日本小児科学会雑誌　115巻11号　1713～1726（2011年）

# 総　説

# 小児における慢性腎臓病対策

日本小児腎臓病学会小児CKD対策委員会，あいち小児保健医療総合センター腎臓科

上　村　　治

**キーワード：** 慢性腎臓病，腎機能評価，推算糸球体濾過量，腎保護作用，移行

## はじめに

医療費の問題解決，治療法の確立という質の違う2つの問題から，国際的に慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease，CKD）対策の重要性が認識された．この用語は，2001年から米国で使用され始め，K/DOQI（Kidney Disease Outcomes Quality 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」[1]で定義と重症度分類が初めて示された．腎臓という言葉に，"Renal"という医学用語ではなく"Kidney"という一般用語が使われた理由は，CKD対策に携わる全ての関係者（医療従事者だけでなく，一般市民，患者，マスコミ，行政，医療関連業者，保険機関など）に共通の認識が必要だと考えられたからである．K/DOQI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[2]．わが国では2006年に日本CKD対策協議会（Japan Association of Chronic Kidney Disease Initiative（以下J-CKDI））が発足され，同年に日本小児腎臓病学会に小児CKD対策委員会が発足され活動している．小児には腎機能の成熟や成長という特殊性があり，人種差があり，腎機能評価の標準化は簡単ではない．小児の血清クレアチニンやシスタチンCなどの基準値や腎機能簡易評価法の確立と社会的周知が行われれば軽度の腎機能障害の早期発見が可能となる．CKD患者の管理・治療法についても一般小児科医や家庭医への周知が必要である．小児CKD対策委員会ではこれらを目標に研究を進めており，その成果も含めて小児CKDの定義，診断法や管理・治療法について概説する．またCKDの概念や，対策の意義について疑問視する声が腎臓小児科医の中にもあり，この総説がその疑問に対する説明となっていれば幸いである．

連絡先住所：（〒474-0031）大府市森岡町尾坂田1番2
あいち小児保健医療総合センター腎臓科
上村　治

## 成人と小児のCKDの定義と分類

CKDの定義を簡潔に述べると，腎障害（例えば蛋白尿）か腎機能低下（GFR<60ml/min/1.73m²）が3か月以上継続する病態（表1）である．重症度による分類ではGFRによりstage 1～5に分けられている．それぞれの境界は90, 60, 30, 15ml/min/1.73m²である．主には成人のCKDを心血管病（CVD，Cardio-Vascular Disease）の重要な危険因子として捕らえることに社会的意義があり定義したものである．

小児のCKDの定義上の最大の問題点は，腎機能の成熟にある．GFRは新生児期に成人の20～30%程度からはじまり，2歳までに成人値に達すると考えられている（図1上）[3)~5)]．小児と思春期のCKDについての臨床診療ガイドライン[6)]が2003年にNKF K/DOQIから示され，成人同様に定義された．このガイドラインでは，スポット尿の蛋白/クレアチニン比や血清クレアチニンからのGFR推算式を用いることによる診断の重要性を強調した．また腎機能の生理的未成熟の理由から5段階のCKD stage分類の適応は2歳以上に限るべきとしている．「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」[7)]の小児の診断の項にも，CKDステージは小児でもGFRにより分類されるが2歳未満ではGFRの正常値が低く分類は2歳以上の小児を対象とすべきであることが述べられている．

しかし，2歳未満の乳幼児についても同様に分類できることが望ましい．KDOQIのCKDについての臨床診療ガイドラインでは[1)]，GFR：60mL/min/1.73m²をloss of half（腎機能が正常の半分）と考えていることが明らかである．本来の理念を利用して2歳未満の乳幼児についても分類すべきであり，正常者の腎機能の代

表1　慢性腎臓病（CKD）の定義と病期（ステージ）分類

| 定義： | stage | 説明 | GFR (ml/min/1.73m²) |
|---|---|---|---|
| 1. 腎障害の存在が明らか<br>(1) 蛋白尿の存在，または<br>(2) 蛋白尿以外の異常<br>病理，画像診断，<br>検査（検尿/血液）等，<br>で腎障害の存在が明らか | 1 | 腎障害（+）<br>GFR は正常または亢進 | ≧90 |
| | 2 | 腎障害（+）<br>GFR は軽度低下 | 60-89 |
| 2. GFR 60 未満<br>（腎機能半分未満） | 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） |

（K/DOQI clinical practice guidelines より一部改編）

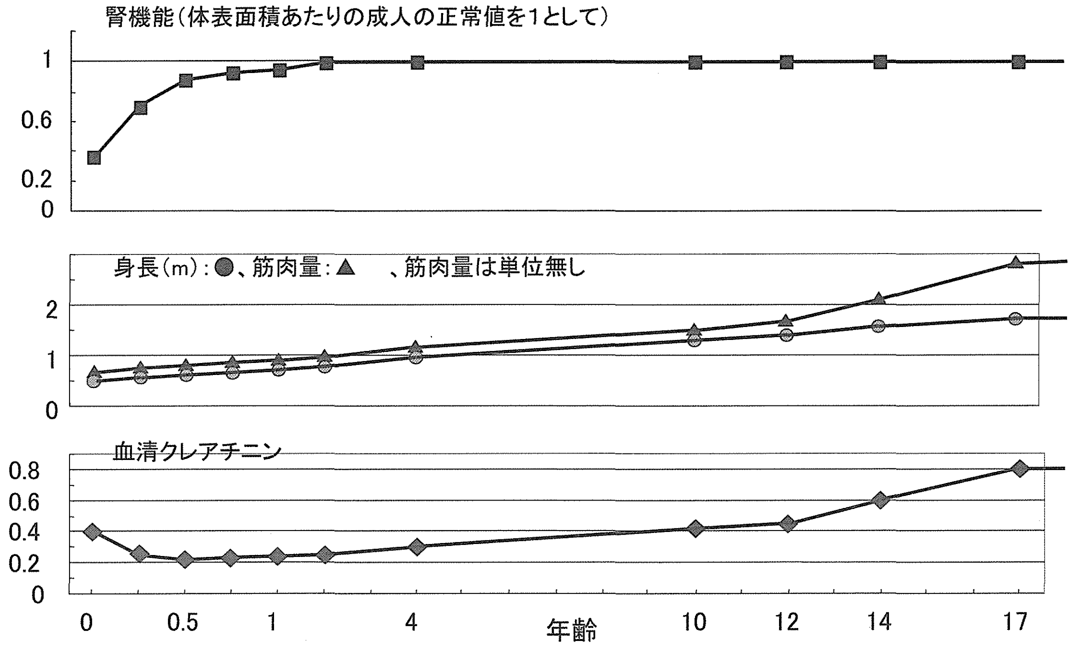



図1　小児男児の各年齢の血清クレアチニンの正常値

表値（中央値または平均値）の半分を切れば stage 3（1/4 を切れば stage 4, 1/8 を切れば stage 5）と考えて定義可能であると考えた．後に詳述する．

