

目次

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

分担研究報告書

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

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 日本医科大学小児科

IgA 腎症の治療

分担研究者 吉川徳茂 神戸大学医学部保健学科

腎尿路疾患の先天性要因の解明と治療応用

分担研究者 五十嵐 隆 東京大学医学部附属病院分院小児科

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）
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

1. 小児末期腎不全データベースの作成と検討
2. 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
3. IgA 腎症の治療研究
4. 腹膜透析に関する研究
5. 腎尿路疾患の先天性要因の解明と治療応用

主任研究者	国立小児病院副院長	伊藤 拓
分担研究者	日本医科大学小児科	村上睦美
	都立清瀬小児病院腎内科	本田雅敬
	神戸大学医学部保健学科教授	吉川徳茂
	東京大学医学部附属病院分院小児科	五十嵐 隆

研究要旨

- 1) 小児難治性腎尿路疾患患児の治療法を研究するための基礎的課題として、小児期腎不全の全国的データベースを作成し、発症頻度、原因疾患、治療法、予後について検討し、解決すべき問題点を明らかにした。
- 2) 以上の検討から腎不全患児の発生を減少させるため先天性腎尿路疾患の早期発見／治療のための超音波スクリーニングについて診断基準の作成、新生児スクリーニングの前方視的調査を行い、同時にその費用便益を検討した。
- 3) 小児期に於いても重要な腎疾患である IgA 腎症の治療について多施設共同研究を行い、カクテル治療が長期予後も改善し得る有用な手段であることを明らかにした。
- 4) 小児腎不全の重要な治療手段である腹膜透析の合併症（腹膜炎、硬化性腹膜炎、発育障害）について検討し、明らかにし得た対策を報告した。
- 5) 病因の究明が遅れている糸球体腎炎、腎尿細管間質疾患の研究を進め、将来の薬剤治療の導入に役立つ知見を得ることが出来た。

A. 研究の目的

小児難治性腎尿路疾患患児の治療法を研究し、患児の救命、社会復帰を図るために以下の目的で研究を行なった。

1) 腎臓疾患の最も重篤な症状は、原病による腎組織の傷害、機能の廃絶；末期腎不全であり、腎不全に至らないようにすること（進行阻止）が腎疾患治療の最も重要な目標である。同時に不幸にして末期腎不全に至った場合には、透析、移植などの治療によって QOL の高い社会復帰を可能にするかが次の大きな目標となる。以上の目標を達成するためには末期腎不全の原因疾患、発症率、早期発見、治療の現状、末期腎不全治療の現状を把握し、適切な研究目的を明らかにする必要がある。そのために我が国の小児腎不全の全国的データベースを構築し、小児末期腎不全治療の問題点を知ることを第一の目的とした。以上の疫学調査から明らかになった問

題点について以下の研究目的を立てた。2) 腎不全患児の発生を減少させるため先天性腎尿路疾患の早期スクリーニング／早期治療法を確立すること。

3) 未だ治療法が確立されていない後天性糸球体腎疾患で最も頻度の高い IgA 腎症の前方視的多施設共同治療研究を進め、有効な治療法を解明し、腎不全への進行を阻止すること。

4) 小児の末期腎不全治療の両輪の一つである腹膜透析の問題点（合併症、発育障害）を検討し、解決策を探ること。

5) 病因の究明が遅れている糸球体腎炎、腎尿細管間質疾患の研究を進め、薬剤治療を含めた悪化阻止の方法を検討すること。

B. 研究方法

1) 末期腎不全のデータベースの作成

平成 10 年度に小児末期腎不全データベース作成のための調査方法を検討し、平成 11 年度

より日本小児腎臓病学会と協力し、平成 10 年（1998 年）の小児末期腎不全患者の実態について調査を行い、症例数、原疾患、予後について検討した。

2) 先天性腎尿路疾患の早期診断のための超音波スクリーニングについて(1)The Society for Fetal Urology (SFU)の水腎症診断を含む超音波異常診断基準を作成し、(2) 生後 1 ヶ月児 2,700 名の prospective screening study を行なった。(3) 腎エコーマスキングの費用便益の検討、(4) 腎エコーマスキングに関する啓蒙活動を行なった。

3) 小児 IgA 腎症の多施設共同研究として、

(1) 重症例に対するカクテル治療の長期効果及び(2)ス剤単独治療の効果を検討し、次いで

(3) 軽症例に対する ACE-I 治療、重症例に対する新カクテル治療（ス剤、ブレジニン、ワーファリン、ジピリダモール）の効果を検討した。

4) 小児腹膜透析患者の最も重要な合併症である(1) 腹膜炎、(2) 硬化性腹膜炎の病因、対策、(3) 同時に硬化性腹膜炎の早期発見に必要な腹膜平衡試験の標準化を行なった。(4) 成長障害の疫学について小児 PD 研究会のデータベースによる検討を行った。

5) 腎尿路疾患の病因の解明

Dent 病（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、IgA 腎症、ネフローゼ症候群の患者の原因遺伝子の解析あるいは増悪因子の解明を目的に分子生物学的解析を行った。Wilms 腫瘍、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

1) 末期腎不全のデータベースの検討

関連学会の協力の下に平成 11 年度に行なった全国調査の結果、20 歳未満で末期腎不全治療を受けていた 687 例の原疾患は先天性腎尿路奇形、逆流性腎症が 42%、後天性腎疾患が 33%であった。後者の内訳は巣状糸球体硬化症 (FSGS) が最も多く、次いで IgA 腎症であった。末期腎不全時の治療は腹膜透析が 46%、血液透析が 19%、移植が 35%と、成人と異なり小児では腹膜透析、移植が腎不全治療の両輪であった。平成 10 年度の新規発症は 105 例であり、男女比 1.9 : 1、年間発症率は小児人口 100 万当たり 4.0 人/年であった。

2) (1) 先天性腎尿路疾患の早期診断のための超音波スクリーニング診断基準について、中心部エコーの評価に SFU による水腎症の 5 段階相対評価法を導入し、(2) これを用いて 1 ヶ月児 2,700 名の prospective screening study を行なった結果、一次スクリーニング異常者は 112 例、4.2%であった。異常者の二次スクリーニングの結果 18 例が有所見者で、疾患は低形成腎、水腎症、逆流であり、2/3 が外科/内科的治療を受け、1/3 が経過観察を受けている。(3) この成績を基に本スクリーニングの費用便益を検討したが、スクリーニング、精検費用と末期腎不全治療軽減効果との比較では先天性腎尿路疾患、逆流性腎症患者の透析導入を 6 年間延期させ得れば cost-benefit ratio が 1.0 となる結果が得られた。(4) 上述のスクリーニング基準を含め先天性腎尿路疾患の超音波診断の現状成績をまとめた小冊子を日本小児腎臓病学会を経て小児腎臓病医に送付した。

3) IgA 腎症の多施設共同治験

(1) 以前に行った重症 IgA 腎症（びまん性増殖性腎炎型）に対する 2 年間のカクテル治療の長期効果を検討した結果、1990 年以前の無治療症例の末期腎不全率、9 年で 26%に比し、0%と著明な改善が得られた ($p < 0.05$)。(2) 重症 IgA 腎症（びまん性増殖性腎炎型）に対して 2 年間のプレドニン単独投与を行なった結果、対象群のカクテル治療に比較し、尿所見改善率は同様であったが、治療終了後の腎組織所見では対象群に比して硬化性病変の進行を阻止できなかった。

