

小児慢性腎臓病（CKD）の内科的管理と腎移植

東邦大学医療センター大森病院 小児腎臓学講座

濱 崎 祐 子

小児慢性腎臓病（CKD）の定義・診断

CKDとは腎機能低下があるか、もしくは蛋白尿などの腎障害を示唆する所見が慢性的に持続するものすべてを含み、下記によって診断される。

- 1) 糸球体濾過量 60ml/分/1.73m²（体表面積）未満
- 2) 検尿異常，画像診断，血液検査，病理診断で腎障害の存在が明らかである

1)，2)のいずれか，または両方が3か月以上持続する。

また，CKDは5段階のステージに分類される。腎機能が正常な場合，すなわち血清Cr値が基準値の50パーセントの値をとるとき，糸球体濾過量（GFR）は約120ml/分/1.73m²と考えられる。よって腎機能が正常の半分まで低下したとき，GFRは約60ml/分/1.73m²と考える。GFRは血清Cr値と反比例するので，血清Cr値が50パーセントの2倍，4倍，8倍のとき，GFRは60，30，15ml/分/1.73m²となる。

ステージ1	≥ 90	
ステージ2	60 - 89	
ステージ3	30 - 59	
ステージ4	15 - 29	
ステージ5	< 15	(ml/分/1.73m ²)

小児CKDの特徴

小児CKDは発症が早期であることから，罹病期間が長くなり末期腎不全に至った場合には生涯にわたる長期透析療法や複数回の腎移植が必要となって

しまう。そのためCKDを早期に発見し，その進行を抑制することは重要である。

また原疾患としては，低・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常（congenital anomalies of the kidney and urinary tract：CAKUT）の頻度が高い。この疾患は低張多尿を呈するため，血尿や蛋白尿を指標とした学校検尿などでは早期発見が困難である。なぜなら，尿蛋白定性検査は濃度で見ているため，尿比重によって判定が左右されてしまうからである。よって，尿蛋白/クレアチニン比の方が蛋白尿の指標として優れており，小児の正常値は0.2以下と考えられている。さらに低形成腎は，超音波検査で腎臓の大きさを計測することにより診断が可能である。

表1 血清クレアチニン基準値 (mg/dl) [12歳未満]

年齢	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile
3-5か月	0.14	0.20	0.26
6-8か月	0.14	0.22	0.31
9-11か月	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

表2 血清クレアチニン基準値 (mg/dl) [12歳以上17歳未満、男女別]

年齢	男			女		
	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile	2.5 percentile	50.0 percentile	97.5 percentile
12歳	0.40	0.53	0.61	0.40	0.52	0.66
13歳	0.42	0.59	0.80	0.41	0.53	0.69
14歳	0.54	0.65	0.96	0.46	0.58	0.71
15歳	0.48	0.68	0.93	0.47	0.56	0.72
16歳	0.62	0.73	0.96	0.51	0.59	0.74

血清クレアチニン値

CKDを診断する際に、血清クレアチニン値の評価は欠かせない。ここで血清クレアチニン値は、年齢・性別で正常値が異なることを知っておく必要がある。

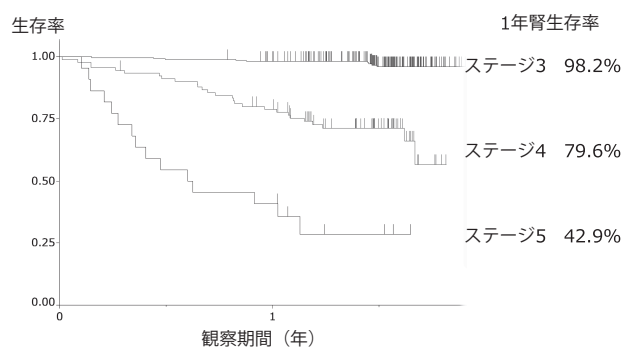
2011年に、小児腎臓病学会CKD対策委員会から「本邦小児の血清クレアチニン基準値」が出された¹⁾(表1, 2)。また2-12歳に用いることができる簡易計算法があり、身長(m)×0.3=正常クレアチニン値(mg/dl)となる。

保存期小児CKD疫学調査研究

小児腎臓病学会CKD対策委員会による、本邦小児の血清クレアチニン、シスタチンC、β2ミクログロブリンの基準値が確立された。この血清クレアチニン基準値をもとに、小児CKD疫学研究班とCKD対策委員会が共同で、「平成22年度 本邦小児の新たな診断基準による小児CKDの実態把握のための調査研究」を実施した。この研究では全国1190施設へアンケート調査を送り、小児保存期CKD(ステージ3-5、透析・移植は除く、3か月-15歳)の実態調査を行った。

