

200520405A

厚生労働科学研究費補助金・子ども家庭総合研究事業

小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、
管理・治療に関する研究

平成17年度 研究報告書 (2005)

主任研究者 五十嵐 隆

平成18年3月

平成 17 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）

「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」研究報告書

目 次

I. 総括研究報告書	1～16	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	17～23	伊藤 雄平 松山 健
2. 小児の血尿診断ガイドラインの作成に関する研究	24～28	松山 健
3. 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	29～32	塚原 宏一
4. 乳児原発性 VUR の臨床像と長期予後	33～35	中井 秀郎
5. 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	36～44	飯島 一誠
6. 家族性ネフローゼ症候群の遺伝子診断	45～50	塚口 裕康
7. 本邦における遺伝性腎疾患データベースの構築	51～53	関根 孝司
8. 日本人先天性ネフローゼ症候群患者における <i>NPHS1</i> ・ <i>NPHS2</i> ・ <i>ACTN4</i> ・ <i>WT1</i> ・ <i>CD2AP</i> 遺伝子の検索	54～56	吉川 徳茂
9. 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	57～61	
図表	62～66	本田 雅敬

平成 17 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、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

研究協力者 服部新三郎、幡谷浩志、和田尚弘

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

1974 年から全国で行われている学校腎臓病検診を再検討し、新たに検証可能でクオリティーの高い腎臓病検診システムへ再構築する必要がある。また、検診受診者の立場にたち、検診を医療、学校、行政とが一体となったシステムに構築する必要がある。そのために今年度は①学校腎臓病検診の統一マニュアルの作成とマニュアルに基づく精密検査後の病名統一と検尿異常の頻度調査、②血尿診断ガイドラインの作成、③潜血反応のカットオフ値の検討、④保護者向けのアンケート調査、⑤養護教諭を対象としたアンケート調査等について事業を推進した。特に、今回作成した血尿のガイドラインは、日本泌尿器科学会・日本腎臓学会・日本臨床検査医学会・日本小児腎臓病学会の合同で組織された血尿診断ガイドライン作成委員会との合同作業によるものである。

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

上部尿路感染症を発症した児では膀胱尿管逆流症、多嚢胞腎、腎盂尿管移行部狭窄、低・異形成腎などの先天性腎尿路異常症を有する頻度が高い。機能的ネフロンが減少して進行性腎障害を呈する危険性の高い先天性腎尿路異常症患者の腎臓局所において“酸化ストレス”が亢進しているかどうか、特異的尿マーカー（8-OHdG、アクロレイン・リジン、一酸化窒素（NO）代謝物）を計測することにより検討した。その結果、先天性腎尿路異常症患者においては、尿中アクロレイン・リジンが異常高値を示すものが 27 名のうち 8 名（29%）にみられた。正常対照と比較して 8-OHdG は差がなく、NO 代謝物はむしろ低い傾向を示した。先天性腎尿路異常症では腎臓局所での脂質・蛋白質酸化が亢進していること、NO が欠乏傾向にあることが示唆された。

尿路感染症を合併することの多い先天性腎尿路異常症の腎機能予後について検討した。乳児原発性 VUR 症例の思春期の腎機能予後は当初からの腎機能障害を認める場合、全例が思春期に蛋白尿、高血圧を合併した。腎実質病変の進行は、分腎機能評価で 7%、DM S A 評価で 10%の症例に認められた。一方、腎機能障害を認めない乳児の原発性高度 VUR 症例の 1 割が、思春期までに蛋白尿か高血圧を合併するが（次ページに続く）

腎機能障害には至らなかった。

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点として、一般臨床家の認識不足があげられる。この問題点を解決するために、先天性腎疾患を中心に腎尿路異常を生じうる疾患の診断・治療のための補助手段の開発を目的として、財団法人医療情報システム開発センター、インターサイエンス社、NTT 東日本、NTT コムウェアなどからなる医学医療知識共有化システムの開発研究グループとの共同研究として医学医療知識検討委員会を立ち上げた。先天性腎疾患を中心に腎尿路異常を生じうる約 70 疾患のデータベース作成を担当するとともに、電子カルテ上でこれらの情報の検索や鑑別診断が容易に行えるシステム構築に関してもさまざまな提案を行い、来年度の実用化に向けた準備が進んだ。

先天性腎疾患・先天性尿細管機能異常症の分子遺伝学的解析を行った。(1) 遺伝性尿細管疾患の解析において、国内外から依頼された新規の Dent 病患者の *CLCN5* 遺伝子の解析をおこなうとともに、Dent 病患者の第二の責任遺伝子として *OCRL1* を新たに同定した。(2) 日本人先天性ネフローゼ症候群患者における、*NPHS1*・*NPHS2*・*ACTN4*・*WT1*・*CD2AP* 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* 変異の頻度は低いこと、日本人においても *NPHS2* 変異が先天性ネフローゼ症候群の原因となることが明らかとなった。(3) *NPHS1* 遺伝子のミスセンス変異の一部ではネフローゼ症候群が乳児期に発症後、自然寛解と再発をくりかえすことがわかった。Nephrin 分子の構造変化が感染などのストレスに反応して分子構造が変化し、蛋白尿を発症することが推定された。再発と自然寛解とを繰り返す患者の変異 nephrin 蛋白機能への影響は比較的軽度で、ネフリン変異蛋白は細胞膜に発現し、寛解状態におけるスリット膜の構造安定性維持のために十分機能する（即ち蛋白尿防止効果を持つ）と推測され、患児の良好な臨床経過と合致していた。

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

慢性腎不全のデータベースを構築、集積し、腎不全患者の成長や QOL などさまざまなデータを分析、検討した。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 2004 年も継続して行い 6 年間で 15 歳未満 402 例及び新規例 49 例について解析した。PD での導入が 83% を占めているが、近年先行的 (preemptive) 腎移植が増加している。透析歴 5 年で 65% の移植率となり、92% の生存率であった。2) 小児 PD 研究会に登録された 1169 例のうち特に 91 年以降 678 例について長期透析の問題点を解析した。PD の継続率は 5 年まではきわめて良好であるがその後低下し、8 年で 50% になる。早期移植と長期例の被嚢性腹膜硬化症を避けるための血液透析への移行が原因と推定された。3) 小児腎不全の長期合併症として重要な問題である成長に関して腹膜透析患者の前向き調査を行った。21 例について解析し、良好な成長が得られた。また従来問題である思春期の成長も 4 例で検討したが問題なく、性ホルモンも正常範囲内であった。

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. 統一マニュアル作成とマニュアルに基づく精密検査後の病名統一と検尿異常の頻度調査：九州沖縄各県の学校検尿のクオリティーをあげるために九州学校検診協議会を主体に統一マニュアルを作成した。そのマニュアルのなかに臨床診断名を提示し、頻度を記入できるようにした。今年度は作成したマニュアルの浸透をはかることを目的とし、精密検査後の病名統一と検尿異常の頻度調査のトライアルを九州・沖縄の全県で行った。

2. 血尿診断ガイドラインの作成：日本泌尿器科学会・日本腎臓学会・日本臨床検査医学会・日本小児腎臓病学会の合同で組織された血尿診断ガイドライン作成委員会に参加し、学校検尿で多数発見される小児血尿患者に対するガイドラインを作成した。

3. 潜血反応のカットオフ値の検討：学校検尿システムにおける潜血反応のカットオフ値を (+/-) から (+) に変更することに問題がないかを検討した。対象は東京都予防医学協会が担当し腎疾患三次精密検診（腎三次精検）実施地区に在住する公立小・中学生全検尿データ（一次受診者各々約 24 万人）から平成 15・17 年度の 2 年間分の腎三次精検受診者（順に 2367 人、2043 人）全例を検討した。同協会における尿潜血反応のカットオフ値は従来ヘマコンビスティックスの(±)で、そのために前年度（平成 14・16 年度）スクリーニングされた顕微鏡的血尿単独群を今回の対象とした

4. 学校検診有所見者の保護者向けのアンケート調査の実施：学校検尿に関する同一内容による家族向けのアンケートを東京西多摩地区と九州熊本地区の一部でパイロットスタディとして行った。西多摩地区では精密検査対象者 143 名が、熊本地区では 258 名が回答した。

5. 養護教諭を対象としたアンケート調査：調査用紙の原案を学校検尿の現場に近い研究協力者とともに作成した。

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：

平成 17 年の 6 月から 12 月にかけて当院小児科外来を定期受診し、その時点で尿路感染症を呈していなかった先天性腎尿路異常症患者 27 名を対象に、尿中 NAG、アルブミンに加えて、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG、アクロレイン・リジン（以上、ELISA 法）、一酸化窒素 (NO) 代謝物 (NOx)（比色定量法）の濃度を計測した。

1983 年から 1995 年の過去 13 年間に診断した 1 歳未満の原発性 VUR 患児 101 名を対象とした。

診断した。その際、膀胱造影、クレアチニンクリアランス (CCr) 算出 (Schwartz の公式)、RI スタディ (腎シンチグラフィ、レノグラム) を全例に行った。その後、半年ないし 1 年毎の経過観察を行い、CCr、血圧、尿蛋白定量を全例に、尿中 $\beta 2$ Microglobulin, $\alpha 1$ Microglobulin, Albumin 定量を大多数の症例 に行った。膀胱造影は、乳児期は半年、以後は 1 年後を目処に再検し、VUR 現象の消長を確認した。RI スタディは、5 歳、10 歳、15 歳、20 歳の年齢時に行った。

全例に初診時から予防的抗菌療法を開始した。それでも尿路感染の制御が困難な場合、あるいは高度 VUR が存続する場合 (膀胱造影)、高度腎実質病変を認める場合 (RI スタディ) には、逆流防止術を施行した。

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：

1. 独立行政法人情報処理推進機構(IPA: Information-technology Promotion Agency, Japan)の医学医療知識共有化システムの開発研究として財団法人医療情報システム開発センター (MEDIS-DC)、インターサイエンス社、NTT 東日本、NTT コムウェア、有限会社館がコンソーシアムを形成し、開発統括責任者である東北大学医療情報学根東義明教授のもとに平成 17 年度から活動を開始しているが、この研究グループと厚生労働科学研究五十嵐班との共同研究として、医学医療知識検討委員会を立ち上げた。開発された医学医療知識共有化システムの有用性を実証するために、臨床現場での実験・評価が行われつつあるが、この医学医療知識共有化システムのコンテンツとして、先天性腎疾患を中心に腎尿路異常を生じうる疾患のデータベースを作成した。

2. 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例の症例は、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ものを対象とした。家族性ステロイド反応性ネフローゼ症例は、① 生後 6 ヶ月以降の発症、②ステロイド治療に反応性を示す(頻回再発型、依存性を含む)。③ 腎生検組織像は微小変化群、の基準を満たす症例の調査を行った。候補遺伝子の変異解析は 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 でデータ処理を行った。連鎖の有無の統計学的検証には、GeneHunter program を用いて、LOD 値、NPL 値を計算した

3. 現在国内外から依頼された遺伝子検体

を用いて、Dent病、近位尿細管性アシドーシス、Nail-Patella症候群、腎性低尿細管血症などの遺伝性腎疾患の解析を進めている。東京大学医学部附属の倫理委員会にて承認されたこれらの遺伝子解析はそれぞれの原因遺伝子の各exon毎に固有のprimerを作成しこれを用いてexonを増幅し、シーケンスするものである。

これまで約7割の患者にしかCLCN5遺伝子の異常が同定できなかったDnet病患者において、Lowe症候群の原因遺伝子であるOCRL1遺伝子の異常の有無を検討した。対象はDent病の臨床表現系を示しCLCN5遺伝子異常が認められない5症例で、OCRL1遺伝子のすべてのexonおよびexon-intron境界領域をPCR direct sequencing法を用いて解析した。

4. 日本人先天性ネフローゼ症候群(CNS)患者 15 家系の 15 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。

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:

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2004年は15歳未満とした。調査は日本PD研究会、日本透析医学会の一部(1999年と2000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年から2004年の5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%以上の症例の検討ができた。

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:

1. 統一マニュアル作成とマニュアルに基づく精密検査後の病名統一と検尿異常の頻度調査:

6 県の協力が得られ、集計可能な 3 次検尿対象者は 5903 名(小学生 3667 名、中学生 2236 名)であった。最も頻度のおおかったのは小学生、中学生とも血尿症候群で 40.7%、23.0%であった。小学生では慢性腎炎症候群 4.7%、中学生では蛋白尿症候群で 12.8%であった。蛋白尿・血尿症候群は小学生 0.5%、中学生 4.2%、小学生の蛋白尿症候群は 4.2%、中学生の慢性腎炎症候群は 4.0%であった。腎生検ができた 30 名のうち組織診断では IgA 腎症が 17 名ともっとも多かった。

2. 血尿診断ガイドライン

以下のような内容の血尿診断ガイドラインを作成した。学校検尿で判明した血尿単独群に対しては既往歴・家族歴を聴取し地域で定めた三次精検項目の検査を行う。医療機関受診時には可能な限り尿中赤血球形態の評価をする。尿中赤血球形態が isomorphic type の場合、尿生化学検査・腎尿路の超音波検査を一度は行う。赤血球形態の評価が困難な場合でも超音波検査を行うことは差し支えない。慢性腎炎の初期像の可能性もあり、学校検尿以外に年一回以上検尿を継続的に行うことを推奨する。無症候性血尿の長期予後はほとんど良好なことを説明し、過度な運動制限・生活制限をかけない。

3. 潜血反応のカットオフ値の変更

尿潜血反応のカットオフ値を(+)に変更しても重大な疾患を見失う事のないことが明らかになった。

4. 保護者向けのアンケート調査

西多摩地区：精密検査ははじめてが 113/143(77.9%)とほとんどであった。どのような尿所見できたかについては血尿が 77 名(53.1%)と最も多く、蛋白尿は 35 名

(24.1%)であった。医師の説明内容を理解したかについては 127 名(87.6%)がよくわかったと答えた。精密検査が必要かどうかについては 124 名(85.5%)が必要と答え、検診がプライバシーに配慮したものであったかどうかについては 127 名(87.6%)がプライバシーの侵害はないと答えた。

熊本地区：精密検査を今回はじめて受けた者が 198/258(76.7%)であった。どのような尿所見を指摘されたかについては西多摩地区と異なり蛋白尿が 148 名(57.4%)と最も多く、血尿は 59 名(22.9%)であった。医師の説明内容を理解したかについては 161 名(62.4%)がよくわかったと答えた。精密検査が必要かどうかについては 225 名(87.2%)が必要と答え、検診がプライバシーに配慮したものであったかどうかについては 205 名(79.5%)がプライバシーの侵害はないと答えた。

5. 養護教諭を対象とした腎臓病学校検尿に関するアンケート調査項目の作成

本年度に養護教諭を対象とした腎臓病学校検尿に関するアンケート調査項目を作成することができた。

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:

1. 各患者の計測値の正常参考値からの変移度を計算した。各患者の計測値の SD スコアの平均 / SD / 範囲 / 異常高値 (+2.0 以上) の患者数 (頻度) を以下に示す。

・ 8-OHdG (ng/mg Cr) - -0.09 / 1.57 / -2.69 ~ +4.21 / 3 (男 3 名; VUR 1 名、腎盂尿管移行部狭窄 1 名、無形成腎 1 名)

・ アクロレイン・リジン (nmol/mg Cr) - +1.39 / 1.80 / -0.75 ~ +7.58 / 8 (男 4 名、女 4 名; VUR 1 名、多嚢腎 3 名、腎盂尿管移行部狭窄 1 名、低・異形成腎 1 名、無形成腎 2 名)

・ NOx (umol/mg Cr) - -0.72 / 0.81 / -1.53 ~ +1.86 / 0

異常高値を示した患者の頻度が高かった (29%) 尿中アクロレイン・リジン (nmol/mg Cr) のデータを下に示す(白: 健常者、黒: 患者) 27 名の患者の中で尿中 NAG が明らか高値を示したものはなかったが、尿中ア

ルブミンが高値（いずれも軽微、37.6～47.4 mg/g Cr）を示したものが3名（すべて男で1歳0か月～5歳10か月；多嚢腎1名、腎盂尿管移行部狭窄2名）あった。この3名で酸化ストレスマーカーが異常高値を示したものが腎盂尿管移行部狭窄の2名（それぞれ8-OHdGが+4.2 SD、アクロレイン・リジンが+3.4 SD）であった。

2. 101名中75名に平均13年間にわたり毎年経過観察した。その結果、腎実質病変は11%に改善、10%に悪化が見られたが、いずれも著明な変化ではなかった。片側性の腎実質病変を有した症例60例における、対側健常腎との分腎機能比率の経時的変化を見ると、10%までの軽度低下を20%に、10%以上の高度低下を7%に認めた。これらの高度低下例において、臨床的に腎機能悪化や高血圧、蛋白尿の出現を認めるにいたった症例はなかった。転居による毎年の経過観察不可能症例26例に対しても追跡調査を行った結果、現時点で、101名中12名に、進行性逆流性腎症を認めた。すなわち、蛋白尿が10例、高血圧が6例であった（重複あり）。蛋白尿の出現年齢は、1例で0歳時、9例では8歳から20歳で、思春期後期に集中して出現する傾向を認めた。高血圧の発症は、14歳から20歳で、同様に思春期後期に集中して出現した。

これらの進行性逆流性腎症を呈した症例のVUR診断当時の腎実質病変は、全例、片側ないし両側に高度腎実質病変を認めた。また、 1.73m^2 あたりのCCrは、12名中7名で、VUR症例診断当初よりすでに90 ml/min未満の軽度腎機能障害例であった。

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：

1. 安全で質の高い医療を提供するためには、医療従事者が、従来のように必要に迫られてその都度、教科書や論文等を検索して医学医療知識を得るだけではなく、日常の診療において、医学医療知識の共有や教育がなされる仕組みが必要となる。このために、日進月歩の医学医療に対応できる知識構造の標準化と以下の開発が行われた。

(1)知識の作成者毎にレベル管理された医学医療知識を蓄積・管理していくためのポータルソフトウェアの開発。

(2)ネットワークを介して医学医療知識が電子カルテ上に有機的に組み込まれ、医師、看護師、薬剤師、その他のコ・メディカルとの共有と、医療機関を超えて多彩な分野での共有が可能となる構造をもつインターフェースの開発。

(3)共有するコンテンツをWeb上で入力、表示、登録するソフトウェアとしてMedical Cellの開発。

委員会では、本研究で使用する診療所用電子カルテFC21コンテンツを入力、表示、登録するソフトウェアMedical Cellが紹介され、実機によるデモが行われた。また、先天性腎疾患を中心とした腎尿路異常をきたす疾患に関するデータベースを作成し、それをコンテンツとしていかに利用・活用のできるかを臨床現場において実験・評価することが提案され、現時点で約70疾患のデータベースが作成された。また、電子カルテ上で、これらの情報の検索や鑑別診断が容易に行えるシステム構築に関しても、さまざまな提案を行った。

2. 常染色体劣性遺伝SRN15症例15家系について、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）、NPHS1の連鎖解析と変異スクリーニングを行った。しかし、これらの遺伝子に異常を認めなかった。

家族性ステロイド反応性ネフローゼ症候群の特徴について調査を行った。10家系20患児（一卵性双胎を含む）について検討し、男女比は1:1であった。両親にNSはなく、劣性遺伝が考えられた。初発は2-6歳に多く、平均発症年齢は3.9歳であった。12患児で再発を認め、このうち頻回再発は6患児であった。年齢と共に再発頻度が減少する傾向があり、平均最終再発年齢は10.8歳（5-24歳）であった。同胞間での再発頻度は必ずしも一致しなかった。腎生検した5症例はすべてMCNSであった。6患児にアレルギー疾患の合併を認めた。また、両親の一方にネフローゼの既往がある優性遺伝

の症例も数家系認めた。

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、ネフリン(*NPHS1*)遺伝子に C265R と V822M の新規ミスセンス変異複合ヘテロ接合体を認めた。RasMol, Modeller program を用いたホモロジー構造予測で、アミノ酸残基の変異は免疫グロブリン様モチーフの立体構造やネフリン同士との重合化に影響すると推測された。COS-7 細胞を用いた変異体発現実験において、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は、ネフリンとポドシンの足細胞での染色性は保たれていた。変異の蛋白機能への影響は軽度で、ネフリン変異体は細胞膜に発現し、寛解状態におけるスリット膜の構造安定性維持のために十分機能すると推測され、患児の良好な臨床経過と合致していた。再発・寛解型ネフローゼ症例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。

3. 解析した Dent 病患者のうち一名で *OCRL1* exon 5 に 8 bp deletion を認めた。この変異は *OCRL1* exon 5 の frame shift の結果、*OCRL1* タンパクは 137 アミノ酸残基に truncate され、その機能はほぼ廃絶すると予測される。Lowe 症候群は Fanconi 症候群、先天性白内障（緑内障）および発達障害を呈し、臨床的には Dent 病とは全く独立した疾患単位と考えられてきた。今回の結果は、Dent 病の責任遺伝子の多様性を示すとともに、Dent 病と Lowe 症候群の疾患概念を考えるうえでもきわめて重要なデータである。また、ゲノム変異が個々の臓器へ与える影響を考える上でも極めて興味深い結果であり、ゲノム変異と組織発現、あるいは epigenetics まで考慮しなければならない可能性もあり、今後さらなる解析が必要となる。

4. CNS 患者 15 例中 2 例に *NPHS1* 変異、ホモ接合体を検出した。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。一方、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(del18)} であった。

