

. 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）
分担研究報告書

本邦小児CKD 診断基準の確立

- 新しい Schwartz の簡易推算式は日本人小児の腎機能を評価するのに適しているか？ -

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

本研究は、日本人とアメリカ人の間に腎機能と筋肉量に差があると考えられるが、新しい Schwartz の簡易 GFR 推算式は日本人小児の腎機能を評価するのに適しているかどうかを知るために行われた。また、青春期を含む 1 歳から 16 歳までの小児の GFR を推算するうえで、1 つの推算式で良いのかどうかについても考える必要がある。

血液サンプルは、腎臓疾患、泌尿性器の疾患、感染症、炎症性疾患、脱水、筋疾患、異常症候群、悪性疾患、高血圧、心血管疾患、肝臓または膵臓疾患、または妊娠が除外された 1 歳から 16 歳の合計 1074 人の小児（466 人の男性と 608 人の女性）から採取した。新しい Schwartz の簡易 GFR 推算式は $[eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 0.413 \times \text{身長} (cm) / \text{血清 Cr 値} (mg/dL)]$ によって表される。この式により eGFR はすべての被験者で算出され、年齢と eGFR の関係について分析した。

eGFR 値は年齢と共に段階的に減少し、その減少は主に青春期に女性より男性で強かった。年齢に対して弱い負の有意な相関が観察された。また eGFR 値の中央値は、年齢と共に有意の減少を示した。

結論として、新しい Schwartz の同一の簡易 GFR 推算式は青春期の期間を含む 1 歳から 16 歳の小児では正確に腎機能を評価できない可能性が高い。少なくとも日本の正常な小児ではこの式を使うことはできない。そのために、日本の小児に特有の eGFR の確立が必要である。

A. 研究目的

Schwartz らはかつて、GFR 推算式 (eGFR) を、身長と血清 Cr レベルの関係で表した ($eGFR (mL/min/1.73 m^2) = k \times \text{身長} (cm) / \text{血清 Cr 値} (mg/dL)$)。係数は、1 歳未満の早産児で 0.33、1 歳未満の正期産児で 0.45、2 - 12 歳の小児で 0.55、12 歳以上の女性と男性でそれぞれ 0.55 と 0.70 である。これは身長と血清 Cr レベルから患者の GFR を評価することを可能にしたが、Cr の測定が Jaffe 法である点で問題である。というのも、Cr の測定法が Jaffe 法から酵素法に最近変化したので、上記の公式をそのまま使えなくなった。

2009 年に、新しい Schwartz の簡易 GFR 推算

式は、以下の通りであると報告された：

$$eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 0.413 \times \text{身長} (cm) / \text{血清 Cr 値} (mg/dL)$$

我々は年齢別・性別の日本の小児における酵素法によって測定された血清クレアチニン基準値を以前に報告している。日本人とアメリカ人の間に腎機能と筋肉量に差があると考えられるが、新しい Schwartz の簡易 GFR 推算式は日本人小児の腎機能を評価するのに適しているかどうかを知るためにこれらのデータを使用して検討を行った。また、青春期を含む 1 歳から 16 歳までの小児の GFR を推算するうえで、1 つの推算式で良いのかどうかについても検討した。

B. 研究方法

我々は過去に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1ヵ月~18歳の1,151人の小児(517人の男児と634人の女児)で血清Cr基準値を検討したが,そのうち1歳から16歳の1074人の小児(466人の男性,608人の女性)のデータが本研究で使われた。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は除外されている。

新しいSchwartzの簡易GFR推算式によるeGFR($eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 0.413 \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{血清Cr値}(\text{mg}/\text{dL})$)を使用して算出し,男女に分けて各年齢ごとの中央値,2.5パーセンタイル,97.5のパーセンタイルを算出した。また,すべての被験者を男女に分けて,年齢とeGFRの関係を,線形回帰分析で検討した。年齢間のeGFR値の違いを比較するために,Wilcoxon解析を使用した。血清Crは酵素法により中央測定した。すべての分析法では, $P < 0.01$ は統計的有意性を示すためにされた。

(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

我々は男性(図1),女性(図2)に分けて,新しいSchwartzの簡易GFR推算式と年齢との間の相関をそれぞれ調べ,eGFRが年齢と共に段階的に減少することを示した。そして,その減少は主に青春期に女性より男性で強かった。弱い相関は466人の男性と608人の女性で観察され,それぞれ,相関係数は0.567(図1, $P < 0.001$)と0.430(図2, $P < 0.001$)であり,また回帰式は $y = -3.49x + 160$ と $y = -2.28x + 153$ であった。男性と女性(表1及び2)に分けて,1から16歳の間の各年齢層

のeGFRの中央値,2.5パーセンタイル,97.5パーセンタイルを調べた。eGFR値の中央値は,男女それぞれ年齢とともに段階的に減少した($P < 0.001$)。

新しいSchwartzの簡易GFR推算式; $eGFR = 0.413 \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{血清Cr値}(\text{mg}/\text{dL})$ が2009年に報告された。彼らは,1-16歳の小児で年齢や性に関係なく,この式を使うことができると結論した。

本研究は,新しいシュワルツ「ベッドサイド」方程式が日本の小児で腎機能の評価のために使われることができるかどうか決定するために行われた。以前,我々は年齢別,性別の日本人小児の酵素法によって測定された血清クレアチニン基準値を報告した。この基準値を使用して,eGFRを新しいSchwartzの簡易式を使用して算出したが,eGFR値の中央値は男女ともに年齢と共に漸減した。Brodehlらは,イヌリンクリアランスによるGFRが3~4歳と13~15歳でそれぞれ111.2と117.2mL/分/1.73m²の値を示して3から15歳の間でほぼ一定であると報告している。以上から,新しいSchwartzの簡易式が日本人小児のGFRを推定するために使うべきではないことを示唆する。また日本人に限らず,新しいSchwartzの簡易式は,1歳から16歳の間で同じ式を使用することに固有の問題を抱えている。

D. 結論

1. 新しいSchwartzの簡易式で,1歳から16歳の間で同じ式を使用することはできない。
2. 日本人小児でGFRを推定するとき,新しいSchwartzの簡易式を使うことはできない。
3. 日本人小児に特有のeGFRを確立することが必要である。

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) Hattori M, Matsunaga A, Akioka Y, Fujinaga S, Nagai T, Uemura O, Nakakura H, Ashida A, Kamei K, Ito S, Yamada T, Goto Y, Ohta T, Hisano M, Komatsu Y, Itami N. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in children undergoing peritoneal dialysis: a multicenter prospective study in Japan. Clin Exp Nephrol. 2012 Oct 23. [Epub ahead of print]

2) Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum β_2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. Clin Exp Nephrol. 2012 Jul 14. [Epub ahead of print]

3) Ishida K, Fukao M, Watanabe H, Taguchi M, Miyawaki T, Matsukura H, Uemura O, Zhang Z, Unadkat JD, Hashimoto Y. Effect of salt intake on bioavailability of mizoribine in healthy Japanese males. Drug Metab Pharmacokinet. 2012 Jul 17. [Epub ahead of print]

4) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T,

Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2012; 16: 903-20.

5) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? Eur J Pediatr. 2012; 171: 1401-4.

6) 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. 2012; 16: E275-80.

7) Ushijima K, Uemura O, Yamada T. Age effect on whole blood cyclosporine concentrations following oral administration in children with nephrotic syndrome. Eur J Pediatr. 2012; 171: 663-8.

8) 山川聡, 二宮誠, 石川智朗, 後藤美和, 上村治, 本田雅敬. 慢性腎臓病 (CKD) への運動制限のエビデンス. 日児腎誌. 2012; 25: 19-26.

9) 上村治. 小児における慢性腎臓病対策. 日児誌. 2011; 115: 1713-26.

2. 学会発表

1) 上村治. 教育セミナー「血尿・蛋白尿と腎機能評価」第21回日本小児泌尿器科学会. 岡山 2012.7.4

2) 上村治. モーニングセミナー「小児慢性腎臓病 (CKD) と心血管疾患 (CVD) - カルニチン欠乏の関与 - 」第48回日本小児循環器学会

・京都 2012.7.7

3) 上村治．シンポジウム 血清・尿蛋白の視点から見た腎機能検査のハーモナイゼーションより信頼性の高い測定結果を求めて「小児における腎機能評価の新たな展開」第44回日本臨床検査自動化学会．横浜 2012.10.13

4) 上村治．モーニングレクチャー「日本人小児CKD患者におけるダルベポエチンアルファ治療の実際」第47回日本小児腎臓病学会 東京 2012.6.30

5) 上村 治，服部元史，伊藤秀一，幡谷浩史，堤康，井藤奈央子，秋澤忠男「日本人小児CKD患者における Darbepoetin alfa 投与時の薬物動態の検討」第57回日本透析医学会．札幌 2012.06.22

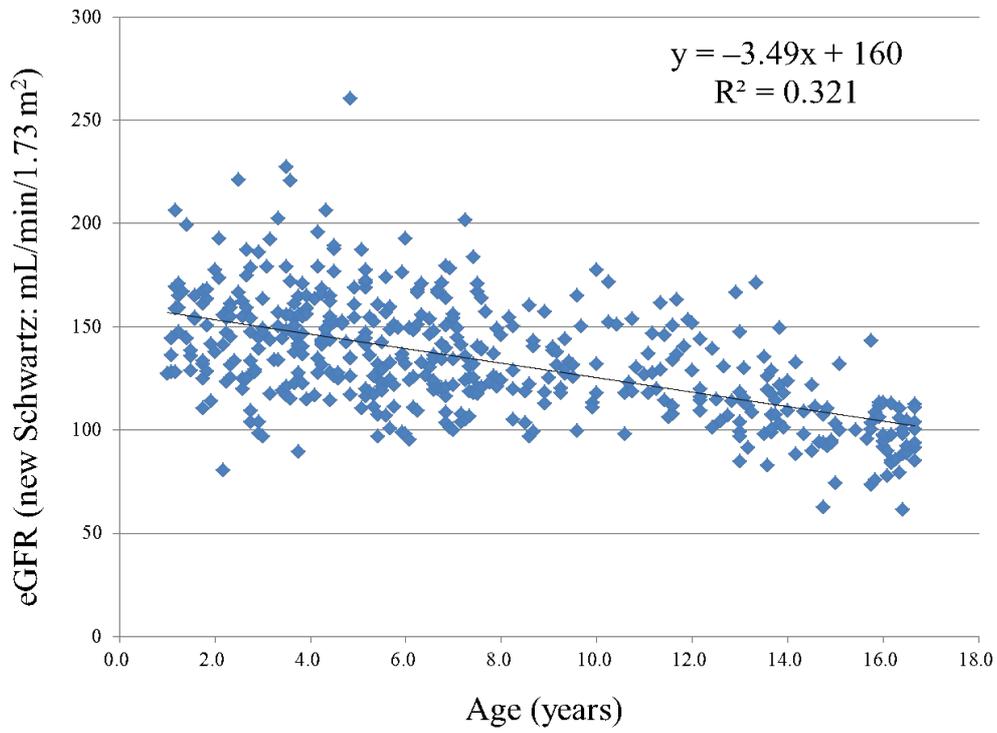


図1. 日本人男児の、年齢と、Cr基準値を使用した新しいSchwartzの簡易GFR推算式の相関

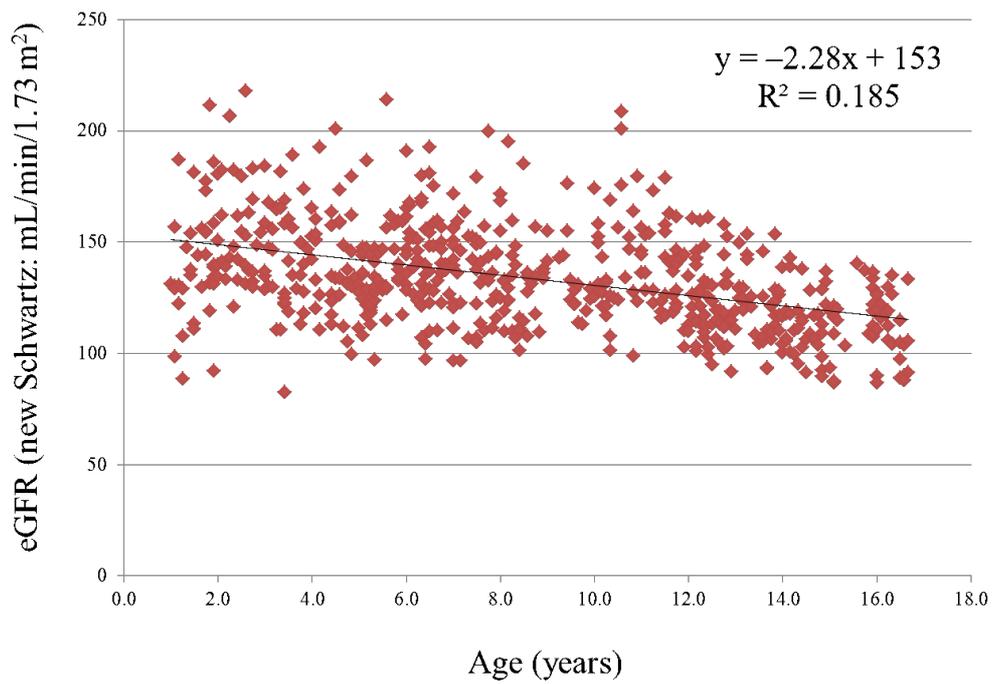


図2. 日本人女児の、年齢と、Cr基準値を使用した新しいSchwartzの簡易GFR推算式の相関

表 1. 1 歳から 16 歳の男児の, 新しい Schwartz の簡易 eGFR の中央値, 2.5 パーセンタイル, 97.5 パーセンタイル

Age (y.o.)	<i>n</i>	2.5%	50%	97.5%
1	33	113.3	147.5	200.7
2	40	98.0	146.2	193.4
3	48	100.2	148.7	217.6
4	43	116.9	149.6	206.0
5	47	99.2	134.8	177.2
6	43	98.2	134.5	179.7
7	38	103.6	131.4	185.0
8	18	97.8	123.4	159.1
9	18	104.5	130.6	159.0
10	12	103.5	131.3	176.0
11	19	106.9	133.8	162.3
12	15	102.4	116.0	161.4
13	30	84.3	112.5	155.4
14	17	73.1	98.0	129.1
15	15	73.8	103.0	139.2
16	30	73.3	95.9	113.2

表 2. 1 歳から 16 歳の女兒の，新しい Schwartz の簡易 eGFR の中央値，2.5 パーセンタイル，97.5 パーセンタイル

Age(y.o.)	<i>n</i>	2.5%	50%	97.5%
1	36	91.8	136.4	190.1
2	33	128.1	148.7	208.8
3	40	109.8	140.8	184.2
4	38	104.9	136.2	193.4
5	49	108.8	132.7	181.7
6	58	105.4	140.3	186.8
7	47	98.1	137.6	178.1
8	38	106.8	132.7	185.9
9	17	113.5	129.2	167.8
10	32	100.9	132.4	202.7
11	39	110.0	136.9	173.6
12	54	96.6	119.5	160.4
13	38	93.7	121.5	153.5
14	40	91.3	112.3	139.1
15	22	87.3	117.7	138.9
16	27	87.5	112.3	133.9

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

小児における長期留置型血液透析カテーテルの使用状況
～ 当院 10 年間の検討 ～

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

小児の腎代替療法は、血液透析(HD)用の内シャント作成困難、通学などの時間的制約のため腹膜透析(PD)が殆どである。小児の長期留置型血液透析カテーテル(HC)を用いた HD の実施は少なく本邦での使用状況の報告は少ない。今回、当院で過去 10 年間に HC を用い 1 ヶ月以上 HD を施行した小児 10 例のカテーテル入れ替え(CC)頻度やカテーテル関連感染症(CRI)の発生状況を検討した。

透析導入時から HC を使用した患者は 5 名で、残り 5 名は PD からの移行であった。初回 HC 留置時の年齢、体重の中央値は 3.2 歳(0.2～13.4)、14.5kg(3～45)。HC の選択理由は腹部手術後 7 名、腹膜炎後癒着で PD 困難 1 名、残り 2 例は特に理由がなかった。転帰は、腎機能改善で透析離脱 3 名、腎移植 4 名、3 名は現在も HD を継続中であった。総カテーテル留置数は 23 本で、CRI は 15 本に発症し、頻度は 5.0 回/1000 日であった。表皮ブドウ球菌が 6 例(40%)、黄色ブドウ球菌が 5 例(33%)であった。CC は計 12 回、4.0 回/1000 日の頻度で発生し、原因は血流感染 (n=4)、トンネル感染 (n=2)、カフ露出(n=3) 機能不全が(n=2)、カテーテルの破損(n=1)であった。

CRI 発症群と非発症群に分け、挿入期間、挿入時の年齢および体重を比較検討したところ、CRI 発症群では、挿入期間に有意差はなかったが、挿入時年齢が有意に低く (p=0.03)、挿入時体重は有意差はないが小さい傾向にあった (p=0.06)。CC での同様の検討では、挿入期間に有意差はなかったが、挿入時年齢、体重に有意差を認めた (p=0.001, p=0.002) 当院での CC や CRI の発生頻度は、成人や欧米の小児での報告よりも多かった。当院での HC 使用患者がより低年齢、低体重であったからと推定される。症例を蓄積し本邦での乳幼児における HC 管理方法を検討していく必要がある。

A. 研究目的

小児の腎代替療法は、内シャント作成困難、通学などの時間的制約のため、腹膜透析が多く行われている。そのため、小児のカフ型血液透析カテーテル(HC)の使用はまれであり、これまで本邦における使用状況の報告は少ない。今回私たちは、当施設での 10 年間ににおける TCC の使用状況について検討した。

B. 研究方法

2002 年 3 月から 2012 年 10 月までに、当施設で TCC を用いて血液透析を施行した 18 歳未満の患者（血液透析期間が 4 週間未満または免疫不全状態の患者は除外）を対象とし、カテーテル関連感染症(CRI)の発生状況、カテーテル入れ替え(CC)の発生状況、CRI と CC のリスク因子を検討した。

当施設では、TCC は Medcomp 社 Hemo-Cath® を使用している。TCC の日常管理は、カテーテル内の血栓形成を予防する目的で 1 日 1 回、1000 単

位/ml のヘパリンをカテーテル内腔容量分充填している。

C. 研究結果

症例は 10 例 (男 8 例, 女 2 例)。初回の TCC 留置時の年齢は中央値で 3.2 歳 (0.2 ~ 13.4 歳), 体重は中央値で 14.5kg (3 ~ 45kg) であった。透析導入時から TCC を使用して血液透析を受けていたものが 5 例, 残りの 5 例は腹膜透析からの移行であった。血液透析の施行期間は中央値で 120 日 (29 ~ 1258 日)。カテーテルの総挿入数は 23 カテーテルで, カテーテル挿入期間は中央値で 110 日 (8 ~ 437 日) であった (表 1)。経過中の死亡例はいなかった。

表1 患者背景

症例数	10 例 (男 8 例 女 2 例)
初回挿入時年齢	3.2 歳 (0.2 ~ 13.4 歳)
初回挿入時体重	14.5 kg (3 ~ 45 kg)
透析導入時から HC 使用	5 例
PD からの移行	5 例
HD 治療期間	120 日 (29 ~ 1258 日)
総カテーテル挿入数	23 カテーテル
カテーテル挿入期間	110 日 (8 ~ 437 日)
PD: peritonealdialysis	中央値

患者あたりのカテーテル挿入回数は, 7 例は 1 回のみで透析期間も 47 日と短かったが, 残りの 3 例は, カテーテル挿入回数が 7, 6, 3 回と多く, 血液透析期間も 583, 1258, 491 日と長期にわたっていた。また, 複数回以上カテーテルを挿入された患者では, 留置可能な血管の数の減少を認め問題となっている。

23 カテーテルの挿入部位や方法は, 挿入部位は外頸静脈が 83% と最も多く, カテーテルの挿入方法は静脈切開 52% と最も多かった。Hemo-Cath® は 8Fr と 12.5Fr のサイズがあるが, 87% は 8Fr が使用されていた。

腎不全の原因は, Prune belly 症候群が各 2 例, 若年性ネフロン癆, 多発性嚢胞腎, renal tubular

dysgenesis が各 1 例で, 残り 5 例は AKI であった。AKI の原因の内訳は, 献腎移植後, 心肺停止後, 肝移植後, 急性糸球体腎炎, ネフローゼ症候群が各 1 例であった。

血液透析の選択理由は, 腹部手術後のため腹膜透析を回避した例が 7 例, 腹膜透析関連腹膜炎後の腹腔内癒着により腹膜透析の継続困難例が 1 例, 残り 2 例には明らかな理由はなかった。腹部手術の内訳は, 消化管穿孔が 3 例, 肝移植後が 2 例, 腎移植後および肝芽腫術後が各 1 例であった。

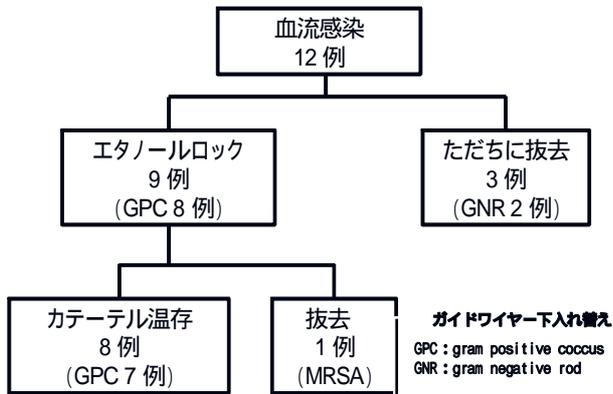
転帰に関しては, 4 例は透析を離脱し, 3 例は腎移植を受けた。残りの 3 例は現在も TCC を用いた血液透析を入院管理で継続していた。この 3 例が腎移植に移行できない原因は, 肝芽腫術後早期, 低年齢, 短腸症候群による頻回な bacterial translocation であった。この 3 例は全例腹部術後であり, 腹膜透析の再開のために腹腔内癒着剥離術を施行し, 腹膜透析の再開を試みたが再開は排液不良により不可能であった。

CRI は 23 カテーテル中 15 例に発症し, その頻度は 5.0 回/1000 カテーテル日であった。感染症の内訳は, 血流感染が 12 例, トンネル感染が 3 例であった。起因菌は, 表皮ブドウ球菌が 6 例 (40%), 黄色ブドウ球菌が 5 例 (33%) とグラム陽性球菌が多く占めていた。血流感染におけるカテーテルの予後は, 12 例中 3 例はショック症状などがあり早期に抜去したが, 残りの 9 例はエタノールロックが施行された。エタノールロック (表 2) を施行された 9 例のうち 8 例はカテーテルを温存できていた (図 1)。トンネル感染のカテーテル予後は 3 例にドレナージ術を施行したが, 温存できたのは 1 例のみであった。

表2. エタノールロックの方法

無水エタノール 2ml に生理食塩水 0.8ml を加え, 70% エタノールを作成
カテーテル内腔容量分を充填し, 4 時間後に回収
上記を 1 日 1 回, 5 日間施行

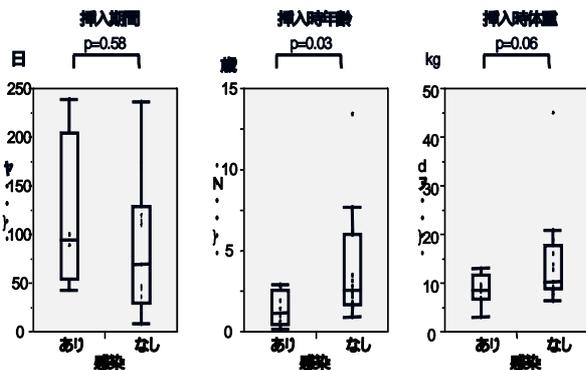
図1. 血流感染を来したカテーテルの予後



CC は 23 カテーテル中 12 例に認められた .その発症頻度は 4.0 回/1000 カテーテル日であった .CC の理由は ,血流感染が 4 例 ,トンネル感染が 2 例 ,カフ露出が 3 例 ,機能不全が 2 例 ,カテーテルの破損が 1 例であった .

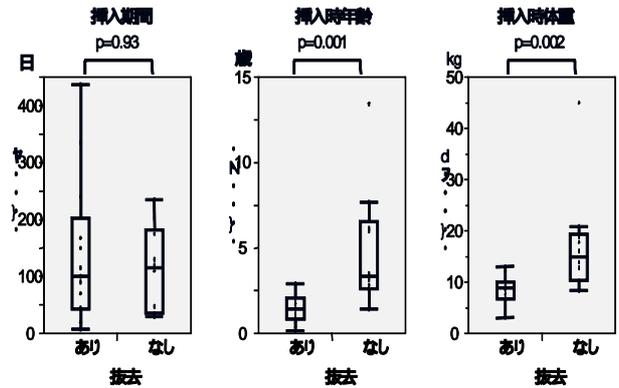
CRI 発症群と非発症群に分け ,挿入期間 ,挿入時の年齢および体重を比較検討した (図 2). 挿入期間では有意差は認められなかったが ,挿入時の年齢は有意に低く ($p=0.03$) ,また挿入時の体重も有意差はないものの ($p=0.06$) CRI 発症群の方が小さい傾向にあった .

図2. カテーテル関連感染症の背景



CC に関しても同様の比較検討を行ったところ ,挿入期間には有意差は認めなかったが ,挿入時の年齢 ,体重いずれにおいても有意差を認めた ($p=0.001$, $p=0.002$) (図 3).

図3. カテーテル入れ替えの背景



D. E. 考察・結論

小児の血液透析患者における CRI の発症頻度は , Hayes らは 1.5 ~ 8.6 回/1000 カテーテル日と報告している . 私たちの研究では 5.0 回/1000 カテーテル日であり , 過去の報告と同等の発症頻度であった . 今回の研究では , 挿入時の年齢および体重が小さいほど , CRI や CC の発症頻度は上昇していた . これは , 低年齢・低体重児の方が , 皮下トンネルが短く , 皮膚が脆弱なこと , 免疫能の未熟性等が原因と考えられた .

かつては HC を用いた乳幼児の長期間の HD は困難であったが , 今回の調査では死亡した患者はいなかった . 実際 , 今回の調査では長期にわたり HD を行っている患者が 3 名存在した . これら全員は腹部術後であり , 全員に腹膜透析の再開のために腹腔内癒着剥離術を施行し腹膜透析の再開を試みたが腹膜透析の再開は排液不良により不可能であった . これらの患者では CC に伴いカテーテルの挿入部位の喪失が問題になってくる . 今後は感染しにくいカテーテル素材の開発や低体重児に特化し , かつ患者毎に微調整が可能な小児専用カテーテルの開発が望まれる .

F. 健康危険情報

とくになし .

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012:Oct [in press]
- 2) Ito S. Disease Course in Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome. *Ind J pediatr*. 2012 49:868-9
- 3) Noda S, Oura M, Udagawa T, Kamei K, Matsuoka K, Kitamura H, Atsumi T, Ito S. Thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome with positive anti phosphatidylserine-prothrombin complex antibody. *Pediatr Nephrol* 2012;27:681-5.
- 4) Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K, Miyairi I, Miyata I, Higuchi M, Matsuoka K : Atypical Pneumocystis jiroveci pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013 ;28:145-149
- 5) Sakamoto S, Kasahara M, Fukuda A, Tanaka H, Kakiuchi T, Karaki C, Kanazawa H, Kamei K, Ito S, Nakazawa A: Pediatric liver-kidney transplantation for hepatorenal fibrocystic disease from a living donor. *Pediatr Transplant*. 2012 ; 16 : 99-102
- 6) Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics*. 2012;129:e1621-5.
- 7) Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K, Miyairi I, Miyata I, Higuchi M, Matsuoka K. Atypical Pneumocystis jiroveci pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012:Sep 5. [in press]
- 8) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K; The Japanese Society for Pediatric Nephrology, the Committee of Measures for Pediatric CKD. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr*. 2012;171:1401-1404.
- 9) Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum β_2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol*. 2012:Jul 14.[in press]
- 10) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M; for the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1576-1583,
- 11) Harada T, Ito S, Mori M, Yokota S. Anatomical condition mimicking superior mesenteric artery syndrome might cause duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 2012;54:579.
- 12) Hattori M, Matsunaga A, Akioka Y, Fujinaga S, Nagai T, Uemura O, Nakakura H, Ashida A, Kamei K, Ito S, Yamada T, Goto Y, Ohta T, Hisano M, Komatsu Y, Itami N. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in children undergoing peritoneal dialysis: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Oct. [in press]
- 13) Tsurusaki Y, Kobayashi Y, Hisano M, Ito S,

- Doi H, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Miyake N. The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome and related disorders. *J Hum Genet.* 2012 Oct 4. doi: 10.1038/jhg.2012.117. [in press]
- 14) 伊藤秀一：【小児疾患の診断治療基準(第4版)】(第2部)疾患 泌尿・生殖器疾患 急速進行性糸球体腎炎. *小児内科* 44 増刊号;612 - 614, 2012
- 15) 伊藤秀一, 佐古まゆみ, 斉藤真梨, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 亀井宏一：わが国の小児急性血液浄化療法の実態調査. *日本小児腎不全学会雑誌* 32 : 231-232, 2012
- 16) 伊藤秀一：小児期発症難治性ネフローゼに対するリツキシマブ治療の可能性. *腎と透析* 73 : 463-467, 2012
- 17) 伊藤秀一：【腎疾患治療マニュアル2012-13】続発性腎疾患 チアノーゼ性心疾患に伴う腎障害. *腎と透析* 72 増刊号 ; 343-346, 2012
- 18) 伊藤秀一：【ネフローゼ症候群治療の最前線】リツキシマブ小児. *腎と透析* 72 : 876-880, 2012
- 19) 伊藤秀一：小児の急性腎障害(AKI)と急性血液浄化療法. *日本小児科学会雑誌* 116 : 666-678, 2012
- 20) 伊藤秀一：【クローズアップ腎・泌尿器】管理・治療の進歩 膜性増殖性糸球体腎炎と補体第二経路異常症. *小児内科* 44 : 259-264, 2012
- 21) 亀井宏一, 石川智朗, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 宇田川智宏, 田中秀明, 宇野光昭, 清谷知賀子, 森鉄也, 佐古まゆみ, 中村秀文, 伊藤秀一：肝芽腫に対しカルボプラチン投与を行った慢性腎不全の1歳男児例. *日本小児腎不全学会雑誌* 32 : 157-159, 2012
- 22) 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 伊藤秀一：採尿を必要としないイヌリン血漿クリアランス法の試み. *日本小児腎不全学会雑誌* 32 : 265-268, 2012
- 23) 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 伊藤秀一：採尿を必要としない腎糸球体濾過量測定を試み. *日本小児科学会雑誌* 116 : 1869-1874, 2012
- 24) 亀井宏一：小児の腎機能検査の現状と問題点. *日本小児科学会雑誌* 117 : 11-20, 2013
- 25) 小椋雅夫, 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 松岡健太郎, 田中秀明, 笠原群生, 伊藤秀一：国立成育医療研究センターにおける腎移植の特色と問題点. *日本小児腎不全学会雑誌* ; 2012 ; 32 : 125-129
- 26) 石川智朗, 佐藤舞, 藤丸拓也, 宮園明典, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一：ARSウイルス感染症により病態の悪化をきたしたステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の4例. *日本小児腎不全学会雑誌* 32 : 310-311, 2012
- 27) 宇田川智宏, 伊藤秀一：【腎疾患治療マニュアル2012-13】尿細管疾患 尿細管間質性腎炎 薬剤・重金属による腎障害. *腎と透析* 72 増刊号 ; 411-415, 2012
- 28) 石川智朗, 伊藤秀一：【小児・思春期診療最新マニュアル】(4章)よくみられる疾患・見逃せない疾患の診療 腎尿路系疾患と生殖器疾患 尿路感染症. *日本医師会雑誌* 141 特別 1 : S203-S204, 2012
- 29) 後藤美和, 二宮誠, 上村治, 松山健, 伊藤雄平, 幡谷浩史, 伊藤秀一, 山川聡, 石川智朗, 本田雅敬：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. *日本小児腎臓病学会雑誌* 25 : 6-17, 2012
- 30) 岡田はるか, 服部淳, 井口梅文, 益田博司, 小林由典, 小穴慎二, 阪井裕一, 賀藤均, 伊藤秀一, 阿部淳：書書いた医療免疫グロブリン療法不応でインフリキシマブ投与を行った川崎病再発例とその経過. *心臓* 44 : 623-624, 2012
- 31) 伊藤秀一：こどもの腎炎・ネフローゼ. 編集 伊藤秀一, 監修 五十嵐 隆, *メディカルトリビューン* : 2012
- 32) 伊藤秀一：この本を手にとられた方へ. こ

