

- Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013; [Epub ahead of print]
- 8) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pediatric CKD Study Group; Japan Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 2345-2355
 - 9) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 756-62.
 - 10) Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Kaneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 28. [Epub ahead of print].
 - 11) Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Asanuma H, Aikawa A. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. *Clin Transplant* 2013; 27: E143-E150.
 - 12) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 756-762.
 - 13) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 765-771.
 - 14) Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum beta2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 99-105.
 - 15) 寺野千香子, 坂井智行, 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 原田涼子, 長岡由修, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 笠原群生: 固有腎機能維持を目的に先行的肝移植を行った原発性高尿酸血症の10歳女児. *日本小児腎不全学会雑誌* 2013, 33: 159-161
 - 16) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 坂井幸子, 青木裕次郎, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 坂井智行, 宍戸清一郎: 腹膜透析管理されていた患児における生体腎移植後の体重変化の検討. *日本小児腎不全学会雑誌* 2013, 33:

- 17) 石倉健司, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 濱崎祐子, 田中亮二郎, 中西浩一, 本田雅敬: 小児保存期 CKD 患者の末期腎不全への進行の解明 小児 CKD 患者を対象とした患者登録システムの確立と長期予後の解明のための調査研究の結果. 日本小児腎不全学会雑誌 2013, 33: 82
- 18) 濱田陸, 石倉健司: 【クローズアップ 症例でみる水電解質異常】 高カリウム血症 IV 型尿細管性アシドーシス. 小児内科 2013, 45: 1607-1611
- 19) 木村健二郎, 岡田浩一, 今井裕一, 田村功一, 西慎一, 和田隆志, 福井次矢, 松尾清一, 湯澤由紀夫, 有村義宏, 堀江重郎, 丸山彰一, 今井圓裕, 守山敏樹, 池住洋平, 石倉健司, 井関邦敏, 上田仁康, 小尾佳嗣, 大野岩男, 貝藤裕史, 香美祥二, 金崎啓造, 要伸也, 川田典孝, 河原崎宏雄, 北川清樹, 北田宗弘, 小井手裕一, 古家大祐, 後藤俊介, 後藤眞, 後藤憲彦, 近藤秀治, 佐古まゆみ, 柴垣有吾, 嶋英昭, 庄司哲雄, 新沢真紀, 鈴木芳樹, 諏訪部達也, 坪井伸夫, 鶴岡秀一, 徳山博文, 富田亮, 長澤康行, 西尾妙織, 長谷部直幸, 花房規男, 濱ひとみ, 早川洋, 原章規, 深川雅史, 藤井直彦, 藤井秀毅, 藤野貴行, 古市賢吾, 丸山達也, 丸山之進, 三浦健一郎, 三浦直人, 三ツ木加代, 武藤智, 望月俊雄, 森一越, 谷澤雅彦, 安田宜成, 山本裕康, 山本陵平, 脇野修, 鷺田直輝, 渡辺裕輔, 原田浩, 荒木信一, 伊藤貞嘉, 上村治, 臼井丈一, 内田俊也, 宇津貴, 宇都宮保典, 風間順一郎, 柏原直樹, 川村哲也, 栗山哲, 小松康宏, 斉藤喬雄, 斎藤知栄, 酒井謙, 佐田憲映, 四方賢一, 杉山斉, 竹村司, 土谷健, 椿原美治, 成田一衛, 服部元史, 花岡一成, 馬場園哲也, 樋口誠, 平野勉, 星野純一, 堀尾勝, 山縣邦弘, 横山啓太郎, 横山仁, 吉川徳茂, 渡邊有
- 三, 船橋徹, 益崎裕章, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 作成委員会, 日本腎臓学会: 【エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013】. 日本腎臓学会誌 2013, 55: 585-860
- 20) 石倉健司: 【学校検尿 2013】 各ガイドラインなどの改訂の要点と学校検尿システムに与える影響 CKD 診療ガイドライン 2013 改訂のポイントと, 学校検尿に関する知見. 小児科臨床 2013, 66: 743-74

2. 学会発表

- 1) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013
- 2) Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: clinical features and outcome in children. The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013
- 3) Hamada R, Matsui Z, Sakai T, Muramatsu M, Satou H, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Shishido S, Honda M. Risk factors for post-transplant lymphoproliferative disorder(PTLD)in children with kidney transplantation (KTx)-A single center survey since the introduction of tacrolimus(Tac). The

- sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013
- 4) Ishikura K. Update on severe hypertension and its complications. The sixteenth congress of the international pediatric nephrology association 2013, Shanghai, China, Aug, 2013
 - 5) Komaki F, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Ogata K, Fukuzawa R, Ando T, Homda M. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS)receiving long-term administration of cyclosporine (CSA). ERA-EDTA 50th congress, Istanbul, Republic of Turkey, May, 2013
 - 6) Hamasaki Y, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Growth of children with pre-dialysis chronic kidney disease in japan. ERA-EDTA 50th congress, Istanbul, Republic of Turkey, May, 2013
 - 7) Hataya H, Terano C, Nagatani K, Okuda Y, Nagaoka Y, Hamada R, Sakai T, Ishikura K, Ogata K, Fukuzawa R, Kamimaki I, Honda M. A case of a 3-year-old-boy with ANCA associated glomerulonephritis showing high MPO-ANCA titer beyond measurement limit. KOREA-JAPAN The 11th pediatric nephrology seminar 2013, Seoul, Korea, Apr, 2013
 - 8) Terano C, Hataya H, Shinozuka S, Okuda Y, Nagatani K, Nagaoka Y, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Ishikura K, Ogata K, Fukuzawa R, Honda M. Childhood membranous nephropathy with anti-tubular basement membrane antibody successfully treated with prednisolone. KOREA-JAPAN The 11th pediatric nephrology seminar 2013, Seoul, Korea, Apr, 2013
 - 9) 石倉健司:小児末期腎不全患者の生涯をイメージして 第 27 回日本小児 PD・HD 研究会 2013 年 11 月 愛知
 - 10) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 青木裕次郎, 環聡, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱田陸, 宍戸清一郎:小児における先行的腎移植と一次生体腎移植症例の比較検討 第 35 回日本小児腎不全学会 2013 年 10 月 福島
 - 11) 西川健太, 村松真樹, 宍戸清一郎, 石倉健司, 佐藤裕之, 二瓶大, 新津靖雄, 柳澤健人, 米倉尚志, 濱崎祐子, 河村毅, 相川厚:移行期医療を経て腎移植へ至った複雑尿路奇形の 1 例 第35回日本小児腎不全学会 2013年10月 福島
 - 12) 渥美香奈, 石倉健司, 奥田雄介, 篠塚俊介, 寺野千香子, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 本田雅敬:低身長、高血圧、腎機能障害を契機に発見された傍糸球体細胞腫の 1 例 第 35 回日本小児腎不全学会 2013 年 10 月 福島
 - 13) 菊永佳織, 石倉健司, 寺野千香子, 吉田賢弘, 奥田雄介, 濱田陸, 原田涼子, 幡谷浩史, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 三浦大, 寺田正次, 本田雅敬:腎不全患者の心手術:腎移植との関連を考慮して 第 35 回日本小児腎不全学会 2013 年 10 月 福島
 - 14) 吉田賢弘, 奥田雄介, 久保田亘, 寺野千香子, 三上直朗, 篠塚俊介, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬 他:早期のエクリズマブ投与により腎機能が回復した非典型溶血性尿毒症症候群の 1 例 第 35 回日本小児腎不全学会 2013 年 10 月 福島

