

小児慢性腎臓病・小児腎領域の難病の全国調査体制の構築に関する研究

研究分担者 濱田 陸 東京都立小児総合医療センター・腎臓内科・医長
研究分担者 奥田 雄介 北里大学医学部・小児科学・助教
研究分担者 金子 徹治 東京都立小児総合医療センター・臨床試験科

研究要旨

【研究目的】

小児腎領域の希少・難治性疾患の対象疾患のうち、7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）につき、特に本年度は、各疾患の発見時腎外症状および腎機能障害の進行度合いにつき明らかにする。

【研究方法】

2020年1月1日時点で小児腎領域の難病診療を行っている全国296施設に調査票を送付し、上記7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）について発見時情報（時期、契機、腎機能、併存腎外症状）および現状調査を行った。

【結果】

全国296施設から392名（前年度調査は325名）の症例につき把握し、診断時の腎外症状の有無・割合、腎機能障害の程度につき把握した。ネフロン癆およびバーター・ギッテルマン症候群では、診断時に特徴的な腎外症状がない症例が多く、バーター・ギッテルマン症候群以外の6疾患では末期腎不全への進行症例を認めた。

【考察】

今回調査を行った7疾患が、それぞれに特徴的な腎外症状を有する一方で、発見時には必ずしも全例で腎外症状を有するわけではないことが判明した。また、各疾患において診断時にすでに腎機能障害進行例が存在し、経過中の末期腎不全への進行例もあり、改めて早期発見が重要であるが困難である現状が明らかとなった。

【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、7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）につき、継続的に患者情報を収集し、その実態を明らかにする。

特に本年度は、各疾患の発見時腎外合併症および腎機能障害の進行度合いにつき明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

患者対象

2020年1月1日時点で下記の調査対象施設を受診している以下の7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）。

施設対象

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

調査項目

7疾患の患者それぞれ（①2018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。

①2018年度報告患者

1) 現在の情報（2020年1月1日時点で最新の情報）性別、年齢、身長、血清クレアチニン値（透析中、腎移植後の有無）、状態変化（透析導入、腎移植、死亡）の有無および日付腎機能評価所見、腎外合併症、新規遺伝子診断の有無

②新規診断患者

1) 疾患名
2) 発見時情報
発見契機、発見時年齢もしくは月齢もしくは年齢、発見時身長、発見時血清クレアチニン値、発見時腎外合併症、腎機能評価所見

3) 現在の情報（2020年1月1日時点で最新の情報）性別、年齢、身長、血清クレアチニン値（透析中、腎移植後の有無）、腎機能評価所見、腎外合併症、遺伝子診断の有無

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2020年6月までにデータセンターに郵送される。データセンターは、受領した調査用紙をデータベース化し、集計を実施する。

(倫理面への配慮)

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

本研究の実施内容に関して、該当施設でポスターの提示を行い公開する。

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

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

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

*個人情報分担管理者：北里大学医学部 小児科学 奥田 雄介

C. 研究結果

2020年1月1日に各施設を受診している上記7疾患として、昨年度から67名増加した392名（図-1）の情報を収集した。

図-1 2019年度稀少疾患患者内訳

疾患名	北海道	全国									
		東北 地方	関東 地方	中部 地方	近畿 地方	中国 地方	四国 地方	九州 地方	沖縄	2019年度	2018年度
ギャロウェイ・モフト症候群	0	0	3	2	4	0	1	3	0	13	10
エプスタイン症候群	0	2	12	0	2	0	0	3	0	19	17
口ウ症候群	8	4	24	5	13	4	3	12	2	75	61
ネフロンろう	3	4	47	10	24	5	2	8	0	103	90
鯉耳腎症候群	2	2	12	10	7	4	3	15	0	55	45
バーター/ギッテルマン症候群	2	5	28	22	22	4	4	7	2	96	78
ネイルパテラ症候群	0	1	10	4	9	4	1	2	0	31	24
合計	15	18	136	53	81	21	14	50	4	392	325

