

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の 発展

日本小児 CKD コホート研究 (追跡調査)

研究計画書

研究代表者

北里大学医学部小児科学 石倉健司

第1版 2018年12月22日

第2版 2019年6月17日

第2.1版 2019年8月5日

第2.2版 2019年11月20日

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・
研究体制の発展に関する研究 資料1

第 2.3 版 2020 年 11 月 10 日

第 2.3.1 版 2020 年 11 月 21 日

1. 研究の名称

日本小児 CKD コホート研究 (追跡調査)

2. 研究の実施体制

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

3. 研究の目的及び意義

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

日本小児 CKD 研究グループ (P-CKD) では初年度 (平成 22 年) に「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究 (小児 CKD 疫学研究)」を行い, 小児 CKD 患者 (ステージ 3 から 5 でかつ腎移植, 透析患者を除外) の全国推計を実施した. 当該患者が通院する可能性のあるすべての医療機関 (全国 1190 施設) を対象にアンケート調査を行った結果, 一次調査に対して 925 施設 (有効回答率 77.7%) から回答があった. これらの施設に対して二次調査を行い, 全国 119 施設に 447 人の対象患者を確認した (男児 272 人, 女児 175 人,

年齢中央値 8.7 歳，ステージ 3，315 人，4，107 人，5，25 人）。以上の結果から，2010 年 4 月 1 日時点の全国の小児 CKD 患者は 536.5 人(95%CI:493.2-579.8)と推計した。これは本邦小児人口 10 万人当たり 2.98 人の有病率である。また原疾患として 91.1%が非糸球体性疾患であり，そのうち 68.3%が低形成・異形成腎を中心とした CAKUT であった(5)。

さらに次年度は，小児 CKD の罹患率の推定，および小児 CKD 患者の腎機能障害の進行とそのリスク因子を明らかにすることを目的に，初回調査 1 年前（平成 21 年）の血清クレアチニン値，透析導入・腎移植への移行および死亡の有無，血圧や蛋白尿などの情報を回収した。その結果，1 年間に新規にステージ 3 となった症例は 70 人であった。これより罹患率は 100 万人あたり 5.8 人/年と推計された。また末期腎不全への移行は 49 人（約 10%）に見られ，腹膜透析への移行が最も多く 26 人，次いで先行的腎移植 14 人であった。死亡は 3 人であった。さらに末期腎不全をエンドポイントとした生存時間解析の結果，1 年間の腎生存率はステージ 3 98.3%，ステージ 4 80.0%，ステージ 5 40.9%となり，小児 CKD のステージ 4 以降は急速に進行する疾患であることが示された(6)。その後の追跡調査により，CKD の原因として多数を占める疾患の長期予後や，リスク因子，成人期への移行に関する詳細が判明しつつある。特に後部尿道弁などの閉塞性尿路障害や排尿機能障害があるものは泌尿器科的管理が必要であり，早期発見・早期治療によって末期腎不全への進行を阻止できる可能性が示唆された。一方，CKD ステージ 3 以上まで進行した患者において，VUR の既往の有無やその後の修復術の有無で，末期腎不全への進行に差が無いこと，小児 CKD における特に重要な合併症である成長障害は，CKD ステージ 3 から認められ，ステージの進行とともに悪化することが示された(7, 8)。CKD ステージ 3 以上まで進行した患者において低出生体重と早産はそれぞれ 27.8%、21.9%と一般人口よりも多く，いずれも小児における高度 CKD の危険因子であることが示された(9)。

今後，小児 CKD を適切に管理し，末期腎不全への進行抑制を行っていくためには継続的な調査が重要となる。また，小児 CKD 合併症の現状を把握するため，2016 年度には腎性貧血を，2019 年度には高尿酸血症を調査項目に追加した。2020 年度の年次調査では，研究 10 年目の節目の年度として，生活制限の状況，就学・就労状況，医療的ケアの状況について情報収集を行う。本研究班で定期的な調査を継続することにより，小児 CKD の長期予後と腎不全進行の危険因子が明らかになることが期待される。

4. 研究の方法及び期間

研究期間：倫理審査委員会承認後から 2023 年 3 月 31 日迄

具体的な手順・方法：

4.1 対象

日本小児 CKD 研究グループの患者コホート，すなわち平成 22 年度に実施した「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究(小児 CKD 疫学研究)」にて報告のあったステージ 3-5 の保存期 CKD(表 2 参照)患者 119 施設 477 人を調査対象として予定する。

4.2 調査手順

小児 CKD 疫学研究にて報告のあったステージ 3-5 の小児 CKD 患者 447 人を対象に，全国 119 施設に対して 2018 年

度から年1回調査用紙を送付する(4.3 調査項目 参照)。

データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れてデータセンターに郵送する。

データセンターは、受領した年次調査をデータベース化し、集計を実施する。

年次調査の送付先：データセンター

EP クルーズ株式会社 臨床研究事業本部データセンター2部2課

〒162-0814

東京都新宿区新小川町 6-29 アクロポリス東京 3F TEL : 03-6759-9914

責任者：栗原雅明

4.3 調査項目

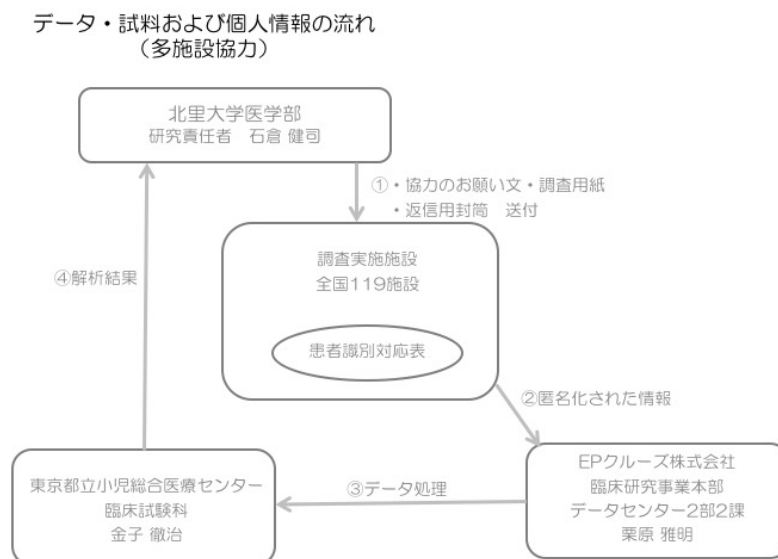
以下の項目のうち、診療にて実施した項目について調査する。

2018年度から年1回、3年間送付。

- ① 身体所見：身長とその測定日
- ② ESA 製剤使用関連情報：使用の有無，副作用（アレルギー・ショック・ESA 製剤不応・肝機能障害・高血圧・赤芽球癆）の有無，副作用の転帰
- ③ 2010年（調査開始時）および現時点あるいはエンドポイント到達時の血清尿酸値，尿酸降下薬使用の有無，使用薬剤名とその転機
- ④ 血液検査 以下の項目とその測定日：血清 Cr
- ⑤ 尿検査 以下の項目とその測定日：尿中 Cr，尿中蛋白定量
- ⑥ 透析導入または腎移植の有無およびその日時，詳細
- ⑦ 転帰 死亡，転院：あった場合，日時とその原因，経過の詳細
- ⑧ 2020年度時点における生活制限の状況，就学・就労状況，医療的ケアの状況

4.4 中央施設（北里大学），各施設とデータセンターの関係

図示したとおり北里大学が中央施設となり，研究責任者石倉健司のもとデータの統括を行う。



5. 研究対象者の選定方針

対象者：平成22年度に実施した「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究（小児CKD疫学研究）」にて報告のあったステージ3-5の保存期CKD患者119施設477人

6. 研究の科学的合理性の根拠

小児のCKDに関する疫学情報は不足しており、とくに透析・移植に至らないいわゆる保存期CKDの疫学情報は、本邦を含めアジアではほとんど無い。一方保存期CKDの管理が、腎予後（末期腎不全）を左右する。さらにCKD患者の重篤な合併症、特に心血管障害、骨異常、成長障害等は保存期の管理が重要であり、保存期CKDの正確な疫学情報を収集することは極めて意義が高い。

本研究の元となった疫学研究は2010年に東京都立小児総合医療センターで開始されている。さらにその追跡調査である本研究は、2013年と2014年に同センターで行われているが、2015年からは研究代表者の異動により国立成育医療研究センターで行っている。2019年3月よりさらに研究代表者の異動により、北里大学医学部小児科学で継続する。

7. インフォームド・コンセントを受ける手続等

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。

8. 個人情報等の取扱い

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、第三者が直接研究対象者を識別できる情報は入手できない。

研究対象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、当該研究対象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。

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

9.1 予想される利益

本研究は研究対象者に対して実臨床に即した検査を行い、その結果を評価した研究であ

る。研究対象者に直接の利益は生じない。しかしながら研究対象者の自然歴を把握することで、小児CKDの長期予後と腎不全進行の危険因子が明らかになることが期待される。その結果研究対象者の長期予後改善ならびに腎不全進行抑制が可能となる可能性がある。

9.2 予想される不利益

本研究は研究対象者に対して実臨床に即して検査を行い、その結果を評価した研究であり、研究対象者に直接の不利益は生じない。

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

データ入力・固定前のアンケートおよびデータベースは、本実施計画書に記載されている研究者以外がアクセスできないようにEPクルーズ株式会社データセンターで管理・保管する。データ入力・固定後のアンケートおよびデータベースは、研究終了後最低5年間はデータセンターで厳重に保管する。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

年次報告書の提出予定日：毎年度末

研究終了届の提出予定日：2023年3月31日

12. 研究の資金源等、利益相反等

これまでは厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業，H25-難治等（難）-一般-017 および H26-難治等（難）-一般-036），2017年度以降は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業，H29-難治等（難）-一般-039）を用いて行われた。2020年度からは厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業，20FC0201）を用いて行われる。

本研究「日本小児CKDコホート研究」の計画，実施，発表に関して利益相反は，各施設の利益相反の取り扱いに任せる。

13. 研究に関する情報公開の方法

本研究は介入を行わない観察研究であるが、研究内容についての情報公開は行う。研究代表者が所属する施設の倫理審査委員会で本研究の実施が承認された後、UMIN上で情報公開を継続する（登録番号15768）。

主たる公表論文は試験終了後に専門誌に投稿する。ただし、研究のエンドポイントの解析結果をふくまない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は、研究途中でも行うことができる。

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。著者数は当該英文学術雑誌の投稿規定による制限に従う。公表をする場合は、すべての共著者が投稿前に公表内容を確認し、内容に合意した者のみを掲載する。内容に関して議論にても合意が得られない場合、合意しない研究者を共著者に含めないことができる。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

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丁目15-1

TEL : 042-778-8111 E-mail : kenzo@ii.e-mansion.com

15. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続
該当しない
16. インフォームド・アセントを得る場合の手続
該当しない
17. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危険が生じる場合
該当しない
18. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合
該当しない
19. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究
該当しない
20. 侵襲を伴う研究の場合
該当しない
21. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等
該当しない
22. 遺伝的特徴等に関する取り扱い
該当しない
23. 業務委託の場合
下記の会社と業務請負契約を取り交わす
EP クルーズ株式会社 データセンター2 部2 課
責任者：栗原雅明
24. 将来の研究のために用いられる試料・情報について
該当しない
25. モニタリング及び監査について
該当しない

26. 参考文献

1. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F; ItalKid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003; 111 (4 Pt 1): e382-7.
2. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen MS, Van Hoeck K, Raes A, Janssen F, Robert A. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25 (5): 935-40.
3. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in Children) Prospective Cohort Study: A Review of Current Findings. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60 (6): 1002-11.
4. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P, Salusky IB, Wesseling-Perry K. The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (8): 3063-71.
5. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep; 28(9):2345-55.
6. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 878-884.
7. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka Y, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M: Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jan; 31(1):105-12.
8. Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Dec; 19(6):1142-8.
9. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Association between low birth weight and childhood-onset CKD in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Nov; 31(11):1895-1900.

表1 小児CKD疾患分類表

分類記号	診断名	
A	先天性腎尿路異常 (CAKUT)	
	1	明かな閉塞性の尿路障害あり (水腎症, 後部尿道弁, 尿道狭窄, 水尿管など)
	2	明かな尿路障害無し (多嚢胞異形成腎含む. ただし膀胱尿管逆流の有無は問わない)
	3	逆流性腎症
	4	Oligomeganephronia
B	神経因性膀胱	
C	慢性腎炎 (IgA 腎症, 紫斑病性腎炎, MPGN 等)	
D	巣状分節性糸球体硬化症	
E	先天性ネフローゼ症候群	
F	膜性腎症	
G	ループス, 全身性エリテマトーデス	
H	溶血性尿毒症症候群	
	1	D+
	2	D-
I	多発性嚢胞腎	
	1	常染色体優性
	2	常染色体劣性
	3	不明
J	ネフロン癆	
K	アルポート症候群	
L	シスチノーシス	
M	遺伝性腎障害 (このリストに書かれていない遺伝性のもの)	
N	皮質壊死 (周産期)	
O	薬剤性腎障害	
P	特発性間質性腎炎	
Q	ウィルムス腫瘍	
R	非遺伝性腎障害 (このリストに書かれていない非遺伝性のもの)	
S	不明	
T	急速進行性腎炎	
U	急性腎不全 (敗血症も含む)	

表 2 小児 CKD ステージ判定表

(1) 2歳未満（男女ともに）小児血清クレアチニン基準値（mg/dl）

	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
3-5 ヶ月	0.14	0.20	0.26	0.41～0.80	0.81～1.60	1.61～
6-8 ヶ月	0.14	0.22	0.31	0.45～0.88	0.89～1.76	1.77～
9-11 ヶ月	0.14	0.22	0.34	0.45～0.88	0.89～1.76	1.77～
1 歳	0.16	0.23	0.32	0.47～0.92	0.93～1.84	1.85～

(2) 2歳以上 12歳未満（男女ともに）小児血清クレアチニン基準値（mg/dl）

	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR		120	90	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
2 歳	0.17	0.24	0.37	0.49～0.96	0.97～1.92	1.93～
3 歳	0.21	0.27	0.37	0.55～1.08	1.09～2.16	2.17～
4 歳	0.20	0.30	0.40	0.61～1.20	1.21～2.40	2.41～
5 歳	0.25	0.34	0.45	0.69～1.36	1.37～2.72	2.73～
6 歳	0.25	0.34	0.48	0.69～1.36	1.37～2.72	2.73～
7 歳	0.28	0.37	0.49	0.75～1.48	1.49～2.96	2.97～
8 歳	0.29	0.40	0.53	0.81～1.60	1.61～3.20	3.21～
9 歳	0.34	0.41	0.51	0.83～1.64	1.65～3.28	3.29～
10 歳	0.30	0.41	0.57	0.83～1.64	1.65～3.28	3.29～
11 歳	0.35	0.45	0.58	0.91～1.80	1.81～3.60	3.61～

(3) 12歳以上 19歳未満（男女別）小児血清クレアチニン基準値（mg/dl）

1) 男児

	50.0 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR	120	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	0.53	1.07～2.12	2.13～4.24	4.25～
13 歳	0.59	1.19～2.36	2.37～4.72	4.73～
14 歳	0.65	1.31～2.60	2.61～5.20	5.21～
15 歳	0.68	1.37～2.72	2.73～5.44	5.45～

2) 女児

	50.0 percentile	ステージ3	ステージ4	ステージ5
GFR	120	60未満 30以上	30未満 15以上	15未満
12歳	0.52	1.05～2.08	2.09～4.16	4.17～
13歳	0.53	1.07～2.12	2.13～4.24	4.25～
14歳	0.58	1.17～2.32	2.33～4.64	4.65～
15歳	0.56	1.13～2.24	2.25～4.48	4.49～

GFR (ml/min/1.73m²)

2020年度 年次調査

ご記入日： 20 年 月 日

ご担当医師メールアドレス※	<< 差し込み >>
(訂正欄)	@

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

2010-2019 年度に『日本小児 CKD コホート研究』で、ご報告頂いた小児 CKD 患者様の情報です。

施設コード	<< 差し込み >>	調査票 No	<< 差し込み >>
性別	<< 差し込み >>	生年月	<< 差し込み >>
診断名	<< 差し込み >>		
基礎疾患 症候群	<< 差し込み >>		

* 上記患者様に関しまして、下記設問にご回答の程、ご協力をお願い申し上げます。

(検査結果につきましては、測定データがある場合ご記入ください。改めて検査を実施する必要はございません。)

2010年度より長期にわたり本研究にご協力をいただき、ありがとうございます。
研究開始10年の節目を迎え、改めて患者様のサマリにつきご確認させて頂きたいと存じます。

■ 患者様の転帰につき、ご確認させてください。

転帰、および 初回の腎代替療法実施日 (または死亡日) * 保存期CKDの場合 日付は空欄です	<< 差し込み >> 血液透析／腹膜透析 ／生体腎移植／献腎移植 ／死亡／保存期CKD継続中 (末期腎不全 移行せず)	日付	<< 差し込み >>
転院・転科の有無	<< 差し込み >> あり／なし (診療継続中)		

転帰の修正の有無	<input type="checkbox"/> 修正なし → 設問2から
----------	---------------------------------------

	<input type="checkbox"/> 修正あり → 設問1から
	<input type="checkbox"/> 不明（転院・転科でその後の状況が分からない等） → 設問2から

事務局では上記のように把握しておりましたが、お間違いありませんでしょうか。以下チェックの上でお進みください。

● 設問1 2020年3月から現在までに転帰の変化があった場合、または、事務局で把握している情報に誤りがあった場合、以下にご記載ください。

転帰の修正・追記内容 (複数選択可)	<input type="checkbox"/> 血液透析 (20 年 月 日)
	<input type="checkbox"/> 腹膜透析 (20 年 月 日)
	<input type="checkbox"/> 生体腎移植 (20 年 月 日)
	<input type="checkbox"/> 献腎移植 (20 年 月 日)
	<input type="checkbox"/> 転院・転科 (20 年 月 日) ↳ 以下の(1)についてもご回答ください。
	<input type="checkbox"/> 死亡 (20 年 月 日) ↳ 以下の(2)についてもご回答ください。
最終受診日	20 年 月 日 上記と同じ
補足がございましたらご記入ください。(複数回の透析/腎移植がある場合など)	

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

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

(2) 死亡された場合、死因、死亡までの経過につきまして、以下をご記入お願いします。
(詳細につきましては、後日改めてご連絡させて頂く場合がございますが、ご了承ください。)

死因	
死亡までの経過	

● 設問2 最新の状況をお伺いします（以下いずれかにチェックしてください）。

- 前回調査時「死亡」、または、「透析」「移植」「転院・転科」で修正や追加情報がない
⇒ 設問3へお進みください。
- 前回調査時「保存期CKD」、または、「透析」「移植」「転院・転科」で修正や追加情報がある
⇒ 以下、直近の検査値を、または修正値や転院・転科先から得られた検査値をご記入ください。
2020年3月以降に「透析」「移植」「転院・転科」「死亡」となった場合は、直前の検査値をご記入ください。

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

【管理状況】 現時点の状況につきましてご回答をお願いします。

通園・通学・通勤は可能ですか	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい	年間を通して入院期間はどれくらいですか	<input type="checkbox"/> 30日未満 <input type="checkbox"/> 30日～3か月 <input type="checkbox"/> 3か月以上
食事制限は行っていますか (はいの場合、複数選択可)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> たんぱく質 <input type="checkbox"/> 食塩 <input type="checkbox"/> カリウム <input type="checkbox"/> リン	水分摂取の規制はありますか	<input type="checkbox"/> 水分摂取を制限 <input type="checkbox"/> 水分摂取を励行 <input type="checkbox"/> 特に規制なし
該当する学校生活管理表の指導区分、あるいは具体的な運動制限内容を教えてください (複数選択可)	<input type="checkbox"/> 指導区分A（要管理，在宅医療・入院が必要） <input type="checkbox"/> 指導区分B（要管理，登校はできるが運動は不可） <input type="checkbox"/> 指導区分C（要管理，軽い運動は可） <input type="checkbox"/> 指導区分D（要管理，中等度の運動まで可） <input type="checkbox"/> 指導区分E（要管理，強い運動も可）		

	<input type="checkbox"/> 管理不要 <input type="checkbox"/> その他（詳細を下記に記載）									
	【その他の運動制限の内容】									
他診療科に通院していますか (はいの場合、複数選択可)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> 泌尿器科</td> <td><input type="checkbox"/> 循環器科</td> <td><input type="checkbox"/> 眼科</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 小児科</td> <td><input type="checkbox"/> 神経科</td> <td><input type="checkbox"/> 整形外科</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 耳鼻科</td> <td><input type="checkbox"/> その他 (</td> <td>)</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> 泌尿器科	<input type="checkbox"/> 循環器科	<input type="checkbox"/> 眼科	<input type="checkbox"/> 小児科	<input type="checkbox"/> 神経科	<input type="checkbox"/> 整形外科	<input type="checkbox"/> 耳鼻科	<input type="checkbox"/> その他 ()
<input type="checkbox"/> 泌尿器科	<input type="checkbox"/> 循環器科	<input type="checkbox"/> 眼科								
<input type="checkbox"/> 小児科	<input type="checkbox"/> 神経科	<input type="checkbox"/> 整形外科								
<input type="checkbox"/> 耳鼻科	<input type="checkbox"/> その他 ()								

● 設問3 就学・就労状況についてお伺いします。

2010年調査時から現在まで、確認がとれている部分だけでも構いません。
卒業後の方のうち、最終学歴がお分かりになりましたら、チェックをお願いいたします。

確認日	20 年 月 日	
就学 これまで通っていた学校 (学級の種類を含む) 全てにチェックを入れて ください。	<input type="checkbox"/> 就学前	最終学歴
	<input type="checkbox"/> 小学校 (<input type="checkbox"/> 通常学級 <input type="checkbox"/> 通級 <input type="checkbox"/> 特別支援級 <input type="checkbox"/> 不明)	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 中学校 (<input type="checkbox"/> 通常学級 <input type="checkbox"/> 通級 <input type="checkbox"/> 特別支援級 <input type="checkbox"/> 不明)	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 特別支援学校 (<input type="checkbox"/> 小中学部 <input type="checkbox"/> 専攻科を含む高等部)	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 高等学校 (専攻科を含む)	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 専門学校/専修学校	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 大学 (短期大学を含む)	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> その他 []	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 不明		
就労	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> フルタイム <input type="checkbox"/> パートタイム <input type="checkbox"/> 不明) <input type="checkbox"/> 不明 (ありの場合下記に記入)	
	【職業】 <input type="checkbox"/> 不明	【障がい者枠の使用】
		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
補足がございましたらご記入ください。		

● 設問4 介助や各種機器の使用についてご記入ください。

介助	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> 一部介助 <input type="checkbox"/> 半介助 <input type="checkbox"/> 全介助) <input type="checkbox"/> 不明 (ありの場合下記に記入)
----	---

	【具体的な介助内容】						
車椅子	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	経鼻経管栄養	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明
補聴器	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	胃瘻	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明
在宅酸素	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	導尿	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明
吸引器	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	膀胱皮膚瘻・膀胱瘻	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明
気管切開	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	日常的な浣腸	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明
人工呼吸器	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明	人工肛門	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> 不明
補足がございましたらご記入ください。							

ご回答ありがとうございました

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展

小児腎領域の希少・難治性腎疾患に関する全国調査

研究計画書

研究代表者

北里大学医学部小児科学 石倉健司

第1版 2018年12月22日

第2版 2019年6月17日

第2.1版 2019年8月5日

第2.2版 2020年1月12日

第2.2.1版 2020年2月14日

第2.3版 2020年10月17日

1. 研究の名称

小児腎領域の希少・難治性腎疾患に関する全国調査

2. 研究の実施体制

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

3. 研究の目的及び意義

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

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

これまで、小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立（平成29・30、令和元年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の調査）で小児腎領域の希少・難治性疾患の対象疾患のうち7疾患の発見契機に関する全国施設調査研究を行い、全国小児科施設での患者実態を明らかにした。

本年度は継続研究として、令和2年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展(20FC1028)」で、昨年度調査した患者の1年後の経過、同7疾患に先天性ネフローゼ症候群と乳児ネフローゼ症候群の2疾患を加えた計9疾患のこの1年間の新規診断患者の調査を行い、各希少・難治性疾患の早期発見ならび予後に関する情報を継続的に収集・整理するとともに、各希少・難治性疾患の発症率を推計する（調査①）。

同時に、各疾患の診療施設と専門科（各希少・難治性疾患の本研究班分担研究者）ならびに難病医療拠点病院との連携構築を行い、既存ガイドラインの周知状況ならびに改訂の際の改善点についても情報共有を行う（調査②）。

4. 研究の方法及び期間

研究期間：倫理審査委員会承認後から2023年3月31日迄

具体的な手順・方法：

4.1 対象

患者対象

2021年1月1日時点で下記の調査対象施設を受診している以下の9疾患の患者（ギャロウェイ・モワト症候群、エプスタイン症候群、ロウ症候群、ネフロン癆、鰓耳腎症候群、バーター症候群・ギッテルマン症候群、ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症、先天性ネフローゼ症候群、乳児ネフローゼ症候群）。各疾患の診断基準は、指定難病と小児慢性特定疾患の診断基準を参考にする。

施設対象

2018年度の本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。

4.2 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2021年3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。

調査用紙の送付先：データセンター

EPクルーズ株式会社 臨床研究事業本部データセンター2部2課

〒162-0814

東京都新宿区新小川町6-29 アクロポリス東京3F TEL：03-6759-9914

責任者：栗原雅明

4.3 調査項目

調査①

4.1 に記載の9疾患の患者にそれぞれ(①2019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.

