

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



## 目 次

### ・ 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

石倉 健司.....

(資料) 1. 日本小児 CKD コホート研究 (P-CKD コホート研究) 実施計画書

2. 同調査票

3. 保存期の小児慢性腎臓病患者を対象としたバルサルタンと球形吸着炭の腎保護効果に関するランダム化比較試験研究実施計画書

4. 同説明文書

5. 同症例報告書

6. 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実施計画書

7. 小児 CKD ステージ判定表

8. 小児 CKD 実態調査 二次アンケート (症例調査)

9. 同 (施設調査)

10. 小児 CKD 実態調査 匿名連結表

11. 小児保存期慢性腎臓病 (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実施計画書

12. 小児 CKD 長期予後研究 (2011 年度年次調査)

### ・ 分担研究報告書

1. 小児慢性腎臓病 (小児 CKD) 診断時の腎機能評価の手引き

～血清クレアチンを測定したときに知っておきたいこと～ の作成

本田 雅敬.....

2. 本邦小児 CKD 診断基準の確立 - 日本人小児の腎機能を評価するための 3 つの GFR 推算式 -

上村 治.....

3. 小児 CKD コホートの追跡状況と今後の継続的な追跡調査ための課題

大橋 靖雄.....

4. 本邦小児末期腎不全患者の実態に関する疫学調査

服部 元史.....

5. 先天性尿路異常 (CAKUT) の発見動機に関する研究

田中 亮二郎.....

6. 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

中西 浩一.....

7. 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

伊藤 秀一.....

8. 乳児尿路感染症と腎瘢痕の診断に関する研究

中井 秀郎.....

9. 小児保存期 CKD 患者における成長障害に關与する因子

濱崎 祐子.....

・ 研究成果の刊行に関する一覧表.....

・ 研究成果の刊行物・別刷.....



# . 総括研究報告書



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

平成 25 年度総括研究報告書

（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、2ミクログロブリン（2MG）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、 $\beta$ 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。

**【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(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 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, 2 ミクログロブリン( 2MG)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](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

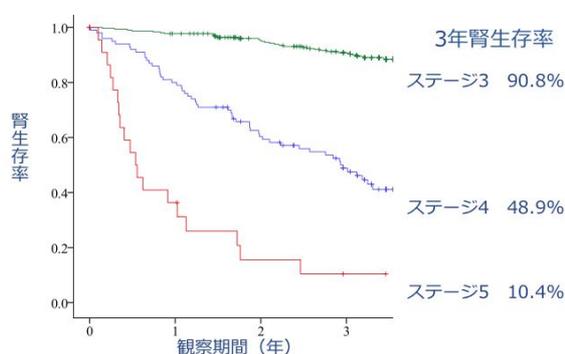
原則を遵守し,個人情報管理に万全を期して実施した。また研究代表者の所属医療機関での利益相反委員会で,研究者の利益相反管理の申出を行った。

## 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。

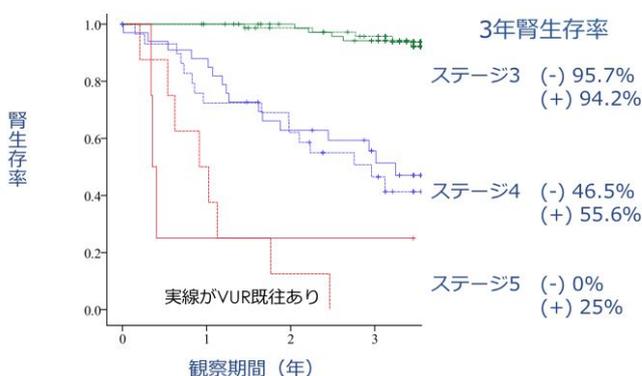
さらに原疾患が CAKUT である患者の泌尿器科合併症として,膀胱尿管逆流症(VUR)の解析を行った。表 1 に CAKUT の患者を VUR の有無で分け,患者背景を示した。

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 <sup>2</sup> )	38.7 ± 17.0	39.5 ± 16.7	0.731
eGFR (完全式 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	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, 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, β2MG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, 鷲田直輝, 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, 杉山斉, 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, Honda 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系球体細胞腫の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.jp.org>



# **. 分担研究報告書**



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

小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き  
-血清クレアチニンを測定したときに知っておきたいこと- の作成

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

### 研究要旨

小児慢性腎臓病（小児CKD：Chronic Kidney Disease）は長期にわたって進行し、最終的に末期腎不全に至る非常に重篤な疾患であるが、早期に適切に診断し医療介入することにより、末期腎不全への進行を抑制し、重篤な合併症を予防することが可能である。日本小児腎臓病学会の小児CKD対策委員会や日本小児CKD研究グループは、日本小児CKDの診断に関する様々な研究成果を発表してきた。これらの研究成果を簡潔にまとめ、「小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き」を作成した。この手引きが広く小児医療に関係する方々に利用されることで、小児CKDが早期に診断・加療され、その進行および重篤な合併症を予防することが期待される。

### A. 研究目的

小児慢性腎臓病（小児CKD：Chronic Kidney Disease）は長期にわたって進行し、最終的に末期腎不全に至る非常に重篤な疾患である。しかし早期に適切に診断することにより、末期腎不全への進行抑制を期待できるのみならず、成長障害、心血管系障害や骨ミネラル代謝異常などの重篤な合併症を適切に予防、コントロールすることが可能である。近年、日本小児腎臓病学会の小児CKD対策委員会は、小児CKDの診断に関する様々な研究成果を発表し、日本小児CKD研究グループも、同委員会の協力のもと日本人小児CKDに関し、多くの疫学データを収集してきた。それらの成果を簡潔にまとめ、広く小児医療に関係する方々に利用され、日本人小児CKDの早期発見および診療の向上を図る目的で「小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き」を作成した。

### B. 研究方法

小児CKDのステージは、糸球体濾過量(GFR)により分類されるが、GFRの評価に関して下記に示す小児特有の問題点により混乱が生じていた。

- ・ 年齢、性別ごとに異なる血清クレアチニン（血清Cr）基準値：成長に伴い血清Cr基準値が年齢、性別によって大きく異なるが、これまで日本人小児の血清Crの基準値が存在しなかった。
- ・ 推算糸球体濾過量（eGFR）算出における日本人小児のエビデンスの欠如：eGFRの算出には、これまでSchwartzの推算式などが使用されてきたが、人種や体格の違いから、日本人小児のeGFRが正確に算出できなかった。
- ・ 2歳未満の生理的なGFR低下：出生後の小児の体表面積あたりのGFRは、成人のおよそ1/5程度から徐々に上昇し、2歳前後で成人と同程度になるため、2歳未満ではeGFRを使用してCKDのステージ判定ができない。
- ・ 検査の侵襲性：正確なGFRの評価にはイヌリンクリアランスを行うことがゴールドスタン

ダードだが、検査手技が煩雑であるうえ、小児では蓄尿のための尿カテーテル留置といった侵襲的な処置を要する。

以上の問題点の解決を目指して日本小児腎臓病学会の小児CKD 対策委員会や日本小児CKD 研究グループから以下の研究成果が発表されている。

- ・ 血清Cr 基準値
- ・ 血清Cr に基づくGFR 推算式
- ・ 血清シスタチンC の基準値
- ・ 血清 2 ミクログロブリン ( 2M G ) の基準値
- ・ 血清シスタチンC に基づくGFR 推算式
- ・ 血清Cr の基準値に基づくCKD ステージ判定表

以上の研究成果を小児領域に関係する方々に広く紹介する事を目的として、分かりやすい形でまとめ、ひとつの冊子を作成した。

(研究成果の刊行物に添付)

#### C . 研究結果 (図 1)

上記の日本小児腎臓病学会の小児 CKD 対策委員会や、日本小児 CKD 研究グループによる研究成果を基に、「小児慢性腎臓病(小児 CKD)診断時の腎機能評価の手引き」を作成した。適応年齢を明示したりすることで、研究成果を見やすい形でまとめ直し、利便性と一覧性を高めるために「小児の腎機能障害の診断と小児 CKD ステージ判定のアルゴリズム」(図 1)を中心に構成した。

#### D . 考察

小児の腎臓病は、生活習慣病主体の成人とは異なり先天性腎尿路異常(CAKUT)が多く、また合併症も成長、発達の障害など小児特有のものがある。末期腎不全への進行およびこれらの合併症は、早期に適切に診断し介入を行うことにより軽減することができるため、正確な腎機能評価が重要となる。この腎機能の評価に関し、日本人小児腎機能評価のエビデンスを分かりやすく簡潔にまとめることで、小児腎臓内科医のみならず、小児科医・小児泌尿器科医・小児外科医に広く啓蒙できるこ

とが期待される。

#### E . 結論

児の研究で作成した「小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き」が、小児医療に関係する方々に広く利用されることで、小児CKD を早期に診断し、小児CKD の進行および重篤な合併症を予防することが期待される。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 本田雅敬, 他. 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン V 降圧薬. 循環器病の診療と治療に関するガイドライン 2012. 2013; 167-188
- 2) 本田雅敬. 小児CKD患者のCKD患者の移行医療. 日小児腎不全会誌. 2013; 33: 5-9
- 3) 本田雅敬. [学校検尿 2013]学校検尿システム堅持に向けて 学校保健との関連から. 小児科臨床. 2013; 66(4): 797-804
- 4) 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. 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 82
- 5) 濱崎祐子, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 石倉健司, 本田雅敬, 田中亮二郎, 中西浩一. 本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長の実態 (2011 年度調査の結果). 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 92
- 6) 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. 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 93-95

