

先天性腎尿路異常に関する研究

研究分担者 西 健太郎 国立成育医療研究センター
小児内科系専門診療部腎臓・リウマチ・膠原病科 医員
研究協力者 原田 涼子 地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立小児総合医療センター
腎臓・リウマチ膠原病科 医員
研究協力者 藤田 直也 あいち小児保健医療総合センター 腎臓科

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-day3-max)が1.0mg/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-day3-max \geq 2.5mg/dL群で21.8%、Cr-day3-max $<$ 2.5mg/dL群で95.2%であった($p<0.001$)。多変量解析では、Cr-day3-max($p<0.001$)、羊水過少($p=0.04$)が乳児期の腎不全との関連を認めた。

【考察】

出生してわずか3日の時点で乳児期腎不全のリスクを評価が可能なことを明らかにした。新生児期の血清Cr値は重症CAKUTの乳児期末期腎不全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】

Cr-day-3-maxを含めた新生児期早期のCr値が乳児期腎不全の予測因子となり得る。

A. 研究目的

【日本人小児の超音波測定上の腎サイズ基準値の策定】

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】

先天性腎尿路異常（CAKUT）は、小児の慢性腎臓病や末期腎不全の原因疾患として最多であり、出生時に腎機能障害を呈するCAKUT例では早期に腎代替療法が必要となることがある。乳児（1歳未満）の透析管理が可能な施設は限られ、適切な透析導入時期の予測は透析カテーテル挿入のタイミングや対応可能な施設への転院の判断を可能にする。しかしながら、出生直後に乳児期の末期腎不全への進行を予測し得る指標はない。今回、CAKUTにおける乳児期の末期腎不全の早期予測因子を明らかにする。

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）の共同研究として、2009年1月から2020年8月に出生した日齢3までの血清クレアチニンの最大値(Cr-day3-max)が1.0 mg/dL以上の腎機能障害を伴うCAKUT症例を対象とした。CAKUTは低形成・異形成腎（多発性嚢胞腎を含む）、腎無形成、後部尿道弁、尿路閉塞を含み、本研究では単独の水腎症は除外した。主要エンドポイントは乳児期に透析を要する末期腎不全とした。後方視的に12施設の電子診療録より臨床情報を収集・解析した。

（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 $y=0.0497x+2.0668$ ($R^2=0.8231$)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	mean
		+2SD	-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

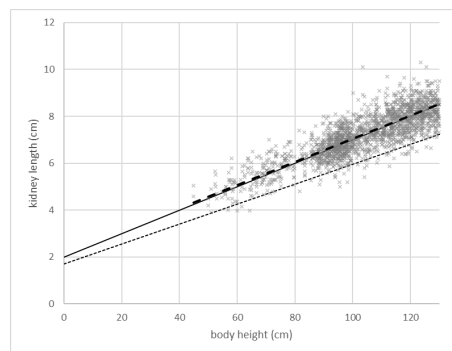


図1 腎長軸径の予測平均値および正常下限のスクリーニング基準値

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

2187人のCAKUT患者のうち、選択基準を満たした92人（男56人、女36人）について解析した。乳児期に22人（24%）が透析を要した。Kaplan-Meier法による1歳時点での腎生存率は、Cr-day3-max \geq 2.5 mg/dL群（21.8%）がCr-day3-max $<$ 2.5 mg/dL群（95.2%）と比較して有意に低かった（ $P < 0.001$ ）。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では、出生週数（HR 0.64, 95%CI 0.36-1.03）、両側腎病変（HR 1.35, 95%CI 0.01-88.1）、新生児AKI（HR 0.71, 95%CI 0.05-11.9）、羊水過少（HR 9.8, 95%CI 0.97-180.5）で調整しても、Cr-day3-max（HR 29.4, 95%CI 6.1-357.5）が乳児期の透析導入の有意なリスク因子であった。中央値52.0か月（IQR, 22.0-87.8か月）の最終観察時までには計25人（27%）が腎代替療法を要し、そのうち11人が腎移植を施行されていた。腎代替療法を要していない症例においても、24人（25%）が最終観察時にステージ3-5の慢性腎臓病であった。最終観察時点で、82人（89%）の患者が生きていた。

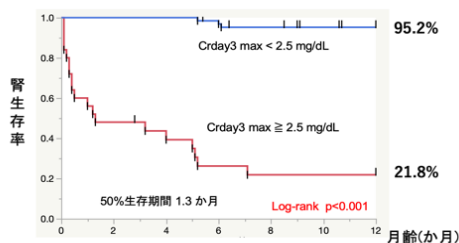


図1 Cr-day3-max 2.5 mg/dLをカットオフとした2群の乳児期腎生存率の比較

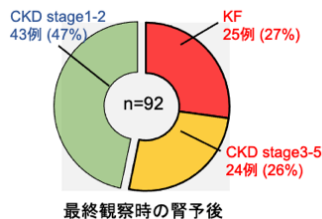


図2 最終観察時の腎予後

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、わずか日齢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】

Cr-day3-max が 1.0 mg/dL 以上の CAKUT 患者では、約 4 分の 1 が乳児期に末期腎不全となっていた。一方、乳児透析や腎移植などの積極的な医療を通して、生命予後は比較的良好であることが示された。Cr-day3-max を含む出生直後の腎機能は、CAKUT 患者の乳児期の末期腎不全と関連があり、乳児期に透析が必要な腎不全への進行をわずか日齢 3 の時点で予測し得る有用な指標である。

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の2022年8月号に掲載された。(Naoya Fujita, Osamu Uemura, Ryoko Harada et al, Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. Clin Exp Nephrol, 26:808-818, 2022)

【重症CAKUT患者における新生児期血清Cr値と腎予後】

Pediatric Nephrologyの2023年4月号に掲載された。(Kentaro Nishi, Osamu Uemura, Ryoko Harada et al, Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol, 38:1057-1066, 2023)

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年の第55回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年の第42回小児腎不全学会に乳児腎不全の解析結果を発表した。2022年の第125回日本小児科学会で新生児期腎不全の解析結果を含めて発表した。第19回International Pediatric Nephrology Association Congressにて研究成果を発表した。

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 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 論文 PDF