

果が予後の改善に役立っていると言える。」と記載している。

⑧の発見された疾患を予防、治療、軽減できることについては、末期腎不全をend pointとした場合の予防効果については次のように考えられる。わが国では、成人の人工透析移行者数は年々増加し、1998年には30,051人に達している。一方、小児においては学校検尿が法制化され施行された1974年の18歳未満の透析導入児の数は51人であり、その後漸増し1977年に90人に達した。しかし、幼児期の透析が可能になったにもかかわらず、その後新規透析導入児童数は年間100人前後を示し、1999年は105人であった。さらに1985年頃から20歳台の、1993年頃から30歳台の透析導入者数が減少し、学校検尿を受けた世代の透析導入者の数は減少してきていることが示唆された。

また、19歳未満の新規透析導入者の原因疾患にも変化がみられており、1978年から1980年、1980年から1986年、1998年の原因疾患の変化を示すと、1980年前後の時期には原発性糸球体腎炎が全体の68.9%を占めていたが、その頻度は次第に減少し1998年には34.5%を占めるに過ぎなくなった。それらとは対照的に先天性腎尿路疾患は7.5%から32.4%に増加し、1998年には新規透析導入疾患としては原発性糸球体腎炎が3分の1、先天性腎尿路疾患が3分の1、遺伝性腎症とその他の疾患が3分の1を占めるようになった。

1998年のわが国における19歳未満の新規透析導入患者数は人口100万人あたり総数で4人であり、男子5人、女子3人であった、年齢別の内訳は0～4

歳が4人、5～9歳が2人、10～14歳が4人、15～19歳が6人であった。一方、1997年の米国在住白人では0～4歳が8人、5～9歳が7人、10～14歳が11人、15～19歳が20人であり、米国在住アジア人ではそれぞれ9人、6人、14人、32人であったと報告されている。このようにわが国における若年者の人工透析導入患者数は米国に比し、かなり低値を示していた。これらの原因として学校検尿の実施も上げられるが、学校検尿が施行されたのと同時期より全国的に小児慢性特定疾患への医療費援助が始まったことも大きく関与していると思われる。早期発見が可能になっても治療開始が遅れた場合には予後の改善は期待できず、このような法体制の整備が小児期の末期腎不全に移行する子どもの数を減らしたものと考えられる。

このように考えると学校検尿の健診としての有用性はかなり高いと思われる。

b)「健診が有用性を持つための条件」について Woolhandler らの算定法の学校検尿への応用

Woolhandler らは、試験紙法を用いて腎疾患のスクリーニングを行った4つの研究で、蛋白尿が陽性であったもののうち治療可能な腎疾患を持っている者の頻度は1.5%未満であったとする結果が得られており、成人を対象とした無症候性蛋白尿の試験紙法を用いたスクリーニングは推奨できないと記載している。一方、彼らが用いた算定方法を用いて学校検尿の有効性を検討した結果、有病率を小学生で0.03%、中学生で0.09%、発見される糸球体腎

炎の潜伏期を毎年学校検尿が施行されるとして1年と想定すると小・中学生いずれにおいても蛋白尿血尿両者陽性例から糸球体腎炎が発見される頻度は76.9%と算定された。このように小・中学生では試験紙法を用いた学校検尿は健診として有効性を持っているとする結果が得られた。

#### c) 学校検尿の費用便益

学校検尿の経費を全国的な規模で推定すると以下のように示すことができる。

対象者数は平成13年には、小学生が7,296,920人、中学生が3,991,911人であり、1検体当たりの費用は尿採集容器、収集費用などが150円、試験紙(蛋白、潜血、糖)が30円、その他の雑費が20円の合計200円と算定できる。一次・二次検尿だけを行った場合、全国を対象とすると約23億円を要することになる。また、三次検診まで施行した場合にはこの額は約34億円と算定できる。一方、人工透析に要する費用としては、平成13年に糸球体腎炎による年間新規透析導入者数は10,354人であり、1人が1年間に透析に要する費用を500万円と想定すると全国的には1年間に510億円になると算定できる。

この算定に基づくと、1年間に学校検尿に要する費用は新規透析導入者の透析導入までの期間を1カ月延長することで賄いうる額である。1985年頃から20歳台の、1993年頃から30歳台の糸球体腎炎による新規透析導入者数が減少した事実は学校検尿の費用便益の高さを示唆しているものと考えられる。

一方、学校検尿で糸球体腎炎患児1人を発見するのに要する費用は以下のように推定される。小・中学生における糸球体腎炎の頻度を10万人当たり小学生では30人、中学生では89人と推定すると、全国では小学生で2,189人、中学生で3,553人になる。学校検尿に要する費用を前記のように23~34億円とすると糸球体腎炎患児1人を発見するのに要する費用は40~60万円と算定される。

小・中学生の時期には糸球体腎炎を有している子どもの頻度は低く、1人の患児を発見するためには多くの費用を必要とする。人工透析に要する費用は高額であり、わが国では小児の腎移植は決して容易ではなく、費用便益として考えた場合に学校検尿はかなり有利な健診と云うことができる。このように考えると患児の生活の質などを含めた費用効用分析、臨床上の効果を比較する費用効果分析を考慮すると学校検尿の有用性はさらに高くなるものと思われる。

