

小児慢性腎疾患の最新の治療法に関する研究
(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：内山聖¹⁾、小坂橋靖²⁾、村上睦美³⁾
倉山英昭⁴⁾、富沢修一⁵⁾、早川広史¹⁾

要約 ネフローゼ症候群は4人に1人が15歳以降までcarry overした。治療法を含め予後に関連する因子は見い出せなかったが、シクロスポリンに再発予防効果が認められた。IgA腎症は小児の腎疾患の中で最も多く、小児期にも数%が腎不全に進行するが、ステロイド・抗凝固薬療法の導入を境に腎不全の頻度が著しく低下した。膜性増殖性糸球体腎炎は予後が不良な腎炎であるが、長期のステロイド療法が効果的であった。小児慢性腎疾患が腎不全へ進行する組織学的因子として、尿細管・間質病変および糸球体硬化病変が関係していた。また、腎尿路奇形も腎不全に至る率が高く、早期発見・早期治療が望まれる。

見出し語：学校検尿、ネフローゼ症候群、慢性糸球体腎炎、予後、最新治療法

研究目的

治療が必要な小児慢性腎疾患として、ネフローゼ症候群、IgA腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、腎尿路奇形などがあげられている。本研究では、これらの疾患の発生頻度や予後を調査し、予後に関係する因子や最新の治療法による予後の違いを明らかにすることにより、治療が必要な症例の選別方法や最新の治療法を確立することを目的とした。

研究方法

1. 治療が必要な小児慢性腎疾患の発生頻度を疫学的に調査することにより、治療が必要な小児慢性腎疾患の実態を明らかにするとともに、選別のための手掛かりを得る。
2. 治療が必要な小児慢性腎疾患の予後を調査し、予後に関係する因子や最新の治療法による予後の差異を検討する。これにより最新の治療法の有効性を明らかにする。

¹⁾ 新潟大学医学部小児科、²⁾ 聖マリアンナ医科大学小児科、³⁾ 日本医科大学小児科、

⁴⁾ 国療千葉東病院小児科、⁵⁾ 国療新潟病院小児科

3. 治療が必要な小児慢性腎疾患の予後を病理組織学的見地から検討し、予後に関連する病理組織学的な要因を明らかにする。

研究結果

1. 発生頻度及び発見の手掛かりについて

1) 学校検尿により発見される腎疾患の頻度
 柏崎刈羽地区（新潟県）および千葉市において、学校検尿で発見される IgA腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症の頻度を過去17～20年間の調査により算出した（表1）。その結果、治療が必要な小児慢性腎疾患のなかで、IgA腎症が最も多く見出された。

2) 腎疾患発見の手掛かり

これらの腎疾患が発見された主な手掛かりは、IgA腎症は蛋白尿・血尿合併や肉眼的血尿、膜性増殖性糸球体腎炎は蛋白尿・血尿合併や低補体血症、巣状糸球体硬化症は高度蛋白尿であった。

血清補体価測定は膜性増殖性糸球体腎炎の発見や診断に不可欠な検査である。本症は早期診断、早期治療が望ましい疾患ではあるが、0.001%前後という低い発生頻度や医療経済的な効率を考慮すると、スクリーニングのための検査にはあまり適さないと考えられる。

3) 尿路感染症における尿路奇形の頻度

尿路感染症で入院治療を受けた早期乳児（生後4ヵ月未満）110名のうち、約半数に尿路奇形が発見された。尿路奇形の内訳を表2に示す。

表1 治療を必要とする主な腎疾患の発生頻度

	IgA腎症	膜性増殖性腎炎	巣状糸球体硬化症
柏崎刈羽	0.017%	0.0015%	0.00006%
千葉市	0.006%	0.0006%	0.000005%

表2 尿路奇形の内訳

膀胱尿管逆流(VUR)	: 26例 (左7; 右5; 両側14)
水腎症(HYD)	: 17 (10; 1; 6)
重複腎盂(DP)	: 1 (1; 0; 0)
VUR+HYD	: 3 (左+左:1、*右+左:1、左VUR単独、右+右:1)
VUR+DP	: 2 (左+左)
VUR+HYD+DP	: 1 (両側+左+左)
VUR+完全包茎	: 2 (左:1、両側:1)
尿道狭窄	: 2 (単独:1、*と合併:1)

4) 尿路奇形発見の手掛かり

尿路奇形の最終診断は種々の画像検査によるが、対象を選別する手掛かりについて検討した。

尿路感染症を尿路奇形の有無により単純型（尿路奇形なし）と複雑型（尿路奇形あり）に分け検査値を比較すると、複雑型で尿中白血球数（u-WBC）、尿中NAG およびβ₂-マイクログロブリン（β₂MG）、末梢血好中球数が有意の高値を示した（表3）。したがって、尿路感染症のなかでも特にこれらの検査値が高値を示す場合は、積極的に排泄性膀胱造影を含めた検査を進める必要があると考える。

