

200818023A

厚生労働科学研究研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

小児慢性腎臓病(CKD)に対するアンジオテンシン受容体
拮抗薬による治療の確立のための臨床計画の作成

平成20年度 研究報告書

研究代表者 上村 治

平成21年(2009)年 4月

厚生労働科学研究研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

小児慢性腎臓病(CKD)に対するアンジオテンシン受容体
拮抗薬による治療の確立のための臨床計画の作成

平成20年度 研究報告書

研究代表者 上村 治

平成21年(2009)年 4月

平成20年度 第1回事前会議プログラム

日時:5月9日(金) 13:00~16:00

会場:お茶の水小柳出(オヤイデ)ビル 4階 会議室
東京都文京区湯島1-9-5
03-5840-7729

平成20年度 第2回事前会議プログラム

日時:7月4日(金) 13:00~16:00

会場:お茶の水小柳出(オヤイデ)ビル 4階 会議室
東京都文京区湯島1-9-5
03-5840-7729

平成20年度 プロトコル委員会プログラム

日時:9月10日(水) 16:00~19:00

会場:お茶の水木村ビル 2階 NPO 日本臨床研究支援ユニット 会議室
東京都千代田区外神田 2-19-3
03-3254-8028

平成20年度 第1回班会議プログラム

日時:10月4日(土) 10:00~13:00

会場:お茶の水木村ビル 2階 NPO 日本臨床研究支援ユニット 会議室
東京都千代田区外神田 2-19-3
03-3254-8028

<研究構成員>

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

「小児慢性腎臓病(CKD)に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬による

治療の確立の為の臨床研究計画の作成」班

	氏名	所属	役職
研究代表者	上村 治	あいち小児保健医療総合センター 腎臓科	内科部長
研究分担者	服部 元史	東京女子医科大学 腎臓小児科	教授
研究分担者	本田 雅敬	東京都立清瀬小児病院	副院長
研究分担者	和田 尚弘	静岡県立こども病院 腎臓内科	医長
研究分担者	池住 洋平	新潟大学医歯学総合病院 小児科	講師
研究分担者	石倉 健司	東京都立清瀬小児病院 臨床試験科治験管理室/腎臓内科	医長
研究分担者	伊藤 秀一	国立成育医療センター 腎臓科	医長
研究分担者	大田 敏之	県立広島病院 小児腎臓科	主任部長
研究分担者	大橋 靖雄	東京大学医学部大学院医学系 研究科疫学保健学講座	教授
研究分担者	久野 正貴	千葉県こども病院 腎臓科	医長
研究分担者	後藤 芳充	名古屋第二赤十字病院 小児科	副部長
研究分担者	里村 憲一	大阪府立母子保健総合医療センター 腎・代謝科	主任部長
研究分担者	田中 亮二郎	兵庫県立こども病院 腎臓内科	部長
研究分担者	中村 秀文	国立成育医療センター治験管理室	室長
研究分担者	永井 琢人	あいち小児保健医療総合センター 腎臓科	医長
研究分担者	藤田 直也	聖隷浜松病院 小児科	医長
研究分担者	藤永 周一郎	埼玉県立小児医療センター 腎臓科	科長
研究分担者	松永 明	山形大学医学部 小児科	助教
研究分担者	松山 健	公立福生病院	副院長
研究分担者	矢田 菜穂子	東京都立清瀬小児病院 臨床試験科治験管理室	医員

目 次

I. 総括研究報告	
小児慢性腎臓病（CKD）に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬による 治療の確立のための臨床研究計画の作成	1
上村 治	
II. 分担研究報告	
1. 研究実施計画書の立案、作成に関する研究	6
本田 雅敬	
2. 小児 CKD 薬物療法の実態調査	9
服部 元史	
3. ACE-I と ARB の論文及び学会報告調査	12
和田 尚弘	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	P1
IV. 研究成果の刊行物・別刷	P3
V. 資料	
1. 研究実施計画書	S1
2. 添付文書	S45
3. 説明同意文書	S51
4. アセント文書	S67
5. 実施医療機関と研究責任医師	S76

I. 総括研究報告

小児慢性腎臓病（CKD）に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬による
治療の確立のための臨床研究計画の作成

研究代表者 上村 治 あいち小児保健医療総合センター内科部長

研究要旨

本研究では、小児腎臓病領域のなかでも慢性腎臓病（CKD）、特に保存期慢性腎不全の医療レベルを向上する事を目的に、ACE-I（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）とともに成人で有効性が示されているARB（アンジオテンシン受容体拮抗薬）の小児での有効性と安全性を確認し、エビデンスレベルの高い薬物療法の浸透をはかるために、ARBによる治療の確立のための臨床研究計画を作成する。

過去10年間のCKDに対するACE-I、ARBの腎保護作用についての文献調査で、成人と異なり小児にエビデンスレベルの高い報告がないことを確認した。小児CKDでの薬物療法の使用実態を把握する目的で全国規模の調査を行い、今回の臨床試験の予定登録症例数（120例）、試験治療薬（被験薬：バルサルタン、対照薬：球形吸着炭）を含めた計画デザインの実現可能性を確認した。そこで「保存期の小児慢性腎臓病患者を対象としたバルサルタンと球形吸着炭の腎保護効果に関するランダム化比較試験研究」の実施計画書を策定した。実態調査で症例数の多かった15施設の協力を得て、平成20年度以降に本臨床試験を開始する予定である。