## 6. 平成15年度検討事項

1) 超音波診断装置を用いた先天性腎尿路異常スクリーニングの広報活動

a) 手引き書の作製

b) 実地医家への働きかけ

2) 二次スクリーニング陽性者の取り扱いマニュアルの作製

3) 学校検尿の見逃し例への対応

a) 一次二次検尿連続陽性者の取り扱いマニュアルの作製

b) 先天性腎尿路異常スクリーニングと学校検尿との連携の確立

平成15年度は先天性腎尿路異常のス

クリーニングについては、広報活動を中心に本スクリーニングを実地医家に広く周知させることを目的として医師、特に実地医家向けの手引き書を作製する予定である。同時に小児科医、小児外科医、泌尿器科医の間で現在まだコンセンサスが得られていない二次スクリーニングにおける検査の適応基準、治療について検討を加える予定である。

学校検尿については、三次検診が実施主体によって行われている地区は全国的には18%程度に過ぎず、多くの地区において二次スクリーニングが保護者の判断に任されている。本年度はそのような地区において応用できる二次スクリーニングのマニュアルの作製を行う予定である。

現在、学校検尿で発見された腎疾患児についてはその経過を観察するために「腎臓手帳」が作られているが、先天性腎尿路異常スクリーニングで発見された異常児の半数近くは外科的手術の適応となり小児科医以外の経過観察を受けている。このため先天性腎尿路異常スクリーニングで発見された異常児の情報は学校現場で把握されることなしに経過する恐れがある。これらを防ぐために先天性腎尿路異常スクリーニングで得られた情報を伝達する方式の確立が必要になる。

その他、CAKUTの自然歴、治療への反応を知るためには動物実験が不可欠である。この目的のためにわれわれは片腎マウスを用い、代償性肥大におけるネフロン再生についての検討を行っている。今後、水腎症モデルなどにより、研究を続ける予定である。

## 7. 平成14年度発表文献

1. 木野 稔：小児の治療指針，尿路感染症，小児科診療. 65：522-524, 2002.
2. 小林陽之助，木野 稔：腎，尿路. 小児の腹部超音波診断（改訂第3版）129-180, 2002.
3. 松山 健，他：1 際で腎石灰化をきたした先天性尿細管性蛋白尿症の男児例，日児誌 33：1034-1036, 2002.
4. 松山 健：尿路結石. 小児内科 33：628-629, 2002.
5. Ito T, Matuyama T：The single-plasma-sample method for determining the glomerular filtration rate with Tc-99m-DTPA in children and adolescence：Is it age-related? Ann Nucl Med 16：541-548, 2002.
6. 土屋正己，村上睦美：先天性腎尿路疾患の超音波スクリーニング，東京小児科医会報 21：2-25, 2002.
7. 2. 村上睦美，土屋正己：小児の血尿の取り扱い方—chance hematuria を中心に—[主題：血尿]，腎臓 25：29-35, 2002.
8. 村上睦美，土屋正己：学校健診—学校腎臓検診，保健の科学 44：668-675, 2002.
9. 村上睦美，土屋正己：学校検尿 [腎疾患—state of arts 2003-2005] 別冊医学のあゆみ, p. 145-148, 2003.
10. 村上睦美：[血尿の予後] 検診潜血陽性（小児），腎と透析 54：94-99, 2003.
11. Yoshida J, Tsuchiya M, Murakami M, et al.：Mass screening for early detection of congenital kidney urinary tract abnormalities in infancy. *Pediatr Int. in press*

分担研究報告書

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 東京大学教授）

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、小児 IgA 腎症の効果的な治療法の確立は成人同様重要な課題である。びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児 IgA 腎症の予後はきわめて不良で、私どもは、1990 年より治療研究をおこなってきた。これまでの研究成果にもとづいて、「EBM にもとづいた重症型小児 IgA 腎症治療ガイドライン 2003」を作成した。

A. 小児 IgA 腎症の予後

これまで小児期発症の IgA 腎症の予後は良好であると考えられていたが、最近、長期予後は不良であることがあきらかになってきた。自験例の検討では、発症後 15 年目で、57%の症例は尿所見正常化しているが、9%は腎不全に進行し、34%の症例で血尿蛋白尿が持続していることがあきらかになった。その後は尿所見正常化する症例は少なく、血尿蛋白尿持続例の多くが将来腎不全に進行すると考えられる（図 1）。

小児の IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖を示す症例は腎生検後 11 年目には 36%が末期腎不全に進行し極めて予後不良である。

B. カクテル治療（多剤併用治療）の検討

1990-1995 年、全国の多施設によるランダム化・コントロールスタディを行った。

1. 方法

小児 IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖の症例を、封筒法によりプレドニゾン+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カクテル治療群とヘパリン・ワーファリン+ジピリダモールによる抗凝固血小板治療群にわけ 2 年間治療した。

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。

ヘパリン：APTT が約 60 秒になるように 4 週間持続点滴、その後ワーファリンをトロンボテストが 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。

2. 治療効果

カクテル治療群 40 例、抗凝固血小板治療群 38 例で治療研究をおこなった。

臨床所見は男児優位で、平均発症年齢は 11 歳、約 70%の症例が学校検尿で尿異常を発見された。治療開始時の臨床病理所見はカクテル治療群、抗凝固血小板治療群ともほぼ同じであった。

腎生検時の平均年齢は約 12 歳で、発症から腎生検までの平均期間は 11 か月であり、早期に腎生検が施行されていた。

治療終了時、カクテル治療群では治療開始時に比し、一日尿蛋白量、血清 IgA 値は有意に減少した。一方、抗凝固・抗血小板薬治療群では、蛋白尿、血清 IgA 値の改善は認めず、1 例は腎不全へと進行した。