2 例に、*NPHS1* のミスセンス変異、ヘテロ接合体を検出した。一例は 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。もう一例は 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。

1 例に *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。

一方、15 例全例において *ACTN4*, *WT1*, *CD2AP* の変異を認めなかった。

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：

1. 2004 年新規症例について

症例数は男児 28 例、女児 21 例の合計 49 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 歳群 3 名、5~9 歳群 4 名、10~14 歳群 4 名、0~14 歳群 3 名であり、男女差は見られなかった。先行的腎移植が 11 例でなされていた。末期腎不全に至った原因疾患は異なるいは低形成腎が 20 例 (40.8%) と最も多くて、ついで巣状分節性糸球体硬化症が 7 例 (14.3%) 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。どの年齢群でも嚢胞／遺伝性／先天性腎尿路疾患が多くを占めていた。治療法は各年齢においても腹膜透析が多くなされていた。

2. 1998 年から 2004 年までの 7 年間の新規症例について

(1) 発生率

症例数は男児 233 例、女児 168 例の合計 402 例であった (表 4)。年齢別・性別頻度は 100 万人あたり男女合計で 0~4 歳群 3 名、5~9 歳群 4 名、10~14 歳群 4 名、0~14 歳群 3 名であり、男女差は見られなかった。透析無しでの死亡が 4 例で、先行的腎移植が 34 例でなされていた。発生数の年齢別の経年変化では 2002 年から 10~

14 歳群に減少傾向が伺われ、特に男児に強く見られた。

(2) 原因疾患について

7 年間の原因疾患の第一位は異あるいは低形成腎、第二位は巣状分節性糸球体硬化症であった。原因疾患群ではどの年齢群でも嚢胞／遺伝性／先天性腎尿路疾患が最多を占めていた。2 大原因疾患の経年変化では異あるいは低形成腎の増加が伺えた。

(3) 透析導入方法について

治療法はどの年齢群に於ても、腹膜透析が最多であった。先行的腎移植が 2002 年から増加が見られ、2004 年では 22.4%を占めていた。

(4) 腎移植について

100 透析当りの腎移植数は 10 から 24 例であり、全移植数の 83.6%が透析 3 年までになされており、生体と死体の比率は 8 対 1 と生体腎移植が多くを占めていた。Kaplan-Meier での腎移植率は 1 年目が 10.7%で、6 年目で 68.6%であった。

(5) 死亡について

1,000 透析当りの死亡数は 12 から 67 であり、総死亡数の 84.6%が透析 3 年目までに見られている。Kaplan-Meier での死亡率は 1 年目が 4.6%で、6 年目で 15.5%であった。死因は心循環器疾患と感染症が最多であった。

2. 小児腹膜透析 (PD) 患者の長期透析の問題 (本田雅敬, 和田尚弘)

1981 年から 2003 年までの 1169 例 (平均年齢は 8.1 歳, 平均透析期間は 3.8 年) の長期透析の問題について解析した。

(1) 患者数の変化

新規患者数はおおむね 60 例前後であるが、総患者数は 1996 年の 316 例をピークに 1999 年約 200 例まで減少し、その後 200 例前後で推移している。減少しているのは長期 PD 管理をしなくなったためと推定される。

(2) 生存率と継続率

1990 年以前と 1991 年以降の患者の生存率をみると 5 年では 82%から 92%へ増加しているが、7 年では 77%から 84%と差が少なくなり 8 年以降改善は見られていな

い。継続率は 5 年で 64%から 78%と有意に改善しているが、7 年でどちらも 57%と全く差がなくなり、8 年以降は悪化している。これを 91 年以降の症例で年齢別に見ると生存率は 5 年で 0-1 歳 72%, 2-5 歳 89%, 6 歳以上は 96%と 2 歳未満が悪いが、7 年で見ると 6 歳以上も 88%, 2-5 歳は 79%, 0-1 歳はいない。一方 PD 継続率で見ると 6 歳以上では 5 年で 78%, 7 年で 55%と 2-5 歳のそれぞれ 83%, 70%より低い。すなわち 6 歳以上は死亡で中止することは少ないが、血液透析に移行して中止する事がかえって多いことを示している。

(3) 腎移植率

腎移植率は 90 年以前は 50%の患者が腎移植を受けた年数は透析開始から 7.3 年であったが、91 年以降は 4.8 年となり、腎移植を受ける年数が以前よりも早くなっていた。91 年以降の年齢別の移植を見ると 2 歳未満の患者では 50%の患者が腎移植を受ける透析開始からの年数は 5.1 年、2-5 歳で 3.9 年、6 歳以上は 5.9 年となり、2 歳未満はほぼ全例が透析開始から 7 年以内に腎移植を受けていた。すなわち PD 患者は PD が継続している場合、低年齢ほど早期に移植されていた。

4) 予後

5 年未満の患者の 527 例の予後を見ると 46.3%が腎移植で最も多く、PD 継続が 28.1%, HD 移行が 9.5%, 死亡が 6.5%出会ったのに比し、5 年以上の患者 151 例では PD 継続 28.5%, 移植 29.1%, HD 移行 26.5%, 死亡 9.9%であり、5 年未満では移植が、5 年以降では血液透析が多く見られた。

5) 死因と腹膜透析から血液透析への移行理由

死因を血液透析 5 年未満と 5 年以降で比較すると 5 年未満では 34 例中 12 例が心血管系であり、5 年以降では 15 例中 3 例が心血管系で 5 年未満に心血管系の死亡が多かった。一方 5 年未満では腹膜炎の死亡はなく 5 年以上でのみ腹膜炎の死亡が認められた。

HD への移行理由は 5 年未満 42 例では腹

膜炎が 67%, 除水不良が 17%であったが、5 年以上 31 例では 45%が腹膜炎, 39%が除水不良であり、除水不良が明らかに多かった。

D. 結論

1. 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。学校検尿のマニュアルを統一化することによって地域での正確な疾患頻度調査が可能であることを示した。検証可能な学校検尿の体制作りには活路を拓くことになる。またそれと同時に血尿などの診断をガイドライン化し、診断レベルの向上をはかることは、学校検尿の検診が必ずしも小児腎臓病専門医だけが診る現状ではないことを考えると重要なことと思われる。診断レベル、検診レベルを上げるこれらの活動により学校検尿のクオリティを地域レベルで改善できることが期待される。保護者の調査では現状のシステムにおいても一定の満足が得られており、プライバシーの侵害などで深刻な状況にはないことが推察された。ただし、この調査は小さな地域での調査であり、様々な形態で行われている学校検尿の実態を考えると、さらに調査対象地域を拡げる必要がある。さらに今後予定している養護教諭への調査を加えることによって、保護者、学校関係者、医療側の 3 者が協力可能なシステムを考えることが可能になる。

2. 先天性腎尿路異常症では腎臓局所での脂質・蛋白質酸化が亢進していることが示唆された。この経路がこの疾患群の腎障害進展の共通経路であるならば、ACE 阻害剤やアンギオテンシン受容体阻害剤などの抗酸化剤が腎障害の抑止に効果的に働く可能性がある。UTI が高頻度に併発する先天性腎尿路異常症を有する患者の腎臓機能保持に有効な管理法の 1 つになると期待される。

乳児原発性 VUR 患者の思春期における腎機能は、発症時の患者の 7%に認められる腎機能障害に最も大きく影響される。こ

れを認める場合、全例が思春期に蛋白尿、高血圧を合併する。乳児期当初からの腎機能障害例の VUR の程度は全例高度である。腎実質病変の進行は、分腎機能評価で 7%、DMS A 評価で 10%の症例に認められた。これらの症例が思春期年齢に達すると蛋白尿、高血圧、腎機能障害を出現させるわけではなかった。腎機能障害を認めない乳児の原発性高度 VUR の 1 割が、思春期までに蛋白尿か高血圧を合併するが、腎機能障害 (CCr 低下) までは合併しなかった。

3. 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、一般臨床家を対象とした先天腎疾患の診断・治療のための補助手段開発のために、財団法人医療情報システム開発センター、インターサイエンス社、NTT 東日本、NTT コムウェアなどの共同研究グループとして医学医療知識検討委員会を立ち上げた。先天性腎疾患を中心に腎尿路異常を生じうる約 70 疾患のデータベース作成を担当するとともに、電子カルテ上で、これらの情報の検索や鑑別診断が容易に行えるシステム構築に関しても、さまざまな提案を行った。来年度の完成を目指す予定である。

わが国と韓国とのステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の 15 家系でポドシン変異が見つからないことは、欧米とアジアで疾患遺伝子が異なる可能性を示唆している。ステロイド反応性ネフローゼは、一卵性双生児の症例を含めて、家族性集積を示す例がある。その臨床的特徴は孤発例と明らかな差はなかった。家系内で表現型の segregation があることは、発症の感受性が劣性遺伝子で規定されている可能性が考えられる。しかし、罹患同胞がともにステロイド反応が良好であっても、重症度・再発頻度・期間は必ずしも一致しない。また今回頻回再発ネフローゼ兄弟例におけるネフリン変異の解析で示唆された様に、感染や精神ストレスで増悪する再発例では、遺伝的素因で規定される疾患感受性と免疫調節の個体差の 2 つの要因の組み合わせが、病態の成立に重要であると思われる。疾病によっては我が国の患者の遺伝子素因は必ずしも欧米患

者と同一ではなく、病態の理解や診断・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。次年度も臨床調査や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。

これまでLowe症候群はFanconi症候群、先天性白内障（緑内障）および発達障害を呈し、臨床的にはDent病とは全く独立した疾患単位と考えられてきた。今回の結果は、Dent病の責任遺伝子の多様性を示すとともに、Dent病とLowe症候群の疾患概念を考えるうえでもきわめて重要なデータである。また、ゲノム変異が個々の臓器へ与える影響を考える上でも興味深い結果であり、ゲノム変異と組織発現、あるいはepigeneticsまで考慮しなければならない可能性があり、さらなる解析が必要である。

欧米症例と異なり、日本人先天性ネフローゼ症候群(CNS)患者において *NPHS1* 変異の原因頻度は低い。日本人 CNS 患者においても頻度は欧米に比べ少ないが *NPHS2* 変異は CNS の原因となる。

4. 現在までの小児慢性腎不全患者の登録数は 11 施設 51 症例だが、半年以内に移植に移行した 9 症例、思春期開始時期が不明な 9 症例、旧プロトコルでの保存期腎不全症例 6 症例、基礎疾患がある症例などがあるため、検討ができない 30 症例を除き 21 例が検討対象となった。思春期症例は 3 症例、経過観察中に思春期に入った症例は 1 症例で、この 4 症例の身長標準偏差は変動なく、この期間の健康児と同等の身長の伸びを得られた。男児のテストステロン、女児のエストラジオールとも前思春期に比べ思春期では健康児と同等の上昇を認めた。今年度は近年のプロトコルの厳格化に適合するよう、保存期腎不全を対象外とし、データセンターの設立、エンドポイントの設定などプロトコルの再検討を行った。小児の慢性腎不全治療の実体を知ることが患児の生命予後を改善させ、QOL を上げ、健康人と同様の社会生活を送ることが出来るようにするためにも是非必要である。

E. 研究発表

【主任研究者】

【五十嵐隆】

Sato U, Kitanaka S, Sekine T, Takahashi S, Ashida A, Igarashi T: Functional characterization of *LMX1B* mutations associated with nail-patella syndrome. *Pediatr Res* 57: 783-788, 2005

Cheong HI, Kang JH, Lee JH, Ha IS, Kim S, Komoda F, Sekine T, Igarashi T, Choi Y: Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol* 20: 886-890, 2005

Horita S, Yamada H, Inatomi J, Moriyama N, Sekine T, Igarashi T, Endo Y, Dasouki M, Ekim M, Al-Gazali L, Shimada M, Seki G, Fujita T: Functional analysis of NBC1 mutants associated with proximal tubular acidosis and ocular abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 16: 2270-2278, 2005

Sekine T, Namai Y, Yanagisawa A, Shirahama H, Tashiro Y, Terahara M, Nagata M, Harita Y, Fukuoka U, Inatomi J, Igarashi T: A familial case of multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol* 20: 1245-1248, 2005

Shinjo Y, Kaga K, Igarashi T: Distal renal tubular acidosis associated with large ventricular aqueduct and sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngo* 125: 667-670, 2005

Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, Takeuchi Y, Kanayama K, Ito N, Yoshii N, Yamazaki Y, Yamashita T, Silver J, Igarashi T, Fujita T: A novel mutation in fibroblast growth factor (FGF) 23 gene as a cause of tumor calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5523- 5527, 2005

Anzai N, Jutabha P, Enomoto A, Yokoyama H, Nonoguchi H, Hirata T, Shiraya K, He X, Cha SH, Takeda M, Miyazaki H, Sakata T, Tomita K, Igarashi T, Kanai Y, Endou H: Functional characterization of rat organic anion transporter 5 (*SLC22A19*) at the apical membrane of renal proximal tubules. *J Pharmacol Exp Ther* 315: 534-544, 2005

Harita Y, Miyauchi N, Karasawa T, Suzuki K, Han GD, Koike H, Igarashi T, Shimizu F,

- Kawachi H: Altered expression of junctional adhesion molecule 4 (JAM4) in injured podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 290 : F335-F344, 2005
- 神田祥一郎、張田豊、柳沢敦広、小野博、生井良幸、関根孝司、五十嵐隆：続発性偽性低アルドステロン症で発見された先天性腎尿路異常の3歳女児例、*小児科臨床* 58: 847-851, 2005
- 大谷英之、山崎あい子、太田敏之、坂野暁、若井麻里、藤原満美、木下義久、薦田房子、五十嵐隆：小児期に腎機能障害をきたしたDent病の一例、*日本小児腎不全学会誌* 24: 157-159, 2005
- 稲富淳、関根孝司、五十嵐隆、関常司：腎型Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter タンパクの変異と機能解析：変異の差が生み出す臨床症状の多様性について、*発達腎研究会誌* 13: 22-24, 2005
- 五十嵐隆：腎性尿崩症、*臨床検査* 49: 97-99, 2005
- 五十嵐隆：注目される腎関連蛋白-1 megalin、*腎と透析* 58: 6-7, 2005
- 五十嵐隆：遺伝子異常による小児腎疾患の原因究明、*Nephrology Frontier* 4: 35-40, 2005
- 五十嵐隆：ゲノミックスとプロテオミックス、*腎と透析* 58: 260-261, 2005
- 五十嵐隆：Dent病、*内科* 95: 1260, 2005
- 五十嵐隆：分子医学より見た水・電解質異常、*診断と治療* 93: 870-875, 2005
- 五十嵐隆：輸送体と尿管疾患、*BIO Clinica 腎疾患の展望* 20: 965-970, 2005
- 五十嵐隆：Chloride channel-5、*腎と透析* 59: 434-435, 2005
- 五十嵐隆：Kinney Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter (SLC4A4)、*生体の科学* 56: 442-443, 2005
- 五十嵐隆、飯島一誠、秦順一：小児科領域における腎疾患の現状と将来（座談会）、*Human Science* 16: 4-12, 2005
- 五十嵐隆：出血性大腸菌 O-157 感染症、*腎臓* 28: 101-105, 2005
- 五十嵐隆：そこが知りたい小児臨床検査のポイント、*DNA 診断：遺伝性腎疾患、小児内科増刊号* 37: 685-686, 2005
- 五十嵐隆：腎尿管性アシドーシス、*内分泌・糖尿病科* 21: 610-616, 2005
- 五十嵐隆：蛋白尿と血尿の発症機序：新しい central dogmas、*東京小児科医会報* 24 (2): 46-49, 2005
- 五十嵐隆：尿管におけるタンパク再吸収、*腎と透析（臨時増刊号）* : 35-38, 2005
- 五十嵐隆：溶血性尿毒症症候群、p967、*今日の治療指針* 2005、医学書院、東京、2005
- 五十嵐隆：Dent病、*腎臓病：診断と治療の最前線*、p45-48、浅野泰、下条文武、秋澤忠男編集、先端医療技術研究所、東京、2005
- 五十嵐隆：尿管におけるイオン・水のトランスポーターの異常、*別冊・医学のあゆみ イオンチャンネル最前線 update*、p296-301、倉智嘉久編集、医歯薬出版株式会社、東京、2005
- 五十嵐隆：出血性大腸菌 O-157 感染症、*腎臓* 28:101-105,2005
- 五十嵐隆：遠位尿管性アシドーシス、*成長曲線は語る*、p212-213、藤枝憲二編集、*診断と治療社*、東京、2005
- 五十嵐隆：IgA 腎症、*小児疾患診療マニュアル*、p373-375、五十嵐隆編集、*中外医学社*、東京、2005
- 【分担研究者】
- 【松山健】
- 松山 健：尿検査-知っておきたい診療上の留意点-*小児科* 46:707-710,2005
- 松山 健：小児肉眼的血尿患者に対する尿管出血シンチグラムの応用経験。*東京都医師会雑誌* 58:372-375,2005
- 松山 健：腎不全化する可能性のある先天性腎尿路異常。腎不全診療のコツと落とし穴、p64-65、浅野泰編集、*中山書店*、東京、2005
- 松山 健：腎臓病学校検診はどのようにすべきか。*腎臓* 28:29-31,2005
- 松山 健：腎不全化する先天性腎尿路異常の早期発見。*臨床透析* 21:1323-1329,2005
- 松山 健：尿素窒素・尿酸・クレアチニン。*小児内科増刊号* 37 : 203-206,2005
- 松山 健：アレルギー性紫斑病の同胞罹患例4組の臨床的検討。*小児科臨床* 59 :143-146, 2006
- 石倉健司、松山 健：尿管における蛋白再吸収障害:Fanconi症候群、Dent病(日本型Dent病)。*腎と透析* 59 (増刊号) :47-51,2006

【伊藤雄平】

伊藤雄平：外国における学校検尿. 小児内科. 37:533-535, 2005

伊藤雄平：諸外国における学校検尿（検尿システム）. 腎臓 28:19-22, 2005

伊藤雄平：学校検尿陽性者の取り扱い. 臨床と研究 82:1557-1560, 2005

【塚原宏一】

Mori Y, Hiraoka M, Katsu M, Tsukahara H, Mikami Y, Mayumi M. : Marked renal damage in a child with hydronephrosis infected by *Trichosporon asahii*. *Pediatr Nephrol* 20: 234-236, 2005.

Hiraoka M, Hida Y, Mori Y, Tsukahara H, Ohshima Y, Yoshida H, Mayumi M. : Quantitative unspun-urine microscopy as a quick, reliable examination for bacteriuria. *Scand J Lab Invest* 65: 125-132, 2005.

Noiri E, Tsukahara H. : Parameters for measurement of oxidative stress in diabetes mellitus: Applicability of enzyme-linked immunosorbent assay for clinical evaluation. *J Invest Med* 53: 167-175, 2005.

Tsukahara H, Sugaya T, Hayakawa K, Mori Y, Hiraoka M, Hata A, Mayumi M. : Quantification of L-type fatty acid binding protein in the urine of preterm neonates. *Early Hum Dev* 81: 643-646, 2005.

Tsukahara H, Toyooka M, Kanaya Y, Ogura K, Kawatani M, Hata A, Hiraoka M, Mayumi M. Quantitation of glutathione S transferase-pi in the urine of preterm neonates. *Pediatr Int* 47: 528-531, 2005.

Mori Y, Hiraoka M, Saganuma N, Tsukahara H, Yoshida H, Mayumi M. : Urinary creatinine excretion and protein/creatinine ratios vary by body size and sex in children. *Pediatr Nephrol* 2006 (in press)

塚原宏一：眞弓光文. 各種疾患におけるレドックス制御とその異常. アレルギー・免疫 12: 733-737, 2005.

野入英世, 塚原宏一: ELISA 解析と糖尿病. 酸化ストレスマーカー (二木鋭雄, 野口範子, 内田浩二編; 学会出版センター) 230-242, 2005.

塚原宏一：免疫・炎症性疾患におけるレドックス・マーカーの現況. 臨床病理 53: 759-767, 2005.

塚原宏一. 乳幼児の尿路感染症の診断のポイント. 小児科 46: 2133-2142, 2005.

塚原宏一：尿中細菌. 小児臨床検査ガイド 2006 (印刷中) .

【中井秀郎】

中井秀郎、木原敏晴、浅沼 宏、佐藤裕之、宍戸清一郎、安田耕作：逆流性腎症の長期予後 小児科診療 (診断と治療社) 68 巻、9 号、1628-2634, 2005

【飯島一誠】

Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. : Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, (in press)

Kamioka I, M.D., Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M.: Prognosis and pathological characteristics of 5 children with non-Shiga toxin mediated HUS. *Pediatr Int*, (in press)

Okada M, Fujimaru R, Morimoto M, Satomura K, Kaku Y, Tsuzuki K, Nozu K, Okuyama T, Iijima K. : EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related condition. *Pediatr Nephrol*, (in press)

Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus nephritis. *Pediatr Int*, (in press)

Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Yoshikawa N, Matsuo M.: Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol*, 2005 Oct 25; [Epub ahead of print]

Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M: Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 1660-1663, 2005