- 15) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 坂井幸子, 青木裕次郎, 幡谷浩史, 石倉健司, 坂井智行 : 小児の pre-emptive kidney Transplantation(PEKT)の検討 第 58 回日本透析医学会学術集会 2013 年 6 月 福岡
- 16) 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 福澤龍二, 緒方謙太郎 : 膜性腎症にて発症した抗リン脂質抗体症候群の 1 例 第 79 回関東小児腎臓研究会 2013 年 1 月 東京
- 17) 篠塚俊介, 幡谷浩史, 吉田賢弘, 久保田亘, 奥田雄介, 寺野千香子, 三上直朗, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬 : 過去 10 年間の当院における ANCA 関連血管炎 6 症例の臨床的検討 第 14 回東京腎炎・ネフローゼ研究会 2013 年 7 月 東京
- 18) 坂井智行, 幡谷浩史, 寺野千香子, 奥田雄介, 篠塚俊介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬 : 小児期発症慢性腎臓病患者の成人医療への移行状況と問題点 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 19) 濱田陸, 松井善一, 坂井智行, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 宋戸清一郎, 本田雅敬 : 当院腎移植症例における移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) について : タクロリムス (Tac) 導入後の調査 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 20) 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 福澤龍二, 緒方謙太郎 : 抗リン脂質抗体症候群の初発症状として発症した膜性腎症 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 21) 長岡由修, 石倉健司, 濱田陸, 奥田雄介, 寺野千香子, 篠塚俊介, 長谷幸治, 坂井智行, 幡谷浩史, 本田雅敬, 工藤孝広, 村越孝次, 清水直樹 : 重症急性膵炎の 1 例から学ぶネフローゼ治療関連薬と急性膵炎 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 22) 小牧文代, 濱崎祐子, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 緒方謙太郎, 福澤龍二, 安藤高志, 本田雅敬 : 3 年間以上連続してシクロスポリンを投与された小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者における腎障害 : 投与期間との関連と重症度 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 23) 濱田陸, 奥田雄介, 篠塚俊介, 寺野千香子, 長谷幸治, 長岡由修, 坂井智行, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬 : 尿蛋白クレアチニン (P/C) 比で先天性腎尿路奇形 (CAKUT) が発見可能か 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 24) 石倉健司 : シクロスポリンを中心とする治療を受けた小児ネフローゼ症候群の長期予後と今後の戦略 第 48 回日本小児腎臓病学会 2013 年 6 月 徳島
- 25) 篠塚俊介, 幡谷浩史, 寺野千香子, 奥田雄介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 本田雅敬 : 血清アルブミン測定法の違いによるネフローゼ症候群の疾患概念への影響 日本腎臓学会学術総会 2013 年 5 月 東京
- 26) 河口恵美, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 本田雅敬 : 小児特発性ネフローゼ症候群へのステロイド治療に伴う眼圧上昇 日本腎臓学会学術総会 2013 年 5 月 東京
- 27) 松下祥子, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 福澤龍二, 緒方謙太郎, 岡本正二郎, 濱崎祐子, 本田雅敬 : 新たな寛解基準による小児期発症 IgA 腎症の長期予後 日本腎臓学会学術総会 2013 年 5 月 東京
- 28) 奥田雄介, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 本田雅敬 : 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) と C3

glomerulonephritis (C3GN) : 小児における臨床像と予後. 日本腎臓学会学術総会
2013年5月 東京

- 29) 石倉 健司 : 小児保存期慢性腎臓病(CKD)の実態とその対策 日本小児科学会学術集会
2013年4月 広島
- 30) 石倉 健司 : 小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン 小児 CKD 診療ガイドライン
b)CKD 治療の要点と使い方 日本小児科学会学術集会 2013年4月 広島
- 31) 石倉 健司 : 小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン 小児 CKD 診療ガイドライン
b)CKD 治療の要点と使い方 日本小児科学会学術集会 2013年4月 広島
- 32) 石倉 健司 : 小児腎疾患の最新の診断・治療ガイドライン 小児 CKD 診療ガイドライン
b)CKD 治療の要点と使い方 日本小児科学会学術集会 2013年4月 広島

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

<ホームページ>

● PCKDのウェブサイト

<http://www.pckd.jpn.org>

特集
①

小児CKDの疫学と診断

石倉健司 (東京都立小児総合医療センター腎臓内科医長)

Point

- ▶ 小児CKDは最終的に末期腎不全に至りうる重篤な疾患であり、早期診断が重要である
- ▶ 小児CKDの診断では腎機能の正確な評価が必要であり、その一助として日本人小児の血清クレアチニン (Cr) の基準値などが確立されてきた
- ▶ 2010年から、日本小児CKD研究グループが、小児CKDの実態調査と前向きコホート研究を行っている

1. 小児CKDの定義

小児慢性腎臓病 (小児CKD: chronic kidney disease) は長期にわたって進行し、様々な合併症とともに、最終的に末期腎不全に至りうる非常に重篤な疾患である。しかし、早期に適切な診断を受けることで、末期腎不全への進行抑制が期待できるのみならず、成長障害、心血管系障害や骨ミネラル代謝異常などの重篤な合併症を適切に予防・コントロールすることができる。

本稿では一般的なCKDの診断に加え、近年、日本小児腎臓病学会の小児CKD対策委員会で作成が精力的に進められてきた、小児CKDの診断のための様々な基準値やGFR推算式を紹介する。また、それらの基準値を用いて行われてきた疫学研究の結果も示す。

CKDとは下記の通り定義される¹⁾。

- (1) 尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らかで, 特に蛋白尿の存在が重要
- (2) 糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) < 60mL/分/1.73 m²
- (3) 上記のいずれか, または両方が3カ月以上持続する

そして、重症度はGFRに基づきCKDのstage 1~5まで分類されている (表1)。成人ではアルブミン尿 (蛋白尿) や原疾患によるリスクの細分化がなされているが、本邦のガイドラインでは小児は従来からのGFRによる分類が採用されている¹⁾。

2. 腎機能の評価

定義にも示されているように、CKDの診断においては、腎機能の正確な評価が重要である。しかし、腎機能の評価に関して小児特有の問題がある。本来、GFRの算出にはイヌリンクリアランスを測定することがゴールドスタンダードである。しかし、検査手技が煩雑

表1 小児CKDのstage分類(2歳以上)

病期ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR (mL/分/1.73m ²)
1	腎障害は存在するがGFRは正常または亢進	≥90
2	腎障害が存在し, GFR軽度低下	60~89
3	GFR中等度低下	30~59
4	GFR高度低下	15~29
5	末期腎不全	<15

腎障害とは、蛋白尿をはじめとする尿異常や画像検査での腎形態異常、病理の異常所見などを意味する
透析治療が行われている場合は5D

移植治療が行われている場合は1-5T

(文献1より改変)