- 7) 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歳女児. 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 159-161
- 8) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 永井明, 芦田明, 五十嵐徹, 伊丹儀友, 上田善彦, 太田敏之, 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年末までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告. 日児腎誌, 2013, 26(2): 154-164
- 9) 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 Feb 6; 2. [Epub ahead of print]
- 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; 17: 872-876
- 11) 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; 17: 877-881
- 12) 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
- 13) 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. 2. [Epub ahead of print]
- 14) Akanishi 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
- 15) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Akanishi 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
- 16) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Akanishi K, Kaneko T, Honda M. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28: 2345-2355
- 17) 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
- 18) Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSN): a survey of the

experts. Clin Exp Nephrol. 2014 Feb 2. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s10157-014-0941-x

## 2. 学会発表

- 1) 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, 東京, 2013年1月19日
- 2) 本田雅敬. 子どもの腎臓病について. 慢性腎臓病(CKD)シンポジウム, 東京, 2013年3月16日
- 3) 本田雅敬. 学校検尿における管理指導表の運動基準の見直し. 本腎臓リハビリテーション学会, 栃木2013年3月23日
- 4) 本田雅敬. 子どもたちの将来を考えた学校検尿へ. 第238回学校保健セミナー, 東京, 2013年3月29日
- 5) 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, 2013年4月6日
- 6) Shinozuka S, 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, 2013年4月6日
- 7) 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. 第116回日本小児科学会学術

集会, 広島, 2013年4月19日

- 8) 河口恵美, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 野田英一郎, 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. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013年4月19日
- 9) 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. 第56回日本腎臓学会学術総会, 東京, 2013年5月12日
- 10) 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. 第56回日本腎臓学会学術集会, 東京, 2013年5月12日
- 11) 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. 第56回日本腎臓学会学術集会, 東京, 2013年5月12日
- 12) 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. 第56回日本腎臓学会学術集会, 東京, 2013年5月12日
- 13) 佐古まゆみ, 服部元史, 本田雅敬. 本邦小児末期腎不全新規発症患者の実態把握のための調査研究. 第56回日本腎臓学会学術集会, 東京, 2013年5月12日
- 14) 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, 2013年5月19日
- 15) 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, 2013年5月19日

16) 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, 徳島県, 2013年6月28日

17) 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, 徳島県, 2013年6月28日

18) 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. 重症急性腎炎の1例から学ぶネフローゼ治療関連薬と急性腎炎. 第48回日本小児腎臓病学会, 徳島県, 2013年6月28日

19) 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, 徳島県, 2013年6月28日

20) 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, 穴戸清一郎, 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, 徳島県, 2013年6月28日

21) 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, 徳島県, 2013年6月29日

22) 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. 京都, 2013年7月6日

23) 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, 2013年8月31日

24) 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, 2013年9月1日

25) 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, 2013年9月1日

26) 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, 福島, 2013年10月24日

27) 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, 福島, 2013年10月24日

28) 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系球体細胞腫の1例. 第35回日本小児腎不全学会, 福島, 2013年10月24日