4) 腹膜透析の検討

(1) 小児 PD 研究会の患者登録データから 1997 年末までの 770 例の計 1127 回の腹膜炎について各要因が与える影響を検討した。総延べ腹膜炎の頻度は 0.40 回/年で、低年齢児に高く、腹膜炎の原因はバッグ交換時 25%、トンネル感染 30%、不明 40%、その他 5%であった。カテーテルの種類ではダブルカフスワンネックカテーテルが最も頻度が低かった。(2) 最も重篤な合併症である硬化性腹膜炎は 11 例の報告が見られ、発症要因の検討では成人と同様の成績であり、早期発見には除水効率の低下、腹膜透過性の亢進チェックが有用であった。

(3) 腹膜透過性を検査するための腹膜平衡試験 (PET) の小児正常値を得るため注液量を 1100ml/m² としたプロトコールに従い全国主

要 20 施設で検討を行った。112 回の PET の結果、D/D0-グルコース-比、D/P-クレアチニン比の平均値はそれぞれ、 0.41 ± 0.10 、 0.65 ± 0.13 で、身長、体重、年齢との相関は認められなかった。(4) 小児 PD 研究会の全国統計より小児腹膜透析患者 708 名 (男 389 名, 女 319 名) で成長ホルモン未使用時の成長を検討した結果、身長 SDS は導入時 -2.16 ± 1.77 で、以後年平均男児 0.25SD, 女児 0.3SD ずつ直線的に増悪すること、暦年齢で思春期前に腹膜透析を開始した群の方が、思春期後に開始した群と比較し、腹膜透析導入後の身長の伸びが悪い傾向が認められた。

5) 腎尿路疾患の病因の解明

Dent 病についての検索から特発性尿細管性蛋白尿症 6 家系に全て異なった CLC-5 遺伝子 (CLCN5) の異常を認め、本症の病因の heterogeneity を明らかにした。

眼球異常を伴う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を行ない、患者に認められた $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter (NBC) 遺伝子の異常を合成し、ツメガエル卵細胞に発現させ変異 NBC 蛋白の機能解析を行った。その結果、変異 NBC は正常の 58% に機能が低下していた。以上より、SCL4A の inactivating mutation は眼球異常を伴う純型永続性近位尿細管性アシドーシスの病因であることが証明された。

新しい腎性尿崩症の原因と病態を解明するため、集合尿細管抗利尿ホルモンレセプター障害や水チャンネル異常症などの集合尿細管機能異常症に加え、新たにヘンレループの機能異常による腎性尿崩症の発症の可能性を検討した。即ち細いヘンレの上行脚に存在し、 NaCl の受動的再吸収機構を支えるクロライドチャンネル CIC-K1 のノックアウトマウスを作り、機能検討を行った結果濃縮力障害を明らかにし得た。

小児期 IgA 腎症の組織障害や蛋白尿の程度、ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発の頻度には、Angiotensin converting enzyme (ACE) 等のレニン-アンギオテンシン系の遺伝子多型や platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF) の遺伝子変異が関与し、小児期腎疾患の発症・進展には、遺伝的背景が重要な役割を果たすことを明らかにした。

D. 考察と結論

1) 末期腎不全のデータベースの検討

我が国に於ける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以後は、小児 PD 研究会の腹膜透析患児登録を除き透析、移植を含めた全国的調査が行われていなかった。今回の調査結果は我が国の小児期腎不全の現状を知り、問題点の把握と対策を考える上で極めて貴重なものである。以前の調査と比較し年間発症症例数は大きな変化はないと考えられるが、原疾患では、後天性腎疾患の頻度が低くなり、相対的に先天性腎尿路疾患の頻度が増加傾向にある。前者は近年の学校尿検診の普及により早期診断、早期管理が可能となったためと考えられるが、FSGS、IgA 腎症は小児期腎不全の原疾患としてなお高い頻度を占めており、その治療方法を確立することが急務と考えられる。一方、先天性腎尿路疾患の頻度が相対的に増加傾向にあることは、現在の蛋白尿、血尿検査のみの尿スクリーニングではその早期発見が出来ず、早期治療による腎不全への進行阻止が困難なためであり、適切なスクリーニング法の確立が必要である。更に小児期腎不全では成人と異なり 1/3 の患児が腎移植治療を受けており、透析治療に於いても腹膜透析が 70% を占めていることから、これらの治療法の改善が患児の QOL の向上に不可欠と考えられる。

2) 先天性腎尿路疾患の早期診断としての超音波スクリーニングについて作成した一次診断基準は村上らの前方視的検討によりその有用性が確認されたが、更に 3 ヶ月児、6 ヶ月児での検討を行うこと、検査陰性群の長期観察成績、検査陽性群の精査内容、治療方針などについて検討を続ける必要がある。本スクリーニングの費用便益の検討については単に cost-benefit ratio のみで無く、更に患児の QOL をも含めた cost-effectiveness analysis で評価する必要がある。超音波スクリーニングの有用性については小児腎臓病医、泌尿器科医の間に強い期待があるが、方法、診断基準についての適切な基準がなく、なお現場での混乱があるところである。我々は上述のスクリーニング基準を含め先天性腎尿路疾患の超音波診断の現状をまとめた小冊子を日本小児腎臓病学会を経て小児腎臓病医に送付した。日常診療に役立てて頂くと共に、現場からの意見を参考により良いガイドラインを作成して行きたいと考えている。

3) IgA の治療

我々は本研究開始前に小児期 IgA 腎症の初期例について、軽症例への柴苓湯 2 年間投与、

重症例へのカクテル治療（ス剤、イムラン、ヘパリン／ワーファリン、ジピリダモール）治療研究を行っており、短期成績では各々の有効性を明らかにしている。特に重症例ではカクテル治療により尿所見の改善に加え、組織病変の進行も阻止することが出来た。今回これらの治療例の長期予後を検討した結果、1990年以前の無治療例に比して明らかな改善を得ることが出来た。従って本治療法は短期、長期にわたりIgA腎症の治療に有効であり、予後を改善し得ることを明らかに出来た。しかし本治療はス剤、イムランを併用するため副作用も少なからず認められるため、より安全な治療法を検討する必要があり、今回のス剤単独治療法の検討を行った。

残念ながらス剤単独治療法では短期の尿所見改善効果は得られても組織所見の進行を阻止することが出来なかった。この結果に基づき平成11年度よりカクテル治療のイムランをより作用/副作用のマイルドなブレチニンへの変更、ス剤投与量の減量について検討を行ってきている。

