

201128268A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と  
腎不全進行抑制の治療法の確立

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

平成 24(2012)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

小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と  
腎不全進行抑制の治療法の確立

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

平成 24(2012)年 3 月

— 目 次 —

I. 研究構成員	5
II. 総括研究報告書	
小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と腎不全進行抑制の治療法の確立 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—標準化された日本人小児の血清シスタチン C 基準値について— 上村 治	19
2. 小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と腎不全進行抑制の治療法の確立 伊藤 秀一	23
3. 蛋白尿に重点を置いた学校腎臓検診による CKD の早期発見と進行阻止 和田 尚弘	29
4. 小児低・異形成腎症例の腎代替療法開始時期に関する検討 服部 元史	35
5. データベース構築と対応表の役割 大橋 靖雄	41
6. 本邦小児保存期 CKD 患者における成長の実態 濱崎 祐子	45
7. 小児腎疾患患者に対する運動制限についてのアンケート調査 本田 雅敬	51
8. 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 田中 亮二郎	63
9. 小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と腎不全進行抑制の治療法の確立 中西 浩一	65
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	75
V. 研究成果の刊行物・別刷	77
VI. 資料	
1. 小児保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者を対象とした患者登録システムの確立と長期予後の解明 のための調査研究 実施計画書	127
2. 小児 CKD 長期予後研究 (2011 年度年次調査票)	137
3. CKD 疾患分類表	141
4. 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 実施計画書	143

# 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
	濱崎 祐子	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	医員
	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
	粟津 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	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
	金子 徹治	東京都立小児総合医療センター 臨床試験科 治験管理室	治験マネージャー
	幡谷 浩史	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	医長
	山田 剛史	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	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	山形市立病院済生館 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	医員
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

小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と  
腎不全進行抑制の治療法の確立

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。小児 CKD は成人とは異なった病因、合併症を持つため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、昨年度行った小児慢性腎臓病（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）の全国疫学調査で情報を収集できた 450 人（男児 272 人、女児 178 人、年齢中央値 8.7 歳、ステージ 3: 317 人、4: 105 人、5: 28 人）を対象に、年次調査を行った。

平成 24 年 3 月 3 日現在、409 人（90.9%）に関する回答を得られた。ステージ 3 以上の CKD の新規患者数は 70 人であり、これは小児人口 100 万人あたり 5.8 人/年の罹患率に相当する。

昨年度の調査後今回の調査までに 4 人が死亡した。死因はそれぞれ、肺出血による呼吸不全、骨髄移植後の GVHD の悪化、急性脳症、尿毒症症状の悪化であり、前 2 人は急性腎機能障害に対する血液透析中であった。上記 4 人を除き、49 人が新規に末期腎不全（ESKD）に進行した。腎代替療法の内訳は、腹膜透析（PD）28 人、生体腎移植（透析を経ない先行的腎移植）13 人、新規 PD 導入後生体腎移植 3 人、血液透析（HD）3 人、新規 HD 導入後 PD 2 人、献腎移植 0 人であった。

小児 CKD の重要な合併症である低身長についても集計を行った。今回の調査時点での身長 SD 値の中央値は -1.33 SD であり、ステージ 3: -1.15 SD、ステージ 4: -1.66 SD、ステージ 5: -2.28 SD であった。

以上から、本研究により、本邦小児 CKD に関し、有病率に加え罹患率を明らかにできた。さらに ESKD への進行の実態が解明でき、身長 SD 値がステージが進行するごとに低下することも示された。今後も年次調査を続け ESKD への進行のさらなるリスク因子を解析するとともに、他の合併症、とくに心機能障害や貧血、CKD-MBD の実態も明らかにする必要がある。

同時に 1 歳以上の小児（当初は 6 歳以上）CKD ステージ 3, 4 の患者を対象にした、バルサルタンと球形吸着炭投与の多施設共同 RCT を開始し、すでに患者エントリーを開始している。またバルサルタンの公知申請にともない小児薬用量が決定されたため、それに整合する形でプロトコール改訂を行った。効果安全性評価委員会と中央施設の倫理委員会の承認を得て、平成 24 年 3 月現在プロトコールの改訂手続き中である。

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)  
濱崎祐子 東京都立小児総合医療センター  
腎臓内科  
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。小児CKDは、原疾患として先天性腎尿路異常(CAKUT)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。従って小児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。

このような状況において、平成22年度に行われた「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究(小児CKD疫学研究)」では、小児CKD患者(ステージ3から5でかつ腎移植、透析患者を除外)の全国推計を実施した。当該患者が通院する可能性のあるすべての医療機関(全国1190施設)を対象にアンケート調査を行った結果、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119施設に447人の対象患者を確認した(男児271人、年齢中央値8.7歳)。この結果から、2010年4月1日時点の全国の小児CKD患者は536.5人(95%CI: 493.2-579.8)と推計した。これは本邦小児人口100万人当たり29.5人の有病率である。また原疾患として90.6%が非糸球体性疾患であり、これらのうち68.6%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。

小児CKD疫学研究は単年のフィージビリティスタディであり、新規発症率や末期腎不全への進行の程度などに関する継続的集積が求められる。そこで本研究では、小児CKD疫学研究において二次調査にて報告のあったステージ3-5の小児CKD患者450人(一部前回調査後に集積された患者を含む)を対象に、小児保存期慢性腎臓病(CKD)患者の患者登録(レジストリ)システムの構築とそれに基づく年次調査を行い、小児CKD患者の生命予後、腎予後、合併症、腎不全進行の危険因子等を解明する。当初2年間で疫学研究のシステムを構築し、今後10年間を目標にシステムの継続を目指す。

また小児CKD疫学研究により、本邦では小児保存期CKD患者の腎保護作用を目的として、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEi)ならびに球形吸着炭が主に使用されていることが明らかになった。さらに腎不全の重症度を目安に使用開始されること(多くはCKDステージ3から)、おおむね1歳以上から薬剤が使用されていることが明らかになった。そこで正しくコントロールされた状況下でのARBの腎保護作用を検証する目的で、1歳以上の小児CKDステージ3, 4の患者を対象にした、ARB(バルサルタン)と球形吸着炭投与の多施設共同RCTを実施する。

#### B. 研究方法

##### 1. 疫学研究 [調査方法]



小児 CKD 疫学研究にて報告のあった小児 CKD 患者 450 人を対象に、全国 119 施設に対して年次調査用紙を送付した。データを記入した年次調査用紙は、返信用封筒に入れてデータセンター（日本臨床研究支援ユニット）に郵送された。同データセンターは受領した年次調査用紙をデータベース化し、集計を実施した。

#### 〔調査項目〕

調査項目は、以下の項目のうち、診療にて実施したものを後方視的に収集した。

- ①生年月・性・人種
- ②出生時の情報：在胎週数，出生時体重，仮死の有無
- ③身体所見：身長，体重
- ④血圧及び心機能検査：血圧，左室駆出率（LVEF），左室短縮率（LVFS），左室拡張末期後壁厚（LVPWd），その他所見の有無，CTR
- ⑤腎エコー
- ⑥血液検査：Hb，Ht
- ⑦血液生化学検査：血清 Cr，Alb，BUN，Na，K，Cl，Ca，IP，ferritin，Fe，TIBC，intact PTH，cystatin C， $\beta$ 2-MG
- ⑧尿検査：蛋白定性，蛋白定量，Cr， $\beta$ 2-MG
- ⑨透析導入または腎移植の有無およびその内容
- ⑩現在の治療状況：治療薬使用の有無，薬剤名，使用目的，使用開始日
- ⑪管理状況：通園・通学状況，入院期間，食事制限，水分摂取規制，運動制限，他診療科への通院状況
- ⑫腎不全による合併症の有無および治療内容：貧血，骨ミネラル代謝異常，低身長
- ⑬CAKUT に対する調査：尿路感染症の既往，VUR の既往，腎癆痕の有無，合併する尿路系の異常
- ⑭転帰確認

#### 〔統計解析〕

##### (1) 1 年当たりの新規発症(罹患)患者数

先の調査で確認した 2010 年 4 月 1 日時点の CKD

有病者全 450 例のうち、直前の 1 年間(2009 年 4 月 1 日-2010 年 3 月 31 日)に CKD を発症した患者数を推計する。

(2) 1 年当たりの末期腎不全 (ESKD, 透析導入もしくは腎移植施行のいずれか) および死亡への進行率

先の調査で確認した 2010 年 4 月 1 日時点の CKD 有病者全 450 例のうち、翌 1 年間(2010 年 4 月 1 日-2011 年 3 月 31 日)に初めて透析導入もしくは腎移植施行のいずれかへ移行した患者数を推計する。

