

201324133A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の解明と

早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

平成 26(2014)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

先天性腎尿路異常を中心とした小児 CKD の自然史の解明と
早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石倉 健司

平成 26(2014)年 3 月

先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の
自然史の解明と早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立班
(日本小児 CKD 研究グループ)

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・臨床研究支援センター
研究分担者	上村 治	あいち小児保健医療総合センター
	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
	中井秀郎	自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児泌尿器科
	服部元史	東京女子医科大学病院 腎臓小児科
	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学分野
	本田雅敬	東京都立小児総合医療センター
	濱崎祐子	東邦大学医学部 小児腎臓学講座
	田中亮二郎	兵庫県立こども病院 腎臓内科
	中西浩一	和歌山県立医科大学 小児科学教室
研究協力者	永井琢人	あいち小児保健医療総合センター 腎臓科
	里村憲一	大阪府立母子保健総合医療センター 腎・代謝科
	山田拓司	蒲郡市民病院 小児科
	粟津 緑	慶應義塾大学医学部 小児科
	浅沼 宏	慶應義塾大学医学部 泌尿器科
	大田敏之	県立広島病院 小児腎臓科
	飯島一誠	神戸大学大学院医学研究科内科系講座 小児科学分野こども発育学部門
	松山 健	公立福生病院
	中村秀文	国立成育医療研究センター 臨床試験推進室
	佐古まゆみ	国立成育医療研究センター 臨床試験推進室
	長岡由修	国立病院機構北海道医療センター 小児科
	藤永周一郎	埼玉県立小児医療センター 腎臓科
	北山浩嗣	静岡県立こども病院 腎臓内科
	藤田直也	聖隷浜松病院 小児科
	久野正貴	千葉県こども病院 腎臓科
	平野大志	東京慈恵会医科大学附属病院 小児科
	秋岡祐子	東京女子医科大学病院 腎臓小児科
	幡谷浩史	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科
	原田涼子	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科
	篠塚俊介	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科
	佐藤裕之	東京都立小児総合医療センター 泌尿器科
	金子徹治	東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター
	関根孝司	東邦大学医療センター大橋病院 小児科
	後藤芳充	名古屋第二赤十字病院 小児科
	池住洋平	新潟大学医歯学総合病院 小児科
	山田剛史	新潟大学医歯学総合病院 小児科
	松永 明	まつながキッズクリニック

(施設 50 音順)

I . 総括研究報告書

（先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の解明と早期診断・

腎不全進行抑制の治療法の確立（H25－難治等（難）－一般－017）

研究事業期間：平成25年4月1日から平成26年3月31日まで（1年計画の1年目）

研究代表者 石倉 健司 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 医長

研究要旨

【研究目的】

本研究の目的は、これまでに確立した小児 CKD のコホートをを用いて前向きを追跡調査を継続し、小児 CKD の中長期の予後（末期腎不全への進行および生命予後）を明らかにすることである。さらに、小児 CKD の適切な診断がなされることを目的に、小児腎臓科医のみならず広く小児医療に携わる医師を対象にした、[小児慢性腎臓病（小児 CKD）診断時の腎機能評価の手引き]（以下腎機能評価の手引き）を作成する。

【研究方法】

小児 CKD コホートの追跡調査は、年次調査を行い小児 CKD 患者の末期腎不全への進行を明らかにし、さらに原疾患が CAKUT である患者の泌尿器科的合併症について情報を収集する。

また、小児腎臓病学会の小児 CKD 対策委員会（以下 CKD 対策委員会）がこれまで確立した、本邦の血清クレアチニン（Cr）、シスタチン C、 $\beta 2$ ミクログロブリン（ $\beta 2$ MG）の基準値や、我々日本小児 CKD 研究グループが確立したスクリーニングのための小児 CKD ステージ判定表と、Cr やシスタチン C に基づく GFR の推算式を利用して腎機能障害を診断する、腎機能評価の手引きを作成する。腎機能評価の手引き作成は、小児科学会、小児泌尿器科学会、小児腎臓病学会の協力のもとに行い、小児腎臓病の専門家のみならず広く小児科診療に携わる医師を対象に周知する。

【結果】

年次調査の結果、コホート確立時（2010 年 4 月）のステージに基づきリスク分類し、ステージ 3、ステージ 4、ステージ 5 の 3 年腎生存率はそれぞれ 90.8%、48.9%、10.4%であった。また 447 人のコホート中 278 人が CAKUT であり、その中の 112 人に VUR を合併していた。原疾患が CAKUT である 278 人の腎生存率を、VUR の有無で比較すると、ステージ 3 で、VUR（+）94.2%、VUR（-）95.7%、ステージ 4 で、VUR（+）55.6%、VUR（-）46.5%、ステージ 5 で、VUR（+）25%、VUR（-）0%であり、各ステージとも VUR の有無で差が無かった（ログランク検定）。

