

17

小児 CKD の治療

小児 IgA 腎症の治療

1. 治療の原則

小児 IgA 腎症の腎機能予後は必ずしも良好ではなく、重症度は、顕微鏡的血尿のみの軽症例から急速進行性腎炎を呈する重症例まで幅広い。また小児においては、薬剤の副作用による成長障害などを考慮したうえでの長期にわたる管理が必要である。

小児 IgA 腎症に対する治療方針は、組織学的重症度からその腎機能障害を推定して決定する^{1,a)}。ここでは、巣状メサンギウム増殖を示すものを組織学的軽症例、びまん性メサンギウム増殖(中等度以上のメサンギウム増殖、半月体形成、癒着、硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体 80%以上)を示す、または半月体形成を 30%以上の糸球体に認めるものを組織学的重症例と分類する。

2. 組織学的軽症例の治療

小児 IgA 腎症の組織学的軽症例には、蛋白尿を減少させ IgA 腎症の進行を抑制することが示されている ACE 阻害薬を第一選択薬として推奨する。ARB は蛋白尿減少効果が示唆されており、組織学的軽症例の治療として検討してもよいと考える。

1) RA 系阻害薬

海外での小児を含む若年の IgA 腎症を対象とした ACE 阻害薬ベナゼプリルの RCT²⁾では、主要評価項目である CCr の 30%低下については、両群間で有意差が示されていないものの、ベナゼプリル群がプラセボ群に比較して CCr の 30%低下またはネフローゼ状態の蛋白尿の発現を減少させ、IgA 腎症の進行を抑制することが示されている。国内小児 IgA 腎症 40 例を対象としたリシノプリル 2 年間投与の単群介入試験³⁾では、投与終了時の蛋白尿消失割合は

80.9%、重篤な有害事象は発現しなかったと報告されている。

ARB については、RCT の報告はないが、小児 IgA 腎症を含む小児 CKD 52 例を対象とした研究⁴⁾により、ロサルタンの蛋白尿減少効果が示唆されており、組織学的軽症例の治療として検討してもよいと考える。

ACE 阻害薬と ARB の併用療法は、高度蛋白尿を呈する小児 IgA 腎症や ACE 阻害薬投与下で蛋白尿が減少しない小児 IgA 腎症に対する小規模なケース・シリーズ^{5,6)}により、蛋白尿減少効果が示唆されているのみで、組織学的軽症例の治療法として推奨できないと考える。現在国内で、巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法と、リシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性の RCT が実施中である。

小児 IgA 腎症に対し ACE 阻害薬や ARB を使用する際には、国内の小児の降圧薬としての投与量を参考とする(17 章 CQ5 参照)。ACE 阻害薬や ARB は少量で開始し、副作用に注意しながら増量する。妊娠または妊娠している可能性のある女性に対する RA 系阻害薬の投与については、「腎疾患患者の妊娠に関する診療ガイドライン」(仮称)を参照する。

2) その他

副腎皮質ステロイド薬による治療は、その副作用から軽症例には行うべきでなく、臨床的または組織学的重症例に限定して行うべきである^{c)}。

扁桃摘出術は、肉眼的血尿を繰り返す場合、特に頻回の扁桃炎の既往がある場合に行われることがある。しかしながら、後ろ向きコホート研究が多く、副腎皮質ステロイド薬が併用されていることがほと

表 多剤併用療法

(1) プレドニゾン
2 mg/kg/日(最大量 80 mg/日)分3連日投与4週間。その後2 mg/kg分1隔日投与4週間, 1.5 mg/kg分1隔日4週間, 1.0 mg/kg分1隔日9カ月, 0.5 mg/kg分1隔日12カ月で終了とする。
(2) 免疫抑制薬
アザチオプリン 2 mg/kg/日(最大量 100 mg)分1, またはミゾリピン 4 mg/kg/日(最大量 150 mg)分1または分2年間投与
(3) 抗凝固薬
ワルファリン分1朝 2年間投与。トロンボテストで20~50%となるよう投与量を調節すること。
(4) 抗血小板薬
ジピリダモール 3 mg/kg/日 分3で開始し, 副作用がなければ6~7 mg/kg/日(最大量 300 mg)に増量して2年間投与

らんで、有効性の評価が困難であり、組織学的軽症例に対しては、頻回の扁桃腺炎の既往、高度蛋白尿などの危険因子がない場合は、まず内科的な治療が推奨される^{d)}。

3. 組織学的重症例の治療

組織学的重症例に対する治療として、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、抗凝固薬、抗血小板薬の4剤による多剤併用療法(表)は、蛋白尿を減少させ、糸球体硬化の進行を抑制し、腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。

多剤併用療法は、日本人小児IgA腎症の組織学的重症例を対象としたRCT 2件^{7,8)}、単群介入試験1件⁹⁾により、蛋白尿を減少させ、糸球体硬化の進行抑制効果が示されている。ミゾリピンを使用した多剤併用療法は、アザチオプリンを使用した多剤併用療法の効果と遜色ないと考えられる⁹⁾。1976~2004年に診断された日本人小児IgA腎症500例を対象としたコホート研究¹⁾と、多剤併用療法と抗凝固・抗血小板薬治療とのRCTに参加した日本人小児IgA腎症の組織学的重症例78例を対象としたコホート研究¹⁰⁾により、組織学的重症例の長期腎機能予後は、多剤併用療法の導入によって改善していることが報告されている。

扁桃摘出術は、日本人小児IgA腎症の組織学的重症例32例を対象としたRCT 1件¹¹⁾が報告されている。扁桃摘出術後に副腎皮質ステロイド薬+ステロ

イドパルス+抗凝固薬+抗血小板薬から成る多剤併用療法が行われており、扁桃摘出術単独の有効性を評価することは難しい。現在、国内で10歳以上の重症IgA腎症を対象とした扁桃摘出術+ステロイドパルス療法とステロイドパルス単独療法のRCTが実施されており、扁桃摘出術の臨床上的位置づけが明らかになることが期待される。扁桃摘出術には術後の出血の危険性、疼痛などの問題点があること、さらに小児では扁桃腺は免疫系に作用していることを考慮し、リスクとベネフィットを十分勘案したうえで、小児患者に扁桃摘出術を行うべきである。

文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy, therapy)で、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文献を加えた。

参考にした二次資料

- 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 小児IgA腎症治療ガイドライン1.0版. <http://www.jspn.jp/pdf/Iga.pdf>.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
- UpToDate. Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy.
- Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 823-9.

参考文献

- Yata N, et al. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 905-12.(レベル4)
- Coppo R, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1880-8.(レベル2)
- Nakanishi K, et al. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 845-9.(レベル4)
- Ellis D, et al. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97.(レベル4)
- Bhattacharjee R, et al. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 590-3.(レベル5)
- Yang Y, et al. *Clin Nephrol* 2005; 64: 35-40.(レベル5)
- Yoshikawa N, et al. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-9.(レベル2)
- Yoshikawa N, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 511-7.(レベル2)
- Yoshikawa N, et al. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 757-63.(レベル4)
- Kamei K, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1301-7.(レベル4)
- Kawasaki Y, et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 701-6.(レベル2)

小児ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症を含む)の治療

1. 治療の原則

小児特発性ネフローゼ症候群の初発時の第一選択薬は、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン経口投与)である。

小児特発性ネフローゼ症候群は90%以上が微小変化型で、残りが巣状分節性糸球体硬化症(以下FSGS)とメサングウム増殖型である^{a)}。小児特発性ネフローゼ症候群のほとんどは、ステロイド感受性であり¹⁾、初発時には腎生検による組織診断を行わずにプレドニゾロン経口投与を開始する^{b)}。ただし、以下の(1)~(5)のいずれかに該当する場合は、腎生検による組織診断を行ったうえでの治療開始が望ましい。

- (1) 1歳未満の先天性または乳児ネフローゼ症候群
- (2) 持続的血尿, 肉眼的血尿を認める
- (3) 高血圧または腎機能障害を認める
- (4) 腎外症状(発疹, 紫斑など)を認める
- (5) 低補体血症を認める

ステロイド感受性の腎機能予後は良好で、末期腎不全や腎不全をきたすことはほとんどない²⁾。ステロイド感受性患者の約30%は初発時治療後に再発を認めないが、約40~50%が頻回再発型(初発時寛解から半年以内に2回以上の再発または任意の1年間に4回以上の再発を認める)やステロイド依存性(プレドニゾロンの減量中または中止後2週間以内に2回連続して再発を認める)に移行する²⁾。頻回再発型やステロイド依存性患者では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、緑内障、白内障など、副腎皮質ステロイド薬による副作用が発現しやすい。そのため、寛解を維持し副腎皮質ステロイド薬を減量中止する目的で、免疫抑制薬治療を行う。

ステロイド抵抗性(4週間以上のプレドニゾロン60 mg/m²連日投与でも完全寛解しないもの)の腎機能予後は不良で、FSGSの場合10年間で約40%が末期腎不全へと進行する³⁾。

2. ネフローゼ症候群の初発時治療

初発時治療として、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン経口投与)を国際法(8週投与)または長期投与法(3~7カ月投与)で行うことを推奨する。

