

（研究要旨）

ネフロン癆は、ネフロン癆 (nephronophthisis: NPH) は、腎髄質に嚢胞形成を認める疾患の代表であり、組織学的には、進行性の硬化、硝子化糸球体を伴う尿細管間質性腎炎像を呈する。病態は、一次繊毛（非運動性繊毛）関連蛋白の異常に基づく ciliopathy である。遺伝形式は、主として常染色体劣性遺伝を示すが、孤発例もある。その頻度は、小児期での血液透析例の、約 4～5% を占める。病型分類としては、末期腎不全に至る年齢から、乳児ネフロン癆、若年性ネフロン癆、思春期ネフロン癆がある。中でも最も頻度が高いものが若年性ネフロン癆である。原因遺伝子は、一次繊毛機能に関与する遺伝子である NPHP 遺伝子の異常であり、現在では 13 個の遺伝子が同定されている。この研究では、NPHP 遺伝子解析にてネフロン癆と診断した 35 名について、発見動機、腎症状、腎外症状、腎組織所見の分析を実施し、診断基準を作成した。

出現頻度の高い尿異常所見としては、低比重尿（1.010 以下）や低分子蛋白尿があったが、多飲・多尿、夜尿・遺尿、尿糖などの尿細管機能障害に関連する症状の頻度も比較的高値であった。腎組織学的所見では、腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張と尿細管基底膜の不規則性変化は必発所見であるが、硬化糸球体の出現、尿細管・間質への細胞浸潤、尿細管・間質線維化などの頻度も比較的高かった。ネフロン癆を疑う腎外症状としては、身体発育不良・低身長症、貧血・顔色不良、高血圧、視力障害（網膜色素変性症）、その他、同胞がネフロン癆、家系内での原因不明な腎不全者の存在、肝線維症などがあった。

A. 研究目的

わが国における、ネフロン癆の診断基準については、現在まだ明確なものが存在しない。この研究では、NPHP 遺伝子解析にてネフロン癆と診断した 35 名について、発見動機、腎症状、腎外症状の分析を実施し、診断基準を作成した。

B. 研究方法

遺伝子解析にて確定した 35 名のネフロン癆患者について、発見動機、腎症状、腎外症状については、紹介元へのアンケート調査にて後方視的に、腎組織所見は、組織標本または組織写真の提出を受け、分析を

実施した。

C. 研究結果

診断基準

診断基準

I. 出現頻度の高い尿異常所見

a. 低比重尿（1.010 以下）

b. 低分子蛋白尿（ $\beta 2$ -ミクログロブリンなど）

II. 尿細管機能障害に関連する症状

a. 多飲・多尿

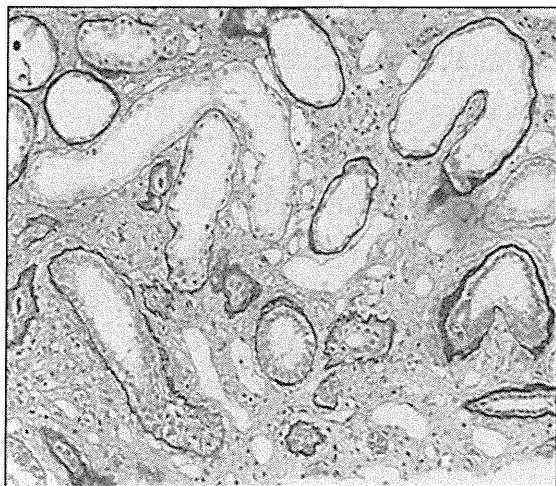
b. 夜尿・遺尿

c. 尿糖

III. 腎組織学的所見

a. 必発所見

- 1) 腎髄質を中心とする尿細管の囊胞様拡張

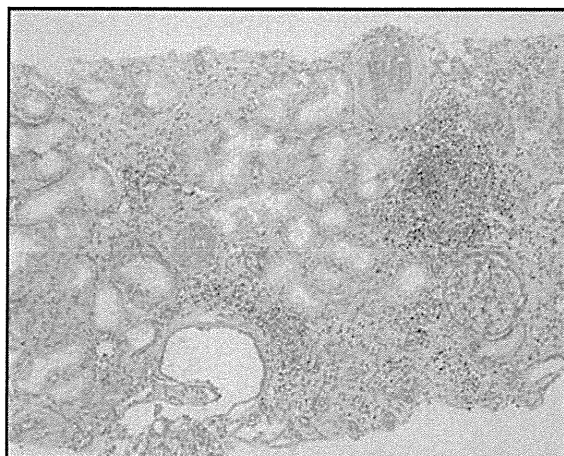


- 2) 尿細管基底膜の不規則性変化



b. 必発ではないが高頻度に認められる所見 (下図、Periodic acid-Schiff stain、x100)

- 1) 硬化糸球体の出現  
2) 尿細管・間質への細胞浸潤  
3) 尿細管・間質線維化



IV. ネフロン癆を疑う腎外症状 (いずれも原因がよく解らない下記の症状)

- a) 身体発育不良・低身長症  
b) 貧血・顔色不良  
c) 高血圧  
d) 視力障害 (網膜色素変性症)  
e) その他 (同胞がネフロン癆、家系内での原因不明な腎不全者の存在、肝線維症など)  
f) Jeune 症候群、Joubert 症候群、有馬症候群、oro-facial-digital (OFD1) 症候群、Meckel 症候群などにおける腎機能障害の合併
- 診断

