

いる。

III 悪心・嘔吐の臨床的特徴

透析導入後に、嘔吐の悪化する例が小児ではしばしばみられる。確立された治療法もなくその対処には難渋することが多い。

腹膜透析を行うことが多い小児では、導入当初は透析液による腹膜刺激から症状をきたすが、経過とともに消失する。それに対し透析液貯留による腹腔内圧上昇は、透析を行う限り続く問題である。とくに乏尿、無尿のケースでは、夜間のみならず日中にも透析液を貯留するため、常に腹部膨満がみられる。これに便秘が加わると症状はさらに悪化する。そうした患者には、注液量を減らす、日中の透析液貯留を中止するなどして対処する。

しかし、そのような対処を行っても改善しない例をしばしば経験する。これは症状の原因が腹腔内圧の上昇だけではないことを示唆している。そもそも透析量が不十分だと尿毒症そのものによる嘔吐が改善しないため、注液量は確保する必要がある。便秘は、腹膜透析カテーテルの位置異常を誘発することからも改善させておくことが望ましいが、下剤や浣腸などの治療に抵抗性であることが多い。

一見、嘔吐が消失しても、その原因が食事摂取量の低下によることがある。そのようなときは血中尿素窒素やリンも低下し、良好な透析管理が行われていると誤解されやすいが、これは蛋白質の摂取不足に起因する。エネルギー摂取量と透析量は正しく評価しなければならない。食事摂取量が少なければ、躊躇せず経管栄養を行う。海外では胃瘻造設、さらには Nissen 手術を行っている施設もあるが、わが国では一般的でない。また適宜、高カロリー食品を併用し効率よくエネルギーを摂取する。たとえば、ミルクのみで熱量の不足する患者に対して、当院では粉飴を使用している。摂食・嚥下の機能についても評価し、必要に応じてリハビリテーションを行う。

腹膜透析導入後も消化器症状が続く症例で、腎移植後に改善する例も少なくない。栄養状態を改

善し、適宜リハビリテーションを行いながら良好な成長・発達を促し、円滑に腎移植を導入することが重要である。

IV 診断・治療の最新の進歩

2003 年に、European Uremic Toxin Work Group (EUTox) が尿毒症毒素と定義される 90 種の物質を解析し⁷⁾、以後も新たな物質が同定されている。そのなかでレプチン、CCK (cholecystokinin)、また IL-6 (interleukin-6); TNF- α (tumor necrosis factor alfa) などの炎症性サイトカインは腎クリアランスの低下により血中濃度が上昇し、消化器症状に関与しているとされる。また、食欲抑制を最も惹起する尿毒症毒素は 1000~5000 Da の中分子量物質であることが、動物実験により報告されている⁸⁾。

レプチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンで視床下部に作用して食欲を抑制する。レプチン受容体欠損マウスは尿毒症による食欲低下が軽減すること、レプチンの情報シグナル伝達が阻害されたマウスは尿毒症による体重減少に抵抗性で、基礎代謝率も正常に維持されることが報告されている⁹⁾。CCK は食事、とくに脂肪摂取により十二指腸細胞から分泌され、胃内容物の排出を遅らせ、同時に視床下部を刺激し食欲を低下させる。そのほか、食欲増進作用を示す NPY (neuropeptide Y) の血中濃度が低下するとの報告もある¹⁰⁾が、評価は一定でない。

IL-6 や TNF- α も食欲を低下させるほか、肝臓でのアルブミン合成を直接抑制する。また、血液透析患者の筋肉での IL-6 産生と蛋白異化亢進に正の相関があることが観察されている¹¹⁾。MIA (malnutrition, inflammation and atherosclerosis) 症候群、あるいは MICS (malnutrition-inflammation complex syndrome) とよばれるように、CKD 患者ではサイトカインによる微小炎症が栄養障害および動脈硬化を惹起し、それがさらに炎症を悪化させるという悪循環に陥っている可能性がある。

治療面では、透析を経ずに腎移植を行う先行的腎移植 (preemptive transplantation) が、良好な

患者生存率，移植腎生着率で注目されている。今後の動向に注目したい。

おわりに

CKD でみられる消化器症状は，体液，電解質，酸塩基平衡異常や尿毒素がその発症に関与している。しかし，その詳細な作用機序は不明であり，今後の解明が待たれる。小児では，低栄養状態は成長，発達障害をもたらす。良好な栄養状態で移植を行うことが重要である。嘔吐が消失し十分な食事摂取ができるようになれば理想であるが，ある程度の嘔吐は許容しながら，良好な栄養状態を保てるよう工夫していくのが現実的な対応である。

