令和 3 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「難治性腎障害に関する調査研究」班
分担研究報告書
移行ワーキンググループ

研究分担者

服部元史　東京女子医科大学腎臓小児科
岩野正之　福井大学医学部腎臓病態内科学

研究協力者
芦田　明　大阪医科薬科大学小児科
青木裕次郎　東邦大学医学部腎臓学講座
石田英樹　東京女子医科大学移植管理科
井上永介　昭和大学総括研究推進センター
岡部安博　九州大学病院臨床腫瘍外科
岡本孝之　北海道大学病院小児科
後藤芳充　日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院小児腎臓科
酒井　謙　東邦大学医学部腎臓学講座
佐古まゆみ　国立成育医療センター臨床試験推進室
武田朝美　日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院腎臓内科
中野敏昭　九州大学病院腎・高血圧・脳血管内科
西尾妙織　北海道大学病院内科学Ⅱ
西村勝治　東京女子医科大学精神医学講座
西山　慶　九州大学病院小児科
花房規男　東京女子医科大学血液浄化療法科
濱崎祐子　東邦大学医学部腎臓学講座
平野大志　東京慈恵会医科大学小児科
堀田紀世彦　北海道大学病院泌尿器科
三浦健一郎　東京女子医科大学腎臓小児科
山本　泉　東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
渡井至彦　日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院移植外科

**研究要旨**

**【背景・目的】**移行期医療の重要性が国内外で注目されている。2014 年に小児期発症慢性腎臓病患者の移行に関する全国調査が実施されたが(CEN, 2016)、末期腎不全(ESKD)患者は含まれていなかった。一方、近年の治療の進歩により、小児 ESKD 患者の生命予後は改善して大半が成人期に至るが、これら患者の成人期の状態は全く不明である。そこで、本研究班では、小児期に腎代替療法を導入した小児 ESKD 患者の成人期の実態（医学的、社会的、心理・精神的アウトカム、成人診療科への移行状況など）を調査することにした。**【方法】**腎臓小児科、腎臓内科、泌尿器科、精神科、医学統計の専門家から構成された研究分担者と研究協力者により、小児期発症 ESKD 患者の長期的なアウトカム（死亡、腎代替療法の継続・変更、合併症の有無、教育、就労状況、精神科併診の有無、成人診療科への移行状況など）を調査・解析する。**【結果】**調査は、1）医学的・社会的アウトカムに関する調査（後ろ向き観察研究）と、2) うつと QOL の調査（前向き横断研究）からなり、それぞれ 2020 年 12 月と 2021 年 11 月に東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た（承認番号 2020-0034 と 2021-0057）。各研究協力施設での倫理委員会の承認も得て調査が進められ、現在、調査結果の回収と解析が進められている。**【結論】**小児期に腎代替療法が開始された ESKD 患者の成人期での長期的なアウトカム（医学的、社会的、心理・精神的）と成人診療科への移行状況が明らかになれば、小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず社会的、心理・精神的予後の改善に向けたより良質な医療の継続と社会的支援が可能になるものと期待される。

**キーワード**：移行期医療/末期腎不全(ESKD)/腎代替療法/長期的アウトカム/医学的、社会的、心理・精神的アウトカム

## A. 研究目的

小児期に発症した慢性疾患患者の成人医療へのスムーズな移行のために、移行期医療が極めて重要である。腎疾患領域では 2011 年に国際腎臓学会と国際小児腎臓学会から共同提言が発表され、各国の事情に合わせた移行期医療のための基本指針が示された（Kidney Int 2011; 80: 704-707）。

本邦においては 2015 年 3 月に「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言」がまとめられ（日腎会誌 2015; 57: 789-803）、2016 年 10 月には「思春期・青年期の患者のための CKD 診療ガイド」が作成され（日腎会誌 2016; 58: 1095-1233）、さらに 2019 年 7 月には「腎疾患の移行期医療支援ガイド-IgA 腎症・微小変化型ネフローゼ症候群-」が公表された。

また、2014 年に成人期に達した小児期発症慢性腎臓病患者の成人医療の移行に関する実態調査が実施された（Clin Exp Nephrol 2016; 20:918-925）。しかしながら、本調査では、小児期に末期腎不全(ESKD)に進行して腎代替療法が必要となった症例は調査対象に含まれていなかった。

近年の治療の進歩により小児 ESKD の生命予後は改善し、大半が成人期に至る。しかし、これら患者の成人期の実態は全く不明である。そこで、本研究班では、小児期に腎代替療法を開始した小児 ESKD 患者の成人期の実態（医学的、社会的、心理・精神的アウトカム、成人診療科への移行）を調査することにした。

