

厚生労働科学研究費補助金

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

令和2年（2020）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

(資料1) 資料名 研究班 Web ページ抜粋

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……………11

2. ギャロウェイ-モワト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と小児慢性腎臓病・小児腎領域指定難病の全国調査体制の構築に関する研究

上村 治……………17

3. エプスタイン症候群及びロウ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……………19

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……………29

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……………32

(資料1) 資料名 フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理の手引き

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……………36

8. 臨床遺伝専門医として各グループの補助に関する研究

森貞 直哉……………38

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……………42

10. ネイルパテラ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

張田 豊……………44

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

濱田 陸……………50

(資料1) 資料名 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020

(資料2) 資料名 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 英訳版

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	54

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	58
---------------------	----

(資料)

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

(資料1) 資料名 研究班 Web ページ (抜粋)

II. 分担研究報告書

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

(資料1) 資料名 フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理の手引き

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

濱田 陸

(資料1) 資料名 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020

(資料2) 資料名 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 英訳版

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病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・手引書の作成と妥当性評価、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った。

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した。

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）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った。

【結果】

対象各疾患に関して、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を行った。

並行して小児 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 9 年腎生存率は、CAKUT 群で 83.6%, 43.2%, 10.7%, 非 CAKUT 群で 63.7%, 46.5%, 4.3% であった（返送率 94.1%）。小児腎領域の難病の診療に関する調査では、症例調査を行った 7 疾患に関しては、特に各々の発見動機、発見年齢と発見時 GFR、腎外症状、遺伝子異常の有無などの詳細が明らかになった。

さらに研究班全体のウェブサイトを整備し、英文化もさらにすすめた。小児腎領域難病診療に関する普及啓発のセミナーを、福岡（5 月）と札幌（11 月）で開催した。小児の正確な腎機能評価に関して広く啓発を行っていく目的で、小児慢性腎臓病（小児 CKD）：小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引きを改訂した。

【考察】

小児腎領域の難病の各疾患に関して、診療体制の整備を進めることができた。一方で特発性ネフローゼ症候群やアルポート症候群を除き非常に希少でエビデンスの確立していない疾患が多く、エビデンスに基づいたガイドラインの作成は困難なものが多い。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。

2010 年から行われている小児 CKD コホート研究は、開始 9 年後の情報の解析を行い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。小児腎領域の難病調査に関しては、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。

【結論】小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢性特定疾病の診療実態が明らかになった。全疾患共通、かつ最大の合併症といえる腎機能障害すなわち小児 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、鰓耳腎症候群、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(資料1)、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った。

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した。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。本年度は、腎予後に加え、尿酸の腎予後に対する影響を評価する目的で、血清尿酸値、尿酸降下薬に関する情報収集を行った。

さらに疫学調査研究として、昨年度行った指定難病4疾病(ギャロウェイ・モワト症候群、エプスタイン症候群、鰓耳腎症候群、ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症)と小児特定慢性疾患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)の発見動機と予後との関連に

関して、より詳細な調査を実施した。あわせて2018年度の結果について解析した。

(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した。中央施設ならびに参加施設の倫理委員会に提出し、倫理審査を行い承認を得た(北里大学医学部・病院倫理委員会 B19-087, B19-088)。

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94.1%であった。これらのデータに基づき、観察開始から9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9年腎生存率は、CAKUT群で83.6%, 43.2%, 10.7%, 非CAKUT群で63.7%, 46.5%, 4.3%であった(図1, 2)。

図1 9年腎生存率 (CAKUT)

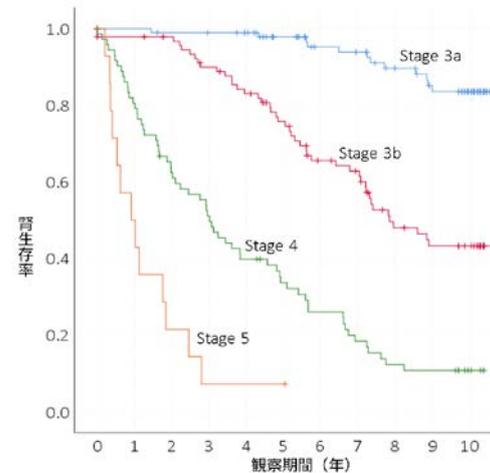
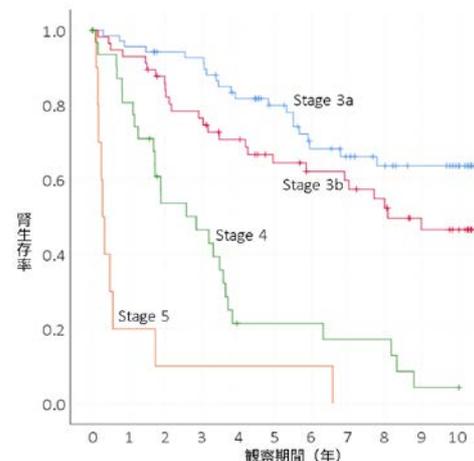


図2 9年腎生存率 (CAKUT以外の疾患)



【小児腎領域の難病の全国調査】

各疾患の発見時年齢と発見動機を集計した(図3).

図3 各疾患の発見時年齢と発見動機

ギャロウェイ・モワト症候群 (10例)		エプスタイン症候群 (17例)	
発見時年齢中央値 3.1歳		発見時年齢中央値 6.0歳	
発見契機	n %	発見契機	n %
乳幼児健診	0 0	乳幼児健診	0 0
3歳児検尿	0 0	3歳児検尿	2 12
学校検尿	2 20	学校検尿	6 35
けいれん・てんかん	4 40	紫斑・出血傾向	4 24
ネフローゼ症候群	1 10	難聴	1 6
その他	3 30	その他	4 24
総計	10	総計	17

ロウ症候群 (61例)		ニールパテラ症候群 (24例)	
発見時年齢中央値 0.3歳		発見時年齢中央値 3.0歳	
発見契機	n %	発見契機	n %
乳幼児健診	11 18	乳幼児健診	2 8
3歳児検尿	0 0	3歳児検尿	3 13
学校検尿	2 3	学校検尿	2 8
発達障害	6 10	検診以外の検尿異常	2 8
筋緊張低下	5 8	爪変形	7 29
白内障	20 33	家族歴	6 25
眼振	3 5	脚変形	1 4
緑内障	1 2	その他	1 4
その他	13 21	総計	24
総計	61		

ネフロロン癆 (90例)		鰓耳腎症候群 (45例)	
発見時年齢中央値 7.0歳		発見時年齢中央値 0.2歳	
発見契機	n %	発見契機	n %
乳幼児健診	5 6	乳幼児健診	3 7
3歳児検尿	2 2	3歳児検尿	1 2
学校検尿	17 19	学校検尿	4 9
多飲多尿	9 10	耳瘻孔・側頭瘻	3 7
貧血	7 8	難聴	2 4
成長障害	6 7	その他耳鼻科所見	3 7
腎外合併症	11 12	体重増加不良・低身長	5 11
偶発的腎機能障害指摘	16 18	超音波検査	4 9
家族歴	3 3	羊水過多	2 4
その他	14 16	その他	18 40
総計	90	総計	45

バーター症候群・ギッテルマン症候群 (78例)	
発見時年齢中央値 4.5歳	
発見契機	n %
乳幼児健診	2 3
3歳児検尿	2 3
学校検尿	0 0
検査で低Kの指摘	19 24
テタニー・しびれ	12 15
家族歴	8 10
体重増加不良・低身長	10 13
その他	25 32
総計	78

【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フレットの整備等をするウェブサイトを整備した。英文サイトもさらに充実させた。

福岡市と札幌市で、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】

各疾患の個別の研究の進捗について、以下に要約を記載する。

1. ギャロウェイ・モワト症候群

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。

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。

その結果、エプスタイン症候群においては、予後不良なMYH9遺伝子頭部変異例を含め、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。

ロウ症候群では、69例中48例に遺伝子解析が施行され、うち45例(94%)にOCRL遺伝子変異を認めた。遺伝子変異と臨床像に明らかな相関はなかった。年齢と推定糸球濾過量(eGFR)は負の相関を示し($r^2=0.64$, $p<0.0001$)、30-40代で末期腎不全に至る例が多いことが示唆された。

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)。本診療ガイドラインに基づき、講演等を実施し、本疾患につき啓発した。

さらに患者さん向け資料として、「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、Webに公開した。

5. 先天性ネフローゼ症候群(フィンランド型) / 6. ネフロロン癆

先行研究および本邦の全国調査から得られた結果をもとに、「CNFの診断・管理の手引き」のドラフトを作成した。

ネフロロン癆の二次調査内容を確定し、対象施設に発送した。

さらに両疾患の患者様向けHPは、日本語版・英語版ともに完成した。

7. 鰓耳腎症候群

鰓耳腎症候群の診療手引書の作成や患者向け

ホームページを作成した。同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をもとに作成した、スクリーニング検査や治療、遺伝子検査に関するクリニカルクエスチョンを土台に作成されている。

8. バーター症候群／ギッテルマン症候群

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した。日本人40名における遺伝子診断を行っている。

患者用パンフレットを作成し、研究班ホームページに掲載した。さらに最新の知見をまとめ、英文誌への総説投稿を行った。

9. ネイルパテラ症候群

LMX1B遺伝子の変異解析を行ない、同定された変異と主治医より提供された臨床情報を検討した。また同じ変異を有する家系内症例の症状について検討した。その結果、重篤な腎症を呈したネイルパテラ症候群患者で認められた変異はLMX1BとDNAとの結合に重要なホメオドメインの特定のHelix構造に存在していた。同じ変異を持つ家系例を解析したところ何らかの尿所見以上を呈するが必ずしも腎機能が悪化しない症例も多く存在した。また腎機能低下症例では全例で高度蛋白尿を呈していた。

以上のことから、変異の種類以外にも腎予後を規定する因子が存在することが示唆される。また高度蛋白尿を呈する場合には腎機能低下に注意が必要である。

10. 先天性腎尿路異常

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を開始した。男児888例、女児1095例、総人数1983例のデータを収集し、解析した。

11. 小児特発性ネフローゼ症候群

改訂診療ガイドラインの初稿を、関連学会（日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会）および患者会に査読いただき、完成版を作成した。また同ガイドラインの英訳化に着手した。さらに日本小児腎臓病学会のシンポジウムならびに本難病班として福岡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。患者および医療者向けのホームページも完成させた。

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9年後の情報の解析を行った。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、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。

特発性ネフローゼ症候群やアルポート症候群を除き非常に希少でエビデンスの確立していない疾患が多く、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ことが必要である。

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 Saida K, Kamei K, Hamada R, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, Ishikura K. A simple refined approach for renovascular hypertension in children: a ten-year experience. *Pediatr Int*. 2020 Mar 10. [Online ahead of print]
- 2 Okuda Y, Soohoo M, Ishikura K, Tang Y, Obi Y, Laster M, Rhee CM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children. *Pediatr Nephrol*. 2020 Feb 4. [Epub ahead of print]
- 3 Gotoh Y, Shishido S, Hamasaki Y, Watarai Y, Hattori M, Miura K, Ishizuka K, Fujita N, Saito K, Nakagawa Y, Hotta K, Hataya H, Hamada R, Sato H, Kitayama H, Ishikura K, Honda M, Uemura O. Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis*. 2020 Feb 28 [Online ahead of print]
- 4 Aoki Y, Hamasaki Y, Satoh H, Matsui Z,

- Muramatsu M, Hamada R, Harada R, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Sakai K, Shishido S: Long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: A single-center experience over the past 34 years in Japan. *Int J Urol*. 27(2):172-178.2020 (2020.2)
- 5 Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, Yamamura T, Sinha A, Bagga A, Hogan J, Dossier C, Vivarelli M, Liu ID, Kamei K, Ishikura K, Saini P, Tullus K. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int*. 2020 Feb;97(2):393-401
 - 6 Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2020 Jan;35(1):17-24.
 - 7 Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, Hamada R, Morisada N, Iijima K. Inherited salt-losing tubulopathy: an old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int*. 2019 Dec 12. [Epub ahead of print]
 - 8 Kubota M, Osuga Y, Kato K, Ishikura K, Kaneko K, Akazawa K, Yonekura T, Tazuke Y, Ieiri S, Fujino A, Ueno S, Hayashi Y, Yoshino K, Yanai T, Iwai J, Yamaguchi T, Amae S, Yamazaki Y, Sugita Y, Kohno M, Kanamori Y, Bitoh Y, Shinkai M, Ohno Y, Kinoshita Y. Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy, and Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome for the appropriate transitional care of patients. *Surg Today*, 49(12): 985-1002, 2019. (2019.12)
 - 9 Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, Ishimori S, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Sep 24. [Online ahead of print]
 - 10 Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Hattori M, Ito S, Iijima K: Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 23(9):1119-1129. 2019. (2019.9)
 - 11 Nishi K, Inoguchi T, Kamei K, Hamada R, Hataya H, Ogura M, Sato M, Yoshioka T, Ogata K, Ito S, Nakanishi K, Nozu K, Hamasaki Y, Ishikura K: Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol*, 23(8):1058-1065, 2019
 - 12 Ishiwa S, Sato M, Morisada N, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, Ogura M, Sako M, Kosuga M, Kamei K, Ito S, Nozu K, Iijima K, Ishikura K. Association between the clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and gene mutations: an analysis of 66 patients at a single institution. *Pediatr Nephrol*, 34(8): 1457-1464, 2019. (2019.8)
 - 13 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*, 103(8): 1655-1662, 2019. (2019.8)
 - 14 Nagano C, Sako M, Kamei K, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Omori T, Nozu K, Iijima K. Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial). *BMC Nephrol*. 2019 Aug 2;20(1):293.
 - 15 Kiuchi Z, Ogura M, Sato M, Kamei K, Ishikura K, Abe J, Ito S: No preventive or therapeutic efficacy of infliximab against macrophage activation syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*, 48(3). (2019.4)
 - 16 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: & for the 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
 - 17 西田幹子, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 石倉健司. スペシャリストに聞く!小児透析看護・指導のコツ 母子の愛着形成に着目した乳児期にある PD 患者の看護. *日本小児 PD・HD*

- 研究会雑誌. 2019; 31: 17-21(2019).
- 18 金森透, 亀井宏一, 西健太郎, 奥津美夏, 石和翔, 佐藤舞, 小椋雅夫, 伊藤秀一, 中西啓太, 野津 寛大, 飯一誠, 石倉健司. 無症候性蛋白尿の精査で WT1 遺伝子異常が判明した 17 歳女児例. 日本小児腎不全学会雑誌(1341-5875). 2019; 39: 207-210(2019.07)
 - 19 亀井宏一, 佐藤舞, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 西健太郎, 小椋雅夫, 澤井俊宏, 奥田雄介, 義岡孝子, 緒方謙太郎, 石倉健司. 半月体形成性腎炎を呈した C3 腎炎の 4 歳女児. 日本小児腎不全学会雑誌. 2019; 39: 119-122(2019.07)
 - 20 塚口裕康, 石倉健司. 指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 腎・泌尿器系 ギャロウェイ・モワト症候群[指定難病 219]. 日本医師会雑誌. 2019; 148(1): S251(2019.06)
 - 21 三浦健一郎, 佐古まゆみ, 芦田明, 石倉健司, 井上勉, 後藤芳充, 小松康宏, 重松 隆, 杉山 斎, 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. IgA 腎症と微小変化型ネフローゼ症候群の診療ガイドラインの認知度と活用状況に関するアンケート調査の報告. 日本腎臓学会誌. 2019; 61(2): 51-57(2019.03)
 - 22 西健太郎, 堀川玲子, 石倉健司. 【内分泌症候群(第 3 版)-その他の内分泌疾患を含めて-】性機能低下を伴う遺伝性(先天性)症候群 Denys-Drash 症候群. 日本臨床(0047-1852)別冊内分泌症候群 IV. 2019; :480-483(2019.03)
 - 23 金森透. 長谷川雄一, 石倉健司. 【小児 一次救急マニュアル-帰宅可能か?二次救急か?判断のための手引き-】一次救急でみられる主な疾患 腎・泌尿器領域. 小児科. 2019; 60(5): 742-747(2019.04)
 - 24 金森透, 石倉健司. 【小児の負荷試験2019】腎機能検査 日本人小児のeGFRの算出法 クレアチニン、シスタチンC、β2ミクログロブリン. 小児内科. 2019; 51(4): 539-541(2019.04)
2. 学会発表
 1. Ishikura K: Epidemiology of CKD and ESKD according to Registry data Data from the Japanese Registry. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 2. Sato M, Ishikura K, Ogura M, Nishi K, Kanamori T, Kamae C, Suzuki R, Murakoshi M, Sako M, Ito Sakamoto S, Kasahara M, Kamei K: Predictors of Kidney and liver morbidity in patients with autosomal recessive polycystic Kidney disease. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 3. Hamasaki Y, Hamada R, Matsumoto S, Muramatsu M, Aya K, Ishikura K, Iijima K: A cross-sectional nationwide survey of congenital and infantile nephrotic syndrome in Japan. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 4. Miura K, Shirai Y, Kunishima S, Ishiguro A, Hamada R, Ishikura K, Hattori M: A nationwide survey of long-term prognosis of epstein syndrome. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 5. Ishimori S, Horinouchi T, Fujimura J, Minamikawa S, Yamamura T, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Ogura M, Kaito H, Nozu K, Kamei K, Ishikura K, Iijima K: Prospective examination of relationship between clinical features and relapse of Nephrotic syndrome after flu vaccines. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 6. Omori T, Kamei K, Nozu K, Ogata K, Takahashi M, Nagano C, Ishikura K, Iijima K, Misawa M: C1q nephropathy in siblings with nphs1 gene mutations. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 7. Nishi K, Ogura M, Kamei K, Kanamori T, Ishiwa S, Okutsu M, Sato M, Ishikura K, Ito S: Strategy for discontinuing steroids in pediatric patients with lupus nephritis: a single center experience. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 8. Terano C, Hamada R, Kaneko T, Honda M, Koichi N, Ishikura K: Epidemiology and treatment protocol of henoch-schönlein purpura nephritis: a Nationwide survey in japan. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 9. Kikunaga K, Hamada R, Inoguchi T, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M: Intelligence quotient in eskd children: comparison between pre-emptive Kidney transplantation and transplantation after dialysis. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 10. Okutsu M, Kamei K, Sato M, Ishiwa S, Kanamori T, Nishi K, Ogura M, Sako M, Ito S, Yoshioka T, Ogata K, Ishikura K: Clinical significance of collapsing variant in childhood focal segmental Glomerulosclerosis. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 11. Tomari , Hamada R, Omori N, Mikami N, Anno A, Shimabukuro W, Shirane S, Inoguchi T, Okuda Y, Terano C, Harada R, Hamasaki , Ishikura K, Hataya H, Honda M: Subepithelial electron-dense deposits do not predict treatment response in C3 Glomerulopathy. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 12. Kamei K, Miyairi I, Shoji K, Ishikura K, Sako M, Nakamura H: National survey of live attenuated vaccines for patients receiving Immunosuppressive agents or biological agents. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 13. Inoguchi T, Hamada R, Anno A, Shimabukuro W, Shirane S, Tomari K, Akamine K, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Hataya H, Ishikura K, Honda M: Presenting clinical features of pediatric renovascular hypertension at diagnosis: a single-center experience from japan.

IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)

14. 石倉健司. 学校検尿:みつかる疾患, 見逃す疾患. 町田市医師会, 町田, 2020年2月
15. 石倉健司. 小児腎領域の希少・難治性疾患とCKDコホート. 北海道小児腎臓病セミナー2019 in Sapporo. 札幌, 2019年11月
16. 石倉健司, 金子徹治. ワンポイント統計学. 北海道小児腎臓病セミナー2019 in Sapporo. 札幌, 2019年11月
17. 藪内智朗, 石和翔, 三浦健一郎, 張田豊, 石塚喜世伸, 神田祥一郎, 佐藤敦志, 磯島豪, 濱田陸, 石倉健司, 五十嵐隆, 服部元史. Lowe 症候群の長期的腎予後に関する検討. 第41回日本小児腎不全学会, 高知, 2019年11月
18. 西健太朗, 小椋雅夫, 金森透, 石和翔, 奥津美夏, 佐藤舞, 佐古まゆみ, 諫山哲哉, 亀井宏一, 伊藤秀一, 伊裕司, 石倉健司. 新生児期に腎機能障害を呈する先天性腎尿路異常においてクレアチニン値は腎機能予後予測に有用か. 第33回日本小児PD・HD研究会, 名古屋, 2019年11月
19. 佐藤舞, 亀井宏一, 石倉健司, 笠原群生. 常染色体劣性多発性嚢胞腎の長期予後 肝移植と腎移植の戦略. 第33回日本小児PD・HD研究会, 名古屋, 2019年11月
20. 奥田雄介, 石倉健司, エラニ・ストレージャ, カム・カランター. 青年期腎移植と初回及びその後複数回の移植腎喪失リスク、死亡の関連. 第55回日本移植学会. 広島2019年10月
21. 石倉健司. 小児のCKDと遺伝性腎疾患－CAKUTを中心に－. 第2回遺伝腎疾患を考える会, 相模原, 2019年10月
22. 濱田陸, 幡谷浩史, 井口智洋, 寺野千香子, 原田涼子, 青木裕次郎, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史. Trends in the incidence and pathology of pedi-atric PD peritonitis: a single center experience spanning 30 years. Peritoneal Dialysis, 名古屋, 2019年9月
23. 奥田雄介, 昆伸也, 石倉健司. 小児透析患者における透析導入時の高血圧リスク因子. 第26回小児高血圧研究会, 東京, 2019年9月
24. 石倉健司. 小児の慢性腎臓病～疫学と腎機能の評価について. 第358日本小児科学会神奈川県地方会, 横浜, 2019年9月
25. 石倉健司. 留意すべき小児の慢性腎疾患と早期発見のための正確な腎機能評価. 神奈川県学校腎疾患管理研究会講演会, 横浜, 2019年9月
26. 亀井宏一, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 西健太朗, 佐藤舞, 小椋雅夫, 石倉健司. 当院のPD導入患者70名の原疾患・導入時年齢・予後. 第64回日本透析医学会学術集会. 横浜, 2019年6月
27. 昆伸也, 中村信也, 西川暁子, 岩波直美, 大熊浩江, 守屋俊介, 河西紀昭, 石倉健司. 当院における小児全身性エリテマトーデスの臨床的検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
28. 出来沙織, 濱田陸, 赤峰敬治, 神垣佑, 白根正一郎, 泊弘毅, 南裕佳, 井口智洋, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 当院におけるネフローゼ状態を呈した紫斑病性腎炎の検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
29. 南裕佳, 濱田陸, 廣瀬文, 白根正一郎, 泊弘毅, 神垣佑, 赤峰敬治, 出来沙織, 井口智洋, 菊永佳織, 寺野千香子, 原田涼子, 石倉健司, 幡谷浩史, 上牧勇, 本田雅敬. 両側肺動脈塞栓症から心肺停止となった難治性頻回再発型ネフローゼ症候群の1例. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
30. 菊永佳織, 濱田陸, 廣瀬文, 白根正一郎, 泊弘毅, 神垣佑, 赤峰敬治, 南裕佳, 出来沙織井口智洋, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬. 小児腎移植患者の知能指数 腎移植前透析の有無による比較. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
31. 奥津美夏, 亀井宏一, 石和翔, 佐藤舞, 金森透, 西健太朗, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 伊藤秀一, 義岡孝子, 緒方謙太郎, 石倉健司. 当院における小児全身性エリテマトーデスの臨床的検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
32. 金森透, 亀井宏一, 西健太朗, 奥津美夏, 石和翔, 佐藤舞, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 河合利尚, 伊藤秀一, 石倉健司. 小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブ投与後のT細胞サブセットの解析129例の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
33. 亀井宏一, 佐藤舞, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 西健太朗, 小椋雅夫, 伊藤秀一, 石倉健司. リツキシマブ単回投与後B細胞枯渇中に再発した難治性ネフローゼ症候群の臨床的特徴. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
34. 石和翔, 佐藤舞, 西健太朗, 金森透, 奥津美夏, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 亀井宏一, 伊藤秀一, 石倉健司. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における重症急性腎障害 単施設62例の解析. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
35. 石森真吾, 堀之内 智子, 藤村順也, 南川将吾, 山村智彦, 松野下夏樹, 神吉直宙, 小椋雅夫, 貝藤裕史, 野津寛大, 亀井宏一, 石倉健司, 飯島一誠. 小児特発性ネフローゼ症候群におけるインフルエンザウイルスワクチン接種とネフローゼ病勢との関連 多施設共同研究. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
36. 石倉健司. 小児腎疾患のガイドラインの現状と今後 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2019. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
37. 三浦健一郎, 白井陽子, 國島伸治, 濱田陸, 石倉健司, 服部元史. エプスタイン症候群の長期予後に関する追跡調査. 第62回日本腎臓病学会学術集会, 名古屋, 2019年6月
38. 石森真吾, 石倉健司, 佐藤舞, 菊永香織, 寺野千香子, 濱崎祐子, 安藤高志, 伊藤秀一, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群全国疫学調査(JP-SHINE study) インフルエンザウイルスワクチンによる再発減少効果. 第62回日本腎臓病学会学術集会, 名古屋, 2019年6月

39. 濱田陸, 幡谷浩史, 泊弘毅, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬. 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療におけるB細胞枯渇と寛解維持の関係. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月
40. 亀井宏一, 佐藤舞, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 西健太朗, 小椋雅夫, 伊秀一, 石倉健司. リツキシマブ単回投与後B細胞枯渇中に再発した難治性ネフローゼ症候群患者の臨床的特徴. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月
41. 石倉健司. 難病診療連携とCKDコホート. 九州小児腎臓病セミナー2019 in Fukuoka, 福岡, 2019年5月
42. 石倉健司, 金子徹治. 論文を読むときも書くときも役に立つ生物統計学. 九州小児腎臓病セミナー2019 in Fukuoka, 福岡, 2019年5月
43. 加納優治, 小椋雅夫, 西健太朗, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 佐藤舞, 亀井宏一, 吉原重美, 石倉健司. IgA血管炎のステロイド依存性の腹部症状にアザチオプリンが有効であった2例. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月
44. 寺野千香子, 幡谷浩史, 久保田亘, 井口智洋, 菊永佳織, 原田涼子, 濱田陸, 濱祐子, 石倉健司, 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122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月
45. 西健太朗, 小椋雅夫, 金森透, 石和翔, 奥津美夏, 佐藤舞, 佐古まゆみ, 諫山哲哉, 亀井宏一, 伊藤秀一, 伊藤裕司, 石倉健司. 新生児期に腎機能障害を呈する先天性腎尿路異常におけるクレアチニン値と腎予後の関係. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月
46. 原田涼子, 菊永佳織, 亀井宏一, 濱田陸, 永田裕子, 寺野千香子, 佐藤舞, 小椋雅夫, 後藤正博, 長谷川行洋, 安藤高志, 幡谷浩史, 石倉健司, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群患者のステロイド治療後副腎機能評価. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月
47. 亀井宏一, 宮入烈, 庄司健介, 佐古まゆみ, 中村秀文, 石倉健司. 免疫抑制薬や生物学的製剤使用下での生ワクチン接種全国実態調査. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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・医学部小児科学・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 公立福生病院・小児科・医員

研究要旨

【研究目的】

低形成・異形成腎患者の早期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を開始した。男児 888 例、女児 1095 例、総人数 1983 例のデータを収集することができた。

「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データを収集し、身長から本邦小児の腎長軸径の平均値を概算する簡易式を作成することができた。今後論文化し、日常診療で使用できるように進めて行く。

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。早期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。多施設（あいち小児保健医療総合センター・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附属病院・東京都立小児総合医療セ

ンター）共同研究で行うこととし、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。

（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。

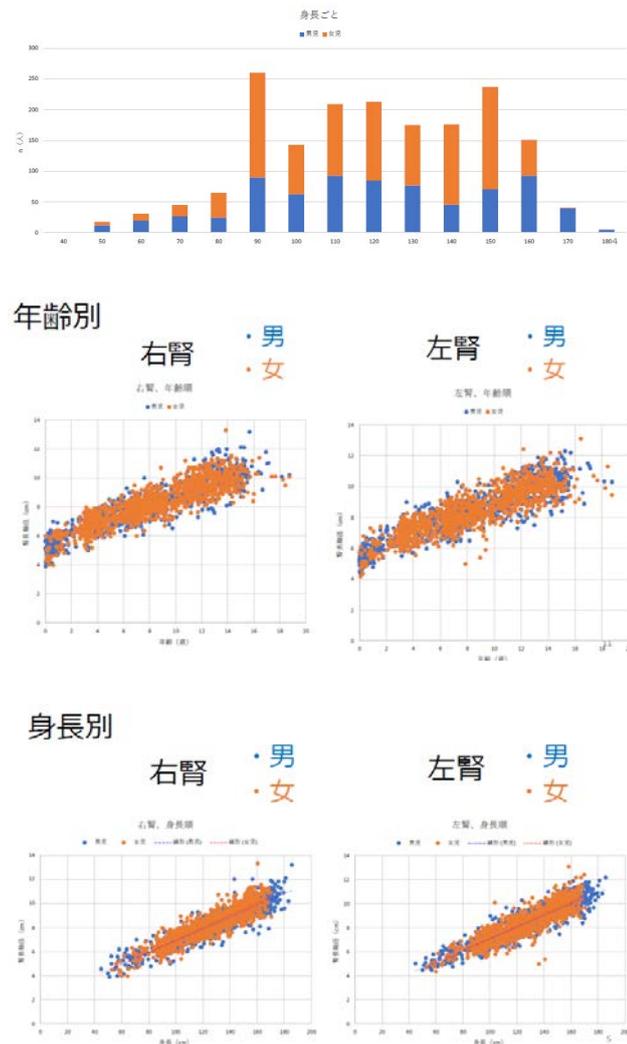
【患者向け情報の公開】

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。前述の7施設で調査を行い、男児888例、女児1095例、総人数1983例のデータを収集することができた。



各身長における腎長軸径は男女でほとんど差を認めなかったが、年齢ごとでは身長のスパートに相当する時期に男女間で差が生じる傾向があった。各年齢・身長とも左腎の長軸径は右腎よりもやや大きい傾向があった。

【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、「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」調査を行った。収集した結果から身長 (cm) を独立変数 (x)、腎長軸径 (cm) を目的変数 (y) として単回帰分析で回帰式が得られた。得られた回帰式より、身長から本邦小児の腎長軸径の平均値を概算する簡易式を作成し、論文化予定である。

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。

E. 結論

本邦小児の超音波測定による腎長径のデータを収集し、腎長軸径の平均値を概算する簡易式が作成された。今後論文化し、日常診療で使用できるよう進めて行く。

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. Saida K, Kamei K, Hamada R, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, Ishikura K. A simple refined approach for renovascular hypertension in children: a ten-year experience. *Pediatr Int.* 2020 Mar 10. [Online ahead of print]
2. Okuda Y, Soohoo M, Ishikura K, Tang Y, Obi Y, Laster M, Rhee CM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children. *Pediatr Nephrol.* 2020 Feb 4. [Epub ahead of print]
3. Gotoh Y, Shishido S, Hamasaki Y, Watarai Y, Hattori M, Miura K, Ishizuka K, Fujita N, Saito K, Nakagawa Y, Hotta K, Hataya H, Hamada R, Sato H, Kitayama H, Ishikura K, Honda M, Uemura O. Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis.* 2020 Feb 28 [Epub ahead of print]
4. Aoki Y, Hamasaki Y, Satoh H, Matsui Z, Muramatsu M, Hamada R, Harada R, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Sakai K, Shishido S: Long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: A single-center experience over the past 34 years in Japan. *Int J Urol.* 27(2):172-178.2020 (2020.2)
5. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, Yamamura T, Sinha A, Bagga A, Hogan J, Dossier C, Vivarelli M, Liu ID, Kamei K, Ishikura K, Saini P, Tullus K. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int.* 2020 Feb;97(2):393-401
6. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2020 Jan;35(1):17-24.
7. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, Hamada R, Morisada N, Iijima K. Inherited salt-losing tubulopathy: an old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int.* 2019 Dec 12. [Epub ahead of print]
8. Kubota M, Osuga Y, Kato K, Ishikura K, Kaneko K, Akazawa K, Yonekura T, Tazuke Y, Ieiri S, Fujino A, Ueno S, Hayashi Y, Yoshino K, Yanai T, Iwai J, Yamaguchi T, Amae S, Yamazaki Y, Sugita Y, Kohno M, Kanamori Y, Bitoh Y, Shinkai M, Ohno Y, Kinoshita Y. Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy, and Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome for the appropriate transitional care of patients. *Surg Today.* 49(12): 985-1002, 2019. (2019.12)
9. Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, Ishimori S, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Sep 24. [Epub ahead of print]
10. Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Hattori M, Ito S, Iijima K: Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol.* 23(9):1119-1129. 2019. (2019.9)
11. Nishi K, Inoguchi T, Kamei K, Hamada R, Hataya H, Ogura M, Sato M, Yoshioka T, Ogata K, Ito S, Nakanishi K, Nozu K, Hamasaki Y, Ishikura K: Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol.* 23(8):1058-1065, 2019
12. Ishiwa S, Sato M, Morisada N, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, Ogura M, Sako M, Kosuga M, Kamei K, Ito S, Nozu K, Iijima K, Ishikura K. Association between the clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and gene mutations: an analysis of 66 patients at a single institution. *Pediatr Nephrol.* 34(8): 1457-1464, 2019. (2019.8)
13. 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.* 103(8): 1655-1662, 2019. (2019.8)
14. Nagano C, Sako M, Kamei K, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Omori T, Nozu K, Iijima K. Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial). *BMC Nephrol.* 2019 Aug

- 2;20(1):293.
15. Kiuchi Z, Ogura M, Sato M, Kamei K, Ishikura K, Abe J, Ito S: No preventive or therapeutic efficacy of infliximab against macrophage activation syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*, 48(3). (2019.4)
 16. 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: & for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC). Lisinopril versus lisinopril and losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study). *Pediatr Nephrol* 2019 ; 34(5): 837-846
 17. 西田幹子, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 石倉健司. スペシャリストに聞く!小児透析看護・指導のコツ 母子の愛着形成に着目した乳児期にあるPD患者の看護. 日本小児PD・HD研究会雑誌. 2019; 31: 17-21(2019).
 18. 金森透, 亀井宏一, 西健太朗, 奥津美夏, 石和翔, 佐藤舞, 小椋雅夫, 伊藤秀一, 中西啓太, 野津 寛大, 飯一誠, 石倉健司. 無症候性蛋白尿の精査でWT1遺伝子異常が判明した17歳女児例. 日本小児腎不全学会雑誌(1341-5875). 2019; 39: 207-210(2019.07)
 19. 亀井宏一, 佐藤舞, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 西 健太朗, 小椋雅夫, 澤井俊宏, 奥田雄介, 義岡孝子, 緒方謙太郎, 石倉健司. 半月体形成性腎炎を呈したC3腎炎の4歳女児. 日本小児腎不全学会雑誌 . 2019; 39: 119-122(2019.07)
 20. 塚口裕康, 石倉健司. 指定難病ペディア2019【個別の指定難病 腎・泌尿器系 ギャロウェイ・モワト症候群【指定難病219】. 日本医師会雑誌. 2019; 148(1): S251(2019.06)
 21. 三浦健一郎, 佐古まゆみ, 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. IgA腎症と微小変化型ネフローゼ症候群の診療ガイドラインの認知度と活用状況に関するアンケート調査の報告. 日本腎臓学会誌. 2019; 61(2): 51-57(2019.03)
 22. 西健太朗, 堀川玲子, 石倉健司. 【内分泌症候群(第3版)-その他の内分泌疾患を含めて-】性機能低下を伴う遺伝性(先天性)症候群 Denys-Drash症候群. 日本臨床(0047-1852)別冊内分泌症候群IV. 2019; :480-483(2019.03)
 23. 金森透. 長谷川雄一, 石倉健司. 【小児 一次救急マニュアル-帰宅可能か?二次救急か?判断のための手引き-】 一次救急でみられる主な疾患 腎・泌尿器領域. 小児科. 2019; 60(5): 742-747(2019.04)
 24. 金森透, 石倉健司. 【小児の負荷試験2019】腎機能検査 日本人小児のeGFRの算出法 クレアチニン、シスタチンC、 β 2ミクログロブリン. 小児内科 . 2019; 51(4): 539-541(2019.04)
 25. 三上直朗, 濱田陸, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 榑原裕史, 寺川敏郎, 幡谷浩史, 本田雅敬. 低形成・異形成腎における尿路感染急性期の腎臓超音波診断の限界と遠隔期評価. 日本小児科学会雑誌. 2020;124(1):31-37
 26. 出来沙織, 大森教雄, 寺野千香子, 南裕佳, 徳永孝史, 齊藤綾子, 井口智洋, 菊永佳織, 三上直朗, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 後天性Gitelman症候群による代謝性アルカローシスを合併したSjogren症候群の女子例. 日本小児体液研究会誌. 2019;11:13-17
2. 学会発表
 1. Ishikura K: Epidemiology of CKD and ESKD according to Registry data Data from the Japanese Registry. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 2. Sato M, Ishikura K, Ogura M, Nishi K, Kanamori T, Kamae C, Suzuki R, Murakoshi M, Sako M, Ito Sakamoto S, Kasahara M, Kamei K: Predictors of Kidney and liver morbidity in patients with autosomal recessive polycystic Kidney disease. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 3. Hamasaki Y, Hamada R, Matsumoto S, Muramatsu M, Aya K, Ishikura K, Iijima K: A cross-sectional nationwide survey of congenital and infantile nephrotic syndrome in Japan. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 4. Miura K, Shirai Y, Kunishima S, Ishiguro A, Hamada R, Ishikura K, Hattori M: A nationwide survey of long-term prognosis of epstein syndrome. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 5. Ishimori S, Horinouchi T, Fujimura J, Minamikawa S, Yamamura T, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Ogura M, Kaito H, Nozu K, Kamei K, Ishikura K, Iijima K: Prospective examination of relationship between clinical features and relapse of Nephrotic syndrome after flu vaccines. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 6. Omori T, Kamei K, Nozu K, Ogata K, Takahashi M, Nagano C, Ishikura K, Iijima K, Misawa M: C1q nephropathy in siblings with nphs1 gene mutations. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 7. Nishi K, Ogura M, Kamei K, Kanamori T, Ishiwa S, Okutsu M, Sato M, Ishikura K, Ito S: Strategy for discontinuing steroids in pediatric patients with lupus nephritis: a single center experience. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 8. Terano C, Hamada R, Kaneko T, Honda M, Koichi N, Ishikura K: Epidemiology and treatment protocol of henoch-schönlein purpura nephritis: a Nationwide survey in japan. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 9. Kikunaga K, Hamada R, Inoguchi T, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M: Intelligence quotient in eskd children: comparison between pre-emptive Kidney transplantation and transplantation after

- dialysis. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
10. Okutsu M, Kamei K, Sato M, Ishiwa S, Kanamori T, Nishi K, Ogura M, Sako M, Ito S, Yoshioka T, Ogata K, Ishikura K: Clinical significance of collapsing variant in childhood focal segmental Glomerulosclerosis. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 11. Tomari , Hamada R, Omori N, Mikami N, Anno A, Shimabukuro W, Shirane S, Inoguchi T, Okuda Y, Terano C, Harada R, Hamasaki , Ishikura K, Hataya H, Honda M: Subepithelial electron-dense deposits do not predict treatment response in C3 Glomerulopathy. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 12. Kamei K, Miyairi I, Shoji K, Ishikura K, Sako M, Nakamura H: National survey of live attenuated vaccines for patients receiving Immunosuppressive agents or biological agents. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 13. Inoguchi T, Hamada R, Anno A, Shimabukuro W, Shirane S, Tomari K, Akamine K, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Hataya H, Ishikura K, Honda M: Presenting clinical features of pediatric renovascular hypertension at diagnosis: a single-center experience from Japan. IPNA2019, 2019. Venice. (2019.10)
 14. 石倉健司. 学校検尿：みつかると見逃す疾患. 町田市医師会, 町田, 2020年2月
 15. 石倉健司. 小児腎領域の希少・難治性疾患とCKDコホート. 北海道小児腎臓病セミナー2019 in Sapporo. 札幌, 2019年11月
 16. 石倉健司, 金子徹治. ワンポイント統計学. 北海道小児腎臓病セミナー2019 in Sapporo. 札幌, 2019年11月
 17. 藪内智朗, 石和翔, 三浦健一郎, 張田豊, 石塚喜世伸, 神田祥一郎, 佐藤敦志, 磯島豪, 濱田陸, 石倉健司, 五十嵐隆, 服部元史. Lowe 症候群の長期的腎予後に関する検討. 第41回日本小児腎不全学会, 高知, 2019年11月
 18. 西健太郎, 小椋雅夫, 金森透, 石和翔, 奥津美夏, 佐藤舞, 佐古まゆみ, 諫山哲哉, 亀井宏一, 伊藤秀一, 伊裕司, 石倉健司. 新生児期に腎機能障害を呈する先天性尿路異常においてクレアチニン値は腎機能予後予測に有用か. 第33回日本小児PD・HD研究会, 名古屋, 2019年11月
 19. 佐藤舞, 亀井宏一, 石倉健司, 笠原群生. 常染色体劣性多発性嚢胞腎の長期予後 肝移植と腎移植の戦略. 第33回日本小児PD・HD研究会, 名古屋, 2019年11月
 20. 奥田雄介, 石倉健司, エラニ・ストレージャ, カム・カラント. 青年期腎移植と初回及びその後複数回の移植腎喪失リスク、死亡の関連. 第55回日本移植学会. 広島2019年10月
 21. 石倉健司. 小児のCKDと遺伝性腎疾患－CAKUTを中心に－. 第2回遺伝腎疾患を考える会, 相模原, 2019年10月
 22. 濱田陸, 幡谷浩史, 井口智洋, 寺野千香子, 原田涼子, 青木裕次郎, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史. Trends in the incidence and pathology of pedi-atric PD peritonitis: a single center experience spanning 30 years. Peritoneal Dialysis, 名古屋, 2019年9月
 23. 奥田雄介, 昆伸也, 石倉健司. 小児透析患者における透析導入時の高血圧リスク因子. 第26回小児高血圧研究会, 東京, 2019年9月
 24. 石倉健司. 小児の慢性腎臓病～疫学と腎機能の評価について. 第358日本小児科学会神奈川県地方会, 横浜, 2019年9月
 25. 石倉健司. 留意すべき小児の慢性腎疾患と早期発見のための正確な腎機能評価. 神奈川県学校腎疾患管理研究会講演会, 横浜, 2019年9月
 26. 亀井宏一, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 西健太郎, 佐藤舞, 小椋雅夫, 石倉健司. 当院のPD導入患者70名の原疾患・導入時年齢・予後. 第64回日本透析医学会学術集会. 横浜, 2019年6月
 27. 昆伸也, 中村信也, 西川暁子, 岩波直美, 大熊浩江, 守屋俊介, 河西紀昭, 石倉健司. 当院における小児全身性エリテマトーデスの臨床的検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
 28. 出来沙織, 濱田陸, 赤峰敬治, 神垣佑, 白根正一郎, 泊弘毅, 南裕佳, 井口智洋, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 当院におけるネフローゼ状態を呈した紫斑病性腎炎の検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
 29. 南裕佳, 濱田陸, 廣瀬文, 白根正一郎, 泊弘毅, 神垣佑, 赤峰敬治, 出来沙織, 井口智洋, 菊永佳織, 寺野千香子, 原田涼子, 石倉健司, 幡谷浩史, 上牧勇, 本田雅敬. 両側肺動脈塞栓症から心肺停止となった難治性頻回再発型ネフローゼ症候群の1例. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
 30. 菊永佳織, 濱田陸, 廣瀬文, 白根正一郎, 泊弘毅, 神垣佑, 赤峰敬治, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬. 小児腎移植患者の知能指数 腎移植前透析の有無による比較. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
 31. 奥津美夏, 亀井宏一, 石和翔, 佐藤舞, 金森透, 西健太郎, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 伊藤秀一, 義岡孝子, 緒方謙太郎, 石倉健司. 当院における小児全身性エリテマトーデスの臨床的検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
 32. 金森透, 亀井宏一, 西健太郎, 奥津美夏, 石和翔, 佐藤舞, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 河合 利尚, 伊藤秀一, 石倉健司. 小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブ投与後のT細胞サブセットの解析129例の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
 33. 亀井宏一, 佐藤舞, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 西健太郎, 小椋 雅夫, 伊藤 秀一, 石倉 健司. リツキシマブ単回投与後B細胞枯渇中に再発した難治性ネフローゼ症候群の臨床的特徴. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
 34. 石和翔, 佐藤舞, 西健太郎, 金森透, 奥津美夏,

- 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 亀井宏一, 伊藤秀一, 石倉健司ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における重症急性腎障害 単施設62例の解析. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
35. 石森真吾, 堀之内 智子, 藤村順也, 南川将吾, 山村智彦, 松野下夏樹, 神吉直宙, 小椋雅夫, 貝藤裕史, 野津寛大, 亀井宏一, 石倉健司, 飯島一誠. 小児特発性ネフローゼ症候群におけるインフルエンザウイルスワクチン接種とネフローゼ病勢との関連 多施設共同研究. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
 36. 石倉健司. 小児腎疾患のガイドラインの現状と今後 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2019. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月
 37. 三浦健一郎, 白井陽子, 國島伸治, 濱田陸, 石倉健司, 服部元史. エプスタイン症候群の長期予後に関する追跡調査. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月
 38. 石森真吾, 石倉健司, 佐藤舞, 菊永香織, 寺野千香子, 濱崎祐子, 安藤高志, 伊藤秀一, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群全国疫学調査(JP-SHINE study) インフルエンザウイルスワクチンによる再発減少効果. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月
 39. 濱田陸, 幡谷浩史, 泊弘毅, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬. 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療におけるB細胞枯渇と寛解維持の関係. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月
 40. 亀井宏一, 佐藤舞, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 西健太郎, 小椋雅夫, 伊秀一, 石倉 健司. リツキシマブ単回投与後B細胞枯渇中に再発した難治性ネフローゼ症候群患者の臨床的特徴. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月
 41. 石倉健司. 難病診療連携とCKDコホート. 九州小児腎臓病セミナー2019 in Fukuoka, 福岡, 2019年5月
 42. 石倉健司, 金子徹治. 論文を読むときも書くときも役に立つ生物統計学. 九州小児腎臓病セミナー2019 in Fukuoka, 福岡, 2019年5月
 43. 加納優治, 小椋雅夫, 西健太郎, 金森透, 奥津美夏, 石和翔, 佐藤舞, 亀井宏一, 吉原重美, 石倉健司. IgA血管炎のステロイド依存性の腹部症状にアザチオプリンが有効であった2例. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月
 44. 寺野千香子, 幡谷浩史, 久保田亘, 井口智洋, 菊永佳織, 原田涼子, 濱田陸, 濱祐子, 石倉 健司, 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122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月
 45. 西健太郎, 小椋雅夫, 金森透, 石和翔, 奥津美夏, 佐藤舞, 佐古まゆみ, 諫山哲哉, 亀井宏一, 伊藤秀一, 伊藤裕司, 石倉健司. 新生児期に腎機能障害を呈する先天性腎尿路異常におけるクレアチニン値と腎予後の関係. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月
 46. 原田涼子, 菊永佳織, 亀井宏一, 濱田陸, 永田裕子, 寺野千香子, 佐藤舞, 小椋雅夫, 後藤正博, 長谷川行洋, 安藤高志, 幡谷 浩史, 石健司, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群患者のステロイド治療後副腎機能評価. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月
 47. 亀井宏一, 宮入烈, 庄司健介, 佐古まゆみ, 中村秀文, 石倉健司. 免疫抑制薬や生物学的製剤使用下での生ワクチン接種全国実態調査. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月
 48. 濱田陸, 佐藤裕之, 青木裕次郎, 原田涼子, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 本田雅敬, 幡谷浩史. 維持腹膜透析を経ずに腎移植を行うことができたCNFの1例. 第53回日本臨床腎移植学会, 東京, 2020年2月21日
 49. 案納あつこ, 濱田陸, 島袋渡, 白根正一郎, 泊弘毅, 赤峰敬治, 井口智洋, 寺野千香子, 原田涼子, 幡谷浩史, 本田雅敬. 腎予後予測におけるCr-eGFRと血清クレアチニンの逆数の乖離. 第41回日本小児腎不全学会, 高知, 2019年11月28~29日
 50. 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児腎疾患のEBMの進歩と移行医療 EBMに即した小児慢性腎臓病の管理. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月21~23日
 51. 菊永佳織, 濱田陸, 廣瀬文, 白根正一郎, 泊弘毅, 神垣佑, 赤嶺敬治, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬. 小児腎移植患者の知能指数: 腎移植前透析の有無による比較. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月6~8日
 52. 菊永佳織, 原田涼子. 先天性腎尿路異常 (CAKUT). 九州小児腎臓病セミナー2019 in Fukuoka, 福岡, 2019年5月11日
 53. 原田涼子, 菊永佳織, 亀井宏一, 濱田陸, 永田裕子, 寺野千香子, 佐藤舞, 小椋雅夫, 後藤正博, 長谷川行洋, 安藤高志, 幡谷浩史, 石倉健司, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群患者のステロイド治療後副腎機能評価. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月19~21日
- 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・モワト症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成と小児慢性腎臓病・小児腎領域指定難病の全国調査体制の構築に関する研究

研究分担者 上村 治 一宮医療療育センター・医局・センター長

研究要旨

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。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、これをもとに医療者向け診療ガイド、患者向けパンフレット・webを作成し、疾患の普及・啓発への準備を進めた。

【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。これをもとに医療者向け診療ガイド、患者向けパンフレット・Webを作成した。

【結果】

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。医療者向け診療ガイド、患者向けのパンフレット・Webの作成を行ったため、これにより疾患の普及・啓発を進めていく。

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。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、これをもとに医療者向け診療ガイド、患者向けパンフレット・webを作成し、疾患の普及・啓発への準備を進めた。

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・モフ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、医療者向けガイド、患者向けのガイド・webを作成した。

（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・モフ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・モフ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・モフ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/g Cr、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。

E. 結論

ギャロウェイ・モフ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。

論文調査と全国診療実態調査をもとに、医療者向け診療ガイド・患者向けパンフレット・Webの作成を行ったため、今後これらを用いて疾患の普及・啓発を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 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.* 2019; 23: 180-186.
2. 後藤 芳充, 笠置 俊希, 真島 久和, 笠原 克明, 田中 一樹, 日比野 聡, 藤田 直也, 上村 治. ウリナスタチンのIgA血管炎に対する紫斑病性腎炎発症予防効果と安全性. *日児誌.* 2019; 123: 1377-1381.
3. 山田 拓司, 藤田 直也, 山川 聡, 後藤 芳充, 牛嶋 克実, 金原 有里, 上村 治. 多剤併用療法前にステロイドパルス療法を施行した小児IgA腎症の腎予後に関する検討. *日児腎誌.* 2019; 32: 16-23.

