

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明、早期発見、管理・治療に関する研究

平成10年度 研究報告書

1. 総括研究報告書

小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明、早期発見、管理・治療に関する研究

主任研究者 伊藤 拓 国立小児病院

2. 分担研究報告書

1) 先天性腎尿路異常の超音波を用いたスクリーニングに関する研究

分担研究者 村上睦美 千葉北総病院小児科

2) 慢性腎不全のデータベース

分担研究者 本田雅敬 都立清瀬小児病院小児科

3) IgA 腎症の治療

分担研究者 吉川徳茂 神戸大学保健学科

4) 小児難治性腎尿細管疾患の病因・病態の研究

分担研究者 五十嵐 隆 東京大学分院小児科

総括研究報告書

小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明、早期発見、管理・治療に関する研究

主任研究者 伊藤 拓 国立小児病院副院長

研究要旨 小児難治性腎疾患の予後改善を目的として、腎不全の予防・治療上特に重要な課題である4分野について研究を行った。1. 先天性腎尿路奇形の早期発見法を検討し、最も有用と考えられる超音波診断法についてスクリーニング基準（案）を作成した。2. 小児腎不全データベースの調査表を作成し、次年度よりデータの集積を進める。3. 小児期においても最も問題の多い腎疾患である IgA 腎症のカクテル治療を開発し、その長期効果を確認することが出来た。4. 先天性尿管疾患の遺伝子異常について新知見を得る事が出来た。また、腎炎の組織障害機転への遺伝子の関与を明らかにした。

分担研究者 村上睦美（日本医大北総病院小児科教授）、本田雅敬（都立清瀬小児病院小児科部長）、吉川徳茂（神戸大学医学部保健学科教授）、五十嵐隆（東大分院小児科講師）

A. 研究目的

近年の医療の進歩にも拘わらず小児慢性特定疾患研究事業の対象となる難治性腎尿路疾患患児数は年間 8,400 名、末期腎不全に至る患児も年間 100 名に達しており、適切な管理・治療法を研究・確立することが、患児の QOL の改善、医療費の節減のみならず、健全な小児の育成という母子保健の目標に適い、社会に大きく貢献する事となる。しかしその研究課題は多岐にわたるため、私共は選択基準を国内外で未だ十分な成果が得られていない新しい研究分野で、且つ適切な研究方法により3年間で確実な成果を期待出来る研究とした。

早期診断法の研究は未解決である天性腎尿路奇形早期診断スクリーニング法とし、治療研究は最も重症な病態である末期腎不全と、小児期腎疾患の中で最も頻度が高く、難治で至急の治療法確立が必要な IgA 腎症に絞り、有効な治療法を研究することとした。病因・病態研究の対象は臨床に結びつく基礎的研究に絞り、小児科領域に特徴的な先天性腎・尿管疾患の DNA 診断と、腎障害機転に関与する遺伝子異常について研究した。以上の費用効率の高い研究を行う事により上述の目標の達成を目指した。

B. 研究方法

1. 有用な先天性腎尿路奇形のスクリーニングシステムを確立するため、本年度は分担研究者、研究協力者が行って来た超音波（ECHO）スクリーニングの成績を解析し、腎奇形のチェック項目、チェック基準、チェック時期のスタンダードを探索した。膀胱尿管逆流（VUR）スクリーニングのための

ECHO の有用性についても検討した。

2. 小児期腎不全のデータベースを作成するため、集計項目表の検討を行った。既にデータベースが蓄積されつつある PD 患者についてはモデルケースとして解析を行った。

3. 小児期 IgA 腎症に対するカクテル治療の共同試験結果を解析し、短期のみならず長期予後についても分析した。

4. 特発性尿細管性蛋白尿症、純系永続性近位尿細管性アシドーシス、腎性尿崩症などの先天性腎尿細管機能異常の原因遺伝子の解析、Drash 症候群、IgA 腎症、ネフローゼ症候群などの糸球体障害機転への遺伝子異常の関与を解明するため分子生物学的検討により研究を行った。

C. 研究結果

1. 現在までのデータ分析から ECHO スクリーニング基準として時期は生後 6 カ月以内に行うこと、測定は、①腎の大きさ ($\pm 3SD$)、②中心部エコーの異常 (8mm 以上)、③エコー輝度の異常、④その他の異常 (腫瘍性病変、腎実質の菲薄化など)、を基準とすることとした。ECHO による VUR 早期診断について松山は、通常の ECHO 診断法での成績は不良であること、平岡は自然排尿誘発法を用いれば早期診断法として有用であると報告した。

2. 小児期腎不全のデータベースを作成するため、研究協力者の竹林から統計処理上の指導を受け別紙報告のごとき第一次、第二次調査表を作成し、現在全国の各該当施設へ発送中である。既にデータベース作成が先行して

いる小児 PD 症例 807 例について原病、予後、合併症、死因について検索した。我が国においては腎提供が不十分のために長期透析に頼らざるを得ない現状と、その中でも患者家族の知的水準の高さのために欧米に比して良好な透析経過を維持していることが明らかになった。しかし、小児の中でも低年齢時 (乳幼児) は腹膜炎を含め合併症の頻度が高く、長期の透析維持もより困難であり、また、透析の長期化により小児でも硬化性腹膜炎が問題となりつつあることが明らかになった。

3. びまん性増殖性病変を示す重症 IgA 腎症にプレドニゾン、アザチオプリン、ヘパリン/ワーファリン、ジピリダモールのカクテル治療を 2 年間投与し、尿所見と腎組織所見の改善を得る事が出来た。本研究においてこれらの患児を治療終了後長期にわたる経過観察を行った結果、9 年後の腎生存率は 100% で、以前の非治療群の 73% に比して有意の改善が認められた。

4. 特発性尿細管性蛋白尿症家系に英国の Dent 病患者で異常が報告されている CLCN5 遺伝子に mutation を検出した。

純型永続性近位尿細管性アシドーシス患者末梢血 $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter cDNA に mutation を検出した。

腎性尿崩症についてクロライドチャンネル CIC-K1 のノックアウトマウスを作成し、CIC-K1 が細いヘンレ上行脚のクロライド輸送の大半を占めることとこの障害により重篤な腎性尿崩症が発症することを明らかにした。

Drash 症候群における Wilms 腫瘍摘出後の残存腎での WT1 遺伝子による糸球体硬化機転

を検索することが出来た。また、angiotensin converting enzyme(ACE)遺伝子多型や platelet-activating acetylhydase(PAF)遺伝子多型が IgA 腎症の組織障害や蛋白尿の程度、ネフローゼ症候群の再発の頻度に影響を与えることを明らかにした。

D. 考察

1. 小児期腎不全の原因疾患の約半数を占める先天性腎尿路疾患（奇形及び VUR）の早期発見・治療法を確立することは極めて重要な課題である。我々は本研究で先天性腎尿路奇形の ECHO によるスクリーニングについて基準案を作成する事が出来た。従って次年度はこの基準による共同研究を開始し、その有用性を確認し、更に異常を発見された患児に対する治療方針についても検討したい。

小児期末期腎不全の原因の中で VUR 単独例の占める率は明らかではないが、本疾患では早期治療の効果が高いと考えられるために、早期発見のための多くの試みが為されてきている。ECHO スクリーニングもその一つであるが、我々の検討でも有用性を証明出来なかった。しかし平岡らの自然排尿誘発法を用いる方法はスクリーニングとしての難易度を含め更に検討が必要と考えている。

2. 腎疾患の予後で最も悪い結果は腎機能の廃絶：末期腎不全であり、医療の目的は腎不全にしないための腎尿路疾患の治療と、不幸にして末期腎不全に至った場合の透析、腎移植による治療社会復帰である。この目的のための治療法の解明のためには腎不全患児の病状、臨床経過などのデータが必要となる。ど

のような腎臓病で、どの程度の重さの場合に予後が問題となるのか、その場合にどのような治療が有効であるのかなどをより正確に知るためには、より大きな患者情報が蓄積されている必要がある。欧米においては成人のみならず小児においても国規模の腎不全データベースが作られており、小児腎疾患の治療研究に大いに役立っている。残念ながら本邦では今回の企画が出発点であるが、これを成功させる事が極めて重要な事であるため、本研究班の最重要課題として力を注いで行きたい。既に先行している小児 PD 調査から欧米と比較して特異な小児腎不全の現状が明らかにされ、また、硬化性腹膜炎への対策、透析効率評価など今後重点的に研究を進めるべき課題が明らかにされたことも高く評価されて良いと考える。

3. IgA 腎症の外科治療が短期のみならず長期においても有効であり、小児期では予後不良の IgA 腎症症例においても腎不全への進展を阻止することが出来る画期的成績を得る事が出来た。しかし、一方で本治療は強力な治療であるために、成長抑制、骨粗しょう症、白血球減少などの副作用が問題となる。したがってより安全で有用な治療法を探るために現在ス剤単独使用、ス剤+他の免疫抑制剤治療などの検討を進めている。

4. 特発性尿細管性蛋白尿症における上述の検討結果より五十嵐らは exon 8 が CLCN5 遺伝子異常の好発部位と考えている。純型永続性近位尿細管性アシドーシスについて $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter が本症の原因遺伝子であることを五十嵐が世界で初めて明らかにし

た。また、根東らの腎性尿崩症の研究成果を含め、全て新知見であり、これらの知見は極めて基礎的な成果であるが、知見が蓄積することによりヒト腎尿細管の働きがより明らかになれば、これらの難病に悩む子ども達を苦しみから救うことも可能となる。

Alport 症候群、IgA 腎症、ネフローゼ症候群での遺伝子検索から、種々の遺伝子が糸球体形成とその機能維持、機能障害に関与することが推定された。このことは当該遺伝子の形成蛋白の補充、拮抗物質の投与が治療に結びつくことを示唆しており、次の段階での薬剤試験の可能性を探りたい。

E. 結論

1. 先天性腎尿路奇形の早期スクリーニング基準（案）を完成し、次年度よりその有用性についての共同研究を進める。
2. 小児腎不全データベースの調査表を作成し、次年度よりデータの集積を進める。
3. IgA 腎症カクテル治療の長期効果を確認出来たので、次年度より副作用の少ない薬剤の組み合わせを検討する。
4. 特発性尿細管性蛋白尿症、純型永続性近位尿細管性アシドーシス、腎性尿崩症の遺伝子異常について新知見を得る事が出来た。種々の腎炎の組織障害機転における遺伝子の関与を明らかにした。次年度以降の研究で腎炎治療薬剤開発への糸口を掴みたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito H, Yoshikawa N, Honda M

Around the world : Japan , in "Pediatric Nephrology , edited by Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, Baltimore, Williams & Wilkins, 1999 in Press.

2) Yoshiakwa N et al: Treatment trial on IgA nephropathy. In: Pediatric Nephrology, edited by Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, Baltimore, Williams & Wilkins, 1999

3) Yoshikawa N, Ito H et al : A controlled trial of combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy.

J Am Soc Nephrol 10:101-109 1999

4) 吉川徳茂、伊藤拓、酒井糾他

日本小児 IgA 腎症治療研究会 巢状・微小メサンギウム増殖を示す小児期 IgA 腎症における柴苓湯治療のプロスペクティブコントロールスタディ.

日本腎臓学会誌 39 : 503-506 1997

5) 松山 健、伊藤 拓他

小児の膀胱尿管逆流現象における通常の超音波検査法による診断率

小児科学会雑誌 101 : 958-962 1997

6) Honda M et al. Recent development in the management of infants with end-stage renal disease.

Clin Exp Nephrol 2 : 1-11 1998

7) Honda M, Yoshikawa N et al

The Japanese national registry data on pediatric CAPD patients : A ten year experience. A report of the study group

- of pediatric PD conference. Peritoneal Dialysis International 16 : 269-275 1996
- 8) Igarashi T et al : Idiopathic low molecular weight proteinuria associated with hypercalciuric nephrocalcinosis in Japanese children is due to mutations of the renal channel (CNCL5).
J Clin Invest 99 : 561-568 1997
- 9) Igarashi T et al : Mutations of CNCL5 in Japanese children with idiopathic low molecular weight proteinuria.
Kidney Int 52 : 911-916 1997
- 10) Igarashi T. et al
Functional characterization of renal chloride channel, CLCN5, mutations associated with Dent's Japan disease.
Kidney Int 54: 1850-1856, 1998
- 11) Yoshikawa N. et al
ACE gene polymorphism in childhood IgA nephropathy: Association with clinicopathologic findings.
Am J Kidney Dis 31:774-779 1998
- 12) Yoshikawa N et al
Platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese nephrotic children.
Kidney Int 54 : 1867-1871 1998
- 13) Hiraoka, M et al
Use of ultrasonography in the detection of ureteric r in children suspected of having urinary infection.
Clin Ultrasound 25 : 195-199 1997
- 14) Hiraoka, M et al Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography.
Kidney Int: in press
- 15) Kondo Y, et al Overt diabetes insipidus in CIC-KI deficient mice.
Nature Genetics in press
- 16) Nagata M et al
Cellcycle regulation and differentiation in the human podocyte lineage.
Am J Pathol 153 : 1511-1520 1998

