

図2 正常クレアチニン(1歳以上~12歳未満)

$k \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{血清クレアチニン}(\text{mg/dl})$ となる。この2つの方法での係数 k 値の違いは、クレアチニンとGFRを測定するための異なる分析のためであると考えられる。Schwartzの方法とCounahan-Barrattの方法の違いは、GFRはそれぞれクレアチンクリアランス(クレアチンクリアランスで式の作成、イヌリンクリアランスで確認)と $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 血漿クリアランス、そしてクレアチニンは両者ともヤッフエ法であるがCounahan-Barrattはレジン吸着によって真のクレアチニンを測定した点にある。Schwartz法のように通常のヤッフエ法ではクレアチニンを過大評価する。クレアチニン値測定が酵素法主体となった日本では新しい式を作成する必要がある。表4に示したようにSchwartz法の係数 k 値は低出生体重児(1歳未満)では0.33、正常出生体重児(1歳未満)では0.45、2歳以上12歳未満では0.55、12歳以上女性では0.55、12歳以上男性では0.70である。またCounahan-Barratt法の係数 k 値は2カ月以上14歳以下では0.43である。

小児の酵素法による血清クレアチニン値がどのように変動していくかを説明する。血清クレアチニン値は一般的に筋肉量に比例し、腎機能に反比例するといわれる。思春期までは筋肉量は身長に比例する。思春期以降、筋肉量は身長との比例関係を離れて急激に増加する。また前述したように腎機能そのもの(体表面積あたりのGFR)の変化は、新生児期に成人の1/3程度からはじまり1歳半頃

に成人値となる。成長に伴った血清クレアチニン値の変化は、早期新生児期に母親の血清クレアチニン値(0.6~0.7 mg/dl)から本人の値である0.4 mg/dlとなり腎機能の発達とともに1歳頃に0.2 mg/dl程度となり、以後身長に比例して4歳頃に0.3 mg/dl、10歳頃に0.4 mg/dlというように、1~12歳の間の正常血清クレアチニン値は身長(m)のおよそ0.3倍となって徐々に増加する。図2は、あいち小児保健医療総合センターでdisease controlを対象として作成した、1歳以上12歳未満の正常血清クレアチニン値で、酵素法では「血清クレアチニン値(mg/dl)=0.30×身長(m)」で予測できると考えられた⁴⁾。思春期以降は急激に上昇し0.6~0.9 mg/dlにいたる。

⑤ 治療目標とその手順および症状検査所見からみた効果判定指標

小児慢性腎不全の管理は、慢性腎不全は腎臓が働かないために起こってくる全身病であるという認識と、成人と異なるポイントとして成長発達への配慮の必要性を、常に考慮して進めることが重要である。患児が成人したときに一人前の社会人となっていることを目標に、もって生まれた身体的、精神的、社会的能力が腎不全であることによって損なわれることなくハンディキャップを最小限に食い止めるよう管理されなければならない。保存期には、いずれ末期腎不全となる非可逆的な病態であり慢性腎不全の管理のスタートとして位置

表5 血清Ca, Pの管理目標

年齢	1歳未満	1~5歳	6歳以上
血清P	5.0~7.0 mg/dl	4.5~6.5 mg/dl	4.0~6.0 mg/dl
血清Ca	9.5~11.0 mg/dl	9.5~11.0 mg/dl	9.0~11.0 mg/dl
Ca×P積	50~70	40~65	35~60

付ける必要があり、透析期(代償期)を含めて全身病としての合併症を防ぎながら現時点での最終目標である腎移植(置換期)への準備を進める時期である。保存期、透析、腎移植と生涯を通した全人的な治療戦略を意識しながら、それぞれの時期の重要な戦術を含めて解説したい。

1. 成長障害の管理

強い成長障害は慢性腎不全の管理になんらかの問題があると考えなくてはならない。栄養は成人と異なり、熱量不足や蛋白不足が直接成長に影響する。Pedriniらはメタ分析で蛋白制限食が慢性腎疾患の腎機能予後を改善することを示しており¹⁵⁾、成人ではエビデンスレベルの高い治療法である。しかし成長期にある小児に対しては熱量不足や蛋白不足が直接成長に影響すると考えられる。Hondaらは、2歳以下のPD患者の栄養管理を行うことで平均2.6年間の間に平均身長SDSの有意の減少はなく、平均growth velocity index (GVI)はエネルギー摂取量と正の相関があったとした¹⁶⁾。以上から成長発達を重視する多くの腎臓小児科医は蛋白制限食を採用しない。熱量不足や蛋白不足が直接成長に影響することに注意が必要であり、とくに乳幼児期は栄養状態が成長を決定する主要な成分であることが指摘されている¹⁷⁾。経口による十分なエネルギーが摂取困難な2歳までの乳幼児については経管栄養による強制補充が必要である。

成長ホルモンの有効性については、Haffnerらは前思春期の慢性腎不全患児の低身長に対する最終身長獲得効果をretrospective cohort studyで示した¹⁸⁾。しかし、この報告の治療群と対照群を比較すると暦年齢と骨年齢のずれに大きな違いがあり、最終身長獲得の有効性はまだエビデンスレベルの高いものとはいえない。しかし成長ホルモン療法は、慢性腎不全患児の低身長に対し明らかな短期的効果がある印象である。その効果は0.175 mg/kg/weekより0.35 mg/kg/weekが顕著であ

る。他の管理を十分に行ったうえで考慮すべき治療のひとつである。

いずれにしても、腎移植後のcatch-up growthに過剰な期待をしてはならず、それまでの管理が重要である。

2. 血圧・循環血液量の管理

循環血液量過剰(溢水)が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。保存期にあつては塩分制限や利尿剤によって体液量を管理し血圧をコントロールする。もちろん透析導入をむやみに遅らせる必要はなく、コントロールが難しい場合は速やかに透析導入を決断する。透析導入後は腹膜透析であってもドライウエイトの設定が必要であることが多い。腹膜透析の場合、透析液糖濃度の選択や飲水量により体重のコントロールを行う。小児の場合成長するので頻回にドライウエイトの変更が必要である。高レニン性高血圧、溢水も高レニンもみられない高血圧の場合、降圧剤でコントロールする。溢水の評価は、血圧、心胸郭比、皮膚の緊張、hANP、BAP、心エコー所見などで総合的に判断する。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く、水分量や食塩負荷量については適宜調節しなくてはならない。

3. 腎性骨異常栄養症の管理

二次性副甲状腺機能亢進症は、可逆性をもった状態で治療を開始することが重要で、長期に持続する高P血症を避ける必要がある。管理の目標は至適なCa, P, PTH値を保つことである。このコントロールは、リン結合剤(炭酸カルシウム、塩酸セベラマー)、活性型ビタミンD製剤(1 α OHD₃, 1,25(OH)₂D₃, アナログ製剤)、低Ca透析液などによって行う。血清Ca, P値の目標値は年齢によって異なるが、生理学的には成長期はCa×P積は高くてもよい¹⁹⁾(表5)。目標intact PTHは末期腎不全となれば、150~300 pg/mlと考えるが、残存腎機

能によりこの目標は異なると考えられ、保存期には 150 pg/ml 以下にコントロールすべきと考える。これらの中でもっとも重要なのは $\text{Ca} \times \text{P}$ 積であり、むやみに漫然とビタミン D を投与したり、乳製品や豆製品を過剰に摂取して、長期に $\text{Ca} \times \text{P}$ 積の高値を見逃すことは許されない。異所性石灰化は生命予後に大きく影響することを忘れてはならない。

4. 精神発達支援

これまで透析導入期や腎移植後の精神的支援が強調されてきたが、告知という観点からすると保存期の支援がもっとも重要であろう。とくに両親にとってこどもの腎臓に回復の見込みがないことを告知される精神的ダメージは測り知れない。おそらく腎機能が 50% くらいに低下すると身体的合併症が起り始める可能性があり、この時期に一度専門医を受診し、その後の予想される経過のイメージを患者家族と共有しておくことが重要である。また医療チームとして患者・家族の精神的・社会的状況を評価する必要がある。また重い障害がある場合、その後の透析や移植をどう選択するかも、じっくり話し合っただけで決定しておくべきである。また、思春期の児が noncompliance のために移植腎機能を喪失することは各施設が経験しており、精神的な支援が助けになるかもしれない。

5. 泌尿器科的合併症の管理

低・異形成腎をはじめとした小児の慢性腎不全の原疾患には泌尿器科的問題が併存している場合が多い。固有腎にとっても移植腎にとっても腎機能予後に影響する最大の問題の一つは下部尿路である。この問題の解決は固有腎の末期腎不全になる時期を遅らせ、また移植腎の寿命を延ばすことができる。神経因性膀胱や後部尿道弁膀胱など capacity, compliance や contractility に問題がある場合はできれば移植前に修正しておく必要があり、とくに低圧での蓄尿が重要である。つまり、小児の腎不全を扱う施設には熟練した小児泌尿器科医が必須である。

6. 移植後の原病再発を考慮して

移植後の原病再発はいくつかあるが、最大の問題は巣状糸球体硬化症のそれである。移植時は血漿交換や強力な免疫抑制などが行われている。ま

た移植に先立って固有腎摘を行っている施設も多い。血漿交換や固有腎摘には明らかなエビデンスはないが経験的に行われており、早期の移植を希望されれば、固有腎摘や腎移植のタイムスケジュールを保存期にたてる必要がある。

7. ESRD への進行抑制と透析導入時期

前述したように、蛋白制限食が慢性腎疾患の腎機能予後を改善することは示されている¹⁵⁾が、成長期にある小児に対しては多くの腎臓小児科医は採用しない。それは Karlberg の ICP 理論¹⁷⁾から考えても妥当であり、European Study の報告^{20,21)}では、WHO 推奨の成長に影響のない範囲での蛋白制限は、腎保護の効果は明らかではないとしている。

腎保護作用をもつとされるアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の小児でのエビデンスについて述べる。ACE-I は IgA 腎症の糸球体での蛋白のサイズ選択性を改善することが知られている²²⁾。成人においては、REIN 研究²³⁾、Jafar らのメタアナリシス²⁴⁾、Nakao らによるランダム化比較試験²⁵⁾など、ACE-I や ARB の非糖尿病性腎症に対する有効性を示す論文が数多くある。それらを合わせて成人の腎保護作用について過去 10 年間の文献をレビューしたところ、非糖尿病性腎症に対する ACE-I と ARB の腎保護作用に関する文献は 47 編で、meta analysis は 3 編、RCT 29 編あった。多くは腎機能低下抑制効果ありとの結果で、また ACE-I と ARB を比較した検討はいずれも ARB は ACE-I よりも効果あり、ACE-I と ARB 併用に関する文献は 8 編あり多くは併用療法のほうがより有効との結果であった。これに対して、小児に対する ACE-I と ARB の治療効果に関する文献は過去 10 年間の文献をレビューし約 20 編みられたが、その中で RCT は高血圧に対する 4 報告のみで、CKD に対して ACE-I あるいは ARB の有効性が示唆されているが、case series や cohort study のみであった。Case series²⁶⁾ではあるが小児の慢性腎不全を対象とした ESCAPE 研究により、ACE-I の降圧効果 (24 時間収縮期平均血圧で 11.5 mmHg)、蛋白尿減少効果 (約 50%) と腎不全の進行抑制効果が報告されているが、適切にデザインされたランダム化比

較試験は行われていない。また European Study の検討²¹⁾で高血圧が腎不全進行の危険性を早めることが示された。ところでARBと異なりACE-Iは腎排泄性の薬剤が多く、腎機能が低下すると急激に血中濃度が上がり、腎血流が低下して透析導入時期を早めてしまう可能性があり注意が必要である。クレメジンに関しては、食事や他の薬剤の内服と重ならないよう注意が必要で、しかも1回内服量も多く、良好なコンプライアンスを期待することが難しい。

小児の場合、ESRDへの進行抑制は重要であるが、合併症のないよい状態で計画的な透析導入を迎えることはさらに重要なことである。小児は成長を考慮して体重当たりの蛋白摂取推奨量が多く、成人と同じ腎機能であっても尿素窒素は高くなってしまふ。そのため成人と比較して早期透析導入はやむを得ないと考えられる。透析導入については前述した。

8. 腹膜透析療法

小児の末期腎不全の場合、多くは最初にPDが選択される。HDが選択されない最大の理由は体格的なblood accessの問題であろう。腎移植が選択されない理由はさまざま意味での環境であることが多い。その点については後述する。やむを得ず長期にPDを継続しなければならない場合、もっとも注意すべき問題は被囊性腹膜硬化症(EPS)である。現時点では長期(8年以上)にPDを継続することは避けられるべきである。小児PD研究会では、小児のEPS予防のためのPDの中止基準を作成しているので参考にしていきたい。PDの合併症として頻度の高いものは、出口部トンネル感染症や腹膜炎である。腹膜炎の原因としてはdeviceの進歩により経カテーテル感染より傍カテーテル感染によるものが圧倒的に多い。その意味で出口部トンネル感染症に注意を払わなくてはならない。よい出口をつくるためには、手術および術直後の管理が大切で、リークが起きないように、無菌的に出口部が完成するように、またカフ感染を起こさないために出口と外部カフとの距離を十分に(できれば5cm以上)とるように、配慮されなければならない。感染した場合の治療については小児PD研究会の小児PD治療マニュアル²⁷⁾

を参照されたい。

小児の成長のためには十分な栄養(カロリーと蛋白質)が必要であり、体重当たりの蛋白摂取推奨量は成人の2~3倍となる。そのため至適透析の指標であるKT/Vの目標値は蛋白の成長利用分を差し引いても成人よりかなり高いところに設定されるべきである。至適透析についても小児PD治療マニュアル²⁸⁾を参照されたい。残存腎機能が低下した場合は、CAPDやlarge-dose cyclic tidal peritoneal dialysisなどの高効率の透析が必要であり、また腎移植への移行を考慮すべきである。

9. 血液透析療法

小児科領域で血液透析が敬遠される理由は手技上の問題が多い。過去の開腹手術のための腹腔内癒着や先天奇形のための人工肛門などの物理的理由は血液透析選択の理由となる。ブラッドアクセスの確保が難しいことが最大のハードルで、慢性透析を行うための内シャント作成は体重15kg以下の児には不可能であり、それ以上であっても通常作成される遠位橈骨動脈ではなく肘部に作成されたほうが成功率が高い。透析用のダブルルーメンカテーテルは一時的には有用で乳児期から十分使用可能であるが、以後の血液浄化法を考えておかななくてはならない。ダイアライザーの膜面積は、体表面積の75%から開始する。ダイアライザーと血液ラインの容量(プライミング量)はできるだけ少なくし、循環血液量の8~10%を超えないようにする。低体重児の場合、プライミングをやむを得ず血液やアルブミンで施行しなければならない場合もある。返血にも注意が必要で、緩徐に行うことが重要である。血液流量は3~5ml/kg/minで行う。除水量は体重の5%以内になるように食事外水分量を設定しなくてはならない。抗凝固は一般的にヘパリンが使用されるが、出血傾向が問題となる場合は工夫が必要でフサンなどが使用される。

10. 腎移植

小児の腎移植は歴史的に、①体重10kg以下の低体重児、②下部尿路通過障害(神経因性膀胱も含めて)、③原病再発の可能性の高い巣状糸球体硬化症、④ABO血液型不適合、などにどんどんと適応が拡大された。

低体重児については、成人の腎を患児の腹部におさめることできることが必要条件で、身長 75 cm、体重 8 kg が目安となる。死体腎を用いると高率に primary non-functioning kidney となることが知られており、親子間の生体腎移植が行われることが多い。

尿路の問題については前述したが、graft survival にかかわる問題が存在するならば移植前の泌尿器科的手術が必須である。

また巣状糸球体硬化症 (FGS) の原病再発の問題がある。われわれのグループは、移植半年以上前に固有腎摘、移植直前に全血漿交換、免疫抑制は 4 剤使用で行ってきたが、それでも高頻度に移植腎再発が起こっている。しかし早期に移植腎機能廃絶にいたるものはごく少数で自然に寛解に入るものも多く積極的に進めるべきと考えている。

ABO 血液型不適合移植は成人も共通の問題だが、日本では Takahashi らが case series (multicenter trial) であるが、historical control と比較して血漿交換などによる抗体除去を利用したプロトコールでの良好な長期成績²⁹⁾を示している。ABO 不適合献腎移植の 1 年生着率が 4% (1 例/25 例)であったという過去の報告³⁰⁾と比較すると、抗体除去の有効性はかなりの高さのエビデンスと考えてよさそうである。

残されている問題のうち成人と共通のものとして、post-transplant lymphoproliferative disorders を含めた免疫抑制剤の管理の問題、提供される腎臓の数の不足のための透析医療に偏って依存した腎不全医療と近親者からの提供に依存している腎移植医療、移植後の生着年数の期待値が 15~20 年程度である原因としての慢性拒絶反応などがある。

11. Preemptive 腎移植を前提にした管理

NAPRTCS のデータ³¹⁾によると、preemptive 腎移植 (透析を経ない腎移植) の移植後成績は透析後の移植と比較して良好である。生体腎移植の場合の graft survival rate の検討では、preemptive の 3 年生着は 92%、腹膜透析後は 83%、血液透析後は 86% であった。一次移植小児 2,495 例 (preemptive 625 例) を対象とした検討であるが、透析後グループに黒人が多い、移植前輸血が多い、再発性疾患 (FSGS, Oxalosis) が多いなどバイアスもあり、

また RCT ではないが、少なくとも透析後移植より悪い成績ではない。Preemptive 腎移植を ESRD の初期治療の一手段と考えれば、当然保存期にその準備を進めなくてはならない。この時期の患者家族への情報提供が必須となる。小児末期腎不全の治療上、移植が究極の長期的ゴールであり、一方透析は移植までの一時的な手段であると考えられ、今後は preemptive 腎移植を増加させる努力が必要である。

⑥ よくある合併症の病態生理とその診断治療予防

前述したように慢性腎不全は腎臓の働きが弱まったために起こる全身病であり多臓器の症状が起こる。前述した合併症そのものが主要症候である。

⑦ 症状経過、検査所見からみた予後判定

1. 末期腎不全への進行

慢性腎不全の GFR は、その病態や治療に変化がなければ直線的に低下する。前述したような推定 GFR や血清クレアチニンの逆数で代用し、末期腎不全となり透析導入が必要となる時期を推定することができる。

2. 腹膜透析の寿命

透析期間の長いわが国では EPS は重要な問題で、小児の頻度はおよそ 2% と考えられる。透析期間が長いほど発症頻度が高くなり、5 年で 6.6%、10 年で 22% であり³²⁾、長期 (8 年以上) に PD を継続することは避けられるべきである。小児の PD の長期成績²⁾では、1991 年以降の 5 年生着率は 92% であった⁸⁾。

3. 腎移植の成績

穴戸らによるわが国における小児腎移植の現状と長期成績によると、1996~2001 年の 5 年生着率は 98%、1986~1995 年の 15 年生着率は 91% であった³²⁾。現在小児の腎移植の生着期待値はおよそ 15 年から 20 年と考えられている。

文献

- 1) 服部新三郎, 吉岡加寿夫, 木田雅敬, 他: 日本小児腎臓病学会学術委員会, 2000 年小児末期腎不全調査, 小児腎誌 14: 165-173, 2001
- 2) 木田雅敬: 腹膜透析治療の現状-2001. 小児 PD 研究

