

るためには、定期生検でのSubclin-ARまで押さえつつ、感染性の合併症も減らすという、二つの相反する目標をどのように解決すべきかが問題である。

#### E. 結論

MMFは小児腎移植をより安全で確実な治療にする事ができる可能性を持っているが、当然単独では難しい。他の免疫抑制剤とのバランスをとりつつどう組み合わせるかにより実現可能である。今後は併用薬剤の種類と投与量も含めた投与方法の確立が必要であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 相川 厚:移植 免疫抑制療法のTDM タクロリムスとミコフェノール酸モフェチルについて. Annual Review 腎臓 2007 巻 Page189-196(2007. 01)
2. 森 義明, 相川 厚:【腎・尿路疾患の診療指針'06】 尿路性器感染症 移植後感染症 . 腎と透析 61 巻増刊 Page414-416(2006. 12)
3. 本山 治, 河村 毅, 相川 厚:【小児に対する移植医療の進歩】 腎臓移植後の長期予後について教えてください. 小児内科 38 巻 12 号 Page2115-2117(2006. 12)
4. 河村 毅, 本山 治, 相川 厚:【小児に対する移植医療の進歩】 臓器移植後の感染症について小児科医が知っておくべきことを教えてください. 小児内科 38 巻 12 号 Page2083-2087(2006. 12)
5. 板橋淑裕, 長谷川昭, 小原武博, 河村毅, 森 義明, 稲坂 淳, 高須二郎, 水入苑生, 相川 厚:ミコフェノール酸モフェチルからミゾリピンに変更した腎移植症例. 今日の移植 19 巻 6 号 Page700-702(2006. 11)
6. 河村 毅, 相川 厚, 新井兼司, 本山治, 小原武博, 長谷川昭:【腎移植 質の時代へ】 乳幼児腎不全管理 腹膜透析から腎移植まで. 腎と透析 61 巻 4 号 Page461-467(2006. 10)
7. 相川 厚:【小児移植】 小児移植 腎臓. 移植 41 巻 3 号 Page202-208(2006. 06)
8. 相川 厚:【小児の薬物療法とTDM】 免疫抑制薬 小児腎移植における免疫抑制薬の使い方について教えてください. 薬局 57 巻 2 号 Page216-220(2006. 02)
9. 酒井 謙, 河村 毅, 相川 厚, 長谷川昭:【移植腎機能喪失後の透析再導入とケア】 透析を経ないで腎移植が行われた患者の透析導入 患者指導と患者心理のケア. 臨床透析 22 巻 10 号 Page1409-1414(2006. 09)
10. 中川 健, 相川 厚, 星長清隆, 宍戸清一郎, 平山順朗, 山本裕康, 村井 勝, 長谷川昭:腎移植の進歩と課題 抗CD25抗体併用によるステロイド早期減量プロトコールの検討 多施設共同研究. 今日の移植 19 巻 4 号 Page424-428(2006. 07)
11. 相川 厚:【他科医に聞きたいちょっとしたこと】  $\beta 2$  ミクログロブリンについて. クリニシアン 53 巻 7 号 Page579-581(2006. 07)
12. 相川 厚:【臓器移植】 腎臓移植. 総合臨床 55 巻 8 号 Page2036-2044(2006. 08)
14. 河村 毅, 本山 治, 相川 厚, 小原武博, 長谷川昭:【泌尿器科医が知っておかねばならない透析医療の最新知識】 乳児・小児の透析療法. Urology View4 巻 3 号 Page100-105(2006. 06)

15. 相川 厚, 河村 毅, 長谷川昭:慢性腎不全の生涯治療 乳児腎不全の管理(腹膜透析から腎移植まで). 泌尿器外科 19 巻臨増 Page385-388(2006.04)

16. 河村 毅, 相川 厚, 本山 治, 新井兼司, 平山順朗, 小原武博, 長谷川昭:【免疫抑制療法】 導入療法(小児, ABO 型適合および ABO 型不適合). 腎移植・血管外科 17 巻 2 号 Page109-114(2006.03)

17. 稲坂 淳, 河村 毅, 相川 厚:【感染症と腎疾患】 腎疾患に併発する感染症の up to date 移植腎に伴う日和見感染症(CMV, EBV). 腎と透析 60 巻 3 号 Page473-480(2006.03)

18. Ohta K, Shimizu M, Nakai A, Toma T, Kasahara Y, Arii C, Yachie A, Kawamura T, Aikawa A, Hasegawa A, Sato K, Yokoyama H, Ishikawa I, Koizumi S. : Rituximab therapy for Epstein-Barr virus-related chronic hepatitis following living donor kidney transplantation. Am J Kidney Dis. 2006 Dec;48(6):986-9.

19. Motoyama O, Arai K, Kawamura T, Aikawa A, Ohara T, Iitaka K, Hasegawa A. : Clinical course of congenital nephrotic syndrome and Denys-Drash syndrome in Japan. Pediatr Int. 2005 Dec;47(6):607-11.

20. Aikawa A, Hasegawa A. : Pediatric kidney transplantation. Nippon Rinsho. 2005 Nov;63(11):1993-9. Review. Japanese.

21. Miyagi M, Ishikawa Y, Mizuiri S, Aikawa A, Ohara T, Hasegawa A. : Significance of subclinical rejection in early renal allograft biopsies for

chronic allograft dysfunction. Clin Transplant. 2005 Aug;19(4):456-65.

## II. 学会発表

1. 稲坂 淳, 板橋淑裕, 河村 毅, 田島英治, 酒井 謙, 水入苑生, 相川 厚, 小原武博, 長谷川昭:糖尿病性腎症に対する腎移植症例の検討. 日本泌尿器科学会雑誌(0021-5287)97 巻 2 号 Page302(2006.03)
2. 杉山健, 平山順朗, 青木裕次郎, 河村毅, 田島英治, 相川 厚, 新井兼司, 長谷川昭, 宮城盛淳:免疫抑制剤の変化に伴う腎移植臨床成績の変化. 日本泌尿器科学会雑誌(0021-5287)97 巻 2 号 Page301(2006.03)
2. 相川 厚:生活習慣と腎移植成績. 日本成人病(生活習慣病)学会会誌 32 巻 Page28-29(2006.01)
3. 稲坂 淳, 河村 毅, 森 義明, 板橋淑裕, 高須二郎, 大橋 靖, 田中仁英, 水入苑生, 相川 厚:透析歴と腎移植後合併症. 日本透析医学会雑誌 39 巻 Suppl.1 Page949(2006.05)

	AR			
	MMF(-)	%	MMF(+)	%
Clin.-AR<3m	3	27.27	1	10
Subclin.-AR<3m	4	38.36	5	50
Clin.-AR:3m-1y	2	18.18	0	0
Subclin.-AR:3m-1y	5	45.45	6	60

