

低形成・異形成腎を中心とした  
先天性腎尿路異常(CAKUT)の  
腎機能障害進行抑制のための  
ガイドライン [オンライン版]

編集

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (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」研究班

# 刊行にあたって

日本では、平成 26 年度より「希少性」、「原因不明」、「効果的な治療方法未確立」、「生活面への長期にわたる支障」の 4 要素を満たす難治性疾患に対して、患者データベースも活用し、難治性疾患患者の疫学調査に基づいた実態把握を行って、科学的根拠を集積・分析することにより、診断基準・重症度分類の確立、エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の普及および改正等を行い、難治性疾患の医療水準の向上を図ること」を目的として、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）が開始されました。

本ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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」研究班の一事業として、日本小児腎臓病学会の全面的なサポートのもとに作成されたものです。

先天性腎尿路異常（congenital anomalies of the kidney and urinary tract：CAKUT）は、上記の 4 要素を満たす難治性疾患ですが、小児期の慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）や末期腎不全（end-stage kidney disease：ESKD）の最大の原因疾患であるにもかかわらず、その診療ガイドラインは世界的にもほとんど作成されていませんでした。その最大の原因は、CAKUT が希少疾患であり、その診断や治療・管理に関する質の高いエビデンスがほとんどなかったことではないかと思われます。

しかし、上記のような日本の政策の方向性が示されたことに加え、次世代シーケンサー等を用いた遺伝子解析の進歩により CAKUT の診断技術が向上したことや、欧米や日本で CAKUT を中心とした CKD コホート研究が行われ、いくつかの重要な知見が得られるようになったことなどから、CAKUT を対象とした診療ガイドラインを作成するに至りました。

言うまでもありませんが、ガイドラインはあくまで診療を支援するためのものであり、診療を拘束するものではありません。このガイドラインを実際に臨床の現場でどのように用いるかは、医師の専門的知識と経験をもとに患者さんの意向や価値観を考慮して総合的に判断する必要があります。また、このガイドラインは恒久的なものではなく、今後、国内外の臨床研究で得られる新たなエビデンスをもとに順次改訂していく方針です。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
（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」研究班

研究代表者  
飯島一誠

# はじめに

本ガイドラインが対象とする疾患は、先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) である。CAKUT は、低形成腎、異形成腎、腎無形成、後部尿道弁や様々な下部尿路障害による閉塞性尿路疾患などを含む概念で、小児慢性腎臓病〔小児 CKD (chronic kidney disease)〕あるいは末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD) の最大の原因疾患であり、その早期診断と適切な管理が極めて重要である (なお CAKUT の訳語として従来「先天性腎尿路奇形」が一般的に用いられてきたが、臨床現場の用語として「奇形」の使用には議論があり、本ガイドラインでは「先天性腎尿路異常」の用語の使用を提唱する。ただし医学的な記述に「奇形」の使用を完全に排除することは現状では困難であり、本文中には一部使用した。用語の問題は、今後も検討を要すると思われる)。

本ガイドラインは、CAKUT の各疾患・病態の定義を明確にすることと、CAKUT のなかでも特に低形成・異形成腎による腎機能障害の適切な管理方法の明示を目標とした。これまで CAKUT に分類される各病態の用語やその定義は必ずしも統一されておらず、しばしば混乱が生じてきた。本ガイドラインでは、それらの病態に対し一定の用語、定義の確立を試みた。また低形成・異形成腎による腎機能障害は乳幼児期からの発症、多尿・塩類喪失傾向等々、特有の問題点があり、その個々について言及した。なお CKD の一般的な管理については、日本腎臓学会から発行されている「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」をはじめとしてすでに該当するガイドラインがあるため、本ガイドラインでは取り上げていない。

さらに近年解明が進みつつある CAKUT の遺伝子診断についても取り上げている。特に様々な症候群に伴う CAKUT (いわゆる syndromic CAKUT) に関しては遺伝子異常の解明が進み、遺伝子診断の意義が高くなっている。

最後に、CAKUT はいわゆる希少疾患であり、レベルの高いエビデンスは限られている。「本ガイドラインの作成について」でも述べるが、本ガイドライン作成にあたっては「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に最大限準拠しつつも、narrative な記載も多くなっている。むしろ本ガイドラインが一助となり、日本から CAKUT に関する質の高いエビデンスが発表されることを期待している。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
(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」研究班  
先天性腎尿路異常 (CAKUT) グループ

研究分担者  
石倉健司

## 作成組織・査読委員 一覧

### 作成組織

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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」研究班  
研究代表者：飯島一誠

### 作成主体

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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」研究班  
先天性腎尿路異常(CAKUT)グループ  
研究分担者：石倉健司

### 【ガイドライン統括委員会】

石倉健司 国立成育医療研究センター器管病態系内科部腎臓・リウマチ・膠原病科  
上村 治 日本赤十字豊田看護大学専門基礎(臨床医学)  
佐古まゆみ 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター臨床研究推進部臨床試験推進室  
中井秀郎 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児泌尿器科

### 【ガイドライン作成チーム】

秋岡祐子 埼玉医科大学小児科  
石倉健司 国立成育医療研究センター器管病態系内科部腎臓・リウマチ・膠原病科  
上村 治 日本赤十字豊田看護大学専門基礎(臨床医学)  
大森多恵 東京都立墨東病院小児科  
佐古まゆみ 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター臨床研究推進部臨床試験推進室  
佐藤裕之 東京都立小児総合医療センター泌尿器科・臓器移植科  
佐藤 舞 国立成育医療研究センター器管病態系内科部腎臓・リウマチ・膠原病科  
永井琢人 愛知医科大学病院腎臓・リウマチ膠原病内科  
中井秀郎 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児泌尿器科  
濱崎祐子 東邦大学医学部小児腎臓学講座  
原田涼子 東京都立小児総合医療センター腎臓内科  
三上直朗 東京都立小児総合医療センター腎臓内科  
森貞直哉 兵庫県立こども病院臨床遺伝科

### 【システムティックレビューチーム】

河合富士美 聖路加国際大学学術情報センター図書館  
佐藤 舞 国立成育医療研究センター器管病態系内科部腎臓・リウマチ・膠原病科  
原田涼子 東京都立小児総合医療センター腎臓内科  
三上直朗 東京都立小児総合医療センター腎臓内科

### 査読委員

#### 【日本小児腎臓病学会】

里村憲一 大阪府立母子保健総合医療センター腎・代謝科

#### 【日本小児泌尿器科学会】

坂井清英 宮城県立こども病院泌尿器科

# 目次

刊行にあたって .....	ii
はじめに .....	iii
作成組織・査読委員 一覧 .....	iv
本ガイドラインの作成について .....	vi
CQ・推奨一覧 .....	ix
<b>I CAKUTの疫学</b> .....	1
<b>II 低形成・異形成腎</b> .....	5
1 総論 .....	6
1 腎尿路の発生 6	
2 腎尿路の発生の分子メカニズム 7	
3 CAKUTの病因 7	
4 腎形成異常 8	
2 CAKUT(特に低形成・異形成腎)の原因遺伝子と解析指針 .....	13
1 CAKUTの原因遺伝子 13	
2 CAKUTの遺伝子解析 14	
3 実際の遺伝子解析対象者の選定と解析手順 15	
4 遺伝子解析の手順 15	
5 CAKUT 遺伝子解析における問題点 16	
<b>III 低形成・異形成腎の管理法</b> .....	19
CQ1 CAKUTの腎機能障害・成長障害進行抑制に水分・Na 補充は必要か? .....	20
CQ2 低形成・異形成腎に対して薬物療法は腎機能障害進行抑制に有用か? .....	23
<b>索引</b> .....	29

# 本ガイドラインの作成について

本ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等克服研究事業(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(H26- 難治等(難)- 一般 -036)」研究班のCAKUTグループにより作成された。

## 1 本ガイドラインの目的

先天性腎尿路異常(congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT)は、日本の末期腎不全(end-stage kidney disease : ESKD)の原因疾患の約40%を占め、最も頻度が高い疾患である<sup>1)</sup>。したがって本ガイドラインの目的は、低形成・異形成腎を中心としたCAKUTの疫学、診断、管理方法などについてまとめ、適切な医療を提供し、腎機能障害進行を抑制し、CAKUT患者の腎予後改善に寄与することである。本ガイドラインのトピックは、低形成・異形成腎を中心としたCAKUTの腎機能障害進行抑制(腎予後の改善)である。

本ガイドラインの対象患者は、ESKDに至っていない小児CAKUT患者[CKD(慢性腎臓病)ステージ1～5]である。

本ガイドラインの使用対象者は、特に低形成・異形成腎による腎機能障害は乳幼児期から発症し、様々な随伴症状を伴うことから、小児期および移行期の腎・泌尿器疾患の診療に携わるすべての医師とする。小児科専門医が小児の腎臓専門医または小児の泌尿器科専門医への紹介時期を適切に判断できることも含め、本ガイドラインは日常診療の支援ツールとなるよう作成された。

## 2 本ガイドラインの作成手順

本ガイドラインは、国際的に標準的な手順を示す「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014<sup>2)</sup>」を参考にして作成した。ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成チーム、システムティックレビューチームを編成した。ガイドライン作成チームは、CAKUTの診療経験が豊富な小児の腎臓専門医および泌尿器科専門医、ガイドライン作成経験の豊富な小児科専門医から選定した。システムティックレビューチームには、ヘルスサイエンス情報専門員上級資格者に参画いただいた。システムティックレビューチームは、ガイドライン作成チームが策定したスコープに従って、基本検索式を用いて網羅的・系統的に文献検索を行い、エビデンスを総体的に評価した。主に用いたデータベースは、PubMed、医中誌Webである。検索対象期間は2014年12月までとしたが必要に応じてハンドサーチを行った。原則として小児を対象とした査読のある原著論文を選択し、英語と日本語以外の論文、および症例報告の論

文を除外した。二次資料として日本腎臓学会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」と「小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き」を使用した。

ガイドライン作成チームは、その結果をもとに、エビデンスだけでなく国内における診療状況も鑑み、益と害を考量して診療ガイドライン草案を作成した。

本ガイドラインでは、疫学や診断については記述式で作成し、推奨は示さないこととした。管理方法については、CQ形式で作成し、冒頭に推奨文と推奨グレード[推奨の強さ(表1)とエビデンスの強さ(表2)]を示し、解説のなかで背景にあるエビデンスを記載するスタイルとした。管理方法は、腎機能障害進行抑制を目的としたNa管理、水分管理、薬物療法を取り上げた。CAKUTグループ会議にて、全章の発表と討論を行って診療ガイドライン草案を作成した。CQの推奨グレードについては、メールにて投票(賛成、反対、その他意見)を行い、最終案を作成した。

2016年4月に最終案について、査読委員2名(日本小児腎臓病学会1名、日本小児泌尿器科学会1名)の評価を受けた。並行して日本小児腎臓病学会ウェブサイトにて公開し、パブリックコメントを募集した。2016年5月にCAKUTグループ会議にて協議し、これらの質問に回答するとともに、必要に応じて追記・修正して、ガイドラインを確定した。

### 3 利益相反(COI)について

本ガイドラインの作成資金はすべて、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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(H26-難治等(難)-一般-036)」により支出された。

