

201024077A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病  
(CKD)の実態把握のための調査研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

平成 23(2011)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病  
(CKD)の実態把握のための調査研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

平成 23(2011)年 3 月

## — 目 次 —

I. 研究構成員	5
II. 総括研究報告書	
本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病（CKD）の実態把握のための調査研究 石倉 健司	9
III. 分担研究報告書	
1. 本邦小児 CKD 診断基準の確立—身長を利用した血清クレアチニン基準値の推算式— 上村 治	21
2. 小児におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB 薬）の適応外使用の現状調査 および 2 歳以下の PD 症例における臨床的問題点についての検討 伊藤 秀一	25
3. 小児集中治療における敗血症患児の急性腎障害の頻度と CKD への移行に関する研究 和田 尚弘	31
4. 小児末期腎不全患者の原因疾患に関する検討 服部 元史	35
5. 全国疫学調査に基づく患者数の推計 大橋 靖雄	41
6. 小児 CKD ステージ分類の作成 本田 雅敬	45
7. 本邦小児慢性腎臓病（CKD）の実態把握のための調査研究—施設調査— 田中 亮二郎	49
8. 本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病（CKD）の実態把握のための調査研究 中西 浩一	53
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
V. 研究成果の刊行物・別刷	65
VI. 資料	
1. 研究実施計画書	75
2. 一次アンケート	87
3. 二次アンケート（症例調査）	89
4. 二次アンケート（施設調査）	91
5. 匿名連結表	93

# I . 研究構成員

## 研究構成員

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	石倉 健司	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	医長
研究分担者	上村 治	あいち小児保健医療総合センター 腎臓科	副センター長
	伊藤 秀一	国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科	医長
	和田 尚弘	静岡県立こども病院 腎臓内科	医長
	服部 元史	東京女子医科大学病院 腎臓小児科	教授・診療部長
	大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻	教授
	本田 雅敬	東京都立小児総合医療センター	副院長
	田中 亮二郎	兵庫県立こども病院 腎臓内科	部長
	中西 浩一	和歌山県立医科大学 小児科	講師
研究協力者	永井 琢人	あいち小児保健医療総合センター 腎臓科	医長
	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
	栗津 緑	慶應義塾大学医学部 小児科	専任講師
	大田 敏之	県立広島病院 小児腎臓科	主任部長
	飯島 一誠	神戸大学大学院医学研究科内科系講座 小児科学分野 こども発育学部門	特命教授
	松山 健	公立福生病院	副院長
	佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター 臨床研究開発部 治験管理室	医員
	中村 秀文	国立成育医療研究センター 臨床研究開発部 治験管理室	室長
	藤永 周一郎	埼玉県立小児医療センター 腎臓科	科長
	北山 浩嗣	静岡県立こども病院 腎臓内科	医長
	藤田 直也	聖隷浜松病院 小児科	主任医長
	久野 正貴	千葉県こども病院 腎臓科	医長
	秋岡 祐子	東京女子医科大学病院 腎臓小児科	講師
	幡谷 浩史	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	医長
	濱崎 祐子	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	医員
	山田 剛史	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	医員
	矢田 菜穂子	東京都立小児総合医療センター 臨床試験科	医員
	関根 孝司	東邦大学医療センター大橋病院 小児科	教授
	後藤 芳充	名古屋第二赤十字病院 小児科	副部長
	山田 拓司	名古屋第二赤十字病院 小児科	医員
	池住 洋平	新潟大学医歯学総合病院 小児科	講師
	松永 明	山形大学医学部附属病院 小児科	助教
	事務局	濱崎 祐子	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科
経理事務 担当者	大野 裕之	東京都立小児総合医療センター 庶務課	会計担当係長

(施設 50 音順)

## Ⅱ. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病（CKD）の実態把握のための調査研究

研究代表者 石倉 健司 都立小児総合医療センター腎臓内科医長

研究要旨

小児 CKD は全小児期から成人へと長期間にわたって罹患し，末期腎不全へと進行する難治性の慢性疾患である．そして成人とは異なった病因，合併症を持つ小児 CKD の実態解明と治療法の確立が強く求められている．本研究は，本邦小児 CKD の実態を解明することを目的として新たな診断基準を作成の上，小児慢性腎臓病（CKD）ステージ 3-5 の患者（生後 3 ヶ月から 15 歳まで，透析，移植患者を除く）の全国疫学調査を行った．

