

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

分担研究報告書

「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

分担研究課題 慢性腎不全登録症例の臨床像、疫学に関する研究

分担研究者 内山 聖 新潟大学大学院医歯学総合病院院長

研究要旨

2008 年度の小児慢性特定疾患に「慢性腎不全」と登録されている症例の疫学調査および治療管理状況の推移を調査した。2008 年には全国で 323 例（男子 196 名、女子 127 名）が慢性腎不全として登録されていた。登録時平均年齢は男子 11.9 歳、女子 11.3 歳、発症時平均年齢は男子 2.3 歳、女子 2.8 歳であった。現在の血液所見ではクレアチニンの平均値が男子 4.6 mg/dl、女子 6.2mg/dl、BUN の平均値が男子 48.3mg/dl、女子 53.5mg/dl と高値であった。症例の管理地として大都市、特に腎臓病専門医の多いところに集中していた。元疾患の内訳では平成 17 年の全国調査とほぼ同様に先天性・遺伝性腎尿路疾患が多くを占め、糸球体腎炎では巣状糸球体硬化症が多くを占めていた。現在の治療状況では、40%がステロイド、免疫抑制薬、降圧薬の投薬を受けていて、透析は 45%、腎移植は 37%で施行されていた。透析・移植の割合は過去 4 年間では大きな変動は認められなかった。

管理状況の変遷では、運動制限は比較的緩やかで、運動が可能である区分 C、D、E の割合が多かった。経過中に制限が緩和できた割合は制限が強くなった例にくらべ 2 倍以上であった。制限の不変な症例でも、D や E と元々制限の少ない症例が多かった。過度の運動制限をさける最近の流れを反映していると考えられた。病状経過は不変と回答した例が多く、症状は安定化、もしくは固定化されていると推測された。

問題点としては登録データの不備、慢性腎不全でなく元疾患で登録されている例が多い、などが挙げられたが、現時点での慢性腎不全治療の傾向を把握することに、小慢データは非常に有用であると考えられた。

研究協力者

樋浦 誠

木戸病院小児科科長

A. 研究目的

昨年の研究では、小児慢性特定疾患（以下小慢）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。

今年は慢性腎不全と現在登録されている症例の患者数、発症年齢、過去の管理病名、治療法を調査することで、日本国内での腎不全管理状況を明らかにし、今後の効果的な管理方法を検討することを目的に研究を開始した。

B. 研究方法

2008 年度に小慢治療研究事業に基づき「慢性腎不全」と登録された 323 例（男子 196 名、女子 127 名）を対象とした。受給者番号から同一症例を抽出し、過去のデータを経時的に連結させ解析した。

1) 対象のプロフィール

2008 年度の各疾患の登録データから年齢、体格、血圧、血液検査の値を比較した。

2) 患者の地域分布および管理医療機関による分布の調査

2008 年度に登録された症例の小慢申請都道府県（居住地）別の分布および意見書記入した病院の所在地（管理地）別の分布を調査した。また、日本腎臓病学会に登録している腎臓病専門医のうち小児科と標榜している医師とこども病院の腎臓科医師を都道府県別に集計し、患者数と比較した。

3) 過去の管理病名の調査

経年的に抽出したデータから過去に管理病名がついていた症例の元疾患の検討を行った。このデータを平成 17 年度に本田、服部らが行った難治性疾患克服研究事業分担研究の「小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究」¹⁾で報告された 1998～2004 年の全国調査と比較した。

4) 現在の治療法の調査

2008 年度のデータから意見書で記載の出来るステロイド薬、免疫抑制薬、降圧薬、抗凝固薬、抗血小板薬、アルブミン製剤の使用割合を調査した。また、透析治療、腎移植施行例も調査し、意見書記載が可能となった 2005 年度から 4 年間の施行割合の推移を調査した。

5) 学校生活管理区分、病状経過の推移

新基準で登録された 2005 年から 2008 年の間、同一疾患で登録され、追跡し得た症例において学校生活管理指導区分で制限緩和例と厳格化例の割合の推移を調査した。不変例に関しても、管理区分の内訳を調査した。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。また、意見書の経過欄で改善、不変、悪化と記載のあった割合を比較した。