初発時治療は、1960年代に国際小児腎臓病研究班(International Study of Kidney Diseases in Children; ISKDC)が提唱した国際法(8週投与: ①60 mg/m²/日 分3連日投与4週間, ②40 mg/m²/日 朝1回隔日投与4週間)が広く行われてきた^{1,2)}。しかし、本投与方法では全体の約40~50%が頻回再発型やステロイド依存性となり、副腎皮質ステロイド薬による副作用が問題となる。そこで、長期投与法が検討され良好な成績が報告されている^{4~8)}。コクランレビューでは、初発時治療として長期投与法(3~7カ月投与)は、国際法と比較して初発時治療後1~2年間の再発リスクを減らす(RR: 0.70, 95% CI: 0.58~0.84)と結論されているが、これまでの臨床試験は、被験者数が少なく、成長障害や骨粗鬆症など副腎皮質ステロイド薬の副作用の評価や品質管理が不十分であるなどの問題がある^{c)}。現在、国内で国際法と長期投与法(6カ月投与)のRCTが実施されている。

3. ネフローゼ症候群の再発時治療法

再発時のプレドニゾロン経口投与に関する臨床研究はほとんどない。現時点では、再発時治療として、国際法または国際法変法を行うことを推奨する。

コクランレビューでは、隔日投与を長期に行う長期漸減療法は、国際法[①60 mg/m²/日 分3連日投与, 尿蛋白消失確認後3日まで(ただし4週間を超えない), ②40 mg/m²/日 朝1回隔日投与4週間]よりも有効であるとしているが^{c)}、長期漸減療法により副作用の頻度や重症度が増加しないかどうかは明らかではない。実際の臨床現場では国際法よりも隔日投与期間が長い国際法変法[①~④まで順次投与, ①60 mg/m²/日 分3連日投与, 尿蛋白消失確認後3日まで(ただし4週間を超えない), ②60 mg/m²/日 朝1回隔日投与2週間, ③30 mg/m²/日 朝1回隔日

投与2週間、④15 mg/m²/日 朝1回隔日投与2週間]が一般的である^{b)}。

4. 小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療

小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療薬として、シクロスポリンとシクロホスファミドを推奨する。難治性の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対しては、ミコフェノール酸モフェチルやリツキシマブを治療の選択肢の一つとして検討してもよいと考える。

1) シクロスポリン

コクランレビューでは、シクロスポリンは、頻回再発型・ステロイド依存性に対し寛解維持療法として有用であるとされている^{d)}。シクロスポリンの投与量は、血中濃度をモニタリングして調節する。サンディミュン[®]の国内小児頻回再発型44例を対象とした血中トラフ値による投与量調節群(血中トラフ値80~100 ng/mLで6カ月間、60~80 ng/mLで18カ月間)と2.5 mg/kg投与群(血中トラフ値80~100 ng/mLで6カ月間、2.5 mg/kgで18カ月間)のRCTでは、血中トラフ値による投与量調節群は2.5 mg/kg投与群よりも寛解維持効果に優れている(50% vs. 15%, p=0.006)と報告されている⁹⁾。また国内小児頻回再発型62例を対象とした単群介入試験により、この血中トラフ値による投与量調節法は、ネオール[®]でも有効で安全性が高いことが示唆されている[寛解維持率58.1%(95% CI: 45.8-70.3), 腎毒性8.6%]¹⁰⁾。

腎移植領域で普及しつつあるC2(投与後2時間血中濃度)による投与量調節方法の有効性と安全性については、現在国内でRCTにより検討中である。

シクロスポリンには、投与中止すると早期に再発する可能性が非常に高いという特徴がある^{11,12)}。またシクロスポリンは、腎毒性(慢性腎障害)や神経毒性(白質脳症)などの重篤な副作用を有し注意を要する。慢性腎障害の診断は尿検査や血液検査では不可能で腎生検が必要である。国内小児頻回再発型37例を対象としたサンディミュン[®](目標血中トラフ値を100 ng/mL)のコホート研究では、2年以上の長期投与が慢性腎障害の危険因子であると報告されてい

る¹³⁾。また、海外小児ステロイド依存性53例を対象としたシクロスポリンのC2による投与量調節方法のコホート研究では、高用量(C2>600 ng/mL)が危険因子であると示されている¹⁴⁾。

2) シクロホスファミド

コクランレビューでは、頻回再発型・ステロイド依存性に対するシクロホスファミドは、プレドニゾン単独投与と比較して6~12カ月間の再発リスクを減らす(RR: 0.44, 95% CI: 0.26-0.73)ことが示されている^{d)}。成人を含む頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群73例を対象としたシクロホスファミド(2.5 mg/kg/日, 8週間)とシクロスポリン(成人: 5 mg/kg/日, 小児: 6 mg/kg/日, 9カ月間, 漸減3カ月間)のRCTでは、9カ月時の寛解維持割合は群間差がなく、どちらも有効で安全な治療であると結論している¹⁵⁾。一方、シクロホスファミドはステロイド依存性には有効でないとする報告もあるが、ステロイド依存性の程度やシクロホスファミドの投与期間(8週間, 12週間)が影響している可能性が示唆されている^{16~18)}。

シクロホスファミドには、骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺機能障害や催腫瘍性などの副作用の問題があり、特に男性では累積投与量が300 mg/kgを超えると高率に乏精子症を発症するとされており¹⁹⁾、累積投与量は300 mg/kg以内にとどめるべきである。

3) ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸モフェチルは、難治性の頻回再発型・ステロイド依存性に対する有効性が示唆されている^{20~25)}。ミコフェノール酸モフェチルは、わが国ではネフローゼ症候群に対し保険適用はない。今後、大規模なRCTなどによりその有効性と安全性が評価されることが必要である^{e)}。

4) リツキシマブ

リツキシマブは、難治性の頻回再発型・ステロイド依存性に対する有効性が示されてきている^{26~31)}。リツキシマブはネフローゼ症候群に対し保険適用がない。適切な患者選択、リツキシマブの用法・用量、有効性と安全性を評価するためのRCTの実施が求められている。海外ではシクロスポリン依存性の難治性患者を対象としたRCTが実施中である。国内

でも適応拡大を目指した RCT が実施されている。リツキシマブには進行性多発性白質脳症、B 型肝炎のキャリアー再活性化に伴う劇症肝炎など重大な副作用があり、リツキシマブを使用する際は、患者の病状およびリスクとベネフィットを考慮し、患者（保護者）に事前に十分に説明し同意を得ることが不可欠である。

5. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する寛解導入療法として、シクロスポリンとメチルプレドニゾロン大量静注療法(1~10クール)を推奨する。メチルプレドニゾロン大量静注療法については、今後適応基準が明確にされる必要がある。

1) シクロスポリン

コクランレビューでは、シクロスポリンはステロイド抵抗性に対する寛解導入療法として有効であるとされている^{f)}。

国内小児ステロイド抵抗性 35 例(微小変化型/メサンギウム増殖型 28 例, FSGS 7 例)を対象とした単群介入試験³²⁾では、微小変化型/メサンギウム増殖型にシクロスポリン(トラフ値 120~150 ng/mL で 3 カ月間, 80~100 ng/mL で 9 カ月間, 60~80 ng/mL で 12 カ月間) + プレドニゾロン投与(1 mg/kg/日 分 3 連日投与 4 週間, 1 mg/kg/回 隔日投与 5 週目~12 カ月)を, FSGS にこれら 2 剤に加えてメチルプレドニゾロン大量静注療法(5 クール)を行い, それぞれ 82.1% (23/28 例), 85.7% (6/7 例) と高い寛解率を示したと報告されている。

2) ステロイドパルス療法

メチルプレドニゾロン大量静注療法の RCT の報告は存在しない。臨床研究^{33,34)}によりメチルプレドニゾロン大量静注療法の有効性が示唆され、日本小児腎臓病学会評議員の属する大半の施設で、シクロスポリンとメチルプレドニゾロン大量静注療法(1~10 クール)が併用されている^{b)}。国内小児ステロイド抵抗性 35 例(微小変化型/メサンギウム増殖型 28 例, FSGS 7 例)を対象とした単群介入試験³²⁾では、FSGS 7 例にメチルプレドニゾロン大量静注療法(5 クール) + シクロスポリン + プレドニゾロン投与を

行い、85.7% (6/7 例) と高い寛解率を示したと報告されている。現在国内で、メチルプレドニゾロン大量静注療法の必要性を評価するため、シクロスポリン + メチルプレドニゾロン大量静注療法とシクロスポリン投与の RCT が実施されている。

文献検索

PubMed(キーワード: idiopathic nephrotic syndrome and initial therapy, Nephrotic syndrome and cyclosporine, Nephrotic syndrome and mycophenolate, Nephrotic syndrome and tacrolimus, nephrotic syndrome and rituximab)で、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文献を加えた。

参考にした二次資料

- a. UpToDate. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children.
- b. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. 日腎会誌 2008; 50: 31-41.
- c. Hodson EM, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. The Cochrane Database of Syst Rev 2010: CD001533.
- d. Hodson EM, et al. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. The Cochrane Database of Syst Rev 2010: CD002290.
- e. Pediatric Nephrology 6th ed. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical Aspects, 667-702.
- f. Hodson EM, et al. Intervention for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. The Cochrane Database of Syst Rev 2010: CD003594.