病理所見では硬化（線維化）糸球体はカクテル治療群では治療前、後で変化はなく腎炎の進行を認めなかったが、抗凝固・抗血小板薬治療群では治療前 3.9%から治療後 16.4%に増加し( $p<0.0001$ )、腎炎は進行した。

蛍光抗体による IgA 沈着の程度もカクテル治療群では有意に減少したが ( $p<0.05$ )、抗凝固・抗血小板薬治療群では変化を認めなかった。カクテル治療群の 7 例では、IgA の完全消失を認めた。

### 3. カクテル治療の長期予後におよぼす効果

今回カクテル治療を施行した 40 例では、現在までに（初回腎生検後 12 年目）末期腎不全に至った症例はない（図 2）。一方、コントロール群では、12 年目までに 33%が末期腎不全に進行していた。

### 4. 結論

びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児 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、長期予後を著明に改善する。

## C. プレドニゾン単独治療の検討

1994-2000 年、プレドニゾン単独治療の効果を検討するため、全国の多施設によるランダム化・コントロールスタディを行った。

### 1. 方法

小児 IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖の症例を、封筒法によりプレドニゾン+アザチオプリン+ワーファリン+ジ

ピリダモールによるカクテ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。各薬剤の投与法は前回と同じである。

### 2. 治療効果

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、プレドニゾン単独治療群間に差を認めなかった。

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、血清 IgA 値は有意に減少した。

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（図 3）。

### 4. 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、プレドニゾン単独治療では IgA 腎症の進行は防止できない。

## D. 副作用の少ないカクテル治療の検討

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 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小児重症型 IgA 腎症の治療法として有効であるが、プレドニゾン、アザチオプリンの副作用は大きな課題である。そこで、2000-2003 年、少量プレドニゾン+プレディニン+ジピリダモール+ワーファリンの効果を検討した。

### 1. 方法

びまん性メサンギウム増殖の小児 IgA 腎症 18 例に、プレドニゾン+アザチオプリン+ワーファリン+ジピリダモールを以下の方法で投与した。

プレドニゾン：2 mg/kg/day（分 3）(max

80mg/day) x 1m, 1 mg/kg/2days (分 1) x 11m,  
0.5 mg/kg/2days (分 1) x 12m

プレディニン：4mg/kg/day (分 2) (max  
150mg/day)

ワーファリン、ジピリダモールはこれまで  
と同じ方法で投与した。

## 2. 治療効果と副作用

今回のカクテル治療はこれまでのカクテル  
治療と同様の効果があり、かつ、重大な副  
作用のないことが明らかになった。

## E. EBM にもとづいた重症型小児 IgA 腎 症治療ガイドライン 2003

これまでの治療研究の結果にもとづいて、  
「EBM にもとづいた重症型小児 IgA 腎症  
治療ガイドライン 2003」を作成した (図 4)。

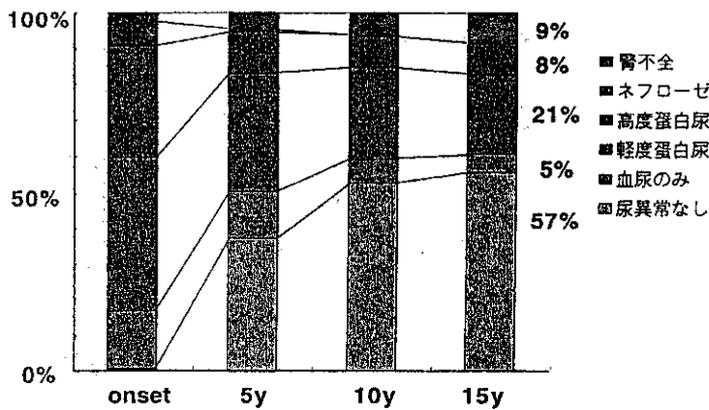


図1. 小児IgA腎症の長期予後

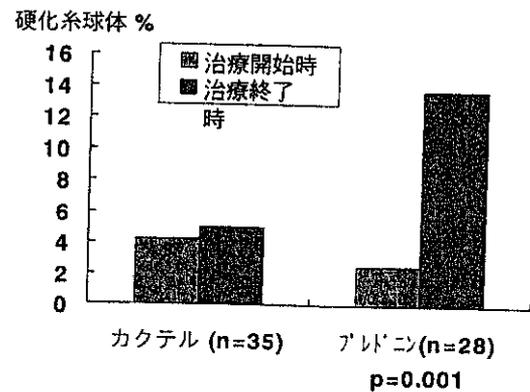


図3. プレドニゾロン単独治療の効果. 治療終了時、硬化系球体は有意に増加し、腎炎は進行した。

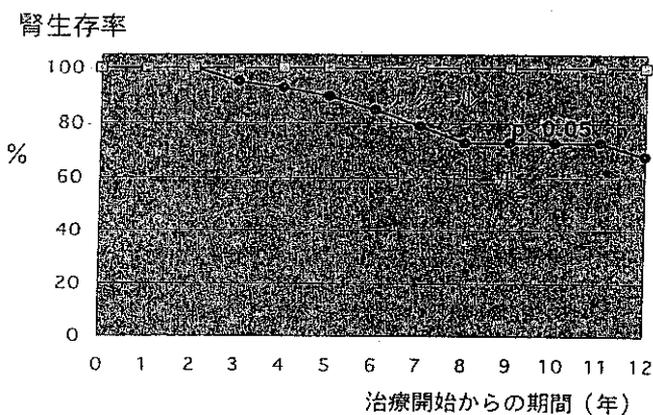


図2. カクテル治療の長期予後におよぼす効果

カクテル治療 (多剤併用治療) を2年間おこなう

1. プレドニゾロン  
2 mg/kg/day (分3) (最大 80 mg/日) x 1m  
1 mg/kg/2days (分1) x 11m  
0.5 mg/kg/2days (分1) x 12 m
2. プレディニン  
4 mg/kg/day (分2) (最大 150mg/日) x 24 m
3. ジピリダモール  
6-7 mg/kg/day (分3) (最大 300mg/日) x 24 m
4. ワーファリン  
トロンボテストが30-50%になる量を投与 x 24 m

