

3) その他

腰痛, 肥満, 患者あるいは家族の疲労, 乳び混濁, 血性腹水などがある。

おわりに

腹膜透析は基本的には自己管理の透析であり, 連日の透析液交換, 器材の準備, カテーテル出口部のケア, エリスロポエチンの注射など患者本人, あるいは家族にかかる負担は多い。その一方で積極的に取り組みれば血液透析と異なり自分で自由に時間を選び, 仕事や家庭生活への影響も少なく, 長期旅行も容易で, 本人, 家族もより良い社会生活を送ることが可能である。家族への負担も様々な社会資源を利用することで軽減も可能で, その点で医療スタッフは常に患者の生活上の問題に配慮すべきである。また常に患者あるいは家族が意欲的であるかをみる必要がある。

一方で腹膜透析は前述したように腹膜機能の劣化があり, 長期使用が可能かどうかの判断を医療スタッフと患者で話し合っていく必要がある。透析スタッフはその状態に合った透析法を選択するとともに, いつ中止するかも常に考えておく必要がある。

文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の実況(2007年12月31日現在)。(社)日本透析医学会, 東京, 2008. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>, 図表42.
- 2) 服部新三郎: 特集 小児腎不全—発見から治療まで—小児腎不全の疫学調査. 臨床透析 21: 1315-1322, 2005.
- 3) 本田雅敬: 腹膜透析治療の実況—2001小児PD研究会雑誌16: 44-49, 2002. (<http://www.linkclub.or.jp/~pedpdjpn/>)
- 4) Mactier RA et al.: Peritoneal lymphatics. In the Textbook of Peritoneal Dialysis, ed by Gokal R et al. Dordrecht, Kulwer Academic Publishers, 125-129, 1994.
- 5) 窪田 実: 腹膜透析 血液浄化療法ハンドブック 改訂第3版. pp.215-221, 協同医書出版社, 2004.
- 6) 熊野和雄: CAPDの変法. 太田和夫, 他編, CAPDの臨床 改訂第2版増補, pp.253-264, 南江堂, 1998.
- 7) Gokal R et al.: Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: 1998 update. Per Dial Int 18: 11-33, 1998.
- 8) Piraino B, ISPD Ad Hoc Advisory Committee et al.: Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. Perit Dial Int. 25: 107-131: 2005.
- 9) 窪田 実, 他: 腹膜透析の新しい導入法: Moncrief and popovichのカテーテル挿入法を用いた段階的挿入. 透析会誌 35: 1279-1285, 2002.
- 10) Twrdowski Z et al.: Peritoneal equilibration test. Perit Dial Bull 7: 138-147, 1987.
- 11) Peritoneal Dialysis Adequacy Work Group: Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. Am J Kidney Dis 48(Suppl 1): S98-129, 2006.
- 12) Mujais S, Vonesh E: Profiling of peritoneal ultrafiltration. Kidney Int 62(Suppl 81): S17-22, 2002.
- 13) 日本腎臓学会: 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. 日腎誌 39: 1-37, 1997.
- 14) Kopple JD: National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 37: (Suppl 2): S66-70, 2001.
- 15) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準(2005年版). 第一出版, 東京, 2005.
- 16) Imada A: A multicenter study of CAPD related peritonitis in Japan. 透析会誌 34: 1159-1162, 2001.
- 17) Twadowski ZJ et al.: Exit-site study methods and results. Peri Dial Int.16(Suppl 3): S6-31, 1996.
- 18) 齊藤 明: 合併症 “腹膜透析 up to date”. Pharma Medica 23(Suppl): 41-60, 2005.
- 19) Mujais S et al.: Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. ISPD Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. Peri Dial Int 20(Suppl 4): S5-21, 2000.
- 20) 野本保夫, 他: 硬化性被囊性腹膜炎 診断・治療指針案—1997年における改訂. 透析会誌 31: 303-311, 1998.
- 21) Kawanishi H et al.: Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: A prospective, controlled multicenter study. Am J Kidney Dis 44: 729-737, 2004.

◎ 執筆一覧 (掲載順) ◎

太田 和夫 (東京女子医科大学 (名誉教授))	佐中 孜 (東京女子医科大学)
峰島三千男 (東京女子医科大学)	杉本徳一郎 (三井記念病院)
山下 明泰 (湘南工科大学)	三瀬 直文 (三井記念病院)
那須野修一 (横浜労災病院)	多川 斉 (三井記念病院)
原 茂子 (虎の門病院)	新田 孝作 (東京女子医科大学)
久永 修一 (古賀総合病院)	島田 久基 (信楽園病院)
篠田 俊雄 (社会保険中央総合病院)	鈴木 正司 (信楽園病院)
橋原 美治 (大阪府立急性期・総合医療センター)	風間順一郎 (新潟大学)
川西 秀樹 (土谷総合病院)	庄司 繁市 (南大阪病院)
本田 雅敬 (東京都立清瀬小児病院)	中尾 俊之 (東京医科大学)
山家 敏彦 (社会保険中央総合病院)	山田 明 (杏林大学病院)
奈倉 勇爾 (志木駅前クリニック)	金澤 良枝 (東京医科大学)
松井 則明 (土浦協同病院)	重松 隆 (和歌山県立医科大学)
春口 洋昭 (飯田橋春口クリニック)	田部井 薫 (自治医科大学)
秋澤 忠男 (昭和大学)	相川 厚 (東邦大学)
横山啓太郎 (東京慈恵会医科大学)	春木 繁一 (青葉クリニック)
川口 良人 (神奈川県立沙見台病院)	大平 整爾 (札幌北クリニック)
久木田和丘 (札幌北検病院)	中井 滋 (藤田保健衛生大学)
川村 明夫 (札幌北検病院)	杉山 敏 (藤田保健衛生大学)
服部 元史 (東京女子医科大学)	山川 智之 (白鷺病院)

血液浄化療法ハンドブック [改訂第5版]

ISBN978-4-7639-5018-5

2008年1月25日 第1刷発行

2009年1月20日 第2刷発行

企 画 透析療法合同専門委員会 (委員長 佐中 孜)
編 集 透析療法合同専門委員会編集委員会
(相川 厚, 佐中 孜*, 篠田俊雄, 中尾俊之,
峰島三千男) [*は編集委員長]

発 行 者 木下 攝

発 行 所 株式会社協同医書出版社
〒113-0033 東京都文京区本郷 3-21-10
tel 03-3818-2361 fax 03-3818-2368
URL <http://www.kyodo-isho.co.jp>
郵便振替 00160-1-148631

印刷・製本 錦明印刷株式会社

©JIS (株)日本著作出版権管理システム委託出版物

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に (株)日本著作出版権管理システム (電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

小児科

12月号

Vol.49 No.13. 2008

特集

小児の臓器移植 update

1 海外渡航による心臓移植の問題点	小垣 滋豊	1953
2 生体肺移植の長期成績と問題点	伊達 洋至	1961
3 生体肝移植の長期成績と問題点	星野 健	1967
4 小児腎移植の長期成績と問題点	服部 元史	1975
5 小腸移植の長期成績と問題点	上野 豪久ほか	1983