## B. 研究方法

腎臓小児科、腎臓内科、泌尿器科、精神科、医学統計の専門家から構成された研究分担者と研究協力者により、小児期発症 ESKD 患者の長期的なアウトカム（死亡、腎代替療法の継続・変更、合併症の有無、教育、就労状況、精神科併診の有無、成人診療科への移行状況など）を調査・解析する。

**（倫理面への配慮）**

調査は、1）医学的・社会的アウトカムに関する調査（後ろ向き観察研究）と、2) うつと QOL の調査（前向き横断研究）からなり、それぞれ 2020 年 12 月と 2021 年 11 月に東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た（承認番号 2020-0034 と 2021-0057）。そのうえで、各研究協力施設での倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

現在、1）医学的・社会的アウトカムに関する調査（後ろ向き観察研究）では 169 例、2) うつと QOL の調査（前向き横断研究）では 40 例の調査結果が回収されている。2022 年 6 月末まで調査は継続しつつ、解析を進め英語論文化する。

## D. 考察

小児 ESKD 患者には成人 ESKD 患者には認められないいくつかの特有な事項がある。

例えば、ESKD の原因疾患が成人とは大きく異なり、症例によっては多彩な腎外症状（視力障害、難聴、精神運動発達遅滞、下部尿路症状など）を有する。これら腎外症状は、成人期の社会的アウトカム（教育歴や就労など）や心理・精神的アウトカムに影響を及ぼすことが予想される。また、思春期から若年成人期には心理・精神的に不安定な時期であり、怠薬による病状悪化（腎移植患者の場合には拒絶反応など）は世界的な課題である。

現在までに全国規模の実態調査は実施されていなかったため、本研究班では、小児期に腎代替療法を開始した小児 ESKD 患者の成人期の状態（医学的、社会的、心理・精神的アウトカム、成人診療科への移行状況など）の実態を調査することにした。本研究で得られた結果は、小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず社会的、心理・精神的予後の向上につながるものと考えている。

## E. 結論

小児期に腎代替療法が開始された ESKD 患者の成人期での長期的なアウトカム（医学的、社会的、心理・精神的）と成人診療科への移行状況が明らかになれば、小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず社会・心理・精神的予後の改善に向けたより良質な医療の継続と社会的支援が可能になるものと期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ban H, Miura K, **Hattori** M: Bickerstaff brainstem encephalitis treated using selective plasma exchange owing to anaphylaxis attributed to fresh frozen plasma: A case report. **Therapeutic Apheresis and Dialysis** doi: 10.1111/1744-9987.13822, 2022

2) Kanetsuna Y, Tanabe K, **Hattori M**, Nitta K, Moriyama T Horita S, Yamaguchi Y: Central fibrous areas: changes in

