

利益相反：申告すべきものなし

文 献

1. Dalton RN, Haycock GB. Laboratory investigation. In : Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds) *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999 : 343-364.
2. 折田義正, 下條文武, 坂爪 実, 他. Cin を用いた糸球体濾過量の評価. *日腎会誌* 2005 ; 47 : 804-812.
3. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976 ; 58 : 259-263.
4. Hellerstein S, Berenbom M, Alon U, Warady BA. The renal clearance and infusion clearance of inulin are similar, but not identical. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 1058-1061.
5. Rose GA. Measurement of glomerular filtration rate by inulin clearance without urine collection. *Br Med J* 1969 ; 2 : 91-93.
6. Cole BR, Giangiacomo J, Ingelfinger JR, Robson AM. 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* 1972 ; 287 : 1109-1114.
7. Wilson BE, Davies P, Shah K, Wong W, Taylor CM. Renal length and inulin clearance in the radiologically normal single kidney. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1147-1151.
8. van Rossum LK, Cransberg K, de Rijke YB, Zietse R, Lindemans J, Vulto AG. Determination of inulin clearance by single injection or infusion in children. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 777-781.
9. Huisman-de Boer JJ, van den Anker JN, Vogel M, Goessens WH, Schoemaker RC, de Groot R. Amoxicillin pharmacokinetics in preterm infants with gestational ages of less than 32 weeks. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 431-434.
10. Coulthard MG. Comparison of methods of measuring renal function in preterm babies using inulin. *J Pediatr* 1983 ; 102 : 923-930.
11. Schwartz IL, Schachter D, Freinkel N. The measurement of extracellular fluid in man by means of a constant infusion technique. *J Clin Invest* 1949 ; 28(5 Pt 2) : 1117-1125.
12. Cotlove E. Mechanism and extent of distribution of inulin and sucrose in chloride space of tissues. *Am J Physiol* 1954 ; 176 : 396-410.
13. Mokotoff R, Ross G, Leiter L. The electrolyte content of skeletal muscle in congestive heart failure ; a comparison of results with inulin and chloride as reference standards for extracellular water. *J Clin Invest* 1952 ; 31 : 291-299.
14. Finkenstaedt JT, O'Meara MP, Merrill JP. Observations on the volume of distribution of inulin in anuric subjects. *J Clin Invest* 1953 ; 32 : 209-213.

小児 CKD と血管石灰化*

服部元史** 芦田 明***

■ はじめに

慢性腎臓病 (CKD) 患者でみられるカルシウム (Ca)・リン (P) などの異常を骨病変との関連のみでとらえるのではなく、血管石灰化や生命予後と関連した病態として認識する CKD-骨ミネラル代謝異常 (MBD) の概念は、成人と同様に小児にもよくあてはまる。実際、小児領域でも、血管石灰化に関連する因子として高 P 血症、二次性副甲状腺機能亢進症などが示され、P, Ca, 副甲状腺ホルモン (PTH) などの適正なコントロールは、腎性骨異常症の予防・治療のみならず、小児末期腎不全患者の生命予後の点からも重要な事項である¹⁾。

本稿では、小児領域における CKD-MBD の特殊性と現状について述べた後に、小児 CKD 患者における血管石灰化について概説する。

I 小児領域の CKD-MBD の特殊性と現状

小児領域の CKD-MBD の特殊性として、成長障害 (低身長) の問題があげられる。成長障害は小児 CKD-MBD の主要な症候であるが、その病態には、MBD に加えて、原疾患、腎不全発症年齢、エネルギー摂取不良、蛋白質・アミノ酸代謝

異常、代謝性アシドーシス、電解質異常、貧血、そして内分泌系異常 (特に成長ホルモン-成長因子系) などの多くの要因が関与している²⁾。そのため、成長障害をきたす上記の各要因に対するきめ細かな治療が必要となる。

治療に際して、小児は、体重当たりの必要摂取蛋白質量が成人に比べて多いため高 P 血症になりやすいこと、活性型ビタミン D パルス療法にて二次性副甲状腺機能亢進症に伴う骨病変は改善したものの、一部の症例は低回転骨となり成長障害が増悪したとの報告³⁾があること、さらに成長ホルモン治療により二次性副甲状腺機能亢進症が悪化したとの報告⁴⁾もあり、成長障害に留意した小児 CKD-MBD 治療はなかなか難しいのが実情である^{5,6)}。

また、成人領域では効果と安全性が確認されている CKD-MBD に対する新たな治療薬 (例えば、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン水和物、マキサカルシトール、シナカルセト塩酸塩など) は、小児での使用経験は限られており、欧米も含めて小児への適応は取得されていない。そのため、小児領域での CKD-MBD 治療手段はまだまだ限られているのが現状である。

* Vascular calcification in children with chronic kidney disease

key words : 小児, CKD, 血管石灰化

** 東京女子医科大学腎臓小児科 HATTORI Motoshi

(〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)

*** 大阪医科大学小児科 ASHIDA Akira

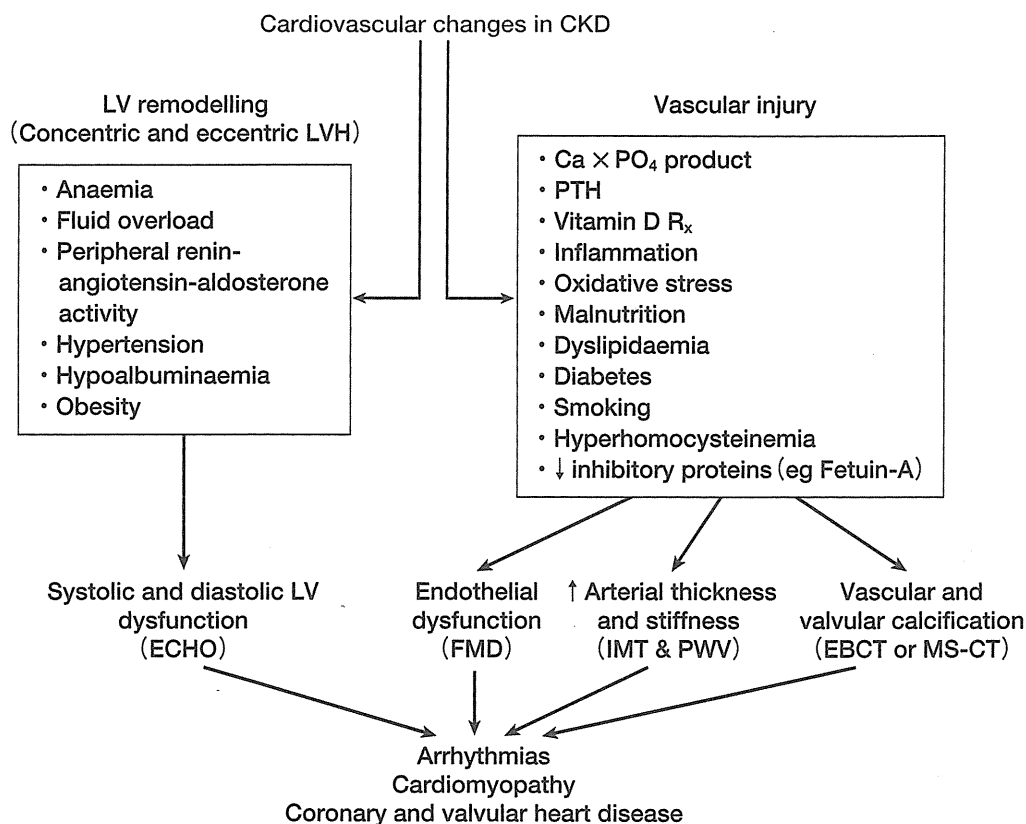


図1 CKD 患者における CVD 発症病態, リスク因子, 心血管病像
 CKD による CVD 発症の主たる病態は左室リモデリングと血管傷害であり, 図中に示したさまざまな因子が関与している。そして, 血管石灰化は血管傷害の主な病像であり, 血管壁硬化による弾性低下や血管内皮機能障害, そして左室肥大による拡張能障害などの左室機能障害などが複合して, 不整脈, 心筋症, 心弁膜疾患, 虚血性心疾患などを惹起する。
 (文献 11) より引用

II 小児 CKD 患者と心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD)

小児末期腎不全患者の死因の約 40%は CVD で, 死亡原因の第 1 位を占める⁷⁾。また, 小児期に腎代替療法が開始された若年成人 (25~34 歳) の CVD による死亡リスクは同年齢の健常者と比べて約 700 倍以上高いことが明らかにされている⁸⁾。さらに, CVD による死亡リスクは腎代替療法の種類によって違いがみられ, 血液透析患者は腹膜透析患者と比べて約 2 倍, 腎移植患者と比べて約 4 倍リスクが高いと報告されている⁹⁾。

なお, 小児期に腎代替療法が開始され 30 歳以前に死亡した症例の死因を検討したアメリカからの報告によれば, 31%の症例で CVD を発症し, 内訳として不整脈が最も多く (20%), 続いて心

弁膜疾患 (12%), 心筋症 (9%), 心停止 (3%) であった¹⁰⁾。

III 小児 CKD 患者における CVD と血管石灰化

CKD による CVD 発症の主たる病態は左室リモデリングと血管傷害であり, 図 1 に示したさまざまな因子が関与している¹¹⁾。これらのうち, 小児 CKD 患者における CVD 発症に関与する因子として, ① CKD 期間, ② 血清 Ca x P 積値, ③ 透析療法の継続, ④ Ca 含有 P 吸着薬の総投与量, ⑤ 活性型ビタミン D₃製剤の総投与量, ⑥ 血清 P 値, ⑦ 血清 PTH 値, ⑧ 収縮期血圧との関連が報告されている⁷⁾。一方, 低栄養, 脂質代謝異常, インスリン抵抗性, 肥満といった因子の関与は少ないとされている¹⁾。

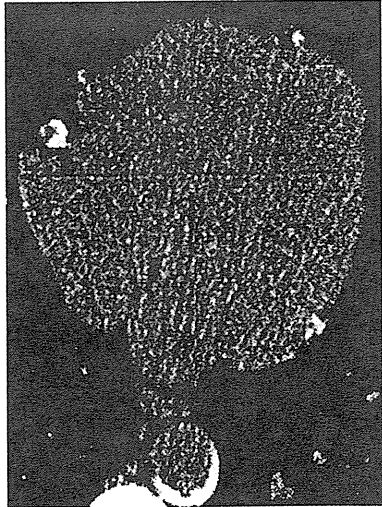


図2 電子線 CT による冠動脈（3 枝）と大動脈の石灰化像
小児期発症末期腎不全の 27 歳，男性，維持血液透析症例。
（文献 12）より引用

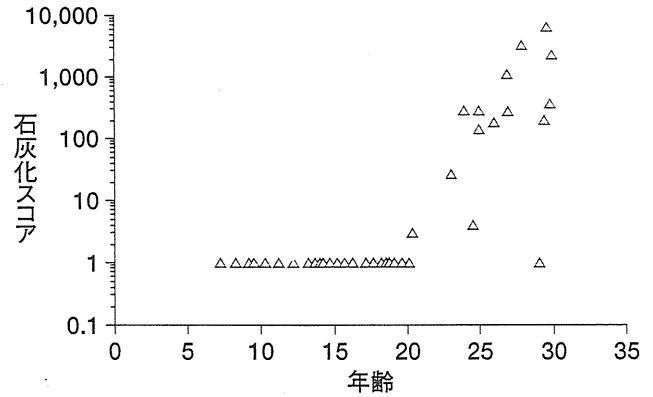


図3 年齢別にみた冠動脈石灰化スコアの比較
20 歳以降に石灰化スコアの上昇が認められる。
（文献 13）より引用

図 1 に示したように，血管石灰化は血管傷害の
主病像であるが¹¹⁾，小児では多くがメンケベルグ
型血管中膜石灰化病変を呈する¹⁾。

近年，小児期発症若年成人透析患者において冠
動脈の石灰化 (coronary artery calcification : CAC)
(図 2)¹²⁾ の頻度が高いことが明らかにされ注目さ
れている^{12,13)}。

Goodman らは，図 3 に示したように，20 歳以
降の 16 例中 14 例に CAC が認められたと報告し
たが¹³⁾，その後，20 歳未満の小児でも 15~30%
の症例で CAC が認められたとの報告がなされ
た^{14,15)}。CAC を認めた小児例は全く無症状であ
ったことから，小児期から CAC 発症に対する注意
が必要である¹⁾。また，CAC 発症に関連する因子と
して，透析期間，Ca 含有 P 吸着薬，活性型ビタ
ミン D₃ 製剤，高 P 血症，血清 Ca×P 積値の高値，
血清 PTH 高値が報告されている¹⁾。

IV 小児 CKD 患者における血管石灰化に対する 診療上のポイント

小児 CKD 患者における血管石灰化に対する診

療上のポイントは，第 1 に発症予防である。その
ため，CKD ステージ早期から血清 P，Ca 値，副
甲状腺機能を適切に管理し，そして先行的腎移植
も積極的に考慮して可能な限り早期に腎移植を成
功させる (透析期間を可及的に短くする) ことが
重要である¹⁾。

以下，血清 P，Ca 値，副甲状腺機能の管理上の
要点を概説する。

1. 血清 P，Ca 値の管理

血清 Ca 濃度は GFR が 15 mL/min/1.73 m²前後
までは正常範囲内に保たれるが，血清 P 濃度は
GFR が 30 mL/min/1.73 m²を下回ると上昇し始め
るとされる⁶⁾。そのため，CKD ステージが進行し
て血清 P 値が年齢相当の正常上限を超えてきた
場合には，P 摂取量の制限を開始する。ただし，
成長を考慮して蛋白質の過度な摂取制限はすべき
ではなく，P の含有量が多い食品・食材を減らす
といった栄養指導が重要である。また乳幼児では
P 含有量を減らした治療用特殊ミルクを使用す
る。

CKD ステージがさらに進んで透析療法が必要
となった場合には，食事による P 摂取制限のみで
は対応できない。十分な透析量の確保が前提では
あるが，現行の透析方法による P の除去量 (腹膜
透析では 240~400 mg/日，血液透析では 600 mg/
4 時間) では血清 P 値を正常範囲内に維持するこ

とは困難である⁶⁾。そのため、P 吸着薬の投与が必要となる。

P 吸着薬として沈降炭酸カルシウムが広く世界で使用されており、その良好な P 低下作用は小児でも確認されている¹⁶⁾。しかし、活性型ビタミン D₃製剤との併用時や長期間・多量に投与した場合には高 Ca 血症、さらには異所性石灰化が最大の問題となる⁶⁾。そのため、小児領域でも Ca 非含有の P 吸着薬であるセベラマー塩酸塩への期待が高い¹⁶⁾。ただし、現在入手できるセベラマー塩酸塩は錠剤のみで粉碎不可であるため、乳幼児への投与が困難なことが問題である。また、炭酸ランタン水和物を小児へ投与する場合には、骨をはじめとする組織への蓄積がみられるため、長期投与は避けるなど慎重な配慮が必要である¹⁷⁾。

2. 副甲状腺機能の管理

1) 管理目標 PTH 値

一般的には GFR が 40 mL/min/1.73 m²前後を下回ると血清 PTH 値の上昇が認められるようになる⁶⁾。

小児の場合には、骨病変や異所性石灰化の問題に加えて成長への影響も考慮して管理目標 PTH 値を決める必要がある。しかし現時点では、一定のコンセンサスは得られていない¹⁸⁾。特に CKD ステージ 5・5D の小児患者における管理目標 PTH 値に関して、KDOQI ガイドライン¹⁹⁾は 200~300 pg/mL、ヨーロッパの EPDWG ガイドライン²⁰⁾は 120~180 pg/mL、そして KDIGO ガイドライン²¹⁾は 120~500 pg/mL としている。最近の小児 PD 患者の国際共同観察研究²²⁾によれば、PTH 値が 300 pg/mL 以上で CKD-MBD 病変の罹患率が有意に上昇し、さらに 500 pg/mL 以上の場合には明らかな成長障害も認められ、一方、PTH 値が 100 pg/mL 未満の場合には低回転骨症例が多かったと報告している。そのため、管理目標 PTH 値については今後さらに検討が必要な事項であるが、100~300 pg/mL で管理するのが妥当ではないかと思われる。

