

厚生科学研究費補助金（厚生科学研究こども家庭総合研究事業）
総括研究報告書

小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明、早期発見、管理・治療に関する研究

1. 小児末期腎不全データベースの作成と検討
2. 先天性腎尿路異常の超音波を用いたスクリーニングに関する研究
3. IgA 腎症の治療研究
4. 腹膜透析に関する研究
5. 腎尿路疾患の先天性要因の解明と治療応用

主任研究者	国立小児病院副院長	伊藤 拓
分担研究者	日本医科大学小児科	村上睦美
	都立清瀬小児病院腎内科	本田雅敬
	神戸大学医学部保健学科教授	吉川徳茂
	東京大学医学部附属病院分院小児科	五十嵐 隆

研究要旨

- 1) 小児難治性腎尿路疾患患児の治療法を研究するための基礎的課題として、小児期腎不全の全国的データベースを作成し、発症頻度、原因疾患、治療法、予後について検討し、解決すべき問題点を明らかにした。
- 2) 以上の検討から腎不全患児の発生を減少させるため先天性腎尿路疾患の早期発見／治療のための超音波スクリーニングについて診断基準の作成、新生児スクリーニングの前方視的調査を行い、同時にその費用便益を検討した。
- 3) 小児期に於いても重要な腎疾患である IgA 腎症の治療について多施設共同研究を行い、カクテル治療が長期予後も改善し得る有用な手段であることを明らかにした。
- 4) 小児腎不全の重要な治療手段である腹膜透析の合併症（腹膜炎、硬化性腹膜炎、発育障害）について検討し、明らかにし得た対策を報告した。
- 5) 病因の究明が遅れている糸球体腎炎、腎尿細管間質疾患の研究を進め、将来の薬剤治療の導入に役立つ知見を得ることが出来た。

A. 研究の目的

小児難治性腎尿路疾患患児の治療法を研究し、患児の救命、社会復帰を図るために以下の目的で研究を行なった。

1) 腎臓疾患の最も重篤な症状は、原病による腎組織の傷害、機能の廃絶：末期腎不全であり、腎不全に至らないようにすること（進行阻止）が腎疾患治療の最も重要な目標である。同時に不幸にして末期腎不全に至った場合には、透析、移植などの治療によって QOL の高い社会復帰を可能にするかが次の大きな目標となる。以上の目標を達成するためには末期腎不全の原因疾患、発症率、早期発見、治療の現状、末期腎不全治療の現状を把握し、適切な研究目的を明らかにする必要がある。そのために我が国の小児腎不全の全国的データベースを構築し、小児末期腎不全治療の問題点を知ることが第一の目的とした。以上の疫学調査から明らかになった問

題点について以下の研究目的を立てた。2) 腎不全患児の発生を減少させるため先天性腎尿路疾患の早期スクリーニング／早期治療法を確立すること。

3) 未だ治療法が確立されていない後天性糸球体腎疾患で最も頻度の高い IgA 腎症の前方視的多施設共同治療研究を進め、有効な治療法を解明し、腎不全への進行を阻止すること。

4) 小児の末期腎不全治療の両輪の一つである腹膜透析の問題点（合併症、発育障害）を検討し、解決策を探ること。

5) 病因の究明が遅れている糸球体腎炎、腎尿細管間質疾患の研究を進め、薬剤治療を含めた悪化阻止の方法を検討すること。

B. 研究方法

1) 末期腎不全のデータベースの作成

平成 10 年度に小児末期腎不全データベース作成のための調査方法を検討し、平成 11 年度

より日本小児腎臓病学会と協力し、平成 10 年（1998 年）の小児末期腎不全患者の実態について調査を行い、症例数、原疾患、予後について検討した。

2) 先天性腎尿路疾患の早期診断のための超音波スクリーニングについて(1)The Society for Fetal Urology (SFU)の水腎症診断を含む超音波異常診断基準を作成し、(2) 生後 1 ヶ月児 2,700 名の prospective screening study を行なった。(3) 腎エコーマスキングの費用便益の検討、(4) 腎エコーマスキングに関する啓蒙活動を行なった。

3) 小児 IgA 腎症の多施設共同研究として、

(1) 重症例に対するカクテル治療の長期効果及び(2)ス剤単独治療の効果を検討し、次いで

(3) 軽症例に対する ACE-I 治療、重症例に対する新カクテル治療（ス剤、プレジニン、ワーファリン、ジピリダモール）の効果を検討した。

4) 小児腹膜透析患者の最も重要な合併症である(1) 腹膜炎、(2) 硬化性腹膜炎の病因、対策、(3) 同時に硬化性腹膜炎の早期発見に必要な腹膜平衡試験の標準化を行なった。(4) 成長障害の疫学について小児 PD 研究会のデータベースによる検討を行った。

5) 腎尿路疾患の病因の解明

Dent 病（特発性尿細管性蛋白尿症）、純型永続性近位尿細管性アシドーシス、腎性尿崩症、IgA 腎症、ネフローゼ症候群の患者の原因遺伝子の解析あるいは増悪因子の解明を目的に分子生物学的解析を行った。Wilms 腫瘍、低形成・異形成腎については患者の腎組織を病理組織学的に解析した。

C. 研究結果

1) 末期腎不全のデータベースの検討

関連学会の協力の下に平成 11 年度に行なった全国調査の結果、20 歳未満で末期腎不全治療を受けていた 687 例の原疾患は先天性腎尿路奇形、逆流性腎症が 42%、後天性腎疾患が 33%であった。後者の内訳は巣状糸球体硬化症 (FSGS)が最も多く、次いで IgA 腎症であった。末期腎不全時の治療は腹膜透析が 46%、血液透析が 19%、移植が 35%と、成人と異なり小児では腹膜透析、移植が腎不全治療の両輪であった。平成 10 年度の新規発症は 105 例であり、男女比 1.9:1、年間発症率は小児人口 100 万当たり 4.0 人/年であった。

2) (1) 先天性腎尿路疾患の早期診断のための超音波スクリーニング診断基準について、中心部エコーの評価に SFU による水腎症の 5 段階相対評価法を導入し、(2) これを用いて 1 ヶ月児 2,700 名の prospective screening study を行なった結果、一次スクリーニング異常者は 112 例、4.2%であった。異常者の二次スクリーニングの結果 18 例が有所見者で、疾患は低形成腎、水腎症、逆流であり、2/3 が外科/内科的治療を受け、1/3 が経過観察を受けている。(3) この成績を基に本スクリーニングの費用便益を検討したが、スクリーニング、精検費用と末期腎不全治療軽減効果との比較では先天性腎尿路疾患、逆流性腎症患者の透析導入を 6 年間延期させ得れば cost-benefit ratio が 1.0 となる結果が得られた。(4) 上述のスクリーニング基準を含め先天性腎尿路疾患の超音波診断の現状成績をまとめた小冊子を日本小児腎臓病学会を経て小児腎臓病医に送付した。

3) IgA 腎症の多施設共同治験

(1) 以前に行った重症 IgA 腎症（びまん性増殖性腎炎型）に対する 2 年間のカクテル治療の長期効果を検討した結果、1990 年以前の無治療症例の末期腎不全率、9 年で 26%に比し、0%と著明な改善が得られた ($p < 0.05$)。(2) 重症 IgA 腎症（びまん性増殖性腎炎型）に対して 2 年間のプレドニン単独投与を行なった結果、対象群のカクテル治療に比較し、尿所見改善率は同様であったが、治療終了後の腎組織所見では対象群に比して硬化性病変の進行を阻止できなかった。

4) 腹膜透析の検討

(1) 小児 PD 研究会の患者登録データから 1997 年末までの 770 例の計 1127 回の腹膜炎について各要因が与える影響を検討した。総延べ腹膜炎の頻度は 0.40 回/年で、低年齢児に高く、腹膜炎の原因はバッグ交換時 25%、トンネル感染 30%、不明 40%、その他 5%であった。カテーテルの種類ではダブルカフスワンネックカテーテルが最も頻度が低かった。(2) 最も重篤な合併症である硬化性腹膜炎は 11 例の報告が見られ、発症要因の検討では成人と同様の成績であり、早期発見には除水効率の低下、腹膜透過性の亢進チェックが有用であった。

(3) 腹膜透過性を検査するための腹膜平衡試験 (PET) の小児正常値を得るため注液量を 1100ml/m² としたプロトコールに従い全国主

要 20 施設で検討を行った。112 回の PET の結果、D/D0-グルコース-比、D/P-クレアチニン比の平均値はそれぞれ、 0.41 ± 0.10 、 0.65 ± 0.13 で、身長、体重、年齢との相関は認められなかった。(4) 小児 PD 研究会の全国統計より小児腹膜透析患者 708 名 (男 389 名、女 319 名) で成長ホルモン未使用時の成長を検討した結果、身長 SDS は導入時 -2.16 ± 1.77 で、以後年平均男児 0.25SD、女児 0.3SD ずつ直線的に増悪すること、暦年齢で思春期前に腹膜透析を開始した群の方が、思春期後に開始した群と比較し、腹膜透析導入後の身長の伸びが悪い傾向が認められた。

5) 腎尿路疾患の病因の解明

Dent 病についての検索から特発性尿細管性蛋白尿症 6 家系に全て異なった CLC-5 遺伝子 (CLCN5) の異常を認め、本症の病因の heterogeneity を明らかにした。

眼球異常を伴う純型永続性近位尿細管性アシドーシスの病因遺伝子の解明を行ない、患者に認められた $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter (NBC) 遺伝子の異常を合成し、ツメガエル卵細胞に発現させ変異 NBC 蛋白の機能解析を行った。その結果、変異 NBC は正常の 58% に機能が低下していた。以上より、SCL4A の inactivating mutation は眼球異常を伴う純型永続性近位尿細管性アシドーシスの病因であることが証明された。

新しい腎性尿崩症の原因と病態を解明するため、集合尿細管抗利尿ホルモンレセプター障害や水チャンネル異常症などの集合尿細管機能異常症に加え、新たにヘンレループの機能異常による腎性尿崩症の発症の可能性を検討した。即ち細いヘンレの上行脚に存在し、 NaCl の受動的再吸収機構を支えるクロライドチャンネル CIC-K1 のノックアウトマウスを作り、機能検討を行った結果濃縮力障害を明らかにし得た。

小児期 IgA 腎症の組織障害や蛋白尿の程度、ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発の頻度には、Angiotensin converting enzyme (ACE) 等のレニン-アンギオテンシン系の遺伝子多型や platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF) の遺伝子変異が関与し、小児期腎疾患の発症・進展には、遺伝的背景が重要な役割を果たすことを明らかにした。

D. 考察と結論

1) 末期腎不全のデータベースの検討

我が国に於ける小児腎不全のデータベースは 1986 年に小児腎不全研究会でまとめられた以後は、小児 PD 研究会の腹膜透析患児登録を除き透析、移植を含めた全国的調査が行われていなかった。今回の調査結果は我が国の小児期腎不全の現状を知り、問題点の把握と対策を考える上で極めて貴重なものである。以前の調査と比較し年間発症症例数は大きな変化はないと考えられるが、原疾患では、後天性腎疾患の頻度が低くなり、相対的に先天性腎尿路疾患の頻度が増加傾向にある。前者は近年の学校尿検診の普及により早期診断、早期管理が可能となったためと考えられるが、FSGS、IgA 腎症は小児期腎不全の原疾患としてなお高い頻度を占めており、その治療方法を確立することが急務と考えられる。一方、先天性腎尿路疾患の頻度が相対的に増加傾向にあることは、現在の蛋白尿、血尿検査のみの尿スクリーニングではその早期発見が出来ず、早期治療による腎不全への進行阻止が困難なためであり、適切なスクリーニング法の確立が必要である。更に小児期腎不全では成人と異なり 1/3 の患児が腎移植治療を受けており、透析治療に於いても腹膜透析が 70% を占めていることから、これらの治療法の改善が患児の QOL の向上に不可欠と考えられる。

2) 先天性腎尿路疾患の早期診断としての超音波スクリーニングについて作成した一次診断基準は村上らの前方視的検討によりその有用性が確認されたが、更に 3 ヶ月児、6 ヶ月児での検討を行うこと、検査陰性群の長期観察成績、検査陽性群の精査内容、治療方針などについて検討を続ける必要がある。本スクリーニングの費用便益の検討については単に cost-benefit ratio のみで無く、更に患児の QOL をも含めた cost-effectiveness analysis で評価する必要がある。超音波スクリーニングの有用性については小児腎臓病医、泌尿器科医の間に強い期待があるが、方法、診断基準についての適切な基準がなく、なお現場での混乱があるところである。我々は上述のスクリーニング基準を含め先天性腎尿路疾患の超音波診断の現状をまとめた小冊子を日本小児腎臓病学会を経て小児腎臓病医に送付した。日常診療に役立てて頂くと共に、現場からの意見を参考により良いガイドラインを作成して行きたいと考えている。

