別添１

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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

令和５年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　石倉　健司

令和６年（２０２４）年　３月

別添２

目　　次

Ⅰ.総括研究報告
小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築
石倉　健司・・・

竹内　康雄・・・

別添３
別添４

Ⅰ．総括研究報告書

Ⅱ．分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

研究代表者　石倉　健司　北里大学　医学部　教授

研究要旨

【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・研究体制の発展」を踏まえ，さらなる患者 QOL 向上に資する研究の遂行と診療・研究体制の整備を行う．対象疾患は小児期に発症する腎領域の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），先天性腎尿路異常（低・異形成腎等），バーター／ギッテルマン症候群，ロウ症候群，小児特発性ネフローゼ症候群（微小変化型），先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群，WT1 腎症，常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎疾患および HNF1β 関連疾患，慢性尿細管間質性腎炎，鰓耳腎症候群（190）．

【方法】これらを主たる対象として関連学会や研究班と連携し下記のような研究を実施し，また成果の積極的な普及・啓発を行う．1．診断基準・重症度分類の改訂　2．Minds 準拠の診療ガイドラインや患者向けガイドの作成，改訂と普及，既存のガイドラインの活用状況の調査　3．全国疫学調査で実態が把握された小児腎領域難病のコホート・レジストリーの追跡，活用や J-RBR との連携　4．小児 CKD コホートの追跡，活用　5．小児成人移行期医療の推進　6. 全国の研究者・専門医・非専門医等を対象とした難病情報の普及啓発活動　7．小児腎領域難病患者の QOL 評価の実施と普及・啓発．

【結果】先天性腎尿路異常（先天性低・異形成腎），ロウ症候群，バーター症候群に関して，診断基準等を整備し，関連学会の承認を得た．これらの 3 疾患の指定難病への疾病追加を申請した．小児腎領域の難病の診療に関する調査では，症例集積困難な難病で新規症例が計 67 症例，また今年度から調査開始した「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患および HNF1β 関連疾患」が約 50 症例，「慢性尿細管間質性腎炎」が約 200 症例と報告された．小児慢性腎臓病調査については，18 歳以上・未満，CKD ステージ別に診療継続症例数，成長ホルモン使用基準に関する情報等が報告された.小児特発性ネフローゼ症候群に関して，EDC を用いたレジストリを構築した．かながわ移行期医療支援センターとの連携を開始した．岡山県倉敷市および愛知県名古屋市の小児科医と共同でセミナーを現地にて開催した．研究班の Web ページを整備した（www.pckd.jpn.org）．特に Web のスマートフォン対応を進めた．

【考察】当研究班が扱う小児腎領域の指定難病および小児慢性特定疾病に関して，継続的に診断基準の改訂等を行っている．技術の発展や制度の変更等から，このような定期的，継続的な対応が今後も重要である．本研究班は扱う疾患も多く，かつ疾患を超えた概念である小児 CKD も対象としている．他の研究班との連携の重要性は高く，広く難治性疾患政策研究事業の成人の研究班や，他領域の研究班，あるいは AMED 難治性疾患実用化研究事業など今後も積極的に他の研究班との連携を行っていく

【結論】小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢特定疾病について研究を実施した．関連学会の承認を受け，3 疾患に関して指定難病の追加申請を行った．全国の小児腎の難病および慢性腎臓病に関する全国調査を行い，小児腎疾患の臨床現場における QOL 評価の実態も把握した．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 との連携もすすめた．岡山県倉敷市と愛知県名古屋市の二都市で普及啓発のためのセミナーを現地開催し，Web のスマートフォン対応も行った．これらの活動を通し，小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の整備と研究成果の国民および医療者への普及啓発をすすめることが出来た．

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・研究体制の発展」を踏まえ，さらなる患者QOL向上に資する研究の遂行と診療・研究体制の整備を行う．対象疾患は小児期に発症する腎領域の以下の指定難病と小児慢性特定疾病およびその類縁疾病である．
・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）
・先天性腎尿路異常（低・異形成腎等）
・バーター／ギッテルマン症候群
・ロウ症候群
・小児特発性ネフローゼ症候群（微小変化型）
・先天性ネフローゼ症候群（フィンランド型），乳児ネフローゼ症候群
・WT1腎症（びまん性メサンギウム硬化症，巣状分節性糸球体硬化）
・常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患
・慢性尿細管間質性腎炎
・鰓耳腎症候群（指定難病告示番号190．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関連学会や研究班と連携し下記のような研究を実施し，また成果の積極的な普及・啓発を行う．
1. 診断基準・重症度分類の改訂
2. Minds準拠の診療ガイドラインや患者向けガイドの作成，改訂と普及，既存のガイドラインの活用状況の調査
3. 全国疫学調査で実態が把握された小児腎領域難病のコホート・レジストリーの追跡，活用やJ-RBRとの連携
4. 小児CKDコホート（2010年に確立）の追跡，活用
5. 小児成人移行期医療の推進
6. 全国の研究者・専門医・非専門医等を対象とした難病情報の普及啓発活動
7. 小児腎領域難病患者のQOL評価の実施と普及・啓発

B. 研究方法
【診断基準の整備と Minds 準拠診療ガイドライン等の作成や改訂】
上記疾患群を対象とし，担当者を中心に整備する．先天性腎尿路異常，バーター／ギッテルマン症候群，ロウ症候群では関連学会に承認された診断基準を整備する．また疾患によって，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，一部は英文化も行う．

【難病医療の発展基盤となる，発病・診断・治療・予後に関する調査，研究の推進】
小児腎の難病を診療している全国の医療機関に対し，「小児腎の難病に関する調査」，「小児慢性腎臓病に関する調査」，「小児腎疾患患者の QOL に関する調査」を行う．難病調査について，昨年度の WT1 腎症に続き，今年度から「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患および HNF1β関連疾患」，「慢性尿細管間質性腎炎」を新たに調査対象に加える．全ての情報は特定の個人を識別することができないよう加工して収集され，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，難病ウェブサイト等にて公開する．患者・家族等へ情報提供する難病情報ウェブサイトの充実化，英文化，スマートフォンサイトの整備等を進め国内外に広く情報発信する．

1　小児腎の難病に関する全国調査
小児腎の難病のうち，特に集積の困難な疾病について，全国から診療症例数，診療情報を収集する．今年度から新たに「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患および HNF1β関連疾患」，「慢性尿細管間質性腎炎」を加えた．（資料 1）

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

2　小児慢性腎臓病に関する全国調査
平成 22 年度の小児慢性腎臓病の全国調査で報告のあった 119 施設を対象として，保存期の小児慢性腎臓病について，18 歳以上未満それぞれの CKD ステージ別の診療継続症例数，成長ホルモン使用基準等の調査を行う．（資料 2）

3　小児腎疾患患児に関する QOL 実態調査
上記 2 研究のいずれかで対象となっている医療機関に対し，QOL 評価の実態，調査研究の実施可能性に関する調査を行う．

【難病関連研究との連携推進】
・「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理および新たな対策の提言に資するエビデンス構築研究」（柏原班）と連携して，全国の小児腎疾患患者の移行期医療の実態を調査，解析する．
・AMED の「段階的胎生臓器補完による網羅的慢性腎不全の抜本的治療法の開発研究」（横尾班）と連携して，重症先天性腎尿路異常患者の周産期の 合併症の実態調査を進め，論文化する．
・「難治性腎障害に関する調査研究」（猪阪班）の「腎疾患の移行期支援」に関して協力する．
・鰓耳腎症候群に関し，「難治性聴覚障害に関する調査研究」（宇佐美班）に協力し，とくに同疾患の腎障害進行についての情報共有を行う．
・小児特発性ネフローゼ症候群に関し，AMED 実用化研究「糸球体障害に伴う慢性腎臓病に対する新規治療薬の開発」（野津班）ならびに「小児ネフローゼ症候群における抗ネフリン抗体研究」（堀之内班）と連携する．

【成人移行医療】
主に神奈川県の施設を対象に，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．かながわ移行期医療支援センターと連携を進める．

【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 5 年度は，岡山県倉敷市と愛知県名古屋市でセミナーを開催し，以降も全国で継続する．

（倫理面への配慮）
研究にあたりヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および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
【診断基準の整備と Minds 準拠診療ガイドライン等の作成や改訂】
先天性腎尿路異常（先天性低形成腎），ロウ症候群，バーター症候群に関して，診断基準等を整備し，日本腎臓学会および日本小児腎臓病学会の承認を得た．これらの3疾患の指定難病への疾病追加を申請した．（資料3-5　各疾患個票）
さらに，当班が扱うギャロウェイ・モワト症候群（告示番号219）およびネイルパテラ症候群／LMX1B関連腎症（315）に関して，診断基準を整備した．難病情報センターの記載に関しても，「病気の解説」部分に関して，修正を行った．
難治性腎障害に関する調査研究（猪阪班）に協力し，腎疾患の移行期医療支援ガイド―先天性腎尿路異常（CAKUT）―作成を支援した．また，WT1 腎症の診療・管理手引き」の作成を開始した．

【難病医療の発展基盤となる，発病・診断・治療・予後に関する調査，研究の推進】
各調査の回答率は，難病調査71.1%，小児慢性腎臓病調査68.4%，小児腎疾患QOL調査66.2%であった．
（2024年5月23日時点）小児腎領域の難病に関する調査では，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，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，WT1腎症等の特に集積困難な難病について新規症例が計67症例，また今年度から調査開始した「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患」が約50症例，「慢性尿細管間質性腎炎」が約200症例と報告された．（2024年5月7日時点）
小児慢性腎臓病調査については，18歳以上・未満，CKDステージ別に診療継続症例数（18歳未満CKDステージ3：228症例，ステージ4：60症例，ステージ5：34症例，18歳以上CKDステージ3：59症例，ステージ4：20症例，ステージ5：12症例），成長ホルモン使用基準に関する情報等が報告された．
小児腎疾患QOL調査については，各医療機関の小児腎疾患患者についてQOL評価の実態，今後の調査研究の実施可能性等に関する情報が収集された．小児腎の難病情報ウェブサイトについては，近年アクセス数の多いスマートフォンサイトに重点をおいて整備を進めた．

・難病調査の結果（抜粋）

表．特に集積困難な対象疾病の新規症例数

	ギャロウェイモワト	エプスタイン	ネイルパテラ	ネフロンろう	バーター/ギッテルマン	ロウ	先天性ネフローゼ	乳児ネフローゼ	WT1腎症	BOR	合計
2023年度の新規の診療症例数（概数）	2	0	11	14	15	1	6	6	4	8	67

＊5月7日時点回答156施設の集計

表．常染色体顕性尿細管間質性腎炎およびHNF1β関連疾患の過去10年間の患者数

	確定症例数	疑い症例数
UMOD	2	5
MUC1	0	
REN	2	
SEC61A1	0	
DNAJB11	0	
その他	1	
HNF1β関連疾患 （腎症状を有する患者）	24	3

＊5月7日時点回答156施設の集計

表．慢性尿細管間質性腎炎の過去10年間の患者数（診断時18歳未満）

	腎生検 あり	腎生検 なし	合計
TINU症候群	110	43	153
サルコイドーシス	7	1	8
その他の原因	25	1	26

＊5月7日時点回答156施設の集計

表．小児腎領域の難病ガイドライン普及状況，該当施設数（%）

	小児IgA腎症 診療ガイドライン 2020	小児特発性 ネフローゼ症候群 診療ガイドライン 2020	小児特発性 ネフローゼ症候群 診療ガイドライン 2020「補遺」	エビデンスに基づく CKD診療ガイドライン 2023	小児IgA血管炎 診療ガイドライン 2023
知っている	138 (88.5)	144 (92.3)	110 (70.5)	118 (75.6)	126 (80.8)
使用している	109 (69.9)	128 (82.1)	94 (60.3)	88 (56.4)	96 (61.5)
とても使い易い	41 (26.3)	53 (34.0)	33 (21.2)	27 (17.3)	24 (15.4)
比較的使い易い	46 (29.5)	50 (32.1)	38 (24.4)	38 (24.4)	45 (28.8)
普通	25 (16.0)	26 (16.7)	24 (15.4)	23 (14.7)	30 (19.2)
比較的使い難い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
とても使い難い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*5月7日時点回答156施設中の該当施設数と割合（%）

・小児慢性腎臓病調査の結果（抜粋）

表．継続診療中の患者数

	CKD ステージ3	CKD ステージ4	CKD ステージ5
18歳未満（2024年1月1日時点）	228	60	34
18歳以上（2024年1月1日時点）	59	20	12

*5月7日時点回答57施設の集計

表．成長ホルモン（GH）投与の基準

	施設数（%*）
施設の基準あり	3 (5.3)
個人の基準あり	23 (40.4)
未回答	5 (8.8)
基準なし	26 (45.6)

*5月7日時点回答57施設の集計

・小児腎疾患患者のQOLに関する調査の結果（抜粋）

表．小児腎疾患児のQOL評価を行ったことがありますか

	n (%*)
ない	121 (80.7)
過去にある	17 (11.3)
日常的に実施	5 (3.3)
今後行う予定	6 (4.0)
未回答	1 (0.7)

*5月7日時点回答150施設の集計

【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．本年度は成人診療科として，腎臓内科のみならず膠原病科や循環器内科の医師も講演し，内科全般の移行期医療への関心を高めた．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すすめ，相互交流を深めた．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，研究班と共有をすすめる．

【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った．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】

岡山県倉敷市および愛知県名古屋市の小児科医と共同でセミナー（小児腎臓病セミナー2024 in 倉敷および小児腎臓病セミナー2024 in 愛知）を現地にて開催した（資料6,7）．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・難治性腎疾患に関しての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.jpn.org）．特にスマートフォンからのアクセス増加に対応し，Web のスマートフォン対応を進めた．なおスマートフォン画面も日英両言語に対応している．（資料 8，9）

【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. アルポート症候群：ガイドラインの啓発・普及，ウェブサイトの整備を行った．日本小児腎臓病学会の疾患レジストリの症例登録の推進を行った．
2. ギャロウェイ・モワト症候群：登録全14症例を対象として全ゲノム解析研究を計画し，現在倫理委員会審査準備中である（資料10）．
3. エプスタイン症候群：RAS阻害薬の腎機能への影響と安全性・有効性の論文を報告した．病理情報7例解析しRAS阻害薬の腎機能障害進行抑制効果を検討した．
4. ネイルパテラ症候群／LMX1B関連腎症：指定難病等データの第三者提供の手続きを実施した．
5. ネフロン癆：診断基準見直しを行い，診断・管理の手引きの検討を開始した． 保存期患者におけるRAS阻害薬と末期腎不全進行の関連について解析を行い日本小児腎臓病学会で報告した．

6. 先天性腎尿路異常：新生児血清Cr値と腎予後の関係を研究し論文発表した．重症先天性腎尿路異常を含むPotter症候群に関する学会報告および論文投稿を行った．
7. バーター／ギッテルマン症候群：遺伝学的検査体制を確立し，本症候群ならびに偽性バーター症候群の臨床情報の論文を執筆した．
8. ロウ症候群：eGFR推移の記述，影響する因子の検討を行い論文執筆を開始した．中枢神経とADLの調査を行った．
9. 小児特発性ネフローゼ症候群：AMED難治性疾患実用化研究事業（小児特発性ネフローゼ症候群に関し，AMED実用化研究「糸球体障害に伴う慢性腎臓病に対する新規治療薬の開発」（野津班）ならびに「小児ネフローゼ症候群における抗ネフリン抗体研究」（堀之内班））と臨床情報活用の協議を開始した．
10. 先天性ネフローゼ症候群とWT1腎症との調査項目の区分を調整し，調査内容を検討した．
11. WT1腎症（びまん性メサンギウム硬化症，巣状分節性糸球体硬化）：二次症例調査結果を解析した．継続調査の調査内容検討した．診療・管理の手引きに関連し，項目案の作成と文献検索（これまでに2358件を特定）を開始した．
12. 常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患：神戸大学と情報を共有し，診断基準の検討を行った．新規疾患の調査票作成した．総説の文献収集を行い，執筆を開始した．
13. 慢性尿細管間質性腎炎：実態把握の施設調査票の作成を行った．尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎(TINU)を中心にガイドライン作成を開始した．
14. 鰓耳腎症候群：難治性聴覚障害に関する調査研究（宇佐美班）に協力し，症例レジストリ登録を行った．これまで97症例が登録された．遺伝性難聴診療の手引き内容の検討を開始した．

D. 考察

当研究班が扱う小児腎領域の指定難病および小児慢性特定疾病に関して，継続的に診断基準の改訂等を行っている．技術の発展や制度の変更等から，このような定期的，継続的な対応が今後も重要である．また小児期を超えた医療の継続が必要な疾患に関しては，疾患の特性を踏まえ指定難病へのさらなる追加申請を検討していく．

小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢特定疾病，ならびに小児腎領域の希少・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の本邦における診療実態を明らかにした．あわせて臨床現場に於ける，腎疾患全般に対するQOLに対する意識も明らかになった．

本研究班は扱う疾患も多く，かつ疾患を超えた概念である小児CKDも対象としている．他の研究班との連携の重要性は高く，広く難治性疾患政策研究事業の成人の研究班や，他領域の研究班，あるいはAMED難治性疾患実用化研究事業などとの連携を行っている．

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．とくに現地開催となる各地域での小児腎臓病セミナーは研究班の成果，活動を各地で広く認識して頂く上で，非常に有用である．すでに来年度も北海道旭川市や石川県金沢市での開催を予定し，準備を開始した．

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．関連学会の承認を受け，3疾患（天性腎尿路異常，バーター／ギッテルマン症候群，ロウ症候群）に関して，指定難病の追加申請を行った．その他の疾患についても，診断基準等を整備した．全国の小児腎の難病および慢性腎臓病に関する全国調査を行い，小児腎疾患の臨床現場におけるQOL評価の実態も把握した．各医療機関への問合せを含めた交流・情報交換を継続し，医療機関ごとの個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制の構築を推進する．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 との連携もすすめた．岡山県倉敷市と愛知県名古屋市の二都市で普及啓発のためのセミナーを現地開催した．スマートフォン対応等をすすめた班のWebページを活用し，今後も研究成果の患者への情報公開を進めて行く．

F. 健康危険情報

なし

G.研究成果の公表

1. 論文発表

1. ○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.

2. 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. 2023 Apr;38(4):1267-1273.
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. 2023 Mar.254:11-16.e1.
4. Kanamori T, Kamei K, Sato M, Nishi K, Okutsu M, Ishiwa S, Ogura M, Sako M, Ishikura K, Ito S. CD4 + and CD8 + T-lymphocyte number as predictive marker of relapse after rituximab treatment in childhood-onset refractory nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2023 Jul;27(7):622-630.
5. ○Goto K, Imaizumi T, Hamada R, Ishikura K, Kosugi T, Narita I, Sugiyama H, Shimizu A, Yokoyama H, Sato H, Mauryama S. Renal pathology in adult and paediatric population of Japan: review of the Japan renal biopsy registry database from 2007 to 2017. J Nephrol. 2023 Nov;36(8):2257-2267.
6. ○Shirai Y, Miura K, Hamada R, Ishikura K, Kunishima S, Hattori M. A nationwide survey of MYH9-related disease in Japan. Clin Exp Nephrol. 2024 Jan;28(1):40-49.
7. 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. 2023 Jul;38(7):2107-2116.
8. Ishikura K, Omae K, Sasaki S, Shibagaki Y, Ichioka S, Okuda Y, Koitabashi K, Suyama K, Mizukami T, Kondoh C, Hirata S, Matsubara T, Hoshino J, Yanagita M. Chapter 4: CKD treatment in cancer survivors, from Clinical Practice Guidelines for the Management of Kidney Injury During Anticancer Drug Therapy 2022. Int J Clin Oncol. 2023 Oct;28(10):1333-1342.
9. ○Fujita N, Mezawa H, Pak K, Uemura O, Yamamoto-Hanada K, Sato M, Saito-Abe M, Miyaji Y, Yang L, Nishizato M, Ohya Y, Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Yamamoto K, Ito S, Honda M, Gotoh Y; Japan Environment, Children's Study Group. Reference blood pressure values obtained using the auscultation method for 2-year-old Japanese children: from the Japan Environment and Children's Study. Clin Exp Nephrol. 2023 Oct;27(10):857-864.
10. Nakamura M, Kitagawa A, Tamura Y, Mineo E, Takanashi M, Honda T, Shikata F, Hirata Y, Miyaji K, Ishikura K. Successful treatment of fulminant myocarditis due to COVID-19 in a 5-year-old girl. J Cardiol Cases. 2023 Aug 26;28(6):233-235.
11. Yanagita M, Muto S, Nishiyama H, Ando Y, Hirata S, Doi K, Fujiwara Y, Hanafusa N, Hatta T, Hoshino J, Ichioka S, Inoue T, Ishikura K, Kato T, Kitamura H, Kobayashi Y, Koizumi Y, Kondoh C, Matsubara T, Matsubara K, Matsumoto K, Okuda Y, Okumura Y, Sakaida E, Shibagaki Y, Shimodaira H, Takano N, Uchida A, Yakushijin K, Yamamoto T, Yamamoto K, Yasuda Y, Oya M, Okada H, Nangaku M, Kashihara N. Clinical questions and good practice statements of clinical practice guidelines for management of kidney injury during anticancer drug therapy 2022. Clin Exp Nephrol. 2024 Feb;28(2):85-122.
12. Sobue Y, Nishi K, Kamei K, Inoki Y, Osaka K, Kaneda T, Akiyama M, Sato M, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, Ito S. Feasibility of discontinuing immunosuppression in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2024 Jan 25.
13. Nozu K, Sako M, Tanaka S, Kano Y, Ohwada Y, Morohashi T, Hamada R, Ohtsuka Y, Oka M, Kamei K, Inaba A, Ito S, Sakai T, Kaito H, Shima Y, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Iijima K. Rituximab in combination with cyclosporine and steroid pulse therapy for childhood-onset multidrug-resistant nephrotic syndrome: a multicenter single-arm clinical trial (JSKDC11 trial). Clin Exp Nephrol. 2024 Apr;28(4):337-348.
14. 上松 由昌, 高安 肇, 田中 潔, 田島 弘, 渡部 靖郎, 小川 祥子, 池之内 周, 奥田 雄介,

石倉 健司, 隈元 雄介
緊急手術を要した溶血性尿毒症症候群に伴う胆嚢炎の 1 小児例. 日本小児外科学会雑誌.59(5): 905-911.2023.8

15. 日比野 聡, 石倉 健司. 【腎・泌尿器疾患-血尿から移植まで】ガイドラインの解説 慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD). 小児内科.55(7): 1123-1130.2013.7
16. 濱田 陸, 郭 義胤, 丸山 彰一, 石倉 健司. 【腎・泌尿器疾患-血尿から移植まで】ガイドラインの解説 ネフローゼ症候群 診断・治療・管理. 小児内科.55(7): 1097-1106.2023.7

学会・講演

1. 石倉健司:特別講演「小児特発性ネフローゼ症候群 最新のガイドラインとエビデンス」第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会,2023.6.30 高槻
2. 石倉健司:教育講演「小児の CAKUT と腎不全管理」 第 32 回日本小児泌尿器科学会学術集会 第 22 回日本小児泌尿器科教育セミナー 2023.7.19 神戸
3. 石倉健司:シンポジウム「～これだけはやっておきたい、救急外来や当直中の腎疾患児への対応～小児の高血圧緊急症」 第 36 回日本小児救急医学会 2023.7.23 幕張
4. 石倉健司:特別講演「小児科（内科）領域のパラダイムシフト」第 2 回北里産学連携セミナー.2023.7.31 相模原
5. 石倉健司:シンポジウム「「AYA 世代の腎疾患マネージメントー柔軟な移行期医療の実践移行期医療の課題」第 53 回日本腎臓学会東部学術大会 2023.9.16 仙台
6. 石倉健司:特別講演「小児の慢性腎臓病（小児 CKD） -本邦における取り組み-」座間綾瀬市医師会講演会 2023.10.26
7. 石倉健司:会長講演「小児透析を取り巻く 7 つの変化と今後の展望」第 36 回日本小児 PD・HD 研究会 2023.12.2 白金
8. 石倉健司:特別講演「腎疾患の移行期医療（小児科医の立場から）現状と課題」Novartis Medical Web symposium 2023.12.13 web
9. 石倉健司:特別講演「小児腎臓領域からみた移行期医療」かながわ移行期医療支援センター医療講演会 2024.2.7 横浜

政策提言

ガイドライン

１. Ishikura K, Omae K, Sasaki S, Shibagaki Y, Ichioka S, Okuda Y, Koitabashi K, Suyama K, Mizukami T, Kondoh C, Hirata S, Matsubara T, Hoshino J, Yanagita M. Chapter 4: CKD treatment in cancer survivors, from Clinical Practice Guidelines for the Management of Kidney Injury During Anticancer Drug Therapy 2022. Int J Clin Oncol.28(10):1333-1342.2023.10

２. 石倉健司ほか.エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023（日本腎臓学会編集）東京医学社.2023.6

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

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
研究分担者　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　医長
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（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≧1.0g/gCr，または一日尿蛋白量≧1g），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により過去の報告症例の臨床経過や予後が異なり，遺伝子解析が本疾患の原因・病態の解明に役立つと考えられた．
【研究方法】
GAMOS の原因遺伝子について過去の文献を検索して，臨床経過の違いとの関係を解明するために，今後遺伝子解析についてどのように進めるべきかを検討した．
【結果】
文献的検討で，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，顔貌的特徴も含めて疾患遺伝子の特異性を反映する可能性が示唆された．複数の報告のある WDR73 変異や KEOPS complex 変異でさえも GAMOS の診断基準を満たさない症例も多く，我が国の過去の調査では既知の遺伝子異常が同定できない患者が多かった．
【考察】
臨床症状の異質性から，GAMOS の診断の中に遺伝的に異質な疾患が集まったものである可能性が考えられた．
【結論】
GAMOS の病態を明らかにするには，臨床症状の整理に加えて，既知の遺伝子についての検討ではなく全ゲノムや RNA シークエンス解析による網羅的疾患遺伝子探索が必要である．

A．研究目的

本研究班の先行研究(2013-2016)において，ギャロウェイ・モワト症候群（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≧1.0g/gCr，または一日尿蛋白量≧1g），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，いまだ原因となる確定的な染色体異常や遺伝子変異は見つかっていない．本疾患の原因・病態の解明に役立つ遺伝子解析研究が必要と考えられた．

B．研究方法

GAMOS の原因遺伝子について過去の文献を検索して，臨床経過の違いとの関係を解明するために，今後遺伝子解析についてどのように進めるべきかを検討した．

C．研究結果

文献的検討で，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，顔貌的特徴も含めて疾患遺伝子の特異性を反映する可能性が示唆された．例えば子宮内発育遅延（IUGR）の有無，腎症の重症度，小頭症の発症時期，小脳低形成や脳回形成異常などの脳形成異常の起こり方，耳介形成の有無などのさまざまな相違が見られた．複数の報告のあるWDR73変異やKEOPS complex変異でさえもGAMOSの診断基準を満たさない症例も多く，我が国の過去の調査では既知の遺伝子異常が同定できない患者が多かった．また本邦のGAMOS患者に対する先行研究ではWDR73変異は1例のみ，KEOPS complex変異は1家系のみとなっていた．

D．考察

臨床症状の異質性から，GAMOSが遺伝的に異質な疾患が集まったものである可能性がある．GAMOS患者に既知の遺伝子異常を検討し同定できない患者も多い．GAMOSの病態を明らかにするには，既報告の遺伝子のパネル解析では困難と考えられ，全ゲノムやRNAシークエンス解析による網羅的疾患遺伝子探索が必要である．

E．結論

GAMOSの病態を明らかにするには，全ゲノムやRNAシークエンス解析による網羅的疾患遺伝子探索

が必要である．現在遺伝子検索を行う体制を整えており，今後本邦におけるGAMOS患者，疑い患者における検索を進めていく予定である．それにより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

なし
2．学会発表
なし

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3.その他
なし

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

エプスタイン症候群の疫学調査研究

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長期予後につき、レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬による治療効果および腎代替療法のアウトカムを含めて解析する。
【研究方法】
エプスタイン症候群の全国調査を行い、43 施設から 49 人の患者データを収集し、解析した。
【結果】
頭部ドメインの変異例はそれ以外の変異例に比べて腎予後が不良であった。RAS 阻害薬の使用の有無による腎生存率の有意差は認められなかった。血液透析は 16 人、腹膜透析は 7 人で施行され、1 人を除き重大な出血合併症は認めなかった。腎移植は 11 人で施行され、ほとんどの症例で赤血球輸血を要したが、移植腎機能の予後は良好であった。
【考察】
少ない症例数の検討であり、RAS 阻害薬の効果についてはさらなる検討を要する。腎代替療法にともなう重大な出血合併症は少ないが、慎重な管理が必要と考えられた。
【結論】
エプスタイン症候群において RAS 阻害薬による腎機能障害進行の抑制効果は明らかではなかった。移植を含めた腎代替療法は比較的安全に施行されていた。

A．研究目的

エプスタイン症候群は巨大血小板をともなう血小板減少症、進行性腎障害、難聴を呈する希少難治性疾患であり、*MYH9* 遺伝子異常を原因とする。頭部ドメインの変異例で特に腎予後が不良であることが指摘されているが、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。

本研究では、全国疫学調査をもとに RAS 阻害薬の有効性と腎代替療法のアウトカムを検討した。

B．研究方法

全国の145施設および日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会、日本血液学会、日本透析医学会の評議員または代議員を対象にアンケート調査を行い、43施設から49人のデータを収集し、解析した。調査項目は初期診断名、病理所見、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。RAS阻害薬の有無による腎生存率の解析、腎代替療法にともなう出血合併症を含めたアウトカムの解析を行った。

（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．RAS 阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果の検討

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。頭部ドメインの変異例に限った解析（RAS 阻害薬使用 16 例、非使用 4 例）においても、RAS 阻害薬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。また、病理所見については解析中である。

2．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/μLとされ、ほとんどの症例で重大な出血合併症はなかった。透析症例のうち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/μL	1（6%）	0（0%）
5万/μL	1（6%）	1（14%）
10万/μL	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	10（63%）	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/μL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、移植腎機能は良好に保たれ、死亡例はなかった。

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/μL	1（9%）
5万/μL	2（18%）
10万/μL	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

腎機能障害の進行抑制に 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率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、病理所見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に対するRAS阻害薬の有効性および腎代替療法のアウトカムを解析した。RAS阻害薬の有用性についてはより多くの症例での検討を要する。腎代替療法は概ね安全に施行されていた。これらの知見をもとに、診療ガイド作成を行い、エプスタイン症候群の診断および診療体制の整備に向けた取り組みを継続する。

G．研究発表

1.　論文発表

1) Shirai Y, Miura K, Hamada R, Ishikura K, Kunishima S, Hattori M. A nationwide survey of MYH9-related disease in Japan. Clin Exp Nephrol 2024; 28: 40-49.
2) Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, Ando T, Kanda S, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hotta K, Tanabe K, Takano T, Hattori M. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. Kidney Int 2024; 105: 608-617.
3) 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.

4) 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; 27: 454-464.
5) 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; 27: 473-479.
6) Nakamura M, Miura K, Shirai Y, Ishizuka K, Nakamura T, Segawa O, Kunishima S, Hattori M. Successful administration of eltrombopag in preparation for peritoneal dialysis catheter placement in a girl with MYH9-related disease. CEN Case Rep 2023; 12: 419-422.
7) 服部元史. 難治性ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 FSGSの臨床. 東京医学社, 東京, 2023

２． 学会発表

1. Miura K, Hattori M, Iwano M, Inoue E, Gotoh Y, Okamoto T, Nishiyama K, Hirano D, Nishimura K, Narita I. Depression and quality of life in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease. 58th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Nephrology, Osaka, July 1, 2023.
2. Nakamura M, Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, Nakamura T, Segawa O, Kunishima S, Hattori M. Administration of eltrombopag prior to peritoneal dialysis catheter placement in a girl with *MYH9*-related disease. 58th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Nephrology, Osaka, June 29, 2023.
3. 三浦健一郎、白井陽子、服部元史. エプスタイン症候群. 小児腎臓病セミナー2023 in 倉敷, 倉敷, 2023 年 5 月 20 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

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，日本小児腎臓病学会との連携，地域連携，普及・啓発

研究分担者　中西　浩一　国立大学法人琉球大学　大学院医学研究科育成医学（小児科）　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 改訂版」を作成した。
【考察】
これまで継続的にアルポート症候群に取り組むことにより、充実した活動ができている。「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」を上梓し Minds にも収載され、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変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。

本ガイドラインの改訂の必要性を検討する。

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 改訂版」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る。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、次世代シークエ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アント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顕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
中西浩一．6章遺伝性疾患：家族歴からルーツをたどる　33　Alport症候群：コラーゲンの謎を紐解く，(編集)南学正臣，高野秀樹，腎臓内科の診療の掟，中外医学社，東京，pp236-242，分担執筆，2023.12.5
2.　学会発表
中西浩一：シンポジウム2［さまざまな小児遺伝子疾患］アルポート症候群．第46回日本小児遺伝学会学術集会．2023.12.8.-9．沖縄
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1．特許取得
該当無し
2．実用新案登録
該当無し
3.その他
該当無し

厚労科学研究補助金（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

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・腎臓内科・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 16 年分のデータを解析した。
【方法】
・J-RBR データベースに 2024 年 2 月 29 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 41,040 例のうち、19 歳未満の初回自己腎生検症例は 3,497 例であった。また、2018 年 1 月 16 日から 2024 年 2 月 29 日までに登録された 29,081 例のうち、19 歳未満の初回自己腎生検症例は 1,949 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(47.1%)であった。一方で、IgA 血管炎は 5-9 歳で最多(21.6%)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 9.5%と他の年齢より高頻度に登録されていた。
Aloport 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(6.9%)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 16 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、2024 年 2 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 2024 年 2 月 29 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て抽出した。

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 41,040 例のうち、移植腎を除いた初回腎生検症例は 32,115 例であった。新システムに 2018 年 1 月 16 日から 2024 年 2 月 29 日までに登録された 29,081 例のうち、移植腎を除いた初回腎生検症例は 24,710 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。

2024 年 2 月 29 日までに登録された 70,121 例のうち、19 歳未満の初回自己腎生検症例は 5,446 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	19-64 years	65- years
	(N = 5,446)	(N = 33,324)	(N = 18,055)
年齢, years	13.1 ± 4.3	44.3 ± 13.1	73.2 ± 5.6
性別 (male / %)	53.1%	49.4%	57.3%
血清Cre, mg/dl	0.7 ± 0.8	1.3 ± 1.3	1.7 ± 1.6
血清総蛋白, g/dl	6.5 ± 1.1	6.4 ± 1.1	6.2 ± 1.1
血清Alb, g/dl	3.7 ± 1.0	3.4 ± 0.9	2.9 ± 0.9
eGFR	91.7 ± 28.6	64.9 ± 29.6	43.1 ± 23.5
0–14 ml/min/1.73m2	1.5%	4.8%	12.8%
15–29 ml/min/1.73m2	1.7%	8.2%	20.0%
30–44 ml/min/1.73m2	2.7%	12.9%	22.2%
45–59 ml/min/1.73m2	5.5%	17.9%	21.2%
60–89 ml/min/1.73m2	34.6%	36.5%	21.0%
≥ 90 ml/min/1.73m2	54.0%	19.6%	2.9%
尿蛋白, g/gCr	1.8 ± 3.4	2.4 ± 3.5	4.1 ± 4.6
血尿 (% / 定性(+)以上)	65.1%	70.9%	70.9%

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 (-18 years)	Younger adult (19–64 years)	Older adult (65- years)
微小変化群	1,304 (23.9)	2,972 (8.9)	1,399 (7.8)
巣状糸球体硬化症	227 (4.2)	1,601 (4.8)	870 (4.8)
膜性腎症	141 (2.6)	2,197 (6.6)	3,089 (17.1)
膜性増殖性糸球体腎炎	98 (1.8)	389 (1.2)	390 (2.2)
IgA腎症	1,911 (35.1)	12,617 (37.9)	2,251 (12.5)
IgA血管炎	456 (8.4)	905 (2.7)	433 (2.4)
血管炎症候群	46 (0.8)	870 (2.6)	2,554 (14.2)
ループス腎炎	233 (4.4)	1,734 (5.2)	254 (1.4)
糖尿病性腎症	3 (0.1)	1,602 (5.0)	1,248 (6.9)
腎硬化症	6 (0.1)	1,598 (4.8)	1,215 (6.7)
Alport症候群	88 (1.6)	127 (0.4)	7 (0.0)
感染症関連腎炎	53 (1.0)	284 (0.9)	256 (1.4)
血栓性微小血管障害症	24 (0.4)	205 (0.6)	150 (0.8)
菲薄基底膜病	73 (1.3)	517 (1.6)	60 (0.3)
アミロイドーシス	3 (0.1)	245 (0.7)	497 (2.8)
その他	780 (14.3)	5,461 (16.4)	3,382 (18.7)
total	5,446 (100.0)	33,324 (100.0)	18,055 (100.0)

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	274 (48.4)	266 (23.8)	328 (23.4)	436 (18.4)
巣状糸球体硬化症	54 (9.5)	41 (3.7)	55 (3.9)	77 (3.3)
膜性腎症	17 (3.0)	44 (3.9)	30 (2.1)	50 (2.1)
膜性増殖性糸球体腎炎	10 (1.9)	20 (1.8)	39 (2.8)	29 (1.2)
IgA腎症	35 (6.2)	282 (25.3)	481 (34.4)	1,113 (47.1)
IgA血管炎	47 (8.3)	241 (21.6)	101 (7.2)	67 (2.8)
血管炎症候群	2 (0.4)	16 (1.4)	16 (1.1)	12 (0.5)
ループス腎炎	2 (0.4)	19 (1.7)	96 (6.9)	116 (4.9)
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 (0.1)	3 (0.1)
Alport症候群	31 (5.5)	25 (2.2)	15 (1.1)	17 (0.7)
感染症関連腎炎	10 (1.8)	20 (1.8)	11 (0.8)	12 (0.5)
血栓性微小血管障害症	7 (1.2)	5 (0.5)	5 (0.4)	7 (0.3)
菲薄基底膜病	3 (0.5)	12 (1.1)	23 (1.6)	35 (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	72 (12.7)	124 (11.1)	196 (14.0)	388 (16.4)
total	566 (100.0)	1,116 (100.0)	1,400 (100.0)	2,364 (100.0)