2) 管理方法

適正な PTH の管理のためには、血清 P、Ca 値のコントロールが必要不可欠である。その場合、血清 Ca×P 積値のコントロール（6 歳未満は 65 mg²/dL²未満、6 歳以上は 55 mg²/dL²未満を目安とする）の点から、血清 Ca 値は年齢相当の正常値範囲のなかでの下限を目標とする¹⁹⁾。血清 P、Ca 値の適正なコントロールにもかかわらず血清 PTH 値が 300 pg/mL を超えてくる場合には、活性型ビタミン D₃製剤の投与を開始する。

活性型ビタミン D₃製剤投与による血清 PTH の低下効果は小児でも確認されている¹⁶⁾。しかし、活性型ビタミン D₃製剤の過量投与（パルス療法も含む）による低回転骨発症が問題となり、低回転骨状態は異所性石灰化を引き起こすため、副甲状腺機能の過度の抑制はきたさないように注意する²³⁾。

最後に、活性型ビタミン D₃製剤の投与にもかかわらず血清 PTH 値のコントロールが困難で、さらに高 Ca 血症と高 P 血症がみられる場合には、シナカルセト塩酸塩の効果が期待される。しかし、Ca 感受性受容体が骨端の軟骨細胞に発現していることや、成人血液透析患者にシナカルセトを投与した第 3 相試験において 6 カ月の投与にて血中テストステロン値が 30%減少したとの報告から、小児で使用する場合には、成長や二次性徴に対する悪影響が危惧される^{5,6)}。ただし、少数例に対する短期から中期に及ぶ投与例の報告は散見され、いずれも大きな副作用なく効果的であったとされている²⁴⁾。シナカルセト塩酸塩治療は薬物による副甲状腺摘出術 (chemical parathyroidectomy) とも称されており、今後、小児における有効性と安全性についてのさらなる検討が必要な薬剤である。

■ おわりに

小児 CKD 患者における血管石灰化は無症状のうちに発症・進展する。臨床上、発症予防が重要であり、CKD ステージ早期から、骨ミネラル代謝

異常の適正な管理が求められている。

文 献

- 1) Shroff R, Quinlan C, Mitsnefes M : Uraemic vasculopathy in children with chronic kidney disease : prevention or damage limitation? *Pediatr Nephrol* **26** : 853-865, 2011
- 2) Haffner D, Nisel R : Growth and puberty in chronic kidney disease. *Comprehensive Pediatric Nephrology* (Geary DE, Schaefer F eds.), pp709-732, Mosby, Philadelphia, 2008
- 3) Kuizon BD, Goodman WG, Juppner H, et al : Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. *Kidney Int* **53** : 205-211, 1998
- 4) Sieniawska M, Panczyk-Tomaszewska M, Ziolkowska H : The influence of growth hormone treatment on bone metabolism in dialysis patients. *Br J Clin Pract Suppl* **85** : 61-63, 1996
- 5) Schmitt CP, Mehls O : Disorders of Bone Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Comprehensive Pediatric Nephrology* (Geary DE, Schaefer F eds.), pp773-792, Mosby, Philadelphia, 2008
- 6) Wesselin-Perry K, Salusky IB : Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder. *Pediatric Nephrology* (Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al eds.), pp1755-1783, Springer, Heidelberg, 2009
- 7) Lilien MR, Groothoff JW : Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol* **5** : 229-235, 2009
- 8) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ : Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* **32** : S112-119, 1998
- 9) McDonald SP, Craig JC : Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* **350** : 2654-2662, 2004
- 10) Chavers BM, Li S, Collins AJ, et al : Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int* **62** : 648-653, 2002
- 11) Shroff R, Ledermann S : Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr Nephrol* **24** : 463-474, 2009
- 12) Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al : Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* **106** : 100-105, 2002
- 13) Goodman WG, Goldin J, Kuzon BD, 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
- 14) Civitali M, Caliskan S, Adaletli I, et al : Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* **21** : 1426-1433, 2006
- 15) Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, et al : Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* **18** : 2996-3003, 2007
- 16) Leonard MB : Bone Across Kidney Disease and Kidney Failure. *Evidence-Based Nephrology* (Molony DA, Craig JC eds.), pp682-692, Wiley-Blackwell, Oxford, 2009
- 17) Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M, Roman-Garcia P, et al : New therapies : calcimimetics, phosphate binders and vitamin D receptor activators. *Pediatr Nephrol* **25** : 609-616, 2010
- 18) Waller S : Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* **26** : 195-204, 2011
- 19) NKF KDOQI : Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **46** : S1-S100, 2005
- 20) Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al : Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure : European guidelines. *Pediatr Nephrol* **21** : 151-159, 2006
- 21) KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* **76** (Suppl 113) : S1-S130, 2009
- 22) Borzch D, Rees L, Ha S, et al : The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* **78** : 1295-1304, 2010
- 23) Quercfeld U, Mak RH : Vitamin D deficiency and toxicity in chronic kidney diseases : in search of the therapeutic window. *Pediatr Nephrol* **25** : 2413-2430, 2010
- 24) Platt C, Inward C, McGraw M, et al : Middle-term use of cinacalcet in paediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* **25** : 143-148, 2010

* * *

小児期発症慢性腎不全の実態

新井田麻美* 本田雅敬**

はじめに

CKD (chronic kidney disease: 慢性腎臓病) という用語が登場し, 慢性腎不全 (chronic renal failure や chronic renal insufficiency) という用語から転換, 使用されるようになって 10 年になる。CKD という概念は, 腎障害 (病理学的診断, 血液検査, 尿検査, 画像検査で診断される腎臓の形態的または機能的異常) か, 腎機能低下 (GFR $< 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$) が 3 か月以上持続する状態を表しており, 重症度 (GFR 低下の程度) によって Stage 分類がなされている。この概念の導入により末期腎不全より早期の腎機能障害に焦点が向けられるようになり, 末期腎不全にいたる病因, 罹患率, 自然経過の把握, さらに有効な治療法の確立に期待がもたれている。

表 1 CKD の Stage 分類

Stage	GFR ($\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$)
1	Normal GFR ≥ 90
2	GFR 60~89
3	GFR 30~59
4	GFR 15~29
5	GFR < 15

CKD 分類は表 1 のように分けられている。これまでわが国の小児には確立した評価法がなかったが, 近年新たな診断基準が作成され正しい分類

が可能となった (詳細は, 本号「小児の CKD と eGFR 評価」の項を参照)。それらをふまえて CKD の疫学, および末期腎不全からみた疫学について詳述する。

I. 小児 CKD

1. 小児 CKD の疫学

早期 CKD は無症状で把握しにくいいため, 世界的にも小児 CKD 疫学データは限られている。最も包括的なものとしてイタリアの ItalKid project があるが, この調査では population-based registry により 1990~2000 年の前向き研究がなされている¹⁾。これによるとイタリアでは, 20 歳未満で, $\text{CCr} < 75 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ の CKD (透析・移植を除く) 発生率は 100 万人あたり年平均 12.1 例で, 有病率は 74.7 例としている。また, 男女比では CKD 児の 2/3 が男性となっており, CKD の原因として尿路閉塞, 異形成腎, 低形成腎など CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) が多いため, その発症率の違いによるものと説明している。一方, 症例規模の大きなものとして北米の the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) があるが, このデータベースでは CKD 登録 (登録基準 21 歳以下で, $\text{CCr} < 75 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$, 透析・移植を除く) を 1994 年から開始し 2008 年時で 7000 をこえる登録がある。これによると年齢分布は, 2 歳未満 20.1%, 2 歳から 6 歳未満 15.9%, 6 歳から 13 歳未満 32.1%, 13 歳から 18 歳未満 28.2%, 18 歳から 21 歳まで 3.7%とされている²⁾。わが国では 2010 年石倉らによって CKD の実態調査が行わ

