Nakanishi K, Shishido S: Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol*, 22: 719-726, 2018.
8. Morikawa Y, Miura M, Furuhashi MY, Morino S, Omori T, Otsuka
9. M, Chiga M, Obonai T, Hataya H, Kaneko T, Ishikura K, Honda M, Hasegawa Y: Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*, 53: 358-365, 2018.
10. Terano C, Ishikura K, Hamada R, Yoshida Y, Kubota W, Okuda Y, Shinozuka S, Harada R, Iyoda S, Fujimura Y, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M: Practical issues in using eculizumab for children with atypical haemolytic uremic syndrome in the acute phase: a review of 4 patients. *Nephrology (Carlton)*, 23: 539-545, 2018.
11. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S: Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr*, 196: 217-222, 2018.
12. Sato M, Kamei K, Ogura M, Ishikura K, Ito S: Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion. *Clin Exp Nephrol*, 22: 110-116, 2018.
13. Ploos van Amstel S, Noordzij M, Warady BA, Cano F, Craig JC, Groothoff JW, Ishikura K, Neu A, Safouh H, Xu H, Jager KJ, Schaefer F: Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. *Pediatr Nephrol*, 33: 863-871, 2018.
14. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K: Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*, Epub ahead of print, 2018.

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

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

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

2. 学会発表

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

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

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

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

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

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

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

8. 濱田 陸, 出来 沙織, 南 裕佳, 井口 智洋, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 菊永 佳織, 三上 直朗, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 幡谷 浩史, 本田 雅敬: 小児期発症STE C-HUSとaHUSの診断時臨床像および予後の比較. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2018. 福島.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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 北里大学小児科学 教授
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」に関する文献を収集・統合し、基準値策定のための実施計画書を作成する。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ならびにパンフレットを作成する。

【研究結果】

収集した文献を統合し、日本人小児のエコー測定による腎臓の大きさの基準値を策定のための研究の実実施計画書を作成し、中央施設の倫理委員会で承認された。多施設で実施の予定であり、各施設での倫理委員会に申請中である。

「CAKUT ホームページ（仮）」の原稿を作成し、日本語版・英語版のホームページを作成した。

【考察】

本邦小児の超音波測定による腎長径の基準値作成研究の実実施計画書が完成した。これに基づいて、今後データ収集を行っていく。

CAKUT ホームページ（仮）を完成させ、患者からのフィードバックを行い、患者のニーズにあった情報公開を継続していく。

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。

3. 収集した腎サイズを解析し、日本人小児の腎臓の大きさの基準値を策定する。

【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・パンフレットを作成する
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】

収集した文献を統合し、日本人小児のエコー測定による腎臓の大きさの基準値を策定のための研究の実施計画書を作成し、中央施設の倫理委員会で承認された。多施設（あいち小児保健医療総合センタ

【患者向け情報の公開】

「CAKUTホームページ（仮）」の作成のための原稿を完成し、ホームページを作成した。併せて原稿を英訳し、英語版ホームページも作成した。

内容の概略を以下に示す。

1. CAKUTとは
2. CAKUTによくみられる病態
3. CAKUTの人にみられる症状
4. 内科的治療と外科的治療
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

患者向けパンフレット作成のためのイラスト作成をすすめた。

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う。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うことを目的としている。

今回、日本小児腎臓病学会小児CKD対策委員会と協力し、作成会議を経て「本邦小児における超音波断層法による腎長径の基準値の作成」実施計画書が完成した。男女別、1歳未満は3か月ごと、1歳以上2歳未満は半年ごと、2歳以上18歳までは1年ごとに階層化してデータ収集が必要と考えられ、それぞれに30例、併せて1380例を目標とすることとした。

CAKUTホームページ・パンフレットは、低形成・異形成腎を中心としたCAKUT患者が必要かつ十分な情報をわかりやすく提示できるよう、説明文はわかりやすい表現を使用し、また多くのイラストを使って作成した。内科的・外科的治療に関してもイラストを使用して説明しており、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なっている。

一・名古屋第二赤十字病院・国立成育医療研究センター・東邦大学大森病院・国立病院千葉東病院・滋賀医科大学医学部付属病院・東京都立小児総合医療センター）で実施の予定であり、各施設での倫理委員会に申請中である。

E. 結論

本邦小児の超音波測定による腎長径の基準値作成研究の実施計画書が完成した。これに基づいて、今後データ収集を行っていく。

CAKUTホームページ（仮）が完成したことにより、さらに積極的に、患者に必要な情報公開を継続していく。

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）

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Sato M, Kaneko T, Ogura M, Kamei K, Ito S, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Ishikura K. Favorable kidney function in pediatric liver transplant recipients: results of a single-center cohort study. *Transplantation*. 2019 Feb [Epub ahead of print]
2. Unzaki A, Morisada NNagatani K, Nozu K, Ye MJ, Ito S, Matsunaga T, Ishikura K, Ina S, Nagatani K, Okamoto T, Inaba Y, Ito N, Igarashi T, Kanda S, Ito K, Omune K, Iwaki T, Ueno K, Yahata M, Goto S, Okamoto N, Iijima K: Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome. *J Hum Genet*, 63: 647-656, 2018.
3. Shima Y, Nakanishi K, Kaku Y, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy: an RCT. *Pediatr Nephrol* (in Press), Epub ahead of print, 2018.
4. Harada R, Ishikura K, Shinozuka S, Mikami N, Hamada R, Hataya H, Morikawa Y, Omori T, Takahashi H, Hamasaki Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M: Ensuring safe drug administration to pediatric patients with renal dysfunction: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*, 22: 938-946, 2018.
5. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K: Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 33: 1013-1018, 2018.
6. Shima Y, K Nakanishi, Sako M, Saito-Oba M, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M, K

- amei K, Ishikura K, Ito S, Kaito H, Tanaka R, Nozu K, Nakamura H, Ohashi Y, Iijima K, Yoshikawa N: Lisinopril versus losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study). Epub ahead of print, 2018.
7. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Satou H, Honda M, Nakanishi K, Shishido S: Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol*, 22: 719-726, 2018.
8. Morikawa Y, Miura M, Furuhashi MY, Morino S, Omori T, Otsuka M, Chiga M, Obonai T, Hataya H, Kaneko T, Ishikura K, Honda M, Hasegawa Y: Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*, 53: 358-365, 2018.
9. Terano C, Ishikura K, Hamada R, Yoshida Y, Kubota W, Okuda Y, Shinozuka S, Harada R, Iyoda S, Fujimura Y, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M: Practical issues in using eculizumab for children with atypical haemolytic uremic syndrome in the acute phase: a review of 4 patients. *Nephrology (Carlton)*, 23: 539-545, 2018.
10. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S: Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr*, 196: 217-222, 2018.
11. Sato M, Kamei K, Ogura M, Ishikura K, Ito S: Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion. *Clin Exp Nephrol*, 22: 110-116, 2018.
12. Ploos van Amstel S, Noordzij M, Warady BA, Cano F, Craig JC, Groothoff JW, Ishikura K, Neu A, Safouh H, Xu H, Jager KJ, Schaefer F: Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. *Pediatr Nephrol*, 33: 863-871, 2018.
13. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K: Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*, Epub ahead of print, 2018.
14. Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y, Shono A, Khor SS, Omae Y, Kojima K, Kawai Y, Nagasaki M, Kaku Y, Okamoto T, Ohwada Y, Ohta K, Okuda Y, Fujimaru R, Hatae K, Kumagai N, Sawanobori E, Nakazato H, Ohtsuka Y, Nakanishi K, Shima Y, Tanaka R, Ashida A, Kamei K, Ishikura K, Nozu K, Tokunaga K, Iijima K: Strong Association of HLA-DR/DQ Locus with Childhood Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in the Japanese Population. *J Am Soc Nephrol*, 29: 2189-2199, 2018.
15. Gotoh Y, Uemura O, Ishikura K, Saka i T, Hamasaki Y, Araki Y, Hamada R, Honda M: Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children. *Clin Exp Nephrol*, 22: 931-937, 2018.
16. Nagata H, Sato M, Ogura M, Yoshikawa T, Yamamoto K, Matsumura S, Kano Y, Saida K, Sako M, Kamei K, Yoshioka T, Ogasawara K, Ito S, Ishikura K: Coagulopathy as a complication of kidney biopsies in paediatric systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome. *Nephrology (Carlton)*, 23: 592-596, 2018.
17. Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M: Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. *Clin Exp Nephrol*, 22: 483-484, 2018.
18. 亀井 宏一, 小椋 雅夫, 松村 壮史, 加納 優治, 好川 貴久, 永田 裕子, 才田 謙, 佐藤 舞, 山本 かずな, 佐古 まゆみ, 伊藤 秀一, 石倉 健司: 移植腎のプロトコール生検の意義. *腎移植・血管外科*, 29(1): 1-6, 2018.
19. 佐古 まゆみ, 三浦 健一郎, 芦田 明, 石倉 健司, 井上 勉, 後藤 芳充, 小松 康宏, 重松 隆, 杉山 齊, 寺野 千香子, 中西 浩一, 西尾 妙織, 幡谷 浩史, 藤元 昭一, 向山 政志, 吉矢 邦彦, 本田 雅敬, 岩野 正之, 服部 元史: 「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言」と「思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド」の認知度、理解度、活用度に関するアンケート調査の報告. *日本腎臓学会誌*, 60(7): 972-977, 2018.
20. 山本 かずな, 寺野 千香子, 濱田 陸, 橋本 淳也, 武田 良淳, 原田 涼子, 石倉 健司, 長谷川 行洋, 幡谷 浩史, 本田 雅敬: 腎機能障害を契機に診断された甲状腺機能低下症の1例. *日本小児腎臓病学会雑誌*, 31(2): 167-171, 2018.
21. 西田 幹子, 緒方 志穂, 中山 美穂子, 石和 翔, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 石倉 健司: 腹膜透析から血液透析へ移行した多動傾向にある患者の看護. *日本小児PD・HD研究会雑誌*, 30: 66-68, 2018.
22. 岡田 浩一, 安田 宜成, 旭 浩一, 伊藤 孝史, 要 伸也, 神田 英一郎, 菅野 義彦, 四方 賢一, 柴垣 有吾, 土谷 健, 鶴屋 和彦, 長田 太助, 成田 一衛, 南学 正臣, 服部 元史, 濱野 高行, 藤元 昭一, 守山 敏樹, 山縣 邦弘, 山本 陵平, 若杉 三奈子, 芦田 明, 臼井 丈一, 川村 和子, 北村 健一郎, 今田 恒夫, 鈴木 祐介, 鶴岡 秀一, 西尾 妙織, 藤井 直彦, 藤井 秀毅, 和田 健彦, 横山 仁, 青木 克憲, 秋山 大一郎, 荒木 信一, 有馬 久富, 石川 英二, 石倉 健司, 石塚 喜世伸, 石本 卓嗣, 石本 遊, 井関 邦敏, 板橋 美津世, 一岡 聡子, 市川 一誠, 市川 大介, 井上 秀二, 今井 利美, 今村 秀明, 岩田 恭宜, 岩津 好隆, 臼井 俊明, 内田 啓子, 江川 雅博, 大原 信一郎, 大森 教雄, 岡田 理恵子, 奥田 雄介, 尾関 貴哉, 小畑 陽子, 甲斐 平康, 加藤 規利, 金崎 啓造, 金子 佳賢, 蒲澤 秀門, 川口 武彦, 川崎 幸彦, 川島 圭介, 河野 春奈, 菊地 勘, 木原 正夫, 木村 良紀, 栗田 宜明, 小池 健太郎, 小泉 賢洋, 小島 智亜里, 後藤 俊介, 此元 隆雄, 古波蔵 健太郎, 小松 弘幸, 駒場 大峰, 齋藤 知栄, 酒井 行直, 坂口 悠介, 里中 弘志, 自見 加奈子, 清水

昭博, 清水 さやか, 白井 小百合, 新沢 真紀, 杉山 和寛, 鈴木 智, 鈴木 仁, 陶山 和秀, 瀬川 裕佳, 高橋 和也, 田中 健一, 田中 哲洋, 角田 亮也, 鶴田 悠木, 中倉 兵庫, 長澤 康行, 中西 浩一, 長浜 正彦, 中屋 来哉, 名波 正義, 新畑 覚也, 西 慎一, 西脇 宏樹, 長谷川 祥子, 長谷川 みどり, 花田 健, 林 宏樹, 原田 涼子, 菱田 学, 平野 大志, 平橋 淳一, 平間 章郎, 平山 浩一, 深川 雅史, 福田 顕弘, 藤井 良幸, 藤崎 毅一郎, 古屋文彦, 星野 純一, 細島 康宏, 本田 謙次郎, 増田 貴博, 松井 浩輔, 松隈 祐太, 松村 英樹, 三井 亜希子, 三浦 健一郎, 三戸部 倫大, 宮里 賢和, 宮本 聡, 三輪 沙織, 谷澤 雅彦, 矢田 雄介, 山本 義浩, 渡邊 公雄, CKD診療ガイド・ガイドライン改訂委員会, 日本腎臓学会: エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 日本腎臓学会誌, 60(8): 1037-1193, 2018.

24. 亀井 宏一, 宮入 烈, 庄司 健介, 河合 利尚, 新井 勝大, 伊藤 玲子, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 中村 秀文, 伊藤 秀一, 石倉 健司: 【ネフローゼ症候群-MCNS/FSGSの最新知見】 合併症対策とエビデンス 免疫抑制薬内服中の患者への弱毒性ワクチン接種. 腎と透析, 85(6): 864-868, 2018.

25. 佐藤 舞, 石倉 健司: 海外と日本の比較 小児. 腎と透析, 85(6): 795-800, 2018.

26. 小椋 雅夫, 石倉 健司: 小児末期腎不全における栄養療法. 臨床透析, 34(9): 1097-1102, 2018.

27. 石和 翔, 石倉 健司: 小児慢性腎臓病(小児CKD)の最新の知見. 小児科, 59(9): 1315-1323, 2018.

28. 佐藤 舞, 石倉 健司: 腎臓領域. 小児内科, 50(5): 824-827, 2018.

29. 亀井 宏一, 宮入 烈, 庄司 健介, 河合 利尚, 新井 勝大, 伊藤 玲子, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 中村 秀文, 伊藤 秀一, 石倉 健司: 免疫抑制薬内服中の患者への弱毒生ワクチン接種の現状と今後の戦略・課題. 日本臨床腎移植学会雑誌, 6(2): 163-172, 2018.

30. 亀井 宏一, 稲垣 秀人, 森 崇寧, 藤丸 拓也, 蘇原 映誠, 濱崎 祐子, 宍戸 清一郎, 義岡 孝子, 緒方 謙太郎, 岡田 麻理, 小椋 雅夫, 佐藤 舞, 倉橋 浩樹, 石倉 健司: PKD1の複合ヘテロ接合体変異を示すARPKDと類似した臨床像を呈した男児例. 日本小児腎不全学会雑誌, 38: 152-155, 2018.

31. 石和 翔, 亀井 宏一, 小椋 雅夫, 西 健太郎, 奥津 美夏, 松村 壮史, 佐藤 舞, 西田 幹子, 宇田 和宏, 庄司 健介, 石倉 健司: 起因菌同定までに時間を要し診断に苦慮した非定型抗酸菌性腹膜炎の4歳男児例. 日本小児PD・HD研究会雑誌, 30: 33-35, 2018.

32. 亀井 宏一, 好川 貴久, 永田 裕子, 西 健太郎, 石和 翔, 奥津 美夏, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 鈴木 万里, 石倉 健司: 血圧の管理に難渋した高レニン性高血圧のDenys-Drash症候群の1歳女児例. 日本小児PD・HD研究会雑誌, 30: 55-57, 2018.

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

小児腎不全学会雑誌, 38: 242-244, 2018.

2. 学会発表

1. Harada R, Kikunaga K, Kamei K, Hamada R, Nagata H, Ando T, Ishikura K. Adrenal suppression after prednisolone treatment in children with idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter prospective study. SN Kidney Week 2018, San Diego, 27 Oct 2018
2. 関戸 雄貴, 中舘 尚也, 伊藤 秀一, 小椋 雅夫, 石倉健司, 宮寄 治, 野坂 俊介, 窪田満, 石黒 精: 多発性骨病変を呈した慢性再発性多発性骨髄炎の2例. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
3. 釜江 智佳子, 亀井 宏一, 松村 壮史, 洪川 尚幸, 三谷 爽, 辻田 由喜, 小國 裕和, 野村 智章, 藤田 基資, 中川 紀子, 石倉 健司, 黒木 康富: 学校検尿を契機に発見され腎機能障害を呈した肥満関連腎症の14歳男児例. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
4. 亀井 宏一, 奥津 美夏, 石和 翔, 西 健太郎, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 中西 啓太, 野津 寛大, 飯島 一誠, 石倉 健司: NUP107の複合ヘテロ変異を認めた無症候性蛋白尿の3歳女児. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
5. 安河内 悠, 小椋 雅夫, 石倉 健司, 伊藤 秀一, 石黒 精: 上肢の関節拘縮で発見され, 早期治療が奏功した少関節型若年性特発性関節炎の3例. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
6. 松戸 孝博, 西村 奈穂, 渡邊 太郎, 井手 健太郎, 中川 聡, 宮入 烈, 石倉 健司, 久保田 雅也: 腸管出血性大腸菌感染症による溶血性尿毒症症候群に伴う急性脳症の予後の検討. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
7. 亀井 宏一, 宮入 烈, 庄司 健介, 佐古 まゆみ, 中村 秀文, 石倉 健司: 免疫抑制薬内服中の患者への弱毒生ワクチン接種の現状と今後の戦略・課題. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
8. 濱田 陸, 出来 沙織, 南 裕佳, 井口 智洋, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 菊永 佳織, 三上 直朗, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 幡谷 浩史, 本田 雅敬: 小児期発症STE C-HUSとaHUSの診断時臨床像および予後の比較. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
9. 佐藤 舞, 石倉 健司, 寺野 千香子, 菊永 佳織, 小牧 文代, 石森 真吾, 濱崎 祐子, 安藤 高志, 伊藤 秀一, 本田 雅敬: 小児特発性ネフローゼ症候群全国疫学調査(JP-SHINE study). 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
10. 西 健太郎, 小椋 雅夫, 石和 翔, 松村 壮史, 奥津 美夏, 佐藤 舞, 佐古 まゆみ, 亀井 宏一, 伊藤 秀一, 石倉 健司: 急激な腎機能低下により新生児期に透析導入に至ったDenys-Drash症候群の5例. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
11. 三浦 真理子, 加納 優治, 伊東 藍, 前川 貴伸, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, 野津 寛大, 窪田 満, 石黒 精, 石倉 健司: 3型Bartter症候群(3型BS)の2例とGitelman症候群(GS)の2例: 臨床診断の限界について. 第121回日本小児科学会学術集会, 2018. 福岡.
12. 湖城 由佳, 詫間 梨恵, 鈴木 萌夏, 赤羽

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

13. 堀之内 智子, 野津 寛大, 石倉 健司, 飯島一誠: ゲノムワイド関連解析による小児特発性ネフローゼ症候群のriskhaplotype同定. 第61回日本腎臓学会学術総会, 2018. 新潟.