平成 23 年 2 月 10 日現在，一次調査に対して 925 施設（有効回答率 77.7%）から回答があり，156 施設で CKD ステージ 3-5 の小児患者を継続して診察していることが判明した．さらにこれらの施設に対して二次調査を行い，全国 112 施設に 440 人の対象患者を確認した（男児 265 人，女児 174 人，性別不明 1 人，年齢中央値 8.66 歳，ステージ 3: 311 人，4: 103 人，5: 26 人）．またこの結果から，2010 年 4 月 1 日時点の全国の小児 CKD 患者は 528.5 人(95%CI:486.1-570.9)と推計した．これは本邦小児人口 10 万人当たり 2.90 人の有病率である．また原疾患として 90.7%が非糸球体性疾患であり，これらのうち 68.4%が低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常であった．

今後小児保存期 CKD の管理の向上を目指し，主に先天性腎尿路異常を対象とした，罹患率，長期予後および腎不全進行の危険因子の解明や，腎保護作用を目的とした治療エビデンスの確立，小児泌尿器科医とのより緊密な連携が求められる．

上村 治 あいち小児保健医療総合センター 腎臓科（小児 CKD 対策委員会 委員長）

伊藤 秀一 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科

和田 尚弘 静岡県立こども病院 腎臓内科

服部 元史 東京女子医科大学病院 腎臓小児科

大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻

本田 雅敬 東京都立小児総合医療セ

ンター（小児腎臓病学会 理事長）

田中 亮二郎 兵庫県立こども病院 腎臓内科

中西 浩一 和歌山県立医科大学 小児科

A. 研究目的

小児 CKD は全小児期から成人へと長期間にわたって罹患し，末期腎不全へと進行する難治性の慢性疾患である．そして小児 CKD に関し，小児特有の実態解明と治療法の確立が強く求められている．小児 CKD は原疾患として先天性腎尿

路異常が多数を占めること、成長発達に影響をおよぼすこと、薬物代謝が未成熟なこと等成人のCKDとは大きく異なっているからである。また小児CKD患者は透析導入された場合、一生にわたる透析あるいは複数回の腎移植などの治療が必要となるため、小児期のCKD進行抑制が特に重要である。しかし「CKD診療ガイドライン2009」においても、小児CKDのエビデンスが不足していることが記されているとおり、その実態解明や治療法の確立は大きく遅れている。

本研究は、本邦小児の血清クレアチニン基準値に基づいた小児CKDの診断基準を作成し、またこれを用いて全国の疫学調査を行う。これにより成人とは異なった病因、合併症を持つ小児CKDの本邦における実態を解明することを目的とする。

## B. 研究方法

本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病（CKD）の実態把握のための調査研究班（以下研究班）は本邦における小児CKDの新たな診断基準を確立し、さらにこの診断基準を使用して実態調査を行った。

### 1. 小児CKDの診断基準の確立

すでに平成20年から22年にかけて小児CKD対策委員会（委員長 上村治）が行った「血清クレアチニン、シスタチンC、 $\beta$ 2ミクログロブリンの小児の正常値作成のための疫学研究」により、本邦小児（生後3ヶ月から15歳まで）の年齢、性ごとの血清クレアチニン値の基準値が作成されている。今回の研究はこの基準値をもとに血清クレアチニン値による本邦小児CKDステージ診断基準を作成した。

KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Diseaseによれば腎機能が正常な場合のGFRは120-130 ml/min/1.73m<sup>2</sup>であり、

血清クレアチニン（Cr）値が基準値の50パーセントの値をとるときGFRは約120 ml/min/1.73m<sup>2</sup>と考えられる。成人ではCKDステージ3,4,5の境界である糸球体濾過量は、それぞれ60, 30, 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>と定義されており、CKDステージ3, 4, 5の糸球体濾過量は正常値のそれぞれ50%, 25%, 12.5%に該当する。このことと同一の体格、年齢であれば糸球体濾過量は血清クレアチニン値に反比例する事から、今回の小児CKD診断基準では、血清クレアチニン値によるステージ3, 4, 5の境界値を年齢、性ごとの血清クレアチニンの基準値（中央値）のそれぞれ2倍、4倍、8倍の値と定義した。