Key Points

- ① 小児 CKD では腎機能低下の進行とともに，嘔吐などの消化器症状が高頻度で出現する。
- ② 嘔吐の原因となる尿毒症毒素の一部が報告されているが，詳細な作用機序は不明である。
- ③ 腹膜透析導入後も嘔吐の改善しない例が多い。
- ④ 栄養状態の改善に主眼をおいて治療を行う。

文 献

- 1) Modification of Diet in Renal Disease Study Group : Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate : results from

the MDRD study. *Kidney Int* 57 : 1688-1703, 2000

- 2) Ikizler TA, et al : Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 6 : 1386-1391, 1995
- 3) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (2 Suppl 1) : S1-S266, 2002
- 4) Levey AS, et al : Definition and classification of chronic kidney disease : A position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67 : 2089-2100, 2005
- 5) 石倉健司 : 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 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服事業) 総括・分担研究報告書, pp9-18, 2011
- 6) Van Vlem, et al : Dyspepsia and gastric emptying in chronic renal failure patients. *Clin Nephrol* 56 : 302-307, 2001
- 7) Vanholder R, et al : European Uremic Toxin Work Group (EUTox) : Review on uremic toxins : classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 63 : 1934-1943, 2003
- 8) Anderstam B, et al : Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 7 : 2453-2460, 1996
- 9) Cheung W, et al : Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 115 : 1659-1665, 2005
- 10) Aguilera A, et al : Anorexigen (TNF- α , cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels and dialysis (PD) patients : their relationship with nutritional parameters. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 1476-1483, 1998
- 11) Garibotto G, et al : Peripheral tissue release of interleukin-6 in patients with chronic kidney diseases : effects of end-stage renal disease and microinflammatory state. *Kidney Int* 70 : 384-390, 2006

* * *

小児のCKDとeGFR評価

山田剛史* 濱崎祐子 石倉健司

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD) の予備軍として注目され、また心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の重要なリスク因子であることが報告され、その概念は急速に拡まった。CKD の診断には正しい腎機能評価が必須であり、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) が指標となる。通常の臨床では推算 GFR (estimated GFR : eGFR) が使用される。本稿では、小児 CKD の特徴と、eGFR を中心とした腎機能評価法につき概説する。

I. CKD

1. CKD とは

CKD とは蛋白尿などの腎障害を示唆する所見や腎機能低下が持続する状態をいい、下記 2 項目の片方または両方が 3 か月以上持続することにより診断される^{1,2)}。

- 1) 腎障害を示唆する所見 (検尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など) の存在
- 2) 糸球体濾過量 60 mL/分/1.73 m² (体表面積) 未満

CKD の概念は、2002 年に米国腎臓財団 (National Kidney Foundation : NKF) の Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)

表 1 CKD のステージ分類

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR (mL/分/1.73 m ²)
	ハイリスク群	≥90 (CKD の危険因子を有する状態で)
1	腎障害 (+) GFR は正常または亢進	≥90
2	腎障害 (+) GFR は軽度低下	60~89
3	GFR 中等度低下	30~59
4	GFR 高度低下	15~29
5	末期腎不全	<15

ただし、透析患者は 5D とし、移植患者には T を付記する。

ガイドラインで提唱された。2004 年には、Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) が設立され、K/DOQI ガイドラインを踏襲する形で CKD の定義・分類が作成された。

CKD は GFR により 5 段階に分類される。各ステージは GFR の 15 および 30 の倍数で区切られイメージされやすくなっている (表 1)。透析を受けている場合は 5D (dialysis の D) とし、移植患者は T (transplantation の T) を付記する。

2. 小児 CKD の特徴

小児 CKD 患者は透析導入された場合、複数回の腎移植や生涯にわたる長期透析療法が必要となるため、小児期の CKD 進行抑制はとくに重要である。小児 CKD の原疾患は、低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) の頻度が高い³⁾。低張多尿であり、学校検尿のような試験紙法によるスクリーニングでは

Yamada Takeshi Hamasaki Yuko Ishikura Kenji

* 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

〒183-8561 府中市武蔵台 2-8-29

TEL 042-300-5111 FAX 042-312-8162

軽度蛋白尿が見逃され、発見が遅れることもある。また、検査で腎機能や腎臓の大きさが正しく評価されないこともあり、小児では年齢に応じて基準値が異なることを認識する。

管理面では、成長障害や発達障害のような小児特有の合併症があり、成長ホルモン投与やリハビリテーションなど、適切な対応が求められる。尿路奇形や腎外病変の合併例では他科との連携が必要である。健全な精神発達、社会性獲得のための心理的・社会的支援には、他職種との連携も必要である。全身管理および精神的ケアに、チーム医療が求められる。