C. 研究結果

1) 対象のプロフィール（表 1）

2004 年以降報告のない神奈川県を除き、全国の最新小慢データから 323 名が抽出された。転居例はなく、最長で 10 年間継続して登録されている症例があった。登録データを表 1 に示す。男女で大きな差はなかった。現年齢は約 11.5 歳で発症から 9 年が経過していた。体格因子では男女とも低身長、過体重の傾向があり、血圧は正常範囲であった。血液検査所見では総蛋白、アルブミン、総コレステロールは正常範囲内で、BUN、クレアチニンが男女とも高値であった。

2) 患者の地域分布および管理医療機関による分布の調査（図 1～3）

居住地別の分布では人口の多い都市で患者数が多く、青森、新潟、和歌山県は登録症例がなかった。意見書を作成した病院（管理地）の所在地別の分布では、大都市、特に腎臓病専門医の多いところにより症例が集中していた。

3) 過去の管理病名の調査（表 2、図 4）

過去の管理病名の内訳では登録初年度から慢性腎不全との記載が 71%と全体の 3/4 近くを占め、それ以外では腎低形成が最も多く、巣状糸球体硬化症が次いで多かった。最初から慢性腎不全と申請されている症例を除くと、嚢胞・遺伝性・先天性腎尿路疾患が 66%、糸球体腎炎が 25.5%で合わせると全体の 90%以上を占め、1998～2004 年に本田、服部らが行った全国調査の内訳とほぼ同じような内訳であった。

4) 現在の治療法の調査（図 5～8）

2008 年度の小慢データから、施行されている薬物治療は多い順に免疫抑制薬（40.2%）、

ステロイド薬 (39.3%)、降圧薬 (36.2%)、抗血小板薬 (7.7%)、抗凝固薬 (6.4%)、アルブミン製剤 (4.6%) であった。

透析導入例は 44.9%、腎移植施行例は 37.0% であった。2005 年からの 4 年間では透析、移植の割合に大きな変化はなかった。

5) 学校生活管理指導区分、病状経過の推移 (図 9, 10)

経過中に学校生活管理指導区分が改善された症例の割合は 28%、制限が悪化した例は 13% であった。改善症例の内訳では運動可能な C、D からさらに改善した症例が半数以上を占めていた。

悪化症例の内訳では制限の緩やかな E、D から悪化した例が 80% 以上を占めていた。制限の不変例の内訳では制限の緩やかな E、D のままであった例が半数以上を占めていた。

治療経過では不変との記載が半数以上を占め、改善した例、悪化した例ともに 22% であった。

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 3 年にわたりネフローゼ症候群での肥満に関する研究や糸球体腎炎各疾患での腎機能と管理状況を調査した。昨年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。

本研究では現在、慢性腎不全として小慢登録、管理されている症例の過去の病名や現在の管理状況を小慢登録データを用いて調査した。過去の服部らの全国調査では、日本小児腎臓病学会、日本小児 PD 研究会、日本透析医学会、日本移植学会に登録されている施設および全国の医学部・医科大学の小児科を対象とし、ほぼ全ての小児腎不全患者を調査している。今回の調査は過去の全国調査に比べ症例数が少ないが、その理由として、腎不全にはなっているが小慢登録が元疾患のままで管理されている例も多いためと思われる。

登録データでのプロフィールから読み取れることとしては、BUN、クレアチニンともに高値で腎機能低下を反映していると思われた。血圧は正常範囲内であったが、降圧薬の使用頻度も高く、治療で正常化していると思われた。腎機能低下やステロイド薬の使用を反映してか、低身長、過体重の傾向であった。

患者の分布に関しては、居住地からはなれた大都市、専門医のいる医療機関に患者が集約化されている傾向が見てとれた。専門的な医療を多くの患者が受けていると思われ、効果的な治療管理には望ましい状態と思われるが、越境して治療を受けている患者も多く、患者家族にサポートが必要な状況と推測された。

元疾患の内訳は 5 年前の全国調査と比較しても特に大きな変化はなかった。遺伝性、先天性腎尿路疾患が半数以上を占め、糸球体腎炎がそれに次いでいた。20 年前の全国調査では糸球体腎炎が多かったが、学校検尿の普及や治療法の進歩で糸球体腎炎からの腎不全への進展例が減少し、先天性腎疾患の割合が相対的に増加していると思われた。