先天性腎尿路異常の超音波を用いたスクリーニングに関する研究

分担研究者 村上睦美 日本医科大学付属千葉北総病院小児科
研究協力者 松井 晶 伊勢崎市民病院小児科
平岡政弘 福井医科大学小児科
松山 健 東京都国保連福生病院小児科

研究要旨：先天性腎尿路異常を早期発見するためのスクリーニングテストの基準を設定するために後方視的な検討を行った。それらの結果、スクリーニングは生後 6 カ月以内に行うことが有効であり、測定は、①腎の大きさ（±3SD）、②中心部エコーの異常(8mm 以上)、③エコー輝度の異常、④その他の異常（腫瘍性病変、腎実質の菲薄化など）、を基準に前方視的にスクリーニングすることとした。併せて、小児期に腎不全の原因になる膀胱尿管逆流を早期発見するための方法の検討を行う。

A. 研究目的

先天性腎尿路疾患の早期発見、早期治療を行うことで、これらを有する子ども達が人工透析、腎移植に移行するのを阻止することを目的とする。これらによってそれらの子ども達に個人的に役に立つとともに、医療費を削減することでわが国の国民にも貢献できると考えられる。

B. 研究方法

分担研究者および研究協力者が天性腎尿路異常の検査を施行した子ども達の data を retrospective に解析した。それらに加え、これらのスクリーニングテストでは発見が困難とされている膀胱尿管逆流現象を発見するための基礎的な検討を行った。

C. 研究結果および考察

1. スクリーニング方法の確立に関する検討

1) スクリーニングの診断基準

先天性腎尿路異常に対する超音波診断装置

による観察項目としては、①腎の大きさ、②中心部エコー(central echo complex :CEC)の異常、③エコー輝度の異常、④その他について検討した。1 カ月児 800 人 1599 腎では、片側腎が+3SD を越えたものは 4 腎で 1 腎は水腎症であり、-3SD を下回ったものは 5 腎であった。また 15 人に著明な左右差を認めた。CEC の異常については、1 カ月児では、発見された時点でみられた異常が 6 カ月以上持続する頻度は全体で 6.4%、CEC の開離が 8mm 以下では 2.2%、それ以上では 14.7%であった。このような所見からわれわれは CEC 開離が 8mm 以上の場合に精査が必要であると考へた。エコー輝度の異常としては、低エコー領域は嚢胞などの際に認められるが、新生児期、乳児期には正常腎錐体がこのように認められることがあった。高エコー領域は結石、腎石灰化症などでみられるが、これらは新生児期、乳児期には稀であった。

2) スクリーニングの至適時期、実施回数、および実施主体

われわれが行った先天性腎尿路異常を有する者の頻度は、新生児で1.03~1.18%、1カ月児で3.28%、3カ月児で2.27~3.66%、3歳児で0.48~1.23%、小・中学生で0.76~1.65%であった。このように有意の異常が発見される頻度は1カ月児、3カ月児が最も高かった。3歳児の頻度は乳児期のものの2分の1から4分の1であり、外科的治療の対象となったものの頻度は4分の1から6分の1に減少している。

これらの異常が発見される頻度と発見される疾患内容から実施回数は、胎児期に一回、乳児期に一回、そして可能であれば小学校入学前後に1回行うことができるれば理想であると考えられた。乳児期に施行することを前提とした場合、生直後、1カ月検診、公費負担で行われている3~4カ月検診が実施の場として適当であると考えられた。

3) 膀胱尿管逆流(VUR)現象をこれらの

スクリーニングで発見するための試み

松山は、排尿時膀胱尿道造影でVURが確認されている80例107腎に腎超音波検査を行い、これらでVURの診断が可能か否かの検討を行い、診断的中率はI~II度のVURでは15.9%、III度では28.6%、IV~V度では75.0%とした。

一方、平岡は自然排尿誘発法を用いこれらの早期発見を行うことができることを示し、本法のスクリーニング導入の可能性を示唆している。

2. 事後措置の検討

事後措置としては、陽性者の二次スクリーニング可能な医療機関への紹介、そこでの確定診断、さらに手術適応症例の泌尿器科への紹介が必要になる。この際問題になるのは確

定診断におけるVCUGや腎シンチグラムの適応の決定、泌尿器科的手術の適応の決定である。これらの適応基準が各施設において異なると、同じ異常を示す患児が異なった管理、治療を受けることになり、システム全体の信頼性を損ねることになる。

今年度はこれらを決定するに至るdataは得られなかったが、今後班員に泌尿器科医を含める必要性が示唆された。

D. 結語

本年度に得られたスクリーニング方法に基づき平成11年度には、多施設でprospective studyを行う予定である。同時にこれらと平行して事後措置、およびこれらの結果の普及活動について検討を加える。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 松山 健,他: 学校検尿の問題点
腎と透析 45:606, 1998
2. Hiraoka, M et al Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. Kidney Int: in press

2. 学会発表

1. Tuchiya, M., Murakami, M., et al.: Renal sonographic screening to detect urinary tract abnormalities in early infancy - a five year's single center experience - 11th IPNA, London, 1998.

厚生省科学研究費補助金（厚生省こども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明，早期発見，管理・治療に関する研究
慢性腎不全のデータベース

分担研究者 本田雅敬 都立清瀬小児病院腎内科 小児科部長

研究要旨 小児腎不全のデータベース構築のためのアンケート項目，調査方法を小児腎臓病学会の協力の元に確立した。小児 PD 研究会の登録データから PD の実態を調査し，807 例について原病，透析期間，予後，死因，中止理由，生存率，継続率を検討した。小児の硬化性腹膜炎について調査し，長期 PD の危険性について結論を出した。小児の腹膜平衡試験の方法を確立した。

A. 研究目的

小児腎不全のデータベースは 1986 年に小児腎不全研究会でまとめられた後は全くなく，日本透析医学会のデータがあるのみであるが，これは全く全国の小児を把握したデータとは言えない。一方小児 PD 研究会が 1987 年以来全国の腹膜透析患者の登録データを蓄積し，このデータは透析医学会の報告から考えると全国の腎不全患者の 60-80% を占める。そこで今回小児のデータベースの確立を目指す事，既にある小児 PD 研究会のデータを分析する事，本邦の腎不全小児の中心的役割を示す小児腹膜透析患者の長期の問題点を分析する事の 3 点について検討した。

B. 研究方法

1. 小児腎不全のデータベースの確立

小児腎臓病学会と協力し，データベース確立の方法，アンケート調査項目を作成し，次年度以降に継続してアンケート調査を行う。

2. 小児 PD 研究会の 97 年末のデータを解析し，腹膜透析 (PD) 患者の実態，合併症，生存率，継続率などの解析

3. 小児 PD 患者の長期予後を阻害する因子としての硬化性被嚢性腹膜炎の解析，また早期発見のための腹膜平衡試験の方法の検討。

C. 研究結果及び D. 考察

1. 小児腎不全患者の患者登録データベース
今年度は小児腎臓病学会の学術委員を中心にデータベースのためのアンケート調査項目を全学術委員に意見を聞いた上で確立した。

1 次調査：現在の 20 歳未満の患者数，今年度導入患者数。

2 次調査：年齢，性別，原病，透析法，移植の有無，治療法変更の有無，死亡の有無，死因。

既にデータベースを持っている透析医学会，小児 PD 研究会からアンケートの郵送先を入手した。

アンケート項目

本邦における慢性維持透析患児の現況についての調査 (案)

調査対象は平成 10 年 1 月 1 日から平成 10 年 1 月 31 日までの 1 年間に慢性維持透析療法を受けている 20 才未満の患児。

記入機関：

記入者名：

調査事項

I. 氏名 (例 熊〇太〇)：

II. 生年月日 (昭和・平成)

III. 性別：1. 女 2. 男

IV. 透析治療導入となった原疾患 (13 或いは 14 で異形成腎の時には 11 に入れて下さい)

1. IgA 腎炎 2. 膜性増殖性腎 3. 膜性腎症 4. 巣状

分節性糸球体硬化症 5. 急速進行性腎炎 6. アルポート症候群 7. 先天性ネフローゼ症候群 8. 溶血性尿毒症症候群 9. SLE 10. 異或るいは低形成腎 11. 先天性ネフロン癆 12. 逆流性腎症 13. 閉塞性尿路奇形 14. その他 その他の場合は原病を記載

V. 透析開始年月 (昭和・平成)

VI. 透析開始年齢： 才

VII. 平成 10 年 1 月 1 日以前から透析施行している患児の平成 10 年 1 月 1 日での透析方法

1. 血液透析 2. 腹膜透析 3. 腎移植

VIII. 平成 9 年 1 月 1 日から平成 9 年 1 月 31 日までの 1 年間に新規透析導入となった患児の透析導入方法

1. 血液透析 2. 腹膜透析 3. 腎移植

IX. 調査期間内での患児の状況

1. 死亡

1) 死亡時での透析方法

(1) 血液透析 (2) 腹膜透析

2) 死因：

2. 透析方法の変更 (調査期間内での)
- (1) 無 (2) 有
- i. 血液透析→腹膜透析
ii. 腹膜透析→血液透析
iii. 血液透析→移植
iv. 腹膜透析→移植
v. その他
3. 移植: (1) 生体 (2) 死体
(3) その他 ()
- X. 透析開始から平成8年12月31日までの腎移植の有無
1. 無 2. 有:
(1) 生体 (2) 死体
(3) その他 ()

2. 小児腹膜透析 (PD) 患者のデータの分析
小児 PD の患者登録は 1987 年より開始し、今年度は 1997 年末までのデータをまとめた。

15 歳以下で透析に導入された 807 例の小児 PD 患者登録がみられた。1981 年に 5 例の登録が見られ、その後毎年 50-60 例の導入が見られた。小児においては 60-80% の末期腎不全患者が PD に導入されているが、成人では 5% 前後であり、小児では積極的に PD に導入されている。807 例のうち 6 歳未満は 33.2% と約 1/3 を占める。原疾患は腎低・異形成が 29% と最も多く、続いて巣状分節性糸球体硬化症の 19% が多く慢性糸球体腎炎は少なく 11% に過ぎない。比較的まれとされている先天性ネフローゼ症候群が 6% と多くを占めていた。平均 PD 期間は 3.5 年で、200 例 (24.8%) が 5 年以上、36 例 (4.5%) が、10 年以上継続しており、長期患者の増加がみられる。5 年以上の患者は 1991 年には 11% に過ぎなかったが、1997 年には 25% に増加していた。この長期患者の増加が本邦の特徴と言える。

1997 年末現在 PD 中は 253 (31.4%) 例、238 (29.4%) 例は腎移植を受け 121 (14.9%) 例は血液透析に移行している。87 例が死亡 (10.7%) し、112 例 (13.9%) は主に成人の施設に移行したために不明になっている。これを 3 年以上 PD を続けている 383 例でみると腎移植を受けたのは 23% とさらに少なく、この腎移植の少なさが前述した長期患者の増加を生んでいる。欧米では多くが 2 年以内に腎移植に移行しており、本邦の献腎移植の少なさがこの結果を生んでいると思われる。

死因の記載のあった 71 例の死因を見ると敗血症、腹膜炎、肺炎などの感染症が 26 例 (36.6%)、心不全、肺水腫、高血圧性脳症、脳血管障害の心循環系の死因が 28 例 (39.4%)

と 2 大死因であった。これは北米の報告と同様である。感染による死亡も心循環系死亡も 6 歳未満に多く、感染死は 6 歳未満対 6 歳以降は 6.0% 対 2.2%、心循環系では 4.5% 対 3.0% であった。1990 年より前と以降で比較すると 1990 年以前は 45 例中 19 例 (42%) は感染により、90 年以降は 25 例中 7 例 (28%) に減少していた。一方心循環系の死亡は 36 から 48% に増加した。これは溢水による高血圧、心不全などの合併症のためと考えられ、循環血液量の適切な管理が最も重要と思われる。

HD に移行した 121 例中 60 例 (50%) が腹膜炎のため、26 例 (21%) は除水不良のためであった。7 例がカテーテルの合併症、7 例が透析不足であった。腹膜炎のための頻度が以前の報告より減少しており、これが後述する PD の継続率の改善に寄与していると思われる。除水不良も腹膜炎による事が考えられるが、以前の我々の報告に比べ明らかに除水不良例が増加している。当院では 1990 年以前の除水不良例は全例腹膜炎によるものであったが、1990 年以降は感染性の腹膜炎で除水不良になり HD に移行したのではなく、長期 PD 例で除水不良になっており、5 年以上の PD 症例中 19 例中 7 例が除水不良で中止した。この 7 例中 2 例は硬化性被嚢性腹膜炎になり、残る 5 例も腹膜炎は腹膜硬化症の病理組織を呈していた。以上の様に最近の除水不良での中止例にはこの様な長期 PD による腹膜炎の損傷も関与していると思われる。5 年以上の長期例はいずれ減少していく事が考えられる。

