

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・研究体制の発展

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

令和5年（2023）年 3月

## I. 総括研究報告

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展 石倉 健司	5
(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 補遺	
(資料2) 資料名 2022 年度難病調査研究計画書	
(資料3) 資料名 2022 年度難病調査票	
(資料4) 資料名 2022 年度日本小児 CKD コホート研究計画書	
(資料5) 資料名 2022 年度日本小児 CKD コホート調査票	
(資料6) 資料名 小児 CKD_QOL 研究計画抜粋	
(資料7) 資料名 研究班 Web 画面	
(資料8) 資料名 J-RBR 用いた小児と成人のネフローゼ・慢性腎炎の疫学 (投稿論文)	

## II. 分担研究報告

1. ギャロウェイ・モワト症候群, 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	13
2. エプスタイン症候群, ロウ症候群, 日本腎臓学会と小児腎臓病学会との連携に関する研究 服部 元史	16
3. アルポート症候群の医療水準の向上, 診断基準, 診療ガイドの整備と普及, 地域連携、普及・啓発に関する研究 中西 浩一	20
4. 小児特発性ネフローゼ症候群, 日本腎臓学会と小児腎臓病学会との連携に関する研究 丸山 彰一	23
5. 先天性ネフローゼ症候群、ネフロン癆の医療水準の向上, 診断基準, 診療ガイドの整備と普及, 小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築に関する研究 濱崎 祐子	28
6. 鯉耳腎症候群の医療水準の向上, 診断基準, 診療ガイドの整備と普及に関する研究 伊藤 秀一	32
7. 遺伝学的検査の実施および遺伝カウンセリングなどの倫理的配慮に関する研究 森貞 直哉	34
8. バーター／ギッテルマン症候群の医療水準の向上, 診断基準, 診療ガイドの整備と普及に関する研究 野津 寛大	38
9. ネイルパテラ症候群／LMX1B関連腎症の医療水準の向上, 診断基準, 診療ガイドの整備と普及に関する研究 張田 豊	40
10. 小児特発性ネフローゼ症候群の医療水準の向上, 診断基準, 診療ガイドの整備と普及, 小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築に関する研究 濱田 陸	46
11. 小児特発性ネフローゼ症候群の医療水準の向上, 診断基準, 診療ガイドの整備と普及に関する研究 郭 義胤 (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補遺 (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補遺 (英語版)	51
12. ロウ症候群の医療水準の向上, 診断基準, 診療ガイドの整備と普及に関する研究 三浦 健一郎	53
13. 小児腎領域の難病の移行期医療体制の整備に関する研究 竹内 康雄 (資料1) 資料名 第2回小児期発症の慢性疾患をもつ患者さんの成人移行医療を考える会 ポスター	56

1 4. 地域連携, 普及・啓発に関する研究	
土田 聡子	58
(資料1) 資料名 20220924新潟セミナーポスター	
(資料2) 資料名 20220924新潟セミナーアンケート結果	
1 5. 地域連携, 普及・啓発, 小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築に関する研究	
長岡 由修	61
1 6. ネフロン癆の医療水準の向上, 診断基準, 診療ガイドの整備と普及に関する研究	
奥田 雄介	63
(資料1) 資料名: 発表スライド一式	
(資料2) 資料名: 新薬と臨床 ネフロン癆	
1 7. 先天性腎尿路異常に関する研究	
西 健太郎	66
(資料1) 資料名: 日本人小児のエコー測定による腎臓の大きさの基準値策定 論文 PDF	
(資料2) 資料名: 先天性腎尿路異常患者の新生児血清クレアチニン値と腎予後 論文 PDF	
1 8. 小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築に関する研究	
菊永 佳織	70
1 9. 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整備に関する研究	
金子 徹治	72
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	76
IV. 倫理審査等報告書の写し	

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展

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】本研究は、アルポート症候群（指定難病告示番号 218）、ギャロウエイ・モワト症候群（219）、エプスタイン症候群（287）、ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症（315）、ネフロン癆（335）および常染色体優性尿細管間質性腎疾患、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、小児特発性ネフローゼ症候群、ロウ症候群、鰓耳腎症候群（190. 当研究では、直接の対象疾患とせず、宇佐美班に協力し腎疾患、腎予後に関する研究支援を行う）を主たる対象とする。これらの疾患の診療水準の向上と、疫学情報、治療情報や研究成果を専門医のみならず非専門医、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】上記の対象疾患に対して 1. 学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及、指定難病や小児慢性特定疾病としての情報収集、診断の手引きや概要等の整備、改定、2. 学会承認のもと作成される、エビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及、3. 小児慢性腎臓病コホート（2010年に確立）の継続、4. 全国疫学調査で実態が把握された疾患のコホート構築と予後調査、5. 成人移行医療（トランジション）プログラムの実施等を行った。

【結果】先天性腎尿路異常（先天性低形成腎）、ロウ症候群、バーター・ギッテルマン症候群に関して、指定難病への疾病追加を見据え、診断基準を改訂した。改訂した診断基準はすでに日本小児腎臓病学会の承認を得、今後日本小児科学会と日本腎臓学会の承認も得て行く予定である。小児腎領域の難病の診療に関する調査では、ギャロウエイ・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、先天性および乳児ネフローゼと新たに加えた WT1 腎症に関して、遺伝子解析の有無、腎代替療法の実施状況および生命予後を明らかにした。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, 5 の患者の解析時点での腎生存率（開始後 12 年時点）は、CAKUT 群で 53.5%, 37.6%, 4.8%, 0%, 非 CAKUT 群で 60.1%, 47.9%, 0%, 0%であった。一部疾患で、EDC を用いたレジストリを構築した。小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺の作成等、ガイドライン、ガイドの作成、整備を行った。北里大学病院内移行プログラム実施し、かながわ移行期医療支援センターとの連携を開始した。新潟市で、小児科医を主な対象とした啓発目的のセミナーを開催した。研究班の Web ページを整備し、とくに英文化をすすめた（[www.pckd.jp.org](http://www.pckd.jp.org)）。

【考察】小児腎領域の難病の診療に関する調査では、新規症例報告、疾患関連遺伝子異常の有無、最終受診時の腎機能など継続して報告されている。小児 CKD コホート研究は、開始 12 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 の自然史の解明のために、高い追跡率を確保しつつ調査を継続することが望まれる。一部の対象疾患で診療ガイドラインを整備できた一方、特に希少でエビデンスの確立していない疾患に関しては、エビデンスに基づいたガイドラインの作成は困難で、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 の作成等による情報発信が必要である。学会と連携し、整備したガイドライン、各種ガイドや診断基準の普及啓発をすすめることが望まれる。

#### 【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を明らかにした。小児腎領域の希少・難治性疾患群に共通かつ最大の合併症といえる小児 CKD に関して、コホート研究により長期の予後と進行のリスク因子が明らかになった。今後策定した成人移行支援プログラムを実行していく。研究成果を、班の Web ページ等を活用し患者への情報公開を続けていく。



## A. 研究目的

本研究は「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立（H29-難治等（難）一般-039）」をより発展させる。対象疾患は小児期に発症する以下の指定難病と小児慢性特定疾病である。

- ・アルポート症候群（指定難病告示番号 218）
- ・ギャロウェイ・モワト症候群（219）
- ・エプスタイン症候群（287）
- ・ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症（315）
- ・ネフロン癆（335 および常染色体優性尿細管間質性腎疾患）
- ・先天性腎尿路異常
- ・先天性ネフローゼ症候群（および WT1 腎症）
- ・バーター/ギッテルマン症候群
- ・小児特発性ネフローゼ症候群
- ・ロウ症候群
- ・鰓耳腎症候群（指定難病告示番号 190. 当研究では、直接の対象疾患とせず、宇佐美班に協力し腎疾患、腎予後に関する研究支援を行う。）

これらを主たる対象として、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本小児科学会等と連携し

1. 学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及
2. 学会承認のもと作成される、エビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及
3. 全国疫学調査で実態が把握された疾患のコホート・レジストリー構築と予後調査
4. 小児慢性腎臓病コホート（2010年に確立）の継続
5. 成人移行医療（トランジション）プログラムの確立等を行う。

## B. 研究方法

【Minds 準拠診療ガイドライン、診療ガイド、患者・家族用診療パンフレットの作成、改定と妥当性評価】

上記疾患群を対象とし、担当者を中心に整備する。疾患によって、診療ガイドライン作成に必要なエビデンスの有無、整備状況が異なり、実態に合わせて整備していく。いずれも関連学会の承認と、完成後は改訂と妥当性の評価を行う。

【小児腎領域の難病医療の発展の基盤となる、発病・診断・治療・予後の調査・研究の推進】

1 小児腎領域の難病の全国調査（UMIN000039196）全国 296 施設

・症例調査

全国症例把握が困難な各疾病（ギャロウェイ・モワト、エプスタイン、鰓耳腎、ネイルパテラ/LMX1B 関連腎症、ロウ、ネフロン癆、バーター/ギッテルマン、先天性ネフローゼ、アルポートに加え、新たに WT1 関連腎症も対象とする）に対し、新規症例調査、遺伝子診断状況、臨床診断項目、重症度、合併症、治療実態、予後、質問紙調査を行う。

2 小児慢性腎臓病（小児 CKD）の長期追跡調査（UMIN000015768）全国 119 施設

・小児腎領域の難病を包括する小児 CKD 患者の追跡調査

2010 年の全国調査に基づく 400 症例超の追跡予後調査を継続する。国内外の最新状況に応じ、治療実態、治療成績、予後因子、施設関連情報に関する調査、経過中の腎代替療法の施行状況、初回腎代替療法導入時の eGFR などを含める。さらに腎性貧血の実態と、治療の現状に関して調査を行う。

3 難病関連研究との連携推進

他の難病関連研究（AMED、日本腎臓学会、小児難治性腎疾患治療研究会等）と連携強化と発展を図り、効率的な研究データの収集・活用を推進する。また、日本腎臓学会腎疾患登録システムである J-KDR/J-RBR に登録されている小児難治性腎疾患患者の疫学的な解析と検討を継続する。

【成人移行医療】

主に神奈川県施設を対象に、成人診療科、小児科、看護師、地域連携室スタッフ等からなる移行タスクフォースを継続し、策定した小児腎疾患患者に対する移行プログラムを推進する。

【遺伝学的診断体制の提供】

遺伝カウンセリング等、各疾患グループに対して適切な助言を行う。各疾患で遺伝子診断を提供する体制を継続する。

【地域連携、普及・啓発】

小児腎領域の難病診療の実際や、各種ガイドライン等の活用に関する周知、普及・啓発活動を行う。

令和4年度は、新潟県、広島県（予定）など各都道府県でセミナー・Webセミナーを開催し、以降も全国で継続する。

### ■データ管理体制

対象疾病	・小児腎領域の希少・難治性疾患群 ・小児CKD(小児腎領域の難病を包括する)
目標人数	800
データの利用目的	難病医療発展の基盤となる最新の全国疫学情報、症例情報の共有、普及、提供
学会、患者会等の支援	日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会、日本小児科学会、つながる腎友。(患者会)
研究終了後の方針	指定難病患者データベース、難病関連研究との連携体制の維持

従来行っていた研究成果の報告、情報収集等は国際学会も含め、可能であれば On site の参加を目指す。しかしコロナ禍の状況次第で、適宜 On line による参加を行う。さらにアメリカ小児腎臓学会やヨーロッパ小児腎臓学会との連携、情報共有も行う

#### (倫理面への配慮)

研究にあたりヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする生命科学・医学系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。研究計画書を倫理委員会に提出し、倫理審査を受けた上で、研究を開始する。

### C. 研究結果

【Minds 準拠診療ガイドライン、診療ガイド、患者・家族用診療パンフレットの作成、改定と妥当性評価】

難治性ネフローゼ症候群の新規治療につき、本研究班が編集したガイドライン（小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020）の補遺（資料1）を公表し、同時に英文化も進めた。

#### 【指定難病や小児慢性特定疾病としての情報収集】

先天性腎尿路異常（先天性低形成腎）、ロウ症候群、バーター・ギッテルマン症候群に関して、指定難病への疾病追加を見据え、診断基準を改訂した。改訂した診断基準はすでに日本小児腎臓病学会の承認を得、今後日本小児科学会と日本腎臓学会の承認も得て行く予定である。

#### 【小児腎領域の難病の全国調査】

2023年2月に実施した2022年度の調査（資料2, 3）に関して、解析を行った。小児腎領域の難病の診療に関する調査では、ギャロウェイ・モワト症候群、エプスタイン症候群、ロウ症候群、ネフロン癆、鯉耳腎症候群、バーター／ギッテルマン症候群、ネイルパテラ症候群、先天性および乳児ネフローゼに関して、遺伝子解析の有無、腎予後および生命予後を明らかにした。症例調査を行った9疾患に関しては、累積報告症例数は合計574症例となった。各々の新規症例、疾患関連遺伝子異常、腎機能、生存などの情報についても収集出来た（表1, 表2）。新たにWT1異常症の情報を収集した（表3）。

表1 9疾患の集計

	ギャロウェイ	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	BOR	BG	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
<b>2022年度までに報告された症例数</b>										
	14	22	90	138	66	127	36	56	25	574
<b>性別</b>										
男	5	16	90	72	31	71	17	26	13	341
女	9	6	0	65	35	56	19	30	12	232
確認中	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

表2 各疾患の遺伝子異常の有無と予後

	ギャロウェイ	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	BOR	BG	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
<b>疾患関連遺伝子異常</b>										
有	1	4	33	41	13	70	4	32	5	203
無	7	0	1	10	10	4	3	0	6	41
未実施/不明	1	0	17	19	17	12	12	1	1	80
確認中	5	18	39	68	26	41	17	23	13	250
<b>生命予後</b>										
生存	9	5	53	70	39	85	17	32	11	321
死亡	2	1	2	1	0	0	0	2	1	9
確認中	3	16	35	67	27	42	19	22	13	244

発見時の年齢										
0-1歳未満	3	4	55	18	34	32	9	52	22	229
1-4歳未満	5	6	21	27	9	23	12	2	3	108
4-7歳未満	4	2	6	14	7	22	8	0	0	63
7-15歳未満	2	7	2	71	8	43	3	1	0	137
15-18歳未満	0	1	0	2	2	2	0	0	0	7
18-20歳未満	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
20歳以上	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
確認中	0	1	6	3	6	4	4	1	0	25
発見時の腎機能										
Stage1	9	4	24	5	4	60	13	3	10	132
Stage2	1	0	7	12	8	8	0	1	4	41
Stage3a	0	0	0	6	2	3	0	0	1	12
Stage3b	0	0	0	18	1	0	0	0	1	20
Stage4	0	0	0	19	1	0	0	0	1	21
Stage5	0	0	0	15	0	0	0	0	2	17
移植後	1	0	0	1	1	0	0	0	0	3
確認中	3	18	59	62	49	56	23	52	6	328
現在までの初回腎代替療法の実施状況										
保存期	7	4	51	20	25	85	18	5	6	221
PD	2	1	2	49	10	0	0	35	14	113
HD	1	2	1	8	0	0	0	3	0	15
腎移植	2	2	0	37	9	0	2	7	1	60
確認中	2	13	36	24	22	42	16	6	4	165

表3 WT1腎症の実態

受診の契機	n (%*)
蛋白尿	18 (56.3)
腎機能障害	11 (34.4)
その他	8 (25.0)

\*報告された32症例中の割合

初診時の臨床診断	n (%*)
Denys-Drash症候群	14 (43.8)
Frasier症候群	3 (9.4)
孤発性DMS	2 (6.3)
FSGS	4 (12.5)
WAGR	5 (15.6)

\*報告された32症例中の割合

初診時の疾患関連遺伝子異常	n (%*)
有	23 (71.9)
無	1 (3.1)
未検査/不明	5 (15.6)
確認中	3 (9.4)

\*報告された32症例中の割合

初診時の外性器評価の実施	n (%*)
施行	22 (68.8)
未施行	7 (21.9)
確認中	3 (9.4)

\*報告された32症例中の割合

さらに各疾患の小児慢性特定疾病および指定難病への申請状況も明らかにした (表4)

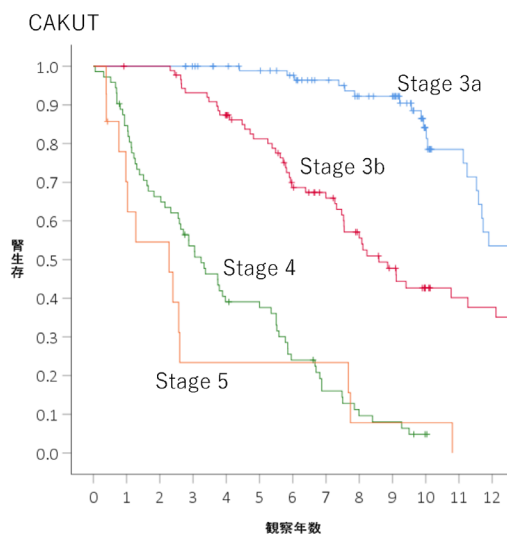
表4 各疾患の医療費助成の有無

	ギャロ ウェイ	エプ タイン	ス ロウ	ネロン ろう	BOR	BG	ネル バテラ	先天 性 NS	乳児 NS	合計
<b>本疾患名での医療費助成 (小児慢性特定疾病)</b>										
有	3	2	20	30	10	37	0	28	8	138
無	5	2	30	36	23	47	17	5	3	168
確認中	6	18	40	72	33	43	19	23	14	268
<b>本疾患名での医療費助成 (指定難病)</b>										
有	1	0	0	6	2	0	1	0	0	10
無	6	3	0	59	23	0	12	0	0	103
確認中	7	19	90	73	41	127	23	56	25	461

【小児CKDコホート追跡予後調査の結果】

小児CKDコホートの追跡予後調査を行った (資料4, 5) . 2010年時点でそれぞれCKDステージ3a, 3b, 4, 5の患者の解析時点 (開始後12年時点) での腎生存率は, CAKUT群で53.5%, 37.6%, 4.8%, 0%, 非CAKUT群で60.1%, 47.9%, 0%, 0%であった (図1) . また末期腎不全進行に関連する因子を解析した. 従来から知られるCKDステージや年齢, 高度蛋白尿に加え, 高尿酸血症が有意に関連することが示された (表5) .

図1 腎生存率



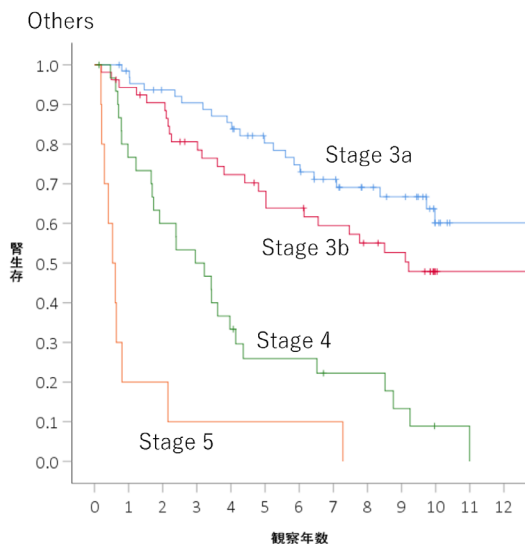


表5 末期腎不全進行に関連する因子

	ハザード比 (95% CI)	p値
CKD Stage3b ref. Stage3a	1.87 (1.16-3.03)	0.0105
Stage4	8.34 (5.16-13.45)	<.0001
Stage5	7.75 (3.00-19.98)	<.0001
女	1.09 (0.76-1.58)	0.6339
2歳未満 ref. 2-思春期	1.06 (0.53-2.11)	0.8787
思春期後-15	1.80 (1.20-2.71)	0.0044
CAKUT	0.88 (0.58-1.32)	0.5237
Recognizable syndrome	1.29 (0.75-2.22)	0.3494
尿蛋白Cr比>2	2.54 (1.62-3.96)	<.0001
収縮期血圧95%tile超	1.33 (0.88-2.00)	0.1777
降圧薬	1.21 (0.79-1.86)	0.3855
尿酸	1.11 (1.02-1.22)	0.0192
尿酸降下剤	1.04 (0.68-1.59)	0.8491

成人診療科への転科（移行）に関して、表6の通りで、とくに腎代替療法後の転科が多かった。

表6 CKDステージ毎の成人診療科への転科の実態

	成人施設へ移行	回答数
stage1, GFR90以上	1	5
stage2, GFR90未満	1	26
stage3, GFR60未満	3	35
stage3.5, GFR45未満	3	43
stage4, GFR30未満	0	23
stage5, GFR15未満	1	14
初回腎代替療法導入後	19	29
確認中	3	20
合計	31	195

以下に本コホートに於ける、腎性貧血に関する解析結果を示す。CKDステージ毎の検査値の分布は表7のとおりであった。

表7 腎性貧血に関連する検査値の分布

CKDステージ	症例数	項目名	測定された症例数	平均値	標準偏差	中央値	25%点	75%点	最小値	最大値
stage1, GFR90以上	5	年齢 (最新の状態)	5	21.4	3.7	20.9	19.9	22.5	16.8	26.7
		Hb	5	12.8	2.4	12.9	10.7	13.9	10.4	16.2
		Hct	5	39.7	6.4	41.3	33.5	42.6	33.0	48.1
		Fe	3	60.7	35.9	70.0	21.0	91.0	21.0	91.0
		UIBC	3	284.7	79.1	251.0	228.0	375.0	228.0	375.0
		TIBC	3	345.3	43.9	321.0	319.0	396.0	319.0	396.0
		フェリチン	1	5.3	.	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
		身長	5	148.7	19.8	161.1	130.5	162.3	124.0	165.8
		血清Cr	5	0.7	0.2	0.8	0.5	0.8	0.5	0.9
		血清Cr	5	104.2	12.3	108.0	92.4	109.6	91.0	119.9
		GFR	5	104.2	12.3	108.0	92.4	109.6	91.0	119.9
stage2, GFR90未満	26	年齢 (最新の状態)	26	18.2	5.0	16.3	14.0	22.1	13.2	28.6
		Hb	26	13.4	1.5	13.3	12.7	14.4	9.3	16.0
		Hct	26	40.9	5.0	40.0	38.0	43.8	28.0	51.3
		Fe	10	90.0	21.8	96.5	69.0	105.0	54.0	120.0
		UIBC	10	246.4	41.4	240.0	219.0	286.0	178.0	299.0
		TIBC	7	337.3	55.7	344.0	301.0	378.0	232.0	399.0
		フェリチン	9	76.2	71.6	59.5	19.0	87.0	15.0	234.0
		身長	26	155.7	13.5	157.1	150.5	162.6	113.0	177.0
		血清Cr	26	0.9	0.2	1.0	0.8	1.1	0.6	1.3
		血清Cr	26	71.7	8.7	71.0	63.6	76.7	60.2	88.4
		GFR	26	71.7	8.7	71.0	63.6	76.7	60.2	88.4
stage3a, GFR60未満	35	年齢 (最新の状態)	35	18.4	5.4	18.5	14.1	23.1	4.4	30.0
		Hb	35	13.0	1.3	13.1	12.0	13.9	10.9	16.8
		Hct	35	39.7	4.0	39.8	36.7	42.5	32.1	48.2
		Fe	20	90.4	46.6	80.0	53.0	113.5	36.0	195.0
		UIBC	16	201.2	61.6	215.0	184.5	237.5	10.0	271.0
		TIBC	8	301.1	55.0	302.5	277.0	324.0	205.0	397.0
		フェリチン	18	164.5	205.6	97.5	41.0	234.0	15.9	868.0
		身長	34	154.4	17.1	159.2	147.7	165.0	103.3	175.0
		血清Cr	35	1.3	0.3	1.4	1.1	1.5	0.8	1.8
		血清Cr	35	51.5	3.5	51.6	48.3	53.8	46.0	58.0
		GFR	35	51.5	3.5	51.6	48.3	53.8	46.0	58.0
stage3b, GFR45未満	43	年齢 (最新の状態)	43	19.9	4.6	20.1	15.4	22.6	13.2	28.3
		Hb	42	12.9	1.7	12.8	11.3	14.1	10.3	17.0
		Hct	42	39.0	4.9	39.0	34.9	42.0	30.8	49.8
		Fe	25	98.5	32.2	95.0	79.0	116.0	30.0	163.0
		UIBC	19	187.1	57.0	188.0	139.0	230.0	86.0	293.0
		TIBC	11	285.5	45.2	279.0	262.0	306.0	221.0	398.0
		フェリチン	24	122.1	138.4	86.3	43.6	142.5	12.8	687.0
		身長	41	159.5	10.5	162.0	150.6	166.2	138.6	176.8
		血清Cr	43	1.9	0.4	1.9	1.7	2.3	1.2	2.6
		血清Cr	43	36.7	4.6	36.0	32.1	40.5	30.2	44.6
		GFR	43	36.7	4.6	36.0	32.1	40.5	30.2	44.6
stage4, GFR30未満	23	年齢 (最新の状態)	23	18.3	3.9	17.7	15.3	20.2	13.2	27.7
		Hb	21	11.8	1.7	12.0	10.9	12.9	6.7	14.1
		Hct	21	35.2	4.9	35.4	33.4	37.2	21.3	42.9
		Fe	17	99.9	54.8	85.0	64.0	137.0	31.0	210.0
		UIBC	16	191.5	52.4	202.5	176.0	226.5	86.0	254.0
		TIBC	10	292.4	36.0	282.5	277.0	296.0	245.0	380.0
		フェリチン	16	122.0	104.9	104.0	42.1	170.9	9.6	414.0
		身長	23	150.5	19.5	154.0	145.7	165.3	91.2	175.5
		血清Cr	23	3.2	0.9	3.0	2.7	3.6	2.0	5.2
		血清Cr	23	20.6	4.3	19.6	16.3	24.5	15.1	28.0
		GFR	23	20.6	4.3	19.6	16.3	24.5	15.1	28.0
stage5, GFR15未満	14	年齢 (最新の状態)	14	20.0	5.6	21.3	17.3	22.6	8.4	28.7
		Hb	12	11.2	1.6	11.8	10.7	12.2	7.2	12.9
		Hct	12	33.8	4.6	34.8	31.7	36.6	22.2	39.8
		Fe	9	95.7	35.4	98.0	97.0	111.0	22.0	152.0
		UIBC	8	221.1	91.2	195.5	154.5	287.0	111.0	384.0
		TIBC	6	267.7	33.4	277.0	261.0	280.0	206.0	305.0
		フェリチン	8	82.7	76.0	54.7	27.0	136.6	19.8	205.0
		身長	13	147.1	21.6	149.5	143.4	156.3	96.5	173.4
		血清Cr	14	6.9	4.8	4.8	4.1	6.7	3.4	18.7
		血清Cr	14	10.7	4.4	12.3	9.0	14.4	2.8	15.0
		GFR	14	10.7	4.4	12.3	9.0	14.4	2.8	15.0
初回腎代替療法導入後	29	年齢 (最新の状態)	28	21.5	4.0	21.6	18.5	24.1	13.7	28.2
		Hb	28	12.7	1.8	12.7	11.1	13.8	9.5	16.7
		Hct	28	39.0	5.5	38.7	35.4	43.4	28.8	51.2
		Fe	18	91.3	30.4	95.0	75.0	113.0	17.0	143.0
		UIBC	16	201.6	54.7	197.0	176.0	230.5	104.0	356.0
		TIBC	15	295.7	40.2	296.0	272.0	322.0	226.0	373.0
		フェリチン	16	77.7	63.2	55.3	26.0	117.7	8.0	243.8
		身長	26	152.6	14.8	154.1	148.4	164.6	110.0	170.5
		血清Cr	27	3.2	3.4	2.2	1.2	3.3	0.3	16.2
		血清Cr	27	37.8	28.3	30.4	20.5	52.8	3.9	129.6
		GFR	27	37.8	28.3	30.4	20.5	52.8	3.9	129.6

これまでに1例のみが輸血の既往があった。

鉄剤と赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の使用に関しては以下の通りであった (表8)。

表8 小児CKD患者に対する鉄剤とESAの使用

	使用歴有, n (%*)
鉄剤	23 (11.8)
赤血球造血刺激因子製剤 (ESA)	87 (44.6)
エポエチン $\alpha$ , $\beta$ , ダルベポエチン $\alpha$ , エポエチン $\beta$ ペゴル	85 (43.6)
エポエチン $\alpha$ , $\beta$	43 (22.1)
ダルベポエチン $\alpha$	62 (31.8)
エポエチン $\beta$ ペゴル	28 (14.4)

\*報告された195症例中の割合

副作用で中止例はダルベポエチン1例, エポエチン $\beta$  ペゴル1例のみであった。

・慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート医療経済・医療技術評価研究センター研究員本多貴実子医師と協同し小児CKD 患者のQOL 調査

を立案した（資料6）。

#### 【成人移行医療】

2020年度に策定した小児腎疾患の移行プログラムの実施を継続し、院内での啓発の会も開催した。内科への転科もすすんでいる。さらに神奈川県のかながわ移行期医療支援センターとの連携を開始した。今後腎疾患に関して、支援センターへの相談症例の実態（疾患別患者数等）を個人情報保護に配慮した上で、研究班と共有することとなった。

#### 【地域連携】

新潟市の小児科医と共同でWebで開催した。これまでのセミナー同様、セミナー前後で参加者へのアンケートを行った。事前アンケートでは、ガイドラインや稀少・難治性腎疾患に関する認知度や理解度が把握された。事後アンケートでは講演のプログラム構成への満足度が高いことが確認され、活動の継続が支持された。

#### 【その他】

引き続き研究班のWebページを整備した（[www.pckd.jp](http://www.pckd.jp)）。特に今年度は英文化の整備を進めた（資料7）。

#### 【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、上述した事項を除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

遺伝子異常と症状との関連に関して総説を執筆した。現在、網羅的な遺伝子解析を立案中である。

##### 2. エプスタイン症候群

遺伝子異常と臨床像の解析結果を学会発表し、論文作成中で、腎組織と治療経過についても論文作成中である。

##### 3. ロー症候群

中枢神経症状、行動異常の調査票を継続調査を行い、学会発表も行った。

##### 4. アルポート症候群

啓発資料である「注意すべき症例集」を作成した。学会と協同でレジストリーを継続した。

##### 5. ネフロン癆

診断方法を中心とした、総説を執筆した。

##### 6. バーター症候群／ギッテルマン症候群

SLC12A3遺伝子のヘテロ接合性変異によるギッテルマン症候群発症の可能性に関する研究を行いAmeri-

can Journal of Medical Geneticsに投稿した。

##### 7. ネイルパテラ症候群

病因病態に主眼を置いた総説を作成した。

##### 8. 先天性腎尿路異常

日本人の腎長径の基準値に関して、論文を英文学術誌に公表した。新生児血清Cr値と腎予後の研究結果を英文学術誌に公表した。

##### 9. 小児特発性ネフローゼ症候群

小児特発性ネフローゼ症候群を対象とした疾患レジストリーの研究計画書を完成させ、EDCのシステムを構築した。

日本腎臓学会のデータベース(J-RBR)を活用し、ネフローゼ・慢性腎炎に関して、小児と成人の疫学に関する解析を行い、英文専門誌に投稿採択された（資料8）。

#### D. 考察

小児腎領域の難病の診療に関する調査では、全国から574例の回答を得た。新規症例報告、疾患関連遺伝子異常の有無、最終受診時の腎機能など継続して報告されている。本年度新たに調査に加えたWT1腎症に関しては、病型としてDenys-Drash症候群が最も頻度が高いこと、遺伝子異常の同定率が高いこと、大多数で外性器の評価がなされていることが明らかになった。

2010年から行われている小児CKDコホート研究は、現時点（開始から12年）の解析を行った。新たに行った腎性貧血の調査では、約半数でESAが使用されていること、小児CKDのコホートでもエポエチンβペゴルが一定数用いられていることが明らかとなった。今後も小児CKDの成人への移行期を超えた小児CKDの自然史の解明のために、高い追跡率を確保しつつ調査を継続することが望まれる。

一方特に希少でエビデンスの確立していない疾患に関しては、エビデンスに基づいたガイドラインの作成は困難な中で、より実地医療に基づいた診療ガイドや患者向けの資料の作成、Webの作成や地域に於ける普及啓発を目的としたセミナー等による情報発信が必要である。

#### E. 結論

小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢特定疾病について研究を実施した。小児腎領域の希少・難治性疾患群に共通しかつ最大の合併症といえる小児CKDに関して、コホート研究により長期の予後と進行のリスク因子を明らかにした。策定した成人

移行支援プログラムを実行し、かながわ移行期医療支援センターとの連携も開始した。今後研究成果を、班のWebページ等を活用し患者への情報公開と、セミナーでの普及啓発を行って行く。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究成果の公表

##### 1. 論文発表

1. Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M. Urine alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio and beta 2-microglobulin-to-creatinine ratio for detecting CAKUT with kidney dysfunction in children. *Pediatr Nephrol.* 2023 Feb;38(2):479-487.
2. Ishimori S, Horinouchi T, Fujimura J, Yamamura T, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Sato M, Ogura M, Kamei K, Ishikura K, Iijima K, Nozu K. Is influenza vaccination associated with nephrotic syndrome relapse in children? A multicenter prospective study. *Pediatr Nephrol.* 2022 Nov 30:1-10.
3. Takao H, Nishi K, Funaki T, Inoki Y, Osaka K, Nada T, Yokota S, Sato M, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, Kamei K. Changes in patterns of infection associated with pediatric idiopathic nephrotic syndrome: A single-center experience in Japan. *J Pediatr.* 2022 Oct 9 Epub ahead of print.
4. Nishi K, Ogura M, Ishiwa S, Kanamori T, Okutsu M, Yokota S, Nada T, Sato M, Kamei K, Ishikura K, Ito S. Glucocorticoid discontinuation in pediatric-onset systemic lupus erythematosus: a single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2022 Sep;37(9):2131-2139.
5. Matsuura N, Kaname T, Niikawa N, Ooyama Y, Shinohara O, Yokota Y, Ohtsu S, Takubo N, Kitsuda K, Shibayama K, Takada F, Koike A, Sano H, Ito Y, Ishikura K. Acrodysostosis and pseudohypoparathyroidism (PHP): adaptation of Japanese patients with a newly proposed classification and expanding the phenotypic spectrum of variants. *Endocr Connect.* 2022 Sep 22;11(10):e220151.
6. Mikami N, Hamada R, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Honda M, Hataya H. Factors related to ultrafiltration volume with icodextrin dialysate use in children. *Pediatr Nephrol.* 2022 Sep 2. Epub ahead of print.
7. Nishi K, Uemura O, Harada R, Yamamoto M, Okuda Y, Miura K, Gotoh Y, Kise T, Hirano D, Hamasaki Y, Fujita N, Uchimura T, Ninchoji T, Isayama T, Hamada R, Kamei K, Kaneko T, Ishikura K; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2022 Aug 11. Epub ahead of print.
8. Fujita N, Uemura O, Harada R, Matsumura C, Sakai T, Hamasaki Y, Kamei K, Nishi K, Kaneko T, Ishikura K, Gotoh Y; the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Ultrasonographic reference values and a simple yet Clin Exp Nephrol. practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. *Clin Exp Nephrol.* 2022 Aug;26(8):808-818.
9. Terano C, Hamada R, Tatsuno I, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Kaneko T, Ito S, Honda M, Ishikura K; Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. *PLoS One.* 2022 Jul 8;17(7):e0270796.
10. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2022 Jun;37(6):1215-1229.
11. Kanamori K, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, Ito S. Tocilizumab for juvenile Takayasu arteritis complicated with acute heart failure at onset. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022 Jun 24;6(2):226-229.
12. Ishiwa S, Sato M, Kamei K, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, Ogura M, Sako M, Ito S, Orihashi Y, Ishikura K. Risks and renal outcomes of severe acute kidney injury in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2022 Jul;26(7):700-708.
13. Chan EY, Yu ELM, Angeletti A, Arslan Z, Basu B, Boyer O, Chan CY, Colucci M, Dorval G, Dossier C, Drovandi S, Ghiggeri GM, Gipson DS, Hamada R, Hogan J, Ishikura

- K, Kamei K, Kemper MJ, Ma AL, Parekh RS, Radhakrishnan S, Saini P, Shen Q, Sinha R, Subun C, Teo S, Vivarelli M, Webb H, Xu H, Yap HK, Tullus K. Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study. J Am Soc Nephrol. 2022 Jun;33(6):1193-1207.
14. Deki S, Hamada R, Mikami N, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Honda M, Hataya H. Half of children with IgA vasculitis-associated nephritis with nephrotic state spontaneously recover. Nephrology (Carlton). 2022 Aug;27(8):681-689.
15. 近藤 千紘, 石倉 健司, 一岡 聡子, 大前 憲史, 奥田 雄介, 小板橋 賢一郎, 佐々木 彰, 陶山 浩一, 谷澤 雅彦, 水上 拓郎, 柴垣 有吾, 平田 純生, 安藤 雄一, 古市 賢吾, 西山 博之, 松原 雄, 星野 純一, 柳田 素子. 【がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022 版のポイント】がんサバイバーにおける慢性腎臓病のマネジメント. 癌と化学療法 49(11): 1200-1204. 2022. 11
16. 奥田雄介 石倉健司. 「MCNS, FSGS (小児) MCNS and FSGS in children」日本腎臓学会誌. 2022. 63(7) : 813-818. 2022. 10 月.
17. 塚口裕康, 佐藤舞, 笠原克明, 上村治, 石倉健司. 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 Galloway-Mowat 症候群(脳・腎糸球体異形成). 日本臨床 別冊腎臓症候群Ⅱ. 129-134. 2022. 9
18. 西健太郎, 石倉健司. 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】先天性・遺伝性腎疾患 形態・位置・数などの異常 腎の形成異常 低形成・異形成腎を中心に. 日本臨床 別冊腎臓症候群Ⅱ. 194-198. 2022. 9
19. 菊永佳織, 石倉健司. 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-[I]】尿細管輸送異常症 特発性尿細管性タンパク尿症(Dent 病). 日本臨床 別冊腎臓症候群Ⅰ 317-320. 2022. 8
20. 野々田 豊, 岩崎 俊之, 伊藤 尚志, 土岐 平, 白井 宏直, 小阪 裕佳子, 昆 伸也, 橘田 一輝, 菊永 佳織, 石倉 健司. 小児在宅支援病棟における入院前 SARS-CoV-2 PCR 全例検査の試み. 北里医学. 52(1)2022. 6
21. 奥田雄介, 石倉健司. 指定難病最前線 (Volume 131) ネフロン癆. 新薬と臨床. 71(6) 627-632. 2022. 6
22. 長岡 由修 石倉 健司. 「【ネフローゼ症候群 update】診断と治療 治療アルゴリズム 微小変化型ネフローゼ症候群(小児)」腎と透析. 92(4): 727-732. 2022. 4 月
23. 菊永 佳織 石倉 健司. 「【ネフローゼ症候群 update】疫学 小児領域の疫学」腎と透析. 2022 92(4): 705-708. 2022. 4 月
2. 学会発表・講演
1. Ishikura Kenji: シンポジウム History of the JSPN, 19th IPNA Congress, 2022. 9. 6~11, Canada
2. Ishikura Kenji: 教育講演 Pediatric CKD: Assessment of renal function, causes, prognosis, and complications, Paediatric Nephrology Study Days in Hong Kong, 2023, 2023. 2. 16, Hong Kong
3. Ishikura Kenji: 教育講演 Nephrotic Syndrome 1: Diagnosis and Management of Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome, Paediatric Nephrology Study Days in Hong Kong, 2023, 2023. 2. 16, Hong Kong
4. Ishikura Kenji: 教育講演 Hereditary nephropathy in children: Nephronophthisis and associated syndromes, 石倉健司: 特別講演「日本人小児の正確な腎機能評価と小児慢性腎臓病における低身長」,
5. 石倉健司: 特別講演「日本人小児の正確な腎機能評価と小児慢性腎臓病における低身長」, 第 16 回 MOPEM-MDC: Keio Pediatrics, Endocrinology and Metabolism, Multidisciplinary Conference, 第 16 回 MOPEM-MDC: Keio Pediatrics, Endocrinology and Metabolism, Multidisciplinary Conference, 2022 年 6 月 8 日, web
6. 石倉健司: 特別講演「小児特発性ネフローゼ症候群の臨床-本邦のデータをもとに-」愛媛県小児科医会, 2022. 10. 2 愛媛
7. 石倉健司: 教育講演「腎領域の指定難病と小児慢性特定疾病」第 52 回日本腎臓学会東部学術大会, 2022. 10. 22 東京
8. 石倉健司: 特別講演「腎領域の指定難病と小児慢性特定疾病」小児慢性腎臓病(小児 CKD)-コホート研究で見てきた実態- 愛知県医師会学校健診懇談会 2023. 1. 14 愛知
9. 石倉健司: 特別講演「小児の腎疾患: 指定難病と小児慢性特定疾病」神奈川腎炎研究会 2023. 2. 12 神奈川
- 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

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ギャロウェイ・モワト症候群、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 小児科 センター長
研究協力者	佐藤 舞	国立成育医療研究センター 腎臓リウマチ膠原病科 医員
研究協力者	笠原克明	あいち小児保健医療総合センター 腎臓科 医長
研究協力者	塚口裕康	関西医科大学附属病院 臨床遺伝センター センター長

研究要旨

【研究目的】

本研究班の先行研究において、ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準（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）を策定し、小児慢性特定疾病ホームページに掲載した。代表的な原因遺伝子である *WDR73*, KEOPS complex をコードする遺伝子群（などの過去の報告症例の臨床経過や予後が異なり、追加二次調査が本疾患の原因・病態の解明につながる可能性がある。

【研究方法】

ギャロウェイ・モワト症候群（GAMOS）の代表的遺伝子異常である *WDR73* 変異と KEOPS complex などの過去の報告症例の臨床経過や予後を整理する。特に顔貌の Dymorphism の詳細について焦点を当て、総説を作成する。

【結果】

過去の GAMOS 症例の原因遺伝子の報告の論文を再度レビューしたところ、代表的遺伝子異常である *WDR73* 変異と KEOPS complex の臨床像に相違があり、中でも顔貌の特徴には疾患遺伝子の特異性を反映する可能性が示唆された。全世界的に GAMOS 報告は 100 数例あり、OMIM に登録されている原因 11 遺伝子の検出率について総説にまとめた。

【考察】

顔貌の特徴（特に耳介）は、原因遺伝子変異ごとに異なっており、臨床経過や予後の異なる疾患を包含している可能性が明らかとなり、さらなる二次調査が本疾患の原因・病態について解明につながる可能性がある。

【結論】

ギャロウェイ・モワト症候群について、既報論文で報告されている原因遺伝子別に、顔貌を含めた臨床症状を整理した。今後遺伝学的診断により、疾患が分子機序を軸に再編されることが望まれる。

A. 研究目的

ギャロウェイ・モワト症候群（GAMOS）は、臨床的に腎糸球体硬化症（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主徴とし、様々な顔貌・四肢の小奇形を合併する疾患である。近年、臨床症状および脳、腎病理組織学的にも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いる。GAMOS 類似例も多く報告され、鑑別が困難な例も経験することから、診断基準の策定が必要となっている。

GAMOS の原因病態は、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、理解されている。

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）を有するものとなっている。これは暫定的なもので幅広く患者情報を収集す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（例えばミトコンドリア病）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学的検査などにも貢献できるのではないかと考えた。

本研究班の先行研究（2013-2016）において、GAMOS の診断基準（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）を策定し、小児慢性特定疾病ホームページ掲載した。GAMOS の代表的遺伝子異常である *WDR73* 変異と KEOPS complex 変異（*OSGEP*, *TPRKB*, *TP53RK*, *LAGE3*）の既報告症例においては臨床経過や予後の相違が



あるが、その本邦における二次調査は本疾患の原因・病態について解明につながる可能性が考えられた。

#### B. 研究方法

論文調査をもとに、GAMOSの代表的な原因遺伝子である*WDR73*変異とKEOPS complex変異などの既報の症例報告の臨床経過や予後を整理し、疾患表現型の多様性を理解し、単一疾患と考えるか否かを考察する。そのために、まず日常診療で簡単に把握できる顔貌的特徴について焦点を当てる。顔貌特徴と疾患遺伝子を紐付け、疾患の理解を深め、情報を広く啓蒙することを目的とし、総説を作成する。

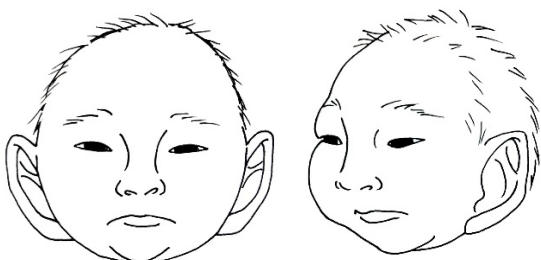
#### C. 研究結果

過去の遺伝子異常の報告のある論文について再度検討したところ、代表的な遺伝子異常である微小管調節因子*WDR73*変異と、tRNAの翻訳後修飾を担うKEOPS complexの臨床像に異なる点が多く存在し、特に今回の研究では顔貌的特徴が大きく異なることに注目した。それぞれの臨床的特徴を列記すると、*WDR73*変異では、出生後に進行する小頭症で、小脳低形成が必須であり、腎症の発症は遅く末期腎不全への進行は緩やかな例があり、耳介形成異常は報告なく、GAMOS診断基準を満たす症例は少ない。一方、KEOPS complexでは、出生時からの小頭症、脳回形成異常が多く、出生後早期にネフローゼ症候群を発症し末期腎不全に至り、耳介の形成異常（耳介低位、柔らかく、大きな耳など）が多く、GAMOS診断基準を満たす症例が多い、など特徴は大きく異なった。現在特徴的な顔貌を試験的に図示したものを以下に示す。

*WDR73* ;



KEOPS complex ;



#### D. 考察

GAMOS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 $\geq 1.0$ g/gCr、または一日尿蛋白量 $\geq 1$ g）、3. 耳介など顔貌の形態異常の3症状を必須としたことにより、診断の基準はより明確化できたと考える。今後、顔貌の特徴を含めたDysmorphismsの情報の集積が必要である。臨床経過や予後の異なる疾患を包含している可能性が明らかとなり、その追及が本疾患の原因・病態について解明につながる可能性が考えられた。全世界でGAMOSの報告は100数例あり、疾患頻度には、民族差はないと考えられる。GAMOSの原因となる11遺伝子は、海外では全症例の40%に検出されている。今後の研究により、海外で主因と目されている報告KEOPS複合体の変異が、本邦でどれぐらい関与しているのかを解明していく必要がある。

#### E. 結論

ギャロウェイ・モワト症候群については、国際的にもまだ統一された診断基準はない。過去の論文で報告されている原因遺伝子を整理し、遺伝子別の顔貌特徴を整理し、臨床特徴から本症を鑑別疾患として想起できた遺伝子については過去の報告を整理し総説にまとめた。現在の研究班の提唱する診断基準であっても、臨床経過や予後の異なる疾患を包含するHeterogeneousな疾患群である可能性が高い。遺伝学的診断を取り入れた、原因分子に基づく疾患範疇の整理が行われることに期待が集まる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 塚口 裕康, 佐藤 舞, 笠原 克明, 上村 治, 石倉 健司. 先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 Galloway-Mowat 症候群(脳・腎糸球体異形成). 日本臨床(別冊)腎臓症候群II 2022;129-134.
- Nishi K, Uemura O, Harada R, Yamamoto M, Okuda Y, Miura K, Gotoh Y, Kise T, Hirano D, Hamasaki Y, Fujita N, Uchimura T, Ninchoji T, Isayama T, Hamada R, Kamei K, Kaneko T, Ishikura K. Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2022 Aug 11. doi: 10.1007/s00467-022-05703-1. Online ahead of print.
- Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M. Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. *Pediatr Nephrol.* 2022 May 19. doi: 10.1007/s00467-022-05577-3. Online ahead of print.
- Fujita N, Uemura O, Harada R, Matsumura

- C, Sakai T, Hamasaki Y, Kamei K, Nishi K, Kaneko T, Ishikura K, Gotoh Y. Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26: 808-818.
- Gotoh Y, Uemura O, Fujita N, Hamasaki Y, Honda M, Ishikura K. Validation of the estimated glomerular filtration rate equation for Japanese children younger than 2 years. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26: 266-271.
  - Nagai Y, Mizutani Y, Nomura K, Uemura O, Saitoh S, Iwata O. Diagnostic rate of autism spectrum disorder in a high-survival cohort of children born very preterm: A cross-sectional study. *Int J Dev Neurosci.* 2022; 82: 188-195.
  - Nishimura T, Uemura O, Hibino S, Tanaka K, Kitagata R, Yuzawa S, Kasagi T, Fujita N. Serum albumin level is associated with mycophenolic acid concentration in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2022; 181: 1159-1165.
  - Uemura O, Ishikura K, Kamei K, Hamada R, Yamamoto M, Gotoh Y, Fujita N, Sakai T, Sano T, Fushimi M, Iijima K. Comparison of inulin clearance with 2-h creatinine clearance in Japanese pediatric patients with renal disease: open-label phase 3 study of inulin. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26: 132-139.
  - Inoki Y, Kamei K, Nishi K, Sato M, Ogura M, Ishiguro A. Incidence and risk factors of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in patients with complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 1057-1066.
  - Nishi K, Ogura M, Ishiwa S, Kanamori T, Okutsu M, Yokota S, Nada T, Sato M, Kamei K, Ishikura K, Ito S. Glucocorticoid discontinuation in pediatric-onset systemic lupus erythematosus: a single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37: 2131-2139.
  - Ishiwa S, Sato M, Kamei K, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, Ogura M, Sako M, Ito S, Orihashi Y, Ishikura K. Risks and renal outcomes of severe acute kidney injury in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26: 700-708.
  - Inoki Y, Nishi K, Sato M, Ogura M, Kamei K. The association between hypogammaglobulinemia severity and infection risk in rituximab-treated patients with childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2022; 38: 451-460.
  - Kamei K, Ogura M, Sato M, Nishi K, Shoji K, Funaki T, Ogimi C, Ito S. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with nephrotic syndrome receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Nephrol* 2022; 38: 1099-1106.
  - Kamei K, Ogura M, Sato M, Nishi K, Shoji K, Funaki T, Ogimi C, Ito S. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccine with immunosuppressive agents. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15331.
  - Takao H, Nishi K, Funaki T, Inoki Y, Osaka K, Nada T, Yokota S, Sato M, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, Kamei K. Changes in Patterns of Infection Associated with Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience in Japan. *J Pediatr.* 2023 Mar;254:11-16.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.10.005. Epub 2022 Oct 9.
  - Uchida H, Sakamoto S, Kodama T, Nakao T, Yanagi Y, Shimizu S, Fukuda A, Sato M, Kamei K, Kasahara M. Preemptive liver transplant in two patients with primary hyperoxaluria type 1: Clinical significance of nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Pediatr Transplant.* 2022 Dec;26(8):e14380. doi: 10.1111/petr.14380. Epub 2022 Aug 18.
  - Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, Shikida Y, Shimazu K, Ishikawa E, Uchiyama K, Kataoka H, Kawano H, Kurashige M, Sato M, Suwabe T, Nakatani S, Otsuka T, Kai H, Katayama K, Makabe S, Manabe S, Shimabukuro W, Nakanishi K, Nishio S, Hattanda F, Hanaoka K, Miura K, Hayashi H, Hoshino J, Tsuchiya K, Mochizuki T, Horie S, Narita I, Muto S. Cystic Kidney Diseases That Require a Differential Diagnosis from Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *J Clin Med.* 2022 Nov 3;11(21):6528. doi: 10.3390/jcm11216528.PMID: 36362756
2. 学会発表  
なし  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生科学研究補助金（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，日本腎臓学会と小児腎臓病学会との連携に関する研究

研究分担者	服部 元史	東京女子医科大学 医学部	教授
研究協力者	三浦 健一郎	東京女子医科大学 医学部	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	白井 陽子	東京女子医科大学 医学部	助教

研究要旨

【研究目的】

エプスタイン症候群の腎病理像の解析、レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬の有効性の検討、腎代替療法の安全性の検討を行う。

【研究方法】

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を行った。

【結果】

腎病理所見は8例で得られた。メサンギウム増殖を高頻度に認め、一部に内皮障害や基底膜病変がみられた。RAS阻害薬の検討は蛋白尿を有する39例で行い、使用の有無による腎生存率の有意な差はみられなかった。血液透析は16例、腹膜透析は7例、腎移植は11例で施行された。腎移植では高率に赤血球輸血を要したが、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いた。

【考察】

腎病理像の解析から、ポドサイトの細胞骨格異常による基底膜や内皮障害の可能性が示唆された。RAS阻害薬の有効性については、開始時期や用量に関するさらなる検討を要する。腎代替療法については、いずれの治療も比較的安全に施行しうるが、腎移植では出血合併症への適切な対応が必要である。

【結論】

エプスタイン症候群の腎病理所見、RAS阻害薬の有効性、腎代替療法のアウトカムを解析した。これらの知見をもとに、診療ガイド作成を行い、連携診療体制の確立に向けた取り組みを継続する。

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。血小板減少のため腎生検を施行することが難しく、腎障害の病態と進展機序は未解明で、治療法は確立していない。レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬が腎機能障害の進行抑制に有効である可能性が指摘されているが、症例報告または少数例のケースシリーズでの検討のみであり、その有用性は確立していない。また、腎代替療法導入に際しては血小板減少による出血のリスクがあるが、腎代替療法導入例の検討は乏しい。

本検討では、全国調査をもとに腎病理像の解析、RAS阻害薬の有効性の検討、腎代替療法の安全性の検討を行った。

B. 研究方法

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、RAS阻害薬の治療の有無、腎代替療法の有無と合併症、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

ではサンガー法による*MYH9*遺伝子解析を行った。腎生検結果、RAS阻害薬の有無による腎生存曲線の解析、腎代替療法導入時・導入後の経過および出血合併症の解析を行った。

（倫理面への配慮）

全国調査と遺伝子解析に関して、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、370）。

C. 研究結果

1. 腎病理の検討

8例の腎病理所見が得られた。病理診断はメサンギウム増殖性腎炎4例、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）2例、IgA腎症1例、微小糸球体変化1例であった。7例でメサンギウム増殖がみられ、3例で糸球体係蹄の二重化、メサンギウム融解など内皮障害の所見がみられた。蛍光抗体染色所見が得られた7例のうち、5例でIgG、IgAなどの免疫グロブリンおよびC1q、C3の沈着を認め、その全例で電顕におけるメサンギウム領域またはパラメサンギウム領域の高電子密度沈着物を認めた。一部の症例で基底膜の菲薄化や多層化がみられた。