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

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

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

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

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

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

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

21. 亀井 宏一, 奥津 美夏, 石和 翔, 西 健太郎, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 伊藤 秀一, 石倉 健司: リツキシマブ後免疫抑制薬を継続した難治性ネフローゼ症候群での免疫抑制薬の至適中止時期および中止後再発に寄与する因子の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

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

23. 菊永 佳織, 濱田 陸, 南 裕佳, 出来 沙織, 井口 智洋, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 徳永 孝史, 三

上 直朗, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 幡谷 浩史, 石倉 健司, 本田 雅敬: 末期腎不全に至った先天性腎尿路異常(CAKUT)患者の経過 SyndromicとNon-syndromicの比較. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

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

25. 亀井 宏一, 野津 寛大, 中西 啓太, 長野 智那, 奥津 美夏, 石和 翔, 西 健太郎, 松村 壮史, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 佐古 まゆみ, 伊藤 秀一, 飯島一誠, 石倉 健司: 8歳でステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を発症し後にNPHS1複合ヘテロ接合体変異が判明した女児例. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

26. 堀之内 智子, Jia Xiaoyuan, 人見 祐基, 石倉 健司, 亀井 宏一, 濱田 陸, 郭 義胤, 藤丸 季石, 岡本 孝之, 大和田 葉子, 田中 亮二郎, 後藤 芳充, 貝藤 裕史, 野津 寛大, 徳永 勝士, 飯島一誠: ゲノムワイド関連解析による小児特発性ネフローゼ症候群のrisk haplotype同定. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

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

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

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

30. 大谷 勇紀, 井口 智洋, 徳永 孝史, 南 裕佳, 出来 沙織, 大森 教雄, 齊藤 綾子, 菊永 佳織, 寺野 千香子, 原田 涼子, 濱田 陸, 濱崎 祐子, 幡谷 浩史, 石倉 健司, 本田 雅敬: ネフローゼ状態に至った小児重症紫斑病性腎炎(HSPN)に対する腎生検適応 血清アルブミン値からみた腎生検介入時期の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 2018. 福島.

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

32. 佐藤 舞, 石倉 健司, 武田 昌寛, 佐々木 健吾, 内田 孟, 平田 義弘, 福田 晃也, 阪本 靖介, 笠原 群生: 腎障害の有無による小児肝移植例の長期腎予後:471例の解析. 第54回日本移植学会, 2

018. 東京.

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

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

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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】

ギャロウェイ・モワト症候群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。また、この結果をもとに医療者向けガイドを作成した。

【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。医療者向けガイドを作成したため、小児腎臓病学会の承認を得る予定である。また、患者向けのガイド・Web 作成を今後行っていく。

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てて、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。

全国調査の結果も踏まえ、医療者向けガイドを作成したため、小児腎臓病学会の承認を得る予定である。また、患者向けのガイド・Web作成を今後行っていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Kasahara K, Gotoh Y, Kuroyanagi Y, Nagano C, Yamakawa S, Tanaka K, Takeda A, Uemura O. Steroid- and immunosuppressant-based protocol of Henoch-Schönlein purpura nephritis without angiotensin inhibitors in the acute phase: case series with correlation to histology. *Minerva Pediatr.* 2018 Nov;7. [Epub ahead of print]
2. Hibino S, Uemura O, Uchida H, Majima H, Yamaguchi R, Tanaka K, Kawaguchi A, Yamakawa S, Fujita N. Solute clearance and fluid removal: large-dose cyclic tidal peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial.* 2018. Oct;24. [Epub ahead of print]
3. Nagai Y, Nomura K, Nagata M, Kaneko T, Uemura O. Children's Perceived Competence Scale: reevaluation in a population of Japanese elementary and junior high school students. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2018. Jul;11. [Epub ahead of print]
4. Kubota W, Honda M, Okada H, Hattori M, Iwano M, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Sako M, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Ito S, Uemura O, Gotoh Y, Komatsu Y, Nishi S, Maru M, Narita I, Maruyama S. A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases: providing adequate medical care in adolescence and young adulthood. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22:743-751.
5. Yamakawa S, Nagai T, Uemura O. Down syndrome and mild kidney dysfunction. *Pediatr Int.* 2018;60:391-393.
6. 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.* 2018;7:169-173.
7. Gotoh Y, Uemura O, Ishikura K, Sakai T, Hamasaki Y, Araki Y, Hamda R, Honda M.

Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children. Clin Exp Nephrol. 2018;22:931-938.

8. Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M. Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. Clin Exp Nephrol. 2018;22:483-484.

9. 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. 2018;22:413-419.

10. 後藤 智紀, 後藤 芳充, 上村 治. 単腎症例における超音波断層法による腎長径と腎機能予後の関連. 日本小児科学会雑誌. 2018;122:1295-1302.

2. 学会発表

なし (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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及びLowe症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

| | | |
|-------|--------|---------------------------|
| 研究分担者 | 服部 元史 | 東京女子医科大学腎臓小児科・教授 |
| 研究協力者 | 三浦 健一郎 | 東京女子医科大学腎臓小児科・講師 |
| 研究協力者 | 國島 伸治 | 岐阜医療科学大学保健科学部臨床検査学科・教授 |
| 研究協力者 | 石黒 精 | 国立成育医療研究センター 教育センター・センター長 |
| 研究協力者 | 藪内 智朗 | 東京女子医科大学腎臓小児科・助教 |
| 研究協力者 | 白井 陽子 | 東京女子医科大学腎臓小児科・後期研修医 |
| 研究協力者 | 石和 翔 | 東京女子医科大学腎臓小児科・後期研修医 |

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、診療の手引きを作成する。ロウ症候群につき、全国調査をもとにした追加調査を行い、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、ロウ症候群ともに、すでに実施された全国調査で得られた患者情報と新規症例を合わせたコホートを用いて、遺伝子解析を施行するとともに臨床像の詳細を検討した。

【結果】

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

【考察】

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

【結論】

エプスタイン症候群の遺伝子型と表現型の関連性を解析するとともに、腎代替療法導入に関する知見を集積した。今後、これをもとに診療の手引きを作成する。ロウ症候群では年齢と eGFR に負の相関を認め、長期の腎予後に関する知見が得られた。今後さらに遺伝子型と表現型との関連性解析を行う。

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り、MYH9 遺伝子異常を原因とする。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り、OCRL 遺伝子異常を原因とする。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

エプスタイン症候群については、平成23年度の全国調査で回答のあった症例に新規症例を加え、計44例を対象に追跡調査票を送付した。調査項目は初期診断名、腎生検の有無と結果、腎機能・蛋白尿の推移、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬の治療の有無、腎代替療法 (透析、腎移植) の有無・時期と導入時の合併症、腎移植後経過、遺伝子解析結果とした。遺伝子解析未施行例では myosin IIA の蛍光染色およびサンガー法による MYH9 遺伝子解析を行った。遺伝子変異の種類と臨床像の関連性について解析を行った。

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) 「尿細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)」で収集した患者情報をもとにすでに診断基準を策定している。本研究ではこのコホートに追加調査を加え、新規症例と合わせて推定糸球体濾過量 (eGFR) の年齢による推移を検討した。また、遺伝子解

析の体制を整備し、解析未施行例の遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

エプスタイン症候群の全国疫学調査に関して、東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得た(承認番号4793-R)。また遺伝子解析に関して、同大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得た(承認番号370)。ロウ症候群の追加調査は同大学の倫理委員会の承認を得て行い(承認番号5059)、遺伝子解析は同大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号380)。

C. 研究結果

(1)エプスタイン症候群

平成23年度の全国調査で集積された症例と新規症例を合わせて44例を調査対象とした。追跡調査に対して回答があり、腎機能の推移が観察できたのは16例であった。44例中、31例で遺伝子解析が行われ、全例でMYH9遺伝子異常が同定されていた。内訳は14例がR702変異、3例がS96変異、6例がD1424変異、2例がE1841変異、2例がR1165変異、2例がE1066-A1072del、1例がN93変異、1例がQ1836変異であった。44例のうち、13例で腎生検が施行され、5例がFSGS、2例が非ループ腎炎、2例がMPGN、2例がメサンギウム増殖性腎炎、1例がIgA腎症、1例が異常所見なしであった。

当初の診断名は、44例のうち、21例で特発性血小板減少性紫斑病、10例でエプスタイン症候群、2例でアルポート症候群、2例で血小板減少症、1例で血小板機能異常、1例で慢性糸球体腎炎、1例で遺伝性腎炎の診断であり、その他は記載がなかった。

頭部変異(R702変異とS96変異)の17例とそれ以外の変異の14例に分けた腎生存曲線を図1に示す。腎生存率は頭部変異で有意に低く(log rank, $p<0.01$)、頭部変異例の腎代替療法導入年齢の中央値は18歳(IQR 16-19)で、それ以外の変異例では中央値47.5歳(IQR 33.75-61.25)であった

(Wilcoxon, $p=0.06$)。頭部変異例のうち16例で経時的な腎機能の観察(追跡調査)が可能であった。

うちRAS阻害薬は11例で導入されていた。RAS阻害薬の導入の有無で腎機能の推移に明らかな差はみられなかった(図2)。透析導入時の出血合併症は報告されなかった。

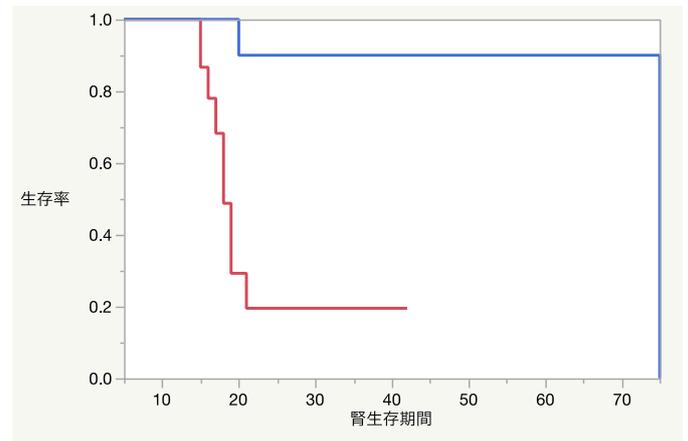


図1 頭部変異例(R702変異およびS96変異, 赤)とそれ以外の変異例(青)の腎生存曲線

Log rank, $p<0.01$

血清Cr(mg/dL)

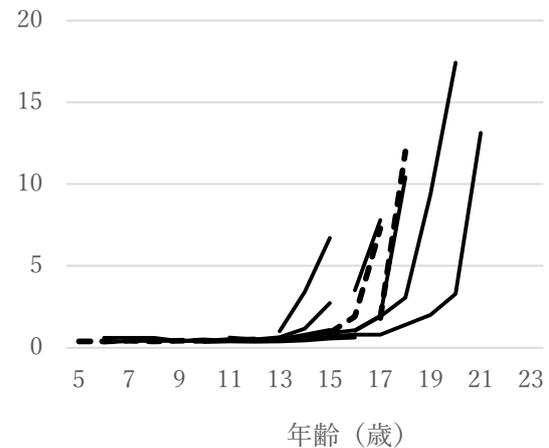


図2 RAS阻害薬導入の有無による血清Crの推移(実線:RAS阻害薬あり(11例),破線:RAS阻害薬なし(5例))

腎移植は9例で施行され、移植時年齢の中央値は20歳(IQR 17-22)であった。このうちR702変異が6例、S96変異が2例、D1424変異が1例であった。移植時の臨床情報の詳細が把握可能であったのは6例で、うち1例が移植前に抗ドナー特異的抗体が陽性であった。移植後1年以内の拒絶は1例で、1年以内の感染症は1例(CMV感染症)であった。移植時の目標血小板数は3~10万/ μ Lとされ、5例で手術中に濃厚赤血球を必要とする出血を認めた。

難聴は頭部変異例とそれ以外の症例においてそれぞれ17例中14例(82%)、14例中5例(36%)で認め、発症年齢の中央値はそれぞれ7歳(IQR 6-8.75)、30歳(IQR 9-36)であった。

(2)ロウ症候群

追加調査および新規症例の集積により、41例のeGFRが検討可能であった。全例男性で、年齢の中央値は18.8歳(IQR 9.8-28.1)であった。年齢と

2. 学会発表

- 1) Miura K, Ishizuka K, Yabuuchi T, Kaneko T, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M. ABO-incompatible living kidney transplantation with rituximab induction in children. ISN Frontiers Meeting 2018, Tokyo, February 24, 2018
- 2) Kaneko N, Miura K, Taniguchi Y, Nagasawa T, Hisatomi R, Ban H, Shirai Y, Yabuuchi T, Takagi Y, Ishizuka K, Akioka Y, Hattori M. Infectious complications in pediatric kidney transplant recipients treated with rituximab: a single-center study. ISN Frontiers Meeting 2018, Tokyo, February 24, 2018
- 3) Ishizuka K, Harita Y, Taniguchi Y, Nagasawa T, Hisatomi R, Ban H, Shirai Y, Kaneko N, Yabuuchi T, Takagi Y, Miura K, Akioka Y, Yamaguchi Y, Oka A, Hattori M. Hyperacute changes of podocytes in posttransplant recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis. ISN Frontiers Meeting 2018, Tokyo, February 24, 2018
- 4) Shirai Y, Miura K, Yokoyama T, Horita S, Iida T, Taniguchi Y, Nagasawa T, Ban H, Yabuuchi T, Kaneko N, Takagi Y, Ishizuka K, Hara M, Hattori M. The size of urinary podocyte in focal segmental glomerulosclerosis. American Society of Nephrology Kidney Week 2018, San Diego, October 27, 2018
- 5) 吉田彩水音, 中野栄治, 深山雄大, 和田尚弘, 藪内智朗, 三浦健一郎, 張田豊: 非典型 Lowe 症候群患者で同定された *OCRL* 新規 intron 変異による RNA スプライシング異常の検討. 第 48 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2018 年 10 月 21 日
- 6) 三浦健一郎, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 高木陽子, 伴英樹, 白井陽子, 長澤武, 谷口洋平, 飯田貴也, 久野正貴, 近本裕子, 秋岡祐子, 奥見雅由, 石田英樹, 田邊一成, 服部元史: リツキシマブを用いた小児 ABO 血液型不適合腎移植の検討. 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018 年 11 月 8 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
なし

アルポート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普及・啓発活動に関する研究

研究分担者 中西浩一 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ガイドラインの普及・啓発、②Webの作成、③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」に則り作成した診療ガイドラインに基づき、公開フォーラムを実施し、本疾患につき啓発する。また、患者さん向け資料を作成する。

【結果】

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

【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る。「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を上梓しMindsにも掲載され、疾患啓発に資するところが大きい。

【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ガイドラインの作成、ガイドラインの普及・啓発、②Webの作成、③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製作し、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、平成30年7月10日にMindに掲載された。今後は、更なる普及・啓発を進める。

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製作しており、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、「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。今年度はMindsにおいて公開した。

②患者さん向け資料を作成した。本資料の英語版も作成した。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沖縄小児腎臓病フォーラム 2018 を開催し、他の小児腎・泌尿器系疾患と合わせてアルポート症候群について啓発した。

（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。研究班全体としての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、承認されている（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、平成30年7月10日にMindsに収載され公表された。これにより、本診療ガイドラインの更なる普及・啓発に寄与した。

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」を作成し、その英語版も作成した。日本語版を以下に示す。

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への負担が軽いので、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、挙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沖縄小児腎臓病フォーラム2018を平成30年7月14日に開催し、他の小児腎・泌尿器系疾患と合わせてアルポート症候群について啓発した。県内の小児科医を中心に、腎疾患を専門としない医師が多数参加した。

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、平成30年7月10日にMindsに収録され、公開された。その普及状況を先の全国調査の結果から考察すると、更なる普及・啓発を進める必要があったが、Mindsに収録されたことにより、それらが加速的に促進されると考えられる。

さらに、患者や家族向けの資料の作成、医師に向けた公開ドーナムなどの活動により、本疾患についての知識や診療の普及・啓発に資するところが大きいと考えられる。

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Mindsにて公開され、本疾患啓発に大いに貢献すると考えられる。

患者・家族のための試料を作成し、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の充実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 $\alpha345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018 May;93(5):1045-1051. doi:10.1016/j.kint.2017.12.018.

2) Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Omori T, Nakanishi K, Fujimura J, Ashida A, Kitamura M, Kawano M, Shimabukuro W, Kitabayashi C, Imafuku A, Tamagaki K, Kamei K, Okamoto K, Fujinaga S, Oka M, Igarashi T, Miyazono A, Sawanobori E, Fujimaru R, Nakanishi K, Shima Y, Matsuo M, Ye MJ, Nozu Y, Morisada N, Kaito H, Iijima K. Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Aug;29(8):2244-2254. doi:10.1681/ASN.2018030228.

3) Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, Kaito H, Kanemoto K, Kobayashi A, Tanaka E, Tanaka K, Hama T, Fujimaru R, Miwa S, Yamamura T, Yamamura N, Horinouchi T, Minamikawa S, Nagata M, Iijima K. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Feb;23(2):158-168. doi:10.1007/s10157-018-1629-4.

4) 中西浩一. アルポート(Alport)症候群 小児腎領域の小児慢性特定疾病・指定難病 小児科診療 81(12):1757-1762,2018

5) 中西浩一. Alport症候群のドナー選択 原因疾患に応じた治療戦略 腎と透析 85(4):563-567,2018

6) 中西浩一. Alport症候群のドナー選択 日本臨床腎移植学会雑誌 6(1):30-36,2018

2. 学会発表

1) Tomohiko Yamamura, Kandai Nozu, China Nagano, Tomoko Horinouchi, Keita Nakanishi, Shogo Minamikawa, Hiroshi Kaito, Yuko Shima, Koichi Nakanishi, Kazumoto Iijima. Factors Regulating the Severity in Male X-Linked Alport Syndrome: Study of 367 Cases. 51st Annual Meeting of the American Society of Nephrology 2018/10/25-28 San Diego

2) Tomoko Horinouchi, Kandai Nozu, Tomohiko Yamamura, Nana Sakakibara, China Nagano, Rini Rossanti, Keita Nakanishi, Junya Fujimura, Shogo Minamikawa, Takeshi Ninchoji, Hiroshi Kaito, Yuko Shima, Koichi Nakanishi, Kazumoto Iijima. Splicing Assay with Hybrid Minigene: Assessing Pathogenicities in COL4A5 Intronic Mutations. 51st Annual Meeting of the American Society of Nephrology 2018/10/25-28 San Diego

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.
4. その他
該当なし

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））
分担研究報告書

成人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成人，小児ガイドラインの連携に関する研究

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・教授

研究要旨

【背景・目的】

- ・現在、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」は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。小児の特発性ネフローゼ症候群の診療に際し，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，「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2019」の作成作業が進行中である。
- ・腎臓病総合レジストリー（腎生検例 J-RBR/非腎生検例 J-KDR）は登録を開始してから 10 年が経過しており，わが国における小児ネフローゼ症候群の実態について J-RBR を用いて調査した。

【方法】

- ・腎臓病総合レジストリーに登録された中から，2007 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までに腎生検を施行された症例データを抽出し，移植腎を除いた初回腎生検症例，かつ 20 歳未満の一次性ネフローゼ症候群の症例数と，その内訳を調査した。

【結果】

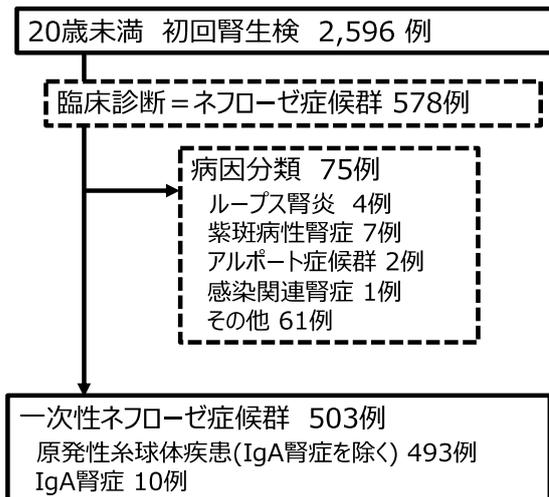
- ・2007 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までに腎生検を施行された 38,215 例のうち，移植腎を除いた初回腎生検症例，かつ 20 歳未満で病因分類が確認できた 2,596 例を解析したところ，一次性ネフローゼ症候群 503 例の内訳は，微小変化型ネフローゼ症候群 422 例(83.9%)，巣状分節性糸球体硬化症 56 例(11.1%)，膜性腎症 12 例(2.4%)，IgA 腎症 10 例(2.0%)，膜性増殖性糸球体腎炎 3 例(0.6%)であった。