## 小児 CKD 対策の意義

CKD という概念の曖昧さとその対策の意義については腎臓小児科医の中でも様々な意見がある．CKD の定義上は，小児では腎臓小児科医が扱う疾患のうち急性のもの（急性糸球体腎炎や急性腎不全など）を除いたほぼすべての腎尿路疾患ということになる．しかし，それぞれの疾患については，これまで多くの臨床家や研究者が原因，診断，そして治療について検討してきた．では，なぜ今更小児 CKD 対策が重要かを考えてみる．基本的には，CKD の考え方は疾患特異的ではなく，慢性に経過する腎臓病を如何に早期に発見して特異的な疾患の診断・治療への足掛かりとするか，また網羅的な管理・治療方法を検討して必要な介入を行い不必要な介入を避けることにより如何に有意義な人生を送ってもらうかという視点にある．

小児の CKD 対策の 1 つの意義は，早期診断にある．CKD のステージ 1 の時期に簡単な検査で早期診断可能とすることを重要と考えた．これは，わが国で 1974 年から実施されてきた腎臓病学校検診によるスポット尿検査であり，また今後健診化されるかもしれない乳幼児のスクリーニング腎尿路エコーである．ステージ 2 以降では，小児 CKD 対策委員会の検討によりスポット採血で腎機能評価が可能となりうる．これらの明確な小児 CKD 診断基準の周知は，小児科医，家庭医，腎臓小児科医，小児泌尿器科医やその他の小児に関係する保健・医療関係者にとって重要であり，適切な早期診断・治療は疾患の進行を阻止し腎機能悪化を遅らせ合併症を防ぐ武器となる．また，診断精度を上げることも含めて検診（腎臓病学校検診など）そのものの質を上げること（未受診率の減少，腎臓小児科医への紹介，緊急受診，データベース化）も重要である．

もう１つの意義は，原疾患に特異的ではない管理・治療法の重要性である．それぞれの疾患に特異的な治療法は，これまでも十分に検討されてきておりCKDの予後を改善してきたと考えられ，腎臓小児科医にとっては最も重要なスキルである．しかし，非特異的な管理・治療についても多くの重要な視点がある．腎機能障害を進行させる重要な２つの要因は高血圧や蛋白尿と考えられている．成人では，糖尿病によるものを除いた腎症に対してのACE-I（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）やARB（アンジオテンシン受容体拮抗薬）の腎保護効果の有効性が証明されており[8)~10)]，小児での質の高い多施設臨床試験が待たれるところである．これも非特異的な治療の一つではあるが，さらに高い視点での管理・治療法の重要性が啓発されていない．例えば，生活管理（運動や食事）はどうであろうか，例えば成長や発達について考慮されているだろうか，例えば患者や家族の精神面や社会性についての配慮は十分であろうか，例えば患者や家族の人としての尊厳は尊重されているだろうか，例えばインフォームド・コンセント(IC)はどうであろうか(告知の認識，情報の共有，透析など治療法の選択など)，移行(transition）についてはプログラムされているだろうか．CKDの子どもたちと家族の人生を，我々が関わることによって医原的に不幸なものにしてはならない．個々の腎疾患の診断や治療の成熟に加えて，不幸にもCKDとともに人生を送らなければならなくなった患者に対して１人の人として総合的で全人的な医療を提供することが小児CKD対策の重要な意義であると思う．これらのいくつかの点について後述する．

## 小児の腎機能評価の標準化

### 1. イヌリンクリアランス法の標準化と基準値の設定

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，成人のイヌリンクリアランス検査法は標準化されたが，小児の検査法も標準化してイヌリンクリアランスと血清クレアチニン（以下s-Cr）値やシスタチンC(以下CysC)値との関係を検討しなくてはならない．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25mg/kg静脈注射，維持量として25mg/min/1.73m$^2$持続静脈注射，水分負荷として初期に20ml/kg経口負荷，維持水分量は幼児では0.5ml/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[11)]．Coleらの方法[12)]は，腎機能を予測してイヌリンの持続投与量を腎機能にあわせて変更する点がBrodehlの方法と大きく異なる．小児CKD対策協議会では糸球体濾過量（以下GFR）評価の黄金律である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行った．Coleらの方法同様イヌリンの血中濃度を検査中20mg/dlと一定になるよう推算GFR (Schwaltz法など）から想定して投与量を決定したが，データ取得を30分×3回とすると年少児では尿量が少なく排尿が不安定で信頼性に欠けるため60分×2回とすることに決定した．現在小児CKD対策委員会では，この方法で腎疾患患児のGFRを検討中であり，中間報告ではあるがs-Cr値との関係でGFRの簡易予測式（推算GFR；eGFR）を２歳以上12歳未満について作成した[13)]．eGFR＝0.349×身長(m)/s-Crとなり，Schwartzらが酵素法による新しい推算式(eGFR＝0.413×身長(cm)/s-Cr)を作成した[14)]ものとは係数が異なる．白人とアジア人との腎機能の違いや筋肉量の違いが影響していると考えられ，また新Schwartz式が１歳から16歳を対象とし思春期以降も含めていることも影響していると考えられる．後述するs-CrやCysCの正常値研究と合わせて，今後日本人の年齢別GFRの正常値やeGFR式を示すことができると考えている．

### 2. 小児の血清クレアチニン，シスタチンC，β2ミクログロブリンの基準値作成について

小児の酵素法によるs-Cr値がどのように変動していくかを説明する(図1)．s-Cr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．思春期以降特に男児では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20～30%程度からはじまり１歳半ころに成人値となる．成長に伴ったs-Cr値の変化は，早期新生児期に母親のs-Cr値（0.6～0.7mg/dl）から短期間で本人の値である0.4mg/dlとなり腎機能の成長とともに１歳ころに0.2mg/dl程度となり，以後身長に比例して４歳ころに0.3mg/dl，10歳ころに0.4 mg/dlというように，１歳から12歳の間の正常s-Cr値は身長（m）のおよそ0.3倍で徐々に増加する．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s-Cr値で，酵素法では「s-Cr値（mg/dl）＝0.30×身長(m)」で推算できると考えられた[15)]．

同様の検討を，小児CKD対策委員会で行い，２歳以上12歳未満ではあるが，全く同一の式を得ることができた．また表２に12歳未満(男女合計)小児s-Cr基準値を，表３に12歳以上17歳未満（男女別）小児s-Cr基準値を示した．男女に分けて全年齢のs-Cr基準値を身長の多項回帰式(五次式)で図3, 4に表した[16)]．男性

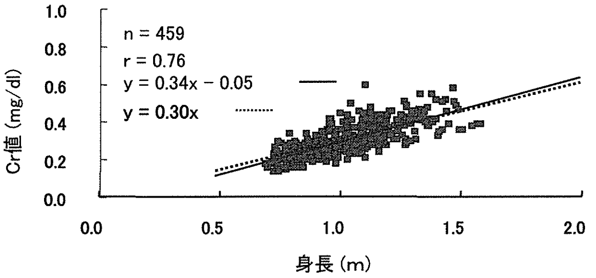



図2　小児の身長と血清クレアチニン値
1施設（あいち小児保健医療総合センター）における1歳以上～12歳未満の小児（disease control）の身長と，酵素法で測定した血清クレアチニン値との関係をみたもの．身長(m)を0.3倍すると基準値がわかる．

で $y = -1.259x^5 + 7.815x^4 - 18.57x^3 + 21.39x^2 - 11.71x + 2.628$，女性で $y = -4.536x^5 + 27.16x^4 - 63.47x^3 + 72.43x^2 - 40.06x + 8.778$ であった（y：推算基準血清クレアチニン値，x：身長（m））．

CysCは内因性蛋白分解酵素阻害物質でGFRマーカーの候補である．体（あらゆる有核細胞）から一定の割合で産生され，完全に糸球体でろ過され，そのほとんどが近位尿細管で再吸収されアミノ酸へと異化され，尿細管での分泌はなく腎糸球体によってのみ排泄される．CysCは年齢，身長，性によってあまり変化しないことが知られており，小児にとっても良いGFRマーカーである．しかしCysC値は腎移植，ステロイド剤の使用，悪性腫瘍などで変化するという問題点もある．図5は小児CKD対策委員会の正常値研究のうち19歳未満の小児の年齢と三菱化学メディエンスの方法（PETIA）による血清CysC値との関係をみたものである．思春期後半にやや低下するものの2歳以上ではほぼ成人値に達して一定となる．表4は同じ正常値研究として本邦で現在行われている4種類のCysC測定法の比較を同一検体で行ったものである．各測定法で中央値は0.66から0.82までの違いがあり，各施設でどの検査法で行っているかを知っておく必要がある．これらの検討はまだ最終報告ではなく近い将来論文化される．また世界的に標準化され測定法による違いはなくなる．もう一つのCysCの問題点は腎機能が強く低下した時にs-Crと比較して上昇の程度が小さく，CysCはs-Crと比較して腎機能低下を過小評価する可能性[17]があることであり評価に注意が必要である．

3. 小児の腎機能簡易評価法の確立について

腎機能評価をスクリーニング検査として行うことを考えると，一回の採血で判定可能である必要がある．これまでに小児のGFRを推算するためのいくつかの式が作られた．Schwartzの式[5][18]~[20]とCounahan-Barattの式[21]は，GFRを身長とs-Crを利用して算出する．式はどちらも推算GFR＝k×身長(cm)/s-Cr(mg/

表2　1歳以上12歳未満（男女合計）小児血清クレアチニン基準値

| Age | *n* | 2.5% | 50.0% | 97.5% |
|---|---|---|---|---|
| 3～5 months | 18 | 0.14 | 0.20 | 0.26 |
| 6～8 months | 19 | 0.14 | 0.22 | 0.31 |
| 9～11 months | 31 | 0.14 | 0.22 | 0.34 |
| 1 year | 70 | 0.16 | 0.23 | 0.32 |
| 2 years | 73 | 0.17 | 0.24 | 0.37 |
| 3 years | 88 | 0.21 | 0.27 | 0.37 |
| 4 years | 81 | 0.20 | 0.30 | 0.40 |
| 5 years | 96 | 0.25 | 0.34 | 0.45 |
| 6 years | 102 | 0.25 | 0.34 | 0.48 |
| 7 years | 85 | 0.28 | 0.37 | 0.49 |
| 8 years | 56 | 0.29 | 0.40 | 0.53 |
| 9 years | 36 | 0.34 | 0.41 | 0.51 |
| 10 years | 44 | 0.30 | 0.41 | 0.57 |
| 11 years | 58 | 0.35 | 0.45 | 0.58 |

dl）の形である．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ニンクリアランス（クレアチニ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 $^{51}$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ェ法であるが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ェ法では真のクレアチニンよりも高値となる．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．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か月以上14歳以下では0.43である．Zappitelliは，unpublished dataだが1歳から18歳の208例で酵素法の測定でSchwartzの式を再検討し，係数k値は0.47であったと報告している[22]．また前述したように，Schwartzらは酵素法による新しい推算式（eGFR＝0.413×身長（cm）/s-Cr）を作成した[14]．

CysCからの推算式もいくつかあり[22]~[25]，s-Crと異なりBokencampの式以外はCysCの逆数とGFRとの間の関係が線形ではない．CysCが腎機能低下を過小評価することは前述したとおりであるが，その理由は恐らく腎外のクリアランスによる[26]．s-CrやCysCからの日本人小児の推算GFR式を小児CKD対策委員会で今後作成する予定である．

4. 小児のCKD stagingにおける成長という特殊性

腎機能によるstagingはNKF K/DOQIのガイドラ

表3　12歳以上17歳未満（男女別）小児血清クレアチニン基準値

| Sex | Males | | | | Females | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age | n | 2.5% | 50.0% | 97.5% | n | 2.5% | 50.0% | 97.5% |
| 12 years | 15 | 0.40 | 0.53 | 0.61 | 54 | 0.40 | 0.52 | 0.66 |
| 13 years | 30 | 0.42 | 0.59 | 0.80 | 38 | 0.41 | 0.53 | 0.69 |
| 14 years | 17 | 0.54 | 0.65 | 0.96 | 40 | 0.46 | 0.58 | 0.71 |
| 15 years | 15 | 0.48 | 0.68 | 0.93 | 22 | 0.47 | 0.56 | 0.72 |
| 16 years | 30 | 0.62 | 0.73 | 0.96 | 27 | 0.51 | 0.59 | 0.74 |

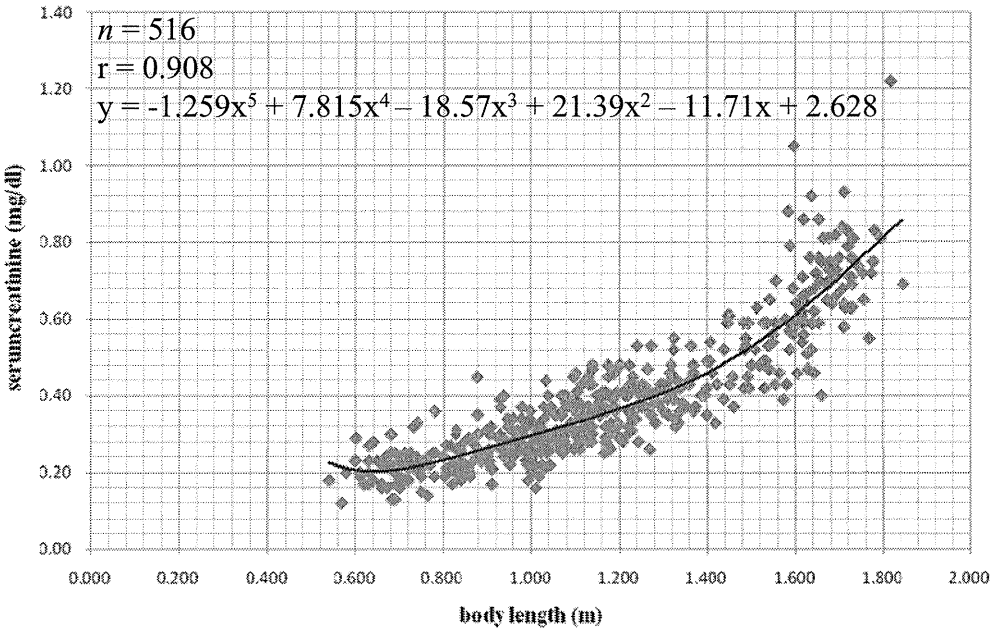



図3　1か月～18歳男児の血清クレアチニン基準値と身長との関係―多施設共同研究
（日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会）