表2 小児におけるGFR推算式

a. SchwartzのGFR推算式	$eGFR (mL/分/1.73m^2) = k(係数) \times 身長(m) / Cr (mg/dL) \times 100$
b. 新SchwartzのGFR推算式 (簡易式)	$eGFR (mL/分/1.73m^2) = 0.413 \times 身長(m) / Cr (mg/dL) \times 100$ 身長をHt (m)として, Cr基準値を算出し, それをもとにeGFRを算出する $eGFR (mL/分/1.73m^2) = 110.2 \times Cr基準値(mg/dL) / Cr実測値(mg/dL) + 2.93$
c. 5次式を用いた日本人小児の GFR推算式	$\langle Cr基準値(mg/dL) \rangle$ 男児: $-1.259 Ht^5 + 7.815 Ht^4 - 18.57 Ht^3 + 21.39 Ht^2 - 11.71 Ht + 2.628$ 女児: $-4.536 Ht^5 + 27.16 Ht^4 - 63.47 Ht^3 + 72.43 Ht^2 - 40.06 Ht + 8.778$
d. 日本人小児のGFR推算式(簡易式)	$eGFR (mL/分/1.73m^2) = 0.35 \times 身長(m) / Cr (mg/dL) \times 100$
e. CysCを用いた日本人小児の GFR推算式	$eGFR (mL/分/1.73m^2) = 104.1 / 血清CysC (mg/L) - 7.80$

である上、特に自己排尿が確立していない乳幼児においては蓄尿のために膀胱カテーテル留置という侵襲的な処置を要する。そのために以前から欧米では、小児のためのGFR推算式²⁾(SchwartzのGFR推算式, 表2a)が作成され使用されてきたが、この式は血清クレアチニン(Cr)がJaffé法で測定されることを前提に作成されている。一方、現在では多くの国でCrの測定に酵素法が用いられているため、この式は適用が困難である。そこでCrの測定法の問題を解決するために、Schwartzら³⁾は酵素法で測定されたCrを使った新しい推算式を作成した〔新SchwartzのGFR推算式(簡易式), 表2b〕。しかしこの式では、筋肉量が急激に増加する思春期において同一の係数を使用することに問題があると考えられる。また、人種により腎機能や筋肉量が異なる可能性が高い。実際に新Schwartzの簡易式は、日本人小児での適用は困難であることが報告されている⁴⁾。

表3 小児CKD対策委員会による日本人小児のCr基準値
(3カ月～11歳)

年齢	2.5パーセン タイル	50パーセン タイル	97.5パーセン タイル
3～5カ月	0.14	0.2	0.26
6～8カ月	0.14	0.22	0.31
9～11カ月	0.14	0.22	0.34
1歳	0.16	0.23	0.32
2歳	0.17	0.24	0.37
3歳	0.21	0.27	0.37
4歳	0.20	0.30	0.40
5歳	0.25	0.34	0.45
6歳	0.25	0.34	0.48
7歳	0.28	0.37	0.49
8歳	0.29	0.40	0.53
9歳	0.34	0.41	0.51
10歳	0.30	0.41	0.57
11歳	0.35	0.45	0.58

(mg/dL)

これらの問題の解決をめざして、日本小児腎臓病学会の小児CKD対策委員会は、日本人小児のCr、血清シスタチンC(CysC)、血清 β_2 マイクログロブリン(β_2 MG)の基準値や、それらに基づくGFR推算式を作成してきた。

まず日本人小児の各年齢、性別のCr基準値を作成した⁵⁾。これは、日本小児腎臓病学会の所属施設や東京都予防医学協会の、生後1カ月～18歳1151名の腎疾患や腎機能障害を及ぼす病態のない小児のデータに基づいている。表3(生後3カ月～11歳、男女同一)、表4(12～16歳、男女別)にその基準値を示す。

さらに、2～18歳に適用できるCrを用いたGFRの推算式を作成した⁶⁾(5次式を用いた日本人小児のGFR推算式、表2c)。これは、131名の日本人小児CKD患者でイヌリンクリアランスを測定して作成された。また、2～11歳と適用年齢が限られるが、よりベッドサイドで活用しやすいようにGFR推算の簡易式も作成した⁷⁾[日本人小児のGFR推算式(簡易式)、表2d]。

このように、Crの基準値やGFR推算式が確立したことで、日本人小児の腎機能がより正確に測定できるようになり、臨床への反映はもとよりその後の小児CKD研究の礎となった。

表4 小児CKD対策委員会による日本人小児のCr基準値(12~16歳)

年齢	2.5パーセンタイル		50パーセンタイル		97.5パーセンタイル	
	男児	女児	男児	女児	男児	女児
12歳	0.40	0.40	0.53	0.52	0.61	0.66
13歳	0.42	0.41	0.59	0.53	0.80	0.69
14歳	0.54	0.46	0.65	0.58	0.96	0.71
15歳	0.48	0.47	0.68	0.56	0.93	0.72
16歳	0.62	0.51	0.73	0.59	0.96	0.74

(mg/dL)

腎機能の評価には、基本的に前記のCrやそれを用いたGFR推算式を用いるべきである。しかし、神経筋疾患患者や重度心身障害児など、極端に筋肉量の少ない患者では、Crが腎機能に比し低値であるため、補完的にCysCや β_2 MGの基準値およびそれらを用いたGFR推算式を用いることが望ましい。そこで、日本小児腎臓病学会の小児CKD対策委員会は、日本人小児のCysCの基準値⁸⁾とCysCを用いた日本人小児のGFR推算式⁹⁾(表2e)、 β_2 MGの基準値¹⁰⁾も作成してきた。患者の病態により、これらを使いわけ、結果の乖離が大きい場合は、最終的にはイヌリンクリアランスを測定することが望ましい。

以上、前述した小児CKDの腎機能の評価に関しては、日本小児CKD研究グループから「小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き」が発表されている(<http://www.jsn.or.jp/academicinfo/report/201402.pdf>)ので参考にして頂きたい。

3. 先天性腎尿路奇形(CAKUT)の診断と問題点

ここでは、後述の通り小児CKDの原疾患として最も頻度の高い先天性腎尿路奇形(congenital anomalies of the kidney and urinary tract:CAKUT)の診断を中心に述べる。CAKUTの診断に最も有用な検査は画像検査であり、その簡便性と低侵襲性のため超音波検査が中心的役割を担っている。近年は胎児超音波検査で検出される機会や、新生児期のスクリーニングで見つかる機会も増えている。さらにCAKUTは尿路感染症(urinary tract infection:UTI)を起こす頻度も高く、初回UTI時の超音波検査も診断に有用である。

CAKUT診断の問題として、尿蛋白定性や尿潜血の感度が低いことが挙げられる。その結果、3歳児検尿・学校検尿で見逃される可能性がある。検診の際、尿中 β_2 マイクログロブリンや微量アルブミン尿の測定、腎臓超音波によるスクリーニングなどが検討されている。しかし、まだ有用性、費用対効果は明らかにされておらず、今後の研究の進展が期待される場所である。