Niida Mami Honda Masataka

* 多摩北部医療センター小児科

[〒189-8511 東村山市青葉町 1-7-1]

TEL 042-396-3811 FAX 042-396-3076

** 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

表 2 CKD の原疾患

原疾患	N (%)	非糸球体性腎疾患 398	糸球体性腎疾患 38	その他 4
先天性腎尿路奇形 (CAKUT)	273 (68.6)			
皮質壊死 (周産期)	37 (9.3)			
多発性嚢胞腎	20 (5.0)			
ネフロン癆	20 (5.0)			
薬剤性腎障害	17 (4.3)			
遺伝性腎障害 (アルポート除く)	10 (2.5)		1 (2.6)	
AKI	8 (2.0)			
神経因性膀胱	7 (1.8)			
その他 非遺伝性	5 (1.3)		2 (5.3)	
システノーシス	1 (0.3)			
<hr/>				
アルポート症候群			10 (26.3)	
巣状分節性糸球体硬化症			9 (23.7)	
慢性腎炎			8 (21.1)	
先天性ネフローゼ			3 (7.9)	
HUS			3 (7.9)	
SLE			2 (5.3)	
<hr/>				
不明				4 (0.9)

(石倉³⁾, 2011)

れ、GFR<60 mL/分/1.73 m² (CKD Stage 3~5 で透析・移植患者を除く) の3か月~15歳までの小児CKD患者は440人(男児265人, 女児174人, 不明1人)が確認され、日本全国の小児推計患者は528.5人、有病率は100万あたり29人と報告された³⁾。このことは、わが国の小児CKD有病率がこれまでの欧米に比して少ないことを示している。

2. CKD の病因

わが国のCKD原疾患は表2のように報告されている³⁾。CAKUTと包括してよばれる先天性腎尿路奇形が62%と高率を占め、非糸球体性腎疾患が90.7%となっている。原疾患としてCAKUTが約60%という位置づけはItalKid projectやNAPRTCSでもなされているが、糸球体疾患の割合は、ItalKid projectで7%、NAPRTCSで17%となっている。糸球体疾患では巣状分節性糸球体硬化症がいずれのデータでも多い。わが国の糸球体性疾患が少ない背景として、人種差による違いはあるが、わが国の慢性腎炎の減少、IgA腎症、巣状分節性糸球体硬化症の治療の進歩や学校検尿の成果を上げることができないかもしれない。

3. 自然経過とCKDの進行

現時点ではわが国における経時的データはない。CKDにはさまざまな疾患が包括されており、たとえば溶連菌感染後急性糸球体腎炎や溶血性尿毒症症候群のように軽快する疾患もあり、疾患ごとの自然経過によっても影響されるため、本来、予後の予測は困難である。しかし、これまでの報告では全体としてのCKDは連続的に進行し、たびたび末期腎不全にいたることが示されている。NAPRTCSによると2008年時登録症例7037のうち、登録基準から逸脱した症例が46%あった。逸脱原因の内訳は、末期腎不全のため腎代替療法を開始した症例が86%、死亡した症例が4%、CCrが75 mL/分/1.73 m²以上に回復した症例が3%、追跡困難となった症例が7%となっている²⁾。

小児CKDでは、潜在的な腎機能低下に対し残存するネフロンが糸球体濾過量を増やし、または糸球体内圧を上昇させることによって代償している。そのため、経年変化により残存するネフロンが硬化を起し、さらに漏出した蛋白によって間質障害が惹起され腎機能障害が進行する。また小児CKDは、乳児期と思春期において最も進行するとされており、このことは体格の急成長やホルモンバランスの変化に伴い、残存するネフロンに

かかる負荷が急増するためと考えられている。CKD の進行は $1/Cr$ に関連し、これに原疾患の種類別、性別、家族歴、人種といった因子が影響する。また、高血圧、蛋白尿、貧血、高リン血症、低カルシウム血症といった二次的な要因が進行に悪影響を与えるため、それを治療することで進行を抑制できる可能性がある。

4. CKD の今後の課題

早期発見、早期介入、良好な長期管理が CKD の課題である。

1) 早期発見

CAKUT など先天性疾患が多いにもかかわらず、新生児期から長じて発見されている。発見のチャンスとして、学校（3 歳時）検尿における蛋白尿、周産期情報（羊水過少、哺乳不良）や乳幼児期の成長障害、尿路感染症、高血圧、Cr の上昇などがあるが、医療機関を受診しながら見逃される例も多い。

2007 年佐々木らによると、低形成異形成腎では成長障害の既往をもちながら実際に成長障害を契機に発見された症例は 82 例中 17 例のみであった。また、44 例中 16 例は学校検尿で異常があったにもかかわらず診断にいたらなかったと報告されている⁴⁾。

診断が遅れる原因として、CAKUT が認知されていないこと、小児の血圧、Cr が成人より低値で、かつ年齢に応じて変化するため評価が困難であったことなどが考えられる。2010 年、上村らによってわが国の小児の血清 Cr 基準値が作成された⁵⁾。また、2011 年、本田らによって小児期高血圧管理ガイドラインが作成された⁶⁾。今後はそれらを用いることで検出精度の向上が期待される。具体例として、3~5 か月の乳児では、Cr 0.41 mg/dL はステージ 3 すなわち、GFR 60 mL/分/1.73 m² 以下を示し腎機能は正常の半分以下に相当する。また、年齢を問わず、血圧 120/80 mmHg は正常ではないという感覚をもつことが重要である。また、CKD を疑ったら腎尿路超音波を施行し、血圧、Cr を測定することが重要である。

検尿に関する注意点として、CAKUT 症例では

希釈尿・多尿のため、テストテープによる検尿法では軽度蛋白尿が見逃されやすい。KDOQI CKD ガイドラインでは蛋白尿は早期 CKD 患児のスクリーニング、モニタリング、治療効果の判定に適しており、蛋白尿の程度、持続時間は予後判定にも役立つとしている。また、基準値として随時尿における蛋白/Cr 比 >200 mg/g を採用しており、24 時間蓄尿にこだわらず、尿中蛋白定量、クレアチニン定量を行い、蛋白/クレアチニン比の算出を行うことが重要であるとしている⁷⁾。

2) 良好な管理

小児 CKD 管理は長期におよぶため、成長・発達障害、心機能障害、骨障害など将来に影響を与える因子にはとくに注意を要する。

a) 心循環系障害・骨障害

死亡原因の主因を占めかつ不可逆性のため、保存期から貧血、アシドーシス、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD)、溢水、高血圧などの管理を積極的に行い、心血管系病変（心筋肥厚、収縮力障害、拡張能障害、血管・弁の石灰化）の予防、骨病変（骨折、異所性石灰化、線維性骨炎、くる病変化、顔貌変化）の予防に努める。

b) 成長障害

透析開始時にすでに存在する高度成長障害は、透析開始後も catch up せず最終身長に影響する。近年、成長ホルモンの導入や栄養も含めた腎不全管理の向上により透析導入児の成長は著しく改善している。和田の報告では、透析導入児身長の ΔSD は、この 15 年の間に $-2.38 SD$ から $-1.9 SD$ まで改善しており⁸⁾、さらに 2007 年現在の NAPRTCS のデータではさらに $-1.0 \sim -1.5 SD$ まで向上している⁹⁾。良好な管理で低身長を回避できる。

c) 精神発達障害

透析導入児でのデータでは、小児期の栄養管理は重要で、とくに 2 歳までの低栄養は、身体の成長のみならず精神発達にも影響を及ぼす¹⁰⁾。哺乳障害、食欲低下のある児に対して、積極的にエネルギーを摂取させることも重要である。

d) 医原性の悪化と防ぐ

CAKUT には塩類喪失性の腎障害が多く脱水により腎機能が悪化する。脱水の際には塩分・水分

を多めに投与することも肝要である。また、腎毒性のある抗菌薬、造影剤を不用意に使用しない。やむをえず使用する際にはクレアチニンクリアランスを推定し過剰投与を避ける。

e) 下部尿路奇形の合併

神経因性膀胱や後部尿道弁など下部尿路の障害は、直接的に腎機能低下に影響を及ぼす。また、腎移植後においても移植腎の寿命を左右するため、より早期に診断し手術など修正を行う。尿路感染症で発見された症例では、膀胱尿管逆流の有無に加え、膀胱、尿道の評価を行う必要がある。