図4. EBMにもとづいた重症型小児IgA腎症治療ガイドライン2003

## 文献

- 1) Fujisawa M, Iijima K, Ishimura T, Higuchi A, Isotani S, Yoshiya K, Arakawa S, Hamami G, Matsumoto O, Yoshikawa N. Long-term outcome of focal segmental glomerulosclerosis after Japanese pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:165-168
- 2) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 2002; 61:1801-1805
- 3) Yoshikawa N : Treatment of IgA nephropathy in children. *Nephrology* 2002; 7:164-165
- 4) 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
- 5) 吉川徳茂 : IgA 腎症は治る？ 小児 IgA 腎症に対するカクテル療法の有効性。 “腎疾患最新の治療 2002-2004” 飯塚靖彦, 榎野博史, 二瓶宏編, 2002; pp10-12, 南江堂, 東京
- 6) 吉川徳茂 : 21 世紀の小児のプライマリ・ケア 泌尿器の症状。カレントセラピー 2002; 20 : 527-531,
- 7) 吉川徳茂 : 腎炎治療の現状について—小児 IgA の治療—。兵庫県医師会医学雑誌 2002; 44 : 141-145
- 8) 吉川徳茂、中西浩一：Alport 症候群の診断。 “腎臓病 専門医にきく最新の治療” 御手洗哲也, 秋葉隆編, 2002; pp94-95, 中外医学社, 東京
- 9) 吉川徳茂、中西浩一：糸球体菲薄基底膜病の診断。 “腎臓病 専門医にきく最新の治療” 御手洗哲也, 秋葉隆編, 2002; pp98-99, 中外医学社, 東京
- 10) 吉川徳茂 : メサンギウム増殖性糸球体腎炎—IgA 腎症— 小児科の視点。 “専門医のための腎臓病学” 下条文武, 内山聖, 富野康日己編, 2002; pp223-225, 医学書院, 東京
- 11) 吉川徳茂 : 膜性増殖性糸球体腎炎 小児科の視点。 “専門医のための腎臓病学” 下条文武, 内山聖, 富野康日己編, 2002; pp223-225, 医学書院, 東京
- 12) 吉川徳茂 : 家族性・遺伝性疾患 小児科の視点。 “専門医のための腎臓病学” 下条文武, 内山聖, 富野康日己編, 2002; pp223-225, 医学書院, 東京
- 13) 吉川徳茂 : IgA 腎症—小児の場合。内科 2002; 89 : 1194-1196
- 14) 吉川徳茂 : 糸球体腎炎。 “小児科学 第2版” 白木和夫, 前川喜平監修, 2002; pp1246-1252, 医学書院, 東京
- 15) 吉川徳茂 : IgA 腎症の進行をいかに防ぐか。小児科 2002; 43 : 781-786
- 16) 飯島一誠、吉川徳茂 : 被嚢性腹膜硬化症の診断・治療ガイドライン。小児科臨床 2002; 55 増刊号 : 1206-1212
- 17) 吉川徳茂 : 慢性腎炎・IgA 腎症・小児の場合 治療、予後。 “よくわかる慢性腎炎・ネフ

- ローゼのマネジメント” 富野康日己編, 2002; pp16-17, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 18) 吉川徳茂: 慢性腎炎・紫斑病性腎炎. “よくわかる慢性腎炎・ネフローゼのマネジメント” 富野康日己編, 2002; pp28-31, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 19) 坊岡美奈、奥田真珠美、宮代英吉、小林昌和、小池通夫、田中智之、吉川徳茂: 便中 *Helicobacter pylori* 抗原をスタンダードとした尿中抗 *Helicobacter pylori* IgG 抗体の有用性の検討. 日本小児科学会雑誌 2002; 106 : 768-769
- 20) 林寛子、南弘一、柳川敏彦、崎山美知代、泉 鉉吉、吉川徳茂: 末梢性感覚異常と失調歩行で発症した抗 GD1bIgG 抗体陽性ギラン・バレー症候群の 1 例. 日本小児科学会雑誌 2002; 106 : 1030-1033
- 21) 奥田真珠美、宮代英吉、小池通夫、南弘一、坊岡美奈、田中智之、吉川徳茂: 小児期の *Helicobacter pylori* 感染症経過の検討. 小児感染免疫 2002; 14 : 3-7
- 22) 奥田真珠美、宮代英吉、武内朋子、西本幸弘、坊岡美奈、奥田修司、小池通夫、吉川徳茂: 過敏性腸症候群. 小児内科 2002; 34 : 1142-1145
- 23) 中西浩一、Ellis D Avner、吉川徳茂: 多発性嚢胞腎. 発達腎研究会誌 2002; 10 : 8-12
- 24) 南孝臣、上村茂、武内崇、鈴木啓之、戸口幸治、渋谷昌一、吉川徳茂: 川崎病後巨大冠動脈瘤に対するワーファリン療法中に腹腔内出血を来した 1 例. *Progress in Medicine* 2002; 22:1610-1614
- 25) 南弘一、崎山美知代、鈴木啓之、武内朋子、奥田真珠美、吉川徳茂: *Salmonella Enteritidis* による膝関節内側広筋化膿性筋炎の 1 例. 小児感染免疫 2002; 14 : 226-229
- 26) 吉川徳茂: 小児 IgA 腎症の治療. 臨床医のための慢性腎不全 TODAY 2002; 4 : 4-6
- 27) 吉川徳茂: Alport 症候群. 日本小児科学会雑誌 2002; 106 : 1355-1361
- 28) 吉川徳茂: IgA 腎症, 増殖性糸球体腎炎. “小児疾患診療のための病態生理 1” 『小児内科』 『小児外科』 編集委員会共編, 2002; pp756-760, 東京医学社
- 29) 吉川徳茂: Alport 症候群. “腎疾患治療薬マニュアル” 小山哲夫, 北岡建樹, 飯野靖彦, 五十嵐隆編, 2002; pp230-231, 東京医学社
- 30) 吉川徳茂: 微小変化型ネフローゼ症候群. “別冊・医学のあゆみ 腎疾患 - state of arts” 浅野泰, 小山哲夫編, pp239-271, 2002; 医歯薬出版株式会社