2. 治療が必要な小児慢性腎疾患の予後、および治療との関連について

1) 微小変化型ネフローゼ症候群

微小変化型ネフローゼ症候群は、通常、突然に浮腫や蛋白尿で発症するため、新たな患者が学校検尿で発見されることはほとんどない。したがって、発見の手掛かりをつかむことは不可能とってよく、日常診療では発症後の治療や管理が問題となる。

今回、78名を対象として予後調査を行った結果、4人に1人が15歳以降まで再発を持ち越していた。予後に関連する要因を検討するため、表4に示すように初年度再発頻度や発症年齢で分類し、比較検討した。その結果、初年度再発頻度は予後と関連しなかったが、発症年齢との関連で、低年齢発症群は中年齢発症群より完全寛解に至までの年数が有意に長かった（図1）。

表3. 入院時検査結果比較

		複雑型		単純型		P*
	n	57		53		
週齢	57	10.5± 4.5		9.5± 3.7		0.2812
u-WBC /HPF	57	112.4± 106.8		65.5± 93.2		0.0037
NAG U/L	9	13.1± 8.8		4.3± 3.5		0.0095
u-β ₂ MG μg/L	9	2833.8±3339.9		271.4± 229.5		0.0063
PB-WBC /μl	57	14247.5±7882.3		12738.0±4858.0		0.2588
好中球%	24	52.7± 13.1		44.9± 13.4		0.0101

*M-W-U-Test

表4

☆初年度の再発頻度による分類

・Fr群（頻回再発型） n=21 男17：女4
平均 6.2±3.2歳（2.2~14.8）

・IFr群（非頻回再発型） n=57 男42：女15
平均 6.2±3.5歳（1.9~15.0）

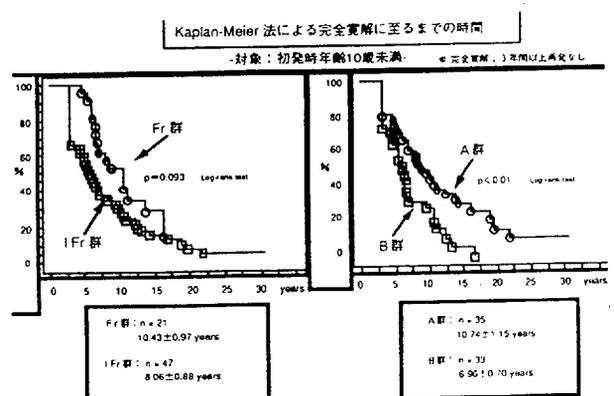
☆発症年齢による分類

・A群（発症<5歳） n=35 男28：女7
低年齢発症群 平均 3.4±1.0歳（1.7~4.9）

・B群（5≤発症<10歳） n=33 男24：女9
中年齢発症群 平均 7.3±1.6歳（5.1~9.9）

・C群（発症≥10歳） n=10 男7：女3
高年齢発症群 平均12.8±1.6歳（12.8~15.0）

図1



治療は副腎皮質ステロイド薬の有用性がすでに確立されているが、投与方法による予後の差異は見出せなかった。また、頻回再発例に対して免疫抑制薬療法がしばしば行われるが、シクロスポリンがシクロフォスファミドやクロラムブチルより再発防止効果が強い傾向を認めた(図2)。

2) IgA 腎症

小児期においても約10年で10%前後が腎不全に進展することが明らかにされているが、最近、抗凝固・ステロイド併用療法(図3)の有効性が報告されている。

国療千葉東病院において1975年から1984年に発見された本症患者63名(A群)と、本療法を積極的に開始した1985年から1995年までの76例(B群)を比較すると、A群は6名(9.5%)が腎不全に進行したが、B群は腎不全への進展はなく、尿所見の正常化率も有意に高かった。また、新潟大学で本療法を行った77例の検討では、やはり腎不全に進行した例はなく、特に、早期に治療を開始した例ほど予後が良かった。

3) 膜性増殖性糸球体腎炎

本症は、従来より極めて予後が不良とされている糸球体腎炎である。国療千葉東病院において、急性発症例10例と学校検尿等で発見された31例、計41例を対象にステロイド療法(図4)を行い、11~23年の長期予後を検討した。結果を表5に示すが、急性発症例は30%が尿所見、血清補体価とも正常化し、40%が末期腎不全に進行した。