なお本診断基準は若年期に末期腎不全に進行する可能性の高い、CKDステージ3-5に関して作成した。

### 2. 疫学研究

研究班は上記の小児CKD診断基準を用い、保存期小児CKDステージ3-5の患者（生後3ヶ月から15歳まで、透析、移植患者を除く）に関し全国の疫学調査を行った。対象は全国の大学病院、小児病院および病床数が200床以上で小児科を標榜している全ての病院と、小児腎臓病学会会員が所属するその他の施設で計1190施設であった。

まず一次調査では各施設における、対象患者の定期的診療の有無、概数を確認した。さらに対象患者を診療している施設に対しては二次調査を行い、2010年4月1日時点の患者情報と施設情報を収集した。患者情報では年齢、性、血清クレアチニン値の他、発見動機、基礎疾患、合併症、腎保護に関する治療等の情報を収集した。施設情報では各施設の腎保護を目的とした治療方針や、血清クレアチニンの検査方法等に関して情報を収集した。

なお本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理



的原則と疫学研究に関する倫理指針を遵守し、個人情報管理に万全を期して実施した。研究計画書は研究代表者の倫理審査委員会の承認を得たのち、研究の実施についての情報を公開した上で行った。

## C. 研究結果

### 1. 小児 CKD の診断基準の確立

小児 CKD の診断基準を本報告書巻末に示したとおり策定した。2 歳未満は腎機能が未熟であり、GFR の推定が困難であるためステージのみを記載した。また 12 歳以上は筋肉量の相違のため男女で異なる基準値を採用した。

### 2. 疫学研究

平成 22 年 2 月 10 日現在、一次調査に対して 925 施設（有効回答率 77.7%）から回答があり、156 施設で CKD ステージ 3-5 の小児患者を継続して診察していることが判明した。さらにこれらの施設に対して二次調査を行い、全国で 112 施設に 440 人の対象患者を確認した（男児 265 人、女児 174 人、性別不明 1 人、年齢中央値 8.66 歳、ステージ 3: 311 人、4: 103 人、5: 26 人）。この結果から、2010 年 4 月 1 日時点の全国の小児 CKD 患者は 528.5 人（95%CI: 486.1-570.9）と推計した。これは本邦小児人口 10 万人当たり 2.90 人の有病率である。

本邦小児 CKD 患者の疾患構成は、全患者の 90.7% が非糸球体性疾患であった。これらのうち 68.4% が低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常であり、その 18.3% が後部尿道弁などの閉塞性尿路障害を伴っていた。また 13.2% に奇形症候群の合併が認められた。一方糸球体性疾患では最も多い巣状糸球体硬化症でも 9 例（全患者の 2.0%）であり、慢性腎炎は総計で 8 例（同 1.8%）のみで、IgA 腎症患者は認められなかった（表 巻末に添付）。

さらに施設の治療方針として、80.4% の施設で先天性腎尿路異常に対する腎保護作用目的にアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）あるいはアンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が使用されていた。またこれらの薬剤の開始基準は CKD ステージ 3 以上が最も多く、また主に 1 歳以上に使用されていることが明らかになった。

血清クレアチニン値の測定法は、今回施設調査を行った全ての施設で酵素抗体法を用いており、従来の小児 CKD 診断基準における糸球体濾過量算出法であるシュワルツ法（原法）で標準となるヤッフエ法を用いている施設はなかった。

## D. 考察

今回の研究は、本邦小児の血清クレアチニンの基準値に基づいた CKD の新たな診断基準の策定と、それを使用した全国疫学調査を行った。

従来使用されてきたシュワルツ法を用いた暫定的な小児 CKD の診断基準は、本法における疫学調査には必ずしも適していなかった。シュワルツ法は欧米人のデータに基づいており、体格、筋肉量の異なる本邦小児への適用は本来困難である。また同法は血清クレアチニン値の他、身長と係数（年齢・性によって異なる）を用いて糸球体濾過量を算出する必要があり煩雑である。今回作成した小児 CKD ステージ診断基準は本邦小児 1151 人から作成された本邦独自の血清クレアチニンの基準値に基づいており、さらに年齢・性ごとに示されている。このため本邦小児の体格を反映している上、CKD の診断、ステージ分類が容易であり、本邦で行う疫学調査により適していると考えられる。

今回本邦では初めての小児保存期 CKD に関する全国疫学調査を行い、様々な疫学情報を得た。まず全国の患者数を 528.5 人、有病率を小児人

口 10 万人あたり 2.90 と推定することが出来た。本疫学調査の回収率が 77.7% と非常に良好であり、確度の高い推定が可能であった。これらの結果は CKD の診断基準等に違いがあるものの、欧米での有病率に比しかなり低値であることも示された。欧米の調査結果と差が大きい原因は不明であるが、本邦の方が後天性、先天性疾患ともに頻度が低く、医療水準、遺伝的要素、近親婚の頻度など複数の要因が関与している可能性が高い。

