

早産低出生体重児と慢性腎臓病の関連についての検討

【緒言】

胎児期の子宮内環境が成人期におけるや虚血性心疾患による死亡リスク因子であるという概念、いわゆる“Barker 仮説”が 1980 年代に発表され、その後子宮内環境を予想するマーカーである出生体重が低いほど、2 型糖尿病などの慢性疾患の発症リスクが高いことが報告されている。さらに近年成人の約 10-20%を占めるとされる慢性腎臓病 (CKD)もその起源が胎児期にあるのではないかと想定されている。腎の単位であるネフロンは妊娠第 5 週から 36 週までに発生し、以後新規のネフロン形成は起こらない。従って胎内環境はネフロンの形成に深く関わっていることが想定される。実際、出生体重とネフロンの総数に正の相関があることが剖検例の検討で示されている。すなわち、早産低出生で生まれた児は生下時のネフロン数が満期産児と比較して少ないため 1 つ当たりの糸球体に過剰負荷がかかり (hyperfiltration)、結果として糸球体傷害を招くことになる。これが負の連鎖となって結果的に慢性腎障害につながる (oligonephropathy 仮説) と考えられている。

【目的】

本研究の目的は、小児 CKD 患者群と正常コントロール群を比較すると、CKD 群に未熟児が多い (体重が小さい、または在胎週数が短い)、つまり早産あるいは出生体重が小さいことと小児 CKD に関連があるかどうかを検証することである。

【対象と方法】

本研究では 2 段階の比較検討を考えている。まず 1 つ目は、小児 CKD 群の低出生体重児 (LBWI) の割合とナショナルデータベースから算出した同時期に出生した児の LBWI の割合の比較である。2 つ目は小児 CKD 群をケース群、腎機能が正常で他の疾患によって病院に受診した患者を下記の要領で取得しコントロール群とした、ケースコントロール研究である。以下に対象者の詳細を記載する。

① 小児 CKD 群

2011 年 4 月から 2012 年 3 月の間に行われた「本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究 (小児 CKD 疫学研究)」のデータを二次利用し、そこから、CKD stage3-5 の小児 CKD 患者 434 人を対象。

② 比較群

1) LBWI の割合の単純比較に使用するデータ

厚生労働省の平成 23 年人口動態統計調査および OECD Health Data 2011 から取得する。

2) ケースコントロール群使用するデータ

小児の腎機能正常値作成の研究「Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study」で対象となった 1151 人を性、年齢を個々にマッチングする。

【結果】

現在、小児 CKD 疫学研究のデータおよびナショナルデータベースは取得済みであり、ケースコントロールに使用する予定であるコントロール群のデータは先方の倫理委員会の返答待ちである。従って、現時点で取得したデータでの解析結果を述べる。

取得した 434 人の小児 CKD 患者のうち、出生体重および妊娠持続期間の記載があり、かつ明らかな腎尿路奇形が認められなかった 234 人を解析対象とした。234 人の男女比は、男児 146 人、女児 88 人と男児が多く、CKD ステージ内訳はステージ 3: 139 人、4: 64 人、5: 31 人であった。出生体重に関しては 2,500g 未満の LBWI が 65 人 (27.8%)、2,500-3999g が 166 人 (70.9%)、4,000g 以上の巨大児は 3 人 (1.3%)であった。妊娠持続期間は 37 週未満の早期産が 57 人 (24.6%) であった。これをナショナルデータベースと比較すると、同時期 (1993-2010 年) の間に出生した児の総数は 20,619,622 人で LBWI は 1,776,750 人 であり、LBWI の割合は平均 8.6%と算出された。これは CKD 群と比較して低い割合であった。

【今後の予定】

コントロール群のデータの取得を先方の倫理委員会通過後 (9 月後半予定) 行い、速やかにデータ解析へと進みたい。また、マッチング方法についての勉強も合わせて行っていく。

【参考文献】

1. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989; 2: 577-580.
2. Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003; 63: 2113-2122.
3. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, *et al*. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15: 694-699
4. OECD Health at glance 2011: <http://www.oecd.org/health/healthataglance>
5. 平成 23 年人口動態調査: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001090125>