図1-a: 移植後3ヶ月以内と1年以内の臨床的急性拒絶反応(Clin.-AR)と定期生検での組織学的急性拒絶反応(Subclin.-AR)の頻度

	<3m			3m-1y		
	Bunf	MMF(-)	MMF(+)		MMF(-)	MMF(+)
Clin.-AR <3m	G3	1		Clin.-AR :3m-1y	G3	
	G2	1			G2	
	G1	1			G1	1
	BL				BL	
	Bx(-)		1		Bx(-)	1
Subclin.-AR <3m	G3			Subclin.-AR :3m-1y	G3	
	G2				G2	
	G1		3		G1	3
	BL	4	2		BL	2

図1-b: 急性拒絶反応の程度の詳細  
Bunf: 急性拒絶反応のバンフ分類

		MMF(-)		MMF(+)		P
		Average	SD	Average	SD	
CsA (C0:ng/ml)	<3m	289.7	67.5	329.1	50.5	0.15
	1y	101.1	29.5	141.8	29.9	0.05
MP (mg/kg/day)	<3m	1.45	0.38	1.45	0.69	0.93
	1y	0.16	0.08	0.13	0.10	0.45
MMF (mg/kg/day)	<3m	-	-	<u>30.5</u>	<u>5.68</u>	
	1y	-	-	<u>18.6</u>	<u>9.51</u>	

図2: 術後1ヶ月間と1年目生検時のシクロスポリン(CsA)平均トラフ値(C0)とステロイド(MP)の初期投与量と1年後の投与量ならびにMMFの初期投与量と1年後の投与量

n	Steroid-OFF/ADT	
	MMF(-)	MMF(+)
OFF	0	3
ADT	3	7
Daily	8	3

図3: 移植後1年目でのステロイド中止例(OFF)、隔日投与例(ADT)連日投与例(Daily)

		MMF(-)		MMF(+)		P
		Average	SD	Average	SD	
S-Cr(mg/dl)	at ent	0.77	0.38	0.42	0.20	0.04
	1y	0.94	0.63	0.48	0.15	0.05
GFR(ml/min/1.73m2)	at ent	108.0	36.3	140.0	27.0	0.04
	1y	107.7	48.8	134.0	24.2	0.14

図4: 退院時ならびに1年後の血清クレアチニン値(S-Cr)ならびにGFR

ΔB.H.	MMF(-)		MMF(+)		P
	Average	SD	Average	SD	
cm	5.2	5.48	8.3	4.66	0.19
SD	0.47	1.13	0.47	1.09	1.00

図5: 移植後1年間での身長伸び(ΔB.H.)

MMF(-)			MMF(+)		
	disease	n		disease	n
Viral	CMV-D	3	Viral	CMV-D	5
	Herpes-Zoster	2		Unknown-viral	3
	URI	1		Herpes-Zoster	2
Bacterial	UTI	2		RS-Virus	1
	Pneumoniae	1		Adeno-virus-enterocolitis	1
			influenza(B)	1	
			EBV:4	4	
			Bacterial	URI	2
				UTI	1
				Unknown-bacterial:1	1
				Pneumonia	1
			Otitis Media	1	

図6. 移植後1年間の感染性合併症  
 CMV-D: サイトメガロウイルスの発症  
 UTI: 尿路感染 URI: 上記同感染

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### IV. 研究成果の刊行物

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌	巻号	ページ	出版年
亀井宏一、 飯島一誠	小児に対する移植医療の進歩 Preemptive 腎移植とはなんですか？	小児内科	38(12)	2111-2114	2006
服部元史	腎臓小児科医と移植医療	移植	41(1)	28-32	2006
木村利美	小児薬物動態の基礎を学ぶ 小児における薬物動態の特徴を理解する	薬局	57(2)	163-167	2006
相川厚	小児の薬物療法と TDM 免疫抑制薬 小児腎移植における免疫抑制薬の使い方について教えてください	薬局	57(2)	216-220	2006



## Preemptive 腎移植とはなんですか？

亀井宏一\*  
Koichi Kamei

飯島一誠  
Kazumoto Iijima

はじめに

preemptive (先行的) 腎移植 (PTx) とは、透析を介さない腎移植のことをいう。末期腎不全に陥ったらず透析導入し、その後腎移植を検討するというのが通常の方法である。しかし、患児の QOL (生活の質) や長期透析に伴う心血管系合併症のリスクや医療費の点からいっても、透析を介すことなく腎移植を行うメリットは大きい。さらに近年、北米の大規模な臨床研究<sup>1,2,4-6,8)</sup>より、PTx は透析後移植と比較して生着率や生存率が有意に良好であることが示された。北米の成人のデータでは、生体腎移植の 24%、献腎移植の 8% が PTx であり<sup>2)</sup>、北米の小児においては生体腎移植の実に 35%、献腎移植の 14% が PTx である<sup>1)</sup>。わが国の小児の腎移植においても年々増加傾向を示している (表)<sup>3)</sup>。

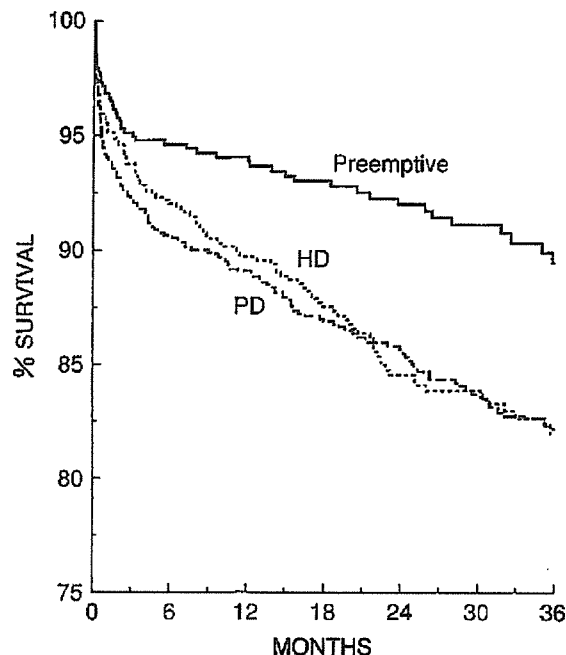


図 1 移植腎生着率の比較 (PTx vs PD vs HD)  
(Vats<sup>2)</sup>, 2000)

表 15 歳未満の preemptive 腎移植症例数推移

1999 年	3 例
2000 年	3 例
2001 年	3 例
2002 年	5 例
2003 年	8 例
2004 年	11 例

(服部<sup>3)</sup>, 2005)

### 1. preemptive 腎移植と透析後移植の生着率・生存率についての比較

Vats ら<sup>1)</sup>は、NAPRTCS (the North Amer-

ican Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) のデータから、2,495 例 (うち PTx 625 例) の北米小児の腎移植を調査し、PTx のほうが透析後移植よりも生着率が良好であったと報告している。彼らによると、3 年生着率は透析後移植が血液透析 (HD)、腹膜透析 (PD) とともに 82% であったのに対し、PTx は 89% ( $p=0.0003$ ) で、とくに生体腎移植で PTx の成績が良好であったとしている (図 1)。また、Kasiske ら<sup>2)</sup>は、UNOS (United Network for Organ Sharing) の 38,836 例 (うち PTx 5,118 例) の成人腎移植データの解析から、生体腎、献腎双方において、生着率、生存率いずれも PTx のほうが良好であったとしている。

