

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展

研究代表者 石倉 健司 北里大学医学部小児科学 教授

研究要旨

【研究目的】本研究は、アルポート症候群（指定難病告示番号 218）、ギャロウェイ・モワト症候群（219）、エプスタイン症候群（287）、ネイルパテラ症候群/LMX1B 関連腎症（315）、ネフロン癆（335）および常染色体優性尿細管間質性腎疾患、先天性腎尿路異常、先天性ネフローゼ症候群、バーター/ギッテルマン症候群、小児特発性ネフローゼ症候群、ロウ症候群、鰓耳腎症候群（190. 当研究では、直接の対象疾患とせず、宇佐美班に協力し腎疾患、腎予後に関する研究支援を行う）を主たる対象とする。これらの疾患の診療水準の向上と、疫学情報、治療情報や研究成果を専門医のみならず非専門医、患者及び国民に広く普及・周知に資する活動を行うことを目的とする。

【方法】上記の対象疾患に対して 1. 学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及、指定難病や小児慢性特定疾病としての情報収集、診断の手引きや概要等の整備、改定、2. 学会承認のもと作成される、エビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及、3. 小児慢性腎臓病コホート（2010年に確立）の継続、4. 全国疫学調査で実態が把握された疾患のコホート構築と予後調査、5. 成人移行医療（トランジション）プログラムの実施等を行った。

【結果】先天性腎尿路異常（先天性低形成腎）、ロウ症候群、バーター・ギッテルマン症候群に関して、指定難病への疾病追加を見据え、診断基準を改訂した。改訂した診断基準はすでに日本小児腎臓病学会の承認を得、今後日本小児科学会と日本腎臓学会の承認も得て行く予定である。小児腎領域の難病の診療に関する調査では、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/ギッテルマン症候群、ネイルパテラ症候群、先天性および乳児ネフローゼと新たに加えた WT1 腎症に関して、遺伝子解析の有無、腎代替療法の実施状況および生命予後を明らかにした。小児 CKD コホートの追跡予後調査に関して、2010年時点でそれぞれ CKD ステージ 3a, 3b, 4, 5 の患者の解析時点での腎生存率（開始後 12 年時点）は、CAKUT 群で 53.5%, 37.6%, 4.8%, 0%, 非 CAKUT 群で 60.1%, 47.9%, 0%, 0%であった。一部疾患で、EDC を用いたレジストリを構築した。小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺の作成等、ガイドライン、ガイドの作成、整備を行った。北里大学病院内移行プログラム実施し、かながわ移行期医療支援センターとの連携を開始した。新潟市で、小児科医を主な対象とした啓発目的のセミナーを開催した。研究班の Web ページを整備し、とくに英文化をすすめた（www.pckd.jp.org）。

【考察】小児腎領域の難病の診療に関する調査では、新規症例報告、疾患関連遺伝子異常の有無、最終受診時の腎機能など継続して報告されている。小児 CKD コホート研究は、開始 12 年後の情報の解析を行った。今後も小児 CKD の成人への移行期を超えた小児 CKD の自然史の解明のために、高い追跡率を確保しつつ調査を継続することが望まれる。一部の対象疾患で診療ガイドラインを整備できた一方、特に希少でエビデンスの確立していない疾患に関しては、エビデンスに基づいたガイドラインの作成は困難で、より実地医療に基づいた診療ガイドや患者向けのパンフレットの作成、Web の作成等による情報発信が必要である。学会と連携し、整備したガイドライン、各種ガイドや診断基準の普及啓発をすすめることが望まれる。

【結論】

小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢特定疾病の診療実態を明らかにした。小児腎領域の希少・難治性疾患群に共通かつ最大の合併症といえる小児 CKD に関して、コホート研究により長期の予後と進行のリスク因子が明らかになった。今後策定した成人移行支援プログラムを実行していく。研究成果を、班の Web ページ等を活用し患者への情報公開を続けていく。

A. 研究目的

本研究は「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立（H29-難治等（難）一般-039）」をより発展させる。対象疾患は小児期に発症する以下の指定難病と小児慢性特定疾病である。

- ・アルポート症候群（指定難病告示番号 218）
- ・ギャロウェイ・モワト症候群（219）
- ・エプスタイン症候群（287）
- ・ネイルパテラ症候群／LMX1B 関連腎症（315）
- ・ネフロン癆（335 および常染色体優性尿細管間質性腎疾患）
- ・先天性腎尿路異常
- ・先天性ネフローゼ症候群（および WT1 腎症）
- ・バーター／ギッテルマン症候群
- ・小児特発性ネフローゼ症候群
- ・ロウ症候群
- ・鰓耳腎症候群（指定難病告示番号 190. 当研究では、直接の対象疾患とせず、宇佐美班に協力し腎疾患、腎予後に関する研究支援を行う。）

