

20030843

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 五十嵐隆

平成 16 (2004) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
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 -----	1
五十嵐隆	
II. 分担研究報告	
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 -----	6
村上睦美	
2. 小児重症 IgA 腎症のカクテル治療におけるアザチオプリン vs ミゾリビンの比較検討 -----	9
吉川徳茂	
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 -----	11
本田雅敬	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	24

平成 15 年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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 東京大学教授）

研究要旨

小児の慢性腎不全の原因の半数以上をしめる先天性腎尿路疾患(CAKUT)は学校検尿では発見できない。CAKUT の早期発見を目的とした診断基準は生後 4 ヶ月までの新生児・乳児の CAKUT 発見に有用であることから、この診断基準をベースに先天性腎尿路異常診療の手引きを作成し、小児科医会と日本腎臓病学会会員に配布した。X 線を必要としない膀胱尿管逆流(VUR)の検査法として、超音波造影剤(Levovist)を用いた VUR 発見のための検査の検討を行い、有効であった。

びまん性病変を有する重症型 IgA 腎症に対するブレディニンを用いた新たなカクテル療法のプロトコールを作成し、コントロールスタディを開始した。新たなプロトコールはアザチオプリンを用いた従来のプロトコールよりも副作用が少なく、且つ同等の治療効果があることが明らかとなった。

過去 4 年間に小児腎不全データベースに登録された 15 歳未満 296 例のうち、腹膜透析 (PD) での透析導入が 89%を占め、移植例は 80 例、死亡例は 19 例であった。MRSA が起因菌となる腹膜炎、出口部感染の予後が不良であった。カテーテルの挿入方法、入浴、消毒法は腹膜炎の発症頻度と関連がなかった。慢性腎不全患児の成長のプロスペクティブスタディを行い、平均身長は SD 値でほとんど低下しなかったが、思春期の成長が不十分であった。93 年に患者及びその家族用に小児 PD 研究会で作成した母と子の PD マニュアルを改訂し、小児 PD 研究会のホームページに掲載した。

分担研究者

村上睦美 日本医科大学小児科教授
吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授
本田雅敬 東京都立清瀬小児病院副院長

A. 研究目的

小児の難治性腎尿路疾患を早期に発見し、適切な治療・管理をすることにより、慢性腎不全に至る患児を減らすことは極めて重要である。わが国ではすでに 30 年前から学校検尿が法制化され日本全国で施行された結果、小児期の慢性腎不全患者が減少する成果を上げつつある。しかし、依然として小児期

に末期腎不全となる小児科は毎年少なくとも 100 名以上が存在し、さらに頻度の高い IgA 腎症は小児期に発症し成人初期に末期腎不全となる患者も少なくなく、初期の適切な治療が予後を改善することが指摘されている。また、不幸にして小児期に末期腎不全となった患児の生命予後は以前と比べ改善してはいるものの、腎不全の患児は腹膜炎の発症、腹膜硬

化症による腹膜透析からの離脱、成長障害、そして QOL など様々な深刻な問題に直面している。これらの問題を改善することも極めて重要である。以上の問題を解決するため、3年目の本年度は、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) 小児重症 IgA 腎症のカクテル治療におけるアザチオプリン対ミゾリビンの比較検討、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、をおこなった。

B. 研究方法

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

1. 「先天性腎尿路異常診療の手引き」の作製

小児の慢性腎不全の原因の 50-65% を占める先天性腎尿路異常 (CAKUT) 診療の手引き書は CAKUT の診療の手引きとするだけでなく、本症の入門書としても用いることができるように作製した。

2. 日本小児科医会や日本小児腎臓病学会会員への広報活動

乳幼児健診が個別化され、CAKUT のスクリーニングは乳幼児健診を行っている実地医家に任されているのが現状である。本研究班ではこの手引き書を日本小児科医会会員 (7,000 人) と日本小児腎臓病学会会員 (1,000 人) に配布した。

3. X 線を用いない VUCG 手技の臨床応用の検討

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 (VUCG) 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、生殖器官が直接被爆する。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) を用いた排尿時尿道超音波検査 (VUS) による小児の VUR における診断上の有用性、安全性について、38 名において VUR 診断の第一選択である VUCG と比較検討を行った。

2) 小児重症 IgA 腎症のカクテル治療におけるア

ザチオプリン対ミゾリビンの比較検討

小児重症 IgA 腎症の患児に対して、アザチオプリンと作用機序の類似したミゾリビンを免疫抑制薬として使用したプレドニゾロン+ミゾリビン+ワーファリン+ジピリダモールによる 2 年間のミゾリビンはカクテル治療 (対象者 22 名) とプレドニゾロン+アザチオプリン+ワーファリン+ジピリダモールによる 2 年間のアザチオプリンカクテル治療 (対象者 35 名) の効果と副作用を比較検討した。

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

今年度は 2002 年未までの 15 歳未満の慢性腎不全患児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原疾患、頻度、透析方法、移植、死亡の実態を検討した。さらに、全国の腹膜透析患者の登録データを利用して現在までに原疾患、患者数、生存率、PD 継続率、移植率、腹膜炎、カテーテル開存率、成長、QOL、腎性骨栄養症、腹膜硬化症など様々なデータを報告してきたが、今年度は特に成長のプロスペクティブデータ及び腹膜炎、カテーテル感染について検討した。

C. 結果

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

1. 「先天性腎尿路異常診療の手引き」の作製

初心者にとっても理解しやすい手引きを作成することができた。

2. 日本小児科医会や日本小児腎臓病学会会員への広報活動

年度末までに約 8,000 名の実地小児科医と小児腎臓病専門医に手引きを配布することができた。

3. X 線を用いない VUCG 手技の臨床応用の検討

超音波造影剤 (Levovist) の **Specificity** (特異度) は 97.6%、**NPV** (真陰性の確立) は 78.9%、**Sensitivity** (感度) は 63.3%、**PPV** (真陽性の確立) は 95.0% で、満足のゆく結果であった。ま