小児科学会、小児泌尿器科学会、小児腎臓病学会の協力のもと腎機能評価の手引きを作成した。腎機能評価の手引きは、Cr、シスタチン C、 $\beta 2$ MG を組み合わせた腎機能評価のアルゴリズムを中心とし、腎臓専門医以外にも広く普及することを目指す構成とした。現在各学会と調整し、上記 3 学会の学術集会で配布するとともに、各学会のホームページでもダウンロード可能となる予定である。

【考察】

CAKUT を中心とする小児 CKD の 3 年腎生存率を明らかにした。ステージ 4 の 3 年腎生存率が約 50%であり、ステージ 4 以上の小児 CKD は急速に末期腎不全に進行する疾患であることが明らかになった。一方 CAKUT 患者の VUR 合併率は高いが、VUR の有無で末期腎不全進行に差が無かった。しかし本コホート研究は、ステージ 3 以上の CKD を対象としており、より早期では CKD 進行に差がある可能性は否定できず、今後の検討を要する。

腎機能評価の手引きは、広く腎臓専門医以外への普及を目指しており、より早期の小児 CKD 診断に結びつくことが期待される。

【結論】

アジア圏で唯一となる小児 CKD 患者から構成されるコホートにより、3 年のフォローアップデータを収集し、腎予後（末期腎不全への進行）を明らかにした。また腎機能評価の手引きが、今後小児 CKD の早期診断と適切な介入に結びつくことが期待される。

【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

上村 治

あいち小児保健医療総合センター

内科部 副センター長

中井 秀郎

自治医科大学 とちぎ子ども医療センター

小児泌尿器科

大橋 靖雄

東京大学医学系研究科 公共健康医学専攻

生物統計学分野 教授

服部 元史

東京女子医科大学医学部 腎臓小児科

教授

田中 亮二郎

兵庫県立こども病院 腎臓内科 部長

中西 浩一

和歌山県立医科大学 小児科 講師

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

濱崎 祐子

東邦大学医学部

小児腎臓学講座 講師

A. 研究目的

小児 CKD は先天性腎尿路異常 (CAKUT) を中心とした疾患であり, 乳幼児期から徐々に腎機能が悪化し, 成長発達に大きな影響を及ぼす重大な疾患である.

CAKUT とは先天的に腎臓のサイズが小さい, あるいは構造が未熟な低形成・異形成腎に種々の泌尿器科的合併症を有する疾患である. 自然史が不明であり進行のリスク因子も解明されていない.

このような状況において, 平成 22 年度の「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 (H22-難治一般-021)」では, 小児 CKD 患者 (生後 3 ヶ月から 15 歳, 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. この結果 2010 年 4 月 1 日時点の全国の小児 CKD 患者 (ステージ 3-5) は 542.5 人 (95% CI: 497.5-587.5), 有病率は 100 万人あたり 29.8 人と推計された. また, 91.1% が非糸球体性疾患で, そのうちの 68.3% が CAKUT であった (Ishikura K et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;28:2345-55). さらに我々は, 本コホートの追跡調査を行い (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 (H 2 3 - 難治 一 般 - 1 1 3)), 観察開始から 1 年の腎生存率とそのリスク因子を明らかにしている (Ishikura K et al. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Feb 9. [Epub ahead of print]).

本研究の目的は, これまでに確立した小児 CKD のコホートを用いて前向き追跡調査を継続し, 小児 CKD の中長期の予後 (末期腎不全への進行および生命予後) を明らかにすることである. さらに, 小児 CKD の適切な診断がなされることを目的に, 小児腎臓科医のみならず広く小児医療に携わる医師を対象にした, [小児慢性腎臓病 (小児 CKD) 診断時の腎機能評価の手引き] (以下腎機能評価の手引き) を作成する.

B. 研究方法

小児 CKD コホートの追跡研究と腎機能評価の手引きの作成を進める.

1. 小児 CKD コホートの追跡研究

平成 22 年度の小児 CKD 実態調査は, 全国 1190 施設を対象に行われた. この 1190 施設は全ての大

学病院, 小児病院, 小児腎臓病学会会員所属施設, 病床数 200 以上で小児科病棟を有する施設からなり, 本邦のほぼ全ての小児 CKD 患者 (ステージ 3-5) をカバーしていると考えられる. また回収率は 77.7% と良好であった. この研究により, 計 447 人の小児 CKD 患者の症例情報とこれらの患者を管理する計 113 施設の治療方針等の情報を収集した.