これらを主たる対象として、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本小児科学会等と連携し

1. 学会承認された診断基準・重症度分類の改訂と普及
2. 学会承認のもと作成される、エビデンスに基づいた診療ガイドラインや患者向けガイドの編集、改訂と普及
3. 全国疫学調査で実態が把握された疾患のコホート・レジストリー構築と予後調査
4. 小児慢性腎臓病コホート（2010年に確立）の継続
5. 成人移行医療（トランジション）プログラムの確立等を行う。

B. 研究方法

【Minds 準拠診療ガイドライン、診療ガイド、患者・家族用診療パンフレットの作成、改定と妥当性評価】

上記疾患群を対象とし、担当者を中心に整備する。疾患によって、診療ガイドライン作成に必要なエビデンスの有無、整備状況が異なり、実態に合わせて整備していく。いずれも関連学会の承認と、完成後は改訂と妥当性の評価を行う。

【小児腎領域の難病医療の発展の基盤となる、発病・診断・治療・予後の調査・研究の推進】

1 小児腎領域の難病の全国調査（UMIN000039196）全国 296 施設

・症例調査

全国症例把握が困難な各疾病（ギャロウェイ・モワト、エプスタイン、鰓耳腎、ネイルパテラ／LMX1B 関連腎症、ロウ、ネフロン癆、バーター／ギッテルマン、先天性ネフローゼ、アルポートに加え、新たに WT1 関連腎症も対象とする）に対し、新規症例調査、遺伝子診断状況、臨床診断項目、重症度、合併症、治療実態、予後、質問紙調査を行う。

2 小児慢性腎臓病（小児 CKD）の長期追跡調査（UMIN000015768）全国 119 施設

・小児腎領域の難病を包括する小児 CKD 患者の追跡調査

2010 年の全国調査に基づく 400 症例超の追跡予後調査を継続する。国内外の最新状況に応じ、治療実態、治療成績、予後因子、施設関連情報に関する調査、経過中の腎代替療法の施行状況、初回腎代替療法導入時の eGFR などを含める。さらに腎性貧血の実態と、治療の現状に関して調査を行う。

3 難病関連研究との連携推進

他の難病関連研究（AMED、日本腎臓学会、小児難治性腎疾患治療研究会等）と連携強化と発展を図り、効率的な研究データの収集・活用を推進する。また、日本腎臓学会腎疾患登録システムである J-KDR/J-RBR に登録されている小児難治性腎疾患患者の疫学的な解析と検討を継続する。

【成人移行医療】

主に神奈川県施設を対象に、成人診療科、小児科、看護師、地域連携室スタッフ等からなる移行タスクフォースを継続し、策定した小児腎疾患患者に対する移行プログラムを推進する。

【遺伝学的診断体制の提供】

遺伝カウンセリング等、各疾患グループに対して適切な助言を行う。各疾患で遺伝子診断を提供する体制を継続する。

【地域連携、普及・啓発】

小児腎領域の難病診療の実際や、各種ガイドライン等の活用に関する周知、普及・啓発活動を行う。

令和4年度は、新潟県、広島県（予定）など各都道府県でセミナー・Webセミナーを開催し、以降も全国で継続する。

■データ管理体制

対象疾病	・小児腎領域の希少・難治性疾患群 ・小児CKD(小児腎領域の難病を包括する)
目標人数	800
データの利用目的	難病医療発展の基盤となる最新の全国疫学情報、症例情報の共有、普及、提供
学会、患者会等の支援	日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会、日本小児科学会、つながる腎友。(患者会)
研究終了後の方針	指定難病患者データベース、難病関連研究との連携体制の維持

従来行っていた研究成果の報告、情報収集等は国際学会も含め、可能であれば On site の参加を目指す。しかしコロナ禍の状況次第で、適宜 On line による参加を行う。さらにアメリカ小児腎臓学会やヨーロッパ小児腎臓学会との連携、情報共有も行う

(倫理面への配慮)

研究にあたりヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守し、個人情報管理を徹底する。研究計画書を倫理委員会に提出し、倫理審査を受けた上で、研究を開始する。

C. 研究結果

【Minds 準拠診療ガイドライン、診療ガイド、患者・家族用診療パンフレットの作成、改定と妥当性評価】

難治性ネフローゼ症候群の新規治療につき、本研究班が編集したガイドライン（小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020）の補遺（資料1）を公表し、同時に英文化も進めた。

【指定難病や小児慢性特定疾病としての情報収集】

先天性腎尿路異常（先天性低形成腎）、ロウ症候群、バーター・ギッテルマン症候群に関して、指定難病への疾病追加を見据え、診断基準を改訂した。改訂した診断基準はすでに日本小児腎臓病学会の承認を得、今後日本小児科学会と日本腎臓学会の承認も得て行く予定である。

