

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究推進事業）  
「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」

小児腎疾患の縦断解析における小慢データの臨床的有用性に関する研究

分担研究者 内山 聖

新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座小児科学分野教授

研究要旨： CD-ROM（小児慢性特定疾患の登録・管理システム）に入力された平成 10～16 年の 7 年間にわたる慢性腎疾患の疫学的解析を行なった。特に、登録患者数の多い IgA 腎症およびネフローゼ症候群のデータを縦断的に分析し、病態解析における小児慢性特定疾患の登録データの有用性および本事業の今後の課題を明らかにした。また、得られた最新の知見をホームページ上で公開し、小児腎疾患の啓蒙活動を推進した。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業は平成 17 年度から法制化され、新たな基準で事業が開始された。法制化の過程で対象疾患の見直しや医療意見書の充実が図られ、今後はこれまでに以上に予防や治療法の向上に寄与する解析が出来ると推測される。本研究では旧基準で蓄積されてきた慢性腎疾患のデータから、比較的頻度の高い IgA 腎症とネフローゼ症候群の疫学的解析を行い、本登録・管理システムの有用性、問題点および今後の解析への展望を明らかにすることを目的とした。また、得られた結果をホームページ上で公開し、適切な情報提供を続けることを目的とした。

B. 研究方法

1) IgA 腎症とネフローゼ症候群の縦断解析

平成 10～16 年度の 7 年間に小児慢性特定疾患治療研究事業に基づき登録された IgA 腎症とネフローゼ症候群患者のうち、少なくとも 4 年以上同一疾患名で経過を追跡できた症例（IgA 腎症 277 名、ネフローゼ症候群 1129 名）を対象とした。

(1) 各疾患の血液生化学データの推移

各疾患でデータ入力された、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、IgA、C3 値の推移を解析した。

(2) 各疾患の尿所見の推移

各疾患でデータ入力された尿所見で、尿中赤血球が毎視野 50 個以上の高度血尿を呈した割合および尿蛋白定量で 300mg/dl 以上の高度蛋白尿を呈した割合の推移を解析した。

(3) 腎生検施行の割合の推移

各疾患で生検の施行ありと記載のあった症例の割合の変化を解析した。

(4) 合併症の割合の推移

各疾患で合併症ありと記載のあった症例の割合の変化を解析した。

2) ホームページにおける公開

以上の成績をこれまで本事業の研究成果を公開している新潟大学小児科ホームページに追加し、公開する。

C. 研究結果

1) IgA 腎症とネフローゼ症候群の縦断解析

(1) 各疾患の血液生化学データの推移

i) IgA 腎症

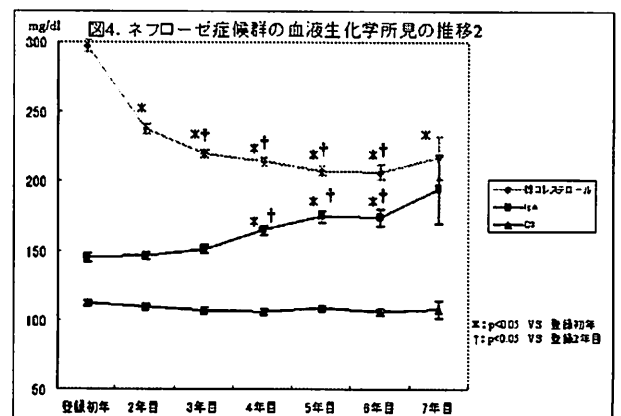
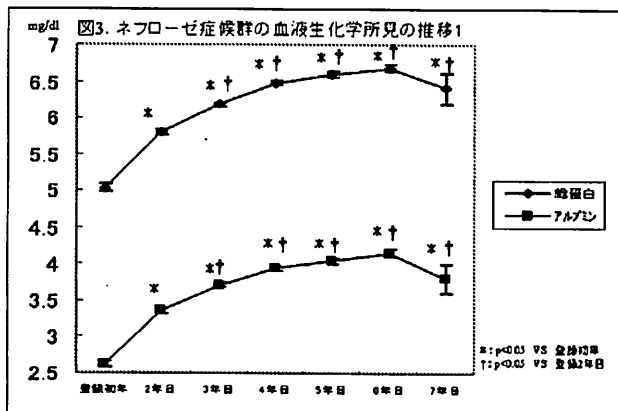
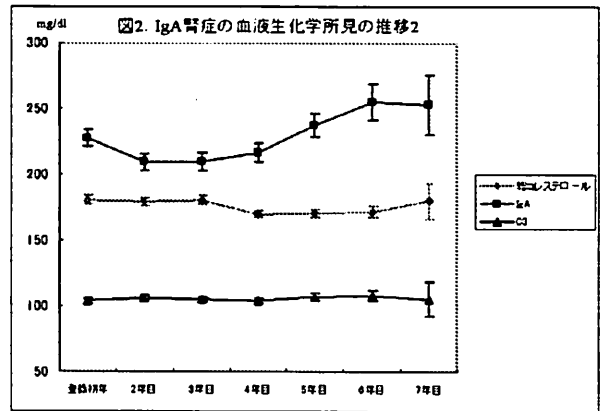
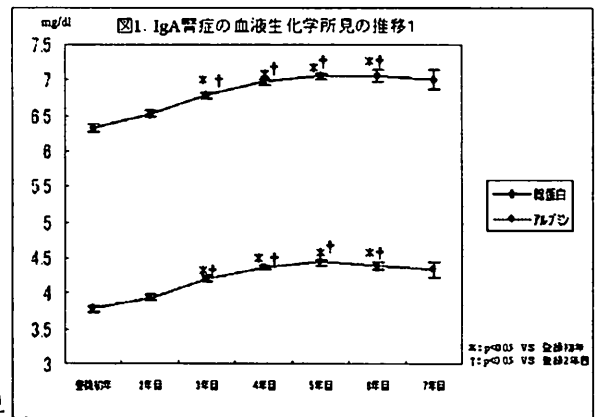
血清総蛋白、アルブミンとも登録初年、2年目は3~6年目に比べ有意に低値であった(図1)。

血清IgA値は2年目に低下し、その後は年々上昇する傾向にあったが、有意差は認められなかった。総コレステロールおよびC3の値に大きな変動は認められなかった(図2)。

ii) ネフローゼ症候群

血清総蛋白、アルブミンとも登録初年、2年目は3~7年目に比べ有意に低値であった(図3)。

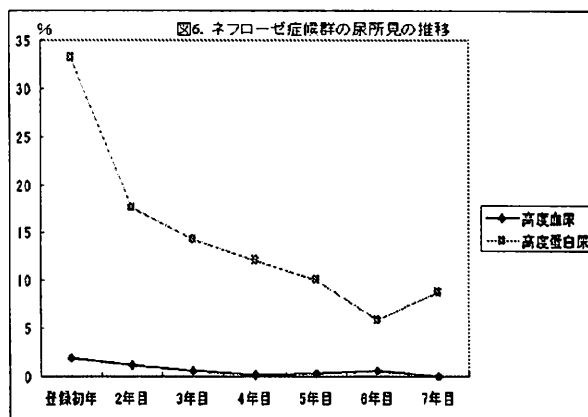
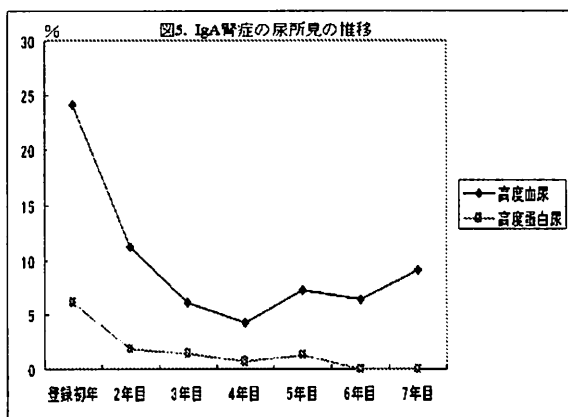
総コレステロールも登録初年は他の年に比べ有意に高値であった。IgA値は4~6年目で登録初年に比べ有意に高値であった(図4)。



(2) 各疾患の尿所見の推移 (図5、6)

IgA 腎症で高度血尿を呈する例は登録初年では約 25%でその後は 5~10%で推移した。高度蛋白尿を呈した割合は登録初年で 6%に認められたが、6、7年目では 0%であった。

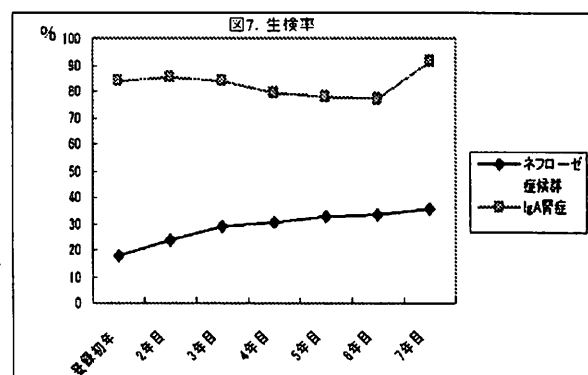
ネフローゼ症候群で高度蛋白尿は登録初年には約 33%の症例で認められたが、以後は 10%台で推移した。高度血尿を呈する例は数%であった。



### (3) 腎生検施行の割合の推移 (図 7)

IgA 腎症では登録初年から生検率は 80%台と高い割合で推移しており、7年目まで経過を追跡できた症例の 90%で生検がなされていた。

ネフローゼ症候群での生検率は 20~30%であった。登録期間が長くなるに従い、生検率は上昇していた。

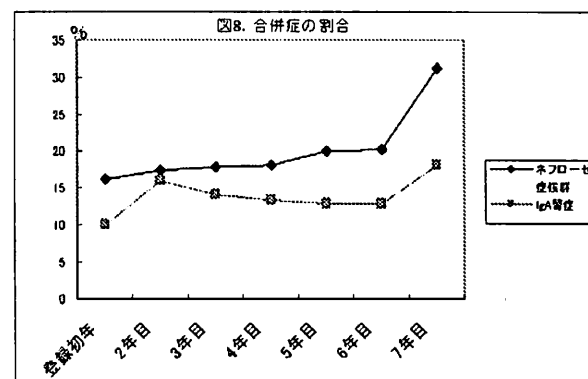


### (4) 合併症の割合の推移 (図 8)

IgA 腎症では約 10~15%の症例で合併症ありとの記載があった。

ネフローゼ症候群では約 20%の症例で合併症ありとの記載があった。

両疾患とも 7年間追跡できた症例で年毎に合併症の率が高くなる傾向にあった。



## 2) ホームページにおける公開

小児慢性特定疾患治療研究事業におけるこれまでの研究成果のまとめはすでに新潟大学小児科ホームページ上で項目を設け公開している。本研究での成績をホームページに追加した。

## D. 考察

改正児童福祉法が制定され、2005年4月1日から小児慢性特定疾患は法定疾患となり、将来にわたる安定した支援策が確立された。重症者を救済することに力点を置いた制度となり、慢性腎疾患の通院もカバーされ、対象年齢も 20歳までに拡大されたため、組織学的診

断がつき治療が必要な患児に対するメリットは多大である。また、医療意見書も旧事業よりも詳細な測定値や治療内容の記入となり、充実化が図られた。腎疾患は同一疾患でも組織学的変化の差異で予後が全く異なり、また組織変化に応じた治療法も推進されているため、治療の進歩には大規模で詳細なデータが必要不可欠である。この観点からも新基準による小児慢性特定疾患治療研究事業は有用なデータバンクとしての役割を担うと考えられる。

過去6年は小慢データの横断解析を行ないさまざまな知見を報告したが、今回は旧基準でのデータの最終年であり、7年間のデータを縦断解析することにより以下のことが明らかとなった。

1) IgA 腎症・血清総蛋白、アルブミン値が登録初年で低値だが、この理由としてネフローゼ発症例の影響が推測された。ネフローゼ発症 IgA 腎症は約10%の頻度で存在し(平成12年度本研究報告書)、治療により検査値が正常化していったと考えられる。IgA 値は IgA 腎症の臨床的重症度および加齢と関連があり(平成14年本研究報告書)、今回有意差はでなかったが、罹病期間が長くなるほど IgA 値が上昇していく傾向にあった。また、登録初年から2年目にかけて、IgA 値は低下しているが、治療に関連した低下も考えられる。生検率は80%台とネフローゼ症候群とくらべても高い割合であったが、3~6年目まで生検率の低下を認めた。縦断解析で年々生検率が低下していくことは考えにくく、データ登録時の問題が疑われる。そもそも IgA 腎症は本来腎生検に基づく疾患名で生検未実施はあり得ない。このため平成14年度より腎生検未実施の新規申請例は医療機関に問い合わせるよう修正を施したが、まだそれほど改善につながっていないのが現状である。しかし、一方では他の医療機関で腎生検がなされ、現在の医療機関で実施していないため未実施と記入するケースもあり、今後は現医療施設に限らず過去に生検を行なった場合はその旨も必ず記載するという注釈をつけるなどの修正も考慮すべきと思われる。合併症は長期罹患の症例で率が上昇しており、生化学データとの関連があまりないことから、肥満、高血圧といった体格因子での合併症と推測される。旧システムでは血圧の入力がなく、肥満度も計算できなかったが、新システムでは測定日の入った身長、体重、血圧の入力が可能であり、さらに合併症の詳細もテキスト型で入出力が出来るため、今後細かな合併症の解析が可能である。

2) ネフローゼ症候群・登録初年の血清総蛋白低値、アルブミン低値、総コレステロール高値、高度蛋白尿の頻度の高さは発症時を反映し、その後の改善は治療による正常化を反映していると考えられる。新基準ではステロイド抵抗性ネフローゼの場合、4週間のステロイド終了時のアルブミン値、蛋白尿の程度で患者を認定するため、今後は発症時のアルブミン値、蛋白尿のデータは意見書には記載されないことになり、発症時の解析は二次調査に委ねることになる。腎生検はネフローゼ症候群では比較的難治性の場合や、他の慢性腎炎の疑いがあるときに施行されている(平成17年本研究報告書)。現在の生検率は30%弱と低い、新基準では頻回再発型、先天性、ステロイド抵抗性ネフローゼのみが対

象疾患となるため、今後本事業の対象者における腎生検の割合は増加すると推測される。また、合併症に関しても IgA 腎症と同様に生化学データとの関連があまりないことから、肥満、高血圧といった体格因子での合併症と推測され、今後は詳細な解析が可能と推測される。

また、新システムで今後解析をすすめる上での問題点、注意点もいくつか浮き彫りとなった。診断の根拠となる検査値は疾患により、また新規、継続の違いにより、違った時期（発症時、ステロイド治療終了時）での所見を記載するため、意見書の記入時だけでなく、データ解析時にも十分な注意が必要である。また、医師の意見書記入が旧基準のままであれば、得られる情報が旧システム時と大差がなくなる恐れもある。詳細なデータの蓄積が治療、予後判定に重要であり、今後の本事業の有効な運用に医療者の理解が求められる。現在、新潟大学小児科のホームページ上では過去の本研究の報告を公開しているが、今後はさらに疾患についてのエビデンスに基づいた解説や小児慢性特定疾患治療研究事業の啓蒙活動をもりこみ、充実させていく方針である。

#### E. 結論

旧基準による小児慢性特定疾患治療研究事業に基づき、全国で登録された慢性腎疾患を調査した結果、今後の診療に有用ないくつかの新たな知見を得た。今後、新基準でのデータの蓄積、インターネットを利用した啓蒙活動により、さらに詳細な解析が可能であり、本事業は小児腎疾患の診断、治療法の改善・開発に大いに寄与するものと考えられる。

関係するホームページの紹介

新潟大学医学部小児科

<http://www.med.niigata-u.ac.jp/ped/welcome.html>

日本小児腎臓病学会

<http://www.jspn.jp/>

日本腎臓学会

<http://www.jsn.or.jp/>

厚生労働省母子保健課：小児慢性特定疾患早見表

<http://www.nch.go.jp/policy/hayamihyou/hayamihyoumokuji.htm>