表 4：診断の年次推移

diagnosis	2007-2011	2012-2015	2016-2019	2020-2024	P for trend
	N=1,456	N=1,443	N=1,452	N=1,095	
微小変化群	426(29.3)	351(24.3)	336(23.1)	191(17.4)	<0.01
巣状糸球体硬化症	77(5.3)	66(4.6)	50(3.4)	34(3.1)	<0.01
膜性腎症	40(2.8)	36(2.5)	37(2.6)	28(2.6)	NS
膜性増殖性糸球体腎炎	33(2.3)	32(2.2)	24(1.7)	9(0.8)	<0.01
IgA腎症	515(35.4)	511(35.4)	474(32.6)	411(37.5)	NS
IgA血管炎	88(6.0)	139(9.6)	155(10.7)	74(6.8)	NS
血管炎症候群	15(1.0)	10(0.7)	10(0.7)	11(1.0)	NS
ループス腎炎	45(3.1)	63(4.4)	48(3.3)	77(7.0)	<0.01
糖尿病性腎症	2(0.1)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	NS
腎硬化症	3(0.2)	1(0.1)	2(0.1)	0(0.0)	NS
Alport症候群	25(1.7)	28(1.9)	22(1.5)	13(1.2)	NS
感染症関連腎炎	9(0.6)	14(1.0)	21(1.5)	9(0.8)	NS
血栓性微小血管障害症	3(0.2)	6(0.4)	10(0.7)	5(0.5)	NS
菲薄基底膜病	21(1.4)	18(1.3)	18(1.2)	16(1.5)	NS
アミロイドーシス	0(0.0)	2(0.1)	0(0.0)	1(0.1)	NS
その他	154(10.6)	166(11.5)	244(16.8)	216(19.7)	<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 2.6%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 歳未満の小児の疾患内訳は 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(47.1%)であった。一方で、IgA 血管炎は 5-9 歳で最多(21.6%)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 9.5%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(6.9%)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 6 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

なし

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

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

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

研究分担者　濱崎　祐子　東邦大学　医学部　教授

研究要旨
【研究目的】
本邦のWT1腎症に関する疫学調査結果（年次調査）も考慮して、WT1腎症に関する医療者向けの診療の手引きを作成する。乳児ネフローゼ症候群についての調査を進める。
【研究方法】
診療の手引きを作成するために必要と考えられる論文を検索する。検索した論文をもとに章立てを検討し、担当者を決める。
【結果】
文献検索を終了し、必要な論文の仕分けを進めた。手引きの章立てを検討し、担当者を決めた。年次調査では、Denys-Drash症候群 25人、Frasier症候群 7人、孤発性DMS 8人、WAGR症候群 7人、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）7人であった。
【考察】
WT1 腎症に関する医療者向けの診療の手引きを作成するにあたり、本邦の疫学調査結果は有用だと考えられる。章立ては、遺伝子検査をもとにした分類を使用することで、疾患を捉えやすくなると考える。

A．研究目的

本邦のWT1腎症に関する疫学調査結果（年次調査）も考慮して、WT1腎症に関する医療者向けの診療の手引きを作成する。乳児ネフローゼ症候群についての調査を進める。

B．研究方法

文献検索キーワードは、WT1nephropathy、Denys-Drash症候群（DDS）、DMS、Frasier syndrome、WAGR、Wilms tumorとして文献検索を進める。手引きの章立てを検討し、担当者を決める。

2021年度に行なった難病全国調査の結果を確認する。

（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

手引きを作成するために必要な論文検索を終了し、章立てを検討した。症候群で分類するよりも遺伝子変異で分類することとした。
DDS → exonic mutation、Frasier → intonic mutation、WAGR → 欠失症候群に分類する。

2022年度の難病年次調査では、DDS　25人、Frasier症候群 7人、孤発性DMS 8人、WAGR症候群 7人、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）7人であった。受診の契機で多かったのは蛋白尿(42.4%)、腎機能障害（33.9%）であった。

乳児ネフローゼ症候群に関しては、今後全国調査を行うこととなった。

D．考察

WT1腎症診療の手引きを作成するために、章立てを行った。症候群で分類するよりも、遺伝子変異で分類したほうが疾患を捉えやすいと考え、DDS → exonic mutation、Frasier → intonic mutation、WAGR → 欠失症候群と分類することとした。

全国調査結果にも示されているように、受診の契機に腎機能障害が多いことから、腎不全への進行速度を示すことは有用だと考えられた。また合併症が多い疾患であるため、ウイルムス腫瘍・性腺腫瘍、外性器・性の問題などについても記載することが重要である。教科書には記載されていないが、実臨床では必要であることに関しても言及できるように工夫したいと考えている。

乳児ネフローゼ症候群に関する調査については、次年度以降も検討を続けることとなった。

E．結論

「WT1腎症診療の手引き」を作成する準備が進められている状況である。

乳児ネフローゼ症候群に関しては、次年度以降に研究を進める。

G．研究発表

1.　論文発表

1) 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
2) Kubota M, Hamasaki Y, 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
3) Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, Ando T, Kanda S, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hotta K, Ito N, Honda K, Tanabe K, Takano T, Hattori M. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. Kidney Int. 105(3):608-617, 2024
4) 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. 38(4):1267-1273, 2023
5) Nishikawa K, Oguchi H, Hashimoto J, Mikami T, Muramatsu M, Yamaguchi Y, Shishido S, Aoki Y, Itabashi Y, Hamasaki Y, Ohashi Y, Sakai K. Vesicoureteral Reflux Causes Interstitial Inflammation in Pediatric Kidney Allograft: A Clinicopathological Analysis of 1-Year Protocol Biopsies.
Nephron. 147 Suppl 1:89-95, 2023
5) Yuasa R, Muramatsu M, Saito A, Osuka H, Morita T, Hamasaki Y, Sakai K. Urinary excretion of thyroid hormone in CKD patients: a proof-of-concept of nephrogenic hypothyroidism. Ren Fail. 45(2):2293224, 2023
6) 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 ワクチン接種後抗体価の推移と副反応．日本小児腎不全学会雑誌 43: 75-78, 2023
7) 濱崎祐子，石倉健司，日比野聡，寺野千香子，濱田陸，徳永孝史，泊　弘毅，井口智洋，ほか
エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023. 編集：一般社団法人　日本腎臓学会
東京医学社，東京，2023 年 6 月 20 日
8) 濱崎祐子，芦田明，岩野正之，岡本孝之，後藤芳充，西山慶，西村勝治，服部元史，平野大志，三浦健一郎，ほか．思春期・青年期の患者のための末期腎不全（ESKD）診療ガイド．監修：成田一衛，編集：服部元史，岩野正之．東京医学社，東京，2023 年 3 月 20 日
9) 濱崎祐子．最新主要文献とガイドラインでみる小児科レビュー2023．腎尿路疾患　腎炎，105-111，総合医学社．2023
10) 青木裕次郎，濱崎祐子，橋本淳也，簀田志帆，板橋淑裕，村松真樹，財津亜友子，河村毅，宍戸清一郎，酒井謙．6 歳未満の小児における腹膜透析を経た腎移植と先行的腎移植の治療成績の比較．腎と透析　95,135-138，2023
11) 濱崎祐子，藤田直也，佐藤舞，北山浩嗣，後藤芳充,濱田陸，幡谷浩史，ほか．親と子の PD マニュアル 2023．2023 年 12 月

2.　学会発表
1) Hamasaki Y. Kidney Transplantation in Children.
ISN World congress of Nephrology WCN' 23, Bangkok, 2023 年 3 月 30 日
2) 濱崎祐子．どうする？小児腎疾患の巻　ネフローゼ症候群にともなう急性腎障害：NSAKI
第 36 回日本小児救急医学会学術集会，幕張，2023 年 7 月 23 日
3) 濱崎祐子．シンポジウム：チームで解決する小児腎代替療法の感染管理チーム医療でおこなう小児腎移植後の感染管理．第 36 回日本小児 PD・HD 研究会，白金，2023 年 12 月 3 日
4) 青木裕次郎，西川健太，前田真保，櫻林啓，米倉尚志，板橋淑裕，村松真樹，財津亜友子、橋本淳也，濱崎祐子，河村毅，宍戸清一郎，酒井謙．小児腎移植後の膀胱尿管逆流に対する Deflux 注入療法の成績．第 56 回日本臨床腎移植学会，東京，2023 年 2 月
5) 村松真樹，高上紀之，西川健太，櫻林啓，前田真保，米倉尚志，橋本淳也，青木裕次郎，小口英世，板橋淑裕，宍戸清一郎，濱崎祐子，河村毅，酒井謙．生体腎移植ドナーの腎提供後 eGFR 予測値と実測値の比較検討．第 56 回日本臨床腎移植学会，東京，2023 年 2 月
6) 板橋淑裕，高須二郎．米倉尚志，村松真樹，河村毅，濱崎祐子，小口英世，櫻林啓，青木裕次郎，橋本淳也,前田真保，西川健太，高上紀之，宍戸清一郎，酒井謙．腎移植後患者への HIF-PH 阻害薬の使用経験．第 56 回日本臨床腎移植学会，東京，2023 年 2 月
7) 青木裕次郎，濱崎祐子，橋本淳也，財津亜友子，簀田志帆，板橋淑裕，村松真樹，河村毅，宍戸清一郎，酒井謙．6 歳未満の小児に対する先行的腎移植の成績;単一施設の経験．第 110 回日本泌尿器科学会総会，神戸，2023 年 4 月
8) 橋本淳也，濱崎祐子，簀田志帆，財津亜友子,櫻林啓，青木裕次郎，河村毅，宍戸清一郎，酒井謙．日本人小児腎移植患者における推定糸球体濾過量計算式の比較．第 126 回日本小児科学会学術集会，東京，2023 年 4 月
9) 青木裕次郎，村松真樹，板橋淑裕，米倉尚志，前田真保，西川健太，橋本淳也，濱崎祐子，河村毅，

宍戸清一郎, 酒井謙. Upside-down による小児腎移植を行った 3 症例の報告. 第 38 回腎移植・血管外科研究会, 新潟, 2023 年 5 月
10）板橋淑裕, 河村毅, 村松真樹, 米倉尚志, 青木裕次郎, 前田真保, 櫻林啓, 西川健太, 濱﨑祐子, 酒井謙. 移植腎生検後、Late onset で発症した移植腎被膜下腫により急性移植腎機能障害を起こした一例. 第 38 回腎移植・血管外科研究会, 新潟, 2023 年 5 月
11）奥田雄介, 濱崎祐子, 杉本圭相, 奥津美夏, 濱田陸, 金子徹治, 石倉健司. レニンアンジオテンシン阻害薬は小児保存期ネフロンろう患者の末期腎不全進行リスクである. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2023 年 6 月
12）三浦健一郎, 服部元史, 岩野正之, 岡本孝之, 濱崎祐子, 後藤芳充, 西山慶, 藤永周一郎, 久野正貴, 平野大志, 成田一衛. 小児期に腎代替療法を導入した思春期・若年成人患者の医学的・心理社会的アウトカム. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2023 年 6 月
13）簀田志帆, 濱崎祐子, 橋本淳也, 青木裕次郎, 宍戸清一郎, 酒井謙. 小児腎移植後の EB ウイルス抗体獲得状況と DNA 定量値. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2023 年 6 月
14）村松真樹, 橋本淳也, 濱崎祐子, 簀田志帆, 高上紀之, 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. 小児腎移植後の定期腎生検における移植腎病理の検討. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2023 年 6 月
15）橋本淳也, 濱崎祐子, 山口哲生, 簀田志帆, 青木裕次郎, 宍戸清一郎, 酒井謙, 田崎美弥子. 小児腎移植患者の養育者 QOL に対する COVID-19 流行の影響. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2023 年 6 月
16）佐々木恵吾, 濱田陸, 長岡由修, 中崎公隆, 清水歩美, 白根正一郎, 赤峰敬冶, 三上直朗, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 特発性ネフローゼ症候群における急性腎障害（AKI）の頻度と分類および発症時期の検討. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2023 年 6 月
17）一瀬真美, 濱田陸, 中崎公隆, 佐々木恵吾, 清水歩美, 白根正一郎, 三上直朗, 原田涼子, 赤峰敬冶, 濱崎祐子, 石倉健司, 上牧勇, 松山健, 本田雅敬, 幡谷浩史. 尿蛋白/クレアチニン比（uTP/Cr)0.5g/gCr 以上を腎生検基準とした際の無症候性蛋白尿症例の診断および臨床的特徴の検討. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2023 年 6 月
18）濱崎祐子. 免疫抑制薬療法中の腎移植患者・小児における COVID-19 と課題. 第 53 回日本腎臓学会東部学術大会, 仙台, 2023 年 9 月
19）橋本淳也, 濱崎祐子, 簀田志帆, 酒井謙. 小児腎移植患者における日本人小児の推定糸球体濾過
量計算式の比較. 第 53 回日本腎臓学会東部学術大会, 仙台, 2023 年 9 月
20）橋本淳也, 濱崎祐子, 小口英世, 簀田志帆, 櫻林啓, 青木裕次郎, 河村毅, 金綱友木子, 三上哲夫, 酒井謙. 移植腎に著明な好酸球浸潤を伴った慢性活動性 T 細胞性拒絶反応の一例. 第 59 回日本移植学会総会, 京都, 2023 年 9 月
21）橋本淳也, 濱崎祐子. 腎移植へ向けた合併症の管理 （心血管系合併症、成長障害の管理を中心に）. 第 29 回日本腹膜透析医学会学術集会・総会, 東京, 2023 年 9 月
22）村松真樹, 小口英世, 板橋淑裕, 祖父江晃基, 高上紀之, 西川健太, 櫻林啓, 前田真保, 米倉尚志, 橋本淳也, 青木裕次郎, 宍戸清一郎, 濱崎祐子, 河村毅, 酒井謙. 腎移植後プロトコール/エピソード生検における抗体関連型拒絶反応の比較検討. 第 59 回日本移植学会総会, 京都, 2023 年 9 月
23）Junya Hashimoto, Yuko Hamasaki, Tetsuo Yamaguchi, Shiho Suda, Yujiro Aoki, Kenta Nishikawa, Kei Sakurabayashi, Maho Maeda, Takashi Yonekura, Yoshiro Itabashi, Masaki Muramatsu, Takeshi Kawamura, Seiichiro Shishido, Ken Sakai, Miyako Tazaki. Impact of the COVID-19 pandemic on the quality of life of caregivers of pediatric recipients with kidney transplantation. 15th Asian Congress of Pediatric Nephlorogy, ドバイ, 2023 年 11 月
24）村松真樹, 橋本淳也, 濱崎祐子, 簀田志帆, 高上紀之, 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. 小児腎移植の定期移植腎生検おける経時的組織変化の検討. 第 44 回日本小児腎不全学会, 佐賀, 2023 年 11 月
25）濱崎祐子. 小児腎移植の実際と臨床研究結果. 第 4 回北海道小児腎臓セミナー, 札幌, 2023 年 11 月
26）簀田志帆, 濱崎祐子, 橋本淳也, 櫻林啓, 前田真保, 米倉尚志, 青木裕次郎, 小口英世, 板橋淑裕, 村松真樹, 河村毅, 酒井謙. 献腎移植後に RD ウイルス感染症が重症化した 3 歳児例. 第 44 回日本小児腎不全学会, 佐賀, 2023 年 11 月

27）白井陽子, 三浦健一郎, 堀田茂, 宮川友子, 安藤太郎, 神田祥一郎, 橋本淳也, 濱崎祐子, 堀田紀世彦, 田邉賢司, 高野朋子, 服部元史. 腎移植後 FSGS 再発における抗 nephrin 抗体の関与. 第 44 回日本小児腎不全学会, 佐賀, 2023 年 11 月
28）橋本淳也, 濱崎祐子, 簀田志帆, 青木裕次

郎， 村松真樹， 河村毅， 酒井謙．小児生体腎移植患者における移植後 5 年間の身長 SD 値と eGFR の推移についての調査．第 36 回日本小児 PD・HD 研究会，東京，2023 年 12 月
29）後藤芳充，服部俊彦，間島久和，渡井至彦，亀井宏一，服部元史，三浦健一郎，宍戸清一郎，濱崎祐子，橋本淳也，堀田紀世彦．小児腎移植手術後早期のサイトメガロウイルス感染予防のためのバルガンシクロビル 6 か月（200 日）投与の有用性及び安全性に関する検討-中間報告-．第 44 回日本小児腎不全学会，佐賀，2023 年 12 月
30）長順子，門馬共代，簀田志帆，橋本淳也，濱崎祐子．腎代替療法を受けた患児に対するセルフケア能力向上とサポート体制構築への介入．第 44 回日本小児腎不全学会，佐賀，2023 年 12 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

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

慢性尿細管間質性腎炎の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及

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

研究要旨

【研究目的】慢性尿細管間質性腎炎の全国医療水準の向上を目的として、慢性尿細管間質性腎炎の診断基準・診療ガイドラインの作成を目指す。

【研究方法】慢性尿細管間質性腎炎の診断基準・診療ガイドラインの作成を念頭に、慢性尿細管間質性腎炎の全国疫学調査を準備し、実施する。

【結果】慢性尿細管間質性腎炎についての全国疫学調査（1 次調査）を開始した。

【考察】今後は全国疫学調査結果の集計・解析を行い、慢性間質性腎炎の診断基準・診療ガイドラインの作成を目指す。

【結論】慢性尿細管間質性腎炎についての全国疫学調査（1 次調査）の調査票の作成と全国疫学調査を実施を行った。

A．研究目的

慢性尿細管間質性腎炎の全国医療水準の向上を目的として、慢性尿細管間質性腎炎の診断基準・診療ガイドラインの作成を目指す。

B．研究方法

慢性尿細管間質性腎炎の診断基準・診療ガイドラインの作成を念頭に、慢性尿細管間質性腎炎の全国疫学調査を実施する。

（倫理面への配慮）

研究代表者が所属する北里大学医学部・病院倫理委員長により倫理審査は要さないと判断された。

C．研究結果

慢性尿細管間質性腎炎についての全国疫学調査（1 次調査）の調査票を作成し、全国疫学調査を開始した。

D．考察

全国疫学調査結果の集計・解析を行い、慢性間質性腎炎の診断基準・診療ガイドラインの作成を目指す。

E．結論慢性尿細管間質性腎炎についての全国疫学調査（1次調査）の調査票の作成と全国疫学調査を実施を行った。

G．研究発表

1.　論文発表

1.石丸 愛，内村 暢，只木 弘美，白井 綾乃，加藤 愛美，神山 裕二，伊波 勇輝，高橋英里佳，矢内 貴憲，本井 宏尚，塩谷 裕美，原 良紀，福山 綾子，出来 沙織，稲葉 彩，大谷 方子，鏑木陽一，伊藤 秀一：免疫抑制剤の併用により再発なく経過した小児腎限局性サルコイドーシスの1例．日本小児腎臓病学会雑誌，36：1-7，2023.

2. Ogata A, Deki S, Uchimura T, Inaba A, Otani M, Ito S: Multinucleated podocytes as a clue to diagnosis of jub¥venile nephropathic cystinosis. Pediatr Nephrol. 39(2):609-612, 2024.

3. 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. 38(4):1057-1066, 2023.

4. Ohyama R, Fujinaga S, Sakuraya K, Hirano D, Ito S: Predictive factors of long-term disease remission after rituximab administration in patients with childhood-onset complicated steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-center retrospective study. Clin Exp Nephrol. 27(10):865-872, 2023.

5. Kanamori T, Kamei K, Sato M, Nishi K, Okutsu M, Ishiwa S, Ogura M, Sako M, Ishikura K, Ito S: CD4+ and CD8+ T-lymphocyte numbers as predictive marker of relapse aft

er rituximab treatment in childhood-onset refractory nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol. 27(7):622-630, 2023.

2. 学会発表

1. 内村暢，冨樫勇人，灘大志，稲葉彩，伊藤秀一：当科で小児特発性ネフローゼ症候群に対しリツキシマブ投与を行なった 49 例の遠隔期合併症の検討. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会, 大阪, 2023 年 6 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

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】
遺伝学的検査体制を継続し、診療に還元する。遺伝学的検査で異常が見つからない偽性ギッテルマン症候群の特徴を明らかにし、臨床的に鑑別ができるようにする。
【結果】
2023 年度は計 76 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。末期腎不全へと至った、偽性ギッテルマン症候群の症例報告を行った。偽性ギッテルマン症候群患者の臨床的特徴を明らかにし論文投稿を行った。
【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。それにも関わらず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るよう活動を行った。

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

76 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。偽性ギッテルマン症候群はその臨床像は明らかでなく、特に治療はなされないまま放置されがちであるが、今回私たちは偽性ギッテルマン症候群で末期腎不全へと至る例に関して報告し、注意喚起を行った。また、偽性ギッテルマン症候群では下剤や利尿剤の内服、急激なダイエットなどにより病気を発症するが、その原因が解消した後も数年から数十年にわたり低カリウム血症などの電解質異常が持続することを世界で初めて見出し、現在論文投稿中である。

D．考察

偽性ギッテルマン症候群はその予後は決して良好ではなく、臨床において注意喚起が必要であり、医療関係者及び患者への啓発が必要と考えられた。

E．結論

偽性ギッテルマン症候群に関して、現在まで対応がされてこなかったが、末期腎不全へと至る疾患であり、かつ長期に持続する疾患であることから、医療現場での対応が必要である病態であることを啓発する必要があると考えられた。

G．研究発表

1. 論文発表

1. Kondo A, Yoshiya K, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Nozu K: A case of pseudo-Bartter/Gitelman syndrome caused by long-term laxative abuse, leading to end-stage kidney disease. *CEN Case Rep*, 2024 10.1007/s13730-024-00851-9
2. Toyoda J, Adachi M, Ochi A, Okada Y, Honda A, Mizuno K, Nozu K: Pseudo-Bartter syndrome in an infant without obvious underlying conditions: A case report. *Clin Pediatr Endocrinol,* 32: 155-160, 2023 10.1297/cpe.2022-0069
3. 【エキスパートが教える　小児の薬物治療】疾患別　G.腎・泌尿器・生殖器疾患 Bartter症候群,Gitelman症候群山村 智彦(神戸大学 大学院医学研究科内科系講座小児科学分野), 野津 寛大小児内科(0385-6305)55巻増刊 Page673-676(2023.11)
4. 【尿細管機能異常の臨床】遺伝性疾患による尿細管間質機能障Gitelman/Bartter症候群近藤 淳(神戸大学 大学院医学研究科内科系講座小児科学分野), 野津 寛大　腎臓内科(2435-1903)17巻5号 Page568-574(2023.05)

2. 学会発表

1. 本邦における2型Bartter症候群の臨床的特徴とGenotype/Phenotype Correlation　近藤 淳(神戸大学 小児科), 市川 裕太, 田中 悠, 上田 知佳, 北角 英晶, 青砥 悠哉, 榊原 菜々, 堀之内 智子, 野津 寛大　日本腎臓学会2023
2. 高クレアチンキナーゼ血症を伴う低カルシウム血症を繰り返した1型Bartter症候群の兄弟例　神田 珠莉(青梅市立総合病院 小児科), 神田 祥一郎, 林 良樹, 野津 寛大, 西畑 綾夏, 高橋 顕一朗, 山本 櫻子, 有路 将平, 下田 麻伊, 小野 真由美, 神田 祥子, 横山 晶一郎, 高橋 寛日本小児腎臓病学会
3. 本邦における1型/2型Bartter症候群の臨床的特徴とGenotype/Phenotype Correlation 近藤 淳(神戸大学 大学院医学系研究科内科系講座小児科学分野), 市川 裕太, 田中 悠, 上田 知佳, 北角 英晶, 鈴木 諒太, 岡田 絵里, 青砥 悠哉, 榊原 菜々, 堀之内 智子, 野津 寛大 日本小児腎臓病学会

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

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

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，常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及

研究分担者　森貞　直哉　神戸大学　大学院医学研究科　非常勤講師（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、次世代シークエンサー（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】
2023年4月から2024年3月までに79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30家系について原因遺伝子を同定した（同定率38.0%）。
【考察】
今回解析した内、1例は海外からの症例であった（*HNF1B*を含む17q12欠失例）。海外協力によって貴重な症例を診断できたとともに、本研究で得られた知見を国際的にも役立てることができた。
【結論】
NGSを用いた包括的な遺伝子解析は有用であるが、さらに技術的な改良を行って遺伝学的診断率を高めたい。

A．研究目的

本研究（小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築）は、小児難治性腎疾患への理解を深め、本疾患領域における診療および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）はさまざまな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。さらに*HNF1B*腎症、常染色体顕性（優性）尿細管間質性腎疾患（autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease、ADTKD）についての検討も行った。

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）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）のほか、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）、ADTKDなどの嚢胞性腎疾患とした（いずれも検尿異常に乏しい腎疾患であるため、学校検尿などでの発見が難しい）。

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クエンサー（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

2023年4月から2024年3月までに79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。79家系のうち30家系について原因遺伝子を同定した（同定率38.0%）。内訳は、CAKUT関連遺伝子（*HNF1B* 3家系、GREB1L 2家系、*PAX2*、*SALL1*、*JAG1* 各1家系）、多発性嚢胞腎関連遺伝子（*PKD1* 6家系、*PKHD1* 3家系、*PKD2* 2家系、*TSC2-PKD1*隣接遺伝子欠失 1家系）、NPHP-RC関連遺伝子（*NPHP3, ANKS6, WDR19* 各1家系）、ADTKD（*MUC1* 2家系、*UMOD* 3家系）、高尿酸血症をともなうLesch-Nyhan症候群（*HPRT1* 1家系）、遺伝性巣状糸球体硬化症（*INF2* 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31.9%から38.0%と大きな変化はなかった。この数年の解析結果から、CKDに対する網羅的遺伝子解析による診断率はおおむね30-50%程度と予想される。今後はさらに診断率を向上できるように技術的改良が必要と考えられる。

今回解析した内、1例は海外（インドネシア）からの症例であった（17q12欠失症候群）。*HNF1B*腎症は本領域では極めて重要な疾患で、腎疾患のほか2型糖尿病も発症するため適切なfollow upが重要である。また17q12欠失では*HNF1B*単独遺伝子異常よりも知的障害の頻度が高いためトータルサポートが必要になる。これらの知見を伝えることで国際的にも本研究を役立てることができた。

ADTKDについては今回*UMOD*と*MUC1*変異を同定できた。*MUC1*は配列内に繰り返し領域が存在するため解析が難しいが我々は複数症例を診断することができた。今後さらなる技術改良を検討している。

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5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、また日本小児腎臓病学会では教育講演を行った。引き続き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く。

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。さらに技術開発を行って診断率の向上に努めたい。

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; 49: 1624-1627.

2. Kawanami Y, Horinouchi T, Morisada N, Kato T, Nozu K. 4q25 Microdeletion with Axenfeld-Rieger Syndrome and Developmental Delay. Case Rep Genet. 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; 45: 317-323.

4. 村越由佳, 櫻谷浩志, 遠藤翔太, 横田俊介, 権田裕亮, 森貞直哉, 野津寛大, 藤永周一郎. 乳児期に急速に末期腎不全に至った WDR19 変異による Senior-Loken 症候群の女児例. 日本小児腎不全学会雑誌. 2023; 43: 96-99.

5. 花房宏昭, 森貞直哉, 長坂美和子, 叶明娟, 野口裕子, 長野智那, 野津寛大, 粟野宏之. Basilicata-Akhtar syndrome derived from a nullisomy of the MSL3 region in a Japanese boy. 脳と発達. 2023; 55: 279-282.

6. 辻本泰貴, 山本直希, 福満隼人, 坂東弘教, 山本雅昭, 廣田勇士, 田中敬子, 森貞直哉, 長坂美和子, 福岡秀規, 小川渉. 骨粗鬆症を契機に診断に至った Loeys-Dietz 症候群の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2023; 99 Suppl.: 29-31.

7. 森貞直哉. 【腎・泌尿器疾患-血尿から移植まで】病因研究・遺伝子診断の進歩　先天性腎尿路異常,ネフロン癆. 小児内科. 2023; 55: 1197-1202.

8. 森貞直哉, 洪本加奈. 【腎臓病外来:マネジメントとコツ】疾患別外来(初診・再診含めて) 遺伝性腎疾患. 腎と透析. 2023; 94: 577-581.

9. 松本培世, 内山美穂子, 平久進也, 小阪嘉之, 森貞直哉, 篠澤圭子, 木内英, 船越徹. 前児の頭蓋内出血を契機に判明した重症型血友病 B 確定保因者の妊娠・分娩管理. 産婦人科の実際. 2023; 72: 437-443.

2. 学会発表

10. 洪本加奈，森貞直哉，野津寛大，大津雅秀，小林大介．Frontometaphyseal dysplasia type 1 の遺伝学的診断と遺伝カウンセリング．骨系統疾患研究会，2023 年 11 月 24 日、神戸

11. 森貞直哉．臨床遺伝科の役割・小児泌尿器科への提言．第 32 回日本泌尿器科学会、2023 年 7 月 19-21 日、神戸

12. 位田敬明, 青谷大介, 森貞直哉, 加藤春佳, 浜田けい子, 伊藤隆彦, 竹田勝志, 服部麗, 小山博之, 野津寛大, 田中智洋．学校検診での尿糖陽性を契機に MODY5 の診断に至った一例．第 96 回日本内分泌学会学術総会 2023 年 6 月 1-3 日、名古屋

13. 兵頭さやか, 秋定直宏, 森健, 岸本健治, 石田敏章, 森貞直哉, 長谷川大一郎, 田中敏克, 芳本誠司, 小阪嘉之．6 番染色体部分欠失による多発奇形を合併した先天性 XIII 因子欠乏症．第 65 回日本小児血液・がん学会学術集会．2023 年 9 月 29-10 月 1 日、札幌

14. 山口宏, 花房宏昭, 老川静香, 徳元翔一, 冨岡和美, 西山将広, 森貞直哉, 野津寛大, 永瀬裕朗．有熱性てんかん重積・急性脳症に対する疾患関連遺伝子の探索．第 65 回日本小児神経学会学術集会．2023 年 5 月 25-27 日、岡山

15. 山崎陽子, 小林靖子, 田端洋太, 岩脇史郎, 武井麻里子, 池内由果, 森貞直哉, 野津寛大, 滝沢琢己．6 歳で保存期腎不全の INVS 遺伝子変異による乳児ネフロン癆の一例． 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

16. 山田祐子, 木下亮, 藤森大輔, 横山浩己, 河場康郎, 森貞直哉, 野津寛大, 難波範行．原因不明の腎機能障害から ADTKD-REN と診断した一例．第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

17. 服部晃久, 臼井俊明, 中島健太郎, 原田拓也, 秋山知希, 角田亮也, 岡田絵里, 甲斐平康, 間瀬かおり, 森戸直記, 斎藤知栄, 臼井丈一, 森貞直哉, 野津寛大．ADPKD の診断基準を満たしたが遺伝子検査で ADTKD の確定診断に至った一例．第 53 回日本腎臓学会東部学術大会 2023 年 9 月 16-17 日、仙台市

18. 松谷恵里, 小田桐紫野, 中道龍哉, 瀬戸俊之, 馬場遥香, 森貞直哉, 濱崎考史．低身長精査を契機に副腎不全合併が判明した Hardikar 症候群の一例．第 33 回臨床内分泌代謝 Update．2023 年 11 月 3-4 日、横浜市

19. 横山浩己, 木下亮, 室賀千佳, 藤森大輔, 山田祐子, 岡西徹, 森貞直哉, 野津寛大, 難波範行．小児重症 ADPKD に対するトルバプタン治療．第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

20. 田中悠, 平田優, 木越隆晶, 池田洋一郎, 榊原菜々, 市川裕太, 上田知佳, 北角英晶, 近藤淳, 堀之内智子, 南裕佳, 平本龍吾, 稲垣徹史, 森貞直哉, 野津寛大．当科で診断した MAFB 異常 5 例と腎症に関する考察．第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

21. 田中悠, 平田優, 木越隆晶, 榊原菜々, 市川裕太, 北角英晶, 近藤淳, 堀之内智子, 南裕佳, 平本龍吾, 稲垣徹史, 森貞直哉, 野津寛大．当院で診断した MAFB 異常 4 例と腎症に関する考察．第 66 回日本腎臓学会学術総会 2023 年 6 月 9-11 日、横浜

22. 花房宏昭, 山口宏, 老川静香, 徳元翔一, 冨岡和美, 西山将広, 長坂美和子, 近藤秀仁, 森貞直哉,松尾雅文, 野津寛大, 永瀬裕朗．出血性ショック脳症症候群をきたした Dravet 症候群に SCN1A のイントロンに新規の 21 塩基欠失を認め minigene 解析を実施した 1 例．第 65 回日本小児神経学会学術集会．2023 年 5 月 25-27 日、岡山

23. 藤川朋子, 植村優, 長谷川大一郎, 兵頭さやか, 神前愛子, 齋藤敦郎, 岸本健治, 石田敏章, 森健,森貞直哉, 薬師神公和, 片山義雄, 山下大紀, 若松学, 濱田太立, 村松秀城, 高橋義行, 小阪嘉之．新規 KIF23 遺伝子変異を有する Congenital dyserythropoietic anemia type III 例．第 85 回日本血液学会学術集会 2023 年 10 月 13-15 日、東京

24. 郷田聡, 大田敏之, 市場啓嗣, 藤原信, 藤村清香, 福原里恵, 森貞直哉, 野津寛大．胎児期から腎腫大を認めた常染色体優性多発性嚢胞腎の女児．第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

25. 野崎晴花, 榊原菜々, 田中悠, 市川裕太, 北角英昌, 上田知佳, 近藤淳, 堀之内智子, 猪野木雄太,亀井宏一, 森貞直哉, 野津寛大．In vitro splicing assay により病原性を確定した ARPKD の 1 例．第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

26. 金川温子, 沖田空, 西山敦史, 森貞直哉, 野津寛大, 豊嶋大作．GABRB3 変異を有する発達性てんかん性脳症の 1 例．第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

27. 森貞直哉．遺伝性腎疾患の診断と遺伝カウンセリング　第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

28. 森貞直哉,叶明娟,野津寛大,飯島一誠．神戸大学での CAKUT・嚢胞性腎疾患遺伝子解析の総括　第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

29. Rini Rossanti, Naoya Morisada, Ahmedz Widiasta, Yunia Sribudiani, Purboyo Solek, Irawati Irfani, Dedi Rachmadi1, Dany Hilmanto, Kandai Nozu, Kazumoto Iijima. Bardet-Biedl syndrome caused by a novel homozygous deletion in BBIP1 presenting with kidney failure in one sibling. Human Genetics Asia 2023, October 11-14, 2023, Tokyo

30. Naoya Morisada, Ming Juan Ye, Yu Tanaka, Eri Okada, Kazumoto Iijima, Kandai Nozu. The comprehensive genetic analyses of cystic kidney disease in Japan. Human Genetics Asia 2023, October 11-14, 2023, Tokyo

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

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

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】
指定難病であるネイルパテラ症候群／LMX1B関連腎症に関し、データベースを用いた実態調査は行われておらず、現在本邦のネイルパテラ症候群およびLMX1B関連腎症の病像、予後等の実態は不明な点が多い。
【研究方法】
指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースを用いてネイルパテラ症候群およびLMX1B関連腎症患者の情報を抽出し、各データを集計し解析して本疾患の実態を明らかにする。
【結果】
令和5年6月20日のワーキンググループにより新規課題として承諾され、令和6年1月18日に厚生労働大臣より難病等患者データの提供に関する承諾が通知された。
【考察】
今後データ取得を予定しており、データの特性を十分に踏まえて研究を行う予定である。
【結論】
指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースにおける本疾患のデータ提供体制が整備された。

A．研究目的

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

一方、ネイルパテラ症候群と同様の腎症を有するが爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わない例が少数報告されており、腎病理で特徴的な電子顕微鏡所見(糸球体基底膜の不規則な肥厚、虫食い像)を呈したり、LMX1B変異を有する症例が報告された。これまでに研究班は腎症をLMX1B関連腎症という一つの疾患概念として定義し(Harita Y et al. Pediatr Nephrol, 2017)、またネイルパテラ症候群およびLMX1B関連腎症の診断基準を作成した。

平成29年にこれらの疾患は指定難病として登録されたが、データベースを用いた実態調査は行われておらず、現在本邦のネイルパテラ症候群およびLMX1B関連腎症の病像、予後等の実態は不明な点が多い。

平成27年の難病法および改正児童福祉法の施行以降、指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースが構築されている。本研究は、厚生労働省が補助する研究の一環として、これらのデータベースの提供を受け、本邦のネイルパテラ症候群およびLMX1B関連腎症の実態を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースには指定難病患者に関する臨床調査個人票、及び小児慢性特定疾病児童に関する医療意見書が収集蓄積されている。このデータベースからネイルパテラ症候群およびLMX1B関連腎症患者の情報を抽出し、各データを集計し解析して本疾患の実態を明らかにする。

研究対象者はネイルパテラ症候群またはLMX1B関連腎症患者として難病登録されている、あるいは小児慢性特定疾病に登録されている患者である。介入は行わない。

情報は臨床調査個人票及び医療意見書の内容である。

（倫理面への配慮）

情報の提供手続きについては、指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドラインに規定されている。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得た。

本研究で用いるデータに含まれる患者は指定難病あるいは小児慢性特定疾病にかかる医療費助成の申請の際に研究利用に関する同意書により同意されている。

同意の撤回については厚生労働省のHP上で情報提供がなされており(https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_kenkyu.html)、同意撤回書を作成、厚生労働省に提出することが可能である。データ利用停止に当たり、同意撤回書の情報を利用してデータを特定した上で、厚生労働省から連絡をうけ該当データの研究等の利用を停止する。東京大学医学部附属病院小児科のHPにおいても手続きについて同意撤回に関する情報を掲載する。

C．研究結果

令和5年6月20日の第11回指定難病患者データおよび小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するワーキンググループにより新規課題として承諾

された。
　令和6年1月18日に厚生労働大臣より難病等患者データの提供に関する承諾が通知された。

D．考察
　情報提供の了諾手続きが完了し、今後実際のデータの提供が行われる見通しとなった。データの特性を十分に把握した上で、明らかにできることやその限界を念頭において研究を行う予定である。
　研究成果の公表時には最小集計単位を遵守する、等あらかじめ定められた規定に従い解析とその公表を行う。

E．結論
　指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースにおける本疾患のデータ提供体制が整備された。

G．研究発表
1．論文発表
　張田豊　巣状分節性糸球体硬化症/ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(FSGS/SRNS)　小児内科 p 1192-1196, 2023

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。）
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

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

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　講師
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，腎予後につき継続的な調査を行う．
【研究方法】
2023年3月に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2022年中の受診時状況調査を継続した．
【結果】
全国296施設からのべ589名（前年度調査は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．医療助成受給を受けている症例は，前年同様全体の50%弱であった．現時点で204名（34.6%）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13名（2.2%）であった．
【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る．一方で，症状および合併症によりQOLの悪化をきたす可能性があり，今後これらの症例のQOLの把握ならびに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，継続的に施設調査を行い，その実態・長期予後を明らかにする．

B．研究方法

<u>患者対象</u>

2022年中に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）．

<u>施設対象</u>

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．

<u>調査項目</u>

9疾患の患者それぞれ(①2021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．
①2021年度報告患者

１）現在の情報（2022年最終受診時点での情報）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，発見時日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年最終受診時点での情報）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2023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なっているので,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年度に新たに45名の新規患者（ギャロウェイ・モワト症候群：1名，エプスタイン症候群：0名，ロウ症候群：2名，ネフロン癆：9名，鰓耳腎症候群：6名，バーター症候群・ギッテルマン症候群：8名，ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症：4名，先天性ネフローゼ症候群：14名，乳児ネフローゼ症候群：1名）の情報を得て，2022年までに各施設を受診している上記9疾患として延べ589名の患者登録を得た．疾患毎の累計患者数は図-1を参照．

図-1 2022年度稀少疾患累計把握患者数

調査年度	ギャロウェイ・モワト	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	鰓耳腎	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
2018	10	17	61	90	45	78	24	-	-	325
2019	13	19	75	103	55	96	31	-	-	392
2020	13	20	82	112	60	106	31	41	22	487
2021	13	22	87	18	11	121	33	50	25	544
2022	**14 (+1)**	**22 (0)**	**89 (+2)**	**139 (+9)**	**69 (+6)**	**129 (+8)**	**37 (+4)**	**64 (+14)**	**26 (+1)**	**589 (+45)**

1．医療費助成受給状況

本年度調査対象424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-2のとおりであった．ただし，この中には他の疾病名で受給（例．ギャロウェイ・モワト症候群の患者が「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-2 疾患毎の医療費助成受給状況

	ギャロウェイ・モワト	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	鰓耳腎	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
2021	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**
2022	10	10	63	105	45	89	28	55	19	424
小児慢性	**4**	**3**	**22**	**47**	**12**	**39**	**2**	**41**	**12**	**182**
指定難病	**1**	**3**	**-**	**11**	**2**	**-**	**4**	**-**	**-**	**21**

2．腎予後

これまでの全症例589名の2022年末までの腎予後は，腎代替療法導入が204名（34.6%）であった（図-3）．

図-3 疾患毎の腎予後

	ギャロウェイ・モワト	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	鰓耳腎	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	9	13	73	38	42	104	34	8	7	328
腎代替療法中	5	6	3	97	20	**0**	2	55	16	204
透析中	2		2	15				15	2	36
腎移植後	2	1		63	16		2	28	9	121
腎移植後/再導入								1		1
確認中		3	13	4	7	25	1	1	3	57

また，腎代替療法導入年齢は先天性ネフローゼ症候群が最も若く，疾患の診断から腎代替療法導入までの期間は先天性ネフローゼ症候群，ネフロン癆，乳児ネフローゼ症候群で短かった（図-4）．

図-4a 疾患毎の初回腎代替療法導入年齢

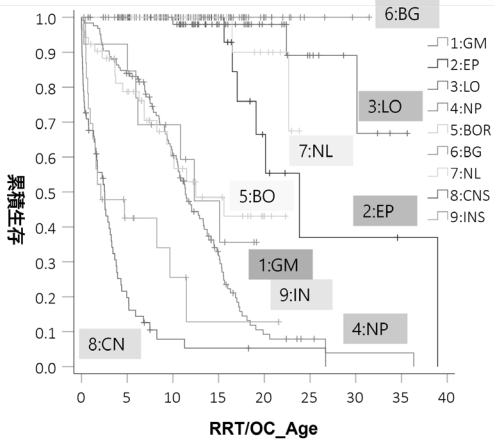
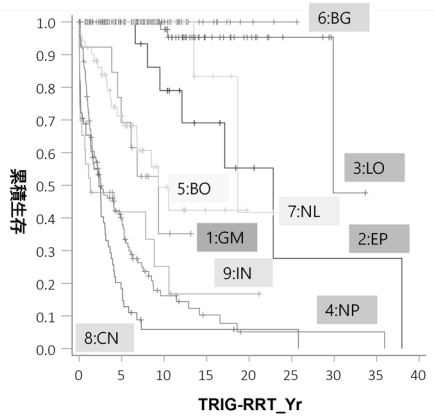


図-4b 疾患毎の診断から腎代替療法導入までの期間



3. 生命予後

同様にこれまでの全症例589名の2022年末までの生命予後は，死亡が13名（2.2%）であった（図-5）．

図-5 疾患毎の生命予後

	ギャロウェイ・モワト	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	鰓耳腎	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
生命予後										
生存	10	12	66	111	53	92	29	51	18	442
死亡	**3**	**1**	**2**	**1**				**5**	**1**	**13**
確認中	2	9	21	27	16	37	8	8	7	134

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．

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．

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，生命予後のみならずこれらの疾患を抱えた症例および家族の生活の質（QOL）を評価していくことが必要と考えられた．

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

1: 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. 2023 Feb 13;38(2):414-424. doi: 10.1093/ndt/gfac150.

