

steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013 May;28(5):765-71

11) 中西浩一, 吉川徳茂: 浮腫・腹痛・悪心を主訴に受診した12歳男性 「New専門医を目指すCASE METHOD APPROACH 腎臓疾患 改訂第2版」 槇野博史編 日本医事新報社 東京 pp1-12 2013.3.10

12) 中西浩一, 吉川徳茂 多発性嚢胞腎 14章 腎・尿管機能異常 嚢胞性疾患 多発性嚢胞腎 総編集 遠藤丈夫 専門編集 山口清次, 大浦敏博, 奥山虎之 「先天代謝異常ハンドブック」 中山書店 東京 pp336-337 2013.3.12

13) 中西浩一, 吉川徳茂: 遺伝性嚢胞性疾患. 臨床腎臓内科学 安田 隆, 平和伸仁, 小山雄太編, pp742-747, 南山堂, 東京, 2013.

14) 中西浩一, 吉川徳茂: 疾患固有の管理・治療 4.小児のCKD. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 11 CKD (慢性腎臓病) 慢性腎不全 改訂第2版, pp192-200, 最新医学社, 大阪, 2013.

## 2. 学会発表

1) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Crescentic IgA Nephropathy (C-IgAN) in Children. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:818A

2) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Smad3 Phosphorylated at Both Linker and COOH-Terminal Regions in Cyst-Lining Epithelia in cpk Mouse, a Model of ARPKD. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:303A

3) Yoshikawa N, Nakanishi K, S Oba M, Sako

M, Ohashi Y, Iijima K for Japanese study group of kidney disease in children (JSKDC). Increased Duration and Dose of Prednisolone (PSL) Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:3B

4) Kaito H, Nozu K, Oka M, Morisada N, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Natural History and Protein Expression Pattern in Autosomal Recessive Alport Syndrome Based on the Comprehensive Strategy for Genetic Analysis. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:524A

5) Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hama T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Investigation of Principal Mechanism for Renal Sodium Retention in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:829A

6) Kumagai Y, Ueda H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kurayama R, Yan K, Ashida A, Yamamoto D, Nagata M, Fujimaru R. Tri-Allelic Inheritance of NPHS1 Gene in Infantile-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.7-Nov.10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:608A  
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. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013

7) 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. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013

8) Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. Mutation analysis in Japanese patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013

9) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Sato M, 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. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013

10) Sako Nakamura M, Iijima K, Saito Oba M, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized trial. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013

11) <特別講演>中西浩一:エビデンスに基づく小児ネフローゼ症候群の治療～高用量ミゾリビン試験 (JSKDC05) の背景を含めて～ 多摩小児腎セミナー 2013年3月7日 調布

12) <特別講演>中西浩一: 遺伝性腎疾患のABC 第14回徳島県小児膠原病・腎疾患談話会

2013年4月10日 徳島

13) <特別講演>中西浩一:紫斑病性腎炎～基礎からUp-To-Dateまで～ 第16回福岡小児腎疾患治療研究会 2013年10月19日 福岡

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当無し.

##### 2. 実用新案登録

該当無し.

##### 3.その他

該当無し.

腹膜炎後に癒着剥離術を施行した腹膜透析児の5例の検討

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

腹膜透析(PD)療法は、腎移植前の乳幼児の腎代替療法の第一選択であるが、腹膜炎によって継続が困難になることがある。今回我々は、腹膜炎後の高度な癒着に対し癒着剥離術を施行し、PD再開を試みた5例を経験したので報告する。

年齢は生後3か月から21歳（中央値2歳3か月）、体重は4.4kgから24.8kg（同9.7kg）、腹膜透析導入時期は生後1日から14歳（同3か月）、腹膜炎から癒着剥離までの期間は3週間から10週間（同6週間）であった。腹膜炎の原因は緑膿菌が3例、消化管穿孔が2例であった。全員、治療抵抗性の腹膜炎のためにテンコフカテーテルを抜去し、血液透析を行った。その後、腹膜透析再開のために4例はテンコフカテーテル再挿入時に腹腔鏡で癒着剥離し、1例はカテーテル再挿入後に排液不良になったため癒着剥離した。癒着剥離後、最終的に排液不良で3例、除水不良で2例が腹膜透析再開を断念し、全例が血液透析に移行した。除水不良の2例は腹膜平衡試験で腹膜透過性が亢進していた。3例は6か月～4年5か月後（中央値2年1か月）に腎移植を施行したが、2例は1年7か月後である現在も血液透析を継続している。