研究分担者

本田雅敬

東京都立清瀬小児病院副院長

服部元史

東京女子医科大学腎臓小児科教授

和田尚弘

静岡県立こども病院腎臓内科医長

ており、慢性腎不全への進行抑制は急務である。CKDに対するACE-I（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）やARB（アンジオテンシン受容体拮抗薬）のエビデンスは成人では多く存在するが、小児では海外も含めて全く存在しない。小児CKDにおいては、両薬剤は不十分な用量設定で適応外使用されているのが現状で、原疾患は成人と異なり先天性のものが多く特殊である。日本の小児CKDにおいて、この薬物療法の有効性・安全性を評価し、エビデンスレベルの高い薬物療法を浸透させ、医療レベルの向上を図る目的で、臨床研究計画を作成する。

A. 研究目的

近年慢性腎臓病（CKD）対策は、予後改善と医療費削減を目的に世界的に関心が高まっている。本邦小児では、腎臓病学校検診により毎年約5000人のIgA腎症が発見され、毎年100人前後の新規透析導入患者の存在が確認され

B. 研究方法

本研究では、「小児腎臓病領域のなかでもCKD、特に保存期慢性腎不全の腎機能保護治療としてのARBが、成人と同様に有効で安全なエビデンスレベルの高い薬物療法である」という仮説のもとに、ARBによる治療の確立のための臨床研究計画を作成する。

過去10年間の成人及び小児におけるCKDに対するACE-I、ARBの腎保護作用についての文献調査結果、および小児CKDでの薬物療法の使用実態を把握する目的での全国規模の調査結果をもとに、この臨床研究を行うことの必要性和実現可能性を事前会議、プロトコル委員会で打ち合わせ、班会議で検討する。

被験薬の選択は、腎機能低下者における薬物代謝、米国での小児高血圧の適応取得状況、日本での使用状況などを参考に、対照薬の選択は標準治療としての妥当性を腎臓小児専門医の意見や過去の報告を参考に、決定する。

目標症例数、登録機関、試験実施予定期間は、ACE-I/ARBの成人に対する腎保護作用を証明した文献(RCT)や、対照薬の成人や小児に対する有効性を検討した文献から無イベント率を設定して決定する。

C. 研究結果と考察

「保存期の小児慢性腎臓病患者を対象としたバルサルタンと球形吸着炭の腎保護効果に関するランダム化比較試験研究」の実施計画書を策定した。

過去10年間のCKDに対するACE-I、ARBの腎保護作用についての文献調査で、成人と異なり小児にエビデンスレベルの高い報告がないことを確認した。

被験薬としてバルサルタンを選択した理由は、まずACE-Iが腎排泄型であるのに対し、バルサルタンを含めたARBは肝代謝型であり、CKDステージ3または4の患者に対して安全な

治療薬であることである。さらにアメリカで小児高血圧に対する適応取得されている薬剤はバルサルタンとロサルタンであり、薬理作用(降圧)はバルサルタンが優位で、ノバルティスファーマ株式会社よりバルサルタンの無償提供および薬物動態検査への協力が得られることとなったことにもよる。

対象患者は小児CKDステージ3または4とし、アメリカでのバルサルタンの小児高血圧に対する適応年齢が6歳以上であることから、年齢を6~18歳とした。

小児CKDでの薬物療法の使用実態を把握する目的で行った全国規模の調査(39施設から回答)では、18歳以下のCKDステージ3と4の患者数が300人(6歳以上213人)で、治療法はACE-I、ARB、または球形吸着炭の未使用は107人(35.7%)であった。同様に最近2年間の新規診断例は116人(6歳以上58人)であった。

対照薬である球形吸着炭のCKDに対する有効性について文献的に未透析率を検討したところ、成人では治療24週で68%、小児では治療96週で60.8%であり、球形吸着炭群における2年間の無イベント率を0.40-0.60とした。プラセボ対象のRCTはACE-Iに3件あり、約2年間の検討でendpoint到達(doubling of sCrまたはESRD)の割合はプラセボ群のおよそ半分であり、症例数設定のための対照薬群に対する期待されるハザード比を0.5程度と考えた。ハザード比1の帰無仮説を有意水準0.05で棄却する両側検定の検出力を80%確保する為に必要な症例数を算出し、その結果と実態調査から考えられる実施可能性を研究者間で検討し、本試験の予定登録症例数を120症例とした。

また実態調査から、この予定登録症例数120症例を達成するための症例登録期間を3年とし、各症例について最低2年間の追跡期間を設

定するため、試験実施期間を5年とした。

今回、研究実施計画書に加えて説明同意文書の作成を行った。臨床研究に関する倫理指針に基づき、あらかじめ研究の内容、費用、補償の有無等について、患者又は法的保護者に説明又は情報公開を行うものとした。

また、研究実施施設は、小児CKD薬物療法の実態調査の結果に基づき、小児CKD患者を多く診療している施設で、小児CKD患者の診療に精通した小児腎臓病専門医が在籍する国内の医療施設（15施設）を選択した。

