

## 4-1-5-8 腎臓科

### 1. 概要

国立成育医療センター腎臓科は、平成 14 年 3 月の国立成育医療センター開設時に新たに作られた診療科で、小児期から思春期、成人期に至るまでのすべての腎疾患を診療している。

なかでも以下の腎疾患に関しては、豊富な臨床経験と研究実績があり、世界の最新の研究成果に基づいた最新の腎疾患医療・研究を行うことを目標としている。

- 学校検尿等で発見された血尿・蛋白尿の管理・治療
- IgA 腎症、紫斑病性腎炎などの慢性腎炎および遺伝性腎疾患（アルポート症候群、家族性血尿、先天性ネフローゼ症候群、先天性腎尿路奇形など）の診断・治療
- ネフローゼ症候群の診断・治療
- 溶血性尿毒症症候群をはじめとする急性腎不全の診断・治療
- 慢性腎不全に対する血液透析・腹膜透析
- 腎移植

また、様々な病態が原因となって発症する腎障害（Cyanotic nephropathy など）の診断・治療や腎疾患を持つ患者様の妊娠・周産期の管理なども行っている。

国立成育医療センター腎臓科は、ネフローゼ症候群、IgA 腎症、小児腎移植などの全国多施設共同研究の中心的施設として、その治療プロトコール作成や臨床試験実施に深く関与している。また、年間 50-60 例の腎生検を行っており、その診断結果を参考にしてエビデンスに基づいた治療法の選択を行っている。

当科では、腎不全医療として血液透析、腹膜透析（CAPD）を行っているが、透析療法には長期透析による成長障害や心血管系合併症が高い確率で起こること、透析期間が短い患者ほど腎移植の成績がよいこと、透析よりも腎移植の QOL が明らかに向上するなど理由から、腎不全患者には積極的に腎移植をすすめている。腎臓科では、移植免疫診療科、外科、麻酔科・ICU、こころの診療部、放射線診療部などと腎移植チームを作り、現在、年間 4-5 例の新規腎移植を行っている。今後さらに症例数の増加が予想される。また、平成 17 年度より、他施設で管理中の小児腎不全患者に対する腎移植も行う予定である。

### 2. 研究

腎臓科では、難治性腎疾患の病因・病態解明や治療法の開発を目指した基礎的・臨床的研究を行い、その成果を国内外の学会で積極的に発表するとともに、国際的な major journals に論文掲載し、成育腎臓学の発展に寄与することを目標としている。

### 3. 腎炎・ネフローゼ、小児腎移植に対する多施設前方視的治療研究

小児期慢性腎疾患のなかでも頻度が高くしかも難治性である、IgA 腎症、ネフローゼ症候群などの治療法を確立することは、最も重要な課題のひとつである。平成 15 年度より、厚生労働科学研究

費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業、平成16年度より小児疾患臨床研究事業)として、「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備(主任研究者:吉川徳茂)」が採択され、IgA腎症、頻回再発型ネフローゼ症候群、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療法開発のための全国多施設による臨床試験が始まっている。国立成育医療センター腎臓科は、その治療プロトコール作成や実施に中心的な役割を担っており、分担研究者である飯島は、「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与2時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験(JSKDC03)」の研究代表者となっている。なお、この研究を進めていく過程で、シクロスポリン内服後4時間までの血中濃度曲線下面積(AUC<sub>0-4</sub>)とシクロスポリン内服中の再発の有無に有意な相関が認められることが明らかとなったが、この研究は、第40回日本小児腎臓病学会学術集会の臨床部門で最優秀賞(奨励賞)を受賞した。

また、平成17年度より、厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究(H17-小児-002)(主任研究者:飯島一誠)」が採択され、小児腎移植領域においても質の高い臨床試験が始まろうとしている。