患者生存率及び PD 継続率を 表に示した。

表 患者生存率及び PD 継続率
患者生存率

年	1	3	5
全例 (807)	96 (655)	91 (383)	86 (199)
年齢**			
6歳未満 (268)	94 (217)	85 (125)	78 (61)
6歳以上 (539)	98 (438)	94 (258)	90 (138)
導入時期**			
1989年以前 (347)	96 (303)	88 (199)	82 (128)
1990年以降 (460)	97 (352)	93 (184)	91 (71)

PD継続率			
年	1	3	5
全例 (807)	94 (655)	83 (383)	71 (199)
年齢			
6歳未満 (268)	93 (217)	82 (125)	69 (61)
6歳以上 (539)	95 (438)	84 (258)	71 (138)
導入時期*			
1989年以前 (347)	92 (303)	78 (199)	64 (128)
1990年以上 (467)	96 (352)	88 (184)	78 (71)

() = 患者数

* = $p < 0.01$ ** = $p < 0.05$ generalized Wilcoxon method

6歳未満の268例のうち46例が死亡し、6歳以上の539例中41例が死亡した。患者生存率は6歳未満が6歳以上に比べ有意に悪かったが ($\chi^2 = 17.23, p < 0.0001$)、継続率は年齢によって差はみられなかった ($\chi^2 = 1.33, p = 0.25$)。これは6歳未満ではPDは死亡によって中止される事が多く、6歳以上ではHDに移行して中止される事が多い事を示している。生存率、継続率を導入された時期で1990年前後で比較するとどちらも有意に改善し、生存率 ($\chi^2 = 5.76, p = 0.02$) に比べ継続率 ($\chi^2 = 14.90, p < 0.001$) の改善が顕著であった。これは前述した腹膜炎による移行の減少によるものと考えられる。またこれらのデータは成人や欧米のデータに比べて良好で、本邦の小児PD療法は十分受け入れられる治療になってきたと思われる。

自動腹膜灌流装置を利用したAPDは1992年保険適応を受けて以来それまでの28例から年々増加し、1995年には379例がAPDで管理され、1997年には全PD患者の75%がAPDで導入されており、CAPDに比し明らかに多くなっている。このデータは北米の報告と同様であり、小児では諸外国でも積極的にAPDが選択されている。APDの選択理由は患者及び両親の希望(72.0%)、除水不良(12.7%)、透析不足(4.0%)、液のリーク(2.7%)と医学的適応に

比べQOLの観点から小児では積極的に導入されている事がわかる。APDのタイプでは昼間に液を貯留するcontinuous cycling PD(40.1%)、夜間のみ交換し昼間に液を貯留しないnightly intermittent PD(33.5%)、tidal PD(7.7%)、CAPDとAPDの併用が17.4%であった。以前と比較しCCPDが減少し、CAPDとの併用療法が増加していた。

3. 硬化性腹膜炎について

今年度は腹膜透析を長期に続ける上で最大の合併症である硬化性腹膜炎について小児PD患者687例にアンケートを取り、分析を行った。11例(1.6%)にみられ、平均PD期間は 9.7 ± 3.6 年で、発症年齢は 19.1 ± 3.8 歳であった。全例5年以上の患者に発症し、8年以上では12%に達していた。細菌性腹膜炎の頻度は高くなく、9例に除水不良がみられ、長期PDが最も問題であった。

4. 小児腹膜平衡試験(PET)の方法

小児の腹膜機能の検査方法としてのPETの方法についての方法は確立しておらず、今年度は小児のPETの方法について検討した。具体的には小児PD研究会の分科会として2度集まり、1100ml/m²の透析液量を使用する事やその他細かい方法を決定した。次年度以降にデータを集積し、小児の正常値を作成し、小児の腹膜透析の方法を検討するための材料、及び硬化性腹膜炎の早期発見に役立てる。

小児PDのPETの方法

- 1 前日最終注液(PET開始8~12時間前) 透析液バッグ、排液バッグの重量を測定 糖濃度2.5%の透析液を体表面積註1 1m² 当たり1100ml 註2注液(注液量1と同じ)。
- 2 PET前排液 ツインバッグ(加温は不要)またはYセットを接続。 坐位などの適切な体位で15分以上かけて完全に排液。 排液量を記録(排液量1)した後バッグを切り離し、一時バッグフリー。 排液より検体採取(透析液1:PET前)。
- 3 初回注液 新しいツインバッグ(加温済み)を接続。 注液量(注液量1)は体表面積1m² 当たり1100mlとし、糖濃度は2.5%。 「注液量1+バッグ重量」を残し排液バッグへブライミング。 注液中2分ごとに体を左右にゆすりながら、10分かけて注液。注液終了時を0分とする。
- 4 0分の検体採取

注液後すぐに排液バッグではなく透析液バッグへ200ml排液。

十分に混和した後葉液注入口より無菌的に10ml検体採取(透析液2:0分)。

残った液は再注液。再注液後バッグフリーに。その直後、採血(血液1:0分)。

5 240分の検体採取

240分後、ツインバッグ(加温は不要)またはYセットを接続。

坐位などの適切な体位で15分以上かけて完全に排液。

排液量を記録(排液量2)した後バッグを切り離し、一時バッグフリー。

排液より検体採取(透析液3:240分)。

6 PET後の注液

新しいツインバッグ(加温済み)を接続。

注液量(注液量2)、糖濃度は通常使用している通り。

「注液量2+バッグ重量」を残し排液バッグへプライミング。

注液中2分ごとに体を左右にゆすりながら、10分かけて注液。

注液の間に採血(血液2:240分)。

7 PET後の検体採取

注液後すぐに排液バッグではなく透析液バッグへ200ml排液。排液後バッグフリーに。

十分に混和した後透析液バッグより検体採取(透析液4:PET後)。PET終了。

注1 体表面積はHaycock method

($0.024265 \cdot Wt^{0.5378} \cdot Ht^{0.3964}$)により計算。

Golpert T, et. al.: NKF DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy.

Am J Kidney Dis 30(suppl 2): S67-S136, 1997

注2 PETの注液量(注液量1)は可能な限り体表面積1㎡当たり1100mlとするが、患者にとって不適当と考えられる場合はこの限りではありません。特に新生児、乳児では注液量が多くリーク、ヘルニアなどの危険性がある場合注意して下さい。なお液量を測定する場合はバッグの部分のみをはかりにかけて計測して下さい。また注液量にバッグの重量は含まれません。

E. 結論

1. 小児腎不全のデータベース構築のためのアンケート項目、調査方法を小児腎臓病学会の協力の元に確立した。

2. 小児PD研究会の登録データからPDの実態を調査し、807例について原病、透析期間、予後、死因、中止理由、生存率、継続率を検討した。

3. 小児の硬化性腹膜炎について調査し、長期PDの危険性について結論を出した。

4. 小児の腹膜平衡試験の方法を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Honda M., Shishido S.