1. 腎生検が実施されている場合

ほぼ確実 : III 項目の 2 つの条件を満たし、かつ I 項目の 1 つ以上を有するもの  
疑いがある : III 項目の 1 つに I 項目の条件を満たすもの。

2. 腎生検がなされていない場合

原因がよく解らない (薬剤性や先天性腎形成異常などが除外された) 腎機能障害を有する患児における以下の症状があれば疑う。

- 1) I 項目の 2 つを満たすもの。  
2) I 項目の 1 つと II もしくは IV の症状が 1 つでも認められるもの。

D. 考察

低比重尿や低分子蛋白尿の出現は、腎機能

障害が高度に進展する以前から認められることが多く、早期発見の手掛かりとなる可能性がある。腎組織所見としては、腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張、尿細管基底膜の不規則性変化は高頻度に存在していたが、間質の線維化や硬化糸球体の出現については腎機能障害進展の程度と関連するもので、必発ではない。また、腎外症状から発見される症例も少なからず存在したことから、低身長や顔色不良を主訴に来院する児については、ネフロン癆を念頭に置いた検査が必要である。また、網膜色素変性症など、一部の患者は眼科で通院しており、見逃されているケースもあると思われ、眼科医への本症の周知や啓発も必要である。

#### E. 結論

ネフロン癆の診断基準を作成し、日本小児腎臓病学会の承認を受け、学会誌に発表した。

#### F. 健康危険情報

なし（総括研究報告書を参照）。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

● Sugimoto K, Miyazawa T, Enya T, Nishi H, Miyazaki K, Okada M, Takemura T. Clinical and genetic characteristics of Japanese nephronophthisis patients. Clin Exp Nephrol. 2015 Oct 23. [Epub ahead of print]

● Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T. A Prospective Observational Survey on the Long-Term

Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. Nephron Extra. 2015 29;5:58-66.

● 竹村 司：日本人ネフロン癆の臨床・遺伝子学的特徴 日本小児腎臓病学会誌 28:2:1-7.

##### 2. 学会発表

● 宮沢朋生、竹村 司 他：WD repeat family 19 (WDR19) の異常を認め、Caroli病を合併したネフロン癆の 1 男児例 第 50 回日本小児腎臓病学会  
H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）  
腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立  
分担研究報告書

腎血管性高血圧の診断基準・診療ガイドライン作成

研究分担者 池住洋平 新潟大学医歯学総合病院・小児科講師

研究要旨 腎血管性高血圧は、片側または両側の腎動脈狭窄に起因する二次性高血圧であり、治療を要する小児高血圧の原因としては比較的頻度が高い疾患である。腎動脈狭窄を来す原因としては、成人では粥状動脈硬化の頻度が高いのに対して、小児では線維筋性異形成や高安動脈炎などの頻度が高い。本症は、的確に診断し、狭窄を解除することにより根治可能な疾患であることから、診断法ならびに診療指針の確立は重要な課題である。

本研究の目的は、Minds に準拠したエビデンスに基づく小児の腎血管性高血圧の診療ガイドラインを作成することであり、前年度までに診断基準の作成ならびに PICO 形式に基づくクリニカル・クエスチョンの作成、文献検索のためのキーワードの抽出を行い、本年度は引き続きステートメントの作成とその推奨例レベルの設定、さらにステートメントに対する解説を作成した。

研究協力者

- ・桑鶴 良平  
順天堂大学医学部放射線医学講座・教授
- ・近藤 秀治  
四国こどもとおとなの医療センター  
小児腎臓内科・医長
- ・藤田 直也  
あいち小児保健医療総合センター腎臓科・  
内科部長
- ・山田 拓司  
名古屋市立西部医療センター小児科・  
副部長
- ・山田 剛史  
新潟大学医歯学総合病院 小児科・  
特任助教

・長谷川 博也

新潟大学医歯学総合病院 小児科・医員

A. 目的

小児の高血圧は成人と比較し頻度は少ないが、成人と同様に心血管障害の重要なリスクファクターとなる。治療を要する小児高血圧症の大部分は二次性高血圧であり、腎実質性および腎血管性の腎性高血圧が原因の約 8 割を占める。

腎血管性高血圧の原因は、成人が生活習慣病とそれに伴う動脈硬化性病変に起因するものが多いのに対して、小児では線維筋性異形成 (fibromuscular dysplasia : FMD) の頻度が最も高く、高安動脈炎病や

川崎病などの血管炎、1型神経線維腫症やWilliams症候群など症候群に伴うもの、もやもや病などが原因となる。

治療としては、ACE阻害薬や、アンジオテンシン受容体拮抗薬を主とした降圧薬による内科的治療や、経皮的バルーン拡張術や血管再建術などの侵襲的・外科的治療が行われるが、確立した治療法はない。

一方、小児の腎血管性高血圧にみられる腎動脈病変がFMDに起因するものが多いことから、バルーン拡張術が奏功しやすい。すなわち、治療介入により根治できる可能性が高いことが、小児の腎血管性高血圧の極めて重要な診療意義といえる。しかし、本症が一般に無症状であることが多いことや、小児に使用可能な降圧薬を含めた治療薬が少ないこと、さらに対象が小児であるがゆえに侵襲的な検査、治療介入が行いにくいなどの理由から、診断の遅れや、根治にむけた適切な治療が行われていない例も多い。また、本症の診療は、各医療施設独自の基準に基づいて行われているのが実情である。

以上より、本症の早期診断、適切な治療・管理を行うためには、診断基準や適切な管理基準が必要と考えられ、本研究は、Minds 準拠の診療ガイドラインの作成を最終的な目的とする。

## B. 方法

### 1. 診断基準の作成

医中誌、PubMed および Up to Date な

どの文献、診療情報検索サイトを用いて、国内外の小児腎血管性高血圧の診断に関する原著論文、症例報告および総説を検索し、エビデンス・レベルに基づく診断法を抽出する。

2. Minds 準拠の診療ガイドライン作成  
ガイドラインの構成は、I 概念・疫学、II 診断、III 治療とし、上記の研究協力者によりセクションを分担し、それぞれについて以下の作業を行う。

- 1) 小児の腎血管性高血圧の診断および治療のための臨床上の疑問 (Clinical Question:CQ) をPICO形式、すなわち患者：疾患／病態を含む (patient)、予測因子：介入、危険因子 (intervention/exposure)、対照 (comparison)、アウトカム (outcome) の形式で作成。
- 2) CQに基づきキーワードを抽出し、そのキーワードを用いてMEDLINE、EMBASE、Cochrane library、医中誌など国内外の主要な医療系データベースを検索。
- 3) 検索により見つかった研究論文を、タイトルおよび抄録で一次スクリーニングを行い、全文を取り寄せる文献が決定。
- 4) 取り寄せた論文の批判的吟味を行い、下記の表に従って根拠の確かさ (エビデンス・レベル) を決定。
- 5) 臨床疑問ごとに批判的吟味を行う研究をまとめ根拠を示す。

ただし、メタ解析/システマティックレビューは、基になった研究デザインによりエビデンス・レベルを決定する。基になる研究デザインが混在している場合には、最も低

いものに合わせるということをコンセンサスとする。

レベル 1	システマティックレビュー、メタアナリシス
レベル 2	ランダム化比較試験 (RCT)
レベル 3	比ランダム化比較試験、非比較試験 (単群の前向き介入試験)
レベル 4	コホート研究、症例対照研究、横断研究、観察研究
レベル 5	記述研究 (症例集積、症例報告)
レベル 6	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

さらに、エビデンス・レベルに基づき CQ に対するステートメントに対して推奨グレードを付記する。推奨グレードは以下の基準に従う。

A：強い科学的根拠があり、行うように強く勧められる。

B：科学的根拠があり、行うように勧められる。

C1：科学的根拠はない（あるいは弱い）が、行うように勧められる。

C2：科学的根拠はなく（あるいは弱く）、行わないように勧められる。

D：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

6) 引用文献については構造化抄録を作成し、エビデンス・レベルを付記する。

7) 各ステートメントに従い、図表を取り入れチャートを作成する。

8) 小児腎臓病学会を主とした関連学会で

の評価を受けた後に公表を行う。

## C. 結果

### 1. 診断基準の作成

本邦の小児慢性特定疾患事業の一環として、腎血管性高血圧の「診断の手引き」ならびに「疾患概要」を作成し、小児慢性特定疾病情報センターのホームページならびに掲載するとともに、2016年1月発刊の小児慢性特定疾病診断の手引き内に記載した。

(<http://www.shouman.jp/search/group/list/2/慢性腎疾患>) (研究発表 文献 1)。

### 2. Minds 準拠の診療ガイドライン作成 (別添資料 1)

呼称：小児腎血管性高血圧診療ガイドライン (仮案) とし、以下の章立ておよび PICO 形式の CQ を作成した。また、CQ に則り文献検索のためのキーワードを選定した。

I. 総論 (疫学・疾患概要・予後)：記述形式、CQ なし。【池住が担当】

本邦における患者数の推計は、医学中央雑誌刊行会の Web 検索システムにより行い、1990～2015年に報告された症例数から、小児例は約 100名と推計された。

II. 診断の項目では CQ 9つ【山田剛史、長谷川が担当】

[検索キーワード] Hypertension in children, Renovascular hypertension in children, Renal artery stenosis in children, Vascular disease in children, Hypertension, Fibromuscular Dysplasia, Diagnosis, Renin, Captopril,

Duplex sonography, Scintigraphy, Angiography, Imaging

これらのキーワードを用いて網羅的な検索を行い、参考文献 44 を抽出した。また、10 の二次資料（既成のガイドライン等）を参考にそれぞれの CQ に対してステートメントを作成し、参考文献のエビデンスレベルに基づく推奨グレードを設定した。