2. 学会発表

1. 上村治. 誰でもわかる小児の腎機能評価. 第20回東海小児リウマチ・膠原病研究会 2019.2.23.名古屋.
2. 上村治. 腎臓病学校検診の現状と慢性腎臓病対策—移行支援を含めて—. 小児CKD（慢性腎臓病）対策講習会. 2019.8.30.名古屋.
3. 上村治. 極低出生体重児における慢性腎臓病発症リスクの検討—全国疫学調査—. 第10回日本小児CKDグループ（P-CKD study）会議. 2019.9.29. 東京.

（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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

エプスタイン症候群及びロウ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・准教授
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、予後不良な *MYH9* 遺伝子頭部変異例を含め、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。ロウ症候群では、69 例中 48 例に遺伝子解析が施行され、うち 45 例 (94%) に *OCRL* 遺伝子変異を認めた。遺伝子変異と臨床像に明らかな相関はなかった。年齢と推定糸球濾過量 (eGFR) は負の相関を示し ($r^2=0.64$, $p<0.0001$)、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 阻害薬による治療に関しては、今後より早期の開始や用量の検討を含めた、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、腎移植ともに有用と考えられた。ロウ症候群における成人を含む腎機能の解析はこれまで報告がなく、重要な知見と考えられる。

【結論】

エプスタイン症候群の *MYH9* 遺伝子頭部変異例を含めた RAS 阻害薬の腎機能障害抑制効果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、診療の手引き作成の基礎的情報を得た。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。

A. 研究目的

エプスタイン症候群は巨大血小板をともなう血小板減少症、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。本研究にて診断基準を策定したが、長期予後を含めた臨床像の詳細は明らかになっていない。本研究では、診療の手引きやホームページ作成に資する情報収集のために、成人後の腎機能の推移を含めた長期の臨床像の解析と遺伝子解析を行う。

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45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、腎機能障

害進展に関わる因子について検討した。さらに、遺伝子解析の希望のある症例で遺伝子解析を行い、遺伝子型と臨床像の解析を行った。

データは中央値（四分位範囲）で記載した。（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380B）。

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45例を調査対象とした。45例中、33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た。内訳は15例(45%)がR702変異、5例(15%)がS96変異、6例(18%)がD1424変異、2例(6%)がE1841変異、2例(6%)がR1165変異、2例(6%)がE1066-A1072del、1例(3%)がN93変異であった。13例で腎生検が施行され、組織像は5例がFSGS、2例が膜性増殖性糸球体腎炎、2例がメサンギウム増殖性腎炎、1例がIgA腎症、1例が微小糸球体変化であった。

当初の診断名は、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）22例、エプスタイン症候群8例、May-Hegglin異常症4例、ITP+アルポート症候群2例、その他4例、不明5例であった。

頭部変異（R702変異とS96変異）の20例とそれ以外の変異の13例の比較では、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は18歳(16-19歳)、それ以外の変異例は56歳(20-75歳)であった（Wilcoxon, $p = 0.04$ ）。全45例中、RAS阻害薬は25例に導入された。RAS阻害薬の開始時の年齢は14歳(11-28歳)、蛋白尿は0.91 (0.48-0.94) g/gCr、血清Cr 0.61 (0.49-1.02) mg/dLであった。RAS阻害薬導入の有無による腎生存率に有意差はなかった（図1, log rank, $p = 0.75$ ）。頭部変異例20例の解析では、RAS阻害薬導入は13例で、RAS阻害薬の開始時年齢は11歳(5-13歳)、蛋白尿は0.52 (0.31-0.82) g/gCr、血清Cr 0.50 (0.43-0.60) mg/dLであった。RAS阻害薬の有無による腎生存率に有意差はなかった（log rank, $p = 0.18$ ）。

透析導入となったのは16例で、血液透析が15例、腹膜透析が5例（両方施行が4例）であった。透析導入年齢はそれぞれ21歳（19-37歳）、26歳（20-27歳）であった。導入時の合併症については、回答のあった5例において、輸血を要する出血は認めなかった。6.0(1.8-15.3)年の観察期間で、死亡

は2例、腎移植を行ったのが6例であった。

腎移植は全9例で施行され、移植時年齢は20歳（17-22歳）であった。うち、頭部変異例が8例であった。移植時の目標血小板数は、回答のあった7例中4例で10万/ μ L以上であった。赤血球輸血を要する出血は回答のあった8例中5例に認めた。4.5年（3.3-6.5年）の観察期間で、グラフトロスはなく、全例生存していた。

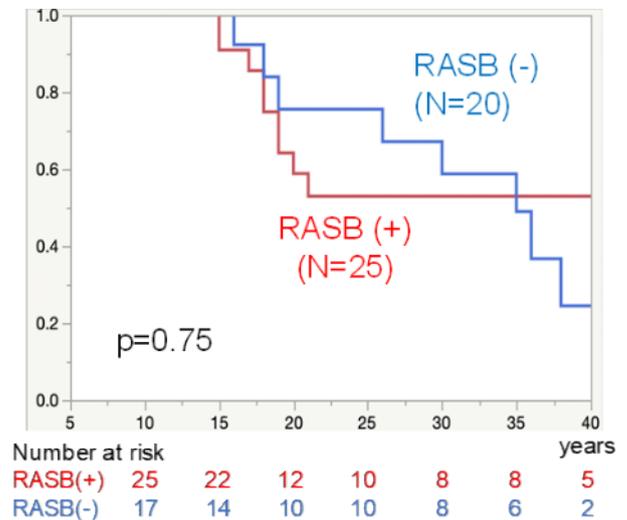


図1 エプスタイン症候群におけるRAS阻害薬の有無による腎生存率

(2)ロウ症候群

追加調査および新規症例の集積により、69例のeGFRが検討可能であった。全例男性で、年齢の中央値は12歳（IQR 6-27）であった。年齢とeGFRは強い負の相関を示し（ $r^2 = 0.64$, $p < 0.0001$ ）、30-40代で末期腎不全に至る例が多いことが示唆された（図2）。腎石灰化や腎尿路結石の有無によるeGFR低下速度の差はみられなかった。末期腎不全（慢性腎臓病ステージ5、eGFR 15 mL/min/1.73m²未満）に至ったのは5名で、うち3名で腎代替療法が行われ、その内訳は血液透析2名、腎移植1名であった。

遺伝子解析は48例で施行され、うち45例(94%)にOCRL遺伝子変異が同定された。このうち、詳細が判明しているのが41例で、ミスセンス変異13例、ナンセンス変異6例、スプライスサイト変異2例、フレームシフト変異12例で、いずれも既報通りにエクソン8以降の変異であった。残りの8例は広範囲欠失であった。遺伝子変異部位と臨床像に明らかな相関はみられなかった。

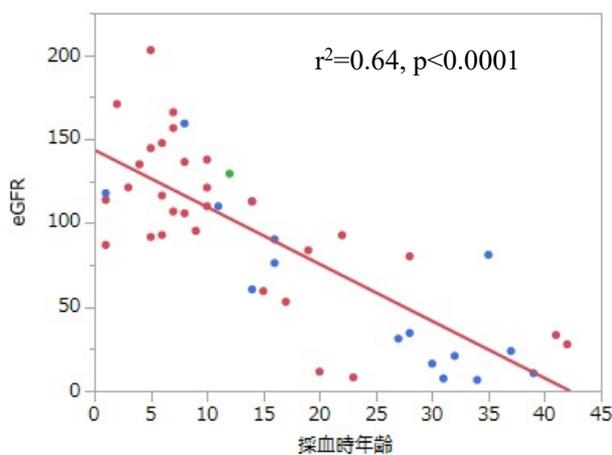


図2 ロウ症候群の年齢と eGFR の関係

これらの知見をもとに、研究班ホームページにおいて患者向け・医療従事者向け情報を発信する準備を調えた。

D. 考察

エプスタイン症候群を代表とする *MYH9* 異常症では、頭部変異 (R702変異およびS96変異) の症例において表現型が重症であり、腎予後が不良であることが判明している。RAS阻害薬による治療が試みられているものの、腎機能障害の進行を抑制するための治療は確立していない。本調査では全体の症例においても、頭部変異の症例においても、RAS阻害薬使用の有無による腎生存曲線に有意差はみられなかった。ただし、蛋白尿が中央値で0.91 g/gCrになってからの治療開始であり、より早期の治療介入を行った場合の解析、用量の検討、そして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、腎移植ともに重大な合併症なく比較的安全に施行されており、いずれの治療も選択肢となりうると思われた。これらの知見は、診療の手引き作成の基本的資料になると考えられる。

ロウ症候群の遺伝子解析と臨床像の解析は国際的にも報告されている (Zaniew, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2016)。しかし、小児期に限られたコホートであり、成人後の腎機能の推移については検討されていない。今回の検討では小児から成人期に至るまでの年齢によるeGFRの推移を解析することができた。その結果、年齢とeGFRは強い負の相関を示し、30-40代において末期腎不全に至る例が多いことが示唆された。遺伝子変異の部位による臨床像の違いは明らかではなく、既報と同様であった。今後これらの解析結果を診療の手引き作成の基盤とするとともに、ホームページにおいて疾患診断の啓発、情報提供に努める必要がある。

E. 結論

エプスタイン症候群の本邦におけるRAS阻害薬の影響を含めた腎予後および腎代替療法のアウトカムを解析した。また、ロウ症候群の成人後を含めたeGFR推移を示し、遺伝子型との関連性を解析した。今後、これらの情報を診療の手引き作成の基盤とする予定である。

F. 研究成果の公表

1. 論文発表
1. Gotoh Y, Shishido S, Hamasaki Y, Watarai Y, Hattori M, Miura K, Ishizuka K, Fujita N, Saito K, Nakagawa Y, Hotta K, Hataya H, Hamada R, Sato H, Kitayama H, Ishikura K, Honda M, Uemura O, On Behalf of the Pediatric Kidney Transplantation Society for Research: Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection. *Transplant Infect Dis* e13271. <https://doi.org/10.1111/tid.13271>, 2020
2. Miura K, Sato Y, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Nawashiro Y, Hisano M, Imamura H, Miyai T, Sakamoto S, Kasahara M, Fuchinoue S, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M: Individualized concept for the treatment of autosomal recessive polycystic kidney disease with end-stage renal disease. *Pediatric Transplantation* e13690 doi.org/10.1111/ptr.13690, 2020
3. Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M: Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatric Transplantation* 24:e13656, 2020
4. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishiduka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M: Deletion in the cobalamin synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Journal of the American Society of Nephrology* 31: 139-147, 2020
5. Sato Y, Ochiai R, Ishizaki Y, Nishida T, Miura K, Taki A, Tani Y, Naito M, Takahashi Y, Yaguchi-Saito A, Hattori M, Nakayama T: Validation of the Japanese Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) *Pediatrics International* 62: 221-228, 2019
6. Sawada A, Unagami K, Horita S, Kawanishi K, Okumi M, Taneda S, Ishida H, Hattori M, Tanabe K, Honda K, Uchida K, Shimizu A, Koike J, Nitta K, Nagashima Y: The fate of full-house immunofluorescence staining in renal allograft: A case report. *Pathology International* 69: 655-660, 2019
7. Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Ito S, Hattori M, Iijima K: Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clinical and Experimental Nephrology* 23: 1119-1129, 2019
8. Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R,

- Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Ando T, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A: Nonosmotic secretion of ADH and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 62:363-370, 2020
9. Shirai Y, Miura K, Shimizu S, Hattori M, Shimizu N: Risk factors for hyponatremia after administration of hypotonic fluids. *Pediatr Int* 61: 1239-1243, 2019
10. Ban H, Miura K, Ishizuka K, Kaneko N, Taniguchi Y, Nagasawa T, Shirai Y, Yabuuchi T, Takagi Y, Goto A, Hattori M: Clinical characteristics of *Campylobacter* enteritis after pediatric renal transplantation: A retrospective analysis from single center. *Transplant Infectious Disease* 21: e13040, 2019
11. Sugawara Y, Kato H, Yoshida Y, Fujisawa M, Kokame K, Miyata T, Akioka Y, Miura K, Hattori M, Nangaku M: Novel CFHR2-CFHR1 Hybrid in C3 Glomerulopathy Identified by Genomic Q1 Structural Variation Analysis. *Kidney International Reports* 4: 1759-1762, 2019
12. Hirano D, Inoue E, Sako M, Ashida A, Honda M, Takahashi S, Iijima K, Hattori M on behalf of the Japanese Society of Pediatric Nephrology: Clinical characteristics at the renal replacement therapy initiation of Japanese pediatric patients: a nationwide cross-sectional study. *Clinical and Experimental Nephrology* doi: 10.1007/s10157-019-01788-5, 2019
13. Rossanti R, Shono A, Miura K, Hattori M, Yamamura T, Nakanishi K, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Kaito H, Nagase H, Morisada N, Asanuma K, Matsuo M, Nozu K, Iijima K: Molecular assay for an intronic variant in NUP93 that causes steroid resistant nephrotic syndrome. *Journal of Human Genetics* 64: 673-679, 2019
14. Hashimoto T, Harita Y, Takizawa K, Urae S, Ishiduka K, Miura K, Horita S, Tamiya G, Ishida H, Mitsui T, Hayasaka K, Hattori M: In vivo expression of NUP93 and its alteration by NUP93 mutations causing focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International Reports* 4: 1312-1322, 2019
15. Okonogi H, Kawamura T, Joh K, Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, Tsuboi N, Hirano K, Matsushima M, Yokoo T, Horikoshi S, Suzuki Y, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Hisano S, Shimizu A, Kimura K, Maruyama S, Matsuo S, Tomino Y, for The Special IgA Nephropathy Study Group: A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. *Clinical and Experimental Nephrology* 23: 16-25, 2019
16. Sawada A, Kawanishi K, Horita S, Omoto K, Okumi M, Shimizu T, Taneda S, Fuchinoue S, Ishida H, Honda K, Hattori M, Tanabe K, Koike J, Nagashima Y, Nitta K: Monoclonal immunoglobulin G deposits on tubular basement membrane in renal allograft: is this significant for chronic allograft injury? *Nephrology Dialysis Transplantation* 34: 711-717, 2019
17. 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: 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. *日本臨床腎移植学会雑誌* 7: 96-98, 2019
18. 高木陽子、三浦健一郎、谷口洋平、飯田貴也、長澤武、伴英樹、白井陽子、藪内智朗、金子直人、石塚喜世伸、高岡美也子、服部元史: *Roseomonas* 属による腹膜透析関連腹膜炎を呈した一例. *日本小児腎不全学会雑誌* 39: 246-249, 2019
19. 久富隆太郎、三浦健一郎、飯田貴也、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、宮井貴之、角田洋一、奥見雅由、田邊一成、服部元史: 生体腎移植後に石灰化を伴う尿管壊死を来した1例. *日本小児腎不全学会雑誌* 39: 242-245, 2019
20. 高木陽子、三浦健一郎、奥見雅由、谷口洋平、飯田貴也、長澤武、伴英樹、白井陽子、藪内智朗、金子直人、石塚喜世伸、石井徹子、森田賢、高岩正典、田邊一成、服部元史: 移植後腎動脈狭窄による高血圧と腎機能障害を呈した一例. *日本小児腎不全学会雑誌* 39:184-187, 2019
21. 山元綾子、今村秀明、此元隆雄、上村敏行、賀本敏行、石塚喜世伸、服部元史、清水朋一、石田英樹、田邊一成、盛武浩: 生体腎移植後の移植腎尿管結石反復例. *日本小児腎不全学会雑誌* 39: 180-183, 2019
22. 伴英樹、三浦健一郎、石塚喜世伸、飯田貴也、谷口洋平、長澤武、白井陽子、金子直人、藪内智朗、高木陽子、服部元史: 小児腎移植後サイトメガロウイルス日和見感染の臨床的特徴と移植腎機能に及ぼす影響. *日本小児科学会雑誌* 123: 727-733, 2019
23. 服部元史: 小児 ARPKD に対する腎代替療法. *腎と透析* 87: 770-775, 2019
24. 服部元史: 本邦小児腎移植の移植成績と課題. *日本小児腎不全学会雑誌* 39: 43-49, 2019

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 琉球大学・大学院医学研究科・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、講演等を実施し、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ます。「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を上梓しMindsにも収載され、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

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。

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定してより精度のたかい診断基準を作製し、その診断基準により本邦初の患者数調査を実施した。さらにそのデータの詳細な解析を行い、本疾患の現状を明らかにした。その後、指定難病認定等にも堪え得る診断基準とするため診断基準を改訂した。この診断基準は日本小児腎臓病学会の認定を受けている。

本研究班の目的の大きな柱の一つである診療ガイドライン作成について、平成29年6月13日に「アルポート症候群診療ガイドライン2017」を上梓して

おり、平成30年7月10日にMindに収載された。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作製しており、その診断基準に基づき全国のアルポート症候群患者を対象とするアンケート調査を実施した。その結果なども含め、「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各地で講演を実施し、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)
常染色体優勢型	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。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各地で講演し、アルポート症候群について啓発した。

D. 考察

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たと考える。

さらに、患者や家族向けの資料の作成、医師に向けた講演などの活動により、本疾患に付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。

近年、次世代シーケンサーの普及により、アルポート症候群の遺伝子解析が積極的に実施されるにつれ、かつては良性家族性血尿と呼ばれた家系の患者の相当部分がIV型コラーゲン遺伝子バリエーションヘテロ接合体によるものであることが判明し、アルポート症候群であると考えられるようになってきた。これらの家系で腎不全が発生することがあり、以前から議論のあった常染色体優性型アルポート症候群という概念が確立するにいたっている。これらの家系では、患者は成人期に腎不全にいたるため成人対応診療科における啓発が重要となる。このようにアルポート症候群においては概念が変化してきており、それを踏まえた対策が求められる。

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、本疾患啓発に貢献した。

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。

本症候群においては概念が変化しており、それを踏まえた対策が求められる。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

- 1) Yamamura T, Nozu K, Minamikawa S, Horinouchi T, Sakakibara N, Nagano C, Aoto Y, Ishiko S, Nakanishi K, Shima Y, Nagase H, Rossanti R, Ye MJ, Nozu Y,

Ishimori S, Morisada N, Kaito H, Iijima K. Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Sep;7(9):e883.

- 2) Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Morisada N, Ishiko S, Aoto Y, Nagase H, Takeda H, Rossanti R, Kaito H, Matsuo M, Iijima K. Determination of the pathogenicity of known COL4A5 intronic variants by in vitro splicing assay. *Sci Rep.* 2019 Sep 3;9(1):12696.
- 3) Imafuku A, Nozu K, Sawa N, Nakanishi K, Ubara Y. How to resolve confusion in the clinical setting for diagnosis of heterozygous COL4A3 or COL4A4 gene variants? Discussion and suggestions from nephrologists. *Clin Exp Nephrol* (in press)

2. 学会発表

- 1) 中西浩一〈ワークショップ〉小児腎疾患のガイドラインの現状と今後「アルポート症候群」. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会 2019.6.8 大阪
- 2) 中西浩一. 〈シンポジウム11〉アルポート症候群～新たな展開～「アルポート症候群総論」. 第62回日本腎臓学会学術総会 2019.6.22 名古屋
- 3) 中西浩一〈講演〉アルポート症候群～Fusion of Bench and Bed～. 第1256回関西医科大学小児科 水曜勉強会 2019.9.4 大阪
- 4) 中西浩一〈教育講演〉アルポート症候群を中心とした小児科領域の遺伝子診断. 第14回九州遺伝子診断研究会 2019.11.30 沖縄 (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
該当無し
2. 実用新案登録
該当無し
3. その他
該当無し

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・教授

研究協力者 後藤 千慶 名古屋大学・大学院医学系研究科・医員

研究要旨

【背景・目的】

・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 2007 年に登録を開始してから 10 年以上が経過しており、2018 年 1 月には疾患登録システム変更も行われた。これまでに、旧システムで登録された小児ネフローゼ症候群の実態についての集計は行っており、今回、新システムでの登録症例を J-RBR を用いて調査した。

【方法】

・J-RBR/J-KDR データベースから、2018 年 1 月 16 日から 2019 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】

・2018 年 1 月 16 日から 2019 年 12 月 31 日までに腎生検を施行された 5,456 例のうち、J-RBR に登録した、初回腎生検症例 5,362 例のうち、20 歳未満は 453 例、15 歳未満は 219 例、AYA 世代は 805 例であった。

・20 歳未満、15 歳未満、AYA 世代の一次性ネフローゼ症候群（IgA 腎症のぞく）はそれぞれ 83 例、55 例、85 例であった。20 歳未満の一次性ネフローゼ症候群 83 例の内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群 71 例(85.7%)、巣状分節性糸球体硬化症 8 例(9.5%)、膜性腎症 2 例(2.4%)、膜性増殖性糸球体腎炎 2 例(2.4%)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とあり、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。

今回調査した疾患の内訳では IgA 腎症が小児においても登録数が多く、一次性ネフローゼ症候群の内訳としては微小変化型ネフローゼ症候群が約 9 割を占めていた。旧システム登録の総計と比較しても新システムの 2 年間の登録においては、疾患割合の大きな変化は認めなかった。

A. 研究背景・目的

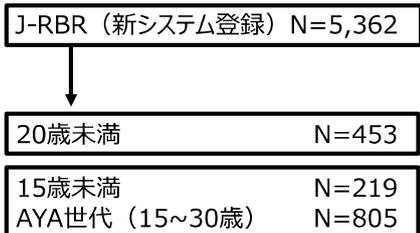
J-RBR を用いてわが国における小児ネフローゼ症候群の実態調査について、昨年度は旧システムにおけるに登録を集計した。今回、新システムにおける登録を集計を行なった。

B. 研究方法

J-RBR/J-KDR データベースから、2018年1月16日から2019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。小児の年齢区分として、20歳未満、15歳未満に分けて、それぞれ集計を行った。また、AYA (Adolescent and Young Adult) 世代 (15~30歳未満) についても同様に集計を行った。

C. 研究結果

2018年1月16日から2019年12月31日までに腎生検を施行された5,456例のうち、J-RBRに登録した、初回腎生検症例5,362例のうち、20歳未満は453例、15歳未満は219例、AYA世代は805例であった。



今回集計した疾患については、下記のとおり
に定義した。

IgA腎症
最終診断主病名が「IgA腎症 / (一次性) IgA腎症」

Primary NS (IgA腎症をのぞく)
臨床診断ネフローゼ症候群があり、且つ、
最終診断主病名が「微小糸球体変化」or「巣状糸球体硬化症」or「膜性腎症」or「膜性増殖性糸球体腎炎 (I型、III型)」

ANCA関連腎炎
臨床診断急速進行性糸球体腎炎があり、且つ、
最終診断主病名が「顕微鏡的多発血管炎 (MPA)」or「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)」or「多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)」

20歳未満の疾患内訳は微小変化型ネフローゼ症候群71例、巣状分節性糸球体硬化症8例、膜性腎症2例、IgA腎症126例、膜性増殖性糸球体腎炎2例、その他244例であった(表1)。

また、15歳未満とAYA世代でも同様に解析したところ、一次性ネフローゼ症候群 (IgA腎症のぞく) はそれぞれ55例、85例であった(表2、表3)。

表1 20歳未満の疾患内訳

20歳未満	登録数	Percent
IgA腎症	126	27.8
MCNS	71	15.7
FSGS	8	1.8
MN	2	0.4
MPGN	2	0.4
ANCA	0	0.0
その他	244	53.9
Total	453	100.0

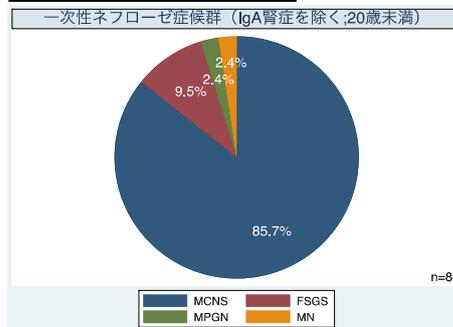
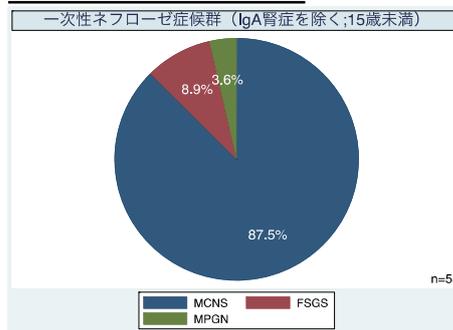


表2 15歳未満の疾患内訳

15歳未満	登録数	Percent
IgA腎症	40	18.3
MCNS	48	21.9
FSGS	5	2.3
MN	0	0.0
MPGN	2	0.9
ANCA	0	0.0
その他	124	56.6
Total	219	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り、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。

今回調査した疾患の内訳ではIgA腎症が小児においても登録数が多く、一次性ネフローゼ症候群の内訳としては微小変化型ネフローゼ症候群が約9割を占めていた。旧システム登録の総計と比較しても新システムの2年間の登録においては、疾患割合の大きな変化は認めなかった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ① 「ネフローゼ症候群」丸山 彰一、尾関
貴哉、秋山 真一、石本 卓嗣：第49回日
本腎臓学会西部学術大会（2019/10/18、高
知）

H. 知的財産権の出願・登録状況

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・医学部医学科腎臓学講座・准教授

研究要旨

【研究目的】

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

【研究方法】

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

【結果】

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

【考察】

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

患者様向けのわかり易いHPを作成する。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、個人情報管理に万全を期して実施する。

C. 研究結果

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

ネフロン癆に関する症例調査を作成して、対象施設に発送した。

両疾患の患者様向けHPを日本語と英語で作成した。

D. 考察

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

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

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

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

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

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

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

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

2. 学会発表

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

- 理的慢性活動性抗体関連型拒絶反応症例における腎機能と腎予後に影響する病理学的因子の検討. 第55回日本移植学会総会, 広島市, 2019/10
- 本山治, 濱崎祐子, 酒井謙, 宍戸清一郎, 飯高喜久雄： 9歳発症の膜性増殖性糸球体腎炎1型の長期経過と末期腎不全時の腎代替療法の検討. 第49回日本腎臓学会東部学術大会, 東京都, 2019/10
 - 橋本淳也, 小口英世, 濱崎祐子, 高橋雄介, 久保田舞, 板橋淑裕, 河村毅, 村松真樹, 篠田和伸, 大橋靖, 宍戸清一郎, 酒井謙, 三上哲夫, 渋谷和俊, 山口裕： 小児生体腎移植例の1年目プロトコル腎生検におけるi-IFTAの臨床病理学的検討. 移植腎病理研究会 第23回学術集会, 名古屋, 2019/07
 - 橋本淳也, 濱崎祐子, 小口英世, 酒井謙, 宍戸清一郎： 治療介入時期の判断が困難であった巢状分節性糸球体硬化症の腎移植後再発の一例. 横浜市, 2019/06
 - 青木裕次郎, 佐藤裕之, 原田涼子, 濱田陸, 村松真樹, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 酒井謙： 小児腎移植の長期成績；単一施設における30年間の検討. 第62回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2019/06
 - 石森真吾, 石倉健司, 佐藤舞, 菊永佳織, 寺野千香子, 濱崎祐子, 安藤高志, 伊藤秀一, 本田雅敬： 小児特発性ネフローゼ症候群全国疫学調査 (JP-SHINE study)：インフルエンザウイルスワクチンによる再発減少効果. 第62回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2019/06
 - 濱田陸, 幡谷浩史, 泊弘毅, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬： 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療におけるB細胞枯渇と寛解維持の関係. 第62回日本腎臓学会学術総会, 名古屋市, 2019/06
 - 橋本淳也, 濱崎祐子, 増田俊樹, 久保田舞, 高橋雄介, 櫻林啓, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 酒井謙, 宍戸清一郎： 日本人小児腎移植患者における糸球体濾過量推算式の検証：標準化イヌリンクリアランス法による実測値との比較. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪府, 2019/06
 - 宍戸清一郎, 濱崎祐子： 小児腎移植の現況と展望. 日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪府, 2019/06
 - 出来沙織, 濱田陸, 赤峰敬治, 神垣佑, 白根正一郎, 泊弘毅, 南裕佳, 井口智洋, 菊永佳織, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬： 当院におけるネフローゼ状態を呈した紫斑病性腎炎の検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪府, 2019/06
 - 村松真樹, 水谷年秀, 濱崎祐子, 高橋雄介, 橋本淳也, 久保田舞, 増田俊樹, 櫻林啓, 兵頭洋二, 篠田和伸, 酒井謙, 宍戸清一郎： 低体重児における移植腎容積および糸球体サイズ変化と腎機能の検討. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪府, 2019/06
 - 菊永佳織, 濱田陸, 廣瀬文, 白根正一郎, 泊弘毅, 神垣佑, 赤峰敬治, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 三上直朗, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬： 小児腎移植患者の知能指数：腎移植前透析の有無による比較. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪府, 2019/06
 - 本山治, 山崎恵介, 大橋靖, 河村毅, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 相川厚, 酒井謙, 飯高喜久雄,

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

- analysis. *Pediatr Nephrol.* 34:1425-1433.2019;2019 May 10. doi: 10.1007/s00467-019-04228-4.
- 3 Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura Ito S, Hattori M, Iijima K. Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol.* 2019 May 27. doi: 10.1007/s10157-019-01747-0. [Epub ahead of print]
- 4 Nishi K, Inoguchi T, Kamei K, Hamada R, Hataya H, Ogura M, Sato M, Yoshioka T, Ogata K, Ito S, Nakanishi K, Nozu K, Hamasaki Y, Ishikura K. Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Apr 8. doi: 10.1007/s10157-019-01732-7. [Epub ahead of print]
- 5 Saida K, Kamei K, Morisada N, Ogura M, Ogata K, Matsuoka K, Nozu K, Iijima K, Ito S. A novel truncating PAX2 mutation in a boy with renal coloboma syndrome with focal segmental glomerulosclerosis causing rapid progression to end-stage kidney disease. *CEN Case Rep.* 2019 Sep 19. doi: 10.1007/s13730-019-00419-y
- 6 Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, Ishimori S, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Sep 24. pii: gfz185. doi: 10.1093/ndt/gfz185. [Epub ahead of print]
- 7 Saida K, Fukuda T, Mizuno K, Ogura M, Kamei K, Ito S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Estimation of Eculizumab in a 2-Year-Old Girl With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report With 4-Year Follow-Up. *Front Pediatr.* 2019 Dec 17;7:519. doi: 10.3389/fped.2019.00519. eCollection 2019.

2. 学会発表

- 1 稲葉 彩ら, 当院の過去20年間の巣状分節性糸球体硬化症患者のまとめ.第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019,6.
- 2 Inaba A, Ito S, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis treated with multidrug therapy. The eighteenth Congress of the International Pediatric Nephrology Association 2019, Venice, 2019
- 3 伊藤秀一: 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の診療の注意点と課題. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会,大阪,2019,6.
- 4 伊藤秀一: 腎泌尿器疾患に関する遺伝カウンセリング模擬ロールプレイ. 第 54 回日本小児腎臓病学会学術集会,大阪,2019,6.
- 5 伊藤秀一: Innate immunity and kidney disorders: Future perspectives of the therapeutic strategies for

- renal inflammation. 第 62 回日本小児腎臓学会学術総会 (シンポジウム 3), 名古屋,2019
- 6 伊藤秀一: 「補体制御異常による TMA の診断と治療」. 第 41 回日本血栓止血学会学術集会(教育シンポジウム 2),三重県,2019,6.
- 7 東聡美, 出来沙織, 出崎緑, 内村暢, 稲葉彩, 町田裕之, 大谷方子, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 伊藤秀一: 偶発的に貧血、腎機能障害、高カリウム血症が発見され、遺伝子検査で ADTKD-REN と診断された男児例. *Renal Weekend* 2019. 第 41 回日本小児液体研究会, 東京,2019,10.
- 8 伊藤秀一:小児期発症 SLE の治療目標とその達成のために. 第 29 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 北海道,2019,10.

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

臨床遺伝専門医として各グループの補助に関する研究

研究分担者 森貞 直哉 神戸大学・大学院医学研究科内科系講座小児科学分野・客員准教授

研究要旨

【研究目的】

小児難治性腎疾患での遺伝学的検査の重要性、有用性について検討した。

【研究方法】

腎疾患患者検体について、次世代シーケンサー（NGS）腎疾患解析パネル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。本研究は神戸大学医学倫理委員会の承認を受けた。

【結果】

2019年4月から2020年3月までに90家系の患者検体を採取し、先天性腎尿路異常、ネフロン癆、多発性嚢胞腎、間質性腎疾患など41例について原因遺伝子を同定した（同定率45.6%）。

【考察】

90家系のうち74家系にNGS解析を施行し、うち33家系（44.6%）で原因遺伝子を同定できた。NGSを用いた包括的解析は有用であるが、まだ同定できない症例があり、今後の課題である。

【結論】

NGSを用いた包括的な遺伝子解析は原因遺伝子の同定および遺伝カウンセリングに有用である。

A. 研究目的

本研究（小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立）の対象疾患である難治性腎疾患には多くの遺伝性腎疾患が包含されている。その診断には臨床検査や腎組織学的検査が有用ではあるが、近年の分子遺伝学的検査の進歩にともない、遺伝子解析の併用が正確な診断にさらに有用であると考えられる。研究分担者（森貞）は令和元年度も引き続き本研究班での遺伝子解析を担当し、小児難治性腎疾患での遺伝学的検査の重要性、有用性について検討した。

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、また常染色体優性間質性腎疾患（autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, ADTKD）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

2019年4月から2020年3月までに90家系の患者検体

を採取し、41例について原因遺伝子を同定した（同定率45.6%）。内訳は、CAKUT関連遺伝子（*PAX2*, *HN FIB*, *SALL1*各3家系, *EYAI* 2家系, *GATA3* 1家系）、多発性嚢胞腎関連遺伝子（*PKD1* 5家系, *PKHD1* 4家系, *PKD2*, *BICCI*各1家系）、ネフロン癆関連遺伝子（*NPHP1* 4家系, *NPHP3* 3家系, *ALMS1*, *MAPBP1*, *TME M67*, *DYNC2H1*, *WDR35*, *IFT122*, *TTC21B*各1家系）、その他（*MUC1*, *UMOD*, *INF2*, *COL4A4*各1家系）であった。*EYAI*変異例では当初腎外症状なしとされていたが、遺伝子解析施行後に改めて診察を行なったところ、耳瘻孔を認めたことから、指定難病である鰓耳腎（branchio-oro-renal症候群）であることが判明した例があった。

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報告の40.3%から45.6%と増加した。施行した90家系のうち74家系に腎疾患解析パネルを用いたNGS解析を施行し、うち33家系（44.6%）で原因遺伝子を同定できた。NGSを用いた包括的解析は有用であるが、まだ半数程度の症例は原因遺伝子が同定できない。8家系は臨床症状から原因遺伝子を推定し遺伝学的診断を行なうことができた。臨床症状と遺伝学的検査結果をあわせて検討することが確実な診断につながる。

分担研究者らは遺伝性腎泌尿器疾患に対する遺伝リテラシーの向上を目的に、「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）を組織し活動を行なっている。令和元年度は日本泌尿器科学会、日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会東部大会で活動を行なった。

E. 結論

包括的な遺伝子解析は原因遺伝子の同定および遺伝カウンセリングに有用である。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。

本研究期間中に、CAKUTの主な原因遺伝子である *EYA1*, *HNF1B* および *PAX2* に関する、わが国の遺伝型と表現型について論文化することができた。現在、ネフロン癆、常染色体劣性多発性嚢胞腎についても公表準備を進めており、わが国での難治性腎疾患と遺伝子異常の関わりについて、その実態を明らかにする所存である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

- Rossanti R, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Horinouchi T, Yamamura T, Minamikawa S, Fujimura J, Nagano C, Sakakibara N, Ninchoji T, Kaito H, Ito S, Tanaka R, Iijima K. Clinical and genetic variability of PAX2-related disorder in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2020 Mar 16. [Epub ahead of print]
- Minamikawa S, Miwa S, Inagaki T, Nishiyama K, Kaito H, Ninchoji T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishimori S, Hara S, Yoshikawa N, Hirano D, Harada R, Hamada R, Matsunoshita N, Nagata M, Shima Y, Nakanishi K, Nagase H, Takeda H, Morisada N, Iijima K, Nozu K. Molecular mechanisms determining severity in patients with Pierson syndrome. *J Hum Genet.* 2020 Apr;65(4):355-362.
- Sameshima T, Morisada N, Egawa T, Kugo M, Iijima K. MPPH syndrome with aortic coarctation and macrosomia due to CCND2 mutations. *Pediatr Int.* 2020 Jan;62(1):115-117.
- Yamaguchi H, Morisada N, Maruyama A, Kosaki K, Nomura K. Improvement of opsoclonus after congenital cataract surgery in an infant. *Pediatr Int.* 2020 Jan;62(1):108-109.
- Aizawa T, Morisada N, Nozu K, Tandai S, Tanaka H. Expanding the phenotype of Bardet-Biedl syndrome: Newly diagnosed sibling cases. *Pediatr Int.* 2020 Jan;62(1):101-103.
- Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, Hamada R, Morisada N, Iijima K. Inherited salt-losing tubulopathy: an old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int.* 2019 Dec 12.
- Suzuki H, Yoshida T, Morisada N, Uehara T, Kosaki K, Sato K, Matsubara K, Takano-Shimizu T, Takenouchi T. De novo NSF mutations cause early infantile epileptic encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(11):2334-2339.
- Yamada M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Fukushima H, Morisada N, Tominaga K, Onoda M, Kosaki K. IFT172 as the 19th gene causative of oral-facial-digital syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2510-2513.
- Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, Saito H, Kagami M, Ogata T. IGF2 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1).
- Saida K, Kamei K, Morisada N, Ogura M, Ogata K, Matsuoka K, Nozu K, Iijima K, Ito S. A novel truncating PAX2 mutation in a boy with renal coloboma syndrome with focal segmental glomerulosclerosis causing rapid progression to end-stage kidney disease. *CEN Case Rep.* 2020;9(1):19-23.
- Watanabe Y, Fujinaga S, Sakuraya K, Morisada N, Nozu K, Iijima K. Rapidly Progressive Nephronophthisis in a 2-Year-Old Boy with a Homozygous SDCCAG8 Mutation. *Tohoku J Exp Med.* 2019;249(1):29-32.
- Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Morisada N, Ishiko S, Aoto Y, Nagase H, Takeda H, Rossanti R, Kaito H, Matsuo M, Iijima K. Determination of the pathogenicity of known COL4A5 intronic variants by in vitro splicing assay. *Sci Rep.* 2019;9(1):12696.
- Yamamura T, Nozu K, Minamikawa S, Horinouchi T, Sakakibara N, Nagano C, Aoto Y, Ishiko S, Nakanishi K, Shima Y, Nagase H, Rossanti R, Ye MJ, Nozu Y, Ishimori S, Morisada N, Kaito H, Iijima K. Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(9):e883.
- Hanafusa H, Morisada N, Nomura T, Kobayashi D, Akasaka Y, Ye MJ, Nozu K, Nishimura N, Iijima K, Nakao H. A girl with CLOVES syndrome with a recurrent PIK3CA somatic mutation and pancreatic steatosis. *Hum Genome Var.* 2019;6:31.
- Iijima T, Hayami N, Takaichi K, Morisada N, Nozu K, Iijima K, Sawa N, Hoshino J, Ubara Y. An Orofaciodigital Syndrome 1 Patient and Her Mother Carry the Same OFD1 Mutation but Have Different X Chromosome Inactivation Patterns. *Intern Med.* 2019;58(20):2989-2992.
- Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Ito S, Hattori M, Iijima K. Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(9):1119-1129.

17. Horinouchi T, Morisada N, Uemura H, Kobayashi D, Nozu K, Okamoto N, Iijima K. Male CDPX2 patient with EBP mosaicism and asymmetrically lateralized skin lesions with strict midline demarcation. *Am J Med Genet A*. 2019;179(7):1315-1318.
 18. Rossanti R, Shono A, Miura K, Hattori M, Yamamura T, Nakanishi K, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Kaito H, Nagase H, Morisada N, Asanuma K, Matsuo M, Nozu K, Iijima K. Molecular assay for an intronic variant in NUP93 that causes steroid resistant nephrotic syndrome. *J Hum Genet*. 2019;64(7):673-679.
 19. Ishiwa S, Sato M, Morisada N, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, Ogura M, Sako M, Kosuga M, Kamei K, Ito S, Nozu K, Iijima K, Ishikura K. Association between the clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and gene mutations: an analysis of 66 patients at a single institution. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(8):1457-1464.
 20. 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠. ネフロン癆の最近の知見. *日本腎臓学会誌*2019; 61(7), 1102-1107.
 21. 森貞直哉. こども病院における遺伝子診療部門の役割. *兵庫県小児科医会報* 2019; 72, 2-6
 22. 榊原菜々, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. 病理診断で遺伝子検査を依頼されたら? 腎と透析 2019; 87(4), 660-663
 23. 櫻谷浩志, 藤永周一郎, 梅田千里, 富井祐治, 渡邊佳孝, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. 新規PAX2遺伝子変異が同定されたnon-syndromic CAKUTの女児例. *日本小児腎不全学会雑誌* 2019; 39, 108-110.
 24. 倉信裕樹, 鈴木将浩, 河場康郎, 岡田隆好, 阿久津宣行, 小山淳二, 森貞直哉, 飯島一誠. 指節骨癒合症の1家系にみられたPfeiffer症候群の1例. *鳥取医学雑誌* 2019; 47(1-2), 23-26
 25. 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. 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. *日本臨床腎移植学会*. 2019; 7(1), 96-98.
 26. 森貞直哉, 飯島一誠. 鰓耳腎症候群. *日本医師会雑誌* 2019; 148 (特1) S298.
 27. 森貞直哉. ここが知りたい! グレーゾーンの赤ちゃん(第3回) 気掛かりな症状がある赤ちゃん 遺伝科の立場から. *With NEO* 2019; 32(3), 468-469.
 28. 森貞直哉, Rossanti Rini, 貝藤裕史, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠. PAX2関連腎疾患の遺伝子型と臨床像. *発達腎研究会誌*. 2019; 27(1), 31-34
 29. 和田卓三, 島友子, 浜武継, 向山弘展, 鈴木啓之, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 中西浩一. 男性腎不全の家族歴からネフロン癆関連シリオパチーの診断に至った3歳男児例. *発達腎研究会誌*. 2019;27(1), 9-11.
2. 学会発表
 1. Naoya Morisada, Kandai Nozu, Kazumoto Iijima. The causative genes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in Japan. The 17th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar 2019. 4 海外
 2. 森貞直哉, 榊原菜々, 長野智那, 野津寛大, 飯島一誠. ネフロン癆関連シリオパチー (NPHP-RC) の原因遺伝子と臨床像. 第122回日本小児科学会. 2019. 4 国内
 3. 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠. ネフロン癆関連シリオパチーの原因遺伝子と臨床症状. 第62回日本腎臓学会, 2019. 6 国内
 4. 岡田絵里, 森貞直哉, 李紀廉, 森維久郎, 福田亜純, 上原正樹, 川口武彦, 首村守俊, 北村博司, 野津寛大, 飯島一誠, 今澤俊之. ADTKD-MUC1/UMODの抗体診断法確立へ向けた検討. 第62回日本腎臓学会, 2019. 6 国内
 5. 藤丸季可, 久富隆太郎, 松田百代, 野津寛大, 飯島一誠, 森貞直哉. ネフロン癆5例の臨床病理学的検討. 第62回日本腎臓学会, 2019. 6 国内
 6. 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠. 遺伝性腎疾患に対するプレジジョンメディスン 小児腎疾患における遺伝子診断の現況. 第54回日本小児腎臓病学会, 2019. 6 国内
 7. 堀之内智子, 野津寛大, 石河慎也, 青砥悠哉, 榊原菜々, 長野智那, 南川将吾, 山村智彦, 貝藤裕史, 森貞直哉, 飯島一誠. 常染色体劣性Alport症候群39家系46人の臨床遺伝学的検討. 第54回日本小児腎臓病学会, 2019. 6 国内
 8. 森口駿, 神田祥一郎, 森貞直哉, 梶保祐子, 張田豊, 飯島一誠, 岡明. 学校検尿を契機に診断されたARPKDの16歳女児例. 第54回日本小児腎臓病学会, 2019. 6 国内
 9. 松野下夏樹, 元生和宏, 徳田央士, 山本寛子, 竹中佳奈栄, 川崎圭一郎, 森貞直哉, 榊原菜々, 南川将吾, 野津寛大, 飯島一誠. 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) を合併した6番染色体短腕中間部欠失症候群の一例. 第54回日本小児腎臓病学会, 2019. 6 国内
 10. 齊藤綾子, 泉維昌, 鈴木竜太郎, 塚越隆司, 佐藤琢郎, 林立申, 塩野淳子, 堀米仁志, 稲垣隆介, 濱田陸, 幡谷浩史, 緒方謙太郎, 森貞直哉, 飯島一誠, 須磨崎 亮. 心不全・腎不全で診断された頭蓋外胚葉異形成 (CED) の姉妹例. 第54回日本小児腎臓病学会, 2019. 6 国内
 11. 久富隆太郎, 松田百代, 中西浩一, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 藤丸季可. 次子の着床前診断を検討している遺伝性腎疾患の2家系. 第54回日本小児腎臓病学会, 2019. 6 国内
 12. 吉岡祐也, 神田祥一郎, 堀田茂, 大野真由子, 森貞直哉, 野木歩美, 白井陽子, 三浦健一郎, 横山美貴, 飯島一誠, 服部元史. IFT140遺伝子異常によるネフロン癆患者の1例 走査電子顕微鏡を用いた繊毛形状観察. 第54回日本小児腎臓病学会, 2019. 6 国内
 13. 増永陽平, 矢本香織, 才津浩智, 井上毅信, 中川憲夫, 中島久和, 長谷川龍志, 大幡泰久, 難

- 波範行, 鞆嶋有紀, 佐藤恭弘, 磯島豪, 小川英伸, 山口有, 吉橋博史, 森貞直哉, 飯島一誠, 栗林良多, 鈴木宏, 藤澤泰子, 鏡雅代, 深見真紀, 緒方勤. IGF2遺伝子変異に起因するシルバーラッセル症候群の臨床的特徴 6例での検討. 第92回日本内分泌学会. 2019.5 国内
14. 森貞直哉, 平久進也, 船越徹, 長谷川大一郎, 小阪嘉之, 飯島一誠. 兵庫県立こども病院におけるゲノム医療体制の構築～先天異常, 出生前診断, がんゲノムと遺伝カウンセリング～. 第17回兵庫県立病院学会. 2019.9 国内
15. 森貞直哉, 野津寛大, 中西浩一, 飯島一誠. 遺伝学的に診断できた常染色体劣性多発性嚢胞腎の遺伝型と臨床像. 第28回発達腎研究会, 2019.9 国内
16. 森貞直哉, 福澤宏明, 小山淳二, 野津寛大, 飯島一誠. 全前脳胞症microformを合併したCurrarino症候群の1女兒例. 第278回日本小児科学会兵庫県地方会 2019.9 国内
17. 中岸保夫, 西村明紘, 浜田佳奈, 岡本圭祐, 水田麻雄, 本田吉孝, 宮本尚幸, 井澤和司, 貝藤裕史, 黒澤寛史, 清水正樹, 森貞直哉, 八角高裕, 西小森隆太. I型インターフェロン症を疑う9歳の女兒症例. 第29回日本小児リウマチ学会, 2019.10 国内
18. 森貞直哉. 小児科領域の遺伝性腎疾患と遺伝カウンセリング. 第49回日本腎臓学会東部学術大会 2019.10
19. 渡邊佳孝, 藤永周一郎, 遠藤翔太, 梅田千里, 西野智彦, 仲川真由, 村上仁彦, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠. X染色体不活化と腎病変に顕著な差を認めたOrofaciодigital syndrome 1の母子. 第49回日本腎臓学会東部学術大会 2019.10
20. 森貞直哉, 野津寛大, 中西浩一, 飯島一誠. 遺伝学的に診断できた常染色体劣性多発性嚢胞腎の遺伝型と臨床像. 第27回嚢胞性腎疾患研究会 2019.10 国内
21. 櫻谷浩志, 藤永周一郎, 梅田千里, 富井祐治, 渡邊佳孝, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. 新規PAX2遺伝子変異が同定されたnon-syndromic CAKUTの女兒例. 第41回日本小児腎不全学会 2019.11 国内
22. 山本青葉, 久枝義也, 鶴川寿子, 山田浩之, 竹田知洋, 天方秀輔, 中尾 厚, 中原さおり, 森貞直哉, 飯島一誠, 野津寛大. 生直後に先天性胆道拡張症が疑われたZellweger症候群の一例. 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会 2019.11 国内
23. 山口宏, 永瀬裕朗, 西山将広, 徳元翔一, 豊嶋大作, 丸山あずさ, 森貞直哉, 飯島一誠. 新規STXBP1変異を認め大田原症候群と診断したSTXBP1脳症. 第53回日本てんかん学会 2019.10 国内
24. 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠. 遺伝性腎疾患の包括的遺伝子解析. 第64回日本人類遺伝学会 2019.11 国内
25. 田中悠, 森貞直哉, 鈴木智大, 大橋佳隆, 野津寛大, 飯島一誠. UMOD変異による常染色体優性間質性腎疾患 (ADTKD) を合併したKBG症候群の1女性例. 第64回日本人類遺伝学会 2019.11 国内
26. 長坂美和子, 森貞直哉, 飯島一誠. 当科で遺伝学的に診断を確定したCFC症候群5例の臨床像. 第64回日本人類遺伝学会 2019.11 国内
27. 穴戸亜由美, 森貞直哉, 小野田素大, 清水健司, 大橋博文, 飯島一誠. FOXL2近傍領域欠失による眼瞼裂狭小症候群の1女兒例. 第64回日本人類遺伝学会 2019.11 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
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バーター症候群／ギッテルマン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。また、その臨床像が正しく理解されていないギッテルマン症候群に関して患者用パンフレットを作成する。さらに、バーター症候群／ギッテルマン症候群に関する総説を執筆する。

【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 40 名における遺伝子診断を行った。患者用パンフレットを作成し、研究班ホームページに掲載した。さらに、最新の知見をまとめ、英文誌への投稿を行った。

【考察】

あまりその病態が良く理解されていないこれらの疾患に関して、患者および医師へ広く正しく理解できるような資料を作成し、成果を残すことができた。

A. 研究目的

バーター症候群／ギッテルマン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。また、ギッテルマン症候群は軽症の疾患と広く考えられているが、実際は倦怠感、多尿、夜間尿などにより QOL が著しく低下するが、その臨床像が医療者も含めて正しく理解されていないことが知られている。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、患者向けパンフレットの作成、最新の知見の英文誌への投稿を行った。

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。また、正しく理解されていないギッテルマン症候群の臨床像に関して、患者向けパンフレットを作成し、さらに最新の知見をまとめ、review article を作成する。

（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

日本人バーター症候群／ギッテルマン症候群患者 40 例において遺伝子診断を行った。また患者パンフレットの作成を行いホームページに掲載した。さらに review article を Pediatrics

International 誌に投稿した (Epub ahead of printing)。

D. 考察

昨年度発表した大規模な検討でギッテルマン症候群患者における診断契機および合併症の発症頻度等を明らかとした。それらのデータを元に患者向けパンフレットを作成することで、いまだその臨床像が正確に理解されていない同疾患に関する啓発を行うことができた。さらに、英文誌への review article を投稿することで、医師への啓発活動も行っている。

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るものの、医療従事者を含めてあまり知られていないという問題がある。そのため、本研究班を通じてさらに啓発活動を行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究成果の公表

- 論文発表
- 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. Goda T, Komatsu H, Nozu K, Nakajima H: A pediatric case of hypomagnesemia 1 (HOMG1) caused by novel compound heterozygous mutations in TRPM6. *Hum Genome Var*, 6: 13, 2019
 3. Miya A, Nakamura A, Kameda H, Nozu K, Miyoshi H, Atsumi T: Gitelman's syndrome with hyperphosphatemia, effectively responding to single oral magnesium oxide administration: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 98: e16408, 2019
 4. Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Ito S, Hattori M, Iijima K: Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol*, 23: 1119-1129, 2019
 5. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, Hamada R, Morisada N, Iijima K: Inherited salt-losing tubulopathy: an old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int*, 2019
 6. Kyono Y, Nozu K, Nakagawa T, Takami Y, Fujita H, Ioroi T, Kugo M, Iijima K, Kamiyoshi N: Combination of furosemide and fludrocortisone as a loading test for diagnosis of distal renal tubular acidosis in a pediatric case. *CEN Case Rep*, 9: 81-86, 2020
 7. 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* vol186 No2、195-199, 2019
 8. 遺伝性腎疾患 野津寛大 *日本腎臓学会雑誌* vol161 No1, 18-22, 2019
 9. アルドステロン症診断のための確認試験 野津寛大 *小児内科* vol151 No4, 563-564, 2019
 10. 腎疾患の遺伝子診断と遺伝子標的療法 野津寛大 *日本内科学会雑誌* 108 1598-1605, 2019
 11. バーター症候群 野津寛大 *週間日本医事新報* 4984, 36, 2019
 12. ギッテルマン症候群 野津寛大 *週間日本医事新報* 4984, 37, 2019
2. 学会発表
 1. シンポジウム ゲノムから見た腎臓病 症例から考える遺伝性尿細管疾患 野津寛大 第 62 回日本腎臓学会学術集会 名古屋 2019.6.23
 2. Bartter syndrome, Nozu K, International Pediatric Nephrology Association 2019, Venice, 2019.10.18
 3. Genetics and development of exon-skipping therapy for Alport Syndrome. Nozu K, International Pediatric Nephrology Association 2019, Venice, 2019.10.19
- 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 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。指定難病として遺伝学的検査が普及することが見込まれることから、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遺伝子変異の詳細を検討した。

【研究方法】

LMX1B 遺伝子の変異解析を行ない、同定された変異と主治医より提供された臨床情報を検討した。また同じ変異を有する家系内症例の症状について検討した。

【結果】

重篤な腎症を呈したネイルパテラ症候群患者で認められた変異は *LMX1B* と DNA との結合に重要なホメオドメインの特定の Helix 構造に存在していた。同じ変異を持つ家系例を解析したところ何らかの尿所見以上を呈するが必ずしも腎機能が悪化しない症例も多く存在した。また腎機能低下症例では全例で高度蛋白尿を呈していた。

【考察・結論】

重症腎症症例ではホメオドメイン部位の特定の變異に集積しており、また全例若年期に高度蛋白尿を呈していた。一方で同じ變異を有していても表現型には個人差が存在するため、變異の種類以外にも腎予後を規定する因子が存在する。高度蛋白尿を呈する場合には腎機能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。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遺伝子変異の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 症例の集積

H26-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治疾

患政策研究事業(*LMX1B* 関連腎症の実態調査と診断基準の確立)およびその後研究班で把握した患者について、主治医への二次調査の解析を行った。

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シング法により塩基配列を同定した。
(倫理面への配慮)

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

を得た。

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

C. 研究結果

1) 重症腎症合併ネイルパテラ症候群の原因となる *LMX1B* 変異の特徴

高度腎機能低下(CKD Stage4)症例および末期腎不全症例では *LMX1B* p.V262fs, p.V265F, p.V265L, p.V265F, c819+1G>A の変異が同定された(表1)。一例では *LMX1B* 遺伝子変異を検出せず、またもう一例では遺伝子解析の同意を得られず解析に至らなかった。また p.E57X 変異を有する患者で父及び父方叔父に末期腎不全となっており、この変異との関連が示唆された。

これらの変異の病原性について変異バリエントのデータベースである LOVD (<https://databases.lovd.nl/shared/genes>)、および ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) に登録した。

若年者で末期腎不全に至っている症例が3例あった。蛋白尿発症年齢、蛋白尿の程度などに着目すると、これらの症例はいずれもネフローゼレベルあるいは高度蛋白尿を呈していた。

過去に報告されている末期腎不全に至った爪膝蓋骨症候群症例を文献的に検索し、今回の症例と合わせて検討した(表2)。蛋白尿の多寡については文献上でほとんどが不明であった。*LMX1B* 変異と末期腎不全に至った年齢に関しては、今回の研究では若年期に3名が末期腎不全に至っていた。既報のそのほかの変異を有する症例でも同様に小児期から若年期に末期腎不全となっていた。

これらの患者の変異部位について図1aに示す。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のほとんど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、LIMドメインに存在する p.C59Y, p.E57X 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ヘリックスに集簇しており(図1b)、第3ヘリックスはDNA二重らせん構造の主溝(Major groove)と最も接する領域に存在し、DNA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考

えられる。

2) 重症腎症症例の家族例の解析 (図2)

p.V265F 変異を有する家系Aでは16歳時に末期腎不全となった患者を有する。その妹は最終フォローアップ年齢20歳で、高度蛋白尿(6g/gcre)を呈しており、腎機能低下傾向が認められる。一方でこの同胞例の父は同じ変異を有しているが最終フォローアップの44歳時点で腎機能は保たれており、蛋白尿も0.4g/gcreと軽度である。

p.E57X を有する家系Bでは遺伝子検査を施行した患者は55歳時点でeGFR 70台と比較的保たれていたが、父親が30歳で腎不全に至っていた。またその弟(患者の父方叔父)も兄に腎臓を提供後に腎不全となっている。父の遺伝子検査を施行していないがこの変異との関連が濃厚と考えられた。

D. 考察

2020年度の診療報酬改定によりネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)/*LMX1B* 関連腎症に対して遺伝学的検査が保険適応となった。今後本症候群において遺伝子検査が拡大するとその病原性を判断したり、どのように予後判断に活用するかがさらに重要となる。

本研究では重症な腎症を呈する症例の遺伝学的特徴を明らかにし、また過去の末期腎不全に至った本症候群患者の報告と合わせて解析したところ、ホメオドメインの極めて限られた部分に変異が集積することを明らかにした。この部位は腎症のみを呈する *LMX1B* 関連腎症の原因となる変異とは異なっており、また立体構造としてはDNAの主溝に近接していた(図1)。そのためDNAへの結合の程度や、変異が影響を及ぼすターゲットの配列の違いが臓器特異性や、腎症の重症度と関連する可能性が示唆された。

末期腎不全となる患者の家族を検討すると、同じホメオドメインの変異を有している同一家系の症例でも必ずしも腎機能の低下がない、あるいは腎機能低下が緩やかな症例が存在し、大きな個人差が存在することが示唆された。

一方で本研究では重症な腎症を呈する患者がいずれも高度な蛋白尿を呈することが明らかになった。これまで本症候群患者の腎症の進展と蛋白尿の程度に関連があるかについて明らかではなかった。若年期から高度蛋白尿を呈する症例では腎機能低下に注意が必要と考えられた。

E. 結論

ホメオドメイン部位の特定の変異は重症腎症の原因となる。表現型には個人差が存在するため、変異の種類以外にも腎予後を規定する因子が存在する。高度蛋白尿を呈する場合には腎機能低下に注意が必要である。

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

張田豊 【全身性疾患と腎 update】(第7章) 遺伝性疾患 ネイルパテラ症候群(解説/特集) 腎と透析 86 巻増刊 Page446-448(2019.06)

張田豊【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 腎・泌尿器系 ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)/LMX1B 関連腎症[指定難病 315] 日本医師会雑誌 148 巻特別 1 Page S251, 2019

張田豊【知っていますか?小児科領域のスポーツ障害】慢性スポーツ障害 スポーツと血尿・蛋白尿・腎機能異常 小児科診療 83 巻 2 号 Page199-204, 2020

表1

腎機能低下、末期腎不全に至った爪膝蓋骨症候群症例の臨床的特徴とLMX1B遺伝子変異

性別	蛋白尿発症 年齢	蛋白尿の程度	末期腎不 全年齢	最終フォロー アップ年齢	CKD ステージ	LMX1B 変異
M	3	Nephrotic	16	21	5	p.V265F
F	3	Nephrotic	-	20	3	p.V265F
M	5	Nephrotic	24	47	5	No mutation found
F	7	Nephrotic	-	25	4	c.819+1 G>A
M	7	1.5-2.0g/day	15	49	5	p.V262fs
M	9	1.5-2.5g/day	-	23	4	p.V265L
F	18	Subnephrotic	72	74	5	ND

表2

末期腎不全に至った爪膝蓋骨症候群症例

変異	末期腎不全年齢	文献
p.C59Y	7	Heidet et al. Am J Pathol 162:145-155, 2003
p.C59Y	16	Bongers et al. Pediatr Nephrol 17:703-712, 2002
p.E57X	30's	本研究
p.A236P	NA	Ghoumid et al. Eur J Hum Genet 24:44-50, 2016
p.V263D	16	Heidet et al. Am J Pathol 162:145-155, 2003
c.741+1G>A	24	Bongers et al. Eur J Hum Genet 13:935-946, 2005
p.V265F	16	本研究
p.V262fs	15	本研究

図1 腎機能低下を生じる爪膝蓋骨症候群の遺伝子変異部位の局在

a, 爪膝蓋骨症候群腎症(NPS with nephropathy)のうち、末期腎不全(CKD Stage5)、および高度低下(CKD Stage4)患者で同定された変異を太字で示す。これらの変異は腎外症状を伴わないLMX1B 関連腎症(LMX1B-associated Nephropathy)の原因となる変異と異なる場所に集積している。

b, CKD Stage4 あるいは5 の患者で同定された変異の部位(V262, V265)は HelixIII に位置し、DNA 二重らせん構造の主溝(Major groove)に接する領域に存在する。

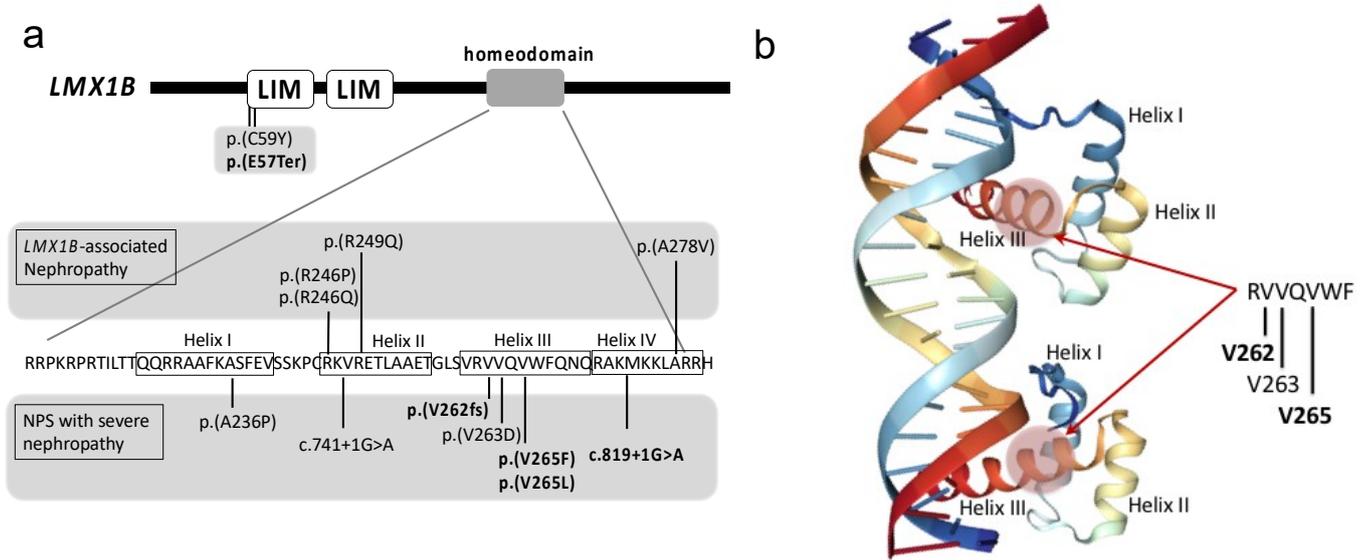
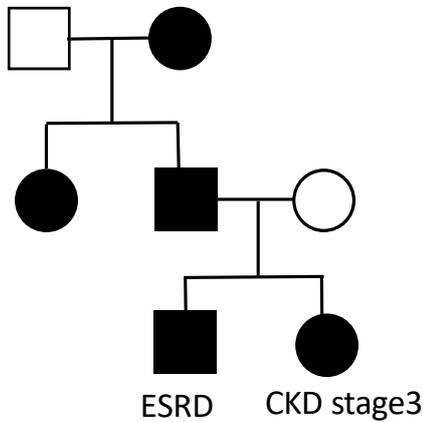
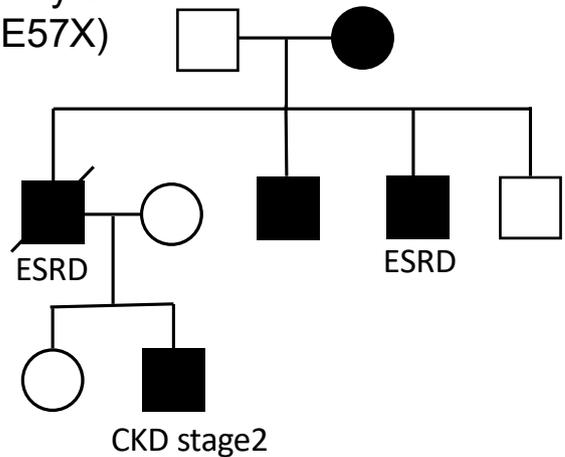


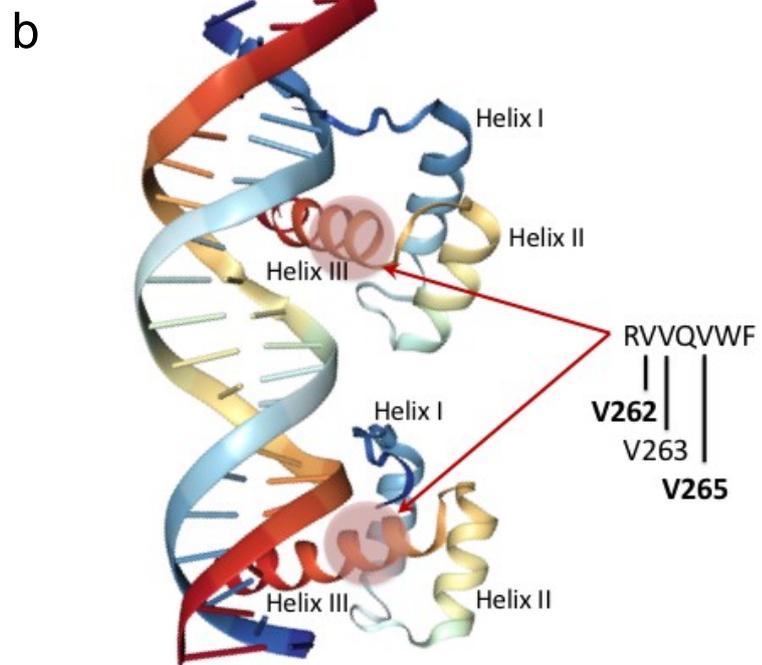
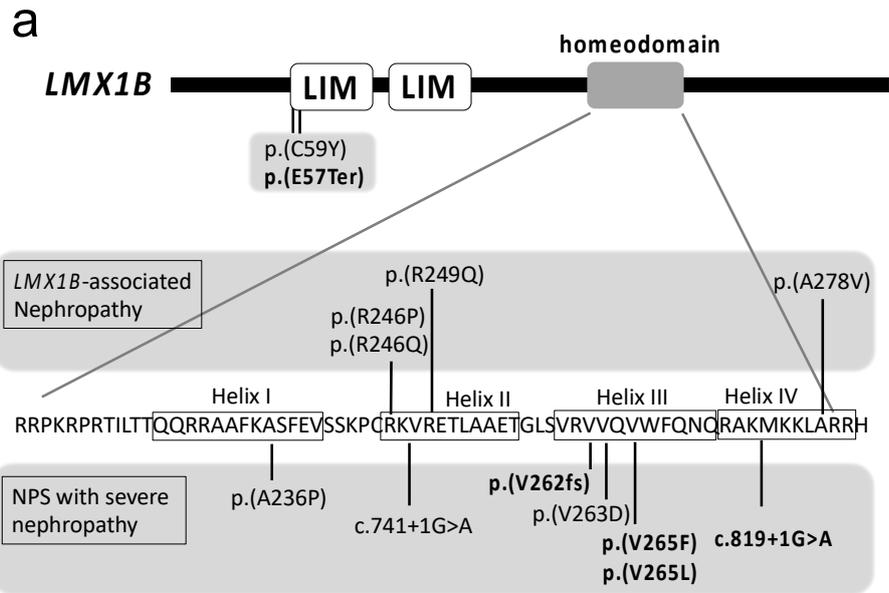
図2 腎機能低下、末期腎不全に至った爪膝蓋骨症候群症例の家族例の検討

Family A
(p.V265F)



Family B
(p.E57X)





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

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。

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昨年度作成した改訂診療ガイドラインの初稿を、関連学会（日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会）および患者会に査読いただき、完成版を作成した。また同ガイドラインの英訳化に着手した。

②日本小児腎臓病学会のシンポジウムならびに本難病班として福岡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患者および医療者向けのホームページを完成した。

【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、改訂ガイドラインの完成、講演会、ホームページ作成を通して着実に行えている。

【結論】

①診療ガイドラインの改訂を終了した。

②一般小児科医を対象に情報提供を行った。

③疾患に関するホームページを作成した。

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領域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 2020」の作成を行うことを主な目的とする。

B. 研究方法

①昨年度作成した「改訂ガイドラインの初稿」につき、ガイドライン統括委員会内で議論を行い修正したものを、関連学会（日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会）の学術委員および患者会に査読をいただいた。査読意見を反映させた修正版に対して、

日本小児腎臓病学会のホームページ上でパブリックコメントを募集し、その内容をふまえて完成版を作成した。

また、完成した「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」の英訳に取り組んだ。

②第 54 回日本小児腎臓病学会学術集会のシンポジウム「小児腎疾患のガイドラインの現状と今後」で、学会員に対してガイドライン改訂の要点を示した。他疾患と共同で研究班として開催した福岡での「九州小児腎臓病セミナー2019」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、九州地域の一般小児科医に周知した。

③ホームページ公開に向け、患者および医療者向けに本疾患情報の整理を行い、ホームページを作成した。

C. 研究結果

①診療ガイドライン改訂

上記方法に記載のプロセスを経て、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」を完成した（資料 1）。

構成の抜粋は以下の通りである。

第 I 章 総論

疾患概念・病因，定義，腎生検，疫学，予後，
遺伝学的検査

第 II 章 治療

治療総論：

各論：

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) のどちらが推奨されるか)、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療 (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)、小児難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療

(CQ3 小児難治性頻回再発型・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治療は推奨されるか)、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療 (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)、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の追加治療、小児特発性ネフローゼ症候群の長期薬

物治療

一般療法：

浮腫の管理、食事療法、ステロイド副作用：骨粗鬆症・成長障害・眼科合併症、予防接種と感染予防、移行医療

付記

柑橘類接種がカルシニューリン阻害薬血中濃度に影響を与える因子、コエンザイム Q10、脂質異常症、血栓症、高血圧、医療助成制度

また、本ガイドラインの英訳化に着手した（資料 2）。

②講演会・セミナー開催

令和元年 6 月 8 日に大阪国際会議場で開催された「第 54 回日本小児腎臓病学会」のワークショップ「小児腎疾患のガイドラインの現状と今後」で、研究代表者の石倉健司が「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2019」のタイトルで今回のガイドライン改訂に関して学会員向けに講演を行った。

令和元年 5 月 11 日に九州大学西新プラザで開催された「九州小児腎臓病セミナー2019」（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ガイドラインと難治性の小児ネフローゼ症候群」のタイトルで講演し、九州地域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

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、患者向けのホームページを作成した。また、小児慢性特定疾病のホームページの内容を確認したうえで、医療者向けホームページも作成した。

D. 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、改訂ガイドラインの完成、講演会、ホームページ作成を通して着実に進んでいる。

E. 結論

- ①診療ガイドラインの改訂を終了し、英文科に着手した。
- ②一般小児科医を対象に情報提供を行った。
- ③疾患に関するホームページを作成した。

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. Nishi K, Inoguchi T, Kamei K, Hamada R, Hataya H, Ogura M, Sato M, Yoshioka T, Ogata K, Ito S, Nakanishi K, Nozu K, Hamasaki Y, Ishikura K. Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Aug; 23(8):1058-1065.
2. Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, Ishimori S, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Sep; [Epub ahead of print]
3. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, Hamada R, Morisada N, Iijima K. Inherited salt-losing tubulopathy: an old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int*. 2019 Dec 12. [Epub ahead of print]
4. Aoki Y, Hamasaki Y, Satoh H, Matsui Z, Muramatsu M, Hamada R, Harada R, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Sakai K, Shishido S. Long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: A single-center experience over the past 34 years in Japan. *Int J Urol*. 2019 Dec 11. [Epub ahead of print]
5. Gotoh Y, Uemura O, Ishikura K, Sakai T, Hamasaki Y, Araki Y, Hamada R, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Correction to: Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Dec;22(6):1477.

6. Minamikawa S, Miwa S, Inagaki T, Nishiyama K, Kaito H, Ninchoji T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishimori S, Hara S, Yoshikawa N, Hirano D, Harada R, Hamada R, Matsunoshita N, Nagata M, Shima Y, Nakanishi K, Nagase H, Takeda H, Morisada N, Iijima K, Nozu K. Molecular mechanisms determining severity in patients with Pierson syndrome. *J Hum Genet*. 2020 Apr;65(4):355-362. doi: 10.1038/s10038-019-0715-0. Epub 2020 Jan 21.
7. 三上直朗, 濱田陸, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 榊原裕史, 寺川敏郎, 幡谷浩史, 本田雅敬. 低形成・異形成腎における尿路感染急性期の腎臓超音波診断の限界と遠隔期評価. *日本小児科学会雑誌*. 2020; 124(1): 31-37
8. 出来沙織, 大森教雄, 寺野千香子, 南裕佳, 徳永孝史, 齋藤綾子, 井口智洋, 菊永佳織, 三上直朗, 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 後天性Gitelman症候群による代謝性アルカローシスを合併したSjogren症候群の女子例. *日本小児体液研究会誌*. 2019; 11: 13-17
2. 学会発表
 1. 濱田陸, 佐藤裕之, 青木裕次郎, 原田涼子, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 本田雅敬, 幡谷浩史. 維持腹膜透析を経ずに腎移植を行うことができたCNFの1例. 第53回日本臨床腎移植学会, 東京, 2020年2月21日
 2. 濱田陸, 幡谷浩史. 感染症と腎合併症. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月19日
 3. 原田涼子, 菊永佳織, 亀井宏一, 濱田陸, 永田裕子, 寺野千香子, 佐藤舞, 小椋雅夫, 後藤正博, 長谷川行洋, 安藤高志, 幡谷浩史, 石倉健司, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群患者のステロイド治療後副腎機能評価. 第122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月19日
 4. 寺野千香子, 幡谷浩史, 久保田亘, 井口智洋, 菊永佳織, 原田涼子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 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122回日本小児科学会学術集会, 石川, 2019年4月19~21日
 5. 濱田陸. 小児ネフローゼ症候群とリツキシマブ. 多摩腎臓・リウマチ膠原病セミナー, 東京, 2019年5月23日
 6. 濱田陸. 小児腎代替療法の現状と今後の取り組み. 九州小児腎臓病セミナー2019 in Fukuoka, 福岡, 2019年5月11日
 7. 齋藤綾子, 泉維昌, 鈴木竜太郎, 塚越隆司, 佐藤琢郎, 林立申, 塩野淳子, 堀米仁志, 稲垣隆介, 濱田陸, 幡谷浩史, 緒方謙太郎, 森貞直哉, 飯島一誠, 須磨崎亮. 心不全・腎不全で診断された頭蓋外胚葉異形成 (CED) の姉妹例. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月7日
 8. 南裕佳, 濱田陸, 廣瀬文, 白根正一郎, 泊弘毅, 神垣佑, 赤峰敬治, 出来沙織, 井口智洋, 菊永佳織, 寺野千香子, 原田涼子, 石倉健司, 幡谷浩史, 上牧勇, 本田雅敬. 両側肺動脈塞栓症から心肺停止となった難治性頻回再発型ネフロ

一ゼ症候群の1例. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月8日

9. 吉田真, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. ステロイド性大腿骨頭壊死を合併した難治性ネフローゼの13歳男児. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月8日
10. 寺野千香子, 幡谷浩史, 泊弘毅, 神垣佑, 白根正一郎, 赤嶺敬治, 南裕佳, 出来沙織, 井口智洋, 菊永佳織, 原田涼子, 濱田陸, 本田真, 高橋雄介. 医師の移行に対する認識は十分とは言えない. 第54回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2019年6月8日
11. 原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児腎疾患のEBMの進歩と移行医療 EBMに即した小児慢性腎臓病の管理. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月21~23日
12. 濱田陸, 幡谷浩史, 泊弘毅, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬. 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療におけるB細胞枯渇と寛解維持の関係. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月21~23日
13. 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62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月21~23日
14. 三浦健一郎, 白井陽子, 國島伸治, 濱田陸, 石倉健司, 服部元史. エプスタイン症候群の長期予後に関する追跡調査. 第62回日本腎臓学会学術集会, 名古屋, 2019年6月21~23日
15. 濱田陸. 遺伝性疾患3. 第49回日本腎臓学会東部学術集会, 東京, 2019年10月5日
16. 案納あつこ, 濱田陸, 島袋渡, 白根正一郎, 泊弘毅, 赤峰敬治, 井口智洋, 寺野千香子, 原田涼子, 幡谷浩史, 本田雅敬. 腎予後予測におけるCr-eGFR と血清クレアチニンの逆数の乖離. 第41回日本小児腎不全学会, 高知, 2019年11月28日
17. 藪内智朗, 石和翔, 三浦健一郎, 張田豊, 石塚喜世伸, 神田祥一郎, 佐藤敦志, 磯島豪, 濱田陸, 石倉健司, 五十嵐隆, 服部元史. Lowe 症候群の長期的腎予後に関する検討. 第41回日本小児腎不全学会, 高知, 2019年11月28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.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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。本分担研究課題では主に、全国疫学調査を実施し、その研究成果を正しく患者・家族を含む医療関係者へ情報提供するための難病情報ウェブサイトを構築する。加えて、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】

難病調査対象施設全国 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対象施設 113 施設に対して、「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査」を行う。全ての症例情報は匿名化後に収集され、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し、国内外に広く情報提供する。

【結果】

回答率は、難病調査 83.1%、小児慢性腎臓病の追跡調査 91.9%、ネフロン瘻の症例調査 84.4% (2020/7/27 時点) であった。難病調査については、前年度の症例に加え、新規症例情報が収集された。小児慢性腎臓病の追跡調査については、2010 年観察開始後約 9 年間の予後情報が収集された。

患者・家族等への情報提供用ウェブサイトについて、対象全 11 疾患の疾患情報を更新し、対応する英文サイトを全 11 疾患に拡大した。

【考察】

2019 年度の難病調査、小児 CKD コホート症例予後調査、いずれも十分に高い回答率であった。小児腎領域の難病に関する意識の高さが伺われた。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、現在の体制の維持・発展に努める。全国の症例の捕捉率をより向上させるため、今後も引き続き、施設への問合せ、交流を継続するとともに、施設個別の事情に合わせた連携体制を検討する。

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・情報共有を継続し、今後の各疾病の予後情報の調査体制を発展させる。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトの情報更新を継続し、難病の全国診療水準の向上に資する。

【結論】

全国の小児腎領域の難病に関する全国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、施設への問合せを継続するとともに、施設個別の事情に合わせた連携に努める。報告頂いた難病症例の継続調査、及び、全国診療連携体制構築に資する施設調査、小児慢性腎臓病コホートの追跡調査を継続する。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。本分担研究課題では主に、全国疫学調査を実施し、その研究成果を正しく患者・家族を含む医療関係者へ情報提供するための難病情報ウェブサイト構築する。加えて、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

難病調査対象施設全国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対象施設113施設に対して、「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査」を行う。全ての症例情報は匿名化後に収集され、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し、国内外に広く情報提供する。

【小児腎領域の難病の施設調査、症例調査】

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、前年度報告症例の予後調査、今年度の新規症例調査を行う。

- ・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
- ・鰓耳腎症候群
- ・バーター/ギッテルマン症候群
- ・ネイルパテラ症候群

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と想定される、以下のいずれかの条件を満たす国内の全ての医療機関（377施設）のうち、2017年度に調査回答のあった296施設とする。

- ・ 小児専門病院
- ・ 500床以上の規模を有する施設
- ・ 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

【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

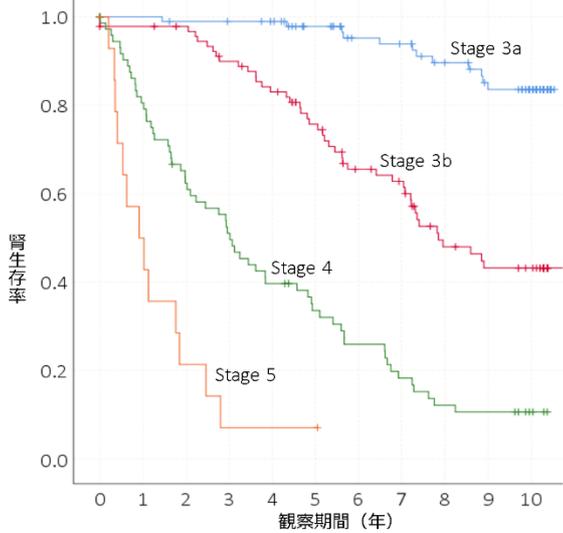
回答率は、難病調査83.1%、小児慢性腎臓病の追跡調査91.9%、ネフロン癆の症例調査84.4%（2020/7/27時点）であった。難病調査については、前年度の症例に加え、新規症例の情報（発見契機、腎予後など含む）が収集された。（表1）小児慢性腎臓病の追跡調査については、2010年観察開始後約9年間の予後情報が収集された。（図1）患者・家族等への情報提供用ウェブサイトについて、対象全11疾患の疾患情報を更新し、対応する英文サイトを全11疾患に拡大した（図2）

表1. 小児腎領域の難病7疾患の発見契機

ギャロウェイ・モワト症候群			ロウ症候群		
	n	%		n	%
乳幼児健診	0	0.0	乳幼児健診	11	18.0
3歳児検尿	0	0.0	3歳児検尿	0	0.0
学校検尿	2	20.0	学校検尿	2	3.3
けいれん・てんかん	4	40.0	発達障害	6	9.8
ネフローゼ症候群	1	10.0	筋緊張低下	5	8.2
その他	3	30.0	白内障	20	32.8
総計	10		眼振	3	4.9
*発見時年齢 3.1歳 (Median)			緑内障	1	1.6
			その他	13	21.3
			総計	61	
			*発見時年齢 0.3歳 (Median)		
エプスタイン症候群			ネフロン癆		
	n	%		n	%
乳幼児健診	0	0.0	乳幼児健診	5	5.6
3歳児検尿	2	11.8	3歳児検尿	2	2.2
学校検尿	6	35.3	学校検尿	17	18.9
紫斑・出血傾向	4	23.5	多飲多尿	9	10.0
難聴	1	5.9	貧血	7	7.8
その他	4	23.5	成長障害	6	6.7
総計	17		腎外合併症	11	12.2
*発見時年齢 6.0歳 (Median)			偶発的腎機能障害指摘	16	17.8
			家族歴	3	3.3
			その他	14	15.6
			総計	90	
			*発見時年齢 7.0歳 (Median)		
バーター症候群・ギッテルマン症候群			鰓耳腎症候群		
	n	%		n	%
乳幼児健診	2	2.6	乳幼児健診	3	6.7
3歳児検尿	2	2.6	3歳児検尿	1	2.2
学校検尿	0	0.0	学校検尿	4	8.9
検査で低Kの指摘	19	24.4	耳瘻孔・側頭瘻	3	6.7
テタニー・しびれ	12	15.4	難聴	2	4.4
家族歴	8	10.3	その他耳鼻科所見	3	6.7
体重増加不良・低身長	10	12.8	体重増加不良・低身長	5	11.1
その他	25	32.1	超音波検査	4	8.9
総計	78		羊水過少	2	4.4
*発見時年齢 4.5歳 (Median)			その他	18	40.0
			総計	45	
			*発見時年齢 0.2歳 (Median)		
ネイルパテラ症候群					
	n	%			
乳幼児健診	2	8.3			
3歳児検尿	3	12.5			
学校検尿	2	8.3			
検診以外の検尿異常	2	8.3			
爪変形	7	29.2			
家族歴	6	25.0			
膝変形	1	4.2			
その他	1	4.2			
総計	24				
*発見時年齢 3.0歳 (Median)					

図1. 2019年度小児慢性腎臓病の調査結果
(観察期間：2010年4月-2020年3月)

■CAKUT



■Others

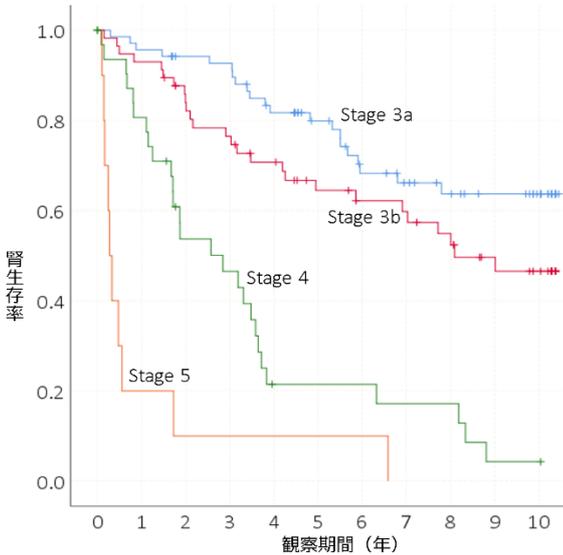


図2. 小児腎領域の難病情報提供の英文サイト

■ロウ症候群

Health Labour Sciences Research Grant Research project on intractable diseases Establishment of management and research system for rare and intractable diseases in the kidney area of children Principal investigator Kenji Ishikura

Research project on intractable diseases Intractable diseases in the kidney area of children Conservative management of CKD List of diseases

Q&A

1) What is the approximate number of patients with this disease?
It is estimated that the disease occurs in a few out of 100,000 boys, but the accurate frequency and number of patients are unknown.

2) Is the cause of this disease known?
OCR1 on chromosome X has been identified as the responsible gene causing this syndrome.

3) Is this disease hereditary?
It is known to be an X chromosome recessive hereditary disease.

Explanation
Being a carrier means that a person carries a gene that can cause a disease (X* chromosome in the figure above) but does not develop the disease. In Figure 1, the mother carries an X* chromosome causing the disease, but the other chromosome (X) chromosome is normal, and so she is a carrier but does not develop.

■小児先天性ネフローゼ症候群

What is congenital nephrotic syndrome? Diagnostic criteria Symptoms Treatment Q&A Documents and links

After the removal of the kidney(s), the function of the kidneys to clean waste products out of the body is also lost, and so dialysis is required to replace it, depending on the kidney function. Peritoneal dialysis (PD) is usually selected for children. When the body size* of the baby becomes suitable for receiving kidney transplantation, and the criteria for kidney transplantation** are met, kidney transplantation is performed. * It differs by medical institutions, but general criteria are about > 80 cm for height and > 10 kg for body weight. ** The criteria include serum albumin level increases; resolution of coagulation abnormalities; and antibody titer after vaccination becomes positive.

Q&A

■小児特発性ネフローゼ症候群

Health Labour Sciences Research Grant Research project on intractable diseases Establishment of management and research system for rare and intractable diseases in the kidney area of children Principal investigator Kenji Ishikura

Research project on intractable diseases Intractable diseases in the kidney area of children Conservative management of CKD List of diseases

During relapse (when proteinuria is present), you should decrease salt. (Salt intake should be reduced because fluid retention has a risk of reducing the level of circulating albumin, leading to the occurrence of general edema. The appropriate amount of protein and energy (calories) based on age should also be taken without restriction.)

During remission (when proteinuria is absent), there are no special dietary restrictions. However, due to the side effects of steroids, you may easily gain weight and have increased appetite, and so you should be very careful not to consume too much energy (calories). It is advised to measure your weight regularly.

While you are taking specific immunosuppressive agents, you should avoid eating grapes/raisins as well as mushrooms, pineapples, oranges, lemons, lemons, etc. (See Section 2.1.)

6-4. Can I do exercises?

Basically, there are no exercise restrictions. Participation in an outdoor athletic meeting, etc. is also not prohibited. However, children have a lower tolerance for heat (fever) than adults.

■CAKUT

a) Ureteroplasty
This is the treatment for congenital hydronephrosis. The narrow area where the ureter joins the bladder is removed and the renal pelvis and ureter are sutured together. The ureteral stenosis is relieved and the swelling and edema of the renal pelvis resolves.

b) Antireflux surgery
This is the treatment for vesicoureteral reflux.

b-1) Ureteroneocystostomy
The ureter and bladder are stitched together anew by creating a subcutaneous tunnel so that urine reflux from the bladder to the ureters does not occur. A similar surgical procedure of stitching is performed also for megacystis, ectopic ureter opening, and antireflux. For megacystis, stitching is done after the removed part where the ureter is connected to the bladder is removed and for ureteronecrosis, after the lamp is removed.

b-2) Endoscopic injection therapy
While examining inside the bladder with an endoscope, a heating material called Delix is injected into the region near the ureteral orifice so that urine reflux from the bladder to the ureters does not occur.

c) Transurethral incision of urethral valves (ureterocoele)
This is the treatment for posterior urethral valve and ureterocoele. An endoscope is inserted through the urethra and the valve or ureterocoele is cut open with a surgical knife attached to the tip of the endoscope to make urine flow easier.

D. 考察

2019年度の難病調査、小児CKDコホート症例予後調査、いずれも十分に高い回答率であった。小児腎領域の難病に関する意識の高さが伺われた。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、現在の体制の維持・発展に努める。全国の症例の捕捉率をより向上させるため、今後も引き続き、施設への問合せ、交流を継続するとともに、施設個別の事情に合わせた連携体制を検討する。

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・情報共有を継続し、今後の各疾病の予後情報の調査体制を発展させる。

患者・家族への情報提供用のウェブサイトの情報更新を継続し、難病の全国診療水準の向上に資する。

E. 結論

全国の小児腎領域の難病に関する全国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、施設への問合せを継続するとともに、施設個別の事情に合わせた連携に努める。報告頂いた難病症例の継続調査、及び、全国診療連携体制構築に資する施設調査、小児慢性腎臓病コホートの追跡調査を継続する。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

1. Ohsumi S, Mukai H, Takahashi M, Hozumi Y, Akabane H, Park Y, Tokunaga E, Takashima T, Watanabe T, Sagara Y, Kaneko T, Ohashi Y. Factors affecting enrollment in randomized controlled trials conducted for patients with metastatic breast cancer. Japanese journal of clinical oncology. 2020.

2. Horibe M, Iwasaki E, Bazerbachi F, Kaneko T, Matsuzaki J, Minami K, Masaoka T, Hosoe N, Ogura Y, Namiki S, Hosoda Y, Ogata H, Chan A T, Kanai T. Horibe GI bleeding prediction sco

re: a simple score for triage decision-making in patients with suspected upper GI bleeding. Gastrointestinal endoscopy. 2020.

3. 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;103(8):1655-62.

4. Makimoto A, Matsui M, Chin M, Koh K, Tomotsume M, Kaneko T, Morikawa Y, Yuza Y. Magnesium supplementation therapy to prevent cisplatin-induced acute nephrotoxicity in pediatric cancer: A protocol for a randomized phase 2 trial. Contemporary clinical trials communications. 2019;16:100440.

5. Iimuro S, Kaneko T, Ohashi Y, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, Imai E, Makino H, Hishida A. Analysis of 2897 hospitalization events for patients with chronic kidney disease: results from CKD-JAC study. Clinical and experimental nephrology. 2019;23(7):956-68.

6. 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;70(6):2035-46.