さらに今回の研究で CKD の原疾患として非糸球体性疾患の割合が約 90% と極めて高いことが示され、この点も欧米の既存の情報や本邦の小児末期腎不全患者の情報とも異なった極端な偏在であった。このように既存の結果を上回って先天性腎尿路異常が多い結果となった原因として、本邦における IgA 腎症や巣状分節性糸球体硬化症の治療の進歩、IgA 腎症をはじめとする慢性腎炎の軽症化、学校検尿等の健診の成果などが考えられる。

これらの疫学調査の結果から、本邦における小児保存期 CKD の管理は先天性腎尿路異常を中心に考えるべきであることが明白になった。これらの疾患は塩類喪失、多尿型の腎機能障害であり、慢性腎炎とは水、電解質の管理が大きく異なる。また緩徐に進行する反面、多くが生下時から発症し、罹病期間が非常に長い。また泌尿器科的な合併症の割合が高く、幼少時から入院を繰り返すこともまれではない。これらは成長発達や母子関係に大きな影響を与えるため、このことを意識した総合的な管理が必要である。さらにステロイドや免疫抑制薬等は無効であり、施設調査で明らかになったような ACEI、ARB 等の腎保護作用を目的とした治療のエビデンスの早急な確立が望まれる。さらに泌尿器科的な合併症の割合が高かったことから、小児泌尿器科医との緊密な連携が腎機能予後を改善

するために重要であることが再認識された。

今後の課題は、上述した治療エビデンスの確立の他、単年の横断的な調査では明らかに出来ない罹患率、長期的予後の解明、先天性腎尿路異常を中心とした先天性疾患の病因解明等が挙げられる。現在我々は、治療エビデンスの確立を目指し ARB のバルサルタンと球形吸着炭のランダム化比較試験を計画している。また罹患率、長期予後や腎不全進行の危険因子の解明を目指し、前向きのコホート研究も計画している。このような研究を通し、成人とは大きく異なった側面を持つ小児 CKD 患者の管理の改善を目指していきたい。

## E. 結論

新たな診断基準を用いて、本邦小児 CKD 患者（ステージ 3-5、生後 3 ヶ月から 15 歳）の全国疫学調査を行った。全国の患者数は 2010 年 4 月 1 日時点で 528.5 人 (95%CI: 486.1-570.9) と推計され、有病率は 10 万人あたり 2.90 人であった。原疾患として 90.7% が非糸球体性疾患で、その 68.4% が低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常であった。今後小児保存期 CKD の管理の向上を目指し、主に先天性腎尿路異常を対象とした、罹患率、長期予後および腎不全進行の危険因子の解明や、腎保護作用を目的とした治療エビデンスの確立が求められる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Goto T, Miyama S, Kono T, Honda M. Children with posterior reversible encephalopathy syndrome associated with atypical diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient. Clin Exp Nephrol, in Press

2) Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 3956-3962

3) 新井田麻美, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 小沢浩, 大瀧潮. 重症心身障害児(者)の腎結石及び腎石灰化の有無と腎機能障害についての検討 *日児誌*, 2010, 114: 1206-1210

4) 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山浩嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 矢田菜穂子, 山田拓司. 日本人小児の血清クレアチニン基準値 *日児腎誌*, 2010, 23: 157-160 (資料として添付)

5) 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山浩嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 矢田菜穂子, 山田拓司. 日本人小児(2~12歳)のGFR推算式—中間報告— *日児腎誌*, 2010, 23: 161-165

6) 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山浩嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 山田拓司. 小児慢性腎臓病の薬物療法実態調査 *日児誌*, 2010, 114: 1631-1635

7) Honda M, Warady BA. Long-term peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis in children. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25: 75

8) Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Nabeta Y, Shinkai Y, Koike K, Kuwabara M. Reference serum cystatin C levels in Japanese children. *Clin Exp*

*Nephrol*, 2010, 14: 453-456

9) Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Ushijima K, Yamada T, Hibi Y, Mimatsu H, Yamasaki Y. Unmeasured nitrogen losses in pediatric patients treated with peritoneal dialysis. *Dial Transplant*, 2010, 25: 432-436

10) Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Shinkai Y, Kuwabara M. Reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: relationship to body length. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 24: 453-456

## 2. 学会発表

1) 濱田陸, 幡谷浩史, 岡本正二郎, 坂井智行, 村松真樹, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 石倉健司: MMFを安全に使用できた HPRT 部分欠損症児の腎移植. 第43回日本臨床腎移植学会, 高知, 2010年1月

2) 石倉健司: ネフローゼ症候群の長期予後. 第113回日本小児科学会, 盛岡, 2010年4月

3) 若木均, 石倉健司, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 坂井智行, 本田雅敬, 矢田菜穂子, 金子徹治, 上牧勇: ネフローゼ症候群を呈する小児紫斑病性腎炎の臨床経過・組織所見と腎予後. 第113回日本小児科学会, 盛岡, 2010年4月

4) 後藤美和, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 坂井智行, 小崎健次郎, 本田雅敬: Alagille 症候群における生体腎移植の一例. 第45回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010年7月

5) 永井琢人, 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 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, 幡谷浩史, 藤田直也, 矢田菜穂子: 日本人小児(1~12歳)のGFR推算式. 第45回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010年7月

6) 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 粟

- 津緑, 飯島一誠, 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, 藤田直也, 矢田菜穂子: 日本人小児の血清クレアチニン基準値. 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月
- 7) 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 秋岡祐子, 栗津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山博嗣, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 松山健, 山田拓司: 日本人小児の血清シスタチン C 基準値. 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月
- 8) 小牧文代, 濱崎祐子, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 緒方謙太郎, 福澤龍二, 森川征彦: 繰り返し腎生検を行うことにより診断したシクロスポリン腎症の 1 例. 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月
- 9) 濱田陸, 幡谷浩史, 吉村めぐみ, 松本真輔, 橋本淳也, 稲葉彩, 岡本正二郎, 濱崎祐子, 石倉健司, 田中百合子, 吉野篤範, 本田雅敬: 慢性膀胱炎を合併した若年性ネフロン癆の 1 男児例. 一繊毛異常の膀胱病変への関与の可能性一. 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月
- 10) 池宮城雅子, 濱崎祐子, 山田剛史, 松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 腹膜透析管理中の難治性緑膿菌肺炎に対しトブラマイシン吸入が有効であった 1 例. 第 32 回日本小児腎不全学会, 札幌, 2010 年 9 月
- 11) 山田剛史, 坂井智行, 池宮城雅子, 松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 小児腎性貧血患者の赤血球は大きい. 第 32 回日本小児腎不全学会, 札幌, 2010 年 9 月
- 12) 坂井智行, 池宮城雅子, 山田剛史, 松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 肺合併症をもつ PD 導入患児の予後. 第 24 回小児 PD 研究会, 大分, 2010 年 11 月
- 13) 岡本正二郎, 坂井智行, 吉村めぐみ, 松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬: 乳幼児腹膜透析患者における至適透析評価方法としての Kt/V urea とその現状. 第 16 回日本腹膜透析医学会, 大分, 2010 年 11 月
- 14) 上村治: 全国と愛知県の小児慢性腎臓病 (CKD) 対策. 愛知県学校健診委員会講演会, 名古屋, 2010 年 1 月
- 15) 上村治: 小児 CKD 対策—愛知県腎臓病学校検診マニュアルなど—. 岐阜県小児科懇話会, 岐阜, 2010 年 3 月
- 16) 上村治: 日本と愛知の小児 CKD 対策. CKD 講演会, 名古屋, 2010 年 5 月
- 17) 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 栗津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山浩嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 矢田菜穂子, 山田拓司: 日本人小児の血清クレアチニン基準値. 第 53 回日本腎臓学会学術総会, 神戸, 2010 年 6 月
- 18) 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 栗津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山浩嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 矢田菜穂子, 山田拓司: 日本人小児の血清クレアチニン基準値. 第 45 回日本小児腎臓病学会学術総会, 大阪, 2010 年 7 月
- 19) 上村治: ランチョンセミナー 日本と愛知の小児 CKD 対策—小児 CKD 診断と治療の標準化に向けて—. 第 45 回日本小児腎臓病学会学術総会, 大阪, 2010 年 7 月
- 20) 上村治: 特別講演 若手医師のための数学的小児腎臓病学. 第 18 回中部日本小児腎臓病研究会, 名古屋, 2010 年 9 月
- 21) 上村治: 特別講演 小児の CKD の定義と診