治療法の内訳ではステロイド薬、免疫抑制薬、降圧薬の使用割合が多かったが、ステロイド薬は過去に調査した糸球体疾患の治療での使用頻度より少なく (昨年度の報告では巣状糸球体硬化症では 76% の症例でステロイド薬が投与されている)、先天性腎疾患の割合の多さを反映していると思われた。抗血小板薬、抗凝固薬の頻度は少なかったが、軽症の糸球体腎炎で使用する薬剤は腎不全症例ではあまり使用していない状況と推測された。

移植、透析の割合は小慢で記載されるようになった 2005 年からの 4 年間では大きな変化はなかった。移植が多くなると予測されたが、比較的年長で移植が施行され、小慢の対象

年齢からはずれた症例で移植割合が多くなると考えられた。今後、臓器移植法の改正など移植をとりまく環境が変化することも予想され、移植率や移植年齢の前方視的調査が必要である。

学校生活管理指導区分の変遷では、運動制限は比較的緩やかで、運動が可能である、区分 C、D、E の割合が多かった。経過中に制限が緩和できた割合は制限強くなった例に比べて 2 倍以上であった。制限の不変な症例でも、D や E と元々制限の少ない症例が多かった。過度の運動制限をさける最近の流れを反映していると考えられた。病状経過は不変と回答した例が多く、症状は安定化、もしくは固定化されていると推測されたが、運動制限の改善例も多く、記載が現状に即していない可能性も考えられた。

今回の研究では、二次調査によらず小慢データからでも、慢性腎不全の現状を調査することが可能であった。患者を多く診療している施設の同定も簡便で、より詳しい二次調査を重点的に進めることも可能であった。症状が安定化していれば過度の運動制限を避ける傾向にあることが伺えるなど、患者管理状況の推測も容易であった。

しかし、問題点はいくつか浮かび上がってきた。小慢に慢性腎不全との診断ではなく、元の疾患のまま登録されている例も多く存在し、現在の慢性腎不全の登録基準が医療者側に必ずしも受け容れやすいものではないことを示唆している。今後より全数調査に近づくデータ収集のためには、腎疾患全てでの透析、移植例を抽出する必要がある。また病状経過も直近の状況を反映しているとはいえず、より正確な治療動向判定を行うためには、今後改善すべき課題である。

小慢データの解析は腎不全患者の治療動向、予後調査には非常に有効であり、今後も小慢データを用いて、治療状況を把握し、経過や生活管理区分を追跡していくことで、効果的な管理システムの構築に役立つと思われる。

E. 結論

小慢データを用いて慢性腎不全の現在の状況を調査した。小慢データの解析は腎不全患者の管理・治療動向の調査には非常に有効であり、今後さらに精度の高い統計資料となることが期待される。

文献

1) 本田雅敬、服部新三郎、幡谷浩志、和田尚弘：小児慢性腎不全患者の総合的医療システムの構築に関する研究。小児難治性腎尿路疾患の早期発見、管理、治療に関する研究。平成 17 年度 総括・分担研究報告書 2006：57-66。

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. 対象のプロフィール

	男(196名)			女(127名)		
年齢(歳)	11.9	±	5.2	11.3	±	5.2
発症時年齢(歳)	2.3	±	4.0	2.8	±	4.3
身長(cm)	131.1	±	34.1	120.5	±	30.6
体重(kg)	36.8	±	21.2	31.1	±	20.7
収縮期血圧(mmHg)	110.5	±	21.2	108.3	±	18.4
拡張期血圧(mmHg)	63	±	19.9	60.3	±	20.8
総蛋白(g/dl)	6.5	±	1.0	6.5	±	1.1
アルブミン(g/dl)	3.9	±	0.7	3.9	±	0.8
クレアチニン(mg/dl)	4.6	±	6.9	6.2	±	14.3
尿素窒素(mg/dl)	48.3	±	30.5	53.5	±	38.5
総コレステロール(mg/dl)	183.7	±	53.2	206.2	±	61.3

(2008年小慢データから)

