

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。

2. 診療

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っている。

3. 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。

3.1. 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り、これまでも全国多施設による臨床試験が行われてきた (Clin J Am Soc Nephrol 1:511-517,2006 etc)。

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質の高い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(AUC0-4)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行われている。

さらに、平成 19 年度より、厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業)「小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備 (主任研究者:吉川徳茂)」が採択され、「初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象としたブレドニゾロン国際法(2 ヶ月投与)と長期投与法(6 ヶ月投与)の有効性と安全性の多施設共同オープンランダム化比較試験 JSKDC04」も開始された。また、日本医師会治験促進センターの平成 19 年度治験推進研究事業として「小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法 (主任研究者:飯島一誠)」が採択され、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの臨床第相試験」が始まろうとしている。

3. 2. 遺伝性、先天性腎疾患に関する研究

3. 2. 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、genome-wide SNP array などの手法を用いて研究を進めている (Nephrol Dialysis Transplant 21:3133-3138,2006)。また、同様の手法を用いて、難治性てんかん・ネフローゼを合併する新たな症候群の病因・病態解明にも取り組んでいる。

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 (Kidney Int 71:946-951,2007)。

3. 2. 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 (Pediatr Nephrol 21:475-481,2006)。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。

3. 3. 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 (Pediatr Nephrol 21:1440-1445,2006, 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、且つ、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。

さらに、IgG サブクラス欠損症に慢性腎炎が合併しうることを明らかにした症例報告は、第41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 (Pediatr Nephrol 22:1229-1234,2007)。また、上記の「小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」研究に関連する症例報告「巣状分節性糸球体硬化症に対する Rituximab 療法」は第42回日本小児腎臓病学会学術集会の症例報告部門で優秀演題に選ばれた (Pediatr Nephrol, in press)。

神戸大学小児科との共同研究として、尿細管機能異常症である Bartter 症候群や Gitelman 症候群の遺伝子解析研究を行い、成果をあげている (Pediatr Res 61:502-525,2007, Pediatr Nephrol. 22:1219-1223,2007, Pediatr Res 2007 Jul 6; [Epub ahead of print])。

4. 講義

院外：

亀井宏一：東京腎炎ネフローゼ児を守る会 医療講演：慢性腎炎のエビデンスに基づいた治療について 2006.5.27

飯島一誠：神戸大学医学部大学院講義：小児ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン治療研究と病因遺伝子探索研究 2006.11.28

飯島一誠：兵庫県立こども病院院内セミナー：小児頻回再発型ネフローゼ症候群のシクロスポリン治療研究と治療ガイドライン 2007.1.26

院内：

亀井宏一：10 東 腹膜透析勉強会 2006.5.15

亀井宏一：第7回神奈川こども成育合同周産期カンファレンス 羊水過少をきたした先天性尿路奇形の2例 2006.7.1

亀井宏一：11 東 腎移植勉強会 2006.8.27-28

亀井宏一：ICU 急性血液浄化療法勉強会 2006.10.10

亀井宏一：7 東 腎移植勉強会 2006.12.4

中山真紀子：8 東 腹膜透析勉強会 2007.2.6