【小児腎領域の難病の全国調査】

2023年2月に実施した2022年度の調査（資料2, 3）に関して、解析を行った。小児腎領域の難病の診療に関する調査では、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、鯉耳腎症候群、バーター／ギッテルマン症候群、ネイルパテラ症候群、先天性および乳児ネフローゼに関して、遺伝子解析の有無、腎予後および生命予後を明らかにした。症例調査を行った9疾患に関しては、累積報告症例数は合計574症例となった。各々の新規症例、疾患関連遺伝子異常、腎機能、生存などの情報についても収集出来た（表1, 表2）。新たにWT1異常症の情報を収集した（表3）。

表1 9疾患の集計

	ギャロウェイ	エプスタイン	ロウ	ネイルパテラ	BOR	BG	先天性NS	乳児NS	合計	
2022年度までに報告された症例数										
	14	22	90	138	66	127	36	56	25	574
性別										
男	5	16	90	72	31	71	17	26	13	341
女	9	6	0	65	35	56	19	30	12	232
確認中	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

表2 各疾患の遺伝子異常の有無と予後

	ギャロウェイ	エプスタイン	ロウ	ネイルパテラ	BOR	BG	先天性NS	乳児NS	合計	
疾患関連遺伝子異常										
有	1	4	33	41	13	70	4	32	5	203
無	7	0	1	10	10	4	3	0	6	41
未実施/不明	1	0	17	19	17	12	12	1	1	80
確認中	5	18	39	68	26	41	17	23	13	250
生命予後										
生存	9	5	53	70	39	85	17	32	11	321
死亡	2	1	2	1	0	0	0	2	1	9
確認中	3	16	35	67	27	42	19	22	13	244

発見時の年齢										
0-1歳未満	3	4	55	18	34	32	9	52	22	229
1-4歳未満	5	6	21	27	9	23	12	2	3	108
4-7歳未満	4	2	6	14	7	22	8	0	0	63
7-15歳未満	2	7	2	71	8	43	3	1	0	137
15-18歳未満	0	1	0	2	2	2	0	0	0	7
18-20歳未満	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
20歳以上	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
確認中	0	1	6	3	6	4	4	1	0	25
発見時の腎機能										
Stage1	9	4	24	5	4	60	13	3	10	132
Stage2	1	0	7	12	8	8	0	1	4	41
Stage3a	0	0	0	6	2	3	0	0	1	12
Stage3b	0	0	0	18	1	0	0	0	1	20
Stage4	0	0	0	19	1	0	0	0	1	21
Stage5	0	0	0	15	0	0	0	0	2	17
移植後	1	0	0	1	1	0	0	0	0	3
確認中	3	18	59	62	49	56	23	52	6	328
現在までの初回腎代替療法の実施状況										
保存期	7	4	51	20	25	85	18	5	6	221
PD	2	1	2	49	10	0	0	35	14	113
HD	1	2	1	8	0	0	0	3	0	15
腎移植	2	2	0	37	9	0	2	7	1	60
確認中	2	13	36	24	22	42	16	6	4	165

表3 WT1腎症の実態

受診の契機	n (%*)
蛋白尿	18 (56.3)
腎機能障害	11 (34.4)
その他	8 (25.0)

*報告された32症例中の割合

初診時の臨床診断	n (%*)
Denys-Drash症候群	14 (43.8)
Frasier症候群	3 (9.4)
孤発性DMS	2 (6.3)
FSGS	4 (12.5)
WAGR	5 (15.6)

*報告された32症例中の割合

初診時の疾患関連遺伝子異常	n (%*)
有	23 (71.9)
無	1 (3.1)
未検査/不明	5 (15.6)
確認中	3 (9.4)

*報告された32症例中の割合

初診時の外性器評価の実施	n (%*)
施行	22 (68.8)
未施行	7 (21.9)
確認中	3 (9.4)

*報告された32症例中の割合

さらに各疾患の小児慢性特定疾病および指定難病への申請状況も明らかにした (表4)

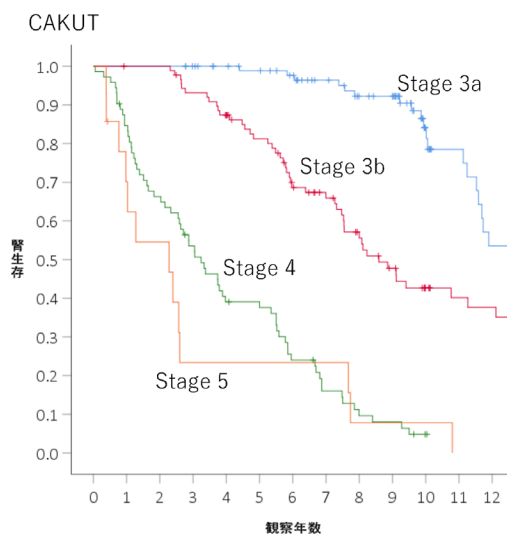
表4 各疾患の医療費助成の有無

	ギャロ ウェイ	エクス タイン	ス ロウ	ネロン ろう	BOR	BG	ネル バテラ	先天 性 乳児 NS	乳児 NS	合計
本疾患名での医療費助成 (小児慢性特定疾病)										
有	3	2	20	30	10	37	0	28	8	138
無	5	2	30	36	23	47	17	5	3	168
確認中	6	18	40	72	33	43	19	23	14	268
本疾患名での医療費助成 (指定難病)										
有	1	0	0	6	2	0	1	0	0	10
無	6	3	0	59	23	0	12	0	0	103
確認中	7	19	90	73	41	127	23	56	25	461