Recent Developments in the Management of Infants with End-Stage Renal Disease Clin Exp Nephrol 2:1-11, 1998年2月

2) 荒木義則 本田雅敬

尿毒症性アシドーシス

小児内科 30:682-684, 1998年5月

3) 大和田葉子 本田雅敬

私の処方(薬物治療)1998年 腎・尿路疾患 急性・慢性腎不全

小児科臨床 51:143-150, 1998年4月

4) 野本保夫 本田雅敬他

硬化性被嚢性腹膜炎(sclerosing encapsulating peritonitis, SEP) 診断・治療指針(案)

—1997年における改訂—

透析会誌 31:303-311, 1998年

5) 本田雅敬

ワークショップII 小児保健的見地からみた慢性腎不全2.日常生活の援助について 日本腎不全学会雑誌 18:21-23, 1998年9月

6) 荒木義則 本田雅敬他 PETにて異常所見

が認められずに腹膜硬化症を発症した2症例

日本腎不全学会雑誌 18:167-168, 1998年

7) 坂爪悟 本田雅敬他 小児PD症例の排

液中のIL2, IL6, CA125の検討

日本腎不全学会雑誌 18:175-177, 1998年

8) 大和田葉子 本田雅敬他

腹膜透析患者におけるhANP

日本腎不全学会雑誌 18:192-194, 1998年

9) 幡谷浩史 本田雅敬他

乳児期に末期腎不全に陥った患児の成長

日本腎不全学会雑誌 18:198-199, 1998年

10) 岩田晶子 本田雅敬他

腹膜透析患児における入院の現状

日本腎不全学会雑誌 18:200-203, 1998年

11) 和田尚弘他 心不全による著明な腹水コ

ントロール目的のCAPD 日本小児腎不全学

会誌 18, 189-191, 1998

12) 和田尚弘他 SEPの初期像——疑い例

に対し腹くう鏡を施行した1例 小児PD研究

会雑誌 11, 28-30, 1998

13) 星井桜子, 特集 腎不全看護の専門性を探る, CAPD 分野の専門ナースー医師の立場から一, 透析ケア 4: 32-37, 1998

14) 星井桜子他, 特集 小児保健学的見地からみた慢性腎不全, 慢性腎不全患児の教育の問題, 日本小児腎不全学会雑誌 18, 19-36, 1998

15) 星井桜子, 小児の硬化性被嚢性腹膜炎の現状, 小児 PD 研究会雑誌 1998, 11.12-15.

2. 学会発表

1) Y.Tanaka, M.Honda et al
Characteristics and Factors of
Hyperlipidemia in PD Children ;
Triglyceride Is Influenced by Calorie Intake,
But Total Cholesterol Is Not
The 8th Congress of the International
Society for Peritoneal Dialysis (ISPD)
Seoul, Korea August, 1998

2) Y.Ohwada, M.Honda et al Plasma ANP
and cGMP-GMP in Children on Chronic PD
The 8th Congress of ISPD Seoul, Korea
August, 1998

3) M.Honda Pediatric peritoneal dialysis
around the world I : Lessons from major
regional, national and international
pediatric PD patient registries and multi-
center study groups
The Japan pediatric chronic PD registry
(SYMPOSIUM)

The 8th Congress of ISPD Seoul, Korea
August, 1998

4) Y.Araki, M.Honda, et al
High Incidence of Peritoneal Sclerosis in
Children on Long-term PD.
The 8th Congress of the ISPD Seoul, Korea
August, 1998

5) H.Hataya, M.Honda et al Early onset of
puberty in female patients with endstage
renal disease (ESRD) which begun from
infancy

The 11th Congress of IPNA London
September, 1998

6) 本田雅敬
小児腎不全(小児透析, 移植) などの最近の話題
(教育講演) 第 33 回 日本小児腎臓病学会
横浜, 1998 年 6 月

7) 荒木義則 本田雅敬他 PET で除水不良の
診断は可能か 第 33 回 日本小児腎臓病学会
横浜, 1998 年 6 月

8) 大和田葉子 本田雅敬他 腹膜透析患児

における cyclicGMP と hANP

第 33 回 日本小児腎臓病学会 横浜, 1998
年 6 月

9) 田中百合子 本田雅敬他 小児 CAPD 患児
における高脂血症の成因についての検討 第
33 回日本小児腎臓病学会 横浜, 1998 年 6 月

10) 本田雅敬 日常生活の援助, 精神的心理的
ケア a. 小児科の立場から (ワークショップ)
第 28 回 (平成 10 年度) 日本腎臓学会東部
学術大会 東京, 1998 年 11 月

11) 本田雅敬
腎不全患児の QOL 評価について 第 20 回 日
本小児腎不全学会 新潟, 1998 年 9 月

12) 福島強次 本田雅敬他
小児における腎移植後身長推移について
第 20 回 日本小児腎不全学会 新潟, 1998
年 9 月

13) 浅沼宏 本田雅敬他
生体腎移植後発症した難治性痙攣に対しシク
ロスポリンの投薬中止によりコントロール可能と
なった 1 例 第 20 回 日本小児腎不全学会
新潟, 1998 年 9 月

14) 本田雅敬 アンケート調査報告, PET 方法
の統一基準 第 12 回 小児 PD 研究会 新潟,
1998 年 9 月

15) 荒木義則 本田雅敬他
小児における「ゆめ」の残液量の検討
第 8 回 東京 PD 研究会 東京, 1998 年 6 月

16) 本田雅敬
小児 CAPD の現状と問題点 第 12 回 大阪
CAPD 研究会 大阪, 1998 年 10 月

20) 郭義胤 Mass Transfer Area
Coefficient (MTaC) について 第 1 回 PD
Adequest 研究会, 1998 年 3 月 東京

17) 郭義胤他 体格が腹膜透析患者の Kt/V
for urea とクレアチニンクリアランスに与え
る影響 第 20 回小児腎不全学会, 1998 年 9
月 新潟

18) 郭義胤他 体格が腹膜透析患者の Kt/V
for urea とクレアチニンクリアランスに与え
る影響 第 4 回腹膜透析研究会, 1998 年 9 月
福岡

19) 和田尚弘他 心不全患児の腹水管理目的の
CAPD 第 4 3 回 日本透析医学会学術総会,
横浜, 1998 年 5 月

20) 和田尚弘他 硬化性腹膜炎疑いの PD 患
児における腹くう鏡所見 第 3 3 回 日本小児
腎臓病学会, 横浜, 1998 年 6 月

小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明、早期発見、管理・治療に関する研究

IgA 腎症の治療

分担研究者 吉川徳茂 神戸大学教授、伊藤拓 国立小児病院副院長

研究要旨

プレドニゾロン+アザチオプリン+ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによる2年間のカクテル治療は、びまん性メサンギウム増殖を示す重症型小児 IgA 腎症の治療法として有効で、かつ重症型小児 IgA 腎症の予後を著明に改善する。