本研究では上記の全施設と全ての該当患者を対象に小児 CKD コホートの追跡調査 (年次調査) を行い, 小児 CKD 患者の末期腎不全への進行を明らかにする. さらに CAKUT の泌尿器科的合併症についても情報を収集する.

2. 腎機能評価の手引きの作成

小児腎臓病学会の小児 CKD 対策委員会 (以下 CKD 対策委員会) がこれまで確立した, 本邦の血清クレアチニン (Cr), シスタチン C, $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ MG) の基準値や, 我々日本小児 CKD 研究グループが確立したスクリーニングのための小児 CKD ステージ判定表と, Cr やシスタチン C に基づく GFR の推算式を利用して, 腎機能障害を診断する腎機能評価のアルゴリズムを確立する. さらにこのアルゴリズムを中心とする, 腎機能評価の手引きを作成する. 腎機能評価の手引き作成には, 小児科学会, 小児泌尿器科学会, 小児腎臓病学会の協力のもとに行い, 小児腎臓病の専門家のみならず広く小児科診療に携わる医師を対象に周知することを目的とする.

(倫理面への配慮)

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施設の倫理審査委員会の審査を受け, 承認を得た (平成 25 年 7 月). 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 (http://www.byouin.metro.tokyo.jp/shouni/tiken/rinnshou_shounin.html). またデータセンターで扱う患者情報はすべて匿名化情報とした.

さらに本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的

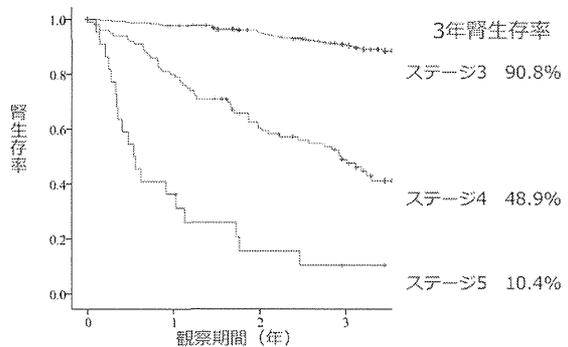
原則を遵守し, 個人情報管理に万全を期して実施した. また研究代表者の所属医療機関での利益相反委員会で, 研究者の利益相反管理の申出を行った.

C. 研究結果

1. 小児 CKD コホートの追跡研究

本年度も全国 113 施設の全患者 447 人に対して追跡調査を行い, 409 人 (91.5%) の情報を収集することができた (2014 年 3 月時点). コホート確立後の腎生存率は図 1 に示したとおりであり, 特にステージ 4 以上が急速に末期腎不全に進行することが示された.

図 1 CKD ステージごとの腎生存率



予後の詳細を以下に記す. 追跡期間中末期腎不全進行は 103 人で, その内訳は, 腹膜透析 51 人, 先行的腎移植 36 人, 腹膜透析後腎移植 5 人, 血液透析 9 人, 血液透析後腹膜透析 2 人であった. また追跡期間中 9 人が死亡した.

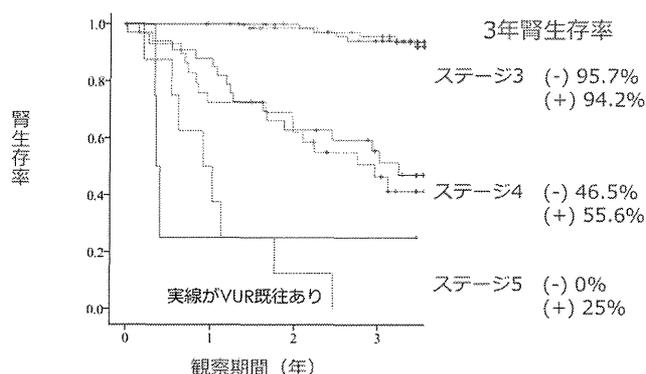
さらに原疾患が CAKUT である患者の泌尿器科合併症として, 膀胱尿管逆流症 (VUR) の解析を行った. 表 1 に CAKUT の患者を VUR の有無で分け, 患者背景を示した.

