

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であるため注意を要する。

C. 研究結果

平成 26 年 3 月時点で、447 症例中 409 症例（回収率 91.5%）の回答を得た。

平成 22-24 年度の症例情報と平成 25 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。

平成 22 年度の全国調査以降の 4 年間に、透析・移植・転居による転院症例を確認している。通算で 47 症例の転院の報告があり、うち 10 例が透析のため、11 例が移植のため、26 例が転居等その他の理由と報告されている。今後追跡調査が長期に渡るにつれ、転院症例の増加が予想される。これら症例の調査について有効な対策を講じる必要がある。現在、図 1、図 2 に示す転院時連絡票に基づき連携体制を研究班で数案検討している。

図 1. 転院時連絡票（施設⇄施設）

図 2. 転院時連絡票 2（施設⇄事務局⇄施設）

D. 考察

調査のデータ回収は良好な結果であった。今後も追跡調査を継続し、各施設の負担を減らすための工夫と効率化を実践していくことが課題である。

本年度も協力施設の対応表の管理状況は万全であり、対応表と調査票の次年度への引き継ぎが各施設の担当者によりなされていた。核施設の引継ぎは、調査体制の要であるため、調査の有無に関わらず毎年の確認を行い、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、今後も個別の問合せを行っていく。可能な限り柔軟に対応し全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。

また、追跡調査が長期に渡るため、転院症例の調査について随時

有効な対策を講じていく必要がある。

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 25 年度の年次追跡調査を行った。追跡率は 91.5% であり良好であった。

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された。

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のための貴重なデータの蓄積が期待できる.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) Tanaka S. Iimuro S. Ohashi Y. et al: Cohort profile: the Japan diabetes complications study: a long-term follow-up of a randomised lifestyle intervention study of type 2 diabetes, *International Journal of Epidemiology* 2013;

2) Akizawa T. Saito A. Ohashi Y. et al: Impacts of recombinant human erythropoietin treatment during predialysis periods on the progression of chronic kidney disease in a large-scale cohort study(Co-JET study), *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013

3) Rakugi H. Ogihara T. Ohshi Y. et al: Combination therapy for hypertension in patients with CKD: a subanalysis of the combination therapy of hypertension to prevent cardiovascular events trial, *Hypertension Research* 2013;1-12.

4) Iimuro S. Imai E. Ohashi Y. et al: Clinical correlates of ambulatory BP monitoring among patients with CKD, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;8:721-30.

5) 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

6) Shirahata A. Fukutake K. Ohashi Y. et al: Results of clot waveform analysis and thrombin generation test for a plasma-derived factor VIIa

and X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors-phase I trial: 2nd report. *Haemophilia* 2012; 1-8

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

8) 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

9) Shiroya T. Takeuchi T. Ohashi Y. et al: Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX therapy for stage III colon cancer in Japan based on the MOSAIC trial. *Value Health* 2012; 15: 255-260

10) Ohsumi S. Shimozuma 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

11) 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 II study in Japanese patients with prostate cancer Japanese. *J Clin Oncol* 2012; 42: 477-484

12) 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

13) 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

14) 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

15) 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

16) 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

17) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

本邦小児末期腎不全患者の実態に関する疫学調査

研究分担者 服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授

研究協力者 佐古まゆみ・金子徹治・本田雅敬 日本小児腎臓病学会

研究要旨

日本小児腎臓病学会統計調査委員会は、2012年に、2006年から2011年末までの6年間の20歳未満の小児末期腎不全(ESKD)患者の実態把握を目的として、関連学会の協力のもと、後方視的に全国疫学調査を実施した。その結果、20歳未満の小児 ESKD 患者の発生率(incidence)は約 4 pmarp (per million of the age-related population)と1998年・1999年調査と変わらず、また欧米先進国（米国 15.5 pmarp, 欧州 11 か国 9.5 pmarp）と比べてかなり低いことが改めて確認された。さらに今回の調査では 21.9%の症例で先行的腎移植が実施されており、1998年・1999年調査の 2.4%と比べて大幅な増加が認められた。先行的腎移植の割合は、欧州で 21%、米国で 17%と報告されており、ようやく欧米並みになったことが今回の調査で確認された。小児 ESKD 患者の実態を大規模な疫学調査により評価することは、小児慢性腎臓病(CKD)対策の点からも重要な事項であり、今後さらに推し進めていく必要がある。

キーワード：小児/末期腎不全/慢性腎臓病(CKD)/疫学調査

A. 研究目的

小児末期腎不全(ESKD)患者の実態を大規模な疫学調査により評価することは、小児慢性腎臓病(CKD)対策の点からも必須な事項である。

今回、2006年から2011年末の6年間における20歳未満小児 ESKD 患者の新規発生数や腎代替療法の選択、生命予後等の実態を把握することを目的として、関連学会の協力のもと日本小児腎臓病学会統計調査委員会が後方視的に全国疫学調査を行った。

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：2353)。

1. 調査対象施設・診療科

十分な網羅性と実施可能性を勘案し、日本小児腎臓病学会、日本小児腎不全学会、日本小児 PD・

HD 研究会、日本透析医学会、日本臨床腎移植学会のいずれかに登録されている施設・診療科および全国の医学部・医科大学、そして小児病院のうち、小児 ESKD 患者が診療されている可能性がある施設・診療科を調査対象施設・診療科として設定した。

2. 調査対象症例

調査対象施設・診療科において、2006年から2011年末までの6年間に新規に ESKD と診断され、腎代替療法の開始時点で 20 歳未満の患者を調査対象とした。

ESKD 患者は、不可逆的な腎機能障害のため腎代替療法[血液透析(HD)、腹膜透析(PD)、先行的腎移植]を開始した患者、ならびに腎代替療法を選択しなかった患者と定義した。

なお、腎移植後透析(PD, HD)導入例は新規発生例から除外した。

3. 調査手順

2012年1月末に調査対象施設・診療科に対して、一次調査用紙と二次調査用紙を同時に送付した。

一次調査では該当年に新規発生した小児 ESKD 患者の有無と概数を調査した。一次調査用紙（ハガキ）は、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データセンター部門）への郵送にて回収した。

また、該当年に新規発生した小児 ESKD 患者が存在する施設・診療科に対しては、同時に二次調査への協力も要請した。データを記入した二次調査用紙は、返信用封筒を用いたデータセンターへの郵送にて回収した。

データセンターは、受領した二次調査データをデータベース化し、集計を行った。その際、複数施設・診療科からの重複登録例がないかどうか精査して集計した。

4. 調査項目

4-1. 一次調査

該当年に新規発生した小児 ESKD 患者の有無と概数

4-2. 二次調査

(1) 生年月・性

(2) ESKD の原因疾患

(3) 原因疾患の発症（発見）年月

(4) 腎代替療法開始年月日

(5) 腎代替療法の種類:HD, PD, 先行的腎移植, 腎代替療法開始せず

(6) 腎代替療法開始時の血清クレアチニン値とその測定方法

(7) 腎代替療法開始時身長

(8) 腎代替療法の変更の有無（変更有の場合はその種類と変更年月日）

(9) 転帰：転院（転院の場合は最終診察日，転院理由，可能であれば転院先）・死亡の有無（死亡の場合は死因と死亡年月日）

(10) 腎代替療法管理目的での他診療科への併診の有無

(倫理面の配慮)

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

C. 研究結果

1. 回収率

全国773の施設・診療科を対象として調査が実施され、一次調査の回収率は99.6%(770/773)であった。一次調査の結果、調査対象期間中に20歳未満の小児 ESKD 患者の診療をおこなった施設・診療科数は146であった。これら146施設・診療科からの二次調査の回収率は93.2%(136/146)であった。

2. 小児 ESKD 患者数、性別、発生率(incidence)

今回の疫学調査で把握できた2006年から2011年末までの6年間における20歳未満の小児新規発生 ESKD 患者総数は540例であった。

性別は、男性322例、女性216例、未記載2例であり、男女比は1.49と男性が多かった。

年齢別に分けた患者数では、5～9歳の年齢群の症例数が最も少なかった。

調査年毎の患者数は81例(2006年)～106例(2009年)であった。また、人口100万人あたりの患者数(pmarp: per million of the age-related population)で表した各調査年の発生率(incidence)は、3.5 pmarp(2006年)～4.7 pmarp(2009年)であった。

3. 初回腎代替療法の選択

540例の初回腎代替療法の選択は、PDが327例(60.6%)、HDが85例(15.7%)、先行的腎移植が118例(21.9%)、腎代替療法を開始しなかった症例が6例(1.1%)、そして未記載4例(0.7%)であった。

年齢別にみた初回腎代替療法の選択状況は、5歳未満の症例では約87%の症例でPDが実施され、5歳以上の症例では30%前後の症例で先行的腎移植が実施されていた。

4. 原因疾患

原因疾患は低形成・異形成腎が 30.3%と最も多く、巣状分節性糸球体硬化症が 2 番目に多かった。次いで、閉塞性腎症、遺伝性疾患と続き、慢性腎炎の割合は 3.9%であった。

5. 腎移植実施状況

腎代替療法を開始しなかった 6 例と不明の 4 例を除いた 530 例のうち 252 例(47.5%)で腎移植が実施されており、腎移植実施率は 27 腎移植件数/100 観察人年であった。

また、初回腎代替療法で PD か HD を選択した 412 例における透析導入後 1 年の累積腎移植実施率は 13.7%、2 年で 22.7%、3 年で 32.9%、4 年で 43.6%、5 年で 51.1%であった。