4) 腹膜透析の検討

すでに述べたごとく小児腎不全では腹膜透析と移植治療が主たる治療法であるが、欧米に較べ屍体腎提供が困難な我が国においては腹膜透析で維持する患児が多く、治療期間も長期化するため、腹膜透析治療の可否が患児の延命、社会復帰を左右することになる。幸いに我が国においては小児PD研究会を中心に研究が進められ、1981年以来全国的データベースが集積されてきている。本研究班ではこのデータベースを使用して最も重要な合併症である腹膜炎の成因を検討し、腹膜カテーテルの選択を含め有用な知見を得ることが出来た。また、透析効率の評価に必要な腹膜平衡試験（PET）は小児では年齢/発育により体の大きさが異なるため共通の試験方法、基準値が定められていなかった。今回の共同研究により注液量を1100ml/m²とすることによりD/D₀-グルコース-比、D/P-クレアチニン比の平均値をそれぞれ、0.41±0.10、0.65±0.13と身長、体重、年齢と関係なく小児の基準値として用い得ることを明らかにした。この値はWaradyらが報告している米国小児の標準値0.33、0.64よりも、Twardowskiらの成人標準値0.38、0.65に近いものであった。

成長期にある小児の腎不全に於いては成長障

害が極めて重要な合併症であり、腹膜透析治療時においても十分な改善は得られないことが分かっており、近年その治療にrHGHが用いられてきている。しかし、その効果、特に長期効果についてはなお不明な点が多く、その解明のためには非治療児の発育状態/発育障害を正確に把握する必要がある。今回の調査によりPD患児においても身長発育は期間に直線的に悪化することと、生別、年齢によって発育障害の程度が異なることが明らかにされた。今後はrHGH治療時にこの成績を用いることにより、治療効果のより正確な評価が可能になると言える。

5) 腎尿路疾患の病因（遺伝的要因）の解明

Dent病、純型永続性近位尿管管性アシドーシスの病因遺伝子の解明を行なうことによりこれらの疾患の発症要因、病状の解明に重要な情報を得る事が出来た。今後これらの情報により重症例の早期予測、早期対策が可能となると期待できる。

腎性尿崩症の病因として動物実験により集合尿管以外の部位の可能性を明らかにした事により、病因不明のヒト腎性尿崩症の解明が期待される。

小児期IgA腎症、ステロイド依存性ネフローゼ症候群の病状に遺伝子多型や変異が関与する事が明らかになったため、これらの病態に対する拮抗薬剤の開発、臨床応用が可能になると期待される。

その他に行なった低形成・異形成腎の発症機序の研究、Drash症候群の腎障害機転の研究などは個々の報告を参照頂きたい。

E. 研究発表

1) Ito H, Yoshiakwa N, Honda M : Treatment trial on IgA nephropathy. In: Pediatric Nephrology, edited by Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, p1354-1357 1999

2) 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

3) 吉川徳茂, 伊藤 拓, 本田雅敬他

小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群、柴苓

- 湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発 - プロスペクティブコントロールスタディ - 日腎会誌 40 : 587-590 1998
- 4) 吉川徳茂、伊藤拓、酒井糾他
日本小児 IgA 腎症治療研究会 巣状・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. 日腎会 39 : 503-506 1997
- 5) Igarashi T, Inatomi J et al: Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. Nature genetics 23:264-266 1999
- 6) Igarashi T et al: Functional characterization of renal chloride channel, CLCN5 mutations associated with Dent's Japan disease. Kidney Int 54:1850-1856 1998
- 7) 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
- 8) Igarashi T et al: Mutations of CNCL5 in Japanese children with idiopathic low molecular weight proteinuria. Kidney Int 52: 911-916 1997
- 9) Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N et al: Role of platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese childhood IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 34: 289-295 1999
- 10) Tanaka R, Murakami R, Yoshikawa N et al: ACE gene polymorphism in childhood IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 31:774-779 1998
- 11) Xu H, Yoshikawa N et al: Platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese nephrotic children. Kidney Int 54:1867-1871 1998
- 12) Nakanishi K, Iijima K, Yoshikawa N et al: $\alpha 5(\text{IV})$ collagen chain expression in skin and disease severity with X-linked Alport syndrome. J Am Soc Nephrol 9:1433-1440 1998
- 13) 土屋正己、村上睦美 先天性腎尿路異常へのアプローチ: マスクリーニングはいつ、どのように行なうのが理想か
小児科 40 : 1675-1682 1999
- 14) Honda M: The 1997 report of the Japanese national registry data on pediatric peritoneal dialysis patients. Peri Dial Int 19: 473-478 1999
- 15) Hoshii S, Honda M et al: Sclerosing encapsulating peritonitis in pediatric peritoneal dialysis patients. Pediatr Nephrol in press 2000
- 16) Honda M, et al: Recent developments in the management of infants with end-stage renal disease. Clin Exp Nephrol 2: 1-11 1998
- 17) Matumura Y, Uchida S, Kondo Y et al: Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CIC-K1 chloride channel. Nature genetics 21:95-98 1999
- 18) Hiraoka M et al: Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. Kidney Int 55: 1486-1490 1999
- 19) Hiraoka M et al: Voiding function study with ultrasound in male and female neonates. Kidney Int 55:1920-1926 1999
- 20) Yoshioka K et al: Urinary transforming growth factor- β in patients with glomerular diseases. Pediatr Nephrol 11: 334-336 1997
- 21) 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

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を構築し、全国の小児腎不全のデータを分析し、687例のデータから原病、透析導入方法の実態について検討した。小児PD研究会の登録データから小児腹膜透析患者の腹膜炎の頻度、成因を調べ、低年齢児、シングルカフカテーテルの使用に問題がある事がわかった。腹膜平衡試験の正常値を求め、我々のデータは欧米に比し腹膜炎の少ない分有用と考えられた。成長の実態を検討したところ、成長ホルモンを使用しない場合腹膜透析導入時に -2.16 と低く、その後年 $-0.26SD$ 低下していた。

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り、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。そこで昨年度小児腎不全のデータベースを確立し、今回1998年度の小児腎不全の実態について分析した。また既にある小児PD研究会の患者登録データから本年度は腹膜透析を阻害する因子としての腹膜炎、長期透析の問題点としての成長の実態、腹膜透析の中止基準の一つである腹膜平衡試験の正常値について検討した。

B. 研究方法

1. 小児腎不全のデータベースの確立

昨年度小児腎臓病学会と協力し、98年の小児末期腎不全患者の実態について平成10年度に決定した方法に基づいてアンケート調査項目を行い、症例数、原疾患、予後について検討した。

2. 小児PD研究会の97年末のデータを解析し、腹膜炎に影響する年齢、カテーテル、透析方法

について解析を行い、腹膜炎患者の今後の管理の方法の参考となる様に検討した。

3. 小児PD患者の長期予後を阻害する硬化性被嚢性腹膜炎の早期発見のための腹膜平衡試験の方法を平成10年度に検討した結果から今年度は正常値を求めた。

C. 研究結果

1. 小児腎不全患者の患者登録データベース

平成10年度の調査項目を決定し、今回98年度の小児末期腎不全の実態について3324施設にアンケートを配布し、結果を得た。本研究は全国の小児末期腎不全を対象にした究めて重要な資料である。20歳未満の患者を有する施設は193施設で、97年以前582例、98年度新規導入105例について15歳以下、16-19歳の2群に分け解析した。

97年以前の導入患者は15歳以下366例(63%)、16-19歳216例(37%)であった。原疾患は異・低形成腎が多く、ついで巣状分節性糸球体硬化症が多かった。原疾患が10例以上見られたのは15歳以下では異あるいは低形成腎が107例(29%)であり、巣状分節性