表1 VURの有無で群別した患者背景 (CAKUT患者)

	VUR		P値
	あり	なし	
N	112	123	
性 n (%)			
男	88 (78.6)	62 (50.4)	<0.001
女	24 (21.4)	61 (49.6)	
年齢 (20104月)	7.9 ± 4.7	8.7 ± 4.5	0.210
年齢 (診断時)	1.5 ± 2.8	2.8 ± 3.9	0.005
CKD ステージ 3/4/5, n (%)			0.645
ステージ3	74 (66.1)	84 (68.3)	
ステージ4	33 (29.5)	31 (25.2)	
ステージ5	5 (4.5)	8 (6.5)	
血清 Cr (mg/dl)	1.6 ± 1.1	1.7 ± 1.2	0.827
eGFR (簡易式 ml/min/1.73m ²)	38.7 ± 17.0	39.5 ± 16.7	0.731
eGFR (完全式 ml/min/1.73m ²)	42.5 ± 12.5	38.6 ± 13.1	0.094
UTIの既往 n (%)	73 (65.1)	23 (18.7)	<0.001
複数回のUTIの既往 n (%)	51 (48.2)	14 (8.6)	<0.001
尿たんぱく (g/g creatinine)	1.33 ± 2.99	0.92 ± 1.01	0.296
高度たんぱく尿 n (%)	7 (13.2)	9 (13.4)	0.971
高血圧 n (%)	20 (23.3)	17 (17.9)	0.372

両群間で重症度(CKDステージや血清Cr, GFR)には差がなかったが、男女比、診断時年齢には有意差があった。さらに各ステージの腎生存率をVURの有無に分けて生存時間解析を行った(図2)。各CKDステージでVURの有無による腎生存率に有意差は認められなかった(ログランク検定)。

図2 VURの有無による腎生存率



2. 腎機能評価の手引き

小児科学会、小児泌尿器科学会、小児腎臓病学会の協力のもと腎機能評価の手引きを作成した(別添)。腎機能評価の手引きは、Cr, シスタチンC, β 2MGを組み合わせた腎機能評価のアルゴリズムを中心とし、腎臓専門医以外にも広く普及することを目指す構成とした。現在各学会と調整し、上記3学会の学術集会で配布するとともに、各学会のホームページでもダウンロード可能となる予定である。

D. 考察

2010年に確立した本邦小児CKDのコホートを前方視的に追跡調査し、3年間の腎生存率を明らかにした。今後はこのコホートで、より長期の小児CKDの自然史や、疾患進行の危険因子を解明していくことが望まれる。またCr, シスタチンC, β 2MGを組み合わせた腎機能評価のアルゴリズムを中心とした、腎機能評価の手引きを作成した。

本邦小児CKDの3年腎生存率は、ステージ3, ステージ4, ステージ5がそれぞれ90.8%, 48.9%, 10.4%であり、ステージ4以上の小児CKDは急速に末期腎不全に進行する疾患であることが明らかになった。結果には示さなかったが、ステージ3は疾患(CAKUTとそれ以外)により進行に差が認められたが、ステージ4, 5では疾患による進行の差がなく、進行したCKDそれ自体が原疾患に関わらず末期腎不全への進行につながることを示唆された。

CAKUT患者のVUR合併率は高いが、VURの有無で末期腎不全進行に差がなかった。このことは近年指摘されているように、末期腎不全進行はVURそのものよりも先天的な腎の低形成、異形成が主因である可能性を示唆する。しかし本コホート研究は、ステージ3以上のCKDを対象としており、より早期ではCKD進行に差がある可能性は否定できず、今後の課題である。

国際的にも小児保存期CKDの疫学研究は少な

く、アジア圏ではこれまで全く報告されていない。欧米とは、おそらく遺伝的な背景から CKD の頻度や疾患構成が異なっていることが知られており、本邦の小児 CKD の診療を発展させていく上で、貴重なデータとなることが期待される。またこの研究体制は、本年度も高い回収率であり、また個人情報保護に配慮し連結可能匿名化情報を慎重に扱っており、長期間確実に調査を継続する体制が整備されている。今後も継続し、小児 CKD の成人への移行期を超えた自然史を明らかにしていく予定である。腎機能評価の手引きは、広く腎臓専門医以外への普及を目指しており、より早期の小児 CKD 診断に結びつくことが期待される。

E. 結論

アジア圏で唯一となる小児 CKD 患者のコホートの追跡調査を行った。CAKUT を中心とした小児 CKD でも、特にステージ 4 以降は急速に進行する疾患である事が明らかになった。

さらに小児腎臓病の専門家のみならず、広く小児科診療に携わる医師を対象に腎機能評価の手引きを作成した。この手引きが広く使用されることにより、末期腎不全に進行し、また様々な合併症を有する小児 CKD が早期に診断され、適切な治療介入に結びつくことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

- 1) Kaneko K, Ishikura K, Iijima K, Honda M. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol* in press
- 2) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R,

Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* in press

- 3) Iijima K, Sako M, Saito M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol* in press

- 4) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol*. 2013; [Epub ahead of print]

- 5) Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Severe posterior reversible encephalopathy syndrome resolved with craniectomy. *Pediatr Int*. 2013; 55: 644-646

