

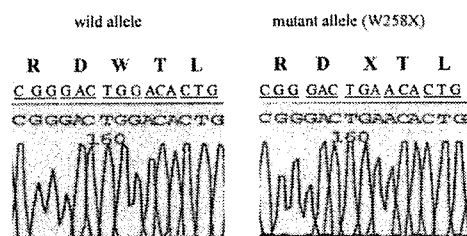
### C. 研究成果

本研究期間内に明らかにされた成果を以下に記す。

#### (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(文献1)。

同定されたW258Xホモ変異(文献1)



腎性低尿酸血症7家系の*SLC22A12*解析結果(文献1)

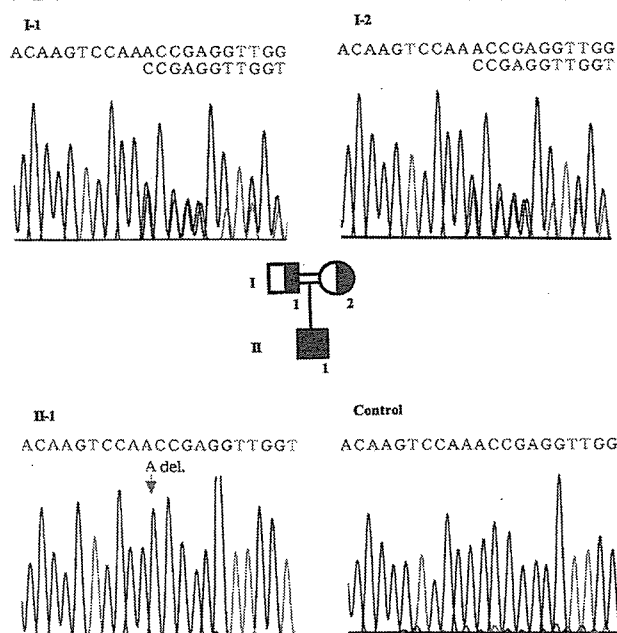
Family No.	Member	Age (year)	Sex	Seum Urate (mg/dl)	FEUA (%)	Type	ARF	<i>SLC22A12</i> mutation
F 1	Pt	17	M	0.7	48	pre-secretory	2 X	no mutation
F 2	Pt	17	M	0.6		N. E.	none	W258X, homo
F 3	Pt	6	F	0.7	105	N. E.	none	W258X/ T217M
	Fa	29	M	2.7	19.4			W258X, hetero
	Mo	28	F	2.5	23.5			T217M, hetero
F 4	Pt	16	F	0.8	67	N. E.	none	W258X, homo
F 5	Pt	13	M	0.7	55	pre-secretory	1 X	W258X, homo
	Fa		M	4.3	8.1			W258X, hetero
	Mo		F	1.7	18			W258X, hetero
	Bro		M	3.2	8.4			no mutation
F 6	Pt	13	M	0.5	35 - 46	pre-secretory	1 X	W258X, homo
	Fa		M					W258X, hetero
	Mo		F					W258X, hetero
	Sis		F					W258X, hetero
	Sis		F					W258X, hetero
F 7	Pt	3	M	0.7	50.6	N. E.	none	W258X, homo
	Fa	38	M					W258X, hetero
	Mo	36	F	2.7				W258X, hetero
	Sis	5	F	2.5				W258X, hetero

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。(文献2)

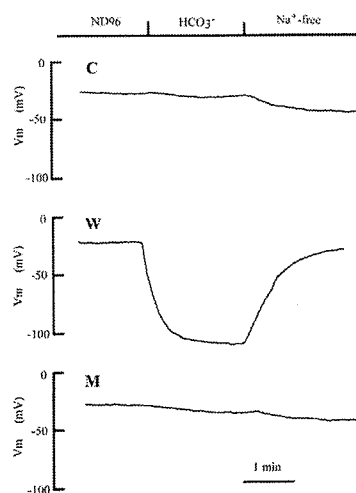
#### (2) 近位尿細管性アシドーシス

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(文献3)。

本患者で同定された*SLC4A4* 2311 adenine 欠失(文献3)



変異kNBC1の重炭酸輸送低下を示す解析結果(文献3)



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（文献6）。

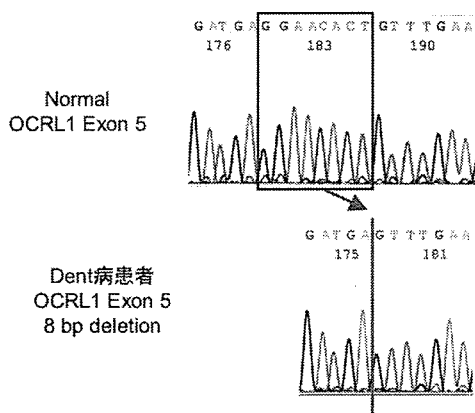
### (3) Dent病

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。

（文献4）。

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（文献9）

Dent病患者で認めたOCRL1遺伝子変異の一例（文献9）



さらに本邦におけるDent病の遺伝学的背景と真の臨床像を把握するため、これまで解析してきた患者の臨床上を再調査予定でいる（投稿準備中）

### (4) Nail Patella症候群

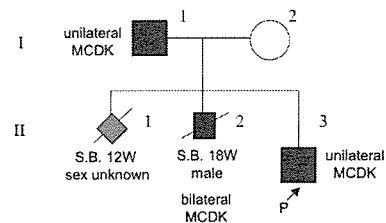
Nail Patella 症候群は、爪、膝蓋骨の形成異常に加え、進行性の腎機能障害を示す疾患である。

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。（文献7）

### (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、無機能な多発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（文献5）。

家族性 MCDK の家系図（文献5）



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。

### D. 結語

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。

### C. 研究発表

1. Komoda F, **Sekine T**, Inatomi J, Enomoto A, Endou H, Ota T, Matsuyama T, Ogata T, Ikeda M, Awazu M, Muroya K, Kamimaki I, Igarashi T. :The W258X mutation in SLC22A12 is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol.* 9:728-733, 2004
2. 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
3. Inatomi J, Horita S, Braverman N, **Sekine T**, Yamada H, Suzuki Y, Kawahara K, Moriyama N, Kudo A, Kawakami H, Shimadzu M, Endou H, Fujita T, Seki G, Igarashi T.: Mutational and functional analysis of SLC4A4 in a patient with proximal renal tubular acidosis. *European J of Physiology (Pflugers Arch.)* 448:438-444, 2004
4. Matsuyama T, Awazu M, Oikawa T, Inatomi J, **Sekine T**, Igarashi T.:Molecular and clinical studies of Dent's disease in Japan: biochemical examination and renal ultrasonography do not predict carrier state. *Clin Nephrol.* 61: 231-237, 2004
5. **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
6. 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
7. 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

8. **Sekine T**, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiol (Invited Review Article)* 290:F251-261, 2006.
9. **Sekine T**, Nozu K, Iyengar R, Fu Jun Xue, Matsuo M, Tanaka Ryojiro, Iijima K, Matsui E, Harita Y, Inatomi J and Igarashi T. *OCRL1* mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan (*Ped Nephrol in press*)

#### ——2004年——

1. 関根孝司：Alport症候群におけるACEIの腎保護作用（先天性腎実質性疾患）。腎と透析 57: 32-34、2004
2. 関根孝司：低Na血症をおこす病態（小児の輸液療法）。Pharma Medica 22、91-95、2004
3. 関根孝司：百日咳抗体、ボツリヌス毒素、内科（特集：検査値を読む）。93:1281,1283、2004
4. 林泰佑、関根孝司：Henoch-Schonlein 紫斑病（小児外来）。Medicina41：1945-1949、2004
5. 関根孝司：おしっこが出る仕組み～正常なおしっこ、異常なおしっこ。チャイルドヘルス 7：851-853、2004
6. 関根孝司：幼児・小児の薬の用量（内科外来診療実践ガイド）。Medical Practice 21：496-497、2004

#### ——2005年——

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、中外医学社、東京、pp20-21、376-377、384-388、2005
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、金原出版、東京、pp8-9、2005

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

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

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

12. 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

13. 関根孝司：スポーツ飲料の問題点. 保健の科学 48:39-41、2005

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 37(臨時増刊):254-258、2005

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 11: 60-61、2005

16. 関根孝司：腎疾患. 小児科の新しい流れ 先端医療技術研究所、東京、pp 62-64、2005

#### ——2006年——

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

18. 関根孝司：輸液療法. 小児科ベッドサイドメモ、南山堂、東京、pp65-94、2006

19. 関根孝司、西本創、稲富 淳、安藤知暁、星野英紀、康勝好、高見澤勝、五十嵐 再燃を繰り返した血管性紫斑病の一例. 小児科臨床 59:1825-1833、2006

