

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 地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立小児総合医療センター
腎臓・リウマチ膠原病科 医長
研究分担者 奥田 雄介 北里大学 医学部 助教
研究分担者 金子 徹治 地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立小児総合医療センター
臨床試験科 生物統計家

研究要旨

【研究目的】

小児腎領域の希少・難治性疾患の対象疾患のうち，9疾患（ギャロウェイ・モワト症候群，エプスタイン症候群，ロウ症候群，ネフロン癆，鰓耳腎症候群，バーター症候群・ギッテルマン症候群，ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症，先天性ネフローゼ症候群，乳児ネフローゼ症候群）の，各疾患患者の医療費助成受給状況，腎予後につき明らかにする。

【研究方法】

2022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継続した。

【結果】

全国296施設から423名（前年度調査は410名，のべ544名）の症例につき，診断時状況に加え，医療費助成受給状況，腎予後，生命予後を把握した。約半数の患者が医療費助成を受給していた。現時点で164名（30.2%）が腎代替療法を要しており，疾患別では先天性ネフローゼ症候群，ネフロン癆に占めるの割合が多かった。死亡は全体で4名（0.7%）であった。医療助成受給を受けている症例は，前年の42.6%から49.4%に増加していた。

【考察】

今回対象とした9疾患は，腎予後は重篤であるが，それに比し生命予後は良好であり，今後これらの症例が良好な社会生活および成人移行を達成できる方策を検討する必要がある。また，医療助成受給状況は半数程度にとどまるため，その実態調査も重要課題と考える。

【結論】

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

患者対象

2022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(①2020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。

①2020年度報告患者

1) 現在の情報 (2022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 (2022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2022年5月までにデータセンターに郵送される。データセンターは, 受領した調査用紙をデータベース化し, 集計を実施する。

(倫理面への配慮)

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

本研究の実施内容に関して, 該当施設でポスターの提示を行い公開する。

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

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

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

* 個人情報分担管理者: 北里大学病院 小児科学 奥田 雄介

C. 研究結果

2022年1月1日に各施設を受診している上記9疾患として, 423名の患者情報を収集し, これまでで延べ544名の患者登録を得た。昨年末時点が410名, 延べ487名であったため, 本年新たに57名の情報を新規に取得した。疾患毎の患者数は図-1を参照。

図-1 2021年末稀少疾患患者内訳

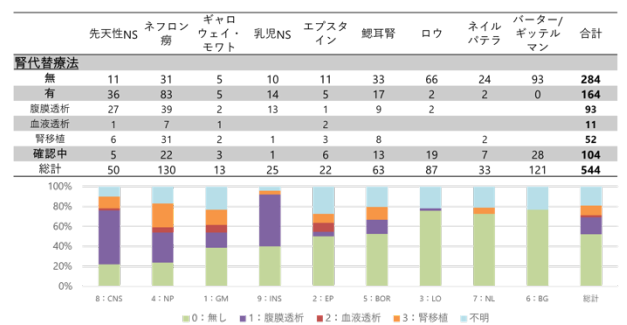
都道府県	調査年度	回収率	ギャロウェイ・モウト	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	鯉耳腎	バーター/ギッテルマン	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
全国	2018	77%	10	17	61	90	45	78	24	-	-	325
	2019	79%	12	19	73	97	52	94	29	-	-	376
	2020	78%	11	16	65	97	53	85	20	41	22	410
	2021	73%	10	16	64	109	45	87	23	46	23	423
	累計		13	22	87	130	63	121	33	50	25	544
	(2020年末)		13	20	82	112	60	106	31	41	22	487
	終診		2	7	13	18	11	15	7	3	2	78

1. 2021年末の腎予後

これまでの全544名の2021年末時点の腎予後は, 腎代替療法導入が164名 (30.1%) であった疾患毎の内訳は図-2参照。

初回腎代替療法選択としては, 腹膜透析93名, 血液透析11名, 先行的腎移植52名。最終腎予後としては腎移植後が123名であった。

図-2 疾患毎の腎予後



2. 2021年末の生命予後

これまでの全544名の2021年末時点の生命予後は, 死亡が4名 (0.7%) であった (図-3)。

図-3 疾患毎の生命予後

	ギャロウェイ・モウト	エプスタイン	ロウ	ネフロン癆	鯉耳腎	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	5	11	64	33	28	94	22	14	11	282
透析中	2	1	17					7	3	30
腎移植後	3	5	1	61	14		1	27	9	121
腎移植後/再導入				2						2
確認中	3	6	21	17	21	27	10	2	2	109
生命予後										
生存	10	17	68	112	50	92	27	48	23	447
死亡	1	1	1	1					1	4
確認中	2	5	18	17	13	29	6	2	1	93

3. 医療費助成受給状況

本年度調査対象420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-4のとおりであった。ネフロン癆での指定難病, 鯉耳腎症候群での小児慢性, という新規に認定された医療費助成取得による受給者増加が確認できた。ただ