- 6) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013; [Epub ahead of print]

- 7) Nagai T, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013; [Epub ahead of print]

- 8) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pediatric CKD Study Group; Japan 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; 28: 2345-2355
- 9) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 756-62.
- 10) Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Kaneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 28. [Epub ahead of print].
- 11) 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. *Clin Transplant* 2013; 27: E143-E150.
- 12) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 756-762.
- 13) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 765-771.
- 14) 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* 2013; 17: 99-105.
- 15) 寺野千香子, 坂井智行, 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 原田涼子, 長岡由修, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 笠原群生: 固有腎機能維持を目的に先行的肝移植を行った原発性高尿酸血症の10歳女兒. *日本小児腎不全学会雑誌* 2013, 33: 159-161
- 16) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 坂井幸子, 青木裕次郎, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 坂井智行, 宍戸清一郎: 腹膜透析管理されていた患児における生体腎移植後の体重変化の検討. *日本小児腎不全学会雑誌* 2013, 33: 93-95
- 17) 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. *日本小児腎不全学会雑誌* 2013, 33: 82
- 18) 濱田陸, 石倉健司: 【クローズアップ 症例でみる水電解質異常】 高カリウム血症 IV 型尿管性アシドーシス. *小児内科* 2013, 45: 1607-1611
- 19) 木村健二郎, 岡田浩一, 今井裕一, 田村功一, 西慎一, 和田隆志, 福井次矢, 松尾清一, 湯澤由紀夫, 有村義宏, 堀江重郎, 丸山彰一, 今井圓裕, 守山敏樹, 池住洋平, 石倉健司, 井関邦敏, 上田仁康, 小尾佳嗣, 大野岩男, 貝藤裕史, 香美祥二, 金崎啓造, 要伸也, 川田典孝, 河原崎宏雄, 北川清樹, 北田宗弘, 小井手裕一, 古家大祐, 後藤俊介, 後藤眞,

後藤憲彦, 近藤秀治, 佐古まゆみ, 柴垣有吾, 嶋英昭, 庄司哲雄, 新沢真紀, 鈴木芳樹, 諏訪部達也, 坪井伸夫, 鶴岡秀一, 徳山博文, 富田亮, 長澤康行, 西尾妙織, 長谷部直幸, 花房規男, 濱ひとみ, 早川洋, 原章規, 深川雅史, 藤井直彦, 藤井秀毅, 藤野貴行, 古市賢吾, 丸山達也, 丸山之進, 三浦健一郎, 三浦直人, 三ツ木加代, 武藤智, 望月俊雄, 森一越, 谷澤雅彦, 安田宜成, 山本裕康, 山本陵平, 脇野修, 鷺田直輝, 渡辺裕輔, 原田浩, 荒木信一, 伊藤貞嘉, 上村治, 臼井丈一, 内田俊也, 宇津貴, 宇都宮保典, 風間順一郎, 柏原直樹, 川村哲也, 栗山哲, 小松康宏, 斎藤喬雄, 斎藤知栄, 酒井謙, 佐田憲映, 四方賢一, 杉山齐, 竹村司, 土谷健, 椿原美治, 成田一衛, 服部元史, 花岡一成, 馬場園哲也, 樋口誠, 平野勉, 星野純一, 堀尾勝, 山縣邦弘, 横山啓太郎, 横山仁, 吉川徳茂, 渡邊有三, 船橋徹, 益崎裕章, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 作成委員会, 日本腎臓学会: 【エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013】. 日本腎臓学会誌 2013, 55: 585-860

20) 石倉健司: 【学校検尿 2013】各ガイドラインなどの改訂の要点と学校検尿システムに与える影響 CKD 診療ガイドライン 2013 改訂のポイントと, 学校検尿に関する知見. 小児科臨床 2013, 66: 743-74

2. 学会発表

1) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013

2) Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: clinical features and

outcome in children. The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013

3) Hamada R, Matsui Z, Sakai T, Muramatsu M, Satou H, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Shishido S, Honda M. Risk factors for post-transplant lymphoproliferative disorder(PTLD)in children with kidney transplantation (KTx)-A single center survey since the introduction of tacrolimus(Tac). The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013

4) Ishikura K. Update on severe hypertension and its complications. The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013

5) Komaki F, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Ogata K, Fukuzawa R, Ando T, Homda M. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS)receiving long-term administration of cyclosporine (CSA). ERA-EDTA 50th congress, Istanbul, Republic of Turkey, May, 2013

6) Hamasaki Y, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Growth of children with pre-dialysis chronic kidney disease in japan. ERA-EDTA 50th congress, Istanbul, Republic of Turkey, May, 2013