- 目で見える小児科
 - 特発性縦隔気腫の1例..... 柏崎ゆたかほか 1951
- 小児医学最近の進歩
 - 多発性硬化症における免疫抑制..... 越智 博文ほか 1993
- 綜 説
 - 新生児の無呼吸発作..... 水野 克己 2001
 - 先天性中枢性肺胞低換気症候群(オンディーヌの呪い)の疫学調査..... 長谷川久弥 2007
 - 新生児晚期循環不全(急性期離脱後循環不全)..... 河井 昌彦 2015
- 診 療
 - 小児 Wilms 腫瘍..... 石田 和夫 2021
 - 感染症迅速診断キットの使い方と注意点..... 木下 承皓 2029
- 卒前・卒後教育
 - 小児科における subspecialty..... 横田 俊平 2039
- 症 例
 - RS ウイルス感染後に Swyer-James 症候群を呈した1例..... 河畑 孝佳ほか 2043
 - ステロイド反応性非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例..... 高橋健太郎ほか 2047
- 最近の外国業績より
 - 新生児・未熟児..... 日本医科大学小児科 2052



小児腎移植の長期成績と問題点

服部元史*

要旨

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、小児領域でも完全に定着した医療となっている。さらに最近、腎移植の安定した成績を背景として preemptive (先行的) 腎移植 (PRT) が積極的に考慮・実践されるようになり、またその適応も拡大されつつある。ただし、移植腎の長期生着の問題が最大の医学的課題として残されている。本稿では、わが国における小児腎移植の歩みと現況、そして移植成績を通覧したうえで、小児慢性腎不全診療の問題点について概説した。

はじめに

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、小児領域でも完全に定着した医療となっている¹⁾。さらに最近、腎移植の安定した成績を背景として preemptive (先行的) 腎移植 (PRT) が積極的に考慮・実践されるようになり²⁾。またその適応も拡大されつつある (ABO 血液型不適合症例、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過酸化尿症に対する肝・腎複合移植など)³⁾⁴⁾。

本稿では、わが国における小児腎移植の歩みと現況、そして移植成績を通覧したうえで、小児慢性腎不全診療の問題点について概説したい。

I. 小児腎移植の歩み

1960年代にアザチオプリンとステロイドの併用による免疫抑制療法が開発されたことで腎移植の臨床応用が始まった。わが国でも腎移植が本格的に取り組みられるようになったのは1970年代からである。1970年代の移植腎生着率は1年で50~60%程度、そして感染症や消化管出血などの合併症による死亡が多かった。しかしながら、1986年に登場したシクロスポリン (CYA) の臨床応用によって移植腎の生着率は飛躍的に向上し、腎移植は慢性腎不全に対する医療として定着した¹⁾。さらに、1996年にはタクロリムス (FK) も臨床応用されるようになり、現在では、CYA や 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、腎移植の成績はさらに向上している (後述)。ただし、移植臓器

* Motoshi HATTORI 東京女子医科大学腎臓小児科

[連絡先] ☎ 162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学腎臓小児科

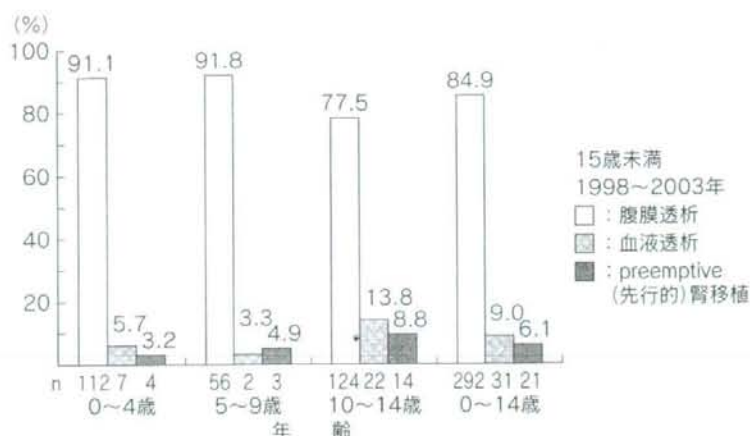


図1 年齢別にみた腎代替療法の選択 (日本小児腎臓病学会調査) (服部新三郎, 2005⁷⁾)

にはドナーの愛情や期待が託されており、さらにそのチャンスは限られているため失敗は許されない。そのため、周到な移植前検査と処置⁵⁾、そして移植後感染症に対する適切なモニタリングと治療⁶⁾が必要不可欠である。

II. 小児腎移植の現況

日本小児腎臓病学会による全国調査結果⁷⁾を基に、わが国における小児腎移植の現況を通覧する。なお、日本小児腎臓病学会調査は15歳未満を対象としている。

1. 小児慢性腎不全患者数

1998~2003年の6年間に新規に末期慢性腎不全に至った15歳未満の症例数は、0~4歳が126例、5~9歳が61例、10~14歳が160例、合計347例で(男女比は、200/147と男児に多い)、発生頻度は100万人当たり3例であった⁷⁾。100万人当たりの発生頻度は、米国の10例や欧州・オーストラリアの7例と比べて少ないが、その理由の一つとして、学校検尿(わが国のみで実施されているシステムである)による糸球体腎炎の早期発見と早期治療によるものと考え

られている。

2. 小児慢性腎不全の原因疾患

2003年度の調査では、原因疾患でもっとも多いのは異・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%を占めていた⁷⁾。これら2大原因疾患は欧米でも同様である。

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。新生児・乳幼児例でも維持透析へ導入されており、そして15歳未満の小児例ではその大半(約85%)で腹膜透析(PD)が選択されている⁷⁾。なお、PRTが約6%の症例で行われているが、図2に示したように、2002年以降は増加傾向にある⁷⁾。

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3)⁷⁾。しかし、欧米に比べて腎移植実施率はいまだ低いのが現状である。

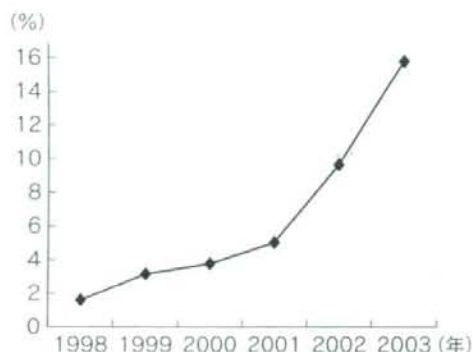


図2 preemptive (先行的) 腎移植の経年の推移 (日本小児腎臓病学会調査) (服部新三郎, 2005⁷⁾)

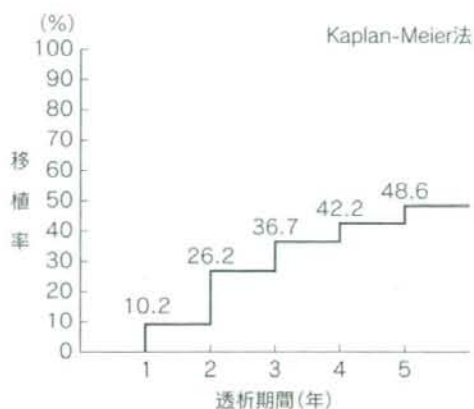


図3 透析導入後の腎移植実施率の推移 (日本小児腎臓病学会調査) (服部新三郎, 2005⁷⁾)

Ⅲ. 小児腎移植の成績

日本移植学会小児腎移植臨床統計小委員会による報告⁸⁾を基に、小児腎移植の成績を紹介する。なお、本報告では「移植時年齢 20 歳未満の患者」を「小児」と定義している。

1. 小児腎移植の長期成績

1964～2004 年に行われた 20 歳未満の腎移植数は 2,031 例であった。このうち 1986～2001 年までに登録された患者 1,751 例〔生体腎移植 1,594 例 (91.0%)、献腎移植 157 例 (9.0%)〕を対象として、長期成績 (生存率, 生着率) を検討した。移植時年齢は 5 歳以下 136 例 (7.8%)、6～12 歳 491 例 (28.0%)、13～19 歳 872 例 (49.8%) であり、年長児が半数を占めていた。1,693 回 (96.7%) が 1 次移植であり、2 次移植、3 次移植は、それぞれ 53 例 (3.0%)、5 例 (0.3%) であった。1985 年以前 (Ⅰ期: CYA 導入前)、1986～1995 年 (Ⅱ期: CYA 導入後)、1996～2001 年 (Ⅲ期: FK 導入後) の年代別患者数は、それぞれ 440 例 (25%)、846 例 (48%)、413 例 (24%) であった。小児に対する腎移植数は漸増しており、この数年は年間 90 例前後の小児腎移植が行われている。

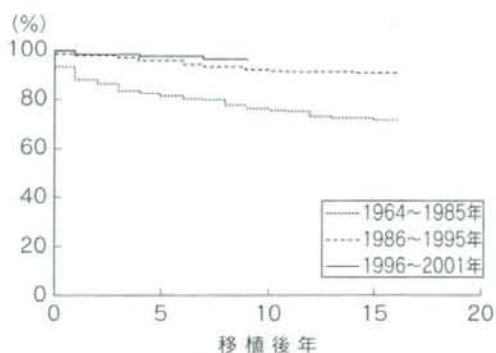


図4 年代別患者生存率 (日本移植学会日本小児腎移植臨床統計小委員会, 2007⁸⁾)

5 年生存率を比較するとⅠ期 82% に比してⅡ期では 96% と有意に改善を認め、Ⅲ期では 98% とさらに改善している。

a) 生命予後

1 次腎移植患者における年代別患者生存率を図 4 に示した。5 年生存率を比較するとⅠ期 82% に比してⅡ期では 96% と有意に改善を認め、Ⅲ期では 98% とさらに改善している。死亡症例数は 199 例で、死因の内訳を表 1 に示したが、心疾患と感染症の占める割合が高かった。欧米の報告によると、腎移植患者のほうが維持透析患者よりも死亡率は低いものの、腎移植を

表1 小児腎移植患者の死因

	1964~1985年 (%)	1986~1995年 (%)	1996~2001年 (%)	合計
心疾患	7 (15.9)	6 (16.7)	3 (42.9)	16
感染症	4 (9.1)	7 (19.4)	2 (28.6)	13
悪性新生物	6 (13.6)	4 (11.1)	0 (0.0)	10
脳血管障害	5 (11.4)	4 (11.1)	0 (0.0)	9
消化器疾患	5 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5
呼吸器疾患	1 (2.3)	4 (11.1)	0 (0.0)	5
腎・泌尿器疾患	1 (2.3)	1 (2.8)	0 (0.0)	2
事故	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	2
その他	15 (34.1)	8 (22.2)	2 (28.6)	25
合計	44	36	7	87

「死亡」199例のうち、死亡理由の記載のあるものは87例

(日本移植学会日本小児腎移植臨床統計小委員会, 2007⁹⁾)

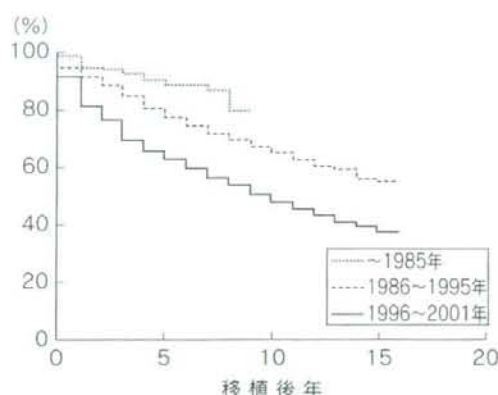


図5 年代別移植腎生着率 (日本移植学会日本小児腎移植臨床統計小委員会, 2007⁹⁾)

5年生着率を比較するとI期63%に比してII期では78%と有意に改善を認め、III期では90%とさらに改善している。

含む小児慢性腎不全患者の死亡率は健常児と比べると約25~30倍高いことが明らかにされている⁹⁾。

b) 移植腎生着率

1次腎移植患者における年代別移植腎生着率を図5に示した。5年生着率を比較するとI期63%に比してII期では78%と有意に改善を認め、III期では90%とさらに改善している。移植腎の廃絶理由を表2に示したが、慢性拒絶反応によるものが多かった。このように腎移植の短

期成績はほぼ満足すべきレベルまで達しているが、移植腎の長期生着の問題が、腎移植医療が抱える最大の医学的課題として残されている。幼児期に腎移植を受けた子どもたち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。慢性移植腎症の病態解明と有効な治療法の確立が強く望まれている¹⁾。

IV. 小児慢性腎不全診療におけるPRTの意義

末期慢性腎不全患者に対する腎代替療法として、まず透析療法へ導入し、そして次に腎移植の適応についても考えてみるというのが従来からのアプローチである。一方、近年のアメリカでの大規模症例研究により、透析療法を経ないで先行的に腎移植を行うPRTの治療上の意義が明らかにされつつある。すなわち、PRTは、透析療法を経てからの腎移植(non-PRT)に比べて、患者のさまざまな生活の質の向上以外にも、患者生存率や移植腎生着率が優れていること、一方、移植前の透析期間が長くなればなるほど患者生存率や移植腎生着率は悪くなること

表2 小児腎移植後の移植腎廃絶理由

	1964~1985年(%)	1986~1995年(%)	1996~2001年(%)	合計
急性拒絶反応	16 (8.9)	15 (7.4)	6 (17.1)	37
慢性拒絶反応	123 (68.7)	138 (68.0)	10 (28.6)	271
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	4 (2.2)	6 (3.0)	1 (2.9)	11
Primary nonfunction	3 (1.7)	5 (2.5)	1 (2.9)	9
原疾患の再発によるもの	5 (2.8)	19 (9.4)	5 (14.3)	29
医学的理由による免疫抑制薬の中止	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (5.7)	3
患者自身による免疫抑制薬の中止	5 (2.8)	7 (3.4)	3 (8.6)	15
技術的問題	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1
薬剤性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	2
その他	23 (12.8)	11 (5.4)	5 (14.3)	39
合計	179	203	35	417

「廃絶」520例のうち、廃絶理由の記載のあるものは417例

(日本移植学会日本小児腎移植臨床統計小委員会, 2007⁹⁾)

が明らかにされた¹⁰⁾。

特に小児の場合には、身体および精神運動発達の面から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¹¹⁾。さらに生命予後の点でも腎移植の早期実施の必要性が明らかにされている¹¹⁾¹²⁾。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・実践するべきである²⁾。

V. 小児慢性腎不全診療の課題

1. 新生児・乳児慢性腎不全診療

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7~8kg前後である¹³⁾。そのため、腎移植が可能となるまでの期間中、新生児・乳児慢性腎不全例をいかに上手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、十分な透析、ドライウエイトの適正な管理、感染症の予防・治療などが重要なポイントであるが困難な場合が少なくない。実際、低年齢ほど死亡のリスクが高いことが明らかにされている¹²⁾。

2. 原因疾患（特に下部尿路障害と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¹⁴⁾。

またFSGSは、腎移植後も約30%の症例が再発するきわめて厄介な病気である。そのため、小児腎臓病専門医がその病因と病態を解明し、そして有効な治療法を確立しなければならないtarget diseasesの一つである¹⁵⁾。

3. 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が問題となっている¹⁶⁾。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。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、よりよい臓器移植システムの確立に向けた一層の努力が必要とされている¹⁷⁾。

4. 合併症

小児慢性腎不全診療では成長と発育という小

表3 小児慢性腎不全診療の要点

1. 子どもの重要な特性である発育（成長と発達）に十分配慮する。
2. 良好な身体発育を獲得するためには、適正な栄養摂取、十分な透析、そして腎移植の成功が鍵となる。
3. 健全な精神発達（社会性の獲得）のためには、家族に囲まれた家庭生活と保育園や学校での生活が必須である。
4. 歪んだ母子関係（過度の母子間の心理的密着）は、患児の社会性の欠如へとつながる恐れがあるため、注意深い対応が必要である。
5. 思春期例では、ドロップアウトやノンコンプライアンス、透析拒否などがみられるため、患児に対する精神的ケアが大切である。
6. 保存期腎不全の時期から、患児の生涯にわたる腎不全治療計画を立てる（preemptiveな腎移植も積極的に考慮する）。
7. 小児慢性腎不全治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（multi disciplinary team）が必要不可欠である。

（服部元史，2008^{13）}

表4 小児慢性腎不全患者（腎移植後も含む）が抱える合併症

心血管系障害（高血圧、左室肥大など）
異所性石灰化（特に心血管系）
悪性腫瘍
重症感染症
成長障害
慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常

児の特性に対する十分な配慮が大切であり、その要点を表3に示した¹⁶⁾。診療上留意すべき小児慢性腎不全患者が抱える主な合併症を表4に示したが、本稿では、そのうちのいくつかの的を絞って解説する。

a) 心血管系障害

心血管系障害は生命予後に関連する重大な合併症であり、本邦における小児PD患者の死因¹⁹⁾および小児移植患者の死因（表1）のなかでもっとも頻度が高い。

また高血圧、高血圧の持続による心筋障害（特に左室肥大²⁰⁾、そして後述する心臓弁や冠動脈の石灰化²¹⁾は、キャリアオーバーした小児腎移植患者（透析患者も含む）の死亡リスクを高める要因であることが明らかにされている。

b) 異所性石灰化（特に心血管系）

キャリアオーバーした小児慢性腎不全患者において冠動脈の石灰化の頻度が高いことが明らかにされ、注目されている²²⁾。心血管系の石灰化

に関連する因子として、高カルシウム血症、高リン血症、2次性副甲状腺機能亢進症などが示されていることから、適正なカルシウムとリンのコントロールは、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常の予防・治療のみならず、キャリアオーバーした小児慢性腎不全患者・小児腎移植患者の長期的な生命予後の点からも重要な事項である²³⁾。

c) 悪性腫瘍

小児慢性腎不全患者（腎移植を含む）は悪性腫瘍を合併する頻度が、健常児と比べて約10倍高いことがオランダから報告されている²⁴⁾。同報告によれば、249例中21例に22の悪性腫瘍が発症し、その内訳は、皮膚癌が13、非ホジキンリンパ腫が5、急性リンパ性白血病1、線維肉腫1、腎臓癌1、そして平滑筋肉腫1であった。さらに、その発症時期をみると、腎代替療法開始後15年を過ぎた頃から急に増加していた²⁴⁾。キャリアオーバーした小児慢性腎不全患者に対しては、悪性腫瘍発症に対する注意深いフォローが必要である。

d) 腎移植後成長障害（最終身長）

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通りの成長は望めない。またステロイドは、思春期には大幅な減量・中止

が必要である。いくつかのステロイド中止プロトコ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²⁵⁾。最近の最終身長と社会生活の質との関連性を検討した報告によれば²⁶⁾、最終学歴、就職状況、結婚の有無、親と別居しているか否かの4項目が最終身長と関連性があったことから、成長障害(低身長)は小児慢性腎不全患者にとって重大な問題である。

おわりに

わが国における小児腎移植の歩みと現況、そして移植成績を通覧したうえで、小児慢性腎不全診療の問題点について概説した。移植腎の長期生着の問題が最大の医学的課題として残されているものの、近年の慢性腎不全診療の進歩により、小児慢性腎不全患者の長期生存が可能となっている。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たちの生涯にわたる腎不全治療計画を立て、そしてキャリアオーバーした症例には心血管障害や悪性腫瘍発症に対する注意深いフォローが必要である。そのため、さまざまな職種の治療従事者との密接な連携²⁷⁾が必須である。

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 **47**：17-25, 2005
- 2) 服部元史：Preemptive 腎移植の適応と問題点。小児科診療 **68**：1717-1722, 2005
- 3) 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 **17**：57-65, 2004
- 4) 本吉八重子ほか：乳児型原発性過剰尿酸尿症 I 型の 1 歳男児例に対する生体肝腎複合移植の経験。日本腎臓学会誌 **48**：22-28, 2006
- 5) 服部元史、近本裕子：小児腎不全患者の腎移植前準備について教えてください。腎と透析 **64**：799-801, 2008
- 6) 服部元史：小児移植と感染症。移植 **40**：338-343, 2005
- 7) 服部新三郎：小児腎不全の疫学調査。臨床透析 **21**：1315-1322, 2005
- 8) 日本移植学会日本小児腎移植臨床統計小委員会：本邦における小児腎移植の現況と長期成績。移植 **42**：347-353, 2007
- 9) Groothoff JW：Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* **20**：849-853, 2005
- 10) 服部元史、中倉兵庫、伊藤克己：Preemptive 腎移植の現況。伊藤克己ほか(編)：Annual Review 腎臓。中外医学社。pp163-167, 2005
- 11) Groothoff JW et al：Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children：A Dutch cohort study. *Kidney Int* **61**：621-629, 2002
- 12) McDonald SP et al：Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* **350**：2654-2662, 2004
- 13) 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 **41**：1452-1462, 2000
- 14) 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。中学医学社。pp81-84, 2000
- 15) Hattori M et al：Increase of integrin-linked kinase activity in cultured podocytes upon stimulation with plasma from patients with recurrent FSGS. *Am J Transplant* **8**：1550-1556, 2008
- 16) 服部元史：腎疾患一特に慢性腎不全。小児科 **47**：1516-1525, 2006
- 17) 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 **41**：725-734, 2000
- 18) 服部元史：慢性腎不全の治療。小児科診療 **71**：287-292, 2008
- 19) 本田雅敬：小児 PD の現状。小児 PD 研究会雑誌 **14**：47-49, 2001
- 20) Gruppen MP et al：Cardiac disease in young adult patients with end-stage renal disease since childhood：A Dutch cohort study. *Kidney Int* **63**：1058-1065, 2003
- 21) Oh J et al：Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* **2**：

— 小児科 —

100-105, 2002

- 22) Goodman WG et al : Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* **342** : 1478-1483, 2000
- 23) 服部元史ほか : 血清カルシウム値とリン値のコントロール目標. *日本小児腎不全学会雑誌* **23** : 58-61, 2003
- 24) Coutinho HM et al : De novo malignancy after pediatric renal replacement therapy. *Arch.*

Dis Child **85** : 478-483, 2001

- 25) 服部元史 : 小児腎移植におけるステロイド・オフ. *日本小児腎不全学会雑誌* **25** : 46-48, 2005
- 26) Michel B et al : Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation* **77** : 1033-1037, 2004
- 27) Watson AR : Problems and pitfalls of transition from paediatric to adult renal care. *Pediatr Nephrol* **20** : 113-117, 2005

最近の新生児医療の基準をわかりやすくまとめた実践的ガイド!!
 待望の改訂版、刊行成る!!