6. 生命予後と死因

540 例のうち、腎代替療法を開始しなかった 6 例と不明の 4 例を除いた 530 例の腎代替療法開始後 1 年の累積生存率は 96.9%、2 年は 96.2%、3 年は 94.2%、4 年は 93.2%、そして 5 年は 91.5%であった。

観察期間中（平均観察期間 2.9 年）に 530 例中 28 例(5.4%)が死亡し、死亡率は 18.2 死亡件数/1000 観察人年であった。年齢別にみた死亡率（件数/1000 観察人年）は、0-4 歳の年齢群で 41.5（件数/1000 観察人年）と高かった。また、初回腎代替療法で PD か HD を選択した 412 例の死亡率は、0-4 歳の年齢群で 42.6 死亡件数/1000 観察人年、5-19 歳の年齢群で 11.8 死亡件数/1000 観察人年であった。

死亡した 28 例の死亡原因は、感染症が最も多く 11 例(39.3%)、次いで心不全 5 例(17.9%)であった。

D. 考察

日本小児腎臓病学会統計調査委員会は、関連学会の協力のもと、2006 年から 2011 年末までの 6 年間の 20 歳未満の小児 ESKD 患者の実態把握を行った。以前、1998 年から 1999 年末までの 2 年間の 20 歳未満の小児 ESKD 患者の実態把握調査が実

施されているため、この 1998 年・1999 年調査結果と比較検討しながら、また、適宜、国際比較を行いながら、今回の調査結果を考察する。

1) 症例数、性差、発生率(incidence)について

5-9 歳の発生が最も少なく、男児が女児より多い結果は今回の調査も 1998 年・1999 年調査と同様であった。さらに 20 歳未満の小児 ESKD 患者の発生率(incidence)は約 4 pmarp と 1998 年・1999 年調査と変わらず、また欧米先進国(米国 15.5 pmarp、欧州 11 개국 9.5 pmarp) と比べてかなり低いことが改めて確認された。成人の新規腎代替療法導入患者数が最も多い国のベスト 3 は、台湾、米国、そして日本であるため、なぜ日本人小児の ESKD 発生率(incidence)が低いのかについては、その理由を明らかにすべき懸案事項である。

2) 原因疾患について

頻度が高い疾患は、低形成・異形成腎(30.3%)、巣状分節性糸球体硬化症(12.2%)であり、1998 年・1999 年調査と同様であった。ただし、1998 年・1999 年調査では巣状分節性糸球体硬化症は 19.3%であり、巣状分節性糸球体硬化症が原因で小児期に ESKD へ進行する症例は最近の治療法の進歩により減少しているかもしれない。また慢性腎炎の頻度も 1998 年・1999 年調査では 11.6%であったが、今回の調査では 3.9%であった。このように腎疾患の診断や治療の進歩を把握する点で、原因疾患の経年的変化を検討する意義は大きいものと思われる。

3) 腎代替療法の選択について

今回の調査では 21.9%の症例で先行的腎移植が実施されており、1998 年・1999 年調査の 2.4%と比べて大幅な増加が認められた。先行的腎移植の割合は、欧州で 21%、米国で 17%と報告されており、ようやく欧米並みになったことが今回の調査で確認された。

4) 腎移植実施率について

今回の調査で腎代替療法を開始した 530 例の腎移植実施率は 27 腎移植件数/100 観察人年であった

が、1998年・1999年調査のそれぞれ10,7腎移植件数/100観察人年と比べて大幅に増加していた。この増加は主に先行的腎移植の増加によるものと思われる。

また、透析療法が開始された412例の腎移植実施率は14腎移植件数/100観察人年であったが、1999年調査の10腎移植件数/100観察人年と比べてやや増加していた。

米国では腎代替療法開始後1年以内に約38%の症例が腎移植を受けたと報告されているが、今回の調査では30.2%であった。以前と比べて米国のレベルに近づきつつあるが、未だ開きがある。その差の主な原因は献腎移植数の違いではないかと思われるが、この点についてもさらに検討が必要である。

5) 死亡率, 死因について

今回の調査で腎代替療法を開始した530例の死亡率は18.2死亡件数/1000観察人年で、1998年・1999年調査のそれぞれ15.6, 22死亡件数/1000観察人年と比べて変化はみられなかった。

欧米での死亡率は13~18死亡件数/1000観察人年で過去15年間ほとんど変化がないこと、0-4歳の年齢群の死亡率が高いこと、そして主な死因は心血管疾患と感染症とされており、今回の調査でも同様な結果であった。