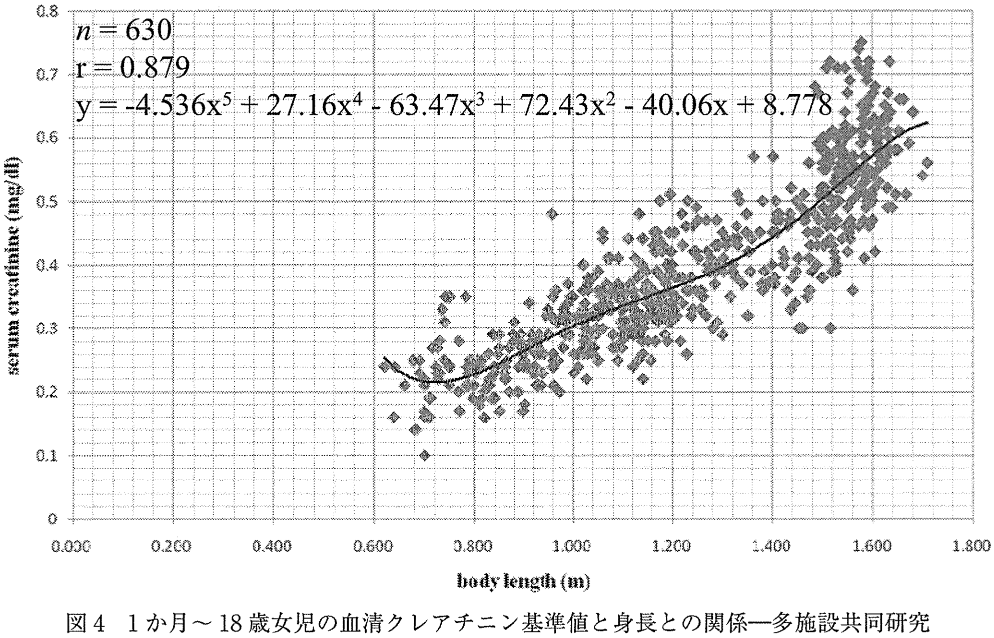



図4　1か月～18歳女児の血清クレアチニン基準値と身長との関係―多施設共同研究
（日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会）

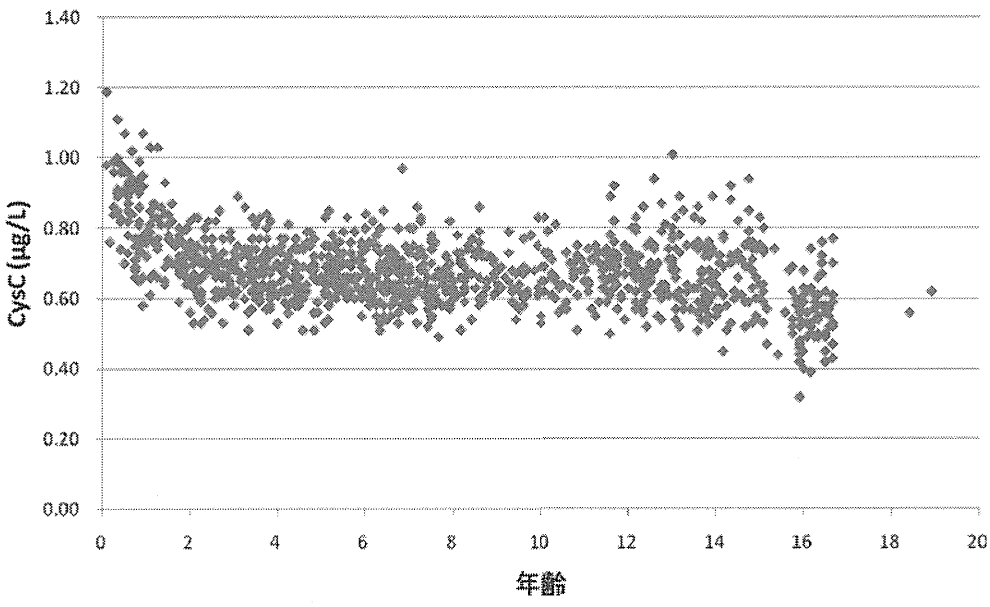



図5　小児（disease control）の年齢とシスタチンC値
多施設（小児CKD対策小委員会）における19歳未満の小児の年齢と三菱化学メディエンスの方法（PETIA）による血清CysC値との関係をみたもの．

表4　2歳以上小児血清シスタチンC基準値（各社ごと）

| 各社 | 測定法 | n | 2.5% | 50.0% | 97.5% |
|---|---|---|---|---|---|
| 三菱化学メディエンス | イアトロCys-C<br>PETIA | 996 | 0.50 | 0.66 | 0.83 |
| 栄研 | LZテスト‘栄研’シスタチンC<br>PETIA | 996 | 0.60 | 0.82 | 1.04 |
| シーメンス | N-ラテックスシスタチンCキット<br>PENIA | 996 | 0.52 | 0.69 | 0.88 |
| アルフレッサ | ネスコートGCシスタチンC<br>金コロイド | 996 | 0.59 | 0.80 | 1.01 |

表5　2歳未満（男性および女性）血清クレアチニン値とCKDステージ

| 年齢 | 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 | 0.45～0.88 | 0.89～1.76 | 1.77～ |
| 9～11か月 | 0.45～0.88 | 0.89～1.76 | 1.77～ |
| 1歳 | 0.47～0.92 | 0.93～1.84 | 1.85～ |

インに従う．GFRを「標準の」体の大きさ（1.73m$^2$の体表面積）に合わせることは成人の場合と同様である．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．通常の成人では，正常のGFRは，約120～130±20～25ml/min/1.73m$^2$とされているが，2歳未満の小児は異なる．乳児期早期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，別個に考えなくてはいけない．前述したように2歳未満の児であっても正常者の腎機能の代表値（中央値または平均値）の半分を切ればstage 3（1/4を切ればstage 4，1/8を切ればstage 5）と考えて，stagingを行うべきと考えている．この考えで作成した年齢別のCKDステージを表5～7に示した．

また思春期を迎える時期に個人差がある．そのため思春期以降s-Cr値に惑わされることがあり，腎機能を評価する上で注意が必要である．また脳性麻痺など筋肉量減少の場合や，スポーツ選手など筋肉量増加の場合は，それぞれ腎機能を過大・過小評価することになる．CysC測定の問題点を前述したが，s-Cr値による腎機能評価の問題点を把握しながらCysC値も利用して総合的に判断すべきで，正確な評価が必要な場合はイヌリンクリアランスを行う．

## 疫学調査

2010年4月の時点で生後3か月から15歳の，透析，移植患者を除く小児CKDステージ3～5の実態調査[27]

表6　2歳以上12歳未満（男性および女性）血清クレアチニン値とCKDステージ

| 年齢 | ステージ3 | ステージ4 | ステージ5 |
|---|---|---|---|
| GFR (ml/min/1.73m²) | 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 | 0.83～1.64 | 1.65～3.28 | 3.29～ |
| 11歳 | 0.91～1.80 | 1.81～3.60 | 3.61～ |

表7　12歳以上16歳未満（男女別）血清クレアチニン値とCKDステージ

男児

| 年齢 | ステージ3 | ステージ4 | ステージ5 |
|---|---|---|---|
| GFR (ml/min/1.73m²) | 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～ |
| 16歳 | 1.47～2.92 | 2.93～5.84 | 5.85～ |

女児

| 年齢 | ステージ3 | ステージ4 | ステージ5 |
|---|---|---|---|
| GFR (ml/min/1.73m²) | 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～ |
| 16歳 | 1.19～2.36 | 2.37～4.72 | 4.73～ |

が行われた．CKDのステージ分類は前述の日本人の血清クレアチニン基準値から作成した表5~7，を使用して行った．配布施設の77.7%にあたる925施設から回答があり，440例のCKDステージ3~5（ステージ3：311例，ステージ4：103例，ステージ5：26例，年齢中央値8.7歳，男児：265例，女児：175例）の小児の存在が判明，また推算総数は528.5例で小児人口百万人当たり29.0人と考えられた．疾患の内訳は表8に示したが，先天性腎尿路疾患が273例で全体の62%を占めた．小児期に腎機能低下が起こる疾患の多くは，慢性糸球体腎炎ではなく先天性腎尿路疾患であることがあらためて明らかとなり，小児のCKD対策には腎臓小児科医と小児泌尿器科医の協力が必須であると考えられた．

## 合併症

GFRが低下しいわゆる慢性腎不全となると，図6のように腎臓以外の全身の様々な臓器の働きが低下する．このような病状を避けるために腎機能低下を防止することがCKD対策の最大の目的である．

図7は腎移植目的で転院2週間後にプレールームで突然亡くなった腹膜透析中の7歳女児の心臓の解剖所見である．残念ながら，転院時に高カルシウム血症と高リン血症があり，心臓，血管，脳に異所性石灰化があった．いわゆる慢性腎不全は不可逆的な腎臓の傷害であり，その合併症の最も重大なものの一つが心血管障害である．このような合併症を防ぐための医療は，

表8　本邦小児 CKD ステージ 3～5 の実態調査

| | 非糸球体性 | 糸球体性 | 分類不能 |
|---|---|---|---|
| | N＝398（90.7%） | N＝38（8.4%） | N＝4（0.9%） |
| 先天性腎尿路疾患 | 273 | — | — |
| 周産期 | 37 | — | — |
| 多発性嚢胞腎 | 20 | — | — |
| ネフロン癆 | 20 | — | — |
| アルポート | — | 9 | — |
| 巣状糸球体硬化 | — | 9 | — |
| 慢性糸球体腎炎 | — | 8 | — |
| 先天性ネフローゼ | — | 3 | — |

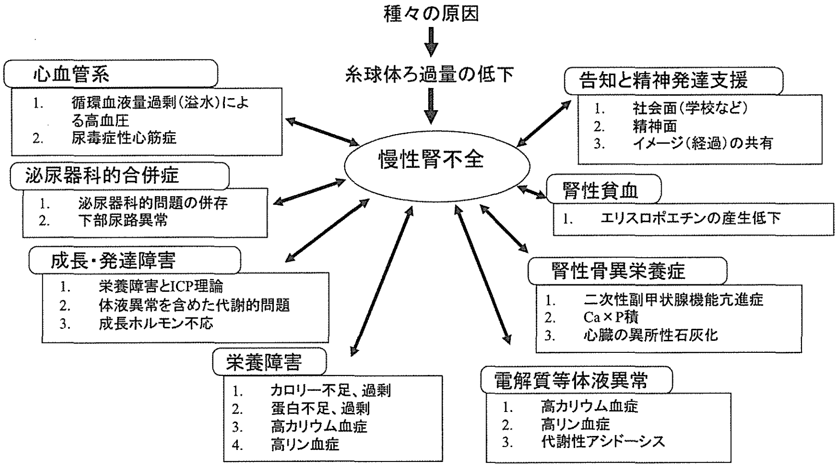



図6　慢性腎不全の病態と合併症

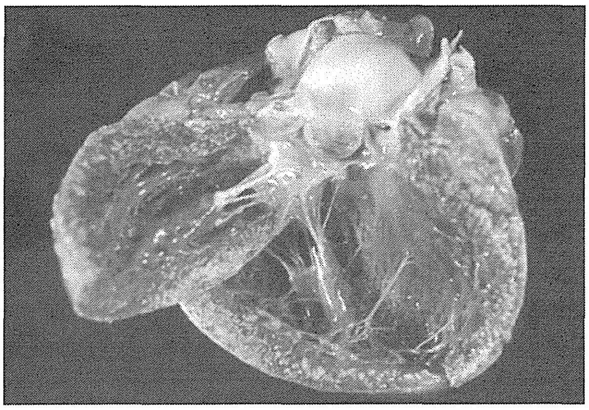


図7　心臓の石灰化

腎臓外のことを配慮しなくてはならない非常に専門性の高いものであり，適切な時期に腎不全の管理に熟練した腎臓小児科医への紹介が必須である．

## 蛋白尿と血圧の評価

小児と思春期の慢性腎臓病（CKD）についての臨床診療ガイドライン[6]では，スポット尿の蛋白/クレアチニン比の正常値を，2歳未満では0.5g/gCr未満，2歳以上では0.2g/gCr未満とした．腎臓病学校検診などの健康診断における基準はこれに準ずるべきで，日常診療でも尿定性だけで判断すべきではなく少なくとも尿濃縮の程度を考慮すべきである．

小児の血圧は，年齢，性別，身長によって基準値が異なる．2004年に改訂された米国のTask Force血圧基準値[28]をもとに，小児CKD血圧管理基準値を設定した．小児CKDにともなう高血圧では，K/DOQIのガイドラインによればTask Force血圧基準値における各年齢の90パーセンタイル未満になるよう管理することが望ましい．そのため50パーセンタイル身長の性別・年齢別90パーセンタイル血圧を表9に示した．また小児の正確な血圧測定を行うためには，体格に合わせたマンシェットの選択が必要で，ゴム嚢の幅が上腕周囲長の40%を超え，長さが上腕周囲を80%以上取り囲むものを選ばなくてはならない．肥満児に幅の狭いマンシェットで測定すると高値となり判断を大きく誤る．

表9　小児CKD血圧管理基準値

| | 男児 | 女児 |
|---|---|---|
| 1歳 | 99/52 | 100/54 |
| 2歳 | 102/57 | 101/59 |
| 3歳 | 105/61 | 103/63 |
| 4歳 | 107/65 | 104/66 |
| 5歳 | 108/68 | 106/68 |
| 6歳 | 110/70 | 108/70 |
| 7歳 | 111/72 | 109/71 |
| 8歳 | 112/73 | 111/72 |
| 9歳 | 114/75 | 113/73 |
| 10歳 | 115/75 | 115/74 |
| 11歳 | 117/76 | 117/75 |
| 12歳 | 120/76 | 119/76 |
| 13歳 | 122/77 | 121/77 |
| 14歳 | 125/78 | 122/78 |
| 15歳 | 127/79 | 123/79 |
| 16歳 | 130/80 | 124/80 |
| 17歳 | 132/82 | 125/80 |

収縮期/拡張期血圧（mmHg）
（米国 Task Force 血圧基準値2004より引用，一部改変）

## CKDの増悪因子と腎保護作用的薬剤

高血圧と蛋白尿は，最も重要な独立したCKDの増悪因子と考えられている．高血圧については，小児についてのEuropean Study Groupの報告によれば，収縮期血圧が120mmHgより高くなると腎機能障害が有意に早く進行する[29]．K/DOQIの高血圧ガイドライン[30]では，task forceの各年齢の性別，身長別血圧の基準値の90％タイルを超えないようにするという推奨[28]を採用している．さらにESCAPE研究によれば，24時間平均血圧の50％タイル未満を目標にした群は50～95パーセンタイルを目標にした群と比較して腎保護効果が高いとし[31]，同様の研究をランダム化比較試験でも確認した[32]．蛋白尿については，European Study Groupが小児のCKD stage 3～4の高血圧と独立した腎機能増悪因子であると報告しており，ItalKid研究では，蛋白尿が低形成/異形成腎の腎機能障害の進行の予測因子で尿蛋白/クレアチニン比が0.9を超えるものの進行が早いと報告している[33]．