- 会誌, 16 : 44-49, 2003
- 3) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 : S1-266, 2002
 - 4) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al : Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67 : 2089-2100, 2005
 - 5) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents : The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114 (Suppl 4) : 555-576, 2004
 - 6) 正木洋子, 鈴木友子, 牛島克夫, 他 : 病棟における小児腎疾患患者の信頼できる血圧測定法の統一. *日小腎不全誌* 25 : 212-215, 2005
 - 7) Brodehl J, Gellissen K : Endogenous renal transport of free amino acids in infancy and childhood. *Pediatrics* 42 : 395-404, 1968
 - 8) Cole BR, et al : Measurement of renal function without urine collection : a critical evaluation of the constant-infusion technic for determination of inulin and para-aminohippurate. *N Engl J Med* 287 : 1109-1114, 1972
 - 9) Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A : The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 34 : 571-590, 1987
 - 10) Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ : A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 104 : 849-854, 1984
 - 11) Schwartz GJ, et al : A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58 : 259-263, 1976
 - 12) Schwartz GJ, Gauthier B : A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent. *J Pediatr* 106 : 522-526, 1985
 - 13) Counahan R, et al : Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 51 : 875-878, 1976
 - 14) 早川英樹, 上村 治, 他 : 小児の正常血清クレアチニン値(酵素法)の検討—身長との関係—. *医学検査* 53 : 1285-1289, 2004
 - 15) Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al : The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124 : 627-632, 1996
 - 16) Honda M, Kamiyama Y, Kawamura K, et al : Growth, development and nutritional status in Japanese children under 2 years on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 9 : 543-548, 1995
 - 17) Karlberg J : A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand* 350(Suppl) : 70-94, 1989
 - 18) Haffner D, Schaefer F, Nissel R, et al : Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med* 343 : 923-930, 2000
 - 19) 里村憲一 : 小児の腎性骨異常症. *小児 PD 研究会誌* 18 : 35-37, 2005
 - 20) Wingen AM, Fabian-Bach C, Mehls O : Low-protein diet in children with chronic renal failure-1-year results. European Study for Nutritional Treatment of Children with Chronic Renal Failure. *Ped Neph* 5 : 496-500, 1991
 - 21) Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, et al : Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study for Nutritional Treatment of Children with Chronic Renal Failure. *Lancet* 19 : 1117-1123, 1997
 - 22) Remuzzi A, et al : Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 39 : 1267-1273, 1991
 - 23) Ruggenti P, et al : REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2) : multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365 : 939-946, 2005
 - 24) Jafar TH, et al : Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease : a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135 : 73-87, 2001
 - 25) Nakao N, et al : Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATIVE) : a randomised controlled trial. *Lancet* 361 : 117-124, 2003
 - 26) Wuhl E, Mehls O, Schaefer F : ESCAPE Trial Group. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 66 : 768-776, 2004
 - 27) 星井桜子 : 小児の PD 腹膜炎と出口部トンネル感染. *小児 PD 研究会誌* 18 : 28-34, 2005
 - 28) 上村 治 : 小児の至適透析量と栄養. *小児 PD 研究会誌* 18 : 38-49, 2005
 - 29) Takahashi K, Saito K, Takahashi S, et al : Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 4 : 1089-1096, 2004
 - 30) Cook DJ, Graver B, Terasaki PI : ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc* 19 : 4549-4552, 1987
 - 31) Vats AN, Donaldson L, Fine RN, et al : Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children : a naprtcs study. *Transplantation* 69 : 1414-1419, 2000
 - 32) 穴井清一郎, 相川 厚, 大島伸一, 他 : 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

日本小児臨床薬理学会雑誌

第20巻 第1号

平成19年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 20 No. 1

2007

巻頭言	横田 俊平	
会長講演 小児医療における“治験”(医薬品臨床試験) ～ Tocilizumab の経験から～	横田 俊平	1
特別講演 治験推進のための PET, AMS を用いた薬物動態測定法の臨床応用	井上登美夫	7
教育講演 小児薬物療法検討会での報告書作成について H5N1 高病原性トリインフルエンザの流行と新型インフルエンザ大流行の危機	土田 尚 田代 真人	9 14
シンポジウム I : 小児病院の治験・臨床試験ネットワークの樹立に向けて 座長 藤村 正哲・石川 洋一	石川 洋一	15 16
小児治験・臨床試験の現状と国立成育医療センターにおける取り組み	石川 洋一	16
小児医療施設における小児治験・臨床試験体制整備の現状と問題点 ～兵庫県における治験ネット事業整備計画への参画～	郷地 啓子	21
小児医療施設における小児治験・臨床試験実施の問題点とネットワーク化の必要性	藤村 正哲	22
厚生労働省の治験推進策と今後の展望	原 佳津行	25
シンポジウム II : 小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略 ～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況～ 座長 脇口 宏・中川 雅生	大久保賢介・他	27 28
日本未熟児新生児学会での off-label drug 承認への取り組み	大久保賢介・他	28
小児薬物療法根拠情報収集事業における酢酸フレカイニドの選択と進捗状況	中川 雅生・他	29
小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略 ～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況(感染症領域)～	佐藤 吉壮	33
小児の解熱および鎮痛に対するアセトアミノフェン使用の根拠	関口進一郎・他	37
小児科各分科会での off-label drug 承認への戦略 ～小児薬物療法検討会検討候補薬の選出と報告書作成進捗状況(リウマチ領域)～	森 雅亮	44
シンポジウム III : 医師主導型治験の現状 座長 牧本 敦・土田 尚	河田 興・他	49 50
新生児領域における取り組み ～新生児における医師主導治験(新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール)～	河田 興・他	50
血液腫瘍領域の取り組み ～塩酸イリノテカン第 I-II 相臨床試験～	牧本 敦	53
IRB と臨床試験部の活動	荒川 義弘	57

日児臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会 / 発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

医師主導治験と補償問題	辻 純一郎	58
シンポジウム IV：未承認薬使用問題検討会議や 小児薬物療法検討会での対応の限界と試薬や合成医薬品の問題		
座長 大橋 靖雄・遠藤 文夫		63
個人輸入薬の安全管理と対応の試み	Yong Sa Lim	64
試薬や合成医薬品などの使用実態（未承認薬の現状）	奥山 虎之	65
アンメット・ニーズ医薬品開発促進とベンチャー育成	塩村 仁・他	66
シンポジウム V：小児臨床薬理学・薬学教育について		
座長 伊藤 進・伊藤 真也		69
薬学における小児科領域教育の必要性 ～小児科領域専門薬剤師の必要性と確立を目指して～	村山純一郎	70
カナダ、トロント大学の臨床薬理学教育	伊藤 真也	72
小児腎疾患の適応外医薬品解消に向けての動きと教育	本田 雅敬	75
原著論文		
バルプロ酸による新規誘導遺伝子 Gadd45a による神経分化作用の解析	山内 淳司・他	83
マウス胚性幹細胞分化誘導系を用いたバルプロ酸による発生毒性解析	村部 麻由・他	88
急性イソニアジド（INH）中毒の1女児例	眞鍋 正博・他	91
小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査	藤田 彩子・他	94
大西記念小児臨床薬理学会賞		
超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防（ランダム化比較試験）	平野 慎也・他	98
一般演題（抄録）		
小児における未承認医薬品および適応外使用医薬品の処方実態調査	入倉 充・他	103
食前・食後内服におけるミノリピン血中濃度の相違	長谷川 慶・他	104
NICUにおける塩酸バンコマイシンの投与設計	近藤 裕一・他	105
1回接種量と血清抗体価からみた0歳児に対する インフルエンザ・ワクチン接種の免疫効果の検討	田中 敏博	106
イブニングセミナー		
ワクチン開発の流れ、現状と将来	上田 重晴	107
医薬品医療機器総合機構におけるワクチンの承認審査	東 雄一郎・他	111
実用化ワクチンの最近の知見	神谷 齊	114
ランチョンセミナー		
小児気管支喘息ガイドラインの改訂について	森川 昭廣	117
若年性特発性関節炎 JIA におけるサイトカイン遮断薬の小児科領域での位置づけ	武井 修治	121
第35回日本小児臨床薬理学会のお知らせ		125
平成19年度論文審査協力者への謝辞		127
会 則		128
投稿規定		130
大西記念小児臨床薬理学会賞規約		132
編集後記		133

小児腎疾患の適応外医薬品解消に向けての動きと教育

本田 雅敬

小児腎臓病学会薬事委員会 委員長 (都立清瀬小児病院 小児科)

The Activities and Educations for a Solution of Off-label Drugs from the Area of Pediatric Nephrology

Masataka Honda

Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital

委員 大友義之 (順天堂大学医学部小児科), 土屋正己 (つちや小児科), 飯島一誠 (国立成育医療センター腎臓科), 服部元史 (東京女子医大腎センター小児科), 関根孝司 (東京大学医学部小児科), 水上愛弓 (医薬品医療機器総合機構), 矢田菜穂子 (社会保険紀南病院小児科), 佐古まゆみ (国立成育医療センター腎臓科)

はじめに

小児における適応外使用医薬品は用法, 用量が適切に設定されていないものは70-80%程度を占め, その解消への動きが1998年頃から小児科学会, 厚生労働省, 厚生労働科学研究などにおいて様々な活動として行われてきた。それに連動して小児腎臓病学会としても活動してきた。これは腎臓領域だけが特別な考えを持って動いているわけではなく, 各分科会も同様に行ってきた。これらの活動にも関わらず現状としては未だ十分とは言えない。これは治験を行ってこなかった製薬業界, 質の高い臨床試験をせずエビデンスを作ってこなかった医師の問題もある。ここではまずわが国における解

