

厚生労働省科学研究費補助金

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 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 五十嵐隆

分担研究者 伊藤雄平, 松山健, 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 山内邦昭, 二宮誠, 宮田純一
北村明子, 中西浩一, 佐古まゆみ
服部新三郎, 和田尚弘

平成 19 (2007) 年 3 月

平成 18 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）

「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	1～23
	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	24～28
	伊藤 雄平
検診担当者のための学校腎臓病検診マニュアル	29～54
	伊藤 雄平
2. 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	55～57
	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	58～62
	塚原 宏一
4. 原発性VURにおける尿路感染予防法に関する検討	63～65
	中井 秀郎
5. 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	66～72
医学医療知識共有化システムの構築	
	飯島 一誠
6. 家族性ネフローゼ症候群の遺伝子診断	73～78
	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	79～83
	関根 孝司
8. 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	84～87
1) 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	
2) 特発性ネフローゼ症候群における <i>NPHS2</i> の検索	
	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	88～96
	本田 雅敬
図表 小児腎移植の現況	97
	本田 雅敬
図表	98～100
	服部新三郎

平成 18 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）

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 伊藤雄平、松山健、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 山内邦昭、二宮誠、宮田純一、北村明子、中西浩一、佐古まゆみ、
服部新三郎、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

検証可能な学校検尿のシステムを再構築し、学校検尿実施にあたり受診者や養護教諭へのより深い理解を得るための研究を行った。

1. システム再構築：各地域で様々であった検尿方法の精度を高め、再構築するため九州、沖縄で統一マニュアルを作成した。宮崎県の調査ではマニュアルの導入前に比較し導入後は3次検尿（精密検査）の受診率が増加し、精密検診時の暫定診断名から「診断不明」の数が有意に減少した。マニュアルには3次検尿受診後の診断名分類表を添付し、九州、沖縄全域から診断名のデーターを集積したところ、九州全域の診断頻度が明らかになった。また、九州、沖縄の統一マニュアルを基に全国版を作成した。
2. 保護者と養護教諭へのアンケート：学校現場で検尿に携わる養護教諭（小学校 962校、中学校 440校）から、現場での問題点を抽出した。学校では採尿方法の徹底がはかられており、精密検査は個別方式が多く、その結果は現場には適切な時期に届いていた。しかし、マニュアルの学校現場への一層の普及が必要であった。3次検尿（精密検診）受診者の保護者の学校検尿の精密検診の理解度とプライバシーが守られているかどうか調査した。大多数の保護者は医師の説明内容に納得しており、精密検診の必要性を理解していた。また精密検診受診中にプライバシーの侵害に当たる行為は見られなかった。
3. 腎臓病学校検診における蛋白尿・血尿の判定に用いられるカットオフポイントには地域差があり実際に用いている試験紙感度とも関連性がないことが明らかになった。また評価の統一・その後の検査の標準化に役立つ血尿診断ガイドラインを各関連学会と合同で作成し普及を図った。今後、検診の実施方法や血尿・蛋白尿のカットオフポイントの標準化が必要である。

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

膀胱尿管逆流症（VUR）の管理指針にはさまざまな変遷が見られる。無投薬で経過を追った場合や予防投与していた抗菌薬を中止した場合の尿路感染症（UTI）の発生頻度

についても不明の点が多い。今回日本人小児における VUR の自然歴を明らかにする目的で外科的治療を受けずに経過観察されている VUR 児を対象に検討した。VUR を有する乳幼児に対して、VUR 発見後 6 か月間は 1 か月に 1 回の頻度で検尿を行って UTI の早期診断に努めるとともに、発熱があれば 24 時間以内に検尿を行う方法により、VUR 患者においては数年の経過観察の後に 90% 近くで抗菌薬を内服しなくても UTI が発症しなくなることが明らかになった。さらに、乳児では生理的包茎の自然改善が遅れている男児ほど尿路感染の再発をきたしやすいことが明らかになった。

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. 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、先天性腎疾患を含む腎尿路異常をきたす疾患を中心とした種々の小児疾患のデータベース (Medical Cell) を作成し、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を構築した。このシステムを電子カルテと連動させることで、一般臨床家が診療時に最新の医学・医療知識を得ることが出来るようになった。

2. 劣性遺伝の遺伝形式をとる家族性頻回再発・ステロイド依存性ネフローゼ症候群は弧発例と臨床像に明らかな差はなかった。一卵性同胞の発症があり、ネフローゼの発症に遺伝因子が寄与する可能性が推定された。しかしながら、罹患同胞内でも発症年齢や再発回数、ネフローゼの重症度には相違が見られた。主働疾患遺伝子に加えて環境因子や個体の免疫応答の相互作用により臨床病態が形成されると推定される。

3. 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 (*CLCN5* おおび *OCRL1* 遺伝子)、腎性低尿酸血症、近位尿細管性アシドーシス、Nai-Patella 症候群病などの腎疾患の遺伝子解析を行い遺伝子変異を同定した。

4. 先天性ネフローゼ症候群患者における、*NPHS1*・*NPHS2*・*ACTN4*・*WT1*・*CD2AP* の遺伝子変異を検索した。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。

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. 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 2005 年も継続して行い 8 年間で 15 歳未満 475 例及び新規例 53 例について解析した。PD での導入が 81% 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. 小児腹膜透析 (PD) 研究会の登録データから様々な解析を行ってきた。この中で 2004 年に作成した小児 PD マニュアルの至適透析と PD 処方について、2006 年国際的ガイドラインが出されたため、今回その解析を行い、ガイドライン変更のための種々の検討を行った。

3. 小児腎移植の成績が小児腎移植臨床統計小委員会より出され、その成績について検討した。1964-85 年に 440 例、86-95 年に 646 例、95-2001 年に 413 例の生体腎移植が行われ、生存率は 1 年後はそれぞれ 89, 99, 99%, 5 年後 82, 96, 98%, 10 年後 76, 92% と明らかに最近では改善が見られた。献腎移植はそれぞれ 37 例, 49 例, 26 例であり、生存率は 1 年後 78, 96, 96%, 5 年後 75, 94, 96% で、生体腎よりも率は低いが最近では明らかに改善が見られた。

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. 腎臓病学校検診の統一マニュアルの作成とその効果の判定：九州、沖縄では学校検尿の検診実施者を対象とした統一マニュアルを九州学校検診協議会が主体となって作成した。マニュアル導入前後での検診結果の比較を宮崎県で行った。宮崎県では全県での比較検討のほかに、個別検尿方式の宮崎、集団検尿方式の都城、検診は個別で行い診断は集団で行う独自の方式の延岡の3医師会について個々に比較した。マニュアル前後で3次検診受診者や診断名などの検診結果がどのように変化したかについて比較検討した。また、九州学校検診協議会に協力を依頼し、マニュアルに添付した診断名記入表に各県の郡市医師会から県医師会にデータを集積し、その県単位の結果を久留米大学医療センターでまとめて集計した。なお、

各レベルの集計で、個人の名前は集計者に一切わからないよう個人情報保護の配慮をした。

2. 九州学校検診協議会を通じ各県医師会から協力可能な教育委員会に養護教諭へのアンケートを依頼した。その結果、小学校1606校、中学校746校、高校491校の計2843校から回答を得た。また、同様に九州学校検診協議会を通じて、各県に、三次検診（精密検診）受診児の保護者にもアンケート調査を依頼した。各県総計で同意を得た保護者1037名の協力を得た。