3) IgA の治療

我々は本研究開始前に小児期 IgA 腎症の初発例について、軽症例への柴苓湯 2 年間投与、

重症例へのカクテル治療（ス剤、イムラン、ヘパリン/ワーファリン、ジピリダモール）治療研究を行っており、短期成績では各々の有効性を明らかにしている。特に重症例ではカクテル治療により尿所見の改善に加え、組織病変の進行も阻止することが出来た。今回これらの治療例の長期予後を検討した結果、1990年以前の無治療例に比して明らかな改善を得ることが出来た。従って本治療法は短期、長期にわたりIgA腎症の治療に有効であり、予後を改善し得ることを明らかに出来た。しかし本治療はス剤、イムランを併用するため副作用も少なからず認められるため、より安全な治療法を検討する必要があり、今回のス剤単独治療法の検討を行った。

残念ながらス剤単独治療法では短期の尿所見改善効果は得られても組織所見の進行を阻止することが出来なかった。この結果に基づき平成11年度よりカクテル治療のイムランをより作用/副作用のマイルドなプレドニンへの変更、ス剤投与量の減量について検討を行ってきている。

4) 腹膜透析の検討

すでに述べたごとく小児腎不全では腹膜透析と移植治療が主たる治療法であるが、欧米に比べ屍体腎提供が困難な我が国においては腹膜透析で維持する患児が多く、治療期間も長期化するため、腹膜透析治療の可否が患児の延命、社会復帰を左右することになる。幸いに我が国においては小児PD研究会を中心に研究が進められ、1981年以来全国的データベースが集積されてきている。本研究班ではこのデータベースを使用して最も重要な合併症である腹膜炎の成因を検討し、腹膜カテーテルの選択を含め有用な知見を得ることが出来た。また、透析効率の評価に必要な腹膜平衡試験（PET）は小児では年齢/発育により体の大きさが異なるため共通の試験方法、基準値が定められていなかった。今回の共同研究により注液量を1100ml/m²とすることによりD/D₀-グルコース-比、D/P-クレアチニン比の平均値をそれぞれ、0.41±0.10、0.65±0.13と身長、体重、年齢と関係なく小児の基準値として用い得ることを明らかにした。この値はWaradyらが報告している米國小児の標準値0.33、0.64よりも、Twardowskiらの成人標準値0.38、0.65に近いものであった。

成長期にある小児の腎不全に於いては成長障

害が極めて重要な合併症であり、腹膜透析治療時においても十分な改善は得られないことが分かっており、近年その治療にrHGHが用いられてきている。しかし、その効果、特に長期効果についてはなお不明な点が多く、その解明のためには非治療児の発育状態/発育障害を正確に把握する必要がある。今回の調査によりPD患児においても身長発育は期間に直線的に悪化することと、生別、年齢によって発育障害の程度が異なることが明らかにされた。今後はrHGH治療時にこの成績を用いることにより、治療効果のより正確な評価が可能になると言える。

5) 腎尿路疾患の病因（遺伝的要因）の解明

Dent病、純型永続性近位尿細管性アシドーシスの病因遺伝子の解明を行なうことによりこれらの疾患の発症要因、病状の解明に重要な情報を得る事が出来た。今後これらの情報により重症例の早期予測、早期対策が可能となると期待できる。

腎性尿崩症の病因として動物実験により集合尿管以外の部位の可能性を明らかにした事により、病因不明のヒト腎性尿崩症の解明が期待される。

小児期IgA腎症、ステロイド依存性ネフローゼ症候群の病状に遺伝子多型や変異が関与する事が明らかになったため、これらの病態に対する拮抗薬剤の開発、臨床応用が可能になると期待される。

その他に行なった低形成・異形成腎の発症機序の研究、Drash症候群の腎障害機転の研究などは個々の報告を参照頂きたい。

E. 研究発表

1) Ito H, Yoshiakwa N, Honda M : Treatment trial on IgA nephropathy. In: Pediatric Nephrology, edited by Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, p1354-1357 1999

2) Yoshikawa N, Ito H, et al : A controlled trial of combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 10:101-109 1999

3) 吉川徳茂, 伊藤 拓, 本田雅敬他
小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群、柴苓

湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発 - プロスペクティブコントロールスタディ - 日腎会誌 40 : 587-590 1998