なお、2006年~2010年に透析療法が開始された症例の米国からのコホート研究では、小児透析患者の死亡率は、0-4歳の年齢群で83.4死亡件数/1000観察人年、5-19歳の年齢群で25.9死亡件数/1000観察人年であった。今回の調査では、0-4歳の年齢群の死亡率は42.6死亡件数/1000観察人年、5-19歳の年齢群では11.8死亡件数/1000観察人年であったことから、米国より生命予後がよい可能性がある。しかしながら、日本人小児ESKD患者の死亡率、死亡原因、リスク因子等については、さらなる検討が必要な事項である。

6) 本疫学調査の意義について

本疫学調査の意義として、関連学会と協調して

全国調査を実施したことがあげられる。1998年・1999年調査では、それぞれ3324, 3394の施設・診療科に調査用紙を郵送し、そして69, 88施設・診療科から症例の登録を得たのに対し、今回の調査では、773の施設・診療科に調査用紙を郵送し、136の施設・診療科から症例の登録が得られた。このように、関連学会、とくに日本透析医学会や日本臨床腎移植学会との連携の重要性が確認された。

もう一つの意義は、本邦小児ESKD患者に関するデータベース構築の第一歩が踏み出せたことである。今後データが集積されれば、サブ解析が可能となり、臨床に直結したより有益な解析が実施され得るものと期待される。

謝辞：一次調査にご協力頂いた全国770の施設・診療科の先生方、さらに二次調査にご協力頂いた136の施設・診療科の先生方に心よりお礼申し上げます。また本疫学調査にご協力頂いた関連学会に深謝いたします。

E. 結論

日本小児腎臓病学会統計調査委員会は、2006年から2011年末までの6年間の20歳未満の小児ESKD患者の実態把握を目的として、関連学会の協力のもと、全国疫学調査を実施した。

小児ESKD患者の疫学をしっかりと把握することは小児CKD対策の点からも重要であり、今後さらに推し進めていく必要がある。

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, Uemura O, Hataya H, Ito S, Ohta T, Fujinaga S, Gotoh Y, Kise T, Hisano M, Matsunaga A, Ito N, Akizawa T: Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children

with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol* DOI:10.1007/s10157-013-0859-8

2) Hamatani R, Otsu M, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M: Plasma homocysteine and folate levels and dietary folate intake in adolescents and young adults who underwent kidney transplantation during childhood. *Clin Exp Nephrol* DOI: 10.1007/s10157-013-0819-3

3) Fujii H, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M : Final adult height in kidney recipients who underwent highly successful transplantation as children: a single-center experience. *Clin Exp Nephrol* DOI: 10.1007/s10157-013-0842-4

4) Uemura O, Hattori M, Hataya H, Ito S, Ito N, Akizawa T : Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after single, intravenous or subcutaneous administration in Japanese pediatric patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* [Epub ahead of print] 2014 Feb 7

5) Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y : Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. [Epub ahead of print] 2013 Aug 10

6) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi 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 : Progression to end-stage kidney

disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*, 2014 (in press)

7) Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, Hattori M, Kitanaka S : LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 29:81-88, 2014

8) Hattori M, Matsunaga A, Akioka Y, Fujinaga S, Nagai T, Uemura O, Nakakura H, Ashida A, Kamei K, Ito S, Yamada T, Goto Y, Ota 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* 17 : 582-588, 2013

9) Miura K, Kurihara H, Horita S, Chikamoto H, Hattori M, Harita Y, Tsurumi H, Kajiho Y, Sawada Y, Sasaki S, Igarashi T, Kunishima S, Sekine T : Podocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome, especially in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 28 : 2993-3003, 2013

10) 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* 28:2345-2355, 2013

11) Imamura H, Akioka Y, Asano T, Sugawara N, Ishiduka K, Chikamoto H, Taki M, Tarasawa F, Okumura N, Hattori M: Successful living-related kidney transplantation on a boy with inherited dysfibrinogenemia . *Pediatr Transplant* 17 : E161-E164, 2013