①2019年度報告患者

1) 現在の情報(2021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, 新規遺伝子診断の有無, COVID-19罹患の有無, 医療助成受給の有無

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

3) 現在の情報(2021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, 遺伝子診断の有無, COVID-19罹患の有無, 医療助成受給の有無

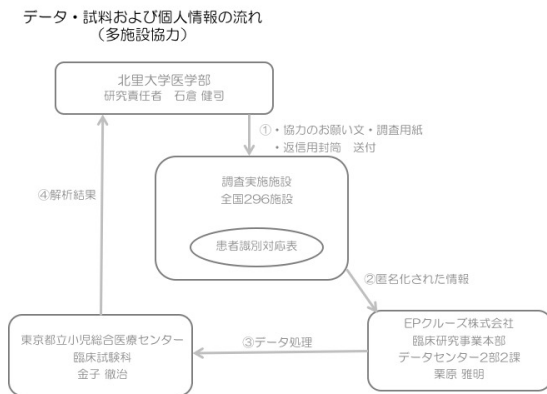
調査②

以下のガイドラインについての周知状況, 利用状況, 実用性についてのアンケートを行う.

1. 低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常(CAKUT)の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン
2. アルポート症候群診療ガイドライン2017
3. 小児腎血管性高血圧診療ガイドライン2017
4. 小児IgA腎症診療ガイドライン2020
5. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013
6. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020

4.4 中央施設(北里大学), 各施設とデータセンターの関係

図示したとおり北里大学が中央施設となり, 研究責任者石倉健司のもとデータの統括を行う.



5. 研究対象者の選定方針

2021年1月1日時点で4.1の調査対象施設を受診している9疾患(ギャロウェイ・モワト症候群, エプスタイン症候群, Lowe 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)の患者

6. 研究の科学的合理性の根拠

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。

7. インフォームド・コンセントを受ける手続等

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医学部小児科学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。

8. 個人情報等の取扱い

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、第三者が直接研究対象者を識別できる情報は入手できない。

研究対象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、個人情報特定されないようにする。また、当該研究対象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 奥田 雄介

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

9.1 予想される利益

本研究は小児腎領域の希少・難治性疾患患者に対して実臨床の範囲で調査を行い、その結果を評価した研究である。研究対象者に直接の利益は生じない。患者数調査、発見契機実態調査、予後追跡調査などによる実態把握は、正確な患者数の把握が可能となるだけでなく、一般医家や小児腎臓専門医の小児腎領域の希少・難治性疾患群に対する認識を高め、診断率及び診断精度の向上し、早期発見・早期介入が可能となる。治療実態及び予後情報を元に、重症化の危険因子や予後関連因子が解明され、個々の患者に対するオーダーメイド医療の発展にもつながることが期待される。

9.2 予想される不利益

本研究は小児腎領域の希少・難治性疾患患者に対して実臨床の範囲で調査を行い、その結果を評価した研究であり、研究対象者に直接の不利益は生じない。

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

保管： データ入力・固定前のアンケートおよびデータベースは、本実施計画書に記載されている研究者以外がアクセスできないように EP クルーズ株式会社データセンターで管理・保管する。データ入力・固定後のアンケートおよびデータベースは、研究終了後最低5年間はデータセンターで厳重に保管する。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

年次報告書の提出予定日：2021年3月31日

研究終了届の提出予定日：2023年3月31日

12. 研究の資金源等、利益相反等

本研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業、20FC1028）で実施する。本試験の計画、実施、発表に関しての利益相反（conflict of interest）は、各施設の利益相反の取り扱いに任せる。

13. 研究に関する情報公開の方法

研究の成果は主たる学会や雑誌で報告する。結果を公表する際には、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

原則として、研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究責任者が決定する。著者数は当該英文学術雑誌の投稿規定による制限に従う。すべ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。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

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丁目15-1

TEL：042-778-8111 E-mail：kenzo@ii.e-mansion.com

15. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続

該当しない

16. インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当しない

17. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危険が生じる場合

該当しない

18. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合

該当しない

19. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究

該当しない

20. 侵襲を伴う研究の場合

該当しない

21. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

該当しない

22. 遺伝的特徴等に関する取り扱い

該当しない

23. 業務委託の場合

下記の会社と業務請負契約を取り交わす

EP クルーズ株式会社 データセンター2 部 2 課

責任者：栗原雅明

24. 将来の研究のために用いられる試料・情報について

該当しない

25. モニタリング及び監査について

該当しない

2020年度小児腎領域の希少・難治性腎疾患に関する全国調査

施設名・科名	テスト大学病院 小児科		
担当医師名※	テスト太郎	(訂正欄)	
連絡先 e-mailアドレス※	test_sample@abcd.co.jp	(訂正欄)	
ご記入日	2021	年	月 日

※前回ご記入いただいた担当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。

1. 以下のガイドラインについてお伺いいたします。

ガイドライン名	Q1. 知っていますか？	Q2. 知っている場合、使用されていますか？	Q3. 使用されている場合、使いやすいですか？	Q4. ガイドラインに対するご要望・お気づきの点がございましたら、ご教示いただけますと幸いです。
低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常（CAKUT）の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
アルポート症候群診療ガイドライン2017	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
小児腎血管性高血圧診療ガイドライン2017	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
小児IgA腎症診療ガイドライン2020	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	
小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ⇨ <input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> とても使いやすい <input type="checkbox"/> 使いやすい <input type="checkbox"/> 普通 <input type="checkbox"/> 使いにくい <input type="checkbox"/> とても使いにくい	

2. 小児腎領域難病の患者さんについて、本調査票の次ページ以降にご回答ください。

2021年1月現在も診療を継続している以下の小児腎領域難病の患者さん①, ②について, 本調査票の該当ページにご記入ください。

①昨年(2019年)度までにご回答いただきました患者さん(1年後の状況)

②各難病の新規診療患者さん

※「8. 先天性ネフローゼ症候群(CNS)」と「9. 乳児ネフローゼ症候群(INS)」は今年度より調査対象となります。

- | | |
|------------------------|-------|
| 1. ギャロウェイ・モフト症候群 | : GM |
| 2. エプスタイン症候群 | : EP |
| 3. ロウ(Lowe)症候群 | : LO |
| 4. ネフロン癆 | : NP |
| 5. 鰓耳腎(BOR)症候群 | : BOR |
| 6. バーター症候群・ギッテルマン症候群 | : BG |
| 7. ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症 | : NL |
| 8. 先天性ネフローゼ症候群 | : CNS |
| 9. 乳児ネフローゼ症候群 | : INS |

上記疾患の患者さんを診療されていない場合, チェックしてください。

対象の患者さんを診療していません

⇒次ページ以降の記載は不要です。このままご返送ください。

記入欄が不足する場合は巻末の【予備調査票】をご利用ください。
新規症例に関しましても, 引き続き匿名連結表での保存をお願いいたします。

ギャロウェイ・モフト症候群（指定難病219）の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております。変更または誤記がございましたら訂正ください。

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目							参考データ	
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症（3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無（PCR陽性）	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事 ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
GM1	男	西暦 2001年 1月	学校検尿	精神運動発達遅滞、 てんかん	6歳	血清Cr 0.25 mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 110 cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		生存 最終受診日： 2020/04/10
GM2	女	西暦 2015年 2月	その他：てんかん受診時	小脳低形成、 てんかん、 特異顔貌	2歳	血清Cr 0.18 mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 80 cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		死亡 死亡日： 2020/01/01
GM3	女	西暦 2005年 11月	3歳児検尿	てんかん、 脳萎縮	3歳	血清Cr 0.35 mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 92.5 cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		生存 最終受診日： 2020/03/10
GM4	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
GM5	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
GM6	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

1.ギャロウェイ・モフト症候群：GM

エプスタイン症候群（指定難病287）の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております。変更または誤記がございましたら訂正ください。

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目								参考データ
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症（3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無（PCR陽性）	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事 ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
EP1	男	西暦 2005年 6月	3歳児検尿	血小板減少	3歳	血清Cr 0.55 mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 92.5 cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無	□有 □無		生存 最終受診日： 2020/03/11
EP2	女	西暦 2000年 10月	学校検尿	巨大血小板	7歳	血清Cr 0.33 mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 112.1 cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無	□有 □無		生存 最終受診日： 2020/04/04
EP3	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無	□有 □無		
EP4	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無	□有 □無		
EP5	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無	□有 □無		
EP6	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無	□有 □無		

ロウ(Lowe)症候群の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております。変更または誤記がございましたら訂正ください。

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目							参考データ	
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症（3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無（PCR陽性）	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事 ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
LO1	男	西暦 2018年 1月	その他：眼科受診	先天性白内障、 精神発達遅滞	10か月	血清Cr 0.21 mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 62.1 cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無		生存 最終受診日： 2020/02/01	
LO2	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			
LO3	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			
LO4	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			
LO5	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			
LO6	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			

3.ロウ(Lowe)症候群：LO

ネフロン癆の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております。変更または誤記がございましたら訂正ください。

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目							参考データ	
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症（3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無（PCR陽性）	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事 ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
NP1	男	西暦 1999年 8月	その他：肺炎入院時	精神発達遅滞、 網膜色素変性症	8歳	血清Cr 2.56 mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 135.4 cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無		生存 最終受診日： 2020/03/10	
NP2	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			
NP3	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			
NP4	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			
NP5	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			
NP6	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 （以下に記載）	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 ____ cm	□有 □無	□有 □無			

總耳腎症候群(BOR) (指定難病190) の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております。変更または誤記がございましたら訂正ください。

前回までの調査項目 (更新、変更、誤り等ご指摘ください)							今年度の調査項目							参考データ	
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症 (3つまで)	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無 (PCR陽性)	本疾患名での医療助成		備考 (転院等お気づきの事ご指摘ください)	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
BOR1	男	西暦 2010年 3月	その他：難聴	難聴、 耳ろう孔、 頸部瘻孔	22日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 52.5 cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		生存 最終受診日： 2020/02/15
BOR2	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	□歳 □か月 □日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
BOR3	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	□歳 □か月 □日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
BOR4	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	□歳 □か月 □日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
BOR5	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	□歳 □か月 □日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
BOR6	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	□歳 □か月 □日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr _____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

バーター症候群・ギッテルマン症候群の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております。変更または誤記がございましたら訂正ください。

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目							参考データ	
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症（3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無（PCR陽性）	本疾患名での医療助成		備考（転院等お気づきの事ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
BG1	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
BG2	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
BG3	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
BG4	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
BG5	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			
BG6	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無			

ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症（指定難病315）の症例調査

前回までご記入いただいた内容は薄黄色網掛けにて表示しております。変更または誤記がございましたら訂正ください。

前回までの調査項目（更新、変更、誤り等ご指摘ください）							今年度の調査項目							参考データ	
匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症（3つまで）	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無（PCR陽性）	本疾患名での医療助成		備考 （転院等お気づきの事 ご指摘ください）	昨年度時点の転帰
												小児慢性	指定難病		
NL1	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
NL2	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
NL3	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
NL4	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
NL5	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
NL6	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 ____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		

先天性ネフローゼ症候群の症例調査 ※フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の場合、チェックしてください。

匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症 (3つまで)	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無 (PCR陽性)	本疾患名での医療助成		備考 (転院等お気づきの事 ご指摘ください)
												小児慢性	指定難病	
CNS1 □フィンランド型※	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□有 □無		
CNS2 □フィンランド型※	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□有 □無		
CNS3 □フィンランド型※	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□有 □無		
CNS4 □フィンランド型※	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□有 □無		
CNS5 □フィンランド型※	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□有 □無		
CNS6 □フィンランド型※	□男 □女	西暦 ____年 ____月	□乳幼児健診 □3歳児検診 □学校検尿 □その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	□歳 □か月 □日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□生存 □死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL □透析中 □腎移植後 身長 _____ cm	□有 □無	□有 □無		

乳児ネフローゼ症候群の症例調査

匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症 (3つまで)	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無 (PCR陽性)	本疾患名での医療助成		備考 (転院等お気づきの事 ご指摘ください)
												小児慢性	指定難病	
INS1	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	____歳 ____か月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
INS2	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	____歳 ____か月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
INS3	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	____歳 ____か月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
INS4	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	____歳 ____か月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
INS5	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	____歳 ____か月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
INS6	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 ____年 ____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1._____ 2._____ 3._____	____歳 ____か月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 ____年 ____月 ____日	西暦 ____年 ____月 ____日	血清Cr ____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		

【予備調査票①】

↓※対象疾患を選択し、下線部には疾患ごとに連番を付与してください。

匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症 (3つまで)	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無 (PCR陽性)	本疾患名での医療助成		備考 (転院等お気づきの事 ご指摘ください)
												小児慢性	指定難病	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	

【予備調査票②】

↓※対象疾患を選択し、下線部には疾患ごとに連番を付与してください。

匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症 (3つまで)	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無 (PCR陽性)	本疾患名での医療助成		備考 (転院等お気づきの事 ご指摘ください)
												小児慢性	指定難病	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	

【予備調査票③】

↓※対象疾患を選択し、下線部には疾患ごとに連番を付与してください。

匿名化ID *お問合せID	性別	生年月	発見契機	発見時の主要な腎外合併症 (3つまで)	発見時の年齢	発見時の腎機能	疾患関連遺伝子異常の有無	生死	最終受診日	最終受診時の腎機能	COVID-19罹患の有無 (PCR陽性)	本疾患名での医療助成		備考 (転院等お気づきの事 ご指摘ください)
												小児慢性	指定難病	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
<input type="checkbox"/> GM <input type="checkbox"/> EP <input type="checkbox"/> LO <input type="checkbox"/> NP <input type="checkbox"/> BOR <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> CNS <input type="checkbox"/> フィンランド型 <input type="checkbox"/> INS _____	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 _____年 _____月	<input type="checkbox"/> 乳幼児健診 <input type="checkbox"/> 3歳児検診 <input type="checkbox"/> 学校検尿 <input type="checkbox"/> その他 (以下に記載)	1. _____ 2. _____ 3. _____	<input type="checkbox"/> 歳 <input type="checkbox"/> か月 <input type="checkbox"/> 日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 _____年 _____月 _____日	西暦 _____年 _____月 _____日	血清Cr _____ mg/dL <input type="checkbox"/> 透析中 <input type="checkbox"/> 腎移植後 身長 _____ cm	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	

予備調査票が不足する場合はデータセンター(EPクルーズ内:03-6759-9914)までご連絡頂くか、コピーにてご対応をお願い致します。
予備調査票

疾患群	慢性腎疾患
大分類（区分）	慢性糸球体腎炎
細分類（疾病名）	慢性糸球体腎炎（アルポート[Alport]症候群によるものに限る。）
（亜分類名）	
細分類（よみ）	まんせいしきゅうたいじんえん（あるぽーとしょうこうぐんによるものにかぎる。）
（亜分類名よみ）	
細分類（英名）	Alport syndrome; AS
（亜分類英名）	

疾患概念

アルポート症候群は進行性の遺伝性糸球体疾患であり，末期腎不全に進行する症例が多い。古典的には進行性の遺伝性腎症（しばしば腎炎とも呼ばれる）に難聴を伴う症候群をさすが(1)，近年ではIV型コラーゲン遺伝子バリエーションによるものとするのが一般的である(2-4)。IV型コラーゲン分子の異常により，糸球体基底膜の構造に破綻をきたし末期腎不全に進行する。約8割がX連鎖型であるが，常染色体劣性・優性のももある。X連鎖型男性患者の多くが感音性難聴を呈する。特徴的眼病変を認める場合がある。

これまで臨床的に良性家族性血尿と捉えられ，血尿の優性遺伝を示す家系の一部はIV型コラーゲン遺伝子バリエーションによることが示されており，それらの家系において必ずしも腎機能予後は良好でない症例が存在し，常染色体優性型のアルポート症候群と考えられる(2-5)。

疫学

発生頻度は約50,000出生に1人との報告があり，有病率は約5,000人に1人との米国の報告がある¹⁾。

病因

糸球体基底膜の主要構成たんぱくであるIV型コラーゲン分子は，IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖， $\alpha 4$ 鎖および $\alpha 5$ 鎖による3重らせん構造をもち，ネットワークを形成している。アルポート症候群の病因は，それらの遺伝子であるCOL4A3, COL4A4, COL4A5のいずれかに病的バリエーションがある場合に，3重らせん構造が適切に形成されないため，ネットワークの破綻がひきおこされ腎症を発症する。

COL4A5 遺伝子は X 染色体上に、*COL4A3*, *COL4A4* 遺伝子は 2 番染色体上に存在する。したがって、X 連鎖型では *COL4A5*, 常染色体型では *COL4A3* または *COL4A4* 遺伝子バリエーションを有する。本症候群全体の中で、X 連鎖型が約 80%, 常染色体劣性型が約 15% 常染色体優性型が約 5% と報告されている(2)

臨床症状

病初期には血尿が唯一の所見である。蛋白尿は進行とともに増加しネフローゼ症候群を呈することもある。血尿・蛋白尿が持続、腎機能障害が進行し、末期腎不全にいたる。発熱時の肉眼的血尿は IgA 腎症でよく知られているが、アルポート症候群でも珍しくないことに留意が必要である。

特徴的な難聴や眼病変がみられれば診断上有用である。難聴は神経性（感音性）難聴で、7～10 歳頃両側性に出現し、まず高周波領域における聴力低下が起こり進行性に増悪していく。患者の約 1/3 に難聴が見られるが、男児に多く女兒には稀である。本人、家族に難聴がみられなくても本症候群であることがしばしばあり注意がいる。

眼病変としては、前部円錐水晶体 (anterior lenticonus), 後囊下白内障 (posterior subcapsular cataract), 後部多形性角膜変性症 (posterior polymorphous dystrophy), 網膜斑点 (retinal flecks) などがある。

びまん性平滑筋腫症 (diffuse leiomyomatosis) の合併が認められることがある。本症は良性の平滑筋細胞の増殖で、食道での報告が多い。本症合併例では *COL4A5* 遺伝子 5' 端と *COL4A6* 遺伝子 5' 端を含む欠失が報告されており、食道には $\alpha 6$ 鎖が多く発現していることから、本症責任遺伝子は $\alpha 6$ 鎖遺伝子と考えられている。

診断

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」班により平成 27 年に改訂された AS の診断基準を表 1 に示す(2)。

表 1 アルポート症候群診断基準（平成 27 年 2 月改訂）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」班

血尿患者をみたときに、患者やその家族が積極的に家族の検尿異常を述べるとは限らないのでできる限り詳細に家族歴を聴取し、アルポート症候群が原因と考えられる腎不全の家族歴がある場合は遺伝子解析を実施する。遺伝子解析により原因と考えられるバリエーションを同定すれば、確実な診断となる。診断に難聴は必須ではない。

必要により腎生検を施行する。光学顕微鏡所見では診断は不可能で、電子顕微鏡で特徴的な糸球体基底膜の広範で不規則な肥厚と緻密層の網目状変化を認めれば、確定診断できる(2)。非薄化・断裂が認められる場合もある。ただし、良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な非薄化も本症候群においてみられることがあり、注意を要する。糸球体基底膜の厚さは正常では300 nm以上であるが、良性家族性血尿や本症候群では150~200nmと異常に薄い場合がみられ、糸球体基底膜が断裂して糸球体上皮細胞と内皮細胞が直接接触していることもある。本症候群の糸球体基底膜は、網目状変化のために肥厚した部分、異常に薄い部分、正常な部分が混在する。

確定診断の一助として、腎組織でのIV型コラーゲン $\alpha 3, 4, 5$ 鎖たんぱくに対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色も有効である(2)。典型的には、X連鎖型男性では糸球体基底膜でIV型コラーゲン $\alpha 3, 4, 5$ 鎖タンパクの発現は消失し、X連鎖型女性では糸球体基底膜でこれら3つのたんぱくはモザイク状となる。また、常染色体劣性男性・女性ともIV型コラーゲン $\alpha 3, 4, 5$ 鎖タンパクは消失する。ただし、これらのたんぱく発現が正常でも本症候群は否定できない。

本邦では学校検診などで無症候性血尿を契機に発見されることが多い。そのため、無症候性血尿の症例に対して、本症候群を疑って腎疾患の家族歴を聴取することが重要である。家族性に血尿がみられるが腎不全の家族歴がない場合、その血尿患者の腎生検の適応は通常の腎生検の適応と同じである。

腎不全の家族歴が明らかでない場合、他の腎炎との鑑別は困難である。新規バリエーションによる患者が10~15%存在するため、必ずしも家族歴を有するとは限らない。したがって、血尿と蛋白尿の存在により腎生検の適応となる患者においては、全てにおいて本症候群を念頭におく必要がある。X連鎖型において、女性の一部に変異を有するにもかかわらず尿所見が正常である場合があり、この場合家族歴がない、あるいは世代間で途切れているようにみえる場合がある(2)。

治療

現時点では疾患特異的治療はなく、対症療法が中心である。保存期には、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）の腎不全進行抑制効果を示唆する報告があり、第一選択と考えられる(2)。ただし、一般的に ACEI や ARB 使用中は容易に脱水から腎機能低下を引き起こすので、水分が十分摂取できない時は中止するなどの指示が重要である。これらは催奇形性があるので、妊娠可能年齢になった患者・家族には十分に説明を行い、妊娠が判明した場合には直ちに投与を中止する。

腎代替療法について、アルポート症候群患者の透析導入後および腎移植後の予後は、他疾患に存在する腎予後に影響する併存合併症が少ないために良好である(2)。

血液透析ではアルポート症候群に特異的な注意事項はない。腹膜透析では血管基底膜への影響により被嚢性腹膜硬化症が増加するのではないかという可能性を論じた報告があるが推測の域を出ず、大規模データの予後結果を踏まえると、腹膜透析を避ける根拠にはならない。腎移植においては、本症候群の大部分が X 連鎖型であるため生体腎移植時の女性腎提供者選択の問題、また腎移植後の再発性腎炎（新規抗糸球体基底膜抗体腎炎）などが課題である(2)。

予後

投薬なしでの、末期腎不全進行への自然歴は、X 連鎖性男性患者で 25 歳までに 50%、40 歳までに 90%とされる(4)。X 連鎖性男性患者ではバリエントの種類と予後は関連する(2)。

X 連鎖型女性患者はかつて想定されていたより腎予後が不良で、40 歳までに 12%、60 歳以降に 30-40%が末期腎不全に進行する(4)。X 連鎖性女性患者ではバリエントの種類と予後は関連せず、重症度は様々である(2)。X 染色体の不活化の偏りが、予後に関与していると推測されている(2)。

常染色体型において男女差はない。劣性型は予後不良で、21歳までに50%が末期腎不全に進行する(4)。優性型は比較的予後良好であるが、約20%が50～60歳で末期腎不全に進行する(2)。

成人期以降の注意点

進行性疾患でありいかなる年齢においても腎不全に陥る可能性があるため、適切な移行医療を含む小児期からの連続した管理が望ましい。耳鼻科・眼科的チェックも定期的実施し、必要なサポートが適宜受けられるように配慮する必要がある。

参考文献

- 1) Alport AC: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Br Med J 1: 504-506, 1927
- 2) 日本小児腎臓病学会編: Alport 症候群診療ガイドライン 2017. 診断と治療社, 2017, pp 1-85.
- 3) Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, Nozu K, Renieri A, Rheault M, Wang F, Gross O: Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. Kidney Int 93: 1045-1051, 2018.
- 4) Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, Kaito H, Kanemoto K, Kobayashi A, Tanaka E, Tanaka K, Hama T, Fujimaru R, Miwa S, Yamamura T, Yamamura N, Horinouchi T, Minamikawa S, Nagata M, Iijima K. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. Clin Exp Nephrol 23: 158-168, 2019
- 5) Imafuku A, Nozu K, Sawa N, Nakanishi K, Ubara Y: How to resolve confusion in the clinical setting for the diagnosis of heterozygous *COL4A3* or *COL4A4*

gene variants? Discussion and suggestions from nephrologists. Clin Exp
Nephrol 24: 651-656, 2020

- ※ 全部で20個のセクションが用意されています。記載されているセクションは、
【必須】項目のため、もし空欄の場合は、できる限り追記をお願いいたします。
- ※ 各セクションの1行目はタイトル行のため変更しないください。
- ※ タイトルとは異なるセクションを新たに追加したい場合には、空のセクションに追記をお願いします。1行目はセクションタイトルとなります。
なお全体のバランスから、事務局の編集の際に、セクションの位置やタイトルを変更する可能性があります。
- ※ 図や表が必要な場合は、本文中に挿入せずに別途用意してください
- ※

疾患群	慢性腎疾患
大分類（区分）	慢性糸球体腎炎
細分類（疾病名）	慢性糸球体腎炎（アルポート（Alport）症候群によるものに限る。）
状態の程度	病理・遺伝子診断で診断が確定し，本症候群の治療目的で薬剤を用いる場合又は腎移植を行った場合

診断方法	
	<p>臨床所見，家族歴，遺伝学的検査および病理検査により総合的に診断する。</p> <p>表1 アルポート症候群の診断基準（平成27年2月改訂） 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」班</p> <p>診断のための留意点 アルポート症候群は，本邦では学校検診などで無症候性血尿を契機に発見されることが多いことから，無症候性血尿の症例に対して，本症候群を疑って腎疾患の家族歴を聴取することが重要である。家族歴から本症候群が疑われる場合は，遺伝子解析を行うことが望ましい。必要により腎生検を施行する。家族性に血尿がみられるが腎不全の家族歴がない場合の腎生検の適応は通常 of 腎生検の適応と同じである。 最も確実な本症候群の診断は遺伝子解析であり，現在では保険収載されており第一選択となる。一方，遺伝子解析にも限界があり，病理診断が診断に必要な場合がある。</p> <p>表2 大分類2：慢性糸球体腎炎</p>

--	--

--	--

当該事業における対象基準	
	病理・遺伝子診断で診断が確定し、本症候群の治療目的で薬剤を用いる場合又は腎移植を行った場合

- ※ 指定難病とは異なり、小慢では診断基準の中に重症度を設けて対象者を制限することはありません。
- ※ 小慢における対象範囲は、告示における「状態の程度」で定められています。

疾患群	慢性腎疾患
大分類（区分）	腎奇形
細分類（疾病名）	低形成腎
（亜分類名）	
細分類（よみ）	ていけいせいじん
（亜分類名よみ）	
細分類（英名）	Hypoplastic kidney
（亜分類英名）	

疾患概念

組織学的には正常なネフロンを有するがネフロンの数が少ない病態を言う。異形成腎と合併することも多く、臨床的には低形成・異形成腎として一括して取り扱われることも多い。

疫学

本邦の保存期 CKD、ならびに末期腎不全の研究で低形成・異形成腎が主要な原疾患であることが示されている。欧米の研究でも小児において末期腎不全の原因疾患第1位（34.1%）と報告されている。

病因

腎の発生過程で、何らかの原因により生じる先天性な尿管芽の分岐異常が病因とされる。

臨床症状

妊婦健診の際の胎児エコーにより出生前に発見される例も多いが、尿路感染症や成長障害を契機に指摘される症例もある。低形成腎では早期には濃縮力低下から低張多尿を呈しており、それを補うために多飲となっている。また夜尿や昼間遺尿の原因が多飲多尿であり、精査で画像上はじめて低形成腎が指摘される場合もある。

診断

腎機能低下などの臨床所見により疑い、画像検査にて診断する。
①腎の大きさ（長径）が超音波検査上-2SD 以下、②核医学検査（DMSA）による腎瘢痕の除外、③片側性の場合は対側腎の代償性肥大がみられることが診断となる。
小児の腎機能評価は CKD 診療ガイドライン 2013 の基準にしたがう。

治療

低形成腎は末期腎不全に至るまで尿量が保たれることが多く、高カリウム血症や溢水を呈することは末期に至るまで少ない。感染症、とくに胃腸炎などの脱水が原因で、急速に腎機能低下が進行する場合がある。低形成腎の患者は、習慣的に水分と塩分をより多く摂取することによって尿からの水とナトリウムの喪失を自然にコントロールしている。入院中の食事は普段の食事と比べ塩分量が少なくなるため血管内脱水を引き起こし、体重の減少、血圧低下、尿量低下や腎機能低下を引き起こす可能性がある。

予後

進行性疾患であり、両側性の場合徐々に腎機能障害が進行する。
片側性の場合、対側腎が正常であれば代償機構が働き、腎機能は保持される。

成人期以降の注意点

本症を含む CAKUT（先天性腎尿路異常）は、進行性で特に CKD ステージ 3 以上は末期腎不全進行のリスクが高い。また腎代替療法開始時期の中央値は 31 歳との報告もあり、むしろ成人期での管理が重要である。塩類喪失傾向があり、塩分制限はむしろ腎機能を悪化させる可能性もあり注意を要する。

参考文献

- 1) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, et al. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 29: 878-884, 2014
- 2) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 他. 2006 年～2011 年までの期間中に新規発生した 20 歳未満の小児期末期腎不全患者の実態調査報告. 日児腎誌 26: 154-164, 2013
- 3) Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. Pediatr Nephrol 22:1675-1684, 2007
- 4) 低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常（CAKUT）の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン, 診断と治療社, 2016
- 5) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 東京, 2013

- ※ 全部で 20 個のセクションが用意されています。記載されているセクションは、
【必須】項目のため、もし空欄の場合は、できる限り追記をお願いいたします。
- ※ 各セクションの 1 行目はタイトル行のため変更しないでください。
- ※ タイトルとは異なるセクションを新たに追加したい場合には、空のセクションに追記をお願いします。1 行目はセクションタイトルとなります。
なお全体のバランスから、事務局の編集の際に、セクションの位置やタイトルを変更する可能性があります。
- ※ 図や表が必要な場合は、本文中に挿入せずに別途用意してください
- ※

疾患群	慢性腎疾患
大分類（区分）	腎奇形
細分類（疾病名）	低形成腎
状態の程度	腎機能の低下（おおむね3か月以上、血清Crが年齢性別ごとの中央値（別表参照）の1.5倍以上持続）がみられる場合、泌尿器科的手術を行った場合又は腎移植を行った場合 手引き表 1~3. 年齢・性別毎の血清クレアチニンの中央値および腎機能低下基準値.png ※腎機能低下基準値は、中央値の1.5倍値。12歳以上は男女別となっている。 ※17歳以上も近年の標準測定法である"酵素法"での正常値（男：0.83、女性：0.63（Jaffe法だと1.03、0.83相当））を用いて1.5倍として計算。

診断方法	
	腎機能低下などの臨床所見により疑い、画像検査にて診断する。 ①腎の大きさ（長径）が超音波検査上-2SD以下、②核医学検査(DMSA)による腎瘢痕の除外、③片側性の場合是对側腎の代償性肥大がみられることが診断となる。 小児の腎機能評価はCKD診療ガイドライン2013の基準にしたがう。

参考文献	
	1) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, et al. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 29: 878-884, 2014 2) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 他. 2006年~2011年までの期間中に新規発生した20歳未満の小児期末期腎不全患者の実態調査報告. <i>日児腎誌</i> 26: 154-164, 2013 3) Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. <i>Pediatr Nephrol</i> 22:1675-1684, 2007 4) 低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常(CAKUT)の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン, 診断と治療社, 2016 5) 日本腎臓学会編. CKD診療ガイドライン2013. 東京医学社, 東京, 2013

当該事業における対象基準

	<p>腎機能の低下（おおむね3か月以上、血清 Cr が年齢性別ごとの中央値（別表参照）の1.5倍以上持続）がみられる場合、泌尿器科的手術を行った場合又は腎移植を行った場合 手引き表1~3. 年齢・性別毎の血清クレアチニンの中央値および腎機能低下基準値.png ※腎機能低下基準値は、中央値の1.5倍値。12歳以上は男女別となっている。 ※17歳以上も近年の標準測定法である"酵素法"での正常値（男：0.83、女性：0.63（Jaffe法だと1.03、0.83相当））を用いて1.5倍として計算。</p>
--	---

※ 指定難病とは異なり、小慢では診断基準の中に重症度を設けて対象者を制限することはありません。

※ 小慢における対象範囲は、告示における「状態の程度」で定められています。

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・
研究体制の発展に関する研究 資料 8

患者さん・ご家族のためのアルポート症候群 Q&A (令和3年2月改訂)

1) どのような病気ですか？

アルポート症候群 (Alport 症候群) は遺伝する慢性腎炎で、しばしば末期腎不全へと進行します。慢性腎炎というのは、何の症状も無いけれど血尿や蛋白尿が持続的にみられ、少しずつ腎臓の機能が悪くなっていく状態です。末期腎不全というのは、腎臓の機能が悪くなり元に戻らない状態で、透析や腎移植が必要になります。

アルポート症候群では、難聴や眼の病気を合併することが特徴です。しかし、これらが無くてもアルポート症候群と診断される場合もあります。

南アフリカ人の Cecil Alport 医師が家族性に慢性腎炎を認めるイギリス人の大家族で、男性患者さんが女性患者さんより重症である点、および、慢性腎炎を有する患者さんではしばしば難聴を合併する点を初めて報告し、この病名がつけられました。

2) どのように見つかるのですか？

多くは健診の検尿で血尿を指摘され、発見されます。家族に同じ病気の人がいる場合は、予め検尿をすることによって発見される場合もあります。最も頻度の高い *COL4A5* 遺伝子の変異による X連鎖型アルポート症候群では、男の子は生まれた時から血尿を認めることが多いので、血尿の程度が強い場合はオムツの色が赤っぽいことでみつけることもあります。

3) どのように診断されるのですか？

ほとんどの場合、腎臓の組織を直接採取して調べる腎生検という検査で確定診断することが可能です。本邦ではこの方法が通常の医療保険制度によって実施されます。場合によっては、皮膚の組織を採取して調べる皮膚生検という検査で診断できることもあります。腎生検と比較して皮膚生検は身体の負担が軽いので、腎生検ができない場合などに役立つことがあります。また、アルポート症候群は遺伝病ですので、遺伝子を調べることにより確定診断およびその遺

伝形式に関して調べることができます。遺伝子変異の種類と重症度に関係があることもすでに分かっており、遺伝子診断が重症度の判定に役立つこともあります。ただし、これらの検査を行っても診断がつかないこともあります。今のところ皮膚生検による診断や遺伝子解析は通常の医療保険制度ではできません。

4) どのように遺伝するのですか？

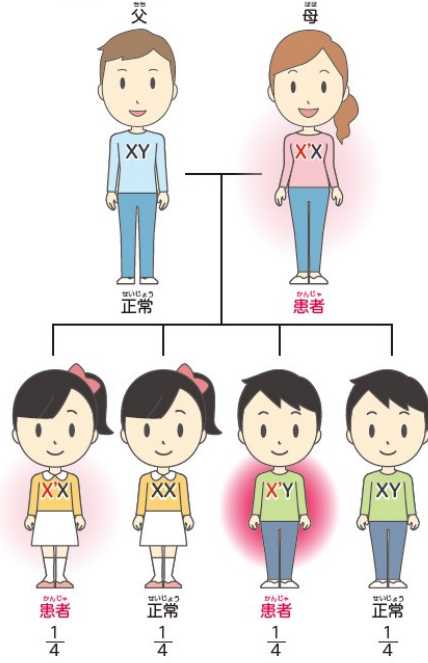
一般的に遺伝の形式は 3 つあり、アルポート症候群はいずれの形式も存在します。最も頻度の高いのは *COL4A5* 遺伝子の変異による X 連鎖型アルポート症候群で、この場合、男性患者さんでは女性患者さんに比べて明らかに重症の症状を呈します。また、比較的まれではありますが、*COL4A3* 遺伝子や *COL4A4* 遺伝子の変異により、常染色体優性型や常染色体劣性型の遺伝もみられます。それぞれの特徴は以下の表の通りです。ただし、どの病型におきましても非典型的に重症の患者さんや軽症の患者さんがいることに注意が必要です。

遺伝形式	原因遺伝子	頻度	末期腎不全到達年齢
X 連鎖型	<i>COL4A5</i>	80%	男性 平均 25 歳 女性 40 歳で 12%
常染色体劣性型	<i>COL4A3</i> または <i>COL4A4</i>	15%	平均 21 歳 (男女同じ)
常染色体優勢型	<i>COL4A3</i> または <i>COL4A4</i>	5%	平均 60 歳前後 (男女同じ)

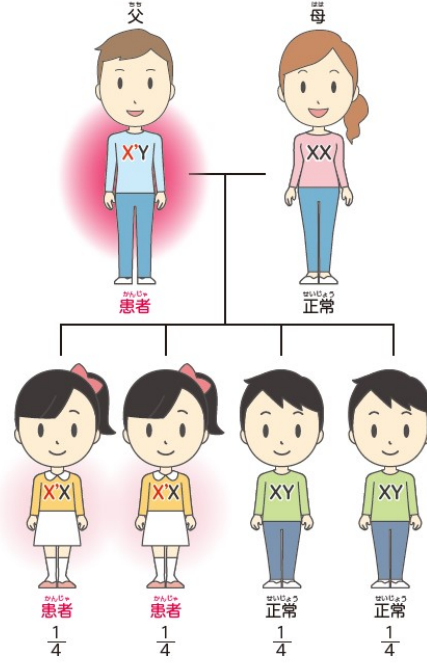
85～90%の患者さんは家族にも腎炎の方がいます。残りの 10～15%は家族歴がなく、遺伝子の突然変異により発症します。突然変異により発症した患者さんの場合でも、次の世代に病気が遺伝します。

X連鎖型

母が患者の場合

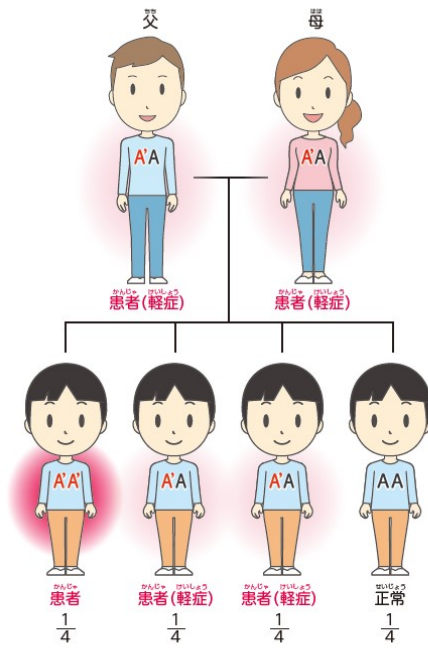


父が患者の場合



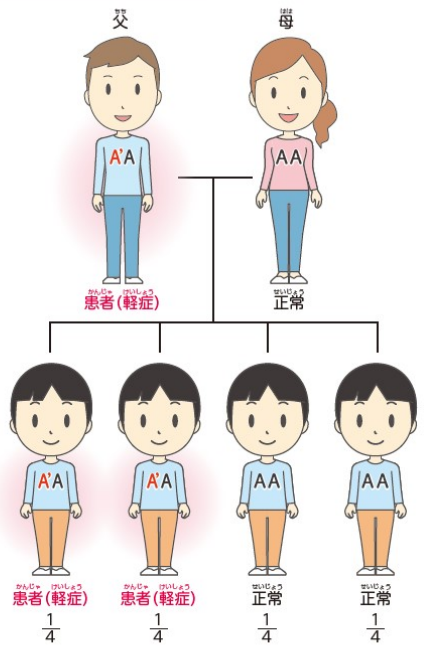
- ▶ X・Y: 正常な性染色体 X': 病気の原因となる遺伝子を含む性染色体
- ▶ 一般的に女性は軽症

常染色体劣性型



常染色体優性型

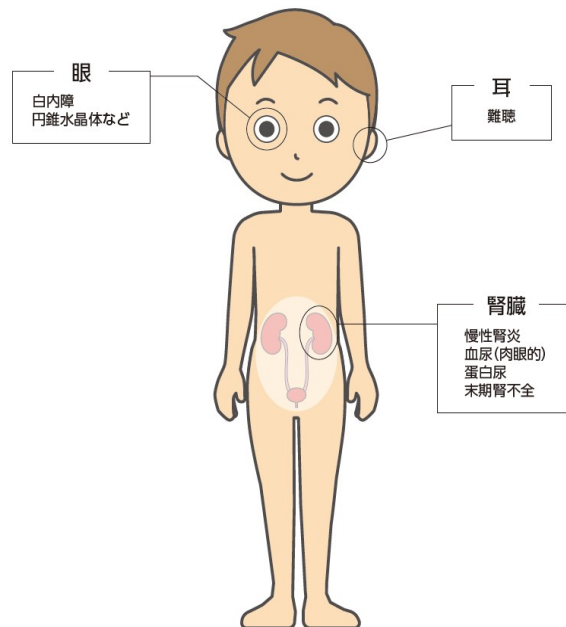
※母が患者の場合も同様



- ▶ A: 正常な常染色体 A': 病気の原因となる遺伝子を含む常染色体
- ▶ 子の性別と重症度は関係しない

5) どのような症状がでますか？

以下のような症状が見られます。



<慢性腎炎>

典型例では幼少期から血尿を認めます。ふつうは見た目では尿に血液が混じっていることは分からず、尿検査で初めて血尿を指摘されます。しかし、風邪を引いた際に肉眼的血尿と呼ばれる褐色またはコーラ色の尿が出ることがあります。年齢とともに蛋白尿がみられはじめ、非常にゆっくりした経過で末期腎不全へと進行していきます。最も頻度の高い *COL4A5* 遺伝子の異常に伴う X連鎖型アルポート症候群では、男性では40歳までに約90%の患者さんが末期腎不全に進行します。一方、女性では40歳までに約10%の患者さんが末期腎不全へと進行します。末期腎不全へと進行した際は、透析や腎移植など、腎代替療法と呼ばれる治療が必要です。

<難聴>

生下時や幼少期に認めることはありません。しかし、最も頻度の高い *COL4A5* 遺伝子の異常に伴う X染色体連鎖型アルポート症候群では、男性ではほとんどの場合10歳以降に発症し、最終的には80%の患者さんで難聴を認めます。一方女性では20%の患者さんに認めます。

<眼合併症>

白内障や円錐水晶体などを認めることがあります。最も頻度の高い *COL4A5* 遺伝子の異常に伴う X 染色体連鎖型アルポート症候群では、男性では約 3 分の 1 の患者さんに認めると報告されています。一方、女性においては非常にまれと考えられています。

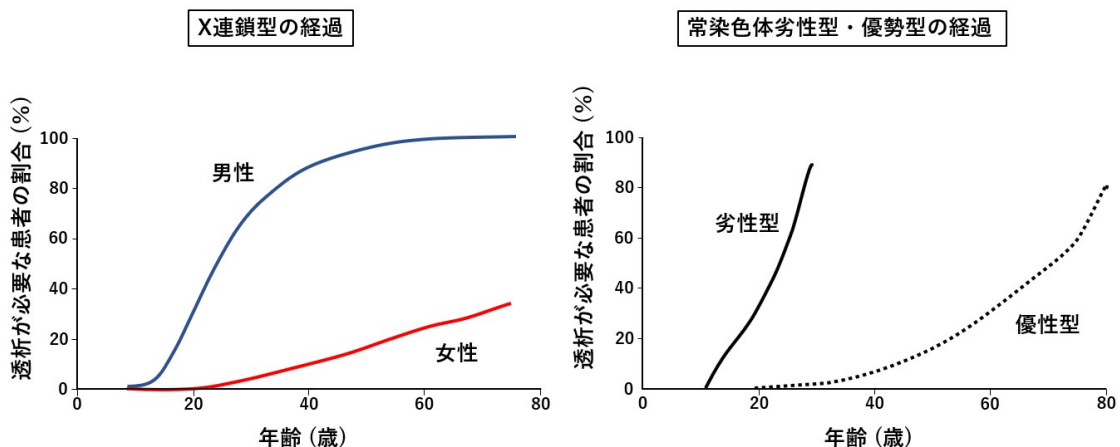
<びまん性平滑筋腫>

非常にまれな合併症で、良性腫瘍を発症します。食道に最もよく見られ、その他、女性生殖器、気管にも見られることがあります。

6) どのように治療されるのですか？

現在まで根治的治療法はありません。治療方針としてはいかに末期腎不全への進行を抑えるかに焦点が当てられています。具体的には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬と呼ばれる薬の内服により、腎不全進行抑制効果（腎保護効果）を期待して治療を行います。治療開始は血尿に加え蛋白尿を認めはじめた時期とすることがほとんどですが、海外からは男性患者においては診断がつき次第すぐに内服開始をすすめる報告もあります。

7) どのような経過をたどるのですか？



X 連鎖型の男性患者さんでは高頻度に末期腎不全へと進行します。男性患者さんの末期腎不全到達平均年齢は 25 歳くらいと報告されており、その後、血液透

析や腎移植などの腎代替療法が必要となります。また難聴により補聴器を必要とすることもあります。

8) 普段の生活に気をつけるべきことはありますか？

腎機能障害を認めない時期においては、原則的に通常の日常生活を送ることができ、生活上の制限は必要ありません。運動制限や食事制限も不要です。尿に蛋白が漏れるからといって、蛋白を制限したり過剰に摂取したりする必要はありません。ただし、尿潜血に加え尿蛋白を認める患者さんでは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の内服加療を行うことがすすめられています。これらの薬には脱水になりやすいという副作用があり、内服中は脱水に注意が必要です。

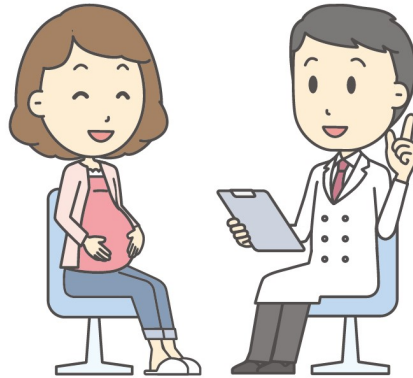
腎機能が正常な時期でも、尿に大量に蛋白が漏れるとむくみがみられる場合があります。その場合は運動量の調節が必要です。また、経過中に高血圧がみられたら、塩分制限を考慮することもあります。

腎機能が低下しはじめると、その程度により運動制限や食事制限が必要になることもあります。特にお子さんで成長期にある時期には発育の問題がありますので、原則的に蛋白制限などの食事制限はしません。

9) 妊娠はできますか？

X連鎖型アルポート症候群の女性患者さんにおいては、多くは妊娠可能な時期に腎不全はありませんので妊娠・出産は通常どおり可能です。ただし、X連鎖型でも重症例や常染色体劣性型の場合、腎機能に応じた対応が必要であり、容易とは言えない場合もあります。

先述のアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬には催奇形性があり、挙児を希望する場合にはこれらの薬を中止する必要があります。



【この病気に関する資料・関連リンク】

- ・ 小児慢性特定疾病情報センター

https://www.shouman.jp/disease/details/02_02_012/Alport

- ・ 難病情報センター

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4348>

- ・ Syndrome Foundation ホームページ (日本語の選択も可能)

<http://alportsyndrome.org>

企画・制作 朝日新聞社メディアビジネス局

第11回 腎臓から考える健康ライフセミナー

～新型コロナ時代の腎臓病対策～

WEBセミナー開催

先着200名様 参加者募集! 参加費無料!

事前申し込み
必要

あなたの“腎臓”
気にしたことはありますか?

とき 3/20 土・祝

10:30 入場開始 11:00 開催
[12:00 終了予定]

（本年は、コロナウイルス感染症対策でご来場いただくセミナーは取りやめ、Zoomを使った約1時間のWEBセミナーを実施します。セミナーの内容は、3月下旬掲載予定の採録紙面でご確認いただけます。）

講演プログラム

- 講演1 11:00～11:10 「慢性腎臓病(CKD)ってどんな病気?」(10分)
藤田医科大学 医学部腎臓内科学 教授 坪井 直毅先生
- 講演2 11:10～11:20 「糖尿病から腎臓を守ろう!」(10分)
名古屋大学 医学部附属病院 腎臓内科 講師 石本 卓嗣先生
- 講演3 11:20～11:30 「腎臓にやさしい食事 ～減塩を中心に～」(10分)
衆済会 増子記念病院 臨床栄養課 主任 朝倉 洋平先生
- 講演4 11:30～11:40 「新型コロナと腎臓病」(10分)
名古屋大学大学院 医学系研究科 腎臓内科学 教授 丸山 彰一先生
- 総合討論 11:45～12:00 *司会 丸山 彰一先生

※プログラム及び講師につきましては変更する場合がありますので、あらかじめご了承ください

お申し込み方法

①住所(〒) ②氏名(フリガナ) ③年齢
④電話番号 ⑤生年月日 ⑥性別 ⑦メールアドレスを明記のうえ、右記のe-mail、インターネットのいずれかでお申し込みください。本WEBセミナーは、Zoomを使って行います。当選者には入場URLと入場開始時間を記載したメールをお送りします。指定された時間にURLから、ご入場ください。詳しくは当選メールをご覧ください。

あて先

*e-mail nadv-1@recv.asahi.com
件名「腎臓から考える健康ライフセミナー」係

*インターネット
<https://que.digital.asahi.com/epost/>

応募締め切り
3月16日(火)



お問い合わせ先

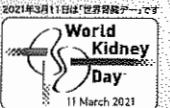
朝日新聞社メディアビジネス部
「腎臓から考える健康ライフセミナー」事務局
TEL052-231-5537(10:30～17:00 土・日・祝日を除く)

※応募多数の場合は抽選とします。当選者の発表はメールの送信をもってかえさせていただきます。お送りいただいた個人情報
は朝日新聞社でとりまとめ、招待状の発送および個人を特定しないデータとして使用させていただきます。ただしインターネット
でお申し込みの場合、朝日新聞グループ(朝日新聞社、朝日新聞社の
グループ企業およびASAなど朝日新聞を取り扱う新聞販売所)が取得した個人情報
は、朝日新聞グループの事業活動に伴う(1)商品・サービスの配送・提供(2)商品・サービス・催し物の案内(3)既存の商品・サービスの改善や、新しい商品・サービスの開発などのための調査(4)提携企業等から提供された商品・サービス・催し物の案内及びプレゼントやアンケート類の送付目的で、当社ホームページに掲載された個人情報保護方針に従い、共同利用します。

●主催：朝日新聞社メディアビジネス局 ●後援：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎疾患に関する調査研究」班/厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」/厚生労働科学研究費補助金(腎疾患政策研究事業)「慢性腎臓病(CKD)に対する全国での普及啓発の推進、地域における診療連携体制構築を介した医療への貢献」/名古屋腎臓病克服総合フォーラム/NPO法人日本腎臓病協会

WEBセミナー 紙上採録

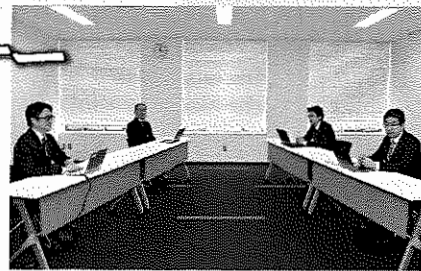
とき3/20 ところ 朝日会館 会議室



腎臓から考える健康ライフセミナー

～新型コロナ時代の腎臓病対策～

- 講師1 「慢性腎臓病（CKD）ってどんな病気？」 藤田医科大学 医学部腎臓内科 教授 坪井 直毅先生
- 講師2 「糖尿病から腎臓を守ろう」 名古屋大学 医学部附属病院 腎臓内科 講師 石本 卓嗣先生
- 講師3 「腎臓にやさしい食事～減塩を中心に～」 桑名会 増子記念病院 臨床栄養課 主任 朝倉 洋平先生
- 講師4 「新型コロナと腎臓病」 名古屋大学大学院 医学系研究科 腎臓内科 教授 丸山 彰一先生



石本 卓嗣先生

糖尿病の発症リスクが上昇

糖尿病はインスリンの作用不足によって、血糖値が持続的に高くなる病気です。国内では50代以上の人に1人、60代以上では4人に1人が糖尿病と診断されています。日本人が糖尿病と診断される割合は、欧米人に比べて約2倍です。これは、1ヵ月の平均血糖値を反映した指標であるHbA1cが正常範囲（5.7%以下）よりも高く、6.5%以上になると糖尿病と診断されます。糖尿病は腎臓にダメージを与え、腎臓病の原因の一つとなります。糖尿病は腎臓病の発症リスクを高め、腎臓病の進行を加速させ、透析や移植が必要になる場合があります。



坪井 直毅先生

慢性腎臓病は脳卒中や心筋梗塞の予備軍

慢性腎臓病（CKD）は、腎臓の機能が徐々に低下する病気です。CKDは、脳卒中や心筋梗塞の発症リスクを高めることが知られています。CKD患者は、脳卒中や心筋梗塞の発症リスクが、健康な人よりも2倍以上高いとされています。これは、CKDが血管にダメージを与え、動脈硬化を促進するためです。また、CKD患者は、血圧が高くなる傾向があり、これも脳卒中や心筋梗塞の発症リスクを高める原因の一つです。CKD患者は、定期的な医療機関での診察を受け、適切な治療を受けることが重要です。

命を守るためにも、大切にしたいたい腎臓

腎臓から考える健康ライフセミナーは11回目を迎えます。今回は新型コロナウイルス感染症対策に伴って、会場での開催を取りやめ、3月20日WEBセミナーとして実施されました。慢性腎臓病の国内患者数は年々増加しており、今や約130万人、成人8人に1人に相当し、新しい国民病といわれています。そこで4名の講師を迎え、慢性腎臓病のメカニズムから食事療法、糖尿病や新型コロナとの関わりなどを解説していただきました。



丸山 彰一先生

腎臓病はコロナ重症化リスクが3倍強に

腎臓病は、コロナウイルス感染症の重症化リスクを高めることが知られています。腎臓病患者は、コロナウイルス感染症に感染した場合、重症化するリスクが健康な人よりも3倍以上高いとされています。これは、腎臓病が免疫反応を弱め、ウイルスの増殖を促進するためです。また、腎臓病患者は、呼吸器系の機能が低下しており、これも重症化リスクを高める原因の一つです。腎臓病患者は、コロナウイルス感染症に感染した場合、早期に医療機関での診察を受け、適切な治療を受けることが重要です。



朝倉 洋平先生

低たんぱく食はエネルギー不足に要注意

慢性腎臓病患者は、たんぱく質の摂取量を制限する必要があります。しかし、たんぱく質を制限しすぎると、エネルギー不足になり、栄養失調や免疫力の低下を招く可能性があります。慢性腎臓病患者は、たんぱく質を制限しながら、エネルギーを十分に摂取することが重要です。たんぱく質を制限する場合は、たんぱく質の質を高め、エネルギーを補給することが必要です。また、たんぱく質を制限する場合は、医師や栄養士の指導を受け、適切な食事療法を実践することが重要です。

私たちは腎臓病の克服を目指します

医療法人 啓生会

春日井クリニック 春日井市妙賢町3-25 0568-33-3711(内)

小牧クリニック 小牧市北外山町7-5 0568-75-3500(内)

春日井セントラルクリニック 春日井市上里町1-171 0568-57-2971(内)

医療法人 尚豊会

みたき総合病院 三河県四日市市生薬町瀬池458-1 TEL.059-330-6000

社会医療法人 大雄会

大雄会第一病院 一宮市羽衣一丁目6番12号 泌尿器科 TEL.0586-72-1211

人工透析

医療法人 光寿会

多和田医院 7451-0025 名古屋西區上名2番15-23 TEL.052-531-1263 FAX.052-531-1302

光寿会春日井病院 7480-0819 春日井市下原町字聖地1920番地1 TEL.0568-82-5500 FAX.0568-82-0697

坂下クリニック 7480-0305 豊田県春日井市坂下町7-798-6 TEL.0568-88-7766 FAX.0568-88-7211

今池腎クリニック 7464-0880 本巣市千種町今池38-23 WYYL3F TEL.052-744-0987 FAX.052-744-0965

信頼される病院をめざして

医療法人 永仁会

佐藤病院 7483-0259 愛知県江南市上野原町4番地4 TEL.0587-54-6611 http://www.sato-hp.jp/

医療法人 永仁会

さとう病院 7484-0694 豊田県山形市大日蓮寺下大日蓮寺3 TEL.0568-67-7660 http://www.sato-hp.jp/

医療法人 智友会

名古屋東クリニック 長久手市塚田1320 TEL.0561-63-5131

印場クリニック 尾張旭市印場元町4-7-13 TEL.0561-55-6880

森林公園通クリニック 尾張旭市柏井町公園通536 TEL.0561-55-5130

特定医療法人 衆済会

増子記念病院 名古屋市中村区竹崎町35番28号 TEL.052-451-1307(代表)

あらゆる腎疾患の治療に取り組んでいます

腎臓病総合医療センター

- *腎臓内科
- *透析内科(オーバーナイト透析)
- *移植外科
- *泌尿器科
- *リウマチ科
- *リハビリテーション科
- 専 全24科

RESEARCH ARTICLE

Open Access



A cross-sectional nationwide survey of congenital and infantile nephrotic syndrome in Japan

Yuko Hamasaki^{1*} , Riku Hamada², Masaki Muramatsu¹, Shinsuke Matsumoto³, Kunihiro Aya⁴, Kenji Ishikura⁵, Tetsuji Kaneko^{6,7} and Kazumoto Iijima⁸

Abstract

Background: Congenital nephrotic syndrome (CNS) and infantile nephrotic syndrome (INS) cause substantial morbidity and mortality. In Japan, there is a lack of knowledge regarding the characteristics of CNS and INS. This study aimed to clarify the characteristics of CNS and INS in Japan.

Methods: This cross-sectional nationwide survey obtained data from 44 institutions in Japan managing 92 patients with CNS or INS, by means of two survey questionnaires sent by postal mail. Patients aged < 16 years by 1 April 2015, with a diagnosis of CNS or INS, were included in this study. The primary outcome was end-stage kidney disease.

Results: A total of 83 patients with CNS or INS were analyzed. The most frequent disease type was non-Finnish (60.2%); 33 patients (39.8%) had Finnish type. Among those with non-Finnish-type disease, 26 had no syndrome and 24 had a syndrome, of which the most frequent was Denys–Drash syndrome (70.8%). Patients with non-Finnish-type disease with syndrome showed the earliest progression to end-stage kidney disease compared with the other two groups, whereas patients with non-Finnish-type disease without syndrome progressed more slowly compared with the other two groups. In the Finnish-type group, the disease was diagnosed the earliest; a large placenta was reported more frequently; genetic testing was more frequently performed (93.8%); mental retardation was the most frequent extra-renal symptom (21.2%); and thrombosis and infection were more frequent compared with the other groups. Patients with non-Finnish-type disease with syndrome had a higher frequency of positive extra-renal symptoms (79.2%), the most common being urogenital symptoms (54.2%). Treatment with steroids and immunosuppressants was more frequent among patients with non-Finnish-type disease without syndrome. Two patients with non-Finnish-type disease without syndrome achieved complete remission. In all groups, unilateral nephrectomy was performed more often than bilateral nephrectomy and peritoneal dialysis was the most common renal replacement therapy.

Conclusions: The present epidemiological survey sheds light on the characteristics of children with CNS and INS in Japan. A high proportion of patients underwent genetic examination, and patient management was in accord with current treatment recommendations and practices.

(Continued on next page)

* Correspondence: yuhamasaki@med.toho-u.ac.jp

¹Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, 6-11-1 Omori-Nishi, Ota-Ku, Tokyo 143-8541, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

Trial registration: Not applicable.

Keywords: Congenital nephrotic syndrome, Complete remission, Extra-renal symptoms, End-stage kidney disease, Finnish-type disease, Infantile nephrotic syndrome, Japan, Survey

Background

Congenital nephrotic syndrome (CNS) occurs within 3 months of birth and infantile nephrotic syndrome (INS) onset occurs from 4 to 12 months after birth [1]. Both syndromes cause substantial morbidity. According to the Japanese clinical practice guideline for nephrotic syndrome, nephrotic syndrome in children is defined as the presence of massive proteinuria (≥ 40 mg/h/m²) plus hypoalbuminemia (serum albumin ≤ 2.5 g/dL) [2]. CNS and INS are also characterized by edema, hyperlipidemia, and hypercoagulable states [3, 4]. CNS is associated with various syndromes, such as Denys–Drash syndrome, Galloway–Mowat syndrome, Pierson syndrome, and nail–patella syndrome [4]. CNS is often resistant to therapy with corticosteroids and immunosuppressive drugs because its pathogenesis is non-immunological. Therefore, management of CNS includes the control of edema, prevention of complications such as infection and thrombosis, and proper nutrition; however, in most cases kidney transplantation is ultimately required [4]. For INS, management generally includes combined treatment with steroids and immunosuppressants [2].

One of the main causes of CNS is Finnish-type disease [5], which belongs to a group of rare hereditary disorders overrepresented in the Finnish population and reported much less frequently in various ethnic groups worldwide [6]. In Finnish-type CNS, some patients may present with irregular pseudocystic dilatation of the proximal tubules [6]; however, there is no specific pathologic characteristic that defines this rare disease. Most children with Finnish-type disease are born prematurely and have a placental weight $> 25\%$ of the newborn weight [1]. For patients with Finnish-type disease, treatment with early bilateral nephrectomy and initiation of dialysis have been reported to be effective, followed by renal \rightarrow kidney transplantation [7]. Other reports have concluded that unilateral nephrectomy is an effective alternative to bilateral nephrectomy for patients with NS [8, 9].

There is currently a lack of knowledge regarding the characteristics of CNS and INS in Asia, specifically in Japan. Therefore, the present observational study aimed to clarify the characteristics of CNS and INS in Japan.

Methods

Study design

A cross-sectional nationwide survey was conducted in Japan. A survey was sent by postal mail to 1860 hospitals (with ≥ 20 beds and a pediatrics department) on 1 April

2015 to request information on which hospitals were treating children with CNS or INS (< 16 years old). The hospitals were selected because children with apparent CNS or INS were usually referred to institutions meeting the above criteria. All surveys returned by 31 May 2015 were evaluated. The response rate for the survey was 63.3%, and among the institutions that responded, 50 institutions managing 130 children with CNS or INS were identified.

A second survey requesting data for individual patients, including age, sex, presence of a syndrome (Denys–Drash syndrome, Galloway–Mowat syndrome, Pierson syndrome, nail–patella syndrome, or other), perinatal characteristics, renal pathology, whether genetic testing was conducted, extra-renal symptoms, treatment, and complications, was sent in February 2016 to the 50 identified institutions. A sample of the survey questionnaire is provided in Additional file 1. All surveys returned by 31 May 2016 were evaluated.

The present study was conducted in accordance with the ethical principles set out in the Declaration of Helsinki and the ethical guidelines for epidemiological studies issued by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. The study was approved by the ethics committee of Toho University Omori Medical Center (ID:26–236 for the first survey, ID:27–181 for the second survey). As data were obtained from patient medical records, informed consent was waived. The data in the records were de-identified for protection of the patients' personal and health information.

Study subjects

Patients aged < 16 years by 1 April 2015, with a diagnosis of CNS or INS, were included in this study. Nephrotic syndrome was defined as having a urine protein/creatinine ratio ≥ 2.0 and serum albumin ≤ 2.5 g/dL. CNS was defined as onset of NS within 3 months of birth. INS was defined as onset of NS from 4 to 12 months after birth. There were no exclusion criteria.

Statistical analysis

Categorical variables (survey items) were summarized by frequency and percentages. Continuous variables were summarized by median and range. The primary outcome was end-stage kidney disease, defined as starting dialysis or requiring preemptive transplantation. The diagnosis date was used as the starting point for survival analysis.

Time to end-stage kidney disease and the cumulative proportion of progression were estimated by Kaplan–Meier analysis.

The number of patients with CNS in Japan was estimated from the reported number of patients in our survey. We conducted a comprehensive survey of all facilities where the target cases may continue outpatient visits. Because response rates tend to be lower in institutions with fewer patients, simple estimates may overestimate the true prevalence. Therefore, the reported patients were stratified according to institution type (i.e., university hospital, children’s hospital or general hospital) and the number of beds (< 200, 200–500 or > 500), based on the assumption that the response rate is independent of the number of patients in each stratified category [10]. Then, the number of reported patients in each category was divided by the response rate and summed to calculate the total estimated number of patients in Japan. The total estimated number of patients was divided by the size of the population at risk in Japan reported by the Statistics Bureau of Japan to calculate the prevalence as of 1 April 2015 [11].

Missing data were handled using the missing completely at random mechanism or pair-wise case deletion. All statistical analyses were carried out using SAS system version 9 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Results

Of the 50 institutions that were sent the second survey, 44 institutions managing 92 patients with CNS or INS responded. Nine patients who did not meet the diagnostic criteria for CNS or INS were excluded; therefore, a total of 83 patients were included in the present study. Among Japanese children aged 0–15 years, the estimated prevalence of CNS was 0.76 cases/100,000 children, and that of Finnish-type CNS was 0.30 cases/100,000 children. There were 0.24 cases/100,000 children with non-Finnish-type without syndrome and 0.22 cases/100,000 children with non-Finnish-type with syndrome.

The baseline demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. Thirty-eight of the 83 patients (45.8%) were male. The disease type was Finnish in 33 patients (39.8%) and non-Finnish in 50 patients (60.2%). Among those with non-Finnish-type disease, 26 had no syndrome and 24 had a syndrome (Denys–Drash syndrome, Galloway–Mowat syndrome, Pierson syndrome, nail–patella syndrome, or other). Fifty-nine of the 83 patients had no syndrome, and among them, the disease type was Finnish in 33 patients (55.9%) and non-Finnish in 26 patients (44.1%). Among the 24 patients with a syndrome, the most frequent syndrome was Denys–Drash syndrome in 17 patients (70.8%).

The perinatal characteristics of the patients are shown in Table 2. Finnish-type disease was diagnosed the earliest (median age at diagnosis 0.0 months, range 0.0–2.0 months) compared with the other two groups. A large placenta was reported more frequently among patients with Finnish-type disease compared with those with non-Finnish-type disease (with and without syndrome).

The results of renal pathology, genetic testing, and extra-renal symptoms are shown in Table 3. Renal biopsy was more frequently performed among patients with non-Finnish-type disease (without syndrome: 23/26, 88.5%; with syndrome: 22/22, 100%) compared with those with Finnish-type disease (13/30, 43.3%). Genetic testing was more frequently performed among patients with Finnish-type disease (30/32, 93.8%) and those with non-Finnish-type with syndrome (23/24, 95.8%) compared with those with non-Finnish-type without syndrome (18/26, 69.2%). Positive extra-renal symptoms were found in 12 of 33 (36.5%) patients with Finnish-type disease and 19 of 24 (79.2%) patients with non-Finnish-type disease with syndrome. The most common extra-renal symptoms were mental retardation ($n = 7$, 21.2%) and other ($n = 6$, 18.2%) among patients with Finnish-type disease; other ($n = 3$, 11.5%) and mental retardation ($n = 2$, 7.6%) among those with non-Finnish-

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics

	Total N = 83	Finnish-type disease N = 33	Non-Finnish-type without syndrome N = 26	Non-Finnish-type with syndrome N = 24
Male	38	15	14	9
Female	45	18	12	15
Without syndrome	59	33	26	0
With syndrome	24	0	0	24
DDS	17	0	0	17
GM	0	0	0	0
Pierson	4	0	0	4
NPS	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

DDS Denys–Drash syndrome, GM Galloway–Mowat syndrome, NPS nail–patella syndrome

type disease without syndrome; and urogenital ($n = 13$, 54.2%), mental retardation ($n = 7$, 29.2%), and other ($n = 7$, 29.2%) among those with Finnish-type disease with syndrome.

Patients' treatment and complications are shown in Table 4. Treatment with steroids and immunosuppressants was more frequent among patients with non-Finnish-type disease without syndrome. Among these patients, complete remission was achieved in three patients treated with steroids and in nine patients treated with immunosuppressants. Cyclosporine was the most frequently prescribed immunosuppressant. In the other two groups, none of the patients achieved complete remission regardless of treatment. Infection was frequent in patients with Finnish-type disease frequent in patients with Finnish-type disease.

The characteristics of the nephrectomy and renal replacement therapies are shown in Table 5. In general, unilateral nephrectomy was performed more often than bilateral nephrectomy. Peritoneal dialysis was the most common renal replacement therapy in all groups. The median age at renal→kidney transplantation was the highest at 59 months in patients with Finnish-type disease. All patients who underwent renal→kidney transplantation received a primary graft, and none of these patients required subsequent dialysis therapy or a secondary transplant. One patient with Finnish-type disease (age 5 years) developed nephrotic syndrome post-transplant. The patient was treated with steroids and cyclophosphamide and thereafter achieved complete remission.

The Kaplan–Meier analysis for time to end-stage kidney disease is shown in Fig. 1. Patients with non-Finnish-type disease with syndrome showed the earliest progression to end-stage kidney disease compared with the other two groups. Conversely, patients with non-Finnish-type disease without syndrome progressed more slowly compared with the other two groups.

Discussion

This epidemiological study is the first survey of its kind to investigate the characteristics of CNS and INS in Japan. Data obtained from 44 institutions in Japan managing 92 patients with CNS or INS were evaluated. As a result, we identified and analyzed a total of 83 patients with CNS or INS. In the present study, the estimated prevalence of CNS among Japanese children aged 0–15 years was 0.76 cases/100,000 children, which is comparable to the estimated cumulative incidence of CNS reported in a study of 55 children with CNS in France (0.5/100,000 live births) [12].

In the present study, the disease type was Finnish in 33 patients, non-Finnish without syndrome in 26 patients, and non-Finnish with syndrome in 24 patients.

Among patients with Finnish-type disease, the number of male and female patients was similar (15 and 18, respectively). As Finnish-type CNS is inherited in an autosomal recessive manner, the incidence in both sexes tends to be similar [13].

The most frequent syndrome was Denys–Drash syndrome in 70.8% of patients (17/24) in the present study. Denys–Drash syndrome is characterized by nephrotic syndrome owing to diffuse mesangial sclerosis, male pseudohermaphroditism, and predisposition to develop Wilms tumor and gonadoblastoma [14].

Patients with Finnish-type disease were diagnosed the earliest compared with those with non-Finnish-type disease. It is likely that these patients were diagnosed first because of the clinical manifestations of the disease, such as the enlarged placenta, and the massive edema that becomes evident shortly after birth in most patients with Finnish-type CNS. In fact, an enlarged placenta was frequently reported among patients with Finnish-type disease in the present study. This is consistent with the previous descriptions of patients with Finnish-type disease, in which the weight of the placenta is approximately 25% of the birth weight [15].

Renal biopsy was more frequently performed among patients with non-Finnish-type disease, while genetic testing was more frequent among patients with Finnish-type disease and non-Finnish-type with syndrome. Finnish-type CNS does not have characteristic pathologic findings and the diagnosis is usually based on the clinical manifestations along with the results of genetic testing. Several genes (e.g., *NPHS1*, *NPHS2*, *PLCE1*, and *WT1*) involved in the etiology of CNS and INS have been discovered so far [16–20], and these are useful in the diagnosis of Finnish-type CNS and non-Finnish-type with syndrome [19]. Finnish-type CNS is often associated with mutations in *NPHS1* [19], whereas mutations in *NPHS2* are linked to non-Finnish steroid-resistant INS [20]. In 20% of cases of non-Finnish CNS, Machuca et al. were not able to identify the underlying genetic alteration [20]. Of note, most patients included in this study underwent genetic testing (Finnish type, 30/32 [94%]; non-Finnish type without syndrome, 18/26 [69%]; and non-Finnish type with syndrome, 23/24 [96%]). This is in contrast with a similar study conducted in India, where genetic test results were only available for 15 of 65 (23%) children evaluated [21]. The reasons for this discrepancy may be related to access to laboratories capable of performing such testing. In Japan, such testing—although not covered by national insurance—is readily available.

In the present survey, positive extra-renal symptoms were reported in 36.4, 19.2, and 79.2% of patients with Finnish-type disease and non-Finnish-type without and with syndrome, respectively. Mental retardation (21.2%)

Table 2 Perinatal characteristics

	Finnish-type disease N = 33	Non-Finnish-type without syndrome N = 26	Non-Finnish-type with syndrome N = 24
Age at diagnosis, months, median (range)	0.0 (0.0–2.0)	7.0 (0.0–12.0)	1.0 (0.0–10.0)
Gestational week (range)	36w4d (30w6d–40w6d)	39w5d (35w4d–42w0d)	38w4d (33w3d–41w3d)
Height at birth, cm, median (range)	45.6 (32.4–50.0)	48.0 (45.8–54.0)	47.3 (42.5–51.0)
Weight at birth, g, median (range)	2298 (1061–3066)	3078 (2036–3580)	2759 (1493–3600)
Oligohydramnios (+) ^a	6/22	1/17	1/14
Large placenta (+) ^a	30/30	4/17	4/12

d days, w weeks

^aThe denominator represents the number of patients for whom responses regarding oligohydramnios and large placenta were obtained

was the most frequent extra-renal symptom in patients with Finnish-type disease; in patients with non-Finnish-type disease with syndrome, urogenital symptoms (54.2%) and mental retardation (29.2%) were the most frequent extra-renal symptoms. The presence of urogenital symptoms in patients with non-Finnish-type disease with syndrome may be a useful characteristic for the diagnosis of Denys–Drash syndrome. In a study that evaluated 1655 patients with steroid-resistant nephrotic syndrome from 21 countries [22], extra-renal symptoms were reported in 17.3% of patients, with short stature ($n = 84$, 5.1%) and mental retardation ($n = 65$, 3.9%) being the most common extra-renal symptoms. A higher incidence of extra-renal symptoms was found in the present study compared with the previous study; however, this may be because of the methodological differences between the studies.

In the present study, steroids and immunosuppressants were used more frequently in patients with non-Finnish-type disease without syndrome compared with patients with Finnish-type disease and non-Finnish-type disease with syndrome, and complete remission was only

reported among patients with non-Finnish-type disease without syndrome. Generally, patients with Finnish-type and non-Finnish-type with syndrome do not respond to steroids or immunosuppressants. The pathogenesis of Finnish-type CNS is non-immunological; thus, patients with this disease tend to be resistant to treatment with corticosteroids and immunosuppressive drugs [4]. In contrast, patients with non-Finnish-type disease without syndrome are among the INS cases that respond to steroids or immunosuppressants. Interestingly, the present results indicate that most pediatric nephrologists in Japan are aware of such treatment outcomes, and that the patients in this sample were treated in accordance with the recommendations of the Japanese clinical practice guidelines for nephrotic syndrome [2].

Thrombosis and infection are known to be common complications in CNS patients [23]. A single-center study conducted in Jordan reported 25 episodes of serious bacterial infections in 18 out of 30 infants with CNS, most of whom had Finnish-type disease [24]. A retrospective study of 21 infants with Finnish-type CNS conducted in Finland reported 63 verified

Table 3 Renal pathology, genetic testing, and extra-renal symptoms

	Finnish-type disease N = 33	Non-Finnish-type without syndrome N = 26	Non-Finnish-type with syndrome N = 24
Renal biopsy ^a	13/30	23/26	22/22
Genetic testing ^a	30/32	18/26	23/24
Positive extra-renal symptoms ^a	12/33	5/26	19/24
Eyes	1	0	4
Urogenital	0	1	13
Malformation	1	1	1
Epilepsy	4	1	3
Mental retardation	7	2	7
Other ^b	6	3	7

^aThe denominator represents the number of patients for whom responses regarding renal biopsy, genetic testing, and positive extra-renal symptoms were obtained

^bOther symptoms included a variety of symptoms not necessarily related to congenital nephrotic syndrome

Table 4 Treatments and complications

	Finnish-type disease N = 33	Non-Finnish-type without syndrome N = 26	Non-Finnish-type with syndrome N = 24
Medications ^a			
Steroids	3/29 (NR, 3)	18/25 (NR, 11; PR, 4; CR, 3)	8/24 (NR, 7; PR, 1)
Immunosuppressants	3/28 (CSA, NR, 2; PR, 1)	12/25 (NR, 1; PR, 2; CR, 9)	4/24 (NR, 4)
Immunosuppressant therapy by response	CSA, NR CSA + MZB, NR CSA, PR	CSA + TAC + MZB, NR CSA, PR (n = 2) CSA, CR (n = 4) MZB, CR CSA + MZB, CR CSA + CP, CR CSA + MMF + RTX, CR CSA + MZB + RTX, CR	CSA, NR (n = 4)
Complications ^a			
Thrombosis	5/32	1/26	1/24
Infections	19/32	7/26	9/24
Other	8/32	9/26	11/24

Abbreviations: CP cyclophosphamide, CR complete remission, CSA cyclosporine, MMF mycophenolate mofetil, MZB mizoribine, NR no response, PR partial remission, RTX rituximab, TAC tacrolimus

^aThe denominator represents the number of patients for whom responses regarding medications and complications were obtained

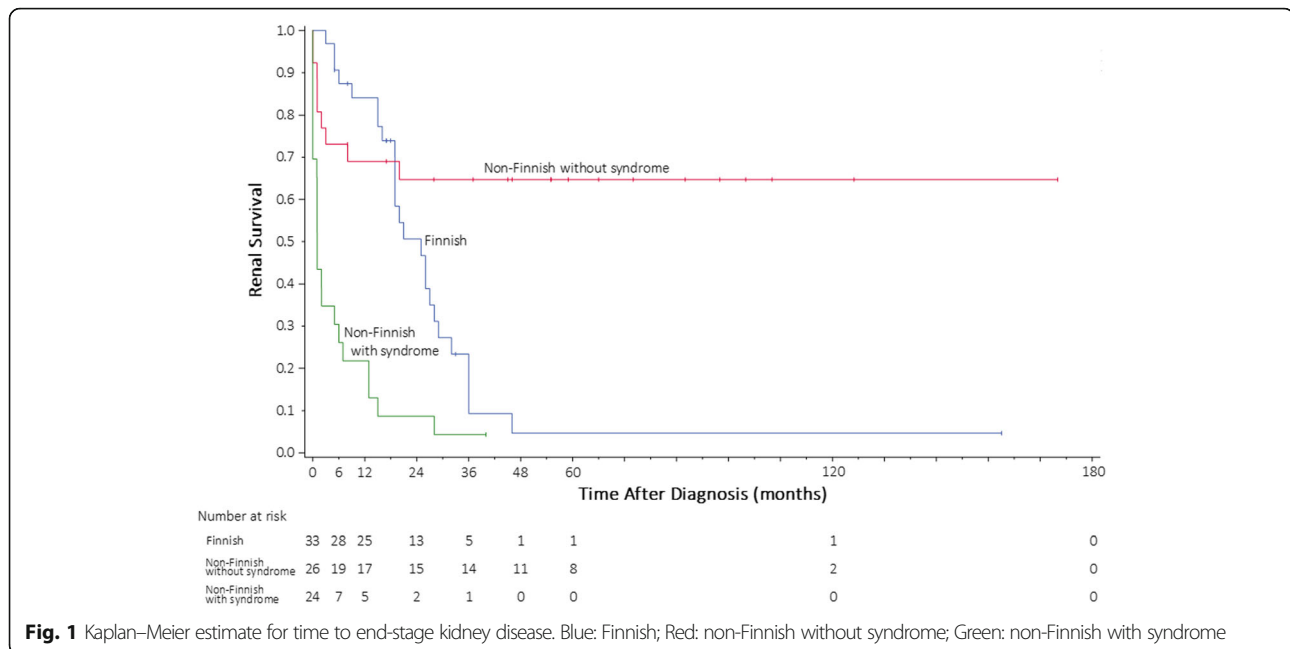
and 62 suspected episodes of sepsis [25]. In the present study, thrombosis and infection were reported in all groups, but the frequency was particularly high in patients with Finnish-type disease. The high frequency of infection among patients with Finnish-type disease in the present study is consistent with that reported previously in the Jordanian and Finnish studies [24, 25].

The number of patients who underwent unilateral nephrectomy was higher than that of patients who underwent bilateral nephrectomy. The most common renal replacement therapy in all groups was peritoneal

dialysis. Although there is currently no guideline for the management of CNS in Japan, unilateral nephrectomy is a more popular approach than bilateral nephrectomy. The main reason for this preference is that the management of patients after unilateral nephrectomy is easier than that after bilateral nephrectomy because dialysis for patients with anuria is more difficult. In a recent retrospective study conducted in Japan, the long-term outcome data from 14 Finnish-type CNS Japanese patients who underwent kidney transplantation showed satisfactory graft survival [26].

Table 5 Nephrectomy and renal replacement therapies

	Finnish type disease N = 33	Non-Finnish-type without syndrome N = 26	Non-Finnish-type with syndrome N = 24
Nephrectomy			
Unilateral	25/33	3/26	8/24
Median age during procedure, months (range)	13 (3–96)	9, 26, 36	9 (5–44)
Bilateral	0/33	1/26	8/24
Median age during procedure, months (range)	–	20	21 (7–69)
Renal replacement therapies			
Peritoneal dialysis	26/33	9/26	22/24
Median age during procedure, months (range)	21 (4–90)	9 (0–26)	6 (0–25)
Hemodialysis (with catheter)	1/33	1/26	3/24
Median age during procedure, months (range)	67	3	2, 6, 34
Hemodialysis (with fistula)	0/33	0/26	0/24
Median age during procedure, months (range)	–	–	–
renal → kidney transplantation	17/33	5/26	17/24
Median age during procedure, months (range)	59 (34–96)	26 (20–36)	47 (22–73)



The Kaplan–Meier analysis in the present study showed a slower progression to end-stage kidney disease in patients with non-Finnish-type disease without syndrome. The reason may be that this group was the most responsive to treatment, considering it was the only group that included patients who achieved complete remission in response to steroids or immunosuppressive agents.

The present study has some limitations, including those inherent to the observational/cross-sectional study design and those related to the use of questionnaires (incomplete/incorrect completion of survey forms). The response rate of the survey was 63.3%, which may have introduced bias or affected the accuracy of our estimates. Because informed consent from individual patients was not obtained, we could not describe details of specific genetic mutations, or certain details on treatments/medications prescribed. A more detailed investigation of such items is warranted in future studies. Finally, this study focused on Japanese patients, and as such may not be generalizable to other populations.

In conclusion, the present survey sheds light on the characteristics of children with CNS and INS in Japan. Among the most relevant findings, we observed that children with Finnish-type disease were diagnosed earlier than those with non-Finnish-type disease; the placenta was large mainly among those with Finnish-type disease; in patients with non-Finnish-type disease with syndrome, urogenital symptoms were the most frequent extra-renal symptoms; a high proportion of patients underwent genetic examination; and most patients

underwent unilateral nephrectomy followed by peritoneal dialysis before renal transplantation. Ideally, all patients with CNS or INS should undergo genetic testing, which may allow a better evaluation of the distribution of these diseases and a better characterization of patients for early stage disease management. In the future, we plan to evaluate the long-term outcomes of CNS and INS.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02010-5>.

Additional file 1. Survey questionnaire.

Abbreviations

CNS: Congenital nephrotic syndrome; CP: cyclophosphamide; CR: complete remission; CSA: cyclosporine; DDS: Denys–Drash syndrome; GM: Galloway–Mowat syndrome; INS: infantile nephrotic syndrome; NPS: nail–patella syndrome; MMF: mycophenolate mofetil; MZB: mizoribine; NR: no response; PR: partial remission; RTX: rituximab; TAC: tacrolimus

Acknowledgments

This research was presented in October of 2019 at the 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice (Italy), and the abstract appears in the conference proceedings described in *Abstracts of the 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice (Italy), October 2019. Pediatric Nephrology* **34**, 1821–2260 (2019).

This work was supported by ‘Research on Rare and Intractable Diseases, Health and Labour Sciences Research Grants’ from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

The authors wish to thank Michelle Belanger, MD, of Edanz Evidence Generation for editing a draft of this manuscript.

Authors' contributions

YH designed the study, performed the research, analyzed the data, wrote the manuscript, critically revised the manuscript for important intellectual content and provided final approval for publication. RH, SM, and KA designed the study, performed the research, wrote the manuscript, and critically revised the manuscript for important intellectual content. MM designed the study, performed the research, and wrote the manuscript. TK analyzed the data and critically revised the manuscript for important intellectual content. Kenji Ishikura and Kazumoto Iijima critically revised the manuscript for important intellectual content and provided final approval for publication. The author(s) read and approved the final manuscript.

Funding

The present study was funded by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan: "Research on Rare and Intractable Diseases, Health and Labor Sciences Research Grants".

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The present study was conducted in accordance with the ethical principles set out in the Declaration of Helsinki and the ethical guidelines for epidemiological studies issued by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. The data reported in the present study were obtained from patient medical records; thus, informed consent was waived. The study was approved by the ethics committee of Toho University Omori Medical Center (ID:26–236 for the first survey, ID:27–181 for the second survey).

Consent for publication

As data were gathered from patient medical records, informed consent was waived. The data in the records were de-identified for protection of the patients' personal and health information.

Competing interests

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Author details

¹Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, 6-11-1 Omori-Nishi, Ota-Ku, Tokyo 143-8541, Japan. ²Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, 2-8-29 Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8561, Japan. ³Department of Pediatrics, Matsudo City General Hospital, 993-1, Sendabori, Matsudo, Chiba 270-2296, Japan. ⁴Department of Pediatrics, Kurashiki Central Hospital, 1-1-1 Miwa, Kurashiki, Okayama 710-8602, Japan. ⁵Department of Pediatrics, Kitazato University School of Medicine, 1-15-1 Kitazato, Minami-Ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0375, Japan. ⁶Division of Clinical Research Support Center, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, 2-8-29 Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8561, Japan. ⁷Teikyo Academic Research Center, Teikyo University, 2-11-1 Kaga, Itabashi-Ku, Tokyo 173-8606, Japan. ⁸Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-Ku, Kobe, Hyogo 650-0017, Japan.

Received: 14 April 2020 Accepted: 4 August 2020

Published online: 24 August 2020

References

- Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:2121–8.
- Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Kaku Y, Iijima K. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19:6–33.
- Hjorten R, Anwar Z, Reidy KJ. Long-term outcomes of childhood onset Nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4:53.
- Fanni C, Loddo C, Faa G, et al. Congenital nephrotic syndrome. *J Pediatric Neonatal Individualized Med.* 2014;3:e030274. <https://doi.org/10.7363/030274>.

- Norio R. Heredity in the congenital nephrotic syndrome. A genetic study of 57 Finnish families with a review of reported cases. *Ann Paediatr Fenn.* 1966;12(Suppl 27):1–94.
- Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol.* 1993;7:347–53.
- Holmberg C, Laine J, Rönholm K, et al. Congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1996;49:S51–6.
- Mattoo TK, al-Sowailam AM, al-Harbi MS, et al. Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1992;6:16–18.
- Kovacevic L, Reid CJ, Rigden SP. Management of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:426–30.
- Hashimoto S, Fukutomi K, Nagai M, et al. A note on methods for estimating the number of patients in the nationwide epidemiological survey on intractable diseases. *Nihon Koshu Eisei Zasshi.* 1990;37:768–74 (in Japanese).
- Statistics Bureau of Japan. Statistical data of the Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications. 2015. <http://www.stat.go.jp/english/index.htm>. Accessed 27 July 2020.
- Bérody S, Heidet L, Gribouval O, et al. Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:458–67.
- Stasinou SM, Valasoulis G, Georgiou I, et al. Congenital Nephrotic syndrome of the Finnish type: a Greek case report. *Health.* 2014;6:1436–9. <https://doi.org/10.4236/health.2014.612176>.
- Eneman B, Mekahli D, Audrezet MP, et al. An unusual presentation of Denys-Drash syndrome due to bigenic disease. *Pediatrics.* 2014;133:e252–6.
- Morgan G, Postlethwaite RJ, Lendon M, et al. Postural deformities in congenital nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 1981;56:959–62.
- Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, et al. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3527–33.
- Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics.* 2007;119:e907–19.
- Beltcheva O, Martin P, Lenkkeri U, et al. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome. *Hum Mutat.* 2001;17:368–73.
- Lenkkeri U, Mannikko M, McCready P, et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet.* 1999;64:51–61.
- Machuca E, Benoit G, Nevo F, et al. Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1209–17.
- Sinha R, Vasudevan A, Agarwal I, et al. Congenital Nephrotic syndrome in India in the current era: a multicenter case series. *Nephron.* 2020;144:21–9.
- Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:592–600.
- Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr.* 2011;54:322–8 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3212701/>.
- Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *J Nephrol.* 2001;14:104–9.
- Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:148–52.
- Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, et al. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22:719–26.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

「フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理の手引き」

はじめに

生後3か月以内に発症するネフローゼ症候群を先天性ネフローゼ症候群と言い、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群はその代表的疾患となっています。フィンランドでは新生児およそ8,000人に1人の頻度で発症すると示されており、出生後間もなくから高度のネフローゼ症候群がみられ、敗血症や血栓症など生命を脅かす重篤な合併症があるため、かつては管理困難で予後不良な疾患でした。

1990年以降に診断と管理指針がフィンランドから提示され、それをもとに各国の状況に見合った管理がなされるようになり治療成績が大きく改善しています。最終的な治療法は腎移植になりますが、出生後の診断から始まり、ネフローゼ期、腎不全期(保存期・透析期)、腎移植期それぞれに必要な不可欠な管理があります。

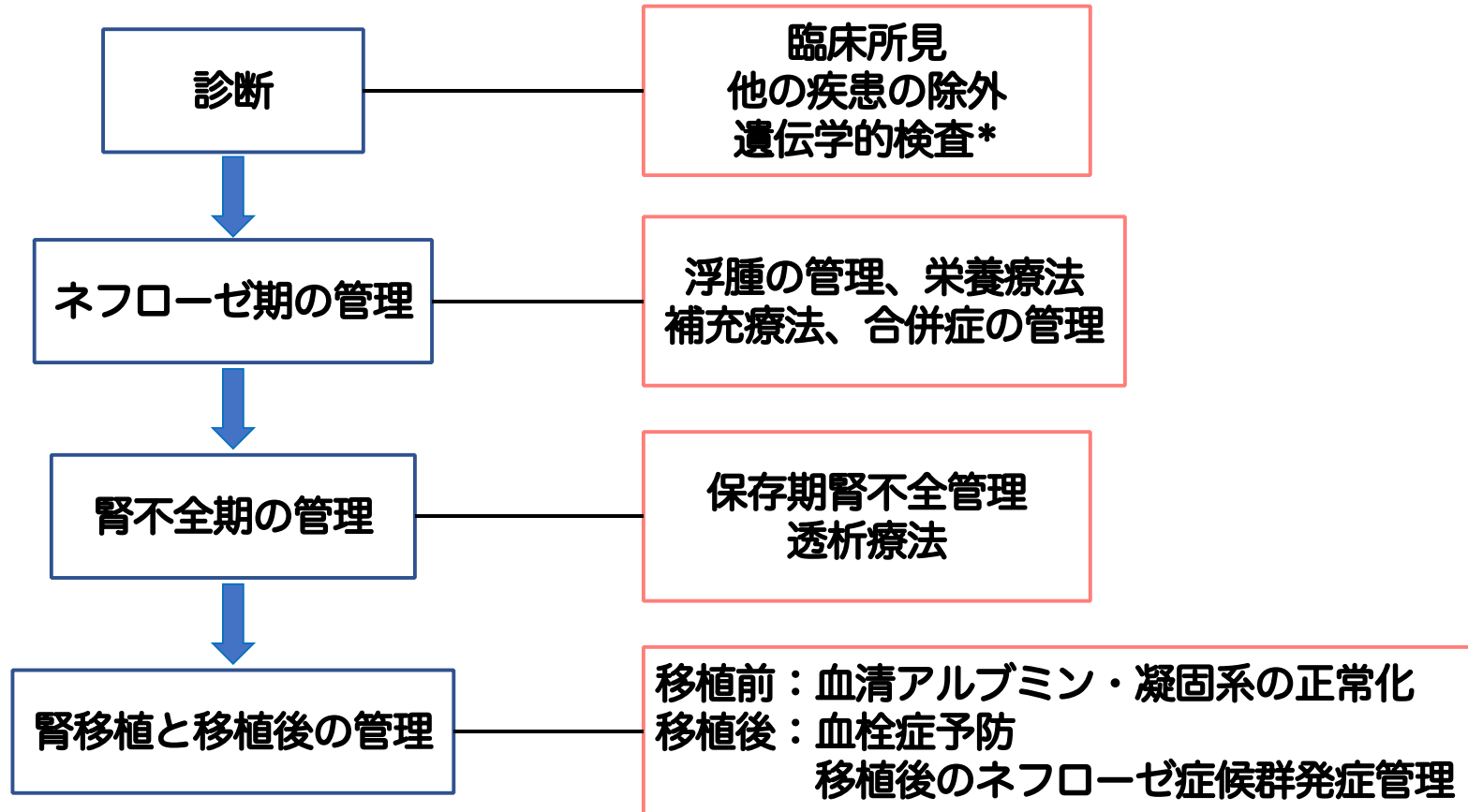
今回、海外からの報告に加え、今までの厚労科研究結果によって得られた本邦における診断、管理の状況を踏まえた上で、「フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理の手引き」を作成することになりました。希少で重篤な疾患であることから、ランダム化比較試験などはなされていないため、ケースシリーズや症例報告などを参考にして手引きの作成を行いました。今後も定期的に見直しを行い、改訂をしていく予定ですが、この手引きがフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の管理にあたっている医師の助けになれば幸いです。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班
先天性ネフローゼ症候群（CNS）グループ

研究分担者
濱崎祐子

図 診断・管理のフローチャート



* 日本小児腎臓病学会のホームページの特殊検査協力施設参照

第1章 診断 (図)

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群 (congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: CNF) を含む生後 1 年以内に発症するネフローゼ症候群 (生後 3 か月以内を先天性ネフローゼ症候群 (congenital nephrotic syndrome: CNS)、以後を乳児ネフローゼ症候群と呼ぶ) には, 種々の疾患が含まれる (表 1 参照) (1, 2)。

CNF に関しては, 臨床症状と検査所見で暫定的に診断し, 可能な範囲で腎組織や遺伝学的情報を加えて総合的に診断するという流れになる (2)。

以下のような臨床・検査所見が診断のための補助となる。

- ・ 母体の血清・羊水中の α フェトプロテイン濃度の高値
- ・ 胎盤重量が出生体重の 25%以上
- ・ 血清アルブミン濃度: 1.0 g/dL 未満
- ・ タンパク尿: 2,000 mg/dL 以上 (血清アルブミン濃度 1.5 g/dL 以上に補正した場合)
- ・ 先天性ネフローゼ症候群を呈する他疾患を除外 (表 1 参照)
- ・ 生後 6 か月まで, 腎機能正常 (Cr 0.2-0.3 mg/dL)
- ・ 家族歴あり
(近親婚の有無 同胞の情報是有用)

参考所見

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

表1 先天性・乳児ネフローゼ症候群を呈する主な原因疾患 (文献1、文献2より一部改変)

疾患	原因遺伝子 (OMIM)
原発性	
フィンランド型先天性ネフローゼ (CNF)	<i>NPHS1</i> (602716)
びまん性メサンギウム硬化 (DMS)	<i>WT1</i> (607102)、 <i>PLCE1</i> (608414)
巣状糸球体硬化症	<i>NPHS2</i> (604766)、 <i>PLCE1</i>
Denys-Drash 症候群	<i>WT1</i>
Pierson 症候群	<i>LAMB2</i> (150325)
nail-patella 症候群	<i>LMX1B</i> (602575)
Herlitz 致死型表皮水泡症	<i>LAMB3</i> (150310)
Galloway-Mowat 症候群	<i>OSGEP</i> (610107)、 <i>LAGE3</i> (300060)
微小変化型ネフローゼ症候群	
ミトコンドリア異常	コエンザイム Q10 合成系、 <i>COQ2</i> (609825)、 <i>COQ6</i> (614647)、 <i>ADCK4</i> (615567)
その他	
二次性	
感染症	
梅毒	トキソプラズマ
マラリア	サイトメガロウイルス
風疹	B 型肝炎 HIV
全身性エリテマトーデス (SLE)	
抗中性エンドペプチダーゼ抗体の母体からの移行	

表 1 先天性・乳児ネフローゼ症候群を呈する主な原因疾患 (文献 1、文献 2
より一部改変)

先天性・乳児ネフローゼ症候群を呈する主な原因疾患を示す。本手引きでは、我が国における CNF 診断の概念を整理することを主目的としたため、遺伝子の列記を避けて表記した。

第2章 管理 (図)

ステートメント

1. 浮腫の管理

- ① 生命を脅かす二次的な合併症の原因となる低アルブミン血症や浮腫に対して、経静脈的なアルブミン製剤の補充を行う（補充例は以下の通り）。またアルブミン製剤の投与時には適宜フロセミド 0.5-1.0 mg/kg を併用する。
例 20%アルブミン製剤 1-2 g/kg/2時間 1日1-3回
20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/6-8時間 1日1回
20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/24時間持続補充
- ② アンジオテンシン変換酵素阻害薬（カプトプリル 1-5 mg/kg/day）で尿蛋白を減少させることに加え、Medical nephrectomy が可能である。薬物療法で管理に難渋する場合は腎臓を摘出する。
- ③ 本邦の症例では片腎摘出で浮腫の管理が可能なが多い。その後、上記②の薬物療法を追加しても管理に難渋する場合は、対側腎を摘出し腹膜透析を導入する。
- ④ 免疫抑制療法は根拠に乏しく、避けるべきである。

2. 栄養療法

高カロリー（100-130kcal/kg/day）を目標に栄養管理をする。

3. 補充療法

ビタミンD（アルファカルシドール 0.1-0.3 μ g/day など）、総合ビタミン製剤、マグネシウム（50 mg/day）、カルシウム（500-1,000 mg/day）、カリウムなどのミネラルを補充する。甲状腺ホルモンは生下時から TSH の値によらず補充を開始（開始量：5 μ g/kg/day 程度）し、その後は TSH 5 μ IU/mL 以下を目標に投与する。

4. 合併症の管理

- ① 血栓症予防のため生後4週頃から抗血小板薬（アスピリンやジピリダモール）と抗凝固薬（ワルファリンカリウム）を投与する。
- ② 予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は推奨しない。敗血症を疑った場

合は、早期に血液培養検体を採取し広域抗菌薬を投与するとともに、必要に応じてガンマグロブリンを投与する。

- ③ ワクチン接種は積極的に行うが、腎移植に備えた抗体獲得のための反復投与は高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

5. 透析療法

CNF では体格の小さい乳幼児期に透析導入になることが多く、血液透析では連日に近い頻度の透析が避けられない。在宅治療を目指すためには、腹膜透析が望ましい。

解説

CNF は、小児特発性ネフローゼ症候群とは異なり根本的な疾患治癒のための治療法が存在しない疾患である。治療の最終目標は、自己腎機能を廃絶させ、腎移植を行うことである。そのため、その治療は、ネフローゼ期、腎不全期、腎移植後の3段階に分けて考える(図)。ネフローゼ期では、高度蛋白尿に伴う浮腫ならびに喪失物質の補充が管理の中心となり、感染症や血栓症などの合併症の予防を行いながら、適切な栄養管理を行い、患児の成長発達を促す。腎不全期には多くの患児は腹膜透析(peritoneal dialysis: PD)をうけ、最終的な目標である腎移植が可能となる体格を目指していく(3-6)。

1. 浮腫の管理

アルブミン製剤の補充と利尿薬

CNF における高度蛋白尿(1,000-10,000 mg/dL)の場合は、生命を脅かす浮腫や栄養失調、感染症、成長障害など二次的な合併症が必発である。これらの管理のためには、経静脈的なアルブミン製剤の補充が必須となる。

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

CNF の児に対するアルブミン製剤は、欧米の成書では (7)、20%アルブミン 3-4g/kg/day を 1-3 回に分けて補充し徐々に夜間 1 回の長時間 (6-8 時間) に移行する方法が記載されている。夜間の安定したアルブミン補充には中心静脈カテーテル留置が不可欠であり、その留置の有無や患児の状態に応じて複数の方法が選択肢となり、以下に例を示す。

- ① 20%アルブミン製剤 1-2 g/kg/2 時間 1 日 1-3 回
- ② 20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/6-8 時間 1 日 1 回
- ③ 20%アルブミン製剤 2-4 g/kg/24 時間持続補充。

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

補充のために中心静脈カテーテル留置を行う場合には、内頸静脈を第一選択とする。腎移植のために大腿静脈を温存し、将来の内シャント作製のために鎖骨下静脈への留置も避けることが望ましい。中心静脈カテーテル留置に伴い血栓症 (肺塞栓症など) や菌血症を来した報告もあり (8)、メリット・デメリットのバランスを患児毎に考慮し留置の適応を判断する必要がある。

薬物療法

CNF の児において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やインドメタシン*で尿蛋白を減少させることができたと報告されている (5, 9-12)。更に、Medical nephrectomy の目的としても使用される。近年欧州小児腎臓病学会 (ESPN) の CNF 例の検討により、ACEI 開始前後で有意に血清アルブミン値が上昇しアルブミン製剤の補充量が減少したとの報告がある (13)。ACEI はレニンアンジオテンシン系を抑制することで輸出細動脈を選択的に拡張し糸球体濾過圧を下げることで尿蛋白を減少させ、ポドサイトの保護作用も有する (14)。蛋白尿を減らすための第一選択薬としては、論文報告が多い短時間作用型のカプトプリル 1-5 mg/kg/day を使用する。診断がつき、高度蛋白尿が持続することが判明したら開始を検討する。開始時には、血管内脱水の状態にないこと、低血圧がないことを確認し、カプトプリル 0.5-1.0 mg/kg/day 分 3 から開始する。腎機能を頻回に確認することが必要である。一方、低血圧によりなかなか極量まで使用できないことが多い。難治例の場合には、インドメタシン*の追加投与が考慮される。Fin-major や Fin-minor など主に重症型の変異がある CNF の児では

ACEI やインドメタシン*には反応が乏しい事が多いが、変異によっては蛋白尿を減少させることが可能である (15, 16)。

* インドメタシン：現在内服薬は販売されていない。

腎臓摘出

薬物療法による浮腫および合併症の管理には限界があり、多くの症例で腎臓摘出が必要となる。

片腎摘出により蛋白尿を減らし、アルブミン製剤の補充回数を減らすことが可能である (17, 18)。本邦では Fin-major、Fin-minor 変異例の報告は無く、フィンランドのような重症例が少ないため、片腎摘出で浮腫の管理が可能なが多い。その実情を反映し、本邦の全国アンケート調査では CNF の児 33 例中 25 例に中央値 13 か月齢 (3-96 か月齢) の時期に片腎摘出が行われており、一期的に両腎摘出を行った例はなかった (19)。なお、片腎摘出後すぐに透析導入になることは比較的少ない。片腎摘出後も浮腫の管理に難渋する場合は、腎摘出前には副作用のため積極的な使用が困難であった ACEI やインドメタシン*による薬物療法の追加が有効な場合がある (5)。それでも管理に難渋する場合は、対側腎を摘出し PD を導入する。

ここで移植を想定した自己腎摘出および移植までの経過は、主に①片腎摘→対側腎摘→PD→腎移植、②片腎摘→PD→腎移植 (移植時に必要に応じて対側腎摘) が挙げられる (1)。内科的治療に奏効しない場合は、低年齢でも腎摘を考慮することになり、欧米では片腎摘出は平均 2.6 か月、両腎摘出及び PD 施行まで平均 36.5 か月、移植まで平均 54 か月との報告がある (5)。本邦の結果では、片腎摘出月齢の中央値 13 か月、PD 開始月齢中央値 21 か月、腎移植月齢中央値 59 か月であった (19)。基本的に、移植時は静脈 (下大静脈もしくは総腸骨静脈) への吻合が容易な右側を移植床にすることが推奨され、移植時に右腎は摘出可能なため、移植に先行する片腎摘は左側が望ましい。以後、PD によって管理を行い、腎移植を行う。本邦において、移植腎は成人から提供されることが多いため、レシピエントが 15 kg 以下の場合は、移植床拡大のために移植時に移植床と同側腎臓の摘出が考慮される。

一方、フィンランドで見られる Fin-major や Fin-minor 変異のある高度蛋白尿 (10,000 mg/dL 程度) の児では、片腎摘出で劇的に蛋白尿を減少させることは難しいため、フィンランドではこのような児に対して従来早い時期 (7kg が目安) から一期的に両腎摘出および PD 導入を行い、その後 10kg を目安に腎移植を行ってきた (4)。近年 ESPN による CNF 例の検討により、薬物療法を基本とした保存的療法の、早い時期での両腎摘出および PD 導入に取って替わる可能性が示されており (13)、今後更なる検討が必要となる。なお、生後 6 か月未満の両腎摘出では、レニンが不足し、術直後に著明な低血圧を呈することがあるので注意が必要である (20)。

免疫抑制療法

CNF は希少な疾患であり、ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制薬を使用した大規模な研究はない。CNF も含めた遺伝性のネフローゼ症候群 (NS) の報告においても、ステロイドやシクロスポリンによって寛解に至った症例はほとんどない (21-24)。ヨーロッパとトルコの先天性ネフローゼ症候群 (CNS) 45 人の報告では、1 人のみがステロイド治療で寛解に至っているが、その遺伝学的背景は不明 (フィンランド型かどうかは明らかでない) である (25)。NPHS1, NPHS2, WT1, PLCE1 の一部の症例では免疫抑制療法で改善を認めたとの報告もあるが、そのメカニズムは不明である (26-29)。ステロイドやシクロスポリンがポドサイトに直接作用し、基底膜の安定化に寄与している可能性がある。しかしながら、CNF を含めた CNS の児は一般的にはポドサイトおよびその関連遺伝子に重篤な変異を有することが多く免疫抑制療法には反応しない。本邦の全国アンケート調査では、CNF の 29 例中 3 例にステロイドを使用し全例が無効、また、28 例中 3 例に免疫抑制薬を使用し 1 例が部分寛解していたのみであった (19)。以上より免疫抑制療法は根拠に乏しく避けるべきであると考えられる。

2. 栄養療法

CNF の児は、消化管の浮腫や腹水で食欲が低下し、吸収も不良である。2 歳までの乳幼児期には、栄養状態が精神運動発達を含めた成長を決定する主要因子であるため (30)、必要なエネルギー摂取が経口で不十分な場合は必ず経鼻胃管や胃瘻などを用いた経管栄養を行う。経管栄養が困難な場合は中心静脈栄養を

考慮する。患者数の多いフィンランドからの栄養管理の指針は、高カロリー（100-130 kcal/kg/day）、高蛋白（3-4 g/kg/day）とされている(4, 6, 7)が、これは夜間の中心静脈栄養を併用して達成しうる目標値である。積極的な中心静脈栄養併用を行わないわが国の管理では、成長および発達のために高カロリー（100-130 kcal/kg/day）を達成することを目標とする。母乳や人工乳がまず使用されるがそれらの容量あたりのエネルギーは決して多くないため、エネルギーを稼ぐためにブドウ糖（粉飴）やMCTオイル（脂肪乳剤、10-15 mL/day）などの併用も有効である。

3. 補充療法

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

トランスフェリン、トランスコバラミン、エリスロポエチンが尿中に喪失するため貧血になりやすい(31)。貧血に対するエリスロポエチンの投与は、尿中喪失があるため通常の慢性腎臓病患者への投与量よりも大量に必要になることが多い。また、銅やセルロプラスミンの尿中への喪失による好中球減少と貧血も報告されており(32, 33)、その際は評価した上で補充を考慮する必要がある。

一般的にCNFも含めたネフローゼ症候群(NS)の児では、サイロキシン結合グロブリン(TBG)の漏出により、しばしば血清の甲状腺ホルモンが低値となる(34-36)。また血清甲状腺ホルモン低値を反映して甲状腺刺激ホルモン(TSH)が上昇し、甲状腺ホルモンの補充でTSHが正常化すると報告されている(37)。通常は血清甲状腺ホルモンが低値となる前にTSHが上昇するが、CNFの新生児期では血清甲状腺ホルモン値が低値であっても、TSHが生後1か月までは正常であることがあり、TSHの値によらず生下時から甲状腺ホルモンを補充する(5, 7)。開始時は、チラーヂンとして5 μ g/kg/day程度から開始し、生後1か月以後はTSH 5 μ IU/mL以下の維持を目標にその投与量を調整する。

大変まれではあるがCNFで副腎不全を呈することがあり、その場合はステロイドの補充が必要となる。副腎不全の機序として、CNFの患者で副腎の石灰化を認めることがあるため、副腎血栓の可能性があると報告されている(38)。

4. 合併症の管理

死因となる血栓症の予防や感染症の対策が必須である。血栓症は永続的な神経合併症の原因にもなる(4, 5)

プラスミノゲンやアンチトロンビンⅢ(ATⅢ)の尿中への喪失の代償としてタンパク合成が活性化され、マクログロブリン、フィブリノゲン、トロンボプラスチン、凝固因子Ⅱ, V, VII, X, XⅢが上昇する(39)。そのため血栓症や重篤な凝固合併症がCNFを含めたNSの児で報告されている(40, 41)。本邦の全国アンケート調査では、CNF 32例中5例で血栓症を呈していた(19)。血栓症予防に対して生後4週頃から抗血小板薬(アスピリン 3-5 mg/kg やジピリダモール)と抗凝固薬(ワルファリンカリウム (PT-INR で2程度が目標))を投与する。血管内処置を含めた外科的処置の際は抗血小板薬や抗凝固薬を5-7日前から中止し、ATⅢを正常化させるため一時的にATⅢ 50単位/kgを補充する。

ガンマグロブリンや補体B因子とD因子の尿中への喪失により(42)、NSの児は特に肺炎球菌などの莢膜を有する細菌の感染症に罹患しやすい。本邦の全国アンケート調査では、CNF 32例中19例で観察期間中に感染症の既往があった(19)。CNF 21例のネフローゼ期(中央値1.1年)の感染症の種類や頻度を後方視的に分析した報告がある(43)。敗血症が2.5回/年、敗血症疑いが2.5回/年あったが、中心静脈カテーテルの有無は発症率に影響を与えなかった。また、予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は発症率を減らさなかった。以上より、予防的な抗菌薬やガンマグロブリンの投与は耐性菌の出現や輸血製剤の投与というデメリットを考慮し、推奨しない。しかし、敗血症を疑った場合は、早期に血液培養検体を採取し広域抗菌薬を投与するとともに、必要に応じてガンマグロブリンを投与する。皮下注用ガンマグロブリン製剤については、他疾患における報告が数件あり(44-46)、今後の症例の蓄積が望まれる。なお、尿中への喪失により、CRP値は低めとなるため注意する。また、腎摘により敗血症の発症率を減らすことが可能である。

腎移植後は生ワクチンの接種が困難となるため、定期予防接種はすべて行い、任意予防接種やニューモバックス®の接種も積極的に検討する。ネフローゼ期はIgGが尿中に喪失するため、腎移植に備えた抗体獲得のための反復接種は、高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

5. 透析療法

本邦の全国アンケート調査では、CNF 33 例中 26 例に PD が行われており、PD 開始年齢の中央値は 21 か月（4-90 か月）であった（19）。PD 管理の間に、全身状態の改善、筋肉量の増加、成長のキャッチアップが報告されている（47-49）。また本邦において、血液透析（hemodialysis: HD）は 33 例中 1 例で行われていた（19）。CNF は体格の小さい乳幼児期に透析導入になることが多く、HD では連日に近い頻度となってしまふ。在宅治療を目指すために、本邦では PD を選択することが多い。

透析用カテーテルを用いて HD を施行する際は、内頸静脈を第一選択とする。腎移植のために大腿静脈を温存し、将来の内シャント作製のために鎖骨下静脈への留置を避けることが望ましい。

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

6. 腎移植

体格の目安として、身長 75-80cm、体重約 8-10kg になった時点で腎移植を考慮する（50）。本邦の全国アンケート調査では、CNF 33 例中 17 例で腎移植が行われており、中央値は 59 か月（34-96 か月）であった（19）。CNF 児への腎移植では、感染症による死亡と血栓症による移植腎喪失が問題となるため、高度蛋白尿に伴う低蛋白・低ガンマグロブリン血症状態や過凝固状態から脱した状態で腎移植を行うことが望ましい（51, 52）。本邦における単施設の検討では、血清アルブミン > 2.5g/dL となってから移植を行ったことにより、移植後血栓症の発生はなかったと報告されている（53）。低蛋白血症の是正を計画的に行う必要があるため、移植時期が調整できない献腎移植の選択は難しい。

腎移植後は基本的に生ワクチン接種が困難となるため、定期予防接種はすべて行い、任意予防接種やニューモバックス®の接種も積極的に検討する。ネフローゼ期は IgG が尿中に喪失するため、腎移植に備えた抗体獲得のための反復接種は、高度な蛋白尿や浮腫が軽減してからが望ましい。

移植後のネフローゼ発症は、CNFにおける移植腎廃絶の原因の一つである。Fin-major、Fin-minorの遺伝子を有する患児では、ネフローゼ発症のリスクが高く、5年生着率は72%であったと報告されている(54)。ネフローゼを発症した患児に対する治療としては、ステロイド、シクロフォスファミド、リツキシマブ、血漿交換の有用性が報告されている(54-60)。これら治療報告については主にフィンランドからであり、ネフローゼの発症には抗ネフリン抗体の関与が示されている。一方、本邦の症例における抗ネフリン抗体の関与は不明であるためリツキシマブ、血漿交換の有用性が得られない可能性があり注意を要する。

参考文献

1. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2009;24(11):2121-8.
2. Lipska-Zietkiewicz BS, Ozaltin F, Holtta T, Bockenhauer D, Berody S, Levtchenko E, Vivarelli M, Webb H, Haffner D, Schaefer F, Boyer O. Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(10):1368-78.
3. Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *Journal of nephrology*. 2001;14(2):104-9.
4. Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K, Ala Houhala M, Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatric nephrology*. 1995;9(1):87-93.
5. Kovacevic L, Reid CJ, Rigden SP. Management of congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2003;18(5):426-30.
6. Savage JM, Jefferson JA, Maxwell AP, Hughes AE, Shanks JH, Gill D. Improved prognosis for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Irish families. *Arch Dis Child*. 1999;80(5):466-9.
7. Ellis D, Avner WEH, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein. Congenital Nephrotic Syndrome. In: *Pediatric Nephrology*, p753-776, Springer; 2016.
8. Makonkawkeyoon K, Silvilairat S, Chartapisak W. Successful treatment of neonatal pulmonary thrombosis in congenital nephrotic syndrome. *Cardiology in the young*. 2013;23(2):271-3.
9. Guez S, Giani M, Melzi ML, Antignac C, Assael BM. Adequate clinical control of congenital nephrotic syndrome by enalapril. *Pediatric nephrology*. 1998;12(2):130-2.
10. Heaton PA, Smales O, Wong W. Congenital nephrotic syndrome responsive to captopril and indometacin. *Arch Dis Child*. 1999;81(2):174-5.
11. Pomeranz A, Wolach B, Bernheim J, Korzets Z, Bernheim J. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indomethacin. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(1):140-2.
12. Sreedharan R, Bockenhauer D. Congenital nephrotic syndrome responsive to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Pediatric nephrology*. 2005;20(9):1340-2.
13. Dufek S, Holtta T, Trautmann A, Ylinen E, Alpay H, Ariceta G, Aufricht C, Bacchetta J, Bakkaloglu SA, Bayazit A, Cicek RY, Dursun I, Duzova A, Ekim M, Iancu D, Jankauskiene A, Klaus G, Paglialonga F, Pasini A, Printza N, Said Conti V, do Sameiro Faria M, Schmitt CP, Stefanidis CJ, Verrina E, Vidal E, Vondrak K, Webb H, Zampetoglou A,

- Bockenbauer D, Edefonti A, Shroff R. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(8):1369-77.
14. Copelovitch L, Guttenberg M, Pollak MR, Kaplan BS. Renin-angiotensin axis blockade reduces proteinuria in presymptomatic patients with familial FSGS. *Pediatric nephrology*. 2007;22(10):1779-84.
 15. Lemley KV. Neonatal nephrotic presentation of a child with heterozygous NPHS1 mutation. *Pediatric nephrology*. 2006;21(6):864-6.
 16. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, Mannikko M, Visapaa I, Holmberg C, Rapola J, Tryggvason K, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney international*. 2000;58(3):972-80.
 17. Coulthard MG. Management of Finnish congenital nephrotic syndrome by unilateral nephrectomy. *Pediatric nephrology*. 1989;3(4):451-3.
 18. Mattoo TK, al-Sowailem AM, al-Harbi MS, Mahmood MA, Katawee Y, Hassab MH. Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatric nephrology*. 1992;6(1):16-8.
 19. 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 nephrology*. 2020;21(1):363.
 20. van Lieburg AF, Monnens LA. Persistent arterial hypotension after bilateral nephrectomy in a 4-month-old infant. *Pediatric nephrology*. 2001;16(7):604-5.
 21. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(11):2075-84.
 22. Giglio S, Provenzano A, Mazzinghi B, Becherucci F, Giunti L, Sansavini G, Ravaglia F, Roperto RM, Farsetti S, Benetti E, Rotondi M, Murer L, Lazzeri E, Lasagni L, Materassi M, Romagnani P. Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(1):230-6.
 23. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, Zalewski I, Imm A, Ruf EM, Mucha B, Bagga A, Neuhaus T, Fuchshuber A, Bakkaloglu A, Hildebrandt F, Arbeitsgemeinschaft Fur Padiatrische Nephrologie Study G. Patients with

mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN. 2004;15(3):722-32.

24. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S, German Pediatric Nephrology A. Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN. 2016;11(2):245-53.

25. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F, Arbeitsgemeinschaft fur Paediatrische Nephrologie Study G. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics*. 2007;119(4):e907-19.

26. Gellermann J, Stefanidis CJ, Mitsioni A, Querfeld U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatric nephrology*. 2010;25(7):1285-9.

27. Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, Hinkes B, Gbadegesin R, Liu J, Hoskins BE, Ozaltin F, Hildebrandt F, Members of the APNSG. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(11):3527-33.

28. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, Garg P, Verma R, Chaib H, Hoskins BE, Ashraf S, Becker C, Hennies HC, Goyal M, Wharram BL, Schachter AD, Mudumana S, Drummond I, Kerjaschki D, Waldherr R, Dietrich A, Ozaltin F, Bakkaloglu A, Cleper R, Basel-Vanagaite L, Pohl M, Griebel M, Tsygin AN, Soyulu A, Muller D, Sorli CS, Bunney TD, Katan M, Liu J, Attanasio M, O'Toole J F, Hasselbacher K, Mucha B, Otto EA, Airik R, Kispert A, Kelley GG, Smrcka AV, Gudermann T, Holzman LB, Nurnberg P, Hildebrandt F. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature genetics*. 2006;38(12):1397-405.

29. Malina M, Cinek O, Janda J, Seeman T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatric nephrology*. 2009;24(10):2051-3.

30. Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;356:26-37.

31. Toubiana J, Schlageter MH, Aoun B, Dunand O, Vitkevicius R, Bensman A, Ulinski T. Therapy-resistant anaemia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish

type--implication of EPO, transferrin and transcobalamin losses. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(4):1338-40.

32. Ulinski T, Aoun B, Toubiana J, Vitkevic R, Bensman A, Donadieu J. Neutropenia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of urinary ceruloplasmin loss. *Blood*. 2009;113(19):4820-1.

33. Niel O, Thouret MC, Berard E. Anemia in congenital nephrotic syndrome: role of urinary copper and ceruloplasmin loss. *Blood*. 2011;117(22):6054-5.

34. Chadha V, Alon US. Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 1999;13(3):209-11.

35. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M. Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(6):2171-5.

36. Gavin LA, McMahon FA, Castle JN, Cavalieri RR. Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;46(1):125-30.

37. McLean RH, Kennedy TL, Rosoulpour M, Ratzan SK, Siegel NJ, Kauschansky A, Genel M. Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1982;101(1):72-5.

38. Pezzuti IL, Silva IN, Albuquerque CT, Duarte MG, Silva JM. Adrenal insufficiency in association with congenital nephrotic syndrome: a case report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(5-6):565-7.

39. Panicucci F, Sagripanti A, Vispi M, Pinori E, Lecchini L, Barsotti G, Giovannetti S. Comprehensive study of haemostasis in nephrotic syndrome. *Nephron*. 1983;33(1):9-13.

40. Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *The American journal of medicine*. 1980;69(6):819-27.

41. Horsch S, Schaper J, Roll C. Lesions in congenital nephrotic syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(2):221.

42. Mathias R, Stecklein H, Guay-Woodford L, Harmon WE, Harris HW, Jr. Gamma globulin deficiency in newborns with congenital nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine*. 1989;320(6):398-9.

43. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatric nephrology*. 1997;11(2):148-52.

44. 黒川 麻里、前原 健二、西山 慶、竹本 竜一、落合 政行、大賀 正一. 低ガンマグロブリン血症を呈した乳児腹膜透析症例に対する皮下注用ガンマグロブリン製剤の臨床的有

用性. 日本小児腎不全学会雑誌. 2018;38:114-7.

45. 富樫 篤生, 要藤 裕孝, 水上 都, 津川 毅, 竹内 孝子, 鎌崎 穂高, 永井 和重, 提 裕幸. 皮下注用免疫グロブリン製剤への変更後に安定した血清 IgG トラフ値を維持できている無ガンマグロブリン血症の 1 例. 臨床小児医学. 2016;64(1-6):25-8.
46. 足洗 美穂, 金兼 弘和, 今井 耕輔, 木村 菜美子, 陳 菜穂, 岡野 翼, 小野 真太郎, 田中 真理[久保田], 宮本 智史, 小林 千佳, 満生 紀子, 青木 由貴, 田中 絵里子, 高木 正稔, 森尾 友宏. 低または無ガンマグロブリン血症 50 例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入. 日本小児科学会雑誌. 2016;120(12):1772-81.
47. Holttä T, Happonen JM, Ronnholm K, Fyhrquist F, Holmberg C. Hypertension, cardiac state, and the role of volume overload during peritoneal dialysis. *Pediatric nephrology*. 2001;16(4):324-31.
48. Holttä T, Ronnholm K, Jalanko H, Holmberg C. Clinical outcome of pediatric patients on peritoneal dialysis under adequacy control. *Pediatric nephrology*. 2000;14(10-11):889-97.
49. Laakkonen H, Holttä T, Lonnqvist T, Holmberg C, Ronnholm K. Peritoneal dialysis in children under two years of age. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(5):1747-53.
50. Holmberg C, Jalanko H, Koskimies O, Leijala M, Salmela K, Eklund B, Ahonen J. Renal transplantation in small children with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Transplantation proceedings*. 1991;23(1 Pt 2):1378-9.
51. Kim MS, Stablein D, Harmon WE. Renal transplantation in children with congenital nephrotic syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric transplantation*. 1998;2(4):305-8.
52. Salvatierra O, Jr., Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Seminars in pediatric surgery*. 2006;15(3):208-17.
53. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Satou H, Honda M, Nakanishi K, Shishido S. Long-term outcome of congenital nephrotic syndrome after kidney transplantation in Japan. *Clinical and experimental nephrology*. 2018;22(3):719-26.
54. Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P, Qvist E, Laine J, Holmberg C, Tryggvason K, Jalanko H. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin. *Transplantation*. 2002;73(3):394-403.
55. Lane PH, Schnaper HW, Vernier RL, Bunchman TE. Steroid-dependent nephrotic syndrome following renal transplantation for congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 1991;5(3):300-3.

56. Flynn JT, Schulman SL, deChadarevian JP, Dunn SP, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Treatment of steroid-resistant post-transplant nephrotic syndrome with cyclophosphamide in a child with congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology*. 1992;6(6):553-5.
57. Laine J, Jalanko H, Holthofer H, Krogerus L, Rapola J, von Willebrand E, Lautenschlager I, Salmela K, Holmberg C. Post-transplantation nephrosis in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney international*. 1993;44(4):867-74.
58. Kuusniemi AM, Qvist E, Sun Y, Patrakka J, Ronnholm K, Karikoski R, Jalanko H. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Transplantation*. 2007;83(10):1316-23.
59. Chaudhuri A, Kambham N, Sutherland S, Grimm P, Alexander S, Concepcion W, Sarwal M, Wong C. Rituximab treatment for recurrence of nephrotic syndrome in a pediatric patient after renal transplantation for congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *Pediatric transplantation*. 2012;16(5):E183-7.
60. Holmberg C, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatric nephrology*. 2014;29(12):2309-17.