参考文献

1. International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1981; 98: 561-4.(レベル 4)
2. Tarshish P, et al. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 769-76.(レベル 4)
3. Cattran DC, et al. Am J Kidney Dis 1998; 32: 72-9.(レベル 5)
4. Ueda N, et al. J Pediatr 1988; 112: 122-6.(レベル 2 per protocol 解析)
5. Ehrlich JH, et al. Eur J Pediatr 1993; 152: 905-12.(レベル 2 per protocol 解析)
6. Ksiazek J, et al. Acta Pediatr 1995; 84: 889-93.(レベル 2 per protocol 解析)
7. Bagga A, et al. Pediatr Nephrol 1999; 13: 824-7.(レベル 2 per protocol 解析)
8. Hiraoka M, et al. Am J Kidney Dis 2003; 41: 1155-62.(レベ

- ル 2)
9. Ishikura K, et al. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167-73.(レベル 2)
 10. Ishikura K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3956-62.(レベル 4)
 11. Niaudet P, et al. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 4 : 1049-56.(レベル 4)
 12. Ishikura K, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1573-83.(レベル 4)
 13. Iijima K, et al. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1801-5.(レベル 4)
 14. Kengne-Wafo S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1409-16.(レベル 5)
 15. Ponticelli C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1933 ; 8 : 1326-32.(レベル 2)
 16. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 451-4.(レベル 2)
 17. Zagury A, et al. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 915-20.(レベル 4)
 18. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 1102-6.(レベル 3)
 19. Latta K, et al. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 271-82.(レベル 4)
 20. Bagga A, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1114-20.(レベル 4)
 21. Novak I, et al. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1265-8.(レベル 4)
 22. Hogg RJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1173-8.(レベル 4)
 23. Fujinaga S, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 71-6.(レベル 4)
 24. Afzal K, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 2059-65.(レベル 4)
 25. Dorresteijn EM, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 2013-20.(レベル 2 per protocol 解析)
 26. Guignon V, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1269-79.(レベル 4)
 27. Kamei K, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1321-8.(レベル 4)
 28. Prytuła A, et al. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 461-8.(レベル 5)
 29. Sellier-Leclerc AL, et al. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1109-15.(レベル 4)
 30. Gulati A, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2207-12.(レベル 4)
 31. Ravani P, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1308-15.(レベル 2 per protocol 解析)
 32. Hamasaki Y, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 2177-85.(レベル 4)
 33. Ehrlich JH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2183-93.(レベル 4)
 34. Mori K, et al. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1232-6.(レベル 5)

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

CQ 1

運動制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード C2 運動制限が小児 CKD 患者の腎機能障害の進行を抑制するか明らかではないため、推奨しない。

背景・目的

CKD において、運動後に一過性に蛋白尿が増加し、逆に安静にすることによって蛋白尿が減少することはしばしば経験されるが、このことが長期的な腎機能障害の進行に影響するかどうかは不明である。そこで、運動制限または運動負荷が小児 CKD の腎機能障害の進行に影響を与えるかについて検討した。

解説

運動が小児 CKD の腎機能障害の進行に影響を与えるかは明らかではない。蛋白尿が軽度で腎機能の安定している慢性糸球体腎炎や寛解中のネフローゼ症候群においては、エビデンスレベルが低いながらも後述の知見があるため、CKD 診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードは C2 とした。しかしながら、激しい運動部活動による長期的な腎への影響や、高度蛋白尿を呈する慢性糸球体腎炎、FSGS における運動負荷の影響については明らかではない。また、高度の浮腫やコントロールされていない高血圧、溢水による心不全、抗凝固療法中などでは、病状に応じた運動制限が必要であろう。一方で、運動制限は精神的なストレスも含めて患児の QOL を低下させたり、副腎皮質ステロイド薬による肥満や骨粗鬆症、ひいては脊椎圧迫骨折を助長する可能性があり、過度の運動制限は重大な副作用をもたらすことを念頭におく必要がある。現状では、これらのことを総合的に考慮して、個々の症例の病勢をみながら運動処方をしていくべきであろう。

1. 運動が小児 CKD に与える短期的な影響

IgA 腎症を中心とする小児の慢性糸球体腎炎を対象とした国内の小規模な研究では、トレッドミルや体育の授業といった運動負荷によって蛋白尿の増加を認めたとする報告があるが¹⁾、蛋白尿の増加度は対照群と同等であったとする報告もある^{a)}。また、CCr は立位負荷や運動負荷で有意に低下し^{2a)}、尿中ナトリウム排泄は減少したとする報告がある²⁾。これらの変化は負荷直後のみのデータであるが、CKD ステージ 2~3 の若年成人 6 例(慢性糸球体腎炎 5 例と多発性嚢胞腎 1 例、年齢 19~39 歳)を対象とした自転車エルゴメーター負荷試験の報告では、負荷直後に GFR が有意に低下したものの、30~60 分後には元のレベルに回復した³⁾。ただし、対照群(健康成人)でみられた自由水クリアランスの低下は疾患群では認められず、運動中あるいは運動後の水分補給が通常よりも多く必要であることが示唆された³⁾。一方、水泳に関しては、慢性糸球体腎炎およびネフローゼ症候群を対象とした報告において CCr と尿中ナトリウム排泄がともに上昇しており⁴⁾、運動の種類によって腎臓に与える影響が異なる可能性がある。

Fuiano らは若年成人の IgA 腎症 10 例(年齢 33.1 ± 4.23 歳)において、トレッドミル負荷直後の尿蛋白量と 1 日尿蛋白量について解析した。その結果、トレッドミル負荷前、60 分後、120 分後の尿蛋白量はそれぞれ 0.76 ± 0.21 , 1.55 ± 0.28 , 0.60 ± 0.11 mg/分/100 mL GFR であり、負荷後 120 分でベースラインの蛋白尿量に回復していた。また負荷による 1 日尿蛋白量の増加は認められなかった⁵⁾。これらのことから、CKD における運動による蛋白尿や GFR の変化はごく一過性のものであるといえる。

2. 運動が小児CKDに与える長期的な影響

Furuseらは小児のIgA腎症とメサングウム増殖性腎炎(非IgA腎炎)の40例を運動制限群(腎疾患管理指導表のB~C)と運動負荷群(同D~E)に分け、1~1.5年間の観察を行った。その結果、CCrと尿所見の変化は両群間で有意差はみられなかった⁶⁾。ただし、カロリーカウンターから求めた運動負荷群の日常運動量は軽度の運動に相当するものであった。

またネフローゼ症候群の再発については、水泳参加の有無とは関係しないという報告がある⁷⁾。

文献検索

2011年7月にPubMed(キーワード: exercise, renal function, chronic kidney disease, children, young adult)にて対象期間を制限せずに検索を行っ

た。また、医学中央雑誌(キーワード: 運動負荷, 腎疾患, 小児)にて対象期間を全年として検索を行った。

参考にした二次資料

- a. 上辻秀和, 他. 小児科臨床 1995; 48: 995-9. (レベル4)

参考文献

1. 伊藤加壽子. 日児誌 1989; 93: 875-83. (レベル4)
2. 古瀬昭夫, 他. 日児誌 1989; 93: 884-9. (レベル4)
3. Taverner D, et al. Nephron 1991; 57: 288-92. (レベル4)
4. Nagasaka Y. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1986; 28: 1465-70. (レベル4)
5. Fuiano G, et al. Am J Kidney Dis 2004; 44: 257-63. (レベル4)
6. Furuse A, et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1991; 33: 1081-7. (レベル3)
7. 長坂裕博, 他. 日児誌 1986; 90: 2737-41. (レベル4)

CQ 2

たんぱく質摂取制限は小児CKDの腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード **C2** 小児CKDではたんぱく質摂取制限による腎機能障害進行の抑制効果は明らかではなく、推奨しない。

背景・目的

成人CKDではたんぱく質摂取制限(以下、たんぱく質制限)による腎機能保持効果が指摘されているが、小児におけるエビデンスは少ない。また、成長途上にある小児では、たんぱく質制限による成長への影響が懸念される。ここでは小児の保存期CKDにおいて、たんぱく質制限が腎機能障害の進行を抑制するかどうかについて検討した。また、たんぱく質制限が成長障害を引き起こすかについても検討した。

解説

海外のRCTの結果からは、小児CKD(ステージ3以上)におけるたんぱく質制限の有効性は否定的である。またK/DOQIガイドラインの推奨量も参考に

表 小児の蛋白質の食事摂取基準(g/日)(資料aより抜粋)

年齢	男性		女性	
	推奨量	目安量	推奨量	目安量
0~5(月)		10		10
6~8(月)		15		15
9~11(月)		25		25
1~2(歳)	20		20	
3~5(歳)	25		25	
6~7(歳)	30		30	
8~9(歳)	40		40	
10~11(歳)	45		45	
12~17(歳)	60		55	

すると、日本人小児CKD(ステージ3以上)におけるたんぱく質摂取量の目標は厚生労働省の呈示する「日本人の食事摂取基準」に準じるのが現時点で妥当と思われる(表)^{a)}。ただし、この推奨は事実上のたんぱく質制限となる可能性があることと、専門チー

ムによる指導のもとに適正な栄養管理がなされた場合、たんぱく質制限によって腎機能障害の進行が抑制できる可能性も否定できないことから、CKD 診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で討論した結果、全員のコンセンサスで推奨グレードは C2 とした。一方、たんぱく質制限によって血清尿素窒素/Cr 比が改善するのは事実であり^{1~4)}、高リン血症や進行した高窒素血症に対するたんぱく質制限は有効と考えられる。

1. たんぱく質制限による腎機能障害の進行抑制効果

小児の保存期 CKD(ステージ 3 以上)におけるたんぱく質制限の有効性に関しては、最も大規模な多施設共同 RCT が 1997 年に Wingen らによって報告された⁵⁾。これによると、たんぱく質摂取量を 0.8~1.1 g/kg/日に制限しても、3 年間の観察期間において CCr の減少度はコントロール群と有意差を認めなかった。2007 年のコクランレビューでも、この報告ともう一つの小規模な RCT¹⁾を引用して、たんぱく質制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制する明らかな効果はないと結論している^{b)}。ほかにも同様の結果を示す RCT が存在する²⁾。ただし Wingen らによる報告では、尿中尿素窒素から計算したたんぱく質摂取量は制限群において WHO 推奨値の 141%(コントロール群では 181%、有意差についての記載なし)であり⁵⁾、結果として十分なたんぱく質制限になっていない可能性がある。