2. RAS阻害薬の有効性の検討

蛋白尿を呈した 39 例で検討した。RAS 阻害薬使用は 27 例、非使用は 12 例で、RAS 阻害薬の使用の有無による腎生存率の有意な差はみられなかった。予後不良なことが知られている motor domain の変異例に限った解析においても (RAS 阻害薬使用 16 例、非使用 4 例)、有意な差はみられなかった。

### 3. 腎代替療法の安全性の検討

#### (1) 透析

血液透析 (HD) は 16 例で、腹膜透析 (PD) は 7 例で施行された (同一症例の重複あり)。透析症例の臨床像とアウトカムを表 1 に示す。データのある症例の多くで透析導入時の目標血小板数は 5~10 万/ $\mu\text{L}$  とされ、ほとんどの症例で重大な出血合併症はなかった。7 例が腎移植を施行された。死亡は 2 例で、1 例は自殺、もう 1 例の死因は不明であった。

表 1 透析症例の臨床像とアウトカム

	HD (n=16)	PD (n=7)
導入年齢 (歳)	21 (18-37)	20 (18-26)
導入時目標血小板数		
3 万/ $\mu\text{L}$	1 (6%)	0 (0%)
5 万/ $\mu\text{L}$	1 (6%)	1 (14%)
10 万/ $\mu\text{L}$	2 (13%)	1 (14%)
不明	12 (75%)	5 (71%)
赤血球輸血を要した出血合併症	0/9 (0%)	1/5 (20%)
導入後観察期間 (年)	6 (2-12)	1 (1-7)
経過		
PD (HD)へ移行	0 (0%)	5 (71%)
腎移植	6 (38%)	1 (14%)
HD (PD)の継続	11 (69%)	1 (14%)
死亡	2 (13%)	0 (0%)

データは中央値 (四分位範囲) または頻度

#### (2) 腎移植

11 例が腎移植を施行された (表 2)。大半の症例で周術期の目標血小板数は 5~10 万/ $\mu\text{L}$  とされた。赤血球輸血は高頻度に要していた。移植後観察期間は中央値 2 年 (四分位範囲 1-7 年) で、移植腎機能はよく保たれ、死亡はなかった。

表 2 腎移植例 (n=11) の臨床像とアウトカム

項目	中央値 (IQR) / n (%)
移植時年齢 (歳)	20 (18-23)
最終観察時年齢 (歳)	22 (19-32)
生体腎	11 (100%)
先行的腎移植	4 (36%)
周術期の目標血小板数	
3 万/ $\mu\text{L}$	1 (9%)

5 万/ $\mu\text{L}$	2 (18%)
10 万/ $\mu\text{L}$	5 (46%)
不明	3 (27%)
赤血球輸血を要した出血合併症	
周術期	6/7 (86%)
フォロー期間中	1/7 (14%)
拒絶	1/7 (14%)
最終観察時血清 Cr (mg/dL)	1.2 (1.0-1.4)
移植腎機能廃絶	0 (0%)
死亡	0 (0%)

IQR: 四分位範囲

#### D. 考察

エプスタイン症候群の病理所見としてこれまで FSGS が報告されているが、本検討では FSGS のほかにメサンギウム増殖を高頻度に認め、一部に内皮障害や基底膜病変がみられた。ポドサイトの細胞骨格異常により基底膜や内皮障害がみられることが指摘されており、本疾患でも同様の病態が存在する可能性が示唆された。

腎障害の進行抑制に RAS 阻害薬が有効かどうかについて、多数例で検討した報告はない。本検討では蛋白尿を有する 39 例で解析し、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、症例数が少ないことと、RAS 阻害薬開始時期や用量に関する詳細な解析はできていないことから、さらなる検討が必要である。

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考えられた。ただし、腎移植では高率に赤血球輸血を要しており、出血合併症に適切に対応する必要がある。

#### E. 結論

エプスタイン症候群の腎病理所見、RAS 阻害薬の有効性、腎代替療法のアウトカムを解析した。より多くの症例で検討することにより、腎障害進行の病態を解明し有効な治療法を確立することが望まれる。また、解析で得られた知見をもとに、診療ガイド作成を行い、連携診療体制の確立に向けた取り組みを継続する。

#### F. 健康危険情報なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hattori M, Shirai Y, Kanda S, Ishizuka K, Kaneko N, Ando T, Eguchi M, Miura K: Circulating nephrin autoantibodies and posttransplant recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis. American Journal of Transplantation 22: 2478-2480, 2022

- 2) Miura K, Hattori M, Iwano M, Okamoto T, Hamasaki Y, Gotoh Y, Nishiyama K, Fujinaga S, Hisano M, Hirano Daishi, Narita I: Medical and psychosocial outcomes in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* doi: 10.1007/s10157-023-02327-z, 2023
- 3) Miura K, Hattori M, Iwano M, Inoue E, Gotoh Y, Okamoto T, Nishiyama K, Hirano D, Nishimura K, Narita I: Depression and health-related quality of life in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* doi: 10.1007/s10157-023-02330-4, 2023
- 4) Ban H, Miura K, Hattori M: Bickerstaff brainstem encephalitis treated using selective plasma exchange owing to anaphylaxis attributed to fresh frozen plasma: A case report. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 26: 548-549, 2022
- 5) Hunley T E, Hidalgo G, Ng KH, Shirai Y, Miura K, Beng H M, Wu Q, Hattori M, Smoyer WE: Pioglitazone enhances proteinuria reduction in complicated pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 38: 1127-1138, 2023
- 6) Sawada A, Kawanishi K, Igarashi Y, Taneda S, Hattori M, Ishida H, Tanabe K, Koike J, Honda K, Nagashima Y, Nitta K: Overexpression of plasmalemmal vesicle-associated protein-1 reflects glomerular endothelial injury in the cases of proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *Kidney International Reports* 8: 151-163, 2022
- 7) Takizawa K, Ueda K, Sekiguchi M, Nakano E, Nishimura T, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Hattori M, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hisano M, Omori T, Okamoto T, Kitayama H, Fujita N, Kuramochi H, Ichiki T, Oka A, Harita Y: Urinary extracellular vesicles signature for diagnosis of kidney disease. *iScience* 25: 105416, 2022
- 8) Miura K, Kaneko K, Hashimoto T, Ishizuka K, Shirai Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Kanda S, Harita Y, Yamamoto T, Hattori M: Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 38: 417-429, 2023
- 9) Miura K, Ando T, Kanda S, Hashimoto T, Kaneko N K, Ishizuka, Hamada R, Hataya H, Hotta K, Gotoh Y, Nishiyama K, Hamasaki Y, Shishido S, Fujita N, Hattori M: Response to steroid and immunosuppressive therapies may predict post-transplant recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Transplantation* 26: e14103, 2022
- 1 0) Shirai Y, Miura K, Ike T, Sasaki K, Ishizuka K, Horita S, Taneda S, Hirano D, Honda K, Yamaguchi Y, Masaki T, Hattori M: Cumulative dialytic glucose exposure is a risk factor for peritoneal fibrosis and angiogenesis in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis using neutral-pH fluids. *Kidney International Reports* 7: 2431-2445, 2022
- 1 1) 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: Survival analysis among pediatric patients receiving kidney replacement therapy: a Japanese nationwide cohort study. *Pediatric Nephrology* 38: 261-267, 2022
- 1 2) Imasawa T, Hirano D, Nozu K, Kitamura H, Hattori M, Sugiyama H, Sato H, Murayama K, J-SMiN Collaborators: Clinicopathologic Features of Mitochondrial Nephropathy. *Kidney International Reports* 7:580-590, 2022
- 1 3) Shirai Y, Miura K, Nakamura A, Ishizuka K, Hattori M, Hattori M: Analysis of water and electrolyte imbalance in a patient with adipsic hypernatremia associated with subfornical organ-targeting antibody. *Clinical and Experimental Nephrology Case Reports* 11: 110-115, 2022
- 1 4) Motoyoshi Y, Yabuuchi T, Miura K, Hattori M, Kiyohara K. A case of Dent disease type 2 with large deletion of OCRL diagnosed after close examination of a school urinary test. *Clinical and Experimental Nephrology Case Reports* 11: 366-370, 2022
- 1 5) Hata K, Ishida H, Ishizuka K, Unagami K, Kanzawa T, Omoto K, Shimizu T, Miura K, Hattori M, Tanabe K. Safe Renal Transplantation to the Extraperitoneal Cavity in Children Weighing Less Than 15 kg. *Transplantation Proceedings* 54: 248-253, 2022

なし  
3.その他  
なし

- 1 6) Kanetsuna Y, Tanabe K, Hattori M, Nitta K, Moriyama T, Horita S, Yamaguchi Y: Central fibrous areas: changes in glomerular vascular pole lesions associated with age and disease. International Urology and Nephrology 54: 2263–2273, 2022
- 1 7) Matsumura H, Ashida A, Shirasu A, Okasora K, Nakakura H, Hattori M: Serum sodium level is inversely correlated with body temperature in children. Pediatrics International 64: e14841, 2022
- 1 8) Ban H, Miura K, Tomoeda R, Hirai K, Hattori M: Acute kidney injury due to ammonium acid urate stones in a patient with adenovirus gastroenteritis: a case report. BMC Urology 22: 5, 2022
- 1 9) Ikeyama S, Kanda S, Sakamoto S, Sakoda A, Miura K, Yoneda R, Nogi A, Ariji S, Shimoda M, Ono M, Kanda S, Yokoyama S, Takahashi K, Yokoyama Y, Hattori M: A case of early onset cystinuria in a 4-month-old girl. Clinical and Experimental Nephrology Case Reports 11: 216–219, 2022
- 2 0) 三浦健一郎、服部元史. Epstein 症候群、Fechtner 症候群. 別冊日本臨牀 腎臓症候群 (第 3 版) II —その他の腎臓疾患を含めて—. Pp.10-15, 日本臨牀社, 東京, 2022
- 2 1) 三浦健一郎、服部元史. 巨大血小板性血小板減少症. 別冊日本臨牀 腎臓症候群 (第 3 版) III—その他の腎臓疾患を含めて—. Pp.105-110, 日本臨牀社, 東京, 2022

## 2. 学会発表

1. 三浦健一郎、白井陽子、江口誠、安藤太郎、金子直人、石塚喜世伸、野津寛大、種田積子、本田一穂、山口裕、國島伸治、服部元史. 血小板減少を伴わず、糸球体基底膜の菲薄化と多層化を認め、遺伝子解析で *MYH9* 異常症と診断された 13 歳男児例. 第 87 回関東小児腎臓研究会, 2022 年 3 月 7 日, Web 配信
2. 三浦健一郎、白井陽子、江口誠、安藤太郎、金子直人、石塚喜世伸、野津寛大、種田積子、本田一穂、山口裕、國島伸治、服部元史. 血小板減少を伴わず、糸球体基底膜の菲薄化と多層化を認めた Epstein 症候群の 1 例. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2022 年 5 月 27 日, 沖縄 (ハイブリッド)

## 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

厚生科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

アルポート症候群の医療水準の向上、診断基準、診療ガイドの整備と普及、地域連携、普及・啓発

研究分担者 中西 浩一 琉球大学 大学院医学研究科 教授  
研究協力者 野津 寛大 神戸大学 大学院医学研究科 教授  
研究協力者 島 友子 和歌山県立医科大学 医学部 講師  
研究協力者 島袋 渡 琉球大学病院 病院助教

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・ご家族向け、医療従事者向け資料の作成・改訂、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、資料を作成・改訂する。

【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・改定した。「アルポート症候群 注意すべき症例集 ver. 1.0」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、診療ガイドラインは、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。

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高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成しており、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、Mindsにおいて公開されている。

②患者さん向け資料を作成・改訂した。本資料の英語版も作成し、ホームページなどで公開している。

③医療従事者向け資料として、「アルポート症候群 注意すべき症例集ver.1.0」を作成する。

④各地で講演を実施し、アルポート症候群について啓発する。



(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。

### 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・改訂し、その英語版も作成した。

③医療従事者向け資料として、「アルポート症候群注意すべき症例集 ver.1.0」を完成した。

④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成されておらず、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に収載され、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に収載されたことにより、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。本年度は患者や家族向けの資料を改定し、さらに患者や家族に寄り添う資料とした。

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。

医療従事者向け資料として、「アルポート症候群注意すべき症例集ver.1.0」により、診断の難しい症例などの啓発が可能となると考えられる。

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。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 中西浩一. 小児腎臓病学, Alport 症候群の小児に対するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は有効か?, (編集) 金子一成, 小児科診療 Controversy, 中外医学社, 東京, pp336-340, 2022
2. 中西浩一. VI 先天性・遺伝性腎疾患 遺伝性疾患 Alport 症候, (編集) 柏原直樹, 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.23 腎臓症候群 (第3版) —その他の腎臓疾患を含めて— II, 日本臨牀社, 東京, pp5-9, 2022

#### 2. 学会発表

1. 〈会長講演〉中西浩一: 私と小児腎臓病学—エビデンスとプラクティスの調和を目指して— 第57回日本小児腎臓病学会. 2022.5.27-5.28. 沖縄
2. 〈シンポジウム〉野津寛大, 三浦健一郎, 中西浩一, 西山慶, 井藤奈央子, 三上直朗, 田中一樹, 奥田雄介: 小児腎臓病におけるレジストリー—世界の現状と我が国の展望— アルポート症候群. 第57回日本小児腎臓病学会. 2022.5.27-5.28. 沖縄



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

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

小児特発性ネフローゼ症候群，日本腎臓学会と小児腎臓病学会との連携に関する研究

研究分担者 丸山 彰一 国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

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）は世界最大級の腎疾患レジストリーである。10年間の運用により、我が国における腎疾患の実態を明らかにし、指定難病の選定に大きな貢献を成した。しかし、その過程でいくつかの課題も浮かび上がってきたため、J-RBR/J-KDR の改訂が行われ、2018年1月16日より新システムでの登録・運用が開始されている。特に19歳未満の小児例に限定して、新システムのと旧システムの合計約15年分のデータを解析した。

【方法】

・J-RBR データベースに2023年3月31日までに登録されている症例データを抽出し、19歳未満の移植腎を除いた初回腎生検症例を調査した。

【結果と考察】

・2018年1月15日までに登録された41,010例のうち、19歳未満の初回自己腎生検症例は3,523例であった。また、2018年1月16日から2023年3月31日までに登録された23,415例のうち、19歳未満の初回自己腎生検症例は1,639例であった。

・疾患内訳はMCNS、FSGSは年少群で多く登録されていたが、IgA腎症は年長群で多く登録されており、15-18歳で最多(46.7%)であった。一方で、IgA血管炎は5-9歳で最多(22.0%)であった。

0-4歳ではMCNSが最多であるが、巣状糸球体硬化症も9.4%と他の年齢より高頻度に登録されていた。

Aloprt 症候群は0-4歳が最多で、菲薄基底膜病は10-14歳が最多であった。ループス腎炎は10-14歳で最多(9.8%)であった。

・年次推移は、微小変化群や巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎は減少傾向でループス腎炎は増加傾向であった。

【まとめ】

・約15年分の登録データを用いて、生検診断名の内訳をネフローゼ症候群の有無や年齢、腎生検施行年別に集計した。

## 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、2023年3月までに登録された約16年分のデータをシステム変更前後で区切ったものをそれぞれ集計した。

## B. 研究方法

J-RBR データベースに2023年3月31日までに登録されている症例データを抽出し、移植腎を除いた初回腎生検症例を調査した。小児の年齢区分として、19歳未満とした。

疾患内訳は5歳毎の年齢層に分けて各年齢層の比較を行なった。疾患名に関しては、新システムでは主病名のみから抽出したが、旧システムでは病型分類と病因分類を組み合わせで抽出した。

## C. 研究結果

旧システムに2018年1月15日までに登録された41,010例のうち、移植腎を除いた初回腎生検症例は32,225例であった。新システムに2018年1月16日から2023年3月31日までに登録された23,415例のうち、移植腎を除いた初回腎生検症例は20,373例であった。表1に年齢カテゴリー毎の患者特性および表2に腎生検による診断病名を示す。

2023年3月31日までに登録された64,425例のうち、19歳未満の初回自己腎生検症例は5,162例であった。表3に19歳未満の小児に限定した場合の疾患割合を年齢ごとに示した。表4に3年毎の診断割合を示した。

表1：年齢カテゴリー毎の患者特性

	0-18 years (N = 5,162)	19-64 years (N = 31,145)	65- years (N = 16,291)
年齢, years	13.0 ± 4.3	44.3 ± 13.2	73.1 ± 5.9
性別 (male / %)	53.7%	49.5%	57.5%
血清Cre, mg/dl	0.7 ± 0.8	1.3 ± 1.3	1.7 ± 1.6
血清総蛋白, g/dl	6.4 ± 1.1	6.4 ± 1.1	6.1 ± 1.1
血清Alb, g/dl	3.7 ± 1.0	3.4 ± 0.9	2.9 ± 0.9
eGFR	91.9 ± 28.8	65.2 ± 29.7	43.5 ± 23.6
0-14 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1.5%	4.8%	12.5%
15-29 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	1.7%	8.1%	19.8%
30-44 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	2.8%	12.9%	21.9%
45-59 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	5.7%	17.7%	21.3%
60-89 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	34.4%	36.7%	21.6%
≥ 90 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	53.9%	19.9%	2.9%
尿蛋白, g/gCr	1.8 ± 3.4	2.4 ± 3.5	4.0 ± 4.6
血尿 (% / 定性(+))以上)	64.7%	70.5%	70.6%

Data are expressed mean ± SD or %. eGFR, estimated glomerular filtration rate

表2：年齢カテゴリー毎の腎生検診断名

診断	Child (0-18 years)	Younger adult (19-64 years)	Older adult (≥ 65 years)
微小変化群	1,256 (24.3)	2,790 (9.0)	1,260 (7.7)
巣状糸球体硬化症	217 (4.2)	1,505 (4.8)	776 (4.8)
膜性腎症	135 (2.6)	2,098 (6.7)	2,851 (17.5)
膜性増殖性糸球体腎炎	96 (1.9)	371 (1.2)	371 (2.3)
IgA腎症	1,801 (34.9)	11,811 (37.9)	2,030 (29.7)
IgA血管炎	432 (8.4)	834 (2.7)	390 (2.4)
血管炎症候群	44 (0.9)	804 (2.6)	2,290 (14.1)
ループス腎炎	210 (4.1)	1,627 (5.2)	235 (1.4)
糖尿病性腎症	3 (0.1)	1,547 (5.0)	1,172 (7.2)
腎硬化症	6 (0.1)	1,515 (4.9)	1,111 (6.8)
Alport症候群	86 (1.7)	118 (0.4)	5 (0.0)
感染症関連腎炎	51 (1.0)	277 (0.9)	235 (1.4)
血栓性微小血管障害症	22 (0.43)	175 (0.6)	118 (0.7)
菲薄基底膜病	68 (1.3)	463 (1.5)	53 (0.3)
アミロイドーシス	3 (0.0)	236 (0.8)	450 (2.8)
その他	732 (14.2)	4,974 (16.0)	2,944 (18.1)
<b>total</b>	<b>5,162 (100.0)</b>	<b>31,145 (100.0)</b>	<b>16,291 (100.0)</b>

表 3：19 歳未満に限定した年齢カテゴリー毎の腎生検診断名

診断	0-4 years	5-9 years	10-14 years	15-18 years
微小変化群	263 (48.5)	252 (23.7)	318 (23.9)	423 (19.0)
巣状糸球体硬化症	51 (9.4)	37 (3.5)	54 (4.1)	75 (3.4)
膜性腎症	17 (3.1)	40 (3.8)	30 (2.3)	48 (2.2)
膜性増殖性糸球体腎炎	10 (1.9)	19 (1.8)	39 (2.9)	28 (1.3)
IgA腎症	36 (6.6)	272 (25.6)	455 (34.1)	1,038 (46.7)
IgA血管炎	46 (8.5)	234 (22.0)	94 (7.1)	58 (2.6)
血管炎症候群	1 (0.2)	15 (1.4)	16 (1.2)	12 (0.5)
ループス腎炎	2 (0.4)	16 (1.5)	86 (6.5)	106 (4.8)
糖尿病性腎症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)
腎硬化症	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.1)
Alport症候群	30 (5.5)	24 (2.3)	15 (1.1)	17 (0.8)
感染症関連腎炎	9 (1.7)	19 (1.8)	11 (0.8)	12 (0.5)
血栓性微小血管障害症	7 (1.3)	5 (0.5)	4 (0.3)	6 (0.3)
菲薄基底膜病	1 (0.2)	12 (1.1)	21 (1.6)	34 (1.5)
アミロイドーシス	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
その他	67 (12.4)	118 (11.1)	186 (14.0)	361 (16.2)
<b>total</b>	<b>542 (100.0)</b>	<b>1,064 (100.0)</b>	<b>1,333 (100.0)</b>	<b>2,223 (100.0)</b>

表 4：診断の年次推移

diagnosis	2007-2010	2011-2013	2014-2016	2017-2019	2020-2023	P for trend
	N=995	N=1,184	N=1,113	N=1,050	N=765	
微小変化群	285(28.6)	329(27.8)	263(23.6)	235(22.4)	136(17.8)	<0.01
巣状糸球体硬化症	58(5.8)	51(4.3)	50(4.5)	34(3.2)	24(3.1)	<0.01
膜性腎症	21(2.1)	38(3.2)	27(2.4)	27(2.6)	21(2.8)	NS
膜性増殖性糸球体腎炎	26(2.6)	26(2.2)	21(1.9)	16(1.5)	7(0.9)	<0.01
IgA腎症	355(35.7)	409(34.5)	400(35.9)	332(31.6)	286(37.4)	NS
IgA血管炎	57(5.7)	98(8.3)	109(9.8)	117(11.1)	48(6.3)	0.04
血管炎症候群	9(0.9)	8(0.7)	11(1.0)	7(0.7)	8(1.1)	NS
ループス腎炎	27(2.7)	44(3.7)	43(3.9)	42(4.0)	48(6.3)	<0.01
糖尿病性腎症	2(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	NS
腎硬化症	22(2.2)	35(3.0)	36(3.2)	32(3.1)	16(2.1)	NS
Alport症候群	14(1.4)	27(2.3)	17(1.5)	17(1.6)	10(1.3)	NS
感染症関連腎炎	5(0.5)	8(0.7)	17(1.5)	14(1.3)	6(0.8)	NS
血栓性微小血管障害症	1(0.1)	6(0.5)	3(0.3)	9(0.9)	3(0.4)	NS
菲薄基底膜病	16(1.6)	16(1.4)	16(1.4)	9(0.9)	11(1.4)	NS
アミロイドーシス	0(0.0)	0(0.0)	2(0.2)	0(0.0)	1(0.1)	NS
その他	116(11.7)	124(10.5)	132(11.9)	189(18.0)	156(20.4)	<0.01

Note: data are expressed n (%). NS, not significant

## D. 考察

年齢別の臨床特性では年齢が上がるにつれて尿蛋白がより高度で腎機能障害が進行している傾向が見られた。病理診断では19歳未満の小児ではIgA血管炎が8.4%であったが、19歳以上の群では約2.5%程であった。IgA腎症や微小変化群は19-64歳の群で最も多かった。65歳以上の群ではネフローゼ症候群の原疾患として膜性腎症が最多であった。

19歳未満の小児に疾患内訳はMCNS、FSGSは年少群で多く登録されていたが、IgA腎症は年長群で多く登録されており、15-18歳で最多(46.7%)であった。一方で、IgA血管炎は5-9歳で最多(22.0%)であった。

0-4歳ではMCNSが最多であるが、巣状糸球体硬化症も9.4%と他の年齢より高頻度に登録されていた。Alport症候群は0-4歳が最多で、菲薄基底膜病は10-14歳が最多であった。ループス腎炎は10-14歳で最多(9.8%)であった。

年次推移をみると、微小変化群や巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎は減少傾向でループス腎炎は増加傾向であった。

## E. 結論

システム変更以前の約10年間のデータと変更後の約5年間データを用いて、生検診断名の内訳を

ネフローゼ症候群の有無や年齢、腎生検施行年別に集計した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Kimura T, Yamamoto R, Yoshino M, Sakate R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruya K, Masutani K, Konta T, Shoji T, Hiramatsu T, Goto S, Tamai H, Nishio S, Nagai K, Yamagata K, Yasuda H, Ichida S, Naruse T, Nishino T, Sobajima H, Akahori T, Ito T, Terada Y, Katafuchi R, Fujimoto S, Okada H, Mimura T, Suzuki S, Saka Y, Sofue T, Kitagawa K, Fujita Y, Mizutani M, Kashihara N, Sato H, Narita I, Isaka Y. Deep learning analysis of clinical course of primary nephrotic syndrome: Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). Clin Exp Nephrol. 26(12): 1170-1179, 2022
- Ikeuchi H, Sugiyama H, Sato H, Yokoyama H, Maruyama S, Mukoyama M, Hayashi H, Tsukamoto T, Fukuda M, Yamagata K, Ishikawa E, Uchida K, Kamijo Y, Nakagawa N, Tsuruya K, Nojima Y, Hiromura K. A nationwide analysis of renal and patient outcomes for adults with lupus nephritis in Japan. Clin Exp Nephrol. 26(9):898-908, 2022
- Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Takeda A,

Tsukamoto T, Uchida S, Tsuruya K, Shoji T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Konta T, Nishio S, Goto S, Tamai H, Nagai K, Katafuchi R, Masutani K, Wada T, Nishino T, Shirasaki A, Sobajima H, Nitta K, Yamagata K, Kazama JJ, Hiromura K, Yasuda H, Mizutani M, Akahori T, Naruse T, Hiramatsu T, Morozumi K, Mimura T, Saka Y, Ishimura E, Hasegawa H, Ichikawa D, Shigematsu T, Sato H, Narita I, Isaka Y; Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study investigators. Time to remission of proteinuria and incidence of relapse in patients with steroid-sensitive minimal

change disease and focal segmental glomerulosclerosis: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study. J Nephrol. 35(4):1135-1144, 2022

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

先天性ネフローゼ症候群，ネフロン癆の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及，  
小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築に関する研究

研究分担者 濱崎 祐子 東邦大学 医学部 准教授

#### 研究要旨

##### 【研究目的】

WT1 腎症に関する医療者向けの診療の手引きを作成する。WT1 腎症に関する疫学調査を行い、本邦の傾向や特徴を解明する。

##### 【研究方法】

手引きを作成するために論文検索を行う。検索した論文をもとに章立てを検討する。また 2021 年度に行なった全国調査の結果をもとに、施設調査・2次調査のアンケート内容を決定する。

##### 【結果】

WT1 腎症に関する論文を検索開始した。全国調査結果では WT1 腎症 91 人、WT1 遺伝子異常あり 84 人、遺伝子未検査 7 人であった。当該施設へ向けて施設調査・個人調査の内容を作成した。

##### 【考察】

WT1 腎症に関する医療者向けの診療の手引きは、文献検索後に章立てをして作成することが可能だと考えている。WT1 腎症は、2022 年度の全国難病調査にも組み入れ、その後に施設調査・個人調査を行うことで、本邦の疫学調査結果を得ることができると思われる。

#### A. 研究目的

WT1 腎症に関する医療者向けの診療の手引きを作成する。WT1 腎症に関する疫学調査を行い、本邦の傾向や特徴を解明する。

#### B. 研究方法

手引きを作成するために論文検索を行う。検索キーワードは、WT1nephropathy、DDS、DMS、Frasier syndrome、WAGR、Wilms tumor とする。検索した論文をもとに章立てを検討する。

また 2021 年度に行なった全国調査の結果をもとに、施設調査・2次調査のアンケート内容を検討する。

（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

WT1腎症に関する論文を検索開始した。今後、章立てをして文章記載を開始する。

2021年度の全国調査結果ではWT1腎症91人、WT1遺伝子異常あり84人、遺伝子未検査7人であった。WT1腎症の臨床診断は、Denys-Drash症候群37人、Frasier症候群13人、孤発性DMS14人、WAGR症候群12人、分類不能・その他15人という結果であった。WT1腎症の患者が存在する施設に対し施設調査と症例調査を行うための調査票を作成した。今後、2022年度の難病全国調査の結果を待って、調査票を配布する。

#### D. 考察

WT1腎症に関する医療者向けの診療の手引きは、文献検索後に章立てをして作成することが可能だと考えており、今後継続的に作業を進めることになる。他科との連携などの内容にも踏み込めれば、診療の手引きとして理想的だと考えている。

2022年度の難病全国調査後に、施設調査・個人調査を予定しており、本邦におけるWT1腎症の疫学結果を得ることにより、疾患をより理解することが可能になると考える。

#### E. 結論

「WT1腎症診療の手引き」を作成するための準備を進めている。また、本邦におけるWT1腎症の疫学調査結果をまとめるために調査を予定している。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1)Hamasaki Y, Hashimoto J, Aoki Y, Kubota M, Muramatsu M, Kawamura T, Shishido S, Sakai K. Long-term social outcome after pediatric kidney transplantation: a single-center experience. Clin Exp Nephrol 26: 368-375, 2022

2)Gotoh Y, Uemura O, Fujita N, Hamasaki Y, Honda M, Ishikura K: Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology.

Validation of the estimated glomerular filtration rate equation for Japanese children younger than 2 years. Clin Exp Nephrol. 26(3): 266-271, 2022

3) Aoki Y, Satoh H, Hamasaki Y, Hamada R, Harada R, Hataya H, Ishikura K, Muramatsu M, Shishido S, Sakai K. Incidence of malignancy after pediatric kidney transplantation: a single-center experience over the past three decades in Japan. Clin Exp Nephrol. 26(3): 294-302, 2022

4) Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. Pediatric Nephrology. 37(6): 1215-1229, 2022

5) Deki S, Hamada R, Mikami N, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Honda M, Hataya H. Half of children with IgA vasculitis-associated nephritis with nephrotic state spontaneously recover. Nephrology (Carlton). 27(8): 681-689, 2022

6) 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. 26(1): 100-102, 2022

7) Hashimoto J, Hamasaki Y, Aoki Y, Kubota M, Muramatsu M, Kawamura T, Shishido S, Sakai K. Changes in graft function after living donor kidney transplantation in children. Pediatr Nephrol. 38: 291-297, 2023

8) Kubota M, Hamasaki Y (CO), Hashimoto J, Aoki Y, Kawamura T, Saito A, Yuasa R, Muramatsu M, Komaba H, Toyoda M, Fukagawa M, Shishido S, Sakai K. Fibroblast growth factor 23-Klotho and mineral metabolism in the first year after pediatric kidney transplantation: A single-center prospective study. Pediatr Transplant. 27: e14440, 2023

9) 財津亜友子, 濱崎祐子. 先天性ネフローゼ症候群に対する腎移植. 日本臨床腎移植学会雑誌 10: 73-79, 2022

10) 財津亜友子, 濱崎祐子. ネフローゼ症候群【診断と治療】治療アルゴリズム 先天性ネフローゼ症候群. 腎と透析. 92(4): 718-722, 2022

11) 濱崎祐子. 小児輸液学のControversy. 典型的溶血性尿毒症症候群発症早期の積極的な等張液の輸液は有用か? 小児科診療Controversy. (金子一成監修・編集) 中外医学社. P369-373, 2022

12) 濱崎祐子: 小児腎移植の諸問題 小児腎移植における治療アドヒアランス 日本小児腎不全学会雑誌. 42:205-208, 2022

## 2. 学会発表

1) 濱崎祐子, 宍戸清一郎: シンポジウム4 小児腎移植医療の最適化: 原因疾患ごとに考える先天性ネフローゼ症候群に対する腎移植. 第55回日本臨床腎移植学会学術集会, 東京 2022. 2

2) 濱崎祐子: シンポジウム1 小児腎臓病におけるレジストリー ~世界の現状と我が国の展望~ 「特発性ネフローゼ症候群」. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄, 2022. 5

3) 奥田雄介, 原田涼子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司: シンポジウム1 小児腎臓病におけるレジストリー ~世界の現状と我が国の展望~ 「慢性腎臓病 (CKD)」. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄, 2022. 5

4) 米倉尚志, 村松真樹, 西川健太, 泉恵一朗, 櫻林啓, 前田真保, 二瓶大, 青木裕次郎, 板橋淑裕, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 河村毅, 酒井謙: 常染色体優性多発嚢胞腎における腎移植後肝腎容積変化の検討. 第55回日本臨床腎移植学会, 東京, 2022. 2

5) 櫻林啓, 村松真樹, 水谷年秀, 板橋淑裕, 青木裕次郎, 小口英世, 米倉尚志, 前田真保, 西川健太, 泉恵一朗, 宍戸清一郎, 濱崎祐子, 河村毅, 酒井謙: 腎移植後のバルガンシクロビルの予防投与の効果. 第55回日本臨床腎移植学会, 東京, 2022. 2

6) 廣瀬文, 濱崎祐子, 橋本淳也, 久保田舞, 財津亜友子, 宍戸清一郎, 青木裕次郎, 酒井謙: 小児腎移植後 BK ウイルス感染症 3 例の経過. 第55回日本臨床腎移植学会, 東京, 2022. 2

7) 財津亜友子, 濱崎祐子, 久保田舞, 橋本淳也, 青木裕次郎, 酒井謙, 宍戸清一郎: フィンランド型先天性ネフローゼの腎移植計画と成長発達評価. 第55回日本臨床腎移植学会, 東京, 2022. 2

8) 前田真保, 青木裕次郎, 村松真樹, 米倉尚志, 板橋淑裕, 河村毅, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 酒井謙: 小児腎移植における単数移植腎動脈と複数移植腎動脈の比較検討. 第55回日本臨床腎移植学会, 東京, 2022. 2

9) 村松真樹, 米倉尚志, 西川健太, 櫻林啓, 青木裕次郎, 祖父江晃基, 前田真保, 小口英世, 泉恵一朗, 板橋淑裕, 宍戸清一郎, 濱崎祐子, 河村毅, 酒井謙: 腎移植後 de novo DSA と組織評価についての検討. 第55回日本臨床腎移植学会, 東京, 2022. 2

10) 板橋淑裕, 篠田和伸, 小口英世, 高上紀之, 米倉尚志, 櫻林啓, 村松真樹, 河村毅, 青木裕次郎, 西川健太, 水谷年秀, 泉恵一朗, 前田真保, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 酒井謙: 既存抗ドナー HLA 抗体陽性生体腎移植 26 例の移植腎生検の検討. 第55回日本臨床腎移植学会, 東京, 2022. 2

11) 本山治, 久保田舞, 橋本淳也, 濱崎祐子, 河村毅, 宍戸清一郎, 相川厚, 長谷川昭: 慢性腎不全の小児の腎移植児の身長と最終身長の年代による変化 (1986~2020). 第125回日本小児科学会



学術集会, 福島, 2022. 4

12) 本田堯, 濱田陸, 佐々木恵吾, 桐野泰造, 清水歩美, 影山あさ子, 白根正一郎, 三上直朗, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史: 若年腎疾患患者の免疫抑制薬使用下でのSARS-CoV-2 ワクチン接種による抗体獲得状況の検討. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022. 5

13) 三上直朗, 濱田陸, 佐々木恵吾, 桐野泰造, 清水歩美, 影山あさ子, 本田堯, 白根正一郎, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史: 志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群における輸血要否予測因子: 血清尿素窒素値とその変化率の重要性. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022. 5

14) 後藤芳充, 本田雅敬, 上村治, 石倉健司, 濱崎祐子: 日本小児腎生検施行施設に関する実態調査. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022. 5

15) 橋本淳也, 濱崎祐子, 財津亜友子, 久保田舞, 小口英世, 青木裕次郎, 榊原菜々, 野津寛大, 酒井謙: 1歳発症のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の3例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022. 5

16) 青木裕次郎, 濱崎祐子, 橋本淳也, 財津亜友子, 久保田舞, 西川健太, 前田真保, 櫻林啓, 米倉尚志, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 宍戸清一郎, 酒井謙: 成人期に生体腎移植を行った総排泄腔遺残症の2例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022. 5

17) 村松真樹, 濱崎祐子, 橋本淳也, 久保田舞, 財津亜友子, 青木裕次郎, 祖父江晃基, 小口英世, 板橋淑裕, 河村毅, 宍戸清一郎, 酒井謙: 小児移植の抗HLA抗体検査と移植後ドナー特異的抗体産生に対する治療介入. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022. 5

18) 財津亜友子, 濱崎祐子, 久保田舞, 橋本淳也, 青木裕次郎, 宍戸清一郎, 酒井謙: シクロスポリンのトラフの上昇が得られずフェノバルビタールの相互作用を疑ったステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の1例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022. 5

19) 本田堯, 濱田陸, 三上直朗, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史: 若年特発性ネフローゼ症候群(INS)患者におけるSARS-CoV-2 ワクチン接種と再発の検討. 第65回日本腎臓学会, 神戸, 2022. 6

20) 青木裕次郎, 濱崎祐子, 橋本淳也, 財津亜友子, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 宍戸清一郎, 酒井謙: 6歳未満の小児における先行的時に食の成績. 第67回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜, 2022. 7

21) 窪田ひかり, 長順子, 田口愛, 門馬共代, 橋本淳也, 濱崎祐子: レシピエント精査にて入院する慢性腎不全患者の継続看護. 第35回日本小児PD・HD研究会, 静岡, 2022. 10

22) 簀田志帆, 濱崎祐子, 財津亜友子, 橋本淳

也, 青木裕次郎, 宍戸清一郎, 酒井謙, 石川健, 小野寺千夏: ルイボステイ摂取によりタクロリムスの血中濃度上昇が困難であった1例. 第52回日本腎臓学会東部会, 東京, 2022. 10

23) 橋本淳也, 濱崎祐子, 財津亜友子, 簀田志帆, 小口英世, 榊原菜々, 野津寛大, 酒井謙: *KANK1* 遺伝子バリエーションを認めたステロイド抵抗性ネフローゼの1歳男児例. 第52回日本腎臓学会東部会, 東京, 2022. 10

24) 財津亜友子, 濱崎祐子, 簀田志帆, 橋本淳也, 青木裕次郎, 宍戸清一郎, 酒井謙: 小児腎移植患者におけるSARS-CoV-2 ワクチン接種後副反応と抗体価の推移. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022. 12

25) 橋本淳也, 濱崎祐子, 財津亜友子, 青木裕次郎, 小口英世, 河村毅, 田村博, 宍戸清一郎, 酒井謙: 移植後再発の治療に難渋した家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の小児例. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022. 12

26) 村松真樹, 濱崎祐子, 財津亜友子, 橋本淳也, 祖父江晃基, 前田真保, 西川健太, 櫻林啓, 米倉尚志, 小口英世, 青木裕次郎, 板橋淑裕, 宍戸清一郎, 河村毅, 酒井謙: 小児腎移植における抗HLA抗体検査と移植腎病理の横断的検討. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022. 12

27) 青木裕次郎, 橋本淳也, 財津亜友子, 西川健太, 前田真保, 米倉尚志, 板橋淑裕, 村松真樹, 濱崎祐子, 河村毅, 宍戸清一郎, 酒井謙: 小児脳死下ドナーによる小児献腎移植の成績. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022. 12

28) 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 青木裕次郎, 濱崎祐子, 橋本淳也, 財津亜友子, 簀田志帆, 宍戸清一郎, 酒井謙: 既存抗ドナーHLA抗体陽性小児生体腎移植例の短・中期成績. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022. 12

29) 三浦健一郎, 平野大志, 岡本孝之, 後藤芳充, 濱崎祐子, 西山慶, 石田英樹, 西村勝治, 成田一衛, 岩野正之, 服部元史: 小児期腎代替療法導入患者の長期的な医学的・心理社会的アウトカム. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022. 12

30) 濱崎祐子: 日本臨床栄養学会・日本透析医学会合同企画 Minor Nutrients の管理 「カルニチン」. 第67回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜, 2022. 8

31) 酒井謙, 濱崎祐子: 学会・委員会企画5 透析導入を挟んだ腎不全患者の社会復帰・就業. 第67回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜, 2022. 8

32) Hamasaki Y: ABO-incompatible kidney transplantation in children: 19<sup>th</sup> International Pediatric Nephrology, Calgary, Canada. 2022. 9

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

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

鯉耳腎症候群の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及に関する研究

研究分担者 伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生小児医療学 主任教授  
研究協力者 稲葉 彩 横浜市大市民総合医療センター 講師

研究要旨

【研究目的】鯉耳腎症候群の全国医療水準の向上を目的として厚生労働科学研究費補助金「難治性聴覚障害に関する調査研究」(宇佐美班)に参加する形で鯉耳腎症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成を目指す。

【研究方法】厚生労働科学研究費補助金「難治性聴覚障害に関する調査研究」(宇佐美班)に参加する形で鯉耳腎症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成を念頭に、鯉耳腎症候群の症例登録レジストリーを実施する。

【結果】宇佐美班のメンバーの耳鼻科医師とも連携しながら鯉耳腎症候群の症例登録レジストリーの作成に小児腎臓科医の立場から参加し、症例登録レジストリーを実施し、R5年3月現在で昨年度末からは10例追加の全体97例の登録状況となった。

【考察】今後は鯉耳腎症候群の症例登録レジストリーの実施を引き続き行いながら全国疫学調査とAMED班との連携により遺伝学的検査の実施し、そのうえで遺伝性難聴の診療の手引の改訂作業において鯉耳腎症候群の項目の改訂を目指す。

【結論】厚生労働科学研究費補助金「難治性聴覚障害に関する調査研究」(宇佐美班)に参加する形で鯉耳腎症候群の症例登録レジストリーを実施した。

A. 研究目的

鯉耳腎症候群の全国医療水準の向上を目的として厚生労働科学研究費補助金「難治性聴覚障害に関する調査研究」(宇佐美班)に参加する形で鯉耳腎症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成を目指す

B. 研究方法

厚生労働科学研究費補助金「難治性聴覚障害に関する調査研究」(宇佐美班)に参加する形で鯉耳腎症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成を念頭に、鯉耳腎症候群の症例登録レジストリーを実施する。

(倫理面への配慮)

レジストリーについては、主たる研究機関の信州大と各分担施設における倫理委員会の審査、承認を得て実施されている。

C. 研究結果

宇佐美班のメンバーの耳鼻科医師とも連携しつつ小児腎臓科医の立場から鯉耳腎症候群の症例登録レジストリーの作成に参加し、症例登録レジストリーを実施し、R5年3月現在で昨年度末から10例追加の全体97例の登録状況となった。レジストリーの解析において、臨床症状で診断されていた症例は40%で30%程度の症例の遺伝子検査は未施行であった。難聴は90%程度で認めたが多くは軽度から中等度難聴であった。耳瘻孔、頸部瘻孔は75%程度で認め、耳介奇形は30%程度と比較的低頻度であったが中耳奇形・内耳奇形は各々55%程度で認めた。腎奇形合併の報告は20%にとどまったが40%の症例において腎合併症の評価がなされて

いなかった。この結果は小児腎領域の希少・難治性疾患群の研究での難病調査研究で鯉耳腎症候群患者の60%以上で腎機能障害を認めていた報告結果と乖離があった。

D. 考察

本症例レジストリーでの腎合併症の頻度が小児腎領域の希少・難治性疾患群の研究の難病調査研究における頻度に比べ低水準にとどまった要因として、本症例登録レジストリーの実施が耳鼻科医主体であるためその結果腎合併症の項目が不明・未評価となっている症例が半数近くに上っている点が挙げられた。本症例レジストリーの精度を上げるためには耳鼻科医と小児科医の連携体制の構築の必要性が改めて浮き彫りになった。今後は全国疫学調査とAMED班との連携により遺伝学的検査の実施し、そのうえで遺伝性難聴の診療の手引の改訂作業において鯉耳腎症候群の項目の改訂を目指す。

E. 結論

○厚生労働科学研究費補助金「難治性聴覚障害に関する調査研究」(宇佐美班)に参加するで鯉耳腎症候群の症例登録レジストリーを実施した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中澤 枝里子, 稲葉 彩, 富樫 勇人, 内村 暢, 志賀 健太郎, 伊藤 秀一. 水中毒に横紋筋融解症を合併した自閉症の一例. 日本小児体液研究会誌. 14: 51-54. 2022
2. Sasaki K, Uchimura T, Inaba A, Otani M,

- Hanakawa J, Ito S. Aggressive immunotherapy combined with bortezomib and rituximab for membranous nephropathy associated with enzyme replacement therapy in Pompe disease. *Pediatr Nephrol.* 38: 921-925, 2023
3. Nakazawa E, Uchimura T, Hirai Y, Togashi H, Oyama Y, Inaba A, Shiga K, Ito S. New-onset pediatric nephrotic syndrome following Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 vaccination: a case report and literature review. *CEN Case Rep.* 11: 242-246, 2022
4. Kamei K, Ogura M, Sato M, Nishi K, Shoji K, Funaki T, Ogimi C, Ito S: Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccine with immunosuppressive agents. *Pediatr Int.* 64: e15331, 2022
5. Nishi K, Ogura M, Ishiwa S, Kanamori T, Okutsu M, Yokota S, Nada T, Sato M, Kamei K, Ishikura K, Ito S: Glucocorticoid discontinuation in pediatric-onset systemic lupus erythematosus: a single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 37:2131-2139, 2022
6. Nagano C, Hara S, Yoshikawa N, Takeda A, Gotoh Y, Hamada R, Matsuoka K, Yamamoto M, Fujinaga S, Sakuraya K, Kamei K, Hamasaki Y, Oguchi H, Araki Y, Ogawa Y, Okamoto T, Ito S, Tanaka S, Kaito H, Aoto Y, Ishiko S, Rossanti R, Sakakibara N, Horinouchi T, Yamamura T, Nagase H, Iijima K, Nozu K: Clinical, Pathological, and Genetic Characteristics in Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney* 360. 3:1384-1393, 2022
7. Terano C, Hamada R, Tatsuno I, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Kaneko T, Ito S, Honda M, Ishikura K: Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. *PLoS One.* 17:e0270796, 2022
8. De Mutiis C, Wenderfer SE, Orjuela A, Bagga A, Basu B, Sar T, Aggarwal A, Jain A, Yap HK, Ito S, Ohnishi A, Iwata N, Kasapcopur O, Laurent A, Mastrangelo A, Ogura M, Shima Y, Rianthavorn P, Silva CA, Trindade V, Dormi A, Tullus K: Defining renal remission in an international cohort of 248 children and adolescents with lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 61: 2563-2571, 2022
9. Ito S, Nishiyama Y, Sugiura K, Enya K: Safety and efficacy of azilsartan in paediatric patients with hypertension: a phase 3, single-arm, open-label, prospective study. *Clin Exp Nephrol.* 26: 350-358, 2022
10. Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y, Ninchoji T, Yamamura T, Machida H, Shima Y, Tanaka R, Kaito H, Araki Y, Morohashi T, Kumagai N, Gotoh Y, Ikezumi Y, Kubota T, Kamei K, Fujita N, Ohtsuka Y, Okamoto T, Yamada T, Tanaka E, Shimizu M, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Nozu K: Japanese Study Group of Kidney Disease in Children: Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 33(2):401-419, 2022
11. Kamei K, Ogura M, Sato M, Nishi K, Shoji K, Funaki T, Ogimi C, Ito S: Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with nephrotic syndrome receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Nephrol.* 38: 1099-1106, 2023
12. Ito S, Hataya H, Ashida A, Hamada R, Ishikawa T, Ishikawa Y, Shimono A, Konomoto T, Miyazawa T, Ogura M, Tanaka K, Kagami S: Eculizumab for paediatric patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: full dataset analysis of post-marketing surveillance in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 38: 414-424, 2023
13. 伊藤秀一：【腎臓学この1年の進歩】小児腎臓病学の進歩.日本腎臓学会誌,64巻号：9-16,2022
14. 富樫勇人,伊藤秀一：【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】先天性・遺伝性腎疾患 遺伝性腎疾患 良性家族性血尿(菲薄基底膜症候群).日本臨床別冊(腎臓症候群II)52-56,2022
2. 学会発表
1. 稲葉 彩, 内村 暢, 中澤 枝里子, 富樫 勇人, 小形 亜也子, 出来 沙織, 松村 壮史, 東 聡美, 町田 裕之, 中村 智子, 伊藤 秀一. 当院小児科で管理中の移行期の特発性ネフローゼ症候群患者の経過のまとめ. 第57回小児腎臓病学会, 沖縄 (ハイブリッド開催), 2022年5月27日~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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

遺伝学的検査の実施および遺伝カウンセリングなどの倫理的配慮に関する研究

研究分担者 森貞 直哉 神戸大学 大学院医学研究科 客員准教授

研究要旨

【研究目的】

小児難治性遺伝性腎疾患での遺伝学的検査の必要性、有用性について検討した。

【研究方法】

遺伝性腎疾患患者検体について、次世代シーケンサー（NGS）腎疾患解析パネルなどを用いて遺伝子解析を施行した。本研究は神戸大学医学倫理委員会の承認を受けた。

【結果】

2022年4月から2023年3月までに91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29家系について原因遺伝子を同定した（同定率31.9%）。

【考察】

今回解析した内、1例は海外からの症例であった（*BBIP1*変異例）。海外協力によって貴重な症例を診断できた。また*HNF1B*変異例の1例は胎内死亡症例で、NGSによって17q12欠失症候群であると推定された事例であった。遺伝子解析は死亡症例の原因解明と遺された家族への遺伝カウンセリングにも有用である。

【結論】

NGSを用いた包括的な遺伝子解析は有用で、さらに臨床症状を加味して遺伝学的診断を行なうことが重要である。

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）は小児難治性腎疾患への理解を深め、診療研究体制を確立することが目的である。小児の慢性腎臓病（chronic kidney disease、CKD）は多くの遺伝子異常による腎疾患（以下遺伝性腎疾患）が原因となる。腎疾患は非特異的な臨床症状を呈することも多く、その正確な診断には臨床検査や腎組織学的所見にあわせて、家系情報の収集や遺伝子解析などの遺伝学的診断手法の併用が有用である。

研究分担者（森貞）は引き続き本分野での遺伝学的診断の有用性を検討・啓発するため、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

国内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・胎盤などその他の組織由来DNA）を用いて遺伝性腎疾患の遺伝子解析を施行した。遺伝子解析の対象は、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）、常染色体顕性（優性）または潜性（劣性）多発性嚢胞腎（autosomal dominant or recessive polycystic kidney disease、ADPKD or ARPKD）、ネフロン癆（nephronophthisis、NPHP）および関連シリオパチー（NPHP related ciliopathy、NPHP-RC）、常染色体顕性（優性）尿細管間質性腎疾患（autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease、ADTKD）などの嚢胞性腎疾患とした。原因遺伝子解析は、主に神戸大学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た。一部の

症例は臨床診断からサンガー法やMLPA法による遺伝子解析を施行した。

（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（承認番号301）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

2022年4月から2023年3月までに91家系の患者検体を採取し、遺伝子解析を施行した。59家系はNGSパネルを使用した。91家系のうち29家系について原因遺伝子を同定した（同定率31.9%）。内訳は、CAKUT関連遺伝子（*HNF1B* 4家系、*PAX2*、*GATA3* 各2家系、*SALL1*、*GREB1L* 各1家系）、多発性嚢胞腎関連遺伝子（*PKD1* 4家系、*PKHD1*、*PKD2*各1家系）、NPHP-RC関連遺伝子（*NPHP1* 3家系、*WDR19*、*INVS*、*EVC2*、*BBIP1*各1家系）、ADTKD（*MUC1* 1家系、*UMOD* 3家系）renal tubular dysgenesis（*REN*）およびDent病（*CLCN5*）各1家系であった。

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の報告の49.0%から31.9%に大幅に下落した。この数値は一昨年とほぼ同様であるが、理由としては、ネフロン癆が保険診療として解析できるようになったため診断しやすい症例が衛生検査所で解析されたことが考えられる。

今回解析した内、1例は海外からの症例であった（*BBIP1*変異例）。本例は臨床的にBardet-Biedl症候群（BBS）であり、*BBIP1*を原因とするBBS症例はこれまでに1例しか報告がなく、海外協力によって貴重な症例を診断できた。また*HNF1B*変異例の

1例は胎内死亡症例で、NGSによって17q12欠失症候群であると推定された事例であった。本症は新生変異であることが確認できたため、次子の再発可能性がきわめて低いことを示すことができ、家族の安心感につながった。遺伝子解析は死亡症例の原因解明と遺された家族への遺伝カウンセリングにも有用である。

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）を組織している。令和4年度は日本泌尿器科学会でロールプレイング実習を開催し、幅広い分野での遺伝カウンセリングの必要性を啓発している。

#### 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が、適切な臨床診断が最も重要であり、遺伝学的診断と臨床情報の同時活用、および遺伝カウンセリングの必要性を啓発していく。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hiromoto K, Morisada N, Tairaku S, Nozu K, Iijima K, Funakoshi T. Genetic autopsy and genetic counseling for a case of fatal oligohydramnios due to de novo 17q12 deletion syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023 Mar 12.
2. Kawanami Y, Horinouchi T, Morisada N, Kato T, Nozu K. 4q25 Microdeletion with Axenfeld-Rieger Syndrome and Developmental Delay. *Case Rep Genet.* 2023 Feb 9;2023:4592114.
3. Hanafusa H, Yamaguchi H, Kondo H, Nagasaka M, Juan Ye M, Oikawa S, Tokumoto S, Tomioka K, Nishiyama M, Morisada N, Matsuo M, Nozu K, Nagase H. Dravet syndrome and hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome associated with an intronic deletion of SCN1A. *Brain Dev.* 2023 Feb 9;S0387-7604(23)00021-9.
4. Matsui S, Iwatani S, Morisada N, Takenouchi T, Yoshimoto S. Vocal cord paralysis in autosomal dominant spinal muscular atrophy due to BICD2. *Congenit Anom (Kyoto).* 63: 52-53, 2022
5. Yoshino M, Shimabukuro W, Takeichi M, Omura J, Yokota C, Yamamoto J, Nakanishi K, Morisada N, Nozu K, Iijima K, Takahashi Y. A case of Potter sequence

with WT1 mutation. *CEN Case Rep.* 2022 Oct 13.