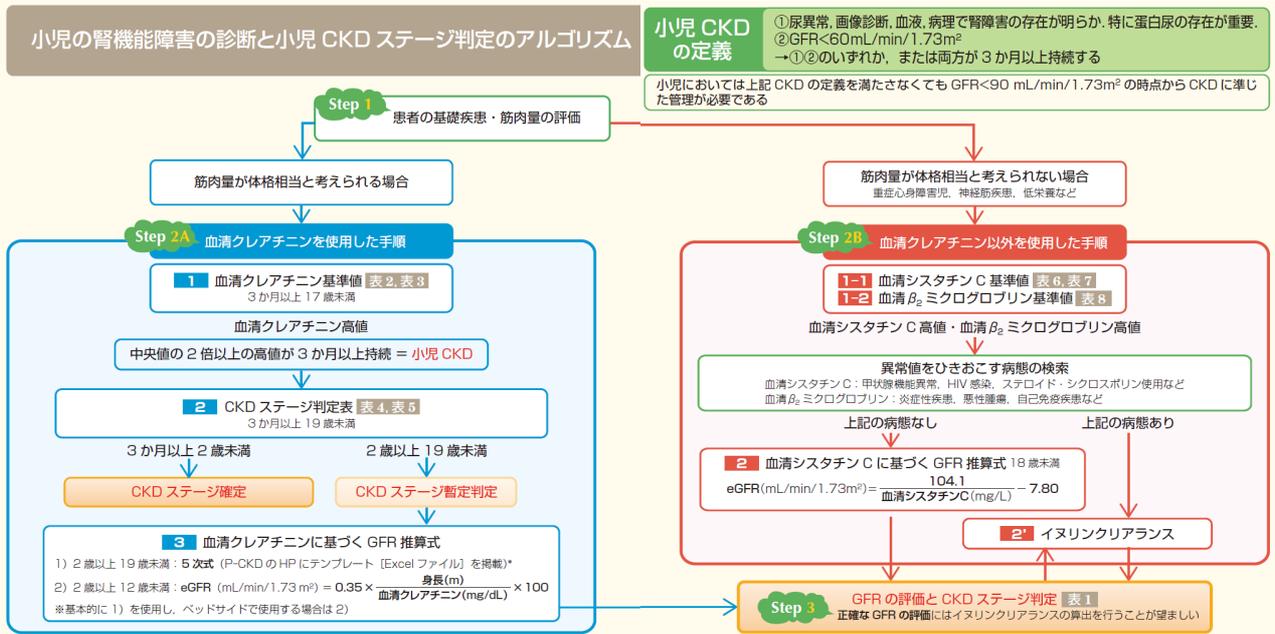
29) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 青木裕次郎, 環聡, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱田陸, 宍戸清一郎. 小児における先行的腎移植と一次生体腎移植症例の比較検討. 第35回日本小児腎不全学会, 福島, 2013年10月25日

30) 本田雅敬. 小児慢性腎臓病診療と私の死生観. 第27回日本小児PD・HD研究会, 愛知, 2013年11月9日

31) 本田雅敬. 臨床現場における移行期支援の取り組みの実際. 第5期 成人移行期支援フォローアップ講座, 東京, 2013年12月

H , 知的財産権の出願・登録状況  
なし

図 1





厚生省労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

本邦小児CKD 診断基準の確立

- 日本人小児の腎機能を評価するための3つのGFR 推算式 -

研究分担者 上村 治 あいち小児保健医療総合センター副センター長

研究要旨

日本小児腎臓病学会・小児CKD 対策委員会では、小児CKD の診断の標準化を目指して活動しており、これまで日本人小児の血清クレアチニン(Cr)、シスタチンC(cysC)、β2ミクログロブリン(BMG)の基準値について報告してきた。今回は、そのデータを基礎に、小児慢性腎臓病(CKD)患者を対象に、3つのGFR 推算式(eGFR)を作成した。

(1) Cr に基づいた2歳から11歳の小児の簡易eGFR

$$eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 0.35 \times (\text{身長}(\text{cm}) / \text{s-Cr})$$

(2) Cr に基づいた2歳から18歳の小児のeGFR

血清クレアチニン基準値(ref Cr)をまず求める。

男児については身長をx(m)とすると、

$$\text{ref Cr} = -1.259x^5 + 7.815x^4 - 18.57x^3 + 21.39x^2 - 11.71x + 2.628$$

女児については身長をx(m)とすると、

$$\text{ref Cr} = -4.536x^5 + 27.16x^4 - 63.47x^3 + 72.43x^2 - 40.06x + 8.778$$

その上で、

$$eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 110.2 \times (\text{ref Cr} / \text{s-Cr}) + 2.93$$

(3) cysC に基づいた1ヵ月から18歳の小児のeGFR

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 104.1 \times 1/\text{serum cysC}(\text{mg}/\text{L}) - 7.80$$

これら3つの推算式はそれぞれに特徴がある。それぞれの弱点をカバーしながら判断することが求められる。これらの日本人特有の推算式を作成したことにより、CKDの診断が正確に容易に可能となり、治療に結びつけることによって日本の小児CKD対策は更に進んでいくものと思われる。

A. 研究目的

Schwartzらはかつて、GFR 推算式(eGFR)を、身長と血清Crレベルの関係で表した(eGFR;  $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 = k \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{血清Cr 値}(\text{mg}/\text{dL})$ )。係数は、1歳未満の早産児で0.33、1歳未満の正期産児で0.45、2-12歳の小児で0.55、12歳以上の女性と男性でそれぞれ0.55と0.70である。これは身長と血清Crレベルから患者のGFRを評価することを可能にしたが、Crの測定がJaffe

法である点で問題であり、2009年に、酵素法で測定されたCrに基づいた新しいSchwartzのeGFRが以下の通り報告された： $eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 0.413 \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{血清Cr 値}(\text{mg}/\text{dL})$