II. eGFR

1. 血清クレアチニン (Cr)

血清 Cr 値は筋肉量に比例し、GFR に反比例する。新生児期から乳児期にかけては、腎機能の発達により血清 Cr 値は低下する。その後は筋肉量の増加に伴い血清 Cr 値は上昇する。1 歳が 0.2 mg/dL, 4 歳が 0.3 mg/dL, 8 歳が 0.4 mg/dL と記憶すると覚えやすい。酵素法で測定した、日本人小児の血清 Cr 基準値⁴⁾を表 2, 3 に示す。

Cr 測定法には、酵素法、Jaffé 法、ドライケミストリー法がある。現在はほとんどの施設で酵素法が利用されているが、1970 年代は Jaffé 法が大多数を占めていた。Jaffé 法は、アセトン体やブドウ糖、アスコルビン酸などとも反応するため、真の Cr 値よりも高値を示す。Cr に高い特異性を示す酵素法と比較し、Jaffé 法での Cr 測定値は 0.1~0.3 mg/dL 高値となる。

表 2 血清クレアチニン基準値 (mg/dL) [12 歳未満]

年齢	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile
3~5 か月	0.12	0.20	0.27
6~8 か月	0.13	0.21	0.33
9~11 か月	0.14	0.23	0.35
1 歳	0.14	0.23	0.35
2 歳	0.17	0.24	0.45
3 歳	0.20	0.27	0.39
4 歳	0.20	0.30	0.41
5 歳	0.25	0.34	0.45
6 歳	0.25	0.34	0.48
7 歳	0.28	0.37	0.50
8 歳	0.27	0.40	0.53
9 歳	0.30	0.41	0.55
10 歳	0.30	0.40	0.61
11 歳	0.34	0.45	0.61

(Uemura ら⁴⁾ 2011 をもとに作成)

2. GFR

GFR は 1 分間あたりの糸球体濾過量で表され、腎機能の評価に最も有用な指標である。GFR の測定には、① 血漿蛋白と結合しない、② 糸球体で自由に濾過される、③ 尿細管での再吸収や分泌がない、④ 測定時間中血漿濃度が一定である、測定物質が求められる。また、クリアランス値は体表面積に比例するため、体表面積補正を行う。イヌリンは理想的な GFR 測定物質であり、イヌリンクリアランス (Cin) が GFR 測定の gold standard である。小児での検査法標準化と基準値設定が待たれる。

一方、Cin の測定は煩雑であるため、内因性ク

表 3 血清クレアチニン基準値 (mg/dL) [12 歳以上 17 歳未満, 男女別]

性別	男 児			女 児		
	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile
12 歳	0.39	0.53	0.62	0.39	0.52	0.69
13 歳	0.40	0.59	0.81	0.40	0.53	0.70
14 歳	0.54	0.65	1.05	0.46	0.58	0.72
15 歳	0.47	0.68	0.93	0.47	0.56	0.72
16 歳	0.59	0.73	1.22	0.40	0.59	0.75

(Uemura ら⁴⁾ 2011 をもとに作成)

レアチニンクリアランス (Ccr) で GFR を評価することが多い。しかし、Cr は尿細管で分泌されるため、Ccr は GFR より高値となる。腎機能低下が進行し GFR が低くなるほど、その解離は大きくなるため注意が必要である。これは腎機能低下に伴い、尿細管からの Cr 分泌量が増えるためと考えられる。なお、Jaffé 法による血清 Cr 値から求められた Ccr は、その測定誤差から、偶然ではあるが真の GFR に近似する。過去の Ccr を評価する際には、Cr 測定法を考慮する必要がある。

シスタチン C (CysC) は、全身の有核細胞から一定の割合で産生される塩基性蛋白で、糸球体から濾過され、近位尿細管で再吸収・分解される。尿細管での分泌はない。血清 CysC は早期の腎機能低下を感知する鋭敏な GFR マーカーである。年齢や体格による変化が少ないため、GFR の安定した 1 歳以上の小児にとっても良い GFR マーカーとなりうる。ただし、CysC と GFR は単純な反比例の関係にはなく、腎機能低下進行例ではその程度を過小評価するおそれがある⁵⁾、またステロイド投与下で高値を示す⁶⁾などの問題点もある。