【考察とまとめ】

- ・成人と比べて，小児の場合は腎生検を行う判断基準に配慮する必要がある，ステロイド治療抵抗性の場合に，FSGSなどを想起して腎生検を行うことが多いと考えられる。今回調査したネフローゼ症状群の内訳では IgA 腎症や膜性腎症が 4～5%程度含まれていたが，診断的治療でステロイド治療が奏功した症例を考慮すると小児のネフローゼ症候群の内訳としては，IgA 腎症や膜性腎症，膜性増殖性腎症の割合はさらに少なくなると考えられる。

A. 研究背景・目的

2016年度に小児腎疾患の専門医療施設（日腎研修施設で小児科の専門医がいるか、それ以外で小児腎臓病学会代議員の所属する施設）の107診療科にアンケートを送付し、回答のあった81診療科の一次性ネフローゼ症候群の年間新規受療数は285例であり、その内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群75例(26.3%)、膜性腎症5例(1.8%)、単状分節性糸球体硬化症19例(6.7%)、膜性増殖性糸球体腎炎2例(0.7%)、病型記載なし184例(64.5%)であった。しかし、アンケートでは年齢分布が不明であったり、無記入データも多く、今回、J-RBRを用いてわが国における小児ネフローゼ症候群の実態について調査した。



B. 研究方法

J-RBR/J-KDR データベースから、2007年1月1日から2017年12月31日までに腎生検を施行された症例データを抽出し、移植腎を除いた初回腎生検症例、かつ20歳未満の一次性ネフローゼ症候群の症例数と、その内訳を調査した。

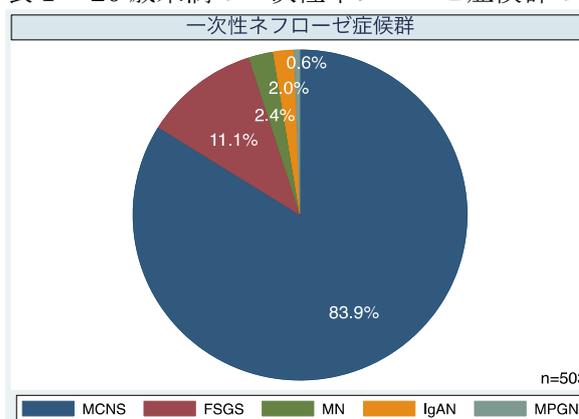
C. 研究結果

2007年1月1日から2017年12月31日までに腎生検を施行された38,215例のうち、移植腎を除いた初回腎生検症例、かつ20歳未満で病因分類が確認できた2,596例が解析対象となった。生検実施施設は20歳未満では約130施設、15歳未満では約60施設であった。

一次性ネフローゼ症候群は臨床診断がネフローゼ症候群病因分類から右図の通りに抽出した503例あり、その内訳は微小変化型ネフローゼ症候群422例(83.9%)、単状分節性糸球体硬化症56例(11.1%)、膜性腎症12例(2.4%)、IgA腎症10例(2.0%)、膜性増殖性糸球体腎炎3例(0.6%)であった(表1)

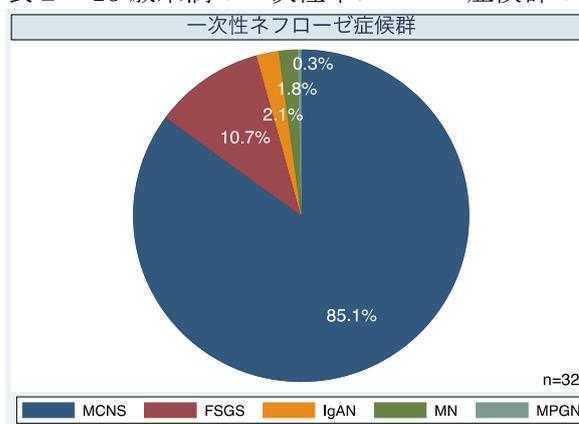
また、15歳未満とAYA(Adolescent and Young Adult)世代(15~29歳)でも同様に解析したところ、一次性ネフローゼ症候群はそれぞれ328例、415例あり、その内訳を表2、表3に示す。

表1 20歳未満の一次性ネフローゼ症候群の内訳



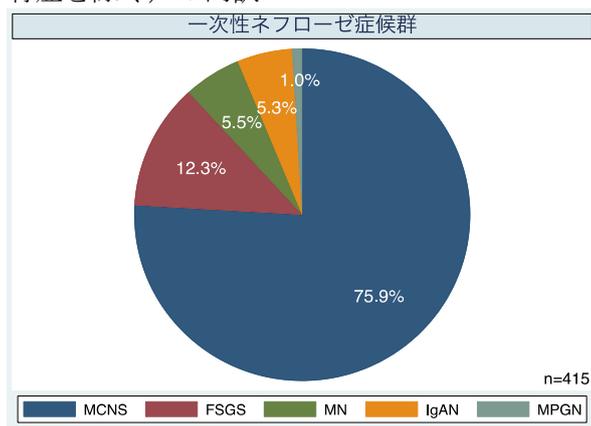
| 病型 | 症例数 | 割合% |
|-------|-----|-------|
| MCNS | 422 | 83.9 |
| FSGS | 56 | 11.1 |
| MN | 12 | 2.4 |
| IgAN | 10 | 2.0 |
| MPGN | 3 | 0.6 |
| total | 503 | 100.0 |

表2 15歳未満の一次性ネフローゼ症候群の内訳



| 病型 | 症例数 | 割合% |
|-------|-----|-------|
| MCNS | 279 | 85.1 |
| FSGS | 35 | 10.7 |
| MN | 7 | 2.1 |
| IgAN | 6 | 1.8 |
| MPGN | 1 | 0.3 |
| total | 328 | 100.0 |

表3 AYA世代の一次性ネフローゼ症候群（IgA腎症を除く）の内訳



| 病型 | 症例数 | 割合% |
|-------|-----|-------|
| MCNS | 315 | 75.9 |
| FSGS | 51 | 12.3 |
| MN | 23 | 5.5 |
| IgAN | 22 | 5.3 |
| MPGN | 4 | 1.0 |
| total | 415 | 100.0 |

D. 考察

成人と比べて、小児の場合は腎生検を行う判断基準に配慮する必要があるが、ステロイド治療抵抗性の場合に、FSGSなどを想起して腎生検を行うことが多いと考えられる。

2016年度のアンケート結果で病型記載がなかった症例の大部分をMCNSが占めると考えると、今回の調査結果はアンケート結果とほぼ同様の結果となった。

今回調査したネフローゼ症状群の内訳ではIgA腎症や膜性腎症が4～5%程度含まれていたが、診断的治療でステロイド治療が奏功した症例(腎生検を行わなかった症例)を考慮すると小児のネフローゼ症候群の内訳としては、IgA腎症や膜性腎症、膜性増殖性腎症の割合はさらに少なくなると考えられる。

E. 結論

過去10年間の腎生検レジストリー研究の解析から、小児ネフローゼ症候群のうち、腎生検を実施した症例の診断名の内訳があきらかになった。

F. 健康危険情報

G. 研究成果の公表

1.論文

- Ozeki T, Ando M, Yamaguchi M, Katsuno T, Kato S, Yasuda Y, Tsuboi N, Maruyama S. Treatment patterns and steroid dose for adult minimal change disease relapses: A retrospective cohort study. PLoS One. 13(6); e0199228,2018
- Ozeki T, Katsuno T, Hayashi H, Kato S, Yasuda Y, Ando M, Tsuboi N, Hagiwara D, Arima H, Maruyama S. Short-Term Steroid Regimen for Adult Steroid-Sensitive Minimal Change Disease. Am J Nephrol. 49(1); 54-63,2018

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 特許取得
該当なし。
- 実用新案登録
該当なし。
- その他
該当なし。

先天性ネフローゼ症候群及びネフロン癆の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

研究分担者 濱崎祐子 東邦大学医学部 腎臓学講座・准教授

研究要旨

【研究目的】

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群(CNF)診療の手引きを作成する。またネフロン癆診療の手引きを作成するにあたり、診断基準の確認を行うとともに、全国調査を行うために論文の検討を行う。

【研究方法】

先天性ネフローゼ症候群に関する論文および全国調査結果をもとに、CNF 診療の手引きを作成する。ネフロン癆に関する論文を検討し、今後の全国調査項目について検討する。

【結果】

CNF 診療について各章立てを作成し、内容を吟味した。また、本疾患について最も経験豊富なヘルシンキ小児病院を見学し、情報・意見交換を行った。ネフロン癆について、指定難病用の診断基準作成を行った。文献検索を行うとともに、現時点で判明している遺伝子変異などの整理を行った。

【考察】

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

A. 研究目的

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群 (CNF) 診療の手引きを作成する。またネフロン癆診療の手引きを作成するにあたり、診断基準の確認を行うとともに、全国調査を行うために論文の検討を行う。

B. 研究方法

先天性ネフローゼ症候群に関する論文、特にCNFに関する診断法、ネフローゼ期の管理、腎移植期について吟味する。また2016年に行った全国調査結果をもとに、本邦CNF診療の手引きを作成する。ネフロン癆に関する論文を検討し、今後の全国調査項目について検討する。

(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

CNFの手引きの章立てを、診断、ネフローゼ期、腎移植期に大きく分けて手引きのたたき台を作成した。流れが一目でわかるようにフローチャートの作成も行った。2019年3月に、CNFに関して最も経験が豊富であるヘルシンキ小児病院を訪問見学し、情報交換・意見交換を行った。本邦の診断基準には臨床的CNFを含み、遺伝子異常については必須としない方向で検討している。また、腎摘出は基本的に片腎摘から行うことを推奨する。

ネフロン癆に関する指定難病用の診断基準の作成を行った。さらに現時点でわかっている遺伝子変異についてまとめた。

D. 考察

CNFの診断・管理について、ヘルシンキ小児病院での情報交換はとても有意義であった。フィンランドでは診断基準にNPHS1遺伝子変異を含んでいるが、本邦では臨床的CNF症例が存在するため、遺伝子変異は必須としない方向である。一方、ネフローゼ期の栄養管理やビタミン・ホルモンなどの補充については、ほぼ同様の内容となる。腎摘に関しては、フィンランドでは両腎摘を推奨しているが、本邦では全国調査の結果も踏まえて、片腎摘から行うことになると考えられる。ヨーロッパにおいて、CNF管理のガイドラインが出されるとのことであり、それも参考にして、今後の手引き作成を進めていくのが望ましいと考える。

ネフロン癆に関しては、遺伝子変異の検出率が必ずしも良くないことがあり、診断にどのように組み入れることができるかは検討の必要がある。およそ20種類が報告されている。今後、全国調査を行って、発見動機、症状、管理などについて本邦の結果をまとめた上で診療の手引き作成を行っていく必要がある。

E. 結論

CNF診療の手引きに関しては、基本的には本邦の状況に見合った診断・管理法を作成するが、フィンランドから出される予定のガイドラインも参考ににする。

ネフロン癆については、今後行う全国調査をもとに、今までの論文も参考にして診療の手引きを作成する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Muramatsu M, Mizutani T, Hamasaki Y,

- Takahashi Y, Itabashi Y, Kubota M, Hashimoto J, Oguchi H, Sakurabayashi K, Hyodo Y, Shinoda K, Kawamura T, Sakai K, Shishido S.: Transplantation of adult-size kidneys in small pediatric recipients: A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2019 [Epub ahead of print]
2. Hamasaki Y, Aikawa A, Itabashi Y, Muramatsu M, Hyoudou Y, Shinoda K, Takahashi Y, Sakurabayashi K, Mizutani T, Oguchi H, Kawamura T, Sakai K, Shishido S.: Efficacy of 2 Doses of Rituximab on B-Cell and Antidonor Antibody and Outcomes of ABO-Incompatible Living-Donor Pediatric Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl 1):105-109.
 3. Itabashi Y, Aikawa A, Muramatsu M, Hyoudou Y, Shinoda K, Takahashi Y, Sakurabayashi K, Mizutani T, Oguchi H, Arai T, Kawamura T, Hamasaki Y, Sakai K, Shishido S.: Living-Donor Kidney Transplant With Preformed Donor-Specific Antibodies. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl 1):43-49.
 4. Oguchi H, Sakai K, Yamaguchi Y, Mikami T, Nemoto T, Ohashi Y, Kawamura T, Muramatsu M, Itabashi Y, Shinoda K, Hyodo Y, Takahashi Y, Kawaguchi Y, Onishi H, Hamasaki Y, Shibuya K, Shishido S.: Vasa recta hyalinosis reflects severe arteriopathy in renal allografts. *Clin Exp Nephrol*. 2019 [Epub ahead of print]
 5. Hamasaki Y, Yamaguchi T, Takahashi Y, Hashimoto J, Muramatsu M, Kawamura T, Sakai K, Shishido S, Tazaki M.: Change in the quality of life of caregivers of pediatric department patients undergoing kidney transplantation: a single-center prospective study. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(5):1198-1204.
 6. Oguchi H, Sakai K, Yamaguchi Y, Mikami T, Nemoto T, Ohashi Y, Kawamura T, Muramatsu M, Itabashi Y, Shinoda K, Hyodo Y, Takahashi Y, Kawaguchi Y, Onishi H, Hamasaki Y, Shibuya K, Shishido S.: Interlobular hyaline arteriopathy reflects severe arteriopathy in renal allografts. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23 Suppl 2:58-62.
 7. Hashimoto J, Hamasaki Y, Takahashi Y, Kubota M, Yanagisawa T, Itabashi Y, Muramatsu M, Kawamura T, Kumagai N, Ohwada Y, Sakai K, Shishido S.: Management of patients with severe Epstein syndrome: Review of four patients who received living-donor renal transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(4):450-455.
 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: Lower Urinary Tract Abnormality. *Exp Clin Transplant*. 2018;16 Suppl 1(Suppl 1):20-24
 9. Aikawa A, Muramatsu M, Takahashi Y, Hamasaki Y, Hashimoto J, Kubota M, Kawamura T, Itabashi Y, Hyodou Y, Shishido S.: Surgical Challenge in Pediatric Kidney Transplant Vascular Anastomosis. *Exp Clin Transplant*. 2018;16 Suppl 1(Suppl 1):14-19.
 10. 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(1):94-97.
 11. 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*. 2018;22(3):719-726.
 12. Shima Y, Nakanishi K, Sako M, Saito-Oba M, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M, Kamei K, Ishikura K, Ito S, Kaito H, Tanaka R, Nozu K, Nakamura H, Ohashi Y, Iijima K, Yoshikawa N; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC): Lisinopril versus losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study). *Pediatr Nephrol*. 2019;34(5):837-846.
 13. 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.: Correction to: Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(6):1477.
 14. 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;22(4):938-946.
 15. 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;22(4):931-937.

16. Terano C, Ishikura K, Hamada R, Yoshida Y, Kubota W, Okuda Y, Shinozuka S, Harada R, Iyoda S, Fujimura Y, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M.: Practical issues in using eculizumab for children with atypical haemolytic uraemic syndrome in the acute phase: A review of four patients. *Nephrology* (Carlton). 2018;23(6):539-545.
17. 本山治, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 相川厚, 長谷川慶, 長谷川昭: シクロスポリンを使用した小児25例の一次生体腎移植後20~30年の移植腎の生着状況. *日本小児腎不全学会雑誌*, 38: 80-83, 2018
18. 本山治, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 河村毅, 相川厚, 長谷川慶: 常染色体劣性多発性嚢胞腎の小児の成長・発達. *日本小児腎不全学会雑誌*, 38: 84-87, 2018
19. 高橋雄介, 濱崎祐子, 久保田舞, 橋本淳也, 櫻林啓, 兵頭洋二, 板橋淑裕, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎: 移植前に経管栄養を要した低年齢小児慢性腎臓病患者の移植後経管栄養離脱状況と成長. *日本小児腎不全学会雑誌*, 38: 106-109, 2018
20. 板橋淑裕, 高橋雄介, 村松真樹, 濱崎祐子, 橋本淳也, 久保田舞, 水谷年秀, 櫻林啓, 兵頭洋二, 河村毅, 酒井謙, 宍戸清一郎: 既存抗ドナー特異的HLA抗体陽性小児例における腎移植の経験. *日本小児腎不全学会雑誌*, 38: 126-131, 2018
21. 久保田舞, 濱崎祐子, 吉田賢弘, 高橋雄介, 板橋淑裕, 河村毅, 酒井謙, 相川厚, 宍戸清一郎: 自閉症と精神発達遅滞合併児に対して行った先行的生体腎移植の1例. *日本小児腎不全学会雑誌*, 38: 132-135, 2018
22. 本山治, 高橋雄介, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 長谷川慶: 先天性腎尿路異常を伴う10q26欠失症候群の2例. *日本小児腎不全学会雑誌*, 38:140-143, 2018
23. 亀井宏一, 稲垣秀人, 森崇寧, 藤丸拓也, 蘇原映誠, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 義岡孝子, 緒方謙太郎, 岡田麻理, 小椋雅夫, 佐藤舞, 倉橋浩樹, 石倉健司: PKD1の複合ヘテロ接合体変異を示しARPKDと類似した臨床像を呈した男児例. *日本小児腎不全学会雑誌*, 38: 152-155, 2018

2. 学会発表

1. Kazunobu Shinoda, Hideyo Oguchi, Kei Sakurabayashi, Toshihide Mizutani, Yusuke Takahashi, Yoji Hyodo, Yoshihiro Itabashi, Masaki Muramatsu, Takeshi Kawamura, Yasushi Ohashi, Yuko Hamasaki, Nobuyuki Shiraga, Seiichiro Shishido, and Ken Sakai: The model for predicting eGFR at a year after donation in living-related kidney transplant donors. *Transplantation Science Symposium Asia Regional Meeting 2018*, 台北, 台湾, 2018. 11
2. Hashimoto J†, Hamasaki Y†, Takahashi Y†, Muramatsu M†, Kawamura T†, Sakai K†, S

- hishido S†: Change in kidney function for three years in pediatric kidney transplant recipients. *ASN Kidney Week 2018*, San Diego, USA, 2018. 10
3. Yoji Hyodo, Takeshi Kawamura, Masaki Muramatsu, Yoshihiro Itabashi, Yuko Hamasaki, Ken Sakai and Seiichiro Shishido.: THE NEW DESENSITIZATION PROTOCOL FOR AB O INCOMPATIBLE LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION USING LOW DOSE RITUXIMAB WITHOUT PLASMAPHERESIS. *27th International Congress of The Transplantation Society*, Madrid, 2018. 7
4. Masaki Muramatsu, Yoshihiro Itabashi, Yusuke Takahashi, Kei Sakurabayashi, Toshihide Mizutani, Yoji Hyodo, Yuko Hamasaki, Takeshi Kawamura, Ken Sakai, Seiichiro Shishido: The Efficacy of Laser Speckle Flowgraphy Device for Intraoperative Evaluation of Renal Blood Flow after Reperfusion. *American transplant congress 2018*, Seattle, USA, 2018. 6
5. Yuko Hamasaki, Mai Kubota, Toshiki Masuda, Junya Hashimoto, Yusuke Takahashi, Masaki Muramatsu, Takeshi Kawamura, Ken Sakai, Seiichiro Shishido: Long-term social outcome after pediatric kidney transplantation. *American Transplant Congress 2018*, Seattle, USA, 2018. 6
6. Toshihide Mizutani, Masaki Muramatsu, Yuko Hamasaki, Yusuke Takahashi, Yoshihiro Itabashi, Mai Kubota, Junya Hashimoto, Yoji Hyodo, Kei Sakurabayashi, Takeshi Kawamura, Ken Sakai, Seiichiro Shishido: Intra-versus Extra-Peritoneal Approaches in Renal Transplantation of Adult-Sized Kidneys for children weighting under 15kg - A Single Center Study. *American transplant congress 2018*, Seattle, USA, 2018. 6
7. 本山治, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 相川厚, 長谷川慶, 長谷川昭: シクロスポリンを使用した小児25例の一次生体腎移植後20~30年の移植腎の生着状況. *第121回日本小児科学会学術集会*, 福岡, 2018
8. 本山治, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 河村毅, 相川厚, 長谷川慶: 常染色体劣性多発性嚢胞腎の小児の成長・発達. *第121回日本小児科学会学術集会*, 福岡, 2018. 4
9. 橋本淳也, 濱崎祐子, 増田俊樹, 久保田舞, 高橋雄介, 熊谷直憲, 大和田葉子, 酒井謙, 宍戸清一郎: 最重症型Epstein症候群の早期診断は腎代替療法の選択肢を広げうる. *第121回日本小児科学会学術集会*, 福岡市, 2018. 4
10. 本山治, 高橋雄介, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 長谷川慶, 喜瀬智郎: 先天性腎尿路異常を伴う10q26欠失症候群の2例. *第121回日本小児科学会学術集会*, 福岡, 2018. 4
11. 高橋雄介, 濱崎祐子, 増田俊樹, 久保田舞, 橋本淳也, 水谷年秀, 櫻林啓, 兵頭洋二, 篠田和伸, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎: 離島在住の小児慢性腎臓病患者に対する腎移植. *第34回腎移植血管外科学研究会*, 鹿児島県, 2018. 5
12. 本山治, 高橋雄介, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 河村毅: 移行医療における小児腎障害の新たな視点:小児腎臓病と発達障害. *第61回日本腎臓学会学*

術総会, 新潟, 2018. 6

13. 高橋雄介, 濱崎祐子, 増田俊樹, 久保田舞, 橋本淳也, 水谷年秀, 桜林啓, 兵頭洋二, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎: 生体腎移植を施行された後部尿道弁合併慢性腎臓病小児における, 移植腎へのVURおよび移植後膀胱機能に関する検討. 第27回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会, 石川県金沢市, 2018. 6

14. 濱崎祐子, 濱田陸, 松本真輔, 綾邦彦, 村松真樹, 飯島一誠: 先天性および乳児ネフローゼ症候群に関する全国調査. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

15. 村松真樹, 水谷年秀, 濱崎祐子, 高橋雄介, 橋本淳也, 久保田舞, 増田俊樹, 桜林啓, 兵頭洋二, 板橋淑裕, 酒井謙, 宍戸清一郎: 低体重児(15kg以下)に対する生体腎移植における腹腔内・外アプローチの検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

16. 高橋雄介, 濱崎祐子, 橋本淳也, 久保田舞, 増田俊樹, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎: 小児献腎移植登録症例の転帰に関する検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

17. 小口英世, 酒井謙, 山口裕, 三上哲夫, 根本哲生, 大橋靖, 河村毅, 村松真樹, 板橋淑裕, 篠田和伸, 兵頭洋二, 高橋雄介, 川口祐輝, 大西弘夏, 濱崎祐子, 渋谷和俊, 宍戸清一郎: 移植腎髄質の直血管硝子化病変における病理学的検討および臨床予後の検討. 日本移植学会総会, 東京, 2018. 10

18. 篠田和伸, 小口英世, 桜林啓, 水谷年秀, 高橋雄介, 兵頭洋二, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 大橋靖, 濱崎祐子, 白神伸之, 宍戸清一郎, 酒井謙: 生体腎移植ドナーの腎提供一年後のeGFRを予測する因子の検討. 日本移植学会, 東京, 2018. 10

19. 兵頭洋二, 村松真樹, 河村毅, 篠田和伸, 高橋雄介, 小口英世, 桜林啓, 水谷年秀, 川口祐輝, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎: ABO式血液型不適合腎移植における血漿交換回避プロトコールの成績. 第54回日本移植学会総会, 東京, 2018. 10

20. 村松真樹, 水谷年秀, 濱崎祐子, 高橋雄介, 橋本淳也, 久保田舞, 増田俊樹, 桜林啓, 兵頭洋二, 篠田和伸, 酒井謙, 宍戸清一郎: 低体重児の生体腎移植における移植腎機能と移植腎容積変化についての検討. 第54回日本移植学会総会, 東京, 2018. 10

21. 高橋雄介, 濱崎祐子, 増田俊樹, 久保田舞, 橋本淳也, 水谷年秀, 桜林啓, 兵頭洋二, 篠田和伸, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎: 直腸肛門奇形(鎖肛・総排泄腔遺残)を合併する小児腎移植症例の検討. 第54回日本移植学会総会, 東京, 2018. 10

22. 兵頭洋二, 村松真樹, 河村毅, 篠田和伸, 高橋雄介, 小口英世, 桜林啓, 水谷年秀, 川口祐輝, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎: 腎移植における好中球減少症の危険因子と成績. 第83回日本泌尿器科学会東部総会, 東京, 2018. 10

23. 高橋雄介, 濱崎祐子, 増田俊樹, 久保田舞, 橋本淳也, 水谷年秀, 桜林啓, 兵頭洋二, 篠田和伸, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎: 直腸肛門奇形(鎖肛・総排泄腔遺残)を合併する小児腎移植症例の検討. 第75回直腸肛門奇形研究会, 東京, 2018. 10

24. 高橋雄介, 濱崎祐子, 宍戸清一郎: 小児腎移植の課題～小児外科医の立場から～. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018. 11

25. 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎: 小児腎移植

のUp to Date!-小児内科医の立場から-. 第40回日本小児腎不全学会, 宮崎市, 2018. 11

26. 村松真樹, 水谷年秀, 濱崎祐子, 高橋雄介, 橋本淳也, 久保田舞, 増田俊樹, 桜林啓, 兵頭洋二, 篠田和伸, 酒井謙, 宍戸清一郎: 低体重児における移植腎容積と移植腎機能変化についての検討. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎市, 2018. 11

27. 橋本淳也, 濱崎祐子, 増田俊樹, 久保田舞, 高橋雄介, 桜林啓, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 酒井謙, 宍戸清一郎: 日本人小児腎移植患者における糸球体濾過量推算式の検証. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎市, 2018. 11

28. 蛭間重典, 池原佳世子, 芳野弘, 嶋山文華, 宮城匡彦, 熊代尚記, 内野泰, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 弘世貴久: 診断に苦慮したミトコンドリア糖尿病の一例. 第56回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 横浜, 2019. 1

29. 兵頭洋二, 村松真樹, 河村毅, 篠田和伸, 高橋雄介, 小口英世, 桜林啓, 水谷年秀, 川口祐輝, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎: 腎移植における好中球減少症の危険因子と成績. 第52回日本臨床腎移植学会, 大阪, 2019. 2

30. 高橋雄介, 濱崎祐子, 増田俊樹, 久保田舞, 橋本淳也, 水谷年秀, 桜林啓, 兵頭洋二, 篠田和伸, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎: 小児腎移植患者に対するTacrolimus-Everolimus protocolの検討. 第52回日本臨床腎移植学会, 大阪, 2019. 2

31. 濱崎祐子, 橋本淳也, 増田俊樹, 久保田舞, 高橋雄介, 小口英世, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎: 巣状分節性糸球体硬化症の腎移植後再発に対する治療. 第52回日本臨床腎移植学会, 大阪, 2019. 2

31. 濱崎祐子: 低身長をきたす疾患 Update CRI.Pfizer Endocrinology Forum 2018, 東京都, 2018. 9

32. 濱崎祐子, 村松真樹, 濱田陸, 松本真輔, 綾邦彦: 先天性および乳児ネフローゼ症候群. 沖縄小児腎臓病フォーラム 2018, 那覇市, 2018. 7

33. 濱田陸, 出来沙織, 南裕佳, 井口智洋, 大森教雄, 斎藤綾子, 徳永孝史, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 小児期発症STEC-HUSとaHUSの診断時臨床像および予後の比較. 第121回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018. 4

34. 井口智洋, 濱田陸, 南裕佳, 出来沙織, 大森教雄, 斎藤綾子, 徳永孝史, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 当院で管理された先天性ネフローゼ症候群, 乳児ネフローゼ症候群49例の臨床経過の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

35. 濱田陸, 石倉健司, 大森教雄, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 松井善一, 佐藤裕之, 後藤美和, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 緒方謙太郎, 中西浩一, 長谷川行洋, 宍戸清一郎, 本田雅敬: 当院で経験したWT1関連腎症34例の遺伝子異常と臨床像. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

36. 斎藤綾子, 原田涼子, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 大森教雄, 徳永孝史, 菊永佳織, 寺野千香子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 小児初発ネフローゼ症候群における高血圧の臨床

像. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

37. 寺野千香子, 幡谷浩史, 久保田亘, 菊永佳織, 三上直朗, 原田涼子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 西尾康英, 杉井章二, 本田雅敬: 小児期発症腎疾患患者の疾患理解, 自立度は成人発症患者と同等である. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島県福島市, 2018/06

38. 徳永孝史, 濱田陸, 出来沙織, 南裕佳, 大森教雄, 斎藤綾子, 井口智洋, 菊永佳織, 寺野千香子, 三上直朗, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: automated peritoneal dialysis(APD)における除水量当たりのナトリウム除去量についての検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

39. 菊永佳織, 濱田陸, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 大森教雄, 斎藤綾子, 徳永孝史, 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: 末期腎不全に至った先生性腎尿路異常(CAKUT)患者の経過: SyndromicとNon-syndromicの比較. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

39. 大森教雄, 濱田陸, 出来沙織, 南裕佳, 井口智洋, 斎藤綾子, 徳永孝史, 菊永佳織, 奥田雄介, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: IgG沈着の有無によるC3腎症の予後の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

40. 大谷勇紀, 井口智洋, 徳永孝史, 南裕佳, 出来沙織, 大森教雄, 斎藤綾子, 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, 本田雅敬: ネフローゼに状態に至った小児重症紫斑病性慈年(HSPN)に対する腎生検適応-血清アルブミン値からみた腎生検介入時期の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

41. 久保田舞, 濱崎祐子, 増田俊樹, 橋本淳也, 高橋雄介, 斎藤彰信, 村松真樹, 湯浅玲奈, 駒場大峰, 豊田雅夫, 深川雅史, 酒井謙, 宍戸清一郎: 小児腎移植患者における移植後骨ミネラル代謝異常とFGF23. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

42. 藤岡啓介, 木下ゆき子, 漆原真樹, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 香美祥二: 生体腎移植後に肺クリプトコッカス症を発症し治療に難渋した1例. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

43. 増田俊樹, 濱崎祐子, 久保田舞, 櫻林啓, 橋本淳也, 高橋雄介, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎, 高月晋一, 松裏裕行: 小児腎移植における心機能の変化についての検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島市, 2018. 6

44. 長順子, 高橋侑希, 佐野昌美, 久保田舞, 橋本淳也, 高橋雄介, 濱崎祐子, 宍戸清一郎: 腎移植後の生活指導が困難な思春期症例に対する多職種による介入. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018. 11

45. 漆原真樹, 藤岡啓介, 永井隆, 木下ゆき子, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 香美祥二: 多発性の結節病変を呈した生体腎移植後肺クリプトコッカス症の1例. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018. 11

46. 増田俊樹, 濱崎祐子, 久保田舞, 櫻林啓, 橋本淳也, 高橋雄介, 村松真樹, 酒井謙, 宍戸清一郎: 若年性ネフロンろう様症状で発症し腎移植後にミ

トコンドリア病と診断した1例. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018. 11

47. 藤井寛, 大田敏之, 小野泰輔, 野間康輔, 小野浩明, 神野和彦, 宍戸清一郎, 濱崎祐子, 小林正夫, 川口浩史: 腎移植時に透析腎癌が発見され, 経時的に観察中の担癌女児例. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018. 11

48. 本山治, 山崎恵介, 大橋靖, 河村毅, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 相川厚, 酒井謙, 飯高喜久雄, 長谷川昭: Alport症候群の9家系の臨床像. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018. 11

49. 大田敏之, 藤井寛, 白石泰尚, 野間康輔, 小野泰輔, 小野浩明, 神野和彦, 濱崎祐子, 宍戸清一郎: 生体腎移植を行った18p-症候群の一例. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018. 11

50. 藤井寛, 大田敏之, 小野泰輔, 野間康輔, 小野浩明, 神野和彦, 宍戸清一郎, 濱崎祐子: 腹膜透析中に腹腔内膿瘍を認めCTガイド下穿刺吸引を施行した女児例. 第40回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎, 2018. 11

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

鯉弓耳腎症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

研究分担者 伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学・主任教授
研究協力者 稲葉 彩 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科・助教

研究要旨

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

【研究方法】鯉弓耳腎症候群患者や鯉弓耳腎症候群の診療に当たっている施設に対して行った調査の集計結果の評価をもとに、鯉弓耳腎症候群診療における問題点を抽出し、臨床ケースを作成する。

【結果】鯉弓耳腎症候群患者や鯉弓耳腎症候群の診療に当たっている施設に対して行った調査の集計結果の評価より、スクリーニング検査や治療、遺伝子検査に関する臨床ケースを作成した。

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

【結論】

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

①先天性難聴の患者に対する超音波検査による腎

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

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

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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 1 Unzaki A, Morisada N, Nozu K, Ye MJ, Ito S, Matsunaga T, Ishikura K, Ina S, Nagatani K, Okamoto T, Inaba Y, Ito N, Igarashi T, Kanda S, Ito K, Omune K, Iwaki T, Ueno K, Yahata M, Ohtsuka Y, Nishi E, Takahashi N, Ishikawa T, Goto S, Okamoto N, Iijima K. Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with

branchio-oto-renal syndrome. *J Hum Genet.* 63(5):647-656,2018.

2. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr.* 196:217-222.e1,2018. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.061
3. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K. Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 33(6):1013-1018. 2018.
4. Sato M, Kamei K, Ogura M, Ishikura K, Ito S.:Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion. *Clin Exp Nephrol.* 22(1):110-116,2018.
5. Okada M, Kamei K, Matsuoka K, Ito S. Development of antibody mediated rejection shortly after acute cellular rejection in a pediatric kidney transplantation recipient. *CEN Case Rep.* 7(2):288-291, 2018 . doi: 10.1007/s13730-018-0344-z.
6. Nagata H, Sato M, Ogura M, Yoshikawa T, Yamamoto K, Matsumura S, Kano Y, Saida K, Sako M, Kamei K, Yoshioka T, Ogata K, Ito S, Ishikura K.: Coagulopathy as a complication of kidney biopsies in paediatric systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome. *Nephrology (Carlton).* 23(6):592-596,2018.
7. Kubota W, Honda M, Okada H, Hattori M, Iwano M, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Sako M, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Ito S, Uemura O, Gotoh Y, Komatsu Y, Nishi S, Maru M, Narita I, Maruyama S. A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases: providing adequate medical care in adolescence and young adulthood. *Clin Exp Nephrol.* 22(4):743-751,2018. doi: 10.1007/s10157-018-1589-8.
8. Hama T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Sako M, Saito-Oba M, Nozu K, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. ; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC). Study protocol: high-dose mizoribine with prednisolone therapy in short-term relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome to prevent frequent relapse (JSKDC05 trial). *BMC Nephrol.*

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

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

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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：
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】

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遺伝性腎疾患の遺伝子解析を施行した。さらに遺伝カウンセリング体制の構築について検討した。

【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)、ネフロン癆関連シリオパチー、多発性嚢胞腎などについて、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30年度は遺伝性腎疾患114家系の遺伝子解析を施行し、46家系で遺伝子変異を同定した。CAKUT16家系、ネフロン癆関連シリオパチー15家系、多発性嚢胞腎12家系、その他3家系であった。

【考察】

今回の解析ではCAKUT以外にもネフロン癆や多発性嚢胞腎などさまざまな遺伝性腎疾患の原因遺伝子を同定できた。うち3家系は血族婚であり、血族婚家系でのリスク評価に重要な知見が得られた。

【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り、その啓発を進めていく。

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ている。研究分担者（森貞）はH30年度も引き続き臨床遺伝専門医として本研究に参加し、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、一部は臍帯などその他の組織由来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）、常染色体優性および劣性多発性嚢胞腎、ネフロン癆および関連シリオパチー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（181種）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。

C. 研究結果

2018年4月から2019年3月までに114家系の解析を行ない、そのうち46家系で原因遺伝子を同定した（同定率40.3%）。内訳は、CAKUT16家系（*PAX2* 5家系、*HNF1B* 4家系、*GATA3*および*SALL1* 各2家系、*GREB1L*、*PBX1*、*WT1* 各1家系）、ネフロン癆関連シリオパチー15家系（*NPHP1* 5家系、*BBS1*、*IQCBI*、*NPHP3* 各2、*ANKS6*、*SDCCAG8*、*TMEM67*、*WDR35*、各1家系）、多発性嚢胞腎12家系（*PKHD1* 7家系、*PKD1* 4、*TSC2-PKD1*隣接遺伝子欠失1）、その他3家系（*REN*による常染色体優性間質性腎疾患、*PEX6*によるZellweger病、染色体6p欠失による巣状糸球体硬化症各1家系）であった。*PEX6*によるZellweger病は当初ネフロン癆関連シリオパチーと考えられていたが、腎疾患パネルでの解析で異常が同定できず、他遺伝子を対象としたNGS網羅的解析パネルを用いて診断した。

D. 考察

今回の解析では、全体として原因遺伝子同定率は昨年の報告の37.5%から40.3%と微増した。施行した114家系のうち68家系に腎疾患解析パネルを用いたNGS解析を施行し、うち37家系（54.4%）で原因遺伝子を同定できた。NGSを用いた包括的解析が有用である可能性が示唆された。

今回の症例のうち、3家系が血族婚による常染色体劣性遺伝機序による遺伝性腎疾患であった（*ANKS6*、*BBS1*、*PEX6*）。このことは血族婚家系に対する遺伝カウンセリングを施行する上で重要な知見になると考えられる。

腎疾患に対する遺伝カウンセリング体制の構築

に向けて、分担研究者らは「腎泌尿器臨床遺伝コンソーシアム」（代表：千葉大学泌尿器科学・市川智彦教授）を組織し、2019年度から日本泌尿器科学会、日本小児腎臓病学会などでの活動を開始する予定としている。

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。今後は具体的な腎泌尿器疾患に対する遺伝カウンセリング体制を構築するための啓発活動が重要となる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Inaguma Y, Kaito H, Morisada N, Iijima K, Tanaka R. Renal-hepatic-pancreatic dysplasia-1 diagnosed on comprehensive gene analysis. *Pediatr int.* 2019; 61(2) 210-212.
2. Ohara Y, Okada Y, Yamada T, Sugawara K, Kanatani M, Fukuoka H, Hirota Y, Maeda T, Morisada N, Iijima K, Ogawa W. Phenotypic differences and similarities of monozygotic twins with maturity-onset diabetes of the young type 5. *J Diabet Invest.* 2019
3. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Miyako K, Nozu Y, Morisada N, Nagase H, Ninchoji T, Kaito H, Iijima K. Clinical and Genetic Characteristics in Patients with Gitelman Syndrome. *Kidney Int Reports* 2019; 4(1) 119-125.
4. Sakakibara N, Morisada N, Nozu K, Nagatani K, Ohta T, Shimizu J, Wada T, Shima Y, Yamamura T, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Shono A, Ye MJ, Nozu Y, Nakanishi K, Iijima K. Clinical spectrum of male patients with OFD1 mutations. *J Hum Genet* 2019; 64(1) 3-9.
5. Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Omori T, Nakanishi K, Fujimura J, Ashida A, Kitamura M, Kawano M, Shimabukuro W, Kitabayashi C, Imafuku A, Tamagaki K, Kamei K, Okamoto K, Fujinaga S, Oka M, Igarashi T, Miyazono A, Sawanobori E, Fujimaru R, Nakanishi K, Shima Y, Matsuo M, Ye MJ, Nozu Y, Morisada N, Kaito H, Iijima K. Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc*

Nephrol. 2018; 29(8) 2244-2254.

