

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 16 年度～18 年度 総合研究報告書

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, 幡谷浩志, 和田尚弘

平成 19 (2007) 年 3 月

主任研究者	五十嵐隆	東京大学医学部小児科
分担研究者	伊藤雄平	久留米大学医療センター
	松山健	公立福生病院小児科
	塚原宏一	福井大学医学部病態制御医学
	中井秀郎	獨協医科大学越谷病院泌尿器科
	飯島一誠	国立成育医療センター腎臓科
	塚口裕康	徳島大学病態情報医学
	関根孝司	東京大学医学部小児科
	吉川徳茂	和歌山県立医科大学小児科
	本田雅敬	東京都立八王子小児病院
	研究協力者	山内邦昭
二宮誠		鹿児島医師会
宮田純一		延岡医師会
北村明子		徳島大学小児医学
中西浩一		和歌山県立医科大学小児科
佐古まゆみ		和歌山県立医科大学小児科
服部新三郎		熊本大学医学部保健学科
幡谷浩志		東京都立清瀬小児病院腎内科
和田尚弘		静岡こども病院腎臓科

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
総合研究報告（平成 16 年度～平成 18 年度）

目次

I. 平成 16 年度総括研究報告書 -----	1
II. 平成 17 年度総括研究報告書 -----	9
III. 平成 18 年度総括研究報告書 -----	25
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	48
V. 研究成果の刊行物 -----	49
1) 学校腎臓病検診マニュアル -----	49
2) 血尿診断ガイドライン -----	74

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

総括研究報告書

小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、管理・治療に関する研究

主任研究者 五十嵐隆 東京大学教授

分担研究者 松山健、伊藤雄平、平岡政弘、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

学校検尿有所見者が受診する医療機関が限られている九州地区では検診結果の全体を把握することが可能である。一方、医療機関が多数存在する東京地区ではそれが困難である。検診の最終診断を追跡するため 3 次検診の会場にて有所見者に書類を配布し、最終診断を紹介先の医療機関から得る準備を終了した。蛋白尿・血尿（潜血反応）のカットオフポイントを現在の(+/-)から(+)に変更しても検診の有効性に差がないかを検証するための小規模地域での実体調査の準備を完成した。さらに、東京および九州地区での 3 次精検における有所見者の保護者の満足度を諮るアンケートを作成した。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究

第一線の小児科外来における上部尿路感染症の診断法およびその頻度を検討し、

① 第一線の小児科外来においても、コバスライドを用いて尿路感染症を正確に診断することができ、また、乳幼児の導尿も施行することが可能であり、早期診断治療に有用であった。

② 発熱を呈し尿路感染症が疑わしい児のうちの約 4%が上部尿路感染症であった。

③ 男児では上部尿路感染症の発症は生後 6 カ月以内に集中しており、発熱を呈した生後 6 ヶ月未満の男児の 18%が上部尿路感染症であった。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究

わが国では先天性腎疾患が小児腎不全の原因の最大を占める。先天性腎疾患に対する一般臨床家の認識を深めるため、一般臨床家向けの先天性腎疾患診療手引きと先天性腎疾患の原因遺伝子データベースの作成に着手した。

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 36 症例のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者の臨床像を検討した。劣性遺伝の 21 症例は優性遺伝より発症が早期で、15 例の優性遺伝の患者は遅発性で家系内浸透率が低くアルポート症候群との鑑別が必要である。欧米の家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症例の 30-40%に認められる NPHS2 遺伝子異常が日本人では関与が少なかった。一方、日本人先天性ネフローゼ症候群患者では欧米症例と異なり NPHS1 変異の頻度は少なく、さらに NPHS2 変異も少数例に認められた。
(次ページに続く)

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

2003年は小児の末期腎不全の原因疾患となる巣状分節性糸球体硬化症が2001年より明らかに減少し、約22%から約12%となった。透析をすることなく直接腎移植を行末期腎不全患者は2002年までは全体の4%であったが2003年には16%に増加した。小児末期腎不全患者の死亡率は5年で約10%、移植率は5年で約50%であった。わが国では小児末期腎不全患者の85%に腹膜透析(PD)が導入され、登録患者数は1174例となった。2歳未満の生存率、PD継続率はそれ以上の年齢群よりも明らかに低値であった。小児のPD患者全体の5年生存率は約93%と世界で最も高い成績であった。さらに、近年では10年間以上にわたる長期PD患者が減少してきた。本年度に小児腹膜透析のわが国での標準治療法を意味する小児PDマニュアルを作成し配布した。

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スクリーニングされた児童の最終診断など情報の集中把握手段の検討、②検尿異常のカットオフポイントの再検討、③保護

者および養護教諭へのアンケート調査による現方法に対する不安点や不満点の評価を行うために、調査項目と調査方法を検討する。

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：

ディスポーザブルの血球計算盤(コバライド)にて尿路感染症の診断を行い、診断の正確さ、尿路感染症とVURや腎障害との関連を明らかにする。

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：

先天性腎疾患患児において原因遺伝子の解析を行う。先天性腎疾患の原因遺伝子データベースと一般臨床家向けの先天性腎疾患診療手引きを作成する。

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：

小児慢性腎不全患者のデータベースを維持し、解析することにより、わが国の小児腎不全患者に関する基礎的、臨床的データを明らかにし、公表する。小児腎不全治療の標準化を目指し、小児腹膜透析(PD)マニュアルを作成する。

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：

学校検尿有所見者が受診する医療機関が限られている九州地区では有所見者全員の検診最終結果を把握することが可能なことが明らかとなった。一方、東京地区ではそれが困難なため、検診会場にて尿蛋白(2+)

以上の有所見者の最終診断について紹介先の医療機関から情報を得る方法を立案し、調査に必要な項目を作成した。

蛋白尿・血尿（潜血反応）のカットオフポイントを従来の(+/-)から(+)に変更することにより3次精検対象者が減少することが予測される。このように変更した場合の検診の有効性・確実性を明らかにするため、小規模地域における調査を立案した。

東京地区および九州地区での有所見者の保護者にアンケートを施行する許可を関連諸機関から得た。調査に用いるアンケート項目を作成した。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

コバスライドを用いた尿路感染症の迅速で正確な診断法を確立し、この診断法を用いて発熱を伴う小児の尿路感染症の早期診断治療を行うことによって、腎障害の発生をこれまでの海外での報告よりも遙かに少なくできることを見いだした。さらに、第一線の小児科外来にてコバスライドを用いて尿路感染症を正確に診断することが可能で、乳幼児にも可能で、早期診断・治療に有用であった。発熱を呈し尿路感染症が疑わしい児のうちの約4%が上部尿路感染症であった。男児では上部尿路感染症の発症は生後6カ月以内に集中しており、発熱を呈した生後6ヶ月未満の男児の18%が上部尿路感染症であった。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

わが国の先天性腎疾患の診断における問題として、先天性腎疾患に対する一般臨床家の認識不足が挙げられる。これを解消するためには、小児腎臓病専門医による啓蒙活動が必要であり、先天性腎疾患の原因遺伝子データベースと一般臨床家向けの先天性腎疾患診療手引きを作成中である。

わが国では遺伝子検査の理解に必要な情報源が不足し、カウンセリングなど患者支援体制も遅れている。腎疾患患者の遺伝子素因は、疾病によっては欧米と同一ではなく、病態の理解を深め診断・治療の向上を図るためには、我が国独自の遺伝子診断と

研究支援体制を整える必要がある。今後患者・家族や医療関係者等の幅広い層を対象に、遺伝子解析に関する情報（具体的にどのような症状に対し、どの遺伝子を標的とし、どこの施設に検査を依頼するか？等）や遺伝カウンセリング等のあり方を、わかりやすく解説した資料やデータベースを作成中である。

家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の臨床像を検討した。劣性遺伝の症例は、優性遺伝より発症が早期である傾向にあり、優性遺伝の患者は、遅発性かつ家系内浸透率が低く、遺伝様式が明確なメンデル遺伝様式を示さない場合が多く、アルポート症候群との鑑別が必要である。劣性遺伝症例について、疾患遺伝子である *NPHS1*, *NPHS2* の連鎖解析と変異スクリーニングを施行したが、*NPHS2* 遺伝子異常を認めなかった。日本人特有のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群原因遺伝子検索のため、ゲノムワイド連鎖解析を施行中である。また、ステロイド反応ネフローゼ症例にも優性、劣性遺伝で家族性症例が数症例確認され、今後症例の集積が必要である。

先天性ネフローゼ症候群患者における *NPHS1*・*NPHS2*・*ACTN4*・*WT1* の遺伝子変異の検索を行い、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* 変異の頻度は少ないが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。

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：

今年度は小児末期腎不全 361 例のうち 2003 年の新規例 51 例について解析した。原疾患として巣状分節性糸球体硬化症が 2001 年より明らかに減少し、約 22% から約 12% となった。新規例では透析をしない直接移植が 2003 年度は 51 例中 8 例 (16%) と 2002 年までの 4% に比べ多かった。死亡率は 5 年で約 10%、移植率は 5 年で約 50% であった。小児 PD 患者は全国の 85% で導入され、登録患者数は 1174 例となった。2 歳

未満の生存率, 継続率が明らかに低かった。全体の5年生存率は約93%で、世界で最も優れた成績である。5年、10年間にわたりPD療法を受けている患者は減少しており、以前よりも早期に腎移植がおこなわれているためと推定された。

小児腎不全治療の標準化を目指し、小児PDマニュアルを作成した。このマニュアルを小児腎臓病学会と小児腎不全学会にて会員に無料配布した。また、関係機関に配布した。腹膜炎と出口部感染、被嚢性腹膜硬化症、小腎性骨異栄養症、至適透析量と栄養、心血管系合併症予防、成長障害、腹膜平衡試験など腹膜透析の離脱原因や死亡原因の重要な合併症の予防、診断、治療のガイドラインと透析方法についてのガイドラインを具体的に記述した。

D. 結論

世界的にも極めてユニークなわが国の学校検尿の有用性を明らかにし、さらにシステムとしての改善を図ることは学術的にも、社会的にも極めて有用である。また、有所見者の声を検診に反映することも重要である。今年度は来年度以降に行う実地調査のための準備を整えることができた。

尿路感染症の診断、治療、管理システムを構築することは、患者のQOLを高め、適切な治療により腎障害を予防し、末期腎不全への進行を阻止しうる点で極めて重要である。コバスライドを用いた尿路感染症の診断法を確立し、実地医家の臨床の現場においてもその有用性を確認することができた。

先天性腎疾患の診断、治療、管理システムを構築することにより、有害な治療を選択せずに適切な治療を行い、先天性腎疾患患者の腎機能保護への道を開くことが期待される。今年度は先天性腎疾患の原因遺伝子データベースと一般臨床家向けの先天性腎疾患診療手引きの作成に着手した。また、先天性ネフローゼ、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の臨床像を明らかにし、一部の患者の原因遺伝子の異常を明らかにすることができた。

小児慢性腎不全患者の総合的治療システムが構築されることにより、小児末期腎不全患者の生命予後が改善し、QOLが向上することが期待される。小児期に末期腎不全となる原疾患として巣状分節性糸球体硬化症の閉める割合が減少していること、新規例では透析を経ずに直接腎移植を行う患者が2003年度には16%に増加していること、小児のPD患者の5年生存率は約93%であり世界で最も高い成績であること、長期間PD療法を受けている患者が減少していることが明らかになった。これらは、わが国の小児の腎不全治療の特徴とPD療法の優秀性を示している。さらに、小児腎不全治療の標準化を目指し、小児PDマニュアルを作成し関係機関と関係者に配布した。

E. 研究発表

【主任研究者】

【五十嵐隆】

Jouret F, Igarashi T, Gafflot F, Wilson PD, Karet FE, Thakker R, Devuyt O: Comparative ontogeny, processing, and segmental distribution of the renal chloride channel, ClC-5. *Kidney Int* 65: 198-208, 2004

Kitanaka S, Miki Y, Hayashi Y, Igarashi T: Promotor-specific repression of hepatocyte nuclear factor (HNF)- β and HNF-1 α transcriptional activity by an HNF- β missense mutant associated with type 5 maturity-onset diabetes of the young with hepatic and biliary manifestations. *J Clin End Met* 89: 1369-1378, 2004

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

Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T: Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1447-1453, 2004

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 SLC22A is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 19: 728-733, 2004

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. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 448: 438-444, 2004