\* 国立成育医療センター腎臓科  
(〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1)  
TEL 03-5494-7128 FAX 03-5494-7136  
E-mail: kamei-k@ncchd.go.jp

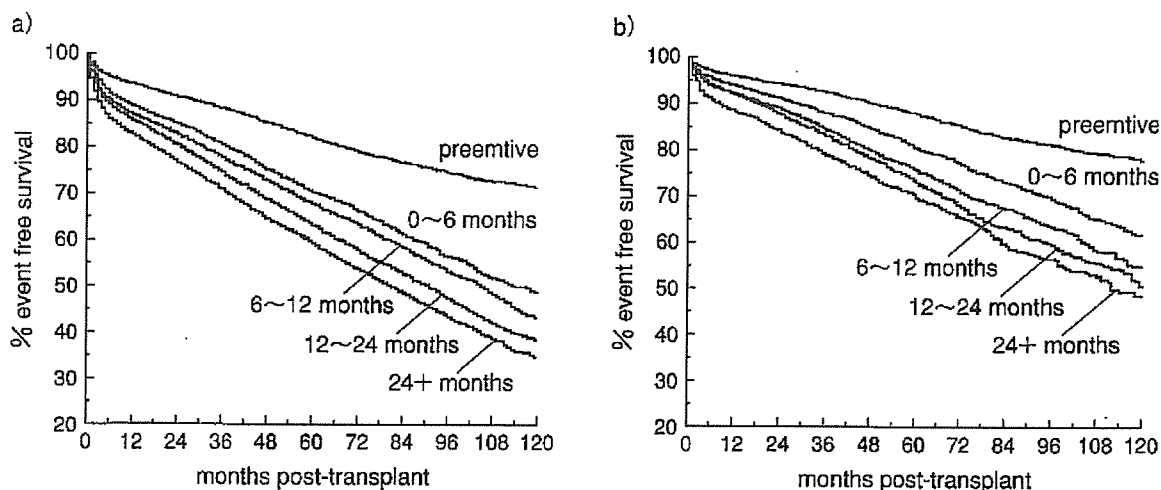


図2 移植前透析期間と移植腎生着率の関係 (Meier-Kriesche<sup>5)</sup>, 2000)

a) 献腎移植 b) 生体腎移植

一方、移植前に施行した透析の期間が長いほど、移植腎生着率が悪くなるという成績も報告されている。Mangeら<sup>4)</sup>は、USRDS (the United States Renal Data System) の8,481例 (うちPTx 1,819例) の生体腎移植の解析を行い、移植前の透析期間が長いほど急性拒絶の発症が高くなることを示した。彼らは急性拒絶発症のリスクについて logistic 多変量解析を用い、PTx に比べて移植前の透析期間が1~174日、175~329日、330~623日、623日以上になるとそれぞれ1.6倍、2.3倍、3.0倍、4.2倍に増加すると報告している。また、Meier-Kriescheら<sup>5)</sup>は、同じくUSRDSの73,103例の腎移植の検討を行い、透析期間が長くなるほど生着率、生存率ともに低下することを示した (図2)。彼らはその後、献腎移植において、同一のドナーからそれぞれ透析期間が6か月未満のレシピエントと2年以上のレシピエントへ移植されたケースをピックアップし、両群の生着率を比較している<sup>6)</sup>が、6か月未満の群のほうが有意に良好であったと報告している。

このほかにも、PTx は透析後移植よりも移植腎生着率が良好であることを示す臨床研究は数多く報告されており、現在この事実は確立されているといえる。しかも、移植前の透析期間が長いほど拒絶反応は増加し生着率が低下することも明らかとなった。

## II. preemptive 腎移植の生着率が良好な理由

PTx のほうが透析後移植よりも急性拒絶反応が少ない免疫学的な理由として、慢性腎不全に、低下した細胞性免疫が透析により回復するとい機序が考えられている。Kaulら<sup>7)</sup>は、14例の腎不全患者に対し、PHA 刺激による T cell 増殖が HD 開始前よりも開始6週間後のほうが有意に増加していることを証明した。また、Mangeら<sup>8)</sup>透析後移植の患者において、移植後1年間の急性拒絶反応は時間が経つにつれて減ってくるという事実から、移植前の透析により T cell の機能が回復していることがかえって急性拒絶反応を増加させていると述べている。

一般的に、長期間の慢性透析は心血管障害のリスクを高めるといわれている。慢性透析の状態 PD でも HD でも GFR が 10 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> の末期腎不全の状態であり、完成された腎代替法ではないため、レシピエントの心血管のみならず移植腎の血管障害をきたしうるさまざまな毒性物質が蓄積している。Meier-Kriescheら<sup>5,9)</sup>さらに透析患者における慢性炎症、低栄養状態不十分な透析クリアランスなどが、移植腎の生着率やレシピエントの生存率を悪化させていると述べている。

### III. preemptive 腎移植のその他の メリット

透析療法では、水分制限、塩分制限、蛋白・リン制限などの食事療法が必要になってくる。成長発達に十分な栄養を必要とする小児の透析方法としては、HDよりも比較的食事制限が緩いPDのほうが望ましい。また、学校の課外活動などを考えると、週3回夕方4~5時間の時間的拘束のあるHDよりも自由な時間が得られやすいPDのほうが小児には適しているといえる。しかしながら、移植はこれらの制限はまったく必要とせず、完全に通常の社会生活が可能となる。また、PDにはテコフカテーテルの挿入、HDにはシャントの作成といった処置を必要とするが、腎移植にはそのような処置を必要としない。

さらに、先に述べたとおり長期間の透析は心血管障害のリスクや低栄養状態の持続のリスクを高める可能性がある。PDを施行中でチューブ栄養を行っていた腎不全児が、移植を行ったのち見違えるように食欲が出てきたというケースはよく経験されることである。したがって、透析導入した際は可能な限り透析期間は短くし、可能なら透析を施行せず移植を行うのが望ましいといえる。

### IV. preemptive 腎移植の限界と問題点

移植が可能な体格は、身長75~80 cm、体重8~10 kgである。体格が小柄な慢性腎不全児の場合、2歳ごろに相当する。それ以下の場合、移植が困難またはハイリスクとなるため、preemptive 腎移植の適応ではなく、まずはPDを導入し、十分な体格にしてから移植を検討する。また、巣状糸球体硬化症(ステロイド抵抗性ネフローゼ)もPTxは困難である。

さらに、末期腎不全に陥ったときに著明な高血圧や溢水や心不全を有する症例も、その時点での腎移植はハイリスクとなる。生体腎移植を施行した直後の数日は、移植腎の尿の濃縮力障害が存在するため、多量の水分負荷を必要とし、その水分負荷に耐えられない可能性が高いためである。そ

のため、心肺機能に問題がある児は、むしろPDにおいて血圧などを十分コントロールしてから移植することが望ましい。小児において、PD管理が長期間に及んでも、血圧やポリュームを適切にコントロールすれば心機能はむしろ改善することも報告されている<sup>9)</sup>。同様に、下部尿路に大きな問題(神経因性膀胱、尿道閉鎖など)を有する児も、移植腎の機能予後に影響を与えるため、移植は急がないほうがよいとされる。

むしろ、両親が高血圧、糖尿病、腎疾患であるなど、適切なドナーが見当たらない場合はPTxは不可能である。日本においては、PDでも長期生存率の成績が良好であるため<sup>10)</sup>、無理にPTxを行う必要はない。

### おわりに

以上述べてきたように、移植腎の生着率、生存率や患児のQOLを考えるとPTxは腎不全児の第1選択となりうる時代に入ってきたといえる。そのためには、保存期腎不全を診療する小児腎臓科医の、PTxに対する十分な理解が必要である。一方で、「ドナーとなることに誰にも強要されず、自由意志で決定する」という生体腎移植におけるドナーの最大原則を遵守することも忘れてはならない。

### 文 献

- 1) Vats AN, Donaldson L, Fine RN, et al : Pretransplantation dialysis status and outcome of renal transplantation in north American children. A NAPRTCS study. *Transplantation* 69 : 1414-1419, 2000
- 2) Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, et al : Preemptive kidney transplantation : the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 13 : 1358-1364, 2002
- 3) 服部新三郎 : 小児腎不全の疫学調査. *臨床透析* 21 : 1315-1322, 2005
- 4) Mange KC, Joffe MM, Feldman HI : Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 344 : 726-731, 2001
- 5) Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al : Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 58 : 1311-1317, 2000
- 6) Meier-Kriesche HU, Kaplan B : Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for

- renal transplant outcomes. *Transplantation* 74 : 1377-1381, 2002
- 7) Kaul H, Girndt M, Sester U, et al : Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T-cell activation in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 35 : 611-616, 2000
- 8) Mange KC, Joffe MM, Feldman HI : Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of

- acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 172-177, 2003
- 9) 亀井宏一, 若木 均, 中島泰志, 他 : 透析患児における心機能の評価. *日本小児腎不全学会雑誌* 23 : 142-143, 2003
- 10) 本田雅敬 : 腹膜透析 up to date—小児における腹膜透析. *Pharma Medica* 23 : 67-81, 2005

## 「小児内科」投稿規定

■ 本誌は小児内科に関連する原稿で症例報告に限ります。他誌に発表されたもの、または投稿中のものは御遠慮下さい。

■ 原稿の採否は編集委員会におまかせ下さい。また編集方針に従って原稿の加筆、削除などをお願いすることがあります。

■ 筆者校正は原則として1回行います。共著の場合は校正者を指定して下さい。

■ 原稿送付の際、原稿(図・表・写真含む)のコピーを1通同封して下さい。

### ■ 原稿枚数について

症例 15枚以内、図・表6点以内  
超過分につきましては実費をいただきます。

### ■ 図・写真・表について

1. 図、写真、表は本文中に貼り付けないで、必ず1枚ずつ別紙に貼り付けて下さい。
2. 写真については手札以上の鮮明なものをお願いします。写真も図として番号を付けて下さい。
3. 原色刷をご希望の場合は実費をいただきます。

### ■ 執筆について

1. 原稿用紙は400字詰横書きのものを使用して下さい。
2. 楷書、新かなづかいで、句読点は正確に付けてお書き下さい。
3. 外国語、外国人名、地名、薬品名は原語のまま用い、タイプまたは活字体をお願いします。また固有名詞以外は小文字にして下さい。一

般に日本語化しているものは、片かなにして下さい。

4. 度量衡の単位は mm, cm, m, ml, dl, l,  $\mu$ g, mg, g, kg, °C などと記して下さい。
5. 論文中たびたび繰り返される語は略語を用いて結構ですが、初出の際は正式の語を用いて“以下…と略”と断って下さい。
6. ワードプロセッサによる原稿は、20字×20行に印字して下さい。

### ■ 文献について

1. 文献は主要なもののみ20点以内に限りま。
2. 著者3名以上の場合は、“…、他”“…、et al”として下さい。
3. 文献の引用番号は本文の引用順とし、本文中の引用箇所には必ず右肩に番号をお付け下さい。

■ 器械・薬剤論文につきましては、特別有料掲載制度をご利用下さい。

### ■ 別刷について

1. 掲載論文には別刷30部および掲載誌1部を無料進呈いたします。
2. それ以上の別刷をご入用の場合は、50部単位でお申し込み下さい。

### ■ 原稿送付先

簡易書留郵便でお送り下さい。

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目35-4

株 東京医学社「小児内科」編集部

TEL 03-3811-4119 (代表)

## 特集 「内科医と移植医療」

## 腎臓小児科医と移植医療

服部元史

東京女子医科大学腎臓小児科

## はじめに

1965年(S40年)に本邦において初めて小児慢性腎不全患者に対して透析療法が導入されてから約40年近くが経過した。この間の透析療法や腎移植、さらに周辺治療(特にエリスロポエチンや成長ホルモンの臨床応用)の進歩は目覚ましく、いまや小児慢性腎不全患者の延命のみを考える時代は完全に過ぎ去った。現在の治療目標は、健常児と遜色なく心身ともに健やかに育てることにあり、保存期腎不全の時期から、子ども達の生涯にわたる腎不全治療計画を立てることが重要である<sup>1)</sup>。

本稿では、わが国における小児慢性腎不全診療の現状を通覧した上で、小児腎移植を推進するための方策と小児慢性腎不全診療が抱える現在の課題について考察したい。

## わが国における小児慢性腎不全診療の現状

ここでは、日本小児腎臓病学会による全国調査結果<sup>2)</sup>を紹介しながら、わが国における小児慢性腎不全診療の現状を通覧したい。

## 1. 症例数

1998年から2003年までの6年間に新規に末期慢性腎不全に至った(透析導入か preemptive 腎移植の実施)

15歳未満の症例数を年齢別・男女別に示した(表1)。0～4歳が126例、5～9歳が61例、そして10～14歳が160例であるが、近年の慢性腎不全診療の進歩により、新生児、乳幼児例も問題なく維持透析されている<sup>3)</sup>。