一方で、対照群のない観察研究ではあるが、単施設で栄養管理の専門家の協力のもとたんぱく質制限を行った結果、腎機能低下の速度が改善したという報告がある^{3,4)}。

2. 小児 CKD におけるたんぱく質摂取推奨量

上述のように、小児 CKD においてはたんぱく質制限による腎機能保持効果は証明されていない。K/DOQI ガイドラインでは、小児 CKD のたんぱく質摂取量はステージ 3 で食事摂取基準の 100~140%、ステージ 4~5 で 100~120% を推奨している^{c)}。これらのことを踏まえると、日本人小児 CKD (ステージ 3 以上)におけるたんぱく質摂取量の目標は厚生労働省の「日本人の食事摂取基準」(表)^{a)}に準

じるのが現時点では妥当と思われる。ただし、K/DOQI ガイドラインで指摘されているように、食事指導をされていない小児 CKD 患者のたんぱく質摂取量が推奨食事許容量の 150~200% と推定されることから、これらの推奨量は事実上のたんぱく質制限となる可能性がある^{c)}。

3. たんぱく質制限による成長への影響

たんぱく質制限による成長への影響に関しては、上記のほとんどの報告で「成長障害に対する影響がない」^{2,5)}あるいは「成長速度が改善した」^{3,4)}という結果であった。したがって、たんぱく質制限が過度でなければ成長障害はきたさないと考えられるが、小児 CKD ではエネルギーが不足しやすいため、たんぱく質制限を行う場合は、十分なエネルギーを確保することに留意すべきである。

■ 文献検索

2011 年 7 月に PubMed(キーワード: low protein diet, chronic kidney disease, children, infant)にて対象期間を制限せずに検索を行った。また、医学中央雑誌(キーワード: 低蛋白食, 腎不全, 小児)で対象期間を全年として検索を行った。

■ 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2010 年版)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>
- b. Chaturvedi S, et al. Protein restriction for children with chronic renal failure. Cochrane Database Syst Rev 2007, Issue 4: CD006863.
- c. K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update. Am J Kidney Dis 2009; 53(3 Suppl 2): S11-104.

■ 参考文献

1. Uauy RD, et al. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 45-50.(レベル 2)
2. Kist-van Holthe tot Echten JE, et al. *Arch Dis Child* 1993; 68: 371-5.(レベル 2)
3. 服部元史, 他. *日児誌* 1992; 96: 1046-57. (レベル 4)
4. Jureidini KF, et al. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 1-10.(レベル 4)
5. Wingen AM, et al. *Lancet* 1997; 349: 1117-23.(レベル 2)

CQ 3

食塩摂取制限は小児CKDの腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレードC1 高血圧を伴う小児CKDでは、食塩摂取制限は降圧に有効であり、腎機能障害の進行を抑制する可能性があるため検討してもよい。

推奨グレードD 多尿、塩類喪失傾向を示す先天性腎尿路奇形による小児CKDでは、食塩摂取制限はすべきではない。

背景・目的

成人CKDでは食塩摂取制限(以下、塩分制限)による蛋白尿減少効果や腎機能保持効果が示されており、高血圧の有無にかかわらず塩分制限が推奨されている。小児CKDにおいてもステージ4~5で溢水や高血圧を認める場合は塩分制限が必須である。一方で、小児CKDの原疾患には先天性腎尿路奇形(CAKUT)が多く含まれ、しばしば多尿や塩類喪失傾向を呈する。ここでは、小児の保存期CKD(ステージ1~4)において塩分制限が腎機能障害の進行を抑制するかどうか、および、多尿や塩類喪失傾向を示すCAKUTにおいて、水分と塩分の補充が有用かどうかについて検討を行った。

解説

小児CKDにおいて、塩分制限が高血圧の有無によらず腎機能障害の進行を抑制する、あるいは蛋白尿を抑制するかどうかを検討した臨床研究は見つからなかった。しかし、高血圧の積極的なコントロールが腎機能障害の進行を抑制するというエビデンスがあり(第17章CQ5参照)、塩分制限による降圧効果について検索した。

検索の結果、高血圧を認める小児CKDにおいては、塩分制限が降圧に有効であり、ひいては腎機能障害の進行を抑制する可能性があることから、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で討論し、全員のコンセンサスで推奨グレードをC1とした。

一方、CAKUTによる小児CKDにおいては、塩

分制限が電解質異常や成長障害の原因になる可能性があり、塩分制限は推奨しない。明治低カリウム・中リンフォーミュラ(記号8806)はわが国で市販されているミルクの3~4倍の塩分を含んでおり、塩分補充という意味でも乳児CKDへの栄養として適している。

1. 塩分制限による降圧効果の検討

2006年に行われたメタ解析では、積極的な塩分制限によって年長児の収縮期血圧と拡張期血圧はそれぞれ -1.17 mmHg(95% CI: $-1.78 \sim -0.56$ mmHg), -1.29 mmHg(95% CI: $-1.94 \sim -0.65$ mmHg)低下した。また乳児の収縮期血圧も -2.47 mmHg(95% CI: $-4.00 \sim -0.94$ mmHg)低下した¹⁾。これに含まれた論文は対象患者数が少なく、結果として塩分制限が十分にされた研究に関しては観察期間が数週間~半年であった。2008年に報告されたイギリスの大規模な横断研究(n=1,658)でも、塩分摂取が増加するほど収縮期血圧が上昇していた²⁾。一方、オランダで行われた7年間の観察研究では、尿中ナトリウム/カリウム比が血圧上昇と相関した³⁾。また、乳児において生後6カ月まで塩分制限を行ったRCTでは、塩分制限群はコントロール群よりも血圧が有意に低かった⁴⁾。また、以降の介入がないにもかかわらずその効果は15年後の時点でも認められた⁵⁾。

2. CAKUTにおける塩分制限の危険性

小児の末期腎不全の原因の第1位は低形成/異形成腎を含むCAKUTであり、その場合、多尿および塩類喪失傾向を示すことが多い。このような症例で

は、積極的な塩分と水分の補給によって小児の保存期 CKD の成長が改善したと報告されており^{6,7)}、塩分制限は推奨しない。

■ 文献検索

2011 年 7 月に PubMed(キーワード: salt, sodium, salt intake, sodium intake, sodium restriction, sodium supplementation, blood pressure, chronic kidney disease, chronic renal failure, children, infant)にて、対象期間を制限せずに検索を行った。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. He FJ, et al. Hypertension 2006 ; 48 : 861-9.(レベル 1)
2. He FJ, et al. J Hum Hypertens 2008 ; 22 : 4-11.(レベル 4)
3. Geleijnse JM, et al. BMJ 1990 ; 300 : 899-902.(レベル 4)
4. Hofman A, et al. JAMA 1983 ; 250 : 370-3.(レベル 2)
5. Geleijnse JM, et al. Hypertension 1997 ; 29 : 913-7.(レベル 2)
6. Parekh RS, et al. J Am Soc Nephrol 2001 ; 12 : 2418-26.(レベル 4)
7. Van Dyck M, et al. Pediatr Nephrol 1999 ; 13 : 865-9.(レベル 4)

CQ 4 予防接種は小児 CKD に推奨されるか？

推奨グレード C1 小児 CKD は感染症に罹患しやすく重症化も懸念されるため、積極的に予防接種を行うことを推奨する。

背景・目的

感染症は CKD にとって予後を左右する重大な要因である。ステージの進行した小児 CKD は低免疫状態であり、加えて小児 CKD の一部は治療として免疫抑制療法を受けていることなどから、感染症罹患時には重症化することが懸念される^{a~c)}。実際に移植後など副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与下では麻疹や水痘感染により死に至る例が散見され、ワクチンによる抗体価獲得が必要と考えられている^{1,2)}。しかし低免疫状態である小児 CKD に対する予防接種は、接種後の抗体獲得率や抗体価上昇率、抗体価維持率が低い可能性がある。また生ワクチン接種により感染症を惹起する可能性もあり、小児 CKD への生ワクチン接種は控えられる場合が多い^{a~c)}。

解説

予防接種には不活化ワクチンと生ワクチンがあり、それぞれに長所と短所がある。また予防接種を受ける側も副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬使用の有無により予防接種の意味や効果が異なる。方法論として注意すべき点はあるが、ワクチンで予防可

能な疾患は健常者以上に小児 CKD において予防する必要がある。このため小児 CKD に対する予防接種は積極的に行うことを推奨する。海外では小児 CKD 全般に対する予防接種のスケジュールについて、レビューが発表されている^{d)}。また 2009 年に発表された KDIGO のガイドラインを受けて、2010 年 8 月には K/DOQI が移植時のワクチン接種についてガイドラインを設定した^{e)}。いずれも予防接種を積極的に推奨している。

1. 予防接種の効果

これまで小児 CKD への予防接種について明確な RCT は行われていない。各々のワクチンについて抗体価の獲得率、上昇度、維持率とともに副反応を検討した報告はある^{b,1~4)}。特に透析中の児の抗体価獲得率については、Prelog らによると、水痘で 4 歳以上 96.4%・4 歳未満 14.3%、麻疹で 4 歳以上 89.3%・4 歳未満 42.9%、B 型肝炎で 4 歳以上 53.6%・4 歳未満 0.0%、ジフテリアで 4 歳以上 66.7%・4 歳未満 57.1%、破傷風で 4 歳以上 88.9%・4 歳未満 71.4%と報告¹⁾されている。他の報告でも水痘で 62%²⁾、麻疹で 97.6%³⁾など年長児以降ならば健常者よりわずかに劣る程度と考えられる。しかし年少児の抗体獲得率は低い¹⁾。また維持率も低く、1 年後はわずかな