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. 膀胱尿管逆流(VUR)を有する児の予後を明らかにするため、外科的治療を受けずに経過観察されている現在3歳以上のVUR児40名(男27名、女13名；男児が全体の27/40=68%)を対象とした。VURが片側なのは19名(男13名、女6名；重症度は2度～5度でその内訳は1度が0、2度が3、3度が9、4度が5、5度が2)、両側なのは21名(男14名、女7名；重症度は1度～5度でその内訳は1度が1、2度が12、3度が14、4度が12、5度が3)であった。観察開始時年齢、観察最終時年齢はそれぞれ1か月～8歳3か月(平均1歳5か月；乳児は31名)、3歳0か月～17歳0か月(平均9歳4か月)であった。発症のしかたはUTIが27名(男17名、女10名)、異常超音波像が13名(男10名、女3名)であった。無投薬で経過を追ったのは21名(男15名、女6名；片側VUR-2～5度が11名で男8名、女3名；両側VUR-2～5度が10名で男7名、女3名)、抗菌薬(STあるいはCCL)を予防投与したのは19名(男12名、女7名；片側VUR-2～5度が8名で男5名、女3名；両側VUR-1～5度が11名で男7名、女4名)であった。後者のうち1名(3歳0か月の女児；この児のみ自立排尿ができない)を除いて抗菌薬投与は中止されていた。

抗菌薬投与の有無、男女の別により群

分けしながら、対象患者 40 名における UTI の発症頻度とその程度、最終検査時の腎臓機能、臨床検査所見、VUR の推移について検討を行った。なお、外科的治療を施された後に当科にて経過観察されている VUR 児は 4 名（男 3 名、女 1 名）であった（全患者の 4/44 = 9% に相当する）。

2. 2003 年から 2006 年までに VUR の診断にて受診した乳児期男児 32 名を対象とした。生理的包茎(Physiological Phimosi)s)の程度（以下 Phy-Phi grade）を

I 度：外尿道口とその周囲の亀頭表面を全周にわたり用手的に露出できる。

II 度：外尿道口全体を露出できるが周囲の亀頭表面は見るができない。

III 度：外尿道口の一部を露出できる。

IV 度：外尿道口を全く露出できない。の 4 段階に分類し、UTI 発症率および break through infection（以下 BTI）発症率（予防的抗菌療法下 UTI 発症率）との関連を統計学的に後ろ向き検討した。

排尿が確立した小児原発性 VUR 例（初診年齢 3~12 歳）を対象とした。排尿異常の有無は排尿問診票により判定する。尿流測定、膀胱内圧測定などの排尿機能検査を行った症例では、その結果を付記する。

基礎データ（登録時）： 来院時（VUR 発見時）の主訴、VUR grade、尿路感染の既往（回数）、排尿問診票、DMSA 腎シンチ（腎癒痕の評価）、*尿流測定、膀胱内圧測定

治療内容：予防的抗菌剤投与 有、無（期間： ）、

排尿指導 有、無（指導内容： ）、抗コリン薬投与 有無（期間： ）、

緩下剤使用 有、無（期間： ）、逆流防止術 有、無（手術年齢： ）、

2 年目以降、毎年（Study 開始後 5 年まで）： VUR grade

症候性尿路感染 有、無（回数： 回）

（うち有熱性 回）

排尿問診票

DMSA 腎シンチ

*尿流測定、膀胱内圧測定

治療内容（上記と同じ）

排尿問診票の内容について

「お子様の排尿の状況についての質問です。この 1 ヶ月間を思い出して、あてはまるところに○をおつけてください。尚、この設問内容は医学的な解析のみを行うものであり、お子様のプライバシーが外部に漏れることは全くありません。」

スコア部分は 9 項目の質問があり、0 点、なし、1 点、月の半分未満、2 点、月の半分あり、3 点、いつもあり、という評価基準とする。

今回は、パイロットスタディとして、医師、患者の使用感、同一患者での再現性を確認した。

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 コムウエア、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. ネフローゼ症候群の大部分は家族歴のない孤発性であるが、一部に単一遺伝子異常を反映したメンデル型遺伝様式を呈することがある。本研究では、疾患遺伝子の同定と発症の分子機序解明に向けて、

まず症例の臨床像を調査して、個々の家族性症例の臨床・病理診断を確定すると共に、対象とするグループの遺伝学的、臨床的均質性の評価に取り組んだ。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 早期発症蛋白尿（3ヶ月から5歳）、② 早期に腎不全に至る（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。一方、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、④ 再発寛解後尿蛋白40mg/hr/m²以上、あるいは試験紙法で早朝尿蛋白100mg/dl(2+)以上を3日間しめすもの、を満たす症例を対象を絞った。分担研究者らは、本研究班の研究協力者と共に、臨床遺伝疫学調査を行なった。調査に際しては、平成17年改訂三省合同の「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承認済みの研究計画書に従い、承諾書を得た。

候補遺伝子の変異解析は、PCR産物の直接シーケンス法を用いた（ABI310自動シーケンサー）。マイクロテライト解析は蛍光プライマー（ABI linkage mapping set, Applied Biosystems）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. 以下の疾患が疑われる国内外の患者の遺伝子解析を行った。

- 1) Dent病（尿細管性蛋白尿症）
- 2) 近位尿細管性アシドーシス
- 3) 腎性低尿細管血症
- 4) Nail-Patella症候群

遺伝子解析の方法は基本的に、それぞれの責任遺伝子の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。

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。

特発性ネフローゼ症候群100例においても*NPHS2*を同様に検討した。

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：

(1) 小児末期腎不全のデータベース

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2005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2005年の6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%以上の症例を検討した。

(2) 小児腹膜透析（PD）患者の至適透析ガイドラインについての検討

2006年にClinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006: Peritoneal dialysis adequacy 2006 work groupが雑誌に掲載された（Am J of Kidney Dis, Vol 48, Suppl 1, 2006: S98-129）。これは従来の国際的ガイドラインや米国のガイドラインからかなり大きく、詳細に設定されたものである。当研究班での検討結果などから2004年に小児PD研究会から小児PDマニュアル（小児PD研究会編）を作成し、その中で我々は小児PDの至適透析量と栄養についても作成したが、再検討が必

要になった。今回今後の検討のために上記ガイドラインの変更点、問題点について検討した。

(3) 小児腎移植の現状と成績

小児腎移植臨床統計小委員会（宍戸清一郎、相川 厚、大島伸一、高橋公太、服部元史、長谷川昭、吉村了勇）よりデータが出された。これらのデータは日本移植学会（太田医学研究所でデータ登録、集計、解析）で行われてきた。透析に関しては集計データが行われてきたが、移植に関しては小児のデータは1990年頃から後行なわれてこなかった。そこで上記委員会が結成され、今年本田を中心とする小児腎不全学会などにおいてその現状と成績をまとめた。

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) 統一マニュアル導入前後の検診結果の比較

3次検尿受診率は小学校で13年度74.4%から16年度79.4%に有意に増加（ $p > 0.05$ ）、中学校も66.4%から72.9%と有意に増加した（ $p > 0.05$ ）。病名数は小学校で13年度29から16年度は25に、中学校では30から21へ減少整理されていた。診断保留は小学校で13年度93人から16年度は7人へ（ $p > 0.001$ ）、中学校は35人から5人と減少していた（ $p > 0.001$ ）。16年度の結果で3次検尿に占める血尿症候群の割合は小学校78.2%、中学校56.9%で、蛋白尿症候群の割合は小学校4.3%、中学校22.2%であった。

(2) 診断名統一によるデータベース化

九州、沖縄各県からのデータを表1に示す。3次検診後に病的診断がついた総学童数の人口比は小学校0.449%、中学校0.525%であった。小学校、中学校とも血尿症候群がそれぞれ37.3%、21.7%と最も多かった。しかし、蛋白尿症候群は中学校12.3%と小学校の4.3%に比べ多かった。なお、「その他」に分類された率が小学校43.4%、中学校53.6%と多かった。

(3) 検診担当者のための学校検尿マニ

アル作成

九州、沖縄で統一マニュアルを作成したことは述べたが、それを基に他の地域でも使用できるよう全国版を作成した。これを基に各地域で、できるだけ同じようなクオリティの検尿がおこなわれ、添付の表を用い疾患頻度を調査できれば、九州、沖縄と同じ基準で比較も可能になる。

(4) 保護者へのアンケート調査

3次受診者の尿所見では、「血尿単独」が45.7%と最も多かった。一方「蛋白尿および血尿」などの腎炎疑い例は12.1%であった。受診動機は「学校から通知があったので」という理由が大多数であった。医師の説明に対して「あまりわからなかった」と「まったくわからなかった」を合わせると11.2%であった。このような精密検診が「必要」と思っているのは88.4%であった。子どもと保護者のプライバシーが侵害されたと「感じた」のは1.5%であった。精密検診を受けた後の保護者の不安に関して、「変わらない」は23.6%、「軽くなった」が57.0%、「強くなった」が8.1%となっていた。

(5) 養護教諭へのアンケート調査

小学校95.5%、中学校95.4%、高校99.6%が1次検尿、2次検尿とも学校現場で行っていた。2次で異常があった場合、その後の受診先が決められてなく保護者にまかせられていたのはそれぞれ13.4%、17.0%、31.2%であった。指定があったなかでは個別検診が60%程度であった。学校で尿採取を事前に指導をしていたのはそれぞれ90.8%、92.0%、87.0%であった。女兒の月経時の尿採取は高校では「終了後に提出」が31.5%と一番多く、小中学校では「提出時に識別する」が、それぞれ32.0%、31.5%と多かった。精密検査後の検診結果については小中高（70.9%、66.5%、68.0%）とも「適切な時期に届く」が最も多かった。管理指導表の利用は「十分に」と「不十分だが利用されている」を併せてそれぞれ55.7%、64.1%、59.2%であった。学校現場で統一マニュアルを使用しているかどうかについてはそ

れぞれ 84.3%、85.8%、91.2%が「知らない」と回答した。

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：

(1) 無投薬群 (21 名)、抗菌薬群 (19 名) の観察期間 (平均) はそれぞれ 6 年 4 か月、9 年 7 か月であった。後者での抗菌薬の投与期間 (平均) は 2 年であった。当科にて経過観察中に UTI を発症したのは無投薬群で 7 名 (男 4 名、女 3 名; この群での $7/21 = 33\%$)、抗菌薬群で 6 名 (男 2 名、女 4 名; この群での $6/19 = 32\%$) であり、後者では抗菌薬内服中が 4 名 (男 1 名、女 3 名)、中止後が 2 名 (男 1 名、女 1 名; この群での $2/19 = 11\%$) であった。抗菌薬内服中止後に UTI を発症したのは、左側 VUR - 2 度に左側重複腎盂・尿管および尿管瘤を合併した男児 (0 歳 3 か月～1 歳 3 か月まで ST を内服し、その中止後の 1 歳 3 か月～10 歳 4 か月に 1 回 UTI を起こした)、左側 VUR - 2 度の女児 (7 歳 0 か月～7 歳 8 か月まで ST を内服し、その中止後の 7 歳 8 か月～16 歳 1 か月に 2 回 UTI を起こした) であった。

経過観察中に 2 回以上 UTI を発症したのは 5 名 (その頻度は 2～7 回) であり、患者はいずれも女児であった (女児全体での $5/13 = 38\%$)。すべて発熱を伴わない下部 UTI であった。その内訳は無投薬群が 3 名 (左側 VUR - 2 度の児で 0 歳 11 か月～9 歳 1 か月に 2 回; 左側 VUR - 3 度の児で 1 歳 0 か月～5 歳 0 か月に 2 回; 両側 VUR - ともに 3 度の児で 7 歳 10 か月～9 歳 8 か月に 7 回)、抗菌薬群が 2 名 (内服中の右側 VUR - 4 度の児で 0 歳 4 か月～3 歳 0 か月に 5 回; 中止後の左側 VUR - 2 度の児で 7 歳 8 か月～16 歳 1 か月に 2 回) であった。なお、発症時も含めて UTI を全く起こさなかった患者が 12 名 (男 9 名、女 3 名; 全体での $12/40 = 30\%$) いた。その内訳は無投薬群が 6 名 (男 5 名、女 1 名)、抗菌薬群が 6 名 (男 4 名、女 2 名) であった。無投薬群の VUR の重症度は男児で右側 4 度、右

側 4 度、両側 - ともに 2 度、両側 - 左側 3 度と右側 2 度、両側 - 左側 4 度と右側 2 度、女児で両側 - 左側 3 度と右側 2 度であった。抗菌薬群の VUR の重症度は男児で右側 3 度、左側 4 度、両側 - 左側 4 度と右側 2 度、両側 - 左側 4 度と右側 5 度、女児で左側 3 度、両側 - 左側 4 度と右側 5 度であった。最終検査時に血清 Cr 値が高値であったのは 1 名のみであった (全体の $1/40 = 2.5\%$)。この患者は 17 歳 0 か月の両側 VUR - 左側 3 度と右側 4 度の男児 (3 歳 9 か月～6 歳 5 か月のみ ST を内服しており、その後も含めて経過観察中には UTI を起こさなかった) で、血清 Cr は 1.17 mg/dl であった (BUN は 13 mg/dl 、早朝尿中の蛋白、アルブミン、NAG、Cr 濃度はそれぞれ 6 mg/dl 、 4.8 mg/l 、 4.3 U/l 、 205 mg/dl と正常であるが、超音波検査では左側腎臓は 5.8 cm 、右側腎臓は 11.1 cm と左側腎臓が小さい)。最終観察時に腎臓の矮小化が見られたのはこの児を含めて 12 名いたが、すべて男児であった (男児全体での $12/27 = 44\%$)。最終検査時に有意な蛋白尿 (尿試験紙にて 1+以上) を呈するもの、高血圧、低身長を有するものはいなかった。

最終観察時に VUR の消失が確認されているのが無投薬群で 5 名 (男児 3 名、女児 2 名; この群での $5/21 = 24\%$)、抗菌薬群で 4 名 (男児 3 名、女児 1 名; この群での $4/19 = 21\%$) いた。無投薬群では VCUG によるものが 4 名 (男児 2 名、女児 2 名)、RCG によるものが 1 名 (男児 1 名) であり、抗菌薬群では VCUG によるものが 4 名 (男児 3 名、女児 1 名) であった。これら 9 名の患者以外で超音波検査にて 3 度以上の VUR がない (排尿時に腎盂拡大が見られない) ことが確認されているのが無投薬群で 7 名 (すべて男児; この群での $7/21 = 33\%$)、抗菌薬群で 2 名 (すべて男児; この群での $2/19 = 11\%$) いた。

(2) 初発 UTI 発症年齢は平均 4.2 ヶ月であった。両側高度 VUR : 5 例、片側高度 VUR : 19 例、両側軽度 VUR : 8 例であつ

た。前医小児科における保存的治療の主体は予防的抗菌療法であった。VUR grade と UTI 発症回数には相関は認められなかった。当科初診時(Phi-Phi grade 評価時)までに 29 人が UTI を発症、その内 11 人 (38%) が BTI を発症していた。当科初診は平均 6.6 ヶ月であった。

当科初診時までの平均 UTI 発症回数は 1.7 回 (BTI を含む)、平均 BTI 回数は 0.5 回。Phy-Phi grade と UTI 発症回数/月齢の関連を検討すると $rs = 0.39$ ($P = 0.03$) であり、相関が認められた。Phy-Phi grade と BTI 発症回数/月齢との関連を検討すると、 $rs = 0.52$ ($P = 0.004$) であり相関が認められた。

今年度の目標とした、スコアシートの作成については、再現性は確認された。しかし若干の修辭学的な問題についての改良を要すると思われた。具体的には、お腹に力を入れる、という行為の程度を表現することが、解りづらかった。

3) 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。

(i)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。

(ii)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。

(iii)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・活用で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。医学医療知識共有化システムは、一般臨床家の診療に役立つだけでなく、オンライン出版や各診療・研究グループ、学会内での知識の共有にも極めて有用と思われ、今後の発展が期待できる。

2. 家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRN)15 家系においてポドシン変異が認められなかった。この結果は、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留必要がある。家族性ステロイド反応性ネフローゼ症候群(SSN)の一卵性双生児の 2 症例を含めて、劣性の家族性集積を示す全 12 例の臨床的特徴 (発症年齢、再発頻度、アレルギー合併率、組織病理) は孤発例と差はなかった。家系内で疾病表現型が segregation しており、発症の感受性に大きく影響する主働遺伝子が存在すること示唆している。しかし、罹患同胞がともに良好なステロイド反応を示しても、重症度・再発頻度・期間は必ずしも一致しなかった。また感染や精神ストレスで増悪する例があり、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組み合わせにより、病態や予後が規定されるものと考えられる。

これらの家族性ステロイド反応性ネフローゼ症例の発症分子機序は、未だ不明である。再発頻度は年齢とともに減少しており、原因遺伝子の関与は年齢依存性に発現量は調節され、機能欠失が他の

分子で代償されると推測される。最近、経過良好な再発寛解型ネフローゼ症候群兄妹例（11歳男児、妹、4歳）の遺伝子解析を行い、糸球体濾過膜の本体であるスリット膜蛋白をコードする *NPHS1* 遺伝子の C265R と V822M の新規ミスセンス変異複合ヘテロ接合体であることを見いだした (Kitamura A et al, 2007)。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すると考えられる。従来から、再発・寛解型ネフローゼの主病因として濾過膜透過性因子の存在が重要視されてきたが、糸球体構造自体の異常（ネフリン等）も、発症要因として病態に関与する可能性がある。

3. 尿細管機能異常症の遺伝子解析の結果を以下に示す。

(1)腎性低尿酸血症

本邦の腎性低尿酸血症の7家系において尿酸トランスポーター(*hURAT1*)をコードする遺伝子 (*SLC22A12*) 解析を行い、5家系で W258X ホモ変異、1家系で W258X/T217M 複合ヘテロ変異を同定した。この結果により、*SLC22A12* が腎性低尿酸血症の大半の患者における責任遺伝子であることを明らかとなり、さらに腎臓における尿酸再吸収での *hURAT1* の生理的重要性を証明した。また韓国との共同研究により韓国の腎性低尿酸血症の患者においても *hURAT1* が主な責任遺伝子であることを明らかにした。

(2) 近位尿細管性アシドーシス

眼異常を伴う永続型近位尿細管アシドーシスの患者解析により、新たな変異を *NBC1* 遺伝子 (*SLC4A4*) に同定し、その変異 *NBC* 蛋白の機能異常を解析した。またこれまで私どもが同愛知した *NBC1* 変異蛋白の膜移行や、その機能的特性について詳細に検討し報告した。

(3) Dent病

Dent病は低分子蛋白尿症、腎石灰化、高Ca尿症および進行性腎機能障害を呈するX連鎖性疾患である。私どもはこれまで90症例を超える本邦のDent病患者におい

てその第一の責任遺伝子である *CLCN5* 遺伝子解析をおこなってきた。その結果、臨床的にDent病と診断された患者の約60%に *CLCN5* 異常を同定しているにすぎず、Dent病は遺伝的に多様な疾患である。本研究においてさらに *CLCN5* 遺伝子異常を有しないDent病患者において *Lowe* 症候群の責任遺伝子である *OCRL1* 異常を同定した。

(4) Nail Patella症候群

Nail Patella 症候群は、爪、膝蓋骨の形成異常に加え、進行性の腎機能障害を示す疾患である。本症は *LMX1B* 遺伝子異常により発症するが、本邦の患者において新規の遺伝子異常を同定し、さらにその転写活性に与える影響について詳細に解析した。

(5) 家族性多嚢胞性異型性腎の家系の発見

多嚢胞性異型性腎（以下 *MCDK*）は、腎発生過程の異常により、無機能な多嚢胞腎の発生をみる先天性疾患である。多くはその発生は孤発性であるが、父、第一子（両側 *MCDK* にて子宮内死亡、剖検あり）、第二子に *MCDK* を発症した一家系を経験した。1家系にこれだけ *MCDK* が集積することはほとんど報告がなく遺伝的素因が強く疑われる。現在海外研究機関と協力して原因遺伝子の特定を計画中である。

4. 遺伝性ネフローゼ症候群患者 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。

5 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。

5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。

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例において*ACTN4*変異、*WT1*変異、*CD2AP*変異を検出しなかった。

特発性ネフローゼ症候群 100例中これまでに20例の解析を終了したが、明らかに疾患と関係すると考えられる変異は同定できなかった。

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) 小児末期腎不全のデータベース

i) 2005年新規症例数は男児24例、女児29例の合計53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4名、5~9歳群1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8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(37.7%)と最も多く、ついで巣状分節性糸球体硬化症が8例(15.1%)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、腹膜透析が多くなされていた。

ii) 1998年から2005年までの8年間の新規症例について

有病率、症例数は男児267例、女児208例の合計475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4名、5~9歳群2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5例で、先行的腎移植が46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。

原因疾患については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。8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。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。

巣状分節性糸球体硬化症の透析時期をみると3歳にピークがみられ、10歳以降にもうひとつの丘がみられた(図4)。異あるいは低形成腎の透析時期は0歳にピークがあり、10歳以降にもうひとつの丘がみられた。

透析導入方法はどの年齢群においても、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、2005年では15.4%を占めていた。

100透析当りの移植数は10から23例であり、全移植数の83.1%が透析3年までになされており、生体と死体の比率は11対1と生体腎移植が多くを占めていた。

Kaplan-Meierでの移植率は1年目が12.0%で、7年目で72.1%であった。

1,000透析当りの死亡数は6から23であり、総死亡数の80.6%が透析3年目までに見られた。

Kaplan-Meierでの死亡率は1年目が4.4%で、6年目が14.7%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)患者の至適透析ガイドラインについての検討

小児の至適透析を考えるに当たり、NKF-K/DOQIガイドライン2000 (Am J Kidney Dis 37:S65-S136, 2001 (suppl 1))では、1) Patient Survival, 2) Technique Survival, 3) Hospitalization, 4) Patient-Based Assessment of Quality of Life, 5) School Attendance, Growth and Developmental Progress in Pediatric PD Patients, 6) Albumin Concentration, 7) Hemoglobin/Hematocrit, 8) Normalized PNAを臨床的指標として考えるとされている。

i) 成人での報告

成人の多くの報告では小分子物質のクリアランスと患者生存率、PD継続率の関

係で至適透析が考えられてきた。しかし小児では症例数が少ない事、予後が良好な事からエビデンスのある至適透析のガイドラインは小分子物質ですら考える事は難しい。成人において 2000 年の K/DOQI のガイドラインでは Kt/V urea が 2.0/週以上で Ccr が 60L/週/1.73 m² (透過性亢進), 50L/週/1.73 m²とされた。しかし、その後の臨床試験 (ADEMEX, (JAm Soc Nephrol 13:1307-1320, 2002), Hong Kong (Kidney Int 64:649-656, 2003)) や CANUSA の研究など (J Am Soc Nephrol 7:198-207, 1996, JAm Soc Nephrol 9:1285-1292, 1998, JAm Soc Nephrol 12:2158-2162, 2001) からこれは適切ではないとされて、2006 年のガイドラインでは変更された。

a) 総 (腹膜+腎) Kt/V urea は少なくとも 1.7 per week が必要 (2.0 から変更)。

b) 腹膜 CCr はほとんど価値がない, Ccr の目標値は除外
以下の項目を追加

c) 残腎機能がほとんど無い場合は持続的な PD(24 時間/日 の貯留) . PD 処方 は中分子物質のクリアランスを最大にする。

d) 患者のスケジュールと QOL を PD 処方に考慮すべき。

e) 残腎機能のモニターと保持は重要である。

f) 溢水の管理は重要である。そのため除水量, Dry Weight, 塩分摂取量, その他の体液管理の臨床症状のモニターは重要である。

これらのガイドラインは以下の成績から導かれた

ADMEX trial (J Am Soc Nephrol 13: 1307-1320, 2002)

Control (N=484) Kt/V=1.8 vs. Intervention (N=481) 2.27 で, 死亡率は変わりなかった。ただし, うっ血性心不全 13.4% vs. 5.7%(p<0.05), 尿毒症/高カリウム血症/アシドーシス: 12.2% vs 5.1% (p<0.05)であった。

継続率も変わりなかった。ただし, 尿毒症 5% vs 0% (P<0.0001)であり, 一方液量による不快 0.2% vs 5.4% (p<0.001)は

Intervention に高かった。

Hong Kong trail も同様なデータであったが, 継続率に 1.7 以上と未満で P<0.1 の差が見られた。(Kidney Int 64:649-656)。ただし, Kt/V 1.5-1.7 vs Kt/V >1.7: 透析不足で離脱: 4% vs 1% Kt/V 1.5-1.7 vs 1.7-2.0, >2.0 で, 除水不良で離脱: 8%, 4%, 1%であった。

以上の成績より, Kt/V は 1.7 以上とされた。またその他の研究も含め以下の結論が導かれた。小分子量物質クリアランス (Kt/Vurea and Ccr)による至適透析の研究で残腎機能のみが予後に影響していた。

無尿患者における研究でのみ腹膜クリアランス (Kt/V) は予後に影響していた。さらに除水量は小分子のクリアランスよりもっと予後に重要であった。

ii) 小児における至適透析と透析処方

新ガイドラインから, 至適透析及び透析処方を考えるとき, 前述の事からも分かるように次の 2 点が大切になる。

1) 溶質のクリアランス, 2) 除水 (限外濾過)

これらの事を考える上で最重要なものは栄養 と残腎機能である。もし乳幼児で無尿の時,我々は血液透析での管理は難しい。これは体重当たりの食事摂取量が多いため, 溶質クリアランスも限外濾過も問題となる。乳幼児では, 体重当たり成人の二倍以上の熱量必要量がある。そのため成人の 2 倍以上の水分摂取と蛋白摂取が必要になる。血液透析の場合, 週 3 回の維持血液透析では透析中の症状, と栄養の問題に直面する。透析中の体重当たりの高い除水量と透析前の BUN 他の高値が問題になる。そこで腹膜透析が使用されるわけであるが溶質クリアランスと限外濾過に分けて透析処方を考えてみる。

iii) 小児の溶質クリアランス

2006 年ガイドラインでは小児において以下の記載が見られる。

a) PET (腹膜平衡試験) は小児において腹膜の透過性の臨床的評価を知る必要な方法である。また処方をする上で助けになるので行うべきである。

b) 最小の総（腹膜+腎）小分子クリアランスの必要な量は Kt/V urea で 少なくとも 1.8/週である。

c) 溶質のクリアランスに加えて、QOL, 限外濾過量及び体液管理と多分中分子物質のクリアランスが PD 処方を考えるに当たって重要である。

ここで Kt/V urea が小児 PD 研究会で提案してきた 2.5 との解離があるのが問題である。尿素クリアランスの基本的考え方についてであるが、食事で摂取した蛋白により産生された尿素を適切に排泄する事にある。小児では、体重当たりの蛋白摂取量 (DPI=Dietary Protein Intake) は多く、成人より高いクリアランスを必要とする。もし PNA (protein nitrogen appearance) を DPI から計算できれば、我々は望ましい Kt/V urea を計算できる。

1978, Nolph et al は透析液量を DPI と BUN (70 mg/dl) から計算した。(Nephron21: 117-122, 1978)。しかし、まだ必要な蛋白摂取量すら分かっていない。

小児 PD 研究会は 2002 年からこれらの問題を話し合ってきたはず蛋白必要量をどう考えるかが大きな問題である。多くの成長と栄養の関係の研究では、熱量摂取は重要であるが蛋白摂取との関連は少ない (DOQI ガイドライン Am J of Kidney Dis, Vol 35, 2000, Supple2) など)。

米国と日本の栄養所要量は、蛋白摂取量の必要量は実際の摂取量より低く設定されている。蛋白/熱量比 (PER) は重要な指標になる。なぜなら食品構成は食欲に影響する。そのためもし PER を低くすると、熱量摂取は減少する。小児 PD 研究会では PER 12% を推奨した、なぜなら日本の小児は PER14-15% で食事を摂取している。(国民栄養調査)から特殊食品を使用しないとこれが限度である。

DOQI ガイドラインでは以下の蛋白量を推奨している。

Age (years)	Protein (g/kg)
0-0.5	2.9-3.0
0.6-1.0	2.3-2.4
1-3	1.9-2.0
4-6	1.9-2.0

7-10	1.7-1.8
11-14	1.7-1.8
15-18	1.4-1.5

小児 PD 研究会では以下を推奨している。

Age (years)	Protein (g/kg)
0-1.0	2.5
1-5	2.5
6-11	2.0
12-15	1.5

小児 PD 研究会の考え方と DOQI ガイドラインでは大きな差はないが、DOQI では 1 歳未満の蛋白量が高い事、6-11 歳では日本の方が若干高値を示している事の違がある。いずれにしても日本や米国の食事基準量より高く設定されている。

上記蛋白摂取としてどの程度の尿素が産生され、取り除く必要があるかが、問題となる。

小児 PD 研究会では PNA に正常小児の筋肉増加量を加え calculated DPI (CDPI) を計算した:

Calculated DPI = Borah equation* (DOQI guidelines recommended) (Borah MF. et al. Kidney Int 14:491-500, 1978) + muscle protein increase for age (Cheek DB et al. Am J Dis Child 112:312-317, 1966)

*PNA (protein nitrogen appearance) (g/day)= 6.49*UNA+0.294*V+ protein losses (g/day)

以上の式で計算してみた。

しかし、DPI は CDPI より高値を示した。CDPI は 50-80% の DPI であり、乳幼児の差の方が大きかった。

上記成績から、我々は取り合えず、CDPI は DPI の 70% とし、BUN ≤ 70 とし、以下の Kt/V を取り合えず推奨し、今後検討する事とした。Kt/V urea ≥ 2.5

Kt/Vurea を 2.5 とした時の透析処方を検討し、まず可能かどうか問題となる。

ここで CAPD では大きな問題にならないが、APD では大きな問題になる腹膜の透過性の事を考えなければならない。それが前述したガイドラインの腹膜平衡試験 (PET) を利用する事になる。PET は年と共に変化し、通常亢進するため、定期的な測定が必要である。以下 PD Adequest

のコンピュータシミュレーションを利用
しての検討の表を呈示する。なお透析液
量は 1200ml/m²とした。

シミュレーションモデルは 6 歳男児、
113cm, 20kg, 0.8m², 無尿, Kt/V=2.5,
UF=800ml, 使用液量 1000m l, APD は 9
時間 6 サイクル, CAPD は 1 日 4 回交換
として計算した。

	D/P urea	D/P cre	D/D0 glu	Kt/V CAPD	Kt/V APD
H-HA	0.91	0.77	0.22	2.37	2.63
Average	0.82	0.64	0.33	2.35	2.39
L-LA	0.74	0.51	0.43	2.20	2.16

なお表の H : high, HA:high average,
L:Law, LA: Law Average (こらは PET の
物質透過性のカテゴリー分類)

このシミュレーションを見ても分かる
ように無尿では K t/V は 2.5 を超えるに
は透過性が亢進して High の状態にある時
であり, それ以外では CAPD ならさらに
1 回 (計 5 回), APD なら昼間に 1 回の交
換を通常必要とする。ただし, high で到
達するにはあくまでも除水量が 800ml ある
場合で通常は high では 800ml の到達は
困難である。

上述のように我々は無尿の場合にさら
なる昼間の交換を推奨したが, もし 2006
ガイドラインの様に Kt/V=1.8 で良いの
ならその必要もなく, 今後小児 PD 研究会
ではその検討を行う予定である。

2) 小児の透析液量について

透析液量はクリアランスに大きく影響
するが, その点に関してガイドライン
2006 では以下のように記載している。

a) 小分子のクリアランスを最適化する
ために, コストを減らし, 交換回数を減ら
す目的で, まず注液量の増加を図るべき
である (目標値, 1,000 to 1,200 mL/m²
BSA; 最大値, 1,400mL/m² BSA), (患者が
耐えられる場合)。

b) 臥位での液量を最初に増加すべきで
ある。臥位での腹圧は低い。患者が耐え
られるかどうかは腹圧 IPP (intra peritoneal
pressure)のモニターが必要である。

今まで乳幼児ではリークや嘔吐が多い
ため, 液量は 50ml/k g が日本では一般的
であった。一方, たとえば 0.5 m² 10 k g
の乳児は 700m l (70m l /kg) が可能と
なる。本当に安全かの確認が必要である。
しかし, IPP(intraperitoneal pressure)の報告
では乳幼児でも問題ないとされ, IPP が低
い場合も高い場合も除水不良を生む可能
性があり, 適正な IPP に保つべきとして
いる。また IPP は 18 c mH₂O 以下なら問
題ないと報告されている (Pediatr Nephrol
18:976-980, 2003)。これについても今後検
討予定である。

3) 他の溶質クリアランスについて

今回クレアチンクリアランスはガイ
ドラインから取り除かれたが, 透過性の
低いリンや中分子物質の考慮が必要であ
る。以下にクレアチンクリアランスの
シミュレーションを示すが, 尿素と異な
り, APD では CAPD ほど効率が上がらな
い。また low transporter ではかなり低くな
る。

	D/P urea	D/P cre	D/D0 glu	Ccr CAPD	Ccr APD
H-HA	0.91	0.77	0.22	57.4	57.5
Average	0.82	0.64	0.33	53.1	50.0
L-LA	0.74	0.51	0.43	45.5	42.8

一方クレアチンの D/P 比とリンの
D/P 比は類似しており, さらに PD のリン
の除去は HD より低く, また高リン血症
は副甲状腺機能亢進や石灰化による長期
予後と関連するため, この点からももし
残腎機能がなければ high で無い限り, こ
れも昼間の交換が必要になる。

ガイドライン 2006 では

a) 残腎機能がない場合中分子物質の除
去を考えると, PD 処方 は CCPD や
CAPD のような 24 時間貯留をすべきで
ある。

b) たとえ長時間貯留が無くて, 小分子
物質のクリアランスが目標に達してい
ても推奨されるとされており, より分子
量の大きい場合はたとえ昼間貯留の
ない APD で尿素の効率が保てて, BUN が低く

でも無尿では昼間貯留を勧めている。

これらの点もガイドライン作成に当たって検討しなければならない。

4) 限外濾過（除水）について

ガイドライン 2006 では

a) 正常な体液量及び血圧の維持: 小児の PD 中の多くの高血圧や心疾患の合併を防ぐために 厳格な体液管理と血圧管理が必要である。

b) CAPD の夜間及び CCPD の日中の交換で溶質と限外濾過を最大化すべきである。

c) 高血圧の患者では溢水のエビデンスがあり、限外濾過は一般にすべての日中、夜間を問わず positive にすべきである。

これも従来の我々のガイドラインでは溢水の問題は心機能と血圧管理で取り上げていたが、処方の問題とも関連するため、検討が必要である。

小児 PD 研究会での最大の死因は心血管系の問題で全死亡の 38%を占めている。また除水不良は 5 年以上の患者の最大の中止理由であり、全体の 21%を占めている。

以上からも限外濾過の考え方は大切である。

	D/P cre	D/D0 glu	UF (ml) (PET)	UF (L) CAPD	UF (L) APD
H-HA	0.7 7	0.2 2	175	2.5%x3 +4.25 %	2.5%x6 +4.25%
Average	0.6 4	0.3 3	225	2.5%x 2 +1.5% +2.5 %	2.5%x6 + 2.5%
L-LA	0.5 1	0.4 3	275	1.5%x3 + 2.5%	1.5%x6 + 2.5%

これをシミュレーションしてみると 800ml の除水を得るためには上述のように high transporter では現在被嚢性腹膜硬化症を避けるためにできるだけ使用しない事とされている 4.25%を使用せざるを得ない。また上記データはリンパ吸収によっても異なり、もっと多くの高張糖液が必要になる可能性もある。一方 low transporter ではほとんど 1.5%糖液でも十

分な除水が可能である。もしすべて 2.5%を使用したとしての除水量を同一シミュレーションで示す。

	D/P cre	D/D0 glu	UF (PET) m l	UF (L) CAPD	UF (L) AP D
H-HA	0.77	0.43	175	0.45	0.52
Average	0.64	0.33	225	0.83	0.95
L-LA	0.51	0.43	275	1.28	1.06

以上から high transporter の方が前述したクリアランスは有利だが、除水能では不利であり、high transporter の予後が悪いとされている。一方近年導入されたアイコデキストリン使用液は長時間でも除水能力が落ちない事から長時間貯留で特に high transporter には向いている治療である。ただし、小児においての実際の除水量はまだ明確な結論は得られておらず、今後の検討が必要である。

次いで限外濾過とナトリウムトランスポートについて検討した。

限外濾過量が多い場合短時間での除水の場合 D/PNa は低くなり (Wang T. Kidney Int 1997, 52:1609-1616), 高ナトリウム血症になる。

我々の検討では無尿で CAPD1 日 4 回を 10 時間 10 サイクルの NPD に変更した 7 例で同様な限外濾過量で行ったところ、血清ナトリウムは平均 138mEq/L から 143 mEq/L と有意に増加し、血圧値も収縮期で 110mmHg から 130mEq へと有意に増加した。これらは 4 時間の CAPD を追加する事で正常化した。これは透析液のナトリウム値が 137mEq/L から 123mEq/L へと減少したため NaCl の除去量も 7.0m g から 2.8 g へと減少していた。

すなわち短時間での多い除水はナトリウム除去の点からかえって問題であり、やはり長時間での除水が必要になる。

以上から考えても無尿の場合 APD では昼間の交換が必要になり、すべての交換での限外濾過量は負にならない様にすると言うガイドライン 2006 を守る必要があ

る。

(3) 小児腎移植の現状と成績

1964年から2004年で19歳以下2031例生体腎1839例(93%)、献腎192例(7%)が行われていた。毎年の症例数は1975年頃から年20例を超え、1978年から40-50例前後、1985年頃には約80例となり、その後1992年から1996年にかけて60例程度に減少したが、その後再び増加し、2000年からは約90例前後に増加した。

年齢別では0-4歳132例、5-9歳358例、10-14歳634例、15-19歳813例と年齢と共に増加している。献腎は0-9歳は約7%で10-19歳で約10%であった。このうち2001年までの1751回の移植の成績を検討したところ、男子1031回(58.9%)、女子719回(41.1%)不明1回である。年齢は1-5歳147回(8.4%)、6-12歳550回(32.0%)、13-19歳1044回(59.6%)と12歳以上が半数以上を占めた。移植回数は1069回(96.7%)が1回で、複数回は3.3%であった。

血液型不一致は25.9%で、うち血液型不適合は88回(5.0%)に見られた。術前透析は68.7%に行われていて、直接移植は44例2.5%であった。残り28.8%は記載がないため不明である。術前透析はPD31%、HD19%、HD+PD2%、不明48%であった。ドナー年齢は生体腎1594回の平均は42.5±7.4歳、献腎157回の平均は32.1±20.6歳であった。

原疾患は糸球体腎炎が47.3%、腎尿路疾患が16.8%、遺伝性先天性疾患が6.3%、不明が20.7%であった。

年代別生存率は1964-85年の440回、86-95年の646例、95-2001年の413例について解析した。1年でそれぞれ89, 99, 99%, 5年で82, 96, 98%, 10年では76, 92%と明らかに改善していた。献腎はそれぞれ37例、49例、26例であるが、1年で78, 96, 96%, 5年で75, 94, 96%と生体腎よりは悪いが、これも明らかに改善していた。

死因は心血管系の疾患、感染症が多く、次いで悪性新生物であった。

生着率については1964-85年の443回、86-95年の641例、95-2001年の414例について解析した。生着率は1年で82%, 92%, 95%, 5年で63%, 78%, 90%, 10年で48%, 66%であるが、95年以降はまだ10年のデータがないが、より改善していると想像できる。献腎では1年で65, 75, 88%, 5年で51, 58, 79%と95年以降の改善の度合いが強い。年齢別で見ると1964年-85年は1-5歳28例、6-12歳143例、15-19歳234例で10年で見るとどの年齢も50%前後で差がない。1986年-95年ではそれぞれ59例、180例、354例で、生着率は5年で81, 80, 79%, 10年で80, 67, 66%で85年以前に比べ各年齢共に改善していた。96年以降ではそれぞれ43例、137例、208例で、生着率は5年で93, 91, 89%, 8年で93, 81, 83%で95年以前に比べ各年齢共さらに改善していた。

移植腎廃絶理由は慢性拒絶反応が65%と最も多く、次いで急性拒絶反応が9%、原病再発が7%、ノンコンプライアンスが4%、感染症が2%であった。

D. 結論

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. 九州、沖縄では検診のクオリティを上げるため、また検証可能なシステムづくりをするため統一マニュアルを作成、運用した。このマニュアルを使用することで、九州、沖縄では検査方法や病名を指示することにより病名が統一整理され、診断率や受診率の増加がみられた。個別検尿方式で特に増加率が高くマニュアルによる検診のシステム化が進んだと考えた。また、検尿異常者は九州、沖縄で人口比小学校0.449%、中学校0.525%であった。

2. 学校現場や保護者に対するアンケートは、現場の現状分析のための初めての詳細なアンケート調査である。保護者への対応、説明、プライバシーに対する配慮は九州、沖縄の各県ではかなりの地域で円滑に行われていることが示唆された。

学校現場では採尿方法の徹底がはかられているが、女児の月経時の取り扱いについては様々であった。精密検査で受診先の指定していない学校が10%以上存在し、特に高校では高率であった。検診結果は適切な時期に届いていた。統一マニュアルについては学校現場への一層の普及をはかる必要がある。

成人領域では増え続ける慢性腎臓病(CKD)対策が叫ばれている。しかし、小児ではその発見に関する全国ネットワークが学校検尿によってすでに法制化され運用されている。この上に本研究で試み、九州、沖縄で可能であった大規模なデータベース化が進み、さらに学校現場や保護者の意見が検診に反映されるなら、病気の発見だけでなく、子どもの健康管理にとっても極めて有効なマスキングになりうる。

大きな地域での学校検尿のクオリティをあげること、効率的なデータベース化が共に可能であることを本研究で示した。また、本研究をもとに検診現場での意見を学校検尿システムに反映させることが可能なことを示した。

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：

1. VURを有する乳幼児に対して、VUR発見後6か月間は1か月に1回の頻度で検尿を行ってUTIの早期診断に努めるとともに、発熱があれば24時間以内に当科を受診し検尿を受けるように指導する。包茎の強い男児ではその解除に努め、男女を問わず外陰部の清浄化を目指す。また、自立排尿が可能な児に対しては男女を問わず排尿回数を増やすように指導する。以降は検尿所見などを参考にしながら、2~3か月に1回、4~6か月に1回、9~12か月に1回と徐々に外来受診の間隔を広げる。

以上の方針にて経過観察した現在3歳以上のVUR児40名(男27名、女13名)においてUTIを発症したのは無投薬群で7名(この群での7/21=33%)、抗菌剤群で6名(この群での6/19=32%)であった。この頻度は両群それぞれの患者数の

約1/3であり、両群間に差はなかった。性別で分けると男児が6名(男児での6/27=22%)、女児が7名(女児での7/13=54%)であったので、男児の約1/5、女児の約1/2がUTIを起こしたことになる。女児が男児よりもUTIを起こしやすいことが再確認された。2年前後の抗菌薬投与の後にUTIを発症した患者が2名だけみられた(11%)。そのうちの1名はリスクが低いと想定される男児であった。この患者はVUR以外に複雑な尿路異常を合併していた。抗菌薬内服中止後の1歳3か月~10歳4か月の9年1か月間に1回だけUTIを起こしただけであるが、別の尿路異常の存在が男児でのUTI発症のリスクを高めることを示唆していた。

経過観察中に2回以上UTIを発症したのは5名(その頻度は2~7回)で、いずれも女児であり(女児全体での5/13=38%)、すべて発熱を伴わない下部UTIであった。その内訳は無投薬群が3名、抗菌薬群が2名(内服中が1名、中止後が1名)であった。2回以上のUTI発症がすべて女児であったこと、それらのUTIがすべて下部UTI止まりでVURの重症度とは関連なかったことから、女児に特に多く見られるLazy bladderなどの膀胱機能異常がVUR児のUTIの繰り返しにかなり寄与すると考えられた。このような児に対しては、膀胱機能を精確に評価するとともに頻回排尿、2段・3段排尿の習慣や外陰部の清浄化などをさらに徹底させる必要があると思われた。一方、男児でUTIの繰り返しが全く見られなかったことは、当科の医師が包茎解除を含めた外陰部の清浄化に努めたことがかなり寄与したと思われた。

発症時も含めてUTIを全く起こさなかった患者が12名(男9名、女3名)、全体の12/40=30%もいたことは注目すべき結果である。その内訳は無投薬群が6名、抗菌薬群が6名であったが、患者のVURの程度は軽度ではなかった。UTIを経験しないVUR症例も少なからず(30%前後)存在することを示す結果であった。また、小児科あるいは産科の外来診療の中で包

茎の強い男児ではその解除に努められ、男女を問わず外陰部の清浄化を目指されていて、かつ、スクリーニング超音波検査がなされない環境であるならば、UTIを起こさず VUR そのものも検出されずに経過する患者も存在する可能性を示唆する結果であった。

最初に示した管理指針を実践することにより、3~4 度を中心に重症度が分布する VUR 患者においては数年の経過観察の後に 90%近くで抗菌薬を内服しなくても UTI が発症しなくなることが、今回の検討によってはじめて明らかになった。

2. 乳児 VUR の保存的治療は、現在、予防的抗菌療法が主体だが、高度の生理的包茎を有する場合、陰部衛生管理を促進し、外尿道口周囲 bacterial colonization による上行性尿路感染を遮断する目的で、ステロイド塗布などの包皮伸展療法が、優先すべき治療方針となる可能性がある。

また、排尿異常を客観的に、もれなく聴取する技術としてのスコアシート（質問票）では、評価による点数化が有効な指標として用いられる期待が高く、普及に対する理解が得られるように、今後努力すべきと思われる。

原発性乳児 VUR の保存的治療期間において、Phy-Phi grade の高い症例、すなわち乳児生理的包茎の自然改善が遅れている症例ほど UTI や BTI を起こしやすい。幼児の排尿障害の診断には、今回の質問票は有効な手法である。

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：

1. 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、

(1) 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 コムウエアなどと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。

(2) 先天性腎疾患を含む腎尿路異常を生じうる疾患を中心として種々の小児疾患で

データベース作成を担当し、実証実験を行った。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。

(3) 医学医療知識共有化システムを電子カルテと連動させることで、一般臨床家が診療時にリアルタイムに緊急安全性情報を含む最新の医学・医療知識を得ることが出来るようになり、一般臨床家が質の高い診療行為を行うための非常に有用なツールになるものと思われる。また、オンライン出版や各診療・研究グループ、学会内での知識の共有にも極めて有用と思われる。今後も、医学医療知識検討委員会は存続することとなっており、医学医療知識共有化システムの構築に協力する予定である。

2. 本邦の家族性ネフローゼ症候群の症例は欧米と遺伝素因が異なることから、我が国独自の症例の集積が、病態の理解や診断・治療の向上のために必要である。特に、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。原因遺伝子の同定は病態の解明、発症に関する新たな概念の発見につながる。また、発症機序の根本的な理解に基づく薬剤標的蛋白の同定は、ネフローゼ治療の新しい道を開くことになる。

3. 3 年間の研究期間中に、多くの遺伝性腎疾患の解析と、新規知見およびその臨床的意義を見いだすことができた。難治性腎疾患の診断、治療、予防にむけてさらに研究を継続する予定である。

4. 遺伝性ネフローゼ症候群患者の症例 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。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。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。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。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。*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。特発性ネフローゼ症候群における *NPHS2* 遺伝子は解析途中であり、近日結論が得られる予定である。

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：

(1) 小児末期腎不全のデータベース

わが国における最新の小児末期腎不全患者の臨床像を明らかにすることが出来た。

(2) 小児腹膜透析 (PD) 患者の至適透析ガイドラインについての検討

i) 小児では体重当たりの熱量摂取が大きいため、我々は成人より高い Kt/V と限外濾過量が必要である。特に残腎機能がないと問題である。今後の小児ガイドライン作成で考慮する。

ii) 推奨液量は日中 1000-1200ml/m² で夜間は 1400ml/m² まで使用できるとされているが、これも今後の検討課題である。

iii) 透析液の交換回数は 4 回の CAPD か 5-6 回/ 8-10 hrs の CCPD を推奨する。残腎機能がある時は、交換回数や液量は残腎機能によって減量する。NPD も使用できる。しかし、BUN、リンの高値や高血圧が見られ、特に low transporter や、体重当た

りの摂取量が多い小児 (乳幼児) では 昼間さらに 4-6 hrs 貯留を必要とする日本では 80% は APD で管理され、そのうち 21% は CCPD+CAPD で管理されている。残腎機能があるときは NPD や CCPD で管理され、残腎機能がなくなれば今一度の昼間の交換を行っている事を示している。iv) PD では除水不良で管理できないとき (特に high transporter) , PD を中止すべきである (心血管系の疾患や EPS を避けるために)。

v) 現時点では、我々は最適な至適透析の指標を持っていない。今後さらなるこの問題の研究が必要である。

vi) 簡易指標の作成、都立清瀬小児病院では以下の指標で管理し、良好な結果が得られている。(8 年生存率: 6 歳以上; 100% (59 例), 6 歳未満 91% (44 例)。

簡易指標 (清瀬小児病院) :

BUN \leq 70mg/dl

適切な循環血液量

正常血圧の維持

これらの指標は十分な熱量摂取のもとで達成する。

(3) 小児腎移植の現状と成績

今回は検討していないが今後小児の腎移植における固有の問題として、術前・術中・術後管理、原病(再発)、免疫抑制療法、感染症・有害事象、身体的成長、精神的発達、ABO 血液型不適合腎移植などについての検討方法を考える必要がある。

E. 研究発表

【主任研究者】

【五十嵐隆】

Kitanaka S, Sato U, Maruyama K, Igarashi T: A compound heterozygous mutation in the BSND gene detected in Bartter syndrome type IV. *Pediatr Nephrol*, 21:190-193, 2006

五十嵐隆: K の低下: その鑑別の根拠と病態生理、*対応 腎と透析* 60: 63-68, 2006

五十嵐隆: Dent 病、*分子腎臓病学*、日本臨床 (増刊号) 2:550-555, 2006

五十嵐隆: 臨床医学の展望 小児科学、*日本医事新報* 4269: 37-46, 2006

五十嵐隆: 腎疾患の遺伝子診断と蛋白解