癒着剥離後は排液に問題なかったが、徐々に排液不良になった症例が1例あり、剥離術後の再癒着の可能性を考えた。また、除水不良の1例において腹膜炎1年後の腹膜病理で腹膜中皮細胞の脱落を認め、中皮細胞の不可逆的な障害を考えた。PD継続が困難になる要因は癒着という解剖学的な問題と中皮細胞障害という病理学的問題があり、両者はオーバーラップすると思われる。難治性の腹膜炎で腹腔全体に炎症が波及すると癒着剥離術を施行してもPD継続は困難である。今後腹膜炎による癒着や中皮細胞障害を防止するための新たな手段の開発が望まれる。

A. 研究目的

腹膜透析療法は、腎移植前の乳幼児の腎代替療法の第一選択であるが、腹膜炎によって継続が困難になることがある。特に腎移植が不可能な体格の乳幼児の場合は、腹膜透析中止後、長期的な血液透析を余儀なくされる。今回我々は、腹膜炎後の高度な癒着に対し癒着剥離術を施行し、腹膜透析の再開を試みた5例を経験したので報告する。

B. 研究方法

対象は、2009年3月～2012年5月に、当施設で腹膜炎後に腹腔鏡を用いて癒着剥離術を施行した腹膜透析児の5例。診療録を用いて検討した。

C. 研究結果

年齢は生後3か月から21歳（中央値2歳3か月）、体重は4.4kgから24.8kg（同9.7kg）、腹膜透析導入時期は生後1日から14歳（同3か月）、腹膜炎から癒着剥離までの期間は3週間から10週間（同6週間）、腹膜透析導入から腹膜炎による腹膜透析中

止までは2か月間から7年間(同2年4か月)であった(表1). 腹膜炎の原因は緑膿菌によるものが3例, 消化管穿孔によるものが2例であった. 全員, 治療抵抗性の腹膜炎であったためテンコフカテーテルを抜去し, 血液透析を行った. その後腹膜透析を再開するために, 4例はテンコフカテーテル再挿入と同時に腹腔鏡を用いて腹膜癒着を剥離した. 1例(症例4)はテンコフカテーテル再挿入後, 排液不良であったため腹腔造影検査を行ったところ腹膜癒着を認め, 6週間後に腹腔鏡を用いて癒着剥離術を行った. 癒着剥離後, 全例で注液は可能であったものの, 最終的に排液不良で3例(症例1, 2, 3), 除水不良で2例(症例4, 5)の全例が腹膜透析再開を断念し, 血液透析に移行した(図1). 症例1は剥離術時に合成吸収性癒着防止剤; セプラフィルム®を用いたが, その後排液不良になった. また, 腹膜透析中止3年後に再度, 癒着剥離術を行い腹膜透析再開を試みたが, やはり排液不良で断念した. 癒着剥離術10週間後に行った造影検査では再度癒着が生じていた. 症例4は癒着剥離術によって排液不良は改善したが, 後に除水不良が要因で腹膜透析を断念した.

除水不良の2例はPETで腹膜透過性が亢進(High)していた. そのうちの1例は腹膜炎発症1年後の腹膜病理で中皮細胞脱落を認めた.

5症例のうち1例は成人患者であったが, 重度精神運動発達遅滞があり御家族が腎移植を希望しなかったため, そのまま血液透析を継続した. 残り4例は腹膜透析再開を断念した時点では腎移植が不可能な体格であったため, 血液透析を継続した. このうち3例は6か月~4年5か月後(中央値2年1か月)に腎移植を施行したが, 1例は1年7か月後である現在も血液透析を継続している.