減少のみであるが^{1,3)}、例えば5年以上経過した水痘の抗体維持率は50%を下回ったとの報告^{1,2)}がある。また免疫抑制療法中の抗体価の推移については、肺炎球菌ワクチンで健常者との比較がなされており、免疫抑制下では短期的抗体価獲得では有意差はないが、1年以上の経過で抗体価の減少を認めている⁵⁾。他の不活化ワクチンについてはSLEにおける抗体価の検討があり、抗体獲得率は健常者と遜色ないが、維持率は低くなる傾向にある^{e)}としている。いずれの報告でも予防接種に対する安全性は問題ないとしている^{a-e), 1-5)}。抗体価の推移以外に感染が実際にどの程度予防できたかという観点で予防接種の効果を論じるのは難しいが、移植前に水痘生ワクチンを接種した群と接種しなかった群で移植後の水痘発症率および抗体価を比較し、発症率は接種群で有意に少なく、発症者は抗体価が低かったという報告²⁾がある。以上から、抗体獲得率は健常者よりわずかに低い、小児CKDへの予防接種の効果は満足できるものと考ええる。

2. 不活化ワクチン接種時の注意点

基本的に腎移植を含むCKDのどのステージにおいても接種可能である。健康な小児と全く変わらないスケジュールで接種することが望ましい^{a-e)}。特にインフルエンザワクチンは流行前に毎年接種すべきである^{c-e)}。またわが国ではユニバーサルワクチンとなっていないが、B型肝炎ワクチンも接種すべきである^{d,e)}。その他の不活化ワクチンもすべて推奨されるが、抗体価の維持が不安定であることが報告されており⁴⁾、できれば数年で抗体価を検査し、必要に応じて追加接種を行うことが望ましい^{c)}。なおネフローゼ症候群においてPSL 2 mg/kg/日連日投与中の場合は、抗体価の獲得が特に不十分である可能性があることから、接種を推奨しない^{c,e)}。

3. 生ワクチン接種時の注意点

小児CKD全般において接種を推奨するが、副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬投与中には原則として接種を推奨しない。特に免疫抑制薬においては投与終了後3カ月以内では原則として接種しない^{a-e)}。ただし地域での流行状況により、免疫抑制

薬使用中にワクチンを接種することもありえる。副腎皮質ステロイド薬においては、少なくともPSL 1 mg/kg 連日投与またはPSL 2 mg/kg 隔日投与以下になるまで接種しない^{f)}。特に生ワクチンのうち水痘ワクチンについては、罹患した場合重篤となりやすく、上記の条件下でできる限り接種に努める。麻疹も重篤となりやすい感染症であり、わが国ではしばしば流行するが、欧米では流行が極めて少なく、麻疹ワクチンの接種基準は明らかではない。しかしできる限り接種に努めるべきである。これらの場合はリスクとベネフィットを考慮し、十分なインフォームド・コンセントを行ったうえで接種することが望ましい。生ワクチンの接種は、CKDステージ5でも接種可能¹⁻⁴⁾であるが、大量の免疫抑制療法を行う移植後では禁忌とされている^{e)}。したがって移植前に抗体価を計測し、少なくとも移植3カ月前までに接種を完了しておくことを推奨する^{c,e)}。特に臓器移植後の水痘感染は重篤となりやすく、死亡例も散見されるため移植前の積極的な接種を推奨する。移植後については、1994年にZamoraらが移植後に水痘生ワクチンを接種し、重篤な感染を認めず、抗体獲得できたと報告⁶⁾した。しかし安全性が確立されていないことから、現在他国のガイドラインでも推奨していない。

またK/DOQIやKDIGOのガイドライン^{e,f)}では、移植後など免疫抑制療法中には、生ポリオワクチンを経口接種した者や水痘ワクチンを接種した者とはできるだけ接触を避けることが望ましいとしている。

なおBCGおよび生ポリオワクチンの接種については、医療先進国では接種している国が少なく、エビデンスに乏しいため、一定の見解が得られていない。

以上により、個々のエビデンスレベルは低い、すべての結論がワクチン接種を推奨する方向であり、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

文献検索

PubMed(キーワード: vaccine, chronic kidney disease, steroid, renal failure, transplantation, chil-

dren, varicella, hepatitis B, measles, influenza) で 1995 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。また医学中央雑誌(キーワード:慢性腎疾患, ワクチン, 小児)で 2011 年 7 月までの期間で検索した。また検索に加えて, 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

- Annamaria T, et al. Overview of vaccination in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 13, 2006 : 13 : 209-14.
- Kallen AJ, et al. Overcoming challenges to influenza vaccination in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54(1) : 6-9.
- Dalrymple LS, et al. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3(5) : 1487-93.

- Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011 : Nov 3.
- Bia M, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56(2) : 189-218.
- KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Chapter 3 : Steroid-sensitive nephritic syndrome in children. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 163-71.

■ 参考文献

- Prelog M, et al. *Pediatr Transplant* 2007 ; 11 : 73-6.(レベル 4)
- Broyer M, et al. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 35-9.(レベル 4)
- Mori K, et al. *Pediatr Int* 2009 ; 51(5) : 617-20.(レベル 4)
- Mahmoodi M, et al. *Eur Cytokine Netw* 2009 ; 20 : 69-74.(レベル 4)
- Liakou CD, et al. *Vaccine* 2011; 29: 6834-7. (レベル 3)
- Zamora I, et al. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 190-2.(レベル 4)

CQ 5

降圧薬療法は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード B 高血圧を伴うステージ 2～4 の小児 CKD では、腎機能障害の進行を抑制するため、降圧薬療法を推奨する。

推奨グレード C1 蛋白尿を有する小児 CKD に対する降圧薬としては、RA 系阻害薬を第一選択薬として考慮してもよい。

推奨グレード C1 血圧管理目標値は、米国 Task Force による 50 パーセント身長小児の性別・年齢別血圧の 90 パーセント以下を推奨する。

背景・目的

小児 CKD の高血圧合併率は高く、早期の CKD でも少なくないことが知られている。高血圧は、成人同様小児でも腎機能障害の進行、CVD の最も重要な危険因子である。成人 CKD では、厳格な血圧コントロールが CKD の進行を抑制し、心疾患のリスクを減らすことが証明されている。特に RA 系阻害薬は成人 CKD では蛋白尿を減少させ腎機能障害の進行を抑制する降圧薬であることが証明されているが、小児 CKD では明らかではない。そこで、EBM の手法に従って「降圧薬療法と小児 CKD の腎機能障害の進行」の間に関連性があるか否かを検討した。

解説

1. 小児 CKD と降圧薬療法

高血圧を伴うステージ 2～4 の小児 CKD では、腎機能障害の進行を抑制するため、降圧薬療法を推奨する。3～18 歳の小児 CKD (GFR 15～80 mL/分/1.73 m²体表面積、ステージ 2～4) 385 例を対象とした ACE 阻害薬ラミプリル投与下での厳格な血圧管理(管理目標 24 時間平均動脈圧 50 パーセント未満)と通常血圧管理(同 50～95 パーセント)の RCT (ESCAPE 研究)では、降圧薬療法による厳格な血圧管理は、小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制し(ハザード比 0.65 [CI : 0.44-0.94]、厳格な血圧

表1 わが国で小児の降圧薬として保険適用されているRA系阻害薬・Ca拮抗薬

一般名	用法・用量
エナラプリルマレイン酸	通常、生後1カ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸として0.08 mg/kgを1日1回投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
リシノプリル	通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07 mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
バルサルタン	通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、体重35 kg未満の場合20 mgを、体重35 kg以上の場合40 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35 kg未満の場合、40 mgとする。
アムロジピンベシル酸塩	通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして、2.5 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。小児への投与に際しては、成人用量を超えない。

表2 高血圧の定義^{c)}

正常血圧	収縮期、拡張期血圧ともに90パーセントイル未満
前高血圧	収縮期、拡張期血圧の一方または両方が90パーセントイル以上から95パーセントイル未満、または90パーセントイル未満であっても120/80 mmHgを超えるもの
高血圧	収縮期、拡張期血圧の一方または両方が95パーセントイル以上を日または週を変えて3回以上認められた場合 ステージ1：95パーセントイル以上～99パーセントイル+5 mmHg 未満 ステージ2：99パーセントイル+5 mmHg 以上

管理による腎機能障害の進行抑制効果は、ACE阻害薬による潜在的な効果が加わったものだと結論されている¹⁾。またESCAPE研究では、厳格な血圧管理による腎機能障害の進行抑制効果は、ベースライン時の高度蛋白尿(尿蛋白/Cr比>0.5)と強く相関していることが示されている。

2. 小児CKDに対する降圧薬

蛋白尿を有する小児CKDに対する降圧薬としては、RA系阻害薬を第一選択薬として推奨する^{a)}。RA系阻害薬であるACE阻害薬¹⁻³⁾とARB⁴⁻⁸⁾は、蛋白尿を有する小児CKDにおいて蛋白尿減少効果と腎機能障害の進行抑制効果が期待される。CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で検討した結果、小児CKDに対するARBの使用データは十分でなく、全員のコンセンサンスで推奨グレードをC1とした。ACE阻害薬やARBの単剤療法で管理できない場合はCa拮抗薬の併用を検討する^{b)}。蛋白尿を有しない小児CKDに対しては、RA系阻害薬が他の降圧薬よりも優れているかは明らか

でないことから^{a)}、病状に応じて降圧薬を選択する。

わが国では、ACE阻害薬のエナラプリルマレイン酸塩、リシノプリル、ARBのバルサルタン、Ca拮抗薬のアムロジピンベシル酸塩が小児の降圧薬として保険適用となっている(表1)。小児CKDにRA系阻害薬を投与する際は、少量で開始しGFRの低下や高カリウム血症などの副作用に注意しながら増量する。また妊娠または妊娠している可能性のある女性に対するRA系阻害薬の投与については、「腎疾患患者の妊娠に関するガイドライン」(仮称)を参照する。

3. 小児高血圧の定義・管理目標値

高血圧の定義を表2に示す^{c)}。本ガイドラインでは、小児の血圧基準値を米国Task Forceによる50パーセントイル身長群の性別・年齢別血圧基準値(表3)とした^{d)}。ただし、低身長または高身長の場合はこの基準値よりも収縮期で3~5 mmHg、拡張期で1~2 mmHg異なる場合があることを考慮する必要はある。米国Task Forceでは小児の血圧調査

表 3 米国小児高血圧ガイドラインにおける 50 パーセンタイル身長小児の性別・年齢別血圧基準値^{c)}

年齢 (歳)	男児			女児		
	90th	95th	99th	90th	95th	99th
1	99/52	103/56	110/64	100/54	104/58	111/65
2	102/57	106/61	113/69	101/59	105/63	112/70
3	105/61	109/65	116/73	103/63	107/67	114/74
4	107/65	111/69	118/77	104/66	108/70	115/77
5	108/68	112/72	120/80	106/68	110/72	117/79
6	110/70	114/74	121/82	108/70	111/74	119/81
7	111/72	115/76	122/84	109/71	113/75	120/82
8	112/73	116/78	123/86	111/72	115/76	122/83
9	114/75	118/79	125/87	113/73	117/77	124/84
10	115/75	119/80	127/88	115/74	119/78	126/86
11	117/76	121/80	129/88	117/75	121/79	128/87
12	120/76	123/81	131/89	119/76	123/80	130/88
13	122/77	126/81	133/89	121/77	124/81	132/89
14	125/78	128/82	136/90	122/78	126/82	133/90
15	127/79	131/83	138/91	123/79	127/83	134/91
16	130/80	134/84	141/92	124/80	128/84	135/91
17	132/82	136/87	143/94	125/80	129/84	136/91

収縮期/拡張期血圧(mmHg)

(水銀血圧計)を行い、年齢、性別、身長を考慮して血圧基準値が設定されている。一方わが国の高血圧治療ガイドラインでは、小・中学生を対象とした検診データ(自動血圧計)に基づく診断用と管理用の2つの高血圧基準が設定されているが、身長の影響が考慮されていない^{d)}。米国 Task Force による 50 パーセンタイル身長群の性別・年齢別血圧基準値は、わが国の血圧管理基準値である性別・年齢別の 95 パーセンタイル値と比較して、収縮期はほぼ同様であるが、拡張期は 10 mmHg 以上高値である。

小児 CKD の血圧管理目標値は、米国 Task Force による 50 パーセンタイル身長小児の性別・年齢別血圧の 90 パーセンタイル以下(表 3)とした^{c)}。小児 CKD の血圧管理目標値は明らかではないものの、ESCAPE 研究の結果¹⁾や高血圧が腎予後と CVD の危険因子であることから、小児 CKD では、本態性高血圧よりも厳格に管理したほうがよい。CKD 診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で検討した結果、わが国において測定方法、身長、治療基準を考慮した基準値・管理目標値の検討が必要であることから、全員のコンセンサンスで推奨グレードを C1 とした。小児 CKD では、高血圧の危険因子

である肥満の合併が増加しており^{e)}、小児の肥満は高率に成人に移行することから、肥満を解消することも重要である。

小児の血圧を正確に測定するには、適切なサイズのマンシエットを選択することが重要である。ゴム囊の幅が上腕周囲長の 40 パーセンタイル以上、長さは上腕周囲を 80 パーセンタイル以上取り囲むものを選択する。乳幼児では親の膝の上で測定を行うなどの工夫も必要となる。

文献検索

PubMed(キーワード: hypertension therapy, children with chronic kidney disease, progression, humans)で、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文献を加えた。

参考にした二次資料

- UpToDate. Overview of the management of chronic kidney disease in children.
- Hadtstein C, et al. Hypertention in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 363-71.

- c. Falkner B, et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 ; 114 : 555-76.
- d. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 小児の高血圧. 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, 2009 : 83-86.
- e. Hanevold CD, et al. Obesity and renal transplant outcome : a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics* 2005 ; 115 : 352-6.
- 50.(レベル 2)
2. Soergel M, et al. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 15 : 113-8.(レベル 4)
3. White CT, et al. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1038-48.(レベル 3)
4. Franscini LM, et al. *Am J Hypertens* 2002 ; 15 : 1057-63.(レベル 4)
5. von Vigier RO, et al. *Eur J Pediatr* 2000 ; 159 : 590-3.(レベル 4)
6. Ellis D, et al. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 89-97.(レベル 4)
7. Ellis D, et al. *Am J Hypertens* 2004 ; 17 : 928-35.(レベル 4)
8. Simonetti GD, et al. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1480-2.(レベル 4)

参考文献

1. ESCAPE Trial Group, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1639-

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

CQ 6

RA 系阻害薬投与は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するか？

- 推奨グレード B** 高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ACE 阻害薬投与は腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。(保険適用外)
- 推奨グレード C1** 高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ARB 投与は腎機能障害の進行を抑制する可能性があり検討してもよい。(保険適用外)
- 推奨グレード C2** 高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ACE 阻害薬と ARB の併用療法は腎機能障害の進行を抑制するか明らかではないため、推奨しない。

背景・目的

成人においては、RA 系阻害薬は、降圧効果だけでなく CKD の腎機能障害の進行抑制効果を有する。小児では成人と異なり CKD の原因疾患は、異形成・低形成腎が大部分を占め、糸球体性腎炎はごくわずかである。そこで、小児 CKD において RA 系阻害薬投与が腎機能障害の進行を抑制するかを検討した。

解説

小児 CKD に対する RA 系阻害薬の臨床研究を検索したところ、対象の多くは高血圧や蛋白尿あるいはその両方を有する小児 CKD で、高血圧と蛋白尿を有しない小児 CKD はごく少数であった。高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD に対する RA 系阻害薬の単剤療法は、腎機能障害の進行を抑制することが期待され推奨するが、ACE 阻害薬と ARB の併用療法が腎機能障害の進行を抑制するかは明らかではないため推奨しない。現時点で、RA 系阻害薬が高血圧と蛋白尿を有しない小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するかどうかは結論づけられない。

小児 CKD に RA 系阻害薬を投与する際は、少量で開始し、GFR の低下や高カリウム血症などの副作用に注意しながら増量する。妊娠または妊娠している可能性のある女性に対する RA 系阻害薬の投与は、「腎疾患患者の妊娠に関する診療ガイドライン」(仮称)を参照する。

1. 小児 CKD に対する ACE 阻害薬投与

高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ACE 阻害薬は腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。いくつかの臨床研究^{1,2)}で、ACE 阻害薬の蛋白尿減少効果が示唆されている。異形成・低形成腎による小児 CKD 169 例を対象とした症例対照研究³⁾では、ACE 阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果は認められないと報告されているが、研究デザインとデータ収集に問題があったとされている。高血圧を合併する小児 CKD (GFR 15~80 mL/分/1.73 m²体表面積、ステージ 2~4) 385 例を対象とした RCT (ESCAPE 研究)⁴⁾では、ラミプリル投与と厳密な血圧管理が腎機能障害の進行を抑制することが証明され、腎機能障害の進行抑制効果は、ベースライン時の高度蛋白尿(尿蛋白/Cr 比>0.5)と強く関連していることが示されている。

腎機能障害の進行抑制を目的とした ACE 阻害薬の使用は、保険適用外である。わが国で小児の降圧薬として承認されているエナラプリル、リシノプリルの用量を参考とする(17章 CQ 5 参照)。

2. 小児 CKD に対する ARB 投与

高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ARB 投与は腎機能障害の進行を抑制する可能性があり推奨する。ARB 投与の単群介入試験など^{5~9)}により、蛋白尿減少効果や腎機能障害の進行抑制効果が示唆されている。小児 CKD 6 例(高血圧合併 2 例)を対象とした ACE 阻害薬と ARB の小規模なランダム化二重盲検クロスオーバー試験¹⁰⁾や、蛋白尿を有

し腎機能正常の小児CKD 306例を対象としたロサルタンのRCT¹¹⁾により、ロサルタンの蛋白尿減少効果(ロサルタン群-35.8% vs. アムロジピン/プラセボ群 1.4%, $p < 0.001$)が証明されている。CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で検討した結果、高血圧または蛋白尿を有する小児CKDに対するARB投与は、その蛋白尿減少効果はRCTで証明されているものの、腎機能障害の進行抑制効果は単群介入試験などで報告されているのみであることから、全員のコンセンサスで推奨グレードをC1とした。現在国内で、保存期の小児CKDを対象としたバルサルタンと球形吸着炭の腎保護効果に関するRCTが実施されている。