図 診断・管理のフローチャート

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の診断・管理のフローチャートを示す。



Review Article: 122nd Japan Pediatric Society Scientific Research Award Winner

Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy

Kandai Nozu,¹  Tomohiko Yamamura,¹ Tomoko Horinouchi,¹ China Nagano,¹ Nana Sakakibara,¹ Kenji Ishikura,² Riku Hamada,³ Naoya Morisada¹ and Kazumoto Iijima¹¹Departments of Pediatrics Kobe, ²Kitasato University School of Medicine, Sagamihara and ³Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Fuchu, Japan

Abstract Bartter syndrome (BS) and Gitelman syndrome (GS) are syndromes associated with congenital tubular dysfunction, characterized by hypokalemia and metabolic alkalosis. Clinically, BS is classified into two types: the severe antenatal/neonatal type, which develops during the fetal period with polyhydramnios and preterm delivery; and the relatively mild classic type, which is usually found during infancy with failure to thrive. GS can be clinically differentiated from BS by its age at onset, usually after school age, or laboratory findings of hypomagnesemia and hypocalciuria. Recent advances in molecular biology have shown that these diseases can be genetically classified into type 1 to 5 BS and GS. As a result, it has become clear that the clinical classification of antenatal/neonatal BS, classic BS, and GS does not always correspond to the clinical symptoms associated with the genotypes in a one-to-one manner; and there is clinically no clear differential border between type 3 BS and GS. This has caused confusion among clinicians in the diagnosis of these diseases. It has been proposed that the disease name “inherited salt-losing tubulopathy” can be used for cases of tubulopathies accompanied by hypokalemia and metabolic alkalosis. It is reasonable to use this term prior to genetic typing into type 1–5 BS or GS, to avoid confusion in a clinical setting. In this article, we review causative genes and phenotypic correlations, diagnosis, and treatment strategies for salt-losing tubulopathy as well as the clinical characteristics of pseudo-BS/GS, which can also be called a “salt-losing disorder”.

Key words Bartter syndrome, CASR, congenital chloride diarrhea, Gitelman syndrome, *HNFB*, pseudo-Bartter syndrome, pseudo-Gitelman syndrome.

From 1996 to 1997, Simon *et al* identified the causative genes of type 1 to 3 Bartter syndrome (BS) and Gitelman syndrome (GS) as *SLC12A*, coding the Na-K-2Cl co-transporter, NKCC2 (OMIM 601678); *KCNJ1* coding the renal outer medullary potassium channel, (ROMK; OMIM 241200); *CLCNKB* coding the chloride channel Kb, CIC-Kb (OMIM 607364); and *SLC12A3* coding the sodium-chloride transporter, NCCT (OMIM 263800), respectively.^{1–4} In 2001, Birkenhager *et al* cloned the new gene *BSND* as a causative gene of antenatal/neonatal BS with sensorineural deafness; the gene product was named barttin.⁵ Estevez *et al* identified that barttin acts as an essential beta-subunit for the chloride channel Ka (CIC-Ka) and CIC-Kb at both basolateral membranes of renal tubules and of potassium-secreting epithelia of the inner ear. This antenatal/neonatal BS with sensorineural deafness was classified as type 4 BS (later, type 4A, 602522).⁶ Subsequently, Schlingmann *et al* and Nozu *et al* reported cases having the

same severe phenotypes as type 4 BS but being negative for pathogenic variants in *BSND*.^{7,8} Surprisingly, both cases had digenic mutations in *CLCNKA* encoding CIC-Ka and *CLCNKB*. These cases indirectly demonstrated that barttin acts as a common beta-subunit of CIC-Ka and CIC-Kb. This condition was classified into type 4B BS (OMIM 613090). Recently, type 5 BS (OMIM 300971) was identified as a transient clinical condition occurring from fetal to neonatal life with an X-linked mode of inheritance, although other genotypes show autosomal recessive modes. Labhmani *et al* identified the causative gene of this condition as *MAGED2* encoding the melanoma-associated antigen D2 (*MAGE-D2*) (Figs. 1 and 2).⁹

Bartter syndrome has been conventionally classified into two types: (i) the antenatal/neonatal type, which is characterized by polyhydramnios and preterm delivery with low birthweight, and (ii) the classic type, which shows mild symptoms and is diagnosed after infancy. In addition, BS has been observed to show normal serum magnesium levels and normo- to hypercalciuria. GS can be differentiated from BS by its age at onset being usually after school age, accompanied by hypomagnesemia, hypocalciuria, and mild symptoms with a benign clinical course.

Correspondence: Kandai Nozu, MD PhD, Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Kobe, Hyogo 650-0017, Japan. Email: nozu@med.kobe-u.ac.jp

Received 27 June 2019; revised 11 August 2019; accepted 21 October 2019.

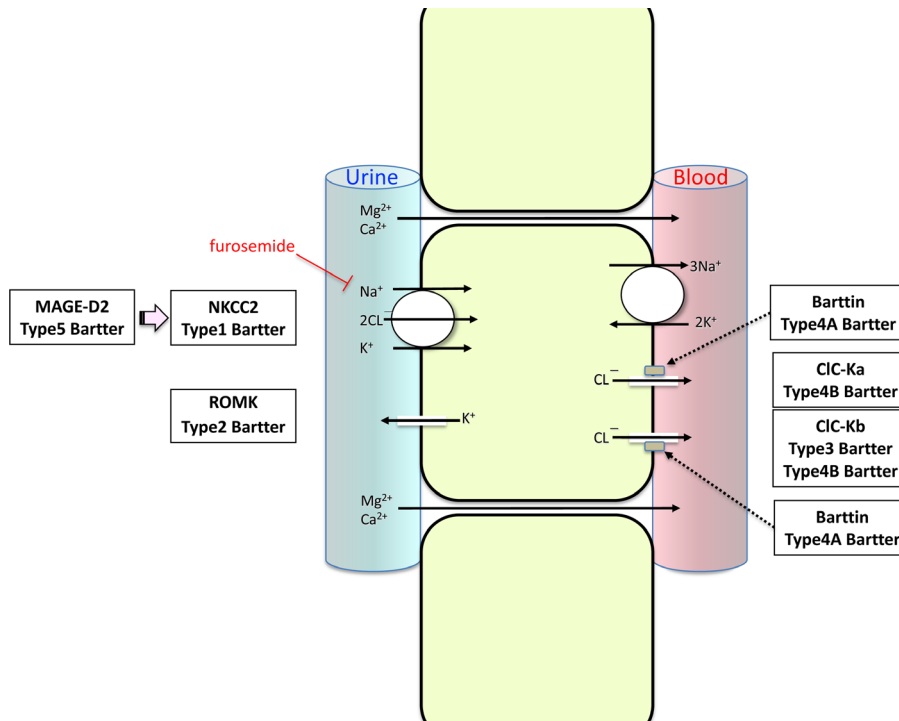


Fig. 1 Channels and transporters in Henle's loop. One of these channels or transporters, primary or secondary dysfunction, will lead to types 1 to 5 Bartter syndrome.

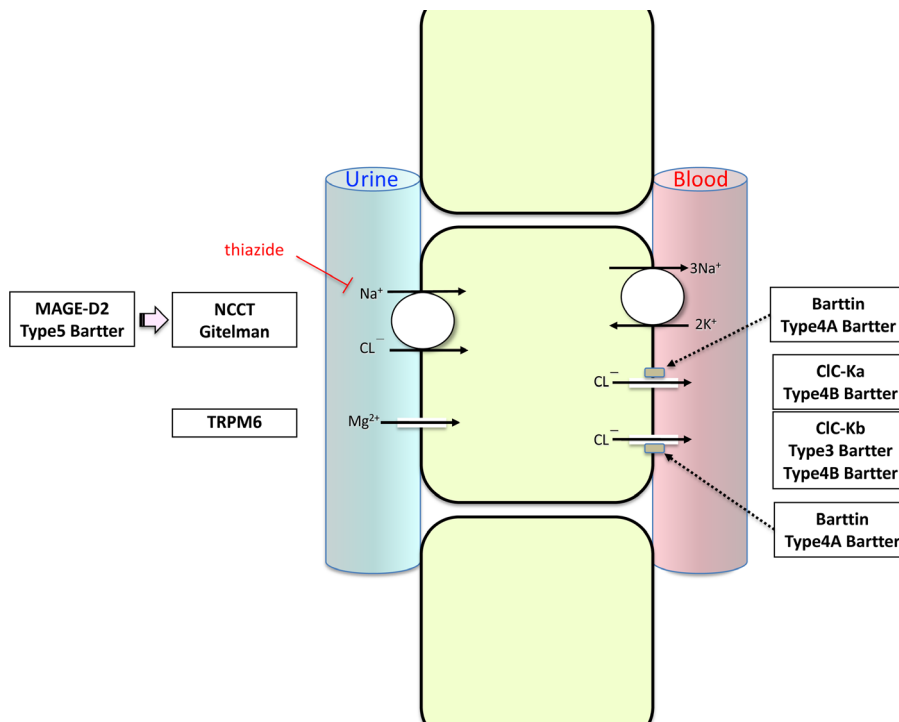


Fig. 2 Channels and transporters in distal tubule. The transporter, NCCT, dysfunction will lead to Gitelman syndrome.

Recent advances in molecular biology have shown that these diseases can be classified into types 1–5 BS and GS, as described above. As a result, it has become clear that the correlation between the classification of antenatal/neonatal BS,

classic BS, and GS according to the conventional clinical classification and the clinical symptoms associated with the genetic typing is not in a one-to-one manner. For example, type 3 BS can show all the phenotypes of antenatal/neonatal

and classic BS and GS, and even the cases of type 1 BS can show a mild clinical course of classic BS (as discussed below). In addition, the incidence of pseudo-BS/GS associated with secondary factors or other congenital tubular abnormalities is unexpectedly high and the clinical diagnosis of these cases is very difficult.¹⁰ These gaps between clinical diagnosis and genetic background have led to substantial confusion among clinicians. In recent years, it was proposed that BS and GS should be combined into a single disease category called “inherited salt-losing tubulopathy”.^{11,12} In this article, we discuss the clinical features, including the specific genes and phenotypic correlations, the treatment for salt-losing tubulopathy as well as the clinical characteristics or molecular mechanisms of pseudo-BS/GS, which disease status can also be called “salt-losing disorder” in contrast to “salt-losing tubulopathy”.

Pathophysiology of BS/GS

In loop disorders, the most serious impact is the breakdown of the active reabsorption of solutes in thick ascending limb of loop of Henle (TAL) that leads to severe salt, mineral, and water wasting in the ante- and perinatal period. Following this primary defect, several secondary pathophysiological features can be observed, such as stimulated prostaglandin E2 (PGE2) activity (indicated by hyperprostaglandinuria), nephrogenic diabetes insipidus, and hypercalciuria associated with nephrocalcinosis. Specific to loop disorders, polyuria is further aggravated by dysfunction of the tubuloglomerular feedback (TGF) leading to glomerular hyperfiltration through PGE2-mediated vasodilation of the afferent arterioles.¹³

In GS-like disorders, the primary defect is localized in the distal convoluted tubule (DCT). As a consequence of the DCT defect, sodium and chloride, as well as calcium reabsorption, is enhanced in the proximal tubule leading to much less salt and water wasting as well as to hypocalciuria. Another secondary event of impaired salt reabsorption in DCT is the magnesium reabsorption impairment. Thus, hypocalciuria associated with magnesium wasting is the typical signature of DCT disorders.

Taken together, urine osmolality, urinary calcium excretion, and magnesium plasma levels are the most informative and easily accessible clinical parameters to differentiate loop and DCT disorders. When these laboratory data are complemented by an accurate and comprehensive case history, an almost definitive diagnosis can be made.

Subtypes of BS/GS

The clinical characteristics of BS and GS are summarized in Table 1. Protein localizations are shown in Figures 1 and 2.

Type 1 BS

Type 1 BS is caused by pathogenic variants in the *SLC12A1* gene that encodes NKCC2, a furosemide-sensitive co-transporter. Type 1 BS is typically the antenatal/neonatal type, and

in most cases, polyhydramnios is detected before birth and there is a premature delivery with low birthweight. Patients are prone to growth failure and present symptoms such as polydipsia and polyuria, fever, vomiting, and dehydration. In particular, when these patients contract viral infections, they easily develop dehydration and need parenteral infusion. Hypercalciuria and renal calcification have been noted and some cases progress to end-stage renal disease (ESRD). However, some reports of atypical cases have described milder phenotypes resembling classic BS. Pressler *et al* reported a late-onset cases of Type 1 BS in two siblings with term delivery without polyhydramnios or failure to thrive. They showed only hypokalemia and hypercalciuria with nephrocalcinosis.¹⁴ In addition, Yamazaki *et al* reported two siblings who had only mild polyhydramnios but with term pregnancy. They had hypokalemia and hypercalciuria with nephrocalcinosis, being diagnosed with BS at the ages of 20 and 18 years.¹⁵ These cases proved that even patients with type 1 BS can show a milder clinical course and be classified into classic BS. Genotype–phenotype correlation in type 1 BS had not been clarified until now; however, all these cases possessed missense variants at least on one allele and the missense variants may have led them milder phenotypes.

Type 2 BS

Type 2 BS is caused by pathogenic variants in the *KCNJ1* gene that encodes ROMK. Most of the clinical features resemble type 1 BS. Typically, polyhydramnios, preterm birth, and low birthweight are recognized in such cases, and as in type 1 BS, this condition is classified into the antenatal/neonatal type. However, hyperkalemia accompanied by metabolic acidosis is observed for a certain period after birth in type 2 BS. Among these cases, some are diagnosed with pseudohypoaldosteronism type 1.^{16–18} It has been reported that the hyperkalemia peaks around the third postnatal day and then the potassium level normalizes around the seventh postnatal day.¹⁶ In another study, Peters *et al* reported that 9 of 14 patients had hyperkalemia and that those with a younger gestational age tended to have a higher maximal serum potassium level. Moreover, they found that the patients showed no transitory hyperkalemia after 32 weeks’ gestation and also detected a significant negative correlation between gestational age and maximal serum potassium.¹⁸ In addition to the loss of ROMK channel function, decreased Na-K-ATPase activity and weak expression of the big potassium (BK) channel in neonates may lead to the severe transient hyperkalemia seen in type 2 BS. In neonates, especially premature infants, extreme reductions in these transporter/channel levels are exhibited.^{17,19} Serum potassium levels begin to decrease in the first few months of life, but the decrease in potassium levels is relatively mild compared with that in type 1 BS.²⁰ Hypercalciuria and renal calcification were identified in all cases. Some cases progress to ESRD.

It has been asserted that the reduction of ROMK channel activity in the TAL may in turn lead to the inactivation of

Table 1 Classification and clinical characteristics of salt-losing tubulopathies

	Type 1 BS	Type 2 BS	Type 3 BS	Type 4A BS	Type 4B BS	Type 5 BS	GS
OMIM	601678	241200	607364	602522	613090	300971	263800
Gene	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>BSND</i>	<i>CLCNKA</i> and <i>CLCNKB</i>	<i>MAGED2</i>	<i>SLC12A3</i>
Gene product	NKCC2	ROMK	CIC-Kb	Barttin	CIC-Ka and CIC-Kb	MAGE family member D2	NCCT
Role	Na-K-2Cl co-transporter	Potassium channel	Chloride channel	Beta-subunit of both CIC-Ka and CIC-Kb	Cl channel	NKCC2/NCCT regulation	Na-Cl co-transporter
Inheritance	AR	AR	AR	AR	AR	X-linked	AR
Polyhydramnios	Yes	Yes	Rare	Yes	Yes	Yes (severe)	No
Preterm delivery	Yes	Yes	Rare	Yes	Yes	Yes	No
Failure to thrive	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Polyuria	2–3+	2–3+	1–2+	3+	3+	Transient	± -2 +
Nephrocalcinosis/ Kidney stone	Yes	Yes	Rare	Rare	Rare	No	No
ESRD	Yes	Yes	Rare	Yes	Yes	No	Rare
Hypomagnesemia	No	No	Yes/No	Yes/No	Yes/No	?	Yes/No
Urine calcium excretion	High	High	High/Low	High/Low	High/Low	High (transient)	Low/Normal
Onset age	Fetal	Fetal	Neonate/ Infant	Fetal	Fetal	Fetal	School age
Response to furosemide	No	Yes	Yes	No	?	?	Yes
Response to thiazide	Yes	Yes	Yes	No	?	?	No
Others		Transient hyperkalemia with metabolic acidosis		Hearing loss	Hearing loss	Transient until 30–33 weeks	

AR, autosomal recessive; BS, Bartter syndrome; ESRD, end-stage renal disease; GS, Gitelman syndrome.

NKCC2 and, as a result, produce hypokalemia. However, we have conducted a furosemide loading test for patients with type 2 BS and found that they responded to furosemide, indicating that ROMK defects did not cause secondary NKCC2 complete dysfunction.²¹ In fact, Bailey *et al* showed 30% of sodium reabsorption function in NKCC2 remained in ROMK deficient mice. In addition, they proved that the renal potassium loss in type 2 BS patients is mainly due to excessive K secretion by BK channels in the late distal tubule and, thus, concluded that renal potassium wasting in type 2 BS is due to both reduced reabsorption in the TAL and potassium secretion by BK channels.¹⁹ This mechanism is consistent with the furosemide loading test results for type 2 BS patients. Gollasch *et al*, Huang *et al*, and Sharma *et al* have reported cases with milder phenotypes resembling classic BS as similar cases are shown in type 1 BS.^{22–24} Genotype–phenotype correlation in type 2 BS has not been clarified; however, all these cases possessed missense variants and these missense variants may have led to milder phenotypes, as is the situation with type 1 BS.

Type 3 BS

Type 3 BS is caused by pathogenic variants in *CLCNKB* that encodes CIC-Kb. Type 3 BS is generally classified as classic BS and usually diagnosed during the infantile period due to a failure to thrive. However, it also includes antenatal/neonatal BS or GS.^{10,25} Renal calcification is rarely observed in such cases. Although type 3 BS has been considered to have a good renal prognosis, it has been reported that patients frequently

progress to chronic kidney disease (CKD) or sometimes, ESRD without renal calcification.^{10,25} In such cases, the level of urinary calcium excretion varies from low to slightly above normal.¹⁰ It was also reported that 10% to 20% of the patients with type 3 BS show both hypomagnesemia and hypocalciuria.¹⁰ In such cases, differential diagnosis from GS may be very difficult.^{10,25} We conducted furosemide and thiazide loading tests for patients with type 3 BS and found that they responded to furosemide but not to thiazide. This means that secondary NCCT dysfunction is the main molecular mechanism for the onset of type 3 BS,²¹ indicating that type 3 BS is mainly a distal tubulopathy. It should be noted that all type 3 BS cases in that report showed normal to decreased urinary calcium excretion. It is still unknown how type 3 BS cases with hypercalciuria respond to furosemide and thiazide.

Type 4A/4B BS

Type 4A/4B BS is characterized as the antenatal/neonatal type with sensorineural hearing loss. It is typically the most severe form of BS. There is a long history of some antenatal/neonatal BS cases being associated with sensorineural deafness with polyhydramnios, low birthweight, marked polyuria, impaired growth, impaired motor development, poor response to NSAIDs, renal dysfunction from infancy, and severe clinical progression to ESRD.²⁶ The gene and protein responsible for such cases, *BSND* and barttin, were eventually cloned.^{5,6} Barttin was also shown to be expressed in the kidney and inner ear, and was found to function as a common beta-subunit of

CIC-Ka and CIC-Kb.⁶ Cases with *BSND* gene defects have recently been classified into type 4A BS. One case with type 4A BS underwent a diuretic loading test and showed no response to either furosemide or thiazide, which suggested that global tubular dysfunction may be associated with type 4A BS.^{26,27} Subsequent digenic mutations in both *CLCNKA* and *CLCNKB* have been reported to mimic the clinical picture of type 4A BS, and these cases are classified as type 4B, confirming the role of barttin in such cases.^{7,8} Although type 4 BS shows the severest clinical course, one missense variant in *BSND* (NM_057176, p.Gly47Arg) on at least one allele tends to be associated with a milder phenotype and can be classified into classic BS.^{28–30}

Type 5 BS

Type 5 BS has a transient clinical picture from fetal to neonatal life, with an X-linked mode of inheritance, although other types of BS show autosomal recessive modes.

This condition was recently reported for the first time by Laghmani *et al* as antenatal/neonatal BS presenting with only transient symptoms.⁹ Severe polyhydramnios develops from around 20 weeks of gestation and the patients may die in utero. The infants are born prematurely and experience a potentially life-threatening disease characterized by fetal polyuria, polyhydramnios, and postnatal polyuria, with persistent renal salt wasting, as seen in other antenatal/neonatal BS; however, the onset of polyhydramnios occurs several weeks earlier than in other forms of antenatal/neonatal BS. The polyuria disappears spontaneously at 30 to 33 weeks of gestation. *MAGED2* was identified as the gene responsible for type 5 BS and the protein MAGE-D2 produced by this gene acts to regulate the expression of *NKCC2* and *NCCT*; abnormality of this gene results in antenatal/neonatal BS.⁹ The reason for the early spontaneous remission remains unclear. Other clinical characteristics in the neonatal period include hypercalciuria, nephrocalcinosis, hyponatremia, hypokalemia, and elevated renin and aldosterone. Recently, Legrant *et al* reported 17 additional cases, including two females with type 5 BS. They reported additional clinical characteristics in their cohort, such as the gestational age at onset varying between 18 and 27 weeks or kidney function remaining normal in those with this genotype.³¹

Gitelman syndrome

Gitelman syndrome is caused by pathogenic variants in the *SLC12A3* gene that encodes *NCCT*, a thiazide-sensitive co-transporter. Typical cases present a clearly mild clinical course in comparison with BS. They may be diagnosed at school age or in adulthood by the presence of polydipsia and polyuria, general malaise, or numbness of the hands and feet associated with hypokalemia and hypomagnesemia, but most cases are diagnosed incidentally by blood sampling.³² In addition, in some cases, the disease is identified upon an examination for short stature.³² It has been reported that some cases lack

hypocalciuria or hypomagnesemia despite the presence of *SLC12A3* gene mutations.¹⁰ Thus, there are many cases in which a definitive diagnosis can only be made by genetic testing, especially for the differential diagnosis between type 3 BS and GS. GS has been regarded as a benign disease, but Cruz *et al* revealed that affected individuals have a remarkably decreased quality of life. For example, more than 80% of them experience fatigue, dizziness, muscle cramps, or nocturia. They also revealed that 90% of these patients have a salt craving. Moreover, Fujimura *et al* recently reported that such patients have an unexpectedly high prevalence of extrarenal symptoms such as short stature (16.3%), febrile convulsions (13.7%), and thyroid dysfunction (4.3%).³³ The renal prognosis has been considered to be good, but it has recently been reported that some patients have mild renal dysfunction.³² We discovered an individual that had not been diagnosed with GS until 60 years of age. From childhood, the female patient had not been active and readily succumbed to serious general fatigue, especially during viral infections. She wet the bed until junior high school and still had polyuria and enuresis at the time of consultation aged 60. She had a serious salt craving and ate salt or soy sauce by itself. As a child she had been continuously scolded by her parents because of these habits. This indicates the importance of an early diagnosis and understanding of these nonspecific symptoms of GS, which can markedly help patients with these symptoms.

Pseudo-BS/GS

In this review, patients with hypokalemia and metabolic alkalosis, but without a detected mutation in any of the causative genes of BS and GS or with obvious mechanisms behind the onset of their condition, are classified into the category of pseudo-BS/GS. Pseudo-BS/GS can be caused by genetic or nongenetic factors.