glomerular vascular pole lesions associated with age and disease. **International Urology and Nephrology** doi: 10.1007/s11255-022-03126-3, 2022
3) Matsumura H, Ashida A, Shirasu A, Okasora K, Nakakura H, **Hattori M**: Serum sodium level is inversely correlated with body temperature in children. **Pediatrics International** 64: e14841, 2022
4) Ban H, Miura K, Tomoeda R, Hirai K, **Hattori M**: Acute kidney injury due to ammonium acid urate stones in a patient with adenovirus gastroenteritis: a case report. **BMC Urology** doi: 10.1186/s12894-022-00954-4, 2021
5) Shirai Y, Miura K, Kaneko N, Ishizuka K, Endo A, Hashimoto T, Kanda S, Harita Y, **Hattori M**: A novel de novo truncating TRIM8 variant associated with childhood-onset focal segmental glomerulosclerosis without epileptic encephalopathy: a case report. **BMC Nephrology** doi: 10.1186/s12882-021-02626-1, 2021
6) Ikeyama S, Kanda S, Sakamoto S, Sakoda A, Miura K, Yoneda R, Nogi A, Ariji S, Shimoda M, Ono M, Kanda S, Yokoyama S, Takahashi K, Yokoyama Y, **Hattori M**: A case of early onset cystinuria in a 4-month-old girl. **Clinical and Experimental Nephrology Case Reports** doi: 10.1007/s13730-021-00655-1, 2021
7) Shirai Y, Miura K, Nakamura A, Ishizuka K, Hattori M, **Hattori** M: Analysis of water and electrolyte imbalance in a patient with adipsic hypernatremia associated with subfornical organ-targeting antibody. **Clinical and Experimental Nephrology Case Reports** doi: 10.1007/s13730-021-00638-2, 2021
8) Miura K, Ando T, Kanda S, Hashimoto T, Kaneko N K Ishizuka, Hamada R, Hataya H, Hotta K, Gotoh Y, Nishiyama K, Hamasaki Y, Shishido S. Fujita N, **Hattori M**: Response to steroid and immunosuppressive therapies may predict post- transplant recurrence of steroid- resistant nephrotic syndrome. **Pediatric Transplantation** doi: 10.1111/petr.14103, 2021
9) Yanai E, Yamanishi S, Igarashi T, Tanabe Y, Yanagihara T, Matano Y, Mayumi N, Saeki H, **Hattori M**, Nawashiro Y, Shimizu A, Itoh Y: A case of IgA vasculitis with necrotizing arteritis in a 13-year-old girl. **Clinical and Experimental Nephrology Case Reports** 10: 608–613, 2021
10) Muso E, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Saito T, Mune M, Sugiyama S, Iino Y, Hirano T, **Hattori M**, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Oda H, Mori K, Kimura H, Ito O, Nishiyama A, Maruyama S, Inagi R, Fujimoto S, Tsukamoto T, Suzuki Y, Honda H, Babazono T, Tsuruya K, Yuzawa Y: Favorable therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for nephrotic syndrome with impaired renal function. **Therapeutic Apheresis and Dialysis** 26:220-228, 2021
11) 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** on behalf of the Committee for Renal Biopsy and Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology: Clinical and histological features in pediatric and adolescent/young adult patients with renal disease: a cross-sectionalanalysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). **Clinical and Experimental Nephrology** 25: 1018-1026, 2021
12) Ban H, Miura K, Kaneko N, Shirai Y, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Shimizu S, Ishida H, Tanabe K, **Hattori M**: Amount and selectivity of proteinuria may predict the treatment response in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis: a single-center retrospective study. **Pediatric Nephrology** 36: 2433-2442, 2021
13) Ishizuka K, Miura K, Hashimoto T, Kaneko N, Harita Y, Yabuuchi T, Hisano M, Fujinaga S, Omori T, Yamaguchi Y, **Hattori M**: Degree of foot process effacement in patients with genetic focal segmental glomerulosclerosis: a single-