どもの腎炎・ネフローゼ, 株式会社メディカルトリビューン, 2012 : 10-24

33) 伊藤秀一: 小児の腎不全・透析・腎移植の現状と問題点. 新 腎不全・透析患者指導ガイド 編集 湯村 和子, 高橋 公太, 濱田 千江子, 監修 湯村 和子, 日本医事新報社: 155-157, 2012

34) 伊藤秀一: 小児ループス腎炎. 腎と透析 東京医学社: 112 - 116, 2013

35) 亀井宏一: 専門医をめざす! 小児科試験問題集増補版, 中山書店, 2012.4.3 増補版第1刷発行, p337-350

36) 亀井宏一, 伊藤秀一, 守本倫子: 腎疾患治療マニュアル 2012-13 各論 症候と検査への対応の仕方(診断) 15. 聴力障害. 腎と透析 72 増刊号 ;: 101-104, 2012

37) 亀井宏一: 第5章 これで安心 日常生活について. こどもの腎炎・ネフローゼ, 株式会社メディカルトリビューン, 2012 : 141-156

38) 亀井宏一: 18章 腎・泌尿器・生殖器疾患 急性腎不全. 最新ガイドライン準拠小児科診断・治療指針, 中山書店, 2012 : 686-688

39) 亀井宏一, 伊藤秀一: 巣状分節性糸球体硬化症 小児疾患の診断治療指針, 小児内科 2012 増刊号; 44 : 624-625.

40) 小椋雅夫: やさしくわかる 腎臓のしくみとはたらき. 国立成育医療研究センターBook シリーズ こどもの腎炎・ネフローゼ. メディカルトリビューン . 2012 ; 25-37 .

41) 小椋雅夫, 伊藤秀一: 米国 KDOQI ガイドラインの要点と日本の現状 16. 小児 CKD の栄養管理 . 腎と透析 . 2012 ; 73 : 564-568

42) 小椋雅夫, 伊藤秀一: 夜尿・遺尿 . 今日の治療と看護 第3版 (in press)

43) ハリエットレーンハンドブック第2版: 第19章 p.476-483 翻訳 (in press)

44) 藤丸拓也, 伊藤秀一: 第2章 とことん解説 ネフローゼ症候群 . 成育医療研究センター

Book シリーズ こどもの腎炎・ネフローゼ, 株式会社メディカルトリビューン . 39-82 . 2012

45) 藤丸拓也, 伊藤秀一: 膀胱尿管逆流症 . 小児・思春期診療 最新マニュアル . 株式会社中山書店 . 205-206 . 2012

2. 学会発表

1) Ito S, Sato M, Ogura M, Kamei K, Sako M: Nationwide Japanese Survey of Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury in Children. American Society of Nephrology (ASN). 2012, San Diego, USA, 2012.11.1

2) Sato M, Okada M, Miyazono A, Fujimaru T, Ogura M, Kamei K, Ito S : Impact of Rituximab on growth and weight in children with steroid dependent nephrotic syndrome. American Society of Nephrology (ASN). 2012, San Diego, USA, 2012.11.3

3) Miyazono A, Yoneda Y, Fujimaru T, Sato M, Ogura M, Kamei K, Saitsu H, Ito S. : Clinical course and genetic analysis of 39 Japanese children with autosomal recessive polycystic kidney disease. American Society of Nephrology (ASN). 2012, San Diego, USA, 2012.11.3

4) Ogura M, Kamei K, Miyazono M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Matsuoka K, Saito A, Ito S. : Paradoxical hypoalbuminemia in children with active nephrotic syndrome presenting with no or subtle proteinuria. Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar. Tokyo. 2012.5.12

5) 伊藤秀一, 荒木義則, 稲垣徹史, 池住洋平, 藤永周一郎, 和田尚弘, 山田拓司, 田中亮二郎, 大田敏之, 馬場晴久, 亀井宏一, 斉藤真梨, 佐古まゆみ: 急性血液浄化療法を行った小児急性腎障害 わが国の実態と予後. 第47回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.6.29

6) 伊藤秀一, 荒木義則, 稲垣徹史, 池住洋平, 藤永周一郎, 和田尚弘, 山田拓司, 田中亮二郎,

大田敏之, 馬場晴久, 亀井宏一, 斉藤真梨, 佐古まゆみ: わが国における小児急性血液浄化療法 その実態と予後因子の解析. 第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.6.29

7) 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 伊藤秀一: リツキシマブ療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の臨床的検討. 第 55 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2012.6.3,

8) 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 伊藤秀一: リツキシマブ療法を施行したステロイド依存性ネフローゼ症候群の長期予後の検討(日本腎臓学会優秀演題賞). 第 55 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2012.6.3,

9) 亀井宏一, 石川智朗, 伊藤秀一: 肝芽腫に対しカルボプラチン投与を行った慢性腎不全の 1 歳男児例. 第 57 回日本透析医学会学術集会, 札幌, 2012.6.22

10) 亀井宏一: 多剤併用療法を施行した小児重症 IgA 腎症の長期予後. 第 22 回小児 IgA 腎症治療研究会シンポジウム, 東京, 2012.6.28

11) 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 伊藤秀一: リツキシマブ療法を施行したステロイド依存性ネフローゼ症候群の長期予後とその後の再発に寄与する因子の検討(日本小児腎臓病学会奨励賞). 第 47 回日本小児腎臓学会学術総会, 東京, 2012.6.29

12) 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 伊藤秀一: リツキシマブ療法を施行したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の臨床的検討. 第 47 回日本小児腎臓学会学術総会, 東京, 2012.6.29

13) 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 伊藤秀一: ロタウイルス腸炎後に急性腎不全となった遺伝性低尿酸血症の男児例. 第 34 回日本小児腎不全学会, 淡路島, 2012.9.13

14) 小椋雅夫, 亀井宏一, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 松岡健太郎, 伊藤秀一: チア

ノーゼ性腎症における HIF(hypoxia inducible factor)-1 染色の検討. 第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.6.30

15) 小椋雅夫, 岡田麻里, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 亀井宏一, 田中秀明, 松岡健太郎, 伊藤秀一: 長期留置型 CV カテーテル感染に合併した腎炎の 1 例. お茶の水カンファレンス, 東京, 2012.7.20

16) 藤丸拓也, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 宮下健悟, 堀川玲子, 田中秀明, 笠原群生, 松岡健太郎: メチルマロン酸血症に対する ABO 不適合生体腎移植の 1 例(優秀演題賞: 腎移植部門). 第 34 回日本小児腎不全学会学術集会, 淡路島, 2012.9.13

17) 藤丸拓也, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 田中秀明: 小児における長期留置型血液透析カテーテルの使用状況 ~ 当院 10 年間の検討 ~. 第 16 回日本アクセス研究会学術集会・総会, 名古屋, 2012.10.14

18) 藤丸拓也, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 松岡健太郎: 出生時から無尿で治療抵抗性の低血圧が持続した Potter 症候群の 1 例. お茶の水カンファレンス, 東京, 2012.10.19

19) 藤丸拓也, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 田中秀明: 小児における長期留置型血液透析カテーテルの使用状況 ~ 当院 10 年間の検討 ~. 第 26 回日本小児 PD・HD 研究会, 大阪, 2012.11.17

20) 藤丸拓也, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 宮下健悟, 堀川玲子, 田中秀明, 笠原群生, 松岡健太郎: メチルマロン酸血症に対する ABO 不適合生体腎移植の 1 例. 第 46 回日本臨床腎移植学会, 浦安, 2013.1.31

21) 佐藤舞, 岡田麻理, 宮園明典, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一: リツキシマブ投与後に非典型的な Pneumocystis jirovecii 肺炎を発症

- したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の一例. 第 87 回日本感染症学会総会, 長崎, 2012.4.25
- 22) 佐藤 舞, 岡田麻理, 宮園明典, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一: 急性腎傷害から回復することなく末期腎不全に移行した乳児の 2 例, 第 57 回日本透析医学会学術集会・総会 札幌, 2012.6.24
- 23) 佐藤 舞, 岡田麻理, 宮園明典, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一: リツキシマブ投与後に非典型的な Pneumocystis jirovecii 肺炎を発症したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の一例. 第 47 回小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.6.29
- 24) 佐藤 舞, 岡田麻理, 宮園明典, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一: 型コラーゲン 5 染色で染色を認めた X 連鎖性 Alport 症候群の男児例. 第 79 回関東小児腎臓研究会, 東京, 2013.1.19
- 25) 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 宇田川智宏, 元吉八重子: 左腎動脈瘤による腎血管性高血圧を認め内科的治療が奏功した一例. 第 19 回小児高血圧研究会, 東京, 2012.8.25
- 26) 岡田麻理, 大森多恵, 杉原麻理恵, 西口康介, 福原淳示, 玉木久光, 伊藤昌弘, 三澤正弘, 大塚正弘, 中村明枝, 田島敏広: 臨床経過より全身型が疑われたが, 遺伝子検査にて腎型と診断した偽性低アルドステロン症 型の一例. 第 47 回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012.6.30
- 27) 宮園明典, 藤丸拓也, 佐藤舞, 石川智朗, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一. ステロイド, シクロスポリン抵抗性の全身型若年性特発性関節炎への血漿交換と白血球吸着療法併用による寛解導入の試み. 第 2 回東日本 JIA 研究会, 東京, 2012.05.19
- 28) 宮園明典, 米田祐梨子, 才津浩智, 藤丸拓也, 佐藤舞, 石川智朗, 小椋雅夫, 亀井宏一, 松本直通, 伊藤秀一. ARPKD と診断された 32 症例における臨床経過と遺伝子学的な検討. 第 47 回小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.06.30
- 29) 宮園明典, 藤丸拓也, 佐藤舞, 石川智朗, 小椋雅夫, 亀井宏一, 河合利尚, 伊藤秀一. 血漿交換と白血球吸着療法を行ってからトシリズマブを投与し寛解した全身型若年性特発性関節炎の男児例. 第 22 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 2012.10.5
- 30) 田中秀明, 淵本康史, 金森豊, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 阪本靖介, 笠原群生: 当センターにおける腎移植の経験. 第 48 回日本腎移植学会, 名古屋, 2012.9.22
- 31) 藤原忠美, 笹部雅男, 土橋卓也, 賀藤均, 伊藤秀一, 本田雅敬, 中西敏雄: アムロジピンの小児使用の実態調査結果. 第 35 回日本高血圧学会総会, 名古屋, 2012.9.20
- 32) 石川智朗, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 亀井宏一, 阿部淳, 伊藤秀一: エルニシア間質性腎炎の診断における抗 YPM 抗体の有効性. 第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.6.30
- 33) 後藤美和, 二宮誠, 上村治, 松山健, 伊藤雄平, 幡谷浩史, 伊藤秀一, 山川聡, 石川智朗, 本田雅敬: 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. 第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.6.30
- 34) 原田知典, 稲葉彩, 増澤祐子, 小川真喜子, 大杉康司, 森雅亮, 伊藤秀一: MPO-ANCA/PR3-ANCA 関連血管炎に対する現行治療指針の有用性および寛解維持におけるミゾリピンの有用性の検討. 第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.6.30
- 35) 大福陽子, 竹鼻ゆかり, 朝倉隆司, 亀井宏一, 小椋雅夫, 伊藤秀一: ネフローゼ症候群の子どもたちの学校生活の現状と満足感に影響を及ぼす要因. 第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012.6.29
- 36) 上村治, 服部元史, 伊藤秀一, 幡谷浩史, 堤康, 井藤奈央子, 秋澤忠男: 日本人小児 CKD 患者における Darbepoetin alfa 投与時の薬物

動態の検討. 第 57 回日本透析医学会学術集会,
札幌, 2012.6.22

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

CKD 早期発見のための蛋白尿を中心とした三次健診の実施と問題点

研究分担者 和田 尚弘 静岡県立こども病院腎臓内科

研究要旨

腎不全へ進行する可能性のある学校腎臓健診有所見者に対して、早朝尿の重要性、尿蛋白/尿クレアチニン(UP/Cr)、尿 2 ミリグラム リン(2MG)検査を必須とし、一部地域で試みてその実施率などを検討した。やはり、かかりつけ医・校医や一般開業医には、早朝尿と任意尿の比較、尿蛋白定量や尿クレアチニン測定などが浸透しておらず、未実施が多かった。その意義の浸透までには時間を要することが予想されていたが、来年度からは県内の多くの地域でこの統一方式を広く行うため、その対策を検討した。

A 研究目的

静岡県では、三次健診後の管理・フォローの偏りを減らし、本当に管理が必要な CKD 患児の早期発見と過剰検査・過剰管理を防ぐため、三次健診の県内統一案を昨年度提示した。今年度、三次健診の検査・フォローが統一されていなかった地域で試験的に施行した。その結果から、来年度県内全体で行われる統一三次健診の問題点を解析し、効率的なシステムを構築する。

B. 研究方法

某市における有所見者 138 名に三次健診が施行され、その三次健診用紙を回収し、空欄状況、検査結果と内容を分析した。

C. 研究結果

1) 実施状況

配布された三次健診用紙の空欄数は以下の通りである。

問診欄は基本的に保護者が記入し、書かれていない場合は主治医が記載するが、ほとんどが記載されていた。

検査項目では、早朝尿・来院時尿の 2 回採尿が徹底しておらず、早朝尿は 34 例が実施されておらず、記載がなかった。新たに導入した尿蛋白定量、尿クレアチニン、尿 2MG は、未記載が 138 例全体では約半数（早朝	
問診	2
来院時尿	19
早朝尿	(すべて 34)
蛋白定性	34
蛋白定量	62
潜血	34
糖	34
尿 b2MG	71
尿 Cr	64
沈渣	7
理学的所見	3
血液検査	(すべて 1)
Hb	5
総蛋白	4
総 Chol	7
IgA	8
C3	6

診断 0
管理区分 0
次回受診 0

尿が施行された 107 例では、それぞれ 28 例、33 例、37 例)であった。血液検査は、概ね実施されていた。特に今まであまり施行されていなかったコレステロールも未施行例は 8 例であった。

混乱が予想された暫定・確定診断名は、前例が記載されていた。しかし、確定診断を暫定診断その他の欄に記入した例などが数例見られたが、判定委員会で問題となるようなことはなかった。

管理区分、次回受診欄も全例記載されていた。

2) 尿蛋白/クレアチニン比 (UP/Cr)

試験紙と UP/Cr 両者を施行された例で、試験紙法 (-) では平均 UP/Cr 0.04、(±) では UP/Cr 0.05、(+)では UP/Cr 0.31 であった。(-), (±)では全例 0.15 以下であり、(+)では 1 例のみ 0.15 以下でそれ以外は 0.15 以上であった(2 +)は 2 名でのみであり、1 例は Dent 病で UP/Cr 1.9、1 例は尿 Cr 232 で UP/Cr は 0.15 以下であった。

3) 尿 2M G /尿クレアチニン比

1 例 Dent 病の患児が 53800ug/L であり、その患者を除いた b2MG/尿クレアチニン比の平均は 112 ± 91 であった。

D. 考察および結論

早朝尿の重要性、そして試験紙法ではなく UP/Cr 比で尿蛋白を評価することが、予想通り一般開業医では認知度が低く実施率が悪かった。しかし、今後 CKD の普及と腎不全阻止のためには、早朝尿での UP/Cr による評価が、学校腎臓健診 B 方式を採用している多くの地域での三次検診でも重要である。

今回の結果から、来年度からの全県統一の三次腎臓検診にむけて、以下の点を改善した。

1) 静岡県医師会から今年度改訂した学校検尿指針第三版を医師会の先生方に事前配布して、来年度からの三次検診システム変更や有所見者の生活管理指導の改訂などの周知を行う。

2) 早朝尿実施の向上のために、三次検診対象者に対して、学校より 1 次・2 検尿と同様に早朝尿容器を渡して、開業医受診の際に早朝尿を持参してもらう。

3) UP/Cr、早朝尿・任意尿の比較、尿 2M G の意義など、来年度は A4 用紙 1 枚で三次検診の際の参考資料(事前に配布されている学校検尿指針の抜粋)を三次検診用紙、早朝尿容器とともに学校より渡していただく(表)。

上記の改善点を行い、来年度の実施状況を調査して、将来腎不全に施行する可能性のある患児の早期発見のためのシステム作りを行いたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 和田尚弘:第 43 回全国学校保健・学校医大会、2012

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

表：学校腎臓三次検診の検査のための参考資料

尿検査

(1) 早朝尿と来院時尿の比較

尿検査は早朝尿と来院時尿の2回採尿する(来院当日は持参した早朝尿と同一日の来院時が望ましいが、早朝尿がない場合は後日早朝尿検査でも構わない)。腎臓病では早朝尿が重要であり、その中でも蛋白尿の程度が強い場合は将来進行していく腎疾患の可能性がある。

早朝尿と来院時尿検査を行う理由は、体位性蛋白尿を否定するためである。体位性蛋白尿は成長期である中学生に多く、異常ではない。体位性蛋白尿の診断には前彎負荷試験が有用であるが手間がかかるため、早朝尿と来院時尿の比較で早朝尿で(-)・来院時尿で(+)以上(多くは(3+)程度まで上昇)であれば体位性蛋白尿と考えて異常なしと判断して構わない。

(2) 尿蛋白/尿クレアチニン比

蛋白尿の判定は、簡便さやコストの面から試験紙法での判定が主であったが、試験紙法では尿の濃さによって判定が変わる。そこで、三次検診では、尿蛋白と尿クレアチニンを測定し、尿の濃さに関わらず尿蛋白/尿クレアチニン比で尿蛋白量を定量的に評価する。試験紙と尿蛋白/尿クレアチニン比の大まかな比較は以下のとおりである。

試験紙	尿蛋白/尿クレアチニン比	蛋白尿
(-)	0.15 未満	正常
(+)	0.15 ~ 0.49	軽度
(2+)	0.5 以上	高度

尿の濃さにより試験紙判定は異なり、例えば、尿蛋白/クレアチニン比0.5の場合、試験紙法では希釈尿では(+), 濃縮尿では(3+)と判定が異なってしまう。

中学生などで非常に濃縮尿である場合は、試験紙法で陽性となるが、尿蛋白/尿クレアチニン比では、0.15以下であり正常であることが多い。一方、特に学校腎臓検診で見落とされることが問題となっている先天性腎疾患では、尿濃縮ができず希釈尿となるため、試験紙法では(±)程度であっても、尿蛋白/尿クレアチニン比では0.5以上であることが多く、専門医紹介が必要となる。

(3) 尿中₂ミクログロブリン

尿中₂ミクログロブリンは尿細管蛋白尿の一つで、先天性腎疾患や尿細管間質障害で上昇する。先天性尿細管性蛋白尿症(Dent病)では通常1万 $\mu\text{g/L}$ 以上の高値となり、試験紙法での蛋白尿でも陽性となるが、理学的所見や血液検査では異常がない。先天性腎疾患でも上昇することが多いが希釈尿のため軽度高値であることが多く、血液検査での腎機能障害に注意する。

(4) 尿沈渣

尿沈渣は、新鮮尿が好ましいことから来院時尿で行う。変形のある赤血球は腎系球体由来であり腎炎による血尿が疑われ、逆に変形のない赤血球は、高カルシウム尿症、ナットクラッカー症候群、腎尿路結石、膀胱炎など、腎炎でない血尿が疑われる。白血球尿は尿路感染症診断の補助となるが、白血球尿は採尿方法により疑陽性となり（特に女子）、必ずしも尿白血球の増加が尿路感染症とはならず、安易な尿路感染症の診断には注意が必要である。

小児期に腎移植を受けた若年成人レシピエントの心血管疾患リスクに関する検討

研究分担者 服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授

研究要旨

腎移植レシピエントは多くの心血管疾患 (cardio vascular disease: CVD) リスク因子を抱えており，CVD リスクを早期から適切に把握することは重要である．本研究では小児期に腎移植を受けた若年成人レシピエントを対象に上腕-足首脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) を測定し，CVD リスクを検討した．33 例 (男女比：20/13，移植時年齢 13.1 ± 4.2 歳，baPWV 測定時年齢 24.4 ± 4.6 歳) を対象とし，baPWV のカットオフ値は 1400 cm/sec とした．その結果，33 例中 8 例 (24.2%) は baPWV が 1400 cm/sec を超えており，動脈壁が硬く CVD リスクが高い症例と判断された．baPWV 高値群 ($> 1400 \text{ cm/sec}$) は baPWV 低値群 ($\leq 1400 \text{ cm/sec}$) と比較して，血圧，シクロスポリン服用頻度，移植後経過年数，そして血清ホモシステイン値は有意に高値を示し，また eGFR は有意に低値であった．若年成人腎移植レシピエントにおいても，CVD リスクを早期から適切に把握し，関連する諸因子を適正に管理することの重要性が示された．

キーワード：小児腎移植/若年成人腎移植レシピエント/心血管疾患リスク/上腕-足首脈波伝播速度 (baPWV)

A. 研究目的

腎移植レシピエントは心血管疾患 (cardio vascular disease: CVD) の発症率や CVD による死亡率が高いことが成人のみならず小児においても知られており，わが国の小児腎移植レシピエントにおいても CVD が死因の最上位を占めている．そのため，腎移植レシピエントの CVD リスクを早期から適切に把握することは临床上重要である．

脈波伝導速度 (pulse wave velocity: PWV) は，動脈壁硬化を反映し CVD リスクを予測する指標である．近年，上腕動脈 (brachial artery) と足首動脈 (ankle artery) の間の PWV (baPWV) を測定する装置が登場し，非侵襲的で簡便かつ迅速な動脈壁硬化の評価方法として普及しつつある．PWV 測定に

関する成人腎移植レシピエントを対象とした報告は多いが，小児や若年成人腎移植レシピエントを対象とした報告は極めて限られているのが現状である．

そこで本研究では，小児期に腎移植を受けた若年成人レシピエントを対象に baPWV を測定し，若年成人腎移植レシピエントの CVD リスクについて検討した．

B. 研究方法

本研究は東京女子医科大学倫理委員会承認のもと実施された (承認番号：2445) ．

小児期に移植を受けた 20 歳以上の若年成人腎移植レシピエントのうち 2011 年 7 月から同年 11

月の期間中に baPWV を測定できた 33 例を対象とした。

対象患者の臨床背景として、性別、原疾患、ドナー（生体腎移植、献腎移植）、腎移植時年齢、腎移植前の透析の有無と透析期間、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリンまたはタクロリムス）の服用歴を調査した。さらに baPWV 測定時における年齢、移植後経過年数、身長、body mass index (BMI)、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR)、血清カルシウム値、血清リン値、血清カルシウム・リン積値、血清ホモシステイン値を調査した。なお、baPWV、血圧、心拍数、そして足関節上腕血圧比(ankle brachial index: ABI)は form PWV/ABI (オムロン・コーリン社製)を用いて測定し、eGFR は日本人の eGFR 推算式を用いて算出した。

baPWV の基準値に関して、本研究では、Yamashina らの報告 (Yamashina A, et al., Hypertens Res. 2003;26:615-22)を参考に baPWV が 1400cm/sec を超える場合に動脈壁が硬く CVD リスクが高い症例であると判断した。そして、対象症例を baPWV 高値群 (>1400cm/sec)と baPWV 低値群 (<1400cm/sec)の 2 群に分けて臨床背景について比較検討した。

(倫理面の配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、患者個人を特定可能な情報は含まれていない。

C. 研究結果

1. 対象患者の臨床背景

男性 20 例 (60.6%)、女性 13 例 (39.4%)、原疾患は congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)が最も多く 20 例(60.6%)であった。生体腎移植が 30 例(90.9%)、腎移植時の平均年齢は 13.1 ± 4.2 歳であった。先行的腎移植は 5 例 (15.2%)で行われたが、28 例は移植前に透析を受けており平均透析期間は 3.6 ± 2.3 年であった。カル

シニューリン阻害薬はタクロリムス 27 例 (81.8%)、シクロスポリン 6 例 (18.2%)であった。

2. baPWV 測定値と baPWV 測定時の臨床検査所見

baPWV 測定時の平均年齢は 24.4 ± 4.6 歳で、腎移植後の平均経過年数は 11.6 ± 4.4 年であった。baPWV の平均値は 1212.7 ± 226.9 cm/sec であったが、1400cm/sec を超えた症例を 8 例(24.2%)に認めた。

baPWV 測定時の臨床検査所見は、収縮期血圧 124.0 ± 16.2 mmHg、拡張期血圧 70.8 ± 13.2 mmHg、平均血圧 88.5 ± 13.9 mmHg、心拍数 72.3 ± 11.7 bpm、身長 156.9 ± 9.1 cm、BMI 20.8 ± 3.4 kg/m²、eGFR 47.1 ± 19.7 ml/min./1.73m²、血清カルシウム値 9.3 ± 0.4 mg/dl、血清リン値 3.4 ± 0.7 mg/dl、血清カルシウム・リン積値 31.8 ± 6.2 mg²/dl²、血清ホモシステイン値 21.2 ± 10.8 nmol/ml であった。

3. baPWV 高値群 (>1400cm/sec)と baPWV 低値群 (<1400cm/sec)の比較

baPWV 高値群は baPWV 低値群と比較して、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、シクロスポリン服用頻度、移植後経過年数、そして血清ホモシステイン値は有意に高値を示し、eGFR は有意に低値であった。

一方、年齢、身長、心拍数、BMI、移植前透析期間、血清カルシウム値、血清リン値、血清カルシウム・リン積値に関して、2 群間で差は認められなかった。

D. 考察

腎移植レシピエントは多くの CVD リスク因子を抱えており、CVD リスクを早期から適切に把握することは临床上重要な事項である。そこで今回の検討では、小児期に移植を受けた若年成人腎移植レシピエントを対象として baPWV を測定し、CVD リスクについて検討した。

baPWV の評価に際して、下肢動脈の狭窄や閉塞は baPWV 測定値に影響を与えるため ABI を確認したが、今回の対象症例のなかに該当症例はみら

れなかった。また、baPWV は年齢や血圧によって変化するため、その基準値の設定は重要な事項である。日本人小児の baPWV 基準値が報告されているが、本研究では 20 歳以上の若年成人を対象としたため、Yamashina らの報告を参考に、baPWV のカットオフ値を 1400cm/sec とした。その結果、小児期に腎移植を受けた若年成人レシピエント 33 例中 8 例(24.2%)は、baPWV が 1400cm/sec を超えており動脈壁が硬く CVD リスクが高い症例と判断された。

さらに、対象症例を baPWV 高値群 (> 1400cm/sec) と baPWV 低値群 (≤ 1400cm/sec) の 2 群に分けて臨床像について比較検討した。その結果、baPWV 高値群は baPWV 低値群と比較して、血圧、シクロスポリン服用頻度、移植後経過年数、そして血清ホモシステイン値は有意に高値を示し、また eGFR は有意に低値であった。一方、血清カルシウム値、血清リン値、血清カルシウム・リン積値に関して、2 群間で差は認められなかった。

血圧は baPWV 測定値に影響する因子の一つであり、血圧と baPWV 値は正の相関関係を示す。そのため、baPWV 高値群では血圧が高いために baPWV が高値を示したとも考えられる。腎移植レシピエントの動脈壁の硬化を適切に評価するためには、今後、同血圧レベルの非腎移植レシピエントとの比較が必要である。しかし、baPWV 高値群の 8 例中 7 例が腎移植後降圧目標値である 130/80mmHg を越えていたこと、高血圧は動脈硬化の進展に寄与する古典的リスク因子であることから、腎移植レシピエントの血圧管理の重要性が再確認された。

シクロスポリン投与群はタクロリムス投与群と比較して、PWV が高値を示したとの報告がある。本検討では、baPWV 高値群でシクロスポリン服用頻度が有意に高かったが、対象患者の 81.8% がタクロリムスを服用しておりシクロスポリン服用患者数が少ないこと、投与量や投与期間等の解析

が不十分なことから、シクロスポリン投与と baPWV との関連については今後さらに検討が必要と考えられた。

成人の腎移植レシピエントを対象とした検討にて、移植腎機能が低下すると PWV が高値になることが報告されている。本検討でも、baPWV 高値群で移植後経過年数が長く eGFR が低値であったことから、CVD リスクの点からも長期間にわたる移植腎機能保持の重要性が示された。

移植腎機能低下に伴うカルシウム・リン代謝異常は、CVD のリスクを高めることが知られており、腎移植前のカルシウム・リン積値と移植後 PWV の関連が報告されている。本検討では、baPWV と baPWV 測定時の血清カルシウム・リン値との関連は認められなかったが、今後、腎移植前も含めた長期間のカルシウム・リン代謝異常と動脈壁硬化との関連を検討する必要がある。

高ホモシステイン血症は CVD のリスク因子となることが知られている。ホモシステインは腎機能低下とともに高値を示すことから、腎移植レシピエントの動脈硬化に影響を与える因子として PWV との関連が検討されている。本検討でも、baPWV 高値群の全症例が高ホモシステイン血症(血清ホモシステイン > 15nmol/ml)であった。血清ホモシステイン代謝には、葉酸、ビタミン B6、B12 が関与することから、腎移植後の血清ホモシステイン管理のための栄養学的アプローチの必要性が示唆された。

最後に、本研究の限界として、症例数が少ないこと、血清脂質、炎症性マーカー、貧血、副甲状腺ホルモンなどの因子についての検討がさらに必要なこと、また、動脈硬化の進展には機能的因子と器質的因子の両因子が関わってくるため、baPWV のみならず器質的病変の評価を頸動脈内中膜複合体厚 (Intima Media Thickness: IMT) や血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Dilatation: FMD) を併用し診断することが必要である。今後症例数を増やすとともに動脈硬化に関

する多因子の影響を縦断的に観察することが必要である。

E. 結論

小児期に移植を受けた若年成人腎移植レシピエントを対象に baPWV を測定したところ、33 例中 8 例 (24.2%) で動脈壁が硬く CVD リスクが高いと判断された。若年成人腎移植レシピエントにおいても、CVD リスクを早期から適切に把握し、関連する諸因子を適正に管理することの重要性が示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hattori M, Akioka Y, Komatsu Y, Hisano M, Ashida A, Matsunaga A, Fujinaga S, Nagai T, Uemura O, Nakakura H, Kamei K, Ito S, Yamada T, Goto Y, Ota T, Itami N: Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in children undergoing peritoneal dialysis: a multicenter prospective study in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* DOI:10.1007/s10157-012-0714-3
- 2) Kajiho Y, Harita Y, Kurihara H, Horita S, Matsunaga A, Tsurumi H, Kanda S, Sugawara N, Miura K, Sekine T, Hattori S, Hattori M, Igarashi T: SIRP interacts with nephrin at the podocyte slit diaphragm. *The FEBS journal* 279:3010-3021, 2012
- 3) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Kunio M, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito

T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H: Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clinical and Experimental Nephrology* 16:903-920, 2012

4) Chikamoto H, Sugawara N, Akioka Y, Shimizu T, Horita S, Honda K, Moriyama T, Koike J, Yamaguchi Y, Hattori M: Immunohistological study of a pediatric patient with plasma cell-rich acute rejection. *Clinical Transplantation* 26(supplement 24):54-57, 2012

5) Motoyama O, Hasegawa A, Aikawa A, Shishido S, Honnda M, Tsuzuki K, Kinukawa T, Hattori M, Ogawa O, Yanagihara T, Saito K, Takahashi K, Ohshima S: Final height in a prospective trial of late steroid withdrawal after pediatric renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine. *Pediatric Transplantation* 16:78-82, 2012

6) Chikamoto H, Hattori M, Kuroda N, Kajiho Y, Matsumura H, Fujii H, Ishiduka K, Hisano M, Akioka Y, Nozu K, Kaito H, Shimizu M: Pretransplantation combined therapy with plasmapheresis and rituximab in a second living-related kidney transplant pediatric recipient with a very high risk for focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Pediatr Transplantation* 16: E286-E290, 2012

7) 濱谷亮子, 大津美紀, 菅原典子, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 服部元史: 小児期に腎移植を受けた若年成人レシピエントの上腕 足首脈波伝搬速度 (baPWV) に関する検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 25:12-17, 2012

8) 本田貴実子, 秋岡祐子, 菅原典子, 上田博章,

藤井寛, 近本裕子, 服部元史: 低・異形成腎に対する腎代替療法の選択と開始時期の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 25:1-4, 2012

9) 柳原剛, 多田奈緒, 伊藤雄平, 高橋昌里, 服部元史, 松山健, 大友義之, 土屋正巳: 乳幼児検尿全国アンケート調査. 日本小児科学会雑誌 116: 97-102, 2012

10) 深川雅史, 横山啓太郎, 安藤亮一, 角田隆俊, 谷口正智, 藤井直彦, 風間順一郎, 駒場大峰, 庄司哲雄, 服部元史, 芦田明, 中山昌明, 小岩文彦, 柴垣有吾, 福本誠二: 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 日本透析医学会雑誌 45:301-356, 2012

11) 服部元史: 先行的腎移植とIC,登録,実施時期: 小児患者. 腎と透析 73:849-854, 2012

12) 服部元史: 小児ネフローゼ症候群. Clinical study 33:33-40, 2012

13) 服部元史, 芦田明: 小児のCKD-MBDをどう診るか? 腎と骨代謝 25: 313-319, 2012

14) 服部元史: 原発性巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の腎移植後再発に対する実践的診療アプローチ. 日本小児腎不全学会雑誌 32:25-27, 2012

15) 服部元史: 蛋白尿惹起液性因子に関する最近の知見. 腎と透析 72:810-813, 2012

16) 服部元史: 長期フォローアップにおける小児腎臓病専門医の役割. 泌尿器外科 25(臨時増刊):1063-1064, 2012

17) 服部元史, 芦田明: 小児CKD患者のMBD管理. 腎と透析 72:713-717, 2012

18) 服部元史: 成長障害. 腎と透析(増刊号) 72:133-136, 2012

19) 服部元史: 小児腎性貧血. 腎と透析 72:555-559, 2012

20) 服部元史: 急性腎障害(AKI). 小児内科 44:162-165, 2012

21) 服部元史: 小児腎移植の展望. 今日の移植 25:60-63, 2012

22) 服部元史: 小児期発症例と成人期発症例の差異. 腎と透析 72:49-51, 2012

23) 服部元史: 腎尿路疾患. からだの科学 272:85-88, 2012

24) 服部元史, 近本裕子: 腎・泌尿・生殖器疾患. 臨床病態学 小児編(北村聖総編集, 鈴木葉子, 本間哲編集), p267-300, ヌーヴェルヒロカワ, 2012

25) 服部元史: 小児腎性貧血への処置. 臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス(小林正貴, 南学正臣, 吉村吾志夫編集), p337-340, 文光堂, 2012

26) 服部元史: 小児. (社)日本透析医学会専門医試験問題解説集(日本透析医学会専門医制度委員会編), p341-345, 医学図書出版株式会社, 2012

27) 服部元史: 腎不全による成長障害. 腎臓症候群上, p54-57, 日本臨床社, 2012

28) 服部元史: 血液透析. 今日の小児治療指針(大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅総編集), p84-86, 医学書院, 2012

29) 服部元史: 腎炎・ネフローゼ患児への食事指導. 今日の小児治療指針(大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅総編集), p571-572, 医学書院, 2012

30) 服部元史: 先天性ネフローゼ症候群. 腎臓症候群上, p328-331, 日本臨床社, 2012

31) 服部元史, 相馬泉: 小児のアフェレシス. アフェレシス療法ポケットマニュアル(野入英世, 花房規男編著), p286-292, 医歯薬出版, 2012

2. 学会発表

1) 服部元史, 小松康弘, 伊丹儀友: 小児腹膜透析患者に対するDarbepoetin alfaの有効性と安全性に関する検討~多施設共同前向き研究(最終報告)~. 第57回日本透析医学会学術集会, 2012

2) 服部元史: 小児に対する急性血液浄化療法歩みと現況,そして実施上のポイント. 第23回日本急性血液浄化学会学術集会 モーニングセミナー8, 2012

3) 服部元史: CKDと成長障害. 第42回日本腎臓学会東部学術大会 よくわかる腎臓病シリーズ,

2012

4) 服部元史: 腎臓小児科医の視点から考える利尿薬. 第14回東京循環器小児科治療 Agora Key Note Lecture, 2012

5) 服部元史: 小児急性血液浄化療法の歩みと現況. 第12回高知急性血液浄化研究会 特別講演, 2012

6) 服部元史: 小児腎移植の現況とこれから. 第47回東海腎不全研究会 特別講演, 2012

7) 服部元史: 腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン2011~とくに腎移植後脂質異常症による移植腎障害の可能性について~. 第28回腎移植・血管外科研究会 教育セミナー4 腎移植経

8) 服部元史、松永明、佐古まゆみ、五十嵐徹、伊丹儀友: 小児末期腎不全. 第57回日本透析医学会学術集会 学会委員会企画7, 2012

9) 服部元史、伊丹儀友、小松康弘: 小児における慢性血液透析療法導入に際しての留意点と導入基準(案). 第57回日本透析医学会学術集会 学会委員会企画3, 2012

10) 服部元史: 小児腎移植 歩みと現況、そしてこれから. 第45回日本臨床腎移植学会 会長講演, 2012

11) 服部元史: 腎移植後 FSGS 再発: 臨床病理像・病態と治療. 第44回近畿小児腎臓病研究会 特別講演, 2012

12) 服部元史: CKD-MBD 診療ガイドライン(小児領域). 第23回日本腎性骨症研究会 特別講演, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

小児 CKD コホートの追跡調査状況と今後の課題

研究分担者 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

研究要旨

平成 22 年度の小児慢性腎臓病（小児 CKD）ステージ 3 - 5 の患者（生後 3 ヶ月から 15 歳まで）の全国疫学調査で確認された 113 施設 447 症例を対象に平成 23 年度，平成 24 年度の年次追跡調査を行った。追跡率は 95.5%であり非常に良好であった。

収集した全ての症例情報は，匿名化 ID に基づいて統合しデータセンターで一元管理している。回答が得られていない症例及び欠測・不整合データの問合せは現在も継続中であり，データベースを逐次更新している。

現行の調査体制を維持・継続することで，小児 CKD の長期予後，合併症，成人期への移行などの疾病の自然史，腎不全進行の危険因子の解明，腎保存的治療法の確立へ貢献する貴重な研究成果が期待される。

A．研究目的

平成 22 年度のフェージビリティ研究である小児慢性腎臓病（CKD）ステージ 3 - 5 の患者（生後 3 ヶ月から 15 歳まで）の全国疫学調査で確認された 113 施設 447 症例を対象に平成 23 年度，平成 24 年度の年次追跡調査を行う。

年次調査により得られた症例情報を，平成 22 年度調査の症例情報と突合し，統合データベースを構築して一元管理する。統合データベースを用いて欠測・不整合データを抽出し，各施設への問合せ確認を行うとともに，小児 CKD の継続的な調査研究体制を整備する。

B．研究方法

各施設で症例ごとに割り当てた匿名化 ID とデータセンターで管理している施設 ID の組み合わせで症例を識別し，各年度の症例情報を突合し統合データベースを構築する。統合データベースを

用いて欠測・不整合データを抽出し，各施設への問合せ確認を行う。

「疫学研究に関する倫理指針」に基づき，個人を識別することができる情報を可能な限り取り除いた調査項目を設定したうえで，連結可能匿名化を行っている。平成 22 年度の全国疫学調査の際，それぞれの研究協力施設において匿名化対応表を作成・保管している。各施設を通してこの対応表を用いた場合のみ，症例を識別して照会することができる。

本研究では，患者氏名，氏名イニシャル，カルテ番号，生年月日の日などの個人が特定される恐れのある情報を可能な限り取り除いて調査項目を設定している。そのため，各施設で保管している対応表が紛失された場合，症例の照会が非常に困難な仕組みとなっている。

C. 研究結果

平成 25 年 2 月 28 日現在, 447 症例中 427 症例 (回収率 95.5%) の回答を得た。

平成 22 年度全国調査の症例情報と平成 23 年度及び平成 24 年度の年次追跡調査の症例情報を匿名化 ID に基づいて突合した。統合データベースを用いて不整合データ 取り違いの疑いのある症例, 回答が得られていない症例を抽出し問合せ確認を実施した。各施設から回答のあった全ての症例情報はデータセンターで一元管理されており, 未回答症例については現在も問合せを継続している。

D. 考察

調査のデータ回収は, 非常に良好な結果であった。この年次調査を継続し効率化していくことが今後の課題である。

協力施設の対応表の管理状況は万全であり, 各施設の担当者により対応表と調査票の次年度への引き継ぎがなされていた。回答が得られた全施設において, 平成 22 年度に登録された全症例の症例情報を確認することができた。次年度以降においても, 本研究の調査体制を維持することが十分可能と考えられる。今後も年次調査及び不整合データの問合せを継続的に行い円滑な調査体制を維持する。

回答が得られていない施設については, 今後個別の問合せを行っていく。可能な限り柔軟に対応し全 447 症例の追跡を完遂する。回答が困難であった原因を特定し今後の調査体制の改善に活用する。

本研究では, 個人を識別することができる情報を可能な限り取り除いた調査項目を設定しているため, 対応表を紛失した際の対応が非常に困難である。各施設の対応表の管理状況は調査と独立に定期的に確認し紛失防止に努めることが望ましい。

E. 結論

平成 22 年度の小児慢性腎臓病 (小児 CKD) ステージ 3 - 5 の患者 (生後 3 ヶ月から 15 歳まで) の全国疫学調査で確認された 113 施設 447 症例を対象に平成 23 年度, 平成 24 年度の年次追跡調査を行った。追跡率は 95.5% であり非常に良好であった。

収集した全ての症例情報は, 匿名化 ID に基づいて統合しデータセンターで一元管理している。

現行の調査体制を維持・継続することで, 小児 CKD の長期予後, 合併症, 成人期への移行などの疾病の自然史, 腎不全進行の危険因子の解明, 腎保存的治療法の確立へ貢献する貴重な研究成果が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogihara T, Matsuzaki M, Ohashi Y, et al (Cardiovascular Events Trial Group). Combination therapy for hypertension in the combination therapy of hypertension to prevent cardiovascular events (COPE). *Hypertens Res* 2012; 35: 441-448

2) Shirahata A, Fukutake K, Ohashi Y, et al: Results of clot waveform analysis and thrombin generation test for a plasma-derived factor a and X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors-phase trial: 2nd report. *Haemophilia* 2012; 1-8

3) Shirahata A, Hukutake K, Ohashi Y, et al: Clinical pharmacological study of a plasma-derived Factor a and factor X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors-phase trial. *Haemophilia* 2012; 18: 94-101

- 4) Kageyama S. Ueda S. Ohashi Y. et al: Optimal Combination of Effective ANtihypertensives (OCEAN) study: a prospective, randomized, open-label, blind endpoint trial-rationale, design and results of a pilot study in Japan. *Hypertens Res* 2012; 35: 221-227
- 5) Shiroya T. Takeuchi T. Ohashi Y. et al: Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX therapy for stage colon cancer in Japan based on the MOSAIC trial. *Value Health* 2012; 15: 255-260
- 6) Ohsumi S. Shimosuma K. Ohashi Y. et al: Subjective and objective assessment of edema during adjuvant chemotherapy for breast cancer using Taxane-containing regimens in a randomized controlled trial: The national surgical adjuvant study of breast cancer 02. *Oncology* 2012; 82: 131-138
- 7) Ozono S. Ueda T. Ohashi Y. et al: The efficacy and safety of Degarelix, a GnRH antagonist: A 12-month, multicenter randomized, maintenance dose-finding phase study in Japanese patients with prostate cancer Japanese. *J Clin Oncol* 2012; 42: 477-484
- 8) Takei H. Ohsumi S. Ohashi Y. et al: Health-related quality of life, psychological distress, and adverse events in postmenopausal women with breast cancer who receive tamoxifen, exemestane, or anastrozole as adjuvant therapy: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04 (N-SAS BC 04). *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 133: 227-236
- 9) Araie M. Shirato S. Ohashi Y. et al: Risk factor for progression of normal-tension glaucoma under β -blocker monotherapy. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e337-e343
- 10) Yoshimura Y. Kamada C. Ohashi Y. et al: Relations of nutritional intake to age, sex and body mass index in Japanese elderly patients with type 2 diabetes: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 29-40
- 11) Kamada C. Yoshimura H. Ohashi Y. et al: Optimal energy distribution of carbohydrate intake for Japanese elderly patients with type 2 diabetes: The Japanese Elderly Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 41-49
- 12) Takahashi K. Kamada C. Ohashi Y. et al: Effects of total and green vegetable intakes on glycated hemoglobin A1c and triglycerides in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: The Japanese Elderly Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 50-58
- 13) Shinozaki T. Matsuyama Y. Ohashi Y. et al: Effective prevention of cardiovascular disease and diabetes-related events with atorvastatin in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: Adjusting for treatment changes using a marginal structural proportional hazards model and a rank-preserving structural failure time model. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 88-102
- 14) 大橋靖雄, 島本和明, 佐藤眞一, 他 日本動脈硬化縦断研究(JALS)グループ. 肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討. *日本公衆衛生雑誌* 2011; 58: 1007 - 1015
- 15) 大橋靖雄. がん研究のための方法論 第 37 回. *on clinical oncology* 2012; 41: 9-10
- 16) 大橋靖雄. がん研究のための方法論 第 38 回. *on clinical oncology* 2012; 42: 9-10
- 17) 大橋靖雄. がん研究のための方法論 第 39 回. *on clinical oncology* 2012; 43: 9-10
- 18) 大橋靖雄, 田栗正隆. メタアナリシスの統計学. *動脈硬化予防* 2012; 11: 53-60
- 19) 大橋靖雄, 他. 第 11 回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム・総合討論「抗悪性腫瘍薬開発における

最新の方法論～日本からエビデンスを発信するために～」．腫瘍内科 2012; 9: 132-136

20) 大橋靖雄. 治験 / 医療データの2次利用(第8回 DIA 日本年会・Session overview) New trend for global clinical development. 臨床医薬 2012; 28: 321-340

21) 大橋靖雄, 原田亜紀子, 岡山明, 他 日本動脈硬化縦断研究(JALS)グループ. 人口動態調査の調査票情報を用いた大規模コホート研究における死因照合作業の問題点の検討. 厚生指標 2012; 59: 1-8

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長実態

研究分担者 濱崎 祐子 東邦大学医療センター大森病院 小児腎臓学講座 講師

研究要旨

低身長は、小児 CKD における重要で特有な合併症である。透析患者や腎移植患者においては研究が進んでいるが、本邦小児保存期 CKD の成長の実態は不明であった。今回、本邦小児 CKD 疫学研究によって調査を行い、解析対象 284 人（男児 182 人、ステージ 3 184 人、ステージ 4 87 人、ステージ 5 13 人）について検討した。CKD ステージ 3-5 において、ステージの進行に伴って身長 SD 値は有意に低下した（ $p<0.001$ ）。さらに CAKUT 群と在胎週数 37 週未満の群で、ステージの進行に伴って身長 SD 値は有意に低下していた（ともに $p<0.001$ ）。

A. 研究目的

今まで不明であった、本邦小児保存期 CKD 患者における成長の実態を把握すること。

B. 研究方法

平成 22 年度より開始された、本邦小児 CKD 疫学調査から得られた 447 人の小児 CKD ステージ 3-5（透析・腎移植を除く）の患者について検討した。

平成 23 年度調査における最終観察時の身長と CKD ステージを用いた。447 人から、回答なし 41 人、ステージ 2 へ移行 40 人、透析・腎移植へ移行 48 人、死亡 3 人、低身長を来すことが知られている症候群合併例 31 人を除いて 284 人が解析対象であった。男児 182 人、女児 102 人。ステージ 3 184 人、ステージ 4 87 人、ステージ 5 13 人について検討した。

各 CKD ステージにおける身長 SD 値と、日本の健常小児の身長 SD 値の比較には t 検定を用いた。また CKD ステージの進行と身長 SD 値についてトレンド検定を行い、原疾患別（先天性腎尿路異常の有無）、在胎週数（37 週未満または以上）、発症

年齢についてもトレンド検定による解析を行った。（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言の基づく倫理的原則を遵守し、個人情報管理に万全を期して実施する。

患者登録システムは疫学研究に関する倫理指針を遵守し、研究計画書は研究代表者の倫理審査委員会の審査を受け、承認を得た。また同指針に基づき、あらかじめ研究の実施についての情報を公開している。データセンターで扱う患者情報はすべて匿名化情報とする。

C. 研究結果

原疾患は先天性腎尿路異常（CAKUT）が 62.0% と最も多く、年齢は 10.1 ± 4.5 歳であった。身長 SD 値は、男女ともにステージ 3 の段階から多くの症例が平均以下であった（図 1）。CKD ステージごとの身長 SD 平均値は、ステージ 3 -1.1 ± 1.3 、ステージ 4 -1.7 ± 1.7 、ステージ 5 -2.7 ± 1.8 であり、日本の健常小児と比較すると、すべてのステージにおいて明らかに身長 SD 値は低かった（すべて $p<0.001$ ）。また、CKD ステージの進行に伴って、身長 SD 値は有意に低下した（図 2、 $p<0.001$ ）。

原疾患別で見ると, CAKUT 群は CKD ステージの進行に伴って, 身長 SD が有意に低下した ($p < 0.001$) が, CAKUT 以外の疾患群では, 低下傾向はあるものの有意ではなかった ($p = 0.13$). さらに在胎週数では, 37 週未満の群では CKD ステージの進行に伴って, 身長 SD が有意に低下した ($p < 0.001$) が, 37 週以上の群では, 低下傾向はあるものの有意差はなかった ($p = 0.07$). 発症年齢においては, 一定の傾向を得られなかった.

成長ホルモンの使用状況は, ステージ 3 11/184 人 (6.0%), ステージ 4 20/87 人 (23.0%), ステージ 5 4/13 人 (30.8%) であった.

D. 考察

成長障害は, CKD ステージの早い段階から始まっており, CKD ステージの進行に伴って身長 SD 値が悪化することが示された. また原疾患として CAKUT 群や在胎週数 37 週未満の児では, その傾向が強くなることが解った. さらに成長ホルモンは, 適応基準を満たしていても使用されていない症例があることも解った.

小児 CKD 患者において最終身長を改善するために重要なことは, CKD を早期に発見し, 栄養および CKD 合併症の管理を行うとともに, 適正な時期に成長ホルモン導入を行うことである.

E. 結論

小児 CKD 患者における成長障害は, 保存期 CKD ステージの早い段階から始まっており, 最終身長を改善させるためには, CKD の早期発見と適切な介入が重要である.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H,

Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M; Japanese Study Group of Renal Disease. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol*, 2013 [Epub ahead of print]

2) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T and Honda M on behalf of The Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2013 in press

3) Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Severe posterior reversible encephalopathy syndrome rescued with craniotomy. *Pediatrics International*, in press.

4) Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Asanuma H, Aikawa A. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. *Clinical Transplantation*. 2013 [Epub ahead of print]

5) 濱崎祐子. 小児慢性疾患の生活指導 - 最新の知見から - 慢性腎疾患・慢性腎不全. *小児科臨床* vol. 65, no 4 p659-664, 2012, 日本小児医事出版社

6) 濱崎祐子. 生活指導・食事指導: 小児. CKD 診療ガイド 2012, p57-60, 2012, 日本腎臓学会編 東京医学社

7) 濱崎祐子. 血圧管理: 小児. CKD 診療ガイド 2012, p71-72, 2012, 日本腎臓学会編, 東京医学社

- 8) 濱崎祐子. Q69 小児CKD患者の生活管理はどのようにするべきでしょうか?. CKD 診療ガイド 2012 Question & Answer, p168-169, 2012, 診断と治療社
- 9) 濱崎祐子. Q70 小児CKD患者に食事制限は行うべきでしょうか?. CKD 診療ガイド 2012 Question & Answer, p170-172, 2012, 診断と治療社
- 10) 濱崎祐子. Q71 高血圧を合併する小児CKD患者はどのように治療するのでしょうか?. CKD 診療ガイド 2012 Question & Answer, p173-175, 2012, 診断と治療社
- 11) 濱崎祐子. CKD 診療ガイド 2012 ガイドブック 生活指導・食事指導:小児. 医学のあゆみ vol. 243, No. 9, p793-798, 2012, 医歯薬出版株式会社
- 12) 濱崎祐子. 12 ガイドブック 血圧管理:小児. 医学のあゆみ vol. 243, No. 9, p817-820, 2012, 医歯薬出版株式会社

2. 学会発表

- 1) 濱崎祐子. 「小児CKD患者は十分な成長を獲得できるか?!-保存期から腎移植まで-」第47回日本小児腎臓病学会学術集会 モーニングセミナー. 2012, 6, 東京
- 2) 濱崎祐子, 幡谷浩史, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 松井善一, 村松真樹, 佐藤裕之, 宍戸清一郎, 本田雅敬. フィンランド型先天性ネフローゼ症候群に対する腎移植と予後. 第45回日本臨床腎移植学会 2012, 2, 軽井沢
- 3) 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 中西浩一, 吉川徳茂, 本田雅敬. フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の腎移植までの管理. 第47回日本小児腎臓病学会 2012, 6, 東京
- 4) 濱崎祐子, 上村治, 石倉健司, 伊藤秀一, 服部元史, 田中亮二郎, 和田尚弘, 大橋靖雄, 中西浩一, 金子徹治, 本田雅敬. 「本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長の実態(2011年度調査の結果)」. 第34回日本小児腎不全学会学術集会 2012, 9, 淡路島
- 5) 濱崎祐子. 「小児慢性腎臓病患者に対する低カリウム中リンミルクの必要性」. 第1回特殊ミルク安定供給のためのワークショップ, 2012, 11, 東京
- 6) Hamada R, Hataya H, Sakai T, Matsui Z, Muramatsu M, Satoh H, Hamasaki Y, Ishikura K, Shishido S, Honda M. Characteristics of Puberty and Catch-Up Growth in Children Who Undergo Kidney Transplantation before Puberty. International Pediatric Transplant Association-Regional Education Meeting 2012, 9, Nagoya
- 7) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Progression to End-Stage Kidney Disease in Children with CKD: A Nation-Wide Cohort Study in Japan. American Society of Nephrology Kidney Week 2012, 2012, 10, San Diego
- 8) Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Acute Kidney Injury in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome without Hypovolemia. American Society of Nephrology Kidney Week 2012, 2012, 10, San Diego
- 9) 濱崎祐子. 「移植腎の内科的管理」Yokohama Renal Transplantation Academy, 2012, 7, 横浜
- 10) 濱崎祐子. 「小児慢性腎臓病(CKD)の管理と腎移植」神奈川県学校・腎疾患管理研究会 平成24年度総会・第38回研究会, 2012, 9, 横浜

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

図1 男女別 CKD ステージと身長 SD 値

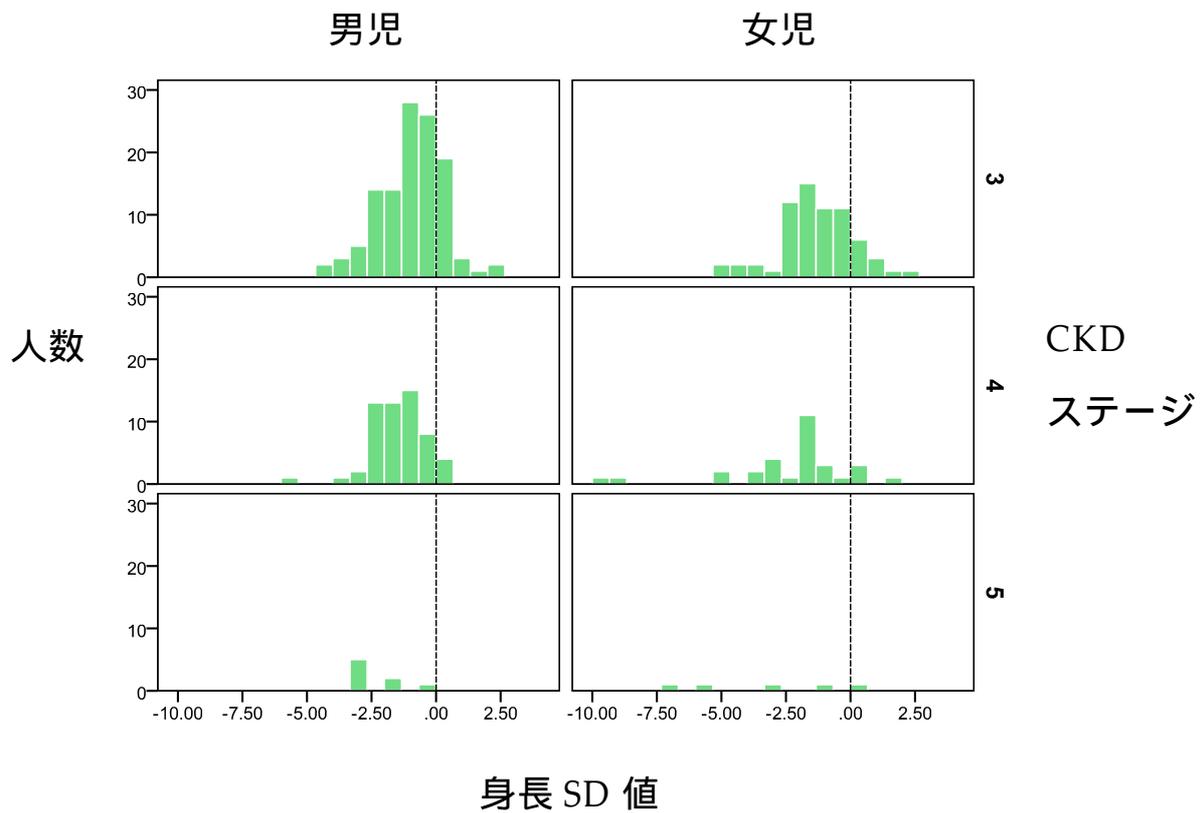
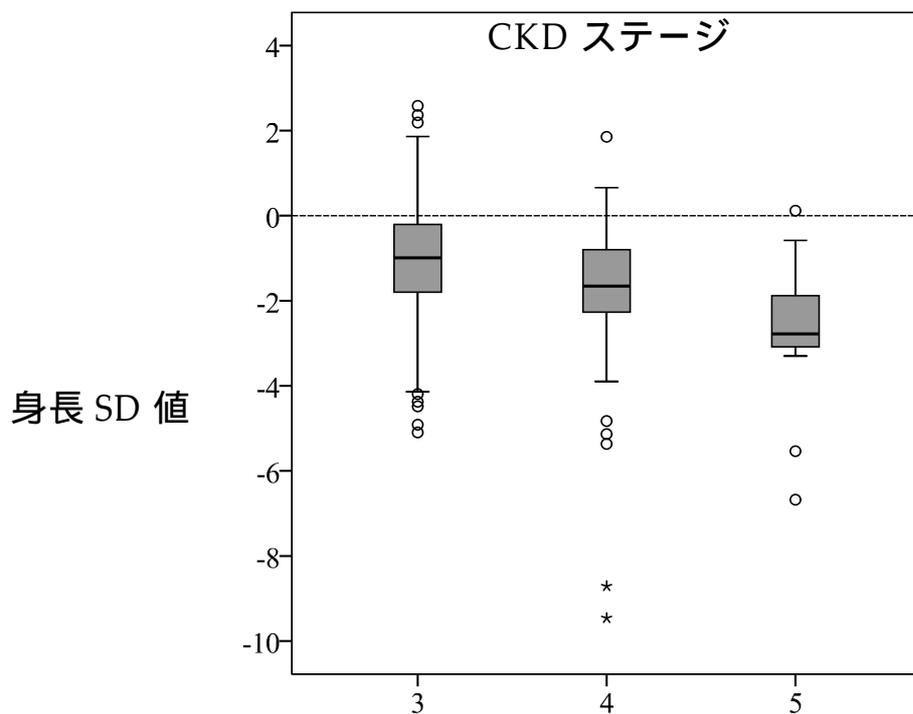


図2 CKD ステージと身長 SD 値



厚生省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

先天性腎尿路異常（CAKUT）早期発見システムの確立
尿 2mg および尿蛋白定量と尿蛋白定性との関係

研究分担者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 副院長
研究協力者 長岡 由修 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科

研究要旨

CAKUT は小児CKD の原因として最も重要であるが、現行の尿試験紙法を用いた検尿システムで発見することは難しい。そこで、尿 2mg および尿蛋白定量を用いた検査法によって、CAKUT が早期発見可能であるか調査した。小児CKD コホート対象患者において、CAKUT 群の尿蛋白定性陽性率(1+以上)は約45%であるのに対し、尿 P/C 比陽性 (>0.2 g/gCr) 76.2%、尿 2mg 陽性 (>320 μg/L) 91.8%、尿 2mg/Cr 比陽性 (>0.3 μg/mg) 97.0%と高感度であった。CAKUT 早期発見のために、スクリーニングへの尿 2mg ないし尿蛋白定量法の導入が必要である。

A. 研究目的

CAKUT は小児CKD の原因として最も重要である。しかし、低形成異形成腎に代表されるCAKUTでは、希釈尿を呈するために、現行の尿試験紙を用いた検尿システムで発見することは難しい。従来から尿 2mg や尿蛋白定量と尿クレアチニン(Cr)との比が有用と考えられているが、エビデンスとして確立されたものは無い。本研究では、尿 2mg および尿蛋白定量と尿蛋白定性とを比較し、CAKUT を正しく診断できるか調べることを目的とした。

B. 研究方法

平成22年度の小児CKD疫学調査で得られた、小児CKDステージ3-5(透析・腎移植を除く)の患者447人について、平成23年度調査で得られた発見時の調査結果(尿蛋白定性、尿蛋白定量、尿Cr、尿2mg)を検討した。

尿 2mg クレアチニン比(尿 2mg/Cr 比)と尿蛋白定性との関係、尿 2mg 絶対値と尿蛋白定性との関係、尿蛋白クレアチニン比(尿 P/C

比)と尿蛋白定性との関係、それぞれについて、CAKUT を伴う群、それ以外(Non CAKUT)の群で検討した。カットオフ値はそれぞれ、尿 2mg/Cr 0.3 μg/mg、尿 2mg 320 μg/L、尿 P/C 比 0.2 g/gCr、とした。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、個人情報管理に万全を期して実施した。

C. 研究結果(図1~3)

447人のうち有効な解析対象は、尿 2mg/Cr 比調査262人(CAKUT 166人、Non CAKUT 96人)、尿 2mg 絶対値調査272人(CAKUT 170人、Non CAKUT 102人)、尿 P/C 比調査320人(CAKUT 202人、Non CAKUT 118人)であった。

CAKUT 群において、尿蛋白定性結果ごとの検査陽性率は以下の通りであった。尿 2mg/Cr 比 >0.3 μg/mg : (-) 97.0%、(+/-) 100%、(1+) 95.2%、(2+) 96.6%、(3+) 100%。尿 2mg >320 μg/L : (-) 87.0%、(+/-) 92.3%、(1+) 95.2%、(2+) 96.6%、(3+) 100%。

尿 P/C 比 >0.2 g/gCr : (-) 50.0% , (+) 79.4% ,(1+) 94.0% , (2+) 97.5% , (3+) 100% .

D . 考察

尿蛋白定性検査で陰性を示した場合でも , 尿 P/C 比や尿 2mg では陽性を示す割合が高いことが分かった . CAKUT 群において , 尿蛋白定性検査では (+)以上を陽性とした場合で約 60% ,(1+)以上を陽性とした場合で約 45%なのに対し , 尿 P/C 比陽性 (> 0.2 g/gCr) 76.2% , 尿 2mg 陽性 (>320 μg/L) 91.8% , 尿 2mg/Cr 比陽性 (>0.3 μg/mg) 97.0%であった . 尿 P/C 比のみでは感度不十分であるが , 尿 2mg 絶対値や尿 2mg/Cr 比を用いることで , CAKUT を早期発見できる可能性が示唆された .

E . 結論

CAKUT 早期発見のために , スクリーニングへの尿蛋白定量法ないし尿 2mg の導入が必要である .

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Severe posterior reversible encephalopathy syndrome rescued with craniectomy. *Pediatr Int.* 2013 in press
- 2) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K. The Japanese Society for Pediatric Nephrology, the Committee of Measures for Pediatric CKD. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1401-1404
- 3) Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K,

Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum beta2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol* 2012 Jul 14. [Epub ahead of print]

4) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrology Dialysis Transplantation* in press

5) Motoyama O, Hasegawa A, Aikawa A, Shishido S, Honda M, Tsuzuki K, Kinukawa T, Hattori M, Ogawa O, Yanagihara T, Saito K, Takahashi K, Ohshima S. Final height in a prospective trial of late steroid withdrawal after pediatric renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine. *Pediatr Transplant* 2012; 16: 78-82

6) 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

7) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M; for the for the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1576-1583

8)

9) 本田雅敬. 「学校検尿のすべて」の改訂について. *福岡県医報* 2012; 1435: 6-7

10) 本田雅敬, 山川聡, 後藤美和. 【疾患をもつ学童の運動管理】 学校腎臓検診と運動管理. *小児科* 2012; 53: 9-20

- 11) 新井田麻美, 本田雅敬. 【クローズアップ腎・泌尿器】概念・研究の進歩 小児期発症慢性腎不全藤田直也, 本田雅敬, 武田良淳, 齋藤美香, 稲葉彩. 小児高血圧の薬物療法のガイドラインの概説. 小児高血圧研究会誌 2012; 9: 13-24
 - 12) 藤田直也, 本田雅敬, 武田良淳, 齋藤美香, 稲葉彩. 小児高血圧の薬物療法のガイドラインの概説. 小児高血圧研究会誌 2012; 9: 13-24
 - 13) 後藤美和, 本田雅敬. 腎機能障害児に対する薬物治療とその問題点. 日本小児科学会雑誌 2012; 116: 827-834
 - 14) 濱田陸, 幡谷浩史, 本田雅敬. 【AKI の管理 Q&A-救急・集中治療のための質問 237-】術後 AKI 手術後 AKI(小児). 救急・集中治療 2012; 24: 344-351
 - 15) 山川聡, 二宮誠, 石川智朗, 後藤美和, 上村治, 本田雅敬. 慢性腎臓病 (CKD) への運動制限のエビデンス. 日本小児腎臓病学会雑誌 2012; 25: 19-26
 - 16) 後藤美和, 二宮誠, 上村治, 松山健, 伊藤雄平, 幡谷浩史, 伊藤秀一, 山川聡, 石川智朗, 本田雅敬. 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. 日本小児腎臓病学会雑誌 2012; 25: 6-17
 - 17) 本田雅敬. 腎・泌尿器疾患. 小児看護学 2 健康障害をもつ小児の看護. 松尾宣武 濱中喜代編 メヂカルフレンド社 2012; P306-345, 東京
 - 18) 田中百合子, 本田雅敬. 透析時の食事療法 (エネルギー, たんぱく質, 塩分など). 腎疾患治療のエビデンス第二版 小林正貴 南学正臣 吉村吾志夫編, 文光堂, 2012, P344-347, 東京
 - 19) 村上睦, 阿部勝巳, 飯高喜久雄, 高橋英子, 本田雅敬, 新村文男, 松浦信夫, 茂呂修平. 章 管理と治療. 学校検尿のすべて 平成 23 年度改訂. 日本学校保健会編 財団法人 日本学校保健会 2012; P55-84, 東京
 - 2) 後藤美和, 二宮誠, 上村治, 松山健, 伊藤雄平, 幡谷浩史, 伊藤秀一, 山川聡, 石川智朗, 本田雅敬. 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. 第 47 回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012
 - 3) 山川聡, 上村治, 永井琢人, 二宮誠, 石川智朗, 後藤美和, 本田雅敬. 慢性腎臓病 (CKD) への運動制限のエビデンス. 第 47 回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012
 - 4) 本田雅敬. 「学校検尿のすべて」の改訂について. 第 47 回日本小児腎臓病学会, 東京, 2012
 - 5) 本田雅敬. 新学校検尿の手引き. 平成 24 年度九州学校検診協議会, 福岡, 2012
 - 6) 本田雅敬. 小児 CKD 患者の移行医療. 第 34 回日本小児腎不全学会, 兵庫, 2012
 - 7) 石倉健司, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 濱崎祐子, 田中亮二郎, 中西浩一, 本田雅敬. 小児保存期 CKD 患者の末期腎不全への進行の解明: 小児 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の結果. 第 34 回日本小児腎不全学会, 兵庫, 2012
 - 8) 濱崎祐子, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 石倉健司, 本田雅敬, 田中亮二郎, 中西浩一. 本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長の実態 (2011 年度調査の結果). 第 34 回日本小児腎不全学会, 兵庫, 2012
 - 9) 本田雅敬. 小児腎臓病から見た小児 SLE 治療. 第 22 回日本リウマチ学会, 愛知, 2012
 - 10) 本田雅敬. CKD と成育医療. 第 5 回若手小児腎臓医のためのパワーアップセミナー, 東京, 2012
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

2. 学会発表

- 1) 本田雅敬. こどもの腎臓病について. 慢性腎臓病 CKD【Chronic Kidney Disease】シンポジウム 厚生労働省・腎疾患対策, 東京, 2012

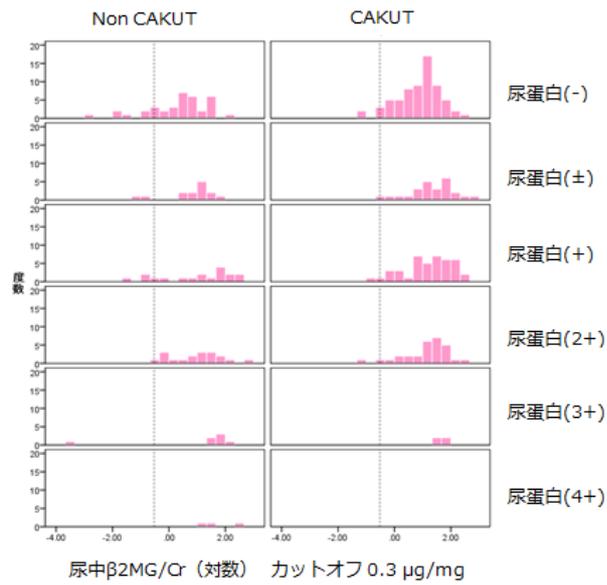


図1 2mg クレアチニン比と蛋白定性の関係

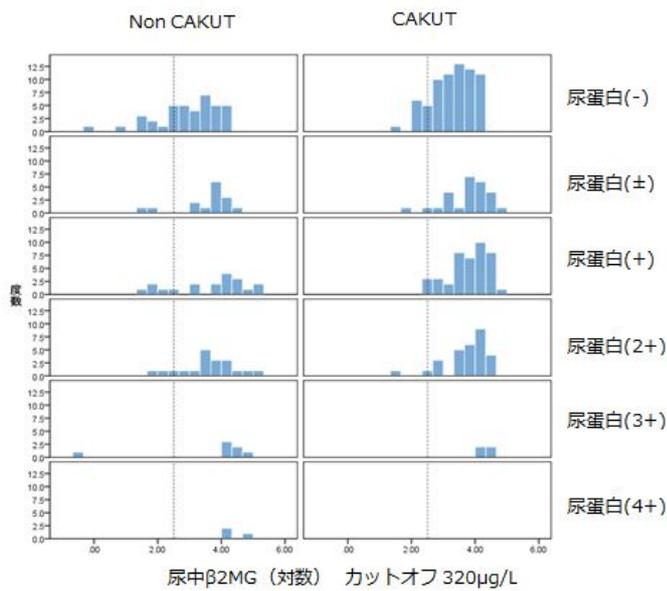


図2 2mg 絶対値と蛋白定性の関係

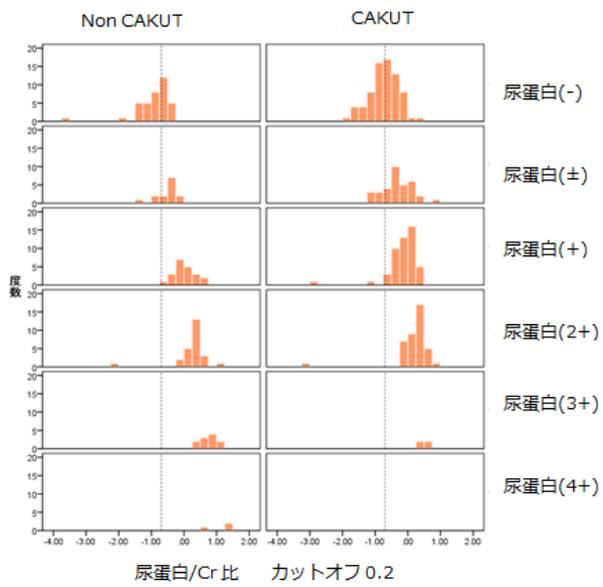


図3 蛋白クレアチニン比と蛋白定性の関係

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）の発見動機に関する研究

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

平成22年度に報告した「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」から、生後3か月から15歳までのCKDstage3以上（透析例除く）の患者数は、447名であった。小児CKD患者は、治療されなければ、末期腎不全に至り、長期透析か腎移植を必要とする。それゆえ小児CKD対策として、早期発見は極めて重要である。今回小児CKDstage3以上の患者447名の診断名、発見動機、発見時の年齢について調査した。447名のうち先天性腎尿路異常（CAKUT）に伴うものが278名（68.3%）、それ以外のものが169名（31.7%）であった。CAKUTでは、発見動機として胎児/新生児エコーによるものが最も頻度が高く（31.7%）、その次に尿路感染症（13.7%）、偶然（13.7%）によるものであった。CKDstage3以上のCAKUTの発見は、胎児/新生児エコー、尿路感染症、新生児期の血液検査、成長障害、体重減少、倦怠感など徴候により3歳までにその約70%が発見されているが、残りは3歳以降に発見されている。3歳時検尿でも発見の頻度は3%程度であり、CKDstage2を入れると、相当数が3歳以降に発見されている可能性がある。今後小児CKD対策として、CAKUTの発見をターゲットとしたスクリーニング検査が必要である。

A. 研究目的

平成22年度に報告した「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」から、生後3か月から15歳までのCKDstage3以上（透析例除く）の患者数は、447名であった。小児CKD患者は、治療されなければ、末期腎不全に至り、長期透析か腎移植を必要とする。それゆえ小児CKD対策として、早期発見は極めて重要である。今回小児CKD患者447名の発見動機、発見時年齢について調査した。

B. 研究方法

平成22年度に報告した「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」から、生後3か月から15歳までのCKDstage3以上（透析例除く）とされた447名に対して診断名、発見動機、発見時の年齢を調査した。

調査研究の概略：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すべ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察している施設に対して、2次調査を行い、2010年4月1日時点における生後3か月から15歳までのCKDstage3以上（透析例除く）の447名の患者に関する情報を得た。（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・分担研究報告書で詳細に報告）

C. 研究結果

小児CKD stage 3以上（透析例除く）447名のうち先天性腎尿路異常（CAKUT）に伴うものが278名（68.3%）、それ以外のものが169名（31.7%）であった。それぞれの発見動機と発見時年齢は表に示す。CAKUTでは、胎児/新生児エコーによるものが最も頻度が高く（31.7%）、その次に尿路感染症（13.7%）、偶然（13.7%）によるものであった。またCAKUTはCAKUT以外の疾患よりも年少で発見されていた。

D. 考察

小児CKD stage 3以上のCAKUTの発見は、胎児/新生児エコー、尿路感染症、新生児期の血液検査、成長障害、体重減少、倦怠感など徴候により3歳までにその約70%が発見されているが、残りは3歳以降に発見されている。タンパク尿を指標とした3歳時検尿での発見の頻度は3%程度であり、CKD stage 2を入れると、相当数が3歳以降に発見されている可能性がある。今後小児CKD対策として、CAKUTの発見をターゲットとしたスクリーニング検査が必要である。

E. 結論

本邦では昭和49年より開始された学校検尿により、慢性糸球体腎炎の早期発見・早期介入が可能となり、今回の研究調査では慢性糸球体腎炎が原因の小児期CKD（stage 3以上）患者はわずか8名にしか過ぎなかった。一方小児CKDの68.3%を占めるCAKUTについては、いまだ早期発見は不十分であり、3歳児検尿での発見率も高くない。今後CAKUTの発見をターゲットとしたスクリーニング検査が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant*, in press
- 2) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:71-76
- 3) Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27:3186-90
- 4) 田中亮二郎 紫斑病性腎炎 総編集 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅, 今日の小児治療指針 第15版 580, 医学書院, 2012
- 5) 田中亮二郎 膜性腎症 小児内科, 小児外科 編集委員会共編 小児疾患の診断治療基準 第4版 620-621, 東京医学書, 2012

2. 学会発表

- 1) 石倉健司, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 濱崎祐子, 田中亮二郎, 中西浩一, 本田雅敬. 小児保存期CKD患者の末期腎不全への進行解明: 小児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結果. 第34回日本小児腎不全学会学術集会, 2012
- 2) 濱崎祐子, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 石倉健司, 本田雅敬, 田中亮

二郎,中西浩一. 本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長の実態(2011年度調査の結果). 第34回日本小児腎不全学会学術集会, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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.

表 小児CAKUTの発見動機と発見時年齢

発見動機	CAKUT	発見時年齢		CAKUT 以外	発見時年齢	
		中央値	範囲		中央値	範囲
胎児エコー / 新生児エコー	88(31.7)	0.0	0.0-0.0	19(11.2)	0.0	0.0-0.0
偶然	38(13.7)	3.9	1.2-6.1	32(18.9)	5.8	1.7-9.4
尿路感染症	38(13.7)	0.7	0.3-2.0	4(2.4)	1.8	0.3-3.6
学校検尿	27(9.7)	8.9	7.0-10.3	12(7.1)	8.3	7.1-10.9
新生児期での血液検査	25(9.0)	0.0	0.0-0.1	31(18.3)	0.0	0.0-0.0
成長障害, 体重減少, 倦怠感	25(9.0)	0.3	0.1-1.7	7(4.1)	2.2	0.2-12.3
3歳時検尿	9(3.2)	3.2	3.0-3.4	7(4.1)	3.1	3.0-3.6
定期健診	7(2.5)	0.3	0.1-1.7	4(2.4)	2.8	0.4-5.1
浮腫, 乏尿, 肉眼的血尿	5(1.8)	3.8	1.0-5.0	13(7.7)	5.3	2.7-8.7
奇形, 症候群	3(1.1)	0.0	0.0-0.1	1(0.6)	1.7	1.7-1.7
心疾患, 悪性腫瘍の治療中	2(0.7)	5.3	5.3-5.3	18(10.7)	3.2	0.2-8.2
神経因性膀胱, 夜尿症など の排尿障害	2(0.7)	4.9	4.9-4.9	4(2.4)	5.7	1.2-9.5
家族歴	0(0.0)			3(1.8)	6.2	4.5-9.7
敗血症	0(0.0)			3(1.8)	0.0	0.0-0.1
その他	0(0.0)			2(1.2)	2.2	0.8-3.7
不明	9(3.2)			9(5.3)		

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

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。本研究は、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、およびランダム化比較試験（RCT）を行う。それにより小児 CKD 患者の長期予後や腎不全進行の危険因子等の解明と腎保護を目的とした治療を確立することを目的とする。

また、保存期の小児慢性腎臓病患者（CKD ステージ 3 及び 4）を対象とした多施設共同ランダム化比較試験により、バルサルタン（ARB の一つ）の腎保護効果に関する有効性、安全性を評価する。

A. 研究目的

私どもは、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明らかにしてきた。それに引き続き、本研究の目的は、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、およびランダム化比較試験（RCT）を行い、それにより小児 CKD 患者の長期予後や腎不全進行の危険因子等の解明と腎保護を目的とした治療を確立することである。

RCT につき具体的には、保存期の小児慢性腎臓病患者（CKD ステージ 3 及び 4）を対象とした多施設共同ランダム化比較試験により、バルサルタン（ARB の一つ）の腎保護効果に関する有効性、安全性を評価する。

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

本報告書においては RCT につき記載する。

<試験名> 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

<目的> 保存期の小児慢性腎臓病患者（CKD ステージ 3 及び 4）を対象としたランダム化比較試験により、バルサルタンの有効性、安全性を評価する。また、球形吸着炭の有効性及び安全性に関する情報を収集する。

<主要評価項目>

主要評価項目：

Time to event

登録日を起算日とし、以下の ~ のイベント及

びあらゆる原因による死亡を含めた計 4 項目のイベントのうち最も早い発生日までの期間

血清クレアチニン値のベースライン値から
1.5 倍以上の上昇
透析導入
腎移植施行

副次評価項目：

(1) Time to treatment failure

登録日を起算日として、主要評価項目のイベント（～）及びあらゆる原因による死亡に加え、以下の～のイベントを含めた計 8 項目のイベントのうち最も早い発生日までの期間。

試験治療期間中に試験薬の服薬コンプライアンスが 50%未満であることを連続する 2 回の観察時に確認できる場合（有害事象や医師の指示による休薬・中止を除く）。服薬コンプライアンスは、患者日誌に基づく 1 週間の平均服薬量で判断する。2 回連続して試験薬の内服が 50%未満であることを確認できる場合、1 回目の 50%未満を確認した日をイベント発現日とする。

担当医師が試験治療の効果不十分により治療変更が必要と判断した場合。

担当医師が有害事象等により試験治療の継続困難と判断した場合。

被験者又は法的保護者が試験治療の中止を申し出た場合。（～の理由に該当する場合は理由としない。）

(2) 透析導入日又は腎移植施行日までの期間

(3) 推定糸球体濾過率

(4) 血清クレアチニン値逆数傾斜

(5) 尿蛋白/クレアチニン比

(6) CKD ステージ移行割合

(7) 試験治療中の有害事象

<対象>

選択基準：

(1) 登録時の年齢が 1～19 歳である。

(2) 小児 CKD ステージ判定表で CKD ステージ 3 又は 4 に該当する。

(3) 試験治療期間を通じて通院が可能である。

(4) 本試験に参加することの同意を患者の法的保護者から文書で得られている。

除外基準：

選択基準を満たしていても、以下の(1)～(14)のいずれかに該当する患者は本試験の対象としない。

(3)～(5)の検査値は、登録前 28 日以内のものとする。

(1) 腎移植の既往がある。

(2) 登録時に透析療法を受けている、又はただちに透析療法が必要である。

(3) 登録時に重篤な肝機能障害(GOT 又は GPT が基準値上限の 2.5 倍以上)を示す。

(4) 登録時に白血球数 3000/mm³未満あるいは血小板数 10 万/mm³未満である。

(5) 登録時に適切な治療によっても血清カリウム値が基準値の上限を超える。

(6) 両側腎動脈狭窄がある又は片腎症例で腎動脈狭窄がある。

(7) 消化管に通過障害を有する。

(8) 登録時にコントロール不良の高血圧がある。

(9) パルサルタンや他の ARB あるいは球形吸着炭の成分に対し過敏症の既往歴がある。

(10) 登録前 14 日以内に ACEI や ARB、球形吸着炭の投与が行われている。

(11) 登録時に他の臨床試験又は治験に参加している。

(12) 妊娠中あるいは妊娠の可能性があり、又は授乳中である。

(13) 試験実施期間中の妊娠を希望している。

(14) その他、担当医師により対象患者として不適切と判断された。

< 試験治療 >

試験薬（バルサルタン又は球形吸着炭）の経口投与（2年間）

< 目標症例数と試験実施期間 >

目標症例数：バルサルタン群，球形吸着炭群各 60 名，合計 120 名

試験実施期間：2011 年 11 月～2016 年 10 月までの 5 年間

< 倫理面への配慮 >

本研究に関係する全ての研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針」

（<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）を遵守して本研究を実施する。

本試験実施前及び試験実施期間中を通じて、各施設にて開催される倫理審査委員会において、本試験の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を行うものとする。各施設の研究責任医師は、研究実施計画書、説明文書・同意書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出する。

[インフォームド・コンセント・アセント]

法的保護者への説明と同意取得

本試験の対象患者は1歳以上19歳以下の小児患者であり、法的に定められた同意を得ることは基本的に困難なので、小児患者が本試験に参加することに対して法的保護者が責任を負う。（ただし、16歳以上の患者に対しては本人からの同意を得る）担当医師は、患者が本試験に参加する前に、各施設の倫理審査委員会で承認の得られた説明文書を用いて法的保護者に十分に説明し、自由意思による本試験参加の同意を文書により得る。

同意書には、法的保護者と患者との関係を明記し、説明を行った担当医師及び患者の法的保護者が記名・捺印又は署名し、各自日付を記入する。担当医師は、説明文書と、記名・捺印又は署名及び日付が記入された同意書の写しを法的保護者に渡す。同意書の原本は診療録とともに保管する。

法的保護者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

小児患者（15歳以下）への説明とアセント

担当医師は、患者本人に対しても試験の説明を行い、可能な限り患者本人からも署名及び日付の記入を取得する。担当医師は、必要に応じて、対象患者の年齢や理解度に応じた説明文書を用いる。概ね13歳以上の患者には説明文書及び同意書、概ね6歳以上12歳以下の患者には小児患者（6歳以上12歳以下）用説明文書、アセント文書を用いることを目安とする。

患者本人が本試験への参加を理解し同意する場合は、法的保護者の同意とは別に同意書又はアセント文書への患者本人の署名欄への署名及び日付の記入を可能な限り得るものとする。本人から文書での署名が得られない場合でも口頭で了解が取れた場合は、法的保護者が署名した同意書に、本人から了解が取れたことを記載する。

説明文書を用いない場合は、担当医師は試験に関する説明を口頭でわかりやすく行い、可能な限り口頭で同意を確認する。本人から口頭で了解が取れた場合は、法的保護者が署名した同意書に、本人から了解が取れたことを記載する。

担当医師は、説明文書と、署名及び日付が記入されたアセント文書の写しを法的保護者に渡す。アセント文書の原本は診療録とともに保管する。
[プライバシーの保護と患者識別]

本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。試験実施にかかわる生データ類及び同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。また、病院外に提出する症例調査票の作成、取扱い等においても、被験者を被験者番号により特定し、そのプライバシー保護について配慮する。
[研究に関する情報公開]

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

多施設共同オープンランダム化比較試験の実施にあたり、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。

なお、平成24年2月に、バルサルタンの小児の用法・用量が公知申請されたことに伴い、3月にバルサルタンの投与量上限の見直しのため、実施計画書の改訂を行った。この改定では、同時に併用療法時の注意事項の追加、腎不全の合併症評価のための検査項目の追加を行った。

実施計画書等につき班会議で検討した。確定した書類により各施設倫理委員会での審査を受け、承認された後、試験に参加した。

平成25年1月末現在、倫理委員会承認施設は15施設で、登録症例数は7例である。

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。私どもは、こ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か月から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。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。

今回の先の調査で実態の明らかになった小児CKD患者に対し、多施設共同オープンランダム化比較試験を実施することにより、保存期小児慢性腎臓病患者（CKDステージ3及び4）におけるバルサルタンの腎保護効果に関する有効性、安全性を評価し、また、保存期の小児慢性腎臓病患者に対する球形吸着炭の有効性及び安全性に関する情報を収集することにより、保存期の小児慢性腎臓病患者における治療のエビデンス確立に寄与する。それにより、よりよい患者管理を確立し、患者とその家族に福音をもたらすと考えられる。

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、実態を明らかにした。そのデータに基づき、多施設共同オープンランダム化比較試験を実施し、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、その治療のエビデンスの構築がなされる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N, for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* (in press)
- 2) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of The Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* (in press)
- 3) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jan 15. [Epub ahead of print]
- 4) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jan 13. [Epub ahead of print]
- 5) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2012;28:71-76
- 6) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M; for the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1576-1583
- 7) Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Patients With Complete Deletion of One WT1 Allele. *Pediatrics*. 2012;129:e1621-5
- 8) Konno K, Nakanishi K, Hishikawa S, Tanaka H, Yoshikawa N, Yasuda Y, Kobayashi E, Lefor A. Cryo-preserved porcine kidneys are feasible for teaching and training renal biopsy: "the bento kidney" *Transplantation Research* 2012;1:5. doi:10.1186/2047-1440-1-5 Published online: 2 May 2012.
- 9) Hashimura Y, Kaito H, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Iijima K, Yoshikawa N. Two cases of atypical membranoproliferative glomerulonephritis showing opposite clinical course. *CEN Case Rep* 2012;1:34-38 DOI 10.1007/s13730-012-0009-2 Published online: 10 April 2012.
- 10) Ohtsubo H, Morisada N, Kaito H, Nagatani K, Nakanishi K, Iijima K. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1189-92
- 11) Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3186-90
- 12) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama

H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:783-92

13) 中西浩一, 吉川徳茂: 纖毛病 (Ciliopathy). *日本小児腎臓病学会雑誌* 2012;25(2):127-131

14) 中西浩一, 吉川徳茂. 遺伝性腎炎(Alport 症候群). *小児疾患の診断治療基準 第4版 小児内科* 2012;44 増刊号:630-631

15) 中西浩一, 吉川徳茂 慢性糸球体腎炎 18章 腎・泌尿器・生殖器疾患 総編集 遠藤文夫 「小児科診断・治療ガイド」 中山書店 2012;673-679

16) 中西浩一, 吉川徳茂 多発性嚢胞腎 (小児) 編集 「腎と透析」編集委員会 「腎疾患治療マニュアル 2012-2013」 東京医学社 2012;445-449

17) 中西浩一, 吉川徳茂: ARPKD の基礎と臨床-最新の知見 特集: 多発性嚢胞腎-最新の知見と今後の課題. *日本腎臓学会誌* 2012;54(4):534-537

18) 戸川寛子, 中西浩一, 吉川徳茂: 髄質嚢胞腎. 腎臓症候群(第2版) - その他の腎臓疾患を含めて-別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 17:600-602, 2012.

19) 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂 【小児の診療手技 100】腎生検 小児科診療(0386-9806)75 巻増刊 Page286-290(2012.04)

20) 中西浩一, 吉川徳茂, 服部元史: 常染色体劣性多発性嚢胞腎-疫学と臨床. 特集: 多発性嚢胞腎, 腎臓 2012;34(3);194-200

21) 中西浩一, 吉川徳茂 遺伝子診断の臨床応用-ネフローゼ症候群 小児内科 クローズアップ腎泌尿器 44(2):210-215,2012

22) 中西浩一 遺伝性糸球体疾患 編集 日本小児腎臓病学会 小児腎臓病学 診断と治療社 2012;210-214

2. 学会発表

1) Ishimori S, Kaito H, Ohtsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K,

Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K: Clinicopathological characteristics and kidney outcome of childhood-onset lupus nephritis with acute kidney injury: from the multicenter study in Japan. The 45th ESPN Annual Meeting, September 6th - 8th 2012, Krakow, Poland

2) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Ishimori S, Kaito H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Histological Predictors of Treatment Efficacy in Severe Childhood IgA Nephropathy (IgAN): Validation of the Oxford Classification of IgAN (Ox C). 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4, 2012 in San Diego, USA. *JASN* 23:193A

3) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Possible Contribution of Fibrocytes to Renal Fibrosis in Cpk Mouse, a Model of ARPKD. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4, 2012 in San Diego, USA. *JASN* 23:596A

4) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: The Pediatric-CKD Study Group in Japan. Progression to End-Stage Kidney Disease in Children with CKD: A Nation- Wide Cohort Study in Japan. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4, 2012 in San Diego, USA. *JASN* 23:684A

5) Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Ohtsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Ninchoji T, Morisada N, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Genetical and Clinical Aspects of X-Linked Alport Syndrome in Males with Positive Staining of the alpha5(IV) Chain. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4,

2012 in San Diego, USA. JASN 23:33A

6) Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Clinical Characteristics and Mutational Pattern of Genetically-Proven Gitelman's Syndrome. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.1-Nov.4, 2012 in San Diego, USA. JASN 23:437A

7) 中西浩一：エビデンスに基づく小児腎臓病治療を目指して～JSKDCの歩み～ 第5回宮城小児腎・泌尿器研究会 2012年5月25日 仙台

8) 中西浩一：エビデンスに基づく小児腎臓病治療を目指して 第52回新潟腎臓懇話会 2012年6月14日 新潟

9) 中西浩一：織毛病 プロフェッショナル-5 第47回日本小児腎臓病学会学術集会 2012年6月29～30日 東京

10) 中西浩一：日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」について 学会主導企画2 第47回日本小児腎臓病学会学術集会 2012年6月29～30日 東京

11) 中西浩一：ARPKDの病態・遺伝子診断 シンポジウム2 小児嚢胞性腎疾患の病因・病態の解明と診断・治療の進歩 座長兼任 第34回日本小児腎不全学会学術集会 2012年9月13～14日 洲本（兵庫県・淡路島）

12) 中西浩一：エビデンスに基づく小児腎臓病治療 Chiba Pediatric Nephrology Forum 2012年10月18日 千葉

13) 中西浩一：遺伝性ネフローゼ症候群と多発性嚢胞腎 第22回北海道小児腎臓病研究会 2012年10月20日 札幌

14) 中西浩一：アルポート症候群と多発性嚢胞腎 第11回弘前小児腎疾患フォーラム 2012年10月26日 弘前

2. 実用新案登録

該当無し。

3. その他

該当無し。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し。