決に向けての動きとそれに連動した小児腎臓病学会における医薬品の適応外使用の現状と解決のための活動状況を紹介し, 次いでその過程で経験した臨床試験や治験の体制整備の問題, そのための教育問題について検討した。

1. 小児腎疾患の適応外使用医薬品

2004年小児科学会では「小児科領域における適応外使用解決と治験促進のためのアクションプラン」を作成した(後述)その中でプライオリティリスト刷新のためのカテゴリー分けに対応して, 小児腎臓病領域の適応外使用の実態を検討した(表1)。

このカテゴリー分けに従い, 検討医薬品を今一度網羅的に調べるため以下の方法を用いた。

日本で小児腎領域において一般的に使用されている医薬品を調べるため, 「研修医のための小児腎疾患の臨床」五十嵐隆, 診断と治療社, 「小児の治療方針」小児科診療増刊号, 診断と治療社, 「今日の小児治療指針」, 矢田純一 医学書院, 「小児疾患の診断治療基準」, 白木和夫, 東京医学社の4医学書および腎移植・透析の特集号, 小児腎臓

表1 カテゴリー分けの内容¹⁾

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 海外で承認されている, あるいは海外で治験中であるが, まだ国内に製剤がない(原則として新規性の高い)医薬品 2) 海外で承認されている臨床に必要不可欠な比較的古い医薬品で, 国内に製剤がない(個人輸入しているジアゾキサイド等) 3) 試薬を転用している医薬品, 施設で化学合成している医薬品など 4) 剤形変更をして投与している医薬品(脱カプセル, 錠剤つぶし, 静注製剤の経口投与など) 5) 国内に医薬品はあるが, 小児(あるいは特定の年齢群)の必要な適応(以下新規適応)がないもの <ol style="list-style-type: none"> ア) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応はある(用量や安全性の評価がある程度されている) <ol style="list-style-type: none"> ① 成人や他年齢群でも新規適応がない ② 成人や他年齢群では新規適応がある イ) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応もない <ol style="list-style-type: none"> ① 成人や他年齢群でも新規適応がない ② 成人や他年齢群では新規適応がある 6) 国内に医薬品はあるが, 小児(あるいは必要な年齢群)の用量が不明確なもの <ol style="list-style-type: none"> ア) 海外の添付文書でも明確な用量記載がない イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある 7) 小児での安全性が確立していないもの, 安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので, 保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの 8) 「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの, 保険で査定などの問題の起きていないもの |
|--|

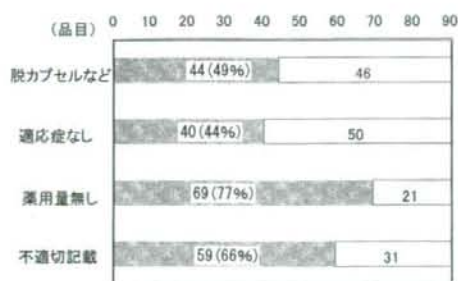


図1 小児腎疾患適応外使用医薬品
(カテゴリー別) (90品目中)
小児腎臓病学会薬事委員会

病学会評議員の意見により追加し、90薬品を取り上げた。
カテゴリーわけの結果を以下に示す(図1)。

- 1) 海外で承認されているが、まだ国内に製剤がない医薬品: 4品目、試薬を転用している医薬品: 2品目
 - 2) 小児に対し剤形変更(脱カプセル、錠剤つぶし、静脈内注射用製剤の経口投与など)を行なって投与しているもの医薬品: 44品目
 - 3) 小児領域で適応があるが、適応外使用をしているもの: 11品目
 - 4) 小児領域で適応が無く、疾病に対しても適応外使用であるもの: 29品目
 - 5) 小児に対する薬用量が不明確: 69剤
 - 6) 小児に対する投与が不適切(小児に対する安全性が確立されていないなど)とされる記載がある: 59品目
- 以上の結果、剤形変更(49%)、薬用量不明(77%)、記載が不適切(66%)とそれぞれ半数あるいはそれ以上を占め、これらすべての解決を行う事は困難である事が分かった²⁾。これらは他の報告と大きな差異はないが、適応疾病外の投与44%は多かった。なおこれらのうちPDRでの収載状況について検討したところ(PDR2005年版を使用、名前のみ

掲載の場合、1999年版のPDR日本語編纂版(産業調査会事典出版センター発行)を使用)で17医薬品は小児薬用量が掲載されていた。

2. 小児腎臓病学会の適応外使用解決へ向けての活動

1) 初期の活動(1998年から2003年)

1998年より厚生科学研究「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(大西研究班)ですべての小児科学会の分科会が参加し、適応外使用解決のための資料収集が始まった。ここに各小児科学会分科会のはじめての活動が始まった。

2001-2003年には各分科会で調査対象医薬品(モデル品目)の選定(5品目程度)を行った。その際に1. 特に医療上重要な医薬品 2. データー収集のしやすさで選択する事になった。

そのため調査対象医薬品の情報収集、調査すべき情報の検討、情報収集方法の検討(文献収集、医薬品メーカーへの依頼、具体的な文献収集)を行い、収集された情報をもとに以下の3つに分類する事とされた。1) 適応外通知に適合する可能性のある医薬品(表2)、2) オープン指定の可能性のある医薬品、3) その他である。適応外通知とは1999年適応外通知に適合する可能性のある医薬品(厚労省研第4号、医薬審104号、1999年2月1日)についての適応取得のための通達が出され、小児でもそれによる適応取得の道が開かれた。通達内容は表2に示す。ここで大切な事は学会からの要望と吹米ですすでに承認されているかエビデンスが確立されている場合のみ承認の道が開けている事である。

この松田研究班(旧大西)の考えの元に小児腎臓病における適応外使用解決に向けた活動を開始した。

2000年度にまず小児腎臓病領域での適応外疾病で使用されている医薬品15品目を抽出し、使用頻度、適応拡大要望について評議員に調査した。使用頻度が高く、適応拡大の要望が強い医薬品としてジビリダモール、ワルファリン、シクロフォスファミド、ミノリピン、アンギオテンシン変換酵素阻害薬があげられた。

2001年度より、前述した大西研究班でのモデル医薬品の

表2 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(研第4号、医薬審第104号)

1. 関係学会などから要望があり、その使用が医療上必要と認められ、効能、効果などの追加要請があった場合、必要な臨床試験の実施及び試験成績などに基づく必要な効能効果などの承認
2. 新たな臨床試験を実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能・効果などが医学薬学上公知であると認められる場合にそれらを基に効能・効果などの承認
 - ア) 外国(本邦と同等の審査水準)においてすでに当該効能、効果が承認され、相当の使用実績があり、その審査資料が入手できる
 - イ) 外国(本邦と同等の審査水準)においてすでに当該効能、効果が承認され、相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に科学的根拠になりうる論文または国際機関で評価された総説
 - ウ) 倫理性、科学性、信頼性が確認しうる臨床試験の試験成績

5品目程度を抽出する作業に入った。再度小児腎臓病学会評議員にアンケート調査し、以下のエビデンスのありそうな5品目についてプライオリティリスト(チェックリスト)を作成する事とした。

- ① シクロフォスファミド：微小変化型ネフローゼ症候群
- ② メチルプレドニゾロン大量療法：ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群
- ③ ジピリダモール：慢性糸球体腎炎
- ④ ミゾリピン：顔回再発型ネフローゼ症候群
- ⑤ アンギオテンシン変換酵素阻害剤及びアンギオテンシン受容体拮抗剤：腎炎、保存期腎不全(腎保護作用)

以上はいずれも適応疾病外使用である。チェックリストの作成は1. 医薬品名、剤形、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数、2. 国内外での開発・販売企業と開発状況、3. 日本の添付文書の記載内容、4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)、5. エビデンスのレベル(Cochran Reviewの評価、国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載、エビデンスとして重要な論文名と記載内容、6. 臨床現場での必要性となぜ開発が行われていないのか、7. どのような開発が適切であると考えられるか、8. 現在までの働きかけとそれに対する反応である。それぞれの医薬品のチェックリストの結果を書くのは紙面の都合上避けるため、詳細は報告書³⁾を参考にしたい。

上記作成されたチェックリストの内容を検討し、適応拡大への取り組み方を検討する事としたがどこまで適応外通知が可能かなどの判断を成育医療センター治験室長中村秀文先生にもご教示いただき、小児腎臓病学会薬事委員会で以下の分析を行った。

- ① シクロフォスファミド(ステロイド感受性顔回再発型ネフローゼ症候群)：高いエビデンスあり、コクランレビューやその他のメタアナリシスでも小児での効果が認められている。その他多数の報告がある。欧米で小児にのみ承認されている。重篤な副作用がある。承認が古い改めでの治験は難しい。適応外通知の要望書提出による適応拡大の承認を図る。
- ② メチルプレドニゾロン(ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群)：エビデンスレベルは低いが、教科書レベルである。国内、海外で多数の報告がある。欧米で古くから承認されている。症例数が少なく、予後不良の患者に使用しており、今からレベルの高い成績は出ない。重篤な副作用がある。多数の疾患や成人でも適応外使用されている。→エビデンスは弱い海外で古くから承認されており、適応外通知への要望書提出による適応拡大の承認を図る。
- ③ ジピリダモール(慢性腎炎)：海外で承認無し、日本の成人で認可。小児剤形では成人でも認可無し、小児でのエビデンスは国内、海外でない。副作用は少ない。→使用頻度は高いが優先順位を考え、今は行動しない。
- ④ ミゾリピン(ステロイド感受性顔回再発型ネフローゼ症

候群)：エビデンスレベルが低い。欧米での承認無し。国内ではステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のみ成人で認可。小児での安全性は確認されていない。用量設定が低い。顔回再発型への適応拡大にはより大量投与での臨床治験が必要→医師主導治験についてメーカーと検討

