

16

小児 CKD の診断

本章の対象は乳幼児を含めた 18 歳未満の発育過程にある小児である。小児 CKD の診断にあたっては、患児の年齢や体格、さらに成人 CKD への移行

の可能性を考慮し、成人 CKD のガイドラインを適用する時期について常に念頭におく必要がある。

1. 小児 CKD の原因疾患・疫学

- 小児 CKD の頻度は成人と比較して少ないが、成長や発達、学校生活など多くの小児特有の問題を伴う重要な病態である。
- 小児 CKD の重症度と尿蛋白量との関連は十分に検討されていないため、ステージの記載には CKD の旧分類を用いる。
- CKD ステージ 2 以上の原疾患として、先天性腎尿路奇形 (CAKUT) および遺伝性腎疾患の占める割合が高い。

解 説

小児 CKD の頻度は成人と比較すると少ないが、その疫学または病因は成人とは大きく異なり、診療や管理に際して、成長や発達、栄養や運動を含めた生活管理、学校生活など多くの小児 CKD 特有な配慮が必要となる。小児 CKD の頻度が少ない主な理由として、糖尿病、高血圧症といった生活習慣病が少ないこと、加齢による GFR の生理的低下がないことなどがあげられる。さらにわが国では、3 歳児検尿、学校検尿による慢性糸球体腎炎の早期発見、早期治療介入が予後改善に貢献しているという背景もある。また、小児 CKD の重症と尿蛋白量の関連は十分に検討されていない。そのため CKD ステージの分類には、成人で用いる「G」や「A」の区分は用いない (CQ1 参照)。

小児 CKD の大規模な疫学調査は、これまでに北米^{a)}、イタリア¹⁾で行われている。わが国については、最近 CKD ステージ 3~5 の透析導入前の小児に

についての全国規模の調査が行われている²⁾。また、透析導入後の CKD ステージ 5 の統計が公表されている^{b)}。North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) が 1994 年以降公表している北米のデータに基づく、小児 CKD ステージ 2 以上の原因は、先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) および遺伝性腎疾患がそれぞれ 48% および 10% と半数以上を占め、糸球体腎炎に起因するのは 14% である^{a)}。イタリアで 1990 年以降行われている 20 歳未満の小児を対象とした大規模調査 (Ital-Kid Project)¹⁾ では、CCr 75 mL/分/1.73 m² 未満の腎機能障害の発症率は 12.1 例/100 万例、罹患率は 74.7 例/100 万例であり、原因疾患はやはり CAKUT が 57.6% を占めるのに対して、糸球体疾患によるものは 6.8% と報告されている。

2010 年に行われた 15 歳以下の小児を対象としたわが国の全国調査では、透析導入前の小児 CKD ステージ 3 以上の罹患率は、29.8 例/100 万例 (約 537

例)であり、このうちの91.1%が非糸球体性疾患に起因するものであり、さらに非糸球体性疾患のうち68.3%をCAKUTが占めており、欧米と同様の傾向がみられている²⁾。

また、1998年に小児CKDステージ5の実態調査が報告されており³⁾、20歳未満の小児の発症率は4例/100万例、罹患率は22例/100万例と報告されており、原因として、CAKUT、遺伝性腎疾患によるものが49.8%、糸球体腎炎に起因するものが22%とされ、欧米と同様にCAKUTが占める割合が高い。CKD分類のステージ5に相当する新規透析あるいは移植患者の発生は、年間55~71例で推移しており、成人とは大きな違いがある^{b)}。

文献検索

PubMed(キーワード: epidemiology, CKD in children)および医学中央雑誌 Web(キーワード: 小児, 腎不全, 疫学)(制限: 原著)にて2002年1月~2011

年7月に対象期間を限定して検索を行った。それ以降必要に応じて重要な論文を採用した。文献2は日本小児腎臓病学会が主体となって行った本邦における小児CKDの実態調査研究であり、本項に不可欠と考えられ引用した。

参考にした二次資料

- North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2008) 2008 Annual report. The EMMES Corporation, MD: Rockville
(<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Archiveannlrept.html>)
- 服部新三郎. 小児科診療 2008; 97: 281-85.

参考文献

- Ardissino G, et al. Pediatrics 2003; 111: e382-7.(レベル4)
- Ishikura K, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 Jul 3. [Epub ahead of print](レベル4)
- Hattori S, et al. Pediatr Nephrol 2002; 17: 456-61.(レベル4)

2. 小児の腎機能の正常値

解説

1. 腎機能(GFR)の正常値

現在、日本小児腎臓病学会が中心となって日本人小児を対象としたイヌリンクリアランスを用いたGFRの検討が行われているが、現段階では日本人小児の年齢および性別ごとのGFRの正常値のデータは存在しないため、海外の報告をもとに小児の正常GFRの平均値を示した(表1)^{1~3,a)}。

2. 小児のeGFR値

Schwartzの式(血清CrはJaffé法による測定値)

$$\text{式1) } eGFR(\text{mL/分}/1.73\text{ m}^2) = k \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{血清Cr値}(\text{Jaffé法})$$

式2) Jaffé法のCr値=酵素法のCr値+0.2
係数k(表2参照)

新しいSchwartz式(血清Crは酵素法による測定値)

$$\text{式3) } eGFR(\text{mL/分}/1.73\text{ m}^2) = k \times \text{身長}(\text{cm}) /$$

血清Cr値(酵素法)

$$k = 0.413 (\text{CKiD study})$$

日本人小児(2~11歳)のeGFR

$$\text{式4) } eGFR(\text{mL/分}/1.73\text{ m}^2) = k \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{血清Cr値}(\text{酵素法})$$

$$k = 0.35 (\text{日本小児腎臓病学会小児CKD対策委員会})$$

GFRの評価法としては内因性クレアチンクリアランス(CCr)あるいはイヌリンを用いたイヌリンクリアランス(Cin)検査を行うことが最も標準的であるが、日常診療において、特に小児においてはこれらの検査は煩雑であり、一般的に行うことは困難である。

小児の日常診療においては、血清Cr値と身長を用いた換算式を用いてGFRを推算するのが簡便である。これまで最も一般的に用いられてきた方法はSchwartzの式(式1)により血清Cr、身長、および年齢、性別にあった係数で算出する方法である^{4,5)}。

表1 小児の年齢別 GFR 平均値^{1-3,a)}

年齢 (性別)	平均 GFR±SD (mL/分/1.73 m ²)
1 週 (男女共通)	40.6±14.8
2~8 週 (男女共通)	65.8±24.8
8 週以上 (男女共通)	95.7±21.7
2~12 歳 (男女共通)	133.0±27.0
13~21 歳 (男子)	140.0±30.0
13~21 歳 (女子)	126.0±22.0