作成に関わったメンバー全員は日本小児腎臓病学会に、利益相反(COI)に関する申告書を提出し、当学会で管理している。

アカデミックCOIについては、複数の学会の学会員から委員を構成することによって配慮した。

### 4 ガイドラインの改訂予定

本ガイドラインは、日本におけるCAKUTに対し初めて作成された診療ガイドラインである。エビデンスの収集状況や本ガイドラインの臨床現場への普及状況を考慮して、3～5年を目途に改訂を行う予定である。

表1 推奨の強さ

「1」	強く推奨する
「2」	弱く推奨する(提案する)

表2 エビデンス総体の強さ

A(強)	効果の推定値に強く確信がある
B(中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C(弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D(とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

## 5 本ガイドラインの使い方

ガイドラインを使用する際には、ガイドライン＝エビデンスに基づいた医療とは限らないことに注意すべきである。臨床現場で行われる診断法・治療法は、いまだ経験的なものが多くエビデンスが十分集積されていない。ガイドラインは医療者の経験を否定するものではない。ガイドラインは作成時点のエビデンスに基づいたものであり、エビデンスの量とレベルは将来変化しうるものであることを忘れてはいけない。ガイドラインは医療者や患者の意思決定に寄与する判断材料のひとつに過ぎず、使用者自身が批判的に吟味したうえで、患者の病状と医療環境、患者の希望を考慮し、医療者の経験を踏まえて、その推奨を患者に適用するかどうか決定するものである。また、本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

適応外薬を使用する際は、薬剤の特性、副作用を十分に理解している必要がある。適応外薬を安易に使用することは避けなければならない。また、適応外薬を使用して副作用などの問題が起きた場合には、医薬品副作用被害救済制度の補償対象とならない場合があることに留意する必要があり、このことは患者やその保護者にも周知しておく必要がある。

### 文献

- 1) Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T: End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol* 19:933-938, 2015
- 2) 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子(編): *Minds 診療ガイドライン作成の手引き* 2014. 医学書院, 2014

### 参考 CAKUT 基本検索式

#### ★ PubMed

(((((("Cakut"[Supplementary Concept] OR ("Congenital Anomalies"[TIAB] AND "Kidney"[TIAB] AND "Urinary Tract"[TIAB])) OR ("Branchio-Oto-Renal Syndrome"[Mesh] OR branchio-oto-renal[TIAB] OR branchio-otorenal[TIAB] OR branchiootorenal[TIAB] OR Melnick-Fraser[TIAB] OR "BOR Syndrome"[TIAB] OR Branchio-Oculo-Facial[TIAB] OR ("Papillorenal syndrome"[TW] OR "optic coloboma"[TIAB] OR "renal coloboma"[TIAB] OR "isolated renal hypoplasia"[TIAB]) OR ("Townes-Brocks syndrome"[TW] OR "Townes Syndrome"[TIAB] OR Townes-Brocks-[TIAB])) OR (oligomeganephronia[TIAB] OR ("renal dysplasia"[TIAB] OR ("renal hypoplasia"[TIAB] OR ("kidney dysplasia"[TIAB] OR ("kidney hypoplasia"[TIAB] OR ("scarred kidney"[TIAB] OR ("renal agenesis"[TIAB] OR ("Hereditary renal agenesis"[Supplementary Concept]) OR (pelvictasis[TIAB] OR ("fusion anomalies"[TIAB] OR ((("Kidney Diseases/congenital"[Mesh] OR ("Kidney/abnormalities"[Mesh])) AND ((hypoplasia[TIAB] OR hypoplastic[TIAB] OR (dysplasia[TIAB] OR dysplastic[TIAB])) OR (ectopia[TIAB])) OR ("reflux nephropathy"[TIAB])) AND Humans[MH]) AND English[LA]

#### ★ 医中誌 Web

((((CAKUT/AL) or (Branchio-oto-renal/AL) or ((鰓 - 耳 - 腎症候群 /TH or bor 症候群 /AL)) or (鰓弓耳腎 /AL) or (先天性腎尿路奇形症候群 /AL) or (腎コロボーマ症候群 /AL) or (townes-brocks/AL) or (タウンズ /AL and ブロックス /AL) or ((腎形成不全 /TH or 低形成腎 /AL) or (異形成腎 /AL) or ((腎瘢痕 /TH or 腎瘢痕 /AL) or ((腎形成不全 /TH or 矮小腎 /AL) or ((腎症 - 逆流性 /TH or 逆流性腎症 /AL) or (腎尿路奇形 /AL))) and (PT= 会議録除く and CK= ヒト)



# CQ・推奨一覧

## CQ1 CAKUTの腎機能障害・成長障害進行抑制に水分・Na補充は必要か？ 推奨グレード

多尿を伴うCAKUT(特に低形成・異形成腎)では、水分・Naの補充が腎機能障害の進行抑制や、成長障害の改善を認める可能性があるため、2D  
 行うことを提案する。

CAKUTにおいてもCKDステージの進行とともに高血圧や溢水を伴う場合には、水分・Naの制限を行うことを提案する。2D

## CQ2 低形成・異形成腎に対して薬物療法は腎機能障害進行抑制に有用か？ 推奨グレード

高血圧を伴うCKDステージ2～4の低形成・異形成腎の小児では、腎機能障害進行抑制効果が期待できるため、ACE阻害薬を中心とした降圧薬による降圧療法を提案する。2D

低形成・異形成腎患者では腎機能障害進行抑制効果が期待できるため、球形吸着炭の使用を提案する。2D





# I CAKUTの疫学

---



# CAKUTの疫学

先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) は小児慢性腎臓病〔小児CKD (chronic kidney disease)〕の最も重要な原疾患であるが、疫学情報は不足している。北米のレジストリのデータでは、CAKUTは出生1,000人あたり3～6例で生じると報告されている<sup>1)</sup>。CAKUT患者312例を30歳まで経過を追った欧州の研究では、末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD) への進行が年あたり0.023例であり、CAKUTのなかでも単腎と後部尿道弁を伴う低形成・異形成腎が進行のリスクであることが示されている<sup>2)</sup>。同じく欧州のコホート研究では、腎代替療法が必要となるCAKUT患者の腎代替療法開始年齢の中央値が31歳で、CAKUT患者の成人期の管理の重要性が示されている<sup>3)</sup>。一方、日本でもHiraokaらがrenal aplasiaが1,300出生あたり1例であることを報告しているが<sup>4)</sup>、日本小児のCAKUTの全体像を明らかにした疫学研究はほとんどない。

CAKUTの最も重要な合併症は腎機能障害 (CKDあるいは従来慢性腎不全) である。透析患者や腎移植レシピエントといったESKD患者全体に関しては、少数ながら海外のみならず日本からも疫学研究の結果が報告されており、日本小児ESKDの原疾患としてCAKUTが39.8%を占め最も頻度が高いことが示されている<sup>5)</sup>。小児の保存期 (透析前)CKDに関しては、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。2010年全国実態調査では、日本人小児のCKDステージ3～5 (生後3か月から15歳以上、ESKDは除く) の447例 (平均年齢8.7歳；男児272例；ステージ3, 315例；ステージ4, 107例；ステージ5, 25例) に関して情報を収集し、全患者の原疾患の91.1%が非糸球体性疾患であり、なかでもCAKUTが278例 (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<sup>6)</sup>。またこのCAKUT計278例の尿路系の合併症をみると、水腎57例、単腎39例、後部尿道弁20例、巨大尿管19例、多嚢胞性異形成腎 (multicystic dysplastic kidney : MCDK) 14例であった<sup>7)</sup>。以上から日本の小児ESKD、保存期CKDともに原疾患としてCAKUTが最も頻度が高く重要な原疾患であることに加え、腎臓のみならず尿路の異常も多く合併することが明らかとなった。またCKDの有病率は小児人口100万人あたり29.8例であった。

欧米ではイタリア<sup>8)</sup>やスペイン<sup>9)</sup>で、小児CKDに関する同様の疫学研究が行われており、日本と同様CAKUTが原疾患として最も多いことが示されている。またCKDの診断法や重症度に差異があるものの、日本より有病率が高く、このことは欧米の小児ESKD患者が日本に比較して多いこととも一致する<sup>10)</sup>。

今後遺伝子検査の急速な発展を背景に、CAKUT患者の遺伝子異常がますます明らかにされていくことが期待される。そのため、CAKUTの疫学研究に関しても、今後遺伝子異常に

基づいた疫学情報の再構築が求められる可能性がある。

## 文献

- 1) Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT: Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol* **30**:374-386, 2010
- 2) Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, Innocenti ML, Somenzi D, Trivelli A, Caridi G, Izzi C, Scolari F, Mattioli G, Allegri L, Ghiggeri GM: Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* **76**:528-533, 2009
- 3) Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Ravani P, Jager KJ, Schaefer F: Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* **8**:67-74, 2013
- 4) Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Kasuga K, Ishihara Y, Mayumi M: Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney Int* **61**:1840-1844, 2002
- 5) Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T: End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol* **19**:933-938, 2015
- 6) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* **28**:2345-2355, 2013
- 7) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Iijima K, Honda M: Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol* **31**:105-112, 2016
- 8) Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F: Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* **111**(4 pt 1):e382-387, 2003
- 9) Areses Trapote R, Sanahuja Ibáñez MJ, Navarro M: Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project. *Nefrologia* **30**:508-517, 2010
- 10) Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ: Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* **27**:363-373, 2012





## II 低形成・異形成腎

# 1 総論

先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) は多様な腎尿路形態異常の一群である。このうち低形成・異形成腎は日本小児の保存期慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD)<sup>1)</sup> および末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD)<sup>2)</sup> の最多原疾患であり、的確な診断と診療指針が求められる。低形成・異形成腎は矮小腎にしばしば尿路異常を伴い、時に腎外合併症とともに症候群を呈する。主病態は腎機能低下に基づく尿産生異常、水・電解質調節障害、内分泌機能障害であり、そこに尿路異常や腎外症候による病態が加わり多様な臨床像を呈する。腎の無形成、低形成、異形成について理解するためには、一連の発生過程で、いつ、どのような異常が起こるのかを考えることが重要である。

## 1 腎尿路の発生 (図1)<sup>3,5)</sup>

腎臓は前腎、中腎、後腎の順に形成される。前腎と中腎は胎生期に消退し、後腎が永久腎の原基となる。後腎は排泄腔開口部近傍で中腎管の尾側から発生する尿管芽と後腎間葉から、尿管は尿管芽から形成される。これらは腎組織を形成しながら回転・上昇して後腹膜の頭側に移動する。

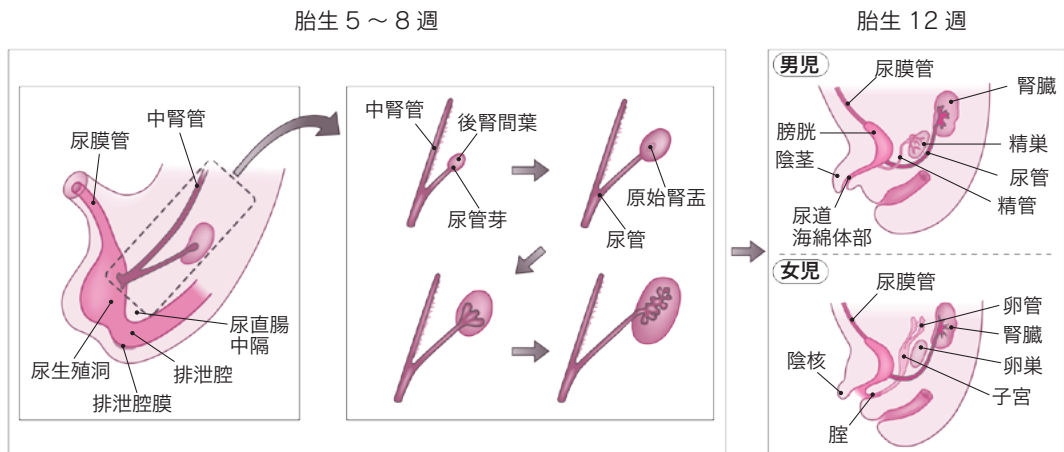


図1 腎尿路の発生

胎生 5 週、後腎は中腎管の尾側から発生する尿管芽と後腎間葉によって形成され、尿管・腎盂は尿管芽により形成される。分枝により伸長した尿管芽とその先端の後腎間葉の相互作用によってネフロンが形成される。胎生 12 週、排泄腔は尿生殖洞と直腸に区分され、尿生殖洞から膀胱が形成される。中腎管および中腎傍管は、それぞれ男性、女性生殖管の大部分を形成する。

(Moore P : 腎泌尿器系。瀬口春道, 小林俊博 (訳), ムーア人体発生学原著第 8 版。医歯薬出版, 247, 2011 および Connolly JO, Neild GH: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. In: Johnson R, Feehally J, Floege J (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5<sup>th</sup> ed. Elsevier, 614, 2015 より改変)



## 1 | 尿管の発生と機能獲得

腎臓の発生は、胎生 4 週に尿管芽が後腎間葉内に侵入して始まる。後腎間葉が尿管芽の分枝・伸長を促進し、尿管芽が後腎間葉の分化を促す相互誘導作用により発生過程が進展する。尿管芽の先端は繰り返し分岐し集合管を形成する。分枝かれした集合管は拡大融合して大腎杯を、引き続き分岐した集合管は融合して小腎杯を形成する。

一方、尿管芽に誘導された後腎間葉は間葉-上皮転換によって上皮化し管状構造を形成する。管は後腎胞、C 字体、S 字体へと形態を変化させ、近位端は陥凹し、内部に毛細血管が流入し糸球体が形成され、一方、遠位端は集合管と融合する。こうして糸球体、近位尿細管、遠位尿細管、集合管からなるネフロンが形成される。糸球体数は胎生 10～18 週の間徐々に増加し、32 週までその数は急速に増加して上限に達する。最終的にはひとつの腎臓につき 40 万～200 万個のネフロンを有するに至る。

胎児期の腎臓は超音波検査によって胎生 15 週頃から観察が可能となり、胎生 20 週には腎実質内部も明瞭に観察される。尿産生は胎生 9 週頃に始まるが、胎生 16 週までは尿が羊水産生にほとんど関与しないため、羊水量が腎機能を反映するのは胎生 16 週以降である。

出生後、腎長軸径は近位曲尿細管の伸長と間質の増生によりほぼ直線的に増加する。新生児の糸球体サイズは 65～70  $\mu\text{m}$  であるが、1 歳で 90～110  $\mu\text{m}$ 、成人で 130～170  $\mu\text{m}$  と大きくなる。

## 2 | 腎臓の位置変化

後腎は腎門部を腹側に向け両側が接近して仙骨腹側に形成される。腹部骨盤部の成長に伴って腎門部が約 90° 内側に回転しながら相対的に腹部へ上昇し、胎生 9 週までに後腹膜腔に位置する。

## 3 | 膀胱と尿道の発生

総排泄腔が背側の直腸と腹側の尿生殖洞に分割され、尿生殖洞から膀胱が形成される。尿生殖洞の骨盤部は男児では膀胱頸部と前立腺部尿道が、女児では全尿道が形成される。中腎管の尾側端は膀胱三角部を形成し、中腎管の退縮につれて尿管が膀胱に開口する。

## 2 | 尿管路の発生の分子メカニズム<sup>3,6)</sup> .....

尿管芽と後腎間葉の相互誘導作用により発生過程が進展する。後腎間葉から GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) が分泌され、中腎管に発現する RET に作用して尿管芽を後腎間葉内に誘導し分枝・伸長させる。GDNF の発現は、EYA1、PAX2 などの転写因子によって促進的に、BMP4 によって抑制的に制御され、その結果、尿管芽の分枝が正確に行われる。

一方、ネフロンに分化する過程には間葉-上皮転換が重要である。後腎間葉に発現する WNT4 が促進的に、SIX2 が抑制的に働くことで分化が制御されている。

## 3 | CAKUT の病因 .....

CAKUT の病因は単一ではなく、染色体異常を含む遺伝的要因や環境因子などが複数関与しているとされる<sup>7~10)</sup>。低形成・異形成腎の 15% は遺伝子異常を病因とするが<sup>8)</sup>、大部分の CAKUT の病因は不明である。母体の環境因子として、コカイン、エタノール、ゲンタマイ

シン、非ステロイド性抗炎症薬、レニン・アンジオテンシン系抑制薬などの薬剤による胎児期曝露があげられ<sup>9)</sup>、胎内感染症のほか、妊娠前の糖尿病でCAKUT発生率が高く<sup>7)</sup>、妊娠初期に糖尿病にさらされることのリスクが報告されている<sup>11)</sup>。

## 4 腎形成異常

CAKUTでは、腎尿路の発生過程に異常を生じた時期やその病因により、いくつかの腎形態異常を呈する。

以下に述べる低形成腎と異形成腎は、発生過程で生じる障害が異なる点で別個の疾患と理解されるが、確定診断には詳細な組織学的検討が必要で、臨床には分ける意義に乏しい。したがって慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)診療においては、低形成腎と異形成腎は、明確に区別することなく低形成・異形成腎(renal hypodysplasia)として一括して扱われ、腎外合併症や下部尿路異常とともに包括的に管理される。

### 1 | 腎無形成(renal agenesis)

#### a) 定義

一側または両側の腎組織を認めない。

#### b) 病因

腎無形成は、胎生4週に生じる発生異常で、尿管芽の未発生や尿管原基が退縮することによって起こる。また、尿管芽が後腎間葉に侵入しないとネフロンが発生が誘導されず腎無形成となる。

#### c) 臨床像

一側腎無形成に関するシステマティックレビューは、1,000～2,000例に1例の頻度で発生し、男児に多いことを報告している<sup>12)</sup>。対側の腎尿路異常を32%の症例に認め、膀胱尿管逆流が最多で24%の症例にみられること、腎障害として微小アルブミン尿を21%に、高血圧を16%に、推定糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR) < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>を10%に認める<sup>12)</sup>。両側腎無形成では、Potter症候群を呈し肺低形成のため生存は極めて困難である。

同側の尿管は欠損しているか盲端を呈する。男児では精嚢腺嚢胞を伴うことが知られ、精巢、精管が欠損する例もある<sup>13)</sup>。前述のシステマティックレビューは、子宮や膣の奇形の合併を11%と報告し<sup>12)</sup>、膣欠損のため腔留血腫を呈する症例もある<sup>14)</sup>。また、腎無形成を疑った場合は骨盤腎などの異所性腎を鑑別する必要がある。

### 2 | 低形成腎

#### a) 定義

腎長径が年齢相当の-2SD未満の矮小腎。ネフロン数が明らかに少なく組織学的に腎皮質と髓質の構築は正常で異形成成分を含まない<sup>15)</sup>。腎瘢痕など二次性の矮小腎とは区別される。低形成腎は、ネフロンの分布が正常なsimple hypoplasiaと、腎葉の数が少なくネフロンの分布が疎で肥大した糸球体・尿細管肥大を認める寡巨大糸球体症(oligomeganephronia, oligomeganephronic-hypoplasia)に区分されるが<sup>16)</sup>、両者を区別する臨床上的意義は乏しく、同一疾患の可能性もある。

## b) 病因

後腎間葉細胞からのネフロンの発生が胎生期中途中で停止することを病因とする<sup>5)</sup>。

## c) 臨床像

低形成腎と診断するためには異形成成分がないことを組織学的に示す必要があるため、異形成腎との鑑別は困難であるが、軽度の低形成腎は腎臓超音波検査で皮髄境界を認める点で異形成腎と異なる。一般に低形成腎は異形成腎と異なり下部尿路の閉塞などの尿路異常を伴わないとされている。低形成腎の大部分は両側性に発生し、しばしば多発奇形症候群、Down 症候群、脳奇形に合併する<sup>16)</sup>。

oligomeganephronia は、組織学的にネフロンの分布が疎で、正常の2倍以上に及ぶ糸球体肥大を特徴とする<sup>17)</sup>。過剰濾過のため糸球体が肥大し、分節性硬化を認め、漏出する蛋白などの再吸収により尿細管も肥大拡張している<sup>16,17)</sup>(**図2**)。早産児<sup>18,19)</sup>や small for gestational age (SGA)児<sup>19)</sup>はネフロン数の少ない oligonephropathy で出生し、早産児の修正38週時の腎容量は oligonephropathy を反映して、正常産児の出生時腎容量よりも小さく、糸球体濾過量も低下していることが報告されている<sup>20)</sup>。oligonephropathy が成人期のCKD、高血圧や心疾患のリスクにつながることが注目されている<sup>18,19)</sup>。

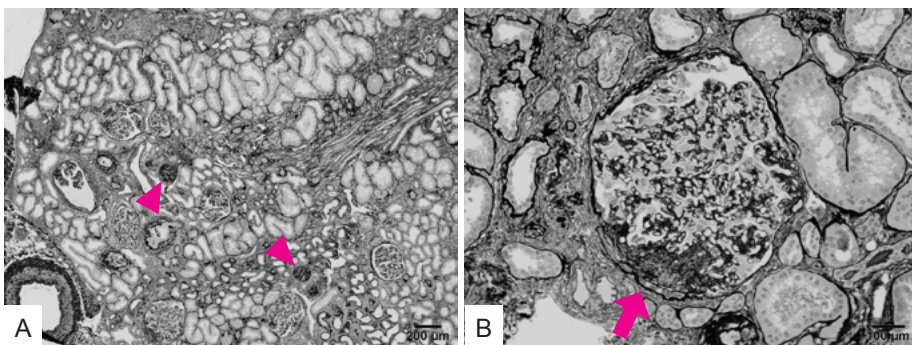
## 3 | 異形成腎

### a) 定義

尿管芽や後腎間葉細胞の異分化により、嚢胞や、軟骨、平滑筋など腎実質には本来存在しない間葉系組織を含むものである。一側のことも両側性のこともあり、腎瘢痕など二次性の矮小腎とは区別される。

### b) 病因・病態

一般に間葉細胞は多分化能を有し、骨、軟骨、脂肪、皮膚、筋肉などに分化しうる。しかし、ネフロン形成過程では、間葉細胞の分化は間葉-上皮転換によって制御され、間葉細胞から骨や軟骨が形成されることはない。ヒトの異形成腎の原因は不明であるが、動物モデルでは在胎早期に羊の尿管を結紮すると異形成腎を呈すること、臨床的にもしばしば閉塞性尿路障害を伴うことから、異形成腎の発生には尿路閉塞が深く関与していると考えられる<sup>16)</sup>。



**図2** oligomeganephronia の組織所見

A: 肥大した糸球体が疎らに分布し、肥大拡張した尿細管を伴っている。全硬化し萎縮した糸球体(▶)が見られる。

B: 肥大した糸球体。係蹄には分節性硬化(➡)を認める。

組織学的には、多発性嚢胞の形成、primitive duct を取り巻く同心円状の線維化、軟骨や平滑筋の存在で診断される(図3)。ネフロン数は少なく、胎児型の未熟糸球体や尿細管、分岐が少なく拡張した集合管を非特異的に認める<sup>16)</sup>。

### c) 臨床像

異形成腎は、矮小腎や、わずかな腎実質に多発性嚢胞を伴った腎形態異常に、しばしば尿路異常を合併して、様々な腎尿路形態異常を呈する。腎臓超音波検査では、腎辺縁が不整であること、腎実質が高輝度で皮髄境界が不明瞭なことを特徴的な所見とする。

特徴的な腎尿路形態異常を呈する異形成腎として、多嚢胞性異形成腎(multicystic dysplastic kidney: MCDK)があげられる。MCDKは、腎形成の早い時期に何らかの理由で尿路が完全にまたは部分的に閉塞して発症するものと考えられている。それ以前に形成されたネフロンから排泄される尿が早期からうっ滞して、尿管芽の分枝や伸長の障害を起こすとともに尿細管が拡張し腎全体が嚢胞形成を呈する。出産3,000例にほぼ1例の頻度で、男児に多く、その多くが一側性であるが両側性も約20%存在する。肉眼的に種々の大きさの嚢胞がみられるが腎実質はみられず無機能であることが多い(図4)。自然退縮する傾向にあり、腎無形成と診断されることも少なくない。正常な腎盂は形成されず尿管も認められないか閉塞している。反対側の腎尿路異常を1/3に認め、膀胱尿管逆流が多い<sup>21)</sup>。その他、水腎症、尿管瘤、低形成腎が認められる。反対側の腎が正常であれば羊水量も保たれ、生命予後は良好であるが、両側MCDKではPotter症候群を呈し生存は極めて困難である。

## 4 | renal tubular dysgenesis (RTD)

RTDはしばしばCAKUT類縁の疾患と扱われているが、腎以外の尿路系の異常を伴わな

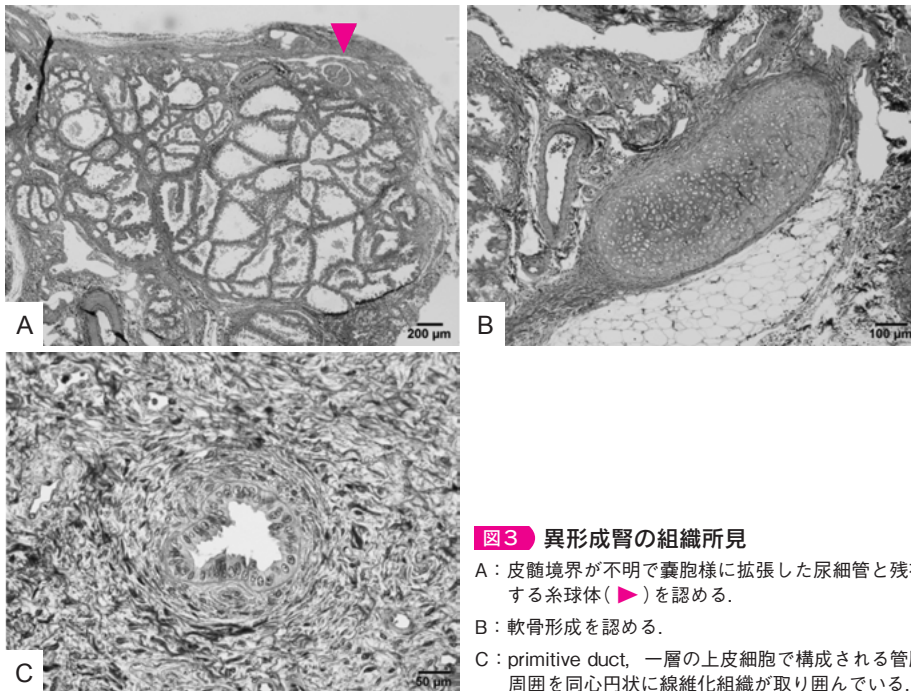
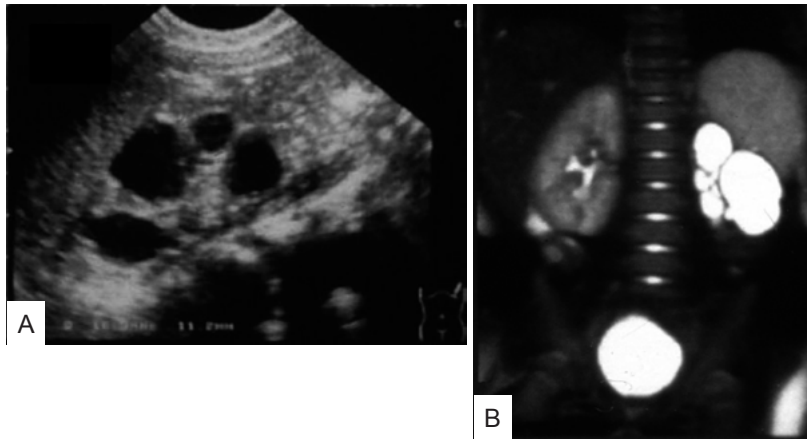


図3 異形成腎の組織所見

A: 皮髄境界が不明で嚢胞様に拡張した尿細管と残存する糸球体(▶)を認める。

B: 軟骨形成を認める。

C: primitive duct, 一層の上皮細胞で構成される管腔周囲を同心円状に線維化組織が取り囲んでいる。



**図4** 左多嚢胞性異形成腎の画像所見

A：腎臓超音波検査所見：左腎は小さく、辺縁不整である。腎実質は薄く高輝度で皮髄境界が不明瞭である。複数の嚢胞を認める。

B：腎MRI T2強調画像：左腎は小さく実質を認めない。複数の嚢胞を認める。

いこと等から本ガイドラインではCAKUTとは別の概念として定義する。しかし特に低形成・異形成腎と混同されていることも多いかと思われるため、本項では解説しておく。

#### a) 定義

RTDは近位尿細管の形成不全を特徴とし、弓状動脈から輸出細動脈までの動脈壁肥厚を伴うまれな先天性腎疾患である。

#### b) 病因・病態

レニン・アンジオテンシン系の障害による腎血流の低下により近位尿細管形成不全を呈することが考えられている<sup>22)</sup>。原因はrenin, angiotensinogen, angiotensin converting enzyme, angiotensin II receptor type1の遺伝子(それぞれREN, AGT, ACE, AGTRI)に異常を認めることや<sup>23,24)</sup>、続発性に双胎間輸血症候群、先天性ヘモクロマトーシスやレニン・アンジオテンシン系抑制薬の胎児期曝露により発症することが報告されている<sup>22)</sup>。RTDは組織学的に近位尿細管の数が乏しいことで診断される。尿細管形成不全のため、係蹄が大きく展開した糸球体同士が接近して分布する。皮質域の遠位尿細管は代償性に肥大し、髓質域のヘンレループは萎縮し、集合管は虚脱し間葉組織で囲まれている<sup>24,25)</sup>。

#### c) 臨床像

多くが重症例でPotter症候群を呈し新生児期に死亡する。遺伝性と続発性RTDの臨床像は類似し、胎生期の羊水過少、出生後の腎不全、頭蓋冠低形成(大泉門過開大)、新生児期の重篤な低血圧を特徴とする。また、新生児期以降に、高度な動脈-細動脈病変のため腎血管性高血圧を呈する症例もある<sup>22)</sup>。

羊水の主成分が胎児尿となる20週以降に発症した羊水過少で、腎の大きさ・形態に大きな異常を認めない場合にはRTDを疑う。遺伝性RTDでは胎児の成長は正常で、一方、続発性では発育遅延を認めることが多い。軽度から中等度の臨床経過で新生児期を過ぎたRTDのなかには低形成・異形成腎と混同されている症例が少なくないと考えられる<sup>22)</sup>。

## ● 文献

- 1) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohhashi 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* **28**:2345-2355, 2013
- 2) Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T: End-stage renal disease in Japanese children: a nation wide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol* **19**:933-938, 2015
- 3) Moore P: 腎泌尿器系. 瀬口春道, 小林俊博(訳), ムーア人体発生学原著第8版. 医歯薬出版, 233-270, 2011
- 4) 楠田 聡, 神田祥一郎, 服部元史: 腎臓の発生と発達. *Fetal Neonatal Med* **6**:55-56, 2014
- 5) Connolly JO, Neild GH: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. In: Johnson R, Feehally J, Floege J (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5<sup>th</sup> ed. Elsevier, 613-630, 2015
- 6) Costantini F, Kopan R: Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. *Dev Cell* **18**:698-712, 2010
- 7) Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV: Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nature Rev Nephrol* **11**:720-731, 2015
- 8) Weber S, Moriniere V, Knuppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, Jankauskiene A, Mir S, Montini G, Peco-Antic A, Wuhl E, Zurowska AM, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Salomon R: Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* **17**:2864-2870, 2006
- 9) Warady BA, Chadha V: Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* **22**:1999-2009, 2007
- 10) dos Santos Junior AC, de Miranda DM, Simões e Silva AC: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an embryogenetic review. *Birth Defects Res C Embryo Today* **102**:374-381, 2014
- 11) Dart AB, Ruth CA, Sellers EA, Au W, Dean HJ: Maternal diabetes mellitus and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in the child. *Am J Kidney Dis* **65**:684-691, 2015
- 12) Westland R, Schreuder MF, Ket JCF, van Wijk JA: Unilateral renal agenesis: a systemic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant* **28**:1844-1855, 2013
- 13) 佐藤裕之: 腎・尿路の形成異常. 小児科診療 **77**(増刊号 小児の治療指針):764-768, 2014
- 14) Yoder IC, Pfister RC: Unilateral hematoocolpos and ipsilateral renal agenesis: report of two cases and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* **127**:303-308, 1976
- 15) Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, Ghiggeri GM: Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* **22**:1675-1684, 2007
- 16) Liapis H, Winyard P: Cystic diseases and developmental kidney defects. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds), *Pathology of the Kidney 6<sup>th</sup> ed. Lippincot Williams & Wilkins*, 1257-1306, 2007
- 17) Fettermann GH, Habbib R: Congenital bilateral oligonephronic renal hypoplasia with hypertrophy of nephrons. Studies by microdissection. *Am J Clin Pathol* **52**:199-208, 1969
- 18) Rodrigues MM, Gomez A, Abitbol C, Chandar J, Montane B, Zilleruelo G: Comparative renal histomorphometry: a case study of oligonephropathy of prematurity. *Pediatr Nephrol* **20**: 945-949, 2005
- 19) Kandasamy Y, Smith R, Wright IM: Oligonephropathy of prematurity. *Am J Perinatol* **29**:115-120, 2012
- 20) Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Lumbers ER: Extra-uterine renal growth in preterm infants: Oligonephropathy and prematurity. *Pediatr Nephrol* **28**:1791-1796, 2013
- 21) Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA: Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant* **24**:1810-1818, 2009
- 22) Gubler MC: Renal tubular dysgenesis. *Pediatr Nephrol* **29**:51-59, 2014
- 23) Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, Aziza J, Bieth E, Laurent N, Bouton JM, Feuillet F, Makni S, Amar HB, Laube G, Delezois AL, Bouvier R, Djoud F, Ollagnon-Roman E, Roume J, Joubert M, Antignac C, Gubler MC: Mutations in genes in the rennin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet* **37**:964-968, 2005
- 24) Yosypiv IV: Renin-angiotensin system in ureteric bud branching morphogenesis: implications for kidney disease. *Pediatr Nephrol* **29**:609-620, 2014
- 25) Lacoste M, Cai Y, Guicharnaud L, Mounier F, Dumez Y, Bouvier R, Djoud F, Gonzales M, Chatten J, Delezois AL, Daniel L, Joubert M, Laurent N, Aziza J, Sellami T, Amar HB, Jarnet C, Frances AM, Daikha-Dahmane F, Coulomb A, Neuhaus TJ, Foliguet B, Chenal P, Marcorelles P, Gasc JM, Corvol P, Gubler MC: Renal tubular dysgenesis, a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios: role of the rennin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* **17**:2253-2263, 2006

## 2

# CAKUT(特に低形成・異形成腎)の原因遺伝子と解析指針

## 1 CAKUTの原因遺伝子

先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) は大きく、腎尿路系の異常のみをきたす non-syndromic CAKUT と、腎尿路系以外の異常も認められる syndromic CAKUT に分けられる。

### 1 | non-syndromic CAKUT

腎外症状のない non-syndromic CAKUT の原因遺伝子として報告されているものには、*PAX2*, *HNF1B*, *CHD1L*, *RET*, *ROBO2*, *SALL1*, *SOX17* や *DSTYK* などがある<sup>1)</sup>。これらは常染色体優性遺伝 (autosomal dominant : AD) 機序により発症する。このうち、比較的頻度が高いのは *HNF1B* および *PAX2* で、Weber らは欧州の ESCAPE スタディで解析した 99 例の低形成・異形成腎のうち、8 例で *HNF1B* の変異 (8%) を、6 例で *PAX2* 変異 (6%) を認めたと報告した<sup>2)</sup>。その他にも様々な報告があるが、この 2 つの遺伝子は低形成・異形成腎のおおよそ 10% 程度に関与していると報告されている<sup>3)</sup>。この他にも極めて多数の遺伝子が関係していることが想定されているが、いまだ全容は解明されておらず、今後も新規 CAKUT 原因遺伝子が発見される可能性がある。

### 2 | syndromic CAKUT

CAKUT に腎外症状を伴う主な症候群のうち、単一遺伝子によるものが多数報告されている<sup>4~7)</sup>。腎外症状をもとに原因遺伝子を推測することは極めて重要である。*PAX2* や *SALL1* などの変異では、腎外症状を合併する場合としない場合があるので注意が必要である。また染色体構造異常には CAKUT を合併しやすいことが知られている。頻度の高い Down 症候群<sup>8)</sup> や、比較的まれな 4p 欠失症候群 (Wolf-Hirschhorn 症候群)<sup>9)</sup> などで様々な CAKUT の合併がみられる。染色体異常患者を診療した場合、一度は腎疾患の有無について検討すべきである。

### 3 | その他

繊毛病 (ciliopathy) は常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD)、常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease : ARPKD)、ネフロン癆などを含み、ネフロン癆関連シリオパチー (nephronophthisis-related ciliopathy : NPHP-RC) と称されることもある。NPHP-RC の腎病理所見としては腎嚢胞あるいは慢性間質性腎炎を認める。これには *PKD1*, *PKHD1*, *NPHP1*, *WDR19*, *OFD1* など多数の遺伝子が報告されている。また、renal tubular dysgenesis (RTD) は近位尿細管の発生障害

により、胎児期から高度の腎機能障害を認める疾患である。RTDの原因遺伝子は *AGT*、*AGTRI*、*REN* などのレニン・アンジオテンシン系(RAS)に関連する遺伝子で、常染色体劣性遺伝(autosomal recessive: AR)機序により発症する<sup>10)</sup>。母体が妊娠中にRAS抑制系降圧薬〔アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)]を服用していた場合にもRTDを発症することがあり、母親の病歴の聴取が重要である。NPHP-RC、RTDと低形成・異形成腎は病理学的に鑑別できることもあるが、混同されることも少なくない。

## 2 CAKUTの遺伝子解析 .....

### 1 | CAKUT 遺伝子解析の対象者

CAKUTの原因遺伝子解析は現在のところ研究目的でのみ行われていることに留意する。

- ①生後すぐ、もしくは小児期に始まる原因不明の腎機能障害および腎尿路の形態異常をもつもの。
- ②腎外症状の有無、家族歴の有無は問わない。

### 2 | 除外対象

- ①明らかに他の原因が疑われるもの。例：子宮内感染症、周産期の虚血、低酸素性障害など。
- ②本人、家族が遺伝子解析を希望しないもの。
- ③患者の未発症の未成年同胞(保因者診断、発症前診断は原則として行わない)。

### 3 | 遺伝子解析の利点・欠点

- ①遺伝子の関与が疑われるCAKUT患者と解析の利点。

特に以下の場合に臨床上、CAKUT患者で「遺伝」あるいは「遺伝子」が問題となると考えられる。

- ④親子例、同胞例などの家系集積がある例
- ⑤先天異常症候群の1症状としてCAKUTが存在する例
- ⑥CAKUTとNPHP-RCなど他の腎疾患との鑑別

④では、CAKUT原因遺伝子の同定は遺伝カウンセリングを行ううえで有用である。CAKUTの原因遺伝子の多くは前述のようにADであり、そのため患者本人の子が再発する確率はおおよそ1/2である。ただし、NPHP-RCやRTDはほとんどがARなので患者本人の子が発症することはまれである。

⑤は、知的障害や特異顔貌、心臓など他の器官にも異常が存在する先天異常症候群例で、単一遺伝子の異常や染色体構造異常が原因となる場合がある。原因遺伝子を同定することで診断の確定、腎外症状の発見(コロボーマ、難聴など)、予後の予測が可能となる場合がある。

⑥はNPHP-RCやRTDが対象になる。これらは腎病理学的に鑑別できることがあるが、実際には腎生検が困難で病理組織が得られないことも少なくない。このような場合、遺伝学的に鑑別することが可能なことがある。

- ②遺伝子解析の欠点。

その原因遺伝子に特異的な治療は現在のところほとんどない。したがって、患者本人には



直接利益がない場合も多い。また、遺伝子解析で変異がなくてもその疾患を否定することにはならないため、疾患の除外(遺伝子異常がないことを確認する)目的で遺伝子解析を行うことは推奨されない。

### 3 実際の遺伝子解析対象者の選定と解析手順

- ① CAKUT の種類、腎機能障害について検討する。
- ② CAKUT 以外の腎外症状の有無を精査する。  
例：発達の遅れはないか？ 難聴はないか？ 眼の異常はないか？ 多指の手術歴はないか？ 骨格の異常はないか？ など。
- ③ 家族歴を聴取し、家系図を作成する。遺伝形式(AD, AR, X連鎖性など)を推定する。
- ④ ①～③の情報から、原因遺伝子を推定する。
- ⑤ 家族の意向(遺伝子解析を希望するか)を確認する。その際、以下の点に留意すべきである。
  - Ⓐ 解析を受けるかどうかはすべて患者家族の自律的意思によるものであり、決して強制してはならない。
  - Ⓑ 遺伝情報は以下の3つの特性があることに留意する。  
不変性：生涯変わらない。直接遺伝子を治療することはできない。  
予測性：今後の経過を予測する。避けられない事実を告げることがある。  
共有性：本人のみではなく、両親、同胞、親戚にも影響をもつ。
- ⑥ 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」や日本小児科学会の Q and A を順守すべきである。  
日本医学会 (<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>)  
日本小児科学会 ([https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=30](https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=30))
- ⑦ 特に網羅的な遺伝子解析を検討する場合は各施設において倫理委員会の審査を受け、さらに臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーと連携するなど、倫理的に十分配慮することを強く推奨する。臨床遺伝専門医リストは、臨床遺伝専門医制度委員会ウェブサイト (<http://www.jbmg.jp/>) から入手できる。

### 4 遺伝子解析の手順(図1)

#### 1 臨床症状から原因遺伝子が推測できるとき

それぞれの遺伝子を直接シーケンス法、MLPA<sup>®</sup>(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)法などを用いて解析する。

#### 2 原因遺伝子が推定できないとき：網羅的遺伝子解析を行う

##### a) 先天異常症候群の場合

原因不明の先天異常症候群では、まず染色体 G-band 法を施行する。異常がない場合、アレイ CGH(comparative genomic hybridization)法が有用となることがある。アレイ CGH 法は微細な染色体構造異常を検出するデジタル染色体解析法である。アレイ CGH 法の適応はおもに知的障害を伴う先天異常症候群であり、原因不明の知的障害ではおおよそ 10～15% の患者で異常がみつかることされている。知的障害や自閉症を伴う CAKUT 患者では試みるべき

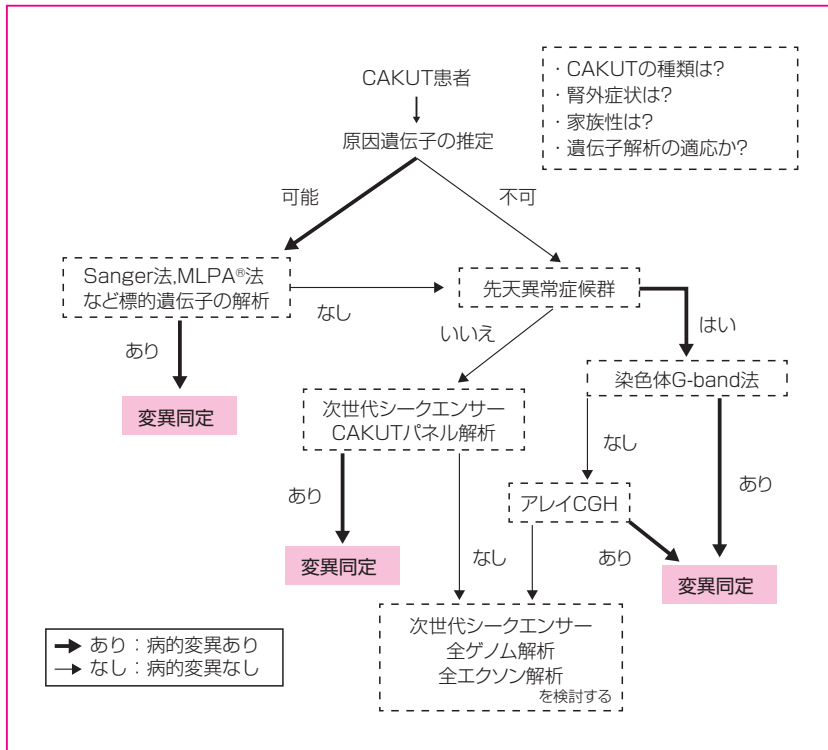


図1 遺伝子解析の手順

方法である。

**b) 次世代シーケンサーを用いた解析**

次世代シーケンサー(next generation sequencing : NGS)では、全ゲノム(whole genome sequencing : WGS), 全エクソン(whole exome sequencing : WES), ターゲットリシーケンス(パネル解析)が可能である。WGS, WESが理想であるが、これらは高価で、データ処理も煩雑である。また予想外の遺伝子変異を見つめることがあるため遺伝カウンセリングが必須となる。そのため近年各種疾患分野において、目的とする遺伝子を自ら選択し、パネル化して解析するターゲットリシーケンスが行われている。