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

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 東京大学教授）

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  
研究協力者 熊本大学小児科 服部新三郎  
大阪府立母子保健総合医療センター  
第2小児内科 里村憲一  
静岡県立こども病院腎臓科 和田尚弘  
都立清瀬小児病院腎内科 幡谷浩史

研究要旨

小児腎臓病学会が中心となり，1999年から開始した小児腎不全のデータベースを2001年も継続して行い4年間で15歳未満241例について解析した。PDでの導入が87%を占め，移植例は57例，死亡例は18例であった。また小児PD研究会の登録データから1012例について解析した。91年以降563例が導入されそれ以前と比較すると生存率，継続率，腹膜炎ともに改善していた。0-1歳の死亡率が有意に高かったが，諸外国に比べて著しく良い成績である。小児PD研究会のアンケート調査から思春期の成長についても検討したが，小児腹膜透析（PD）患者では思春期の成長は十分なサポートがみられなかった。また成長ホルモンの効果も思春期では改善は認められなかった。小児PD患者の腎性骨異常栄養症（ROD）についての検討では小児では血清Ca値に比較して，血清P値およびPTH値のコントロールが困難であることが推測された。また手のXPでは，骨膜下吸収像は軽度を78%に，中等度以上を14%に，またくる病様変化を33%に認めた。RODの所見を全く認めなかった症例では，身長伸びが悪いことが示された。

A. 研究目的

1. 小児腎不全のデータベースを1999年より開始し，今年度は2001年末までの15歳未満について継続調査し，日本における小児末期腎不全患者の頻度，透析方法，移植，死亡の実態を検討した。

2. 小児PD研究会も1987年以来全国の腹膜透析患者の登録データを蓄

積してきた。このデータは昨年度の全国データから考えると全国の腎不全患者の90%を占めており，ほぼ全国の腎不全患者を長期縦断的に見てきたことになる。これらを利用して特に1991年以降の最近10年の動向について検討した。

3. 小児PD研究会のアンケート調査から思春期の成長について検討した。

4. 小児PD研究会のアンケート調査から腎性骨異常栄養症の実態について検討した。

## B. 研究結果

1. 小児末期腎不全のデータベース (服部新三郎, 本田雅敬)

### 1) 調査対象・調査施設

調査対象は末期腎不全(慢性維持透析を施行されているか腎移植の治療を受けている)の小児とした。1998年と1999年は20歳未満, 2000年と2001年は15歳未満とした。

調査は小児PD研究会, 日本透析医学会の一部(1998年と2001年で返事をいただいた, 15歳未満の症例のあった施設)と日本移植学会に登録されている施設及び全国の医学部・医科大学の小児科に行った。調査対象施設数は1998年と1999年が3,324施設, 2000年と2001年は528施設であった。

一次調査でははおおよそ60%との施設から返事が得られた。新規症例は約90%以上で検討ができた。

### 2) 新規症例数

1998年から2001年の新規症例の合計数は241例であり, 男児149例,

62%, 女児92例, 38%であった。いずれの年においても男児が多い結果であった。

### 3) 性別・年齢別頻度について

241例で男児が149, 女児が92であった。年齢別性別頻度では10歳~14歳が多かった。100万人当たり男児で4名, 女児で3名, 合計で3名の頻度であった。透析をせず尿毒症での死亡が0~4歳で3例見られた。

### 4) 年齢別・原因疾患別頻度

原因疾患として, どの年齢においても嚢胞・遺伝性・先天性腎尿路疾患が50%から65%と最も多くてついで糸球体腎炎であった。2大疾患は低形成腎と巣状分節性糸球体硬化症であった。

### 5) 透析導入年齢及び方法

透析をせずに直接生体腎移植された症例が8例あった。残りの230症例の透析導入方法は腹膜透析が202例(88%), 血液透析28例(12%)であった。

年齢別・透析方法別頻度は0-4才では93%, 5-9才の87%, 10-14才の79%が腹膜透析がなされていた。

### 6) 移植状況

慢性透析をしなくて直接移植が8名になされており, すべて生体腎移植であった。

腎不全になった年での移植は13例であり, 100透析当たり6例であった。1年後は100透析当たり11例, 2年後で, 28例, 3年後6例であった。追跡期間がまだ短いので, 経過での移植状況は正確でないが, 2年後が多かった。