糸球体硬化症が 77 例 (21%)，先天性ネフローゼ症候群が 28 例 (8%)，若年性ネフロン癆が 15 例 (4%)，乳児型多嚢胞腎が 13 例 (4%)，溶血性尿毒症症候群が 10 例 (3%) であった。16-19 歳では異あるいは低形成腎が 58 例 (27%) で，巣状分節性糸球体硬化症が 35 例 (16%)，逆流性腎症が 20 例 (9%)，アルポート症候群が 15 例 (7%)，IgA 腎炎が 12 例 (6%) 15 歳以下は腹膜透析 (PD) が 181 例 (50%)，血液透析 (HD) が 30 例 (8%)，移植例が 155 例 (42%) で，16-19 歳では PD が 61 例 (28%)，HD が 71 例 (33%)，移植が 82 例 (38%) であった。1 年間の変化では 15 歳以下は腹膜透析から移植例が 33 例 (69%)，腹膜透析から血液透析が 6 例 (13%)，血液透析から移植例が 3 例 (6%)，血液透析から腹膜透析が 1 例 (2%)，移植から血液透析が 3 例 (6%) であった。16-19 歳では腹膜透析から移植例が 4 例 (19%)，腹膜透析から血液透析が 7 例 (33%)，血液透析から移植例が 4 例 (19%)，血液透析から腹膜透析が 2 例 (10%)，移植から血液透析が 3 例 (14%) であった。98 年の腎移植は 15 歳以下 36 例 (10%)，16-19 歳 8 例 (4%) で，移植方法は生体腎が 41 例 (93%)，献腎 3 例であった。15 歳以下の死亡例は 6 例で，16-19 歳の死亡は 1 例であった。死因は心不全・肺水腫・意識障害から呼吸不全，痙攣重積，カリニ肺炎が各々 1 例であり，敗血症が 2 例であった。

新規症例は 15 歳以下の 73 例，16-19 歳の 32 例で，15 歳以下では直接移植が 1 例，PD が 64 例 (89%)，HD が 8 例 (11%) で，16-19 歳では HD が 24 例 (75%)，PD が 8 例 (25%) であった。透析導入年齢は 1 歳未満が 6 例 (6%)，1 歳から 6 歳が 19 例 (18%)，7-

15 歳が 47 例 (45%)，16-19 歳が 32 例 (31%) であった。原疾患は 15 歳以下では異あるいは低形成腎が 20 例 (27%) で，巣状分節性糸球体硬化症が 15 例 (21%) アルポート症候群が 5 例 (7%)，15-19 歳では巣状分節性糸球体硬化症が 7 例 (2%)，IgA 腎炎が 5 例 (16%) であった。1 年間の各症例透析方法の変更では HD から PD が 2 例，PD から HD が 2 例，PD から移植例が 1 例であった。全症例の死亡は 1 例で，死因は肺出血であった。

2. 腹膜炎の頻度，成因の解析 (小児腹膜透析患者登録データより)

腹膜炎は小児 PD の最大の合併症で，欧米に比べ本邦では少ない。今回小児 PD 研究会の患者登録データから 1997 年末までの 770 例の計 1127 回の腹膜炎について各要因が与える影響を検討した。

総延べ腹膜炎の頻度は 0.40 回/年で，腹膜炎の原因はバッグ交換時 25%，トンネル感染 30%，不明 40%，その他 5% であった。0-1 歳 106 例 0.58 回/年，2-5 歳 146 例 0.43 回/年，6-12 歳 265 例 0.38 回/年，13-15 歳 253 例 0.35 回/年と低年齢ほど腹膜炎の頻度が高く，1990 年以前導入例 315 例 0.42 回/年，90 年以降導入例 455 例 0.39 回/年と改善していた。初回腹膜炎とカテーテルの種類，年齢，導入時で比例ハザードモデルで検討したところ，シングルカフの使用はダブルカフスワンネックカテーテルの使用の 1.7 倍，1990 年以前は以降の 1.5 倍，2 歳未満は 2 歳以上の 1.5 倍でそれぞれ有意な危険率であった。APD は 1992 年以降導保険適応を受けており，1992 年以降に増加しているためそれ以降の患者のみで検討した。APD 使用例は 0.36 回/年に対して CAPD 使用例は 0.49 回/年と差があるように思えたが，比例ハザードモデルでは年齢そ

他の要因のため、CAPD に対し 0.75 倍で有意差はみられなかった。

3. 小児腹膜透析患者の腹膜平衡試験の正常値の検討

平成 10 年度には注液量を 1100ml/m² として、小児に対する標準化腹膜平衡試験 (Peritoneal Equilibration Test : PET) のプロトコールを作成した。

今年度は記録用紙あるいはデータベースファイルの形式で全国主要 20 施設に配布し、小児の正常値を求めた。

現在までに 11 施設より 164 回の PET のデータが回収された。腹膜炎より 4 週間以上経過し、1000ml/m²BSA 以上 1200ml/m²BSA 未満の注液量で施行された 112 回の PET を検討したところ、D/D0-グルコース-比、D/P-クレアチニン比の平均値はそれぞれ、 0.41 ± 0.10 , 0.65 ± 0.13 で、身長、体重、年齢との相関は認められなかった。この値は Warady らが報告している米國小児の標準値 0.33, 0.64 よりも、Twardowski らの成人標準値 0.38, 0.65 に近いものであった。

4. 小児腹膜透析患者の成長の検討

小児 PD 研究会の全国統計より PD 中の腎不全患者の身長について解析した。

15 歳以下で腹膜透析を導入した小児 708 名 (男 389 名, 女 319 名) で成長ホルモン未使用児の成長を検討した。全国 117 施設より集められた腹膜透析導入時とその後の 5 年間の身長のデータ (1783 データ) に対し、身長 SDS, 年間成長速度, 年間成長率 SDS を計算した。全体での身長 SDS は 導入時 -2.16 ± 1.77 で、以後直線的に増悪し ($-0.26SD/年$)、5 年後の身長 SDS は -3.55 ± 1.66 であった。導入後 5 年間の経過で、男女差は認められなかったが、暦年齢で思春期前に腹膜透析を開始

した群の方が、思春期後に開始した群と比較し、腹膜透析導入後の身長の伸びが悪く、身長 SDS (導入時: 男児 -2.16 vs -2.10 , 女児 -2.19 vs -2.04 , 4 年後: 男児 -3.18 vs -2.19 , 女児 -3.60 vs -1.40)、年間成長速度とも広がる傾向が認められた。これらは、今後の腹膜透析患者への成長ホルモンの効果判定、さらに投与時期の検討などの基礎データとなりうると思われる。

D. 考察と結論

1. 98 年度の小児末期腎不全患者は 15 歳以下 398 例, 16-19 歳 248 例で、新規症例は 105 例で、原疾患は異・低形成腎が多く、ついで巣状分節性糸球体硬化症が多かった。15 歳以下では PD が 64 例 (89%), HD が 8 例 (11%) で、16-19 歳では HD が 24 例 (75%), PD が 8 例 (25%) であった。死亡例は 8 例、移植例は 46 例であった。

