

2014/5071A

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立

平成 26 年度 研究報告書

研究代表者 飯島 一誠

平成 27(2015)年 4 月

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立

研究班構成員

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	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	教 授
研究分担者	石倉健司	東京都立小児総合医療センター腎臓内科	医 長
	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講 師
	濱崎 祐子	東邦大学医学部小児腎臓学講座	講 師
	芦田 明	大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児科	講 師
	伊藤 秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学	教 授
	関根 孝司	東邦大学医学部小児科	教 授
	竹村 司	近畿大学小児科	教 授
	池住 洋平	新潟大学医歯学総合病院小児科	講 師
	四ノ宮 成祥	防衛医科大学校分子生体制御学講座	教 授
	森貞 直哉	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急性疾患学部門	特命講師
研究協力者	野津 寛大	神戸大学医学部附属病院周産母子センター	講 師
	貝藤 裕史	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野	助 教
	杉本 圭相	近畿大学小児科	講 師
	綾 邦彦	倉敷中央病院小児科	部 長
	細谷 龍男	東京慈恵会医科大学慢性腎臓病病態治療学講座	教 授
	平野 大志	東京慈恵会医科大学小児科	助 教
	稲葉 彩	横浜市立大学小児総合医療センター	助 教
	大森 多恵	都立墨東病院小児科	医 長
	松尾 洋孝	防衛医科大学校分子生体制御学	講 師
	中山 昌喜	防衛医科大学校分子生体制御学	研究科生
	郭 義胤	福岡市立こども病院腎疾患科	科 長
	島 友子	和歌山県立医科大学小児科	助 教
	濱田 陸	都立小児総合医療センター腎臓内科	医 長
	原田 涼子	都立小児総合医療センター腎臓内科	医 員
	三上 直朗	都立小児総合医療センター腎臓内科	医 長

研究協力者	佐藤 裕之	都立小児総合医療センター泌尿器科	医 長
	河口 恵美	都立小児総合医療センター臨床研究支援センター臨床試験科	サブスペシャリティ レジデント
	三浦 健一郎	東京大学医学部附属病院小児科	病院講師
	秋岡 祐子	東京女子医科大学腎臓小児科	講 師
	亀井 宏一	国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科	医 員
	佐藤 舞	国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科	フェロー
	佐古まゆみ	国立成育医療研究センター社会・臨床研究センター開発企画部 臨床試験推進室	臨床試験推進室長
	藤丸 李可	大阪市立総合医療センター小児総合診療科	副部長
	上村 治	あいち小児保健総合医療センター	副センター長
	澤井 俊宏	滋賀医科大学小児科	講 師
	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	教 授
	大塚 泰史	佐賀大学 小児科	助 教
	松本 真輔	松戸市立病院 小児科	医 長
	松村 英樹	大阪医科大学 小児科	助教(准)
	石川 智朗	奈良県立医科大学 小児科	助 教
	土田 聡子	秋田赤十字病院 小児科	副部長
	喜瀬 智朗	沖縄県立南部医療センター 小児腎臓科	副部長
	塚口 裕康	関西医科大学 内科学第二講座	講 師
	藤田 直也	聖隷浜松病院 小児科	主任医長
	桑鶴 良平	順天堂大学医学部放射線医学講座	教 授
	久留 一郎	鳥取大学大学院医学系研究科機能再生医科学専攻 遺伝子再生医療学講座再生医療学部門	教 授
	永井 琢人	あいち小児保健総合医療センター腎臓科	医 長
	藤丸 拓也	聖路加国際病院 腎臓内科	常勤嘱託
	西 慎一	神戸大学医学部附属病院腎臓内科/腎血液浄化センター	教授・センター長
	國島 伸治	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 高度診断研究部	室 長
	太田原 顕	山陰労災病院 第三循環器科	部 長
	萩原 和秀	鳥取大学医学部附属病院 検査部	准 教 授
	箱田 雅之	安田女子大学家政学部 管理栄養学科	教 授
	浜田 紀宏	鳥取大学医学部 地域医療学	准 教 授
	細山田 真	帝京大学薬学部 人体機能形態学研究室	教 授
	山口 聡	北彩都病院	副 院 長

目 次

I. 総括研究報告	
腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立	1
飯島一誠	
II. 分担研究報告	
1. 先天性腎尿路奇形(CAKUT)、CKD コホート研究	12
石倉健司	
2. アルポート症候群	19
中西浩一	
3. 先天性ネフローゼ症候群	26
濱崎祐子	
4. 非典型溶血性尿毒症症候群	
芦田明	30
5. 小児 ANCA 関連血管炎	37
伊藤秀一	
6. Epstein 症候群	57
関根孝司	
7. ネフロン癆	62
竹村司	
8. 腎血管性高血圧	66
池住洋平	
9. 腎性低尿酸血症	75
四ノ宮成祥	
10. ガイドライン作成における臨床遺伝専門医の役割	
ー先天性腎疾患の診断確定における遺伝子解析の有用性についてー	86
森貞直哉	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	P1
IV. 研究成果の刊行物・印刷	-----	P2
V. 資料		
1. 診断の手引き	-----	S1
2. 小児CKDコホート年次調査票	-----	S39
3. 小児における希少腎疾患に関する全国調査研究実施計画書・調査票	-----	S42

- I. 総括研究報告
- II. 分担研究報告

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立

研究代表者 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教授

研究の要旨

本研究班は、主に小児期に発症する腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象として、①疫学調査に基づいた実態把握、②診断基準を確立、③診療ガイドラインを作成することを目標とする。また、既に構築されている小児慢性腎疾患（CKD）患者コホートの長期追跡調査を通じて、重症化の危険因子、予後関連因子等に関する研究を疾患横断的に実施する。対象疾患は、①先天性腎尿路奇形（CAKUT）、②アルポート症候群、③先天性ネフローゼ症候群、④非典型的溶血性尿毒症症候群（HUS）、⑤小児 ANCA 関連腎炎、⑥エプスタイン症候群、⑦ネフロン癆、⑧腎血管性高血圧、⑨腎性低尿酸血症の 9 疾患である。

平成 26 年度は、疾患①—⑧に関して、科学的根拠に基づく「診断の手引き」を作成した。また、疾患③—⑤及び小児慢性腎臓病（CKD：CAKUT が大半を占める）の 4 疾患について同時に全国調査を行うための研究実施計画書および調査票を作成した。平成 27 年度早々に調査を開始する予定である。疾患②については、すでに作成していた診断基準の改訂を行った。疾患①、⑧、⑨に関しては、Minds 準拠診療ガイドラインの作成に着手した。疾患②、⑤、⑥に関しても診療ガイドライン作成の準備を開始した。疾患⑦については、診断ガイドライン作成のために、これまで集積した患者の発見動機とその症状、診断時年齢、末期腎不全に至る期間、本症を疑うべく組織所見の特徴について検討した。さらに、小児 CKD コホートの年次調査を行った。コホート確立時（2010 年 4 月）の推定 GFR に基づき層別して解析を行ったところ、ステージ 3a、3b、4、5 の 4 年腎生存率はそれぞれ 94.1%、78.2%、37.8%、13.0%であった。多変量解析で末期腎不全への進行に有意に関連する因子は、年齢（思春期以降）、進行した CKD ステージ、および高度蛋白尿であることを明らかにした。

分担研究者

石倉 健司

東京都立小児総合医療センター腎臓内科医長

中西 浩一

和歌山県立医科大学小児科講師

濱崎 祐子

東邦大学医学部小児腎臓学講座講師

芦田 明

大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座小児科講師

伊藤 秀一

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療

学教授

関根 孝司

東邦大学大橋病院小児科教授

竹村 司

近畿大学小児科教授

池住 洋平

新潟大学医歯学総合病院小児科講師

四ノ宮 成祥

防衛医科大学校分子生体制御学講座教授

森貞 直哉

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分

A. 研究目的

本研究班は、主に小児期に発症する腎・泌尿器系の希少・難治性疾患を対象として、①疫学調査に基づいた実態把握、②診断基準を確立、③診療ガイドラインを作成することを目的とする。また、既に構築されている小児慢性腎疾患（CKD）患者（CAKUTやネフロン癆等が大半をしめる）の登録事業をさらに発展させ、コホート研究としてデータを活用することにより、重症化の危険因子、予後関連因子、予後追跡調査等に関する研究を疾患横断的に行い、腎・泌尿器系の希少・難治性疾患患者のQOL向上や政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指す。

B. 研究方法

本研究の対象疾患とその担当は以下のとおりである。

- ① 先天性腎尿路奇形（CAKUT）（石倉）
- ② アルポート症候群（中西）
- ③ 先天性ネフローゼ症候群（濱崎）
- ④ 非典型的溶血性尿毒症症候群（HUS）（芦田）
- ⑤ 小児 ANCA 関連腎炎（伊藤）
- ⑥ エプスタイン症候群（関根）
- ⑦ ネフロン癆（竹村）
- ⑧ 腎血管性高血圧（池住）
- ⑨ 腎性低尿酸血症（四ノ宮）

本研究は以下の4つの柱からなる。

- ① 全国疫学調査（未実施の疾患のみ）
- ② 診断基準の確立
- ③ 診療ガイドライン作成
- ④ 小児 CKD コホート研究

<全国疫学調査>（飯島及び各分担研究者）

既に全国レベルの疫学調査（受療患者数調査等）が終了している CAKUT、アルポート症候群、

エプスタイン症候群、腎性低尿酸血症以外の疾患に関しては、原則として、我が国の患者数及び発症頻度を推定するための全国アンケート調査を行う。アンケート調査及びその結果解析は、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻疫学保健学講座：大橋靖雄教授の協力を仰ぐ。

<診断基準の確立及び診療ガイドライン作成>

（飯島及び各分担研究者）

対象疾患の大半は、診断基準が確立されていないか、現状に則さない状況であり、診断基準を早急に確立する必要がある。各対象疾患の“診断基準の確立”と“診療ガイドライン作成”は密接に関係しているため、同じ研究グループで行うこととする。なお、診療ガイドラインの利用者は、“小児科医を主とした一般医家”とし、日本小児腎臓病学会等のホームページで公開する。

<小児 CKD コホート研究>（石倉担当）

厚生労働省難治性疾患克服研究事業石倉班で構築された小児 CKD コホートは447人にのぼり、移行期を超えた疾患の自然史を知る目的で、コホートの長期追跡調査を行っており、本研究班でも追跡調査を継続する。なお、確定診断が必要な場合には、我々が既に構築した遺伝子診断ネットワークで遺伝子解析を行う（神戸大学小児科 森貞が窓口）。