図2

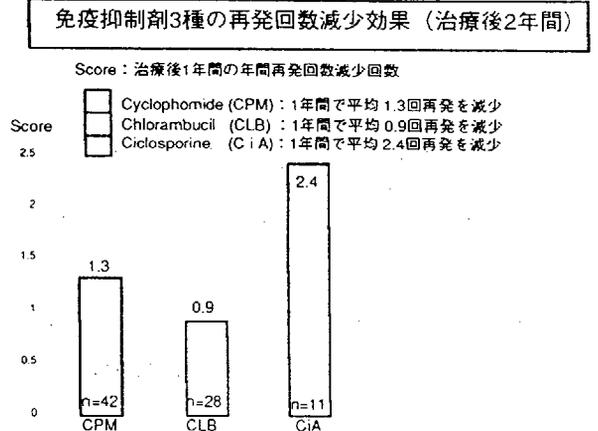


図3 ヘパリン・ステロイド併用療法

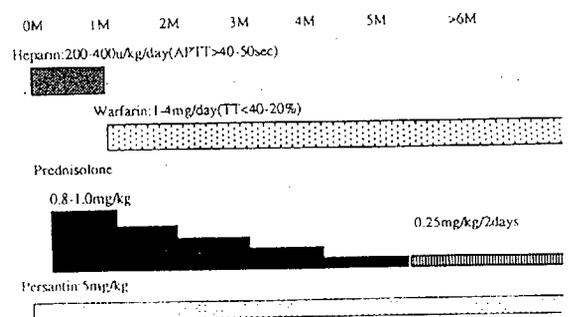


図4 ステロイド治療プロトコール

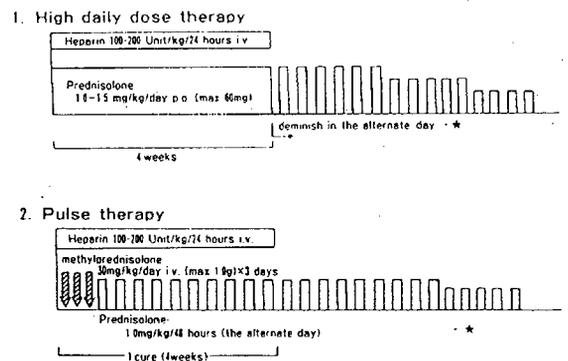


表5 膜性増殖性腎炎の予後

	Clinical remission	Proteinuria hematuria without Serum C, I	Proteinuria hematuria with Serum C, I	End stage renal failure
Acute onset MPGN n=10	3 (30%)	3 (30%)	0	4 (40%)
Incipient onset MPGN n=31	13 (42%)	9 (29%)	9 (29%)	0

無症候性発症は42%が尿所見、血清補体価とも正常化し、末期腎不全への進行例はない。一方、日本医科大学において、同様にステロイド療法を行い15年以上経過を観察した結果、半数は尿所見が正常化し、他の半数も尿異常の程度は軽微で、腎機能は全例で正常であった。したがって、ステロイド長期投与療法は本症に有効な治療と考えられる。

2) 組織変化と予後の関連

小児慢性腎疾患、特にIgA腎症や膜性増殖性糸球体腎炎が腎不全へ進行する因子として、尿細管・間質病変および糸球体硬化病変が関係していた。したがって、初回腎生検でこのような所見が得られた症例は、たとえ腎機能が正常でも注意深い観察が必要と考えられる。また、尿細管間質のマクロファージの浸潤は、各種腎疾患の活動性を示す所見と考えられた。

Abstract

Studies on the latest therapies for chronic renal diseases in children

Makoto Uchiyama, Yasushi Koitabashi, Mutsumi Murakami,
Hideaki Kurayama, Shuichi Tomizawa, Hiroshi Hayakawa

We studied the long-term prognosis of various renal diseases associated with the latest therapies. A quarter of nephrotic children still had frequent relapses after the age of 15 years. Among immunosuppressants which are used to prevent the relapse, cyclosporine seemed most effective. The combined therapy with glucocorticoid and heparin was effective to prevent the progress of IgA nephropathy to renal failure. Membranous proliferative glomerulonephritis has been reported to have a poor prognosis, but long-term glucocorticoid therapy was effective enough to prevent its progress. In terms of renal histology, severity of tubulo-interstitial changes or glomerular sclerosis at the first biopsy was related to the progress of childhood renal diseases. Urinary tract anomalies are also important risk factors to develop renal failure. Urinary tract anomalies were found in 50% of young infants with urinary tract infection (UTI), hence, close examinations including voiding cystogram are needed in cases of UTI.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約 ネフローゼ症候群は4人に1人が15歳以降まで carry over した。治療法を含め予後に関連する因子は見い出せなかったが、シクロスポリンに再発予防効果が認められた。IgA 腎症は小児の腎疾患の中で最も多く、小児期にも数%が腎不全に進行するが、ステロイド・抗凝固薬療法の導入を境に腎不全の頻度が著しく低下した。膜性増殖性糸球体腎炎は予後が不良な腎炎であるが、長期のステロイド療法が効果的であった。小児慢性腎疾患が腎不全へ進行する組織学的因子として、尿細管・間質病変および糸球体硬化病変が関係していた。また、腎尿路奇形も腎不全に至る率が高く、早期発見・早期治療が望まれる。