4. 疫学—日本小児CKD研究グループの調査から

小児保存期CKDの疫学情報は非常に少なく、特にアジアではほとんど研究が行われておらず、実態が不明であった。そこで2010年から、日本小児CKD研究グループが、小児CKDの実態調査と前向きコホート研究を行ってきた。まず、同年4月1日時点の全国実態調査を行い、日本人小児のCKD stage 3~5(生後3カ月~15歳、末期腎不全は除く)の447名(平均年齢8.7歳; 男児272名, stage 3:315名, stage 4:107名, stage 5:25名)に関して情報を収集した¹¹⁾。なお、CKDのスクリーニングは、前述した日本人のCrの基準値をもとに、年齢、性別の基準値の2~4倍までのCrをstage 3、同4~8倍をstage 4、8倍以上でstage 5と診断した。実態調査の結果、全患者の原疾患の91.1%が非糸球体性疾患であり、中でもCAKUTが278名(全体の62.2%)と最も多い原疾患であることが明らかになった。また、有病率は小児人口100万人当たり2.98人であった。

さらに、これらの患者を対象に前向きコホート研究を行い¹²⁾、1年腎生存率はstage 3で98.3%、stage 4で80.0%、stage 5で40.9%であった。末期腎不全進行のリスク因子は、CKD stage [(stage 3と比較して) stage 4のハザード比(HR) 11.12, 95%信頼区間(CI) 4.22~29.28, $P < 0.001$; stage 5のHR 26.95, 95% CI 7.71~94.17, $P < 0.001$]と2.0g/g urine creatinineを超える高度蛋白尿(HR 7.56, 95% CI 3.22~17.77, $P < 0.001$)および年齢[(2歳以上から思春期開始までを基準として)2歳未満のHR 9.06, 95% CI 2.29~35.84, $P = 0.002$; 思春期以降のHR 4.88, 95% CI 1.85~12.85, $P = 0.001$]であった。また現在、本コホートでCKDと低身長との関連や、膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)の末期腎不全進行に及ぼす影響に関して解析がなされている。2014年9月現在もこのコホートの追跡は行われており、今後、小児CKDの思春期、成人期以降の予後が解明されていくことが期待される。

文献

- 1) 木村健二郎, 他: 日腎会誌. 2013; 55(5): 585-860.
- 2) Schwartz GJ, et al: Pediatr Clin North Am. 1987; 34(3): 571-90.
- 3) Schwartz GJ, et al: J Am Soc Nephrol. 2009; 20(3): 629-37.
- 4) Uemura O, et al: Eur J Pediatr. 2012; 171(9): 1401-4.
- 5) Uemura O, et al: Clin Exp Nephrol. 2011; 15(5): 694-9.
- 6) Uemura O, et al: Clin Exp Nephrol. 2013 Sep 7. [Epub ahead of print]
- 7) Nagai T, et al: Clin Exp Nephrol. 2013; 17(6): 877-81.
- 8) Yata N, et al: Clin Exp Nephrol. 2013; 17(6): 872-6.
- 9) Uemura O, et al: Clin Exp Nephrol. 2013 Nov 20. [Epub ahead of print]
- 10) Ikezumi Y, et al: Clin Exp Nephrol. 2013; 17(1): 99-105.
- 11) Ishikura K, et al: Nephrol Dial Transplant. 2013; 28(9): 2345-55.
- 12) Ishikura K, et al: Nephrol Dial Transplant. 2014; 29(4): 878-84.

特集 日常診療で遭遇する小児腎泌尿器疾患とトピックス

V. 慢性腎臓病 (CKD)

わが国の小児慢性腎臓病 (CKD) 患者の疫学と治療管理上の要点

原田涼子 石倉健司 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

要旨 慢性腎臓病 (CKD) は、腎臓の形態的または機能的異常もしくは腎機能障害のどちらかあるいは両方が3か月以上持続している状態である。進行した小児CKDの原疾患の多くは非糸球体性疾患、なかでも先天性腎尿路異常 (CAKUT) が62%を占めており、腎機能を低下させる要因となる下部尿路異常を有する際には早期の泌尿器科的介入が必要となる。腎機能障害は長期にわたって進行し、その過程で生じる全身合併症の管理が重要である。

Key words 慢性腎臓病 (CKD), 先天性腎尿路異常 (CAKUT), 末期腎不全 (ESKD)

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease, 以下CKDと略す) とは種々の要因により腎機能障害が長期にわたって進行する病態である。成人領域を含めて世界的に膨大な数の患者が罹患しており、その管理は現在、腎臓病領域最大の関心事である。CKDの多くは不可逆性であり、とくに小児においてはいったん末期腎不全 (end stage kidney disease, 以下ESKDと略す) へ進行すると、一生にわたる透析療法もしくは複数回の腎移植が必要となる。ESKDに至った小児の死亡率は健康小児の30倍に上昇する¹⁾。心血管系を含めた種々の重篤な全身合併症に加え、小児では成長・発達の障害や合併症によるQOLの低下をきたす重大な疾患である。

CKDは不可逆性の疾患であり、現在、小児CKDの進行抑制に対する薬物療法の明らかなエビデンスは確立されていない。そのため早期に発見し適切な管理によって進行を遅らせること、ならびに

合併症の適切なコントロールが重要である。

本稿では、小児CKDの概念・定義、疫学、さらに留意すべき治療のポイントを述べる。

小児CKDの概念・定義

CKDは2002年にK/DOQIガイドライン (Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification) が以下のように提唱した疾患概念である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 (とくに蛋白尿が重要)。

②糸球体濾過量 (glomerular filtration rate, 以下GFRと略す) 60 mL/分/1.73 m²未満。

この片方または両方が3か月以上持続する場合にCKDと診断する。小児のCKD診断基準も成人と同様の基準を用いる。小児CKDステージ分類を表1³⁾に示す。

小児CKDの診断およびステージ分類を行ううえで最も重要な点は、乳幼児期の小児の腎機

表1 小児CKDのステージ分類 (2歳以上) (文献3) より引用, 改変)

病期 ステージ	重症度の説明	GFR (mL/分/1.73 m ²)	治療による分類
1	腎障害*は存在するがGFRは正常または充進	≥90	移植治療が行われている場合は1-5T
2	腎障害が存在し, GFR軽度低下	60~89	
3	GFR中等度低下	30~59	
4	GFR高度低下	15~29	透析治療が行われている場合は5D
5	末期腎不全	<15 (または透析)	

*: 腎障害: 蛋白尿, 腎形態異常 (画像診断), 病理の異常所見などを意味する。

表2 血清クレアチニン値 (mg/dL) からみたCKDステージ判定表: 3か月以上12歳未満 (男女共通) (文献8) より引用

年齢	ステージ3	ステージ4	ステージ5	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~	5歳	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
6~8か月	0.45~0.88	0.89~1.76	1.77~	6歳	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
9~11か月	0.45~0.88	0.89~1.76	1.77~	7歳	0.75~1.48	1.49~2.96	2.97~
1歳	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~	8歳	0.81~1.60	1.61~3.20	3.21~
2歳	0.49~0.96	0.97~1.92	1.93~	9歳	0.83~1.64	1.65~3.28	3.29~
3歳	0.55~1.08	1.09~2.16	2.17~	10歳	0.83~1.64	1.65~3.28	3.29~
4歳	0.61~1.20	1.21~2.40	2.41~	11歳	0.91~1.80	1.81~3.60	3.61~