上記 ESKD および死亡をエンドポイントとし、説明変数を [年齢]，[性別]，[CKD ステージ]，[原疾患 (尿路閉塞を伴う CAKUT, それ以外の CAKUT, その他)]，[早期産の有無]，[薬物使用 (アンギオテンシン変換酵素阻害薬，アンギオテンシン II 受容体拮抗薬，クレメジン) の有無] として多変量解析 (ロジスティック回帰分析) を行った。

##### 2. ランダム化比較試験

1 歳以上 (当初は 6 歳以上) の小児 CKD ステージ 3, 4 の患者を対象にした，ARB (バルサルタン) と球形吸着炭投与の多施設共同 RCT [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] を実施した。

#### C. 研究結果

##### 1. 疫学研究

平成 24 年 3 月 3 日現在，対象患者 450 人中 409 人 (90.9%) に関する回答を得られた。

##### ①新規発症数

ステージ 3 以上の CKD の新規患者数は 70 人であり，これは小児人口 100 万人あたり 5.8 人の罹患率に相当する。

②死亡，透析導入または移植への移行数とそのリスク因子

昨年度の調査後今回の調査までに 4 人が死亡し

た。死因はそれぞれ、肺出血による呼吸不全、骨髄移植後の GVHD の悪化、急性脳症、尿毒症症状の悪化であり、前 2 人は急性腎機能障害 (AKI) に対する血液透析中であった。

上記を除き、49 人が新規に ESKD に進行した。腎代替療法の内訳は、腹膜透析 (PD) 28 人 (6.9%)、生体腎移植 (透析を経ない先行的腎移植) 13 人 (3.2%)、新規 PD 導入後生体腎移植 3 人 (0.7%)、血液透析 (HD) 3 人 (0.7%)、新規 HD 導入後 PD 2 人 (0.5%)、献腎移植 0 人であった。死亡および ESKD への進行は、ステージ 3, 4, 5 でそれぞれ 9 人 (3.1%)、28 人 (29.5%)、16 人 (69.6%) であった。

多変量解析 (ロジスティック回帰分析) の結果、CKD ステージのみが死亡および ESKD への進行に有意に寄与する因子であった。CKD ステージ 3 に対しステージ 4 は調整 Odds 比が 12.0 (95%CI 5.2-27.4,  $p < 0.001$ )、ステージ 5 は調整 Odds 比が 65.7 (95%CI 18.9-228.0,  $p < 0.001$ ) であった。

### ③低身長

CKD の重要な合併症である低身長に関しても集計を行った。今回の調査時点での身長 SD 値の中央値は -1.33 SD であり、ステージ 3: -1.15 SD、ステージ 4: -1.66 SD、ステージ 5: -2.28 SD であった。表 1 に男女別、2010 年時点の CKD ステージ毎の身長 SD 値を示した。

## 2. ランダム化比較試験

平成 23 年 10 月 28 日、同試験のプロトコールが中央施設 (都立小児総合医療センター) の倫理委員会に承認され、各協力施設の倫理委員会の審査と患者エントリーが開始された。

試験開始後、公知申請により高血圧症に対するバルサルタンの小児薬用量が決定された。これとの整合性をとる目的で、プロトコールの改訂がなされすでに効果安全性評価委員会の承認と倫理委員会の審査を終了しており、平成 24 年 3 月現在プロトコール改訂の手続き中である。

## D. 考察

本研究は、本邦で初めて行われた小児の保存期 CKD 患者 (生後 3 か月から 15 歳まで、透析、移植患者を除く) に関する全国疫学研究である。昨年度の解析で、本邦には推定で 536.5 人の小児保存期 CKD 患者が存在することが明らかになった。

本年度はまず昨年度明らかにできなかった新規患者数 (2009 年 4 月から 2010 年 4 月の 1 年間) が 70 人であり、小児人口 100 万人あたり 5.8 人の罹患率であることが示された。

さらに本年度の年次調査により、対象患者 409 人中 4 人が死亡し、さらにその 4 人を除いた 49 人が新たに ESKD に進行していることが明らかになった。腎代替療法は、従来知られているとおり PD が最も多かった。一方先行的腎移植が新規 ESKD の 26.5% を占め、増加傾向であることが確認できた。

死亡および ESKD への進行は、ステージ 3, 4, 5 でそれぞれ 9 人 (3.1%)、28 人 (29.5%)、16 人 (69.6%) とステージの悪化に伴い進行率が高かった。また多変量解析でもステージのみが ESKD 進行の独立した危険因子であった。しかし小児の ESKD は罹病期間が非常に長く、QOL に与える影響も大きな重篤な疾患であり、またステージ 3 における進行率 (3.1%) も健康小児に比しきわめて高頻度であることから、小児においてもステージ 3 以上の CKD は ESKD のリスクとして管理する必要があることが改めて示された。