ところでESCAPE研究で，ACE-Iを投与した状態での尿蛋白量が腎機能障害の進行に関与していると報告された[34]．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[35]．成人においては，REIN研究[9]，Jafarらのメタアナリシス[10]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．その腎保護作用について2007年以前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，RCT29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[36]．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2007年以前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[37]．現在，小児CKD対策委員会では，ARBの小児CKDに対する腎保護作用についてのランダム化比較試験を計画中である．

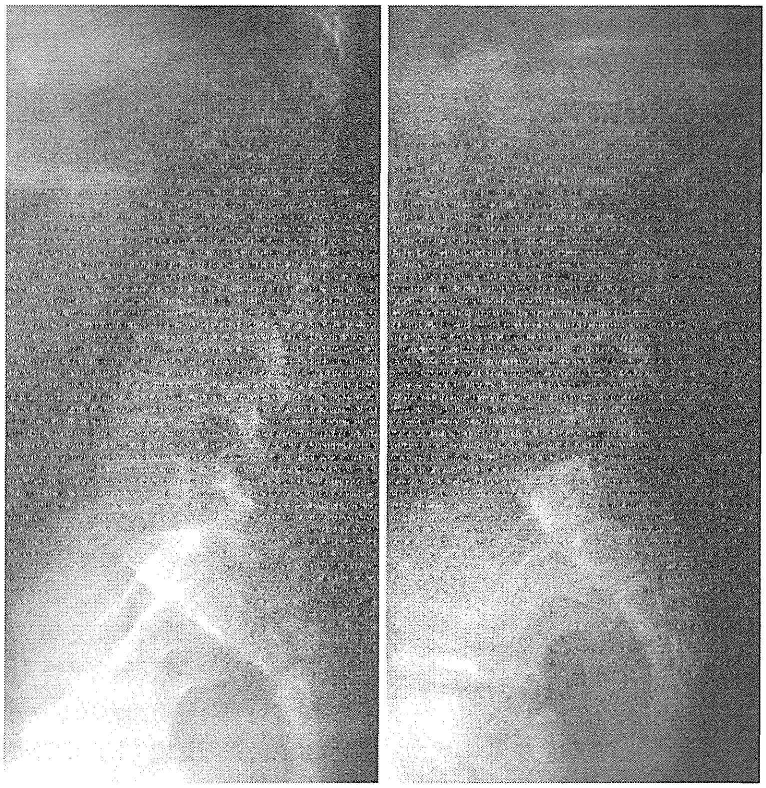
また，CKDの増悪因子として，脂質異常症，貧血（エリスロポエチン製剤の腎保護作用），栄養（蛋白制限については後述），カルシウム・リンのバランスなどがあり，進行したCKDは腎機能低下によって起こる全身病であるという視点からの管理が腎保護にもつながることになる．

## 生活管理（運動や食事）

1．腎疾患における運動制限の意味

イ）安静・運動制限の腎疾患に対する臨床的有効性の証拠がない

腎疾患と安静についての臨床的な論文はわずかしかない．Allenらは様々な病態での安静について，その利点と弊害についての根拠を文献的に調査した[38]．安静が予後を明らかに改善したものはなく，幾つかで悪化させた，と報告している．ただし，その中で腎に関するものは妊娠中の蛋白尿を伴った高血圧に関するものだけであった．腎疾患モデル動物を対象とした研究で，運動が蛋白尿の軽減や腎機能の悪化軽減に有効であったという報告[39]，逆に腎保護作用を否定した報告[40]や，不変の報告[41]もある．しかしこれらは臨床研究ではない．ヒトについては，Wallaceらは急性糸球体腎炎の小児に対し，急性期（浮腫，高血圧と肉眼的血尿）を過ぎたら安静を解除したが，予後に何ら悪影響はなかったとしている[42]．しかし慢性糸球体腎炎やネフローゼ症候群については同様の報告を見つけることができない．過去の文献をみる限り，運動制限が腎疾患の予後に良い影響を与えるのか，悪い影響を与えるのかについて，臨床的な証拠はみつからない．古瀬らは平成2年の厚生省科学研究報告で小児慢性腎炎の運動負荷の長期（3年6か月）影響を検討しており，不適当な運動



症例1　症例2

図8　ネフローゼ症候群患児の腰椎 X-P 側面像

負荷が尿所見と腎機能を悪化させると予測したが証明できなかったとしている[43].

ロ）安静・運動制限による患児に及ぼす精神的・肉体的副作用が大きい

1）精神的副作用について

我々医療者の援助は患児・家族の精神的負担を軽減する方向でなくてはならない．運動したり遊んだりしたい盛りの子供達に安静・運動制限を強いたり長期入院させたりすることの精神面に与える弊害は明らかである．

2）身体的副作用について

具体的な例として微少変化型ネフローゼ症候群の2症例を提示する[44]．両症例は同年齢で現在はすでに成人しているが，4歳発症のステロイドに対する依存性が非常に強いネフローゼ症候群であった．症例1は，4年間の安静（長期入院と個室管理）と自由なカロリー摂取により高度の肥満（肥満度117.5%）と骨粗鬆症による腰椎の圧迫骨折で8歳時に車椅子で転院してきた．背中の痛みで自分では車イスからベッドに移動することもできない状態であった．症例2は，ほとんどは外来管理で，カロリー制限はしたが運動制限はせずに体重の増加をコントロールし8歳時の肥満度は21.8% で骨塩量は正常であった．この2症例の8歳時の腰椎 X 線写真を図8に示した．安静に加えて自由なカロリー摂取により強い肥満と骨粗鬆症，圧迫骨折を引き起こし，この合併症のために安静が強いられるという悪循環が症例1に起こった．この2症例のステロイド使用量は同等であり，症例1のこのような合併症の原因はステロイドというよりむしろ安静・運動制限にあったと考えている．このように安静・運動制限にはステロイド剤に負けない程の副作用があるが，腎臓病に対する主作用にエビデンスはない．治療の原則が主作用と副作用との関係にあるという前提に立てばこの治療は正しい選択ではないと考える．

ハ）欧米の教科書には安静にすべきではないと述べられている

教科書 Pediatric Kidney Disease（Edelmann）の記載[45]によれば，

① Activity（The Nephrotic Syndrome）

There is no evidence that restriction of general activity favorably influences the subsequent course or outcome of the disease. It seems clear that the psychological benefits of relatively normal activity outweigh any benefits of restriction

② Treatment（IgA Nephropathy）

Restriction of activity and bed rest are both ineffective and psychologically damaging.

③ Bed rest (Acute Postinfectious Glomerulonephritis)

Three separate studies have failed to document any beneficial results of prolonged bed rest, and it is well known that there are considerable emotional and psychological penalties associated with prolonged social isolation. Consequently, as a general rule, bed rest is prescribed only during the acute phase, when there is hypertension, gross hematuria, and significant edema.

このように，欧米の主要な教科書には腎臓病に対して安静という治療はなされるべきではないと述べられている．

医療は，患者が幸せで有意義な人生を送るためのものである．腎疾患に対する安静・運動制限の臨床的な有効性が証明されていない以上，小児に対する精神的，肉体的副作用が重大である以上，この治療は選択するべき治療法ではないと筆者は考える．ただし，腎疾患に対して，安静・運動制限が無効であることや逆に運動が腎保護的に働くことが証明されているわけではない．証拠がない治療であり，その選択は医師の裁量に任される．

ニ）腎疾患で安静が必須である場合

腎疾患で安静が必須であるのは以下の２つの場合である．

①急性糸球体腎炎などで血管内溢水が存在して高血圧がある場合

②腎炎の治療でワーファリンなどの抗凝固療法を行っている場合

しかし，これらの場合に安静にしているのは腎保護を考えてではない．

2. 腎疾患における食事制限の意味

イ）慢性腎臓病を中心とした腎疾患の多くで食事制限は不要である

小児の慢性腎臓病は後述する特殊な場合を除いて食事制限は不要であり，身体的・社会的・精神的成長発達への影響を考慮して証拠のない制限は避けなくてはならず，腎疾患の多くで食事制限は不要である．まずは，一般的な食事摂取基準（特にエネルギーと蛋白質）[46]を知っておく必要がある．

ロ）蛋白制限の腎保護作用に対する臨床的有効性の証拠がない

成人では，40 の RCT のメタアナリシスで 0.35g/kg の制限はコントロールに比し透析導入率を 40% 減少すると考えられているが，小児では，ヨーロッパの研究（ランダム化比較試験）[29]で，WHO が安全であるとする範囲[47]での蛋白制限３年間では腎保護効果はなかった．つまり，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．小児の腎疾患の管理では成人と異なり，成長・発達を考慮する必要がある．

ハ）食塩調節の必要な病態

①急性糸球体腎炎などで血管内溢水が存在して高血圧がある場合

Na の摂取により，血清 Na 濃度が上昇すると浸透圧受容体が作動し生体は脱水であると判断して口渇が起こり ADH の分泌を促し腎での水の再吸収を増やす．血管内溢水を助長することになるためこの時期は減塩すべきである．

②腎機能が低下して Na の保持も Na の排泄も低下した場合

GFR が低下すると各ネフロンでの Na の再吸収力が弱まり Na の保持能力が低下するという一面もあるが，もちろん糸球体濾過も下がるので最大排泄力も低下する．つまり Na 摂取の安全域が狭くなる．例えば成人の透析導入前では 2～8g/日程度の摂取が安全域と考えられている．これを外れれば低 Na 血症にも高 Na 血症にもなりうる．

③低/異形成腎では塩類喪失が起こる

腎臓の形成異常は塩類喪失性腎不全であることが多い．特に新生児・乳児で母乳を飲んでいる場合は仮に 200ml/kg の授乳があったとしても 75mg/kg 程度の食塩しか取ることができない．つまり母乳栄養（人工栄養であっても）から摂取できる食塩は基本的に少ないので年長児や成人と比較して低 Na 血症が起こりやすい．ちなみに腎不全ミルクである 8806 ミルクにすると４倍ほど摂取できる．

④慢性腎臓病（CKD）での塩分制限

①でも述べたように塩分の過剰摂取は血管内溢水を引き起こす．Na 排泄までには時間がかかる．そのため常に塩分摂取が多い場合はいつも血管内溢水が存在することとなり血圧も高くなり，恐らく腎臓の寿命を短くしてしまう可能性がある．しかしステージの低い CKD では通常の塩分摂取をすることは問題がない場合が多い．

⑤微小変化型ネフローゼ症候群の浮腫期

低蛋白血症により血管内はやや脱水気味であり腎血流の低下はレニン・アンジオテンシン系を活性化させ FENa は低下する．血管内は脱水気味にあっても細胞外液は過剰状態にあり血清 Na が正常であっても全身の Na は過剰状態にある．以上から排泄分を見積もって軽い塩分制限はするべきであるが，過剰な塩分制限は不要である．寛解期のネフローゼ症候群では制限は不要である．また腎炎性でないネフローゼ状態では，低蛋白血症により血管内はやや脱水気味に傾く．また AT-3 の喪失などやステロイド剤の使用により過凝固状態であるため血栓傾向にあるため水分制限は危険で

ある．十分な水分を摂取して安静にしないことが重要である．ただし腎実質の浮腫のために腎血流が乏しくなった場合におこる急性腎不全状態になった時は当然水分制限を含めた水抜きが必要になる．

ニ）慢性腎臓病（CKD）の高度なものに対する制限

①カリウム制限

CKDで透析導入の絶対的な適応は，通常の内科的治療でコントロールできない高K血症と血管内溢水である．透析導入後も含めて高K血症はlife-threateningな合併症であり，食事のカリウム制限も必要となる．CKDではないが急性糸球体腎炎を含めた急性腎不全でも重症度によりカリウム制限が必要になる．

②リン制限

腎機能が低下すると腎臓でのリン排泄が低下する．高P血症は低Ca血症や二次性副甲状腺機能低下症を引き起こし腎性骨異栄養症に進展する．十分な蛋白質を含めた栄養摂取が重要であることは前述の通りであるが，薬物によるコントロールが難しい場合は食事のリン制限を併用する．

塩分制限については前述した．

## インフォームド・コンセント（IC）

慢性腎臓病の最大の告知は末期腎不全についてで，血液透析，腹膜透析，腎移植についての説明と治療決定が行われることになる．死とその過程についてはエリザベス・キュブラー・ロスの受容までのプロセス（否認と孤立，怒り，取り引き，抑鬱，そして受容）が科学的に分析されたものとして知られている．このプロセスは死だけではなく腎死を含めた他の重篤な疾患についても同様であると考えられ，医療者本人もいつか必ず経験する事象であるという認識をもってICすることが重要で，また患者と家族の幸せを最優先させているという医療者の態度が治療選択を的確に進めるために必須である．

ところで，小児科医は病気や治療方針について親に説明し治療選択させることが多く，子ども自身が病気のことを十分に理解しないまま治療を受けることになり，親だけが治療に一生懸命で子どもは親に任せきりになっている，という状態が起こる．このことが，子どもが親や医療スタッフに対して依存的であり，親や医療スタッフが子どもに対して過保護・過干渉になり過ぎるという傾向をもたらす原因となる．子どもは適切な自尊心を獲得することができず，子どもが治療に積極的に参加しなくなり，「何のために薬を飲まなくてはいけないのか．面倒くさい．」などの治療拒否に陥ったり，適切なセルフケアができなくなったりすることに繋がる．これは，後述する移行の失敗につながる．

発病から思春期を過ぎ成人する過程で社会性を獲得させ自立性/自律性を強化して自尊心を持っての自己管理や意思決定の技術を獲得させることができれば，有意義な生涯に向けての可能性を広げることになる．患者ばかりでなく両親（特に母親）も身体的・社会的・精神的に健康であることが重要で，母親の健康状態が慢性腎不全そのもののケアや子どもの正常な自尊心の形成に影響を及ぼす．医療者の家族関係に対する配慮は，医療の成否につながる．

両親の了解・協力のもとに本人への十分な情報提供が重要で，特に思春期以降の患者に対し治療の決定の主体を親と考えず決定権を本人に与えなくてはならない．アメリカ小児科学会でも，思春期（15歳）以上には通常のインフォームド・コンセントが必要と述べており[48]，思春期以降の患者を自立して自律した人格として扱う必要がある．移行後は治療決定の主体が本人になるため，腎臓小児科医を含めた医療者は移行を意識して本人を含めたインフォームド・コンセントを行う必要がある．

## 移行（transition）

移行とは，慢性疾患を持った思春期や若年成人を小児医療施設から成人医療施設に向けて目的を持って計画的に移動することを言う．移行後は治療決定の主体が本人になるため，腎臓小児科医を含めた医療者は移行を意識して本人を含めたインフォームド・コンセントを行う必要がある．患者の治療不適応は，不可逆的障害を残す可能性が高く致死的な場合もあるからである[49]．移行の時期は，彼らにとっては疾患だけでなく精神的・社会的にサポートを必要とする重要な時期で，移行プログラムは疾患の始まりから前もって計画的に始められる必要がある．

CKDだけではないが，慢性疾患の子ども達は，将来に向けて病気や治療に対するセルフケアの身体的自立/自律に加え，心理社会的に自立/自律した大人になることが要求される．子どもにかかわる親や医療スタッフは，将来，子ども達が自尊心を確立し自己決定できる自立/自律した大人になることを目標に，専門的な医療やケアを適した時期に，意図的・計画的に提供しなくてはならない．つまり，発症時期が移行プログラムのスタートである．

## おわりに

小児の慢性腎臓病患者は成人よりもずっと長い人生が待っており，我々医療者はその関わりによって彼らの人生に大きく影響を与えること，また両親に対して

も子どもへの関わり方を教育する立場にあることを認識しなくてはならない．子どもの自尊心は疾患の予後に大きく影響を及ぼす．ある小児精神科医によれば，子どもの自尊心を育て支えるためには両親はもちろん医療者をはじめとした子どもに関わる大人本人がバランスの良い自尊心を持つことが重要であり，自分も他人も大切にできる自尊心をもちながら子どもに向き合うことが必要で，子どもは関わってくれる大人が真剣に大切に思っていてくれているかを見抜くことができることを知ってケアしなくてはならない．このことが疾患の治療と同等かそれ以上に重要であり，小児CKD対策の重要な視点であると思う．

わが国の腎臓病学校検診という誇れる小児CKD対策に加えて，診断の標準化のツールを作成することが重要と考えて日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会において進行中である．この診断法の確立とともに，小児CKDの疫学調査や，エビデンスに基づいた薬物を含めた治療法・管理法の標準化が行われれば，小児CKD患者の予後改善につながっていくものと考える．

## 文　献

1) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease：evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002；39：S1—266.
2) 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 2005；67：2089—2100.
3) Heilbron DC, Holliday MA, Al-Dahwi A, et al. Expressing glomerular filtration rate in children. Pediatr Nephrol 1991；5：5—11.
4) Coulthard MG. Maturation of glomerular filtratior in preterm and mature babies. Early Hum Dev 1985；11：281—292.
5) 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 1984；104：849—854.
6) Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents：evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003；111：1416—1421.
7) 佐々木成，吉川徳茂，秋葉　隆，他．エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009作成委員会：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 日腎誌　2009；51：905—1066.
8) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet 1997；349：1857—1863.
9) Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, 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 2005；365：939—946.
10) Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. Ann Intern Med 2001；135：73—87.
11) Brodehl J, Gellissen K. Endogenous renal transport of free amino acids in infancy and childhood. Pediatrics 1968；42：395—404.
12) Cole BR, Giangiacomo J, Ingelfinger JR, 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 1972；287：1109—1114.
13) 永井琢人，上村　治，本田雅敬，他．日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会．日本人小児(2～12歳)のGFR推算式　中間報告．日本小児腎臓病学会雑誌　2010；23：245—249.
14) Schwartz GJ, Munos A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009；20：629—637.
15) Uemura O, Ushijima K, Nagai T, et al. Reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children：Relationship to body length. Clin Exp Nephrol 2009；13：585—588.
16) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, 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 Epub 2011 Apr 21.
17) Uemura O, Ushijima K, Nagai T, et al. Measurements of serum cystatin C concentrations underestimate renal dysfunction in pediatric patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 2011；15：535—538.
18) 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 1987；34：571—590.
19) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtation rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976；58：259—263.
20) Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtation rate in adolescent. J Pediatr 1985；106：522—526.
21) Counahan R, Chantler C, Barratt TM, et al. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch Dis Child 1976；51：875—878.

22) Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. Am J Kidney Dis 2006；48：221―230.
23) Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. Clin Chem 1999；45：1866―1868.
24) Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? Pediatr Nephrol 2003；18：981―985.
25) Grubb A, Nyman U, Björk J, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. Clin Chem 2005；51：1420―1431.
26) Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. Scand J Clin Lab Invest 2005；65：111―124.
27) 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：平成22年度総括研究報告書：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業.
28) 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 2004；114：555―576.
29) 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 Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Lancet 1997；349：1117―1123.
30) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004；43：S1―290.
31) Wuhl E, Mehls O, Schaefer F；ESCAPE Trial Group. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. Kidney Int 2004；66：768―776.
32) ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med 2009；22：1639―1650.
33) Ardissino G, Testa S, Daccò V, et al；Ital Kid Project. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. Pediatr Nephrol 2004；19：172―177.
34) Wuhl E, Mehls O, Schaefer F；ESCAPE Trial Group. Long-term dissociation of antiproteinuric and antihypertensive efficacy of ACE inhibition in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 2006；21：1505(Abstract).
35) Remuzzi A, Perticucci E, Ruggenenti P, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. Kidney Int 1991；39：1267―1273.
36) 藤田直也, 山田拓司, 上村　治, 他. 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. 日本小児臨床薬理学会雑誌　2008；21：134―137.
37) 山田拓司, 上村　治, 藤田直也, 他. 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. 日本小児臨床薬理学会雑誌　2008；21：138―142.
38) Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest：a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. Lancet 1999；354：1229―1233.
39) Heifets M, Davis TA, Tegtmeyer E, et al. Exercise training ameliorates progressive renal disease in rats with subtotal nephrectomy. Kidney Int 1987；32：815―820.
40) Cornacoff JB, Hebert LA, Sharma HM, et al. Adverse effect of exercise on immune complexmediated glomerulonephritis. Nephron 1985；40：292―296.
41) Bergamaschi CT, Boim MA, Moura LA, et al. Effects of long-term training on the progression of chronic renal failure in rats. Med Sci Sports Exerc 1997；29：169―174.
42) Wallace W, McCrony WW, Daniel S, et al. Effects of early ambulation on the course of nephritis in children. Pediatrics 1959；24：395―399.
43) 古瀬昭夫. 小児の慢性に経過する腎炎への運動負荷の長期にわたる影響―3年6ヵ月の運動負荷の結果―「厚生省心身障害研究報告書」. http://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/1990/h0210048.pdf, 1990.
44) 上村　治. 腎疾患に運動制限は必要か. 診断と治療　2003；91：425―430.
45) Edelmann CM. Pediatric Kidney Disease. 2nd ed. Boston：Little, Brown, 1992.
46) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準[2010年版]. 第一出版, 2010.
47) FAO Nutrition Meetings Report Series, No. 52；WHO Technical Report Series, No. 522, 1973 (*Energy and protein requirements*：report of a Joint FAO/WHO *Ad Hoc* Expert Committee).
48) Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Pediatrics　1992；89：1110―1115.
49) Bell L. Adolescent dialysis patient transition to adult care：a cross-sectional survey. Pediatr Nephrol 2007；22：720―726.