A. 研究目的

私達はこれまでに、全国の多施設による prospective control study の結果から、プレドニゾロン+アザチオプリン+ヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによる2年間のカクテル治療は、びまん性メサンギウム増殖を示す重症型小児 IgA 腎症の治療法として有効で、かつ腎炎の進行を阻止する可能性のあることを明らかにしてきた。今回はこのカクテル治療の長期予後におよぼす効果を明らかにする。

B. 研究方法

1990-93 年の4年間に腎生検を施行、びまん性メサンギウム増殖を呈し、2年間のカクテル治療を実施した40例と、対照として1979-88年の間に神戸大学小児科で腎生検を施行し、びまん性メサンギウム増殖を呈した48例の腎生存率を比較検討した。

C. 研究結果

カクテル治療群と対照群の腎生検時の臨床

所見、病理所見に差は認めなかった。対照群の9、12年目の腎生存率は73%、68%であったが、カクテル治療群の9年目の腎生存率は100%であった ($p<0.05$)。

D. 考察

IgA 腎症の病因は不明であるが、遺伝的な免疫学的異常が原因であると考えられている。

これまで IgA 腎症の研究は主に成人の患者を対象に行われ、寛解することなく緩徐に進行する慢性糸球体腎炎であると考えられてきた。研究者らは小児期 IgA 腎症の病理学的特徴として、病初期にはメサンギウム細胞の増加が著明で基質の増加は少なく、このような病初期の腎病変は可逆性であることを明らかにしてきた。そして腎病変が可逆性の病初期に治療を行なうことにより腎障害の進行を防止できる可能性があると考え、小児 IgA 腎症の早期治療法の確立を目的に、全国の多施設によるプロスペクティブ・コントロールスタディを行ってきた。1990年から実施している第1期スタディの結果、小児期 IgA 腎

症の早期治療法として、巣状メサンギウム増殖例では柴苓湯治療、重症なびまん性メサンギウム増殖例ではカクテル治療が有効で、病理学的にも腎炎の進行を阻止しうることを明らかにしてきた。今回の結果から、カクテル治療は長期予後も改善しうるということが明らかになった。1994年1月よりびまん性メサンギウム増殖例において、カクテル治療群とプレドニゾン単独治療群のプロスペクティブ・コントロールスタディを行っている。

E. 結論

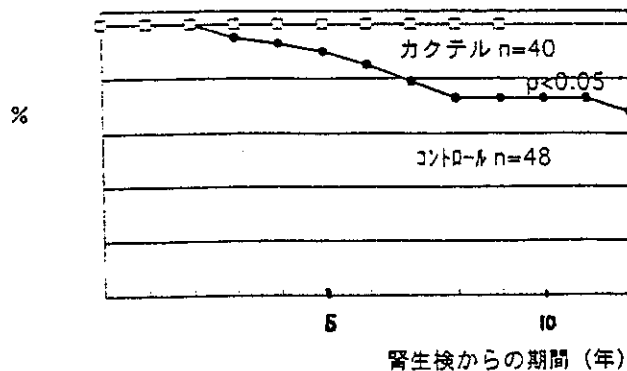
2年間のカクテル治療は重症型小児IgA腎症の予後を著明に改善する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshikawa N, Ito H, Honda M, et al
 A Controlled Trial of Combined Therapy for Newly Diagnosed Severe Childhood IgA Nephropathy.
 J Am Soc Nephrol 10:101-109, 1999

びまん性メサンギウム増殖症例の腎生存率



厚生科学研究費補助金（厚生科学研究こども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明、早期発見、管理・治療に関する研究

（班長 伊藤 拓 国立小児病院副院長）

小児難治性腎尿管疾患の病因・病態の研究

分担研究者	東京大学医学部附属病院分院小児科	五十嵐 隆
研究協力者	筑波大学基礎医学系病理学	長田 道夫
	静岡県立こども病院腎臓内科	高橋 昌里
	兵庫県立淡路病院小児科	田中亮二郎
	東北大学医学部小児科	根東 義明

研究要旨 特発性尿細管性蛋白尿症の患者 4 家系のクロライドチャンネル 5 遺伝子(CLCN5)に新たな遺伝子変異を検出した。これまで不明であった純型永続性近位尿細管性アシドーシスの病因遺伝子が $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter であることを初めて明らかにした。小児期腎不全の原因として約 30%を占める低形成腎の発症機序を病理組織学的に明らかにした。ウイلمス腫瘍の病因遺伝子である WT1 遺伝子は糸球体形成とその機能維持に関与することを明らかにした。Clc-K1 が細いヘンレ上行脚のクロライド輸送の大半を占めることとこの障害により重篤な腎性尿崩症が発症することを明らかにした。

A. 研究の目的

先天性腎尿路疾患の病因・病態の研究により、個別の疾患のみならず腎症の普遍的な発症・進展機序への先天性要因関与の解明を目指す。

B. 研究方法

Dent 病、純系永続性近位尿細管性アシドーシス、Drash 症候群、Alport 症候群、腎性尿崩症の患者の原因遺伝子の解析あるいは解明を目的に分子生物学的検討を行った。低形成・異形成腎については患者の腎組織を病理組織学的に解析した。

C. 研究結果

a) Dent 病（分担研究者 五十嵐 隆）

特発性尿細管性蛋白尿症 4 家系の CLCN5 遺伝子に Nonsense mutation (コドン 648 CGA→TGA)、missense mutation (コドン 270 AGC→CGC, 278 TTC→TTC)、splice site mutation (イントロン 4 ag→

cg) を検出した。患児の母にも患児と同一の変異を認めた。コドン 648 の変異は英国の Dent 病患者と同一の異常であった。

b) 純型永続性近位尿細管性アシドーシスの病因遺伝子の解明（分担研究者 五十嵐 隆）

低身長、軽度知能低下、血清アミラーゼ高値、緑内障、白内障、帯状角膜変性症を呈する純型永続性近位尿細管性アシドーシス患者末梢血 $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter cDNA の codon298 に missense mutation (AGA→AGC) を検出した (homozygote)。患者と両親の同遺伝子にも同一の変異が見られた (両親は heterozygote)。同変異が CfoI による切断部位を生み出すことを利用して同遺伝子上の変異を再確認し、コントロールには見られない変異であることを確認した。

c) 低形成・異形成腎（研究協力者 長田 道夫）

異形成腎の病理学的解析により以下の結果を得た。1) 完全尿路閉塞の場合にも在胎 14 週では嚢胞形成がないが 18 週では異形成を認めた。2) 胎児異形成腎の初期病変は皮膜下糸球体嚢胞(GC)であった。3) GC はネフロン形成層を mass effect として障害し、週令と共に線維性間質が増加した。4) 異形成成分には間葉細胞でのテネイシン、上皮細胞での bcl-2 の発現が亢進した。5) 嚢胞形成はネフロンのどの位置でも起こるが、嚢胞を形成するネフロンには傍糸球体装置形成が見られた。

d) Drash 症候群 (研究協力者 高橋 昌里)