- ⑤ ACEI, ARB(慢性腎炎、腎保護作用)：エビデンスのレベルが低い。高血圧では小児で海外に承認薬あり。日本の小児での承認は無し。→使用頻度は高く会員からの要望も強いが高血圧での承認を考える。医師主導治験をその後考える。

3. 適応拡大への取り組み

- 1) 顔回再発性ネフローゼ症候群へのサイクロフォスファミド治療、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群へのメチルプレドニゾロン大量療法の厚生労働省への適応外通知への要望書作成には使用実態調査及び治療ガイドラインが必要とされ、ネフローゼ症候群に対する治療ガイドライン、両医薬品の使用実態調査を行い、それぞれ2005年に小児科学会誌に投稿した⁴⁾。以上の結果をもとに日本小児腎臓病学会から適応外通知(前述)に基づいた申請が行われるよう、要望書の提出を2005年6月に行った。
- 2) ミゾリピンの顔回再発型ネフローゼ症候群への適応拡大については現在の用量設定が適切ではないと考えられ、用量を増加した医師主導治験を考える事としたが、その前に成人でのPIスタディが必要とされ、それを待つ事とした。
- 3) ACEI, ARBの腎炎、腎不全への適応拡大についてはまず高血圧での認可を優先する事とし、小児循環器学会、小児高血圧研究会と協力する事とした。
- 4) 厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」からの調査

2005年厚生労働省で根拠情報収集事業が開始され、上記90医薬品すべてについて評議員にアンケートし、選択薬品を厚生労働省の方針(表2)を用いて決定した。

根拠情報収集事業とは厚生労働省から「学会や医療機関等と連携して処方情報や文献情報を収集・解析し、使用法の評価・整理を行い、製薬企業に承認申請等を指導する。」との方針が打ち出され、それを受けて厚生労働省医薬食品局審査管理課(2005年9月1日)から各分科会に以下の通知が出された。「今年度より5年間の予定で「小児薬物療法根拠情報収集事業」を実施し、小児医療に特に必要でありながら適応等の問題で投与が困難な医薬品約100成分について、小児薬物療法の有効性・安全性に関するエビデンスの収集及び国内における小児への医薬品の処方実態の把握等を行う・・・対象医薬品(5有効成分以上)の概略を要約表及び別表として作成いただき、参考資料(有用性に関する参考論文、添付文書等)を添付のうえ、当課宛てに郵送・・・」

この決定を受けて2005年度に以下の表3の基準に従って参考資料を送るよう松田研究班からの要請を受け、各分科会からの提出を行った。ここで大切な事は以下の対象医薬品

表2 根拠情報収集事業の対象医薬品の基準

<p>この対象医薬品の決定を以下の基準とした。</p> <p>「小児薬物療法根拠情報収集事業優先順位 (I)</p> <p>対象医薬品の優先度決定の基準</p> <p>以下の (ア) に記載されているレベルのエビデンスがあり、かつ、(イ) のいずれかを満たす医薬品について、(ウ) の観点も加味して優先度を決定する。</p> <p>(ア) エビデンスレベル</p> <p>① アメリカ、イギリス、ドイツ及びフランスなど承認審査に係る薬事規制が我が国と同等と考えられる国で承認された効能・効果及び用法・用量を持つ医薬品が原則</p> <p>② ①でない場合、複数の第Ⅲ相試験がある、あるいは多くの世界的に認められた教科書に標準的治療として記載されている等、エビデンスが十分にあると考えられる医薬品</p> <p>(イ) 適応疾病の重篤度等</p> <p>① 適応疾病が重篤であり、生命に重大な影響がある疾患</p> <p>② 適応疾病が重篤であり、病気の進行が不可逆及び/又は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>③ その他 (例: 適応疾病は重篤ではないが日常生活に著しい影響を及ぼす疾患)</p> <p>(ウ) 小児科領域における医療上の有用性</p> <p>① 既存の治療法・予防法が無い</p> <p>② 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている</p> <p>③ 本邦で広範に使用され、用法・用量等を適正化することによる臨床現場への影響が大きい</p>
--

の基準である (表2)。

以上から決定方法: エビデンスがあるか・欧米で適応症があり、使用頻度が高く、適応が不十分な医薬品あるいは副作用が問題となる医薬品及び他に代替品がない医薬品とし、新たに2医薬品を追加して提出した⁶⁾。

1. エンドキサン (シクロフォスファミド): 頻回再発型ネフローゼ症候群
2. ソルメドロール (メチルプレドニン): ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群
3. セルセプト (ミコフェノール酸モフェチル): 小児腎移植
4. プレジニン (ミノリピン): 頻回再発型ネフローゼ症候群
5. ダイクロライド (ヒドロコルチアジド): 高カルシウム尿症
6. レニベース (エナラプリル), ロングス (リシノプリル), ニューロタン (ロサルタン): 高血圧, 蛋白尿減少, 腎保護作用

ただし、この後成人でも適応が必要な医薬品は取り上げられる可能性が少ない事などを考慮し、現在順位の入れ替えを検討中である。

5) 未承認薬

2005年1月厚生労働大臣と内閣府規制改革担当大臣の合意に基づき未承認薬使用問題検討会議が発足した。これは輸入医薬品や試薬などの利用が該当する。

学会や患者団体からの要望、適応疾患の重篤性、医療上の有用性 (既存の治療がない、欧米で標準的治療など) を総合的に判断し、治療の検討 (安全性確認試験、追加的治療など) を行うとされた。これに伴い、各分科会は未承認薬の検討を行う事となった。

2005年松田研究班のアンケート調査を受け、評議員に試薬及び輸入医薬品についての適応拡大の要望調査を行った。すべてで6医薬品 (輸入、試薬の使用) が見られたが、選択理由として欧米で承認、現在使用されている、他の治療がないもので調査し、いずれもPDR記載で現在患者に使用されている2剤を選択した。システアミン: シスチノーシス、中性リン酸塩: 低リン血症であり、いずれも試薬を使用しているものであった。2007年6月厚生労働省へ要望書を提出した。

4. 適応外使用解決の道

1) 学会の熱意

前述したように適応外通知、根拠情報収集事業、未承認薬問題検討会議出ともに学会からの要望に基づく必要があり、学会の熱意が問われている。しかし、多くの学会員は適応外使用で困っているわけではない。説明をすれば現状は問題だと理解できるが、一生懸命にさせて頂いてありがとうのレベルである。そこで学会では教育講演を行うなどによる普及に取り組んできた。ただし、エビデンス収集などで多くの医師の手伝いが必要になり、学会全体の意識の改善がないと解決できない。

2) 製薬業界の熱意

欧米では新薬に関しては小児での治験の義務づけが始まっているし、古くても小児で良く使用されている医薬品の小児薬用量設定を行ってきている⁷⁾。日本でも何らかの政策的配慮が必要である。

3) 適応外通知か臨床試験か

欧米ですでに認可されているか、倫理性、科学性、信頼性が確認しうる臨床試験の試験成績があり、使用実績があれば前述したように適応外通知で行える。しかし今回小児腎臓

病学会で評議員から要望の強かった医薬品7品目中は欧米での認可は3品目に過ぎず、また質の高いエビデンスがある臨床試験は2品目しか認めなかった。

小児腎臓での20医薬品も認めた適応疾病外使用に關しての解決はどうするかと言う問題がある。これは今までエビデンスを作らず使用してきた国内外の医師の大きな責任である。方法としては医師主導治験と上述したレベルの高い臨床試験がある。医師主導治験の可能な医薬品を選別し行う事も重要であるが、これは経験者によれば相当大変な負担がかかる。次いでエビデンスを作るための臨床試験であるが、これも医師主導治験まで行かなくても治験と同様に臨床試験の方法を知らなければならない。

以上から臨床試験（治験を含む）の教育は今や医師への必須条件とも言える。

5. 臨床試験と教育

1) エビデンスを作る臨床試験

前述したように小児腎臓病領域ではたとえ海外で承認されていたとしても、国内外の教科書に書かれていたとしても、エビデンスとして採用できる臨床試験は少なく、これが大きな問題である。

それでは我々はエビデンスを作る仕事をしてこなかったのか！小児難治性腎疾患治療研究会（1987年設立）、小児IgA腎症治療研究会（1990年設立）において前者では8つの臨床試験、後者では5つの臨床試験を多施設ランダム化比較試験を含み行ってきた。これらの研究会での適応外使用医薬品を列挙するとミノリピン（頻回再発型NS）、柴苓湯（ネフローゼ症候群）、メチルプレドニゾン（ネフローゼ症候群）、シクロスポリン（ネフローゼ症候群の用量）、プレドニゾン、アザシオプリン、ワーファリン、ジビリダモール、ミノリピン、柴苓湯（いずれも腎炎）であった。

2003年には厚生労働省の研究班（厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」（主任研究者吉川徳茂）で3つのランダム化比較試験を開始した。小児IgA腎症におけるリンズプリルとリンズプリル+ロサルタンとのランダム化比較試験、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるCYA+PSLとMP+CYA+PSLのランダム化比較試験、頻回再発型小児ネフローゼ症候群におけるシクロスポリンC2投与量調節法のランダム化比較試験、また2005年には厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）で小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認（主任研究者飯島一誠）の臨床試験を開始した。また2006年には小児難治性腎疾患治療研究会（2006年3月）においてステロイド感受性小児ネフローゼ症候群、及びSLEにおけるミノリピン（高用量設定）の有効性、安全性のヒストリカルデータとの比較試験を開始した。