2. 小児 PD 患者 770 例の計 1127 回の腹膜炎について各要因が与える影響を検討し、シングルカフの使用はダブルカフスワンネックカテーテルの使用の 1.7 倍, 1990 年以前は以降の 1.5 倍, 2 歳未満は 2 歳以上の 1.5 倍でそれぞれ有意な危険率であった。APD の使用は 0.75 倍であったが、有意差はなかった。

3. 小児の腹膜平衡試験の方法を確立した。164 回の PET のデータでは D/D0-グルコース-比, D/P-クレアチニン比の平均値はそれぞれ、 0.41 ± 0.10 , 0.65 ± 0.13 で、種々の検討から我々のデータが諸外国の方法より有用であった。

4. 小児 708 名 (男 389 名, 女 319 名) で成長ホルモン未使用児の成長導入時 -2.16 ± 1.77 で、以後直線的に増悪し ($-0.26SD/年$)、5 年後の身長 SDS は -3.55 ± 1.66 で、成長ホルモンを使用しない限り小児腎不全は SD は離れる傾向にあった。

E. 研究発表

1. 論文発表

Msataka Honda :

The 1997 report of the Japanese national registry data on pediatric peritoneal dialysis patients. Peri Dial Int 19: 473-478, 1999

福島強次, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬他:
小児における腎移植後身長の推移について.
小児腎不全学会誌 9:166-167, 1999

Hoshii S, Honda M, et al. Sclerosing encapsulating peritonitis in pediatric peritoneal dialysis patients. Pediatr Nephrol (in press)2000

太田敏之, 川口洋, 伊藤克己他
腹膜透析中の慢性腎不全小児における成長動態と成長ホルモンの効果
日児誌 103:902-908, 1999

2. 学会発表

荒木義則, 伊藤秀一, 本田雅敬他
機能的残液量の検討— $\beta 2$ マイクログロブリン, 総蛋白, 尿素窒素, クレアチニンから求めた値の検討— 第34回日本小児腎臓病学会新潟, 1999年5月

土田聡子, 喜瀬智郎, 本田雅敬他
2才未満で導入したCAPD患者の知的レベルの評価 第21回日本小児腎不全学会 兵庫, 1999年9月

荒木義則, 喜瀬智郎, 本田雅敬他
ムピロシン鼻腔用軟膏による腹膜透析出口部感染の予防効果の検討 第21回日本小児腎不全学会 兵庫, 1999年9月

大和田葉子, 幡谷浩史, 本田雅敬他
小児慢性腎不全患者の長期予後—都立清瀬小児病院29年間のまとめ 第21回日本小児腎不全学会 兵庫, 1999年9月

本田雅敬

小児PD患者の腹膜炎の現状—小児PD研究会患者登録データより— 第5回腹膜透析研

究会 長野, 1999年10月

土田聡子, 喜瀬智郎, 本田雅敬他
当院における小児PD患者の腹膜炎の要因の検討 第5回 腹膜透析研究会 長野, 1999年10月

幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬他
乳児期に末期腎不全に陥った患児の成長—PDと腎移植 第9回 東京PD研究会 東京, 1999年5月

Honda M

The current status of peritonitis on pediatric PD in Japan. Ad Hoc Meeting of Peritonitis Meeting (Int. Soc. Peri. Dial.). Deerfield January, 1999

和田尚弘

小児PD患者の成長

第13回小児PD研究会 神戸 1999年9月

Wada N

A Growth in Japanese Children on Peritoneal Dialysis 28th International Symposium of GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism 1999, October, Boston

Ito K, Chikamoto H, Shiraga H et al.
Unsatisfactory final height of prepubertal kidney transplantation children. 28th International Symposium of GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism 1999, October, Boston

厚生省科学研究費補助金（子ども家庭研究事業）
分担研究報告書

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 日本医科大学小児科
研究協力者 飯高喜久雄, 伊藤雄平, 岩室紳也, 倉山英昭, 島田憲次,
栖原 優, 土屋正己, 平岡政弘, 松井 晶, 松山 健

今年度は以下の5項目について検討を行った。

1. 平成10年度に作成した基準に基づいて先天性腎尿路異常のマススクリーニングを行った。これらによりこの基準の有効性が示された。
2. 中心部エコーの評価に The Society for Fetal Urology (SFU) による水腎症の5段階相対評価法の導入が可能か否かについて検討し、これらが有効なことが認められた。
3. 膀胱内に尿が4ml/kg以上充満しているときに排尿を誘発できることを明らかにした。これらによって膀胱尿管逆流現象 (VUR) 症をスクリーニング対象疾患にできる可能性が示唆された。
4. 本スクリーニングの普及活動として、研究協力者が中心となって執筆した商業誌の特集「先天性腎尿路異常へのアプローチ」の別冊を日本小児腎臓病学会会員1,014人に配布した。
5. 本スクリーニング検査の費用便益を知る目的で、本年度はスクリーニングを行っている施設へアンケート調査を行った。これらの結果、人件費、機材費を含めると1人1,200円程度を要することが明らかにされた。

1. 平成10年度に作成した基準に基づいた腎エコー検査による先天性腎尿路異常のマススクリーニングについての prospective study

【対象と方法】

対象としては、日本医科大学小児科の乳児検診を受診して保護者の承諾を得た1ヶ月乳児2700名（男子1398名、女子1302名）を用いた。なお胎児期の超音波検査で異常を指摘されたものは対象が除外した。検査は分娩後の入院中に、このスクリーニング検査の意義について書面で説明し、保護者から検査希望の申し出があった乳児に対して行った。

方法は、一次スクリーニングとして超音波診断装置を用い、腎臓については①腎の有無・大きさ・位置の異常、②中心部エコー像 (Central Echo Complex:CEC) の異常、③エコー輝度の異常、④その他の異常（嚢胞様、腫瘤様所見など）を観察した。膀胱については、大きさ、形態、粘膜、尿管の拡大の有無

を観察した。スクリーニング基準としては、平成10年度に作成した基準に基づき以下のように設定した。

腎の大きさは縦断面、横断面について計測し、縦断像長径35mm以下、60mm以上を異常ありとした。また、左右の縦断像長径に10mm以上の差異が認められる場合を左右差ありとした。CECについては、縦断像で腎盂腎杯の拡張を観察しSFU分類に準じて分類し、grade2度以上のものを異常とした。腎実質のエコー輝度については、肝腎コントラストを参考に相対的に高低で判定し、高い場合を異常とした。

超音波診断装置は、予備的研究と同様にALOKA社製SSD650CL型超音波診断装置を用い、探触子としては3.5MHzコンベックス型を使用した。記録はサーマルプリンターを用い、哺乳制限は行わず、前投薬も用いなかった。

超音波検査において異常が指摘された乳児の保護者に対し、異常の内容を説明した。同時にその異常の程度により、2次スクリーニングとして精密検査および経過観察を指示し

た。精密検査としては、必要に応じて排尿時膀胱尿道造影 (VCUG)、DMSA 腎シンチグラム、利尿剤負荷 DTPA レノグラム、腎 CT、腎盂造影等の検査を行い、最終診断を得た。経過観察は異常の程度によって 1 次スクリーニング後 1?4 カ月間行い、経過観察後の超音波検査で異常が認められた症例については、精密検査に準じた検査を行い最終診断を得た。CEC の異常については、2 次スクリーニングでの SFU 分類 grade2 以上の持続を認めた症例に対しては、原則的に 3 ヶ月おきに再検査を行った。2 次スクリーニングでは、超音波検査に際し催眠誘導薬を使用した。