予定登録症例数（120例）、試験治療薬（被験薬：バルサルタン、対照薬：球形吸着炭）を含めた計画デザインで、「保存期の小児慢性腎臓病患者を対象としたバルサルタンと球形吸着炭の腎保護効果に関するランダム化比較試験研究」の実施計画書を策定した。今後、症例報告書を作成し、臨床研究に関する倫理指針に従い、臨床研究登録システムに登録して情報を公開し、同指針に規定する各施設の倫理審査委員会での承認を受けたのち、実態調査で症例数の多かった15施設（全症例の約8割を占める）の協力を得て、平成20年度以降に本臨床試験を開始する予定である。

D. 結論

過去10年間のACE-IとARBの文献調査結果と、小児CKDでの薬物療法の使用実態を把握する目的で行った全国規模の調査の結果を、本試験の必要性と実現可能性の観点から、事前会議、プロトコル委員会、班会議で検討し、研究実施計画書と説明同意文書を作成した。今後、アセント文書、症例報告書を作成し、すみやかに研究を開始する予定である。

E. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤田直也、山田拓司、上村治、秋岡祐子、栗津緑、池住洋平、石倉健司、伊藤秀一、北山博嗣、佐古まゆみ、関根孝司、永井琢人、幡谷浩史、矢田菜穂子、松山健、飯島一誠、本田雅敬. Chronic kidney disease に対するangiotensin-converting enzyme inhibitorとangiotensin receptor blockerの腎保護作用 —成人に関する文献レビュー—. 日本小児臨床薬理学会雑誌 21: 134-137, 2008
- 2) 山田拓司、上村治、藤田直也、永井琢人、矢田菜穂子、幡谷浩史、関根孝司、松山健、飯島一誠、本田雅敬. 小児高血圧や慢性腎臓病に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果について —過去10年のreviewから—. 日本小児臨床薬理学会雑誌 21: 138-142, 2008
- 3) 山田拓司、上村治、牛嶋克実. 酵素法クレアチニン値と24時間蓄尿法によるクレアチンクリアランスとの関係. 日本小児腎臓病学会雑誌 21: 106-109, 2008
- 4) 上村治、永井琢人、山田拓司、藤田直也. 小児におけるCKD対策. 腎と透析 65: 845-850, 2008
- 5) 上村治. 慢性腎不全. 「小児疾患診療のための病態生理」 小児内科 40 増刊: 951-959, 2008
- 6) 早川英樹、上村治、鍋田弥生、新海佳子、小池考一、桑原正喜、伊藤浩明、渡邊芳夫. 小児におけるシスタチンCの再検討.

医学検査 57:1159-1165, 2008

- 7) 上村治、山田拓司、永井琢人、藤田直也. 小児のCKD. 日本臨床 66:1814-1820, 2008
 - 8) 山田拓司、上村治. 重症感染症における血液浄化療法. カレントセラピー 26:712-714, 2008
 - 9) 上村治. 尿路疾患の腎機能に対する腎臓小児科医の視点. 日本小児泌尿器科学会雑誌16:141-145, 2008
 - 10) 山田拓司、上村治、牛嶋克実. 小児透析患者の食事に関する問題点は何でしょうか?(Q&A/特集). 腎と透析 64: 789-792, 2008
 - 11) 後藤芳充、永井琢人、山川聡、上村治. 小児腎移植における現状と問題点 当院55例の小児腎移植症例をもとに. 日本小児腎臓病学会雑誌 21:36-41, 2008
 - 12) 上村治、山田拓司、永井琢人、藤田直也. 小児におけるCKD. 治療 90: 1523-1528, 2008
 - 13) 山田拓司、上村治、牛嶋克実. 慢性腎炎の病態と治療 膜性腎症. 小児科診療 71:239-244, 2008
 - 14) 上村治、山田拓司、牛嶋克実. ミゾリピン使用上の注意点. Annual Review 腎臓 2008 227-232, 2008
 - 15) 上村治. 尿路疾患の腎機能に対する腎臓小児科医の視点. 日本小児腎不全学会雑誌 28:42-45, 2008
 - 16) 山田拓司、上村治、牛嶋克実. 生体腎移植後 ciclosporin の吸収遅延を呈し、治療抵抗性の late onset acute rejection を発症した4歳女児例. 日本小児腎不全学会雑誌 28:136-139, 2008
 - 17) 牛嶋克実、上村治、山田拓司. シクロスポリンを中止したネフローゼ症候群 10例についての検討. 日本小児腎不全学会雑誌 28:241-242, 2008
 - 18) 山田拓司、上村治、牛嶋克実. 当センターの非定型抗酸菌症による腹膜透析カテーテル感染の拡大. 日本小児腎不全学会雑誌 28:261-264, 2008
 - 19) 鈴木詩子、野田悠美子、正木洋子、鶴田淳一、山田拓司、牛嶋克実、上村治. 妊娠中の薬剤投与により慢性腎不全となり、非結核性抗酸菌によるPD関連腹膜炎を発症した乳児の看護. 日本小児腎不全学会雑誌 28:74-75, 2008
 - 20) 三宅香織、鈴木詩子、村松恵里、正木洋子、平光美子、鈴木友子、山田拓司、牛嶋克実、上村治. PD患者とスタッフの災害時対応の確立に向けた取り組み. 小児PD研究会雑誌 20:10-12, 2008
2. 学会発表
- 1) 上村治: 日本腹膜透析研究会合同セッション-小児のtransition~小児患者の成人透析施設への移行をどのように行うか~ Overview 青年期透析患者のTransition -共通の理解のために-. 第14回日本腹膜透析研究会 2008年9月 札幌市
 - 2) 上村治: 特別シンポジウム『小児腎移植の実際』術前評価とpreemptiveな腎移植. 第30回日本小児腎不全学会 2008年10月 塩原
 - 3) 山田拓司、上村治、牛嶋克実: 非典型的な組織所見を呈した紫斑病性腎炎の男児例. 第43回日本小児腎臓病学会 2008年6月 福岡市
 - 4) 金田尚、上村治、太田和秀、後藤芳充、里村憲一、清水正樹、藤枝幹也、諸岡正史、山田拓司、山田昌由、和田尚弘、鷹合麻里、橋本征也: 小児腎疾患患者におけるミゾリピン母集団薬物動態解析. 第43回日本小児腎臓病学会 2008年6月 福岡市

- 5) 牛瀧克実、上村治、山田拓司：難治性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチルの使用経験。第43回日本小児腎臓病学会 2008年6月 福岡市
- 6) 山川聡、永井琢人、後藤芳充、吉野薫、谷風三郎、上村治：腸炎に伴う脱水を契機にmatrix stoneが嵌頓し急性腎不全となった幼児3例。第43回日本小児腎臓病学会 2008年6月 福岡市
- 7) 山田拓司、上村治、牛瀧克実：酵素法クレアチニン値と24時間蓄尿法によるクレアチニンクリアランスとの関係。第43回日本小児腎臓病学会 2008年6月 福岡市
- 8) 永井琢人、山川聡、後藤芳充、山田拓司、牛瀧克実、上村治：小児におけるイヌリンクリアランスの検討 (Pilot Study)。第43回日本小児腎臓病学会 2008年6月 福岡市
- 9) 山田拓司、上村治、牛瀧克実、永井琢人、見松はるか、日比喜子：ARBの母体投与が原因と考えられた末期腎不全の新生児例。第30回日本小児腎不全学会 2008年10月 塩原
- 10) 山川聡、上村治、永井琢人、見松はるか、後藤芳充、日比喜子、山田拓司：急性糸球体腎炎を契機にOligomeganephroniaの診断に至った11歳男児例。第30回日本小児腎不全学会 2008年10月 塩原
- 11) 見松はるか、上村治、永井琢人、山田拓司、山川聡、日比喜子：高インスリン血症性低血糖を伴った末期腎不全症例。第30回日本小児腎不全学会 2008年10月 塩原
- 12) 日比喜子、永井琢人、山川聡、見松はるか、上村治：当院PD患者における腹膜炎発症率について。第30回日本小児腎不全学会 2008年10月 塩原
- 13) 永井琢人、日比喜子、見松はるか、山川聡、上村治：GFRよりみた乳児のPD導入時期の決定および離脱の予測。第30回日本小児腎不全学会 2008年10月 塩原

II. 分担研究報告

厚生省労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
小児慢性腎臓病（CKD）に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬による
治療確立のための臨床研究計画の作成

研究実施計画書の立案，作成に関する研究

研究分担者 本田 雅敬 東京都立清瀬小児病院副院長
研究協力者 石倉 健司 東京都立清瀬小児病院腎臓内科・臨床試験科医長
矢田菜穂子 東京都立清瀬小児病院臨床試験科

研究要旨

本研究では、小児慢性腎臓病（CKD）に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬による治療確立のために、バルサルタンと球形吸着炭のランダム化比較試験の研究実施計画書の立案，作成を行った。この1年間で事前会議，プロトコル委員会打ち合わせ，班会議を開催し，多数の小児腎不全患者の診療を行っている施設に行った小児 CKD 薬物療法の実態調査の結果に基づいて，選択基準，除外基準，試験治療，観察項目，評価項目，統計解析等について検討し，研究実施計画書を作成した。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）は腎機能悪化が長期にわたり進行する病態で，特に小児 CKD 患者は早期に透析導入された場合，一生にわたる透析療法あるいは複数回の腎移植などの治療が必要となる。従って CKD 重症化予防は小児期においてきわめて重要な課題である。

現在 CKD の治療戦略に関し，小児独自のエビデンスの確立が強く求められている。成人ではメタアナリシスによりアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の腎保護効果が示されている一方，小児では，CKD 重症化阻止のエビデンスは非常に乏しく，成人のエビデンスに基づき ACEI や ARB を使用しているのが現状である。教科書上の記載として，Nelson Textbook of Pediatrics 第 18 版で小児 CKD 患者に対して ACEI や ARB の使用を推奨しており，また Pediatric Nephrology 第 5 版では小児の保存期腎不全における両剤の記載がある。しかしその有効性は国内外併せても症例報告としてまとめられている程度である。

さらに小児 CKD は原疾患として先天性腎尿路奇形が多数を占めること，CKD が成長発達へ影響し QOL を大きく損なうこと，未熟な薬物代謝等のため成人とは異なった治療戦略が必要である。

以上のことから，小児 CKD 患者の重症化阻止のための治療の確立を目指した多施設共同研究の実施のための研究実施計画書を作成した。

B. 研究方法

研究実施計画書と説明同意文書を作成するにあたり，ACEI と ARB の論文及び学会報告調査，小児 CKD 薬物療法の実態調査の結果を，事前会議，プロトコル委員会打ち合わせ，班会議で検討した。