【小児CKDコホート追跡予後調査の結果】

小児CKDコホートの追跡予後調査を行った (資料4, 5)。2010年時点でそれぞれCKDステージ3a, 3b, 4, 5の患者の解析時点 (開始後12年時点) での腎生存率は、CAKUT群で53.5%, 37.6%, 4.8%, 0%, 非CAKUT群で60.1%, 47.9%, 0%, 0%であった (図1)。また末期腎不全進行に関連する因子を解析した。従来から知られるCKDステージや年齢、高度蛋白尿に加え、高尿酸血症が有意に関連することが示された (表5)。

図1 腎生存率



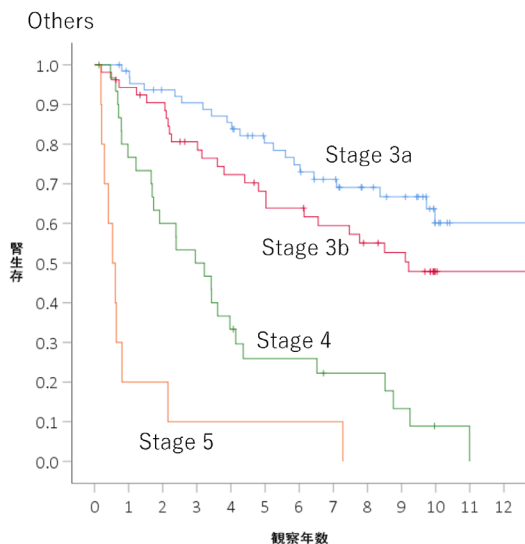


表5 末期腎不全進行に関連する因子

	ハザード比 (95% CI)	p値
CKD Stage3b ref. Stage3a	1.87 (1.16-3.03)	0.0105
Stage4	8.34 (5.16-13.45)	<.0001
Stage5	7.75 (3.00-19.98)	<.0001
女	1.09 (0.76-1.58)	0.6339
2歳未満 ref. 2-思春期	1.06 (0.53-2.11)	0.8787
思春期後-15	1.80 (1.20-2.71)	0.0044
CAKUT	0.88 (0.58-1.32)	0.5237
Recognizable syndrome	1.29 (0.75-2.22)	0.3494
尿蛋白Cr比>2	2.54 (1.62-3.96)	<.0001
収縮期血圧95%tile超	1.33 (0.88-2.00)	0.1777
降圧薬	1.21 (0.79-1.86)	0.3855
尿酸	1.11 (1.02-1.22)	0.0192
尿酸降下剤	1.04 (0.68-1.59)	0.8491

成人診療科への転科（移行）に関して、表6の通りで、とくに腎代替療法後の転科が多かった。

表6 CKDステージ毎の成人診療科への転科の実態

	成人施設へ移行	回答数
stage1, GFR90以上	1	5
stage2, GFR90未満	1	26
stage3, GFR60未満	3	35
stage3.5, GFR45未満	3	43
stage4, GFR30未満	0	23
stage5, GFR15未満	1	14
初回腎代替療法導入後	19	29
確認中	3	20
合計	31	195

