

厚生労働科学研究費補助金・家庭子ども総合研究事業

小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、  
管理・治療に関する研究

平成16年度 研究報告書 (2004)

主任研究者 五十嵐 隆

平成17年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

- 小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、管理・治療に関する研究 ..... 1  
五十嵐 隆

## II. 分担研究報告書

1. 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究 ..... 9  
松山 健  
伊藤 雄平
2. 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究 ..... 12  
平岡 政弘  
中井 秀郎
3. わが国の先天性腎疾患の診断における問題点とその解決策に関する考察 ..... 19  
飯島 一誠
4. 家族性ネフローゼ症候群の遺伝子診断の現状 ..... 25  
塚口 裕康
5. 本邦における遺伝性腎疾患データベースの構築 ..... 28  
関根 孝司
6. 日本人先天性ネフローゼ症候群患者における *NPHS1*・*NPHS2*・*WT1* の遺伝子の検索 ..... 32  
吉川 徳茂
7. 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 ..... 35  
本田 雅敬

## III. 研究成果の刊行物

- 小児 PD 治療マニュアル ..... (別添)  
小児 PD 研究会

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（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早期発見、診断、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

分担研究者 松山健、伊藤雄平、平岡政弘、塚原宏一、中井秀郎、飯島一誠、

塚口裕康、関根孝司、吉川徳茂、本田雅敬

研究要旨

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究

学校検尿有所見者が受診する医療機関が限られている九州地区では検診結果の全体を把握することが可能である。一方、医療機関が多数存在する東京地区ではそれが困難である。検診の最終診断を追跡するため 3 次検診の会場にて有所見者に書類を配布し、最終診断を紹介先の医療機関から得る準備を終了した。蛋白尿・血尿（潜血反応）のカットオフポイントを現在の(+/-)から(+)に変更しても検診の有効性に差がないかを検証するための小規模地域での実体調査の準備を完成した。さらに、東京および九州地区での 3 次精検における有所見者の保護者の満足度を諮るアンケートを作成した。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究

第一線の小児科外来における上部尿路感染症の診断法およびその頻度を検討し、

① 第一線の小児科外来においても、コバスライドを用いて尿路感染症を正確に診断することができ、また、乳幼児の導尿も施行することが可能であり、早期診断治療に有用であった。

② 発熱を呈し尿路感染症が疑わしい児のうちの約 4%が上部尿路感染症であった。

③ 男児では上部尿路感染症の発症は生後 6 カ月以内に集中しており、発熱を呈した生後 6 ヶ月未満の男児の 18%が上部尿路感染症であった。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究

わが国では先天性腎疾患が小児腎不全の原因の最大を占める。先天性腎疾患に対する一般臨床家の認識を深めるため、一般臨床家向けの先天性腎疾患診療手引きと先天性腎疾患の原因遺伝子データベースの作成に着手した。

① 早期蛋白尿（3 ヶ月から 5 歳）、② 早期に腎不全に到る（10 歳以下）、③ 腎生検組織像は微小変化群から巣状糸球体硬化症、④ 腎移植後の再発なし、という診断基準を満たす 36 症例のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者の臨床像を検討した。劣性遺伝の 21 症例は優性遺伝より発症が早期で、15 例の優性遺伝の患者は遅発性で家系内浸透率が低くアルポート症候群との鑑別が必要である。欧米の家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症例の 30-40%に認められる NPHS2 遺伝子異常が日本人では関与が少なかった。一方、日本人先天性ネフローゼ症候群患者では欧米症例と異なり NPHS1 変異の頻度は少なく、さらに NPHS2 変異も少数例に認められた。

(次ページに続く)

#### 4) 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

2003 年は小児の末期腎不全の原因疾患となる巣状分節性糸球体硬化症が 2001 年より明らかに減少し、約 22%から約 12%となった。透析をすることなく直接腎移植を行末期腎不全患者は 2002 年までは全体の 4%であったが 2003 年には 16%に増加した。小児末期腎不全患者の死亡率は 5 年で約 10%、移植率は 5 年で約 50%であった。わが国では小児末期腎不全患者の 85%に腹膜透析(PD)が導入され、登録患者数は 1174 例となった。2 歳未満の生存率、PD 継続率はそれ以上の年齢群よりも明らかに低値であった。小児の PD 患者全体の 5 年生存率は約 93%と世界で最も高い成績であった。さらに、近年では 10 年間以上にわたる長期 PD 患者が減少してきた。本年度に小児腹膜透析のわが国での標準治療法を意味する小児 PD マニュアルを作成し配布した。

#### A. 研究目的

小児難治性腎尿路型疾患の早期発見、診断、治療・管理について以下の 4 つの課題を達成することを目的とする。

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究：

現行の小児難治性腎尿路疾患の早期発見システムである腎臓病学校検診のシステムをより有効性が高く、有所見者への精神的配慮を充実したシステムに改善する。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

尿路感染症、低形成腎、慢性腎炎、ネフローゼ症候群などの小児難治性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。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

腎疾患の診断に必要な遺伝子診断のシステムを構築し、その成果を診療へ還元する。

4) 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：

小児期末期腎不全患者の総括的治療システムを構築し、患児の健康の保持と増進、QOL 改善、小児慢性腎不全治療の標準化を図る。

#### B. 研究方法

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究：

①スクリーニングされた児童の最終診断など情報の集中把握手段の検討、②検尿異常のカットオフポイントの再検討、③保護

者および養護教諭へのアンケート調査による現方法に対する不安点や不満点の評価を行うために、調査項目と調査方法を検討する。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

ディスポーザブルの血球計算盤(コバスライド)にて尿路感染症の診断を行い、診断の正確さ、尿路感染症とVURや腎障害との関連を明らかにする。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

先天性腎疾患患児において原因遺伝子の解析を行う。先天性腎疾患の原因遺伝子データベースと一般臨床家向けの先天性腎疾患診療手引きを作成する。

4) 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：

小児慢性腎不全患者のデータベースを維持し、解析することにより、わが国の小児腎不全患者に関する基礎的、臨床的データを明らかにし、公表する。小児腎不全治療の標準化を目指し、小児腹膜透析(PD)マニュアルを作成する。

#### C. 研究成果

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究：

学校検尿有所見者が受診する医療機関が限られている九州地区では有所見者全員の検診最終結果を把握することが可能なことが明らかとなった。一方、東京地区ではそれが困難なため、検診会場にて尿蛋白(2+)

以上の有所見者の最終診断について紹介先の医療機関から情報を得る方法を立案し、調査に必要な項目を作成した。

蛋白尿・血尿（潜血反応）のカットオフポイントを従来の(+/-)から(+)に変更することにより 3 次精検対象者が減少することが予測される。このように変更した場合の検診の有効性・確実性を明らかにするため、小規模地域における調査を立案した。

東京地区および九州地区での有所見者の保護者にアンケートを施行する許可を関連諸機関から得た。調査に用いるアンケート項目を作成した。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

