

平成 15 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・評価に関する研究」

小児腎疾患における小慢解析の有用性と課題に関する研究

研究協力者 内山聖¹、樋浦誠²

¹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

²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リサーチレジデント

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 10～14 年の 5 年間にわたる慢性腎疾患の疫学的解析、特に、小児慢性糸球体腎炎で最も多い IgA 腎症のデータを横断的、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。

A. 研究目的

小児慢性特定疾患のコンピュータによる登録・管理システムを用い、慢性腎疾患の疫学的解析を行う。

平成 9 年度から小児慢性特定疾患を対象とした全国規模の管理・登録制度が始まりコンピュータに入力・集計して登録・管理する方式となり、平成 14 年度までの 5 年間のデータが蓄積された。このデータを解析することにより、各疾患群の大規模な疫学的解析が可能となり、小児慢性疾患児の診療に有用な情報が得られつつある。

IgA 腎症は小児期の最も頻度の高い慢性糸球体腎炎で、過去 2 年にわたり疫学的解析を行い、いくつかの新知見を報告してきた。そこで本研究は、平成 10 年から平成 14 年度に登録された IgA 腎症を解析し、IgA 腎症の特徴を明らかにするほか、疫学的な研究をより発展させるため現時点における本登録・管理システムの限界を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成 10 年から 14 年度に小児慢性特定疾患治療研究事業に基づき登録された慢性人疾患患者を対象とした。縦断解析では IgA 腎症患者で 5 年間の登録データで少なくとも 4 年以上経過を追えた 123 名を対象とした。

また、疫学的研究を進める上で、現時点における本登録・管理システムの課題について言及した。

1) 各疾患の登録数の年次推移

平成 10 年から 13 年度の 4 年間での慢性腎疾患の主要 7 疾患の登録数の推移を検討した。

2) 過去 5 年の IgA 腎症患者の縦断解析

5 年間の経過中、再燃もしくは悪化したとの記載があった患者を悪化例、経過中、治癒、改善もしくは不変であった患者を非悪化例とし、各群で以下の項目を検討した。

(1) 総蛋白、アルブミン、総コレステロール、IgA、C3、合併症の率に関する検討

登録初年度と登録最終年度に記載された総蛋白、アルブミン、総コレステロール、IgA、C3 の値を比較したほか、昨年引き続き IgA 腎症の重症度を反映するといわれる IgA/C3 の値を検討した。

なお、統計学的には悪化例と非悪化例の比較には対応のない T 検定を用い、同一症例の登録初年度と登録最終年度の比較には対応のある T 検定を用いて解析した。

(2) 尿所見の比較

悪化例と非悪化例の登録初年度、最終年度の尿所見を比較した。意見書に従い血尿は尿中赤血球/視野でクラス分けをし、蛋白尿は尿中蛋白定量 (mg/dl) の値でクラス分けをし、悪化例と非悪化例の差を χ^2 検定で比較した。

3) 合併症の有無による尿所見の推移の検討

合併症の有無で罹病期間が尿所見に与える影響を調べるため、過去 5 年間で意見書に合併症ありとの記載のあった例と合併症

のなかった例での血尿、蛋白尿の推移を検討した。各群で登録初年度と登録最終年度の尿所見をクラス分けし、スピアマンの順位相関を用いて解析した。

4) 過去 3 年間の調査で明らかとなった(1)IgA 腎症の知見のまとめと(2)小慢登録システムの問題点のまとめを列挙した。

C. 研究結果

1) 疾患の登録状況 (図 1)

ネフローゼ症候群が一番登録数が多く、ついで慢性糸球体腎炎も毎年 2000 名を越えていた。IgA 腎症は 500 名前後、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症は 50 名前後の登録数であった。毎年の傾向に大きな変動はなく患者数は安定していると思われた。

2) 過去 5 年の IgA 腎症患者の縦断解析

(1) 総蛋白、アルブミン、総コレステロール、IgA、C3、合併症の率に関する検討 (表 1)

悪化例と非悪化例の比較では、発症年齢、登録年齢に有意差はなかった。平成 13 年度より、総蛋白、アルブミン、クレアチニンの小数点以下も出入力されるようになったが、縦断解析ではまだ整数値のためネフローゼ発症などの病型わけなど十分な検討はできなかった。クレアチニンは 0 か 1mg/dl という整数値のため検討から除外した。登録最終年の総蛋白は非悪化例で悪化例に比べ有意に高かった。統計学的有意差はでなかったが、悪化群は非悪化群に比べ総コレステロール、登録初年度の IgA が高く、C3 は低値であった。IgA/C3 比は悪化例で高く、合併症率も悪化例で高かった。

同一対象群の登録初年度と登録最終年度の比較では悪化例、非悪化例とも総蛋白が有意に改善していた。非悪化例で総コレステロール、IgA、C3 は変化がなかったが、悪化例で総コレステロールが上昇し、C3 が低下していた。

(2) 尿所見の比較 (表 2)

悪化例と非悪化例の登録初年度、最終年度の尿所見を比較した。登録初年と最終年とも悪化例、非悪化例で血尿、蛋白尿の程度に統計学的な有意差は認められなかった。

3) 合併症の有無による尿所見の推移の検討 (表 3)

合併症があった場合、経過中に血尿、蛋

白尿の変化はなかったが、合併症がなかった場合、血尿、蛋白尿とも経過中に有意に尿所見は改善していた。

4) (1)3 年間にわたる IgA 腎症の知見のまとめ

- ① IgA 腎症は他の慢性糸球体疾患にくらべ発症年齢が高く、診断まで 1.5~3.5 年を要していた。
 - ② 男女比は 1.3 : 1 で男子が多く、発症時低アルブミン血症のネフローゼ症候群を呈する例が 10% 近くあった。
 - ③ 高コレステロール血症は約 30% に認め、健常小児の 3 倍近い頻度を示した。
 - ④ 血清 IgA、IgA/C3 の値は他の腎疾患に比べ有意に高値であり、臨床的な重症度とも関連していた。
 - ⑤ IgA 腎症全体では高度血尿を呈する例が蛋白尿を呈する例より多かったが、ネフローゼ発症では高度蛋白尿を呈する割合が高かった。
- (2) 小慢登録システムの問題点のまとめ
- ① 記載漏れが多い。
 - ② 毎年同じデータが多く、縦断解析の障害になっている。
 - ③ データ出力で身長、体重、肥満度の項目がなく、体格評価、合併症の評価のためには必要である。
 - ④ 3 年以上の連続データの解析では、総蛋白、アルブミン、クレアチニンは小数点以下が四捨五入された整数値であり、十分な解析ができない。
 - ⑤ 治療の項目が解析対象に必要である。
 - ⑥ 法制化で申請書の様式が変わるが今までのデータがいかなるようなシステムの構築が望まれる。

D. 考察、結論

過去 5 年間で腎疾患の登録数はほぼ横ばいで、現時点では 1 ヶ月以上の入院に対象を限定しているため、疾患名はほぼ正確であると考えられる。しかし、慢性糸球体腎炎について昨年の報告書にあるように疾患概念が細分化されている現状にそぐわない面もあり、腎生検その他の診断方法で再分類される必要がある。今後は法制化に伴い、小慢の登録事業の研究的側面がさらに重要視され、また、入院・外来共対象になるため、しっかり確定診断できたものを解析できる

ようになると考えられる。また、例えば現在の「アレルギー性紫斑病」(入院・外来共対象)、「紫斑病性腎炎」(入院のみ対象)というわずかな病態の差による対象選定の疾患格差というものが解消されるため、今後はより正確な疾患数の把握ができると思われる。

IgA 腎症の縦断解析では悪化例の登録初年度のIgA、IgA/C3比が高く、重症度を反映しうる検査項目と考えられた。経過中、総コレステロール、C3の低下を認め、ステロイド治療などの副作用、もしくは治療抵抗性をうかがわせる結果であった。

合併症の有無による尿所見の検討では合併症がない場合に血尿、蛋白尿の改善が著明であり、合併症の項目は治療抵抗性の予想、予後判定に重要と考えられた。この合併症の詳しい記載はないが肥満や高血圧が考えられ、今後の検討には体格因子の項目も必要と考えられた。

また、過去にも報告しているが、解析に

必要な所見の記載不足や毎年同じデータの症例が多く、意見書記載の抜本的対策が望まれる。

しかし、このような問題点があってもなお、今までも疫学解析の手段として、小慢の全国データは有用であり、法制化に伴うシステム上の整備、医療意見書記入の徹底化などの対策が急務であるが、全国規模の情報は極めて重要であり、今後の研究、臨床の発展に大いに寄与するものと考えられる。