しかし、この新しいSchwartzの簡易GFR推算式は日本人小児の腎機能を評価するのに適していないことを報告し、日本人に特有のeGFRが必要であることを以前に報告した。今回、日本人小児のCr、CysCを利用した3つのeGFRを作成した。

## B. 研究方法

我々は過去に日本小児腎臓病学会・小児慢性腎臓病対策委員会の施設の1ヵ月～18歳の173人の小児CKD患者(113人の男児と61人の女児)でCrとcysCに基づいたeGFRを作成した。この症例のうち3つの研究それぞれでは、(1)Crに基づいた2歳から11歳の小児の簡易eGFRについては、76人(49人の男児と27人の女児)、(2)Crに基づいた2歳から18歳の小児のeGFRについては131人(84人の男児と47人の女児)、(3)cysCに基づいた1ヵ月から18歳の小児のeGFRについては、135人(88人の男児と47人の女児)を最終的な対象とした。

我々が行った基準値の検討から、Crが身長と相関すること(2～11歳は線形に、2～18歳は五次式に)、cysCが2歳以上は大きな変化がないことが判明しており、それをを利用して、GFR測定のgold standardであるイヌリンクリアランスとの関係を見ることによって推算式を作成した。

(倫理面への配慮)

各施設で倫理委員会の承認を受け、また文書による説明により研究への参加にご両親が同意された小児を対象とした。

## C. 研究結果と考察

作成した3つのeGFRを以下に示す。

(1) Crに基づいた2歳から11歳の小児の簡易eGFRについて

$$\begin{aligned} \text{eGFR(ml/min/1.73m}^2) \\ = 0.35 \times (\text{身長(cm)} / \text{s-Cr}) \end{aligned}$$

(2) Crに基づいた2歳から18歳の小児のeGFRについて

血清クレアチニン基準値(ref Cr)をまず求める。男児については身長をx(m)とすると、

$$\begin{aligned} \text{ref Cr} = & -1.259x^5 + 7.815x^4 - 18.57x^3 + \\ & 21.39x^2 - 11.71x + 2.628 \end{aligned}$$

女児については身長をx(m)とすると、

$$\text{ref Cr} = -4.536x^5 + 27.16x^4 - 63.47x^3 +$$

$$72.43x^2 - 40.06x + 8.778$$

その上で、

$$\begin{aligned} \text{eGFR(ml/min/1.73m}^2) \\ = 110.2 \times (\text{ref Cr} / \\ \text{s-Cr}) + 2.93 \end{aligned}$$

(3) cysCに基づいた1ヵ月から18歳の小児のeGFR

$$\begin{aligned} \text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2) = & 104.1 \times 1/ \\ & \text{cysC} - 7.80 \end{aligned}$$

これら3つの推算式はそれぞれに特徴がある。Crに基づいた2つの式は筋肉量が少ない小児に対しては腎機能を過大評価し、運動選手のような筋肉量の多い場合には過小評価し、2歳未満に使用できないという欠点を持つ。加えて「Crに基づいた2歳から11歳の小児の簡易eGFR」は式が簡易であり日常診療で使いやすいが年齢が11歳までに限られる。「Crに基づいた2歳から18歳の小児のeGFR」は複雑であるという欠点があるが、電子カルテの時代であり十分に使用に耐えられると考える。「cysCに基づいた1ヵ月から18歳の小児のeGFR」はほぼ小児の全年齢に使える点が長所であるが、ステロイド使用例、移植後例、甲状腺機能異常症などで判断を誤る可能性がある。それぞれの弱点をカバーしながら判断することが求められる。しかし、これらの日本人特有の推算式を作成したことにより、CKDの診断が正確に容易に可能となり、治療に結びつけることによって日本の小児CKD対策は更に進んでいくものと思われる。

また本研究班が「小児CKD診断時の腎機能評価の手引き」を作成した。日本小児科学会、日本小児泌尿器科学会、日本小児腎臓病学会の協力のもとに広報・啓発していくことが重要である。加えて、日本小児腎臓病学会では各電子カルテに、「Crに基づいた2歳から18歳の小児のeGFR」および「cysCに基づいた1ヵ月から18歳の小児のeGFR」について、その結果を反映できるように依頼しており、これらの広報活動が小児CKD患者の予後を改善していくものと思われる。

#### D. 結論

1. 日本人小児に特有の3つのeGFRを新たに作成した。
2. これにより,CKDの診断が正確に容易に可能となり,日本の小児CKD対策は更に進んでいくものと思われる。
3. これら3つのeGFRはそれぞれ弱点があり,それをカバーしあいながら医療者が使用していくことが望まれる。
4. 今後の広報啓発が重要である。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 知的財産権の出現・登録状況

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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 Sep 7. [Epub ahead of print]
- 2) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Cystatin C-based equation to estimate glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol*. 2013. [accept]
- 3) 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]
- 4) Hibino S, Hoshino A, Fujii T, Abe Y, Watanabe S, Uemura O, Itabashi K. Post-streptococcal acute glomerulonephritis associated with pneumococcal infection. *Pediatr Int*. 2013; 55: e136-8.
- 5) Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Keneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Feb 28. [Epub ahead of print]
- 6) 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*. 2013; 28: 2345-55.
- 7) Hattori M, Uemura O, Hataya H, Ito S, Hisano M, Ohta T, Fujinaga S, Kise T, Gotoh Y, Matsunaga A, Ito N, Akizawa T; The KRN321 Pediatric Study Group. Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Sep 7. [Epub ahead of print]
- 8) Ishida K, Fukao M, Watanabe H, Taguchi M, Miyawaki T, Matsukura H, Uemura O, Zhang Z, Unadkat JD, Hashimoto Y. Effect of salt intake on bioavailability of mizoribine in healthy Japanese males. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013; 28: 75-80.
- 9) 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*. 2013; 17: 582-8.

- 10) 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. 2013;17:99-105.
- 11) Fan X, 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. Mol Immunol. 2013; 54: 238-46.
- 12) 永井 琢人, 上村 治, 山川 聡, 中野 優, 岩田 直之, 日比野 聡, 田中 一樹 .シクロスポリンおよびステロイドパルスに抵抗性の難治性ネフローゼ症候群に対するミコフェノレート酸モフェチル併用療法の有効性に関する検討 . 日本小児腎不全学会雑誌 . 2013 ; 33 : 70-71
- 13) 山川 聡, 上村 治, 永井 琢人, 岩田 直之, 中野 優, 日比野 聡, 田中 一樹, 武田 朝美 . ネフローゼ症候群に伴う特発性急性腎不全(NSARF)が半年間遷延したが可逆的であった巣状分節状系球体硬化症の1例 . 日本小児腎不全学会誌 . 2013 ; 33 : 63-66 .
- 14) 岩田 直之, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡, 日比野 聡, 中野 優, 田中 一樹 . 橋本病に腎機能低下を合併した1女児例 . 日本小児腎不全学会誌 . 2013 ; 33 : 178-180 .
- 15) 中野 優, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡, 岩田 直之, 日比野 聡, 田中 一樹 . ネオーラル内服で吸収遷延を示したネフローゼ症候群患児へのサンディミュン経静脈投与の有効性 . 日本小児腎不全学会誌 . 2013 ; 33 : 78-81 .
- 16) 日比野 聡, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡, 岩田 直之, 中野 優, 田中 一樹, 濱島 崇, 井澤 雅子, 多田 英倫, 成瀬 裕紀 . 腹膜透析および経管栄養管理中に甲状腺機能低下を認めた重症心身障害児の1例 . 日本小児腎不全学会誌 . 2013 ; 33 : 67-9
- 17) 田中 一樹, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡, 岩田 直之, 日比野 聡, 中野 優, 藤村 吉博, 吉田 瑠子, 範 新萍, 宮田 敏行 . インフルエンザ感染を契機に発症し MCP 遺伝子異常を認めた atypical HUS の1例 . 日本小児腎不全学会誌 . 2013 ; 33 : 88-90 .
- 18) 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誌 . 2013 ; 33 : 82 .
- 19) 森 千春, 田崎 あゆみ, 亀島 里美, 山川 聡, 永井 琢人, 上村 治 . 小児期発症慢性疾患患者の成人移行に関する医師・看護師の意識調査 . 日本小児腎不全学会誌 . 2013 ; 33 : 114-116 .
- 20) 檜垣 奈央美, 野杵 直美, 福本 智恵美, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡 . 小児腹膜透析患児における水分管理が困難となる要因の検討 . 日本小児腎不全学会誌 . 2013 ; 33 : 111-113.

## 2. 学会発表

- 1) Osamu Uemura . "Issues in the treatment of pediatric chronic kidney disease in Japan" Japan-Korea The 11th Pediatric Nephrology Seminar. Seoul 2013.4.7
- 2) 上村治 . 特別講演「本当の意味で生きるとは一腎臓小児科医の役割」 第61回東海小児腎臓病談話会 . 名古屋 2013.3.16
- 3) 上村治 . シンポジウム 「慢性腎臓病の思春期・成人期課題」 第116回日本小児科学会 . 広島 2013.4.20

- 4) 上村治．シンポジウム 「「CKD 診療ガイド 2012」と「エビデンスに基づいた CKD 診療ガイドライン 2013」」 第 35 回日本小児腎不全学会．福島 2013.10.25
- 5) 上村治．会長講演 「腎臓小児科医・腎不全小児科医の役割」 第 27 回日本小児 PD・HD 研究会．犬山 2013.1



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

小児 CKD コホートの追跡状況と長期追跡のための課題

研究分担者 大橋 靖雄 東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻

研究要旨

平成 22 年度の小児慢性腎臓病（小児 CKD）ステージ 3 - 5 の患者（生後 3 ヶ月から 15 歳まで）の全国疫学調査で確認された 113 施設 447 症例を対象に平成 25 年度の年次追跡調査を行った。追跡率は平成 26 年 3 月時点で 91.5%であった。

収集した全ての症例情報は、匿名化 ID に基づいて前年度までのデータと統合し、データセンターで一元管理している。回答が得られていない症例及び欠測・不整合データの間合せを継続しており、データベースを逐次更新している。

平成 22 年度の全国調査以降の 4 年間で、透析・移植・転居による転院症例を確認しており、今後追跡が長期に渡るにつれて増加することが予想される。現行の調査体制を維持するとともに、これら転院症例の調査に有効な対策を講じ、小児 CKD の長期予後、合併症、成人期への移行など、疾病の自然史及び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。

A. 研究目的

平成 22 年度のフェージビリティ研究である小児慢性腎臓病（CKD）ステージ 3 - 5 の患者（生後 3 ヶ月から 15 歳まで）の全国疫学調査で確認された 113 施設 447 症例を対象に平成 25 年度の年次追跡調査を行う。

年次追跡調査により得られた症例情報を、平成 22-24 年度調査の症例情報と突合し、統合データベースを構築する。統合データベースを用いて欠測・不整合データを抽出し、各施設への問合せ確認を行う。同時に、協力施設との連携体制の整備を行い、継続的な調査研究体制を維持する。

追跡が長期に渡ることから、透析・移植・転居による転院症例が増えている。これら症例に関する有効な対策を講じる。

B. 研究方法

各施設で症例ごとに割り当てた匿名化 ID とデータセンターで管理している施設固有の ID の組み合わせで症例を識別し、各年度の症例情報を突合し統合データベースを構築する。統合データベースを用いて欠測・不整合データを抽出し、各施設への問合せ確認を行う。

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

本研究では、患者氏名、氏名イニシャル、カルテ番号、生年月日の日などの個人が特定される恐れのある情報を可能な限り取り除いて調査項目を

設定している．そのため，各施設で保管している対応表が紛失された場合，症例の照会が非常に困難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．

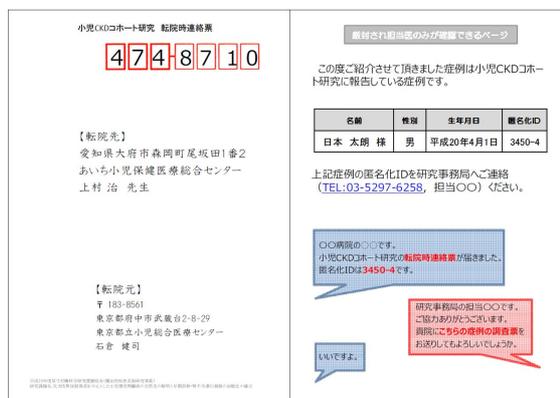


図 2. 転院時連絡票 2（施設 事務局 施設）

### 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

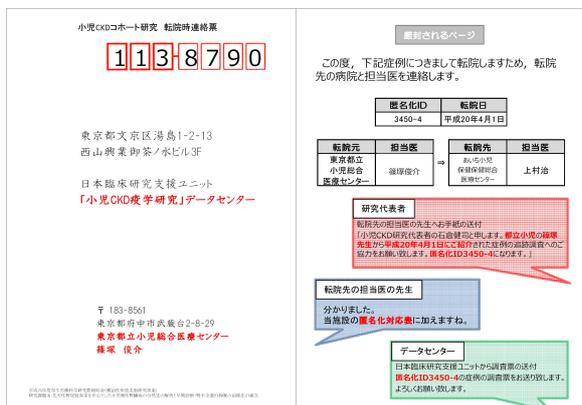


図 1. 転院時連絡票（施設 施設）

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. Ohashi 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 a

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

- 7) Shirahata A. Hikutake K. Ohashi Y. et al: Clinical pharmacological study of a plasma-derived Factor a and factor X mixture(MC710) in haemophilia patients with inhibitors-phase trial. *Haemophilia* 2012; 18: 94-101
- 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) Shirowa T. Takeuchi T. Ohashi Y. et al: Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX therapy for stage colon cancer in Japan based on the MOSAIC trial. *Value Health* 2012; 15: 255-260
- 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 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  $\beta$ -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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

本邦小児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，吉田瑠子：  
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 . 臨床透析  
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. 臨床透析 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 尿沈渣は宝の山 .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アオーバー . 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 , 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

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

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 肉芽腫様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CyA2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 ~ のイベント及びあらゆる原因による死亡を含めた計 4 項目のイベントのうち最も早い発生日までの期間

血清クレアチニン値のベースライン値から 1.5 倍以上の上昇  
透析導入

## 腎移植施行

### 副次評価項目：

#### (1) Time to treatment failure

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

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

担当医師が試験治療の効果不十分により治療変更が必要と判断した場合。

担当医師が有害事象等により試験治療の継続困難と判断した場合。

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

#### (2) 透析導入日又は腎移植施行日までの期間

#### (3) 推定糸球体濾過率

#### (4) 血清クレアチニン値逆数傾斜

#### (5) 尿蛋白/クレアチニン比

#### (6) CKD ステージ移行割合

#### (7) 試験治療中の有害事象

### <対象>

#### 選択基準：

(1) 登録時の年齢が1～19歳である。

(2) 小児CKDステージ判定表でCKDステージ3又は4に該当する。

(3) 試験治療期間を通じて通院が可能である。

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

#### 除外基準：

選択基準を満たしていても、以下の(1)～(14)のいずれかに該当する患者は本試験の対象としない。(3)～(5)の検査値は、登録前28日以内のものとする。

(1) 腎移植の既往がある。

(2) 登録時に透析療法を受けている、又はただちに透析療法が必要である。

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

(4) 登録時に白血球数3000/mm<sup>3</sup>未満あるいは血小板数10万/mm<sup>3</sup>未満である。

(5) 登録時に適切な治療によっても血清カリウム値が基準値の上限を超える。

(6) 両側腎動脈狭窄がある又は片腎症例で腎動脈狭窄がある。

(7) 消化管に通過障害を有する。

(8) 登録時にコントロール不良の高血圧がある。

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

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

(11) 登録時に他の臨床試験又は治験に参加している。

(12)妊娠中あるいは妊娠の可能性があり、又は授乳中である。

(13)試験実施期間中の妊娠を希望している。

(14)その他、担当医師により対象患者として不適切と判断された。

### <試験治療>

試験薬（パ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：パルサルタン群、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、小児独自の实態把握、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

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」 榎野博史編 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 遠藤文夫 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～高用量ミゾリピン試験(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.



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

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週間後にい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	腹膜透析断念理由	病理/造影検査	PET
①男/3か月	心臓停止	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
②女/21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
③男/2歳4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
④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
⑤男/1歳4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:renal tubular dysgenesis, ARPKD: autosomal recessive polycystic kidney disease

表1

## 5症例の経過

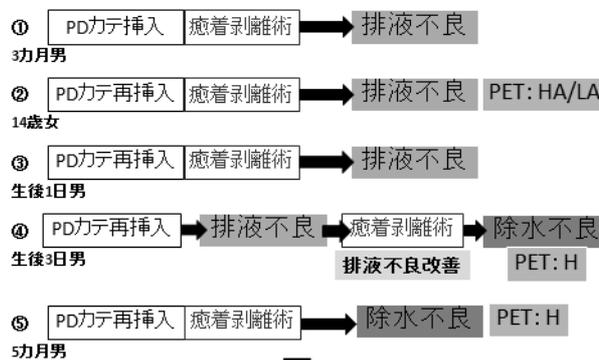


図1

## 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るが、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。

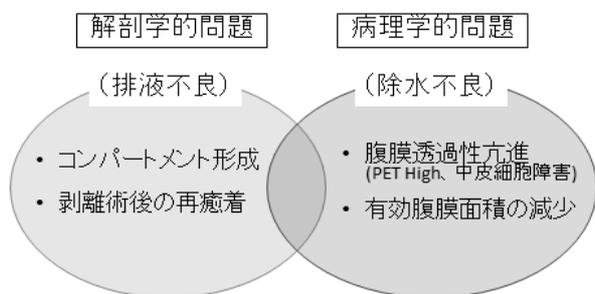


図2

## 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-pallidolucyian 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 . he 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

乳児尿路感染症と腎瘢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瘢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の有無に抛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、後天性腎瘢痕が原因となる。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、瘢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。すなわち腎瘢痕が生じた。（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、慢性腎瘢痕となった）腎瘢痕の程度は、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

高度腎瘢痕は全例で、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、

軽度腎瘢痕では、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 に腎瘢痕が発生し、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瘢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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

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  $-2.0$  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 -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	P
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.



# **. 研究成果の刊行に関する 一覧表**



## . 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
高校保健二ユース	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
------------------	--	-------	-------	-------	------