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

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
<u>上村治</u> , 吉野薫	腎・泌尿器および生殖器疾患と看護	奈良間美保	小児臨床看護各論 小児看護学② 改訂第14版第1刷	医学書院	東京	2019	343-378
三浦健一郎、 <u>服部元史</u>	Lowe症候群	柳瀬敏彦	別冊日本臨床内分泌症候群(第3版)	日本臨床社	東京	2019	488-491
<u>濱崎祐子</u>	小児科疾患「小児の慢性腎臓病」	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指針2020	医学書院	東京	2000	1500-1500
<u>森貞直哉</u>	単一遺伝子疾患	福嶋義光	新遺伝医学やさしい系統講義	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2019	103-119
<u>野津寛大</u>	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	2019	614-615

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saida K, Kamei K, <u>Hamada R</u> , Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, <u>Ishikura K</u> .	A simple refined approach for renovascular hypertension in children: a ten-year experience	Pediatr Int	[Online ahead of print] Mar 10		2020
Okuda Y, Soohoo M, <u>Ishikura K</u> , Tang Y, Obi Y, Laster M, Rhee CM, Streja E, Kalantar-Zadeh K.	Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children	Pediatr Nephrol	[Epub ahead of print] Feb 4.		2020
Gotoh Y, Shishido S, <u>Hamasaki Y</u> , Watarai Y, <u>Hattori M</u> , Miura K, Ishizuka K, Fujita N, Saito K, Nakagawa Y, Hotta K, Hataya H, <u>Hamada R</u> , Sato H, Kitayama H, <u>Ishikura K</u> , Honda M, <u>Uemura O</u> .	Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection	Transpl Infect Dis	[Online ahead of print] Feb 28		2020
Aoki Y, <u>Hamasaki Y</u> , Satoh H, Matsui Z, <u>Muramatsu M</u> , <u>Hamada R</u> , Harada R, <u>Ishikura K</u> , Hataya H, Honda M, Sakai K, Shishido S.	Long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: A single-center experience over the past 34 years in Japan	Int J Urol	27(2)	172-178	2020
Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, Yamamura T, Sinha A, Bagga A, Hogan J, Dossier C, Vivarelli M, Liu ID, Kamei K, <u>Ishikura K</u> , Saini P, Tullus K.	Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes	Kidney Int	97(2)	393-401	2020
Kamei K, <u>Ishikura K</u> , Sako M, <u>Ito S</u> , <u>Nozu K</u> , Iijima K.	Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children	Pediatr Nephrol	35(1)	17-24	2020
<u>Nozu K</u> , Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, <u>Ishikura K</u> , <u>Hamada R</u> , Morisada N, Iijima K.	Inherited salt-losing tubulopathy: an old condition but a new category of tubulopathy	Pediatr Int	[Epub ahead of print] Dec 12		2019

Kubota M, Osuga Y, Kato K, <u>Ishikura K</u> , Kaneko K, Akazawa K, Yonekura T, Tazuke Y, Ieiri S, Fujino A, Ueno S, Hayashi Y, Yoshino K, Yanai T, Iwai J, Yamaguchi T, Amae S, Yamazaki Y, Sugita Y, Kohno M, Kanamori Y, Bitoh Y, Shinkai M, Ohno Y, Kinoshita Y.	Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy, and Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome for the appropriate transitional care of patients	Surg Today	49(12)	985-1002	2019
Sato M, <u>Ishikura K</u> , Ando T, Kikunaga K, Terano C, <u>Hamada R</u> , Ishimori S, <u>Hamasaki Y</u> , Araki Y, Gotoh Y, <u>Nakanishi K</u> , Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, <u>Ito S</u> , Honda M.	Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study)	Nephrol Dial Transplant	[Online ahead of print]		2019
Nagano C, <u>Morisada N</u> , <u>Nozu K</u> , Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, <u>Ishikura K</u> , <u>Hattori M</u> , <u>Ito S</u> , Iijima K:	Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population	Clin Exp Nephrol	23(9)	1119-1129	2019
Nishi K, Inoguchi T, Kamei K, <u>Hamada R</u> , Hataya H, Ogura M, Sato M, Yoshioka T, Ogata K, <u>Ito S</u> , <u>Nakanishi K</u> , <u>Nozu K</u> , <u>Hamasaki Y</u> , <u>Ishikura K</u> .	Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type	Clin Exp Nephrol	23(8)	1058-1065	2019
Ishiwa S, Sato M, <u>Morisada N</u> , Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, Ogura M, Sako M, Kosuga M, Kamei K, Ito S, <u>Nozu K</u> , Iijima K, <u>Ishikura K</u> .	Association between the clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and gene mutations: an analysis of 66 patients at a single institution	Pediatr Nephrol	34(8)	1457-1464	2019
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	103(8)	1655-1662	2019

Nagano C, Sako M, Kamei K, <u>Ishikura K</u> , Nakamura H, <u>Nakanishi K</u> , Omori T, <u>Nozu K</u> , Iijima K.	Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial)	BMC Nephrol	20(1)	293	2019
Kiuchi Z, Ogura M, Sato M, Kamei K, <u>Ishikura K</u> , Abe J, <u>Ito S</u>	No preventive or therapeutic efficacy of infliximab against macrophage activation syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis	Scand J Rheumatol	48(3)		2019
Miura K, Sato Y, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Nawashiro Y, Hisano M, Imamura H, Miyai T, Sakamoto S, Kasahara M, Fuchinoue S, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, <u>Hattori M</u>	Individualized concept for the treatment of autosomal recessive polycystic kidney disease with end-stage renal disease	Pediatr Transplant	[Epub ahead of print] Mar 3		2020
Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, <u>Hattori M</u>	Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	Pediatr Transplant	24	e13656	2020
Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishiduka K, Miura K, <u>Harita Y</u> , Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M	Deletion in the cobalamin synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract	J Am Soc Nephrol	31	139-147	2020
Ban H, Miura K, Ishizuka K, Kaneko N, Taniguchi Y, Nagasawa T, Shirai Y, Yabuuchi T, Takagi Y, Goto A, <u>Hattori M</u>	Clinical characteristics of Campylobacter enteritis after pediatric renal transplantation: A retrospective analysis from single center	Transpl Infect <u>Dise</u>	21	e13040	2019
<u>Nozu K</u> , Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, et al.	Inherited salt-losing tubulopathy: an old condition but a new category of tubulopathy.	Pediatr Int	Epub		2019
Hashimoto T, Harita Y, Takizawa K, Urae S, Ishiduka K, Miura K, Horita S, Tamiya G, Ishida H, Mitsui T, Hayasaka K, <u>Hattori M</u>	In vivo expression of NUP93 and its alteration by NUP93 mutations causing focal segmental glomerulosclerosis	Kidney Int Rep	4	1312-1322	2019

Yamamura T, <u>Nozu K</u> , Minamikawa S, Horinouchi T, Sakakibara N, Nagano C, Aoto Y, Ishiko S, <u>Nakanishi K</u> , Shima Y, Nagase H, Rossanti R, Ye MJ, Nozu Y, Ishimori S, <u>Morisada N</u> , Kaito H, Iijima K.	Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome. Mol Genet Genomic Med	Mol Genet Genomic Med	7(9)	e883	2019
Horinouchi T, <u>Nozu K</u> , Yamamura T, Minamikawa S, Nagano C, Sakakibara N, <u>Nakanishi K</u> , Shima Y, <u>Morisada N</u> , Ishiko S, Aoto Y, Nagase H, Takeda H, Rossanti R, Kaito H, Matsuo M, Iijima K.	Determination of the pathogenicity of known COL4A5 intronic variants by in vitro splicing assay.	Sci Rep	9(1)	12696	2019
Imafuku A, <u>Nozu K</u> , Sawa N, <u>Nakanishi K</u> , Ubara Y.	How to resolve confusion in the clinical setting for diagnosis of heterozygous COL4A3 or COL4A4 gene variants? Discussion and suggestions from nephrologists.	Clin Exp Nephrol	In press	In press	2019
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	23	180-186	2019
西田 幹子, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, 亀井 宏一, <u>石倉 健司</u> .	スペシャリストに聞く!小児透析看護・指導のコツ 母子の愛着形成に着目した乳児期にあるPD患者の看護	日本小児PD・HD研究会雑誌	31	17-21	2019
金森 透, 亀井 宏一, 西健太郎, 奥津 美夏, 石和 翔, 佐藤 舞, 小椋 雅夫, <u>伊藤 秀一</u> , 中西啓太, 野津 寛大, 飯島一誠, <u>石倉 健司</u> .	無症候性蛋白尿の精査でWT1遺伝子異常が判明した17歳女児例	日本小児腎不全学会雑誌	39	207-210	2019
亀井 宏一, 佐藤 舞, 金森 透, 奥津 美夏, 石和 翔, 西 健太郎, 小椋 雅夫, 澤井 俊宏, 奥田 雄介, 義岡 孝子, 緒方 謙太郎, <u>石倉 健司</u> .	半月体形成性腎炎を呈したC3腎炎の4歳女児	日本小児腎不全学会雑誌	39	119-122	2019
塚口 裕康, <u>石倉 健司</u> .	【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 腎・泌尿器系 ギャロウェイ・モワト症候群[指定難病 219]	日本医師会雑誌	148(1)	S251	2019

西 健太郎, 堀川 玲子, 石倉 健司.	【内分泌症候群(第3版)-その他の内分泌疾患を含めて-】性機能低下を伴う遺伝性(先天性)症候群 Denys-Drash症候群	日本臨床	別冊内分泌症候群 IV	480-483	2019
三浦 健一郎, 佐古 まゆみ, 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.	IgA腎症と微小変化型ネフローゼ症候群の診療ガイドラインの認知度と活用状況に関するアンケート調査の報告	日本腎臓学会誌	61(2)	51-57	2019
金森 透. 長谷川 雄一, 石倉 健司.	【小児 一次救急マニュアル-帰宅可能か?二次救急か?判断のための手引き-】一次救急でみられる主な疾患 腎・泌尿器領域	小児科	60(5)	742-747	2019
金森 透, 石倉 健司.	【小児の負荷試験 2019】腎機能検査 日本人小児の eGFR の算出法 クレアチニン、シスタチン C、 $\beta 2$ ミクログロブリン	小児内科	51(4)	539-541	2019
後藤 芳充, 笠置 俊希, 真島 久和, 笠原 克明, 田中 一樹, 日比野 聡, 藤田 直也, 上村 治.	ウリナスタチンのIgA血管炎に対する紫斑病性腎炎発症予防効果と安全性	日児誌	123	1377-1382	2019
山田 拓司, 藤田 直也, 山川 聡, 後藤 芳充, 牛 瀧 克実, 金原 有里, 上村 治.	多剤併用療法前にステロイドパルス療法を施行した小児IgA腎症の腎予後に関する検討	日児腎誌	32	16-23	2019
尾関 貴哉, 丸山 彰一	成人微小変化型ネフローゼ症候群に対する短期ステロイド治療の可能性	医学のあゆみ	272 (8)	661-662	2020
丸山 彰一, 秋山 真一, 石本 卓嗣	腎炎・ネフローゼの病態と治療	日本内科学会雑誌	108 (3)	535-539	2019
石本 卓嗣, 丸山 彰一	ネフローゼ症候群up-to-date	循環器内科	85 (1)	23-27	2019
濱崎祐子	小児慢性腎臓病	小児科臨床	72	142-146	2019

稲葉彩, <u>伊藤秀一</u>	【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 鰓弓耳腎(Branchio-otorenal:BOR)症候群	小児科診療	12	1751-1755	2018
<u>森貞直哉</u> , <u>野津寛大</u> , 飯島一誠.	ネフロン癆の最近の知見	日本腎臓学会誌	61(7)	1102-1107	2019
<u>森貞直哉</u>	こども病院における遺伝子診療部門の役	兵庫県小児科医会報	72	2-6	2019
榊原菜々, <u>野津寛大</u> , <u>森貞直哉</u> , 飯島一誠.	病理診断で遺伝子検査を依頼されたら?	腎と透析	87(4)	660-663	2019
<u>森貞直哉</u> , 飯島一誠	鰓耳腎症候群	日本医師会雑誌	148(特1)	S298	2019
<u>野津寛大</u>	遺伝性腎疾患	日本腎臓学会雑誌	161	18-22	2019
<u>野津寛大</u>	バーター症候群	週間日本医事新報	4984	36	2019
<u>野津寛大</u>	ギッテルマン症候群	週間日本医事新報	4984	37	2019
<u>張田豊</u>	【指定難病ペディア2019】 ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)/LMX1B関連腎症 [指定難病315]	日本医師会雑誌	148特別	S251	2019
<u>張田豊</u>	【全身性疾患と腎update】 ネイルパテラ症候群	腎と透析	86	446-448	2019
<u>張田豊</u>	慢性スポーツ障害スポーツと血尿・蛋白尿・腎機能異常	小児科診療	83	199-204	2020



CONTACT

● 難治性疾患政策研究事業とは

✿ 小児腎領域の難病とは

🌿 腎臓の保存的管理とは

🌸 疾患一覧を見る

腎臓の病気を持つ子どもの 未来のために

🔍 キーワードから疾患を検索する

疾患名をご入力ください

検索



難治性疾患政策研究事業とは

難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）に規定されている難病を対象としています。具体的には、「発病の機構が明らかでない」、「治療方法が確立していない」、「希少な疾病」、「長期の療養を必要とする」の4要素を満たす難病及び小児慢性特定疾病等に対して、全ての患者が受ける医療水準の向上、また、QOL 向上に貢献することを目的としています。難病・小児慢性特定疾病対策を推進するため、本事業は、関連学会やナショナルセンター等と連携し、担当疾病に係る研究開発推進に貢献する…

[詳細はこちら](#)



小児腎臓病領域の難病とは

「難病」は、医学的に明確に定義された病気の名称ではありません。いわゆる「不治の病」に対して社会通念として用いられてきた言葉です。そのため、難病であるか否かは、その時代の医療水準や社会事情によって変化します。例えば、かつて日本人の生活が貧しかった時代には、赤痢、コレラ、結核などの伝染病は「不治の病」でした。その当時は有効な治療法もなく、多くの人命が奪われたという点で、これらの疾病はまぎれもなく難病でした。しかし、その後日本人の生活が豊かになり、…

[詳細はこちら](#)



腎臓の保存管理とは

慢性腎臓病（CKD）とは、2000年代に入り確立した新しい病気の概念で、原因にかかわらず、検尿の異常（とくに蛋白尿）や腎臓の機能の低下、あるいは超音波などの検査でわかる腎臓の形の異常がある状態のことを指します。将来透析、腎移植が必要な末期腎不全に進行する危険性が非常に高く、また心臓や血管、骨など全身の臓器に悪影響を及ぼすことも分かっています。世界的に膨大な数の患者さんが罹患していて、大きな問題になっています。小児の慢性腎臓病は成人と少し状況が…

[詳細はこちら](#)

疾患一覧

✿ アルポート症候群 ✿

アルポート症候群（Alport症候群）は慢性腎炎、難聴、眼合併症の症状を示す遺伝性の病気です。最も多いのはCOL4A5遺伝子の異常によるX染色体連鎖型アル…

[詳細を見る](#)

✿ ギャロウェイモワト症候群 ✿

ギャロウェイ・モワト（Galloway-Mowat）症候群とは、頭部（脳神経）と腎臓の2つの臓器がうまく形成できず、小頭症、高度蛋白尿、耳介などの顔貌の…

[詳細を見る](#)

✿ エプスタイン症候群 ✿

エプスタイン症候群とは、1) 巨大血小板性血小板減少症、2) 進行性腎障害、3) 感音性難聴の3つの症状を示す遺伝性の病気です。1) の巨大血小板性血小板…

[詳細を見る](#)

✿ ネイルパテラ症候群 ✿

ネイルパテラ症候群（爪膝蓋骨症候群）は爪（形の異常）、肘関節（変

✿ 先天性腎尿路異常 ✿

先天性腎尿路異常（Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary

✿ 先天性ネフローゼ症候群 ✿

普通は血液の中から漏れない蛋白が尿の中にたくさん出てしまい、血液中の

形)、膝蓋骨(小さいあるいは無い)、腸骨(突起がみられる)を4つの特徴とする遺伝性…

[詳細を見る](#)

Tract: CAKUT; 「カクト」と呼びます)は、「腎臓」と「腎盂・尿管・膀胱…

[詳細を見る](#)

蛋白が減る(低蛋白血症)ことが特徴の疾患です。それに伴い、むくみ(浮腫)…

[詳細を見る](#)

❁ ネフロン癆(ろう) ❁

ネフロン癆(ろう)は、腎臓に嚢胞(球状の袋)ができる進行性の嚢胞性腎疾患です。ネフロン癆は腎臓の尿細管細胞に存在する一次繊毛の構造的、機能的…

[詳細を見る](#)

🔴 パーター/ギッテルマン症候群 🔴

これらの疾患は、先天性尿細管機能障害に伴い、低カリウム血症と代謝性アルカローシスを認め、それに伴う臨床症状を呈する症候群です。パーター…

[詳細を見る](#)

🌿 小児特発性ネフローズ症候群 🌿

ネフローズ症候群とは大量の蛋白尿のために、血液中の蛋白質(特にアルブミン)が減ってしまうこと(低蛋白血症/低アルブミン血症)が特徴の疾患…

[詳細を見る](#)

❁ ロウ症候群 ❁

ロウ症候群とは、1)眼症状、2)中枢神経症状、3)腎症状の3つの症状を示す遺伝性の病気です。基本的には男の子に発症しますが、ごく稀に女の子にも発症すると…

[詳細を見る](#)

🔴 鯉耳腎症候群 🔴

鯉耳腎症候群(さいじじんしょうこうぐん)とはBOR(Branchio-oto-renal)症候群とも呼ばれ、頸瘻(けいろう)・耳瘻孔(じろうこう)・耳介の奇形など(鯉原性奇形)…

[詳細を見る](#)

[トップへ戻る](#)

[HOME](#)

copyright (C)



ギャロウェイ・モワト症候群

TOP > 疾患一覧 > 疾患詳細

ギャロウェイ・モワト症候群とは



ギャロウェイ・モワト症候群の診断



ギャロウェイ・モワト症候群の治療



Q&A



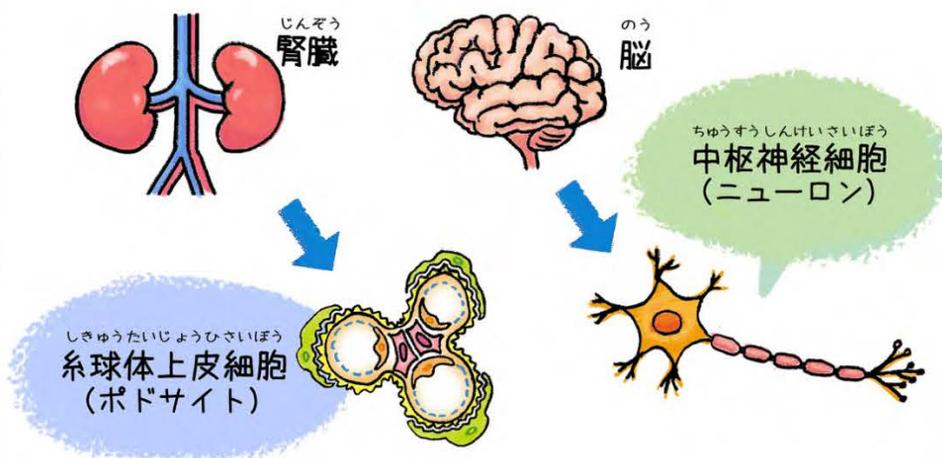
この病気に
関する
資料・リンク



はじめに

ギャロウェイ・モワト (Galloway-Mowat) 症候群とは、頭部 (脳神経) と腎臓の2つの臓器がうまく形成できず、小頭症、高度蛋白尿、耳介などの顔貌の形態異常の3症状を認める症候群です。疾患名は1968年に最初に症例を報告した、英国小児科医2名の名前 (GallowayとMowat) に由来しています。

原因としては、腎臓のろ過装置である「糸球体」を構成する「糸球体上皮細胞 (ポドサイト)」と脳を構成する神経細胞である「ニューロン」とに共通する細胞の機能障害があり、腎臓と脳の形成過程に異常を来すと推測されていますが、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ません。



ギャロウェイ・モワト症候群の診断

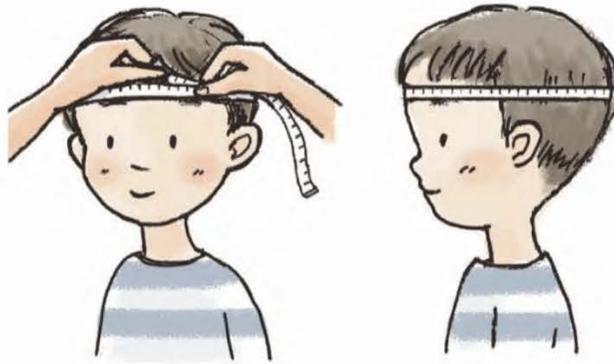
必須症状(3項目)

1. 小頭症 頭囲が年齢や性別を合わせた標準値の3%より小さい。
2. 治療抵抗性が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

大きくて柔らかい耳、後方に回転している耳、耳介の位置が低いなどの耳の異常、その他顔面の形成異常（額が狭い、額が小さい、口蓋が高い、目と目の間が離れている）など。

頭囲の測定方法

頭囲は眉間（鼻根部より上部で前頭骨上）から後頭部の後頭骨上、最も後ろに突出している部分を巻き尺で測定する。1mm単位まで計測する。
※前方は左右の眉の直上、後方は後頭部の一番突出しているところを通る周径を測定します。前方はひたいの最突出部を通らないことに注意しましょう。



乳幼児頭囲発育パーセンタイル曲線（平成22年調査）

年・月・日齢	男子							女子							
	パーセンタイル値							パーセンタイル値							
	3	10	25	50 中央値	75	90	97	3	10	25	50 中央値	75	90	97	
出生時	30.5	31.5	32.5	33.5	34.5	35.0	36.0	出生時	30.5	31.2	32.0	33.0	34.0	34.5	35.5
30日	33.8	34.7	35.7	36.7	37.6	38.3	39.1	30日	33.1	34.1	34.9	35.9	36.7	37.5	38.2
0年1~2月末測	35.1	36.1	37.0	38.0	38.9	39.6	40.4	0年1~2月末測	34.3	35.2	36.1	37.0	37.9	38.7	39.4
2~3	37.1	38.1	39.0	39.9	40.9	41.6	42.4	2~3	36.2	37.1	38.0	38.9	39.7	40.5	41.2
3~4	38.6	39.5	40.4	41.4	42.2	43.0	43.7	3~4	37.5	38.4	39.3	40.2	41.1	41.8	42.5
4~5	39.7	40.6	41.4	42.3	43.2	44.0	44.7	4~5	38.5	39.4	40.3	41.2	42.0	42.7	43.4
5~6	40.4	41.3	42.1	43.0	43.9	44.7	45.4	5~6	39.3	40.1	41.0	41.9	42.7	43.4	44.1
6~7	41.0	41.9	42.7	43.6	44.5	45.2	45.9	6~7	39.9	40.7	41.6	42.4	43.3	44.0	44.7
7~8	41.6	42.4	43.3	44.2	45.0	45.8	46.5	7~8	40.4	41.3	42.1	43.0	43.8	44.5	45.2
8~9	42.1	42.9	43.8	44.6	45.5	46.3	47.0	8~9	40.9	41.8	42.6	43.5	44.3	45.0	45.7
9~10	42.5	43.4	44.2	45.1	46.0	46.7	47.5	9~10	41.4	42.2	43.1	43.9	44.8	45.5	46.2
10~11	42.9	43.7	44.6	45.5	46.4	47.2	47.9	10~11	41.7	42.6	43.5	44.3	45.2	45.9	46.6
11~12	43.2	44.1	44.9	45.9	46.8	47.5	48.3	11~12	42.1	43.0	43.8	44.7	45.6	46.3	47.0
1年0~1月末測	43.5	44.4	45.3	46.2	47.1	47.9	48.7	1年0~1月末測	42.4	43.3	44.2	45.1	45.9	46.7	47.4
1~2	43.8	44.7	45.6	46.5	47.4	48.2	49.0	1~2	42.7	43.6	44.5	45.4	46.2	47.0	47.7
2~3	44.1	45.0	45.8	46.8	47.7	48.5	49.3	2~3	43.0	43.9	44.7	45.6	46.5	47.3	48.0
3~4	44.3	45.2	46.1	47.0	48.0	48.8	49.6	3~4	43.2	44.1	45.0	45.9	46.8	47.6	48.3
4~5	44.5	45.4	46.3	47.2	48.2	49.0	49.9	4~5	43.4	44.3	45.2	46.1	47.0	47.8	48.6
5~6	44.7	45.6	46.5	47.4	48.4	49.2	50.1	5~6	43.6	44.5	45.4	46.3	47.2	48.0	48.8
6~7	44.9	45.8	46.6	47.6	48.6	49.4	50.3	6~7	43.8	44.7	45.5	46.5	47.4	48.2	49.0
7~8	45.0	45.9	46.8	47.8	48.7	49.6	50.5	7~8	44.0	44.9	45.7	46.6	47.6	48.4	49.1
8~9	45.2	46.1	46.9	47.9	48.9	49.8	50.6	8~9	44.1	45.0	45.8	46.8	47.7	48.5	49.3
9~10	45.3	46.2	47.1	48.1	49.0	49.9	50.8	9~10	44.3	45.1	46.0	46.9	47.8	48.7	49.5
10~11	45.4	46.3	47.2	48.2	49.2	50.0	50.9	10~11	44.4	45.2	46.1	47.0	48.0	48.8	49.6
11~12	45.5	46.4	47.3	48.3	49.3	50.2	51.1	11~12	44.5	45.4	46.2	47.2	48.1	48.9	49.7
2年0~6月末測	45.9	46.8	47.7	48.7	49.7	50.6	51.5	2年0~6月末測	44.9	45.7	46.6	47.5	48.5	49.3	50.2
6~12	46.5	47.4	48.3	49.2	50.2	51.1	52.0	6~12	45.5	46.3	47.2	48.2	49.1	50.0	50.8
3年0~6月末測	47.0	47.9	48.7	49.7	50.7	51.6	52.5	3年0~6月末測	46.0	46.9	47.7	48.7	49.7	50.5	51.4
6~12	47.4	48.3	49.1	50.1	51.1	52.0	52.9	6~12	46.5	47.4	48.2	49.2	50.2	51.0	51.9
4年0~6月末測	47.8	48.6	49.5	50.5	51.4	52.3	53.2	4年0~6月末測	47.0	47.8	48.7	49.6	50.6	51.5	52.3
6~12	48.1	49.0	49.8	50.8	51.7	52.6	53.5	6~12	47.4	48.2	49.1	50.0	51.0	51.9	52.7
5年0~6月末測	48.4	49.2	50.1	51.0	52.0	52.9	53.8	5年0~6月末測	47.7	48.6	49.4	50.4	51.4	52.2	53.1
6~12	48.6	49.5	50.3	51.3	52.3	53.3	54.2	6~12	48.1	48.9	49.7	50.7	51.6	52.5	53.4
6年0~6月末測	48.8	49.7	50.6	51.6	52.7	53.7	54.7	6年0~6月末測	48.3	49.1	50.0	50.9	51.9	52.8	53.7

①脳に伴う症状

多くの場合、小頭症とともに精神運動発達遅滞や難治性てんかんを合併します。CT・MRIで、脳皮質形成異常（脳回異常、白質髄鞘形成不全）や小脳低形成などの脳の構造異常を認めることがあります。

②腎臓に伴う症状

ステロイドが効かないもしくは効かないと予測される高度蛋白尿（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 $\geq 1\text{g}$ ）を認め、典型的な重症例では、出生3か月までに大量の蛋白尿（ネフローゼ症候群）を来たします。腎障害は進行性で腎不全に至ることが多いとされていますが、末期腎不全に至る年齢は3～10歳あるいはそれ以降と幅があります。

腎障害（蛋白尿）や小頭症（てんかん・発達遅滞）の程度が軽く、比較的良好な経過で成人に達する軽症例も見られます。また、てんかん症状が先に見られて、後にネフローゼ症候群が見られる場合もあります。腎生検では巣状分節性糸球体硬化症という組織を示すことが多いとされています。

③顔面の形成異常

耳介の異常（耳の位置が低い、耳が柔らかいなど）を伴います。その他の顔面の形態異常（額が狭い、顎が小さい、口蓋が高い、目と目の間が離れているなど）を伴うこともあります。

④その他の合併症

筋肉の緊張の低下があり、呼吸障害や嚥下障害を来すことがあります。斜視や食道裂孔ヘルニア（胃の入口の一部が横隔膜の上に滑り出した状態）の合併が見られることもあります。

ギャロウェイ・モワト症候群の治療

病気を根本的に治す方法はなく、病気に伴う症状を軽減する治療（対症療法）が主体となります。腎障害は進行性であるため、保存期（透析や腎移植が必要ではない程度の腎障害の時期）、透析期、腎移植期それぞれに必要な治療を行います。てんかんについては、長期の薬物療法が必要となります。

予後

一般に症状は進行性です。3か月までに発症する早期発症の重症型では、てんかんによる精神遅滞や腎機能障害が進行して1～2歳までに死亡することが多いとされています。しかしながら、患者さんごとに腎臓や神経の障害程度はさまざま、成人期まで日常生活の大きな支障をきたさず、緩和に進行する例もあります。

Q&A

1. 腎臓病については有効な治療がありますか？

ギャロウェイ・モワト症候群による腎臓病であれば、病気に伴う症状を軽減する治療（対症療法）しかありません。ただし、治療可能な疾患が合併している可能性があるため腎臓専門医と相談してください。

2. 「巣状分節性糸球体硬化症」は腎移植後に再発すると書かれていたりしますが、ギャロウェイ・モワト症候群で腎移植を行った場合にも腎臓病の再発の可能性があるのでしょうか？

「巣状分節性糸球体硬化症」という病名は、腎臓を組織学的にみた時につけられる病名で、原因には言及していません。大雑把に言うと、免疫が絡んでいるものと、遺伝的に腎臓の中の血液をろ過する構造の作り損いが起こっているものとあります。前者は腎移植後に高率に再発しますが、後者は再発しません。この疾患の腎病変は後者であり再発の心配は基本的にありません。

3. 次の子（患者の同胞となる）が欲しいと考えています。その子も同じ病気になるのでしょうか？

遺伝子がわかっていないので難しいですが、多くは常染色体劣性遺伝と考えられており、そう考えると同胞ごとに約1/4の確率で同じ病気になります。ただし、明確にお答えすることはできないので、主治医とご相談ください。

本疾患の関連資料・リンク

厚生労働科学研究成果データベース

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/>

Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

遺伝疾患とその原因遺伝子および変異情報をまとめたデータベース

Genetic and rare diseases information center (GARD)

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/65/galloway-mowat-syndrome>

National Institutes of Health (NIH)がベースに、希少疾患、遺伝病の情報提供を行っている。

Galloway WH, Mowat AP.

Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. J Med Genet ;5(4):319-321, 1968. PMID: 5713646

世界で最初のギャロウェイ・モワト症候群の症例報告（兄妹例）である。

Keith J, Fabian VA, Walsh P, Sinniah R, Robitaille Y.

Neuropathological homology in true Galloway-Mowat syndrome. J Child Neurol ;26(4):510-517, 2011.PMID: 21233460

これまでに報告されているギャロウェイ・モワト症候群40症例の神経症状についての考察

塚口裕康 別冊 日本臨床 腎臓症候群(上編):

Galloway-Mowat 症候群(脳・糸球体異形成) page 411-419, 2012 日本臨床社

主として腎障害についての考察

乳幼児身体発育調査

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html>

平成22年の乳幼児身体発育調査の結果をもとに、乳児の頭囲に関する発育曲線（パーセンタイル曲線）が作成され、調査結果は厚生労働省のホームページに掲載されている。

HOME

copyright (C)



先天性腎尿路異常 (CAKUT)



TOP > 疾患一覧 > 疾患詳細

CAKUTとは



CAKUTで
みられる症状



CAKUTに対す
る
治療



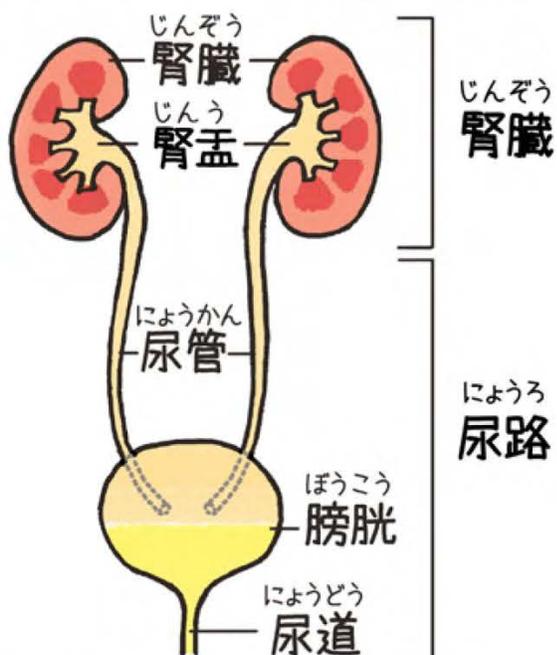
CAKUTの日
常生活に関
するQ&A



医療費の助
成制度
について



用語解説

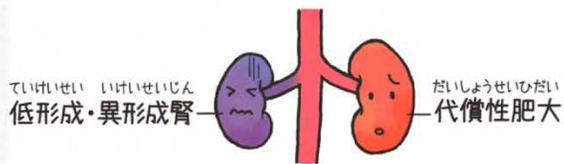


はじめに

先天性腎尿路異常（Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: CAKUT; 「カクト」呼びます）は、「腎臓」と「腎盂・尿管・膀胱・尿道」といった“おしっこを通り道”である「尿路」に起こる病気です。多くの場合、お母さんのおなかの中でヒトの各臓器が作られていく過程で、「腎臓」や「尿路」の形や働きが適切に作られなかったことが原因です。

あなた（お子さん）はこの中のどの病気でしょうか

CAKUTはさまざまな病気が含まれます。ここではその一例を紹介します。



低形成腎

腎臓の大きさが普通よりも小さく、働きが悪い。

異形成腎

腎臓の構造が悪くうまく働かない。

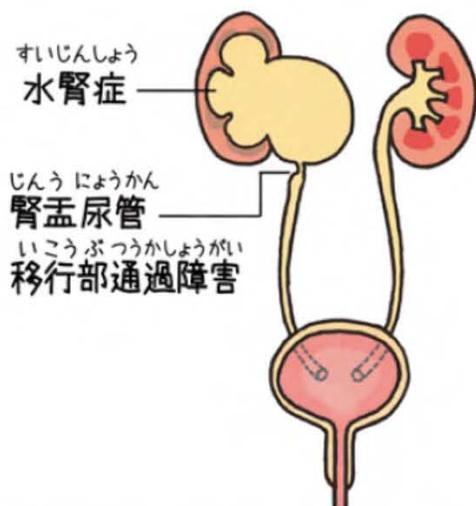
片側のみ「低形成・異形成腎」の場合は、反対側の腎臓が大きくなっていることが多い（代償性肥大）。

多のう胞性異形成腎

腎臓の一部または全部が水風船のような水のたまり（のう胞）ができていて、働かない。

腎瘢痕

腎臓が細菌感染などで障害をうけて傷あとを残して治った部分。

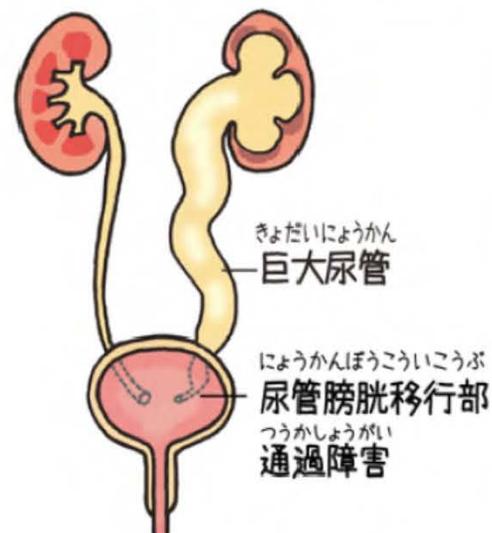


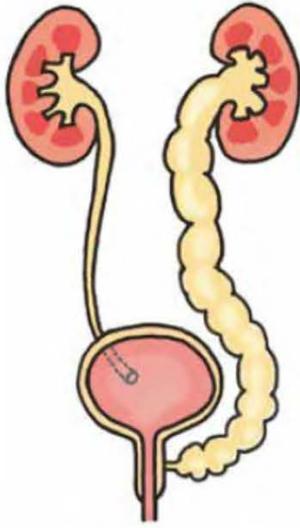
先天性水腎症

腎盂が尿管につながる部分がせまくなっていて、おしっこの流れが悪くなり、腎盂がふくらんでいる。

巨大尿管

尿管が膀胱につながる部分がせまくなっていて、おしっこの流れが悪くなり、尿管が太くなっている。



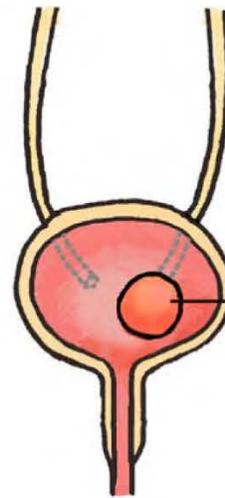


尿管異所開口

腎臓からつながる尿管が膀胱の適切な場所につながっていない。

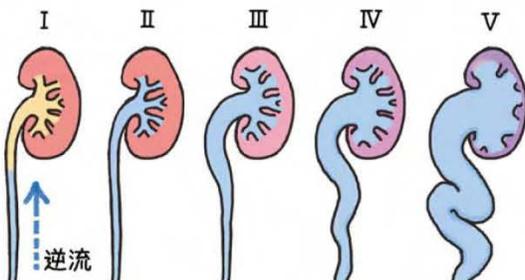
尿管瘤

尿管が膀胱につながる部分で、膀胱の中に瘤のようにふくらみ、おしっこの流れが悪い。



によるがんりゅう
尿管瘤

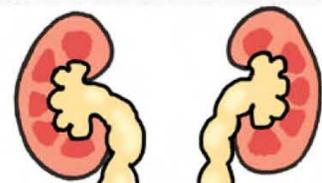
ぼうこうによるがんざやくりゅう 膀胱尿管逆流 (VUR) の分類



膀胱尿管逆流

膀胱内のおしっこが尿管や腎臓に逆戻りする（普通はこのような逆流はありません）。

逆流の程度は5段階に分類される。



後部尿道弁

尿道がせまくなっていて、おしっこが出にくい



腎臓の働き

腎臓は様々な働きをしています。



腎臓が悪くなるとどのような症状があらわれますか？



*低形成・異形成腎のお子さんは、もともと他のお子さんよりも尿量が多いことも特徴の一つです。

治療法

1. 薬物療法

高血圧や尿蛋白は長く続くと、腎臓の働きを悪くする可能性があります。これらを抑えることにより、末期腎不全への進行を少しでも遅くすることを目的としています。高血圧を伴うCAKUTの小児では、レニンアンジオテンシン系阻害薬を中心とした血圧を下

げる治療を行います。これらの薬は血圧を下げる働き以外に、蛋白尿を減らす働きや腎臓を守ってくれる働きもあると考えています。

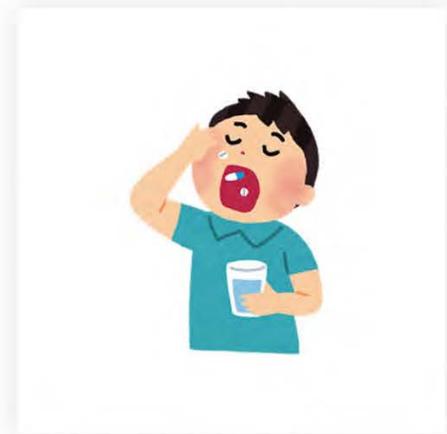


a) 血圧管理

適切な血圧にすることで、低形成・異形成腎においても腎臓の働きが悪くなるのを抑える可能性があります。血圧が高い場合には年齢・体格に合わせた血圧になるように、お薬で血圧を下げる治療を行います。血圧を下げるお薬にはレニンアンジオテンシン系阻害薬、カルシウム受容体拮抗薬などがあります。

b) 尿蛋白を減らす効果 腎臓を守る効果

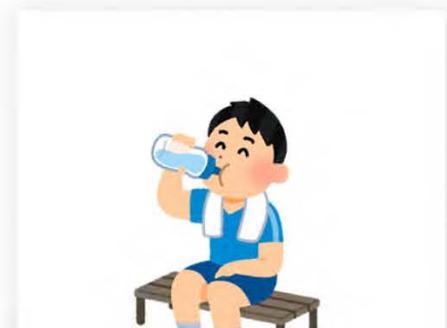
尿蛋白を認める場合は、尿蛋白を減らすことにより腎臓の働きを悪くするのを抑える可能性があります。日本の腎臓の働きが悪い小児（CAKUTの小児が62%を占める）を対象とした研究では、尿蛋白が腎臓の働きを悪くする危険因子でした。



レニンアンジオテンシン系阻害薬、カルシウム受容体拮抗薬のいずれも、脱水時に急激に腎臓の働きを悪化させる可能性があります。特に乳幼児など、経口摂取が安定せず脱水となる危険性の高い小児の場合は、脱水になりやすい時（水が飲めない・嘔吐・下痢など）にはお薬を飲むことをやめる、などの対応が必要となることがあります。主治医に相談してください。

2.水分摂取・塩分(ナトリウム)摂取

尿量の多いCAKUT（特に低形成・異形成腎）の小児では、水分・塩分の補充をすることで腎臓の働きが悪くなるのをゆるやかにし、成長を促す可能性があります。尿量の多いCAKUTの小児では、尿からたくさんの水分・塩分が出ていってしまいます。特に低形成・異形成腎では腎臓の働きが悪くても、尿量が多い状態が続くと脱水となる場合があります。適切な水分や塩分を保つことは筋肉の成長に必要なので、不足すると成長



障害も引き起こします。



血液検査でナトリウム低下を認めなくても、塩分不足の可能性がります。そのため体重減少や血液検査で水分不足の結果などがあれば、塩分および水分を補充することが必要です。母乳や普通ミルクには塩分がほとんど含まれていません。したがって、乳児が塩分不足を認める場合には、塩分補給を目的とした塩分の多いミルクとして、明治低カリウム・中リンフォーミュラ（標準濃度15%でNa27mEq/L 商品名：明治8806H）を使用することがあります。このミルクは塩分の含有量が多いほか、カリウムが普通ミルクよりも抑えられていることが特徴です。また、乳児期から慢性腎臓病の状態にある小児では食欲が低下していることがあるため、チューブ栄養などを用いた水分や塩分の補充が必要となることがあります。

3. 栄養療法

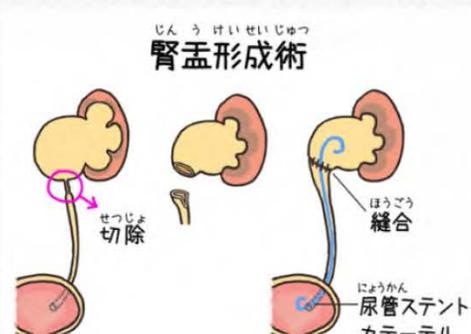
CAKUTの小児もほかの小児と同じように、十分な栄養を摂取することが重要です。体格などにより異なりますが、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」を指標にするのがよいと考えられます。

推定エネルギー必要量 (kcal/日)

	男児	女児
0-5か月	550	500
6-8か月	650	600
9-11か月	700	650
1-2歳	950	900
3-5歳	1300	1250
6-7歳	1550	1450
8-9歳	1850	1700
10-11歳	2250	2100
12-14歳	2600	2400
15-17歳	2850	2300
18-29歳	2650	1950

4. 手術療法

CAKUTには、尿路のどこかに流れが悪い部位がある、尿路が適切な場所につがっていない、普通では存在しない尿の逆流がある、といった病態が多いです。これらを直すのが手術療法です。



a) 腎盂形成術

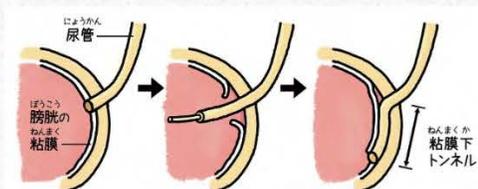
先天性水腎症の治療です。腎盂が尿管につがるせまい部分を切り除き、腎盂と尿管を新しく縫い直します。

縫合部の腫れやむくみが取れるまで尿管ステントカテーテルを留置します。



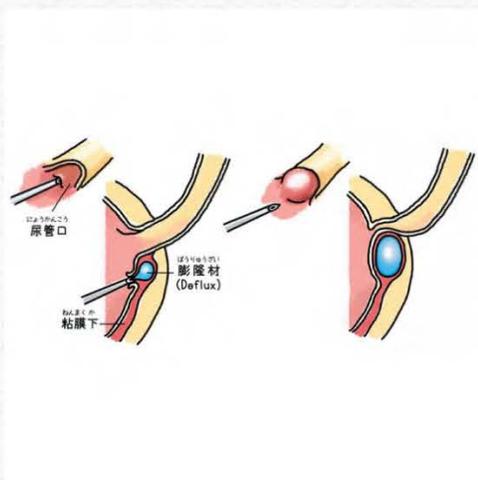
b) 逆流防止術

膀胱尿管逆流の治療です。



b-1) 膀胱尿管新吻合術

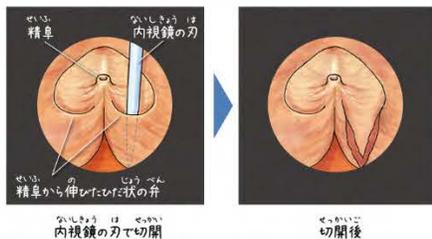
膀胱と尿管を粘膜下トンネルを作って新たに縫い直し、膀胱から尿管への尿の逆流がおこらないようにします。巨大尿管、尿管異所開口、尿管瘤でも同様の縫い直し手術を行います。巨大尿管では尿管が膀胱につながるせまい部分を、尿管瘤では瘤の部分を切り除いてから縫合します。



b-2) 内視鏡的注入療法

内視鏡で膀胱内を観察しながら尿管口の近くにDeflux（デフラックス）という膨隆材を注入して、膀胱から尿管への尿の逆流がおこらないようにします。

べんせかいじゆうつ ないしきょう もろ しゅじつ 弁切開術【内視鏡を用いた手術】



c) 経尿道的弁（瘤）切開術

後部尿道弁や尿管瘤の治療です。尿道から細い内視鏡を入れて、内視鏡の先に付けたメスで弁や瘤を切開して、尿の流れをよくします。

Q&A





Q.

CAKUTの小児では予防接種を打っても大丈夫ですか？

A.

感染症にかかりやすく重症化する可能性もあるため、積極的に予防接種を行うことを推奨しています。不活化ワクチン、生ワクチンともに健康な小児と全く変わらないスケジュールで接種することが望ましいと考えています。



Q.

お薬はどのくらいの期間飲まなければいけないのですか？

A.

内服を開始した場合、基本的にはずっと継続が必要です。しかし、腎臓の働きの悪さの程度や食事の状況、腎代替療法（透析や移植）開始により、必要な内服薬や期間は大きく異なります。



Q.

運動しても大丈夫ですか？

A.

運動制限をしても腎臓の働きが悪くなることを抑えられるかは明らかではないため、運動制限は推奨されていません。ただし激しい運動部活動による長期的な腎への影響は明らかではなく、合併する高血圧や心不全では病状に応じた運動制限が必要となります。一方で運動制限は精神的なストレスも含めて生活の質を低下させ、過度の運動制限では骨折などの重大な副作用をもたらす可能性があります。現状ではこれらのことを総合的に考慮する必要があります。



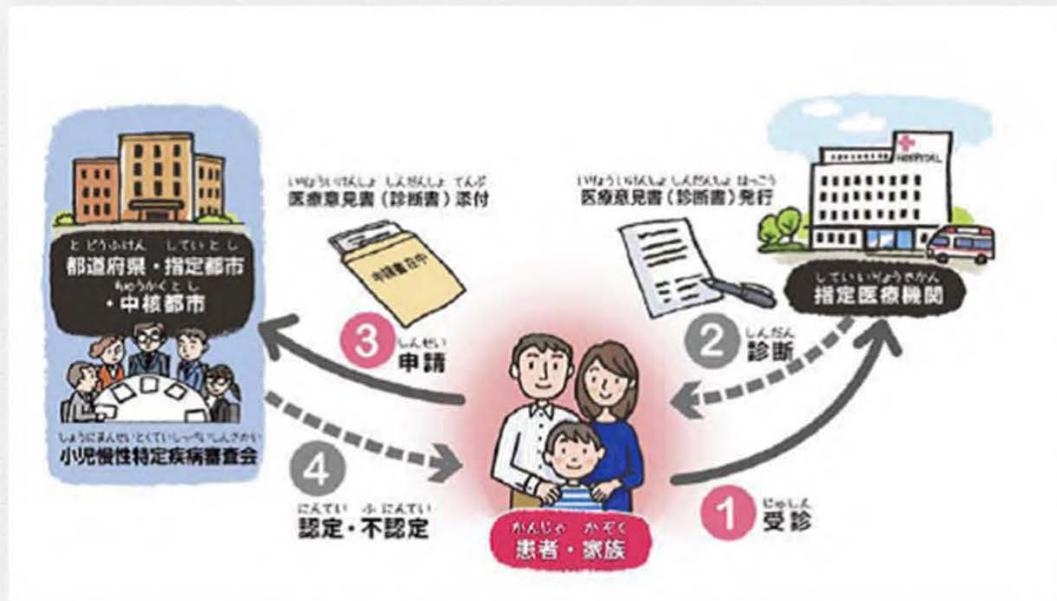
Q.

食べてはいけない食べ物はありますか？

A.