7) Hataya H, Terano C, Nagatani K, Okuda Y, Nagaoka Y, Hamada R, Sakai T, Ishikura K, Ogata K, Fukuzawa R, Kamimaki I, Honda M. A case of a 3-year-old-boy with ANCA associated glomerulonephritis showing high MPO-ANCA titer beyond measurement limit. KOREA-JAPAN The 11th pediatric nephrology seminar 2013, Seoul, Korea, Apr, 2013

8) Terano C, Hataya H, Shinozuka S, Okuda Y,

- Nagatani K, Nagaoka Y, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Ishikura K, Ogata K, Fukuzawa R, Honda M. Childhood membranous nephropathy with anti-tubular basement membrane antibody successfully treated with prednisolone. KOREA-JAPAN The 11th pediatric nephrology seminar 2013, Seoul, Korea, Apr, 2013
- 9) 石倉健司：小児末期腎不全患者の生涯をイメージして 第27回日本小児PD・HD研究会 2013年11月 愛知
- 10) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 青木裕次郎, 環聡, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱田陸, 宍戸清一郎：小児における先行的腎移植と一次生体腎移植症例の比較検討 第35回日本小児腎不全学会 2013年10月 福島
- 11) 西川健太, 村松真樹, 宍戸清一郎, 石倉健司, 佐藤裕之, 二瓶大, 新津靖雄, 柳澤健人, 米倉尚志, 濱崎祐子, 河村毅, 相川厚：移行期医療を経て腎移植へ至った複雑尿路奇形の1例 第35回日本小児腎不全学会 2013年10月 福島
- 12) 渥美香奈, 石倉健司, 奥田雄介, 篠塚俊介, 寺野千香子, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 本田雅敬：低身長、高血圧、腎機能障害を契機に発見された傍糸球体細胞腫の1例 第35回日本小児腎不全学会 2013年10月 福島
- 13) 菊永佳織, 石倉健司, 寺野千香子, 吉田賢弘, 奥田雄介, 濱田陸, 原田涼子, 幡谷浩史, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 三浦大, 寺田正次, 本田雅敬：腎不全患者の心手術：腎移植との関連を考慮して 第35回日本小児腎不全学会 2013年10月 福島
- 14) 吉田賢弘, 奥田雄介, 久保田亘, 寺野千香子, 三上直朗, 篠塚俊介, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬 他：早期のエクリズマブ投与により腎機能が回復した非典型溶血性尿毒症症候群の1例 第35回日本小児腎不全学会 2013年10月 福島
- 15) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 坂井幸子, 青木裕次郎, 幡谷浩史, 石倉健司, 坂井智行：小児のpre-emptive kidney Transplantation(PEKT)の検討 第58回日本透析医学会学術集会 2013年6月 福岡
- 16) 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 福澤龍二, 緒方謙太郎：膜性腎症にて発症した抗リン脂質抗体症候群の1例 第79回関東小児腎臓研究会 2013年1月 東京
- 17) 篠塚俊介, 幡谷浩史, 吉田賢弘, 久保田亘, 奥田雄介, 寺野千香子, 三上直朗, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬：過去10年間の当院におけるANCA関連血管炎6症例の臨床的検討 第14回東京腎炎・ネフローゼ研究会 2013年7月 東京
- 18) 坂井智行, 幡谷浩史, 寺野千香子, 奥田雄介, 篠塚俊介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬：小児期発症慢性腎臓病患者の成人医療への移行状況と問題点 第48回日本小児腎臓病学会 2013年6月 徳島
- 19) 濱田陸, 松井善一, 坂井智行, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 宍戸清一郎, 本田雅敬：当院腎移植症例における移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)について：タクロリムス(Tac)導入後の調査 第48回日本小児腎臓病学会 2013年6月 徳島
- 20) 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 福澤龍二, 緒方謙太郎：抗リン脂質抗体症候群の初発症状として発症した膜性腎症 第48回日本小児腎臓病学会 2013年6月 徳島
- 21) 長岡由修, 石倉健司, 濱田陸, 奥田雄介, 寺野千香子, 篠塚俊介, 長谷幸治, 坂井智行, 幡谷浩史, 本田雅敬, 工藤孝広, 村越孝次, 清水直樹：重症急性膵炎の1例から学ぶネフローゼ治療関連薬と急性膵炎 第48回日本小児腎臓病学会 2013年6月 徳島
- 22) 小牧文代, 濱崎祐子, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 緒方謙太郎, 福澤龍二, 安藤高志,

本田雅敬：3年間以上連続してシクロスポリンを投与された小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者における腎障害：投与期間との関連と重症度 第48回日本小児腎臓病学会 2013年6月 徳島