五十嵐隆：遺伝子異常の解明による腎疾患の原因究明 現代医療 36: 349-356, 2004

五十嵐隆：遠位尿細管性アシドーシス、成長曲線は語る 9: 16-17, 2004

五十嵐隆：尿細管性アシドーシス、今月の治療 12: 320-321, 2004

五十嵐隆：溶血性尿毒症症候群、腎と透析 56: 669-671, 2004

五十嵐隆：こどもの腎・尿路系疾患、特集 母と子の病気や健康と遺伝子、母子保健情報 49: 40-44, 2004

富野康日己、木村健二郎、佐々木成、五十嵐隆：腎臓病をさぐる、臨床医 30: 1538-1549, 2004

五十嵐隆：腸管出血性大腸菌感染症の臨床、化学療法の領域 20: 1305-1309, 2004

五十嵐隆：腎尿細管性アシドーシス、小児内科 36 (増刊号) : 430-431, 2004

五十嵐隆：Dent 病 (特発性尿細管性蛋白尿症) について、小児科臨床 58: 85-91, 2004

五十嵐隆：Dent 病、図解腎臓内科学テキスト、pp 259-261、中外医学社、東京、2004

五十嵐隆：Gitelman 症候群、図解腎臓内科学テキスト、pp 262-263、中外医学社、東京、2004

五十嵐隆：低 P 血症性ビタミン D 抵抗性くる病、図解腎臓内科学テキスト、pp 264-265、中外医学社、東京、2004

五十嵐隆：小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第 3 版、今井園裕責任編集、p233-250、診断と治療社、東京、2004

五十嵐隆：尿路感染症 pp 750-752、標準治

療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆：血尿 pp 752-755、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆：急性腎炎 pp 755-757、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆：ネフローゼ症候群 p757-760、標準治療、寺下謙三総監修、日本医療企画、東京、2004

五十嵐隆：遺伝性腎疾患、pp 150-151、腎臓ナビゲーター、浦信行、柏原直樹、熊谷裕生、竹内和久編集、メディカルレビュー社、東京、2004

五十嵐隆：無症候性血尿 (良性家族性血尿を含む) と無症候性蛋白尿、pp 111-113、腎疾患・透析の治療 2005-2007、南江堂、東京、2004

【分担研究者】

【松山健】

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

Yata N, Ikeda M, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Banba M, Hasegawa O, Honda M: Typical MPGN with few urinary abnormalities. *Am J Kid Dis* 43:918-922, 2004

Tanaka Y, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M: Cholesterol ester transfer protein in children on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 24:281-286, 2004

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 predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 19:728-733, 2004

松山健: 超音波による先天性腎尿路疾患スクリーニング 小児科 45:1941-1945, 2004

松山健: 先天性腎尿路異常診断の手引き 精密検査、診断: 厚生労働省研究班、「小児腎尿路疾患の早期発見システムの導入に関する研

究」(編集:分担研究者 村上睦美)、pp 25-35、2004
松山健: Nutcracker 現象について説明して下さい. 小児内科 36:251-252, 2004

【伊藤雄平】

伊藤雄平: 先天性腎尿路異常診断の手引き概念、疫学: 厚生労働省研究班 「小児腎尿路疾患の早期発見システムの導入に関する研究」(編集:分担研究者 村上睦美) pp 3-6, 2004
伊藤雄平: Selectivity Index とは何のことですか? 小児内科 36:290, 2004

【平岡政弘】

平岡政弘: 尿路感染症. 特集「研修医のためのよくみる疾患 ABC」、小児科診療 67:805-808, 2004

【飯島一誠】

Nakanishi K, Sako N., Yata N, Aoyagi N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K and Yoshikawa N: A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:144-147, 2004
Fujimoto Y, Okuyama T, Iijima K, Tanaka T, Horikawa R, Yamada K, Ogata T: Genitourinary phenotype in XX patients with distal 9p monosomy. *Mol Genet Metab* 82: 173-179, 2004
Fu XJ, Iijima K, Nozu K, Hamahira K, Tanaka R, Oda T, Yoshikawa N, Matsuo M: Role of p38 MAP kinase pathway in a toxin-induced model of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:844-852, 2004
Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N: Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4 and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int*, (in press) 2005
Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M: Cyclosporine A Absorption Profiles in Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatr*

Nephrol (in press) 2005

飯島一誠: 病態から学ぶ小児における輸液療法 低 K 血症を起こす病. *Pharma Medica* 22:68-72, 2004

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

【関根孝司】

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* 9:728-33, 2004.