なお、本研究で対象とするそれぞれの疾患における研究期間終了時の達成目標を以下にあげる。

(1) 先天性腎尿路奇形(CAKUT)

- ① 診断の手引きの作成
- ② 診療ガイドラインの作成、学会での承認（日本小児腎臓病学会）
- ③ 小児 CKD 患者コホート研究として
 - a. 小児 CKD の長期予後の解明
 - b. CAKUT とそれ以外の疾患を比較した末期腎不全

進行の評価

c. 小児でCKD ステージ3を3Aと3Bに分けることの意義について検討

d. 日本小児腎臓病学会が作成した診断ツールの validation study

(2) アルポート症候群

① 診断の手引きの作成

② 診療ガイドラインの作成、学会での承認（日本小児腎臓病学会）

(3) 先天性ネフローゼ症候群

① 診断の手引きの作成

② アンケート調査による患者の実態把握

③ 診断基準及び診断方法の確立、治療法フローの作成、学会での承認（日本小児腎臓病学会）

(4) 非典型的溶血性尿毒症症候群(HUS)

① 診断の手引きの作成

② アンケート調査による小児期発症の非典型的HUS及び血栓性血小板減少性紫斑病を含む血栓性微小血管障害症(TMA)症例の治療経過、治療反応性、予後等の実態把握

(5) 小児 ANCA 関連腎炎

① 診断の手引きの作成

② 全国実態調査

③ 診療ガイドラインの作成と学会での承認（日本小児腎臓病学会）

(6) エプスタイン症候群

① 診断の手引きの作成

② 診療ガイドラインの作成、学会での承認（日本小児腎臓病学会）

(7) ネフロン癆

① 診断の手引きの作成

② 診断ガイドライン作成、学会での承認（日本小児腎臓病学会）

③ 診断ガイドラインに基づく全国疫学調査

(8) 腎血管性高血圧

① 診断の手引きの作成

② Minds 準拠の腎血管性高血圧の診療ガイドライン作成、学会での承認（日本小児腎臓病学会）

(9) 腎性低尿酸血症

① Minds 準拠の腎性低尿酸血症の診療ガイドライン作成、学会での承認（日本痛風・核酸代謝学会）

<倫理面への配慮>

本研究では、各疾患の診断基準及び診療ガイドライン作成が主たる目的であるが、確定診断に遺伝子解析を要する疾患が大半である。また、患者数調査を含めた疫学研究も行う予定であることから、以下の点に留意して研究を行う。

研究等の対象となる個人の人権の擁護：本研究の結果を医学雑誌等に発表する場合、患者名の暗号化を行うなどプライバシー保護には十分な留意を行い、各患者個人の結果に関しては一切公表しない。また、同意による研究開始後も患者自らの意志により研究を中止することは可能であり、研究中止後も患者個人に対し一切の不利益を生じないように努める。

本研究を含めた遺伝子研究計画書「腎疾患における原因遺伝子の検索」は、平 25 年 10 月 24 日、神戸大学大学院医学研究科医学倫理委員会において承認された。また、小児 CKD 患者のコホート研究も含めた「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」は平成 22 年 8 月 19 日に東京都立小児総合医療センター倫理審査委員会において承認された。患者数調査も含めた疫学研究に関しても、各施設の倫理審査委員会で承認を受けた後に実施する。

なお、遺伝子解析における検体の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについては十分配慮し、必要に応じて神戸大学等の各施設にて遺伝カウンセリングを提供する。

研究結果

<班会議の実施>

平成 26 年 7 月 5 日（土）に横浜ロイヤルパー

クホテルで第1回班会議を実施し、本研究班の目的及び今後の研究計画について議論した。

<診断の手引きの作成>

本研究班の研究事業の一部として、科学的根拠に基づく「診断の手引き」を作成した。

本研究班では、池住が中心となり、以下の対象疾患の「診断の手引き」を作成した。

- ① 先天性腎尿路奇形 (CAKUT)
- ② アルポート症候群
- ③ 先天性ネフローゼ症候群
- ④ 非典型的 HUS
- ⑤ 小児 ANCA 関連腎炎
- ⑥ エプスタイン症候群
- ⑦ ネフロン癆
- ⑧ 腎血管性高血圧

「診断の手引き」の詳細は、資料1を参照されたい。

各分担研究項目の成果

(1) 先天性腎尿路奇形 (CAKUT)

① 診断の手引きの作成

前述のとおり。

② 診療ガイドラインの作成

「CAKUT 診療ガイドライン 2016 (仮)」作成委員を選定し(統括委員会、事務局、作成グループ、システマティックレビューグループ)、同ガイドラインのスコープ(案)を作成した。

③ 小児 CKD 患者コホート研究

小児 CKD コホートの年次調査を行った。コホート確立時(2010年4月)の推定 GFR に基づき層別して解析を行い、ステージ 3a、3b、4、5 の4年腎生存率はそれぞれ 94.1%、78.2%、37.8%、13.0%であった。多変量解析で末期腎不全への進行に有意に関連する因子は、年齢(思春期以降)、進行した CKD ステージ、および高度蛋白尿であった。

(2) アルポート症候群

① 診断の手引きの作成

前述のとおり。

② 診療ガイドラインの作成

診療ガイドラインの作成に先立ち、旧研究班(「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究」班)で作成したアルポート症候群の診断基準を改訂した。従来国際的によく用いられてきた診断基準の項目を実情と照らし合わせて選択、修正し、さらにそれらの項目に重み付けを行い、診断精度を高めた。今回の改訂では指定難病認定等にも堪え得るように、曖昧であった点を明らかとし、明らかに異なる疾患が混入する可能性を極力排除して、さらなる診断精度向上を目指した。

改訂診断基準の詳細については、研究分担者である中西浩一の分担研究報告書を参照されたい。

なお、この改訂診断基準をもとに関連学会で疾患について啓発を進めるとともに、診療ガイドライン作成の準備を進めている。

(3) 先天性ネフローゼ症候群

① 診断の手引きの作成

前述のとおり。

② アンケート調査による患者の実態把握

当研究班に含まれる小児の希少腎疾患のうち、先天性および乳児ネフローゼ症候群、ANCA 関連血管炎、血栓性微小血管症(非典型的 HUS を含む)、慢性腎臓病の4疾患について同時に全国調査を行うために研究実施計画書および調査票を作成し、東邦大学医療センター大森病院の倫理委員会で承認を得た。対象となる患者がフォローされている可能性のある全国の医療施設(計1,860施設)に対して全数調査を予定している。

③ 診断基準及び診断方法の確立、治療法フローの作成

疾患を大きく2つに分け(フィンランド型、びまん性メサンギウム硬化症)担当者を決定した。今後、全国アンケート調査の結果を踏まえて、本

邦の診断方法を確立、治療法フローを作成し学会での承認を得る予定である。

(4) 非典型的 HUS

① 診断の手引きの作成

前述のとおり。

② アンケート調査による患者の実態把握

先天性ネフローゼ症候群の項で記載したが、非典型的 HUS を含む 4 疾患について同時に全国調査を行うために研究実施計画書および調査票を作成し、全数調査を行う予定である。なお、二次調査については、研究協力者と協議、検討し二次調査票案を作成した。来年度早期には大阪医科大学倫理委員会に申請し、承認後に二次調査を行う予定である。

(5) 小児 ANCA 関連腎炎

① 診断の手引きの作成

前述のとおり。

② 全国実態調査

一次調査（国内施設に患者の有無と患者数のみ質問）

本年は一次調査票を作成し、前述した対象となる施設に調査票を送付予定である。今後、該当患者がいる施設に二次調査を実施する予定である。また、難病情報センター・特定疾患医療受給者証交付件数についても調査への協力が可能か確認する。以下、今後の予定を示す。

二次調査票の作成：（平成 27 年 4 月）

全国実態調査による患者の実態把握：（平成 28 年 3 月）

③ 診療ガイドラインの作成

1) 国内および諸外国の小児 ANCA 関連血管炎の診断ガイドラインの検索結果

わが国でも ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインが 2011 年に提唱されているが、海外においては 1994 年の CHCC 分類 (Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides) を大幅に改定した CHCC2012 が発表された。一方、わが

国においては小児用のガイドラインはない。諸外国においては小児 GPA の診断基準が EULAR/PRINTO/PRES Criteria (Ankara 2008) などから提唱されている。しかし、わが国に多い MPA やについての診断基準は小児に特化したものはなく、わが国独自の診断ガイドラインが必要と考えられた。また最も稀な EPG についても小児の診断ガイドラインはなかった。

2) ANCA 関連血管炎は増加の可能性について

わが国における ANCA 関連血管炎の患者数の推移では MPA の増加率が著しく、この 12 年間で約 3 倍の増加を示しており、2010 年以降は年度には約 5,000 人と推定される。一方、GPA 患者数は微増にとどまり、2006 年度には約 1,300 人である。近年の AGA の調査はされていないが、WG よりは少ないと思われる。ドイツからの報告でも 1994 と比較し 2006 年の ANCA 関連血管炎は倍増していると報告されている。これらは、ANCA 関連血管炎に対する知識の普及や、ガイドラインの整備、ANCA の検査体制の充実などが主な原因ではないかと考えられるが、それ以外の環境因子が影響している可能性もある。一方、わが国の小児についての調査は服部らが 1990-1997 の間の全国調査を実施し 34 名の小児患者を報告しているが、臨床の現場では小児患者も成人同様に報告が増加している印象があり、今後実態調査が必要である。小児において炎症性腸疾患などは明らかな増加が確認されており、生活習慣の変化が本疾患の増加の一因となっている可能性が否定できない。

(6) エプスタイン症候群

① 診断の手引きの作成

前述のとおり。

③ 診療ガイドラインの作成

平成 26 年 9 月に、担当グループのミーティングを開催し、血球異常、腎障害、聴力障害のそれぞれの観点から、最新の研究状況が報告され、さらにタイ国との国際共同研究が開始され、良好な結果

を得ている事も報告された。

この報告では、これまで10年にわたり蓄積されてきた、診断技術、遺伝子解析法の最新の考え方がしめされ、また腎障害との関連の明確性も確認された。さらに、「診療ガイドライン作成」について平成27年度に完成できるような、ロードマップを早急に作成することとなった。

