

令和4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（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

分担研究報告タイトル：鰓耳腎症候群

研究分担者 石倉 健司（北里大学医学部小児科学）  
研究協力者 稲葉 彩（横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター）  
研究協力者 奥田 雄介（北里大学医学部小児科学）  
研究協力者 金子 徹治（東京都立小児総合医療センター）

#### 研究要旨

本研究班（宇佐美班）ならびに小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」（石倉班）が連携し、鰓耳腎症候群の実態解明と診療水準の向上を目的として研究を進める。2017年から行っている全国297施設の小児腎領域の難病調査から、鰓耳腎症候群63人の患者情報を用いて小児領域における鰓耳腎症候群の診療の実態を解析した。発見年齢は乳児期が最も多く、先天性疾患として出生時の丁寧な全身診察が必要である事が示唆された。あわせて本疾患の診断に関する普及啓発が必要である。とくに発見契機が小児科領域からの報告であっても腎臓のみならず鰓弓や耳介の奇形、難聴と多様である事が示された。一方で、腎予後に関しても末期腎不全への進行があり、早期発見のうえ小児慢性腎臓病の保存的治療、また、様々な合併症、とくに低身長など小児固有で重篤な合併症に対する適切な介入が求められる。鰓耳腎症候群は多領域にわたる障害が認められる先天性疾患であり、各科における普及啓発と複数科の連携による疾患管理の向上が求められる。

#### A. 研究目的

鰓耳腎症候群の全国医療水準の向上を目的として、全国から症例登録を行い、鰓耳腎症候群の実態を解明する。また本研究班（宇佐美班）は耳鼻科医を主体とした研究であり、小児科医を主体とした研究班である「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研

究体制の発展」（石倉班）の疫学調査データを解析し、双方が診療する患者の差異を明らかにし、最終的に疾患の全体像を明らかにする。またこれらのデータをもとに、鰓耳腎症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成を目指す。

## B. 研究方法

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」(石倉班)が行っている調査研究の中で、鰓耳腎症候群に関して得られた情報を解析した。2017年から行っている小児腎領域の難病調査に協力する297施設に対して、図1の調査票を配布した調査であった。

図1 症例調査票

鰓耳腎症候群(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。変更も  
 前回までの調査項目(更新、変更、誤り等ご指摘ください)

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
BOR1	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	西暦 年 月 日	<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

または誤記がございましたら訂正ください。

今年度の調査項目						
疾患関連 遺伝子 検査の有無	生死	初回腎代替療法導入	最終 受診日	最終受診時の腎機能	本疾患名での 医師診察	備考 (転院等お気づきの事ご指摘 ください)
<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 未実施(不明)	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死亡年月日 西暦 年 月 日	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 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	

(倫理面への配慮)

研究計画に関して北里大学医学部・病院倫理委員会(観察・疫学)の承認を得た上で研究を実施した。さらに、研究実施にあたっては人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に関する倫理指針を遵守した。

## C. 研究結果

2021年度までに情報を収集出来た63人の鰓耳腎症候群患者について解析した。表1に患者背景(年齢性別)の分布を示す。

表1 患者背景(発見時年齢と性別)

発見時の年齢区分	男	女	合計
0-1歳未満	14	18	32
1-4歳未満	3	5	8
4-7歳未満	2	5	7
7-15歳未満	6	2	8
15-18歳未満	2	0	2
確認中	2	4	6
合計	29	34	63

さらに、腎機能に着目し発見時の腎機能の分布を表2に示す。腎機能障害の報告は18人(27%)であった。多くはCKDステージ1, 2であったが、発見時すでにCKDが進行した例も認められた。

表2 発見時の腎機能の分布

発見時のCKDステージ	男	女	合計
stage1, GFR90以上	2	2	4
stage2, GFR90未満	5	3	8
stage3, GFR60未満	1	1	2
stage4, GFR30未満	1	0	1
確認中	20	28	48
合計	29	34	63

ついで、発見契機を表3に示す。幅広い発見契機が示された。その中で、先天性疾患としてとくに出生時の診察や検査での発見が多かった。

表 3 発見契機

鯉耳腎症候群の発見契機	N (%)
胎児期・羊水過少・発育不全	9 (14.3)
出生時	9 (14.3)
乳幼児健診	4 (6.3)
3歳児検尿	1 (1.6)
学校検尿	5 (7.9)
家族内検索	5 (7.9)
頸部・喘鳴・喘息	2 (3.2)
耳	3 (4.8)
難聴	4 (6.3)
腎	1 (1.6)
偶発の尿検査異常・血尿・尿路感染症・膀胱炎	5 (7.9)
低身長・体重増加不良	6 (9.5)
その他, 感冒, 哺乳力, 長期リハビリ	3 (4.8)
確認中	6 (9.5)
合計	63 (100.0)