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. *Pflugers Arch* 448: 438-44, 2004

Miyazaki H, Sekine T, Endou H: The multispecific organic anion transporter family: properties and pharmacological significance. *Trends Pharmacol Sci* 25: 654-62, 2004

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

Sato U, Kitanaka S, Sekine T, Takahashi S, Ashida A, Igarashi T. Functional characterization of LMX1B mutations associated with Nail-Patella Syndrome. *Pediatr Res* (in press) 2005

Sekine T, Miyazaki H, Endou H: Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiology, Renal Physiology* (Invited Review Article), (in press) 2005

Sekine T, Miyazaki H, Endou H: Chapter 8: Coupling of Energy and Transport in the Kidney. in Alpern RJ and Hebert SC, eds. *The Kidney* 4th Edition (in press) 2005

【吉川徳茂】

Nakanishi K, Sako M, Yata N, Aoyagi N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N: A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:144-147, 2004

Yoshikawa N: Immunoglobulin A Nephropathy. In "Pediatric Nephrology 5th edition" (Ed.) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, pp 615-628, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004

Sako M, Nakanishi N, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N: Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4 and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* (in press) 2005

吉川徳茂: 特集 腎炎・ネフローゼ そこが知りたい「IgA 腎症に対する治療方針を教えてください。」. *小児内科* 36: 339-341, 2004

吉川徳茂: 特集 腎炎・ネフローゼ そこが知りたい「治療終了後の IgA 腎症は再発することが知られています。再発した場合の治療方針を教えてください。」. *小児内科* 36: 342-343, 2004

吉川徳茂: ネフローゼ症候群の診断・小児における問題点. *内科* 94: 35-40, 2004

矢田菜穂子, 吉川徳茂: 小児の臨床薬理学—循環器薬—利尿薬. *小児科診療* 67: 328-333, 2004

吉川徳茂: 微小変化型ネフローゼ症候群 小児腎疾患・透析最新の治療 2005-2007 飯野靖彦, 榎野博史編 pp 79-81, 南江堂, 2004

吉川徳茂: 小児の慢性腎炎症候群. 今日の治療指針 2005 山口徹, 北原光夫編 pp 964-965, 医学書院, 2005

【本田雅敬】

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

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

Yata N, Ikeda M, Ishikura K, Hataya H, Matuyama T, Banba M, Hasegawa O, Honda M: Typical MPGN with few urinary abnormalities. *Am J Kidney Dis* 43: 918-922, 2004

Yata N, Nakanishi K, Uemura S, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Yoshikawa N.: Evaluation of the inferior vena cava in potential pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 19: 1062-1064, 2004

Yoshino A, Honda M, Ikeda M, Tsuchida S, Hataya H, Sakazume S, Tanaka Y, Shishido S, Nakai H: Merit of the cuff-shaving procedure in children with tunnel infection. *Pediatr Nephrol* 19: 1267-1272, 2004

Mori K, Honda M, Ikeda M: Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19: 1232-6, 2004

本田雅敬: 小児末期腎不全の管理, 日本小児科学会雑誌 108: 3-11, 2004

本田雅敬: 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 (小児難治性腎尿路疾患の早期発見、管理・治療に関する研究) 平成 15 年度総括研究報告書, pp 11-22, 2004

本田雅敬: 日本小児腎臓病学会 小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討, 厚生労働科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価研究事業 (小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究) 平成 15 年度研究報告書 pp 293-296, 2004

小林靖明, 長谷川理, 本田雅敬: 小児 MPGN type I における terminal complement complex の臨床的意義, *日腎誌* 46: 19-25, 2004

森一越, 本田雅敬, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘: 心筋症を合併した血管型 HUS の一例, 第 4 回透析循環器病研究会 抄録集 p 3, 2004
幡谷浩史, 本田雅敬, 池田昌弘, 石倉健司, 若木均, 中島泰志, 西尾利之, 大迫豊: アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)・アンギオテンシン II 受容体拮抗剤(ARB)の母胎投与における胎児への合併症について, 日本小児腎不全学会雑誌 24: 39-41, 2004

矢田菜穂子, 中西浩一, 佐古まゆみ, 尾鼻美奈, 吉川徳茂, 池田昌弘, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: LDL 吸着療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 4 歳症例、日本小児腎不全学会雑誌 24:111-113, 2004

池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 若木均, 中島泰志, 西村玄, 本田雅敬: 尿毒症性獅子面症 (uremic leontiasis ossea) の 2 症例-腎性骨異栄養症における顔面・頭蓋骨病変、日本小児腎不全学会雑誌 24: 158-160, 2004

