

令和4年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
「難治性腎障害に関する調査研究」班
分担研究報告書
移行ワーキンググループ

研究分担者

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科
岩野正之 福井大学医学部腎臓病態内科学

研究協力者

芦田 明 大阪医科薬科大学小児科
青木裕次郎 東邦大学医学部腎臓学講座
石田英樹 東京女子医科大学移植管理科
井上永介 昭和大学総括研究推進センター
岡部安博 九州大学病院臨床腫瘍外科
岡本孝之 北海道大学病院小児科
後藤芳充 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院小児腎臓科
酒井 謙 東邦大学医学部腎臓学講座
佐古まゆみ 国立成育医療センター臨床試験推進室
武田朝美 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院腎臓内科
中野敏昭 九州大学病院腎・高血圧・脳血管内科
西尾妙織 北海道大学病院内科学Ⅱ
西村勝治 東京女子医科大学精神医学講座
西山 慶 九州大学病院小児科
花房規男 東京女子医科大学血液浄化療法科
濱崎祐子 東邦大学医学部腎臓学講座
平野大志 東京慈恵会医科大学小児科
堀田紀世彦 北海道大学病院泌尿器科
三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科
山本 泉 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
渡井至彦 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院移植外科

研究要旨

【背景・目的】移行期医療の重要性が国内外で注目されている。近年の医療の進歩により、小児末期腎不全(ESKD)患者の生命予後は改善して大半が成人期に至るが、これら患者の成人期の実態は不明であった。本研究班では、小児期に腎代替療法を導入した小児 ESKD 患者の成人期の実態(医学的、社会的、心理的、精神的アウトカムなど)を調査し、得られた結果を踏まえて移行期医療支援ガイドを作成することにした。【方法】腎臓小児科、腎臓内科、泌尿器科、精神科、医学統計の専門家から構成された研究分担者と研究協力者により、①小児期発症 ESKD 患者の長期的な医学的・心理社会的アウトカムに関する後ろ向き観察研究(東京女子医科大学倫理委員会承認番号 2020-0034)と、②小児期に腎代替療法を導入した思春期・若年成人患者のうつ・QOL に関する前向き横断研究(東京女子医科大学倫理委員会承認番号 2021-0057)を実施した。【結果】①の調査により、医学的アウトカムは比較的良好であるが、心理社会的アウトカムに多くの課題があること、知的障害を含む腎外症状は就業に影響することが示された。②の調査により、うつ状態の頻度が高いこと、精神面のサポートと適切な就労支援が良好な QOL に繋がること示された。また、得られた結果も踏まえて、思春期・青年期の患者のための ESKD 診療ガイドを作成して公表した。【結論】小児期に腎代替療法が開始された思春期・青年期 ESKD 患者は就労支援のニーズが大きく、また精神面のサポートが必要なことが明らかとなった。これらの点を反映した ESKD 移行期医療支援ガイドは移行期医療の現場で役立つものと期待される。

キーワード:移行期医療/末期腎不全(ESKD)/腎代替療法/長期的アウトカム/医学的、心理社会的、精神的アウトカム

A. 研究目的

小児期に発症した慢性疾患患者の成人医療へのスムーズな移行のために、移行期医療が極めて重要である。腎疾患領域では2011年に国際腎臓学会と国際小児腎臓学会から共同提言が発表され、各国の事情に合わせた移行期医療のための基本指針が示された(Kidney Int 2011; 80: 704-707)。

本邦においては2015年3月に「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言」がまとめられ(日腎会誌 2015; 57: 789-803)、2016年10月には「思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド」が作成され(日腎会誌 2016; 58: 1095-1233)、さらに2019年7月には「腎疾患の移行期医療支援ガイド-IgA腎症・微小変化型ネフローゼ症候群-」が公表された。

2014年に成人期に達した小児期発症慢性腎臓病患者の成人医療の移行に関する実態調査が実施された(Clin Exp Nephrol 2016; 20:918-925)。しかしながら、本調査では、小児期に末期腎不全(ESKD)に進行して腎代替療法が必要となった症例は調査対象に含まれていなかった。