23) 濱田陸, 奥田雄介, 篠塚俊介, 寺野千香子, 長谷幸治, 長岡由修, 坂井智行, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬：尿蛋白クレアチニン (P/C) 比で先天性腎尿路奇形 (CAKUT) が発見可能か 第48回日本小児腎臓病学会 2013年6月 徳島

24) 石倉健司：シクロスポリンを中心とする治療を受けた小児ネフローゼ症候群の長期予後と今後の戦略 第48回日本小児腎臓病学会 2013年6月 徳島

25) 篠塚俊介, 幡谷浩史, 寺野千香子, 奥田雄介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 本田雅敬：血清アルブミン測定法の違いによるネフローゼ症候群の疾患概念への影響 日本腎臓学会学術総会 2013年5月 東京

26) 河口恵美, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 本田雅敬：小児特発性ネフローゼ症候群へのステロイド治療に伴う眼圧上昇 日本腎臓学会学術総会 2013年5月 東京

27) 松下祥子, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 福澤龍二, 緒方謙太郎, 岡本正二郎, 濱崎祐子, 本田雅敬：新たな寛解基準による小児期発症IgA腎症の長期予後 日本腎臓学会学術総会 2013年5月 東京

28) 奥田雄介, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 本田雅敬：膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) と C3 glomerulonephritis (C3GN)：小児における臨床像と予後. 日本腎臓学会学術総会 2013年5月 東京

29) 石倉 健司：小児保存期慢性腎臓病(CKD)の実態とその対策 日本小児科学会学術集会 2013年4月 広島

30) 石倉 健司：小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン 小児CKD診療ガイドライン b)CKD治療の要点と使い方 日本小児科学会学術集会

2013年4月 広島

31) 石倉 健司：小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン 小児CKD診療ガイドライン b)CKD治療の要点と使い方 日本小児科学会学術集会 2013年4月 広島

32) 石倉 健司：小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン 小児CKD診療ガイドライン b)CKD治療の要点と使い方 日本小児科学会学術集会 2013年4月 広島

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

<ホームページ>

● PCKD のウェブサイト

<http://www.pckd.jpn.org>

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)
日本小児CKD研究グループ (P-CKD Study)

日本小児 CKD コホート研究
(P-CKD コホート研究)

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

Phone: 042-300-5111

E-mail: kenzo@ii.e-mansion.com

第 1.1.0 版: 2013 年 7 月 1 日作成

第 1.2.0 版: 2013 年 7 月 24 日作成

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	6
5 倫理	6
6 記録の保存	7
7 研究成果の発表	7
8 研究実施計画書の改訂	7
9 研究組織	8
10利益相反と研究資金源	9
11参考文献	9

0 概要

0.1 課題名

日本小児 CKD コホート研究

0.2 研究デザイン

プロスペクティブ コホート研究

0.3 目的

先天性腎尿路異常(CAKUT)を中心とした小児保存期慢性腎臓病(CKD)患者コホートの追跡調査を行い, 疾患の自然史, 合併症と予後を解明する. また泌尿器科的合併症の発症機転, 手術を含む管理や予後について現状を明らかにするとともに, 原疾患が皮質壊死(周産期)の患児における詳細な情報を収集する.

0.4 調査対象

日本小児CKD研究グループの患者コホート, すなわち平成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の保存期CKD患者447人.

0.5 調査方法

上記患者を管理する施設に対して, 調査用紙を送付して実施する.

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2016年3月31日まで.

1 背景

小児CKDは原疾患として先天性腎尿路異常(CAKUT)が多数を占めること^{1,2}, 成長発達に影響すること^{3,4}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. また早期に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.

日本小児CKD研究グループ(P-CKD)では初年度(平成22年)に「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)」を行い, 小児CKD患者(ステージ3から5でかつ腎移植, 透析患者を除外)の全国推計を実施した. 当該患者が通院する可能性のあるすべての医療機関(全国1190施設)を対象にアンケート調査を行った結果, 一次調査に対して925施設(有効回答率77.7%)から回答があった. これらの施設に対して二次調査を行い, 全国119施設に447人の対象患者を確認した(男児272人, 女児175人, 年齢中央値8.7歳, ステージ3, 315人, 4, 107人, 5, 25人). 以上の結果から, 2010年4月1日時点の全国の小児CKD患者は536.5人(95%CI:493.2-579.8)と推計した. これは本邦小児人口10万人当たり2.95人の有病率である. また原疾患として91.1%が非糸球体性疾患であり, そのうち68.3%が低形成・異形成腎を中心としたCAKUTであった⁵.