II. 小児末期腎不全

1. 小児末期腎不全の現況

わが国の小児患者に透析療法が導入されて40年以上が経過した。その間の透析療法や腎移植、治療製剤（成長ホルモン、エリスロポエチン、リン吸着剤、カルシウム受容体作動薬）の進歩は目覚ましく、小児末期腎不全患者の治療目標は「延命」から健常児と同様な「心身ともに健やかな成長」に変化している。

2008年、服部によると、1998～2005年の8年間にわが国で新規に発生した15歳未満の末期腎不全患者（透析または腎移植の治療を必要とする）は475名（男児268名、女児208名）で、100万人あたり3名の発生率であった¹¹⁾。このことは世界的にも少ない発生率であることを示す。なかには透析なし（尿毒症による）死亡が5例あったが、腹膜透析、血液透析または腎移植のいずれかの腎代替療法が選択され長期生存が可能となっている。透析を選択した群の生存率は、1年目が95.0%、7年目で85.3%であった。総死亡数は35例で、2大死因は感染症（14例、43.3%）と心循環系障害（10例、31.3%）であった。腎代替療法の選択では、腹膜透析が382例（81.3%）と圧倒的に多数を占めていた。

わが国の小児腹膜透析患者の長期成績は、諸外国と比べて非常に高く、5年および8年生存率は、92.4%、81.4%である¹²⁾。とくに乳幼児の腹膜透析は、全身の水分・電解質管理の安全域が狭く管理にかなりの経験を要するが、わが国におけ

る乳児腹膜透析生存率は優れており、米国の乳児腎移植患者の成績と同様である。そのため、腹膜透析が選択される傾向が強かったが、腹膜透析長期患者に起こる被嚢性腹膜硬化症などの合併症が知られるようになり¹³⁾、近年では先行的腎移植へと方針転換が起こっている。8年間で先行的腎移植は46例であったが、2002年ごろより増加傾向となり、2005年には新規症例に対する割合は15.4%まで増加している。

先行的腎移植は生存率や移植腎生着率の向上、また生活の質の向上により、小児において最も推奨される治療法となった。2005年のUnited States Renal Data Systemでも、5年生存率は透析81%に対して先行的移植が92%と移植の有用性が示された¹⁴⁾。また、透析を行いながら移植を待つ群と移植を受けた群の死亡率はそれぞれ17.6死亡/1000人年と13.1死亡/1000人年で、より透析期間の長い人で長期予後が悪くなることが報告されている¹⁵⁾。先述の服部の集計でも、わが国における腎移植は100透析あたり10～23例で、移植を受けた243例の83.1%が透析開始4年までになされている。

近年、移植の有用性が認知され、移植数および先行的腎移植数が増加し透析期間は短縮傾向にある。しかし、依然わが国では献腎移植数が諸外国と比較して少なく、生体と死体の比率は11対1と生体が多くを占めている。

わが国の移植成績は小児腎移植臨床統計小委員会により2007年に報告されている¹⁶⁾。それでは、生存率、生着率は年代を経るごとに有意に改善し、1996年～2001年群における成績は、1年、5年、9年生存率は99%、98%、97%、1年、5年、9年生着率は95%、90%、80%と報告されており、NAPRTCSと同等の結果となっている。

原疾患では、嚢胞腎/遺伝性/先天性腎尿路疾患が58%を占めており、疾患別では、低形成・異形成腎が34.1%、巣状分節性糸球体硬化症が14.1%と多く、NAPRTCSなどの報告と同様の傾向がみられ、石倉らのCKD調査とも整合性がある結果であった。また、わが国での傾向として、低形成・異形成腎の原疾患に占める割合の増加が

表 3 小児透析導入児の原因疾患

期 間	症例数	原因疾患		
		糸球体疾患	慢性糸球体腎炎	先天性腎尿路疾患
1968年～ 1980年3月	720	81.6%	49.5%	7.5%
1980年4月～ 1986年	710	60.6%	33.1%	14.7%
1998年～ 2005年	475	38.9%	13.9%	50.1%

(服部¹¹⁾, 2008)

うかがえた (表 3)¹¹⁾。

2. 末期腎不全管理上の問題点

小児腎不全患者にとって最良の腎代替療法は腎移植である。末期腎不全にいたる症例に関しては、より移植を推進すること（献腎移植の増加を図ること）、また、やむをえず透析を経る場合には、死亡原因となりうる感染症対策や心循環系障害の抑制が課題である。現在、小児末期腎不全の治療目標は、延命ではなく健全な小児に等しい成長である。キャリアオーバーを含めた治療計画（進学、就職、結婚など人生設計を見据えた治療計画）、社会性を含めた精神的発達、教育をうける機会の確保、低身長回避、良好な家族関係の構築など、これまで以上に包括的な関わりが必要となっている。

おわりに

わが国の小児 CKD 発生率は世界的にみても少なく、また末期腎不全発生率も少ない。しかし、依然として末期腎不全にいたる症例は存在する。CKD の疫学調査でもわかるように、原因として CAKUT の割合が多く、また腎炎や巣状糸球体硬化症の割合の低下とともにその重要性は増している。先天性疾患であるため完治をめざせないものも存在するが、より早期の発見、より良い介入（手術も含む）、長い保存期を合併症なく過ごす良好な管理、適切な時期に腎移植へ橋渡ししと一般小児科を含め、小児 CKD に携わる医療者に課せられる責務は大きい。患児のもって生まれた能力を CKD のため損なうことがないように、さらなる

啓蒙活動、治療の向上に努めていきたい。

Key Points

- ① わが国における小児 CKD 発生率は、末期腎不全発生率も含めて、世界的にみて少ない。
- ② わが国の小児 CKD の主要原因は、CAKUT と包括される先天性腎尿路奇形である。
- ③ 小児 CKD 管理の向上のためには、CAKUT に対する対策が必須である。

文 献

- 1) Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al : Epidemiology of chronic renal failure in children : Data from the Italkid project. *Pediatrics* **111** : e382-387, 2003
- 2) NAPRTCS : 2008 Annual Report, EMMES, 2008 <http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/Archiveannlrept.html> (accessed on Nov 6, 2011)
- 3) 石倉健司 : 本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病 (CKD) の実態把握のための調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 平成 22 年度総括・分担研究報告書, pp9-18, 2011
- 4) 佐々木尚美, 本田雅敬 : 小児期に末期腎不全に至った先天性異・低形成腎の発見契機と臨床症状. *日小児会誌* **111** : 1045-1051, 2007
- 5) 上村 治, 本田雅敬, 松山 健, 他 : 日本人小児の血清クレアチニン基準値. *日小児腎臓病会誌* **23** : 157-160, 2010
- 6) 本田雅敬, 他 : 日本循環器学会ガイドライン 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン, 小児期高血圧への降圧薬, 2012 年 (印刷中)
- 7) NKF K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* **39** (Suppl 1) : 1-266, 2002
- 8) 和田尚弘 : 小児期保存期腎不全の管理と治療. *小児科* **45** : 1451-1457, 2004
- 9) Fine RN : Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease : a historical perspective. *Pediatr Nephrol* **25** : 725-732, 2010
- 10) 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
- 11) 服部新三郎 : わが国における慢性腎不全の疫学. *小児科診療* **71** : 281-285, 2008
- 12) 和田尚弘 : 小児における末期腎不全の治療 (腹膜透析療法). *臨床透析* **21** : 1351-1357, 2005
- 13) Honda M, Warady BA : Long-term peritoneal

dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 25 : 75-81, 2010

- 14) U. S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual data report : Atlas of end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2005

15) Warady BA, Chadha V : Chronic kidney disease in children : the global perspective. *Pediatr Nephrol* 22 : 1999-2009, 2007

- 16) 宍戸清一郎, 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

小児外科

第 44 巻第 2 号 (2 月号) (本体 2,700 円)

特集 心のケア

巻頭言 重篤疾病例の“心のケア”……平井慶徳
新生児外科疾患をもった子どもの両親への

精神的サポート—医師の立場から……窪田昭男
新生児外科疾患をもった子どもの両親を支える

周産期病棟看護師の立場から……平本康子
NICU 看護師の立場から……阿部知佳子

遺伝性疾患をもった子どもの両親への

精神的サポート—医師の立場と遺伝
カウンセリング……岡本伸彦

遺伝性疾患をもった子どもの両親を

支える—看護師の立場から……篠木絵理

重症神経筋疾患をもった子どもの両親への

精神的サポート—医師の立場から……豊島光雄
重症神経筋疾患をもった子どもの

両親を支える—看護師の立場から……仲西江里奈
発達障害をもった子どもの両親への

心理的サポート—医師の立場から……富樫紀子
発達障害をもった子どもの両親を

支える—看護師の立場から……村上育穂
悪性腫瘍の患児と両親への精神的

サポート—医師の立場から……工藤寿子

悪性腫瘍の患児と両親を支える

—看護師の立場から……有田直子
悪性腫瘍の患児を支える—チャイルド・

ライフ・スペシャリストの立場から……大曲睦恵
臓器移植を施行した子どもと両親への

精神的サポート—移植医の立場から……水田耕一
臓器移植を待機する子どもと両親を

支える—レシピエント移植コーディネーターの

立場から……添田英津子
在宅医療を必要とする子どもの両親への

精神的サポート—医師の立場から……前田浩利
在宅医療を必要とする子どもの (両)

親を支える—看護師の立場から……奈良間美保
長期入院患児を支える—遊びを通じた

心のケア……早田典子
集中治療で死を迎える子どもの両親を

支える……田村恵美
幼児期以降に亡くなった子どもの親を

支える……松岡真里
兄弟, 姉妹を失った子どもを支える……樋口明子

CKD ステージについて教えてください

山田剛史* 濱崎祐子 石倉健司

I. CKD の概念

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) とは蛋白尿などの腎障害を示唆する所見や腎機能低下が持続する状態をいい、具体的には下記 2 項目の片方または両方が 3 か月以上持続することにより診断される^{1,2)}。

① 腎障害を示唆する所見 (検尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など) の存在

② 糸球体濾過量 (GFR) 60 mL/分/1.73 m²未満

CKD の概念は 2002 年に Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ガイドラインで提唱され、以後日本を含め世界的に拡がりをみせた。CKD が、急増する末期腎不全患者の予備軍であること、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) を併発すること、そしてその有病率が非常に高いことなどが背景にある。従来の難解な腎臓病疾患名体系と異なり、CKD は簡便な概念である。

かかりつけ医、非腎臓専門医さらには一般国民が CKD に対する認識を深めることで、CKD の早期発見、ひいては末期腎不全への移行や CVD 発症の抑制が可能になると考えられた。

小児 CKD 患者は複数回の腎移植や生涯にわたる長期透析療法が必要となることもまれでなく、早期に発見しその進行を抑制することはとくに重要である。

小児 CKD の原疾患として低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) の頻度が高い。血尿や蛋白尿を指標と

表 1 CKD のステージ分類

病期 ステージ	重症度の説明	* 進行度による分類 GFR (mL/分/1.73 m ²)
	ハイリスク群	≥90 (CKD の危険因子を有する状態で)
1	腎障害 (+) GFR は正常または亢進	≥90
2	腎障害 (+) GFR は軽度低下	60~89
3	GFR 中等度低下	30~59
4	GFR 高度低下	15~29
5	腎不全	<15

ただし、透析患者には D を、移植患者には T を付記する。

した検尿では先天性腎尿路奇形の早期発見は困難である。発熱、体重増加不良、多尿、腹部腫瘤などの精査の過程で発見されることも少なくない。

疾患の存在を認識することが重要であり、疑った場合にはスクリーニングとして超音波検査が必須である。また泌尿器科医との連携も重要となる。

II. CKD ステージ

CKD のステージは GFR により 5 段階に分類される。各ステージは GFR の 15 および 30 の倍数で区切られイメージされやすくなっている (表 1)。

移植患者である場合には T (transplantation の T) を付記し、透析を受けている場合には 5D (dialysis の D) とする。

小児の CKD ステージも推定 GFR (eGFR) により 5 段階に分類され、GFR 推算式として Schwartz の式が一般的かつ簡便である (エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009)。

Yamada Takeshi Hamasaki Yuko Ishikura Kenji

*東京都立小児総合医療センター腎臓内科

〒183-8561 府中市武蔵台 2-8-29

TEL 042-300-5111 FAX 042-312-8162

E-mail : takeshi_yamada@tmhp.jp

すなわち、 $eGFR (mL/分/1.73 m^2) = k (係数) \times 身長 (cm) / 血清 Cr (mg/dL)$ である。クレアチニン (Cr) は筋肉量に依存するため、成長速度が早い乳児期と思春期を考慮し、体格当たりの推算式は2歳未満、13歳以上の男児、その他の小児の3群に分けて作成された。すなわち $k = 0.55$ として、2歳未満は $k = 0.45$ (低出生体重児では $k = 0.33$)、13歳以上の男児は $k = 0.7$ とした。さらに式中の血清 Cr は Jaffe 法で測定された値を用いており、現在主流の酵素法で測定された場合 0.2 を足して補正を行う (Jaffe 法 = 酵素法 + 0.2)。

- 2010年に日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会より日本人小児(生後3か月から16歳まで)の血清Cr基準値が報告された³⁾(表2, 3)。われわれはこれをもとに小児CKDステージ判定表を作成した(表4~6, 平成22年度厚生労働科学研究費補助金:本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病の実態把握のための調査研究)。
- Schwartzの式はJaffe法で測定されたCr値を用いて導き出されたため、現在の酵素法で測定された値を代入して補正を行っても不正確である。また日常診療のなかでeGFRを算出するこ

表2 血清クレアチニン基準値(12歳未満)

年齢	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile
3~5 か月	0.12	0.20	0.27
6~8 か月	0.13	0.21	0.33
9~11 か月	0.14	0.23	0.35
1歳	0.14	0.23	0.35
2歳	0.17	0.24	0.45
3歳	0.20	0.27	0.39
4歳	0.20	0.30	0.41
5歳	0.25	0.34	0.45
6歳	0.25	0.34	0.48
7歳	0.28	0.37	0.50
8歳	0.27	0.40	0.53
9歳	0.30	0.41	0.55
10歳	0.30	0.40	0.61
11歳	0.34	0.45	0.61

(Uemura ら³⁾2011 を元に作成)

とは敬遠されがちである。こうした理由から、われわれは酵素法で測定された血清Cr値から簡便にCKDステージが判定できる表を作成した。

表3 血清クレアチニン基準値(12歳以上16歳未満, 男女別)

性別	男			女		
	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile
12歳	0.39	0.53	0.62	0.39	0.52	0.69
13歳	0.40	0.59	0.81	0.40	0.53	0.70
14歳	0.54	0.65	1.05	0.46	0.58	0.72
15歳	0.47	0.68	0.93	0.47	0.56	0.72

(Uemura ら³⁾2011 を元に作成)

表4 血清クレアチニン値(mg/dL)とCKDステージ(2歳未満)