平成 17 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 松山健、伊藤雄平、塚原宏一、中井秀郎、飯島一誠、

塚口裕康、関根孝司、吉川徳茂、本田雅敬

研究協力者 服部新三郎、幡谷浩志、和田尚弘

研究要旨

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究

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

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究

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

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

腎機能障害には至らなかった。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究

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

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

4) 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究

慢性腎不全のデータベースを構築、集積し、腎不全患者の成長や QOL などさまざまなデータを分析、検討した。1) 小児腎臓病学会が中心となり、1999 年から開始した小児腎不全のデータベースを 2004 年も継続して行い 6 年間で 15 歳未満 402 例及び新規例 49 例について解析した。PD での導入が 83% を占めているが、近年先行的 (preemptive) 腎移植が増加している。透析歴 5 年で 65% の移植率となり、92% の生存率であった。2) 小児 PD 研究会に登録された 1169 例のうち特に 91 年以降 678 例について長期透析の問題点を解析した。PD の継続率は 5 年まではきわめて良好であるがその後低下し、8 年で 50% になる。早期移植と長期例の被嚢性腹膜硬化症を避けるための血液透析への移行が原因と推定された。3) 小児腎不全の長期合併症として重要な問題である成長に関して腹膜透析患者の前向き調査を行った。21 例について解析し、良好な成長が得られた。また従来問題である思春期の成長も 4 例で検討したが問題なく、性ホルモンも正常範囲内にあった。

A. 研究目的

小児難治性腎尿路型疾患の早期発見、診断、治療・管理について以下の 4 つの課題を達成することを目的とする。

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究：

現行の小児難治性腎尿路疾患の早期発見システムである腎臓病学校検診のシステム

をより有効性が高く、有所見者への精神的配慮を充実したシステムに改善する。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

尿路感染症、低形成腎、慢性腎炎、ネフローゼ症候群などの小児難治性腎尿路疾患に対する有効な治療ガイドラインを作成し、慢性腎不全への進行を防止する。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

腎疾患の診断に必要な遺伝子診断のシステムを構築し、その成果を診療へ還元する。

4) 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究：

小児期末期腎不全患者の総括的治療システムを構築し、患児の健康の保持と増進、QOL 改善、小児慢性腎不全治療の標準化を図る。

B. 研究方法

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究：

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

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

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

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

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

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

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

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

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

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

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理シス

テムの構築に関する研究：

1. 独立行政法人情報処理推進機構(IPA: Information-technology Promotion Agency, Japan)の医学医療知識共有化システムの開発研究として財団法人医療情報システム開発センター (MEDIS-DC)、インターサイエンス社、NTT 東日本、NTT コムウエア、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. 三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠したヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会において承認された研究計画書を使用し、関連病院からの協力で承諾書を得て、問診調査を行なった。劣性遺伝・家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の症例は、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候群の症例は、① 生後 6 ヶ月以降の発症、②ステロイド治療に反応性を示す (頻回再発型、依存性を含む)。③ 腎生検組織像は微小変化群、の基準を満たす症例の調査を行った。候補遺伝子の変異解析は ABI310 自動シーケンサーを用いた PCR 産物の直接シーケンス、マイクロテライト解析は ABI linkage mapping set (medium density,10cM) を用い、GeneScan/Genotyper program でデータ処理を行った。連鎖の有無の統計学的検証には、GeneHunter program を用いて、LOD 値、NPL 値を計算した

3. 現在国内外から依頼された遺伝子検体

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

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

4. 日本人先天性ネフローゼ症候群(CNS)患者 15 家系の 15 例を対象とした。

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

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

4) 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究：

調査対象は末期腎不全 (慢性維持透析を施行されているか腎移植の治療を受けている) の小児とした。1998 年と 1999 年は 20 歳未満、2000 年から 2004 年は 15 歳未満とした。調査は日本 PD 研究会、日本透析医学会の一部 (1999 年と 2000 年で返事をいただいた、15 歳未満の症例のあった施設) と日本移植学会に登録されている施設及び全国の医学部・医科大学の小児科に行った。調査対象施設数は 1998 年と 1999 年が 3,324 施設、2000 年から 2004 年の 5 年間は 528 施設であつた。一次調査ではおおよそ 60% の施設から返事が得られ、約 90%以上の症