6. Matsunoshita N, Nozu K, Yoshikane M, Kawaguchi A, Fujita N, Morisada N, Ishimori S, Yamamura T, Minamikawa S, Horinouchi T, Nakanishi K, Fujimura J, Ninchoji T, Morioka I, Nagase H, Taniguchi-Ikeda M, Kaito H, Iijima K. Congenital chloride diarrhea needs to be distinguished from Bartter and Gitelman syndrome. *J Hum Genet* 63(8) 887-892.
7. Ninchoji T, Iwatani S, Nishiyama M, Kamiyoshi N, Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Ishibashi K, Iijima K, Ishida A, Morioka I. Clinical factors associated with prehospital exacerbation of anaphylaxis in children. *Minerva pediatrica* 2018; 70(3) 212-216.
8. Ninchoji T, Iwatani S, Nishiyama M, Kamiyoshi N, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Ishibashi K, Iijima K, Ishida A, Morioka I. Current Situation of Treatment for Anaphylaxis in a Japanese Pediatric Emergency Center. *Pediatric emergency care.* 2018; 34(4) e64-e67
9. Yoshioka M, Morisada N, Toyoshima D, Yoshimura H, Nishio H, Iijima K, Takeshima Y, Uehara T, Kosaki K. Novel BICD2 mutation in a Japanese family with autosomal dominant lower extremity-predominant spinal muscular atrophy-2. *Brain Dev* 2018; 40(4) 343-347.
10. 森貞直哉, 飯島一誠. 腎合併症を持つ発達障害・重症心身障害児と移行期医療, 日本腎臓学会誌, 2018, 60(7), 992-995.
11. 森貞直哉. 遺伝学的検査の実際. 小児科診療, 2018; 81(12): 1711-1715.
12. 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 小児慢性腎臓病(CKD)の原因遺伝子解析と遺伝カウンセリング, 日本遺伝カウンセリング学会誌, 2018, 39(1), 31-36.
13. 岩城拓磨, 若林誉幸, 井上杏海, 入江加奈子, 福家典子, 近藤健夫, 小西行彦, 岡田 仁, 日下 隆, 森貞直哉, 飯島一誠. Branchio-oto-renal 症候群に脳海綿状血管腫を合併し, EYA1 の新規変異を認めた 1 例, 日本小児腎臓病学会雑誌, 2018, 31(1), 44-50.
14. 森貞直哉, 飯島一誠. 指定難病最前線 (Volume 58) 鰹耳腎(BOR)症候群の特徴と診療の実際, 新薬と臨牀, 2018, 67(4), 461-464.

2. 学会発表

1. KAT6B 遺伝子変異により診断した

- Young-Simpson 症候群の一例, ポスター, 柄川剛, 森貞直哉, 飯島一誠, 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/1/11, 国内
2. OFD1 に変異を有する生存男児 4 例の遺伝子型と臨床像, ポスター, 森貞直哉, 榊原菜々, 清水順也, 長谷幸治, 大田敏之, 和田卓三, 島友子, 中西浩一, 野津寛大, 飯島一誠, 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/1/11, 国内
 3. 肥大型心筋症を認めた NAA10 異常の 1 男児例, ポスター, 花房宏昭, 森貞直哉, 富永健太, 春名晶子, 上村裕保, 飯島一誠, 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/1/11, 国内
 4. OFD1 に変異を有するシリオパチーの生存男児 3 例, 口頭, 榊原菜々, 森貞直哉, 青砥悠哉, 石河慎也, 長野智那, 南川将吾, 山村智彦, 清水順也, 和田卓三, 島友子, 中西浩一, 野津寛大, 飯島一誠, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
 5. 先天性腎尿路異常の臨床像と遺伝子変異の関連性: 単施設 64 例の解析, 口頭, 石和翔, 佐藤舞, 金森透, 西健太郎, 奥津美夏, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 亀井宏一, 伊藤秀一, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 石倉健司, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
 6. WDR35 遺伝子変異によるネフロン癆関連シリオパチーの同胞例, 口頭, 角田朋大, 柴野貴之, 西岡隆文, 寺崎英佑, 前川講平, 森貞直哉, 飯島一誠, 服部益治, 竹島泰弘, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
 7. 3 歳児検尿を契機に発見された TTC21B 変異の一例, 口頭, 白鳥孝俊, 櫻井俊輔, 阿部祥英, RiniRosanti, 長野智那, 中西啓太, 野津寛大, 飯島一誠, 森貞直哉, 山口裕, 水野克己, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
 8. 腎移植前精査中に HNF1B 異常を同定した先天性腎尿路異常の 1 例, 口頭, 久富隆太郎, 三浦健一郎, 神田祥一郎, 谷口洋平, 長澤武, 伴英樹, 白井陽子, 金子直人, 藪内智朗, 高木陽子, 石塚喜世伸, 秋岡祐子, 原太一, 森貞直哉, 飯島一誠, 服部元史, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
 9. 新規 PAX2 遺伝子変異が同定された non-syndromic CAKUT の女児例, 口頭, 櫻谷浩志, 梅田千里, 西野智彦, 富井祐治, 渡邊佳孝, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠, 藤永周一郎, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
 10. 常染色体優性間質性腎疾患 (ADTKD) の原因遺伝子と臨床像, 口頭, 森貞直哉, 榊原菜々, 長野智那, 運崎愛, 岡田絵里, 今澤俊之, 野津寛大, 飯島一誠, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/20, 国内.
 11. *PIK3CA* の体細胞モザイク変異による CLOVES 症候群の 1 女児例, ポスター, 花房宏昭, 森貞直哉, 野村正, 運崎愛, 小林大介, 森健, 野津寛大, 中尾秀人, 飯島一誠, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/19, 国内.
 12. *GRIN1* 変異による重度知的障害にてんかんを伴った 1 女児例, ポスター, 運崎愛, 花房宏昭, 石田悠介, 徳元翔一, 山口宏, 豊嶋大作, 丸山あずさ, 森貞直哉, 飯島一誠, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/19, 国内.
 13. WDR35 遺伝子変異によるネフロン癆関連シリオパチーの同胞例, ポスター, 西岡隆文, 柴野貴之, 角田朋大, 寺崎英佑, 前川講平, 森貞直哉, 飯島一誠, 服部益治, 竹島泰弘, 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 2018/9/29, 国内.
 14. 腎生検と遺伝子検査にて診断できた髄質嚢胞腎の一例, ポスター, 藤原光史, 森貞直哉, 嶋津啓二, 服部洗輝, 長谷川申治, 楠田梨沙, 飯島一誠, 田中敬雄, 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 2018/9/29, 国内.
 15. 遺伝子解析にて診断しえた ARPKD の成人例, ポスター, 木下千春, 松田航一, 河合裕美子, 岡田あかね, 森貞直哉, 飯島一誠, 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 2018/9/29, 国内.
 16. KAT6B 異常による Genitopatellar 症候群の 1 女児例, 口頭, 森貞直哉, 運崎愛, 坂田亮介, 杉多良文, 田中敏克, 田中亮二郎, 飯島一誠, 第 275 回日本小児科学会兵庫県地方会, 2018/9/29, 国内.
 17. Copy Number Variations 解析により遺伝

学的診断が臨床診断と異なる結果を得た 4 症例の検討, 口頭, 長野智那, 野津寛大, 森貞直哉, 松村千恵子, 榊原菜々, 中西啓太, 藤村順也, 堀之内智子, 山村智彦, 南川将吾, 貝藤裕史, 飯島一誠, 第 53 回日本小児腎臓病学会, 2018/6/29, 国内.

18. 次世代シーケンサーによるネフロン瘻関連シリオパチーの包括的遺伝子解析, 口頭, 榊原菜々, 森貞直哉, 長野智那, 藤村順也, 堀之内智子, 中西啓太, 南川将吾, 山村智彦, 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠, 第 53 回日本小児腎臓病学会, 2018/6/29, 国内.
19. 新規 BICD2 遺伝子変異を持つ下肢優位型常染色体優性脊髄性筋萎縮症の一日本人家系, 口頭, 吉岡三恵子, 森貞直哉, 豊嶋大作, 西尾久英, 飯島一誠, 竹島泰弘, 上原朋子, 小崎健次郎, 第 60 回日本小児神経学会, 2018/6/2, 国内.
20. 小児遺伝性疾患に対するゲノム医療体制の構築に向けて, 口頭, 森貞直哉, 第 274 回日本小児科学会兵庫県地方会, 2018/5/19, 国内

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

バーター症候群／ギッテルマン症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

研究分担者 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・特命教授

研究要旨

【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

【研究方法】

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．

【結果】

日本人38例における遺伝子診断を行った．Gitelman 症候群の臨床的特徴を解析し，論文発表を行った（Kidney Int Rep. 2018 Sep 28;4(1):119-125.）．Gitelman 症候群における診断契機，臨床的特徴，腎外合併症発症頻度を明らかにした

【考察】

Gitelman 症候群においては，ほとんどが偶然の血液検査を契機に診断されることが明らかとなった．また，低身長症，熱性けいれん，てんかん，甲状腺機能異常症などを高頻度に認めることを明らかにした．診療におけるポイントを明確にすることができた．同疾患の診療において，非常に重要な情報を提供することができた．

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

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 例における診断契機，臨床的特徴，腎外合併症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

日本人 Gitelman 症候群患者における臨床的特徴を検討した結果，診断契機は記載のあった 181 例において，偶然の血液検査異常が 99 例（54.7%），テタニー症状が 59 例（32.6%），-2.0SD 以下の低身長が 13 例（7.2%）であった．また，腎外合併症は低身長が 178 例中 29 例（16.3%），熱性けいれんが 124 例中 17 例（13.7%），甲状腺機能異常が 94 例中 4 例（4.3%），てんかんが 121 例中 3 例（2.5%）

で認められた。また、10例では負荷試験により成長ホルモン（GH）分泌不全と診断されGH補充療法がおこなわれていた。また1例では致死的不整脈であるQT延長症候群を認めたが、カリウム補充により速やかに改善した。

D. 考察

今回の大規模な検討でGitelman症候群患者における診断契機および合併症の発症頻度が明らかとなった。偶然の血液検査異常で診断される症例が半数以上を占めたがそれらは上気道炎や腸炎などの感染症罹患時の検査がほとんどであり、Gitelman症候群患者においては感冒時には血液検査を有するほどの重症の症状を認めやすいと推測された。また甲状腺機能異常、低身長を認めることは知られていたが、加えて熱性けいれんやてんかんなどの合併も高頻度に認めることが明らかとなった。QT延長症候群は非常に希な合併症であるが、致死性である。しかし、カリウムの補充で速やかに改善することが示された。

E. 結論

Gitelman症候群においては従来考えられていた以上に腎外合併症を伴うことがあり、今回の調査により、日常診療における重要な点を明らかにすることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 遺伝性尿細管疾患 野津寛大 今日の治療指針 総編集 福井次矢 高木誠 小室一成 医学書院 614-615, 2019
2. 低身長を契機に診断に至ったGitelman症候群の2例 藤村 順也, 野津寛大, 長野 智那, 榊原 菜々, 中西 啓太, 堀之内 智子, 山村 智彦, 南川 将吾, 貝藤 裕史, 飯島 一誠 日本小児体液研究会誌 10巻 Page67-72. 2018
3. バーター症候群・ギッテルマン症候群 野津寛大 小児科診療 vol81 No.12, 2018
4. 【小児腎・泌尿器疾患 update】遺伝性尿細管機能異常症 南川 将吾, 野津寛大, 飯島 一誠 小児科 (0037-4121)59 巻 10号 Page1409-1417(2018.09)
5. 低マグネシウム血症を呈する先天性腎疾患 野津寛大 腎と透析 vol86 No2, 195-199, 2019
6. 遺伝性腎疾患 野津寛大 日本腎臓学会雑誌 vol61 No1, 18-22, 2019
7. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Miyako K, Nozu Y, Morisada N,

Nagase H, Ninchoji T, Kaito H, Iijima K: Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome. *Kidney Int Rep*, 4: 119-125, 2019

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の遺伝子型・表現型相関に関する研究

研究分担者 張田 豊 東京大学・医学部附属病院・准教授

研究要旨

【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。*LMX1B*の遺伝子異常が原因である。

ネイルパテラ症候群患者の約半数は蛋白尿や血尿を呈する腎症を発症し，一部は末期腎不全に進行する。腎予後がQOLに多大な影響を及ぼすが，腎症の進展と関連する因子については不明な点が多い。本邦のネイルパテラ症候群症例について，腎機能高度低下あるいは末期腎不全となる症例の病理像および遺伝子変異の特徴を検討した。

【研究方法】

主治医より提供された病理標本または画像データから病理像を検討した。また*LMX1B*遺伝子の変異解析を行ない，同定された変異についてレポーターアッセイを用いた機能解析を実施した。

【結果】

本症候群腎症に特徴的な基底膜変化は腎機能低下と直接の相関を認めなかった。腎症を呈したネイルパテラ症候群患者に新規変異を含む複数の変異を同定した。特に腎機能低下症例で見られた変異はホメオドメインの一部分に集簇していた。これらの変異は転写活性を著明に低下させたが，ドミナントネガティブ効果は認めなかった。

【考察】

ホメオドメイン部位の変異によるハプロ不全が腎症重症化の原因であると考えられた。

【結論】

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

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。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*の遺伝子異常である。

ネイルパテラ症候群患者の約半数は蛋白尿や血尿を呈する腎症を発症し，その一部は末期腎不全に進行する。腎不全に至る症例の割合は高くはないものの，腎予後は本症候群のQOLに多大な影響を及ぼす。腎機能が高度に低下症例あるいは腎不全症例の報告は限られており，現時点ではどのような因子が腎症発症と関係するかについては不明な点が多い。

本研究では本邦のネイルパテラ症候群症例について，腎機能高度低下あるいは末期腎不全となる症例の病理像および遺伝子変異の特徴を解析することを目的とした。

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 難治性疾患政策研究事業(*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。

2) *LMX1B* 遺伝子変異解析

患者および主治医より希望が有った場合に*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ス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。

3) Western Blot および *LMX1B* レポーターアッセイ

野生型 *LMX1B* 発現プラスミド、shPan1 発現プラスミド(shPan1-BAT14)、ルシフェラーゼレポータープラスミド(5xFar/FLAT-pFOXluc1.prl)は既報(German MS. et al. Genes Dev, 1992 pg. 2165-2176)と同じものを使用した。

培養細胞へのトランスフェクションおよび Western blot は Udagawa et al. Sci Rep 8:2351, 2018 と同様の方法を用いて行った。またレポーターアッセイは既報の条件の通り実施した(Isojima et al. Nephrol Dial Transplant 29:81-88, 2014)。

C. 研究結果

1) ネイルパテラ症候群腎症の病理像の解析

当研究班で把握した24症例の腎症を有するネイルパテラ症候群のうち、14例に腎生検が行われていた。そのうち病理像を入手することができた8例について検討した(図1)。

8例のうち、2例は高度腎機能低下(CKD stage4)、1例は末期腎不全に至った症例であった。そのほかの5症例は蛋白尿あるいは血尿蛋白尿を呈していたが、腎機能は保たれていた。

腎機能が正常な5例では1例を除き光学顕微鏡初見は正常であった。1例は52歳で初めて腎生検を受けた患者であり、一部の糸球体に硬化性変化を認められたが、正常糸球体が主体であった。この症例では、電顕所見としては本症候群に特徴的な基底膜の虫食い像、繊維状構造物の沈着を認めた(図1 A, B)。

高度腎機能低下(CKD stage4)の2例と末期腎不全に至った1症例においても電顕所見では基底膜の変化は腎機能正常な本症候群症例と同様に生じていた(図2 C, D)。またこれらの症例では中等度以上の蛋白尿が持続していた。

若年(15歳時)で末期腎不全に進行した症例の11歳時点では一部の糸球体で全節性硬化病変を認めた(図2 E, F)。

2) 重症腎症合併ネイルパテラ症候群の遺伝的要因の解析

24症例のうち、同意が得られた14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, p.V626fs)、10例で既知のミスセンス変異(p.R223Q, p.V265L, p.V265F, p.E57X)あるいは既知のスプライス部位の変異(c.819+1G>A)を同定した(図2)。24歳で末期腎不全となった1例では特徴的なネイルパテラ症候群の腎外症状(爪低形成、肘関節拘縮、腸骨突起)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。

3) 重症腎症合併ネイルパテラ症候群の原因となる *LMX1B* 変異の機能解析

新規変異を含む高度腎機能低下症例および末期腎不全症例でみられた変異について、転写活性への影響を検討した(図3)。その結果、これらのすべての変異で転写活性が著明に低下することが明らかになった。一方で野生型と変異体の共発現は野生型による転写活性の増強を抑制しなかった。このことから特に末期腎不全を呈するような重症な表現型となる変異であってもドミナントネガティブ効果ではなく、ハプロ不全が発症に関与することが明らかになった。

D. 考察

ネイルパテラ症候群合併する腎症の中でも特に腎機能が高度に低下する症例についてその臨床病理学的あるいは遺伝的な解析についてはまとまった報告が存在しない。これは本症候群において腎症を合併する比率が低く、その集積が困難なためと考えられる。本研究では本邦において腎症を合併するネイルパテラ症候群患者の集積により、腎機能の低下と関連する病理学的また遺伝学的要因について解析を行った。

病理学的には光顕レベルでは明らかな硬化病変を伴わない微小変化の症例がほとんどであった。しかし明らかに腎機能が低下した症例では尿細管間質の変化が著明であった。また電子顕微鏡レベルでは特徴的な基底膜の変化は腎機能が正常な軽症症例でも認められ、逆に腎機能が低下した症例において変化が認めない場合もあった。そのため、基底膜の変化は腎機能を反映せず、また将来の腎機能低下

を予測することもできないと考えられた。

一方で、高度腎機能低下症例および末期腎不全症例でみられた変異はホメオドメインの一部に集積していた。これまでネイルパテラ症候群で末期腎不全に陥った症例で遺伝子変異が同定されている症例は少ないものの、特にp.C59Yを除いて他の変異(p.A236P, c.741+1G>A, p.V263D)はいずれもホメオドメインに存在した。特に今回同定された変異は第3および第4ヘリックスに集積しており(図2)、第3ヘリックスはDNA上の塩基配列を特異的に認識する上で中心的な役割を果たすとされている。実際に新たな変異は転写活性をほとんど持たない機能喪失変異であった。

また重症の腎症をきたす可能性として機能喪失だけではなくドミナントネガティブ効果を持つかどうかを検討したところ、これらの変異体は野生型*LMX1B*による転写活性上昇を抑制せず、ハプロ不全により疾患が発症することが示唆された。

一方で、同一変異を有する家族内においても腎症の重症度は異なることが知られており、ある変異を有するだけで必ず腎症が重度になると予測することは困難である。今回の調査で高度腎機能低下症あるいは末期腎不全症例ではいずれも高度蛋白尿をきたしていたことから、中等度以上の蛋白尿を呈する症例で、特にホメオドメインの変異が見られる場合には腎機能の低下に注意をするべきと考えられた。

E. 結論

本邦のネイルパテラ症例において、高度腎機能低下あるいは末期腎不全に至った症例の病理学的、遺伝学的特徴を明らかにした。腎機能低下症例では*LMX1B*のホメオドメインとくにその第3ヘリックスの部位に変異が多く、これらの変異では*LMX1B*の転写活性を著明に抑制した。高度蛋白尿持続症例、特に*LMX1B*のホメオドメインに変異を有する症例では腎機能低下の可能性を踏まえた診療の必要性があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. Harita Y. Application of next-generation sequencing technology to diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical and experimental nephrology* 22: 491-500, 2018

2. 張田豊：腎疾患に対する遺伝子診断 小児科 59: 1379-1385, 2018
 3. 張田豊：小児腎疾患における遺伝子診断の実際 日本小児腎不全学会雑誌 38: 28-33, 2018
 4. 張田豊：【小児疾患の診断治療基準】 水・電解質・酸塩基平衡 中枢性塩類喪失症候群 小児内科 50巻増刊: 28-129, 2018
 5. 張田豊：小児腎領域の小児慢性特定疾病・指定難病 ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)・LMX1B関連腎症 小児科診療81: 1763-1768, 2018
 6. 張田豊：遺伝子から見た嚢胞性腎疾患 じん 40: 4-8, 2018
- #### 2. 学会発表
1. 張田豊：ネフローゼ症候群の病因と病態 巢状分節性糸球体硬化症の病型分類. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月29-30日
 2. 張田豊：小児期から思春期・若年成人(AYA世代)のネフローゼ診断 Up to date. 第61回日本腎臓学会学術集会, 新潟, 2018年6月8-10日
 3. 張田豊：遺伝性腎疾患診療の現状と将来. 第4回 Kidney related disease symposium in KYOTO, 京都, 2018年11月22日
 4. 張田豊：-症例から学ぶ-子どもの水・電解質異常へのアプローチ. 小児科専門医インテンシブコース, 京都, 2018年8月19日
 5. 張田豊：蛋白尿・ネフローゼの発症機序. 北海道小児腎臓病研究会, 札幌, 2018年9月22日
 6. Harita Y: Pathogenic mechanism of childhood idiopathic nephrotic syndrome. ISN FRONTIERS Meetings. Kidney disease & Cardiovascular disease. Tokyo, Feb. 24, 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1 ネイルパテラ症候群腎症の病理像

(A, B)20代から血尿蛋白尿を発症し, 59歳で腎機能正常. 52歳時.
(C, D)9歳で蛋白尿, 23歳でCKD stage 4と腎機能低下. 14歳時. p.V265F変異あり.
(E, F)7歳で蛋白尿, 15歳で末期腎不全へと進行. 11歳時. p.V262fs変異あり.