た、Levovist 使用例に有害事象は認められなかった。

2) 小児重症 IgA 腎症のカクテル治療におけるアザチオプリン対ミゾリビンの比較検討

治療開始時の臨床所見、病理所見は両群ともだいたい同じであるが、ミゾリビンカクテル治療群の方が 1 日尿蛋白量、半月体が多く、臨床病理学的により重症であった。治療終了時、両群とも治療開始時に比し、一日尿蛋白量は有意に減少し、約 70%の症例で早朝尿蛋白は陰性化した。病理所見では硬化糸球体は両カクテル治療群とも治療前後で変化はなく腎炎の進行を認めなかった。ミゾリビンカクテル治療群では、ミゾリビンの中止、減量を必要とする症例はなかった。

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

1. 小児末期腎不全のデータベース (服部新三郎, 本田雅敬)

小児の末期腎不全について 1998 年から 2002 年の新規症例の合計数は 296 例で、男児 174 例、女児 122 例であった。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 51% から 65% と最も多くてついで糸球体腎炎であった。年齢別・透析方法別頻度は腹膜透析が 0-4 才では 90%、5-9 才 90%、10-14 才 79% であった。腎不全になった年での移植は 14 例であり、100 透析当たり 5 例であった。1 年後は 100 透析当たり 11 例、2 年後 24 例、3 年後 10 例、4 年後 16 例であった。移植の 80 例中、生体腎移植が 78 例、98% であった。腎不全になった年での死亡は 100 透析当たり 21 例で、1 年後は 29 例、2 年後で 23 例、3 年後は死亡例はなく、4 年後 32 例であつが死因は透析によるものではなく原発性過剰尿酸血症であった。

2. 小児腹膜透析 (PD) 患者の腹膜炎と出口部・トンネル感染の管理—2003 年小児 PD 研究会アンケート調査— (星井桜子, 本田雅敬)

1999 年 1 月 1 日の時点で 15 歳以下、2000 年 12 月 31 日の時点で PD 施行中の患者を、小児 PD 研究会調査名簿から抽出アンケート調査をおこなった。

腹膜炎罹患患者は 45/121 名 (37%)、腹膜炎総数は 68 回、そのうち、ウィルス性腹膜炎 2 回、細菌性腹膜炎 66 回だった。各患者の細菌性腹膜炎回数は 1-4 回、1 回のみは 67% を占めた。細菌性腹膜炎 43 名の PD 開始年齢 7.0 歳 \pm 4.9 歳、腹膜炎時の平均年齢 10.8 \pm 5.3 歳、平均 PD 期間 4.0 \pm 3.3 年、カテーテル継続期間 2.8 \pm 3.0 年だった。

出口部・トンネル感染罹患患者は 57/121 名 (47%)、総数は 114 回、各患者の回数は 1-14 回、1 回のみが 65% だった。罹患患者の PD 開始年齢 7.1 \pm 4.8 歳、罹患時の平均年齢 11.4 \pm 5.0 歳、平均 PD 期間 4.0 \pm 3.3 年、カテーテル継続期間 3.0 \pm 2.9 年であった。出口部・トンネル感染のない 64 名の PD 開始年齢は 8.9 \pm 4.7 歳であった。

腹膜炎の起因菌はグラム陽性菌 63%、うち MRSA は 12%、出口部・トンネル感染の起因菌はグラム陽性菌 74%、うち MRSA は 23% だった。

腹膜炎の転帰は、治癒 70%、再発 12%、PD 一時中止 3%、HD 移行 15% で、死亡例はなかった。カテーテル転帰は、温存 61%、カテ-テル入れ替え 30%、抜去 9% だった。出口部・トンネル感染の転帰は、治癒 64%、再発 15%、改善せず 7%、腹膜炎 14% だった。カテ-テル転帰は、温存 78%、カテーテル入れ替え 14%、アンルーフィングと出口部変更術をあわせて 8% だった。

腹膜炎への抗生剤ルートは、腹腔内 54%、静注 11%、腹腔内と静注の併用 30%、経口 2%。不明 3% だった。腹腔内投与の抗生剤は (N=36)、第 1 または第 2 世代セフェム 31%、第 1 または第 2 世代セフェムと第 3 世代セフェムの併用 33%、セフェムとアミノグリコシド併用 31%、バンコマイシン 5% だった。出口部・トンネル感染への抗生剤ルートは、経口 47%、経口と静注併用 16%、経口と腹腔

内の併用 6%、静注 14%、腹腔内 7%、腹腔内と静注併用 5%、局所療法 5% だった。経口投与の抗生剤は (N=87)、セフェム系 54%、ST 合剤 13%、ミノマイシン 9%、ペニシリン系 7%、マクロライド系 5%、リファンピシン 6%、その他 6% だった。

腹腔内先端部はストレート、トンネル部はスワンネック型が、最も多かった。シングルカフは 1 例のみで、それ以外はダブルカフが使用された。

3. 小児 PD 患者の思春期の成長(prospective study) (幡谷浩史, 和田尚弘, 本田雅敬)

腹膜透析(PD 療法)を新規に導入、もしくは既導入の症例で、思春期前か思春期開始時期が判っている症例と保存期腎不全で成長ホルモン療法を行っている症例のうち、PD forum 参加施設で管理されていて、同意を得て登録して頂いた症例を対象とした。身長・体重・尿量・思春期の Tanner stage は 3 か月毎、血液検査・骨年齢の評価は 6 か月毎におこなった。-5SD を越えて低下した 2 症例を除くと -1~3SD の範囲に収まり、期間中わずかな SD の低下を示した。-5SD を越えて低下した症例は、血液検査のデータから全身状態の悪い症例と考えられた。思春期および思春期に入った症例は合わせて 5 症例だった。思春期到来の時期に関しては症例数が少なく検討できなかった。観察期間中の身長 SD には変化を認めなかった。

4. 親と子の PD マニュアル (和田尚弘)