2) 臨床試験における人材育成の必要性

前述した2003年における厚生労働科学研究では成育医療センター治験管理室長中村秀文先生、東大の疫学・生物統

表3 倫理性、科学性、信頼性のある臨床試験に必要な知識

1. 患者の権利の保護
 - ① ヘルシンキ宣言（2000年修正，02年修正），
 - ② 臨床研究の倫理指針（2003年）
2. データの質の保証
 - ① ICHガイドライン ICH-GCP（E6）（1996年）
 - ② CONSORT 声明（1997年，2002年改定）
3. 個人情報保護（2005年）
4. 論文の採用 CONSORT 声明（2002年），事前登録（2005年）

計学教授大橋靖雄先生に入ってもらった。ここでの第一回の会合ではそれ以前に私どもが行ってきた臨床試験の方法とは全く異なっていた。研究実施計画書の書き方、適格基準、除外基準、中止基準はどうする、倫理審査委員会＝IRBの通過の確認、効果安全性評価委員会、データセンターはどうする、症例数設定は、非劣性試験か優越性試験か、解析はITT、FASで行う、CRF、モニタリングの方法はなどで我々は？？？であった。これらは我々は治験のために必要なものとこの時点では考えていた。かくして実施計画書作り1年半を要した。

臨床試験（我々は2003年には臨床研究と区別していなかったが）は臨床研究の中で人を対象とし、医薬品等を用いた介入的な手法により、前向きに実施する臨床研究をいう。治験はその一部を指し、あくまでも医薬品を認可するために行う臨床試験である。欧米では臨床試験と治験に区別はない。欧米では特に市販後の研究者主導の臨床試験がエビデンスを作るために重要と考えられている。2003年の循環器メタライアル288 中日本からのものは皆無であったと報告され³⁾、2000年の基礎医学の分野の論文数は日本は4位で3.7%であったが、臨床論文は0.8%に過ぎず、14位に位置している。このように日本における臨床試験の論文の少なさは悲惨なものがある。

しかし、臨床試験を行うには前述した倫理性、科学性、信頼性のある方法が必要である。

ヘルシンキ宣言はすべての人を対象とする研究に対する倫理指針であり、それに伴って2003年にわが国で作成された臨床研究の倫理指針もすべての臨床研究を対象としている。それらには実施計画書の作成、インフォームドコンセントの方法、倫理審査委員会について記載されている。

しかし、学会などにおいてある治療が効果があったと報告されているものが、実施計画書が有り、倫理審査委員会を通したとは思えないものが多く、さらにはどのような方法でデータ管理をしたのか、データの解析方法や統計処理が適切に成されているかなどが明確ではない。エビデンス無しに適応外使用が蔓延していく理由である。私はある公的機関の研究審議会の研究費の配分に関与した事があるが、ほとんど満足する実施計画書はなく、またそれらが必要と考えている委員も少なかった。

表4 治験・臨床研究を実施する医師等の育成のための方向性と提案

方向性	提 案
業績評価	<ul style="list-style-type: none"> ○ 治験・臨床研究に対する取組を業績として考慮し、医師等が研究時間を確保できるようにする。 ○ 学会において、学術雑誌の掲載や認定等の仕組みを整備することを通じて、治験・臨床研究の実績を評価する仕組みを引き続き検討する。 ○ 治験・臨床研究の業績を、人事考課等の際に考慮するよう努める。 ○ 規制当局における審査業務、産業界における医薬品開発業務等を行った医師等の業務経験が生かされる環境を整備する。
研修等	<ul style="list-style-type: none"> ○ 教育機関の協力を得て、中核病院・拠点医療機関を活用し、治験・臨床研究の実績が学位の取得に役立つプログラムを整備する。
研究費	<ul style="list-style-type: none"> ○ 治験・臨床研究の研究費は、研究実施者が研究活動に適切に利用できるよう医療機関内で工夫する。 ○ 国は、国際的に評価されるような適正な計画と倫理性の確保がなされた臨床研究等に対する研究費の確保について配慮する他、臨床研究等を公募・採択する際に、治験・臨床研究の実績も評価指標とする。

研究者主導の市販後の臨床試験でもこれらは必須であるが、多くの医師は実施計画の書き方、考え方や倫理指針の考え方を知らない、解析方法を知らない、データマネージメントを知らない。CRCやデータマネージャーは治験のためにのみ使われている。IRBの委員でさえもこれらを知らない。これでは日本からエビデンスを発信できる状況とは言えない。

小児科学会より出された「小児科領域における適応外使用解決と治験促進のためのアクションプラン（一部抜粋）」⁹⁾では以下治験・臨床試験のための医師育成を掲げた。

- * 治験・臨床試験を理解する小児科医の育成をはかる
- * 各分科会において実働できる若手の育成
- * 小児治験の体制整備、人件費の援助
- * 治験・臨床試験を理解した人材の育成

厚生労働省は今年度から新たな治験・活性化5カ年計画¹⁰⁾を作り、その中で人材育成の必要性が明確に書かれ、医師、CRC、生物統計家、データマネージャーの育成面での課題と解決策を述べている。

以下抜粋

治験・臨床研究を実施する医師等の課題

医師等においては治験・臨床研究を実施する動機が乏しい、CRCや治験依頼者を通じて制度面を学習しているといった状況があり、教育、研修等における系統的に資質を向上させるための体制が必要である。

①養成課程での教育等の資質の向上

- 治験・臨床研究への理解を充実させ、卒前及び卒後臨床研修における到達目標の達成を促す。
- 卒前教育で、治験・臨床研究、生物統計及び研究倫理に係る内容を充実させる。
- 卒後臨床研修・生涯学習において、治験・臨床研究、生物統計及び研究倫理に係る内容や、治験・臨床研究の結果を批判的に評価できる技能を獲得するための内容を含める。そのため、卒後臨床研修ガイドラインの到達目標の達成に向けた取組を引き続き推進する。

②中核病院、拠点医療機関を活用した人材育成

- 中核病院・拠点医療機関では、集中的に治験・臨床

研究に関する職員の養成機能を持ち、教育を受けた医師等を重点的に配置することが求められる。また、医師等を含む多忙な医療職が履修しやすく、利便性の高い効果的な研修プログラムを採用する。

- 治験・臨床研究を実施する担当医師等の研修機会を増加させるために、院内での研修以外に、中核病院及び拠点医療機関を活用した院外での研修機会を提供する。

③医師等への治験・臨床研究への動機付けと実施確保

医師等にとって、治験・臨床研究は時間もかかり、かつ、業績としての高い評価が得られにくい、昇進につながりにくい、労力の割に見返りが少ない等の理由で、治験・臨床研究への関与が敬遠される傾向にあることが指摘されている。このため、医療機関、学会等の関係者は次表(表4)に掲げる事項について、改善に努める必要がある。

以上のように学会、厚労省共に人材育成の必要性を掲げている。

3) 人材育成と教育

人材育成には

- 1) 卒前教育として生命倫理及び生物統計の知識は必須にする必要がある。日本ではこれが足りない事が日本発の臨床研究の少なさの原因となっている。米国ではユネスコ宣言以後すべての研究者に研修は義務づけられ、学生教育も行われている。また生物統計に至っては米国は約2000人に対し、日本ではそれに相当するものは10人に満たないとされている。これでは日本で教育されている大学は少ないものと考えられる¹¹⁾。

2) 大学院生や若手医師への臨床試験の教育

臨床試験の教育は卒後や大学院で行われる必要がある。大学院では平成15年より、治験関連人材の養成を目的に掲げる大学院を文部科学省が設置し、熊本大学、徳島大学、岡山大学、富山大学、東京大学、京都大学と主に薬学関係であるが順次設置してきている。

また民間や大学で公開講座が行われており、現在So-

ciety of Clinical research network (SoCRA) 日本支部、日本科学技術連盟、i-Hope、東大大学院、がんセンター、循環器センター、国立保健医療科学院などで臨床試験の教育が受けられる。さらに前述した治験中核病院で様々な研修ができるようになってきている。以下実際の教育内容を紹介し、臨床試験に必要な知識の理解に役立てばと考える。一部のセミナーの教育内容を紹介します。

〈臨床試験方法論セミナー〉

(東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座)
(3日間)

データマネージメント、法と薬事行政、臨床試験のデザイン、プロトコルの作成、安全性情報の取り扱い、倫理とインフォームドコンセント、実施計画とプロジェクトマネージメント、医師主導臨床試験

〈日科技連臨床試験セミナー 医薬品開発基礎コース〉

(旧：臨床試験セミナー入門コース)
(3日間)

臨床試験方法論、新薬の開発開始から承認まで、データマネージメント、薬物動態の基礎とやさしい統計学、プロトコルの作成方法、医薬品医療機器総合機構について、モニタリング報告書の書き方、臨床研究の倫理、Good Clinical Practice

〈日科技連臨床試験セミナー：統計手法コース〉 (7日間)

臨床試験概論、デザイン、統計的な考え方、計量データの扱い、帰帰と相関、ノンパラ手法、計数データの扱い、中間解析・メタアナリシス、クロスオーバー、生存時間解析

以上の様なコースが様々な設定されてきており、実習を伴った長期コース、より生物統計を重視したコースなど様々である。是非ホームページなどで調べ研修して頂ければと考える。

終わりに

今回小児腎臓病学会での適応外使用解決の活動を示したが、他の分科会でも同様な活動がなされており、小児科全体の問題として捉えて欲しい。

以上の過程の中で臨床医として最も大切なことは何かと考えるを得ない。小児薬用量の設定もなく適応外で使用されている事は大きな問題であるが、エビデンスもなく様々な治療が行われている事も大きな問題である。今まである病気のある治療が効果があるとの多くの報告が学会でなされている。それを見て多くの医師が取りあえず治療をするということも山ほどなされている。しかし、ランダム化比較試験もされず、安全性も検証されず、実際には薬害と思える事も多く起きている。

そのためには質の高いエビデンスを作る努力が必要で、きちんとデザインされたランダム化比較試験が必須であり、臨床試験(医師主導治験など)を理解できる小児科医師が必要である。今までの臨床試験はあまりにも中途半端であり、患者の人権、データの質の保証、生物統計の導入などで大き

な問題がある。また施設の倫理審査委員会(IRB)、CRC(臨床試験コーディネータ)の充実も必須で、臨床試験の実施のためのメディカルライター、データマネージャーなどの専門家の育成も必要である。さらには試験実施のための経費の問題(ほとんどが人件費)も考える必要がある。

適応外使用解決の道は欧米の動き、厚労省の動きなど進んできている。質の高い臨床試験が理解できる医師やスタッフも増加してきているが未だ十分とは言えない。小児腎臓病学会薬事委員会としてはエビデンス収集などを取り組んでくれる医師が必要であり、これは臨床医として十分勉強に役立つ。またエビデンスのない医療をしすぎている現状の理解が進むので本人のメリットも大きい。一方コクランレビュー=正しいではない事は多くの医師も認識している。しかし、それを検証するには小児の臨床試験を実施する医師が必要であり、その需要は増加している。努力して質の高い臨床試験を行えばその論文は必ず引用される。これも本人のメリットは大きい。今適応外使用の解決の問題も重要であるが、この点も重要であり、今後小児科医に是非これらの方向に目を向け、適応外使用の実態を知り、質の高い臨床試験や医師主導治験を行って努力をお願いしたい。なおICHガイドライン、日本における倫理指針、事前登録についてはそれぞれのホームページを紹介しておく¹²⁻¹⁴⁾。

稿を終えるに当たり、様々なご相談に応じて下さった成人医療センター中村秀文先生、東大の疫学・生物統計学教授大橋靖雄先生に深謝致します。また小児腎臓病学会薬事委員会の方々、様々な検討を手伝って頂いた多数の方々、アンケートにご協力頂いた小児腎臓病学会評議員の方々にも深謝致します。

文献

- 1) 中村秀文. 適応外医薬品のカテゴリー分けと各カテゴリーに対する適応外使用解決方法の検討 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合事業:小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づきリスク評価・管理手法に関する研究. 平成16年度研究報告書, 2005; 31-43.
- 2) 本田雅敏. 小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討. 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合事業:小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づきリスク評価・管理手法に関する研究. 平成17年度研究報告書, 2006; 675-733.
- 3) 本田雅敏. 小児腎臓病専門医の適応外使用医薬品の検討. 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合事業:小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づきリスク評価・管理手法に関する研究. 平成14年度研究報告書, 2003; 233-264.
- 4) 吉川徳茂, 本田雅敏, 関根孝司, 他. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版, 日本小児

- 腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」, 小児会誌, 2005; 109: 1066-1075.
- 小児腎臓病学会のホームページ <http://www.jspn.jp/0505guideline.pdf>
- 5) 矢田菜穂子, 本田雅敏, 大友義之, 他. 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査, 小児会誌, 2005; 109: 775-779.
 - 6) 本田雅敏. 小児腎臓病専門医の適応外使用薬品の検討. 厚生労働科学研究 厚生労働省医薬安全総合事業:小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性, 安全性情報の収集とそれらの情報に基づきリスク評価・管理手法に関する研究. 平成17年度研究報告書, 2006; 675-733.
 - 7) 土田尚. 欧米の小児科領域における治験体制と推進策. 月刊薬事 2005; 47: 185-191.
 - 8) 大橋靖雄. 「市販後臨床試験」と「市販後の臨床試験」薬剤疫学 2003; 8: 45-50.
 - 9) 日本小児科学会薬事委員会. 小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン (平成16年度) 小児会誌 2005; 109: 76-77.
 - 10) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>
 - 11) 福田治彦. エビデンスをつくる臨床試験 エビデンスをつくる人々. EBM ジャーナル 2001; 2: 388-400.
 - 12) <http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>
 - 13) <http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>
 - 14) <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

日本小児臨床薬理学会雑誌

第21巻 第1号

平成20年

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol. 21 No. 1

2008

巻頭言	松倉 誠	
特別講演 小児期睡眠障害と薬物療法	三池 輝久	1
小児肝移植における免疫抑制療法と課題	猪股裕紀洋	6
教育講演 小児在宅医療 — 我国の小児在宅ケアの現状と課題について —	前田 浩利	15
小児の緩和医療におけるトータルケア ～薬物療法とチーム医療～	稲田 浩子	21
シンポジウム I: 適応外使用改善への取り組み —さらなる協力体制を考える—		
	座長 石川 洋一・村山純一郎	25
厚生労働省各検討会の進捗	大澤真木子	26
適応外使用改善への取り組み —さらなる協力体制を考える—		
—日本小児科学会薬事委員会および厚生労働省班研究での取り組み—	伊藤 進	27
小児薬物療法ネットワークの取り組み	榎田 賢次・石川 洋一	33
シンポジウム II: 臨床研究の現状と今後 —個人レベルの研究から多施設臨床試験まで—		
	座長 中村 秀文・本田 雅敬	39
研究者主導臨床試験をいかに行うか: 統計的側面と品質保証	大橋 靖雄	40
厚生労働省の小児臨床研究の推進に向けた取組について	林 憲一	41
MELAS に対するレアルギニン、自主臨床試験から医師主導治験へ	古賀 靖敏	48
シンポジウム III: 新生児薬物治療の臨床試験を進めよう		
	座長 河田 興・近藤 裕一	49
免疫性溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法臨床試験デザインの検討	久保井 徹・他	50
新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) に対する血管拡張薬物治療の現状と今後の課題		
	豊島 勝昭・他	57
胎便関連性腸閉塞症に対するガストログラフィン胃内投与	寺田 明佳・市場 博幸	61
シンポジウム IV: 移植医療		
	座長 三淵 浩・井 清司	65
造血幹細胞移植と薬物療法	高木 一孝	66
小児腎移植の現状	西 一彦	67
生体肝移植医療における薬剤管理指導の実際	藤井 淳子・齋藤 秀之	73
シンポジウム V: チーム医療に貢献する薬剤師育成を目指して		
	座長 入江 徹美・瀬尾 量	79
6年制薬学教育への期待	関野 秀人	80
6年制薬学教育が目指すところ	入江 徹美	81

日児臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会 / 発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

当院における薬学実務実習への取り組みの現状	本郷 文教	86
薬剤師職能領域拡大の必要性	瀬尾 量	92
原著論文		
医療者側から見た治験参加のモチベーション	大野 雅樹・他	95
学会の要望で開発した医薬品の医療機関採用時の“一増一減ルール”の実態について	板橋家頭夫	99
添付文書への予防薬記載について(ビタミンK ₂ シロップ, ケイツーN 静注)	中村 信嗣・他	101
小児科病棟における医薬品適応外使用の問題点 ~服薬指導の立場から~	藤田 彩子・他	105
WHO 小児のためのエッセンシャルメディシンについての日本の適応調査	米子 真記・他	108
バルプロ酸による神経分化作用に關与する新規誘導遺伝子 NF2 の同定	宮本 幸・他	114
Methimazole (メルカゾール) embryopathy の一例 ~新しい所見の提案~	竹下 絵里・他	119
タバコ主流煙抽出物は Aryl hydrocarbon receptor を介して神経堤細胞遊走を抑制する	水谷 玲子・他	123
神経幹細胞を用いたアルコールの中樞神経系初期形成に及ぼす毒性評価	藤田 裕子・他	128
Chronic kidney disease に対する angiotensin-converting enzyme inhibitor と angiotensin receptor blocker の腎保護作用 ~成人に関する文献レビュー~	藤田 直也・他	134
小児高血圧や慢性腎臓病に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果について ~過去10年の review から~	山田 拓司・他	138
持続性心室頻拍に対してβ遮断薬が有効であった2症例	川越 信・他	143
大西記念小児臨床薬理学会賞		
マウス胚性幹細胞を利用した SSRI の発生毒性評価	草川 森士・他	147
一般演題(抄録)		
母乳中ビタミンE 濃度調節機能の解明	洪 真紀・他	151
血中濃度を参考にした小児 MRSA 感染症に対するリネゾリドの至適投与量の検討	加藤 竜一・他	152
ゾニサミドの体内動態に影響を及ぼす因子の検討	岡田 祐輔・他	153
NICU における血清クレアチニン値に基づく塩酸バンコマイシンの投与設計	入倉 誠・他	154
妊婦の抗うつ剤服用と新生児不適応症候群	田中 敏博・伊藤 真也	155
二重盲検法を用いたメチルフェニデートの多施設共同研究の経緯と問題点	宮島 祐・他	156
抗てんかん薬治療における SCN1A 遺伝子多型の影響	安部 智英・他	157
Cytochrome P450 2C19 遺伝子多型のクロバザム治療への影響に関する薬物動態・薬力学的検討	瀬尾 亨志・他	158
低酸素血症動物モデルにおけるアミノフィリンの中樞神経系に及ぼす影響	石塚 洋一・他	159
市民公開講座		
妊娠, 授乳, 赤ちゃんとかすり	田中 敏博・伊藤 真也	161
ランチョンセミナー		
Stimulants and Developing Brain	Susan L. Andersen	169
第36回日本小児臨床薬理学会のお知らせ		
平成20年度論文審査協力者への謝辞		175
会 則		
投稿規定		
大西記念小児臨床薬理学会賞規約		
編集後記		

Chronic kidney disease に対する angiotensin-converting enzyme inhibitor と angiotensin receptor blocker の腎保護作用

— 成人に関する文献レビュー —

藤田 直也^{1,2)}, 山田 拓司¹⁾, 上村 治¹⁾, 秋岡 祐子¹⁾, 粟津 緑¹⁾, 池住 洋平¹⁾,
石倉 健司¹⁾, 伊藤 秀一¹⁾, 北山 博嗣¹⁾, 佐古 まゆみ¹⁾, 関根 孝司¹⁾, 永井 琢人¹⁾,
幡谷 浩史¹⁾, 矢田 菜穂子¹⁾, 松山 健¹⁾, 飯島 一誠¹⁾, 本田 雅敬¹⁾

1) 小児慢性腎臓病対策小委員会, 2) 聖隷浜松病院小児科

Renoprotective Effect of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers
in Adult Patients with Chronic Kidney Disease.

Naoya Fujita^{1,2)}, Takuji Yamada¹⁾, Osamu Uemura¹⁾, Yuko Akioka¹⁾, Midori Awazu¹⁾, Yohei Ikezumi¹⁾,
Kenji Ishikura¹⁾, Shuichi Ito¹⁾, Hirotsugu Kitayama¹⁾, Mayumi Sako¹⁾, Takashi Sekine¹⁾, Takuto Nagai¹⁾,
Hiroshi Hataya¹⁾, Nahoko Yata¹⁾, Kazumoto Iijima¹⁾, Takeshi Matsuyama¹⁾, Masataka Honda¹⁾

1) the Subcommittee of Measures for Pediatric CKD in the Japanese Society for Pediatric Nephrology

2) Seirei Hamamatsu General Hospital Department of Pediatrics

要旨

今後の小児 chronic kidney disease (CKD) に対する薬物療法のエビデンス作りを視野に入れ、前段階の調査として成人の糖尿病性腎症以外の CKD に対する angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) と angiotensin receptor blocker (ARB) の腎保護作用に関して Medline と医学中央雑誌の過去 10 年間の文献を検索しレビューした。成人の CKD に対する ACEI と ARB の効果に関する文献は多数検索され、多くはその有効性を報告する結論であった。ACEI と ARB の比較では、同等かあるいは ARB の方が有効とする報告が散見された。ACEI あるいは ARB の単独療法と併用療法を比較した検討では、併用療法のほうがより腎保護効果は高いとする報告もあった。このように成人の CKD に対する ACEI と ARB の有効性がエビデンスを持って多数報告されていた。しかし小児の CKD に対する ACEI や ARB の有効性についてのエビデンスはなく、その蓄積は急務と思われ、今後適切にデザインされたランダム化比較試験の実施が期待される。

緒言

慢性腎不全の抑制や予後改善の必要性が広く認識されるようになり chronic kidney disease (CKD) 対策の重要性が大きく注目を集めてきている。CKD に対する腎保護的薬物療法について、成人では angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) や angiotensin receptor blocker (ARB) の有効性が、まず糖尿病性腎症についてランダム化比較試験 (RCT) によって示され、その後、非糖尿病性腎症に対しても多くの報告がなされている。しかし小児の CKD に対する ACEI や ARB の効果についてのエビデンスは無く、しかも日本では CKD どころか高血圧についてすら小児の適応はない。

今回は、今後の小児 CKD に対する薬物療法のエビデンス作りも視野に入れ、前段階の調査として成人の CKD に対す

る ACE-I と ARB の腎保護作用について文献をレビューした。

方法

2007年6月の時点で、CKD, ACEI, ARB を key word とし Medline と医学中央雑誌の過去 10 年間の文献を meta analysis, RCT の他 cohort study や case series も含めて検索した。検索された文献のうち、成人の糖尿病性腎症以外の CKD に対する ACEI と ARB の腎保護作用について検討した文献をレビューした。

結果

成人の糖尿病性腎症以外の CKD に対する ACEI と ARB の腎保護作用に関する文献は 44 編 (英文 35 編, 和文 9 編) 検索された。そのうち meta analysis は 2 編で両者とも英文の文献であった。またランダム化比較試験 (RCT) は 28 編 (英文 24 編, 和文 4 編) であった。ACEI あるいは ARB を検討した文献数の年次ごとの推移を図 1 に示した (図 1)。

(1) 成人の CKD に対する ACEI の腎保護作用

成人の糖尿病性腎症以外の CKD に対する ACEI の腎保護作用に関する文献は 19 編 (RCT 12 編, meta analysis 2 編) 検索された。尿蛋白減少効果について検討した 9 編 (RCT 5 編^{1,2,3,4,5)} meta analysis 1 編⁶⁾ では、いずれも有効と結論付けるものであった。血清クレアチニン (Cr) 値の倍増あるいは末期腎不全を primary end point として検討した 11 編の文献については、9 編 (RCT 7 編^{1,7,8,9,10,11)} meta analysis 1 編¹⁰⁾ では ACEI 群で outcome の発生率が有意に減少したとの報告であったが、2 編では有意差なしとの結論であった。血清 Cr 値に対する効果について検討した 3 編では、1 編⁹⁾ では ACEI は有意に腎機能の悪化を抑制する効果ありとの結論で、2 編では有意差はなかった。糸球体濾過率 (GFR) の低下を抑制する効果について検討した 9 編の文献では、有意に効果

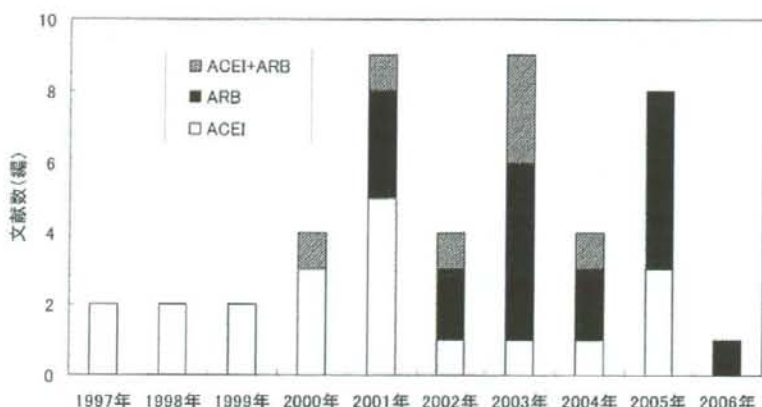


図1 成人の糖尿病性腎症以外のCKDに対するACEIとARBの腎保護作用について報告した文献の数の年次毎の推移

有り結論する文献は6編^{2,8,11,9,4,5}、抑制する傾向はあるが有意差無しあるいは限定的な効果とする文献は3編であった。

(2) 成人のCKDに対するARBの腎保護作用

ARBの腎保護作用に関する文献は17編(RCT9編)検索された。尿蛋白減少効果について検討した14編(RCT8編^{12,13,14,15,16,17,18,19})では、いずれもARBは有意に効果ありとの結果であった。血清Cr値、クレアチニンクリアランス(Ccr)、GFRなどの腎機能について検討した12編の文献では、多くは腎機能の低下を抑制する効果があるとの結果であった。そのうち1/Crの低下率について検討した3編^{20,13,21}については、いずれもARBは1/Crの低下率を有意に減少させるとの結論であった。ARBの血清Cr値の上昇を抑制する効果について検討した6編については、有意差ありとする報告が1編¹³、一部の症例について有効とする報告が2編^{12,22}、有意な効果はないとする報告が3編であった。CcrやGFRについての検討した報告は4編あったが、有意差のある結論がでたものはなかった。

ACEIとARBの腎保護効果を比較した5編^{15,16,17,18,19}の文献では、いずれもARBはACEIよりも、より効果があるとの結論であった。

(3) 成人のCKDに対するACEIとARBの併用療法の腎保護作用

ACEIとARBの併用療法の腎保護作用に関する文献は8編(RCT7編)検索された。これらの文献のうち、ACEI単独と併用療法について比較した文献は7編、ARB単独と併用療法について比較した文献は2編であった。尿蛋白減少効果について検討した6編の文献については、単独療法よりも併用療法の方が有意により効果ありと結論づける文献は4編(RCT3編^{23,24,25})、単独療法との有意差無しとする文献は2編であった。腎機能について検討した4編の文献では、単独療法よりも併用療法の方が血清Cr値の倍増あるいは末期腎不全の発生を有意に減少したとする報告が1編²⁶、GFRを

有意に増加したとする文献が1編²⁷、明らかな有意差なしと結論付ける文献が2編であった。

(4) 検討の対象として多く使用されている薬剤

成人で多く使用されている薬剤は、ACEIではenalapril, ramipril, lisinoprilなど、ARBではlosartan, candesartan, valsartanなどであった。検討の対象となったACEIとARBの種類とそれぞれ検討の対象となった頻度を図2および図3に示した(図2, 図3)。

考察

成人の糖尿病性腎症以外のCKDに対する腎保護的薬物療法として、ACEIとARBそれぞれの単独療法および両者の併用療法に関する文献は多数検索され、その多くはACEIやARBの有効性を報告するものであった。ACEIとARBの比較では、同等かあるいはARBの方が有効とする報告が散見された。また、ACEIあるいはARBの単独療法と併用療法の腎保護効果を比較した検討では、併用療法のほうがより腎保護効果は高いとする報告もあった。

成人で検討の対象として多く使用されている薬剤は、対象期間の初期にはACEIが多く用いられ、最近になりARBの有効性を検討する報告が増えてくるとともに、ACEIとARBの併用療法についての検討も報告されるようになり、治療の選択肢が広がってきているものと思われた。検討の対象となった薬剤としては、ACEIではenalapril, ramipril, lisinoprilなどが多く、ARBではlosartan, candesartan, valsartanなどが多く用いられていた。

このように、成人では糖尿病性腎症以外のCKDに対しても、ACEIとARBの腎保護的薬物療法としての有効性がエビデンスを持って多くの報告がなされている。しかし小児のCKDに対するACEIやARBなどによる腎保護的薬物療法のエビデンスはなく、その蓄積は急務と思われる。