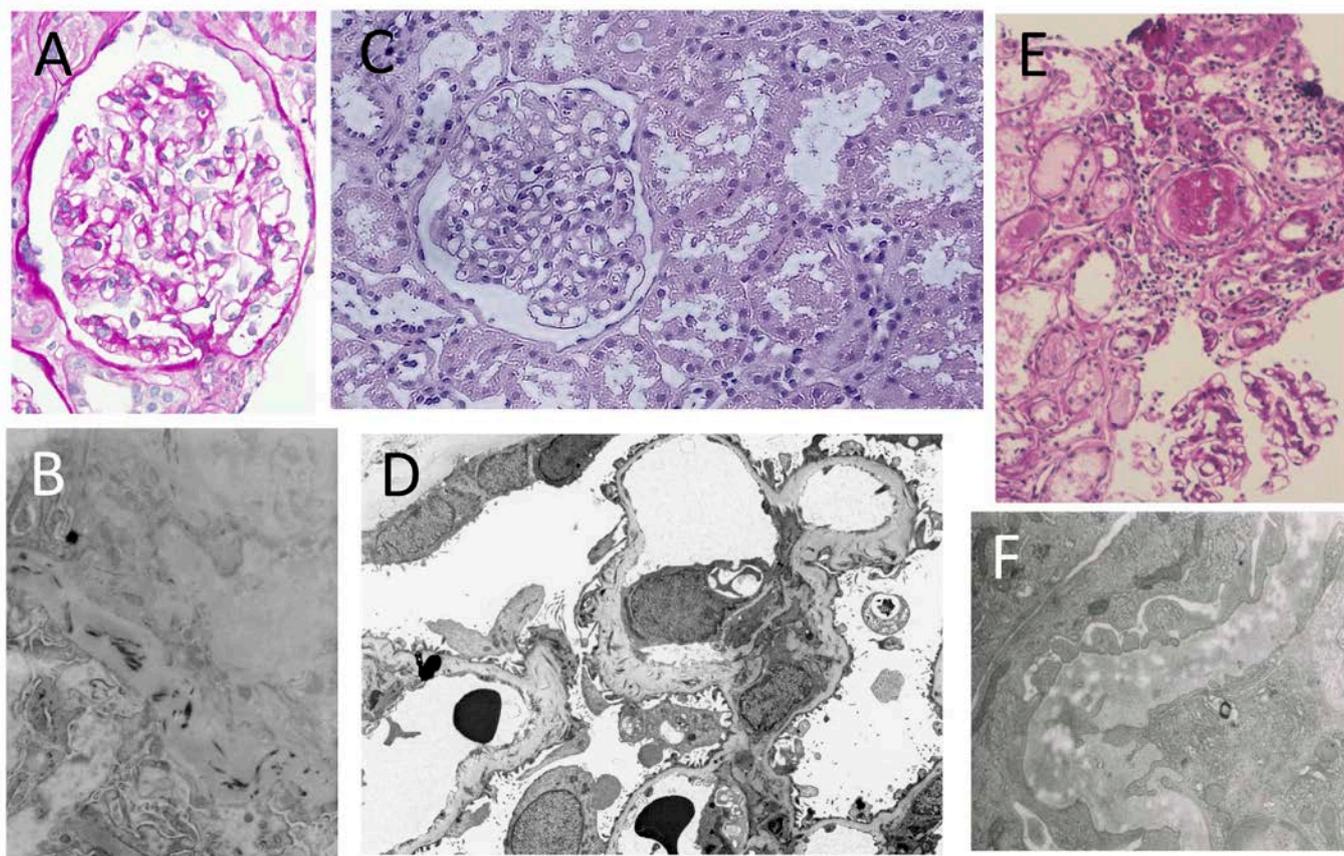
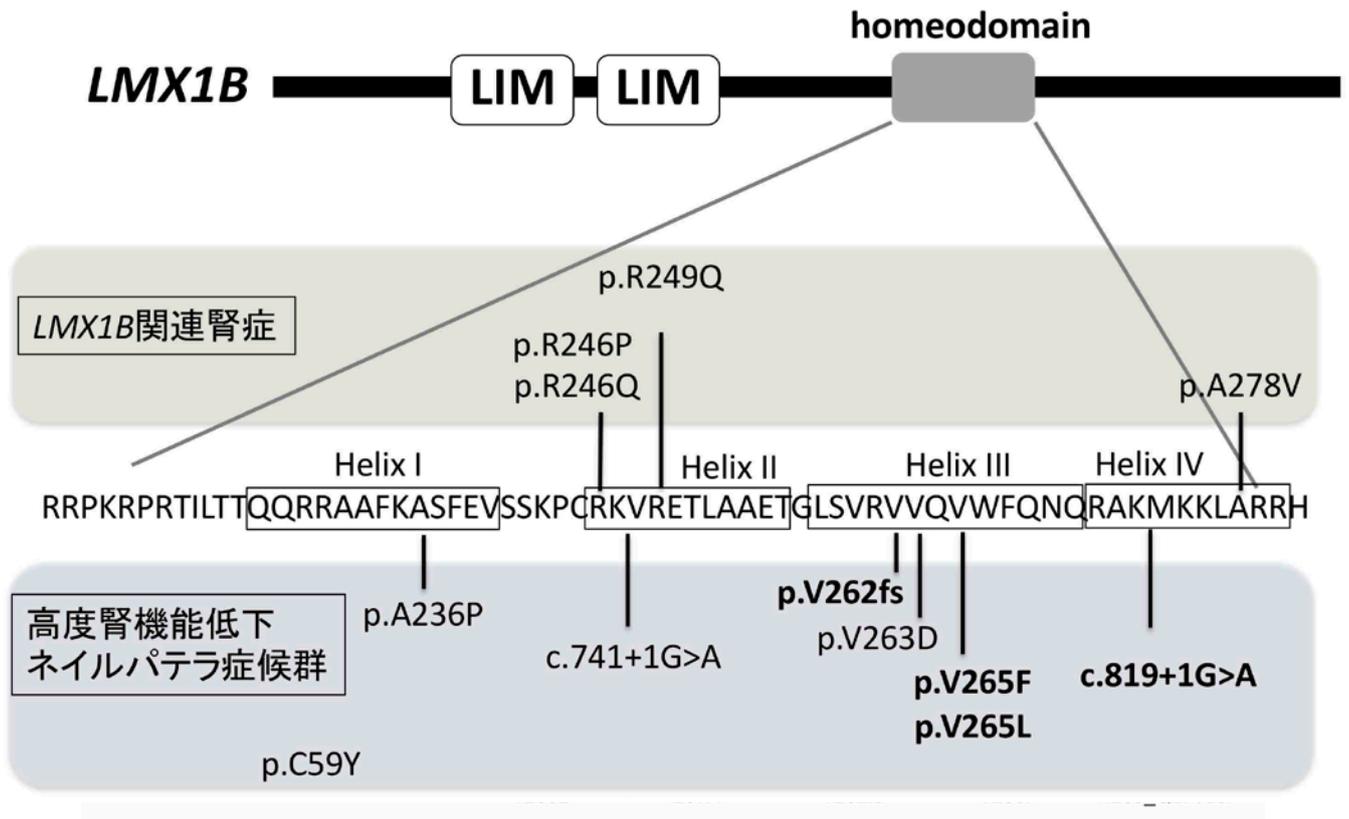


図2 *LMX1B*変異部位

*LMX1B*関連腎症（腎外症状を呈さない症例）で報告されている変異，および高度腎機能低下あるいは末期腎不全を合併したネイルパテラ症候群症例の変異を示す．アミノ酸配列上の四角により第1ヘリックス(Helix I)から第4ヘリックス(Helix IV)を示す．太字は今回の調査対象症例である．

腎機能低下症例で検出される変異のほとんどは*LMX1B*のホメオドメインに同定され，今回高度腎機能低下あるいは末期腎不全を合併した症例として同定された変異はDNA結合に直接関与する第3-第4ヘリックス(Helix III and IV)に集簇している．一方で*LMX1B*関連腎症で見られる変異は第2 (Helix II)および第4ヘリックス(Helix IV)に存在する．



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訂に関する研究

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、②疾患管理の周知、③ホームページの作成、などを実施する。

【研究方法】

①「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、システムティックレビューを行い、初稿を作成する。

②セミナー、講演会などを通じ疾患に関する最新情報の共有ならびにガイドライン改訂の紹介を行う。

③患者向けホームページの作成を行う。

【結果】

①昨年度策定した 4 つの CQ に対してシステムティックレビューを行い、推奨文ならびに推奨度の決定を行った。また、その CQ を含んだ改訂診療ガイドラインの初稿を作成した。次年度に完成版を発刊予定である。

②本難病班として沖縄で開催した一般小児科医向けのセミナーで、小児特発性ネフローゼ症候群の現状および診療ガイドラインの改訂に関して情報共有を行った。

③患者を対象としたホームページ掲載内容の素案を作成した。

【考察】

小児特発性ネフローゼ症候群においては、前ガイドライン発刊後 5 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いる。それらを盛り込んだ最新情報の、患者、小児科医および腎臓内科医への共有が、ガイドライン改訂作業、講演会、ホームページ作成の準備を通して着実に進んでいる。

【結論】

①改訂診療ガイドラインの初稿を作成した。

②一般小児科医を対象に情報提供を行った。

③ホームページ掲載内容の素案を作成した。

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主な目的とする。

B. 研究方法

①昨年度計画したガイドライン改訂の組織体制、スコープ、構成案を決定した。その内容に沿い、4つの大きなCQ部分に対しては2名1組でシステマティックレビューを行い、エビデンスの評価ならびに推奨文を作成した。その他の部分に関しては、前回ガイドラインからの主な変更点を中心に解説文を作成した。全体の内容に関して班会議で討議を行い、最終的なエビデンス総体、推奨度に関してはメールでの投票を行った。

これらをまとめ、ガイドライン改訂の初稿を作成した。

②他疾患と共同で研究班として開催した沖縄での「沖縄小児腎臓病フォーラム 2018」で、本疾患のトピックスならびにガイドライン改訂の要旨を、沖縄県の一般小児科医に周知した。

③来年度のホームページ公開に向け、患者向け本疾患情報の整理を行い、案を作成した。

C. 研究結果

①診療ガイドライン改訂

1. 以下のように組織体制ならびに構成を決定した

<組織体制>

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>

(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 小児難治性の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>

(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薬物治療総論

②ステロイド感受性ネフローゼ症候群の治療

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難治性の頻回再発型ネフローゼ症候群の治療
CQ3 小児難治性の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. 初稿内容

上記の目次案に沿って初稿を作成した。立案したCQならびにそれに対するステートメント，推奨は以下の通りである。

CQ1 小児初発特発性ネフローゼ症候群の初発時治療において，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。

<ステートメント>

小児初発特発性ネフローゼ症候群の初発時治療は，8週間治療(ISKDC法)を選択することを推奨する。(推奨グレード 1B)

■ 初発時 ISKDC法 プレドニゾロン

① 60 mg/m²/日 または 2 mg/kg/日 (最大 60 mg/日) 分1～3 連日 4週間

② 40 mg/m²/日 または 1.3 mg/kg/日 (最大 40 mg/日) 分1朝 隔日 4週間

*体表面積や体重は，身長からみた標準体重を用いて計算する。

CQ2 小児頻回再発型・ステロイド依存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。

<ステートメント>

小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では，種々のステロイドの副作用が出現するため，免疫抑制薬の導入を推奨する。(推奨グレード 1B)

<免疫抑制薬と投与法>

1. シクロスポリンを投与することを推奨する。
(推奨グレード 1B)

参考：2.5～5 mg/kg/日 分2 で開始。下記の血中濃度を目標として投与量を調整する。

トラフ値*1 管理の場合：80～100 ng/mL で6 か月間、以後 60～80 ng/mL

C2 値*2 管理の場合：600～700 ng/ml で6 か月間、以後 450～550 ng/ml

長期に投与する場合は、腎機能障害が認められない場合でも腎生検を行い、慢性腎毒性の有無を評価する(「I-1 腎生検」の項を参照)。

2. シクロホスファミド を投与することを推奨する。(推奨グレード 1B)

参考：2～2.5 mg/kg/日 (最大 100 mg) で8～12 週 分1 で投与。

累積投与量が 300 mg/kg を超えてはならず、投与は1クールのみとする。

3. ミゾリピン を投与することを提案する。(適応外使用、推奨グレード 2C)

参考：7～10 mg/kg/日 分1 (高用量) で投与。下記の血中濃度を目標として投与量を調整する。

血中濃度ピーク値(C2 値*2 または C3 値*3)：3.0 μg/mL 以上。

4. ミコフェノール酸モフェチル を投与することを提案する。

(適応外使用、推奨グレード 2C)

参考：副作用により標準的な免疫抑制薬を使用できない場合に投与する。

1,000～1,200 mg/m²/日 (または 24～36 mg/kg/日, 最大 2 g/日) 分2 .

5. タクロリムス を投与することを提案する。(適応外使用、推奨グレード 2C)

参考：副作用により標準的な免疫抑制薬を使用できない場合に投与する。

0.1 mg/kg/日 分2 で開始。下記の血中濃度を目標として投与量を調整する。

トラフ値*1：5～7 ng/mL で6 か月間、以後 3～5 ng/mL。

註1：体重は身長からみた標準体重で計算する(体表面積についても同様)。

註2：上記の治療は小児の腎臓専門医と連携を行いながら治療を行うのが望ましい。特に適応外使用する薬剤については小児の腎臓専門医のもとで投与されることが望ましい。

CQ3 小児難治性の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。

<ステートメント>

小児期発症難治性の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して、リツキシマブを寛解維持のために投与することを提案する(推奨グレード 2B)

<治療例>

リツキシマブの投与法は、リツキシマブとして 375 mg/m²/回を1週間間隔で計1～4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。

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。

<ステートメント>

1.小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対しては、ステロイドにシクロスポリンを併用することを推奨する。(推奨グレード 1B)

<シクロスポリンの処方例>

・初回投与量は 2.5～5 mg/kg/日 分2 で開始し、投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。

トラフ値 100～150 ng/mL (3 か月)

トラフ値 80～100 ng/mL (3 か月～1 年)

トラフ値 60～80 ng/mL (1 年以降)

・シクロスポリン投与後 4～6 か月で不完全寛解以上が得られない場合は治療方針を再検討する。

・シクロスポリン投与後 4～6 か月で不完全/完全寛解に至る場合は、1～2 年間の継続投与を行う。

・低用量ステロイドとの併用療法(プレドニゾロン 0.5～1.0 mg/kg 隔日投与)により寛解率が上昇するため、低用量ステロイドとの併用を考慮

する。

2.ステロイドパルス療法とシクロスポリンの併用は寛解導入に有効な可能性があり，使用することを提案する。（推奨グレード 2C）

<ステロイドパルス療法の処方例>

・ステロイドパルス療法は，メチルプレドニゾロン 20～30 mg/kg/回（最大 1 g）静脈内投与を 1 日 1 回，1 週間に 3 日間連続を 1 クールとして施行する。

3.シクロホスファミドの経口投与は小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の寛解導入療法として使用しない事を推奨する。（推奨グレード 1B）

4.タクロリムスは美容的副作用によりシクロスポリンを使用できないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療の選択肢として提案する。（推奨グレード 2B）（適応外使用）

<タクロリムスの処方例>

・タクロリムスは，0.1mg/kg/日 分 2 で開始し，血中濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

5.ミコフェノール酸モフェチルは副作用などによりカルシニューリン阻害薬など他の免疫抑制薬を使用できないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療の選択肢として提案する。（推奨グレード 2C）（適応外使用）

<ミコフェノール酸モフェチルの処方例>

・ミコフェノール酸モフェチルは 1000～1200mg/m²/日（または 24～36mg/kg/日，最大 2g/日）分 2 で投与する。

②セミナー開催

平成 30 年 7 月 14 日に沖縄県医師会館で開催された「沖縄小児腎臓病フォーラム 2018」（共催：琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座，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」）で，研究協力者の郭義胤が「小児特発性ネフローゼ症候群」のタイ

トルで講演し，沖縄県の一般小児科医向けに本疾患の現状，トピック，ガイドライン改訂の現状を紹介した。

③ホームページ作成準備

東京都立小児総合医療センター腎臓内科で作成した患者向け資料をもとに，ホームページ掲載内容の素案を作成した。

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の初稿を作成した。小児特発性ネフローゼ症候群においては，前ガイドライン発刊後 5 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いる。それらを盛り込んだ最新情報の，患者，小児科医および腎臓内科医への共有が，ガイドライン改訂作業，講演会，ホームページ作成の準備を通して着実に進んでいると考えている。

E. 結論

- ①改訂診療ガイドラインの初稿を作成した。
- ②一般小児科医を対象に情報提供を行った。
- ③ホームページ掲載内容の素案を作成した。

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 濱田陸，幡谷浩史．【血小板，凝固異常症と腎障害】志賀毒素関連溶血性尿毒症症候群．腎と透析．2018； 84(4)： p596-602
2. 加藤源俊，濱田陸，下島直樹，広部誠一．【先天性体表瘻孔のすべて】腎移植を要した鰓弓耳腎症候群の 2 例．小児外科．2018； 50(2)： p141-143
3. 濱田陸．先天性腎尿路異常（CAKUT）-腎機能障害信仰阻止のための処方-．小児科臨床．2018； 71(5)： p321-325
4. 濱田陸，幡谷浩史．慢性腎臓病，慢性腎不全．小児科診療．2018； 81(増刊)： p728-732
5. 寺野千香子，濱田陸．小児専門病院の医師から小児歯科医師へのメッセージ 腎臓内科 シクロスポリンと歯肉増殖症．小児歯科臨床，2018； 23(9)： p68-73
6. 濱田陸．難しくない 小児腎領域の難病診療 III．小児腎領域の小児慢性特定疾病・指定難病小児特発性ネフローゼ症候群．小児科診療．2018； 81(12)： p1779-1788
7. 菊永佳織，濱田陸．ネフローゼ症候群—MCNS/FSGSの最新知見【総論：最近の動向と展望】小児の疫学．腎と透析．2018； 85(6)： p750-756
8. 濱田陸．ネフローゼ症候群—MCNS/FSGSの最新知見【合併症対策とエビデンス】浮腫と血圧の管理，急性腎障害．腎と透析．2018； 85(6)： p853-858
9. 濱田陸．膀胱尿管逆流．小児疾患の診断治療基準 第 5 版 小児内科．2018； 50(増刊号)： p680-681