## 症例

性/年齢	原疾患	導入時期	導入～腹膜炎	腹膜炎～剥離	剥離～移植	腹膜炎断念理由	癒着/造影検査	PET
♂男/ 3か月	心肺停止	3か月	0日	5週	4年5か月	排液不良	中皮剥離、初期腹膜硬化/未	未
♀女/ 14歳	低形成腎	14歳	7年0か月	10週	移植未	排液不良	未/均一に拡散	LA
♂男/ 2歳0か月	ARPKD	生後1日	2年3か月	3週	6か月	排液不良	中皮剥離、中期腹膜硬化/未	未
♂男/ 7か月	RTD	生後3日	2日	13週	2年1か月	除水不良	未/癒着あり	H
♂男/ 1歳0か月	Prune-Belly synd	5か月	8か月	10週	移植未	除水不良	中皮剥離、中期腹膜硬化/未	H

RTD:renaltubular dysgenesis, ARPKD: autosomal recessive polycystic kidney disease

表1

## 5症例の経過

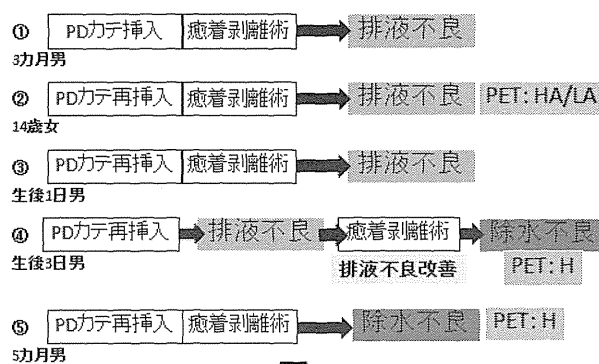


図1

## D. 考察

腹膜透析患者の腹膜炎における腹膜癒着の程度は, 炎症の期間と程度に左右される. 特に緑膿菌, 黄色ブドウ球菌, 真菌による腹膜炎難治で, 高度の腹膜癒着が生じるとされ, その後の腹膜透析継続が困難になることがある. 特に乳児では腹膜透析中止後, 腎移植が可能な体格に成長するまで長期的な血液透析を余儀なくされるため, 腹膜癒着はが患児のQOLに及ぼす影響は少なくない. しかしながら, 腹部全体に炎症が及ぶ難治な腹膜炎によって生じた高度な腹膜癒着に対する癒着剥離術の効果を検討した報告は少ない.

自験例の症例1においては, 癒着剥離術後に一時的に自動腹膜透析が可能であったが, 徐々に排液不良になっていった. また, 3年後に再度癒着剥離術を行っているが, その10週間後の造影検査で再度癒着を認めた. 癒着剥離を施行しても徐々に再癒着が進行し, 腹腔スペースの狭小化やコンパートメント形成がされる症例があると思われる.

除水不良の2例では腹膜炎後の腹膜平衡試験で透過性がHighと亢進していたが、うち1例は腹膜炎発症から1年後に行った腹膜生検においても中皮細胞の脱落を認めた。また、腹膜炎から時間が経過しても除水不良の状態は変わらなかったことから、腹膜炎によって腹膜中皮細胞に不可逆的な障害が生じた可能性を考えた。

症例4においては、癒着剥離術によって排液不良が改善された。癒着剥離術は腹腔スペースの確保に有効であったと思われたが、その後、除水不良が原因で腹膜透析を断念した。腹膜平衡試験はHighであり、中皮細胞の障害が残存していたためと思われる。

それぞれの症例で腹膜透析継続が困難になる要因は、中皮細胞の障害による除水不良という病理学的な要因と、腹腔スペースの狭小化やコンパートメントの形成による排液不良という解剖学的の要因があるが、2つの要因はオーバーラップしていると考えられる(図2)。

一度腹膜全体に強い炎症が及ぶと、腹膜が癒着するだけでなく中皮細胞が不可逆的に障害される症例がある。R R癒着剥離術を行っても再度癒着する可能性があることに加え、癒着剥離術で解剖学的な要因だけ解決しても病理学的な要因は解決されないため、除水不良の問題が残る可能性がある。難治性腹膜炎後の腹膜透析継続の困難さの一因になっていると考えられる。

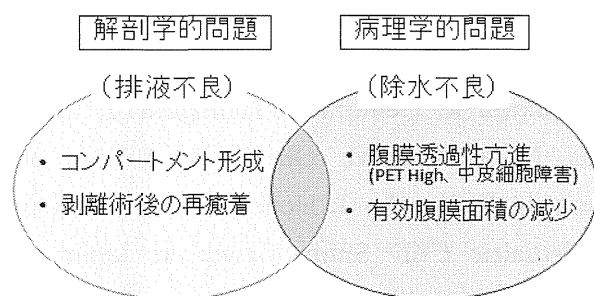


図2

## E. 結論

難治性の腹膜炎により高度の癒着を伴う場合は、癒着剥離術を施行しても腹膜透析継続は困難である。今後、腹膜炎による癒着や中皮細胞障害を防止するための新たな手段の開発が望まれる。