- Inatomi J, Miyazaki O, Fujimaru R, Iijima K.: Renovascular hypertension complicated with VATER association. *Pediatr Nephrol* 20:1174-1176, 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* 20:910-913, 2005
- 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* 67:1248-1255, 2005
- 亀井宏一、飯島一誠：【演習・小児外来】浮腫と乏尿を主訴として来院し、高度蛋白尿を指摘された3歳男児. *Medicina* 42: 508-511, 2005
- 亀井宏一、飯島一誠：特集：合併症としての腎障害の診断と治療. 2次性腎障害の臨床的特徴. *小児科* 46:1075-1081, 2005
- 北村明子, 飯島一誠, 塚口裕康, 松永明, 椎原隆, 仲里仁史, 土井俊夫, 香美祥二: 腎糸球体と中枢神経障害を合併する Galloway-Mowat 症候群類縁疾患の臨床表現型の多様性と疾患遺伝子検索のシミュレーション. *発達腎研究会誌* 13 :19-21, 2005
- 矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 服部元史, 飯島一誠, 土屋正巳, 伊藤拓, 日本小児腎臓病学会薬事委員会：特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査. *日本小児科学会雑誌* 109: 775-779, 2005
- 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西浩一, 飯島一誠, 大友義之, 池田昌弘, 和田尚弘, 中村秀文, 佐古まゆみ, 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」: 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版. *日本小児科学会雑誌* 2005, 109: 1066-1075
- 飯島一誠, 塚口裕康：【糸球体硬化 基本知識と新知見】遺伝子異常に伴う糸球体硬化. *腎と透析* 59: 124-128, 2005
- 飯島一誠：溶血性尿毒症症候群に対する血漿交換療法の是非. *日本医事新報* 4242:92-94, 2005
- 飯島一誠, 野津寛大：ネフローゼ症候群のすべて 糸球体透過性因子の最近の動向. *腎と透析* 増刊号 59:72-76, 2005
- 塚口裕康, 飯島一誠：ネフローゼ症候群のすべて ネフローゼ症候群の責任遺伝子の探索、研究方法と動向. *腎と透析* 増刊号 59:82-89, 2005
- 飯島一誠：ネフローゼ症候群のすべて シクロスポリン- 小児. *腎と透析* (増刊号) 59:628-632, 2005
- 飯島一誠, 佐久間孝雄, 吉川徳茂: 泌尿・生殖器疾患. 看護のための最新医学講座 (日野原重明, 井村裕夫監修, 岩井郁子, 北村聖監修協力, 原寿郎編集), 第14巻 (第2版) 新生児・小児科疾患 第3章 どんな疾患があるのか, p 282-302 中山書店, 東京, 2005
- 五十嵐隆, 飯島一誠, 秦順一: 小児領域における腎疾患の現状と将来. *HUMAN SCIENCE* 16:4-12, 2005
- 塚口裕康, 飯島一誠: 一過性ネフローゼ症候群発症の分子病態. “Annual Review 腎臓” (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 中外医学社, 東京, pp 74-80, 2006
- 稲富淳, 飯島一誠: Cyanotic nephropathy. “Annual Review 腎臓” (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 中外医学社, 東京, p p86-88, 2006
- 野津寛大, 松尾雅文, 飯島一誠: Bartter 症候群の表現型, 遺伝子型の相関. “Annual Review 腎臓” (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), IX. 小児領域, 中外医学社, 東京, p p180-189, 2006
- 飯島一誠：【小児の薬物療法と TDM】免疫抑制薬. 小児ネフローゼ症候群における免疫抑制薬の使い方について教えてください. *薬局* 57:51-55, 2006
- 【関根孝司】
- 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* 20: 1245-1248, 2005

Sato U, Kitanaka S, Sekine T, Takahashi S, Ashida A, Igarashi T. Functional Characterization of LMX1B Mutations Associated with Nail-Patella Syndrome. *Pediatr Res* 57: 783-788, 2005

Cheong HI, Kang JH, Lee JH, Ha IS, Kim S, Komoda F, Sekine T, Igarashi T, Choi Y.

Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol*. 20: 886-890, 2005

Horita S, Yamada H, Inatomi J, Moriyama N, Sekine T, Igarashi T, Endo Y, Dasouki M, Ekim M, Al-Gazali L, Shimadzu M, Seki G, Fujita T. Functional Analysis of NBC1 Mutants Associated with Proximal Renal Tubular Acidosis and Ocular Abnormalities. *J Am Soc Nephrol*. 16: 2270-2278, 2005.

Sekine T, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiol (Invited Review Article)* 290: F251-61, 2006.

関根孝司：輸液療法。“小児科ベッドサイドメモ”松尾宣武監修、pp65-94、南山堂、東京、2006

関根孝司：下痢、膜性増殖性腎炎、デント病、尿細管性アシドーシス。“小児疾患マニュアル”、pp 20-21, 376-377, 384-388、中外医学社、東京、2005

関根孝司：身体組成（体水分量、体脂肪率、カルシウム含有量）。“小児の成長と発達”、pp8-9、金原出版、東京、2005

関根孝司：腎機能。“小児の成長と発達”、pp78-79、金原出版、東京、2005

関根孝司：腎機能。小児科診療 68（臨時増刊号）：786-790、2005;

関根孝司：先天性ネフローゼ症候群。小児内科 37:820-821, 2005

関根孝司：子どものからだど水分（2）水分摂取の重要性と脱水症状のケア。チャイルドヘルス 8:7-9, 2005

関根孝司：スポーツ飲料の問題点。保健の科学 48:39-41, 2006

関根孝司：パラアミノ馬尿酸クリアランス、クレアチニンクリアランス、イヌリンクリアランス。小児内科 37（臨時増刊）:254-258, 2005

関根孝司：紫斑病性腎炎、溶連菌感染症と腎炎、停留精巣、陰嚢水腫、包茎。保育と保健 11: 60-61, 2005

関根孝司：小児の輸液療法。今日の治療指針 pp954-956, 医学書院、東京、2006

【吉川徳茂】

Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol* (in press)

Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M: Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:910-913, 2005

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* 67:1248-1255, 2005

中西浩一, 吉川徳茂：上皮細胞構成蛋白の異常によるネフローゼ症候群。腎と透析 58:295-299, 2005

中西浩一, 佐古まゆみ, 吉川徳茂：糸球体上皮細胞関連蛋白と遺伝性ネフローゼ症候群。小児科学会雑誌 109:805-814, 2005

【本田雅敬】

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*. 67:1248-55, 2005

Motoyama O, Hasegawa A, Honda M: A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation treated with cyclosporine and