MANUAL OF NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

NICUマニュアル

第4版

新生児医療連絡会 編

改訂第4版の特色

新生児医療の進歩を取り入れて従来項目を大幅改訂した他、新たに下記の項目を取り入れた。

■新たに加わった項目

未熟児貧血/黄疸・溶血性疾患/輸血療法/人工呼吸器の取り扱い/NO吸入療法/持続血液濾過(CHF)、持続血液濾過透析(CHDF)/ECMO/脳低温療法/度量衡等の換算表/新生児医療に関する通知、ガイドライン、recommendation等

おもな内容

ISBN978-4-307-17053-6 B6判 736頁 246図 定価7,350円(本体7,000円+税5%)

新生児医療の全般的知識と管理 新生児医療概論/産科学的情報/新生児の分類/分娩室ルチンと蘇生術/新生児診察法/新生児室およびNICUのルチン/NICUへ収容される新生児/地域医療と新生児搬送/退院後のケア **ハイリスク児の管理** リスクの予測される児への対応/主要症状に対する診断学的アプローチと管理/主な疾患とその治療 **診断および治療上の管理要項** 保温(保育器の使用)/栄養計画/輸液療法(水・電解質の管理)/経静脈栄養/輸血療法/呼吸管理/循環管理/抗感染と感染の管理/血液・凝固系の管理/新生児黄疸の管理 **診断・治療手技** 採血法/血管カニューレション/注射法/腰椎穿刺/硬膜下穿刺/脳室穿刺/膀胱穿刺/胸腔穿刺および持続吸引/気管挿管/人工呼吸器の取り扱い/NO吸入療法/気管支鏡/呼吸機能検査/超音波断層検査/頭部CT/MRI/脳波、聴性脳幹反応/X線検査/心電図検査/腹腔透析(PD)/持続血液ろ過(CHF)、持続血液ろ過透析(CHDF)/ECMO/交換輸血/脳低温療法 **モニタリング機器の使用法** 呼吸・心拍モニタ/血圧測定/体温測定/超音波による器動脈血流測定/経皮的ガス分圧測定(酸素、二酸化炭酸)/パルスオキシメータ **ベッドサイドの検査** 血液ガス分析/電解質/血糖/血清蛋白濃度/CRP/アンモニア/ビリルビン/血液一般検査/ヘパ(プラスチンテスト)(HPT)/アプトテスト/マイクロバブルテスト/新生児マスキリーニング/髄液/尿一般/細菌 **新生児医療に必要なデータ** 正常値/薬剤/母体に投与された薬物の胎児・新生児への影響/母乳中への薬物移行と児に及ぼす影響/母乳、調製粉乳の成分表/新生児関連医療統計データ/新生児、乳幼児身体発育表/常用外国語の対応語(新生児関係)/略語表/SI単位系への換算表/その他の換算表/新生児に関連する主な公費負担制度 **新生児医療に関する通知、ガイドライン、recommendation等**

読者対象 : 看護師, 小児科医, 産科医

2006・12

 **金原出版**

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 電話03-3811-7184(営業部直通) FAX 03-3813-0288
 振替00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>



小児外科

2008
March
Vol. 40 No.3

3

Japanese Journal of Pediatric Surgery www.tokyo-igakusha.co.jp

特集

知っておきたい小児の 血液浄化療法(CHDF)

巻頭言 なぜ今CHDFなのか	平澤博之
小児CHDFとvascular access	相馬泉
小児CHDF施行時の抗凝固剤	永瀧弘之
小児CHDF用hemofilter	山下芳久
小児CHDF用bedside console	高橋良光
小児CHDF用回路とその保温対策	石川健
小児CHDFの至適施行条件	松田兼一
小児CHDF施行時のモニタリング	亀井宏一
看護師用血液浄化療法マニュアルとその運用	塩崎麻那子
超低出生体重児に対する持続的腎代替療法の 技術的考察	小野淳一
新生児敗血症性ショックと血液浄化療法	徳久琢也
小児敗血症性ショックとCHDF	服部憲幸
急性腎不全とCHDF	和田尚弘
劇症肝炎とCHDF	原聡
肝移植周術期における血液濾過透析(CHDF)	岡島英明
溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性 紫斑病(TTP)とCHDF	志賀英敏
サイトカインストームとCHDF	幸地克憲
腫瘍溶解症候群(TLS)とCHDF	仲村将高
血球貪食症候群(HPS)とCHDF	芦田明
先天性代謝異常とCHDF	中田孝明
多臓器不全(MOF)治療におけるCHDFの将来展望	織田成人

連載 小児外科医の散歩道84

家族旅行から旅行医学へ 小川富雄

■ 特集 知っておきたい小児の血液浄化療法 (CHDF)

急性腎不全と CHDF

和田 尚 弘*

はじめに

小児における急性腎不全の原因はさまざまであるが、腎が直接原因疾患である急性腎炎、急速進行性腎炎、間質性腎炎などの頻度が減少し、周術期、新生児・低出生体重児、血液腫瘍疾患、敗血症や脳症、多臓器不全といった他の疾患による腎不全や集中治療領域での急性腎不全が増加しており、成人では敗血症が急性腎不全の原因のメインになってきている。腎が原疾患の場合は、多少の時間的余裕があることが多く、病態を考えたうえで検査し腎専門医へのコンサルテーションが可能である。しかし救急・集中治療領域での急性腎不全治療は、単に CHDF の管理にとどまらず、全身の総合的知識と治療が要求される。一般臨床小児科医・研修医でも初期治療に携わり、急速に進行しそれが生命予後に大きくつながる可能性があり、専門施設との連携も重要となる。

I. 急性腎不全における CHDF の意義

純粋な腎疾患による急性腎不全であれば、表 1 に示すような renal indication として成人では血液透析 (HD) が選択されることが多い。とくにわが国のような HD 先進国では、ある程度の規模の総合病院であれば透析室を備え緊急対応も可能である。小児においても、おおむね 30 kg 以上で純粋な腎疾患やバイタルサインの落ち着いた急性腎不全であれば、HD を選択して構わない。

しかし、低体重の乳幼児には HD そのものが困難である。HD 用の低用量モジュールはほとんどなく、プライミング量が多くなってしまい、透析

表 1 急性腎不全における CHDF 開始時期の判断

renal indication

- 1) 乏尿
 - 2) 利尿剤等でコントロール不良の水分過剰状態 (皮下浮腫, 肺水腫, 心不全, 高血圧など)
 - 3) コントロール不良のアシドーシス, 高カリウム血症, 電解質異常
 - 4) 尿毒症症状の出現
- +
- ・進行の早さ
 - ・合併症 (敗血症, 多臓器不全, 基礎疾患など) の有無
 - ・輸液, 血液製剤, 栄養などのためのスペース作り