10. 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; 22(4): 938-946
11. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Satou H, Honda M. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Jun; 22(3): 719-726
12. 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)*. 2018; 23(6): 539-545
13. 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. Correction to: Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Dec; 22(6): 1477
14. 井口智洋, 濱田陸. 本当に胃腸炎ですか? 帰してはいけない小児外来患者2 子どもの症状別診断へのアプローチ, 医学書院, 2018, p93-96
15. 菊永佳織, 濱田陸. むくみは強くないけれど. 帰してはいけない小児外来患者2 子どもの症状別診断へのアプローチ, 医学書院, 2018, p203-207
16. 三上直朗, 濱田陸. 頭痛や嘔気には要注意. 帰してはいけない小児外来患者2 子どもの症状別診断へのアプローチ, 医学書院, 2018, p231-235
2. 学会発表
1. 佐藤裕之, 松井善一, 青木裕次郎, 西川健太, 渡邊佳太郎, 原田涼子, 濱田陸. ノンアドヒアランスを呈した腎移植患児の心理社会的因子の検討. 第51回日本臨床腎移植学会, 兵庫, 2018年2月14~16日
2. 徳永孝史, 菊永佳織, 出来沙織, 南裕佳, 大森教雄, 齋藤綾子, 井口智洋, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬, 緒方謙太郎, 横山哲夫. SLE 様病態を示し, 高度蛋白尿, 尿細管機能障害を合併するも病理所見が軽微であった1歳女児. 第84回関東小児腎臓研究会, 東京, 2018年3月3日
3. 濱田陸, 出来沙織, 南裕佳, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 徳永孝史, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児期発症 STEC-HUS と aHUS の診断時臨床像および予後の比較. 第121回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018年4月20~22日
4. 朝戸信家, 篠塚俊介, 三島芳紀, 濱田陸, 浅野貴子, 本田堯, 田村喜久子, 堀尚明, 堀秀之, 七尾謙治, 森一越, 坂井智行, 田村啓成, 上牧勇. 溶連菌感染後急性糸球体腎炎の診断契機に関する研究. 第121回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018年4月20~22日
5. 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121回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018年4月20~22日
6. 鈴木貴大, 原田涼子, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 大森教雄, 徳永孝史, 齋藤綾子, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子, 濱田陸, 鈴木知子, 榊原裕史, 寺川敏郎, 幡谷浩史, 佐藤裕之, 本田雅敬. 1歳未満で診断された SFU 分類 grade 2 水腎症の自然予後. 第121回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018年4月20~22日
7. Kikunaga K, Hamada R, Tokunaga T, Nam Y, Deki S, Inoguchi T, Saito A, Mikami N, Terano C, Harada R, Hataya H, Ogata K, Honda M. Infantile systemic lupus erythematosus with lupus nephritis in 18-month-old girl: multiple symptoms and difficulties in diagnosis. The 16th Korea-China-Japan Pediatric Nephrology Seminar 2018, 韓国, 2018年4月14日
8. 坂井智行, 一岡聡子, 澤井俊宏, 野村康之, 後藤芳充, 濱田陸, 本田雅敬. 学校検尿における尿蛋白偽陽性率の現状. 第61回日本腎臓学会, 新潟, 2018年6月8~10日
9. 南川将吾, 野津寛大, 中西啓太, 藤村順也, 堀之内智子, 山村智彦, 貝藤裕史, 平野大志, 原田涼子, 濱田陸, 西山慶, 稲垣徹史, 飯島一誠. 多様な表現型を示したピアソン症候群における遺伝学的・分子生物学的検討. 第61回日本腎臓学会, 新潟, 2018年6月8~10日
10. 井口智洋, 濱田陸, 南裕佳, 出来沙織, 大森教雄, 齋藤綾子, 徳永孝史, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 当院で管理された先天性ネフローゼ症候群, 乳児ネフローゼ症候群 49 例の臨床経過の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月29日
11. 濱田陸, 石倉健司, 大森教雄, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 松井善一, 佐藤裕之, 後藤美和, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 緒方謙太郎, 中西浩一, 長谷川行洋, 穴戸清一郎, 本田雅敬. 当院で経験した WT1 関連腎症 34 例の遺伝子異常と臨床像. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月29日

12. 濱崎祐子, 濱田陸, 村松真樹, 綾邦彦, 飯島一誠. 先天性および乳児ネフローゼ症候群に関する全国調査. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月29日

13. 寺野千香子, 幡谷浩史, 久保田亘, 菊永佳織, 三上直朗, 原田涼子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 西尾康英, 杉井章二, 本田雅敬. 小児期発症腎疾患患者の疾患理解, 自立度は成人期発症患者と同等である. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月29日

14. 菊永佳織, 濱田陸, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 大森教雄, 齋藤綾子, 徳永孝史, 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. 末期腎不全に至った先天性腎尿路異常(CAKUT)患者の経過: Syndromic と Non-syndromic の比較. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月30日

15. 大森教雄, 濱田陸, 出来沙織, 南裕佳, 井口智洋, 齋藤綾子, 徳永孝史, 菊永佳織, 奥田雄介, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. IgG 沈着の有無による C3 腎症の予後の検討. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月30日

16. 齋藤綾子, 原田涼子, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 大森教雄, 徳永孝史, 菊永佳織, 寺野千香子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児初発ネフローゼ症候群における高血圧の臨床像. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月29日

17. 堀之内智子, Xiaoyuan Jia, 人見祐基, 石倉健司, 亀井宏一, 濱田陸, 郭義胤, 藤丸季可, 岡本孝之, 大和田葉子, 田中亮二郎, 後藤芳充, 貝藤裕史, 野津寛大, 徳永勝士, 飯島一誠. ゲノムワイド関連解析による小児特発性ネフローゼ症候群の risk haplotype 同定. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月30日

18. 大谷勇紀, 井口智洋, 徳永孝史, 南裕佳, 出来沙織, 大森教雄, 齋藤綾子, 菊永佳織, 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. ネフローゼ状態に至った小児重症紫斑病性腎炎(HSPN)に対する腎生検適応—血清アルブミン値からみた腎生検介入時期の検討—. 第53回日本小児腎臓病学会学術集会, 福島, 2018年6月30日

19. 渡邊晶子, 阿部育子, 濱田陸, 幡谷浩史, 佐多裕子. 学童期以上のPD指導と移行期支援. 第32回日本小児PD・HD研究会, 広島, 2018年10月4~5日

20. 出来沙織, 菊永佳織, 赤峰敬治, 神垣佑, 白根正一郎, 泊弘殿, 南裕佳, 井口智洋, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬, 下島直樹, 佐藤裕之. 当院における腹膜透析患者の鼠径ヘルニア合併症例の検討. 第

32回日本小児PD・HD研究会, 広島, 2018年10月4~5日

21. 原田涼子, 幡谷浩史, 濱田陸, 青木裕次郎, 松井善一, 佐藤裕之, 菊地祐子, 本田雅敬. 長期生着を考慮した小児移植の展望(再移植, 再々移植への取り組み)小児移植腎のグラフトロス時, あなたならどうする? 小児腎移植後の Transition と Non-adherence 対策. 第54回日本移植学会総会, 東京, 2018年10月3~5日

22. 青木裕次郎, 佐藤裕之, 松井善一, 濱田陸, 原田涼子, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 穴戸清一郎. 長期生着を考慮した小児移植の展望(再移植, 再々移植への取り組み)小児移植腎のグラフトロス時, あなたならどうする? 小児期に腎移植を行い AYA 世代に移植腎廃絶した症例の検討. 第54回日本移植学会総会, 東京, 2018年10月3~5日

23. 西田裕哉, 中田安浩, 宮本和人, 小森隆司, 菅谷慶三, 小川恵梨, 南裕佳, 濱田陸, 眞下秀明, 熊田聡子. 神経根腫大がギラン・バレー症候群との鑑別に有用だった急性発症の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの小児例. 第30回日本神経免疫学会学術集会, 福島, 2018年9月20~21日

24. 濱田陸. 小児NSにおける免疫抑制療法の整理. 第21回福岡小児腎疾患治療研究会, 福岡, 2018年11月17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
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・生物統計家

研究要旨

【研究目的】

本研究では、小児腎領域の難病を対象として、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う。全国調査を実施し、その研究成果を正しく患者・家族等へ提供するための難病情報ウェブサイト構築する、疫学情報、治療情報、研究情報を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知する活動を推進し、難病の全国診療水準の向上に資する。

【研究方法】

前年度の難病施設調査に回答のあった全国296施設に対して、「小児腎領域の難病の施設調査、症例調査」、「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査」を行う。調査で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。また、患者・家族への情報提供用ウェブサイトにおいて、コンテンツの充実化、英文サイト構築を推進する。

【結果】

難病調査の回答率は77.4%(2019/5/14時点)であった。回答のあった229施設のうち208施設(90.8%)から、「小児腎領域の難病に関する診療状況の情報公開」の同意を得た。対象11疾患のうち、特に症例情報の乏しい7疾病（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、ネフロン癆、BOR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）について、全国から計325症例の臨床情報が収集された。

小児CKDコホート症例予後調査の回答率は86.6%(2019/5/14時点)であった。2010年以降の約8年間の小児CKDの予後情報が収集された。

患者・家族への情報提供用ウェブサイトについては、対象全11疾患のコンテンツを更新し、英文サイトを構築した。

【考察】

2018年度の難病調査、小児CKDコホート症例予後調査、いずれも高い回答率であった。小児腎領域の難病対策に対するモチベーションの高さが伺われ、各施設への研究成果のフィードバック、情報共有を継続し、その維持に努める。全国の症例の捕捉率をより向上させるため、次年度以降も引き続き、施設への督促・問合せを継続するとともに、施設個別の事情に合わせた対応方法を検討する。

また、調査で明らかとなった、全国症例分布、臨床情報、発見契機などの実態をもとに、全国的な早期発見、早期治療の診療連携体制の構築に資する情報提供・情報共有を行い、併せて、今後の各疾病の予後情報の調査体制の構築へ繋げる。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトの内容修正・情報更新等を継続する。

【結論】

全国の小児腎領域の難病症例の症例調査を行った。全国の症例捕捉率をより向上させるため、未回答施設に対し、督促・問合せを行うとともに、施設個別の事情に合わせた対応に努める。報告頂いた症例の予後調査、及び、全国診療連携体制構築に関する施設調査を継続する。小児CKDコホートの症例予後調査を継続する。未回答症例、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

本研究では、小児腎領域の難病を対象として、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う。全国調査を実施し、その研究成果を正しく患者・家族等へ提供するための難

病情報ウェブサイト構築する、疫学情報、治療情報、研究情報を非専門医、患者及び国民に広く普及・周知する活動を推進し、難病の全国診療水準の向上に資する。

B. 研究方法

前年度の難病施設調査に回答のあった全国296施設

設に対して、「小児腎領域の難病の施設調査，症例調査」，「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査」を行う。調査で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。また，患者・家族への情報提供用ウェブサイトにおいて，コンテンツの充実化，英文サイト構築を推進する。

【小児腎領域の難病の施設調査，症例調査】

平成29年度の調査対象疾患11疾患のうち，特に症例情報の乏しい以下の7疾患を対象として症例調査を行う。

- ・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
- ・ネフロン癆
- ・鯉耳腎症候群
- ・バーター／ギッテルマン症候群
- ・ネイルパテラ症候群

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）のうち，前年度回答のあった296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CKDコホート症例予後調査】

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

難病調査の回答率は77.4%（2019/5/14時点）であった。回答のあった229施設のうち208施設（90.8%）から難病に関する診療状況の情報公開の同意を頂いた。対象11疾患のうち，特に症例情報の乏しい7疾病（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，ネフロン癆，BOR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）について，全国から合計325症例の臨床情報が収集された。（表1）

小児CKDコホート症例予後調査の回答率は86.6%（2019/5/14時点）であった。2010年以降約8年間の小児慢性腎臓病の長期予後情報が収集された。（図1.）

患者・家族への情報提供用ウェブサイトについては，対象全11疾患のコンテンツを更新し，英文サイトを構築した。（図2）

表1. 2018年小児腎難病7疾患の全国症例調査の概要

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

図1. 2018年度小児CKDコホート症例予後調査の結果（観察期間：2010年4月-2019年3月）

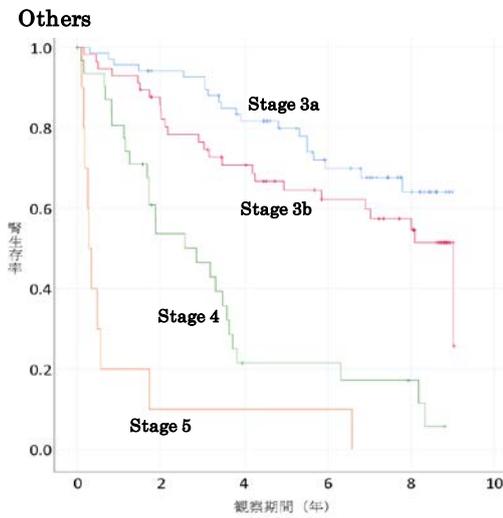
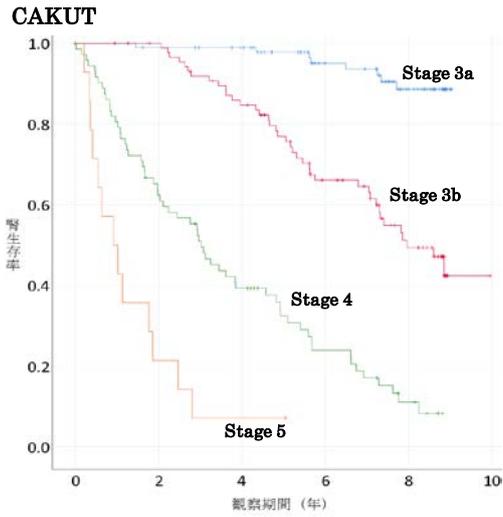
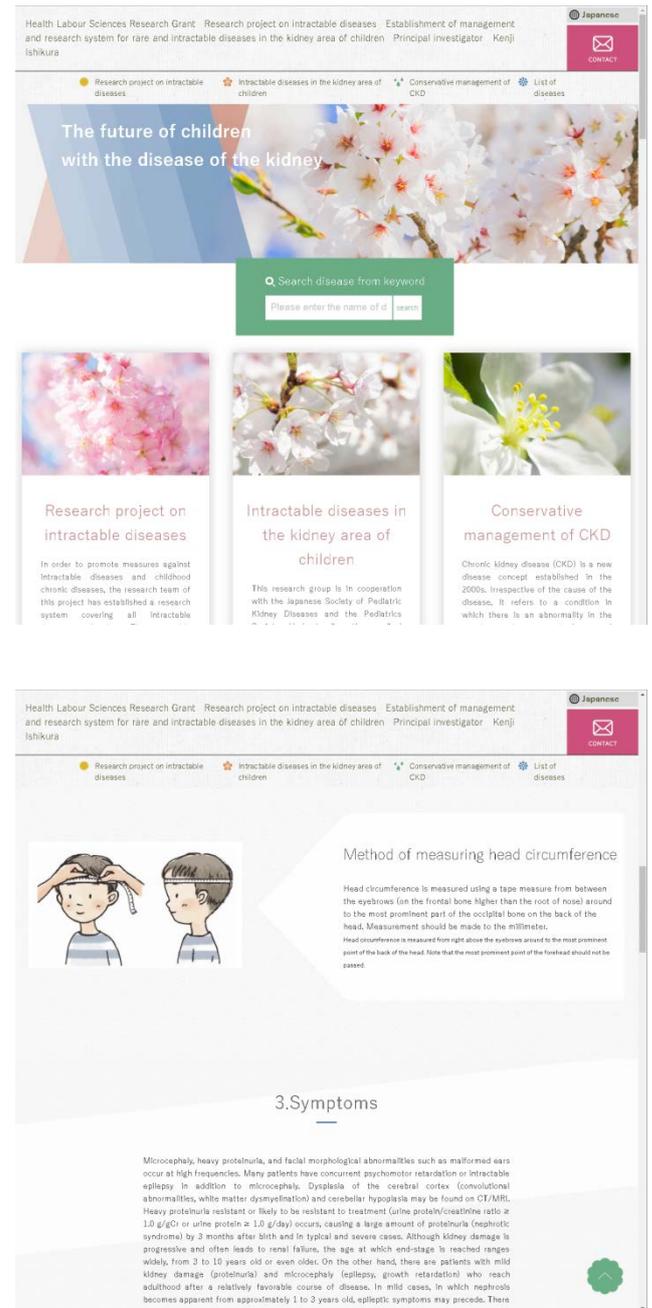


図2. 小児腎領域の難病情報提供の英文サイト



D. 考察

2018年度の難病調査、小児CKDコホート症例予後調査、いずれも高い回答率であった。小児腎領域の難病対策に対するモチベーションの高さが伺われ、各施設への研究成果のフィードバック、情報共有を継続し、その維持に努める。全国の症例の捕捉率をより向上させるため、次年度以降も引き続き、施設への督促・問合せを継続するとともに、施設個別の事情に合わせた対応方法を検討する。

また、調査で明らかとなった、全国症例分布、臨床情報、発見契機などの実態をもとに、全国的な早期発見、早期治療の診療連携体制の構築に資する情報提供・情報共有を行い、併せて、今後の各疾病の予後情報の調査体制の構築へ繋げる。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトの内容修正・情報更新等を継続する。

E. 結論

全国の小児腎領域の難病症例の症例調査を行った。全国の症例捕捉率をより向上させるため、未回答施設に対し、督促・問合せを行うとともに、施設個別の事情に合わせた対応に努める。報告頂いた症例の予後調査、及び、全国診療連携体制構築に関する施設調査を継続する。

小児CKDコホートの症例予後調査を継続する。未回答症例、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

- Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A, Abe M, Inao M, Namisaki T, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ninomiya M, Kang JH, Arakawa M, Yamagiwa S, Joshita S, Umemura T, Sato K, Kaneko A, Kikuchi K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Fujii H, Kawada N, Takikawa Y, Masaki T, Ohira H, Mochida S, Yoshiji H, Iimuro S, Matsuzaki Y, Takikawa H. Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2019.
- Sato M, Kaneko T, Ogura M, Kamei K, Ito S, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Ishikura K. Favorable kidney function in pediatric liver transplant recipients: results of a single-center cohort study. *Transplantation*. 2019.
- Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, Sakakibara H, Matsushima T, Misawa M, Takahashi T, Nakazawa M, Tamame T, Tsuchihashi T, Yamashita Y, Obonai T, Chiga M, Hori N, Komiyama O, Yamagishi H, Miura M. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Child & adolescent health*. 2018;2(12):855-62.

- Horibe M, Ogura Y, Matsuzaki J, Kaneko T, Yokota T, Okawa O, Nakatani Y, Iwasaki E, Nishizawa T, Hosoe N, Masaoka T, Yahagi N, Namiki S, Kanai T. Absence of high-risk stigmata predicts good prognosis even in severely anemic patients with suspected acute upper gastrointestinal bleeding. *United European gastroenterology journal*. 2018;6(5):684-90.
- Nagai Y, Nomura K, Nagata M, Kaneko T, Uemura O. Children's Perceived Competence Scale: reevaluation in a population of Japanese elementary and junior high school students. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2018;12:36.
- 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, Miyuchi 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, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R. 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.
- 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;7(3):e156-e9.
- 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, Kamada M, Kaneko M, Katayama H, Kawamura Y, Kitagawa A, Komori A, Kuraishi K, Masuda H, Matsuda S, Matsuzaki S, Mii S, Miyamoto T, Moritou Y, Motoki N, Nagumo K, Nakamura T, Nishihara E, Nomura Y, Ogata S, Ohashi H, Okumura K, Omori D, Sano T, Suganuma E, Takahashi T, Takatsuki S, Takeda A, Terai M, Toyono M, Watanabe K, Watanabe M, Yamamoto M, Yamamura K. Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. *JAMA pediatrics*. 2018;172(5):e180030.
- 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;22(4):938-46.
- 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 sev

ere bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatric pulmonology*. 2018;53(3):358-65.

11. 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.

12. 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.

13. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai 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 disease journal*. 2018;37(2):164-8.