C. 研究結果と考察

事前会議，プロトコル委員会打ち合わせ，班会議を開催し，ACEI と ARB の論文及び学会報告調査，小児 CKD 薬物療法の実態調査の結果に基づいて，以下の項目について検討し，保存期の小児慢性腎臓病患者を対象としたバルサルタンと球形吸着炭の腎保護効果に関するランダム化比較試験の研究実施計画書を作成した。

0. 概要
1. 背景
2. 試験の目的
3. 試験デザイン
4. 本試験で用いる基準
5. 対象
6. 試験計画
7. 観察，評価
8. 評価項目
9. 有害事象の評価
10. データ収集
11. 統計解析
12. 倫理
13. 費用負担と健康被害への対応
14. 研究実施計画書の改訂

15. 品質管理および品質保証
16. 記録の保存
17. 公表に関する取り決め
18. 臨床試験登録
19. 利益相反と研究資金源
20. 試験実施体制
21. 参考文献

今回、研究実施計画書に加えて説明同意文書の作成を行った。臨床研究に関する倫理指針に基づき、あらかじめ研究の内容、費用、補償の有無等について、患者又は法の保護者に説明又は情報公開を行うものとした。

また、研究実施施設は、小児CKD薬物療法の実態調査の結果に基づき、小児CKD患者を多く診療している施設で、小児CKD患者の診療に精通した、小児腎臓病専門医が在籍する国内の医療施設を選択した。

今後、アセント文書、症例報告書を作成し、臨床研究に関する倫理指針に従い、臨床研究登録システムに登録して情報を公開し、同指針に規定する各施設の倫理審査委員会での承認を受けたのち、すみやかに研究を開始する予定である。

D. 結論

ACEIとARBの論文及び学会報告調査、小児CKD薬物療法の実態調査の結果を、事前会議、プロトコル委員会打ち合わせ、班会議で検討し、研究実施計画書と説明同意文書を作成した。

今後、アセント文書、症例報告書を作成し、すみやかに研究を開始する予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 知的所有権の出現登録状況

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Honda M : Peritoneal dialysis prescription suitable for children with anuria Perit Dial 28: 153-158, 2008
- 2) Kaku Y, Honda M : Standardized peritoneal equilibration test in

Japanese children and the influence of long-term peritoneal dialysis Perit Dial 28: 150-152, 2008

3) Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M : Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 23: 2531-2536, 2008

4) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M : Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial Kidney Int 73: 1167-1173, 2008

5) Vorapong Chaichanamongkol, Ikeda M, Ishikura K, Hamasaki Y, Hataya H, Satoh H, Asanuma H, Shisido S, Honda M : An infantile case of Hinman syndrome with severe acute renal failure Clin Exp Nephrol 12: 309-311, 2008

6) 本田雅敏 : 腎不全. “小児科学 第3版総編集” 大関武彦、近藤直実編集, p1453-1459, 医学書院, 2008

7) 本田雅敏 : 腹膜透析. “血液浄化療法ハンドブック改訂第5版” 透析療法合同専門委員会企画・編集, p90-102, 協同医書出版, 東京, 2008

8) 本田雅敏 : 小児腎臓病の食事. “腎臓病食品交換表第8版治療食の基準” 中尾俊之他編集, p121-134, 医歯薬出版, 東京, 2008

9) 本田雅敏 : 小児腎臓病における薬の適応外使用とその解決策 日児会誌 112: 8-14, 2008

2. 学会発表

1) Honda M : Symposium Kidney transplantation: Japanese experience. 10th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Bangkok, Thailand, 2008

2) Yata N, Ishikura K, Honda M : Off-label uses of drugs in Japanese children with kidney diseases. 10th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Bangkok, Thailand,

2008

3) Ishikura K, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M: Effective and safe treatment with neoral in children with frequently-relapsing nephrotic syndrome: a prospective, multicenter trial. 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008

4) Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) without nephrotic state: Characteristics compared with nephrotic FSGS. 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008

5) Hamasaki Y, Sakai T, Ishikura K, Hataya H, Honda M: Management of congenital nephrotic syndrome of finish type by minimal albumin infusion in children. 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008

6) Uehara T, Hamasaki Y, Sakai T, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M: Idiopathic membranous nephropathy in children: Immunosuppressive therapy and prognosis. 41th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2008

小児CKD薬物療法の実態調査

研究分担者 服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科教授
研究協力者 矢田菜穂子 東京都立清瀬小児病院臨床試験科

研究要旨 小児CKDでの薬物療法の使用実態を把握する目的で全国規模の調査を行った。18歳以下のCKDステージ3と4の患者数、原疾患、治療方針について、多数の小児腎不全患者の診療を行っている48施設に質問紙表による調査を行い、39施設(81%)から回答を得た。CKDステージ3は201人、ステージ4は99人、このうち先天性腎尿路疾患はステージ3では165人(82%)、ステージ4では86人(87%)であった。最近2年間の新規診断例はステージ3では73人、ステージ4では43人で、最近2年間の透析療法導入またはpreemptive腎移植施行は94人であった。治療法はアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が59%、球形吸着炭が21%であった。ACEI、ARB、球形吸着炭は、糸球体疾患でそれぞれ82%、76%、21%の施設で使用され、先天性腎尿路疾患で66%、68%、29%の施設で使用されていた。ACEIの第1選択薬としてリシノプリル、エナラプリルがそれぞれ33%、28%の施設で使用されており、ARBの第1選択薬としてロサルタン、カンデサルタン、バルサルタンがそれぞれ44%、23%、18%の施設で使用されていた。ACEIやARBは年齢制限なく使用しているとした施設が66%を占めていた。今回の小児CKD全国実態調査では、先天性腎尿路疾患が欧米の報告と同様に原疾患として半数以上を占め、先天性腎尿路疾患も糸球体疾患と同様な頻度でACEI、ARB、球形吸着炭が適応外使用されていた。この結果をふまえ、小児CKD患者を対象とした腎保護作用に関する臨床試験を行う予定である。

