

小児のCKDについて

東海大学医学部 専門診療学系 小児科学

新 村 文 男

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) という概念が広まりつつあるものの、メタボリックシンドロームと比較すると、CKDという概念の一般大衆への浸透度はまだ低いのが現状である。ましてや小児CKDとなるとその対策は緒に就いたばかりである。しかし一方では、わが国においては学校検尿の普及という小児CKD対策の一翼をなすシステムが既に30年以上の歴史を持つという側面も有している。本稿では、CKDの定義やCKD対策の重要性が強調されつつある背景について触れ、小児CKDについては日本小児腎臓病学会CKD対策小委員会が検討している項目に添って、その現状を概説することとする。

1. CKDの定義とその背景

CKDは表1のごとく定義される。従来の腎疾患研究は、腎障害を来す病態を細分化して個々の病態を詳細に検討するという方向性を持っていたといえるが、CKDでは主に蛋白尿に代表される腎障害を疑わせる検査異常と、GFRという機能評価の

表1 CKDの定義

●以下の1または2を満たす時、CKDと定義する。

1. 腎障害の存在が明らかで、3ヶ月以上持続する。

- (1) 蛋白尿の存在、あるいは
(2) 病理、画像診断、
尿検査、血液での異常所見

2. 糸球体濾過量 < 60 ml/min/1.73m² が3か月以上持続する。

みを切り口として、単純に定義している。これは単一の疾患単位という概念ではないことに注意が必要であり、決して新しい腎疾患が提唱されたわけではない。また、CKDは表2のごとく病期分類がなされており、この分類も敢えて単純さを最優先として、GFRによる区分としている。学校検尿にて腎疾患を指摘された学童は、ほとんどがCKDステージ1に相当することになる。

CKDは2002年、National Kidney Foundationにより提唱された概念であり、その背景には、腎臓病の病名や病態分類が一般大衆に分かりづらい、原疾患は様々でも腎機能低下 透析・移植というプロセスは同じである、透析患者の増加は医療経済にとって重要課題となっていることなどが挙げられる。また、近年CKDの概念が広まりつつあることの背景には、CKD患者の数が人口の20%にも迫ることが判明したことに加えて、CKDが単に透析予備軍というばかりでなく、透析に至らずとも様々な心血管系疾患による死亡の危険因子として最も重要な因子であることが判明したことが挙げられる。また、CKDに対する治療効果が期待できるとする研究成果の蓄積も挙げられよう。

表2 CKDのステージ

病期	GFR (ml/min/1.73m ²)	診療計画
1	≥90で、腎障害(+)	診断・治療の開始 併発疾患の治療 CKD進展を遅延させる治療 CVD危険因子管理
2	60~90で、腎障害(+)	進行の予測
3	30~60	合併症の診断と治療
4	15~30	透析・移植の準備
5	<15	透析・移植の導入 (尿毒症症状あれば)

検査値の異常として蛋白尿が重要視される背景としては、蛋白尿の存在がGFRの低下速度を速めるという事実が挙げられる。本邦のImaiらによると30歳以上の全ての年齢において、尿蛋白が1+以上の場合に、そうでない場合と比較して年間GFR低下速度はおよそ2倍になると報告されている¹⁾。

世界的なCKD対策としては、毎年3月の第2木曜日に、検尿と採血を行うという、World Kidney Dayというキャンペーンが展開されている。とくに、CKDの危険因子（糖尿病、高血圧、メタボリックシンドローム、腎不全の家族歴、脂質異常症、高尿酸血症、高齢者）を有する場合に強く推奨するとしている。学校検尿のように全員を対象とするという方略とは異なり、対象をある程度絞り込んでスクリーニングするという、targeted screening strategyがとられている点が特徴的である。

日本においては日本腎臓学会、日本透析医学会、日本小児腎臓病学会を核として2006年に日本腎臓病対策協議会が発足し、糖尿病学会、高血圧学会、循環器病学会、薬剤師関連の学会などメディカル関連の団体との連携がとられており、CKD診療ガイドが作成された。これは、かかりつけ医と腎臓専門医の診療連携ツールとして位置づけられている。今後は、腎臓専門医にとっての診療ガイドラインの策定が予定されている。

2. 小児CKD対策の重要性

日本においては、学校検尿が30年以上の歴史を持ち、学童の腎疾患の早期発見、早期治療に多大

な貢献をしてきた。その成果を客観的に示すことが要求されて久しいが、本邦のYamagataらによる論文で興味深い点が指摘されており、ここに紹介したい^{2,3,4)}。Yamagataらは日本における透析導入患者の透析導入時の年齢分布を検討し、1983年から1999年に至るまで毎年の年齢分布を描いた。図1aに慢性腎炎を原疾患とする透析患者の年齢分布を示す。その中で、1983年に透析導入となった患者の年齢分布と、1999年に透析導入となった患者の年齢分布曲線を模式的に太線で加筆したのが図1bである。明らかに透析導入となる年齢が右にシフトしており、透析導入年齢が高齢化している。また、興味深いことに1999年における年齢分布において40歳前後で急峻に導入患者数が増加している。1999年の時点において40歳よりも若い世代、すなわち1959年生まれ以降の世代では透析導入患者が低く、それよりも高齢の世代では透析導入患者が多いことがわかる。本邦における学校検尿は1974年に法制化されており、1959年生まれの人には当時15歳であり、ちょうど学校検尿による腎臓検診を受け始めた世代に相当し、そういった世代の人たちは40歳になった時点で透析導入になっていないことを端的に示している。同様の検討を糖尿病を原疾患とする透析導入患者を対象として行ったのが図2である。1983年の年齢分布と、1999年の年齢分布を比較すると、慢性腎炎でみられたような年齢分布の右へのシフトはみられず、山の高さが高くなる、すなわち患者数が増加したということが示されるに過ぎない。糖尿病性腎症による

図1 慢性腎炎を原疾患とする透析導入患者の年度別、年齢分布（文献2，4より引用、一部改変）

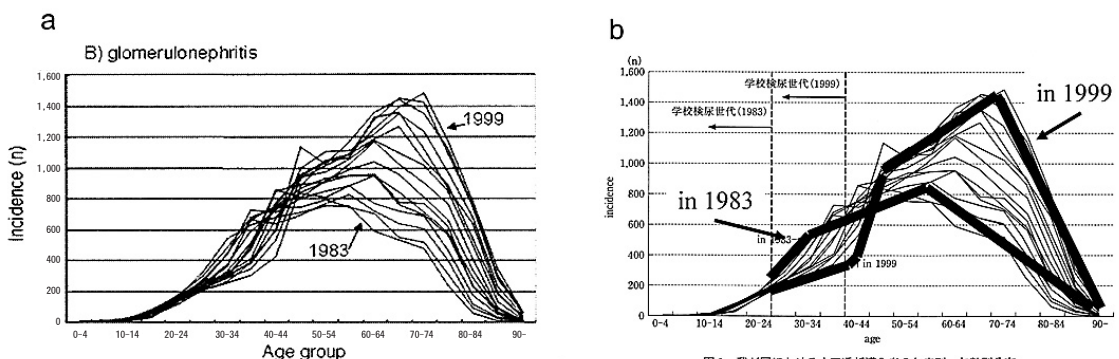
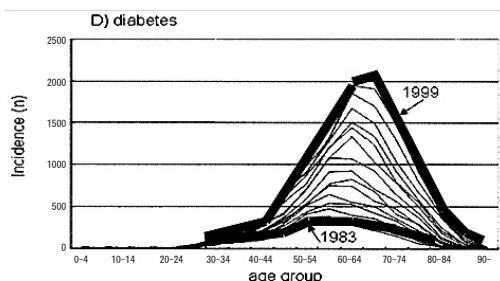


図1 我が国における人工透析導入者の年度別、年齢別分布

図2 糖尿病を原疾患とする透析導入患者の年度別、年齢分布(文献2より引用)



透析導入に学校検尿が影響を及ぼさないのは当然であり、先述した慢性腎炎による透析導入年齢分布にみられたシフトが、一部は学校検尿によるものである可能性を裏付けるものと考えられる。また、学校検尿が実施されていない米国では、慢性腎炎においても図1にみられるような右へのシフトはみられなかったことも示されており、この点も日本における学校検尿導入による影響の存在を示唆する。このように、日本における学校検尿は成人期における透析導入に少なからず影響を与えていることが示唆され、学校検尿が小児CKD対策の重要な一翼を担っていることは疑う余地がない。学校検尿で発見される患児の殆どはCKDステージ1に相当すると考えられ、早期からの治療介入の重要性が示唆されると同時に、有効な治療法の開発の重要性も指摘される。

3. 日本における小児CKD対策の現状

日本小児腎臓病学会では、あいち小児保健医療総合センターの上村治先生を中心に小児CKD対策小委員会が組織され、表3に示すような行動目標を掲げて検討を行っている⁴⁾。以下に各目標について現状を概説する。

a. 小児の腎機能簡易評価法の確立

成人においては、日本人を対象とした血清クレアチニン値からGFRを推定するGFR推算式(表4)が提唱され、広く用いられるようになっている。小児においてはこの式を当てはめることは不適切であり、現時点においては従来から使用されているシュワルツの式(表5)を用いることが良いとされている。この式においてクレアチニン値はヤッフエ法による測定値が採用されており、殆どの施

表3 小児腎臓病学会
CKD対策小委員会の目指すもの

(委員長: 上村 治 先生)

1. クレアチニンの基準値など小児の腎機能簡易評価法の確立
2. 小児のCKDの実態調査(疫学調査、縦断的)
3. 運動制限が有用か否かのエビデンス
4. 栄養について(蛋白制限など)
5. 腎機能に影響する泌尿器科疾患の治療システムの確立
6. 薬物療法のエビデンス

(ACE阻害薬、ARB、経口炭素系吸着剤など)

表4 新たに作成された日本人のためのGFR推算式
(2008年日本腎臓学会)

$$\text{GFR}(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cr}^{-1.094} \quad (\text{Cr}: \text{値} \cdot \text{酵素法})$$

女性は、これに×0.739

表5 シュワルツの式

$$\text{GFR}(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = \frac{k \times \text{身長}(\text{cm})}{\text{血清Cr値}(\text{ヤッフエ法}, \text{mg}/\text{dl})}$$

- k 値: 0.45 (2歳未満)
0.55 (2歳~12歳未満)
0.55 (12歳以上の女子)
0.7 (12歳以上の男子)

ヤッフエ法では、酵素法よりも0.14~0.2ほど高値となることに注意。

設で酵素法による測定が実施されている現状にそぐわない面がある。現在、小児においても酵素法による血清クレアチニン値とイヌリンクリアランス法によるGFRとの相関を検討するプロジェクトが開始されており、その検討結果が待たれる。

早川らは血清クレアチニン値(酵素法)と身長との相関を検討している。2歳以上12歳未満の小児においては、正常クレアチニン値は、身長(m)×0.3となることが示された⁵⁾。およそ身長が80cmから150cmまでにおいては、その児の正常クレアチニン値を知る上で有用である。例えば、身長100cmの児の血清クレアチニン値が1.0であった場合、予測される正常クレアチニン値は0.3となり、GFRとしては正常の30%程度であると概算することができる。正常GFRを125ml/min/1.73m²とすると、この児のGFRは、125の30%、すなわち、37.5ml/min/

1.73m²となる。

また、近年、新たなGFR物質としてシスタチンCが注目されている。シスタチンCは分子量13kDの塩基性蛋白であり、全身の有核細胞から一定量産生されているものである。限外濾過された後、近位尿管で再吸収されるが、アミノ酸に分解されて血中に戻るため、GFRを反映することになる。クレアチンは主に筋肉で産生されるために、体格や性別による影響を受けやすいが、シスタチンCはそういった影響を受けないのが最大の特徴である。早川らによる年齢別の血清シスタチンCの検討によると、1歳未満、特に6か月未満の乳児においては1.0を上回ることが多く、これはいわば生理的なCKD状態を反映していると考えられた。1歳以上ではほぼ成人の正常値と同じレベルとなり、男女差を認めないことが示され、1.03mg/dl以上がCCr90ml/min/1.73m²以下に相当するとされた⁶⁾。腎機能の軽度低下をより鋭敏に反映する検査としての有用性が確認されつつある。ただし、高度に腎機能が低下した状態では、相応の上昇を示さないことがあり、腎障害の過小評価につながるものが指摘されている。今後、測定キット間の測定値のばらつきや、ステロイドなど薬剤の影響についての検討、さらには血清シスタチンCを用いたGFRの推定などが詳細に検討されることになると思われる。