液流量は 500 ml/min に固定され、乳幼児では体重あたりの透析液量としては非常に多く、循環動態への影響が大きすぎる。また多くの HD コンソールは成人対象に作られているため、除水誤差も大きい。したがって、乳幼児の急性腎不全に対する HD 療法は、慢性腎不全で腹膜透析 (PD) 困難例以外はほとんど適応にならない。

PD は、体重の少ない児への急性腎不全に対する治療選択肢としてあげられる。renal indication として、電解質補正, アシドーシス補正, 除水など PD 療法にて十分可能である。抗凝固剤を使用せず、持続的治療であり、循環動態への負担が小さいことも利点である。一方で、除水量が一定でなく、また予想される除水量に設定しづらいこと、カテーテル位置の変動によっては PD 継続困難な場合があること、心臓外科・循環器患者で腹腔内貯留や注排液時に循環動態に影響する可能性があることなどが問題点である。また、溶質除去能としては CHDF には及ばず、CHDF のような血流量や透析・濾過量の増加による最大効率を変動させることはなかなか難しい。

したがって、小児において純粋な renal indica-

* 静岡県立こども病院腎臓内科
(〒420-8660 静岡市葵区漆山 860)

表2 血清クレアチニンの正常値 (Jaffe 法)

年齢	男児	女児	年齢	男児	女児	年齢	男児	女児
1	0.41	0.35	7	0.54	0.53	13	0.68	0.62
2	0.43	0.45	8	0.57	0.53	14	0.72	0.65
3	0.46	0.42	9	0.59	0.55	15	0.76	0.67
4	0.45	0.47	10	0.61	0.55	16	0.74	0.65
5	0.50	0.46	11	0.62	0.60	17	0.80	0.70
6	0.52	0.48	12	0.65	0.59	18~	0.91	0.72

※最近のクレアチニン測定は多くは酵素法であり、Jaffe 法であるこの値より0.1~0.2 低値であるため、この数値よりさらに低い値となる。

tion による急性腎不全では、PD でも CHDF でも構わず、施設により慣れた方法と、患者の病態を考えた選択が可能である。しかし、多臓器不全や敗血症、周術期など循環動態が不安定な病態での急性腎不全に対する急性血液浄化療法は、小児では CHDF が選択される。

II. 開始時期

なんの病態であれ、進行した腎不全であれば、なんらかの急性血液浄化療法が必要なのは明らかである。しかし、最大の問題は開始のタイミングである。以前は、小児を扱う臨床医にとって、急性血液浄化療法は特殊治療で労力がかかり、安全性も確立していないイメージから、保存的治療に固執する傾向があった。臨床の現場では、乏尿・無尿を明らかな腎不全と認識し、それでもなんとか尿を出すため利尿剤を投与し、それでも無尿が続いた場合の最後の手段で血液浄化が選択されていた。

確かに腎不全の判断は、尿量減少が一般的でわかりやすい。一方、尿量が保たれていれば大丈夫と判断される。しかし、尿量の定義は、通常の食事、正常腎機能を仮定した点滴量の条件下によるものであり、点滴量を多くし、循環血液量が明らかに多い状態や利尿剤を投与してもそれに見合う尿量が得られない場合は、尿量にかかわらず腎不全である。さらに進行のスピード、基礎疾患の合併の有無や、今後輸血など多くの水分負荷をかけなければいけない病態かどうかにより、今後の進行を予想した総合判断で適応を決める必要がある(表1)。曖昧な表現であるが、患者個々の状態を

表3 Schwartzの式による腎機能(GFR)の推定式

推定 GFR (ml/min/1.73 m²)
=K×身長(cm)/{血清クレアチニン値(mg/dl)+0.2*}

K: 1歳以下	0.45
2~12歳	0.55
13歳以上(女児)	0.55
13歳以上(男児)	0.70

*最近のクレアチニン測定は多くは酵素法であり、Jaffe 法で作成されたこの式のクレアチニン値に0.20を加えて計算する。

判断するのが臨床医の能力であり、決して尿量のみで判断してはならない。

もうひとつの判断は血清クレアチニンの値である。腎機能の程度の評価にはクレアチニン値を指標とすることが多い。しかし、クレアチニンは筋の代謝産物であり、年齢(筋肉量)の増加とともに値は異なる(表2)。また表2の値も、年齢相応の標準身長体重による正常クレアチニン値である。基礎疾患のある児の多くは年齢に比して小さく、また身長の割に筋肉量の非常に少ない重症心身障害児や心疾患患者などは、さらにクレアチニン値は低いことを考慮に入れて腎機能の評価しなければならない。

小児においては、国際的に身長が要素が加味された Schwartz の式により腎機能の評価する(表3)。最近では、シスタチンCが年齢や筋肉量に関係ない腎機能の指標として登場している¹⁾。緊急での検査値が得られず、正常値のパラッキも大きいのが、筋肉量や年齢に関係なく、腎不全評価に使用できる利点がある。

以上から腎不全と判断されたら、急性血液浄化療法の開始の時期と考えられ、開始するか施行できる施設への搬送を考慮する。小児では急性血液浄化療法決定から実際に開始するまで、ブラッドアクセス、回路のプライミングのための血液準備やプライミング処置に成人よりはるかに時間のかかることが多く、搬送する場合は早めに専門施設との情報交換が重要である。

III. 透析量、濾過量

透析方法は、腎のみによる急性腎不全であれば、



図 RIFLE 分類

HD かそれに準ずる透析量で構わない。慢性透析のように HD の間欠的 4 時間、週 3 回に相当する CHDF で十分であり、血液流量 (Qb) 2~4 ml/kg/min, 透析液量は Qb の 0.3~1 倍前後、濾過はほとんど必要ないか除水量程度という条件が多くの施設でなされている。積極的な血流量の確保や透析液量は必要なく、renal indication の適応となった除水、電解質、アシドーシス補正を改善して原疾患の回復を待つことで十分である。

敗血症や多臓器不全を合併した急性腎不全の場合は、成人領域で持続的か間欠的か²⁾、さらには透析量・濾過量の検討がなされているが、まだ定まった結論が得られていない。多くが循環動態不安定であり、高サイトカイン血症治療も終め、ほとんど持続性血液浄化療法 (CRRT) が選択される。また CRRT でも濾過量を増加させることで有効性が増すことが報告され³⁾、また早期の high flow CHDF の有効性も示されている⁴⁾。

成人も含めた surviving sepsis campaign⁵⁾ や集中治療領域論文における急性血液浄化療法の対象は、急性腎不全を合併した症例である。surviving sepsis campaign ガイドラインのなかでの急性血液浄化療法の項では、急性腎不全に対して循環動態が安定していれば CHF か HD が同等、循環動態不安定なら CHF を選択する。急性腎不全のない敗血症 (いわゆる non-renal indication) に関してのエビデンスはないと述べられている。小児の項では、大規模スタディーがないが、無尿か volume overload に対し CHF が有用であると報

告している。その後小児における多施設 prospective study が報告されたが⁶⁾、やはり急性腎不全を合併した多臓器不全の患児 116 名の検討である。透析条件の内訳は CHD (69 例)、CHF (35 例)、CHDF (12 例) で、生存率はそれぞれ 58%、44%、58% で差がなく、置換液量が 2,000 ml/hr/1.73 m² 以下とそれ以上で有意差はなかったと報告されている。その後の継続報告 344 例の解析では、血液浄化方法は CHD (48%)、CHF (21%)、CHDF (30%) と

CHDF の頻度が増加している。全体の生存率は 58% であるが、条件の違いによる生存率の報告はなされていない⁷⁾。

小児においては、CHDF における透析濾過量が体重あたり多くかけられる。したがって生存率が 50% 台という数値を high flow CHDF でさらに向上できる可能性がある。一方で、多すぎる透析・濾過量は逆に生存率を低下させるとの報告もあり⁸⁾、今後の検討課題であろう。

IV. RIFLE 分類 (図)⁹⁾

急性腎不全の分類は、以前は統一基準がなく、数 10 種類ものさまざまな定義が使用されていたが、2004 年 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group が RIFLE 分類を提唱し、この統一基準で今後急性血液浄化療法の方法や透析・濾過量の検討がなされていくと思われる。尿量も体重あたりの基準があり、Cr 値も基準値からの増加率で表現されており、小児でも同一基準で使用可能と思われる。

おわりに

純粋な腎疾患のみによる急性腎不全は予後も良好で、小児では現在行われている通常量の CHD や除水も加味した CHDF で十分である。集中治療を要する CHDF の報告のほとんどは急性腎不全を合併しているが、今後の RIFLE 分類を基準とした解析と CHDF 条件の検討がなされていくものと思われる。non-renal indication に関して

は、いまのところ全くエビデンスはないが、今後 PMX などの併用, high-flow CHDF¹⁰⁾ データの蓄積などから変化していくかもしれない。

文 献

- 1) 亀井宏一, 笠原克明, 寺町昌史, 他: 日本人小児における血清シスタチン C の基準値と腎機能マーカーとしての有用性. 日児誌 111 : 1381-1387, 2007
- 2) Augustine JJ, et al : A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. Am J Kidney Dis 44 : 1000-1007, 2004
- 3) Ronco C, et al : Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomized trial. Lancet 356 : 26-30, 2000
- 4) Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al : Prospective evaluation of short-term high volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. Crit Care Med 28 : 3581-3587, 2000
- 5) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al : Surviving sepsis campaign guideline for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32 : 858-873, 2004
- 6) Goldstein SL, Somers MJG, Baum MA, et al : pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. Kid Int 67 : 653-658, 2005
- 7) Symons JM, Chua AN, Somers MJG, et al : Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy : A report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. Clin J Am Soc Nephrol 2 : 732-738, 2007
- 8) 小野淳一, 堀家英之, 横田喜美夫, 他 : Septic shock に対する Continuous renal replacement therapy の至適血液浄化量からみた high flow CHD の優位性について. ICU と CCU 29 : S97-S99, 2005
- 9) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al : Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8 : R204-212, 2004
- 10) 永岡弘之 : 10 kg 以下の小児に対する急性血液浄化. 日アフェレンス会誌 26 : 339-345, 2007

Acute Renal Failure and Continuous Hemodiafiltration (CHDF) in Children

NAOHIRO WADA

Department of Pediatric Nephrology, Shizuoka Children's Hospital

Key words : Acute renal failure, CHDF, Pediatric, RIFLE.
Jpn. J. Pediatr. Surg., 40(3) : 321~324, 2008.

Renal diseases requiring critical care such as glomerulonephritis, are among the causes of acute renal failure (ARF), together with peri-operative status, sepsis, and multi-organ failure, and their incidence has recently increased. Pediatric patients, especially infants and toddlers, are difficult to treat with hemodialysis. ARF patients with renal diseases can be treated with either CHDF or peritoneal dialysis (PD); but critically ill patients with ARF should be treated with CHDF. The important point is the initiation of CHDF : it is necessary to consider not only renal indications such as oliguria/uria, acidosis, over hydration, and abnormal electrolyte, but also fluid in-out balance, rapid progression, and complications. There is still a debate about whether intermittent or continuous therapy is more effective and about the volume of filtration/dialysate to be used ; and further investigation is needed.

* * *

小児疾患診療のための 病態生理

『小児内科』『小児外科』編集委員会共編

第40巻増刊号(通巻487号) 2008年11月30日発行
昭和44年12月26日第3種郵便物認可
ISSN 0385-6305 Shoni Naika

小児内科

2008 Vol.40 増刊号

第4版

1

総論

呼吸器疾患

循環器疾患

消化器疾患

内分泌疾患

腎・泌尿器疾患

感染症

免疫・アレルギー疾患

リウマチ性疾患とその周辺疾患

境界領域疾患

付録

Diagnosis and Treatment Based on Pathophysiology of Pediatric Diseases

東京医学社

VI. 腎・泌尿器疾患-27

慢性腎不全

Chronic renal insufficiency

上村 治*

UEMURA Osamu

① 基本病因、発症機序

1999年のわが国の20歳未満の末期腎不全患者の調査を行った服部らの小児末期腎不全調査¹⁾によると、1年間の新規症例は102例(男/女:67/35)で、原因疾患は低・異形成腎が24.5%ともっとも多かった。20歳未満の既存症例は628例(男/女:363/265)で、腹膜透析41%、血液透析17%、腎移植41%で、原因疾患は嚢胞・遺伝性・先天性腎疾患が多かった。非公式ではあるが、2007年夏に、国内の小児慢性腎臓病患者を治療している専門施設を対象に腎機能が20~50%の症例の実態調査を行ったところ、48施設から回答があり、総数331例、最近1年半に新たな105例の患者が発症していることが判明した。小児の透析導入患者の原疾患では慢性糸球体腎炎が減少し、1991~2001年の小児PD研究会の調査²⁾では先天性のものが6割を占め、またその中で低・異形成腎、逆流性腎症など尿路疾患を合併する可能性のあるものが4割近くある(表1)。

② 基本病態

慢性腎不全は不可逆に糸球体濾過量(GFR)が低下したことによって起こる症候群であり、全身病(多臓器障害)である。慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)という用語が、2001年から米国で使用され始め、K/DOQI(Kidney Disease Outcome Initiative)の「CKDの評価法、分類法、層別化に関する診療ガイドライン」³⁾で定義と重症度分類が初めて示された。この定義と重症度分類は、KDIGO(Kidney Disease; Improving Global Outcome)によって一部改定され承認された⁴⁾。KDIGOの改定

* あいち小児保健医療総合センター

〒474-8710 大府市森岡町尾坂田1-2]

TEL 0562-43-0500 FAX 0562-43-0513

E-mail: o_uemura@hkg.odn.ne.jp

表1 PD導入の原疾患(1991~2001年)

	症例数	(%)
慢性糸球体腎炎	44	(7.5)
巣状糸球体硬化症	106	(18.0)
急速進行性糸球体腎炎	16	(2.7)
アルボート症候群	20	(3.4)
先天性ネフローゼ症候群	42	(7.1)
溶血性尿毒症症候群	12	(2.0)
低・異形成腎	204	(34.7)
逆流性腎症	21	(3.6)
多発性嚢胞腎	11	(1.9)
若年性ネフロン癆	25	(4.2)
その他	79	(13.4)

(小児PD研究会)

表2 慢性腎臓病(CKD)の定義

- 腎障害が3か月間以上継続する
腎障害とは腎臓の形態的または機能的異常のこと
GFRの低下の有無は問わない
腎障害の診断は、
・病理学的診断
・腎障害のマーカー
1) 血液検査または尿検査
2) 画像診断
 - GFR<60 ml/min/1.73 m²が3か月以上継続する
腎障害の有無は問わない
1. または2. のどちらかを満たす場合をいう

表3 慢性腎臓病(CKD)の分類

stage	説明	重症度による分類		治療による分類
		GFR		
1	腎障害(+) GFRは正常または亢進	≥90		腎移植後はTを付記 透析はDを付記
2	腎障害(+) GFRは軽度低下	60~89		
3	中等度GFR低下	30~59		
4	高度GFR低下	15~29		
5	腎不全	<15(または透析)		



図1 慢性腎不全の病態と合併症

は、重症度分類の stage 5 のうち透析療法を受けているものは分類に D を付記して stage 5D、腎移植を受けたものにはすべての stage に T を付記するというものである。KDIGO による CKD の定義と重症度分類を表 2 および表 3 に示した。CKD の定義を簡潔に述べると、腎障害(たとえば蛋白尿)が腎機能低下($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)が 3 か月以上継続する病態である。これまで使われてきた慢性腎不全は、CKD stage 3 以上のことを意味している。 GFR が $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満となると、図 1 に示したような種々の症状が起ってくる。

③ 病態生理からみた臨床症候

慢性腎不全の臨床症候は、腎臓の働きが弱まったために起こる多臓器の症状である。そのため、合併症そのものが主要症候となる。

1. 末期腎不全への進行

小児期にすでに CKD stage 3 にあるものの透析導入は現在の医療では避けられないであろう。透析導入の絶対的適応は、① 溢水状態(肺水腫など)、② 電解質異常(高 K 血症など)であるが、 $CCr < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $BUN > 80 \text{ mg/dl}$ あたりが計画的な透析導入時期である。

2. 心血管系障害

もっとも重要な問題は、循環血液量過剰(溢水)による高血圧であり、尿毒症性心筋症の最大の理由である。長期に持続すると不可逆な拡張型心筋症となり腎移植時の水負荷に耐えられなくなる。高レニン性高血圧や、溢水も高レニンもみられない高血圧もあり、これらは腎臓そのものがなんらかの昇圧物質を出していると考えられる。血圧は年齢や体格によって正常値や高血圧の判定が異なることに留意する必要がある¹⁾、米国 Task Force Report²⁾が参考となる。たとえば 10 歳未満の児で収縮期血圧が 120 mmHg を超えたら明らかに高血圧である。また小児の正確な血圧測定を行うためには、年齢よりも体格に合わせたマンシエットを選択する必要がある³⁾。低・異形成腎の場合は、逆に多尿があり脱水になりやすく、また塩分を喪失しやすい。

3. 腎性骨異常栄養症

腎機能障害に伴う Ca・P の異常により発生した骨代謝異常と内分泌異常をいう。腎機能が半分以下になると ROD が始まると考えられる。進行すると成長障害、骨関節痛、骨変形、筋症状、異所性石灰化などが起こる。内分泌学的には二次性副甲状腺機能亢進症が起こる。Ca×P 積の高値は心

表4 小児における血清クレアチニンからの予測 GFR

報告者	クレアチニン測定法	GFR 測定法	年齢	性別	k 値	備考
Schwartz	ヤッフェ法	クレアチニンクリアランス(イヌリンクリアランスとクレアチニンクリアランスで確認)	1歳未満	男女	0.45	低出生体重児: 0.33
			2歳以上 12歳未満	男女	0.55	
			12歳以上	女	0.55	
			12歳以上	男	0.70	
Counahan-Baratt	ヤッフェ法(レジンを吸着による真のクレアチニン)	51 Cr-EDTA 血漿クリアランス	2か月以上 14歳以下	男女	0.43	

$$\text{GFR}(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = \frac{k \times \text{身長}(\text{cm})}{\text{血清クレアチニン}(\text{mg}/\text{dl})}$$

臓をはじめとした他の臓器に異所性石灰化をひき起こし、生命予後に大きく影響する。

4. 成長障害

腎不全による成長障害は、栄養、貧血、腎性骨異栄養症、アンドロシスを含めた体液異常、内分泌異常などが関与した総合的な結果として起こってくる。

5. その他

腎性貧血、栄養に絡んだ諸問題(カロリー不足や過剰、蛋白不足や過剰、高カリウム血症、高リン血症)、告知後の精神的ダメージ、泌尿器科的合併症、透析関連合併症、移植関連合併症などさまざまである。

④ 病態生理からみた診断のための臨床検査

慢性腎不全の診断は、GFRを測定するか、推定するかによる。GFRにより60 ml/min/1.73 m²未満の場合に慢性腎不全(CKD stage 3以上)と診断することになる。

1. イヌリンクリアランス

腎機能による staging は NKF K/DOQI のガイドラインに従う。しかし、小児の場合 GFR の正常レベルは年齢とともに変化する。GFR を「標準の」体の大きさ(1.73 m²の体表面積)に合わせることは成人の場合と同様である。通常の成人では、正常の GFR は、約 120~130±20~25 ml/min/1.73 m²とされているが、小児は新生児期に約 1/3 から始まり 1.5 歳でほぼこの値に達する。1 歳未満はこのガイドラインに従うと多くが CKD となってしまうため、個別に考えなくては行けない。

2006 年 8 月に腎機能検査用薬としてイヌリー

ド[®]が発売となり、成人の検査法も標準化されたが、小児の検査法も標準化する必要がある。標準化で決定しなくてはならないのは、イヌリンの初期投与量と維持投与量、水分負荷量、採血回数などである。Brodehl らは、イヌリンを初期量として 25 mg/kg 静脈注射、維持量として 25 mg/min/1.73 m² 持続静脈注射、水分負荷として初期に 20 ml/kg 経口負荷、維持水分量は幼児では 0.5 ml/min、小児では 1.0 ml/min で持続静脈投与、平衡時間は 1 時間で、検査開始後の採血は 2 回とした⁷⁾。Cole らの方法⁸⁾は、腎機能を予測してイヌリンの持続投与量を腎機能に合わせて変更する点が Brodehl の方法と大きく異なる。日本小児腎臓病学会の小児 CKD 対策協議会ではイヌリンクリアランスの検査法を標準化する予定でパイロットスタディを開始した。Cole の方法同様イヌリンの血中濃度を検査中 20 mg/dl と一定になるよう予測 GFR から想定して投与量を決定し、また検査を 30 分×3 回とすると尿量が不安定であることもあり 60 分×2 回とすることに決定した。この方法で腎疾患患児の GFR を検討し、血清クレアチニンやシスチン C の正常値との関係から、小児の GFR の正常値を明らかにし、また GFR の簡易予測式を作成していく予定である。

2. 血清クレアチニン値からの推定 GFR

CKD 対策が、その性格上スクリーニングで開始されることを考えると、1 回の採血で判定される必要がある。小児で GFR を推定するためのいくつかの式がつけられた。Schwartz の式^{11)~12)}と Counahan-Baratt の式¹³⁾は、GFR を身長と血清クレアチニンを利用して算出する(表 4)。式は推定 GFR =