20. 関根孝司 明らかになった遺伝性尿細管疾患. 医学のあゆみ 216:641-650、2006

21. 関根孝司  $H^+$ -ATPase. 腎と透析 60:384-386、2006

22. 関根孝司 尿酸トランスポーターと腎性低尿酸血症 小児内科 38 : 1067-1070、2006

23. 関根孝司：「SIADHとCSWS」. 腎と透析 臨

時増刊 : 53、2006

24. 関根孝司：偽性低アルドステロン症. 腎と透析臨時増刊 : 332-334、2006

25. 関根孝司：チオ硫酸ナトリウムクリアランス. 小児内科 38 : 1384-1385、2006

26. 関根孝司：パラアミノ馬尿酸クリアランス. 小児内科 38 : 1386-1387、2006

27. 関根孝司：乳児下痢症に対する経口ORTの効果は？. EBM小児疾患の治療 中外医学社、東京、pp130-133、2006

28. 関根孝司：尿細管疾患. 小児の治療指針、小児科診療、診断と治療社、pp727-729、2006

29. 関根孝司：FENa, RFI. 小児臨床検査ガイド、文光堂、東京、pp601-603、2006

30. 関根孝司：FEK, TTKG. 小児臨床検査ガイド、文光堂、東京、pp 604-607、2006

31. 関根孝司：ネフローゼ症候群. 小児医療の知識、新興医学出版社、東京、pp133-136、2006

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
分担研究報告書

小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、管理・治療に関する研究  
(主任研究者 五十嵐隆 東京大学教授)

先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究

1. 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
2. 特発性ネフローゼ症候群における *NPHS2* 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博士研究員

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が報告された。 $\alpha$ -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。

さらに、近年、明らかに遺伝性を示す疾患以外の特発性ネフローゼ症候群においても糸球体上皮細胞足突起間スリット膜関連分子、とりわけポドシン遺伝子 (*NPHS2*) の疾患への関与が示唆されている。

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。

また、特発性ネフローゼ症候群における *NPHS2* 変異の役割を明らかにする。

これらの遺伝子の遺伝子変異解析体制を構築・維持し、疾患診断・治療に貢献し、将来的には、疾患特異的治療法開発への足掛りになると期待できる。

## 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。

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。

## 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(del8)} 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。
- 6) 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ていない。

## 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。
- 7) *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。
- 8) 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。

#### 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. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H. Steroid Treatment for Severe Childhood. IgA Nephropathy: A Randomized, Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol 1:511-517, 2006
2. Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Segmental Membranous Glomerulonephritis in Children: Comparison with Global Membranous Glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 1:723-729, 2006
3. Kaito H, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshiya K, Kanda K, Przybyslaw Krol R, Yoshikawa N, Matsuo M: The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. Pediatr Nephrol 21:1824-1829, 2006
4. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T: Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 21:3133-3138, 2006
5. 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 erythematosus. *Pediatr Int* 48:152-157, 2006
6. 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* 21:194-200, 2005
  7. 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
  8. 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
  9. 吉川徳茂, 中西浩一: 先天性ネフローゼ症候群. *日本臨床* 64(増刊2):568-571, 2006
  10. 佐古まゆみ, 中西浩一, 吉川徳茂: 先天性ネフローゼ症候群の遺伝子異常. *Annual Review 腎臓* 2006 pp190-195
  11. 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
  12. 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
2. 学会発表
    1. Sako M, **Nakanishi K**, Togawa H, Yuko S, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda H, Yoshikawa N: *NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4*, *CD2AP* and *WT1* analysis in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. 2nd Congress of Asian Society for Pediatric Reserch, Dec. 8-10, 2006 in Yokohama, Japan
    2. 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* 16:914A, 2005
    3. 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* 16:790A, 2005



平成 18 年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)  
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)  
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

静岡こども病院腎臓科 和田尚弘

研究要旨

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 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 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，今回その解析とガイドライン変更のための検討を加えた。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。

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 2005 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 81%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。今年度はガイドライン作成のための至適透析について検討した。

3. 小児腎移植の成績

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。従来から日本移植学会(太田医学研究所でデータ登録，集計，解析)で行われてきた。しかし，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に特化したデータは 1990 年頃から後行われてこなかった。

そこで上記委員会が結成され，今年小児腎不全学会他でその現状と成績が発表された。

## B. 方法, 結果及び考察

### 1. 小児末期腎不全のデータベース(服部新三郎, 本田雅敬)

要旨 1998年から2005年, 8年間の15歳未満小児末期腎不全新規症例調査結果について報告した。1. 年齢を0~4歳, 5~9歳と10~14歳の3群に分けて検討した。2. 有病率について 2005年の53例と8年間の475例で, 有病数は100万人当たり3例であり, 年齢では5~9歳で減少傾向がみられた。・年齢別の有病数の経年変化では男児で減少傾向が伺われた。3. 原因疾患について ・原因疾患群では嚢胞/遺伝性/先天性腎尿路疾患がどの年齢群でも最多であった。・2005年と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で3歳と10~14歳に増加が見られ, 特に10~14歳で著明であった。異あるいは低形成腎では0歳が21%と多くを占めており, また10歳以降の増加がみられた。4. 透析導入方法 2005年と8年間の透析導入方法はどの年齢群で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た。5. 移植について 100透析当りの移植数は15例であった。・生体と死体移植の割合は11対1であった。Kaplan-Meier法での移植率は透析導入7年で72.1%であった。6. 死亡について 1,000透析当りの死亡数は15例であった。Kaplan-Meier法での生存率は透析導入7年で85.3%であった。死亡原因は感染症と心循環器が最多であった。

#### I. 背景

小児の末期腎不全について 1998年から2005年の8年間の新規症例について検討したので報告する。

#### II. 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とき, 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%以上の症例が検討ができた(表1)。

#### III. 結果

1. 2005年新規症例について 症例数は男児24例, 女児29例の合計53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%)と最も多くて, 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。

治療法は各年齢に於て, 腹膜透析が多くなされていた。

2. 1998年から2005年までの8年間の新規症例について

1) 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(表2)。

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(図1)。

2) 原因疾患について 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2)。

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(図3)。

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(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、2005年では15.4%を占めていた(図5)。

4) 移植について 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(表3)。

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(図8)。

5) 死亡について 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(表4)。

Kaplan-Meierでの死亡率は1年目が4.4%で、6年目で14.7%であった(図9)。

死因は心循環器疾患と感染症が最多であった(図10)。

## 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(本田雅敬, 和田尚弘)

### B. 方法

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、(<http://www.linkclub.or.jp/~pedpdjpn/>)、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、上記ガイドラインを受け、我々も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。

### C. 結果

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。

#### 1. 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/1.73m<sup>2</sup>(透過性亢進), 50L/週/1.73m<sup>2</sup>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処方で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。

## 2. 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。

## 3. 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。

## 1) Kt/Vurea の考え方

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。(Nephron 21: 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。

ま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, Supple 2)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 PER 14-15% 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 として、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 PDAdequest 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/m<sup>2</sup>とした。

シミュレーションモデルは 6 歳男児、113cm, 20kg, 0.8m<sup>2</sup>, 無尿, Kt/V=2.5, UF=800ml, 使用液量 1000ml, 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 Kt/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 (後述)

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/m<sup>2</sup> BSA; 最大値, 1,400mL/m<sup>2</sup> 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/kg が日本では一般的であった。一方、たとえば 0.5 m<sup>2</sup> 10kg の乳児は 700ml (70 ml/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 cmH<sub>2</sub>O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

今回クレアチニ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。

以下にクレアチニ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

一方クレアチニンの 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も、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 が低くても無尿では昼間貯留を勧められている。

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)

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	0.77	0.22	175	2.5%x3 +4.25 %	2.5%x6 +4.25%
Average	0.64	0.33	225	2.5%x 2 +1.5% +2.5 %	2.5%x6 + 2.5%
L-LA	0.51	0.43	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) ml	UF (L) CAPD	UF (L) APD
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 143mEq/L と有意に増加し、血圧値も収縮期で 110mmHg から 130mmHg 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 7.0 mg から 2.8g 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。

#### D 結論及び考察

1. 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。

2. 推奨液量は日中は 1000-1200ml/m<sup>2</sup> で夜間は 1400ml/m<sup>2</sup> 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。

3. 透析液の交換回数は 4 回の CAPD か 5-6 回/ 8-10hrs 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、もし 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。

4. 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)。

5. 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。

6. 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 ≤ 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

### 3. 小児腎移植の現状と成績

(宍戸清一郎, 本田雅敬)

#### A 研究目的

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

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、今年小児腎不全学会他でその現状と成績が発表された。その結果について示す。

#### B. 結果

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。

毎年の症例数は図 1 のごとくで 75 年頃から年 20 例を超え、78 年から 40-50 例前後、85 年頃には約 80 例となり、その後 92 年から 96 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(図 1)。

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% である。

このうち 2001 年までの 1751 回の移植の成

績を検討した。

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 (図 2)。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% で生体腎よりは悪いが、これも明らかに改善していた。

死因は表 1 の通りで、心血管系の疾患、感染症が多く、次いで悪性新生物である。

次に生着率を検討した。同様に 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 (図 3)。

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 (表 2)。

1986 年-95 年ではそれぞれ 59 例, 180 例, 354 例で 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

している。

96 年以降ではそれぞれ 43 例, 137 例, 208 例で 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 (表 2)。

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 (表 3)。

## C 考察

今回は検討されていないが今後小児独特の問題として、

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

についての検討方法も考える必要がある。

## 研究論文

本田雅敬

小児科の常識ウソ, ホント 慢性腎炎の運動制限  
小児科臨床 59(5):1041-1044, 2006

Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al

Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: A randomized, controlled trial  
Clin J Am Soc Nephrol 1: 511-517, 2006

Hoshii S, Wada N, Honda M

Japanese study group of Pediatric Peritoneal Dialysis  
A survey of peritonitis and exit-site and/or tunnel infections in Japanese children on PD  
Pediatr Nephrol 21:828-834, 2006

岡田一義, 窪田実, 久保仁, 石橋由孝, 栗山哲, 佐中孜, 篠田俊雄, 杉本徳一郎, 中尾俊之, 中山昌明, 原茂子, 樋口千恵子, 本田雅敬, 水入苑生, 横山敬太朗, 多川斉

腹膜透析療法における自己管理・手技・定期検診のあり方

透析会誌, 2006, 39: 57-65

若木均, 石原淳, 関良吉, 松山健, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 本田雅敬

新生児期に腎不全から離脱したのち、幼児期に軽度蛋白尿から腎性高血圧が判明した1例

小児科臨床, 2006, 59: 1612-1616



本田雅敬

医薬品の適応外使用と臨床試験  
臨床透析 23:5-6, 2007

Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Shishido S, Asanuma H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M  
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children: Its High Prevalence and More Extensive Imaging Findings  
Amer J Kidney Dis, 2006, 48(2): 231-238

Shishido S, Sato H, Asanuma H, Hataya H, Ishikura K, Hamasaki Y, Goto M, Ikeda M, Honda M  
Unexpectedly high prevalence of posttransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients  
Pediatr transplant 2006, 10(1), 67-73

Ishikura K, Kamimaki I, Hamasaki Y, Hataya H, Ikeda M, Honda M.  
Autosomal dominant polycystic kidney disease.  
Am J Kidney Dis. 2006;47(6):A37, e73-5.

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 IgA nephropathy.

Clin Am Soc Nephrol 1: 511-517, 2006

Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Shishido S, Asanuma H, Hiramoto R, Honda M  
Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: Its high prevalence and more extensive imaging findings  
Amer J Kidney Dis, 48, 2006, 231-238

Maesaka A, Higuchi A, Kotoh S, Hasaegawa Y, Ikeda M, Shishido S, Honda M  
Gonadal function in 15 patients associated with WT1 gene mutations.  
Clin, pediatr. Endocrinol 15,143-149, 2006

Kobayashi Y, Hasegawa O and Honda M  
Terminal complement complexes in childhood type I membranoproliferative glomerulonephritis  
J Nephrol 2006,19, 746-750

服部新三郎: 小児慢性腎不全患者の経年変化、Annual review 腎臓 2006, p136-141, 2006, 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

図1 小児腎移植(2031例)の年次推移

(症例数) 1964~2004年

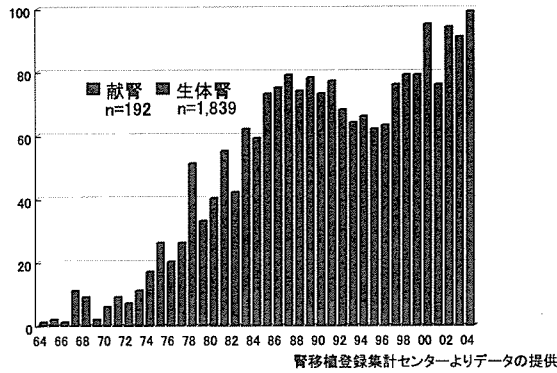


図2 移植時年代別生存率

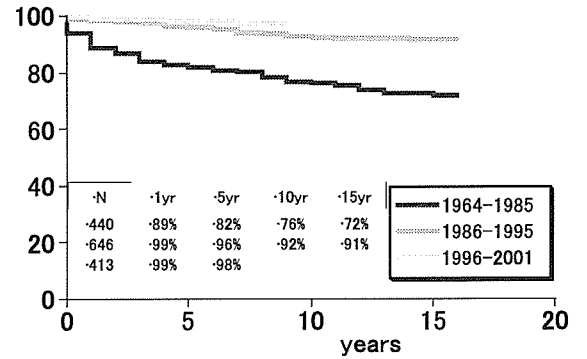


表1 レシピエントの死亡理由

	1964-1985	1986-1995	1996-2001	Total
心疾患	7 (15%)	6(17%)	3(43%)	16
脳血管障害	5 (11%)	4(11%)	0	9
感染症	4 (9%)	7(19%)	2(29%)	13
悪性新生物	6 (14%)	4(11%)	0	10
消化器疾患	5 (11%)	0	0	5
呼吸器疾患	1 (2%)	4(11%)	0	5
腎泌尿器疾患	1 (2%)	1(3%)	0	2
事故	0	2(6%)	0	2
その他	15(34%)	2(6%)	2 (29%)	25
合計	44	36	7	87

図3 移植時年代別生着率

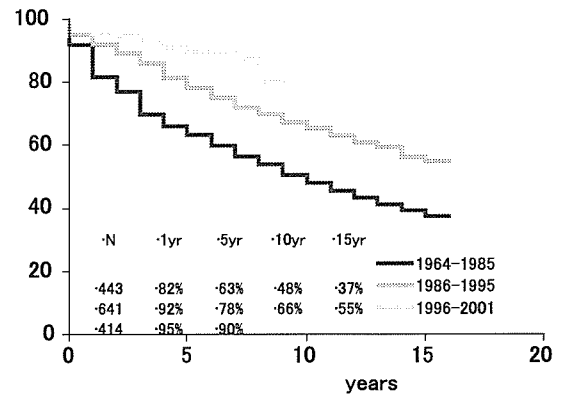


表3 移植腎廃絶理由

	1964-1985	1986-1995	1996-2001	Total
Primary non-function	3 (2%)	5 (3%)	1 (3%)	9
急性拒絶反応	16 (9%)	15(17%)	6 (17%)	37
感染症	4 (2%)	6 (3%)	1 (3%)	11
原病再発	5 (3%)	19 (9%)	5 (14%)	29
Non-compliance	5 (3%)	7 (3%)	3 (9%)	5
慢性拒絶反応	123 (69%)	138 (68%)	10 (29%)	271
その他	23 (13%)	13 (6%)	9 (26%)	45
合計	179	203	35	417

表1 調査施設数並びに新規症例数

15歳未満 1998年～2005年

年	一次調査施設数	返事有り施設数(%)	症例数	検討症例(%)
1998年	3,324	2,050 (61.7)	62	62 (100.0)
1999年	3,324	2,007 (59.1)	64	64 (100.0)
2000年	528	339 (64.2)	65	59 ( 90.8)
2001年	528	339 (64.2)	71	67 ( 94.4)
2002年	528	312 (59.1)	55	55 (100.0)
2003年	528	286 (54.2)	55	55 (100.0)
2004年	528	279 (52.8)	60	60 (100.0)
2005年	528	314 (59.5)	55	53 ( 96.4)
合計	9,816	5,926 (60.4)	487	475 ( 97.5)

表2 性別・年齢別頻度  
新規症例 15歳未満 1998～2005年

年齢(才)	頻 度		計	頻度/100万人	
	男	女		男	女
0～4	105 ( 6)* <sup>1</sup>	74 ( 2)* <sup>2</sup>	179 ( 8)* <sup>3</sup>	5	5
5～9	48 ( 6)	35 ( 4)* <sup>1</sup>	83(10)* <sup>1</sup>	3	2
10～14	114 (15)	99 (13)* <sup>1</sup>	213(28)* <sup>1</sup>	5	4
0～14	267 (27)* <sup>1</sup>	208 (19)* <sup>4</sup>	475 (46)* <sup>5</sup>	4	3

( ): 先行的腎移植  
\*: 透析せず尿毒症にて死亡

図1 年齢別発症経年変化  
新規症例 男女 15歳未満 1998～2005年

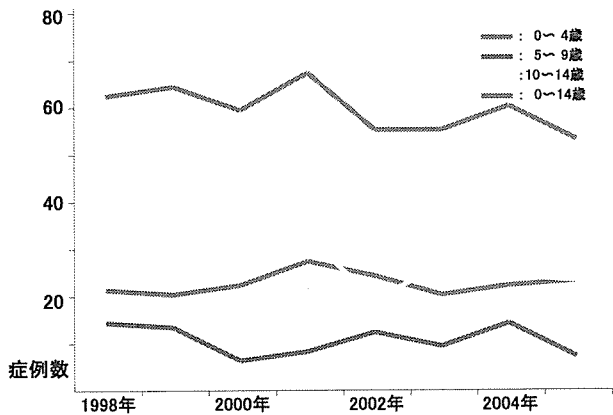


図2 年齢別・疾患別頻度  
新規症例 15歳未満 1998～2005年

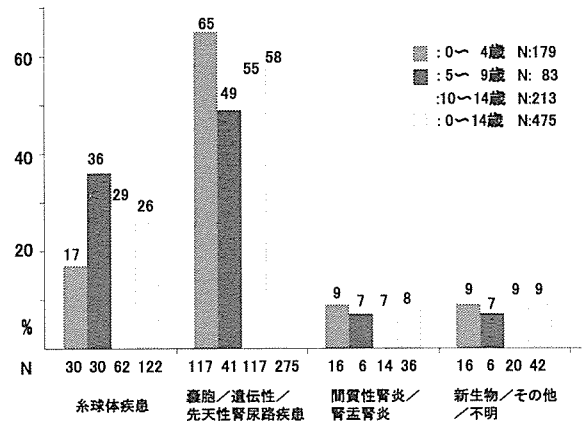


図3 2大原因疾患年次変遷  
新規症例数に対する比率 15歳未満 1998～2005年

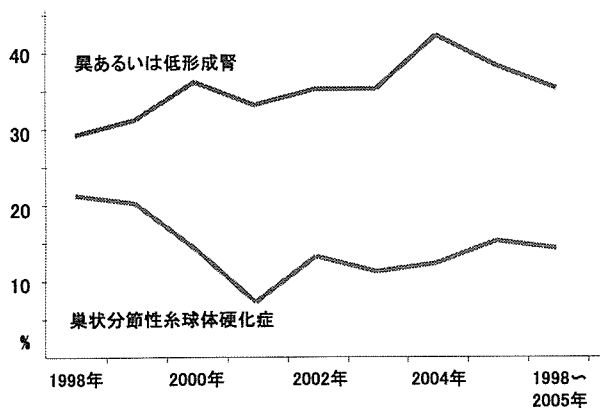


図4 巣状分節性糸球体硬化症 透析時期  
15歳未満 1998～2005年

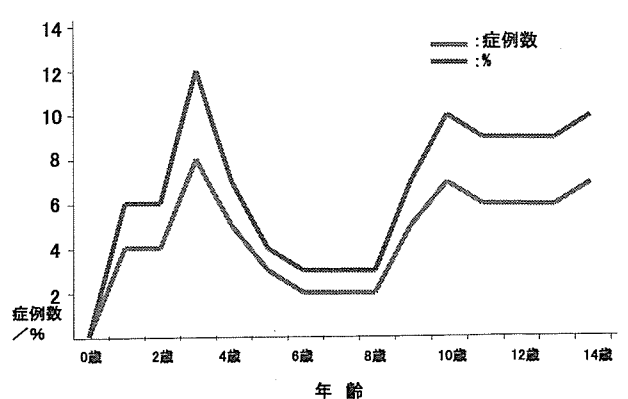


図5 異あるいは低形成腎 透析時期  
15歳未満 1998～2005年

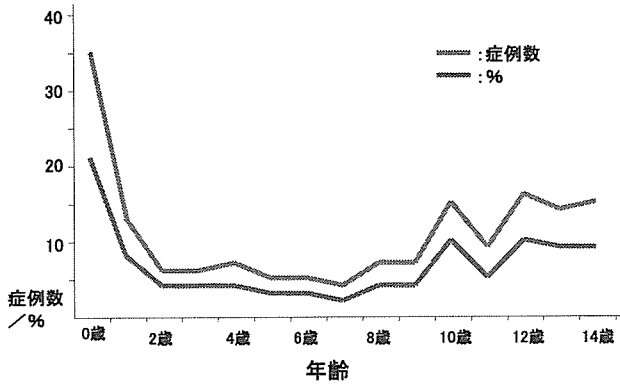


図6 導入方法  
新規症例 15歳未満 1998～2005年

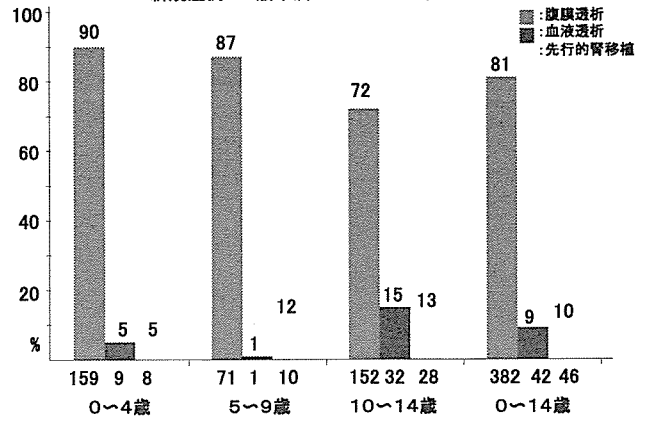


図7 先行的腎移植数  
新規症例に対する比率 15歳未満 1998～2005年

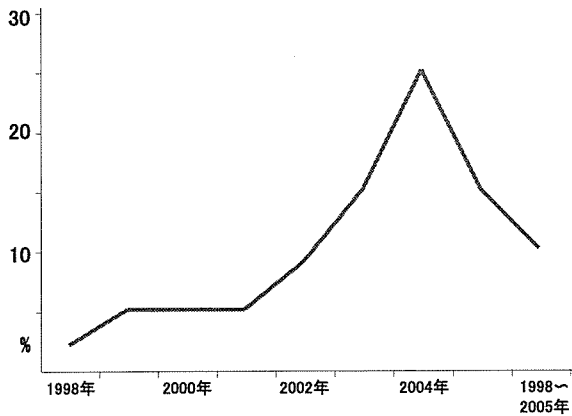


表3 移植状況  
新規症例 15歳未満 1998～2005年

	生体	死体	合計	生体/死体	移植数/100透析当り
導入時	46	0	46	100	
1年	44	1	45	44	12
2年	65	5	70	13	23
3年	33	8	41	4	19
4年	16	2	18	8	12
5年	13	4	17	3	22
6年	4	0	4	100	11
7年	2	0	2	100	6
合計	223	20	243	11	15

図10 移植曲線  
Kaplan-Meier 法

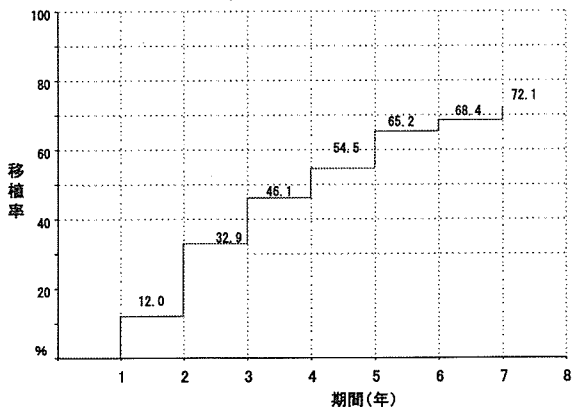


表 死亡状況  
新規症例 15歳未満 1998～2005年

	死亡数	死亡数/1000透析当り
1年	19	12
2年	5	23
3年	4	19
4年	2	12
5年	5	22
6年	0	11
7年	0	6
合計	35	15