A. 研究目的

小児CKDは、成人CKDに比較して若年期に末期腎不全に至り、一生にわたる透析療法あるいは複数回の腎移植が必要となる場合があり、小児独自の対策が必要である。しかしながら、小児CKDでの腎保護作用に関するエビデンスは乏しく、腎保護作用で小児の用量や安全性の評価がされている薬剤も存在しない。今回、小児CKDでの薬物療法の使用実態を把握する目的で全国規模の調査を行った。

B. 研究方法

18歳以下のCKDステージ3と4の患者数、原疾患、治療方針について、多数の小児腎不全患者の診療を行っている48施設に質問紙表による調査を行い、39施設(81%)から回答を得た。Alport症候群、先天性ネフローゼ症候群は糸球体疾患とした。

C. 研究結果と考察

CKDステージ3は201人、ステージ4は99人、このうち先天性腎尿路疾患はステージ3では165人(82%)、ステージ4では86人(87%)であった。最近2年間の新規診断例はステージ3では73人、ステージ4では43人で、最近2年間の透析療法導入または

preemptive腎移植施行は94人であった。

治療法はアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が59%、球形吸着炭が21%であった。ACEI、ARB、球形吸着炭は、糸球体疾患でそれぞれ82%、76%、21%の施設で使用され、先天性腎尿路疾患で66%、68%、29%の施設で使用されていた。糸球体疾患では、薬剤使用開始の目安を尿蛋白とした施設は92%、高血圧とした施設は47%、腎機能とした施設は47%で、このうちステージ2、3、4で開始するとした施設はそれぞれ56%、28%、6%であった。先天性腎尿路疾患では、薬剤使用開始の目安を尿蛋白とした施設は63%、高血圧とした施設は34%、腎機能とした施設は63%で、このうちステージ2、3、4で開始するとした施設はそれぞれ50%、21%、13%であった。ACEIの第1選択薬としてリシノプリル、エナラプリルがそれぞれ33%、28%の施設で使用されており、ARBの第1選択薬としてロサルタン、カンデサルタン、バルサルタンがそれぞれ44%、23%、18%の施設で使用されていた。ACEIやARBは年齢制限なく使用しているとした施設が66%を占めていた。

小児CKD患者を対象とした腎保護作用に関する臨床試験を行う場合、31施設が参加

可能であったが、このうちCRC(臨床研究コーディネーター)の協力が得られると回答した施設は10施設にとどまった。

D. 結論

1. 多数の小児腎不全患者の診療を行っている施設に実施した今回の小児CKD薬物療法の実態調査は、先天性腎尿路疾患が欧米の報告と同様に原疾患として半数以上を占め、先天性腎尿路疾患も糸球体疾患と同様な頻度でACEI, ARB, 球形吸着炭が適応外使用されていた。
2. 今回の結果をふまえ、小児CKD患者を対象とした腎保護作用に関する臨床試験を行う予定であり、小児腎臓内科専門医の在籍する多くの施設の参加が見込めそうである。
3. 今回調査した施設でも、臨床試験へのCRCの協力が見込める施設は少なく、臨床研究に関する倫理指針の改定に伴い、今後CRCの臨床試験への関与が普及していくことが期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 知的所有権の出現登録状況

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hattori M, Akioka Y, Chikamoto H, Kobayashi N, Tsuchiya K, Shimizu M, Kagami S, Tsukaguchi H: Increase of integrin-linked kinase activity in cultured podocytes upon stimulation with plasma from patients with recurrent FSGS. *American Journal of Transplantation* 8:1550-1556, 2008
- 2) 服部元史: 小児腎移植の長期成績と問題点. *小児科* 49:1975-1982, 2008
- 3) 服部元史, 近本裕子: 小児腎移植におけるキャリーオーバーの現状とその問題点. *腎と透析* 65:343-347, 2008
- 4) 服部元史: 小児ネフローゼ症候群の理解. *クリニカルスタディー* 29:51-57, 2008
- 5) 服部元史, 松村英樹: 腎移植後のネフローゼ症候群の再発. *腎と透析* 64:979-982, 2008