本研究では、小児 CKD の重篤な合併症である低身長に関しても解析した。明らかに CKD は低身長のリスクであり、また CKD のステージが進行するごとに悪化した。

以上から、本研究により、昨年度示された本邦小児における CKD の有病率に加え罹患率を明らかにすることができた。さらに ESKD への進行や重篤な合併症である低身長の実態が解明され、早期の発見と適切な介入の重要性が改めて示された。

今後も年次調査を続け ESKD への進行のさらなるリスク因子を解析するとともに、他の合併症、とくに心機能障害や貧血、CKD-MBD の実態も明らかにする必要がある。

また今回開始されたの小児 CKD ステージ 3, 4 の患者を対象にした、ARB (バルサルタン) と球形吸着炭投与の多施設共同 RCT により、これまでエビデンスの無いまま腎保護目的に使用されていた薬剤のエビデンスが確立することが期待される。希少疾患であるため確実な患者エントリーにつとめ、RCT を遂行していくことが求められる。

表 1 身長 SD 値

性別	CKD ステージ	N	平均	標準偏差	中央値
男児	3	177	-1.15	1.41	-0.95
	4	59	-1.61	1.30	-1.42
	5	12	-2.64	1.46	-2.28
	合計	248	-1.33	1.43	-1.15
女児	3	111	-1.47	1.58	-1.45
	4	34	-3.08	2.60	-1.93
	5	10	-4.32	4.03	-2.13
	合計	155	-2.01	2.24	-1.55
合計	3	288	-1.27	1.48	-1.15
	4	93	-2.15	2.00	-1.66
	5	22	-3.40	2.96	-2.28
	合計	403	-1.59	1.81	-1.33

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Mak RH, Honda M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:

375-384

2) 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* 2011; 15(2): 275-80

3) Wakaki H, Ishikura K. Henoch-Schonlein nephritis with nephrotic state in children: predictors of poor outcomes. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(2): 335

4) Wakaki H, Ishikura K, Hataya H, Hamasaki Y, Sakai T, Yata N, Kaneko T, Honda M. Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic state in children: predictors of poor outcomes. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(6): 921-5

5) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(5): 694-9

6) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(6): 1301-7

7) 吉村めぐみ, 石倉健司. 【小児の酸塩基平衡 Q&A-異常へのアプローチ-】 酸塩基平衡異常の分類 酸塩基平衡異常の分類 基礎と考え方. *小児科学レクチャー* 2011; 1(1): 45-52

8) 山田剛史, 濱崎祐子, 石倉健司. 【ライフスパンからみた小児科診療】 慢性腎臓病. *小児内科* 2011; 43(9): 1555-1557

9) 乾あやの, 角田知之, 村山晶俊, 十河剛, 小

松陽樹, 石倉健司, 伊地知園子, 伊藤秀一, 垣内俊彦, 原田知典. 小児の ductal plate malformation の臨床経過. 日本小児科学会雑誌 2011; 115:258

10) 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日本小児腎不全学会雑誌; 2011, 31: 323-324

11) 池宮城雅子, 濱崎祐子, 山田剛史, 松本真輔, 濱田陸, 稲葉彩, 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. 日本小児腎不全学会雑誌 2011; 31: 272-274

12) 松本真輔, 濱崎祐子, 吉村めぐみ, 稲葉彩, 岡本正二郎, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 金子徹治, 本田雅敬. 小児の血液透析における長期留置用透析カテーテルの合併症と管理. 日本小児科学会雑誌 2011; 115(5): 943-947

## 2. 学会発表

- 1) Ishikura K. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the field of pediatric nephrology. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月
- 2) Hamada R, Hataya H, Sakai T, Matsui Z, Muramatsu M, Satou H, Hamasaki Y, Ishikura K, Shishido S, Honda M. Catch-up growth can be achieved even in children who undergo kidney transplantation at puberty. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月
- 3) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Effectiveness of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月
- 4) Inaba A, Hataya H, Hamasaki Y, Ishikura K, Satoh H, Satomura K, Shishido S, Honda M. Successful renal transplantation in a 4-year girl with renal tubular dysgenesis due to mutations of the angiotensin-converting enzyme gene. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月
- 5) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Honda M. Pre-dialytic chronic kidney disease in children: a nationwide survey in Japan. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月
- 6) Hatano M, Ishikura K, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ogata K, Fukuzawa R, Honda M. Recurrent relapses after complete remission in a child with membranoproliferative glomerulonephritis type I. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月
- 7) Yoshida M, Kobayashi Y, Sakai T, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M. IgA nephropathy in a patient with the presence of anti-double stranded-DNA antibodies. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月
- 8) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Honda M, Tanaka R, Kaneko T, Nakanishi K. Pre-Dialytic chronic kidney disease in children: A nationwide epidemiologic survey in Japan. ASN Kidney week 2011, Philadelphia, 2011年11月
- 9) Okamoto S, Sakai T, Hamada R, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M. Adequate Kt/V and its practical data in infants receiving peritoneal dialysis. ASN Kidney week 2011, Philadelphia, 2011年11月
- 10) Hamasaki Y, Shishido S, Hamada R, Sakai T, Ishikura K, Hataya H, Satoh H, Honda M. Low

recurrence rate of primary disease after kidney transplantation in children. ASN Kidney week 2011, Philadelphia, 2011年11月

11)Ikemiyagi M, Hamasaki Y, Yamada T, Hamada R, Sakai T, Ishikura K, Hataya H, Honda M. Characteristics of eosinophilic peritonitis in 19 children receiving peritoneal dialysis. ASN Kidney week 2011, Philadelphia, 2011年11月

12)Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R, Sakai T, Ishikura K, Hataya H, Satoh H, Shishido S, Honda M. Subclinical rejection management and transplanted kidney function in children undergoing kidney transplantation. ASN Kidney week 2011, Philadelphia, 2011年11月

G. 知的所有権の出現登録状況  
なし

## Ⅲ. 分担研究報告書

厚生省労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
「小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と腎不全進行抑制の治療法の確立」班  
分担研究報告書

本邦小児 CKD 診断基準の確立  
—標準化された日本人小児の血清シスタチン C 基準値について—

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シスタチン C (CysC) 基準値についての検討を行ってきた。

血清シスタチン C の測定方法は、腎臓疾患のない 3 ヶ月～16 歳の 1128 人の日本人小児について 4 つの異なる分析（アルフレッサ、栄研、三菱化学、シーメンス）を使用して測定したが、今回はアルフレッサの方法での基準値を求め、本年 1 月に測定法の標準化が行われたので、その換算係数を使用して標準化された日本人小児の血清シスタチン C (CysC) 基準値を作成した。アルフレッサの血清 CysC の測定は金コロイド比濁法で行った。

血清 CysC 基準値は 2 歳までに徐々に減少したが、その後 16 歳まではほぼ一定であった。しかし 15～16 歳のところでやや低下することが分かった。

小児の腎機能の評価は、血清クレアチニンで行われることが多いが、年齢や体格で基準値が異なり、また筋肉量が多い子や少ない子では腎機能をそれぞれ過小評価したり過大評価するため、このような場合には血清 CysC 値の利用が有用である。

A. 研究目的

血清クレアチニンは、糸球体濾過速度 (GFR) を予測する最も広く使われている標識である。しかしながら、血清クレアチニン (Cr) 値は糸球体濾過だけで決定するわけではなく、Cr 産生臓器である筋肉量にも影響される。また、小児において筋肉量は身長と有意に相関する。つまり、小児期に腎機能の評価するためには、血清 Cr 値を身長によって調整しなければならない。

ところで、シスタチン C (CysC) は、タンパク質の細胞内異化作用に関係する蛋白分解酵素阻害物質である。Cr とは異なり、CysC は

全有核細胞で産生されて、腎糸球体で濾過されほぼ完全に尿細管で再吸収されて異化される。

血清 CysC が成人において GFR 評価に使われるようになり、小児においても同様に有望な物質であると考えられている。

本研究の目的は、生後 3 ヶ月から 16 歳の日本人小児における血清 CysC 基準値を決定することである。

B. 研究方法

我々は日本小児腎臓病学会・小児慢性腎臓病対策委員会の施設の 3 ヶ月～16 歳の 1,128 人の小児（503 人の男児と 625 人の女児）で血清

CysC 基準値を検討した。腎尿路疾患、感染症、炎症性疾患、脱水、神経筋疾患、奇形候群、悪性疾患、高血圧、心血管疾患、肝臓疾患または妊娠を除外した。

血清 CysC は、4 つの異なる分析（アルフレッサ、栄研、三菱化学、シーメンス）を使用して測定した。今回はアルフレッサの方法での基準値を求め、本年 1 月に測定法の標準化が行われたので、その換算係数を使用して標準化された日本人小児の血清シスタチン C (CysC) 基準値を作成した。アルフレッサの血清 CysC の測定は金コロイド比濁法で行った。

また本年 1 月に測定法の標準化が行われたので、その換算係数を使用して標準化された日本人小児の血清シスタチン C (CysC) 基準値を作成した。

統計学的にはノンパラメトリック法を用いた。  
(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

アルフレッサ（金コロイド比濁法）による血清 CysC 基準値を求めた。血清 CysC 基準値は 2 歳までに徐々に減少し、その後 16 歳まではほぼ一定であった。しかし 15~16 歳のところでやや低下することが分かった。

本年 1 月に測定法の標準化が行われたので、その換算係数を使用して標準化された日本人小児の血清シスタチン C (CysC) 基準値を作成した。その基準値を表 1 および 2 に示した。各年月齢の基準値は、3-5 ヶ月：0.88-1.26、6-11 ヶ月：0.72-1.25、12-17 ヶ月：0.72-1.14、18-23 ヶ月：0.71-1.04、2-11 歳：0.61-0.95、12-14 歳男児：0.69-1.08、12-14 歳女児：0.60-0.92、15-16 歳男児：0.52-0.94、15-16 歳女児 0.43-0.87 mg/L

であった。これまで、多くの業者が異なった方法で測定しており標準化されていなかったために、異なった基準値であったが、今後はこの標準化により測定方法に限らず同様の基準値を使用できると考えられる。

#### D. 結論

1. 今回、1000 例を超える小児のデータを用いて、血清 CysC の基準値を作成した。
2. 血清 CysC 基準値は 2 歳までに徐々に減少したが、その後ほぼ一定となったが、15~16 歳のところでやや低下することが分かった。
3. 本年 1 月に検査法間の基準値の相違を無くすために、標準化のための換算係数が決められた。
4. 今回の日本人小児の血清 CysC 基準値の検討と、標準化換算係数の利用により、標準化された基準値が作成され、小児の腎機能評価に役立つと思われた。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 知的財産権の出現・登録状況

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Udagawa T, Kamei K, Ogura M, Tsutsumi A, Noda S, Kasahara M, Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta S, Tanaka H, Kuroda T, Matsuoka K, Nakazawa A, Nagai T, Uemura O, Ito S. Sequential liver-kidney transplantation in a boy with congenital hepatic fibrosis and nephronophthisis from a living donor. *Pediatr Transplant*. 2011 Nov 30. [Epub ahead of print]



- 2) Ushijima K, Uemura O, Yamada T. Age effect on whole blood cyclosporine concentrations following oral administration in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2011 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 3) Nakaseko H, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Hibi Y, Yamasaki Y, Yamamoto M. High prevalence of sinusitis in children with henoch-schönlein purpura. *Int J Pediatr*. 2011; Epub 2011 Oct 2.
- 4) Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Yamakawa S, Hibi Y, Hayakawa H, Nabeta Y, Shinkai Y, Koike K, Kuwabara M. Measurements of serum cystatin C concentrations underestimate renal dysfunction in pediatric patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15: 535-8.
- 5) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15: 694-9.
- 6) 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*. 2011; 26: 71-8.
- 7) 山川聡, 上村治, 永井琢人, 日比喜子, 山崎靖人, 山本雅紀, 中野優, 笠原克明, 谷風三郎, 吉野薫, 渡邊仁人. 一次性膀胱尿管逆流症425症例におけるgrade別のbreakthrough infectionの検討. *日児腎誌*. 2011; 24: 19-26.
- 8) 日比喜子, 上村治, 永井琢人, 山川聡, 山崎靖人, 山本雅紀, 中野優, 笠原克明. 小児の尿中 $\beta$ 2-MG/Cr比の基準値は年齢によって異なる. *日児腎不全誌*. 2011; 31: 128-130.
- 9) 上村治. 小児CKDの定義と診断. *日児腎不全誌*. 2011; 31: 1-5.
- 10) 上村治. 末期腎不全小児における食事療法. *腎と透析*. 2011; 71: 373-377.
- 11) 上村治. 小児への透析治療 小児腹膜透析の実際と要点. *腎と透析*. 2011; 70: 191-195
- 12) 田崎あゆみ, 上村治. 慢性腎臓病(CKD)を持つ子どもの移行に伴う問題点と対策. *ナーシング・トゥデイ*. 2011; 26: 37-43.
- 13) 上村治. 【輸液Q&A】有効浸透圧とはなんですか? *小児内科*. 2011; 43: 664-6662.
2. 学会発表
- 1) Osamu Uemura. Invited Lecture "Diagnosis and management of pediatric CKD" The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology. Fukuoka 2011.6.2
- 2) 上村治. 「小児CKD対策—学校検尿の標準化をめざして」 日本学校保健学会ランチョンセミナー 名古屋 2011

表1. 1歳以上12歳未満（男女合計）小児血清シスタチンC基準値

Age	<i>n</i>	2.5%	<b>50.0%</b>	97.5%
3–5 months	18	0.88	<b>1.06</b>	1.26
6–11 months	47	0.72	<b>0.98</b>	1.25
12–17 months	31	0.72	<b>0.91</b>	1.14
18–23 months	38	0.71	<b>0.85</b>	1.04
2-11 years	704	0.61	<b>0.78</b>	0.95

表2. 12歳以上17歳未満（男女別）小児血清シスタチンC基準値

Sex	Males				Females				
	Age	<i>n</i>	2.5%	<b>50.0%</b>	97.5%	<i>n</i>	2.5%	<b>50.0%</b>	97.5%
	12-14 years	59	0.69	<b>0.86</b>	1.08	132	0.60	<b>0.75</b>	0.92
	15-16 years	47	0.52	<b>0.75</b>	0.94	52	0.43	<b>0.62</b>	0.87

厚生省労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
「小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と腎不全進行抑制の治療法の確立」班  
分担研究報告書

研究分担者 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

研究要旨

小児の慢性腎臓病（CKD）のうち末期腎不全（end stage renal disease:ESRD）には、腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)が選択されることが殆どである。しかし、長期間の腹膜透析は PD のもっとも重篤な合併症である被嚢性腹膜硬化症(encapsulating peritoneal sclerosis, EPS)の危険因子である。そのため、腹膜平衡試験(peritoneal equilibration test, 以下 PET)により腹膜機能や透過性を定期的に評価することは、EPS の発症予測につながり、腹膜透析の継続には欠かせない。

しかし、乳幼児の PD 患者では、しばし PD 導入直後から腹膜の透過性が亢進している症例を経験する。つまり、成人と乳幼児では、生理的に腹膜の性質が異なっている可能性が高い。しかし、小児 PD 患者において、年齢毎の PET の正常値に関する報告はない。そこで、当センターで実施した 27 例 105 回の PET について解析した。その結果、成人や年長児と比較して、乳幼児では腹膜の透過性が亢進していた。とりわけ 1 歳未満の乳児例で特にその傾向が伺えた。乳幼児の PET の評価に当たってはこれらの事を配慮して腹膜機能を判断すべきである。

A. 研究目的

小児 PD 患者の年齢による (peritoneal equilibration test, 以下 PET)の正常値に関する報告は少ない。当センターで実施した PET について、年齢毎に解析を行い、小児の PET の年齢による変化について解析した。

B. 研究方法

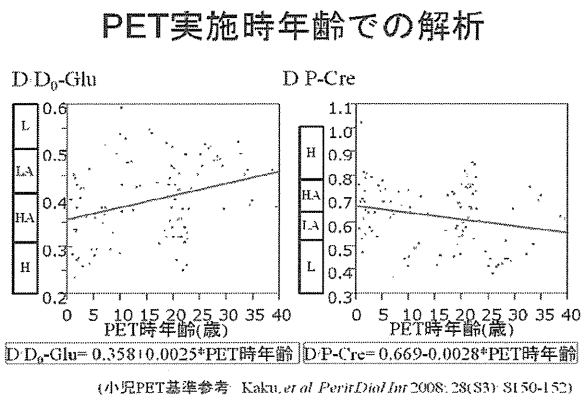
2005年7月から2011年6月までの6年間に、当センターで行われた PET について年齢毎に検討した。PET は日本小児 PD・HD 研究会が定める「小児 PET 手順」に準じて行った。体表面積あたりの注液量が  $1,100 \pm 100 \text{ mL/m}^2$  の範疇になかったものや腹膜炎の既往がある症例は除外した。

C. 研究結果

検討した症例は 27 例で、低形成腎・無形成腎が 9 例、先天性ネフローゼ症候群が 4 例、巣状糸球体硬化症が 3 例、その他が 11 例であった。検討した PET は延べ 105 件で、PET 実施時の年齢は中央値 18 歳(0-39 歳)であった。PET を反復した症例における PET 間隔は  $0.57 \pm 0.25$  年(平均 $\pm$ SD)であった。また、被嚢性腹膜硬化症を発症した症例はなかった。

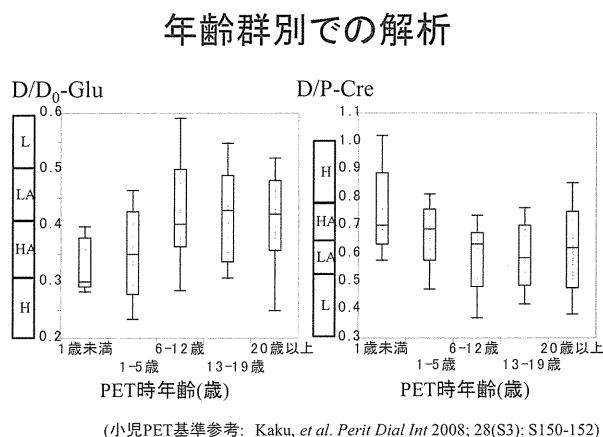
PET 実施時の年齢と PET 結果との関係を図 1 に示す。D/D0-Glucose(Glu) と D/P-Creatinine(Cre)とのグラフの左端には、小児における PET 基準値を示した (Kaku Y. Perit Dial Int. 28(S3): S150-S152, 2008)。D/D0-Glu と D/P-Cre の値 (平均 $\pm$ SD)は、各々  $0.39 \pm 0.08$ 、 $0.63 \pm 0.13$  であった。

図 1.



年齢群別での解析(図 2)では 1 歳未満(5 例)、1-5 歳(22 例)、6-12 歳(18 例)、13-19 歳(17 例)、20 歳以上(43 例)における D/D0-Glu は  $0.33 \pm 0.05$ 、 $0.35 \pm 0.07$ 、 $0.42 \pm 0.08$ 、 $0.42 \pm 0.08$ 、 $0.41 \pm 0.08$  で、D/P-Cre は  $0.75 \pm 0.17$ 、 $0.67 \pm 0.10$ 、 $0.59 \pm 0.12$ 、 $0.60 \pm 0.11$ 、 $0.62 \pm 0.14$  であった。

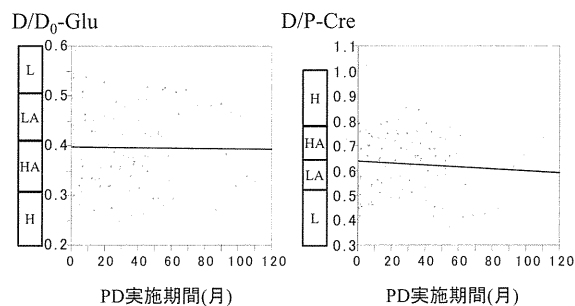
図 2.



PD を導入してからの期間と PET の結果との間には相関は見られなかった(図 3)。

図 3.

## PD実施期間での解析



(小児PET基準参考: Kaku, et al. *Perit Dial Int* 2008; 28(S3): S150-152)

### D. 考察

PET の結果に影響を及ぼす因子として腹膜の面積、腹膜を還流する血管床、透析液との接触面積が挙げられる。

乳幼児では体重あたりの腹膜の面積が広いことが知られている。体重換算で注液量を規定すると相対的に注液量が少なくなり、結果として透過性が亢進している所見が得られることになる。一方で、腹膜面積は体表面積と比例することが判っている。乳幼児においては体表面積あたり  $1,100 \text{ mL/m}^2$  を注液すると、Twardowski らの成人での PET 結果と同等の結果を得られるとされている。注液量はまた腹腔内圧にも影響を及ぼす<sup>3)</sup>。注液量が多いと腹腔内圧は上昇し、透析液と腹膜との接触面積の増大につながる。接触面積が増大すれば腹膜の透過性は亢進する。今回我々は注液量の差異による影響を除くため、注液量が  $1,100 \text{ mL/m}^2$  から大きく外れていた PET は対象外とした。

腹膜炎に代表される炎症により毛細血管網が増多しても、有効腹膜面積が大きくなり腹膜の透過性が亢進する。この影響を考慮し、今回の検討では腹膜炎の既往例は全て除外した。

もう一つの因子として、透析液との接触面積が挙げられる。接触面積には注液中の体位と先述した腹腔内圧とが影響する。立位に比べて臥