

表3 小児CKDステージ判定表(2歳以上12歳未満)

年齢	CKD stage 2 と stage 3 の境界		CKD stage 3 と stage 4 の境界		CKD stage 4 と stage 5 の境界	
	GFR	60ml/min/1.73m ²	GFR	30ml/min/1.73m ²	GFR	15ml/min/1.73m ²
2歳		0.48		0.96		1.92
3歳		0.54		1.08		2.16
4歳		0.60		1.20		2.40
5歳		0.68		1.36		2.72
6歳		0.68		1.36		2.72
7歳		0.74		1.48		2.96
8歳		0.80		1.60		3.20
9歳		0.82		1.64		3.28
10歳		0.80		1.60		3.20
11歳		0.90		1.80		3.60

表4 小児CKDステージ判定表(12歳以上17歳未満, 男女別)

男児		CKD stage 2 と stage 3 の境界		CKD stage 3 と stage 4 の境界		CKD stage 4 と stage 5 の境界	
年齢	GFR	60ml/min/1.73m ²	GFR	30ml/min/1.73m ²	GFR	15ml/min/1.73m ²	
	12歳		1.06		2.12		4.24
13歳		1.18		2.36		4.72	
14歳		1.30		2.60		5.20	
15歳		1.36		2.72		5.44	
16歳		1.46		2.92		5.84	

女児		CKD stage 2 と stage 3 の境界		CKD stage 3 と stage 4 の境界		CKD stage 4 と stage 5 の境界	
年齢	GFR	60ml/min/1.73m ²	GFR	30ml/min/1.73m ²	GFR	15ml/min/1.73m ²	
	12歳		1.04		2.08		4.16
13歳		1.06		2.12		4.24	
14歳		1.16		2.32		4.64	
15歳		1.12		2.24		4.48	
16歳		1.18		2.36		4.72	

ど)に共通の認識が必要だと考えられたからである。この定義と重症度分類は、KDIGO (Kidney Disease ; Improving Global Outcome) によって一部改定され承認された⁶⁾。KDIGOの改定は、重症度分類のstage 5のうち透析療法を受けているものは分類にDを付記してstage 5D、腎移植を受けたものにはすべてのstageにTを付記するというものである。

日本では、日本CKD対策協議会 (Japan Association of Chronic Kidney Disease Initiative (J-CKDI)) が、わが国

の慢性腎臓病の予防、慢性腎不全の抑制およびこれらに関連する生活習慣病の減少、予後改善を目標として、学際的協力体制を構築し、総合的な対策を推進することを目的に2006年に発足された。その事業予定を要約すると、1) CKDの診断、治療の標準化、2) CKD対策の重要性についての啓発、広報活動、ということになる。日本小児腎臓病学会も呼応して小児慢性腎臓病 (CKD) 対策委員会を同年に発足し活動を開始した。

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⁷⁾が2003年にNKF K/DOQIから示され、成人同様、①蛋白尿をはじめとした腎障害、または、②糸球体濾過量(GFR)60mℓ/min/1.73m²未満が3か月以上持続することで定義された。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」⁸⁾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、eGFRにSchwartzの式が使用されるがJaffe法によるものであることに注意が必要であることが記載されている。

今回、腎機能は正常と考えられる小児のs-Crの基準値を年齢毎・性別毎に作成した。表1, 2に示したごとく成長に従ってs-Cr基準値は上昇し、12歳以上では思春期を迎えて筋肉量の男女差が生じるために男児は女児に比較して年齢とともに急激に上昇する。これらは過去のいくつかの報告^{2)~5)9)~11)}と一致する。

田中らは、潜在基準値抽出法を用いて小児臨床検査基準範囲を求めている¹¹⁾が、その中で酵素法s-Crの基準値についても年齢毎の基準値を作成している。そこでは今回のわれわれのデータよりやや高値を示しているが、今回の検討ではdisease controlではあるものの、多くの病態を除外した前方視的検討である点が異なると思われる。

今回、各年齢の酵素法で測定されたs-Crの本邦小児の基準値を作成した。また、2歳以上の小児のCKD stage分類の判定表を示した。現在、小児のイヌリンクリアランス法の標準化とGFR推算式の作成のための研究を小児CKD対策委員会で行っており、その結果により判定法は変更することになるが、暫定的には疫学研究などの資料として使用していただくと考えている。Schwartzらは、酵素法による新しいGFR推算式(eGFR=0.413×身長(cm)/s-Cr)を作成している¹²⁾が、日本人の係数は異なると思われる。また、腎機能が未成熟の2歳未満についてCKD stage分類をどのように判定するかについては今後の課題である。

引用論文

1) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis.

2002; 39: S1-266.
 2) 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.
 3) 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.
 4) Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-263.
 5) Schwartz GJ, Gauthier B: A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-526.
 6) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int.* 2005; 67: 2089-2100.
 7) Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS: 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.
 8) 佐々木 成, 吉川徳茂, 秋葉 隆, 岡田浩一, 木村健二郎, 古家大祐, 椿原美治, 柏原直樹, 守山敏樹, 旭 浩一, 池住洋平, 石倉健司, 石川英二, 伊藤孝史, 伊藤秀一, 井上 勉, 宇都宮保典, 加藤明彦, 神田英一郎, 菅野義彦, 菊地 勲, 草場哲郎, 小井手裕一, 此下忠志, 柴垣有吾, 杉本俊郎, 関根孝司, 玉垣圭一, 田村功一, 中西浩一, 長沼俊秀, 野津寛大, 平和伸仁, 福田道雄, 前島洋平, 森 潔, 門川俊明, 安田宜成, 湯澤由紀夫, 秋澤忠男, 飯野靖彦, 石光俊彦, 井関邦敏, 伊藤貞嘉, 今井圓裕, 乳原善文, 浦 信行, 香美祥二, 川村哲也, 熊谷裕生, 小林正貴, 杉山 敏, 鈴木洋通, 鈴木芳樹, 高橋公太, 塚本雄介, 中尾俊之, 成田一衛, 南学正臣, 西 慎一, 新田孝作, 服部元史, 羽田勝計, 菱田 明, 平方秀樹, 平田純生, 平野 勉, 深川雅史, 細谷龍男, 堀江重郎, 横野博史, 松尾清一, 水入苑生, 御手洗哲也, 山縣邦弘, 和田隆志, 渡辺 毅, 川村 孝: 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. *日本腎臓学会誌* 2009; 51: 905-1066.
 9) Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51: 875-878.
 10) Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Shinkai Y, Kuwabara M: Reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: Relationship to body length. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 585-588.
 11) 田中敏章, 山下 敦, 市原 清: 潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定. *日児誌* 2008; 112: 1117-1132.
 12) Schwartz GJ, Munos A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637.

採尿を必要としないイヌリンクリアランスの測定を試み

亀井 宏一^{*1} 伊藤 秀一^{*1} 飯島 一誠^{*2}

Constant-infusion technique of inulin clearance without urine collection

Koichi KAMEI^{*1}, Shuichi ITO^{*1}, and Kazumoto IJIMA^{*2}

^{*1}Department of Nephrology, National Center for Child Health and Development, Tokyo,

^{*2}Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan

要 旨

イヌリンクリアランスは糸球体濾過量(GFR)測定のゴールドスタンダードであるが、検査が繁雑である、乳幼児は膀胱バルーンの留置が必要となる、残尿があると不正確になる、大量の輸液を急速に行う必要がある、などの問題がある。イヌリン血漿クリアランス法とは、投与量と排泄量が平衡状態となっているときに投与量を排泄量の代わりに用いてクリアランスを推定する方法であり、採尿が不要である。今回われわれは、小児患者 21 例で腎クリアランス法と血漿クリアランス法を施行し、両者を比較検討した。腎クリアランス法は、初期量は血中濃度 25 mg/dL を目標に 1%イヌリン注射液 5 mL/kg を 30 分で点滴静注し、維持量(mL/時)は同濃度の維持を目標に $1.5 \times \text{推定 GFR (mL/分/1.73 m}^2) \times \text{体表面積 (m}^2) / 1.73$ という計算式で施行した。30 分毎の蓄尿中のイヌリン排泄量と血中濃度から GFR の測定を行った。血漿クリアランス法は、血中濃度 10 mg/dL の維持を目標として 1%イヌリン注射液の投与速度(mL/時)を $0.6 \times \text{推定 GFR (mL/分/1.73 m}^2) \times \text{体表面積 (m}^2) / 1.73$ という計算式で施行した。持続投与を行い、8, 9, 10 時間後に血中濃度を測定し、その平均値と単位時間当たりの投与量から GFR の推定を行った。腎クリアランス法による GFR (Cin) は、 91.90 ± 39.61 mL/分/1.73 m²で、血漿クリアランス法による推定 GFR (e-Cin) は、 95.33 ± 38.08 mL/分/1.73 m²であった。両者は決定係数(R²)=0.81 と良好な線形の相関を認め、e-Cin/Cin=1.069±0.172 であり、e-Cin は Cin に比べて平均 7%高値となった。Cin との比はばらつきを認めるものの、e-Cin は腎クリアランス法による GFR に非常に近い値となった。腎クリアランス法に比べて方法が非常に簡便で、幼児やうまく排尿ができない児でも非侵襲的に検査ができ、残尿や膀胱尿管逆流症を有する児でも GFR の算出が可能であり、また、急速輸液が不要であるため心不全患者などでも可能である。今後も症例を重ねて検討していきたいと考えている。

Inulin clearance is accepted as the gold standard for estimating the glomerular filtration rate (GFR). However, the method of this examination is troublesome and infants need difficult bladder catheterization. The existence of residual urine results in an inaccurate estimation of GFR and the procedure requires a large amount of transfusion. In the plasma infusion method, inulin reaches an equilibrium in which the inulin urinary excretion rate is equal to the infusion rate, and urine collection is unnecessary. We estimated GFR in 21 children using both the plasma infusion method and renal infusion method. In the renal infusion method, the loading infusion of 1% inulin was administered over 30 minutes at the dose of 5 mL/kg body weight, followed by maintenance infusion at the constant speed (mL/hour) of $1.5 \times \text{estimated GFR (mL/min/1.73 m}^2) \times \text{body surface area (m}^2) / 1.73$. Three 30-minute urine collections were performed and the plasma inulin levels were measured to estimate GFR. In the plasma infusion method, maintenance infusion was conducted at the speed (mL/hour) of $0.6 \times \text{esti-$

^{*1} 国立成育医療研究センター 腎臓リウマチ膠原病科, ^{*2} 神戸大学大学院医学研究科小児科こども発育学

(平成 22 年 9 月 29 日受理)

mated GFR (mL/min/1.73 m²) × body surface area (m²)/1.73. The mean plasma inulin concentrations at 8, 9 and 10 hours were examined and GFR was calculated with the infusion rate. The GFRs for the renal infusion methods (Cin) and plasma infusion methods (e-Cin) were 91.90 ± 39.61 and 95.33 ± 38.08 mL/min/1.73 m², respectively. The values for Cin and e-Cin showed good linear correlation (R²=0.81). The value of e-Cin/Cin was 1.069 ± 0.172 and the mean e-Cin value was only 7% higher than that of Cin. We believe that GFR estimated by the constant infusion method shows a value approximating that estimated by the standard method. This technique is noninvasive for infants and the GFR of children who have vesicoureteral reflux or residual urine in the bladder can be estimated. The method does not need a large amount of transfusion and is suitable for children with heart failure. We believe that this method is clinically useful.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 181-188.

Key words : inulin clearance, glomerular filtration rate, constant infusion method, equilibrium, extracellular volume

はじめに

イヌリンは、真の糸球体濾過量(GFR)物質である。すなわち、体内で代謝を受けず、消化管など他の部位への分泌がなく、血漿蛋白などとの結合がなく、糸球体ですべて濾過され、尿細管での再吸収や分泌がないという真の GFR 物質の特性を備えている¹⁾。したがって、イヌリンクリアランスは古くより GFR 測定のゴールドスタンダードとされている。わが国では 2006 年 6 月に薬価基準収載され、同年 8 月より販売が開始されている。成人領域では第Ⅲ相臨床試験もすでに行われており、その有効性および安全性が確認されている²⁾。特に、腎障害が進行するほど 24 時間クレアチンクリアランスと真の GFR との解離が大きくなることから知られているため、腎障害を有する児ほど正確な GFR を評価するためにイヌリンクリアランス測定を行ったほうがよいとされる。

しかしながら、イヌリンクリアランスは、1) 決まった時間に点滴速度の変更や採血、採尿などを行わなければならないため、指示が細かく複雑であり手間がかかる、2) 乳幼児は 30 分毎の完全排尿が困難となるので膀胱バルーンの留置が必須となる、3) 採血が頻回であるため小児にとっては苦痛である、などの問題がある。本検査がやや敬遠されているのはこうした問題があるためである。さらに、膀胱尿管逆流症を有する児などは、腎クリアランス法のイヌリンクリアランスでは単位時間当たりのイヌリンの尿中排泄量が不正確となり、GFR が正しく測定できない可能性がある。また、完全排尿を促していても小児の場合は完全排尿となっておらず、残尿のために GFR が過小評価となっていることも少なくない。わずかな排尿時間のずれが検査結果に大きな影響を及ぼす危険性も高い。心疾患を有する患者などには、十分な尿量を得るための大量の輸液が不可能であるため、検査ができないことも少なくない。

そこでわれわれは、採尿を必要としないイヌリンクリアランス法(イヌリン血漿クリアランス法、以下血漿クリアランス法)に着目した。今回われわれは、血漿クリアランス法のプロトコルを作成し、その有用性を評価するために同一患者で腎クリアランス法との比較を行った。

対 象

対象は、当科で腎クリアランス法および血漿クリアランス法のイヌリンクリアランスの検査を施行した 1 歳以上 20 歳未満とした。急性腎不全の乏尿・無尿期や回復期など腎機能の変動が激しい状態の児は本検査の適応から除外した。また、心疾患児やネフローゼの浮腫が強い時期など急速輸液ができない状態の患者も除外した。

方 法

腎クリアランス法および血漿クリアランス法のイヌリンクリアランスは、以下のプロトコルで施行した。

1. 腎クリアランス法(Fig.1)

イヌリンの投与量は体格や腎機能で補正する必要があるため、当センターで小児のイヌリンクリアランスのプロトコルを下記の理論で作成した。

初期量は目標血中濃度と細胞外液量より決定した。細胞外液量は 200 mL/kg とした。目標血中濃度は過去の報告を参考に 25 mg/dL とした。イヌリンは細胞外液中に均一に分布するとされているので、必要投与量は 50 mg/kg となった。これに単位の変更を行い下記の式となった。なお、成人量である 150 mL¹⁾を最大量とした。

初期量(1%イヌリン注射液, mL) = 5 mL/kg
(30 分で投与)

維持量については、下記の理論でプロトコルを作成し

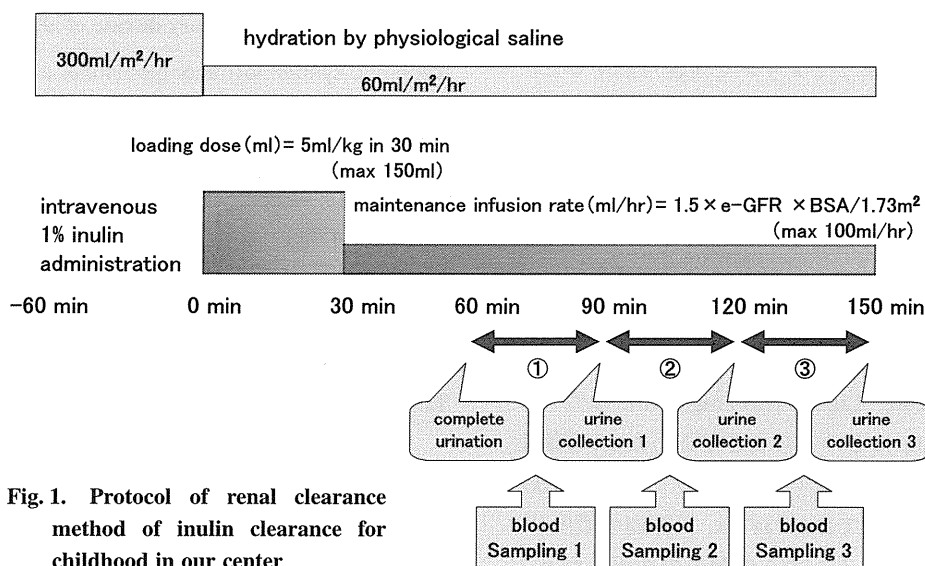


Fig. 1. Protocol of renal clearance method of inulin clearance for childhood in our center

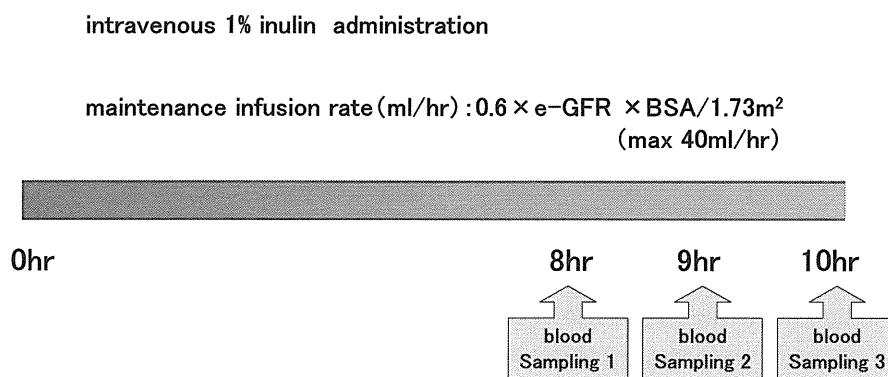


Fig. 2. Protocol of plasma clearance method of inulin clearance for childhood in our center

た。Schwartz の式³⁾を利用して個人の GFR を予測し、そのクリアランス量での血中濃度 25 mg/dL の場合のイヌリン排泄量を、点滴で維持量として投与すれば、血中濃度を一定に保つことができる。すなわち、 $GFR = UV/P$ の式において、目標血中濃度 (P) = 25 mg/dL とし、UV (排泄量) を維持量 (mg/分) に置き換え、GFR は体表面積で補正をしていない値であるため $e-Ccr \times 体表面積 (m^2) / 1.73$ と置き換え、さらに単位変更することで、下記の式となった。なお、成人量 (100 mL/時)¹⁾ を最大量とした。なお、e-Ccr は推定クレアチニンクリアランス値である。

$$\text{維持量 (1\% イヌリン注射液, mL/時)} = 1.5 \times e-Ccr (\text{mL/分} / 1.73 \text{ m}^2) \times \text{体表面積 (m}^2) / 1.73$$

また、下記に Schwartz の式³⁾による e-Ccr 算出式を示す。

$$e-Ccr (\text{mL/分} / 1.73 \text{ m}^2) = k \times \text{身長 (cm)} \div Cr$$

k 値 : 低出生体重児 (<1 歳) 0.33

正常出生体重児 (<1 歳) 0.45

2~12 歳 0.55

女児 (13~21 歳) 0.55

男児 (13~21 歳) 0.70

なお、本式での Cr は Jaffe 法であり、当センターの Cr (酵素法) に 0.2 mg/dL を足した値を用いた。

イヌリン測定値は食事の影響を受けるとされているので、食事終了後 2 時間以上経過してから検査を開始した。幼小児では経口での水分摂取を嫌がる可能性もあるため、生理食塩水による輸液を検査の 60 分前より開始した。また、被検者への侵襲を最小限にするため、採血は極力ヘパロックからの逆流採血で施行した。低年齢児 (6 歳未満が目安) は 30 分毎の完全排尿が困難と考えられるため、バルーンを挿入して施行した。30 分毎のイヌリンの血中濃度、尿中濃度、尿量からクリアランスを算出し、その平均値を C_{in} とした。

2. 血漿クリアランス法 (Fig. 2)

血中濃度が一定となるようイヌリンを持続点滴すると、単位時間当たりの投与量と尿中排泄量が等しい状態(平衡状態)となる。GFR=UV/P であるが、このとき投与量=排泄量(UV)と仮定すると、 $GFR=IR/P$ (I:投与イヌリン濃度, R:イヌリン投与速度(mL/分), IR:単位時間当たりイヌリン投与量(mg/分))となる。投与イヌリン濃度は1%(1,000 mg/dL)ということであったが、実際にイヌリン溶解液を8本測定したところ、 996.3 ± 64.1 mg/dL(920, 930, 940, 970, 1,030, 1,040, 1,050, 1,090 mg/dL)となった。標準偏差が64.1 mg/dLほどのばらつきがあったが、理論上の1,000 mg/dLときわめて近い値であったため、1,000 mg/dLの値を用いた。ここでわれわれは、目標血中濃度(P)を10 mg/dL(0.1 mg/mL)とし、さらに単位の変更も行うことで下記の式となった。なお、1%イヌリン注射液1バイアルが400 mLであったため最大投与速度は40 mL/時とし、e-CcrはSchwartzの式³⁾を用いた。

$$\text{イヌリン投与速度}(1\% \text{イヌリン注射液, mL/時}) = 0.6 \times e\text{-Ccr}(\text{mL/分}/1.73 \text{ m}^2) \times \text{体表面積}(\text{m}^2)/1.73$$

なお、本研究とは無関係に4例の患者で上記の投与速度で20時間の持続静注を行ったところ、5, 10, 20時間での平均イヌリン濃度は 9.50 ± 2.32 , 10.80 ± 1.42 , 11.30 ± 0.50 mg/dLであった。過去の論文より20時間の血中濃度を平衡に達しているとみなすと、平衡に達したときの濃度は10時間でのイヌリン血中濃度(P₁₀)の1.05倍であると考えられた。20時間持続投与は患者の負担が非常に大きくなり、かつ2バイアル必要となってくるため、持続投与時間は10時間とし、8, 9, 10時間の3ポイントの平均濃度に1.05を掛けたものを血中濃度として用いた。血漿クリアランス法による推定イヌリンクリアランス(e-Cin)は、 $GFR=IR/P$ の式から単位変換などを行って $e\text{-Cin}=28.8 \times \text{投与速度}(\text{mL/時})/(\text{体表面積} \times P_{20})$ となり、この式に $P_{20}=1.05 \times P_{10}$ を加えて、下記の式となった。

$$e\text{-Cin}=27.4 \times \text{投与速度}(\text{mL/時})/(\text{体表面積} \times P_{10})$$

なお、持続静注開始は午前0時前後とし、イヌリン測定値は食事の影響を受けるとされているので、点滴が終了する午前10時(最終採血時間)までは朝食は禁食とした。

腎クリアランス法と血漿クリアランス法の双方を同一患児で行った。このうち、腎クリアランス法において30分毎の尿量が0.5 mL/kg未満の場合は、腎クリアランス法のイヌリンクリアランスが正確なGFRを反映していないと

Table. Primary disease of all patients

Nephrotic syndrome(minor glomerular abnormalities)	5
Methylmalonic acidemia	4
Focal segmental glomerulosclerosis	3
Henoch-Shönlein purpura nephritis	3
Transplanted kidney	1
IgA nephropathy	1
Renovascular hypertension	1
Systemic lupus erythematosus	1
Unclassified chronic nephritis	1
Assymptomatic proteinuria	1
Total	21

考えられるため、これらの症例は除外したうえで腎クリアランス法と血漿クリアランス法の比較を行った。腎クリアランス法および血漿クリアランス法の経時的なイヌリン血中濃度の比較はStudentのt検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。得られた各データは平均±標準偏差(SD)で示した。

なお、本研究は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を受けており、保護者および理解できる年齢であれば被検者に口頭と文書で説明を行い、同意を文書で得たうえで施行した。

結 果

1. 対象患者

対象患児は21例であった。年齢は中央値10.5歳(1.1~19.1歳)で、男児11例、女児10例であった。原疾患の内訳をTableに示す。対象患児21例のe-Ccr(Schwartz法)は 107.2 ± 36.6 mL/分/1.73 m²であった。

2. イヌリンクリアランス測定結果

腎クリアランス法および血漿クリアランス法、それぞれの血中濃度の推移をFig.3に示す。イヌリン投与量が最大量(腎クリアランス法で維持量100 mL/時、血漿クリアランス法で維持量40 mL/時)となったものは点線で示した(各群10例、6例)。これらは血中濃度が目標値(各群25 mg/dL, 10 mg/dL)よりも低値となった。血漿クリアランス法の8~10時間の血中濃度は完全には平衡に達していないと考えられるが、t検定により濃度に有意差はなく、明らかな増加は検出できなかった($p=0.956$, Studentのt検定)。

なお、腎クリアランス法、血漿クリアランス法とも前値を検査しているが、いずれも血中濃度は感度未満(2 mg/dL未満)であった。腎クリアランス法によるイヌリンクリア

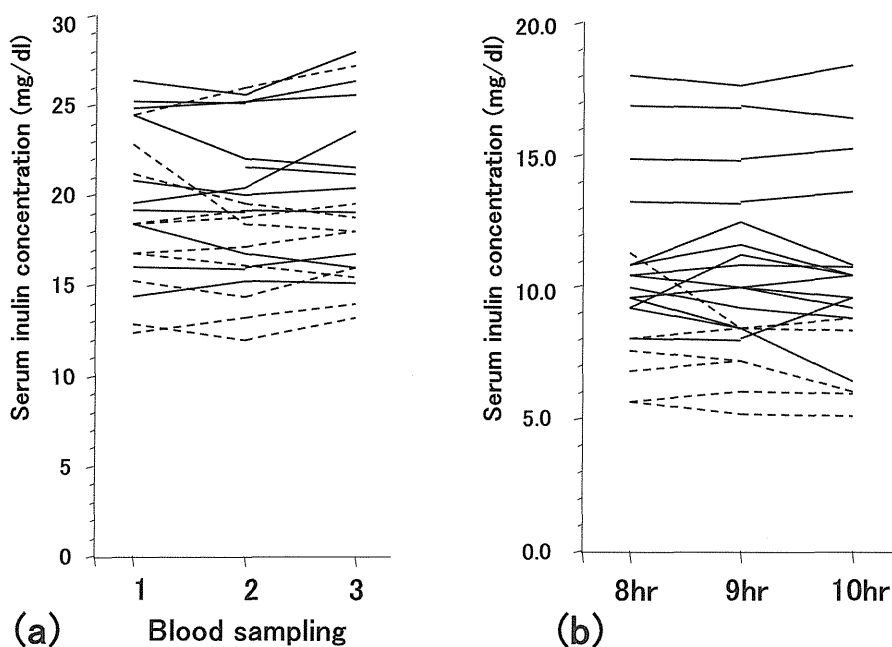


Fig. 3. Serum inulin concentration during inulin clearance

- (a) Renal clearance method :
Serum inulin concentrations were 19.42 ± 4.24 mg/dL (1), 19.30 ± 4.12 mg/dL (2) and 19.70 ± 4.37 mg/dL (3).
- (b) Plasma clearance method :
Serum inulin concentrations were 10.29 ± 3.24 mg/dL (8 hr), 10.23 ± 3.29 mg/dL (9 hr) and 10.23 ± 3.55 mg/dL (10 hr) ; these values were not statistically significant (Student's *t*-test).

ンス測定値 (Cin) は 91.60 ± 39.61 mL/分/ 1.73 m² (29.95~154.26 mL/分/ 1.73 m²)であった。一方、血漿クリアランス法による推定イヌリンクリアランス測定値 (e-Cin) は 95.33 ± 38.08 mL/分/ 1.73 m² (31.90~153.10 mL/分/ 1.73 m²)であった。また、これらの検査に伴う副作用はなかった。

3. 腎クリアランス法と血漿クリアランス法の比較

Cin と e-Cin の比較を Fig. 4 に示す。決定係数 (R²) は 0.81 と良好な線形の相関を認めた。e-Cin/Cin の分布を Fig. 5 に示す。15 例 (71%) で、e-Cin/Cin は 0.8~1.2 の範囲内であった。全体では e-Cin/Cin は 1.069 ± 0.172 であった。

考 察

血漿クリアランス法とは、血中濃度(細胞外液濃度)が一定に保たれているときに平衡状態となっていると仮定して、投与量を排泄量の代わりに代用してクリアランスを算出する方法である。すなわち、投与量と排泄量が等しいことが大前提となっている。これは、体内で代謝を受けず、消化管など他の部位への分泌がなく、血漿蛋白などの結

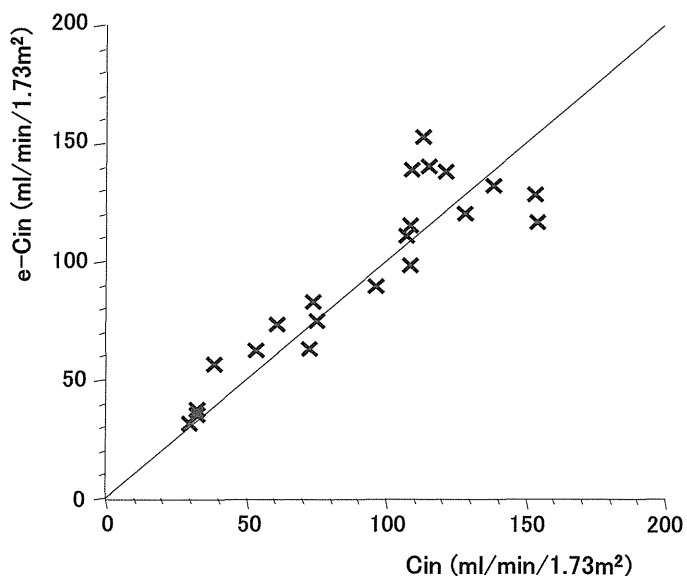


Fig. 4. Correlation between inulin clearance by renal clearance method (Cin) and inulin clearance by plasma clearance method (e-Cin)

The solid line shows $e-Cin = Cin$. $R^2 = 0.81$

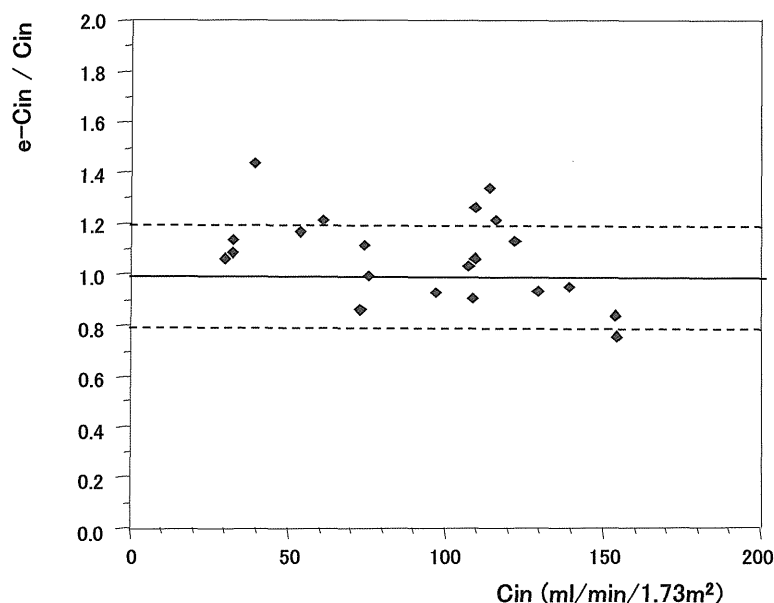


Fig. 5. Distribution of e-Cin/Cin

合がなく、糸球体ですべて濾過され、尿細管での再吸収や分泌がないというイヌリンの特性を利用した方法であるが、イヌリンが体内で移動しうる領域(細胞外液)に均一に完全に行き渡っていることが必要条件となる。本方法による e-Cin が真の GFR とほぼ一致しているか否かを判定するために、対照となる腎クリアランス法 Cin は正確である必要があったため、腎クリアランス法において 30 分毎の尿量が極端に少なかった症例や 3 区分でのクリアランスにばらつきが大きかった症例は除外して検討した。

われわれのデータにおいて、腎クリアランス法においても血漿クリアランス法においても投与量が最大となったものは血中濃度が目標値よりもかなり低値となった。腎クリアランス法の 3 ポイントの血中濃度は大きな変動はなかったが、症例によって低下または増加がみられた。血中濃度に比例したイヌリンの尿中排泄量が得られる腎クリアランス法ではあまり問題にならないと思われる。実測 GFR が e-Ccr より低ければ血中濃度の上昇などが予想され、個々の症例の腎機能に応じた変化と考えられる。一方、血漿クリアランス法で血中濃度が 12 mg/dL 以上と高値で経過した 4 例は、いずれも Schwartz 法による e-Ccr (85, 60, 56, 46 mL/分/1.73 m²) が実測 GFR (66.1, 37.2, 39.1, 33.6 mL/分/1.73 m²) よりも高値であったため投与量が多くなったことが原因と考えられた。腎機能が低いほど Ccr は真の GFR よりも高値をとるためにこのような現象が起こったものと推測された。

小児における血漿クリアランス法のプロトコールは海外

からは数多く報告されているが、その方法はさまざまであり確立されていない。投与時間については、平衡状態に達してから最低 2 時間は続けるという方法⁴⁾、3~4 時間⁵⁾、4~12 時間⁶⁾、6 時間⁷⁾、13 時間⁸⁾、24 時間⁹⁾、24~48 時間¹⁰⁾とさまざまである。投与量についても推定 GFR と目標血中濃度から作成した計算式を用いた方法や体重当たりの投与量で決定する方法などさまざまである。初期の bolus の投与については、文献 4~8) は bolus を行っており、9) および 10) は bolus を行っていない。このうち、通常法との比較を行っているのは 4)、5) および 6) の 3 報告のみである。なお、bolus の有無による平衡状態へ達する時間の違いについては不明である。Rose は、3~4 時間の血漿クリアランス法と同時に採尿して施行した腎クリアランス法の比較を行い、血漿クリアランス法と腎クリアランス法はほぼ同一であると報告した⁵⁾。また、Cole らも 4~12 時間の持続静注を行い、血漿クリアランス法と腎クリアランス法はほぼ同じになると報告している (e-Cin=0.98×Cin+1.95, R=0.993, e-Cin: 血漿クリアランス法によるイヌリンクリアランス, Cin=腎クリアランス法によるイヌリンクリアランス)⁶⁾。一方、Hellerstein らは血漿クリアランス法による推定 GFR は腎クリアランス法に比べて平均 13.8 mL/分/1.73 m² 高値をとると報告した⁴⁾。成書にも同様に、血漿クリアランス法は真の GFR よりも 1~2 割高値をとると書かれている¹⁾。これら過去の報告において、血中濃度が一定になっていることがすなわち平衡状態と判断されているが、実際にそのときの投与量と排泄量が一致して

いることを証明しているわけではないため、厳密に平衡状態であることが証明されているわけではない。

一方、イヌリンの細胞外液に十分に行き渡るのに要する時間については、古くよりいくつかの実験報告がある。イヌリンは 1930 年代より細胞外液量の推測に使用されてきた。Rose は、無尿患者へのイヌリン単回投与のデータから、細胞外液への拡散は 4 時間と結論した⁵⁾。Schwartz からも、イヌリンは 5 時間で細胞外液は飽和すると述べている¹¹⁾。しかしながら、これら 2 つの報告は症例数が少なくデータとしては不十分である。一方 Cotlove は、イヌリンはクロライドの拡散容積の 4/5 は 2 時間で急速に拡散するが (first phase), その後 6~15 時間かけてゆっくりと残りの部分に浸潤していく (slow phase) と報告している¹²⁾。彼らは、高密度の結合組織の領域や筋肉間組織などにはイヌリンはゆっくりと浸潤していくと述べている。Mokotoff からも、クロライドで定義される細胞外液はイヌリン分布容積よりも 18%ほど多いと報告している¹³⁾。さらに Finkenstaedt らは、無尿患者 12 例のイヌリン分布容積を求めたところ、8 時間で体重の 24.0%, 24 時間で 30.2%と経時的な増加があると報告している¹⁴⁾。血中濃度上は平衡状態となっても、イヌリンの分布容積が徐々に拡がっていることがあると述べている報告もある。

このように報告はさまざまであったため、われわれは平衡状態に達する時間を確認するためにまず 4 例の患児で 20 時間の持続静注を行った。その結果、5, 10, 20 時間の平均イヌリン濃度を測定することで、5 時間では不十分であり、20 時間の血中濃度は 10 時間でのイヌリン濃度の 1.05 倍という結果が得られた。20 時間は現実的には患児への負担が大きいと考えられたため、10 時間の血中濃度を 1.05 倍で補正して使用した。その結果、両者は決定係数 (R^2) = 0.81 と良好な線形の相関を認め、 $e\text{-Cin}/\text{Cin} = 1.069 \pm 0.172$ であり、 $e\text{-Cin}$ は Cin に比べて平均 7% 高値となった。 Cin との比はばらつきを認めるものの、 $e\text{-Cin}$ は腎クリアランスによる GFR に非常に近い値となった。

ただし、8~10 時間という短時間での数点の比較でデータに差がなかったことがすなわち平衡状態であることを証明しているわけではない。また、過去の文献 (4~8) の報告で認められるように、bolus を行ったほうが早く平衡状態を達成することができた可能性はある。さらに、腎クリアランスによる GFR と完全に一致しなかった原因の一つとして考えられるのは、イヌリンの溶解液濃度にばらつきがあることである。今後は、クリアランス実施時にイヌリン溶解液の濃度を実測し、実測値によるクリアランス算出も

必要と思われる。なお、本研究では Cin が 30 mL/分/1.73 m² 以上の症例で検討しており、GFR が 30 mL/分/1.73 m² 未満になるなど高度に腎機能が低下した症例にも適応可能かどうかについては検討されていない。これらは今後の検討課題としたい。

おわりに

採尿が不要な血漿クリアランス法は、簡便で腎クリアランス法よりも容易に施行できる。特に、乳幼児ではイヌリンの腎クリアランス法を行うためには膀胱バルーンが必要となるが、本法では上手に排尿ができなくても可能であり、非侵襲的であると言える。採血回数も 1 回にすることも可能である。さらに、イヌリン投与量を腎クリアランス法の 40% に減らすことができ、また生理食塩水を大量に輸液する必要もないため、心不全児など急速輸液が不可能な児に対しても安全に検査ができる。また、膀胱尿管逆流症を有する児や膀胱機能障害などによる残尿を有する児などは腎クリアランス法では不正確となる可能性がある。これらの有無は膀胱造影を行わない限りわからないため、腎クリアランス法により算出された GFR が不正確である症例は相当数いると考えられる。実際われわれは、当センターにおいて腎クリアランス法のイヌリンクリアランスを 120 例以上測定してきたが、尿量が極端に少ない、あるいは 3 区分でのクリアランスにばらつきが非常に大きく、腎クリアランス法イヌリンクリアランスが正確な GFR を反映していないと考えられる症例を数多く経験してきた。血漿クリアランス法は非侵襲的で簡便であるばかりでなく、症例によっては腎クリアランス法よりも正確な GFR を算出できる可能性があるため、今後も症例を重ねて検討していきたいと考えている。

謝 辞

本研究を行うにあたりお力添えをいただいた、あいち小児保健医療総合センター腎臓科の笠原克明先生、長崎大学医学部歯学部附属病院小児科の白川利彦先生、福岡大学小児科の寺町昌史先生、東北大学大学院医学系研究科発生発達医学講座小児病態学分野の中山真紀子先生、神戸大学大学院医学研究科小児科こども発育学の貝藤裕史先生、東京医科歯科大学小児科の菊池絵梨子先生、信州大学小児科の野田俊輔先生、横浜労災病院小児科の堤晶子先生、国立成育医療研究センター腎臓科の小椋雅夫先生、宇田川智宏先生、藤丸拓也先生、石川智朗先生、佐藤舞先生に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第 51 回日本腎臓学会学術総会 (2008 年 6 月) で発表した。

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.

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指して研究を進めており, 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。

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 ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) 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, 15 ml/min/1.73m^2 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⁾, $GFR : 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 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

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

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/1.73m ²)
1. 腎障害の存在が明らか (1) 蛋白尿の存在, または (2) 蛋白尿以外の異常 病理, 画像診断, 検査 (検尿/血液) 等, で腎障害の存在が明らか 2. GFR 60 未満 (腎機能半分未満)	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	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)

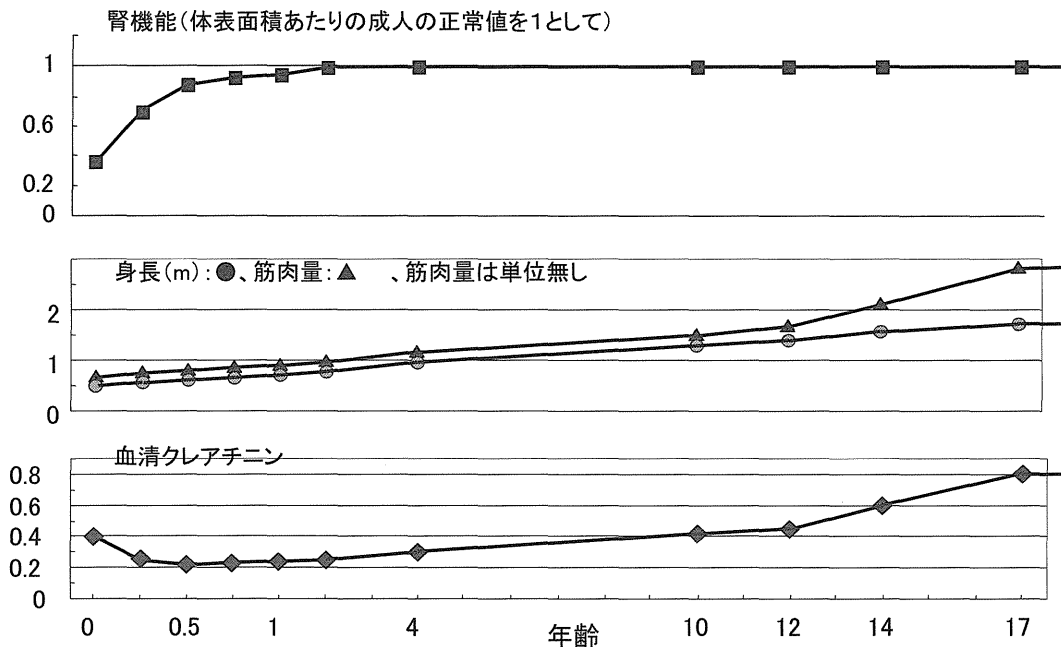


図1 小児男児の各年齢の血清クレアチニンの正常値

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^{9)~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/1.73m² 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1.0ml/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（Schwartz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0.4mg/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基準値を身長が多項回帰式（五次式）で図3,4に表した¹⁶⁾。男性

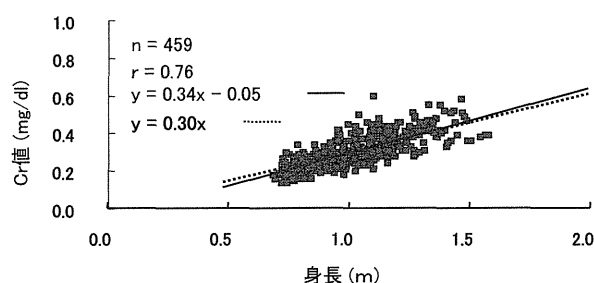


図2 小児の身長と血清クレアチニン値

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 $GFR = k \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{s-Cr}(\text{mg}/$

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⁵¹Cr-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法であるがCounahan-Barrattはレジソ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 ($eGFR = 0.413 \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{s-Cr}$) 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対策委員会では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

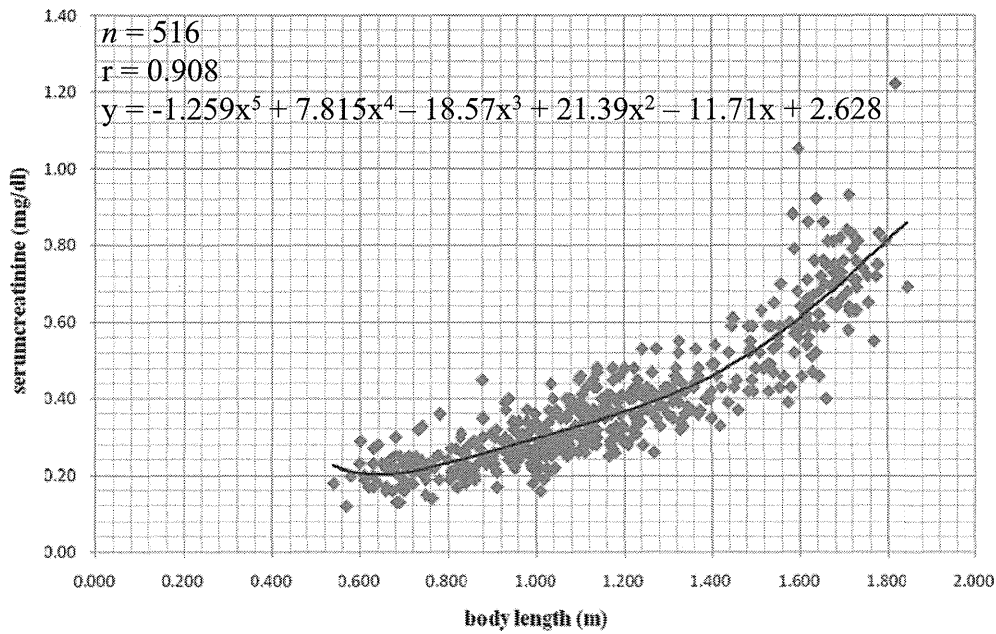


図3 1か月～18歳男児の血清クレアチニン基準値と身長との関係—多施設共同研究（日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会）

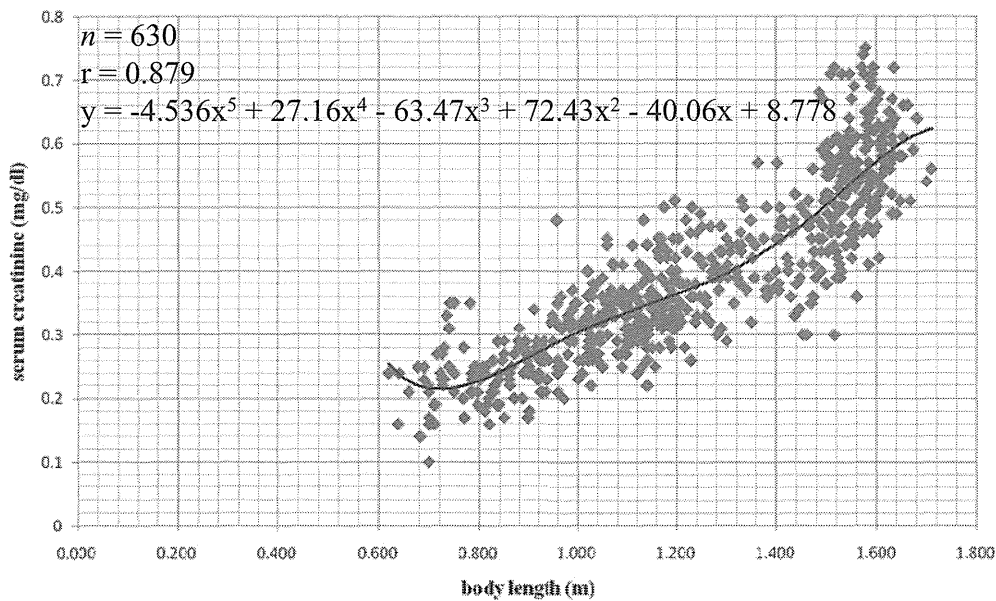


図4 1か月～18歳女児の血清クレアチニン基準値と身長との関係—多施設共同研究（日本小児腎臓病学会・小児CKD対策委員会）

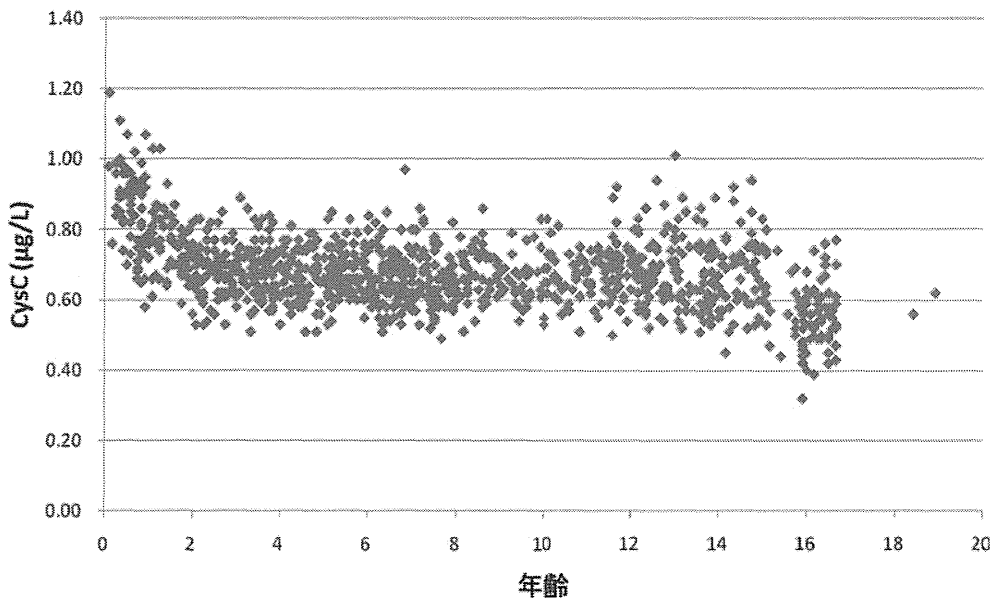


図5 小児 (disease control) の年齢とシスタチン C 値
多施設 (小児 CKD 対策小委員会) における 19 歳未満の小児の年齢と三菱化学メディエンスの方法 (PETIA) による血清 CysC 値との関係をみたもの。

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 PETIA	996	0.50	0.66	0.83
栄研	LZ テスト '栄研' シスタチン C 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 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 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(1.73m²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/1.73m²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

均值)の半分を切ればstage3(1/4を切ればstage4, 1/8を切ればstage5)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/1.73m 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	0.83～1.64	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/1.73m 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～
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/1.73m 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～
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	—

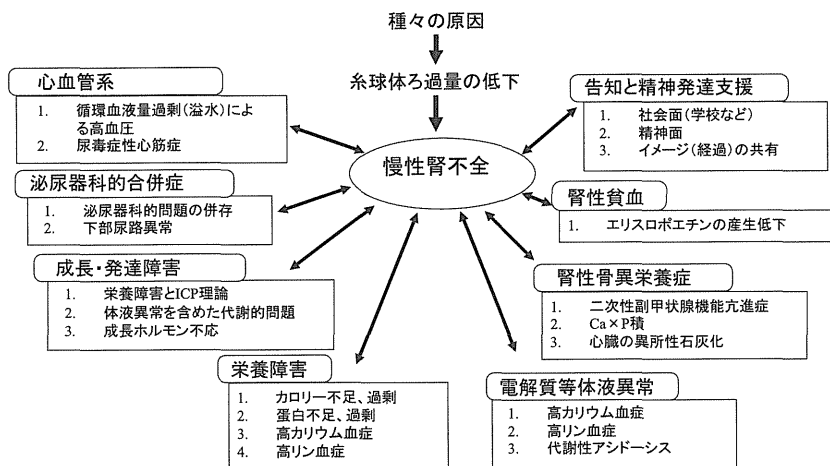


図6 慢性腎不全の病態と合併症

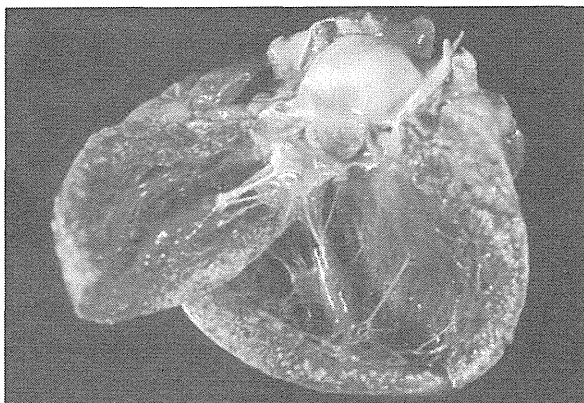


図7 心臓の石灰化

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、ゴム囊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パーセント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。

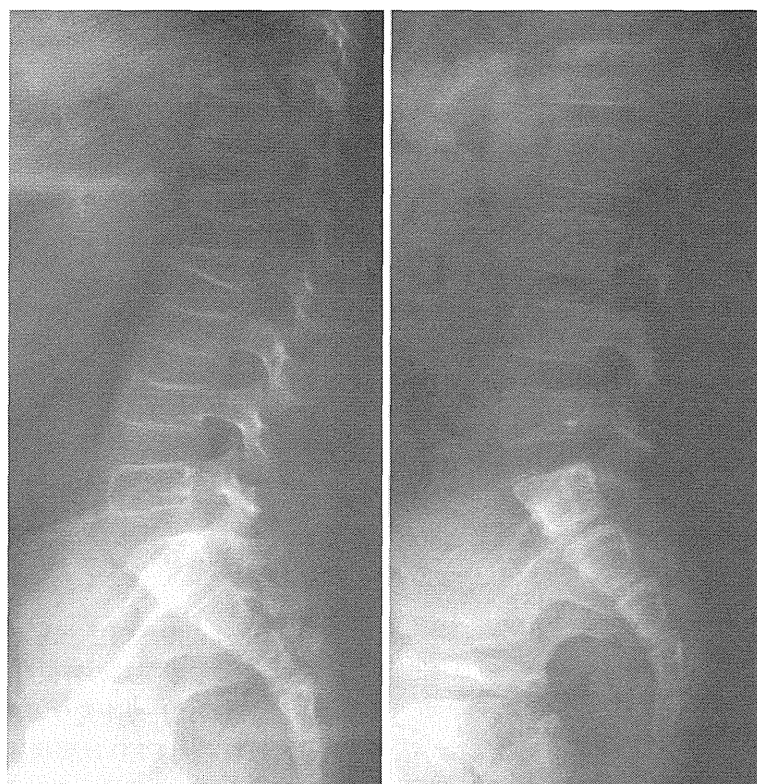
また、CKDの増悪因子として、脂質異常症、貧血(エリスロポエチン製剤の腎保護作用)、栄養(蛋白制限については後述)、カルシウム・リンのバランスなどがあり、進行したCKDは腎機能低下によって起こる全身病であるという視点からの管理が腎保護にもつながることになる。

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、不適當な運動



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。背中で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もむしろ安静・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.