親と子の PD マニュアルを改訂し、小児 PD 研究会 ホーム ページ (<http://www.linkclub.or.jp/~pedpdjpn/>) に掲載した。誰でも閲覧可能で、印刷も可能である。また、施設ごとに変更したい場合は CD-R にて配布し、適宜変更することも可能である。

D. 結論

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

1. 「先天性腎尿路異常診療の手引き」の作製

初心者にとっても理解しやすい手引きは今後臨床の場で使用する上で有用である。

2. 日本小児科医会や日本小児腎臓病学会会員への広報活動

小児科医の約 4 割がこの手引きを入手し、今後臨床の現場で活用されると期待される。

3. X 線を用いない VUCG 手技の臨床応用の検討

超音波造影剤ガラクトース・パルミチン酸混合物 (Levovist) を用いた排尿時尿道超音波検査 (VUS) は X 線透視下の排尿時膀胱尿道造影 (VUCG) と良好な相関を示し、VUR 症例の経過観察に有効と考えられた。

2) 小児重症 IgA 腎症のカクテル治療におけるアザチオプリン対ミゾリビンの比較検討

ミゾリビンを使用したカクテル治療はアザチオプリンを使用したカクテル治療と同等の効果があり、かつ、重大な副作用のないことが明らかになった。

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

1. 小児末期腎不全のデータベース

小児期の慢性腎不全の原因の半数以上が先天性腎尿路異常に起因する傾向は以前に比べ強くなっていることが明らかとなった。

2. 小児腹膜透析 (PD) 患者の腹膜炎と出口部・トンネル感染の管理

腹膜炎の罹患は 37% で、前回調査の 57% より減少したが、成人例の報告の 25% より高い。一方、出口部・トンネル感染の罹患は 47% で、成人例の 44% とほぼ同様だった。腹膜炎の起因菌はグラム陽性菌が 63% で、MRSA の占める割合が増加していることは大きな問題である。

小児 PD 研究会は、現在、小児 PD 患者の治療指針を作成中である。小児 PD 研究会の腹膜炎の診断基準は、発熱、腹痛、排液混濁のうち、2 つある場合を疑いとし、以下の①か②のどちらかにて診断す

る。①排液白血球数 $500/\text{mm}^3$ 以上かつ多核好中球 50%以上、②培養による起炎菌の検出である。

また、小児の ISPD 腹膜炎治療指針の初期治療は、発熱、激しい腹痛、重症感染リスク因子がない場合は、第1世代セフェムと CAZ で開始するが、上記がある場合は、バンコマイシンと CAZ を併用する。

すなわち、初期治療は第1または第2世代セフェムと CAZ の併用、MRSA 感染の既往（腹膜炎、出口部・トンネル感染、鼻腔培養）のある場合にバンコマイシンと CAZ の併用とする。腹腔内投与量は $25\text{mg}/\text{kg}$ とする。

3. 小児 PD 患者の思春期の成長

小児 PD 患者の透析に導入もしくは study に登録された時点からの成長は、 -2.3SD が $-2.4\text{SD}(-0.07\text{SD}/\text{年})$ であり、ほぼ変化がない。思春期の症例では、特に 14 歳以降の 2 症例でも SD の変化がなく、標準データの思春期の終わりとはほぼ同等の伸びに留まり、思春期の catch up を認めておらず、最終身長回復を期待できない可能性がある。

4. 親と子の PD マニュアル

今後、追加や改訂が容易であり、将来変化している項目に適宜対応し、最新情報を取り入れたマニュアル発信の手段として非常に有用と思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Satoh H, Moriyama N, Hara C, Yamada H, Horita S, Kunimi M, Tsukamoto K, Iso-O N, Inatomi J, Kawakami H, Kudo A, Endou H, Igarashi T, Goto A, Fujita T, Seki G: Localization of $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter (pNBC-1) variants in rat and human pancreas. *Am J Physiol Cell Physiol* 284:C729-C737, 2003

2) Ozawa H, Kodama H, Kawaguchi H, Mochizuki T, Kobayashi M, Igarashi T: Renal function in patients with Menkes disease. *Eur J Pediatr* 162: 51-52, 2003

3) Moulin P, Igarashi T, Van der Smissen P, Cosyns JP, Verroust P, Thakker RV, Scheinman SJ, Courtoy, Devuyt O: Altered polarity and expression of H^+ -ATPase without ultrastructural changes in kidney of Dent's disease patients. *Kidney Int* 63: 1285-1295, 2003

2. 学会発表

1) Igarashi T: Clinical and molecular analysis of Dent's disease. The 9th Asian Pacific Congress of Nephrology. Pattaya, Thailand, February, 2003

2) Igarashi T: Mutational and functional analysis of the $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter gene (SLC4A4) in patients with permanent isolated proximal renal tubular acidosis and Ocular abnormalities, Philadelphia, USA, November, 2003

3) 五十嵐隆: 尿細管性アシドーシスの診断、第38回小児腎臓病学会、東京、2003

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

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）

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 10, 11, 12 年度の厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）において以下の検討を行った。

1. 先天性腎尿路異常（CAKUT）の発生頻度，臨床的意義の検討
2. CAKUT の超音波を用いたマススクリーニング基準の作製
3. CAKUT の超音波を用いたマススクリーニング実施上の問題点の検討

．平成 13, 14, 15 年度は小児腎尿路疾患の早期発見システムの導入に関する検討として以下の項目を行った。

1. 平成 10, 11, 12 年度の厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）において作成した CAKUT の超音波を用いたマススクリーニング基準の評価
2. 腎尿路疾患早期発見のためのマススクリーニングの社会経済学的検討
3. CAKUT の超音波を用いたマススクリーニングの広報活動
 - 1) 「先天性腎尿路異常診療の手引き」の作製
 - 2) 日本小児科医会への広報活動
4. X 線を用いない VCUG 手技の臨床応用の検討

A. 研究目的

平成 13, 14 年度の検討において，平成 10, 11, 12 年度の厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）において作成した先天性腎尿路異常（CAKUT）の超音波を