移植の57例中, 生体腎移植が56例, 98%であった。

### 7) 死亡状況

透析をしなくて, 尿毒症での死亡が3例, すべて乳児期であり, 透析をしなかった理由は先天性ネフローゼ症候群とポッター症候群によるものであった。

腎不全になった年での死亡は1000透析当たり26例で, 1年後は38例, 2年後で22例, 3年後は死亡例はなかった。

追跡期間がまだ短いので, 経過で

の死亡状況は正確でないが、透析開始後2年以内が多かった。

死因は感染症と心循環系によるものが多い。

## 2. 小児腹膜透析 (PD) 患者のデータベース (本田雅敬)

小児 PD 研究会では132施設から15歳以下の全データを集積し、2001年末までには1012例男子563例(56%)、女子449例(44%)のデータが得られた。このうち1991年以降の588例を中心に検討した。

原疾患は先天性、低・異形成腎が35%と最も多く、次いで巣状分節性糸球体硬化症18%、慢性糸球体腎炎8%、先天性ネフローゼ症候群7%が多かった。

患者数は96年の300例から低下し、99年には200例を割っている。新規導入例は50-80例で86年より大きな変化はなく、96年以降長期例が減少してきた事による。

予後は腎移植に移行したものが、39.3%と最も多く血液透析移行例が19%、PD継続中が17.1%、死亡例が11.1%であった。

長期PD患者は集積でみるとPDの歴史と共に増加し、5年超は29%、10年超は6%を占めるが、長期例の増加速度は減少している。腎移植は6年で半数が行われていた。

機械を使用するAPDは96年に75%まで増加した後、75-80%の間を推移していた。その理由は医学的理由より、患者のQOLの向上のための希望が

77%を占め、方法はNPDが39%、CCPDが33%、CCPD+CAPDが21%とCCPDにCAPDを加える方法が増加していた。

患者生存率は3年で94%、5年で92%と有意に改善し、PD継続率も5年で82%と改善していた、しかし7年では57%と急速に低下し、8年で半数以下に低下し、PDの継続は8年程度が一つの目安と考えられる。

6歳未満の生存率は3年で89%、5年で87%と6歳以上に比べ有意に低く、継続率は年齢による差は認めなかった。低年齢の患者生存率をさらに細かく見ると2-5歳では高年齢と差が無く、0-1歳は5年で約80%と低下していた。しかし、これらは米国の透析の生存率より著しく良く、また米国の0-4歳の移植患者の生存率と同様であり、日本におけるPDの生存率は腎移植と変わらないと言える。

死因は91年以降は感染症による事が18%、心血管系の死亡が38%と91年以前と比べ心血管系の死亡が相対的に増加し問題と思われる。

PDから血液透析への移行理由は腹膜炎が44%、除水不良が21%であるが、PD継続期間が5年以内の58%が腹膜炎により、5年以上は32%が除水不良により、長期患者の除水不良が中止理由として明らかに増加している。

腹膜炎は0.31回/患者・年と低く6歳以上が0.29回/患者・年、6歳未満が0.38回/患者・年と6歳未満に多くその原因はトンネル感染が6歳以上で25.3%に比し、6歳未満が51.7%であ

ったためである。腹膜炎の罹患率は90年以前が2年で63.4%に比し、91-95年は42.2%、96-2001年は34.8%と改善し、カテーテル別に見るとダブルカフスワンネックが最もよく、年齢では0-1歳が最も悪かった。これらの初回腹膜炎罹患率を比例ハザードモデルでみると、年齢で0-1歳、カテーテルでシングルカフストレートが最も悪かった。

91年前後でカテーテルの種類を見ると、シングル及びダブルストレートが減少し、ダブルスワンネックが増加し、これは6歳以下でも明らかな現象でありこれが腹膜炎の減少に貢献したと考えられる。カテーテルの抜去理由は6歳以上未満共にトンネル感染が最も多く、カテーテルの継続率シングルストレート及び0-1歳が悪かった。

#### 結論)

小児PDは生存率、継続率、腹膜炎、などすべてで改善してきたが、8年程度の使用期間と考えられる。生存率、腹膜炎、カテーテルの問題など0-1歳で悪く、諸外国に比べれば良い成績であるが、今後もこの年齢層への対策が重要である。

### 3. 小児PD患者の思春期の成長

諸外国では長期透析患児が少なく、また疾患の多様性と症例数が少ないことより、腎不全患児の思春期での成長の報告はほとんどみられない。今回、小児PD研究会データベースより思春期での身長推移を検討した。

PD導入時の年齢が、男児の場合3

-10才の群では、身長SDSは徐々に低下していくが、11才以降導入した患児群では身長SDSの低下は止まる。女児でも同様に、思春期以降に導入した患児では身長SDSの低下が少ない。

骨年齢の検討では、各年齢とも-2.5SD前後である。したがって、単に暦年齢と骨年齢のギャップから起こりうる見かけ上の身長SDS低下であれば、2年ほど遅れてキャッチアップが認められると思われるが、そのような現象はみられない。

個々の患児の年間成長速度をプロットしてみても、男児14才、女児12才以降は標準成長速度を上回る症例がみられるが、数年遅れた成長速度のピークが認められる症例は少ない。