b. 小児CKDの実態調査⁷⁾

小児PD研究会がまとめた報告によると、1991年から2001年に腹膜透析に導入となった小児の原疾患の内訳は、表6に示す通りであり、いわゆる先天性腎尿路奇形(CAKUT)に関連した病態である低/異形成腎、逆流性腎症が約4割を占める。また、小児難治性腎尿路疾患の早期発見、管理・治療に関する研究班(主任研究者:五十嵐隆)による統計調査によると、原疾患の内訳は1968年~1980年3月においては、糸球体疾患81.6%、先天性腎尿路疾患7.5%であったものが、1998年~2005年においては糸球体疾患38.9%、先天性腎尿路疾患50.1%となっている。すなわち近年の傾向として糸球体疾患による末期腎不全が減少し、それに伴い先天性腎尿路疾患の割合が増加していることが示されている。また、同報告によると0~14歳の小児で

表6 小児期PD導入の原疾患(1991年~2001年)
(小児PD研究会)

	症例数	(%)
慢性糸球体腎炎	44	(7.5)
巣状糸球体硬化症	106	(18.0)
急速進行性糸球体腎炎	16	(2.7)
Alport 症候群	20	(3.4)
先天性ネフローゼ症候群	42	(7.1)
溶血性尿毒症症候群	12	(2.0)
低/異形成腎	204	(34.7)
逆流性腎症	21	(3.6)
多発性嚢胞腎	11	(1.9)
若年性ネフロン癆	25	(4.2)
その他	79	(13.4)

は、年間約60名前後が新規透析導入となっており、その数は1998年から2005年までほぼ横ばいで推移している。透析導入時の年齢としては、低/異形成腎では乳児期と10歳以降において2つのピークがみられ、巣状糸球体硬化症では、3歳と10歳以降において2つのピークがみられていた。腎移植については、近年の特徴として先行的腎移植(preemptive transplant)が増加しており、その割合は1998年~2005年の8年間の平均でも10%を超えていた。また、透析後の移植時期については、透析開始後4年までの間に83%が移植されており、生体腎と死体腎との割合は11:1であった。100透析あたりの小児腎移植数は10~23例とされ、米国の56例に比して少ないことが示された。

c. 運動制限が有用か否かのエビデンス

小児腎疾患患児に対して、運動制限を行うべきか否かについては議論のあるところであり、最大の問題点は確たるエビデンスが存在しないこと、また、今後エビデンスを作ることも極めて困難なことである。小学校、中学校の生徒に対しては管理指導表が作成されており、心臓疾患や腎臓疾患を有する患児に対して広く用いられているが、近年、より運動制限を緩和すべきとの考えが広まりつつある。今後、小児腎臓病学会の小児CKD対策小委員会においても議論されることになるが、欧米の教科書においては少なくとも慢性的病態において安静を重要な治療として位置付けているものはない。

d. 栄養(蛋白制限など)について

蛋白負荷により糸球体におけるhyperfiltrationが

招来され、その結果として腎不全の進行が促進されることは広く認知され、蛋白制限食が腎不全進行抑制につながると考えられるに至った。しかし、小児においては成長への影響を勘案する必要があり、極端な蛋白制限を行うことはむしろ控えるべきと考えられている。小児における蛋白制限食が腎機能低下の進行抑制に働くかどうかについては、ヨーロッパからの多施設共同研究がある。CCrが15~60の小児191例を対象として摂取蛋白量をWHO報告の安全レベルまで下げて、2年間の前向き研究を実施したところ、腎障害進展抑制効果は認めず、腎不全進行のリスクファクターとしては摂取蛋白量よりも、高血圧と蛋白尿の存在がより重要であると結論づけられた⁸⁾。服部らによる現時点での日本における小児CKD患者の蛋白摂取量に関する考え方は表7のようになる⁹⁾。