表 4 に発見時の腎外症状を示す。鯉弓と耳介の奇形、難聴が多く、診断基準と合致したものであった。

表 4 発見時の腎外症状

発見時の主たる腎外合併症	N (%)
鯉・頸部	9 (14.3)
喘鳴・気胸・呼吸障害	3 (4.8)
耳・顔・眼瞼下垂	23 (36.5)
難聴, 前庭水管	14 (22.2)
腎, 羊水, 血圧	2 (3.2)
心臓	2 (3.2)
成長・発達	6 (9.5)
腎外合併症の記載無し	4 (6.3)
合計	63 (100.0)

本疾患は、指定難病および小児慢性特定疾病であり、医療費助成の実際を示す。

表 5 医療費助成

(小児慢性特定疾病と指定難病)

本疾患名での医療費助成あり (報告された63症例中)	N (%)
小児慢性特定疾病	10 (15.9)
指定難病	2 (3.2)

最後に腎予後（腎代替療法の実施状況）を表 6 に示す。

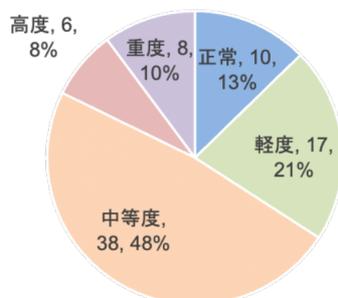
表 6 予後（腎代替療法の実施状況）

初回腎代替療法実施 (報告された63症例中)	N (%)
腹膜透析	10 (15.9)
血液透析	0 (0.0)
腎移植	8 (12.7)

#### D. 考察

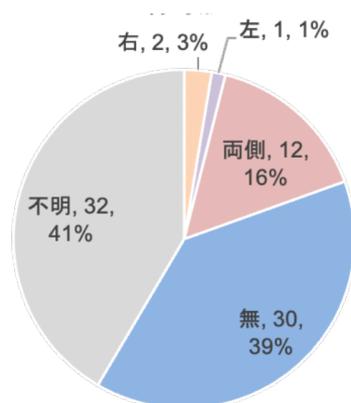
小児領域における、鯉耳腎症候群の診療の実態を解析した。発見年齢は乳児期が最も多く、先天性疾患として出生時の丁寧な全身診察が必要である事が示された。あわせて本疾患の診断に関する普及啓発が必要である。とくに発見契機が小児科領域からの報告であっても腎臓のみならず鯉弓、耳介奇形や難聴と多様である事が示された。下に 2021 年度に当研究班（宇佐美班）で収集した 87 人の鯉耳腎症候群患者の難聴の程度を示す（図 2）。やはり小児科で診療されている患者と比較して、難聴の頻度が高い。しかし軽度難聴は小児科では見逃されている可能性もあり、さらに解析が必要である。

図2 難聴の程度



一方で、腎予後に関しても末期腎不全への進行があり、早期発見のうえ小児慢性腎臓病の保存的治療とともに、様々な合併症、とくに低身長など小児固有で重篤な合併症に対する適切な介入が求められる。腎合併症に関しては、当研究班(宇佐美班)の解析結果では、一部の患者にとどまっているが、両側の病変であることが特徴である(図3)。これは腎機能障害を起点として検査が行われることを反映していると考えられ、片側病変の実際の頻度はより高いと考えられる。

図3 腎病変



本疾患は指定難病かつ小児慢性特定疾病

であるが、実際に助成をうけている患者は少数であった。この点についても普及啓発が必要である。

#### E. 結論

小児領域における、鰓耳腎症候群の診療の実態を解析した。多領域にわたる障害が認められる先天性疾患であり、普及啓発と小児科、耳鼻科、腎臓内科など複数科の連携による疾患管理の向上が求められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 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. 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.
6. 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.
7. 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 practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Aug;26(8):808-818.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 近藤 千紘, 石倉 健司, 一岡 聡子, 大前 憲史, 奥田 雄介, 小坂橋 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
  15. 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.
  16. 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
  17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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 1: 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」, 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
5. 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
6. 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
7. 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
  8. 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  
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
  9. 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
  10. 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
  11. 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
  12. 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。)  
なし