Peak height velocity (PHV)の認められた症例のみ検討すると、男女ともPHVは約2年遅れており、PHVも半分である。しかも、PHVの明らかでない症例も多かった。

最終身長は、思春期前にPD導入となった患児(男児11才未満、女児9才未満)では、全体(15才以下)と比較し明らかに低く、思春期前よりPD治療を行っている患児では思春期での成長スパートがあまり期待できない。

思春期における成長ホルモン(GH)の効果を検討するために、PD導入後GH治療を開始した症例を、年齢や性、PD開始時身長でmatchさせた症例と検討してみたが、GH使用により明らかなcatch-up growthは認めてい

ない。

#### 結論)

思春期における長期PD患児では、明らかな成長スパートを認めにくく、認めたにしてもその時期は遅く、ピーク値も低いため、最終身長はかなり低くなってしまう。

成長ホルモンは思春期では著明な効果は認めにくく、思春期前までにいかに身長を伸ばしておくかが重要と思われる。

#### 4. 小児期腎性骨異栄養症—アンケート調査から(小児PD研究会)— (里村憲一)

腎性骨異栄養症(ROD)は、小児期慢性腎不全における重要な合併症の一つであり、また腎不全となった小児の成長障害の主要な原因でもある。小児では体重当たりのカルシウム(Ca)、リン(P)の摂取量が多く、Ca・P積は小児の方が高いこと、またRODの治療は成長を考える必要があることなどから、成人における成績をそのまま小児に当てはめることはできない。しかし、これまでに小児におけるRODの発症頻度やその病型、またROD発症時における副甲状腺ホルモン(PTH)、CaやP値についての調査は行われていなかった。

今回、小児PD研究会で小児期RODに関するアンケート調査および、手のレントゲン写真(XP)を用いたRODの解析を実施したので、その結果を報告する。

##### 1) 対象と方法

小児PD研究会運営委員の所属している施設において腹膜透析(PD)療法を施行中の患者で、2001年12月末で、18歳未満の者を対象とした。系統的骨疾患および重度の脳性麻痺を合併している症例は除外した。また、血液検査施行1ヶ月以内の手のレントゲン写真で、骨年齢およびRODの程度について、それぞれ専門の医師が一括して判定した。RODのスコア化はSalsuky等の方法<sup>1)</sup>に従った。身長の伸びの比較は骨年齢が1歳以上で16歳以下を対象とし、手のXPを撮影した時点での身長と、その1年前の身長から $\Delta$ height SDを算出し、比較検討した。調査期間中に成長ホルモン治療を行った症例は、身長の伸びの検討から除外した。

##### 2) 結果

解析の対象となった症例は88例(男/女=55/33)で、原疾患は先天性腎尿路疾患54例、後天性腎疾患34例、PD開始年齢は $8.7 \pm 5.1$ 歳、血液検査時年齢は $11.5 \pm 5.3$ 歳、PD継続日数は $1084 \pm 849$ 日であった。

血清Ca値が $9.0$  mg/dl以下の低Ca血症を16%に、 $11.5$  mg/dl以上の高Ca血症を8%に、 $7.5$  mg/dl以上の明らかな高P血症を13%に、またCa・P積が80以上を13%に認めた。intact PTH値は24%の症例で $100$  pg/dl以下を示し、16%の症例では $800$  pg/ml以上の著明な高PTH血症を示した。

副甲状腺の画像診断は27例(31%)に実施され、11例で腫大が認められた。2次性副甲状腺機能亢進症に対して

副甲状腺摘出術は3例に、ビタミンDパルス療法が16例に施行されていた。手のXPにおけるRODの半定量的解析では、Subperiosteal erosionsのスコア（正常；0，最も重篤；9）は0点が8%，1-3点が78%，4-6点が9%，7-9点が5%であり，Growth zone lesionsのスコア（正常；0，最も重篤；9）は0点が67%，1-3点が29%，4-6点が4%であった。

身長伸びの検討となった対象は42例であった。Subperiosteal erosionsのスコアが0-1点の症例と2点の症例の $\Delta$ height SDの平均はそれぞれ-0.355および0.132で，2点の症例が有意に高かった（ $p=0.0034$ ）。また，Growth zone lesionsのスコアが0点の症例と1点の症例の $\Delta$ height SDの平均はそれぞれ-0.195および0.190であり，1点の症例が有意に高かった（ $p=0.0360$ ）。

### 3) まとめ

アンケート調査結果から，小児では血清Ca値に比較して，血清P値およびPTH値のコントロールが困難であることが推測された。成長途上の小児では成人以上に蛋白を多く摂取する必要があるため，血清P値やPTH値のコントロールが困難になると考えられる。PTH高値例が多かったにもかかわらず，過去に副甲状腺の画像検査を施行されていたのは調査症例の27例（31%）のみであった。副甲状腺の画像検査を施行された症例の11例で副甲状腺腫大を認めたところから，PTHの持続高値を認める症例には副甲状腺の画像検査を積極的に行う必要が

あると思われた。

手のXPでは，骨膜下吸収像は軽度を78%に，中等度以上を14%に，計92%の症例に認めると診断され，またくる病様変化を33%に認めた。手のレントゲン写真でRODの所見を全く認めなかった症例では，軽度に認める症例より身長伸びが悪いことが示された。RODの所見を全く認めなかった症例には，Adynamic boneとなっている症例が多く含まれたことによると思われる。