1. 発見時腎外症状

392名の発見時の腎外合併症に関して、疾患毎に頻度上位3症状と腎外症状がない割合を調査し、以下の結果（図-2）を得た。

図-2 各疾患の発見時腎外症状

ギャロウェイ・モフト症候群	
併存腎外症状	該当数/症例数 (%)
精神運動発達遅滞	11/13 (84.6)
てんかん	10/13 (76.9)
小頭症	4/13 (30.8)
*頻度上位3症状	
腎外症状いずれもなし	0/13 (0.0)
エプスタイン症候群	
併存腎外症状	該当数/症例数 (%)
巨大血小板性血小板減少症	19/19 (100.0)
感音性難聴	5/19 (26.3)
白血球封入体	2/19 (10.5)
*頻度上位3症状	
腎外症状いずれもなし	0/19 (0.0)
口ウ症候群	
併存腎外症状	該当数/症例数 (%)
先天性白内障	60/75 (80.0)
筋緊張低下	32/75 (42.7)
精神運動発達遅滞	25/75 (33.3)
*頻度上位3症状	
腎外症状いずれもなし	5/75 (6.7)
ネフロンろう	
併存腎外症状	該当数/症例数 (%)
精神運動発達遅滞	26/103 (25.2)
貧血	14/103 (13.6)
小脳虫部低形成	13/103 (12.6)
*頻度上位3症状	
腎外症状いずれもなし	24/103 (23.3)
鯉耳腎症候群	
併存腎外症状	該当数/症例数 (%)
頸瘻	24/55 (43.6)
耳瘻孔	24/55 (43.6)
難聴	23/55 (41.8)
*頻度上位3症状	
腎外症状いずれもなし	4/55 (7.3)
バーター/ギッテルマン症候群	
併存腎外症状	該当数/症例数 (%)
成長障害	16/96 (16.7)
体重増加不良	8/96 (8.3)
早期産	6/96 (6.3)
*頻度上位3症状	
腎外症状いずれもなし	54/96 (56.3)
ネイルパテラ症候群	
併存腎外症状	該当数/症例数 (%)
爪形成異常	20/31 (64.5)
膝蓋骨形成異常	15/31 (48.4)
肘関節異常	11/31 (35.5)
*頻度上位3症状	
腎外症状いずれもなし	2/31 (6.5)

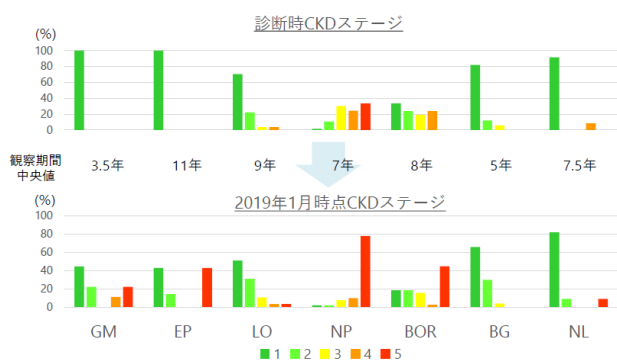
2. 腎機能障害進行

2019年度調査で対象となった325名につき、診断時の腎機能障害の程度ならびに、その後の腎機能障害進行の程度につき調査を行い、以下の結果（表-1、図-3）を得た。

表-1 各疾患の診断時腎機能要約

	発見時年齢 (歳) 中央値[IQR]	男女比	発見時eGFR (ml/min/1.73m ²) 中央値	CKD 3-5 (%)	
GM	10	3.1 [1.0-6.0]	4:6	130.0	0
EP	17	6.0 [1.0-7.0]	12:5	114.5	0
LO	61	0.3 [0.1-0.9]	61:0	109.5	11
NP	90	7.0 [2.0-10.0]	50:40	28.1	88
BOR	45	0.2 [0.0-4.0]	21:24	75.5	43
BG	78	4.5 [0.3-8.5]	38:40	113.2	6
NL	24	3.0 [1.0-6.0]	12:12	122.2	8

図-各疾患の腎機能進行程度



D. 考察

研究班として、着実に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7疾患の現状を把握および更新できていると考えられた。

今回対象とした7疾患は、小児腎臓領域ではそれぞれが特徴的な腎外症状・徴候を有する疾患であるが、必ずしも発見時に全例が腎外症状を有しているわけではなく、特にネフロン癆とバーター/ギッテルマン症候群では腎外症状を有していない症例が多いことが明らかとなった。今後、発見時の腎機能障害と腎外症状の有無の関連や、どのような患者が腎機能障害が軽微なうちに発見可能かということの詳細調査で明らかにしていく必要があると思われる。

腎機能予後に関しては、ネフロン癆と鰓耳腎症候群（BOR症候群）で発見時の腎機能が特に悪く、これらの疾患の早期発見・診断を可能にすることが重要であることが示唆された。また、今回対象とした7疾患のうちバーター/ギッテルマン症候群を除く全疾患で末期腎不全進行例が存在し、重篤な疾患群であることが確認された。希少ではあるが、重篤な疾患であり、これらの疾患のさらなる周知が必要と思われる。