## 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.* 28:257-64, 2013
- 2) 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.* 28:145-9,2013
- 3) Miyazono A, Abe J, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Kamei K, Ito S. Successful remission induced by plasma exchange combined with leukocytapheresis against refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* Jul 13. 2013[Epub ahead of print]
- 4) Kamei K, Ogura M, Ishimori S, Kaito H, Ito S. Acute kidney injury after acute gastroenteritis in an infant with hereditary hypouricemia. *Eur J Pediatr.* 173:247-9, 2014
- 5) Kaito H, Kamei K, Ogura M, Kikuchi E, Hoshino H, Nakagawa S, Matsuoka K, Abe J, Ito S. Acute encephalopathy and tubulointerstitial nephritis associated with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Pediatr Int.* 54:926-8, 2013.
- 6) Kamei K, Okada M, Sato M, Fujimaru T,

- Ogura M, Nakayama M, Kaito H, Iijima K, Ito S. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014 Feb 6. [Epub ahead of print]
- 7) Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K. Impact of rituximab on height and weight in children with refractory steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014. [Epub ahead of print]
- 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, 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.* 17:582-8,2013
- 9) 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.* 17:872-876, 2013
- 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 steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol* 28: 765-71, 2013.
- 11) 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  $\beta_2$  microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol.* 17:99-105,2013
- 12) Nagai S, Saito Y, Endo Y, Saito T, Sugai K, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Ito K, Saito Y, Sukigara S, Ito M, Goto Y, Ito S, Matsuoka K. Hypoalbuminemia in early onset dentatorubral-pallidolucylian atrophy due to leakage of albumin in multiple organs. *J Neurol.* 260:1263-71, 2013.
- 13) 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.* 28:2345-55,2013
- 14) 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 Apr 6. [Epub ahead of print]
- 15) Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M. Nationwide survey of Arima syndrome: Revised diagnostic criteria from epidemiological analysis. *Brain Dev.* 2013 Jul 8. doi:pii: S0387-7604(13)00195-2. 10.1016/j.braindev.2013.06.005. [Epub ahead of print]
- 16) 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 Feb 9. [Epub ahead of print]

17) Ijima K, Sako M, Saito M, Ito S, Hataya H, Tanaka 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 nephritic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. *Clin J of the American Society of Nephrol*. 9:271-8, 2014.

18) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Gujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M.(4/10) Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol*. Nov. 20, 2013 [Epub ahead of print]

19) 亀井宏一, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 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小児期発症ステロイド依存性ネフローゼ症候群の長期予後の検討. *日本腎臓学会雑誌* 55 : 947-956, 2013

20) 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 宇田川智宏, 元吉八重子, 亀井宏一, 伊藤秀一. 左腎動脈瘤による腎血管性高血圧を認め内科的治療が構想した一例. *小児高血圧研究誌* 10 : 16-20, 2013

以下総説, 著書

21) 伊藤秀一. 【血栓性微小血管症 (TMA:TTP/HUS) 最新知見】海外事例 欧州における O104:H4 感染について. *腎と透析* 74 : 1091-1097, 2013

22) 伊藤秀一. 分子標的療法がもたらす腎臓疾患治療の未来. *日本小児腎臓病学会雑誌* 26 :

43-51, 2013

23) 伊藤秀一. 【学校検尿 2013】各ガイドラインなどの改定の要点と学校検尿システムに与える影響 血液診断ガイドライン. *小児科臨床* 66 : 759-766, 2013

24) 伊藤秀一. 【全身性エリテマトーデス-免疫異常と腎症の最近の知見】 小児ループス腎炎. *腎と透析* 74 : 112-116, 2013

25) 伊藤秀一. 総論 我が国における小児急性血液浄化療法の実態. *小児急性血液浄化療法ハンドブック*. 東京医学社, 15-23, 2013

26) 伊藤秀一. 各論 2 自己免疫疾患 (膠原病, 神経, 筋疾患, 川崎病). *小児急性血液浄化療法ハンドブック*. 東京医学社, 177-188, 2013