2: 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.

3: 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.

4: 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.

5: 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. 2023 Apr;38(4):1267-1273. doi:10.1007/s00467-022-05720-0.

6: Nagano C, Hara S, Yoshikawa N, Takeda A, Gotoh Y, Hamada R, Matsuoka K, Yam

amoto 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. Kidney360. 2022 May 24;3(8):1384-1393. doi:10.34067/KID.0000812022.

7: Akamine K, Hamada R. Pachydermodactyly. Joint Bone Spine. 2023 Jul;90(4):105537. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105537.

8: De Mutiis C, Wenderfer SE, Basu B, Bagga A, Orjuela A, Sar T, Aggarwal A, Jain A, Yap HK, Teo S, Ito S, Ohnishi A, Iwata N, Kasapcopur O, Yildiz M, Laurent A, Mastrangelo A, Ogura M, Shima Y, Rianthavorn P, Silva CA, Trindade V, Gianviti A, Akinori M, Hamada R, Fujimura J, Minamikawa S, Kamiyoshi N, Kaito H, Ishimori S, Iannuzzella F, Tullus K. International cohort of 382 children with lupus nephritis - presentation, treatment and outcome at 24 months. Pediatr Nephrol. 2023 Nov;38(11):3699-3709. doi: 10.1007/s00467-023-06018-5.

9: Akamine K, Hamada R, Makidono A, Okita K, Saito O, Makimoto A, Matsuoka K. Autopsy-proven anaplastic large cell lymphoma mimicking TAFRO syndrome. Pediatr Int. 2023 Jan-Dec;65(1):e15561. doi: 10.1111/ped.15561.

10: Goto K, Imaizumi T, Hamada R, Ishikura K, Kosugi T, Narita I, Sugiyama H, Shimizu A, Yokoyama H, Sato H, Mauryama S. Renal pathology in adult and paediatric population of Japan: review of the Japan renal biopsy registry database from 2007 to 2017. J Nephrol. 2023 Nov;36(8):2257-2267. doi:10.1007/s40620-023-01687-9.

11: Okamoto S, Matsuyama T, Hamada R, Morikawa Y, Tomotsune M, Kaneko T, Abe K, Uchiyama A, Honda M. Reference values for urinary protein, albumin, beta 2-microglobulin, and the alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio in Japanese children. Clin Exp Nephrol. 2024 Jan;28(1):50-57. doi:10.1007/s10157-023-02392-4.

12: Shirai Y, Miura K, Hamada R, Ishikura K, Kunishima S, Hattori M. A nationwide survey of MYH9-related disease in Japan. Clin Exp Nephrol. 2024 Jan;28(1):40-49. doi: 10.1007/s10157-023-02404-3.

13: Mikami N, Sasaki K, Hashimoto N, Tsunematsu K, Hamada R. A case of tubulointerstitial nephritis mimicking acute focal bacterial nephritis. Lesson for the clinical nephrologist. J Nephrol. 2023 Oct 11. doi:10.1007/s40620-023-01738-1.

14: Okamoto S, Matsuyama T, Hamada R, Morikawa Y, Tomotsune M, Kaneko T, Abe K, Uchiyama A, Honda M. Correction to: Reference values for urinary protein, albumin, beta 2-microglobulin, and the alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio in Japanese children. Clin Exp Nephrol. 2024 Jan;28(1):58. doi:10.1007/s10157-023-02410-5.

15: Nozu K, Sako M, Tanaka S, Kano Y, Ohwada Y, Morohashi T, Hamada R, Ohtsuka Y, Oka M, Kamei K, Inaba A, Ito S, Sakai T, Kaito H, Shima Y, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Iijima K. Rituximab in combination with cyclosporine and steroid pulse therapy for childhood-onset multidrug-resistant nephrotic syndrome: a multicenter single-arm clinical trial (JSKDC11 trial). Clin Exp Nephrol. 2023 Nov 27. doi: 10.1007/s10157-023-02431-0.

16: Iio K, Mikami N, Harada R, Hamada R, Hagiwara Y, Hataya H, Sandhu A, Goldman RD. Treatment Delay of Febrile Urinary Tract Infections Among Infants With Respiratory Symptoms. Pediatr Infect Dis J. 2024 Apr 1;43(4):e121-e124. doi:10.1097/INF.0000000000004226.

17: Shimizu S, Saito H, Takahashi S, Morohashi T, Hamada R, Hataya H, Kondo Y, Morioka I. Fractional excretion of total protein in patients with nephrotic syndrome. Pediatr Int. 2024 Jan-Dec;66(1):e15722. doi: 10.1111/ped.15722.

18: Tamai N, Shinjoh M, Oikawa H, Hamada R, Morio T, Koinuma G, Takahashi T. Invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine Streptococcus pneumoniae serotype 24B in an immunocompetent child. Radiol Case Rep. 2024 Feb 3;19(4):1642-1645. doi: 10.1016/j.radcr.2024.01.048.

19: Banno Y, Ikemiyagi M, Hamada R, Nozu K, Matsuoka K, Kamimaki I. Nail-patella syndrome with nephropathy in a de novo LMX1B mutation: triangular lunula of the thumb and lack of finger creases as clues. Pediatr Nephrol. 2024 Mar 13. doi:10.1007/s00467-024-06344-2.

20:濱田 陸, 郭 義胤, 丸山 彰一, 石倉 健司. 【腎・泌尿器疾患-血尿から移植まで】ガイドラインの解説　ネフローゼ症候群　診断・治療・管理. 小児内科(0385-6305)55巻7号 Page1097-1106(2023.07)

21: 三上 直朗, 濱田 陸, 原田 涼子, 中崎 公隆, 佐々木 惠吾, 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症候群における嚥下障害. 日本小児腎不全学会雑誌(1341-5875)43巻 Page65-69(2023.08)

22: 濱田 陸, 幡谷 浩史. 【小児の治療方針】腎・尿路　慢性腎臓病,慢性腎不全. 小児科診療(0386-9806)86巻春増刊 Page696-700(2023.04)

23: 原田 涼子, 濱田 陸. 【エキスパートが教える小児の薬物治療】疾患別　G.腎・泌尿器・生殖器疾患　ネフローゼ症候群. 小児内科(0385-6

305)55巻増刊 Page654-659(2023.11)

2. 学会発表

1: 島田 浩太, 寺島 侑希, 加藤 智大, 飯田 雅博, 本田 奈々瀬, 三島 就子, 宇都宮 雅子, 永井 佳樹, 横川 直人, 濱田 陸, 赤峰 敬治, 幡谷 浩史, 杉井 章二. RA合併妊娠、移行期医療　東京都立小児総合医療センターから多摩総合医療センターリウマチ膠原病科への移行症例における移行後の自立度　22症例についての成人科担当医アンケート集計結果. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集67回 Page668(2023.03)

2: 横田 俊介, 亀井 宏一, 藤永 周一郎, 濱田 陸, 稲葉 彩, 伊藤 秀一. リツキシマブ療法を行った難治性SRNS症例における治療効果および長期予後の多施設検討. 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page107(2023.05)

3: 灘 大志, 亀井 宏一, 佐藤 舞, 稲葉 彩, 濱田 陸, 伊藤 秀一. 単回リツキシマブ療法後にミコフェノール酸モフェチルによる維持療法を行った小児難治性ネフローゼ症候群患者の長期予後と安全性.

4: 奥田 雄介, 濱崎 祐子, 杉本 圭相, 奥津 美夏, 濱田 陸, 金子 徹治, 石倉 健司. レニンアンジオテンシン阻害薬は小児保存期ネフロン癆患者の末期腎不全進行リスクである. 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page149(2023.05)

5: 佐々木 惠吾, 濱田 陸, 長岡 由修, 中崎 公隆, 清水 歩美, 白根 正一郎, 赤峰 敬治, 三上 直朗, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 本田 雅敬, 幡谷 浩史. 特発性ネフローゼ症候群における急性腎障害(AKI)の頻度と分類および発症時期の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page170(2023.05)

6: 清水 歩美, 三上 直朗, 濱田 陸, 中崎 公隆, 佐々木 惠吾, 白根 正一郎, 赤峰 敬治, 原田 涼子, 野田 英一郎, 本田 雅敬, 幡谷 浩史. 初発ネフローゼ症候群の治療中に併発したステロイド性緑内障に対し,アセタゾラミドの併用により尿路結石を形成した一例. 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page173(2023.05)

7: 亀井 宏一, 野津 寛大, 堀之内 智子, 西 健太朗, 藤田 直也, 櫻谷 浩志, 貝塚 裕史, 冨樫 勇人, 濱田 陸, 島 友子, 吉川 徳茂. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における腎組織と遺伝子異常の有無の関係(多施設共同研究). 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page198(2023.05)

8: 濱田 陸, 幡谷 浩史. これだけはやっておきたい、救急外来や当直中の腎疾患児への対応　どうする?小児腎疾患の巻　電解質異常. 日本小児救急医学会雑誌(1346-8162)22巻2号 Page201(2023.06)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

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コア施設として登録開始。
【研究方法】
①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への参加とレジストリの構築。②先行施設として患者登録の開始。
【結果】
①JP-SHINE study によるレジストリ構築した。
②当院の倫理審査を経てコア施設として患者登録を開始した。
【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。また、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の令和 5 年度改訂でオプトアウトの用件が「当該既存試料を用いなければ研究の実施が困難である場合」と変更され、学術研究機関以外の医療機関の倫理審査においても認可を得て患者登録が可能になったことは、今後の研究参加機関の拡大と症例収集に果たす意義は大きい。
【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、レジストリを構築した。当院の倫理審査を経てコア施設として患者登録を開始した。

（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「人を対象とする生命科学・医学系研究関する倫理指針」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レジストリを構築した。②当院の倫理審査の認可を受けコア施設として患者登録を開始した。

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。またオプトアウトの用件が「社会的に重要性の高い研究に当該既存試料・情報が利用される場合」から「当該既存試料を用いなければ研究の実施が困難である場合」へ変更され、学術研究機関以外の医療機関の倫理審査においても認可を得て患者登録が可能になったことは、今後の研究参加機関の拡大と症例収集に果たす意義は大きい。

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

濱田陸，郭義胤，丸山 彰一，石倉健司．ガイドラインの解説　ネフローゼ症候群　診断・治療・

管理.小児内科.55:1097-1106,2023.
郭義胤. そもそもなぜ働き方改革なのか. 福岡県小児科医報.61:4-7,2023.
Kurokawa M, Nishimura N, Nishiyama K, Matsuoka K, Nagano C, Kaku Y. WT1 exon 10 missense variant in a pediatric patient with focal segmental glomerulosclerosis with embryonal hyperplasia. Pediatr Nephrol. Jan 24.doi: 10.1007/s00467-024-06293-w, 2024.

2. 学会発表
Watanabe Y, Nakao S, Kaku Y. Age is not a risk factor for persistent hypogammaglobulinemia with rituximab treatment in young children. The 19th Korea-China-Japan Pediatric Nephrology Seminar, 2023.4.13, Seoul, Korea.
渡辺ゆか, 郭義胤, 中尾槙吾. 治療に難渋したC3腎症. 第2回九州沖縄小児腎懇話会, 2023.4.22. Web.
渡辺ゆか, 郭義胤, 中尾槙吾. 当院での難治性頻回再発型ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療後の長期予後, 第66回日本腎臓学会学術総会, 2023.6.11. 横浜
郭義胤, 渡辺ゆか, 中尾槙吾. 小児および若年成人におけるSGLT2阻害薬. 第58回日本小児腎臓病学会, 2023, 6.29-7.1. 大阪
渡辺ゆか, 郭義胤, 中尾槙吾. 若年小児では年齢はリツキシマブ治療後の遷延性低IgG血症の危険因子ではない.第58回日本小児腎臓病学会, 2023. 6.29-7.1. 大阪
中尾槙吾, 渡辺ゆか, 郭義胤. 皮下注射で免疫グロブリン補充を行ったフィンランド型先天性ネフローゼの1例. 第58回日本小児腎臓病学会, 2023. 6.29-7.1. 大阪
波多江健, 鷲尾真美, 西村真直, 檜山麻衣子,黒木理恵, 郭 義胤. CD19 の回復を指標としたミゾリビン併用によるリツキサン投与後のネフローゼ再 発抑止の効果. 第58回日本小児腎臓病学会, 2023.6.29-7.1. 大阪
塚田寛子, 中尾槙吾, 渡辺ゆか, 郭義胤,光安幸奈, 菊野里絵, 村岡衛, 鉄原健一. 適正なNa補正により後遺症なく治療し得た重症高Na血症の1例. 第44回日本小児体液研究会, 2023.9.9. Web
岩屋友香, 渡辺ゆか, 郭義胤. 肉眼的血尿と腎障害を主訴に来院した6歳女児. 第25回福岡小児腎疾患研究会, 2023.10.28. 福岡
岩屋友香, 渡辺ゆか, 郭義胤, 西山慶, 赤峰翔,秋武奈穂子, 此元竜雄, 鯉川弥須宏. 腹腔内癒着と再発性腹膜炎により腹膜透析継続が困難であった女児例. 第44回日本小児腎不全学会学術集会, 2023.11.30-12.1. 佐賀
鮫島澄仁, 渡辺ゆか, 中尾槙吾, 岩屋友香, 郭義胤. アデノウイルス腸炎による尿路結石に伴う腎後性腎不全の１例. 第44回日本小児腎不全学会学術集会, 2023.11.30-12.1. 佐賀
丸谷健太朗, 岩屋友香, 渡辺ゆか, 郭義胤, 原田頌隆, 村田憲治, 小野山さがの, 水野由美, 楠原浩一. 播種性単純ヘルペスウイルス感染症を発症した難治性ネフローゼ症候群. 第523回日本小児科学会福岡地方会, 2023.12.9. 福岡
郭義胤. 報告②腎臓部門 第48回福岡県医師会学校保健・学校医大会, 2023.12.26, 福岡
郭義胤. 学校における健康診断の課題について. 令和5年度都道府県医師会学校保健担当理事連絡協議会. 2024.1.17. 東京
郭義胤. 小児専門病院腎臓科から腎移植を依頼した症例の検討 年少児と年長児の比較. 第3回九州沖縄臨床腎研究会. 2024.3.2. 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3.その他
なし

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小児および成人ロウ症候群における腎機能の解析研究

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】
ロウ症候群において、成人期を含めた長期予後や腎機能低下に関連する因子は明らかにされていない。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を解析する。
【研究方法】
全国調査をもとに集積された 54 例のロウ症候群を対象に臨床像と遺伝子変異を解析した。推定糸球体濾過率（eGFR）の推移は LOESS 平滑化を用いて解析した。
【結果】
20 歳以上の 19 例中 16 例（84%）が慢性腎臓病（CKD）ステージ G4-5 を呈した。LOESS 平滑化では 10 歳以降で急速に eGFR が低下した。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、高カルシウム尿症、遺伝子変異の種類や部位と eGFR は有意な関連はみられなかった。
【考察】
成人を含めた長期フォローデータはロウ症候群の管理において重要な示唆を与える。小児領域の検討では遺伝子変異の種類や腎石灰化とeGFRに明らかな関連は示されていないが、本検討でも同様であった。
【結論】
ロウ症候群では 10 歳以降に急速に腎機能低下が進行し、20 歳以上では 84%が CKD ステージ G4-5 を呈した。腎石灰化や高カルシウム尿症と eGFR に有意な関連はなかった。

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。近年、小児期の腎機能の推移に関する報告がなされたが、成人期を含めた長期予後や腎機能低下に関連する因子は明らかにされていない。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を解析する。またその結果をもとに、診断基準の整備、指定難病への申請、診療ガイド作成を進める。

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「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査（H27-難治等(難)-一般-037）（研究代表者：三浦健一郎）」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例において臨床像と遺伝子変異を解析した。ロウ症候群の臨床診断は1）先天性白内障、2）中枢神経症状、3）Fanconi症候群（尿β_2ミクログロブリンの著増）の全てを満たすものとした。推定糸球体濾過率（eGFR）はSchwartz式のk値を26とした式（血清クレアチニンの単位はμmol/L）を用いた（Bockenhauer D, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008）。eGFRの推移はLOESS平滑化を用いて解析した。

（倫理面への配慮）
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）。

C．研究結果

eGFRと年齢は強い負の相関を認めた($r = -0.80$, $p<0.0001$，図1)。20歳以上の例では19例中16例（84%）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3例が腎代替療法を導入された（血液透析2例、腎移植1例）。各症例の経時的なeGFRをプロットしてLOESS平滑化を行ったところ、eGFRは10歳以降で急速に低下傾向となった（図2）。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した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、腎石灰化や高カルシウム尿症と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。

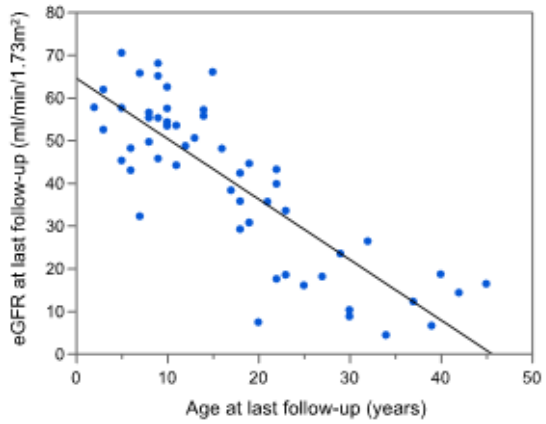


図 1 最終観察時の年齢と eGFR の関係

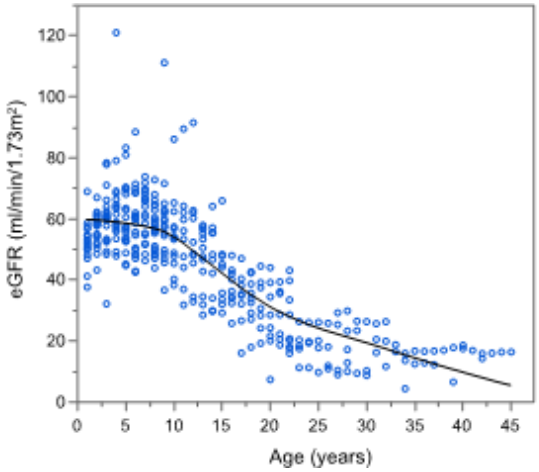


図 2　eGFR の経時的プロット図

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8割以上の症例がCKDステージG4-5に至り、30～40代で高率に末期腎不全に至る実態が示された。このことは成人後の長期フォローにおけるロウ症候群の管理において重要な示唆を与える。また、小児領域の検討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。

E．結論

ロウ症候群患者は10歳以降に急速に腎機能低下が進行し、20歳以上では84%がCKD G4-5を呈した。腎石灰化や高カルシウム尿症とeGFRに有意な関連はなかった。

G．研究発表

1．論文発表

1) Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, Ando T, Kanda S, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hotta K, Tanabe K, Takano T, Hattori M. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. Kidney Int 2024; 105: 608-617.
2) 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.
3) 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;27:454-464.
4) 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;27:473-479.
5) 安藤太郎、三浦健一郎、服部元史．腎外症状を伴う腎・尿路疾患 尿細管疾患．小児科診療 2023; 86: 165-169.
6) 安藤太郎、三浦健一郎、服部元史．Lowe 症候群．腎と透析 2023; 95（増刊号）：162-164.

2．学会発表

4. Miura K, Hattori M, Iwano M, Inoue E, Gotoh Y, Okamoto T, Nishiyama K, Hirano D, Nishimura K, Narita I. Depression and quality of life in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease. 58th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Nephrology, Osaka, July 1, 2023.

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

小児腎領域の難病の移行期医療体制の整備

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作成し，運用を行う．また，セミナー開催やホームページ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に参加し、連携確認を行った．また，学術集会にて北里大学病院の取り組みについて紹介した．
【考察】
今後は北里大学病院内の講演会にて，かながわ移行期医療支援センターの取り組みについて紹介する予定であり，相互理解を深めた連携の確立を目指していく必要がある．
【結論】
多職種で支援するシステムを構築し、患者および保護者への介入を行った．小児科・腎臓内科との合同カンファレンスを通して，介入数の拡大に努める事が出来た．かながわ移行期医療支援センターとの連携を深めて，神奈川県全体でのシームレスな体制確立を目指す．

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に参加し，連携確認を行った．また，日本腎臓病学会東部学術集会，第36回日本小児PD・HD 研究会にて事例を紹介し，北里大学病院の取り組みについて紹介した．

D．考察

今後は北里大学病院内の講演会にて，かながわ移行期医療支援センターの取り組みについて紹介する予定であり，相互理解を深めた連携の確立を目指していく必要がある．

E．結論

多職種で支援するシステムを構築し，患者および保護者への介入を行った．小児科・腎臓内科との合同カンファレンスを通して，介入数の拡大に努める事が出来た．かながわ移行期医療支援センターとの連携を深めて，神奈川県全体でのシームレスな体制確立を目指す．

G．研究発表
1.　論文発表
Yukihiro Wada , Mariko Kamata , Ryoma Miyasaka , Tetsuya Abe , Sayumi Kawamura , Kazuhiro Takeuchi , Togo Aoyama , Takashi Oda , Yasuo Takeuchi ：Clinico-Pathogenic Similarities and Differences between Infection-Related Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. Int J Mol Sci, 24(9) 8432, May 2023
阿部 哲也(北里大学 医学部腎臓内科学), 青山 東五, 川村 沙由美, 櫻林 俊, 宮坂 竜馬, 山崎 拓也, 松田 友香理, 佐野 景子, 鎌田 真理子, 和田 幸寛, 内藤 正吉, 石井 大輔, 竹内 康雄：血液透析に伴う緑内障発作を腹膜透析と線維柱帯切除によりコントロールできた 1 例(原著論文)；日本透析医学会雑誌(1340-3451)56 巻 11 号 Page443-447(2023.11)
阿部 哲也(北里大学病院 腎臓内科), 青山 東五, 森岡 優子, 吉田 朋子, 井村 夕姫, 野口 文乃, 北島 和樹, 石井 大輔, 吉田 一成, 竹内 康雄：腎移植後の蛋白摂取量が腎移植 1 年後の eGFR に与える影響；移植(0578-7947)58 巻総会臨時 Page257(2023.09)
竹内 和博(北里大学 医学部腎臓内科学), 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(原著論文)；日本透析医学会雑誌(1340-3451)56巻1号 Page11-17(2023.01)

2.　学会発表
昆伸也,大塚香,菊永佳織,奥田雄介,阿部哲也,竹内康雄,石倉健司：北里大学病院における移行期医療の取り組みについて；第53回日本腎臓学会東部学術集会（2023.9　仙台）
昆伸也,大塚香,菊永佳織,奥田雄介,阿部哲也,竹内康雄,石倉健司：成人移行期支援過程において腎代替療法選択を迫られた1症例；第36回日本小児PD・HD研究会（2023.12　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

研究分担者　土田　聡子　秋田赤十字病院　第二小児科　部長

【研究目的】
①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。②各地域での難病診療における病院間や医療機関−自治体の連携体制の構築。
【研究方法】①各地域でのテーマと設定しセミナーを定期開催し、アンケートにより実地医家のニーズと小児腎難病についての知識の浸透度・学習効果を調査する。②地域での小児腎領域の難病診療の実際を調査する。
【結果】①小児腎難病・希少疾患の発見や診断のための知識の広い普及を目的にセミナーを開催した。ガイドラインや稀少・難治性腎疾患に関して認知度や理解度が把握された。②各地の小児腎臓病に携わる若手医師にセミナーを主体的に開催できるようサポートを行い、地域の小児腎臓病診療システムを提示や小児腎難病や稀少疾患の選択と重点をおいた講演やディスカッションを行った。
【考察】地域の小児腎臓医にセミナー準備から携わって頂くことで、地域の小児腎臓病診療システムにおけるリーダーシップや幅広い知識の普及に役立ったと考えられる。また、小児腎難病・稀少疾患にフォーカスした講演や新しいガイドラインを取り上げ、参加した腎臓専門医のみならず小児科医、専攻医、研修医に広く理解が得られ、日常診療の中での鑑別や疾患検出の端緒となりうると思われた。また、事前事後アンケートでの内容への満足度は高く、今後対面でのセミナー開催となることからさらに第一人者との直接的なディスカッションが可能となることが予想された。

A.研究目的

小児稀少難治性腎疾患のよりよい医療のためには、診断→治療→成育支援の医療体制の充実と、各段階の医療的関わりを発展させ、予後や年齢および病期によるニーズを反映するシステムを整備する必要がある。イ.「検出・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および診断基準や診断技術の普及、定着、全国の実態調査や研究結果のフィードバック、ロ.「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、適応薬剤の拡大疾患をもちながら成長する患児の多職種によるサポート、ハ.「全人的/統合的サポートを含む患者支援」については、各個のニーズに沿ったケアの充実（自立支援、トランジション・長期フォローアップシステムの構築、患者会活性化のためのバックアップ・行政との連携）が必要となる。そのためには、一般診療医や若手医師への啓発、継続的な知識と診療技術の底上げのための機会を増やすことや、疾患による合併症や予後の違い、地域の実情にあわせたニーズを把握しフィードバックを行なうこと、自治体と医療機関間に緊密な連携体制を構築することが重要である。

B.研究方法

①各地持ち回り式としたセミナーを定期開催し、小児腎疾患専門医の少ない地域においても直接的な学習機会を設け、事前事後アンケートを行なう。②地域における、検尿／健診方式・専門施設・移行医療の状況・自治体による支援システムなどを把握し、連携した体制を構築する。

C.研究結果

小児腎臓病セミナーを倉敷、名古屋において COVID-19 流行収束に伴い、現地にて開催した。卒後 15 年未満の参加者は 16%、非腎臓病専門医が 33-50%と WEB よりもやや高い値となった。セミナーの難易度やプログラム構成は、参加者の 97-100%から「良い」以上の評価を得た。「小児腎臓病セミナー2023 in 倉敷」では、エプスタイン症候群とアルポート症候群,「小児腎臓病セミナー2024 in 愛知」では CAKUT(Potter 症候群)を稀少難病として取り上げた。疾患名として認識されているも、診療に携わったことがないが 8 割以上であった。セミナー構成については難易度の適正さ、理解の深達度は 97%であった。

「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」と「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」「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」については、7割以上が知っていて活用されている、と回答された。

D.考察

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については、認知度・利用率とも高く維持されていた。「アルポート症候群診療ガイドライン 2017」は、認知度は高いものの実際の使用は6割以下で、希少疾患では実際の診療にあたっている医師が限定されていることを反映していると考えられる。遺伝子検査を含む新しい診断方法や治療について、ガイドラインに加え、継続的に反復して知識を刷新する機会が望まれており、当研究におけるセミナーやホームページによる情報共有がニーズに合致すると考えられ、継続性について検討が必要と思われる。

地域の小児腎疾患診療については、学校検尿や地域の教育委員会や医師会との協力状況により、小児腎疾患の検出から診断へのシステム構築がなされていた。学校検尿が行われる義務年限以降の成人期のCKD予防にどのように繋いでいくかが課題となる。ガイドラインを共有することにより、小児科と内科の治療法の違いをお互いに把握できるとの意見もあり、小児科／内科双方の作成メンバーの講義が有用であったと評価された。「エビデンスに基づくCKDガイドライン2023」については、発刊後半年の時点でのセミナーアンケートでは認知度100％で6割が活用しているとの回答であり、ガイドラインがどのように一般化され活用されるかも今後注視したい。

また、小児腎臓病診療についての問題点として、小児科での腎合併症と他臓器疾病をもつ症候群では、臓器別となっている成人科への移行が主科の問題などで難しい、という意見がある。開催地域によらずセミナー参加者から、多く挙げられており、依然として解決が求められる点であろう。移行医療や腎を含む多臓器障害や発達遅滞を伴う患者においても、将来にわたって安心して暮らしをおくる実際的な支援を行えるよう、各県の難病診療拠点病院やコーディネーターへの啓発を継続して行う必要があり、課題として今後も取り組むべき点と考えられる。

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。地域の小児腎臓医を主幹としたセミナー開催により、継続的に最新で確実な情報を共有できるようにすべきである。

COVID-19流行の収束により、現地開催対面式でのセミナーとなり、各施設の情報交換やディスカッションが活発となった。研修医や若手医師、とくに小児科医の少ない地方において、参加や発表など学習の機会の維持に配慮を行なっていく。

E.結論

小児腎疾患診療における地域格差や少子化の影響のない診断・診療のレベルアップや腎難病希少疾患患者のサポート体制構築、CKDへの小児から成人までの持続した予防システムを普遍化するため、継続して各地域での学習の機会を提供する。

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

土田聡子,鳴海美里,田村啓成,野口篤子,高橋勉.
末期腎不全状態で発見された原発性高シュウ酸尿長の乳児への初期対応，第44回日本アフェレシス学会.2023年10月21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

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，地域連携，普及・啓発，常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及

研究分担者　長岡　由修　札幌医科大学　医学部小児科講座　助教

研究要旨
【研究目的】
常染色体顕性尿細管間質性腎疾患（ADTKD）は、尿異常に乏しく、きわめて緩徐に進行する遺伝性腎疾患である。成人期に末期腎不全に至るため、小児期に発見されることは稀である。小児の疫学は明らかになっておらず、本邦小児の実態調査と疾患普及啓発を行い、診断の手引きを作成することを目的とした。
【研究方法】
遺伝子診断で確定されている国内症例について全国調査を行い、その実態を把握し、小児の診断基準について検討する。疾患啓発活動を定期的に行い、診断の手引きを作成する。
【結果】
施設調査は回収中のため、近日、結果解析予定である。
【考察】
ADTKDは、UMOD、MUC1、REN、SEC61A1、DNAJB11、HNF1Bの6タイプがあり、このうち小児期に症状が出現するものはREN、SEC61A1、HNF1Bである。小児期発症は極めて稀であり、症例集積が重要である。世界的にKDIGOの診断基準（2015）があるが、本邦小児例にも外挿可能か検討する必要がある。
【結論】
ADTKD実態調査のための施設調査を行った。現在回収中のため、結果を踏まえて本邦小児の診断手引き作成の一助としたい。

A．研究目的

常染色体顕性尿細管間質性腎疾患（ADTKD）は、緩徐な腎機能低下、乏しい尿検査異常、腎嚢胞、尿細管間質の線維化、40～70代で末期腎不全、という特徴を持つ遺伝性腎疾患である。

本邦における頻度は不明で、世界的にも小児の頻度は明らかにされていない。成人を含む遺伝性腎疾患患者を対象としたイギリスの研究によると、有病率は人口100万人あたり16人とされている（BMC Nephrol 2018）。

また、ネフロン癆や先天性腎尿路異常を疑って行った遺伝子解析で偶然ADTKDと診断されることもあり、小児科医に向けた正しい疾患普及啓発が必要である。

そこで、全国診療体制の確立を目的とした本研究班が主体となって実態調査を行い、疾患の普及啓発活動を同時に進め、本邦の現状に即した診断の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

遺伝子診断で確定されている国内症例について全国調査を行い、その実態を把握し、小児の診断基準について検討する。初年度は施設調査として概数把握を行い、症例調査の足掛かりとする（過去10年間、診断時18歳未満）。

小児腎臓病セミナーにおける疾患啓発活動を定期的に行い、最終的に診断の手引きを作成する。

（倫理面への配慮）
きわめて希少な疾患のため、擬似匿名化に加え、データへのアクセス制御を厳格に行うことで、倫理面に配慮する。
今年度は概数把握の調査であるため、研究代表者が所属する北里大学医学部・病院倫理委員長により倫理審査は要さないと判断された。

C．研究結果

施設調査は回収中のため、近日、結果解析予定である。

D．考察

ADTKDは、かつて、髄質嚢胞性腎疾患（*MCKD*）や家族性若年性高尿酸血症性腎症（*FJHN*）と呼称されていたが、2000年代以降に責任遺伝子が明らかとなり、ADTKDとして疾患群が整理され、近年注目が集まっている。

代表的なものは、*UMOD*、*MUC1*、*REN*、*SEC61A1*、*DNAJB11*、*HNF1B*の6タイプで、このうち小児期に症状が出現するものはREN、SEC61A1、HNF1Bである。小児期発症は極めて稀であることから、症例集積が重要であり、令和3年11月1日、小児慢性特定疾病に追加された。

2015年にKDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）から提案された診断基準は、臨床的特徴と腎病理所見を満たし、家族歴を有することが前提とされている。あるいは、責任遺伝子の確定が求められていた。一般的には成人期に末期腎不全に進行する疾患とされているため、小児期の遺伝子診断は慎重を期す必要がある。したがって、本邦の実態を把握した上で、現行のKDIGO診断基準をそのまま外挿可能なのか、検討する必要がある。

《参考》KDIGO診断基準

ADTKD疑い

・臨床的特徴[1]を満たすCKDの家族歴。
・家族歴がない場合、以下のいずれかが合致。
　腎病理所見[2]、HNF1B変異の腎外症状、
　若年発症の高尿酸血症ないし痛風

ADTKD確定

・臨床的特徴[1]と腎病理所見[2]を満たすCKDの家族歴。
　または
・責任遺伝子のいずれかに変異を有する。

1. 臨床的特徴
　常染色体顕性遺伝
　進行性の腎機能障害
　尿所見が乏しい
　病初期に重度高血圧なし
　尿細管間質性腎炎を来す薬剤曝露なし
　腎サイズ小～正、小児期の夜尿
2. 病理所見
　間質線維化
　尿細管萎縮
　尿細管基底膜の肥厚や層状化
　尿細管拡張（微小嚢胞）
　蛍光抗体で補体やグロブリン陰性

Ｅ．結論

ADTKD実態調査のための施設調査を行った。現在回収中のため、結果を踏まえて本邦小児の診断手引き作成の一助としたい。

Ｇ．研究発表

1. 論文発表

(1) 長岡由修, 富井祐治. 【小児の治療指針】腎・尿路. 急性腎炎症候群. 小児科診療. 2023; 86増: 704-707.

2. 学会発表

(1) 長岡由修, 西川昂佑, 山本大, 飯塚裕典, 富井祐治, 小川弥生, 津川毅. 扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法が奏功したPR3-ANCA陽性難治性紫斑病性腎炎の1例. 第58回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2022.6.29-7.1.
(2) 佐々木惠吾, 濱田陸, 長岡由修, 中崎公隆, 清水歩美, 白根正一郎, 赤峰敬治, 三上直明, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 特発性ネフローゼ症候群における急性腎障害の頻度と分類および発症時期の検討. 第58回日本小児腎臓病学会学術集会, 高槻, 2022.6.29-7.1.
(3) 富井祐治, 星野陽子, 重冨浩子, 酒井渉, 上原央久, 森貞直哉, 野津寛大, 飯塚裕典, 長岡由修, 津川毅. 尿路感染症による敗血症性ショックをきたし腎内逆流を伴う膀胱尿管逆流症を認めたHDR症候群の1例. 第44回日本小児腎不全学会学術集会, 佐賀, 2023.11.30-12.1.