図1.申請した都道府県ごとの分布

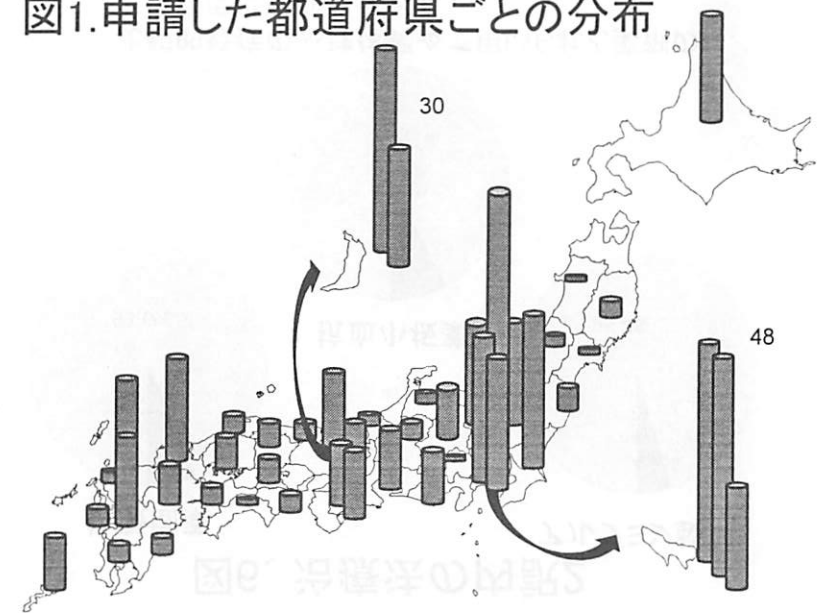


図2.管理医療機関所在地による分布

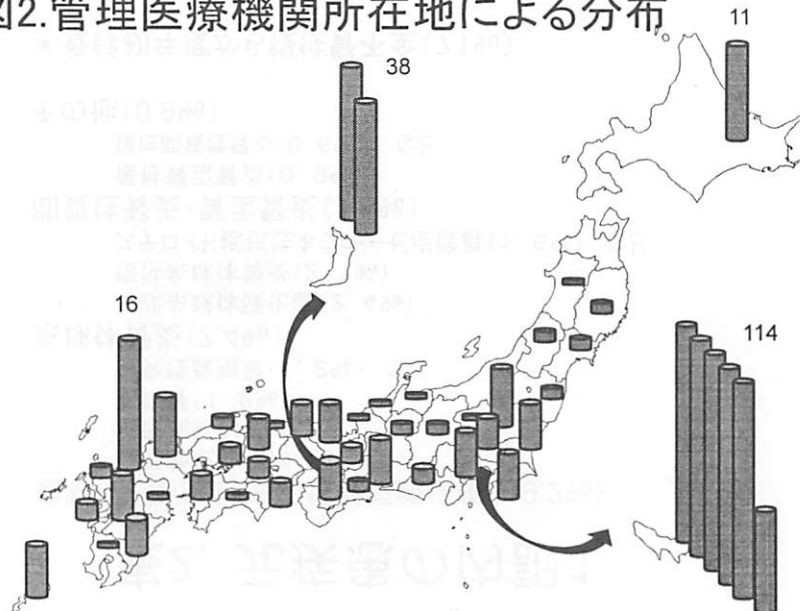


図3.県別専門医数と患者数

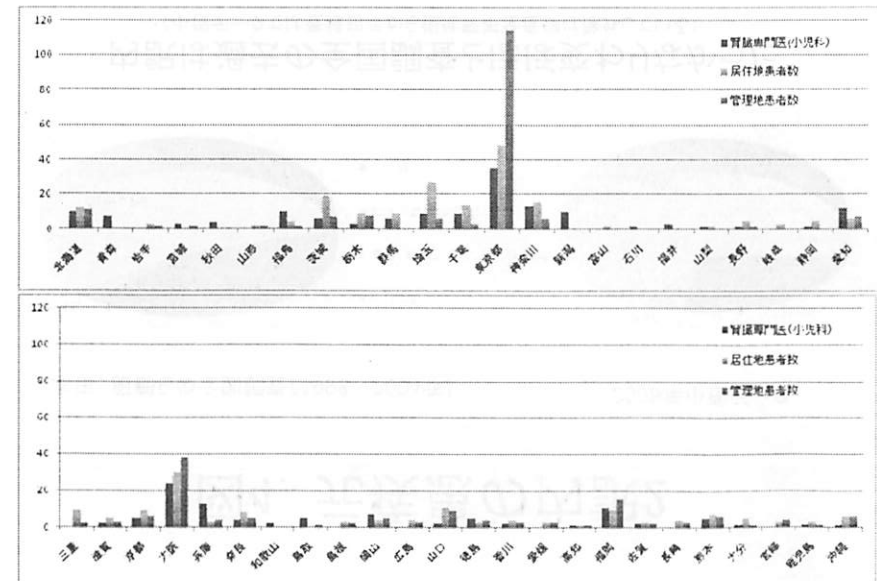


表2. 元疾患の内訳1

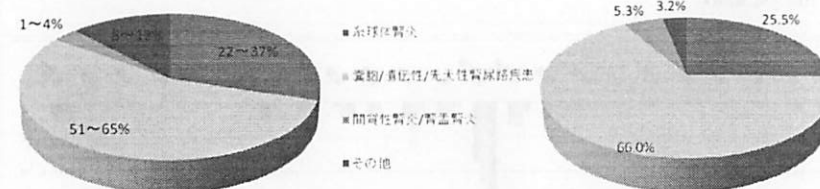
嚢胞性・遺伝性・先天性腎尿路疾患(19.2%)
 腎低形成(9.1%)
 異形成腎(1.8%)
 萎縮腎(1.2%)
 多発性嚢胞腎(1.2%) など
 糸球体腎炎(7.4%)
 巣状糸球体硬化症(2.4%)
 慢性糸球体腎炎(2.1%)
 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(1.5%) など
 間質性腎炎・腎盂腎炎(1.5%)
 慢性腎盂腎炎(0.9%)
 慢性間質性腎炎(0.6%) など
 その他(0.9%)

* 登録初年度から慢性腎不全(71%)

図4. 元疾患の内訳2

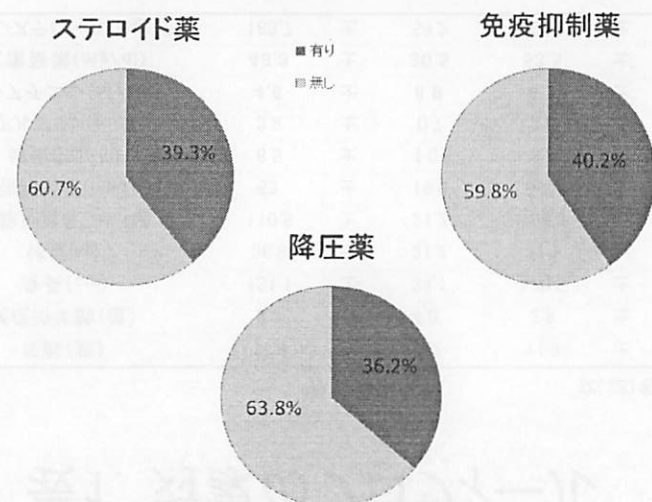
本田、服部らの全国調査(1998～2004年)

2008年小慢データ



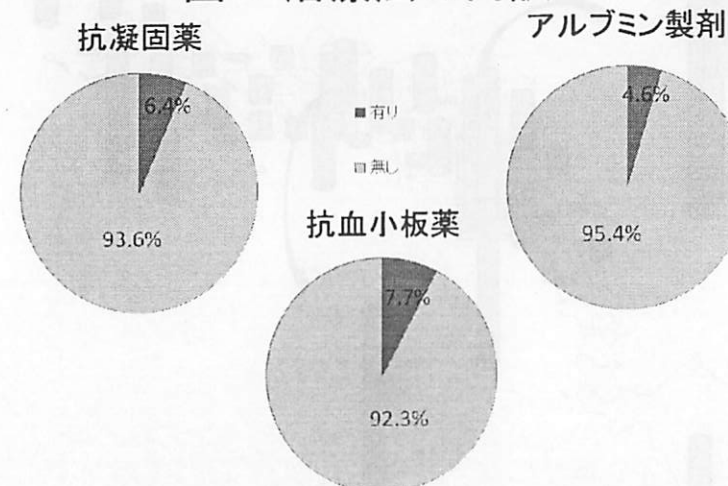
内訳は過去の全国調査とほぼ変わらなかった
(小慢データでは登録初年から慢性腎不全症例は除外している)