し、この中には他の疾病名で受給（例、ギャロウエイ・モフト症候群の患者が「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-4 疾患毎の医療費助成受給状況

	回収率	ギャロウエイ・モフト	エプスタイン	ロウ	ネフロン病	聴覚障害	バスター/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		
2021	73%	10	16	64	109	45	87	23	46	23	423
小児慢性	0	5	29	56	9	34	2	40	15	190	
指定難病	1	7	-	5	3	-	3	-	19		

*該当疾患名での受給状況調査 (GMSの児が“FSGS”で小児慢性、BORの児が“hypo/dys”で小児慢性、などは除く)

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。

本研究で対象とした9疾患は、小児腎臓領域ではそれぞれが特徴的な重症疾患であるが、腎予後には疾患毎で大きな差があることが明らかとなった。また、生命予後は良好であり、このような重症かつ希少な疾患にも、適切な腎代替療法が提供できていることが示唆された。今後の課題として、これらの疾患の社会生活の向上および成人科への移行医療・成人期での医療費助成取得が挙げられる。

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。

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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
- Ishiko S, Morisada N, Kondo A, Nagai S, Aoto Y, Okada E, Rossanti R, Sakakibara N, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, Ninchoji T, Kaito H, Hamada R, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Nozu K. Clinical features of autosomal recessive polycystic kidney disease in the Japanese population and analysis of splicing in PKHD1 gene for determination of phenotypes. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Feb;26(2):140-153

- 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
- Sakakibara N, Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Juan Ye M, Ishiko S, Aoto Y, Hamada R, Okamoto N, Shima Y, Nakanishi K, Matsuo M, Iijima K, Morisada N. Comprehensive genetic analysis using next-generation sequencing for the diagnosis of nephronophthisis-related ciliopathies in the Japanese population. *J Hum Genet* 2022 Feb 9. doi: 10.1038/s10038-022-01020-5. Online ahead of print.
- Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatric Nephrology*. 2022 Jun, 37(6): 1215–1229
- Deki S, Hamada R, Mikami N, Terano C, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Honda M, Hataya H. Half of children with IgA vasculitis-associated nephritis with nephrotic state spontaneously recover. *Nephrology (Carlton)*. 2022 Aug; 27(8): 681-689
- Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M. Urine alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio and beta 2-microglobulin-to-creatinine ratio for detecting CAKUT with kidney dysfunction in children. *Pediatric Nephrol*. 2022 May 19. doi: 10.1007/s00467-022-05577-3. Online ahead of print.
- Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y, Ninchoji T, Yamamura T, Machida H, Shima Y, Tanaka R, Kaito H, Araki Y, Morohashi T, Kumagai N, Gotoh Y, Ikezumi Y, Kubota T, Kamei K, Fujita N, Ohtsuka Y, Okamoto T, Yamada T, Tanaka E, Shimizu M, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Nozu K, Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Feb; 33(2): 401-419
- Mikami N, Hamada R, Harada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Honda M, Hataya H. Factors related to ultrafiltration volume with icodextrin dialysate use in children. *Pediatric Nephrol*. 2022 Sep 2. doi: 10.1007/s00467-022-05720-0. Online ahead of print.