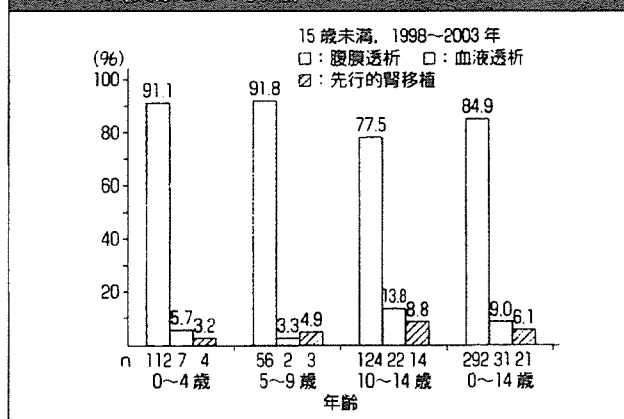
## 2. 原因疾患

原因疾患で最も多いのは異・低形成腎(約37%)で、次いで巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)が約12%を占める<sup>2)</sup>。

表1 1998年～2003年に末期慢性腎不全に至った15歳未満小児の症例数(文献2より一部改変して引用)

年齢(歳)	男	女	計
0～4	75	51	126
5～9	37	24	61
10～14	88	72	160

図1 腎代替療法の選択：年齢別、治療法別の頻度(文献2より引用)

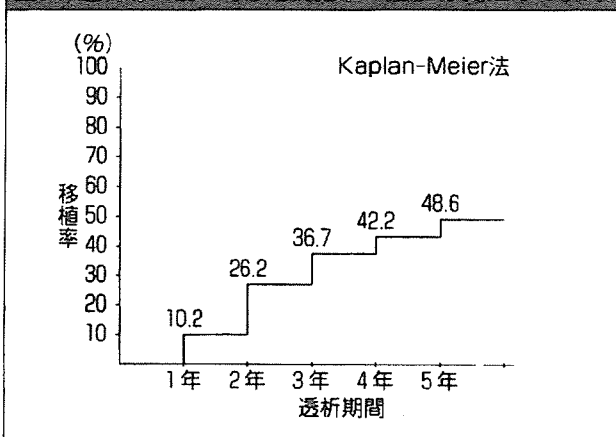


### 3. 腎代替療法の選択

選択された腎代替療法の頻度を年齢別、治療法別に分けて図1に示した。大多数で腹膜透析(PD)が選択されている。1981年(S56年)に導入されたCAPDは、新生児・乳児例の維持透析を可能とし、その後のdeviceの向上(特に接続システムとサイクラー)とも相まって、小児慢性腎不全の治療上なくてはならないものになっている。小児においては、ブラッドアクセスが不要(穿刺の苦痛がない)、循環動態に対する影響が少ない、食事制限が緩やか(適正な栄養摂取が可能)、さらに在宅医療で通園や通学が容易(健全な精神発達や社会性の獲得が期待できる)などの理由から、PDが選択されるし、また新生児・乳児例では選択せざるを得ない<sup>1)</sup>。

一方、1994年(H6年)以降の血液浄化関連機器[持続型血液浄化装置(コンソール)や血液浄化器]の開発とその臨床応用により、現在では体重が3kg以上あれば、技術的にはほぼ問題なく体外循環血液浄化療法が実施できるようになってきた。しかし、小児は成人と比べて体格が小さいことから、体外循環血液浄化療法を実施する場合には、プライミングボリューム、ブラッドアクセス、回路内凝固、そして体液量バランスなどが問題となり、また保温に注意するなど、小児に特有ないくつかの実施上の留意点がある<sup>3)</sup>。

図2 透析導入後の腎移植実施率の推移(文献2より引用)



### 4. 腎移植の実施状況

透析導入後の腎移植実施率は、1年で10.2%、その後経年的に増加して5年で48.6%と報告されている(図2)<sup>2)</sup>。また小児PD研究会の調査によれば、透析導入から腎移植実施までの期間は、1996年以降は平均2.2 ± 1.4年と、それ以前の時期に比べて早くなっている(表2)。

#### ■ 小児腎移植を ■ 推進するための方策

小児腎移植を推進するための方策を表3にまとめて示した。

#### 1. 腎移植の成功が必要との認識を持つ

K/DOQIによる目標透析量は60 L/wk/1.73 m<sup>2</sup> (GFRとして6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)とされている。ただし、小児は成人と違い成長(すなわち蛋白の同化)を正の窒素バランスとして評価する必要があり、体重当たりの必要摂取蛋白量は成人に比べて多いため、成人よりも十分な透析が必要となる。実際、上村によるシミュレーションによれば、成人の倍近くの透析が必要であろうと報告されている<sup>4)</sup>。一方、腎移植が成功すれば、平均約80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>程度のGFRが得られる<sup>5)</sup>。

このようにGFRの点からみても明らかなように、健常児と遜色のないダイナミックな成長と発達を獲得するためには、PD療法では限界があり、腎移植の成功が必要である。実際、小児PD研究会による748例の検討では、身長SDSはPD導入時にすでに-2.2 ± 1.8と低身長を認め、PD継続中も0.26 SD/年ずつ失われ、PD導入5年後には-3.6 ± 1.7に悪化していた<sup>6)</sup>。

#### 2. 腎臓小児科医が腎移植症例を経験する

腎臓小児科医自身が腎移植症例を受け持ち、腎移植の成功によりもたらされる尿毒症症状の劇的な改善を自

(小児PD研究会の調査結果)

導入期間	症例数	導入年齢(歳)	腎移植年齢(歳)	透析期間(年)
1990年以前	172	7.4 ± 4.6	11.2 ± 5.7	3.8 ± 3.0
1991~1995年	150	7.3 ± 4.5	11.1 ± 4.8	3.8 ± 2.5
1996年	172	7.9 ± 4.69	10.2 ± 4.6	2.2 ± 1.4

分の目でみて実感することが大切と思われる。腎移植の必要性は一目瞭然である。

**3. 小児腎移植に関する最新情報を正確に提示する**

近年の新しい免疫抑制薬の開発・臨床応用と術中・術後管理の進歩により、腎移植による腎不全治療は小児科領域でも完全に定着した医療となり、さらにその適応は拡大されつつある (ABO 血液型不適合例、後部尿道弁などの下部尿路障害を伴った症例、そして知的障害児に対する腎移植や原発性高尿酸血症に対する肝・腎複合移植など)<sup>6)</sup>。実際、シクロスポリン (CYA) やタクロリムス (FK) を中心にステロイドや代謝拮抗薬 (特にミコフェノール酸モフェチル) を加えた多剤併用療法により、5 年生着率はほぼ 100% になっている<sup>7)</sup>。

しかしながら、施設ごとに小児腎移植の成績が報告されてはいるものの、わが国全体としてのまとまった報告はなされていない。そのため、小児腎移植に関する最新情報 (成績、合併症、現在の問題点など) を正確に提示することが急務と考えられ、日本移植学会のなかに小児腎移植臨床統計小委員会が組織されて活動が始まったところである。

**4. Preemptive 腎移植 (PRT) を積極的に考慮・実践する**

小児の場合には、身体および精神運動発達の面から前述したように腎移植が必須の治療であり、腎移植の成功によりもたらされる恩恵ははかり知れない。そのため、小児慢性腎不全診療においては理由のない透析導入と透析の継続は避けるべきで、PRT を積極的に考慮・実践する<sup>8)</sup>。当施設での小児腎移植例も、**図 3** に示したように、最近 PRT 例が増加している。