腎機能障害の進行抑制を目的としたARBの使用は、保険適用外である。わが国で小児の降圧薬として承認されているバルサルタンの用量を参考とする(17章CQ5参照)。

3. 小児CKDに対するACE阻害薬とARBの併用療法

高血圧または尿蛋白を有する小児CKDにおいて、ACE阻害薬とARBの併用療法が腎機能障害の進行を抑制するかは明らかではないため推奨しない。ACE阻害薬とARBの併用療法については、ACE阻害薬投与後も蛋白尿が持続する小児CKDにARBを追加投与することで蛋白尿が減少したことが報告されているだけで^{12,13)}、単剤療法と比較したRCTは報告されていない。RA系阻害薬投与により糸球体内圧が急激に低下して糸球体濾過が減少し、治療開始後数日でGFRの低下や高カリウム血症をきたす場合がある。GFRが60 mL/分/1.73 m²体表面積以下の小児CKDに対してACE阻害薬とARBの併用療法を行う場合は、特に注意を要する²⁾。CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で検討し

た結果、ACE阻害薬とARBの併用療法の研究データが少ないことから、全員のコンセンサスで推奨グレードをC2とした。

文献検索

PubMed(キーワード: renin-angiotensin system inhibitor therapy and angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blocker and children with chronic kidney disease and children with renal insufficiency and progression, humans)で、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文献を加えた。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Soergel M, et al. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 113-8.(レベル4)
2. Wühl E, et al. *Kidney Int* 2004; 66: 768-76.(レベル4)
3. Ardisino G, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2525-30.(レベル4)
4. ESCAPE Trial Group, et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639-50.(レベル2)
5. von Vigier RO, et al. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 590-3.(レベル4)
6. Ellis D, et al. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97.(レベル4)
7. Ellis D, et al. *Am J Hypertens* 2004; 17: 928-35.(レベル4)
8. Simonetti GD, et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1480-2.(レベル4)
9. Franscini LM, et al. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1057-63.(レベル4)
10. White CT, et al. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1038-43.(レベル3)
11. Webb NJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 417-24.(レベル2)
12. Seeman T, et al. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 440-4.(レベル4)
13. Litwin M, et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(11): 1716-22.(レベル4)

CQ 7

小児 CKD-MBD の管理は成長と生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレード B CKD-MBD を適切に管理することは成長障害の予防に有用である。また CVD 合併予防の点でも有用であり、生命予後を改善することが期待されるため推奨する。

推奨グレード C1 血清 Ca, P の管理目標はすべての CKD ステージで年齢相当の正常範囲内とするよう推奨する。

推奨グレード C1 血清 Ca×P 積の管理目標は CKD ステージ 3~5 において 12 歳未満は $65 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 未満, 12 歳以上は $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 未満とするよう推奨する。

推奨グレード C1 血清 intact PTH 値の管理目標は, CKD ステージ 2, 3 までは正常範囲内, ステージ 4 は 100 pg/mL 以下, ステージ 5, 5D では $100\sim 300 \text{ pg/mL}$ にするよう推奨する。

背景・目的

CKD-MBD は Ca, P, ビタミン D の代謝異常から骨病変のみならず心血管系の石灰化につながり, 生命予後に直接影響する可能性がある。また, 成長過程にある小児においては, CKD-MBD は骨痛, 骨変形, 骨折, 成長障害をきたし, QOL に重大な影響を与える。

ここでは, CKD-MBD の血清学的マーカーである Ca, P, PTH 値を適切にコントロールすることが, 小児 CKD における成長の改善や CVD の合併の抑制につながるかについて検討を行った。

解説

骨病変・成長障害の予防の観点からも CVD 合併予防の観点からも, CKD-MBD の管理は重要である。

1. 骨病変・成長障害の予防における血清 PTH 値のコントロールの重要性

小児の CKD-MBD に対するビタミン D 製剤などの治療介入試験としては, プラセボを対照とした比較試験は 1980 年代のものしかなく, 成長や CVD をアウトカムとするようにはデザインされていなかった。以降はビタミン D 製剤の種類や投与経路の違いによる RCT が行われ, これらを検索対象とした

2010 年のコクランレビューでは, 血清 PTH 値のコントロールが成長率の改善や骨折頻度の減少, CVD の軽減につながるかどうかは明確でないと結論している^{a)}。他のいくつかの観察研究でも, 血清 PTH 値と成長障害の間に明確な関連性は認められなかった^{1~3)}。ただし, これらはプラセボを対照とした研究ではないため, ビタミン D 製剤による血清 PTH 値のコントロールの有効性そのものが否定されるわけではない。実際, 小児 PD 患者 55 例を対象とした骨生検のデータでは, 血清 PTH 値が高くなると高回転骨の頻度が高くなり, PTH 値が低くなると無形成骨症の頻度が増加すると報告されている⁴⁾。また, 最近行われた小児 PD 患者 890 例を対象とした国際共同研究では, intact PTH 値が 300 pg/mL を超えると骨減少症や骨痛, 四肢変形, 異所性石灰化が有意に増加し, 500 pg/mL 以上では有意に成長障害を認めた。また, intact PTH 100 pg/mL 以下では高カリウム血症のリスクが高くなった⁵⁾。以上のことから, 骨病変および成長面において PTH 値のコントロールは有効と考えてよいであろう。

2. CVD 合併予防における CKD-MBD 管理の重要性

CVD の合併に関しては, 小児でも透析患者や腎移植後患者において冠動脈を含めた心石灰化を $15\sim 20\%$ 程度に認め^{6,7)}, 20 代から 30 代までの若年

成人における報告では冠動脈の石灰化を64~88%に認めた^{8,9)}。これらのデータの解析では、冠動脈を含めた心臓の石灰化は血清PTH値^{7,10)}、P値^{6~8)}、Ca×P積^{8,10~12)}と相関していた。小児CKDにおいて冠動脈石灰化が直接死亡につながるかどうかは明らかではないが、成人においては動脈の中膜石灰化は死亡の有意な危険因子であり、小児CKDの生命予後に冠動脈石灰化が重大な影響を及ぼすことは十分考えられる。また、小児CKDにおいて頸動脈の中膜肥厚はCa×P積に相関していることや^{13,14)}、血清PTH値の上昇が心臓の左室肥大や拡張能障害に関与することも報告されており¹⁴⁾、小児においてもCKD-MBDの管理がCVDの合併を予防するうえで必要不可欠と考えられる。

3. 血清Ca値、P値の管理目標

血清Ca値、P値の管理目標として明確に定められたものはないが、すべてのCKDステージで年齢相当の正常範囲内に維持することが望ましいと思われる。数値目標に関する強い根拠があるとは言えないため、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

4. 血清Ca×P積の管理目標

血清Ca×P積の管理目標について参考になる文献としては、48例の小児透析患者(17.7±3.6歳)において冠動脈石灰化スコアの唯一の独立予測因子がCa×P積であったとする報告がある¹²⁾。それによると、石灰化のある患者のCa×P積は59.8±9.0 mg²/dL²、石灰化のない患者のCa×P積は50.0±8.2 mg²/dL²であった。また、若年成人透析患者のデータでは冠動脈石灰化のある群における血清Ca×P積は65.0±10.6 mg²/dL²、石灰化のない群のCa×P積は56.4±12.7 mg²/dL²であり、有意差を認めた⁸⁾。年少児におけるCa×P積の管理目標に関しては、K/DOQIガイドラインではCKDステージ3~5における血清Ca×P積の管理目標を、12歳未満は65 mg²/dL²未満、12歳以上は55 mg²/dL²未満としている^{b)}。本ガイドラインでもこの値を採用したが、数値目標に関する強い根拠があるとは言えないため、CKD

診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

5. 血清PTH値の管理目標

PTH値の管理目標に関してもコンセンサスは得られていないが、K/DOQIガイドラインではCKDステージ2, 3ではintact PTH 70 pg/mL以下、ステージ4では110 pg/mL以下、ステージ5, 5Dでは200~300 pg/mLに管理することが推奨されている^{b)}。European Pediatric Dialysis Working GroupのガイドラインとKDIGOガイドラインでは、CKDステージ2~4におけるPTH値の管理目標は示されておらず、ステージ5, 5Dにおいては、前者で正常上限値の2倍から3倍の間、後者で正常の2倍から9倍の間としている^{c,d)}。これらのことを踏まえて本ガイドラインでは、PTH値の管理目標をCKDステージ2, 3では正常範囲内とした。ステージ4に関しては、PTH値が正常上限から2倍以内であれば成長障害をきたさないとの報告が複数あることから^{1,3)}、管理目標を正常上限値の1.5倍以内(intact PTHで100 pg/mL以下)とした。また、上述の小児PD患者を対象とした国際共同研究⁵⁾から、CKDステージ5, 5Dでの管理目標はintact PTH 100~300 pg/mLとするのが妥当ではないと思われる。管理目標の参考となった文献のエビデンスレベルは低く、また各ガイドラインによってもばらつきがあるため、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

6. CKD-MBD治療薬に関する注意点

上述のように、CKD-MBDは適切に管理されるべきであり、その治療薬としてP吸着薬や活性型ビタミンD製剤が用いられる。ただし、複数の横断研究で、Caを含有するP吸着薬^{6,13)}や活性型ビタミンD製剤(カルシトリオール)^{7,9,11,13)}と冠動脈や心筋の石灰化、頸動脈の中膜肥厚との関連性が示されている。この問題に関しては、小児CKDステージ3~5を対象としたCaを含有するP吸着薬と塩酸セベラマーのRCTが3件報告されている^{15~17)}。いずれも

セベラマー群は Ca を含有する P 吸着薬群よりも高カルシウム血症の頻度が有意に低く、血清 PTH 値や P 値のコントロールは同等という結果であった。また、血清総コレステロール値および LDL コレステロール値を解析対象とした報告では、セベラマー群で有意な低下を認めた^{16,17)}。しかしながら、これらのことが小児 CKD の血管石灰化の抑制や死亡率の改善につながるかどうかについては報告がなく、今後の解析が待たれる。

文献検索

2011 年 7 月に PubMed(キーワード: parathyroid hormone, growth, mineral bone disorder, cardiovascular, calcification, chronic kidney disease, children, sevelamer)にて、対象期間を制限せずに検索を行った。

参考にした二次資料

- Geary DF, et al. Interventions for bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 20(1) : CD008327
- K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46(Suppl 1) : S1-S121.
- Klaus G, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure : European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 151-9.
- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evalua-

tion, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD). *Kidney Int* 2009 ; 76(Suppl 113) : S1-S130.