Genetic causes

Autosomal dominant hypocalcemia with BS

This condition is caused by gain-of-function mutations in the *CASR* gene encoding the calcium-sensing receptor. These variants generally cause autosomal dominant hypocalcemia (OMIM: 601198). Watanabe *et al* and Vargas-Poussou *et al* reported cases with autosomal dominant hypocalcemia accompanied by hypokalemia, hypomagnesemia, and metabolic alkalosis.^{34,35} Some previous review articles describe this condition as type 5 BS; however, recently, this condition has been called autosomal dominant hypocalcemia with BS in OMIM (OMIM:601198) because a small proportion of cases with autosomal dominant hypocalcemia are accompanied by hypokalemia. Kamiyoshi *et al* conducted a diuretic loading test on a patient with autosomal dominant hypocalcemia with BS. The results revealed that there was a good response to furosemide loading and no response to thiazide loading. These results suggest that in cases with gain of function in a

calcium-sensing receptor in the distal tubule leads to secondary NCCT dysfunction.³⁶

HNF1B-related nephropathy

Clinical conditions with *HNF1B* pathogenic variants have been called renal cysts and diabetes syndrome in OMIM (OMIM: 137920) and show an autosomal dominant mode of inheritance. This condition has also been associated with hypomagnesemia.^{37,38} Recently, Nagano *et al* reported that patients with *HNF1B*-related nephropathy can have hypokalemia and hypomagnesemia.^{39,40} Bech *et al* conducted a thiazide loading test on cases with *HNF1B*-related nephropathy. They showed poor responses to thiazide, which indicates that this condition shows secondary NCCT dysfunction and, as a result, hypokalemia and hypomagnesemia.⁴¹

Congenital chloride diarrhea

Congenital chloride diarrhea is caused by loss-of-function mutations in the *SLC26A3* gene encoding a chloride anion exchanger localized at the mucosa of the lower gastrointestinal tract. This protein is essential for intestinal chloride absorption. This condition shows an autosomal recessive mode of inheritance. Clinically, affected subjects have voluminous watery stools that contain an extremely high concentration of chloride after birth (OMIM: 214700). Such cases are always accompanied by polyhydramnios and premature delivery. Watery stools are sometimes mistaken as urine. In addition, the cases frequently show electrolyte abnormalities including hypokalemia. In these cases, these clinical conditions resemble antenatal/neonatal BS, making it difficult to achieve a definitive diagnosis.^{42,43}

Cystic fibrosis

Cystic fibrosis (OMIM: 219700) is caused by loss-of-function mutations in *CFTR* encoding a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator that acts as a chloride transporter. This protein localizes to the mucosa of the lung, pancreas, and lower part of the gastrointestinal tract. This condition shows an autosomal recessive mode of inheritance. Cystic fibrosis has been reported to be frequently accompanied by hypokalemia and metabolic alkalosis.⁴⁴

SESAME/EAST syndrome

SESAME/EAST syndrome comprises seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (OMIM: 612780) and is caused by loss-of-function mutations in the *KCNJ10* gene. This condition shows an autosomal recessive mode of inheritance. Laboratory studies have shown that it is associated with hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypomagnesemia.^{45,46} Bockenbauer *et al* revealed that *KCNJ10* encoding a potassium channel on basolateral distal tubules is necessary for Na-K-ATPase function.⁴⁵

Other inherited tubular diseases

Nephronophthisis has been reported to be accompanied by hypokalemia.⁴⁷ This might be derived from severe interstitial damage, but the mechanism involved is still unknown. In addition, cases with Dent disease,⁴⁸ mitochondrial nephropathy,⁴⁹ or congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) can have hypokalemia mimicking BS/GS.

Nongenetic causes

Matsunoshita *et al* have reported on the clinical characteristics of 43 pseudo-BS/GS cases. About 75% of the patients were female and when compared with cases with GS, they showed a lower body mass index (BMI) and lower estimated glomerular filtration rate (GFR).¹⁰ Among them, 14 had diuretic or laxative abuse, three had severe hyperemesis gravidarum, two each had alcoholism or anorexia, and one each had excessive dieting, sauna addiction, or Chinese herbal tea drinking. The other 19 had pseudo-BS/GS with an unknown cause.

Diagnosis

To date, BS and GS have been classified molecularly, as shown in Table 1. Clinical and molecular diagnoses have been made based on the clinical features,

Clinical diagnosis

Barter syndrome and GS are expressed by three abnormalities: (i) hypokalemia, (ii) metabolic alkalosis, and (iii) high renin and hyperaldosteronism. With reference to the perinatal history, existence of kidney calcification, low serum magnesium level, and high or low urinary calcium excretion level, the cases are divided into antenatal/neonatal or classic BS or GS. In addition, patients are likely to have other diseases if the parents have similar conditions because BS and GS show an autosomal recessive or X-linked mode of inheritance (type 5 BS). BS and GS are often associated with short stature, dehydration, tetany, or extreme fatigue, especially when patients have viral infections, and hospitalization is often required. Many cases are diagnosed with BS/GS incidentally via a blood examination during viral infection when they undergo a blood test because of the severe symptoms due to BS/GS.

Diuretic loading test

Barter syndrome type 1 is caused by dysfunction of NKCC2, the site at which furosemide acts, and GS involves dysfunction of NCCT, the site at which thiazide acts. Thus, cases of BS type 1 are unresponsive to furosemide loading and those of GS are unresponsive to thiazide loading. This principle can be used to make a diagnosis by performing a diuretic loading test.^{21,50,51} Cases with type 2 and 3 BS have been believed to show secondary NKCC2 dysfunction due to ROMK or CIC-Kb dysfunction at TAL. However, Nozu *et al* reported that

cases with type 2 BS respond to both diuretics and cases of type 3 BS respond to only furosemide but not thiazide.²¹ Therefore, this test is not suitable for the diagnosis of type 2 BS or the differential diagnosis between type 3 BS and GS, which are the most difficult of these disease groups to distinguish in a clinical setting. One case with type 4 BS underwent this test and showed no response to both diuretics used.^{26,27} It is a matter of debate whether laborious and time-consuming diuretic loading tests are required for diagnostic purposes. Moreover, it should be noted that the pharmacological blockade of compensatory mechanisms may cause almost total failure of salt reabsorption in the tubule of the patients. Recently, comprehensive analysis of BS and GS related genes have become widely available and the importance of diuretic loading tests for the diagnostic purpose is rapidly decreasing.

Gene test

Genetic testing is the most important approach for diagnosing inherited salt-losing tubulopathy. A comprehensive analysis of BS- and GS-causative genes and other genes, such as *CASR*, *HNF1B*, *SLC26A3*, *CFTR*, and *KCNJ10*, using next-generation sequencers has become widely available. As a result, ordering a gene test in such cases is relatively easy.

Diagnosis of pseudo-BS/GS

About half of pseudo-BS/GS cases have a history of prolonged laxative or diuretic abuse, and anorexia, excessive dieting, or alcoholism may be associated with this condition.¹⁰ In such cases, improvement of hypokalemia often takes a long time, sometimes several years after onset. It should be noted that there are many pseudo-BS/GS cases in which the mechanism of onset is unknown, even if a detailed inquiry has been carried out, and the diagnosis is very difficult in these cases. However, these cases are usually female with a relatively low BMI and tend to show lower eGFR.¹⁰ In addition, congenital renal tubular diseases, such as autosomal dominant hypocalcemia, *HNF1B*-related nephropathy, cystic fibrosis, congenital chloride diarrhea, nephronophthisis, Dent's disease, mitochondrial disease, or *CAKUT*, can cause similar conditions. In such cases, differentiation from BS/GS is important.

Treatment

One common therapeutic approach in both loop and DCT disorders is to replace as much urinary loss as possible. Other than that, according to the different tubular segments and pathophysiology, the therapeutic management differs considerably between these two tubular disorders.

Regarding loop disorders (antenatal/neonatal BS) in the neonatal period, adequate replacement of salt and water as well as the co-medication with NSAID (indomethacin) are essential to prevent massive diuresis and shock. However, close monitoring of fluid intake and urine output is essential to prevent fluid overload or renal failure.

With regard to DCT or GS-like disorders, besides a salt- and potassium-rich diet, early magnesium supplementation is imperative for effective treatment and prevention of complicated hypokalemia. Indomethacin and other NSAIDs are less efficient in GS-like disorders than in antenatal/neonatal BS. This might be explained by mean urinary PGE₂-excretion of close to normal. Thus, NSAID therapy is generally not recommended in DCT disorders. However, in some patients with increased PGE activity shows favorable response to indomethacin. In such cases, urinary PGE₂ excretion and/or at least renin activity may be monitored and the indomethacin dose should be adjusted accordingly. Failure to thrive generally can then be prevented. Moreover, with the introduction of indomethacin therapy, the growth of very young infants as well as older children with BS has improved considerably. NSAID treatment creates gastrointestinal side effects, especially when patients are getting older. Renal toxicity specific to indomethacin, however, has rarely been observed in infancy and childhood.⁵²

Antenatal/neonatal BS

In the neonatal period and the infantile period, the comorbidity of dehydration can also readily develop, for which water supplementation and electrolyte correction are necessary. Maintaining appropriate serum potassium levels via potassium supplementation is necessary. Treatment with NSAIDs should be started to reduce urine volume, improve hypokalemia, and improve failure to thrive. However, gastrointestinal side effects such as intestinal perforation have been reported.⁵³ In addition, this condition is often accompanied by growth disorder and short stature, and if it is not improved by the correction of electrolytes, growth hormone deficiency should be suspected. Renal failure may progress, which can be derived from the adverse effects of NSAIDs.⁵³ However, renal failure has been reported even in patients who have not received NSAIDs.¹⁵ Although the necessity of nephrectomy at the time of transplantation is unknown, it has been reported that the prognosis was good without nephrectomy, and hypertension was not shown.⁵⁴

Antenatal/neonatal BS with hearing loss

Antenatal/neonatal BS with hearing loss typically has the most severe presentation and is associated with severe dehydration from the neonatal period. Affected neonates and infants require large fluid volumes and electrolyte correction, and NSAIDs are almost always ineffective.^{26,27} Bilateral nephrectomy and peritoneal dialysis can be proposed to save the patient's life in severe cases with severe growth disturbance, for which correction of dehydration is difficult.⁵⁵ Renal dysfunction progresses rapidly and the prognosis is far from favorable.

Classic BS

The basis of the treatment for classic BS is to correct the serum potassium level. When the control of polyuria,

hypokalemia, or failure to thrive is difficult, treatment by NSAIDs should be started, as well as in antenatal/neonatal BS. Treatment with NSAIDs is almost always very effective, providing better electrolyte control, better polyuria control, and improved growth retardation. Patients with a short stature who do not improve with electrolyte correction alone may present with growth hormone deficiency and may require treatment with a growth hormone.

Gitelman syndrome

In addition to potassium supplementation, in cases with hypomagnesemia, magnesium supplementation should be added. In addition, NSAIDs are effective if electrolyte control or clinical improvement is inadequate.⁵⁶ GS may be complicated by long QT syndrome.^{32,57} Caution should be taken when administering drugs with additional long QT side effects.

The border between Bartter and Gitelman syndrome

BS and GS have been classified on the basis of the localization of causative channels or transporters or clinical settings as follows:

1. BS is caused by dysfunction of channels or transporters in TAL and GS is caused by dysfunction of a transporter in distal tubule.
2. Laboratory data (serum magnesium and urinary calcium levels).
3. Age at onset.

However, as described above, the results of diuretic loading tests showed that type 3 BS is mainly caused by NCCT dysfunction. In addition, cases with type 3 BS frequently present hypomagnesemia and hypocalciuria.¹⁰ Thus, type 3 BS should instead be grouped into GS. Moreover, First clinical onset of GS cases can begin even in the perinatal period.^{32,58} As a result, some type 3 BS cases are clinically diagnosed as GS, while GS cases with perinatal onset can be clinically diagnosed with antenatal/neonatal BS. Clinicians, except for experts in this field, can be confused by this complexity. It has been suggested, therefore, that the terms BS and GS should be combined into the common term “salt-losing tubulopathy”.^{11,12} We think that this terminology is reasonable. We also propose that cases with tubulopathies and hypokalemia and metabolic alkalosis should be referred to as “salt-losing tubulopathy.” However, the disease names “Bartter syndrome” and “Gitelman syndrome” are already familiar and widely used. Thus, cases with a genetic diagnosis and that have already been genotyped can be called type 1 to 5 BS or GS.

Suggestion of using a term “salt-losing disorder” for pseudo-BS/GS

The term pseudo-BS/GS does not reflect the true pathology because most of pseudo-BS/GS are not tubulopathies. We

propose to use the term “salt-losing disorder” instead of pseudo-BS/GS. Actually, to use this term was suggested by a reviewer during submission process. I really appreciate the reviewer for this nice idea.

Conclusion

The clinical diagnosis of BS/GS and pseudo-BS/GS is extremely difficult for clinicians who are not experts in this field. Therefore, as experts in this field, we must try to clarify this issue. We propose using the disease name “salt-losing tubulopathy” for cases with tubulopathies accompanied by hypokalemia and metabolic alkalosis until they have been genetically diagnosed as type 1 to 5 BS or GS. This can avoid confusion in a clinical setting.

Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This study was supported by a Research on Rare and Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan (H29-nanchitou(nan)-ippan-039); Grants-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (subject ID: 19K08726 to Kandai Nozu).

Author contributions

K.N. wrote this paper. T.Y., T.H., C.N., and N.S. recruited patients and conducted gene analysis. K.Is and R.H. critically reviewed the manuscript. N.M. and K.Ii designed the report concept. All authors read and approved the final version of the manuscript.

References

- 1 Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA *et al.* Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat. Genet.* 1997; **17**: 171–8.
- 2 Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat. Genet.* 1996; **13**: 183–8.
- 3 Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J *et al.* Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K+ channel, ROMK. *Nat. Genet.* 1996; **14**: 152–6.
- 4 Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ *et al.* Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat. Genet.* 1996; **12**: 24–30.
- 5 Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ *et al.* Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat. Genet.* 2001; **29**: 310–4.
- 6 Estevez R, Boettger T, Stein V *et al.* Barttin is a Cl- channel beta-subunit crucial for renal Cl- reabsorption and inner ear K+ secretion. *Nature* 2001; **414**: 558–61.

- 7 Nozu K, Inagaki T, Fu XJ *et al.* Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J. Med. Genet.* 2008; **45**: 182–6.
- 8 Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N *et al.* Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N. Engl. J. Med.* 2004; **350**: 1314–9.
- 9 Laghmani K, Beck BB, Yang SS *et al.* Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2016; **374**: 1853–63.
- 10 Matsunoshita N, Nozu K, Shono A *et al.* Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet. Med.* 2016; **18**: 180–8.
- 11 Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008; **4**: 560–7.
- 12 Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr. Nephrol.* 2011; **26**: 1789–802.
- 13 Seyberth HW, Weber S, Komhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2017; **29**: 179–186.
- 14 Pressler CA, Heinzinger J, Jeck N *et al.* Late-onset manifestation of antenatal Bartter syndrome as a result of residual function of the mutated renal Na⁺-K⁺-2Cl⁻ co-transporter. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; **17**: 2136–42.
- 15 Yamazaki H, Nozu K, Narita I *et al.* Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.* 2009; **24**: 415–8.
- 16 Finer G, Shalev H, Birk OS *et al.* Transient neonatal hyperkalemia in the antenatal (ROMK defective) Bartter syndrome. *J. Pediatr.* 2003; **142**: 318–23.
- 17 Nozu K, Fu XJ, Kaito H *et al.* A novel mutation in KCNJ1 in a Bartter syndrome case diagnosed as pseudohypoaldosteronism. *Pediatr. Nephrol.* 2007; **22**: 1219–23.
- 18 Peters M, Jeck N, Reinalter S *et al.* Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am. J. Med.* 2002; **112**: 183–90.
- 19 Bailey MA, Cantone A, Yan Q *et al.* Maxi-K channels contribute to urinary potassium excretion in the ROMK-deficient mouse model of Type II Bartter's syndrome and in adaptation to a high-K diet. *Kidney Int.* 2006; **70**: 51–9.
- 20 Jeck N, Derst C, Wischmeyer E *et al.* Functional heterogeneity of ROMK mutations linked to hyperprostaglandin E syndrome. *Kidney Int.* 2001; **59**: 1803–11.
- 21 Nozu K, Iijima K, Kanda K *et al.* The pharmacological characteristics of molecular-based inherited salt-losing tubulopathies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; **95**: E511–8.
- 22 Gollasch B, Anistan YM, Canaan-Kuhl S, Gollasch M. Late-onset Bartter syndrome type II. *Clin. Kidney J.* 2017; **10**: 594–99.
- 23 Huang L, Luiken GP, van Riemsdijk IC, Petrij F, Zandbergen AA, Dees A. Nephrocalcinosis as adult presentation of Bartter syndrome type II. *Neth. J. Med.* 2014; **72**: 91–3.
- 24 Sharma A, Linshaw MA. A novel compound heterozygous ROMK mutation presenting as late onset Bartter syndrome associated with nephrocalcinosis and elevated 1,25(OH)₂ vitamin D levels. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; **15**: 572–6.
- 25 Seys E, Andrini O, Keck M *et al.* Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; **28**: 2540–52.
- 26 Jeck N, Reinalter SC, Henne T *et al.* Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* 2001; **108**: E5.
- 27 Zaffanello M, Taranta A, Palma A, Bettinelli A, Marseglia GL, Emma F. Type IV Bartter syndrome: report of two new cases. *Pediatr. Nephrol.* 2006; **21**: 766–70.
- 28 Janssen AG, Scholl U, Domeyer C, Nothmann D, Leinenweber A, Fahlke C. Disease-causing dysfunctions of barttin in Bartter syndrome type IV. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; **20**: 145–53.
- 29 Kitanaka S, Sato U, Maruyama K, Igarashi T. A compound heterozygous mutation in the BSND gene detected in Bartter syndrome type IV. *Pediatr. Nephrol.* 2006; **21**: 190–3.
- 30 Miyamura N, Matsumoto K, Taguchi T *et al.* Atypical Bartter syndrome with sensorineural deafness with G47R mutation of the beta-subunit for ClC-Ka and ClC-Kb chloride channels, barttin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; **88**: 781–6.
- 31 Legrand A, Treard C, Roncelin I *et al.* Prevalence of novel MAGED2 mutations in antenatal Bartter syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; **13**: 242–50.
- 32 Fujimura J, Nozu K, Yamamura T *et al.* Clinical and genetic characteristics in patients With Gitelman syndrome. *Kidney Int. Rep.* 2019; **4**: 119–25.
- 33 Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, *et al.* Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* 2001; **59**: 710–717.
- 34 Watanabe S, Fukumoto S, Chang H *et al.* Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 2002; **360**: 692–4.
- 35 Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P *et al.* Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; **13**: 2259–66.
- 36 Kamiyoshi N, Nozu K, Urahama Y *et al.* Pathogenesis of hypokalemia in autosomal dominant hypocalcemia type 1. *Clin. Exp. Nephrol.* 2016; **20**: 253–7.
- 37 Horinouchi T, Nozu K, Kamiyoshi N *et al.* Diagnostic strategy for inherited hypomagnesemia. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017; **21**: 1003–10.
- 38 Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA *et al.* HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; **20**: 1123–31.
- 39 Nagano C, Morisada N, Nozu K *et al.* Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin. Exp. Nephrol.* 2019.
- 40 Nagano C, Nozu K, Morisada N *et al.* Detection of copy number variations by pair analysis using next-generation sequencing data in inherited kidney diseases. *Clin. Exp. Nephrol.* 2018; **22**: 881–88.
- 41 Bech AP, Wetzels JF, Bongers EM, Nijenhuis T. Thiazide responsiveness testing in patients with renal magnesium wasting and correlation with genetic analysis: a diagnostic test study. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; **68**: 168–70.
- 42 Matsunoshita N, Nozu K, Yoshikane M *et al.* Congenital chloride diarrhea needs to be distinguished from Bartter and Gitelman syndrome. *J. Hum. Genet.* 2018; **63**: 887–92.
- 43 Choi M, Scholl UI, Ji W *et al.* Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; **106**: 19096–101.
- 44 Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1990; **65**: 786–7.
- 45 Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC *et al.* Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2009; **360**: 1960–70.
- 46 Scholl UI, Choi M, Liu T *et al.* Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; **106**: 5842–7.
- 47 Mangos JA, Opitz JM, Lobeck CC, Cookson DU. Familial juvenile nephronophthisis, an unrecognized renal disease in the United States. *Pediatrics* 1964; **34**: 337–45.

- 48 Okamoto T, Tajima T, Hirayama T, Sasaki S. A patient with Dent disease and features of Bartter syndrome caused by a novel mutation of CLCN5. *Eur. J. Pediatr.* 2012; **171**: 401–4.
- 49 Goto Y, Itami N, Kajii N, Tochimaru H, Endo M, Horai S. Renal tubular involvement mimicking Bartter syndrome in a patient with Kearns-Sayre syndrome. *J. Pediatr.* 1990; **116**: 904–10.
- 50 Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S *et al.* A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; **2**: 454–60.
- 51 Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K, Fukase M, Chihara K. Possible discrimination of Gitelman's syndrome from Bartter's syndrome by renal clearance study: report of two cases. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; **25**: 637–41.
- 52 Reinalter SC, Grone HJ, Konrad M, Seyberth HW, Klaus G. Evaluation of long-term treatment with indomethacin in hereditary hypokalemic salt-losing tubulopathies. *J. Pediatr.* 2001; **139**: 398–406.
- 53 Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr. Nephrol.* 2004; **19**: 858–63.
- 54 Lee SE, Han KH, Jung YH *et al.* Renal transplantation in a patient with Bartter syndrome and glomerulosclerosis. *Korean J. Pediatr.* 2011; **54**: 36–9.
- 55 Chaudhuri A, Salvatierra O Jr, Alexander SR, Sarwal MM. Option of pre-emptive nephrectomy and renal transplantation for Bartter's syndrome. *Pediatr. Transplant.* 2006; **10**: 266–70.
- 56 Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M *et al.* Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; **26**: 468–75.
- 57 Bettinelli A, Tosetto C, Colussi G, Tommasini G, Edefonti A, Bianchetti MG. Electrocardiogram with prolonged QT interval in Gitelman disease. *Kidney Int.* 2002; **62**: 580–4.
- 58 Tammaro F, Bettinelli A, Cattarelli D *et al.* Early appearance of hypokalemia in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010; **25**: 2179–82.

小児期発症の慢性疾患をもつ患者さんの 成人移行医療を考える会

《日時》 **12月4日** (金)

17:30 ~ 18:45

《場所》 北里大学 臨床教育研究棟
IPEホール

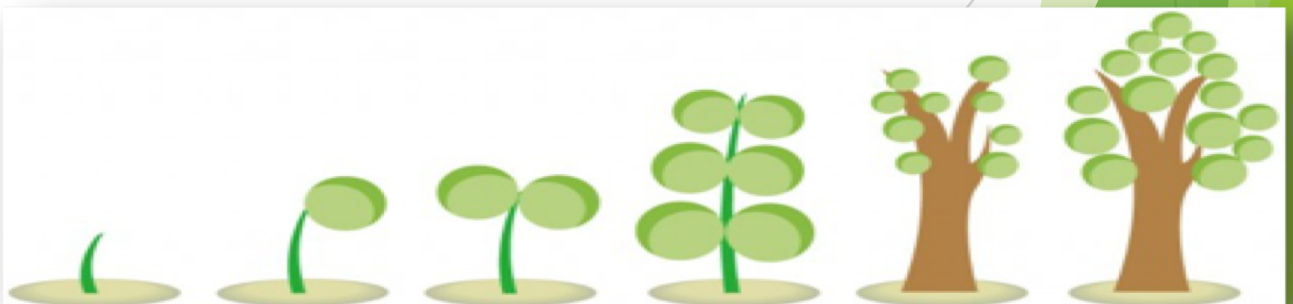
《対象》 **全職員**

《プログラム》

- ・ 病院長あいさつ
- ・ 北里大学病院小児移行医療の現状
- ・ 東京都立小児総合医療センターでの試みと成果
- ・ 新しい北里大学移行プログラム
- ・ 内科からみた北里大学病院の移行医療

主催：北里大学病院周産母子成育医療センター

共催：小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の
発展（厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業）



Athence

P

Ca

相模原CKDwebセミナー

日時

令和2年10月20日（火） 18:30～19:30

場所

<https://bayer.zoom.us/j/93847141591?pwd=TkZLR29yQUdiYkdXZTVwQlQ3bCtQdz09>
パスコード：1020



PROGRAM

座長：北里大学医学部腎臓内科学

主任教授 竹内 康雄 先生

講演① 18:30-18:50

『小児科から腎臓内科への腎疾患患者の
移行医療体制構築についての報告』

演者：北里大学医学部小児科学

助教 昆 伸也 先生

講演② 18:50-19:30

『高齢化時代における
CKD-MBD治療の新たな視点』

演者：東海大学医学部内科学系 腎内分泌代謝内科

准教授 駒場 大峰 先生

小児腎臓病セミナー2020 in AKITA

腎臓病を持つ子どもの未来のために

日時：令和2年12月5日（土）15:30-17:30

開催方法：Zoom 使用（ミーティング形式）

申し込み：<https://forms.gle/NRp4vNMU4XJ6hrx36>



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

開会の挨拶

土田聡子

秋田赤十字病院 小児科

小児腎領域の希少・難治性疾患とCKDコホート

石倉健司

北里大学医学部 小児科学

小児IgA腎症診療ガイドライン2020

中西浩一

琉球大学大学院医学研究科 育成医学講座

<休憩>

小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020

長岡由修

札幌医科大学医学部 小児科学講座

地域の小児腎臓難病診療の実際 秋田県

山本翔子

秋田厚生医療センター 小児科

高知県

石原正行

高知大学医学部 小児思春期医学講座

講評

松田二三子

AMED ゲノム・データ基盤事業部
医療技術研究開発課

閉会の挨拶

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：秋田赤十字病院小児科 土田聡子(satokots@doc.med.akita-u.ac.jp)

〒010-1495 秋田市上北手猿田字苗代沢222-1

電話 018-829-5000 FAX 018-829-5255

主催：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」