表2 eGFR 換算式の係数 k 値
(Schwartz 法による)^{4,5)}

年齢	k 値
1 週	早期産児 0.33 (男女共通)
	正期産児 0.45 (男女共通)
2 週~2 歳未満	0.45 (男女共通)
2~12 歳	0.55 (男女共通)
13~21 歳	男子 0.70
	女子 0.55

係数 k は表 2 に示した年齢、性別に相応する値を適用する。ただし、この式に使用される血清 Cr 値は Jaffé 法による測定値が用いられていることに注意を要する。現在、血清 Cr は酵素法で測定されており、Jaffé 法の Cr 値に換算する際は換算式 2) を利用する。

酵素法に基づく Cr 値を用いて eGFR を求める場合は、2005 年に米国で開始した大規模な小児 CKD の前向き調査 Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) 研究では、新しい Schwartz 式(式 3)を用いることが推奨されている^{6,b)}。

しかしこの式に用いる係数 0.413 は、日本の小児において新たに設定する必要があった。最近、日本小児腎臓病学会の小児 CKD 対策委員会による多施設共同研究によって、酵素法に基づく Cr 値から eGFR を求める換算式とともに、日本人小児に適した係数が設定された。これは、日本人小児を対象としたイヌリンクリアランス法による試験に基づいており、日本人小児の eGFR 計算式では、係数が 0.35 と若干低値となった(式 4)⁷⁾。

表3 日本人小児の血清 Cr 基準値 (酵素法)⁸⁾

年齢	2.50%	50.00%	97.50%
3~5(月)	0.14	0.2	0.26
6~8	0.14	0.22	0.31
9~11	0.14	0.22	0.34
1(歳)	0.16	0.23	0.32
2	0.17	0.24	0.37
3	0.21	0.27	0.37
4	0.2	0.3	0.4
5	0.25	0.34	0.45
6	0.25	0.34	0.48
7	0.28	0.37	0.49
8	0.29	0.4	0.53
9	0.34	0.41	0.51
10	0.3	0.41	0.57
11	0.35	0.45	0.58

年齢(歳)	男子			女子		
	2.50%	50.00%	97.50%	2.50%	50.00%	97.50%
12	0.4	0.53	0.61	0.4	0.52	0.66
13	0.42	0.59	0.8	0.41	0.53	0.69
14	0.54	0.65	0.96	0.46	0.58	0.71
15	0.48	0.68	0.93	0.47	0.56	0.72
16	0.62	0.73	0.96	0.51	0.59	0.74

3. 血清 Cr 正常値

正常小児(2~11 歳)

式 5) Cr 中央値 = 0.3 × 身長 (m)

正常小児(18 歳未満)

式 6 a) 男児: $y = -1.259x^5 + 7.815x^4 - 18.57x^3 + 21.39x^2 - 11.71x + 2.628$

式 6 b) 女児: $y = -4.536x^5 + 27.16x^4 - 63.47x^3 + 72.43x^2 - 40.06x + 8.778$,

y = 血清 Cr 基準値 (mg/dL),

x = 身長 (m)

正常小児(2~11 歳)

式 7) 腎機能 (%) = 血清 Cr 測定値 / 0.3 × 身長 (m) × 100 (%)

Cr は筋由来物質であることから、小児では成長に伴う体格の変化によって大きく左右される。さらに、体格には人種差があるため、わが国における小児の腎機能評価には、日本人小児を対象とした血清 Cr 基準値を用いることが望ましい。

わが国における多施設共同研究により、正常小児を対象として作成された酵素法による血清 Cr の基準値を表 3 に示す⁸⁾。

小児の Cr 値は、特に身長との関係を解析した結果、2~11 歳の Cr 正常値は、一次回帰式(式 5)によって推算することが示されている⁸⁾。

18 歳未満の全年齢小児を対象とした 5 次式(式 6 a, b)も作成されており、同様の方法により乳幼児を含めた腎機能の評価が可能である。

また、GFR と血清 Cr 値が逆数の関係にあることから、正常腎機能を 100%とした場合には、2~11 歳の腎機能(%)を式 7)にて推算することが可能である⁸⁾。

文献検索

PubMed(キーワード: estimate, GFR in children)および医学中央雑誌 Web(キーワード: 日本人小児, 腎機能)(制限: 原著)にて 2008 年 8 月~2011 年 7 月に対象期間を限定して検索を行った。それ以降必要に応じて重要な論文を採用した。文献 7 は日本小児腎臓病学会が主体となって行った日本人小児を対象とした eGFR 推算式作定を目的とした研究データであり、本項に不可欠と考えられたため引用した。

2008 年 8 月以前の文献に関しては CKD 診療ガイドライン 2009 から引用した。

参考にした二次資料

- a. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : S1-S266.
- b. UpToDate. Clinical presentation and evaluation of chronic kidney disease in children (version 19.3 : January 2012)

参考文献

1. Heilbron DC, et al. Pediatr Nephrol 1991 ; 5 : 5-11.(レベル 4)
2. Coulthard MG. Early Hum Dev 1985 ; 11 : 281-92.(レベル 4)
3. Schwartz GJ, et al. J Pediatr 1984 ; 104 : 849-54.(レベル 4)
4. Schwartz GJ, et al. Pediatrics 1976 ; 58 : 259-63.(レベル 4)
5. Brion LP, et al. J Pediatr 1986 ; 109 : 698-707.(レベル 4)
6. Schwartz GJ, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 629-37.(レベル 4)
7. Nagai T, et al. Clin Exp Nephrol 2013 Apr 6. [Epub ahead of print](レベル 4)
8. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 694-9.(レベル 4)

CQ 1

小児 CKD の診断基準とステージ分類は成人と異なるか？

- 小児 CKD の診断基準・ステージ分類は成人と基本的に同様であるが、成人で考慮される尿蛋白量は現時点では評価項目としていない。

背景・目的

小児 CKD の頻度や原因は大きく異なる。しかし、以前は「慢性腎不全」として、軽度~高度の腎機能障害を一つの単語で表現していたものが、腎機能が正常な段階から徐々に低下する腎疾患の病態を表現する「CKD」が用いられるようになった点は成人と同様である。ここでは、小児 CKD が成人と同様の診断基準および進行度を考慮しステージ分類を用いることが可能か考察した。