用いたマススクリーニングの基準が有効であることが示された。また同時に腎尿路疾患早期発見のためのスクリーニングの社会経済学的検討を行い，学校検尿ばかりではなく，CAKUT の超音波を用いたマススク

リーニングも費用便益があり，費用効果分析を加えるとさらに社会経済学的に有利な健診であると考えられた。

B. 研究方法と結果

このような状況を背景に平成 15 年度は CAKUT の超音波を用いたマススクリーニングの広報活動を中心に検討を行った。

1. 「先天性腎尿路異常診療の手引き」の作製

先天性腎尿路異常診療の手引き書は CAKUT の診療の手引きであるばかりではなく，本症の入門書としても用いることができるように作製した。

2. 日本小児科医会や日本小児腎臓病学会会員への広報活動

乳幼児健診が個別化され，CAKUT のスクリーニングを集団で行うことが困難になった。このため本症の早期発見は実際に乳幼児健診を行っている実地医家に委ねられることになった。

このため本研究班ではこの手引き書を配布すべき実地医家として日本小児科医会会員を選択し，会員に 7,000 部配布した。同時にこの手引き書について実地医家の医師に疑問が生じた際，それらに答えねばならない日本小児腎臓病学会会員にも 1,000 部配布し，これらについて小児科医会の医師の疑問に対応するように依頼した。

3. X 線を用いない VCUG 手技の臨床応用の検討

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) 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，生殖器官が直接被爆する。さらに VCUG は経過観察期間中に繰り返

し検査を行う必要があり，被爆量は累積する。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) を用いた排尿時尿道超音波検査 (VUS) による小児の VUR 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 と比較検討を行った。

1) 対象

対象は 11 歳未満の 38 例 (男 17 例，女 21 例) で，1 歳未満が 13 例含まれていた。

2) 方法

X 線造影剤を用いて透視下で VCUG を施行し，尿道カテーテルを再挿入して超音波造影剤 Levovist を用いて VUS を行い，両者における膀胱尿管逆流現象の程度を比較した。

3) 結果

図 1 に右尿管，図 2 に左尿管，図 3 に合計尿管の逆流の有無を示した。

図 1. 右尿管

右		VCUG	
		+	-
VUS	+	9	
	-	4	23
	不能	1	1

図 2. 左尿管

左		VCUG	
		+	-
VUS	+	10	1
	-	7	18
	不能	2	

図 3. 合計

合計 腎尿管単位		VCUG	
		+	-
VUS	+	19	1
	-	11	41
	不能	3	1

Specificity (特異度) : 97.6%

NPV (真陰性の確立) : 78.9%

Sensitivity (感度) : 63.3%

PPV (真陽性の確立) : 95.0%

また、有害事象は認められなかった。

C. 考察

1. 「先天性腎尿路異常診療の手引き」の作製

一般小児科医や小児腎臓病専門医にとって、本手引きは CAKUT の診断や診療に有用と思われる。

2. 日本小児科医会や日本小児腎臓病学会会員への広報活動

わが国の小児科医の約 4 割に「先天性腎尿路異常診療の手引き」を送付することにより、会員の知識の向上に役立つものと期待される。

3. X 線を用いない VCUG 手技の臨床応用の検討

VCUG を gold standard として VUR の頻度を比較した場合、Specificity では遜色がなかったが、Sensitivity は 63.3%であった。PPV は 95.0%であり、VUS が陽性の場合の信頼性は高いとする結果が得られた。

このような結果は、VUS が VUR の診断に有効であることを示していると考えられた。特に VCUG で 2 度以上を示した例では Sensitivity が高く、このような症例を見落とす可能性は低いことが示唆された。

D. 結語

超音波造影剤ガラクトース・パルミチン酸混合物 (Levovist) を用いた排尿時尿道超音波検査 (VUS) は X 線透視下の排尿時膀胱尿道造影 (VCUG) と良好な相関を示し、VUR 症例の経過観察には有効であると考えられた。

E. 論文発表

1) Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, Hayashi S, Ohta K, Momoi T, Ohshima Y, Suganuma N, Mayumi M: A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kid Dis* 2003; 41: 1155-1162

2) Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M: Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 115-118

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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）

小児重症 IgA 腎症のカクテル治療におけるアザチオプリン vs ミゾリビンの比較検討

分担研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学教授

研究要旨

プレドニゾロン+アザチオプリン+ワルファリンカリウム+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、アザチオプリンの副作用は大きな課題である。そこで、アザチオプリンと作用機序の類似したミゾリビンを免疫抑制薬として使用したプレドニゾロン+ミゾリビン+ワルファリンカリウム+ジピリダモールによる 2 年間のカクテル治療とプレドニゾロン+アザチオプリン+ワルファリンカリウム+ジピリダモールによる 2 年間のカクテル治療の効果と副作用を比較検討した。ミゾリビンを使用したカクテル治療はアザチオプリンを使用したカクテル治療と同等の効果があり、かつ、重大な副作用のないことが明らかになった。

A. 研究目的

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 12 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。プレドニゾロン+アザチオプリン+ワルファリン+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。しかし、アザチオプリンの副作用は大きな課題である。そこで、アザチオプリンと作用機序の類似したミゾリビンを免疫抑制薬として使用したプレドニゾロン+ミゾリビン+ワルファリン+ジピリダモールによる 2 年間のミゾリビンカクテル治療とプレドニゾロン+アザチオプリン+ワルファリン+ジピリダモールによる 2 年間のアザチオプリンカクテル治療の効果と副作用を比較検討した。

B. 研究方法

1994-2003 年、全国の多施設によるプロス

ペクティブスタディを行った。

小児 IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖を示す症例を、インフォームドコンセント取得後、プレドニゾロン+アザチオプリンまたはミゾリビン+ワルファリンカリウム+ジピリダモールで 2 年間治療した。

プレドニゾロン

2.0 mg/kg/day (分 3) (max 80 mg/day) × 1 ヶ月

2.0 mg/kg/ 2 days (分 1) (max 80 mg/day) × 1 ヶ月

1.5 mg/kg/ 2 days (分 1) × 1 ヶ月

1.0 mg/kg/ 2 days (分 1) × 21 ヶ月

アザチオプリン

2.0 mg/kg/day (分 2) × 24 ヶ月

ミゾリビン

4.0 mg/kg/day (分 2) (max 150 mg/day) × 24 ヶ月

ジピリダモール

3 mg/kg/day (分3) で開始し、副作用がなければ1週後から

6-7 mg/kg/day (分3) (max 300mg/day) ×24ヶ月

ワルファリンカリウム

トロンボテストが30-50%になる量を1日1回投与

C. 結果

アザチオプリンカクテル治療群35例とミゾリビンカクテル治療群22例を比較検討した。

治療開始時の臨床所見、病理所見は両群ともだいたい同じであるが、ミゾリビンカクテル治療群の方が1日尿蛋白量、半月体が多く、臨床病理学的により重症であった。

治療終了時、両群とも治療開始時に比し、一日尿蛋白量は有意に減少し、約70%の症例で早朝尿蛋白は陰性化した。

病理所見では硬化糸球体は両カクテル治療群とも治療前、後で変化はなく腎炎の進行を認めなかった。

アザチオプリンカクテル治療群では3例がアザチオプリンの副作用のため、アザチオプリンを中止せざるを得なかった。一方、ミゾリビンカクテル治療群では、ミゾリビンの中止、減量を必要とする症例はなかった。

D. 結論

ミゾリビンを使用したカクテル治療はアザチオプリンを使用したカクテル治療と同等の効果があり、かつ、重大な副作用のないことが明らかになった。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 41:366-370, 2003

2. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshi S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N. NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 18:412-416, 2003
3. Yoshikawa N. Immunoglobulin a Nephropathy. In "Pediatric Nephrology 5th edition" (Ed.) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, pp 615-628, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
4. Nakanishi K, Honda M, Yoshikawa N. Pediatric nephrology around the world: JAPAN. In "Pediatric Nephrology 5th edition" (Ed.) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, pp 1491-1493, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
5. Nakanishi K, Sako M, Yata N, Aoyagi N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:144-147, 2004

2. 学会発表

KITAMURA A, TSUKAGUCHI H, KAGAMI S, HATTORI M, IKEDA M, HONDA M, NOZU K, YOSHIKAWA N, KURODA Y, DOI T, IIJIMA K: GENETIC LINKAGE ANALYSIS OF CANDIDATE LOCI IN JAPANESE FAMILIES WITH STEROID RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME. 36TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, SAN DIEGO, USA, 2003

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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）

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

分担研究者 東京都立八王子小児病院副院長 本田雅敬

研究要旨

慢性腎不全の基本的なデータベースの構築,集積及び腎不全患者の成長やQOLなどさまざまなデータを分析,検討する事を目的とする. 1) 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2002年も継続して行い4年間で15歳未満296例について解析した. PDでの導入が89%を占め, 移植例は80例, 死亡例は19例であった. 2) 小児PD研究会の登録データから様々な解析を行ってきた. 腹膜炎, カテーテル出口部・トンネル感染についてアンケート調査を行った. 起因菌はMRSAが腹膜炎, 出口部感染ともその予後は悪かった. カテーテルの挿入方法, 入浴, 消毒法は発症頻度と関連がなかった. 3) 成長のプロスペクティブスタディを行い, 4年間で37例について解析した. 平均身長はSD値でほとんど低下しなかったが, 思春期の成長は十分ではなかった. 今後症例の増加が十分な検討には必要で, 現在も継続中である. 4) 93年に患者及びその家族用に小児PD研究会で作成した母と子のPDマニュアルは当会のデータ蓄積, 新たなPDの方法, 問題点などが起きてきたため, 改訂が必要になった. 今回はホームページで作成し, 親と子のPDマニュアルとした. 印刷を容易にし, 各病院で追加, 変更もしやすくした. 内容は小児PD研究会のホームページで閲覧できる. この方法では常に最新情報を取り入れたものとして改訂が容易で非常に有用である.

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2002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原疾患, 頻度, 透析方法, 移植, 死亡の実態を検討した.

2. 小児PD研究会では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

者の約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事になる. これらを利用して現在までに原疾患, 患者数, 生存率, PD継続率, 移植率, 腹膜炎, カテーテル開存率, 成長, QOL, 腎性骨栄養症, 腹膜硬化症など様々なデータを報告してきた. 今年度は特に成長のプロスペクティブデータ及び腹膜炎, カテーテル感染について検討した.

また当研究会では今までのデータか

ら得られたものやエビデンスのあるもの、海外の成績などからマニュアル作成の準備をしてきた。今年度はこの中で患者・両親のための親と子のPDマニュアルを作成した。

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）

I. 背景

小児の末期腎不全について1998年から2002年の新規症例について検討したので報告する。

II. 調査対象・調査施設（表1）

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年から2002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とき、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年から2002年の3年間は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。

III. 結果

1. 2002年新規症例

1) 症例数は男児25例、女児30例の合計55例であった。年齢別・性

別頻度は100万人あたり男女合計で0～4歳4名、5～9歳2名、10～14歳3名であり、男女差は見られなかった。末期腎不全に至った原因疾患は異あるいは低形成腎が19例（34.5%）と最も多くて、ついで巣状分節性糸球体硬化症が7例（12.7%）であった。原因疾患は1998年からの新規症例の検討と同じであった。各年代とも嚢胞／遺伝性／先天性尿路疾患が多くを占めていた。年齢別・治療法別頻度は各年齢に於て、腹膜透析が多くなされていた。移植はされたのは6例で、透析をせずに直接移植が5例、透析後移植が1例で、全て生体腎移植であった。死亡例はなかった。

2. 1998年から2002年までの新規症例

1) 新規症例の年齢別・性別頻度

1998年から2002年の新規症例の合計数は296例であり、男児174例、59%、女児122例、41%であった。性別・年齢別頻度はいずれの年においても男児が多い結果であったが、100万人あたりでみると男女差は見られなかった。透析をせず尿毒症での死亡が0～4歳で3例見られた。

2) 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51%から65%と最も多くてついで糸球体腎炎であった。

2大疾患は異あるいは低形成腎と巣状分節性糸球体硬化症であった。

3) 年齢別・治療法別頻度

透析をせずに直接生体腎移植された症例が13例あった。残りの280症例の透析導入方法は腹膜透析が250例(89%)、血液透析30例(11%)であった。

年齢別・透析方法別頻度は腹膜透析が0-4才では90%、5-9才90%、10-14才79%であった。

4) 移植状況

慢性透析をしなくて直接移植が13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14例であり、100透析当たり5例であった。1年後は100透析当たり11例、2年後24例、3年後10例、4年後16例であった。移植の80例中、生体腎移植が78例、98%であった。

5) 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21例で、1年後は29例、2年後で23例、3年後は死亡例はなく、4年後32例であつが死因は透析によるものではなく原発性過剰酸血症であった。

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)患者の腹膜炎と出口部・トンネル感染の管理—2003年小児PD研究会アンケート

ト調査-(星井桜子, 本田雅敬)

2001年の小児PD研究会調査¹⁾では、小児PD患者の腹膜炎の現状を報告した²⁾。腹膜炎は小児のHD移行の原因として44%を占め、さらに、長期PD例の腹膜炎は、被嚢性腹膜硬化症のリスクが大きい³⁾。また、腹膜炎の頻度は低下したが、出口部・トンネル感染は減少せず、外科的治療を要することも少なくない。両者は小児PD患者のQOLに関連する主要なPD合併症である。今回、小児PD研究会は、小児PD患者の腹膜炎と出口部・トンネル感染について、アンケート調査を行い、起因菌、原因、PDカテーテル、治療、転帰などを検討した。また、小児PD研究会で現在、作成中の腹膜炎及び出口部・トンネル感染の治療指針についても言及する。

I. 対象と方法

1999年1月1日の時点で15歳以下、2000年12月31日の時点でPD施行中の患者を、小児PD研究会調査¹⁾名簿から抽出した。調査施設は小児PD研究会運営委員の22施設とした。2003年7月にアンケートを送付、調査期間は1999年1月1日-2003年6月30日の4年半とした。各感染の発生毎に1枚のシートに記載した。

出口部・トンネル感染の調査項目は、発症年月日、感染前に最終的に使用していたPDカテーテル種類、出口部の位置及び挿入法、カテーテル使用開始時期、起因菌、感染の転帰、カテーテルの転帰、抗菌剤の種類と期間、感染前に施行していた消毒法、入浴法、鼻

腔培養（ブドウ球菌）の有無、ムピロシン使用の有無である。

腹膜炎の調査項目は、上記の調査項目に加え、腹膜炎の発症原因、発症前1ヶ月以内の抗菌剤の有無と投与理由である。

確認事項としては、1) 腹膜炎が治癒し、投薬中止後1ヶ月以内に、同一起因菌により再発したものを1回とカウントする。2) 出口部・トンネル感染は、痂皮や滲出液のみではなく、腫脹、発赤、圧痛、膿が明らかにみられる場合とする。3) 出口部・トンネル感染の起因菌は明らかに見られた膿を培養した場合とする。単に出口部や滲出液、痂皮を培養した場合は、出口部のコロニーを見ている可能性が強い。

II. 結果

アンケート回収率は 19/22 施設 (86%)、患者数は 121 名だった。2001 年 12 月 31 日におけるわが国の小児 PD 総患者数 173 名 (小児 PD 研究会調査¹⁾) の約 70% を占める。

1. 腹膜炎患者のデータ

腹膜炎罹患患者は 45/121 名 (37%)、腹膜炎総数は 68 回、そのうち、ウイルス性腹膜炎 2 回、細菌性腹膜炎 66 回だった。各患者の細菌性腹膜炎回数は 1-4 回、1 回のみは 67% を占めた。細菌性腹膜炎 43 名の PD 開始年齢 7.0 歳 ± 4.9 歳、腹膜炎時の平均年齢 10.8 ± 5.3 歳、平均 PD 期間 4.0 ± 3.3 年、カテーテル継続期間 2.8 ± 3.0 年だった。腹膜炎のない 76 名の PD 開始年齢は 8.7 ± 4.6 歳である。

2. 出口部・トンネル感染患者のデータ

出口部・トンネル感染罹患患者は 57/121 名 (47%)、総数は 114 回、各患者の回数は 1-14 回、1 回のみが 65% だった。罹患患者の PD 開始年齢 7.1 ± 4.8 歳、罹患時の平均年齢 11.4 ± 5.0 歳、平均 PD 期間 4.0 ± 3.3 年、カテーテル継続期間 3.0 ± 2.9 年である。出口部・トンネル感染のない 64 名の PD 開始年齢は 8.9 ± 4.7 歳である。

3. 発症原因（腹膜炎）及び起炎菌

腹膜炎の発症原因は不明が 61%、トンネル感染が 24%、不潔操作が 6% だった。また、腹膜炎発症前 1 ヶ月以内の抗菌剤は 8 回 (12%) に投与され、理由はトンネル感染 4 回、手術前 3 回、上気道炎 1 回だった。

腹膜炎の起因菌はグラム陽性菌 63%、うち MRSA は 12%、出口部・トンネル感染の起因菌はグラム陽性菌 74%、うち MRSA は 23% だった。

4. 感染の転帰及びカテ-テルの転帰

腹膜炎の転帰は、治癒 70%、再発 12%、PD 一時中止 3%、HD 移行 15% で、死亡例はなかった。カテーテル転帰は、温存 61%、カテ-テル入れ替え 30%、抜去 9% だった。

出口部・トンネル感染の転帰は、治癒 64%、再発 15%、改善せず 7%、腹膜炎 14% だった。カテ-テル転帰は、温存 78%、カテーテル入れ替え 14%、アンルーフィングと出口部変更術をあわせて 8% だった。

5. 抗生剤ルートと薬剤

腹膜炎の抗生剤ルートは、腹腔内 54%、静注 11%、腹腔内と静注の併用

30%、経口 2%。不明 3%だった。腹腔内投与の抗生剤は (N=36)、第1または第2世代セフェム 31%、第1または第2世代セフェムと第3世代セフェムの併用 33%、セフェムとアミノグリコシド併用 31%、バンコマイシン 5%だった。

出口部・トンネル感染の抗生剤ルートは、経口 47%、経口と静注併用 16%、経口と腹腔内の併用 6%、静注 14%、腹腔内 7%、腹腔内と静注併用 5%、局所療法 5%だった。経口投与の抗生剤は (N=87)、セフェム系 54%、ST合剤 13%、ミノマイシン 9%、ペニシリン系 7%、マクロライド系 5%、リファンピシン 6%、その他 6%だった。

6. カテーテルの種類と挿入法

腹腔内先端部はストレート、トンネル部はスワンネック型が、最も多かった。シングルカフは1例のみで、それ以外はダブルカフが使用された。

カテーテルの向きは下向きが多かった。細菌性腹膜炎 (N=66) では、下向き 55%、横向き 21%、上向き 24%、腹膜炎のない患者 (N=76) では、下向き 60%、横向き 18%、上向き 22%と、腹膜炎の有無でカテーテルの向きには差はなかった。出口部・トンネル感染 (N=114) では、下向き 79%、横向き 11%、上向き 10%、出口部・トンネル感染のない患者 (N=64) では、下向き 50%、横向き 25%、上向き 25%と、感染時に下向きが多かった。

また、ほとんどの例でカテーテル挿入法は開腹術、使用時期は術後すぐだった。

7. 消毒法

細菌性腹膜炎では、イソジン 67%、ヒビテン 30%、その他 3%、腹膜炎のない患者では、イソジン 59%、ヒビテン 19%、その他 12%だった。また、出口部・トンネル感染では、イソジン 65%、ヒビテン 27%、その他 8%、出口部・トンネル感染のない患者では、イソジン 65%、ヒビテン 32%、その他 3%だった。腹膜炎の有無、出口部・トンネル感染の有無により、イソジン使用頻度に差はなかった。

8. 入浴法

細菌性腹膜炎では、オープン入浴 22%、カバー入浴 57%、シャワーのみ 15%、その他 6%、腹膜炎のない患者では、オープン入浴 37%、カバー入浴 42%、シャワーのみ 18%、その他 3%だった。出口部・トンネル感染では、オープン入浴 39%、カバー入浴 48%、シャワーのみ 9%、その他 4%、出口部・トンネル感染のない患者では、オープン入浴 36%、カバー入浴 36%、シャワーのみ 25%、その他 3%だった。感染時にカバー入浴の割合が多かった。

9. 鼻腔培養 (ブドウ球菌) およびムピロシン使用の有無

細菌性腹膜炎時、腹膜炎のない患者のどちらも、培養有りは 7-8%で、ムピロシン使用も 6-7%と少ない。出口部・トンネル感染時には、鼻腔培養有り 17%、ムピロシン使用 15%であるが、出口部・トンネル感染のない患者では、培養有り 2%、ムピロシン使用 2%だった。

III. 考察

15歳以下でPDを開始した小児患者121名の腹膜炎、出口部・トンネル感染のアンケート調査結果を報告した。

腹膜炎の罹患率は37%で、前回調査²⁾の57%より減少したが、成人例の報告⁴⁾の25%より高い。一方、出口部・トンネル感染の罹患率は47%で、成人例の44%とほぼ同様だった。前回調査²⁾の腹膜炎頻度は、6歳以上の0.37回/患者・月に比べ、6歳未満は0.48回/患者・月と高い。今回調査の腹膜炎罹患者のPD開始年齢は平均7.0歳で、腹膜炎のない患者のPD開始年齢平均8.7歳より低かった。また、出口部・トンネル感染でも同様の傾向があった。

腹膜炎の原因は不明61%、トンネル感染24%、不潔操作6%であるが、前回調査²⁾では、割合はそれぞれ、40%、34%、21%で、トンネル感染や不潔操作は減少した。成人の報告⁴⁾では、69%、13%、11%で、小児ではトンネル感染の占める割合は高かった。腹膜炎の起因菌はグラム陽性菌が63%であるが、成人報告⁴⁾でも同様にグラム陽性菌が70%を占める。腹膜炎の転帰では、15%がHDに移行したが、成人の報告⁴⁾でもHD移行が14%を占め、ほぼ同様だった。

抗生剤投与ルートは、腹膜炎では腹腔内が84%、出口部・トンネル感染では経口投与が69%で、どちらもセフェム系の使用が多かった。消毒法は、感染の有無で、イソジン使用の割合は変わらず、イソジン使用で感染は防げないと考えられる。入浴法は、感染時に

はカバー入浴が多い結果だった。カテーテルはダブルカフスワンネック型カテーテルの使用が多く、カテーテル種類と感染との関連は明らかではなかった。また、カテーテルの向きは出口部・トンネル感染時に下向きが多く、小児では下向きの方が消毒や洗浄が困難なことも考えられる。

小児PD研究会は、現在、小児PD患者の治療指針を作成中である。小児のISPD腹膜炎治療指針⁵⁾には、いくつかの問題点があげられる。まず、腹膜炎の診断基準は、排液混濁と排液白血球数 $100/\text{mm}^3$ 以上、かつ多核好中球50%以上とされる。しかし、発熱、腹痛では腹膜炎を疑う必要があること、排液白血球数 $100/\text{mm}^3$ 以上では、抗生剤治療の必要のないウイルス性腹膜炎を除外できないことなどから、小児PD研究会の診断基準は、以下のように提案する。発熱、腹痛、排液混濁のうち、2つで疑い、以下のかのどちらかで診断する。排液白血球数 $500/\text{mm}^3$ 以上かつ多核好中球50%以上、培養による起炎菌の検出である。

また、小児のISPD腹膜炎治療指針⁵⁾の初期治療は、発熱、激しい腹痛、重症感染リスク因子がない場合は、第1世代セフェムとCAZで開始するが、上記がある場合は、バンコマイシンとCAZを併用する。しかし、この基準では、多くの患者にバンコマイシンが使用される懸念がある。さらに、間欠投与時の抗生剤の腹腔内投与量は、第1世代セフェム、CAZは一律 $15\text{mg}/\text{kg}/\text{回}$ で、残腎機能が考慮されず、投与量

は少ない。小児 PD 研究会では以下のように提案する。初期治療は第 1 または第 2 世代セフェムと CAZ の併用、MRSA 感染の既往（腹膜炎、出口部・トンネル感染、鼻腔培養）のある場合はバンコマイシンと CAZ の併用とする。腹腔内投与量は 25mg/kg とする⁶⁾。文献

1) 本田雅敬：腹膜透析治療の現況-2001。小児 PD 研究会雑誌 16 : 44-49, 2003. 2) 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—、腎と透析 49 別冊腹膜透析 2000 : 283-286、2000

3) Hoshii S. Honda H : High incidence of encapsulating peritoneal sclerosis in pediatric patients on PD longer than 10 years. PDI 22:730-731(2002)

4) Imada A, Kawaguchi, Y. Kumano K, et al : A multicenter study of CAPD-related peritonitis in Japan. J.jpn.Soc.Dial.Ther.34:11657-1162,2001

5) ISPD guidelines/recommendations : Consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. PDI 20:610-624,2000
6) 石倉健治、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。腎と透析 49 別冊腹膜透析 2000 : 88-90、2000

3. 小児 PD 患者の思春期の成長 (prospective study) (幡谷浩史、和田尚弘、本田雅敬)

I 目的

現在までの報告では、保存期、透析

期、移植後の異なった病態を一緒に検討した報告である。また PD 期間が長い日本のデータは retrospective のため成長に大きな影響を与える思春期のデータ、骨年齢のデータがないため、慢性腎不全の成長・最終身長は未だ不明な点が多い。移植のデータと比較や成長ホルモンの効果判定をおこなうためにも、透析期の基礎データを prospective に長期に成長を評価し、最終身長・思春期時期・思春期の成長を評価する。

II 方法

腹膜透析(PD 療法)を新規に導入、もしくは既導入の症例で、思春期前か思春期開始時期が判っている症例と保存期腎不全で成長ホルモン療法を行っている症例のうち、PD forum 参加施設で管理されていて、同意を得て登録して頂いた症例を対象とした。骨系統疾患、染色体異常、奇形症候群、多臓器障害、CP、ステロイド投与中の症例は除外した。

身長・体重・尿量・思春期の Tanner stage は 3 か月毎、血液検査・骨年齢の評価は 6 か月毎におこなった。

III 結果：

1) 登録症例…10 施設、49 症例 (PD 療法のみ 23, PD/GH 療法 19, 保存期 GH 療法 7)

ただし、思春期時期が不明、身長記録がない、半年以内に移植など症例が 22 症例

2) 有効登録症例…27 症例

思春期前 22 症例 (PD 療法のみ 11, PD/GH 療法 6, 保存期 GH 療法 5)

観察期間中に思春期 2 例 (PD 療法のみ 1, PD/GH 療法 0, 保存期 GH 療法 1)

思春期 3 症例 (PD 療法のみ 0, PD/GH 療法 3, 保存期 GH 療法 0)

3) 観察期間・予後…PD 療法症例の平均観察期間は 13.6 か月だった。平均 14.0 か月で 5 症例が腎移植を受けた。また 2 例が血液透析に移行し、1 例が転院のため経過観察途絶になった。

保存期 6 症例のうち 2 症例が経過観察中に PD に移行した。

4) 全体の成長…-5SD を越えて低下した 2 症例を除くと -1~ -3SD の範囲に収まり、期間中わずかな SD の低下を示した。-5SD を越えて低下した症例は、血液検査のデータから全身状態の悪い症例と考えられた。

5) 思春期の成長…思春期および思春期に入った症例は合わせて 5 症例だった。思春期到来の時期に関しては症例数が少なく検討できなかった。観察期間中の身長 SD には変化を認めなかった。

6) 血液検査…2 回以上の検討ができた症例が 13 症例、3 回以上の検討は 5 症例だった。

IV 考察

全体の成長を見る限り、透析に導入もしくは study に登録された時点からの成長は、-2.3SD が -2.4SD (-0.07SD/年) であり、ほぼ変化がないといえる。思春期の症例では、5 症例であるが、特に 14 歳以降の 2 症例でも SD の変化がなく、標準データの思春期の終わ

りとほぼ同等の伸びに留まり、思春期の catch up を認めておらず、最終身長の回復を期待できない可能性がある。

しかし、上記 2 点とも限られた観察期間、症例数であり、今後症例数を増やしての検討が必要と考える。

結論：今回登録された症例の平均観察期間は 1 年 1 か月と比較的短期間の経過観察であり、成長の特徴を述べることは難しい。現在登録されている症例とともに今後も症例を増やすことで、prospective な検討を行いたい。

4. 親と子の PD マニュアル (和田尚弘)

I 目的と方法

1993 年に小児 PD 患者と家族を対象とした「母と子の CAPD マニュアル」が作成された。小冊子 (A6 版) 50 ページ程度で、挿絵も小児版に準じてかわいいイラストが入り、「腎臓の働き」、「腎不全とは」、「透析とは」などの総論もわかりやすい。しかし、透析液、接続デバイス、PD 方法 (サイクラーでの NPD, TPD) などの進歩は目覚ましく、カテーテル管理、入浴、消毒法も変化している。したがって改訂が必要とされたが、改訂には手間と費用がかかる。

患者向けマニュアルには以前より冊子とビデオという手段が利用されていた。マニュアル冊子は、最も一般的で、活字になり見やすいこと、必要な部分のみを選んで見ることができ、事などの利点がある。しかし、発行に手間と費用がかかり、また次の改訂の際にも同様の問題が生じる欠点が