表7 日本人における小児CKD患者の蛋白摂取量

- ・発育を考慮し、日本人摂取基準2005年版に準じた推奨量を摂取
- ・CKDステージ3における蛋白制限の腎不全抑制効果は否定的
- ・CKDステージ3~5と進んだ場合、蛋白質の過剰摂取は避ける
- ・透析期の蛋白摂取量は不明である
 - 血液透析では、推奨量の蛋白摂取を
 - 腹膜透析では、それに0.4 g/kg/日上乗せした量を

e. 腎機能に影響する泌尿器科疾患の治療システムの確立

小児期腎不全の原疾患として先天性腎尿路疾患の占める割合が大きくなり、また年間透析導入小児患者数が近年横ばいで経過していることは、先天性腎尿路系疾患が早期発見されても有効な治療法がなく、腎不全への進展を必ずしも阻止できていないことを端的に示している。診断された時点で異形成の要素が強ければ、将来の腎機能低下を阻止することは困難であると考えられているが、血圧の管理やレニン・アンジオテンシン系の阻害薬により経過が修飾されるか否かなど、今後の検討課題である。また、逆流性腎症において腎機能を左右する因子として尿路感染症は重要であるが、近年その診断・管理について、従来常識とされたことが見直される傾向にある。尿培養の検体としてカテーテル尿は本当に必要か、治療として内服

抗菌薬でも充分か、予防内服は本当に有効・必要か、各種画像診断の必要性と適応、膀胱尿管逆流に対する手術方法やその適応などについて、小児泌尿器科医との連携において解決せねばならない問題が数多く残されている。

f. 薬物療法のエビデンス

小児腎疾患の治療において、学校検尿により早期発見されることが治療効果を十分発揮するために役立っていると実感する疾患に、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)とIgA腎症がある。ステロイドや免疫抑制薬を含む強力な治療により、成人領域で経験される治療効果よりも良好な治療効果が得られている。小児IgA腎症に関しては、日本における多施設共同研究が吉川らにより行われ、カクテル療法の効果が確認されている^{10,11)}。腎不全の進行抑制に関する薬物療法としては、レニン・アンジオテンシン系の阻害薬の腎保護作用が目玉され、成人領域では数多くの臨床試験が行われ、その有用性が確認されている。小児領域では唯一、ヨーロッパにおいて多施設共同研究が行われている(ESCAPE研究)全例にACE阻害薬(ramipril)を投与し、併用降圧薬により強力に降圧を図る(降圧目標を50パーセント未満)群と、通常の降圧を図る(降圧目標50~95パーセント)群とに分けて比較し、強力な降圧を図った群において有意に腎不全の進行を遅延させるか否かが検討されている。中間報告では安全性が確認され、強力な降圧が腎保護作用を発揮している可能性があるとしてされており、最終報告が待たれる。また、腎不全進行抑制効果が期待できる薬剤として炭素系経口吸着薬があるが、小児慢性腎不全に対する効果については、酒井らにより後方視的な解析が行われ、投与前後における腎機能低下速度を改善する傾向があることが示された¹²⁾。今後、日本人小児におけるGFR推算式が確立されれば、それをを用いた腎機能評価を指標にした検討が可能になることが期待される。

おわりに

小児CKD対策は緒に就いたばかりで多くの課題を残しているといえるが、その課題の克服には30年以上にわたる学校検尿により蓄積された情報を

有効に活用することが必須である。学校検尿が小児CKD対策の一翼を担っていることは疑いようのない事実であり、そこから何らかのエビデンスを作り上げることが今後の課題であると考え。そのためには情報を蓄積するプラットフォームを各地域で共通のものにすることが効率的であり、ひとつの例として厚生労働省研究班（小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、治療・管理に関する研究、主任研究者：五十嵐隆）が示した九州における学校腎臓病健診マニュアルを参考にすることも、神奈川県における学校腎臓病検診のひとつの課題となろう。

【引用文献】

- 1) Imai E, et al. Hypertension Research 31:433-441,2008
- 2) Yamagata K, et al. Am J Kidney Dis 43:433-443,2004
- 3) Imai E, et al. CJASN 2:1360-6,2007
- 4) 上村治,他. 日本臨床 66巻9号:1814-1820,2008
- 5) 早川英樹,他. 医学検査 53巻11号:1285-1289,2004
- 6) 早川英樹,他. 医学検査 57巻9号:1159-1165,2008
- 7) 服部新三郎. 小児科診療 71巻2号:281-285,2008
- 8) Wingen AM, et al. Lancet 349:1117-23,1997
- 9) 服部元史. 腎と透析 63巻6号:825-830,2007
- 10) Yosikawa N, et al. J Am Soc Nephrol 10:101-109, 1999
- 11) Yosikawa N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 1: 511-517,2006
- 12) 酒井糾,他. 腎と透析 45巻1号:115-133,1998