小児の場合は、たんぱく質を制限することで腎臓の働きが悪くなるのを抑えられるかは明らかではなく、成長のことを考えるとたんぱく制限は推奨されていません。高血圧を伴う場合は、塩分を制限すると血圧が下がり、腎臓の働きが悪くなるのを抑える可能性があります。しかし、尿量が多く、塩分を失いやすい小児では塩分制限はすべきではありません。更に、腎臓の働きの悪さの程度によって、食事の制限が必要となることがあります。末期腎不全に至ると、血液検査の結果により、電解質（カリウムやリンなど）の摂取制限が必要となることがあります。

「小児慢性特定疾病」による医療費助成制度が受けられます。CAKUTの一部は「小児慢性特定疾病」の対象疾患になっています。このため、CAKUTと診断された場合は、あなたの病気が「小児慢性特定疾病」の対象になっているかどうかを主治医に確認してください。多くの場合、腎臓の働きが悪くなっている場合に対象となります。「小児慢性特定疾病」の対象になっている場合は、所定の申請手続きを行い認定されるとご自身のご病気に伴う医療費の助成が受けられます。



「小児慢性特定疾病」の申請手続きについて

小児慢性特定疾病の医療費助成の申請については以下のとおりです。

1. 指定医療機関にて受診を受ける。
2. 指定医療機関にて診断後、医師より小児慢性特定疾病の医療意見書を手交してもらう。
3. 2で手交された医療意見書を添付の上、医療費助成の申請を都道府県、指定都市、中核市に提出する。申請のための書類(医療受給者証申請書)に関しては、各都道府県、指定都市、中核都市にお尋ねください。
4. 小児慢性特定疾病審査会にて審査を行う。
5. 都道府県、指定都市、中核市より「認定」・「不認定」をご通知する。

※医療受給者証の有効期限は原則1年です。継続して受給したい場合には、毎年申請手続きを行ってください。

慢性腎臓病

(Chronic Kidney Disease : CKD) とは

慢性腎臓病 (CKD) とは尿検査、血液検査、画像検査 (超音波、CT、MRI、造影検査、核医学検査など) で腎臓の働きが悪い状態です。腎臓の働きの悪さの程度によって、表のようなステージに分けられます。血液検査でのクレアチニンの値から、腎臓で濾過できる量 (推定GFR値) を計算することができ、その値で分類します。

末期腎不全

腎臓の働きが悪くなり、透析や腎移植が必要な状態です。CKDステージ5の状態です。

腎代替療法

透析 (血液透析、腹膜透析) や腎移植のことです。CKDステージ5になると必要となります。

CKD ステージ	重症度の説明	推算 GFR 値 (mL/分/1.73m ²)	腎臓の働き	治療法
1	腎障害あり GFR は正常または亢進	90 以上	75-100%	CKD の診断と治療の開始 合併症の治療 CKD 進展を遅らせる治療
2	腎障害あり GFR 軽度低下	60-89	50-75%	上記に加えて 腎障害進行度の評価
3	GFR 中等度低下	30-59	25-50%	上記に加えて腎不全合併症 を把握し治療する
4	GFR 高度低下	15-29	12.5-25%	上記に加えて 透析・移植を準備する
5	末期腎不全	15 未満	12.5%未満	(症状によっては) 透析または移植の導入

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

(低形成腎)https://www.shouman.jp/disease/details/02_16_037/

(多嚢胞性異形成腎)https://www.shouman.jp/disease/details/02_16_040/

低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常(CAKUT)の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン

[https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/Suppression-of-renal-dysfunction-of-congenital-renal-urinary-tract-abnormalities\(CAKUT\)-centered-on-hypoplasia_dysplasia-kidney/full-text.pdf](https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/Suppression-of-renal-dysfunction-of-congenital-renal-urinary-tract-abnormalities(CAKUT)-centered-on-hypoplasia_dysplasia-kidney/full-text.pdf)

HOME

copyright (C)





● Research project on intractable diseases

✿ Intractable diseases in the kidney area of children

● Conservative management of CKD

✿ List of diseases

The future of children with the disease of the kidney

🔍 Search disease from keyword

Please enter the name of disease

search



Research project on intractable diseases

In order to promote measures against intractable diseases and childhood chronic diseases, the research team of this project has established a research system covering all intractable diseases and others. The intractable disease medical support network centered on the intractable disease medical treatment cooperation base hospital has been put into operation as a medical care provision system for intractable diseases. This project is expected to contribute as a commander for...

More



Intractable diseases in the kidney area of children

This research group is in cooperation with the Japanese Society of Pediatric Kidney Diseases and the Pediatrics Society, Understanding the medical condition based on national epidemiological survey mainly on intractable diseases of kidney area that develops in childhood and children's chronic specific diseases, establishment and revision of medical treatment guidelines based on evidence, diagnosis criteria, severity classification, medical treatment guidelines Organize and disseminate...

More



Conservative management of CKD

Chronic kidney disease (CKD) is a new disease concept established in the 2000s. Irrespective of the cause of the disease, it refers to a condition in which there is an abnormality in the urinalysis, a decrease in the function of the kidney, or an abnormality in the shape of the kidney which is known by the examination such as ultrasound. It is known that the risk of progression to end-stage renal failure requiring dialysis and kidney transplantation in the future is extremely...

[More](#)

List of diseases

✿ Alport syndrome ✿

Alport syndrome is a hereditary chronic nephritis and often progresses to end-stage renal failure. Patients with chronic nephritis do not experience any symptoms...

[More detail](#)

✿ Galloway Mowat syndrome ✿

Galloway-Mowat syndrome is a disorder presenting with three symptoms, microcephaly, heavy proteinuria, and facial morphological abnormalities such as malformed ears, due to developmental dysplasia of two organs, the head...

[More detail](#)

✿ Epstein syndrome ✿

Epstein syndrome is a hereditary disease characterized by 3 symptoms: 1) macrothrombocytopenia, 2) progressive renal dysfunction, and 3) sensorineural hearing loss. As for 1) macrothrombocytopenia, giant platelets...

[More detail](#)

✿ Nail patella syndrome ✿

✿ Congenital anomalies of the ✿

✿ Congenital nephrotic ✿

Nail-patella syndrome

Nail-patella syndrome is a hereditary disease characterized by dysplastic nails (nails with abnormal shape), absent or hypoplastic patellae (small or missing knee caps), elbow dysplasia (elbow deformities), and iliac horns ...

[More detail](#)



kidney and urinary tract

Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) are a cause of disease in the "kidney" and "urinary tract," which is the path urine travels through (e.g., renal pelvis, ureter, bladder...

[More detail](#)



syndrome

It is a disease characterized by protein, which does not normally leak from the blood, going out into the urine in large quantities, leading to a decrease in serum protein level (hypoproteinemia). Due to this, various...

[More detail](#)



Nephronophthisis

Nephronophthisis is a progressive cystic kidney disease characterized by cysts (round sacs) developing in the kidneys. Nephronophthisis is considered to be caused by structural and functional...

[More detail](#)



Barter syndrome · Gittermann syndrome

These diseases are syndromes where congenital renal tubular dysfunction causes hypokalemia and metabolic alkalosis, as well as their associated clinical symptoms. Bartter syndrome usually occurs from...

[More detail](#)



Pediatric idiopathic nephrotic syndrome

Nephrotic syndrome is a disease characterized by low levels of protein (especially albumin) in the blood (hypoproteinemia/hypoalbuminemia) due to large amount...

[More detail](#)



Lowe syndrome

Lowe syndrome is a hereditary disease characterized by three groups of symptoms: 1) eye manifestations, 2) central nervous manifestations, and 3) kidney manifestations. The d...

[More detail](#)



Branchio-oto-renal syndrome

Branchio-oto-renal syndrome (BOR) is a disease characterized by cervical fistula, aural fistula, and auricular anomaly, etc. (known as "branchiogenic anomalies") associated with hearing loss and kidney deformity...

[More detail](#)



[Back to top](#)

[HOME](#)

copyright (C)





Research project on intractable diseases

Intractable diseases in the kidney area of children

Conservative management of CKD

List of diseases

Galloway Mowat syndrome

TOP > List of diseases > Galloway Mowat syndrome

What is
“Galloway-
Mowat
Syndrome?”

Diagnostic
Criteria

Symptoms

Treatment

Living with
the disease

Relevant
materials

Reference
materials
for this
disease

1.What is “Galloway-Mowat Syndrome?”

Galloway-Mowat syndrome is a disorder presenting with three symptoms, microcephaly, heavy proteinuria, and facial morphological abnormalities such as malformed ears, due to developmental dysplasia of two organs, the head (cranial nerves) and the kidneys. The name of the disease comes from two English pediatricians named Galloway and Mowat who first described the disease in 1968.

The cause of the disease is believed to be cellular dysfunction, common to renal glomerular epithelial cells and CNS neuron, disrupting the organogenesis process of the renal glomerulus and brain, but a definitive chromosomal abnormality or genetic mutation that leads to the disease has not yet been found.

2.Diagnostic Criteria

The Japan Intractable Diseases Information Center defines Galloway-Mowat syndrome as “a syndrome associated with external malformations (facial/limb malformation) and muscular symptoms (limb hypotonia, esotropia), presenting with two cardinal features, central nervous system manifestations (intractable epilepsy, psychomotor retardation) and kidney damage (glomerulosclerosis).” However, since these are tentative diagnostic criteria designed to include a wide range of patients, other diseases associated with kidney damage and central nervous system manifestations are also included. Over 70 cases have been reported up to 2017, revealing that microcephaly, heavy proteinuria, and facial morphological abnormalities such as malformed ears occur at high frequencies. Therefore any condition meeting all three of the following diagnostic criteria shall be regarded as Galloway-Mowat syndrome.

1. Microcephaly
2. Heavy proteinuria resistant or likely to be resistant to treatment (urine protein/creatinine ratio ≥ 1.0 g/gCr or urine protein ≥ 1.0 g/day)
3. Facial morphological abnormalities such as malformed ears

Obligatory symptoms (3 items)

1) Microcephaly

Head circumference measured around the forehead and the back of the head is 3% smaller than the standard value corresponding to the age and gender.

2) Heavy proteinuria resistant or likely to be resistant to treatment

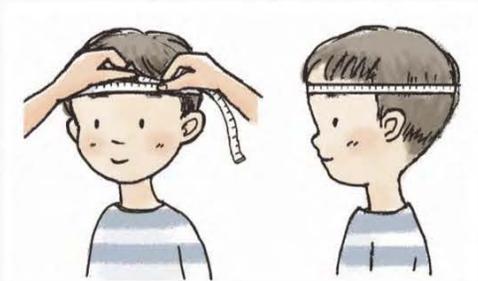
Urine protein/creatinine ratio ≥ 1.0 g/gCr or urine protein ≥ 1.0 g/day

3) Facial morphological abnormalities such as malformed ears

Malformed ears such as large and soft ears, posteriorly rotated ears, and low-set ears; other facial dysplasia (narrowed forehead, microgenia, high-arched palate, hypertelorism), etc.

Differential diagnosis

Congenital disorders of glycosylation, mitochondrial respiratory chain disorders (mitochondrial cytopathy), peroxisome, disorders of lipid metabolism, disorders of amino acid metabolism, disorders of glucose metabolism (glycogen storage diseases, galactosemia), infections (TORCH)



Method of measuring head circumference

Head circumference is measured using a tape measure from between the eyebrows (on the frontal bone higher than the root of nose) around to the most prominent part of the occipital bone on the back of the head. Measurement should be made to the millimeter.

Head circumference is measured from right above the eyebrows around to the most prominent point of the back of the head. Note that the most prominent point of the forehead should not be passed.

3.Symptoms

Microcephaly, heavy proteinuria, and facial morphological abnormalities such as malformed ears occur at high frequencies. Many patients have concurrent

psychomotor retardation or intractable epilepsy in addition to microcephaly. Dysplasia of the cerebral cortex (convolutional abnormalities, white matter dysmyelination) and cerebellar hypoplasia may be found on CT/MRI. Heavy proteinuria resistant or likely to be resistant to treatment (urine protein/creatinine ratio ≥ 1.0 g/gCr or urine protein ≥ 1.0 g/day) occurs, causing a large amount of proteinuria (nephrotic syndrome) by 3 months after birth and in typical and severe cases. Although kidney damage is progressive and often leads to renal failure, the age at which end-stage is reached ranges widely, from 3 to 10 years old or even older. On the other hand, there are patients with mild kidney damage (proteinuria) and microcephaly (epilepsy, growth retardation) who reach adulthood after a relatively favorable course of disease. In mild cases, in which nephrosis becomes apparent from approximately 1 to 3 years old, epileptic symptoms may precede. There are also cases where kidney function is preserved until adulthood and proteinuria remains moderate (dip stick method $\geq 2+$, urine protein 0.5 g/day). Renal biopsy often shows focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Galloway-Mowat syndrome is sometimes associated with facial morphological abnormalities (narrowed forehead, microgenia, high-arched palate, hypertelorism), especially with ear abnormalities such as low-set ears, large and soft posteriorly rotated ears, etc. Muscular hypotonia is common, which may cause respiration disorder/dysphagia, and concurrent eye squint and esophageal hiatus hernia are observed.

4. Treatment

Treatment is mainly symptomatic. Kidney damage is progressive. Treatment is conducted as necessary for each period of maintenance, dialysis, and kidney transplantation. Long-term drug therapy is necessary for epilepsy.

5. Living with the disease

—Symptoms are generally progressive. An early-onset severe type, occurring within 3 months, often leads to death by 1-2 years of age after progression of psychomotor retardation (caused by status epilepticus) and kidney dysfunction. However, the degree of damage of the kidney and nerves varies and there are cases in which progression is slow without significantly affecting daily life until adulthood. Close attention should be given to hypoproteinemia caused by heavy proteinuria and complications associated with renal dysfunction. Drug therapy is prescribed at the onset of epilepsy and educational intervention is continued for those with psychomotor retardation.

6. Relevant materials

Head circumference growth level (by age, and gender) Percentile curves of head circumference in infants (boys) (survey in 2010)(cm)

Age in days/months/years	Boys						
	Percentile						
	3	10	25	50 Median	75	90	97
At birth	30.5	31.5	32.5	33.5	34.5	35.0	36.0
30 days	33.8	34.7	35.7	36.7	37.6	38.3	39.1
0 year							
1- < 2 months	35.1	36.1	37.0	38.0	38.9	39.6	40.4
2-3	37.1	38.1	39.0	39.9	40.9	41.6	42.4
3-4	38.6	39.5	40.4	41.4	42.2	43.0	43.7
4-5	39.7	40.6	41.4	42.3	43.2	44.0	44.7
5-6	40.4	41.3	42.1	43.0	43.9	44.7	45.4
6-7	41.0	41.9	42.7	43.6	44.5	45.2	45.9
7-8	41.6	42.4	43.3	44.2	45.0	45.8	46.5
8-9	42.1	42.9	43.8	44.6	45.5	46.3	47.0
9-10	42.5	43.4	44.2	45.1	46.0	46.7	47.5
10-11	42.9	43.7	44.6	45.5	46.4	47.2	47.9
11-12	43.2	44.1	44.9	45.9	46.8	47.5	48.3
1 year							
0- < 1 month	43.5	44.4	45.3	46.2	47.1	47.9	48.7
1-2	43.8	44.7	45.6	46.5	47.4	48.2	49.0
2-3	44.1	45.0	45.8	46.8	47.7	48.5	49.3
3-4	44.3	45.2	46.1	47.0	48.0	48.8	49.6
4-5	44.5	45.4	46.3	47.2	48.2	49.0	49.9
5-6	44.7	45.6	46.5	47.4	48.4	49.2	50.1
6-7	44.9	45.8	46.6	47.6	48.6	49.4	50.3
7-8	45.0	45.9	46.8	47.8	48.7	49.6	50.5
8-9	45.2	46.1	46.9	47.9	48.9	49.8	50.6
9-10	45.3	46.2	47.1	48.1	49.0	49.9	50.8
10-11	45.4	46.3	47.2	48.2	49.2	50.0	50.9
11-12	45.5	46.4	47.3	48.3	49.3	50.2	51.1
2 years							
0- < 6 months	45.9	46.8	47.7	48.7	49.7	50.6	51.5
6-12	46.5	47.4	48.3	49.2	50.2	51.1	52.0
3 years							
0- < 6 months	47.0	47.9	48.7	49.7	50.7	51.6	52.5
6-12	47.4	48.3	49.1	50.1	51.1	52.0	52.9
4 years							
0- < 6 months	47.8	48.6	49.5	50.5	51.4	52.3	53.2
6-12	48.1	49.0	49.8	50.8	51.7	52.6	53.5
5 years							
0- < 6 months	48.4	49.2	50.1	51.0	52.0	52.9	53.8
6-12	48.6	49.5	50.3	51.3	52.3	53.3	54.2
6 years							
0- < 6 months	48.8	49.7	50.6	51.6	52.7	53.7	54.7

Head circumference growth level (by age, and gender) Percentile curves of head circumference in infants (girls) (survey in 2010)(cm)

Age in days/months/years	Girls						
	Percentile						
	3	10	25	50 Median	75	90	97
At birth	30.5	31.2	32.0	33.0	34.0	34.5	35.5
30 days	33.1	34.1	34.9	35.9	36.7	37.5	38.2
0 year							
1- < 2 months	34.3	35.2	36.1	37.0	37.9	38.7	39.4
2-3	36.2	37.1	38.0	38.9	39.7	40.5	41.2
3-4	37.5	38.4	39.3	40.2	41.1	41.8	42.5
4-5	38.5	39.4	40.3	41.2	42.0	42.7	43.4
5-6	39.3	40.1	41.0	41.9	42.7	43.4	44.1
6-7	39.9	40.7	41.6	42.4	43.3	44.0	44.7
7-8	40.4	41.3	42.1	43.0	43.8	44.5	45.2
8-9	40.9	41.8	42.6	43.5	44.3	45.0	45.7
9-10	41.4	42.2	43.1	43.9	44.8	45.5	46.2
10-11	41.7	42.6	43.5	44.3	45.2	45.9	46.6
11-12	42.1	43.0	43.8	44.7	45.6	46.3	47.0
1 year							
0- < 1 month	42.4	43.3	44.2	45.1	45.9	46.7	47.4
1-2	42.7	43.6	44.5	45.4	46.2	47.0	47.7
2-3	43.0	43.9	44.7	45.6	46.5	47.3	48.0
3-4	43.2	44.1	45.0	45.9	46.8	47.6	48.3
4-5	43.4	44.3	45.2	46.1	47.0	47.8	48.6
5-6	43.6	44.5	45.4	46.3	47.2	48.0	48.8
6-7	43.8	44.7	45.5	46.5	47.4	48.2	49.0
7-8	44.0	44.8	45.7	46.6	47.6	48.4	49.1
8-9	44.1	45.0	45.8	46.8	47.7	48.5	49.3
9-10	44.3	45.1	46.0	46.9	47.8	48.7	49.5
10-11	44.4	45.2	46.1	47.0	48.0	48.8	49.6
11-12	44.5	45.4	46.2	47.2	48.1	48.9	49.7
2 years							
0- < 6 months	44.9	45.7	46.6	47.5	48.5	49.3	50.2
6-12	45.5	46.3	47.2	48.2	49.1	50.0	50.8
3 years							
0- < 6 months	46.0	46.9	47.7	48.7	49.7	50.5	51.4
6-12	46.5	47.4	48.2	49.2	50.2	51.0	51.9
4 years							
0- < 6 months	47.0	47.8	48.7	49.6	50.6	51.5	52.3
6-12	47.4	48.2	49.1	50.0	51.0	51.9	52.7
5 years							
0- < 6 months	47.7	48.6	49.4	50.4	51.4	52.2	53.1
6-12	48.1	48.9	49.7	50.7	51.6	52.5	53.4
6 years							
0- < 6 months	48.3	49.1	50.0	50.9	51.9	52.8	53.7

7. Reference materials for this disease

Database on Health and Labour Scientific Research

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/>

Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Database summarizing information on genetic diseases and their causal genes, as well as mutations

Genetic and rare diseases information center (GARD)

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/65/galloway-mowat-syndrome>

National Institutes of Health (NIH)-based provision of information on rare diseases and genetic diseases

Galloway WH, Mowat AP.

Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet*; 5(4):319-321, 1968. PMID: 5713646 The world's first case report of Galloway-Mowat syndrome (brother-sister case)

Keith J, Fabian VA, Walsh P, Sinniah R, Robitaille Y. Neuropathological homology in true Galloway-Mowat syndrome.

J Child Neurol ;26(4):510-517, 2011. PMID: 21233460 Consideration of nervous symptoms in 40 reported cases of Galloway-Mowat syndrome

Hiroyasu Tsukaguchi Special issue, *Japanese Journal of Clinical Medicine, Renal Syndrome* (volume

1):

Galloway-Mowat syndrome (brain and glomerular dysplasia) pages 411-419, 2012 Nippon Rinsho Consideration mainly of kidney damage

Physical growth survey of infants and young children

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html>

Growth curves (percentile curves) of head circumference in infants were prepared based on the results of the 2010 physical growth survey of infants and young children, and the survey results are posted on the Ministry of Health, Labour and Welfare's website.

This leaflet was prepared by funding from the research group on Establishment of a clinical and research system for rare / intractable pediatric renal diseases (H29-nanchitou(nan)-ippan-039) supported by a Health Labour Sciences Research Grant (Research on Intractable Diseases Policy). Please note that the information in this leaflet may be changed or updated. Please also note that we are not responsible for any information in this document or any problems arising from the content included in this leaflet.

Committee of Measures for Pediatric CKD

Chairperson Kenji Ishikura

Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

Vice-chairperson Yoshimitsu Gotoh

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital

Vice-chairperson Yuko Hamasaki

Department of Pediatric Nephrology, Faculty of Medicine, Toho University

Naoya Fujita

Department of Pediatric Nephrology, Aichi Children's Health & Medical Center

Osamu Uemura

Ichinomiya Medical Treatment & Habilitation Center

Takayuki Miyai

Department of Pediatrics, Okayama University Hospital

Hiroshi Kaito

Kobe University Graduate School of Medicine

Mai Sato

Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

Katsuyoshi Kanemoto

National Hospital Organization Chiba-East Hospital

Ryoko Harada

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

Takeshi Yanagihara

Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Ken Hatae

Department of Pediatrics, Japan Red Cross Fukuoka Hospital

(Sites listed in the order of the Japanese syllabary)

diseases

Galloway-Mowat Syndrome Study Group

Principal Investigator Kenji Ishikura

Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

Co-investigator Osamu Uemura

Director, Ichinomiya Medical Treatment & Habilitation Center

Research collaborator Mai Sato

Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

Research collaborator Katsuaki Kasahara

Assistant Department Head, Department of Pediatric Nephrology, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital

(Sites listed in the order of the Japanese syllabary)



[HOME](#)

copyright (C)





● Research project on intractable diseases

✿ Intractable diseases in the kidney area of children

● Conservative management of CKD

✿ List of diseases

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract

TOP > List of diseases > Congenital anomalies of the kidney and urinary tract

What is CAKUT?



Conditions of CAKUT



Commonly reported CAKUT symptoms



Treatment of CAKUT



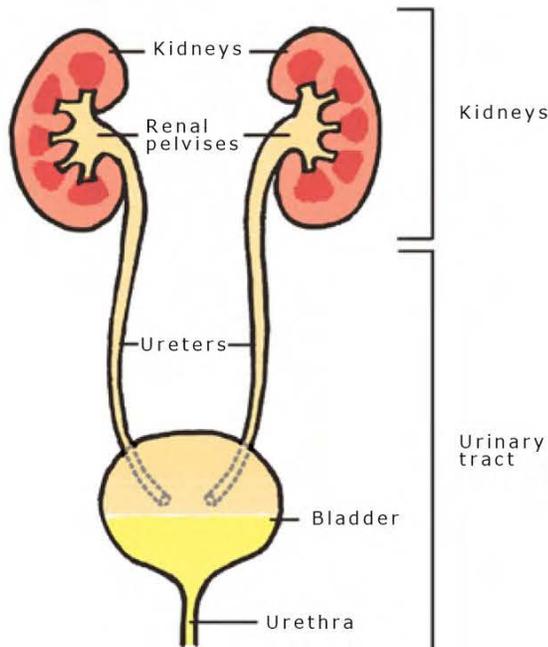
Q&A



Medical expenses subsidy program



Glossary

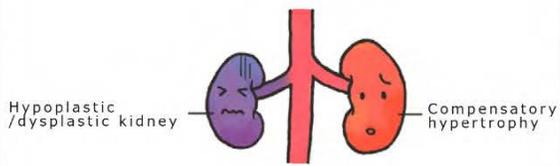


Introduction

Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) are a cause of disease in the “kidney” and “urinary tract,” which is the path urine travels through (e.g., renal pelvis, ureter, bladder, and urethra). In many cases the cause of disease is that the shape and function of the kidney or the urinary tract were not properly formed during the development process of each human organ in the mother’s womb.

What type of disease does your child have?

CAKUT includes various diseases. Here are some examples



Hypoplastic kidney

One kidney is smaller than usual and has poor function.

Dysplastic kidney

Structures of the kidney do not function well.

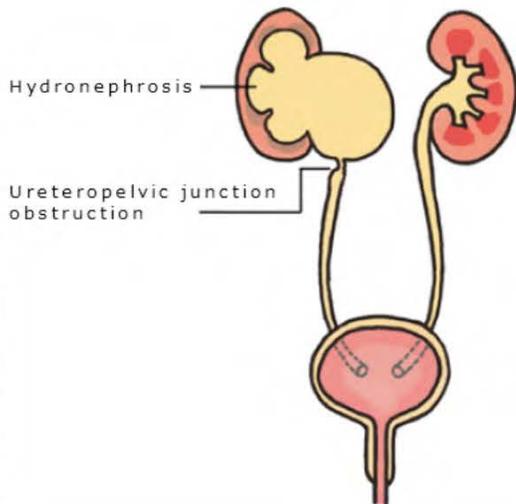
If only one kidney is hypoplastic/dysplastic, the kidney on the other side tends to enlarge (compensatory hypertrophy).

Multicystic dysplastic kidney

Water balloon-like pool of fluid (cysts) is formed in part of or the entire kidney and the kidney has no function.

Renal scarring

Part of the kidney that had been damaged by bacterial infections, etc. has recovered with scarring.

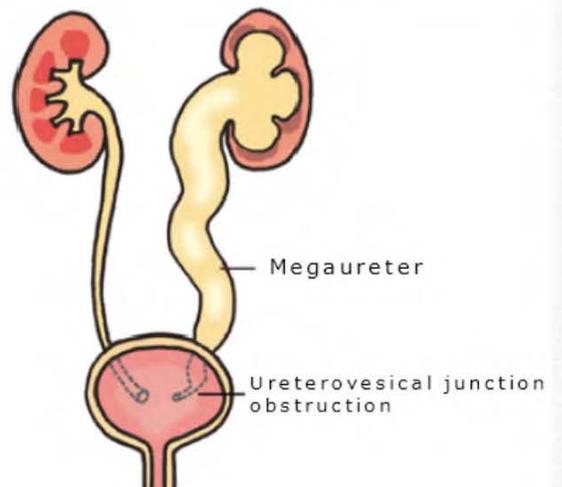


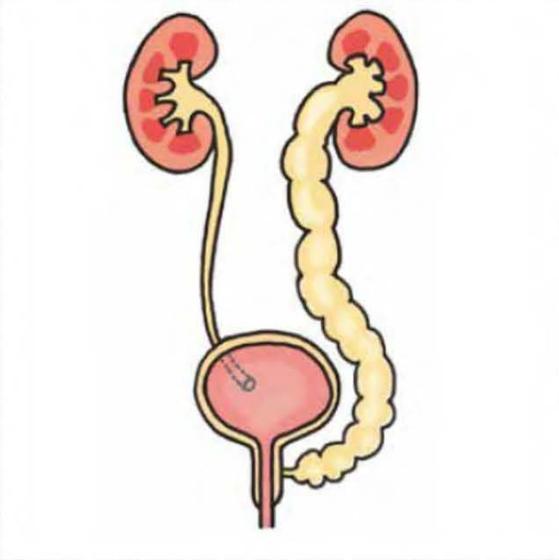
Congenital hydronephrosis

The part where the renal pelvis is connected to the ureter is narrowed, resulting in poor urine flow and a swollen renal pelvis.

Megaureter

The part where the ureter is connected to the bladder is narrowed, resulting in poor urine flow and an enlarged ureter.



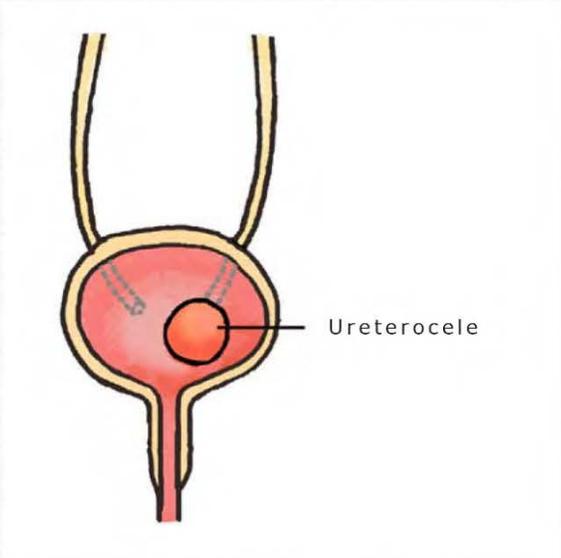


Ectopic ureter opening

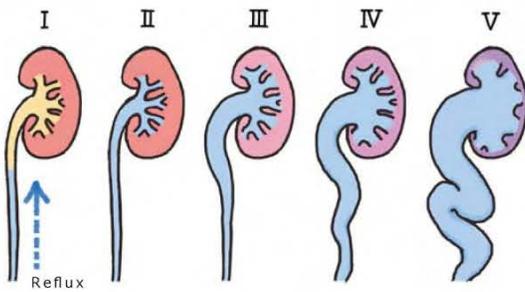
A ureter, a tube from the kidney, does not connect properly to the bladder.

Ureterocele

The portion of the ureter connected to the bladder swells up like a lump inside the bladder, resulting in poor urine flow.



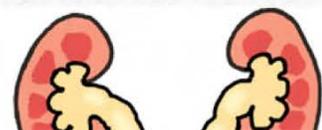
Classification of vesicoureteral reflux (VUR)



Vesicoureteral reflux

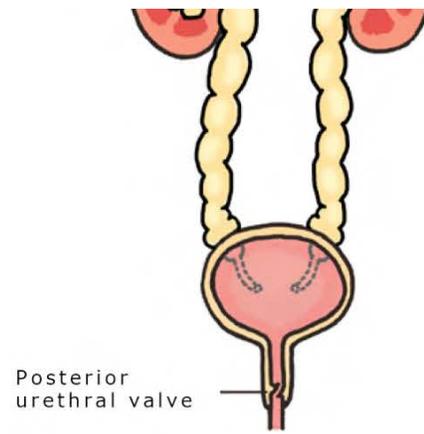
Urine in the bladder flows backward into the ureters/kidneys. (Usually such reflux does not occur.)

Reflux is classified into five grades depending on the severity.



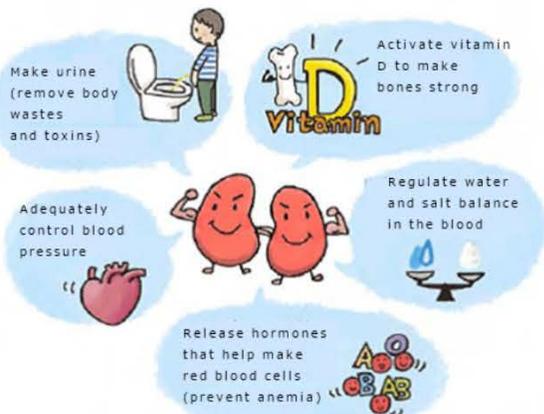
Posterior urethral valves

Narrowing of the urethra, which makes it difficult to pass urine.



Functions of the kidney

The kidney has various functions.



What symptoms appear when the kidney is impaired?



*One of the characteristics of children with hypoplastic/dysplastic kidneys is that they have an inherently high urine output compared to other children.

Treatment

1. Drug therapy

If hypertension or urine protein persists for a long time, kidney function may be impaired. The purpose of drug therapy is to delay the progression to end-stage kidney disease for as long as possible by managing hypertension/urine protein. For children with CAKUT associated with hypertension, treatment to lower the blood pressure is performed using mainly inhibitors of the renin-angiotensin system. These drugs are considered to be able to reduce protein urine and protect the kidneys, in addition to lowering blood pressure.

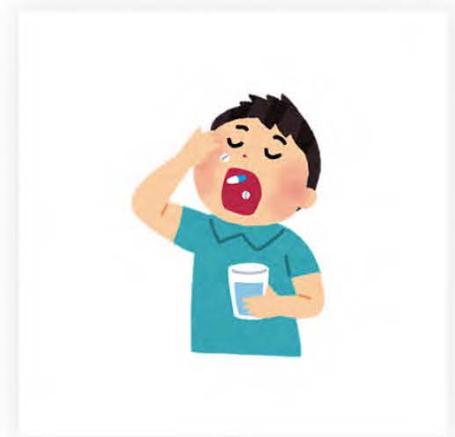


a) Blood pressure management

Keeping blood pressure at an appropriate level may also prevent kidney function from being impaired in children with hypoplastic/dysplastic kidneys. If blood pressure is high, drug therapy will be used to lower the blood pressure to the level of the age/body size of the child. Blood pressure-lowering drugs include inhibitors of the renin-angiotensin system and calcium receptor antagonists

b) Effect to reduce urine protein Effect to protect the kidney

If urine protein is detected, reducing urine protein may prevent kidney function from being impaired. In a study conducted in Japanese children with impaired kidneys (children with CAKUT accounted for 62%), urine protein was a risk factor for impairment of kidney function.



Both inhibitors of the renin-angiotensin system and calcium receptor antagonists can rapidly deteriorate kidney function during dehydration. In the case of children, especially infants, at risk of dehydration due to unsteady oral intake, it may become necessary to take measures, such as ceasing the medicine, when dehydration is likely to occur (e.g. unable to drink water/vomiting/diarrhea). Please consult your child's doctor.

Supplementing fluid/salt may slow deterioration of kidney function and promote growth in children with CAKUT who have a high urine output (especially those with hypoplastic/dysplastic kidneys). A large amount of fluid/salt is lost through urine in children with CAKUT with a high urine output. Especially in children with hypoplastic/dysplastic kidneys, a high urine output may persist after kidney function is impaired, leading to dehydration. Since keeping an adequate amount of fluid and salt is necessary for muscle growth, lack of fluid/salt can cause growth disorder.



A lack of salt is possible even if decreased sodium (hyponatremia) was not detected in a blood test. Supplementing salt and fluid is therefore needed if there has been weight loss or a blood test result showing a lack of fluid. Breast milk and regular milk contain very little salt. Therefore if a lack of salt is found in infants, Meiji low-potassium/medium-phosphorus formula (standard concentration 15%, Na 27 mEq/L; brand name, Meiji 8806H) may be used as a formula with a high salt content for the purpose of supplementing salt. This milk is characterized by a high salt content and a low level of potassium compared to regular milk. As children who have had chronic renal disease since infancy may have a poor appetite, fluid/salt replacement using tube feeding, etc. may become necessary.

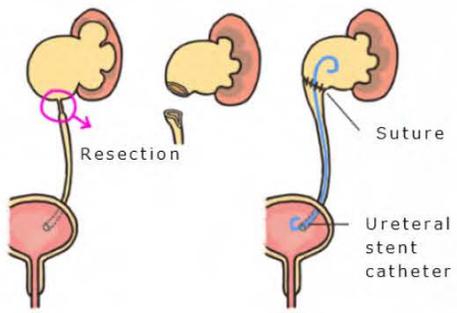
3. Nutrition therapy

It is important that children with CAKUT have adequate nutrition similar to other children. Although it depends on the physical body size, etc., the “Dietary Reference Intakes for Japanese 2015” is recommended as an index.

Estimated Requirement	Energy (kcal/day)	
	Boys	Girls
0-5 months	550	500
6-8 months	650	600
9-11 months	700	650
1-2 years	950	900
3-5 years	1300	1250
6-7 years	1550	1450
8-9 years	1850	1700
10-11 years	2250	2100
12-14 years	2600	2400
15-17 years	2850	2300
18-29 years	2650	1950

4. Surgical treatment

Common clinical conditions among patients with CAKUT are: an area in the urinary tract where urine flow is poor; the urinary tract is not connected appropriately; and urine reflux, which usually does not occur. Surgical treatment is performed to fix these problems.

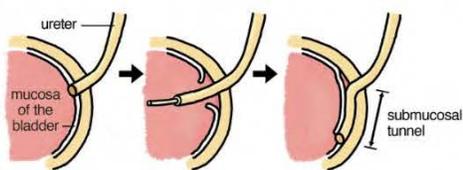


a) Pyeloplasty

This is the treatment for congenital hydronephrosis. The narrow area where the renal pelvis joins the ureter is removed and the renal pelvis and ureter are stitched together. The ureteral stent catheter is left in place until swelling or edema at suture site resolves.

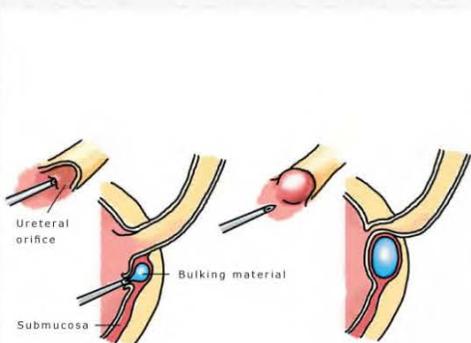
b) Antireflux surgery

This is the treatment for vesicoureteral reflux.



b-1) Ureteroneocystostomy

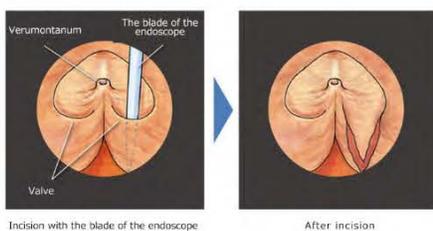
The ureter and bladder are stitched together anew by creating a submucosal tunnel so that urine reflux from the bladder to the ureters does not occur. A similar surgical procedure of stitching is performed also for megaureter, ectopic ureter opening, and ureterocele. For megaureter, stitching is done after the narrowed part where the ureter is connected to the bladder is removed and for ureterocele, after the lump is removed.



b-2) Endoscopic injection therapy

While examining inside the bladder with an endoscope, a bulking material called Deflux is injected into the region near the ureteral orifice so that urine reflux from the bladder to the ureters does not occur.

c) Transurethral incision of urethral valves (ureterocele)



c) Transurethral incision of urethral valves (ureterocele)

This is the treatment for posterior urethral valve and ureterocele. A thin endoscope is inserted through the urethra and the valve or ureterocele is cut open with a surgical knife attached to the tip of the endoscope to make urine flow easier.



Q.

Can children with CAKUT receive vaccinations?

A.

Children with CAKUT are prone to infections, which may become serious, and vaccinations are therefore highly recommended. It is considered desirable to receive vaccinations, with inactivated or live vaccine, following exactly the same schedule as healthy children.



Q.

How long should medication be taken?

A.

When oral medication is started, it needs to be continued in principle. However, the required oral medication and duration will be greatly different depending on how severely the kidney function is impaired, dietary status, and whether renal replacement therapy (dialysis, transplantation) has been started.



Q.

1. Is it ok to be physically active?

A.

Since it is not clear whether physical restrictions can protect patients from further impairing their kidney function, restriction of physical activities is not recommended.



Q.

Are there any foods that should not be eaten?

A.

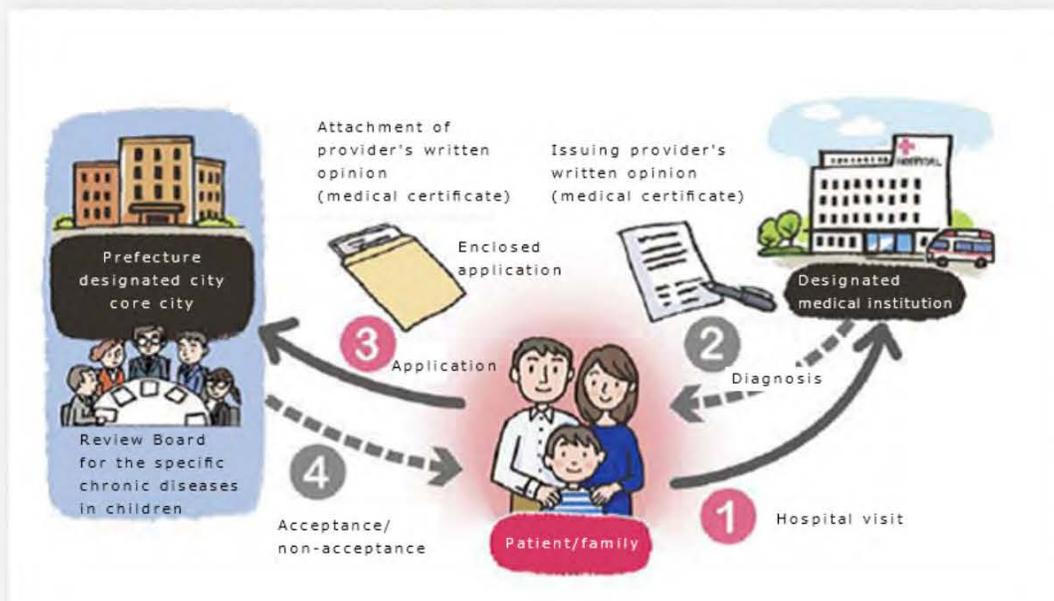
Since it is not clear whether protein restrictions can protect

However, the long-term influence of intense sports club activities on the kidney is not clear and for patients with hypertension or cardiac failure as a complication, restriction of physical activities based on their disease conditions is necessary. On the other hand, restriction of physical activities may cause mental stress and lower quality of life, and excessive restriction of physical activities may lead to serious side effects such as broken bones. These matters need to be considered comprehensively under present circumstances.

patients from further impairing their kidney function, restriction of protein is not recommended considering their physical growth. If accompanied by hypertension, restriction of salt may lower the blood pressure and protect kidney function from further impairment. However, salt should not be restricted in children who have a high urine output and who are more likely to lose salt. Moreover, dietary restriction may become necessary depending on how severely the kidney function is impaired. When end-stage renal failure is reached, restriction of electrolytes (potassium, phosphorus, etc.) may become necessary depending on the results of blood tests.

Medical expenses subsidy program

The medical expenses subsidy program is available for “Specific Chronic Diseases in Children.” Some of the CAKUT diseases fall under “Specific Chronic Diseases in Children.” Therefore, if you are diagnosed with CAKUT, check with your doctor whether your disease falls under “Specific Chronic Diseases in Children.” Cases where kidney function is impaired are often included in “Specific Chronic Diseases in Children.” If your disease falls under “Specific Chronic Diseases in Children,” and you go through a prescribed procedure, you will be eligible for a medical expenses subsidy.



Application procedures for a medical expenses subsidy for “Specific Chronic Diseases in Children”

The application for a medical expenses subsidy for specific chronic diseases in children is shown below

1. Visit a designated medical institution.
2. After being seen at the designated medical institution, ask the doctor to personally deliver the medical provider's written opinion regarding specific chronic diseases in children.

3. After attaching the personally delivered medical provider's written opinion described in item 2, submit the medical expenses subsidy application to your prefecture/designated city/core city. For information regarding documents (medical care recipient certificate application form) for application, please contact your prefecture/designated city/core city.
4. Your application will be reviewed by the Review Board for the specific chronic diseases in children.
5. You will receive notification of acceptance or non-acceptance from your prefecture/designated city/core city.

※In principle, a medical care recipient certificate is valid for 1 year. Please apply for a certificate every year if you want to continue receiving benefits.

Glossary

Chronic Kidney Disease (CKD)

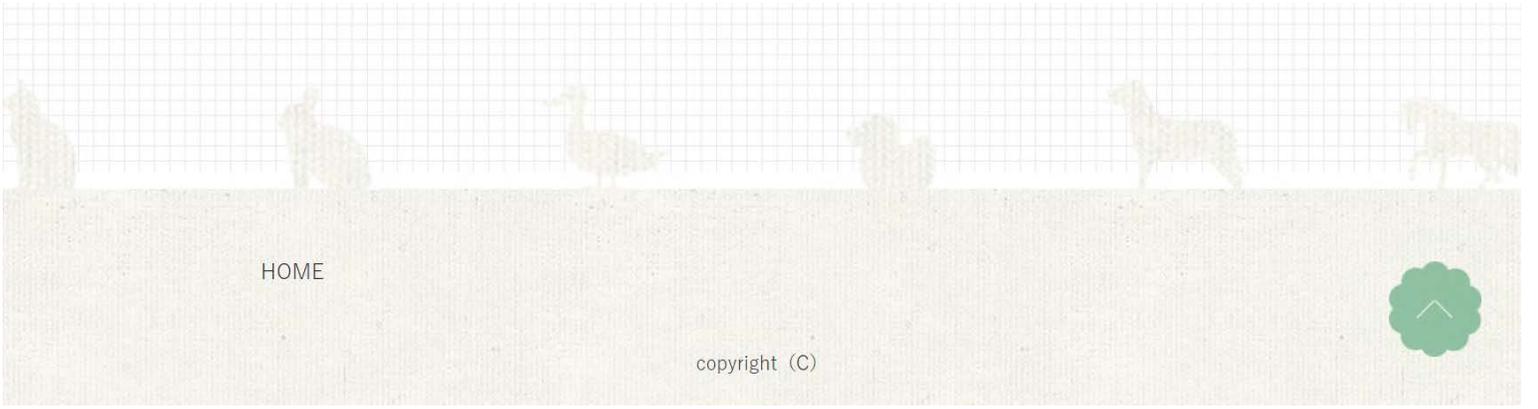
CKD can be classified into stages as shown in the Table below depending on how severely the kidney function is impaired. The ability of the kidneys to filter out waste (estimated GFR rate) can be calculated from the creatinine level on a blood test and the stages are classified using the calculated values.

End-stage kidney disease

End-stage kidney disease is a condition where kidney function has been impaired and dialysis or kidney transplantation is necessary. The CKD stage is 5.

Renal replacement therapy means dialysis (hemodialysis, peritoneal dialysis) and kidney transplantation. Renal replacement therapy becomes necessary when CKD reaches stage 5.

