

## 小児 CKD ステージ判定表

### 2 歳未満(男女合計)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	<b>0. 41~0. 80</b>	0. 81~1. 60	1. 61~
6-8 ヶ月	0. 13	0. 21	0. 33	<b>0. 43~0. 84</b>	0. 85~1. 68	1. 69~
9-11 ヶ月	0. 14	0. 23	0. 35	<b>0. 47~0. 92</b>	0. 93~1. 84	1. 85~
1 歳	0. 14	0. 23	0. 35	<b>0. 47~0. 92</b>	0. 93~1. 84	1. 85~

### 2 歳以上 12 歳未満(男女合計)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	<b>0. 49~0. 96</b>	0. 97~1. 92	1. 93~
3 歳	0. 20	0. 27	0. 39	<b>0. 55~1. 08</b>	1. 09~2. 16	2. 17~
4 歳	0. 20	0. 30	0. 41	<b>0. 61~1. 20</b>	1. 21~2. 40	2. 41~
5 歳	0. 25	0. 34	0. 45	<b>0. 69~1. 36</b>	1. 37~2. 72	2. 73~
6 歳	0. 25	0. 34	0. 48	<b>0. 69~1. 36</b>	1. 37~2. 72	2. 73~
7 歳	0. 28	0. 37	0. 50	<b>0. 75~1. 48</b>	1. 49~2. 96	2. 97~
8 歳	0. 27	0. 40	0. 53	<b>0. 81~1. 60</b>	1. 61~3. 20	3. 21~
9 歳	0. 30	0. 41	0. 55	<b>0. 83~1. 64</b>	1. 65~3. 28	3. 29~
10 歳	0. 30	0. 40	0. 61	<b>0. 81~1. 60</b>	1. 61~3. 20	3. 21~
11 歳	0. 34	0. 45	0. 61	<b>0. 91~1. 80</b>	1. 81~3. 60	3. 61~

## 12 歳以上 16 歳未満(男女別)小児血清クレアチニン基準値(mg/dl)

### 男児

	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	<b>1. 07</b> ~2. 12	2. 13~4. 24	4. 25~
13 歳	0. 40	0. 59	0. 81	<b>1. 19</b> ~2. 36	2. 37~4. 72	4. 73~
14 歳	0. 54	0. 65	1. 05	<b>1. 31</b> ~2. 60	2. 61~5. 20	5. 21~
15 歳	0. 47	0. 68	0. 93	<b>1. 37</b> ~2. 72	2. 73~5. 44	5. 45~

### 女児

	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	<b>1. 05</b> ~2. 08	2. 09~4. 16	4. 17~
13 歳	0. 40	0. 53	0. 70	<b>1. 07</b> ~2. 12	2. 13~4. 24	4. 25~
14 歳	0. 46	0. 58	0. 72	<b>1. 17</b> ~2. 32	2. 33~4. 64	4. 65~
15 歳	0. 47	0. 56	0. 72	<b>1. 13</b> ~2. 24	2. 25~4. 48	4. 49~

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

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—

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

研究要旨

本研究は、本邦小児慢性腎臓病（CKD）患者に対する腎保護作用を目的とした治療実態を解明することを目的として、一次調査によりCKDステージ3-5の小児患者を継続して診察している153施設に、二次アンケート（施設調査）を行った。二次調査に対して138施設（90.2%）の回答があった。先天性腎尿路異常を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的とした治療として、69（50%）の施設でアンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が、53（38.4%）の施設でアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が使用されていた。また腎炎・ネフローゼ症候群を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的とした治療としても、79（57.2%）の施設でACE-Iが、55（39.9%）の施設でARBが使用されていた。またこれらの薬剤の開始基準は、蛋白尿の出現やCKDステージ3以上が多く、1歳以上に使用されていることが明らかとなった。しかしながら、小児CKD患者に対する、これらの薬剤の治療効果については十分な知見が得られていない。今後、小児CKD患者の管理の向上を目指し、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ている。

A. 研究目的

小児慢性腎臓病（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腎疾患である。そして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。

B. 研究方法

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、今回二次施設調査を行い、2010年4月1日時点の各施設における先天性腎尿路異常を原病とするCKDや腎炎・ネフローゼ症候群を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的とした治療方針（薬剤の種類と使用開始の目安）と血清クレアチニン、血清シスタチンC、腎機能をクリアランス法で求める場合の検査方法などに関する質問を行った。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

一次調査に対して893施設(有効回答率75.0%)から回答があり、153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。さらに今回これらの施設に対して、二次施設調査を行い、138施設(90.2%)から、各施設でのCKDの腎保護作用を目的とした治療方針と血清クレアチニンなどの検査方法の結果を得た。

#### 1) 先天性腎尿路異常を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的とした治療

69(50%)の施設でアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)が、53(38.4%)の施設でアンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が、また22(15.9%)の施設で球形吸着炭が使用されていた。それらの薬剤の使用開始の目安では、63(45.7%)の施設が蛋白尿、57(41.3%)の施設が腎機能、15(10.9%)が高血圧を目安としていた。腎機能での開始基準では、図1に示すように、CKDステージ2から22.8%、ステージ3から57.9%の施設でこれらの薬剤投与が開始されていた。

#### 2) 腎炎・ネフローゼ症候群を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的とした治療

79(57.2%)の施設でACE-Iが、55(39.9%)の施設でARBが、また8(5.8%)の施設で球形吸着炭が使用されていた。それらの薬剤の使用開始の目安では、98(71.0%)の施設が蛋白尿、27(19.6%)の施設が腎機能、13(9.4%)が高血圧を目安としていた。腎機能での開始基準では、図2に示すように、CKDステージ2から22.2%、ステージ3から51.9%の施設でこれらの薬剤投与が

開始されていた。

#### 3) ACE-IやARBを使用する年齢

35(25.4%)施設で、ACE-IやARBを使用する場合、年齢を制限していた。これら35の施設のうち約1/3にあたる11施設が1歳未満の患者に対して使用されていなかった。

#### 4) クレアチンの検査法

血清クレアチニンの測定法は、無回答4施設を除く、134すべての施設で酵素抗体法が用いられていた。

#### 5) シスタチンCの検査法

血清シスタチンCの検査法は施設によりさまざまであった。

#### 6) 腎機能をクリアランス法で求める場合の検査法

24時間法クレアチニンクリアランスが、121(87.7%)の施設で使用されていた。

### D. 考察

ACE-IやARBが、先天性腎尿路異常を原病とするCKDや腎炎・ネフローゼ症候群を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的として高い頻度で使用されていることが判明した。しかしながら、これらの薬剤の小児CKD患者に対する腎保護作用を目的とした治療効果については十分な知見が得られていない。また石倉らの本邦小児におけるCKDの疫学調査から、全患者の約70%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、これらの疾患に対しては、ステロイドや免疫抑制薬は、無効であることを考えると、施設調査で明らかになったようにACE-IやARBなど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。そのため現在我々は、保存期の小児CKDを対象としたバルサルタンと球形吸着炭のランダム化

比較試験が計画している。これらの結果より、小児CKDの管理の向上を目指していきたい。

#### E. 結論

先天性腎尿路異常を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的とした治療として、69（50%）の施設でACEIが、53（38.4%）の施設でARBが使用されていた。また腎炎・ネフローゼ症候群を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的とした治療としても、同様にACE-IとARBが使用されていた。またこれらの薬剤の開始基準は、蛋白尿の出現やCKDステージ3以上が多く、1歳以上に使用されていることが明らかとなった。しかしながら、小児CKD患者に対して、これらの薬剤の治療効果については十分な知見が得られていない。今後、小児CKD患者の管理の向上を目指し、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ている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし。

##### 2. 学会発表

特になし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

特になし。

CKDステージの治療目安	当該施設数	%
無回答	3	5.3
ステージ1	2	3.5
2	13	22.8
3	33	57.9
4	5	8.8
5	1	1.8
対象施設数	57	

図1 先天性腎尿路異常を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的とした治療

CKDステージの治療目安	当該施設数	%
無回答	1	3.7
ステージ1	3	11.1
2	6	22.2
3	14	51.9
4	3	11.1
5	0	0
対象施設数	27	

図2 腎炎、ネフローゼ症候群を原病とするCKDに対する腎保護作用を目的とした治療

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科講師

研究要旨

CKD は腎機能悪化が長期にわたり進行する病態で、特に若年期に透析導入された場合、生涯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。本研究では日本小児腎臓病学会・小児 CKD 対策委員会にて新たに確立した診断基準を用いて、小児科施設に対して後方視的に全国調査を行い、小児 CKD の患者数や現状の治療法等の実態を解明する。

A. 研究目的

本研究の目的は、日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会が新たに確立した日本人小児の血清クレアチニン基準値（酵素法）に基づく小児CKDの診断基準を用いて、同委員会と共同で小児科施設に対して後方視的に全国調査を行い、本邦小児CKDの患者数や現状の治療法等の実態を解明することである。

当施設は和歌山県下の唯一の小児腎臓専門医在籍機関として県下および大阪南部の小児腎不全患者の管理をしており、本研究に参加した。

B. 研究方法

<対象>

各調査実施施設において、以下の基準をすべて満たす全患者を調査対象とする。

- 1) 2010年4月1日の時点で調査実施施設の小児科あるいはそれに準ずる科に通院中あるいは入院している患者
- 2) 2010年4月1日の時点で生後3か月以上16歳未満の患者

3) 小児CKDステージ3-5（透析例を除く）の患者（ただし3か月以上腎機能障害が続く症例で、一過性のクレアチニン値上昇例は除く）

4) 透析又は腎移植をうけていない患者  
<調査手順>

2010年8月末に日本小児腎臓病学会会員及びその他の全国小児科施設（計1165施設）に対し、一次アンケート、二次アンケートを同時に送付する。

一次調査では小児保存期腎不全（CKDステージ3-5）の患者の有無と概数を調査する。一次アンケートの送付期限は同10月1日とし、ハガキをデータセンターに郵送する。

小児保存期腎不全（CKDステージ3-5）の患者が存在する施設に対しては、同時に二次アンケートへの協力も要請する。二次アンケートは症例調査と施設調査から構成される。

データを記入した二次アンケートは、返信用封筒に入れてデータセンターに郵送する。送付期限は同11月1日とする。データセンターは、受領した二次アンケートをデータベース化し、集計を実施する。

<調査項目>

一次調査：小児保存期腎不全（CKD ステージ 3-5）の患者の有無と概数

二次調査：症例調査（生年月・性、発見時年齢、血清 Cr 値、発見動機、原疾患、薬剤の使用状況）施設調査（各施設での薬剤使用基準、クレアチニンの測定方法、シスタチン C の検査会社名）

<統計解析>

対象施設：小児慢性腎不全と診断された患児がフォローされている可能性のある全国の医療施設に対して全数調査を行う。研究者間で十分な網羅性と実施可能性を勘案し、下記①及び②に該当する計 1165 施設を対象施設と設定する。

①下記条件を全て満たす医療施設(815施設)  
独立行政法人福祉医療機構の WAMnet (<http://www.wam.go.jp/>)に登録されている病院

200 床以上を有している

小児科を標榜している

外来を週 3 回以上実施している(小児科の常勤医がいると期待される目安)

①以外の小児腎臓学会員の所属する病院・診療所(以下、特別施設)

<患児数の推計>

診断時生後 3 か月以上 16 歳未満ステージ 3 以上の小児保存期慢性腎不全であり、2010 年 4 月 1 日時点で本邦の医療施設にフォローされている患児の推計を行う。

対象施設の属性によって回収率が異なることが予想される。病院種別(小児専門病院・大学病院・その他)、小児腎臓病学会員の所属、病床数による病院規模の 3 つの要因に関して対象施設を層別に分類する。

全ての対象患児は本研究の対象施設のいずれかにフォローされていること、同一患児

が複数の対象施設にフォローされていないこと、また、施設分類の各層においては、回収が無作為に行われたことを前提として推計を行う。

各層の推計患児数及び全体の推計患児数は下記に従い算出する。

各層の推計患児数：各層の報告患児数÷各層の回収率

全体の推計患児数：各層の推計患児数の合計

また、各層において、対象施設数を固定したもとの対象患児数に関する回収施設数が多項超幾何分布に従うと仮定して 95%信頼区間を算出する。

<倫理面への配慮>

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年度文部科学省・厚生労働省告示第1号：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kou sei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>）に従って実施する。

[インフォームド・コンセント]

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」第3の1の(2)の[2]人体から採取された試料を用いない場合の「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するため、研究対象者からの同意取得は必要としないが、当該研究の目的を含む研究実施に関する情報は公開する。

[プライバシーの保護と患者識別]

研究対象者の氏名、イニシャル、カルテIDは収集しない。アンケートに含まれる患者識別情報は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別と生年月に限られる。今回収集する情報は連結可能な匿名情報であるが、アンケート送付先となるデータセンターは、各実施施設のカルテ情報にアクセスすることはできず、第三者が直接患者を識別できる情



報は入手できない。

#### [研究に関する情報公開]

本研究は介入を行わない観察研究であり、個々の対象患者の治療経過の詳細を公表することは予定していないが、研究内容についての情報公開は行う。研究代表者が所属する施設の倫理審査委員会で本研究の実施が承認された後、研究代表者所属施設のホームページに掲載する。

#### C. 研究結果

事前会議により本研究の目的を達成するための計画を立案し、その実現可能性などを協議した。

会議により決定された内容により、実施計画書を作成した。方法にその一部を示している。

当科においては、日本人小児の血清クレアチニン基準値(酵素法)に基づく小児CKDの診断基準に厳密に照らし合わせたところ、診断時生後3か月以上16歳未満ステージ3以上の小児保存期慢性腎不全のCKDに該当する患者はいなかった。ほとんどの患者が既に透析が導入されており、保存期という条件に合致しなかったためである。全体のアンケート結果は現在解析中である。

#### D. 考察

<小児慢性腎臓病(CKD)の現状と本研究の位置づけ>

CKDは腎機能悪化が長期にわたり進行する病態で、特に若年期に透析導入された場合、生涯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。従って小児CKDの実態把握とその進行抑制はきわめて重要な問題である。さらに糖尿病や慢性腎炎が主な原疾患である成人のCKDと病態が異なり、

いまだ原因不明な先天性腎尿路奇形や巣状分節性糸球体硬化症を主な原疾患としており、小児独自の実態把握、治療法の確立が求められる。しかしながら小児CKD患者数は成人と比し極めて少なく、エビデンスの集積は困難で効果的な治療法は未確立である。

「エビデンスに基づく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、とくに腎機能に関して国内のデータは全く存在しないことが明記されている。このような状況に対し、日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会は小児CKDの診断や治療の標準化に向けて活動し、血清クレアチニンについて日本人小児の基準値を作成した。さらに小児のGFRはもっとも頻用されている小児のeGFR推算式であるシュワルツの式から、血清CrとGFRは反比例することが広く知られている。今回作成したCr基準値の50パーセンタイルの値をとるときGFRが $120 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ と考えると、CKDステージの境界値である60、30、 $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ はそれぞれ正常者の50%、25%、12.5%に該当し、それに対応する血清Cr値はそれぞれ50パーセンタイルの2倍、4倍、8倍になると考え、小児CKD判定表を作成した。

本研究では、上記の新しい血清クレアチニン基準値および小児CKD判定表を使用し、全国の小児科施設を対象に、2010年4月1日の時点で各施設において診察されている、生後3ヶ月から16歳未満の保存期CKDステージ3-5の実態を後方視的に調査した。今回、ステージ3以上を調査対象とするのは、若年期に末期腎不全に至る可能性の高い症例の把握を行うためである。

また今回の調査で実態の明らかになった小児CKD患者に対し、CKDの進行抑制を目指

した標準的治療法の確立のための臨床試験を行っていく予定である。さらに、本邦小児CKD患者の縦断的なデータベースの構築も予定している。

## E. 結論

日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会が新たに確立した日本人小児の血清クレアチニン基準値（酵素法）に基づく小児CKDの診断基準を用いて、同委員会と共同で小児科施設に対して後方視的に全国調査を行い、生後3ヶ月から16歳未満の保存期CKDステージ3-5の実態を後方視的に調査した。本研究により、本邦における小児保存期CKDの実態が明らかになるとともに、将来の臨床試験に不可欠な情報の獲得がなされる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jun;25(6):1073-9.
- 2) Iijima K, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a female caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol*. 2010 Oct;25(10):2165-70.
- 3) Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3956-62.
- 4) Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa T, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Disappearance of Glomerular IgA Deposits in Childhood IgA Nephropathy showing Diffuse Mesangial Proliferation after Two Years of Combination/Prednisolone Therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan;26(1):163-9.
- 5) Nozu K, Iijima K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Satomura K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Komatsu H, Kamei K, Miyashita R, Kugo M, Ohashi H, Yamazaki H, Mabe H, Otsubo A, Igarashi T, Matsuo M. The Pharmacological Characteristics of Molecular-Based Inherited Salt-Losing Tubulopathies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):E511-8.
- 6) Kanda K, Nozu K, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Ninchoji T, Hashimura Y, Matsuo M, Moritz ML. The relationship between arginine vasopressin levels and hyponatremia following a percutaneous renal biopsy in children receiving hypotonic or isotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol*. 2011 Jan;26(1):99-104.
- 7) Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst-lining epithelial cells in an

orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Feb;300(2):F511-20.

8) Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol*. 2011 Jan 4. [Epub ahead of print]

9) Shima Y, Nozu K, Nozu Y, Togawa H, Kaito H, Matsuo M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent EIARF and PRES with Severe Renal Hypouricemia by Compound-Heterozygous *SLC2A9* Mutation. *Pediatrics*. [in press]

10) 中西浩一, 吉川徳茂: 在宅自己腹膜灌流法. 小児在宅医療支援マニュアル改訂 2 版 船戸正久, 高田哲編, pp86-94, メディカ出版, 大阪, 2010. 10. 1

11) 中西浩一, 吉川徳茂: Arthur Cecil Alport. 第 53 回日本腎臓学会記念誌 腎臓学の歴史を築いた人々 榎野博史編, pp20-21, 社団法人日本腎臓学会, 東京, 2010

12) 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂: IgA 腎症: 巣状メサンギウム増殖型. 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎 総編集 五十嵐隆, 専門編集 伊藤秀一, pp86-89, 中山書店, 東京, 2010. 11. 25

13) 中西浩一, 吉川徳茂: IgA 腎症: びまん性メサンギウム増殖型. 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎 総編集 五十嵐隆, 専門編集 伊藤秀一, pp90-93, 中山書店, 東京, 2010. 11. 25

14) 戸川寛子, 中西浩一, 吉川徳茂: 急速進

行性糸球体腎炎. 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎 総編集 五十嵐隆, 専門編集 伊藤秀一, pp108-111, 中山書店, 東京, 2010. 11. 25

## 2. 学会発表

1) Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Factors for proteinuria disappearance after 2-yr combination/prednisolone therapy in severe childhood IgA nephrology, ISN Nexus Symposium, Kyoto, Japan, 2010

2) Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Natural remission rate and prognostic factors in childhood IgA nephropathy with minimal change or focal mesangial proliferation. 15<sup>th</sup> International Pediatric Nephrology Association, New York, USA, 2010

3) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Ishikura K, Kaneko T, Honda M. Dependency on Immunosuppressants in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome after Cyclosporine and Steroid Therapy. 43<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.

4) Ishikura K, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Long-Term Morbidity in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome after a Randomized Controlled Trial with Cyclosporine. 43<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.

5) Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in cpk Mouse, a Model of ARPKD. 43<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.

6) Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Mukaiyama H, Hama T, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Prognostic Factors in Childhood IgA Nephropathy with Focal Mesangial Proliferation Treated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. 43<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.

7) Iijima K, Oka M, Hashimura Y, Yasufumi O, Kaito H, Sado Y, Yan K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nagasako H, Nozu K, Matsuo M. Clinical and Immunohistochemical Analyses of Japanese Families with Genetically-Defined Autosomal-Recessive Alport Syndrome. 43<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当無し

##### 2. 実用新案登録

該当無し

##### 3. その他

該当無し

## IV. 研究成果の刊行に関する 一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
上村治 他	日本人小児の血清クレアチニン 基準値	日本小児腎臓病 学会雑誌	23 巻 2 号	157-160	2010

### その他

医療機関用 CKD パンフレット

## **V. 研究成果の刊行物・別刷**

## 小児 CKD 対策委員会報告

# 日本人小児の血清クレアチニン基準値 Reference serum creatinine levels in Japanese children

日本小児腎臓病学会・小児 CKD 対策委員会

The Committee of Measures for Pediatric CKD, The Japanese Society for Pediatric Nephrology

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

(受付日：平成22年7月20日)

採用日：平成22年7月29日)

### 背景および目的

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」<sup>1)</sup>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。この研究の目的は各年齢の酵素法で測定された s-Cr の本邦小児の基準値を作成し, 小児の CKD stage 分類の参考にすることである。

### 対象および方法

生後3か月から17歳未満で, 2008年2月~2010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 (1, 151例, 男児516例, 女児635例)を対象とした。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。

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-BM 8060 (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。

生後3か月から12歳未満までは男女合わせて, また12歳以上17歳未満は男女に分けて, 基準値を中央値, 2.5パーセンタイル, 97.5パーセンタイルで示した。一部男女差について Wilcoxon 検定を使用した。

また, 小児の CKD stage 分類を行う上での日常診療上の参考とするための, stage 2と3の境界, stage 3と4の境界, stage 4と5の境界を, 年齢毎に s-Cr 値で示した。

### 結 果

今回検討した全症例の s-Cr 値の散布図を男女に分けて図1に示した。12歳前後までは男女とも同等であるが, 思春期以降女児に比較して男児の s-Cr 値は急激に上昇した。

この結果から, 生後3か月から12歳未満までは男女合わせて s-Cr 基準値について中央値, 2.5パーセンタイル, 97.5パーセンタイルを検討した (表1)。中央値は年齢とともに徐々に上昇した。また12歳以上17歳未満は



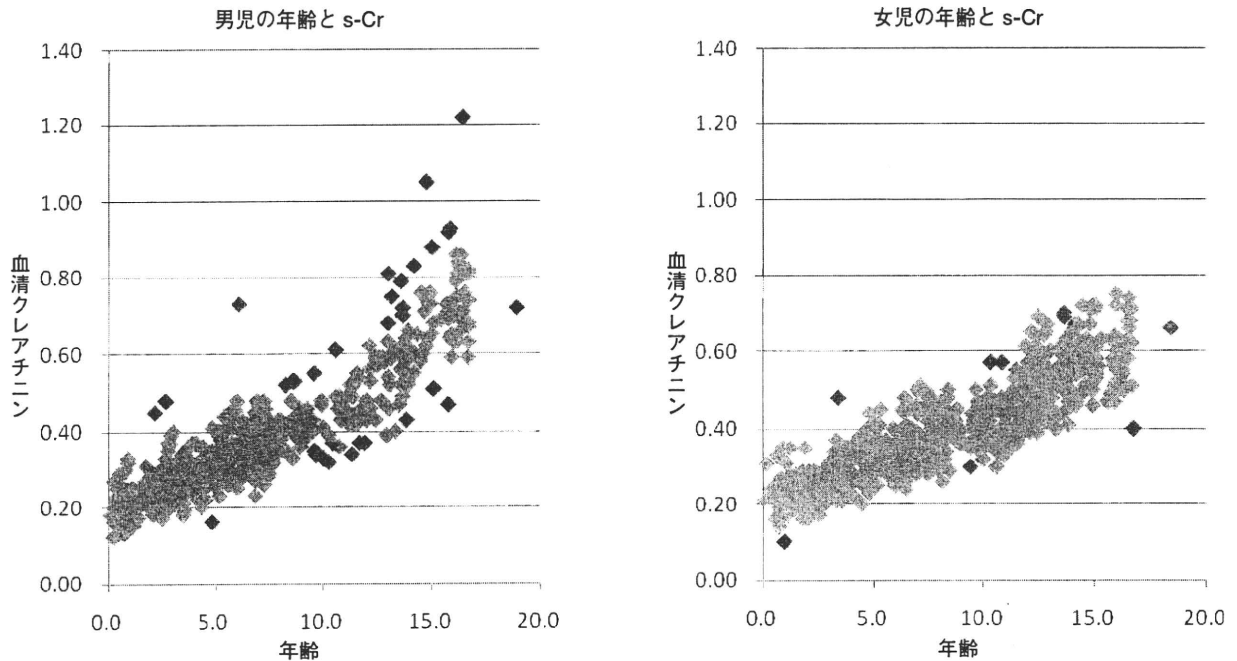


図1 男児および女児の年齢と血清クレアチニン分布

表1 12歳未満（男女合計）小児血清クレアチニン基準値

年齢	n	2.5%	50.0%	97.5%
3～5か月	17	0.12	0.20	0.27
6～8か月	27	0.13	0.21	0.33
9～11か月	23	0.14	0.23	0.35
1歳	70	0.14	0.23	0.35
2歳	75	0.17	0.24	0.45
3歳	89	0.20	0.27	0.39
4歳	80	0.20	0.30	0.41
5歳	96	0.25	0.34	0.45
6歳	103	0.25	0.34	0.48
7歳	84	0.28	0.37	0.50
8歳	56	0.27	0.40	0.53
9歳	36	0.30	0.41	0.55
10歳	43	0.30	0.40	0.61
11歳	58	0.34	0.45	0.61

表2 12歳以上17歳未満（男女別）小児血清クレアチニン基準値

性別	男			女				
	年齢	n	2.5%	50.0%	97.5%	n	2.5%	50.0%
12歳	15	0.39	0.53	0.62	54	0.39	0.52	0.69
13歳	30	0.40	0.59	0.81	38	0.40	0.53	0.70
14歳	17	0.54	0.65	1.05	40	0.46	0.58	0.72
15歳	15	0.47	0.68	0.93	22	0.47	0.56	0.72
16歳	30	0.59	0.73	1.22	28	0.40	0.59	0.75

男女に分けて、s-Cr 基準値について同様に検討した（表2）。12歳では男女ほぼ同等であったが、年齢が長ずるにつれて男児は急激に上昇し、16歳では男女それぞれの中央値は0.73mg/dℓ、0.59mg/dℓと大きく異なることとなった（ $p < 0.0001$ ）。

Schwartz の式<sup>2) - 5)</sup>から考えて GFR は s-Cr に反比例する。また CKD stage の境界である GFR が、60、30、15

$\text{mℓ}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ については、およそ腎機能が50%、25%、12.5%に相当する。各年齢の s-Cr 中央値の2倍、4倍、8倍がその境界にあると考えて今回は便宜上、表3、4のように CKD stage 判定表を示した。ただし、2歳未満については正常者の GFR が成人値にまで成熟していないと考え今回は除外した。

### 考 察

CKD 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」<sup>1)</sup>で定義と重症度分類が初めて示された。腎臓という言葉に、“Renal” という医学用語ではなく“Kidney” という一般用語が使われた理由は、CKD 対策に携わるすべての関係者（医療従事者だけでなく、一般市民、患者、マスコミ、行政、医療関連業者、保険機関な

表3 小兒CKDステージ判定表(2歳以上12歳未満)

年齢 \ GFR	CKD stage 2 と stage 3 の境界	CKD stage 3 と stage 4 の境界	CKD stage 4 と stage 5 の境界
	60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	15ml/min/1.73m <sup>2</sup>
2歳	0.48	0.96	1.92
3歳	0.54	1.08	2.16
4歳	0.60	1.20	2.40
5歳	0.68	1.36	2.72
6歳	0.68	1.36	2.72
7歳	0.74	1.48	2.96
8歳	0.80	1.60	3.20
9歳	0.82	1.64	3.28
10歳	0.80	1.60	3.20
11歳	0.90	1.80	3.60

表4 小兒CKDステージ判定表(12歳以上17歳未満,男女別)

男児		CKD stage 2 と stage 3 の境界	CKD stage 3 と stage 4 の境界	CKD stage 4 と stage 5 の境界
年齢 \ GFR		60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	15ml/min/1.73m <sup>2</sup>
	12歳		1.06	2.12
13歳		1.18	2.36	4.72
14歳		1.30	2.60	5.20
15歳		1.36	2.72	5.44
16歳		1.46	2.92	5.84

女児		CKD stage 2 と stage 3 の境界	CKD stage 3 と stage 4 の境界	CKD stage 4 と stage 5 の境界
年齢 \ GFR		60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	15ml/min/1.73m <sup>2</sup>
	12歳		1.04	2.08
13歳		1.06	2.12	4.24
14歳		1.16	2.32	4.64
15歳		1.12	2.24	4.48
16歳		1.18	2.36	4.72

ど)に共通の認識が必要だと考えられたからである。この定義と重症度分類は、KDIGO (Kidney Disease ; Improving Global Outcome)によって一部改定され承認された<sup>6)</sup>。KDIGOの改定は、重症度分類のstage 5のうち透析療法を受けているものは分類にDを付記してstage 5D、腎移植を受けたものにはすべてのstageにTを付記するというものである。

日本では、日本CKD対策協議会 (Japan Association of Chronic Kidney Disease Initiative (J-CKDI))が、わが国

の慢性腎臓病の予防、慢性腎不全の抑制およびこれらに関連する生活習慣病の減少、予後改善を目標として、学際的協力体制を構築し、総合的な対策を推進することを目的に2006年に発足された。その事業予定を要約すると、1)CKDの診断、治療の標準化、2)CKD対策の重要性についての啓発、広報活動、ということになる。日本小児腎臓病学会も呼応して小児慢性腎臓病 (CKD) 対策委員会を同年に発足し活動を開始した。

小児と思春期の慢性腎臓病 (CKD) についての臨床

診療ガイドライン<sup>7)</sup>が2003年にNKF K/DOQIから示され、成人同様、①蛋白尿をはじめとした腎障害、または、②糸球体濾過量 (GFR) 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満が3か月以上持続することで定義された。このガイドラインでは、スポット尿の蛋白/クレアチニン比や血清クレアチニンからのGFR推算式を用いることによる診断の重要性を強調した。また、腎機能の生理的未成熟の理由から5段階のCKD stage分類の適応は2歳以上に限るべきとしている。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」<sup>8)</sup>の小児の診断の項にも、CKDステージは小児でもGFRにより分類されるが2歳未満ではGFRの正常値が低く、分類は2歳以上の小児を対象とすべきであること、eGFRにSchwartzの式が使用されるがJaffe法によるものであることに注意が必要であることが記載されている。

今回、腎機能は正常と考えられる小児のs-Crの基準値を年齢毎・性別毎に作成した。表1, 2に示したごとく成長に従ってs-Cr基準値は上昇し、12歳以上では思春期を迎えて筋肉量の男女差が生じるために男児は女児に比較して年齢とともに急激に上昇する。これらは過去のいくつかの報告<sup>2), 5), 9) - 11)</sup>と一致する。

田中らは、潜在基準値抽出法を用いて小児臨床検査基準範囲を求めている<sup>11)</sup>が、その中で酵素法s-Crの基準値についても年齢毎の基準値を作成している。そこでは今回のわれわれのデータよりやや高値を示しているが、今回の検討ではdisease controlではあるものの、多くの病態を除外した前方視的検討である点が異なると思われる。

今回、各年齢の酵素法で測定されたs-Crの本邦小児の基準値を作成した。また、2歳以上の小児のCKD stage分類の判定表を示した。現在、小児のイヌリンクリアランス法の標準化とGFR推算式の作成のための研究を小児CKD対策委員会で行っており、その結果により判定法は変更することになるが、暫定的には疫学研究などの資料として使用していただくと考えている。Schwartzらは、酵素法による新しいGFR推算式 (eGFR = 0.413 × 身長(cm) / s-Cr) を作成している<sup>12)</sup>が、日本人の係数は異なると考えられる。また、腎機能が未成熟の2歳未満についてCKD stage分類をどのように判定するかについては今後の課題である。

#### 引用論文

1) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.*

2002; 39: S1-266.  
 2) Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987; 34: 571-590.  
 3) Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ: A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984; 104: 849-854.  
 4) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-263.  
 5) Schwartz GJ, Gauthier B: A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-526.  
 6) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089-2100.  
 7) Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS: National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003; 111: 1416-1421.  
 8) 佐々木 成, 吉川徳茂, 秋葉 隆, 岡田浩一, 木村健二郎, 古家大祐, 椿原美治, 柏原直樹, 守山敏樹, 旭 浩一, 池住洋平, 石倉健司, 石川英二, 伊藤孝史, 伊藤秀一, 井上 勉, 宇都宮保典, 加藤明彦, 神田英一郎, 菅野義彦, 菊地 勘, 草場哲郎, 小井手裕一, 此下忠志, 柴垣有吾, 杉本俊郎, 関根孝司, 玉垣圭一, 田村功一, 中西浩一, 長沼俊秀, 野津寛大, 平和伸仁, 福田道雄, 前島洋平, 森 潔, 門川俊明, 安田宜成, 湯澤由紀夫, 秋澤忠男, 飯野靖彦, 石光俊彦, 井関邦敏, 伊藤貞嘉, 今井圓裕, 乳原善文, 浦 信行, 香美祥二, 川村哲也, 熊谷裕生, 小林正貴, 杉山 敏, 鈴木洋通, 鈴木芳樹, 高橋公太, 塚本雄介, 中尾俊之, 成田一衛, 南学正臣, 西 慎一, 新田孝作, 服部元史, 羽田勝計, 菱田 明, 平方秀樹, 平田純生, 平野 勉, 深川雅史, 細谷龍男, 堀江重郎, 横野博史, 松尾清一, 水入苑生, 御手洗哲也, 山縣邦弘, 和田隆志, 渡辺 毅, 川村 孝: エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009作成委員会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. *日本腎臓学会誌* 2009; 51: 905-1066.  
 9) Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51: 875-878.  
 10) Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Shinkei Y, Kuwabara M: Reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: Relationship to body length. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 585-588.  
 11) 田中敏章, 山下 敦, 市原 清: 潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定. *日児誌* 2008; 112: 1117-1132.  
 12) Schwartz GJ, Munos A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637.



# CKD(慢性腎臓病)は子ども達の人生をおびやかす病気です

CKD(Chronic Kidney Disease、慢性腎臓病)とは、蛋白尿や尿路の奇形など腎障害を示す所見や、腎機能低下が慢性的に続く状態です。進行すると末期腎不全となって透析や腎移植が必要となるばかりでなく、若年期に末期腎不全となった場合には、成長発達障害が起こり、生涯にわたる透析療法あるいは複数回の腎移植が必要となって、生活の質の低下や社会不適応の可能性が高い病態を招きます。

表1に腹膜透析導入の原疾患を示しましたが、小児CKDの原疾患は先天性腎尿路異常(低・異形成腎や種々の腎尿路奇形)が多数を占めます。腎尿路異常を原疾患とする患者では多飲・多尿や低身長を認めます。CKDの進行とともに、いわゆる尿毒症として全身の様々な臓器の症状が出現します。具体的には心血管障害、二次性副甲状腺機能亢進症などの内分泌異常、電解質異常(高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症など)、代謝性アシドーシス、それらに伴って起こる腎性骨症、貧血や出血傾向など血液異常、成長障害(腎性低身長)や発達障害、精神神経症や社会不適応などが起こってきます。

CKDを早期発見し、早期に治療することで、末期腎不全になることを防いだり遅らせたりすることができます。そのための一つの手段として、腎臓病学校検診や3歳児健診があります。これを有効に生かさなくてはならず、検診陽性者にきちんと医療機関受診を促し、各医療機関は小児腎臓専門施設への紹介基準をしっかりと認識して紹介することが重要です。疫学研究がまだ十分に行われていないので正確な数ではありませんが、各小児CKD患者の年単位の新規発生数(概数)は表2のとおりです。

**表1. 腹膜透析導入の原疾患 1991～2001年 (小児PD研究会)**

	症例数	(%)
慢性糸球体腎炎	44	(7.5)
巣状糸球体硬化症	106	(18.0)
急速進行性糸球体腎炎	16	(2.7)
アルポート症候群	20	(3.4)
先天性ネフローゼ症候群	42	(7.1)
溶血性尿毒症症候群	12	(2.0)
低・異形成腎	204	(34.7)
逆流性腎症	21	(3.6)
多発性嚢胞腎	11	(1.9)
若年性ネフロン癆	25	(4.2)
その他	79	(13.4)

**表2.**

	全国	愛知県
学校検尿陽性者:	100,000人	5,000人
糸球体腎炎:	2,000人	100人
CKD stage3-4(腎機能が半分以下):	100人	5人
CKD stage5(末期腎不全):	60人	3人

検診陽性者の事後措置の重要性を医療者も国民も知らなくてはなりません。