- 6) 服部元史, 近本裕子: 小児腎不全患者の腎移植前準備について教えてください. *腎と透析* 64:799-801, 2008
- 7) 服部元史: 成長障害. *ホルモンと臨床* 56:87-94, 2008
- 8) 服部元史: 知っておきたい腎生検の適応と実施方法. *小児科* 49:981-988, 2008
- 9) 服部元史: 慢性腎不全の治療. *小児科診療* 71:287-292, 2008
- 10) 服部元史, 星井桜子, 芦田明, 坂野堯, 穴戸清一郎, 都築一夫, 新居見和彦, 柳原俊雄, 和田尚弘: 男女共同参画に関するアンケートの集計結果. *日本小児腎臓病学会雑誌* 21:149-154, 2008
- 11) 服部元史, 星井桜子, 芦田明, 坂野堯, 穴戸清一郎, 都築一夫, 新居見和彦, 柳原俊雄, 和田尚弘: 小児移植医療に関するアンケートの集計結果. *日本小児腎臓病学会雑誌* 21:155-160, 2008
- 12) 服部元史, 近本裕子: 腎疾患. *小児生活習慣病*(近藤達也, 山西文子監修・松下竹次, 萬弘子編集), p50-54, *メヂカルフレンド*, 2008
- 13) 服部元史: 退院後の自己管理. *やさしいネフローゼ症候群の自己管理*(斉藤喬雄編), p72-79, *医薬ジャーナル*, 2008
- 14) 服部元史: 小児慢性貧血治療ガイドライン. *最新透析医学*(西沢良記編集), p445-450, *医薬ジャーナル社*, 2008
- 15) 服部元史: 腹膜透析, 血液透析. *小児科学第3版*(大関武彦, 近藤直実総編集), p127-131, *医学書院*, 2008
- 16) 服部元史: 異・低形成腎. *小児科学第3版*(大関武彦, 近藤直実総編集), p1404-1405, *医学書院*, 2008
- 17) 服部元史: 多発性嚢胞腎. *小児科学第3版*(大関武彦, 近藤直実総編集), p1405, *医学書院*, 2008
- 18) 服部元史: 小児の腎不全. *今日の治療指針2008年版*(山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編集), p1033-1034, *医学書院*, 2008
- 19) 服部元史: 微小変化型ネフローゼ症候群. *腎疾患・透析最新の治療*(飯野靖彦, 楨野博史, 秋澤忠男編集), p99-104, *南江堂*, 2008
- 20) 服部元史: 小児患者に対する透析. *血液浄化療法ハンドブック改訂第5版*(透析療法合同専門委員会 企画・編集), p

187-205, 共同医書出版社, 2008

2. 学会発表

1) 服部元史、三重野牧子、相川厚、大島伸一、宍戸清一郎、高橋公太、長谷川昭、吉村了男：日本小児腎移植臨床統計小委員会報告：本邦における小児腎移植の現況-第2報- 第44回日本移植学会総会、2008

2) 服部元史：腎疾患と脂質代謝異常—とくに脂質代謝異常による糸球体障害—。第22回日本小児脂質研究会教育講演、2008

3) 服部元史：小児に対する急性血液浄化療法の実践。第19回日本急性血液浄化学会分かりやすい血液浄化セミナー、2008

4) Hattori M: Plasmapheresis for Pediatric Kidney Transplantation in Japan. The 10th Asian Pacific Congress of Nephrology, 2008

5) 服部元史：難治性ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシス療法の経験。ネフローゼ症候群に対する LDL アフェレシス研究会、2008 東京

6) 服部元史：学校検尿と慢性腎臓病 (CKD) 対策。第25回学校保健協議会並びに特別講演会特別講演、2008

7) 服部元史：小児難治性ネフローゼ症候群と腎移植。第35回千葉県腎セミナー、2008

8) 服部元史：腎移植後再発からみた小児難治性ネフローゼ症候群の病態と治療。第5回南大阪小児腎疾患カンファレンス特別講演、2008

9) 服部元史：小児腎性貧血治療ガイドライン。第53回日本透析医学会学術集会・総会学会委員会企画、2008

10) 服部元史：小児血液浄化療法の歩みと現況。第53回日本透析医学会学術集会・総会教育講演、2008

11) 服部元史：腎臓にかかわる健康のあり方。第51回日本腎臓学会学術総会市民公開講座、2008

12) 服部元史：腎病理用語と小児腎臓病診療。第51回日本腎臓学会学術総会コンセンサスカンファレンス腎病理診断標準化委員会報告、腎臓学用語における問題点；腎病理用語と臨床の接点、2008

13) 服部元史：腎移植後再発から見た FSGS の病態と治療。第32回小児腎疾患談話会特別講演、2008

14) 服部元史：乳児型原発性過シュウ酸尿症1型の治療経験。第96回日本泌尿器科学会総会ワークショップ、2008

15) 服部元史：小児科診療の現場では泌尿器科医へお願いすることが山ほどある。第96回日本泌尿器科学会総会シンポジウム、2008

16) 服部元史：腎移植後再発から見た FSGS の病態と治療。第19回東海北陸腎不全治療研究会特別講演、2008

17) 服部元史：小児腎臓病専門医とネフローゼ症候群。第6回都臨技医学検査学会特別講演ネフローゼ症候群—様々な立場から—、2008

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
小児慢性腎臓病（CKD）に対するアンギオテンシン受容体拮抗薬による
治療の確立のための臨床研究計画の作成
分担研究報告書

ACE-I と ARB の論文及び学会報告調査

研究分担者	和田尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科医長
研究協力者	藤田直也	聖隷浜松病院小児科医長
	山田拓司	名古屋第二赤十字病院小児科医員