	ステージ3	ステージ4	ステージ5
3~5 か月	0.41~0.80	0.81~1.60	1.61~
6~8 か月	0.43~0.84	0.85~1.68	1.69~
9~11 か月	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~
1歳	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~

(Uemura ら³⁾2011 を元に作成)

表5 血清クレアチニン値 (mg/dL) と CKD ステージ (2 歳以上 12 歳未満)

	ステージ3	ステージ4	ステージ5
GFR (mL/分/1.73 m ²)	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
2 歳	0.49~0.96	0.97~1.92	1.93~
3 歳	0.55~1.08	1.09~2.16	2.17~
4 歳	0.61~1.20	1.21~2.40	2.41~
5 歳	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
6 歳	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
7 歳	0.75~1.48	1.49~2.96	2.97~
8 歳	0.81~1.60	1.61~3.20	3.21~
9 歳	0.83~1.64	1.65~3.28	3.29~
10 歳	0.81~1.60	1.61~3.20	3.21~
11 歳	0.91~1.80	1.81~3.60	3.61~

(Uemura ら³⁾2011 を元に作成)

表6 血清クレアチニン基準値 (mg/dL) と CKD ステージ (12 歳以上 16 歳未満, 男児)

	ステージ3	ステージ4	ステージ5
GFR (mL/分/1.73 m ²)	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	1.07~2.12	2.13~4.24	4.25~
13 歳	1.19~2.36	2.37~4.72	4.73~
14 歳	1.31~2.60	2.61~5.20	5.21~
15 歳	1.37~2.72	2.73~5.44	5.45~

(Uemura ら³⁾2011 を元に作成)

表7 血清クレアチニン基準値 (mg/dL) と CKD ステージ (12 歳以上 16 歳未満, 女児)

	ステージ3	ステージ4	ステージ5
GFR (mL/分/1.73 m ²)	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	1.05~2.08	2.09~4.16	4.17~
13 歳	1.07~2.12	2.13~4.24	4.25~
14 歳	1.17~2.32	2.33~4.64	4.65~
15 歳	1.13~2.24	2.25~4.48	4.49~

(Uemura ら³⁾2011 を元に作成)

• 腎機能が正常な場合、すなわち血清 Cr 値が基準値の 50 パーセントイルの値をとるとき、GFR は約 120 mL/分/1.73 m²と考えられる。

腎機能が正常の半分まで低下したとき、GFR は約 60 mL/分/1.73 m²と考える。Schwartz の式からもわかるとおり GFR は血清 Cr 値と反

比例するので、血清 Cr 値が 50 パーセントイルの 2 倍, 4 倍, 8 倍のとき, GFR は 60, 30, 15 mL/分/1.73 m²となる。このことより血清 Cr 値から CKD ステージが判定できる。ただし 2 歳未満の小児は生理的に GFR が低くこの数値が適応できないため, GFR の 1/2 低下, 1/4 低下, 1/8 低下をそれぞれステージ 3, 4, 5 とし

- 重症心身障害児など筋肉量の少ない児では, Schwartz の式, CKD ステージ判定表いずれを用いても腎機能障害を過小評価する可能性があり注意を要する。
- ハイリスク群, ステージ 1, 2 においては CVD を中心とした合併症評価, 末期腎不全へといたるリスクの評価および早期介入に主眼がおか

れ, かかりつけ医の役割が重要となる。ステージ 3~5 では専門医と連携のうえ腎不全診療を進めていくとされるが, 小児の場合, その特殊性を考慮し, より早期に腎臓専門医と連携することが望ましい。

文献

- 1) National Kidney Foundation. : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis **39** (2 Suppl 1) : S1-S266, 2002
- 2) Levey AS, 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
- 3) Uemura O, et al : Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children : a multicenter study. Clin Exp Nephrol. 2011 Apr 21 [Epub ahead of print]

* * *

慢性腎臓病

山田剛史* 濱崎祐子 石倉健司

I 疾患概念

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) とは蛋白尿などの腎障害を示唆する所見や腎機能低下が持続する状態をいい、下記 2 項目の片方または両方が 3 か月以上持続することにより診断される¹⁾²⁾。

① 腎障害を示唆する所見 (検尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など) の存在

② 糸球体濾過量 (GFR) 60 mL/分/1.73 m²未満
CKD の概念を広く社会に浸透させることで, CKD の早期発見ひいては末期腎不全への移行, 合併症である心血管疾患発症の抑制が可能になると考えられる。

小児の CKD は, その原疾患が成人と大きく異なるため管理方法も異なる。成人では糖尿病性腎症, 慢性糸球体腎炎が多く, 小児では低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) の頻度が高い。本稿では, 低形成・異形成腎の保存期腎不全について記載する。なお, 低形成腎は正常な分化を遂げたネフロンの数が少ない小さな腎臓 (正常腎重量の 50%未満) と定義され, 異形成腎は未分化腎間葉細胞や尿管芽細胞が異常に分化し, 軟骨細胞や筋形質細胞への形質変換とネフロン形成障害を呈したものを指す。病理学的に両者は異なるが臨床的には区別困難であり, かつ合併例も多いため, 両者をまとめて低形

成・異形成腎として扱うことが多い。

II 年齢別健康管理

1. 検査

低形成・異形成腎の発見契機は, 新生児期の異常, 学校検尿での異常, 尿路感染症, 手術や上気道炎時の偶然の発見, 成長障害などが多い³⁾。新生児期の異常には, 哺乳障害・体重増加不良, 仮死・呼吸障害, 外表奇形 (髄膜瘤・鎖肛など), 早産児, 低出生体重児などがある。腹部超音波検査を行い, 正常産児で腎臓長径が 4 cm 以下では低形成腎を疑う。

学校検尿での異常, 尿路感染症, 成長障害でも本疾患を念頭に腹部超音波検査を行い, 腎臓の大きさが各年齢に応じた基準値の -2 SD 未満では低形成腎を疑う。低形成・異形成腎では希釈尿のため, 学校検尿のような試験紙法によるスクリーニングでは軽度蛋白尿は見逃されやすい。定量による尿蛋白/クレアチニン比の算出が望まれる。異形成腎では膀胱尿管逆流 (VUR) や尿路閉塞の合併が多く, 尿路感染症や進行性の水腎・水尿管を認める場合は, 排尿時膀胱尿道造影などで VUR の有無, 膀胱・尿道の形態を評価し, 適宜泌尿器科医に相談する。

本疾患はさまざまな症候群の一症候としても発症する。renal-coloboma syndrome や branchio-oto-renal syndrome などの奇形症候群に伴うこともあり, 診断時には腎外病変の有無を検索する。

腎機能は, 血清クレアチニン値を年齢別基準値をもとに正しく評価する (文献 4 参照)。Schwartz 法で推定糸球体濾過量 (eGFR) を算出し, CKD ステージが 3 をこえるようであれば, 透析や腎移植を視野に入れて管理する。乳児期に

Yamada Takeshi Hamasaki Yuko Ishikura Kenji

* 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

[〒183-8561 府中市武蔵台 2-8-29]

TEL 042-300-5111 FAX 042-312-8162

E-mail : takeshi_yamada@tmhp.jp

透析導入にいたるケースと、学童期・思春期まで保存的にみるケースがある。経験的に1歳までに血清Cr値が1.0 mg/dLを下回るケースでは、比較的長期にわたり保存的にみることができる。

2. 臨床評価

小児CKDでは小児特有の合併症があり、またまれならず不可逆的な変化をきたすため、適切な対応が求められる。

成長障害は新生児期、乳児期から認める。原因として、栄養障害、酸塩基平衡異常、貧血、骨障害、内分泌異常、原疾患による影響などがある。乳幼児期の栄養障害は発達への影響もあり重要である。経口哺乳、食事摂取が進まなければ経管栄養を行う。適切な栄養管理、腎不全管理を行ったうえで成長障害が改善しなければ透析導入を検討する。骨年齢や二次性徴(Tanner stage)も評価する。

腎性貧血は、腎障害による腎でのエリスロポエチン産生能低下による貧血をいう。Hb値11 g/dL未満でESA(erythropoiesis stimulating agent)療法を開始する。ESA療法中は鉄欠乏に陥りやすく、3か月に1回は鉄の評価を行い、トランスフェリン飽和度20%以下および血清フェリチン濃度100 ng/mL以下で鉄補充を開始する⁵⁾。

腎臓はミネラルの排泄調整、ビタミンD活性化を行い、カルシウム、リンのバランス保持に重要な役割を果たす。CKDではミネラルの代謝異常がみられ、骨病変だけでなく血管を含む全身の石灰化が生じ長期生命予後に影響を及ぼす。血清カルシウム、リン、ALP、副甲状腺ホルモン(intact PTH)値を適正な範囲に維持する。活性型ビタミンD₃製剤を使用する場合は血清リン値がコントロールされていることが必須であり、適宜リン吸着薬や低リンミルクを使用する。X線検査による骨評価、エコーによる副甲状腺評価も行う。

心血管系合併症は生命予後を左右する。体液量過剰(溢水)は左室拡大と左室肥厚をきたし、左室肥厚は左室拡張障害を招く。胸部X線検査での心胸郭比、心エコー所見、血漿HANP、BNP値などをもとに循環血液量、心機能を評価する。

表 CKDの年齢別健康管理スケジュール

	新生児期	乳児期	幼児期	学童期	思春期
新生児期スクリーニング	●				
腹部エコー	●	●	●	●	●
血清Cr	●	●	●	●	●
eGFR	●	●	●	●	●
学校検尿				●	●
成長評価	●	●	●	●	●
貧血評価	●	●	●	●	●
骨X線検査	●	●	●	●	●
血清Ca, IP, ALP, iPTH	●	●	●	●	●
副甲状腺エコー		●	●	●	●
胸部X線検査	●	●	●	●	●
心エコー	●	●	●	●	●
家族支援	●	●	●	●	●

高血圧は溢水のみならず、レニン依存性の場合もありレニン-アンジオテンシン系を評価し、病態に即した血圧コントロールを行う。溢水がコントロールできなければ透析導入を検討する。

3. 予想される課題に対する指導

一般に、腎不全というと塩分制限や水分制限が想起されるが、低形成・異形成腎による腎不全は塩類喪失型であり、濃縮力低下から低張多尿となっている。患者は水分と塩分を多く摂取することで自然と喪失分を補っており、自発的に摂取できない低年齢児では容易に脱水、ナトリウム(Na)喪失をきたし、体重増加不良の原因ともなる。乳児期には8806ミルクなどのNa添加ミルク(特殊ミルク協会に申請して入手する)や塩化ナトリウム投与が必要となる。幼児期以降は水分摂取を励行する。胃腸炎などで容易に脱水が進行し腎機能が低下するため、医療機関受診のタイミングを指導しておく。腎機能障害をきたしうる薬剤(たとえば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬など)は一時中止する。

腎毒性のある薬剤はなるべく使用せず、使用する場合は腎不全の程度に合わせて投与量を調節す

る。夜間救急や旅行先で病院を受診する際は注意が必要であり、最近の検査値や紹介状を携帯しておくのが望ましい。

CKD は生涯にわたる疾患であり、児の健全な精神発達、社会性獲得のため心理的・社会的支援も重要である。家族もまたさまざまな問題に直面するため、兄弟姉妹、養育者への支援も忘れてはならない。小児科医、精神科医、看護師のみならず、臨床心理士、医療ソーシャルワーカー、保育士、教師など各専門職種との連携が重要である。

III 年齢別健康管理スケジュール

表に示した。

IV 結論

低形成・異形成腎を原疾患とした CKD について概説した。全身管理は各年齢で共通する部分が多い。現在、腎不全の進行を遅らせる明確なエビデンスのある治療法はなく、重篤な合併症なく透析または腎移植へ移行するための管理が重要となる。腎不全保存期は長期にわたるため、精神面での対応、社会的サポートも必要であり、心身両面をケアする。

Key Points

- ① 小児 CKD の原疾患では CAKUT の頻度が高い。
- ② 低形成・異形成腎は検尿異常を示さないことも多く、その存在を認識することが重要である。
- ③ 塩類喪失性の腎不全では、水分制限は禁忌である。

文献

- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis **39** (2 Suppl 1) : S1-S266, 2002
- 2) Levey AS, 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
- 3) 佐々木尚美, 本田雅敬 : 小児期に末期腎不全に至った先天性異・低形成腎の発見契機と臨床症状. 日小児会誌 **111** : 1045-1051, 2007
- 4) 日本小児腎臓病学会・小児 CKD 対策委員会 : 日本人小児の血清クレアチニン基準値. 日児腎誌 **23** : 241-244, 2010
- 5) 日本透析医学会 : 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 **41** : 661-716, 2008

* * *

慢性腎臓病 (CKD)

山田剛史* 濱崎祐子 石倉健司

はじめに

従来急性腎不全, 慢性腎不全という概念に対して, 最近では acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD) という概念が提唱され浸透している。今回は CKD でみられる, 嘔吐を中心とした消化器症状について述べる。CKD 患者では, 腎機能低下の進行に伴い食事摂取量が減少する^{1,2)}。低栄養状態は, 生命予後を悪化させる重要な因子である。小児では成長・発達にも影響を及ぼすため, その対策は重要である。

I 疾患の解説

慢性腎臓病 (CKD) とは蛋白尿などの腎障害を示唆する所見や腎機能低下が持続する状態をいい, 下記 2 項目の片方または両方が 3 か月以上持続することにより診断される^{3,4)}。

- 1) 腎障害を示唆する所見 (検尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など) の存在
- 2) 糸球体濾過量 (GFR) 60 mL/分/1.73 m² (体表面積) 未満

小児 CKD の原疾患は, 低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT) の頻度が高い⁵⁾。低形成・異形成腎による CKD は塩類喪失型であり, 濃縮力低下から低張多尿となる。

Yamada Takeshi Hamasaki Yuko Ishikura Kenji

* 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

[〒183-8561 府中市武蔵台 2-8-29]

TEL 042-300-5111 FAX 042-312-8162

患者は水分と塩分を多く摂取することで自然と喪失分を補っているが, 自発的に摂取できない低年齢児では容易に脱水, ナトリウム喪失をきたし, 体重増加不良の原因となる。

II 悪心・嘔吐の病態

食欲低下, 悪心, 嘔吐などの消化器症状は腎機能低下の進行とともに高頻度でみられるようになる。その病態は不明な点が多いが, 成人では尿毒症毒素の嘔吐中枢刺激, 味覚異常, 胃食道逆流や胃排出能低下などが報告されている。また一般に, 溢水や脱水, 低 Na 血症, 高 Ca 血症, 代謝性アシドーシスなどの体液, 電解質, 酸塩基平衡異常では食欲低下をきたす。

いわゆる尿毒症とは, 本来腎臓から排泄されるべき不要な化合物が体内に蓄積することで生じる全身の多様な症状を指す。この化合物が生物学的機能あるいは生化学機能に悪影響を及ぼす場合, 尿毒症毒素とされ, 神経, 循環器, 呼吸器, 消化器, 代謝・内分泌系や血液・免疫系など全身に異常をきたす。味覚異常の原因としては薬剤性, 亜鉛欠乏性, 特発性などが多い。胃排出能低下は自律神経障害によるところが大きい。胃内容物の排出時間を比較した試験で, 対照健常人が 60 分に対して保存期腎不全患者が 83 分と有意に延長していたとの報告もある⁶⁾。また, CKD 患者は高頻度に便秘をきたし, それが腹部膨満や食欲低下を招く。便秘の原因は, 水分制限, カリウム制限に伴う食物繊維の摂取不足, 自律神経障害, 薬剤の副作用, 運動不足などである。そのほか, 多量の内服薬や, 小児では塩類喪失型腎不全における水分の多量摂取なども消化器症状の要因となって