2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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 |
|-----------|--------------------------|----------------|------------------------------------|---------|-----|------|-----------|
| 上村治, 吉野薫 | 腎・泌尿器および生殖器疾患と看護 B おもな疾患 | 奈良間美保 | 小児臨床看護各論 小児看護学② | 医学書院 | 東京 | 2018 | 337-360 |
| 服部元史 | 小児末期腎不全診療の現状と未来 | 中元秀友 | 透析療法最前線 | 東京医学社 | 東京 | 2018 | 344-351 |
| 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 [2018] | 協同医書出版社 | 東京 | 2018 | 261-279 |
| 服部元史 | 小児の慢性腎不全 | 福井次矢 | 今日の治療指針 2018年版 | 医学書院 | 東京 | 2018 | 1443-1444 |
| 濱崎祐子 | 疾患別の栄養療法-腎疾患 | 日本小児栄養消化器肝臓学会 | 小児臨床栄養学改訂第2版 | 診断と治療社 | 東京 | 2018 | 290-294 |
| 野津寛大 | 遺伝性尿細管疾患 | 福井次矢 高木誠 小室一成 | 今日の治療指針 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 255-259 |
| 菊永佳織, 濱田陸 | むくみは強くないけれど | 東京都立小児総合医療センター | 帰してはいけない小児外来患者 2 子どもの症状別 診断へのアプローチ | 医学書院 | 東京 | 2018 | 203-207 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|---------------------------|---------------------|---------|------|
| Sato M, <u>Kaneko T</u> , Ogura M, Kamei K, <u>Ito S</u> , Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, <u>Ishikura K</u> . | Favorable kidney function in pediatric liver transplant recipients: results of a single-center cohort study. | Transplantation. | Epub ahead of print | | 2019 |
| Ohara Y, Okada Y, Yamada T, Sugawara K, Kanatani M, Fukuoka H, Hirota Y, Maeda T, <u>Morisada N</u> , Iijima K, Ogawa W. | Phenotypic differences and similarities of monozygotic twins with maturity-onset diabetes of the young type 5. | J Diabet Invest. | in-press | | 2019 |
| Inaguma Y, Kaito H, <u>Morisada N</u> , Iijima K, Tanaka R. | Renal-hepatic-pancreatic dysplasia-1 diagnosed on comprehensive gene analysis. | Pediatr int | 61(2) | 210-212 | 2019 |
| Shima Y, <u>Nakanishi K</u> Sako M, Saito-Oba M, <u>Hamasaki Y</u> , Hataya H, Honda M, Kamei K, <u>Ishikura K</u> , <u>Ito S</u> , Kaito H, Tanaka R, <u>Nozu K</u> , Nakamura H, Ohashi Y, Iijima K, Yoshikawa N | Lisinopril versus lisinopril and losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study). | Pediatric Nephrology | Epub ahead of print | | 2018 |
| Shima Y, <u>Nakanishi K</u> , Kaku Y, <u>Ishikura K</u> , Hataya H, Matsuyama T, Honda M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N | Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy; an RCT. | Pediatr Nephrol(in Press) | Epub ahead of print | | 2018 |
| Kamei K, <u>Ishikura K</u> , Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K | Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. | Pediatric Nephrology | Epub ahead of print | | 2018 |
| Kasahara K, Gotoh Y, Kuroyanagi Y, Nagano C, Yamakawa S, Tanaka K, Takeda A, <u>Uemura O</u> . | Steroid- and immunosuppressant-based protocol of Henoch-Schönlein purpura nephritis without angiotensin inhibitors in the acute phase: case series with correlation to histology. | Minerva Pediatr. | Epub ahead of print | | 2018 |

| | | | | | |
|--|--|---------------------------------------|---------------------|---------|------|
| Hibino S, <u>Uemura O</u> , Uchida H, Majima H, Yamaguchi R, Tanaka K, Kawaguchi A, Yamakawa S, Fujita N. | Solute clearance and fluid removal: large-dose cyclic tidal peritoneal dialysis. | Ther Apher Dial. | Epub ahead of print | | 2018 |
| Nagai Y, Nomura K, Nagata M, Kaneko T, <u>Uemura O</u> . | Children's Perceived Competence Scale: reevaluation in a population of Japanese elementary and junior high school students. | Child Adolesc Psychiatry Ment Health. | Epub ahead of print | | 2018 |
| Sato M, Kamei K, Ogura M, <u>Ishikura K, Ito S</u> | Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion. | Clin Exp Nephrol | 22 | 110-116 | 2018 |
| 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 | 22 | 413-419 | 2018 |
| <u>Uemura O, Ishikura K</u> , Gotoh Y, Honda M | Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. | Clin Exp Nephrol | 22 | 483-484 | 2018 |
| <u>Harita Y</u> | Application of next-generation sequencing technology to diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis | Clin Exp Nephrol | 22 | 491-500 | 2018 |
| <u>Hamasaki Y</u> , Muramatsu M, <u>Hamada R, 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 | 22 | 719-726 | 2018 |

| | | | | | |
|--|---|------------------|------|-----------|------|
| Kubota W, Honda M, Okada H, <u>Hattori M</u> , Iwano M, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Sako M, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Ito S, Uemura O, Gotoh Y, Komatsu Y, Nishi S, Maru M, Narita I, Maruyama S. | A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases: providing adequate medical care in adolescence and young adulthood. | Clin Exp Nephrol | 22 | 743-751 | 2018 |
| Gotoh Y, <u>Uemura O</u> , <u>Ishikura K</u> , Sakai T, <u>Hamasaki Y</u> , Araki Y, <u>Hamada R</u> , Honda M | Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children. | Clin Exp Nephrol | 22 | 931-937 | 2018 |
| 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 | 22 | 938-946 | 2018 |
| <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 | 2018 |
| Okada M, Kamei K, Matsuoka K, <u>Ito S</u> . | Development of antibody mediated rejection shortly after acute cellular rejection in a pediatric kidney transplantation recipient. | CEN Case Rep | 7(2) | 288-291 | 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 | 33 | 1013-1018 | 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, Jager KJ, Schaefer F | Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. | Pediatr Nephrol | 33 | 863-871 | 2018 |
| Morikawa Y, Miura M, Furuhashi MY, Morino S, Omori T, Otsuka M, Chiga M, Obonai T, Hataya H, Kaneko T, <u>Ishikura K</u> , Honda M, Hasegawa Y | Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection | Pediatr Pulmonol | 53 | 358-365 | 2018 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|-----|-----------|------|
| 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 | Terano C, <u>Ishikura K</u> , Hamada R, Yoshida Y, Kubota W, Okuda Y, Shinozuka S, Harada R, Iyoda S, Fujimura Y, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M | Nephrology (Carlton), | 23 | 539-545 | 2018 |
| Nagata H, Sato M, Ogura M, Yoshikawa T, Yamamoto K, Matsumura S, Kano Y, Saida K, Sako M, Kamei K, Yoshioka T, Ogata K, <u>Ito S</u> , <u>Ishikura K</u> | Coagulopathy as a complication of kidney biopsies in paediatric systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid syndrome. | Nephrology (Carlton) | 23 | 592-596 | 2018 |
| Unzaki A, <u>Morisada N</u> , Nagatani K, <u>Nozu K</u> , Ye MJ, <u>Ito S</u> , Matsunaga T, <u>Ishikura K</u> , Ina S, Nagatani K, Okamoto T, Inaba Y, Ito N, Igarashi T, Kanda S, Ito K, Omune K, Iwaki T, Ueno K, Yahata M, Goto S, Okamoto N, Iijima K | Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome. | J Hum Genet | 63 | 647-656 | 2018 |
| Kamei K, Miyairi I, <u>Ishikura K</u> , Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, <u>Ito S</u> | Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. | J Pediatr, | 196 | 217-222 | 2018 |
| Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y, Shono A, Khor SS, Omae Y, Kojima K, Kawai Y, Nagasaki M, Kaku Y, Okamoto T, Ohwada Y, Ohta K, Okuda Y, Fujimaru R, Hatae K, Kumagai N, Sawanobori E, Nakazato H, Ohtsuka Y, <u>Nakanishi K</u> , Shima Y, Tanaka R, Ashida A, Kamei K, <u>Ishikura K</u> , <u>Nozu K</u> , Tokunaga K., Iijima K | Strong Association of HLA-DR/DQ Locus with Childhood Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in the Japanese Population. | J Am Soc Nephrol | 29 | 2189-2199 | 2018 |
| <u>Hattori M</u> , Mieno M, Shishido S, Aikawa A, Ushigome H, Oshima S, Takahashi K, Hasegawa A | Outcomes of pediatric ABO-incompatible living kidney transplantations from 2002 to 2015: An analysis of the Japanese Kidney Transplant Registry. | Transplantation | 102 | 1934-1942 | 2018 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|--------|-----------|------|
| Horinouchi T, <u>Nozu K</u> , Yamamura T, Minamikawa S, Omori T, <u>Nakanishi K</u> , Fujimura J, Ashida A, Kitamura M, Kawano M, Shimabukuro W, Kitabayashi C, Imafuku A, Tamagaki K, Kamei K, Okamoto K, Fujinaga S, Oka M, Igarashi T, Miyazono A, Sawanobori E, Fujimaru R, Nakanishi K, Shima Y, Matsuo M, Ye MJ, Nozu Y, <u>Morisada N</u> , Kaito H, Iijima K. | Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. | J Am Soc Nephrol. | 29(8) | 2244-2254 | 2018 |
| Yamakawa S, Nagai T, <u>Uemura O</u> . | Down syndrome and mild kidney | Pediatr Int. | 60 | 391-393 | 2018 |
| Ozeki T, Ando M, Yamaguchi M, Katsuno T, Kato S, Yasuda Y, Tsuboi N, <u>Maruyama S</u> . | Treatment patterns and steroid dose for adult minimal change disease relapses: A retrospective cohort study. | PLoS One | 13(6) | e0199228 | 2018 |
| Ozeki T, Katsuno T, Hayashi H, Kato S, Yasuda Y, Ando M, Tsuboi N, Hagiwara D, Arima H, <u>Maruyama S</u> . | Short-Term Steroid Regimen for Adult Steroid-Sensitive Minimal Change Disease. | Am J Nephrol | 49(1) | 54-63 | 2018 |
| Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, <u>Ito S</u> , Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H. | Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders. J | Allergy Clin Immunol. | 141(4) | 1485-1488 | 2018 |
| Fujimura J, <u>Nozu K</u> , Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Miyako K, Nozu Y, <u>Morisada N</u> , Nagase H, Ninchoji T, Kaito H, Iijima K | Clinical and Genetic Characteristics in Patients with Gitelman Syndrome. | Kidney Int Reports | 4(1) | 119-125 | 2019 |

| | | | | | |
|---|---|---------------------------|-------|-----------|------|
| Sakakibara N, <u>Morisada N</u> , Nozu K, Nagatani K, Ohta T, Shimizu J, Wada T, Shima Y, Yamamura T, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Shono A, Ye MJ, Nozu Y, Nakanishi K, Iijima K | Clinical spectrum of male patients with OFD1 mutations. | J Hum Genet | 64(1) | 3-9 | 2019 |
| Matsunoshita N, <u>Nozu K</u> , Yoshikane M, Kawaguchi A, Fujita N, <u>Morisada N</u> , Ishimori S, Yamamura T, Minamikawa S, Horinouchi T, Nakanishi K, Fujimura J, Ninchoji T, Morioka I, Nagase H, Taniguchi-Ikeda M, Kaito H, Iijima K. | Congenital chloride diarrhea needs to be distinguished from Bartter and Gitelman syndrome. | J Hum Genet | 63(8) | 887-892 | 2018 |
| Ninchoji T, Iwatani S, Nishiyama M, Kamiyoshi N, Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, <u>Morisada N</u> , Ishibashi K, Iijima K, Ishida A, Morioka I. | Clinical factors associated with prehospital exacerbation of anaphylaxis in children. | Minerva pediatrica | 70(3) | 212-216 | 2018 |
| Ninchoji T, Iwatani S, Nishiyama M, Kamiyoshi N, Taniguchi-Ikeda M, <u>Morisada N</u> , Ishibashi K, Iijima K, Ishida A, Morioka I. | Current Situation of Treatment for Anaphylaxis in a Japanese Pediatric Emergency Center. | Pediatric emergency care. | 34(4) | e64-e67 | 2018 |
| Yoshioka M, <u>Morisada N</u> , Toyoshima D, Yoshimura H, Nishio H, Iijima K, Takeshima Y, Uehara T, Kosaki K. | Novel BICD2 mutation in a Japanese family with autosomal dominant lower extremity-predominant spinal muscular | Brain Dev | 40(4) | 343-347 | 2018 |
| Fujimura J, <u>Nozu K</u> , Yamamura T, et al. | Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome. | Kidney Int Rep | 4 | 119-125 | 2018 |
| <u>服部元史</u> | 小児における保存期からの腎代替療法選択 | 臨牀透析 | 34 | 43-49 | 2018 |
| <u>服部元史</u> | 慢性腎不全のかゆみ | 小児内科 | 50 | 1138-1140 | 2018 |
| <u>服部元史</u> | 小児の透析患者（とくに成長障害）への対応 | 臨牀透析 | 34 | 263-266 | 2018 |

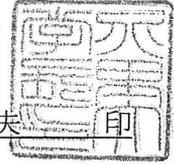
| | | | | | |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------|--------|-----------|------|
| <u>服部元史</u> | 小児維持血液透析患者のバスキュラーアクセス | 腎と透析 | 84 | 92-96 | 2018 |
| 三浦健一郎、 <u>服部元史</u> | 巨大血小板性血小板減少症 (Epstein症候群、Fechtner症候群) | 腎と透析 | 84 | 585-589 | 2018 |
| 三浦健一郎、 <u>服部元史</u> | 遺伝性尿細管機能異常症のup to date | 日児腎誌 | 31 | 12-20 | 2018 |
| 三浦健一郎、 <u>服部元史</u> | β2ミクログロブリン | 腎と透析 | 84増 | 89-90 | 2018 |
| 三浦健一郎、 <u>服部元史</u> | 遺伝性尿細管機能異常症のup to date | 小児科 | 59 | 1573-1581 | 2018 |
| 白井陽子、三浦健一郎、 <u>服部元史</u> | 小児腎領域の小児慢性特定疾病・指定難病 エプスタイン症候群 | 小児科診療 | 81 | 1773-1777 | 2018 |
| 藪内智朗、三浦健一郎、 <u>服部元史</u> | 小児腎領域の小児慢性特定疾病・指定難病 ロー (Lowe) 症候群 | 小児科診療 | 81 | 1739-1743 | 2018 |
| <u>中西浩一</u> | アルポート(Alport)症候群 小児腎領域の小児慢性特定疾病・指定難病. | 小児科診療 | 81(12) | 1757-1762 | 2018 |
| <u>中西浩一</u> | Alport症候群のドナー選択 原因疾患に応じた治療戦略 | 腎と透析 | 85(4) | 563-567 | 2018 |
| <u>中西浩一</u> | Alport症候群のドナー選択 | 日本臨床腎移植学会雑誌 | 6(1) | 30-36 | 2018 |
| 丸山彰二, 秋山真一, 勝野敬之, 石本卓嗣, 坪井直毅 | ネフローゼ症候群の診断と治療の進歩 | 最新医学 | 73(8) | 108-116 | 2018 |
| 丸山彰二, 尾関貴哉, 石本卓嗣, 勝野敬之 | 成人ネフローゼ症候群: ステロイドの使い方 | 腎と透析 | 85(6) | 801-806 | 2018 |
| <u>濱崎祐子</u> , 酒井謙, 宍戸清一郎 | 小児腎不全-移行期医療の管理-小児腎移植の現況 | 臨床透析 | 34 | 1131-1135 | 2018 |
| <u>濱崎祐子</u> | 難しくない小児腎領域の難病診療. 本邦小児腎臓病の疫学 | 小児科診療 | 81 | 1705-1709 | 2018 |

| | | | | | |
|---|---|----------------|-----------|-----------|------|
| 濱崎祐子 | 小児疾患の診断治療基準第5版. 慢性腎不全 (CKDステージ5) | 小児内科 | 50 増刊号 | 672-673 | 2018 |
| 稲葉彩, 伊藤秀一 | 【難しくない 小児腎領域の難病診療】 小児腎領域の小児慢性特定疾病・指定難病 鯉弓耳腎 (Branchio-oto-renal:BOR)症候群 | 小児科診療 | 81 | 1751-1755 | 2018 |
| 森貞直哉, 飯島一誠 | 腎合併症を持つ発達障害・重症心身障害児と移行期医療 | 日本腎臓学会誌 | 60(7) | 992-995 | 2018 |
| 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 小児慢性腎臓病(CKD)の原因遺伝子解析と遺伝カウンセリング | 日本遺伝カウンセリング学会誌 | 39(1) | 31-36 | 2018 |
| 岩城拓磨, 若林誉幸, 井上杏海, 入江加奈子, 福家典子, 近藤健夫, 小西行彦, 岡田 仁, 日下 隆, 森貞直哉, 飯島一誠 | Branchio-oto-renal症候群に脳海綿状血管腫を合併し、EYA1の新規変異を認めた1例 | 日本小児腎臓病学会雑誌 | 31(1) | 44-50 | 2018 |
| 森貞直哉, 飯島一誠 | 指定難病最前線(Volume 58) 鯉耳腎(BOR)症候群の特徴と診療の実際 | 新薬と臨牀 | 67(4) | 461-464 | 2018 |
| 森貞直哉 | 遺伝学的検査の実態 | 小児科診療 | 81(12) | 1711-1715 | 2018 |
| 南川将吾, 野津寛大, 飯島一誠 | 遺伝性尿細管機能異常症 | 小児科 | 59 | 1409-1417 | 2019 |
| 藤村順也, 野津寛大, 長野智那, 飯島一誠 | 低身長を契機に診断に至ったGitelman症候群の2例 | 日本小児体液研究会誌 | 10 | 67-72 | 2018 |
| 野津寛大 | 小児腎領域の小児慢性特定疾病・指定難病 バーター(Bartter)症候群・ギッテルマン(Gitelman)症候群 | 小児科診療 | 86 | 195-199 | 2019 |
| 張田豊 | 腎疾患に対する遺伝子診断 | 小児科 | 59 | 1379-1385 | 2018 |
| 張田豊 | 小児腎疾患における遺伝子診断の実際 | 日本小児腎不全学会雑誌 | 38 | 28-33 | 2018 |

平成 31 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北里大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 伊藤 智夫



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 小児科学・教授
（氏名・フリガナ） 石倉 健司 ・イシクラ ケンジ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 一宮医療療育センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 上林 公子

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療。研究体制の確立
- 研究者名 (所属部局・職名) 一宮医療療育センター センター長
(氏名・フリガナ) 上村 治 (ウエムラ オサム)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|--|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 北里大学) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部 ・ 教授
（氏名・フリガナ） 服部 元史 ・ ハツトリ モトシ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査(※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京女子医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京女子医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|--|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関 :) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 :) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月 19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 琉球大学

所属研究機関長 職名 学 長

氏名 西 田 睦



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学研究科・教授
（氏名・フリガナ） 中 西 浩 一 （ナカニシ コウイチ）

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**

所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科長**

氏名 **門松 健治** 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授
（氏名・フリガナ） 丸山 彰一 ・ マルヤマ ショウイチ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 29 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 研 究 所 所 長



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立

3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部医学科腎臓学講座 ・ 准教授

（氏名・フリガナ） 濱崎 祐子 ・ ハマサキ ユウコ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：) |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月 // 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 窪田 吉信



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立
3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授
（氏名・フリガナ） 伊藤 秀一

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：) |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和元年 5月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 直哉



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立

3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究科・特命准教授

（氏名・フリガナ） 森貞 直哉（モリサダ ナオヤ）

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 神戸大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 神戸大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立
- 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究科・特命教授
（氏名・フリガナ） 野津寛大・ノヅカンダイ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 神戸大学医学部 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 神戸大学医学部 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児腎領域の稀少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部附属病院・准教授
（氏名・フリガナ） 張田 豊・ハリタ ユタカ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：) |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立小児総合医療センター
所属研究機関長 職名 院長
氏名 廣部 誠

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 腎臓内科 ・ 医長
(氏名・フリガナ) 濱田 陸 ・ ハマダ リク

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立小児総合医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 廣部 誠



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 臨床試験科 ・ 生物統計家
（氏名・フリガナ） 金子 徹治 ・ カネコ テツジ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立成育医療研究センター | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：) |

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。