例の検討ができた。

C. 研究成果

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究：

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

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

2. 血尿診断ガイドライン

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

3. 潜血反応のカットオフ値の変更

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

4. 保護者向けのアンケート調査

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

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

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

5. 養護教諭を対象とした腎臓病学校検尿に関するアンケート調査項目の作成

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

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

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

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

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

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

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

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

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

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

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

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

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

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

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

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

2. 常染色体劣性遺伝SRN15症例15家系について、代表的なネフローゼ責任遺伝子NPHS1（ネフリン）とNPHS2（ポドシン）、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。

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

数家系認めた。

経過良好な再発寛解型ネフローゼ症候群兄妹例において、ネフリン(*NPHSI*)遺伝子に C265R と V822M の新規ミスセンス変異複合ヘテロ接合体を認めた。RasMol, Modeller program を用いたホモロジー構造予測で、アミノ酸残基の変異は免疫グロブリン様モチーフの立体構造やネフリン同士の重合化に影響すると推測された。COS-7 細胞を用いた変異体発現実験において、C265R は小胞体にトラップされ膜表面発現が低下する傾向があったが、V822M の膜発現はほぼ良好であった。また腎免疫組織染色では、ネフリンとポドシンの足細胞での染色性は保たれていた。変異の蛋白機能への影響は軽度で、ネフリン変異体は細胞膜に発現し、寛解状態におけるスリット膜の構造安定性維持のために十分機能すると推測され、患児の良好な臨床経過と合致していた。再発・寛解型ネフローゼ症例ではネフリン以外にもいくつかの遺伝素因が関与する可能性があり、同様の遺伝学的アプローチが病態解明に有用と考えられる。

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

4. CNS 患者 15 例中 2 例に *NPHSI* 変異、ホモ接合体を検出した。ネフリン遺伝子変異ホモ接合体を示し、exon7 にストップコドンを生じるナンセンス変異 E246X であった。

一方、exon16 の 2156 番目の塩基 T から 8 塩基が欠損し、ストップコドン TGA が生じるフレームシフト変異 {nt2156(del8)} であった。

2 例に、*NPHSI* のミスセンス変異、ヘテロ接合体を検出した。一例は 460 番目のアミノ酸アルギニンがグルタミンに変化する、ミスセンス変異(R460Q)を示した。もう一例は 105 番目のアミノ酸アスパラギン酸がアスパラギンに変化するミスセンス変異(D105N)を示した。

1 例に *NPHS2* 変異、ホモ接合体を検出した。これは exon5 にストップコドンを生じるナンセンス変異(R196X)であった。

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

4) 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究：

1. 2004 年新規症例について

症例数は男児 28 例、女児 21 例の合計 49 例であった。年齢別・性別頻度は 100 万人あたり男女合計で 0~4 歳群 3 名、5~9 歳群 4 名、10~14 歳群 4 名、0~14 歳群 3 名であり、男女差は見られなかった。先行的腎移植が 11 例でなされていた。末期腎不全に至った原因疾患は異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。2 大原因疾患は 1998 年からの新規症例の検討と同じであった。どの年齢群でも嚢胞/遺伝性/先天性腎尿路疾患が多くを占めていた。治療法は各年齢においても腹膜透析が多くなされていた。

2. 1998 年から 2004 年までの 7 年間の新規症例について

(1) 発生率

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

14 歳群に減少傾向が伺われ、特に男児に強く見られた。

(2) 原因疾患について

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

(3) 透析導入方法について

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

(4) 腎移植について

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

(5) 死亡について

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

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

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

(1) 患者数の変化

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

(2) 生存率と継続率

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

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

(3) 腎移植率

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

4) 予後

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

5) 死因と腹膜透析から血液透析への移行理由

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

HD への移行理由は 5 年未満 42 例では腹

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

D. 結論

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

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

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

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

3. わが国の先天性腎疾患の診断における問題点を解決するために、一般臨床家を対象とした先天腎疾患の診断・治療のための補助手段開発のために、財団法人医療情報システム開発センター、インターサイエンス社、NTT 東日本、NTT コムウェアなど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。先天性腎疾患を中心に腎尿路異常を生じうる約 70 疾患のデータベース作成を担当するとともに、電子カルテ上で、これらの情報の検索や鑑別診断が容易に行えるシステム構築に関しても、さまざまな提案を行った。来年度の完成を目指す予定である。

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