以下, 監修

27) 伊藤秀一. *小児急性血液浄化療法ハンドブック*. 編集 伊藤秀一, 和田尚弘, 東京医学社 2013

## 2. 学会発表

1) Ito S, Saito M, Ogura M, Kamei K, Sako M : Nationwide survey of continuous renal replacement therapy for childhood acute kidney injury in Japan. The Sixteenth Congress of the International pediatric Nephrology Assosiation(IPNA). 2013, Shanghai, China, 2013.8.31

2) Iijima K, Sako K, 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 Sixteenth Congress of the International pediatric Nephrology Assosiation(IPNA). 2013, Shanghai, China, 2013.8.31

3) Kamei K, Okada M, Miyazono A, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Ito S : Long-term prognosis and risk factors for relapse in

patients with steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. The Sixteenth Congress of the International pediatric Nephrology Assosiation(IPNA). 2013, Shanghai, China, 2013.8.31

4) Kamei K, Okada M, Miyazono A, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Ito S : Additional rituximab combined with calcineurin inhibitors and methylprednisolone pulse therapy for childhood refractory steroid-resistant nephritic syndrome. The 11th Korea-Japan Pediatric Nephrology Seminar, 2013, Seoul, Korea, 2013.4.6

5) Okada M, Miyazono A, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Fujimaru R, Kamei K, Tanaka H, Ito S : Central venous catheter infection related glomerulonephritis. The 11th Korea-Japan Pediatric Nephrology Seminar, 2013, Seoul, Korea, 2013.4.6

6) 伊藤秀一. NHK-E テレ「TV シンポジウム」(よい薬をより早く～治験をめぐる新たな進展～)2月23日(土)14時～14時59分放送, 2013.2.23, シンポジウム

7) 伊藤秀一, 五十嵐隆. 小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン典型的溶血性尿毒症症候群の診断・治療. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.19, シンポジウム

8) 伊藤秀一: 臨床に役立つ治療可能なライソゾーム病の診断ポイント Fabry 病. 第55回日本小児神経学会学術集会, 大分, 2013.5.31, 教育講演

9) 伊藤秀一. パルボウイルス感染と関節炎. 第23回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, さいたま市, 2013.10.11, シンポジウム

10) 伊藤秀一. 臨床試験医師主導治験を利用した薬剤開発-小児腎臓病学会の挑戦. 第40回日本小児臨床薬理学会学術集会, 横浜市, 2013.11.2, シンポジウム

11) 伊藤秀一. Fabry disease: Importance of early intervention with optimal treatment. 第3回アジア先天代謝異常学会・第55回日本先天代謝異常学会総会, 浦安市, 2013.11.28, シンポジウム

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



乳児尿路感染症と腎癒痕の診断に関する研究

研究分担者 中井秀郎 自治医大学 小児泌尿器科 教授

研究要旨

小児腎機能障害の原因となる腎癒痕が有熱性尿路感染症初発乳児において、どの程度の頻度、程度で認められるかを前向き調査し、VURの有無に拠らず少量予防抗菌薬持続投与の有効性について、Top Down Approachを連続して行った54例を対象として検討した。

A. 研究目的

小児期の腎機能障害には、先天性の腎尿路奇形とともに、後天性腎癒痕が原因となる。乳児期は有熱性尿路感染症の好発年齢であり、この時期の基礎疾患の診断、癒痕の診断尿路感染症の再発予防は重要である。

B. 研究方法

54例の連続した乳児有熱性尿路感染症にTop Down Approachを採用し、急性期DMSA異常症例に限定してVCUGを施行し、VURは5度以外は保存的経過観察とした。54例全例に少量抗菌剤持続予防投与を行った。

C. 研究結果

37.5%に急性期DMSA異常を認め、そのうちの33.3%が慢性期DMSAで残存した。すなわち腎癒痕が生じた。(乳児有熱性尿路感染の3分の1が腎盂腎炎であり、そのさらに3分の1が抗生剤点滴投与治療2週間と予防的抗菌療法の後、慢性腎癒痕となった)腎癒痕の程度は、高度3例、軽度4例であった。尿路感染の再発を認めなかった。

D. 考察

高度腎癒痕は全例で、初診時に尿路超音波検査で異常を呈し、膀胱造影でVURが認められたが、

軽度腎癒痕では、半数以上でVURなどの尿路奇形を伴っていなかった。

E. 結論

乳児有熱性尿路感染初発例の約9分の1、乳児急性腎盂腎炎の約3分の1に腎癒痕が発生し、高度のものにはVURが合併しやすい。しかし、VURがなくても軽度の腎癒痕は合併することがある。5度VUR以外に対しては、予防抗菌療法によって、少なくとも1~2歳まで尿路感染症の再発は制御できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