近年の治療の進歩により小児ESKDの生命予後は改善し、大半が成人期に至る。しかし、これら患者の成人期の実態は全く不明である。

そこで、本研究班では、小児期に腎代替療法を開始した小児ESKD患者の成人期の実態(医学的、心理・社会的、精神的アウトカム)を調査し、得られた結果も踏まえて小児ESKD患者の移行期医療支援ガイドを作成することにした。

B. 研究方法

腎臓小児科、腎臓内科、泌尿器科、精神科、医学統計の専門家から構成された研究分担者と研究協力者により、①小児期発症ESKD患者の長期的な医学的・心理社会的アウトカムに関する後ろ向き観察研究(東京女子医科大学倫理委員会承認番号2020-0034)と、②小児期に腎代替療法を導入した思春期・若年成人患者のうつ・QOLに関する前向き横断研究(東京女子医科大学倫理委員会承認番号2021-0057)を実施した。

さらに上記の調査で得られた結果も踏まえて、思春期・青年期の患者のためのESKD診療ガイドを作成することにした。

(倫理面への配慮)

調査は、①医学的・心理社会的アウトカムに関する調査(後ろ向き観察研究)と、②うつとQOL

の調査(前向き横断研究)からなり、それぞれ2020年12月と2021年11月に東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た(承認番号2020-0034と2021-0057)。そのうえで、各研究協力施設での倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

①の調査により、医学的アウトカムは比較的良好であるが、心理社会的アウトカムに多くの課題があること、知的障害を含む腎外症状は就業に影響することが示された(Clin Exp Nephrol, doi: 10.1007/s10157-023-02327-z, 2023)。

②の調査により、うつ状態の頻度が高いこと、精神面のサポートと適切な就労支援が良好なQOLに繋がることが示された(Clin Exp Nephrol, doi: 10.1007/s10157-023-02330-4, 2023)。

得られた上記の結果も踏まえて、「思春期・青年期の患者のための末期(EKSD)診療ガイド」を公表した(2023年3月)。

D. 考察

小児ESKD患者には成人ESKD患者には認められないいくつかの特有な事項がある。

例えば、ESKDの原因疾患が成人とは大きく異なり、症例によっては多彩な腎外症状(視力障害、難聴、精神運動発達遅滞、下部尿路症状など)を有する。これら腎外症状は、成人期の社会的アウトカム(教育歴や就労など)や心理・精神的アウトカムに影響を及ぼすことが予想されるが、今回の調査において、腎外症状のある患者は、就業、結婚、居住の独立の割合は一般人口より低く、就労支援のニーズが大きいことが明らかにされた。

また、思春期から若年成人期は心理・精神的に不安定な時期であるが、今回の調査において、小児期に腎代替療法を導入した思春期・若年成人患者においてうつ状態の頻度が高いこと、精神面のサポートが良好なQOLに繋がることが明らかにされた。

本研究で得られた結果を反映した「思春期・青年期の患者のための末期(EKSD)診療ガイド」は、小児期発症ESKD患者の医学的予後のみならず心理社会的、精神的予後の向上につながるものと期待される。

E. 結論

小児期に腎代替療法が開始されたESKD患者は就労支援のニーズが大きく、また精神面のサポートと介入が必要なことが明らかとなった。これらの点を反映したESKD移行期医療支援ガイドは、

小児期発症 ESKD 患者の医学的予後のみならず心理社会的、精神的予後の向上につながるものと期待される。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Miura K, **Hattori M**, Iwano M, Inoue E, Gotoh Y, Okamoto T, Nishiyama K, Hirano D, Nishimura K, Narita I: Depression and health-related quality of life in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. **Clinical and Experimental Nephrology** doi: 10.1007/s10157-023-02330-4, 2023