以下に本コホートに於ける、腎性貧血に関する解析結果を示す。CKDステージ毎の検査値の分布は表7のとおりであった。

表7 腎性貧血に関連する検査値の分布

CKDステージ	症例数	項目名	測定された症例数	平均値	標準偏差	中央値	25%点	75%点	最小値	最大値
stage1, GFR90以上	5	年齢 (最新の状態)	5	21.4	3.7	20.9	19.9	22.5	16.8	26.7
		Hb	5	12.8	2.4	12.9	10.7	13.9	10.4	16.2
		Hct	5	39.7	6.4	41.3	33.5	42.6	33.0	48.1
		Fe	3	60.7	35.9	70.0	21.0	91.0	21.0	91.0
		UIBC	3	284.7	79.1	251.0	228.0	375.0	228.0	375.0
		TIBC	3	345.3	43.9	321.0	319.0	396.0	319.0	396.0
		フェリチン	1	5.3	.	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
		身長	5	148.7	19.8	161.1	130.5	162.3	124.0	165.8
		血清Cr	5	0.7	0.2	0.8	0.5	0.8	0.5	0.9
		血清Cr	5	104.2	12.3	108.0	92.4	109.6	91.0	119.9
		GFR	5	104.2	12.3	108.0	92.4	109.6	91.0	119.9
stage2, GFR90未満	26	年齢 (最新の状態)	26	18.2	5.0	16.3	14.0	22.1	13.2	28.6
		Hb	26	13.4	1.5	13.3	12.7	14.4	9.3	16.0
		Hct	26	40.9	5.0	40.0	38.0	43.8	28.0	51.3
		Fe	10	90.0	21.8	96.5	69.0	105.0	54.0	120.0
		UIBC	10	246.4	41.4	240.0	219.0	286.0	178.0	299.0
		TIBC	7	337.3	55.7	344.0	301.0	378.0	232.0	399.0
		フェリチン	9	76.2	71.6	59.5	19.0	87.0	15.0	234.0
		身長	26	155.7	13.5	157.1	150.5	162.6	113.0	177.0
		血清Cr	26	0.9	0.2	1.0	0.8	1.1	0.6	1.3
		血清Cr	26	71.7	8.7	71.0	63.6	76.7	60.2	88.4
		GFR	26	71.7	8.7	71.0	63.6	76.7	60.2	88.4
stage3a, GFR60未満	35	年齢 (最新の状態)	35	18.4	5.4	18.5	14.1	23.1	4.4	30.0
		Hb	35	13.0	1.3	13.1	12.0	13.9	10.9	16.8
		Hct	35	39.7	4.0	39.8	36.7	42.5	32.1	48.2
		Fe	20	90.4	46.6	80.0	53.0	113.5	36.0	195.0
		UIBC	16	201.2	61.6	215.0	184.5	237.5	10.0	271.0
		TIBC	8	301.1	55.0	302.5	277.0	324.0	205.0	397.0
		フェリチン	18	164.5	205.6	97.5	41.0	234.0	15.9	868.0
		身長	34	154.4	17.1	159.2	147.7	165.0	103.3	175.0
		血清Cr	35	1.3	0.3	1.4	1.1	1.5	0.8	1.8
		血清Cr	35	51.5	3.5	51.6	48.3	53.8	46.0	58.0
		GFR	35	51.5	3.5	51.6	48.3	53.8	46.0	58.0
stage3b, GFR45未満	43	年齢 (最新の状態)	43	19.9	4.6	20.1	15.4	22.6	13.2	28.3
		Hb	42	12.9	1.7	12.8	11.3	14.1	10.3	17.0
		Hct	42	39.0	4.9	39.0	34.9	42.0	30.8	49.8
		Fe	25	98.5	32.2	95.0	79.0	116.0	30.0	163.0
		UIBC	19	187.1	57.0	188.0	139.0	230.0	86.0	293.0
		TIBC	11	285.5	45.2	279.0	262.0	306.0	221.0	398.0
		フェリチン	24	122.1	138.4	86.3	43.6	142.5	12.8	687.0
		身長	41	159.5	10.5	162.0	150.6	166.2	138.6	176.8
		血清Cr	43	1.9	0.4	1.9	1.7	2.3	1.2	2.6
		血清Cr	43	36.7	4.6	36.0	32.1	40.5	30.2	44.6
		GFR	43	36.7	4.6	36.0	32.1	40.5	30.2	44.6
stage4, GFR30未満	23	年齢 (最新の状態)	23	18.3	3.9	17.7	15.3	20.2	13.2	27.7
		Hb	21	11.8	1.7	12.0	10.9	12.9	6.7	14.1
		Hct	21	35.2	4.9	35.4	33.4	37.2	21.3	42.9
		Fe	17	99.9	54.8	85.0	64.0	137.0	31.0	210.0
		UIBC	16	191.5	52.4	202.5	176.0	226.5	86.0	254.0
		TIBC	10	292.4	36.0	282.5	277.0	296.0	245.0	380.0
		フェリチン	16	122.0	104.9	104.0	42.1	170.9	9.6	414.0
		身長	23	150.5	19.5	154.0	145.7	165.3	91.2	175.5
		血清Cr	23	3.2	0.9	3.0	2.7	3.6	2.0	5.2
		血清Cr	23	20.6	4.3	19.6	16.3	24.5	15.1	28.0
		GFR	23	20.6	4.3	19.6	16.3	24.5	15.1	28.0
stage5, GFR15未満	14	年齢 (最新の状態)	14	20.0	5.6	21.3	17.3	22.6	8.4	28.7
		Hb	12	11.2	1.6	11.8	10.7	12.2	7.2	12.9
		Hct	12	33.8	4.6	34.8	31.7	36.6	22.2	39.8
		Fe	9	95.7	35.4	98.0	97.0	111.0	22.0	152.0
		UIBC	8	221.1	91.2	195.5	154.5	287.0	111.0	384.0
		TIBC	6	267.7	33.4	277.0	261.0	280.0	206.0	305.0
		フェリチン	8	82.7	76.0	54.7	27.0	136.6	19.8	205.0
		身長	13	147.1	21.6	149.5	143.4	156.3	96.5	173.4
		血清Cr	14	6.9	4.8	4.8	4.1	6.7	3.4	18.7
		血清Cr	14	10.7	4.4	12.3	9.0	14.4	2.8	15.0
		GFR	14	10.7	4.4	12.3	9.0	14.4	2.8	15.0
初回腎代替療法導入後	29	年齢 (最新の状態)	28	21.5	4.0	21.6	18.5	24.1	13.7	28.2
		Hb	28	12.7	1.8	12.7	11.1	13.8	9.5	16.7
		Hct	28	39.0	5.5	38.7	35.4	43.4	28.8	51.2
		Fe	18	91.3	30.4	95.0	75.0	113.0	17.0	143.0
		UIBC	16	201.6	54.7	197.0	176.0	230.5	104.0	356.0
		TIBC	15	295.7	40.2	296.0	272.0	322.0	226.0	373.0
		フェリチン	16	77.7	63.2	55.3	26.0	117.7	8.0	243.8
		身長	26	152.6	14.8	154.1	148.4	164.6	110.0	170.5
		血清Cr	27	3.2	3.4	2.2	1.2	3.3	0.3	16.2
		血清Cr	27	37.8	28.3	30.4	20.5	52.8	3.9	129.6
		GFR	27	37.8	28.3	30.4	20.5	52.8	3.9	129.6

これまでに1例のみが輸血の既往があった。

鉄剤と赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の使用に関しては以下の通りであった (表8)。

表8 小児CKD患者に対する鉄剤とESAの使用

	使用歴有, n (%*)
鉄剤	23 (11.8)
赤血球造血刺激因子製剤 (ESA)	87 (44.6)
エポエチン α , β , ダルベポエチン α , エポエチン β ペゴル	85 (43.6)
エポエチン α , β	43 (22.1)
ダルベポエチン α	62 (31.8)
エポエチン β ペゴル	28 (14.4)

*報告された195症例中の割合

副作用で中止例はダルベポエチン1例, エポエチン β ペゴル1例のみであった。

・慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート医療経済・医療技術評価研究センター研究員本多貴実子医師と協同し小児CKD 患者のQOL 調査

を立案した（資料6）。

【成人移行医療】

2020年度に策定した小児腎疾患の移行プログラムの実施を継続し、院内での啓発の会も開催した。内科への転科もすすんでいる。さらに神奈川県のかながわ移行期医療支援センターとの連携を開始した。今後腎疾患に関して、支援センターへの相談症例の実態（疾患別患者数等）を個人情報保護に配慮した上で、研究班と共有することとなった。

【地域連携】

新潟市の小児科医と共同でWebで開催した。これまでのセミナー同様、セミナー前後で参加者へのアンケートを行った。事前アンケートでは、ガイドラインや稀少・難治性腎疾患に関する認知度や理解度が把握された。事後アンケートでは講演のプログラム構成への満足度が高いことが確認され、活動の継続が支持された。

【その他】

引き続き研究班のWebページを整備した（www.pckd.jp）。特に今年度は英文化の整備を進めた（資料7）。

【各疾患の進捗の要約】

各疾患の個別の研究の進捗について、上述した事項を除いて以下に要約を記載する。

1. ギャロウェイモワト症候群

遺伝子異常と症状との関連に関して総説を執筆した。現在、網羅的な遺伝子解析を立案中である。

2. エプスタイン症候群

遺伝子異常と臨床像の解析結果を学会発表し、論文作成中で、腎組織と治療経過についても論文作成中である。

3. ロー症候群

中枢神経症状、行動異常の調査票を継続調査を行い、学会発表も行った。

4. アルポート症候群

啓発資料である「注意すべき症例集」を作成した。学会と協同でレジストリーを継続した。

5. ネフロン癆

診断方法を中心とした、総説を執筆した。

6. バーター症候群／ギッテルマン症候群

SLC12A3遺伝子のヘテロ接合性変異によるギッテルマン症候群発症の可能性に関する研究を行いAmeri-

can Journal of Medical Geneticsに投稿した。

7. ネイルパテラ症候群

病因病態に主眼を置いた総説を作成した。

8. 先天性腎尿路異常

日本人の腎長径の基準値に関して、論文を英文学術誌に公表した。新生児血清Cr値と腎予後の研究結果を英文学術誌に公表した。

9. 小児特発性ネフローゼ症候群

小児特発性ネフローゼ症候群を対象とした疾患レジストリーの研究計画書を完成させ、EDCのシステムを構築した。

日本腎臓学会のデータベース(J-RBR)を活用し、ネフローゼ・慢性腎炎に関して、小児と成人の疫学に関する解析を行い、英文専門誌に投稿採択された（資料8）。

D. 考察

小児腎領域の難病の診療に関する調査では、全国から574例の回答を得た。新規症例報告、疾患関連遺伝子異常の有無、最終受診時の腎機能など継続して報告されている。本年度新たに調査に加えたWT1腎症に関しては、病型としてDenys-Drash症候群が最も頻度が高いこと、遺伝子異常の同定率が高いこと、大多数で外性器の評価がなされていることが明らかになった。