**5 CAKUT 遺伝子解析における問題点**

**1 | 遺伝子変異同定率が低い**

米国のHwangらは、CAKUT患者650家系に対し代表的な17のCAKUT遺伝子の解析を行ったが、変異同定率はわずかに6.3%であった<sup>11)</sup>。変異同定ができない理由が、解析方法に問題があるのか、もともとゲノムの異常ではないのかは不明である。

**2 | 遺伝カウンセリング体制が十分ではない**

遺伝カウンセリング体制が十分に整っている施設はまだ多くないと考えられる。特に次子再発の可能性のある疾患については、臨床遺伝専門医との連携が必須である。

### 3 | 費用負担の問題

現在ほとんどのCAKUT遺伝子解析費用は保険診療とはなっておらず、研究費で賄っていると考えられる。継続して解析を行うにはどのような体制がよいか、検討が必要である。NGSでは検体を集約して解析することでコストダウンできるため、患者の集積が必要である。

#### 文献

- 1) Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F: Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol* **29**:695-704, 2014
- 2) Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, Jankauskiené A, Mir S, Montini G, Peco-Antic A, Wühl E, Zurowska AM, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Salomon R: Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* **17**:2864-2870, 2006
- 3) Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, Weber S, Salomon R, Antignac C, Vainio S, Schedl A, Schaefer F, Knoers NV, Bongers EM; EUCAKUT consortium: Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* **26**:3843-3851, 2011
- 4) 琉球大学遺伝性疾患データベース (UR-DBMS). (<http://becomerich.lab.u-ryukyu.ac.jp/top.html>)
- 5) OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (<http://www.omim.org/>)
- 6) 別冊日本臨床 腎臓症候群(第2版). 日本臨床社, 2012
- 7) 梶井 正, 黒木良和, 新川詔夫(監修): 新先天奇形症候群アトラス第2版. 南江堂, 2015
- 8) Ariel I, Wells TR, Landing BH, Singer DB: The urinary system in Down syndrome: a study of 124 autopsy cases. *Pediatr Pathol* **11**:879-888, 1991
- 9) Boog G, Le Vaillant C, Collet M, Dupré PF, Parent P, Bongain A, Benoit B, Trastour C: Prenatal sonographic patterns in six cases of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Fetal Diagn Ther* **19**:421-430, 2004
- 10) Yosypiv IV: Renin-angiotensin system in ureteric bud branching morphogenesis: implications for kidney disease. *Pediatr Nephrol* **29**:609-620, 2014
- 11) Hwang DY, Dworschak GC, Kohl S, Saisawat P, Vivante A, Hilger AC, Reutter HM, Soliman NA, Bogdanovic R, Kehinde EO, Tasic V, Hildebrandt F: Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* **85**:1429-1433, 2014





### Ⅲ 低形成・異形成腎の管理法

---





clinical question

## CAKUT の腎機能障害・成長障害進行抑制に水分・Na 補充は必要か？

### ステートメント

- ・多尿を伴う CAKUT (特に低形成・異形成腎) では、水分・Na の補充が腎機能障害の進行抑制や、成長障害の改善を認める可能性があるので行うことを提案する。 **推奨グレード 2D**
- ・CAKUT においても CKD ステージの進行とともに高血圧や溢水を伴う場合には、水分・Na の制限を行うことを提案する。 **推奨グレード 2D**

### 解説

先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) では Na 再吸収障害や尿濃縮力障害による尿中への水分・Na の喪失を特徴とし<sup>1)</sup>、特に低形成・異形成腎では腎機能障害が進行しても比較的 Na・水の排泄が保たれる。適切な細胞外液の保持は筋肉の成長に必要であり<sup>2)</sup>、Na の喪失は脱水だけでなく、成長障害も引き起こす<sup>3)</sup>。

文献検索の結果、これまで CAKUT の腎機能障害・成長障害進行抑制に対する水分・Na 補充についてランダム化比較試験は行われておらず、水分・Na 補充についての研究は Parekh らの報告以外に明確なエビデンスは得られなかった。

海外のガイドラインにおいては、多尿を伴う CAKUT の児において、推奨グレードは低いが水分・Na の補充を考慮すべきとされている。K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) では多尿を伴う CKD (慢性腎臓病) ステージ 2～5、5D の患者において、慢性的な脱水の改善・成長障害の進行抑制のために水分・Na の補充を行うことが推奨されている<sup>a)</sup>。CARI (Caring for Australians with Renal Impairment) のガイドラインでも NaCl 4～7 mmol/kg/day の補充が成長障害の改善のために必要であり、Na の補充が推奨されている<sup>b)</sup>。

これらのガイドラインの根拠となっているのは、Parekh らの報告である。1歳未満で多尿を伴う CKD ステージ 2～5 の 24 例に水分・Na 補充を行い、成長障害の改善効果を検討している。治療群において、Na<sup>+</sup> として 2～4 mEq/kg/day (食塩として 0.12～0.24 g/kg/day) と水分 (2.0～3.3 mL/cal) の補充を行い、コントロール群を National Pediatric Growth Special Study of the US Renal Data System (USRDS) に登録された 1歳未満の末期腎不全患者 41 例と Abitbol らによって報告された 12 例の乳児腎不全患者 (literature control 群) として、水分・Na 補充による成長障害・腎機能障害の進行の程度を比較した。水分・Na 補充群において 1 年後の身長が USRDS 登録患者群と比較し、+1.37SD (p=0.017)、2 年後の身長が literature control 群と比較して +1.83SD (p=0.003) の改善がみられた。また、有意差は得られなかったが、水分・Na 補充群で治療開始 2 年後の推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) (Schwartz の推算式) の改善がみられた。これにより、CAKUT の患者において Na の

補充は、成長障害の改善を認め、腎機能障害の進行を遅らせる可能性があることを示した<sup>4)</sup>。

Na喪失のある乳児において、母乳や普通ミルクにはNaがほとんど含まれていないことに注意すべきである(5~8 mEq/L)。したがって、Na不足を認める場合には、腎不全用ミルクとして明治低カリウム・中リンフォーミュラ(標準濃度15%でNa 27 mEq/L)の併用を検討する。Na含有量が多いほか、Kが一般乳よりも抑えられており、CAKUTによる慢性腎不全用ミルクとして使用しやすい。血清Na低下を認めなくても、Na不足を除外できないことに留意し、体重減少・血清Cr値上昇・血液濃縮などの徴候があれば、溢水・高血圧がないことを確認して、Naおよび水分を補充することが望ましい。

また、乳児期から慢性腎不全の状態にある小児では食欲が低下しているため、チューブ栄養などの強制栄養で水分・Naの補給が必要になる。

一方慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)に伴う溢水や不適切な血圧管理は心血管疾患(cardiovascular disease:CVD)発症のリスクとなるため、血圧の管理は重要である。K/DOQIガイドラインでは性別・身長・年齢によって設定されている血圧の90%以下に管理することを推奨している。このため、CAKUTにおいてもCKDステージの進行とともに高血圧や溢水を伴う場合には、病態に応じた水分・Naの制限が必要となることがある<sup>5~7)</sup>。

## 検索式

### ★ PubMed

(((((("Cakut"[Supplementary Concept] OR ("Congenital Anomalies"[TIAB] AND "Kidney"[TIAB] AND "Urinary Tract"[TIAB])) OR ("Branchio-Oto-Renal Syndrome"[Mesh] OR branchio-oto-renal[TIAB] OR branchio-otorenal[TIAB] OR branchioto-renal[TIAB] OR Melnick-Fraser[TIAB] OR "BOR Syndrome"[TIAB] OR Branchio-Oculo-Facial[TIAB]) OR ("Papillorenal syndrome"[TW] OR "optic coloboma"[TIAB] OR "renal coloboma"[TIAB] OR "isolated renal hypoplasia"[TIAB]) OR ("Townes-Brocks syndrome"[TW] OR "Townes Syndrome"[TIAB] OR Townes-Brocks-[TIAB])) OR (oligomeganephronia[TIAB] OR ("renal dysplasia"[TIAB] OR ("renal hypoplasia"[TIAB] OR ("kidney dysplasia"[TIAB] OR ("kidney hypoplasia"[TIAB] OR ("scarred kidney"[TIAB] OR ("renal agenesis"[TIAB] OR ("Hereditary renal agenesis"[Supplementary Concept] OR (pelviectasis[TIAB] OR ("fusion anomalies"[TIAB] OR (((("Kidney Diseases/congenital"[MH] OR ("Kidney/abnormalities"[MH])) AND (((hypoplasia[TIAB] OR hypoplastic[TIAB] OR (dysplasia[TIAB] OR dysplastic[TIAB])) OR (ectopia[TIAB])))) OR ("reflux nephropathy"[TIAB])) AND Humans[MH] AND English[LA] AND ("Sodium Chloride"[MH] OR (salt[TW] OR (sodium[TW] OR (saline[TW] OR ("Body Fluids"[Mesh] OR (water[TW]) OR ("Growth Disorders"[MH] OR ("short stature"[TIAB] OR "Body Height"[MH] OR dwarfism[TW])))) and (PT= 会議録除く)

▶ 検索に加えて委員の間で重要と判断した論文を加えた。

### ★ 医中誌 Web

(((((("CAKUT/AL) or (Branchio-oto-renal/AL) or ((鰓-耳-腎症候群 /TH or bor 症候群 /AL) or (鰓耳腎 /AL) or (先天性腎尿路奇形症候群 /AL) or (腎コロボーマ症候群 /AL) or (townes-brocks/AL) or (タウンズ /AL and ブロックス /AL) or ((腎形成不全 /TH or 低形成腎 /AL) or (異形成腎 /AL) or ((腎瘢痕 /TH or 腎瘢痕 /AL) or ((腎形成不全 /TH or 矮小腎 /AL) or ((腎症-逆流性 /TH or 逆流性腎症 /AL) or (腎尿路奇形 /AL)) and (PT= 会議録除く and CK= ヒト)) and (((水 /TH or 水分 /AL) or ((食塩 /TH or 塩分 /AL) or ((減塩食 /TH or 減塩 /AL) or ((食塩 /TH or 食塩 /AL) or ((脱水症 /TH or 脱水 /AL) or (溢水 /AL) or ((Sodium/TH or ナトリウム /AL)))) and (PT= 会議録除く)

## 参考にした二次資料

- a) K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update RECOMMENDATION 8: fluid and electrolyte requirements and therapy.
- b) Hodson E: Sodium chloride and water intake in children. *Nephrology* **10**(Suppl 5):S211-S2, 2005

## 文献

- 1) Rodriguez-Soriano J, Arant BS, Brodehl J, Norman ME: Fluid and electrolyte imbalances in children with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **7**:268-274, 1986
- 2) Ray PE, Lyon RC, Ruley EJ, Holliday MA: Sodium or chloride deficiency lowers muscle intracellular pH in growing rats. *Pediatr Nephrol* **10**:33-37, 1996
- 3) Wassner SJ, Kulin HE: Diminished linear growth associated with chronic salt depletion. *Clin Pediatr (Phila)* **29**:719-721, 1990
- 4) Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE, Milne JL, Kershaw DB, Bunchman TE, Sedman AB: Improved growth in young children with severe chronic renal

insufficiency who use specified nutritional therapy. *J Am Soc Nephrol* **12**:2418-2426, 2001

- 5) Krautzig S, Janssen U, Koch KM, Granolleras C, Shaldon S: Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **13**:552-553, 1998
- 6) Maduell F, Navarro V: Dietary salt intake and blood pressure control in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **15**:2063, 2000
- 7) Shaldon S: Dietary salt restriction and drug-free treatment of hypertension in ESRD patients: A largely abandoned therapy. *Nephrol Dial Transplant* **17**:1163-1165, 2002

- システマティックレビューの詳細については、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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』研究班(研究代表者: 飯島一誠)の平成 28 年度総括分担研究報告書に記載した。



# CQ 2

clinical question

## 低形成・異形成腎に対して薬物療法は腎機能障害進行抑制に有用か？

### ステートメント

・ 高血圧を伴う CKD ステージ 2～4 の低形成・異形成腎の小児では、腎機能障害進行抑制効果が期待できるため、ACE 阻害薬を中心とした降圧薬による降圧療法を提案する。

**推奨グレード 2D**

・ 低形成・異形成腎患者では腎機能障害進行抑制効果が期待できるため、球形吸着炭の使用を提案する。

**推奨グレード 2D**

### 解説

この CQ に対するシステマティックレビューを行うにあたり、それぞれの文献において定義されたアウトカムである「腎機能障害進行抑制効果」について検討する必要がある。これは直接的に腎生存率をアウトカムとして検討した研究のみならず、蛋白尿減少効果を間接的に腎保護効果としたものも存在するためである。ただし低形成・異形成腎は、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の原因として一般的な糸球体性疾患よりも蛋白尿を認める頻度は低く、また蛋白尿は認めたとしても高度蛋白尿は少ないとされる。よって高度蛋白尿を認めない低形成・異形成腎においても、蛋白尿減少効果を腎保護効果と扱ってよいかについては議論の余地がある。また治療に関しても、複合的效果を有する薬剤については、腎機能障害進行抑制効果をもたらすそれぞれの機序に関して検討する必要がある。具体的に述べると、降圧薬は降圧効果自体が腎機能障害進行を抑制するのみならず、蛋白尿減少効果が相乗的に腎機能障害の進行を抑制する。つまりこの CQ に関連した研究としては「蛋白尿減少効果自体をアウトカムとしているもの」まで広く存在するため、それぞれの視点での評価が必要である。

以上より本項では、まず評価対象薬剤を降圧薬とその他の 2 つに分け、降圧薬に関してはさらに治療効果と治療評価項目を 2 つに分けて検討することとした。具体的には、治療評価項目を①腎生存率の改善と②蛋白尿減少率に分け、前者に関しては治療効果を①降圧効果 (血圧管理) と②降圧効果以外 (蛋白尿減少効果や腎保護効果) の 2 つに分けて評価した。

## 1 降圧薬

### 1 | 腎生存率の改善

#### a) 降圧効果 (血圧管理)

ESCAPE trial は低形成・異形成腎 (69% ; 264/385 例) を含めた小児 CKD ステージ 2～4 に

対して、一定量のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬とその他の降圧薬を用いて血压管理を行い、降圧目標の高低(年齢ごとの50パーセントイル値と99パーセントイル値)で腎機能障害進行抑制効果を検討したランダム化比較試験である。この研究では、低形成・異形成腎においても厳密な血压管理により高い腎生存率が得られることが示され<sup>1)</sup>、これは蛋白尿が多い場合ほど顕著であった。したがって降圧薬の種類にかかわらず、十分な血压管理を行うことで低形成・異形成腎においても腎予後の改善が期待できる。

#### b) 降圧効果以外 (蛋白尿減少効果, 腎保護効果)

ItaKid Project は低形成・異形成腎患者において、ACE 阻害薬使用例と背景因子を適合させた非使用例を比較し、ACE 阻害薬の腎保護効果を検討した後方視的観察研究である<sup>2)</sup>。この研究では ACE 阻害薬使用の有無で腎生存率に有意差を認めなかった。しかし各群における蛋白尿の程度や血压、下部尿路異常の合併率など、腎機能障害進展因子については示されておらず、これらが影響した可能性は否定できない。それでも低形成・異形成腎では蛋白尿や高血圧の合併率が高くはないであろうことを考慮すれば、これらを合併しない低形成・異形成腎では ACE 阻害薬による腎保護効果は期待しにくいと考えられる。一方で、62% (278/447) を CAKUT が占める日本の小児 CKD 患者を対象とした後方視的観察では、蛋白尿は腎機能障害進行の危険因子であった<sup>3)</sup>。よって有意な蛋白尿を認める場合には、蛋白尿減少効果により腎機能障害の進行抑制は期待できる。なお蛋白尿を有する低形成・異形成腎に限定した、降圧薬の蛋白尿減少効果や腎保護効果による腎生存率の改善を検討した妥当性の高い研究は認めなかった。

## 2 | 蛋白尿減少率

一般論として、高血圧の改善は糸球体内圧低下につながり蛋白尿を減少させると考えられるが、低形成・異形成腎に限定してそれを直接的に示した研究はない。小児 CKD 患者を対象とした後方視的観察研究である CKiD study では、蛋白尿増加の危険因子は糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR)、人種(白人以外)、原疾患(糸球体性疾患)と結論づけており、低形成・異形成腎を含む非糸球体性疾患ではレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の蛋白尿減少効果を示せなかった<sup>4)</sup>。しかし非糸球体性疾患全体の蛋白尿平均値は高くなく、高度蛋白尿を有する非糸球体性疾患における RAS 阻害薬の有効性については検討されていないため、RAS 阻害薬の有効性を否定するものではない。

\* \* \*

以上より、腎生存率の改善には高血圧の是正が最も重要である。少なくとも高血圧を伴う CKD ステージ 2～4 の低形成・異形成腎の小児では、腎機能障害進行抑制のために RAS 阻害薬、特に ACE 阻害薬を中心とした十分な降圧療法が妥当と考えられる。そしてこの場合には、可能であれば年齢・体格に合わせた血压基準値の 50 パーセントイル以下を目標とした血压管理が望ましい。しかし、血压低下に伴いふらつきなどの症状を認める場合はその限りではなく、90 パーセントイル未満までの血压管理でもよいと考えられる。

一方で明確なエビデンスは存在しないが、CKD ステージ 1 においても高血圧を合併すれば十分な降圧が望ましいと考えられ、降圧薬の使用が推奨される(実際に CKD ステージ 1 の低形成・異形成腎は高血圧を呈する可能性は低いと考えられ、実際の診療にあたっては高血圧の原因検索が必要である)。なお RAS 阻害薬は糸球体濾過圧低下による二次的な腎機能

障害進行に注意すべきで、また小児で頻繁に使用される Ca 受容体拮抗薬 (CCB) の多くは糸球体内圧を上昇させ蛋白尿を増加させる可能性があり、薬剤選択において画一的にどちらが望ましいというものではない。少なくとも RAS 阻害薬や CCB を単独で使用し降圧効果と腎生存率を評価した研究は存在せず、降圧薬の選択に関しては個々の症例ごとに判断すべきである (経口 RAS 阻害薬と経口 CCB の参考投与量を表 1<sup>a-c)</sup> に示す)。CKD ステージ 5 到達後については、到達後も多尿を呈し腎代替療法を要するまで比較的時間がかることを考慮すると、高血圧を認める場合にはごく少量からであれば降圧薬を開始することは妥当性があると考えられる。ただし前述の通り、RAS 阻害薬、CCB のいずれも腎機能障害進展に寄与する可能性にも注意すべきである。特に乳幼児など経口摂取が安定せず脱水の危険性の高い小児においては、急激に腎機能障害が進行するリスクを考慮すると、CKD ステージ 5 到達後の RAS 阻害薬の新規導入は推奨されない。

尿蛋白減少効果については、原則として低形成・異形成腎に対する ACE 阻害薬の画一的な使用は推奨されないが、一般的な CKD では RAS 阻害薬は糸球体内圧減少効果や蛋白尿

表 1 経口 RAS 阻害薬 (ACE 阻害薬, ARB) と経口 Ca 受容体拮抗薬 (CCB) の参考投与量

種類	一般名	代表商品名	作用時間	開始量 (最大開始量)	最大量	成人量	保険適用	用法	備考
ACE 阻害薬	リシノプリル	ロンゲス®	長時間	0.07mg/kg/day (5mg/day)	0.6mg/kg/day (20mg/day)	10～20 mg/day	6歳以上	分1	
	エナラプリル	レニベース®	長時間	0.08mg/kg/day (5mg/day)	0.3mg/kg/day (10mg/day)	5～10 mg/day	生後1か月以上	分1	
	カプトプリル	カプトリル®	短時間	0.9～1.5mg/kg/day	6mg/kg/day (150mg/day)	37.5～75 mg/day	保険適用外	分3	
ARB	バルサルタン	ディオバン®	長時間	20mg/day (体重 35kg 未満) 40mg/day (体重 35kg 以上)	40mg/day (体重 35kg 未満) 80mg/day (体重 35kg 以上)	40～160 mg/day	6歳以上	分1	
	カンデサルタン	プロプレス®	長時間	0.2mg/kg/day	0.4mg/kg/day (12mg/day)	4～12 mg/day	保険適用外	分1～2	腎障害を認める場合は8mg/dayを上限とする
	ロサルタン	ニューロタン®	長時間	0.7mg/kg/day	1.4mg/kg/day (100mg/day)	25～100 mg/day	保険適用外	分1	
CCB	アムロジピン	ノルバスク® アムロジン®	長時間	0.06mg/kg/day (2.5mg/day)	0.3mg/kg/day (5mg/day)	2.5～10 mg/day	6歳以上	分1	
	ニフェジピン	セバミット® アダラート®	短時間	0.25～0.5mg/kg/回	10mg/回 (30mg/day)	30 mg/day	保険適用外	分3	
	ニフェジピン徐放	セバミットR® アダラートL®	長時間	0.25～0.5mg/kg/day	3mg/kg/day (80mg/day)	20～80 mg/day	保険適用外	分1～2	成人は10～20mg分1から開始

腎機能障害を認める場合、RAS 阻害薬は開始量をさらに減量する必要がある。

妊婦における RAS 阻害薬の使用は、胎児の renal tubular dysgenesis の原因となるため禁忌である。

(二次資料 a～c より薬剤添付文書や日本の保険などの現状に合わせて改変し作成)

減少効果を有するためその使用は推奨されており<sup>4)</sup>、有意な蛋白尿を認める場合には ACE 阻害薬の使用を考慮してもよい。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) については、低形成・異形成腎に対する有効性のエビデンスは ACE 阻害薬以上に存在せず、対象を小児 CKD 患者に拡大してもエビデンスは不十分である。高度蛋白尿を有する小児 CKD 患者に対する ARB の二重盲検ランダム化比較試験では有意な蛋白尿減少効果が示され<sup>5)</sup>、またこの参加者の一部を対象として行われた ACE 阻害薬と ARB を比較した二重盲検ランダム化比較試験では、ACE 阻害薬と ARB は同等の蛋白尿減少効果を有することが示された<sup>6)</sup>が、原疾患の大半を糸球体性疾患が占めており、この結果を低形成・異形成腎にそのまま適用することは困難である。しかし低形成・異形成腎に対し ARB が無効あるいは有効性に乏しいとする報告も認めず、副作用のために ACE 阻害薬を用いにくい場合には、ARB を腎保護療法として用いることは考慮してもよいと考えられる。ただし RAS 阻害薬の使用にあたっては、血圧低下や腎血流低下を引き起こし腎機能障害が進行する可能性も考慮すべきであり、使用する場合には十分な注意を要する。さらに蛋白尿減少効果を狙っての ACE 阻害薬と ARB の併用については、短期的に有効性を示した症例報告は散見するがその数は少なく、副作用として血清 K 値上昇の報告を認める<sup>7)</sup>。また前述の ACE 阻害薬と ARB を比較した二重盲検ランダム化比較試験<sup>6)</sup>では、管理に難渋し最終的に 24 例に ACE 阻害薬と ARB を併用したが、うち 4 例 (17%) において腎機能障害もしくは重度の低血圧を認めた。これは ACE 阻害薬もしくは ARB での単剤治療よりも有意に頻度が高かったとされる。さらに成人では ACE 阻害薬単独と ARB 単独、ACE 阻害薬と ARB の併用療法の 3 つに関する大規模な比較検討試験 (ONTARGET study) もあり<sup>8)</sup>、併用療法は予後を改善しないどころか、低血圧や腎機能障害といった副作用を呈する危険があると結論づけている。低形成・異形成腎が血管内脱水をきたしやすい疾患であることを考慮すると、副作用の危険性は糸球体性疾患よりも高いと考えられ、低形成・異形成腎においても ACE 阻害薬と ARB の併用は推奨されない。ただし RAS 阻害薬を含む複数の降圧薬を併用しても血圧管理が不十分な場合にはその限りではなく、状況に応じて適宜判断すべきである。また成人では、アルドステロン受容体拮抗薬やレニン受容体拮抗薬による蛋白尿減少効果なども検討されているが、そのエビデンスは不十分である。さらに小児や低形成・異形成腎での使用経験が乏しいことも踏まえると、副作用のリスクに見合うだけの長期的な有効性について根拠を認めないため、それらの使用は推奨されない。

なお蛋白尿や高血圧を認めない場合は、降圧薬の有用性は明らかでなく基本的には推奨されない。特に乳幼児など、経口摂取が安定せず脱水の危険性の高い小児における RAS 阻害薬は、デメリットがメリットを上回ると考えられるため、盲目的な使用は控えるべきである。

## 2 球形吸着炭

従来使用されている球形吸着炭は、成人では推定糸球体濾過量 (eGFR) と推定クレアチニンクリアランスの低下速度を緩和するとされてきたが<sup>9)</sup>、近年の研究ではプラセボと比較して有意差を認めなかったとされ<sup>10)</sup>、十分な結論は得られていない。一方小児に関しては、海外では検討がなされていないが、日本の小児における酒井らの検討では腎機能障害進行速度を遅らせたと報告された<sup>11)</sup>。添付文書上、小児での安全性は確立していないとされているものの、従来大きな副作用なく使用されていることもあり、低形成・異形成腎においても腎

機能障害進行抑制効果を期待し、その使用を考慮する。

## 検索式

### ◆ PubMed

((("Renal Insufficiency, Chronic"[MH] OR "Kidney Failure, Chronic"[MH] OR ("Kidney Diseases"[MH] AND "Chronic Disease"[MH]) OR "Chronic Renal Insufficiency"[TIAB] OR "Chronic Kidney Insufficiency"[TIAB] OR "Chronic Renal Disease"[TIAB] OR "Chronic Kidney Disease"[TIAB]) OR ((("Cakut"[Supplementary Concept] OR ("Congenital Anomalies"[TIAB] AND "Kidney"[TIAB] AND "Urinary Tract"[TIAB])) OR ("Branchio-Oto-Renal Syndrome"[Mesh] OR branchio-oto-renal[TIAB] OR branchio-otorenal[TIAB] OR branchiootorenal[TIAB] OR Melnick-Fraser[TIAB] OR "BOR Syndrome"[TIAB] OR Branchio-Oculo-Facial[TIAB]) OR ("Papillorenal syndrome"[TW] OR "optic coloboma"[TIAB] OR "renal coloboma"[TIAB] OR "isolated renal hypoplasia"[TIAB]) OR ("Townes-Brocks syndrome"[TW] OR "Townes Syndrome"[TIAB] OR Townes-Brocks[TIAB])) OR (oligomeganephronia[TIAB] OR ("renal dysplasia"[TIAB] OR "renal hypoplasia"[TIAB] OR "kidney dysplasia"[TIAB] OR "kidney hypoplasia"[TIAB] OR "scarred kidney"[TIAB]) OR ("renal agenesis"[TIAB] OR "Hereditary renal agenesis"[Supplementary Concept]) OR (pelvictasis[TIAB] OR ("fusion anomalies"[TIAB] OR ((("Kidney Diseases/congenital"[Mesh]) OR ("Kidney/abnormalities"[Mesh])) AND ((hypoplasia[TIAB] OR hypoplastic[TIAB] OR (dysplasia[TIAB] OR dysplastic[TIAB])) OR (ectopia[TIAB])))) OR ("reflux nephropathy"[TIAB])) AND ((("Hypertension/prevention and control"[MH] OR "Hypertension/therapy"[MH]) OR ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[MH] OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[MH] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[MH] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[PA] OR angiotensin[TW] OR renin[TW] OR RAS[TIAB] OR ACE[TIAB] OR ARB[TIAB]) OR ("Calcium Channel Blockers"[MH] OR "Calcium Channel Blockers"[PA] OR aliskiren[TW] OR "activated charcoal"[TW] OR AST-120[TW] OR spironolactone[TW])) AND ("Child"[MH] OR "Infant"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]))

### ◆ 医中誌 Web

(((((慢性腎臓病 /AL) or (CKD/TA) or (腎不全 - 慢性 /TH) or ((腎臓疾患 /TH) and ((慢性疾患 /TH) or (慢性 /TA)))))) and ((CK= ヒト) and (CK= 新生児, 乳児 (1 ~ 23 ヶ月), 幼児 (2 ~ 5), 小児 (6 ~ 12), 青年期 (13 ~ 18))) or (((慢性腎臓病 /AL) or (CKD/TA) or (腎不全 - 慢性 /TH) or ((腎臓疾患 /TH) and ((慢性疾患 /TH) or (慢性 /TA) or ((CAKUT/AL) or (Branchio-oto-renal/AL) or (鰓 - 耳 - 腎症候群 /TH) or bor 症候群 /AL) or (鰓弓耳腎 /AL) or (先天性腎尿路奇形症候群 /AL) or (腎コロボーマ症候群 /AL) or (townes-brocks/AL) or (タウンズ /AL and ブロックス /AL) or ((腎形成不全 /TH or 低形成腎 /AL) or (異形成腎 /AL) or ((腎臓痕 /TH or 腎臓痕 /AL) or ((腎形成不全 /TH or 矮小腎 /AL) or (腎症 - 逆流性 /TH or 逆流性腎症 /AL) or (腎尿路奇形 /AL)))))) and (小児 /TA)) and ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"/TH or ras 阻害薬 /AL or ras 抑制 /AL or 腎保護 /AL or Angiotensins/TH or アンジオテンシン /AL or Angiotensins/TH or アンジオテンシン /AL or "Angiotensin Receptor Antagonists"/TH or ace 阻害 /AL or arb/TA or AST-120/TH or 球形吸着炭 /AL)) and (PT= 会議録除く)

検索に加えて委員の間で重要と判断した論文を加えた。

## 参考にした二次資料

- a) 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
- b) Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E, Zanchetti A; European Society of Hypertension: Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* **27**:1719-1742, 2009
- c) Avner ED, Harmon WE, Naudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL (eds): *Pediatric Nephrology 7<sup>th</sup> ed*, Springer, 2016
- d) 日本腎臓学会(編) : エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 2013

## 文献

- 1) The ESCAPE Trial Group: Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* **361**:1639-1650, 2009
- 2) Ardissino G, Viganò S, Testa S, Daccò V, Paglialonga F, Leoni A, Belingheri M, Avolio L, Ciofani A, Claris-Appiani A, Cusi D, Edefonti A, Ammenti A, Ceconi M, Fede C, Ghio L, La Manna A, Maringhini S, Papalia T, Pela I, Pisanello L, Ratsch IM; ItalKid Project: No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy--report from the ItalKid Project database. *Nephrol Dial Transplant* **22**:2525-2530, 2007
- 3) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; Pediatric CKD Study Group in Japan; Committee of Measures for Pediatric CKD of Japanese Society of Pediatric Nephrology: Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* **29**:878-884, 2014
- 4) Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, Kaskel F, Furth SL, Schwartz GJ; CKiD Investigators: Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**:812-819, 2009
- 5) Webb NJ, Lam C, Loeyes T, Shahinfar S, Strehlau J, Wells TG, Santoro E, Manas D, Gleim GW: Randomized, double-blind, controlled study of losartan in children with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* **5**:417-424, 2010
- 6) Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Santoro EP, Sisk CM, Lam C: Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int* **82**:819-826, 2012
- 7) Litwin M, Grenda R, Sladowska J, Antoniewicz J: Add-on therapy with angiotensin II receptor I blocker in children with chronic kidney disease al-

- ready treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol* **21**:1716-1722, 2006
- 8) ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* **358**:1547-1559, 2008
- 9) Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K: 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
- 10) Schulman G, Berl T, Beck GJ, Remuzzi G, Ritz E, Arita K, Kato A, Shimizu M: Randomized Placebo-Controlled EPPIC Trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol* **26**:1732-1746, 2015
- 11) 酒井 糾, 伊藤 拓, 伊藤克己: 小児慢性腎不全に対するクレメジン®の調査結果. 腎と透析 **45**:115-129, 1998

●システマティックレビューの詳細については、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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』研究班(研究代表者: 飯島一誠)の平成28年度総括分担研究報告書に記載した。

# 索引

## 和文

### 【あ行】

異形成腎 9  
遺伝カウンセラー 15  
遺伝カウンセリング 14

### 【か行】

球形吸着炭 23  
降圧薬 23

### 【さ行】

次世代シーケンサー 16  
腎尿路の発生 6  
腎瘢痕 8  
腎無形成 8  
推奨グレード vii  
水分 20  
成長障害 20

### 【た行】

ターゲットリシーケンス 16  
多尿 20  
多嚢胞性異形成腎 (MCDK) 10  
蛋白尿減少効果 23  
低形成腎 8

### 【な行】

ネフロン癆関連シリオパチー 13

## 【は行】

発症前診断 14  
保因者診断 14

## 【ら行】

利益相反 vii

## 欧文

CAKUT の病因 7  
Down 症候群 13  
MCDK 10  
multicystic dysplastic kidney (MCDK)  
10  
Na 20  
oligomeganephronia 9  
Potter 症候群 8, 10, 11  
renal agenesis 8  
renal tubular dysgenesis (RTD)  
10, 13  
RTD 10, 13

## 数字

4p 欠失症候群 13

ていけいせい いけいせいじん ちゅうしん  
低形成・異形成腎を中心とした

せんてんせいじんによろ いじょう  
先天性腎尿路異常(CAKUT)の

じん き のうしやうがいしんこうよくせい  
腎機能障害進行抑制のためのガイドライン [オンライン版]

編 集 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
(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」研究班

発行日 第1刷 2016年12月28日

イラスト 小牧良次

作成協力 株式会社 診断と治療社

© 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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」研究班