6. Okada E, Morisada N, Horinouchi T, Fujii H, Tsuji T, Miura M, Katori H, Kitagawa M, Morozumi K, Toriyama T, Nakamura Y, Nishikomori R, Nagai S, Kondo A, Aoto Y, Ishiko S, Rossanti R, Sakakibara N, Nagano C, Yamamura T, Ishimori S, Usui J, Yamagata K, Iijima K, Imasawa T, Nozu K. Detecting MUC1 Variants in Patients Clinicopathologically Diagnosed With Tubulointerstitial Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 7: 857-866, 2022
7. Sakakibara N, Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Ye MJ, Ishiko S, Aoto Y, Rossanti R, Hamada R, Okamoto N, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Morisada N. Comprehensive genetic analysis using next-generation sequencing for the diagnosis of nephronophthisis-related ciliopathies in the Japanese population. *J Hum Genet.* 67: 427-440, 2022
8. Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T. Genome Analysis in Sick Neonates and Infants: High-yield Phenotypes and Contribution of Small Copy Number Variations. *J Pediatr.* 244: 38-48. e1, 2022
9. Masuda M, Kanno A, Nara K, Mutai H, Morisada N, Iijima K, Morimoto N, Nakano A, Sugiuchi T, Okamoto Y, Masuda S, Katsunuma S, Ogawa K, Matsunaga T. Phenotype-genotype correlation in patients with typical and atypical branchio-oto-renal syndrome. *Sci Rep.* 12: 969, 2022
10. Tao K, Morisada N, Awazu M. What is the cause of kidney dysfunction in a newborn

- with trisomy 21? Answers. *Pediatr Nephrol.* 37: 353-355, 2022
11. Tao K, Morisada N, Awazu M. What is the cause of kidney dysfunction in a newborn with trisomy 21? Questions. *Pediatr Nephrol.* 37: 351-352, 2022
  12. Sakakibara N, Ijuin T, Horinouchi T, Yamamura T, Nagano C, Okada E, Ishiko S, Aoto Y, Rossanti R, Ninchoji T, Awano H, Nagase H, Minamikawa S, Tanaka R, Matsuyama T, Nagatani K, Kamei K, Jinnouchi K, Ohtsuka Y, Oka M, Araki Y, Tanaka T, Harada MS, Igarashi T, Kitahara H, Morisada N, Nakamura SI, Okada T, Iijima K, Nozu K. Identification of novel OCRL isoforms associated with phenotypic differences between Dent disease-2 and Lowe syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 37: 262-270, 2022
  13. Ishiko S, Morisada N, Kondo A, Nagai S, Aoto Y, Okada E, Rossanti R, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Hamada R, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Nozu K. Clinical features of autosomal recessive polycystic kidney disease in the Japanese population and analysis of splicing in PKHD1 gene for determination of phenotypes. *Clin Exp Nephrol.* 26: 140-153, 2022
  14. 洪本加奈、森貞直哉. 出生前から小児期に発見された Klinefelter 症候群の患者と家族に対する遺伝カウンセリングの検討. *小児科.* 63: 541-544, 2022
  15. 洪本加奈、森貞直哉、中村さやか、齋藤敦郎、城戸佐知子、小林大介、野村耕治、野津寛大. Marfan 症候群と X 連鎖性高 IgM 症候群を合併した兄弟とその家族への遺伝カウンセリング. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 43: 29-34, 2022
  16. 洪本加奈、森貞直哉、野津寛大、飯島一誠. 生殖細胞系列の網羅的遺伝子解析によって副腎白質ジストロフィーの原因遺伝子である ABCD1 のバリエントが二次的に見つかった Kleefstra 症候群の 1 例：開示の判断に関与する要素に対する考察. *日本遺伝カウンセリング学会誌.* 42: 449-455, 2022
  17. 中谷尚子、齋藤敦郎、片山大資、市川貴之、野口隼、中村さやか、田村彰広、神前愛子、岸本健治、石田敏章、森 健、森貞直哉、吉田牧子、野村耕治、長谷川大一郎、小阪嘉之. RB1 遺伝学的検査が診断に有用であった両側網膜芽細胞腫. *日本小児科学会雑誌.* 126: 505-509, 2022
  18. 森貞直哉. 【バイオ DB とウェブツール】DECIPHER 世界中から登録された神経発達症例データベース マイクロアレイ検査の強い味方. *実験医学.* 40: 2901-2904, 2022
  19. 森貞直哉. 【腎臓症候群(第 3 版)】先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 鰓耳腎症候群. *日本臨床別冊腎臓症候群 II.* 170-173, 2022
  20. 森貞直哉. 【小児の腎疾患を見つめ直す】腎疾患の遺伝子解析. *小児科.* 63: 583-588, 2022
2. 学会発表
    1. 森貞直哉. 先天性腎尿路異常. 第 65 回日本腎臓学会学術集会. 2022 年 6 月
    2. 森貞直哉. 多発性嚢胞腎の診断基準と遺伝子解析. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2022 年 5 月.
    3. 山口宏、花房宏昭、徳元翔一、富岡和美、西山将広、丸山あずさ、森貞直哉、野津寛大、永瀬裕朗. 有熱性てんかん重積・急性脳症に単一遺伝子疾患は存在するのか? 第 67 回日本人類遺伝学会学術集会、2022 年 12 月.
    4. 洪本加奈、森貞直哉、平久進也、大西徳子、船越徹、野津寛大、飯島一誠. Genetic autopsy で 17q12 欠失症候群と診断した Potter sequence の 1 男児例. 第 67 回日本人類遺伝学会学術集会、2022 年 12 月.
    5. 内山由理、鈴木皓晴、飯村康司、菅野秀宣、川上民裕、森貞直哉、松尾皇、馬場信平、長坂美和子、瀬戸俊之、土田奈緒美、濱中耕平、藤田京志、輿水江里子、宮武聡子、水口剛、近藤聡英、松本直通. スタージウェーバー症候群の低頻度体細胞バリエントの効率的な検出法. 第 67 回日本人類遺伝学会学術集会、2022 年 12 月.
    6. 大西徳子、洪本加奈、森貞直哉、佐伯啓介、野津寛大. 周期的な不機嫌を呈した Bosch-

Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome の 1 例. 第 67 回日本人類遺伝学会学術集会、2022 年 12 月.

7. 島友子、向山弘展、田中侑、島袋渡、森貞直哉、野津寛大、飯島一誠、中西浩一. 遺伝性嚢胞性腎疾患の多様性. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2022 年 5 月.
8. 木下亮、横山浩己、山田祐子、森貞直哉、野津寛大、難波範行. 急速な腎嚢胞拡大に対してトルバプタン治療を導入した、常染色体優性多発性嚢胞腎と結節性硬化症併発の乳児例. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2022 年 5 月.
9. 榑原菜々、長野智那、ロサンティリニ、増田知佳、北角英晶、永井貞之、近藤淳、青砥悠哉、堀之内智子、森貞直哉、飯島一誠、野津寛大. The genetic basis of nephrotic syndrome and asymptomatic proteinuria in Japanese population. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2022 年 5 月.
10. 辻一七子、榑原菜々、黒崎雅典、近藤淳、永井貞之、青砥悠哉、堀之内智子、森貞直哉、野津寛大. In vitro splicing 解析による HNF1B 遺伝子イントロン変異の病原性の評価. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2022 年 5 月.
11. 青砥悠哉、森貞直哉、坂本信一、北角英明、増田知佳、永井貞之、近藤淳、榑原菜々、堀之内智子、野津寛大. 血尿から診断に至ったシスチン尿症と ARPKD の dual genetic disease の一例. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2022 年 5 月.
12. 飯塚裕典、長岡由修、富井祐治、下村遼太郎、櫻井のどか、平川賢史、布施茂登、森俊彦、森貞直哉、野津寛大. 片側のびまん性腎腫大を契機に診断に至った HDR 症候群の 1 例. 第 57 回日本小児腎臓病学会学術集会. 2022 年 5 月.
13. 玉懸直人、中村祐貴、伊藤貞利、露久保敬嗣、柿崎裕太、小山純司、清水健司、中屋来

哉、藤澤宏光、臼田昌広、相馬淳、岡田絵里、森貞直哉、野津寛大. 姉妹間生体腎移植後に判明した無症候ドナーの MUC1 遺伝子変異. 第 55 回日本臨床腎移植学会. 2022 年 2 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む.)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



バーター／ギッテルマン症候群の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及に関する研究

研究分担者 野津 寛大 神戸大学 大学院医学研究科 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、偽性ギッテルマン症例との鑑別をするための診断法の確立を行う。

##### 【研究方法】

遺伝学的検査で異常が見つからない症例においてイントロン領域を含めたゲノムシーケンスを行い、その診断に有用であるかを明らかにする。また臨床データから偽性例を鑑別できるようなアルゴリズムを作成する。

##### 【結果】

2022年度は計78例のバーター症候群/ギッテルマン症候群の疑われる患者で遺伝子診断を行った。ギッテルマン症候群が疑われ、SLC12A3 遺伝子にヘテロ接合性バリエーションのみを検出した13症例に対しゲノムシーケンスを行ったが、イントロン内に病的バリエーションを検出したのは1例のみであり、有用性は限定的であった。偽性ギッテルマン症候群を鑑別するため国際共同研究での研究を行い、ギッテルマン症候群ではFENa0.251%以上、かつ、HCO<sub>3</sub>値は25.5-38.5mmol/Lであり、これらの基準を外れる場合は偽性である可能性が高いことを明らかにした。

##### 【考察】

臨床において鑑別が非常に難しい偽性ギッテルマン症候群を鑑別するための研究成果を発出できた。

##### 【結論】

比較的まれであるこれらの疾患に関して、その疾患の全貌を明らかにしつつある。医師および患者への疾患の啓発にも力を入れている。

#### 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。さらに様々な原因により偽性ギッテルマン症候群を発症するが、その鑑別方法はこれまでなかった。今回、私たちは偽性ギッテルマン症候群の診断方法の開発に関する研究を行った。さらに、医師および患者に同疾患を正しく理解してもらえよう活動を行った。

#### 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・偽性ギッテルマン症候群の遺伝学的特徴の解明、鑑別方法の開発に関して、研究を行った。

（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

78例のバーター症候群/ギッテルマン症候群の疑われる患者において遺伝子診断を行った。ギッテルマン症候群が疑われ、SLC12A3 遺伝子にヘテロ接合性バリエーションのみを検出した13症例に対しゲノムシーケンスを行ったが、イントロン内に病的バリエーションを検出したのは1例のみであり、その解析方法の効果は限定的であった。この結果から、SLC12A3 遺伝子のヘテロバリエーション保因者においても二次的要因により低カリウム血症を起こしうる可能性があることが示された。さらに、臨床データから偽性ギッテルマン症候群を鑑別するため国際共同研究での研究を行った。ギッテルマン症候群291例と偽性ギッテルマン症候群128例で比較検討を行った。その結果、ギッテルマン症候群ではFENa0.251%以上、かつ、HCO<sub>3</sub>値は25.5-38.5mmol/Lであり、これらの基準を外れる場合は偽性である可能性が高いことを明らかにした。

#### E. 結論

ギッテルマン症候群は常染色体潜性遺伝性疾患で

あるが、ヘテロ接合性バリエーション保有者でも低カリウム血症を発症しうる可能性が示された。さらに偽性ギッテルマン症候群患者を簡便に鑑別するための指標の確立に成功した。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Bartter 症候群・Gitelman 症候群 近藤淳  
野津寛大 別冊日本臨床 腎臓症候群 242-246, 2022
2. 偽性バーター症候群・偽性ギッテルマン症候群症候群 野津寛大 別冊日本臨床 腎臓症候群 283-286, 2022
3. 尿細管機能異常症 野津寛大 小児科臨床 765-768, 2022
4. Wan ER, Iancu D, Ashton E, Siew K, Mohidin B, Sung CC, Nagano C, Bockenhauer D, Lin SH, Nozu K, Walsh SB: Machine Learning to Identify Genetic Salt-Losing Tubulopathies in Hypokalemic Patients. *Kidney Int Rep*, 8: 556-565, 2023 10.1016/j.ekir.2022.12.008
5. Rossanti R, Horinouchi T, Sakakibara N, Yamamura T, Nagano C, Ishiko S, Aoto Y, Kondo A, Nagai S, Awano H, Nagase H, Matsuo M, Iijima K, Nozu K: Detecting pathogenic deep intronic variants in Gitelman syndrome. *Am J Med Genet A*, 188: 2576-2583, 2022 10.1002/ajmg.a.62885

### 2. 学会発表

1. 平川 潤, 齊宮 真理, 守田 弘美, 野津 寛大, 楠原 浩一: 不定愁訴と低カリウム血症よりGitelman症候群の診断に至った1例. 日本小児腎臓病学会雑誌, 35: 182, 2022
2. 渡邊 友香, 石田 裕貴, 菅枝 茜, 山本 紘子, 福見 アウエイスシャフイク, 前田 広太郎, 寺柿 万理子, 高見 洋太郎, 嶋田 博樹, 岩成 祥夫, 池田 昌樹, 田中 麻理, 野津 寛大, 竹岡 浩也: 診断に苦慮した偽性Bartter-Gitelman症候群の一例. 日本腎臓学会誌, 64: 718, 2022
3. 篠原 嶺, 吉田 真, 野津 寛大, 濱田 陸, 幡谷 浩史: 重度脱水の入院から学校復帰に時間を要したGitelman症候群の10歳男児. 日本小児腎臓病学会雑誌, 35: 179, 2022
4. 篠原 嶺, 志村 和馬, 吉川 遥菜, 柴田 有里, 吉田 真, 野津 寛大: 誘因のない摂食不良、重度脱水で発症したGitelman症候群の10歳男児. 日本小児科学会雑誌, 126: 1198, 2022
5. 野津 寛大: 遺伝子診断の臨床応用 ギッテルマン症候群. 日本腎臓学会誌, 64: 180, 2022
6. 野津 寛大: 電解質異常から発見する小児遺伝性腎疾患 バーター症候群・ギッテルマン症候群. 日本小児科学会雑誌, 126: 215, 2022

ネイルパテラ症候群／*LMX1B* 関連腎症の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及

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】

現在本邦のネイルパテラ症候群の指定難病における診断には骨関節病変である膝蓋骨形成不全／肘関節異常／腸骨の角状突起の少なくとも一つを伴う必要がある。しかし重症度分類としては QOL を著しく低下させる重症腎症を伴うことが主な要件となっている。本研究では腎症の有無に関わらず、重度の関節症状に対して手術が必要な症例の詳細について検討し、重症度分類の記載内容に反映させる必要があるかどうかを検討した。

##### 【研究方法】

文献検索および本邦の集積症例から関節症状に対する外科的介入が行われた症例を検索した。

##### 【結果】

膝関節の手術症例の報告は多く、若年から高齢にかけ人工膝関節置換術を含めて多様な術式が採用されていた。また肘関節は比較的若年で手術適応となる症例が多かった。

##### 【考察】

関節病変は多彩であり、小児患者から高齢患者まで多様な外科的介入が行われていた。しかしこれらの重度の関節症状に対して手術が必要となった症例のほとんどは、現在の重症度基準を満たさないと考えられる。関節病変に対して一定の重症度分類基準を設けることは困難であるが、本症候群に特徴的な外科的治療も指定難病として医療費助成の対象とすべきと考えられる。

##### 【結論】

「画像所見でネイルパテラ症候群による関節の変形や変性が証明され、しかもそれにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの」を新たに重症の定義に加えることが適切と考えられた。

#### A. 研究目的

ネイルパテラ症候群（爪膝蓋骨症候群、*nail-patella* 症候群）は爪形成不全、膝蓋骨の低形成、腸骨の角状突起、肘関節の異形成を 4 主徴とする遺伝性疾患である。約半数は腎症を発症し、一割強は末期腎不全に進行するため、腎予後が QOL に多大な影響を及ぼす。原因は *LMX1B* 遺伝子異常である。

ネイルパテラ症候群の主な関節症状はおもに膝および肘関節の異常である。

膝の異常としては膝蓋骨の低形成、あるいは完全な欠損を認める。左右非対称であることもある。機能的に問題とならない場合もあるが、脱臼・亜脱臼をきたしやすい。自覚症状としては痛みや不安定感を伴う。

肘の異常として肘関節の変形（外反肘）や伸展障害を伴うことがある。橈骨頭や上腕骨の低形成が原因である。左右非対称の場合も多い。

腸骨の角状突起は通常両側性であり、腸骨から外側へ三角状に骨が隆起する。大きいと外表からでも触知できるが、多くはレントゲン写真ではじめて認識される、

現在本邦のネイルパテラ症候群の指定難病診断

基準では爪の低形成あるいは異形成の所見は必須となっており、また膝蓋骨形成不全／肘関節異常／腸骨の角状突起の少なくとも一つを伴う必要がある。しかし重症度分類としては QOL を著しく低下させる腎症を伴うことが要件となっている。

本研究では腎症の有無に関わらず、関節症状に対し手術が必要となった症例の詳細について検討し、関節病変による障害を重症度分類の記載内容に反映させることが適切かどうかを検討した。

#### B. 研究方法

##### 文献的検討

ネイルパテラ症候群で関節症状に対する外科的手術を要する症例を Pubmed および医中誌を用いて検索した。肘関節の手術症例については症例数が少ないため医中誌での会議録（学会発表）も含めて解析した。

##### 本邦の集積症例の解析

H26-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業（*LMX1B* 関連腎症の実態調査と診

断基準の確立)およびその後研究班で把握した患者の調査結果をもとに、関節症状に対する手術症例の有無を再検索した。

#### (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。

### C. 研究結果

#### 1) ネイルパテラ症候群における膝関節手術症例(表1)

本症候群の解剖学的異常は、しばしば膝蓋骨の亜脱臼や脱臼に由来する膝の不安定性や痛みを引き起こす。膝関節の手術症例については、1970年代からの国内の症例も含めて多くの報告があり、複数症例を集めたケースシリーズも散見された。また国際的には90年代から、本邦では2010年代から人工膝関節置換術症例の報告がある。最近では単顆人工膝関節置換術も複数報告されている。研究班で所有する本邦の本症候群患者の情報の検索では、腎症を有し、かつ小児期に膝関節の手術を行なった症例(蛋白尿合併症例)が少なくとも1例存在したが、手術の詳細な時期や内容は不明であった。

膝関節の手術内容は患者年齢で異なっており、小児期、思春期は滑膜切除や外側支帯解離術、若年成人でMPFL再建術が多く、人工膝関節置換術は40代以降で行われることが多かった。

#### 2) ネイルパテラ症候群における肘関節手術症例(表2)

文献的にも肘の手術を要する症例は多くないことが知られている(KJ Guidera et al. *Pediatr Orthop* 1(6):737-42, 1991)。今回の調査でも会議録(学会発表)を含めても、本症候群の膝関節への介入の記載は極めて限定的であった。

年齢は小児期から若年成人が多く、術式としては尺骨あるいは橈骨の骨切り術がほとんどであった。

### D. 考察

以上の結果を踏まえて診断基準/重症度分類の変更の可否を考察した。

まず現在の本症候群の重症度分類は腎症の重症度を基盤としている。これは腎不全治療など患者

のQOLに大きく作用する治療の医療費の助成を主眼とした背景がある。診断基準及び重症度分類の適応における留意事項として「3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。」と別途規定されているものの、整形外科的な手術適応が生じる本症候群患者は難病としての医療費助成を受ける対象としては除外されている現状がある。

変形性膝関節症の重症度として最も一般的な指標は、Kellgren-Laurence分類(以下KL分類)である。KL分類は主に関節軟骨の減少具合と骨棘の程度によって重症度が分類される。しかし、本症候群の膝病変は一般的な変形性膝関節症とは成因が異なり、形成される病像が異なる。また患者ごと、年齢ごとに異なる病態に対して必要な術式が選択される(表1)。そのためKL分類をその重症度分類として使用することは不可能である。また肘関節については手術適応となる症例は少ないものの、病像が患者ごとに大きく異なり、単一の基準で重症度を設定することは困難と考えられた。

なお、これらの症例のうち、明らかに蛋白尿あるいは腎機能低下などの、本邦の重症度基準を満たす症例は研究班で過去に収集した情報の中の1例のみであった。文献検索では骨関節以外の情報が網羅されていない可能性があるものの、重度の関節症状に対して手術が必要となった症例のほとんどは本邦の現在の本邦の重症度基準を満たさないと考えられる。

本症候群の多彩な関節の病態を踏まえ、手術など高額な医療が必要となる場合に医療費助成を行うことを可能とするためには、「画像所見で本症候群による関節の変形や変性が証明され、しかもそれにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの」という基準を重症度分類における重症として対象に含めることが必要と考えられた。

### E. 結論

本症候群の関節症状に対する手術症例を検討した。その結果、「画像所見でネイルパテラ症候群による関節の変形や変性が証明され、しかもそれにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの」という基準を新たな重症の定義に加えることが適切と考えられた。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 張田豊 【ネフローゼ症候群 update】成因・病態 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群・巣状節性糸球体硬化症と遺伝子異常 腎と透析 92巻4

号 Page685-689, 2022

2) 張田豊 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】先天性・遺伝性腎疾患 遺伝性腎疾患 ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症 日本臨床 別冊腎臓症候群 II Page41-46, 2022

2. 学会発表

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

表 1. 膝関節の手術症例

出版年	雑誌	第一著者	タイトル	患者年齢 性別	手術内容
1977	臨床整形外科	中西 忠行	Nail Petella Syndrome について	35F	膝蓋骨摘出術 外側支帯解離術
1989	整形外科と災害外科	松田 正	Nail-patella Syndrome の膝障害について	17F	内側膝蓋支帯と内側広筋の重畳 脛骨粗面内方移動術
1991	J Pediatr Orthop	K J. Guidera	Nail Patella Syndrome: A Review of 44 Orthopedic Patients	ケース シリーズ (20 症例)	膝蓋骨整復術 外側支帯解離術等
1997	Am J Orthop	Lachiewicz PF,	Total knee arthroplasty for osteoarthritis in hereditary onycho-osteodysplasi(a nail-patella syndrome): a case report	75F	人工膝関節置換術
1999	J Orthop Sci	Marumo K	Surgical management of congenital permanent dislocation of the patella in nail patella syndrome by Stanisavljevic procedure	26F	Stanisavljevic procedure
2003	J Pediatr Orthop	José L. Beguiristáin	Nail-patella syndrome: long term evolution	3M, 3M, 4M, 5F	Krogius-Lecene procedure
2004	整形外科と災害外科	武田 研	肘関節の後内側脱臼を伴った Nail-patella syndrome と思われた 1 症例	48M	外側半月板部分切除
2005	Arthroscopy	Kathryn S Doughty	Arthroscopic findings in the knee in nail-patella syndrome: A case report	11M	外側支帯解離術 内側膝蓋支帯縫縮術
2012	JOSKAS	大川 新吾	Nail-Patella 症候群による習慣性膝蓋骨脱臼-MPFL 再建術と脛骨粗面内方移動術を同時に施行した 1 例とその家族症例	32F	MPFL 再建術 脛骨粗面内方移動術
2012	関東膝を語る会誌	笠原 純	Nail-patella syndrome に合併した反復性膝蓋骨脱臼に対して MPFL 再建を施行した 1 例	24F	MPFL 再建術
2013	Orthop Traumatol Surg Res	S Lippacher	Correction of malformative patellar instability in patients with nail-patella syndrome: A case report and review of the literature	11F	滑膜帯切除 MPFL 再建術等
2013	J Knee Surg	Daniel S. Heckman	Intercondylar Synovial Septum in Two Patients with Nail-Patella Syndrome	18M,47M	Resection of the septum
2014	JOSKAS	宮井 保尚	人工膝関節置換術を施行した Nail-Patella 症候群の一例	53F	人工膝関節置換術

2015	Orthop Traumatol Surg Res	S. Tigchelaar	Nail patella syndrome: Knee symptoms and surgical outcomes. A questionnaire-based survey	ケース シリーズ (23 症例)	膝蓋骨整復術 関節鏡手術（半月板部分切除術等） 人工膝関節全置換術 膝蓋骨切除術等
2016	Exp Ther Med	Gong Y	Treatment of patellar instability in a case of hereditary onycho-osteodysplasia (nail-patella syndrome) with medial patellofemoral ligament reconstruction: A case report	25M	MPFL 再建術
2017	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc	Louboutin L,	Management of patellar problems in skeletally mature patients with nail-patella syndrome.	ケース シリーズ (3 症例)	内側膝蓋支帯縫縮術 人工膝関節置換術
2019	Knee	Curbo ME,	Total knee arthroplasty in a patient with nail-patella syndrome(NPS)	46M	人工膝関節置換術
2020	JOKAS	友田 良太	人工膝関節置換術を施行した低形成膝蓋骨の脱臼を伴う Nail-Patella 症候群の 1 例	74F	人工膝関節置換術
2020	JBJS Case Connect	JaeWon Yang	Unicompartmental Knee Arthroplasty in a Patient with Nail-Patella Syndrome	46F	単顆人工膝関節置換術
2021	Arthroplasty Today	Rushabh M. Vakharia	Robotic-Assisted Lateral Unicompartmental Knee Arthroplasty in a Patient With Nail-Patella Syndrome	59F	単顆人工膝関節置換術
2021	Int Med Case Rep J	Serrano AF	Total Knee Arthroplasty for Osteoarthritis in a Patient with Nail Patella Syndrome - A Case Report	47F	人工膝関節置換術
2021	中部整災誌	石塚 浩暉	Proximal realignment と distal realignment の併用により 良好な術後成績を得られた爪膝蓋骨症候群の 1 例	14F	関節鏡下滑膜切除 proximal realignment/distal realignment
2023	Arthroplasty Today	Ishibashi T	Total Knee Arthroplasty Without Reduction of the Patella for Genu Valgum With Permanent Dislocation of the Patella: A Case of Nail Patella Syndrome	75F	人工膝関節置換術

表 2. 肘関節の手術症例

出版年	雑誌	第一著者	タイトル	患者年齢 性別	手術内容
1983	J Pediatr Orthop	Yakish SD	Long-Term Follow-up of the Treatment of a Family with Nail-Patella Syndrome	20F	橈骨頭切除術
1988	中部日本整形 外科災害外科 学会雑誌	柴野 恵介	肘関節障害に対して骨切り術を行った nail-patella syndrome の 1 例(後術経過) (会議録)	NA	骨切り術
1991	J Pediatr Orthop	K J. Guidera	Nail Patella Syndrome: A Review of 44 Orthopedic Patients	ケース シリーズ (2 症例)	軟部組織解離術 橈骨頭切除術
2002	日本肘関節研 究会雑誌	戸祭 正喜	爪・膝蓋骨症候群に生じた橈骨頭亜脱臼 に対する治療経験	13M	尺骨延長骨切り術
2011	日本小児整形 外科学会雑誌	西須 孝	爪膝蓋骨症候群の 3 手術例 先に手術す べきは肘か膝か (会議録)	NA (小児期)	関節鏡視下遊離体 摘出術



厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

小児特発性ネフローゼ症候群の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及，小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築に関する研究

研究分担者 濱田 陸 地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立小児総合医療センター  
腎臓・リウマチ膠原病科 医長  
研究分担者 奥田 雄介 北里大学 医学部 助教  
研究分担者 金子 徹治 地方独立行政法人東京都立病院機構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】

小児腎領域の希少・難治性疾患の対象疾患のうち，9疾患（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，バーター症候群・ギッテルマン症候群，ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症，先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群）の，各疾患患者の医療費助成受給状況，腎予後につき明らかにする。

【研究方法】

2022年1月1日時点で小児腎領域の難病診療を行っている全国296施設に調査票を送付し，上記9疾患の患者（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，バーター症候群・ギッテルマン症候群，ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症，先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群）について発見時情報および現状調査を継続した。

【結果】

全国296施設から423名（前年度調査は410名，のべ544名）の症例につき，診断時状況に加え，医療費助成受給状況，腎予後，生命予後を把握した。約半数の患者が医療費助成を受給していた。現時点で164名（30.2%）が腎代替療法を要しており，疾患別では先天性ネフローゼ症候群，ネフロン癆に占めるの割合が多かった。死亡は全体で4名（0.7%）であった。医療助成受給を受けている症例は，前年の42.6%から49.4%に増加していた。

【考察】

今回対象とした9疾患は，腎予後は重篤であるが，それに比し生命予後は良好であり，今後これらの症例が良好な社会生活および成人移行を達成できる方策を検討する必要がある。また，医療助成受給状況は半数程度にとどまるため，その実態調査も重要課題と考える。

【結論】

小児腎領域の稀少疾患を早期発見し，その腎予後ならびにQOLを改善するために，各疾患のさらなる周知とともに適切な医療体制の整備が必要である。

A. 研究目的

小児腎領域の希少・難治性疾患は，小児期ならびに青年期の慢性腎臓病・腎不全の主要な原因である。また同時に，多くの症例が成長・発達障害や難聴，視力障害など社会生活に支障をきたす腎外症状を認める。それらの類縁疾病および小児から成人への移行期医療も含め，包括的に医療水準の向上と患者のQOL向上を目指すことは，難病や長期の療養を要する疾病への対策に必要不可欠である。

小児腎領域の希少・難治性疾患の対象疾患のうち，9疾患（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，バーター症候群・ギッテルマン症候群，ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症，先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群）につき，継続的に患者情報を収集し，その実態を明らかにする。

B. 研究方法

患者対象

2022年1月1日時点で下記の調査対象施設を受診している以下の9疾患の患者（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，バーター症候群・ギッテルマン症候群，ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症，先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群）。

施設対象

2017年度研究班の全国調査で，小児腎領域の難病の診療を行っていると回答した施設，最大296施設を調査対象施設とする。

調査項目

9疾患の患者それぞれ(①2020年度報告患者，②新規診断患者)に対し，以下の項目の調査を行う。

①2020年度報告患者

1) 現在の情報 (2022年1月1日時点で最新の情報)

性別, 年齢, 身長, 血清クレアチニン値 (透析中, 腎移植後の有無), 状態変化 (透析導入, 腎移植, 死亡) の有無および日付, 腎機能評価所見, 腎外合併症, 新規遺伝子診断の有無, 医療費助成受給状況

②新規診断患者

1) 疾患名

2) 発見時情報

発見契機, 発見時年齢もしくは月齢もしくは年齢, 発見時身長, 発見時血清クレアチニン値, 発見時腎外合併症, 腎機能評価所見

3) 現在の情報 (2022年1月1日時点で最新の情報)

性別, 年齢, 身長, 血清クレアチニン値 (透析中, 腎移植後の有無), 腎機能評価所見, 腎外合併症, 遺伝子診断の有無, 医療費助成受給状況

調査手順

上記条件を満たす対象施設に調査用紙を送付し, 一定期間内に対象施設から返送頂き, 集計を行う。倫理委員会承認後, 対象施設に調査用紙を送付する。

データを記入した調査用紙は, 返信用封筒に入れて2022年5月までにデータセンターに郵送される。データセンターは, 受領した調査用紙をデータベース化し, 集計を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究は侵襲を伴わない, かつ, 介入を行わず, 研究に用いられる情報は匿名化されていることから, 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では個々の研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを要しておらず, 本研究においては行わない。

本研究の実施内容に関して, 該当施設でポスターの提示を行い公開する。

研究責任者が属する北里大学病院では本研究計画書の倫理審査を行う。ただし, 研究参加施設における倫理審査については, 既存資料の提供を行うのみでそれ以外には研究に直接関与しない場合には必ずしも要さないとされているので, 施設ごとの判断に従うものとする。

研究対象者の氏名, イニシャル, カルテIDは収集しない。各施設では, 番号などを用いて対応表を作成し, 各施設の規定に従って対応表を適切に管理し, 外部への提供は行わない。今回収集する情報は, 各実施施設において適切に対応表管理され, 匿名化された情報であり, 調査用紙送付先となるデータセンターは, 各実施施設のカルテ情報にアクセスすることはできず, 第三者が直接患者を識別できる情報は入手できない。

被験者の個人情報の取り扱いについては, 十分に注意を行い, 論文投稿や学会発表等では, 個人情報が特定されないようにする。また, 当該被験者より個人情報の開示の求めがあった場合は, すみやかに開示を行う。

\* 個人情報分担管理者: 北里大学病院 小児科学 奥田 雄介

C. 研究結果

2022年1月1日に各施設を受診している上記9疾患として, 423名の患者情報を収集し, これまでで延べ544名の患者登録を得た。昨年末時点が410名, 延べ487名であったため, 本年新たに57名の情報を新規に取得した。疾患毎の患者数は図-1を参照。

図-1 2021年末稀少疾患患者内訳

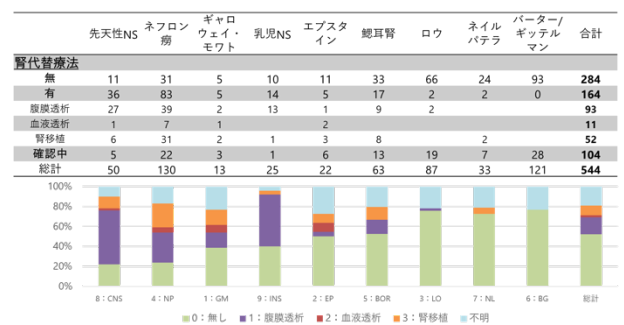
都道府県	調査年度	回収率	ギャロウェイ・モウト	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	鯉耳腎	バーター/ギッテルマン	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
全国	2018	77%	10	17	61	90	45	78	24	-	-	325
	2019	79%	12	19	73	97	52	94	29	-	-	376
	2020	78%	11	16	65	97	53	85	20	41	22	410
	2021	73%	10	16	64	109	45	87	23	46	23	423
	累計		13	22	87	130	63	121	33	50	25	544
	(2020年末)		13	20	82	112	60	106	31	41	22	487
	終診		2	7	13	18	11	15	7	3	2	78

1. 2021年末の腎予後

これまでの全544名の2021年末時点の腎予後は, 腎代替療法導入が164名 (30.1%) であった疾患毎の内訳は図-2参照。

初回腎代替療法選択としては, 腹膜透析93名, 血液透析11名, 先行的腎移植52名。最終腎予後としては腎移植後が123名であった。

図-2 疾患毎の腎予後



2. 2021年末の生命予後

これまでの全544名の2021年末時点の生命予後は, 死亡が4名 (0.7%) であった (図-3)。

図-3 疾患毎の生命予後

	ギャロウェイ・モウト	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	鯉耳腎	バーター/ギッテルマン	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
腎予後										
保存期	5	11	64	33	28	94	22	14	11	282
透析中	2		1	17				7	3	30
腎移植後	3	5	1	61	14		1	27	9	121
腎移植後/再導入				2						2
確認中	3	6	21	17	21	27	10	2	2	109
生命予後										
生存	10	17	68	112	50	92	27	48	23	447
死亡	1		1	1					1	4
確認中	2	5	18	17	13	29	6	2	1	93

3. 医療費助成受給状況

本年度調査対象420名の医療費助成 (小児慢性特定疾病, 指定難病) の受給状況は図-4のとおりであった。ネフロン癆での指定難病, 鯉耳腎症候群での小児慢性, という新規に認定された医療費助成取得による受給者増加が確認できた。ただ

し、この中には他の疾病名で受給（例、ギャロウエイ・モフト症候群の患者が「巣状分節性糸球体硬化症」で助成を取得）は含まれていない。

図-4 疾患毎の医療費助成受給状況

	回収率	ギャロウエイ・モフト	エプスタイン	ロウ	ネフロン病	聴覚器	バスター/ギッテルマン	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
2020	78%	11	16	65	97	53	85	20	41	22	410
小児慢性	-	1	23	44	-	41	3	33	15	160	
指定難病	2	7	-	3	-	3	-	-	15		
2021	73%	10	16	64	109	45	87	23	46	23	423
小児慢性	0	5	29	56	9	34	2	40	15	190	
指定難病	1	7	-	5	3	-	3	-	19		

\*該当疾患名での受給状況調査 (GMSの児が“FSGS”で小児慢性、BORの児が“hypo/dys”で小児慢性、などは除く)

#### D. 考察

研究班として、全国で診断および管理されている小児腎領域の希少・難治性疾患9疾患の現状を把握し、新規症例の収集および継続的な予後調査を更新できていると考える。

本研究で対象とした9疾患は、小児腎臓領域ではそれぞれが特徴的な重症疾患であるが、腎予後には疾患毎で大きな差があることが明らかとなった。また、生命予後は良好であり、このような重症かつ希少な疾患にも、適切な腎代替療法が提供できていることが示唆された。今後の課題として、これらの疾患の社会生活の向上および成人科への移行医療・成人期での医療費助成取得が挙げられる。

医療費助成受給率は必ずしも高くなく、今後、受給されていない症例の実態（他疾患名で取得できているのかいないのか、取得できていない事由）を明らかにする必要があると考えられた。

#### E. 結論

小児腎領域の稀少疾患の管理（特に腎予後ならびにQOL）を改善するために、各疾患の継続的な情報収集ならびに周知が必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Uemura O, Ishikura K, Kamei K, Hamada R, Yamamoto M, Gotoh Y, Fujita N, Sakai T, Sano T, Fushimi M, Iijima K. Comparison of inulin clearance with 2-h creatinine clearance in Japanese pediatric patients with renal disease: open-label phase 3 study of inulin. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Feb;26(2):132-139
- Ishiko S, Morisada N, Kondo A, Nagai S, Aoto Y, Okada E, Rossanti R, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Hamada R, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Nozu K. Clinical features of autosomal recessive polycystic kidney disease in the Japanese p

- population and analysis of splicing in PKHD1 gene for determination of phenotypes. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Feb;26(2):140-153
- Aoki Y, Satoh H, Hamasaki Y, Hamada R, Harada R, Hataya H, Ishikura K, Muramatsu M, Shishido S, Sakai K. Incidence of malignancy after pediatric kidney transplantation: a single-center experience over the past three decades in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Mar; 26(3): 294-302
- Sakakibara N, Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Juan Ye M, Ishiko S, Aoto Y, Hamada R, Okamoto N, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Morisada N. Comprehensive genetic analysis using next-generation sequencing for the diagnosis of nephronophthisis-related ciliopathies in the Japanese population. *J Hum Genet* 2022 Feb 9. doi: 10.1038/s10038-022-01020-5. Online ahead of print.
- Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatric Nephrology*. 2022 Jun, 37(6): 1215–1229
- Deki S, Hamada R, Mikami N, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Honda M, Hataya H. Half of children with IgA vasculitis-associated nephritis with nephrotic state spontaneously recover. *Nephrology (Carlton)*. 2022 Aug; 27(8): 681-689
- Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M. Urine alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio and beta 2-microglobulin-to-creatinine ratio for detecting CAKUT with kidney dysfunction in children. *Pediatric Nephrol*. 2022 May 19. doi: 10.1007/s00467-022-05577-3. Online ahead of print.
- Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y, Ninchoji T, Yamamura T, Machida H, Shima Y, Tanaka R, Kaito H, Araki Y, Morohashi T, Kumagai N, Gotoh Y, Ikezumi Y, Kubota T, Kamei K, Fujita N, Ohtsuka Y, Okamoto T, Yamada T, Tanaka E, Shimizu M, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Nozu K, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Feb; 33(2): 401-419
- Mikami N, Hamada R, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Honda M, Hataya H. Factors related to ultrafiltration volume with icodextrin dialysate use in children. *Pediatric Nephrol*. 2022 Sep 2. doi: 10.1007/s00467-022-05720-0. Online ahead of print.

10. Terano C, Hamada R, Tatsuno I, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Kaneko T, Ito S, Honda M, Ishikura K: Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. *PLoS One*. 2022 Jul 8;17(7):e0270796.
2. 学会発表
- 濱田陸, 幡谷浩史. 腎性尿崩症. 第125回日本小児科学会, 福島(現地開催+LIVE配信), 2022年4月15~17日
  - 矢田部玲子, 白根正一郎, 三上直朗, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱田陸, 山上夏矢子, 馬場信太郎, 小保内俊雅, 本田雅敬. 腎血管性高血圧に合併した末梢性顔面神経麻痺の4歳男児例. 第125回日本小児科学会, 福島(現地開催+LIVE配信), 2022年4月15~17日
  - 赤峰敬治, 濱田陸, 桐野泰造, 佐々木恵吾, 影山あさ子, 本田堯, 白根正一郎, 三上直朗, 原田涼子, 峯岸英博, 松井基浩, 鈴木喬悟, 湯坐有希, 幡谷浩史. リウマチ性疾患が疑われ, 悪性腫瘍と診断した3例の検討. 第125回日本小児科学会, 福島(現地開催+LIVE配信), 2022年4月15~17日
  - 木内歌穂, 井口智洋, 濱田陸, 幡谷浩史, 高橋孝雄. 入院診療の一部を外来管理に変更した小児特発性ネフローゼ症候群の2例. 第125回日本小児科学会, 福島(現地開催+LIVE配信), 2022年4月15~17日
  - 奥田雄介, 原田涼子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司. 慢性腎臓病(CKD). 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 濱田陸, 幡谷浩史. 小児腹膜透析レジストリー. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 濱田陸. 実臨床における非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)への長期作用型抗C5抗体製剤(ラブリズマブ)の有効性と安全性. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 本田堯, 濱田陸, 佐々木恵吾, 桐野泰造, 清水歩美, 影山あさ子, 白根正一郎, 三上直朗, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 若年腎疾患患者の免疫抑制薬使用下でのSARS-CoV-2ワクチン接種による抗体獲得状況の検討. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 寺野千香子, 濱田陸, 中西浩一, 石倉健司. 小児重症紫斑病性腎炎二次調査研究—紫斑病性腎炎発症時年齢と腎生検までの期間は腎予後予測因子である— 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 橋本伸弘, 三上直朗, 濱田陸, 佐々木恵吾, 桐野泰造, 清水歩美, 白根正一郎, 影山あさ子, 本田堯, 原田涼子, 槇殿文香理, 常松健一郎, 河野達夫, 本田雅敬, 幡谷浩史. 急性巣状細菌性腎炎に類似する腹部造影CT所見を呈した急性尿細管間質性腎炎の7歳女児例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 三上直朗, 濱田陸, 佐々木恵吾, 桐野泰造, 清水歩美, 影山あさ子, 本田堯, 白根正一郎, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群における輸血要否予測因子: 血清尿素窒素値とその変化率の重要性. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 佐々木恵吾, 濱田陸, 桐野泰造, 影山あさ子, 本田堯, 白根正一郎, 三上直朗, 赤峰敬治, 原田涼子, 湯坐有希, 松岡健太郎, 緒方謙太郎, 本田雅敬, 幡谷浩史. 造血幹細胞移植より10年経過後に慢性移植片対宿主病による腎障害を疑った1例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 森澤和美, 高橋努, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田堯, 三上直朗, 松岡健太郎, 緒方謙太郎, 山中真理子, 小原健太郎, 橋口明典, 本田雅敬. 無症候性血尿で経過観察中にSARS-CoV-2ワクチンによる肉眼的血尿を伴いIgA腎症と診断した2例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 桐野泰造, 本田堯, 三上直朗, 佐々木恵吾, 清水歩美, 影山あさ子, 白根正一郎, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱田陸, 本田雅敬, 松岡健太郎, 緒方謙太郎, 幡谷浩史. ヒトパピローマウイルスワクチン(ガーダシル®)接種後に急性尿細管間質性腎炎を発症し, anergyの合併からTINU症候群を疑った一例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 篠原嶺, 吉田真, 野津寛大, 濱田陸, 幡谷浩史. 重度脱水の入院から学校復帰に時間を要したGitelman症候群の10歳男児. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 鈴木惟子, 井口智洋, 和田未来, 佐藤公則, 西健太郎, 四家達彦, 濱田陸, 幡谷浩史. 発熱・川崎病様症状の出現後早期に腎機能障害を認めたYersinia pseudotuberculosis感染症の乳児例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
  - 濱田陸, 幡谷浩史. 小児期ネフローゼ症候群の治療戦略と移行期医療. 第65回日本腎臓学会, 神戸, 2022年6月10日~12日
  - Okuda Y, Hamasaki Y, Okutsu M, Hamada R, Kaneko T, Ishikura K. Height trajectory during the pretransplant period in children with Nephronophthisis. 第65回日本腎臓学会, 神戸, 2022年6月10日~12日
  - 坂井智行, 野村康之, 一岡聡子, 増田俊樹, 山本かずな, 澤井俊宏, 後藤芳光, 濱田陸, 本田雅敬. 小学校学校検尿では尿βミクログロブリン上昇例を適切に検出できない. 第65回日本腎臓学会, 神戸, 2022年6月10日~12日
  - 本田堯, 濱田陸, 三上直朗, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 若年特発性ネフローゼ症候群(INS)患者におけるSARS-Co

V-2ワクチン接種と再発の検討. 第65回日本腎臓学会, 神戸, 2022年6月10日~12日

21. 濱田陸, 幡谷浩史. 「小児における補体介在性TMA (atypical HUS) の診断と治療の整理」 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022年12月8~9日
22. 三上直朗, 濱田陸, 原田涼子, 橋本伸弘, 中崎公隆, 佐々木恵吾, 清水歩美, 白根正一郎, 赤峰敬治, 本田雅敬, 松岡大輔, 稲垣徹史, 佐藤裕之, 野津寛大, 幡谷浩史. Pierson 症候群重症例では嚥下障害の評価が重要である. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022年12月8~9日
23. 三浦健一郎, 安藤太郎, 平澤恭子, 張田豊, 濱田陸, 石倉健司, 服部元史. Lowe 症候群の中樞神経症状、眼症状、ADL に関する調査. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022年12月8~9日
24. 赤峰敬治, 濱田陸, 橋本伸弘, 中崎公隆, 桐野泰造, 佐々木恵吾, 清水歩美, 白根正一郎, 三上直朗, 原田涼子, 野田英一郎, 幡谷浩史. 全身型・若年性特発性関節炎に後部ぶどう膜炎による両眼漿液性網膜剥離を合併した1例. 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 新潟, 2022年10月14~16日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

小児特発性ネフローゼ症候群の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及に関する研究

研究分担者 郭 義胤 福岡市立こども病院 腎疾患科 科長

#### 研究要旨

##### 【研究目的】

小児特発性ネフローゼ症候群診療の①レジストリ構築と、②難治性症例に対する新規薬剤の診療ガイドラインへの掲載（補遺作成）。

##### 【研究方法】

小児難治性腎疾患治療研究会を中心とした小児ネフローゼ症候群の疫学研究 JP-SHINE study によるレジストリ構築計画のプロトコールの検討会議に参加した。「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」（以下 NS-GL2020）の補遺作成に関して他のメンバーとともに検討した。

##### 【結果】

- ①小児特発性ネフローゼ症候群レジストリのプロトコールを作成した。
- ②NS-GL2020 の補遺を作成し学会ホームページ上に公開した。

##### 【考察】

小児特発性ネフローゼ症候群のレジストリ構築は同症候群の本邦の疫学をより詳細に分析するだけでなく、今後の治療の進歩の基礎となる重要な研究である。また民族的な差違が注目されている本症候群の発症機序解明にも有用と推測されその構築が果たす貢献は大きい。ミコフェノール酸モフェチルは難治性ネフローゼ症候群の治療に大きな役割を果たす薬剤であり、その普及に NS-GL2020 に掲載される意義は大きい。

##### 【結論】

小児ネフローゼ症候群の疫学の解明と診療の進歩に尽力している。

#### A. 研究目的

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・普及・啓発・改訂、②Webの作成、③診療可能な病院リストの作成、④患者さん向け資料の作成、などを行い、対象疾患に関する情報や研究成果を患者及び国民に広く普及することを目的とする本研究班の中で、小児特発性ネフローゼ症候群を対象としてレジストリ構築を介したより詳細な疫学の解明と今後の診療基盤の構築、ならびに診療ガイドラインの補遺作成などによるさらなる充実を目的とする。

#### B. 研究方法

小児難治性腎疾患治療研究会を中心とした小児ネフローゼ症候群の疫学研究 JP-SHINE study によるレジストリ構築計画のプロトコールの検討会議に参加した。ミコフェノール酸モフェチル（以下MMF）が難治性ネフローゼ症候群の治療に有効であるというエビデンスを得て、「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」（以下NS-GL2020）の補遺作成に関して他のメンバーとともに検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

#### C. 研究結果

- ①小児特発性ネフローゼ症候群レジストリのプロ

トコールを作成し、現在コア施設の倫理委員会で審査を受けている。

②NS-GL2020の補遺を作成（資料a）し、2022年10月に小児腎臓病学会ホームページ上に公開した。また、補遺の英訳を2022年11月に作成（資料b）した。

#### D. 考察

小児特発性ネフローゼ症候群の臨床的特徴は従来詳細に研究されてきたが、近年民族的遺伝学的に差違があることが判明し、民族毎の特徴を明らかにすることが要望されている。レジストリ構築は同症候群の本邦の疫学をより詳細に分析するだけでなく、治療の進歩の基礎となる重要な研究である。また民族的な差違が注目されている本症候群の発症機序解明にも有用と推測されその構築が果たす貢献は大きい。また、MMFは難治性ネフローゼ症候群の治療に大きな役割を果たす薬剤であり、その薬効の理解と普及にNS-GL2020に掲載される意義は大きく、今後も治療の進歩に伴う診療ガイドラインの充実は大きな意義を有する。

#### E. 結論

レジストリ構築と診療ガイドラインの充実を通して、小児ネフローゼ症候群の疫学の解明と基盤作成ならびに診療の均霑化と進歩に尽力している。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kurokawa M, Maehara K, Kaku Y, Honjo S. Necessity and choice of therapy for Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1) doi: 10.1111/ped.15282.