小児 PRT のアドバンテージとして**表 4** に示した事項などが考えられるが、NAPRTCS (North America Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) による 2,495 例の小児 (移植時年齢が 18 歳未満) を対象とした検討<sup>9)</sup> によれば、**図 4** に示したように、PRT 群の移植腎生着率は non-PRT 群に比べて明らかに優れていた。**表 5** に示したような小児 PRT の実施が困難な場合も多いのが現状ではあるが、小児 PRT の意義についてはさらにアピールする必要があると思われる<sup>8)</sup>。なお、先の日本小児腎臓病学会の調査によれば<sup>1)</sup>、2002 年以降、その頻度は増加している (**図 5**)。

**表3 小児腎移植を推進するための方策**

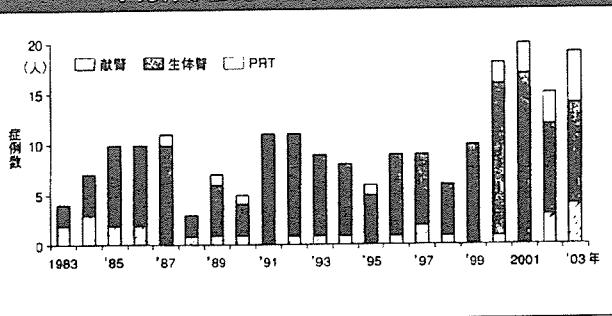
1. 小児慢性腎不全の診療上、腎移植の成功が必要との認識を持つ
2. 腎臓小児科医が小児腎移植症例を経験する
3. 小児腎移植に関する最新情報を正確に提示する
4. preemptive 腎移植を積極的に考慮・実践する
5. キーパーソンが生涯にわたる腎不全治療計画を立てる
6. チーム医療が必要不可欠である
7. 病診連携システムを構築する

**表4 小児preemptive腎移植のアドバンテージ**

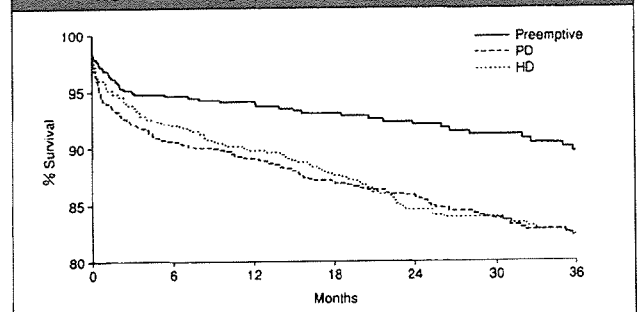
1. 腹膜透析カテーテル挿入などのアクセス手術やアクセス関連合併症の回避
2. 透析にかかわる時間的拘束がない
3. 食事・水分制限がない
4. 腎不全に伴う合併症 (成長障害や心循環器合併症など) の回避
5. 移植腎生着率の向上 (NAPRTCS 2000\*)

(\*文献 7 参照)

**図3 東京女子医科大学腎臓小児科にて実施した小児腎移植例の経年的推移**



**図4 小児腎移植における preemptive 腎移植 (PRT) と non-PRT の移植腎生着率の比較 (文献 7 より引用)**



PD, HD はそれぞれ腹膜透析, 血液透析を経てからの腎移植を示す。

## 5. キーパーソンが生涯にわたる腎不全治療計画を立てる、チーム医療が必要不可欠である、病診連携システムを構築する

保存期腎不全治療、透析療法(腹膜透析と血液透析)、そして腎移植の全ての腎不全診療に精通したキーパーソンが、保存期腎不全の時期から子ども達の生涯にわたる腎不全治療計画を立てることが重要である。また、小児慢性腎不全診療は長期間かつ多方面にわたるため、さまざまな職種の医療従事者の力を結集して対応するチーム医療が必要不可欠であり、そして密接な病診連携システムを構築する必要がある。

### 小児腎移植・小児慢性腎不全診療が抱える現在の課題

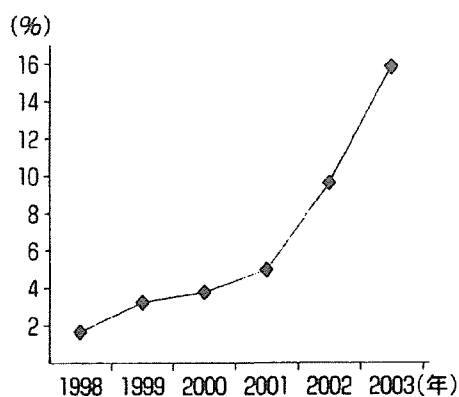
#### 1. 新生児・乳児慢性腎不全診療

先述したように、新生児・乳児例でも維持透析が可能になっている。一方、生体腎移植が安全に実施できる体重は7~8 kg前後である<sup>13)</sup>。そのため、腎移植が可能な体格になるまでの期間中、新生児・乳児慢性腎不全

表5 小児preemptive腎移植が困難な場合

1. 新生児・乳児慢性腎不全
2. 先天性・乳児ネフローゼ症候群
3. 難治性ネフローゼ症候群(特にFSGS)
4. 腎不全進行の予測が困難な症例
5. 下部尿路に問題がある症例
6. 本人や家族の末期慢性腎不全に対する受容拒否
7. ドナーがない

図5 Preemptive腎移植の経年的推移(文献2より引用)



例をいかにうまく成長・発育させるかが小児腎臓病専門医に与えられた課題である。

適正な栄養摂取(鼻腔チューブや胃ろうによるチューブ栄養を積極的に導入する)、十分な透析(先述したように成人の倍以上の透析量は必要)、ドライウエイトの適正な管理(小児透析患者でみられる高血圧の大部分は溢水による)、感染症の予防・治療などが重要であるが困難な場合が少なくない<sup>14)</sup>。最近、小児PD研究会より小児PD治療マニュアル<sup>15)</sup>がまとめられたが、新生児・乳児慢性腎不全診療のいっそうの発展が必要である。

#### 2. 腎移植後成長

腎移植後の成長には、移植腎機能、ステロイド、移植時年齢、そして思春期成長などが関与し、拒絶反応などで移植腎機能が低下すれば当然のことながら期待どおりの成長は望めない<sup>16)</sup>。

またステロイドは、思春期には少なくとも0.25 mg/kg隔日投与(男児の場合には0.1 mg/kg隔日投与)まで減量する必要があり、さらにできれば中止したい<sup>17)</sup>。いくつかのステロイド中止プロトコールが試みられているが、ステロイド中止に伴う拒絶反応が問題となり、いまだ一定の結論は得られていない<sup>18)</sup>。小児腎移植とステロイド減量・中止に関する問題は今後さらに検討が必要な領域である。