さらに次年度は, 小児CKDの罹患率の推定, および小児CKD患者の腎機能障害の進行とそのリスク因子を明らかにすることを目的に, 初回調査1年前(平成21年)の血清クレアチニン値, 透析導入・腎移植への移行および死亡の有無, 血圧や蛋白尿などの情報を回収した. その結果, 1年間に新規にステージ3となった症例は70人であった. これより罹患率は100万人あたり5.8人/年と推計された. また末期腎不全への移行は49人(約10%)に見られ, 腹膜透析への移行が最も多く26人, 次いで先行的腎移植14人であった. 死亡は3人であった. さらに末期腎不全をエンドポイントとした生存時間解析の結果, 1年間の腎生存率はステージ3 98.2%, ステージ4 79.6%, ステージ5 42.9%となり, 小児CKDのステージ4以降は急速に進行する疾患であることが示された. しかし同研究は1年間と短期の追跡調査であり, 長期予後や, リスク因子, 成人期への移行に関する詳細は不明であるため, 長期の追跡が必要である.

今後, 小児CKDを適切に管理し, 末期腎不全への進行抑制を行って行くためには, CKDの原因として多数を占める疾患について現状を把握することが重要となる. まず原疾患として最多である低形成・異形成腎に合併する尿路異常は多種多様であり, 診断および治療法は国内においても一定ではない. 特に後部尿道弁などの閉塞性尿路障害や排尿機能障害が

あるものは泌尿器科的管理が必要であり、早期発見・早期治療によって末期腎不全への進行を阻止できる可能性がある。またCKDの原疾患として2位であった周産期の皮質壊死についても詳細な情報を収集する。そして本研究班で定期的な調査を継続することにより、小児CKDの長期予後と腎不全進行の危険因子が明らかになることが期待される。

2 目的

小児保存期慢性腎臓病(CKD)患者コホートの追跡調査を行い、疾患の自然史、合併症と予後を解明する。小児CKDの原因として上位を占めるCAKUT(神経因性膀胱を含む：表1参照)の泌尿器科的合併症に対して、発症機転、手術を含む管理や予後など、さらに詳しい調査を行う。また周産期の皮質壊死について詳細な情報を収集する。

3 調査方法

3.1 対象

日本小児CKD研究グループの患者コホート、すなわち平成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の保存期CKD(表2参照)患者447人。

3.2 調査手順

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447人を対象に、全国119施設に対して2013年から年1回調査用紙を送付する(3.3 調査項目 参照)。

さらに保存期CKDに至った原疾患が、CAKUT(神経因性膀胱を含む)および周産期の皮質壊死に分類された患者に対しては、さらに詳細な調査用紙を送付する。

データを記入した調査用紙は、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。

3.3.1 年次調査：2013年度から年1回、3年間送付

- ① 身体所見：身長，体重，血圧とその測定日
- ② 成長ホルモン使用の有無
- ③ 血液検査 以下の項目とその測定日：
Hb, Ht, 血清 Cr, Alb, BUN, Na, K, Ca, IP, ferritin, Fe, TIBC, intact PTH, cystatinC, 血液ガス
- ④ 尿検査 以下の項目とその測定日：蛋白定性，蛋白定量，Cr,
- ⑤ 腎不全ミルク使用の有無
- ⑥ 透析導入または腎移植の有無およびその日時，詳細
- ⑦ 死亡：あった場合，日時とその原因，経過の詳細

3.3.2 CAKUT(神経因性膀胱を含む)調査：2013年度のみ送付

- ① 合併する先天性尿路異常
- ② 閉塞性尿路障害(後部尿道弁、尿管瘤、水腎症、水尿管症など)
- ③ 膀胱機能障害(神経因性膀胱を含む)
- ④ ②③の発見動機，発見日(その時点の身長および血清 Cr)，手術日(その時点の身長および血清 Cr)，管理法，転帰
- ⑤ 鎖肛の有無

3.3.3 皮質壊死(周産期)調査：2013年度のみ送付

- ① 患児出産時の母体情報：母体年齢，母体基礎疾患，産前母体投与薬剤
- ② 出生時情報：在胎週数，初産経産の別，胎児期合併症，Apgarスコア
- ③ 蘇生の有無
- ④ 出生後14日以内の合併症の有無：気胸，動脈管開存症，肺高血圧，消化管穿孔，脳出血，帽状腱膜下血腫，脳室周囲白質軟化症，敗血症，乏尿・無尿
- ⑤ 出生後の治療介入の有無とその内容(薬物以外)：人工呼吸器，臍カテーテル，心臓手術，急性血液浄化療法，交換輸血
- ⑥ 出生後の薬物投与の有無とその内容
- ⑦ 新生児期の血圧最低値
- ⑧ 血清BUN, Cr :(生後14日以内のピーク値)