研究要旨

過去 10 年間の小児慢性腎臓病（CKD）と高血圧に対するアンギオテンシン転換酵素阻害薬（ACE-I）/アンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）に対する効果についての文献検索を行い、小児に対する効果についての過去の報告を明らかにした。治療効果に関する文献は過去 10 年で 29 検索された。小児高血圧に対しては、多施設ランダム化比較試験やメタ解析は存在せず、ランダム化比較試験が 4 報告のみ存在し、その使用薬剤は enalapril, lisinopril, fosinopril, losartan であった。小児の CKD に対しては ACE-I/ARB の有効性が示唆されているが、規模の小さな case series や cohort study のみであった。以上より、小児 CKD に対する効果について根拠となりそうな文献は存在せず、今後質の高い多施設臨床試験が望まれる。

A. 研究目的

慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）は、末期腎不全や心血管疾患の大きな危険因子とされるため、その対策の重要性が大きく注目を集めている。アンギオテンシン転換酵素阻害薬（angiotensin-converting enzyme inhibitor : ACE-I）やアンギオテンシン受容体拮抗薬（angiotensin receptor blocker : ARB）は成人の CKD での腎保護作用が証明されており、また CKD の高血圧に対する第一選択薬となっている。しかし小児に対する ACE-I/ARB については効果、容量、安全性など不明な点が多い。そのため、CKD に加え高血圧に対する ACE-I/ARB の小児への効果についての過去 10 年間の文献検索を行った。

B. 研究方法

医学中央雑誌と Pub med で key word を ACE-I、ARB、Children、hypertension、CKD とし、1996 年～2007 年秋までの、小児の CKD と高血圧に対する ACE-I/ARB の効果に関する文献検索を行った。

C. 結果

医学中央雑誌での文献は検索されなかった。Pub Med では、小児高血圧や CKD に対する過去 10 年の ACE-I/ARB の治療効果に関するものは 29 文献存在し、そのうち ACE-I に関するものは 18 文献、ARB に関するものは 7 文献、両方に関するものは 4 文献存在した。

ACE-Iに関する文献では、適切にコントロールされたランダム化比較試験 (randomized controlled trials : RCT) は高血圧に対する3文献のみであった。薬剤としてはenalapril、lisinopril、fosinoprilの3剤についてであり、全て有意に降圧作用が確認された。高血圧に対してのRCT以外の文献はcase seriesやcohort studyのみであったが、ほとんどが有用性を示唆していた。CKDに対しては、2004年397人を対照に行ったESCAPEグループのcase seriesが最も大規模なもので、ramiprilを6ヶ月使用し、有意に降圧作用と蛋白尿減少効果が見られたとある。

ARBに関する文献は、新しい薬剤でもあり7文献と少なかった。そのうちRCTが1文献で、高血圧に対するlosartanの効果について述べたもので、有意な降圧作用が見られたと報告されている。その他6文献(CKDに対する3文献、高血圧に対する1文献、CKD/高血圧に対する2文献)はACE-I同様全てcase seriesやcohort studyであった。

ACE-I/ARB両方に関するものは4文献検索された。RCTは存在せず、4文献ともCKDに対する蛋白減少効果が見られたというcase seriesやcohort studyであった。ACE-IとARBを比較したものや併用効果などを示した文献はなかった。

D. 考察

CKDの対策が叫ばれている中、成人のACE-I/ARBの腎保護作用が確立されているため、それを小児領域にも応用する必要が出てくる。透析医療は小児でも目覚ましい進歩があるが、多くの精神的、肉体的制限を与えられるため、小児CKD患者に対してACE-I/ARBを使用することにより、末期腎不全になる時期を少しでも遅らせることが可能になれば、児の生活面に加え

成長・発達面においても非常に大きな長所となりうる。しかし今回の検索により、小児CKDと高血圧に対するACE-I/ARBの効果について、多施設ランダム化比較試験やメタ解析は存在せず、根拠となりそうなRCTが4文献のみ存在し(全て二重盲目法)、それらは全て高血圧児に対するものであり、CKDに対するものは存在しなかった。またCKDに対しても多くがACE-IとARBの効果を示唆しているが、規模の小さなcase seriesやcohort studyのみであった。

2006年6月に日本小児腎臓病学会の小児CKD対策小委員会が発足された。この小委員会において、今後解決しなければならない課題として、I. クレアチニンやシスタチンCの基準値など小児の腎機能簡易評価法の確立、II. 小児のCKDの実態調査(疫学調査、縦断的)、III. 運動制限について、IV. 栄養について(蛋白制限など)、V. 腎機能に影響する泌尿器科疾患の治療システムの確立、などとともVI. ACE-IやARBなどの薬物療法のエビデンスを挙げた。小児CKDにおける質の高い多施設臨床試験が存在しないため、ACE-I/ARBの有効性・安全性を評価し、用法・用量を確立することは重要課題と考えられ、現在対策が思案されている。しかし小児におけるACE-I/ARBの適応は、国内外で腎疾患に対して無く、日本では高血圧に対してすらない。このため米国PDRが小児高血圧症に対して設定した用量を参考に、今後適切にデザインされたランダム化比較試験を施行していかざるを得ない。

E. 結論

小児CKDに対するACE-I/ARBの効果については依然不明な点が多く、根拠となりそうな文献は存在しなかった。その効果が確立されれば小児CKD患者にとって非常に有益であり、今後質の高い多施設臨床試験が望まれる。