今回のアンケート調査結果をふまえ，小児期RODの適切な治療方針を決定していきたい。

### おわりに

レントゲン写真を一括読影していただいた国立成育医療センター内分泌科の佐藤真理先生と東京都立清瀬小児病院放射線科の西村 玄先生に深謝します。

### 文献

- 1) Ito H, Takeda T, Honda M, Igarashi T, Joh K, Hashizume T, Yamaoka K: Preventive effect of TAK-751S on complications of hemorrhagic colitis (results of clinical study of TAK-751S). Jpn J Antibiot 2002; 55: 203-227
- 2) Hattori S, Yoshioka K, Honda M, Ito H, on behalf of the Japanese Society for Pediatric Nephrology: The 1998 report of the Japanese National Registry data on

- pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17: 456-461
- 3) 池田昌弘, 本田雅敬: 血液透析: 適応と導入・準備と手技. *小児内科* 2002; 34: 229-234
- 4) 石倉健司, 本田雅敬: CAPD の合併症—被囊性腹膜硬化症. *小児内科* 2002; 34: 225-228
- 5) 本田雅敬: 腎移植. *小児内科* 2002; 34: 45-49
- 6) 服部新三郎, 吉岡加寿夫, 本田雅敬, 伊藤拓: 日本における小児期末期腎不全の現況. *小児科* 2002; 43: 57-64
- 7) 幡谷浩史, 本田雅敬: 長期透析合併症とその治療: 成長障害. *小児内科* 2002; 34: 167-170
- 8) 本田雅敬: 慢性腎不全. *小児科診療小児の治療指針* 2002; 65: 544-547
- 9) 本田雅敬, 矢田菜穂子: 肉眼的血尿. *小児救急の手引* 2002; 16: 1-8
- 10) 本田雅敬: 小児診療と指導のガイドラインと使い方 腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. *小児科臨床* 2002; 55: 1197-1205
- 11) 森一越, 亀井宏一, 矢田菜穂子, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬: 心筋症を合併した血管型 HUS の 1 例 *小児腎不全会誌* 2002; 22: 56-58
- 12) 浅沼宏, 穴戸清一郎, 森義明, 佐藤裕之, 中井秀郎, 本田雅敬, 長谷川昭: サンディミュン・ネオラルを用いた小児腎移植 ネオラル TDM を用いた腎移植の経験と将来への展望. *小児腎不全学会誌* 2002; 22: 9-12
- 13) 佐々木尚美, 池田昌弘, 本田雅敬: 腹膜透析中に流行性耳下腺炎ウイルスによる腹膜炎をきたした 1 症例. *小児腎不全学会誌* 2002; 22: 259-261
- 14) 田中百合子, 松山健, 本田雅敬: 小児 CAPD 患者における脂質異常の特徴. *Ther Res* 2002; 23: 1358-1360
- 15) 若木均, 本田雅敬: 腎疾患—小児期腎疾患のキャリアオーバーの問題と思春期にみられる腎疾患について— *Modern Physician* 2002; 22: 1009-1014
- 16) 喜瀬智郎, 池田昌弘, 石倉健司, 幡谷浩史, 森一越, 本田雅敬: 腹膜透析における溢水と腎性骨症の管理の重要性. *腎と透析 (腹膜透析 2002)* 2002; 53:86-87
- 17) 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬: 小児腹膜透析患者の腹膜炎に対する治療法—continuous 法と intermittent 法の比較— *腎と透析 (腹膜透析 2002)* 2002; 53:88-90
- 18) 郭義胤, 本田雅敬, 飯高喜久雄, 生駒

雅昭, 上村治, 坂野堯, 白髪宏司, 都築一夫, 服部元史, 星井桜子, 柳原俊雄, 山岡完次, 飯島一誠, 和田尚弘 : 標準化プロトコールによる日本人小児腹膜平衡試験 (PET)基準値と腹膜透過性に影響する諸因子の解析. 腎と透析(腹膜透析 2002) 2002; 53: 91-93

19) 高田雅恵, 布川寿恵, 森一越, 本田雅敬 : 小児腎不全患者の就学状況(第 2 報) —12 年前と比較して—. 腎と透析(腹膜透析 2002) 2002, 53: 94-96

20) 布川寿恵, 高田雅恵, 森一越, 本田雅敬 : 小児期末期腎不全患者における QOL の評価—SF36 における健康関連 QOL—. 腎と透析 (腹膜透析 2002) 2002; 53: 97-100

21) 矢田菜穂子, 若木均, 森一越, 亀井宏一, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬 : 難治性腹膜炎を回避するための腹

膜透析カテーテル管理. 腎と透析 (腹膜透析 2002) 2002; 53: 101-102

22) 松山健, 本田雅敬 : わかりやすい親への説明マニュアル 腎生検. 小児科診療 2002; 65: 1834-1837

23) 池田昌弘, 本田雅敬 : 急速進行性腎炎. 小児内科(小児疾患診療のための病態生理 1) 2002; 34: 737-740

24) 服部新三郎, 本田雅敬, 吉岡加寿夫, 伊藤拓 : 我が国における小児の末期腎不全の頻度と原因. 小児内科 2002; 34:157-161

25) 和田尚弘 : 腎性骨症のすべて : 小児の成長障害の特殊性. 腎と透析 2002 ; 52: 471-474

26) 和田尚弘 : 医師側からみた乳幼児 PD 管理の現状と問題点. 小児 PD 研究会雑誌 2002; 15: 27-31