(7) ネフロン癆

① 診断の手引きの作成

前述のとおり。

② 診断ガイドライン作成

診断ガイドライン作成のために、まず、これまで集積した患者35名の発見動機とその症状、発見（診断時）年齢、末期腎不全に至る期間、本症を疑うべく組織所見の特徴について検討した。詳細については、研究分担者である竹村司の分担研究報告書を参照のこと。

(8) 腎血管性高血圧

① 診断の手引きの作成

前述のとおり。

③ Minds 準拠の腎血管性高血圧の診療ガイドライン作成

呼称：小児腎血管性高血圧診療ガイドライン（仮案）とし、以下の章立ておよびPICO形式のCQを作成した。また、CQに則り文献検索のためのキーワードを選定した。詳細については、研究分担者である池住洋平の分担研究報告書を参照のこと。

(9) 腎性低尿酸血症

① Minds 準拠の腎性低尿酸血症の診療ガイドライン作成

ガイドラインは、本研究班および一般社団法人日本痛風・核酸代謝学会の共同編集とする予定である。

ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成事務局、ガイドライン作成グループ、システマテイ

ックレビューチームを組織し、現在、ガイドライン作成グループにおいて疾患トピックとスコープ、及びクリニカルクエスチョンを作成中である。

詳細については、研究分担者である四ノ宮成祥の分担研究報告書を参照のこと。

考察

当研究班で対象とする疾患は、いずれも稀少疾患であり、また、すでに全国疫学調査を行っている疾患と未施行の疾患、診断基準がほぼ確定している疾患とそうでない疾患等々、疾患ごとに状況が違うために、第1回班会議（平成26年7月5日）では、疾患グループごとに研究期間内に達成すべき具体的目標について議論し平成26年8月8日までに研究代表者まで報告するよう依頼した。その結果が、「研究方法」に記載した”それぞれの疾患における研究期間終了時の達成目標“である。

平成27年1月1日施行予定の新規小児慢性特疾患治療研究事業向けに、児童福祉法の一部改正が行われた。この法改正の趣旨のひとつは、公正かつ安定的な医療費助成制度の確立を図ることであり、これに際して小児慢性特定疾患における対象疾患の見直しと公正な診断を行うための診断基準の確立が必要となった。

慢性腎疾患における対象疾患は、日本小児腎臓病学会等により検討され、最終的に大分類20疾患、細分類46疾患が選定された。しかし、特に本研究班の対象となる疾患を含む稀少疾患については、小児慢性特定疾患治療研究事業の要となる診断に関する基準が定められておらず、公正かつ適正な診断に基づく申請が行われない可能性が危惧された。

そこで、日本小児腎臓病学会が中心となり、また、本研究班の研究事業の一部として、本研究班の対象疾患①-⑧に関して、科学的根拠に基づく「診断の手引き」を作成した。

疾患③-⑤及び小児慢性腎臓病（CKD：CAKUTが大半を占める）の4疾患について同時に全国調査

を行うための研究実施計画書および調査票を作成し、平成 26 年度末に調査が可能となったが、年度末にアンケート調査を行った場合に回収率が低下する可能性が考えられたため、あえて、調査票の送付は平成 27 年度早々に行うこととした。調査結果は平成 27 年度の前半までに解析し、速やかに二次調査やガイドライン作成につなげる予定である。

本年度の小児 CKD コホート追跡調査の結果、CKD ステージ 3b 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。さらに多変量解析で、年齢、CKD ステージに加え、高度蛋白尿が末期腎不全進行のリスク因子であることが示された。従来から小児 CKD の中で CAKUT は頻度が高く、また慢性腎炎や巣状分節性糸球体硬化症などと比較し、臨床経過や様々な合併症の違いから、管理が異なっていることが知られている。以上から、小児でも原疾患(C)、細分化した GFR(G)、蛋白尿(アルブミン尿、A)に基づく CGA 分類が有用であることが示唆された。

結論

平成 26 年度は、疾患①—⑧に関して、科学的根拠に基づく「診断の手引き」を作成した。また、疾患③—⑤及び小児慢性腎臓病（CKD：CAKUT が大半を占める）の 4 疾患について同時に全国調査を行うための研究実施計画書および調査票を作成した。疾患②については、すでに作成していた診断基準の改訂を行った。疾患①、⑧、⑨に関しては、Minds 準拠診療ガイドラインの作成に着手した。疾患②、⑤、⑥に関しても診療ガイドライン作成の準備を開始した。疾患⑦については、診断ガイドライン作成のために、これまで集積した患者の発見動機とその症状、診断時年齢、末期腎不全に至る期間、本症を疑うべく組織所見の特徴について検討した。さらに、小児 CKD コホートの年次調査を行った。コホート確立時（2010 年 4 月）の推定 GFR に基づき層別して解析を行ったところ、ステージ 3a、3b、4、5 の 4 年腎生存率はそれぞれ 94.1%、78.2%、

37.8%、13.0%であった。多変量解析で末期腎不全への進行に有意に関連する因子は、年齢（思春期以降）、進行した CKD ステージ、および高度蛋白尿であることを明らかにした。

研究班全体として、平成 26 年度の研究目的は、ほぼ達成できたと考えている。

健康危険情報

なし

研究発表（研究代表者の平成 26 年度 研究課題と関連のあるもののみ）

<論文発表>

1. Kaku Y, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ishikura K, Iijima K. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: general therapy. Clin Exp Nephrol. 2015;19(1):34-53
2. Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, Tsuruga K, Nakanishi K, Kamei K, Saito H, Fujinaga S, Hamasaki Y, Chikamoto H, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, Kondo S, Ikezumi Y, Tanaka S, Kaku Y, Iijima K. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. Clin Exp Nephrol. 2015;19(1):6-333:
3. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N; for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. Pediatr Nephrol. 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
4. Mishra D, Kato T, Inagaki H, Kosho T, Wakui K,

- Kido Y, Sakazume S, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Iijima K, Fukushima Y, Emanuel BS, Kurahashi H. Breakpoint analysis of the recurrent constitutional t(8;22)(q24.13;q11.21) translocation. *Mol Cytogenet.* 2014;7:55
5. Morisada N, Sekine T, Ishimori S, Tsuda M, Adachi M, Nozu K, Nakanishi K, Tanaka R, Iijima K. 16q12 microdeletion syndrome in two Japanese boys. *Pediatr Int.* 2014;56(5):e75-8
 6. Nozu K, Iijima K, Ohtsuka Y, Fu XJ, Kaito H, Nakanishi K, Vorechovsky I. Alport syndrome caused by a COL4A5 deletion and exonization of an adjacent AluY. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2(5):451-3
 7. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):459-68
 8. Nozu K, Vorechovsky I, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Hashimoto F, Kamei K, Ito S, Kaku Y, Imasawa T, Ushijima K, Shimizu J, Makita Y, Konomoto T, Yoshikawa N, Iijima K. X-linked Alport syndrome caused by splicing mutations in COL4A5. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1958-64
 9. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Hamahira K, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):445-50
 10. Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Aug 1. [Epub ahead of print]
 11. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int.* 2015;87(1):225-32
 12. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1273-81
 13. Tamagawa E, Inaba H, Ota T, Ariyasu H, Kawashima H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Akamizu T. Bartter syndrome type 3 in an elderly complicated with adrenocorticotropic-deficiency. *Endocr J.* 2014;61(9):855-60
 14. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Biopsy timing and Oxford classification variables in childhood/adolescent IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(2):293-9
 15. Nishita M, Qiao S, Miyamoto M, Okinaka Y, Yamada M, Hashimoto R, Iijima K, Otani H, Hartmann C, Nishinakamura R, Minami Y. Role of

- Wnt5a-Ror2 signaling in morphogenesis of the metanephric mesenchyme during ureteric budding. *Mol Cell Biol.* 2014;34(16):3096-105
16. Morisada N, Nozu K, Iijima K. Branchio-oto-renal syndrome: comprehensive review based on nationwide surveillance in Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(3):309-14
 17. Oka M, Nozu K, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Morisada N, Yan K, Matsuo M, Yoshikawa N, Vorechovsky I, Iijima K. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(9):1535-44
 18. 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;29(7):1181-7
 19. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. 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.* 2014;18(6):939-43
 20. 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. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int.* 2014;85(5):1208-13
 21. Iijima K, Sako M, Oba MS, 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; 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.* 2014;9(2):271-8
- <学会発表>
1. Iijima K. PAS Topic Symposium: Nephrotic syndrome Up to Date. Treatments of Childhood Nephrotic syndrome, Especially, Refractory Nephrotic syndrome, on the Basis of the Well-Designed Clinical Trial. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research, Vancouver 2014.5.3-6
 2. Iijima K. Symposium 11: The Lancet/The Lancet Diabetes and Endocrinology – Research. Rituximab for the treatment of childhood-onset complicated frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. 51th ERA-EDTA Congress, Amsterdam The Netherland 2014.5.31-6.3
 3. Nozu K, Morisada N, Kaito H, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. X-linked Alport syndrome patients caused by atypical splicing mutations in COL4A5. 47th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, Porto 2014.9.18-20
 4. Kamiyoshi N, Nozu k, Matsunoshita N, Ohtsubo H, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi N, Yoshikawa N, Iijima K. Autosomal Dominant Alport Syndrome: Molecular Analysis of the COL4A3/COL4A4 Genes and Clinical Outcome. American Society of Nephrology Kidney Week 2014, Philadelphia 2014.11.11-16
 5. 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 Gene Deletion Ameliorates Cyst Formation and Interstitial Fibrosis in cpk Mouce, a Model of ARPKD. American Society of Nephrology Kidney Week 2014, Philadelphia 2014.11.11-16
 6. Matsunoshita N, Nozu K, Kamiyoshi N, Nakanishi

- K, Yoshikawa N, Iijima K. Differential diagnosis of Bartter/Gitelman syndrome and pseudo-disorder based on clinical characteristics. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi 2014.12.4-6
7. Iijima K. Special Session 1 : Monoclonals in glomerular diseases. Rituximab in nephrotic syndrome. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi 2014.12.4-6
 8. Iijima K. Symposium 4: Nephrotic syndrome. Steroid resistant nephrotic syndrome XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi 2014.12.4-6
 9. 大坪裕美, 岡田太郎, 梶本武利, 野津寛大, 神吉直宙, 松野下夏樹, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 中村俊一, 飯島一誠. フィブネクチン腎症 (FN) における FN 1 遺伝子変異の同定およびその機能解析に関する研究. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 10. 松野下夏樹, 野津寛大, 神吉直宙, 大坪裕美, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 飯島一誠. 遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症とその偽性症例の臨床的差異に関する検討. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 11. 浜 武継, 中西浩一, 向山弘展, 戸川寛子, 佐藤 匡, 島 友子, 宮嶋正康, 野津寛大, 高橋久英, 長尾枝澄香, 飯島一誠, 吉川徳茂. CPK マウス ARPKD モデルにおける病的 Smad 3 リン酸化. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 12. 神吉直宙, 忍頂寺毅史, 松野下夏樹, 大坪裕美, 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠. 初診時高血圧を呈さず特発性ネフローゼ症候群との鑑別を要した腎血管性高血圧の 1 例. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 13. 宮本 学, 福田啓伸, 大和田葉子, 鈴木綾乃, 加藤正也, 佐藤雄也, 福島啓太郎, 野津寛大, 飯島一誠, 有阪 治. 低カリウム血性横紋筋融解症を合併した Gitelman 症候群の男児例. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 14. 鈴木慎二, 長尾竜兵, 赤羽麻衣, 千代反田雅子, 三浦太郎, 熊田 篤, 柏木保代, 河島尚志, 野津寛大, 飯島一誠. ACE 阻害剤の投与により急性腎障害を認めた Bartter 症候群 3 型の 1 例. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014.6.5-7
 15. 貝藤裕史, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. Bartter および Gitelman 症候群に関する全国疫学調査. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014.7.4-6
 16. 森貞直哉, 庄野朱美, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 野津寛大, 亀井宏一, 伊藤秀一, 田中亮二郎, 飯島一誠. 本邦における CAKUT 包括的原因遺伝子解析システムの構築. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014.7.4-6
 17. 松野下夏樹, 野津寛大, 南川将吾, 神吉直宙, 大坪裕美, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 吉兼正英, 飯島一誠. 偽性 Bartter 症候群を呈した先天性クローラ下痢症の一例. 第 36 回日本小児体液研究会, 東京, 2014.8.30
 18. 森貞直哉, 野津寛大, 亀井宏一, 伊藤秀一, 田中亮二郎, 飯島一誠. 網羅的遺伝子解析法を用いたヒト CAKUT の原因遺伝子解析. 第 23 回発達腎研究会, 東京, 2014.8.31
 19. 飯島一誠, 佐古まゆみ. ワークショップ 2: ネフローゼ症候群を呈する疾患の最新の診断・治療. 治療トピックス 抗 CD20 抗体治療の現状. 第 44 回日本腎臓学会西部学術大会, 神戸, 2014.10.3-4
 20. 飯島一誠. ランチョンセミナー: 難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療の開発と適正使用. 第 36 回日本小児腎不全学会学術集会, 松江, 2014.10.30-31
 21. 森貞直哉, 野津寛大, 亀井宏一, 伊藤秀一, 田中亮二郎, 石川智朗, 足立昌夫, 野田俊輔, 石黒利佳, 関根孝司, 小崎健次郎, 飯島一誠. 染

染色体構造異常による syndromic CAKUT の原因
遺伝子についての検討. 第 59 回日本人類遺伝
学会, 東京, 2014.11.19-22

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許 (出願中) : 発明の名称 : 尿酸トランスポー
ター, 並びに, 尿酸輸送関連疾患素因及び炎症関
連疾患素因の評価方法及び評価キット, 検査体及
び薬. 特許出願中, 発明者 : 松尾洋孝, 高田龍平,
鈴木洋史, 池淵祐樹, 伊藤晃成, 市田公美, 中村好
宏, 四ノ宮成祥.

2. 実用新案登録

該当無し

腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立
(研究代表者 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教授)

先天性腎尿路奇形(CAKUT)、CKD コホート研究

研究分担者 石倉 健司 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 医長
研究協力者 原田涼子 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 医員
研究協力者 三上直朗 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 医員
研究協力者 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

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。同時に、小児 CKD の中で最も頻度の高い CAKUT(先天性腎尿路異常/奇形)の、診療ガイドラインを作成する。

【研究方法】

1. 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と生命予後に関する情報を収集する。さらに小児 CKD のステージ分類に関し、蛋白尿や GFR の細分化(3a と 3b)の意義を検討する。
2. Minds 準拠の診療ガイドライン「CAKUT 診療ガイドライン 2016(仮)」作成に向け、ガイドライン作成委員を選定し、診療ガイドライン作成の基本となるスコープを作成する。

【結果】

1. 小児 CKD コホートの年次調査を行った。コホート確立時(2010 年 4 月)の推定 GFR に基づき層別して解析を行い、ステージ 3a, 3b, 4, 5 の 4 年腎生存率はそれぞれ 94.1%, 78.2%, 37.8%, 13.0%であった。多変量解析で末期腎不全への進行に有意に関連する因子は、年齢(思春期以降)、進行した CKD ステージ、および高度蛋白尿であった。
2. 「CAKUT 診療ガイドライン 2016(仮)」作成委員を選定し(統括委員会, 事務局, 作成グループ, システムティックレビューグループ)、同ガイドラインのスコープ(案)を作成した。