4) 吉川徳茂、伊藤拓、酒井糾他

日本小児 IgA 腎症治療研究会 巣状・微小メサンギウム増殖を示す小児期 IgA 腎症における柴苓湯治療のプロスペクティブコントロールスタディ. 日腎会 39 : 503-506 1997

5) Igarashi T, Inatomi J et al: Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. Nature genetics 23:264-266 1999

6) Igarashi T et al: Functional characterization of renal chloride channel, CLCN5 mutations associated with Dent's Japan disease. Kidney Int 54:1850-1856 1998

7) Igarashi T et al: Idiopathic low molecular weight proteinuria associated with hypercalciuric nephrocalcinosis in Japanese children is due to mutations of the renal channel (CNCL5). J Clin Invest 99: 561-568 1997

8) Igarashi T et al: Mutations of CNCL5 in Japanese children with idiopathic low molecular weight proteinuria. Kidney Int 52: 911-916 1997

9) Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N et al: Role of platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese childhood IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 34: 289-295 1999

10) Tanaka R, Murakami R, Yoshikawa N et al: ACE gene polymorphism in childhood IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 31:774-779 1998

11) Xu H, Yoshikawa N et al: Platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese nephrotic children. Kidney Int 54:1867-1871 1998

12) Nakanishi K, Iijima K, Yoshikawa N et al: $\alpha 5(\text{IV})$ collagen chain expression in skin and disease severity with X-linked Alport syndrome.

J Am Soc Nephrol 9:1433-1440 1998

13) 土屋正己、村上睦美 先天性腎尿路異常へのアプローチ: マスクリーニングはいつ、どのように行なうのが理想か
小児科 40 : 1675-1682 1999

14) Honda M: The 1997 report of the Japanese national registry data on pediatric peritoneal dialysis patients.

Peri Dial Int 19: 473-478 1999

15) Hoshii S, Honda M et al: Sclerosing encapsulating peritonitis in pediatric peritoneal dialysis patients. Pediatr Nephrol in press 2000

16) Honda M, et al: Recent developments in the management of infants with end-stage renal disease. Clin Exp Nephrol 2: 1-11 1998

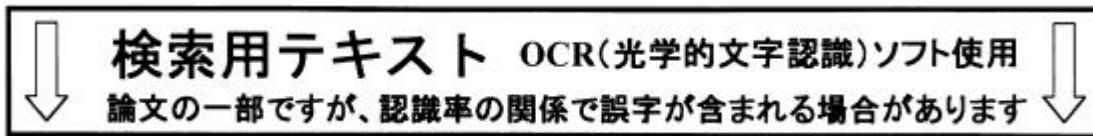
17) Matumura Y, Uchida S, Kondo Y et al: Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CIC-K1 chloride channel. Nature genetics 21:95-98 1999

18) Hiraoka M et al: Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. Kidney Int 55: 1486-1490 1999

19) Hiraoka M et al: Voiding function study with ultrasound in male and female neonates. Kidney Int 55: 1920-1926 1999

20) Yoshioka K et al: Urinary transforming growth factor- β in patients with glomerular diseases. Pediatr Nephrol 11: 334-336 1997

21) 松山 健、伊藤 拓他: 小児の膀胱尿管逆流現象における通常の超音波検査法による診断率
小児科学会雑誌 101 : 958-962 1997



研究要旨

- 1) 小児難治性腎尿路疾患患児の治療法を研究するための基礎的課題として、小児期腎不全の全国的データベースを作成し、発症頻度、原因疾患、治療法、予後について検討し、解決すべき問題点を明らかにした。
- 2) 以上の検討から腎不全患児の発生を減少させるため先天性腎尿路疾患の早期発見/治療のための超音波スクリーニングについて診断基準の作成、新生児スクリーニングの前方視的調査を行い、同時にその費用便益を検討した。
- 3) 小児期においても重要な腎疾患であるIgA腎症の治療について多施設共同研究を行い、カクテル治療が長期予後も改善し得る有用な手段であることを明らかにした。
- 4) 小児腎不全の重要な治療手段である腹膜透析の合併症(腹膜炎、硬化性腹膜炎、発育障害)について検討し、明らかにし得た対策を報告した。
- 5) 病因の旧名が送れている糸球体腎炎、腎尿細管間質疾患の研究を進め、将来の薬剤治療の導入に役立つ知見を得ることが出来た。