そのほか、核医学検査でも、使用する核種により GFR が得られる。^{99m}Tc-DTPA (diethylenetriamine pentaacetic acid) は糸球体より濾過され、尿細管よりほとんど分泌されないため、GFR の測定が可能である。分腎機能の評価できる利点もあるが、被曝のほか、^{99m}Tc-DTPA の蛋白結合性のため、真の GFR よりも 5~10% 低値となるなどの欠点もある。

3. 小児 CKD と eGFR

小児の CKD ステージも GFR により 5 段階に分類されるが、2 歳未満では GFR の正常値が低く、CKD 診療ガイドライン 2009 では 2 歳以上の小児を対象としている。GFR 推算式は Schwartz の式が一般的である^{7,8)}。eGFR (mL/分/1.73 m²) = k (係数) × 身長 (cm) / 血清 Cr (mg/dL) である。Cr は筋肉量に依存するため、成長速度が早い乳児期と思春期を考慮し、推算式は 2 歳未満、13 歳以上の男児、その他の小児の 3 群に分けて作成された。k=0.55 として、2 歳未満は k=0.45 (低出生体重児では k=0.33)、13 歳以上

表 4 血清クレアチニン値 (mg/dL) と CKD ステージ [2 歳未満]

	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
3~5 か月	0.41~0.80	0.81~1.60	1.61~
6~8 か月	0.43~0.84	0.85~1.68	1.69~
9~11 か月	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~
1 歳	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~

(Uemura ら⁴⁾ 2011 をもとに作成)

表 5 血清クレアチニン値 (mg/dL) と CKD ステージ [2 歳以上 12 歳未満]

	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR (mL/分/1.73 m ²)	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
2 歳	0.49~0.96	0.97~1.92	1.93~
3 歳	0.55~1.08	1.09~2.16	2.17~
4 歳	0.61~1.20	1.21~2.40	2.41~
5 歳	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
6 歳	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
7 歳	0.75~1.48	1.49~2.96	2.97~
8 歳	0.81~1.60	1.61~3.20	3.21~
9 歳	0.83~1.64	1.65~3.28	3.29~
10 歳	0.81~1.60	1.61~3.20	3.21~
11 歳	0.91~1.80	1.81~3.60	3.61~

(Uemura ら⁴⁾ 2011 をもとに作成)

の男児は k=0.7 とした。さらに、式中の血清 Cr は Jaffé 法で測定された値を用いており、現在主流の酵素法で測定された場合は 0.2 を足して補正する (Jaffé 法 = 酵素法 + 0.2)。ただし、この 0.2 という数値も両測定法で得られた値の差のおおよその平均値であり正確ではない。最近酵素法の血清 Cr 値を用いた GFR 推算式が Schwartz から報告され、k=0.413 と算出された⁹⁾。一方、小児 CKD 対策委員会から報告された日本人小児 (2~12 歳) の GFR 推算式では、k=0.349 と算出され¹⁰⁾、両者に大きな差を認める。これは人種による違いと考えられ、わが国独自の GFR 推算式確立の必要性を示唆する。

われわれは、酵素法で測定された血清 Cr 値から CKD ステージが判定できる基準を考案した³⁾ (表 4~7)。腎機能が正常な場合、すなわち血清 Cr 値が基準値の 50 パーセントイルのとき、

表 6 血清クレアチニン基準値 (mg/dL) と CKD ステージ [12 歳以上 17 歳未満, 男児]

	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR (mL/分/1.73 m ²)	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	1.07~2.12	2.13~4.24	4.25~
13 歳	1.19~2.36	2.37~4.72	4.73~
14 歳	1.31~2.60	2.61~5.20	5.21~
15 歳	1.37~2.72	2.73~5.44	5.45~
16 歳	1.47~2.92	2.93~5.84	5.85~

(Uemura ら⁴⁾ 2011 をもとに作成)

表 7 血清クレアチニン基準値 (mg/dL) と CKD ステージ [12 歳以上 17 歳未満, 女児]

	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR (mL/分/1.73 m ²)	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	1.05~2.08	2.09~4.16	4.17~
13 歳	1.07~2.12	2.13~4.24	4.25~
14 歳	1.17~2.32	2.33~4.64	4.65~
15 歳	1.13~2.24	2.25~4.48	4.49~
16 歳	1.19~2.36	2.37~4.72	4.73~

(Uemura ら⁴⁾ 2011 をもとに作成)