断. 第 32 回日本小児腎不全学会, 札幌, 2010 年 10 月

22) 上村治: 教育講演 エキスパートに聞く  
小児 PD のノウハウ: タイダル PD. 第 24 回小児  
PD 研究会, 大分, 2010 年 11 月

23) 上村治: 数学的小児腎臓病学—腎機能評  
価から薬物動態まで—. 鹿児島小児腎疾患研  
究会, 鹿児島, 2010 年 11 月

表 小児 CKD(ステージ 3-5)の原疾患

原疾患	非糸球体性腎疾患 (N=398)		糸球体性腎疾患 (N=38)		分類不能 (N=4)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
先天性腎尿路奇形 (CAKUT)	273	(68.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮質壊死 (周産期)	37	(9.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
多発性嚢胞腎	20	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ネフロン癆	20	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
薬剤性腎障害	17	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
遺伝性腎障害(アルポートを除く)	10	(2.5)	1	(2.6)	0	(0.0)
AKI	8	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経因性膀胱	7	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他 非遺伝性	5	(1.3)	2	(5.3)	0	(0.0)
シスチノーシス	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
アルポート症候群	0	(0.0)	10	(26.3)	0	(0.0)
巣状分節性糸球体硬化症	0	(0.0)	9	(23.7)	0	(0.0)
慢性腎炎	0	(0.0)	8	(21.1)	0	(0.0)
先天性ネフローゼ	0	(0.0)	3	(7.9)	0	(0.0)
HUS	0	(0.0)	3	(7.9)	0	(0.0)
SLE	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(100.0)

## 本邦小児 CKD(ステージ 3-5)診断基準

### 2 歳未満(男女共通)小児血清クレアチニン基準値 (mg/dl)

	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 Percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
3-5 ヶ月	0.12	0.20	0.27	0.41~0.80	0.81~1.60	1.61~
6-8 ヶ月	0.13	0.21	0.33	0.43~0.84	0.85~1.68	1.69~
9-11 ヶ月	0.14	0.23	0.35	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~
1 歳	0.14	0.23	0.35	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~

### 2 歳以上 12 歳未満(男女共通)小児血清クレアチニン基準値 (mg/dl)

	2.5 Percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )		120	90	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
2 歳	0.17	0.24	0.45	0.49~0.96	0.97~1.92	1.93~
3 歳	0.20	0.27	0.39	0.55~1.08	1.09~2.16	2.17~
4 歳	0.20	0.30	0.41	0.61~1.20	1.21~2.40	2.41~
5 歳	0.25	0.34	0.45	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
6 歳	0.25	0.34	0.48	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
7 歳	0.28	0.37	0.50	0.75~1.48	1.49~2.96	2.97~
8 歳	0.27	0.40	0.53	0.81~1.60	1.61~3.20	3.21~
9 歳	0.30	0.41	0.55	0.83~1.64	1.65~3.28	3.29~
10 歳	0.30	0.40	0.61	0.81~1.60	1.61~3.20	3.21~
11 歳	0.34	0.45	0.61	0.91~1.80	1.81~3.60	3.61~

12 歳以上 16 歳未満(男児)小児血清クレアチニン基準値(mg/dl)

	2.5 Percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )		120	90	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	0.39	0.53	0.62	1.07~2.12	2.13~4.24	4.25~
13 歳	0.40	0.59	0.81	1.19~2.36	2.37~4.72	4.73~
14 歳	0.54	0.65	1.05	1.31~2.60	2.61~5.20	5.21~
15 歳	0.47	0.68	0.93	1.37~2.72	2.73~5.44	5.45~

12 歳以上 16 歳未満(女児)小児血清クレアチニン基準値(mg/dl)

	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )		120	90	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	0.39	0.52	0.69	1.05~2.08	2.09~4.16	4.17~
13 歳	0.40	0.53	0.70	1.07~2.12	2.13~4.24	4.25~
14 歳	0.46	0.58	0.72	1.17~2.32	2.33~4.64	4.65~
15 歳	0.47	0.56	0.72	1.13~2.24	2.25~4.48	4.49~



## Ⅲ. 分担研究報告書

分担研究報告書

本邦小児 CKD 診断基準の確立  
－身長を利用した血清クレアチニン基準値の推算式－

研究分担者 上村 治 あいち小児保健医療総合センター副センター長

研究要旨

日本小児腎臓病学会・小児 CKD 対策委員会では、小児 CKD の診断の標準化を目指して活動しており、その一環として日本人小児の血清クレアチニン（s-Cr）基準値についての検討を行ってきた。小児の血清クレアチニン（s-Cr）の基準値は年齢とともに変化する。小児 CKD 対策委員会で作成された各年齢の酵素法で測定された s-Cr の本邦小児の基準値に基づいて、同時に測定された身長を利用した推算式を作成することを目的とした。

生後 3 カ月から 17 歳未満で、2008 年 2 月から～10 年 4 月に小児 CKD 対策委員会の委員の所属する施設および東京都予防医学協会を訪れ腎泌尿器疾患、感染症などを除外した disease control（1146 例、男児 516 例、女児 630 例）を対象とした。

身長を利用して、①2 歳以上 12 歳未満について身長の一次式としての s-Cr 推算式、②全年齢の男女別の身長の五次式としての s-Cr 推算式、の二種類の s-Cr 推算式を作成した。身長の一次式は日常診療で簡単に使用できる利点があり、身長の五次式は男女別ではあるが前年齢にわたって使用できる利点がある。これらの式を、CKD 診断のツールとして一般医に啓発広報することで、小児 CKD 診療の質の向上につながる。

A. 研究目的

CKD(Chronic Kidney Disease、慢性腎臓病)という用語は、2001 年から米国で使用され始め、K/DOQI (Kidney Disease Outcome Initiative) の「CKD の評価法、分類法、層別化に関する診療ガイドライン」で定義と重症度分類が初めて示された。日本小児腎臓病学会・小児 CKD 対策委員会では、小児 CKD の診断の標準化を目指して活動しており、その一環として日本人小児の血清クレアチニン（s-Cr）基準値についての検討を行ってきた。血清クレアチニン（s-Cr）値は腎機能に反比例すると考えられており、また筋肉量に

比例するとされている。小児の腎機能は、新生児期・乳児期から徐々に成人のそれに近付き 1 歳台でおよそ一定となると考えられており、また小児期は成長とともに筋肉量が増加するため、この両者の影響で小児の血清クレアチニン（s-Cr）の基準値は年齢とともに変化する。小児 CKD 対策委員会で作成された各年齢の酵素法で測定された s-Cr の本邦小児の基準値に基づいて、同時に測定された身長を利用した推算式を作成することを本分担研究の目的とした。

B. 研究方法

生後 3 カ月から 17 歳未満で、2008 年 2 月から～10 年 4 月に小児 CKD 対策委員会の委員の所属する施設および東京都予防医学協会を訪れ腎泌尿器疾患、感染症、炎症性疾患、脱水、神経筋疾患、奇形症候群、悪性疾患、高血圧、心疾患、肝臓疾患および妊娠しているものを除外した disease control (1146 例、男児 516 例、女児 630 例) を対象とした。

s-Cr 値は試薬ピュアオート S CRE-L (積水メディカル株式会社)を用いて自動分析装置 JCA-BM8060 (日本電子株式会社)により酵素法で中央測定 (株式会社エスアールエル) した。この測定の日内変動係数は 2.08% であった。また s-Cr 値と同日に測定された身長を利用して、以下のような二種類の s-Cr 推算式を作成した。

①2 歳以上 12 歳未満について身長の一次式として s-Cr 推算式を作成

②全年齢の s-Cr 推算式を、男女別に身長の五次式として作成

(倫理面への配慮)

各施設で倫理委員会の承認を受け、また文書による説明により研究への参加にご両親が同意された小児を対象とした。

## C. 研究結果と考察

I. 2 歳以上 12 歳未満について身長の一次式として s-Cr 推算式を作成

1984 年に Schwartz らは筋肉量と関連する身長と糸球体濾過率(GFR)および血清クレアチニン濃度の関係を「推定 GFR =  $k \times$  身長 (cm) / 血清クレアチニン値 (mg/dl)」で表した。血清クレアチニン値の小児における基準値を予測する目的で、この式を変形すると、「血清クレアチニン値 (mg/dl) =  $k \times$  身長 (cm) / 推定 GFR」となり、腎機能

が正常な場合 (つまり GFR が一定の場合) は血清クレアチニン値が身長に比例する事を表している。ちなみに Schwartz の式の係数  $k$  値は、2 歳以上から 12 歳未満では 0.55 と報告している (Schwartz らが用いた血清クレアチニン値は Jaffe 法により求めたものであり、現在用いられている酵素法ではないが・・・)。ところで変形した式で推定 GFR を 100% と考えると、ある係数を身長に掛けるだけで血清 CRE 予測値を推定できるという簡便性が考えられ、その式は 2 歳以上から 12 歳未満で「正常血清クレアチニン値 =  $k \times$  身長 (cm)」と表すことができるはずである。そこで酵素法による血清クレアチニン値について、回帰式 ( $Y = kX$ ) ( $X$ : 身長(m)、 $Y$ : クレアチニン値(mg/dl)) の係数を求めることとした。2 歳以上 12 歳未満で検討すると、「正常血清クレアチニン値 (mg/dl) =  $0.30 \times$  身長(m)」で正常血清クレアチニン値を推算できると考えられた。暗算で簡単に知ることができ日常診療に役立つと考えられた。

II. 全年齢の s-Cr 推算式を、男女別に身長の五次式として作成

全ての被験者において男性と女性にわけて、身長と血清クレアチニン値の関係を多項式としての回帰分析で検討した。つまり、身長の 5 次式として、血清クレアチニン基準値を表した。

多項式のなかで 5 次式を選んだ理由は、幼児期の成長に合わせて血清クレアチニン値が変化する性質からである。血清クレアチニン値の年齢に関連した変化は、①1 歳過ぎまでの腎機能の成熟の時期に徐々に減少し、②思春期以前にゆっくりとした筋肉量の増加にあわせて増加し、③青春期に筋肉量の急速

な増加によって著明に増加し、④成人期に向けてゆっくりとプラトーに達するという 4 つの相を持つ。このうち②から③の時期には 2 つの変極点を持つと考えて、全部で 4 つの変極点が血清クレアチニン値の発達上のカーブに存在すると推測して、五次式とした。

男児と女児のそれぞれの回帰式は  $y = -1.259x^5 + 7.815x^4 - 18.57x^3 + 21.39x^2 - 11.71x + 2.628$  (n=516)、 $y = -4.536x^5 + 27.16x^4 - 63.47x^3 + 72.43x^2 - 40.06x + 8.778$  (n=630) であった。どちらも強い有意の相関があった。

医療がコンピュータ化された現代では、このような複雑な式も、全年齢の日本の小児の腎機能を推定するのに役立つと思われる。

#### E. 結論

1. 身長を利用して、以下のような二種類の s-Cr 推算式を作成した。

①2 歳以上 12 歳未満について身長の一次式としての s-Cr 推算式

②全年齢の男女別の身長の五次式としての s-Cr 推算式

2. 身長の一次式は日常診療で簡単に使用できる利点があり、身長の五次式は男女別ではあるが前年齢にわたって使用できる利点がある。

3. これらの式を、CKD 診断のツールとして一般医に啓発広報することで、小児 CKD 診療の質の向上につながる。

4. 今後、このツールの啓発広報に努めたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishida K, Kaneda H, Uemura O, Ushijima K, Ohta K, Goto Y, Satomura K, Shimizu M, Fujieda M, Morooka M, Yamada T, Yamada M, Wada N, Takaai M, Hashimoto Y. Evaluation of Limited Sampling Designs to Estimate Maximal Concentration and Area under the Curve of Mizoribine in Pediatric Patients with Renal Disease. Drug Metab Pharmacokinet. 2010 Oct 22. [Epub ahead of print]

2) Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Nabeta Y, Shinkai Y, Koike K, Kuwabara M. Reference serum cystatin C levels in Japanese children. Clin Exp Nephrol. 2010; 14: 453-6.

3) Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Ushijima K, Yamada T, Hibi Y, Mimatsu H, Yamasaki Y. Unmeasured nitrogen losses in pediatric patients treated with peritoneal dialysis. Dial Transplant 2010; 25: 432-6.

4) 上村治、本田雅敬、松山健、秋岡祐子、栗津緑、飯島一誠、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、藤田直也、矢田菜穂子、山田拓司. 日本人小児の血清クレアチニン基準値 小児 CKD 対策委員会報告. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2010; 22: 157-60.

5) 永井琢人、上村治、本田雅敬、松山健、秋岡祐子、栗津緑、飯島一誠、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、幡谷浩史、藤田直也、矢田菜穂子、山田拓司. 日本人小児 (2 歳から 12 歳) の GFR 推算式—中間報告— 小児 CKD 対策委員会報告. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2010; 22: 161-65.