表3 血清クレアチニン値 (mg/dL) からみたCKDステージ判定表: 12歳以上16歳未満 (男女別) (文献8) より引用

年齢	ステージ3		ステージ4		ステージ5	
	男児	女児	男児	女児	男児	女児
12歳	1.07~2.12	1.05~2.08	2.13~4.24	2.09~4.16	4.25~	4.17~
13歳	1.19~2.36	1.07~2.12	2.37~4.72	2.13~4.24	4.73~	4.25~
14歳	1.31~2.60	1.17~2.32	2.61~5.20	2.33~4.64	5.21~	4.65~
15歳	1.37~2.72	1.13~2.24	2.73~5.44	2.25~4.48	5.45~	4.49~

能が成熟段階にあることである。新生児期は成人の腎機能の約1/3であり, 2歳前後で成人と同等に達する^{4)~7)}。そのため, 2歳以上の小児CKDのステージは成人と同様にGFRの値により分類可能である。

2歳未満は生理的にGFRが低いため, 彼らの正常腎機能のGFR値は成人の正常腎機能のGFR値である120 mL/分/1.73 m²とならない。そのため, 2歳未満ではGFRで分類される表1にあてはめることができない。一方, K/DOQIガイドラインに基づけば, CKDステージ3は正常腎機能の1/2と

いう概念である。すなわち, CKDステージ3の血清クレアチニン (Cr) 値は基準値の2倍に該当する。同様にCKDステージ4, 5は血清Cr基準値の4倍, 8倍に該当することをもとにし, Ishikuraら⁸⁾が, 血清Cr値によるCKDステージ判定表を作成した (表2, 表3)⁸⁾。3か月~15歳までの年齢に対応しており, 腎機能が未成熟な3か月以上2歳未満の小児においてもこの判定表を用いてCKDのステージ分類をすることが可能である。

表4 小児CKD (ステージ3~5) の原疾患 (文献8) より引用)

原疾患	非糸球体性疾患 (n=407)		糸球体性疾患 (n=35)		分類不能 (n=5)	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合
CAKUT	278	68.3%	0	0.0%	0	0.0%
皮質壊死 (周産期)	40	9.8%	0	0.0%	0	0.0%
多発性嚢胞腎	20	4.9%	0	0.0%	0	0.0%
ネフロン撈	19	4.7%	0	0.0%	0	0.0%
薬剤性腎障害	17	4.2%	0	0.0%	1	20.0%
遺伝性腎障害 (Alport症候群を除く)	10	2.5%	1	2.9%	0	0.0%
AKI	10	2.5%	0	0.0%	0	0.0%
神経因性膀胱	6	1.5%	0	0.0%	0	0.0%
その他 非遺伝性	4	1.0%	2	5.7%	0	0.0%
シスチノーシス	1	0.2%	0	0.0%	0	0.0%
Alport症候群	0	0.0%	8	22.9%	0	0.0%
Wilms腫瘍	1	0.2%	0	0.0%	0	0.0%
慢性尿細管間質性腎炎	1	0.2%	0	0.0%	0	0.0%
巣状分節性糸球体硬化症	0	0.0%	8	22.9%	0	0.0%
慢性腎炎	0	0.0%	8	22.9%	0	0.0%
先天性ネフローゼ	0	0.0%	3	8.6%	0	0.0%
HUS	0	0.0%	3	8.6%	0	0.0%
SLE	0	0.0%	2	5.7%	0	0.0%
不明	0	0.0%	0	0.0%	4	80.0%

CAKUT:congenital anomalies of kidney and urinary tract

AKI:acute kidney injury, HUS:hemolytic uremic syndrome, SLE:systemic lupus erythematosus

小児CKDの疫学

CKDは世界的に注目されている疾患であり、小児CKDの大規模な疫学調査はこれまでに北米⁹⁾、イタリア¹⁰⁾で行われている。わが国でも透析・移植前のCKDステージ3~5の15歳以下の小児に対する全国規模の疫学調査を、2010年から行っている⁸⁾。わが国の全国調査では、透析・移植前の小児CKDステージ3以上の罹患率は100万人あたり29.8人であり、その内訳はステージ3が70.5%、ステージ4が23.9%、ステージ5が5.6%であった。イタリアで1990年以降行われている20歳未満を対象とした大規模調査 (Ital-Kid Project)¹⁰⁾では、クレアチニクリアランス (CCr) が75 mL/分/1.73 m²未満の腎機能障害の罹患率は100万人あたり74.7人であった。小児では比較のまれな疾患である一方、罹病期間の長さや成長発達に及ぼす影響などから、きわめて重大な病態である。また原

疾患は、わが国ではステージ3以上のCKDのうち91.1%が非糸球体性疾患であり、そのうちの68.3%が先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of kidney and urinary tract, 以下CAKUTと略す) であった (表4)⁸⁾。北米の報告では小児CKDステージ2以上の原因はCAKUT 48%、遺伝性疾患10%、糸球体疾患14%であり⁹⁾、イタリアの報告でもCAKUTが57.6%、糸球体性疾患6.8%であった¹⁰⁾。CAKUTは多様な腎尿路形態異常の一群を包括して表すものである。低形成/異形成腎が病態の本態で、それに種々の下部尿路異常を合併しうる。塩類喪失や尿路閉塞など特有の病態があり早期からの合併症対策が必要である。

Ishikuraらの追跡研究¹¹⁾では、中央値1.49年の観察期間中に約12%がESKDへと進行した。ステージごとの腎生存率は、ステージ3が98.3%、ステージ4が80.0%、ステージ5が40.9%であった。ベルギーの単一施設で行われた5年間の前方視的

観察研究では5年で $37.6 \pm 5.1\%$ がESKDへと進行しており、そのリスクはステージ4がステージ3の約8倍であった¹²⁾。これらの結果からステージ4以上は急速に進行する疾患ととらえ、早期発見と腎不全進行抑制に向けた積極的な戦略が必要である。CAKUTの予後に関してはイタリアのグループが報告している¹³⁾。CAKUT小児例を30歳まで追跡調査した結果、30歳までに18.6%がESKDに至っており、その内訳は、後部尿道弁44.8%、単腎36.2%、両側低形成/異形成腎8.6%であった。CAKUTは腎機能低下の要因となりうる下部尿路異常を有することが多く、その際には早期の泌尿器科的介入が必要となる。

診断

CKDの診断は、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、②GFR 60 mL/分/1.73 m²未満、のいずれかまたは両方が3か月以上持続する場合にはなされる。わが国における小児CKDの原因の最多疾患であるCAKUTでは、腎尿路系の構造異常を呈する。一方、CAKUTは希釈尿であり、試験紙法でのスクリーニングでは軽度蛋白尿が見逃されやすく、検尿を契機とした血尿、蛋白尿で発見されることは少ない¹⁸⁾。CAKUTの発見のためには、早朝尿蛋白・Cr比 (g/gCr) での尿蛋白の評価、 β_2 ミクログロブリンの測定、腹部超音波検査、血液検査における適切な血清Cr値の評価が有用である。2011年に日本人小児の血清Cr基準値が確定され、迅速な診断が容易となった¹⁴⁾。