GFR は約 120 mL/分/1.73 m²と考えられる²⁾。腎機能が正常の半分にまで低下したとき、GFR は約 60 mL/分/1.73 m²と考える。上述した Schwartz の式からもわかるように、GFR は血清 Cr 値と反比例するので、血清 Cr 値が 50 パーセントの 2 倍、4 倍、8 倍のとき、GFR は 60, 30, 15 mL/分/1.73 m²となる。このことより血清 Cr 値から CKD ステージが判定できる。2 歳未満の小児は生理的に GFR が低くこの数値が適応できないため、GFR の 1/2 低下, 1/4 低下, 1/8 低下をそれぞれステージ 3, 4, 5 とし具体的 GFR 値は示さず表に示した。これにより、ステージ分類の困難であった 2 歳未満の小児に対しても本分類が可能となり、小児 CKD の早期発見への糸口となることが期待される。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。

なお、重症心身障害児など筋肉量の少ない児で

は、血清 Cr 値、Schwartz の式、CKD ステージ判定表いずれを用いても腎機能障害を過小評価する可能性があり注意を要する。

おわりに

小児 CKD と eGFR を中心とした腎機能評価法につき述べた。昨今、新たな eGFR の算出方法が報告され、また CKD 診療ガイドライン 2009 も現在改訂中である。小児に対する正確な腎機能評価法、小児 CKD の適切な管理法の確立が望まれる。

Key Points

- ① 小児血清 Cr の基準値を認識し、腎機能を正しく評価する。
- ② それぞれの腎機能 (GFR) 評価法の利点・欠点を知る。
- ③ 乳児期から、CKD ステージ分類の概念を積極的に適用する。

文 献

- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis **39** (2 Suppl 1) : S1-S266, 2002
- 2) Levey AS, et al : Definition and classification of chronic kidney disease : A position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int **67** : 2089-2100, 2005
- 3) 石倉健司 : 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 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服事業) 総括・分担研究報告書, pp9-58, 2011
- 4) Uemura O, et al : 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 **15** : 694-699, 2011
- 5) Uemura O, et al : Measurements of serum cystatin C concentrations underestimate renal dysfunction in pediatric patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol **15** : 535-538, 2011
- 6) 亀井宏一, 他 : ステロイド投与による血清シスタチン C 測定値への影響. 日小児会誌 **115** : 74-76,

2011

- 7) Schwartz GJ, et al : The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents : *Pediatr Clin North Am* **34** : 571-590, 1987
- 8) 日本腎臓学会 : 小児 CKD の診断 : エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009, 東京医学社, 東京, pp172-192, 2009
- 9) Schwartz GJ, et al : New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* **20** : 629-637, 2009
- 10) 日本小児腎臓病学会・小児 CKD 対策委員会 : 日本人小児 (2~12 歳) の GFR 推算式—中間報告. *日小児腎臓病会誌* **23** : 245-249, 2010

お知らせ (1)

■第 7 回日本統合失調症学会

会 期 : 2012 年 3 月 16 日 (金), 17 日 (土)
会 場 : 愛知県産業労働センター (ウインクあいち)
会 長 : 尾崎紀夫 (名古屋大・院・精神医学・親と子どもの心療学分野)
テーマ : 統合失調症患者・家族のニーズを適える研究成果を目指して
特別講演 : 統合失調症と双極性障害の共通病態 : ゲノム医学の観点から (Michael O'Donovan Cardiff University), 認知リハビリテーション : 治療意欲を考慮して (Alice Medalia Columbia University), 死後脳解析 (Sabine Bahn University of Cambridge)
教育講演 : 貝淵弘三 (名古屋大・神経情報薬理学), 鍋島俊隆 (名城大学比較認知科学研究所), 定藤規弘 (自然科学研究機構生理学研究所)
事務局 : 〒 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
TEL 052-744-2282 FAX 052-744-2293
運営事務局 : 〒 460-0008 名古屋市中区栄 3-32-20
朝日生命ビル
株式会社コンベンションリンクージ内
Tel : 052-262-5070 Fax : 052-262-5084

E-mail : jssr7@secretariat.ne.jp

ホームページ : <http://www.secretariat.ne.jp/jssr7/>

■第 2 回小児呼吸器ウイルス感染症研究会

会 期 : 2012 年 5 月 31 日 (木) 19:00~21:00
会 場 : 品川プリンスホテル
(東京都港区 TEL 03-3440-1111)
会 長 : 堤 裕幸 (札幌医大小児科)
目 的 : 小児臨床診療の発展を図り, 日常遭遇する呼吸器ウイルス感染による重症化を検討するとともに, 啓発活動を行う
特別講演 : RSV と human metapneumovirus による呼吸不全とその管理 (中川 聡 国立成育医療研究センター病院集中治療科)
会 費 : 1,000 円
演題締切 : 2012 年 4 月 1 日 (日)
応募方法 : 演者, 所属, 主要なデータを記入した 400 字以内の抄録を E-mail にて下記アドレスまで。
事務局 : 〒 629-0197 京都府南丹市八木町八木上野 25
公立南丹病院小児科 当番世話人 : 伊藤陽里
TEL 0771-42-2510 FAX 0771-42-2096
E-mail : nghped@yahoo.co.jp

VI. 資料

平成 23 年度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班

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

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

東京都府中市武蔵台 2-8-29

Tel:042-300-5111 E-mail : kenzo@ii.e-mansion.com

第 1.0 版作成:2011 年 7 月 8 日

第 1.1 版作成:2011 年 7 月 20 日

第 1.2 版作成:2011 年 8 月 15 日

第 1.3 版作成:2011 年 9 月 5 日

目次

0	概要.....	2
1	背景.....	3
2	目的.....	4
3	調査方法.....	4
4	統計解析.....	5
5	倫理.....	5
6	記録の保存.....	6
7	研究成果の発表.....	6
8	研究実施計画書の改訂.....	7
9	研究組織.....	7
10	利益相反と研究資金源.....	8

0 概要

0.1 課題名

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

0.2 研究デザイン

多施設共同調査研究

0.3 目的

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.

0.4 調査対象

平成22年度に実施した「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)」にて報告のあったステージ3-5の小児CKD患者

0.5 調査方法

小児CKD疫学研究において二次調査の回答のあった施設に対して,アンケート形式による調査を実施する.

0.6 研究期間

研究代表者所属施設(東京都立小児総合医療センター)の倫理審査委員会承認日より2013年3月31日まで.

1 背景

1.1 小児慢性腎臓病(CKD)の現状と本研究の位置づけ

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、成長発達に影響すること、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おり、小児独自の実態把握、治療法の確立が求められている。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。

しかしながら「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、実態解明や治療法の確立はまったく進んでいない。

このような状況において、「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、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)。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90.5%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。

しかし小児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時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477人(一部ステージ外の患者を含む)を対象に、経時的な年次調査を実施することで、小児CKD患者の新規発症率、生命予後、末期腎不全への進行の程度とその危険因子等の解明を行うことを目的とする。

2 目的

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。

3 調査方法

3.1 対象

小児CKD疫学研究にて報告のあった小児CKD患者

3.2 調査手順

小児CKD疫学研究にて報告のあった小児CKD患者477人を対象に、全国112施設に対して年次調査用紙を送付する(3.3 調査項目 参照)。

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に郵送する。

データセンターは、受領した年次調査をデータベース化し、集計を実施する。

年次調査の送付先:データセンター

特定非営利活動法人日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)データセンター部門

〒113-0034

東京都文京区湯島1-2-13西山興業御茶ノ水ビル3階

TEL:03-5297-6258

3.3 調査項目

以下の項目のうち、診療にて実施した項目について調査する。

- 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, cystatinC, β 2-MG
- ⑧ 尿検査:蛋白定性, 蛋白定量, Cr, β 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
- ⑬ 先天性腎尿路異常(CAKUT)に対する調査:尿路感染症の既往, VUR の既往, 腎瘢痕の有無, 合併する尿路系の異常
- ⑭ 転帰確認

4 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477例のうち,直前の1年間(2009年4月1日-2010年3月31日)に新規にCKDを発症した患者数を推計する.

$$\text{推計患者数} = \frac{\text{直前1年間の新規発症を確認した症例数}}{\text{回答率}}$$

$$\text{回答率} = \frac{\text{直前1年間の新規発症の有無を確認した症例数}}{\text{調査対象患者数}}$$

(2) 1年当たりの初めて透析導入もしくは腎移植施行のいずれかへ移行する患者数

先の調査で確認した2010年4月1日時点のCKD有病者全477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.

$$\text{推計患者数} = \frac{\text{翌1年間の新規の透析導入もしくは腎移植施行を確認した症例数}}{\text{回答率}}$$

$$\text{回答率} = \frac{\text{翌1年間の新規の透析導入もしくは腎移植施行の有無を確認した症例数}}{\text{調査対象患者数}}$$

5 倫理

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/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>)に従って実施する.