- mizoribine in children. Results obtained between 1990 and 2003, *Pediatric Transplantation* 9: 232-238, 2005
- Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M: Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 20: 910-913, 2005
- Hoshii S, Honda M: CAPD: Peritonitis, catheter-related problems and other complications. In *Practical Pediatric Nephrology, An update of current practices*. Chiu M C and Yap HK eds, pp 273-279, 2005
- Yosino A, Honda M, Kanegane H, Obata K, Matsukura H, Sakazume S, Katada Y, Miyawaki T, Ueda Y, Nagai T.: Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Pediatric Nephrol* 21: 36-39, 2006
- 松山健, 清水マリ子, 中條綾, 五月女友美子, 田中百合子, 池田昌弘, 本田雅敬: ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を合併したコレステリルエステル移送蛋白欠損症の 5 歳女児例 *小児科臨床* 58: 377-380, 2005
- 中島泰志, 本田雅敬, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 後藤美和, 大迫豊, 仲田晴子, 石倉健司, 池田昌弘: 幼児における塩酸セベラマー使用経験 *透析会誌*, 38: 219-225, 2005
- 長谷川理, 本田雅敬, 池田昌弘: 小児期 MPGN type-I の過去 30 年間における臨床像の変化 *日腎会誌*, 47: 107-112, 2005
- 石倉健司, 池田昌弘, 田中百合子, 本田雅敬; 全身エリテマトーデス — ループス腎炎の治療と管理 *小児科診療*, 24: 651-659, 2005
- 本田雅敬, 矢田菜穂子: 肉眼的血尿 *臨床医薬*, 21: 225-233, 2005
- 池田昌弘, 本田雅敬: 小児における急性血液浄化療法の特殊性と問題点 *ICU と CCU (集中治療医学) 別冊*, 29: S73-S75, 2005
- 池田昌弘, 本田雅敬: 小児敗血症に対するエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)の効果 *ICU と CCU (集中治療医学) 別冊* 29: S82-S84, 2005
- 矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 服部元史, 飯島一誠, 土屋正巳, 伊藤拓: 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査 *日本小児科学会誌*, 109: 775-779, 2005
- 水口雅, 幡谷浩史, 本田雅敬: [Case20] 発熱と痙攣重積を主訴に来院した 5 歳女児、[Case21]血便を繰り返す 4 歳女児, *Medicina*, 42: 1112-1117, 2005
- 石倉健司, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 池田昌弘, 浅沼宏, 穴戸清一郎, 西村玄, 平本龍吾, 本田雅敬: 小児腎移植の中樞神経合併症: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) *日本小児腎不全学会雑誌*, 25: 34-35, 2005
- 矢田菜穂子, 石倉健司, 若木均, 幡谷浩史, 池田昌弘, 伊藤陽一, 大橋靖雄, 本田雅敬: 腹膜透析カテーテル挿入術後無透析期間のリーク発生率に対する有効性の検討 *日本小児腎不全学会雑誌*, 25: 120-121, 2005
- 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬: 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の重症度とサイトカインについての検討 *日本小児腎不全学会雑誌*, 25: 185-187, 2005
- 田中百合子, 服部新三郎, 吉川徳茂, 本田雅敬, 佐々木聡: 小児 SLE 患者 60 例における診断時の臨床症状について *日腎会誌* 4: 351, 2005
- 本田雅敬: 小児腎不全の治療 平成 17 年度透析従事者研修 *日本腎臓財団*, pp295-118, 2005
- 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西浩一, 飯島一誠, 大友義之, 池田昌弘, 和田尚弘, 中村秀文, 佐古まゆみ: 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版 *日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」小児会誌*, 109: 1066-1075, 2005
- 本田雅敬: 先天性腎尿路奇形の早期発見のコツと落とし穴、腎不全診療のコツと落とし穴 浅野泰編, 中山書店, 東京, pp61-63, 2005
- 本田雅敬: 腎生検依頼書の書き方: 小児腎生検病理診断標準化への指針, ⑭東京医学社, 東京, pp31-34, 2005
- 本田雅敬: 小児腎臓病の食事、腎臓食品交換表 第 7 版補訂 中尾俊之編, 胃歯薬出版, 東京, pp120-134, 2005

本田雅敬：小児における腎不全治療、透析看護 第2版 日本腎不全看護学会編，医学書院，東京，p129-137，2005

幡谷浩史，本田雅敬：O157 感染症、感染の理解と消毒・滅菌の看護へのいかしかた 富野康日己編，医歯薬出版，東京，p23-128，2005

服部新三郎：地域での取り組み：熊本市の場

合 腎臓 28:11-14，2005

服部新三郎：小児腎不全の疫学調査 臨床透析 21:1315-1322，2005

服部新三郎：小児慢性腎不全患者の経年変化、Annual review 腎臓 2006，pp136-141、御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編 中外医学社 東京 2006

平成17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 伊藤雄平 久留米大学医療センター小児科教授
同 松山 健 公立福生病院副病院長

研究協力者 山内邦昭（東京都予防医学協会）
二宮 誠（鹿児島医師会）
宮田純一（宮崎医師会）

研究趣旨

1974年から行われている学校検尿を再検討し、新たに検証可能でクオリティの高い検尿システムへ再構築する必要がある。また、検診受診者の立場にたち検診を医療側、学校側、行政が一体となったシステムに近づける必要がある。そのため今年度は①統一マニュアル作成とマニュアルに基づく精密検査後の病名統一と検尿異常の頻度調査、②血尿診断ガイドライン、③潜血反応のカットオフ値、④保護者向けのアンケート調査、⑤養護教諭を対象としたアンケート調査等について事業を推進した。

I 研究目的

日本の学校検尿は1974年より全国の小中学生を対象に始まった。そこで学校検尿を一生の腎臓病スクリーニングの重要な存在として意義づけるために効率的なシステムにする必要がある。学校検尿は新しい時代に即応した検証可能な存在であらねばならない。また、学校検尿が検診受

診者のみならず医療側、学校関係者の協力のもとにできるシステムであることから、受診者・学校関係者の理解を得る努力も必要となる。

本研究の目的は上記の問題点を解決し、質の高い検診システムを再構築することである。

II 研究方法

1. 統一マニュアル作成とマニュアルに基づく精密検査後の病名統一と検尿異常の頻度調査：九州沖縄各県の学校検尿のクオリティをあげるために九州学校検診協議会を主体に統一マニュアルを作成した。そのマニュアルのなかに臨床診断名を提示し、頻度を記入できるようにした。今年度は作成したマニュアルの浸透をはかることを目的とし、精密検査後の病名統一と検尿異常の頻度調査のトライアルを九州・沖縄の全県で行った。調査は各県医師会の検診担当部門を通じ依頼した。
2. 血尿診断ガイドライン：日本泌尿器科学会・日本腎臓学会・日本臨床検査医学会・日本小児腎臓病学会の合同で組織された血尿診断ガイドライン作成委員会に参加した。学校検尿で多数発見される小児血尿患者に対する専門的知識をもとに意見集約をはかった。
3. 潜血反応のカットオフ値：現在学校検尿システムにおける潜血反応のカットオフ値は自治体により様々で(±)と(+)がおおよそ半々である。また5種類以上存在する同反応のテストテープには最近まで2倍の感度差がありその選択も自治体に任されていた。東京都予防医学協会が担当し腎疾患三次精密検診（腎三次精検）実施地区に在住する公立小・中学生全検尿データ（一次受診者各々約24万人）から平成15・17年度の2年間分の腎三次精検受診者（順に2367人、2043人）全例を検討した。同協会における尿潜血反応のカットオフ値は従来ヘマコンビスティックスの(±)で、そのために前年度（平成14・16年度）スクリーニングされた顕微鏡的血尿単独群を今回の対象とした
4. 保護者向けのアンケート調査：学校検尿に対する同一内容による家族向けのアンケートを東京西多摩地区と九州熊本地区の一部でパイロットスタディとして行った。西多摩地区では精密検査対象者143名が、熊本地区では258名が回答した。
5. 養護教諭を対象としたアンケート調査：調査用紙の原案を学校検尿の現場に近い研究協力者とともに作成した。

Ⅲ結果

1. 統一マニュアル作成とマニュアルに基づく精密検査後の病名統一と検尿異常の頻度調査
全県8県のうち6県の協力が得られた。6県のなかで集計可能な3次検尿対象者は5903名(小学生