center analysis and review of the literature. **Scientific Reports** 11: 12008, 2021
14) Sawada A, Okumi M, Horita S, Tamura T, Taneda S, Ishida H, **Hattori M**, Tanabe K, Nitta K, Honda K, Koike J, Nagashima Y, Shimizu A: Monoclonal and polyclonal immunoglobulin G deposits on tubular basement membranes of native and pretransplant kidneys: A retrospective study. **Pathology International** 71: 406-414, 2021
15) Yabuuchi T, Miura K, Shimizu S, Kaneko N, Ishizuka K, Kanda S, Chikamoto H, Akioka Y, Fujieda M, **Hattori M**: Cancer After Pediatric Kidney Transplantation: A Long-term Single-center Experience in Japan. **Transplantation Direct** 7: e687, 2021
16) Shirai Y, Miura K, Yokoyama T, Horita S, Nakayama H, Seino H, Ando T, Shiratori A, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishiwa S, Ishizuka K, Hara M, **Hattori M**: Morphologic analysis of urinary podocytes in focal segmental glomerulosclerosis. **Kidney360** 2: 477-486, 2021
17) Kikkawa Y, Hashimoto T, Takizawa K, Urae S, Masuda H, Matsunuma M, Yamada Y, Hamada K, Nomizu M, Liapis H, Hisano M, Akioka Y, Miura K, **Hattori M**, Miner J H, Harita Y: Laminin β2 variants associated with isolated nephropathy that impact matrix regulation. **JCI Insight** 6: e145908, 2021
18) Iida T, Miura K, Ban H, Ando T, Shirai Y, Isiwa S, Shiratori T, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishiduka K, Takaiwa M, Suyama K, Hisano M, **Hattori M**: Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant recipients: a single-center experience. **Clinical and Experimental Nephrology** 25: 531-536, 2021
19) Takagi Y, Miura K, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Takei M, Yajima C, Ikeuchi Y, Kobayashi Y, Takizawa T, Hisano M, Tsurusaki Y, Matsumoto N, **Hattori M**: Any modality of renal replacement therapy can be a treatment option for Joubert syndrome. **Scientific Reports** 11: 462, 2021
20) Rees L, **Hattori M**, Borzych-Duzaika D. Infant Dialysis. **Pediatric Nephrology**. (Eds. Emma F, et al). Springer. Berlin. 2021, doi https://doi.org/10.1007/978-3-642-27843-3_133-1
22) Ito Y, Ryuzaki M, Sugiyama H, Tomo T, Yamashita AC, Ishikawa Y, Ueda A, Kanazawa Y, Kanno Y, Itami N, Ito M, Kawanishi H, Nakayama M, Tsuruya K, Yokoi H, Fukasawa M, Terawaki H, Nishiyama K, Hataya H, Miura K, Hamada R, Nakakura H, **Hattori M**, Yuasa H, Nakamoto H: Peritoneal Dialysis Guidelines 2019 Part 1 (Position paper of Japanese Society of Dialysis Therapy) **Renal Replacement Therapy** 7:40, 2021
23) **服部元史**、三重野牧子、相川厚、大島伸一、宍戸清一郎、高橋公太、長谷川昭、吉村了勇: 本邦小児腎移植の臨床的背景と移植成績:2016 年報告アップデート. **日本臨床腎移植学会雑誌** 9: 215-225, 2021
24) 三浦健一郎、金子直人、安藤太郎、石塚喜世伸、伴英樹、橋本多恵子、**服部元史**: 巣状分節性糸球体硬化症における遺伝子解析と腎移植後再発に関する検討. **日本臨床腎移植学会雑誌** 9: 236-242, 2021
25) 川畑勝、原正樹、野老山武士、桃木久美子、清水比美子、金子直人、土谷健、新田孝作、**服部元史**: 在宅血液透析導入により、家庭生活と学校生活へ復帰し得た小児血液患者の一例. **日本透析医学会雑誌** 54: 407-412, 2021
26) 谷口洋平、三浦健一郎、薮内智朗、長澤武、白井陽子、金子直人、石塚喜世伸、秋岡祐子、奥見雅由、田邉一成、**服部元史**: 腎移植 9 年後に de novo TMA を発症した 1 例. **日本小児腎不全学会雑誌** 41: 100-103, 2021
27) 大川拓也、三浦健一郎、安藤太郎、白鳥隆俊、薮内智朗、金子直人、石和翔、白井陽子、石塚喜世伸、末吉亮、世川修、永田智、鈴木万里、石田秀樹、田邉一成、**服部元史**: 先行的腎移植と同時に膀胱皮膚瘻造設を行った後部尿道弁の 8 歳男児例. **日本小児腎不全学会雑誌** 41: 92-95, 2021
28) 鈴木美穂、三浦健一郎、薮内智朗、石塚喜世伸、金子直人、白鳥孝俊、白井陽子、安藤太郎、鈴木真理、田邉一成、永田智、**服部元史**: 非特異的な腹部症状を契機

に尿路結石症と診断した 1 例. **日本小児腎不全学会雑誌** 41: 80-91, 2021
29）安藤太郎、三浦健一郎、高木陽子、白鳥孝俊、薮内智朗、金子直人、白井陽子、石塚喜世伸、池野かおる、飯田厚子、種田積子、**服部元史**: 軽微な学校検尿異常から ANCA 関連腎炎と診断された 1 例. **日本小児腎不全学会雑誌** 41: 85-88, 2021
30）白鳥孝俊、三浦健一郎、白井陽子、安藤太郎、池野かおる、金子直人、薮内智朗、石塚喜世伸、森貞直也、飯島一誠、**服部元史**: 低カリウム血症を契機に発見された MAPKBP1 遺伝子変異を伴うネフロン癆の 1 例. **日本小児体液研究会誌** 13:45-50, 2021
31）伴英樹、平井克樹、田中小百合、黒田彰紀、森正樹、小篠史郎、高橋利幸、花房規男、三浦健一郎、**服部元史**: 新鮮凍結血漿にアナフィラキシー歴があり選択的血漿交換療法を選択した視神経脊髄炎例. **日本小児科学会雑誌** 125: 1048-1052, 2021
32）長澤武、三浦健一郎、金子直人、薮内智朗、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、富井佑治、藤永周一郎、大友義之、**服部元史**: 片側固有腎摘出と腹膜透析を経て腎移植を行ったフィンランド型先天性ネフローゼ症候群. **日本小児科学会雑誌** 125: 42-47, 2021

**2. 学会発表**
1） **服部元史**: 慢性腎臓病患者の移行期医療（日本の動向）. 第51回日本腎臓学会東部学術大会 教育講演13, 2021

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