E. 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が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, Hamada R, Morisada N, Iijima K. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int.* 2020; 62(4): 428-497
 - Morisada N, Hamada R, Miura K, Juan Ye M, Nozu K, Hattori M, Iijima K. Bardet-Biedl syndrome in two unrelated patients with identical compound heterozygous SCLT1 mutations. *CEN Case Rep.* 2020; 9(3):260-265
 - Minamikawa S, Miwa S, Inagaki T, Nishiyama K, Kaito H, Ninchoji T, Yamamura T, Nagano C, Sakakibara N, Ishimori S, Hara S, Yoshikawa N, Hirano D, Harada R, Hamada R, Matsunoshita N, Nagata M, Shima Y, Nakanishi K, Nagase H, Takeda H, Morisada N, Iijima K, Nozu K. Molecular mechanisms determining severity in patients with Pierson syndrome. *J Hum Genet.* 2020; 65(4): 355-362
 - Hamasaki Y, Hamada R, Muramatsu M, Matsumoto S, Aya K, Ishikura K, Kaneko T, Iijima K. A cross-sectional nationwide survey of congenital and infantile nephrotic syndrome in Japan. *BMC Nephrol.* 2020 Aug; 21(1): 363
 - Yamamura T, Gbadegesin R, McNulty MT, Song K, Nagano C, Hitomi Y, Lee D, Aiba Y, Khor SS, Ueno K, Kawai Y, Nagasaki M, Noiri E, Horinouchi T, Kaito H, Hamada R, Okamoto T, Kamei K, Kaku Y, Fujimaru R, Tanaka R, Shima Y; Research Consortium on Genetics of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome in Japan, Baek J, Kang HG, Ha IS, Han KH, Yang EM; Korean Consortium of Hereditary Renal Diseases in Children, Abeyagunawardena A, Lane B, Chryst-Stangl M, Esezobor C, Solarin A; Midwest Pediatric Nephrology Consortium (Genetics of Nephrotic Syndrome Study Group), Dossier C, Deschênes G; NEPHROVIR, Vivarelli M, Debiec H, Ishikura K, Matsuo M, Nozu K, Ronco P, Cheong HI, Sampson MG, Tokunaga K, Iijima K. Common risk variants in NPHS1 and TNFSF15 are associated with childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2020 Nov; 98(5): 1308-1322
 - Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, Ishimori S, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Feb 20;36(3):475-481

7. 三上直朗, 濱田陸, 久保田亘, 寺野千香子, 原田涼子, 榊原裕史, 寺川敏郎, 幡谷浩史, 本田雅敬. 低形成・異形成腎における尿路感染急性期の腎臓超音波診断の限界と遠隔期評価. 日本小児科学会雑誌. 2020; 124(1): 31-37
 8. 三浦健一郎, 白井陽子, 國島伸治, 濱田陸, 石倉健司, 服部元史. エプスタイン症候群の長期予後に関する追跡調査と臨床遺伝学的検討. 東京女子医科大学総合研究所紀要. 2020; 39: 52-53
 9. 稲葉泰洋, 濱田陸, 原田涼子, 橋本淳也, 久保田亘, 寺野千香子, 三上直朗, 幡谷浩史, 黒田淳平, 水口卯生子, 柿沼亮太, 近藤昌敏, 河野達夫, 本田雅敬. 腎臓超音波検査を契機に診断に至ったHNF1B異常症の1例. 日児腎誌. 2020; 33(2): 87-92
 10. 齊藤綾子, 泉維昌, 鈴木竜太郎, 塚越隆司, 林立申, 塩野淳子, 堀米仁志, 稲垣隆介, 濱田陸, 幡谷浩史, 緒方謙太郎, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 須磨崎亮. 急性心不全を契機に発見された頭蓋外胚葉異形成(CED)の姉妹例. 日児腎誌. 2020; 33(1): 43-50
2. 学会発表
1. 濱田陸, 佐藤裕之, 青木裕次郎, 原田涼子, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 本田雅敬, 幡谷浩史. 維持腹膜透析を経ずに腎移植を行うことができたCNFの1例. 第53回日本臨床腎移植学会, 東京, 2020年2月
 2. 原田涼子, 濱田陸, 泊弘毅, 寺野千香子, 森貞直哉, 野津寛大, 緒方謙太郎, 飯島一誠, 本田雅敬, 幡谷浩史. FSGS に他臓器合併症を有し TTC21B の変異が同定された乳児 例. 第50回日本腎臓学会東部学術大会, Live 配信 (つくば市), 2020年9月
3. 案納あつこ, 濱田陸, 島袋渡, 赤峰敬治, 白根正一郎, 泊弘毅, 井口智洋, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児期発症のネフロン癆患児 28 例の臨床像. 第 55 回日本小児腎臓病学会. オンデマンド配信 (金沢), 2021年1月
 4. 濱田陸, 濱崎祐子, 上村治, 服部元史, 中西浩一, 丸山彰一, 伊藤秀一, 森貞直哉, 野津寛大, 張田豊, 原田涼子, 金子徹治, 本田雅敬, 石倉健司. 小児腎領域の希少・難治性疾患の発見時期および契機に関する全国調査研究. 第 55 回日本小児腎臓病学会. オンデマンド配信 (金沢), 2021年1月
 5. Hamada R, Hamasaki Y, Uemura O, Hattori M, Koichi N, Maruyama S, Ito S, Morisada N, Nozu K, Harita Y, Harada R, Kaneko T, Honda M, Ishikura K. A nationwide survey of the timing and occasion of diagnosis of rare and intractable pediatric kidney diseases in Japan. The 14th Asian Congress of Pediatric Nephrology (ACPN), hybrid (Taipei, Taiwan), 2021年3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