解説

1. 小児 CKD の診断基準

小児 CKD の疫学に関する情報は乏しく、特に無症候性の CKD ステージの早い段階では腎疾患の診断さえついていない場合も多く、小児 CKD は実態も明らかではない。これは、CKD の診断基準や明確な分類がなかったことが大きな要因である。

近年(NKF-K/DOQI)から CKD の定義およびステージ分類が提唱されており、小児の CKD 診断基準も成人と同様の基準を用いる(xiii 頁参照)。以前「慢性腎不全」と診断されていた患児は、定義に基づきすべて本診断基準のなかに該当する。

表1 小児CKDのステージ分類(2歳以上)^{a)}

病期ステージ	重症度の説明	GFR mL/分/1.73 m ²	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)、病理の異常所見などを意味する。

2. 小児CKDのステージ分類

小児CKDの診断およびステージ分類を行ううえで最も重要な点は、特に乳幼児期の小児の腎機能が成熟段階にあることである。新生児期は成人の約3分の1であり2歳までにはほぼ成人と同等の腎機能に達する^{1~4a)}。したがって、2歳以上の小児CKDのステージは成人と同様にeGFRの値により分類可能である。K/DOQIガイドラインに基づく、成人と同様の小児CKDステージ分類を表1に示す¹⁾。

2歳未満の乳幼児についてはステージ分類が適応できないものの、年齢相応のeGFRまたは血清Crの正常値から、患児の腎機能の評価が可能である(小児の腎機能の正常値165頁表3を参照)。

K/DOQIガイドラインに基づけば、GFR 60 mL/分/1.73 m²が正常腎機能の50%に相当することから^{a)}、腎機能が50%を下回ればCKDステージ3以上に相当するといえる。同様に、正常腎機能の基準値をGFR 120 mL/分/1.73 m²とすれば、GFR 30 mL/分/1.73 m²(GFR: 25%)未満はCKDステージ4、GFR 15 mL/分/1.73 m²(GFR: 12.5%)未満はCKDステージ5にそれぞれ相当する。このことを用いて、年齢相応の血清Cr値から乳幼児のCKDステージの推測が可能である。2歳未満の血清Cr値によるCKDステージ分類を表2に示した⁵⁾。

3. 成人CKDステージ分類との相違点

最近KDIGOから、CKDのステージをeGFRに加え蛋白尿を合わせて評価することが提唱され、成人CKDの重症度分類として定着しつつある。小児

表2 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)⁵⁾

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

CKDにおいてもCKDステージの進行と蛋白尿の程度が相関することが知られており、CKDの進行の危険因子となることは明らかである⁶⁾。しかし、小児CKDの原因が成人とは大きく異なり、CKDステージ5に至る原因が蛋白尿を必ずしも呈さない先天性腎尿路奇形(CAKUT)が多く占めることや、eGFRに基づく小児CKDステージと蛋白尿の関連についての検討は小児ではまだ十分に行われておらず、現段階では小児CKDステージ分類に蛋白尿を評価項目として加えない。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: proteinuria, CKD in children, glomerular filtration rate, children)(制限: all children 0~18, title)および医学中央雑誌 Web ver. 5(キーワード: 小児, 腎不全, 疫学)(制限: 原著)にて、2008年8月~2011年7月に対象期間を限定して検索を行った。2008年8月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-S266.

■ 参考文献

1. Heilbron DC, et al. Pediatr Nephrol 1991; 5: 5-11.(レベル4)
2. Coulthard MG. Early Hum Dev 1985; 11: 281-92.(レベル4)
3. Schwartz GJ, et al. J Pediatr 1984; 104: 849-54.(レベル4)
4. Rhodin MM, et al. Pediatr Nephrol 2009; 24: 67-76.(レベル4)
5. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2011; 15: 694-9.(レベル4)
6. Wong CS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 812-9.(レベル4)

CQ 2 学校検尿は小児 CKD 患者の予後改善に貢献するか？

- 学校検尿は小児 CKD 患者の早期発見に貢献しており、特に慢性糸球体腎炎の予後改善に有用である。

背景・目的

わが国では 1974 年に世界に先駆けて法制度に基づく学校検尿制度が導入されており、小児 CKD の発見契機として重要な位置を占めている。しかし、欧米では費用対効果の面から、無症候性の小児すべてを対象としたスクリーニング検査を実施することに対して異論も多い。

ここでは、わが国で実施されている学校検尿の意義を文献的に検証する。

解説

1. 学校検尿による小児 CKD 発見頻度

わが国で実施されている学校検尿における異常の頻度は小学生では血尿 0.75%、蛋白尿 0.16%、血尿 + 蛋白尿 0.04%。中学生では血尿 0.98%、蛋白尿 0.53%、血尿 + 蛋白尿 0.1% と報告されている¹⁾。小児の慢性糸球体腎炎の半数以上は学校検尿により発見されており、その多くは CKD ステージ 1 の段階で発見される^{1,2)}。

2. 学校検尿の有用性

学校検尿は、慢性糸球体腎炎の予後改善に大きく貢献している。小児 IgA 腎症の多くは学校検尿によって無症候性血尿/蛋白尿として早期に発見されており、治療法の進歩とも相まって長期予後が改善されている³⁾。また、欧米では予後不良とされている膜性増殖性糸球体腎炎について、わが国で学校検尿によって発見され 10 年以上観察された報告では、末期腎不全に至った症例はいなかったと報告されている⁴⁾。韓国や台湾においても学校検尿が実施されており、小児 CKD の早期発見に有用であることが報告されている⁵⁻⁸⁾。

学校検尿が 1974 年に開始されて以降、年次とともに

慢性糸球体腎炎による透析導入者は減少してきた。学校検尿開始前後の 1968~1980 年には小児の透析導入患者の原疾患の 49.5% を慢性糸球体腎炎が占めていたが、1980~1986 年には 33.1%、1998~2005 年には 13.9% と減少している^{a)}。さらに、1983~1999 年の末期腎不全患者の年齢別原疾患の米国との比較では、わが国では透析導入患者の高齢化が米国に比べ顕著であり、1999 年にはわが国の 45 歳未満の慢性糸球体腎炎による患者数が減少している⁹⁾。すなわち学校検尿を受けた世代において慢性糸球体腎炎による透析導入患者が減少しており、学校検尿が慢性糸球体腎炎の早期発見、早期治療に貢献したことを示唆するデータである。

しかし、その費用対効果については確立したエビデンスがなく、いまだに議論されている。特に欧米では近年、小児の肥満や高血圧が増加傾向にあり、潜在的な小児 CKD の増加も懸念されることから、無症候性患者に対する尿検査の実施については費用対効果の面で異論も多い。

文献検索

PubMed(キーワード: evaluation, microscopic hematuria, gross hematuria, proteinuria, CKD in children)および医学中央雑誌 Web ver.5(キーワード: 学校検尿, 腎不全)(制限: 会議録除く)にて、2011 年 7 月に対象期間を限定して検索を行った。2001 年 1 月~2008 年以前の文献に関しては CKD 診療ガイドライン 2009 からの引用も行った。

参考にした二次資料

- a. 服部新三郎. 小児科診療 2008 ; 97 : 281-85.

参考文献

1. Murakami M, et al. Pediatric Nephrol 1991 ; 5 : 50-3.(レベル 4)

2. Murakami M, et al. *Kidney Int* 2005; 94(Suppl): S23-7.(レベル4)
3. Kamei K, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1301-7.(レベル2)
4. Yanagihara T, et al. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 585-90.(レベル4)

5. Cho BS, et al. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1126-8.(レベル4)
6. Lee YM, et al. *Acta Paediatr* 2006; 95: 849-53.(レベル4)
7. Park YH, et al. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1126-30.(レベル4)
8. Lin CY, et al. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 232-7.(レベル4)
9. Yamagata K, et al. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 433-43.(レベル4)

CQ 3 血尿は小児CKDの診断に有用か？

- 小児CKDにおいて、血尿は腎疾患が存在する可能性を示唆する所見の一つであり、特に肉眼的血尿は予後不良な疾患の存在を示唆する重要な所見である。

背景・目的

血尿は学校検尿のみならず、日常の小児外来診療においても遭遇する頻度の高い症状である。しかし、特に顕微鏡的な無症候性血尿は予後良好な場合が多いことから、検尿における血尿評価の意義を明確にしておくことは重要である。

ここでは、血尿の小児CKD診療における意義について文献的考察を行う。

解説

1. 小児CKDにおける血尿

血尿は小児では非常に頻度の高い症状であり、特にわが国では顕微鏡的な無症候性血尿の多くが学校検尿で発見されるが^{1,a)}、その約半数は1年以内に^{a)}、長期的にはさらに多くの症例で尿所見が消失する²⁾。IgA腎症やAlport症候群などの進行性の慢性糸球体疾患では、病初期には血尿が唯一の所見であることも多いが³⁾、この段階ではほとんどの場合治療を必要としない。このようなことから、小児の顕微鏡的な無症候性血尿の予後は一般に良好といえる。ただし、ループス腎炎にみられるように、顕微鏡的血尿の段階からすでに病理所見が重症である場合や、小児末期腎不全の原因として頻度の高い先天性尿路奇形(CAKUT)もあり⁴⁾、頻度は高くないが、重大な腎疾患が存在する可能性を常に念頭に置く必要がある。

一方肉眼的血尿は、IgA腎症など頻度の高い慢性

糸球体腎炎の急性活動期にみられる頻度が高く、またCAKUTでも高頻度に認められることから、予後不良な腎疾患の存在を示唆する重要な所見である^{4,5)}。このようなことから、血尿は小児CKDの診断の手がかりとなる重要な所見といえる。

2. 血尿の頻度

東京都予防医学協会による学校検尿の集計によれば血尿単独陽性は小学生の0.75%、中学生の0.98%であり、血尿・蛋白尿とも陽性例は小学生で0.04%、中学生の0.1%と報告されている^{a)}。学校検尿が実施されていない海外の報告においても、1回の検査によって発見される顕微鏡的血尿は6~15歳の小児の3~4%に認められるとされている^{2,3)}。しかし、わが国における学校検尿で行われるような複数回の検尿により発見される持続性血尿の頻度は1%前後に低下する³⁾。一方、肉眼的血尿は比較的頻度は低いが、救急外来を受診する小児患者の約1,000例に1例の頻度でみられる⁶⁾。

3. 鑑別診断

小児の持続性の顕微鏡的血尿の原因としては、糸球体疾患のほか高カルシウム尿症およびナットクラッカー現象の頻度が高い^{4,7,8)}。糸球体疾患としては、菲薄基底膜病、IgA腎症、Alport症候群、感染後急性糸球体腎炎などの頻度が高く、なかでも家族性良性的菲薄基底膜病の頻度が高い^{9,10)}。一方、肉眼的血尿の原因は施設の専門分野によって報告が異なり、小児病院救急外来を受診する肉眼的血尿例は、

原因として尿路感染症が約半数を占め、次いで尿道炎(11%)、腎尿路外傷(7%)、急性腎炎(4%)と報告されている⁶⁾。また小児泌尿器専門施設からの報告によれば、腎尿路外傷(15%)、尿路感染症(14%)および腎尿路異常(13%)に起因するものが多く、腎結石(7%)、悪性腫瘍(1%)と報告されている。糸球体疾患はみられていない⁵⁾。これらの施設に対し、小児腎臓病専門施設からの報告では、糸球体疾患が約30%の頻度で認められ、なかでも IgA 腎症が半数以上を占め、次いで溶連菌感染後急性糸球体腎炎が多いと報告されている。ただし、非糸球体性疾患による頻度は32%と糸球体疾患より頻度が高く、高カルシウム尿症が原因の多くを占める。また、CAKUTも肉眼的血尿の原因の3.5%程度にみられ、重要な鑑別疾患としてあげられている⁴⁾。また、血尿の原因には人種差があると考えられ、ナットクラッカー現象は日本を含むアジア地域に多く北米では比較的少ない^{4,7,8)}。悪性腫瘍(Wilms腫瘍、膀胱平滑筋肉腫)は肉眼的血尿の鑑別疾患として重要であるが、成人に比べ小児では極めて頻度は少ない⁴⁾。これらの鑑別には、尿沈渣赤血球の検鏡による糸球体性・非糸球体性の鑑別、および超音波検査などの画像検査が重要である^{b)}。

文献検索

PubMed(キーワード: evaluation, microscopic hematuria, gross hematuria, children)にて2011年7月までに対象期間を限定して検索を行った。検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

参考にした二次資料

- 村上睦美. 腎臓病健診の実施成績. 東京都予防医学協会年報 2011 版. 2011; 40: 18-25.
- 血尿診断ガイドライン検討委員会. 血尿診断ガイドライン. 日腎会誌 2006; 48(Suppl): 1-34.

