

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性腎尿路異常に関する研究

研究分担者 西健太朗 国立成育医療研究センター・病院 器官病態系内科部医員
研究協力者 原田 涼子 東京都立小児総合医療センター 腎臓・リウマチ膠原病科

研究要旨

① 日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定

【研究目的】

小児の慢性腎臓病の診療では腎臓のサイズを評価することは重要である。しかし多数の症例を基に確立された日本人小児の超音波検査による腎臓のサイズの基準値は無かった。この研究の目的は十分な数の症例を基に日本人小児の超音波検査による腎臓のサイズの基準値を確立することである。

【研究方法】

1991年1月～2018年9月に日本の8つの施設において実施した18歳以下の小児の超音波検査のデータを後方視的に集計し解析し、小児の超音波検査による腎長軸径の基準値と予測式を作成した。

【結果】

超音波検査による1895例(3790腎)の腎長軸径のデータから、年齢および身長ごとの男女別、左右別の腎長軸径の基準値を表に示した。また日常診療で用いるための実用的で簡便な基準値を示した。

【考察】

今回の結果を基に、我々は腎長軸径を予測するための簡易な計算式として「腎長軸径(cm)=身長(m)×5+2」を提案する。身長130cm以下の小児の超音波検査による腎長軸径の正常下限のスクリーニング基準値の計算式として、「腎長軸径の正常下限のスクリーニング基準値=[身長(m)×5+2]×0.85(cm)」を提案する。

【結論】

日本人小児の超音波検査による腎長軸径の男女、左右別の詳細な基準値と、実用的で簡易な基準値が使用可能となった。さらにベッドサイドで簡易に超音波検査による腎長軸径の基準値とスクリーニング下限を計算するために、身長を基にした簡易計算式も使用可能である。

② 重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後

【研究目的】

CAKUTの腎予後や透析導入に至る時期を新生児期に予測可能かどうかを検討し、予測に有用な因子を明らかにする。それらを明らかにすることで、適切な施設への搬送を含めた安全な透析導入や残腎機能を可能な限り温存する管理につながる。

【研究方法】

2009年1月から2020年8月に出生した日齢3以内の血清クレアチニン最大値(Cr_max)が1.0 mg/dL以上のCAKUT症例を対象とし、12施設の電子診療録より後方視的に臨床情報を収集・解析した。

【結果】

計92例中、10例(11%)が新生児期に、22例(24%)が新生児期を含んだ乳児期腎不全に陥った。生後12か月時点での腎生存率はCr_max≥2.5 mg/dL群で21.8%、Cr_max<2.5 mg/dL群で94.9%であった(p<0.001)。多変量解析では、Cr_max≥2.5 mg/dL(p<0.001)、羊水過少(p=0.04)が乳児期腎不全の関連を認めた。

【考察】

本研究では、日齢3までに評価し得る乳児期腎不全のリスクを明らかとした。新生児期の血清Cr値は重症CAKUTの乳児期RRTの予測因子として非常に有用であり、本結果は、重症CAKUTのより適切な管理につながり得る。

【結論】

新生児期早期のCr値が乳児期腎不全の予測因子となり得る。

策定】

腎臓病の診療では腎臓のサイズを評価することは腎臓病の診断のみならず慢性腎臓病の患者の予後を評価するうえでも重要である。特に小児では先天性腎尿路異常としての低形成腎を含めた矮小腎の診断のために腎臓の形態やサイズの評価は必須である。しかし既報にける小児の超音波検査による正常腎の計測値の基準値の多くは症例数が少なく信頼性は十分ではなかった。そのため信頼できる超音波断層法による腎長軸径の基準値を明らかにすることは重要である。

今回は、日本人の小児の超音波断層法による腎長軸径の基準値を明らかにすることを目的として研究を行った。また日常診療で用いるための実用的で簡便な基準値と、腎臓の長軸径や正常範囲を簡易の予測するための推算式の作成も試みた。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

重症 CAKUT において、透析導入時期の不適切な判断や準備の遅れは生命予後に関わり、危機的状況に晒すことになり得る。新生児期に透析の要否やその時期を迅速かつ適切に予測することは、適切な施設への搬送を含めた安全な透析導入や残腎機能を可能な限り温存する管理につながる。しかしながら、重症 CAKUT における腎予後や透析導入の時期を早期から予測できる因子は明らかとなっていない。それらの因子を明らかにし、日常診療の一助となることを目的とする。

B. 研究方法

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

あいち小児保健医療総合センター、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、東京都立小児総合医療センター、国立病院機構千葉東病院、滋賀医科大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大森病院、国立成育医療研究センター、北里大学医学部のそれぞれの施設において、1991年1月～2018年9月に腎尿路の超音波検査を実施した18歳以下の小児を対象として腎長軸径などの情報を収集し、基準値の作成を行った。を研究を行った。

(倫理面への配慮)

この研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守することとし、研究代表者の施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

多施設（国立成育医療研究センター、あいち小児保健医療総合センター、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、北里大学、神戸大学、聖隷浜松病院、東京慈恵会医科大学、東京女子医科大学、東京都立小児総合医療センター、東邦大学、名古屋第二赤十字病院、横浜市立大学付属市民総合センター）共同研究を行うこととし、各施設における2009年1月から2020年8月に出生した日齢3以内の血清クレアチニン最大値(Cr max)が1.0 mg/dL以上のCAKUT症例を対象とし、12施設の電子診療録より後方視的に臨床情報を収集し、腎予後と透析導入時期の予測に有用な因子を解析

する。

(倫理面への配慮)

研究にあたりヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、個人情報管理を徹底する。中央施設並びに参加施設の倫理委員会に提出し、倫理審査を行う。