統計学的には χ^2 検定を用い、 $P=0.05$ 以上を有意とした。

【結果】

(1) 一次スクリーニング

1 カ月検診時の一次スクリーニングで異常を認め、二次スクリーニングの対象となった症例は 112 例(対象の 4.2%)であった。同一症例で二つ以上の異常を認めた場合には、優先する所見によって分類した。それらは、腎臓については 110 例 (4.1%) に異常がみられた。内訳としては、①腎の有無・大きさ・位置の異常が 27 例 (1.0%)、②CEC の異常が 68 例 (2.5%)、③エコー輝度の異常が 8 例 (0.3%)、④その他の異常が 7 例 (0.3%) にみられた。また、2 例 (0.1%) に膀胱・尿管の異常がみられた。

腎の大きさは縦断像長径で測定し、35mm 以下の症例が 9 例、60mm 以上を示した症例が 10 例であった。左右差を 10mm 以上認めた症例は 18 例で、これらの中で大きさの異常を伴う症例が 10 例あり、この 10 例を除いた 8 例が左右差の異常としてとらえられた。

腎が 35mm 以下を示した 4 例、60mm 以上を示した 9 例、左右差を認めた 8 例に CEC の異常がみられた。また、腎が描写されなかった症例、位置の異常を示した症例は発見されなかった。CEC の異常としては、SFU 分類 2 度が 74 例、3 度が 8 例、4 度が 2 例であった。その他の異常としては、多嚢胞腎様所見が 1 例、腎軸の異常が疑われたものが 2 例、回転異常を疑われ

たたものが 1 例、分葉腎が 3 例に認められた。

(2) 2 次スクリーニング

2 次スクリーニングは、1 次スクリーニングで異常が認められた 112 例中 92 例 (82.1%) に対して行った。

2 次スクリーニング受診者、有所見者の内訳は以下のような結果出会った。大きさの異常で 2 次スクリーニングの対象となった 27 例から有所見者が 10 例見出された。それらの内訳は 35mm 以下の矮小腎から 3 例、60mm 以上の巨大腎から 3 例、左右差を認めた症例から 4 例であった。発見された疾患は、矮小腎からは膀胱尿管逆流 (VUR) を伴う低形成腎、水腎症、VUR が各 1 例、巨大腎 3 例はいずれも水腎症で、左右差を認めた 4 例からは VUR を伴う低形成腎、低形成腎、水腎症、VUR が各 1 例認められた。

CEC の異常で 2 次スクリーニングの対象となった 68 例から有所見者が 6 例発見された。それらの内訳は巨大水尿管症が 2 例、水腎症が 2 例、低形成腎が 1 例、VUR が 1 例認められた。エコー輝度の異常で 2 次スクリーニングの対象となった 8 例からは異常は認められなかった。その他の異常を示した 7 例からは多嚢胞腎、馬蹄鉄腎が各 1 例認められた。

膀胱尿管の異常を疑われ 2 次スクリーニングの対象となった 2 例ではいずれも異常は認められなかった。

発見された異常者の臨床経過は、水腎症、巨大水尿管症を認めた 9 例では 6 例が手術を受け、1 例で水腎症が軽快した。VUR を認めた 5 例に対しては抗菌薬の予防投薬を行い、経過観察を行っている。その他の 6 例では経過観察を行っている。

2. 中心部エコー (central echo complex:CEC) の異常:

中心部エコー (CEC) の評価は計測によっている施設が大多数であるが、それらは利尿状態や膀胱の充満度で変化し、その厳密な cut off point を定めることは実際には困難である。また、施行月齢が異なれば被検者の腎自体の

大きさも変化し、絶対値での評価には問題が残る。そこで各月齢、年齢における絶対値評価との整合性も十分にあると予想され、現場で速やかな評価が可能な The Society for Fetal Urology (SFU) による水腎症の 5 段階相対評価法の導入が提案され、研究協力者の各施設での評価が求められた。

3. 膀胱尿管逆流 (VUR) のスクリーニング法の開発

VUR とは排尿時に膀胱内の尿が腎盂に逆流するものをいう。また、腎障害を起こしやすい 3 度以上の VUR では逆流した尿によって尿管および腎盂の拡張をきたす。したがって、超音波検査で乳児の VUR を診断するためには乳児の排尿を誘発し、逆流した尿による尿路の形態の変化をとらえる必要がある。我々はこのような観点から研究を進め、まず膀胱内に尿が 4ml/kg 以上充満しているときに排尿を誘発できることを明らかにした。さらに、3 度以上の VUR では逆流した尿によって腎盂が拡張することを超音波検査でとらえることができることを明らかにした。

4. 先天性腎尿路異常のエコーを用いたマススクリーニングの普及活動

本研究班研究協力者が中心となって執筆した商業誌の特集「先天性腎尿路異常へのアプローチ」の別冊を日本小児腎臓病学会会員 1,014 人に配布した。この特集は「腎尿路系の形態異常に関する発生学的背景」、「マス・スクリーニングはいつ、どのように行うのが理想か」、「超音波スクリーニングによる腎尿路異常の発見」、「どのような画像が特徴か」、「尿路感染症にはたす役割」、「手術適応をどう決めるか」、「異常超音波所見例の臨床経過」の 7 編 57 頁からなっており、これらを読むことで本スクリーニングの意義、重要性ばかりではなく検査方法、経過観察の方法などについての知識を得ることができると考えられる。

5. 先天性腎尿路異常に対する腎エコーマススクリーニングの費用便益の検討

本年度は超音波診断装置を用いた先天性腎尿路異常のスクリーニングの費用を検討する

目的で、生後 1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月にこのスクリーニングを行っている施設へアンケート調査

を行った。これらの結果、具体的な経費について 5 施設から回答が得られた。医師 1 人が一回 350?500 人の検査を行い、エコー診断装置の費用を計算に入れない地区では 1 人 57.9 円、95.2 円であり、エコー診断装置の経費を含めた地区では 1,200 円、1,300 円と報告された。また、人件費、機材費を計上せずに検討した地区では 1 人約 60 円であったと報告された。

費用対効果の判断は単に経費の問題だけではない。このため次の段階として専門家の意見を聞き、医療経済学の面から検討を加える予定である。

6. 本年度業績

- 1) 土屋正己, 他: 小児科 40: 1675, 1999.
- 2) 平岡政弘: 小児科 40: 1684, 1999.
- 3) 松山 健: 小児科: 1701, 1999.
- 4) 島田憲次: 小児科: 1709, 1999.
- 5) 松井 晶, 他: 小児科: 1716, 1999.
- 6) Hiraoka, M., et al.: Kidney Int. 55: 1486, 1999.
- 7) Hiraoka, M., et al.: Kidney Int. 55: 1920, 1999.

厚生科学研究費補助金（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

IgA 腎症の治療

分担研究者 吉川徳茂 神戸大学教授

研究要旨

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、プレドニゾロン＋アザチオプリン＋ワーファリン＋ジピリダモールによる 2 年間のカクテル、プレドニゾロン単独治療は、尿蛋白、血尿、血清 IgA 値を有意に減少させた。しかし、カクテル治療は硬化糸球体の増加を阻止したが、プレドニゾロン単独治療例では硬化糸球体の有意の増加を認め、腎炎の進行は阻止できなかった。

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長期カクテル治療は、びまん性メサンギウム増殖を示す小児重症型 IgA 腎症の治療法として有効で、かつ腎炎の進行を阻止しうることを明らかにしてきた。今回はびまん性メサンギウム増殖を示す小児期 IgA 腎症における、カクテル治療とプレドニゾロン単独治療の効果を比較検討した。

B. 研究方法

対象

- 1) 発症時 15 才以下の IgA 腎症
- 2) 1 回目の腎生検を実施した新規症例
- 3) 治療前にステロイド剤、免疫抑制剤が投与されていない
- 4) 慢性腎機能障害がない

方法

各施設で IgA 腎症と診断した症例は直ちに

事務局に登録し、同時に腎生検組織を事務局に送る。事務局で光顕所見により、微小変化・巣状メサンギウム増殖群とびまん性メサンギウム増殖群の 2 群に分類する。

びまん性メサンギウム増殖の症例は封筒法によりカクテル（プレドニゾロン＋アザチオプリン＋ワーファリン＋ジピリダモール）治療群とプレドニゾロン単独治療群にわけ 2 年間治療した。

治療効果の評価は、治療開始時と終了時の血尿、尿蛋白、腎機能、組織所見で行なった。統計学的解析は Fisher's exact test、Wilcoxon rank-sum tests、Wilcoxon signed rank test. により施行した。

C. 研究結果

これまでに、びまん性メサンギウム増殖を示す 79 例が登録され、治療研究がおこなわれている。1999 年実施した、中間集計の結果を報告する。

男児優位で、平均発症年齢は約 10 歳、約 70% の症例が学校検尿で尿異常を発見されている。治療開始時の一日平均尿蛋白量は 1.5 g であった。

腎生検時の平均年齢は 11 歳で、発症から腎

生検までの平均期間は約 12 か月であり、早期に腎生検が施行されている。平均糸球体数は 26 個であり、十分な腎組織が採取されている。

2 年間の治療終了した 33 例の治療効果：カクテル治療群、プレドニゾロン単独治療群ともに、治療開始時に比し、治療終了時の早期尿蛋白量、尿潜血、血清 IgA 値は著明に減少した ($p < 0.0001$)。

治療終了後再生検をした 24 例の組織所見：カクテル治療群では、治療開始時に比し、治療終了時の硬化糸球体は増加しなかった。一方、プレドニゾロン単独治療例では、治療開始時に比し、治療終了時の硬化糸球体は有意に増加した ($p = 0.008$)。

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、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、腎炎の進行を阻止し、予後を著明に改善することを明らかにしてきた。

これまで、成人の IgA 腎症でステロイド治療の有効性が報告されてきた。しかし、今回

の結果から、プレドニゾロン単独治療では、硬化糸球体の有意の増加を認め、腎炎の進行は阻止できないことが明らかになった。

E. 結論

カクテル、プレドニゾロン単独治療ともに、尿蛋白、血尿、血清 IgA 値を有意に減少させた。しかし、カクテル治療は硬化糸球体の増加を阻止したが、プレドニゾロン単独治療例では硬化糸球体の有意の増加を認め、腎炎の進行は阻止できなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Noguchi K, Yoshikawa N et al: Activated mesangial cells produce vascular permeability factor in early-stage mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 9: 1815-1825, 1998
2. Iijima K, Yoshikawa N et al: Multiple combined therapy for severe Henoch-Schoenlein nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 12: 244-248, 1998
3. Tanaka R, Yoshikawa N et al: ACE gene polymorphism in childhood IgA nephropathy: Association with clinicopathologic findings. *Am J Kidney Dis* 31: 774-779, 1998
4. Yoshikawa N et al: A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10: 101-109, 1999
5. Yoshikawa N et al: Role of platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese childhood immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 34:289-295, 1999.
6. Yoshikawa N and Ito H: Controlled study on the effect of combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole in pediatric patients with IgA nephropathy—is it relevance for the adult? *Nephrol Dialysis Trans* 14: 1097-1099, 1999

7. Yoshikawa N, Iijima K and Ito H: Editorial: IgA nephropathy in children. *Nephron* 83: 1-12, 1999
8. White RHR, Yoshikawa N et al: IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. In "Pediatric Nephrology 4th edition" (Ed.) Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, pp 691-706, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999
9. Ito H, Yoshiakwa N, Honda M: Pediatric nephrology around the world-Japan. In "Pediatric Nephrology 4th edition" (Ed.) Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, pp 1354-1357, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999
10. Ogura Y, Yoshikawa N et al: Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis*, in press
11. Yoshikawa N, Iijima K, Ito H: Pathophysiology and treatment of childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* in press.

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

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 Dent 病（特発性尿細管性蛋白尿症）の患者 6 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。世界で初めて $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter 遺伝子(*SLC4A4*)の機能を低下させる変異が眼球異常を伴う純型永続性近位尿細管性アシドーシスの病因となることを明らかにした。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。ウィルムス腫瘍を有する腎には未熟糸球体が高率に存在することにより、術後の腎機能低下をきたす可能性を明らかにした。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、この障害が重篤な腎性尿崩症の原因となることを世界で初めて明らかにした。

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（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、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、腎性尿崩症の患者の原因遺伝子の解析あるいは増悪因子の解明を目的に分子生物学的解析を行った。Wilms 腫瘍、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）

今年度は特発性尿細管性蛋白尿症 6 家系の CLC-5 遺伝子(*CLCN5*)の異常を明らかにした。その内訳は nonsense mutation (704CGA→TGA), missense mutation (516CGG→TGG, 706CTG→CCG), frameshift mutation (T deletion at exon 64), A insertion at exon 100), splice site mutation (intron 10 gtaagg→gttggaagg)であった。これらの結果から本症の病因の heterogeneity

がより一層明らかとなった。また、母の尿中 $\beta 2$ -microglobulin が高値の本症患者児には 83%に *CLCN5* の異常を検出することができた。

b) 眼球異常を伴う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）

純型永続性近位尿細管性アシドーシス患者に認められた $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter (NBC) 遺伝子 (*SCL4A*) の missense mutation (298AGA→AGC)を合成し、ツメガエル卵細胞に発現させ変異 NBC 蛋白の機能解析を行った。その結果、変異 NBC は正常の 58%に機能が低下していた。以上より、*SCL4A* の inactivating mutation は眼球異常を伴う純型永続性近位尿細管性アシドーシスの病因であることが証明された。

c) 低形成・異形成腎（研究協力者 長田 道夫）

尿路閉塞による異形成腎は在胎 14-16 週で始まり、この時期には皮質深層にはすでに濾過可能なネフロンが誘導されている。初期の形態変化は被膜下（ネフロン形成層）にみられる多数の糸球体性嚢胞であり、これにより

新しいネフロン形成が阻害される。嚢胞はどのネフロンの部位にも出来るが、ネフロン構造に沿って連続性であり（盲端ではなく）最終的には原始尿管と接合する。すなわち、在胎 14 週までに胎児エコーで発見し尿路閉塞を解除することで異形成腎におけるネフロン形成障害を修飾できる可能性がある。

d) Drash 症候群（研究協力者 高橋 昌里）

Wilms 腫瘍の片腎摘 16 例で、摘出腎の健常部分の観察を行った。16 例のうち 5 例は健常部分が少なく判定不能、残り 11 例中 10 例に（91%）に未熟糸球体を認めた。尿蛋白は未熟糸球体を認めた 10 例中 7 例、判定不能例 5 例中 3 例（計 10 例；62%）に認めた。非 Wilms 腫瘍の片腎摘例では蛋白尿は 19 例全例において認められず、未熟糸球体も dysplastic kidney（17 例）以外の 2 症例には認めなかった。Wilms 腫瘍の発生側は偶発的に決まると考えられるが、腎摘後の患児においては非摘出健側腎にも未熟糸球体があると考えられ腎機能低下が進行しやすいことが想定される。腎機能の追跡検査が必要である。

e) IgA 腎症、ネフローゼ症候群（研究協力者 田中亮二郎）

小児 IgA 腎症やネフローゼ症候群の発症には遺伝的素因が関与することが推定されている。小児期 IgA 腎症の組織障害や蛋白尿の程度、ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発の頻度には、Angiotensin converting enzyme (ACE)等のレニン-アンギオテンシン系の遺伝子多型や platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF)の遺伝子変異が関与し、小児期腎疾患の発症・進展には、遺伝的背景が重要な役割を果たすことを明らかにした。

f) 腎性尿崩症（研究協力者 根東 義明）

新しい腎性尿崩症の原因と病態を解明するため、集合尿細管抗利尿ホルモンレセプター障害や水チャンネル異常症などの集合尿細管機能異常症に加え、新たにヘンレループの機能異常による腎性尿崩症の発症の可能性をロックアウトモデルを用いて検討した。とりわ

け、哺乳類にのみ存在するヘンレの細い上行脚の遺伝的機能障害モデルを作成し、引き起こされる病態を解明することにより、集合尿細管機能異常ではない、新しいタイプの腎性尿崩症の概念を確立した。この目的のため、細いヘンレの上行脚に存在し、NaCl の受動的再吸収機構を支えるクロライドチャンネル ClC-K1 のロックアウトマウスにおける機能検討を行った。

D. 考察と結論

a) Dent 病（分担研究者 五十嵐 隆）

本症の遺伝子異常は患者家系毎に異なっており、heterogeneity の高い疾患であることが明らかとなった。本症と類似する臨床症状を有しながら *CLCN5* の異常の検出できない患者がいることから、本症と類似する表現型を引き起こす *CLCN5* 以外の原因遺伝子の存在が推定される。

b) 眼球異常を伴う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）

本症患者に機能を低下させる *SCL44A* のミスセンス変異を証明した。機能を低下させる *SCL44A* の異常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）

尿路閉塞による腎異形成の発症機序を明らかにすると共に、在胎 14 週までの操作により尿路閉塞による腎異形成を予防する可能性を明らかにした。

d) Drash 症候群（研究協力者 高橋 昌里）

Wilms 腫瘍をきたす腎には未熟糸球体が高率に存在し、腎摘出後の残存腎の機能低下に関与する可能性が推定された。

e) Alport 症候群（研究協力者 田中亮二郎）

ACE 遺伝子多型や *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)

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。その結果、世界で初めて集合尿細管以外の部位の機能異常による新たなタイプの腎性尿崩症の概念を確立した。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, Cha SH, Kanai Y, Kunimi M, Tsukamoto K, Satoh H, Shimadzu M, Tozawa F, Mori T, Shiobara M, Seki G, Endou H: Mutations in *SLC4A4* cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. *Nature genetics* 23:264-266, 1999
- 2) Tanaka R, Iijima K, Xu H, Inoue Y, Murakami R, Shirakawa T, Nishiyama K, Miwa M, Shiozawa S, Nakamura H, Yoshikawa N. Role of platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese childhood IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 34:289-295, 1999
- 3) 長田道夫: 腎発生異常の分子機構. *Annual Review 腎臓* 1999.1-7, 1999
- 4) 柴田佐和子, 重田みどり, 長田道夫: ネフロンの発生と嚢胞形成. *小児腎不全学会誌* 19:55-57, 1999
- 5) 森本哲司, 千葉明子, 根東義明, 五十嵐隆, 他: 尿中落下尿細管細胞培養系の臨床応用—*CLCN5* 異常症の新しい診断法— *日児腎誌* 12: 127-129, 1999
- 6) Y. Matsumura, S Uchida, Y. Kondo, et al : Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CIC-K1 chloride channel. *Nature genetics* 21:95-98, 1999

2. 学会発表

- 1) 五十嵐隆, 稲富淳, 関根孝司, 川村智之, 八田秀一, 田中理江子, 栗津緑, 宇都宮靖, Rajesh V Thakker : 母親の尿中 β 2-microglobulin

値は特発性尿細管性蛋白尿症におけるクロライドチャンネル5 遺伝子の変異を予測させうるか? 第34回日本小児腎臓病学会, 1999 (新潟)

2) 五十嵐隆: 特発性尿細管性蛋白尿症における *CLCN5* 遺伝子異常と機能解析 第42回日本腎臓学会ワークショップ, 1999 (横浜)

3) 五十嵐隆, 稲富淳, 関根孝司, 関常司, 遠藤仁: 純型永続性近位尿細管生アシドーシスの病因遺伝子の解明 第34回日本小児腎臓病学会, 1999 (新潟)

4) 五十嵐隆, 稲富淳, 関根孝司, 関常司, 遠藤仁: 純型永続性近位尿細管生アシドーシスの病因遺伝子の解明 第42回日本腎臓学会学術総会, 1999 (横浜)

5) Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, Matsuyama T, Thakker RV: Genotype-phenotype correlation in Japanese childhood patients with Dent's disease. The 32nd American Society of Nephrology, 1999 (Miami, USA)

6) 越川真男, 澤井一智, 横井秀基, 前田康司, 田中敬雄, 後藤昌久, 吉田寿幸, 菅原照, 桑原隆, 五十嵐隆: メサンギウム増生(IgG 沈着)を認めた特発性尿細管性蛋白尿症の症例 第29回日本腎臓病学会西部会, 1999 (神戸)

7) 柴田佐和子, 長田道夫, 渡辺照男: 異形成腎における上皮細胞の分化, 第34回日本小児腎臓病学会, 1999 (新潟)

8) 堀之内兼一, 稲垣徹史, 和田尚弘, 高橋昌里, 白田和正, 五十嵐隆, 鈴木順造, 尻枝勝敏, 藤本藤四郎: Wilms 腫瘍の感児の腎摘出後の尿蛋白の推移とその非腫瘍部分の病理学的小および分子生物学的検討, 第34回小児腎臓病学会, 1999 (新潟)

9) 森本哲司, 劉文, 根東義明: CIC-K1 ノックアウト尿崩症マウスの解析, 第42回日本腎臓学会学術総会, 1999 (横浜)