#### 4. 遺伝性、先天性腎疾患に関する研究

##### 4.1 ネフローゼ症候群の病因および病態関連遺伝子研究

近年、常染色体劣性遺伝形式の家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群責任遺伝子の一つとして podocin (NPHS2) が同定され、生後3ヶ月から5才までに発症する家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群で、NPHS2の遺伝子解析を行なったところ、大半の例で遺伝子異常が発見されたと報告されている。また、ヨーロッパでは、家族歴のないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群症例の10-30%にNPHS2遺伝子異常が確認されたと報告されている。我々は、日本の主要施設から非家族性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群症例(約40例)を集め、NPHS2遺伝子異常の有無を検討した。その結果、NPHS2遺伝子異常が原因と考えられる症例は認められず、NPHS2遺伝子異常は日本人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の主要な原因ではないと考えられた(Pediatr Nephrol 18: 412-416, 2003)。このことより、日本人(東洋人)特有のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子が存在すると考えられ、我々は、この原因遺伝子を同定するために、全国より家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の家系を集め、コンピュータープログラムを用いたシミュレーション、既知の原因遺伝子近傍のマーカーを用いたハプロタイプ解析、genome-wide ハプロタイプ解析などの手法を用いて研究を進めている。

この研究を進めていく上で、自然寛解を繰り返す非典型的な先天性ネフローゼ症候群兄弟例を連鎖解析および直接シーケンス法を用いて解析した結果、NPHS1(ネフリン遺伝子)の compound heterozygous 変異を見出した。本研究は、「なぜ蛋白尿がでるのか」という腎臓学にとっての非常に大きな命題の解明にひとつのヒントを与える研究であり、第40回日本小児腎臓病学会学術集会の遺伝子関連部門で最優秀賞(奨励賞)を、また、すべての演題中での最優秀賞(森田賞)を受賞した。

## 4.2 先天性腎尿路奇形原因遺伝子研究

小児期腎不全の主要な原因として、先天性腎尿路奇形が重要であることは論をまたないが、その原因については、ほとんど明らかにされていないのが現状である。難聴や耳ろう孔及び腎尿奇形を呈する BOR 症候群の原因遺伝子として、EYA1 及び SIX 1 遺伝子が知られているが、わが国の BOR 症候群における EYA1 及び SIX 1 遺伝子変異の頻度やその特徴は明らかではなかった。そこで、BOR 症候群の家系及び散発例を集積し、EYA1 及び SIX 1 遺伝子変異を検索したところ、BOR 症候群患者の約 70%にこれまで報告されたことのない新たな遺伝子変異を発見した。本研究も第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会の遺伝子関連部門で優秀演題に選ばれた。

## 5. その他の研究

上記以外にも、ステロイド反応性ネフローゼ症候群及び IgA 腎症のプロテオミクス研究やチアノーゼ性腎症の発症・進展機序に関する研究(第 39 回日本小児腎臓病学会学術集会の臨床部門で最優秀賞(奨励賞)受賞)など多岐にわたったテーマで研究を行っている。また、各症例を丁寧に、また、科学的に解析することで重要な情報が得られることがしばしばあり、その情報発信のために症例報告も積極的に行っている。小児腎移植に関する症例報告「尿管皮膚瘻を作成し bladder cycling を行うことで腎移植前に膀胱機能回復が確認できた一症例」は第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会の症例報告部門で最優秀賞(奨励賞)を受賞した。

## 6. 学会開催

国立成育医療センター腎臓科が主管となり、平成 16 年 9 月 17 日(金)に東京コンファレンスセンターで第 18 回小児 PD 研究会を開催したが、全国から 100 名を超える医師、看護師らが参加し、小児の PD 療法に関する知見を深めた。

## 7. 講義

院外：

飯島一誠： 東京「腎炎・ネフローゼ児」を守る会 医療講演：小児の難治性ネフローゼ症候群について 2004. 5. 30

亀井宏一： 東京「腎炎・ネフローゼ児」を守る会 医療講演：腎炎・ネフローゼの適切な治療 2004. 10. 16

院内：

飯島一誠： こころの診療部勉強会：腎移植について 2004. 5. 11

飯島一誠： 移植勉強会：腎移植について 2004. 6. 17