#### 3. 下部尿路障害とFSGS

異・低形成腎症例では、膀胱尿管逆流現象、尿管異所開口、後部尿道弁などが認められる場合が多く、小児泌尿器科専門医による診断と治療(下部尿路再建術など)が必要不可欠である<sup>19)</sup>。

またFSGSは、腎移植後も約30~40%の症例が再発する極めて厄介な病気である。その詳細については、拙著<sup>15)</sup>を参照していただければと思うが、その病因・病態を解明し、そして有効な治療法を確立しなければならない小児腎臓病専門医のtarget diseaseのひとつである。

#### 4. 慢性移植腎症(CAN)

腎移植の短期成績はほぼ満足すべきレベルまで達しているが、腎移植医療が抱える最大の医学的課題として移植腎の長期生着の問題が残されている。幼児期に



腎移植を受けた子ども達が病気について心配することなく成人期に達するためには、最低15年間、できれば20年間は移植腎機能が良好な状態に保たれなくてはならない。CANの病態解明と有効な治療法の確立が強く望まれている。

## 5. 献腎移植

わが国における腎移植の最大の社会的問題は臓器提供の絶対的な不足であり、その結果、小児でも長期透析例が増加して長期透析に伴う種々の合併症(例えば、冠動脈の異所性石灰化や被嚢性腹膜硬化症など)が問題となっている<sup>1)</sup>。2002年1月にレシピエント選択基準の改正が行われ、16歳未満の小児例では献腎移植のチャンスは広がった。実際、図3に示したように、当施設での小児献腎移植症例数は増加傾向にある。小児慢性腎不全診療の治療計画を立てる際に、まずは献腎移植登録を行うことが大切である。

今後さらに献腎移植が進み、一人でも多くの小児慢性腎不全患者が、適切なタイミングで腎移植が受けられるよう、より良い臓器移植システムの確立に向けて腎臓小児科医も一緒になって努力する(汗を流す)必要がある<sup>2)</sup>。

## ■ おわりに

わが国における小児慢性腎不全診療の現況を通覧した上で、小児腎移植を推進するための方策と小児慢性腎不全診療が抱える現在の課題について概説した。小児慢性腎不全診療においてはチーム医療と病診連携の重要性を再度強調したい。

## 文 献

- 1) 服部元史. 腎移植と小児慢性腎不全診療. 日本腎臓学会誌 2005; 47: 17-25.
- 2) 服部新三郎. 小児腎不全の疫学調査. 臨床透析 2005; 21: 1315-1322.
- 3) 服部元史, 金子岩和編. 小児急性血液浄化療法マニュアル. 東京: 医学図書出版, 2002.
- 4) 上村 治. 小児PDの至適透析について. 小児PD研究会雑誌 2001; 14: 58-62.
- 5) 和田尚弘. 成長ホルモン未使用の小児PD患児における長期の成長障害の経過—小児PD研究会登録データより. 小児PD研究会雑誌 2000; 13: 32-35.
- 6) 大田敏之, 服部元史. 小児腎移植の適応拡大について. 日本小児腎臓病学会雑誌 2004; 17: 57-65.
- 7) Vats AN, Donaldson L, Fine RN, et al. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in north American children: A NAPRTCS study. Transplantation 2000; 69: 1414-1419.
- 8) 服部元史. Preemptive 腎移植の適応と問題点. 小児科診療 2005; 68: 1717-1722.
- 9) 長谷川 昭. 乳幼児腎不全に対する腎移植による挑戦. 小児科 2000; 41: 1452-1462.
- 10) 小児PD治療マニュアル. 小児PD研究会. 2004.
- 11) Nissel R, Brazda I, Feneberg R, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. Kidney Int 2004; 66: 792-800.
- 12) Fine RN. Growth following solid-organ transplantation. Pediatr Transplant 2002; 6: 47-52.
- 13) 山崎雄一郎. 尿路に問題を有する症例の腎移植. 東間 紘, 高橋公太編. 腎移植ハンドブック. 東京: 中学医学社. 2000: 81-84.
- 14) 宍戸清一郎, 中井秀郎, 川村 猛. 下部尿路障害を有する患者に対する腎移植. 腎と透析 1998; 45: 494-497.
- 15) 服部元史. 巣状分節性糸球体硬化症. Vita 2004; 21: 35-38.
- 16) 高橋公太. 小児と臓器移植法—小児腎移植を普及させるためには. 小児科 2000; 41: 725-73.

▶ 小児の薬物動態の基礎を学ぶ

# 小児における薬物動態の特徴を理解する

木村利美 矢後和夫\*

北里大学病院薬剤部 \* 薬剤部長

## はじめに

TDMは成人のみならず小児においても重要であり、その有用性は数多く報告されている。モニタリングの対象薬物、採血時間などTDMに関する基本的な考え方は成人とほぼ同一である。成長過程にある小児においては、乳幼児での臓器の発育が未熟であったり、体構成成分のバランスが変化することから、年齢や体重当たりの分布容積・クリアランスが異なり、薬物動態パラメータの平均値の違いによって初期投与量が異なるものの、実測値からの投与設計法に相違はない。しかしながら、一部の薬物は同じレベルの血中濃度に対する生体の感受性(pharmacodynamics)に年齢差が認められ、過敏なことや認容性が高い場合もあり、血中濃度に対する評価が異なる例がある。例えばけいれんや脳炎などの副作用の関係からテオフィリンの至適血中濃度は成人よりも若干低めにしたほうがよいという考え方や、乳幼児におけるアミノ配糖体の腎障害の発現頻度は成人に比較して低いことなどが報告されている。

また、疾患に対する薬物治療の位置づけや社会的・心理的な要因などから投与設計の方針に差が生じるため、疾患や患児の治療背景をよく理解することが重要となる。小児における薬物治療に十分なエビデンスがない中で、

TDMが実施される薬物は比較的、薬物動態や治療効果が評価されている。年齢により異なる吸収・分布・代謝・排泄を理解し、とくに生後1年における生理機能の変化は激しいため、適切な効果と副作用の防止に努めなければならない。

## 小児の年齢区分と採血・他の注意点

### ① 年齢区分

ICH(E11)における「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」<sup>1)</sup>(以下、ガイダンス)では、小児患者の年齢区分の1つとして、早産児(在胎41週未満)、正期産新生児(出生後0~27日)、乳幼児(28日~23ヵ月)、児童(2~11歳)、青少年(12歳~16または18歳)があげられている。臨床上気をつけなければならないことは、「新生児」と表現される場合である。一般に新生児という区分は生後0~27日までを示すため、その表現の中では在胎41週未満の児も41週以上の児も区別されていないからである。新生児の発育を表す用語には、出生後日数(post natal age; PNA)や在胎週数(gestational age; GA)が知られているが、新生児への薬物投与で重要なことは、受胎後どの程度経っているかを把握することで、受胎後週数(postconceptional age; PCA)という年齢区分が用いられる。PCAはGAと