アンケートの回収率は77.7%と良好で、447人(男児271人、女児176人)、年齢中央値8.7歳の詳細を得ることができた。調査結果より、全国の小児保存期CKD患者数は542.5人で、有病率は人口100万人あたり29.8人と推計できた。各ステージ毎の人数は、ステージ3 314人、ステージ4 107人、ステージ5 26人であった。原疾患は91.1%が非糸球体性疾患であり、そのうちの63.8%がCAKUTであった²⁾。

図1 生存時間解析
エンドポイント=末期腎不全



さらに平成23年度には、末期腎不全および死亡への進行を調査した。447人のうち末期腎不全に至ったのは49人、死亡3人であった。図1は、末期腎不全をエンドポイントとした1年間の腎生存時間解析である。以上より、1年間で約10%が末期腎不全に進行した。また1年間の腎生存率はステージ4 79.6%、ステージ5 42.9%であったことから、ステージ4以降は急速に進行することが示された。

小児CKD合併症

図2に示すように小児CKDの合併症は多彩である。いくつか解説を加える。

1) 心血管系

体液量および血圧の管理が大切である。小児CKDにおいても高血圧は高頻度に合併し、CKD進行や心血管疾患発症のリスクとなる。2004年に改訂された米国 Task Force血圧基準値をもとに、小児CKD血圧管理基準値が設定されている。CKDでは、各年齢の90パーセントイル未満

図2 小児CKDの合併症

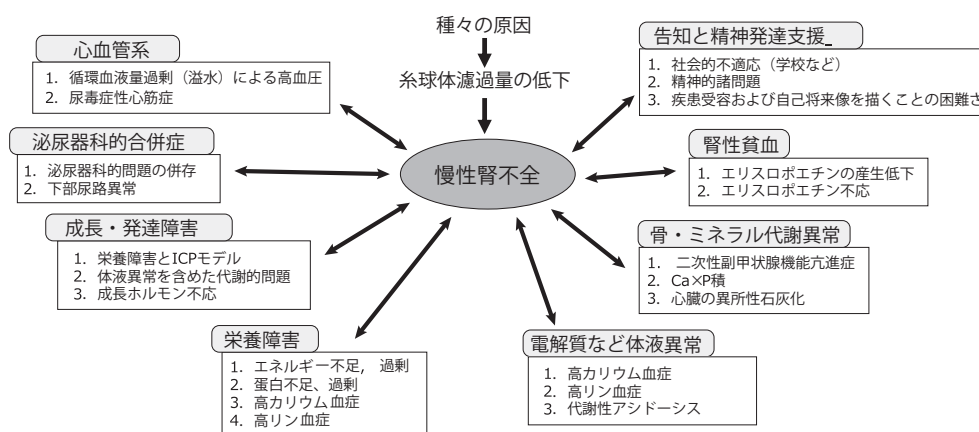


表3 小児CKD血圧管理基準値

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

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

になるよう管理することが望ましい (表3).

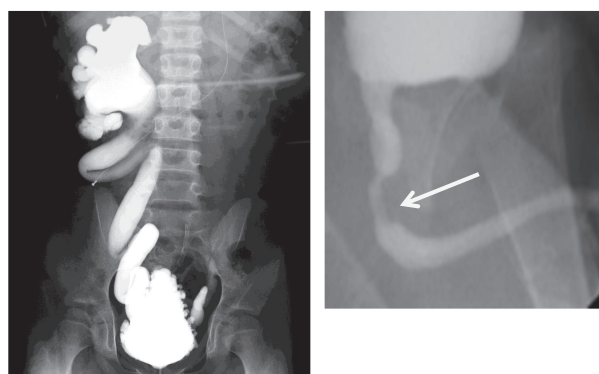
2) 泌尿器科的合併症 (下部尿路障害)

器質的なものに、後部尿道弁、前部尿道弁、先天性尿道狭窄などがある。また、機能的なものには神経因性膀胱がある。これらは腎機能障害の進行に関係するため、小児泌尿器科医と連携して介入の必要性を検討していく必要がある。排尿時膀胱尿道造影では、膀胱尿管逆流の有無だけではなく、膀胱の形態や尿道の評価を忘れずに行うことが重要である。(図3)

3) 成長障害

成長障害に関与する因子を図4に示す。小児CKDに特有の合併症として成長障害があげられる。前述の小児CKD疫学研究の結果によると、CKDステージ3という比較的早い段階から、多くの症例で身長SDは平均を下回っていた(図5)。またCKDステージの進行とともに、身長SD値は有意に低下した(図6)。成長ホルモンの使用状況は図7の通りであり、成長ホルモン療法の適応基準に入っているにもかかわらず未使用例が多いことが示された。赤の点線で囲った部分がおおよそ適応基準に当てはまると考えられる。

図3 VCUGの画像



小児CKDの食事・生活指導

1. 食事指導

小児の栄養管理は健常児と遜色なく成長させることを念頭において行う。成長は摂取エネルギーとたんぱく質に大きな影響を受ける。そのため、腎不全に伴う嘔吐などで経口摂取が進まない乳児には、一時的に経管や胃瘻栄養を考慮する。

図4 成長障害に関与する因子

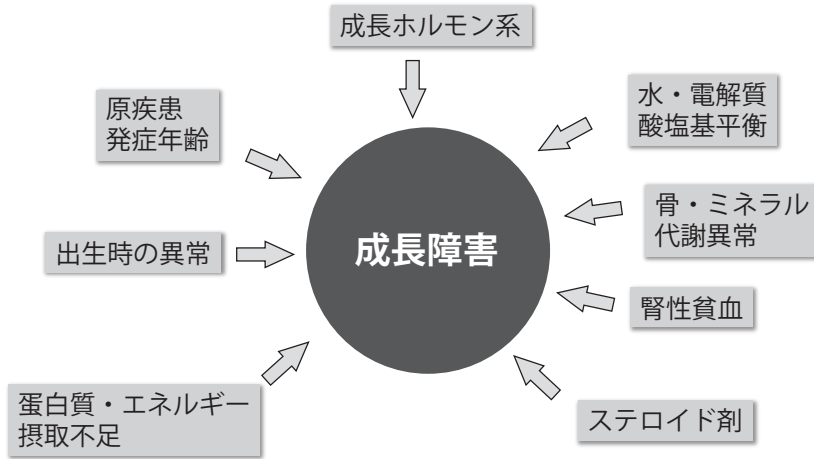


図5 男女別のCKDステージと身長SD値

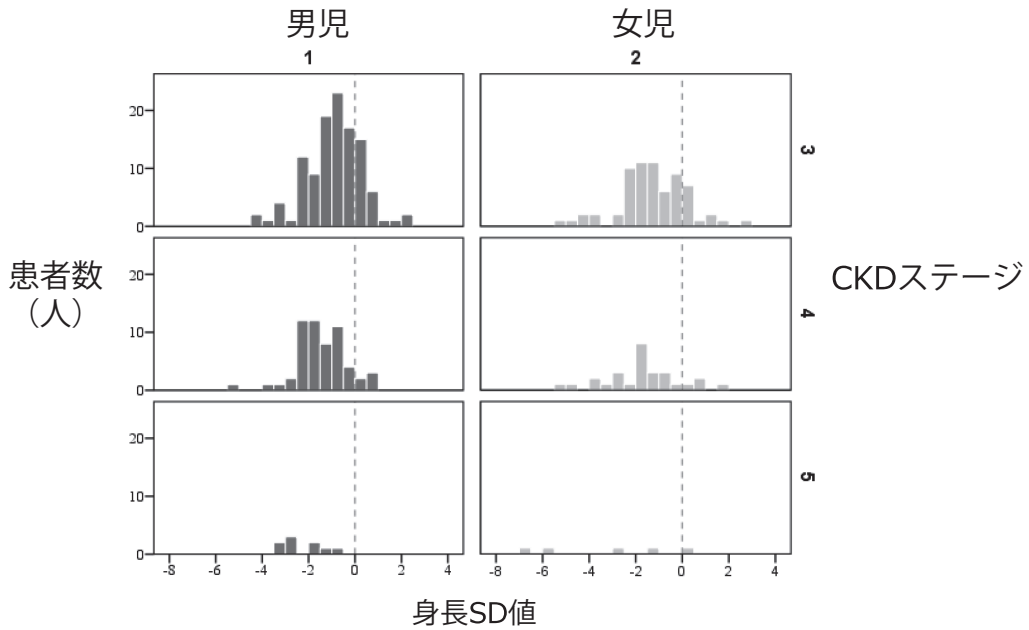


図6 CKDステージと身長SD値
平成23年度 小児CKD疫学調査の結果

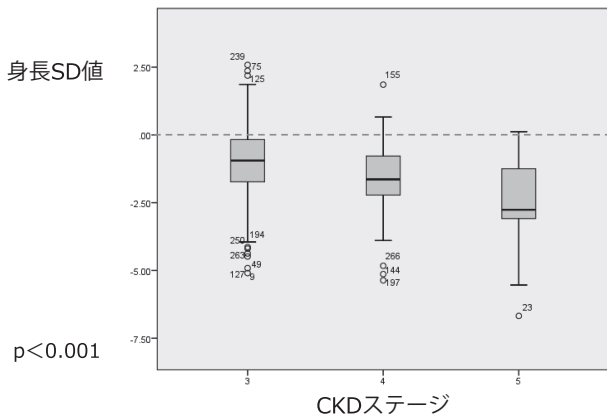
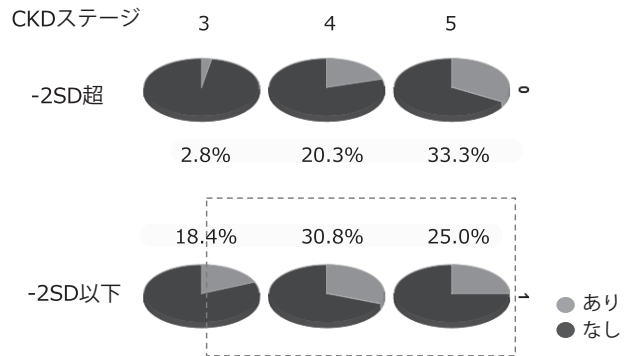


図7 CKDステージ別成長ホルモン使用状況



1) エネルギー

成長には十分なエネルギー摂取が必要である。目標量は「2010年度版 日本人の食事摂取基準」に示されている年齢別推定エネルギー必要量の100%とする。

2) たんぱく質

基本的にたんぱく質制限は行わない。なぜなら成長に影響しない程度のたんぱく質制限を行っても腎機能障害進行の抑制効果はなく、身体発育に悪影響を及ぼす可能性があるためである。日本人の食事摂取基準に示される年齢別たんぱく摂取量を下回らないように調整する。

3) 水分管理

溢水がない限り水分制限は行わない。小児CKDの原疾患で最多である低・異形成腎患者は、尿細管機能障害による尿濃縮力低下から低張多尿となっている。そのため、水分や(塩分)制限は、慢性脱水症による腎機能障害の進行や成長障害をひきおこす可能性がある。

4) 塩分管理

低・異形成腎患者では慢性的な塩類喪失があるため、塩分制限は有害となる。慢性脱水に起因する成長障害、低血圧などを認める場合は、塩分補充が必要になる。乳児期には、塩分量が多い明治8806ミルク (Na 27mEq/L) の使用を推奨する。

2. 生活指導

運動が小児CKDの腎機能障害進行に影響するかどうかは不明である。そのため、運動が患児に何らかの不利益をもたらす場合以外は、運動制限を行わない。情動的、心理的問題からも運動制限は不要であると考えられる。よって、遠足や運動会などの学校行事への参加は積極的に勧め、部活動や習い事も患児の希望があれば基本的に制限しない。

腎移植

慢性腎不全に対する腎代替療法には、透析療法と腎移植がある。腎移植をそれぞれの角度から分類すると、

- 1) 移植する時期：先行的腎移植 (preemptive 移植)、透析治療を経て行う移植
- 2) 腎提供の問題：生体腎移植、献腎移植
- 3) 血液型の問題：血液型一致・適合移植、血液型不適合移植になる。

図8は小児腎移植患者の原疾患であるが、最も多いのは低・異形成腎であり、次に糸球体疾患である巣状分節性糸球体硬化症が続く。また、小児において移植前の透析方法で最も多いのは腹膜透析である。

図8 小児腎移植患者の原疾患

都立清瀬小児病院2005 (N=363)

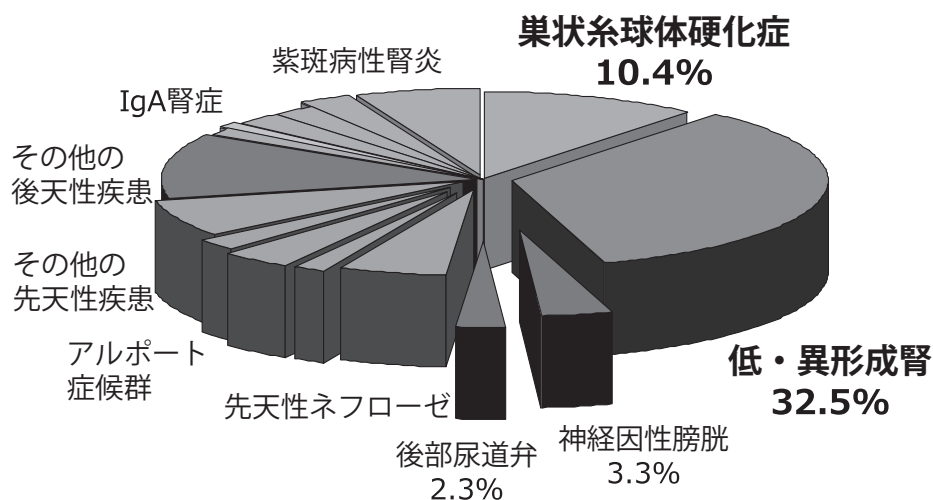


図9 本邦における小児Preemptive腎移植の経年的推移

日本小児腎移植臨床統計小委員会報告2010

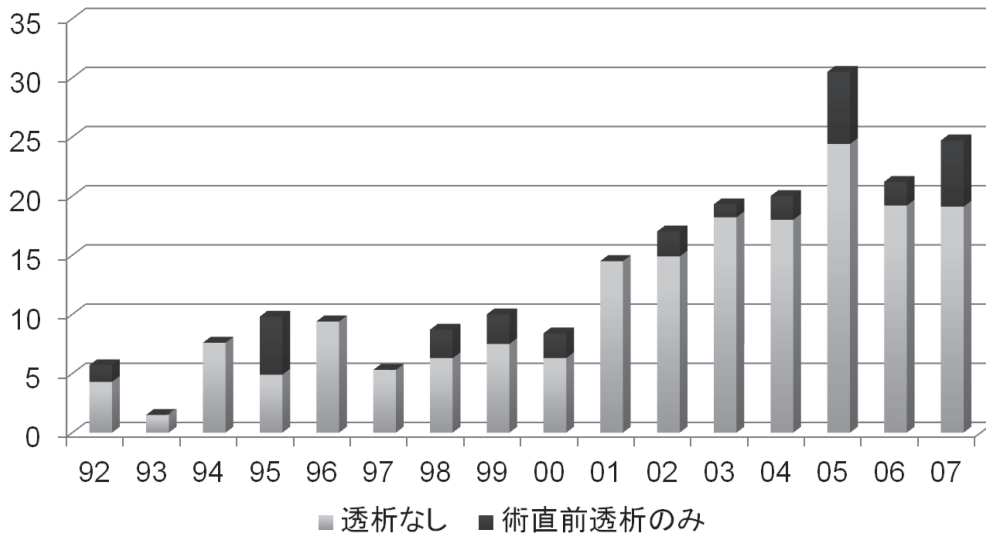


図10 本邦における小児腎移植患者数の経年的推移

小児腎移植臨床統計小委員会よりデータの提供

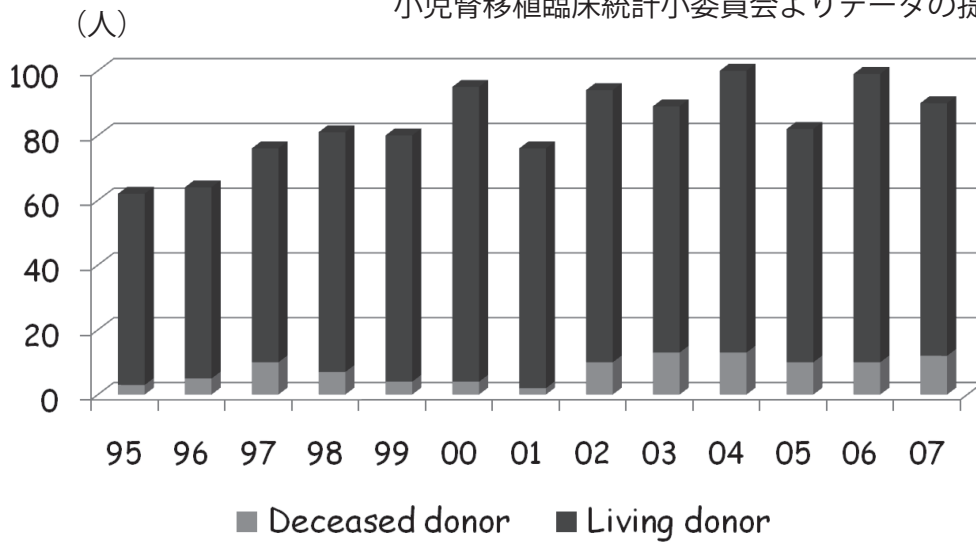


図11 本邦における近年の小児献腎移植成績

総移植患者数127例 (平成7年4月~平成22年12月)

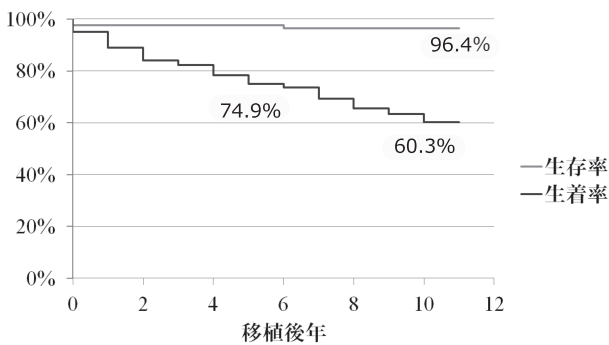
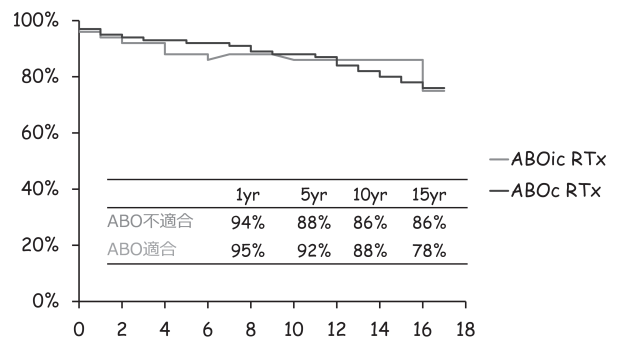


図12 小児における血液型不適合移植の長期成績



1. 移植する時期による分類

本邦における小児 preemptive 腎移植は経年的に増えている (図9)。preemptive 腎移植の利点としては、透析関連合併症の回避 (循環器合併症, 骨ミネラル代謝異常症, 成長障害など), 透析に関連する手術侵襲の回避 (バスキュラーアクセス, 腹膜透析カテーテル留置など) があげられ, 他に美容的利点, 移植後生着率の向上, 医療経済面における利点などがある。旧都立清瀬小児病院でまとめた透析期の成長は0.16 SD/年ずつ失われ, 特に低年齢発症CKDで成長獲得が悪いという結果であった。

一方, preemptive 腎移植が困難な場合もある。それは, 原病のコントロールが不良な場合や術前に腎摘などの外科的処置を要する症例である。高度蛋白尿によるネフローゼの持続, コントロール不良な高血圧, 水腎症や尿流停滞をとまなう尿路感染症, 下部尿路障害に対する治療が終了していない場合などがあげられる。

2. 腎提供による分類

本邦では年間約90例程度の小児腎移植が行われているが, 図10に示すように大部分は生体腎移植である。また生体腎移植の生着率は免疫抑制薬の進歩とともに上昇し, 近年では5年, 10年ともに90%を超えている。一方, 献腎移植の生着率も明らかに上昇している (図11)。

3. 血液型による分類

適切な献腎ドナーが少ない日本では, 小児における血液型不適合腎移植の頻度が高く, 成績も良好である。図12は長期成績であるが, 血液型適合と遜色ないことが解る。

次に腎移植希望者 (レシピエント) 適応基準は以下である。

- 1) 慢性腎不全患者である (維持透析中, GFR 20ml/分/1.73m²以下の保存期腎不全)
- 2) 全身感染症がない
- 3) 活動性肝炎がない
- 4) 悪性腫瘍がない

体格はおよそ75-80cm以上, 体重10kgが目安である (原病や病態, 施設により異なる)。

以上, 小児CKDの管理は保存期に始まり, 腎移植前まで, そして腎移植後と生涯にわたるため, 患児の将来をイメージしながら進めることが大切である。様々な内科的合併症のコントロールをおこない, 泌尿器科・外科的な合併症の対応を的確におこなっていくことが大変重要であると考える。

〔参考文献〕

1. 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 (5): 694-699, 2011
2. Ishikura K, Uemura O, Ito S, et al: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. Nephrology Dialysis Transplantation 2013 in press