参考文献

- Murakami M, et al. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 50-3.(レベル 4)
- Dodge WF, et al. *J Pediatr* 1976; 88: 327-47.(レベル 4)
- Vehaskari VM, et al. *J Pediatr* 1979; 95: 676-84.(レベル 4)
- Bergstein J, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 353-5.(レベル 4)
- Greenfield SP, et al. *Urology* 2007; 69: 166-9.(レベル 4)
- Ingelfinger JR, et al. *Pediatrics* 1977; 59: 557-61.(レベル 4)
- Park YH, et al. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1126-30.(レベル 4)
- Okada M, et al. *Clin Nephrol* 1998; 49: 35-40.(レベル 4)
- Lee YM, et al. *Acta Paediatr* 2006; 95: 849-53.(レベル 4)
- Schröder CH, et al. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 630-6.(レベル 4)

CQ 4 腎生検は小児 CKD の診断と治療に有用か？

- 腎生検は小児 CKD の重症度診断や治療方針の決定に有用である。
- 尿蛋白/Cr 比 0.5 g/g Cr 以上を呈する症例は腎生検の適応がある。
- 持続性血尿と蛋白尿(尿蛋白/Cr 比 0.2 g/g Cr 以上)が 3 カ月以上持続する症例は腎生検の適応である。

背景・目的

わが国では学校検尿の普及とともに、血尿・蛋白尿を指摘される小児に腎生検を行い、IgA 腎症などの腎疾患を早期発見し治療が行われている。実際に腎生検が小児 CKD の診断や治療に貢献しているかどうか、最近の文献を検索し検討した。

解説

1. 腎生検の適応について

腎生検の適応は「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」と「腎生検ガイドブック」では、①持続性蛋白尿(尿蛋白/Cr 比 0.5 g/g Cr 以上が 3 カ月以上持続; 2 歳以上)、②持続性血尿 + 蛋白尿(血尿 + 尿蛋白/Cr 比 0.2 g/g Cr 以上が 3 カ月以上持続; 2 歳以上)、③ネフローゼ症候群のうち血尿、高

血圧、腎機能低下を伴う症例(微小変化型以外が疑われる症例)、先天性が疑われる症例、ステロイド抵抗性を呈する症例、④急速進行性腎炎症候群、⑤全身性エリテマトーデス、⑥紫斑病性腎炎でネフローゼ症候群、急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、持続する蛋白尿を呈する症例、となっている^{ab)}。一方で、小児では先天性腎尿路奇形(CAKUT)や体位性蛋白尿など診断に腎生検を必ずしも必要としない症例も存在する。ここでは、小児で腎生検により診断が行われている主要な疾患として、IgA腎症、紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)などについて、その有用性を評価した文献を検討した。

2. 慢性腎炎の腎生検の有用性について

IgA腎症では、IgA腎症国際臨床病理分類(オックスフォード分類)が成人だけでなく、小児にも有用であるかが検討されている¹⁾。この分類は、メサンギウム細胞増殖を示す糸球体が50%以上の有無(M0, 1)、管内細胞増殖の有無(E0, 1)、分節状硬化の有無(S0, 1)、尿細管萎縮/間質線維化の程度(T0, 1, 2)を基準として分類されており、小児でも重症度や予後の判断に有用と結論されている。紫斑病性腎炎では、国際小児腎臓病研究班(International Study of Kidney Disease in Children: ISKDC)の重症度分類が使用されているが、必ずしも組織障害の程度に応じた治療が適切かは明らかにされておらず、蛋白尿の程度と組織障害の重症度の双方を合わせて評価する必要があると報告されている^{2,3)}。現在のところ大規模 RCT などは存在せず、ISKDC 分類が予後や治療方針の選択に有用であるかどうかを検討する必要がある。

3. 全身性エリテマトーデスの腎生検の有用性について

全身性エリテマトーデスでは尿所見の有無にかかわらずループス腎炎が認められるので、腎生検の適応であるとされている。ループス腎炎は、組織学的重症度により予後が推定されるが、治療法の進歩により腎炎予後は明らかに改善してきた。2003年に国際腎臓学会・国際腎病理学会にて改訂されたループ

ス腎炎組織分類は、エビデンスは十分ではないが、再生検によるシクロホスファミドパルス療法などの治療効果判定に有用であり、成人だけでなく小児にも有用であると考えられている^{4,5)}。今後、この分類を用いて腎炎の詳細な治療研究が発展することが期待されている。

4. ネフローゼ症候群の腎生検の有用性について

小児のネフローゼ症候群は微小変化型で多くは腎機能予後良好であり、成人と異なり大部分は腎生検の適応とならない。しかし、微小変化型以外が疑われる症例やステロイド抵抗性は腎生検の適応である。一般にステロイド抵抗性を呈する FSGS を検討した報告では、糸球体硬化の割合や尿細管間質障害が予後予測因子となりうる^{6,7)}。FSGS の tip variant は予後が良い傾向にあるとされるが、この variant の経過も報告によりさまざまであり、腎病理診断を行い経過観察していくことが重要であるとされる⁸⁾。

5. その他

尿蛋白単独の小児CKDでは薬物治療が必要でない軽症例も少なからず存在するため、腎生検の適応や施行時期の判断は容易ではない。最近 Hama らは、尿蛋白単独の症例で 0.5 g/g Cr 以上が、0.5 g/g Cr 以下の症例に比較して微小変化型以外の腎病変を呈する頻度が有意に高いことを報告し、0.5 g/g Cr 以上を呈する症例は腎生検の適応があるとしている⁹⁾。また、2型糖尿病の小児において腎生検を施行したところ、糖尿病性腎症でなく非糖尿病性腎疾患の割合が多かったとの報告もあり、腎生検は診断や治療方針の決定に有用な検査法と考えられる。適応を考慮し適切な時期に行われる必要がある¹⁰⁾。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: renal biopsy, proteinuria, CKD)で、2006年1月~2011年7月の期間で検索した。検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

■ 参考にした二次資料

a. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKDガイドライン

2009. 東京：東京医学社，2009.
b. 日本腎臓学会・腎生検検討委員会(編)．腎生検ガイドブック．
東京：東京医学社，2004.