管理のポイント

CKD診断後の管理は、CKDの進行を遅らせることと合併症の防止が重要である。

日本では小児CKDの薬物療法として、腎機能低下を抑制するために、球形吸着炭、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, 以下ACEIと略す)、アンジオテ

ンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker, 以下ARBと略す) が投与される。

球形吸着炭は、成人の保存期腎不全患者において腎機能の指標の一部を改善させ、透析導入を遅らせたと報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。一方、小児に対しては、前方視的な調査で透析導入を遅らせた報告¹⁷⁾があるが、さらなるエビデンスの蓄積が求められる。

ACEIやARBは成人の糖尿病性腎症に対する腎保護効果が証明されており¹⁸⁾、非糖尿病性腎症に対しても腎保護効果が報告されている¹⁹⁾。

小児CKDの腎機能障害進行の危険因子として、尿蛋白があげられる。低形成/異形成腎の2歳以上20歳未満の小児CKD (CCr 75 mL/分/1.73 m²未満) に対して尿蛋白が独立した予後予測因子となる報告²⁰⁾やわが国小児CKDにおいて尿蛋白が腎機能障害進行の独立した危険因子となることが報告されている¹⁴⁾。高血圧または蛋白尿を有する小児CKDにおいてACEIの蛋白尿減少効果が示唆されることから²¹⁾、高血圧または蛋白尿を有する小児CKDにおいて、ACEI投与は腎機能障害の進行を抑制するため、投与を推奨されている²²⁾。一方ARBの腎機能障害抑制効果に関してはいまだ明らかにはなっておらず、わが国では現在、保存期小児CKDを対象としたバルサルタンと球形吸着炭の腎機能障害抑制効果に関するRCTが行われている。また、ACEIとARBの併用療法に関しては、ACEI投与後も蛋白尿が持続する小児CKDにARBを追加投与することで、蛋白尿が減少したことが報告されている²³⁾が、単剤療法と比較したRCTは報告されておらず、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013²²⁾でも推奨されていない。

次に小児CKDにおける合併症の管理のポイントを記す。

1. 心血管系合併症

成人において高血圧がCKDの原因となりCKDの病態を悪化させる報告は数多くなされており、

表5 高血圧判定基準 (文献24) より引用, 改変)

	収縮期/拡張期血圧パーセンタイル	薬物療法
正常血圧	90パーセンタイル未満	使用しない
前高血圧	90パーセンタイル以上95パーセンタイル未満または90パーセンタイル未満だが120/80mmHgを超えるもの	慢性腎疾患, 糖尿病などの合併症がない場合は使用しない
高血圧ステージ1	95パーセンタイル以上99パーセンタイル+5 mmHg	治療開始基準を満たすかまたは合併症があれば治療開始
高血圧ステージ2	99パーセンタイル+5 mmHg以上	ただちに治療を開始

表6 米国小児高血圧ガイドラインにおける50パーセンタイル身長小児の性別・年齢別基準値 (文献25) より引用)

年 齢 (歳)	男児			女児		
	90th	95th	99th	90th	95th	99th
1	99/52	103/56	110/64	100/54	104/58	111/65
2	102/57	106/61	113/69	101/59	105/63	112/70
3	105/61	109/65	116/73	103/63	107/67	114/74
4	107/65	111/69	118/77	104/66	108/70	115/77
5	108/68	112/72	120/80	106/68	110/72	117/79
6	110/70	114/74	121/82	108/70	111/74	119/81
7	111/72	115/76	122/84	109/71	113/75	120/82
8	112/73	116/78	123/86	111/72	115/76	122/83
9	114/75	118/79	125/87	113/73	117/77	124/84
10	115/75	119/80	127/88	115/74	119/78	126/86
11	117/76	121/80	129/88	117/75	121/79	128/87
12	120/76	123/81	131/89	119/76	123/80	130/88
13	122/77	128/81	133/89	121/77	124/81	132/89
14	125/78	128/82	136/90	122/78	126/82	133/90
15	127/79	131/83	138/91	123/79	127/83	134/91
16	130/80	134/84	141/92	124/80	128/84	135/91
17	132/82	136/87	143/94	125/80	129/84	136/91

収縮期/拡張期血圧 (mmHg)

高血圧はCKDの発症・進展に影響を及ぼす。高血圧の重症化とともに心血管系疾患の発症率は増加するため、CKD合併高血圧においては、とくに24時間にわたる厳格な降圧が不可欠とされている。小児CKDにおいても、高血圧はCKDの進行および心血管系疾患発症のリスクとなるため、適切な管理が必要である。高血圧を合併する小児CKD (GFR 15~80 mL/分/1.73 m²) を対象としたRCTでは、ACEIによる厳密な血圧管理ならびにACEIによる潜在的な効果により腎機能障害の進行を抑制することが証明されている²⁴⁾。

次に血圧の評価法について示す。小児の正確な血圧測定を行うためには、年齢よりも体格に合わせたマンシエットの選択が必要である。マンシエットのゴム囊の幅は上腕周囲長の40%以上のもので、長さは上腕周囲の80%以上を囲むものとする。5分以上の安静後、坐位または臥位で測定するが、幼児では保護者の膝に抱いてもらい測定することも考慮する。水銀血圧計を用いた聴診法での測定が原則であり、オシロメトリック式自動血圧計で測定して表5²⁴⁾の90パーセンタイルを超える場合には、聴診法により再検することが望

表7 わが国で承認されている小児の降圧薬

	一般名	商品名	用法・用量
ACEI	エナラプリル マレイン酸	レニベース	生後1か月以上の小児に対し0.08 mg/kgを1日1回投与とし、年齢・症状により適宜増減。小児では最大10 mg/日を超えないこと
	リシノプリル	ロンゲス	6歳以上の小児に対し0.07 mg/kgを1日1回投与とし、年齢・症状により適宜増減。小児では最大20 mg/日を超えないこと
ARB	バルサルタン	ディオバン	6歳以上の小児に対し体重35 kg未満の場合20 mgを、35 kg以上の場合40 mgを1日1回投与とし、1日最大用量は体重35 kg未満の場合は40 mgとする
Ca遮断薬	アムロジピン ベシル酸塩	アムロジン	6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5 mgを1日1回投与とし、年齢・体重・症状により適宜増減。小児では成人用量を超えないこと

ましい。

測定された血圧は表6²⁵⁾のように定義される。小児CKDの血圧管理目標は表5の90パーセントイル未満である。これは、米国NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program Working Group) が出した米国小児の50パーセントイル身長群における性別・年齢別血圧基準値であり²⁵⁾、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」²⁶⁾で採用されている目標値である。

高血圧を治療する前に、循環血液量の評価を行う必要がある。循環血液量増加による高血圧の場合は循環血液量のコントロールを優先させ、塩分制限および利尿薬の投与を行う。小児ではループ利尿薬の使用頻度が高く腎機能障害が進行した症例にも効果が期待できる。内服で0.2~2.0 mg/kg/回を1日1~2回 (最大6 mg/kg/日)、緊急時には0.5~5 mg/kg/回を静注する。