【考察】

小児 CKD コホートの 4 年腎生存率を明らかにした。ステージ 3b の 4 年腎生存率が約 80%であり、ステージ 3b 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。さらに CKD ステージの 3a と 3b で予後が異なること、蛋白尿がリスク因子であることおよび CAKUT の臨床的特徴から、小児でも成人同様ステージが細分化された CGA 分類が有効である可能性が示された。ただし原疾患は、小児特有の CAKUT の有無が重要である。

【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、4 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。また小児領域でも小児の疾患構成を考慮した CGA 分類の有用性が示唆された。また小児 CKD の中で特に重要な原疾患である CAKUT の、診療ガイドラインの作成を開始した。

A. 研究目的

小児 CKD は先天性腎尿路異常(CAKUT)を中心とし、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、我々は平成 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)」において、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(H23-難治-一般-113))、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* 29: 878-884, 2014)。

また近年成人領域では従来の GFR(G)のみに基づいた CKD のステージ分類から、原疾患(C)、蛋白尿あるいはアルブミン尿(A)も加味した CGA 分類が確立し、また GFR もステージ 3 (GFR30-59 ml/min/1.73m²)を 3a(45-59)と 3b(30-44)に細分化がされており、予後予測に有用であることが明らか

かにされている(CKD 診療ガイドライン 2013)。一方、小児では CGA 分類の有用性の検討が無く、従来の GFR のみに基づいたステージ分類が使用され、ステージ 3 の細分化も行われていない(同ガイドライン)。

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な追跡調査を継続し、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 における原疾患や蛋白尿の予後への影響や、GFR のステージの細分化の意義も検討する。さらに 2014 年に新たに発行された「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠した「CAKUT 診療ガイドライン 2016(仮)」を作成する。

B. 研究方法

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。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 施設の診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。

(倫理面への配慮)

この研究は疫学研究に関する倫理指針を遵守し、すでに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、承認を得ている(平成 25 年 7 月)。

2. 「CAKUT 診療ガイドライン 2016(仮)」の作成

CAKUT は希少疾患で、エビデンスも限られるが、できる限り「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠しつつ、「CAKUT 診療ガイドライン

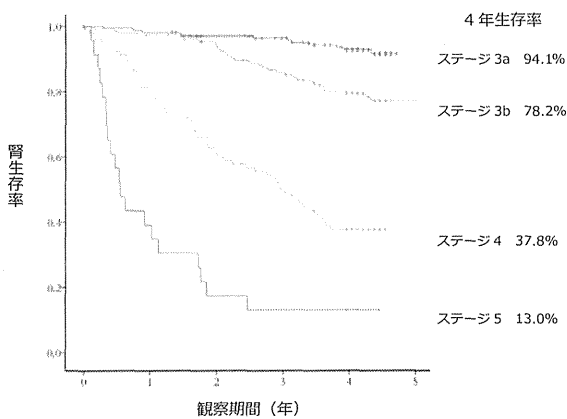
2016(仮)」を作成する。

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、358 人(80.1%)に関して 4 年後の情報を収集することができた(2015 年 2 月時点)。コホート確立後の腎生存率は図に示したとおりであり、特にステージ 3b 以上が急速に末期腎不全に進行することが示された。

図 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 125 人で、その内訳は、腹膜透析 57 人、先行的腎移植 47 人、血液透析 12 人(詳細不明 2 人)であった。また追跡期間中 10 人が死亡した(3 人が末期腎不全後)。

さらに末期腎不全への進行のリスク因子を、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析により検討した。その結果、年齢(思春期以降)、CKD ステージ(3b, 4, 5)、および高度蛋白尿が、末期腎不全進行に有意に関連する因子であった(表)。

表 末期腎不全進行のリスク因子

	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限	P 値
女性(vs 男性)	1.42	0.86	2.35	0.17
年齢				
2歳未満 (vs. 2歳-思春期前)	2.47	0.98	6.27	0.06
思春期後 (vs 2歳-思春期前)	3.17	1.85	5.43	<.0001
奇形症候群	1.60	0.76	3.38	0.21
CKD ステージ				
ステージ 3b (vs. 3)	2.51	1.08	5.84	0.03
ステージ 4 (vs. 3)	14.88	6.72	32.94	<.0001
ステージ 5 (vs. 3)	40.12	14.20	113.34	<.0001
CAKUT	0.66	0.40	1.09	0.11
在胎 37 週未満	1.03	0.57	1.88	0.91
高度蛋白尿	3.20	1.86	5.50	<.0001
高血圧	1.08	0.63	1.84	0.78
降圧薬使用	1.15	0.65	2.04	0.62

2. ガイドライン作成

以下の通り、「CAKUT ガイドライン 2016(仮)」の作成委員を選定し、作成会議を 2 回開催した。

① ガイドライン統括委員会

神戸大学 飯島一誠

東京都立小児総合医療センター 石倉健司

② 事務局

東京都立小児総合医療センター 原田涼子

③ 診療ガイドライン作成グループ

あいち小児保健医療総合センター 上村治

あいち小児保健医療総合センター 永井琢人

東京都立小児総合医療センター 佐藤裕之

東京都立墨東病院 大森多恵

東邦大学 濱崎祐子

自治医大 中井秀郎

東京女子医科大学 秋岡祐子

④ システムティックレビューグループ

医学図書館協会 河合富士美