図5. 治療法の内訳1



降圧薬、免疫抑制薬の使用頻度が高かった。

図6. 治療法の内訳2



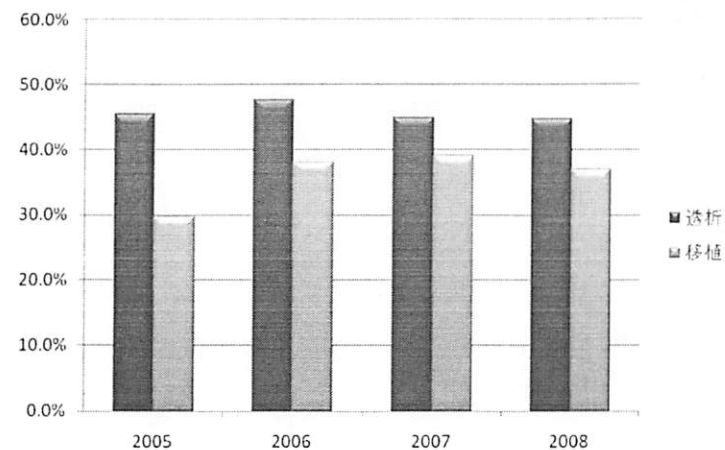
比較的軽症の糸球体腎炎で用いられる薬剤の使用頻度は少なかった

図7. 治療法の内訳3-1



4割前後の症例に透析ないし腎移植が施行されていた

図8. 治療法の内訳3-2



透析、移植の割合には年ごとの大きな変化はなかった

図9. 学校生活管理指導区分の変化

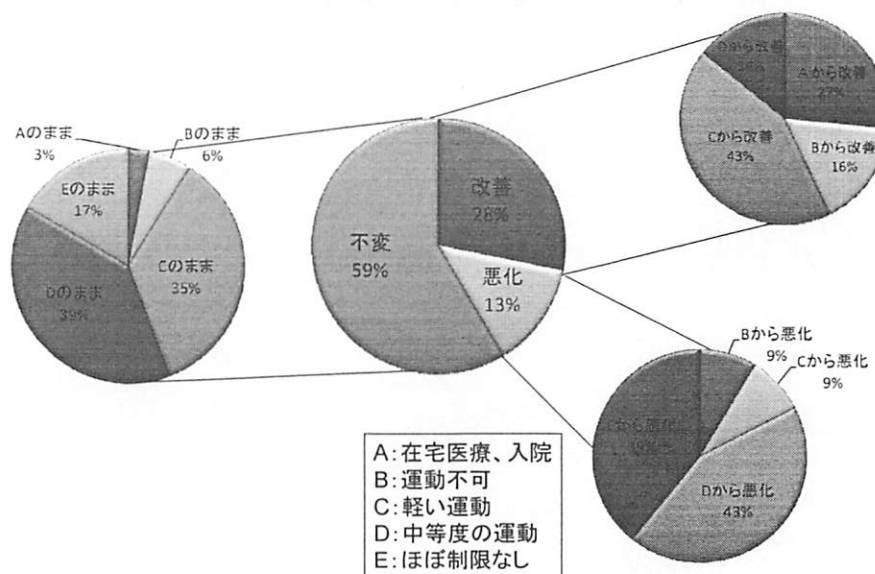
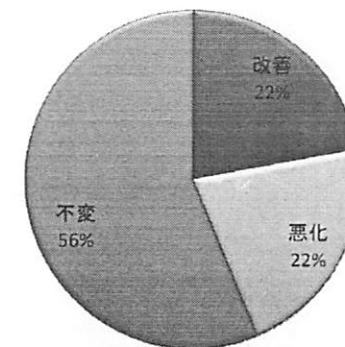


図10. 経過の変化



治療経過が不変との記載が最も多い。
経過中に病状が改善、悪化したとの記載があった割合は同じ。