

分担研究課題 慢性腎疾患の腎機能・管理状況・経過に関する研究

分担研究者 内山 聖 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野教授

#### 研究要旨

2005 年に新基準に基づいて登録された巣状糸球体硬化症、IgA 腎症、メサンギウム増殖性腎炎、膜性増殖性腎炎、膜性腎症患者において腎機能に関連した解析を行なった。2005 年度の疾患ごとの推定 GFR(ml/分/1.73m<sup>2</sup>)の平均値は巣状糸球体硬化症 107.2±48.9、IgA 腎症 125.6±25.7、メサンギウム増殖性腎炎 123.1±31.2、膜性増殖性腎炎 126.3±36.0、膜性腎症 126.0±31.1 であった。巣状糸球体硬化症が有意に低い結果であった。また 2007 年度までの推定 GFR に基づく病期ステージの推移は、巣状糸球体硬化症で病期ステージ進行例の割合が増加していた。2007 年度までに経過の欄に再発または悪化との記載があった割合は巣状糸球体硬化症 15.5%、IgA 腎症 2.1%、メサンギウム増殖性腎炎 2.7%、膜性増殖性腎炎 2.0%、膜性腎症 2.5% であった。学校生活管理指導区分の欄において 2007 年度までに制限が進行した割合は巣状糸球体硬化症 7.1%、IgA 腎症 4.0%、メサンギウム増殖性腎炎 3.6%、膜性増殖性腎炎 4.0%、膜性腎症 4.0% であった。巣状糸球体硬化症で経過中の悪化例や制限厳格化例が他の疾患に比べ多く、透析や移植の導入にいたる割合が年々上昇していた。

登録データから慢性腎疾患の腎機能の算出が可能で、腎機能の経時的推移と臨床経過や運動制限との比較評価から、各疾患の重症化傾向が推定できた。

#### 研究協力者

樋浦 誠 木戸病院小児科科長

#### A. 研究目的

現在、慢性腎疾患（以下 CKD）の概念が確立し、エビデンスに基づいた医療（EBM）が重要視されている。診療ガイドラインも EBM に準拠したものが主流となっている。ガイドラインにおいては腎機能の評価法のひとつに推定 GFR（eGFR）を用いており、eGFR により病期のステージ分類を行い、管理方針に反映させている。この計算式には年齢、身長、血清クレ

アチニン値が必要であるが、2005 年からの新基準による小児慢性特定疾患（以下小慢）治療研究事業では測定日のわかる身長、体重の数値が入力されるようになったため、eGFR の算出が可能となった。本研究では登録データから腎疾患ごとの eGFR 値を算出し、CKD 病期ステージの推移の比較を行なった。また、経過評価や学校生活管理指導表の変化との関連を調査し、本登録・管理システムの有用性を検討した。

#### B. 研究方法

2005 年度に小慢治療研究事業に基づき登録された巣状糸球体硬化症(239 名)、IgA 腎症

(1593名)、メサンギウム増殖性腎炎(221名)、膜性増殖性腎炎(247名)、膜性腎症(475名)を対象とした。CD-ROMに入力された年齢、身長、血清クレアチニンの値からeGFRを計算した。(計算方法は表1に示す。)

#### 1) 対象のプロフィール

2005年度の各疾患の登録データから年齢、体格、血液検査の値を比較した。

#### 2) 各疾患のeGFRの比較

各疾患において、eGFRを算出し比較した。

#### 3) CKD病期ステージ分類の各疾患の比較

各疾患の重症度変化を知るため、2005年度に登録された患者の2007年度のCKD病期ステージ推移を比較した。CKD病期ステージ分類法は表2に示す。

#### 4) 病状経過と学校生活管理状況の比較

2005年から2007年の間、同一疾患で登録され、追跡し得た症例において意見書の経過欄に再発または悪化と記載のあった割合を疾患毎に比較した。また、学校生活管理指導区分で登録初年よりも制限が厳しくなったとの記載があった症例の割合を比較した。なお指導区分はA：在宅医療・入院が必要、B：登校はできるが運動は不可、C：軽い運動は可、D：中等度の運動まで可、E：強い運動も可、の5群に分けられており、未就学児も同様の基準にて記載があった例を解析の対象に加えた。

### C. 研究結果

#### 1) 対象のプロフィール

2005年度の各疾患の登録データを表3に示す。5疾患の現年齢はほぼ同じであるが、発症時年齢は巣状糸球体硬化症で低かった。IgA腎症の発症時年齢は他の疾患に比べ高かった。血液検査では巣状糸球体硬化症が他の疾患に比べ、総蛋白、アルブミンが有意に低値で、BUN、ク

レアチニン、総コレステロールは有意に高値であった。

#### 2) 各疾患のeGFR(ml/分/1.73m<sup>2</sup>)の比較

巣状糸球体硬化症(182名) 107.2±48.9、IgA腎症(1123名) 125.6±25.7、メサンギウム増殖性腎炎(152名) 123.1±31.2、膜性増殖性腎炎(188名) 126.3±36.0、膜性腎症(314名) 126.0±31.1であった。他の疾患に比べ、有意に巣状糸球体硬化症のeGFRは低かった。

#### 3) CKD病期ステージ分類の各疾患の比較(図1)

巣状糸球体硬化症では病期ステージ5(末期腎不全)の割合の増加とステージ1のGFR正常例の割合の減少が認められた。IgA腎症、膜性腎症では3年間で病期ステージ進行はなく、メサンギウム増殖性腎炎、膜性増殖性腎炎では病期ステージ改善の割合が増加していた。

#### 4) 2007年度までの病状経過と学校生活管理状況の比較

経過中、再発または悪化したと記載があった症例の割合は、巣状糸球体硬化症 15.5%

(37例/239例)、IgA腎症 2.1%(33例/1593例)、メサンギウム増殖性腎炎 2.7%(6例/221例)、膜性増殖性腎炎 2.0%(5例/247例)、膜性腎症 2.5%(12例/475例)であった。

学校生活管理指導区分が厳しくなった症例の割合は巣状糸球体硬化症 7.1%(17例/239例)、IgA腎症 4.0%(63例/1593例)、メサンギウム増殖性腎炎 3.6%(8例/221例)、膜性増殖性腎炎 4.0%(10例/247例)、膜性腎症 4.0%(19例/475例)であった。

巣状糸球体硬化症は他の疾患に比べ、悪化傾向の症例が多く、生活運動制限が厳しくなった例が多かった。

図2に2005年から2007年の巣状糸球体硬化症の治療別年次推移を示した。徐々に透析や

移植の割合の増加と、免疫抑制薬、降圧薬の使用の割合も増加していた。

#### D. 考察

2005 年度の小慢事業から詳細なデータや治療内容、経過が登録されるようになり、小慢データを基にした様々な研究が進められている。腎疾患領域においては、過去 2 年にわたりネフローゼ症候群での肥満に関する研究を行い、今年度は糸球体腎炎各疾患での腎機能と管理状況を調査した。

登録データでの各疾患プロフィールから読み取れることとしては、IgA 腎症は発症年齢が他の疾患に比べ高く、この理由として症状が比較的軽く、急激な悪化をきたしにくいいため、腎生検で診断が確定するまでに時間がかかっていることが推測された。巣状糸球体硬化症は他の疾患に比べ、総蛋白、アルブミンが低く、BUN、クレアチニンが高い。このことは他よりも病勢が強いことがうかがわれ、また、他に比べ肥満傾向であることや、コレステロールが高いことには、過去の研究からもステロイド治療や運動制限が影響を及ぼしていると推測された。

eGFR 評価では巣状糸球体硬化症では eGFR が有意に低く、病期ステージ分類でも他の疾患に比べ、ステージ 4, 5 の腎不全かそれに準ずる状態が多いことがわかった。また、2007 年度までの比較では巣状糸球体硬化症では病期ステージの進行例が増加し、医師が臨床経過として悪化したと判定する症例や、運動制限を厳しくせざるを得ない症例が増加しており、巣状糸球体硬化症の難治性が推測された。その他の 4 疾患では重症度の進行はあまり認められず、eGFR も正常に保たれている例が多かった。

各疾患の評価から巣状糸球体硬化症がとりわけ重症、悪化例が多いことが明らかとなり、治

療別年次推移からも、経過中に透析、移植の導入の割合が増え、免疫抑制薬、降圧薬併用の割合も増加していることから、多剤併用治療や腎代替療法といったより高度で専門的な治療を要していることが推測された。

今回の研究では糸球体腎疾患の中でも特に巣状糸球体硬化症は腎機能低下例や短期間での悪化例が多く、対策が急務である実態を浮き彫りにした。また、新基準による小慢データは二次調査によらずとも腎機能推定が可能であり、EBM に基づく CKD 治療・管理に小慢データを有効活用できる可能性が明らかとなった。

今後も小慢データを用いて、eGFR 値や病期ステージを評価し、経過や生活管理区分と比較、追跡していくことで、早急な対策が必要な疾患の抽出が可能であり、将来的には現在行われている治療法の効果判定にも役立つと思われる。

#### E. 結論

小慢データを用いて eGFR を算出し、糸球体腎疾患の現在の状況を調査した。巣状糸球体硬化症は腎機能悪化例が多く、早急な対策が必要である。

#### F. 関連するホームページ

新潟大学小児科のホームページ上に分担報告書を掲載。

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

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### 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

表 1. Schwartz の eGFR 換算式

小児の eGFR (ml/分/1.73m<sup>2</sup>) = k (係数) ×身長 (cm) /血清クレアチニン (mg/dl)