2) Miura K, **Hattori M**, Iwano M, Okamoto T, Hamasaki Y, Gotoh Y, Nishiyama K, Fujinaga S, Hisano M, Hirano Daishi, Narita I: Medical and psychosocial outcomes in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. **Clinical and Experimental Nephrology** doi: 10.1007/s10157-023-02327-z, 2023

3) Hunley T E, Hidalgo G, Ng K H, Shirai Y, Miura K, Beng H M, Wu Q, **Hattori M**, Smoyer W E: Pioglitazone enhances proteinuria reduction in complicated pediatric nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology** 38: 1127-1138, 2023

4) Miura K, Kaneko K, Hashimoto T, Ishizuka K, Shirai Y, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Kanda S, Harita Y, Yamamoto T, **Hattori M**: Precise clinicopathologic findings for application of genetic testing in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology** 38: 417-429, 2023

5) **Hattori M**, Shirai Y, Kanda S, Ishizuka K, Kaneko N, Ando T, Eguchi M, Miura K: Circulating nephrin autoantibodies and posttransplant recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis. **American Journal of Transplantation** 22: 2478-2480, 2022

6) Rees L, **Hattori M**, Borzych-Duzaika D. Infant Dialysis. **Pediatric Nephrology** (Eds. Emma F, et al), p1869-1882 Springer. Berlin. 2022

7) Ban H, Miura K, **Hattori M**: Bickerstaff brainstem encephalitis treated using selective plasma exchange owing to anaphylaxis attributed to fresh frozen plasma: A case report. **Therapeutic Apheresis and Dialysis** 26: 548-549, 2022

8) Sawada A, Kawanishi K, Igarashi Y, Taneda S, **Hattori M**, Ishida H, Tanabe K, Koike J, Honda K, Nagashima Y, Nitta K: Overexpression of plasmalemmal vesicle-associated protein-1 reflects glomerular endothelial injury in the cases of proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. **Kidney International Reports** 8: 151-163, 2022

9) Takizawa K, Ueda K, Sekiguchi M, Nakano E, Nishimura T, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, **Hattori M**, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hisano M, Omori T, Okamoto T, Kitayama H, Fujita N, Kuramochi H, Ichiki T, Oka A, Harita Y: Urinary extracellular vesicles signature for diagnosis of kidney disease. **iScience** 25: 105416, 2022

10) Miura K, Ando T, Kanda S, Hashimoto T, Kaneko N K, Ishizuka, Hamada R, Hataya H, Hotta K, Gotoh Y, Nishiyama K, Hamasaki Y, Shishido S, Fujita N, **Hattori M**: Response to steroid and immunosuppressive therapies may predict post-transplant recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome. **Pediatric Transplantation** 26: e14103, 2022

11) Shirai Y, Miura K, Ike T, Sasaki K, Ishizuka K, Horita S, Taneda S, Hirano D, Honda K, Yamaguchi Y, Masaki T, **Hattori M**: Cumulative dialytic glucose exposure is a risk factor for peritoneal fibrosis and angiogenesis in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis using neutral-pH fluids. **Kidney International Reports** 7: 2431-2445, 2022

12) Hirano D, Inoue E, Sako M, Ashida A, Honda M, Takahashi S, Iijima K, **Hattori M**, on behalf of the Japanese Society of Pediatric Nephrology: Survival analysis among pediatric patients receiving kidney

replacement therapy: a Japanese nationwide cohort study. **Pediatric Nephrology** 38: 261-267, 2022

13) Imasawa T, Hirano D, Nozu K, Kitamura H, **Hattori M**, Sugiyama H, Sato H, Murayama K, J-SMiN Collaborators: Clinicopathologic Features of Mitochondrial Nephropathy. **Kidney International Reports** 7:580-590, 2022

14) Shirai Y, Miura K, Nakamura A, Ishizuka K, Hattori M, **Hattori M**: Analysis of water and electrolyte imbalance in a patient with adipsic hypernatremia associated with subfornical organ-targeting antibody. **Clinical and Experimental Nephrology Case Reports** 11: 110-115, 2022