静岡県立こども病院で Wilms 腫瘍による片腎摘出後腎機能低下と蛋白尿を呈した症例は 19 例中 2 例であった。摘出腎の健常部に未熟糸球体を多数認めた。2 例中 1 例にこれまで検出された物と同一の WT1 遺伝子の異常が認められた。泌尿器科的疾患にて片腎摘出した症例 30 例には腎機能低下や蛋白尿の出現する症例は見られなかった。

e) Alport 症候群 (研究協力者 田中亮二郎)

angiotensin converting enzyme(ACE)遺伝子多型や platelet-activating acetylhydase(PAF)遺伝子多型が IgA 腎症の組織障害や蛋白尿の程度、ネフローゼ症候群の再発の頻度に影響を与えることを明らかにした。

f) 腎性尿崩症 (研究協力者 根東 義明)

腎髄質部内層に存在する細いヘンレの上行脚のクロライド輸送が尿濃縮に重要な役割を果たすことを提唱してきた。東京医科歯科大学医学部第二内科との共同研究により、クロライドチャンネル ClC-K1 のノックアウトマウスを作成し、ClC-K1 が細いヘンレ上行脚のクロライド輸送の大半を占めることとこの障害により重篤な腎性尿崩症が発症することを明らかにした。

D. 考察と結論

a) Dent 病 (分担研究者 五十嵐 隆)

2 つの missense mutation は exon 8 に認められており、これまでに私どもが報告した 14 変異の内

7 変異が exon 8 に生じており、exon 8 は CLCN5 遺伝子異常の好発部位と思われた。

b) 純型永続性近位尿細管性アシドーシスの病因遺伝子の解明 (分担研究者 五十嵐 隆)

Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter が本症の原因遺伝子であることを世界で初めて明らかにした。

c) 低形成・異形成腎 (研究協力者 長田 道夫)

腎異形成の発症機序には初期ネフロンの発声が必要で、在胎 14-16 週から発生することが判明した。

d) Drash 症候群 (研究協力者 高橋 昌里)

WT1 遺伝子は糸球体形成とその機能維持に関与することが推定された。

e) Alport 症候群 (研究協力者 田中亮二郎)

angiotensin converting enzyme(ACE)遺伝子多型や platelet-activating acetylhydase(PAF)遺伝子多型が IgA 腎症の組織障害や蛋白尿の程度、ネフローゼ症候群の再発の頻度に影響を与えることを明らかにした。

f) 腎性尿崩症 (研究協力者 根東 義明)

世界で初めて ClC-K1 が細いヘンレ上行脚のクロライド輸送の大半を占めることとこの障害により重篤な腎性尿崩症が発症することを明らかにした。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Igarashi T, et al: Functional characterization of renal chloride channel, CLCN5, mutations associated with Dent's disease. *Kidney Inter* 54: 1850-1856, 1998
- 2) Nagata M, et al: Cell cycle regulation and differentiation in the human podocyte lineage. *Am J Pathol* 153: 1511-1520, 1998
- 3) Tanaka M, et al: ACE gene polymorphism in childhood IgA nephropathy: Association with clinicopathological findings. *Am J Kidney Dis* 31: 774-779, 1998
- 4) Tanaka R, et al: Platelet-activating factor acetylhydase gene mutation in Japanese nephrotic children. *Kidney Inter* 54: 1867-1871, 1998

- 5) Kondo Y, et al: Overt diabetes insipidus in ClC-K1 deficient mice. *Nature Genetics* (in press)
2. 学会発表
- 1) Igarashi T, et al: The mutations of chloride channel gene in Japanese patients with idiopathic low molecular weight proteinuria. The 2nd International Forum. Tokyo, Japan, 1998, May.
 - 2) Igarashi T, et al: The mutations of chloride channel gene in Japanese patients with idiopathic low molecular weight proteinuria, hypercalciuria and nephrocalcinosis. The 11th congress of the international Pediatric Nephrology Association. London, United Kingdom. 1998, September.
 - 3) Igarashi T, et al: The mutations of renal chloride channel gene (CLCN5) in Japanese patients with idiopathic low molecular weight proteinuria. The 31st Annual Meeting of American Society of Nephrology. Philadelphia, U.S.A. 1998, October.
 - 4) 五十嵐 隆、他：CLCN5 遺伝子と Dent 病および類縁疾患 第 41 回日本腎臓学会、東京、1998 年 5 月
 - 5) 五十嵐 隆、他：特発性尿細管性蛋白尿症における CLCN5 遺伝子異常の解析 第 101 回日本小児科学会、米子、1998 年 5 月
 - 6) 五十嵐 隆、他：ミスセンス変異による異常クローライドチャンネル 5 蛋白のツメガエル卵細胞での発現とその機能解析、第 33 回日本小児腎臓病学会、横浜、1998 年 6 月
 - 7) 五十嵐 隆、他：Dent 病と類縁疾患における遺伝子解析、第 33 回日本小児腎臓病学会、横浜、1998 年 6 月
 - 8) 長田 道夫、他：異形成腎の発症と進展に関する病理組織学的検討、第 87 回日本病理学会、広島、1998 年 4 月
 - 9) 長田 道夫、他：異形成腎における尿路閉塞と嚢胞形成過程、第 33 回日本小児腎臓病学会、横浜、1998 年 6 月
 - 10) 田中 亮二郎、他：血小板活性化因子分解酵素の遺伝子変異は IgA 腎症の発症進展に関与する、第 41 回日本腎臓学会、東京、1998 年 5 月
 - 11) 田中 亮二郎、他：血小板活性化因子分解酵素の遺伝子変異は IgA 腎症の発症進展に関与する、第 33 回日本小児腎臓病学会、横浜、1998 年 6 月
 - 12) Tanaka R, et al: Role of platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese childhood IgA nephropathy. The 31st Annual Meeting of American Society of Nephrology. Philadelphia, U.S.A. 1998, October.