2010年から行われている小児CKDコホート研究は、現時点（開始から12年）の解析を行った。新たに行った腎性貧血の調査では、約半数でESAが使用されていること、小児CKDのコホートでもエポエチンβペゴルが一定数用いられていることが明らかとなった。今後も小児CKDの成人への移行期を超えた小児CKDの自然史の解明のために、高い追跡率を確保しつつ調査を継続することが望まれる。

一方特に希少でエビデンスの確立していない疾患に関しては、エビデンスに基づいたガイドラインの作成は困難な中で、より実地医療に基づいた診療ガイドや患者向けの資料の作成、Webの作成や地域に於ける普及啓発を目的としたセミナー等による情報発信が必要である。

E. 結論

小児腎領域の全ての指定難病と主要な小児慢特定疾病について研究を実施した。小児腎領域の希少・難治性疾患群に共通しかつ最大の合併症といえる小児CKDに関して、コホート研究により長期の予後と進行のリスク因子を明らかにした。策定した成人

移行支援プログラムを実行し、かながわ移行期医療支援センターとの連携も開始した。今後研究成果を、班のWebページ等を活用し患者への情報公開と、セミナーでの普及啓発を行って行く。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 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. *Pediatr Nephrol.* 2023 Feb;38(2):479-487.
2. Ishimori S, Horinouchi T, Fujimura J, Yamamura T, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Sato M, Ogura M, Kamei K, Ishikura K, Iijima K, Nozu K. Is influenza vaccination associated with nephrotic syndrome relapse in children? A multicenter prospective study. *Pediatr Nephrol.* 2022 Nov 30:1-10.
3. Takao H, Nishi K, Funaki T, Inoki Y, Osaka K, Nada T, Yokota S, Sato M, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, Kamei K. Changes in patterns of infection associated with pediatric idiopathic nephrotic syndrome: A single-center experience in Japan. *J Pediatr.* 2022 Oct 9 Epub ahead of print.
4. Nishi K, Ogura M, Ishiwa S, Kanamori T, Okutsu M, Yokota S, Nada T, Sato M, Kamei K, Ishikura K, Ito S. Glucocorticoid discontinuation in pediatric-onset systemic lupus erythematosus: a single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2022 Sep;37(9):2131-2139.
5. Matsuura N, Kaname T, Niikawa N, Ooyama Y, Shinohara O, Yokota Y, Ohtsu S, Takubo N, Kitsuda K, Shibayama K, Takada F, Koike A, Sano H, Ito Y, Ishikura K. Acrodysostosis and pseudohypoparathyroidism (PHP): adaptation of Japanese patients with a newly proposed classification and expanding the phenotypic spectrum of variants. *Endocr Connect.* 2022 Sep 22;11(10):e220151.
6. 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. *Pediatr Nephrol.* 2022 Sep 2. Epub ahead of print.
7. Nishi K, Uemura O, Harada R, Yamamoto M, Okuda Y, Miura K, Gotoh Y, Kise T, Hirano D, Hamasaki Y, Fujita N, Uchimura T, Ninchoji T, Isayama T, Hamada R, Kamei K, Kaneko T, Ishikura K; Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2022 Aug 11. Epub ahead of print.
8. Fujita N, Uemura O, Harada R, Matsumura C, Sakai T, Hamasaki Y, Kamei K, Nishi K, Kaneko T, Ishikura K, Gotoh Y; the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Ultrasonographic reference values and a simple yet Clin Exp Nephrol. practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. *Clin Exp Nephrol.* 2022 Aug;26(8):808-818.
9. 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.
10. 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.* 2022 Jun;37(6):1215-1229.
11. Kanamori K, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, Ito S. Tocilizumab for juvenile Takayasu arteritis complicated with acute heart failure at onset. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022 Jun 24;6(2):226-229.
12. Ishiwa S, Sato M, Kamei K, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, Ogura M, Sako M, Ito S, Orihashi Y, Ishikura K. Risks and renal outcomes of severe acute kidney injury in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2022 Jul;26(7):700-708.
13. Chan EY, Yu ELM, Angeletti A, Arslan Z, Basu B, Boyer O, Chan CY, Colucci M, Dorval G, Dossier C, Drovandi S, Ghiggeri GM, Gipson DS, Hamada R, Hogan J, Ishikura

- K, Kamei K, Kemper MJ, Ma AL, Parekh RS, Radhakrishnan S, Saini P, Shen Q, Sinha R, Subun C, Teo S, Vivarelli M, Webb H, Xu H, Yap HK, Tullus K. Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Jun;33(6):1193-1207.
14. 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.
15. 近藤 千紘, 石倉 健司, 一岡 聡子, 大前 憲史, 奥田 雄介, 小板橋 賢一郎, 佐々木 彰, 陶山 浩一, 谷澤 雅彦, 水上 拓郎, 柴垣 有吾, 平田 純生, 安藤 雄一, 古市 賢吾, 西山 博之, 松原 雄, 星野 純一, 柳田 素子. 【がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022 版のポイント】がんサバイバーにおける慢性腎臓病のマネジメント. *癌と化学療法* 49(11): 1200-1204. 2022. 11
16. 奥田雄介 石倉健司. 「MCNS, FSGS (小児) MCNS and FSGS in children」日本腎臓学会誌. 2022. 63(7) : 813-818. 2022. 10 月.
17. 塚口裕康, 佐藤舞, 笠原克明, 上村治, 石倉健司. 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 Galloway-Mowat 症候群(脳・腎糸球体異形成). *日本臨床 別冊腎臓症候群II*. 129-134. 2022. 9
18. 西健太郎, 石倉健司. 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】先天性・遺伝性腎疾患 形態・位置・数などの異常 腎の形成異常 低形成・異形成腎を中心に. *日本臨床 別冊腎臓症候群II*. 194-198. 2022. 9
19. 菊永佳織, 石倉健司. 【腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-[I]】尿細管輸送異常症 特発性尿細管性タンパク尿症(Dent 病). *日本臨床 別冊腎臓症候群I* 317-320. 2022. 8
20. 野々田 豊, 岩崎 俊之, 伊藤 尚志, 土岐 平, 白井 宏直, 小阪 裕佳子, 昆 伸也, 橘田 一輝, 菊永 佳織, 石倉 健司. 小児在宅支援病棟における入院前 SARS-CoV-2 PCR 全例検査の試み. *北里医学.* 52(1)2022. 6
21. 奥田雄介, 石倉健司. 指定難病最前線 (Volume 131) ネフロン癆. *新薬と臨床.* 71(6) 627-632. 2022. 6
22. 長岡 由修 石倉 健司. 「【ネフローゼ症候群 update】診断と治療 治療アルゴリズム 微小変化型ネフローゼ症候群(小児)」腎と透析. 92(4): 727-732. 2022. 4 月
23. 菊永 佳織 石倉 健司. 「【ネフローゼ症候群 update】疫学 小児領域の疫学」腎と透析. 2022 92(4): 705-708. 2022. 4 月
2. 学会発表・講演
1. Ishikura Kenji: シンポジウム History of the JSPN, 19th IPNA Congress, 2022. 9. 6~11, Canada
2. Ishikura Kenji: 教育講演 Pediatric CKD: Assessment of renal function, causes, prognosis, and complications, Paediatric Nephrology Study Days in Hong Kong, 2023, 2023. 2. 16, Hong Kong
3. Ishikura Kenji: 教育講演 Nephrotic Syndrome I: Diagnosis and Management of Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome, Paediatric Nephrology Study Days in Hong Kong, 2023, 2023. 2. 16, Hong Kong
4. Ishikura Kenji: 教育講演 Hereditary nephropathy in children: Nephronophthisis and associated syndromes, 石倉健司: 特別講演「日本人小児の正確な腎機能評価と小児慢性腎臓病における低身長」,
5. 石倉健司: 特別講演「日本人小児の正確な腎機能評価と小児慢性腎臓病における低身長」, 第16回 MOPEM-MDC: Keio Pediatrics, Endocrinology and Metabolism, Multidisciplinary Conference, 第16回 MOPEM-MDC: Keio Pediatrics, Endocrinology and Metabolism, Multidisciplinary Conference, 2022年6月8日, web
6. 石倉健司: 特別講演「小児特発性ネフローゼ症候群の臨床-本邦のデータをもとに-」愛媛県小児科医会, 2022. 10. 2 愛媛
7. 石倉健司: 教育講演「腎領域の指定難病と小児慢性特定疾病」第52回日本腎臓学会東部学術大会、2022. 10. 22 東京
8. 石倉健司: 特別講演「腎領域の指定難病と小児慢性特定疾病」小児慢性腎臓病(小児CKD)-コホート研究で見えてきた実態- 愛知県医師会学校健診懇談会 2023. 1. 14 愛知
9. 石倉健司: 特別講演「小児の腎疾患: 指定難病と小児慢性特定疾病」神奈川腎炎研究会 2023. 2. 12 神奈川
- 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