- 12) Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, ASHIDA A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y: Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Molecular Immunology* 54:238-246, 2013
- 13) 大津美紀, 濱谷亮子, 服部元史: 小児及び思春期・若年成人腎移植レシピエントの栄養摂取状況と食習慣の特徴に関する検討. *日腎誌* 55: 1320-1326, 2013
- 14) 西山慶, 浅野達雄, 菅原典子, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 本田一穂, 服部元史: 幼児期に腎移植を行い思春期の成長スパートとともに蛋白尿の出現・増悪を認めた2例. *日本臨床腎移植学会雑誌* 1: 97-100, 2013
- 15) 秋岡祐子, 浅野達雄, 菅原典子, 石塚喜世伸, 久野正貴, 近本裕子, 藍原康雄, 世川修, 舟塚真, 大澤眞木子, 服部元史: 6年間の在宅腹膜透析治療を継続している超重症心身障害児の一例. *東京女子医科大学雑誌* 83(臨時):E670-E674, 2013
- 16) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S: Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the joint committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol* 18:4-9, 2014
- 17) Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama J J, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T: Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 17: 247-288, 2013
- 18) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito Takao, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H: Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 17:155-173, 2013
- 19) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 松永明, 芦田明, 五十嵐徹, 伊丹儀友, 上田善彦, 大田敏之, 後藤芳充, 里村憲一, 平松美佐子, 伊藤秀一, 上村治, 佐々木聡, 波多江健, 幡谷浩史, 藤枝幹也, 吉村仁志, 秋岡祐子, 石倉健司, 濱崎祐子, 大橋靖雄, 本田雅敬: 2006年~2011年までの期間中に新規発生した20歳未満の小児期末期腎不全患者の実態調査報告. *日本小児腎臓病学会雑誌* 26: 154-164, 2013
- 20) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 松永明, 芦田明, 五十嵐徹, 伊丹儀友, 上田善彦, 大田敏之, 後藤芳充, 里村憲一, 平松美佐子, 伊藤秀一, 上村治, 佐々木聡, 波多江健, 幡谷浩史, 藤枝幹也, 吉村仁志, 秋岡祐子, 石倉健司, 濱崎祐子, 大橋靖雄, 本田雅敬: 本邦小児末期腎不全患者の疫学調査報告: とくに腎移植に関して. *日本臨床腎移植学会雑誌* 1: 273-281, 2013
- 21) 秋澤忠男, 水口潤, 友雅司, 政金生人, 渡邊有三, 平方秀樹, 山縣邦弘, 西慎一, 花房規男, 斎藤知栄, 服部元史, 伊丹儀友, 小松康宏, 川口良人, 鶴屋和彦, 椿原美治, 鈴木一之, 酒井謙, 川西秀樹, 稲熊大城, 山本裕康, 武本佳昭, 森典子, 岡田一義, 幡谷浩史, 秋葉隆, 井関邦敏: 維持血液透析ガイド

- ドライン：血液透析導入．日本透析医学会雑誌 46：1107-1155，2013
- 22) 松尾清一，川村哲也，鈴木祐介，城謙輔，富野康日己，堀越哲，西野友哉，吉川徳茂，服部元史，木村健二郎，安田隆，白井小百合，柴田孝則，吉村光弘，宇都宮保典，遠藤正之，坂本なほ子，松島雅人，宮崎陽一，安田宣成，横尾隆，香美祥二，幡谷浩史，鈴木仁，松崎慶一，内田俊也，伊藤孝史，清水章，片淵律子，久野敏，橋口明典：IgA腎症の寛解基準の提唱．日本腎臓学会誌 55：1249-1254，2013
- 23) 水口潤，友雅司，政金生人，渡邊有三，川西秀樹，秋葉隆，伊丹儀友，小松康宏，鈴木一之，武本佳昭，田部井薫，土田健司，中井滋，服部元史，峰島三千男，山本泰明，斉藤明，内藤秀宗，平方秀樹：維持血液透析ガイドライン：血液透析処方．日本透析医学会雑誌 46：587-632，2013
- 24) 香美祥二，岡田浩一，要伸也，佐藤和一，南学正臣，安田隆，服部元史，芦田明，幡谷浩史，日高義彦，澤井俊宏，藤丸李可，藤村吉博，吉田瑤子：非典型型溶血性尿毒症症候群 診断基準．日本腎臓学会誌 55：91-93，2013
- 25) Hattori M: Apheresis in Children. The Concise Manual of Apheresis Therapy (Noiri E, Hanafusa N ed.) , p403-411, Springer, 2013
- 26) Fujieda M, Hattori M: Cancer-infection interface in children after transplantation: posttransplant lymphoproliferative disorder and Epstein-Barr virus infection. Current Opinion in Organ Transplantation 18 : 549-554, 2013
- 27) 服部元史：小児の成長障害にどう対処するか？．CKD-MBDハンドブック（深川雅史編著），p188-190，日本メディカルセンター，2013
- 28) 服部元史：小児に対する急性血液浄化法．日本急性血液浄化学会標準マニュアル（日本急性血液浄化学会編），p230-237，医学図書出版，2013
- 29) 服部元史，芦田明：小児におけるCKD-MBD．ガイドラインサポートハンドブック慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）改訂版（深川雅史監修，横山啓太郎編），p179-187，医薬ジャーナル社，2013
- 30) 服部元史：Fabry病．臨床腎臓内科学（安田隆，平和伸仁，小山雄太編），p 722-726，南江堂，2013
- 31) 服部元史：小児の慢性糸球体腎炎．今日の治療と看護（永井良三，大田健総編集），p1285-1286，南江堂，2013
- 32) 近本裕子，服部元史：ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群．小児急性血液浄化療法ハンドブック（伊藤秀一，和田尚弘監修），p189-195，東京医学社，2013
- 33) 菅原典子，服部元史：CASE16 持続する血尿・蛋白尿を認める6歳男児．腎臓疾患（槇野博史編），p134-142，日本医事新報社，2013
- 34) 服部元史：特発性ネフローゼ症候群とIgA腎症．診断と治療 101：1839-1843，2013
- 35) 服部元史：小児腎性貧血に対するESA治療．腎と透析 75：391-395，2013
- 36) 服部元史：浮腫性疾患に対するループ利尿薬－基本的な考え方と使い方－．小児科 54：1409-1415，2013
- 37) 服部元史：小児腎移植の現況．臨牀透析 29：77-83，2013
- 38) 服部元史：非典型HUSと腎移植．腎と透析 74：1146-1149，2013
- 39) 服部元史：成長障害．腎と透析 74(増刊)：424-430，2013
- 40) 服部元史：慢性腎炎症候群．小児科 154(臨時増刊)：627-632，2013
- 41) 服部元史：学校検尿システムの概要．小児科臨床 66：567-573，2013
- 42) 服部元史，芦田明：小児CKD患者におけるCKD-MBD．臨牀透析 29：83-88，2013
- 43) 小池淳樹，本田一穂，堀田茂，服部元史：ABO血液型不適合移植の病理診断．腎と透析 75：673-677，2013

- 44) 芦田明, 吉田瑤子, 範新萍, 松本雅則, 服部元史, 宮田敏行, 藤村吉博: Atypical HUS における補体制御異常症診断システムの構築と腎移植. 日本臨床腎移植学会雑誌 1: 39-44, 2013
- 45) 秋岡祐子, 服部元史: PD 腹膜炎. 腎と透析 74 (増刊): 571-574, 2013
- 46) 横山貴, 菅原典子, 服部元史: Risk free renal biopsy 一尿沈渣は宝の山一. 日本小児腎臓病学会雑誌 26: 27-32, 2013

2. 学会発表

- 1) Hattori M, Uemura O, Hataya H, Ito S, Hisano M, Ohta T, Fujinaga S, Kise T, Goto Y, Matsunaga A, Hashimoto T, Tsutsumi Y, Ito N, Akizawa T: Efficacy And Safety Of Darbepoetin Alfa (DA) For Anemia In Children With CKD: A Multicenter Prospective Study In Japan 50th ERA-EDTA Congress, 2013
- 2) 服部元史: 小児腎疾患のキャリーオーバー. 第16回福島腎フォーラム 特別講演, 2013
- 3) 服部元史: 小児腎疾患～検尿から腎移植まで～一般検査セミナー. 2013 EIKEN 特別講演II, 2013
- 4) 服部元史: 小児腎泌尿器疾患: 日常診療に直結した最近のトピックス. 第106回富山県小児科医学会学術講演会 特別講演, 2013
- 5) 服部元史: 小児腎疾患におけるアフェレシス. 第34回日本アフェレシス学会学術大会 ワークショップ腎臓病におけるアフェレシスの新たな挑戦, 2013
- 6) 服部元史: 小児腎移植の歩みと現況, そしてこれから. 第4回福岡県透析医学会学術集会 特別講演, 2013
- 7) 服部元史: 小児腎移植の歩みと現況, そしてこれから. 第12回鹿児島小児腎疾患研究会 特別講演, 2013
- 8) 服部元史: 小児の慢性血液透析導入. 血液透析導入 GL 公聴会, 2013
- 9) 服部元史: 小児末期腎不全の全国疫学調査. 第58回日本透析医学会学術集会・総会 学会・委員会企画 8, 2013
- 10) 服部元史: 小児患者の腎性貧血治療ガイドラインの改訂に向けて. 第58回日本透析医学会学術集会・総会 学会・委員会企画 1, 2013
- 11) 服部元史: 小児腎移植の現況と課題. 第179回宮崎県泌尿器科医会 特別講演, 2013
- 12) 服部元史: TTP/HUS. 第56回日本腎臓学会学術総会 特別企画 2, 2013
- 13) 服部元史: FSGS の病態と治療に関する最新の知見. 第20回小児腎疾患カンファレンス 特別講演, 2013
- 14) 服部元史: 小児腎移植の歩みと現況. 第14回四国小児腎疾患研究会 特別講演, 2013
- 15) 服部元史: 腎移植後 FSGS 再発: 臨床病理像・病態と治療. 第46回日本臨床腎移植学会 シンポジウム 4, 2013

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

先天性尿路異常(CAKUT)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 CKD stage3 以上（透析例除く）の患者数は、447 名で、そのうち先天性腎尿路異常（CAKUT）に伴うものが 278 名（68. 3%）であった。CAKUT の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。CAKUT のうち明らかな閉塞性の尿路障害がある例では 62%、また明らかな尿路障害のない多嚢胞異形成などの例では 24% が胎児／新生児エコーで発見されていた。これらのことより、CAKUT の早期発見はいまだ不十分であり、胎児エコーを有効に活用することで、発見の頻度を増加させる可能性があり、今後費用対効果を含め、さらに検討する必要がある。

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 CKD stage3 以上（透析例除く）の患者数は、447 名であった。そのうち先天性腎尿路異常（CAKUT）に伴うものが 278 名（68.3%）を占めた。それゆえ小児 CKD 対策として、CAKUT の早期発見は極めて重要である。今回 CAKUT による小児 CKD 患者 278 名の CAKUT の詳細な疾患名、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 CKD stage3 以上（透析例除く）の CAKUT と診断された 278 名について詳細な疾患名：A. 明らかな閉塞性の尿路障害あり（水腎症、後部尿道弁、尿道狭窄、水尿管など）、B. 明らかな尿路障害

なし（多嚢胞異形成腎含む。ただし膀胱尿管の有無は問わない）、C. 逆流性腎症、D. Oligomeganephronia について調べ、さらに発見動機、発見時の年齢も調査した。

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 CKD stage3 以上（透析例除く）の 447 名の患者に関する情報を得た。

C. 研究結果

小児 CKD stage3 以上（透析例除く）447 名のうち CAKUT に伴うものが 278 名（68. 3%）であった。また CAKUT 疾患名では、A が 60 名

(22%), Bが198名(71%), Cが13名(5%), Dが7名(3%)であった。動機と発見時年齢は表に示す。発見動機では胎児/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。CAKUTの発見動機としての胎児・新生児エコーの割合は, Aでは37/60名(62%), B, C, Dでは52/218名(24%), さらにB, C, Dでは逆流あり14/77名(18%), 逆流なし28/99名(28%)であった(不明42名)。疾患AとB, C, Dの新生児期発見例での胎児・新生児エコーの割合は, Aでは34/39(87%), B, C, Dでは42/70(60%)であった。さらにB, C, Dでは逆流あり11/20(55%), 逆流なしでは24/35(69%)であった。B, C, Dでの逆流有無では差はなかった。

D. 考察

現在日本では, ほぼ全例に胎児エコーが施行されているが, 腎臓に関してはその有無を確認する程度である。明らかな水腎症や嚢胞腎であれば胎児エコーで発見可能であり, 現在でも, 明らかな閉塞性の尿路障害のあるCAKUTは6割程度の検出が可能である。さらに胎児エコーで腎臓のサイズの基準値を決めることで, 低形成・異形成腎を検出できる可能性があり, 疾患B, C, Dの発見頻度が増加すると思われる。

E. 結論

小児CKDの68.3%を占めるCAKUTでは, 早期発見はいまだ不十分であり, 胎児エコーを有効に活用することで, CAKUTの発見頻度を増加させる可能性があり, 今後費用対効果を含め, 更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 28: 71-76, 2013
- 2) 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* 28: 2345-2355, 2013
- 3) 神田杏子, 田中亮二郎: 神戸市における学校検尿について小児科臨床 66 (4) 591-596, 2013

2. 学会発表

- 1) 鴨井良明, 沖田空, 西山敦史, 親里嘉展, 神岡一郎, 足立昌夫, 米谷昌彦, 中川拓, 神田杏子, 田中亮二郎. 顕微鏡的多発血管炎加療中に Wegener 肉芽腫症様の肺病変を認めた 1 例. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013 年 4 月 19 日-21 日
- 2) 田中亮二郎, 中川拓, 神田杏子. 先天性腎尿路奇形 (CAKUT) における尿中 L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) の臨床的有用性について. 第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会, 徳島, 2013 年 6 月 28 日-29 日
- 3) 島友子, 中西浩一, 向山弘展, 濱武継, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 半月体形成性糸球体腎炎を呈する小児 IgA 腎症について. 第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会, 徳島, 2013 年 6 月 28 日-29 日
- 4) 中川拓, 橋村裕也, 神田杏子, 田中亮二郎. P T E N 遺伝子異常を認めた巣状分節性糸球体硬化症の児. 第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会, 徳島, 2013 年 6 月 28 日-29 日
- 5) 神田杏子, 中川拓, 吉田牧子, 田中亮二郎. もやもや病に腎血管性高血圧を合併し治療に難渋したため患側腎摘出を施行した 1 例. 第 48 回日本小

児腎臓病学会学術集会, 徳島, 2013年6月28日-29日

6) 中川拓, 神田杏子, 田中亮二郎. 頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) に対する初期の標準的なCyA 2年間投与後の経過. 第56回日本腎臓学会学術総会, 東京, 2013年5月10日-12日