CKD Stage	Severity description	Estimated GFR (mL/min/1.73 m ²)	Kidney function	Treatment
1	Kidney damage Normal or increased GFR	≥ 90	75-100%	Diagnosis of CKD and start of treatment Treatment of complications Treatment to delay CKD progression
2	Kidney damage Slight reduction in GFR	60-89	50-75%	Assessment of progression of kidney damage in addition to the above
3	Modest reduction in GFR	30-59	25-50%	Detect and treat renal failure complications in addition to the above
4	Severe reduction in GFR	15-29	12.5-25%	Preparation of dialysis/transplantation in addition to the above
5	End-stage kidney disease	< 15	< 12.5%	Introduction of dialysis or transplantation (depending on symptoms)



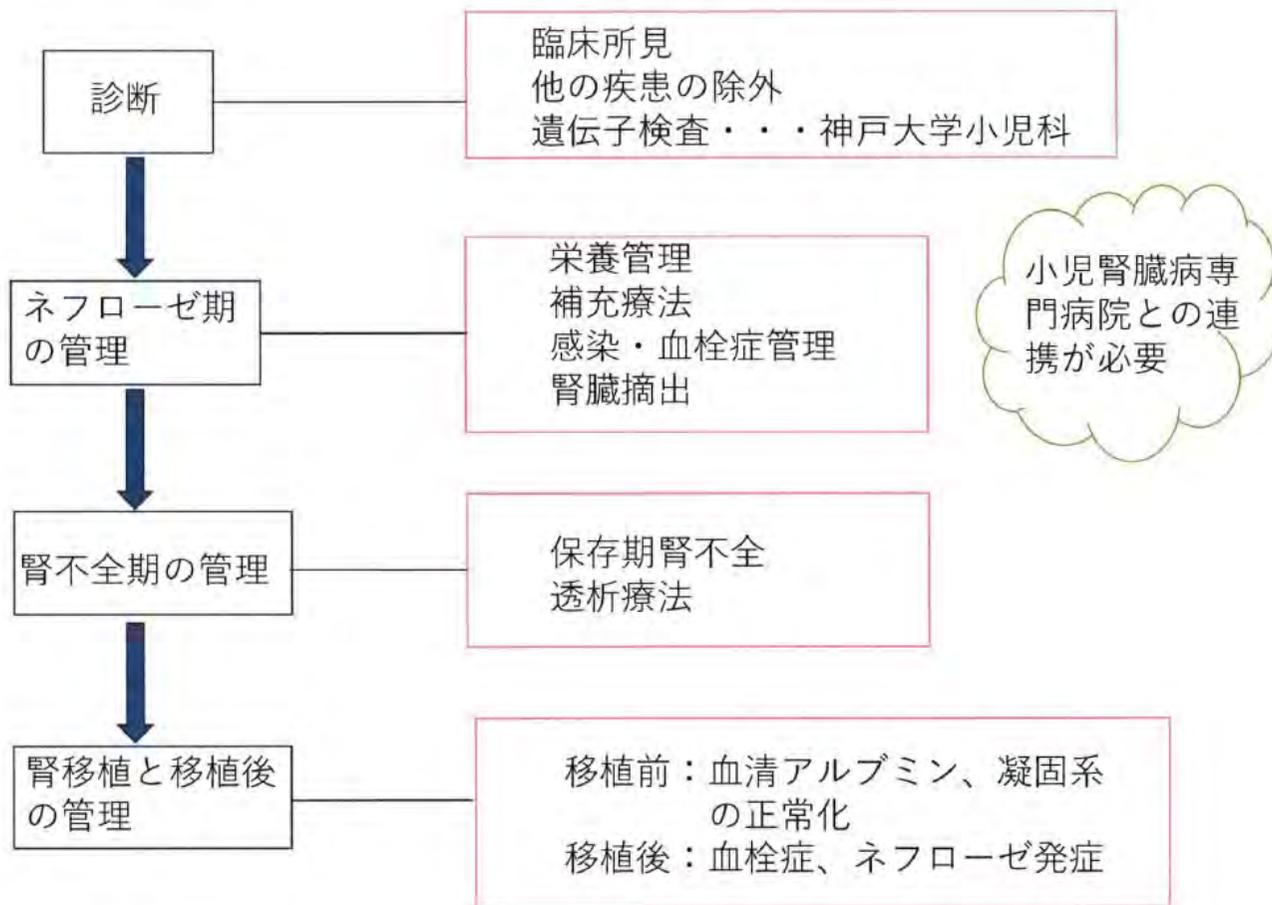
「フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理の手引き」

はじめに

生後 3 か月以内に発症するネフローゼ症候群を先天性ネフローゼ症候群と言い、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群（CNF）はその代表的疾患である。フィンランドでは新生児およそ 8000 人に 1 人の頻度で発症するが、本邦の発症頻度は明確ではなかった。出生後間もなくから高度のネフローゼ症候群がみられ、敗血症や血栓症など生命を脅かす重篤な合併症があるため、かつては管理困難で予後不良な疾患であった。1990 年以降に診断と管理指針がフィンランドから提示され、それをもとに各国の状況に見合った管理がなされるようになり治療成績が大きく改善して来た。最終的な治療法は腎移植になるが、出生後の診断から始まり、ネフローゼ期、腎不全期(保存期・透析期)、腎移植期それぞれに必要な不可欠な管理がある。

今回、今までの厚労省研究結果によって得られた本邦における診断、管理状況を踏まえた上で、「フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理の手引き」を作成することになった。希少で重篤な疾患であることから、ランダム化比較試験などはなされていないため、ケースシリーズや症例報告などを参考にし手引きの作成を行った。今後も改訂を行っていく予定であるが、管理にあたっている医師の助けになれば幸いだと考えている。

診断・治療のフローチャート



第1章 診断

CNF を含む生後 1 年以内に発症するネフローゼ症候群（生後 3 カ月以内を先天性ネフローゼ症候群、以後を乳児ネフローゼ症候群と呼ぶ）には、種々の疾患が含まれる（表 1 参照）。CNF に関しては、臨床症状と検査所見で暫定的に診断し、対症療法を行ないながら、可能な範囲で腎組織や遺伝子情報を加えて総合的に診断するという流れになる。

CNF にみられる以下のような臨床・検査所見が診断のための補助となる。

- ・母体の血清・羊水中の α フェトプロテイン濃度の高値
- ・胎盤重量が出生体重の 25% 以上
- ・血清アルブミン濃度：1.0g/dL 未満
- ・タンパク尿：2.0g/dL 以上（血清アルブミン濃度 1.5g/dL 以上に補正した場合）
- ・先天性ネフローゼ症候群を呈する他疾患を除外（表 1 参照）
- ・生後 6 か月まで、腎機能正常（Cr 0.2-0.3mg/dl）
- ・家族歴あり

（近親婚の有無 同胞の情報是有用）

参考所見

- ・ *NPHS1* 遺伝子の異常
- ・腎組織上の *NPHS1* 蛋白の免疫染色異常

表1 先天性・乳児ネフローゼ症候群の分類

疾患	原因遺伝子:(遺伝子座)
原発性	
フィンランド型先天性ネフローゼ (CNF)	<i>NPHS1</i> (19q13.1)
	<i>WT1</i> (11p13)
びまん性メサンギウム硬化(DMS)	<i>PLCE1</i> (10q23)
巣状糸球体硬化症	<i>NPHS2</i> (1q25-31)
	<i>PLCE1</i>
Denys-Drash 症候群	<i>WT1</i>
Pierson 症候群	<i>LamB2</i> (1q31)
nail-patella 症候群	<i>LMX1B</i> (9q34)
Herlitz 致死型表皮水泡症	<i>LamB3</i> (1q32)
Galloway-Mowat 症候群	
微小変化型ネフローゼ症候群	
ミトコンドリア異常	コエンザイム Q10 合成系 (<i>COQ2 COQ6 ADCK4</i>)
その他	
二次性	
感染症	
先天性梅毒 トキソプラズマ	
マラリア サイトメガロウイルス	
風疹 B 型肝炎 HIV	
全身性エリテマトーデス(SLE)	

抗 NEP 抗体の母体からの移行

第2章 管理

ステートメント

1. 浮腫の管理

- ① 生命を脅かす二次的な合併症の原因となる高度蛋白尿に対して、経静脈的なアルブミン製剤の補充を行う（投与例は以下の通り）。またアルブミン製剤の投与時には適宜フロセミド 0.5-1.0 mg/kg を併用する。

例 20%アルブミン製剤 1-2 g/kg/2時間 1日1-3回

20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/6-8時間 1日1回

20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/24時間持続投与

- ② アンジオテンシン変換酵素阻害薬（カプトプリル 1-5 mg/kg/day）やインドメタシン（1-5 mg/kg/day）で尿蛋白を減少させることが可能である。これらの薬物療法で管理に難渋する場合は腎臓を摘出する。
- ③ 本邦では片腎摘出で浮腫の管理が可能なが多い。その後、上記②の薬物療法を追加しても管理に難渋する場合は、対側腎を摘出し腹膜透析を導入する。
- ④ 免疫抑制療法は根拠に乏しく、避けるべきである。

2. 栄養療法

高カロリー（100-130kcal/kg/day）、高蛋白（3-4g/kg/day）を目標に投与する。

3. 補充療法

ビタミンD（アルファカルシドール 0.1-0.3 μ g/day など）や総合ビタミン製剤、そしてマグネシウム（50 mg/day）やカルシウム（500-1000 mg/day）やカリウムなどのミネラルも補充する。甲状腺ホルモンはTSH 5 μ IU/mL 以下を目標

に投与する。

4. 合併症の管理

- ① 血栓症予防のため生後4週頃から抗血小板薬(アスピリンやジピリダモール)と抗凝固薬(ワルファリンカリウム)を投与する。
- ② 予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は推奨しない。敗血症を疑った場合は、早期に血液培養検体を採取し広域抗菌薬を投与するとともに、必要に応じてガンマグロブリンを投与する。
- ③ ワクチンは積極的に行うが、腎移植に備えた抗体獲得のための反復投与は高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

5. 透析療法

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群(CNF)は体格の小さい乳幼児期に透析導入になることが多く、血液透析では連日に近い頻度の透析が必要となってしまう。在宅治療を目指すためには、腹膜透析を選択することが多い。

解説

CNFは、小児特発性ネフローゼ症候群とは異なり根本的な疾患治癒のための治療が存在しない疾患である。治療の最終目標は、自己腎機能を廃絶させ、腎移植を行うことである。そのため、その治療は、ネフローゼ期、腎不全期、腎移植後の3段階に分けて考える。ネフローゼ期では、高度蛋白尿に伴う浮腫ならびに喪失物質の補充が管理の中心となり、感染症や血栓症などの合併症の予防を

行いながら、適切な栄養管理を行い、患児の成長発達を促す。腎不全期には多くの患児は腹膜透析をうけ、最終的な目標である腎移植が可能となる体格を目指していく (1-4)。

1. 浮腫の管理

アルブミン製剤の補充と利尿薬

CNF における 1000-10000mg/dL といった高度蛋白尿の場合は、生命を脅かす浮腫や栄養失調、成長障害など二次的な合併症が必発である。このような場合は、経静脈的なアルブミン製剤の補充が必須となる。補充のために中心静脈カテーテル留置を行う場合には、内頸静脈を第一選択とする。腎移植のために単径静脈を温存し、将来の内シャント作製のために鎖骨下静脈への留置も避けることが望ましい。中心静脈カテーテル留置に伴い血栓症（肺塞栓症など）や菌血症を来した報告もあり (5)、メリット・デメリットのバランスを患児毎に考慮し留置の適応を判断する必要がある。

高度蛋白尿の場合、アルブミン補充を行っても血清アルブミン値の上昇は一時的であるため、目標の血清アルブミン値は定めない。アルブミン製剤の漫然とした補充は避けるべきであり、その適応は、著明な胸水や腹水、重度の消化器症状、浮腫による重度の活動性低下、感染症合併時、外科的治療施行時などである。

CNF の児に対するアルブミン製剤は、欧米の成書では (6)、20%アルブミン 3-4g/kg/day を 1-3 回に分けて投与し徐々に夜間 1 回の長時間 (6-8 時間) に移行する方法が記載されている。夜間の安定したアルブミン投与には中心静脈カテーテル留置が不可欠であり、その留置の有無や患児の状態に応じて複数の方法が選択肢となり、以下に例を示す。

- ① 20%アルブミン製剤 1-2g/kg/2 時間 1 日 1-3 回

② 20%アルブミン製剤 2-4g/kg/6-8 時間 1 日 1 回

③ 20%アルブミン製剤 2-4g/kg/24 時間持続投与。

周術期には③の 24 時間持続投与を考慮する。またアルブミン製剤の投与時には適宜フロセミド 0.5-1.0 mg/kg を併用する。

薬物療法

CNF の児において、アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やインドメタシンで尿蛋白を減少させることができたと報告されている (3, 7-10)。ACEI はレニンアンギオテンシン系を抑制することで輸出細動脈を選択的に拡張し糸球体濾過圧を下げることで尿蛋白を減少させ、ポドサイトの保護作用も有する (11)。CNF の児数人では、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬を併用することでさらに尿蛋白を減少することができたと報告されている (12)。蛋白尿を減らすための第一選択薬としてカプトプリル 1-5 mg/kg/day を使用する。腎機能を頻回に確認することが重要であるとともに、低血圧によりなかなか極量まで使用できないことが多い。難治例の場合には、インドメタシン 1-5 mg/kg/day の追加を考慮する。インドメタシンは輸入細動脈を選択的に収縮し糸球体濾過圧を下げることで蛋白尿を減少させることができるが、追加の際には腎機能の評価に加え、腸管への血流障害による腸管虚血などに注意が必要である。Fin-major や Fin-minor など重度な変異 (truncating mutation) がある CNF の児では ACEI やインドメタシンには反応しないが、変異によっては蛋白尿を減少させることが可能である (13, 14)。

腎臓摘出

薬物療法による浮腫および合併症の管理には限界があり、多くの症例で腎臓

摘出が必要となる。

片腎摘出により蛋白尿を減らし、アルブミン製剤の補充回数を減らすことが可能である(15, 16)。本邦では Fin-major、Fin-minor の変異例の報告は無く、フィンランドのような重症例が少ないため、片腎摘出で浮腫の管理が可能なことが多い。その実情を反映し、本邦の全国アンケート調査では CNF の児 33 例中 25 例に中央値 13 か月齢 (3-96 か月齢) の時期に片腎摘出が行われており、一期的に両腎摘出を行った例はなかった。なお、片腎摘出後すぐに透析導入になることは比較的少ない。片腎摘出後も浮腫の管理に難渋する場合は、腎摘出前は副作用などで使い切れなかった ACEI やインドメタシンによる薬物療法の追加が有効な場合がある(3)。それでも管理に難渋する場合は、対側腎を摘出し腹膜透析 (PD) を導入する。

ここで移植を想定した自己腎摘出および移植までの経過は、主に①片腎摘→対側腎摘→府 PD→腎移植、②片腎摘→PD→腎移植 (移植時に対側腎摘) ③腎移植と同時に片腎摘 (移植床側の腎摘) の 3 つに分かれる (17) (一部変更)。内科的治療に奏効しない場合は、低年齢でも腎摘を考慮することになり、片腎摘出は平均 2.6 ヶ月、両腎摘出及び PD 施行まで平均 36.5 ヶ月、移植まで平均 54 ヶ月との報告がある (3)。基本的に、移植時、静脈 (下大静脈もしくは総腸骨静脈) への吻合が容易な右側を移植床にすることが推奨されるため、移植に先行する片腎摘は左側が望ましい。以後、PD によって移植まで管理を行い、腎移植を行う。本邦において、移植腎は成人から提供されることが多いため、レシピエントが 15 kg 以下の場合は、移植床拡大のために移植床と同側腎臓の摘出が考慮される。

一方、フィンランドで見られる Fin-major や Fin-minor に変異のある高度蛋白尿 (10000 mg/dL 程度) の児では、片腎摘出で劇的に蛋白尿を減少させること

は難しいため、フィンランドでは、このような児に対して早い時期(7kgが目安)から一期的に両腎摘出を行い、PDを導入し、その後10kgを目安に腎移植を行っている(2)。なお、生後6か月未満の両腎摘出では、レニンが不足し、著明な低血圧を呈することがあるので注意が必要となる(18)。

免疫抑制療法

CNFは希少な疾患であり、ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制薬を使用した大規模な研究はない。CNFも含めた遺伝性のネフローゼ症候群(NS)の報告においても、ステロイドやシクロスポリンによって寛解に至った症例はほとんどない(19-22)。ステロイド治療で寛解に至ったのはヨーロッパとトルコの先天性ネフローゼ症候群(CNS)45人中1人のみであったが、その遺伝的背景は不明(フィンランド型かどうかは明らかでない)である(23)。NPHS1, NPHS2, WT1, PLCE1の軽度な変異の場合に免疫抑制療法で改善をみたとの報告もあるが、そのメカニズムは不明である(24-27)。ステロイドやシクロスポリンがポドサイトに直接作用し、基底膜の安定化に寄与している可能性がある。しかしながら、CNFを含めたCNSの児は一般的にはポドサイトおよびその関連遺伝子に重度な変異を有することが多く免疫抑制療法には反応しない。本邦の全国アンケート調査では、CNFの31例中3例にステロイドを使用し全例が無効、また、30例中3例に免疫抑制薬を使用し1例が部分寛解していたのみであった。以上より免疫抑制療法は根拠に乏しく避けるべきであると考えられる。

2. 栄養療法

CNFの児は、消化管の浮腫や腹水で食欲が低下し、吸収も不良である。2歳までの乳幼児期には、栄養状態が精神運動発達を含めた成長を決定する主要因子

であるため (28)、必要なエネルギー摂取が経口で不十分な場合は必ず経鼻胃管や胃瘻などを用いた経管栄養を行う。経管栄養が困難な場合は中心静脈栄養 (TPN) を考慮する。基本は、高カロリー (100-130 kcal/kg/day)、高蛋白 (3-4 g/kg/day) ある (2, 11)。母乳や人工乳がまず使用されるが、エネルギーを稼ぐためにブドウ糖 (粉飴) や MCT オイル (10-15 mL/day) などの脂肪乳剤の併用も有効である。

3. 補充療法

ビタミン D (アルファカルシドール 0.1-0.3 μ g/day など) や総合ビタミン製剤、マグネシウム (50 mg/day)、カルシウム (500-1000 mg/day)、カリウムなどのミネラルの補充も忘れてはならない。なお、投与量はそれぞれの正常値を目安に調整する。

トランスフェリン、トランスコバラミン、エリスロポエチンが尿中に喪失するため貧血になりやすい (29)。貧血に対するエリスロポエチンの投与は、尿中喪失があるため通常の慢性腎不全患者への投与量よりも大量に必要になることが多い。また、銅やセルロプラスミンの尿中への喪失による好中球減少と貧血も報告されており (30, 31)、その際は評価した上で補充を考慮する必要がある。

一般的に CNF も含めたネフローゼ症候群 (NS) の児では、しばしば血清の甲状腺ホルモンが低値である (32-34)。CNS の 5 人中 4 人で TSH が上昇しており、甲状腺ホルモンの補充で TSH が低下すると報告されている (35)。血清の甲状腺ホルモン値の低値に対して、TSH が最初は正常であることもあるが、数か月で上昇してくる。よって生下時から甲状腺ホルモンを補充し、TSH 5 μ IU/mL 以下を目標にその投与量を決定する。

大変まれではあるが CNF で副腎不全を呈することがあり、その場合はステロ

イドの補充が必要となる。副腎不全の機序として、CNF の患者で副腎の石灰化を認めることがあるため、副腎血栓の可能性があると報告されている (36)。

4. 合併症の管理

死因となる血栓症の予防や感染症の対策が必須である。これらは永続的な神経合併症の原因にもなる (37)。

プラスミノゲンやアンチトロンビンⅢ (ATⅢ) の尿中への喪失がタンパク合成で代償され、マクログロブリン、フィブリノゲン、トロンボプラスチン、凝固因子Ⅱ, V, VII, X, XIIが上昇する(38)。そのため血栓や重篤な凝固合併症が CNF を含めた NS の児で報告されている (39, 40)。本邦の全国アンケート調査では、CNF 35 例中 5 例で血栓症を呈していた。血栓症に対して生後 4 週頃から抗血小板薬 (アスピリン 3-5 mg/kg やジピリダモール) と抗凝固薬 (ワルファリンカリウム (PT-INR で 2 程度が目標)) を投与する。外科的な処置や血管の処置の際は抗血小板薬や抗凝固薬を 5-7 日前から中止し、ATⅢを正常化するため、一時的に ATⅢ 50 単位/kg を補充する。

ガンマグロブリンや補体 B 因子と D 因子の尿中への喪失により(41)、NS の児は特に肺炎球菌などの莢膜を有する細菌の感染症に罹患しやすい。本邦の全国アンケート調査では、CNF 32 例中 19 例で観察期間中に感染症の既往があった。CNF 21 例のネフローゼ期 (中央値 1.1 年) の感染症の種類や頻度を後方視的に分析した報告がある (42)。敗血症が 2.5 回/年、敗血症疑いが 2.5 回/年あったが、中心静脈カテーテルの有無は発症率に影響を与えなかった。また、予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は発症率を減らさなかった。以上より、予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は耐性菌の出現や輸血製剤の投与というデメリットを考慮し、推奨しない。しかし、敗血症を疑った場合は、早期に血液培

養検体を採取し広域抗菌薬を投与するとともに、必要に応じてガンマグロブリンを投与する。皮下注用ガンマグロブリン製剤については、他疾患における報告が数件あり(43-45)、今後の症例の蓄積が望まれる。なお、尿中への喪失により、CRPは低めとなるため注意する。また、腎摘により敗血症の発症率を減らすことが可能である。

腎移植後は生ワクチンの接種が困難となるため、通常の予防接種はすべて行い、任意ワクチンやニューモバックス®の接種も積極的に検討する。腎移植に備えた抗体獲得のための反復投与は、IgGが尿中に喪失するため高度な蛋白尿や浮腫がなくなってからが望ましい。

5. 透析療法

本邦の全国アンケート調査では、CNF 33例中26例にPDが行われており、中央値は21か月(4-90)であった。CNFは体格の小さい乳幼児期に透析導入になることが多く、血液透析では連日に近い頻度となってしまう。在宅治療を目指すためには、本邦においてはPDを選択することが多い。透析用カテーテルを用いて血液透析を施行する際は、内頸静脈を第一選択とする。腎移植のために単径静脈を温存し、将来の内シャント作製のために鎖骨下静脈への留置を避けることが望ましい。PD管理の間に、全身状態の改善、筋肉量の増加、成長のキャッチアップが報告されている(46-48)。

CNFの児はしばしば単径ヘルニアを合併するため、PDカテーテルを挿入する際には先行的に評価および治療を行うことを検討する。また移植時、移植床は右側になることが多いためPDカテーテルは左側に挿入するのが望ましい。

腎移植

移植する体格の目安として、身長 75-80cm、体重約 8-10kg になった時点で腎移植を考慮する (49)。本邦の全国アンケート調査では、CNF 35 例中 19 例で腎移植が行われており、中央値は 56 か月 (34-96) であった。CNF 児への腎移植では、感染症による死亡と血栓症による移植腎喪失が問題となるため、PD 開始後に高度蛋白尿に伴う低蛋白・低ガンマグロブリン血症状態や過凝固状態から脱した状態で腎移植を行うことが望ましい (50, 51)。本邦における単施の検討では、血清アルブミン > 2.5g/dl となってから移植を行ったことにより、移植後血栓症の発生はなかったと報告されている (52)。低蛋白症の是正を計画的に行うことになるため、移植時期が調整できない献腎移植の選択は難しい。

腎移植後は生ワクチン接種が基本的に不可となるため、通常の予防接種はすべて行い、任意ワクチンやニューモバックス®の接種も積極的に検討する。腎移植に備えた抗体獲得のための反復投与は、IgG が尿中に喪失するため、高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

移植後のネフローゼ発症は、CNF における移植腎廃絶の原因の一つである。Fin-major/Fin-major の遺伝子を有する患児では、発症のリスクが高く、5 年生存率は 72%であったと報告されている (53)。ネフローゼに対する治療は、ステロイド、cyclophosphamide、rituximab、血漿交換の有用性が報告されている (53-59)。これら治療報告については主にフィンランドからであり、抗ネフリン抗体の関与が示されている。一方、本邦の症例における抗ネフリン抗体の関与は不明であるため rituximab、血漿交換の有用性が得られない可能性があり注意を要する。

参考文献

1. Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *Journal of nephrology*. 2001;14(2):104-9.
2. Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K, Ala Houhala M, Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatric nephrology*. 1995;9(1):87-93.
3. Kovacevic L, Reid CJ, Rigden SP. Management of congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2003;18(5):426-30.
4. Savage JM, Jefferson JA, Maxwell AP, Hughes AE, Shanks JH, Gill D. Improved prognosis for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Irish families. *Arch Dis Child*. 1999;80(5):466-9.
5. Makonkawkeyoon K, Silvilairat S, Chartapisak W. Successful treatment of neonatal pulmonary thrombosis in congenital nephrotic syndrome. *Cardiology in the young*. 2013;23(2):271-3.
6. Ellis D, Avner WEH, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein. *Pediatric Nephrology*: Springer; 2016. XXVII, 2730 p.
7. Guez S, Giani M, Melzi ML, Antignac C, Assael BM. Adequate clinical control of congenital nephrotic syndrome by enalapril. *Pediatric nephrology*. 1998;12(2):130-2.
8. Heaton PA, Smales O, Wong W. Congenital nephrotic syndrome responsive to captopril and indometacin. *Arch Dis Child*. 1999;81(2):174-5.
9. Pomeranz A, Wolach B, Bernheim J, Korzets Z, Bernheim J. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indomethacin. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(1):140-2.
10. Sreedharan R, Bockenbauer D. Congenital nephrotic syndrome responsive to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Pediatric nephrology*. 2005;20(9):1340-2.
11. Copelovitch L, Guttenberg M, Pollak MR, Kaplan BS. Renin-angiotensin axis blockade reduces proteinuria in presymptomatic patients with familial FSGS. *Pediatric nephrology*. 2007;22(10):1779-84.
12. Litwin M, Grenda R, Sladowska J, Antoniewicz J. Add-on therapy with angiotensin II receptor 1 blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatric nephrology*. 2006;21(11):1716-22.
13. Lemley KV. Neonatal nephrotic presentation of a child with heterozygous NPHS1 mutation. *Pediatric nephrology*. 2006;21(6):864-6.
14. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in

- Finnish patients. *Kidney international*. 2000;58(3):972-80.
15. Coulthard MG. Management of Finnish congenital nephrotic syndrome by unilateral nephrectomy. *Pediatric nephrology*. 1989;3(4):451-3.
 16. Mattoo TK, al-Sowailem AM, al-Harbi MS, Mahmood MA, Katawee Y, Hassab MH. Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatric nephrology*. 1992;6(1):16-8.
 17. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2009;24(11):2121-8.
 18. van Lieburg AF, Monnens LA. Persistent arterial hypotension after bilateral nephrectomy in a 4-month-old infant. *Pediatric nephrology*. 2001;16(7):604-5.
 19. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(11):2075-84.
 20. Giglio S, Provenzano A, Mazzinghi B, Becherucci F, Giunti L, Sansavini G, et al. Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(1):230-6.
 21. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(3):722-32.
 22. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, et al. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(2):245-53.
 23. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics*. 2007;119(4):e907-19.
 24. Gellermann J, Stefanidis CJ, Mitsioni A, Querfeld U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatric nephrology*. 2010;25(7):1285-9.
 25. Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, Hinkes B, Gbadegesin R, Liu J, et al. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(11):3527-33.

26. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature genetics*. 2006;38(12):1397-405.
27. Malina M, Cinek O, Janda J, Seeman T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatric nephrology*. 2009;24(10):2051-3.
28. Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;356:26-37.
29. Toubiana J, Schlageter MH, Aoun B, Dunand O, Vitkevic R, Bensman A, et al. Therapy-resistant anaemia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type-- implication of EPO, transferrin and transcobalamin losses. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(4):1338-40.
30. Ulinski T, Aoun B, Toubiana J, Vitkevic R, Bensman A, Donadieu J. Neutropenia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of urinary ceruloplasmin loss. *Blood*. 2009;113(19):4820-1.
31. Niel O, Thouret MC, Berard E. Anemia in congenital nephrotic syndrome: role of urinary copper and ceruloplasmin loss. *Blood*. 2011;117(22):6054-5.
32. Chadha V, Alon US. Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 1999;13(3):209-11.
33. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M. Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(6):2171-5.
34. Gavin LA, McMahon FA, Castle JN, Cavalieri RR. Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;46(1):125-30.
35. McLean RH, Kennedy TL, Rosoulpour M, Ratzan SK, Siegel NJ, Kauschansky A, et al. Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1982;101(1):72-5.
36. Pezzuti IL, Silva IN, Albuquerque CT, Duarte MG, Silva JM. Adrenal insufficiency in association with congenital nephrotic syndrome: a case report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(5-6):565-7.
37. Antikainen M. Protein and lipid metabolism in nephrotic infants on peritoneal dialysis after nephrectomy. *Pediatric nephrology*. 1993;7(4):428-33.
38. Panicucci F, Sagripanti A, Vispi M, Pinori E, Lecchini L, Barsotti G, et al.

- Comprehensive study of haemostasis in nephrotic syndrome. *Nephron*. 1983;33(1):9-13.
39. Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *The American journal of medicine*. 1980;69(6):819-27.
40. Horsch S, Schaper J, Roll C. Lesions in congenital nephrotic syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(2):221.
41. Mathias R, Stecklein H, Guay-Woodford L, Harmon WE, Harris HW, Jr. Gamma globulin deficiency in newborns with congenital nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine*. 1989;320(6):398-9.
42. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatric nephrology*. 1997;11(2):148-52.
43. 黒川 麻, 前原 健, 西山 慶, 竹本 竜, 落合 正, 大賀 正. 低ガンマグロブリン血症を呈した乳児腹膜透析症例に対する皮下注用ガンマグロブリン製剤の臨床的有用性. *日本小児腎不全学会雑誌*. 2018;38:114-7.
44. 富樫 篤, 要藤 裕, 水上 都, 津川 毅, 竹内 孝, 鎌崎 穂, et al. 皮下注用免疫グロブリン製剤への変更後に安定した血清 IgG トラフ値を維持できている無ガンマグロブリン血症の 1 例. *臨床小児医学*. 2016;64(1-6):25-8.
45. 足洗 美, 金兼 弘, 今井 耕, 木村 菜, 陳 菜, 岡野 翼, et al. 低または無ガンマグロブリン血症 50 例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入. *日本小児科学会雑誌*. 2016;120(12):1772-81.
46. Holtta T, Happonen JM, Ronnholm K, Fyhrquist F, Holmberg C. Hypertension, cardiac state, and the role of volume overload during peritoneal dialysis. *Pediatric nephrology*. 2001;16(4):324-31.
47. Holtta T, Ronnholm K, Jalanko H, Holmberg C. Clinical outcome of pediatric patients on peritoneal dialysis under adequacy control. *Pediatric nephrology*. 2000;14(10-11):889-97.
48. Laakkonen H, Holtta T, Lonnqvist T, Holmberg C, Ronnholm K. Peritoneal dialysis in children under two years of age. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(5):1747-53.
49. Holmberg C, Jalanko H, Koskimies O, Leijala M, Salmela K, Eklund B, et al. Renal transplantation in small children with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Transplantation proceedings*. 1991;23(1 Pt 2):1378-9.
50. Kim MS, Stablein D, Harmon WE. Renal transplantation in children with congenital nephrotic syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric transplantation*. 1998;2(4):305-8.
51. Salvatierra O, Jr., Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with

- considerations for successful outcomes. *Seminars in pediatric surgery*. 2006;15(3):208-17.
52. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Satou H, et al. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clinical and experimental nephrology*. 2018;22(3):719-26.
53. Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P, Qvist E, Laine J, Holmberg C, et al. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin. *Transplantation*. 2002;73(3):394-403.
54. Lane PH, Schnaper HW, Vernier RL, Bunchman TE. Steroid-dependent nephrotic syndrome following renal transplantation for congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 1991;5(3):300-3.
55. Flynn JT, Schulman SL, deChadarevian JP, Dunn SP, Kaiser BA, Polinsky MS, et al. Treatment of steroid-resistant post-transplant nephrotic syndrome with cyclophosphamide in a child with congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 1992;6(6):553-5.
56. Laine J, Jalanko H, Holthofer H, Krogerus L, Rapola J, von Willebrand E, et al. Post-transplantation nephrosis in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney international*. 1993;44(4):867-74.
57. Kuusniemi AM, Qvist E, Sun Y, Patrakka J, Ronnholm K, Karikoski R, et al. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Transplantation*. 2007;83(10):1316-23.
58. Chaudhuri A, Kambham N, Sutherland S, Grimm P, Alexander S, Concepcion W, et al. Rituximab treatment for recurrence of nephrotic syndrome in a pediatric patient after renal transplantation for congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *Pediatric transplantation*. 2012;16(5):E183-7.
59. Holmberg C, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatric nephrology*. 2014;29(12):2309-17.

小児特発性ネフローゼ症候群 診療ガイドライン 2020

2020年3月30日

一般社団法人 日本小児腎臓病学会 理事長
服部元史

刊行にあたって

本ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金(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」(研究代表者:石倉健司先生)の事業として、日本小児腎臓病学会の編集により作成されました。

本ガイドラインは、2013年に日本小児腎臓病学会の事業として公表・出版された「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013」の改訂版となりますが、改訂に際しては、いくつかの改良点や特徴があります。

まず、本ガイドラインは、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に可能な限り準拠して作成されました。本ガイドラインで取り上げられたクリニカルエッセンス(CQ)はいずれも厳選されたものであり、システマティックレビューでエビデンスが評価され、推奨グレード(推奨の強さとエビデンス総体の強さ)が示されています。

次に、本ガイドラインでは、作成初期の段階から、成人診療科(腎臓内科)の丸山彰一先生にご参画いただきました。近年の報告により、小児期発症ネフローゼ症候群患者の約20~50%は小児期に治療せず成人期に達することが明らかにされています。そのため、本ガイドラインでは、小児期発症ネフローゼ症候群患者の移行医療に十分に配慮しているのが特徴の一つです。

本ガイドラインは、2013年のガイドラインに記載された薬物療法や一般療法の改訂に加えて、総論として、疾患概念・病因、定義、養生の適応、疫学、予後、そして遺伝学的検査の意義と適応が、さらに付記として、相補期摂取がカルシウム阻害薬血中濃度に与える影響、コエンザイムQ10欠乏症に対する治療、ネフローゼ症候群の合併症(脂質異常症、血栓症、高血圧)、医療助成制度がまとめられています。いずれの事項も最新の知見が、簡潔・明瞭に記述されており、小児の腎臓専門医のみならず成人の腎臓専門医、さらに一般小児科や成人診療科の先生方の日常診療に大いに役立ち、さまざまな場面で活用されるものと確信しております。

最後に、本ガイドラインの作成にご尽力いただいた作成委員のメンバーや関係者の皆様により敬意を表し、また深く感謝申し上げます。

2020年4月

序文

このたび、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020」の刊行にあたり一言ご挨拶申し上げます。小児特発性ネフローゼ症候群に対する日本小児腎臓病学会の最初のガイドラインは、2005年に作成された「小児特発性ネフローゼ症候群薬物療法ガイドライン1.0版」です。その8年後、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013」として改訂を行い、書籍刊行を行いました。今回さらに最新知見とトピックを加え、厚生労働科学研究費補助金(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」と日本小児腎臓病学会が協力のうえ、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020」として刊行いたします。

小児特発性ネフローゼ症候群は、小児腎臓病領域で最も重要な疾患の一つです。本疾患は、わが国を含むアジアで頻度が高いことが近年の疫学研究で明らかになってきました。免疫抑制療法の発達によりかなり寛解率や再発のコントロールが改善してきましたが、いまだに難治例が存在します。そして患者の方々も、高度な浮腫や急性腎障害、高血圧、血栓症、感染症など様々な病態のため、その生活は大きく脅かされます。また寛解状態や再発抑制の多くは薬剤依存性であり、非常に長期間の療養を要します。

本ガイドラインは臨床医に対し、上に述べた小児特発性ネフローゼ症候群の診療上の問題点に関しての最新のエビデンスとそれに基づく推奨を示すことを目的に作成されました。そしてそれぞれの内容に応じて、クリニカルエッセンス(CQ)形式と記述形式にて記載しました。薬物療法に関しては様々なエビデンスもあり、CQ形式で問題点に対してダイレクトに答えるようにしています。一方必ずしもCQ形式になじまないような疫学的な事項や、あるいはまだエビデンスが乏しい一般療法に関しては記述的に説明する形式をとりました。

さらに今回は、遺伝学的検査、移行医療などを積極的に取り上げました。これは単に小児特発性ネフローゼ症候群の診療にとどまらず、近年の小児医療の進歩、変化を反映したものです。予防接種に関する記述も、前回のガイドラインよりさらに詳細に記載しました。また付記でも様々なトピックを取り上げ、免疫抑制療法にとどまらない小児特発性ネフローゼ症候群診療の様々な側面をカバーし、複雑な診療を支えることを心がけました。

最後にありますが、本ガイドラインには多くのわが国発のエビデンスが取り上げられています。これはひとえに、長年、日本小児腎臓病学会が取り組んできたものの輝かしい成果だといえます。このように本学会のこれまでの努力が大きく反映された本ガイドラインが、少しでも小児特発性ネフローゼ症候群診療に貢献できることを祈念しています。

2020年4月

厚生労働科学研究費補助金(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」研究代表者
石倉健司

目次

刊行にあたって	ii
序文	iii
小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020 委員一覧	vi
本ガイドライン2020の作成について	ix
CQ・推奨一覧	xiv

第I章 総論

1 疾患概念・病因	2
2 定義	5
3 養生	7
4 疫学	12
5 予後	15
6 遺伝学的検査	17

第II章 治療

●小児特発性ネフローゼ症候群の病型と治療の概略図	26
1 治療総論	27
2 各論	
A. ステロイド感受性ネフローゼ症候群の治療	35
CQ1 小児特発性ネフローゼ症候群の初発治療において、プレドニゾロンは8週間治療(ISKDC法)と12週間以上治療(長期漸減法)のどちらが推奨されるか	
B. 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療	39
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	
C. 難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療	49
CQ3 小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対しリツキシマブ治療は推奨されるか	
D. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療	53
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	

■ 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 委員一覧 ■

編集
一般社団法人 日本小児腎臓病学会

作成
厚生労働科学研究費補助金(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(H29-難治等(難)-一般-039)」
研究代表者 石倉健司
研究分担者 丸山彰一、濱田 陸

【ガイドライン統括委員会(50 首順)】
郭 義風 福岡市立こども病院腎疾患科
濱田 陸 東京都立小児総合医療センター腎臓内科
丸山彰一 名古屋大学医学部腎臓内科

【ガイドライン作成チーム(50 首順)】
稲葉 彩 横浜市立大学付属市民総合医療センター小児科
貝藤裕史 兵庫県立こども病院腎臓内科
木全貴久 関西医科大学小児科学講座
近藤秀治 徳島大学病院地域小児科診療部
佐古まゆみ 国立成育医療研究センター臨床研究センター開発推進部臨床試験推進室
佐藤 舞 国立成育医療研究センター腎臓病内科診療部・リウマチ・膠原病科
杉本圭相 近畿大学医学部小児科学教室
田中征治 久留米大学医学部小児科
長岡由修 札幌医科大学医学部小児科学講座
野津寛大 神戸大学大学院医学研究科内科学系小児科学分野
橋本淳也 東邦大学医学部腎臓学講座
三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科
山本雅紀 聖隷浜松病院小児科
河合富士美 聖路加国際大学学術情報センター
患者会(東京「腎炎・ネフローゼ」を守る会)

E. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の追加治療	61
F. 小児特発性ネフローゼ症候群の長期薬物治療	65
3 一般療法	
A. 浮腫の管理	70
B. 食事療法	78
C. ステロイド副作用：骨粗鬆症	81
D. ステロイド副作用：成長障害	84
E. ステロイド副作用：眼科合併症	85
F. 予防接種と感染予防	91
G. 移行医療	95

CQ・文献検索式	101
索引	108

付記 1 相橋類摂取がカルシウム・ビタミンD濃度に与える影響	47
付記 2 コエンザイム Q10	64
付記 3 脂質異常症	87
付記 4 血栓症	89
付記 5 高血圧	90
付記 6 医療助成制度	98

本書では以下のように表記した。
・副腎皮質ステロイド薬 … ステロイド
・Kidney Disease : Improving Global Outcomes … KDIGO
・International Study of Kidney Disease in Children … ISKDC

本ガイドライン 2020 の作成について

本ガイドライン 2020 は、日本小児腎臓病学会が厚生労働科学研究費補助金(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(H29-難治等(難)-一般-039)」の一事業として、主として日本小児腎臓病学会が企画・立案し、日本小児腎臓病学会の編集により作成された。

1 目的
小児特発性ネフローゼ症候群は、小児腎臓病領域で非常に重要な疾患である。わが国では2013年に行われた疫学調査により、1年間に小児10万人に6.5人が発症し、欧米と比較して約3倍の頻度で発症することが明らかとなっている¹⁾。また2000年以降の調査では、実に20～50%と高率に疾患活動性を保ったまま成人に移行することも報告されている^{2,3)}。そのため、小児特発性ネフローゼ症候群患者に対しては、副作用なども考慮しながら適切な長期の薬物療法ならびに一般療法を提供し、その管理の向上にあたることが重要であると考えられる。

それらを目的として、2005年に「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0版」、2013年に「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013」が作成されている。国際的にはKDIGOから「糸球体腎炎のためのKDIGO診療ガイドライン」が2012年に発表されており、そのなかで小児特発性ネフローゼ症候群の治療が触れられている。また成人領域では「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014」⁴⁾続いてそのマイナー改訂版である「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017」⁵⁾が作成されている。本ガイドラインは、2013年以降の新たなエビデンスを含み、移行医療に関して日本腎臓学会とも協同した内容となるべく、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017」⁶⁾「腎疾患の移行期医療支援ガイドライン- IgA腎症・微小変化型ネフローゼ症候群-」の作成委員とも連携をとりながら作成した。

本ガイドラインの対象疾患は、小児特発性ネフローゼ症候群のうち特に微小変化型、果状分節性糸球体硬化症、びまん性メサンギウム増殖の小児型(骨髄線網膜まで)(目安として男児17歳頃、女児15歳頃)の治療とした(慢性腎臓病、慢性増殖性糸球体腎炎や他の腎炎によるネフローゼ症候群は含まない)。ステロイドによる成長障害を考慮しなくてもよい時期に達した患者の治療に関しては適宜、成人領域のネフローゼ症候群診療ガイドラインも参考にさせていただきたい。また、使用対象者は、小児腎臓病を専門とする医師に限定せず、広くわが国の小児科医、腎臓内科専門医とする。

謝辞
第1章 総論「6 遺伝学的検査」の執筆に関して、森貞直先生(兵庫県立こども病院臨床遺伝科)に貴重なご助言を賜りましたことに、謹んで感謝申し上げます。

2 作成手順

本ガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に可能な限り準拠して作成した。ガイドライン作成委員会として、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成チーム、システマティックレビューチームを編成した。ガイドライン作成チームは、小児腎臓病を専門とする医師を中心に腎臓内科専門医、ヘルスサイエンス情報専門員上級資格者を加えて編成した。さらに、患者とその家族の方々(患者会)にもご参加いただき、ご意見をいただいた。

システマティックレビューにおいては、スコープに従い、日本医学図書館協会の協力のもと検索式を用いて網羅的・系統的に文献検索を行い、エビデンスを評価した。主に用いたデータベースは、PubMed、医中誌 Web、The Cochrane Library で、検索対象期間は原則 2017 年 12 月までである。さらに、必要に応じて索外の追加を行い、適宜必要と考えられる文献を選択した。原則査読のある論文を選択し、言語は英語と日本語とした。

小児特発性ネフローゼ症候群は小児腎疾患のなかでは比較的頻度の高い疾患ではあるが、成人のネフローゼ症候群と比較すると患者数は少ない。また小児を対象とした介入試験も限られている。そのためエビデンスが存在する管理方法は限られたものとなる。よってクリニカルエッセンス(clinical question: CQ)の作成は、薬物療法のみならずエビデンスレベルを決定できる項目のみとし、その他の治療法は記述形式とした。CQ 形式で記載した項目では、冒頭にステートメントと推奨グレード[推奨の強さ(表 1)とエビデンス総体の強さ(表 2)]⁸⁾を示し、解説のなかでその根拠をエビデンスに基づき記載した。推奨の強さとエビデンス総体の強さは、ガイドライン作成委員内で投票を行い 70% 以上の一致を採用条件とした。70% に達しなかった CQ に関しては、再度全員で意見交換を行い 70% の一致を得るまで再投票を行う方針とした。

2019 年 9 月に最終案について、査読委員 2 名(日本小児腎臓病学会学術委員)と外部評価(日本腎臓学会)の評価を受けた。さらに 2019 年 11 月に日本小児腎臓病学会のウェブサイトへ公開し、パブリックコメントを募集した。これらについて、必要に応じて追記・修正を行い確定した。

表 1 推奨の強さ

[1]	強く推奨する
[2]	弱く推奨する(提案する)

表 2 エビデンス総体の強さ

A(強)	効果の推定値に強く確信がある
B(中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C(弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D(とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

山本雅紀: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し
河合富士美: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

- ① 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問の有無と報酬(年間 100 万円以上)。
- ② 株式の保有と株式による利益(年間 100 万円以上)、あるいは当該全株式の 5% 以上の所有の有無。
- ③ 企業や営利を目的とした団体からの知的財産権の対価として支払われた報酬(1 件あたり年間 100 万円以上)。
- ④ 企業や営利を目的とした団体から、会議の出席(発表、助言など)に対し、拘束した時間・労力に対して支払われた日当(講演料等)(一つの企業・団体からの年間 50 万円以上)。
- ⑤ 企業や営利を目的とした団体から、パンフレット、座談会記事等の執筆に対して支払われた原稿料等(一つの企業・団体から年間 50 万円以上)。
- ⑥ 企業や営利を目的とした団体から提供された研究費(一つの企業・団体から申告者個人または申告者が所属する部局(講座・分野)あるいは申告者が長となっている部局に割り当てられた総額が年間 100 万円以上)。
- ⑦ 企業や営利を目的とした団体から提供された奨学(奨励)寄附金(一つの企業・団体から年間 100 万円以上)。
- ⑧ 企業や営利を目的とした団体が提供する寄附講座に申告者が所属している場合。
- ⑨ 研究と直接無関係な旅行・贈答品等の提供(一つの企業・団体から年間 5 万円以上)。

またアカデミック COI にも配慮し、全国の小児腎臓病を専門とする医師から委員を選抜するとともに日本腎臓学会の会員からもメンバーに加わっていただき委員構成を行った。

5 今後の予定

本ガイドラインは、書籍が発行されてから 1 年後を目途に、日本小児腎臓病学会のウェブサイトに公開する予定である。また、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「小児腎臓病の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立(H29-難治等(難)-一般-039)」の事業として発刊後の本ガイドラインの臨床現場への浸透状況を評価し、次回改訂に反映させる予定である。

6 改訂予定

本ガイドラインは、わが国における小児特発性ネフローゼ症候群治療に対するガイドラインの 2 回目の改訂である。前回のガイドライン 2013 から今回の改訂までにも重要なエビデンスの追加や移行医療への着目など多くの変化が存在した。本ガイドライン作成中の 2018 年 12 月 31 日現在も進行中の臨床試験が存在することから、今後のエビデンスの追加状況や本ガイドラインの臨床現場への浸透状況などを考慮した 3~5 年後を目途に、次回改訂を行う予定である。

3 主な改訂点について

- * 「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠
- * CQ を薬物療法の一部に限定し、CQ 形式と記述形式の混在形式とした
- * 初発時のプレドニゾン投与方法に関する新たなエビデンスを記載
- * 難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療の新たなエビデンスを記載
- * 小児ネフローゼ症候群における遺伝学的検査の位置づけについて記載
- * 移行医療に関して章を設けて記載

4 利益相反(COI)について

本ガイドラインの作成資金はすべて、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「小児腎臓病の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立(H29-難治等(難)-一般-039)」により支出された。

作成にかかわったメンバーは、日本小児腎臓病学会の定める利益相反(conflict of interest: COI)に関する申告書を作成し、事務局で管理し、適正にマネジメントしている。

日本小児腎臓病学会の定める利益相反に関する開示事項に則り以下に開示する。

石倉健司: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥旭化成ファーマ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、⑦無し、⑧無し、⑨無し

郭 義規: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

濱田 隆: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

丸山彰一: ①無し、②無し、③無し、④協和キリン株式会社、中外製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、株式会社三和化学研究所、⑤無し、⑥プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社、⑦アステラス製薬株式会社、アレクシオンファーマ合同会社、大塚製薬株式会社、協和キリン株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、鳥居薬品株式会社、ファイザー株式会社、持田製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社、中外製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、MSD 株式会社、田辺三菱製薬株式会社、バクスター株式会社、⑧無し、⑨無し

稲葉 彩: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

貝塚裕史: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

木全貴久: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

近藤秀治: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

佐古まゆみ: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

佐藤 舞: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

杉本圭相: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

田中征治: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

長岡由修: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

野津寛大: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

橋本淳也: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

三浦健一郎: ①無し、②無し、③無し、④無し、⑤無し、⑥無し、⑦無し、⑧無し、⑨無し

7 使い方

エビデンスに基づく医療(evidence-based medicine: EBM)は現代医療に不可欠であるが、「エビデンスに基づいた医療=ガイドライン」とは限らないことに注意が必要である。そもそも EBM は best research evidence (エビデンス)、clinical expertise (臨床的技術)、patients' values (患者の価値観)の統合であり、エビデンスのみが重要ということではない⁹⁾。特に近年、informed consent をさらに進めた shared decision making (SDM)、すなわち医療提供者と患者やその家族の方々が最善のエビデンスに基づき、患者にとって最善の治療法を選択することの重要性がクローズアップされており¹⁰⁾、そのツールの一つとしてガイドラインが有用である。

また、ガイドラインの記載内容がすべていわゆるエビデンスレベルの高い臨床試験に基づくわけではなく、診断法や治療法は経験に基づくものも多い。ガイドラインは個々の医療者の経験を否定するものではなく、ガイドラインの記載内容を使用者自身が吟味し、自らの経験を加味し、目の前の患者にとって最善と考えられる選択がなされるべきである。

なお、本ガイドラインは医師粉争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

8 適応外使用について

薬物療法については適応外使用となる記載も含まれている。実際の使用にあたっては薬剤の特性、副作用を十分に理解し、慎重に用いる必要がある。また、適応外使用にあたっては小児腎臓病を専門とする医師との連携のうえで行うことが望ましい。

文献

- 1) Kikunaga K, et al.: Japanese Pediatric Survey Holding Information of Nephrotic syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children : High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children : a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). Clin Exp Nephrol 2017 ; 21 : 661-667.
- 2) Fakhour F, et al.: Steroid sensitive nephrotic syndrome : from childhood to adulthood. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : 550-657.
- 3) Rutz EM, et al.: Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age : long-term outcome. J Pediatr 2005 ; 147 : 202-207.
- 4) Kyriakidis HA, et al.: Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1593-1600.
- 5) Ishikura K, et al.: Japanese Study Group of Renal Disease in Children : Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis : 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Pediatr Nephrol 2015 ; 30 : 459-468.
- 6) Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014。福井次(元)はなこ監修: 東京、医学書院、2014。
- 7) Sackett DL, et al.: Evidence based medicine : what it is and what it isn't. BMJ 1996 ; 312 : 71-72.
- 8) Stiggelbout AM, et al.: Shared decision making : really putting patients at the centre of healthcare. BMJ 2012 ; 344 : e256.