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3.その他
該当なし。

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性腎尿路異常（CAKUT）の診断基準の改定と CAKUT および小児慢性腎臓病の全国調査体制の構築，小児特発性ネフローゼ症候群の医療水準の向上

研究分担者　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
① 先天性低・異形成腎の診断基準の再考と指定難病取得
【研究目的】
先天性低・異形成腎は両側性に発症した場合は腎機能障害が必発であり，小児慢性腎臓病の原因の約 60%を占める．小児期発症で，のちに末期腎不全に移行して腎代替療法を要することが多く，長期の療養が必要となる．現在小児慢性特定疾病の対象となっており，小児期は医療費補助を受けることができるが，成人以降は補助の対象になっておらず，指定難病の対象疾患となることで患者の医療費補助を目的とする．
【研究方法】
先天性低・異形成腎の概要および要件の判定に必要な事項の記載，診断基準および重症度分類の策定，対象となる患者の割合の算出を行う．
【結果】
先天性低・異形成腎に対する診断基準および重症度分類を策定し個票および指定難病チェックリストを申請した．
【考察】
診断基準に遺伝学的検査を加え，明確に診断できるように変更を加えた．対象となる遺伝子に関しては，明確に関連のある遺伝子を加えることとし，他の疾患で含まれているものがあればそちらを優先することとした．
【結論】
前回申請時と比較し診断基準に遺伝学的検査が加わったことにより，客観的な診断基準が確立し指定難病の定義に則した内容変更が行われた．

② 「腎疾患の移行期医療支援ガイド―先天性腎尿路異常（CAKUT）」の作成・発行
【研究目的】
小児慢性疾患において移行期医療は必ず直面する課題であり，様々な疾患においてその疾患特性に沿った移行期医療が提唱されている．小児慢性腎疾患領域においては，過去 IgA 腎症・微小変化型ネフローゼ症候群ならびに末期腎不全に対して移行期医療支援ガイドが作成されている．先天性腎尿路異常（CAKUT）は移行期慢性腎臓病の原因疾患として 3 番目に多い疾患であり，移行期医療支援ガイド作成が急務と考えられ作成することに至った．
【研究方法】
「難治性腎障害に関する調査研究」班のワーキンググループの一つである「Transition-WG」主導のもと作成分担を決め原稿作成を開始した．
【結果】
複数回のグループ会議を経て，ガイドに記載する内容（移行調査（転科の有無、紹介先診療科、学歴、就職、腎機能、知的障害、医療的ケア、移行スタッフ、移行支援ツール）を含む）を決定した．
【考察】
成人移行の必要性ならびに本書の目的と対象が明確化されることが決定しており，実臨床に則した移行期医療支援ガイドが作成される予定である．
【結論】
今年度にて骨子は完成しており，来年度を利用して内容を作成し完成予定である．

A．研究目的

① 先天性低・異形成腎の診断基準の再考と指定難病取得

先天性低・異形成腎は両側性に発症した場合は腎機能障害が必発であり，小児慢性腎臓病の原因の約 60%を占める．小児期発症で，のちに末期腎不全に移行して腎代替療法を要することが多く，長期の加療が必要となる．現在小児慢性特定疾病の対象となっており，小児期は医療費補助を受けることができるが，成人以降は補助の対象になっておらず，指定難病の対象疾患となることで患者の医療費補助を目的とする．

② 「腎疾患の移行期医療支援ガイド―先天性腎尿路異常（CAKUT）」の作成・発行

小児慢性疾患において移行期医療は必ず直面する課題であり，様々な疾患においてその疾患特性に沿った移行期医療が提唱されている．小児慢性腎疾患領域においては，過去 IgA 腎症・微小変化型ネフローゼ症候群ならびに末期腎不全に対して移行期医療支援ガイドが作成されている．先天性腎尿路異常（CAKUT）は移行期慢性腎臓病の原因疾患として 3 番目に多い疾患であり，移行期医療支援ガイド作成が急務と考えられ作成することに至った．

B．研究方法

① 先天性低・異形成腎の診断基準の再考と指定難病取得

先天性低・異形成腎の概要および要件の判定に必要な事項の記載，診断基準および重症度分類の策定，対象となる患者の割合の算出を行う．

② 「腎疾患の移行期医療支援ガイド―先天性腎尿路異常（CAKUT）」の作成・発行

「難治性腎障害に関する調査研究」班のワーキンググループの一つである「Transition-WG」主導のもと作成分担を決め原稿作成を開始した．

C．研究結果

① 先天性低・異形成腎の診断基準の再考と指定難病取得

先天性低・異形成腎に対する診断基準および重症度分類を策定し個票および指定難病チェックリストを申請した．

【診断基準】

A．症状・臨床所見

1．多尿

2．夜尿または昼間尿失禁

3．低身長（<-2SD）

B．検査所見

1． 腎画像検査

皮髄境界不明瞭

腎実質輝度亢進

嚢胞性病変

腎長径が両腎ともに以下の大きさ未満のもの

- 19歳以上：8.5 cm
（澤村ら，日泌尿会誌 1985; 76; 189-196）
- 19歳未満： ［身長（m）×5 + 2］ ×0.85 cm
（Fujita N, et al. Clin Exp Nephrol 2022; 26: 266-271.）

2． 腎病理所見

腎葉の数が少なく，ネフロンの分布が疎で肥大した糸球体・尿細管を認める寡巨大糸球体症

primitive ductを取り巻く同心円状の線維化

軟骨や平滑筋の存在

C．遺伝学的検査

PAX2，HNF1B，SALL1，EYA1，GREB1L，PBX1，RET の病原性変異

D．その他

E．鑑別診断

常染色体優性（顕性）多発性嚢胞腎，常染色体劣性（潜性）多発性嚢胞腎，常染色体優性（顕性）遺伝性尿細管間質性腎疾患，ネフロン癆，

以下に代表される疾患に伴う二次性の腎萎縮（原発性糸球体腎炎，尿細管間質性腎炎，薬剤性腎障害，腎硬化症，悪性腫瘍・前立腺肥大症などによる尿路閉塞など）

鰓耳腎症候群

（参考）鰓耳腎症候群との鑑別で必要であれば遺伝子検査を検討

② 「腎疾患の移行期医療支援ガイド―先天性腎尿路異常（CAKUT）」の作成・発行

複数回のグループ会議を経て，ガイドに記載する内容を決定した．内容としては，移行調査（転科の有無，紹介先診療科，学歴，就職，腎機能，知的障害，医療的ケア，移行スタッフ，移行支援ツール）を含むこととした．移行調査は「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理および新たな対策の提言に資するエビデンス構築」（柏原班）主導でおこなわれており，そちらと連携し掲載することとした．

D．考察

① 先天性低・異形成腎の診断基準の再考と指定難病取得

診断基準に遺伝学的検査を加え，明確に診断できるように変更を加えた．対象となる遺伝子に関しては，明確に関連のある遺伝子を加えることとした．*PTEN, ZIC3, KMT2D, KDM6A, EYA1, SIX5, NSD1, JAG1, NOTCH2, CREBBP, EP300, CHD7* の病原性変異も低・異形成腎の原因となり

得るが, PTEN, ZIC3 は VATER 症候群の, KMT2D, KDM6A は歌舞伎症候群の，EYA1，SIX5 は鰓耳腎症候の NSD1 はソトス症候群の，JAG1，NOTCH2 はアラジール症候群の CREBBP, EP300 はルビンシュタイン・テイビ症候群の， CHD7 はチャージ症候群の疾患遺伝子であり, 先天性低・異形成腎の診断基準からは除外した.

② 「腎疾患の移行期医療支援ガイド―先天性腎尿路異常（CAKUT）」の作成・発行
成人移行の必要性ならびに本書の目的と対象が明確化されることが決定しており，実臨床に則した移行期医療支援ガイドが作成される予定である.

E．結論

① 先天性低・異形成腎の診断基準の再考と指定難病取得
前回申請時と比較し診断基準に遺伝学的検査が加わったことにより，客観的な診断基準が確立し指定難病の定義に則した内容変更が行われた.

② 「腎疾患の移行期医療支援ガイド―先天性腎尿路異常（CAKUT）」の作成・発行
今年度にて骨子は完成しており，来年度を利用して内容を作成し完成予定である.

G．研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

原田涼子, 濱田陸, 幡谷浩史. CPD 「先天性腎尿路異常（CAKUT）を診る 「今後の課題と展望」. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集会. 大阪, 2023 年 7 月 1 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

ギャロウェイ・モワト症候群の遺伝子検査も含む全国調査体制の構築

研究分担者 佐藤 舞　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 医長
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 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】
ギャロウェイ・モワト症候群（Galloway Mowat 症候群；以下 GAMOS）は，腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（てんかん，精神運動発達遅滞）を 2 主徴とし，顔面・四肢奇形を合併する指定難病である．近年，GAMOS は臨床症状および病理組織学的に多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきており，GAMOS 類似の疾患も報告され，鑑別が困難な例も散見されている．常染色体潜性の遺伝形式が推測されているが，いまだ原因となる確定的な染色体異常や遺伝子変異は見つかっていない．
【研究方法】
GAMOS の原因遺伝子について過去の文献を検索し，今後原因遺伝子解明のためにどのような方法が望まれるか検討した．
【結果】
2014 年に Colin らが *WDR73* 遺伝子変異を報告して以来，*WDR4*, *NUP107*, *NUP133*, KEOPS complex（kinase, endopeptidase and other proteins of small size）の遺伝子変異が GAMOS の原因遺伝子として報告されていた．*WDR73* 変異を同定された患者における GAMOS の診断基準を満たす患者は 2 割程度と少なく，KEOPS complex 変異を有する患者で GAMOS の診断基準を満たす患者は半数程度，また，*WDR4*, *NUP107*, *NUP133* については，GAMOS の原因としての報告は 1 報告のみとなっていた．GAMOS として遺伝子解析を行い，既知の遺伝子異常が同定できない患者も多くいた．
【考察】
臨床症状の異質性から，GAMOS と診断された患者の中で，遺伝的に異質な症候群が集まったものである可能性が考えられた．
【結論】
GAMOS の病態を明らかにするには，全ゲノムや RNA シークエンス解析による網羅的疾患遺伝子探索が必要である．

A．研究目的

ギャロウェイ・モワト症候群（Galloway Mowat 症候群；以下 GAMOS）は，腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（てんかん，精神運動発達遅滞）を 2 主徴とし，顔面・四肢奇形を合併する指定難病である．1968 年に Galloway と Mowat がネフローゼ症候群，小頭症，食道裂孔ヘルニアの 3 主徴を伴った同胞例を報告し，以降 100 数例の GAMOS が報告がされている．近年，GAMOS は臨床症状および病理組織学的に多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきており，GAMOS 類似の疾患も報告され，鑑別が困難な例も散見される．

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

B．研究方法

ギャロウェイ・モワト症候群の原因遺伝子の文献検討をおこなった．

C．研究結果

2014 年に Colin らが *WDR73* 遺伝子変異を報告して以来，*WDR4*, *NUP107*, *NUP133* 遺伝子変異が GAMOS の原因遺伝子として報告されている．近年，Braun らが *LAGE3*, *OSGEP*, *TP53RK*, *TPRKB* の 4 つのサブユニットから構成される KEOPS complex（kinase, endopeptidase and other proteins of small size）の遺伝子変異を GAMOS の原因遺伝子として報告している．

WDR73 変異を同定された患者における

GAMOSの診断基準を満たす患者は2割程度と少なく，KEOPS complex 変異を有する患者でGAMOSの診断基準を満たす患者は半数程度，また，*WDR4*，*NUP107*，*NUP133* については，GAMOSの原因としての報告は1報告のみとなっていた．GAMOSとして遺伝子解析を行い，既知の遺伝子異常が同定できない患者も多くいた．

現在遺伝子変異が報告されている GAMOS の症例報告のうち，複数の報告がある *WDR73* 遺伝子変異とKEOPS complexの遺伝子変異について報告されている臨床的特徴をまとめた．*WDR73* 遺伝子変異では周産期の異常は報告されていないが，KEOPS complex では多くの症例で子宮内発育遅延（IUGR）を認めていた．また，*WDR73* 遺伝子変異ではネフローゼの発症は平均5歳で末期腎不全への進行は緩やかなのに対して，KEOPS complex の遺伝子変異では出生後早期にネフローゼ症候群を発症し，早期に末期腎不全に至っていた．*WDR73* 遺伝子変異では出生後に進行する小頭症がみられるのに対して，KEOPS complexの遺伝子変異では出生時から小頭症がみられ，*WDR73* 変異では小脳低形成が多いのに対し，KEOPS complex の遺伝子変異では脳回形成異常を多く認めていた．また，*WDR73* 変異では耳介の異常は報告されていないが，KEOPS complexの遺伝子変異では耳介の形成が多く見られていた．

腎症と中枢神経障害について，軽度蛋白尿からネフローゼ状態，出生後早期に見られるものから，年長になって見られるもの，出生時からの小頭症から後天的にみられる小頭症，大脳萎縮や小脳萎縮，脳回形成異常などが報告されていた．また，外表奇形においても，耳介の異常や四肢の異常が特徴的な症例と，そのような異常はない症例もあった．

D．考察

臨床症状の異質性から，GAMOS が遺伝的に異質な症候群が集まったものである可能性がある．GAMOS 患者では GAMOS として遺伝子解析を行い，既知の遺伝子異常が同定できない患者も多い．

本邦のGAMOS患者に対する先行研究では*WDR73*変異は1例のみ，KEOPS complex変異も1家系のみとなっていた．このため，GAMOSの病態を明らかにするには，既報告の遺伝子のパネル解析では困難と考えられ，全ゲノムやRNAシークエンス解析による網羅的疾患遺伝子探索が必要である．

E．結論

GAMOSの病態を明らかにするには，全ゲノムやRNAシークエンス解析による網羅的疾患遺伝子探索が必要である．今回，遺伝子検索を行う体制を整えており，今後本邦におけるGAMOS患者，疑い患者における検索を進めていく予定である．

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表
   なし
2. 学会発表
   なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし

3.その他
   なし

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ネフロン癆，慢性間質性腎炎の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及

研究分担者　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。また、慢性尿細管間質性腎炎の診療実態を把握し、診療指針の確立を目指す。
【研究方法】
ネフロン癆においては疾患普及啓発のため学会発表や論文を通して診断を含めた疾患の解説を行う。全国調査結果をもとに、継続的に疫学情報を提供する。慢性尿細管間質性腎炎においては全国調査を実施して本邦の患者実態を把握する。
【結果】
ネフロン癆では、幅広く周知を行うために商業誌で総説論文を公表した。保存期腎不全患者で得られた新たな知見を学会で公表した。慢性尿細管間質性腎炎では診療実態把握のための調査内容を策定し、全国の診療機関に協力を依頼した。
【考察】
ネフロン癆では診断基準と疾患そのものの啓発を継続する必要がある。また疫学情報の収集、発信も早期発見、診断制度の向上に大きな役割を果たす。慢性尿細管間質性腎炎では今回の診療実態調査結果を受けて、患者個別の情報収集へと今後つなげていきたい。
【結論】
ネフロン癆の疾患普及啓発と、新たな疫学情報を提供した。慢性尿細管間質性腎炎の診療実態把握のため全国調査を行った。

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。前身の研究班で指定難病診断基準を策定したため、本研究班では早期発見、診断精度の向上を目標として、疾患普及啓発を行う。また、小児、成人を包括的に研究、診療できる体制を構築する。

慢性尿細管間質性腎炎は様々な原因によって起こり、診断や治療の方針が確立していない。本邦における診療実態を把握し、診療指針の確立を目指す。

B．研究方法

ネフロン癆においては疾患普及啓発のため学会発表や総説論文を通して診断を含めた疾患の解説を行う。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、継続的に疫学情報を提供する。

慢性尿細管間質性腎炎においては全国調査を実施して本邦の患者実態を把握する。

（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

ネフロン癆では、幅広く周知を行うために商業誌で総説論文を公表し、疾患メカニズム、診断、疫学情報など包括的に解説した。保存期腎不全患者の解析結果から、レニンアンジオテンシン阻害薬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、この結果を学会で公表した。

慢性尿細管間質性腎炎では診療実態把握のための調査内容を策定し、全国の診療機関に向けて発送した。

D．考察

ネフロン癆では指定難病の診断基準が設定されたが、実際の診療、診断にどのくらい即しているかは検証が必要である。その一歩として診断基準と疾患そのものの啓発を継続する必要がある。また疫学情報の収集、発信も大きな役割を果たす。

慢性尿細管間質性腎炎では診療指針確立のための第一歩として診療実態の把握は極めて重要と考える。今回の診療実態調査結果を受けて、患者個別の情報収集へと今後つなげていきたい。

E．結論

ネフロン癆の疾患普及啓発と、新たな疫学情報を提供した。慢性尿細管間質性腎炎の診療実態把握のため全国調査を行った。診断基準の検証や診療指針の確立に向けて継続していく。

G．研究発表

1．論文発表

1. Ishikura K, Omae K, Sasaki S, Shibagaki Y, Ichioka S, Okuda Y, Koitabashi K, Suyama K, Mizukami T, Kondoh C, Hirata S, Matsubara T, Hoshino J, Yanagita M. Chapter 4: CKD treatment in cancer survivors, from Clinical Practice Guidelines for the Management of Kidney Injury During Anticancer Drug Therapy 2022. Int J Clin Oncol. 2023 Oct;28(10):1333-1342.
2. Yanagita M, Muto S, Nishiyama H, Ando Y, Hirata S, Doi K, Fujiwara Y, Hanafusa N, Hatta T, Hoshino J, Ichioka S, Inoue T, Ishikura K, Kato T, Kitamura H, Kobayashi Y, Koizumi Y, Kondoh C, Matsubara T, Matsubara K, Matsumoto K, Okuda Y, Okumura Y, Sakaida E, Shibagaki Y, Shimodaira H, Takano N, Uchida A, Yakushijin K, Yamamoto T, Yamamoto K, Yasuda Y, Oya M, Okada H, Nangaku M, Kashihara N. Clinical questions and good practice statements of clinical practice guidelines for management of kidney injury during anticancer drug therapy 2022. Clin Exp Nephrol. 2024 Feb;28(2):85-122.
3. 奥田雄介. 治療法の再整理とアップデートのために　専門家による私の治療　夜尿症. 日本医事新報. 2023; 5161: 50-1
4. 奥田雄介. ネフロン癆. 腎と透析. 2023; 95増刊号: 139-45

2. 学会発表

1. 奥田雄介、濱崎祐子、杉本圭相、奥津美夏、濱田陸、金子徹治、石倉健司. レニンアンジオテンシン阻害薬は小児保存期ネフロン癆患者の末期腎不全進行リスクである. 第58回日本小児腎臓病学会学術集会、高槻、2023.06.30
2. 宮本奈央子、江波戸孝輔、奥田雄介、昆伸也、菊永佳織、平田陽一郎、石倉健司. 急激な溶血発作を呈した発作性寒冷ヘモグロビン尿症（PCH）の幼児例. 第44回日本小児体液研究会、virtual、2023.9.9
3. 昆伸也、大塚香、菊永佳織、奥田雄介、阿部哲也、竹内康雄、石倉健司. 北里大学病院における移行期医療の取り組みについて. 第53回日本腎臓学会東部学術大会、仙台、2023.9.16
4. 松下一樹、北島和樹、石川裕和、井村夕姫、野口文乃、石井大輔、岩村正嗣、阿部哲也、奥田雄介、石倉健司. Lowe症候群による末期腎不全患者に対する腎移植の経験. 第44回日本小児腎不全学会学術集会，佐賀，2023.11.30
5. 大塚香、奥田雄介、池田由香里、昆伸也、竹内康夫、石倉健司. 知的発達障害を呈する患者の腎代代替療法に関する多職種連携による意思決定支援. 第36回日本小児PDHD研究会、東京、2023.12.02
6. 奥田雄介. チーム医療で解決する小児腎代替療法の感染管理　小児における腎代替療法と感染症の総論. 第36回日本小児PDHD研究会、東京、2023.12.03
7. 昆伸也、大塚香、菊永佳織、奥田雄介、阿部哲也、竹内康夫、石倉健司. 成人移行期支援過程において腎代替療法選択を迫られた1症例. 第36回日本小児PDHD研究会、東京、2023.12.03
8. 井村夕姫、北島和樹、大塚香、奥田雄介、中島節子、阿部哲也、野口文乃、石井大輔. RTCが移植医と共に向き合った知的障害患者への支援. 第57回臨床腎移植学会、名古屋、2024.02.14

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性腎尿路異常,先天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　西　健太朗
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

研究要旨

① 腎性羊水過少症の周産期予後および長期予後に関する調査

【研究目的】
胎児期に診断された腎性羊水過少の児における胎児予後、新生児予後、長期予後を調査し、それぞれの死亡の危険因子を評価すること。

【研究方法】この後方視的観察研究は、2002 年から 2023 年の間に出生前に腎性羊水過少を認めた胎児を対象とした。追跡不能となった患者は除外した。胎児、新生児、および長期転帰を評価し、それらの危険因子を分析した。胎児、新生児死亡の危険因子はロジスティック回帰を用いて解析し、生存率および腎生存率はカプランマイヤー法を用いて算出し、新生児以後の死亡の危険因子は Cox 比例ハザード解析を用いて解析した。

【結果】腎性羊水過少症の胎児 131 例の予後は、46 例（35%）が妊娠中絶、11 例（8%）が子宮内胎児死亡、26 例（20%）が新生児死亡、9 例（7%）が新生児出生後死亡、39 例（30%）が生存であった。ロジスティック回帰分析によると、発症時の早期在胎週数（オッズ比 1.16、95%信頼区間（CI）1.01-1.37）は子宮内胎児死亡と有意に関連し、無羊水（オッズ比 12.7、95%CI1.52-106.7）は新生児死亡と有意に関連した。両側性腎無形成、両側多嚢胞性異形成腎（MCDK）、片側 MCDK および対側腎無形成の新生児生存率は他の腎疾患よりも低かったが、両側腎無形成の 1 例と両側 MCDK の 2 例は胎児介入により生存した。カプランマイヤー全生存率は、1 年、3 年、5 年でそれぞれ 57%、55%、51%であった。Cox 比例ハザードモデルでは、出生体重 2000 g 未満（ハザード比 7.33、95%CI 1.48-36.1）と消化器合併症（ハザード比 4.37、95%CI 1.03-18.5）が新生児以後の死亡に有意な関連を認めた。

【考察】腎性羊水過少の長期予後に関する知見はほとんどなく，これまで極めて予後不良な一群とされてきた。しかし、胎児治療や新生児医療の発展などにより長期生存は出生例の約半数で可能であること、さらに予後不良群の特徴を明らかにした。また、両側腎無形成や両側 MCDK などの超重症群であっても長期生存が不可能ではないことを示した。

【結論】腎性羊水過少症の胎児の長期生存は実現可能な目標であり、適切なリスク評価が重要である。

② *WT1* 腎症の施設調査

【研究目的】*WT1* 遺伝子関連疾患の実態を調査し，今後の診療指針の確立につなげることを目的とする。

【研究方法】一次調査で *WT1* 遺伝子関連疾患の診療実績があると回答し、かつ二次調査への参加を表明した 19 施設において、2022 年 1 月から 2022 年 12 月に受診歴のある *WT1* 遺伝子関連疾患の患者を対象に臨床像を調査した。

【結果】Exonic 変異 (E 群) 38 名 (男 15 名)、Intronic 変異 (I 群) 9 名 (男 1 名)、11p13 欠失 (D 群) 8 名 (男 3 名)の計 55 名であった。性染色体と性の不一致は E 群で 4 名、I 群で 1 名。初診時の年齢の中央値は E 群月齢 5、I 群 2 歳 5 か月、D 群月齢 11 で受診の契機は 3 群とも蛋白尿・浮腫が最多であった。腎不全への進行人数と腎代替療法の導入年齢の中央値は、E 群 34 名で月齢 6、I 群 6 名で 5 歳 7 か月、D 群 1 名で 14 歳であった。Wilms 腫瘍の発生数とその合併時年齢の中央値は E 群 9 名で 1 歳 4 か月、I 群 0 名、D 群 8 名で 1 歳 3 か月であった。予防的腎摘出は、E 群で 16 名 (中央値 2 歳 1 か月)、I 群で 4 名 (中央値 8 歳 2 か月)に施行された。性腺腫瘍の発生数とその合併時年齢は E 群 2 名 (4 歳、6 歳)、I 群 1 名 (7 歳)であり、予防摘出の際に診断された。予防的な性腺摘出は E 群 5 名 (中央値 4 歳 5 か月)、I 群 3 名 (中央値 12 歳 3 か月)、D 群 3 名 (中央値 2 歳 1 か月) であった。外性器または内性器の異常は E 群 12 名、I 群 4 名、D 群 3 名に認め、初診時に外内性器の評価をされていたのは E 群 16 名、I 群 4 名、D 群 2 名のみであった。E 群の 46,XY の 14 名中、7 名に子宮の形態異常を認めた。死亡は E 群で 1 名に認めた。

【考察】*WT1* 遺伝子関連疾患の腎症に関する結果は既報と概ね同様であったが、性決定や内外性器の評価、予防的腎摘出や予防的性腺摘出の必要性および摘出時期など検討されるべき課題が示された。

【結論】*WT1* 遺伝子関連疾患は腎症のみならず、内分泌評価や腫瘍に対する戦略など多岐にわたる専門性の高い集学的な医療が必要であり、診療指針の確立が求められる。

A．研究目的

【腎性羊水過少症の周産期予後および長期予後に関する調査】

Potter 症候群/Potter sequence は先天性腎疾患に起因する羊水過少を背景とし，出生後に腎不全や肺低形成を呈する予後不良な疾患である。近年，新生児期の救命率は向上したが，長期予後やその危険因子は明らかでない。今回、胎児期に診断された腎性羊水過少の児における胎児予後、新生児予後、長期予後を調査し、それぞれの死亡の危険因子を評価することを目的とする。

【*WT1* 腎症の施設調査】

*WT1*遺伝子関連疾患は腎症のほか，泌尿生殖器系の発生異常などやWilms腫瘍，性腺腫瘍などの合併症を呈する．小児腎臓専門医は診療全体の中心に位置することが多く，全体像を把握しておく必要がある．今回，*WT1*遺伝子関連疾患の実態を調査し，今後の診療指針の確立につなげることを目的とする．

B．研究方法

【腎性羊水過少症の周産期予後および長期予後に関する調査】

この後方視的観察研究は、2002 年から 2023 年の間に出生前に腎性羊水過少を認めた胎児を対象とした。追跡不能となった患者は除外した。胎児、新生児、および長期転帰を評価し、それらの危険因子を分析した。胎児、新生児死亡の危険因子はロジスティック回帰を用いて解析し、生存率および腎生存率はカプランマイヤー法を用いて算出し、新生児以後の死亡の危険因子は Cox 比例ハザード解析を用いて解析した。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。

【*WT1* 腎症の施設調査】

一次調査で*WT1*遺伝子関連疾患の診療実績があると回答し、かつ二次調査への参加を表明した19施設において、2022年1月から2022年12月に受診歴のある*WT1*遺伝子関連疾患の患者を対象に臨床像を調査した。Exonic変異（E群)、Intronic変異(I群)、11p13欠失(D群)の3群に分類し、社会的性、性染色体、初診時年齢、受診の契機、腎症（腎不全への進行、腎代替療法の導入年齢）、生殖器（外性器、内性器、子宮・膣）、Wilms腫瘍の発生と発生時年齢、性腺腫瘍の発生と発生時年齢、予防的腎摘出と摘出年齢、予防的性腺摘出と摘出年齢を調査した。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。

C．研究結果

【腎性羊水過少症の周産期予後および長期予後に関する調査】

腎性羊水過少症の胎児 131 例の予後は、46 例（35%）が妊娠中絶、11 例（8%）が子宮内胎児死亡、26 例（20%）が新生児死亡、9 例（7%）が新生児出生後死亡、39 例（30%）が生存であった。ロジスティック回帰分析によると、発症時の早期在胎週数（オッズ比 1.16、95%信頼区間（CI）1.01-1.37）は子宮内胎児死亡と有意に関連し、無羊水（オッズ比 12.7、95%CI1.52-106.7）は新生児死亡と有意に関連した。両側性腎無形成、両側多嚢胞性異形成腎（MCDK）、片側 MCDK および対側腎無形成の新生児生存率は他の腎疾患よりも低かったが、両側腎無形成の 1 例と両側 MCDK の 2 例は胎児介入により生存した。カプランマイヤー全生存率は、1 年、3 年、5 年でそれぞれ 57%、55%、51%であった。Cox 比例ハザードモデルでは、出生体重 2000 g 未満（ハザード比 7.33、95%CI 1.48-36.1）と消化器合併症（ハザード比 4.37、95%CI 1.03-18.5）が新生児以後の死亡に有意な関連を認めた。

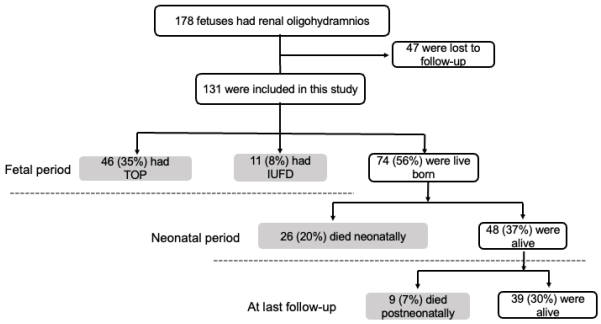


図 1. 患者のアウトカムのフロー

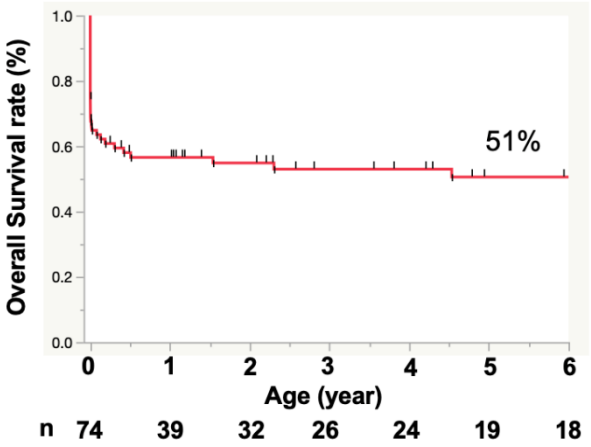


図 2. 出生患者のカプランマイヤー全生存率

【*WT1* 腎症の施設調査】

Exonic 変異（E 群）38 名（男 15 名）、Intronic 変異（I 群）9 名（男 1 名）、11p13 欠失（D 群）8 名（男 3 名）の計 55 名であった。性染色体と性の不一致は E 群で 4 名、I 群で 1 名。初診時の年齢の中央値は E 群月齢 5、I 群 2 歳 5 か月、D 群月齢 11 で受診の契機は 3 群とも蛋白尿・浮腫が最多であった。腎不全への進行人数と腎代替療法の導入年齢の中央値は、E 群 34 名で月齢 6、I 群 6 名で 5 歳 7 か月、D 群 1 名で 14 歳であった。Wilms 腫瘍の発生数とその合併時年齢の中央値は E 群 9 名で 1 歳 4 か月、I 群 0 名、D 群 8 名で 1 歳 3 か月であった。予防的腎摘出は、E 群で 16 名（中央値

2 歳 1 か月)、I 群で 4 名 (中央値 8 歳 2 か月)に施行された。性腺腫瘍の発生数とその合併時年齢は E 群 2 名 (4 歳、6 歳)、I 群 1 名 (7 歳)であり、予防摘出の際に診断された。予防的な性腺摘出は E 群 5 名 (中央値 4 歳 5 か月)、I 群 3 名 (中央値 12 歳 3 か月)、D 群 3 名 (中央値 2 歳 1 か月) であった。外性器または内性器の異常は E 群 12 名、I 群 4 名、D 群 3 名に認め、初診時に外内性器の評価をされていたのは E 群 16 名、I 群 4 名、D 群 2 名のみであった。E 群の 46,XY の 14 名中、7 名に子宮の形態異常を認めた。死亡は E 群で 1 名に認めた。

D．考察

【腎性羊水過少症の周産期予後および長期予後に関する調査】

腎性羊水過少の長期予後に関する知見はほとんどなく，これまで極めて予後不良な一群とされてきた。しかし、胎児治療や新生児医療の発展などにより長期生存は出生例の約半数で可能であること、さらに予後不良群の特徴を明らかにした。また、両側腎無形成や両側 MCDK などの超重症群であっても長期生存が不可能ではないことを示した。これらの知見は、腎性羊水過少を認めた胎児の両親や主治医にとって重要な情報となり得る。また予後不良群の特徴を明らかにすることで、早期に対応可能な施設へ搬送する基準の目安になることを期待する。

【*WT1* 腎症の施設調査】

*WT1*遺伝子関連疾患の腎症に関する結果は既報と概ね同様であった。性決定や内外性器の評価、予防的腎摘出や予防的性腺摘出の必要性および摘出時期など検討されるべき課題が示された。本疾患は、腎不全の管理などで小児腎臓医が診療の中心に位置することが多い。本結果が適切な時期に適切な専門診療医への連携を可能にし、*WT1*遺伝子関連疾患の患児がより良い診療を受けられることを期待したい。

E．結論

【腎性羊水過少症の周産期予後および長期予後に関する調査】

腎性羊水過小症を一律に予後不良な疾患と考えるのではなく、予後予測のための危険因子を正確に評価することが重要である。腎性羊水過少の患者の長期生存は、両側腎無形成や両側 MCDK のような重症例であっても、最近の新生児医療の改善や胎児への介入の出現により、実現可能な目標と言える。これらの結果は、これらの胎児の家族へのカウンセリングに有用であろう。この結果は現在、論文投稿中である（資料 1）。

【*WT1* 腎症の施設調査】

WT1 遺伝子関連疾患は腎症のみならず、内分泌評価や腫瘍に対する戦略など多岐にわたる専門性の高い集学的な医療が必要であり、診療指針の確立が求められる。この結果は現在、論文投稿の準備を行なっている。

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

【腎性羊水過少症の周産期予後および長期予後に関する調査】

以下の学会で発表した。

・西 健太朗, 小澤 克典, 亀井 宏一ら, 胎児期に腎性羊水過少または巨大膀胱と診断された重度先天性腎疾患 110 例の予後と胎児死亡に寄与する因子. 第 58 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2023/6/30

・西 健太朗, 小澤 克典, 亀井 宏一ら, Potter 症候群/Potter sequence 71 例の臨床像と長期予後. 第 44 回小児腎不全学会, 佐賀, 2023/11/30

【*WT1* 腎症の施設調査】

今後、学会にて発表する予定である。

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

小児特発性ネフローゼ症候群の EDC を用いたレジストリ構築

研究分担者　菊永　佳織　北里大学　医学部　助教
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　郭　義胤　福岡市立こども病院　腎疾患科　科長
研究分担者　丸山　彰一　名古屋大学　大学院医学系研究科腎臓内科学　教授
研究協力者　新井　美奈　北里大学　医学部　臨時職員

研究要旨
【研究目的】
小児特発性ネフローゼ症候群の全国的なレジストリを電子症例報告システム（Electric Data Capture, EDC）を用いて構築する。
【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 を使用し症例レジストリ研究を開始する。EDC システムにおいて、一部施設での新規発症症例の入力を開始し、その過程で得られたフィードバックを元に EDC システムの改善を行う。また、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の改定に伴い、研究計画の見直しを行う。
【結果】
小児特発性ネフローゼ症候群レジストリを構築し、EDCの試験運用を一部施設で開始した。5施設において2023年1月1日以降に発症した新規発症症例の入力を開始し、令和6年3月の時点で25例の症例が集積した。その過程で得られたフィードバックを元にEDCシステムの改善を行っている。また、本計画書は北里大学医学部・病院倫理委員会に提出され、改定の承認を得た。
【考察】
EDC システムの改善、特にチェック機能の強化は、データ入力の際の人的ミスを減少させ、より精度の高いデータの収集を可能にする。データの質の向上は、長期的な患者管理や新たな治療法の開発に有用なエビデンスを提供する基盤となると考える。
【結論】
本研究では、小児特発性ネフローゼ症候群レジストリを構築し、試験運用を一部施設で開始した。令和 6 年 3 月の時点で 25 例の症例が集積した。また、倫理指針の改定に伴う研究計画書の改定、EDC システムの改善は、研究の質を高め、全国展開する上でも有用であると期待される。

A．研究目的

小児特発性ネフローゼ症候群の全国的なレジストリを電子症例報告システム（Electric Data Capture, EDC）を用いて構築する。正確な疫学情報を更新し、長期的管理を行う一助とすることを目的とする。

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.）」を継続し発展させた形で、EDCを使用し症例レジストリ研究を開始する。また、EDCシステムにおいて、一部施設での新規発症症例の入力を開始し、その過程で得られたフィードバックを元にEDCシステムの改善を行う。

更に、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の改定に伴い研究計画の見直しを行う。

（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

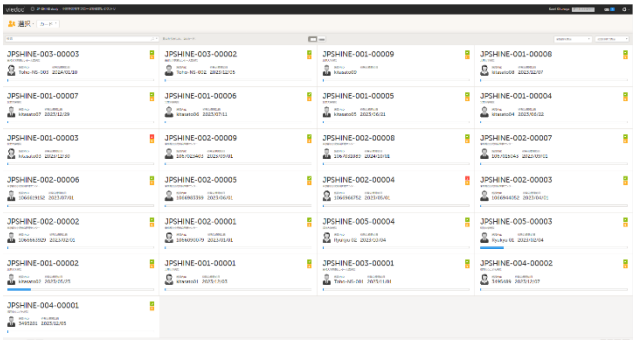
小児特発性ネフローゼ症候群レジストリを構築し、EDCの試験運用を一部施設で開始した。5施設において2023年1月1日以降に発症した新規発症症例の入力を開始し、令和6年3月の時点で25例の症例が集積した。その過程で得られたフィードバックを元にシステムの改善を行っている。これにより、レジストリへの入力がより正確になり、データの質の向上が期待される。また、本計画書は北里大学医学部・病院倫理委員会に提出され、改定の承認を得た。

以下にEDC画面の例を示す

入力開始画面

入力画面

患者登録一覧



D．考察

EDC システムの改善、特にチェック機能の強化は、データ入力の際の人的ミスを減少させ、より精度の高いデータの収集を可能にする。データの質の向上は、長期的な患者管理や新たな治療法の開発に有用なエビデンスを提供する基盤となると考える。また、長期的なフォローアップにより、疾患の自然史や治療後の予後に関する貴重な情報が得られることになると思われる。

E．結論

本研究では、小児特発性ネフローゼ症候群レジストリを構築し、試験運用を一部施設で開始した。令和 6 年 3 月の時点で 25 例の症例が集積した。また、倫理指針の改定に伴う研究計画書の改定、EDC システムの改善は、研究の質を高め、全国展開する上でも有用であると期待される。

2024年度は、レジストリを全国施設に展開し、レジストリをより充実させる予定である。現在43施設が参加希望の表明がある。難治性疾患実用化研究事業との連携など、様々な研究のプラットフォームとして、有用なレジストリ作成を目指していきたい。

G．研究発表

1． 論文発表

なし

2． 学会発表

1. 昆 伸也(北里大学 小児科学), 大塚 香, 菊永 佳織, 奥田 雄介, 阿部 哲也, 竹内 康雄, 石倉 健司. 北里大学病院における移行期医療の取り組みについて. 日本腎臓学会誌65巻,Page588(2023)

2. 昆 伸也(北里大学 医学部小児科学), 菊永 佳織, 奥田 雄介, 井藤 奈央子, 石倉 健司, 金綱 友木子. 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. 日本小児腎臓病学会雑誌36巻 Page73(2023)

3. 安井 聡太(北里大学 医学部小児科学), 奥田 雄介, 飯塚 泉, 稲木 秀英, 菊永 佳織, 昆 伸也, 平田 陽一郎, 石倉 健司. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)により惹起された非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の女児学童例. 神奈川医学会雑誌50巻2号 Page69-70(2023.07)

6. 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。）

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚労科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

希少疾病調査の疫学・生物統計学的方法論の適用と各種データベース連携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．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，学会承認，普及，活用状況調査，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の推進，6．全国の研究者・専門医・非専門医等を対象とした難病情報の普及啓発活動，7．QOL 評価の検討，普及の 7 つの課題を軸に研究活動を行う．

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，主に全国調査を計画・実施すること，信頼性の高い研究成果を研究報告，学術論文，難病情報のウェブサイト等へ反映させ，正しく情報提供することを担当する．疫学・生物統計学的側面から研究全体への支援を行う．調査研究，普及啓発活動，関連研究や各種データベース連携の発展に貢献する．小児腎の難病の疫学情報，診療実態，研究情報を，患者・家族，国民，医療関係者，研究者等に広く普及・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】

小児腎の難病を診療している全国の医療機関に対し，「小児腎の難病に関する調査」，「小児慢性腎臓病に関する調査」，「小児腎疾患患者の QOL に関する調査」を行う．難病調査について，昨年度のＷＴ１腎症に続き，今年度から「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患および HNF1β関連疾患」，「慢性尿細管間質性腎炎」を新たに調査対象に加える．全ての情報は特定の個人を識別することができないよう加工して収集され，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，難病ウェブサイト等にて公開する．患者・家族等へ広く情報提供するウェブサイトの充実化，英文化，スマートホンサイトの整備等を進め国内外に広く情報発信する．

【結果】

各調査の回答率は，難病調査 71.1%，小児慢性腎臓病調査 68.4%，小児腎疾患 QOL 調査 66.2%（2024 年 5 月 23 日時点）であった．難病調査について，特に集積困難な難病のぞれぞれの新規症例数，また今年度から調査開始した「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患および HNF1β関連疾患」，「慢性尿細管間質性腎炎」の症例数，ガイドライン普及状況等が報告された．小児慢性腎臓病調査について，18 歳以上未満それぞれの CKD ステージ別の診療継続症例数，成長ホルモン使用基準等が収集された．小児腎疾患 QOL 調査について，QOL 評価の実態，調査研究の実施可能性に関する情報等が収集された．小児腎の難病情報ウェブサイトについて，アクセス数の多いスマートホンサイトを中心に整備を進めた．

【考察】

令和 5 年度の難病調査，小児慢性腎臓病調査，小児腎疾患 QOL 調査について，ぞれぞれ各医療機関への連絡，調査項目に関する問合せを継続し，回答率と精度の向上に努める必要がある．各医療機関への問合せを含めた交流・情報交換を継続して行い，医療機関ごとの個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制の構築を推進する．各医療機関への研究成果のフィードバック，情報共有を継続し，全国の難病症例の捕捉率を向上させる．難病情報のウェブサイト，スマートホンサイト，英文サイトを充実させ，小児腎の難病の疫学・治療実態，研究成果を国内外に広く普及・周知する．

【結論】

全国の小児腎の難病に関する全国調査を行った．各医療機関への問合せを含めた交流・情報交換を継続し，医療機関ごとの個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制の構築を推進する．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7つの課題を軸に全国診療・研究体制の構築を推進する．

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	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，学会承認，普及，活用状況調査
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の推進
6	全国の研究者・専門医・非専門医等を対象とした難病情報の普及啓発活動
7	QOL 評価の検討，普及

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，主に全国調査を計画・実施すること，信頼性の高い研究成果・最新情報を，患者・家族，国民，医療関係者，研究者等に分かり易く提供することを担当する．

疫学・生物統計学的側面から全体研究への助言・支援を行い，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，研究班による疫学研究，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．

小児腎の難病の疫学情報，診療実態，研究情報を，患者・家族，国民，医療関係者，研究者等に広く普及・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．

B. 研究方法

小児腎の難病を診療している全国の医療機関に対し，「小児腎の難病に関する調査」，「小児慢性腎臓病に関する調査」，「小児腎疾患患者のQOLに関する調査」を行う．難病調査について，昨年度のＷＴ１腎症に続き，今年度から「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患」，「慢性尿細管間質性腎炎」を新たに調査対象に加える．全ての情報は特定の個人を識別することができないよう加工して収集され，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，難病ウェブサイト等にて公開する．患者・家族等へ情報提供する難病情報ウェブサイトの充実化，英文化，スマートホンサイトの整備等を進め国内外に広く情報発信する．

【小児腎の難病に関する全国調査】

小児腎の難病のうち，特に集積の困難な疾病について，全国から診療症例数，診療情報を収集する．今年度から新たに「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患」，「慢性尿細管間質性腎炎」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
・常染色体顕性尿細管間質性腎疾患およびHNF1β関連疾患
・慢性尿細管間質性腎炎

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

【小児慢性腎臓病に関する全国調査】

平成22年度の小児慢性腎臓病の全国調査で報告のあった119施設を対象として，保存期の小児慢性腎臓病について，18歳以上未満それぞれのCKDステージ別の診療継続症例数，成長ホルモン使用基準等の調査を行う．

【小児腎疾患患児に関するQOL実態調査】

上記2研究のいずれかで対象となっている医療機関に対し，QOL評価の実態，調査研究の実施可能性に関する調査を行う．

（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各医療機関の倫理委員会の倫理審査を受けて研究を実施する．

C. 研究結果

各調査の回答率は，難病調査 71.1%，小児慢性腎臓病調査 68.4%，小児腎疾患 QOL 調査 66.2%であった．（2024 年 5 月 23 日時点）小児腎領域の難病に関する調査では，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，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，WT1 腎症等の特に集積困難な難病について新規症例が計 67 症例，また今年度から調査開始した「常染色体顕性尿細管間質性腎疾患および HNF1β関連疾患」が約 50 症例，「慢性尿細管間質性腎炎」が約 200 症例と報告された．（2024 年 5 月 7 日時点）小児慢性腎臓病調査については，18 歳以上・未満，CKD ステージ別に診療継続症例数（18 歳未満 CKD ステージ 3：228 症例，ステージ 4：60 症例，ステージ 5：34 症例，18 歳以上 CKD ステージ 3：59 症例，ステージ 4：20 症例，ステージ 5：12 症例），成長ホルモン使用基準に関する情報等が報告された. 小児腎疾患 QOL 調査については，各医療機関の小児腎疾患患者について QOL 評価の実態，今後の調査研究の実施可能性等に関する情報が収集された. 小児腎の難病情報ウェブサイトについては，近年アクセス数の多いスマートホンサイトに重点をおいて整備を進めた.

・難病調査の結果（抜粋）

表．特に集積困難な対象疾病の新規症例数

	ギャロウェイモワト	エプスタイン	ネイルパテラ	ネフロンろう	バーター/ギッテルマン	ロウ	先天性ネフローゼ	乳児ネフローゼ	WT1腎症	BOR	合計
2023年度の新規の診療症例数（概数）	2	0	11	14	15	1	6	6	4	8	67

＊5月7日時点回答156施設の集計

表．常染色体顕性尿細管間質性腎炎およびHNF1β関連疾患の過去10年間の患者数

	確定症例数	疑い症例数
UMOD	2	5
MUC1	0	
REN	2	
SEC61A1	0	
DNAJB11	0	
その他	1	
HNF1β関連疾患（腎症状を有する患者）	24	3

＊5月7日時点回答156施設の集計

表．慢性尿細管間質性腎炎の過去10年間の患者数（診断時18歳未満）

	腎生検あり	腎生検なし	合計
TINU症候群	110	43	153
サルコイドーシス	7	1	8
その他の原因	25	1	26

＊5月7日時点回答156施設の集計

表．小児腎領域の難病ガイドライン普及状況．該当施設数（%）

	小児IgA腎症診療ガイドライン2020	小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020	小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020「補遺」	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023	小児IgA血管炎診療ガイドライン2023
知っている	138 (88.5)	144 (92.3)	110 (70.5)	118 (75.6)	126 (80.8)
使用している	109 (69.9)	128 (82.1)	94 (60.3)	88 (56.4)	96 (61.5)
とても使い易い	41 (26.3)	53 (34.0)	33 (21.2)	27 (17.3)	24 (15.4)
比較的使い易い	46 (29.5)	50 (32.1)	38 (24.4)	38 (24.4)	45 (28.8)
普通	25 (16.0)	26 (16.7)	24 (15.4)	23 (14.7)	30 (19.2)
比較的使い難い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
とても使い難い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*5月7日時点回答156施設中の該当施設数と割合（%）

・小児慢性腎臓病調査の結果（抜粋）

表．継続診療中の患者数

	CKDステージ3	CKDステージ4	CKDステージ5
18歳未満（2024年1月1日時点）	228	60	34
18歳以上（2024年1月1日時点）	59	20	12

*5月7日時点回答57施設の集計

表．成長ホルモン（GH）投与の基準

	施設数（%*）
施設の基準あり	3 (5.3)
個人の基準あり	23 (40.4)
未回答	5 (8.8)
基準なし	26 (45.6)

*5月7日時点回答57施設の集計

・小児腎疾患患者のQOLに関する調査の結果（抜粋）

表．小児腎疾患児のQOL評価を行ったことがありますか

	n (%*)
ない	121 (80.7)
過去にある	17 (11.3)
日常的に実施	5 (3.3)
今後行う予定	6 (4.0)
未回答	1 (0.7)

*5月7日時点回答150施設の集計

D．考察

令和5年度の難病調査，小児慢性腎臓病調査，小児腎疾患QOL調査について，それぞれ各医療機関への連絡，調査項目に関する問合せを継続し，回答率と精度の向上に努める必要がある. 各医療機関への問合せを含めた交流・情報交換を継続して行い，医療機関ごとの個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制の構築を推進する. 各医療機関への研究成果のフィードバック，情報共有を継続し，全国の難病症例の捕捉率を向上させる. 難病情報のウェブサイト, スマートホンサイト, 英文サイトを充実させ，小児腎の難病の疫学・治療実態，研究成果を国内外に広く普及・周知する.

E．結論

全国の小児腎の難病に関する全国調査を行った. 各医療機関への問合せを含めた交流・情報交換を継続し, 医療機関ごとの個別の事情に合わせた継続的な調査連携体制の構築を推進する. 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.

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) Magnesium supplementation therapy to prevent cisplatin-induced acute nephrotoxicity in pediatric cancer: a randomized phase-2 trial. Matsui M, Makimoto A, Chin M, Koh K, Tomotsune M, Kaneko T, Morikawa Y, Hamada R, Yuza Y. Int J Clin Oncol. 2024 May;29(5):629-637. doi: 10.1007/s10147-024-02489-0. Epub 2024 Apr 2.

2) Continuous wound infiltration can become one effective choice to control postoperative pain: A response to F. S. Xue et al. Kuriyama M, Nakamura H, Tanabe S, Morikawa Y, Kaneko T. BJOG. 2024 May;131(6):873-874. doi: 10.1111/1471-0528.17766. Epub 2024 Jan 22.

3) Correction to: Reference values for urinary protein, albumin, beta 2-microglobulin, and the alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio in Japanese children. Okamoto S, Matsuyama T, Hamada R, Morikawa Y, Tomotsune M, Kaneko T, Abe K, Uchiyama A, Honda M. Clin Exp Nephrol. 2024 Jan;28(1):58. doi: 10.1007/s10157-023-02410-5.

4) Reference values for urinary protein, albumin, beta 2-microglobulin, and the alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio in Japanese children. Okamoto S, Matsuyama T, Hamada R, Morikawa Y, Tomotsune M, Kaneko T, Abe K, Uchiyama A, Honda M. Clin Exp Nephrol. 2024 Jan;28(1):50-57. doi: 10.1007/s10157-023-02392-4. Epub 2023 Sep 7.

5) Understanding impacts of COVID-19 restrictions on glycemic control for patients with diabetes in Japan. Uno-Eder K, Satoh-Asahara N, Hibiya M, Uno K, Uchino T, Morita K, Ishikawa T, Kaneko T, Yamakage H, Kitaoka Y, Sawa T, Tsukamoto K, Teramoto T. J Diabetes Metab Disord. 2023 Sep 21;22(2):1695-1703. doi: 10.1007/s40200-023-01302-5. eCollection 2023 Dec.

6) Analgesic efficacy of continuous wound infiltration compared with continuous intravenous fentanyl after gynaecological surgery: a non-inferiority, randomised controlled trial. Kuriyama M, Nakamura H, Tanabe S, Morikawa Y, Kaneko T, Kohyama A. BJOG. 2023 Nov;130(12):1459-1465. doi: 10.1111/1471-0528.17530. Epub 2023 May 15.

7) Identifying Kawasaki Disease With a Low Coronary Artery Aneurysm Risk. Iio K, Morikawa Y, Miyata K, Kaneko T, Misawa M, Yamagishi H, Miura M. Pediatr Infect Dis J. 2023 Jul 1;42(7):608-613. doi: 10.1097/INF.0000000000003912. Epub 2023 Mar 24.

Early predictive factors for progression to

別添５

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
服部元史	難治性ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 FSGSの臨床	服部元史	難治性ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 FSGSの臨床	東京医学社	東京	2023	1-168
濱崎祐子	小児CKD-MBD	丸山彰一	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライ	東京医学社	東京	2023	
濱崎祐子	思春期・青年期ESKD患者の診療で問題となる患者・家族	服部元史 岩野正之 成田一衛	思春期・青年期の患者のための末期腎不全（ESKD）診療ガイド	東京医学社	東京	2023	

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
Goto K, Imaizumi T, Hamada R, Ishikura K, Kosugi T, Narita I, Sugiyama H, Shimizu A, Yokoyama H, Sato H, Maruyama S	Renal pathology in adult and paediatric population of Japan: review of the Japan renal biopsy registry database from 2007 to 2017	J Nephrol.	36(8)	2257-2267.	2023
Shirai Y, Miura K, Hamada R, Ishikura K, Kunishima S, Hattori M.	A nationwide survey of MYH9-related disease in Japan.	Clin Exp Nephrol.	28(1)	40-49.	2024
Fujita N, Mezawa H, Pak K, Uemura O, Yamamoto-Hanada K, Sato M, Saito-Abe M, Miyaji Y, Yang L, Nishizato M, Ohya Y, Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Yamamoto K, Ito S, Honda M, Gotoh Y; Japan Environment, Children's Study Group	Reference blood pressure values obtained using the auscultation method for 2-year-old Japanese children: from the Japan Environment and Children's Study.	Clin Exp Nephrol.	27(10)	857-864.	2023
Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, et al.	A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence	Kidney Int	105	608-617	2024
Miura K, Kaneko N, Hashimoto T, et al.	Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol	38	417-429	2024
Miura K, Hattori M, Iwano M, et al.	Medical and psychosocial outcomes in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan.	Clin Exp Nephrol	27	454-464	2023

Miura K, Hattori M, Iwano M, et al.	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	27	473-479	2023
Nakamura M, Miura K, Shirai Y, et al.	Successful administration of eltrombopag in preparation for peritoneal dialysis catheter placement in a girl with MYH9-related disease.	CEN Case Rep	12	419-422	2023
中西浩一	6章遺伝性疾患：家族歴からルーツをたどる　33 Alport症候群：コラーゲンの謎を紐解く	南学正臣，高野秀樹	腎臓内科の診療の掟	中外医学社	東京
Kondo A, Nozu K et al.	A case of pseudo-Bartter/Gitelman syndrome caused by long-term laxative abuse, leading to end-stage kidney disease.	CEN Case Rep	10	1007	2024
Toyoda J, Nozu K et al.	Pseudo-Bartter syndrome in an infant without obvious underlying conditions	Clin Pediatr Endocrinol	32	155-160	2023
山村智彦、野津寛大	Bartter症候群,Gitelman症候群	小児内科増刊	55	673-676	2023
近藤淳、野津寛大	遺伝性疾患による尿細管間質機能障Gitelman/Bartter症候群	腎臓内科	17	568-574	2023
森貞直哉	【腎・泌尿器疾患-血尿から移植まで】病因研究・遺伝子診断の進歩　先天性腎尿路異常,ネフロン癆.	小児内科	55	1197-1202	2023
森貞直哉，洪本加奈	【腎臓病外来:マネジメントとコツ】疾患別外来(初診・再診含めて)　遺伝性腎疾患	腎と透析	94	577-581	2023

森貞直哉	【Genetics in CKD】疾患編　先天性腎尿路異常	腎と透析	94	430-434	2023
榊原菜々, 森貞直哉	【全身をみて,腎・尿路疾患に気づく】腎外症状を伴う腎・尿路疾患　繊毛病(ciliopathy)	小児科診療	86	149-154	2023
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	49	1624-1627	2023
村越由佳, 櫻谷浩志, 遠藤翔太, 横田俊介, 権田裕亮, 森貞直哉, 野津寛大, 藤永周一郎.	乳児期に急速に末期腎不全に至ったWDR19変異によるSenior-Loken症候群の女児例	日本小児腎不全学会雑誌	43	96-99	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.	13;38(2)	414-424	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, 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	38(4)	1057-1066	2023
Shirai Y, Miura K, Hamada R, Ishikura K, Kunishima S, Hattori M.	A nationwide survey of MYH9-related disease in Japan.	Clin Exp Nephrol	28(1)	40-49	2024

Nozu K, Sako M, Tanaka S, Kano Y, Ohwada Y, Morohashi T, Hamada R, Ohtsuka Y, Oka M, Kamei K, Inaba A, Ito S, Sakai T, Kaito H, Shima Y, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Iijima K.	Rituximab in combination with cyclosporine and steroid pulse therapy for childhood-onset multidrug-resistant nephrotic syndrome: a multicenter single-arm clinical trial (JSKDC11 trial).	Clin Exp Nephrol	Epub ahead of print		2023 Nov 27
Banno Y, Ikemiyagi M, Hamada R, Nozu K, Matsuoka K, Kamimaki I.	Nail-patella syndrome with nephropathy in a de novo LMX1B mutation: triangular lunula of the thumb and lack of finger creases as clues.	Pediatr Nephrol	Epub ahead of print		2024 Mar 13
原田 涼子, 濱田 陸	【エキスパートが教える小児の薬物治療】疾患別 G.腎・泌尿器・生殖器疾患 ネフローゼ症候群	小児内科	55巻増刊	654-659	2023
濱田 陸, 幡谷 浩史	【小児の治療方針】腎・尿路　慢性腎臓病,慢性腎不全	小児科診療	86巻春増刊	696-700	2023
三上 直朗, 濱田 陸, 原田 涼子, 中崎 公隆, 佐々木 惠吾, 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症候群における嚥下障害	日本小児腎不全学会雑誌	43巻	65-69	2023
濱田 陸, 郭 義胤, 丸山 彰一, 石倉 健司	【腎・泌尿器疾患-血尿から移植まで】ガイドラインの解説　ネフローゼ症候群 診断・治療・管理	小児内科	55巻7号	1097-1106	2023
Kurokawa M, Nishimura N, Nishiyama K, Matsuoka K, Nagano C, Kaku Y.	WT1 exon 10 missense variant in a pediatric patient with focal segmental glomerulosclerosis with embryonal hyperplasia.	Pediatr Nephrol.	Jan 24.	doi: 10.1007/s00467-024-06293-w,	204
Miura K, Kaneko N, Hashimoto T, et al.	Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol	38	417-429	2024
Miura K, Hattori M, Iwano M, et al.	Medical and psychosocial outcomes in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan.	Clin Exp Nephrol	27	454-464	2023

Miura K, Hattori M, Iwano M, et al.	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	27	473-479	2023
安藤太郎、三浦健一郎、服部元史.	腎外症状を伴う腎・尿路疾患 尿細管疾患	小児科診療	86	165-169	2023
安藤太郎、三浦健一郎、服部元史.	Lowe 症候群	腎と透析	95（増刊号）	162-164	2023
奥田雄介	ネフロン癆	腎と透析	95増刊号	139-45	2023

資料1　2023年度難病調査票

施設コード：《差込》

2023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	《差込》		
担当医師名※	《差込》	（訂正欄）	
連絡先 e-mail アドレス※	《差込》	（訂正欄）	
ご記入日	2024　年　月　日		

※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．

■下記の小児腎領域の難病につきまして，2023年の診療状況を記入ください．

疾患名	2022年度調査までにご報告頂いた症例数	2023年度の新規診療症例数（概数）
ギャロウェイ・モワト症候群	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
エプスタイン症候群	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
ネイルパテラ症候群/*LMX1B*関連腎症	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
ネフロン癆	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
バーター症候群・ギッテルマン症候群	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
ロウ（Lowe）症候群	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
先天性ネフローゼ症候群	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
乳児ネフローゼ症候群	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
WT1腎症	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
鰓耳腎（BOR）症候群	《差込》　人	□ 0人　□ 1人　□ 2-5人　□ それ以上
常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎疾患（ADTKD）およびHNF1β関連疾患	--	--
慢性尿細管間質性腎炎	--	--

各疾患の診断基準は別紙をご参照ください．
本年度は施設調査としての概要把握のみとしております．
次年度以降の調査のために，本年診療された症例を継続把握可能な状態にしていただけますようよろしくお願いいたします

■「常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎炎およびHNF1β関連疾患」につきまして

貴施設で過去10年間に診断された患者数（診断時18歳未満）をご記入ください。

疾患名		確定症例数	疑い症例数
常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎疾患（ADTKD）	*UMOD*	人	人
	MUC1	人	
	REN	人	
	SEC61A1	人	
	DNAJB11	人	
	その他（　　）	人	
HNF1β関連疾患（腎症状を有する患者）		人	人

ADTKD の臨床的特徴

- 常染色体顕性遺伝
- 進行性の腎機能障害
- 尿所見が乏しい（正常か軽度の蛋白尿）
- 病初期に重度の高血圧を認めない
- 薬剤性尿細管間質性腎炎は否定的
- 腎臓の大きさは正常または小さい
- 小児期の夜尿または尿失禁

ADTKD の病理所見

- 間質の線維化
- 尿細管の萎縮
- 尿細管基底膜の肥厚や層状化
- 尿細管拡張（微小嚢胞）
- 免疫蛍光抗体法で補体および免疫グロブリンの沈着を認めない

■「慢性尿細管間質性腎炎」につきまして

貴施設で過去 10 年間に診断された患者数（診断時 18 歳未満）をご記入ください。

疾患名		腎生検あり	腎生検なし
慢性尿細管間質性腎炎	TINU 症候群	人	人
	サルコイドーシス	人	人
	その他の原因（　　）	人	人
	その他の原因（　　）	人	人
	その他の原因（　　）	人	人
	その他の原因（　　）	人	人
	自由記載		

下記いずれかに当てはまる症例は除きます.

・急性間質性尿細管腎炎（薬剤性、感染症）後の後遺障害としての CKD

・カルシニューリン阻害薬腎症

TINU 症候群の診断（参考）
間質性腎炎とぶどう膜炎の両方の存在により診断

間質性腎炎：
腎病理で証明されたもの
または
尿検査所見の異常もしくは血清クレアチニン値が上昇し、かつ尿中β2 ミクログロブリン上昇

ぶどう膜炎：
1. 前房に細胞を認める
2. 硝子体炎、脈絡膜炎や網膜血管の変化があったとしても、前部ぶどう膜炎も確認

■下記の難病診療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.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.
小児 IgA 腎症診療ガイドライン 2020	□はい ⇨ □いいえ	□はい ⇨ □いいえ	□とても使いやすい □比較的使いやすい □普通 □比較的使いにくい □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	□はい ⇨ □いいえ	□はい ⇨ □いいえ	□とても使いやすい □比較的使いやすい □普通 □比較的使いにくい □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「補遺」	□はい ⇨ □いいえ	□はい ⇨ □いいえ	□とても使いやすい □比較的使いやすい □普通 □比較的使いにくい □とても使いにくい	
エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023	□はい ⇨ □いいえ	□はい ⇨ □いいえ	□とても使いやすい □比較的使いやすい □普通 □比較的使いにくい □とても使いにくい	
小児 IgA 血管炎診療ガイドライン 2023	□はい ⇨ □いいえ	□はい ⇨ □いいえ	□とても使いやすい □比較的使いやすい □普通 □比較的使いにくい □とても使いにくい	

■ご協力ありがとうございました.

小児 CKD（2023 年度年次調査）
-施設調査　小児 CKD 診療について-

（ご記入日：　2024 年　　月　　日）

■ 現在診療中の小児保存期 CKD 患者さんについてお尋ねします。2024 年 1 月 1 日時点でご返答ください。
（CKD は 3 か月以上続く状態とし、CKD ステージは血清クレアチニンによる判定表を参照ください。透析中、移植後は含みません。）

18 歳以上（2024 年 1 月 1 日時点）

	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
継続診療中の患者さんはいらっしゃいますか？	□ はい　□ いいえ	□ はい　□ いいえ	□ はい　□ いいえ
“はい”の方は、人数をご記入ください	人	人	人

18 歳未満（2024 年 1 月 1 日時点）

	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
継続診療中の患者さんはいらっしゃいますか？	□ はい　□ いいえ	□ はい　□ いいえ	□ はい　□ いいえ
“はい”の方は、人数をご記入ください	人	人	人

※血清クレアチニン（mg/dL）による CKD ステージ判定表

年齢	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
3～5 か月	0.41～	0.81～	1.61～
6～8 か月	0.45～	0.89～	1.77～
9～11 か月	0.45～	0.89～	1.77～
1 歳	0.47～	0.93～	1.85～
2 歳	0.49～	0.97～	1.93～
3 歳	0.55～	1.09～	2.17～
4 歳	0.61～	1.21～	2.41～
5 歳	0.69～	1.37～	2.73～
6 歳	0.69～	1.37～	2.73～
7 歳	0.75～	1.49～	2.97～
8 歳	0.81～	1.61～	3.21～
9 歳	0.83～	1.65～	3.29～
10 歳	0.83～	1.65～	3.29～
11 歳	0.91～	1.81～	3.61～
12 歳	男 1.07～ 女 1.05～	男 2.13～ 女 2.09～	男 4.25～ 女 4.17～
13 歳	男 1.19～ 女 1.07～	男 2.37～ 女 2.13～	男 4.73～ 女 4.25～
14 歳	男 1.31～ 女 1.17～	男 2.61～ 女 2.33～	男 5.21～ 女 4.65～
15 歳	男 1.37～ 女 1.13～	男 2.73～ 女 2.25～	男 5.45～ 女 4.49～
16 歳	男 1.47～ 女 1.19～	男 2.93～ 女 2.37～	男 5.85～ 女 4.73～

17 歳は 16 歳の基準を準用ください。
18 歳以降は、
GFR＝194 X $Cr^{-1.094}$ X 年齢$^{-0.287}$（男性の場合）
あるいは
GFR＝194 X $Cr^{-1.094}$ X 年齢$^{-0.287}$X 0.739（女性の場合）
を用い、
ステージ 3 が eGFR 60 mL/分/1.73m^2 未満、
ステージ 4 が 30 mL/分/1.73m^2 未満、
ステージ 5 が 15 mL/分/1.73m^2 未満としてください。
（あるいは電子カルテでの計算値でも結構です。）

■成長ホルモン（GH）の使用について

男子 17 歳未満女子 15 歳未満で骨端線閉鎖前の保存期 CKD 患者（透析中および移植後を除く）に対する GH 投与に関して、投与開始基準を伺います。

1. 投与に関して一定の基準がありますか？
（□ない　□施設としてある　□施設として定めてはいないが医師個人として基準がある）

2. 1. のご回答が「ある」場合、基準の内容に関して下記にご回答ください。

A. 身長の SD 値に関して

□身長が－2.0 SD 未満から考慮する　□身長が－2.5 SD 未満から考慮する
□その他（　　）

B. 腎機能に関して

□血清 Cr 値が性別年齢基準値の 1.5 倍または推算糸球体濾過量（eGFR）75mL/分/1.73 ㎡から考慮する
□血清 Cr 値が性別年齢基準値の 2.0 倍または推算糸球体濾過量（eGFR）60mL/分/1.73 ㎡から考慮する
□その他（　　）

C. 投与を回避する状況があればご記載ください（複数選択可）

□悪性腫瘍の既往、合併　□耐糖能異常　□染色体異常やいわゆる症候群
□その他（　　）

3. その他補足等有ればご記入ください。

ご回答ありがとうございました

先天性低・異形成腎（Congenital hypoplastic-dysplastic kidney）

○ 概要

1. 概要

低形成腎は腎実質の発生異常で，腎の大きさが小さくネフロン数も少ない．組織学的には腎皮質と髄質の構築は正常で異形成成分を含まない．異形成腎は尿管芽や後腎間葉細胞の異分化により，異形成軟骨，平滑筋などの間葉系組織を含む．両者はしばしば合併する．低・異形成腎が両側性に発症した場合は腎機能障害が必発であり，小児慢性腎臓病の約60%を占める．　小児期発症で，のちに末期腎不全に移行して腎代替療法を要することが多く，長期の療養が必要である．

2. 原因

後腎間葉細胞と尿管芽細胞の相互作用で腎臓が発生する．詳細なメカニズムは不明であるが，何らかの要因により後腎間葉細胞からのネフロンの発生が胎生期途中で障害されることにより生じる．

3. 症状

低・異形成腎による腎機能障害は，尿濃縮力障害による多飲，多尿，夜尿と低ナトリウム血症などの電解質異常が特徴である．さらに進行すれば一般的な慢性腎機能障害の症状である成長障害，高血圧，酸塩基平衡異常，心機能障害，貧血，骨代謝異常などを呈する．小児では，成長・発達障害も呈する．

腎機能障害が高度で，胎児期に羊水過少を呈する場合には肺低形成や四肢変形を生じる．

何らかの症候群の一症状として併発することも多く，尿路の閉塞や狭窄などの尿路異常が合併することも多く認められる．

4. 治療法

先天的な腎の形成異常であり，根本的な治療法はない．

腎不全への進行予防のため，アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB），球形吸着炭等の投与がなされるが，明確なエビデンスには乏しい．末期腎不全に至れば腎代替療法（透析・移植）が必要となる．

一般的な慢性腎機能障害の症状を呈している場合は，それぞれの症状に対して治療を行う．

5. 予後

重症例は乳児期～幼児期に末期腎不全へと進行し，腎代替療法が必要となる．小児期の移植例は，成人期に移植腎機能が廃絶し二次移植や再透析導入が必要となる．成長・発達の障害や泌尿器科的問題など小児特有かつ重篤な合併症がある．いずれにしても生涯にわたり，腎代替療法が必要である．重度の心機能障害や人工呼吸器管理を必要とする肺低形成を合併する症例に関しては，生命予後も不良である．

中等症例では二次性徴や体格の増大に伴い，思春期前後で腎代替療法が必要となる．

軽症例では保存期腎不全状態のまま慢性腎臓病として成人に移行する．成人期以降で腎代替療法が必要となる例も存在し，いずれの重症度においても罹病期間は非常に長期にわたる．

中等症・軽症に関しては，罹病期間は長期間であるが生命予後は良好である.

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 8,450 人

2. 発病の機構

不明（一部遺伝子異常が報告されているのみ）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班にて作成）

6. 重症度分類

CGA 分類を用いて赤色以上、あるいは薬物療法を必要とする症例を対象とする.

○ 情報提供元

令和 5 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）
小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築　研究班
当該疾病担当　研究代表者　北里大学医学部小児科学　教授　石倉健司

日本腎臓学会
当該疾病担当者　　東京慈恵会医科大学　腎臓・高血圧内科　教授　　横尾隆

小児腎臓病学会
当該疾病担当者　北里大学医学部小児科学　教授　石倉健司
　　東京都立小児総合医療センター腎臓内科　　医員　　原田涼子

＜診断基準＞

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 多尿

2. 夜尿または昼間尿失禁

3. 低身長(<-2SD)

B. 検査所見

1. 腎画像検査

皮髄境界不明瞭

腎実質輝度亢進

嚢胞性病変

腎長径が両腎ともに以下の大きさ未満のもの

- 19 歳以上:8.5 cm

(澤村ら, 日泌尿会誌 1985; 76; 189-196)

- 19 歳未満: [身長(m)×5 + 2] ×0.85 cm

(Fujita N, et al. Clin Exp Nephrol 2022; 26: 266-271.)

2. 腎病理所見

腎葉の数が少なく, ネフロンの分布が疎で肥大した糸球体・尿細管を認める寡巨大糸球体症

primitive duct を取り巻く同心円状の線維化

軟骨や平滑筋の存在

C. 遺伝学的検査

PAX2, HNF1B, SALL1, EYA1, GREB1L, PBX1, RET の病原性変異

D. その他

なし

E. 鑑別診断

常染色体優性(顕性)多発性嚢胞腎, 常染色体劣性(潜性)多発性嚢胞腎, 常染色体優性(顕性)遺伝性尿細管間質性腎疾患, ネフロン癆,

以下に代表される疾患に伴う二次性の腎萎縮(原発性糸球体腎炎, 尿細管間質性腎炎, 薬剤性腎障害, 腎硬化症, 悪性腫瘍・前立腺肥大症などによる尿路閉塞など)

鰓耳腎症候群(指定難病190)

(参考)鰓耳腎症候群との鑑別で必要であれば遺伝子検査を検討

F. 診断のカテゴリー

Definite：A のうち 1 項目以上を満たし，B−1のうち 1 項目以上を満たし，E の鑑別すべき疾患を除外し，C を満たすもの

Probable：A のうち 1 項目以上を満たし，B−1のうち 1 項目以上を満たし，B−2のいずれか 1 項目を満たし，E の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：A のうち 1 項目以上を満たし，B−1のうち 1 項目以上を満たし，E の鑑別すべき疾患を除外したもの

G. 参考事項

＜重症度分類＞

〇腎機能

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎臓病		尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr比（mg/gCr）		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分（mL/分/1.73 m²）	G1	正常または高値	≧90			
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	高度低下～末期腎不全	＜15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する．CKDの重症度は死亡，末期腎不全，CVD死亡発症のリスクを緑のステージを基準に，黄，オレンジ，赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する．

（KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変）

eGFR の算出方法は，以下を使用

19 歳以上：$194 \times$ 血清 $Cr^{-1.094} \times$ 年齢$^{-0.287}$（女性の場合は $\times 0.739$）

2 歳以上 19 歳未満：$110.2 \times$(ref Cr / s−Cr) ＋2.93

男児 ref Cr ＝$-1.259Ht^5+7.815Ht^4-18.57Ht^3+21.39Ht^2-11.71Ht+2.628$

女児 ref Cr ＝$-4.536Ht^5+27.16Ht^4-63.47Ht^3+72.43Ht^2-40.06Ht+8.778$　Ht（身長）の単位は m

2 歳未満：上記で算出した eGFR に以下の係数 R を乗じることにより算出

R = $0.107 \times$ In (age[month])＋0.656

＜対象となる者の割合＞

約 28 %（2400 症例 / 8450 人）

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近６か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
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。

資料4　ロウ症候群個票

ロウ（Lowe）症候群　　資料１－２

○ 概要

1. 概要

先天性白内障、中枢神経症状（精神運動発達遅滞）、Fanconi 症候群（低分子蛋白尿、近位尿細管性アシドーシス、低リン血症など）を 3 主徴とする X 染色体連鎖型遺伝疾患であり、oculocerebrorenal syndrome of Lowe (OCRL)＜眼脳腎症候群＞とも呼ばれる。腎障害は進行性であり、末期腎不全に至る。

2. 原因

X 染色体に存在する *OCRL* 遺伝子異常を原因とする X 染色体連鎖型遺伝疾患である。*OCRL* 遺伝子がコードする蛋白は phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate 5 phosphatase であり、この酵素蛋白の活性低下により、基質である phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate が蓄積すると、細胞骨格のリモデリングや膜輸送に異常を来すと考えられている。その結果、近位尿細管における再吸収機構が障害され、Fanconi 症候群を呈すると考えられるが、眼症状や中枢神経症状等を起こす機序については不明である。

3. 症状

先天性白内障、精神運動発達遅滞、Fanconi 症候群を呈する。50%の症例に緑内障を認める。低分子蛋白尿は必発である。Fanconi 症候群によって低リン血症が続くと、くる病になる。その他、多尿、近位尿細管性アシドーシス、汎アミノ酸尿、腎性糖尿、高カルシウム尿症、腎石灰化などを呈する。強迫的な行動異常を呈することが多く、痙攣の合併も多い。また歯列の異常、歯肉増殖、下顎の発育不全、咬合異常を認める。血清 CK 値が高値となることが多い。腎障害は進行性であり、30～40 代で末期腎不全に至ることが多い。女性保因者の診断に水晶体の白濁の有無が有用である。

4. 治療法

Fanconi 症候群に対する対症療法が中心となる。すなわち、代謝性アシドーシスや低リン血症、低カリウム血症の補正を行う。末期腎不全に至った場合は、透析または腎移植が必要となる。低カルニチン血症に対して、カルニチンの補充を行う。白内障に対しては生後早期の手術が必要である。精神発達遅滞や成長障害に対しては、積極的な経管栄養や言語療法、作業療法が勧められる。歯列の異常に対しては日常的な口腔ケアが必須であり、咬合を含めた積極的な歯列矯正が考慮される。

5. 予後

腎機能による。末期腎不全に至った場合は、透析または腎移植が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 120 人

2. 発病の機構

不明（*OCRL* 遺伝子異常を原因とするが、そのコードする蛋白の異常が Fanconi 症候群を起こす機序の詳細は不明である。また、眼症状や中枢神経症状を起こす機序も不明である。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班にて作成）

6. 重症度分類

腎機能、視力、中枢神経障害のいずれかが一定の重症度を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

令和 5 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）

小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築　研究班

当該疾病担当 研究代表者 北里大学医学部小児科学　教授　石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者　東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授　横尾隆

小児腎臓病学会

当該疾病担当者　北里大学医学部小児科学　教授　石倉健司

東京女子医科大学腎臓小児科　准教授　三浦健一郎

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

ロウ（Lowe）症候群の診断基準

A.　症状・臨床所見
1.　先天性白内障
2.　中枢神経症状（精神運動発達遅滞）

B.　検査所見
尿中 β 2 ミクログロブリン　5,000 μg/L 以上※

C.　遺伝学的検査
OCRL 遺伝子の病原性変異

D.　鑑別診断
Dent 病、ミトコンドリア異常症、ガラクトース血症、遺伝性果糖不耐症、Fanconi-Bickel 症候群

※平成 27-28 年厚生労働科学研究「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」（H27-難治等(難)-一般-037）において、ロウ症候群の全例が尿中 β 2 ミクログロブリン　5,000 μg/L 以上を呈した。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：A の 2 項目すべて、かつ B および C を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの
Probable：A の 2 項目すべて、かつ B を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞
腎機能・視力・中枢神経症状のいずれかが以下の重症度を満たすものを対象とする。
〇腎機能
CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎臓病		尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr比（mg/gCr）		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分（mL/分/1.73 m^2）	G1	正常または高値	≧90			
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	高度低下～末期腎不全	＜15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する．CKDの重症度は死亡，末期腎不全，CVD死亡発症のリスクを緑のステージを基準に，黄，オレンジ，赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する．

（KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変）

eGFR の算出方法は，以下を使用

19 歳以上： $194 \times$ 血清 $Cr^{-1.094} \times$ 年齢$^{-0.287}$ （女性の場合は $\times 0.739$）

2 歳以上 19 歳未満： $110.2 \times (\text{ref Cr} / \text{s-Cr}) + 2.93$

男児 ref Cr $= -1.259Ht^5+7.815Ht^4-18.57Ht^3+21.39Ht^2-11.71Ht+2.628$

女児 ref Cr $= -4.536Ht^5+27.16Ht^4-63.47Ht^3+72.43Ht^2-40.06Ht+8.778$　Ht（身長）の単位は m

2 歳未満：上記で算出した eGFR に以下の係数 R を乗じることにより算出

$R = 0.107 \times \ln(\text{age[month]}) + 0.656$

〇視力

視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

〇中枢神経障害

機能的評価：Barthel Index 85 点以下

バーセルインデックス（Barthel Index 機能的評価）

		質問内容	点数
1	食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
		部分介助（例えば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
		全介助	0
2	車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（非行自立も含む）	15
		軽度の部分介助または監視を要する	10
		座ることは可能であるがほぼ全介助	5
		全介助または不可能	0
3	整容	自立（洗面、整髪、歯　磨き、ひげ剃り）	5
		部分介助または不可能	0

4	トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
		部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
		全介助または不可能	0
5	入浴	自立	5
		部分介助または不可能	0
6	歩行	45m 以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
		45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
		歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
		上記以外	0
7	階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助または監視を要する	5
		不能	0
8	着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
		部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

＜対象となる者の割合＞

上記＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 80%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近６か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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。

告示番号　バーター症候群

○ 概要

1.　概要

先天性尿細管機能障害によって生ずる症候群であり、1）低カリウム血症、2）代謝性アルカローシスを示し、利尿薬、緩下薬の常用、食思不振など二次的要因を伴わないことを診断基準とする。従来、臨床的所見から新生児型バーター、古典型バーターに分類されてきたが、責任遺伝子と障害部位が明らかになり、現在は原因遺伝子別に病型分類がなされる。確定診断においては遺伝子診断が必須である。バーター症候群では成長障害、腎不全などを伴い、また、易疲労感、筋力低下、夜間頻尿などの症状を高頻度に認める。近年遺伝学的背景をもとに1型から5型に分類される。

2. 原因

腎尿細管に発現する様々な輸送体、チャネルをコードする遺伝子の異常で発症する。具体的には以下の通りである。NKCC2（1 型バーター症候群）、ROMK（2 型バーター症候群）、ClC-Kb（3 型バーター症候群）、ClC-Ka および ClC-Kb に共通の β サブユニットである Barttin（4 型バーター症候群）、ClC-Ka および ClC-Kb の両方の遺伝子異常（4b 型バーター症候群）、MAGED2（5 型バーター症候群）。5 型バーター症候群のみ X 染色体連鎖型であるが、その他は常染色体潜性（劣性）遺伝形式で発症する（巻末付録表 1）。

3. 症状

すべての病型において、末期腎不全へと高頻度に進行することに加えて、低カリウム血症に伴うものと考えられる成長障害、低身長、倦怠感、めまい、筋力低下、テタニー様筋痙攣、感覚異常（ヒリヒリ、チクチクなど）、動悸、夜間尿、など様々な症状を呈する。また、小児期に適切な治療が行われなかった場合や適切な治療が行われた場合においても精神運動発達遅滞を呈することがある。さらに低カリウム血症により致死的不整脈である QT 延長を認めることがある。

その他の各病型の特徴は下記の通りである。

1）1型バーター症候群

新生児型を呈し、羊水過多、低出生体重、成長障害を伴う。腎石灰化を認める。成人期に末期腎不全へと進展することが多い。

2）2型バーター症候群

新生児型を呈し、羊水過多、低出生体重、腎石灰化を認める。出生後数ヶ月は高カリウム血症、代謝性アシドーシスを認めることを特徴とする。成人期に末期腎不全へと進展することが多い。

3）3型バーター症候群

古典型に分類される。羊水過多を指摘されることもあるが、ほとんどの場合、正期産・正出生体重である。乳幼児期に体重増加不良等で発見されることが多い。腎石灰化は普通認めない。ギッテルマン症候群の特徴である、低カルシウム尿症、低マグネシウム血症を認めることもあり、臨床所見のみでは同症候群との鑑別が難しい場合がある。

4）4型バーター症候群、4b型バーター症候群

新生児型を呈し、最も重症型である。成長障害、多飲多尿に伴う脱水症状を容易に呈する。感音性難聴を伴う。典型例では幼少時から腎機能障害を認め、早期に末期腎不全へと進行する。

5） 5 型バーター症候群

胎生期に著明な羊水過多で発症する新生児型を呈する。胎生期の死亡率が高く、また、早産、低出生体重で出生するが、胎生 30-33 週を超えると自然寛解し、それ以降は症状は完全に消失し予後良好である。X 染色体連鎖型であり、男児例がほとんどだが、女児例も報告されている。

4. 治療法

低カリウム血症に伴う上記の症状の出現を認め、また、慢性の低カリウム血症により腎機能障害をきたすため、一生涯にわたり、カリウムの補充が必要である。また、低マグネシウム血症を伴う場合、マグネシウムの補充を行う。感冒に伴い容易に脱水に陥ったり、しびれ、テタニーなどの症状が出現したりすることがあり、入院加療が必要となることがしばしばある。カリウムの補充のみで症状が消失しない場合は NSAIDs の適応である。NSAIDs はほとんどの病型で著効するが、最重症型である 4 型、4b 型においては無効である場合が多い。致死的不整脈である QT 延長症候群を来すことがあり、その場合はカリウムの補充のみで改善する可能性が高く、適切な治療の継続が必要である。

5. 予後

すべての病型において将来的に末期腎不全へと進行する可能性がある。また全身倦怠感、筋力低下、夜間の多尿により日常生活に支障をきたす患者も多数存在する。生涯にわたるカリウムの補充が必要である。日常生活に支障をきたす患者においては NSAIDs の追加治療を必要とするが、それらの治療を行っても日常生活に支障をきたす患者もいる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成30年度小児慢性特定疾病児童等データベースの登録）

31 人

2. 発病の機構

不明（原因遺伝子は判明しているが、その病態の解明が不十分）

3. 効果的な治療方法

未確立（電解質補正および NSAIDs の投与など対症療法）

4. 長期の療養

必要(長期的な電解質の管理および腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合が有る。また治療にもかかわらず倦怠感などにより日常生活に支障をきたす患者もある)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白／クレアチニン比 0.5g/g・Cr 以上のもの、および日常生活における重症度分類の3以上に該当するものを重症として対象とする。

○ 情報提供元

令和 5 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）

小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築　研究班

当該疾病担当 研究代表者　北里大学医学部小児科学　教授　石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者　東京慈恵会医科大学　腎臓・高血圧内科　教授　横尾隆

日本小児腎臓病学会

当該疾病担当者　北里大学医学部小児科学　教授　石倉健司

当該疾病担当者　神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科　教授　野津寛大

＜バーター症候群診断基準＞

Definite を対象とする。

A. 必須条件

1. 低カリウム血症（血清カリウム：3.5mEq/L 以下）
2. 代謝性アルカローシス（血液ガス分析[HCO3−]：25mEq/l 以上）

B. 参考条件

1. 血漿レニン活性の増加
2. 血漿アルドステロン値の増加
3. 正常ないし低血圧
4. 羊水過多、早産、低出生体重、腎石灰化および高カルシウム尿症（1型、2型バーター症候群が強く疑われる）
5. 羊水過多、早産・低出生体重および難聴（4型バーター症候群が強く疑われる）
6. 低マグネシウム血症、低カルシウム尿症のいずれかまたは両方（3 型バーター症候群が強く疑われる、ただしギッテルマン症候群との鑑別が必要である）

＊上記4−6に当てはまらない場合、3 型バーター症候群の可能性を考える

C. 遺伝学的検査

表 1 を参考に遺伝学的検査を行う。最近では次世代シークエンサーを用い、すべての病型を網羅的に解析することが可能である。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 二次的要因：利尿剤・緩下剤の常用、重症妊娠悪阻、神経性食思不振症、習慣性嘔吐、過度のダイエット、アルコール中毒でいわゆる偽性バーター/ギッテルマン症候群を発症する。
2. 他の遺伝性疾患：腎低形成、ネフロン癆、Dent 病、ミトコンドリア病、常染色体優性低カルシウム血症（Autosomal dominant hypocalcemia: ADH）などの先天性腎尿細管疾患やのう胞性線維症、先天性クロール下痢症。こうした疾患において、同様の病態を呈することがあり、その場合バーター症候群との鑑別は非常に困難であることがある。特に、カルシウム感知受容体（CaSR）遺伝子（*CASR*）の活性型変異により発症する ADH に伴い、バーター症候群と同様の病態を発症することが報告され、過去に5型バーター症候群と分類されたことがある。しかし、*CASR* に変異を有してもほとんどの場合バーター症候群様症状を呈さないことから、本診断基準においてはバーター症候群の１亜型には含まないこととする。

E. 診断のカテゴリー

以下の Definite を対象とする。

Definite: 必須条件 2 項目を満たし、鑑別疾患を除外したもので、遺伝学的検査で原因遺伝子変異が同定されたもの。

Probable: 必須条件 2 項目を満たし、遺伝学的検査で原因遺伝子変異が同定されていないが（未施行または施行したが同定されなかった）、鑑別診断を除外できたもの。

＜重症度分類＞

以下の1） もしくは 2）の基準を満たす場合を対象とする。

1）腎機能から見た重症度分類

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの（下図赤）、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白／クレアチニン比 0.5g/g・Cr 以上のものを、重症として扱い対象とするとする。

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎臓病		尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr比（mg/gCr）		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分（mL/分/1.73 m²）	G1	正常または高値	≧90			
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	高度低下～末期腎不全	＜15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する．CKDの重症度は死亡，末期腎不全，CVD死亡発症のリスクを緑のステージを基準に，黄，オレンジ，赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する．

（KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変）

2）日常生活における重症度分類

Modified Ranking Scale により7つの段階で判定を行い、3 以上を対象とする。

＜対象となる者の割合＞

50 人以下

modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行[1]、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行[1]、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
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。

＜対象となる者の割合＞

50 人以下

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近６か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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。

＜付録＞

表１ バーター症候群分類と特徴

	1型BS	2型BS	3型BS	4a型BS	4b型BS	5型BS
OMIM	601678	241200	607364	602522	613090	300971
病因遺伝子	*SLC12A1*	*KCNJ1*	*CLCNKB*	*BSND*	*CLCNKA and CLCNKB*	*MAGED2*
コード蛋白	NKCC2	ROMK	ClC-Kb	Barttin	ClC-Ka and ClC-Kb	MAGED2
役割	Na^+-K^+-2Cl 共輸送体	K^+チャネル	Cl^-チャネル	Cl^-チャネル βサブユニット	Cl^-チャネル	NKCC2およびNCCTの 発現促進
遺伝形式	常染色体潜性（劣性）	常染色体潜性（劣性）	常染色体潜性（劣性）	常染色体潜性（劣性）	常染色体潜性（劣性）	X染色体連鎖型
羊水過多	あり	あり	まれ	あり	あり	あり
成長障害	あり	あり	まれ	あり	あり	なし
尿濃縮能障害	＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	一過性
腎石灰化	あり	あり	まれ	まれ	まれ	あり
末期腎不全	あり	あり	あり	あり	あり	なし？
低Mg血症	なし	なし	時にあり	時にあり	時にあり	？
尿中Ca	高	高	低～正常～高	低～正常～高	低～正常～高	一過性に高
発見時の年齢	胎児期	胎児期	新生児、乳児期	胎児期	胎児期	胎児期
合併症		新生児期高K血症		感音性難聴 典型例では最重症	感音性難聴 典型例では最重症	胎生期の死亡率が高い 早産で出生するが 胎生30-33週で 臨床症状は消失

BS: バーター症候群

小児腎臓病セミナー2023 in 倉敷

腎臓病を持つ子どもの未来のために

資料6　小児腎セミナー倉敷

日時：令和 5年 5月20日（土）14：30 - 17：30

場所：倉敷中央病院付属予防医療プラザ5F 古久賀ホール

＜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

14:30	開会の辞	綾　邦彦 倉敷中央病院小児科
14:35	研究会のあらまし	石倉健司 北里大学医学部小児科学
14:45	『エプスタイン症候群』	三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科
15:15	『アルポート症候群』	中西浩一 琉球大学大学院医学研究科 育成医学講座
16:00	― 休憩 ―	
16:15	「地域の小児腎疾患診療の実際:検尿」	綾　邦彦 倉敷中央病院小児科
16:35	『ちょっとだけ科学的な Experience Based Pediatric Nephrology』	上村　治 一宮医療療育センター
17:25	閉会の辞	中西浩一 琉球大学大学院医学研究科 育成医学講座

問い合わせ先 ☞　公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 小児科　綾　邦彦
〒710-8602 岡山県倉敷市美和1丁目1-1 TEL: 086-422-0210 FAX: 086-421-3424

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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築 (23FC1047)』

写真提供：岡山県観光連盟

小児腎臓病セミナー2024 in 愛知

腎臓病を持つ子どもの未来のために

資料7　小児腎セミナー愛知

総合司会 :東邦大学医学部腎臓学講座　濱崎祐子

14:30　**開会の辞**　あいち小児保健医療総合センター腎臓科　藤田直也

14:35　**研究会のあらまし**　北里大学医学部小児科学　石倉健司

14:45　**「CAKUTにおける泌尿器科的管理」**

あいち小児保健医療総合センター　泌尿器科　吉野　薫

「超重症 × CAKUT（Potter症候群）をあきらめない 」

成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科　西健太朗

ー休憩 (15分)ー

16:00　**「愛知県の学校検尿の現状」**

日赤愛知医療センター名古屋第二病院 小児腎臓科　後藤芳充

16:20　**『CKDガイドライン2023と新規腎臓病治療法開発の最前線について』**

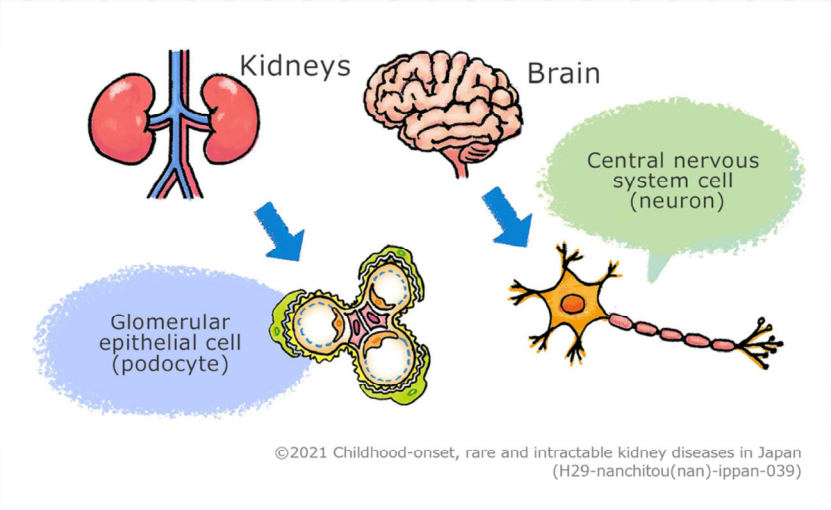
名古屋大学大学院医学研究科・腎臓内科　丸山彰一

17:10　**閉会の辞**　琉球大学大学院医学研究科育成医学講座　中西浩一

問い合わせ先 ☞ 愛知県立あいち小児保健医療総合センター　腎臓科　藤田直也
〒474-8710愛知県大府市森岡町7-426TEL: 0562-43-0500 FAX: 0562-43-0513

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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築 (23FC1047)』

資料8　研究班HPスマホ画面1



Diagnosis

Primary symptoms (3 symptoms)

1. Microcephaly Head circumference is less than 3% of the average for gender and age.
2. High-level proteinuria(urine protein/creatinine ratio ≥1.0 g/gCr, or daily urine protein ≥1 g)
   for which steroids are not effective or steroids are predicted not to be effective
3. Facial dysmorphism (auricles, etc.)

   Abnormal ears such as large and floppy ears, ears rotated backward, low-set ears, and other facial dysmorphism (narrow forehead, small jaw, high palate, wide-set eyes, etc.)

ギャロウェイ・モワト症候群における
原因遺伝子の検索

研究計画書（1.0 版）

研究代表者
石倉健司
北里大学医学部小児科学
〒252-0375　神奈川県相模原市南区北里 1-15-1
電話　042-778-8111　FAX　042-778-9371
E-mail　lxkenzo@gmail.com
研究事務局
寺野千香子
あいち小児保健医療総合センター　腎臓科
〒474-8710　愛知県大府市森岡町 7-426
電話　0562-43-0500　FAX　0562-43-0513
E-mail　chikatrex@yahoo.co.jp

20XX 年 XX 月 XX 日 北里大学病院倫理審査委員会承認
20XX 年 XX 月 XX 日 臨床研究登録（jRCTXXXXXXXXXXXX）

制定・改訂履歴

版番号	制定・改訂日	作成者	改訂内容
0.1	2024 年 XX 月 XX 日		研究計画書初案

目次

0. 概要 1
1. 背景 4
2. 目的 5
3. 対象集団 5
3-1. 適格基準 5
3-2. 除外基準 5
4. 同意取得 5
4-1. 説明と同意取得の方法 5
4-2. 同意の撤回 5
4-3. 説明文書・同意書の作成と改訂 6
5. 研究方法と手順 6
5-1. 研究対象者の研究期間 6
5-2. 観察・検査・報告項目 6
6. 評価項目 8
7. 予測される利益・不利益およびリスクを最小化する方法 8
7-1. 予測される利益 8
7-2. 予測される不利益 8
8. データ収集 8
8-1. 様式・送付方法・提出期限 8
8-2. 症例報告書内容の確認と問合せ 8
9. 目標症例数と研究期間 8
9-1. 目標登録症例数 8
9-2. 研究期間 9
10. 統計解析 9
11. 倫理的事項 9
11-1. 遵守すべき諸規則 9
11-2. 研究機関における実施許可の取得 9
11-3. 個人情報の保護 9
11-4. 将来の研究のために用いられる試料・情報について 10
11-5. 研究対象者の費用負担 10
11-6. 健康被害に対する補償 10
11-7. 資金源および利益相反 10
11-8. 研究により得られた結果等の説明 10
12. 研究計画書の改訂 11
13. 中止と終了 11
13-1. 研究対象者の参加中止 11
13-2. 研究の中止 11

13-3. 研究の終了 11
14. 品質管理および品質保証 11
15. 記録の保存 11
16. 研究の登録と公表 12
15-1. 臨床研究登録 12
15-2. 結果の公表 12
17. 研究組織 12
18. 文献 13
19. 付録 13

0. 概要

ギャロウェイ・モワト症候群（Galloway Mowat 症候群；以下 GAMOS）は，腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（てんかん，精神運動発達遅滞）を 2 主徴とし，顔面・四肢奇形を合併する指定難病である．1968 年に Galloway と Mowat がネフローゼ症候群，小頭症，食道裂孔ヘルニアの 3 主徴を伴った同胞例を報告し[1]，以降 100 数例の GAMOS が報告がされている．近年，GAMOS は臨床症状および病理組織学的に多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきており，GAMOS 類似の疾患も報告され，鑑別が困難な例も散見される．

原因としては，腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害があり，腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測されている[2]．常染色体潜性の遺伝形式が推測されているが，いまだ原因となる確定的な染色体異常や遺伝子変異は見つかっていない．2014 年に Colin らが *WDR73* 遺伝子変異を報告して以来[3-6]，*WDR4*, *NUP107*, *NUP133* 遺伝子変異が GAMOS の原因遺伝子として報告されている[7-9]．近年，Braun らが *LAGE3*, *OSGEP*, *TP53RK*, *TPRKB* の 4 つのサブユニットから構成される KEOPS complex（kinase, endopeptidase and other proteins of small size）の遺伝子変異を GAMOS の原因遺伝子として報告している[10]．

WDR73 変異を同定された患者における GAMOS の診断基準を満たす患者は 2 割程度と少なく[11]，KEOPS complex 変異を有する患者で GAMOS の診断基準を満たす患者は半数程度[10]，また，*WDR4*, *NUP107*, *NUP133* については，GAMOS の原因としての報告は 1 報告のみとなっている[7-9]．GAMOS として遺伝子解析を行い，既知の遺伝子異常が同定できない患者も多くいる．

日本での GAMOS 患者では *WDR73* 変異は 1 例のみ，KEOPS complex 変異も 1 家系のみとなっている．このため，ギャロウェイ・モワト症候群を明らかにするには，既報告の遺伝子のパネル解析では困難と考えられ，全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析や RNA 解析が必要である．

0-1. 目的

本邦における GAMOS 診断例，疑い例において，全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析，RNA 解析などの遺伝学的解析を行い，その病態解明を進める．

0-2. 主要評価項目

本邦における GAMOS 診断例，疑い例ならびに同意が得られればその血縁者における遺伝子変異と臨床症状の関連を解析する．

0-3. 対象

難病情報センターの以下の GAMOS の診断基準に準じて，主治医が GAMOS，または GAMOS 疑いと診断した患者

＜難病情報センターGAMOS 診断基準＞

主症状２項目を両方満たし，かつ副症状１項目以上を有し，さらに鑑別疾患を除外したものを，ギャロウェイ・モワト症候群と診断する．

主症状

① 中枢神経症状 （難治性てんかん，精神運動遅滞）

典型例では小頭症（頭囲が性別・年齢平均値に比し，－２SD より小さい）を伴う．理学的に小頭症がなくても CT・MRI で，脳皮質形成異常（脳回異常，白質髄鞘形成不全）や小脳低形成を認める．

② 腎障害（糸球体硬化症）

典型例では出生３か月までに，ネフローゼ症候群（高度蛋白尿（夜間蓄尿で 40 mg/hr/m^2 以上）または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0 g/gCr 以上，かつ低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下））を呈する．1～3 歳頃からネフローゼが顕性化する軽症例では，まずてんかん症状が先行している場合がある．腎障害は進行して腎不全に至ることが多いが，末期に至る年齢は 3～10 歳あるいはそれ以降までと幅が広い．腎機能が成人期まで保たれ，尿蛋白が中等度（試験紙法＞2+，一日蛋白尿 0.5 g/日）にとどまることもある．腎生検では巣状分節性糸球体硬化症を示すことが多い．

副症状　下記のいくつかを，主症状と合併する．

① 外表奇形

顔面形成異常（前額狭小化，大きくて柔らかい耳，耳介低位，小下顎，高口蓋，眼間開離）

四肢奇形（くも状指，屈指）

② 筋症状

筋症状（四肢緊張低下，内斜視）

食道裂孔ヘルニア

鑑別診断：先天性糖鎖異常，ミトコンドリア呼吸鎖異常，ペルオキシソーム脂質代謝異常，アミノ酸代謝異常，糖代謝異常（糖原病，ガラクトース血症），感染症（TORCH）

0-4. 研究デザイン

0-3 の診断基準から GAMOS もしくは GAMOS 疑いの患者で，本人もしくは代諾者の同意が得られた患者の血液を採取し，網羅的ゲノム解析（全ゲノム解析等），RNA などの遺伝学的解析を行う．その他，採取可能であれば唾液，腎生検の残余検体がある場合には腎生検組織から同様にゲノム DNA，RNA を抽出し，解析する．また，必要に応じて株化細胞（株化 B 細胞，iPS 細胞等）を樹立し，同様に解析を行う．

遺伝型と臨床表現型との関連を明らかにするため，診療録から得られた診療情報（家族歴，生化学的検査所見，尿検査所見，腎生検組織所見，頭部画像診断，体表所見，Dysmorphism など）も用いて解析を行う．

基本的には家族（主として両親，同意があれば同胞）にも参加を依頼し，同意が得られた場合には，診断のために末梢血 2-10 ml と採取できれば唾液からゲノム DNA，全 RNA を抽出して解析を行う．

0-5. 目標登録症例数

目標登録症例数：15 人（先行の全国調査結果から得られた症例数をもとに推定）

0-6. 研究期間

研究期間：研究機関の長の許可日～2029 年 3 月 31 日

0-7. 連絡先

研究事務局　あいち小児保健医療総合センター腎臓科　寺野千香子

〒474-8710　愛知県大府市森岡町 7-426
電話　0562-43-0500　FAX　0562-43-0513

1. 背景

ギャロウェイ・モワト症候群（Galloway Mowat 症候群；以下 GAMOS）は，腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（てんかん，精神運動発達遅滞）を 2 主徴とし，顔面・四肢奇形を合併する指定難病である．1968 年に Galloway と Mowat がネフローゼ症候群，小頭症，食道裂孔ヘルニアの 3 主徴を伴った同胞例を報告し[1]，以降 100 数例の GAMOS が報告がされている．近年，GAMOS は臨床症状および病理組織学的に多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきており，GAMOS 類似の疾患も報告され，鑑別が困難な例も散見される．

原因としては，腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害があり，腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測されている[2]．常染色体潜性の遺伝形式が推測されるが，いまだ染色体異常や大きな構造変異は見つかっておらず，点変異などの関与が疑われる．2014 年に Colin らが *WDR73* 遺伝子変異（GAMOS1）を報告して以来[3-6]，*WDR4*, *NUP107*, *NUP133* 遺伝子変異が GMS の原因遺伝子として報告されている[7-9]．近年，Braun らが *LAGE3*, *OSGEP*, *TP53RK*, *TPRKB* の 4 つのサブユニットから構成される KEOPS complex（kinase, endopeptidase and other proteins of small size）を GAMOS の原因遺伝子として報告している[10]．

WDR73 変異を同定された患者における GAMOS の診断基準を満たす患者は 2 割程度と少なく[11]，KEOPS complex 変異を有する患者で GAMOS の診断基準を満たす患者は半数程度[10]，また，*WDR4*, *NUP107*, *NUP133* については，GAMOS の原因としての報告は 1 報告のみとなっている[7-9]．GAMOS として遺伝子解析を行い，既知の遺伝子異常が同定できない患者も多くいる．

現在遺伝子変異が報告されている GAMOS の症例報告のうち，複数の報告がある *WDR73* 遺伝子変異と KEOPS complex の遺伝子変異について報告されている臨床的特徴をまとめたところ，*WDR73* 遺伝子変異では周産期の異常は報告されていないが，KEOPS complex では多くの症例で子宮内発育遅延（IUGR）を認めていた．また，*WDR73* 遺伝子変異ではネフローゼの発症は平均 5 歳で末期腎不全への進行は緩やかなのに対して，KEOPS complex の遺伝子変異では出生後早期にネフローゼ症候群を発症し，早期に末期腎不全に至っていた．*WDR73* 遺伝子変異では出生後に進行する小頭症がみられるのに対して，KEOPS complex の遺伝子変異では出生時から小頭症がみられ，*WDR73* 変異では小脳低形成が多いのに対し，KEOPS complex の遺伝子変異では脳回形成異常を多く認めていた．また，*WDR73* 変異では耳介の異常は報告されていないが，KEOPS complex の遺伝子変異では耳介の形成が多く見られていた．

腎症と中枢神経障害について，軽度蛋白尿からネフローゼ状態，出生後早期に見られるものから，年長になって見られるもの，出生時からの小頭症から後天的にみられる小頭症，大脳萎縮や小脳萎縮，脳回形成異常などが報告されている．また，外表奇形においても，耳介の異常や四肢の異常が特徴的な症例と，そのような異常はない症例もある．臨床症状の異質性から，GAMOS が遺伝的に異質な症候群が集まったものである可能性がある．

本邦の GAMOS 患者に対する先行研究では *WDR73* 変異は 1 例のみ，KEOPS complex 変異も 1 家系のみとなっている．このため，GAMOS の病態を明らかにするには，既報告の遺伝子のパネル解析では困難と考えられ，血縁者も含めた全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析や RNA 解析が必要である．

2. 目的

本邦における GAMOS 診断例，疑い例において，全ゲノム等の網羅的ゲノム解析，RNA 解析を行い，その病態解明を進める．解析結果と病状との関連を明らかにするため，診療録から得られた診療情報（家族歴，血液検査所見，尿検査所見，腎生検組織所見，頭部・胸腹部画像所見など）を用いて解析を行う．

3. 対象集団

以下の適格基準をすべて満たし，除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする．

3-1. 適格基準

難病情報センターの診断基準に基づき，GAMOS，もしくは GAMOS 疑いと診断された患者

本人もしくは法的保護者である代諾者から同意が得られている患者

3-2. 除外基準

① 先天性糖鎖異常（congenital disorders of glycosylation），ミトコンドリア呼吸鎖異常（mitochondria cytopathy），ペルオキシソーム（Peroxisome）脂質代謝異常，アミノ酸代謝異常，糖代謝異常（糖原病，ガラクトース血症），感染症（TORCH）

② その他，主治医が本研究の対象として不適当と判断した患者

4. 同意取得

4-1. 説明と同意取得の方法

各共同研究機関の研究責任者は，研究の開始に先立ち，手順に従って作成された説明文書・同意書を用いて，研究対象者にわかりやすく説明し，研究参加について自由意志による同意を文書で得る．同意を得る際には，研究対象者に研究に参加するか否を判断するのに十分な時間と質問する機会を設け，質問には十分に答える．研究対象者が研究を実施されることに関する判断能力を欠くと判断される場合には，本研究への協力がもたらす利益と不利益を考慮できる立場の方（両親、家族・近親者など）から，代諾者を選定し同意を得る．

説明した研究責任者ならびに研究対象者は，同意書に記名・捺印または署名し，各自日付を記入する．同意書の写しおよび説明文書は研究対象者に渡し，同意書の原本は研究機関で保存する．

4-2. 同意の撤回

本人もしくは代諾者より研究への協力に対する同意の撤回の申し出があった場合には，以下に従って対応する．

① 各共同研究機関の研究責任者は，同意撤回書を用いて代諾者の研究参加への同意撤回を文書で確認する．

② 各共同研究機関の研究責任者は，研究事務局に研究参加への同意撤回ならびに該当する試料の破棄を依頼する．

③ 研究事務局は該当する研究対象者の試料の破棄を国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部に依頼し，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部は試料を破棄する．

④　国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部は試料の破棄を研究事務局に連絡する．研究事務局は同意撤回の申し出があった研究機関の研究責任者に資料の破棄を通知する．

4-3. 説明文書・同意書の作成と改訂

本研究の研究代表者もしくは共同研究機関の研究責任者は，研究対象者から臨床研究への参加の同意を得るために同意文書および説明文書を作成し，必要な場合にはこれを改訂するものとする．作成または改訂された当該文書は，研究対象者から臨床研究への参加の同意を得る前，あらかじめ倫理審査委員会の承認を得るものとする．

【説明事項】

① 研究の名称および当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
② 研究機関の名称および研究責任者の氏名
③ 研究の目的および意義
④ 研究の方法および期間
⑤ 研究対象者として選定された理由
⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益
⑦ 研究が実施または継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
⑧ 同意しないことまたは同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
⑨ 研究に関する情報公開の方法
⑩ 研究対象者等の求めに応じて研究計画書および研究の方法に関する資料を閲覧できる旨並びに閲覧の方法
⑪ 個人情報等の取扱い
⑫ 試料・情報の保管および廃棄の方法
⑬ 利益相反に関する状況
⑭ 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応
⑮ 研究対象者への経済的負担と謝礼
⑯ 遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究結果の取扱い
⑰ 将来の研究のために用いられる可能性と，現時点で想定される内容

5. 研究方法と手順

5-1. 研究対象者の研究期間

研究対象者の研究期間は同意取得後から 2029 年 3 月 31 日までとする．

5-2. 観察・検査・報告項目

5-2-1. 観察・検査項目および報告すべき情報

5-2-1-1. 研究対象者背景情報の調査

共同研究機関の研究責任者は，同意取得後，以下の研究対象者背景を調査し，症例報告書に記録し，匿名化した上で，研究事務局に郵送する．

・生年月，姓
・家族歴
・在胎週数，出生時の身長・体重・頭囲
・GAMOS 診断年月，診断時の腎機能，尿検査結果，頭囲
・腎合併症，治療
・中枢神経合併症，治療
・外表奇形の有無，その内容
・写真　顔正面，側面，四肢（本人もしくは法的保護者である代諾者から同意を得られた場合に限る）

5-2-1-2. 遺伝学的解析

共同研究機関の研究責任者は，通常診療の血液検査時に，本研究のために末梢血 2-10 ml を余分に採取し，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部に郵送する．その他，採取可能であれば，モザイク細胞，あるいはヘテロプラスミーの検出のために，尿，唾液，毛根細胞を採取し，郵送する．また，過去の腎生検の余剰検体があれば，あわせて郵送する．（具体的な方法を要先生に確認中）

国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究は，末梢血からゲノム DNA，RNA を抽出し，次世代シークエンサーを用いた全ゲノムシークエンス解析（場合により全エクソーム解析）を行う．唾液，過去の腎生検の余剰検体から，DNA，RNA を抽出，シークエンス解析（組織特異的スプライシング変異などの検出）を行う．また，必要に応じて検体より株化細胞（株化 B 細胞，iPS 細胞等）を樹立し，同様に解析を行う．

解析結果と臨床表現型との関連を明らかにするため，診療録から得られた診療情報（家族歴，血液検査所見，尿検査所見，腎生検組織所見．頭部・胸腹部画像所見，Dysmorphism など）を用いてレポジトリを構築する．

基本的には家族（両親，可能な場合は同胞）にも参加を依頼し，同意が得られた場合には，遺伝学的解析のために末梢血 2-10 ml，または唾液採取し，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部に郵送する．国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究は，遺伝子 DNA，RNA を抽出してシークエンス解析を行う．

遺伝子学的解析は，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部にて行う．その際，必要に応じて，試料を再符号化した上で国内のシークエンス受託企業に送付し，シークエンスデータを取得する場合がある（データ取得後，企業の残余試料およびデータは破棄される）．

5-2-1-3. 顔，歯牙，手指の写真

本症候群においては，dysmorphism の情報とあわせた解析が必要である．各研究協力機関の研究責任者は，患者本人，もしくは家族の同意が得られれば，患者の顔（正面・側面）・歯牙・手指の写真を撮影し，患者の背景情報とともに研究事務局に郵送する．

6. 評価項目

6-1. 主要評価項目

ギャロウェイ・モワト症候群診断例，疑い例ならびに同意が得られればその血縁者における全ゲノム解析等の網羅的ゲノム解析により，疾患の原因となる遺伝子（群）を同定して，本疾患の分子病態を明らかにする．

6-2. 副次的評価項目

遺伝子バリアントと臨床表現型との相関，特に腎臓，中枢神経の合併症，外表奇形の有無，重症度・予後との関連を明らかにする．

7. 予測される利益・不利益およびリスクを最小化する方法

7-1. 予測される利益

本研究へ参加することにより，既知疾患遺伝子が同定され，診断に役立つ場合がある．疾患遺伝子が同定されない場合でも，研究対象者にすぐに直接の利益は生じないが，研究成果の蓄積により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある．

7-2. 予測される不利益

遺伝学的解析のための末梢採血処置において，身的苦痛を感じる可能性がある．ギャロウェイ・モワト症候群に関連する遺伝子の病的バリアントだけでなく，他の遺伝的な疾患が明らかとなる可能性がある．

8. データ収集

8-1. 様式・送付方法

各共同研究機関の研究責任者は，研究対象者の背景情報を紙媒体の症例報告書に記載し，研究事務局へ郵送で提出する．患者本人，もしくは家族の同意が得られれば，患者の顔（正面・側面）・歯牙・手指の写真も合わせて研究事務局に郵送で提出する．

末梢血 2-10 ml，唾液，過去の腎生検の余剰検体は，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部に郵送する．（要先生に詳細を確認中）

8-2. 症例報告書内容の確認と問合せ

事務局に送付された症例報告書の内容に疑義があるときは，事務局から各共同研究機関の研究責任者に直接照会する．

9. 目標症例数と研究期間

9-1. 目標登録症例数

目標登録症例数：15 名

設定根拠：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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」（研究代表者：石倉健司）で施行した全国調査で報告されているギャロウェイ・モワト症候群の患者数をもとに推定した．

9-2. 研究期間

研究期間：研究機関の長の許可日～2029 年 3 月 31 日

10. 統計解析

2 群間の平均値の比較には t 検定を用いる．共変量の調整のために共分散分析を行う．2 群間の割合の比較には Pearson のカイ 2 乗検定を用いる．共変量の調整のために Logistic 回帰分析を行う．

生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いる．生存時間の信頼区間の計算には Greenwood の公式を適用する．2 群間の生存曲線の比較には主として Logrank 検定を用いる．共変量の調整のために Cox の比例ハザードモデルによる評価も行う．

11. 倫理的事項

11-1. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する．

本研究おいて全ゲノムシークエンス解析を行う過程で，偶発的に既知のがん，あるいは難病遺伝子変異が検出される場合がありえる．これらの 2 次的所見の開示に関しては，日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2022 年 3 月改定，https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf に準拠する．また開示対象となる 73 遺伝子は，ACMG SF v3.0 リスト（Miller DT, *Genet Med.* 2021 23(8):1381-1390）[12] を参考にし，情報開示は臨床遺伝専門医，ならびに認定遺伝カウンセラーとの相談下に行う．

11-2. 研究機関における実施許可の取得

本研究実施前および研究実施期間中を通じて，一括した倫理審査委員会において，研究の実施，継続等について倫理的，科学的および医学的妥当性の観点から承認を行うものとする．研究代表者は，研究計画書，症例調査票の見本，説明文書・同意書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出し，承認を得る．各研究責任者は，倫理審査委員会に申請した資料並びに研究機関の長が求める資料を提出し，所属する研究機関の長から実施許可を得る．

11-3. 個人情報の保護

研究代表者および各共同研究機関の研究責任者は，研究の実施に当たっては不正や強制により個人情報等を取得してはならない．また，本研究で収集したデータは研究対象者から同意を受けている範囲内で個人情報等を取り扱う．研究の結果の公表時も同様である．

研究実施中は診療データや同意書の取り扱いのプライバシー保護に十分配慮し，研究の範囲においては研究対象者識別コードを付与し，各共同研究機関が対応表を作成することで匿名化する．対応表は，各共同研究の研究責任者が，セキュリティに細心の注意を払い厳重に保管する．研究機関外に提出する症例報告書や検体容器に氏名，診察券 ID などの個人を特定する情報は記載しない．

研究代表者や各共同研究機関の研究責任者は，研究計画時，実施時，終了後も原資料の閲覧によって知り得た研究対象者の個人情報を研究関係者以外の第三者に漏洩しない．

研究実施中，終了後に保有する個人情報の開示の求めが研究対象者からあった場合は，研究対象者または代諾者の生命，財産，研究機関の権利や正当な利益を害する恐れがある場合を除き，開示の求めに応じる．

11-4. 将来の研究のために用いられる試料・情報について

本研究で取得した試料・情報を将来の研究に用いる場合は，別途研究計画書を作成して新たに倫理審査委員会での承認申請の上，適正に使用する．

11-5. 研究対象者の費用負担

本研究では遺伝子解析の費用は，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」（研究代表者：石倉健司）の研究資金で支払うため，研究対象者の自己負担とならない．本研究参加中に行われるその他の治療費と検査費はすべて研究対象者の保険および自己負担によって支払われる．

11-6. 健康被害に対する補償

研究対象者への侵襲は，遺伝学的解析のための採血のみのため，重篤な有害事象（不具合）の生じる可能性は極めて低いと考える．万が一，重篤な有害事象（不具合）が発生した場合，各共同研究機関の研究責任者は必要な処置を行うとともに様式第 5 号により研究機関の長へ報告し，当該研究の実施に携わる研究者（他の施設の研究責任者を含む）に対して，当該有害事象の情報を共有する．また，報告手順については「人を対象とする医学系研究に係る重篤な有害事象および不具合等の報告・対応に関する標準業務手順書」に従う．

11-7. 資金源および利益相反

本研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」（研究代表者：石倉健司）の助成金を用いて実施し，本研究に参加して実施する検査の費用は本助成金から支出される．

本研究の計画，実施，解析，発表に関する意思決定は，本研究の研究代表者が行う．各共同研究機関の研究責任者は，各所属学会および各所属研究機関の利益相反マネジメントポリシーに従うなど適切にこれを管理し，研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする．

11-8. 研究により得られた結果等の説明

本研究は研究対象者とその血縁者から採取した検体より，遺伝学的解析を行い，その結果において，研究対象者の血縁者の生命に重大な影響を与えることから，研究で得られた結果等については，研究対象者および血縁者の同意を得た上で，十分な説明とともに結果を説明する．ただし，対象者の症状・疾患との関連が明らかな結果については開示および説明を行うが，二次的所見などの症状と関連が不明なものについては，その影響を正確に予測し説明することが困難なため，原則，開示・説明は行わない．ま

た，開示対象の結果であっても，研究対象者および血縁者が結果の説明を拒否する場合には，その限りではなく，研究対象者および血縁者の意思を尊重するが，倫理委員会へ意見を求めることとする．

なお，研究対象者等からの希望があれば遺伝カウンセリングを提供できる以下の施設を紹介する．

＜遺伝カウンセリングの窓口＞

国立成育医療研究センター遺伝情報評価支援室　要匡

国立成育医療研究センター遺伝診療科　福原康之

〒157-8535　東京都大蔵 2-10-1

Tel：03-3416-0181 Fax：03-3416-2222 E-mail：kentaikensa@ncchd.go.jp

遺伝カウンセリングの費用

12. 研究計画書の改訂

研究計画書の改訂を行う場合は，一括した倫理審査委員会の承認を必要とする．また，研究計画書の軽微な変更のうち，倫理審査委員会が認めたものは，報告事項として取り扱うことができる．

13. 中止と終了

13-1. 研究対象者の参加中止

1)　研究対象者本人ないしは代諾者から同意撤回の申し出があった場合

2)　研究代表者，各共同研究機関の研究責任者が中止する必要があると判断した場合

13-2. 研究の中止

研究代表者は，以下の事項に該当する場合はプロトコル委員会と協議の上，研究継続の可否（継続･中止･中断）を検討する．

(1)　各共同研究機関の倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合

(2)　その他，研究の一部または全体の中止または中断を必要とする状況が発生した場合

各共同研究機関の研究責任者または研究機関の長は，倫理審査委員会が研究の中止または中断を決定した場合，当該研究機関での研究を中止または中断する．

13-3. 研究の終了

研究の終了時には，各共同研究機関の研究責任者は速やかに研究終了報告書を成し，研究機関の長ならびに倫理審査委員会へ報告する．また，公開データベースに遅滞なく，当該研究の結果を登録しなければならない．

14. 品質管理および品質保証

軽微な侵襲にとどまる介入研究であるため，モニタリング・監査については実施しない．

15. 記録の保存

研究対象者の同意に関する記録，対応表，電子症例報告書に入力するためのデータ（検査データ・治療日誌等），倫理審査委員会の承認書，研究協力機関で作成された記録文書については，各共同研究機関研究責任者が保管する．保管/保存期間は，本研究の終了について報告された日から 5 年を経過した

日または本研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までとする．遺伝学的解析に用いた試料は，国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部にて保管する．将来，試料を新たな研究に用いる場合は，改めてその研究計画書を倫理審査委員会において，承認をうけた上で利用する．

16. 研究の登録と公表

16-1. 臨床研究登録

本研究は，UMIN に登録し，情報公開する．公開は，最初の患者の登録開始前までに行う．

16-2. 結果の公表

主たる研究結果は，最終解析終了後に学術雑誌に投稿する．原則として，研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究代表者が決定する．共著者は，International Committee of Medical Journal Editors の Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals に従い，研究代表者が決定する．

全ての共著者は投稿前に論文内容を確認し，発表内容に合意するものとする．内容に関して異議のある研究者とは議論を行い，それでも合意が得られない場合，研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる．

17. 研究組織

研究代表者: 北里大学医学部小児科学/北里大学病院小児科　石倉健司

研究事務局：あいち小児保健医療総合センター腎臓科　寺野千香子

プロトコール委員：

一宮医療療育センター小児科　上村治

名古屋市立大学医学部附属東部医療センター小児科　笠原克明

関西医科大学付属病院・臨床遺伝センター　塚口裕康

北里大学医学部小児科学/北里大学病院小児科　奥田雄介

国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部　　要匡

共同研究機関・研究責任者：

北里大学医学部小児科学/北里大学病院小児科　石倉健司

あいち小児保健医療総合センター腎臓科　寺野千香子

JCHO 中京病院小児科　宮地悠江

総合病院聖隷浜松病院小児科　山本雅紀

大阪市立総合医療センター小児総合診療科　藤丸季可

九州大学病院小児科　西山慶

東邦大学医療センター大森病院腎センター　濱崎祐子

産業医科大学病院小児科　平川潤

はぐむのあかりクリニック　森下高弘

18. 参考文献

1. Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. J Med Genet 1968; 5: 319-21
2. Robain O, Deonna T. Pachygyria and congenital nephrosis disorder of migration and neuronal orientation. Acta Neuropathol (Berl) 1983; 60: 137-41
3. Colin E, Huynh Cong E, Mollet G,et al. Loss-of-function mutations in WDR73 are responsible for microcephaly and steroid-resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. Am J Hum Genet. 2014; 95: 637-48
4. Jinks RN, Puffenberger EG, Baple E,et al. Recessive nephrocerebellar syndrome on the Galloway-Mowat syndrome spectrum is caused by homozygous protein-truncating mutations of WDR73. Brain. 2015; 138: 2173-2190
5. Rosti RO, Dikoglu E, Zaki MS, et al. Extending the mutation spectrum for Galloway-Mowat syndrome to include homozygous missense mutations in the WDR73 gene. Am J Med Genet A. 2016; 170: 992-8
6. El Younsi M, Kraoua L, Meddeb R, et al. WDR73-related galloway mowat syndrome with collapsing glomerulopathy. Eur J Med Genet. 2019; 62: 103550
7. Braun DA, Shril S, Sinha A,et al. Mutations in WDR4 as a new cause of Galloway-Mowat syndrome. Am J Med Genet A. 2018; 176: 2460-2465
8. Rosti RO, Sotak BN, Bielas SL, et al. Homozygous mutation in NUP107 leads to microcephaly with steroid-resistant nephrotic condition similar to Galloway-Mowat syndrome. J Med Genet. 2017; 54: 399-403
9. Fujita A, Tsukaguchi H, Koshimizu E, et al. Homozygous splicing mutation in NUP133 causes Galloway-Mowat syndrome. Ann Neurol. 2018; 84: 814-828
10. Braun DA, Rao J, Mollet G,et al. Mutations in KEOPS-complex genes cause nephrotic syndrome with primary microcephaly. Nat Genet. 2017; 49: 1529-1538
11. Vodopiutz J, Seidl R, Prayer D, et al. WDR73 Mutations Cause Infantile Neurodegeneration and Variable Glomerular Kidney Disease. Hum Mutat. 2015 ; 36: 1021-8
12. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021 Aug;23(8):1381-1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3.

19. 付録

- 症例登録票

The Journal of Pediatrics

Long-term outcomes, including fetal and neonatal prognosis, of renal oligohydramnios: a retrospective study over 22 years

--Manuscript Draft--

資料1　The Journal of Pediatrics誌への投稿論文　分担西健太朗

Manuscript Number:	
Article Type:	Original
Keywords:	Potter syndrome; fetal intervention; renal agenesis; congenital anomalies of the kidney and urinary tract; lower urinary tract obstruction
Corresponding Author:	Kentaro Nishi, MD, PhD National Center for Child Health and Development Tokyo, JAPAN
First Author:	Kentaro Nishi, MD, PhD
Order of Authors:	Kentaro Nishi, MD, PhD
	Katsusuke Ozawa, MD, PhD
	Koichi Kamei, MD, PhD
	Mai Sato, MD, PhD
	Masao Ogura, MD
	Jin Muromoto, MD, PhD
	Rika Sugibayashi, MD, PhD
	Tetsuya Isayama, MD, PhD
	Yushi Ito, MD
	Seiji Wada, MD, PhD
	Takashi Yokoo, MD, PhD
	Kenji Ishikura, MD, PhD
Abstract:	Objective To assess the long-term outcome of renal oligohydramnios and risk factors for fetal, neonatal, and postneonatal death. Study design This retrospective cohort study included fetuses with prenatally detected renal oligohydramnios between 2002 and 2023. Patients who were lost to follow-up were excluded. Fetal, neonatal, and long-term outcomes were evaluated, and their risk factors were analyzed. Results Of 131 fetuses with renal oligohydramnios, 46 (35%) underwent a termination of pregnancy, 11 (8%) had an intrauterine fetal death, 26 (20%) had a neonatal death, nine (7%) had a postneonatal death, and 39 (30%) survived. Logistic regression analyses showed that an earlier gestational age at onset (odds ratio 1.16, 95% confidence interval (CI) 1.01–1.37) was significantly associated with intrauterine fetal death, and anhydramnios (odds ratio 12.7, 95% CI 1.52–106.7) was significantly associated with neonatal death as a prenatal factor. Although neonatal survival rates for bilateral renal agenesis, bilateral multicystic dysplastic kidney (MCDK), and unilateral MCDK and contralateral renal agenesis were lower than for other kidney diseases, one case of bilateral renal agenesis and two of bilateral MCDK survived with fetal intervention. Kaplan–Meier overall survival rates were 57%, 55%, and 51% for 1, 3, and 5 years, respectively. In the Cox proportional hazards model, birth weight <2000 g (hazard ratio 7.33, 95% CI 1.48–36.1) and gastrointestinal comorbidity (hazard ratio

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	4.37, 95% CI 1.03–18.5) were significant risk factors for postneonatal death. Conclusion Long-term survival of renal oligohydramnios is a feasible goal and its appropriate risk assessment is important.
Suggested Reviewers:	Rika Fujimaru Osaka City General Hospital rikafujimaru@gmail.com She is one of the specialists in renal oligohydramnios.
	Alan J Thomas Texas Children's Hospital anthoma2@texaschildrens.org He is one of the specialist in bilateral renal agenesis.
	Katrin Mehler University of Cologne katrin.mehler@uk-koeln.de One of the specialists in renal oligohydramnios.
	Candice R Sheldon University of New Mexico CaSheldon@salud.unm.edu Specialist of renal bilateral agenesis.
	Miwa Yoshino Japan Community Health Care Organisation Kyushu Hospital mm035m1024@yahoo.co.jp She is one of specialists of Potter syndrome.
Opposed Reviewers:	

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

12 March 2024

Paul Graham Fisher, MD, Editor-in-Chief

Thomas R. Welch, MD, Associate Editor

The Journal of Pediatrics

Dear Drs. Fisher and Welch:

Please find enclosed our manuscript titled "**Long-term outcomes, including fetal and neonatal prognosis, of renal oligohydramnios: a retrospective study over 22 years**" which we would like to be considered for publication as an Original Article in *The Journal of Pediatrics*. Our previous manuscript (manuscript no: 2024224) which was submitted to *The Journal of Pediatrics* on January 30, 2024 was rejected on February 5, 2024, with a recommendation to expand the report to include long-term outcomes. We appreciate this opportunity and have accordingly changed the study design, so would like to resubmit the manuscript after its revision.

Renal oligohydramnios (also known as Potter's syndrome/sequence) tends to be considered a disorder with a uniformly poor prognosis, as indicated by the high rate of pregnancy termination (29%–61%). This is due to the lack of evidence for prenatal prediction of poor prognosis and information on the long-term outcome of fetuses with renal oligohydramnios.

We performed a retrospective cohort study on prenatal, neonatal, and long-term outcomes of fetuses with prenatally detected renal oligohydramnios at our institution over 22 years. We also analyzed the risk factors for intrauterine fetal death (IUFD), neonatal mortality, and postneonatal mortality, respectively. Of 131 fetuses, 46 (35%) underwent termination of pregnancy, 11 (8%) had IUFD, 26 (20%) had neonatal death, 9 (7%) had postneonatally death, and 39 (30%) were alive. The logistic regression analysis identified an earlier gestational age at onset as a significant risk factor for IUFD, and anhydramnios was a significant risk factor for neonatal death as a perinatal factor. Overall survival rates were 57, 55, and 51% in 1, 3, 5 years from birth, respectively. The Cox proportional hazards model showed that the birth weight <2000 g and gastrointestinal comorbidity were the significant risk factors for postneonatal death. In conclusion, accurately assessing primary renal disease and risk factors for predicting the prognosis in each individual case, rather than considering renal oligohydramnios as a disease with a uniformly poor prognosis, is important. Long-term survival of renal oligohydramnios is a feasible goal, even in severe cases such as bilateral renal agenesis and bilateral renal MCDK, with recent improvements in neonatal medicine and the advent of fetal interventions. These results could be useful in counseling the families of these

fetuses.

This manuscript will not be submitted elsewhere while under consideration by *The Journal of Pediatrics* and has not been previously published elsewhere. There is no prior presentation of study data as a poster or abstract. Should the manuscript be published in *The Journal of Pediatrics*, it will not be published elsewhere—either in similar form or verbatim—without permission of the editors. All authors are responsible for the reported research. All authors have participated in the study conception and design, analysis and interpretation of data, and drafting or revision of the manuscript. All authors have read the manuscript and have approved its submission to *The Journal of Pediatrics*. The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose. An honorarium, grant, or other form of payment was not provided to any of the authors to produce the manuscript.

We hope that you will find our manuscript suitable for publication in *The Journal of Pediatrics* and hope to hear from you at your convenience.

Sincerely,

Kenji Ishikura, MD, PhD
Department of Pediatrics,
Kitasato University School of Medicine,
1-15-1 Kitazato, Minami-ku,
Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan.
E-mail: k-ishikura@umin.ac.jp
Tel: +814247788111
Fax: +814247789371

Manuscript Click here to view linked References

Long-term outcomes, including fetal and neonatal prognosis, of renal oligohydramnios: a retrospective study over 22 years

Kentaro Nishi[1], MD, PhD, Katsusuke Ozawa[2], MD, PhD, Koichi Kamei[1], MD, PhD, Mai Sato[1], MD, PhD, Masao Ogura[1], MD, Jin Muromoto[2], MD, PhD, Rika Sugibayashi[2], MD, PhD, Tetsuya Isayama[3], MD, PhD, Yushi Ito[3], MD, Seiji Wada[2], MD, PhD, Takashi Yokoo[4], MD, PhD, Kenji Ishikura[5], MD, PhD

[1] Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan
[2] Division of Fetal Medicine, Center for Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan
[3] Division of Neonatology, Center for Maternal-Fetal Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan
[4] Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan
[5] Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Corresponding author: Kenji Ishikura, Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitazato, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan
E-mail: k-ishikura@umin.ac.jp; tel: +814247788111; fax: +814247789371
ORCID: 0000-0003-2692-6437

Name of reprint request author: Kenji Ishikura

Key words: Potter syndrome, fetal intervention, renal agenesis, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, lower urinary tract obstruction

Potential conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose. An honorarium, grant, or other form of payment was not provided to any of the authors to produce the manuscript.

Funding source: This research was funded by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) (grant number: 22bm1223003h000). This work was also supported by childhood-onset, rare, and intractable kidney diseases in Japan, research on rare and intractable diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants (23FC1047).

Data Sharing Statement: Deidentified individual participant's data will not be made available.

Abstract

Objective: To assess the long-term outcome of renal oligohydramnios and risk factors for fetal, neonatal, and postneonatal death. **Study design:** This retrospective cohort study included fetuses with prenatally detected renal oligohydramnios between 2002 and 2023. Patients who were lost to follow-up were excluded. Fetal, neonatal, and long-term outcomes were evaluated, and their risk factors were analyzed. **Results:** Of 131 fetuses with renal oligohydramnios, 46 (35%) underwent a termination of pregnancy, 11 (8%) had an intrauterine fetal death, 26 (20%) had a neonatal death, nine (7%) had a postneonatal death, and 39 (30%) survived. Logistic regression analyses showed that an earlier gestational age at onset (odds ratio 1.16, 95% confidence interval (CI) 1.01–1.37) was significantly associated with intrauterine fetal death, and anhydramnios (odds ratio 12.7, 95% CI 1.52–106.7) was significantly associated with neonatal death as a prenatal factor. Although neonatal survival rates for bilateral renal agenesis, bilateral multicystic dysplastic kidney (MCDK), and unilateral MCDK and contralateral renal agenesis were lower than for other kidney diseases, one case of bilateral renal agenesis and two of bilateral MCDK survived with fetal intervention. Kaplan–Meier overall survival rates were 57%, 55%, and 51% for 1, 3, and 5 years, respectively. In the Cox proportional hazards model, birth weight <2000 g (hazard ratio 7.33, 95% CI 1.48–36.1) and gastrointestinal comorbidity (hazard ratio 4.37, 95% CI 1.03–18.5) were significant risk factors for postneonatal death. **Conclusion:** Long-term survival of renal oligohydramnios is a feasible goal and its appropriate risk assessment is important.

Introduction

Potter syndrome is a disorder with a poor prognosis and is characterized by bilateral renal agenesis and pulmonary hypoplasia due to renal oligohydramnios [1]. Similar conditions can also be caused by severe congenital kidney disorders other than bilateral renal agenesis, such as polycystic kidney, hypoplastic kidney, dysplastic kidney, including multicystic dysplastic kidney (MCDK), obstructive uropathy, and renal tubular dysplasia, also known as "Potter sequence" [2,3]. The neonatal mortality rate in patients with bilateral renal agenesis is 100% in the absence of fetal intervention [4], whereas the severity of other renal diseases varies widely. However, renal oligohydramnios tends to be considered a disorder with a uniformly poor prognosis, as indicated by the high rate of pregnancy termination (29%–61%) and palliative care [5-12]. This results from a lack of evidence for the prenatal prediction of poor prognosis and information about the long-term outcome of fetuses with renal oligohydramnios.

Although several studies have investigated the predictive factors for perinatal mortality, the results are controversial and vary between reports [8,10-14]. Additionally, the long-term outcome and risk factors for postneonatal death remain unknown. The clarification of long-term outcome, including fetal and neonatal prognosis, and risk factors for a poor outcome in Potter syndrome/sequence has implications for selecting a termination of pregnancy (TOP), and is also important for counseling as well as early transfer to a treatable facility. Long-term outcomes, including perinatal prognosis, may have changed following recent improvements in neonatal medicine, the management of kidney failure for neonates, and the advent of fetal interventions. In particular, fetal intervention is the only approach reported to improve the survival of fetuses with bilateral renal agenesis, although many questions remain about its efficacy in this indication [4,15-18].

The present study investigated the prenatal, neonatal, and long-term outcomes of fetuses with prenatally detected renal oligohydramnios, which is the main cause of Potter syndrome/sequence, at our institution over 22 years. We also analyzed the risk factors for intrauterine fetal death (IUFD), neonatal mortality, and postneonatal mortality separately because their causes differ.

Methods

Study design, site, and participants

This retrospective cohort study included fetuses with prenatally detected renal oligohydramnios between 1 March 2002 and 31 October 2023 at the National Center for Child Health and Development. All fetuses with prenatally detected renal oligohydramnios were included. Patients who were lost to follow-up were excluded from this study.

Data collection

The following data were collected from the medical records to determine the clinical course of the patients: maternal age, onset of oligohydramnios and megacystis, presence of anhydramnios, fetal intervention, birth information, primary renal diagnosis and associated anomalies, long-term outcome, including prenatal and neonatal outcome, kidney outcome, medical care, and Pediatric Cerebral Performance Category Scale score [19] at the last follow-up.

Outcome

Primary endpoints were overall survival after fetal, neonatal, and postneonatal death. The secondary endpoint was kidney failure. Additionally, the risk factors for fetal, neonatal, and postneonatal mortality were analyzed separately.

Definitions

Oligohydramnios was defined as an amniotic fluid index of ≤5 cm or maximum vertical pocket of <2 cm. Anhydramnios was defined as an amniotic fluid index of 0 cm or maximum vertical pocket of <1 cm [7]. Renal oligohydramnios was defined as oligohydramnios associated with congenital kidney disease with the exclusion of other causes of oligohydramnios. Megacystis was defined as a longitudinal bladder diameter of ≥7 mm in the first trimester (<14 weeks of gestation). Megacystis was defined as an enlarged bladder and hydronephrosis diagnosed by fetal medicine specialists after the first trimester because there is no clear definition of megacystis in the second (between 14 and 27 weeks' gestation) and third trimesters (>28 weeks' gestation) [20]. TOP is allowed by law under a term limit of 22 weeks in Japan. The primary renal disease was classified into the 7 following groups: bilateral renal agenesis (classic Potter syndrome), bilateral MCDK, unilateral MCDK and contralateral renal agenesis, autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) (subtype I of Potter syndrome), hypoplastic/dysplastic kidney (subtype II of Potter syndrome), obstructive uropathy (subtype IV of Potter syndrome), and others (e.g., renal tubular dysgenesis) [21]. Although subtype III is due to autosomal dominant polycystic kidney disease, no patients had this disease in this study. Hypoplastic/dysplastic kidney included unilateral MCDK and contralateral hypoplastic/dysplastic kidney, and unilateral renal agenesis and contralateral hypoplastic/dysplastic kidney. Bilateral MCDK and unilateral MCDK and contralateral renal agenesis were classified separately and independently from bilateral hypoplastic and dysplastic kidneys (subtype II) owing to the

complete absence of kidney function. Obstructive uropathy included posterior urethral valves, urethral atresia, urethral stricture, and bilateral hydronephrosis. If obstructive uropathy and hypoplastic/dysplastic kidney coexisted, patients were classified as having obstructive uropathy. However, when bilateral renal agenesis, bilateral MCDK and, unilateral MCDK and contralateral renal agenesis were associated with obstructive nephropathy, they were not included in obstructive nephropathy. Major congenital complications included some syndromes (e.g., VATER association, prune belly syndrome, and multiple malformation syndrome), and organ involvement required surgery (e.g., anal atresia, esophageal atresia, atresia of the intestine, congenital heart disease, and myelomeningocele). Hearing loss, coloboma, genital anomalies, vertebral malformations, finger anomalies, mild liver fibrosis, and congenital heart disease not requiring surgery were not included in the major congenital complications of the study because they were not directly associated with death.

Facility standards and strategy for kidney failure

TOP was provided with parental consent after appropriate information and counseling. Amnioinfusion was performed with parental consent in cases of renal oligohydramnios at ≤30 weeks' gestation in the absence of chromosomal abnormalities, placental insufficiency, or premature rupture of membranes. Ultrasound-guided fetal vesicoamniotic shunting was performed in fetuses with lower urinary tract obstruction with oligohydramnios, with a good fetal urine scan, and with parental consent at <30 weeks' gestation. Neonatal care was provided after extensive antenatal counseling on resuscitation at birth and goals of care.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as the median and range and categorical variables 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 using the χ^2 test. The risk factors for IUFD and neonatal death were evaluated by multivariate analyses using a logistic regression. The overall survival rate and survival rate for births excluding patients who died in the neonatal period were analyzed by the Kaplan–Meier method to evaluate the time until the occurrence of primary and secondary endpoints. Risk factors for postneonatal death were evaluated by multivariate analyses using the log-rank test and Cox proportional hazard analysis. In the Kaplan–Meier estimates of kidney survival, patients who died were censored at the time of death. A 2-tailed P value <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed with 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 number: 2022−158). In accordance with the above-mentioned guidelines, informed consent was not required for participation in the study.

Results

Prenatal characteristics

During the study period, 178 fetuses with renal oligohydramnios fulfilled the inclusion criteria at our center. Of these, 47 fetuses who were lost to follow-up for outcome were

excluded from the study. Of 131 fetuses, 46 (35%) underwent TOP, 11 (8%) had IUFD, and 74 (56%) were live born (Figure 1). Of the 74 births, 26 (35%) patients died in the neonatal period and nine died in the postneonatal period.

The median gestational ages of TOP and IUFD were 20 weeks (interquartile range [IQR], 18-21 weeks) and 18 weeks (IQR, 15-35 weeks), respectively. Table I shows the prenatal characteristics of the study cohort. Associated anomalies were present in 41% of fetuses. Major congenital complications were present in 30%. The most common major complication was anal atresia in 33 (19%) fetuses. Autopsies were performed in 13 fetuses in the TOP group and in only 1 in the IUFD group. Associated anomalies in live-born cases are shown in Table II. Anal atresia was also the most common major complication in live-born fetuses (n=19, 25%). VATER association (n=7) and prune belly syndrome (n=5) were among the most common anomalies. Twenty-one patients underwent fetal intervention.

Prenatal outcome and risk factors for IUFD

Of the 85 fetuses without TOP, 11 (13%) had IUFD. A comparison of prenatal characteristics between patients with IUFD and live-born patients is shown in Table I. Seven fetuses with obstructive uropathy and 4 with bilateral renal agenesis had IUFD, whereas none with other renal disease had IUFD. After adjusting for maternal age, megacystis, and major congenital complications, the logistic regression analysis showed that an earlier gestational age at the onset of renal oligohydramnios (odds ratio 1.16, 95% confidence interval [CI] 1.01-1.37, P=0.031) was significantly related to IUFD (Table IIIA).

Neonatal outcome and risk factors for neonatal death

Of the 74 births, 26 (35%) patients died in the neonatal period. Of these, 17 died within 24 h of birth and 24 died within 48 h of birth. The causes of neonatal death were respiratory

failure due to pulmonary hypoplasia in 24 cases, hemorrhage from umbilical cord ulcers in 1 case, and kidney failure in 1 case.

A comparison between survivors in the neonatal period and those with neonatal death is shown in Table IV. The neonatal survival rate for bilateral renal agenesis (n=1/3, 33%), bilateral MCDK (n=2/6, 33%), and unilateral MCDK and contralateral renal agenesis (n=0/7, 0%) were lower than for renal tubular dysgenesis (n=3/3, 100%), bilateral hypoplastic/dysplastic kidney (n=13/14, 93%), ARPKD (n=10/12, 83%), and obstructive nephropathy (n=21/29, 72%). The logistic regression analysis showed that anhydramnios (odds ratio 12.7, 95% confidence interval (CI) 1.52-106.7, P=0.019) was a significant risk factor for neonatal death after adjusting for maternal age, gestational age at onset, and megacystis (Table IIIB). In a logistic regression analysis including postnatal factors, a low Apgar score at 5 min (odds ratio 1.83, 95% CI 1.30-2.88, P<0.001) was significantly related to neonatal death (Table IIIC).

Of the 21 patients with fetal intervention, 17 survived to the neonatal period, including 1 with bilateral renal agenesis and 2 with bilateral MCDK. The remaining 4 patients died in the neonatal period owing to lung hypoplasia within the first 2 days of life. The detailed clinical course of 21 patients with fetal intervention is shown in Table V.

Long-term outcome and risk factors for postneonatal death

According to Kaplan–Meier estimated overall survival rates for 74 births (Figure 2A), 1, 3, and 5-year survival rates were 57%, 55%, and 51%, respectively. According to the Kaplan–Meier estimated survival rate for 48 births after excluding patients who died in the neonatal period (Figure 2B), 1, 3, and 5-year survival rates were 87%, 82%, and 78%, respectively.

A comparison between survivors and those with postneonatal death is shown in Table VI. Log-rank tests showed that a birth weight <2000 g (P<0.001, Figure 2C), postnatal

anuria (*P*=0.008, Figure 2D), and gastrointestinal comorbidity (P=0.002, Figure 2E) were significantly associated with postneonatal death. The Cox proportional hazards model showed that a birth weight <2000 g (hazard ratio 7.33, 95% CI 1.48–36.1, P=0.014) and gastrointestinal comorbidity (hazard ratio 4.37, 95% CI 1.03–18.5, P=0.046) were significant risk factors for postneonatal death after adjusting for male sex and postnatal anuria (Table IIID). The causes of postneonatal death were peritonitis in three cases, cholangitis associated with ARPKD in three cases, respiratory failure in two cases, and liver failure in one case.

Kidney outcome

None of the 26 patients with neonatal death were started on dialysis. Of the 48 patients without neonatal death, 16 (33%) (bilateral renal agenesis, n=1/1; bilateral MCDK, n=2/2; ARPKD, n=5/9; bilateral hypoplastic/dysplastic kidney, n=4/13; obstructive uropathy, n=1/20; renal tubular dysgenesis, n=3/3) required dialysis during the neonatal period. Of them, 13 patients required dialysis within the first 7 days of life. During the observation period, 30 (63%) (bilateral renal agenesis, n=1/1; bilateral MCDK, n=2/2; ARPKD, n=6/9; bilateral hypoplastic/dysplastic kidney, n=7/13; obstructive uropathy, n=11/20; renal tubular dysgenesis, n=3/3) progressed to kidney failure. According to the Kaplan–Meier estimated kidney survival rate for 48 births after excluding patients who died in the neonatal period (Figure 2F), 1, 3, and 5-year kidney survival rates were 43%, 37%, and 27%, respectively. At the last follow-up, 14 patients had received a kidney transplantation, seven were receiving peritoneal dialysis, two were on hemodialysis, and seven had died.

Medical care and Pediatric Cerebral Performance Category Scale score at the last follow-up

Medical care of the 39 patients who were alive at the last observation was as follows: two were tracheostomized, one was on oxygen, 12 were receiving tube feeding, eight had developed a vesicocutaneous fistula, and six had a colostomy. No child was on a ventilator. Pediatric Cerebral Performance Category Scale scores were 1 (n=20), 2 (n=12), 3 (n=4), 4 (n=2), and 5 (n=1).

Discussion

In the present retrospective cohort study, we evaluated long-term outcomes and associated risk factors for IUFD, neonatal death, and postneonatal death in fetuses with prenatally detected renal oligohydramnios. Of 131 fetuses, 46 (35%) underwent a TOP, 11 (8%) had IUFD, 26 (20%) experienced neonatal death, nine (7%) had a postneonatal death, and 39 (30%) survived. Logistic regression analysis identified early gestational age at onset as a significant risk factor for IUFD, and anhydramnios was shown to be a significant risk factor for neonatal death as a perinatal factor. Overall survival rates were 57%, 55%, and 51% at 1, 3, and 5 years from birth, respectively. The Cox proportional hazards model showed that a birth weight <2000 g and gastrointestinal comorbidity were significant risk factors for postneonatal death. These results may have important implications for decisions on TOP and active neonatal care.

Of all 85 fetuses excluding those with TOP in the present study, 11 (13%) had IUFD. The percentage of IUFD in the present study is consistent with that in previous studies (6%–17%) [7-12]. Of the 11 fetuses with IUFD, 7 had obstructive uropathy and 4 had bilateral renal agenesis, while there were no deaths in fetuses with bilateral hypoplastic/dysplastic kidney or polycystic kidney. The logistic regression analysis with adjustment for maternal age showed that an earlier gestational age at onset was significantly

related to IUFD. Associated anomalies and chromosomal abnormalities are more common in fetuses with megacystis who are diagnosed in the first trimester of pregnancy and have a worse prognosis than those diagnosed in the second or third trimester [22,23]. In the present study, the median gestational age at onset in fetuses with megacystis in the IUFD group was 15 weeks. Although chromosomal testing was not performed in this study, fetuses with obstructive nephropathy and bilateral renal agenesis at early onset may have been progressed to IUFD owing to chromosomal abnormalities.

Postnatally, 26 (35%) of the 74 births resulted in neonatal death. The neonatal mortality rates after birth ranged from 26% to 64% in previous large studies of oligohydramnios [7,8,11-14]. They are also similar to previous reports showing that neonatal death is often due to respiratory failure associated with lung hypoplasia [7-14]. The gestational age at onset, early onset of oligohydramnios, a lower birth weight, associated anomalies, and the best oxygen index on the first day of life were reported to be factors associated with neonatal or neonatal death [8,10-14,22], although many of these results were based on univariate analyses because of the rarity of the disease [8,10,12,13,22]. Mehler et al. found that the gestational age at onset (<28 weeks) and best oxygen index at the first day were predictors of survival to hospital discharge in a logistic analysis [14]. There was no significant difference in the gestational age at onset between survivors and patients with neonatal death in the present study. In fact, of 51 fetuses with a gestational age at onset of less than 28 weeks, 30 survived. We found that a low Apgar score at 5 min was significantly associated with neonatal death in the logistic regression analysis including postnatal factors. These results may reflect severe respiratory and circulatory failure due to lung hypoplasia at birth. In the logistic regression analysis restricted to prenatal factors, anhydramnios was significantly related to neonatal death. Our results are consistent with the common assumption that a fetus born with anhydramnios is expected to have a fatal outcome [24].

More importantly, the neonatal prognosis greatly differed depending on the primary renal disease. The neonatal survival rate in patients with bilateral renal agenesis, bilateral MCDK, and unilateral MCDK and contralateral renal agenesis was lower than that in patients with other Potter sequences in our study. It is speculated that these renal diseases are largely associated with anhydramnios [4, 24, 25].

To the best of our knowledge, this study is the first report showing the long-term prognosis of renal oligohydramnios. One, 3, and 5-year survival rates for 48 births (excluding patients who died in the neonatal period) were 87%, 82%, and 78%, respectively. This shows that survival rates after the neonatal period, especially after the age of 1 year, can be relatively high even in the most severe forms of kidney disease such as bilateral renal agenesis and bilateral MCDK. In a previous systematic literature review, the neonatal mortality rate in patients with bilateral renal agenesis was 100% in the absence of fetal intervention [4] Recently, two cases of long-term survival with fetal treatment in patients with bilateral renal agenesis have been reported [15,16]. Notably, the development and growth of these patients were normal at the last follow-up [16]. In the present study, approximately half of the children were at grade level on the Pediatric Cerebral Performance Category Scale. Furthermore, medical care such as tube feeding, vesicourethral fistulas, and colostomy was required in some patients at the last observation; oxygen administration and tracheostomy were rarely required, and none of the patients required a ventilator. Although fetal treatment and year (2002–2012 vs 2013–2022) were not significantly associated with neonatal mortality in this study, one case of bilateral renal agenesis and two cases of bilateral MCDK survived with fetal intervention since 2019. A multicenter study of serial amnioinfusions to prevent pulmonary hypoplasia in cases of early pregnancy renal anhydramnios, the Renal Anhydramnios Fetal Therapy (RAFT) trial [17], is ongoing and results are awaited.

The most common causes of postneonatal death were peritonitis and cholangitis associated with ARPKD. Log-rank tests showed that a birth weight <2000 g, postnatal anuria, and gastrointestinal comorbidity were significantly associated with postneonatal death. Anal atresia was the most common major complication in the present study. Abdominal surgery can cause later dialysis flow problems because of intra-abdominal adhesions, while bowel resection may lead to ultrafiltration failure from a decreased peritoneal surface area [26]. Therefore, the establishment of peritoneal dialysis is greatly affected by gastrointestinal complications. Based on the criteria for hemodialysis at our institution, we classified patients into two groups by birth weight, using 2000 g as the cutoff, and found a significant difference in postneonatal death between the two groups. Thus, in children whose body size does not enable hemodialysis, difficulties with peritoneal dialysis may have a significant impact on life expectancy, although this effect may vary depending on the facility's hemodialysis criteria for birth weight. While we did not find postnatal anuria to be significantly associated with postneonatal death in the Cox proportional hazards model, it is an important factor in the establishment of peritoneal dialysis because it affects the break-in period from catheter insertion to dialysis initiation, with a shorter break-in period increasing the risk of peritoneal leaks and peritonitis [27]. Furthermore, cholangitis in ARPKD is a serious complication [28].

Of the 48 neonates without neonatal death, 30 progressed to kidney failure, including 16 who required dialysis during the neonatal period. Although the kidney outcome of renal oligohydramnios is poor [29], it is important to note that some cases did not require kidney replacement therapy. The neonatal kidney outcome also appeared to be better in patients with obstructive nephropathy (1/20; 5%) than in other kidney diseases, while there was no difference in long-term kidney outcome between patients with obstructive nephropathy (n=11/20; 55%), ARPKD (6/9; 67%), and bilateral hypoplastic/dysplastic kidney (n=7/13; 54%) .

The present study had several limitations. First, this was a single-center retrospective study at a tertiary center with pediatric nephrology, neonatal medicine, and pediatric intensive care in Japan. Second, sex and associated anomalies, especially in fetuses with IUFD, were not adequately evaluated in our study. The reason for this inadequate evaluation is that patients who had TOP in other institutions after the diagnosis of IUFD in our institution were included. Additionally, their assessment may have been inadequate because an autopsy was only performed in 1 case in the IUFD group. Third, TOP is not allowed after a term limit of 22 weeks in Japan. An earlier gestational age at onset was significantly related to IUFD. Therefore, aborted fetuses may be more severe cases, and the incidence of IUFD may be higher if they are not aborted.

In conclusion, accurately assessing primary renal disease and risk factors for predicting the prognosis in each individual case, rather than considering renal oligohydramnios as a disease with a uniformly poor prognosis, is important. Long-term survival in patients with renal oligohydramnios is a feasible goal, even in severe cases such as those with bilateral renal agenesis and bilateral renal MCDK, with recent improvements in neonatal medicine and the advent of fetal interventions. These results could be useful in counseling the families of these fetuses.

Abbreviations: ARPKD, autosomal recessive polycystic kidney disease; CI, confidence interval; IUFD, intrauterine fetal death; MCDK, multicystic dysplastic kidney; TOP, termination of pregnancy

Acknowledgments: We thank Ellen Knapp, PhD, from Edanz (https://jp.edanz.com/ac) for editing a draft of this manuscript.

Contributors Statement: Dr Kentaro Nishi prepared the first draft of the manuscript, supervised data collection, and performed data curation, formal analysis, investigation, and visualization as the primary investigator. Drs Mai Sato, Masao Ogura, Jin Muromoto, Rika Sugibayashi, Tetsuya Isayama, and Yushi Ito performed the research and edited and reviewed the manuscript. Dr Katsusuke Ozawa revised the manuscript for important intellectual content. Drs Koichi Kamei and Seiji Wada and Prof Takashi Yokoo supervised the study and critically revised the manuscript and contributed to funding acquisition. Prof Kenji Ishikura critically revised the manuscript for important intellectual content and supervised the work including project administration. All authors contributed to study conceptualization and design, approved the final manuscript, and agree to be accountable for all aspects of the work.

References

1. Potter EL. Bilateral renal agenesis. J Pediatr 1946;29:68-76.
2. Bain AD, SCOTT JS. Renal agenesis and severe urinary tract dysplasia: a review of 50 cases, with particular reference to the associated anomalies. Br Med J 1960;1:841-6.
3. Curry CJ, Jensen K, Holland J, Miller L, Hall BD. The Potter sequence: a clinical analysis of 80 cases. Am J Med Genet 1984;19:679-702.
4. Thomas AN, McCullough LB, Chervenak FA, Placencia FX. Evidence-based, ethically justified counseling for fetal bilateral renal agenesis. J Perinat Med 2017;45:585-94.
5. Huber C, Shazly SA, Blumenfeld YJ, Jelin E, Ruano R. Update on the Prenatal Diagnosis and Outcomes of Fetal Bilateral Renal Agenesis. Obstet Gynecol Surv 2019;74:298-302.
6. Aulbert W, Kemper MJ. Severe antenatally diagnosed renal disorders: background, prognosis and practical approach. Pediatr Nephrol 2016;31:563-74.
7. Peipert JF, Donnenfeld AE. Oligohydramnios: A Review. Obset Gynecol Surv 1991;46:325-39.
8. Grijseels EW, van-Hornstra PT, Govaerts LC, Cohen-Overbeek TE, de Krijger RR, Smit BJ, et al. Outcome of pregnancies complicated by oligohydramnios or anhydramnios of renal origin. Prenat Diagn 2011;31:1039-45.
9. Nagase H, Ishikawa H, Nishikawa T, Kurosawa K, Itani Y, Yamanaka M. Prenatal management of the fetus with lethal malformation: from a study of oligohydramnios sequence. Fetal Pediatr Pathol 2011;30:145-9.
10. Goto T, Sugiura T, Awaya R, Ueda H, Mizutani E, Ito K, et al. Survival of fetuses with severe oligohydramnios. Clin Exp Obstet Gynecol 2016;43:341-4.
11. Spiro JE, Konrad M, Rieger-Fackeldey E, Masjosthusmann K, Amler S, Klockenbusch W, et al. Renal oligo- and anhydramnios: cause, course and outcome--a single-center study. Arch Gynecol Obstet 2015;292:327-36.

12. Mehler K, Gottschalk I, Burgmaier K, Volland R, Büscher AK, Feldkötter M, et al. Prenatal parental decision-making and postnatal outcome in renal oligohydramnios. Pediatr Nephrol 2018;33:651-9.
13. Klaassen I, Neuhaus TJ, Mueller-Wiefel DE, Kemper MJ. Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome. Nephrol Dial Transplant 2007;22:432-9.
14. Mehler K, Beck BB, Kaul I, Rahimi G, Hoppe B, Kribs A. Respiratory and general outcome in neonates with renal oligohydramnios--a single-centre experience. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3514-22.
15. Bienstock JL, Birsner ML, Coleman F, Hueppchen NA. Successful in utero intervention for bilateral renal agenesis. Obstet Gynecol. 2014;124:413-5.
16. Sheldon CR, Kim ED, Chandra P, Concepcion W, Gallo A, Su S, et al. Two infants with bilateral renal agenesis who were bridged by chronic peritoneal dialysis to kidney transplantation. Pediatr Transplant 2019;23:e13532.
17. Atkinson MA, Jelin EB, Baschat A, Blumenfeld YJ, Chmait RH, O'Hare E et al. Design and Protocol of the Renal Anhydramnios Fetal Therapy (RAFT) Trial. Clin Ther 2022;44:1161-71.
18. Miller JL, Baschat AA, Atkinson MA. Fetal Therapy for Renal Anhydramnios. Clin Perinatol 2022;49:849-62.
19. Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF, Foltin G, Quan L, Wright J et al. Recommended Guidelines for Uniform Reporting of Pediatric Advanced Life Support: The Pediatric Utstein Style; Statement for Health Care Professionals from the Task Force of the American Academy of Pediatrics, the American Heart Association, and the European Resuscitation Council. Pediatrics 1995;96:765-79.
20. Capone V, Persico N, Berrettini A, Decramer S, De Marco EA, De Palma D, et al. Definition, diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction: consensus

of the ERKNet CAKUT-Obstructive Uropathy Work Group. Nat Rev Urol 2022;19:295-303.

21. Kostov S, Slavchev S, Dzhenkov D, Strashilov S, Yordanov A. Discordance for Potter's Syndrome in a Dichorionic Diamniotic Twin Pregnancy-An Unusual Case Report. Medicina (Kaunas) 2020;56:109.
22. Bornes M, Spaggiari E, Schmitz T, Dreux S, Czerkiewicz I, Delezoide AL, et al. Outcome and etiologies of fetal megacystis according to the gestational age at diagnosis. Prenat Diagn 2013;33:1162-6.
23. Fievet L, Faure A, Coze S, Harper L, Panait N, Braunstein D, et al. Fetal megacystis: etiologies, management, and outcome according to the trimester. Urology 2014;84:185-90.
24. Jelin EB, Hooper JE, Duregon E, Williamson AK, Olson S, Voegtline K, et al. Pulmonary hypoplasia correlates with the length of anhydramnios in patients with early pregnancy renal anhydramnios (EPRA). J Perinatol 2021;41:1924-9.
25. Balasundaram M, Chock VY, Wu HY, Blumenfeld YJ, Hintz SR. Predictors of poor neonatal outcomes in prenatally diagnosed multicystic dysplastic kidney disease. J Perinatol 2018;38:658-64.
26. Qureshi MA, Maierean S, Crabtree JH, Clarke A, Armstrong S, Fissell R et al. The Association of Intra-Abdominal Adhesions with Peritoneal Dialysis Catheter-Related Complications. Clin J Am Soc Nephrol 2024, Online ahead of print.
27. Nada T, Kamei K, Sato M, Nishi K, Ogura M, Ito S. Risk factors for early dialysate leakage around the exit site after catheter placement in pediatric peritoneal dialysis: a single-center experience. Clin Exp Nephrol 2023;27:791-9.

28. Inoki Y, Nishi K, Osaka K, Kaneda T, Akiyama M, Sato M et al. Complications and prognosis of patients diagnosed with autosomal recessive polycystic kidney disease in neonatal period. CEN Case Rep 2023, online ahead of print.
29. Nishi K, Uemura O, Harada R, Yamamoto M, Okuda Y, Miura K, et al. Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol 2023;38:1057-66.

Figure Legends

Figure 1. Flow diagram of the patients' outcomes.

IUFD, intrauterine fetal death; TOP, termination of pregnancy.

Figure 2. A. Kaplan–Meier estimated overall survival rates for 74 births. B. Kaplan–Meier estimated survival rate for 48 births after excluding patients who died in the neonatal period. C. Kaplan–Meier curves for the time to death according to the birth weight <2000 g. D. Kaplan–Meier curves for the time to death according to the postnatal anuria. E. Kaplan–Meier curves for the time to death according to the gastrointestinal comorbidity. F. Kaplan–Meier estimated kidney survival rate for 48 births after excluding patients who died in the neonatal period.

Table

Table I. Prenatal characteristics of patients with renal oligohydramnios and comparison between patients with IUFD and live-born patients

	All patients (n=131)	TOP (n=46)	IUFD (n=11)	Live born (n=74)	P value*
Maternal age (years)	32 (30–36)	33 (32–37)	31 (28–36)	32 (29–36)	0.79
Sex					
Male	76 (73)	23 (79)	1 (100)	52 (70)	1.00**
Female	25 (24)	5 (17)	0 (0)	20 (27)	
Ambiguous	3 (3)	1 (3)	0 (0)	2 (3)	
No data***	27	17	10	0	
GA at initial onset (weeks)	17 (15–22)	16 (15–17)	15 (13−25)	21 (16–26)	0.12
≤13 weeks	15 (12)	6 (13)	4 (36)	5 (7)	
14–27 weeks	102 (81)	40 (87)	6 (55)	56 (81)	
≥28 weeks	9 (7)	0 (0)	1 (9)	8 (12)	
No data***	5	0	0	5	
GA at onset of ROH (weeks)	19 (16–26)	17 (16–18)	17 (14−25)	24 (20–28)	0.011
≤13 weeks	1 (1)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	
14–27 weeks	105 (84)	45 (100)	9 (82)	51 (74)	
≥28 weeks	19 (15)	0 (0)	1 (9)	18 (26)	
No data***	6	1	0	5	
Megacystis	57 (44)	22 (48)	7 (64)	28 (38)	0.19
GA at onset of megacystis (weeks)	15 (13–17)	14 (13–16)	13 (12–15)	16 (14–24)	
≤13 weeks	14 (28)	6 (27)	3 (43)	5 (20)	
14–27 weeks	40 (72)	16 (73)	4 (57)	20 (80)	
≥28 weeks	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
No data***	3	0	0	3 (0)	
Anhydramnios	83 (63)	26 (57)	6 (55)	51 (69)	0.49
Renal disease					0.003
Bilateral renal agenesis	12 (9)	5 (11)	4 (36)	3 (4)	
Bilateral MCDK	13 (10)	7 (15)	0 (0)	6 (8)	
MCDK + contralateral renal agenesis	8 (6)	1 (2)	0 (0)	7 (9)	
Hypoplastic/dysplastic kidney	22 (17)	8 (17)	0 (0)	14 (19)	
Obstructive uropathy	58 (44)	22 (48)	7 (64)	29 (39)	
ARPKD	15 (11)	3 (7)	0 (0)	12 (16)	
RTD	3 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	
Associated anomalies	54 (41)	13 (28)	3 (27)	38 (51)	0.20
Major congenital complications	39 (30)	10 (21)	3 (27)	26 (35)	0.74
Bilateral renal anomalies	130 (99)	46 (100)	11 (100)	73 (99)	1.00
Fetal intervention	21 (16)	0 (0)	0 (0)	21 (28)	0.06
Amnioinfusion only	14 (11)	0 (0)	0 (0)	14 (19)	
Vesicoamniotic shunting only	3 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	
Both	4 (3)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	
Year					0.09
2002–2012	52 (40)	20 (43)	7 (63)	25 (34)	
2013–2022	79 (60)	26 (57)	4 (36)	49 (66)	

Data are n (%) or median (interquartile range).

ARPKD, autosomal recessive polycystic kidney disease; gestational age, GA; IUFD, intrauterine fetal death; MCDK, multicystic dysplastic kidney; ROH, renal oligohydramnios; RTD, renal tubular dysgenesis; TOP, termination of pregnancy.

*Comparison between the IUFD group and live-born group.

**Sex was compared between male and female patients.

***Included patients who had an abortion in another institution after IUFD was diagnosed in our institution.

Table II. Associated anomalies in live-born cases

	Patients who died neonatally (n=26)	Patients who died postneonatally (n=9)	Survivors (n=39)
Major complications			
Gastrointestinal comorbidity	17	6	12
Esophageal atresia	4	0	1
Anal atresia*	8	2	9
Intestinal obstruction/stricture/atresia	4	3	1
Malrotation of the intestine	3	0	1
Hirschsprung's disease	1	1	0
Congenital heart disease (severe)	2	0	4
Pulmonary atresia	1	0	0
Tetralogy of Fallot	1	0	3
Atrioventricular septal defect	0	0	1
Thoracic hypoplasia	0	0	1
Myelomeningocele	1	0	1
Persistent cloaca	3	0	7
Complete urorectal septum malformation	2	0	0
Minor complications			
Hearing loss	0	0	4
Ear malformations	0	0	2
Coloboma	0	1	1
Liver fibrosis	7	1	4
Congenital heart disease (mild, moderate)	5	1	9
Patent ductus arteriosus	3	1	4
Arterial septal defect	0	0	4
Pulmonary valve stenosis	2	0	1
Pulmonary hypertension	0	2	0
External genitalia abnormalities	0	3	9
Internal genitalia abnormalities	0	1	1
Vertebral malformation	0	1	3
Spinal cord lipoma	0	0	2
Finger anomalies	0	1	1
Bladder extrophy	0	0	1
Others	5**	0	5***
Syndrome			
VATER/VACTERL association	4	1	2
Prune berry syndrome	0	2	3
Branchio-oto-renal syndrome	0	0	1
Renal coloboma syndrome	0	1	0
Caudal regression syndrome	1	0	0
Turner syndrome	0	0	1
Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome	0	1	0
17q12 deletion	0	0	1
PAX2 mutation	0	0	1
49XXXXY syndrome	0	0	1

*Cases with persistent cloaca and complete urorectal septum malformation were included.
**Ventricular enlargement (n=1), knee joint bone defects (n=1), rectovesical fistula (n=1), and lower limb defect (n=2).
***Biliary dilatation (n=1), intestinal failure (n=1), hepatic hemangioma (n=1), cerebellar venous malformation (n=1), and intestinal duplication (n=1).

Table III. Multivariable analysis of IUFD and neonatal death.

(A) Logistic regression analysis of IUFD in 85 patients after excluding those with termination of pregnancy			
	Multivariate analysis		
Factors	OR	95% CI	P value
Maternal age	0.99	0.86–1.15	0.94
Earlier GA at onset of ROH	1.16	1.01–1.37	0.031
Megacystis	1.66	0.36–8.07	0.52
Major congenital complications	0.54	0.10–2.33	0.42
(B) Logistic regression analysis of neonatal death in 74 live-born patients (Prenatal factors only)			
	Multivariate analysis		
Factors	OR	95% CI	P value
Maternal age	0.93	0.83–1.04	0.22
Earlier GA at onset of ROH	1.03	0.93–1.16	0.59
Megacystis	1.29	0.38–4.39	0.68
Anhydramnios	12.7	1.52–106.7	0.019
(C) Logistic regression analysis of neonatal death in 74 live-born patients (Prenatal and Postnatal factors)			
	Multivariate analysis		
Factors	OR	95% CI	P value
Maternal age	0.96	0.83–1.11	0.60
Earlier GA at onset of ROH	1.00	0.86–1.16	0.99
Anhydramnios	4.03	0.40–41.0	0.20
Birth weight	1.00	0.997–1.001	0.43
Associated anomalies	0.33	0.07–1.51	0.14
Low Apgar score	1.80	1.33–2.69	<0.001
(D) Cox proportional hazard analysis of death after neonatal period in 48 births, excluding patients who died in the neonatal period			
	Multivariate analysis		
Factors	HR	95% CI	P value
Male sex	1.38	0.13–14.5	0.78
Birth weight <2000 g	7.33	1.48–36.1	0.014
Postnatal anuria	3.88	0.84–18.0	0.08
Gastrointestinal comorbidity	4.37	1.03–18.5	0.046

CI, confidence interval; GA, gestational age; HR, hazard ratio; IUFD, intrauterine fetal death; OR, odds ratio; ROH, renal oligohydramnios.

Table IV. Comparison of characteristics between survivors in the neonatal period and patients with neonatal death who were live born

	Patients with neonatal death (n=26)	Survivors in the neonatal period (n=48)	P value
Prenatal information			
Maternal age (years)	31 (26–34)	33 (30–37)	0.047
GA at initial onset (weeks)	22 (17–25)	21 (16–26)	0.91
≤13 weeks	1 (4)	4 (9)	
14–27 weeks	23 (88)	33 (77)	
≥28 weeks	2 (8)	6 (14)	
No data	0	5	
GA at onset of ROH (weeks)	24 (20–27)	25 (17–28)	0.62
≤13 weeks	0 (0)	0 (0)	
14–27 weeks	21 (81)	30 (70)	
≥28 weeks	5 (19)	13 (30)	
No data	0	5	
Megacystis	11 (42)	17 (35)	0.62
Anhydramnios	25 (96)	26 (54)	<0.001
Fetal intervention	4 (15)	17 (35)	0.10
Amnioinfusion only	1 (4)	13 (27)	
Vesicoamniotic shunting only	1 (4)	1 (2)	
Both	2 (8)	2 (4)	
Postnatal information			
Male sex	19/24* (79)	33 (69)	0.41
Gestational age (weeks)	36 (34–37)	36 (34–37)	0.69
Birth weight (g)	2336 (1943–2589)	2486 (2101–2743)	0.20
Apgar score at 1 min	2 (1–4)	6 (3–8)	<0.001
Apgar score at 5 min	4 (2–6)	8 (6–8)	<0.001
Renal disease			<0.001
Bilateral renal agenesis	2 (8)	1 (2)	
Bilateral MCDK	4 (15)	2 (4)	
MCDK + contralateral renal agenesis	7 (9)	0 (0)	
Hypoplastic/dysplastic kidney	1 (4)	13 (27)	
Obstructive uropathy	9 (35)	20 (42)	
ARPKD	3 (12)	9 (19)	
RTD	0 (0)	3 (6)	
Associated anomalies	11 (42)	27 (56)	0.33
Major congenital complications	8 (31)	18 (38)	0.62
Bilateral renal anomalies	26 (100)	47 (98)	1.00
Neonatal treatment			
Oxygen	25 (96)	48 (100)	0.35
Ventilator	14 (54)	39 (81)	0.017
Inotrope	14 (54)	34 (71)	0.20
Year			0.13
2002–2012	12 (46)	13 (27)	
2013–2022	14 (54)	35 (73)	

Data are n (%) or median (interquartile range). *The sex was ambiguous in 2 patients.

ARPKD, autosomal recessive polycystic kidney disease; GA, gestational age; MCDK, multicystic dysplastic kidney; ROH, renal oligohydramnios; RTD, renal tubular dysgenesis.

Table V. Detailed clinical course of 21 patients with fetal intervention

Case	Sex	Year	Renal disease	GA of onset (weeks)		Fetal intervention									Duration of anhydramnios (GA in weeks)	Neonatal outcome
						Institution	Amnioinfusion					Shunt		Complication (weeks)		
				ROH	Anhydramnios		Amnioinfusion	Timing of initial infusion (weeks)	Times	Volume of fluid infused (mL)	Timing of last infusion (weeks)	Shunt	Timing (weeks)			
1	M	2009	OU	15	22	Ours	−	−	−	−	−	VAS	17	−	22–39	Death
2	M	2019	BM	23	24	Ours	+	25	1	1000	25	RAS	25, 26	−	24, 31–36	Death
3	F	2021	HK/DK	19	28	Ours	+	28	1	1000	28	−	−	PPROM (28)	28–34	Death
4	M	2022	OU	25	−	Ours	+	27	3	750–800	31	−	−	PPROM (31)	−	Death
5	F	2003	OU	17	27	Ours	+	28	1	500	28	NAS	28	PPROM (29)	27–28 29–36	Alive
6	M	2005	OU	28	29	Ours	+	28	1	250	28	−	−	−	29–31	Alive
7	M	2005	OU	17	NA	Other	+	17	3	NA	NA	−	−	−	NA	Alive
8	M	2008	OU	NA	NA	Other	+	NA	9	NA	NA	−	−	NA	NA	Alive
9	M	2009	OU	17	NA	Other	+	23	11	NA	31	VAS	NA	−	NA	Alive
10	M	2016	OU	24	25	Ours	−	−	−	−	−	VAS	18, 20, 25, 30	−	25	Alive
11	M	2017	OU	16	−	Other	+	19	4	400–450	34	VAS	19, 22	−	−	Alive
12	F	2018	HK/DK	15	NA	Other	+	21	NA	NA	27	−	−	NA	NA	Alive
13	M	2019	BM	17	NA	Other	+	23	8	NA	35	−	−	NA	NA	Alive
14	M	2019	OU	27	27	Ours	+	27	2	850–1000	30	−	−	−	27, 35	Alive
15	M	2020	ARPKD	26	−	Ours	+	27	7	1000	36	−	−	PPROM (36)	−	Alive
16	F	2021	OU	16	16	Ours	−	−	−	−	−	VAS	20	−	16–17	Alive
17	M	2022	ARPKD	28	29	Other	+	30	2	700–950	30	−	−	PPROM (30)	29, 30–31	Alive
18	M	2022	HK/DK	21	−	Other	+	22	9	NA	32	−	−	PPROM (32)	−	Alive
19	M	2022	OU	20	25	Ours	+	25	6	500–800	31	−	−	PPROM (31)	25	Alive
20	M	2023	BRA	15	19	Ours	+	20	7	200–1000	32	−	−	−	19, 33–35	Alive
21	M	2023	BM	22	24	Ours	+	24	10	200–850	35	−	−	−	23–24, 36–37	Alive

ARPKD, autosomal recessive polycystic kidney disease; BM, bilateral multicystic dysplastic kidney; BRA, bilateral renal agenesis; F, female; GA, gestational age; M, male; HK/DK, hypoplastic/dysplastic kidney; RAS, renal pelvis-amniotic shunt; NA, not available; OU, obstructive uropathy; PPROM, preterm premature rupture of membranes; ROH, renal oligohydramnios; VAS, vesicoamniotic shunting

Table VI. Comparison of characteristics between survivors and patients who died after neonatal period

	Patients who died after neonatal period (n=9)	Survivors (n=39)	P value
Prenatal information			
GA at onset of ROH (weeks)	24 (19–26)	26 (17–30)	0.44
Megacystis	2 (22)	15 (38)	0.46
Anhydramnios	5 (56)	21 (54)	1.00
Fetal intervention	5 (56)	12 (32)	0.25
Postnatal information			
Male sex	8 (89)	25 (64)	0.24
Gestational age (weeks)	32 (31–36)	36 (34–37)	0.007
Birth weight (g)	1998 (1542–2680)	2490 (2250–2758)	0.17
≥2000 g	4 (44)	35 (90)	0.007
<2000 g	5 (56)	4 (10)	
Apgar score at 1 min	3 (2–7)	6 (4–8)	0.08
Apgar score at 5 min	7 (4–8)	8 (7–8)	0.12
Renal disease			0.62
Bilateral renal agenesis	0 (0)	1 (3)	
Bilateral MCDK	0 (0)	2 (5)	
MCDK + contralateral renal agenesis	0 (0)	0 (0)	
Hypoplastic/dysplastic kidney	3 (33)	10 (26)	
Obstructive uropathy	2 (22)	18 (46)	
ARPKD	3 (33)	6 (15)	
RTD	1 (11)	2 (5)	
Postnatal anuria	5 (56)	9 (23)	0.10
Associated anomalies	6 (67)	21 (54)	0.71
Major congenital complications	4 (44)	14 (36)	0.71
Gastrointestinal comorbidity	5 (56)	10 (26)	0.11
Kidney replacement therapy	7 (78)	23 (59)	0.45
Year			1.00
2002–2012	2 (22)	11 (28)	
2013–2022	7 (78)	28 (72)	
Observational period (months)	5.1 (1.9–23.4)	60.1 (25.3–107.6)	<0.001

Data are n (%) or median (interquartile range).

ARPKD, autosomal recessive polycystic kidney disease; GA, gestational age; MCDK, multicystic dysplastic kidney; ROH, renal oligohydramnios; RTD, renal tubular dysgenesis.

Figure 1

Click here to access/download;Figure;Fig1.pptx

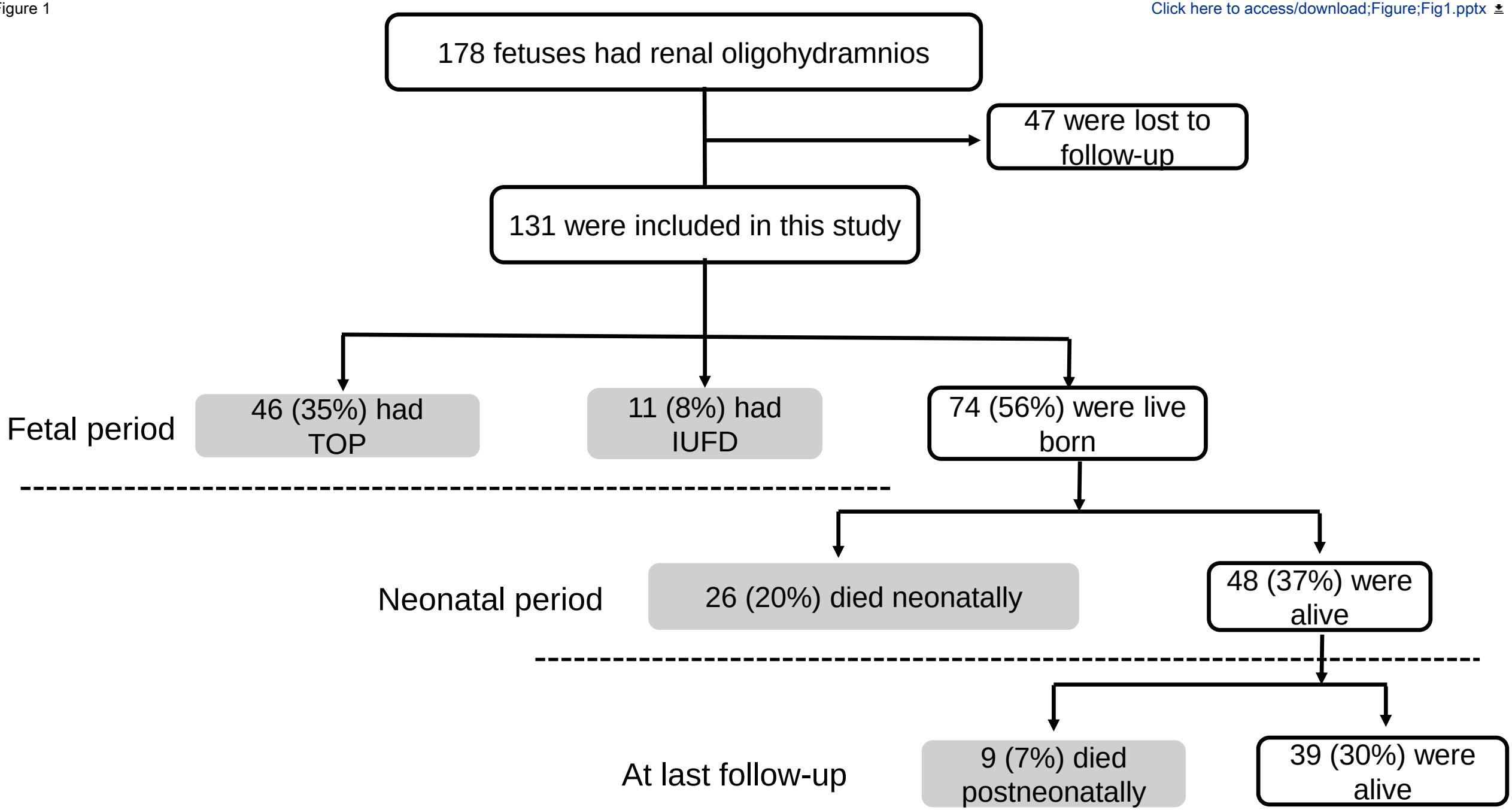
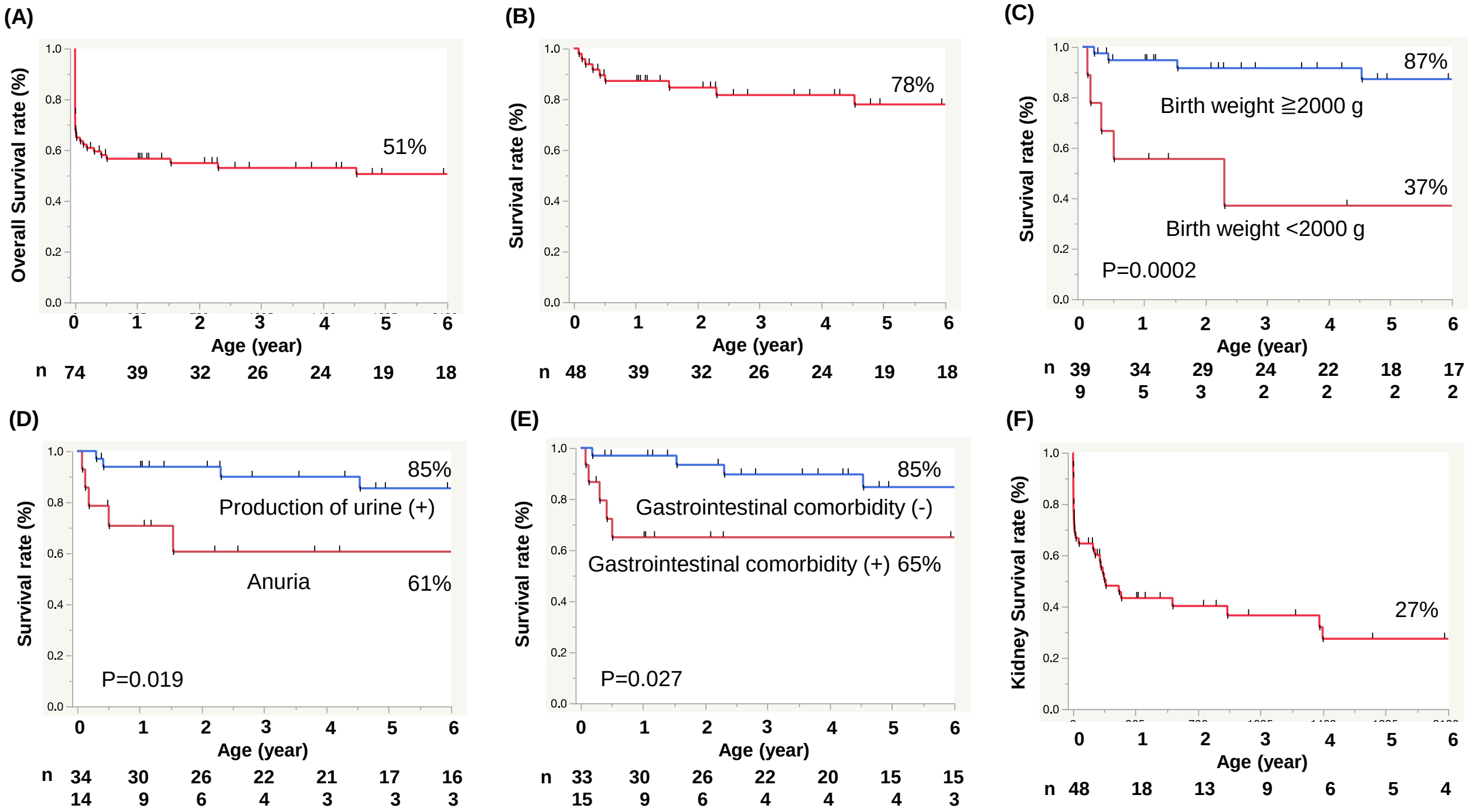


Figure 2

Click here to access/download;Figure;Fig2.pptx



edanz | INNOVATIVE SCIENTIFIC SOLUTIONS

Certificate of Editing

Edited Provisional Title

Long-term outcomes, including fetal and neonatal prognosis, of renal oligohydramnios: a retrospective study over 22 years

Client name and institution

Kentaro Nishi, National Center for Child Health and Development

Date Completed
2024-03-12

Identification code
J2403-190179-Nishi-Rev_b2

Edanz Inc
jp.edanz.com

Expert Editor: Sarah Williams
2001 PhD Human Genetics University of Oxford
Genetics, Biochemistry and Cell Biology, Clinical Sciences

While this certificate confirms the authors have used Edanz's editing services, we cannot guarantee that additional changes have not been made after our edits.

Graphic Abstract

Long-term outcomes, including fetal and neonatal prognosis, of renal oligohydramnios: a retrospective study over 22 years

Graphical Abstract

Objective: To assess the long-term outcome of renal oligohydramnios and risk factors for fetal, neonatal, and postneonatal death.

DESIGN & OUTCOMES:

178 fetuses with Renal oligohydramnios

47 lost to Follow-up

TOP, termination of pregnancy
IUFD, intrauterine fetal death

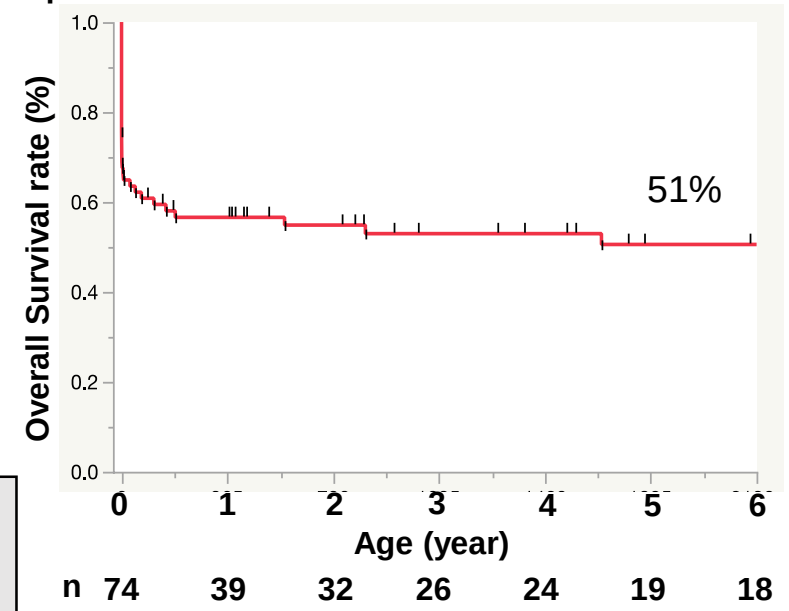
- 46 (35%) TOP
- 11 (8%) IUFD
- 26 (20%) Neonatal death
- 9 (7%) Postneonatal death
- 39 (30%) Alive

Risk Factors*
- **Earlier gestational age at onset**
OR: 1.16
95%CI: 1.01-1.37

Risk Factors*
- **Anhydramnios**
OR: 12.7
95%CI: 1.52-106.7

Risk Factors**
- **Birth weight <2000 g**
HR: 7.33, 95%CI: 1.48-36.1
- **gastrointestinal comorbidity**
HR: 4.37, 95%CI: 1.03-18.5

Kaplan–Meier estimated survival rates for 74 births.



* Logistic regression analyses
**Cox proportional hazards model

CONCLUSION:

Long-term survival of renal oligohydramnios is a feasible goal and its appropriate risk assessment is important.

Nishi et al. 2024

The Journal of Pediatrics

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1,2
		(*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	3,4
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	3,4
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	4
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	4
Participants	6	(*a*) *Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up *Case-control study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls *Cross-sectional study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	4
		(*b*) *Cohort study*—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed *Case-control study*—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	NA
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	4-6
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	6-7
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	5-7
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	NA
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	6,7
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	6,7
		(*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	NA
		(*c*) Explain how missing data were addressed	NA
		(*d*) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed *Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed *Cross-sectional study*—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	4
		(*e*) Describe any sensitivity analyses	7

Continued on next page

Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	7,8
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	7,8
		(c) Consider use of a flow diagram	Fig.I
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	7,8
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Table I
		(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	Table VI
Outcome data	15*	*Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time	8-10
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	NA
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures	NA
Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	8-10
		(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized	NA
		(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	8-11
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	11
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	15
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	11-15
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	15
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	1

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at http://www.plosmedicine.org/, Annals of Internal Medicine at http://www.annals.org/, and Epidemiology at http://www.epidem.com/). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

令和６年　　3月　　31日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　北里大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　島袋　香子

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　4月　25日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　一宮医療療育センター

所属研究機関長　職　名　　理事長

氏　名　上林　公子

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 □　無 ■（無の場合はその理由：　準備中　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 □　無 ■（無の場合は委託先機関：　北里大学　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（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 □　無 ■（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 6 年 3 月 5 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５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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 ・ ハットリ　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)	■	□	■	東京女子医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　　）	□	■	□		□

(※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　１月　30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５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

３．研究者名　（所属部署・職名）　　大学院医学研究科育成医学（小児科）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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６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５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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　腎臓内科　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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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　6年　　3月　5　日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　東　邦　大　学

所属研究機関長　職　名　　学　長

氏　名　　高　松　　研

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

３．研究者名　（所属部署・職名）　　医学部・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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　2月　22日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　横浜市立大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　相原　道子

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

３．研究者名　（所属部署・職名）　大学院医学研究科　発生成育小児医療学・主任教授

（氏名・フリガナ）　伊藤　秀一・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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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　6年　5月　9日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人神戸大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　藤澤　正人

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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　6年　5月　9日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　国立大学法人神戸大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　藤澤　正人

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年３月７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５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。

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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

３．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 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		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）	■　□	■	東京大学大学院医学系研究科・医学部 倫理委員会	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年３月２２日

国立保健医療科学院長　殿

機関名東京都立小児総合医療センター

所属研究機関長　職　名　院長

氏　名　廣部　誠一

次の職員の令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　２　月　２９　日

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　楠原　浩一

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

令和 6 年 3 月 5 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５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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)	■	□	■	東京女子医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　　）	□	■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　　3月　　31日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　北里大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　島袋　香子

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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。

2024年 5月13日

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　河合　秀樹

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

３．研究者名　（所属部署・職名）　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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年１月３０日

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５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■	□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　）	□	■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　３月２２日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　東京都立小児総合医療センター

所属研究機関長　職　名　院　長

氏　名　廣部　誠一

次の職員の令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

３．研究者名　（所属部署・職名）　腎臓・リウマチ膠原病科　・　医員

（氏名・フリガナ）　原田　涼子　・ハラダ　リョウコ

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　3月　5日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　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５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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　医長

（氏名・フリガナ）佐藤　舞・サトウ　マイ

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　　3月　　31日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　北里大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　島袋　香子

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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6年　3月　5日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　　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５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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　健太朗・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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　　3月　　31日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　北里大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　島袋　香子

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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６年　４月　８日

国立保健医療科学院長　殿

機関名　東京都立小児総合医療センター

所属研究機関長　職　名　院　長

氏　名　山岸　敬幸

次の職員の　令和５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・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築

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）	■　□	■	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	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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。