7) Tanaka R, Nakagawa T, Kanda K. Clinical usefulness of urinary liver-fatty acid-binding protein in congenital anomalies of the kidney and urinary tract. The 16 Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, August 30- September 3, 2013

8) Nakagawa T, Hashimura Y, Kanda K, Tanaka T. A case of focal segmental glomerulosclerosis with PTEN gene mutation. The 16 Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, August 30- September 3, 2013

9) Hashimura Y, Nakagawa T, Kanda K, Imadome K, Tanaka R. Effective rituximab treatment for Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor in a transplant recipient. The 16 Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, August 30- September 3, 2013

10) Iijima K, Sako M, Nozu K, Tsuchida N, Tanaka R, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y. Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial of Rituximab for the Treatment of Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome. The 16 Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, August 30- September 3, 2013

11) Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. The relationship between timing of renal biopsy and pathological variables of the Oxford classification(Ox) in childhood IgA Nephropathy. The 16 Congress of the International Pediatric

Nephrology Association, Shanghai, August 30- September 3, 2013

12) 花田卓也, 中川拓, 神田杏子, 田中亮二郎. 急性腎傷害から無尿となり, 間質性肺炎を合併した乳児ネフローゼ症候群の1例. 第35回日本小児腎不全学会学術集会, 福島, 2013年10月24日-25日

13) Eura Y, Tanaka R, et al.: Quantitative PCR assay demonstrated exon deletions of ADAMTS13 in two unrelated patients with Upshaw-Schulman syndrome. International Society on Thrombosis and Haemostasis and 59th Annual SSC Meeting, Amsterdam, June 29-July 4, 2013

14) Yagi H, Tanaka R. et al.: Kinetics and half-life of plasma ADAMTS13 after plasma infusion in four patients with Upshaw-Schulman Syndrome. International Society on Thrombosis and Haemostasis and 59th Annual SSC Meeting, Amsterdam, June 29-July 4, 2013

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
3. 実用新案登録
なし
4. その他
なし

表 小児 CAKUT の発見動機と発見時年齢

発見動機	発見時年齢		
	n (%)	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
偶然	38(13.7)	3.9	1.2-6.1
尿路感染症	38(13.7)	0.7	0.3-2.0
学校検尿	27(9.7)	8.9	7.0-10.3
新生児期での血液検査	25(9.0)	0.0	0.0-0.1
成長障害,体重減少,倦怠感	25(9.0)	0.3	0.1-1.7
3歳児検尿	9(3.2)	3.2	3.0-3.4
定期健診	7(2.5)	0.3	0.1-1.7
浮腫、乏尿、肉眼的血尿	5(1.8)	3.8	1.0-5.0
奇形、症候群	3(1.1)	0.0	0.0-0.1
心疾患、悪性腫瘍の治療中	2(0.7)	5.3	5.3-5.3
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
家族歴	0(0.0)	-	-
敗血症	0(0.0)	-	-
その他	0(0.0)	-	-
不明	9(3.2)	-	-

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

小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と腎不全進行抑制の治療法の確立

研究分担者 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①～③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

- ①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
- ②透析導入

③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（①～③）及びあらゆる原因による死亡に加え、以下の①～④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。

①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。

②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。

③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。

④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。（①～③の理由に該当する場合は理由④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) バルサルタンや他の 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る、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～2019年10月までの8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。

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。

本年度は試験遂行の実現性を考慮して、実施計画の改訂を実施した。主な改訂項目は以下の通りである。

- 1) 試験期間（登録及び追跡期間）の延長
- 2) 一部検査スケジュールの見直し
- 3) 事務局等の所属変更
- 4) CKDステージ判定表の誤記修正
- 5) 副作用情報の追加（同意説明文書のみ）

平成 26 年 1 月末現在、倫理委員会承認施設は 19 施設で、登録症例数は 18 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) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi 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. 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)
- 2) Yoshihara D, Kugita M, Sasaki M, Horie S, Nakanishi K, Abe T, Aukema HA, Yamaguchi T, Nagao S. Telmisartan ameliorates fibrocystic liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease. *PLoS One*. 2013 Dec 6;8(12):e81480
- 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*. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 4) Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Yoshikawa N, Iijima K. Genetic and clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int*. 2013 Dec 4. [Epub ahead of print]
- 5) Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Molecular Background of Urate Transporter Genes in Patients with Exercise-Induced Acute Kidney Injury. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):316-20
- 6) Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Nakano M, Fujita N, Iijima K, Yoshikawa N. First Japanese case of Pierson syndrome with mutations in LAMB2. *Pediatr Int*. 2013 Apr;55(2):229-31
- 7) 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* 2013 May;8(5):756-62
- 8) 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* 2013 Sep;28(9):2345-55
- 9) 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 Jun;28(6):903-9
- 10) 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