\* 計算式の血清クレアチニンは Jaffe 法 (酵素法+0.2) を使用する。  
\* 係数は以下に従う

年齢	k
低出生体重児 (1歳未満)	0.33
正常出生体重児 (1歳未満)	0.45
2~12歳	0.55
女兒 (13~21歳)	0.55
男児 (13~21歳)	0.7

表 2. 小児 CKD の病期ステージ分類

ステージ 1.	腎障害は存在するが GFR は正常または亢進	GFR: ≥90
ステージ 2.	腎障害が存在し、GFR は軽度低下	GFR: 60~89
ステージ 3.	GFR は中等度低下	GFR: 30~59
ステージ 4.	GFR 高度低下	GFR: 15~29
ステージ 5.	末期腎不全	GFR: <15

表 3. 対象のプロフィール

	発症時年齢(才)	登録時年齢(才)	身長(cm)	体重(kg)
巣状糸球体硬化症(239名)	6.8±4.2	12.4±4.6	139.1±23.1	40.1±16.8
IgA腎症(1593名)	10.1±3.2	13.8±3.5	150.8±16.4	46.6±14.9
メサンギウム増殖性腎炎(221名)	7.8±4.0	12.4±4.1	143.1±21.3	41.0±16.6
膜性増殖性腎炎(247名)	8.3±3.8	12.9±4.1	145.0±19.4	42.7±16.9
膜性腎症(475名)	7.6±4.0	12.6±4.0	145.0±20.6	42.4±17.1

	総蛋白(g/dl)	アルブミン(g/dl)	クレアチニン(mg/dl)	BUN(mg/dl)	総コレステロール(mg/dl)
巣状糸球体硬化症(239名)	5.8±1.2	3.3±1.1	1.2±2.1	22.1±23.0	273.2±135.0
IgA腎症(1593名)	6.8±0.7	4.2±0.6	0.6±0.6	14.1±10.3	186.8±47.7
メサンギウム増殖性腎炎(221名)	6.6±0.9	4.1±0.8	0.6±0.4	14.3±8.9	204.6±31.7
膜性増殖性腎炎(247名)	6.5±1.0	4.0±0.8	0.6±0.8	14.6±8.6	202.5±77.3
膜性腎症(475名)	6.7±0.8	4.1±0.7	0.6±0.6	14.6±8.9	197.0±67.2

図 1. 2007 年度までの病期ステージの推移

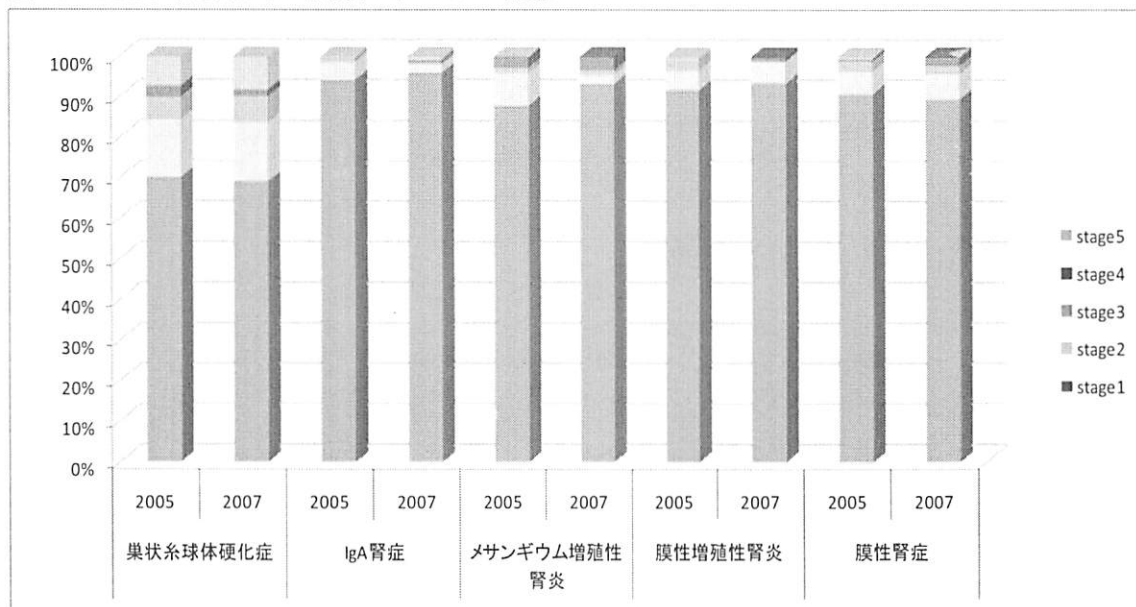


図 2. 巣状系球体硬化症の治療別年次推移