15) Motoyoshi Y, Yabuuchi T, Miura K, **Hattori M**, Kiyohara K. A case of Dent disease type 2 with large deletion of OCRL diagnosed after close examination of a school urinary test. **Clinical and Experimental Nephrology Case Reports** 11: 366-370, 2022

16) Hata K, Ishida H, Ishizuka K, Unagami K, Kanzawa T, Omoto K, Shimizu T, Miura K, **Hattori M**, Tanabe K. Safe Renal Transplantation to the Extraperitoneal Cavity in Children Weighing Less Than 15 kg. **Transplantation Proceedings** 54: 248-253, 2022

17) Kanetsuna Y, Tanabe K, **Hattori M**, Nitta K, Moriyama T, Horita S, Yamaguchi Y: Central fibrous areas: changes in glomerular vascular pole lesions associated with age and disease. **International Urology and Nephrology** 54: 2263-2273, 2022

18) Matsumura H, Ashida A, Shirasu A, Okasora K, Nakakura H, **Hattori M**: Serum sodium level is inversely correlated with body temperature in children. **Pediatrics International** 64: e14841, 2022

19) Ban H, Miura K, Tomoeda R, Hirai K, **Hattori M**: Acute kidney injury due to ammonium acid urate stones in a patient with adenovirus gastroenteritis: a case report. **BMC Urology** 22: 5, 2022

20) Ikeyama S, Kanda S, Sakamoto S, Sakoda A, Miura K, Yoneda R, Nogi A,

Ariji S, Shimoda M, Ono M, Kanda S, Yokoyama S, Takahashi K, Yokoyama Y, **Hattori M**: A case of early onset cystinuria in a 4-month-old girl. **Clinical and Experimental Nephrology Case Reports** 11: 216-219, 2022

21) 安藤太郎、三浦健一郎、飯田貴也、池野かおる、金子直人、白井陽子、石塚喜世伸、**服部元史**: 日本人小児腎移植患者におけるバルガンシクロビル予防投与の検討 (第2報). **日本臨床腎移植学会雑誌** 10: 175-180, 2022

22) 金子直人, 三浦健一郎, 安藤太郎, 白井陽子, 石塚喜世伸, 塚田三佐緒, 岡部祥, 花房規男, 土谷健, 石田英樹, **服部元史**: 成人移行期に移植腎機能が廃絶し、Shared Decision Making に基づいて腎代替療法を選択した1例. **日本小児腎不全学会雑誌** 42: 202-204, 2022

23) 石塚喜世伸, 三浦健一郎, 池野かおる, 安藤太郎, 白井陽子, 金子直人, 佐藤淑子, 岡田章佑, **服部元史**: 腎代替療法導入を見合わせた21トリソミーの末期腎不全例—SDMの必要性—. **日本小児腎不全学会雑誌** 42: 175-177, 2022

24) 白井陽子, 三浦健一郎, 安藤太郎, 石塚喜世伸, 世川修, **服部元史**: 腹膜透析導入時に急性膵炎を反復したTSC2/PKD1 Contiguous Gene Syndromeの15歳男児例. **日本小児腎不全学会雑誌** 42: 166-169, 2022

25) 白井陽子, 三浦健一郎, 安藤太郎, 石塚喜世伸, 神澤太一, 石田英樹, 田邊一成, **服部元史**: 二次生体腎移植により生活の質の改善を得られた口顔指症候群の1例. **日本小児腎不全学会雑誌** 42: 163-165, 2022

26) **服部元史**: トランジション・移行期医療の進捗と課題. **腎臓内科** 16: 688-692, 2022

2. 学会発表

1) 服部元史、岩野正之：小児ESKD患者の予後と移行期医療、日本透析医学会、シンポジウム4、2022

2) 服部元史：小児～成人への移行期医療の重要性について。2022慢性腎臓病（CKD）プレスセミナー 2022

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし