

令和 2 年 9 月 23 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19670

研究課題名(和文) イヌリンを用いた重症心身障害児(者)の糸球体濾過量測定標準化

研究課題名(英文) Standardization of glomerular filtration rate measurement using inulin in severely psychosomatic disabled children

研究代表者

平野 大志 (Hirano, Daishi)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：90424663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、長期臥床による筋肉量の低下により、従来の方法では腎機能を推定しがたい重症心身障害児(者)における腎機能の評価に、「採尿を必要としない血漿イヌリンクリアランス法(p-Cin)」を用いて正確な腎機能を把握することを目標とした。症例数は目標には届かなかったが、本研究により、既存の血清クレアチニンによる推算式は、筋肉量が極端に少ない重症心身障害児(者)に適しておらず、軽度の腎機能障害を見逃す可能性が明らかとなった。また、既存の採尿を必要とするイヌリンクリアランス法は施行自体が困難であり、今回我々が試みた採尿をp-Cinがそれらの欠点を打開できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後さらなる増加が予想される重症児(者)に対し、「簡便で侵襲の少なく、かつ正確な腎機能評価方法」であるp-Cinを用いた腎機能の正確な把握が可能となれば、適切な薬物療法を行う事が可能となり、重症児(者)のQuality of lifeの向上が見込めると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to accurately assess renal function in severely mentally handicapped children (persons) who are unable to estimate renal function using conventional methods due to decreased muscle mass due to long-term lying down. Although the number of cases fell short of the target, this study demonstrates that the existing formula for estimation by serum creatinine is not suitable for severely psychosomatic disabled children (those with extremely low muscle mass) and may miss mild renal dysfunction. In addition, the canine linkage clearance method, which requires existing urine collection, is difficult to perform by itself, and it was suggested that p-Cin may be able to overcome these shortcomings in the urine collection we attempted in this study.

研究分野：腎臓

キーワード：イヌリンクリアランス 重症心身障害児

1.

研究開始当初の背景

重症心身障害児 (者) (以下、重症児 (者)) は、胎児期～小児期における脳損傷によって引き起こされることがほとんどである。その原因は多彩であるが、出生前要因と出生後要因に分けるとその比率は7割、3割となっている。さらに近年は新生児救急医療と診断技術の向上により、低出生体重児、染色体異常、特殊型・その他の出生前原因の割合が増加している。

重症児 (者) は様々な合併症を抱えて生活をしており、それら病態が複雑に影響しあっている。その合併症の多くは全身の筋緊張異常に由来する運動機能障害が原因であり、睡眠障害、呼吸障害、嚥下障害、胃食道逆流症などのいずれにも深く関係している。そのため、重症児 (者) に対しては理学療法、作業療法のみならず、様々な薬物療法が必要不可欠である。薬剤の投与量は小児においては通常、年齢、体重や腎機能を考慮して決定され、腎機能が低下している患者は腎排泄型の薬剤を服用すると薬剤の血中濃度が上昇し予期せぬ副作用を引きおこす可能性があるため、腎機能に応じた投与量や投与間隔の調節が必要となる。腎障害の程度を把握するために臨床現場では血清クレアチニン (sCr) やシスタチン C (CysC) の測定、およびこれら血清パラメーターをもとに算出した「推定 GFR 値 (estimated GFR; eGFR)」を用いることが多い。しかしこの方法はあくまでも GFR を「推定」しているに過ぎないこと、また、重症児 (者) は高齢化や長期臥床による筋肉量の低下から sCr 値が不相応に低値をとるため、GFR が過大評価となり、軽度の腎機能低下を見逃す可能性があることから、評価判定に一定の担保が保てない。

一方、イヌリンは腎機能を定量評価するための条件をすべて満たしている理想的な物質であるが、検査方法が煩雑であり小児には適していなかった。しかし、近年亀井らがより患児に負担の少ない測定法による「血漿イヌリンクリアランス法 (p-Cin)」を報告しており、適応の拡大が望まれていた。

以上の理由から、今後さらなる増加が予想される重症児 (者) に対し、「簡便で侵襲の少なく、かつ正確な腎機能評価方法」である p-Cin を用いた腎機能の正確な把握、さらに既存の腎機能バイオマーカーを用いて重症児 (者) に固有の GFR 推算式を作成することが必要不可欠であり、それが達成できれば、今後適切な薬物療法を行う事が可能となり、重症児 (者) の Quality of life の向上が見込めると考えた。

2. 研究の目的

本研究は、(1) 長期臥床による筋肉量の低下により、従来の方法では腎糸球体濾過量 (GFR) を推定しがたい重症心身障害児 (者) における腎機能の評価に、「採尿を必要としない血漿イヌリンクリアランス法 (p-Cin)」を用いて正確な GFR を把握すること。(2) 既存の腎機能バイオマーカー (血清 Cr, シスタチン C, 尿中β2 ミクログロブリン, 尿中アンギオテンシノーゲン) を用いて重症心身障害児 (者) 固有の GFR 推算式を作成すること。

3. 研究の方法

**研究対象**

対象は、東京慈恵会医科大学附属病院および関連病院に入院となった大島分類 1～4 の重度

の知的障害と重度の肢体不自由が重複する者のうち、代諾者より文章による同意が得られた者のみとする。すでに腎不全で透析を行っているものは対象から除外する。

### **腎イヌリンクリアランス法 (Cin)**

- (1) 末梢静脈ルートおよび尿道カテーテルを確保する。イヌリン投与 30 分前から生理食塩水の持続投与を開始する。
- (2) イヌリンの初期投与量は目標血中濃度 (細胞外液濃度) 20mg/dl と細胞外液量 200ml/kg より、40mg/kg (1%イヌリード® 4ml/kg) とし、30 分投与とする。
- (3) 維持量 (1%イヌリード®, ml/時) は、 $0.70 \times eGFR \times \text{体表面積}(m^2)$  とする。
- (4) イヌリン投与開始 30 分後に完全排尿し、90 分後および 150 分後に採尿を行う。また、採血は投与開始 60 分後および 120 分後の 2 回行う。
- (5) 維持量の式に用いられる eGFR および GFR の算出方法は p-Cin に準ずる。

### **血漿イヌリンクリアランス法 (p-Cin)**

- (1) 対象者の末梢静脈ルートを確保する。初期投与量は目標血中濃度 (細胞外液濃度) 10mg/dl と細胞外液量 200ml/kg より 20mg/kg (1%イヌリード® 2ml/kg) とし 30 分投与とする。
- (2) 維持量 (1%イヌリード®, ml/時) は、 $0.35 \times eGFR \times \text{体表面積}(m^2)$  とし、投与開始 6 時間後に血中濃度の測定を行う。採血は 1 回のみであり、採尿は不要である。
- (3) イヌリンの維持量の式に用いられる eGFR は、18 歳未満は日本人小児の Cre 測定値による GFR 推算式「 $0.35 \times \text{身長}(cm) \div \text{血清 Cre}$ 」を[永井, 他. 日児腎誌. 2010.] ,18 歳以上は、日本人の GFR 推算式、すなわち  $194 \times \text{血清 Cre} - 1.094 \times \text{年齢} - 0.287$  (女性はこの値に 0.739 をかける) を用いる。
- (4) GFR の算出は、単位時間当たりの投与量 (投与速度  $\times$  イヌリン溶解液濃度)  $\div$  血中濃度から求める。ここで投与速度、イヌリン溶解液濃度、血中濃度の各々の因子の単位調整も行い、さらに GFR を体表面積当りに換算する。次式で求める。 $GFR(ml/分/1.73m^2) = 28.8 \times \text{イヌリン投与速度}(ml/時) \div (\text{血中濃度}(mg/dl) \times \text{体表面積}(m^2)) \times \text{イヌリン溶解液濃度}(g/dl)$ 。

### **重症児 (者) 固有の GFR 推算式作成**

測定した p-Cin を Cin を用いて妥当性を評価するとともに、既存の腎機能バイオマーカー (sCr, CysC, 尿中 BMG, 尿中 AGT) を測定し、それぞれのデータおよび児の年齢、身長、体重を用いて p-Cin で求めた正確な GFR をもとに重症児 (者) 固有の GFR 推算式を作成する。

## **4. 研究成果**

### **患者背景**

研究期間中、適格基準を満たした患者は 11 名いた。しかし、最終的に患者ご家族の同意が得られたのは 2 名のみであった。

## 1 症例目

症例：19 歳女児，身長 132.0cm，体重 24.6kg

現病歴：水無脳症，脊柱側彎症，脳性麻痺，てんかん，精神運動発達遅滞のために寝たきりの児．

周産期歴：在胎 28 週 2 日，1144g にて出生．

既往歴：

生後 8 か月時：VP シヤント挿入

1 歳 1 か月時：シヤント感染によりシヤント抜去

8 歳時：胃瘻造設，噴門形成術施行．しかし，上腸間膜症候群を発症したため，十二指腸・空腸・結腸授動術を施行

9 歳時：中心静脈ポート挿入

12 歳時：気管切開術施行

### ・腎イヌリンクリアランス (Cin) 結果

末梢静脈ルート確保はスムーズに終了．しかし，下肢硬直のため，股関節開排制限があり，尿道カテーテル挿入には時間を要した．

以下検査値：

開始時尿中イヌリン値 (U0)：0mg/dL

1 回目採尿イヌリン値 (U1)：240.2mg/dL

2 回目採尿イヌリン値 (U2)：552.4mg/dL

開始時血中イヌリン値 (S0)：0mg/dL

1 回目採血イヌリン値 (S1)：24.7mg/dL

2 回目採血イヌリン値 (S2)：28.2mg/dL

尿量 1 回目：1.33ml/min

尿量 2 回目：0.92ml/min

Cin 平均値 = 29.0ml/min/1.73m<sup>2</sup>

### ・血症イヌリンクリアランス (p-Cin) 結果

6 時間後の血中イヌリン値：19.5mg/dL

p-Cin：62.2ml/min/1.73m<sup>2</sup> (体表面積：0.92m<sup>2</sup>)

### ・血清 Cr 値による eGFR 結果

血清 Cr：0.34mg/dL より Schwartz 式にて 134.4ml/min/1.73m<sup>2</sup>

## 2 症例目

症例：19 歳女児，身長 110.0cm，体重 30.0kg

現病歴：ゴーシェ病 IIIc 型，低酸素性虚血性脳症 (3 歳時窒息のため)，水頭症，てんかん，精神運動発達遅滞のために寝たきりの児．

既往歴：心血管系の石灰化に伴う高血圧，

#### **・腎イヌリンクリアランス (Cin) 結果**

末梢静脈路ルート確保は無事に終了。しかし，下肢硬直のため，股関節開排制限があり，尿管カテーテル挿入ができなかった。ご家族とご相談して検査中止となった。

#### **・血漿イヌリンクリアランス (p-Cin) 結果**

末梢静脈路ルート確保は無事に終了。しかし，末梢静脈路が細すぎてイヌリンの滴下がうまくいかず，測定不可能となった。ご家族とご相談して検査中止となった。

#### **・血清 Cr 値による eGFR 結果**

血清 Cr : 0.18mg/dL より Schwartz 式にて 159.2ml/min/1.73m<sup>2</sup>

#### **考察**

本研究は，長期臥床による筋肉量の低下により，従来の方法では GFR を推定しがたい重症心身障害児 (者) における腎機能の評価に，「採尿を必要としない血漿イヌリンクリアランス法 (p-Cin)」を用いて正確な GFR を把握することを目標とした。

しかし予想以上であり，結果の妥当性を評価するには症例数が足りないと考えられた。ただし，今回 2 症例に対して腎クリアランス法，血漿クリアランス法，に加えて血清 Cr 値による推定 GFR を推算することで明らかになってきたこともあった。まず，当初の想定通り，血清 Cr による GFR の推算式は重症児 (者) には適さないということである。重症児 (者) は筋肉量が非常に少ないため，血清 Cr 値が非常に低く，そのため Schwartz による GFR の推算式に代入すると両者ともに 130ml/min を超えてしまっていた。このことは，軽度の腎機能障害を容易に見逃してしまうことにつながる。従って至適薬物治療量を逸脱してしまう可能性が考えられた。一方，原法である腎クリアランス法は，体幹部や四肢の硬直が特徴的な重症児 (者) において，尿道カテーテルを留置することは非常に困難であり，かつ無理な股関節開排により，股関節脱臼や骨折を惹起する可能性がある。さらに，尿量が少ない重症児 (者) において結果が不正確になる可能性が考えられた。実際，症例 1 では血漿クリアランス法での GFR 結果が 62.2ml/min であったのに対して，腎クリアランス法での GFR 結果は，29.0ml/min と臨床所見から考えても不正確な値であると考えられた。従って，今回検討を行った血漿クリアランス法は，寝たきり，かつ筋強直が高度な重症児 (者) における腎機能の評価には有用である可能性が考えられた。しかし，今回同意取得が困難な症例が多く，今後の検討方法の改善が必須と考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

平野 大志 (Hirano Daishi)

東京慈恵会医科大学 医学部 講師

研究者番号：90424663

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----