参考文献

- Coppo R, et al. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 921-7.(レベル 4)
- Ninchoji T, et al. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 563-9.(レベル 4)
- Wakaki H, et al. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 921-5.(レベル 4)
- Marks SD, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 77-83.(レベル 4)
- Askenazi D, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 981-6.(レベル 5)
- Abrantes MM, et al. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1003-12.(レベル 4)
- Paik KH, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 389-95.(レベル 4)
- Arias LF, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2215-21.(レベル 4)
- Hama T, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 3186-90.(レベル 4)
- Sellers EA, et al. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 786-90.(レベル 4)

CQ 5 画像検査は小児 CKD の診断と治療に有用か？

- 小児 CKD，特に先天性腎尿路奇形(CAKUT)の診断と治療方針決定に画像検査は有用である可能性がある。

背景・目的

わが国や欧米では，小児 CKD ステージ 5 の原因疾患は先天性腎尿路奇形(CAKUT)が最も多い。CAKUT は腎尿路系の構造異常を呈するが，病初期から検尿を契機とした血尿，蛋白尿で発見されることは少ない。小児 CKD は乳幼児期に体重増加不良，多尿(低張尿)，尿路感染症などの精査の過程で発見されることもあるが，早期診断のための画像検査と CAKUT の重症度の評価が重要と考えられている。ここでは，画像検査の小児 CKD の診断と治療への有用性について検討した。

解説

1. 小児 CKD の診断のための画像検査

画像検査が行われるきっかけは，①腹痛や腹部腫瘍などの明らかな症状所見を伴う場合，②尿路感染症を契機に精査が行われる場合，③無症状であるが尿異常を指摘された場合に分けられる。無症状の小児 CKD の診断には画像検査が重要であり，特に閉塞性腎症，逆流性腎症，異形成・低形成腎，単腎・馬蹄腎・遊走腎，嚢胞性腎疾患で有用であるとされている。特に超音波検査は非侵襲的で，腎臓の形態・サイズを簡便にリアルタイムで評価することができる。また多発性嚢胞腎などの診断だけでなく

CAKUT の評価や追跡にも有用である。超音波では年齢ごとの正常腎サイズが検討されている。一方，膀胱尿管逆流(VUR)の有無，異形成・低形成腎における腎機能の定量的検査は超音波検査ではできない。

2. VUR に対する画像検査の意義

画像検査は日常診療で一般的に行われているが，その有効性を検証した RCT は多くない。そのなかで，VUR の画像検査を初回尿路感染症で行うべきかについての報告がある^{1,2,a)}。最近のレビューを含む欧米の報告では，胎児超音波検査の精度の向上から，尿路感染症の小児において腹部超音波検査で新規に CAKUT が診断される確率は低くなる傾向にあるが，非侵襲的であり CAKUT の有無を再確認することは重要である。一方，排泄性膀胱尿道造影や核医学検査などの精査は，超音波にて水腎症を認める場合や特殊な臨床経過を呈する場合以外は，初回尿路感染症後に積極的に勧められないとしている。ただし上部尿路感染症などを反復して認める場合は，高度の VUR の存在するリスクがあり精査が考慮される^{a)}。

3. CAKUT，嚢胞腎に対する画像検査の意義

一方，乳児に超音波によるスクリーニングで CAKUT を発見する試みに対して肯定的な研究報告が出ているが^{3,4)}，費用対効果を含めて明らかな科学

的根拠が得られておらず、今後の検証が必要である。

多発性嚢胞腎の家族歴、低出生体重児、腎障害をきたす全身疾患などを有する症例は、CKDの進行をきたす可能性があり、画像検査、特に超音波検査の有用性がNKF K/DOQIなどでも推奨されている^{5,b)}。ただし、CTやMRIは、患者への負担や医療費などの面を考慮すると超音波検査の後、必要に応じて行われるべきである⁶⁾。

現在まで、画像検査は小児CKDの診断のために有用であるというコンセンサスに沿って積極的に施行される傾向にあった。今後その有用性に関しては、適応疾患や病態、施行時期などの科学的根拠を確立する必要がある。

文献検索

PubMed(キーワード:CKD, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging,

CAKUT, cystic kidney disease)で、2006年1月～2011年7月までの期間で検索した。検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

参考にした二次資料

- a. Subcommittee on urinary tract infection. Pediatrics 2011; 128: 595-610.
- b. Hogg RJ, et al. Pediatrics 2003; 111: 1416-21.

参考文献

1. Marks SD, et al. Pediatr Nephrol 2008; 23: 9-17.(レベル5)
2. Skoog SJ, et al. J Urol 2010; 184: 1145-51.(レベル4)
3. Yang H, et al. Nephrology 2010; 15: 362-7.(レベル4)
4. Tsuchiya M, et al. Pediatr Int 2003; 45: 617-23.(レベル4)
5. Vester U, et al. Pediatr Nephrol 2010; 25: 231-40.(レベル5)
6. Morales Ramos DA, et al. Curr Probl Diagn Radiol 2007; 36: 153-63.(レベル5)

CQ 6 分腎機能検査は小児CKDの診断と治療に有用か？

- 小児CKDにおいて分腎機能検査^{99m}Tc-MAG3は、CAKUT、特に閉塞性尿路疾患の診断、手術適応決定に有用である。

背景・目的

分腎機能とは、両側にある腎臓の機能を別に測定することである。腎機能として糸球体濾過量、有効腎血漿流量が測定される。血液および尿から算出される腎機能は両腎の機能検査であり、核医学の検査により一方ずつの機能がわかる。小児CKDの分腎機能検査を要する疾患は先天性腎尿路奇形(CAKUT)が最も多い。分腎機能検査のCAKUTの診断と治療への有用性を検討した。

解説

分腎機能検査を行う方法として、DIPやIPなどの画像検査もあるが、核医学検査として行われるのが一般的である。また核医学検査は分腎機能検査だけでなく、腎臓の形態や機能が同時に評価できるた

め、①水腎症、②腎血管性高血圧症、③腎臓の外傷、④腎臓奇形、⑤その他、腎機能障害があるときに行われている^{1,a)}。特に小児の核医学検査は、水腎症やVURの泌尿器科手術の適応を含めて検査されることが多い。腎集積機序の違いにより腎実質(尿細管)集積物質、近位尿細管分泌物(腎血漿流量測定物質)、糸球体濾過物質が用いられている。それぞれ、^{99m}Tc-DMSA、^{99m}Tc-MAG3、^{99m}Tc-DTPAが日本では使用される。^{99m}Tc-DTPAは、正確にGFRを測定できる反面、腎機能が低下している場合や2歳以下の小児の場合は、良質のカーブが得られないため、腎動態イメージングとレノグラムを同時に行うためには^{99m}Tc-MAG3が用いられることが多い^{1,2,a)}。

分腎機能検査は、CAKUT、特に小児泌尿器の代表的疾患である水腎症、閉塞性尿路疾患の診断、手術適応と治療には重要であるとされている。患側腎の初回分腎機能が40%以下に低下している症例や、

経過中に5%以上の分腎機能の低下が認められた場合、利尿レノグラムで放射性核種の洗い出し率の減少($T_{1/2}$ の延長)が手術の基準とされているが、手術の適応に関して施設間で異なることも少なくなく、現在分腎機能を含めた評価の確立が求められている³⁻⁵⁾。現在までeGFRによる腎機能の評価法が進歩し確立しつつあるが、小児に多くみられるCAKUTの分腎機能検査の有用性について、今後さらに高いエビデンスの確立が求められる。

文献検索

PubMed(キーワード: scintigraphy, renogram, CKD, hydronephrosis)で、2006年1月~2011年7月

の期間で検索した。

参考にした二次資料

- a. Gordon I, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; 38: 1175-88.

参考文献

1. Marks SD, et al. Pediatr Nephrol 2008; 23: 9-17.(レベル5)
2. Ritchie G, et al. Pediatr Radiol 2008; 38: 857-62.(レベル5)
3. Ross SS, et al. J Pediatr Urol 2011; 7: 266-71.(レベル4)
4. Schlotmann A, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36: 1665-73.(レベル4)
5. Aktas GE, Inanir S. Ann Nucl Med 2010; 24: 691-5.(レベル4)

CQ 7 小児CKDは末期腎不全の危険因子となるか？

- 小児におけるGFRの低下は末期腎不全の危険因子となる。
- GFR低下は尿中蛋白排泄量、高血圧と関連があるため、小児CKDでもそれらに対する積極的な治療介入が必要である。

背景・目的

成人では、CKDが末期腎不全の危険因子であることがすでに明らかとなっている。小児CKDでも末期腎不全に至る患者をしばしば経験する。そこで、小児CKDが末期腎不全の危険因子となるかどうか検討を行った。

解説

末期腎不全、すなわちCKDステージ5をエンドポイントとした小児CKDの観察研究はまだ少ないが、ステージ2~4の0~19歳107例を対照とした後ろ向きコホート研究によると、5年間で53.3%がステージ5へ進行している¹⁾。また、GFRが登録時の50%未満、もしくは末期腎不全をエンドポイントとしたESCAPE研究では、強化降圧治療群の30%、対照群の42%が5年以内にエンドポイントに達している²⁾。成人と同様、小児CKDも末期腎不全の危険因子である。一方、どの程度まで腎機能が低下した

場合に末期腎不全の危険因子となるかについてはまだ十分な検討がなされていない。ステージ3~5の小児143例を対象としたベルギーのコホート研究では、5年間の経過観察中に38%が末期腎不全に至り、ステージ4の症例が末期腎不全に至るリスクはステージ3の症例の8倍であることが示された³⁾。より早期のCKDステージも末期腎不全の直接の危険因子となりうるかどうかはいまだ明らかでない。

CKDの進行、すなわちGFRの低下に関する危険因子としては、成人同様いくつかの報告がある。GFRが15~59 mL/分/1.73 m²の中等症~重症小児CKD患者は、GFRが60~75 mL/分/1.73 m²の軽症小児CKD患者に比して進行リスクが有意に高かった⁴⁾。つまりGFRが低下することそのものが、CKD進行の危険因子となる。またCKiD研究では、蛋白尿の多寡とGFRの高低に有意な相関がみられた⁵⁾。すなわちGFRの低下を認めず、尿異常のみを呈するようなより早期の小児CKDでも末期腎不全の危険因子を有していると考えられる。さらにESCAPE研究では、厳格な血圧管理が小児CKDの進行抑制

につながる事が証明された²⁾。高血圧もまた小児CKD進行の危険因子となりうる。その他、貧血⁶⁾、低出生体重・未熟児出生^{7,8)}、血清カルシウム・リン値、血清アルブミン、低身長⁴⁾を危険因子にあげる報告がある。小児CKDに対しては、そのステージにかかわらず、上述のような危険因子に対して適切に介入し、GFR低下を阻止することが末期腎不全への進行抑制につながるものと考えられる。

CKDの進行リスクは原疾患にも大きく影響を受ける。小児CKDの原疾患は成人のそれとは異なり、CAKUT⁹⁾が多くを占めるが、CAKUTを原疾患とするCKDのGFR低下速度は、糸球体性疾患を原疾患とするCKDより一般に緩徐である^{3,10)}。VURを原疾患とするCKDのGFR低下速度は、さらに緩徐であるとの報告もみられる¹¹⁾。

文献検索

PubMed(キーワード:CKD, children, chronic renal failure, chronic kidney failure, end stage kidney disease, ESKD, end stage renal disease, ESRD, disease progression, risk factor, prognosis)で、2008年9月～2011年7月の期間で検索した。2008年9月

以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Soares CM, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 848-55.(レベル4)
2. ESCAPE Trial Group, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1639-50.(レベル2)
3. Mong Hiep TT, et al. Pediatr Nephrol 2010 ; 25 : 935-40.(レベル4)
4. Staples AO, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 2172-9.(レベル4)
5. Wong CS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 821-9.(レベル4)
6. Furth SL, et al. Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 265-71.(レベル4)
7. Abitbol CL, et al. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 1363-70.(レベル4)
8. Vikse BE, et al. J Am Soc Nephrol 2008 ; 19 : 151-7.(レベル4)
9. Ardissino G, et al. Pediatrics 2003 ; 111 : e382-7.(レベル4)
10. Furth SL, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2132-40.(レベル4)
11. Novak TE, et al. J Urol 2009 ; 182 : 1678-81.(レベル4)

CQ 8 小児CKDはCVDの危険因子となるか？

- 小児におけるGFRの低下はCVDの危険因子となる。
- 小児CKDにおける血圧管理は、CVDリスク低減のため重要である。

背景・目的

成人CKDにおけるCVDの危険因子は、高血圧や糖尿病、喫煙などの古典的因子と貧血や蛋白尿、GFRの低下などの非古典的CKD関連因子の2つに大別され検討が進められてきた。これらの危険因子は血管内皮機能不全や血管石灰化、左室肥大の原因となり、その結果動脈硬化や心筋症などのCVDをもたらすことが知られている。小児CKDもCVDのリスクとなるかどうか検討を行った。

解説

30歳未満の若年成人を含む小児CKDステージ5D患者を対象とした研究結果によると、CVDが死因の23～57%を占め¹⁻³⁾、その割合は健常者に比して非常に高い。これは成人同様、小児においてもCKDがCVDのリスクとなりうることを示している。一方その内訳は心不全、不整脈、心停止、心筋症がほとんどで、成人で多くみられる冠動脈病変や脳血管障害などは少ない。特に0～4歳のCKDにおける心停止の発生頻度はほかの年齢の5～10倍のリスクである。USRDSの解析によると、腎代替療法を受け