コバスライドを用いた尿路感染症の迅速で正確な診断法を確立し、この診断法を用いて発熱を伴う小児の尿路感染症の早期診断治療を行うことによって、腎障害の発生をこれまでの海外での報告よりも遙かに少なくできることを見いだした。さらに、第一線の小児科外来にてコバスライドを用いて尿路感染症を正確に診断することが可能で、乳幼児にも可能で、早期診断・治療に有用であった。発熱を呈し尿路感染症が疑わしい児のうちの約 4%が上部尿路感染症であった。男児では上部尿路感染症の発症は生後 6 カ月以内に集中しており、発熱を呈した生後 6 ヶ月未満の男児の 18%が上部尿路感染症であった。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

わが国の先天性腎疾患の診断における問題として、先天性腎疾患に対する一般臨床家の認識不足が挙げられる。これを解消するためには、小児腎臓病専門医による啓蒙活動が必要であり、先天性腎疾患の原因遺伝子データベースと一般臨床家向けの先天性腎疾患診療手引きを作成中である。

わが国では遺伝子検査の理解に必要な情報源が不足し、カウンセリングなど患者支援体制も遅れている。腎疾患患者の遺伝子素因は、疾病によっては欧米と同一ではなく、病態の理解を深め診断・治療の向上を図るためには、我が国独自の遺伝子診断と

研究支援体制を整える必要がある。今後患者・家族や医療関係者等の幅広い層を対象に、遺伝子解析に関する情報（具体的にどのような症状に対し、どの遺伝子を標的とし、どこの施設に検査を依頼するか？等）や遺伝カウンセリング等のあり方を、わかりやすく解説した資料やデータベースを作成中である。

家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の臨床像を検討した。劣性遺伝の症例は、優性遺伝より発症が早期である傾向にあり、優性遺伝の患者は、遅発性かつ家系内浸透率が低く、遺伝様式が明確なメンデル遺伝様式を示さない場合が多く、アルポート症候群との鑑別が必要である。劣性遺伝症例について、疾患遺伝子である *NPHS1*, *NPHS2* の連鎖解析と変異スクリーニングを施行したが、*NPHS2* 遺伝子異常を認めなかった。日本人特有のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群原因遺伝子検索のため、ゲノムワイド連鎖解析を施行中である。また、ステロイド反応ネフローゼ症例にも優性、劣性遺伝で家族性症例が数症例確認され、今後症例の集積が必要である。

先天性ネフローゼ症候群患者における *NPHS1*・*NPHS2*・*ACTN4*・*WT1* の遺伝子変異の検索を行い、日本人では *NPHS1* 変異の原因頻度は低いこと、日本人においても *NPHS2* 変異の頻度は少ないが原因となることが明らかとなった。従って、我が国においても先天性ネフローゼ症候群患者では *NPHS1* と *NPHS2* の両遺伝子の検索を行うことが重要である。

4) 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：

今年度は小児末期腎不全 361 例のうち 2003 年の新規例 51 例について解析した。原疾患として巣状分節性糸球体硬化症が 2001 年より明らかに減少し、約 22%から約 12%となった。新規例では透析をしない直接移植が 2003 年度は 51 例中 8 例 (16%) と 2002 年までの 4%に比べ多かった。死亡率は 5 年で約 10%、移植率は 5 年で約 50%であった。小児 PD 患者は全国の 85%で導入され、登録患者数は 1174 例

となった。2歳未満の生存率、継続率が明らかに低かった。全体の5年生存率は約93%で、世界で最も優れた成績である。5年、10年間にわたりPD療法を受けている患者は減少しており、以前よりも早期に腎移植がおこなわれているためと推定された。

小児腎不全治療の標準化を目指し、小児PDマニュアルを作成した。このマニュアルを小児腎臓病学会と小児腎不全学会にて会員に無料配布した。また、関係機関に配布した。腹膜炎と出口部感染、被嚢性腹膜硬化症、小腎性骨異常栄養症、至適透析量と栄養、心血管系合併症予防、成長障害、腹膜平衡試験など腹膜透析の離脱原因や死亡原因の重要な合併症の予防、診断、治療のガイドラインと透析方法についてのガイドラインを具体的に記述した。

#### D. 結論

世界的にも極めてユニークなわが国の学校検尿の有用性を明らかにし、さらにシステムとしての改善を図ることは学術的にも、社会的にも極めて有用である。また、有所見者の声を検診に反映することも重要である。今年度は来年度以降に行う実地調査のための準備を整えることができた。

尿路感染症の診断、治療、管理システムを構築することは、患者のQOLを高め、適切な治療により腎障害を予防し、末期腎不全への進行を阻止しうる点で極めて重要である。コバスライドを用いた尿路感染症の診断法を確立し、実地医家の臨床の現場においてもその有用性を確認することができた。

先天性腎疾患の診断、治療、管理システムを構築することにより、有害な治療を選択せずに適切な治療を行い、先天性腎疾患患者の腎機能保護への道を開くことが期待される。今年度は先天性腎疾患の原因遺伝子データベースと一般臨床家向けの先天性腎疾患診療手引きの作成に着手した。また、先天性ネフローゼ、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の臨床像を明らかにし、一部の患者の原因遺伝子の異常を明らかにすることができた。

小児慢性腎不全患者の総合的治療システムが構築されることにより、小児末期腎不全患者の生命予後が改善し、QOLが向上することが期待される。小児期に末期腎不全となる原疾患として巣状分節性糸球体硬化症の閉める割合が減少していること、新規例では透析を経ずに直接腎移植を行う患者が2003年度には16%に増加していること、小児のPD患者の5年生存率は約93%であり世界で最も高い成績であること、長期間PD療法を受けている患者が減少していることが明らかになった。これらは、わが国の小児の腎不全治療の特徴とPD療法の優秀性を示している。さらに、小児腎不全治療の標準化を目指し、小児PDマニュアルを作成し関係機関と関係者に配布した。

#### E. 研究発表

【主任研究者】

【五十嵐隆】

Jouret F, Igarashi T, Gafflot F, Wilson PD, Karet FE, Thakker R, Devuyt O: Comparative ontogeny, processing, and segmental distribution of the renal chloride channel, ClC-5. *Kidney Int* 65: 198-208, 2004

Kitanaka S, Miki Y, Hayashi Y, Igarashi T: Promotor-specific repression of hepatocyte nuclear factor (HNF)- $\beta$  and HNF-1 $\alpha$  transcriptional activity by an HNF- $\beta$  missense mutant associated with type 5 maturity-onset diabetes of the young with hepatic and biliary manifestations. *J Clin End Met* 89: 1369-1378, 2004

Matsuyama T, Awazu M, Oikawa T, Inatomi J, Sekine T, Igarashi T: Molecular and clinical studies of Dent's disease in Japan: biochemical examination and renal ultrasonography do not predict carrier state. *Clin Nephrol* 61: 231-237, 2004

Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T: Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1447-1453, 2004

Komoda F, Sekine T, Inatomi J, Enomoto A,

Endou H, Ota T, Matsuyama T, Ogata T, Ikeda M, Awazu M, Muroya K, Kamimaki I, Igarashi T: The W258X mutation in SLC22A is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 19: 728-733, 2004

Inatomi J, Horita S, Braverman N, Sekine T, Yamada H, Suzuki Y, Kawahara K, Moriyama N, Kudo A, Kawakami H, Shimadzu M, Endou H, Fujita T, Seki G, Igarashi T: Mutational and functional analysis of SLC4A4 in a patient with proximal renal tubular acidosis. *Pflug Arch - Eur J Physiol* 448: 438-444, 2004

五十嵐隆: 遺伝子異常の解明による腎疾患の原因究明 現代医療 36: 349-356, 2004

五十嵐隆: 遠位尿細管性アシドーシス、成長曲線は語る 9: 16-17, 2004

五十嵐隆: 尿細管性アシドーシス、今月の治療 12: 320-321, 2004

五十嵐隆: 溶血性尿毒症症候群、腎と透析 56: 669-671, 2004

五十嵐隆: こどもの腎・尿路系疾患、特集 母と子の病気や健康と遺伝子、母子保健情報 49: 40-44, 2004

富野康日己、木村健二郎、佐々木成、五十嵐隆: 腎臓病をさぐる、臨床医 30: 1538-1549, 2004

五十嵐隆: 腸管出血性大腸菌感染症の臨床、化学療法の領域 20: 1305-1309, 2004

五十嵐隆: 腎尿細管性アシドーシス、小児内科 36 (増刊号): 430-431, 2004

五十嵐隆: Dent 病 (特発性尿細管性蛋白尿症) について、小児科臨床 58: 85-91, 2004

五十嵐隆: Dent 病、図解腎臓内科学テキスト、pp 259-261、中外医学社、東京、2004

五十嵐隆: Gitelman 症候群、図解腎臓内科学テキスト、pp 262-263、中外医学社、東京、2004

五十嵐隆: 低 P 血症性ビタミン D 抵抗性くる病、図解腎臓内科学テキスト、pp 264-265、中外医学社、東京、2004

五十嵐隆: 小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第 3 版、今井園裕責任編集、p233-250、診断と治療社、東京、2004

五十嵐隆: 尿路感染症 pp 750-752、標準治

療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆: 血尿 pp 752-755、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆: 急性腎炎 pp 755-757、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆: ネフローゼ症候群 p757-760、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆: 遺伝性腎疾患、pp 150-151、腎臓ナビゲーター、浦信行、柏原直樹、熊谷裕生、竹内和久編集、メディカルレビュー社、東京、2004

五十嵐隆: 無症候性血尿 (良性家族性血尿を含む) と無症候性蛋白尿、pp 111-113、腎疾患・透析の治療 2005-2007、南江堂、東京、2004

#### 【分担研究者】

##### 【松山健】

Matsuyama T, Awazu M, Oikawa T, Inatomi J, Sekine T, Igarashi T: Molecular and clinical studies of Dent's disease in Japan: biochemical examination and renal ultrasonography do not predict carrier state. *Clin Nephrol* 61:231-237, 2004

Yata N, Ikeda M, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Banba M, Hasegawa O, Honda M: Typical MPGN with few urinary abnormalities. *Am J Kid Dis* 43:918-922, 2004

Tanaka Y, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M: Cholesterol ester transfer protein in children on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 24:281-286, 2004

Komoda F, Sekine T, Inatomi J, Enomoto A, Endou H, Ota T, Matsuyama T, Ogata T, Ikeda M, Awazu M, Muroya K, Kamimaki I, Igarashi T: The W258X mutation in *SLC22A12* is predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 19:728-733, 2004

松山健: 超音波による先天性腎尿路疾患スクリーニング小児科 45:1941-1945, 2004

松山健: 先天性腎尿路異常診断の手引き 精密検査、診断: 厚生労働省研究班、「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」(編集:分担研究者 村上睦美)、pp 25-35、2004

松山健: Nutcracker 現象について説明して下さい. 小児内科 36:251-252, 2004

【伊藤雄平】

伊藤雄平: 先天性腎尿路異常診断の手引き概念、疫学: 厚生労働省研究班 「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」(編集:分担研究者 村上睦美) pp 3-6, 2004

伊藤雄平: Selectivity Index とは何のことですか? 小児内科 36:290, 2004

【平岡政弘】

平岡政弘: 尿路感染症. 特集「研修医のためのよくみる疾患 ABC」、小児科診療 67:805-808, 2004

【飯島一誠】

Nakanishi K, Sako N., Yata N, Aoyagi N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K and Yoshikawa N: A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:144-147, 2004

Fujimoto Y, Okuyama T, Iijima K, Tanaka T, Horikawa R, Yamada K, Ogata T: Genitourinary phenotype in XX patients with distal 9p monosomy. *Mol Genet Metab* 82: 173-179, 2004

Fu XJ, Iijima K, Nozu K, Hamahira K, Tanaka R, Oda T, Yoshikawa N, Matsuo M: Role of p38 MAP kinase pathway in a toxin-induced model of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:844-852, 2004

Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N: Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4 and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int*, (in press) 2005

Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M: Cyclosporine A Absorption Profiles in Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatr*

*Nephrol* (in press) 2005

飯島一誠: 病態から学ぶ小児における輸液療法 低 K 血症を起こす病. *Pharma Medica* 22:68-72, 2004

飯島一誠: 目でみる症例 小児 IgA 腎症. *内科* 93: 960-963, 2004

【関根孝司】

Komoda F, Sekine T, Inatomi J, Enomoto A, Endou H, Ota T, Matsuyama T, Ogata T, Ikeda M, Awazu M, Muroya K, Kamimaki I, Igarashi T: The W258X mutation in SLC22A12 is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 9:728-33, 2004.

Inatomi J, Horita S, Braverman N, Sekine T, Yamada H, Suzuki Y, Kawahara K, Moriyama N, Kudo A, Kawakami H, Shimadzu M, Endou H, Fujita T, Seki G, Igarashi T: Mutational and functional analysis of SLC4A4 in a patient with proximal renal tubular acidosis. *Pflugers Arch* 448: 438-44, 2004

Miyazaki H, Sekine T, Endou H: The multispecific organic anion transporter family: properties and pharmacological significance. *Trends Pharmacol Sci* 25: 654-62, 2004

Matsuyama T, Awazu M, Oikawa T, Inatomi J, Sekine T, Igarashi T: Molecular and clinical studies of Dent's disease in Japan: biochemical examination and renal ultrasonography do not predict carrier state. *Clin Nephrol*. 61:231-237, 2004

Sato U, Kitanaka S, Sekine T, Takahashi S, Ashida A, Igarashi T. Functional characterization of LMX1B mutations associated with Nail-Patella Syndrome. *Pediatr Res* (in press) 2005

Sekine T, Miyazaki H, Endou H: Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiology, Renal Physiology* (Invited Review Article), (in press) 2005

Sekine T, Miyazaki H, Endou H: Chapter 8: Coupling of Energy and Transport in the Kidney. in *Alpern RJ and Hebert SC, eds. The Kidney 4<sup>th</sup> Edition* (in press) 2005

【吉川徳茂】

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

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

Sako M, Nakanishi N, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N: Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4 and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* (in press) 2005

吉川徳茂：特集 腎炎・ネフローゼ そこが知りたい「IgA 腎症に対する治療方針を教えてください。」。小児内科 36: 339-341, 2004

吉川徳茂：特集 腎炎・ネフローゼ そこが知りたい「治療終了後の IgA 腎症は再発することが知られています。再発した場合の治療方針を教えてください。」。小児内科 36: 342-343, 2004

吉川徳茂：ネフローゼ症候群の診断・小児における問題点。内科 94: 35-40, 2004

矢田菜穂子、吉川徳茂：小児の臨床薬理学—循環器薬—利尿薬。小児科診療 67: 328-333, 2004

吉川徳茂：微小変化型ネフローゼ症候群 小児。腎疾患・透析最新の治療 2005-2007 飯野靖彦，榎野博史編 pp 79-81, 南江堂, 2004

吉川徳茂：小児の慢性腎炎症候群。今日の治療指針 2005 山口徹，北原光夫編 pp 964-965, 医学書院, 2005

【本田雅敬】

Ikeda M, Ito S, Honda M: Hemolytic uremic syndrome induced by lipopolysaccharide and shiga-like toxin. *Pediatr Nephrol* 19: 485-489, 2004

Tanaka Y, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M: Cholesterol ester transfer

protein in children on peritoneal dialysis. *Peri Dial Int* 24: 288-286, 2004

Yata N, Ikeda M, Ishikura K, Hataya H, Matuyama T, Banba M, Hasegawa O, Honda M: Typical MPGN with few urinary abnormalities. *Am J Kidney Dis* 43: 918-922, 2004

Yata N, Nakanishi K, Uemura S, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Yoshikawa N.: Evaluation of the inferior vena cava in potential pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 19: 1062-1064, 2004

Yoshino A, Honda M, Ikeda M, Tsuchida S, Hataya H, Sakazume S, Tanaka Y, Shishido S, Nakai H: Merit of the cuff-shaving procedure in children with tunnel infection. *Pediatr Nephrol* 19: 1267-1272, 2004

Mori K, Honda M, Ikeda M: Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19: 1232-6, 2004

本田雅敬: 小児末期腎不全の管理, 日本小児科学会雑誌 108: 3-11, 2004

本田雅敬: 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, 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, pp 11-22, 2004

本田雅敬: 日本小児腎臓病学会 小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討, 厚生労働科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価研究事業(小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究)平成 15 年度研究報告書 pp 293-296, 2004

小林靖明, 長谷川理, 本田雅敬: 小児 MPGN type I における terminal complement complex の臨床的意義, 日腎誌 46: 19-25, 2004

森一越, 本田雅敬, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘: 心筋症を合併した血管型 HUS の一例, 第 4 回透析循環器病研究会 抄録集 p 3, 2004

幡谷浩史, 本田雅敬, 池田昌弘, 石倉健司, 若木均, 中島泰志, 西尾利之, 大迫豊: アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)・アンギオテンシン II 受容体拮抗剤(ARB)の母胎投与に

おける胎児への合併症について、日本小児腎不全学会雑誌 24: 39-41, 2004

矢田菜穂子, 中西浩一, 佐古まゆみ, 尾鼻美奈, 吉川徳茂, 池田昌弘, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: LDL 吸着療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 4 歳症例、日本小

児腎不全学会雑誌 24:111-113, 2004

池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 若木均, 中島泰志, 西村玄, 本田雅敬: 尿毒症性獅子面症 (uremic leontiasis ossea) の 2 症例-腎性骨異栄養症における顔面・頭蓋骨病変、日本小児腎不全学会雑誌 24: 158-160, 2004

平成16年度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早期発見、診断管理・治療に関する研究  
（主任研究者 五十嵐隆 東京大学教授）

腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究

分担研究者 松山健 公立福生病院副院長  
同 伊藤雄平 久留米大学医療センター小児科教授

研究協力者 山内邦昭 東京都予防医学協会常任理事  
同 二宮誠 鹿児島医師会  
同 宮田純一 延岡医師会

研究要旨

開始から30年を経た我が国の学校検尿システムは様々な貢献をしてきた。しかし有所見の全国的統一基準が未だなく、症例の最終診断のデータ集積も不十分である。さらに現検尿システムに対する生徒や父兄からの意見が十分に反映されてきたとは言い難い。これら未解決の問題点から浮上したカットオフポイントの再検討・情報の集中把握手段の模索・保護者アンケートによる不満点の評価を行い、より質の高い学校検尿システムの再構築を今後目指す。

A. 研究目的

世界に先駆けて実施された我が国の学校検尿システムにより腎尿路疾患の早期発見・早期治療が可能で、世界的に注目される治療効果もみられている。しかし検尿有所見の基準・各検査項目・有所見者に対する対応など統一した基準が未だなく、診断レベルの地域差も厳然と存在している。また最終診断がなされた症例のデータ集積も不十分である。さらに検尿システムやその対応に対しての対象学童・生徒とその父兄からの意見が十分に反映されてきたとは言い難い。本研究では小児腎尿路疾患の検診システムをさらに有効なものに改善するだけでなく、有所見者側の意見を反映したよ

り質の高い検診システムを再構築することを目的とする。

B. 研究方法

①検尿異常のカットオフポイントに関し、蛋白尿・血尿（潜血反応）とも(±)から異常所見としている地域が現在は多いと考えられる。諸資料によるとカットオフポイントを(+)に変更すれば3次精検時の対象者は半数以下になり医療経済的には非常に大きな意味を持つ。実際に変更可能というエビデンスを得るため小中規模地域における患児の経過実体の調査を行う。

②スクリーニングされた児童の最終診断など情報の集中把握手段の検討に関し、実際

に受診する医療機関が限られる九州地区では既に各研究会・自治体の合意を得て比較的順調に進む目処がたった。一方東京地区では検査団体および受診施設が多数存在することから相当困難が予想され、そのため現場で紹介状を作成しその返信を得る方法を検討している。しかし3次精検対象者全例には現実的に困難なため、尿蛋白(2+)以上の症例などと取り決め合意を得ながら2005年春から進める予定である。近々施行される個人情報保護法に抵触しない配慮をしつつ、今後教育委員会へも積極的な働きかけを行う予定である。また研究協力者を得ていくつかの小中規模地域における実体の正確な把握を行う。

③保護者および養護教諭の現方式に対する不満の洗い出しをアンケート調査により行う。九州地区および東京地区でアンケート内容を統一して行いその地域差も検討する。アンケート試案を以下に記載する。同アンケートは2006年春に施行予定であるが、小規模地域におけるパイロットスタディも2005年春に予定している。また養護教諭用にも別内容のアンケートを作成中である。

アンケート-あてはまる内容に○をつけて下さい-

①本日お子さまといっしょにいらしたのはどなたですか？

(父親・母親・祖父母・本人のみ・その他)

②本日検診にいらしたお子さまの学年・性別は？

(小 1 2 3 4 5 6 ・ 中 1 2 3 ・ 男児・女児)

③このような検診(腎疾患3次精検)にいらっしまったのは

今回が初めてですか？再度ですか？

(初めて・再度-この場合何年前からですか？)

④今回どういう理由で検診の対象になられたか事前にご存じでしたか？

(血尿・蛋白尿・蛋白尿および血尿・それ以外の場合・わからない)

⑤診察した医師の話はよくわかりましたか？

(よくわかった・あまりわからなかった)

⑥このような検診(腎疾患3次精検)は必要と思われましたか？またその理由は？

(必要・不必要・わからない)

理由：

⑦今回お子さまとあなたのプライバシーが侵害されていると感じましたか？

(感じた・感じない・わからない)

感じた方は具体的にどのような点ですか？

理由：

⑧本日の検診を受けてあなたの不安は弱くなりましたか？強くなりましたか？

またその理由は？

(弱くなった・強くなった・変わらない・わからない)

理由：

⑨どこかこの検診(腎疾患3次精検)に御不満・御意見をお持ちですか？

(医師 看護師 事務担当者 その他 特にない)

ある場合どのような点ですか？

#### C. 結果および結論

本分担任範囲では今回検討方法の作成が、言はば方法論の策定のみが結果である。したがってその分析結果は次回以降になる。

#### D. 業績

1. Matsuyama T, Awazu M, Oikawa T, Inatomi J, Sekine T, Igarashi T: Molecular and clinical studies of Dent's disease in Japan: biochemical examination and renal ultrasonography do not predict carrier state. Clin Nephrol 61:231-237,2004

2. Yata N, Ikeda M, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Banba M, Hasegawa O, Honda M: Typical MPGN with few urinary abnormalities. Am J Kid Dis 43:918-922,2004

3. Tanaka Y, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M: Cholesterol ester transfer protein in children on peritoneal dialysis. Perit Dial Int 24:281-286, 2004

4. Komoda F, Sekine T, Inatomi J, Enomoto A, Endou H, Ota T, Matsuyama T, Ogata T, Ikeda M, Awazu M, Muroya K, Kamimaki I, Igarashi T: The W258X mutation in SLC22A12 is predominant cause of Japanese renal hypouricemia. Pediatr Nephrol 19:728-733, 2004

5. 松山健:超音波による先天性腎尿路疾患スクリーニング. 小児科 45:1941-1945, 2004

6. 松山健:先天性腎尿路異常診断の手引き 精密検査、診断：厚生労働省研究班  
「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」（編集：分担研究者 村上睦美）2004. p 25-35

7. 松山健:Nutcracker 現象について説明して下さい. 小児内科 36:251-252, 2004

8. 伊藤雄平:先天性腎尿路異常診断の手引き 概念、疫学：厚生労働省研究班  
「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」（編集：分担研究者 村上睦美）2004. p 3-6

9. 伊藤雄平:Selectivity Index とは何の

ことですか？ 小児内科 36:290, 2004

平成16年度厚生労働科学研究費補助金（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）

研究要旨

上部尿路感染症は、治療開始が遅れると腎瘢痕を生じうるため早期診断が望まれる。しかし、とくに乳幼児においては正確な診断が難しい。また、診断後の管理指針が未だ統一されていないことの大きな原因として、上部尿路感染症の頻度や臨床像が十分に明らかにされていないことがあげられる。第一線の小児科医院において、診察所見から発熱の原因を特定できなかった小児に積極的に検尿を行い、上部尿路感染症を正確に診断し、その頻度と臨床像を明らかにすべく検討した。コバスライドを用いて非遠沈尿を鏡検し、細菌尿と膿尿を迅速に評価し、乳幼児ではカテーテル採取尿を検尿して、尿培養により最終診断した。計429人に検尿を行い、13人(3.0%)で上部尿路感染症と、6人(1.4%)で上部尿路感染症疑いと診断し、3人ではウィルス感染症が発熱の原因と考えられ、下部尿路感染症と診断した。コバスライドによる細菌尿の評価と尿培養の結果は良好な相関を示した。男児の上部尿路感染症の7人はいずれも6カ月未満であり、この年齢群の検尿例の18%で上部尿路感染症と診断された。発熱後検尿するまでの時間は1例を除いて24時間以内であり、CRP値は発熱後12時間以内では低い傾向にあったが、一例を除いた全例で陽性(>0.5mg/dl)を示した。6カ月以内の再発は3人で認められ、いずれも女児であった。発熱して小児科医院を受診し、身体所見から原因を特定できない児において、上部尿路感染症の頻度は日本でも約4%にすぎなかったが、6カ月未満の男児では約2割と多かった。第一線の小児科医院でもカテーテル採尿は可能であり、尿路感染症の迅速かつ正確な診断にコバスライドが、上部尿路感染症の鑑別診断にCRPの測定がそれぞれ有用であることが判明した。

分担研究者

平岡政弘 福井大学医学部小児科助教授  
中井秀郎 獨協医科大学泌尿器科講師

A. 研究目的

尿路感染症は小児で最も多い細菌感染症の一つであり、このうち上部尿路感染症は、発熱をきたし、腎実質に炎症を起こして腎瘢痕を生じうる。上部尿路感染症による腎瘢痕は、尿路感染症の診断の遅れにより生じやすく、早期治療によってその発生を明らかに少なくできるとされている。尿路感染

症の診断のための検尿法として一般に用いられている尿沈渣法は不正確であり、また尿路感染症の多い乳幼児のほとんどではバッグ採取尿が最終診断に用いられており、コンタミネーションが多く、過剰診断を招く一方で、見逃し例も多い。また、上部尿路感染症の最も正確な診断法は、今のところ急性期DMSA腎シンチグラフィーとされているが、感度が

なお十分でなく、臨床診断に頼らざるを得ない。このような困難な状況により、日本における上部尿路感染症の頻度や、臨床像についての正確な情報はほとんど見あたらない。上部尿路感染症の画像診断の進め方や、管理法については一致した方針がなく、国により、施設によって様々な方針がとられており、患者や家族、そして医師側にもとまどいがみられる。最大の原因は、上部尿路感染症の診断がむづかしく、その臨床像が十分に明らかにされていないことにあると考えられる。

近年、CRP の迅速な定量検査法が進歩し、小児科外来において細菌感染症とウイルス感染症との簡便な鑑別法として活用されている。上部尿路感染症でも、CRP などの急性炎症反応が亢進することが知られている。炎症の発生後、CRP 産生が亢進するまでには約半日の遅れがあるとされているが、上部尿路感染症による発熱出現後の経過時間により、どのようにCRP が亢進するかは十分に知られていない。

我々は、第一線の小児科外来において、細菌尿と膿尿の迅速で正確な診断法であるコバスライド法を用い、また乳幼児の尿路感染症の最終診断にカテーテル採取尿を用いることによって、上部尿路感染症を正確に診断し、その頻度および臨床像を明らかにすることを目的として検討を行った。

## B. 研究方法

橋本小児科クリニック（福井県武生市、橋本剛太郎院長）、かわむら小児科（山口県周南市、河村一郎院長）、中村小児科医院（石川県野々市町、中村英夫院長）、つちだ小児科（福井県丸岡町、土田晋也院長）の4小児科医院において、38℃以上の発熱をきたして小児科外来を受診した小児患者（15歳以下）のうち、診察所見から上部尿路感染症が疑われる患者を対象とした。

コバスライド10G（バイエルメディカル社、東京）を用いて、非遠沈尿を定量的に鏡検し、膿尿と細菌

尿の有無を観察した。尿中白血球数10個/μl以上を膿尿と診断し、中間尿やクリーンキャッチ尿では尿中細菌数 $10^5$ /ml以上、カテーテル採取尿では $5 \times 10^4$ /ml以上を有意な細菌尿と診断した。乳幼児ではまずバッグ採取尿を検査し、尿異常があればカテーテル採取尿を再検した。中間尿ないしカテーテル採取尿で尿異常を認め、尿培養で有意な細菌尿を確認したものを尿路感染症と診断した。

尿路感染症のうち、有効な抗生物質の投与に反応して、48時間以内に解熱したものを上部尿路感染症と臨床診断し、それ以外のもので発熱が他の感染原因によるものと考えられたものを下部尿路感染症と診断した。また、尿培養検査が施行できなかったり、尿培養で尿中細菌数が上記の定義を満たさなかったり、抗生物質を既に投与されていて尿培養検査が陰性であったりしても、膿尿を認め、かつ有効な抗生物質の投与に反応して解熱がみられたものは、上部尿路感染症の疑いとした。

尿路感染症ないしその疑いと診断された例には採血を施行して、CRP と白血球数を測定し、発熱後経過時間との関係の有無をみた。

上部尿路感染症例のうち、超音波検査を施行して低異形成腎や水腎症など腎の異常を認めたものや、尿路感染症の再発例には、排尿時膀胱尿道造影検査を行った。また、治療後、6カ月間は毎月検尿を行って、尿路感染症の再発の有無を観察した。また、発熱時には来院して検尿を受けるように指示した。VUR 例に対する手術の適応の決定については、各医院からの紹介先の病院の判断に委ねた。

統計処理法として、Mann-Whitney の U 検定、Pearson の相関係数検定を用い、 $P < 0.05$  を有意なレベルとした。

## C. 結果

平成15年7月1日から平成16年6月30日までに、429人（男214人、女215人）から採

尿して、検尿を行った。年齢は1カ月から15歳まで（中央値9カ月）であった。

上部尿路感染症と診断したのは、13人（3.0%）であり、男児7人（男児の3.3%）、女児6人（女児の2.8%）であった。このうち初感染例は10人、再感染例は3人（いずれも女児）であった。また、6人（1.4%）で上部尿路感染症が疑われ、いずれも女児であった（女児の2.8%）。

上部尿路感染症13例と疑い例6例のうち約8割が白血球数 $100$ 個/ $\mu\text{l}$ 以上と高度の膿尿を認めた。

コバスライドによる細菌尿の診断結果と尿の定量培養の結果は、ほぼ良好な相関を示した。コバスライドで有意な細菌尿の基準を満たさず、尿培養で有意な細菌尿を認めた例が2例あったが、いずれも高度の膿尿を認めた。コバスライドで有意な細菌尿を認めたものの、尿培養では $10^4$ /ml前後しか認めず疑い例としたものが2例、コバスライドでも尿培養でも $10^4$ /ml前後の細菌しか認めなかったものが1例であった。また、膿尿を認めたものの、まったく細菌を認めなかったものが1例であったが、これは抗菌薬を投与後に採尿した例であった。

検尿した429例においては、性別の年齢分布に有意差を認めなかった。一方、上部尿路感染症13例においても、上部尿路感染症疑い6例を合わせた計19例においても、男性の方が有意に年齢が低かった（Mann-Whitney検定、いずれも $p < 0.01$ ）。男児の上部尿路感染症の7例は、いずれも6カ月未満であり、この年齢群での検尿例38例のうちの18%を占めていた。一方、女児では、3歳未満に多い傾向はあったものの、全年齢に分布していた。また、検尿を行った1歳未満の乳児例267人中、上部尿路感染症は9人（3.4%）であり、疑い例を入ると11人（4.1%）であった。

上部尿路感染症と診断された13例において、尿培養によって検出された起因为菌はいずれも E. coli

であった。

上部尿路感染症の13例において、発熱後、検尿するまでの時間は、半時間から52時間（中央値、10時間）であり、1例を除いて24時間以内であった。約半数の7例では発熱後12時間以内の早期に検尿を受けていた。また、初診時のCRP値は、 $0.1 \sim 8.8$ mg/dl（中央値2.4mg/dl）であり、1例を除いて $0.5$ mg/dl以上と陽性を示しており、発熱後検査までの時間と有意な相関を認めた（ $p < 0.05$ ）。発熱後12時間以内の7例においても、1例を除いてCRPは陽性であった。一方、末梢血白血球数は、 $8,400 \sim 32,400$ / $\mu\text{l}$ （中央値17,600/ $\mu\text{l}$ ）であり、発熱後検査までの時間と有意な相関はなかった（ $p = 0.328$ ）。

上部尿路感染症例のエコー検査の結果は、多嚢胞性異形成腎1例、腎盂の拡大2例、腎盂と尿管の拡張1例であった。この4例と再感染例の3人などの計9例に実施し、膀胱尿管逆流症は3例に認めたが、3度以上は1男児例のみ（右3度、左4度）であった。本例は逆流防止術を受けた。

診断治療後6カ月以内に、3例で尿路感染症の再発を認めた。再発はいずれも女児であり、このうち2例は本検討施行中の初めての尿路感染症が再感染であった。2例は発熱を伴い（うち1例は3週後と7週後に2回、もう1例は4カ月後に1回）、再感染例の1例は無症候性で7週後、11週後、14週後の定期検尿で細菌尿と膿尿を認めた。3例のうち、4カ月後に発熱を呈して再発した1例でのみ左2度の膀胱尿管逆流症を認めた。

上部尿路感染症疑いの6例は、いずれも女児であり、うち乳児は2例であった。2例では尿が少量しか採取できず、尿培養に提出できなかった。1例では抗菌薬が既に投与されており、3例では $10^3 \sim 10^4$ /mlの細菌しか検出されなかった。疑い例として治療開始するまでの時間は、2~60時間（中央値、23時間）で、4例は24時間以内であった。CRPは、 $2.1 \sim 13$ mg/dl（中央値、3.5mg/dl）であった。1例

で3週後に発熱を来して上部尿路感染症と診断されたが、膀胱尿管逆流症は無かった。

発熱を呈しながら下部尿路感染症と診断した3例は、いずれも乳児であり、男児2例、女児1例であった。いずれも有意な細菌尿と膿尿を呈しており、1例は治療開始前に自然に解熱し、1例は突発性発疹症と診断され、いずれもCRPは陰性であった。残りの1例では、CRP陽性であったが、尿中細菌に有効な抗菌薬の投与にもかかわらず発熱が48時間以上持続し、咽頭よりアデノウイルス抗原が検出されて、同ウイルスによる感染症が発熱の原因と考えられた。

#### D. 結論

コバスライドによる細菌尿の診断結果は、尿培養法の診断結果と一部違いはあったもののほぼ一致していた。小児科医院での採尿から検査機関での培養までに時間を要することもあり、尿培養結果の信頼性にやや難点があることを考えると、慣れた医師が行えばコバスライド法の診断精度の方がむしろ良好とさえ言えるかもしれない。共同研究者の小児科医院の医師は、コバスライド法について特別な講習を受けた訳ではなく、ただ説明書を読んで、尿培養結果と比較しながらしばらく自己教育した上で、今回の検討に参加した。コバスライド法はそれでも十分に臨床的に使用できるものと考えられる。

発熱を訴えて小児科を受診し、診察所見より尿路感染症が疑われた乳児のうち上部尿路感染症と診断したのは、3.4%であり、上部尿路感染症疑い例を入れると4.1%であった。欧米の同じ乳児における上部尿路感染症の頻度は5%弱と報告されており、ほぼ同等の結果であった(8)。

これらの事実は、コバスライド法によって乳児の尿路感染症を正確に診断できていることを示している。このように第一線の小児科一般外来においても、コバスライド法は施行可能で、乳児を含めた小児の

上部尿路感染症の有用な診断法であると考えられる。また、検尿によって異常尿所見を認めた乳児のカテーテル採取尿を尿培養に提出することによって、細菌のコンタミネーションを除外でき、過剰診断を避けられているとも考えられる。我が国においては、乳児のカテーテル採尿の施行には大きな抵抗があつてあまり行われていないが、その意義をよく説明することにより、保護者の理解も得られ、問題なく行えることが示された。実際に行った医師から、採尿バッグによる採尿に時間がかかる場合でも、カテーテル採尿を行うと短時間に採尿ができ、しかも尿路感染症の診断が正確に行えるため、スムーズに診療が進むという感想も寄せられた。

今回の検討で、上部尿路感染症と診断された例のうち1例を除いた全例で、発熱後24時間以内に診断されていた。我が国では、上部尿路感染症の発症後、医療機関を受診するまでの時間が早いという特徴を平岡らは指摘しているが、今回の検討でも裏付けられた。

上部尿路感染症の発生頻度は、性別にみると男7人、女6人とほぼ同じであったが、男児はいずれも6カ月未満の年齢に発生が集中しているのに対して、女児はいずれも6カ月以上の年齢にみられ、対照的であった。上部尿路感染症の発生頻度が、男児では乳児期前半に多く、女児では全年齢にわたってみられ、乳幼児期に多いという従来の報告と一致していた。発熱した乳児期前半の男児で、診察上発熱原因が見あたらない場合には、約2割近い高頻度で上部尿路感染症がみられることが、今回の検討で初めて明らかになり、発熱のあるこの患者群ではとくに上部尿路感染症を疑う必要があると考えられた。

細菌尿と膿尿を認めて尿路感染症と診断した16例のうち3例の約20% (乳児例12例中では25%) において、発熱の原因が尿路感染症ではなく、ウイルス感染と考えられた。これらの3例はいずれも乳児であった。乳児期においては無症候性細菌尿

が1%余りに認められるとされており、今回の検討で発熱の原因とは無関係に細菌尿が認められた例の頻度（検尿を受けた乳児267例中の3例、1.1%）とほぼ一致するものである。乳児の無症候性細菌尿は約3カ月で自然に消失し、臨床的には問題にならないとされている。これらの3例においては、いずれもウイルス感染症が発熱の原因と考えられた。無症候性細菌尿を有した乳児にウイルス感染がおり、これによる発熱を来して医療機関を受診し、検尿を受けて細菌尿の診断を受けたものと考えられた。このように、発熱を来した小児に細菌尿を認めても、とくに乳児においては約4分の1は尿路感染症が発熱の原因ではないという事実には注意を要する

CRPは急性炎症反応の程度を反映するとされ、小児の感染症の中で圧倒的に頻度の高いウイルス感染症の多くでは高値を示さず、早期治療が求められる細菌感染症で上昇するため、その鑑別診断に活用されている。炎症の発生からCRPが上昇するまでには6~12時間の遅れがあることが知られており、その値の評価には炎症反応の開始からの時間を考慮する必要がある。今回の検討でのウイルス感染症の3例のうち、CRP高値をきたすことが知られているアデノウイルス感染症の1例を除いた2例において、CRPは0.5mg/dl以下と陰性であった。これに対して、上部尿路感染症と診断された例では1例を除いて、発熱後12時間以内の早期からCRPが0.5mg/dl以上となり、発熱後の経過時間とともにさらに上昇することが示された。上部尿路感染症の診断例で、発熱後早期にCRPが上昇していた理由の一つとして、保護者が発熱に気づくより前に患児が発熱していた可能性も考えられる。しかし、細菌感染症の早期からCRPが既に亢進していることが報告されており、細菌感染による炎症反応の始まりから有意な発熱までに時間的な遅れがあり、発熱に気づかれてから12時間以内という早期であってもCRPは受診時には低いながらもすでに陽性を示していることが多いと考

えられる。また、DMSA腎シンチグラフィにより腎実質病変を示す例ではCRPが高値を示すとされており、治療方針を決める上でも有用と考えられる。このように、小児に多いウイルス感染症の多くが陰性ないし低値を示すCRPの測定は、発熱を来す上部尿路感染症の鑑別診断および重症度の判定に一定の有用性を有することを示している。炎症の発生からCRPの上昇までに遅れがあることからすると、発熱後6時間以内などと非常に早期に受診した児に異常尿所見を認め、CRPが陰性であった場合には、念のために翌日に再度CRPの測定を行うことが必要であろう。一方、白血球数は増加傾向にあったが、発熱後診断までの時間との間に有意な相関もなく、上部尿路感染症の臨床診断に有用とは考えられなかった。

上部尿路感染症の最も標準的な診断法は、現在のところ急性期DMSA腎シンチグラフィとされている。しかしながら、その診断感度は十分ではなく、報告者により32~92%と異なり、ばらつきが大きい。その理由の一つとして、平岡らは発症後治療開始までの時間によって、異常の出現頻度が異なることを指摘している。彼らは発熱後24時間以内の早期に治療開始された例においては、DMSA腎シンチグラフィによって取り込みの欠損像が検出されなかったとしている。また、DMSA腎シンチグラフィを利用できる施設が限られていることも本検査法の難点の一つである。造影CT検査も、腎盂腎炎や急性巣状細菌性腎炎などの上部尿路感染症の確定診断法としてその有用性が報告されているが、レントゲン被曝の問題が大きい。とくに我が国に多い早期診断治療例では、腎瘢痕を残しにくいとされており、このような予後の良い多数の症例に侵襲的な検査を施行することには問題があろう。

したがって、上部尿路感染症の診断法として、今回の検討で行ったように、CRPを含めた臨床診断が最も侵襲が少なく、実際的と考えられる。CRPの定量は、医療機器の進歩に伴って、多くの小児科医院

で利用されており、発熱した小児の細菌感染症の鑑別診断に利用されている。ウイルス感染症でも低ながら上昇することも知られており、特異性がやや低いという問題点はあるが、上記のように発熱後の経過時間を考慮に入れて判断すれば、临床上は十分に有用と考えられる。CRP の定量は微量の血液で可能となり、乳幼児においては、採尿して検尿するよりも微量の採血と CRP の定量の方が短時間のうちに容易に行えるようになっている。尿路感染症のうち、問題になるのは腎傷害をおこしうる上部尿路感染症であることを考えると、発熱児で上部尿路感染症が疑われる場合、微量血液で CRP の迅速診断が可能な小児科外来では CRP の測定をまず行って、陽性であれば細菌感染症を疑い、その一つとして上部尿路感染症を疑って検尿を行うという手順も実用的と考えられる。また、近年、欧米では CRP よりもプロカルシトニンが急性炎症のさらに俊敏な指標として注目されるようになって小児のいろいろな細菌感染症の鑑別診断での有用性が報告されており、日本でも近いうちに利用できるようになることが望まれる。

今回の検討では、尿路感染症の定義を、カテーテル採取尿では尿培養で  $5 \times 10^4/\text{ml}$  以上の細菌を認めた場合としたが、 $10^3$ - $10^4/\text{ml}$  しか細菌を検出できなかった例が3例あり、疑い例とした。これらの3例では、コバスライド法により、1例で  $10^4/\text{ml}$ 、2例で  $10^5/\text{ml}$ - $10^6/\text{ml}$  の細菌を認めた。いずれも明らかな膿尿を認めており、CRP も陽性で、有効な抗生物質の投与に反応して速やかに解熱がみられたことから、上部尿路感染症である可能性が高いと考えられる。カテーテル採取尿での有意な細菌尿については、 $>10^3/\text{ml}$  という基準もあり、尿路感染症の早期の場合などに  $10^5/\text{ml}$  以下と菌数の少ないことがあるとされており、明らかな膿尿を認める場合には、細菌数が少なかったり、見あたらない場合でも、尿培養を提出しておくことが必要であろう。

今回の検討においては、上部尿路感染症と診断さ

れた全13例に、超音波検査を施行し、異常を認めた約3分の1の例と尿路感染症の反復例など9例で排尿時膀胱尿道造影検査を施行し、3例で膀胱尿管逆流症を認めた。このうち3度以上の膀胱尿管逆流症は1例のみで、水腎症を有した例であった。再発が多いとされている6カ月間の経過観察中に再発を認めたのは3例のみであった。初診時および経過観察中の再発例はいずれも女児であった。

以上、今回の検討により、尿路感染症の正確な診断にコバスライド法が有用であること、乳幼児ではカテーテルによる尿採取法が第一線の小児科外来でも十分に施行可能であることが示された。また、小児の上部尿路感染症の特徴的な臨床像として、発熱を呈し、診察所見から上部尿路感染症も疑われる小児の約4%において発熱原因が上部尿路感染症であること、男児においては上部尿路感染症の発生が6カ月未満に集中していること、患児は発症後24時間以内の早期に医院を受診していること、再発は女児に多く、初回の尿路感染症の発症後6カ月以内に多いこと、臨床的に問題になる高度の膀胱尿管逆流症は決して多くないことを明らかにできた。今後さらに症例を積み重ねて、小児の上部尿路感染症の臨床像をさらに明らかにし、患児に負担の少ない有効な管理法を明確にできることが期待される。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 平岡政弘：ステロイド反応性ネフローゼ症候群に対するステロイドの投与には国際方式や長期漸減方式などさまざまな治療法があります。どのようにこれらを使い分けるのが良いでしょうか？. 特集「腎炎・ネフローゼそこが知りたい」、小児内科、36:311-312, 2004. 2.
2. 平岡政弘：尿路感染症. 特集「研修医のためのよくみる疾患 ABC」、小児科診療、67:805-808, 2004. 5. 1.

3. 平岡政弘：小児科領域における腹痛はどうするの？. 特集「新人研修医心得帳 腹痛対応パーフェクトガイド」、臨床研修プラクティス、1(8):74-79, 2004. 11.
4. Nakai H, Asanuma H, Shishido S, Kitahara S, Yasuda K: Changing concepts in urological management of the congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT. *Pediatr Int* 45: 634-641, 2003
5. 中井秀郎：腎泌尿器疾患. 東京都立清瀬小児病院編. 実践で役立つ小児外来診療指針. 永井書店, pp376-390, 2004
5. 平岡政弘、森夕起子、塚原宏一、眞弓光文、飛田征男、吉田治義：計算盤を用いた非遠沈尿の定量的鏡検による細菌尿の正確な診断法。第39回日本小児腎臓病学会、熊本、2004年7月1日。日本小児腎臓病学会雑誌 17(S):144, 2004.
6. 中井秀郎, 北原聡史, 安田耕作, 浅沼 宏, 宍戸清一郎: シンポジウム 脊髄障害の治療とリハビリテーションの現状—思春期・青年期の二分脊椎症における排尿管理の現況—. 第39回日本脊髄障害医学会, 港 2004, 1

1. 学会発表

1. Hiraoka, M.: Risk factors and management of urinary tract infection. 13<sup>th</sup> International Pediatric Nephrology Association Congress. "Urinary tract infection". Adelaide. 2004. 8. *Pediatr Nephrol* 19:C39, 2004
2. Hiraoka, M.: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). The 12<sup>th</sup> ASEAN Pediatric Federation Conference. "Impact of Child Care on Adult Diseases". Pattaya (Thailand). 2004. 11. Program and abstracts 85, 2004.
3. 森夕起子、平岡政弘、塚原宏一、眞弓光文：ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する Cyclosporine と Azathioprine の併用効果の検討。第39回日本小児腎臓病学会、熊本、2004年7月1日。日本小児腎臓病学会雑誌 17(S):110, 2004.
4. 森夕起子、平岡政弘、塚原宏一、眞弓光文、勝正和、三上襄：腎盂尿管移行部狭窄の術後に *Trichosporon asahii* の感染をきたした1例。第39回日本小児腎臓病学会、熊本、2004年7月1日。日本小児腎臓病学会雑誌