- 1) 中井秀郎: 原発性VURの正体と最近の対応 日本小児腎臓病学会雑誌 2013, 26
- 2) 中村繁, 日向泰樹, 川合志奈, 中井秀郎: 【周産期の画像診断 第2版】新生児編 X線診断 B. 造影X線診断 逆行性尿路造影. 周産期医学2013, 43: 505-510
- 3) 中井秀郎: 原発性VURの正体と最新の対応. 日本小児腎臓病学会雑誌 2013, 26: 205-212
- 4) 青柳順, 小高淳, 黒岩祐梨, 金井孝裕, 中島尚

美, 伊東岳峰, 齋藤貴志, 古川理恵子, 相原敏則, 日向泰樹, 中村繁, 川合志奈, 中井秀郎, 桃井真里子: DMSA 腎シンチグラフィーを契機に瀰漫性の近位尿細管障害が判明した 1 乳児例. 日本小児腎不全学会雑誌 2013, 33: 181-183

5) 久保太郎, 日向泰樹, 川合志奈, 中村繁, 中井秀郎: 尿性腹水を契機に診断された後部尿道弁の 2 症例. 日本小児泌尿器科学会雑誌 2013, 22: 114-118

6) 中村繁, 日向泰樹, 久保太郎, 川合志奈, 中井秀郎: 片側性尿管異所開口に合併する括約筋性尿失禁. 日本小児泌尿器科学会雑誌 2013, 22: 58-63

7) 日向泰樹, 久保太郎, 川合志奈, 中村繁, 中井秀郎: 当院における小児泌尿器科乳児手術症例の検討. 日本小児泌尿器科学会雑誌 2013, 22: 94-99

8) 中井秀郎, 日向泰樹, 久保太郎, 川合志奈, 中村繁: 下部尿路再建 Pippi-Salle 法の経験と展望. 泌尿器外科 2013, 26: 591-594

9) 中村繁, 日向泰樹, 川合志奈, 中井秀郎: 【Q&A で学ぶ 乳幼児健診・学校検診-育児支援と成長・発達の診かたの最新知識-】 疾患を見つけるための Point と Topics 泌尿器疾患. 小児科学レクチャー 2013, 3: 744-753

10) 中井秀郎: 【後期研修医がおさえておきたい泌尿器疾患 TOP 30】 疾患 上部尿路閉塞(腎盂尿管移行部狭窄症、水腎症). 泌尿器外科 2013, 26: 272-286

11) 中村繁, 日向泰樹, 川合志奈, 中井秀郎: 【クローズアップ 図説 最新の小児科処置】 嵌頓包茎. 小児内科 2013, 45: 761-763

## 2. 学会発表

1) Nakai H: Posterior Urethral Valve (PUV) and Congenital Obstructive Posterior Urethral Membrane (COPUM). Asia Pacific Association of Pediatric Urologists, 2013, Taipei

## 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

小児保存期 CKD 患者における成長障害に関する因子

研究分担者 濱崎祐子 東邦大学医学部 小児腎臓学講座 講師

研究要旨

成長障害は、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 297 人（男児 188 人、ステージ 3 194 人、ステージ 4 90 人、ステージ 5 13 人）の成長障害に関する危険因子を検討した。危険因子は、CKD ステージ 5（ステージ 3 に対して）、出生時体重 2500g 未満、出生時の仮死であった。

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し、成長障害の危険因子を検討すること。

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、ステージ 2 へ移行 44 人、透析・腎移植へ移行 51 人、死亡 5 人、低身長を来すことが知られている症候群合併例 32 人、回答なし 18 人を除いて 297 人が解析対象であった。男児 188 人、女児 109 人。ステージ 3 194 人、ステージ 4 90 人、ステージ 5 13 人について検討した。危険因子の解析には、重回帰分析を使用した。

（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

解析を行った症例の患者背景を表 1 に示す。原疾患は先天性腎尿路異常（CAKUT）が 62.6%と最も多く、皮質壊死 10.4%、多嚢胞腎 5.4%、薬剤性 4.0%、ネフロンろう 3.7%、アルポート症候群 2.7%と続いていた。

