

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

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 講師  
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，腎予後につき継続的な調査を行う。

【研究方法】

2023年3月に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2022年中の受診時状況調査を継続した。

【結果】

全国296施設からのべ589名（前年度調査は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。医療助成受給を受けている症例は，前年同様全体の50%弱であった。現時点で204名（34.6%）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13名（2.2%）であった。

【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る。一方で，症状および合併症によりQOLの悪化をきたす可能性があり，今後これらの症例のQOLの把握ならびに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，継続的に施設調査を行い，その実態・長期予後を明らかにする。

B. 研究方法

患者対象

2022年中に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(①2021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。  
①2021年度報告患者

1) 現在の情報 (2022年最終受診時点での情報) 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年最終受診時点での情報) 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2023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年度に新たに45名の新規患者 (ギャロウェイ・モワト症候群: 1名, エプスタイン症候群: 0名, ロウ症候群: 2名, ネフロン癆: 9名, 鯉耳腎症候群: 6名, バーター症候群・ギッテルマン症候群: 8名, ネイルパテラ症候群/LMX1B関連腎症: 4名, 先天性ネフローゼ症候群: 14名, 乳児ネフローゼ症候群: 1名) の情報を得て, 2022年までに各施設を受診している上記9疾患として延べ589名の患者登録を得た。疾患毎の累計患者数は図-1を参照。

図-1 2022年度稀少疾患累計把握患者数

調査年度	ギャロウェイ・モワト	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
2018	10	17	61	90	45	78	24	-	-	325
2019	13	19	75	103	55	96	31	-	-	392
2020	13	20	82	112	60	106	31	41	22	487
2021	13	22	87	18	11	121	33	50	25	544
<b>2022</b>	<b>14 (+1)</b>	<b>22 (0)</b>	<b>89 (+2)</b>	<b>139 (+9)</b>	<b>69 (+6)</b>	<b>129 (+8)</b>	<b>37 (+4)</b>	<b>64 (+14)</b>	<b>26 (+1)</b>	<b>589 (+45)</b>

1. 医療費助成受給状況

本年度調査対象424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「巢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

	ギャロウェイ・モワト	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
2021	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
⇓										
2022	10	10	63	105	45	89	28	55	19	424
小児慢性	4	3	22	47	12	39	2	41	12	182
指定難病	1	3	-	11	2	-	4	-	-	21

2. 腎予後

これまでの全症例589名の2022年末までの腎予後は, 腎代替療法導入が204名 (34.6%) 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	9	13	73	38	42	104	34	8	7	328
腎代替療法中	5	6	3	97	20	0	2	55	16	204
透析中	2		2	15				15	2	36
腎移植後	2	1		63	16		2	28	9	121
腎移植後/再導入								1		1
確認中	3	13	4	7	25	1	1	3		57

また, 腎代替療法導入年齢は先天性ネフローゼ症候群が最も若く, 疾患の診断から腎代替療法導入までの期間は先天性ネフローゼ症候群, ネフロン癆, 乳児ネフローゼ症候群で短かった (図-4)。

図-4a 疾患毎の初回腎代替療法導入年齢

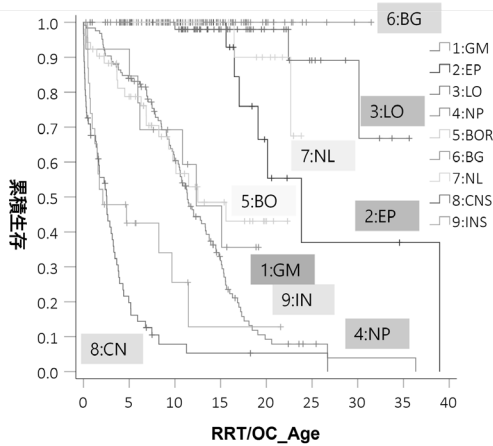
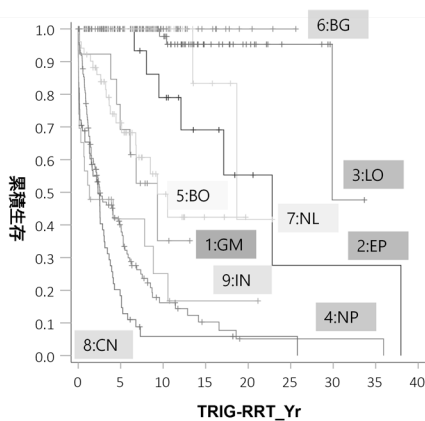


図-4b 疾患毎の診断から腎代替療法導入までの期間



### 3. 生命予後

同様にこれまでの全症例589名の2022年末までの生命予後は、死亡が13名（2.2%）であった（図-5）。

図-5 疾患毎の生命予後

	ギャロウェイ・モット	エフスタイン	ロウ	ネフロン癆	鯉耳腎	パーティー/キッテルマン	ネイルパテラ	先天性NS	乳児NS	合計
生命予後										
生存	10	12	66	111	53	92	29	51	18	442
死亡	3	1	2	1				5	1	13
確認中	2	9	21	27	16	37	8	8	7	134

### 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。

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。

今後の課題として、生命予後のみならずこれらの疾患を抱えた症例および家族の生活の質（QOL）を評価していくことが必要と考えられた。

### 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

- Ito S, Hataya H, Ashida A, Hamada R, Ishikawa T, Ishikawa Y, Shimono A, Konomoto T, Miyazawa T, Ogura M, Tanaka K, Kagami S. Eculizumab for paediatric patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: full dataset analysis of post-marketing surveillance in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Feb 13;38(2):414-424. doi: 10.1093/ndt/gfac150.
- 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. doi: 10.1007/s00467-022-05577-3.
- 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. doi:10.1371/journal.pone.0270796.
- 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*. 2023 Apr;38(4):1057-1066. doi: 10.1007/s00467-022-05703-1.
- 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*. 2023 Apr;38(4):1267-1273. doi:10.1007/s00467-022-05720-0.
- Nagano C, Hara S, Yoshikawa N, Takeda A, Gotoh Y, Hamada R, Matsuoka K, Yam

- amoto M, Fujinaga S, Sakuraya K, Kamei K, Hamasaki Y, Oguchi H, Araki Y, Ogawa Y, Okamoto T, Ito S, Tanaka S, Kaito H, Aoto Y, Ishiko S, Rossanti R, Sakakibara N, Horinouchi T, Yamamura T, Nagase H, Iijima K, Nozu K. Clinical, Pathological, and Genetic Characteristics in Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney360*. 2022 May 24;3(8):1384-1393. doi:10.34067/KID.0000812022.
- 7: Akamine K, Hamada R. Pachydermodactyly. *Joint Bone Spine*. 2023 Jul;90(4):105537. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105537.
- 8: De Mutiis C, Wenderfer SE, Basu B, Bagga A, Orjuela A, Sar T, Aggarwal A, Jain A, Yap HK, Teo S, Ito S, Ohnishi A, Iwata N, Kasapcopur O, Yildiz M, Laurent A, Mastrangelo A, Ogura M, Shima Y, Rianthavorn P, Silva CA, Trindade V, Gianviti A, Akinori M, Hamada R, Fujimura J, Minamikawa S, Kamiyoshi N, Kaito H, Ishimori S, Iannuzzella F, Tullus K. International cohort of 382 children with lupus nephritis - presentation, treatment and outcome at 24 months. *Pediatr Nephrol*. 2023 Nov;38(11):3699-3709. doi: 10.1007/s00467-023-06018-5.
- 9: Akamine K, Hamada R, Makidono A, Okita K, Saito O, Makimoto A, Matsuoka K. Autopsy-proven anaplastic large cell lymphoma mimicking TAFRO syndrome. *Pediatr Int*. 2023 Jan-Dec;65(1):e15561. doi: 10.1111/ped.15561.
- 10: Goto K, Imaizumi T, Hamada R, Ishikura K, Kosugi T, Narita I, Sugiyama H, Shimizu A, Yokoyama H, Sato H, Mauryama S. Renal pathology in adult and paediatric population of Japan: review of the Japan renal biopsy registry database from 2007 to 2017. *J Nephrol*. 2023 Nov;36(8):2257-2267. doi:10.1007/s40620-023-01687-9.
- 11: Okamoto S, Matsuyama T, Hamada R, Morikawa Y, Tomotsune M, Kaneko T, Abe K, Uchiyama A, Honda M. Reference values for urinary protein, albumin, beta 2-microglobulin, and the alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio in Japanese children. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Jan;28(1):50-57. doi:10.1007/s10157-023-02392-4.
- 12: Shirai Y, Miura K, Hamada R, Ishikura K, Kunishima S, Hattori M. A nationwide survey of MYH9-related disease in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Jan;28(1):40-49. doi: 10.1007/s10157-023-02404-3.
- 13: Mikami N, Sasaki K, Hashimoto N, Tsunematsu K, Hamada R. A case of tubulointerstitial nephritis mimicking acute focal bacterial nephritis. Lesson for the clinical nephrologist. *J Nephrol*. 2023 Oct 11. doi:10.1007/s40620-023-01738-1.
- 14: Okamoto S, Matsuyama T, Hamada R, Morikawa Y, Tomotsune M, Kaneko T, Abe K, Uchiyama A, Honda M. Correction to: Reference values for urinary protein, albumin, beta 2-microglobulin, and the alpha 1-microglobulin-to-creatinine ratio in Japanese children. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Jan;28(1):58. doi:10.1007/s10157-023-02410-5.
- 15: Nozu K, Sako M, Tanaka S, Kano Y, Ohwada Y, Morohashi T, Hamada R, Ohtsuka Y, Oka M, Kamei K, Inaba A, Ito S, Sakai T, Kaito H, Shima Y, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Iijima K. Rituximab in combination with cyclosporine and steroid pulse therapy for childhood-onset multidrug-resistant nephrotic syndrome: a multicenter single-arm clinical trial (JSKDC11 trial). *Clin Exp Nephrol*. 2023 Nov 27. doi: 10.1007/s10157-023-02431-0.
- 16: Iio K, Mikami N, Harada R, Hamada R, Hagiwara Y, Hataya H, Sandhu A, Goldman RD. Treatment Delay of Febrile Urinary Tract Infections Among Infants With Respiratory Symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Apr 1;43(4):e121-e124. doi:10.1097/INF.0000000000004226.
- 17: Shimizu S, Saito H, Takahashi S, Morohashi T, Hamada R, Hataya H, Kondo Y, Morioka I. Fractional excretion of total protein in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2024 Jan-Dec;66(1):e15722. doi: 10.1111/ped.15722.
- 18: Tamai N, Shinjoh M, Oikawa H, Hamada R, Morio T, Koinuma G, Takahashi T. Invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine *Streptococcus pneumoniae* serotype 24B in an immunocompetent child. *Radiol Case Rep*. 2024 Feb 3;19(4):1642-1645. doi: 10.1016/j.radcr.2024.01.048.
- 19: Banno Y, Ikemiyagi M, Hamada R, Nozu K, Matsuoka K, Kamimaki I. Nail-patella syndrome with nephropathy in a de novo LMX1B mutation: triangular lunula of the thumb and lack of finger creases as clues. *Pediatr Nephrol*. 2024 Mar 13. doi:10.1007/s00467-024-06344-2.
- 20: 濱田 陸, 郭 義胤, 丸山 彰一, 石倉 健司. 【腎・泌尿器疾患・血尿から移植まで】ガイドラインの解説 ネフローゼ症候群 診断・治療・管理. *小児内科(0385-6305)55巻7号* Page1097-1106(2023.07)
- 21: 三上 直朗, 濱田 陸, 原田 涼子, 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症候群における嚙下障害. *日本小児腎不全学会雑誌(1341-5875)43巻* Page65-69(2023.08)
- 22: 濱田 陸, 幡谷 浩史. 【小児の治療方針】腎・尿路 慢性腎臓病,慢性腎不全. *小児科診療(0386-9806)86巻春増刊* Page696-700(2023.04)
- 23: 原田 涼子, 濱田 陸. 【エキスパートが教える小児の薬物治療】疾患別 G.腎・泌尿器・生殖器疾患 ネフローゼ症候群. *小児内科(0385-*

2. 学会発表

- 1: 島田 浩太, 寺島 侑希, 加藤 智大, 飯田 雅博, 本田 奈々瀬, 三島 就子, 宇都宮 雅子, 永井 佳樹, 横川 直人, 濱田 陸, 赤峰 敬治, 幡谷 浩史, 杉井 章二. RA合併妊娠、移行期医療 東京都立小児総合医療センターから多摩総合医療センターリウマチ膠原病科への移行症例における移行後の自立度 22症例についての成人科担当医アンケート集計結果. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集67回 Page668(2023.03)
- 2: 横田 俊介, 亀井 宏一, 藤永 周一郎, 濱田 陸, 稲葉 彩, 伊藤 秀一. リツキシマブ療法を行った難治性SRNS症例における治療効果および長期予後の多施設検討. 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page107(2023.05)
- 3: 灘 大志, 亀井 宏一, 佐藤 舞, 稲葉 彩, 濱田 陸, 伊藤 秀一. 単回リツキシマブ療法後にミコフェノール酸モフェチルによる維持療法を行った小児難治性ネフローゼ症候群患者の長期予後と安全性.
- 4: 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. レニンアンジオテンシン阻害薬は小児保存期ネフロン癆患者の末期腎不全進行リスクである. 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page149(2023.05)
- 5: 佐々木 恵吾, 濱田 陸, 長岡 由修, 中崎 公隆, 清水 歩美, 白根 正一郎, 赤峰 敬治, 三上 直朗, 原田 涼子, 濱崎 祐子, 石倉 健司, 本田 雅敬, 幡谷 浩史. 特発性ネフローゼ症候群における急性腎障害(AKI)の頻度と分類および発症時期の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page170(2023.05)
- 6: 清水 歩美, 三上 直朗, 濱田 陸, 中崎 公隆, 佐々木 恵吾, 白根 正一郎, 赤峰 敬治, 原田 涼子, 野田 英一郎, 本田 雅敬, 幡谷 浩史. 初発ネフローゼ症候群の治療中に併発したステロイド性緑内障に対し,アセタゾラミドの併用により尿路結石を形成した一例. 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page173(2023.05)
- 7: 亀井 宏一, 野津 寛大, 堀之内 智子, 西 健太郎, 藤田 直也, 櫻谷 浩志, 貝塚 裕史, 富樫 勇人, 濱田 陸, 島 友子, 吉川 徳茂. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における腎組織と遺伝子異常の有無の関係(多施設共同研究). 日本小児腎臓病学会雑誌(0915-2245)36巻Suppl. Page198(2023.05)
- 8: 濱田 陸, 幡谷 浩史. これだけはやっておきたい、救急外来や当直中の腎疾患児への対応 どうする?小児腎疾患の巻 電解質異常. 日本小児救急医学会雑誌(1346-8162)22巻2号 Page201(2023.06)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし