

平成16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、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）

先天性腎疾患の診断、治療、管理システム構築に関する研究

わが国の先天性腎疾患の診断における問題点とその解決策に関する考察

分担研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長

研究要旨

わが国の先天性腎疾患の診断、治療、管理システムを構築することを念頭において、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ついて考察した。

わが国の先天性腎疾患の診断における問題点としては、1) 一般臨床家の認識不足、2) 遺伝子診断システムの脆弱性があげられる。これらの問題点を解決するためには、1) 小児腎臓病専門医による啓蒙活動が必要であり、一般臨床家のための“先天性腎疾患診療手引き”を作成し、日本小児腎臓病学会ホームページなどで公開・定期的に更新する。2) 商業的検査施設への遺伝子診断の移行推進も含め、全国レベルでの遺伝子診断システムのインフラ整備が必要である。現在、日本小児腎臓病学会ホームページにアップロードするための“先天性腎疾患診療手引き”を作成中である。

A. 研究目的

小児の難治性腎疾患のなかで先天性腎疾患が占める割合は極めて高い。特に、Alport 症候群、ネフロン癆、菲薄基底膜病、Dent 病、腎性低尿酸血症などの先天性腎疾患は比較的頻度が高いにもかかわらず、一般臨床家の認識は低い。そのため診断が遅れたり、無用あるいは有害な治療が行われることが多い。これらの疾患の中には遺伝子診断による確定診断を必要とする疾患が多く、それらの要請に対しては一部の施設が無償でこれに応じているのが現状であり、今後もその体制を維持していくことは困難である。

本研究では、わが国の先天性腎疾患の診断における問題点を整理し、その解決策を考察し、その実現に向けての方向性を見出すことを目的とする。

B. 研究方法

上記の1) 一般臨床家の先天性腎疾患に対する認識の低さ、2) わが国の先天性腎疾患遺伝子診断システムの脆弱性とい

ったわが国の先天性腎疾患の診断における問題点を解決するために、これまでの日本小児腎臓病学会報告やインターネット情報などを利用して、それを解決するための最も有効な方策を考察した。

C. 結果

一般臨床家の先天性腎疾患に対する認識の低さを解決するために

やはり、一般臨床家、小児腎臓病専門医以外の小児科医を対象とした啓蒙活動が最も重要であろう。啓蒙活動の方法としては、“先天性腎疾患診療手引き”を作成し、出版、あるいはインターネットでの公開などが考えられるが、先天性腎疾患の原因遺伝子や病態関連遺伝子が、今後、新たに次々と発見される可能性が高く、それらの発見に伴って、先天性腎疾患の診断や治療・管理も変化すると思われるので、可能な限り最新の情報に充進できるというメリットを持つ、インターネット公開が至適な方法であろう。幸い、日本小児腎臓病学会は独自のホームページを持っており、学会の許可を得た上で、“先天性腎疾患診療手引き”を公開することは可能であろう。

“先天性腎疾患診療手引き”は、家族歴、臨床症状、検査異常などから原因遺伝子や病態関連遺伝子が推定でき、その遺伝子診断が可能な施設や遺伝カウンセリングが可能な施設が分かる必要がある。

2003年7月3日—5日に東京で開催された第38回日本小児腎臓病学会学術集会(会長 本田 雅敬)のワークショップ「先天性腎疾患の遺伝子異常と臨床—臨床症状からどのような遺伝性疾患

を考えるか—」(司会 飯島 一誠、関根 孝司)で、1) 蛋白尿、2) 血尿、3) アシドーシス、4) 電解質異常、5) 先天性腎尿路奇形 の5つの臨床症状から、どのような遺伝性疾患が考えられるのかをまとめ、印刷し参加者に配布したが、その“まとめ”を雛形とし、最新の情報を付け加え、遺伝子診断施設や遺伝カウンセリング可能施設も記載した“先天性腎疾患診療手引き”を現在作成中であり、来年度には、日本小児腎臓病学会ホームページにアップロードし、その後定期的に更新する予定である。

先天性腎疾患遺伝子診断システムの脆弱性を解決するために

先天性腎疾患の確定診断のためには、遺伝子診断が重要であることは言うまでもないが、わが国の先天性腎疾患の遺伝子診断は、大学や高度医療専門センターなどの一部の施設が研究費などを利用して無償で行っているのが現状である。しかし、当該遺伝子の科学的先進性の低下、研究費の不足、人的な不足などにより、社会的ニーズが高いにもかかわらず、遺伝子診断可能な施設がなくなっていくざるを得ない状況である。その代表的な遺伝子としては、X連鎖性アルポート症候群の原因遺伝子である COL4A5 などがあげられる。

アメリカやヨーロッパでは、PKD1, PKD2 (常染色体優性多発性嚢胞腎の原因遺伝子)、NPHS1, NPHS2 (先天性ネフローゼ症候群、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子)、NPHP1 (先天性ネフロン癆の原因遺伝子)、COL4A5, COL4A4, COL4A3 (アルポート症候群の原

因遺伝子)などが商業ベースで遺伝子診断可能であり、実際、PKD1+PKD2の遺伝子診断はおよそ\$2,500で可能である。一方、わが国での遺伝性疾患の商業的遺伝子診断としては、シストロフィン(デュシャン型筋ジストロフィーの原因遺伝子)DNAの欠失、DAZ・SRY(性分化異常症の原因遺伝子)DNA、MELASおよびレーベル病などのミトコンドリア異常症のみが可能であり、先天性腎疾患の商業的遺伝子診断は存在しない。

つまり、わが国の先天性腎疾患遺伝子診断システムは、極めて脆弱であり、これを改善するためのインフラ整備が必要である。

図にわが国の遺伝子診断システムのインフラ整備案を示す。まず、先進的・研究的遺伝子診断を行っている研究施設は、“どのような遺伝子診断を現在行っているのか”という情報を日本小児腎臓病学会ホームページで公開する(前述の“先天性腎疾患診療手引き”に付随あるいは並列)とともに、先進的ではないがニーズが多く、臨床的にも重要な遺伝子診断に関して、日本小児腎臓病学会とともに検査を行うよう商業的検査会社に依頼する。この際、当該遺伝子の変異検出システムのノウハウを商業的検査施設に提供するなどの協力を積極的に行い、商業的検査施設への遺伝子診断の移行を推進する。主治医は、日本小児腎臓病学会ホームページで公開された情報をもとに、患者に遺伝子診断に関するインフォームド・コンセントを行い、同意書を取得した上で、遺伝子検査施設に依頼し、匿名化した検体を送付する。検査施設は、その結果を

主治医に報告し、主治医より患者に検査結果を伝える。その際、日本小児腎臓病学会ホームページより得られた遺伝カウンセリング可能な施設を紹介し、患者とその家族が遺伝カウンセリングを受けられるよう配慮する。

このようなシステム構築を実現するためには、商業的にも成り立つようにDHPLC法などによるスクリーニングシステムを導入した低コストの遺伝子診断法を開発が重要であり、今後も公的な研究助成を継続する必要がある。また、個人情報の保護に十分配慮する必要がある。

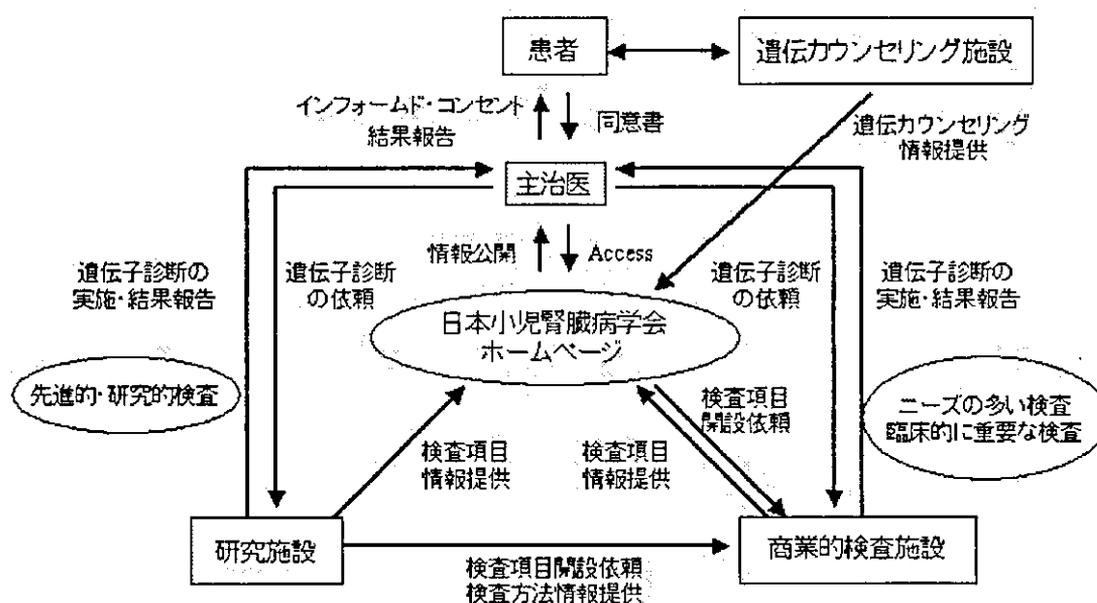
D. 結論

わが国の先天性腎疾患の診断における問題点を解決するためには、

- 1) 小児腎臓病専門医による啓蒙活動が必要であり、一般臨床家のための“先天性腎疾患診療手引き”を作成し、日本小児腎臓病学会ホームページなどで公開・定期的に更新する必要がある。
- 2) 商業的検査施設への遺伝子診断の移行推進も含め、全国レベルでの遺伝子診断システムのインフラ整備が必要である。

現在、日本小児腎臓病学会ホームページにアップロードするための“先天性腎疾患診療手引き”を作成中である。

遺伝子診断システムのインフラ整備(案)



E. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakanishi, K., Sako, M., 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.

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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

6) Inatomi J., Miyazaki O., Fujimaru R., Iijima K. Renovascular hypertension complicated with VATER association. *Pediatr Nephrol*, in press

7) 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.

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

2. 学会発表

1) Kitamura A, Tsukaguchi H, Cheong HI, Kagami S, Hattori M, Ikeda M, Nozu K,

- Yoshikawa N, Doi T, Choi Y, Iijima K. Genetic Scanning for 12 Asian Families with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SRN) Based on Haplotype Analysis and Computer Simulation Approach. American Society of Nephrology 2004 Annual Meeting, St. Louis, USA, 2004
- 2) Fujimaru R, Inatomi J, Suzuki T, Iijima K. Glomerulonephritis Caused by Central Venous Catheter Continuous Infection with Staphylococcus Epidermidis. American Society of Nephrology 2004 Annual Meeting, St. Louis, USA, 2004
 - 3) Okada M, Okuyama T, Inatomi J, Fujimaru R, Morimoto N, Ogata T, Iijima K. New Mutations of EYA1 in Japanese Branchio-Oto-Renal (BOR) Syndrome. American Society of Nephrology 2004 Annual Meeting, St. Louis, USA, 2004
 - 4) Nozu K, Fu XJ, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Goji K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Mutational Analysis of NKCC2, ROMK, CLCNKB and NCCT in 11 Patients with Clinically Diagnosed Bartter Syndrome. American Society of Nephrology 2004 Annual Meeting, St. Louis, USA, 2004
 - 5) Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Focal Membranous Glomerulonephritis (FMGN) in Children: Comparison with Diffuse Membranous Glomerulonephritis (DMGN). American Society of Nephrology 2004 Annual Meeting, St. Louis, USA, 2004
 - 6) Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, Suzuki T, Iijima K. Clinicopathologic Analyses on the Mechanisms of Development and Progression in Cyanotic Nephropathy. American Society of Nephrology 2004 Annual Meeting, St. Louis, USA, 2004
 - 7) Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Membranous Glomerulonephritis in Japanese Children. The 13th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Adelaide, Australia, 2004
 - 8) Fujimaru R, Inatomi J, Suzuki T, Tanaka K and Iijima K. Glomerulonephritis Caused by Central Venous Catheter Continuous Infection with Staphylococcus Epidermidis. The 13th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Adelaide, Australia, 2004
 - 9) Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, Suzuki T, Miyauchi J, Dodo H, Ishizawa A and Iijima K. Clinicopathologic Analyses on the Mechanisms of Development & Progression in Cyanotic Nephropathy. The 13th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Adelaide, Australia, 2004
 - 10) 尾鼻美奈, 中西浩一, 佐古まゆみ, 矢田菜穂子, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 巣状膜性糸球体腎炎 (FMGN) びまん性膜性糸球体腎炎 (DMGN) との比較検討. 日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004
 - 11) 神岡一郎, 藤田晃生, 野津寛大, 松尾雅文, 浜平陽史, 田中亮二郎, 北川康作, 飯島一誠, 吉川徳茂. 当院で経験した ANCA 関連血管炎症候群の 2 例の検討. 日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004
 - 12) 藤丸季可, 稲富淳, 鈴木輝明, 田中潔, 飯島一誠. 中心静脈カテーテル持続感染が原因と考えられる PR3ANCA 陽性メサンギウム増殖性腎炎の一例. 日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004
 - 13) 付学軍, 野津寛大, 神岡一郎, 藤田晃生, 松尾雅文, 吉矢邦彦, 宮下律子, 島雅昭, 中島敏博, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠. Bartter 症候群 8 例における

- 遺伝子解析. 日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004
- 14) 北村明子, 香美祥二, 塚口裕康, 荒木淳吾, 村松正明, 野津寛大, 星井桜子, 金田尚, 池田昌弘, 服部元史, 本田雅敬, 吉川徳茂, 黒田泰弘, 飯島一誠. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の7家系のネフローゼ症候群座位のExclusion mapping(Exclusion mapping of the nephrotic syndrome loci in seven families with steroid resistance nephrotic syndrome). 日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004
- 15) 稲富淳, 藤丸季可, 鈴木輝明, 松岡健太郎, 宮内潤, 北村正幸, 関口昭彦, 百々秀心, 石澤瞭, 飯島一誠. チアノーゼ性腎症の発症及び重症化メカニズムに関する臨床病理学的検討. 日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004
- 16) 上村治, 長嶋正實, 牛瀧克実, 丹羽公一郎, 赤木禎治, 佐々木彰人, 篠原徳子, 越後茂之, 塚野慎也, 石澤瞭, 寺井勝, 長田道夫, 服部元史, 和田尚弘, 波多江健, 飯島一誠. 日本小児循環器学会研究委員会.チアノーゼ型先天性心疾患に伴う腎障害の実態調査 多施設共同研究(第二報). 日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004
- 17) 野津寛大, 神岡一郎, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂. Rituximab の投与が, FSGS の移植後再発に対し有効であったと考えられた1例 FSGS と B リンパ球活性化の関与に関する考察. 日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004
- 18) 藤田晃生, 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文. 当院における典型的MPGN 及び Atypical MPGN の臨床的検討. 日本腎臓学会学術総会, 宇都宮, 2004
- 19) 佐古まゆみ, 中西浩一, 矢田菜穂子, 尾鼻美奈, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 池田昌弘, 本田雅敬, 吉川徳茂. 日本人家族性巣状分節性糸球体硬化症における α -アクチニン 4 遺伝子とポドシン遺伝子変異の検索. 日本腎臓学会学術総会, 宇都宮, 2004
- 20) 北村明子, 香美祥二, 飯島一誠, 塚口裕康, 池田昌弘, 服部元史, 本田雅敬, 吉川徳茂, 黒田泰弘. 家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のゲノム連鎖解析. 第 107 回日本小児科学会学術集会, 岡山, 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、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）

家族性ネフローゼ症候群の遺伝子診断の現状

- 先天性腎疾患遺伝子診断システム確立に向けての基礎的検討-

分担研究者

塚口 裕康 徳島大学・医学部・病態情報医学

研究協力者

北村 明子 さぬき市民病院・小児科

研究要旨

（背景）ヒト全ゲノム配列解読に伴い、小児腎疾患遺伝子解析は飛躍的な進歩を遂げ、病態の本質的なメカニズムに迫る新たな知見が続々と蓄積されつつある。これらの情報を生かした分子レベルで発症機序の理解は、診断・予後判定、治療法選択、患者 QOL の改善のために不可欠である。

（目的）本研究では小児腎不全の発症に関わる遺伝子（ステロイド抵抗性ネフローゼや嚢胞性腎疾患）、酸塩基異常をはじめとする尿細管性疾患の分子病態の情報を整理し、一般臨床家や患者を対象にした診断・治療指針やデータベースを作成する。

（方法）ステロイド抵抗性ネフローゼ (SRN) の疫学調査を各施設共同で行い、一部の症例において疾患遺伝子検査を実施した。

（結果）ネフローゼ発症遺伝子である *NPHS1* は、稀な先天性症例のみならず、自然寛解して良好な経過をとるネフローゼ症例においても発症に関与することがわかった。もう一つのネフローゼ遺伝子である *NPHS2* 変異は欧米で比較高頻度に報告されているが、我が国の SRN 症例では極めてまれで、本邦独自の SRN 遺伝子探査が必要である。今後これらの情報を患者診療や福祉・QOL 改善に結びつける診断システム確立にむけて、具体的な基盤づくりを進めていく。

A. 研究目的

近年疾患関連の分子情報が急速に整備され、いままで混沌としていた腎疾患の概念が、共通の生物学カスケード異常を軸として、新たな枠組みで捉えることが可能になった。家族性巣状糸球体硬化症におけるポドサイト病 (podocytopathy) や嚢胞性腎疾患での線毛機能異常が良い例である。

このような中であって、飛躍的に進歩した

小児腎疾患遺伝子解析情報を、広く一般の医療関係者・患者に還元し、分子レベルで発症機序の理解や、診断・予後判定、治療法選択に生かすための「診療の手引き」を作成が望まれる。

本年度は、家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症例の遺伝疫学調査と一部の症例の疾患遺伝子解析の現状を報告し、今後遺伝子検査をどのように患者の予後・QOL 改善に生かすか、

具体的方策を検討した。

B. 研究方法

三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠したヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会において承認された研究計画書を使用し、関連病院からの協力で承諾書を得て、問診調査を行なった。劣性遺伝・家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の症例は、早期蛋白尿（3ヶ月から5歳）、早期に腎不全に到る（10歳以下）、腎生検組織像は微小変化群から巣状糸球体硬化症、腎移植後の再発なし、という診断基準を満たすものを対象とした。変異解析は ABI310 自動シーケンサーを用いた PCR 産物の直接シーケンス、マイクロテライト解析は ABI linkage mapping set (medium density, 10cM) を用い、GeneScan/Genotyper program でデータ処理した。連鎖解析の LOD 値算定には、MLINK program と GeneHunter program を用いた。

C. 結果

家族性ネフローゼ症候群の臨床調査では、遺伝様式は劣性 14 症例、優性遺伝 20 症例があり、ほぼ同数であった。劣性遺伝の症例は優性遺伝より早期発症の傾向があった。一部の劣性遺伝の症例について、代表的なネフローゼ責任遺伝子 *NPHS1*（ネフリン）と *NPHS2*（ポドシン）の連鎖解析と変異スクリーニングを行った。

代表的なネフローゼ疾患遺伝子であるネフリン (*NPHS1*) は一般にメンデル遺伝様式でまれな重症ネフローゼ症候群の臨床像を呈す。しかし、最近共同研究者飯島らとともに、経過良好な再発寛解型ネフローゼ症候群兄妹例においてもネフリン変異が関与していることを見いだした。発端者は出生時にネフローゼ症

候群と診断されたが、保存的治療で自然軽快した。その後尿蛋白は感染時などに一時的な増悪を認めたが、ステロイド投与なしで軽～中等度まで軽減していた。腎組織は微小変化群で、腎機能も正常である。同胞（妹）も 1 歳未満でネフローゼと診断されたが、同様の良性の経過をとっている。

この症例の連鎖解析で *NPHS1* に連鎖することがわかり (2 点 LOD 値 0.42)、ネフリン (*NPHS1*) 遺伝子の直接シーケンスを行ったところ患児は C265R と V822M の新規ミスセンス変異複合ヘテロ接合体と判明した。2 変異は劣性メンデル遺伝に合致し、そのアレル頻度はまれであった (1/50 以下)。RasMol, Modeller program を用いたホモロジー構造予測で、アミノ酸残基の位置は蛋白折りたたみに影響すると推測された。COS-7 細胞を用いた遺伝子発現実験において、C265R は小胞体にトラップされ膜表面発現が低下する傾向があったが、V822M の膜発現はほぼ良好であった。また腎免疫組織染色でネフリンの染色性は低下していたが、足細胞のポドシン染色性は保たれていた。

発現実験の結果より、2 つの変異体は細胞膜に発現し、寛解状態ではスリット膜の構造安定性を維持しようと推測され、患児の良好な臨床経過と合致していた。患児のネフリン変異体は、スリット膜の消失にはいたらずむしろ構造脆弱性を生じることにより、蛋白尿発症の感受性を高める因子として病態を修飾していると思われる。このように再発・寛解型ネフローゼ症候群ではネフリン以外にもいくつかの遺伝素因が関与する可能性があり、同様の遺伝学的アプローチが病態解明に有用と考えられる。

もう一つのネフローゼ疾患遺伝子ポドシン (*NPHS2*) は欧米諸国の劣性遺伝・家族性 SRN の 30-40%、孤発例の 10% に関与している。しか

し我が国の家族性 SRN 症例では *NPHS2* 変異は極めてまれ、本邦に SRN の症例では欧米と遺伝素因が異なっており、今後我が国独自で SRN 症例を集積し疾患遺伝子探査を進めていく必要がある。なお事前に行った劣性 SRN 家系の SLINK/SIMULATATE program を用いた連鎖解析シミュレーションでは、LOD 値 >2.5 以上が得られる検出力は 70%以上と判明しており、収集したサンプルで有意な遺伝子マッピングが可能であることを確認した。今後、新たな疾患遺伝子の解明にむけて全ゲノムレベルでの連鎖解析を進めていく予定である。

一方、優性遺伝の SRN 患者は、不完全浸透率のため遺伝様式がはっきりとメンデル遺伝様式を示さないものもあり、アルポート症候群との鑑別が重要と考えられた。また、ステロイド反応ネフローゼ症例でも家族性集積を認める症例があり（優性、劣性遺伝）、症例のさらなる蓄積が必要である。

次年度はこのような遺伝子検査で得られる情報を患者診療や福祉・QOL 改善に役立てるための具体的な基盤づくりを進めていく。

D. 結論

今回示した連鎖解析を用いた患者診断法は診断の効率化を図ることが可能であり、わが国の先天性腎疾患遺伝子診断システムに連鎖解析を盛り込むことが望まれる。これまで病態理解に役立つ患者遺伝子研究の多くが、欧米主導で行なわれてきた。我が国では、欧米に比較し遺伝子検査に対する情報の不足やカウンセリングなど患者支援体制の立ち後れが指摘されている。我が国の患者の遺伝子素因は、疾病によっては必ずしも欧米患者と同一でなく、病態の理解を深め診断・治療の向上のためには我が国独自の診療と研究支援体制を整える必要がある。

今後腎疾患遺伝子診断に関する情報システム（具体的にどのような症状に対し、どの遺伝子を、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のあり方などの点を含めて、患者・家族や一般臨床医に還元できる様なわかりやすい情報の提供を目指して、具体的に疾患ごとの情報を体系化・統合し、将来的には療育指導・カウンセリングを含めた総合的な診断・管理支援体制の確立にむけた基盤づくりを行っていく予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) Kitamura A, Tsukaguchi H, Cheong HI, Kagami S, Hattori M, Ikeda M, Nozu K, Yoshikawa N, Doi T, Choi Y, Iijima K. Genetic Scanning for 12 Asian Families with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SRN) Based on Haplotype Analysis and Computer Simulation Approach. American Society of Nephrology 2004 Annual Meeting, St. Louis, USA, 2004
- 2) 北村明子, 香美祥二, 飯島一誠, 塚口裕康, 池田昌弘, 服部元史, 本田雅敬, 吉川徳茂, 黒田泰弘. 家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のゲノム連鎖解析. 第 107 回日本小児科学会学術集会, 岡山, 2004
- 3) 北村明子, 香美祥二, 塚口裕康, 荒木淳吾, 村松正明, 野津寛大, 星井桜子, 金田尚, 池田昌弘, 服部元史, 本田雅敬, 吉川徳茂, 黒田泰弘, 飯島一誠. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の 7 家系のネフローゼ症候群座位の Exclusion mapping (Exclusion mapping of the nephrotic syndrome loci in seven families with steroid resistance nephrotic syndrome). 日本小児腎臓病学会学術集会, 熊本, 2004

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）
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)

本邦における遺伝性腎疾患データベースの構築

分担研究者 関根孝司 東京大学医学部小児科講師

研究要旨

遺伝性腎疾患は診断に苦慮するケースが多く、遺伝子解析は確定診断に極めて有用である。遺伝性腎疾患遺伝子解析データベースは小児科医、小児腎臓専門医の間でその必要性は従来より認識されていたが、未だ体系的なデータベースはわが国では存在しない。本研究の目的は、インターネット上でアクセス可能な公式サイト（はじめに日本小児腎臓病学会ホームページ上に設置し、将来可能なら小児科学会ホームページからも閲覧可能にする。）に、遺伝性腎疾患データベースを構築することである。研究初年度である本年はその基盤整備について検討した。さらに、腎性低尿酸血症および近位尿細管性アシドーシスなどの遺伝性腎疾患について遺伝子解析を行ったので、その結果についても記した。

A. 研究目的

遺伝性腎疾患は頻度が低く、特異な臨床像をたどる疾患も多いため、専門医でも診断に苦慮することが多い。誤った診断は不必要な検査や治療といった、患者にとって極めて不利益な結果となり、医療資源上も問題である。

代表的な例は先天的な尿細管機能異常により蛋白尿を呈する Dent 病である。Dent 病では幼児期より蛋白尿を呈し、慢性腎炎と誤診され、腎生検やステロイド薬の投与などを受けている症例が存在する。近年、この疾患の存在が広く認識されるようになっているが未だ十分とは言えない。Dent 病の診断には、幼児期より発症する蛋白尿の症例について、正しい評価（尿細管性蛋白尿の存在の確認、エコー所見の評価、尿中 Ca 排泄量の評価）をおこなうことが第

一であり、また遺伝子診断（CLCN5 遺伝子解析）が診断の重要な根拠となりうる。

私達は5年以上にわたり70家系を越す Dent 病の解析をおこなってきた。その結果、約7割の家系に CLCN5 遺伝子異常の存在を確認し、一部を公表してきた。

私達の研究グループでは、Dent 病の他、近位尿細管性アシドーシス、Nail Patella 症候群、腎性低尿酸血症、腎機能障害を伴う若年発症糖尿病、などの遺伝性腎疾患の遺伝子解析をおこなっている。こうした解析をとうし、遺伝性腎疾患の遺伝子解析のニーズ・重要性とともに、その問題点についても認識が深まった。

以下、私達自身の遺伝性腎疾患解析について簡単に述べ（B-(1)およびB-(2)）、本研究の最終的な目標である遺伝性腎疾患データベースの構築および問題点について記

す。

B. 研究成果

(1) 腎性低尿酸血症遺伝子解析（研究発表 1 および未発表データ）

特発性腎性低尿酸血症は、近位尿細管での遺伝的な尿酸転送障害のために低尿酸血症をきたす疾患であり、2002 年に腎臓に特異的に発現する尿酸トランスポーター（hURAT1: human Uric Acid Transporter 1）（Nature 23; 417: 447-452, 2002）がその責任遺伝子であることが明らかとなった。

私達は、血縁関係のない特発性腎性低尿酸血症の 7 家系において hURAT1 遺伝子（*SLC22A12*）解析を行った。7 人の特発性腎性低尿酸血症の患者およびその家族より informed consent を取得後、末梢血よりゲノム DNA を抽出し、hURAT1 遺伝子の全エクソンおよびエクソン-イントロン近傍を PCR-ダイレクトシーケンス法にて解析した。7 人中、5 人の患者に *SLC22A12* に nonsense mutation (W258X) をホモ接合体で認めた、この変異により hURAT1 分子は後半約半分が失われ、尿酸の輸送活性は消失する。他の 1 人には W258X 変異および T217M 変異を母および父に由来するそれぞれの allele に認めた。1 名では *SLC22A12* には変異を認めなかった。W258X 変異をヘテロ接合体で有する家族のメンバーも血清尿酸値は比較的 low 値であった（平均血清尿酸値 2.7mg/dl）。正常ボランティア 145 名には W258X 変異は認められなかった。

今回の結果は、本邦における特発性腎性低尿酸血症患者の大半において hURAT1 遺伝子の W258X ホモ変異が原因であり、さら

に hURAT1 が腎臓における尿酸転送において中心的な役割を担っていることを示すものである。腎性低尿酸血症における尿酸トランスポーターの変異は韓国の症例にも存在することを確認している（未発表データ）

(2) 近位尿細管性アシドーシス遺伝子解析（研究発表 2）

私達はこれまで、眼症状を伴う純型永続性近位尿細管性アシドーシスの責任遺伝子（Na 重炭酸共輸送体遺伝子（*SLC4A4*））の解明と患者解析について報告してきた。今回新規患者に新規変異（*SLC4A4* del 2311A）と認めた。この変異により Na 重炭酸輸送体は 721 番目のアミノ酸以降が欠失し、この変異蛋白は形質膜への輸送が欠如していた。この患者の解析は、純型永続性近位尿細管性アシドーシスという稀な疾患の診断の根拠となるのみならず、腎臓における酸塩基平衡を司る Na 重炭酸共輸送体の生理的な調節機構の解明の一助ともなる結果である。

(3) 遺伝性腎疾患解析データベースの構築

研究初年度として、現在知られている遺伝性腎疾患について、疾患、亜型、責任遺伝子、解析施設などについてのデータベースの構築を試みた。

腎疾患は、(1) 糸球体疾患、(2) 尿細管疾患、(3) 嚢胞性疾患、(4) 腎異常を伴う症候群、(5) その他（ミトコンドリア異常症など）に分類した。

この作業過程で問題となった点について記す。

1) 現時点で解析可能な施設は限定される

本邦の研究施設は遺伝性腎疾患解析について極めて積極的であり、多くの遺伝性腎疾患について研究的な解析が報告されており、過去を含め遺伝子解析が可能な施設をデータベースに掲載することは可能である。一方で、現時点で、同じ内容の解析を施行している施設は限られることが明らかになった。

疾患と遺伝子変異の関連が十分に明らかになった遺伝子解析の研究的な重要性は薄れ、各研究機関では人的・物質的資源をそうした遺伝子解析に投入しづらくなっている。これは、腎疾患に限らず、他の遺伝性疾患でも問題となるところである。

代表的遺伝性腎炎であり本邦でも多数の患者が存在する Alport 症候群の解析はその代表であり、ニーズは非常に高いにもかかわらず、現時点で Alport 症候群の遺伝子解析を積極的に行っている施設はわが国ではもはや乏しい。こうした疾患の解析をどのようにしていくかは大変重要な問題である。この問題点については分担研究者の飯島が詳述した。

(2) 遺伝性腎疾患の臨床診断

遺伝性腎疾患の診断はまず臨床的になされ、遺伝子解析はあくまでのその確定診断の一助である、

当初は本データベースは、遺伝子解析データベースとして機能させる予定であったが、臨床診断の難しさが問題点としてあげられた。

この問題を鑑み、本データベースはまず、遺伝性腎疾患の臨床的鑑別の要点を可能であればフローチャートとしてまとめ、臨床診断から遺伝子診断までを一つのデータベースで完結できるものを目指すこととなっ

た。

以上、初年度の進捗について報告した。2 年度以降は、具体的なデータベース構築について、複数の専門医の協力を得て進める予定である。

C. 研究発表

1. 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(7):728-33, 2004
2. 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. *European J of Physiology (Pflugers Arch.)* 448(4):438-444, 2004
3. Sato U, Kitanaka S, **Sekine T**, Takahashi S, Ashida A, Igarashi T.: Functional Characterization of LMX1B Mutations Associated with Nail-Patella Syndrome *Ped Res* (in press)
4. Miyazaki H, **Sekine T**, Endou H.: The multispecific organic anion transporter family: properties and pharmacological significance. *Trends Pharmacol Sci.* 25: 654-62, 2004
5. 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(4): 231-237, 2004

6. Sekine T, Miyazaki H, Endou H: Molecular physiology of renal organicanion transporters. *Am J of Physiology, Renal Physiology* (Invited

Review Article), (in press 2005)

7. Sekine T, Namai T, Yanagisawa A, Shirahama H, Tashiro Y, Terahara M, Nagata M, Harita H, Fukuoka U, Inatomi J, Igarashi T: A Familial Case of Multicystic Dysplastic Kidney *Pediatr Nephrol (in press)*

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）
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)

日本人先天性ネフローゼ症候群患者における *NPHS1*・*NPHS2*・*ACTN4*・*WT1* の遺伝子の検索

分担研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学教授
研究協力者 中西浩一 和歌山県立医科大学小児科講師
佐古まゆみ 和歌山県立医科大学小児科

研究要旨

日本人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により、欧米症例と異なり日本人では、*NPHS1* 変異の原因頻度は低いこと、日本人においても *NPHS2* 変異は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。

A. 研究目的

先天性ネフローゼ症候群(CNS)は、小児慢性腎不全の原因の一つであり、小児腎疾患において重要な位置をしめる。CNS はフィンランド型 CNS とびまん性メサンギウム硬化症とに大別される。ネフリンはフィンランド型 CNS の責任遺伝子産物として同定され、糸球体上皮細胞足突起間のスリット膜に存在する。ネフリンの異常によりスリット膜が破綻し、尿蛋白が出現すると考えられる。ポドシンは糸球体上皮細胞においてネフリンと相互作用し、蛋白透過性制御機構を維持していると考えられる。欧米では CNS の多くがフィンランド型 CNS を示し、その8割以上はネフリン遺伝子 (*NPHS1*) 変異が原因である。ポドシン遺伝子 (*NPHS2*) は家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子であるが、一昨年 CNS の原因にもなりうることで報告された。 α -アクチニン 4 は糸球体上皮細胞に

おいてアクチンフィラメントと結合して細胞骨格を制御し、スリット膜構造の維持に関与していると考えられる。 α -アクチニン 4 遺伝子 (*ACTN4*) 変異が常染色体優性巣状糸球体硬化症において同定されている。一方、びまん性メサンギウム硬化症において、Wilms 腫瘍の原因遺伝子である Wilms 腫瘍抑制遺伝子 (*WT1*) の変異が報告された。これまで我が国の CNS 患者では、これらの遺伝子変異の系統的検索は行われておらず、その実施は重要である。

日本人 CNS 患者における、*NPHS1*・*NPHS2*・*ACTN4*・*WT1* 変異の役割を明らかにする。

B. 研究方法

日本人 CNS 患者 13 家系の 13 例を対象とした。(Denys-Drash 症候群, Frasier 症候群, 腎奇形を伴うもの, 感染症(先天性梅毒, トキソプラズマ, 風疹, サイトメガロウイルス, HIV, マラリアなど), 水銀中毒等による続発性のものは除いた。

家族の同意を得て、末梢血白血球から抽出した genomic DNA を使用した。PCR-Direct Sequence 法により、各遺伝子のすべての exon と exon-intron 境界領域の塩基配列を決定し、遺伝子変異を検索した。

C. 結果

- 1) 13 例中 2 例(症例 1、2)に、CNS の原因となる *NPHS1* 変異、ホモ接合体を検出した。症例 1 は、これまでに報告のないネフリン遺伝子変異ホモ接合体を示し、exon7 にストップコドンを生じるナンセンス変異 E246X であった。症例 2 は、exon16 の 2156 番目の塩基 T から 8 塩基が欠損し、ストップコドン TGA が生じるフレームシフト変異 {nt2156(del8)} であった。
- 2) 13 例中 2 例(症例 3、4)に、*NPHS1* のミスセンス変異、ヘテロ接合体を検出した。症例 3 は、460 番目のアミノ酸アルギニンがグルタミンに変化する、ミスセンス変異(R460Q)を示した。症例 4 は、105 番目のアミノ酸アスパラギン酸がアスパラギンに変化するミスセンス変異(D105N)を示した。
- 3) 13 例中 1 例(症例 5)に、CNS の原因となる *NPHS2* 変異、ホモ接合体を検出した。これは exon5 にストップコドンを生じるナンセンス変異(R196X)であった。
- 4) 症例 6 に、症例 5 と同じ *NPHS2* のナンセンス変異、ヘテロ接合体を検出した。
- 5) 13 例において *ACTN4* 変異と *WT1* 変異を検出しなかった。

D. 考察

- 1) 症例 1 と 2 に検出した *NPHS1* 変異と症

例 5 に検出したに *NPHS2* 変異より、それぞれ短縮し機能しない異常な蛋白が産生すると推測され、本疾患の原因と考えられた。

- 2) 症例 3 と 4 に検出した *NPHS1* のミスセンス変異 (R460Q、D105N) はヘテロ接合体で、本疾患は常染色体劣性遺伝であることから、単独でネフリンの異常を起こす直接的な原因である可能性は低い。
- 3) 症例 6 は症例 5 と同じ *NPHS2* 変異のヘテロ接合体を示した。*NPHS2* 変異ヘテロ接合体は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者で報告されているが、原因であるかは不明である。本症例においてもヘテロ接合体が、単独でポドシンの異常を起こす直接的な原因である可能性は低い。
- 4) 欧米の CNS の多くはフィンランド型を示し、*NPHS1* 変異によるものが大部分である。今回、*NPHS1* 変異が検出されたのは 13 例中 2 例のみで、欧米に比して頻度が低く、*NPHS1* 変異は日本人 CNS 患者の主因ではないと考えられた。
- 5) 症例 5 は日本人 CNS 患者における、*NPHS2* 変異の初めての報告例である。日本人 CNS 患者においても *NPHS2* 変異は原因となるので、*NPHS1* と *NPHS2* の両遺伝子の検索を行うことは重要である。
- 6) *ACTN4* 変異と *WT1* 変異を検出せず、両遺伝子は日本人 CNS 患者の主因ではないと考えられた。

E. 結論

- 1) 欧米症例と異なり、日本人 CNS 患者において *NPHS1* 変異の原因頻度は低い。
- 2) 日本人 CNS 患者においても *NPHS2* 変異

は原因となる。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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* 2004, 19:144-147
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

2. 学会発表

1. Nakanishi K, Honda M, Ikeda M, Hattori S, Sasaki S, Yoshikawa N: Prospective nationwide analysis in Japanese children of the clinical course of primary nephrotic syndrome (NS) during the two-year following initial therapy. 37th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, St. Louis, USA, 2004
2. Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: Focal membranous glomerulonephritis in children: Comparison with diffuse membranous glomerulonephritis. 37th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, St. Louis, USA, 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）

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 本田雅敬 東京都立八王子小児病院副院長
研究協力者 服部新三郎 熊本大学医療技術短期大学看護学科教授

研究要旨

小児慢性腎不全のデータベース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 2003 年も継続して行い 5 年間で 15 歳未満 347 例及び新規例 51 例について解析した．PD での導入が 85% を占め，移植例は 116 例，死亡例は 23 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．現在まで 1174 例の蓄積があり，91 年以降 746 例が導入された．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．3) 本年度は昨年までの研究の成果をふまえた小児腹膜透析(PD)治療マニュアルを作成した．

A. 研究目的

小児慢性腎不全のデータベース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．これらの研究を通じて，小児慢性腎不全患者の治療の標準化を目的とする小児腹膜透析(PD)治療マニュアルを作成する．

B. 研究方法

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 2003 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 85% 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

1) 特に 1991 年以降の最近 12 年の動向について検討した．

2) 今までの研究の成果を生かして，小児 PD 治療マニュアルを小児 PD 研究会学術委員が中心となって作成した．

C. 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（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 2003 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2003年の4年間は528施設であった。

一次調査ではおおよそ60%の施設から返事が得られ、約90%以上の症例が検討ができた。

1. 2003年新規症例

1) 症例数は男児26例、女児25例の合計51例であった(表2)。年齢別・性別頻度は100万人あたり男女合計で0～4歳3名、5～9歳2名、10～14歳4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(37.3%)と最も多くて、ついで巣状分節性糸球体硬化症が6例(11.8%)であった。2大原因疾患は1998年からの新規症例の検討と同じであった。しかし、98年、99年と約20%みられた巣状分節性糸球体硬化症は2001年より10%前後に減少している。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いて、腹膜透析が82%と多くなされていた。10歳未満では移植1例を除いて、透析に導入されていた。移植されたのは9例で、先行的腎移植が8例(16%)みられた。透析後死体腎移植が1例であった。先行的腎移植は1998-2002年の平均4%に比べ多くみられた。死亡は2例で、死因は心不全と腹膜炎であった。

2. 1998年から2002年までの新規症例の追跡結果

1) 死亡について

1998年から2002年の全体でみると、1,000透析当たりの死亡数は透析1年目で34名、2年目10名、3年目29名、4年目19名、5年目77名であった。Kaplan-Mayerでの死亡率は1年目が4.2%で、5年目で12.3%であった。透析2年での死因は心循環器疾患と感染症が多かった。

2) 移植について

1998年から2002年の全体でみると、100透析当たりの移植数は透析1年目で10名、2年目23名、3年目20名、4年目13名、5年目19名であり、生体腎移植が96%と多くを占めていた。Kaplan-Mayerでの移植率は1年目が10.2%で、5年目で48.6%であった。

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1174例男子664例(57%)、女子510例(43%)のデータが得られた。平均導入年齢8.1歳、平均PD期間は3.8年である。新規患者数は55例と変わらないが、毎年度末の継続患者数は95年をピークに99年まで減少し、2003年末時点では205例(うち15歳以下(140例である)このうち1991年以降の746例を中心に検討した。

原疾患は先天性、低・異形成腎が34%と最も多く、次いで巣状分節性糸球体硬化症17%、慢性糸球体腎炎7%、先天性ネフローゼ症候群8%が多かった。

予後は腎移植に移行したものが、43%と最も多く血液透析移行例が14%、PD継続中が32%、死亡例が7%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5%を占

めるが、各 10 年で比較すると、8 年以上の症例は 88 年の 5.9%から 94 年の 3.8%へと減少している

患者生存率は 3 年で 95%、5 年で 92%と有意に改善した。しかし、0-1 歳は 77%と有意に低かった

死因は 91 年以降は感染症による事が 21%、心血管系の死亡が 43%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 42%、除水不良が 23%であるが、PD 継続期間が 5 年以内の 57%が腹膜炎により、5 年以上は 33%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。

3. 小児 PD 治療マニュアルの作成

小児 PD マニュアルは今までに当班会議で検討してきた事を中心に小児 PD 研究会学術委員が中心になって小児 PD の治療上問題点が多い項目を中心にマニュアルを作成した。

作成メンバーは以下の通りである。

<小児 PD 研究会学術委員>

会長 本田雅敬 (都立八王子小児病院)

伊藤雄平 (久留米大学医療センター)

上村治 (あいち小児保健医療総合センター)

郭義胤 (福岡市立こども病院)

里村憲一 (大阪府立母子保健総合医療センター)

都築一夫 (社会保険中京病院)

服部元史 (東京女子医科大学腎センター)

星井桜子 (国立療養所西札幌病院)

吉村仁志 (沖縄県立中部病院)

和田尚弘 (静岡県立こども病院) (事務局)

マニュアルは本報告書に綴じ込みとして添付する。目次のみを以下に紹介する。

<目次>

- 1) 小児の PD 腹膜炎と出口部トンネル感染
- 2) 小児の被嚢性腹膜硬化症 (EPS)
- 3) 小児の腎性骨異常栄養症
- 4) 小児の至適透析量と栄養
- 5) 小児の心血管系合併症予防
- 6) 小児の成長障害
- 7) 小児腹膜平衡試験 (PET) の標準化

D. 結論

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。わが国の小児 PD 療法の標準化がさらに進むものと期待される。

E. 研究発表

Ikeda M, Ito S, Honda M: Hemolytic uremic syndrome induced by lipopolysaccharide and shiga-like toxin. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(5): 485-489

Tanaka Y, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M: Cholesterol ester transfer protein in children on peritoneal dialysis. *Peri Dial Int*, 2004, 24: 288-286

- 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*, 2004, 43: 918-922
- 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*, 2004, 19: 1062-1064
- 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*, 2004, 19: 1267-1272
- Mori K, Honda M., Ikeda M.: Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(11): 1232-6
- Nakanishi K, Honda M., Yoshikawa Y: Pediatric Nephrology around the world: Japan, *Pediatric Nephrology 5 th Ed.* Avner ED, Harmon W, Niaudet P ed. pp 1499-1506, 2004
- 本田雅敬: 小児末期腎不全の管理、*日本小児科学会雑誌*, 2004, 108: 3-11
- 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, 2004: 11-22
- 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, 2004: 293-296
- 小林靖明, 長谷川理, 本田雅敬: 小児 MPGNtypeI における terminal complement complex の臨床的意義、*日腎誌*, 2004, 46: 19-25
- 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, 2004, 3
- 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*, 2004, 24: 39-41
- 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*, 2004, 24: 111-113
- 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*, 2004, 24: 158-160
- 槇野博史, 重松秀一, 城謙輔, 田口尚, 斉藤喬雄, 西慎一, 横山仁, 服部元史, 本田雅敬: 腎生検組織標本取り扱い指針案、*日腎会誌*, 2004, 46: 747-780
- 本田雅敬: 小児患者に対する透析、「血液浄化療法ハンドブック改訂第 3 版」透析療法合同専門委員会編, 協同医書出版, 東京, p336-345, 2004