成長障害の危険因子としては、CKD ステージ 5（ステージ 3 に対して）、出生時体重 2500g 未満、出生時の仮死であった。（表 2）性別、年齢、原疾患が CAKUT か否かについては、危険因子にならなかった。

成長ホルモンの使用状況は、身長 SDS  $> -2$  においてステージ 3 3.3%、ステージ 4 19.7%、ステージ 5 40.0%であり、身長 SDS  $\leq -2.0$  ではステージ 3 19.5%、ステージ 4 31.0%、ステージ 5 25.0%であった。

D. 考察

小児 CKD の成長障害における危険因子として、

CKD ステージ 5 (ステージ 3 に対して)、低出生体重 (2500g 未満) 出生時仮死が挙げられた。CKD の進行の他に、出生時の状況が関与することが示された。

また成長ホルモンは、本邦の適応基準 (身長 SDS  $\leq -2.0$ 、クレアチニンクリアランス 50ml/min/1.73m<sup>2</sup>) を満たしていても約 30%程度しか使用されていないことが解った。

小児 CKD 患者の診療に携わる医師は、成長障害の危険因子に当てはまる症例を注意深く観察し、CKD を早期に発見して栄養および 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が重要であると考えられる。

#### E. 結論

小児 CKD 患者における成長障害の危険因子として CKD ステージの進行 (ステージ 5)、および出生時の状況 (体重 2500g 未満、仮死) が関与することが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究成果の公表

##### 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 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. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 [Epub ahead of print]
- 2) 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; 28: 765-771

- 3) 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; 28: 2345-2355

- 4) 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. *Pediatr Int*. 2013; 55: 644-646

- 5) 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: E143-150

- 6) 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* 2013, 26: 154-164

7) 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 2013, 1: 273-281

## 2. 学会発表

1) 濱崎祐子 (講演): 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-

「小児慢性腎不全と成長障害」2014, 2, 仙台

2) Hamasaki Y, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Wada N, Mattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Growth of children with pre-dialysis chronic kidney disease in japan . Era-edta (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) 50th Congress, May 18-21, 2013, Istanbul, Turkey

3) Hamasaki Y, Shishido S, Muramatsu M, Hamada R, Sakai T, Ishikura K, Satou H, Hataya H, Honda M, Aikawa A. Kidney transplantation and outcome with congenital nephrotic syndrome of the finnish type. Ipta 7th Congress on Pediatric Transplantation, 2013, 7, Warsaw, Poland

4) Hamasaki Y, Shishido S, Muramatsu M, Hamada R, Ishikura K, Hataya H, Satou H, Honda M, Aikawa A. Nephrosis developing after renal transplantation in a patient with congenital nephrotic syndrome. CAST 2013 Kyoto Japan(The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation) , September 2-6, 2013, Kyoto, Japan

5) Komaki F, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Ogata K, Fukuzawa R, Ando T, Honda M. Nephrotoxicity in children

with frequently relapsing nephrotic syndrome (frns) receiving long-term administration of cyclosporine (CSA). ERA-EDTA 50th Congress, 2013, 5, Istanbul, Turkey

6) Harada R, Shishido S, Hamasaki Y, Nihei H, Muramatsu M, Kawamura T, Hasegawa K, Motoyama O, Saji T, Aikawa A. Preemptive strategy for the treatment of cytomegalovirus infection in Japanese pediatric kidney transplant recipients. IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation, 2013,7, Warsaw, Poland

7) Nihei H, Shishido S, Hyoudo Y, Muramatsu M, Hamasaki Y, Kawamura T, Aikawa A. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in pediatric kidney transplant recipients. Ipta 7th Congress on Pediatric Transplantation, 2013,7, Warsaw, Poland

8) Shishido S, Hamasaki Y, Muramatsu M, Kawamura T, Nihei H, Satou H, Aikawa A. Successful kidney transplantations for pediatric recipients with inferior vena cava thrombosis. Ipta 7th Congress on Pediatric Transplantation, 2013,7, Warsaw, Poland

9) Muramatsu M, Shishido S, Satou H, Matsui Z, Nihei H, Hamasaki Y, Kawamura T, Aikawa A. SUCCESSFUL MANAGEMENT OF PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION. IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation, 2013,7, Warsaw, Poland

10) 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). IPNA Congress 2013 (International Pediatric Nephrology

Association), 2013, 8, Shanghai, China

11) Hashimoto J, Hamasaki Y, Harada R, Hasegawa K, Nakayama T, Matsuura H, Hataya H, Saji T, Shishido S, Aikawa A. Percutaneous angioplasty was effective for the refractory hypertension due to renal artery anastomotic region stenosis after the living donor kidney transplantation. IPNA Congress 2013 (International Pediatric Nephrology Association), 2013, 8, Shanghai, China

12) 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. IPNA Congress 2013 (International Pediatric Nephrology Association), 2013, 8, Shanghai, China

13) Kawamura T, Hyoudou Y, Sugiyama K, Muramatsu M, Nihei H, Niitsu Y, Mizutani T, Yanagisawa T, Hamasaki Y, Shishido S, Sakai K, Sakurabayashi K, Takasu J, Arai K, Aikawa A. Vasculature thrombosis after renal transplantation in adult patients. CAST 2013 Kyoto Japan (The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation), 2013, 9, Kyoto, Japan

14) Nihei H, Sakai K, Aikawa A, Kawamura T, Hamasaki Y, Muramatsu M, Niitsu Y, Yanagisawa T, Nishikawa K, Shishido S. Effectiveness of palatine tonsillectomy for IgA nephropathy recurrence after kidney transplantation. CAST 2013 Kyoto Japan (The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation), 2013, 9, Kyoto, Japan

15) 濱崎祐子: 小児特発性ネフローゼ症候群治療ガイドライン 2013 : 薬物療法 ; 第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会 シンポジウム 1, 2013 年 6 月 徳島

#### 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

表 1. 患者背景

	All patients	Stage 3	Stage 4	Stage 5
n	297	194	90	13
Boys/girls (n)	188/109	122/72	58/32	8/5
Age (years)	10.1 ± 4.5	9.8 ± 4.7	10.6 ± 4.1	11.4 ± 3.7
Height SDS	-1.3 ± 1.6	-1.1 ± 1.4	-1.7 ± 1.7	-2.7 ± 2.0
CAKUT/non-CAKUT	186/111	122/72	58/32	6/7
Serum Cr (mg/dl)	1.82 ± 1.22	1.25 ± 0.46	2.52 ± 0.74	5.60 ± 2.21
eGFR(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	36.9 ± 15.1	45.5 ± 10.7	22.2 ± 4.8	10.2 ± 2.2

CKD, chronic kidney disease; SDS, standard deviation score; CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; Cr, creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

表 2. 成長障害の危険因子

	$\beta$	SE	<i>P</i>
Girl (vs. boy)	-0.190	0.218	0.383
Age in 2011 (continuous)	-0.013	0.024	0.586
CAKUT (vs. non-CAKUT)	0.261	0.220	0.237
CKD stage			
Stage 4 (vs. stage 3)	-0.390	0.231	0.093
Stage 5 (vs. stage 3)	-1.803	0.602	0.003
Birth weight <2500 g (vs. $\geq$ 2500 g)	-0.872	0.256	0.001
Asphyxia at birth	-0.804	0.277	0.004

$\beta$ ,  $\beta$  regression coefficient; SE, standard error CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CKD, chronic kidney disease.



## Ⅲ. 研究成果の刊行に関する 一覧表

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
日本小児CKD研究グループ	小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き	石倉 健司	小児間性腎臓病(CKD)診断時の腎機能評価の手引き	診断と治療社	東京	2014	1-15
高校保健ニュース	尿検査で早期発見慢性腎臓病	濱崎 祐子	少年写真新聞	少年写真新聞社	東京	2013	1

#### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	28(9)	2345-55	2013
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	Nephrology Dialysis Transplantation	29(4)	878-84	2014
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	Clinical and Experimental Nephrology	Sep 7	Epub ahead of print	2013

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	Clinical and Experimental Nephrology	Nov 20	Epub ahead of print	2013
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	Clinical and Experimental Nephrology	17(6)	877-81	2013
上村 治	小児の腎機能は大人とど う違うのですか？また、 検査評価法を教えてください。	臨床検査	57	1212-13	2013
服部 元史	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
原田 涼子, 石倉 健司	我が国の小児慢性腎臓病 (CKD) 患者の疫学と治 療管理上の要点	小児科診療	77(6)	編集作業中	2014

## IV. 研究成果の刊行物・別刷