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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。

5.4 倫理審査委員会による承認

研究代表者は、本研究実施前及び研究実施期間を通じて、所属する医療機関にて開催される倫理委員会において、本研究の実施、継続等について倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から承認を得るものとする。研究代表者は、研究実施計画書など審査の対象となる文書を倫理委員会に提出する。

本研究では匿名化された情報のみを収集するので、各調査実施施設における倫理審査委員会への審査申請は任意とする。

6 記録の保存

データ入力・固定前のアンケートおよびデータベースは、本実施計画書に記載されている研究者以外がアクセスできないようにデータセンターで管理・保管する。データ入力・固定後のアンケートおよびデータベースは、研究終了後最低2年間はデータセンターで厳重に保管する。

7 研究成果の発表

主たる研究結果は、最終解析終了後に学術雑誌に投稿する。

原則として、研究結果の主たる論文の筆頭著者は研究代表者が決定する。著者数は当該英文学術雑誌の投稿規定による制限に従う。

すべての共著者は投稿前に論文内容を確認し、発表内容に合意するものとする。内容に関して異

議のある研究者とは議論を行い、それでも合意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。

8 研究実施計画書の改訂

解析中又は解析終了後に追加調査の必要が生じ、診療情報記録が用いられる場合は研究実施計画書の内容変更を行う。なお、研究実施計画書の内容変更について、倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは、研究代表者の所属施設の取り決めに従う。

9 研究組織

9.1 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

〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29

TEL:042-300-5111 E-mail:kenzo@ii.e-mansion.com

9.2 プロトコル委員会

上村 治 あいち小児保健医療総合センター腎臓科

永井琢人 あいち小児保健医療総合センター腎臓科

濱崎祐子 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

山田剛史 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

9.3 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

〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29

TEL:042-300-5111 E-mail:yuuko_hamasaki@tmhp.jp

9.4 データセンター

NPO法人日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)

代表(データセンター長):大橋 靖雄 東京大学大学院医学系研究科

〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13 西山興業御茶ノ水ビル3F

TEL:03-5297-6258 FAX:03-5297-6259

E-mail:p-ckd@crsu.org

9.5 統計解析

金子徹治

東京都立小児総合医療センター臨床試験科

10 利益相反と研究資金源

本研究の計画, 実施, 発表に関して可能性のある利益相反はない. 利益相反とは, 研究成果に影響するような利害関係を指し, 金銭および個人を含めると定める.

本試験は平成23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)を用いて行われる.

小児 CKD 長期予後研究(2011 年度年次調査)

ご記入日: 20 年 月 日

2010 年度に『小児CKD実態調査 二次アンケート(症例調査)』でご報告頂いた小児 CKD 患者様の情報です。
添付のアンケート(前回報告分のコピー)と合わせてご確認下さい。

施設コード		調査票No	
性別		生年月	
下記診断名は、二次アンケートの結果をもとに、附録の「CKD 疾患分類」を用いて判定しています。 誤りがあれば、訂正をお願いします。			
診断名	(訂正する場合)→		
基礎疾患 症候群	(訂正する場合)→		

* 上記患者様の現在の状況につきまして、下記設問にご回答の程、ご協力をお願い申し上げます。
(検査結果につきましては、データがある場合ご記入下さい。改めて検査を実施する必要はございません。)

【人種につきまして】

人種につきまして	<input type="checkbox"/> 日本人を含む東洋系 <input type="checkbox"/> 他
----------	---

【出生時の情報】

在胎週数	週	体重	g	仮死の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
------	---	----	---	-------	---

【身体所見】(最新の検査結果をご記入下さい。なお、身長はできるだけご記入下さい。)

身長	20 年 月 日	cm	体重	20 年 月 日	kg
----	----------	----	----	----------	----

【血圧及び心機能検査】(最新の検査結果をご記入下さい。)

現在の血圧の状況 (過去1年以内で直近3回分の結果をご記入 下さい)	20 年 月 日	/	mmHg
	20 年 月 日	/	mmHg
	20 年 月 日	/	mmHg

心機能検査 検査日	20 年 月 日	<input type="checkbox"/> 未測定			
左室駆出率 (LVEF)	% <input type="checkbox"/> 未測定	左室短縮率 (LVFS)	% <input type="checkbox"/> 未測定	左室拡張末期 後壁厚(LVPWd)	mm <input type="checkbox"/> 未測定
その他の所見 (心奇形、弁逆流など)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり()				

【CTR】	20 年 月 日 <input type="checkbox"/> 未測定	%
-------	---------------------------------------	---