C. 研究結果

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

全国の8つの施設から得られた1984例（男児 889, 女児 1095）について解析を行った。身長による腎長軸径の簡易表を表1に示す。身長を説明変数(x)、腎長軸径を目的変数(y)とした回帰式は $y=0.497x+2.0668$ ($R^2=0.8231$)であった。この式を基に得られた腎長軸径と正常下限のスクリーニング基準値の簡易予測式を示す直線を図1に示す。

Body height (cm)	n	kidney length (cm)		
		mean	mean +2SD	mean -2SD
50 - <60	36	4.9	5.9	3.9
60 - <70	62	5.4	6.5	4.3
70 - <80	90	5.9	7.0	4.8
80 - <90	130	6.4	7.4	5.4
90 - <100	520	6.8	7.8	5.7
100 - <110	288	7.3	8.6	6.1
110 - <120	418	7.8	9.0	6.5
120 - <130	426	8.2	9.4	7.0
130 - <140	350	8.6	10.1	7.2
140 - <150	352	9.3	10.7	7.9
150 - <160	474	9.9	11.3	8.4
160 - <170	302	10.2	11.7	8.7
170 - <180	82	10.6	12.0	9.2
180 - <190	10	11.4	13.6	9.2

表1 身長による腎長軸径の簡易表

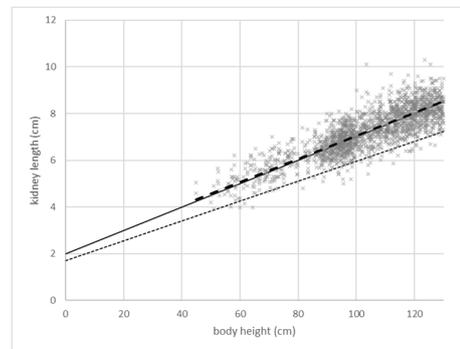


図1 腎長軸径の予測平均値および正常下限のスクリーニング基準値

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

対象104例から腎関連死を除く新生児死亡例とデータ不足例を除外し、計92例を解析した。最終観察時、腎不全25例（27%）、CKD stage3-5が24例（26%）であった。25例中、10例（11%）が新生児期に、22例（24%）が新生児期を含んだ乳児期に腎不全に陥った。Kaplan-Meier法で血清Cr値と腎予後の関係に関し、Cr max 2.5mg/dLで2群に分けると、生後12か月時点での腎生存率はCr_max ≥ 2.5 mg/dL群で21.8%、Cr_max < 2.5 mg/dL群で94.9%であった

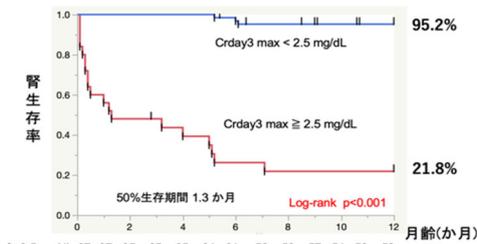


図1 Cr max 2.5 mg/dLをカットオフとした2群の乳児期腎生存率の比較

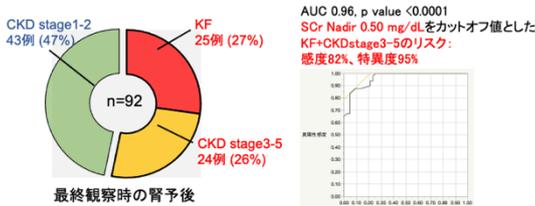


図2 最終観察時の腎予後と1歳までのCr最低値の関係

D. 考察

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

実用的な簡易基準値表は日本全国の施設において、男女、左右を問わず使用可能である。我々は18歳以下の日本人小児の腎長軸径を予測するための簡易な計算式として「腎長軸径(cm)=身長(m)×5+2」を提案する。また身長50cm～130cmの小児の超音波検査による腎長軸径の正常下限のスクリーニング基準値を推算するための実用的な簡易予測式として、「腎長軸径の正常下限のスクリーニング基準値=[身長(m)×5+2]×0.85 (cm)」を提案する。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

一般的にCAKUTにおける腎不全の進行は緩徐であり、学齢期や青年期以降の腎代替療法の導入が多いが、新生児期より腎機能障害を伴ったCAKUTの腎予後は不良である。本研究では、日齢3までに評価し得る乳児期腎不全のリスクを明らかとした。新生児期

の血清Cr値は重症CAKUTの乳児期RRTの予測因子として非常に有用であり、これは、ネフロンマスの減少が血清Crの上昇と腎代替療法の必要性に起因するためと考えられた。乳児期の透析管理は、技術的にも限られた施設でしか行うことができず、非常に厳密な管理が求められる。本結果は、重症CAKUTのより適切な管理につながり得る。

E. 結論

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

18歳以下の日本人小児の超音波検査による腎長軸径の基準値を示した。また実際の臨床で用いるための実用的な簡易表と予測式を作成した。これらは日常診療において有用である。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

新生児期の血清Cr値は重症CAKUTの乳児期腎不全を予測する因子として非常に有用である。また、乳児期Crの最低値は、将来の腎不全およびCKD stage3-5の予測因子として有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

Clinical and Experimental Nephrologyに2022年2月22日にaccept済、現在出版待ちである。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

現在、論文中である。

2. 学会発表

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

2021年の日本小児腎臓病学会にて結果を発表した。

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

2021年小児腎不全学会に乳児腎不全の解析結果を発表した。新生児期腎不全の解析結果は2022年小児科学会で発表を予定している。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

資料1 日本人小児のエコー測定による腎臓の大きさの基準値策定 投稿論文 PDF

資料2 先天性腎尿路異常患者の新生児血清クレアチニン値と腎予後要約 投稿論文 PDF