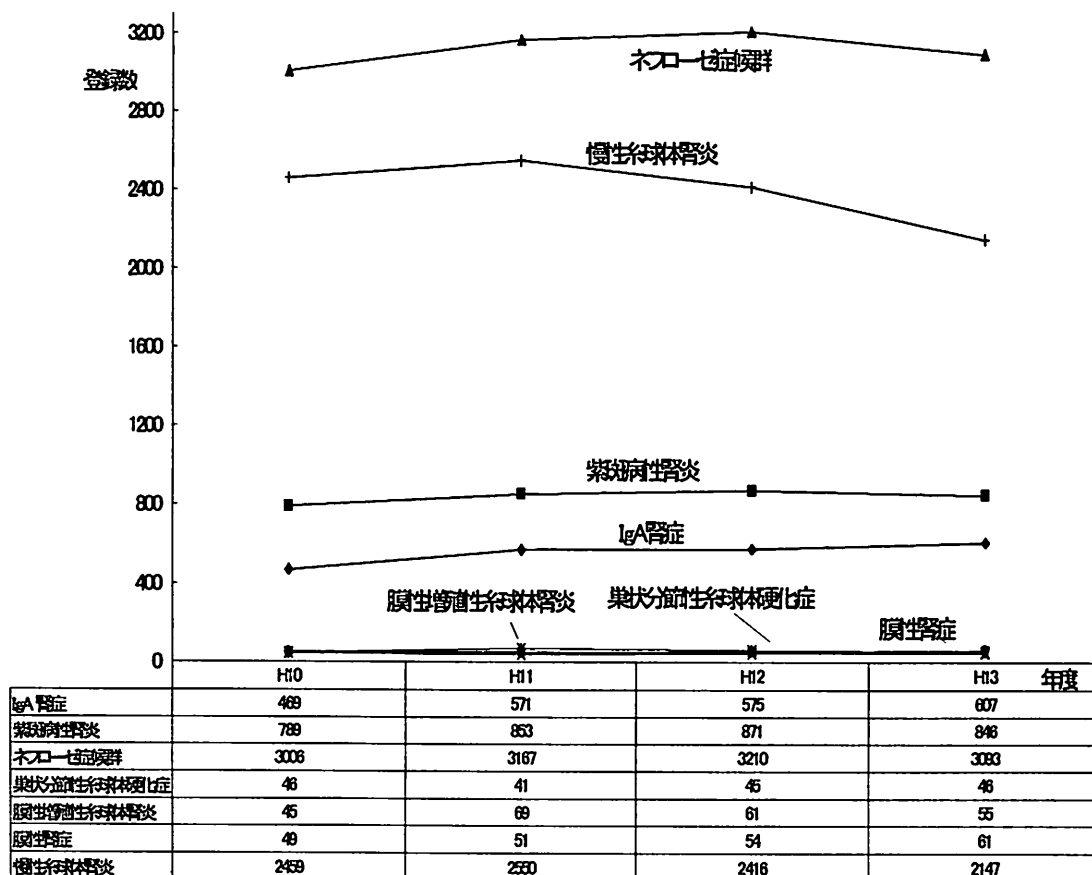


図1 登録疾患の年次推移

表1. IgA腎症患者の悪化例、非悪化例の比較

	悪化例(19例)		非悪化例(104例)	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
年齢(登録初年) (歳)	12.8 ± 2.7		12.3 ± 2.9	
発症年齢 (歳)	10.5 ± 2.8		9.8 ± 2.9	
総蛋白(登録初年) (g/dl)	6.2 ± 0.8 *		6.3 ± 0.6 *	
総蛋白(登録最終年) (g/dl)	6.7 ± 0.9 * †		7.1 ± 0.5 *	
アルブミン(登録初年) (g/dl)	3.8 ± 0.4		3.8 ± 0.6 *	
アルブミン(登録最終年) (g/dl)	4 ± 0.8		4.5 ± 0.6 *	
総コレステロール(登録初年)(mg/dl)	177 ± 33		170 ± 31	
総コレステロール(登録最終年)(mg/dl)	183 ± 38		170 ± 31	
IgA(登録初年) (mg/dl)	265 ± 93		239 ± 112	
IgA(登録最終年) (mg/dl)	216 ± 81		225 ± 104	
C3(登録初年) (mg/dl)	92 ± 30		98 ± 27	
C3(登録最終年) (mg/dl)	83 ± 28		100 ± 25	
IgA/C3比(登録初年)	3.2 ± 1.1		2.7 ± 1.6	
合併症ありの記載	37%		22%	

†; p<0.05 悪化例vs非悪化例 (対応のないt検定)

*; 同一対象群で p<0.05 初年度vs最終年度 (対応のあるt検定)

表2.IgA腎症患者の悪化例と非悪化例の尿所見の比較

	血尿	尿蛋白							
		0-5/視野	6-20/視野	21-50/視野	51-100/視野	101以上/視野	301-1000mg/dl	1001以上mg/dl	
登録初年	悪化例	0	4	3	2	7	>NS		
	非悪化例	5	18	14	9	12			
登録最終年	悪化例	2	5	4	0	1	>NS		
	非悪化例	14	23	10	4	2			
登録初年	悪化例	0	7	0	4	2	0	0	>NS
	非悪化例	7	14	10	11	12	5	0	
登録最終年	悪化例	5	6	0	1	2	1	0	>NS
	非悪化例	7	17	7	5	3	1	0	

表3.IgA腎症患者の合併症の有無による尿所見の推移

	血尿	尿蛋白							
		0-5/視野	6-20/視野	21-50/視野	51-100/視野	101以上/視野	301-1000mg/dl	1001以上mg/dl	
合併あり	登録初年	1	5	4	2	6	>NS		
	登録最終年	3	5	5	0	1			
合併なし	登録初年	4	17	13	9	13	>p<0.01		
	登録最終年	13	23	9	4	2			
合併あり	登録初年	3	4	2	3	3	0	0	>NS
	登録最終年	5	6	0	1	2	1	0	
合併なし	登録初年	4	17	8	12	11	5	0	>p<0.05
	登録最終年	2	17	9	5	1	1	0	