Maehara K, Kurokawa M, Tezuka, J, Lee, S, Kaku Y. Plastic bronchitis in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Int.* 2022 Jan; 64(1): e15015

郭義胤. 低 Na 血症, 高 Na 血症は急速に補正してはいけないのか? 小児科診療 controversy, pp361-368 中外医学社, 2022

### 2. 学会発表

郭義胤. 小児の腎臓病診療: 特発性ネフローゼを中心に. 福岡大学小児科クリニカルカンファレンス、福岡、2022.11.21

郭義胤. 乳幼児の腎増病～発見と管理のコツ～. 福岡市令和4年度保育園・幼稚園医研修会、2022.12.20 (オンデマンド) 福岡

中尾慎吾、前原健二、郭義胤, COVID-19 流行前後の当院におけるネフローゼ症候群再発頻度の比較検討. 第516回日本小児科学会福岡地方会例会 2022.3.12 福岡

中尾慎吾 前原健二 郭義胤. 難治性紫斑病性腎炎と免疫抑制剤による追加治療. 第1回九州沖縄小児腎臨床懇話会 2022.4.23 福岡 (web)

黒川麻里、西村真直、武市実奈、中尾慎吾、前原健二、岩屋友香、西山慶、岡部安博、久野敏、松岡健太郎、野津寛大、郭義胤. Wilms 腫瘍を危惧し予防的腎摘出を行った *WT1 exon10* のミスセンス変異を持つ FSGS の男児例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会 2022.5.27-28 沖縄 (web)

前原健二、中尾慎吾、郭義胤, 小児期発症膜性腎症における臨床的特徴. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会 2022.5.27-28 沖縄 (web)

中尾慎吾、前原健二、郭義胤. COVID-19 流行前後の当院におけるネフローゼ症候群再発頻度の比較検討. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会 2022.5.27-28 沖縄 (web)

渡辺ゆか、郭義胤、中尾慎吾. リツキシマブ治療後の長期予後～難治性頻回再発型ネフローゼ症候群に対する当科の経験～. 第24回福岡小児腎疾患研究会 2022.11.12 福岡

中尾慎吾、渡辺ゆか、郭義胤. 難治性紫斑病性腎炎とシクロスポリンによる追加治療. 第52回日本腎臓学会西部学術集会 2022.11.18 熊本

## 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



厚生科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ロウ症候群の医療水準の向上、診断基準、診療ガイドの整備と普及に関する研究

研究分担者	三浦 健一郎	東京女子医科大学	医学部	准教授
研究協力者	服部 元史	東京女子医科大学	医学部	教授
研究協力者	安藤 太郎	東京女子医科大学	医学部	助教
研究協力者	平澤 恭子	東京女子医科大学	医学部	臨床教授

研究要旨

【研究目的】

ロウ症候群の成人後も含めた腎機能の長期予後を明らかにすることと、中枢神経症状と遺伝子変異との関連性を解析することを目的とする。

【研究方法】

全国調査で集積された 54 例を対象に腎機能、中枢神経症状を含む臨床像と遺伝子変異との関連性を解析した。

【結果】

推定糸球体濾過量(eGFR)は 10 歳以降で急速な低下傾向を示した。20 歳以上の例では 79%が慢性腎臓病ステージ G4-5 を呈した。多変量解析では最終観察時の eGFR は年齢のみと相関した。中枢神経症状の情報が得られた 24 例の解析では、OCRL 遺伝子の短縮型変異または広範囲欠失の例でそれ以外の遺伝子変異例よりも独歩獲得が遅く、視力障害が強かった。

【考察】

ロウ症候群の腎機能の推移の検討はこれまで小児例に限定されていたが、本研究で成人後の腎機能が明らかとなった。また、中枢神経症状、眼症状の詳細と遺伝子変異との関連性を初めて明らかにした。

【結論】

ロウ症候群の成人後も含めた腎機能予後、および中枢神経症状と遺伝子変異との関連性を明らかにした。

A. 研究目的

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。成人期を含めた長期予後や中枢神経症状と遺伝子変異との関連性は明らかになっていない。本研究では、成人後の腎機能の推移を含めた長期の臨床像と中枢神経症状の詳細を解析する。またその結果をもとに、診療ガイド作成および診療体制の整備を進める。

B. 研究方法

平成27～28年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「尿管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）」および「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）」の全国調査で集積された54例における臨床像と遺伝子変異を解析する。また、中枢神経症状、眼症状、ADL (Barthel index)に関するアンケート調査を行う。

（倫理面への配慮）

全国調査、遺伝子解析、中枢神経症状調査について、それぞれ東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得た（承認番号5059、380B、2021-0017）。

C. 研究結果

1. 成人期を含めた腎機能の解析

最終観察時の推定糸球体濾過量 (eGFR) と年齢は強い負の相関を認めた ( $r = -0.83$ ,  $p < 0.0001$ )。20歳以上の例では19例中15例 (79%) が慢性腎臓病 (CKD) ステージG4-5を呈した。8例が末期腎不全 (CKDステージG5または腎代替療法導入) に至り、うち2例が腎代替療法を導入された (血液透析1例、腎移植1例)。各症例の経時的なeGFRをプロットしたところ、eGFRは10歳以降で急速に低下傾向となった (図1)。20歳以降でeGFRの低下速度が緩やかになったが、末期腎不全に至った例が脱落する影響を考慮する必要がある。重回帰分析では、年齢のみが最終観察時のeGFRに関連し、腎石灰化とeGFRに有意な関連はなかった。遺伝子変異の種類 (短縮型または広範囲欠失とそれ以外の変異) や変異ドメインと最終観察時eGFRに有意な関連はなかった。



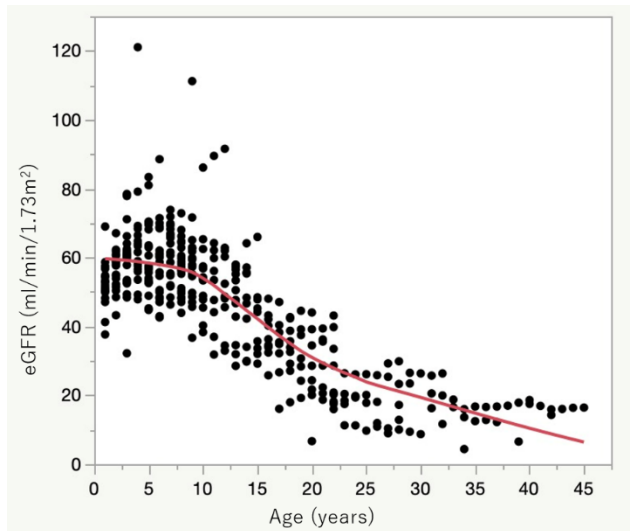


図1 eGFRの経時的推移 (loess regression analysis)。10歳以降でeGFRの急速な低下傾向がみられた。

## 2. 中枢神経症状、眼症状、ADL

中枢神経症状、視力、ADLの情報が得られた24例で解析した。

### (1) 中枢神経症状

遺伝子変異の種類ごとの神経発達および中枢神経症状を表1に示す。独歩獲得の中央値は33か月で、16例中11例(69%)が72か月(6歳)未満で独歩を獲得した。OCRL遺伝子の短縮型変異または広範囲欠失の例はそれ以外の変異例に比べて独歩獲得が遅い傾向にあった。自傷行為、攻撃的行為、常同行動などの行動異常を71%に認め、てんかんを29%に認めた。

### (2) 眼症状

白内障は全例(24例中24例)に、緑内障は30%(20例中6例)に認めた。63%(19例中12例)が視力0.3未満であった。OCRL遺伝子の短縮型変異または視力0.3未満は広範囲欠失の例では100%(7例中7例)であったのに対し、他の変異では29%(7例中2例)であった。

### (3) ADL

10歳以上の17例で検討した。Barthel indexの中央値は50点(四分位範囲20-70点)で、ADL自立(85点以上)は24%(17例中4例)であった。

表1 遺伝子変異の種類別にみた神経発達および中枢神経症状

	全体 n=24	OCRL遺伝子解析施行例 n=17	
		短縮型or広 範囲欠失 n=9	他の変異 n=8
発達(月)			
頸定	9.5(6.0-12)	11 (8.3-12)	6.5(5.3-9.3)
座位	19 (12-22)	22 (14-23)	15 (9-19)

独歩	33 (29-53)	72 (63-91)	30 (26-32)
一語文	28 (18-48)	36 (28-67)	28 (18-48)
二語文	57 (44-75)	72 (69-78)	48 (35-75)
行動異常	17/24(71%)	6/9 (67%)	7/8 (88%)
熱性痙攣	7/24 (29%)	3/9 (33%)	3/8 (38%)
てんかん	7/24 (29%)	3/9 (33%)	3/8 (38%)

データは中央値(四分位範囲)または頻度(%)

## D. 考察

ロウ症候群において、成人を含むeGFRの推移について初めて解析した。20歳以上では約8割の症例がCKDステージG4-5に至っており、成人後高率に末期腎不全に至る実態が示された。小児領域では遺伝子変異の種類や腎石灰化とeGFRには明らかな関連がないと報告されているが、本検討でも同様であった。

中枢神経症状やADLについての詳細な解析はこれまでされておらず、本研究でその概要を明らかにした。遺伝子変異の種類と神経発達および視力障害が関連する可能性が示唆されたが、症例数が少なく、今後の検討を要する。ADLが自立した患者は少なく、公的支援の重要性が認識された。

## E. 結論

成人期も含めた腎機能予後、中枢神経症状、眼症状、ADLの実態と遺伝子変異との関連性を解析した。これらの結果をもとに、診療体制の整備および診療ガイドの作成を進める必要がある。

## F. 健康危険情報

該当せず

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. [Miura K](#), Kaneko N, Hashimoto T, Ishizuka K, Shirai Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Kanda S, Harita Y, Yamamoto T, Hattori M. Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2023;38:417-429.
2. [Miura K](#), Hattori M, Iwano M, Okamoto T, Hamasaki Y, Gotoh Y, Nishiyama K, Fujinaga S, Hisano M, Hirano D, Narita I. Medical and psychosocial outcomes in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2023 Feb 18. doi: 10.1007/s10157-023-02327-z. Online ahead of print.
3. [Miura K](#), Hattori M, Iwano M, Inoue E, Gotoh Y, Okamoto T, Nishiyama K, Hirano D, Nishimura K, Narita I. Depression and

- health-related quality of life in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2023 Feb 25. doi: 10.1007/s10157-023-02330-4. Online ahead of print.
4. Hunley TE, Hidalgo G, Ng KH, Shirai Y, Miura K, Beng HM, Wu Q, Hattori M, Smoyer WE. Pioglitazone enhances proteinuria reduction in complicated pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2023;38:1127-1138.
  5. Takizawa K, Ueda K, Sekiguchi M, Nakano E, Nishimura T, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Hattori M, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hisano M, Omori T, Okamoto T, Kitayama H, Fujita N, Kuramochi H, Ichiki T, Oka A, Harita Y. Urinary extracellular vesicles signature for diagnosis of kidney disease. *iScience* 2022;25:105416.
  6. Shirai Y, Miura K, Ike T, Sasaki K, Ishizuka K, Horita S, Taneda S, Hirano D, Honda K, Yamaguchi Y, Masaki T, Hattori M. Cumulative dialytic glucose exposure is a risk factor for peritoneal fibrosis and angiogenesis in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis using neutral-pH fluids. *Kidney Int Rep* 2022;7:2431-2445.
  7. Miura K, Ando T, Kanda S, Hashimoto T, Kaneko N, Ishizuka K, Hamada R, Hataya H, Hotta K, Gotoh Y, Nishiyama K, Hamasaki Y, Shishido S, Fujita N, Hattori M. Response to steroid and immunosuppressive therapies may predict post-transplant recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant* 2022;26:e14103.
  8. Hattori M, Shirai Y, Kanda S, Ishizuka K, Kaneko N, Ando T, Eguchi M, Miura K. Circulating nephrin autoantibodies and posttransplant recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2022;22:2478-2480.
  9. Ban H, Miura K, Hattori M. Bickerstaff brainstem encephalitis treated using selective plasma exchange owing to anaphylaxis attributed to fresh frozen plasma: A case report. *Ther Apher Dial* 2022;26:548-549.
  10. Motoyoshi Y, Yabuuchi T, Miura K, Hattori M, Kiyohara K. A case of Dent disease type 2 with large deletion of OCRL diagnosed after close examination of a school urinary test. *CEN Case Rep* 2022;11:366-370.
  11. Shirai Y, Miura K, Nakamura-Utsunomiya A, Ishizuka K, Hattori M, Hattori M. Analysis of water and electrolyte imbalance in a patient with adipsic hyponatremia associated with subfornical organ-targeting antibody. *CEN Case Rep* 2022;11:110-115.
  12. Ban H, Miura K, Tomoeda R, Hirai K, Hattori M. Acute kidney injury due to ammonium acid urate stones in a patient with adenovirus gastroenteritis: a case report. *BMC Urol* 2022;22:5.
  13. Ikeyama S, Kanda S, Sakamoto S, Sakoda A, Miura K, Yoneda R, Nogi A, Arijii S, Shimoda M, Ono M, Kanda S, Yokoyama S, Takahashi K, Yokoyama Y, Hattori M. A case of early onset cystinuria in a 4-month-old girl. *CEN Case Rep* 2022;11:216-219.
  14. Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, Shikida Y, Shimazu K, Ishikawa E, Uchiyama K, Kataoka H, Kawano H, Kurashige M, Sato M, Suwabe T, Nakatani S, Otsuka T, Kai H, Katayama K, Makabe S, Manabe S, Shimabukuro W, Nakanishi K, Nishio S, Hattanda F, Hanaoka K, Miura K, Hayashi H, Hoshino J, Tsuchiya K, Mochizuki T, Horie S, Narita I, Muto S. Cystic kidney diseases that require a differential diagnosis from autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *J Clin Med* 2022;11:6528.
2. 学会発表
    - 1) 三浦健一郎、安藤太郎、平澤恭子、張田豊、濱田陸、石倉健司、服部元史. Lowe 症候群の中樞神経症状、眼症状、ADL に関する調査. 第 43 回日本小児腎不全学会学術集会, 2022 年 12 月 8 日, 東京
  - 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

厚生科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

小児腎領域の難病の移行期医療体制の整備に関する研究

	研究分担者	竹内 康雄	北里大学 医学部 教授
研究協力者	昆 伸也	北里大学・医学部・助教	
研究協力者	幡谷 浩史	地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立小児総合医療センター 総合診療科/腎臓・リウマチ膠原病科 部長	
研究協力者	寺野千香子	あいち小児保健医療総合センター 腎臓科 医員	
研究協力者	本田 雅敬	東京都立病院機構 教育・研究推進センター 顧問	
研究協力者	奥田 雄介	北里大学 医学部 助教	
研究協力者	平田陽一郎	北里大学 医学部 准教授	
研究協力者	野々田 豊	北里大学 医学部 准教授	
研究協力者	高橋 遼	北里大学 医学部腎臓内科学 助教	
研究協力者	大塚 香	北里大学病院 看護部 小児看護専門看護師	
研究協力者	井上 三奈	地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立小児総合医療センター 看護部	
研究協力者	西田 幹子	地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立小児総合医療センター 看護部	

研究要旨

【研究目的】

小児腎領域の難病患者の成人移行に対して、小児診療科と成人診療科が連携する体制、治療と生活（進学/就労/結婚/出産など）の両立を支援する体制を確立する。

【研究方法】

神奈川県での移行医療体制を確立するため、北里大学病院をモデルケースとする。小児腎疾患の移行プログラムを東京都立小児総合医療センターと連携して作成する。また、セミナー開催やホームページ作成を通して移行医療の普及啓発活動を行う。

【結果】

北里大学病院移行期プログラムを多職種で連携して作成し、移行期プログラムを用いた介入を開始した。また、小児科・腎臓内科と合同カンファレンスを定期開催し、個別症例の治療経過や移行に際しての問題点の情報共有を行った。普及啓発活動として、かながわ移行期医療支援センター研修会の参加、支援センター事務局へ北里大学病院内の取り組みについて説明し、連携確認を行った。また、プライマル看護学の雑誌に執筆を行った。

【考察】

今後は移行プログラムの介入症例の拡大や、治療と生活の両立を支援する体制の確立を行う必要がある。さらには、神奈川県での移行医療体制の確立を目指していく必要がある。

【結論】

患者が子どもから大人になることで生じる心や体の変化（思春期など）、環境の変化（進学/就職/結婚/出産など）に合わせた治療への自主的な取り組みを多職種で支援するシステムを構築でき、患者ならびに保護者への介入を開始した。今後は介入数を増やし、移行支援体制の確立を目指す。

A. 研究目的

小児腎領域の難病患者の成人移行に対して、小児診療科と成人診療科が連携する体制、治療と生活（進学/就労/結婚/出産など）の両立を支援する体制を確立する。

B. 研究方法

神奈川県での移行医療体制を確立するため、北里大学病院をモデルケースとする。小児腎疾患の移行プログラムを地方独立行政法人東京都立病院機

構東京都立小児総合医療センターと連携して作成する。作成にあたっては、北里大学病院内に小児科医、腎臓内科医、看護師、ソーシャルワーカーを構成メンバーとする移行ワーキンググループを設置する。移行医療の普及啓発活動として、セミナーの開催やホームページを作成する。

（倫理面への配慮）

研究は診療体制の確立であり、介入研究や新規の疫学調査は含まないので倫理委員会に申請の必要

はない。

### C. 研究結果

令和2年度に北里大学病院移行期プログラムを作成した。また、移行期プログラム内で使用する移行チェックリスト(患者用/保護者用)、移行サマリーも併せて作成した。移行チェックリストは、患者が自身の疾患について正しい理解を持って、将来の生活(進学/就労/結婚/出産など)をイメージし、自立/自律が出来ているかなどを確認する項目で構成されている。移行サマリーは、医師が作成する診療情報提供書とは別に患者自身で記載し、自分の疾患についての理解を深めて成人診療科受診に繋げるものである。作成した移行期プログラムを用いて、患者ならびに保護者への介入を開始した。また、小児科・腎臓内科と合同カンファレンスを定期開催し、個別症例の治療経過や移行に際しての問題点の情報共有を行った。普及啓発活動として、かながわ移行期医療支援センター研修会の参加、支援センター事務局へ北里大学病院内の取り組みについて説明し、連携確認を行った。また、プライマル看護学の雑誌に執筆を行った。

### D. 考察

令和2年度に北里大学病院の移行期プログラムを作成し、本年度からプログラムを用いて患者ならびに保護者への介入を開始した。今後は移行プログラムの介入症例の拡大や、治療と生活の両立を支援する体制の確立を行う必要がある。さらには、神奈川県での移行医療体制の確立を目指していく必要がある。

### E. 結論

患者が子どもから大人になることで生じる心や体の変化(思春期など)、環境の変化(進学/就職/結婚/出産など)に合わせた治療への自主的な取り組みを多職種で支援するシステムを構築でき、患者ならびに保護者への介入を開始した。今後は介入数を増やし、移行支援体制の確立を目指す。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Nagako Kawashima, Shokichi Naito, Hisatoshi Hanamatsu, Masaki Nagane, Yasuo Takeuchi, Jun-Ichi Furukawa, Norimasa Iwasaki, Tadashi Yamashita, Ken-Ichi Nakayama. Glycosphingolipid GM3 prevents albuminuria and podocytopathy induced by anti-nephrin antibody. Sci Rep. 2022 Sep 26;12(1):16058.
2. Takahashi H, Sano T, Kawamura S, Sano K, Miyasaka R, Yamazaki T, Sakakibara M, Abe T, Hashimoto K, Nagaoka M, Kamata M, Naito S, Aoyama T, Moriya

R, Takeuchi Y. Long-term clinical course of immunotactoid glomerulopathy complicated with diffuse large B-cell lymphoma. CEN Case Rep. 2022 May;11(2):184-190.

3. Shokichi Naito, Nagako Kawashima, Daisuke Ishii, Tetsuo Fujita, Masatsugu Iwamura, Yasuo Takeuchi. Decreased GM3 correlates with proteinuria in minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Clinical and experimental nephrology. 2022 Nov;26(11):1078-1085.
4. 竹内 和博, 和田 幸寛, 内田 満美子, 鎌田 貢壽, 竹内 康雄. Clostridium perfringensによる気腫性胆嚢炎と仮性大動脈瘤を伴う感染性大動脈炎を発症し, PMX-DHPと血管内ステントグラフト挿入で救命し得た免疫抑制下高齢維持透析患者の1例. 日本透析医学会雑誌(1340-3451)56巻1号 Page11-17(2023.01).
5. 阿部 哲也, 竹内 康雄. 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】各種病態にみられる腎障害 造血管器疾患 POEMS症候群(解説). 日本臨床(0047-1852)別冊腎臓症候群III Page86-89(2022.10).

### 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

【研究目的】

小児腎領域の希少/難病診療の実態を明らかにし、各種ガイドライン等の活用に関する周知，普及・啓発活動を行うことで、診断から治療・患者支援までの医療体制を構築し、地域や職種の隔たりなく情報にアクセスできる環境整備を目標とする。

【研究方法】①小児腎臓病セミナーを各地域持ち回り式で開催し、アンケートにより実地医家のニーズと各種知見の普及状況を調査する。②モデル地区での医療機関・自治体や公的機関における腎難病診療の支援体制の整備状況をフィードバックする。

【結果】①小児腎難病についてのガイドラインの認知度は90%を超えていたが、実際の使用は63-94%と幅がみられた。また、小児腎疾患に関わる検査のうち、地域の診療上の課題として、腎生検があげられた。②各自治体に難病診療連携コーディネーターの配置が完了されていた。

【考察】小児腎臓疾患について発行されている最新のガイドラインや手引きは、疾患頻度により実際の使用頻度に差があるものの、普く認知されており、希少・難治疾患の診断や治療方法の標準化に関し必要度が高く、診療の未経験を補う位置付けにもなっていると考えられた。各地での腎生検診断の現状においては、自施設で処理から病理診断まで完結されていることが多かったが、検体処理から診断まで自施設内で行われ、病理診断において専門の病理医や検討会が不足している現状があきらかとなった。小児症例が限局化する傾向にあり、継続的な教育や情報共有による国内での小児腎診療の均霑化を望む意見が多かった。また、患児の支援の基盤となる難病診療連携コーディネーターは、難病診療カウンセラーと兼務例が多く、職務が多岐にわたっていた。小児腎難病や希少疾患の理解を深める働きかけが継続して必要と思われ、小児の成長に伴う継続した支援に対するニーズを生かし、自立支援や小児期以降の支援体制への移行をよりよいものとするため、地域支援協議会や自立支援員とも情報を共有することが望まれた。

【結論】小児希少・難治性腎疾患については、継続的な知見の普及と、患児本人やケアラーと医療と保健福祉が連携し、よりニーズにあったシステムに整備していくことが必要である。

A.研究目的

小児希少難治性腎疾患をもつ子ども達が、疾患をもちながら成長し、個々の充実した生活を送るために、適正な診断と治療、成育に沿った支援や環境が必要となる。

医療側としては、国内の小児腎臓医、小児科医・腎臓科医に疾患についての知識を広め、診療体制や制度の現状についての情報を共有する。検出と診断については、各種健診システムから診断までの確実なフローの整備、診断基準や診断技術の普及と定着、全国の実態調査や研究結果のフィードバック、「治療・管理・フォローアップ」については、小児のCKDステージに基づいた医療の提供、各疾患研究による治療法進歩、適応薬剤の拡大などが必要である。

COVID-19 流行による移動制限のある状況下においてはWEB利用が一般化し、小児人口が少ない遠隔の地域の一般診療医や若手の医師からのアクセスが容易となっていたため、定期開催とし、継続的な知識と診療技術向上の機会を増やすことを目

指した。また、医療/支援体制へのフィードバックを行なうため、セミナー開催は地域持ち回りとし、各地域での小児腎疾患診療に関わる問題点や現状をテーマとして抽出し検討することとした。

難病診療体制は全国に整備されつつあるが、小児腎疾患における、多職種によるサポート・自立支援やトランジションをふくむ長期フォローアップシステム・患者会へのバックアップ・行政との連携体制等の実態を調査し、患児自身や周囲の人々のニーズを生かすシステムとする。

B.研究方法

①国内の小児腎疾患難病や希少疾患について、各地持ち回り各地持ち回り式の定時セミナーを開催し、事前事後アンケートを行なう。

②モデル地区を中心に、医療施設や自治体による支援システムなどを把握する。

(倫理面への配慮)

当研究班主催のセミナーにおける無記名で個人の特定されないアンケート内容を参考に行っている。

C.研究結果

①COVID-19 流行下で移動制限があり、小児腎臓病セミナーはWEB開催となったが、プログラム立案と開催に関しては持ち廻り制を継続し、地域での小児腎臓難病診療における問題点を抽出した。WEBであったことから地域内・外から82名の参加が得られた。参加者は、卒後16年以上51%、卒後6-10年、11-15年が各20.4%、1-5年は8.2%で、63%が腎臓専門医取得者であった。小児腎疾患診療の経験が深い小児科医の参加が多かったが、セミナーの難易度やプログラム構成は、適切(96%)で良い・大変良い(96%)で、セミナーによる小児腎疾患に関する理解が深まったとの回答を全員から得ており、稀少難治性疾患については、継続的な学習機会が必要とされている状況が考えられた。ギャロウェイ・モト症候群については、事前アンケートでは診療経験は30%にとどまっていたが、セミナー参加により疾患の認知が得られたと考えられる。

なお、本研究班メンバーが作成または改正に携わった小児腎臓病学会編集のガイドラインと診療手引き：「低形成腎・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」「アルポート症候群診療ガイドライン2017」「小児慢性腎臓病(CKD)：小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き」「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020」については、いずれも9割を超え周知されていた。実際の診療での利用率は、アルポート症候群で63.3%、小児特発性ネフローゼ症候群で94%で、疾患患者数を反映していた。診療ガイドライン/手引きは、本邦での小児腎疾患診療上、信頼性たかく必携とされ、広く認識されていると思われた。

地域の小児腎疾患診療上の課題については、全国の小児腎生検施行施設実態調査と新潟県・岡山県の病理診断システムの現状が示された。ほとんどの施設で、採取から検体の保存までを自科で、固定や包埋処理・染色は自施設病理部で行なわれていた。病理診断まで自施設内で完結している反面、外部からの評価がないことから、設備や染色のクオリティ維持に不安をもつ意見があった。腎病理検討会が定期的に行われている施設は約4割で、小児科医・小児腎臓医のみで行われている状況にあった。なお、小児の腎組織を評価できる病理医の減少により、多面的な評価や診断の精度の低下など、小児特有の腎疾患の診断システムの縮小を危惧する意見が、特に地方から多かった。小児腎疾患の診断の専門性・正確性や迅速性の維持・向上のためには、国内症例を集めて評価検討を行う学術的な機会を設けることも今後必要と思われる。

日本の少子化や研修システムの変化により、診療経験の不足や知識習得の機会の減少や局在化が予

想されていることから、小児腎疾患と稀少/難治性腎疾患の診断には、継続的な学習機会を持つことや、遠隔病理診断や検討会など多面的な診断システムや情報共有が必要とされている。

なお、セミナー時アンケートで集まった意見では、腎外合併症が複合している先天性症候群の主治医機能や移行医療についての問題があげられた。特に、精神運動発達遅滞のある症例についてはカウンターパートとなる成人科がなく、いざ入院が必要となった場合に困難が生じることがある。患者に併走しアドボカシー的存在としての自立支援員や難病診療連携コーディネーターの活用が期待される。また、小児期の疾患治療(化学療法等)後の晚期障害や未熟児出生による腎機能障害などの内部障害や予防医療もふくめた移行医療やサポートシステムの整備を期待する意見もあり、現状の調査や予後についての研究の進展が望まれる。

②秋田県では、令和元年に秋田大学医学部附属病院に県の難病診療連携コーディネーター1名がおかれた。東北地方の多くの自治体と同様、難病診療カウンセラーと兼務となっている。対応している疾患が多彩で業務が幅広く、患者からの相談を受けながら業務内容が検討されていた。小児の腎臓難病・希少疾患について情報提供を継続的に行い、県健康福祉部、小児科難病担当医師とも、相互に質疑を可能とする体制とした。現在、進められている小児慢性特定疾病児童自立支援事業の患者への周知や、難病相談支援センターや地域協議会との連携については今後も課題となるが、患者数のすくない小児疾患についても情報提供を継続して行うことで疾患理解を進め、患児らが各地域で安心して充実した生活をおくれるよう小児腎領域疾患の診療システムが連働していくことが望まれる。

## E. 結論

希少疾患/難病についての情報は、卒後年数や専門に関わらずニーズがある。ガイドラインや診断基準のさらなる改訂や、セミナーや情報センターを利用した情報共有が必要である。

各県に難病診療拠点病院やコーディネーターが設置されており、小児腎領域疾患の診療システムが認識され、実際に活用される段階にある。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

土田聡子.ワークショップ 小児腎疾患の患者支援  
ネットワークと移行医療「小児科の立場から～地  
方の現状～」,第 57 回日本小児腎臓病学会学術集  
会 2022 年 5 月 28 日

土田聡子、鳴海美里、田村啓成、山本翔子.秋田県  
における小児腎臓難病診療の状況, 第 120 回日本  
小児学会秋田地方会 2022 年 7 月 29 日

土田聡子、山本翔子、小林壮、井上雅貴、鳴海美  
里、田村啓成.秋田県小児腎臓難病の現状, 第 31  
回東北小児腎臓病研究会 2023 年 3 月 4 日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

地域連携、普及・啓発、小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築に関する研究

研究分担者 長岡 由修 札幌医科大学 医学部小児科講座 助教  
研究協力者 原田 涼子 地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立小児総合医療センター  
腎臓・リウマチ膠原病科 医員

研究要旨

【研究目的】

本邦小児慢性腎臓病(小児 CKD)の長期疫学研究を継続し、本邦における小児 CKD ステージ 3~5 の予後を明らかにすることを目的とする。

【研究方法】

研究協力機関 119 施設、対象患者 447 名に対して年次調査票を送付し、回収した。調査項目は身長、体重、血清クレアチニン、尿中クレアチニン、尿中蛋白定量、転帰に加え、腎性貧血に関する追加調査を行った。

【結果】

2023 年 4 月 7 日現在、回収率は施設 46.3%、症例 34.9%である。

【考察】

本邦小児 CKD 患者の長期疫学研究は過去多くのエビデンスを輩出しており、本調査の継続により長期予後が次第に明らかとなってきた。また、腎性貧血の新規治療薬が増えてきていることから、本邦小児の現況を把握し、適応拡大の一助としたい。

【結論】

小児 CKD 患者の予後調査に加え、腎性貧血の実態調査を行った。

A. 研究目的

初年度に続き、小児慢性腎臓病(小児CKD)の長期疫学研究を継続し、本邦における小児CKDステージ3~5の予後を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

継続的に研究協力いただいている医療機関119施設(対象患者447名)に対し、年次調査票を送付し、回収した。本年度は、腎性貧血の新規治療薬が増えてきていることを踏まえ、腎性貧血に関する調査項目を追加した。

対象患者447名の現況確認として、身長、体重、血清クレアチニン、尿中クレアチニン、尿中蛋白定量の調査項目を作成した。また、初めてエンドポイント(腎代替療法または死亡)を迎えた患者には、直前のデータ(身長、血清クレアチニン、尿中クレアチニン、尿中蛋白定量)に関する調査項目を作成した。

腎性貧血の現況として赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状球、アルブミン、CRP、鉄、不飽和鉄結合能、総鉄結合能、フェリチン、インタクトPTH、葉酸、ビタミンB12、総カルニチン、遊離カルニチンの調査項目を作成した。さらに、腎性貧血治療として、赤血球輸血、鉄剤、赤血球造血刺激因子製剤の使用状況を確認する項目を作成した。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報調査施設毎に連結可能匿名化し、事務局で特定できないようにすることで、倫理面に配慮している。また、本研究は今年度の変更点

に関しても北里大学による倫理審査を受け、承認済みである(承認番号B19-087)。

C. 研究結果

2023年4月7日現在、施設ベースで46.3%、症例ベースで34.9%の回収率である。

D. 考察

小児CKD領域に関して本邦初の前向きコホート研究であり、これまでに多くの成果を残している。小児CKDステージ3~5の約6割が先天性腎尿路異常(CAKUT)であること(Ishikura K. NDT 2013)、小児CKDステージ4を過ぎると腎機能障害の進行が加速すること(Ishikura K. NDT 2014)、成長障害は小児CKDステージ3を過ぎると悪化すること(Hamasaki Y. CEN 2015)、膀胱尿管逆流はCKDの進行への影響が乏しいこと(Ishikura K. PN 2016)、早産・低出生体重児はCKDと関連すること(Hirano D. NDT 2016)など、多くのエビデンスを輩出してきた。

昨年度調査で11年間の腎生存率を算出し、CAKUT群とその他の疾患群とに大別して比較すると、CKDステージ3aでも両群の差が狭まってきていること、CKDステージ3bでも約半数以上が末期腎不全に進行していることが明らかとなった(未発表)。今後、欠測データの回収に努め、より正確な生存時間解析を行う予定である。

小児CKD診療において、合併症の1つである腎性貧血の管理は極めて重要である。新規治療薬の開発・



登場により、成人では治療選択肢が増加している。一方、小児CKDは希少疾患であり、腎性貧血に関する治験を考慮する際も、全国規模の協力が欠かせない。その第一歩として、本邦小児CKD患者における腎性貧血の現況を把握することで、今後の適応拡大に向けた一助となることを期待したい。

#### E. 結論

年次調査として小児CKD患者の予後調査を行った。また、腎性貧血の現況に関する調査を追加した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) **長岡由修**, 石倉健司. 【ネフローゼ症候群update】診断と治療\_治療アルゴリズム\_微小変化型ネフローゼ症候群(小児). 腎と透析. 2022; 92: 727-732.
- (2) **長岡由修**, 星井桜子, 荒木義則, 佐野仁美, 八十嶋弘一. 2020年度札幌市学校検尿成績報告. 北海道医報. 2022; 1248: 10.

##### 2. 学会発表

- (1) 飯塚裕典, **長岡由修**, 富井祐治, 下村遼太郎, 櫻井のどか, 平川賢史, 布施茂登, 森俊彦, 森貞直哉, 野津寛大. 片側のびまん性腎腫大を契機に診断に至ったHDR症候群の1例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(現地+Web), 2022. 5. 27-28.
- (2) 木村峻真, **長岡由修**, 河口亜津彩, 荒木義則. 小児特発性ネフローゼ症候群の経過中に緩徐進行1型糖尿病を発症した3例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(現地+Web), 2022. 5. 27-28.
- (3) **長岡由修**, 飯塚裕典, 富井祐治, 小川弥生, 青砥悠哉, 野津寛大, 津川毅. *WT1*ミスセンス変異を同定した糸球体基底膜菲薄化を伴う慢性糸球体腎炎の1例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(現地+Web), 2022. 5. 27-28.
- (4) **長岡由修**, 齊藤正人, 奥田洋輝, 新谷紀享, 赤根祐介, 吉田雅喜, 廣川直樹, 津川毅. 総腸骨動脈から分岐した下極腎動脈を原因とする腎血管性高血圧の1例. 第28回日本小児高血圧研究会, Web, 2022. 8. 20.
- (5) **長岡由修**, 山本雅樹, 赤根祐介, 浜田亮, 甲谷紘之, 家里琴絵, 飯塚裕典, 富井祐治, 津川毅. 液体クロマトグラフ質量分析計を用いたカルシニューリン阻害薬の血中濃度測定. 令和4年度日本小児CKD研究会. Web, 2022. 10. 8.
- (6) **長岡由修**, 吉田雅喜, 小川弥生, 飯塚裕典, 富井祐治, 津川毅. 溶連菌感染に伴い急性腎障害を呈したIgA腎症の1例. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022. 12. 8-9.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

ネフロン癆の医療水準の向上、診断基準、診療ガイドの整備と普及に関する研究

研究分担者 奥田 雄介 北里大学 医学部 助教

研究要旨

【研究目的】

ネフロン癆の早期発見、診断精度の向上を目標として、診断基準の確立や疾患普及啓発を行うことを目的とする。

【研究方法】

小児ネフロン癆の全国調査結果をもとに、その集計、解析を継続した。また、前年度に指定難病に新規追加されたことを受けて啓発活動を行った。

【結果】

解析結果から、貧血が早期の末期腎不全への進行と関連していることを明らかにした。また、腎移植前には成長障害が顕著に進行すること、ただし成長ホルモンの使用で成長障害に対するメリットがある可能性を明らかにした。これらの結果は国内外の学会で公表した。普及啓発として学会シンポジウムや雑誌総説で診断基準を中心に疾患解説を行った。

【考察】

指定難病診断基準が作成され、疫学調査から本邦小児の患者特性や予後も明らかとなってきた。これらの情報を積極的に発信して診断や疾患管理の改善につなげる必要がある。

【結論】

現状の診断基準と疫学情報をもとに、疾患の診断や管理を向上する必要がある。そのためにはこれらの妥当性の検証と共に診療ガイドの作成が望まれる。

A. 研究目的

ネフロン癆は治療法が確立していない、若年で全例が末期腎不全に進行する予後不良の希少疾患である。病初期には多くの場合無症状、あるいは症状を呈しても非特異的なことが多く、診断時には腎不全が相当に進行していることもまれではない。診断基準が確立していないこともまた、進行期まで発見、診断が困難な一因となっている。本研究は、早期発見、診断精度の向上を目標として、診断基準の確立や疾患普及啓発を行うことを目的とする。

B. 研究方法

2019年に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」において行った全国小児科施設を対象としたネフロン癆の全国調査結果をもとに、前年度までに発症率、有病率、患者特性など疫学情報を提供した。今年度も解析を継続し、予後予測因子や成長ホルモンが成長に与える影響について報告した。

また、前年度に指定難病に新規追加されたことを受けて、診断基準を中心に啓発活動を行った。

（倫理面への配慮）

全国調査に基づく研究は人を対象とする医学系研究であり、倫理審査を経て行った。

C. 研究結果

保存期腎不全患者の解析結果から、貧血が早期の末期腎不全への進行と関連していることが明らかとなった。また、腎移植前の患者の解析結果から、ネフロン癆では成長障害が顕著に進行するこ

と、ただし成長ホルモンの使用で成長障害に対するメリットがある可能性を明らかにした。これらの結果は国内外の学会で公表した。

2021年11月に指定難病に新規追加されたことを受け、普及啓発として学会シンポジウムや雑誌総説で診断基準を中心に疾患解説を行った。

D. 考察

指定難病診断基準が作成され、疫学調査から本邦小児の患者特性や予後も明らかとなってきた。これらの情報を積極的に発信して診断や疾患管理の改善につなげる必要がある。発信することに加えて診療ガイドを作成することでさらに向上することが期待される。また、指定難病の診断基準が診療の実際に則しているか、妥当性の検証を行う必要がある。

E. 結論

現状の診断基準と疫学情報をもとに、疾患の診断や管理を向上する必要がある。そのためにはこれらの妥当性の検証と共に診療ガイドの作成が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol*. 2022

- Jun;37(6):1215-1229.
2. Nishi K, Uemura O, Harada R, Yamamoto M, Okuda Y, Miura K, Gotoh Y, Kise T, Hirano D, Hamasaki Y, Fujita N, Uchimura T, Ninchoji T, Isayama T, Hamada R, Kamei K, Kaneko T, Ishikura K; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2022 Aug 11. doi: 10.1007/s00467-022-05703-1. Online ahead of print.
  3. 奥田雄介, 石倉健司. 【腎炎・ネフローゼ症候群診療の進歩】MCNS, FSGS(小児). *日本腎臓学会誌*. 2022; 64: 813-818
  4. 奥田雄介, 一岡聡子, 石倉健司. 【Onconephrology:悪性腫瘍治療と腎機能障害】小児CKD患者におけるがん発生の疫学と特徴. 腎と透析. 2022; 92: 529-32
  5. 奥田雄介, 石倉健司. 指定難病最前線 ネフロン癆. *新薬と臨牀*. 2022; 71: 627-32
  6. 近藤千紘, 石倉健司, 一岡聡子, 大前憲史, 奥田雄介, 小坂橋賢一郎, 佐々木彰, 陶山浩一, 谷澤雅彦, 水上拓郎, 柴垣有吾, 平田純生, 安藤雄一, 古市賢吾, 西山博之, 松原雄, 星野純一, 柳田素子. 【がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022版のポイント】がんサバイバーにおける慢性腎臓病のマネジメント. *癌と化学療法*. 2022; 49: 1200-4
2. 学会発表
  1. 奥田雄介, 原田涼子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司. 小児腎臓病におけるレジストリー～世界の現状と我が国の展望～慢性腎臓病(CKD). 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 宜野湾, 2022. 5. 27
  2. 野津寛大, 三浦健一郎, 中西浩一, 西山慶, 井藤奈央子, 三上直朗, 田中一樹, 奥田雄介. 小児腎臓病におけるレジストリー～世界の現状と我が国の展望～アルポート症候群. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 宜野湾, 2022. 5. 27
  3. Yusuke Okuda, Yuko Hamasaki, Mika Okutsu, Riku Hamada, Tetsuji Kaneko, Kenji Ishikura. Anemia and progression to end-stage kidney disease among children with nephronophthisis. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 宜野湾, 2022. 5. 27-28
  4. 峰尾恵梨, 奥田雄介, 安藤寿, 昆伸也, 平田陽一郎, 宮地鑑, 石倉健司. 小児心臓術後における腹膜透析とPICUアウトカムの関連. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 宜野湾, 2022. 5. 27-28
  5. 新貝龍太郎, 昆伸也, 菊永佳織, 横内暁子, 奥田雄介, 石倉健司. mRNA COVID19 ワクチン接種を契機に血液透析導入に至った紫斑病性腎炎の19歳女性例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 宜野湾, 2022. 5. 27-28
  6. Yusuke Okuda, Yuko Hamasaki, Mika Okutsu, Riku Hamada, Tetsuji Kaneko, Kenji Ishikura. Height trajectory during the pretransplant period in children with nephronophthisis. 第65回日本腎臓学会学術総会, 神戸, 2022. 6. 10
  7. 渡邊萌, 奥田雄介, 昆伸也, 橘田一輝, 土岐平, 野々田豊, 平田陽一郎, 石倉健司. 嘔吐と高血圧を繰り返す幼児期発症の周期性ACTH-ADH放出症候群の男児例. 第28回日本小児高血圧研究会, virtual, 2022. 8. 20
  8. Yusuke Okuda, Yuko Hamasaki, Keisuke Sugimoto, Mika Okutsu, Riku Hamada, Tetsuji Kaneko, Kenji Ishikura. Anemia and progression to end-stage kidney disease among children with nephronophthisis. 19<sup>th</sup> Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Calgary, 2022. 9. 10
  9. Yusuke Okuda, Yuko Hamasaki, Keisuke Sugimoto, Mika Okutsu, Riku Hamada, Tetsuji Kaneko, Kenji Ishikura. Height trajectory during the pretransplant period in children with nephronophthisis. 19<sup>th</sup> Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Calgary, 2022. 9. 10
  10. 昆伸也, 菊永佳織, 奥田雄介, 石倉健司. COVID-19 ワクチン接種を契機に緊急血液透析に至った末期腎不全の19歳女性例. 第52回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2022. 10. 22
  11. 奥田雄介. 遺伝性腎疾患～疾患理解から遺伝カウンセリングまで～ 症例提示と日本人小児の疫学的特性, 診断基準(ネフロン癆). 第52回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2022. 10. 23
  12. 昆伸也, 菊永佳織, 奥田雄介, 井藤奈央子, 石倉健司. 臨床的にFSGSを疑ったが生検で高度な尿細管間質病変を呈した17歳女性

例. 第 88 回関東小児腎臓研究会、東京、  
2023. 3. 18

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

先天性腎尿路異常に関する研究

研究分担者 西 健太郎 国立成育医療研究センター  
小児内科系専門診療部腎臓・リウマチ・膠原病科 医員  
研究協力者 原田 涼子 地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立小児総合医療センター  
腎臓・リウマチ膠原病科 医員  
研究協力者 藤田 直也 あいち小児保健医療総合センター 腎臓科

研究要旨

① 日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定

【研究目的】

小児の慢性腎臓病の診療では腎臓のサイズを評価することは重要である。しかし多数の症例を基に確立された日本人小児の超音波検査による腎臓のサイズの基準値は無かった。この研究の目的は十分な数の症例を基に日本人小児の超音波検査による腎臓のサイズの基準値を確立することである。

【研究方法】

1991年1月～2018年9月に日本の8つの施設において実施した18歳以下の小児の超音波検査のデータを後方視的に集計し解析し、小児の超音波検査による腎長軸径の基準値と予測式を作成した。

【結果】

超音波検査による1895例(3790腎)の腎長軸径のデータから、年齢および身長ごとの男女別、左右別の腎長軸径の基準値を表に示した。また日常診療で用いるための実用的で簡便な基準値を示した。

【考察】

今回の結果を基に、我々は腎長軸径を予測するための簡易な計算式として「腎長軸径(cm)=身長(m)×5+2」を提案する。身長130cm以下の小児の超音波検査による腎長軸径の正常下限のスクリーニング基準値の計算式として、「腎長軸径の正常下限のスクリーニング基準値=[身長(m)×5+2]×0.85(cm)」を提案する。

【結論】

日本人小児の超音波検査による腎長軸径の男女、左右別の詳細な基準値と、実用的で簡易な基準値が使用可能となった。さらにベッドサイドで簡易に超音波検査による腎長軸径の基準値とスクリーニング下限を計算するために、身長を基にした簡易計算式も使用可能である。

② 重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後

【研究目的】

CAKUTの腎予後や透析導入に至る時期を新生児期に予測可能かどうかを検討し、予測に有用な因子を明らかにする。それらを明らかにすることで、適切な施設への搬送を含めた安全な透析導入や残腎機能を可能な限り温存する管理につながる。

【研究方法】

2009年1月から2020年8月に出生した日齢3以内の血清クレアチニン最大値(Cr-day3-max)が1.0mg/dL以上のCAKUT症例を対象とし、12施設の電子診療録より後方視的に臨床情報を収集・解析した。

【結果】

計92例中、10例(11%)が新生児期に、22例(24%)が新生児期を含んだ乳児期腎不全に陥った。生後12か月時点での腎生存率はCr-day3-max $\geq$ 2.5mg/dL群で21.8%、Cr-day3-max $<$ 2.5mg/dL群で95.2%であった( $p<0.001$ )。多変量解析では、Cr-day3-max( $p<0.001$ )、羊水過少( $p=0.04$ )が乳児期の腎不全との関連を認めた。

【考察】

出生してわずか3日の時点で乳児期腎不全のリスクを評価が可能なことを明らかにした。新生児期の血清Cr値は重症CAKUTの乳児期末期腎不全の予測因子として非常に有用であり、本結果は、重症CAKUTのより適切な管理につながり得る。

【結論】

Cr-day-3-maxを含めた新生児期早期のCr値が乳児期腎不全の予測因子となり得る。

## A. 研究目的

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

腎臓病の診療では腎臓のサイズを評価することは腎臓病の診断のみならず慢性腎臓病の患者の予後を評価するうえでも重要である。特に小児では先天性腎尿路異常としての低形成腎を含めた矮小腎の診断のために腎臓の形態やサイズの評価は必須である。しかし既報にける小児の超音波検査による正常腎の計測値の基準値の多くは症例数が少なく信頼性は十分ではなかった。そのため信頼できる超音波断層法による腎長軸径の基準値を明らかにすることは重要である。

今回は、日本人の小児の超音波断層法による腎長軸径の基準値を明らかにすることを目的として研究を行った。また日常診療で用いるための実用的で簡便な基準値と、腎臓の長軸径や正常範囲を簡易の予測するための推算式の作成も試みた。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

先天性腎尿路異常（CAKUT）は、小児の慢性腎臓病や末期腎不全の原因疾患として最多であり、出生時に腎機能障害を呈するCAKUT例では早期に腎代替療法が必要となることがある。乳児（1歳未満）の透析管理が可能な施設は限られ、適切な透析導入時期の予測は透析カテーテル挿入のタイミングや対応可能な施設への転院の判断を可能にする。しかしながら、出生直後に乳児期の末期腎不全への進行を予測し得る指標はない。今回、CAKUTにおける乳児期の末期腎不全の早期予測因子を明らかにする。

## 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】

あいち小児保健医療総合センター、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、東京都立小児総合医療センター、国立病院機構千葉東病院、滋賀医科大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大森病院、国立成育医療研究センター、北里大学医学部のそれぞれの施設において、1991年1月～2018年9月に腎尿路の超音波検査を実施した18歳以下の小児を対象として腎長軸径などの情報を収集し、基準値の作成を行った。を研究を行った。

（倫理面への配慮）

この研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守することとし、研究代表者の施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

多施設（国立成育医療研究センター、あいち小児保健医療総合センター、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、北里大学、神戸大学、聖隷浜松病院、東京慈恵会医科大学、東京女子医科大学、東京都立小児総合医療センター、東邦大学、名古屋第二赤十字病院、横浜市立大学付

属市民総合センター）の共同研究として、2009年1月から2020年8月に出生した日齢3までの血清クレアチニンの最大値(Cr-day3-max)が1.0 mg/dL以上の腎機能障害を伴うCAKUT症例を対象とした。CAKUTは低形成・異形成腎（多発性嚢胞腎を含む）、腎無形成、後部尿道弁、尿路閉塞を含み、本研究では単独の水腎症は除外した。主要エンドポイントは乳児期に透析を要する末期腎不全とした。後方視的に12施設の電子診療録より臨床情報を収集・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を遵守し、個人情報管理を徹底する。中央施設並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

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

全国の8つの施設から得られた1984例（男児 889, 女児 1095）について解析を行った。身長による腎長軸径の簡易表を表1に示す。身長を説明変数(x)、腎長軸径を目的変数(y)とした回帰式は $y=0.0497x+2.0668$ ( $R^2=0.8231$ )であった。この式を基に得られた腎長軸径と正常下限のスクリーニング基準値の簡易予測式を示す直線を図1に示す。

Body height (cm)	n	kidney length (cm)		
		mean	mean	mean
		+2SD	-2SD	
50 - <60	36	4.9	5.9	3.9
60 - <70	62	5.4	6.5	4.3
70 - <80	90	5.9	7.0	4.8
80 - <90	130	6.4	7.4	5.4
90 - <100	520	6.8	7.8	5.7
100 - <110	288	7.3	8.6	6.1
110 - <120	418	7.8	9.0	6.5
120 - <130	426	8.2	9.4	7.0
130 - <140	350	8.6	10.1	7.2
140 - <150	352	9.3	10.7	7.9
150 - <160	474	9.9	11.3	8.4
160 - <170	302	10.2	11.7	8.7
170 - <180	82	10.6	12.0	9.2
180 - <190	10	11.4	13.6	9.2

表1 身長による腎長軸径の簡易表

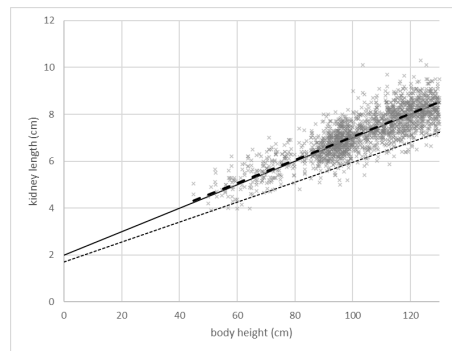


図1 腎長軸径の予測平均値および正常下限のスクリーニング基準値

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

2187人のCAKUT患者のうち、選択基準を満たした92人（男56人、女36人）について解析した。乳児期に22人（24%）が透析を要した。Kaplan-Meier法による1歳時点での腎生存率は、Cr-day3-max $\geq$ 2.5 mg/dL群（21.8%）がCr-day3-max $<$ 2.5 mg/dL群（95.2%）と比較して有意に低かった（ $P < 0.001$ ）。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では、出生週数（HR 0.64, 95%CI 0.36-1.03）、両側腎病変（HR 1.35, 95%CI 0.01-88.1）、新生児AKI（HR 0.71, 95%CI 0.05-11.9）、羊水過少（HR 9.8, 95%CI 0.97-180.5）で調整しても、Cr-day3-max（HR 29.4, 95%CI 6.1-357.5）が乳児期の透析導入の有意なリスク因子であった。中央値52.0か月（IQR, 22.0-87.8か月）の最終観察時までには計25人（27%）が腎代替療法を要し、そのうち11人が腎移植を施行されていた。腎代替療法を要していない症例においても、24人（25%）が最終観察時にステージ3-5の慢性腎臓病であった。最終観察時点で、82人（89%）の患者が生きていた。

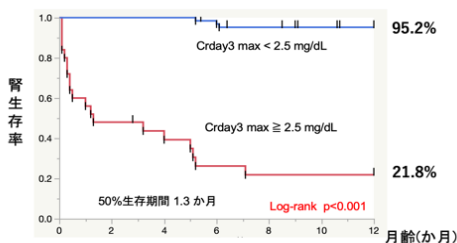


図1 Cr-day3-max 2.5 mg/dLをカットオフとした2群の乳児期腎生存率の比較

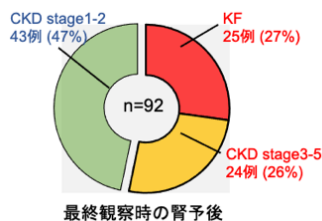


図2 最終観察時の腎予後

#### D. 考察

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

実用的な簡易基準値表は日本全国の施設において、男女、左右を問わず使用可能である。我々は18歳以下の日本人小児の腎長軸径を予測するための簡易な計算式として「腎長軸径(cm)=身長(m)×5+2」を提案する。また身長50cm~130cmの小児の超音波検査による腎長軸径の正常下限のスクリーニング基準値を推算するための実用的な簡易予測式として、「腎長軸径の正常下限のスクリーニング基準値=[身長(m)×5+2]×0.85 (cm)」を提案する。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

一般的にCAKUTにおける腎不全の進行は緩徐

であり、学齢期や青年期以降の腎代替療法の導入が多いが、新生児期より腎機能障害を伴ったCAKUTの腎予後は不良である。本研究では、わずか日齢3までに評価し得る乳児期腎不全のリスクを明らかとした。新生児期の血清Cr値は重症CAKUTの乳児期RRTの予測因子として非常に有用であり、これは、ネフロンマスの減少が血清Crの上昇と腎代替療法の必要性に起因するためと考えられた。乳児期の透析管理は、技術的にも限られた施設でしか行うことができず、非常に厳密な管理が求められる。本結果は、重症CAKUTのより適切な管理につながり得る。

#### E. 結論

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

18歳以下の日本人小児の超音波検査による腎長軸径の基準値を示した。また実際の臨床で用いるための実用的な簡易表と予測式を作成した。これらは日常診療において有用である。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

Cr-day3-max が 1.0 mg/dL 以上の CAKUT 患者では、約 4 分の 1 が乳児期に末期腎不全となっていた。一方、乳児透析や腎移植などの積極的な医療を通して、生命予後は比較的良好であることが示された。Cr-day3-max を含む出生直後の腎機能は、CAKUT 患者の乳児期の末期腎不全と関連があり、乳児期に透析が必要な腎不全への進行をわずか日齢 3 の時点で予測し得る有用な指標である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

Clinical and Experimental Nephrologyの2022年8月号に掲載された。(Naoya Fujita, Osamu Uemura, Ryoko Harada et al, Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. Clin Exp Nephrol, 26:808-818, 2022)

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

Pediatric Nephrologyの2023年4月号に掲載された。(Kentaro Nishi, Osamu Uemura, Ryoko Harada et al, Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol, 38:1057-1066, 2023)

##### 2. 学会発表

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

2021年の第55回日本小児腎臓病学会にて結果を発表した。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

2021年の第42回小児腎不全学会に乳児腎不全の解析結果を発表した。2022年の第125回日本小児科学会で新生児期腎不全の解析結果を含めて発表した。第19回International Pediatric Nephrology Association Congressにて研究成果を発表した。

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

資料1 日本人小児のエコー測定による腎臓の大きさの基準値策定 論文 PDF

資料2 先天性腎尿路異常患者の新生児血清クレアチニン値と腎予後 論文 PDF



小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築に関する研究  
研究分担者 菊永 佳織 北里大学 医学部 助教

研究要旨

【研究目的】

本分担研究課題では、電子症例報告システム(Electric Data Capture, EDC)を活用した症例レジストリ研究を立案し実施する。

【研究方法】

小児慢性特定疾病である小児特発性ネフローゼ症候群の全国調査研究「JP-SHINE study」を継続する形で、EDC 使用を前提に症例レジストリ研究の研究実施計画書を完成させる。研究計画書に沿って、Viedoc4 を使用した EDC システム構築を行う。

【結果】

小児特発性ネフローゼ症候群のレジストリ研究の研究計画書を完成した。本計画書は、北里大学医学部・病院倫理委員会に提出され、倫理審査を受け現在承認待ちである。また、Viedoc4 を使用した EDC システム構築を並行して行った。登録内容は年齢や性別などの基本情報に加え、小児特発性ネフローゼ症候群を特徴付ける「再発」の入力を中心とした構成とした。必要な情報を厳選し、入力が容易で、入力内容の確認がしやすく、担当医師が交代しても継続性が担保されるレイアウトを完成させた。

【考察】

疾患の特徴である、再発の情報収集と免疫抑制薬使用の情報収集を中心とした EDC システムを構築できた。倫理委員会での承認を得た後、一部施設で登録を開始する。問題点を修正の後、全関連研究者の施設での登録を展開する。

【結論】

小児ネフローゼ症候群の症例レジストリ研究の研究計画書が完成した。Viedoc4 を使用した EDC システム構築を行い、入力が容易で、継続が可能なシステムが完成した。

A. 研究目的

電子症例報告システム(Electric Data Capture, EDC)を活用した、小児特発性ネフローゼ症候群の症例レジストリ研究を推進する。

B. 研究方法

小児慢性特定疾病である小児特発性ネフローゼ症候群の全国調査研究「JP-SHINE study (Kikunaga K, Ishikura K, Terano C, et al. High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). Clin Exp Nephrol. 2017;21(4): 651-657 および Sato M, Ishikura K, Ando T, et al. 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. 2021; 36(3):475-481.)」を継続する形で、EDC 使用を前提に症例レジストリ研究の研究実施計画書を完成させる。研究計画書に沿って、Viedoc4 を使用した EDC システム構築を行う。

(倫理面への配慮)

研究にあたりヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする生命科学・医学系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。研究計画書は、中央施設（北里大学医学部・病院）の倫理審査委員会で一括審査を行う。

C. 研究結果

小児特発性ネフローゼ症候群の症例レジストリ研究

の研究計画書を完成させた。本計画書は、北里大学医学部・病院倫理委員会に提出され、倫理審査を受け現在承認待ちである。また、Viedoc4を使用したEDCシステム構築を並行して行った。登録内容は年齢や性別などの基本情報に加え、小児特発性ネフローゼ症候群を特徴付ける「再発」の入力を中心とした構成とした。必要な情報を厳選し、入力が容易で、入力内容の確認がしやすく、担当医師が交代しても継続性が担保されるレイアウトを完成させた。

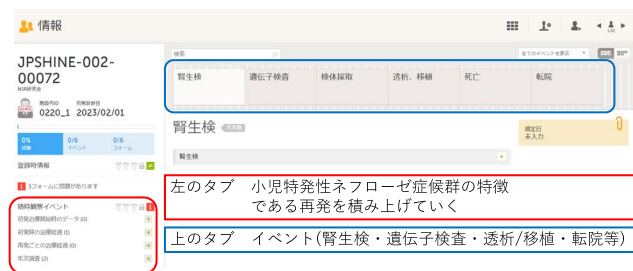
以下に、EDC画面の例を示す(図1)。

図1 開始画面



とくに、ネフローゼ症候群の特徴である頻回の再発の情報入力がスムーズになるようなレイアウトを構築した(図2)。

図2 入力レイアウトの工夫



#### D. 考察

疾患の特徴である、再発の情報収集と免疫抑制薬使用の情報収集を中心としたEDCシステムを構築できた。倫理委員会での承認を得た後、一部施設で登録を開始する。問題点を修正の後、全関連研究者の施設での登録を展開する。

#### E. 結論

小児ネフローゼ症候群の症例レジストリ研究の研究計画書が完成した。Viedoc4を使用したEDCシステム構築を行い、入力が容易で、継続が可能なシステムが完成した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M. Urine alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio and beta 2-microglobulin-to-creatinine ratio for detecting CAKUT with kidney dysfunction in children. *Pediatric Nephrol.* 2023 Feb;38(2):479-487.
2. 菊永佳織, 石倉健司. 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-[I]】尿細管輸送異常症 特発性尿細管性タンパク尿症(Dent病). *日本臨床 別冊腎臓症候群I* 317-320. 2022. 8
3. 野々田 豊, 岩崎 俊之, 伊藤 尚志, 土岐平, 白井 宏直, 小阪 裕佳子, 昆 伸也, 橋田 一輝, 菊永 佳織, 石倉 健司. 小児在宅支援病棟における入院前SARS-CoV-2 PCR全例検査の試み. *北里医学.* 52(1)2022. 6
4. 菊永 佳織 石倉 健司. 「【ネフローゼ症候群update】疫学 小児領域の疫学」腎と透析. 2022 92(4): 705-708. 2022. 4月

##### 2. 学会発表

1. 新貝龍太郎, 昆伸也, 菊永佳織, 横内暁子, 奥田雄介, 石倉健司. mRNA COVID19ワクチン接種を契機に血液透析導入に至った紫斑病性腎炎の19歳女性例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 宜野湾, 2022. 5. 27-28
2. 昆伸也, 菊永佳織, 奥田雄介, 石倉健司. COVID-19ワクチン接種を契機に緊急血液透析に至った末期腎不全の19歳女性例. 第52回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2022. 10. 22
3. 昆伸也, 菊永佳織, 奥田雄介, 井藤奈央子, 石倉健司. 臨床的にFSGSを疑ったが生検で高度な尿細管間質病変を呈した17歳女性例. 第88回関東小児腎臓研究会, 東京, 2023. 3. 18

#### 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

厚生科学研究補助金（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整備  
に関する研究

研究分担者 金子 徹治 地方独立行政法人東京都立病院機構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、小児腎の難病を対象として、1. 学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及、2. 学会承認のもと作成されるエビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及、3. 全国疫学調査で実態が把握された難病の新規症例調査及び予後追跡調査、4. 小児腎の難病を包括する小児慢性腎臓病コホートの継続、5. 小児成人期移行医療プログラムの確立を軸に研究活動を行う。本分担研究課題では、研究課題全体の研究目的の完遂へ向けて、主に全国調査を実施すること、その研究成果を正しく患者・家族、医療関係者等へ情報提供する難病情報のウェブサイトを開発させることを担当する。小児腎の難病の疫学情報、治療情報、研究情報を患者・家族及び国民、医療関係者等に広く普及・周知する活動を推進し、難病の全国診療水準の向上、患者・家族のQOL向上に貢献する。

【研究方法】

全国の小児腎の難病調査の対象施設に対して、「小児腎領域の難病の症例調査、施設調査」、小児慢性腎臓病コホート研究の対象施設に対して、「小児慢性腎臓病コホートの症例予後調査、施設調査」を行う。全ての症例情報は、特定の個人を識別することができないよう研究用IDを使用して加工して収集されデータセンターで管理される。収集されたデータを集計・分析し、学術集会、学術論文雑誌、難病情報のウェブサイト等にて公開する。また、患者・家族等へ情報提供するのコンテンツの充実化、英文サイト構築を推進し、国内外に広く情報発信する。

【結果】

回答率は、難病調査 60.3%、小児慢性腎臓病の追跡調査 68.8%（2023年5月時点）であった。難病調査について、既に報告された各難病症例の予後情報、各難病の新規症例情報、今年度から開始したWT1腎症の症例情報が報告された。小児慢性腎臓病コホートの追跡調査について、既に報告された症例の予後情報に加え、各症例の経過中及び現時点の貧血治療に関する情報が収集された。難病情報のウェブサイトについて、対象疾患の疾患情報の追加・更新、対応する英文サイトの更新等を行った。

【考察】

令和4年度の難病調査、小児CKDコホート調査について、各医療機関への連絡、問合せを継続し、回答率の向上に努める。各医療機関への問合せを含めた交流を継続し、各機関、未回答症例、転院症例等の個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制構築を推進する。各医療機関への研究成果のフィードバック、情報共有を推進し、全国の症例の捕捉率をより向上させる。難病情報のウェブサイトの疾患別コンテンツを充実させ、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。

【結論】

全国の小児腎領域の難病に関する全国調査を行った。報告された症例の追跡調査、各施設の新規症例調査、施設調査、小児慢性腎臓病コホートの追跡調査、施設調査を継続する。小児腎の難病の疫学情報、治療情報、研究情報を患者・家族及び国民、医療関係者等に広く普及・周知する活動を継続する。

## A. 研究目的

本研究では、小児腎領域の難病を対象として、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本小児科学会等と連携し、下記5つの課題を軸に診療・研究体制の発展を推進する。

通し番号	内容
1	学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及
2	学会承認のもと作成される、エビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及
3	全国疫学調査で実態が把握された難病の新規症例調査及び予後追跡調査
4	小児慢性腎臓病コホート（平成22年～）の継続
5	小児成人期移行医療（トランジション）プログラムの確立

本分担研究では、研究課題全体の研究目的の完遂へ向けて、主に全国調査の計画、実施を行う。特に集積の困難な対象疾病について、全国から診療症例数、臨床情報を収集する。偏りを少なくかつ詳らかにすること、精度の効率的な向上に努め、信頼性の高い研究成果、最新情報を、広く患者・家族及び国民、医療関係者等に分かり易く提供することを目的とする。研究成果を正しく提供、共有することを通して、各疾病の研究推進及び医療の質の向上に貢献する。主に疫学・生物統計学的側面から、研究活動全体への助言、支援を行い、研究班の行う疫学研究、普及啓発活動、関連研究の実施や各種データベースとの連携体制の構築、発展に貢献する。

## B. 研究方法

小児腎領域の難病の調査対象施設全国297施設に対して、「小児腎領域の難病の症例調査、施設調査」、小児慢性腎臓病コホート対象施設119施設に対して、「小児慢性腎臓病コホート症例予後調査、施設調査」を行う。全ての症例情報は特定の個人を識別することができないよう研究用IDを使用して加工して収集されデータセンターで管理される。収集されたデータを集計・分析し、学術集会、学術論文雑誌、難病情報のウェブサイト等にて公開する。また、患者・家族等への情報提供用の難病情報の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。

### 【小児腎の難病の全国調査】

小児腎の難病のうち、特に症例情報の乏しい以下

の10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。今年度から新たにWT1腎症を加えた。

- ・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
- ・先天性ネフローゼ症候群
- ・乳児ネフローゼ症候群
- ・WT1腎症

調査対象施設を、小児腎領域の希少疾患を日常的に診療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、平成29年度全国調査に回答のあった297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が診療されていた施設

### 【小児CKDコホート調査】

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）の全国調査で報告された全症例を対象として予後追跡調査を行う。

### （倫理面への配慮）

研究にあたり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針等を遵守し、個人情報保護を徹底する。中央研究機関ならびに適宜協力医療機関等の倫理委員会に研究計画書を提出し、倫理審査を受け、承認後、研究を実施する。

## C. 研究結果

回答率は、難病調査 60.3%、小児慢性腎臓病の追跡調査 68.8%（2023年5月時点）であった。難病調査について、既に報告された各難病症例の予後情報、各難病の新規症例情報、今年度から開始したWT1腎症の症例情報が報告された。小児慢性腎臓病コホートの追跡調査について、既に報告された症例の予後情報に加え、各症例の経過中及び現時点の貧血治療に関する情報が収集された。難病情報のウェブサイトについて、対象疾患の疾患情報の追加・更新、対応する英文サイトの更新等を行った。

- ・ 難病調査の結果（抜粋）

	ギヤロ ウェイ	エフ タイン	アス の	ネロン ろう	BOR	BG	ネル パテ	先天 性 NS	乳児 NS	合計
<b>2022年度までに報告された症例数</b>										
	14	22	90	138	66	127	36	56	25	574
<b>性別</b>										
男	5	16	90	72	31	71	17	26	13	341
女	9	6	0	65	35	56	19	30	12	232
確認中	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

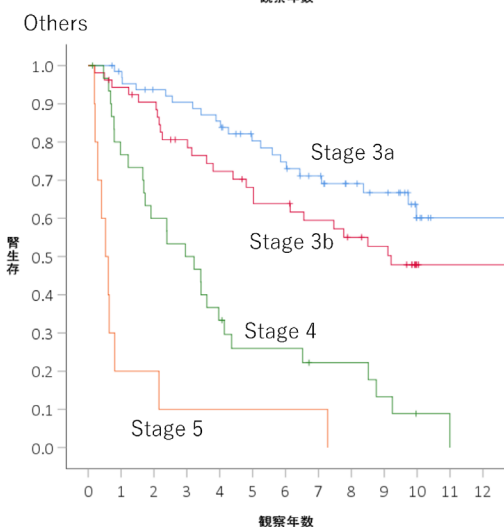
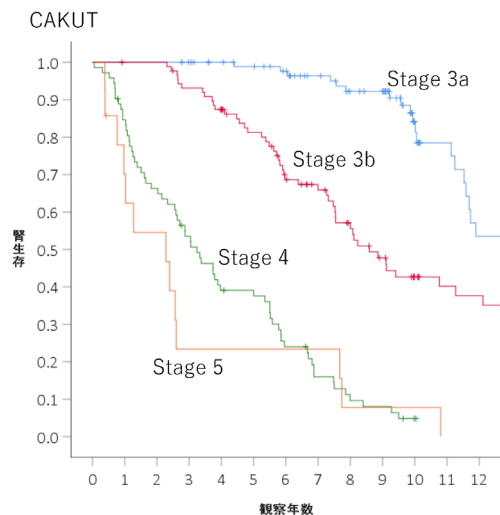
・WT1 腎症調査の結果 (抜粋)

初診時の臨床診断	n (%*)
Denys-Drash症候群	14 (43.8)
Frasier症候群	3 (9.4)
孤発性DMS	2 (6.3)
FSGS	4 (12.5)
WAGR	5 (15.6)

\*報告された32症例中の割合

・小児CKD予後調査の結果 (抜粋)

(観察期間：平成22年4月~令和5年3月)



・小児CKD成人期移行調査の結果 (抜粋)

	成人施設へ移行	回答数
stage1, GFR90以上	1	5
stage2, GFR90未満	1	26
stage3, GFR60未満	3	35
stage3.5, GFR45未満	3	43
stage4, GFR30未満	0	23
stage5, GFR15未満	1	14
初回腎代替療法導入後	19	29
確認中	3	20
合計	31	195

・小児CKD貧血治療の実態調査の結果 (抜粋)

	使用歴有, n (%*)
鉄剤	23 (11.8)
赤血球造血刺激因子製剤 (ESA)	87 (44.6)
エポエチン $\alpha, \beta$ , ダルベポエチン $\alpha$ , エポエチン $\beta$ ベゴル	85 (43.6)
エポエチン $\alpha, \beta$	43 (22.1)
ダルベポエチン $\alpha$	62 (31.8)
エポエチン $\beta$ ベゴル	28 (14.4)

\*報告された195症例中の割合

D. 考察

令和4年度の難病調査, 小児CKDコホート調査について, 各医療機関への連絡, 問合せを継続し, 回答率の向上に努める. 各医療機関への問合せを含めた交流を継続し, 各機関, 未回答症例, 転院症例等の個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制構築を推進する. 各医療機関への研究成果のフィードバック, 情報共有を推進し, 全国の症例の捕捉率をより向上させる. 成人期を含めた追跡連携体制を推進する.

難病情報の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・周知するとともに施設間交流を推進する.

E. 結論

全国の小児腎領域の難病に関する全国調査を行った. 報告された症例の追跡調査, 各施設の新規症例調査, 施設調査, 小児慢性腎臓病コホートの追跡調査, 施設調査を継続し, 小児腎の難病の疫学情報, 治療情報, 研究情報を患者・家族及び国民, 医療関係者等に広く普及・周知する活動を推進し, 難病の全国診療水準の向上, 患者・家族のQOL向上に貢献する.

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) Kuriyama M, Nakamura H, Tanabe S, Morikawa Y, Kaneko T, Kohyama A. Analgesic efficacy of continuous wound infiltration compared with

- continuous intravenous fentanyl after gynaecological surgery: a non-inferiority, randomised controlled trial. *BJOG*. 2023 May 15. doi: 10.1111/1471-0528.17530. Online ahead of print.
- 2) Nishi K, Uemura O, Harada R, Yamamoto M, Okuda Y, Miura K, Gotoh Y, Kise T, Hirano D, Hamasaki Y, Fujita N, Uchimura T, Ninchoji T, Isayama T, Hamada R, Kamei K, Kaneko T, Ishikura K; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2023 Apr;38(4):1057-1066. doi: 10.1007/s00467-022-05703-1. Epub 2022 Aug 11.
  - 3) Iio K, Morikawa Y, Miyata K, Kaneko T, Misawa M, Yamagishi H, Miura M. Identifying Kawasaki Disease With a Low Coronary Artery Aneurysm Risk. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Mar 24. doi: 10.1097/INF.0000000000003912. Online ahead of print.
  - 4) Kato T, Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Fukushima N, Suda K, Maeda J, Shimoyama S, Shiono J, Hirono K, Ikeda K, Sato S, Numano F, Mitani Y, Waki K, Ayusawa M, Fukazawa R, Fuse S; Z - Score Project 2nd Stage Study Group \*. Analysis of Coronary Arterial Aneurysm Regression in Patients With Kawasaki Disease by Regression Severity: Factors Associated With Regression. *J Am Heart Assoc*. 2023 Feb 7;12(3):e022417. doi: 10.1161/JAHA.121.022417. Epub 2023 Jan 31.
  - 5) Sawada M, Ohkuma K, Aihara M, Doi S, Sekine R, Kaneko T, Iimuro S, Ichi I, Usami S, Ohe K, Yamauchi T, Kubota N. Impact of the COVID-19 pandemic on the glycemic control, eating habits, and body compositions of people with diabetes mellitus: A retrospective longitudinal observational study. *J Diabetes Investig*. 2023 Feb;14(2):321-328. doi: 10.1111/jdi.13934. Epub 2022 Nov 8.
  - 6) Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M. Urine alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio and beta 2-microglobulin-to-creatinine ratio for detecting CAKUT with kidney dysfunction in children. *Pediatr Nephrol*. 2023 Feb;38(2):479-487. doi: 10.1007/s00467-022-05577-3. Epub 2022 May 19.
  - 7) Yamaura R, Kaneko T, Ishikawa KB, Ikeda S, Fushimi K, Yamazaki T. Factors Associated With Time to Achieve Physical Functional Recovery in Patients With Severe Stroke After Inpatient Rehabilitation: A Retrospective Nationwide Cohort Study in Japan. *Arch Rehabil Res Clin Transl*. 2022 Sep 7;4(4):100229. doi: 10.1016/j.arrct.2022.100229. eCollection 2022 Dec.
  - 8) Matsumura O, Morikawa Y, Kaneko T, Sakakibara H, Hagiwara Y. Relationship Between Body Temperature and Heart Rate in Children With No Other Apparent Cause of Tachycardia. *Pediatr Emerg Care*. 2022 Dec 1;38(12):644-649. doi: 10.1097/PEC.0000000000002617. Epub 2022 Jan 20.
  - 9) Fujita N, Uemura O, Harada R, Matsumura C, Sakai T, Hamasaki Y, Kamei K, Nishi K, Kaneko T, Ishikura K, Gotoh Y; the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Aug;26(8):808-818. doi: 10.1007/s10157-022-02205-0. Epub 2022 Apr 16.
  - 10) Terano C, Hamada R, Tatsuno I, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Kaneko T, Ito S, Honda M, Ishikura K; Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. *PLoS One*. 2022 Jul 8;17(7):e0270796. doi: 10.1371/journal.pone.0270796. eCollection 2022.
  - 11) Wang Q, Morikawa Y, Akahoshi S, Miyata K, Sakakibara H, Matsushima T, Koyama Y, Obonai T, Kaneko T, Miura M. Follow-Up Duration of Echocardiography in Patients with Kawasaki Disease with No Initial Coronary Aneurysms. *J Pediatr*. 2022 May;244:133-138.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.022. Epub 2021 Nov 17.
  - 12) Iio K, Morikawa Y, Miyata K, Kaneko T, Misawa M, Yamagishi H, Miura M. Risk Factors of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease with a Low Risk of Intravenous Immunoglobulin Resistance: An Analysis of Post RAISE. *J Pediatr*. 2022 Jan;240:158-163.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.08.065. Epub 2021 Aug 27.
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レイアウト

## 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
三浦健一郎、服部元史	Epstein症候群、Fechtner症候群	柏原直樹	別冊日本臨床腎臓症候群(第3版) II	日本臨床社	東京	2022	10-15
三浦健一郎、服部元史	巨大血小板性血小板減少症.	柏原直樹	別冊日本臨床腎臓症候群(第3版) III	日本臨床社	東京	2022	105-110
中西浩一	小児腎臓病学, Alport症候群の小児に対するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) は有効か?	金子一成	小児科診療 Controversy	中外医学社	東京	2022	336-340
中西浩一	VI 先天性・遺伝性腎疾患 遺伝性疾患 Alport 症候	柏原直樹	別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ No.23 腎臓症候群(第3版) —その他の腎臓疾患を含めて— II	日本臨床社	東京	2022	5-9
西健太郎、石倉 健司	腎の形成異常 (低形成・異形成腎を中心に)	瓦谷 秀治	腎臓症候群(第3版)	日本臨床社	東京都	2022	194-198

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
Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M.	Urine alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio and beta 2-microglobulin-to-creatinine ratio for detecting CAKUT with kidney dysfunction in children.	Pediatr Nephrol.	38(2)	479-487.	2023
Nishi K, Uemura O, Harada R, Yamamoto M, Okuda Y, Miura K, Gotoh Y, Kise T, Hirano D, Hamasaki Y, Fujita N, Uchimura T, Ninchoji T, Isayama T, Hamada R, Kamei K, Kaneko T, <u>Ishikura K</u> ; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology.	Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract.	Pediatr Nephrol	38(4)	1057-1066	2023
Fujita N, Uemura O, Harada R, Matsumura C, Sakai T, Hamasaki Y, Kamei K, Nishi K, Kaneko T, <u>Ishikura K</u> , Gotoh Y; the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology.	Ultrasonographic reference values and a simple yet Clin Exp Nephrol. practical formula for estimating average kidney length in Japanese children.	Clin Exp Nephrol.	26(8)	808-818.	2022
Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K.	Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies.	Pediatr Nephrol.	37(6)	1215-1229	2022
塚口 裕康, 佐藤 舞, 笠原 克明, 上村 治, 石倉 健司.	先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 Galloway-Mowat症候群(脳・腎糸球体異形成)	日本臨床 (別冊) 腎臓症候群II		129-134	2022



Kimura T, Yamamoto R, Yoshino M, Sakate R, Imai E, <u>Maruyama S</u> , Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruya K, Masutani K, Konta T, Shoji T, Hiramatsu T, Goto S, Tamai H, Nishio S, Nagai K, Yamagata K, Yasuda H, Ichida S, Naruse T, Nishino T, Sobajima H, Akahori T, Ito T, Terada Y, Katafuchi R, Fujimoto S, Okada H, Mimura T, Suzuki S, Saka Y, Sofue T, Kitagawa K, Fujita Y, Mizutani M, Kashihara N, Sato H, Narita I, Isaka Y.	Deep learning analysis of clinical course of primary nephrotic syndrome: Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS).	Clin Exp Nephrol.	26(12)	1170-1179	2022
Wan ER, Iancu D, Ashton E, Siew K, Mohidin B, Sung CC, Nagano C, Bockenbauer D, Lin SH, Nozu K, Walsh SB	Machine Learning to Identify Genetic Salt-Losing Tubulopathies in Hypokalemic Patients.	Kidney Int Rep	8(3)	556-565	2023
Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M	Urine alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio and beta 2-microglobulin-to-creatinine ratio for detecting CAKUT with kidney dysfunction in children	Pediatr Nephrol	38(2)	479-487	2023
Ikeuchi H, Sugiyama H, Sato H, Yokoyama H, <u>Maruyama S</u> , Mukoyama M, Hayashi H, Tsukamoto T, Fukuda M, Yamagata K, Ishikawa E, Uchida K, Kamiyo Y, Nakagawa N, Tsuruya K, Nojima Y, Hiromura K.	A nationwide analysis of renal and patient outcomes for adults with lupus nephritis in Japan.	Clin Exp Nephrol.	26(9)	898-908	2022

Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Takeda A, Tsukamoto T, Uchida S, Tsuruya K, Shoji T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Konta T, Nishio S, Goto S, Tamai H, Nagai K, Katafuchi R, Masutani K, Wada T, Nishino T, Shirasaki A, Sobajima H, Nitta K, Yamagata K, Kazama JJ, Hiromura K, Yasuda H, Mizutani M, Akahori T, Naruse T, Hiramatsu T, Morozumi K, Mimura T, Saka Y, Ishimura E, Hasegawa H, Ichikawa D, Shigematsu T, Sato H, Narita I, Isaka Y; Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study investigators.	Time to remission of proteinuria and incidence of relapse in patients with steroid-sensitive minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study.	J Nephrol.	35(4)	1135-1144	2022
財津亜友子 濱崎祐子	先天性ネフローゼ症候群に対する腎移植	日本臨床腎移植学会雑誌	10	73-79	2022
財津亜友子 濱崎祐子	先天性ネフローゼ症候群	腎と透析	92	718-722	2022
近藤淳 野津寛大	Bartter症候群・Gitelman症候群	別冊日本臨床腎臓症候群		242-246	2022
野津寛大	偽性バーター症候群・偽性ギッテルマン症候群	別冊日本臨床腎臓症候群		283-286	2022
野津寛大	尿細管機能異常症	小児科臨床	75(5)	765-768	2022
Rossanti R, Horinouchi T, Sakakibara N, Yamamura T, Nagano C, Ishiko S, Aoto Y, Kondo A, Nagai S, Awano H, Nagase H, Matsuo M, Iijima K, Nozu K	Detecting pathogenic deep intronic variants in Gitelman syndrome.	Am J Med Genet A	188(9)	2576-2583	2022
張田豊	【ネフローゼ症候群 update】成因・病態 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症と遺伝子異常	腎と透析	92巻4号	685-689	2022
張田豊	先天性・遺伝性腎疾患 遺伝性腎疾患 ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症	日本臨床 別冊腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-	II	41-46	2022

Sakakibara N, Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Juan Ye M, Ishiko S, Aoto Y, , Hamada R, Okamoto N, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Morisada N	Comprehensive genetic analysis using next-generation sequencing for the diagnosis of nephronophthisis-related ciliopathies in the Japanese population	J Hum Genet	67(7)	427-440	2022
Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K	Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies	Pediatr Nephrol	37(6)	1215-1229	2022
Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y, Ninchoji T, Yamamura T, Machida H, Shima Y, Tanaka R, Kaito H, Araki Y, Morohashi T, Kumagai N, Gotoh Y, Ikezumi Y, Kubota T, Kamei K, Fujita N, Ohtsuka Y, Okamoto T, Yamada T, Tanaka E, Shimizu M, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Nozu K, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children	Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome	J Am Soc Nephrol	33(2)	401-419	2022
Kurokawa M, Maehara K, Kaku Y, Honjo S.	Necessity and choice of therapy for Henoch-Schönlein purpura nephritis.	Pediatr Int.	64(1)	e15282	2022
Maehara K, Kurokawa M, Tezuka, J, Lee, S, Kaku Y.	Plastic bronchitis in a child with nephrotic syndrome.	Pediatr Int.	64(1)	e15015	2022
奥田雄介、石倉健司	指定難病最前線 ネフロン癆	新薬と臨床	71	627-632	2022

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 島袋 香子

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・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)
人を対象とする生命科学・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 ※本指針ならびに旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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: )

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4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児科・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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 5 年 2 月 24 日

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4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・研究体制の発展

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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4年12月2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 琉球大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 西田 睦

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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5年3月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏名 木村 宏

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 研

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 横浜市立大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 相原 道子

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 ・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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤澤 正人

次の職員の令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・非常勤講師 (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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤澤 正人

次の職員の令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 野津 寛大・ノヅ カンダイ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>	国立大学法人神戸大学 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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5年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展 (20FC1028)
- 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学医学部倫理委員会	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 地方独立行政法人東京都立病院機構  
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 誠一

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 腎臓・リウマチ膠原病科 ・ 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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 福岡市立こども病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 原 寿郎

次の職員の 令和4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・研究体制の発展
3. 研究者名 (所属部署・職名) 腎疾患科・科長  
 (氏名・フリガナ) 郭 義胤・カク ヨシツグ

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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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: )

令和 5 年 2 月 24 日

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4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 准教授

(氏名・フリガナ) 三浦 健一郎 ・ ミウラ ケンイチロウ

#### 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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 北里大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 島袋 香子

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 竹内 康雄・タケウチ ヤスオ

## 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)
人を対象とする生命科学・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 ※本指針ならびに旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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: )

国立保健医療科学院長 殿

機関名 秋田赤十字病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 小棚木 均

次の職員の 令和4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・研究体制の発展
3. 研究者名 (所属部署・職名) 秋田赤十字病院 第二小児科 部長  
(氏名・フリガナ) 土田 聡子 (ツチダ サトコ)

## 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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山下 敏彦

次の職員の 令和4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・研究体制の発展
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 小児科学講座 助教  
(氏名・フリガナ) 長岡 由修 ナガオカ ヨシノブ

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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 北里大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 島袋 香子

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・助教

(氏名・フリガナ) 奥田 雄介・オクダ ユウスケ

## 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)
人を対象とする生命科学・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 ※本指針ならびに旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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: )

機関名 国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児内科系専門診療部 腎臓・リウマチ・膠原病科 医員

(氏名・フリガナ) 西 健太郎・ニシ ケンタロウ

## 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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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 北里大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 島袋 香子

次の職員の 令和4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・研究体制の発展

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・助教

(氏名・フリガナ) 菊永 佳織・キクナガ カオリ

## 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)
人を対象とする生命科学・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 ※本指針ならびに旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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: )

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人東京都立病院機構  
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 誠一

次の職員の 令和4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・研究体制の発展
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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 ※旧指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠	<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"/>
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」、「臨床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」、「人を対象とする医学系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。

## 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するリツキシマブ療法の後療法としてミコフェノール酸モフェチル投与は推奨されるか

### ステートメント

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するリツキシマブ療法の後療法として、長期寛解維持のために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。

推奨グレード 2B (一致率〇%)

### 治療例

リツキシマブ投与後から、ミコフェノール酸モフェチルを 1,000~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日 (最大投与量 2 g/日) 分 2 で投与する

### エビデンスの要約

小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示すものの、既存治療 (ステロイド、免疫抑制薬など) では寛解が維持できず頻回再発型あるいはステロイド依存性を呈する難治性のネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法後に、ネフローゼ症候群の長期寛解維持を目的にミコフェノール酸モフェチルを投与する。リツキシマブ療法とともに十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う。

### 解説

前項 CQ3 でも示されているように、小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して、わが国をはじめとする複数のランダム化比較試験 [1](#),[2](#),[3](#) の結果、リツキシマブの有効性が示されている。一方で、わが国で行われたランダム化比較試験 [1](#) の長期予後調査では、リツキシマブを 1 週間間隔で計 4 回投与した難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者 51 人の観察期間中央値 59 か月の結果として、48 人 (94%) が再発し、50% 無再発期間は 261 日であったと報告 [4](#) され、リツキシマブ治療後に長期寛解を維持する治療法の確立が望まれていた。

リツキシマブ治療の後療法としては、2009 年に Kamei らによって行われた小児期発症難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ単回投与の多施設共同前向



き臨床試験 (n=12 人) 5)の結果で、後療法としてミコフェノール酸モフェチルを用いていた 3 人のうち 2 人が長期寛解を維持したと報告され、リツキシマブの後療法としてのミコフェノール酸モフェチルの可能性が示唆された。この結果をふまえ、Ito らはリツキシマブの後療法としてミコフェノール酸モフェチルを投与し、リツキシマブの総投与回数の減少と無再発期間の延長を目指したパイロット研究を日本人患者 16 人を対象として行い、リツキシマブ投与後の平均再発回数 (回/年) は、リツキシマブ 1 回投与+ミコフェノール酸モフェチル 1 年間併用群 9 例のほうがリツキシマブ 1 回投与群 7 例よりも有意に少ないことを示した (0.4 回/年 vs. 2.3 回/年,  $p<0.005$ ) 6)。重篤な有害事象も認められず、ミコフェノール酸モフェチルはリツキシマブの後療法として有用であると考えられ、わが国で小児を対象とした難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのミコフェノール酸モフェチルの有効性と安全性を評価するための多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 7),8)が行われるにいたった。

このわが国で行われた「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を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (JSKDC07 試験, UMIN 試験 ID:UMIN000014347, jRCT 臨床研究実施計画番号:jRCTs051180081)」の結果、世界で初めてリツキシマブの後療法としてのミコフェノール酸モフェチルの有効性が示された。本臨床試験は、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患者を対象として、寛解維持療法としてリツキシマブを 375 mg/m<sup>2</sup>/回 (最大投与量 500 mg/回) を 1 週間間隔で計 4 回静注投与した後に、ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボを 1,000~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日 (最大投与量 2 g/日) 分 2 を 17 か月間経口投与し、その有効性と安全性を評価している。観察期間中 (ミコフェノール酸モフェチルならびにプラセボ内服中) の treatment failure 発生までの期間の中央値は、プラセボ群で 493.0 日 (95%信頼区間 360.0 日~未到達)、ミコフェノール酸モフェチル群は未到達であり、ミコフェノール酸モフェチル群のプラセボ群に対するハザード比は 0.202 (95%信頼区間 0.081~0.503) であった ( $p=0.0001$ )。また、観察期間中の末梢血中 B 細胞枯渇期間の中央値は、プラセボ群で 165.0 日 (95%信頼区間 112.0 日~217.0 日)、ミコフェノール酸モフェチルでは 162.0 日 (95%信頼区間 53.0 日~195.0 日) で、2 群間に統計学的有意差は見られなかった (ハザード比 1.114、95%信頼区間 0.709~1.752)。一方で、主要評価項目の観察期間及び追跡期間を通じて (ミコフェノール酸モフェチル投与終了後の経過を含む) の treatment failure 発生までの期間の中央値は、プラセボ群で 472.5 日 (95%信頼区間 360.0 日~793.0 日)、ミコフェノール酸モフェチル群では 784.0 日 (95%信頼区間 593.0 日~997.0 日) と、統計学的な有意差が消失したものの、ミコフェノール酸モフェチル群のプラセボ群に対するハザード比は 0.593 (treatment failure リスクを 4 割減少) と低い状態を維持した。これらより、ミコフェノール酸モフェチル投与中の再発抑制効果ならびに投与終了によるその効果消失が示され、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するリツキシマブ治療の後療法としてミコフェノ

ール酸モフェチルの有効性が示された。また有害事象に関しては、治療を要した感染症がミコフェノール酸モフェチル群に多かった(39例中25例, 64.1% vs 39例中17例, 43.6%)が、infusion reaction ならびに遅発性好中球数減少の頻度に差はなく、死亡例および問題となる有害事象もなく、安全性は許容範囲であった。

他の免疫抑制薬(シクロフォスファミド, シクロスポリン, タクロリムスなど)では同様の臨床試験は行われていない。また、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へのリツキシマブ治療の後療法としてのミコフェノール酸モフェチルと他の免疫抑制薬の優劣を比較した試験は、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルを比較した少数例の前向き非ランダム化試験 [9](#)があるが、今のところその優劣を論じるだけの根拠に乏しい。

## 文献

- 1) Iijima K et al. ; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group : Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2014 ; 384 : 1273-1281
- 2) Ravani P, et al. : Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome : a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1308-1315.
- 3) Ravani P, et al. : Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. J Am Soc Nephrol 2015 ; 26 : 2259-2266.
- 4) Kamei K, et al. : Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group : Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. Pediatr Nephrol 2017 ; 32 : 2071-2078.
- 5) Kamei K, et al. : Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 1321-1328
- 6) Ito S, et al. : Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2011 ; 26 : 1823-1828
- 7) Horinouchi T, et al : Study protocol: mycophenolate mofetil as maintenance therapy after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently-relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter double-blind,

randomized, placebo-controlled trial (JSKDC07). BMC Nephrol 2018 ; 19 : 302

8) Iijima K, et al. : 07 試験の本論文

9) Fujinaga S, et al. : Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. Eur J Pediatr 2013 ; 172 : 513-518.

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・研究体制の発展

小児腎領域の希少・難治性腎疾患に関する全国調査

研究計画書

研究代表者

北里大学医学部小児科学 石倉健司

第1版 2018年12月22日

第2版 2019年6月17日

第2.1版 2019年8月5日

第2.2版 2020年1月12日

第2.2.1版 2020年2月14日

第2.3版 2020年10月17日

第2.4版 2021年12月15日

第2.5版 2023年1月18日

### 1. 研究の名称

小児腎領域の希少・難治性腎疾患に関する全国調査

### 2. 研究の実施体制

研究責任者：石倉 健司 北里大学病院 小児科  
共同研究者：上村 治 一宮医療療育センター  
服部 元史 東京女子医科大学 腎臓小児科  
中西 浩一 琉球大学医学研究科 育成医学（小児科）講座  
丸山 彰一 名古屋大学 腎臓内科学  
濱崎 祐子 東邦大学医学部 腎臓学講座  
伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学  
森貞 直哉 神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科  
野津 寛大 神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科  
張田 豊 東京大学医学部附属病院 小児科  
濱田 陸 東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科  
郭 義胤 福岡市立こども病院 腎疾患科  
三浦健一郎 東京女子医科大学 腎臓小児科  
竹内 康雄 北里大学医学部 腎臓内科学  
土田 聡子 秋田赤十字病院 第二小児科  
長岡 由修 札幌医科大学 医学部小児科学講座  
奥田 雄介 北里大学医学部小児科学  
金子 徹治 東京都立小児総合医療センター 臨床試験科  
西 健太郎 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科  
菊永 佳織 北里大学医学部小児科学

### 3. 研究の目的及び意義

小児腎領域の希少・難治性疾患は、小児期ならびに青年期の慢性腎臓病・腎不全の主要な原因である。また同時に、多くの症例が成長・発達障害や難聴、視力障害など社会生活に支障をきたす腎外症状を認める。それらの類縁疾病および小児から成人への移行期医療も含め、包括的に医療水準の向上と患者のQOL向上を目指すことは、難病や長期の療養を要する疾病への対策に必要不可欠である。

具体的に、患者数調査、治療実態調査、予後追跡調査などによる実態把握は、正確な患者数の把握が可能となるだけでなく、一般医家や小児腎臓専門医の小児腎領域の希少・難治性疾患群に対する認識を高め、診断率及び診断精度の向上し、早期発見・早期介入が可能となる。治療実態及び予後情報を元に、重症化の危険因子や予後関連因子が解明され、個々の患者に対するオーダーメイド医療の発展にもつながることが期待される。

これまで、令和2・3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展(20FC1028)」と、その前身である小児

## 2022年度小児腎領域の希少・難治性腎疾患に関する全国調査

施設名・科名	テスト大学病院 小児科			※前回ご記入いただいたご担当の医師名およびアドレスを表示しております。変更または誤記がございましたら訂正欄にご記入ください。
担当医師名※	テスト太郎	(訂正欄)		
連絡先 e-mailアドレス※	test2022_sample@abcd.co.jp	(訂正欄)		
ご記入日	2023 年 月 日			

### 1. 以下のガイドラインについてお伺いいたします。

ガイドライン名	Q1. 知っていますか？	Q2. 知っている場合、使用されていますか？	Q3. 使用されている場合、使いやすいですか？	Q4. 使いにくい場合その理由をご記載ください。その他ガイドラインに対するご要望・お気づきの点がございましたら、ご教示いただけますと幸いです。
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	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
アルポート症候群診療ガイドライン2017	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
小児腎血管性高血圧診療ガイドライン2017	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
小児IgA腎症診療ガイドライン2020	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020 <span style="color: blue;">補遺</span>	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	

### 2. 小児腎領域難病の症例について、本調査票の次ページ以降にご回答ください。



2022年に貴院で診療をされた以下の小児腎領域難病の症例について

- 下表1～10の小児腎領域の難病について、「調査開始」以降に診療された症例の情報を、本調査票の該当ページにご記入ください。

通し番号	疾患名	指定難病 告示番号等	略号	調査開始
1	ギャロウェイ・モフト症候群	219	GM	2019年1月以降に診療された全ての症例
2	エプスタイン症候群	287	EP	
3	ロウ(Lowe)症候群	小児慢性特定疾病	LO	
4	ネフロン癆	335	NP	
5	鰓耳腎(BOR)症候群	190	BOR	
6	バーター症候群・ギッテルマン症候群	小児慢性特定疾病	BG	
7	ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症	315	NL	
8	先天性ネフローゼ症候群 *WT1腎症の重複症例も含めましてご記入お願い致します。	小児慢性特定疾病	CNS	2020年1月以降に診療された全ての症例
9	乳児ネフローゼ症候群 *WT1腎症の重複症例も含めましてご記入お願い致します。	小児慢性特定疾病	INS	
10	WT1腎症 *CNS/INSとの重複症例も含めましてご記入お願い致します。	小児慢性特定疾病	WT	2022年1月以降に診療された全ての症例

①調査票には、前回までにご回答いただきました症例を「差し込み印刷」致しております。

各症例の現在までの状況（およそ1年後の状況）について、追記・修正をお願いいたします。

②前回調査以降に、「新規に診療された症例」につきましても、差し込み印刷された症例の下段に加えてご記入をお願いいたします。

1～10の疾患の症例を診療されていない場合、チェックしてください。

対象の症例を診療していません

⇒次ページ以降の記載は不要です。このままご返送ください。

記入欄が不足する場合は巻末の【予備調査票】をご利用ください。

新規症例に関しましても、引き続き匿名連結表での保存をお願いいたします。

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・研究体制の発展

日本小児 CKD コホート研究 (追跡調査)

研究計画書

研究代表者

北里大学医学部小児科学 石倉健司

第 1 版 2018 年 12 月 22 日

第 2 版 2019 年 6 月 17 日

第 2.1 版 2019 年 8 月 5 日

第 2.2 版 2019 年 11 月 20 日

第 2.3 版 2020 年 11 月 10 日

第 2.3.1 版 2020 年 11 月 21 日

第 2.4 版 2021 年 12 月 19 日

第 2.5 版 2023 年 1 月 18 日



### 1. 研究の名称

日本小児 CKD コホート研究（追跡調査）

### 2. 研究の実施体制

研究責任者：石倉 健司 北里大学医学部小児科学  
共同分担者：上村 治 一宮医療療育センター  
服部 元史 東京女子医科大学 腎臓小児科  
中西 浩一 琉球大学医学研究科 育成医学（小児科）講座  
丸山 彰一 名古屋大学 腎臓内科学  
濱崎 祐子 東邦大学 医学部小児腎臓学講座  
伊藤 秀一 横浜市立大学 大学院医学研究科 発生成育小児医療学  
森貞 直哉 神戸大学 医学研究科  
野津 寛大 神戸大学 大学院医学研究科 内科系講座小児科  
張田 豊 東京大学 医学部附属病院小児科  
濱田 陸 東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科  
郭 義胤 福岡市立こども病院 腎疾患科  
三浦健一郎 東京女子医科大学 腎臓小児科  
竹内 康雄 北里大学医学部 腎臓内科学  
土田 聡子 秋田赤十字病院 第二小児科  
長岡 由修 札幌医科大学 医学部小児科学講座  
奥田 雄介 北里大学医学部小児科学  
金子 徹治 東京都立小児総合医療センター 臨床試験科  
西 健太郎 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科  
菊永 佳織 北里大学医学部小児科学  
原田 涼子 東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科  
田中 一樹 あいち小児保健医療総合センター 腎臓科  
尾関 彩 長野県立大学 健康発達学部 食健康学科

### 3. 研究の目的及び意義

小児 CKD は原疾患として先天性腎尿路異常（CAKUT）が多数を占めること(1, 2)，成長発達に影響すること(3, 4)等成人の CKD とは大きく異なっており，小児独自の実態把握，治療法の確立が求められている．また早期に透析導入された場合，一生にわたる透析あるいは複数回の腎移植などの治療が必要となるため，小児期の CKD 進行抑制が特に重要である．

日本小児 CKD 研究グループ（P-CKD）では初年度（平成 22 年）に「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究（小児 CKD 疫学研究）」を行い，小児 CKD 患者（ステージ 3 から 5 でかつ腎移植，透析患者を除外）の全国推計を実施した．当該患者が通院する可能性のあるすべての医療機関（全国 1190 施設）を対象にアンケート調査を行った結果，一次調査に対して 925 施設（有効回答率 77.7%）から回答があった．これらの施設に対し

## 2022年度 年次調査

ご記入日： 2023 年 月 日

ご担当医師メールアドレス <sup>※</sup>	<< 差し込み >>
(訂正欄)	@

※前回ご記入いただいたメールアドレスを表示しております。アドレスに変更または誤記がございましたら訂正欄にご記入ください。  
なお調査票が複数の場合には、アドレスの訂正は1例目の調査票のみで結構です。

2010-2021 年度に『日本小児 CKD コホート研究』で、ご報告頂いた小児 CKD 患者様の情報です。

施設コード	<< 差し込み >>	調査票 No	<< 差し込み >>
性別	<< 差し込み >>	生年月	<< 差し込み >>
診断名	<< 差し込み >>		
基礎疾患 症候群	<< 差し込み >> 診断が修正変更の場合、修正後の診断名と変更の理由をご記入ください		

※上記患者様に関しまして、下記設問にご回答の程、ご協力をお願い申し上げます。  
検査結果につきましては、測定データがある場合ご記入ください。改めて検査を実施する必要はございません。

2010年度より長期にわたり本研究にご協力をいただき、ありがとうございます。

### ● 設問1 すべての方にお伺いします。最新の状況をご記入ください。

直近の 数値・検査値をご記入ください。

血液透析、腹膜透析を受けられている方は、身長・体重のみ、ご回答をお願いします。

検査日	20 年 月 日 (検査日が異なる場合は個々にご記入ください)		
身長	cm	<input type="checkbox"/> 未測定	( 20 年 月 日)
体重	kg	<input type="checkbox"/> 未測定	( 20 年 月 日)
血清 Cr	mg/dL	<input type="checkbox"/> 未測定	( 20 年 月 日)
尿中 Cr	mg/dL	<input type="checkbox"/> 未測定	( 20 年 月 日)
尿中蛋白定量	mg/dL	<input type="checkbox"/> 未測定	( 20 年 月 日)

● **設問2 前回ご報告から現在までに転帰の変化があった方のみ、ご記入ください。**

腹膜透析中の腹膜炎で緊急避難的に血液透析を行っている場合、ご記入の必要はありません。  
 腹膜透析のスタート日はカテーテル挿入日としてください。

転帰の内容 (複数選択可)	<input type="checkbox"/> 血液透析	( 20 年 月 日)
	<input type="checkbox"/> 腹膜透析	( 20 年 月 日)
	<input type="checkbox"/> 生体腎移植	( 20 年 月 日)
	<input type="checkbox"/> 献腎移植	( 20 年 月 日)
	<input type="checkbox"/> 転院・転科	( 20 年 月 日)
	 以下の(1)についてもご回答ください。	
<input type="checkbox"/> 死亡	( 20 年 月 日)	
 以下の(2)についてもご回答ください。		
上記転帰 <u>直前</u> の 数値・検査値	身長	cm ( 20 年 月 日)
	血清 Cr	mg/dL ( 20 年 月 日)
	尿中 Cr	mg/dL ( 20 年 月 日)
	尿中蛋白定量	mg/dL ( 20 年 月 日)
最終受診日	20 年 月 日	
補足がございましたらご記入ください。(複数回の透析/腎移植がある場合など)		

(1) **転院・転科された場合**、転院・転科先および理由につきまして、可能な範囲でご記入ください。

転院・転科先	
転院・転科理由	<input type="checkbox"/> 透析目的 <input type="checkbox"/> 移植目的 <input type="checkbox"/> 転居 <input type="checkbox"/> 成人科・成人施設への移行 <input type="checkbox"/> その他 ( )

(2) **死亡された場合**、死因、死亡までの経過につきまして、以下のご記入をお願いします。

(詳細につきましては、後日改めてご連絡させて頂く場合がございますが、ご了承下さい。)

死因	<input type="checkbox"/> 感染症 <input type="checkbox"/> 心不全 <input type="checkbox"/> 原疾患の悪化 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )
死亡までの経過	

小児慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）患者の QOL（quality of life）評価のための横断研究

## QOL of pediatric CKD patients in Japan: a cross-sectional study

### 【背景と目的】

近年、透析や腎移植などの腎代替療法の進歩により小児 CKD 患者の生命予後は大きく改善した。一方でその QOL は健常児と比較して全般的に低いとする報告は多く、さらに、この QOL の低下は RRT 導入後だけではなくステージ 2、3 などの早期からみられることも指摘されている。小児期 CKD 児の QOL は成人期 CKD の QOL に影響する重要なアウトカムであるが、日本人小児の QOL の評価は移植患者に限られており、また方法論にも課題があるものが多い。加えて、医療経済評価に用いる選考に基づく尺度（(preference-based measure : PBM) による QOL 値による測定は行われたことがない。本研究の目的は、以下である。

1. 本邦の小児 CKD 患者における QOL をプロフィール型尺度である PedsQL を用いて評価し、総合および領域ごとの QOL スコアと影響する要因を明らかにすること
2. 本邦の小児 CKD 患者における QOL 値を PBM である EQ-5D-Y を用いて算出すること

### 【研究方法】

本研究のデザインは、小児 CKD 患者の QOL をプロフィール型尺度および PBM により評価するアンケート調査である。

### 【研究対象者】

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない対象者。

#### ・適格基準

各研究協力機関における研究責任者の担当する小児 CKD 患者のうち、研究期間中に外来に定期受診したもの。小児 CKD ステージ 3 以上（RRT 導入後を含む）であること。調査票記入時 2 歳以上 18 歳以下であること。RRT 導入後の場合は、導入後 3 か月以上かつ 3 か月以内に方法を変更されていないこと。患者、保護者とも日本語を母語とすること。協力研究機関での定期的な診療（約 3 か月に 1 回以上）を受けていること。

#### ・除外基準

腎疾患以外の理由で 1 か月以内に入院歴のあるもの。1 か月以内に腎疾患に無関係な重要なライフイベント（家族の死など）を経験したもの。外来受診時に本人の受診がないもの。

### 【調査項目】

本研究では、データは自記式質問票とカルテの転記によって収集される。収集される項目は以下の表の通りとする。

調査項目		収集方法	記載者		
			担当医	患者	保護者
臨床情報		カルテ転記	✓		
患者 QOL	プロフィール型（自己回答）	PedsQL		✓	
	PBM（自己回答）	EQ-5D-Y		✓	
	プロフィール型（保護者回答）	PedsQL			✓
	PBM（代理回答）	EQ-5D-Y			✓

### 【データ収集方法】

本研究では、研究機関において同意が得られた研究対象者が受診のために来院した際に下記の通りデータ収集を行う。具体的には下記の手順で実施する。

研究協力機関の研究責任者は、対象期間内の自身の外来開始前に、受診予定の本研究の適格基準を満たす対象者のリストを作成する。対象者が受診した際、外来で本人と保護者（16歳以上で本人のみ来院した場合には本人のみ）に口頭及び文書にて研究の主旨を説明する。研究対象者もしくは保護者の自由意志で研究参加への同意を取得後、同意書への署名を依頼・配布・回収し、本研究に登録する。研究参加の同意を得られなかった場合にはその理由を聴取する。参加不参加に関わらず、研究対象者はその氏名と研究の組み入れ有無、不参加の場合にはその理由を記載し、対象者一覧の表を作成する。

### 【解析方法】

#### (1) 小児 CKD 患者および保護者の QOL について

PedsQL の総合得点、領域別得点、および EQ-5D-Y で算出された QOL 値について、中央値（IQR）、平均値（SD）を記述する。各ステージの QOL と日本人小児集団の値の比較を行う。

#### (2) QOL スコアに影響する要因について

先行研究より QOL 値に影響を与える要因として性別、回答時年齢、身長、CKD ステージ、CKD の期間、貧血の有無、内服薬の数を候補として挙げる。このうち、PedsQL による QOL の総合得点に関連しているものを探索するため、QOL 総合得点を結果変数、上記の要因それぞれを説明変数とした単変量分析を行い、相関の強い要因をすべて選択する。ここで選ばれた変数を重回帰モデルで解析し、どの要因が QOL 総合得点に関連しているかを探索的に評価する。

Study Group on the development of clinical practice and research systems for rare and refractory renal diseases in pediatric nephrology

Japanese

CONTACT

- Message from the Principal Investigator
- Exemption
- Research Projects on Measures against Intractable Diseases
- Pediatric Chronic Kidney Disease
- List of diseases
- Genetic counseling
- Transitioning to adult care

The future of children with the disease of the kidney

Search the current site

Please enter the keyword



### Research Projects on Measures against Intractable Diseases

In order to promote measures against intractable diseases and childhood chronic



### Pediatric Chronic Kidney Disease

Chronic kidney disease (CKD) is a new disease concept established in the 2000s. Irrespective of the cause of the disease, it





- Message from the Principal Investigator
- Exemption
- Research Projects on Measures against Intractable Diseases
- Pediatric Chronic Kidney Disease
- List of diseases
- Genetic counseling
- Transitioning to adult care

TOP > Transitioning to adult care

- What is transitional care?
- Why do I need to transfer to a hospital for adult patients?
- What is a transition program?
- Transition readiness assessment tools
- Recommendations/Guide

Japanese

## What is transitional care?

Transitional care is defined as "medical care that supports the development of children into adults and acts as a bridge to move (transfer) medical care from for children to for adults."

As you have been fighting a disease since you were young, a support program is needed to help you (or your child) become an adult who can take care of yourself with accurate information about your disease.

Since the 1980s, advances in pediatric medicine have improved the treatment of diseases that persist from childhood (pediatric chronic diseases), which has led to an increase in patients surviving into adulthood. How these patients should be treated when they reach adulthood has been discussed, and further examined in the U.S. in the period from 1990-2000. It has also been actively discussed in Japan since 2010. In 2014, the Japan Pediatric Society published its first recommendations on transitional care, "Recommendations on Transitional Care for Patients with Childhood-Onset Diseases"

It is recommended that treatment should be tailored to the physical and emotional changes (e.g. puberty) and environmental changes (e.g. education, employment, marriage) that occur as patients move from childhood into adulthood. The aim of transitional care is not only help the patient transition out of pediatric care into adult medical care, but also to ensure that patients have a better understanding of their disease and to help them look to the future, such as what educational or employment opportunities they may wish to pursue.

There are many differences between the medical care of children and adults. Some diseases are treated differently in children than in adults, for example, different medications may be used. There also may be differences in the way you and your family communicate with doctors and nurses (healthcare professionals), as well as differences in the social system (e.g. medical insurance). It is important for you and your family to understand these differences.

The transition program is a system that allows us to work with you and your family as a team to make changes gradually in a planned way, taking all of the factors described above into account. Transition programs are being developed in several hospitals/institutions in Japan, even though the names of these programs may vary slightly from institution to institution. Please refer to "What is a transition program?" for more details.





## Journal of Nephrology

# Renal Pathology in Adult and Paediatric Population of Japan: Review of the Japan Renal Biopsy Registry Database from 2007 to 2017

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	JNEP-D-22-01362R2	
<b>Full Title:</b>	Renal Pathology in Adult and Paediatric Population of Japan: Review of the Japan Renal Biopsy Registry Database from 2007 to 2017	
<b>Article Type:</b>	original Article	
<b>Funding Information:</b>	Japanese Society of Nephrology (20316943)	Not applicable
	Childhood-onset, Rare, and Intractable Kidney Diseases in Japan, Research on Rare and Intractable Diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants (20FC1028)	Not applicable
<b>Keywords:</b>	Kidney biopsy; renal pathology; disease aetiology; Japan renal biopsy registry	
<b>Abstract:</b>	<p><b>Background</b></p> <p>The Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR), a nationwide, web-based, registry system, started in 2007. This study aimed to summarise the epidemiology of biopsy-diagnosed kidney disease in Japan over 10 years.</p> <p><b>Methods</b></p> <p>We analysed the J-RBR database, from 2007 to 2017. Patients' clinical data collected at the time of biopsy and histopathological diagnoses were used for epidemiological and clinicopathologic analyses.</p> <p><b>Results</b></p> <p>The predominant renal biopsy diagnoses were immunoglobulin A nephropathy (IgAN) (39.2%), lupus nephritis (6.5%) and minimal change disease (MCD) (6.0%) in younger adults (19–64 years), and membranous nephropathy (MN) (17.4%), antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis or anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis (AAV/anti-GBMGN) (13.0%), and IgAN (12.5%) in older adults (≥65 years). The percentages of patients diagnosed with membranoproliferative glomerulonephritis and IgAN decreased, whereas those with immunoglobulin A vasculitis (IgAVas) and diabetic nephropathy increased over the decade. In paediatric patients (&lt;19 years), IgAN (36.1%), MCD (17.6%), and IgAVas (8.6%) were the predominant diagnoses. The percentage of patients diagnosed with IgAVas increased over the decade. Based on the sex distribution, MCD and MN were predominant in men aged &lt;20 and &gt;40 years, respectively, whereas IgAVas and AAV/anti-GBMGN were predominant in women in their 20s and 30s and aged &lt;50 years, respectively. IgAN was predominant in men at most ages and in women in their 20s to 40s.</p> <p><b>Conclusions</b></p> <p>This study demonstrated the distribution and changes in kidney biopsy diagnoses over 10 years in Japan and paves the way for future research on kidney diseases in adults and children.</p>	
<b>Corresponding Author:</b>	Shoichi Mauryama Nagoya University Graduate School of Medicine Nagoya, Aichi JAPAN	
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>		
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Nagoya University Graduate School of Medicine	



<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Kazunori Goto
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	<p>Kazunori Goto</p> <p>Shoichi Mauryama</p> <p>Takahiro Imaizumi</p> <p>Riku Hamada</p> <p>Kenji Ishikura</p> <p>Tomoki Kosugi</p> <p>Ichiei Narita</p> <p>Hitoshi Sugiyama</p> <p>Akira Shimizu</p> <p>Hitoshi Yokoyama</p> <p>Hiroshi Sato</p>
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Author Comments:</b>	<p>Giorgina B. Piccoli Editor-in-Chief Journal of Nephrology</p> <p>Dear Editor:</p> <p>I wish to submit an original article for publication in the Journal of Nephrology, titled "Renal Pathology in Adult and Paediatric Population of Japan: Review of the Japan Renal Biopsy Registry Database from 2007 to 2017." The paper was co-authored by Kazunori Goto, Takahiro Imaizumi, Riku Hamada, Kenji Ishikura, Tomoki Kosugi, Ichiei Narita, Hitoshi Sugiyama, Akira Shimizu, Hitoshi Yokoyama, and Hiroshi Sato.</p> <p>This study aimed to summarise the epidemiology of biopsy-diagnosed kidney disease in Japan over 10 years. We analysed the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2017. Patients' clinical data collected at the time of biopsy and histopathological diagnoses were used for epidemiological and clinicopathologic analyses. We believe that our study makes a significant contribution to the literature because this study provides the incidence and trends in diagnoses of renal disease in Japan.</p> <p>Further, we believe that this paper will be of interest to the readership of your journal because it is the first report of a total list of renal biopsies performed in Japan over a period of 10 years. Moreover, it broadens our knowledge and contributes to kidney disease research.</p> <p>This manuscript has not been published or presented elsewhere in part or in entirety and is not under consideration by another journal. All study participants provided informed consent, and the study design was approved by the appropriate ethics review board. We have read and understood your journal's policies, and we believe that neither the manuscript nor the study violates any of these. There are no conflicts of interest to declare.</p> <p>Thank you for your consideration. I look forward to hearing from you.</p> <p>Sincerely, Shoichi Maruyama</p>
<b>Response to Reviewers:</b>	<p>Thank you very much for your peer reviews. We uploaded a visual abstract.</p>

## Introduction

Renal biopsy remains a crucial diagnostic tool for patients with kidney failure or urinary abnormalities, including haematuria and proteinuria. Renal biopsy registries are, consequently, very useful in studying disease prevalence. Kidney disease diagnoses differ between countries; for example, focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) and diabetic nephropathy (DMN) are major diagnoses in the USA and Canada, whereas immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is the major diagnosis in Europe and Asia [1]. For individual patients, clarifying the aetiology and pathophysiology is necessary for treatment decisions and estimations of prognoses [2], and clarifying the distribution of biopsy-diagnosed kidney disease is critical from a public health perspective, revealing the epidemiology of renal disease may contribute to determining the appropriate allocation of medical resources and reducing the number of patients with chronic kidney disease (CKD) or undergoing maintenance dialysis.

Japan's first web-based nationwide kidney disease registration project includes the Renal Biopsy Registry (J-RBR: Japan Renal Biopsy Registry) and the registry of non-renal biopsy cases (J-KDR: Japan Kidney Disease Registry). The J-RBR began in July 2007, and its epidemiological data have substantiated several reports [3–6]. Under this registration system, each case diagnosis comprises three elements: clinical diagnosis, cause classification, and disease-type classification [3]. J-RBR is the world's largest registry of renal biopsy cases, with a cumulative total of 41, 040 registered cases from 143 institutions nationwide, as of 15 January 2018. In January 2018, the J-RBR system was revised; the diagnostic panel and clinical information items were updated [7].

In this report, we summarise clinical characteristics, pathological diagnoses, and recent trends in Japanese biopsies, by analysing the 10-year J-RBR database of the 32,254 cases finally included in the analysis.

## Materials and Methods

### •Registry System and Patients

This cross-sectional study used data from patients recorded in the J-RBR from June 2007 to December 2017. Patient data, including the age, sex, laboratory data, and clinical and pathological diagnoses, were recorded electronically at each institution and registered on the J-RBR web page. Patients were divided into the paediatric (<19 years) and adult (≥19 years) groups. Furthermore, the adult group was analysed by subgroup as follows: younger adults (19–64 years) and older adults (≥65 years). Paediatric patients were stratified into subgroups by age (0–4, 5–9, 10–14, and 15–18 years) and analysed to compare with reports from other countries.

### •Clinical and Histopathological Diagnoses and Laboratory Data

Basic demographic data included the age, sex, and clinical diagnoses. Three classifications (clinical diagnosis, histological diagnosis by pathogenesis, and histological diagnosis by histopathology) were selected from the J-RBR for each case. Clinical diagnoses were classified as

## 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

CQ

3'

clinical question

## 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するリツキシマブ療法の後療法としてミコフェノール酸モフェチル投与は推奨されるか

## ステートメント

- 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するリツキシマブ療法の後療法として，寛解維持のためにミコフェノール酸モフェチルを投与することを提案する（適応外使用）． **推奨グレード 2B（一致率 88%）**

## 治療例

リツキシマブ投与後から，ミコフェノール酸モフェチルを 1,000 ~ 1,200 mg/m<sup>2</sup>/日（最大投与量 2 g/日）分 2 で投与する．

## エビデンスの要約

小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示すものの，既存治療（ステロイド，免疫抑制薬など）では寛解が維持できず頻回再発型あるいはステロイド依存性を呈する難治性のネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法としてミコフェノール酸モフェチルを使用することが寛解維持に臨床的に有効であることが，わが国のランダム化比較試験で示された．リツキシマブ療法とともに十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する．

## 解説

前項 CQ3 でも示されているように，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，わが国をはじめとする複数のランダム化比較試験<sup>1-3)</sup>の結果，リツキシマブの有効性が示されている．一方で，わが国で行われたランダム化比較試験<sup>1)</sup>の長期予後調査では，リツキシマブを 1 週間間隔で計 4 回投与した難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者 51 人の観察期間中央値 59 か月の結果として，48 人(94%)が再発し，50% 無再発期間は 261 日であったと報告<sup>4)</sup>され，リツキシマブ治療後に長期寛解を維持する治療法の確立が望まれていた．

リツキシマブ治療の後療法としては，2009 年に Kamei らによって行われた小児期発症難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ単回投与の観察研究(n=12 人)<sup>5)</sup>の結果で，後療法としてミコフェノール酸モフェチルを用いていた 3 人のうち 2 人が長期寛解を維持したと報告され，リツキシマブの後療法としてのミコフェノール酸モフェチルの可能性が示唆された．この結果をふまえ，Ito らはリツキシマブの後療法としてミコフェノール酸モフェチルを投与し，リツキシマブの総投与回数の減少と無再発期間の延長を目指

したパイロット研究を日本人患者 16 人を対象として行い、リツキシマブ投与後の平均再発回数(回/年)は、リツキシマブ 1 回投与 + ミコフェノール酸モフェチル 1 年間併用群 9 例のほうがリツキシマブ 1 回投与群 7 例よりも有意に少ないことを示した(0.4 回/年 vs. 2.3 回/年,  $p < 0.005$ )<sup>6)</sup>。重篤な有害事象も認められず、ミコフェノール酸モフェチルはリツキシマブの後療法として有用であると考えられ、わが国で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するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのミコフェノール酸モフェチルの有効性と安全性を評価するための多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(JSKDC07 試験, UMIN 試験 ID : UMIN000014347, jRCT 臨床研究実施計画番号 : jRCTs051180081)]<sup>7,8)</sup>が行われるにいたった。

本臨床試験は、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患者を対象として、寛解維持療法としてリツキシマブを 375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大投与量 500 mg/回)を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注した後に、ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボを 1,000 ~ 1,200 mg/m<sup>2</sup>/日(最大投与量 2 g/日)分 2 を 17 か月間経口投与し、その有効性と安全性を評価している(各群 43 名ずつ, 計 86 名が参加)。主要評価項目の試験治療期間及び追跡期間を通じて(ミコフェノール酸モフェチル投与終了後の経過を含む)の treatment failure\*発生までの期間の中央値は、ミコフェノール酸モフェチル群は 784.0 日、プラセボ群で 472.5 日と、ミコフェノール酸モフェチル群の方が長かったものの、統計学的な有意差は認められなかった( $p=0.0694$ )。しかし、事後解析ではあるが、試験治療期間中(ミコフェノール酸モフェチルならびにプラセボ内服中)の treatment failure 発生までの期間の中央値は、ミコフェノール酸モフェチル群は未到達、プラセボ群で 493.0 日であり、ミコフェノール酸モフェチル群のプラセボ群に対するハザード比は 0.202( $p=0.0001$ )と treatment failure 発生を 80% 抑制した。さらに副次評価項目である試験治療期間中の再発回数は、ミコフェノール酸モフェチル群ではプラセボ群に比して有意に少なく(平均 ± 標準偏差 : 0.43 ± 0.90 vs. 1.99 ± 2.37 回/人・年, ハザード比 : 0.257, 95% 信頼区間 : 0.084-0.480)、試験治療期間中のステロイド投与量も有意に減少した(平均 ± 標準偏差 : 4.45 ± 3.52 vs. 10.45 ± 12.49 mg/m<sup>2</sup>/日,  $p=0.0004$ )。また有害事象に関しては、治療を要した感染症がミコフェノール酸モフェチル群に多かった(1.59 回 vs 0.82 回, 平均比 : 1.94(95% 信頼区間 1.07-3.52))<sup>9)</sup>が、infusion reaction ならびに遅発性好中球数減少の頻度に差はなく、死亡例もなく、安全性は許容範囲であった。以上の結果から、著者らは、統計的には証明されなかったが、リツキシマブ治療後のミコフェノール酸モフェチル維持療法は、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の寛解を維持するための選択肢となり得ると結論している。したがって、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するリツキシマブ療法の後療法としてミコフェノール酸モフェチル投与を提案するとし、推奨グレード 2B とした。

他の免疫抑制薬(シクロフォスファミド、シクロスポリン、タクロリムスなど)では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へのリツキシマブ治療の後療法としてのプラセボ対照ランダム化比較試験は行われていない。また、リツキシマブ治療の後療法としてのミコフェノール酸モフェチルと他の免疫抑制薬の優劣を比較した試験は、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルを比較した少数例の前向き非ランダム化試験<sup>9)</sup>があるが、今のところその優劣を論じるだけの根拠に乏しい。

リツキシマブ治療後に長期寛解を維持する他の手段として、リツキシマブの反復投与がある<sup>10)</sup>。小児において、リツキシマブを反復投与することによる長期にわたるB細胞枯渇の安全性は現時点では不明であり、治療としては議論の余地がある。

\* : treatment failure

JSKDC07 試験では、観察期間中に発生した①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性と定義している。

## ● 文献

- 1) Iijima K et al. : Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group : Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; 384 : 1273-1281
- 2) Ravani P, et al. : Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome : a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1308-1315.
- 3) Ahn YH, et al. . Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)* . 2018 ; 97 : e13157.
- 4) Kamei K, et al. : Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group : Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 2071-2078.
- 5) Kamei K, et al. : Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1321-1328
- 6) Ito S, et al. : Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1823-1828
- 7) Horinouchi T, et al : Study protocol : mycophenolate mofetil as maintenance therapy after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently-relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial (JSKDC07). *BMC Nephrol* 2018 ; 19 : 302
- 8) Iijima K, et al. : Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-onset Complicated Frequently-relapsing or Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2022 ; 33 : 401-419.
- 9) Fujinaga S, et al. : Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* 2013 ; 172 : 513-518.
- 10) Chan E, et al. : Long-term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome : An International Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022 ; 33 : 1193-1207.

### CQ3\*

Is mycophenolate mofetil treatment recommended as a rituximab after-treatment for childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome?

#### Statement

We propose mycophenolate mofetil to be administered for remission maintenance as an after-treatment for rituximab therapy for childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome (off-label use).

Recommendation grade 2B (agreement ratio 88%)

#### Treatment example

Following rituximab treatment, mycophenolate mofetil is administered at 1,000-1,200 mg/m<sup>2</sup>/day (maximum dose 2 g/day) in two divided doses.

#### Evidence summary

A randomized comparative study conducted in Japan suggested that use of mycophenolate mofetil as an after-treatment for rituximab therapy might be clinically effective in remission maintenance for intractable nephrotic syndrome that develops as idiopathic nephrotic syndrome in childhood, shows steroid sensitivity, does not respond to conventional treatments (steroids, immunosuppressants, etc.) to maintain remission, and shows frequent relapses or steroid dependency. This treatment should be administered by a physician with adequate knowledge and experience.

#### Commentary

Three randomized comparative studies [1-3], including the Japanese study described in the foregoing section, CQ3, demonstrated efficacy of rituximab for childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. On the other hand, a long-term prognosis survey in a Japanese randomized comparative study [1] reported that out of 51 patients with refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome who received a total of four doses of rituximab at 1-week intervals during a median observation period of 59 months, 48 patients (94%) experienced relapses, with a 50% relapse-free time of 261 days [4]; there has been demand for the establishment of a treatment to maintain long-term remission following rituximab treatment.

Regarding after-treatment in rituximab therapy, an observational study conducted by Kamei et al. in 2009 in 12 patients receiving a single dose of rituximab for childhood-onset refractory and steroid-dependent nephrotic syndrome [5] reported that 2 of 3 patients on an after-treatment



with mycophenolate mofetil maintained remission for a long time, suggesting the potential use of mycophenolate mofetil as a rituximab after-treatment. With this result in mind, Ito et al. conducted a pilot study in 16 Japanese patients receiving mycophenolate mofetil as a rituximab after-treatment, with the aim to reduce the total number of rituximab doses and prolong the relapse-free time, showing that the mean number of relapses/year following rituximab treatment was significantly smaller in 9 patients receiving a single dose of rituximab in combination with mycophenolate mofetil for 1 year than in 7 patients receiving a single dose of rituximab (0.4 relapses/year vs. 2.3 relapses/year,  $p < 0.005$ ) [6]. With no serious adverse event observed, mycophenolate mofetil was considered to be useful as a rituximab after-treatment, and a multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative study (Study JSKDC07, University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry ID UMIN000014347, Japan Registry of Clinical Trials Clinical Study Protocol No. jRCTs051180081) was conducted to evaluate the efficacy and safety of mycophenolate mofetil as a remission maintenance therapy following rituximab treatment for pediatric refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome in Japan [7,8]. This clinical study evaluated the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus placebo administered orally at 1,000 to 1,200 mg/m<sup>2</sup>/day (maximum dose 2 g/day) in two divided doses a day for 17 months following a total of four intravenous doses of rituximab at 375 mg/m<sup>2</sup>/dose (maximum dose 500 mg/dose) at 1-week intervals as remission maintenance therapy, in patients with childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome (each group consisting of 43 patients, a total of 86 patients participating in the evaluations). The median of the primary endpoint, i.e., time to onset of treatment failure\* throughout the study treatment period and follow-up period (including the course following the end of mycophenolate mofetil treatment), was 784.0 days in the mycophenolate mofetil group and 472.5 days in the placebo group; although the median time was longer in the mycophenolate mofetil group, the difference was not statistically significant ( $p = 0.0694$ ). Post-hoc analysis showed, however, that the median time to onset of treatment failure during the study treatment period (with oral mycophenolate mofetil and placebo) was not reached in the mycophenolate mofetil group and was 493.0 days for the placebo group, with a hazard ratio of 0.202 ( $p = 0.0001$ ) in the mycophenolate mofetil group compared with the placebo group; occurrences of treatment failures were suppressed by 80%. Furthermore, a secondary endpoint, i.e., the number of relapses during the study treatment period, was significantly smaller in the mycophenolate mofetil group than in the placebo group (mean  $\pm$  standard deviation 0.43 $\pm$ 0.90 vs. 1.99 $\pm$ 2.37 relapses/person-year; hazard ratio 0.257; 95% confidence interval 0.084-0.480), and the steroid dose during the study treatment period also decreased significantly (mean  $\pm$  standard deviation 4.45 $\pm$ 3.52 vs. 10.45 $\pm$ 12.49 mg/m<sup>2</sup>/day;  $p = 0.0004$ ). As for adverse events, the number of infection events that required treatment was

larger in the mycophenolate mofetil group (1.59 vs 0.82, mean ratio 1.94 [95% confidence interval 1.07-3.52]). However, there was no significant difference in the frequency of infusion reactions or late onset neutropenia, nor was there any death; the safety was acceptable. Based on the above results, the present authors concluded that mycophenolate mofetil maintenance therapy following rituximab treatment could be an option for maintaining remission in childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, although no statistical evidence was obtained. Therefore, we decided to propose mycophenolate mofetil treatment as a rituximab after-treatment for childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, with the recommendation grade 2B.

With other immunosuppressants (cyclophosphamide, cyclosporin, tacrolimus, etc.), no placebo-controlled randomized comparative study has been conducted in childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome as an after-treatment for rituximab treatment. In addition, a prospective non-randomized study of after-treatment following rituximab treatment was conducted in a few patients comparing mycophenolate mofetil and another immunosuppressant, cyclosporin [9]; however, evidence to determine which is better is lacking.

Another means of maintaining remission for a long time following rituximab treatment is repeated-dose administration of rituximab [10]. At present, the safety of repeated-dose administration of rituximab in terms of long-term B cell depletion in children is unclear and remains disputable as a treatment.

s

\*Treatment failure

In Study JSKDC07, treatment failure was defined as any of I) frequent relapses, II) steroid dependency, or III) steroid refractoriness during the observation period.

## References

- 1) Iijima K et al. ; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group : Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; 384 : 1273-1281
- 2) Ravani P, et al. : Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome : a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1308-1315.
- 3) Ahn YH, et al.. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e13157.



- 4) Kamei K, et al. : Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group : Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 2071-2078.
- 5) Kamei K, et al. : Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1321-1328
- 6) Ito S, et al. : Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1823-1828
- 7) Horinouchi T, et al : Study protocol: mycophenolate mofetil as maintenance therapy after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently-relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial (JSKDC07). *BMC Nephrol* 2018; 19: 302
- 8) Iijima K, et al. : Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-onset Complicated Frequently-relapsing or Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2022; 33: 401-419.
- 9) Fujinaga S, et al. : Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* 2013 ; 172 : 513-518.
- 10) Chan E, et al. : Long-term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022; 33: 1193-1207.

## Literature queries

**CQ 3 ‘: Is mycophenolate mofetil treatment recommended as a rituximab after-treatment for childhood-onset refractory frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome?**

❖ **PubMed** (searched on August 14, 2022)

- #1 "Nephrotic Syndrome"[TW]
- #2 dependent[TIAB]
- #3 frequent\*[TIAB] AND relaps\*[TIAB]
- #4 SSNS[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 2018[PDAT] : 2022[PDAT]
- One-hundred-fourteen (114) search results

❖ **Igaku Chuo Zasshi website** (searched on August 14, 2022)

- #1 (Nephrotic syndrome/TH or nephrotic syndrome/AL)
  - #2 (Rituximab/TH or rituximab /AL)
  - #3 Rituxan/AL
  - #4 rituxan/AL
  - #5 #2 or #3 or #4
  - #6 #1 and #5
  - #7 (#6) and (PT=meeting minutes excluded, CK=humans)
  - #8 (#7) and (CK=neonates and infants [1-23 months], young children [2-5 years], children [6-12 years], adolescents [13-18 years])
  - #9 (children/TH or children/AL)
  - #10 #7 and #9
  - #11 #8 or #10
  - #12 (#11) and (DT=2018:2022)
- Sixty-two (62) search results

❖ **The Cochrane Library** (searched on August 14, 2022)

- #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 relapse\*
  - #11 SDNS
  - #12 FRNS
  - #13 SSNS
  - #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 2018 and Aug 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
- Seven (7) search results (The Cochrane Database of Systematic Review: CDSR)
- #22 #7 and #16 and #19 with Publication year from 2018 to 2022, in Trials
- Forty-seven (47) search results (The Cochrane Controlled Trials Register: CCTR)

The final draft was reviewed and approved with necessary additions and corrections,

between May and August 2022, by the Scientific Committee of the Japanese Society of Pediatric Nephrology and the Scientific Committee of the Japanese Society of Nephrology.

Japanese Society of Nephrology

Peer-reviewed by the Scientific Committee on July 28, 2022.

Approved by the Society on August 25, 2022.

Japanese Society of Pediatric Nephrology

Peer-reviewed by the Scientific Committee on May 29, 2022.

Approved by the Society on July 11, 2022.

## 第2回

小児腎領域の難病の移行期医療体制の整備に関する研究資料1

# 小児期発症の慢性疾患をもつ患者さんの 成人移行医療を考える会

《日時》 6月7日 (火) 17時半～19時 (予定)

Web開催 (zoom)

《対象》 **全職員** (参加費無料)

《プログラム》

### ◆ 挨拶

病院長 高相 晶士



『トランちゃん』  
北里移行キャラクター

### ◆ 事例紹介

座長 坂東 由紀

小児科 昆 伸也 / 小児看護CNS 大塚 香

### ◆ 特別講演

座長 石倉 健司

『**思春期のトータルケアの中の移行期支援**』

兵庫県立大学 看護学部 小児看護学 教授  
丸 光恵 先生

ご視聴方法

※ QRコード、下記配信URLから事前登録をお願いします。当日参加も可能です。

<https://us02web.zoom.us/meeting/register/tZ0pcOmtqzwtHdL8Mk01yst5qu0CRsDZS7mS>



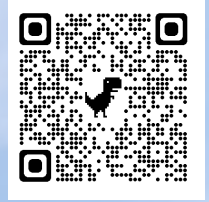
- ・ 北里大学病院周産母子成育医療センター
- ・ 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班

# 小児腎臓病セミナー2022 in 新潟

## 腎臓病を持つ子どもの未来のために

日時：令和4年9月24日（土）14:00-16:15

開催方法：Zoom（ミーティング形式）



※9月11日(日)までに事前登録をお願いします→

<https://forms.gle/nZY3cn1kwyVhEcUX7>

### < プログラム >

総合司会

濱崎祐子

東邦大学医学部 腎臓学講座

山田剛史

新潟大学医学部 小児科学講座

石倉健司

北里大学医学部 小児科学

佐藤 舞

成育医療センター  
腎臓リウマチ膠原病科

塚口裕康

関西医科大学内科学 第二講座

後藤芳充

日本赤十字社愛知医療センター  
名古屋第二病院 小児腎臓科

山田剛史

新潟大学医学部 小児科学

綾 邦彦

倉敷中央病院 小児科

中西浩一

琉球大学大学院医学研究科  
育成医学講座

14:00 開会の辞

14:05 研究会のあらまし

14:15 『ギャロウェイ・モワト症候群』

・ 総論

・ 遺伝子異常

15:00 各地域の小児腎疾患診療の実際

～病理診断システムについて～

「日本小児腎生検施行施設に関する実態調査」

「地域の病理診断システムの課題」

>> ディスカッションタイム

16:10 閉会の辞

問い合わせ先：新潟大学医学部 小児科 山田 剛史 (tyamada@med.niigata-u.ac.jp)

〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通一番町757 電話(代表) 025-227-2222 FAX 025-227-0778

主催：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

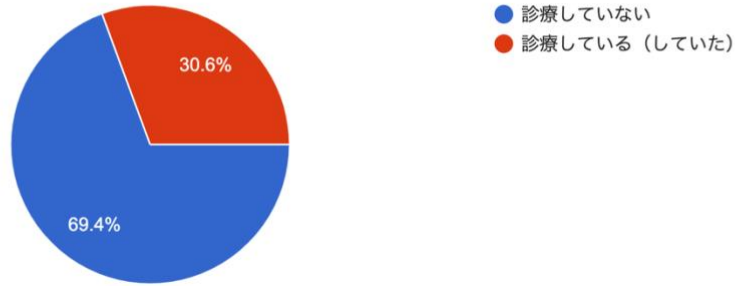
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」

## 小児腎臓病セミナーin新潟 2022 事前アンケート

(2022年9月24日現在 回答数 49)

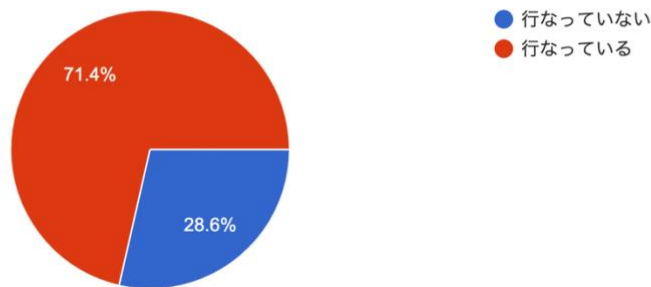
1. ギャロウェイ-モワト症候群の患者さんを診療されたことがありますか？

49件の回答



2. 貴院/施設で腎生検を行なっていますか？

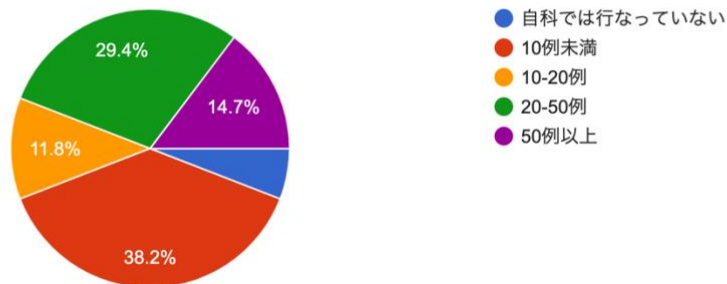
49件の回答



### 3. 腎生検を行われている御施設についてお伺いします。

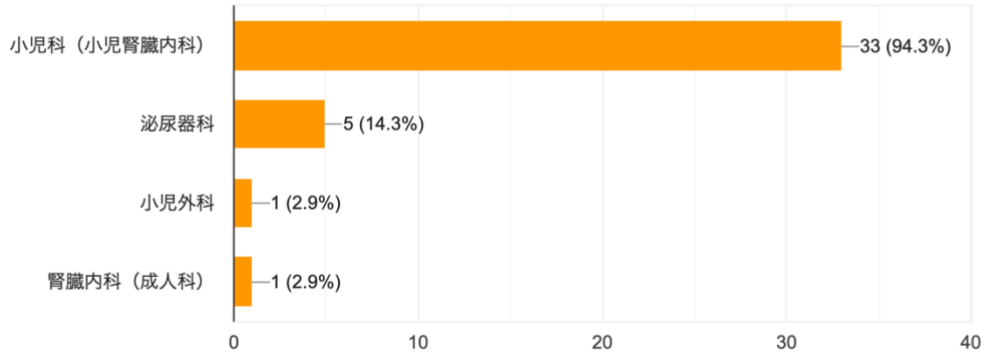
3-1 ご自身の科での年間施行数をお教え下さい

34件の回答

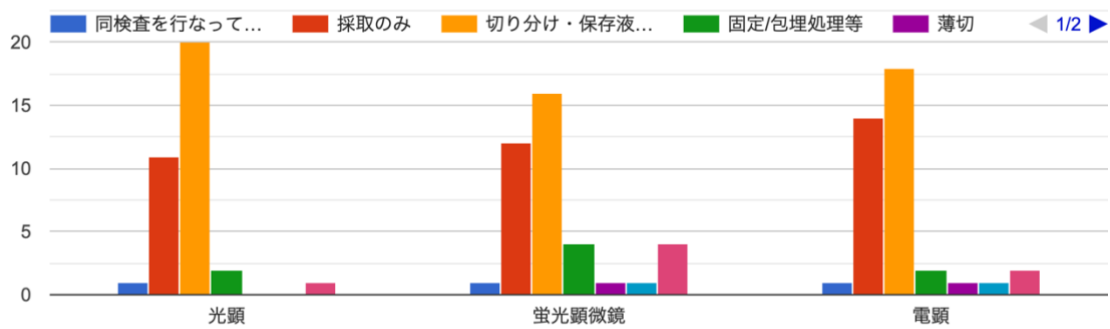


3-2 貴科の症例の採取を行なっているのは？（\*複数選択可）

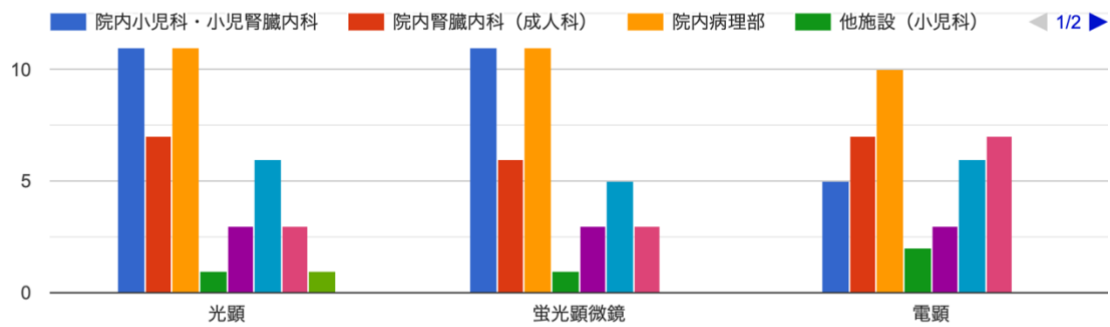
35件の回答



3-3 自科での検体処理の状況は？（施行している範囲をお選び下さい）



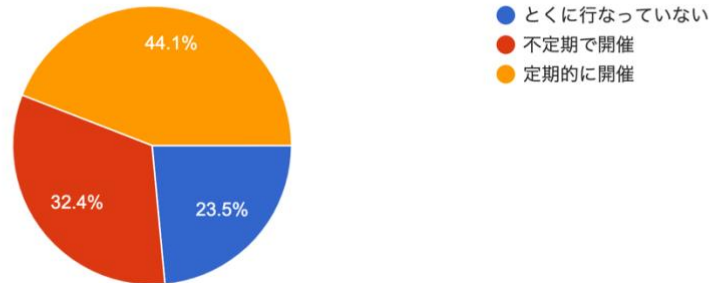
3-4 病理診断はどちらで行なっていますか？（\*複数選択可）



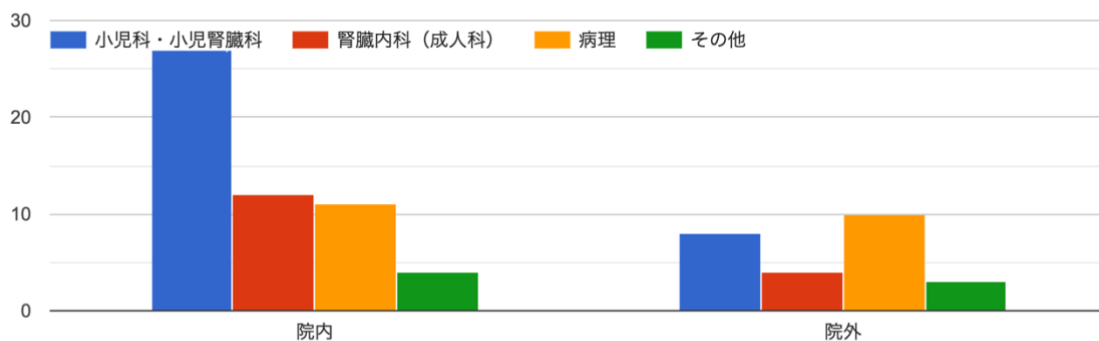


### 3-5 病理検討会は行われていますか？

34 件の回答



### 3-6 病理検討会のメンバーは？（\*複数選択可）



## 4. 小児の腎病理診断の上でお困りのことやご意見があれば記載してください。（自由記載）7 件の回答

小児の腎組織を評価できる病理医や医師がいないので、小児特有の疾患の診断に苦慮する。

小児腎臓に強い病理医がいない施設では、外注ができない場合に、診断の精度が落ちる。まだ小児科患者の腎生検の体制を構築できていない(対象患者もいない)

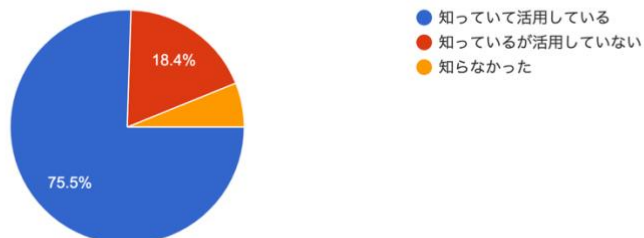
自分達だけの検討結果に不安がある。

IF の±、1+、2+の基準 主観？

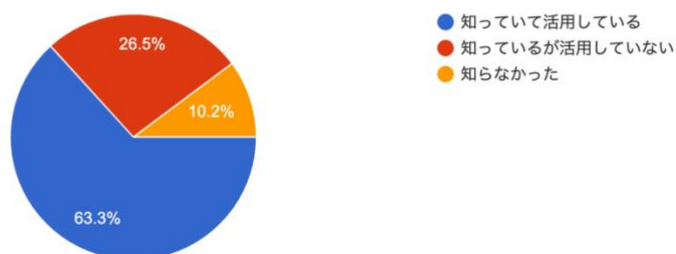
遠方の関連施設では院内病理部が標本作成を行っていますが、質的問題があり(特に IgA 染色の陽性率の低さ)、困っています。しかし、当該関連施設の経営状況が悪く、院外病理部に依頼できず、当該関連施設での腎生検実施を取りやめる方向で検討しています。病理所見について疑問がある際に、気軽に他の病理専門医に意見を求める機会が少ない。自分で検体処理をしているため、そのクオリティが十分であるのかどうか。



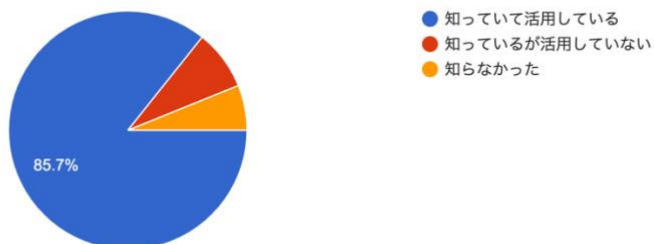
5. 低形成腎・異形成腎を中心とした先天性腎尿路...制のためのガイドラインについてお伺いします。  
49 件の回答



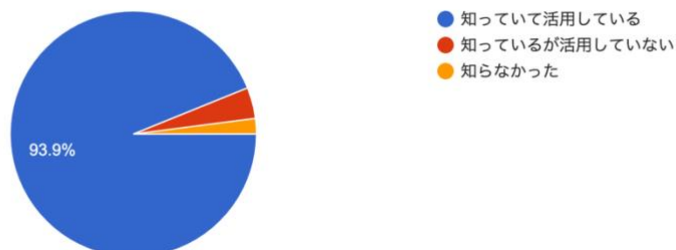
6. アルポート症候群診療ガイドライン2017についてお伺いします。  
49 件の回答



7. 小児慢性腎臓病（CKD）：小児の「腎機能障...と「腎機能評価」の手引きについてお伺いします。  
49 件の回答



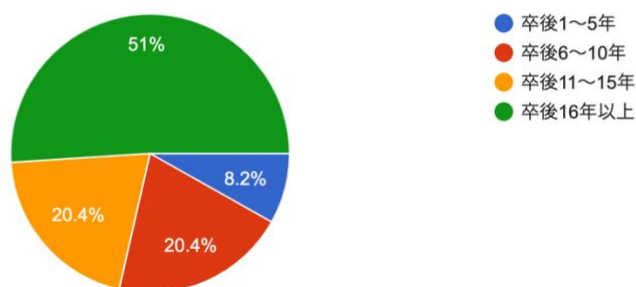
8. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020についてお伺いします。  
49 件の回答



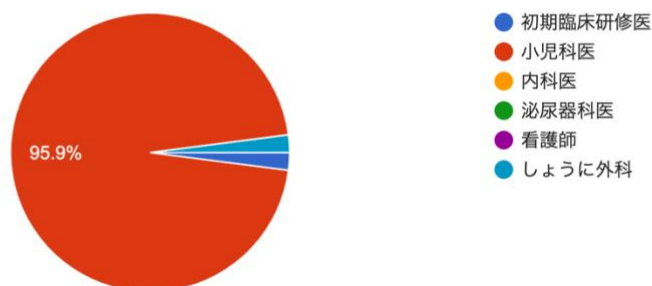
9. そのほか、小児腎臓領域の難病に関して、日常診療でお困りのことはありますか？(自由記載) 3 件の回答

ロウ症候群、ギャロウェイモアト症候群などの移行。  
多発の障害管理(主治医機能)と成人科入院  
自分の浅学に困っている

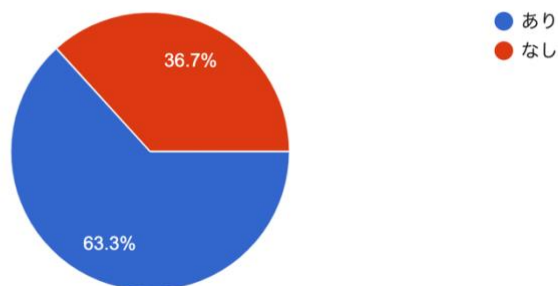
10. あなたの卒後年数を教えてください  
49 件の回答



11. あなたの職種を教えてください  
49 件の回答



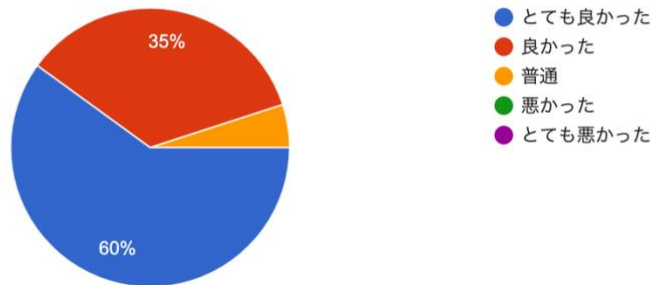
12. 医師の方にお伺いします。腎臓専門医の資格をお持ちですか？  
49 件の回答



## 小児腎臓病セミナーin新潟 2022 事後アンケート (回答数 20)

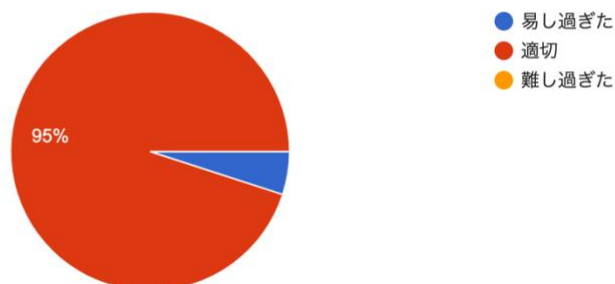
1. 本セミナーのプログラム構成はいかがでしたか？

20件の回答



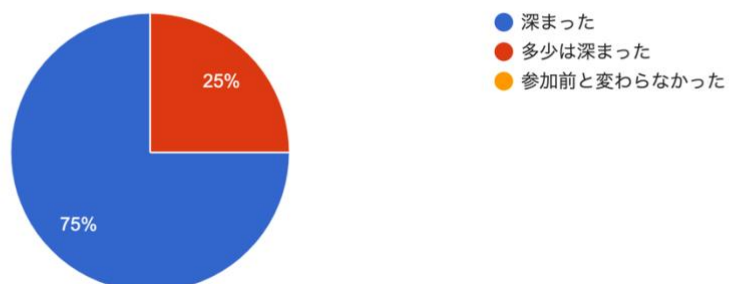
2. 本セミナーの難易度はいかがでしたか？

20件の回答



3. 本セミナーを通じて小児腎疾患に関する理解が深まりましたか？

20件の回答



4. よろしければ、対象 11 疾患\*を含む全ての小児腎領域の難病につきまして、以下の 4 点に関してご意見をいただければ幸いです。① 診断基準、② 重症度分類・難病診療における臨床上の課題、③ 腎臓病学における難病研究の活性化、④ 成人施設への移行 7 件の回答

質問が膨大すぎます

ギャロウエイ 日本で 13 人とは少ないですねえ、。

繰り返し教育していただきたいです。目と耳で覚えたい。知らなければ診断できないので。

ネフローゼ症候群の移行は、治療の違いがあつて大変戸惑っています。みなさんどうされているのでしょうか。ステロイド少量長期投与されるので、なかなか移行できずに 20 歳すぎても見ております。再発なければよいのですが。

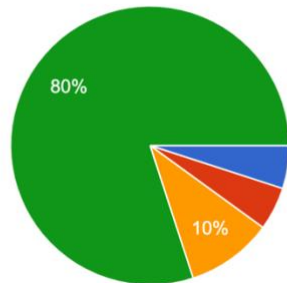
セミナー中も議論になりましたが、腎会の合併症のある方の移行医療が難しいなと思います。通常の移行で重要となる自立支援とは別の概念の移行が必要であると考えています。

②に関連して、各疾患で小慢・特定疾病の医療助成の基準を明示してほしい

④小児腎臓に限らず、小児科全体で、以降の問題を進めていくべきで、保険点数へ組み入れてるために国へ働きかける必要があると思う。

5. あなたの卒後年数を教えてください

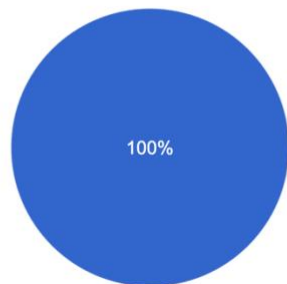
20件の回答



- 卒後1～5年
- 卒後6～10年
- 卒後11～15年
- 卒後16年以上

6. あなたの診療科を教えてください

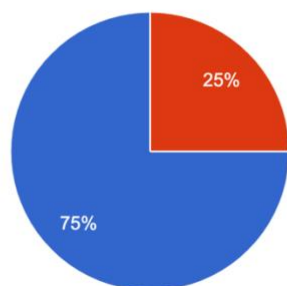
20件の回答



- 小児科
- 内科

7. 腎臓専門医の資格をお持ちですか？

20件の回答

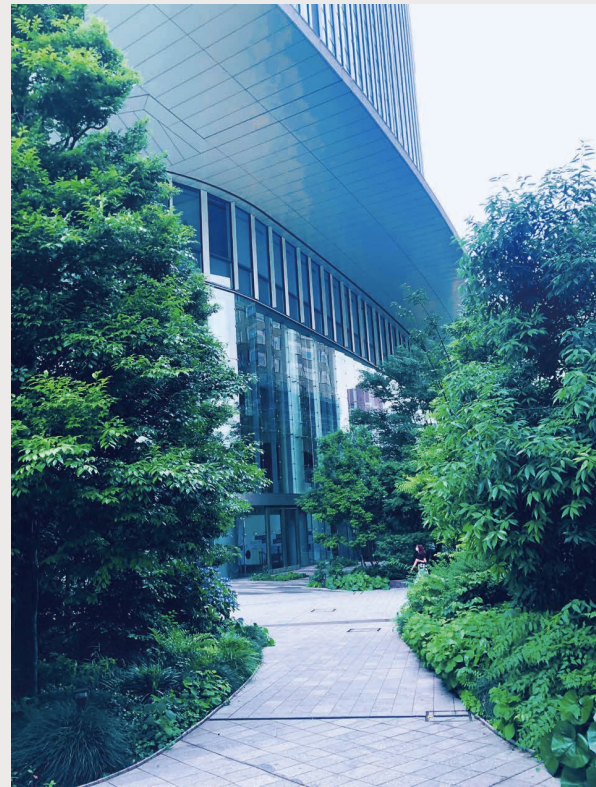


- あり
- なし

ネフロン癆の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及に関する研究 資料 1

# 症例提示と日本人小児の疫学的特性、診断基準 (ネフロン癆)

奥田雄介  
北里大学医学部小児科学



Kitasato University Hospital  
Pediatrics



北里大学医学部  
Kitasato University School of Medicine

第52回日本腎臓学会東部学術大会 東京 Oct 23<sup>rd</sup> 2022

# Anemia and progression to end-stage kidney disease among children with nephronophthisis



北里大学医学部  
Kitasato University School of Medicine

Yusuke Okuda<sup>1</sup>, Yuko Hamasaki<sup>2</sup>, Mika Okutsu<sup>3</sup>, Riku Hamada<sup>4</sup>, Tetsuji Kaneko<sup>5</sup>, Kenji Ishikura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University

<sup>4</sup>Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

<sup>5</sup>Department of Clinical Research, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

# Height trajectory during the pretransplant period in children with nephronophthisis



北里大学医学部  
Kitasato University School of Medicine

Yusuke Okuda<sup>1</sup>, Yuko Hamasaki<sup>2</sup>, Mika Okutsu<sup>3</sup>, Riku Hamada<sup>4</sup>, Tetsuji Kaneko<sup>5</sup>, Kenji Ishikura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University

<sup>4</sup>Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

<sup>5</sup>Department of Clinical Research, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center



# Anemia and progression to end-stage kidney disease among children with nephronophthisis

Yusuke Okuda<sup>1</sup>, Yuko Hamasaki<sup>2</sup>, Keisuke Sugimoto<sup>3</sup>, Mika Okutsu<sup>4</sup>, Riku Hamada<sup>5</sup>, Tetsuji Kaneko<sup>6</sup>, Kenji Ishikura<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, JAPAN; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, JAPAN; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Kindai University Faculty of Medicine, JAPAN;

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, JAPAN; <sup>5</sup>Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, JAPAN; <sup>6</sup>Department of Clinical Research, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, JAPAN



北里大学医学部  
Kitasato University School of Medicine

## INTRODUCTION

- Anemia is one of the common complications of CKD, in particular of nephronophthisis.
- Anemia is associated with various adverse consequences.
- However, the association of anemia with progression to CKD in children with nephronophthisis is unknown.

## RESULTS

- Mean baseline hemoglobin level was 10.7 g/dL.
- There was a trend toward lower eGFR with lower hemoglobin levels. Older patients tended to have anemia (Table).
- A linear association was observed between hemoglobin level and time to progression to end-stage kidney disease. There was a trend toward higher risk for end-stage kidney disease across lower hemoglobin level (Figure).

## Discussion

- The mechanisms for higher risk of end-stage kidney disease in anemia are not fully understood.
- Kidney ischemia owing to anemia may contribute to CKD progression.
- It is also important that chronic inflammation, of which anemia is one of the surrogate markers, may contribute to a rapid decline in GFR.

## METHODS

- **Study design** - retrospective cohort study using the national database for nephronophthisis in Japan.

**Participants:** 59 predialysis patients ≤18 years of age who were observed at least 1 month before kidney replacement therapy (KRT) initiation between 1997 and 2018

**Exposure:** baseline hemoglobin level

**Outcome:** time to KRT

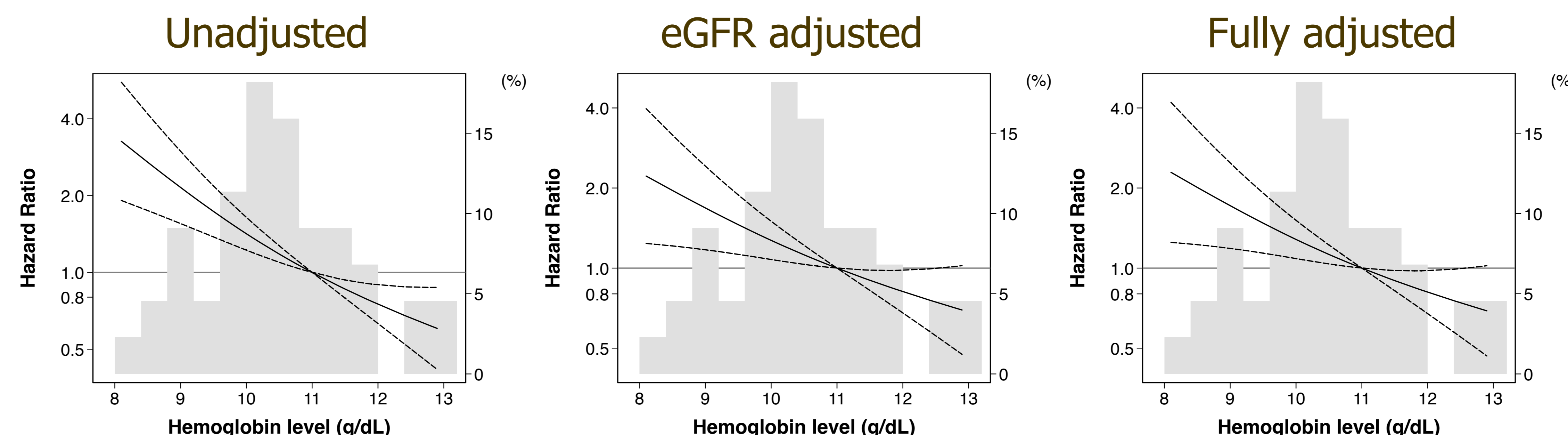
- **Statistical analysis** –Cox regression with stepwise adjustment.

- 1) Unadjusted: baseline hemoglobin level
- 2) eGFR adjusted: 1) + eGFR
- 3) Fully adjusted: 2) + age, sex, serum albumin level

	Total	Baseline hemoglobin level (g/dL)			P value
		<9	9-<11	≥11	
N	59	13 (22)	27 (46)	19 (32)	
Age (years)	9 (6-12)	9 (9-10)	12 (8-13)	7 (2-9)	0.048
Male (%)	37 (63)	9 (69)	17 (63)	11 (58)	0.54
Extrarenal manifestations (%)	40 (68)	9 (69)	17 (63)	14 (74)	0.97
Hypertension (%)					
stage 1	15 (25)	6 (46)	5 (19)	4 (21)	0.06
stage 2	8 (14)	3 (23)	2 (7)	3 (16)	0.35
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	24.8 (15.4-37.9)	14.0 (10.7-16.2)	28.0 (16.3-34.1)	34.1 (22.1-62.2)	<0.001
Serum albumin level (g/dL)	4.4 (4.0-4.6)	4.4 (4.3-4.5)	4.5 (4.1-4.6)	4.2 (3.7-4.5)	0.28

## Conclusion

- ✓ Anemia is associated with high risk for progression to end-stage kidney disease among children with nephronophthisis.



**COI disclosure:**  
No conflict of interest to disclose



# Height trajectory during the pretransplant period in children with nephronophthisis

Yusuke Okuda<sup>1</sup>, Yuko Hamasaki<sup>2</sup>, Keisuke Sugimoto<sup>3</sup>, Mika Okutsu<sup>4</sup>, Riku Hamada<sup>5</sup>, Tetsuji Kaneko<sup>6</sup>, Kenji Ishikura<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, JAPAN; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, JAPAN; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Kindai University Faculty of Medicine, JAPAN;

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, JAPAN; <sup>5</sup>Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, JAPAN; <sup>6</sup>Department of Clinical Research, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, JAPAN



北里大学医学部  
Kitasato University School of Medicine

## INTRODUCTION

- Growth retardation is one of the common symptoms of nephronophthisis in children.
  - Height gains and growth hormone (GH) use may be associated with increases in physical and social functioning in children with CKD.
- The aims of this study are to examine
1. height trajectory during the pretransplant period
  2. the association of GH use with height gain among children with nephronophthisis

## METHODS

**Study design** - retrospective cohort study using the national database for nephronophthisis in Japan.

**Participants:** Children who aged ≤18 years between 1997 and 2018

Height trajectory for...

Overall cohort (N=73)

Short stature cohort (N=45)

- Stratified by
- Baseline height
  - Age
  - eGFR

GH-treated\* group  
vs  
untreated group

\*GH therapy is usually applied to children with short stature (height <-2SD).

observed until kidney transplant.

**Statistical analysis** –Linear mixed effects models

## RESULTS

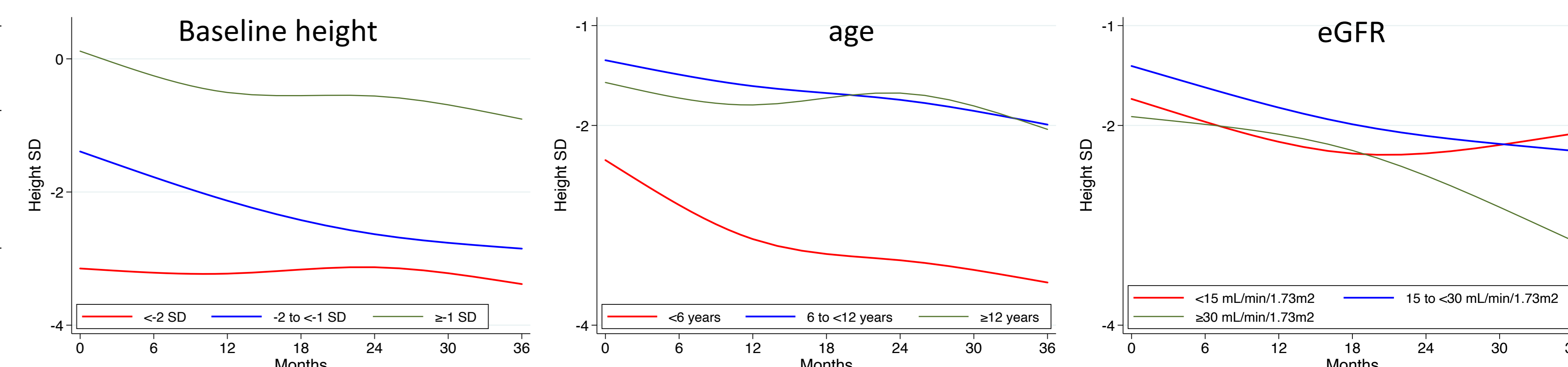
In overall cohort,

- Median age at the first hospital visit was 9.0 (IQR: 5.7–12.1) years.
- Mean baseline height SD score was  $-1.7 \pm 1.7$ .

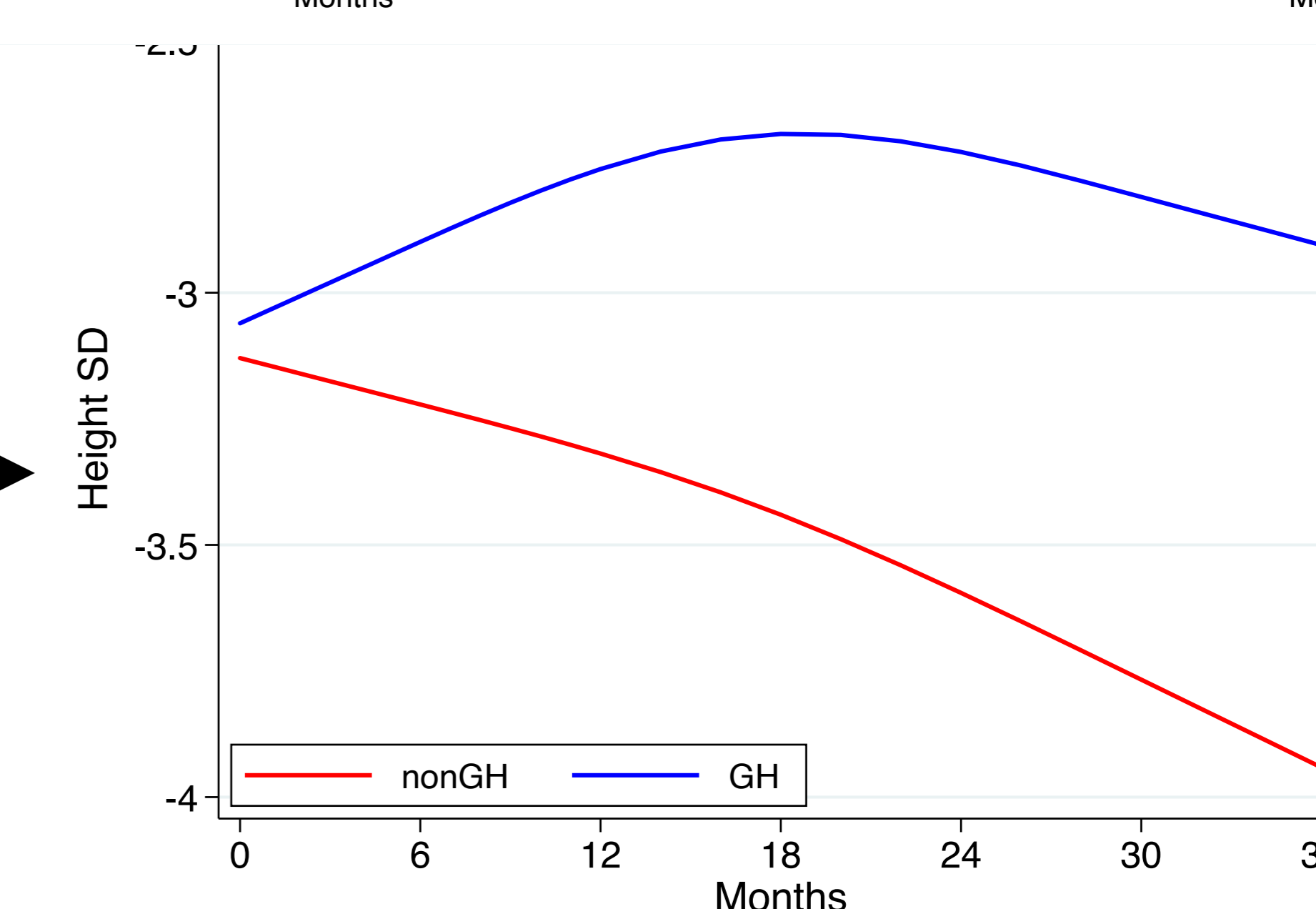
Among patients with short stature, 20 (44%) received GH therapy (Table ->).

	Total	GH therapy		P value
		Received	not received	
N	45	20 (44)	25 (56)	
Age (years)	7 (3-10)	9 (3-10)	7 (3-11)	0.98
Male (%)	27 (60)	13 (65)	14 (56)	0.54
Syndrome (%)	21 (47)	5 (25)	16 (64)	0.009
Serum albumin (g/dL)	4.1 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.3 ± 0.5	0.06
Hemoglobin (g/dL)	11.3 ± 2.6	10.1 ± 1.3	12.2 ± 3.0	0.008
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	18.0 (10.8-32.7)	14.7 (10.6-30.3)	28.0 (10.8-42.8)	0.25
Height SD score	-2.6 ± 1.4	-2.4 ± 1.0	-2.8 ± 1.6	0.30

	Steep decline	Moderate decline
Height (SD score)	≥-2	<-2
Age (years)	<6	≥6
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	≥15	<15



Among patients with short stature,  
GH treated group: stable or gained slightly  
Untreated group: steep decline



## Conclusion

- ✓ Height gain is poor during the pretransplant period in nephronophthisis.
- ✓ Baseline height ≥-2 SD, younger age <6 years old, eGFR ≥15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> have steeper declines in height SD score.
- ✓ GH therapy may contribute to height gain.

**COI disclosure:**  
No conflict of interest to disclose



## 指定難病最前線

Volume 131

# ネフロン癆

北里大学医学部 小児科学

奥田 雄介  
石倉 健司

### ネフロン癆とは

ネフロン癆は小児期発症の希少疾患で、進行性の腎機能障害を伴う常染色体潜性遺伝性疾患である。その発症機序として一次繊毛の異常が関与していることが知られている。一次繊毛は全身のほとんどの組織に分布する非運動性の感覚細胞小器官で、各細胞から1本突出するように存在している。細胞外の様々なシグナルを感知、伝達して発生段階での多様な制御に関与し、さらにその後も組織のホメオスタシス維持に働く<sup>1)</sup>。腎においては尿細管上皮細胞の増殖と細胞分裂の方向を制御するため、一次繊毛の異常は尿細管の嚢胞性変化をきたす<sup>2)</sup>。一次繊毛の異常に由来する疾患のため、繊毛病と呼ばれる。

一次繊毛の異常によりネフロン癆が発症することは遺伝子学的研究の進歩によって明らかとなってきた<sup>3)</sup>。すなわち、ネフロン癆は一次繊毛に関係する遺伝子の変異で発症し、現在までおよそ25の責任遺伝子が同定されている<sup>4)</sup>。しかし、実際に遺伝子変異が検出される症例は60%程度しかなく、未知の遺伝子変異が存在すると考えられている<sup>5)6)</sup>。病理学的には慢性尿細管間質性腎炎を呈し、一般的に腎髄質に嚢胞を形成する。したがって、嚢胞性腎疾患に位置付けられるが、画像上は必ずしも嚢胞が認められるわけではない<sup>7)</sup>。尿細管

障害を反映して多飲多尿、夜尿が症状としてみられることがあるが、本疾患に特異的な症状には乏しい。一次繊毛はほぼ全身の細胞に存在するため、様々な腎外症状を伴う<sup>8)</sup>。腎機能障害の進行は比較的速やかで、基本的には30歳までに末期腎不全に至る。現時点で確立された治療法はなく、腎予後は不良である。

小児慢性腎臓病 (CKD) 患者に占める割合についての情報は限られており、特にネフロン癆単独ではほとんどない。多くは多発性嚢胞腎を含む嚢胞性腎疾患として、あるいはネフロン癆/髄質嚢胞性腎疾患 (MCKD) として算出されており、末期腎不全患者中のおよその割合は米国からの報告では1~3% (ネフロン癆/MCKDとして)<sup>9)10)</sup>、欧州では10% (嚢胞性腎疾患として)<sup>11)12)</sup>とばらつきがある。本邦の小児では保存期CKD患者中約5%<sup>13)</sup>、末期腎不全患者中約10% (嚢胞性腎疾患として)<sup>14)</sup>を占める。発症率は国によってばらつきがあり、フィンランドでは6万人に1人<sup>15)</sup>、米国は100万人に1人、カナダでは5万人に1人と報告<sup>16)</sup>されている。本邦における明確なデータはないが、全患者数は130~220人と推測されている。主に末期腎不全に至る時期から乳児ネフロン癆、若年性ネフロン癆、思春期ネフロン癆に分類され、若年性ネフロン癆が最も多い。

表1 ネフロン癆の診断基準

<p><b>A. 症状</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 多尿</li> <li>2. 夜尿または昼間尿失禁</li> <li>3. 低身長 (&lt; -2S.D.)</li> <li>4. 高血圧</li> </ol> <p><b>B. 検査所見</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 必須所見：腎画像検査で嚢胞性病変</li> <li>2. 尿検査：早朝尿比重<math>\leq</math>1.010, 尿中<math>\beta</math>2ミクログロブリン/尿クレアチニン<math>\geq</math>300<math>\mu</math>g/gCr, 早朝尿糖陽性</li> <li>3. 血液検査：血中ヘモグロビン値<math>&lt;</math>10g/dL</li> <li>4. 画像検査：小脳虫部低形成</li> <li>5. 腎病理所見：腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張, 尿細管基底膜の不規則性変化 (比較的高頻度に認められる腎病理の参考所見) 硬化糸球体, 尿細管・間質への細胞浸潤, 尿細管・間質線維化</li> </ol> <p><b>C. 腎外合併症</b></p> <p>網膜色素変性症, 眼球運動失調, 発達遅滞, 骨格異常, 肝線維症</p> <p><b>D. 鑑別診断</b></p> <p>低形成異形成腎, 常染色体優性多発性嚢胞腎, 常染色体劣性多発性嚢胞腎, 常染色体優性尿細管間質性腎疾患</p> <p><b>E. 遺伝学的検査</b></p> <p>ネフロン癆に関連する遺伝子の変異 (<i>NPHP1, INVS, NPHP3, NPHP4, IQCB1, CEP290, GLIS2, RPGRIPL1, NEK8, SDCAG8, TMEM67, TTC21B, WDR19, ZNF423, CEP164, ANKS6, IFT172, CEP83, DCDC2, MAPKBPI, XPNPEP3, SLC41A1, TRAF3IP1, AH11, CC2D2A</i>)</p>	<p>Definite : Aのうち1項目以上を満たし, B-1を満たし, Dの鑑別すべき疾患を除外し, Eを満たすもの。</p> <p>Probable1 : Aのうち1項目以上を満たし, B-1を満たし, Dの鑑別すべき疾患を除外し, B-5のいずれか1項目 (参考所見は除く) を満たすもの。</p> <p>Probable2 : Aのうち1項目以上を満たし, B-1を満たし, Dの鑑別すべき疾患を除外し, B-2, B-3, B-4 およびCの中から2項目以上を満たすもの。ただし, B-2は記載の所見3つのうち1つ以上を満たせば1項目と数え, Cはそれぞれを独立した1項目と数える。</p> <p>Possible : Aのうち1項目以上を満たし, B-1を満たし, Dの鑑別すべき疾患を除外したもの。</p>
---	---

## 診 断

本邦ではネフロン癆が2021年に指定難病に新規追加されており, その診断基準が存在する (表1)。Definite, Probable, Possibleの診断基準が設定されており, 指定難病の助成基準はDefiniteもしくはProbableで, 基本的に (推定) 糸球体濾過量60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者が対象となっている。これに準拠した診断フローの1例を図に示す。

Definite, Probable, Possibleで共通して必要な項目, すなわちネフロン癆診断の上で基本となる項目は, 症状, 腎嚢胞, 鑑別診断 (表1のA, B-1, D) である。症状は多尿, 夜

尿または昼間尿失禁, 低身長, 高血圧のうち少なくとも1つである。いずれも非特異的であるが詳細な問診や身体/血圧測定によりその症状を逃さないようにすることが重要である。腎嚢胞は画像検査, 一般的には超音波検査で検出される。ただし前述のように必ずしも嚢胞が認められるわけではなく, 診断必須項目として必ずしも感度がよいとは言えない。しかし, 病期が進行するに伴って嚢胞性変化は顕著となってくるため, ネフロン癆を疑う症例には繰り返し超音波検査を行うことが肝要である。

鑑別診断には低形成異形成腎, 常染色体顕性 (優性) 多発性嚢胞腎 (ADPKD), 常染

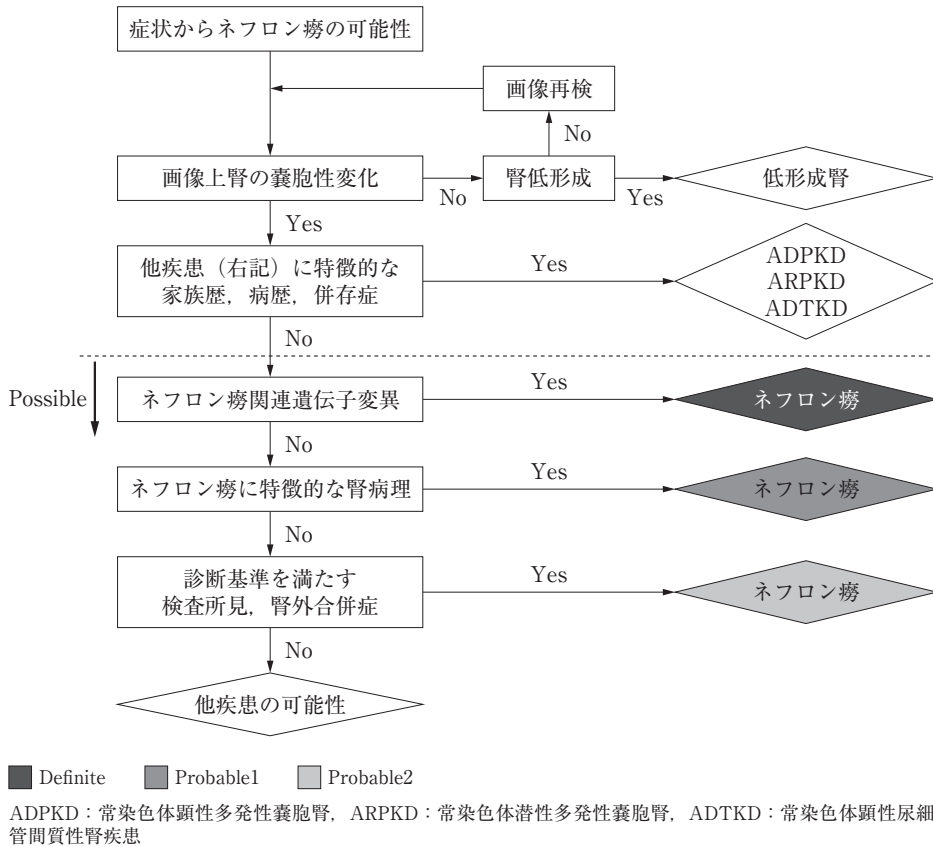


図 診断フローの1例

染色体潜性（劣性）多発性嚢胞腎（ARPKD），常染色体顕性（優性）尿細管間質性腎疾患（ADTKD）が挙げられている。ネフロン癆は基本的に小児期に腎機能が低下してから発見されることが多い。したがって，腎不全性疾患との鑑別が特に重要となるが，小児CKDの原因として最多を占める低形成異形成腎の除外が必要となる。また，低形成異形成腎は時に嚢胞性変化も伴うため，その点でも鑑別が必要である。通常画像検査，一般的に超音波検査で鑑別を行う。低形成異形成腎は腎サイズが明らかに小さい一方，ネフロン癆は正常あるいはわずかに小さい程度のため，この点で鑑別が可能である。しかし末期腎不全に近い状態で診断を要する場合にはすでに萎縮している可能性もあり鑑別が困難な場合もある。

ADPKD，ARPKDはネフロン癆と同じく一次繊毛の異常により発症する繊毛病であるため，鑑別は極めて重要である。実際，両者とも嚢胞性病変を伴い，腎機能障害を呈する。ADPKDは常染色体顕性遺伝性疾患であるため，基本的には家族歴から鑑別可能である。ARPKDはネフロン癆と同じ常染色体潜性遺伝性疾患であるが，肝胆道系合併症を伴うことが特徴である。また，一般に新生児期から重症な経過を呈する。ADTKDは以前MCKDあるいは家族性若年性高尿酸血症性腎症と呼ばれていた疾患が統合された診断名である。尿細管間質障害を呈する腎不全性疾患であるため鑑別が必要であるが，やはり常染色体顕性遺伝性疾患であるため基本的には家族歴から鑑別が可能である。しかしながら，家族歴が明らかで

ない場合、孤発例など遺伝形式では判断できない例も存在し、またネフロン癆では肝合併症や新生児期から重症な症状を呈する例もあり、鑑別が容易でない例も少なからず存在する。

以上の過程を経てネフロン癆が疑われる場合、すなわち診断基準のPossibleに該当する場合には、遺伝子検査を考慮する。この段階で遺伝子検査を考慮する理由として、低侵襲で確定診断に至る利点が挙げられる。一方で倫理的側面には十分に配慮する必要がある。また、前述のとおり臨床的にネフロン癆が疑われる症例において、全例で遺伝子変異が同定されるわけではないため、その点は留意が必要である。すなわち、遺伝子変異が同定されなくてもネフロン癆を否定することはできない。遺伝子変異が同定されなかった場合、あるいは遺伝子検査を行わなかった場合には腎生検を考慮する。

腎病理は以前からネフロン癆の診断に用いられている。その所見は尿細管間質の変化を主体とし、とりわけ腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張、尿細管基底膜の不規則性変化が特徴である。とはいえ、“嚢胞様”と形容されるまでの拡張は認められないことしばしばである。臨床的にネフロン癆が疑われ、腎病理で特徴的な所見が認められれば診断には十分である。しかし、生検の侵襲性は十分に考慮してその適応を判断されるべきである。ネフロン癆患者においては腎不全の進行、腎嚢胞、発達障害など様々な要因により生検を回避する方が望ましい状況も生じうる。

腎病理による診断が困難な場合には、その他の検査を含む臨床的情報から診断する。尿検査では蛋白尿、血尿などのスクリーニング検査で検出されるような異常は現れにくい。しかし、尿細管障害を反映して希釈尿、尿中β2ミクログロブリンの上昇、尿糖がみられることがある。ネフロン癆を疑う症例には尿比重や尿糖の推移に注意を払うとともに、尿中β2ミクログロブリンも積極的に測定すべき

表2 主な腎外合併症

眼	網膜色素変性症 眼球運動失調 弱視
神経	発達遅滞 小脳虫部低形成 てんかん 脳瘤
骨格	四肢短縮 胸郭低形成 短指症 多指症 円錐骨端
肝	肝線維症 胆道拡張 肝嚢胞

である。また、貧血も診断の一助になる。腎外合併症の存在は極めて重要である。一次繊毛はほぼ全身の細胞に存在するため、様々な腎外症状を伴う。主に眼、神経、骨格、肝に合併症がみられ、その詳細を表2に示す。腎外症状を伴う頻度は、以前は10%ほどとされていたが<sup>16)</sup>、近年では50%に認められたとの研究結果<sup>5)</sup>もある。したがって、ネフロン癆が疑われる症例には詳細な身体診察、他科との連携や、頭部、腹部画像検査も積極的に行うべきである。また、逆に表2に示すような症状を呈している患者を診た場合には腎の評価も行うべきである。腎外合併症はそれ自体が生命やQOLに関わる重要なものが多いため、遺伝子検査や病理診断で診断がすでに確定している患者に対しても評価されるべきである。

## 治療

ネフロン癆に対する根本的治療はない。末期腎不全への進行を抑制する明確なエビデンスをもつ治療法も存在しない。対症療法として合併症の管理が行われる。合併症はネフロン癆特有というよりも腎不全の合併症管理が主体となる。すなわち、高血圧、貧血、骨ミ



ネラル代謝異常，電解質管理などで，小児期にはこれに加えて低身長も重要な合併症となる。身長獲得に対しては成長ホルモン療法が重要な治療選択肢となるが，その前提として十分な栄養管理がなされるべきである。栄養管理にはエネルギー，蛋白質はもちろんのこと，塩分摂取も含まれる。尿細管障害のため通常塩類喪失状態にあり，結果として多尿，脱水に陥りやすい。これは成長にも影響を及ぼしうするため，積極的な塩分摂取が必要となる場合がある（過剰な塩分摂取という意味ではなく，塩分摂取を制限しないと解釈されたい）。一方，腎不全が進行すると高血圧が顕在化してくる。この場合，塩分制限が必要になることがあるため，病期に応じた適切な塩分管理が求められる。なお，小児期には腎不全の程度にかかわらず成長の観点から一般的に蛋白制限は行わない。

### 今後の展望

遺伝子学的研究の進歩はネフロン癆の病因，病態を明らかにしたが，今後の治療開発にも貢献する可能性がある。一次繊毛が細胞外の情報を感知して伝達することは前述のとおりであるが，具体的にはヘッジホッグ，Wnt，mTORなどのシグナル伝達経路の関与が知られている<sup>17)</sup>。これら一次繊毛が関与するシグナル伝達経路を標的とする治療開発が試みられているが，臨床試験の段階には至っていない<sup>2)</sup>。また，遺伝子治療の可能性も示唆されているが，同じく臨床応用にはまだ時間がかかりそうである<sup>18)</sup>。

ネフロン癆に関する知見は，遺伝子学的研究の発展とともに劇的に広がっているが依然未知の領域も多く，何より若年から腎代替療法を要する腎予後不良の疾患であることには変わりはない。これには治療法が未確立であることはもちろんのこと，非特異的な症状，診断基準が確立していなかったことによる疾患

認知の低さ，診断の遅れも関与している可能性がある。今後は，広く疾患と診断基準が認知され，表現型-遺伝子型に関する情報の蓄積に基づいた遺伝子学的研究のさらなる進歩，そして治療法の開発が望まれる。

### 文献

- 1) Anvarian Z, Mykytyn K, Mukhopadhyay S, et al. Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019 ; **15**(4) : 199-219.
- 2) Stokman MF, Saunier S, Benmerah A. Renal Ciliopathies : Sorting Out Therapeutic Approaches for Nephronophthisis. *Front Cell Dev Biol.* 2021 ; **9** : 653138.
- 3) Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis : disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009 ; **20**(1) : 23-35.
- 4) Müller RU, Benzing T. Cystic Kidney Diseases From the Adult Nephrologist's Point of View. *Front Pediatr.* 2018 ; **6** : 65.
- 5) König J, Kranz B, König S, et al. Phenotypic Spectrum of Children with Nephronophthisis and Related Ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 ; **12**(12) : 1974-83.
- 6) Luo F, Tao YH. Nephronophthisis : A review of genotype-phenotype correlation. *Nephrology (Carlton).* 2018 ; **23**(10) : 904-11.
- 7) Blowey DL, Querfeld U, Geary D, et al. Ultrasound findings in juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 1996 ; **10**(1) : 22-4.
- 8) Waters AM, Beales PL. Ciliopathies : an expanding disease spectrum. *Pediatr Nephrol.* 2011 ; **26**(7) : 1039-56.
- 9) Warady BA, Hébert D, Sullivan EK, et al. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the

- North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol.* 1997 ; **11**(1) : 49-64.
- 10) Okuda Y, Soohoo M, Ishikura K, et al. Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children. *Pediatr Nephrol.* 2020 ; **35**(5) : 851-60.
  - 11) Kolvek G, Reijneveld SA, Podracka L, et al. End-stage renal disease in Slovak children : epidemiology from a European perspective. *Eur J Pediatr.* 2011 ; **170**(11) : 1445-51.
  - 12) ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry annual report 2019. 2021.
  - 13) Ishikura K, Uemura O, Ito S, et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children : results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 ; **28**(9) : 2345-55.
  - 14) Hattori M, Sako M, Kaneko T, et al. End-stage renal disease in Japanese children : a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol.* 2015 ; **19**(5) : 933-8.
  - 15) Ala-Mello S, Koskimies O, Rapola J, Kääriäinen H. Nephronophthisis in Finland : epidemiology and comparison of genetically classified subgroups. *Eur J Hum Genet.* 1999 ; **7**(2) : 205-11.
  - 16) Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol.* 2007 ; **18**(6) : 1855-71.
  - 17) Kim YJ, Kim J. Therapeutic perspectives for structural and functional abnormalities of cilia. *Cell Mol Life Sci.* 2019 ; **76**(19) : 3695-709.
  - 18) Ramsbottom SA, Molinari E, Srivastava S, et al. Targeted exon skipping of a *CEP290* mutation rescues Joubert syndrome phenotypes in vitro and in a murine model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018 ; **115**(49) : 12489-94.





# Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children

Naoya Fujita<sup>1</sup> · Osamu Uemura<sup>2</sup> · Ryoko Harada<sup>3</sup> · Chieko Matsumura<sup>4</sup> · Tomoyuki Sakai<sup>5</sup> · Yuko Hamasaki<sup>6</sup> · Koichi Kamei<sup>7</sup> · Kentaro Nishi<sup>7</sup> · Tetsuji Kaneko<sup>8</sup> · Kenji Ishikura<sup>9</sup> · Yoshimitsu Gotoh<sup>10</sup> on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology

Received: 2 August 2021 / Accepted: 22 February 2022  
© The Author(s) 2022

## Abstract

**Background** The assessment of kidney size is essential for treating kidney disease. However, there are no reliable and sufficiently robust ultrasonographic reference values or prediction formulas for kidney length in Japanese children, based on a sufficient number of participants.

**Methods** We retrospectively analyzed kidney measurements by ultrasonography in children aged 18 years or younger from eight facilities throughout Japan between January 1991 and September 2018. Detailed reference values were developed by aggregating the left and right kidneys of boys and girls separately. Simple and practical reference values were developed by combining all the data from left and right kidneys and boys and girls. The estimation formulas for the average value and lower limit of the normal range for kidney length were developed based on regression analysis.

**Results** Based on the aggregated kidney length data of 1984 participants (3968 kidneys), detailed reference values and simple reference values for kidney length were determined. From the regression analysis, the formula for calculating the average kidney length was generated as “kidney length (cm) = body height (m) × 5 + 2”, and that for predicting the lower limit of normal kidney length in children under 130 cm was calculated as “lower limit (cm) = 0.85 × [body height (m) × 5 + 2]”.

**Conclusion** Detailed ultrasonographic reference values of kidney length for Japanese children and simple reference values and estimation formulas for daily practice have been established.

**Keywords** Kidney length · Ultrasonography · Pediatric nephrology · Chronic kidney disease · Reference value · Prediction formula

✉ Naoya Fujita  
fujita708@hkg.odn.ne.jp

<sup>1</sup> Department of Pediatric Nephrology, Aichi Children’s Health and Medical Center, 426 7-chome, Morioka-cho, Obu, Aichi 474-8710, Japan

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Ichinomiya Medical Treatment and Habilitation Center, 1679-2 Tomida-nagaresuji, Ichinomiya, Aichi 494-0018, Japan

<sup>3</sup> Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children’s Medical Center, 2-8-29 Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8561, Japan

<sup>4</sup> Department of Pediatrics, National Hospital Organization Chibahigashi National Hospital, 673 Nitonacho, Chuo-ku, Chiba, Chiba 260-8712, Japan

<sup>5</sup> Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science, Tsukinowa, Seta, Otsu, Shiga 520-2192, Japan

<sup>6</sup> Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, 6-11-1 Omori Nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan

<sup>7</sup> Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

<sup>8</sup> Division of Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children’s Medical Center, 2-8-29 Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8561, Japan

<sup>9</sup> Department of Pediatrics, Kitazato University School of Medicine, 1-15-1 Kitazato, Minami-Ku, Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan

<sup>10</sup> Department of Pediatric Nephrology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, 2-9 Myoken-cho Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8650, Japan

## Introduction

Assessing kidney size is essential for treating children with kidney disease. Many kidney diseases are accompanied by changes in the morphology and size of the kidneys, and the relationship between kidney function and size in children has been shown in previous reports [1, 2]. Evaluating kidney size can also provide important insight for the diagnosis and management of chronic kidney disease. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract in children, especially hypoplastic or dysplastic kidneys, can be determined by data like kidney size.

Ultrasonography is the most common diagnostic imaging method used to investigate kidneys and urinary tracts and can provide information on kidney size in children [3]. A reliable ultrasonographic reference value is crucial for assessing kidney size. Although some reports provided reference values for normal kidney measurements in children by ultrasonography [3–6], most of them were not reliable due to relatively small sample sizes. Therefore, it is vital to establish robust reference values for normal kidney size in children based on a large dataset. Additionally, determining a formula that could easily estimate average and lower limits of normal kidney length would be useful in clinical practice.

This study aimed to define detailed ultrasonographic reference values for kidney length in healthy Japanese children. We also tried to establish simple reference values of kidney length for daily practice and a simple yet practical formula that could estimate the normal lower limit of kidney length in children.

## Materials and methods

### Study design and data collection

In this observational retrospective study, we reviewed the medical records of pediatric participants aged 18 years or younger who underwent ultrasonography at each institution (Table 1) between January 1991 and September 2018. The inclusion criteria were as follows: (1) patients with asymptomatic hematuria, benign familial hematuria, or monosymptomatic nocturnal enuresis based on the main diagnosis at the time of ultrasonography; (2) children who underwent ultrasonography during an infant medical examination and were assumed to have normal kidneys and urinary tracts. We included participants with differences of 1 cm or more in kidney length between the left and right kidneys if there were no obvious abnormalities in morphology, internal structure, or echo intensity. We

also included patients with mild hydronephrosis defined as grade 1 by the Society for Fetal Urology classification (SFU) based on the report which showed that the length of kidneys with SFU grade 1 hydronephrosis is almost equal to that of kidneys with SFU grade 0 [7].

The exclusion criteria were as follows: (1) patients with kidney or urological disorders (excluding asymptomatic hematuria, benign familial hematuria, and monosymptomatic nocturnal enuresis); (2) abnormal ultrasonography findings such as hydronephrosis with SFU grade 2 or higher, kidney cysts, horseshoe kidney, double pelvis, single kidney, and abnormal echo intensity; (3) patients with infectious or inflammatory diseases; (4) malformation syndrome including chromosomal abnormalities; (5) patients with a history of malignancy; (6) hypertensive patients requiring treatment; (7) patients with heart/liver/pancreatic disease requiring treatment; (8) women who were pregnant or could become pregnant; (9) participants considered inappropriate by the authors.

We obtained the following data from medical records retrospectively: date of birth, sex, date of ultrasonography examinations, kidney length (maximum longitudinal diameter) of the right and left kidneys measured by ultrasonography, body height, and body weight at the time of ultrasonography (if there was no data available on the day of ultrasonography, measurements within three months before and after the date of ultrasonography were accepted), body position at the time of ultrasonography, gestational age, birth body weight, and the presence or absence of SFU grade 1 hydronephrosis.

In this study, we only used data collected from ultrasonography results prepared by pediatric nephrologists, radiologists, and medical sonographers proficient in pediatric kidney ultrasonography. The type of ultrasound machine system, ultrasonic probe, and acoustic operating frequency were not specified.

### Reference values of kidney length for ultrasonography

Reference values of kidney length for ultrasonography for each age and body height were calculated from the collected data. Values by age were summarized as follows: every 3 months for 1 year, every 6 months between 1 and 2 years, and every year between 2 and 18 years old. Values of body height were summarized for each 10 cm body height (50 to 59.9 cm, 60 to 69.9 cm, etc.). Then, we calculated the mean  $\pm$  2 standard deviations (SD) for each age and body height group. Detailed reference value tables were created and organized separately by sex, and by right or left kidneys. Simple and practical reference value tables for daily clinical use were developed by combining all the data regardless of sex or kidney position.

**Table 1** Clinical characteristics of participants and data-providing facilities

Age (years) ( $n = 1984$ )	8.0(4.3)
Sex	
Male	889 (44.8%)
Female	1095 (55.2%)
Body height (cm) ( $n = 1771$ )	124.9 (27.8)
Body weight (kg) ( $n = 1783$ )	28.1(14.5)
Gestational age (week) ( $n = 698$ )	38.9(1.7)
Birth weight (g) ( $n = 1115$ )	3037.1(432.4)
SFU grade	
Grade 0	1660 (83.7%)
Grade 1	303 (15.2%)
No data	21 (1.1%)
Position ( $n = 3968$ kidneys) <sup>a</sup>	
Prone	2844 (71.7%)
Supine	1039 (26.2%)
Lateral position	73 (1.8%)
Sitting position	10 (0.3%)
No data	2 (0.05%)
The facility that provided the data for this study <sup>b</sup>	
Aichi Children's Health and Medical Center	
Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital	
Kitasato University School of Medicine	
National Center for Child Health and Development	
National Hospital Organization Chibahigashi National Hospital	
Shiga University of Medical Science	
Toho University Faculty of Medicine	
Tokyo Metropolitan Children's Medical Center	

Data are presented as mean (SD) or  $n$  (%)

SFU Society for fetal urology

<sup>a</sup>The result is shown by the number of kidneys because there are cases in which the left and right kidneys were measured in different positions

<sup>b</sup>Facility names are listed in alphabetical order

### Formula for estimating kidney length by ultrasonography

Linear regression analysis was used to create a prediction formula for kidney length based on age or body height.

### A simple and practical formula for estimating kidney length by ultrasonography

A simple formula for predicting kidney length for daily clinical use was developed based on the regression formula using the combined data of all participants. To simplify the formula, we rounded off to the first decimal place for each term of the regression formula.

### A simple formula for estimating the lower limit of normal kidney length for children by ultrasonography

A formula for estimating the lower limit of normal kidney length was developed using the prediction formula for kidney length. We set the lower limit of kidney length as "mean—2 SD" and converted it to "mean  $\times$  (1—2 SD/mean)" so that it could be expressed by a single equation using a coefficient and calculated "2 SD/mean" from the collected data of age or body height groups with 100 or more participants. While using this formula for screening, we adopted the rounded down values as the "2 SD/mean" so that participants with borderline values could be detected as requiring

attention. To evaluate the performance of this prediction formula, we examined the rate of participants who were below the lower limit based on the lower limit value calculated from the formula. This evaluation was performed for all participants younger than 10 years of age, which is equivalent to approximately 130 cm or less in height; where kidney size is considered to be a more important indicator of congenital kidney disease than it is in older children.

### Difference in measured values at each facility

When comparing values by institution, we considered the issue of legitimacy when using a small amount of data for regression analysis, and therefore only examined institutions that reported more than 100 cases.

### Differences in measured values according to sex, kidney position, and body position

To examine the differences in kidney length according to sex, kidney position, and body position during ultrasonography, each regression line corresponding to body height and kidney length was compared to its 95% confidence intervals in all participants.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS® version 26 (IBM, Chicago, USA), to clarify descriptive statistics and linear regression analysis.

## Results

### Characteristics of the study population (Table 1)

The data of 1997 participants were obtained from eight facilities throughout Japan. Of these, 1984 children; 889 boys and 1095 girls, who fulfilled the eligibility criteria, were included (Fig. 1). However, since height data were missing in 213 cases, 1771 (89.3%) cases were included for regression with height.

### Reference values of kidney length by ultrasonography

Tables 2 and 3 show the detailed reference values for kidney length  $\pm 2$  SD for each age and body height group. Since there was only one patient (two kidneys) with a body height less than 50 cm, they were excluded from Table 3. Tables 4 and 5 show the simple reference values for kidney length, regardless of sex or kidney position, for each age and body height group.

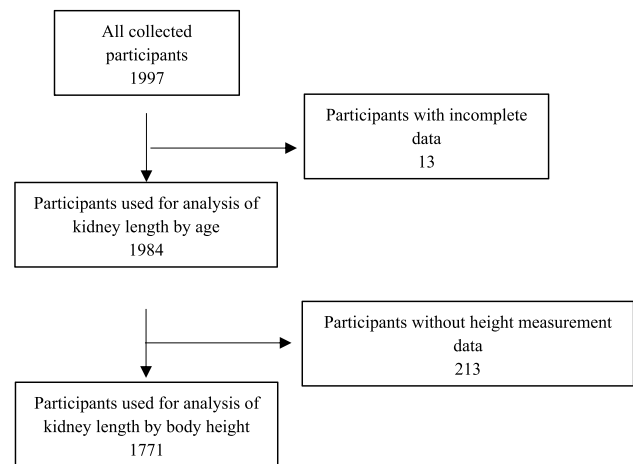


Fig. 1 Participant selection flow chart

### Formula for estimating kidney length by ultrasonography

As shown in Supplementary Fig. S1, the reference values of kidney length for each height were almost completely linear when plotted on the height-length graph, while those for each age formed a curve. From this, we decided to use height data for the prediction formula of kidney length.

The kidney lengths measured by ultrasonography by body height for 1771 participants (3542 kidneys) and their regression lines are shown in Fig. 2. The regression formula and coefficient of determination of kidney length (cm) and body height (cm) for all participants combined was  $y = 0.496x + 2.0836$  ( $R^2 = 0.8234$ ).

### A simple yet practical formula for estimating average kidney length by ultrasonography

Based on the regression equation for all participants mentioned above, each term was rounded off to the first decimal place and as a result, we set a simple and practical formula for estimating the average value of kidney length by body height as “body height (m)  $\times 5 + 2$ ”. Supplementary Fig. S2 shows the measured ultrasonographic values of kidney length by body height, their regression line, and a straight line indicating the results of the estimated average values of kidney length calculated by this formula.

### A simple formula for estimating the lower limit of normal kidney length for children by ultrasonography

Table 6 shows the results of the “2 SD/mean” reference values for each height group. The calculated average value for “2 SD/mean” values from the data with a sufficient

**Table 2** Detailed reference values of kidney length by ultrasonography according to age

Age	(m/y)	Kidney length (cm)														
		Boys							Girls							
		Right kidney				Left kidney			Right kidney				Left kidney			
		<i>n</i>	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	<i>n</i>	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	
0–2	(m)	21	5.0	6.2	3.8	5.1	6.0	4.2	7	4.9	6.0	3.7	5.2	6.5	3.9	
3–5		25	5.5	6.6	4.4	5.6	6.6	4.6	6	4.9	6.5	3.3	5.3	7.1	3.6	
6–8		17	5.4	6.7	4.1	5.8	7.0	4.5	4	5.2	7.4	3.0	5.5	7.0	4.1	
9–11		17	5.5	6.7	4.3	5.8	6.6	4.9	9	5.7	6.8	4.6	6.0	7.2	4.7	
12–17		23	5.8	6.5	5.2	6.0	7.0	4.9	13	5.7	6.8	4.6	6.1	7.1	5.0	
18–23		12	5.9	7.1	4.7	6.4	7.5	5.3	6	6.3	7.3	5.3	6.4	7.8	4.9	
2	(y)	20	6.5	7.5	5.5	6.7	7.6	5.8	26	6.4	7.4	5.4	6.6	7.4	5.7	
3		108	6.6	7.7	5.6	6.9	8.0	5.8	174	6.7	7.8	5.6	6.9	8.0	5.8	
4		44	7.1	8.3	5.9	7.3	8.9	5.7	65	7.0	8.2	5.9	7.2	8.5	6.0	
5		46	7.4	8.6	6.3	7.6	8.9	6.4	46	7.5	8.7	6.3	7.5	8.8	6.1	
6		78	7.7	9.0	6.4	7.8	9.2	6.4	86	7.8	9.0	6.6	7.9	9.3	6.5	
7		65	7.9	9.3	6.6	8.1	9.7	6.5	96	8.0	9.3	6.7	8.1	9.6	6.6	
8		59	8.1	9.3	6.9	8.3	9.6	6.9	81	8.3	9.7	7.0	8.5	9.9	7.0	
9		43	8.3	9.5	7.0	8.5	9.8	7.3	66	8.2	9.7	6.8	8.5	10.1	6.8	
10		45	8.7	10.0	7.4	9.0	10.3	7.7	74	9.0	10.5	7.6	9.2	10.7	7.7	
11		46	9.2	10.6	7.8	9.3	10.9	7.7	94	9.4	10.9	8.0	9.5	10.9	8.1	
12		72	9.6	11.6	7.7	9.7	11.6	7.8	85	9.7	11.2	8.2	9.9	11.5	8.3	
13		55	10.2	11.9	8.5	10.4	11.9	9.0	71	9.9	11.5	8.3	10.0	11.5	8.4	
14		55	10.0	11.4	8.6	10.2	11.8	8.6	60	10.0	11.3	8.6	10.2	11.6	8.7	
15		30	10.4	12.3	8.5	10.5	12.3	8.6	17	10.0	11.6	8.5	10.2	11.5	8.8	
16		4	10.4	12.6	8.3	10.3	12.8	7.8	4	10.2	12.3	8.2	10.5	14.2	6.7	
17		2	11.0	11.1	11.0	11.3	11.6	11.0	2	10.1	10.1	10.1	10.6	11.0	10.1	
18		2	10.2	10.3	10.0	10.3	10.4	10.3	3	9.8	10.4	9.2	10.2	12.1	8.3	

SD standard deviation, *m* months, *y* years

number of participants of 100 or more was 0.156, and the rounded down value of 0.15 was applied to “mean × (1–2 SD / mean)”. As a result, the formula for calculating the value of the lower limit of kidney length was set as “mean × 0.85” i.e. “0.85 × [body height (m) × 5 + 2]”.

The number and rate of participants whose actual kidney lengths were shorter than the lower limit by this formula is shown in Table 6. When the formula was applied to all cases or cases with a height of 130 cm or less, the rate of cases judged to be below the normal range was approximately 2.1% and 2.3%, respectively. The rate of being below the lower limit of the normal range tended to be small in participants with a body height of 140 cm or more. Figure 3 shows the measured kidney length by height, the estimated normal values of kidney length by height, and the lower limit of the normal range by this formula for children with body height up to 130 cm.

**Difference in measured values for each facility**

Figure 4 shows the measured values for five facilities, which reported more than 100 cases. As shown in the figure, there were differences in the measured values depending on the facility.

**Differences in measured values according to sex, kidney position, and body position**

The regression lines, regression formulas, and coefficients of determination for boys and girls, for right and left kidneys, and for each body position are shown in Supplementary Fig. S3 and S4. The regression lines for body height and kidney length in all participants along with their 95% confidence intervals are also shown in Supplementary Fig. S5 and S6. Each regression line was within a narrow range, but some

**Table 3** Detailed reference values of kidney length by ultrasonography according to body height

Body height (cm)	Kidney length (cm)														
	Boys							Girls							
	Right kidney				Left kidney			Right kidney				Left kidney			
	<i>n</i>	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	<i>n</i>	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	Mean	Mean +2sd	Mean -2sd	
50–59.9	12	5.0	6.4	3.5	5.0	5.9	4.2	6	4.6	5.4	3.9	4.9	5.3	4.6	
60–69.9	20	5.3	6.4	4.3	5.5	6.5	4.5	11	5.3	6.9	3.6	5.4	6.2	4.5	
70–79.9	27	5.7	6.9	4.6	5.9	7.0	4.7	18	5.9	6.9	4.9	6.2	7.0	5.4	
80–89.9	25	6.3	7.5	5.2	6.6	7.5	5.7	40	6.4	7.5	5.2	6.5	7.3	5.6	
90–99.9	90	6.6	7.7	5.5	6.9	7.9	5.8	170	6.7	7.7	5.8	6.9	8.0	5.8	
100–109.9	64	7.2	8.2	6.1	7.4	8.7	6.0	80	7.3	8.5	6.1	7.4	8.8	6.1	
110–119.9	93	7.7	9.0	6.5	7.8	9.1	6.5	116	7.8	8.9	6.7	7.8	9.2	6.5	
120–129.9	85	8.1	9.3	6.9	8.2	9.5	6.9	128	8.2	9.2	7.1	8.3	9.4	7.2	
130–139.9	77	8.5	9.7	7.2	8.8	10.1	7.5	98	8.6	10.2	7.1	8.7	10.3	7.1	
140–149.9	46	9.2	10.7	7.7	9.3	10.8	7.8	130	9.3	10.4	8.1	9.4	10.9	7.9	
150–159.9	71	9.5	11.1	8.0	9.8	11.5	8.1	166	9.9	11.1	8.6	10.0	11.3	8.7	
160–169.9	93	10.1	11.4	8.7	10.3	11.7	8.9	58	10.2	11.9	8.6	10.3	12.0	8.6	
170–179.9	40	10.6	11.9	9.3	10.6	11.9	9.3								
180–189.9	5	11.4	14.3	8.4	11.4	12.8	10.1								

*SD* standard deviation

segments of the lines were found to deviate from the 95% confidence intervals.

## Discussion

In this study, we developed the ultrasonographic reference values for kidney length in Japanese children based on the data of 1984 participants (3968 kidneys) from eight facilities throughout Japan. Detailed and simple reference value tables by age and by height were prepared; the detailed tables were shown separately by sex, and by right or left position, and the simple tables were shown regardless of sex or position. Additionally, we developed an estimation formula for kidney length by ultrasonography. The regression equation of kidney length (cm) and body height (cm) was “ $y = 0.0496x + 2.0836$  ( $R^2 = 0.8234$ )”. Based on these results, we proposed the following simple and practical estimation formulas: “the estimated average kidney length (cm) = body height (m)  $\times 5 + 2$ ” for all children, and “the estimated lower limit of normal kidney length (cm) =  $0.85 \times [\text{body height (m)} \times 5 + 2]$ ” for children up to 130 cm tall. These are the first reference values created with a sufficiently large number of participants, and simple reference values and estimating formulas are expected to be widely utilized in daily clinical practice.

Reliable reference values for clinical use should be based on the data of a sufficient number of participants. However,

most previous reports on ultrasonographic reference values of kidney length in children were based on the data of approximately 200 to 1000 participants, and the number of participants per age group was small [3, 4, 6]. Our reference values, especially the simple ones, were considered more reliable than previously reported values because they were based on a much larger number of participants for each age and height group.

The clinical reference values should be applicable to a variety of situations at multiple institutions. Most previous reports of kidney size by ultrasonography in children were based on measurements performed by a limited number of examiners on the same ultrasonography device in the same body position and in a single facility [5]. However, it has not been fully verified whether these values can be applied when other examiners use different models at other facilities or with different body positions. The data we used to create reference values in this study were obtained from multiple examiners at eight facilities throughout Japan using different ultrasonography systems. We also did not limit the body position at the time of ultrasonography. Previous reports have shown that kidney length differs depending on the body position during ultrasonography [8]. Although we could not analyze kidney length in the lateral and sitting positions due to the insufficient number of participants, we did find that the difference between the supine and prone positions was small and practically negligible (Supplementary Fig. S4 and S6). Therefore, our results can be considered to be more



**Table 4** Simple and practical reference values of kidney length by ultrasonography for practical clinical use by age

Age	(m/y)	n	kidney length (cm)		
			mean	mean +2SD	mean -2SD
0–2	(m)	56	5.0	6.1	3.9
3–5		62	5.4	6.7	4.2
6–8		42	5.5	6.9	4.2
9–11		52	5.7	6.8	4.6
12–17		72	5.9	6.9	4.9
18–23		36	6.2	7.4	5.0
2	(y)	92	6.5	7.5	5.6
3		564	6.8	7.9	5.7
4		218	7.2	8.5	5.8
5		184	7.5	8.7	6.3
6		328	7.8	9.1	6.5
7		322	8.0	9.5	6.6
8		280	8.3	9.7	7.0
9		218	8.4	9.8	6.9
10		238	9.0	10.5	7.6
11		280	9.4	10.9	7.9
12		314	9.7	11.5	8.0
13		252	10.1	11.7	8.5
14		230	10.1	11.6	8.6
15		94	10.3	12.0	8.6
16		16	10.4	12.8	7.9
17		8	10.7	11.7	9.8
18		10	10.1	11.1	9.1

SD standard deviation, *m* months, *y* years

**Table 5** Simple and practical reference values of kidney length by ultrasonography for practical clinical use by body height

Body height (cm)	n	kidney length (cm)		
		Mean	Mean +2SD	Mean -2SD
50–59.9	36	4.9	5.9	3.9
60–69.9	62	5.4	6.5	4.3
70–79.9	90	5.9	7.0	4.8
80–89.9	130	6.4	7.4	5.4
90–99.9	520	6.8	7.8	5.7
100–109.9	288	7.3	8.6	6.1
110–119.9	418	7.8	9.0	6.5
120–129.9	426	8.2	9.4	7.0
130–139.9	350	8.6	10.1	7.2
140–149.9	352	9.3	10.7	7.9
150–159.9	474	9.9	11.3	8.4
160–169.9	302	10.2	11.7	8.7
170–179.9	82	10.6	12.0	9.2
180–189.9	10	11.4	13.6	9.2

SD standard deviation

widely applicable than previously reported findings and may be specifically used for measurements in the prone and supine positions.

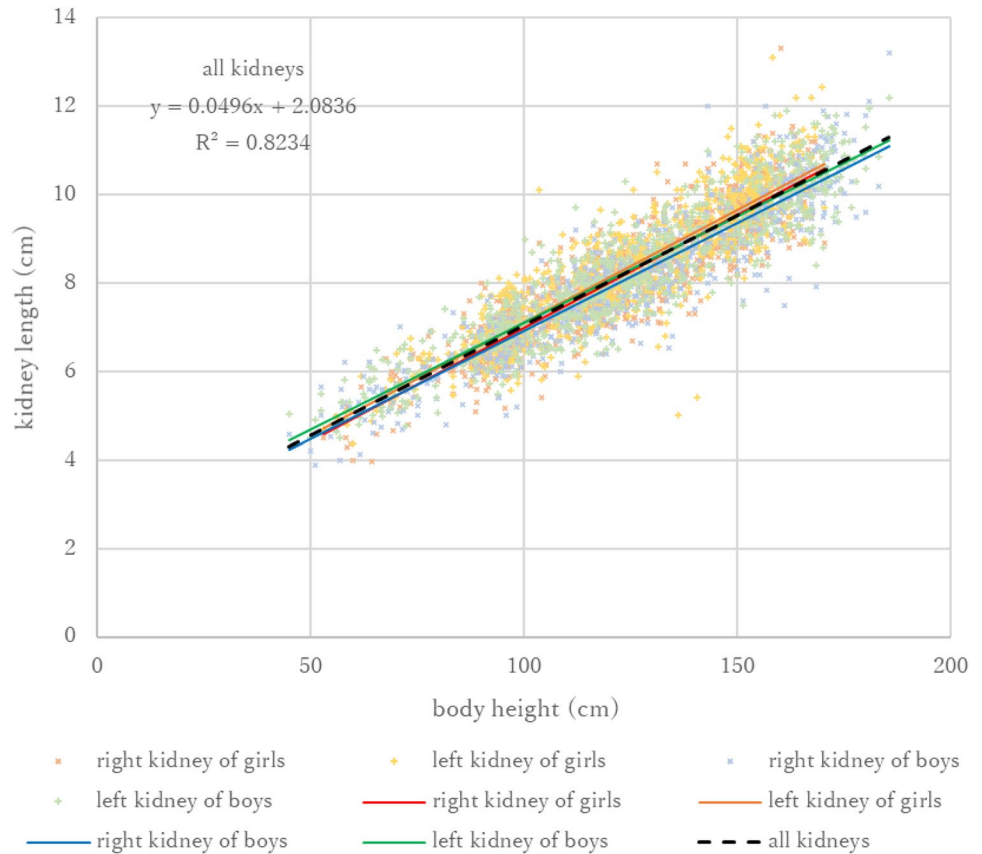
There may be differences in kidney length depending on gestational age and birth weight [9]. Given that considerable data on gestational age or birth weight were lacking among the participants included in this study (Table 1), it should be noted that our results include findings of cases wherein where we could not clearly ascertain preterm birth and/or of participants with a low birth weight history. As a reference, data on kidney length in participants with clear data on gestational age and body weight at birth are shown in Supplementary Fig. S7.

Simple reference values can be more useful for daily clinical use than detailed ones. However, the creation of simple reference values by combining the data of both left and right kidneys could be considered controversial, because the length of the left kidney has been reported to be slightly longer than the right kidney in previous studies [6, 10]. In this study, slight but significant differences in length were also observed between the left and right kidney, and between boys and girls (Fig. 2, Supplementary Fig. S1, S3, and S5). However, these differences were considered minor enough to be practically insignificant in daily clinical practice. Therefore, we thought that the simple reference values that we developed by combining all the data can be applied to daily clinical practice regardless of sex and kidney position.

A simple predictive formula that can easily estimate normal kidney length at the bedside would be highly useful in clinical practice. Several formulas for predicting the normal length of kidneys in children based on age and/or body height have been shown in previous reports (Supplementary Table S1) [3–6, 10–13]. However, these formulas were relatively complicated for daily use at the bedside. Therefore, we tried to create a simpler estimation formula. Of the formulas shown in Supplementary Table S1, there were similarities between the formulas of Kim et al. [11] and our own. This could be due to the fact that both sets of formulas were based on data from East Asian children.

Whether age or body height is more appropriate as a parameter for estimating kidney length has not been sufficiently investigated. One previous study reported a simple formula that used age data to predict normal kidney length in children [6]. However, in our data on kidney length, the relationship with body height was almost linear, while the relationship with age was a curve similar to a growth curve. Furthermore, although there was almost no difference in kidney length by body height between boys and girls, kidney length tended to differ by age between boys and girls after puberty (Supplementary Fig. S1). Therefore, we considered body height a more appropriate measure than age to establish a single, simple, and practical predictive formula. For these reasons, based on the regression equation of body height

**Fig. 2** Kidney length by ultrasonography of right (light red cross) and left (light orange cross) kidneys of girls and those of right (light blue cross) and left (light green cross) kidneys of boys according to body height. Colored solid lines show each regression line, and the thick black dashed line indicates the regression line for all participants



**Table 6** The 2 SD and “2 SD/mean” reference values for each height group, and the number and rate of subjects whose actual kidney length were judged shorter than the lower limit by the formula “estimated kidney length by body height  $\times$  (1–0.15) (cm)”

Body height (cm)	n	2SD (cm)	2SD/mean	Number and rate of subjects lower than the value of “estimated kidney length by body height $\times$ (1–0.15) (cm)”	
				n (kidney)	Rate (%)
50–59.9	36	1.01	0.20	1	2.8
60–69.9	62	1.12	0.21	3	4.8
70–79.9	90	1.09	0.18	3	3.3
80–89.9	130	1.03	0.16	4	3.1
90–99.9	520	1.05	0.15	9	1.7
100–109.9	288	1.27	0.17	9	3.1
110–119.9	418	1.24	0.16	11	2.6
120–129.9	426	1.16	0.14	6	1.4
130–139.9	350	1.46	0.17	13	3.7
140–149.9	352	1.40	0.15	5	1.4
150–159.9	474	1.43	0.14	6	1.3
160–169.9	302	1.51	0.15	4	1.3
170–179.9	82	1.36	0.13	2	2.4
180–189.9	10	2.16	0.19	0	0.0

SD standard deviation

and kidney length from our results, we propose “estimated average kidney length (cm) = body height (m)  $\times$  5 + 2” as a simple prediction formula. Using this formula, the estimated average kidney length can be easily calculated at the bedside regardless of sex and kidney position.

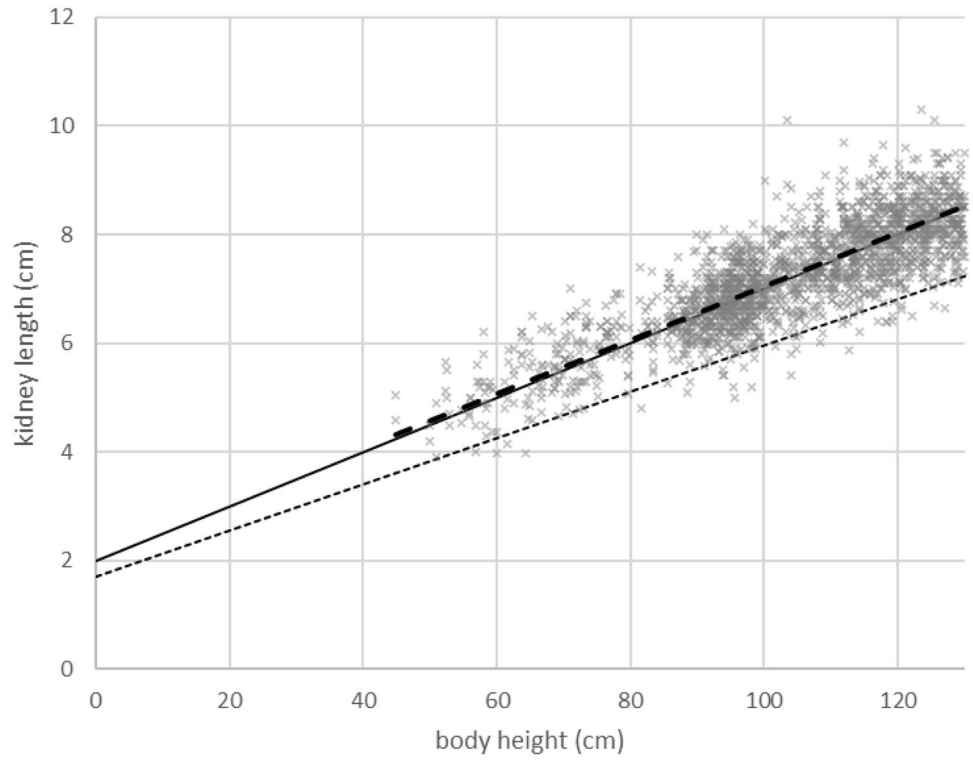
The normal range of kidney length is as important as the average value, and it would be highly useful if the lower limit of normal kidney length can be easily clarified at the bedside. Therefore, we suggest that “0.85  $\times$  the estimated average value of kidney length (cm)” could be used as the prediction formula for estimating the lower limit of kidney length.

However, when this formula was applied to participants with a body height of 140 cm or more, the rate of being judged below the lower limit was low (Table 6); hence, it was considered inappropriate to apply this formula to taller participants. In contrast, when this formula was applied to those with a body height of 130 cm or less, which corresponds to under 10 years of age, 2.3% were judged to be below the normal range (Table 6); therefore, it was considered appropriate for this prediction formula to be used for children with a body height of 130 cm or less.

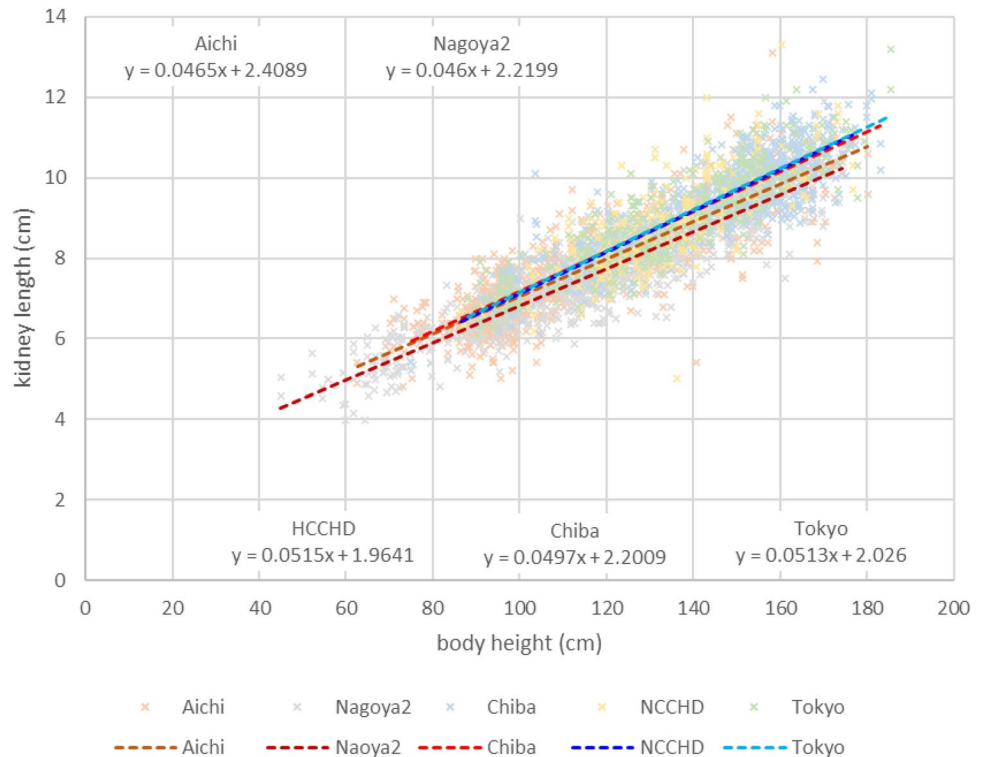
There are some limitations to this study. First, we included patients with asymptomatic hematuria, benign familial hematuria, and monosymptomatic nocturnal



**Fig. 3** The measured values of kidney length by height by ultrasonography, their regression line (thick dashed line), and the estimated normal values of kidney length (solid line). The straight dotted line shows the lower limit of the normal range by this calculation formula (dotted line). Body height is shown in meters up to 1.3 m



**Fig. 4** Kidney length by ultrasonography by body height for five facilities, which reported more than 100 cases. Aichi: Aichi Children’s Health and Medical Center, Nagoya2: Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, Chiba: National Hospital Organization Chiba-higashi National Hospital, NCCHD: National Center for Child Health and Development, Tokyo: Tokyo Metropolitan Children’s Medical Center



enuresis, in addition to healthy children who underwent ultrasonography during physical examination. Strictly speaking, these patients may not be considered healthy. However,

we only excluded children with diseases that might affect kidney size. Second, some cases reported as SFU grade 1 were not described as bilateral or unilateral; therefore, the

actual number of kidneys with SFU grade 1 was unknown. Third, the number of participants varied depending on the age and body height categories. For example, the number of 3-years-old children included was extremely large compared to other age groups; both younger and older, due to the medical examination required of 3-years-old children in Japan. Since the number of participants under 2 and over 16 years was insufficient, as well as those with body height less than 60 cm or over 180 cm, the reference values for kidney length in these age and body height groups were unreliable. Finally, we conducted research by collecting data measured by multiple examiners using different types of ultrasound machine systems at multiple facilities throughout Japan. The technical quality of each examiner who performed ultrasonography was guaranteed based on the study method that specified the qualification of the examiner. However, the differences in the measurement values due to technical skill variations of each examiner and ultrasound machine system distinctions were not examined.

## Conclusions

Ultrasonographic reference values and simple prediction formulas for normal kidney length in healthy Japanese children under 18 years were developed in this study. These reference values and prediction formulas can be applied in any facility regardless of sex, kidney position, presence of SFU grade 1 hydronephrosis, and body position at the time of ultrasonography. We propose “the estimated average kidney length (cm) = body height (m) × 5 + 2” as a simple and practical calculation formula for predicting normal kidney length in children under 18 years. We also propose the formula “the estimated lower limit of normal kidney length (cm) = 0.85 × [body height (m) × 5 + 2]” to estimate the lower limit of normal kidney length for children up to 130 cm tall.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10157-022-02205-0>.

**Author contributions** NF, OU, and KI contributed to the study’s conception and design. Data acquisition was performed by NF, RH, CM, TS, YH, KN, KI, and YG. Data analysis was performed by NF, OU, TK, and YG. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** This work was funded by childhood-onset, rare and intractable kidney diseases in Japan, research on rare and intractable diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants (20FC1028).

## Declarations

**Conflict of interest** The authors have declared that no conflicts of interest exist.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Institutional Review Board of the first author’s facility (approval number 2018097) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** The Institutional Review Board waived the requirement for informed consent due to the retrospective nature of this study.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article’s Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article’s Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References


1. Bakker H, Kooijman MN, van der Heijden AJ, Hofman A, Franco OH, Taal HR, Jaddoe VW. Kidney size and function in a multi-ethnic population-based cohort of school-age children. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1589–98.
2. Jovanovic D, Gasic B, Pavlovic S, Naumovic R. Correlation of kidney size with kidney function and anthropometric parameters in healthy subjects and patients with chronic kidney diseases. *Ren Fail.* 2013;35:896–900.
3. Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142:467–9.
4. Oh MS, Hwang G, Han S, Kang HS, Kim SH, Kim YD, Kang KS, Shin KS, Lee MS, Choi GM, Han KH. Sonographic growth charts for kidney length in normal Korean children: a prospective observational study. *J Korean Med Sci.* 2016;31:1089–93.
5. Otiv A, Mehta K, Ali U, Nadkarni M. Sonographic measurement of renal size in normal Indian children. *Indian Pediatr.* 2012;49:533–6.
6. Akhavan A, Brajtford JS, McLeod DJ, Kabarriti AE, Rosenberg HK, Stock JA. Simple, age-based formula for predicting renal length in children. *Urology.* 2011;78:405–10.
7. Kelley JC, White JT, Goetz JT, Romero E, Leslie JA, Prieto JC. Sonographic renal parenchymal measurements for the evaluation and management of ureteropelvic junction obstruction in children. *Front Pediatr.* 2016;4:42.
8. Carrico CW, Zerlin JM. Sonographic measurement of renal length in children: does the position of the patient matter? *Pediatr Radiol.* 1996;26:553–5.
9. Gilarska M, Raaijmakers A, Zhang ZY, Staessen JA, Levchenko E, Klimek M, Grudzien A, Starzec K, Allegaert K, Kwinta P. Extremely low birth weight predisposes to impaired renal health: a pooled analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44:897–906.
10. Hodson CJ, Drewe JA, Karn MN, King A. Renal size in normal children: a radiographic study during life. *Arch Dis Child.* 1962;37:616–22.
11. Kim JH, Kim MJ, Lim SH, Kim J, Lee MJ. Length and volume of morphologically normal kidneys in Korean children: ultrasound measurement and estimation using body size. *Korean J Radiol.* 2013;14:677–82.

12. Haugstvedt S, Lundberg J. Kidney size in normal children measured by sonography. *Scand J Urol Nephrol.* 1980;14:251–5.
13. Duminda WD, Pathirana KG, Fernando MUJ, Samarasinghe R, Ananda W, Silva KSP. Ultrasonographic length of morphologically normal kidneys in children presented to a premier tertiary healthcare setting of Sri Lanka. *BMC Nephrol.* 2019;20:183.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



# Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract

Kentaro Nishi<sup>1</sup> · Osamu Uemura<sup>2</sup> · Ryoko Harada<sup>3</sup> · Masaki Yamamoto<sup>4</sup> · Yusuke Okuda<sup>5</sup> · Kenichiro Miura<sup>6</sup> · Yoshimitsu Gotoh<sup>7</sup> · Tomoo Kise<sup>8</sup> · Daishi Hirano<sup>9</sup> · Yuko Hamasaki<sup>10</sup> · Naoya Fujita<sup>11</sup> · Toru Uchimura<sup>12</sup> · Takeshi Ninchoji<sup>13</sup> · Tetsuya Isayama<sup>14</sup> · Riku Hamada<sup>3</sup> · Koichi Kamei<sup>1</sup> · Tetsuji Kaneko<sup>15,16</sup> · Kenji Ishikura<sup>5</sup>  · on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology

Received: 6 March 2022 / Revised: 23 July 2022 / Accepted: 25 July 2022 / Published online: 11 August 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to International Pediatric Nephrology Association 2022

## Abstract

**Background** Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) progress to infantile kidney failure with replacement therapy (KFRT). Although prompt and precise prediction of kidney outcomes is important, early predictive factors for its progression remain incompletely defined.

**Methods** This retrospective cohort study included patients with CAKUT treated at 12 centers between 2009 and 2020. Patients with a maximum serum creatinine level  $\leq 1.0$  mg/dL during the first 3 days, patients who died of respiratory failure during the neonatal period, patients who progressed to KFRT within the first 3 days, and patients lacking sufficient data were excluded.

**Results** Of 2187 patients with CAKUT, 92 were finally analyzed. Twenty-five patients (27%) progressed to KFRT and 24 (26%) had stage 3–5 chronic kidney disease without replacement therapy during the median observation period of 52.0 (interquartile range, 22.0–87.8) months. Among these, 22 (24%) progressed to infantile KFRT. The kidney survival rate during the infantile period was significantly lower in patients with a maximum serum creatinine level during the first 3 days (Cr-day3-max)  $\geq 2.5$  mg/dL (21.8%) compared with those with a Cr-day3-max  $< 2.5$  mg/dL (95.2%) (log-rank,  $P < 0.001$ ). Multivariate analysis demonstrated Cr-day3-max ( $P < 0.001$ ) and oligohydramnios ( $P = 0.025$ ) were associated with higher risk of infantile KFRT. Eighty-two patients (89%) were alive at the last follow-up.

**Conclusions** Neonatal kidney function, including Cr-day3-max, was associated with kidney outcomes in patients with severe CAKUT. Aggressive therapy for severe CAKUT may have good long-term life outcomes through infantile dialysis and kidney transplantation.

**Keywords** Chronic kidney disease · Dialysis · Kidney transplantation · Children · Congenital anomalies of the kidney and urinary tract · Infants

## Introduction

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) comprise a broad range of congenital disorders, including hypoplastic kidney, dysplastic kidney, kidney agenesis, posterior urethral valves, and congenital obstructive uropathy [1, 2]. Although the severity of these diseases can range from normal kidney function to neonatal or

infantile kidney failure with replacement therapy (KFRT), CAKUT in children is the most common cause of chronic kidney disease (CKD) and KFRT [3–5].

Patients with CAKUT and complicated kidney dysfunction during the neonatal period may require dialysis and systemic management, including respiratory support, circulation management, and/or electrolyte management from an early age [6, 7]. Although the management of neonates and infants with kidney failure remains challenging and demanding, even in pediatric nephrology centers, the mortality rate has improved significantly in recent decades in line with advancements in dialysis technology and clinical expertise

✉ Kenji Ishikura  
k-ishikura@umin.ac.jp

Extended author information available on the last page of the article

[6, 8]. Accordingly, early prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infants with kidney failure is important for making an appropriate decision regarding early patient transfer to a treatment center, safe initiation of dialysis, and provision of an appropriate explanation to the family. Moreover, it may lead to an improvement in the life prognosis. In a previous birth cohort, further kidney prognosis was predicted by neonatal kidney function. However, the outcome in that study was progression to KFRT and CKD at the time of the last follow-up, and the timing of the evaluated outcome was different for each patient [7]. The early predictive factors for the progression of CAKUT to infantile and neonatal KFRT remain to be clarified in a large study cohort.

We therefore initiated a multicenter study to investigate the kidney outcomes and associated risk factors of KFRT during the neonatal or infantile period in patients with severe CAKUT.

## Materials and methods

### Study design, site, and participants

This retrospective cohort study included patients who developed CAKUT with kidney dysfunction at birth between January 1, 2009, and August 31, 2020. Twelve pediatric nephrology centers that deliver infantile dialysis treatment in Japan submitted data to this study, including six university hospitals, three children's hospitals, and three local hospitals. Inclusion criteria included patients diagnosed with hypoplastic kidney, dysplastic kidney, including multicystic dysplastic kidney, kidney agenesis, and urinary tract obstruction. Patients with hydronephrosis alone or reflux nephropathy alone were excluded. Patients with a maximum serum creatinine (SCr) level  $\leq 1.0$  mg/dL during the first 3 days, patients who died of respiratory failure within the neonatal period, patients who progressed to KFRT within the first 3 days, and patients who lacked sufficient data on SCr levels during the first 3 days were also excluded. We explored which factors predicted infantile KFRT in the early stages of disease.

### Data collection

Anonymized data were extracted remotely from the 12 centers using the hospitals' patient administration systems. We identified subjects by querying each hospital's electronic medical record system for the insurance-related disease. Patients who satisfied the inclusion criteria after subsequent medical record review were included in the study. The following data were collected from the medical records to determine the clinical courses of the patients: sex, birth information, oligohydramnios, primary kidney diagnosis and

associated diseases, including syndrome/genetic diagnosis, lower urinary tract function, extrarenal congenital complications, other complications, neonatal complications, laboratory data, treatment, including kidney replacement therapy, time to KFRT, kidney outcome, death, and follow-up duration. Laboratory data included all SCr levels during the neonatal period.

### Outcome

The primary endpoint was infantile KFRT. The secondary endpoint was neonatal KFRT and progression to CKD. Infantile KFRT was defined as the need to start kidney replacement therapy within the infantile period. Non-kidney failure (non-KF) included patients who did not progress to KFRT until the last follow-up. Older KFRT included patients who progressed to KFRT after the first year of life. According to the Kidney Disease Improving Global Outcome guidelines for CKD in 2012, CKD stages 1–5 were classified as a glomerular filtration rate (GFR) of  $> 90$ , 60–90, 30–59, 15–29, and  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively [9].

### Definitions

CAKUT was diagnosed using combined data from kidney ultrasonography, kidney scintigraphy, and/or voiding cystourethrography carried out by nephrologists at each institution. Voiding cystourethrography was only performed in a selected subgroup of patients. Syndromic CAKUT was defined as CAKUT with congenital extrarenal complications.

Patients with kidney failure included those with kidney-associated death without initiation of dialysis. The estimated GFR (eGFR) was calculated in Japanese children with CKD using the creatinine-based equation [10, 11] and was then used for the staging of CKD. Neonatal acute kidney injury (AKI) was defined as an increase in SCr  $> 0.3$  mg/dL or SCr  $> 150\%$  from previous trough value [12] and an elevation of SCr with obvious triggers, such as infection, dehydration, hypoxic injury, or nephrotoxic drugs, unexplained by the natural history of progression to kidney failure on CAKUT by pediatric nephrologists. Bilateral kidney lesions included bilateral hypoplastic kidney/dysplastic kidneys, including MCDK, bilateral kidney agenesis, kidney agenesis and opposite hypoplastic kidney/dysplastic kidney including MCDK, and bilateral hypoplastic kidney/dysplastic kidneys secondary to posterior urethral valves and urinary tract obstruction.

We defined Cr-day3-max as the maximum SCr level during the first 3 days. SCr was measured by an enzymatic method. Infantile dialysis was prescribed for patients with inadequate nutrition, uncontrollable metabolic acidosis and electrolyte abnormalities, and fluid overload [6]. Low eGFR alone was not an indication for dialysis. In the observation



period, there was no change in the methods used to measure SCr or indications for dialysis.

## Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the median with interquartile range (IQR) and categorical variables were expressed as the number (%). Normally distributed continuous variables were compared using the *t*-test and non-normally distributed variables were compared using the Mann–Whitney *U*-test. Categorical variables were compared by  $\chi^2$  test. Infantile and neonatal kidney survival were analyzed by the Kaplan–Meier method to evaluate the time until occurrence of outcome. Differences between groups were compared using the log-rank test. Risk factors for infantile KFRT were determined by multivariate analysis using a Cox proportional hazard regression model. Cr-day3-max, oligohydramnios, gestational age, bilateral kidney lesions, and neonatal AKI were adjusted as risk factors.

A two-sided *P* value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. All statistical analyses were performed using the JMP software package for Macintosh, 14.2 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan).

## Ethics

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. The study protocol was approved by the institutional ethics committee of the National Center for Child Health and Development (approval no. 2020–169). Study approval with agreement for data was shared among each institution's ethics committee. In agreement with the above-mentioned guidelines, informed consent was not required for participation in the study.

## Results

### Patient characteristics

During the study period, 2187 patients with CAKUT treated at 12 centers fulfilled the inclusion criteria. Of these, 2083 patients with a maximum SCr level  $\leq 1.0$  mg/dL during the first 3 days, 6 patients who died of respiratory failure within the neonatal period, 2 patients who progressed to KFRT within the first 3 days, and 4 patients who lacked data on SCr levels during the first 3 days were excluded from the study. The final analyses included 92 patients (56 male, 36 female).

Table 1 summarizes the clinical characteristics of the study cohort. Briefly, approximately 50% were low birth

weight infants, including five and two with very low birth weight and extremely low birth weight, respectively. The most common primary diagnosis of CAKUT was bilateral hypoplastic/dysplastic kidneys. Bilateral kidney lesions were observed in 61 patients (66%) and unilateral lesions in 31 patients (34%). Twenty-nine patients (32%) had identified syndromes associated with CAKUT. Oligohydramnios was reported in 29 patients (32%). Lower tract obstruction was treated before the initiation of dialysis in all affected patients.

Bilateral kidney lesions ( $P < 0.001$ ), oligohydramnios ( $P < 0.001$ ), neonatal AKI ( $P = 0.042$ ), neonatal infection ( $P = 0.002$ ), neonatal ventilator use ( $P < 0.001$ ), and neonatal inotrope use ( $P = 0.005$ ) were significantly related to infantile KFRT (Table 1). Oligohydramnios was the most common in bilateral hypoplastic/dysplastic kidneys ( $n = 12$ ), followed by posterior urethral valves ( $n = 5$ ), and MCDK and opposite hypoplastic/dysplastic kidney ( $n = 4$ ). Of 29 patients with oligohydramnios, 26 (90.0%) had bilateral kidney lesions, 10 (34.5%) were complicated with neonatal infections, 15 (51.7%) required neonatal ventilator, and 23 (79.3%) required inotrope. Of 63 patients without oligohydramnios, 35 (55.6%) had bilateral kidney lesions ( $P = 0.002$ ), 7 (11.1%) were complicated with neonatal infections ( $P = 0.018$ ), 13 (20.6%) required neonatal ventilator ( $P = 0.004$ ), and 21 (33.3%) required inotrope ( $P < 0.001$ ).

### KFRT

Of the 92 patients, 25 (27%) progressed to KFRT during the observation period. Of these, 22 (24%) progressed to KFRT during the infantile period, including 10 patients (11%) who progressed during the neonatal period. The remaining three patients progressed to KFRT after the first year of life.

### Kidney outcome at last follow-up

Of the 70 patients who did not progress to KFRT during the infantile period, 17 (24%) had stage 1 CKD, 26 (37%) had stage 2 CKD, 16 (23%) had stage 3 CKD, six (9%) had stage 4 CKD, two (3%) had stage 5 CKD without replacement therapy, and three (4%) had progressed to KFRT at the time of the last follow-up with a median observation period of 48.0 months (IQR 20.5–89.0 months). Three patients progressed to KFRT in 12, 52, and 67 months, respectively. Consequently, 25 patients (27%) progressed to KFRT and 24 patients (26%) had stage 3–5 CKD without replacement therapy at the time of the last follow-up with a median observation period of 52.0 months (IQR 22.0–87.8 months) (Fig. 1). The observation period for 12 patients in the non-KF/older KFRT group was < 1 year. Of the remaining 80 patients, 25 (31%) progressed to KFRT and 19 (24%) progressed to stage 3–5 CKD without kidney replacement therapy. These ratios

**Table 1** Clinical characteristics of 92 patients with CAKUT and comparisons between patients with and without infantile KFRT

	All subjects ( <i>n</i> = 92)	Infantile KFRT ( <i>n</i> = 22)	Non-KF/older KFRT ( <i>n</i> = 70)	<i>P</i> value
Male	56 (61%)	14 (64%)	42 (60%)	0.760
Gestational age (weeks)	37 (35–39)	37 (35–38)	37 (36–39)	0.233
< 37	32 (35%)	9 (41%)	23 (33%)	
37–42	59 (64%)	13 (59%)	46 (66%)	
42 <	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Birth weight (g)	2509 (2119–2982)	2389 (2154–2723)	2523 (2060–3046)	0.552
< 1000	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	
1000–1499	5 (6%)	1 (5%)	4 (6%)	
1500–2499	38 (41%)	12 (55%)	26 (37%)	
2500–3999	47 (51%)	9 (41%)	38 (54%)	
4000 <	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Maternal SCr value	0.51 (0.43–0.57) <sup>a</sup>	0.48 (0.40–0.52) <sup>b</sup>	0.53 (0.45–0.59) <sup>c</sup>	0.015
Primary kidney diagnosis				
Bilateral hypo/dys	36 (39%)	9 (41%)	27 (39%)	
Unilateral hypo/dys	10 (11%)	0 (0%)	10 (14%)	
Bilateral kidney agenesis	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
Unilateral kidney agenesis	6 (7%)	0 (0%)	6 (9%)	
Kidney agenesis and opposite hypo/dys	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
Bilateral MCDK	2 (2%)	2 (9%)	0 (0%)	
MCDK and opposite kidney agenesis	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
MCDK and opposite hypo/dys	9 (10%)	3 (14%)	6 (9%)	
Unilateral MCDK	15 (16%)	0 (0%)	15 (21%)	
PUV	9 (10%)	4 (18%)	5 (7%)	
Urinary tract obstruction	2 (2%)	1 (5%)	1 (1%)	
Kidney lesion				
Bilateral	61 (66%)	22 (100%)	39 (56%)	< 0.001
Unilateral	31 (34%)	0 (0%)	31 (44%)	< 0.001
Syndromic CAKUT	29 (32%)	4 (18%)	25 (36%)	0.123
VACTERL association	6 (7%)	1 (5%)	5 (7%)	
4p deletion	4 (4%)	0 (0%)	4 (6%)	
<i>HNF1β</i> mutation	4 (4%)	0 (0%)	4 (6%)	
BOR syndrome	2 (2%)	1 (5%)	1 (1%)	
Trisomy 21 (Down syndrome)	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	
Kabuki syndrome	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	
<i>PAX2</i> mutation	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
17q12 deletion	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	
Trisomy 18	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Noonan syndrome	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Monosomy 9p	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
6q25.2 deletion	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
1q duplication	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
2p deletion	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
14 Robertsonian translocation	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Oligohydramnios	29 (32%)	18 (82%)	11 (16%)	< 0.001
Neonatal complications				
AKI	13 (14%)	6 (27%)	7 (10%)	0.042
Infections	17 (18%)	9 (41%)	8 (11%)	0.002

**Table 1** (continued)

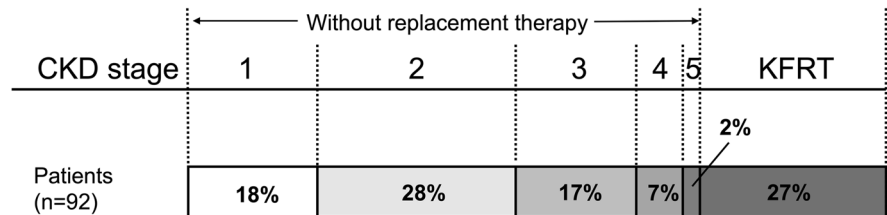
	All subjects (n=92)	Infantile KFRT (n=22)	Non-KF/older KFRT (n=70)	P value
Neonatal treatments				
Ventilator	44 (49%)	21 (95%)	23 (33%)	<0.001
Inotrope	28 (30%)	12 (55%)	16 (23%)	0.005
Observation period (months)	52.0 (22.0–87.8)	53.5 (19.0–85.8)	48.0 (20.5–89)	0.752

Values are expressed as the number (%) and median (interquartile range)

<sup>a</sup>Measured in 54 cases; <sup>b</sup>measured in 15 cases; <sup>c</sup>measured in 39 cases

AKI, acute kidney injury; BOR, branchio-oto-renal; CAKUT, congenital anomalies of kidney and urinary tract; Hypo/dys, hypoplastic kidney/dysplastic kidney; KFRT, kidney failure with replacement therapy; MCDK, multicystic dysplastic kidney; PUV, posterior urethral valves; SCr, serum creatinine; VACTERL, vertebral, ano-rectal, cardiac, tracheo-esophageal, renal, and limb

**Fig. 1** Kidney outcome at last follow-up. CKD, chronic kidney disease; KFRT, kidney failure with replacement therapy



were similar to the analysis of 92 patients, including 12 with an observation period < 1 year.

**Transplantation**

During the study period, 11 patients (44%) received kidney transplants at a median age of 54.0 (IQR, 37.0–62.0) months, including two (8%) who received pre-emptive kidney transplantation at 52 and 67 months, respectively.

**Death**

Ten patients (11%) died during the study period, with a median age at death of 10.0 (IQR, 0.8–44.0) months. The causes of death in the infantile KFRT group were kidney failure without initiation of dialysis in three patients, and sepsis, encapsulating peritoneal sclerosis, and interstitial lung disease in one patient each. The causes of death in the non-KF/older KFRT group were sepsis, respiratory failure after Glenn anastomosis, pneumonia, and sudden death in one patient each.

**Identifying suitable neonatal SCr data to predict infantile KFRT**

The peak SCr and each maximum SCr level during the first 1 to 7 days were significantly higher in the infantile KFRT group than in the non-KF/older KFRT group (Supplemental Figure). However, because the SCr cannot predict KFRT progression before reaching its peak, it is necessary to evaluate predictive factors before the progression to KFRT. In this

study, five cases progressed to KFRT within the first 7 days of life and five cases progressed to KFRT before reaching the peak SCr. Moreover, it was important to determine the indications for dialysis initiation as early as possible. Of note, Cr-day3-max was a more effective prognostic factor for infantile KFRT than Cr-day1-max and Cr-day2-max. Therefore, we selected Cr-day3-max as a predictive factor for infantile KFRT in this study.

**Predictors of infantile and neonatal KFRT**

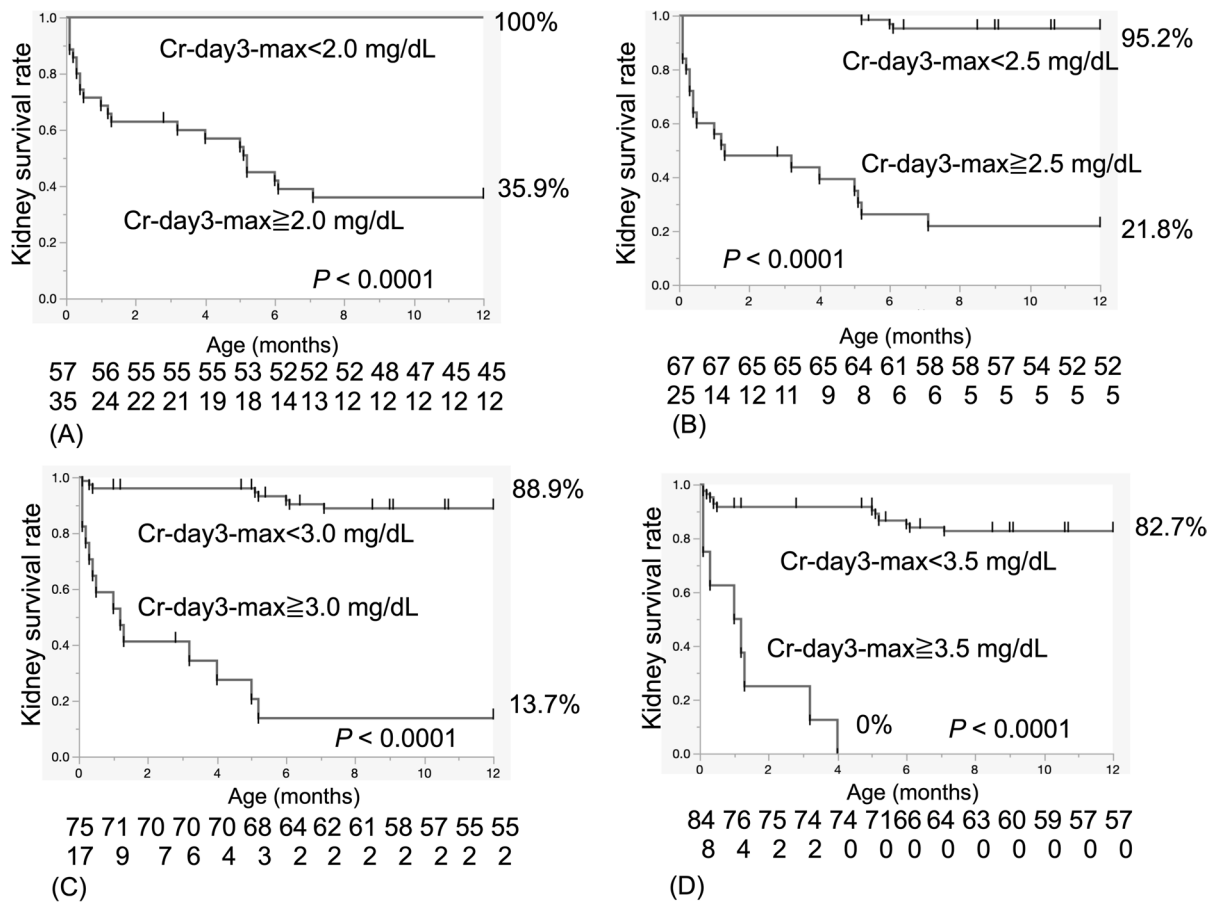
The median Cr-day3-max was significantly higher in the infantile KFRT group (3.23 (IQR, 2.87–3.88) mg/dL) compared with the non-KF/older KFRT group (1.30 (IQR, 1.08–1.84) mg/dL) (P < 0.001). Multivariable Cox proportional hazard analyses identified higher Cr-day3-max (P < 0.001) and oligohydramnios (P = 0.025) as factors associated with higher risk of infantile KFRT (Table 2). The Kaplan–Meier curves for times from birth to progression to

**Table 2** Multivariable Cox proportional hazard analyses for infantile KFRT

Factors	Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P value
Gestational age	0.85	0.62–1.17	0.304
Oligohydramnios	4.51	1.2–16.92	0.025
Cr-day3-max	6.46	3.22–14.1	<0.001
Bilateral kidney lesions	1.52	0.19–12.32	0.697
Neonatal AKI	1.12	0.35–3.63	0.846

AKI, acute kidney injury; Cr-day3-max, maximum SCr level during the first 3 days; KFRT, kidney failure with replacement therapy





**Fig. 2** Kaplan–Meier curves for time to progression from birth to infantile KFRT according to (A) Cr-day2.0-max, (B) Cr-day2.5-max, (C) Cr-day3.0-max, and (D) Cr-day3.5-max. Cr-day3-max, maximum

serum creatinine level during the first 3 days; KFRT, kidney failure with replacement therapy

infantile KFRT and neonatal KFRT according to cutoff values of the Cr-day3-max are shown in Figs. 2 and 3, respectively. All cutoff values of Cr-day3-max were significant risk factors for neonatal and infantile KFRT.

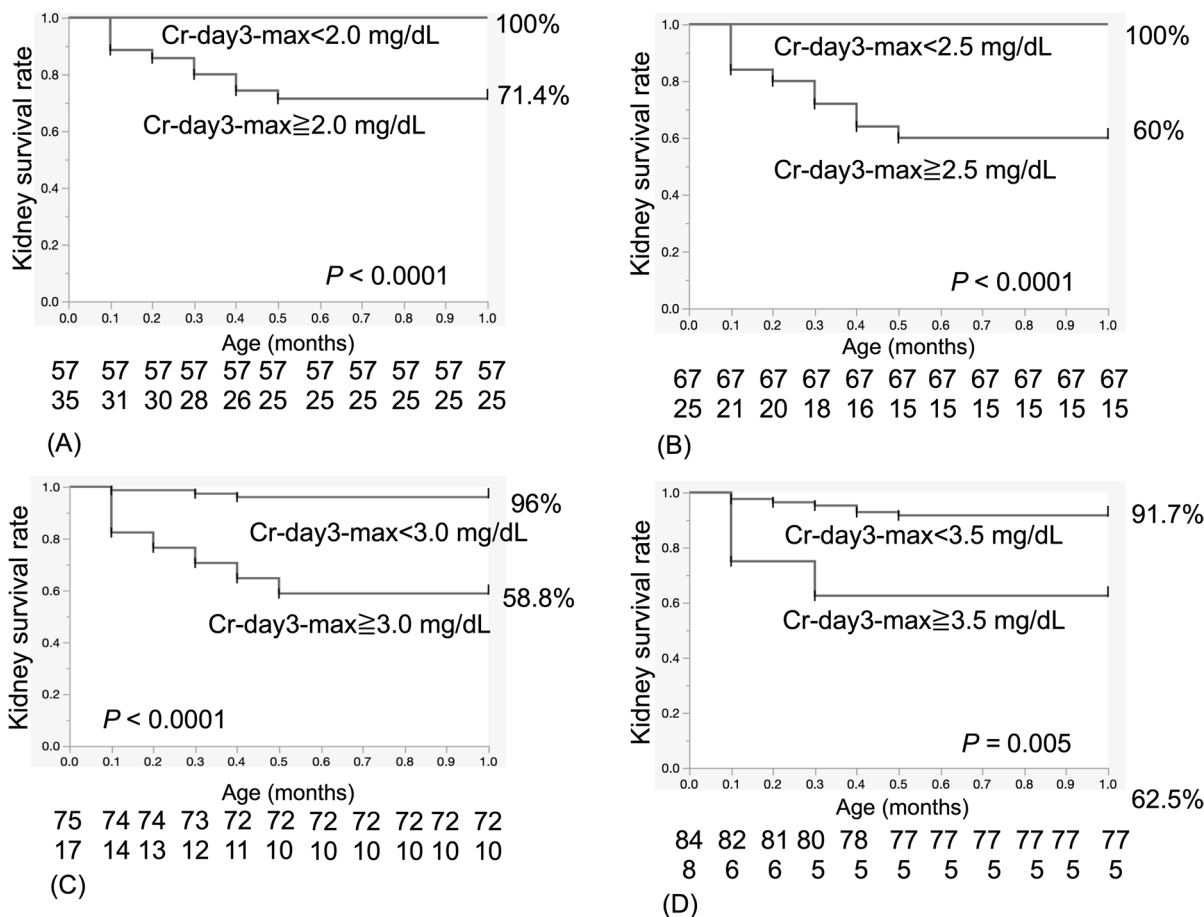
**Discussion**

In this multicenter retrospective cohort study, we evaluated the kidney outcomes and associated early predictive factors of infantile KFRT in children with severe CAKUT. Twenty-two of 92 patients (24%) progressed to infantile KFRT. Multivariate analysis identified higher Cr-day3-max and oligohydramnios as significant risk factors for infantile KFRT after adjusting for other risk factors, including gestational age, bilateral kidney lesions, and neonatal AKI. The prompt and precise prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infants with severe CAKUT can improve their prognosis.

During the study period, 22 patients (24%) progressed to KFRT within the first year of life, including 10 (11%) who

progressed during the neonatal period. CAKUT generally has an insidious progression time to KFRT, with most cases progressing after school age and adolescence in some large cohort studies [13–16]. However, the present study showed that severe CAKUT with kidney dysfunction during the neonatal period progressed rapidly to KFRT. Nevertheless, 82 (89%) patients remained alive in the present study, and 11 patients (44%) who progressed to KFRT had received transplants at the last follow-up. These results suggested that the long-term outcomes could be favorable following appropriate treatment, even in patients with severe CAKUT.

More prompt and precise prediction of the timing and indications for dialysis initiation in infants with severe CAKUT is required. Although progression to KFRT should be predicted as soon as possible, we selected Cr-day3-max, rather than Cr-day1-max or Cr-day2-max, as a prognostic indicator for KFRT in the present study. This was because Cr-day3-max showed more significant differences between the two groups than Cr-day1-max and Cr-day2-max, even though all of the *P*-values were < 0.001. Furthermore, Cr-day1-max and Cr-day2-max may have been more affected



**Fig. 3** Kaplan–Meier curves for time to progression to neonatal KFRT from birth according to (A) Cr-day2.0-max, (B) Cr-day2.5-max, (C) Cr-day3.0-max, (D) and Cr-day3.5-max. Cr-day3-max,

maximum serum creatinine level during the first 3 days; KFRT, kidney failure with replacement therapy

by contamination with maternal SCr and less affected by an increase in SCr than Cr-day3-max. Although it is not a relatively large cohort study, Cox proportional hazard regression analysis accordingly identified a higher Cr-day3-max and oligohydramnios as factors significantly associated with infantile KFRT risk in the present study. The significance remained for all cutoff values of Cr-day3-max. Considering that a cutoff value associated with a kidney survival rate > 95% is useful, we determined that Cr-day3-max cutoff values of 2.5 mg/dL and 3.0 mg/dL were likely to be suitable for assessing the risks of infantile KFRT and neonatal KFRT, respectively. Katsoufis et al. reported that a neonatal cystatin C level ≥ 3.0 mg/dL and peak SCr (maximum increase in SCr after birth) ≥ 2.0 mg/dL predicted progression to KFRT up to an average age of  $6.1 \pm 2.8$  years [7]. This was consistent with the current results in that kidney function during the neonatal period can predict future kidney outcomes. CAKUT is characterized by microscopic abnormalities, including decreased numbers of nephrons, and geographic disorganization of nephron elements. Therefore,

neonatal SCr can estimate kidney reserves [17]. This might explain why a higher Cr-day3-max was associated with infantile kidney outcomes. The cutoff value for SCr in the present study was higher than that in the previous study, which may reflect differences in outcomes between KFRT at the last follow-up and infantile KFRT. Although cystatin C might be a predictive factor, unfortunately, it was not available because of a lack of data and different timings of measurements in our multicenter retrospective study.

The univariate analysis identified the ratios of bilateral kidney lesions, oligohydramnios, neonatal ventilator use, neonatal inotrope use, neonatal AKI, and neonatal infection as significantly higher in the infantile KFRT group. Hypoxia and ischemia with ventilator use and inotrope use would have had some influence on the progression to infantile KFRT. However, because these factors were significantly relevant confounding factors with oligohydramnios, we did not add neonatal ventilator use, neonatal inotrope use, and neonatal infection into the multivariate logistic analysis. Bilateral kidney lesions are a risk factor for kidney failure in patients

with CAKUT [18, 19]. In particular, the Potter sequence, which leads to fetal oligohydramnios and fatal respiratory distress related to pulmonary hypoplasia within an hour of birth, was the most critical CAKUT [20, 21]. We speculated that neonatal ventilator and inotrope use were associated with these fatal states because of their association with fetal oligohydramnios. Kidney outcomes were generally good if compensatory hypertrophy of the contralateral kidney was present [19], and no patients with unilateral kidney lesions progressed to KFRT in the present study. However, predicting compensatory hypertrophy in the neonatal period is not easy.

The present study had several limitations. First, SCr was not measured every day in some patients because of the retrospective study design. However, the timing of SCr measurements was determined by neonatology and pediatric nephrology experts, and SCr was measured in all patients other than one patient in the infantile KFRT group every day during the first 3 days. One patient in the infantile KFRT group had two measurements of SCr during the first 3 days. In the non-KF/older KFRT group, 3, 3, and 64 patients had one, two, or more than three measurements of SCr, respectively, during the first 3 days. Second, the diagnosis of AKI based on CAKUT during the neonatal period was very difficult and was based on an elevation of SCr unexplained by the natural history of progression to kidney failure on CAKUT with obvious triggers such as infection, dehydration, and nephrotoxic drugs by pediatric nephrologists. Moreover, the influence of AKI after the neonatal period was not fully considered in the present study. Third, the baseline SCr value differed between full-term and small preterm newborns. However, gestational age was not associated with a risk of infantile KFRT by multivariable Cox proportional hazard analyses. Fourth, although the criteria for the indication of dialysis induction were consistent at all facilities, the detailed judgement for starting dialysis differed between each pediatric nephrologist. However, we think that KFRT is the most important hard endpoint. Fifth, patients with a maximum SCr level of 1.0 mg/dL or lower during the first 3 days were excluded. However, we do not consider this a serious problem because none of the patients with SCr levels between 1.0 and 2.0 mg/dL progressed to infantile KFRT. Sixth, cystatin C data were not available for this multicenter retrospective study.

In conclusion, patients with CAKUT who had severe kidney dysfunction during the neonatal period had poor kidney outcomes. Additionally, kidney function during the neonatal period was associated with infantile KFRT. The prompt and precise prediction of kidney outcomes in infants with severe CAKUT can guide the need for dialysis and management to preserve and promote residual kidney function.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05703-1>.

**Acknowledgements** The authors would like to thank Dr. Naoya Morisada for conducting the genetic diagnosis; Drs. Hitoshi Yoda, Norio Mizukaki, and Mai Kubota for providing clinical data; and Dr. Shuichi Ito for their overall contributions to the study. The authors also thank the medical editors from the Division of Education for Clinical Research at the National Center for Child Health and Development for editing a draft of this manuscript. We also thank Susan Furness, PhD, and J. Ludovic Croxford, PhD, from Edanz (<https://jp.edanz.com/ac>) for editing a draft of this manuscript.

**Author contribution** KN prepared the first draft of the manuscript, oversaw the data collection, and performed the data analysis as the primary investigator. RHar, MY, YO, KM, YG, TKi, DH, YH, NF, TU, TN, TI, and RHam performed the research, and edited and reviewed the manuscript. TKa designed the study, analyzed the data, and revised the manuscript for important intellectual content. KK conducted the statistical analysis. OU supervised and designed the study and critically revised the manuscript. KI designed the study, critically revised the manuscript for important intellectual content, and oversaw the work as the corresponding author. All authors contributed to the study conception and design and approved the final manuscript.

**Funding** This work was funded by childhood-onset, rare, and intractable kidney diseases in Japan, research on rare and intractable diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants (20FC1028).

**Data availability** Not applicable.

**Code availability** Not applicable.

## Declarations

**Ethics approval** The study protocol was approved by the institutional ethics committee of the National Center for Child Health and Development (approval no. 2020–169). Study approval with agreement for data was shared among each institution's ethics committee.

**Informed consent** Informed consent for participating in this study was not required in accordance with the Declaration of Helsinki and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects of the Ministry of Health, Labour, and Welfare. Consent for publication was waived in accordance with the guidelines.

**Competing interests** Kenji Ishikura has received research funding from the Asahi Kasei Pharma Corporation, Novartis International AG, Japan Blood Products Organization, Teijin Pharma Limited, JCR Pharmaceuticals Co., Ltd., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Zenyaku Kogyo Co., Ltd., Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Shionogi Co., Ltd., and The Morinaga Foundation for Health & Nutrition; and lecture fees from Asahi Kasei Pharma Corporation, Novartis International AG, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Zenyaku Kogyo Co., Ltd., Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Teijin Pharma Limited, Astellas Pharma Inc., Sanofi S.A., Pfizer Inc., AstraZeneca plc, and Miyarisan Pharmaceutical Co. Yusuke Okuda has received research funding from JSPS Kakenhi. Yuko Hamasaki has received lecture fees from Torii Pharmaceutical Co., Ltd and Pfizer Inc. Koichi Kamei has received research funding from the Terumo Foundation for Life Sciences and Arts, Public Foundation of Vaccination Research Center, and Taiju Life Social Welfare Foundation; donations from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Astellas Pharma Inc., Ono Pharmaceutical Co., Teijin Pharma Ltd., Shionogi Co. Ltd., and Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.; and lecture fees from Tanabe Mitsubishi Pharma, Baxter Ltd., and Zenyaku Kogyo Co. Ltd. Other authors have no potential conflicts of interests to disclose.


## References

1. Ichikawa I, Kuwayama F, Pope JC 4th, Stephens FD, Miyazaki Y (2020) Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int* 61:889–898. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00188.x>
2. Murugapoopathy V, Gupta IR (2020) A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol* 15:723–731. <https://doi.org/10.2215/CJN.12581019>
3. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M, Pediatric CKD Study Group; Japan Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology (2013) Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 28:2345–2355. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs611>
4. Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T (2015) End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006–2011. *Clin Exp Nephrol* 19:933–938. <https://doi.org/10.1007/s10157-014-1077-8>
5. van Stralen KJ, Borzych-Duzalka D, Hataya H, Kennedy SE, Jager KJ, Verrina E, Inward C, Rönnholm K, Vondrak K, Warady BA, Zurowska AM, Schaefer F, Cochat P, ESPN/ERA-EDTA registry, IPPN registry, ANZDATA registry, Japanese RRT registry (2014) Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int* 86:168–174. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.561>
6. Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR, Edefonti A, Stefanidis CJ, European Paediatric Dialysis Working Group (2013) Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). *Pediatr Nephrol* 28:1739–1748. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2300-z>
7. Katsoufis CP, DeFreitas MJ, Infante JC, Castellan M, Cano T, Safina Vaccaro D, Seehrunvong W, Chandar JJ, Abitbol CL (2019) Risk assessment of severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): a birth cohort. *Front Pediatr* 7:182. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00182>
8. Carey WA, Martz KL, Warady BA (2015) Outcome of patients initiating chronic peritoneal dialysis during the first year of life. *Pediatrics* 136:e615–e622. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0980>
9. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members (2013) Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 158:825–830. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
10. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M (2014) Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 18:626–633. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0856-y>
11. Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M (2018) Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years. *Clin Exp Nephrol* 22:483–484. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1460-3>
12. Jetton JG, Askenazi DJ (2012) Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 24:191–196. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834f62d5>
13. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K (2007) Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 22:1014–1020. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0459-5>
14. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, Innocenti ML, Somenzi D, Trivelli A, Caridi G, Izzi C, Scolari F, Mattioli G, Allegri L, Ghiggeri GM (2009) Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 76:528–533. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.220>
15. Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC, Pereira AK, Lopes TJ, Paixão GM, Barros NN, Figueiredo LC, Cabral AC, Simões e Silva AC, Oliveira EA (2012) Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:444–451. <https://doi.org/10.2215/CJN.03400411>
16. Tsai TC, Chen YC, Lo CW, Wang WS, Lo SS, Tang GJ, Thien PF (2014) Incidence and renal survival of ESRD in the young Taiwanese population. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:302–309. <https://doi.org/10.2215/CJN.12761212>
17. Suzuki H, Suzuki K (1995) Pathophysiology and postnatal pathogenesis of hypoplastic kidney (hpk/hpk) in the male hypogonadic mutant rat (hgn/hgn). *J Vet Med Sci* 57:891–897. <https://doi.org/10.1292/jvms.57.891>
18. Nef S, Neuhaus TJ, Sparta G, Weitz M, Buder K, Wissler J, Gobet R, Willi U, Laube GF (2016) Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Eur J Pediatr* 175:667–676. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2687-1>
19. Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM, Abitbol CL, Seehrunvong W, Freundlich M, Zilleruelo G (2011) Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol* 26:597–603. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1746-0>
20. Potter EL (1946) Facial characteristics of infants with bilateral renal agenesis. *Am J Obstet Gynecol* 51:885–888. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)39968-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)39968-9)
21. Sarkar S, DasGupta S, Barua M, Ghosh R, Mondal K, Chatterjee U, Datta C (2015) Potter's sequence: a story of the rare, rarer and the rarest. *Indian J Pathol Microbiol* 58:102–104. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.151202>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Authors and Affiliations

Kentaro Nishi<sup>1</sup> · Osamu Uemura<sup>2</sup> · Ryoko Harada<sup>3</sup> · Masaki Yamamoto<sup>4</sup> · Yusuke Okuda<sup>5</sup> · Kenichiro Miura<sup>6</sup> · Yoshimitsu Gotoh<sup>7</sup> · Tomoo Kise<sup>8</sup> · Daishi Hirano<sup>9</sup> · Yuko Hamasaki<sup>10</sup> · Naoya Fujita<sup>11</sup> · Toru Uchimura<sup>12</sup> · Takeshi Ninchoji<sup>13</sup> · Tetsuya Isayama<sup>14</sup> · Riku Hamada<sup>3</sup> · Koichi Kamei<sup>1</sup> · Tetsuji Kaneko<sup>15,16</sup> · Kenji Ishikura<sup>5</sup>  · on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology

<sup>1</sup> Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> Ichinomiya Medical Treatment and Habilitation Center, Aichi, Japan

<sup>3</sup> Department of Nephrology and Rheumatology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

<sup>4</sup> Department of Pediatrics, Seirei Hamamatsu General Hospital, Shizuoka, Japan

<sup>5</sup> Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitazato, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan

<sup>6</sup> Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

<sup>7</sup> Department of Pediatric Nephrology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, Aichi, Japan

<sup>8</sup> Department of Pediatric Nephrology, Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center, Children's Medical Center, Okinawa, Japan

<sup>9</sup> Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>10</sup> Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>11</sup> Department of Nephrology, Aichi Children's Health and Medical Center, Aichi, Japan

<sup>12</sup> Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center, Kanagawa, Japan

<sup>13</sup> Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan

<sup>14</sup> Division of Neonatology, Center of Maternal-Fetal Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>15</sup> Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

<sup>16</sup> Teikyo Academic Research Center, Teikyo University, Tokyo, Japan