る小児CKDがCVDにより死亡するリスクは一般小児の1,000倍である¹⁾。

小児CKDにおける古典的CVD危険因子についてはこれまでにさまざまな報告があるが、なかでも高血圧に関するものが多い。NAPRTCSからの報告によると、早期ステージのCKDの約50%、末期腎不全患者では50~75%に高血圧の合併を認め⁴⁾、CKDステージが進行するほどその有病率は有意に高いことが明らかとなっている⁵⁾。またCKiD研究によると、腎臓専門医の加療を受けているにもかかわらずコントロール不良な高血圧を17%の患者に認め⁶⁾。左室肥大を認める症例は10~49%で^{7,8)}、高血圧が独立した危険因子となることを報告したのものもある⁴⁾。また明らかな高血圧を認めない小児CKDも左室肥大を呈することが報告されていることから⁷⁾、小児CKDにおける血圧値は健常児よりもさらに低値を目指すべきとの考えもある。小児CKDにおける血圧管理は成人同様、CVDリスク低減のため非常に重要である。血管内皮機能不全は小児CKDでも比較的早期から認められることが知られている。血管の石灰化は左室肥大をもたらし、古典的CVD危険因子となりうる。その他の古典的CVD危険因子としては、黒色人種、女性、思春期患者³⁾などがあげられているが、性別や人種は報告により異なる。

小児CKDにおけるCKD関連非古典的CVD危険因子についても明らかにされつつある。小児期から腎代替療法を施行されてきた19~39歳の若年成人を対象とした研究では、健常群と比較して頸動脈内膜中膜が有意に肥厚していた。頸動脈内膜中膜肥厚と冠動脈の石灰化はともに透析期間、末期腎不全の

期間、血清Ca・リン積と有意な正の相関を認め、またCRP値とPTH値は冠動脈病変に関する独立した危険因子であった⁹⁾。さらに小児CKDステージ5Dおよび5T患者を対象とした脂質異常症に関するシステマティックレビューによると、高脂血症は14~86%、高LDL血症は29~84%、低HDL血症は19~86%の患者に合併していた。その他のCKD関連非古典的CVD危険因子についても今後の検討が待たれる。

■ 文献検索

PubMed(キーワード:CKD, children, chronic renal failure, cardiovascular disease, disease progression, risk factor)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Parekh RS, et al. J Pediatr 2002 ; 141 : 191-7.(レベル4)
2. Groothoff JW, et al. Kidney Int 2002 ; 61 : 621-9.(レベル4)
3. Chavers BM, et al. Kidney Int 2002 ; 62 : 648-53.(レベル4)
4. Mitsnefes M, et al. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 2618-22.(レベル4)
5. Wong H, et al. Kidney Int 2006 ; 70 : 585-90.(レベル4)
6. Furth SL, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2132-40.(レベル4)
7. Sinha MD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 543-51.(レベル4)
8. Rinat C, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 785-93.(レベル4)
9. Oh J, et al. Circulation 2002 ; 106 : 100-5.(レベル4)

CQ 9 小児CKDは成長障害の危険因子となるか？

- 小児におけるGFRの低下は成長障害の危険因子となる。
- 小児CKDは成長ホルモン療法の良い適応である。
- 成長障害の合併リスクを軽減するには、栄養を適切に管理することが重要である。

背景・目的

小児CKDでは成長障害、特に低身長を合併をしばしば経験する。低身長は患児の精神的・心理的負担になるばかりでなく、近年では死亡率の上昇にも寄与する危険因子であるとの報告まで見受けられるようになってきている。小児CKDが成長障害のリスクとなるかどうか検討を行った。

解説

末期腎不全を含む小児CKDでは10~40%に低身長の合併を認める^{1,2)}。わが国の腹膜透析導入患者のデータでは、腹膜透析導入時に平均-2.2SDの低身長をきたしており、成長ホルモン療法を導入しなければその後も年間当たり0.25SDの喪失がみられた³⁾。USRDSの解析によると、年齢別基準値の-3SD未満の重症患者および-3SD以上-2SD未満の中等症患者は、低身長を認めないESRD患者に比して入院および死亡のリスクが有意に高かった。また5年生存率はそれぞれ85%、90%で、低身長を認めない末期腎不全患者より有意に生存率が低かった⁴⁾。低身長を合併したCKD患者の身体関連QOLは、健常児に比して有意に低いことも明らかとなっている⁵⁾。CKDにおける低身長はもはや容姿にかかわる問題だけではすまされない重大な合併症と捉えるべきである。

CKDの進行は成長障害の危険因子となりうる。CKiD研究によると、GFRが30 mL/分/1.73 m²未満の患者は、GFRが50 mL/分/1.73 m²を超える患者に比して成長障害の有病リスクが3倍になることを明らかにした⁶⁾。CKDステージが進行するほど成長障害の有病率は高くなる。NAPRTCSの報告では、ヘマトクリット値33%未満の貧血、高年齢児、原疾

患(低形成・異形成腎)、残存腎機能低値は独立した低身長の危険因子であったが、アシドーシス、血清Ca・リン値、血清アルブミン値およびPTH値は低身長の子測因子にはなりえなかった²⁾。CKDでは成長ホルモンやインスリン様成長因子に抵抗性を示し、これはCKDが進行するほどより顕著となることも明らかとなっている。すなわち小児CKDは成長ホルモン療法の良い適応である。

一方、生後6カ月までにCKDステージ5Dに至り、2年以上生存しえたCKD患者を対象としたコホート研究では、早期に経腸栄養を導入することで身長のSDスコアは1歳以降に改善がみられることが明らかとなった⁷⁾。この結果は、乳児期から幼児期早期の身長獲得には、栄養状態とより密接な関係があることを示唆する。低身長の合併リスクを軽減するには、成長ホルモン療法や栄養状態を含めCKDを適切に管理することが重要である。

■ 検索式、参考にした二次資料

PubMed(キーワード:CKD, children, chronic renal failure, growth failure, failure to thrive, risk factor)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Wong H, et al. *Kidney Int* 2006; 70: 585-90.(レベル4)
2. Seikaly MG, et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 793-9.(レベル4)
3. 和田尚弘. 小児PD研究会誌2000; 13: 32-5.(レベル4)
4. Furth SL, et al. *Pediatr Nephrol* 2002; 6: 450-5.(レベル4)
5. Gerson AC, et al. *Pediatrics* 2010; 125: e349-457.(レベル4)
6. Furth SL, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2132-40.(レベル4)
7. Kari JA, et al. *Kidney Int* 2001; 57: 1681-7.(レベル4)