小児CKDに伴う高血圧の第一選択薬はACEI・ARBである。低用量から慎重に開始し、血清CrおよびKをモニタリングする。わが国で承認されている小児の降圧薬を表7に示す。脱水や経口摂取不良時 (ウイルス性胃腸炎罹患時など) には血清KやCrの上昇が生じやすいため、ACEI・ARBおよび利尿薬の一時中止を指導する。妊娠可能な年齢の女性へ使用する場合、胎児への催奇形性があるため注意が必要である。ACEIやARBの単剤療法で効果が不十分である場合には、Ca拮抗薬の併用が推奨される。

CKDステージ3以上では心電図・心臓超音波に

よる定期的な心機能評価を行い、左室収縮能の他、心筋肥大の有無や左室拡張能の評価をあわせて行うことが重要である。

2. 栄養

小児の栄養管理はつねに成長を意識して行う必要がある。成長はエネルギーおよびたんぱく質摂取量に大きな影響を受ける。成人CKDでは、たんぱく質摂取制限による腎機能保持効果が指摘されているが、小児CKDではステージ3以上を対象として行われたRCTにおいては、CCrの減少速度に有意差を認めなかったと報告されている²⁷⁾。

以上より、小児CKDにおいても健常児と同等のエネルギー摂取を目標とし、「日本人小児の食事摂取基準2010年版」²⁸⁾に示される年齢別推定エネルギー必要量の100%を目標とする。とくに乳児期の成長は栄養に依存しており、経口摂取が進まない乳児には強制的な経管栄養や胃瘻管理も考慮する。たんぱく質に関しても「日本人小児の食事摂取基準2010年版」²⁸⁾に示される年齢別たんぱく質摂取量を下回らないように調整する。

水分の過剰摂取や極端な制限も原則として行わない。CAKUTでは多尿・塩類喪失を伴うため水分や塩分補充を要することもある。そのため乳児ではNa添加ミルク (明治8806ミルク[®]) を使用する。一方、浮腫がみられるときや高血圧時、肥満を伴う場合には食塩を制限する。乳幼児では3 g/日未満、学童期では6 g/日未満とする。

3. 生活指導

運動が小児CKDの腎機能障害の進行に影響を

与えるかは明らかではないため、運動制限は基本的に行わない。極端な運動制限は精神的なストレスを含めて患児のQOLを損ない、心理的にも悪影響を及ぼすことを念頭におく必要がある。生活管理の具体的な方法は「学校検尿のすべて」²⁹⁾を参照されたい。

小児CKD患者は低免疫状態にあり、感染症罹患時に重症化する可能性があるため予防接種は積極的に行う。健常児に比較し抗体獲得率や獲得抗体価が低く抗体維持期間も短い可能性があり再接種が必要になることが多い。不活化ワクチンに関しては、基本的に腎移植を含むCKDのどのステージにおいても接種可能である。ただし、プレドニゾン2 mg/kg/日または20 mg/日以上内服時は、抗体価の獲得がとくに不十分である可能性があるため接種は避けたほうが望ましい。インフルエンザワクチンは毎年流行前に接種することが推奨される。また、わが国ではユニバーサルワクチンとなっていないが、B型肝炎ワクチンも接種すべきである。HBVキャリア児の涙・汗は感染性があるとされ³⁰⁾、環境を汚染し感染率が高い。生ワクチンにおいても小児CKDの患者への接種を推奨するが、ステロイドおよび免疫抑制薬投与中ならびに投与終了後3か月以内には原則として接種しない。2013年に発表されたIDSA (Infectious Diseases Society of America) ガイドライン³¹⁾では水痘ワクチンを接種した者との接触は、接種した皮膚が覆われていれば接触を避ける必要はないとされている。

小児CKD患者には腎毒性のある薬剤の投与は避け、腎排泄性の薬剤を使用する場合は腎機能障害の程度に合わせて投与量を調節する。

4. 成長

小児CKD特有の合併症として成長障害がある。ステージ2でGFR低下に伴う各種代謝異常が出現しはじめ、ステージ3をすぎると成長障害が顕在化する。濱崎らの全国疫学調査³²⁾ではすべてのCKDステージにおいて身長SD値は0を下回り、

かつステージの進行に伴い身長SD値は有意に低下した(ステージ3: -1.1 ± 1.4 SD, ステージ4: -1.7 ± 1.7 SD, ステージ5: -2.7 ± 2.0 SD)。移植後の成長は限定的であり、期待される最終身長に近づけるためには腎不全保存期からの管理が必要である。

低身長の診断には成長曲線と成長率曲線が有用であり、標準身長の -2 SD以下である場合に低身長と判断する。月1回は身長、体重を計測し、乳児では頭囲の計測も行う。思春期の評価は最終身長を考えるうえで大切であり、Tanner stageや精巢容量で評価する。身体計測とともに栄養摂取状況、腎機能、酸塩基平衡障害、電解質異常、骨ミネラル代謝異常、甲状腺機能、などの評価を行う。

成長ホルモン治療開始の適応基準は「骨年齢17歳未満の男子もしくは15歳未満の女子で、現在の身長が同性、同年齢の標準値 -2 SD以下、あるいは年間の成長速度が2年以上にわたって同性、同年齢の標準成長率 -1.5 SD以下であり、CCrが50 mL/分/1.73 m²以下の場合」である。初期の半年間は0.175 mg/kg/週で開始し、投与開始6か月以降の評価で -2 SDまで達する見込みがない場合に0.35 mg/kg/週まで増量が可能である。週6回か7回に分割して投与する。同疫学調査では、成長ホルモンの使用状況はステージ3が16.7%、ステージ4が28.6%、ステージ5が25.0%であり、栄養・水分をしっかりと投与してもなお成長が不十分な場合には積極的な使用が望まれる。

5. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD)

CKD患者における骨・ミネラル代謝異常 (mineral and bone disorder: MBD) は、骨病変に加えて成長障害、心血管系への異所性石灰化などの重篤な合併症を生じる全身疾患である。評価・介入は血清Ca、Pが正常の範囲内であるステージ2から行う。

血清Ca、Pの目標値はすべてのCKDステージにおいて年齢相当の正常範囲内が推奨される。

iPTHの目標値はCKDステージごとに異なり、ステージ3までは正常範囲内、ステージ4では100 pg/mL以内、ステージ5では100~300 pg/mLを目標とする。

治療は、まずPを正常化させる。食事中のP摂取量の制限および、乳幼児では中リンミルク（明治8806ミルク[®]）の使用も有用である。CKDが進行した場合、成長のために十分なたんぱく質を摂取し、かつ適切なPのコントロールを行うためにはP吸着薬（炭酸Ca、セベラマー塩酸塩など）の併用が必要となる。炭酸Caは0.1 g/kg/日から開始する。高カルシウム血症のため炭酸Caが使用できない場合や炭酸Ca単独でコントロールできない場合、セベラマー塩酸塩を0.15~0.2 g/kg/日で使用する。セベラマー塩酸塩使用時は腹痛、便秘、イレウスなどの腹部症状増悪に注意する。

Pが正常化したあともiPTHが高値である場合に活性型ビタミンD製剤を開始する。アルファカルシドール（アルファロール[®]、ワンアルファ[®]）の使用量を表8に示す。副作用として高カルシウム血症があげられる。高カルシウム血症により腎機能障害が進行する可能性があるため、CKDステージ4、5の患児に投与する際にはとくに注意が必要である。

6. 酸塩基平衡異常

GFRが約50%以下になると腎臓からアンモニア排泄障害がおこり、アニオンギャップ正常の代謝性アシドーシスが生じる。慢性代謝性アシドーシスは組織代謝量の増加、蛋白異化亢進、高カルシウム血症、成長障害の進行、骨からのCa遊離などをひきおこす。代謝性アシドーシスの治療には、炭酸水素Naの補充を行う。炭酸水素Naは0.1 g/kg/日から開始し静脈血液ガス検査にてHCO₃⁻ 22 mEq/L以上を保つ。

7. 貧血

貧血はCKDでもっともよくみられる合併症の一つである。貧血は小児CKDにおいて死亡率を増加させると報告されている³³⁾³⁴⁾。そのため、少

表8 アルファカルシドールの使用量

	体重10 kg未満 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	骨端線閉鎖前 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	骨端線閉鎖後 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
維持量	0.03~0.05	0.02~0.03	0.25~0.5
治療量	0.1	0.03~0.05	1.0

POINT

- 各年齢の血清クレアチニン基準値の2倍の値はGFR 60 mL/分/1.73 m² (CKDステージ3)に相当する。
- 進行した小児CKDの原疾患の約60%がCAKUTである。
- CAKUTは腎機能低下の要因となりうる下部尿路異常を有することが多く、その際には早期の泌尿器科的介入が必要となる。
- 小児CKDにおいて尿蛋白が腎機能障害進行の独立した危険因子となる。
- 小児CKDの合併症として心血管系合併症、栄養障害、成長障害、骨・ミネラル代謝異常、酸塩基平衡異常、貧血があり、これらの出現につねに注意し、早期から適切に管理することが重要である。

なくともHb 11 g/dLを超えるまでは治療することが推奨されている。Hb値の適正値はどれくらいなのかは明らかとなっていないため、上限に関しては規定されていない。フェリチン、TSAT（トランスフェリン飽和率=Fe/TIBC）により鉄欠乏の有無を評価し、フェリチン100 ng/mL以下、TSAT 20%以下で鉄剤を開始する。鉄剤は経口投与を原則とし、鉄として2~3 mg/kg/日（最大6 mg/kg/日）を投与する。鉄が十分補給されていても貧血が持続する場合は、赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent, 以下ESAと略す）療法を開始する。「エビデンスに基づくCKDガイドライン2013」ではエポエチンアルファまたはベータ100~200単位/kg（適宜増減可）を2週に1回投与が推奨されているが³⁵⁾、当院では100単位/

kgを週1回または300単位/kgを2週に1回で開始している。ダルベポエチンアルファでは0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を週1回、皮下または静脈内投与する。エポエチンと比較し、投与間隔を延長し投与回数を減らすことができる可能性がある。治療開始後は1か月ごとにHb値を測定する。ESA療法中は高血圧・血栓塞栓症・赤芽球癆などの副作用の出現に十分注意する必要がある。

文 献

- 1) McDonald SP, Craig JC: Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association: Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 350:2654-2662, 2004
- 2) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-266, 2002
- 3) 日常腎臓学会: CQ1小児CKDの診断基準とステージ分類は成人と異なるか? エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社, 166-167, 2013
- 4) Heliborn DC, Holliday MA, al-Dahwi A et al.: Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 5:5-11, 1991
- 5) Coulthard MG, Hey EN, Ruddock V: Creatinine and urea clearances compared to inulin clearance in preterm and mature babies. *Early Hum Dev* 11:11-19, 1985
- 6) Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ: A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 104:849-854, 1984
- 7) Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM et al.: Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 24:67-76, 2009
- 8) Ishikura K, Uemura O, Ito S et al.: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 28:2345-2355, 2013
- 9) North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Studies: NAPRTCS 2008 Annual Report
- 10) Ardissino G, Daccò V, Testa S et al.: Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the italkid project. *pediatrics* 111:e382-e387, 2003
- 11) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y et al.: Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*: 2014. Epub ahead of print
- 12) Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F et al.: Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 25:935-940, 2010
- 13) Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V et al.: Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 76:528-533, 2009
- 14) 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* 15:694-699, 2011
- 15) Hatakeyama S, Yamamoto H, Okamoto A et al.: Effect of an Oral Adsorbent, AST-120, on Dialysis Initiation and Survival in Patients with Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol* 2012:376128, 2012
- 16) Akizawa T, Asano Y, Morita S et al.: CAP-KD Study Group. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis* 54:459-467, 2009
- 17) 高良聡子, 熊野和雄, 横田眞二・他: 慢性腎不全保存期での経口吸着炭素製剤 (AST-120) 投与の試み. *日本腎臓病学会誌* 27:1475-1483, 1985
- 18) Strippoli GF, Bonifati C, Craiq M et al.: Angiotensin converting enzyme inhibitors and and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 18:Issue 4, 2006
- 19) Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P et al.: Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 39:1267-1273, 1991
- 20) Ardissino G, Testa S, Daccò V et al.: Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:172-177, 2004
- 21) Wühl E, Mehls O, Schaefer F and the ESCAPE Trial Group: Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure.

- Kindney Int 66:768-776, 2004
- 22) 日本腎臓学会：CQ6 RA系阻害薬投与は小児CKDの腎機能障害の進行を抑制するか？ エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社, 194-195, 2013
- 23) Litwin M, Grenda R, Sladowska J et al.:Add-on therapy with angiotensin II receptor I blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol* 21:1716-1722, 2006
- 24) ESCAPE Trial Group:Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 361:1639-1650, 2009
- 25) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents:The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114:555-576, 2004
- 26) 日本腎臓学会：CQ5降圧薬療法は小児CKDの腎機能障害の進行を抑制するため、推奨されるか？ エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社, 190-193, 2013
- 27) 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* 349:1117-1123, 1997
- 28) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書：日本人の食事摂取基準2010年版（第2版）. 第一出版, 43-76, 2010
- 29) 日本学校保健会：学校検尿のすべて 平成23年度改定. 日本学校保健会, 60-84, 2012
- 30) Komatsu H, Inui A, Sogo T et al.:Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission:experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers. *J Infect Dis* 206:478-485, 2012
- 31) Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al.:2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 58:e44-e100, 2014
- 32) 濱崎祐子：本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長実態. 小児保存期慢性腎臓病患者の長期予後の解明と腎不全進行抑制の治療法の確立班（研究代表者 石倉健司）. 平成24年度総括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究, 2013
- 33) Warady BA, Ho M:Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 18:1055-1062, 2003
- 34) Filler G, Mylrea K, Feber J et al.:How to define anemia in children with chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol* 22:702-707, 2007
- 35) 日本腎臓学会：CQ8貧血の治療でHb値11 g/dL以上の維持は小児CKDの生命予後を改善するため推奨されるか？ エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社, 198-200, 2013

著者連絡先

〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29
東京都立小児総合医療センター腎臓内科
原田涼子