10. Terano C, Hamada R, Tatsuno I, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Kaneko T, Ito S, Honda M, Ishikura K: Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. *PLoS One*. 2022 Jul 8;17(7):e0270796.
2. 学会発表
- 濱田陸, 幡谷浩史. 腎性尿崩症. 第125回日本小児科学会, 福島(現地開催+LIVE配信), 2022年4月15~17日
 - 矢田部玲子, 白根正一郎, 三上直朗, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱田陸, 山上夏矢子, 馬場信太郎, 小保内俊雅, 本田雅敬. 腎血管性高血圧に合併した末梢性顔面神経麻痺の4歳男児例. 第125回日本小児科学会, 福島(現地開催+LIVE配信), 2022年4月15~17日
 - 赤峰敬治, 濱田陸, 桐野泰造, 佐々木恵吾, 影山あさ子, 本田堯, 白根正一郎, 三上直朗, 原田涼子, 峯岸英博, 松井基浩, 鈴木喬悟, 湯坐有希, 幡谷浩史. リウマチ性疾患が疑われ, 悪性腫瘍と診断した3例の検討. 第125回日本小児科学会, 福島(現地開催+LIVE配信), 2022年4月15~17日
 - 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125回日本小児科学会, 福島(現地開催+LIVE配信), 2022年4月15~17日
 - 奥田雄介, 原田涼子, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司. 慢性腎臓病(CKD). 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 濱田陸, 幡谷浩史. 小児腹膜透析レジストリー. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 濱田陸. 実臨床における非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)への長期作用型抗C5抗体製剤(ラブリズマブ)の有効性と安全性. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 本田堯, 濱田陸, 佐々木恵吾, 桐野泰造, 清水歩美, 影山あさ子, 白根正一郎, 三上直朗, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 若年腎疾患患者の免疫抑制薬使用下でのSARS-CoV-2ワクチン接種による抗体獲得状況の検討. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 寺野千香子, 濱田陸, 中西浩一, 石倉健司. 小児重症紫斑病性腎炎二次調査研究—紫斑病性腎炎発症時年齢と腎生検までの期間は腎予後予測因子である— 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 橋本伸弘, 三上直朗, 濱田陸, 佐々木恵吾, 桐野泰造, 清水歩美, 白根正一郎, 影山あさ子, 本田堯, 原田涼子, 槇殿文香理, 常松健一郎, 河野達夫, 本田雅敬, 幡谷浩史. 急性巣状細菌性腎炎に類似する腹部造影CT所見を呈した急性尿細管間質性腎炎の7歳女児例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 三上直朗, 濱田陸, 佐々木恵吾, 桐野泰造, 清水歩美, 影山あさ子, 本田堯, 白根正一郎, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群における輸血要否予測因子: 血清尿素窒素値とその変化率の重要性. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 佐々木恵吾, 濱田陸, 桐野泰造, 影山あさ子, 本田堯, 白根正一郎, 三上直朗, 赤峰敬治, 原田涼子, 湯坐有希, 松岡健太郎, 緒方謙太郎, 本田雅敬, 幡谷浩史. 造血幹細胞移植より10年経過後に慢性移植片対宿主病による腎障害を疑った1例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 森澤和美, 高橋努, 濱田陸, 幡谷浩史, 本田堯, 三上直朗, 松岡健太郎, 緒方謙太郎, 山中真理子, 小原健太郎, 橋口明典, 本田雅敬. 無症候性血尿で経過観察中にSARS-CoV-2ワクチンによる肉眼的血尿を伴いIgA腎症と診断した2例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 桐野泰造, 本田堯, 三上直朗, 佐々木恵吾, 清水歩美, 影山あさ子, 白根正一郎, 赤峰敬治, 原田涼子, 濱田陸, 本田雅敬, 松岡健太郎, 緒方謙太郎, 幡谷浩史. ヒトパピローマウイルスワクチン(ガーダシル®)接種後に急性尿細管間質性腎炎を発症し、anergyの合併からTINU症候群を疑った一例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 篠原嶺, 吉田真, 野津寛大, 濱田陸, 幡谷浩史. 重度脱水の入院から学校復帰に時間を要したGitelman症候群の10歳男児. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 鈴木惟子, 井口智洋, 和田未来, 佐藤公則, 西健太郎, 四家達彦, 濱田陸, 幡谷浩史. 発熱・川崎病様症状の出現後早期に腎機能障害を認めたYersinia pseudotuberculosis感染症の乳児例. 第57回日本小児腎臓病学会学術集会, 沖縄(ハイブリッド開催), 2022年5月27日~28日
 - 濱田陸, 幡谷浩史. 小児期ネフローゼ症候群の治療戦略と移行期医療. 第65回日本腎臓学会, 神戸, 2022年6月10日~12日
 - Okuda Y, Hamasaki Y, Okutsu M, Hamada R, Kaneko T, Ishikura K. Height trajectory during the pretransplant period in children with Nephronophthisis. 第65回日本腎臓学会, 神戸, 2022年6月10日~12日
 - 坂井智行, 野村康之, 一岡聡子, 増田俊樹, 山本かずな, 澤井俊宏, 後藤芳光, 濱田陸, 本田雅敬. 小学校学校検尿では尿βミクログロブリン上昇例を適切に検出できない. 第65回日本腎臓学会, 神戸, 2022年6月10日~12日
 - 本田堯, 濱田陸, 三上直朗, 原田涼子, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 幡谷浩史. 若年特発性ネフローゼ症候群(INS)患者におけるSARS-Co

V-2ワクチン接種と再発の検討. 第65回日本腎臓学会, 神戸, 2022年6月10日~12日

21. 濱田陸, 幡谷浩史. 「小児における補体介在性TMA (atypical HUS) の診断と治療の整理」 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022年12月8~9日
22. 三上直朗, 濱田陸, 原田涼子, 橋本伸弘, 中崎公隆, 佐々木恵吾, 清水歩美, 白根正一郎, 赤峰敬治, 本田雅敬, 松岡大輔, 稲垣徹史, 佐藤裕之, 野津寛大, 幡谷浩史. Pierson 症候群重症例では嚥下障害の評価が重要である. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022年12月8~9日
23. 三浦健一郎, 安藤太郎, 平澤恭子, 張田豊, 濱田陸, 石倉健司, 服部元史. Lowe 症候群の中樞神経症状、眼症状、ADL に関する調査. 第43回日本小児腎不全学会学術集会, 東京, 2022年12月8~9日
24. 赤峰敬治, 濱田陸, 橋本伸弘, 中崎公隆, 桐野泰造, 佐々木恵吾, 清水歩美, 白根正一郎, 三上直朗, 原田涼子, 野田英一郎, 幡谷浩史. 全身型・若年性特発性関節炎に後部ぶどう膜炎による両眼漿液性網膜剥離を合併した1例. 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 新潟, 2022年10月14~16日

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし