

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 濱田陸 東京都立小児総合医療センター・腎臓・リウマチ膠原病科・医長  
研究分担者 奥田 雄介 北里大学医学部・小児科学・助教  
研究分担者 金子 徹治 東京都立小児総合医療センター・臨床試験科

**研究要旨**

**【研究目的】**

小児腎領域の希少・難治性疾患の対象疾患のうち，前年度の7疾患（ギャロウェイ・モワト症候群，エプスタイン症候群，ロウ症候群，ネフロン癆，鰓耳腎症候群，バーター症候群・ギッテルマン症候群，ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症）に，新たに2疾患（先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群）を加え，特に本年度は，各疾患患者の医療費助成受給状況，最終予後についてつき明らかにする。

**【研究方法】**

2021年1月1日時点で小児腎領域の難病診療を行っている全国296施設に調査票を送付し，上記9疾患の患者（ギャロウェイ・モワト症候群，エプスタイン症候群，ロウ症候群，ネフロン癆，鰓耳腎症候群，バーター症候群・ギッテルマン症候群，ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症，先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群）について発見時情報および現状調査を行った。

**【結果】**

全国296施設から410名（前年度調査は376名，のべ487名）の症例につき，診断時状況に加え，医療費助成受給状況，腎予後，生命予後を把握した。約半数の患者が医療費助成を受給していた。現時点で142名（29.2%）が腎代替療法を要しており，疾患別ではネフロン癆に占めるの割合が多く，死亡は全体で4名（0.8%）であった。

**【考察】**

今回対象とした9疾患はいずれも小児腎領域の難病であるが，医療費受給状況は半数以下にとどまることが判明し，医療費受給を受けていない患者の状況を把握する必要があると考えた。腎予後は重篤であるが，生命予後は良好であり，今後これらの患者の腎機能を温存するための対策を検討する必要がある。

**【結論】**

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

**A. 研究目的**

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

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

特に本年度は，新たに2疾患（先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群）を研究対象に加え，各疾患の医療費助成受給状況，腎予後，生命予後についてつき明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

**患者対象**

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）。

**施設対象**

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

**調査項目**

9疾患の患者それぞれ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、腎機能評価所見、腎外合併症、新規遺伝子診断の有無、医療費助成受給状況

## ②新規診断患者

### 1) 疾患名

### 2) 発見時情報

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

### 3) 現在の情報（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、腎外合併症、遺伝子診断の有無、医療費助成受給状況

## 調査手順

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

データを記入した調査用紙は、返信用封筒に入れて2021年6月までにデータセンターに郵送される。データセンターは、受領した調査用紙をデータベース化し、集計を実施する。

### （倫理面への配慮）

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

本研究の実施内容に関して、該当施設でポスターの提示を行い公開する。

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

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

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

\*個人情報分担管理者：北里大学病院 小児科学 奥田 雄介

## C. 研究結果

2021年1月1日に各施設を受診している上記9疾患として、410名の患者情報を収集し、これまでで延べ487名の患者登録を得た。疾患毎および地域毎の患者数は図-1を参照。

図-1 2020年度稀少疾患患者内訳

都道府県	調査年度	回収率	ギャロウェイ・モワト	エプスタイン	ロウ	ネフロン病	聴耳腎	バーター/ギッテルマン	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
全国	2018	77%	10	17	61	90	45	78	24	-	-	325
	2019	79%	12	19	73	97	52	94	29	-	-	376
	2020	78%	11	16	65	97	53	85	20	41	22	410
	累計		13	20	82	112	60	106	31	41	22	487
北海道	2020	-	-	7	3	2	2	-	3	-	-	15
東北	2020	-	2	4	7	2	6	1	2	1	1	18
関東	2020	3	9	21	45	11	27	6	22	6	136	
中部	2020	2	-	6	9	11	21	2	3	7	53	
近畿	2020	3	2	7	18	4	11	5	4	1	81	
中国	2020	-	-	4	5	4	5	4	-	1	21	
四国	2020	-	-	3	2	4	5	-	-	1	14	
九州	2020	3	3	12	8	15	6	2	6	3	50	
沖縄	2020	-	-	1	-	-	2	-	1	2	4	

## 1. 医療費助成受給状況

本年度調査対象410名の医療費助成（小児慢性特定疾病、指定難病）の受給状況は図-2のとおりであった。ただし、この中には他の疾病名で受給（例：ギャロウェイ・モワト症候群の患者が「巣状分節性糸球体硬化症」で助成を取得）は含まれていない。

図-2 疾患毎の医療費助成受給状況

	回収率	ギャロウェイ・モワト	エプスタイン	ロウ	ネフロン病	聴耳腎	バーター/ギッテルマン	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
2020	78%	11	16	65	97	53	85	20	41	22	410
小児慢性	-	1	23	44	-	41	3	33	15	160	
指定難病	2	7	-	-	3	-	3	-	-	15	

## 2. 2020年度の腎予後

これまでの全症例487名の2020年度時点の腎予後は、腎代替療法導入が142名（29.2%、透析31名、腎移植111名）であった（図-3）。

図-3 疾患毎の腎予後

	ギャロウェイ・モワト	エプスタイン	ロウ	ネフロン病	聴耳腎	バーター/ギッテルマン	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
腎予後										
保存期	6	11	58	29	33	82	16	10	9	254
透析中	2	0	2	18	0	0	0	4	5	31
腎移植後	3	5	1	50	16	0	1	27	8	111
確認中	2	4	21	15	11	24	14	0	0	91

## 3. 2020年度の生命予後

これまでの全症例487名の2020年度時点の生命予後は、死亡が4名（0.8%）であった（図-4）。

図-4 疾患毎の生命予後

	ギャロウェイ・モワト	エプスタイン	ロウ	ネフロン病	聴耳腎	バーター/ギッテルマン	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
生命予後										
生存	11	16	63	96	53	87	18	41	21	406
死亡	0	0	2	1	0	0	0	0	1	4
確認中	2	4	17	15	7	19	13	0	0	77

## D. 考察

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

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

本研究で対象とした9疾患は、小児腎臓領域ではそれぞれが特徴的な重症疾患であるが、腎予後には疾患毎で大きな差があることが明らかとなった。また、生命予後は良好であり、このような重症かつ希少な疾患にも、適切な腎代替療法が提供できていることが示唆された。

#### E. 結論

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

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Muroya K, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Kosho T, Kagami M. A patient with Silver-Russell syndrome with multilocus imprinting disturbance, and Schimke-immuno-osseous dysplasia unmasked by uniparental isodisomy of chromosome 2. *Human Genetics*. Published online; 24 May 2021:doi.org/10.1038/s10038-021-00937-7
2. Okuda Y, Hamada R, Uemura O, Sakai T, Sawai T, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H. Mean of creatinine clearance and urea clearance examined over 1 h estimates glomerular filtration rate accurately and precisely in children. *Nephrol (Carlton)*. 2021 Oct; 26(10): 763-771
3. Aoki Y, Satoh H, Sato A, Morizawa Y, Hamada R, Harada R, Muramatsu M, Hamasaki Y, Shishido S, Sakai K. Long-term outcomes of living-donor kidney transplant children weighing less than 15 kg: Comparison of the surgical approach. *J Pediatr Urol*. 2021; 56(8): 542
4. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun 6. Online ahead of print.
5. Nagano C, Takaoka Y, Kamei K, Hamada R, Ichikawa D, Tanaka K, Aoto Y, Ishiko S, Rossanti R, Sakakibara N, Okada E, Horinouchi T, Yamamura T, Tsuji Y, Noguchi Y, Ishimori S, Nagase H, Ninchoji T, Iijima K, Nozu K. Genotype-Phenotype Correlation in WT1 Exon 8 to 9 Missense Variants. *Kidney Int Rep*. 2021 Aug; 6(8): 2114–2121
6. Urushihara M, Sato H, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Hataya H, Matsuoka K, Okamoto T, Ogino D, Miura K, Hamada R, Hibino S, Shima Y, Yamamura T, Kitamoto K, Ishihara M, Konomoto T, Hattori M. Clinical and histological features in pediatric and adolescent/young adult patients with renal disease: a cross-sectional analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 2021; 25: 1018–1026
7. Kuroda J, Harada R, Hamada R, Okuda Y, Yoshida Y, Hataya H, Nozu K, Iijima K, Honda M, Ishikura K. Contradiction between genetic analysis and diuretic loading test in type I Bartter syndrome: a case report. *BMC Nephrol*. Aug 30;22(1):295
8. Ishimori S, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamada R, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M, Ishikura K. Influenza virus vaccination in pediatric nephrotic syndrome significantly reduces rate of relapse and influenza virus infection as assessed in a nationwide survey. *Sci Rep*. 2021 Dec 2;11(1):23305.
9. Uemura O, Ishikura K, Kamei K, Hamada R, Yamamoto M, Gotoh Y, Fujita N, Sakai T, Sano T, Fushimi M, Iijima K. Comparison of inulin clearance with 2-h creatinine clearance in Japanese pediatric patients with renal disease: open-label phase 3 study of inulin. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Feb;26(2):132-139
10. Aoki Y, Satoh H, Hamasaki Y, Hamada R, Harada R, Hataya H, Ishikura K, Muramatsu M, Shishido S, Sakai K. Incidence of malignancy after pediatric kidney transplantation: a single-center experience over the

- past three decades in Japan. Clin Exp Nephrol. 2022 Mar; 26(3): 294-302
11. 佐藤裕之, 佐藤温子, 森澤洋介, 荒井将至, 濱田陸. 小児腎移植レシピエントの服薬ノンアドヒアランスと心理社会的問題の検討. 移植. 2021; 56(1): 9-14
  12. 濱田陸. 先天性腎尿路異常 (CAKUT) —腎機能障害進行阻止のための処方—. 小児科臨床. 2021; 74(増刊): 1898-1901
  13. 鈴木貴大, 原田涼子, 濱田陸, 三上直朗, 赤峰敬治, 寺野千香子, 本田雅敬, 幡谷浩史. 自然予後からみた胎児泌尿器科学会分類 grade 2 水腎症の経過観察法再考. 日児誌. 2021; 125(10): 1419-1425
  14. 濱田陸, 幡谷浩史. AYA 世代の腎疾患. BIO Clinica. 2022; 37(3) 239-243
2. 学会発表
1. 三浦健一郎, 安藤太郎, 神田祥一郎, 金子直人, 石塚喜世伸, 濱田陸, 幡谷浩史, 堀田記世彦, 後藤芳充, 西山慶, 濱崎祐子, 藤田直也, 服部元史. 巣状分節性糸球体硬化症の腎移植後再発リスク因子の検討. 第 124 回日本小児科学会学術集会, オンライン (京都), 2021 年 4 月 16~18 日
  2. Okuda Y, Hamasaki Y, Sugimoto K, Okutsu M, Kon K, Hamada R, Kaneko T, Ishikura K. Nephronophthisis: case report of an adolescent girl and up-to-date results of a national survey in Japanese children. The 18th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar 2021, Online (Fukuoka, JAPAN), 2021 年 4 月 25 日
  3. Harada R, Hamada R, Tomari K, Togashi H, Honda T, Agata K, Kageyama A, Shimizu A, Akamine K, Terano C, Morisada N, Nozu K, Ogata K, Iijima K, Honda M, Hataya H. A case of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in an infant in whom hepatic fibrosis were observed and mutations in TTC21B were identified. The 18th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar 2021, Online (Fukuoka, JAPAN), 2021 年 4 月 25 日 ポスター
  4. 木内歌穂, 井口智洋, 濱田陸, 幡谷浩史, 高橋孝雄. 入院診療の一部を外来管理に変更した小児特発性ネフローゼ症候群の 2 例. 第 672 回日本小児科学会東京都地方会講話会, Live, 2021 年 5 月 8 日
  5. 濱田陸, 幡谷浩史. 小児から成人へのシームレスなネフローゼ診療 AYA 世代のネフローゼ治療戦略. 第 64 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 現地開催と WEB 上の開催, 2021 年 6 月 18~20 日
  6. 三浦健一郎, 安藤太郎, 金子直人, 石塚喜世伸, 橋本多恵子, 堀田記世彦, 西山慶, 藤田直也, 後藤芳充, 濱田陸, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 穴戸清一郎, 服部元史. 遺伝子異常のない巣状分節性糸球体硬化症における腎移植後再発リスク因子の検討. 第 64 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 現地開催と WEB 上の開催, 2021 年 6 月 18~20 日
  7. 奥田雄介, 濱崎祐子, 杉本圭相, 奥津美夏, 濱田陸, 金子徹治, 石倉健司. 小児ネフロン癆における末期腎不全進行へのリスク因子. 第 64 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 現地開催と WEB 上の開催, 2021 年 6 月 18~20 日
  8. 安藤太郎. 三浦健一郎. 石塚喜世伸. 藪内智明. 石和翔. 張田豊. 神田祥一郎. 佐藤敦志. 磯島豪. 濱田陸. 石倉健司. 五十嵐隆. 服部元史. Lowe 症候群の腎機能と臨床遺伝学的所見との関連性の検討. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  9. 寺野千香子, 濱田陸, 小牧文代, 影山あさ子, 縣一志, 本田堯, 富樫勇人, 清水歩美, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱崎祐子, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司. 頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミドとシクロスポリンの頻回再発化阻止効果に差はない. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  10. 本田堯, 濱田陸, 縣一志, 影山あさ子, 富樫勇人, 清水歩美, 井口智洋, 三上直朗, 赤峰敬治, 寺野千香子, 原田涼子,

- 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 小児期発症難治性特発性ネフローゼ症候群 (INS) におけるリツキシマブ (RTX) 投与後遷延性低 IgG 血症のリスク因子の検討. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
11. 影山あさ子, 濱田陸, 稲葉彩, 縣一志, 清水歩美, 富樫勇人, 本田堯, 赤峰敬治, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の不完全寛解症例における長期予後の検討. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  12. 富樫勇人, 濱田陸, 案納あつこ, 縣一志, 影山あさ子, 清水歩美, 本田堯, 赤峰敬治, 寺野千香子, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. ネフロン癆における腎外症状の合併頻度ならびに時期の検討. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  13. 三浦健一郎, 白井陽子, 大塚泰史, 大和田葉子, 吉田晃, 東義人, 西山慶, 此元隆雄, 諸橋環, 濱田陸, 石倉健司, 服部元史. エプスタイン症候群の腎生検所見と臨床経過. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  14. 安藤太郎, 三浦健一郎, 金子直人, 石塚喜世伸, 橋本多恵子, 堀田記世彦, 西山慶, 藤田直也, 後藤芳充, 濱田陸, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 穴戸清一郎, 服部元史. 巣状分節性糸球体硬化症における腎移植後再発予防処置の有効性に関する検討. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  15. 三浦健一郎, 安藤太郎, 金子直人, 石塚喜世伸, 橋本多恵子, 堀田記世彦, 西山慶, 藤田直也, 後藤芳充, 濱田陸, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 穴戸清一郎, 服部元史. 巣状分節性糸球体硬化症の腎移植後再発リスク因子の検討. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  16. 縣一志, 濱田陸, 佐藤裕之, 寺野千香子, 原田涼子, 青木裕次郎, 濱崎祐子, 石倉健司, 穴戸清一郎, 本田雅敬, 幡谷浩史. 腎移植後再発を認めた巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 症例の再発治療反応と長期腎予後の検討. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  17. 吉田真, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 肉眼的血尿、急性腎障害を合併しステロイド 4 週で不完全寛解だった Diffuse mesangial hypercellularity (DMH) のネフローゼ 2 歳男児. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  18. 富樫勇人, 原田涼子, 濱田陸, 縣一志, 影山あさ子, 清水歩美, 本田堯, 赤峰敬治, 寺野千香子, 本田雅敬, 石倉健司, 幡谷浩史. 川崎病ショック症候群罹患後に腎機能低下速度が 2.8 倍に加速した先天性腎尿路異常の男児例. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  19. 井口智洋, 粟津緑, 濱田陸, 幡谷浩史, 上原朋子, 小崎健次郎, 本田雅敬. 尿所見異常が乏しい中で腎機能が増悪し多嚢胞性形成腎と常染色体優性尿細管間質性腎疾患の合併が疑われた HNF1B 関連腎疾患の一例. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日
  20. Okuda Y, Hamasaki Y, Sugimoto K, Okutsu M, Hamada R, Kaneko T, Ishikura K. Clinical characteristics of nephronophthisis in Japanese children: a national survey. 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 高知, 2021 年 7 月 9~10 日  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし