

厚生科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

小児難児性腎尿路疾患の早期発見、
管理・治療に関する研究

平成13年度研究報告書

平成14年3月

主任研究者 五十嵐 隆

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早期発見、管理・治療に関する研究
平成13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早期発見、管理・治療に関する研究 393
主任研究者 五十嵐隆 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座

2. 分担研究報告書

- 1) 小児腎尿路疾患の早期発見システムの導入に関する研究 400
分担研究者 村上睦美 日本医科大学小児科
- 2) 後天性難治性腎疾患の治療ガイドライン作成に関する研究 405
分担研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学
- 3) 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究 412
分担研究者 本田雅敬 都立清瀬小児病院

平成 13 年度厚生科学研究費補助金（子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早期発見、管理・治療に関する研究

主任研究者 五十嵐隆 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座教授

研究要旨 現行の難治性小児腎尿路疾患の早期発見システムを改善し、難治性小児腎尿路疾患に対する有効な治療ガイドラインを作成し慢性腎不全への進行を防止すると共に、小児期末期腎不全患者の総括的治療システムを構築し、患児の健康を保持し QOL を改善することを目的に研究を行った。1) 先天性腎尿路疾患の早期発見のために行う腎超音波検査のマススクリーニング基準の臨床的妥当性や腎盂拡大（水腎症）、膀胱尿管逆流、低形成腎、多嚢胞性異形成腎の有病率について検討した。2) 小児の慢性腎炎の中で最も頻度が高く予後不良な IgA 腎症に対する有効で安全性の高い治療法の確立に向け検討中である。3) 厚生省子ども家庭総合事業および小児腎臓病学会の支援により 2000 年に立ち上げた小児末期腎不全のデータベースと、小児腹膜透析研究会の立ち上げた腹膜透析患者についてのデータベースを解析し、末期腎不全の治療開始時の方法、腎不全治療開始 2 年目の治療法、移植腎の種類（生体腎か献腎か）、生存率、腹膜炎の発症率を明らかにした。また、15 歳未満で腎不全治療を開始され現在 15-29 歳になっている患者の QOL を SF-36 を用いて評価した。

分担研究者 村上睦美（日本医科大学医学部小児科教授）、吉川徳茂（和歌山県立医科大学小児科教授）、本田雅敬（都立清瀬小児病院小児科部長）

研究目的

小児慢性特定疾患研究事業の対象となる小児の難治性腎尿路疾患患者数は年間約 6,000 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、患児の健康を保持し、QOL を改善させ、健全な小児の育成という母子保健の目標に適い、社会への大きな貢献となる。さらに、難治性小児腎尿路疾患および末期腎不全の

原因を解明することにより有効な腎不全予防策を開発することが必要とされる。私どもは過去 4 年間にわたり厚生省子ども家庭総合研究事業の支援を得、国内外で未だ十分な成果の得られていない先天性腎尿路奇形のスクリーニング、小児末期腎不全の病因・病態・治療法、IgA 腎症の治療法、先天性腎尿路異常症の原因解明のいずれの分野において着実な成果を得た。しかし、解決すべき課題は多岐にわたっており、本研究をさらに発展させることが難治性腎尿路疾患患児を早期発見しその治療法を改善させ、患児の QOL を改善させて患児の健康保持に寄与すると思われる。本年度は 1) 小児腎尿路疾

患の早期発見システムの導入に関する研究、2)後天性難治性腎疾患の治療ガイドライン作成に関する研究、3)小児慢性腎不全患者の総合的医療システムの構築に関する研究を行った。

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、新生児期に行ってきた超音波(ECHO)スクリーニングの成績と、生後1か月と4か月に行ったECHOスクリーニングの成績とを比較し、チェック基準の有効性を評価した。また、ECHOを用いた膀胱尿管逆流(VUR)スクリーニングの有用性につき検討した。さらに、正常新生児をECHOスクリーニングすることにより腎盂拡大(水腎症)、膀胱尿管逆流、低形成腎、多嚢胞性異形成腎の有病率についても検討した。さらに、先天性腎尿路異常のECHOを用いたスクリーニングの費用便益について検討した。

2) びまん性メサングウム増殖を示すIgA腎症の患者をプレドニゾロン+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カクテル治療群とプレドニゾロン単独投与群に分け、2年間の治療効果を比較した。さらに、すでに施行していたカクテル療法群の長期予後(12年後)についても分析した。

3) 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、789例の98-99年の成績及び81年からの小児PD研究会の登録データから931例に

ついて解析し、末期腎不全の治療開始時の方法、腎不全治療開始2年目の治療法、移植腎の種類(生体腎か献腎か)、生存率、腹膜炎の発症率について検討した。欧米の成績と比較した。さらに、腹膜透析を客観的に評価することを目的に小児腹膜透析の至適透析を評価するシュミレーションソフトの開発を試みた。

研究結果

1) 腎中心部エコーの解離を5-6 mm以上を異常の疑いとした時の有所見者の発見率は生後1週間、1か月、4か月の時点においてそれぞれ3.0%、4.1%、3.0%であり、いずれもほぼ同率であった。従って、この基準は生後4か月以内にスクリーニングを行う上で妥当と思われた。また、膀胱尿管逆流、低形成腎、多嚢胞性異形成腎の頻度はそれぞれ約1/100、1/600、1/1,000であった。

スクリーニングに要する費用は1人あたり1,200-2,170円で、スクリーニングによって透析導入を3.7年遅延させることができるならば費用便益があると試算された。

2) これまで小児IgA腎症の発症早期に腎組織所見の重症度に応じて、漢方薬治療、ステロイド・カクテル療法を試みてきた。今回びまん性メサングウム増殖を増殖を呈するIgA腎症にカクテル治療またはプレドニゾロン単独治療を行い、治療効果を検討した。両治療共に治療開始時に比し、2年後の治療終了時の一日尿蛋白量は著明に減少した($p < 0.0001$)。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 ($p=0.001$)。このように、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、腎炎の進行を阻止できなかった。

長期的検討ではカクテル療法を行った例では治療開始 12 年目までに末期腎不全に至った症例はなかった。一方、カクテル療法を行わなかった患者では 33% が末期腎不全に進行した。しかし、カクテル療法では白血球減少、脱毛、貧血、憂状態などの副作用が 25% に認められることから、より副作用の少ない治療法を開発することが必要とされる。

3) 15 歳未満の末期腎不全患者に対して行われる治療方法はわが国では腎移植が少なく、腹膜透析 (PD) が多く、腎移植が早期に行われていなかった。一方透析患者の導入方法は PD が多かった。腎不全治療開始 2 年後は米国に比べわが国では移植は少なく、15 歳以下の透析患者はほとんどが PD で治療されていた。また、生存している患者の治療法はわが国では PD が多く、移植が少なかった。腎移植はヨーロッパでは献腎、わが国では生体腎が多かった。

わが国の PD 患者の生存率は乳幼児も年長児も共に米国の移植患者、透析患者の生存率よりも高かった。わが国の PD 治療における腹膜炎発症率は 32.4 患者・月に 1 回であり米国、ヨーロッパよりも低値であった。

15 歳未満で末期腎不全治療を受け現在 16-29 歳になっている患者の QOL を SF-36 を用いて評価した。その結果、男性では全体的健康観、社会生活機能の点で、女性では全体的健康観の点で腎移植後が PD や血液透析 (HD) よりも高得点であった。また、HD より PD の方がすべての点で高得点となる傾向は見られなかった。

D. 考察

1) 小児腎不全の原因疾患の約半数を占める先天性腎尿路疾患 (腎奇形と VUR) の早期発見法と治療法を確立することは重要である。今回の研究により、正常新生児・乳児に対して行われる先天性腎尿路疾患の ECHO によるスクリーニングの基準案 (腎中心部エコーの解離 5-6 mm 以上を異常の疑いとする) により発見される有所見者は生後 4 ヶ月間は 3.0-4.1% であり、この基準は妥当と思われた。今後は、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。

スクリーニングの費用便益については発見された患児の透析導入を 3.7 年遅らせることができれば費用便益があると試算された。今後は費用効用分析と費用効果分析を行い、より客観的な評価を行う予定である。

膀胱尿管逆流を有する小児における尿路感染症予防を目的とする抗生物質の予防投与の意義を明らかにするため、現在コントロールスタディを施行中である。

超音波造影剤を用いた膀胱尿管逆流の診断上の有用性と安全性について現在研究中である。

2) びまん性増殖性変化を示す IgA 腎症に対するカクテル療法の有用性を明らかにした。しかしカクテル療法は副作用が少ないため、より免疫抑制の弱いステロイドと他の免疫抑制薬（ミゾリビン）との併用療法につき現在コントロールスタディを施行中である。

また、軽症型 IgA 腎症にはアンギオテンシン変換酵素阻害薬による治療を開始した。

以上の成果をまとめることにより近い将来にわが国独自の小児 IgA 腎症の治療ガイドラインを作成することが可能と思われる。

3) 本研究により我が国の現時点における小児慢性腎不全患者の原病、透析法、発症率、移植率などに関する具体的データを集積し、わが国の小児腎不全治療の特徴を明らかにした。わが国では PD や腎移植により欧米に負けない長期生存が可能となっていること、PD による腹膜炎発症率が極めて少ないことは世界に誇るべき成果である。ただし、以前に比べわが国では小児慢性腎不全患者に対する腎移植は増加しているが欧米に比べてまだ少ないことは今後の課題である。

QOL を考慮するための世界的基準である SF-36 を用いて透析患者の QOL を調査した。その結果、QOL は腎移植後が PD や HD よりも高いと評価された。また、一般に PD の方が HD よりも QOL が高いと言われているが、今回の調査結果はそれを強く支持していなかった。特に男児に PD を導入する際にはこの調査結果を踏

まえた対応が必要と思われた。

小児腎不全患者の約 9 割の治療に用いられている小児 PD の至適透析を評価するシュミレーションソフトを開発した。今後このソフトを用いて PD を客観的に評価する予定である。

結論

1) 正常新生児・乳児に対する先天性腎尿路疾患の ECHO によるスクリーニングの基準案（腎中心部エコーの解離 5-6 mm 以上を異常の疑いとする）により発見される有所見者は生後 4 ヶ月の間は 3.0 - 4.1% とほぼ一定であり、妥当な基準と思われた。

2) びまん性増殖性変化を示す小児の IgA 腎症に対するカクテル療法は進行を阻止し、長期予後を著明に改善する。

3) 我が国の小児腎不全医療の実態を明らかにした。5-14 歳では PD の導入が多く、移植時期は欧米に比し遅く、献腎移植が少なかった。また、我が国の腹膜透析の生存率は米国の移植患者に匹敵しており、透析でも移植でも長期生存は可能となっていた、また、我が国の PD 療法中の腹膜炎発症率は欧米よりも低値であった。

F. 研究発表

論文発表

1) Chandler WL, Jelacic S, Boster D, Ciol M, Watkins S, Igarashi T, Tarr PI: Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic uremic syndrome.

New Eng J Med 2002 ; 246: 23-32

2) Norden AGW, Lapsley M, Christensen EI, Igarashi T, Matsuyama T, Shiraga H, Kelleher CL, Lee P, Scheinman SJ, Thakker RV, Unwin RJ, Verroust P, Wrong O, Moestrup S: Urinary megalin deficiency implicates abnormal tubular endocytic receptor trafficking in the Fanconi syndrome. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 125-133

3) Takemura T, Hino S, Ikeda M, Okada M, Igarashi T, Inatomi J, Yoshioka K: Identification of two novel mutations in the CLCN5 gene in Japanese patients with familial low molecular weight proteinuria (Japanese Dent's disease). Am J Kidney Dis 2001; 37: 138-143

4) Morimoto T, Chiba A, Kondo Y, Takahashi S, Igarashi T, Inoue CN, Inuma K: A new approach to mRNA in proximal tubule cells of patients with CLCN5 channelopathy. Pediatr Nephrol 2001; 16: 110-112

5) Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, Seki G: Unraveling the molecular basis of hereditary renal tubular acidosis. Clin Exp Nephrol 2001; 5: 8-12

6) Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, Seki G, Shimadzu M, Tozawa F, Takeshima Y, Takumi T, Takahashi T, Yoshikawa N, Nakamura H, Endou H: Novel nonsense mutation in the Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter gene (*SLC4A4*) in a patient with permanent isolated proximal renal tubular acidosis and bilateral glaucoma. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 713-718

7) Usui T, Hara M, Satoh H, Moriyama N,

Kagaya H, Amano S, Oshika T, Ishii Y, Ibaraki N, Hara C, Kunimi M, Noiri E, Tsukamoto K, Inatomi J, Kawakami H, Endou H, Igarashi T, Goto A, Fujita T, Araie M, Seki G: Molecular basis of ocular abnormalities associated with proximal renal tubular acidosis. J Clin Invest 2001; 108: 107-115

8) Kuwahara M, Iwai K, Ooeda T, Igarashi T, Ogawa E, Katsushima Y, Shinbo I, Uchida S, Tearada Y, Fujiwara TM, Arthus MF, Lonergan M, Bicher DG, Marumo F: Three families with autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus caused by aquaporin-2 mutations in the C-terminus. Am J Human Genetics 2001; 69: 738-74

9) Basnet NB, Igarashi T: Pediatrician in Nepal. Indian Pediatrics 2001; 38: 685-686

10) 五十嵐隆 : 遺伝性腎疾患に関する最近の知見 : 原因遺伝子の解明はどこまで進んだか? Annual Review 腎臓 2002, 伊藤克己、浅野 泰、遠藤仁、御手洗哲也、東原英二編、2002; p185-192, 中外医学社、東京

11) 五十嵐隆 : 家族性若年性ネフロン癆、多発性嚢胞腎—遺伝子からベッドサイドまで—、小出輝、東原英二監修、2001; p164-167、南山堂、東京

12) 五十嵐隆 : 小児の慢性腎炎症候群、今日の治療指針、多賀須幸男、尾形悦郎監修、2002; p874-876, 医学書院、東京

13) Pugia MJ, Murakami M, Lott JA, et al: Screening for proteinuria in Japanese schoolchildren: a new approach. Clin Chem Lab Med 2000; 38: 975-982

14) 村上睦美 : 腎臓病検診[平成 11 年度

腎臓病健診の実施成績と管理指導表の改訂について], 東京都予防医学協会年報, 平成13年3月21日: 第30号: 32-43

15) 村上睦美, 土屋正己: I. 腎疾患の予後とプライマリケアの意義. 2. 学校検尿の意義と現状. 日内誌, 2001: 90; 10-16

16) 村上睦美: 学校検尿のあり方. 日本小児腎不全学会雑誌, 2001: 20; 27-29

17) 村上睦美: 成人に達した小児疾患患者のケア (その1), 慢性腎炎. 保健の科学, 2001: 43; 852-857

18) Maruyama K, Yoshida M, Shirakawa T, Kawamura T, Tanaka R, Nakamura H, Iijima K, Yoshikawa N. Polymorphisms of Renin-Angiotensin System Genes and Proteinuria in Children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:350-355,

19) Yoshikawa N, Iijima K, Ito H. Invited review: Pathophysiology and treatment of childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 446-457

20) Hori C, Hiraoka M, Yoshikawa N, Tsuzuki K, Yoshida Y, Yoshioka K, Fujisawa K, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M: Significance of ACE genotypes and medical treatments in childhood focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2001; 88:313-319

21) Nishimoto K, Iijima K, Shirakawa T, Kitagawa K, Satomura K, Nakamura H, Yoshikawa N: PAX2 gene mutation in a family with isolated renal hypoplasia. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1769-1772

22) Hamahira K, Iijima K, Tanaka R, Nakamura H, Yoshikawa N. Recovery from

cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:723-727

23) Okuda M, Miyashiro E, Koike M, Okuda S, Minami K, Yoshikawa N: Breast-feeding prevents *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *Pediatr Int* 2001; 43: 714-715

24) Ishimura T, Fujisawa M, Isotani S, Higuchi A, Iijima K, Arakawa S, Hohenfellner K, Flanders KC, Yoshikawa N, Kamidono S. Transforming growth factor β 1 expression in early biopsy specimen predicts long-term graft function following pediatric renal transplantation. *Clin Transplant* 2001; 15: 185-191

25) 吉川徳茂、中西浩一: 本邦臨床統計集-遺伝性腎炎. 日本臨床 2002; 60: 479-485

26) 吉川徳茂: ネフローゼ症候群. 薬局 2001; 52: 575-580

27) 飯島一誠, 吉川徳茂: Alport 症候群の最近の知見. "Annual Review 腎臓 2001" 伊藤克己, 浅野泰, 遠藤仁, 御手洗哲也, 東原英二編, 2001, pp196-200, 中外医学社, 東京

28) 飯島一誠, 吉川徳茂: IgA 腎症. 小児科臨床 2001; 54: 605-608

29) 吉川徳茂: Alport 症候群. 小児科診療 2001; 64: 284

30) 吉矢邦彦, 吉川徳茂: ネフローゼ症候群の栄養管理. 小児科診療 2001; 64: 714-717

31) 天野里奈, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 中村肇, 藤澤正人, 吉川徳茂: 小児への生体腎提供者の健康関連 QOL: SF-36 に

- よる評価. 小児保健研究 2001; 60 : 427-431
- 32) 吉川徳茂、中西浩一、飯島一誠：遺伝性腎炎（Alport 症候群）. 腎と透析 2001; 50 : 848-852
- 33) 鈴木啓之、村垣泰光、武内 崇、南 孝臣、上村 茂、吉川徳茂、大島 章、渋谷昌一、吉岡 健、鈴木隆二：川崎病血管炎発症における溶連菌外毒素(SPE-C)と抗血管平滑筋自己抗体の関与について. Progress in Medicine 2001; 21: 1663-1668
- 34) 花井直美、南弘一、神波信次、青柳憲幸、中森幹人、中谷佳弘、瀧藤克也、吉川徳茂：超音波観察下生理食塩水注腸法で診断した横行結腸若年性ポリープの1例. 小児科臨床 2001; 54 : 1749-1752
- 35) 吉川徳茂：小児 IgA 腎症の治療. 腎臓 2001; 24 : 17-21
- 36) 中西浩一、吉川徳茂：腎尿路異常症. 小児内科 2001; 33 : 558-561
- 37) 中西浩一、吉川徳茂：chance hematuria/proteinuria. 小児内科 2001; 33 : 578-579
- 38) 吉川徳茂：IgA 腎症. 小児内科 2001; 33 : 586-587
- 39) 吉川徳茂：慢性腎炎（IgA 腎症）の治療. 和歌山県医師会雑誌 2001; 30 : 47-49
- 40) Yoshino A, Honda M, Fukuda M, Araki Y, Hataya H, Sakazume S, Tanaka Y, Kawamura K, Murai T, Kamiyama Y. Changes in peritoneal equilibration test values during long-term peritoneal dialysis in peritonitis-free children. Peri Dial Int, 2001; 21: 180-185
- 41) 幡谷浩史、本田雅敬：腎疾患と成長障害 小児科診療 2001; 64: 865-87
- 42) 本田雅敬：腎移植の現況—なぜ日本では腎移植が遅い— 小児看護 2001; 24: 1569-1573
- 43) 服部新三郎、吉岡加寿夫、本田雅敬、伊藤拓：2000 年小児末期腎不全調査 腎臓学誌 2001; 14: 79-87
- 44) 本田雅敬：透析療法を受ける小児のケア 「透析療法の基礎知識」草野英二編, 2001, P143-151, メヂカルフレンド社

平成 13 年度厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

小児腎尿路疾患の早期発見システムの導入に関する研究

分担研究者：村上睦美 日本医科大学小児科教授

研究協力者：伊藤雄平 久留米大学小児科，

木野 稔 中野子ども病院

倉山英昭 国立療養所千葉東病院，

土屋正己 日本医科大学小児科

野々田 昶 日本小児科医会，

平岡雅弘 福井医科大学小児科

松山 健 公立福生病院小児科

研究要旨 平成 13 年度は以下の項目について検討した。

1. 平成 10, 11, 12 年度に作成した先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニング基準の生後 3-4 ヶ月における評価
2. 先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニングにおいて付随的に発見される疾患についての検討
3. 先天性腎尿路異常の発生頻度、臨床的意義
4. X 線を用いない VCUG 手技の臨床応用の検討
5. 先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニング実施上の問題点
6. 先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニングの費用便益の検討

1. 平成 10, 11, 12 年度に作成した先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニング基準の生後 3~4 カ月児における評価

1) 対象

平成 8 年 12 月から同 9 年 11 月，平成 11 年 10 月から同 13 年 6 月の間に千葉市の 4 カ月健診を受診し，腎超音波検査を希望した小児を対称とした。

2) 方法

東芝 SSA-240A/コンベックス 3.75MH を 使用し，腹臥位で施行した。

A. 中心部エコー（CEC）の解離 5-6mm 以上を保健所経過観察とし，これらの中で SFU grade 2 度以上の場合には医療機関を紹介した。

B. 左右差 1cm 以上，腎長径 - 3SD 以下の場合には保健所観察，又は医療機関紹介とした。

3) 結果

これらによって表 1 の結果が得られた。これらを平成 10, 11, 12 年度厚生省班研究で作成した「先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニング基準」を用いてスクリーニングされた出生後入院中の新生児，1 カ月健診時の乳児の結果と比較し表 2. の結果を得た。

4) 考察

平成 10, 11, 12 年度厚生省班研究が作成した「先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニング基準」が 4 カ月の乳児に用いることの妥当性について検討を加えた。それらの結果，出生後入院中の新生児，1 カ月健診時の乳児と 4 カ月健診時の乳児の一次，二次スクリーニングの陽性率には有意差は認められなかった。また，発見された疾患の内訳も両者はきわめて類似していた。

このような結果を得たことからわれわれは、この スクリーニング基準は生後 4 カ月児にも十分使用 できるものと考えた。

表 1. 4 カ月児の先天性腎尿路異常の超音波スクリーニング結果

	4 カ月健診時
対象者数	1,835 (男児 938, 女児 897)
有所見者数 (%)	53 名 (3.0%)
精密検査有所見者数 (%)	12 (0.65%)
手術例	3 (0.16%)
膀胱尿管逆流	2 (1)
腎盂尿管移行部狭窄	6 (1)
片側無形性腎	2
片側低形成腎	1

表 2. 4 カ月健診時と出生後入院中新生児

	4 カ月健診時	出生後入院中新生児	1 カ月健診時
対象者数	1,835 (男児 938, 女児 897)	1,189	2,700
有所見者数 (%)	53 名 (3.0%)	36 (3.0%)	112(4.1%)
精密検査有所見者数 (%)	12 (0.65%)	8 (0.67%)	18 (0.07%)
手術例	3 (0.16%)		

2. 先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニングにおいて付随的に発見される疾患についての検討

1) 背景, 目的

先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニングにおいて発見される目的外疾患について検討を加えた。

2) 対象ならびに方法

平成 13 年度の検診において 1 カ月男児の右副腎部に直径 15mm の嚢胞性病変を見出した。それらの結果に加え、文献的な検討を加え報告する。

3) 結果 :

a) 腎超音波検査の結果は右腎上極部に内部に液体が貯留していると思われる直径 15mm の球形の腫瘍を認めた

b) 腎 CT では、腎上部に内部に不均一な陰影を認める球状の腫瘍がみられた。

c) VMA, HVA, NSE はいずれも正常範囲内であった。

d) MIBG scintigram で陽性と判定された。

このような結果が得られたことから、嚢胞性神経芽腫と考え、生後 2 カ月の時に摘出術を施行し

た。

e) 組織学的検索の結果、同疾患が確認された。

4) 考察：

本スクリーニングでは水腎症、水尿管症、無形性腎、低形成腎、嚢胞性腎疾患の発見を目的としている。しかし、本スクリーニングを行うことで新生児期には膀胱尿管逆流、重複腎盂尿管、神経芽細胞腫、副腎出血などが、1～6 カ月児には膀胱尿管逆流、重複腎盂尿管、尿管瘤、馬蹄鉄腎などが付随的に発見されると報告されている。

このような目的外の疾患が発見されることも本スクリーニングの便益の一つに上げられる。

3. 先天性腎尿路異常の発生頻度、臨床的意義

近年、先天性腎尿路奇形は小児腎機能障害の主因となっている。この中で特に腎形成異常の頻度が高く、これには腎の無発生、異形成、低形成が含まれる。われわれは、新生児の超音波スクリーニングにおいて、腎形成異常の発見に努め、その発生頻度と臨床的な特徴を検討し、すでに報告した。

膀胱尿管逆流 (VUR) は約 100 人に 1 人の頻度で認められた。先天性腎尿路奇形の中では腎低形成は約 600 人に 1 人と最も頻度が高く、男児に優位に認められ VUR と強い相関を有しており、半数で対側腎にも VUR を認めた。低形成腎ではネフロン数が先天性に少なく、しかも VUR を伴うために尿路感染症を来して後天的に腎障害が加わりやすく、とくに両側性に VUR を伴うものでは腎不全へ進行しやすいものと考えられる。

一方、MCDK は生後次第に退縮することが知られているが、われわれの検討により腎無形性も生後早期に退縮することが判明した。腎無形成は MCDK とともに腎異形成の最重症型と言われ、併せて 1,000 人に 1 人の頻度で認められたが、腎無発生は 1 例も認められなかった。これらの機能的

な先天性単一腎では、後に高率に巣状系球体硬化症を発生して、蛋白尿、高血圧、腎不全へと進行すると云われている。従って、これらの腎の形成異常を生後早期に発見して、低形成腎に対しては尿路感染症の発生を予防し後天的な腎障害が加わらないようにすることにより、また異形成腎に対しては蛋白尿及び高血圧に対する治療を行うことによって腎機能障害の進展を抑えることが可能であると考えられる。現在、これら低形成腎を有する小児の臨床経過を観察中である。

また、尿路感染症の発症を予防するための抗生物質の投与の有効性を客観的に評価するために、VUR を有する児を無作為に振り分けて、その効果を前方視的に比較する研究を現在実施中である。

4. X 線を用いない VCUG 手技の臨床応用の検討

1) 背景

膀胱尿管逆流の標準的診断法としては X 線透視下の排尿時膀胱尿道造影 (VCUG)、放射性同位元素を用いた排泄性膀胱造影 (RI-VCG) が行われている。現在、日本では VCUG が第一選択として行われ、これらが gold standard とされている。しかし、X 線透視下で行うため生殖器官が直接被曝し、放射線障害を起こす危険がある。また、VCUG は経過観察期間中に繰り返し検査を行う必要があり、その際に被曝量は累積する。

2) 研究目的

本研究では、超音波造影剤ガラクトース・パルミチン酸混合物 (Levovist) を用いた排尿時尿路超音波検査 (VUS) の小児における診断上の有用性、安全性について、VUR 診断の第一選択である VCUG と比較検討を行う。

3) VCUG との比較試験

欧米においては、感受性は 69～100%、9 例中 6 例では 90%以上、特異性は 71～96%、9 例中 7 例では 90%以上であったと報告されている。

4) 考察

超音波造影剤を用いた VUS は VUR の発見には VCUG と同程度の敏感性、特異性を有していると考えられ、超音波造影剤ガラクトース・パルミチン酸混合物を用いた膀胱尿管逆流症の診断に関する臨床研究を行うことの意義は大きいと考えられた。

5. 先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニング実施上の問題点

1) 小児科実地医家の問題

①超音波診断装置を有している小児科実地医家が少ない。

②先天性腎尿路疾患の長期管理が実地医家では困難である。

③経過観察、精密検査ができる医療機関が限定されるため陽性者に不安を与えるだけに終わる可能性がある。

2) 実施時期と小児科実地医家の関連

①1 カ月健診は産婦人科医が実施している地区が多く、小児科医の関与が困難である。

②集団検診への導入を検討すべきである。

3) 実施母体の問題

①母子保健に関する健診事業が市町村に移管された。このため自治体の理解度や経済状態によって実施の可能性が異なる。

③法体制が整わないと実施は困難であろう。

6. 先天性腎尿路異常の超音波を用いたマス・スクリーニングの費用便益の検討

臨床経済学的見地から見た先天性腎尿路異常の腎エコースクリーニング

1) 背景

われわれは先天性腎尿路異常の腎エコースクリーニングの経済的評価に関して、過去3年間にわたり検討し報告を行ってきた。「先天性腎尿路異

常の超音波スクリーニング研究会」の会員へのアンケート調査に基づき、透析導入の防止を目的とした場合の費用便益分析 (Cost-Benefit Analysis : CBA) を行い、ある程度の結論が得られた。アンケートから得られた腎エコースクリーニングに要する必要経費は1,200円~2,170円であった。スクリーニングによって透析導入を1年遅らせることが可能であれば、年間出生数120万人として1人当たり年200円の経費をかけても費用便益は得られるとの結果であった。また、実際の腎エコースクリーニングの陽性率を用いた検討では、発見された患児の透析導入を3.7年遅らせ得れば費用便益があると試算された。一方、問題とるのはCBAは投じられた費用と得られた成果を共に貨幣価値で比較する手法であるため、分析の対象となるのは結果が貨幣に容易に換算できる場合に限られ、貨幣への換算に当たっては合理的な説明が必要となる点であった。平等、博愛、人道を基本理念とする医療の場で、医療行為の貨幣化や人命の定量化を行う場合には、研究目的を明確にし、倫理性にも十分配慮する必要がある。従って、今後は患者のQOL等も加味した経済評価分析も行う必要があると考えられた。

2) 目的

腎エコースクリーニングの臨床経済学的評価をさらにすすめる、有用性を種々の角度から検討するデータを得て、その普及をはかることを目的とする。

3) 対象および方法

上記アンケートで対象となった患者および新たにスクリーニングされた患者を対象とする。費用効用分析 (Cost-Utility Analysis : CUA) は、代替案の投入費用に対する効用を対比するもので、費用と効用の比 (効用1単位当たりの費用) として算出される。臨床上的効用としては、治療効果について質を調整した年 (Quality Adjusted Life

Years : QALYs) 等が用いられている。これは、不完全な健康状態での生存年（日）を完全な健康状態で同等の価値を得る生存年（日）に変換したものである。費用効果分析（Cost-Effectiveness Analysis : CEA）は、投入費用と効果を比較したもので、代替案の費用対効果を比較する。これら CUA や CEA を用いて経済的な評価を行う。

4) 結果

CUA や CEA を用いて経済的な評価を行うにあたり、実際にそれらの分析が可能か否か、可能であればどのようなデータが最低限必要であるかについて先ず検討する必要がある。その後、最終的な分析に着手する予定であるが、現在のところ分析に足るデータの集積作業中である。今後早急に作業を進め分析を急ぐ予定である。

5) 考察

わが国では、学校集団検尿については CBS 面からの検討は行われているが、CUA や CEA の面からの検討は行われていない。本研究班においては、早期発見システムの作成とともにそれらの評価が求められており、先天性腎尿路疾患の早期発見システムばかりではなく三歳検尿、学校検尿も含め、小児期に行われている腎尿路疾患の早期発見システムの再評価を行う必要がある。

今後、これらを含め検討を継続する。

文献

1. Hiraoka, M. et al. :Kidney Int. 2001;59:1244
2. Hiraoka, M. et al. :Kidney Int. in press
3. 倉山英昭, その他:日児腎誌, 2001, 14:123
4. 倉山英昭, その他:日小泌会誌, 2001, 10:59
5. 村上睦美, その他:日内誌, 2001:90;10
6. 村上睦美, その他:日本小児腎不全学会雑誌, 2001:20;27
7. 村上睦美, その他:保健の科学, 2001:43;852

平成 13 年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

後天性難治性腎疾患の治療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学教授

研究要旨 IgA 腎症は本邦の小児では最も頻度の高い糸球体腎炎であり、その多くが学校検尿などで無症候性血尿、蛋白尿として発見される。小児の IgA 腎症の予後は成人と同様不良であり、本症の効果的な治療法の確立は小児でも成人でも重要な課題である。びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児期 IgA 腎症の治療法としてプレドニゾン+アザチオプリン+ワーファリン+ジピリダモールによる早期のカクテル治療は、腎炎の進行を阻止し、長期予後も著明に改善する。一方、プレドニゾン単独治療では IgA 腎症の進行は防止できない。

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、長期予後を著明に改善す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 群に分類した。

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ン単独治療群にわけ 2 年間治療した（Figure 1）。

プレドニゾン：2 mg/kg を分 3 にて 4 週間毎日経口投与し、その後 1 mg/kg を隔日 1 回投与。

アザチオプリン：2 mg/kg を分 1 毎日経口投与。

ワーファリン：トロンボテストが 30—50% になるように経口投与。

ジピリダモール：6—7 mg/kg を毎日分 3 経口投与。

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

1994～1998 年の 5 年間に、びまん性メサンギウム増殖を示す 80 例が登録され、治療研究を実施した。

治療開始時の臨床所見、病理所見はカクテ

ル治療群 (group 1)、プレドニゾン単独治療群 (group 2) 間に差を認めなかった (Table 1)。

カクテル治療群 38 例、プレドニゾン単独治療群 36 例が 2 年間の治療を終了した。カクテル治療群、プレドニゾン単独治療群ともに、治療開始時に比し、治療終了時の 1 日尿蛋白量、尿潜血、血清 IgA 値は有意に減少した (Table 2)。

カクテル治療群 32 例、プレドニゾン単独治療群 30 例が 2 年間の治療終了後再生検をした。カクテル治療群、プレドニゾン単独治療群ともに、治療開始時に比し、治療終了時の半月体、メサンギウムへの IgA 沈着の程度は有意に減少した (Table 2)。しかし、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が、プレドニゾン単独治療例では、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。

カクテル治療群 10 例、プレドニゾン単独治療群 10 例に副作用を認めた (Table 3)。大腿骨頭壊死以外は一過性であった。

D. 考察

IgA 腎症は、SLE、血管性紫斑病などの全身性疾患を伴うことなく糸球体メサンギウムに IgA が最も強く沈着することを特徴とする糸球体腎炎である。したがって IgA 腎症の診断は腎生検組織の蛍光抗体法所見によりなされる。本邦では、IgA 腎症は小児でも成人でも最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、その多くが学校検尿、職場検診などで無症候性血尿、蛋白尿として発見されている。成人では IgA 腎症は慢性腎不全の主要原因となっている。

研究者らは、全国多施設によるプロスペクティブ・コントロールスタディの結果、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、プレドニゾン単独治療では、1 日尿蛋白量、尿潜血、血清 IgA 値、半月体、メサンギウムへの IgA 沈着の程度は有意に減少したが、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

びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児期 IgA 腎症の治療法としてプレドニゾン + アザチオプリン + ワーファリン + ジピリダモールによる早期のカクテル治療は有効で、腎炎の進行を阻止し、長期予後も著明に改善する。プレドニゾン単独治療では IgA 腎症の進行は防止できない。現在、副作用の少ない治療法を研究中である。

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. Tanaka R, Iijima K, Tanaka R and Yoshikawa N: Genetics of immunoglobulin A nephropathy. *Ann Acad Med Singapore* 29: 364-369, 2000
 11. Ogura Y, Suzuki S, Shirakawa T, Masuda M, Nakamura H, Iijima K, Yoshikawa N: Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 36: 47-52, 2000
 12. Maruyama K, Yoshida M, Shirakawa T, Kawamura T, Tanaka R, Nakamura H, Iijima K, Yoshikawa N. Polymorphisms of Renin-Angiotensin System Genes and Proteinuria in Children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 16:350-355, 2001
 13. Yoshikawa N, Iijima K, Ito H. Invited review: Pathophysiology and treatment of childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 16: 446-457, 2001

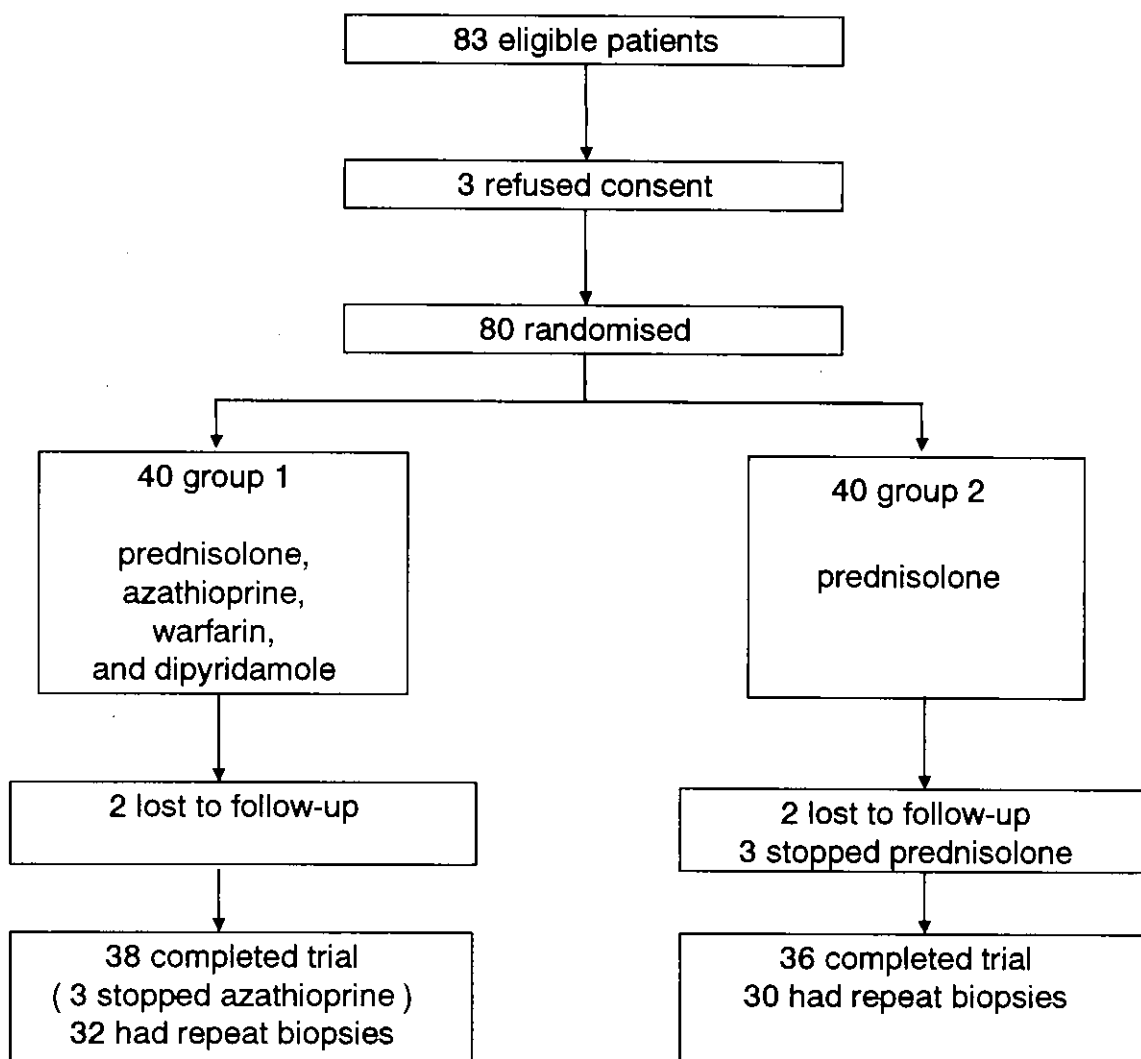


Figure 1 Trial profile

Table 1. Clinical and pathologic data of the study patients at the start of treatment with prednisolone, azathioprine, warfarin, and dipyridamole (Group 1) and prednisolone only (Group 2)

Clinical and pathologic data ^a	Group 1 (N=40)	Group 2 (N=40)
Age (yr)	11.5 ± 3.2	11.1 ± 2.8
M/F 22/18	21/19	0.99
Months of disease	11 ± 13	14 ± 16
Months from biopsy	1.5 ± 1.3	1.4 ± 1.4
Initial presentation (number of patients)		
Aymptomatic proteinuria and hematuria	25	35
Macroscopic hematuria	12	5
Edema	3	2
Blood pressure (mmHg)		
Systolic	115 ± 10	113 ± 13
Diastolic	63 ± 11	62 ± 11
Urinary protein excretion (g/day)	1.53 ± 1.29	1.25 ± 1.10
Hematuria in morning urine ^b	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.8
Blood urea nitrogen (mg/dl)	14.6 ± 7.4	13.4 ± 3.6
Serum creatinine (mg/dl)	0.56 ± 0.22	0.49 ± 0.16
Creatinine clearance (ml/min/1.73 m ² of body-surface area)	144 ± 55	146 ± 50
Serum IgA (mg/dl)	273 ± 117	248 ± 109
Glomeruli showing sclerosis (%)	3.8 ± 7.9	2.7 ± 5.0
Glomeruli showing crescents (%)	17.9 ± 18.2	17.8 ± 16.1
Glomeruli showing capsular adhesions (%)	5.5 ± 8.3	3.7 ± 5.2
Intensity of mesangial IgA deposits ^c	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.5

^aPlus-minus values are means ± SD.

^bHematuria was quantified using dipsticks and macroscopic hematuria was quantified as 4.

^cThe intensity of deposits on immunofluorescence microscopy was graded semiquantitatively on a scale from 0 to 3+: no, 0; slight, 1+; moderate, 2+; and intense, 3+.

Table 2. Effect of two years of treatment with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole (Group 1, N=38) and prednisolone only (Group 2, N=36).

Clinical and pathologic data ^a	Start of Treatment	End of Treatment
Urinary protein excretion (g/day)		
Group 1 (N=38)	1.51 ± 1.33	0.14 ± 0.21
p<0.001		
Group 2 (N=36)	1.30 ± 1.14	0.16 ± 0.23
p<0.001		
Hematuria in morning urine		
Group 1 (N=38)	3.0 ± 0.5	0.3 ± 0.7
p<0.001		
Group 2 (N=36)	3.0 ± 0.8	0.5 ± 0.8
p<0.001		
Creatinine clearance (ml/min per 1.73 m ²)		
Group 1 (N=38)	144 ± 52	153 ± 40
Group 2 (N=36)	149 ± 51	149 ± 46
Serum IgA (mg/dl)		
Group 1 (N=38)	278 ± 118	196 ± 83
p<0.001		
Group 2 (N=36)	253 ± 109	199 ± 91
p<0.001		
Glomeruli showing sclerosis (%)		
Group 1 (N=32)	4.2 ± 8.2	5.0 ± 8.5
Group 2 (N=30)	2.5 ± 4.5	13.7 ± 14.4
p<0.01		
Glomeruli showing crescents (%)		
Group 1 (N=32)	18.2 ± 18.6	1.8 ± 3.0
p<0.001		
Group 2 (N=30)	19.6 ± 16.6	0.8 ± 2.0
p<0.001		
Glomeruli showing capsular adhesions (%)		
Group 1 (N=32)	5.0 ± 7.0	3.8 ± 5.7
Group 2 (N=30)	3.6 ± 5.0	4.8 ± 7.0
Intensity of mesangial IgA deposits ^b		
Group 1 (N=32)	2.1 ± 0.5	1.2 ± 0.9
p<0.01		
Group 2 (N=30)	2.2 ± 0.5	1.3 ± 0.8
p<0.01		

^aPlus-minus values are means ± SD.

^bThe intensity of deposits on immunofluorescence microscopy was graded semiquantitatively on a scale from 0 to 3+: no, 0; slight, 1+; moderate, 2+; and intense, 3+.