### Ⅲ. 治療

1) 内科的治療：CQ5 つ【藤田、山田拓司が担当】

[検索キーワード] Hypertension in children, Renovascular hypertension in children, Renal artery stenosis in children, Vascular disease in children, Hypertension, Fibromuscular Dysplasia, Treatment, ACE inhibitor, Angiotensin II receptor blocker, Antihypertensive

2) 外科的・カテーテル治療：CQ4 つ

【桑鶴、近藤が担当】

[検索キーワード] Hypertension in children, Renovascular hypertension in children, Renal artery stenosis in children, Vascular disease in children, Hypertension, Fibromuscular Dysplasia, Treatment, Angioplasty, Percutaneous transluminal angioplasty  
内科的治療、外科的・カテーテル治療の計 9 個の CQ に対して、上述のキーワードを用いて網羅的な検索を行い、参考文献計 30 を抽出した。また、6 つの二次資料（既成のガイドライン等）を参考にそ

れぞれの CQ に対してステートメントを作成し、参考文献のエビデンスレベルに基づく推奨レベルを設定した。

### D. 考察

小児腎血管性高血圧の診療に関するエビデンスは国内外に乏しく、文献の検索にあたっては成人例の診断ならびに治療に関する文献も合わせて検討する必要がある。また、主に成人を対象とした高血圧ならびに心血管系疾患の診療ガイドラインが、ステートメント作成に当たって有用であった。しかしながら、成人に行われる検査法や治療薬が、必ずしも小児には適さないものもあり、ステートメント作成にあたっては小児と成人の違いを十分に考慮し、ステートメントの作成および推グレードの設定を行った。

特に診断面については、近年画像検査技術の向上が目覚ましく、放射線被ばくの問題から、従来は小児の血管系検査としてはあまり推奨できない検査法（CT 血管造影など）についても、以前と比較して推奨グレードが上がっている印象がある。一方、腎血管性高血圧の診断のスタンダードとして行われてきたカプトプリル負荷試験については、特に幼少児においては再現性を得にくいことから、推奨グレードは下がる傾向にある。

また、発症年齢などの臨床所見は、小児腎血管性高血圧を診断する上で、成人に比べてより重視するべきであることが明らかになった。

治療面においては、従来から言われているように、小児に対する保険適用を有する降圧薬が少ないことや、成長面を考慮する

必要がある小児であるが故に、外科治療やカテーテル治療の適応に制限があるなど、成人とは異なった治療方針を検討する必要があることが示唆された。

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

#### E. 結論

小児腎血管性高血圧の診断基準の作成および診療ガイドラインのCQの作成ならびにこれらに対するステートメント、推奨グレードの設定を行った。

本症の診療にあたり、様々な小児特有の問題を念頭にいた診療ガイドラインの作成が必要と考えられた。

#### F. 研究発表

1. 池住洋平. 腎血管性高血圧. 国立成育医療研究センター 小児慢性特定疾病情報室編集 診断と治療社, 東京: 163-165, 2016
2. 池住洋平. 腎性高血圧. V. 腎・泌尿器科疾患. 小児疾患診療のための病態生理. (小児内科・小児外科編集委員会共編), 東京医学社, 東京: 小児内科 47 増刊号 634-639, 2015
3. 池住洋平. 疾患からみる画像診断の進め方・読み方: 腎血管性高血圧. 小児科診療 78 増刊号: 202-207, 2015
4. Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. Clin Exp Nephrol 19: 450-457, 2015



## 別添資料 1

### 「小児腎血管性高血圧診療ガイドライン（仮）」

#### 作成担当

総括：新潟大学医歯学総合病院小児科	池住洋平
総論：新潟大学医歯学総合病院小児科	池住洋平
診断：新潟大学医歯学総合病院小児科 新潟大学医歯学総合病院小児科	山田剛史 長谷川博也
治療：内科的治療	
あいち小児保健医療総合センター腎臓科	藤田直也
名古屋市立西部医療センター小児科	山田拓司
：カテーテル・外科的治療	
新潟大学医歯学総合病院小児科	池住洋平
四国こどもとおとなの医療センター小児腎臓内科	近藤秀治
順天堂大学大学院医学研究科 放射線診断学	桑鶴良平

● 本ガイドラインにおけるエビデンスレベルとステートメント推奨グレード

本ガイドラインにおける、該当する研究デザインがどれくらい高い結果を生み出しうるかを示すエビデンスレベルを、高いものから順にレベル1～6に分類した(表1)。

また、診療指針となる各ステートメントについて、その推奨の強さをエビデンスレベルに基づきA～Dに分けて示した(表2)。

表1 エビデンスレベル

Level	内容
1	システマティックレビュー, ランダム化比較試験のメタアナリシス
2	ランダム化比較試験
3	非ランダム化比較試験, 非比較試験(単群の前向き介入試験)
4	ケース・コントロール研究(後ろ向き研究), コホート研究, 比較観察試験(処置前後の比較などの前後比較), 横断研究など
5	症例報告, ケースシリーズ, 記述的研究
6	専門家個人の意見(専門家委員会報告を含む)

表2 推奨グレード

グレードA	強い科学的根拠があり, 行うよう強く勧められる
グレードB	科学的根拠があり, 行うよう勧められる
グレードC1	十分な科学的根拠はないが, 行うことを考慮してもよい
グレードC2	科学的根拠がなく, 勧められない
グレードD	無効性あるいは有害である科学的根拠があり, 行わないよう勧められる

また、総説やガイドライン、教科書などは「参考にした二次資料」として示した。

## I 総論

### ✦ 疫学

小児高血圧症は小児全体の1~5%にみられ、成人と比較するとまれな疾患であるが、近年、特に欧米諸国において小学生以上の小児の高血圧は肥満増加とともに増加傾向にあることが報告されている(1-4)。わが国においては、小学校高学年以上の小児の1~3%程度に高血圧が見出され、そのほとんどは本態性高血圧である(5, 6, a)。

一方、小児の高血圧は年齢によって原因が異なるという特徴があり、12歳以上の小児では本態性高血圧の頻度が高いのに対して、12歳未満にみられる高血圧のほとんどが何らかの基質的な疾患に起因する二次性高血圧である。そのうち65~80%を腎実質性または、腎血管性の腎性高血圧が占める(7, b, c)。片側または両側の腎動脈狭窄に起因する腎血管性高血圧は、小児二次性高血圧の5~25%、高血圧を主訴に医療機関を受診する小児の約10%を占める(8-10, d, e)。

### ✦ 病因・病態

腎血管性高血圧は、片側あるいは両側の腎動脈の狭窄により、腎実質への血流量が低下するために、同様にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系の亢進を来し末梢血管抵抗と体液量の増加による高血圧を生じる病態である。腎血管性高血圧と同様の症状は、腹部大動脈の腎動脈分岐部またはその上方部の狭窄によっても生じ、腹部大動脈縮窄症(mid-aortic syndrome: MAS)と呼ばれる(11-13, f)。

腎血管狭窄を引き起こす原因として、成人では粥状動脈硬化によるものが多いのに対して、小児では線維筋性異形成(fibromuscular dysplasia: FMD)の頻度が最も高く、小児の腎血管性高血圧の約70%を占める(14, e)。次いで、東方地域では高安大動脈炎(大動脈炎症候群)が、西洋地域では神経線維腫症I型の頻度が高く、結節性多発性動脈炎、川崎病などの血管炎、Marfan症候群、Williams症候群やもやもや病などの血管異常を来す症候群などがあげられる(15)。また、新生児期に行われる臍動脈カテーテル留置が、血栓形成と腎動脈閉塞の原因となる(14, e)。

### ✦ 小児高血圧の診断基準・定義

小児高血圧の診断基準は、米国Task Forceによる基準値が世界的にも広く用いられている(g)。しかし、生活様式や食習慣、環境、体格などの違いから、日本人の高血圧診療に無条件に適応することができないという問題もあり、本邦における小児高血圧の判定基準ならびに治療指針は、日本高血圧学会(JSH2014)および日本循環器科学会や日本小児腎臓病学会などからなる合同研究班(JCS2012)から示されている(a, h)。

JCS2012は米国の小児高血圧ガイドラインに基づき(g)、性別、年齢のほか身長の影響も

考慮し、血圧値による明確な治療指針を示している点で有用である。

血圧は測定値によって表 1 に示すように定義されるが(g, h), 腎血管性高血圧の患児における血圧は収縮期 200mmHg 前後 (Stage II) の極めて高値を呈する 경우가多く、高血圧脳症や心不全などの重篤な合併症状で発見される場合も多い(14)。一方、診断時の血圧の高さ(stage I, stage II)は原発性、二次性高血圧に明らかな違いはみられないとする報告もあり (16), 特に、血圧測定時の小さな誤差でも高血圧の診断あるいは重症度分類に影響する。また、米国 Task Force では水銀計を用いた血圧測定により診断基準を作成していることに留意する必要がある。本邦における一般健診の場では、自動血圧計が用いられる 경우가多く、その場合特に拡張期血圧が高く測定される可能性が指摘されている(17, h)。

したがって、高血圧が疑われる小児の血圧測定には、水銀血圧計を用いた聴診法を原則とし、適切なカフ（上腕周囲長の 40%以上の幅でカフは上腕周囲の 80%以上を囲む長さとし、カフの幅と長さは 1:2 以上）を用いることや、適切な姿勢（なるべく児が安心できる環境下で、5 分以上の安静後、肘を心臓の高さまで拳上して測定）、複数回の測定などの工夫が必要である (a, g, h)。

しかし、小児の血圧測定を正確に行うことは困難な場合も多く、また腎血管性高血圧を含む二次性高血圧の多くは血圧が異常高値を示すことが多いことから(14), JSH2014 に示されている比較的高めに設定された小児高血圧の「診断用基準」を用いるのがスクリーニングとしては簡便である (表 2)。

表 1 血圧の定義 (g, h)

	血圧測定値
正常血圧	収縮期・拡張期血圧ともに年齢、性別、身長別基準値の 90 パーセントイル未満
前高血圧 (prehypertension)	収縮期、拡張期の一方または両方が 90 以上～95 パーセントイル未満 90 パーセントイル未満であっても 120/80mmHg 以上の場合
高血圧 (hypertension)	収縮期・拡張期の一方または両方が 95 パーセントイル以上を日または週を変えて 3 回以上認められた場合
Stage I	収縮期、拡張期の一方または両方が 95～99 パーセントイル+5mmHg

Stage II	拡張期の一方または両方が 99 パーセンタイル +5mmHg を超える
----------	-------------------------------------

表 2 小児高血圧判定基準(a)

	収縮期血圧 (mmHg 以上)	拡張期血圧 (mmHg 以上)
幼 児	120	70
小学校		
低学年：	130	80
高学年：	135	80
中学校		
男子：	140	85
女子：	135	80
高等学校	140	85

● 重症度分類と予後

腎血管性高血圧は腎血管の狭窄が解除できれば根治可能な疾患であり、特に外科的血管形成術の成功率は高い (13, 18-21)。特に、血管狭窄が軽微であり、内服薬による血圧のコントロールが可能な例では腎予後、生命予後とも良好である(e, i)。また、一側性の病変であれば、機能不全に陥った腎摘出により血圧の正常化が期待できる (22)。

しかし、血管形成術などの侵襲の強い治療が困難な乳幼児例や、PTPA が困難な末梢病変や、内科的治療への抵抗例では、虚血による腎機能障害の進行を抑制することが困難な場合が多い(21, 23, e)。このような治療抵抗例では、持続する高血圧による左室肥大などの心血管系合併症を生じ得る(24)。

これら、治療の可否、治療への反応性から本症における重症度分類を以下のように定義する可能と考えられる。

<重症度分類>

本症による重症例は、

- 1) 両側性病変により、腎機能障害を認める症例
  - 2) 外科的またはカテーテルによる根治治療に対して不応、または不可能例であり、かつ内科的治療による高血圧のコントロールが困難な症例
- のいずれか、または両方と定義する。

腎機能障害ならびに高血圧の重症度分類を以下に示す。

小児腎機能障害の重症度分類(小児 CKD 重症度分類に準じる)(j)

病期ステージ	重症度の説明	GFR mL/分/1.73m <sup>2</sup>	治療
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	移植治療が行われて いる場合は 1-5T
3	GFR 中等度低下	30~59	
4	GFR 高度低下	15~29	
5	末期腎不全	<15 (または透析)	透析治療が行われて いる場合は 5D

\*腎障害：蛋白尿，腎形態異常（画像診断），病理の異常所見等を意味する。

日本人小児2歳未満血清Cr値 (mg/dL) とCKDステージ (男女共通) (j)

年齢	病期ステージ		
	3	4	5
3-5 ヶ月	0.41~0.80	0.81~1.60	1.61~
6-8 ヶ月	0.45~0.88	0.89~1.76	1.77~
9-11 ヶ月	0.45~0.88	0.89~1.76	1.77~
1 歳	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~

高血圧の定義および重症度分類(小児)(g, h, k)

	血圧測定値
正常血圧	収縮期・拡張期血圧ともに年齢，性別，身長別基準値 の 90 パーセントイル未満
前高血圧 (prehypertension)	収縮期，拡張期の一方または両方が 90 以上~95 パー セントイル未満 90 パーセントイル未満であっても 120/80mmHg 以上 の場合
高血圧 (hypertension)	収縮期・拡張期の一方または両方が 95 パーセントイル

Stage I	以上を日または週を変えて3回以上認められた場合 収縮期、拡張期の一方または両方が 95～99 パーセン タイル+5mmHg
Stage II	拡張期の一方または両方が 99 パーセンタイル +5mmHg を超える

#### 参考文献

- 1) Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 113:475–482, 2004 [Level 4]
- 2) Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation* 116:1488–1496, 2007 [Level 4]
- 3) Lo JC, Sinaiko A, Chandra M, Daley MF, Greenspan LC, Parker ED, Kharbanda EO, Margolis KL, Adams K, Prineas R, Magid D, O'Connor PJ. Prehypertension and hypertension in community-based pediatric practice. *Pediatrics* 131:e415–e424, 2013 [Level 4]
- 4) Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertension* 62:247–254, 2013 [Level 4]
- 5) Uchiyama M, Sakai K. Studies of blood pressures in school children in northern Japan. *Public Health*. 1985 99:18-22, 1985 [Level 4]
- 6) Tochikubo O, Sasaki O, Umemura S, Kaneko Y. Management of hypertension in high school students by using new salt titrator tape. *Hypertension* 8:1164-71, 1986 [Level 4]
- 7) Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension* 60:1047–54, 2012 [level 2]
- 8) Deal JE, Snell ME, Barratt TM, Dillon MJ. Renovascular disease in childhood. *J Pediatr* 25: 55–65, 1992 [Level 4]
- 9) Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the South Western United States. *Pediatr Nephrol* 8: 186–189, 1994 [Level 4]
- 10) Wyszynska T, Cichocka E, Wieteska-Klimczak A, Jobs K, Januszewicz P. A single pediatric center experience with 1025 children with hypertension. *Acta Paediatr*

- 81:244-6, 1992 [Level 4]
- 11) O'Neill Jr JA, Berkowitz H, Fellows KJ, Harmon CM. Midaortic syndrome and hypertension in childhood. *J Pediatr Surg* 30:164–71, 1995 [Level 4]
  - 12) Tummolo A, Marks SD, Stadermann M, Roebuck DJ, McLaren CA, Hamilton G, Dillon MJ, Tullus K. Mid-aortic syndrome: long-term outcome of 36 children. *Pediatr Nephrol* 24:2225-32, 2009 [Level 4]
  - 13) Kari JA, Roebuck DJ, McLaren CA, Davis M, Dillon MJ, Hamilton G, Shroff R, Marks SD, Tullus K. Angioplasty for renovascular hypertension in 78 children. *Arch Dis Child* 100:474-8, 2015 [Level 4]
  - 14) Bayazit AK, Yalcinkaya F, Cakar N, Duzova A, Bircan Z, Bakkaloglu A, Canpolat N, Kara N, Sirin A, Ekim M, Oner A, Akman S, Mir S, Baskin E, Poyrazoglu HM, Noyan A, Akil I, Bakkaloglu S, Soylyu A. Reno-vascular hypertension in childhood: a nationwide survey. *Pediatr Nephrol* 22:1327-33, 2007 [Level 4]
  - 15) Shroff R, Roebuck DJ, Gordon I, Davies R, Stephens S, Marks S, Chan M, Barkovics M, McLaren CA, Shah V, Dillon MJ, Tullus K. Angioplasty for renovascular hypertension in children: 20-year experience. *Pediatrics* 118:268–275, 2006 [Level 4]
  - 16) Kapur G, Ahmed M, Pan C, Mitsnefes M, Chiang M, Mattoo TK. Secondary hypertension in overweight and stage 1 hypertensive children: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium report. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 12:34–9, 2010 [level 4]
  - 17) Niida M, Hataya H, Honda M. Study on blood pressure standard in children using the automatic sphygmomanometer. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 57:262-9, 2015 [Level 4].
  - 18) Zhu G, He F, Gu Y, Yu H, Chen B, Hu Z, Liang W, Wang Z. Angioplasty for pediatric renovascular hypertension: a 13-year experience. *Diagn Interv Radiol* 20:285-92, 2014 [Level 4]
  - 19) Sandmann W, Dueppers P, Pourhassan S, Voiculescu A, Klee D, Balzer KM. Early and long-term results after reconstructive surgery in 42 children and two young adults with renovascular hypertension due to fibromuscular dysplasia and middle aortic syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 47:509-16, 2014 [Level 4]
  - 20) Kimura H, Sato O, Deguchi JO, Miyata T. Surgical treatment and long-term outcome of renovascular hypertension in children and adolescents. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39:731-7, 2010 [Level 4]
  - 21) Stanley JC, Criado E, Upchurch GR Jr, Brophy PD, Cho KJ, Rectenwald JE;



- Michigan Pediatric Renovascular Group, Kershaw DB, Williams DM, Berguer R, Henke PK, Wakefield TW. Pediatric renovascular hypertension: 132 primary and 30 secondary operations in 97 children. *J Vasc Surg* 44:1219-28, 2006 [Level 4]
- 22) Stadermann MB, Montini G, Hamilton G, Roebuck DJ, McLaren CA, Dillon MJ, Marks SD, Tullus K. Results of surgical treatment for renovascular hypertension in children: 30 year single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 25:807-13, 2010 [Level 4]
- 23) Srinivasan A, Krishnamurthy G, Fontalvo-Herazo L, Nijs E, Keller MS, Meyers K, Kaplan B, Cahill AM. Angioplasty for renal artery stenosis in pediatric patients: an 11-year retrospective experience. *J Vasc Interv Radiol* 21:1672-80, 2010 [Level 4]
- 24) Seeman T, Dostálek L, Gilík J. Control of hypertension in treated children and its association with target organ damage. *Am J Hypertens* 25:389-95, 2012 [Level 4]

#### 参考にした二次資料

- a) 小児の高血圧. 高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編. 日本高血圧学会 : 104-107, 2014 [ガイドライン]
- b) Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician* 73 :1558-1568, 2006 [Review]
- c) Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician* 82 :1471-1478, 2010 [Review]
- d) Watson AR, Balfe JW, Hardy BE. Renovascular hypertension in childhood: a changing perspective in management. *J Pediatr* 106:366-372, 1985 [Review]
- e) Tullus K, Brennan E, Hamilton G, Lord R, McLaren CA, Marks SD, Roebuck DJ. Renovascular hypertension in children. *Lancet* 371:1453-1463, 2008 [Review]
- f) Sethna CB, Kaplan BS, Cahill AM, Velazquez OC, Meyers KE. Idiopathic mid-aortic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2008 23:1135-42, 2008 [Review]
- g) 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 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76 [ガイドライン]

- h) 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012. 2010–2011 年度合同研究班報告 : 89-301, 2012 [ガイドライン]
- i) Hiner LB, Falkner B. Renovascular hypertension in children. *Pediatr Clin North Am* 40:123–140, 1993 [Review]
- j) 小児 CKD の診断. CKD 診療ガイドライン 2013. 日本腎臓学会(編). 東京医学社 : 163-177, 2013 [ガイドライン]
- k) 小児 CKD の治療. CKD 診療ガイドライン 2013. 日本腎臓学会(編). 東京医学社 : 178-207, 2013 [ガイドライン]

## II 診断（ステートメントと解説）

### CQ1 臨床症状から小児の腎血管性高血圧の診断は可能か

#### ステートメント

小児高血圧は年齢によって原因が大きく異なること、また、腎血管性高血圧では stage II の重症高血圧を呈する 경우가多く、診断に有用である。

**推奨グレード B**

#### 解説

##### 1. 高血圧の診断

また、小児の血圧測定を正確に行うことは困難な場合も多く、また二次性高血圧の多くは血圧が異常高値を示すことが多いことから(1, a), JSH2014 に示されている比較的高めに設定された小児高血圧の「診断用基準」を用いるのがスクリーニングとしては簡便である(表1)(b)。

近年、環境に影響を受けやすい小児の血圧測定には、自由行動下 24 時間血圧測定(ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)が有用とする報告が増えており、二次性高血圧では拡張期高血圧や夜間の収縮期高血圧が ABPM にて観察される場合が多い(2, 3)。

##### 2. 発症年齢

小児高血圧は年齢が低いほど何らかの器質的な異常を伴う二次性高血圧である可能性が高い。特に 12 歳未満では二次性高血圧の頻度が高く、さらに、10 歳未満の小児高血圧では、腎実質性または腎血管性の腎性高血圧を疑い精査を進めることが推奨されている(4, c)。さらに最近、351 人の高血圧小児を対象としてランダム化比較試験のデータから、6 歳未満の小児において二次性高血圧の可能性が有意に高いことが報告されている(5)。

##### 3. 症状、診察所見

腎血管性高血圧を含む二次性高血圧の鑑別診断のために、問診、血液・尿検査、画像検査などが有用である。

問診としては、出生歴（在胎週数、出生体重、臍動脈のカテーテル留置歴など）、家族歴（高血圧、腎疾患、心疾患、糖尿病の有無など）、既往歴（特に尿路感染症、その他腎疾患など）を聴取することが重要であり、二次性高血圧の原因として最も頻度の高い腎実質性高血圧の鑑別の手掛かりとなる(c-e)。また、睡眠の状況（いびき、無呼吸の有無や、日中の居眠りなど）や内服薬（ステロイド薬、calcineurin 阻害薬等の免疫抑制

薬、三環系抗うつ薬、鼻腔うっ血除去薬、避妊薬など)などの聴取も重要である。

二次性高血圧やその合併症に伴う症状として、頭痛、痙攣、めまい、視野の異常、鼻出血、顔面神経麻痺、胸痛、片麻痺、成長障害、動悸、流汗、紅潮、多尿、間欠跛行、無月経などが挙げられる(6)。また、不穏状態や睡眠障害、感情の激しい起伏、注意力散漫などの様子の変化が初期症状としてみられる場合もある(7)。腎血管性高血圧に比較的特異的な所見として、腹部の血管雑音があるが、聴取されない場合も多く血管雑音がないことは腎血管性高血圧の否定にはならない(8, a)。

## CQ2 血漿レニン活性の測定は小児腎血管性高血圧の診断に有用か。

### ステートメント

血漿レニン活性は、体動により上昇しやすく、特に幼少児では異常の判断が困難な場合が多いため、腎血管性高血圧の診断確立の検査としては有用ではない。

#### 推奨グレード C2

本症の診断や二次性高血圧を来す他疾患の鑑別のために、血液検査は必須である。初期血液検査項目としては、BUN、クレアチニン、電解質および血液ガスなどが有用であり、BUN、クレアチニン、カリウムの上昇は腎機能障害の有無は腎実質性障害の鑑別に、また、カリウム値の低下は腎血管性高血圧を含む、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系の亢進状態でしばしば認められる所見である。

また、安静時の末梢血検査で血漿レニン活性(PRA)の上昇を認める場合が多いが、画像検査で腎血管狭窄が証明された患児においても、約15%の症例ではPRAは正常値である(9)。また、血漿レニン活性は体動や塩分制限(不足)などにより上昇しやすく、特に幼少児では異常の判断が困難な場合が多い(10)。

尿検査は、腎血管性高血圧の診断に直接結びつかない場合が多いが、簡便な検査であり、慢性糸球体腎炎など他の二次性高血圧の鑑別に有用である。また、片側の腎動脈狭窄による腎血管性高血圧によるRAA系の亢進により、健側腎からのナトリウムの漏出を生じ、多尿、口渇などを来す病態(Hyponatremic hypertensive syndrome)が知られ(11)、著明な低ナトリウム血症や蛋白尿を生じることから、血液検査、尿検査とも診断に有用である。

## CQ3 カプトプリル負荷試験は小児腎血管性高血圧の診断に有用か。

カプトプリル負荷試験は、再現性を得にくく、小児腎血管性高血圧の診断には有用ではない。