【腎エコー】	20 年 月 日 <input type="checkbox"/> 未測定	右;	cm	左;	cm
--------	---------------------------------------	----	----	----	----

前回調査時（2010年4月1日）からさかのぼって1年の新規発生例を調査するためです

【血清 Cr 値及び身長】 2年前(2009年4月にもっとも近い時期)の検査結果 (初診が4月以降の場合は初診時の結果)	20 年 月 日	mg/dL	cm
現在の Cr 値と同日の身長 (過去1年以内で直近3回分の結果をご記入下さい)	20 年 月 日	mg/dL	cm
	20 年 月 日	mg/dL	cm
	20 年 月 日	mg/dL	cm

最新の Cr 値を含めてご記入下さい

【血液・生化学検査・尿検査】(最新の検査結果をご記入下さい。)

採血日	20 年 月 日	検査日が異なる場合、ご記入下さい	
【血液検査】	検査値	検査項目	検査値
ヘモグロビン	g/dL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)	ヘマトクリット	% <input type="checkbox"/> 未測定 (/)
アルブミン	g/dL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)	BUN	mg/dL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)
Na	mEq/L <input type="checkbox"/> 未測定 (/)	K	mEq/L <input type="checkbox"/> 未測定 (/)
Cl	mEq/L <input type="checkbox"/> 未測定 (/)	Ca	mg/dL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)
IP	mg/dL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)	シスタチン C	mg/L <input type="checkbox"/> 未測定 (/)
β2-MG	mg/L <input type="checkbox"/> 未測定 (/)	ferritin	ng/mL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)
Fe	μg/dL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)	TIBC	μg/dL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)
intact PTH	pg/mL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)		

採尿日	20 年 月 日		
【尿検査】	検査値	検査項目	検査値
蛋白定性	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> ± <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 未測定 <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+ <input type="checkbox"/> 4+ (/)	蛋白定量	mg/dL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)
Cr	mg/dL <input type="checkbox"/> 未測定 (/)	β2-MG	μg/L <input type="checkbox"/> 未測定 (/)

【透析導入または腎移植の有無】

この1年間に、透析導入または腎移植を行いましたか (はいの場合、透析開始日又は腎移植日をご記入下さい。複数選択可)	<input type="checkbox"/> いいえ
	<input type="checkbox"/> はい → <input type="checkbox"/> 血液透析 (20 年 月 日) <input type="checkbox"/> 腹膜透析 (20 年 月 日) <input type="checkbox"/> 生体腎移植 (20 年 月 日) <input type="checkbox"/> 献腎移植 (20 年 月 日) (コメント)透析,移植理由およびその時点の BUN,血清 Cr 値をご記入下さい。

現在の治療状況

下記薬剤の現在の使用状況につき、ご記入下さい。

薬剤名は商品名、一般名のどちらでも構いません。また、正確な使用開始日が不明の場合は年のみでも結構です。

薬剤	使用の有無	薬剤名	使用目的（複数選択可）	使用開始日
ACE-I	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		<input type="checkbox"/> 腎保護 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 他()	年 月 日
ARB	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		<input type="checkbox"/> 腎保護 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 他()	年 月 日
Ca拮抗薬	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		<input type="checkbox"/> 腎保護 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 他()	年 月 日
利尿剤	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		<input type="checkbox"/> 腎保護 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 他()	年 月 日
その他の降圧剤	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり			
球形吸着炭	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり			
重曹	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり			
陽イオン交換樹脂製剤	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり			
NaCl	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり			

高カリウム血症の治療目的の場合、「あり」にチェックして下さい

管理状況

現在の状況につきまして、ご回答をお願いします。

通園・通学は可能ですか	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい → <input type="checkbox"/> 通常学級 <input type="checkbox"/> 特別支援学級
年間を通して、入院期間はどれくらいですか	<input type="checkbox"/> 30日未満 <input type="checkbox"/> 30日～3か月 <input type="checkbox"/> 3か月以上
食事制限は行っていますか (はいの場合、複数選択可)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい → <input type="checkbox"/> 蛋白制限 <input type="checkbox"/> 塩分制限 <input type="checkbox"/> カリウム制限 <input type="checkbox"/> リン制限
水分摂取の規制はありますか	<input type="checkbox"/> 水分摂取を制限 <input type="checkbox"/> 水分摂取を励行 <input type="checkbox"/> 特に規制なし
運動制限は行っていますか	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい → (内容:)
他診療科に通院していますか (はいの場合、複数選択可)	<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい → <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 精神科 <input type="checkbox"/> 神経科 <input type="checkbox"/> その他()