CQ・推奨一覧

CQ1	小児特発性ネフローゼ症候群の初発時治療において、プレドニゾロンは8週間治療 (ISKDC法) と12週間以上治療 (長期漸減法) のどちらが推奨されるか	推奨グレード	一致率
	小児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	1B	100%

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	推奨グレード	一致率
	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	1B	94%
1.	シクロスポリンを投与することを推奨する	1B	100%
2.	シクロホスファミドを投与することを推奨する	1B	94%
3.	ミゾリピンを投与することを提案する (適応外使用)	2C	100%
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)	2C	100%
5.	タクロリムスを投与することを提案する (適応外使用)	2C	88%

CQ3	小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対しリツキシマブ治療は推奨されるか	推奨グレード	一致率
	小児期発症難治性頻回再発型・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	2B	82%

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	推奨グレード	一致率
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	1B	100%
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	2C	94%
3.	タクロリムスは美容的な副作用など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寛解導入の選択肢として提案する (適応外使用)	2B	88%
4.	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寛解導入の選択肢として提案する (適応外使用)	2C	94%
5.	シクロホスファミドの終局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ことを推奨する	1B	100%

CQ・文献検索式

▶主に用いたデータベースは、PubMed、医中誌Web、The Cochrane Libraryで、検索対象期間は原則2017年12月までである。さらに、必要に応じて検索外の追加を行い、適宜必要と考えられる文献を選択した。原則査読のある論文を選択し、言語は英語と日本語とした。

CQ1：小児特発性ネフローゼ症候群の初発時治療において、プレドニゾロンは8週間治療 (ISKDC法) と12週間以上治療 (長期漸減法) のどちらが推奨されるか

▶ PubMed (2018年5月30日検索)

```
#1 "Nephrotic Syndrome"[TW]
#2 child*[TW] OR infant*[TW] OR boy*[TW] OR girl*[TW] OR pediatric*[TW] OR paediatric*[TW]
#3 #1 AND #2
#4 "Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones"[PA]
#5 Prednisolone[TW]
#6 Prednisone[TW]
#7 #4 OR #5 OR #6
#8 #3 AND #7
#9 #8 AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT])
検索結果 54件 (システマティックレビュー)
```

```
#10 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tab] OR placebo[tab] OR clinical trials as topic [mesh:noexp] OR randomly[tab] OR trial[ti] NOT animals[mh] NOT humans [mh])
#11 #5 AND #10
#12 ISKDC[TIAB]
#13 #5 AND #12
#14 #11 OR #13
検索結果 239件 (ランダム化比較試験)
```

▶ 医中誌Web (2018年6月2日検索)

```
#1 (ネフローゼ症候群) AND (SI=非特効法)
#2 (腎臓病腎臓ホルモン) AND (SI=治療的利用)
#3 #1 AND #2
#4 (Prednisone/TI OR プレドニゾン /AL)
#5 (Prednisolone/TI OR プレドニゾロン /AL)
#6 初期治療 /AL
#7 長期漸減 /AL
#8 (期間法 /TI OR 期間法 /AL)
#9 ISKDC[AL]
#10 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11 #1 AND #10
#12 #3 OR #11
#13 (#12) AND (PT=会議録 OR CK=ヒト)
```

102 CQ・文献検索式

```
#14 (#13) AND (CK=新生児、乳児[1~23ヶ月]、幼児[2~5]、小児[6~12]、青年期[13~18])
#15 (小児 /TI OR 小児 /AL)
#16 #13 AND #15
#17 #14 OR #16
#18 (child* OR infant* OR boy* OR girl* OR pediatric* OR paediatric* OR adolescent*)
#19 (#17) AND (RD=メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究、診療ガイドライン)
#20 #18 OR #19
#21 (#20) AND (DT=1900:2017)
検索結果 260件
```

▶ The Cochrane Library (2018年8月22日検索)

```
#1 MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] this term only
#2 MeSH descriptor: [Nephrosis, Lipoid] this term only
#3 nephrotic syndrome
#4 lipoid nephrosis
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 child* OR infant* OR boy* OR girl* OR pediatric* OR paediatric* OR adolescent*
#7 #5 AND #6
#8 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees
#9 Prednisolone.ti,ab,kw
#10 Prednisone.ti,ab,kw
#11 ISKDC
#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13 #7 AND #12
#14 pubmed.cn
#15 #13 NOT #14 with Publication year from 1900 to 2017, in Trials
検索結果 96件 (Cochrane Controlled Trials Register : CENTRAL)
#16 #13 NOT #14 with Cochrane Library publication date from Jan 1900 to Dec 2017, in Cochrane Reviews and Cochrane Protocols
検索結果 12件 (The Cochrane Database of Systematic Reviews : CDSR)
```

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

▶ PubMed (2018年5月19日検索)

```
#1 "Nephrotic Syndrome"[TW]
#2 "steroid dependent"[TIAB]
#3 frequent*[TIAB] AND relaps*[TIAB]
#4 SDNS[TIAB] OR FRNS[TIAB]
#5 #2 OR #3 OR #4
#6 #1 AND #5
#7 "Immunosuppressive Agents"[MH] OR "Immunosuppressive Agents" [PA]
#8 cyclosporin*[TW]
#9 tacrolimus[TW]
#10 "Cyclophosphamide"[MH] OR cyclophosphamide[TW]
#11 mitoxantrone[TW]
#12 "Mycophenolic Acid"[MH] OR mycophenol*[TW]
#13 rituximab[TW]
#14 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
#15 #6 AND #14
```

#16 child*[TW] OR infant*[TW] OR boy*[TW] OR girl*[TW] OR pediatric*[TW] OR paediatric*[TW] OR adolescen*[TW]
 #17 #15 AND #16
 #18 #17 AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT]) AND 0001[PDAT] :2017[PDAT]
 検索結果 17 件(システマティックレビュー)
 #19 ("Epidemiologic Studies"[MH] OR "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial" [Publication Type])
 #20 #17 AND #19
 #21 #20 AND 0001[PDAT] :2017[PDAT]
 検索結果 262 件

★ **医中誌 Web** (2018年6月2日検索)
 #1 免疫抑制療法 /TH or 免疫抑制剤 /TH
 #2 ステロイド依存 /AL
 #3 朝田 /AL and (再発 /TH or 再発 /AL)
 #4 #2 or #3
 #5 (ネフローゼ症候群 /TH) and (SH+ 治療, 薬物療法)
 #6 #4 and #5
 #7 (Ciclosporin/TH or シクロスポリン /AL)
 #8 (Tacrolimus/TH or タクロリムス /AL)
 #9 ("Mycophenolate Mofetil"/TH or ミコフェノール酸モフェチル /AL)
 #10 (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド /AL)
 #11 (Mizoribine/TH or ミゾリビン /AL)
 #12 (Rituximab/TH or リツキシマブ /AL)
 #13 #1 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
 #14 #5 and #13
 #15 #6 or #14
 #16 (#15) and (PT=会議録除く CK=ヒト)
 #17 (#16) and (CK=新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))
 #18 (小児 /TH or 小児 /AL)
 #19 #16 and #18
 #20 #17 or #19
 #21 (#20) and (PT=原著論文, 総説)
 #22 (#20) and (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)
 #23 #21 or #22
 #24 (#23) and (DT=<1900-2017)
 検索結果 286 件

★ **The Cochrane Library** (2018年8月22日検索)
 #1 MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] this term only
 #2 MeSH descriptor: [Nephrosis, Lipoid] this term only
 #3 nephrotic syndrome
 #4 lipoid nephrosis
 #5 #1 or #2 or #3 or #4
 #6 child* or infant* or boy* or girl* or pediatric* or paediatric* or adolescen*
 #7 #5 and #6
 #8 steroid dependent
 #9 frequent*
 #10 relaps*
 #11 SDNS

#12 FRNS
 #13 #8 or #9 or #10 or #11 or #12
 #14 MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees
 #15 cyclospoina*
 #16 tacrolimus
 #17 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees
 #18 cyclophosphamide
 #19 mizoribine
 #20 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
 #21 #7 and #13 and #20
 #22 pubmedtan
 #23 #21 not #22
 #24 #21 not #22 with Cochrane Library publication date between Jan 1900 and Dec 2017, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
 検索結果 16 件(The Cochrane Database of Systematic Review : CDSR)
 #25 #21 not #22 with Publication year from 1900 to 2017, in Trials
 検索結果 38 件(The Cochrane Controlled Trials Register : CCTR)

CQ3: 小児期発症難治性顔面再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対しリツキシマブ治療は推奨されるか

★ **PubMed** (2018年5月20日検索)
 #1 "Nephrotic Syndrome"[TW]
 #2 dependent[TIAB]
 #3 frequent[TIAB] AND relaps*[TIAB]
 #4 SDNS[TIAB] OR FRNS[TIAB] OR SDNS[TIAB]
 #5 refractory[TIAB]
 #6 sensitive[TIAB]
 #7 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
 #8 #1 AND #7
 #9 "Rituximab"[TW] OR rituxan[TIAB]
 #10 #8 AND #9
 #11 #10 AND (child*[TW] OR infant*[TW] OR boy*[TW] OR girl*[TW] OR pediatric*[TW] OR paediatric*[TW] OR adolescen*[TW])
 #12 #11 AND 0001[PDAT] :2017[PDAT]
 検索結果 121 件

★ **医中誌 Web** (2018年6月2日検索)
 #1 (ネフローゼ症候群 /TH or ネフローゼ症候群 /AL)
 #2 (Rituximab/TH or リツキシマブ /AL)
 #3 リツキシマブ /AL
 #4 rituxan/AL
 #5 #2 or #3 or #4
 #6 #1 and #5
 #7 (#6) and (PT=会議録除く CK=ヒト)
 #8 (#7) and (CK=新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))
 #9 (小児 /TH or 小児 /AL)
 #10 #7 and #9
 #11 #8 or #10

#12 (#11) and (DT=<1900-2017)
 検索結果 111 件

★ **The Cochrane Library** (2018年8月22日検索)
 #1 MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] this term only
 #2 MeSH descriptor: [Nephrosis, Lipoid] this term only
 #3 nephrotic syndrome
 #4 lipoid nephrosis
 #5 #1 or #2 or #3 or #4
 #6 child* or infant* or boy* or girl* or pediatric* or paediatric* or adolescen*
 #7 #5 and #6
 #8 dependent
 #9 frequent*
 #10 relaps*
 #11 SDNS
 #12 FRNS
 #13 SDNS
 #14 refractory
 #15 sensitive
 #16 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
 #17 Rituximab
 #18 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees
 #19 #17 or #18
 #20 #7 and #16 and #19
 #21 #7 and #16 and #19 with Cochrane Library publication date between Jan 1900 and Dec 2017, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
 検索結果 5 件(The Cochrane Database of Systematic Review : CDSR)
 #22 #7 and #16 and #19 with Publication year from 1900 to 2017, in Trials
 検索結果 24 件(The Cochrane Controlled Trials Register : CCTR)

#20 tacrolimus[TW]
 #21 "Cyclophosphamide"[MH] OR cyclophosphamide[TW]
 #22 "Mycophenolic Acid"[MH] OR mycophenol*[TW]
 #23 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
 #24 #17 AND #23
 #25 child*[TW] OR infant*[TW] OR boy*[TW] OR girl*[TW] OR pediatric*[TW] OR paediatric*[TW] OR adolescen*[TW]
 #26 #24 AND #25
 #27 #26 AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT])
 #28 #27 AND 0001[PDAT] :2017[PDAT]
 検索結果 28 件(システマティックレビュー)
 #31 "Epidemiologic Studies"[MH] OR "Clinical Trials as Topic"[MH] OR "Clinical Trial"[Publication Type]
 #33 #26 AND #31
 #34 #8 OR #9 OR #10 OR #11
 #35 #34 AND #23 AND #25
 #36 #31 AND #35
 #37 #36 AND 0001[PDAT] :2017[PDAT]
 検索結果 236 件

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

★ **PubMed** (2018年5月20日検索)
 #1 "Nephrotic Syndrome"[TW]
 #2 resistant[TIAB]
 #3 SRNS[TIAB]
 #4 refract*[TIAB]
 #5 #2 OR #3 OR #4
 #6 #1 AND #5
 #7 "Glomerulosclerosis, Focal Segmental"[MH]
 #9 FGS[TIAB]
 #10 FSGS[TIAB]
 #11 "segmental glomerulosclerosis"[TW]
 #12 "glomerular diseases"[TIAB]
 #13 "glomerular disease"[TIAB]
 #16 #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
 #17 #6 OR #16
 #18 "Immunosuppressive Agents"[MH] OR "Immunosuppressive Agents"[PA]
 #19 cyclospoina*[TW]

★ **医中誌 Web** (2018年6月2日検索)
 #1 (ネフローゼ症候群 /TH or ネフローゼ症候群 /AL)
 #2 (糸球体硬化症-果状分節性 /TH or 果状分節性糸球体硬化症 /AL)
 #3 抵抗性 /AL
 #4 SNS/AL
 #5 #3 or #4
 #6 #1 and #5
 #7 #2 or #6
 #8 ネフローゼ症候群-ステロイド抵抗性特発性 /TH
 #9 #7 or #8
 #10 (ネフローゼ症候群 /TH) and (SH+ 薬物療法)
 #11 #9 and #10
 #12 免疫抑制療法 /TH or 免疫抑制剤 /TH
 #13 #9 and #12
 #14 ((6Methylprednisolone/TH and @*パルス療法(薬物療法) /TH) or ステロイドパルス療法 /AL)
 #15 (Ciclosporin/TH or シクロスポリン /AL)
 #16 (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド /AL)
 #17 (Tacrolimus/TH or タクロリムス /AL)
 #18 ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor"/TH or アンギオテンシン変換酵素阻害剤 /AL)
 #19 ("Angiotensin Receptor Antagonist"/TH or アンギオテンシン受容体拮抗薬 /AL)
 #20 (Rituximab/TH or リツキシマブ /AL)
 #21 ("Mycophenolate Mofetil"/TH or ミコフェノール酸モフェチル /AL)
 #22 (血漿交換 /TH or 血漿交換 /AL)
 #23 (血液成分除去法 /TH or 血液成分除去法 /AL)
 #24 アブメシス /AL
 #25 ["LDL Lipoprotein"/TH or LDL/AL]
 #26 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25
 #27 #11 and #26
 #28 #11 or #13 or #27
 #29 (#28) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

- #30 (#29) and (CK= 新生児、乳児(1～23ヶ月)、幼児(2～5)、小児(6～12)、青年期(13～18))
 - #31 (小児/TH or 小児/AL)
 - #32 #29 and #31
 - #33 #30 or #32
 - #34 (#33) and (PT= 原著論文、総説)
 - #35 (#33) and (RD= メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究、診療ガイドライン)
 - #36 #34 or #35
 - #37 (#36) and (DT=1900-2017)
- 検索結果 185 件

◆ The Cochrane Library (2018年8月22日検索)

- #1 MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] explode all trees
 - #2 Nephrotic Syndrome
 - #3 MeSH descriptor: [Nephrosis, Lipoid] this term only
 - #4 lipoid nephrosis
 - #5 #1 or #2 or #3 or #4
 - #6 resistant
 - #7 SRNS
 - #8 refract*
 - #9 #6 or #7 or #8
 - #10 #5 and #9
 - #11 MeSH descriptor: [Glomerulosclerosis, Focal Segmental] explode all trees
 - #12 FGS
 - #13 FSGS
 - #14 segmental glomerulosclerosis
 - #15 glomerular diseases
 - #16 glomerular disease
 - #17 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
 - #18 #10 or #17
 - #19 MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees
 - #20 cyclosporin*
 - #21 tacrolimus
 - #22 MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees
 - #23 Cyclophosphamide
 - #24 MeSH descriptor: [Myophenolic Acid] explode all trees
 - #25 myophenol*
 - #26 #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25
 - #27 #18 and #26
 - #28 pubmed.un
 - #29 #27 not #28
 - #30 #27 not #28 with Cochrane Library publication date between Jan 1900 and Dec 2017, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
- 検索結果 14 件 (The Cochrane Database of Systematic Review - CDSR)
- #31 #27 not #28 with Publication year from 1900 to 2017, in Trials
- 検索結果 82 件 (The Cochrane Controlled Trials Register - CCTR)

1. Disease Concept and Etiology

[Summary]

- Nephrotic syndrome refers generically to a set of pathologic conditions characterized by severe proteinuria, hypoalbuminemia, and generalized edema due to glomerular capillary disorder.
- Approximately 90% of cases of pediatric nephrotic syndrome are classified as idiopathic nephrotic syndrome (primary nephrotic syndrome).

Nephrotic syndrome refers generically to a set of pathologic conditions characterized by severe proteinuria and hypoalbuminemia due to glomerular capillary disorder, resulting in generalized edema. While it was reported to occur at a rate of 2 in 100,000 children per year in Western countries^[1], its incidence in Japan was about 3 times higher at an incidence of 6.5 in 100,000 children per year, according to an epidemiological survey in 2013^[2] (refer to p. 23, “4. Epidemiology”).

In addition, as the primary disease, idiopathic nephrotic syndrome of an unknown cause (primary nephrotic syndrome) accounts for approximately 90% of children with nephrotic syndrome (approximately 60% of adults at age ≥ 20 years) (Figure 1)^[3], and approximately 80% of these cases are of the minimal-change-disease^[b,c] (refer to p. 18 “3. Kidney biopsy”). The diseases covered by this 2020 guideline will be pediatric idiopathic nephrotic syndrome of the minimal-change-disease, focal segmental glomerulosclerosis, and diffuse mesangial proliferation, and hereditary focal segmental glomerulosclerosis, which has recently been reported with increasing detection, will be described as an important disease to differentiate from the other types.

Although the etiology of glomerular capillary disorder in pediatric idiopathic nephrotic syndrome is considered to involve I) T cell functional impairment, II) humoral factors (circulating factors), and III) genetic abnormalities (in podocyte constituents, mainly slit membrane), no definite factor has been identified.

I) The discussion about T cell functional impairment dates back to 1974 when Shalhoub proposed the “theory of lymphocyte functional impairment”^[3]. This theory was proposed on the basis of suggestions from some events, including the following: 1) Steroids and calcineurin inhibitors are effective in patients with the minimal-change-disease. 2) The minimal-change-disease can remit with the contraction of measles and malaria, which reduce cellular immunity. 3) Complication of the minimal-change-disease as a tumor-associated symptom in patients with malignant lymphoma or other diseases that can cause T cell functional impairment.

II) Involvement of humoral factors has been assumed from the results of studies in steroid-resistant nephrotic syndrome. 1. Nephrotic syndrome develops in mice receiving a serum from a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome^[4]. 2. Some patients with a relapse of nephrotic syndrome following kidney transplantation respond to plasma exchange^[5], and when the graft is immediately excised from a patient with a relapse of nephrotic syndrome in the transplanted kidney and re-transplanted to another patient, the nephrotic syndrome remits^[6]. Although humoral factor candidates have been reported, including hemopexin, vascular permeability factor (VPF), vascular endothelial growth factor (VEGF), active oxygen, soluble urokinase receptor (suPAR), interleukin-13 and -8, tumor necrosis factor alpha (TNF α), and cardiotrophin-like cytokine factor 1 (CLC-1)^[7-18], no reproducible results have so far been obtained and the essential natures of humoral factors and immunological abnormalities that can express them remain unclear.

III) As for genetic abnormalities, Tryggvason et al. discovered the causal gene for Congenital nephrotic syndrome - Finnish type in 1998^[19] (*NPHS1* gene abnormality), driving research on genes associated with podocyte constituent proteins. Thereafter, analyses of genes for familial steroid-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis have identified more than 50 genetic abnormalities in slit membrane components, podocyte actin backbone constituents, glomerular basement membrane and podocyte - glomerular basement membrane junction components, and components involved in the negative charge of the podocyte membrane (refer to p. 30 “6 Genetic testing”). These findings have shown that podocyte disorders are important to the

mechanism of protein leakage in nephrotic syndrome; however, single-gene abnormalities account for only a small percentage of cases of idiopathic nephrotic syndrome (approximately 30% in steroid-resistant nephrotic syndrome) and rare in steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. Based on the involvement of immune abnormalities in the etiology and the racial differences in the incidence of the disease, the HLA gene has so far been suggested to be involved in disease susceptibility in steroid-sensitive nephrotic syndrome^[20,21]. A recent large-scale genome-wide association analysis (GWAS) suggested an association with *HLA-DQA1* and *PLCG2*^[22] in South Asians and European and American Caucasians, and with *HLA-DRDQ* in Japanese^[23].

Chapter I: General

2. Definitions

[Summary]

The diagnostic criteria for pediatric idiopathic nephrotic syndrome will be based on the definition by the International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)^[1].

- I) Persistent severe proteinuria (nocturnal urine collection ≥ 40 mg/hr/m² or early morning urine protein-creatinine ratio ≥ 2.0 g/gCr) and
 II) Hypoalbuminemia (serum albumin ≤ 2.5 g/dL)

The condition that concurrently meets the above requirements I) and II) in the absence of definite causal disease is defined as pediatric idiopathic nephrotic syndrome (primary nephrotic syndrome).

The definition of pediatric idiopathic nephrotic syndrome is shown above. The definitions for the other terms are shown in Table 1 below. For reference, the diagnostic criteria for adults is shown in Table 2^[2].

Table 1 Definitions of terms concerning pediatric idiopathic nephrotic syndrome

Nephrotic syndrome	Persistent severe proteinuria (C40 mg/h/m ² in pooled night urine or early morning urine protein creatinine ratio ≥ 2.0 g/gCr) and hypoalbuminemia (serum albumin ≤ 2.5 g/dL)
Primary nephrotic syndrome	Nephrotic syndrome with primary glomerulonephritis
Idiopathic nephrotic syndrome	Primary nephrotic syndrome of unknown cause
Secondary nephrotic syndrome	Including nephrotic syndrome from an evident causal disease and nephrotic syndrome due to genetic abnormalities.
Complete remission	Negative protein on dipstick testing of early morning urine for 3 consecutive days, or early morning urine protein creatinine ratio < 0.2 g/gCr for 3 consecutive days
Incomplete remission	$\geq 1+$ protein on dipstick testing of early morning urine or early morning urine protein creatinine ratio ≥ 0.2 g/gCr, and serum albumin ≥ 2.5 g/dL
Relapse	$\geq 3+$ protein on dipstick testing of early morning urine (urine protein-creatinine ratio ≥ 2.0 g/gCr) for 3 consecutive days
Steroid-sensitive nephrotic syndrome	Disease with complete remission within 4 weeks following the start of daily prednisolone therapy
Frequently-relapsing nephrotic syndrome	Two or more relapses within 6 months after initial remission, or 4 or more relapses within any 12 consecutive months
Steroid-dependent nephrotic syndrome	Two consecutive relapses during prednisolone tapering or within 14 days after discontinuation of prednisolone
Steroid-resistant nephrotic syndrome	Absence of complete remission after at least 4 weeks of daily prednisolone therapy
Refractory nephrotic syndrome ¹⁾	Steroid sensitive nephrotic syndrome with continuing frequent relapses or steroid-dependent despite of standard immunosuppressant therapy ²⁾ , and, thus requiring continuation of steroid therapy (refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome); or steroid resistant nephrotic syndrome without complete remission despite of standard immunosuppressant therapy ³⁾ (refractory steroid-resistant nephrotic syndrome)

¹⁾The Ministry of Health and Welfare Study Group for the Designated Disease Nephrotic Syndrome defines “refractory nephrotic syndrome” in adults as “cases in which complete remission or incomplete remission cannot be achieved with various treatments during a 6-month treatment period.” In this 2020 guideline, which targets children, treatment-resistant frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome and steroid-resistant nephrotic syndrome are defined together as “refractory nephrotic syndrome.”

²⁾While the definition may be changed according to the approval status of immunosuppressive agent indications in the future, “frequently-relapsing and steroid-dependent” and “steroid-resistant” are defined as “refractory” in cases where the condition is difficult to control with the use of cyclosporine and cyclophosphamide, and where remission cannot be induced even with a combination therapy with cyclosporine and steroid pulse therapy, respectively, as of November 2019.

Table 2 Diagnostic criteria for adult nephrotic syndrome

1. Proteinuria: A level of ≥ 3.5 g/day persists. (the same applies in cases of spot urine check showing a urinary protein/creatinine ratio of ≥ 3.5 g/gCr)
2. Hypoalbuminemia: Serum albumin level ≤ 3.0 g/dL. A total serum protein content of ≤ 6.0 g/dL also serves for reference.
3. Edema

4. Dyslipidemia (hyper-LDL-cholesterolemia)
 Notes: 1) Of note, both the above-described findings of urine protein content and hypoalbuminemia (hypoproteinemia) are an essential requirements for the diagnosis of this syndrome.
 2) Edema is not an essential condition for this syndrome but is an important finding.
 3) Dyslipidemia is not an essential condition for this syndrome.
 4) Oval fat bodies serve for reference in the diagnosis of this syndrome.

(Source: 1. Disease concept, definition, constituting illness, and pathophysiology. Evidence-based Clinical Practice Guideline for Nephrotic Syndrome 2017, edited by the Study Group on refractory Kidney Diseases in the MHLW Grant-in-Aid for Scientific Research Project for Research on Policies for Refractory Diseases (Refractory Disease Policy Research Project), Tokyo, Tokyo Igakusha. co.jp., 2017: 1-5.)

India and Japan in 2015^[6,7], and the description in the 2015 Cochrane review was substantially modified^[8]. Including these three new randomized controlled studies, a meta-analysis of high quality was conducted, demonstrating that there was no difference in the risk of frequent relapses between the ISKDC regimen and the long-term tapering regimen. The long-term tapering regimen is considered to have been over-evaluated in the study with a high risk of biasing; it was concluded that there was no benefit from an extension of the duration of prednisolone treatment to 3 months or longer in the treatment at the time of first episode^[8]. Accordingly, this 2020 guideline will recommend that 8-week treatment (ISKDC regimen) be chosen in the treatment of pediatric idiopathic nephrotic syndrome at the time of first episode. Strictly speaking, the 8-12 week treatment is recommended since the analysis in the Cochrane review compared 8-12 weeks and 12 weeks or longer; however, we recommend the 8-week treatment as in the randomized controlled study conducted in Japan^[7]. It is necessary to continue to compile evidence, and we would like to monitor the results from similar randomized controlled studies (e.g., PREDNOS Study^[8]) and the trends in guidelines available outside Japan.

●2. Treatments of relapses

For steroid treatment at the time of relapse, no new evidence has been compiled. We propose the modified ISKDC regimen or the long-term tapering regimen in this 2020 guideline, as in the previous Guideline 2013.

Examples of treatment

At the time of relapse Modified ISKDC regimen Example of prednisolone therapy
 I) 60 mg/m²/day or 2 mg/kg/day (up to 60 mg/day) in 1-3 divided doses, consecutive days, at least until 3 days after confirmation of the disappearance of urine protein, but not exceeding 4 weeks.
 II) 60 mg/m²/day or 2 mg/kg/day (up to 60 mg/day), single dose, morning, alternate days, 2 weeks
 III) 30 mg/m²/day or 1 mg/kg/day (up to 30 mg/day), single dose, morning, alternate days, 2 weeks
 IV) 15 mg/m²/day or 0.5 mg/kg/day (up to 15 mg/day), single dose, morning, alternate days, 2 weeks

*The tapering methods of II) to IV) are largely dependent on the attending physician's discretion, and the long-term tapering regimen may be chosen as appropriate. Body surface areas and body weights will be calculated using height-based standard body weights (refer to Tables 1-A and 1-B on pages 42-45, "1. General description of treatments").

The KDIGO Guideline proposes the ISKDC regimen (prednisolone administered at 60 mg/m²/day for consecutive days and +40 mg/m²/day for alternate-day administration for 4 weeks until 3 days after negative urine protein testing) for the non-frequently-relapsing type, and the long-term tapering regimen for the frequently-relapsing and steroid-dependent type^[9]. In Japan, there is no discretion according to therapeutic responsiveness, and the modified ISKDC regimen with the duration of alternate-day administration extended to 6 weeks as described above and the long-term tapering regimen involving longer duration of long-term alternate-day administration are common. We have decided to propose the same in this 2020 guideline.

In the Cochrane review, a report from Sri Lanka (meeting minutes) was reviewed, concluding that long-term dose tapering on alternate days for 7 months was more effective than the 2-month ISKDC regimen^[8]. This is the only available randomized controlled study; a further randomized controlled study is desired to determine the rationale for the long-term tapering regimen during relapses.

●3. Others

For steroid dose tapering, daily dose reduction is recommended in the "Evidence-based Clinical Practice Guideline for Nephrotic Syndrome 2017"^[6]; however, in children, dose reductions should be performed by alternate-day administration to prevent growth disorders caused by steroids. While

no report is available for nephrotic syndrome patients, two studies have reported that growth disorders in patients undergoing kidney transplantation were ameliorated by switching the steroid regimen from daily administration to alternate-day administration^[9,10]. In patients with confirmed epiphyseal closure (at 17 years of age for boys, 15 years for girls), there is no longer concern about growth disorder; therefore, daily tapering may be considered with the disease control status or patient transfer to a medical institution for adults in mind.
 For daily administration of steroid, the Japanese Guideline states that the daily dose should be in three divided doses^[6], whereas in the KDIGO Guideline, the daily dose should be administered in one portion^[9]. It has been reported that there was no difference in efficacy of treatment at the time of relapse between single dose and 3 divided doses, and that the incidence of steroid side effects was lower with single dose^[11]. On the other hand, no controlled study has compared treatments at first episode. Based on the above facts, this 2020 guideline describes daily dosing as one to three divided doses. To minimize the incidence of steroid side effects after alternate-day dose reduction, it is desirable that the daily dose be given in a single dose as conventional.
 It is disputable whether steroid doses should be based on body surface area (mg/m²) or body weight (mg/kg). With regard to the influence of this difference on treatment and prognosis, one study reported that a better relapse suppression effect was obtained when the dose is determined on the basis of body surface area to increase exposure^[12], and a randomized controlled study reported that there was no difference in relapse rate^[13]. As of December 2018, no clinical study was available with a high accuracy that permits a determination of superiority/inferiority; therefore, this 2020 guideline mentions both cases.
 Since considerable intestinal edema poses a concern about poor absorption of oral steroid, the "Evidence-based Clinical Practice Guideline for Nephrotic Syndrome 2017"^[6] states that intravenous administration may be considered^[9]. However, since no studies have compared oral medications and intravenous drugs, efficacy differences are unclear. If oral medication is difficult due to vomiting and abdominal pain associated with intestinal edema in children, we consider that intravenous steroid may be used temporarily at the same dose.
 The 2015 Cochrane review newly included a description of daily administration of low-dose steroid to prevent relapses with common cold in patients with frequently-relapsing nephrotic syndrome at a high risk of relapse^[8]. More than one randomized controlled study has been reported, including studies of remission maintenance by alternate-day administration of prednisolone at 0.1-0.75 mg/kg to maintain remission in frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome^[14,16], and one study in patients with a history of the frequently-relapsing type who had been withdrawn from prednisolone for 3 months^[17]. The relapse risk was reported to have been decreased significantly by switching the regimen to daily administration of low-dose prednisolone for 5-7 consecutive days. We consider that these results deserve noting in clinical practice for pediatric idiopathic nephrotic syndrome in Japan in the future.
 Finally, an investigation by the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC) suggested that in the treatment of first episode of pediatric idiopathic nephrotic syndrome, a length of time of 9 days or more taken from treatment initiation to remission and first relapse within 6 months were risk factors for frequently-relapsing nephrotic syndrome^[18]. To demonstrate the accuracy of this result, another demonstrative cohort is required, and this is an issue to be investigated in the future.

Chapter II: Treatments

2. Specifics

B. Treatment of frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome

CQ 2

Are immunosuppressive agents recommended for children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome?

Recommendation statements:

- Since various side effects develop with the use of steroid in children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, use of an immunosuppressive agent is recommended. Recommended grade 1B (agreement ratio 94%)
1. Administration of cyclosporine is recommended. Recommendation grade 1B (agreement ratio 100%)
 2. Administration of cyclophosphamide is recommended. Recommendation grade 1B (agreement ratio 94%)
 3. We propose administration of mizoribine (off-label use). Recommendation grade 2C (agreement ratio 100%)
 4. We propose administration of mycophenolate mofetil (off-label use). Recommendation grade 2C (agreement ratio 100%)
 5. We propose administration of tacrolimus (off-label use). Recommendation grade 2C (agreement ratio 88%)

Treatment examples

1. Example of cyclosporine treatment
 Reference: Started at 2.5-5 mg/kg/day in two divided doses. Doses will be adjusted to reach the following blood concentrations:
 For management by trough level¹⁾: 80-100 ng/mL for 6 months and then 60-80 ng/mL.
 For management by C2 value²⁾: 600-700 ng/mL for 6 months and then 450-550 ng/mL.
 For long-term administration, a kidney biopsy should be performed, even in the absence of renal dysfunction, to examine for chronic nephrotoxicity (refer to p. 18 "3. Kidney biopsy").
2. Example of cyclophosphamide treatment
 Reference: Administered at 2-2.5 mg/kg/day (up to 100 mg) in a single portion for 8-12 weeks. The cumulative dose should not exceed 500 mg/kg, and doses should be administered in one course only.
3. Example of mizoribine treatment (off-label use)
 Reference: Administered at 7-10 mg/kg/day in a single portion (high dose). Doses will be adjusted to reach the following blood concentrations: Peak blood concentration (C2 value²⁾ or C3 value³⁾: ≥3.0 μg/mL.
4. Example of mycophenolate mofetil treatment (off-label use)
 Reference: Administered when the standard immunosuppressive agent cannot be used due to side effects.
 1,000-1,200 mg/m²/day (or 24-36 mg/kg/day, up to 2 g/day) in two divided doses.
5. Example of tacrolimus treatment (off-label use)
 Reference: Administered when the standard immunosuppressive agent cannot be used due to side effects.

Started at 0.1 mg/kg/day in two divided doses. Doses will be adjusted to reach the following blood concentrations: Trough range¹⁾: 5-7 ng/mL for 6 months and then 3-5 ng/mL.

Note 1: Body weights will be calculated using height-based standard body weights (refer to Tables 1-A and 1-B on pages 42-45, "1. General description of treatments") (the same applies for body surface areas).

Note 2: It is desirable that the above-described treatment be performed in collaboration with a pediatric nephrologist. In particular, drugs to be used off-label are desirably administered by a pediatric nephrologist.

¹⁾Predose blood concentration

²⁾Blood concentration at 2 hours post dose

³⁾Blood concentration at 3 hours post dose

Evidence summary

The efficacy of cyclophosphamide for children with frequently-relapsing nephrotic syndrome has been reported in some randomized controlled studies; however, other studies reported that the effect was limited. Cyclosporine was shown to be as effective as cyclophosphamide in the only available randomized controlled study in children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome with cyclophosphamide as the comparator. Although mizoribine was not shown to be effective for children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome in a randomized controlled study to compare usual doses with placebo, a retrospective study suggested its efficacy at high doses. Mycophenolate mofetil was shown to produce side effects within the acceptable range, although its relapse-suppressing effect was slightly lower than that of cyclosporine, in a randomized controlled study in children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome with cyclosporine as the comparator. Tacrolimus was studied in a non-randomized controlled study and retrospective study in children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil as the comparator, and was shown to be as effective as mycophenolate mofetil in the suppression of relapses.

Commentary

•1. General

In children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, a broad range of steroid side effects develop, such as growth disorder, obesity, diabetes mellitus, cataract, glaucoma, hypertension, osteoporosis, and femoral head necrosis; therefore, we recommend that immunosuppressive agents be used. The Cochrane review shows that cyclophosphamide, chlorambucil, cyclosporine, and levamisole are significantly effective, and that mycophenolate mofetil may be effective but there is a limited range of data comparing the aforementioned four drugs^[1]. The KDIGO guideline^[2] recommends six drugs consisting of the above five and tacrolimus. According to a nation-wide survey in an MHLW Grant-in-Aid for Scientific Research project, cyclosporine, mizoribine, and cyclophosphamide are the most commonly used immunosuppressive agents used as first-line drugs for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome in Japan, listed in this descending order, and facilities with cyclosporine as the first-line drug accounted for more than 50%^[3]. Of these three drugs, cyclosporine and cyclophosphamide have strong evidence for efficacy. The Cochrane review reported that cyclosporine and cyclophosphamide were equally effective^[1]. Mizoribine has been suggested to be effective at a high dose (off-label use), although evidence is lacking. In addition, this also constitutes off-label use in Japan, mycophenolate mofetil and tacrolimus may be mentioned as therapeutic options for cases difficult to treat with standard immunosuppressive agents.

In the presence of nephrotic syndrome relapse, oliguria and hypertension can develop, and the risks of cyclosporine-induced acute nephrotoxicity, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis, and other events are considered to increase; therefore, it is safe to newly start any immunosuppressive agent after remission by steroid therapy. Since administration of immunosuppressive agents for children with frequently-relapsing and

39

Kidney biopsy^{*)}.

On the other hand, a problem arises from relapses following treatment discontinuation in many patients (cyclosporine dependence)^[4,7,19]. In the above-described randomized controlled study with cyclophosphamide as the comparator, in which cyclosporine was discontinued at 1 year post dose, the 2-year remission maintenance rate was significantly higher with cyclophosphamide^[11]. It has also been reported that in patients who responded to cyclosporine, sensitivity decreased during the clinical course and relapses occurred frequently^[20], and that the drug had become ineffective at the restart of administration following the discontinuation^[4]. According to a follow-up survey following the end of the above-described multicenter clinical study of Neoral[®]^[9], 84.7% of the subjects experienced a relapse, and 59.2% suffered frequent relapses within 2 years after the end of cyclosporine treatment, and the risk of post-discontinuation relapse was high in the group of subjects with any relapse during cyclosporine treatment^[19]. In addition, a follow-up report at 10 years after the end of the main study showed that these relapses were also noted in the transition from puberty to adulthood^[21].

Other characteristics include high incidences of cosmetic side effects such as hypertrichosis and gingival swelling^[4,7,9,10]. In addition, infections, hypertension, and PRES can occur as complications^[4,10]; sufficient information on side effects should be provided during use. Regarding the timing of oral medication, better absorption has been suggested with preprandial medication (15-30 minutes before meals) than with postprandial medication. Since many drugs influence the metabolism of macrolide antibiotics, concomitant medications should be used carefully. In addition, grapefruit juice should be avoided as it inhibits metabolism of cyclosporine and causes increased blood concentrations of the drug.

2. Cyclophosphamide

Cyclophosphamide has long been demonstrated to be effective against frequently-relapsing nephrotic syndrome in children by a randomized controlled study^[22], and the Cochrane review showed that the drug significantly lowered the risk of relapse at 6 to 12 months compared with prednisolone monotherapy (RR 0.47, 95% CI 0.33-0.66; P=0%)^[1]. In a randomized controlled study in pediatric frequently-relapsing nephrotic syndrome, cyclophosphamide was shown to be significantly more effective at a dose of 3 mg/kg/day in an 8-week dosing group than in a 2-week dosing group^[23]. However, a German nonrandomized controlled study^[24] reported that 12-week administration (cumulative dose 168 mg/kg) was more effective than 8-week administration (cumulative dose 112 mg/kg) for steroid dependent nephrotic syndrome at a dose of 2 mg/kg/day, whereas a Japanese randomized controlled study^[25] showed that no difference was found between 8-week administration at a dose of 2 mg/kg/day and 12-week administration, with the effect being limited in both cases. Based on a comprehensive evaluation of these reports, the recommendation grade was set at IB.

Points to note for use

Important side effects of cyclophosphamide include gonadal dysfunction, especially azoospermia in boys, of which the risk is particularly higher in those of pubertal age (Tanner stage 2 or greater, corresponding to a testicular weight of 3 mL or more in boys)^[26]. In addition, a meta-analysis reported that the risk of azoospermia increases in boys when the cumulative dose of cyclophosphamide exceeds 300 mg/kg. In men, a cumulative dose of 168 mg/kg is said to be safe, and the KDIGO guideline describes the cyclophosphamide regimen for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome as 2 mg/kg for 8-12 weeks (maximum cumulative dose 168 mg/kg)^[2]. In this 2020 guideline, the cumulative dose should not exceed 300 mg/kg, and doses should be administered in one course only. The risk of female infertility has been documented to be lower than the risk of male infertility, and meta-analyses reported that a cumulative dose up to 200 mg/kg was safe^[26] and that female infertility at post-pubertal age developed at cumulative doses of 300 mg/kg and higher^[27].

Other common side effects include myelosuppression, particularly leukopenia with an incidence of 32%^[28]. It is therefore desirable that blood tests should be performed periodically every 1 to 2 weeks to monitor white blood cell (WBC) counts, and onset of leukopenia warrants cyclophosphamide dose reduction or suspension (e.g., dose reduction at a WBC count of $\leq 4,000/\mu\text{L}$, suspension at a WBC

41

steroid-dependent nephrotic syndrome is usually performed in combination with a steroid, the statement in this section has been prepared on the assumption of combination with a steroid. While cyclophosphamide is the only drug that has been reported to be effective in a randomized controlled study comparing a treatment group and a non-treatment group, we have investigated the efficacy and recommendation grades by mutual comparisons of individual drugs. Bearing in mind the above-described frequency of use and recommended grades, cyclosporine, cyclophosphamide, mizoribine, mycophenolate mofetil, and tacrolimus are described in this order. In actual settings, drugs should be chosen in view of their effects, side effects, and the patient's condition. In recent years, evidence for rituximab has been increasing in volume remarkably.

For details, refer to "CQ3" on page 59 "2. Specifics" "C. Treatment of refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome".

•2. Specifics

1. Cyclosporine

Cyclosporine is highly effective against pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, allowing steroids to be tapered and discontinued in most patients^[4,10]. In a randomized controlled study in children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, the remission maintenance rate at 9 months after the start of intervention was similar between a group receiving cyclosporine at 6 mg/kg/day for 9 months (thereafter tapered and discontinued over a period of 3 months) and a group receiving cyclophosphamide at 2.5 mg/kg/day for 8 weeks^[11]. The Cochrane review reported that cyclosporine and cyclophosphamide were equally effective^[1]. Based on the fact that the efficacy of cyclophosphamide for children with frequently-relapsing nephrotic syndrome has been demonstrated in some randomized control studies, the recommendation grade for cyclosporine has been determined as IB. Cyclosporine doses are adjusted while monitoring its blood concentrations. In a Japanese multicenter prospective randomized controlled study of Sandimmun[®] in 44 children with frequently-relapsing nephrotic syndrome, higher remission maintenance effect was shown in the dose-adjustment group (blood trough level 80-100 ng/mL for 6 months and at 60-80 ng/mL for 18 months) than in the dose-fixation group (2.5 mg/kg/day for 24 months) (50% vs. 15%, p=0.006)^[8]. Thereafter, a multicenter clinical study of Neoral[®], a newly developed microemulsified preparation of cyclosporine^[12], in 62 children with frequently-relapsing nephrotic syndrome patients was conducted with dose adjustments based on the above-described trough levels, showing that the drug was similarly effective and highly safe (2-year relapse-free rate 58%, incidence of nephrotoxicity 8.6%)^[9]. The area under the time-concentration curve (AUC₀₋₄) of cyclosporine in patients with pediatric idiopathic nephrotic syndrome has been reported to be most strongly correlated with C₂ (blood concentration at 2 hours post dose), as in the kidney transplantation patients^[13,14]. With this background, a multicenter, prospective, randomized, controlled trial was conducted in Japan in 93 children with frequently-relapsing nephrotic syndrome to compare two different target C₂ levels: a higher C₂ group (target C₂ 600-700 ng/mL for the first 6 months, followed by 450-550 ng/mL for the next 18 months) and a lower C₂ group (target C₂ 450-550 ng/mL for the first 6 months, followed by 300-400 ng/mL for the next 18 months). As a result, no significant difference in the proportion of remission maintenance at 24 months was found, but the frequent relapse inhibition rate during the study period was significantly higher in the higher C₂ group, and the incidence of nephrosis relapse was significantly lower. There was also no significant difference in the incidence of adverse events^[15].

Points to note for use

The greatest concern about cyclosporine side effects is chronic nephrotoxicity, and its risk increased as administration is continued for 2 years or more^[16,17]. Since it is impossible to diagnose cyclosporine-induced chronic nephrotoxicity merely by urinalysis and blood tests, a kidney biopsy should be performed to examine for nephrotoxicity^[18] in case of long-term administration as appropriate, and long-term administration should be avoided whenever possible (refer to p. 18 "3.

40

count of $\leq 3,000/\mu\text{L}$). Other important side effects to note include infections, alopecia, hemorrhagic cystitis, hepatic dysfunction, interstitial pneumonia, and inappropriate antidiuretic hormone secretion. Before use of cyclophosphamide, sufficient information on side effects should be given to patients and their families in advance.

Cyclophosphamide treatment has been reported to be less effective in young patients^[28-32], steroid-dependent patients^[25,26,30,33-35], and patients with focal segmental glomerulosclerosis^[36,37].

3. Mizoribine

Mizoribine is a metabolic antagonist developed in Japan. In Japan, a double-blind placebo-controlled multicenter randomized controlled study compared mizoribine and placebo administered at a dose of 4 mg/kg/day for 48 weeks in pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, showing no significant difference in relapse rate between the mizoribine group and placebo group^[38]. Therefore, mizoribine therapy for children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome is not also recommended in the Cochrane review^[1]. A number of studies of high doses of mizoribine for children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome were reported one after another^[39-42]. A retrospective cohort study to compare standard doses and high doses (7-10 mg/kg/day) showed that the high doses were more effective, with significantly decreased frequency of relapse in patients with a peak blood mizoribine concentration of 3.0 $\mu\text{g/mL}$ or higher^[43]. Thus, mizoribine was suggested to be effective at high doses of 7-10 mg/kg/day; however, no reports with strong evidence exist, so the recommendation grade was set at 2C.

Points to note for use

Although attention should be paid to hyperuricemia as a side effect, other side effects are relatively infrequent, which makes this drug advantageous over other products. Since this drug is excreted mainly via the kidneys, dose reductions are desired when the patient has renal dysfunction. In addition, it should be noted that mizoribine is indicated for "nephrotic syndromes that are difficult to treat with steroid alone (excluding frequently-relapsing and steroid-dependent cases)", and that the daily adult dose is specified as 150 mg/day in the package insert.

4. Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil is a purine metabolism antagonist with a mechanism of action similar to that of mizoribine, and has been used for immunosuppressive therapy following organ transplantation. Mycophenolate mofetil has been shown to be highly tolerable regarding side effects in two randomized comparative studies for children with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, although its remission maintenance effect was lower than cyclosporine^[34,45]. In the Children's Nephrotic Syndrome Consensus Conference (CNSCC) (USA)^[46] and the KDIGO guideline^[2], 1-year treatment with mycophenolate mofetil is described as an immunosuppressive therapy for frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. This treatment is considered to warrant consideration as a treatment for patients with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome who do not permit the use of standard immunosuppressive agents because of side effects, although it represents off-label use in Japan. Since it is necessary to evaluate its efficacy and safety by adequate randomized controlled studies etc., 2C was selected as the recommendation grade in this 2020 guideline. As of December 2018, a randomized controlled study with cyclophosphamide as a comparator (ClinicalTrials.gov NCT01092962) has been completed outside Japan, with results expected to be reported soon.

In many previous studies, mycophenolate mofetil doses were set on the basis of body surface area (1,200 mg/m²/day)^[45,47-52]. In the present guideline, the regimens and doses recommended in the CNSCC^[46] and KDIGO guideline^[2] have been adopted. Since the absorption of mycophenolate mofetil is widely variable among individuals, it is desirable that blood concentrations of mycophenolate be monitored. It has been reported that the tendency to relapse is high when the pre-dose concentration is less than 2.0 $\mu\text{g/mL}$ ^[45,51].

42

Points to note for use

Major side effects produced by mycophenolate mofetil consist of gastrointestinal symptoms and myelosuppression. Because of teratogenicity, females in and after puberty need to receive instructions for contraception [53]. In addition, the high risk of relapse after discontinuation of treatment poses a problem [54]. The CNSCC [46] and KDIGO [2] guidelines recommend that treatment be continued 1 year or longer; however, the efficacy or safety of long-term treatment are unclear.

5. Tacrolimus

Tacrolimus is a cyclosporine-like calcineurin inhibitor, being the first-line drug over cyclosporine for immunosuppression in kidney transplantation as of December 2018. It is advantageous over cyclosporine with lower incidences of cosmetic side effects such as hypertrichosis and gingival hypertrophy; in the CNSCC [46] and KDIGO [2] guidelines, it is positioned as an immunosuppressive agent for children with frequently-relapsing and steroid-resistant nephrotic syndrome, like cyclosporine and mycophenolate mofetil. For tacrolimus, no randomized controlled study has been reported to compare it with cyclosporine or other immunosuppressive agents. In a nonrandomized prospective study in 72 patients with pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, tacrolimus and mycophenolate mofetil were shown to be similarly effective in remission maintenance [55]. A retrospective cohort study reported that tacrolimus was more effective than mycophenolate mofetil in relapse suppression, but produced adverse events such as infections and pancreatitis [56]. Since it is necessary to evaluate its efficacy and safety by adequate randomized comparative studies etc., 2C was selected as the recommendation grade in this 2020 guideline. As of December 2018, one multicenter open-label randomized controlled study of tacrolimus and cyclosporine in patients with pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome was ongoing (JSKDC06, UMIN ID UMIN00004204); a report of its results is awaited. Tacrolimus is a drug for which the dose is adjusted while monitoring its blood concentrations. In and outside Japan, tacrolimus therapy represents off-label use for frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, with no safe and effective regimen established. In many previous studies, blood trough levels were adjusted to 5-10 ng/mL on the basis of clinical research on kidney transplantation [55,57,61], and the efficacy and safety of long-term treatment are unknown. For this reason, the tacrolimus regimen and doses in this 2020 guideline have been set in the same manner as with the KDIGO guideline [2] and the protocol of the aforementioned JSKDC06.

Points to note for use

With regard to tacrolimus side effects, the development of diabetes mellitus is important; special caution should be exercised when using tacrolimus in patients with a family history of diabetes mellitus and patients with any glucose tolerance impairment risk factor (e.g., obesity) [57]. As described above, infections and pancreatitis have also been reported. [56] In addition, tacrolimus has been reported to cause renal interstitial fibrosis as with cyclosporine; long-term treatment should be avoided if possible. With regard to renal interstitial fibrosis, a study reported that there was a significant correlation with high trough levels of tacrolimus [60].

43

Chapter II: Treatments

2. Specifics

C. Treatment of refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome

C Q3

Is rituximab treatment recommended for childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome?

Recommendation statements:

- We propose that rituximab be administered for remission maintenance in childhood-onset, refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. Recommendation grade 2B (agreement ratio 82%)

Treatment examples

Rituximab is administered by intravenous drip infusion at a rituximab dose of 375 mg/m²/dose at 1-week intervals in a total of 1-4 doses. However, the single maximum dose should be up to 500 mg.

Evidence summary

Rituximab is administered for the purpose of remission maintenance in refractory nephrotic syndrome characterized by onset of idiopathic nephrotic syndrome with steroid sensitivity in childhood and the inability to maintain remission with conventional treatment (e.g., steroid, immunosuppressive agents) and hence the development of frequent relapses or steroid dependence. Caution should be exercised on side effects both in the acute and chronic phases, indications should be determined carefully, and treatment should be administered by a physician with adequate knowledge and experience. No established method of after-treatment is available.

Commentary

Rituximab is a monoclonal antibody against CD20 differentiated antigens expressed on B-cell surfaces. Some cohort studies [2-8], including a placebo-controlled randomized controlled study in Japan [1], and other randomized controlled studies [9,10] have suggested that rituximab is effective for childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. We propose using rituximab for the purpose of remission maintenance in refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. Since there are many points to note for use, a warning statement is provided in the package insert that treatment should be administered by a physician with adequate knowledge and experience. In actual settings, it is desirable that the treatment be administered by a physician specializing in renal disease in children. As a result of an investigator-initiated trial in Japan [1], the indication of rituximab for refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome was approved for the first time in the world. The median relapse-free time, the primary efficacy endpoint, was significantly longer in the rituximab group (24 subjects, age at registration 11.5 years, mean duration of illness 7.9 years) than in the placebo group (24 subjects, age at registration 13.6 years, mean duration of illness 8.0 years) (rituximab group 267.0 days, placebo group 101.0 days; hazard ratio [HR] 0.27, 95% CI 0.14-0.53, p<0.0001). Time to treatment failure was significantly longer in the rituximab group (HR 0.27, 95% CI 0.14-0.53, p=0.0005), and time to a frequently-relapsing and steroid-dependent state also lengthened significantly in the rituximab group (HR 0.17, 95% CI 0.06-0.46, p=0.0001). The relapse rate was significantly lower in the rituximab group than in the placebo group (HR 0.37, 95% CI 0.23-0.59, p<0.0001), and the mean steroid dose was found to be significantly lower at 9.12 mg/m²/day in the rituximab group than in the placebo group at 20.85 mg/m²/day (p<0.0001). There

44

was no significant difference in the frequency of adverse events between the two groups. Based on the above results, rituximab was concluded to be effective and safe for childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. Outside Japan, a placebo-controlled randomized controlled study in patients (2-18 years) with cyclosporine-dependent refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome (ClinicalTrials.gov NCT01268033) and a randomized controlled study to compare the efficacies and safeties of rituximab and tacrolimus in patients (3-16 years) with steroid-dependent nephrotic syndrome (ClinicalTrials.gov NCT 02438982) were conducted; although both studies have completed patient registration, study results have not been published. In an open-label randomized controlled study of rituximab (administered at 375 mg/m²/dose in 1-2 doses) compared with the standard treatment (steroid + calcineurin inhibitor) in 54 patients with refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome (dependent on steroid and calcineurin inhibitors) [9], the 3-month relapse rate was significantly lower in the rituximab group (18.5%) than in the standard treatment group (48%) (p=0.029), and the 3-month steroid and calcineurin inhibitor discontinuation rate was significantly higher in the rituximab group (62.95%) than in the standard treatment group (3.7%) (p<0.001).

According to the package insert, rituximab is administered by intravenous drip infusion at a rituximab dose of 375 mg/m²/dose at 1-week intervals in a total of 1-4 doses. However, no study of high quality is available to compare dosing frequencies, effects, and safety results. Since previous studies were conducted with rituximab administered at 375 mg/m²/dose in 1-4 doses (at 1-week intervals) [1-13], this 2020 guideline describes the dosing frequency as 1-4 doses. In an observational study to examine long-term prognosis in 37 patients receiving 1 to 4 doses of rituximab, relapse-free time at 12 months after initial dosing was significantly shorter in the group of patients receiving 1-2 initial doses than in the group of patients receiving 3-4 initial doses (p<0.05) [11]. Although no association was reported between remission for 2 years or longer and the number of initial doses, this study involved repeated doses of rituximab in 19 of the 37 subjects, in which 20 (69%) of the 29 subjects followed for 2 years or longer maintained remission for 2 years, and 14 (48%) of the 29 subjects discontinued immunosuppressive therapy [11].

Side-effect characteristics of rituximab include infusion reactions typically occurring within 24 hours after intravenous infusion (with manifestations including fever, vomiting, chills, nausea, headache, pain, itching, rash, bronchospasm, cough, weakness, and angioedema). Infusion reactions have been reported also in patients with refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome [1,6,12]. The package insert states that pretreatment with antipyretic sedatives, antihistamine drugs, and steroids should be administered to prevent infusion reactions [6,9,12]. Neutropenia and agranulocytosis, among other side effects of rituximab, are known to occur not only with early onset but also with late onset. Of 114 patients with childhood-onset refractory nephrotic syndrome receiving rituximab (213 doses), 11 experienced agranulocytosis 54-161 days (median 66 days) after administration of rituximab, of whom 9 were treated for infections [13]. After administration of rituximab, blood tests, including CD19 measurement, should be performed periodically and the patient's condition should be closely monitored. Also, depletion, or a decrease, of peripheral B cells can lead to onset of bacterial or viral infections, for which caution is required, particularly in children. In Japan, onset of atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after rituximab therapy was reported in a patient with refractory steroid-resistant nephrotic syndrome [14]. Attempts have been made to investigate the use of a sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) mixture during the period of peripheral B-cell depletion for prophylaxis of pneumocystis infection [6,11,12]; however, there are distinct opinions about its necessity. Another adverse event is hypogammaglobulinemia. It is desirable that IgG values and peripheral lymphocyte subsets be checked to confirm the absence of an asymptomatic immunodeficient state prior to administration of rituximab. Following administration, IgG values should also be checked periodically, with globulin replacement and other treatments performed as required.

Known side effects (including death) of rituximab include progressive multifocal leukoencephalopathy [9] and fulminant hepatitis associated with hepatitis B carrier reactivation [15]. Patients with generalized erythematous who have manifested progressive multifocal leukoencephalopathy have markedly decreased immune function due to concomitant use of an immunosuppressive agent, and a risk from long-term depletion of B cells is suggested. Responding

45

to this situation, the FDA issued a strict warning against the off-label use of rituximab [6]. Fatal fulminant hepatitis, after hepatitis B virus reactivation in carriers, has also been reported in some patients with malignant lymphoma; hepatitis B virus antibody and liver function should be assessed before initiation of rituximab therapy [15]. Serious adverse events, such as pulmonary fibrosis (fatal) [16], immune ulcerative colitis [17], and fulminant viral myocarditis [18], have been reported in patients with refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, indications should be determined carefully, and attention should also be paid to long-term side effects.

There is no established standard treatment to be administered after rituximab. Long-term results (media length of observation period 59 months) for 51 patients with refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome receiving rituximab in four doses weekly showed that 48 patients (94%) experienced a relapse, with a 50% relapse-free time of 261 days. The remaining three did not experience a relapse during the observation period [19]. In an observational study in 30 patients with refractory steroid-dependent nephrotic syndrome to evaluate prognosis after repeated doses of rituximab following 1-4 doses of rituximab and depletion of CD19 for 15 months, approximately two-thirds of patients maintained long-term remission without oral immunosuppressive agents even after a recovery of CD19, and cotrimazole (20 mg/kg, 3 doses a week, off-label use) was administered to prevent pneumocystis infection, with no serious adverse events, during the CD19 depletion period [12]. Given serious adverse events like those described above, it should be noted, however, that still more careful investigation is needed to determine the acceptability of repeated administration of rituximab.

According to a pilot study aiming to reduce the total number of rituximab doses with administration of mycophenolate mofetil (MMF) as an after-treatment following rituximab, and to extend relapse-free time [20], the mean number of relapses following rituximab administration was significantly smaller in a group receiving a combination of single rituximab dose and mycophenolate mofetil than in a group receiving a single dose of rituximab (without mycophenolate mofetil). With no serious adverse events noted, mycophenolate mofetil was considered to be useful as an after-treatment following rituximab. Based on this pilot study, a multicenter double-blind placebo-controlled randomized controlled study is ongoing in Japan to assess the efficacy and safety of mycophenolate mofetil as a remission maintenance therapy following rituximab treatment in children with refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, and its results are awaited (JSKDC07, UMIN ID UMIN000014347). With regard to immunosuppressive agents for after-treatment, a prospective nonrandomized study to compare cyclosporine and mycophenolate mofetil in a few cases [21] is available, but evidence is insufficient to allow their comparison.

46

2. Specifics

D. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome

CQ 4

Are immunosuppressive agents recommended for pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome?

Recommendation statements:

1. A combination of steroid with cyclosporine for pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome is recommended. Recommendation grade 1B (agreement ratio 100%)
2. We propose using a combination of steroid pulse therapy and cyclosporine, since it is likely to be effective for remission induction. Recommendation grade 2C (agreement ratio 94%)
3. We propose tacrolimus as a therapeutic option for remission induction for steroid-resistant nephrotic syndrome where cyclosporine cannot be used because of aesthetic side effects and for other reasons. (Off-label use) Recommendation grade 2B (agreement ratio 88%)
4. We propose mycophenolate mofetil as a therapeutic option for remission induction for steroid-resistant nephrotic syndrome where other immunosuppressive agents such as calcineurin inhibitors cannot be used because of side effects and for other reasons. (off-label use) Recommendation grade 2C (agreement ratio 94%)
5. We recommend that oral cyclophosphamide is not used for remission induction therapy for pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. Recommendation grade 1B (agreement ratio 100%)

Treatment examples

1. Example of cyclosporine treatment
 - The dose should be started at 2.5-5 mg/kg/day in two divided doses and adjusted to reach the following trough levels:
 - Trough range 100-150 ng/mL (to Month 3)
 - Trough range 80-100 ng/mL (Month 4 to Month 12)
 - Trough range 60-80 ng/mL (Month 13 and thereafter)
 - If incomplete remission or higher outcome is not obtained in 4-6 months after cyclosporine administration, the treatment policy should be reconsidered.
 - If incomplete/complete remission is achieved in 4-6 months after cyclosporine administration, treatment should be continued for 1-2 years.
 - Since a combination therapy with low-dose steroid (prednisolone 0.5-1.0 mg/kg alternate-day administration) raises the remission rate, a combination with low-dose steroid should be considered.
2. Example of steroid pulse therapy
 - Steroid pulse therapy will be performed with methylprednisolone administered intravenously at 20-30 mg/kg/dose (up to 1 g) once daily for 3 consecutive days in one cycle.
 - Steroid pulse therapy can elevate blood cyclosporine concentrations; during steroid pulse therapy, cyclosporine cessation should be considered.
3. Example of tacrolimus treatment (off-label use)
 - Tacrolimus is started at 0.1 mg/kg/day in two divided doses, and the dose is adjusted while monitoring its blood concentrations.

47

Tacrolimus is considered to be a therapeutic option for cases of steroid-resistant nephrotic syndrome where cyclosporine cannot be used because of cosmetic side effects such as hypertrichosis and gingival hypertrophy [3].

Randomized controlled studies of cyclosporine in children with pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome reported that the incomplete/complete remission rate at 12 months after treatment initiation was 60% in 1993 [4], 100% at 6 months in 1996 [5], and 80% at 6 months in 2009; high remission induction rates were noted in all these studies [6]. In a Japanese non-randomized controlled study in 35 patients with pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome, the regimen was changed due to histopathological findings in the kidney as follows: Twenty-eight patients with minimal-change-disease or mesangial proliferation received cyclosporine (trough level at 120-150 ng/mL for 3 months, at 80-100 ng/mL for 9 months, followed by recommended treatment at 60-80 ng/mL for 12 months) + prednisolone (1 mg/kg/day in three divided doses on consecutive days for 4 weeks, 1 mg/kg/dose alternate-day administration Week 5 to Month 12), whereas 7 patients with focal segmental glomerulosclerosis received the two drugs described above in combination with steroid pulse therapy in five courses (Weeks 1, 2, 5, 9, and 13); as a result, high remission rates of 82.1% and 85.7%, respectively, were obtained [6].

Although no timing has been established for determining the effect of cyclosporine on steroid-resistant nephrotic syndrome, the incidence of proteinuria decreased at 4.4±1.8 weeks [5], and a randomized controlled study conducted in 2009 reported that the time to incomplete or complete remission was 8-12 weeks [7]. In an observational study conducted in 2005, the mean time to incomplete/complete remission was 9.9±3.4 weeks (range 2-16 weeks) [8]. A Japanese prospective study of 5-year prognosis in 35 patients with steroid-resistant nephrotic syndrome reported that 5-year prognosis can be roughly predicted by therapeutic responsiveness at 4 months after treatment initiation [9]. In other randomized controlled studies, cyclosporine efficacy was often evaluated at 6 months after treatment initiation; if incomplete remission or higher remission is not observed within 4 to 6 months of treatment, it seems necessary to reconsider the treatment policy concerning the timing of determination of cyclosporine efficacy.

Cyclosporine doses are adjusted while monitoring its blood concentrations. Some papers have reported a target trough level of 100-200 ng/mL [10-13]. When cyclosporine is administered at a trough level of 100 ng/mL for 2 years, approximately 50% of the recipients experience nephrotoxicity [14]; therefore, in view of the initial dose in kidney transplantation, this 2020 guideline has set a trough level at 100-150 ng/mL for 3 months until remission and at 60-80 ng/mL for the 2nd year and beyond in case of treatment for 1 year or longer. While management of pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome by C2 (blood concentration at 2 hours post dose) has not yet been established, the AUC₀₋₄ (area under the concentration curve) of cyclosporine was reported to be correlated with C2 [15]. A study of C2 controls was conducted in pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome and adult steroid-resistant nephrotic syndrome (a randomized controlled study of cyclosporine C2 dose adjustments, UMIN Study ID: C000000008) [16,17]; it is hoped that evidence will be compiled for C2 controls in pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome.

Many side effects are known to be associated with cyclosporine, including nephrotoxicity, hypertension, susceptibility to infection, gingival hypertrophy, and hypertrichosis. In the development of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), in particular, edema (or nephrotic state) has been suggested as a risk factor, and steroid resistance was reported in 5 of 7 patients with nephrotic syndrome who suffered PRES [18], thereby warranting careful observation and appropriate actions.

While some studies have reported tacrolimus efficacy in a few cases [19-21], there is no randomized controlled study in a large number of cases. In a small-scale randomized controlled study in 41 children with steroid-resistant nephrotic syndrome, tacrolimus was compared with cyclosporine, showing that the remission rate (remission and incomplete remission) was similar between the cyclosporine group (86%) and the tacrolimus group (75%) [19]. In that study, no significant difference in the incidence of nephrotoxicity, hypertension, or diabetes mellitus was found, with hypertrichosis and gingival hypertrophy noted at significantly lower incidences in the tacrolimus group [20]. In a randomized controlled study in 131 patients with steroid-resistant nephrotic syndrome, the complete remission and partial remission (urine protein reduction of 50% or more) rate with

49

4. Example of mycophenolate mofetil treatment (off-label use)

- Mycophenolate mofetil is administered at 1,000-1,200 mg/m²/day (or 24-36 mg/kg/day, up to 2 g/day) in two divided doses.

Note 1: Body weights will be calculated using height-based standard body weights (refer to Tables 1-A and 1-B on pages 42-45, "1. General description of treatments") (the same applies for body surface areas).

Note 2: Immunosuppressive therapy performed in a nephrotic condition necessitates adequate caution against serious complications and side effects, such as infections and hypertension; it is desirable that steroid-resistant nephrotic syndrome be treated by physicians specializing in pediatric renal disease.

Evidence summary

In a meta-analysis to assess the effects of coadministered immunosuppressive agents in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome in children, coadministered cyclosporine and tacrolimus was shown to be significantly superior to other immunosuppressive agents such as mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in terms of induction of complete remission. However, these meta-analyses included many reports with small sample sizes, and all reports evaluated short-term prognosis only. Six randomized controlled studies of cyclosporine are available, including one controlled study to compare it with placebo and oral cyclophosphamide, which showed a significant remission induction effect; we considered that this finding provided strong evidence for short-term remission induction effect. In a randomized controlled study, tacrolimus has been reported to be as effective as cyclosporine, to produce a significantly lower incidence of cosmetic side effects, and to be more effective than cyclophosphamide pulse therapy. For steroid pulse therapy, no randomized controlled study has been conducted in children with steroid-resistant nephrotic syndrome patients, with only a few observational studies published. In a non-randomized controlled study, a combination of steroid pulse therapy and cyclosporine has been reported to produce high remission rates for focal segmental glomerulosclerosis. Although three randomized controlled studies investigated oral administration of cyclophosphamide, none of them demonstrated a remission induction effect. One randomized controlled study is available in which mycophenolate mofetil and cyclosporine were compared in terms of remission induction effect in patients, including adults, with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis (dexamethasone coadministered in the mycophenolate mofetil group), and showed no difference in remission induction. However, that study included adult patients and was judged to have insufficient evidence; we have decided to propose mycophenolate mofetil as an optional treatment in cases where calcineurin inhibitors cannot be used.

Commentary

As of December 2018, three immunosuppressive agents were covered by health insurance for the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in Japan: cyclosporine, mizoribine, and cyclophosphamide. In 2017, two meta-analysis studies were reported assessing the effect of concomitant immunosuppressive agents in children with steroid-resistant nephrotic syndrome [11,21]. In a meta-analysis of 18 randomized controlled studies in steroid-resistant nephrotic syndrome [11] and a meta-analysis of seven randomized controlled studies in 373 patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis [21], calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus) were shown to be significantly superior to other immunosuppressive agents such as mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in terms of induction of complete remission. While these meta-analyses included many reports with small sample sizes, and all reports evaluated short-term prognosis only, we recommend cyclosporine, which has good evidence for its efficacy for first-line treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome.

1. Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus [off-label use])

A combination of steroid with cyclosporine for steroid-resistant nephrotic syndrome is recommended.

48

cyclophosphamide pulse therapy was significantly higher in the tacrolimus group (82.5%) than in the cyclophosphamide pulse therapy group (45.9%) [26]. In a study in 60 patients with steroid-resistant nephrotic syndrome patients at 1 year or older and 18 years or younger who achieved remission with the use of tacrolimus, a tacrolimus group and a group with a switch from tacrolimus to mycophenolate mofetil for remission maintenance therapy were compared. At 12 months, the complete remission / incomplete remission maintenance rate did not differ significantly between the two groups (54.8% vs. 41.1%); however, the complete remission / incomplete remission rate including the steroid-sensitive, non-frequent relapse state at 12 months, was significantly higher in the tacrolimus group (90.3% vs. 44.8%) [25].

The regimen recommended by the KDIGO guideline [6] is 0.05-0.1 mg/kg/day (in two divided doses) with a target trough level of 5-10 ng/mL. However, this regimen is based on a clinical study in kidney transplantation; the efficacy and safety of long-term use in steroid-resistant nephrotic syndrome are unclear.

The optimum length of dosing of calcineurin inhibitors is unknown. In steroid-resistant nephrotic syndrome, relapses have been found to occur at high ratios of 10% to 76% after discontinuation of cyclosporine and tacrolimus [8,9,16,27]. Two randomized controlled studies in children have reported that relapses frequently occurred after discontinuation of treatment for 6 or 12 months [5,7]. Therefore, it is a common practice to continue the treatment for more than 12 months to suppress relapses; however, since nephrotoxicity poses a concern, investigation of long-term remission maintenance ratios and renal prognosis need to be investigated in the future.

Necessity of steroid medication is unknown because of the absence of a study comparing calcineurin inhibitor monotherapy and a combination of calcineurin inhibitor with low-dose steroid. However, coadministration of steroid has been performed in the majority of clinical studies, and is proposed in the KDIGO guideline [6]; therefore, we consider coadministration at the lowest dose for maintaining remission.

2. Steroid pulse therapy

We propose using a combination of steroid pulse therapy and cyclosporine for steroid-resistant nephrotic syndrome, since it is likely to be effective in remission induction. Evidence is lacking to determine whether steroid pulse monotherapy is effective in remission induction, and no definite conclusion can be reached. During methylprednisolone treatment, cyclosporine discontinuation should be considered.

Although no randomized controlled study has been reported to compare steroid pulse therapy + cyclosporine and cyclosporine in pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome, it has been reported that 8 of 10 patients with focal segmental glomerulosclerosis receiving a combination of steroid pulse therapy + cyclosporine + prednisolone achieved remission within 8 weeks after treatment initiation [27]. Observational studies reported from Japan include a study in which 10 children with cyclophosphamide- and cyclosporine-resistant, pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome (focal segmental glomerulosclerosis) were treated by steroid pulse therapy (methylprednisolone 30 mg/kg/dose, up to 1 g/dose, 3 days of each cycle) in 14 cycles. One of the 10 patients discontinued the treatment because of peritonitis. Of the remaining 9 patients, 4 achieved complete remission, 3 achieved incomplete remission, and 2 did not achieve remission; steroid pulse therapy was shown to allow remission to be induced in pediatric patients with cyclophosphamide- or cyclosporine-resistant pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome [28]. Judging from the above, a treatment consisting of cyclosporine medication and steroid pulse therapy is likely to produce high remission rates. As of December 2018, a randomized controlled study to compare a cyclosporine + prednisolone + steroid pulse therapy combination and cyclosporine + prednisolone combination was ongoing in Japan (UMIN Study ID C000000007).

A randomized controlled study has not been conducted on steroid pulse monotherapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children, with only a few observational studies available. According to Yorgin et al., 11 children with pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome (mean age 3.6±1.5 years) received a steroid pulse therapy (methylprednisolone 30 mg/kg/dose, up to 1 g/dose) in a mean total of 24.8±10.5 doses, and 9 of the 11 patients achieved complete remission [29]. In addition, since adverse events were observed with moderate severity and infrequently, they reported that the

50

steroid pulse therapy was safe and effective in inducing remission in young children with pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome [29]. Furthermore, a study in 16 children with pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome (median age 3.8 years) reported that 10 of the 16 subjects receiving methylprednisolone at 15 mg/kg/day for 3 or 5 days achieved remission [30]. The 6 non-responders later achieved clinical remission with the use of an immunosuppressive agent (cyclophosphamide for 3 subjects, cyclosporine for 2 subjects, tacrolimus for 1 subject) [30]. As described above, steroid pulse therapy may be effective in remission induction in pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome; however, the evidence level is not high because of the low sample size and the absence of randomized controlled study. The results from the randomized controlled study completed at the end of 2018 in Japan (JSKDC02 Study) are awaited. During steroid pulse therapy, side effects such as hypertension, hyperglycemia, bradycardia, thrombosis, and PRES can occur; monitoring of the patient's condition is required.

3. Cyclophosphamide

We recommend that oral cyclophosphamide is not used for remission induction therapy for pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. With regard to cyclophosphamide pulse therapy, evidence is so scanty that no definite conclusion can be reached.

The following three randomized controlled studies of cyclophosphamide treatment for pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome are available [31-33]. First, in two randomized controlled studies comparing a combination of cyclophosphamide and steroid with steroid monotherapy, no significant differences in remission rate or adverse events were found [31,32]. Thereafter, a randomized study to compare oral cyclosporine medication and cyclophosphamide pulse therapy was conducted in children with first-onset pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome (histologically classified as the minimal-change-disease, focal segmental glomerulosclerosis, diffuse mesangial proliferation) [33]. The proportion of complete and incomplete remission at 12 weeks after treatment initiation was significantly higher in the cyclosporine group (60%) than in the cyclophosphamide pulse therapy group (17%) ($p<0.05$). In that study, the proportion of complete remission at Week 24 did not differ significantly between the cyclosporine group (13%) and the cyclophosphamide pulse therapy group (5%); however, the proportion of incomplete remission was significantly higher in the cyclosporine group (46%) than in the cyclophosphamide pulse therapy group (11%); the incidence of adverse events was similar between the two groups [33]. In a randomized controlled study in 131 patients with steroid-resistant nephrotic syndrome to compare cyclophosphamide pulse therapy and oral tacrolimus therapy the complete remission and partial remission (urine protein reduction of 50% or more) rate was significantly higher in the tacrolimus group (82.5%) than in the cyclophosphamide pulse therapy group (45.9%) [29]. Based on the above facts, it can be concluded that oral cyclophosphamide administration is ineffective for steroid-resistant nephrotic syndrome.

4. Mycophenolate mofetil (off-label use)

We propose mycophenolate mofetil as a therapeutic option for steroid-resistant nephrotic syndrome where other immunosuppressive agents such as calcineurin inhibitors cannot be used because of side effects and for other reasons.

A series of case studies of mycophenolate mofetil for steroid-resistant nephrotic syndrome (off-label use) reported a few cases, with the reported remission rates not always being high [34-36]. In the KDIGO guideline [9], mycophenolate mofetil is recommended for patients who are resistant to calcineurin inhibitors and steroids. This is rationalized as follows: In a controlled study in 138 patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (focal segmental glomerulosclerosis) at 2 to 40 years of age (including 93 patients younger than 18 years and 33 patients with urinary protein <2 g/day), urinary protein reductions were compared between the cyclosporine (5-6 mg/kg/day) group and the mycophenolate mofetil (25-36 mg/kg/day, up to 2 g/day) + dexamethasone [0.9 mg/kg/day, 2 days after the start of the week (every week, Weeks 1-8, Weeks 10-26 at 2-week intervals, Weeks 30-50 at 4-week intervals)] group, and the remission rate at 12 months after study initiation was 46% in the cyclosporine combination group and 33% in the mycophenolate mofetil + dexamethasone combination group; although the remission rates were low, there was no significant difference

51

Chapter II: Treatments

2. Specifics

E. Supplementary treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome

[Summary]

- For supplementary treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome, renin-angiotensin system inhibitors are effective in reducing the incidence of proteinuria but do not improve renal prognosis. Caution should be exercised on acute kidney injury when using such inhibitors in the presence of endovascular dehydration.
- Plasma exchange and LDL apheresis (LDL-A) are effective when performed early after onset of the disease.
- Although it constitutes an off-label use, rituximab may be used more effectively in combination with steroid pulse therapy or cyclosporine rather than monotherapy. (An investigator-initiated clinical trial of steroid pulse therapy and rituximab in refractory steroid-resistant nephrotic syndrome is ongoing [JSKDC11 Study]).

◆Commentary

Steroid-resistant nephrotic syndrome accounts for 10% to 20% of cases of pediatric idiopathic nephrotic syndrome. Steroid pulse therapy and immunosuppressive agent medication are administered for steroid-resistant nephrotic syndrome excluding nephrosis due to genetic abnormalities and secondary nephrosis (the minimal-change-disease and focal segmental glomerulosclerosis are targeted in this 2020 guideline), and various supplementary treatments are administered for cases of refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. Their treatments are described below. First, some renin-angiotensin system inhibitors, plasma exchange, and LDL adsorption therapy (up to 12 times in 3 months for focal segmental glomerulosclerosis that does not respond to conventional drugs, and the serum cholesterol level does not decrease under 250 mg/dL) are described, with mention of rituximab in off-label use as of December 2018, when this 2020 guideline was in preparation.

1. Renin-angiotensin system inhibitors

Intrarenal angiotensin II constricts the efferent and afferent arterioles via angiotensin type 1 receptor to raise intraglomerular pressure. Therefore, renin-angiotensin system inhibitors suppress vasoconstriction and lower glomerular filtration pressure to reduce the incidence of proteinuria. In chronic nephritis, podocyte apoptosis is known to be induced by increased expression of angiotensin I receptor in podocytes and increased production of angiotensin II by podocytes, and renin-angiotensin system inhibitors are said to protect podocytes.

One study reported that proteinuria was suppressed, and renal function was improved in IgA nephropathy and other conditions [1]. There are two studies of the efficacy of renin-angiotensin system inhibitors in pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a study of enalapril by Bagga et al. in 2004 [2] and a study of fosinopril by Yi et al. in 2006 [3]. Although both drugs are effective in reducing proteinuria, they do not improve renal prognosis. In the use in adult focal segmental glomerulosclerosis, it is effective in reducing proteinuria, but it is difficult to induce complete remission; one study reported that the proportion of cases with progression to renal failure did not decrease [4]. In adult nephrotic syndrome without hypertension, evidence for utility is lacking. Based on the above facts, it can be considered that it is better not to use a renin-angiotensin system inhibitor alone, but to use in combination with other treatments. When using a renin-angiotensin system inhibitor for nephrotic syndrome, it should always be kept in mind that use of such drugs in this situation to dilate the efferent arteriole can induce acute kidney injury, since circulating blood volume may have decreased and hence renal blood flow may have lowered in the acute phase of

53

between the two groups [7]. In addition, no significant difference in the frequency of complications of infections, gastrointestinal symptoms, neurological complications, or hypertension was noted between the two groups [7]. As for prognosis, 14% of the subjects in the cyclosporine combination group and 11% of the subjects in the mycophenolate mofetil + dexamethasone combination group, respectively, at Week 78 were dead or suffering renal failure; a combination of steroid and mycophenolate mofetil was less effective than cyclosporine in suppressing renal function impairment.

5. Treatment of post-remission relapse of nephrotic syndrome

Nephrotic syndrome often relapses after remission (complete remission or incomplete remission) in pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. Patients who have once achieved remission induction are likely to be steroid-sensitive; therefore, it is considered appropriate to administer prednisolone to treat nephrotic syndrome relapses (refer to p. 47 *2. Specifics "A. Treatments of steroid-sensitive nephrotic syndrome", *2. Treatments of relapses").

nephrosis, and the afferent arterioles have been constricted by cyclosporine already in use.

2. Plasma exchange (PE)

Plasma exchange (PE) began to be used to remove humoral factors, which are considered to be the etiology of focal segmental glomerulosclerosis, a common primary disease in steroid-resistant nephrotic syndrome [5]. Remission induction rates have been variably reported at 25%, 57%, and 72% [6-8]. One report has suggested that PE would be more useful when applied early in the course of the disease with any pathological changes [9]; however, PE commencement is unavoidably after kidney biopsy because of the indication for focal segmental glomerulosclerosis. The priming volume required is lower than in low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) as described below. PE can be used in low-weight children. Although an albumin preparation is often used as the displacing liquid, it has been suggested that humoral factor activity inhibitors are also removed when removing humoral factors; some authors consider that fresh frozen plasma should be used as the displacing liquid.

3. LDL apheresis (LDL-A)

LDL-A is a treatment of Japanese origin that has been used since 1988 to induce early remission of the nephrotic state in focal segmental glomerulosclerosis by rapidly removing low-density lipoprotein (LDL) [9]. It has been reported to ameliorate lipid-induced nephropathies caused by LDL, oxidized LDL and lipid-induced excessive stimulation of macrophages, and to improve steroid sensitivity after adsorption and removal of humoral factors and LDL [10]. It was reported that when the proteinuria selectivity index (SI) was 0.05±0.02, complete remission occurred, the responsiveness was low at 0.25±0.04, and that very mild urinary tubular interstitial lesions were an efficacy marker, suggesting that early intervention is effective [11]. In the investigation of efficacy (short-term results) during a 2-year observation period in a prospective observational survey on the long-term effects of LDL apheresis on drug-resistant nephrotic syndrome started in Japan in 2007 (POLARIS Study), daily urinary protein contents were evaluated in 53 patients (age 18-87 years; mean 55.8±18.1 (SD)) out of 58 patients undergoing LDL-A for steroid-resistant nephrotic syndrome [cyclosporine (CYA) +/-, 24 patients / 27 patients; steroid pulse therapy +/-, 4 patients / 47 patients]. Of the 44 followable patients, 25% achieved complete remission, 22.7% achieved incomplete remission I (urinary protein <1 g/day), 25.0% achieved incomplete remission II (<3.5 g/day), and 27.3% failed to respond (≥3.5 g/day) [12].

For precautions for clinical use, because of the priming volume issue, a body weight of 30 kg or more is suggested to ensure safe LDL-A in children. During oral medication of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I), blood bradykinin levels increased to the extent that causes anaphylactoid reactions; therefore, caution should be exercised on the timing of implementation and the control of hypotension and blood coagulation.

A regimen in accordance with the above-described indication criteria is available in which LDL-A is not used alone, but used in combination with steroid or cyclosporine; for example, the drug may be administered twice weekly for 3 weeks, and then once weekly for 6 weeks (according to the clinical course), to have a total of 12 doses [11].

4. Rituximab

Although a clinical study has been reported on rituximab for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome, it constitutes off-label use as of December 2018, when this 2020 guideline was in preparation. An investigator-initiated clinical trial seeking approval for additional indications is ongoing in Japan (JSKDC11 Study), and its results are awaited. It is desirable that when using rituximab, it should be carefully administered after ruling out secondary nephrotic syndrome by a kidney biopsy, and confirming the absence of genetic abnormalities. For research into rituximab for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome, evidence is available from 11 case series and one open-label randomized controlled study as of December 2018. Regarding comparison of remission rates, Kamel et al. reported used rituximab for 10 patients with refractory steroid-resistant nephrotic syndrome at his facility, reporting that complete remission was achieved in 70% of the subjects,

54

incomplete remission in 10%, and the treatment was ineffective in 20% [13]. Fujinaga et al. reported that 6 patients receiving rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome all achieved complete remission with regard to 5-year long-term prognosis (mean 158 days), followed by a total of 17 relapses in 5 patients [14]. It is likely that the effect may be variable depending on whether rituximab is used early after onset of the disease, timing of post-dose assessments, and choice of combination therapy; it is difficult to simply compare their results with the data on the proportion of complete remission reported from outside Japan. In fact, a randomized controlled study by Maganasco et al. determined efficacy 3 months after administration of rituximab and reported that the remission rate in the rituximab group was 18.8%, a level distinct from the rate reported in Japan [17]. In a questionnaire-based survey on the use of rituximab at 141 facilities in Japan conducted by Ito et al. in 2010, 19 patients received rituximab for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome, of whom 9 patients achieved complete remission, 6 others achieved incomplete remission, and the remaining 7 did not respond [15]. A systematic review showed that the remission rate was 46.4% [16]. The review included the above-described open-label randomized controlled study reporting a remission rate of 18.8% [17], hence necessitating special caution in interpreting its results. Unlike steroid-sensitive nephrotic syndrome, refractory steroid-resistant nephrotic syndrome may include hereditary nephrotic syndrome, and past studies may have failed to strictly exclude such cases. Therefore, efficacy higher than that reported previously can be expected in patients for whom hereditary nephrotic syndrome is ruled out.

Remark 1

Remarks

Coenzyme Q10

Coenzyme Q10 deficiency is a mitochondrial disease that can progress to secondary nephrotic syndrome due to genetic abnormalities. Possible drug therapies for secondary nephrotic syndrome are described below. Progression of nephrotic syndrome can be suppressed by administering coenzyme Q10 at a high dose of 5-50 mg/kg/day for primary coenzyme Q10 deficiency [1-2]. Although the evidence level is not high, early administration will be useful. To this end, early diagnosis is important. While the timing of onset and symptoms are variable, treatment should be administered with attention paid to the existence of extrarenal symptoms and the timing of onset of steroid-resistant nephrotic syndrome.

For details of differences in symptoms and time of onset due to genetic abnormalities, please refer to the review by Otsuka [3].

Chapter II: Treatments

2. Specifics

F. Long-term drug treatment for pediatric idiopathic nephrotic syndrome

[Summary]

1. It is acceptable to shift the method of remission induction from the international method (ISKDC regimen) to the same regimen used with adults after reaching the adult transition period or final height.
2. Although long-term administration of cyclosporine is unavoidable, attention should be paid to duration of use and blood concentrations, and the patient should be monitored for nephrotoxicity by performing a kidney biopsy as appropriate (refer to p. 18 "3. Kidney biopsy").
3. Cyclophosphamide should only be used in 1 course, with the cumulative dose (should not exceed 300 mg/kg) in mind (refer to p. 50 "2. Specifics" "B. Treatment of frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome").
4. When combining a steroid and more than one immunosuppressive agent, they should be used with a good understanding of their natures and side effects, and it is desirable that relapses during the growth period be minimized.

◆Commentary

In patients with childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome who experience frequent relapses and steroid dependence, relapses are seen, not infrequently, during adulthood as well; long-term use of an immunosuppressive agent is often required [1,2]. Because of these features of the disease, caution should be exercised not to be too fearful about relapses from a short-term viewpoint, and to prevent life-long side effects from developing due to excessive treatment to avoid relapses. It is important that the long-term period of suffering is navigated safely; not only the attending physician, but also the patient's family should understand the long-term treatment.

For long-term management of nephrotic syndrome, there is no high-quality evidence, such as randomized controlled studies. For example, clinical studies are conducted to investigate the short-term efficacy of each drug. Even if a long-term follow-up study is performed as part of such a clinical study, no more than long-term results under extremely limited conditions are obtained, and it is often difficult to apply the results to actual patients. When the disease is managed over a long period of time, the attending physician should understand the nature of each drug well in view of the clinical course and other circumstances of each patient and administer the treatment, while taking into account concomitant use of more than one drug, at his/her discretion [1,2]. Such management aims to minimize limitations from nephrotic syndrome and allow the patient to live a life similar to that of other healthy children, so as to reach adulthood with no physical, mental, or social disabilities. Specific goals will be to reduce hospitalizations and excessive limitations and to minimize the long-term use of steroids.

Upon first remission, the patient should be instructed that periodical testing for qualitative urinalysis at home is important to the early detection of relapses of nephrotic syndrome. If a relapse is noted after the development of edema, the likelihood of hospitalization required until remission will increase. At many facilities, ambulatory steroid treatment is administered upon relapse, which necessitates special caution against epidemic infections, i.e., chicken pox and measles. If contracted during immunosuppressive therapy, such infections can be fatal; therefore, history of vaccination and history of such infections should be checked, and in the absence of history of either, vaccination

should be administered as soon as possible. Under appropriate conditions, live vaccination can be performed safely during immunosuppressive therapy, which is to be investigated in the future [3]. It seems that if steroid medication is discontinued, with no relapses, after the start of an immunosuppressive agent, the immunosuppressive agent will be tapered and discontinued in 1 to 2 years at many facilities, and continuing the same immunosuppressive agent, in view of safety, until the final height is reached during the growth period will be considered. If a relapse occurs after discontinuation of the immunosuppressive agent, frequent relapse and steroid dependence can develop; repeated use of steroid during the growth period significantly influences the final height [4-6]. Therapeutic outcomes for steroid-resistant nephrotic syndrome have been improved by combining various immunosuppressive agents [7]; if such approach fails to achieve remission for a long time, renal failure is likely to occur eventually. If the therapeutic response is weak even with potent immunosuppressive therapy, it is important that the immunosuppressive therapy be discontinued and shifted to a kidney replacement therapy, so as to prevent the development of side effects only with no desired effect. The off-label use of immunosuppressive agents and biological products can induce unforeseeable adverse events, and can also interfere with clinical studies to seek an approval for additional indications; therefore, their use should be considered carefully. When off-label use is applied after taking specified procedures, it can be useful as it provides basic data for future clinical studies and additional indications.

1. Steroids

It seems acceptable to shift the method of remission induction from the international method (ISKDC regimen) to the same regimen as with adult use as appropriate after reaching the adult transition period or final height [8]. In a questionnaire-based survey of the board members of the Japanese Society for Pediatric Nephrology in 2010, opinions were variable: I) at post-pubertal age; change to the same regimen as the adult regimen (15 members, 30%), II) at post-pubertal age; daily administration at 40 mg or lower, followed by alternate-day administration (23 members, 46%), and III) post-pubertal age; same as the ISKDC regimen (14 members, 28%) [9]. No evidence exists showing respective advantages and disadvantages. Provided that remission can be induced by steroid administration and is shown to have no influence on subsequent relapses, the maximum dose of the steroid used to induce remission seems to be variable as appropriate. Not only for long-term management, but also in cases where a relapse occurs in a patient with femoral head necrosis, treatment is quite difficult because no drugs, other than steroid, are available for actual use to induce remission. It is necessary to minimize the steroid dose and treatment duration, and then to prevent relapses by immunosuppressive agent treatment, and risks should also be taken into account. Use of steroid during the long-term clinical course often requires a difficult choice for each patient; its acceptability should be determined after assessing what should be given the first priority according to the status of occurrence of side effects and other factors.

2. Cyclosporine

While many reports stated that long-term use is acceptable, it is necessary to pay special attention to the duration of use and blood concentrations, and to check for nephrotoxicity by kidney biopsy as appropriate [10-25]. Although some experts suggest that the course of nephrotic syndrome tends to be prolonged after introduction of cyclosporine, investigation is to be conducted to determine whether this is true. If cyclosporine is unavoidably administered for a long time, it is advisable that its blood concentration be kept lower than the target blood concentration recommended for initial treatment, as far as a reasonable effect is expected. Regarding the timing of blood sampling, blood concentrations show a higher correlation with AUC in terms of the value obtained 2 hours after oral medication just before a meal than the trough level [26]; however, caution should be exerted on the method of measurement. The trend is changing from enzyme immunoassay (EIA) to chemiluminescence immunoassay (CLIA), with data available to show lower values with CLIA [27-29]. Since EIA has been the mainstream method reported previously, adjusting the blood concentration using CLIA may pose a concern regarding increased nephrotoxicity; it is desirable that the method of measurement and conversion formula be confirmed at each facility.

3. Cyclophosphamide
Gonadal dysfunction has been shown to present a concern [30,31]; cyclophosphamide should only be used for 1 course during the clinical course, with the cumulative dose (should not exceed 300 mg/kg) in mind.

4. Mizoribine

Although it is not highly effective against frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, mizoribine is expected to be somewhat effective against less severe nephrotic syndrome. Therefore, it is necessary to raise the blood concentration to about 3 µg/mL during 2 or 3 hours post dose [32]; a dose higher than the doses specified in the package insert (off-label use) is often required. Further assessments, including evidence for safety and long-term use, are awaited.

5. Rituximab

Although rituximab is effective for remission maintenance in childhood-onset refractory nephrotic syndrome (cases where frequent relapse or steroid dependence develops as remission cannot be maintained with conventional treatment), evidence for its long-term use is insufficient. Some rare but life-threatening side effects have been reported; indications should be determined carefully, and it is desirable that treatment be administered at a specialized facility.

6. Mycophenolate mofetil

Efficacy has been suggested in patients with frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, including refractory cases [33,34]; in Western countries, mycophenolate mofetil is used for immunosuppressive therapy for the disease. In Japan, however, this represents off-label use, and hence may be considered only when standard immunosuppressive agents cannot be used for any reason.

7. Tacrolimus

A potential surrogate for cyclosporine to be discontinued due to cosmetic adverse reactions and for other reasons. In Japan, however, it represents off-label use, and no evidence is available of a safe and effective regimen for long-term use.

令和2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

次の職員の令和元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"/>	北里大学	<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。

令和2年 7月 15日

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

次の職員の令和元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) 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"/>	北里大学	<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 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 丸 義朗

次の職員の令和元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
については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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 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

次の職員の令和元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。

- 研究事業名 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・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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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。

令和2年2月25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
氏名 門松 健治

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。

令和 2 年 3 月 17 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

次の職員の令和元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"/>	北里大学病院	<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。

令和 2 年 3 月 6 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

次の職員の令和元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・教授
(氏名・フリガナ) 伊藤 秀一 ・イトウ シュウイチ

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。

令和 2年 4月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 武田 磨

次の職員の令和元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・客員准教授
(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 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"/>	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。

令和 2年 4月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 武田 康

次の職員の令和元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・特命教授
(氏名・フリガナ) 野津 寛大・ノツ 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 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"/>	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。

2015

令和2年2月17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

次の職員の令和元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"/>	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。

令和 1 年 12 月 20 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

次の職員の令和元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"/>	北里大学	<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) ・該当する口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 1 年 12 月 20 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

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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"/>	北里大学	<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。