

システム構築に関しても、さまざまな提案 を行った。

図2. Medical Cell ログイン画面

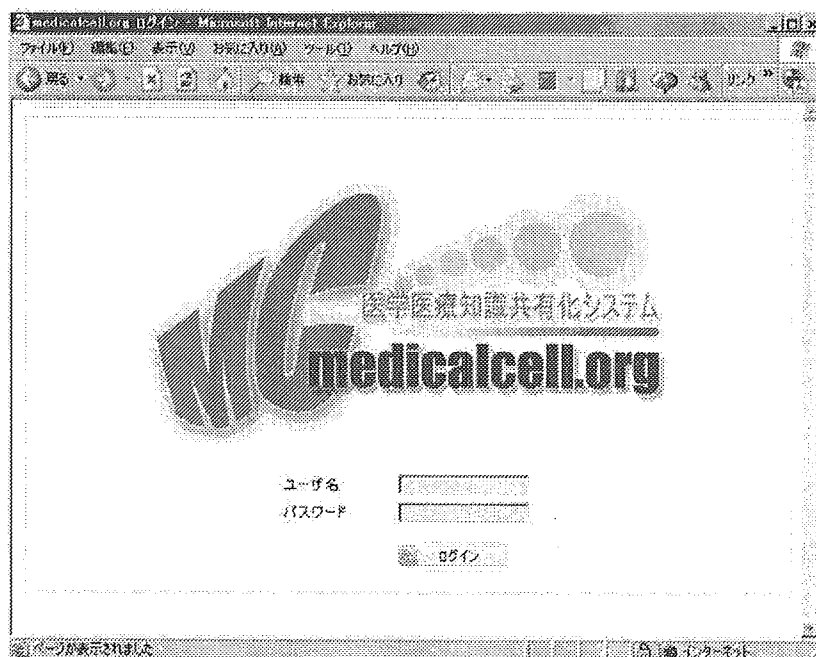


図3. Medical Cell登録・更新フォーム(1)

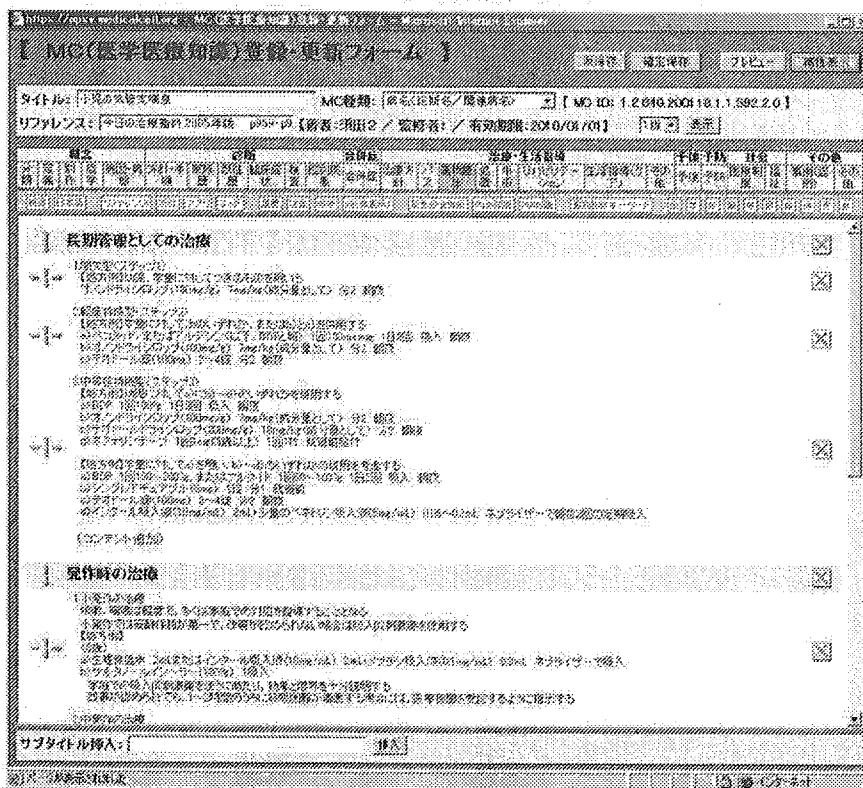
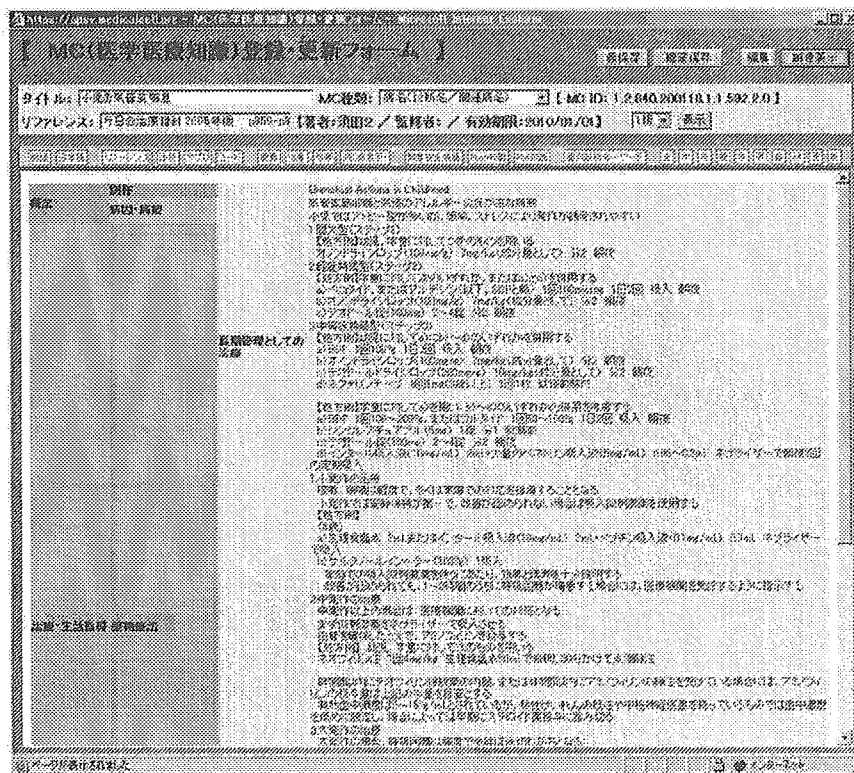


図4. Medical Cell登録・更新フォーム(2)



今後は、以下のように研究を進めていく予定である。

- 1) 上記データベース対象疾患をさらに増やし、約 180 疾患のデータベースを完成させ、これらのデータベースを日本小児腎臓病学会ホームページでも閲覧できるようにする。
- 2) さらにこれらのデータベースを“先天性腎疾患診療の手引き”として整理・統合し、小児腎疾患専門医以外にも一般開業医、病院勤務医、研修医などの臨床・研修に有用な教科書的情報として日本小児腎臓病学会ホームページで公開することを最終目標とする。
- 3) 医学医療知識検討委員会としては、上記の約 180 疾患データベースを電子カルテ

上で日常診療に利用できるシステムの完成・流通を目指す。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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]
- 6) 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
- 7) Inatomi J, Miyazaki O, Fujimaru R, Iijima K. Renovascular hypertension complicated with VATER association. *Pediatr Nephrol* 20:1174-1176, 2005
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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

15) 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

16) 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

17) 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

18) 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

19) 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

20) 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

21) 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

22) 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, 2006, p 74-80.

23) 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, 2006, p 86-88.

24) 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, 2006, p 180-189.

22) 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

## 2. 学会発表

1) Kitamura A, Iijima K, Hiramoto R, Tsukaguchi Y, Shono A, Xiaosong Q, Doi T, Kagami S: Implication of nephrin variants as a predisposing factor for proteinuria in a common “relapsing” form of nephrotic syndrome. Japan-Korea The 3rd Pediatric Nephrology Seminar, 2005, Tokyo

2) Kitamura A, Iijima K, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Choi Y, Cheong HI, Doi T Kagami S: A New Clinical Entity of Fragile-Silt Membrane Nephrotic Syndrome in Which NPHS1 Variants Serve as a Predisposing Factor for Proteinuria. American Society of Nephrology 2005

Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA  
3) Iijima K, Okada M, Nozu K, Okuyama T: EYA1 and SIX1 Gene Mutations in Japanese Patients with Branchio-Oto-Renal (BOR) Syndrome and Related Diseases. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

4) Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Satomura K, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: The National Survey of Typical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan: The Analysis of the Risk Factors Predicted the Induction of Dialysis and the Development of Central Nerve System Disorders. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

5) Fujita T, Kamioka I, Nozu K, Tanaka R, Nakanishi K, Iijima K, Ypshikawa N, Matsuo M: Long-Term Follow-up of Atypical Membranoproliferative Glomerulonephritis (Atypical MPGN) : Are Steroids Indicated? American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

6) Fujimaru R, Ueoka K, Iijima K: A Novel Method for Helping Evaluation of Lower Urinary Tract Function (LUTF) in Anuric Period. 9th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 2005, Beijing, China

7) 藤丸季可, 田崎英範, 鈴木輝明, 鈴木登士彦, 青木勝也, 淵本康史, 黒田達夫, 上岡克彦, 飯島一誠: 尿管皮膚瘻を作

成し bladder cycling を行うことで腎移植前に膀胱機能回復が確認できた一症例. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

8) 北村明子, 飯島一誠, 平本龍吾, 塚口裕康, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ネフリン変異体の蛋白尿発症感受性亢進因子としての新たな側面 -ネフリン変異により自然寛解・再燃型ネフローゼ症候群を呈した症例の分子病態解析- 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

9) 矢田菜穂子, 池田昌弘, 松川来人, 大橋靖雄, 飯島一誠, 佐々木聡, 服部新三郎, 吉川徳茂, 本田雅敬: 頻回再発型ネフローゼ症候群におけるネオオラル AUC0-4hr のロジスティック回帰モデルによる再発率予測と食前投与 C2 目標値設定. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

10) 飯島一誠: 腎機能検査 up to date. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

11) 岡田美智代, 藤丸季可, 西野由紀, 守本倫子, 里村憲一, 郭義胤, 野津寛大, 奥山虎之, 飯島一誠: Branchio-oto-renal (BOR) 症候群及び関連病態の EYA1 遺伝子と SIX1 遺伝子解析. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

12) 北村明子, 塚口裕康, 丸山健一, 飯島一誠, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ポドシン変異による腎病変は多様である: メサングウム細胞増殖を呈した孤発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の分子病態解析. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

- 13) 野津寛大, 付学軍, 神岡一郎, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 郷司克己, 飯島一誠: Gene Scan を用いることで遺伝子異常を発見できた3型バーター症候群の1例. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 14) 金子徹治, 矢田菜穂子, 飯島一誠, 五十嵐隆, 本田雅敬, 吉川徳茂, 大橋靖雄: 小児腎臓病を専門とする臨床医への質問紙表による調査結果に基づいた臨床試験の必要症例数設計. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 15) 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: 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)24例の長期予後に関する検討. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 16) 神岡一郎, 野津寛大, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 里村憲一, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 全国調査における典型的溶血性尿毒症症候群の治療の検討. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台
- 17) 飯島一誠, 大塚泰史, 中山真紀子, 亀井宏一, 田崎英範, 鈴木輝明, 北村明子, 塚口裕康, 野津寛大, 付学軍, 松岡健太郎, 奥山虎之: ハプロタイプ解析と直接シーケンシング法にて新たな PKHD1 遺伝子変異を同定した ARPKD の一例. 第27回日本小児腎不全学会, 2005, 箱根
- 18) 飯島一誠: 小児頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン療法. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜
- 19) 飯島一誠, 岡田美智代, 藤丸季可, 里村憲一, 奥山虎之: EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related diseases. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜
- 20) 稲富淳, 松岡健太郎, 藤丸季可, 鈴木輝明, 飯島一誠: Clinicopathologic analysis on the mechanisms of development and progression in cyanotic nephropathy. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜
- 21) 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: 当院における溶血性尿毒症症候群の臨床的検討. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜
- 22) 飯島一誠: 小児難治性ネフローゼ症候群の治療法の開発. 第45回日本小児科学会佐賀地方会, 2005, 佐賀

平成17年度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、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

分担研究者

塚口 裕康 徳島大学大学院・ヘルスバイオサイエンス研究部・病態情報医学  
研究協力者

北村 明子 吉野川病院・小児科

研究要旨

（背景）近年のヒトゲノム情報基盤の整備に伴い、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の発症機序の解明は、診断・予後判定、治療法選択、患者 QOL 改善のために不可欠である。

（目的）本分担研究では、小児の難治性腎疾患の中でも、特に難治性ネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性ネフローゼ、頻回再発・ステロイド依存性ネフローゼ症候群）に焦点をあて、分子病態解明に必要な臨床情報を収集整理し、新たな診断・治療指針作成のための基盤を作る。

（本年度の計画）頻回再発・ステロイド依存性ネフローゼ症候群は、しばしば治療に難渋し母子に与える心身負担は大である。家族集積例の報告は国内外に散見されるが、詳しい実態は未だ不明である。そこで、多施設共同で多発家系の遺伝様式や臨床的特徴などについて調査をおこなう。

（方法）3 省合同の遺伝子研究倫理指針に準拠したプロトコールを用いて、ステロイド反応性（頻回再発・ステロイド依存性）の疫学調査を多施設に依頼する。検体が得られた一部の症例においては疾患遺伝子解析を実施する。

（結果）10 数例以上の家族性頻回再発・ステロイド依存性ネフローゼ症候群症例の情報が得られた。両親に検尿異常がない劣性遺伝パターンの症例（10 例）と、両親のいずれかに蛋白尿の既往がある優性遺伝の症例（数例）が認められた。これらの家族例は通常良く経験する孤発性症例と、臨床的特徴上に明らかな差を認めなかった。同様の症例の蓄積が遺伝的病因を探索する上で、重要と考えられる。今後これらの情報を患者診療や福祉・QOL 改善に結びつけ、さらに診断・治療法の確立にむけて研究を進めていく。

## A. 研究目的

本邦において年間小児 10 万人に 5 人がネフローゼを発症しており、感染や成長障害等の副作用が懸念される免疫抑制療法を余儀なくされている。小児期の特発性ネフローゼ症候群の 80%はステロイド療法に感受性を示す（ステロイド反応性）が、20%はステロイドに反応せず腎予後は不良である（ステロイド抵抗性）。小児腎領域において腎不全の主因であるステロイド抵抗性ネフローゼや、免疫抑制剤依存性に陥る頻回再発型ネフローゼの適切な治療法の確立は、社会的要望が高く極めて重要な課題である。

分担研究者らは、小児難治性腎疾患の中でも難治性ネフローゼ症候群の患者 QOL 改善、治療法開発を目的として臨床情報を収集し、ゲノム情報を活用した病態解明に向けた研究基盤の確立を目指している。近年のゲノム情報の急速な整備により、従来は困難であった高解像力の遺伝子マッピングや大量シーケンス解析が可能になった。特に、日本人独自の JSNP 情報の整備や、SNP マイクロアレイ、高密度マイクロサテライト等の技術基盤確立により、ごくまれな家系の少数サンプルからでも疾患遺伝子の探索が可能になりつつある。このような中において、多因子疾患と考えられていた難治性ネフローゼ症候群の疾患遺伝子も、分子レベルで解明が進みつつある。疾患遺伝子の同定と発症の分子機序解明のためには、まず症例の臨床像を調査して、診断を確定すると共に、対象とするグループが遺伝学的に均質であることの確認が大切である。

本年度は、昨年度に引き続いて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を継続した。さらに、本年度から新たな試みとして、今まで遺伝素因の関与の実態が詳しくわかっていないステロイド反応性ネフローゼ症候群（頻回再発、ステロイド依存性）の臨床調査と候補遺伝子解析を行った。

## 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、マイクロサテライト解析は 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、GeneHunterprogram を用いて、LOD 値、NPL 値を計算した。



### C. 結果

#### 家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRN)

研究班の飯島ら、及びソウル国立小児病院 Dr.Choi, Dr.Cheong との共同研究で常染色体劣性遺伝 SRN15 症例を収集した(日本 10 症例、韓国 5 症例)。全 68 人、31 患者の協力を得て検体を収集した。31 患者の蛋白尿は 6 ヶ月から 11 歳で発症(平均 3.7 歳)しており、22 人が平均 6.1 歳(8 ヶ月~16 歳)で末期腎不全に至った。このうち 13 名は腎移植を受けたが、再発を認めなかった。また腎生検を施行した患者 27 人中 25 人は FSGS で、残りの 2 人は MCNS であった。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、 $\theta = 0$ ,  $\alpha = 0$  の条件下で LOD 値  $> 2.0$  以上が得られる検出力は 100%以上であり、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。

15 家系について、代表的なネフローゼ責任遺伝子 *NPFS1* (ネフリン)と *NPFS2* (ポドシン)、*NEPH1* 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。ネフローゼ疾患遺伝子ポドシン(*NPFS2*)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 *NPFS2* 変異は極めてまれであり、本邦の SRN 症例は欧米と遺伝素因が異なっていると考えられ、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。

優性遺伝家族性 SRN も 10 症例以上があり、SRN の遺伝様式は、劣性遺伝と優性遺伝はほぼ同数であった。一般に優性遺伝の症例(20-30 歳)は劣性遺伝(5-10 歳)より発症年齢が遅い傾向があった。

#### 家族性ステロイド反応性ネフローゼ症候群(SSN)

特発性ネフローゼ症候群のうち、80%は初期ステロイド治療に反応するステロイド反応性ネフローゼ症候群と呼ばれる一群である。しかし、このうち 20%は再発することが知られており、治療に難渋する症例(ステロイド依存性、頻回再発)をしばしば経験する。

欧米では、ステロイド反応性ネフローゼ症例の家族性集積に関するいくつかの調査報告がある。1973 年 White らは、欧州のネフローゼ患者のアンケート調査を行いステロイド反応性ネフローゼ症候群の 1%に家族集積があると報告している(*Clin Nephrol* 1:215, 1973)。最近ドイツ、フランスの共同研究によって劣性遺伝様式のステロイド反応性ネフローゼ症候群 15 家系報告された(*Fuchshuber J Am Soc Nephrol*:12, 374, 2001)。しかしながら、疾患遺伝子の実体は不明で、我が国において全国規模で多発家系例をまとめた研究はない。そこで分担研究者らは、本邦における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。同様の症例の蓄積が遺伝的病因を探索する上で、重要と考えられる。

最近、経過良好な再発寛解型ネフローゼ症候群兄妹例の連鎖・変異解析によりネフローゼ発症の分子機序に関する、新たな知見を得た。発端者(11 歳男児)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、尿蛋白軽～中等度の不完全寛解状態が続いている。本症例の特徴は経過中に感染などを契機として一時的にネフローゼに至る蛋白尿増悪を認めるが、ステロイド治療なしで軽快する点である。このような増悪発作を年に 2-3 回繰り返していた。発端者の腎組織は微少変化群で、腎機能も正常である。また同胞(妹、4 歳)も 1 歳未満でネフローゼと診断されたが、同様の再発・自然寛解を繰り返す良性の経過をとっている。

まず、健常な長兄と患児 2 人、両親を含む家族 5 名について家族的ネフローゼ症候群の代表的な疾患遺伝子である、*NPHS1* (19q13), *NPHS2* (1q25)への連鎖を調べた。その結果、*NPHS1* に連鎖を認めた (LOD 値, 0.425 at *D19S220*, 図)。そこでネフリン(*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て segregate しており、健常人 50 染色体には認めなかった。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。

これらの結果から、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。つまり、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た。このように再

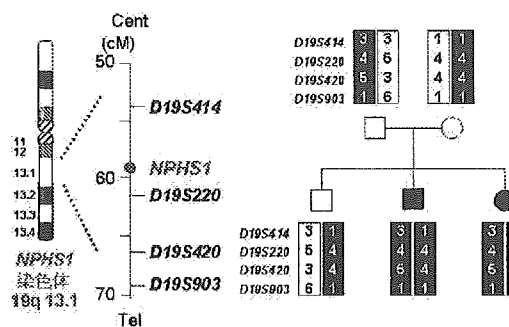


図 ネフリンとの連鎖解析

*NPHS1* 遺伝子座近傍の約 20cM にマイクロサテライトマーカーを 4 個配置し、連鎖解析を行った。患児のみ父由来、母由来の疾患アレル(黒で示す)を有しており、連鎖を認めた。(D19S220 における 2 点 LOD 値 = 0.425)

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。

#### D. 考察・結論

##### 家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRN)

Hildebrandt らの欧州の先天性ネフローゼ症候群 41 例の検討では、*NPHS1* 変異が 18 症例 (44%)、*NPHS2* 変異が (44%)、残り 2 症例 (8%) が *WT1* 変異であったと報告している。これに対し、アジアの SRN15 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。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。

##### 家族性ステロイド反応性ネフローゼ症候群 (SSN)

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。Ruf らは、家族性

ステロイド感受性ネフローゼ症候群 3 家系の連鎖解析を行い、疾患遺伝子を染色体 2 番短腕部 (2p12-13.2, LOD 値 3.01, at *D2S145*) にマップした (J Am Soc Nephrol 14:1897,2003)。本邦の症例についてもこの疾患遺伝子座にマッピングされるか、検討が必要である。

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。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

1. 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 2006、中外医学社、東京、2006.
2. 塚口 裕康、飯島 一誠：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 59:82-89, 2005.
3. 飯島 一誠、塚口 裕康：遺伝子異常に伴う糸球体硬化 腎と透析 59:124-128, 2005.

##### 学会発表

1. 北村明子、飯島一誠、平本龍吾、塚口裕康、庄野朱美、秦暁松、土井俊夫、香美祥二. ネフリン変異体の蛋白尿発症感受性亢進因子としての新たな側面-自然寛解・再燃型ネフローゼ症候群を呈したネフリン変異症例の分子病態解析.第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 仙台, 2005.5.

2. 北村明子, 塚口裕康, 丸山健一, 飯島一誠, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二. ポドシン変異による腎病変は多様である - メサンギウム細胞増殖を呈した孤発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の分子病態解析. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 仙台, 2005.5.
3. 飯島一誠, 大塚泰史, 中山真紀子, 亀井宏一, 田崎英範, 鈴木輝明, 北村明子, 塚口裕康, 野津寛大, 付学軍, 松岡健太郎, 奥山虎之. ハプロタイプ解析と直接シーケンス法にて新たな **PKHD1** 遺伝子変異を同定した **ARPKD** の一例. 小児腎不全学会 箱根
4. 庄野 朱美, 塚口 裕康, 秦 暁松, 土井俊夫. ネフリンのラフト依存性エンドサイトーシスは **Src** ファミリーキナーゼ (**Fyn**) と相互作用によりそのシグナル伝達を制御する. 第28回日本分子生物学会年会 福岡
5. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Hattori M, Ikeda M, Nozu K, Yoshikawa N, Doi T, Kagami S. Uncovering a New Clinical Aspect Due to **NPHS1** Variants **C265R** and **V822M** that Serve as a Predisposing Factor for Proteinuria. 3rd Japanese-Korea Joint Nephrology Conference, Tokyo, 2005.5.
6. Kitamura A, Iijima K, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Choi Y, Cheong HI, Doi T, Kagami S. A New Clinical Entity of Fragile-Silt Membrane Nephrotic Syndrome in Which **NPHS1** Variants Serve as a Predisposing Factor for Proteinuria. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2005.11.
7. Shono S, Tsukaguchi H, Qin X, Doi T. A Raft-Dependent Endocytic Pathway of **Nephrin** Down-regulates Its Signal Transduction Through interaction with **Src-Family Kinase Fy**. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2005.11.

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）  
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助教授

### 研究要旨

本分担研究の目的は、（1）インターネット上でアクセス可能な遺伝性腎疾患データベースの構築、（2）遺伝性腎疾患の解析システムの開発・提供の2点である。（1）については今年度新たに財団法人医療情報システム開発センターとの共同研究グループを立ち上げ、データベースおよびシステム開発を進めた。（2）に関しては私共は遺伝性尿細管疾患を中心に解析を進め、国内外から依頼された新規の解析をおこなうとともに、Dent病の責任遺伝子としてOCRL1を新たに同定した。

#### A. 研究目的

本分担研究班では、昨年度にひきつづき遺伝性腎疾患データベースの構築を第一の目的とした。幸いにも財団法人医療情報システム開発センターの協力を得ることができ、従来のデータベースとは全く異なる構造のデータベースの構築に着手することができた。本年1月にすでに実証実験をおこない、ユーザーから良好な回答を得ている。このデータシステムは優れた検索能を有し、かつ進展著しい遺伝子情報が時系列で蓄積される画期的なものである。本システムは臨床情報と遺伝子情報を新たな方法で統合させる世界でも類を見ない構造をもつ。本研究部分については飯島が別項で詳細に報告する。

一方、この研究班のもう一つの目的は我が国において遺伝性腎疾患解析システムを確立する点にある。昨年度から引き続き、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た。これまで解析が非効率的であった一部の遺伝子については解析方法を検討

し直し、従来より安定したシステムを構築した。

今年度の特筆すべき成果としては、Dent病の第2の責任遺伝子としてOCRL1（Lowe症候群責任遺伝子）変異を本邦で初めて同定したことが挙げられる。以下この点に絞って結果と意義について報告する。

#### B. 方法

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。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症例のgenomic DNAを用い、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。

#### C. 研究成果

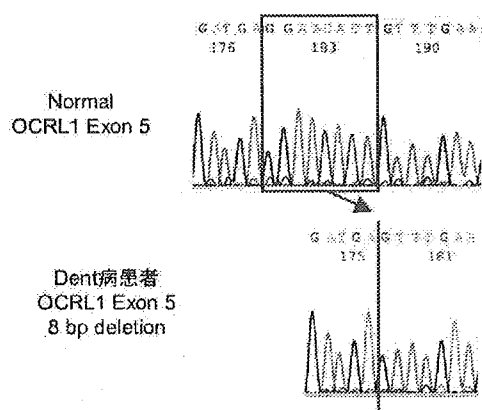
解析した患者のうち一名でOCRL1 exon 5に8 bp deletionを認めた（下図）。2005年Dent病患者においてLowe症候群の責任遺伝子であるOCRL1異常が認められることが初めて報告さ

れたが (Am J Hum Genet. 2005, 76:260-267)、本研究が世界で2報目 (本邦からは初) にあたる。Dent病はその表現型が各国で異なり、その点からも本邦からの今回の結果は重要である。今回認められた異常は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。

また一方で、本研究成果は遺伝子解析の施行上および説明責任において倫理的な新たな問題を提起し、今後の議論が必要となる。

図 Dent病患者で認めた OCRL1 遺伝子変異



### C. 研究発表

1. **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(9): 1245-1248, 2005
2. 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(6):783-788, 2005
3. 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(7):886-890, 2005
4. 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(8):2270-2278, 2005.
5. **Sekine T**, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiol (Invited Review Article)* 290(2):F251-61, 2006.
6. 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、2006, pp65-94、南山堂、東京
7. 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”、2005, pp 20-21, 376-377, 384-388、中外医学社、東京
8. 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”、2005、pp8-9、金原出版、東京
9. 関根孝司：腎機能。“小児の成長と発達”、

2005、pp78-79、金原出版、東京

10. 関根孝司：腎機能. 小児科診療 2005;68  
(臨時増刊号) 786-790
11. 関根孝司：先天性ネフローゼ症候群.  
小児内科 2005;37:820-821
12. 関根孝司：子どものからだと水分 (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 2005;8:7-9
13. 関根孝司：スポーツ飲料の問題点.  
保健の科学 2006;48:39-41
14. 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 2005;37 (臨時増  
刊) :254-258
15. 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 2005; 11(2): 60-61
16. 関根孝司：小児の輸液療法. 今日の治療  
指針 2006:pp954-956, 医学書院、東京

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）

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* 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学内助手

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*・*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を報告され

た。 $\alpha$ -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。 $\alpha$ -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。*CD2-associated protein (CD2AP)* は、スリット膜関連分子である。*CD2AP* は糸球体上皮細胞で、ネフリンの細胞内部位と結合し、ネフリンの機能維持に関与している。*CD2AP* ノックアウトマウスは、生後 1~2 週で蛋白尿を呈し、生後 6~7 週までに腎不全で死亡する。近年、*CD2AP* 遺伝子にヘテロの変異がある巣状分節性糸球体硬化症の 2 例が報告され、*CD2AP* 遺伝子変異がヒトの腎症にも直接関与していることが



示された。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*・*CD2AP* 変異の役割を明らかにする。

## B. 研究方法

日本人 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) 15 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(del18)} であった。
- 2) 15 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) 15 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) 15 例において *ACTN4* 変異, *WT1* 変異, *CD2AP* 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 *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 15 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, *WT1* 変異, *CD2AP* 変異を検出せず, これらの遺伝子は日本人 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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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)
2. 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* 2005, 20:910-913
3. 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* 2005, 67:1248-1255

4. 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 2005, 58:295-299
5. 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. 2005, 109:805-814

##### 2. 学会発表

1. Nakanishi K, Honda M, Ikeda M, Hattori S, Satoshi Sasaki S, Yoshikawa N, for Japanese Study Group of Renal Disease in Children (JSRDC): A multicenter analysis of the long-term clinical course in Japanese children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS). *J Am Soc Nephrol* 2005,16:914A
2. A Sako M, **Nakanishi K**, Obana M, Yata N, Hoshii S, Wada N, Satomura K, Ikeda M, Honda H, Yoshikawa N: *CD2AP* gene analysis in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). *J Am Soc Nephrol* 2005,16:790A

平成 17 年度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  
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  
都立八王子小児病院 小児科 本田雅敬  
研究協力者  
熊本大学医学部保健学科 服部新三郎  
都立清瀬小児病院 腎内科 幡谷浩志  
静岡こども病院腎臓科 和田尚弘

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 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，近年先行的腎移植が増加している．5 年で 65% の移植率で 92% の生存率であった．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．現在までの 1169 例特に 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な成績であるが，その後低下し，8 年で 50% になる．その原因としては早期移植と長期例の被囊性腹膜硬化症を避けるための血液透析への移行が考えられる．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

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 2004 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 年以降の長期例の問題について検討した．

2) 成長に関しての前向き検討を行った．

1. 小児末期腎不全のデータベース（服部新三郎，本田雅敬）

A. 目的

小児の末期腎不全について 1998 年から 2004 年の 7 年間の新規症例について検討したので報告する．

B. 調査対象・調査施設

調査対象は末期腎不全（慢性維持透析を施行されているか腎移植の治療を受けている）の小児とした．1998 年と 1999 年は 20 歳未満、2000 年から 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(表1)。

## C.結果

### 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(表2)。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(表2)。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あるいは低形成腎が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(表3)。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(図1)。治療法は各年齢に於て、腹膜透析が多くなされていた(図2)。

### 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(表4)。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(図3)。

#### 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(表5)。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(図4)。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(図5)。

#### 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(図6)。

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(図7)。

#### 4) 移植について

100透析当りの移植数は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(図8)。

Kaplan-Meierでの移植率は1年目が10.7%で、6年目で68.6%であった(図9)。

#### 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(図10)。

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(図11)。

死因は心循環器疾患と感染症が最多であった(図12)。

### 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)

#### A. 目的

小児腹膜透析(PD)患者の長期透析の問題点を明らかにすることを目的とする。

#### B. 方法

1981年から2003年までの1169例についての長期透析の問題について解析した。平均年齢は8.1歳、平均透析期間は3.8年である。

#### C. 結果

##### 1) 患者数の変化

新規患者数はおおむね60例前後で推移している。しかし総患者数は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。

この減少の要因として長期患者の減少が挙げられる。1996年には10年以上の患者は7.1%であったが、その後徐々に減少し、2003年にはわずか1.3%となった(図13)。また5年以上で見ても1996年に32.7%であったのが、23.6%に減少した(図14)。これが患者数の減少の影響を受けている。

##### 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年以降は改善は見られていない(図15)。

継続率で見ると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(図