PNAを合算したもので、新生児の発育はPCAによく相関するといわれ、PCAを考慮した薬の投与が重要であるが、小児領域以外の医療スタッフには馴染みがないこともあり新生児におけるTDM施行時には注意が必要である。新生児とりわけ早産児の取り扱いが難しく、ガイドンスにおいても均質な患者群ではないことが述べられている。ガイドンスに提示されている早産児の重要事項を表1に示す。

新生児の年齢区分によるTDM実施時の具体的な問題点を紹介する。例えば塩酸バンコマイシンの添付文書には、新生児投与量として、「1回投与量を10～15mg(力価)/kgとし、生後1週までの新生児に対しては12時間ごと、

生後1ヵ月までの新生児に対しては8時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する」と出生後日数によった投与方法が記載されている。これらの初期投与方法に基づく血中トラフ値を図1に示したが<sup>2)</sup>、PCAが36週未満ではトラフ値の上昇が高率に認められることがわかる。早産児では出生後日数に基づいた投与ではなく、PCA(あるいはGA)を考慮しなければならない。

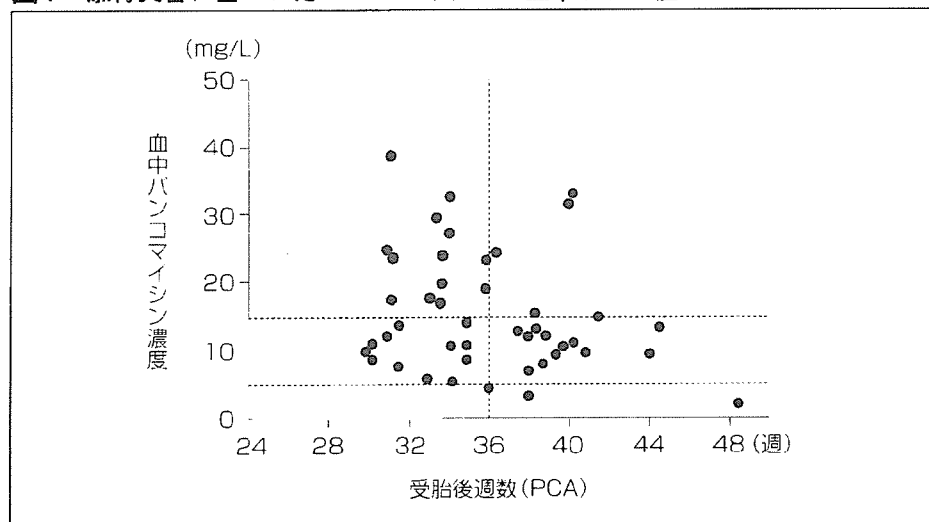
## ② 採 血

血中濃度の測定にあたって必要な検体量は成人と同じであるが、小児は血管が細く採血が難しいことがある。また、新生児・乳幼児

**表1 早産児で考慮すべき重要事項**  
(小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドンスE11より)

1. 在胎期間、出生後年齢および受胎後週齢
2. 腎および肝クリアランス機構の未熟性
3. 蛋白結合と置換の問題(とくにビリルビン)
4. 医薬品の中樞神経系(CNS)への移行
5. 早産児に特有な疾患(新生児の呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、原発性肺高血圧症)
6. 早産児特有の罹病性(壊死性腸炎、脳室内出血、未熟児網膜症)
7. 生理学的、薬理学的成熟過程が急激かつ多様であるため長期使用時には投与量を変更する必要があること
8. 医薬品およびほかの化学物質の経皮吸収

**図1 添付文書に基づいたバンコマイシンの血中トラフ値**



はキャピラリー採血管で足踵の穿刺による採血をすることがあるが、500gの超低出生体重児においては約40mLの体血液量であることを考えると、採血量は最小限量にしなければならず、本当に必要な至適採血ポイントを十分に考慮してTDMが実施されなければならない。例えばTDX-FLX(アボット ジャパン)で測定する際の必要な血漿量は薬物によって異なるが1検体当たり50~75 $\mu$ Lである。TDMを行う目的や病態にも関連するが、多くの薬物(フェニトインなどを除く)は線形動態を示すため、投与量と血中濃度がよく相関する定常状態での採血が望ましい。

### ③ その他の注意点

小児でのTDMを実施する際には、生化学データ基準値の違いによる効果判定の相違にも気をつけなければならない。薬物動態への影響では小児における低蛋白血症、低アルブミン血症、病態評価では白血球分画におけるリンパ球有意、などがあげられる。また、薬物動態ばかりではなく、患児を取り巻く環境も考慮する必要がある。就学や思春期に伴い、服薬に関する環境的・精神的な変化は患児のコンプライアンスに大きく影響を及ぼし、また多感な時期におけるさまざまな心因的な変化が病態を変化させていることもある。不安、恐怖、怒り、うつなどは喘息発作の心理的要因となっている。

## 体の発達と薬物動態の変化

### ① 吸収

薬物の吸収は分子量、イオン化率、溶解性などの物理化学的な特性と生理学的な因子、腸間膜機能蛋白などに依存するが、成熟に伴う生理機能の中でも胃内容物排泄速度、消化

管通過時間、胃内pH、胆汁酸産生、腸管内細菌叢、膵機能などが吸収動態に影響を及ぼしている。新生児の胃内容物排泄速度は成人に比べ延長していることが知られ、とくに低出生体重児で遅く、生後6~8ヵ月で成人と同程度になる。反面、消化管通過時間は、成人の24時間に比較すると速く、生後3~5日の正期産新生児では3~13時間程度、ミルクを飲んでいる児で10時間以上、離乳食の乳幼児では10時間未満との報告がみられる<sup>3)</sup>。

出生直後の新生児の胃内pHは6~8と高く、数時間で低下するが、成人の胃酸分泌に近づくのは生後数ヵ月~2, 3歳くらいまでといわれている。胃内pHは弱酸性・弱塩基性薬物の溶解度に影響を及ぼし、吸収速度に個体差を生じさせることとなる。例えば弱酸性薬剤は新生児で吸収が低下していることが知られているが、成長に伴う胃内pHの低下は非イオン型薬物を上昇させ吸収を改善することが知られている。小児へのメトトレキサートの経口投与では、ミルクでの服用がAUCを低下させたことも報告されている<sup>4)</sup>。

胆汁酸の産生量は成人より少なく、ミセルを形成して吸収される脂溶性薬剤の吸収低下や腸管循環する薬物の排泄に影響することが考えられるが、1年以内に成人の胆汁酸産生能に近づいている。腸管内細菌叢は分娩形式やミルクなど、出生時からの環境によって変化し、細菌のコロニゼーションは年齢によってまちまちである。新生児においては腸内細菌叢が未熟であるため、 $\beta$ -グルクロニダーゼ活性が高く、グルクロン酸抱合能は低いものの、腸肝循環を受けやすい状態にある。

### ② 分布容積・蛋白結合

発育に伴う体構成成分の変化は薬物の分布容積に大きな影響を与えている。小児期から成人に至るまでは、筋肉や体脂肪、水分など