参考文献

- Seikaly MG, et al. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 793-9.(レベル 4)
- Waller SC, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 2338-45.(レベル 4)
- Waller S, et al. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1236-41.(レベル 4)
- Salusky IB, et al. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 253-8.(レベル 4)
- Borzzych D, et al. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1295-304.(レベル 4)
- Civilibal M, et al. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1426-33.(レベル 4)
- Shroff RC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2996-3003.(レベル 4)
- Goodman WG, et al. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1478-83.(レベル 4)
- Lumpaopong A, et al. *Transplant Proc* 2007 ; 39 : 37-9.(レベル 4)
- Oh J, et al. *Circulation* 2002 ; 106 : 100-5.(レベル 4)
- Milliner DS, et al. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 931-6.(レベル 4)
- Civilibal M, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 555-63.(レベル 4)
- Litwin M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1494-500.(レベル 4)
- Mitsnefes MM, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2796-803.(レベル 4)
- Salusky IB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2501-8.(レベル 2)
- Pieper AK, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 625-35.(レベル 2)
- Gulati A, et al. *Int Urol Nephrol* 2010 ; 42 : 1055-62.(レベル 2)

CQ 8

貧血の治療で Hb 値 11 g/dL 以上の維持は小児 CKD の生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレード C1 CKD の生命予後が改善されるため、Hb 値 11 g/dL 以上を維持することを推奨する。なお上限は規定されていない。

背景・目的

貧血は腎の髄質内灌流圧を下げるが、低酸素状況を引き起こし、糸球体および尿細管間質に影響をきたす可能性がある。しかし小児において腎性貧血の GFR 悪化に対する影響は明らかではない^{a)}。さらに小児 CKD においてコントロールされていない貧血

は生命予後に影響するのか、また Hb 値の適正値はどれくらいなのかも明らかではない。

解説

貧血は、腎臓だけでなく心血管にも影響を強く及ぼす。特に左心系の問題を引き起こし、入院の頻度

や期間を増加させるのみならず、死亡率上昇にも貧血が関与していると報告されている^{a,1)}。したがって、小児CKDにおいても成人CKDと同様に貧血に対して積極的な治療が求められている。ただし成人CKDでは、Hb値が13 g/dLを超えると脳梗塞や高血圧、バスキュラーアクセスへの血栓のリスクが有意に高くなるとの報告^{2,3)}がなされている。一方、小児ではHb高値により脳などの血管障害のリスクが増加するなどの報告はない。むしろ運動能の向上などからQOLを改善することが知られている⁴⁾。

そもそも小児ではHb値が年齢や性別により基準値が大きく異なる(表1, 2)。貧血を年齢・性別に応じた基準値の5パーセント以下と定義した場合^{b,1)}、この貧血は小児CKDにおいて入院治療の回数を増やし、死亡率も増加させる⁵⁾。また早期に治療介入することで成長やIQの改善などQOLの改善が得られることが報告されている^{c,4)}。それゆえ貧血の定義を満たす場合は治療を検討することが望ましく、少なくとも11 g/dLを超えるまでは治療することを推奨する^{a,b,1)}。ただし数値目標に関する強い根拠があるとは言えないため、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での検討の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

治療は、鉄分の補充とESA投与を主として行うが、さまざまな要因が貧血を増悪させていると考えられることから、栄養、MBDのコントロール、アシドーシスの是正など多角的に戦略を立てる必要がある。

鉄分の補充は、透析導入前の小児CKDに対しては経口鉄剤(2~3 mg/kg/日、最大量6 mg/kg)で行い、血清フェリチン値100 ng/mL以上、TSAT(トランスフェリン飽和率: 血清鉄($\mu\text{g/dL}$)/総鉄結合能($\mu\text{g/dL}$) $\times 100$)20%以上を目標として投与する^{a,b)}。

ESAは遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン(エポエチン α または β)を皮下注にて用いている。小児では成人より体重当たりの必要量が多いため、成人での用法・容量(初期投与50単位/kg/週、以後4週毎に50単位/kgずつ増量し、4週でHb値1 g/dL増加を目標)では効果がない場合が多い。海外のガイドラインでも、小児では初期投与150単位/kg/週で開始し、反応により2週毎に増量し、最大300単

表1 小児(1歳以上, 19歳未満)のHb基準値(g/dL)

	男児			女児		
	平均	SD	<5 th パーセン タイル	平均	SD	<5 th パーセン タイル
1~2歳	12.0	0.8	10.7	12.0	0.8	10.8
3~5歳	12.4	0.8	11.2	12.4	0.8	11.1
6~8歳	12.9	0.8	11.5	12.8	0.8	11.5
9~11歳	13.3	0.8	12.0	13.1	0.8	11.9
12~14歳	14.1	1.1	12.4	13.3	1.0	11.7
15~19歳	15.1	1.0	13.5	13.2	1.0	11.5

NHANESⅢ data, United States, 1988~1994. 一部改変

表2 小児(生後から2歳)のHb基準値(g/dL)

	平均	-2 SD*
Term(cold blood)	16.5	13.5
1~3日	18.5	14.5
1週	17.5	13.5
2週	16.5	12.5
1カ月	14.0	10.0
2カ月	11.5	9.0
3~6カ月	11.5	9.5
6~24カ月	12.0	10.5

Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood(ed 6)

*-2 SDは2.5パーセントイルと等価

位/kg/週まで使用してよいとされている^{a)}。乳児ではさらに多量が必要であり、250~350単位/kg/週必要であると報告されている^{a,b)}。当ガイドラインでも同量を推奨する。維持量については添付文書にも記載されている通り、わが国の多くの施設で1回100~200国際単位/kg(適宜増減可)を2週に1回投与されている。一方、成人ではESAのなかでもダルベポエチン α の使用が増えている。小児で検討した報告もあり、0.4~0.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 使用し、効果および安全性で他のエポエチンと有意な差はなかったとしている^{b,6)}。投与回数をエポエチンより減らすことができる可能性もあり、今後は小児でも使用が増える可能性が高い。またエポエチン β ペゴルが米国FDAで成人のCKDへの腎性貧血に対し承認されている。将来的には小児CKDにも適用が広げられ、さらに投与回数を減らせるかもしれない。

いずれの場合も、小児においてはHb値の上限はまだ規定されないが、成人ではHb値を13 g/dL以上にしてはならないとしていることを考慮し、高血圧やバスキュラーアクセスのトラブルなどにも十分

注意して治療にあたる必要がある。

■ 検索式

PubMed(キーワード: chronic kidney disease, children, anemia, Hb, prognosis)で2000年1月～2011年7月の期間で検索を行った。また検索に加えて、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

- Koshy SM, et al. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 209-19.
- 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 2008; 41: 661-716.
- KDOQI clinical practice guidelines and clinical recommenda-

tions for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 86-109.

- Keithi-Reddy SR, et al. Hemoglobin target in chronic kidney disease: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 431-4.

■ 参考文献

- Filler G, et al. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 702-7.(レベル 4)
- Singh AK, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.(レベル 2)
- Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.(レベル 2)
- Jabs K. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 324-7.(レベル 2)
- Warady BA, et al. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1055-62.(レベル 4)
- Warady BA, et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1144-52.(レベル 2)

CQ 9

成長障害に対する遺伝子組み替えヒト成長ホルモン(rHuGH)による治療は小児CKDに推奨されるか?

推奨グレード B 低身長を伴うCKDステージ3～5で、骨端線閉鎖のない小児CKD患者に対し、rHuGHによる治療を推奨する。

背景・目的

成長障害は小児CKDにおいて目に見える最も重要な合併症の一つである。成長障害を招く病態には多彩な要因が関与している。特に小児期にCKDへ至る疾患の多くを先天性腎尿路疾患が占めるため、塩類喪失や栄養摂取不良などさまざまな要因に起因する成長障害が乳幼児期から問題となる。現在、小児慢性腎不全性低身長に対し、rHuGH療法が保険適用のある治療として選択されているが、成長障害をもつすべての小児CKDにrHuGH療法を行うべきか。明らかではない。

解説

2009年のガイドラインでもrHuGH療法はグレードBとして推奨されており、その後の報告からも、小児CKD患者の成長障害においてrHuGHによる治療を積極的に推奨する。

1. rHuGH療法推奨の根拠

2009年にはNorth American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studiesから¹⁾、そして2010年にはドイツ、オーストリア、カナダ、イスラエル、ハンガリー、スイスの13の病院からrHuGH療法を推奨する報告²⁾がなされている。前者の報告¹⁾は、7,189例の小児CKD(eGFR 37.5 ± 18.6 mL/分/1.73 m²)のうち、827例(11.5%)がrHuGH治療を受け、4年間観察しえた787例の治療群と、同じ年齢・性別・身長・腎機能である787例のコントロール群と比較した。治療開始2.5年では、いずれの6カ月間でも身長の伸びHeight Velocity(HV)SDSは治療群が有意差をもって良好な数値を示した。残念ながら4年後にはHV SDSはコントロール群と差を認めなくなったが、最終的にコントロール群に比し身長の獲得は良好で、副反応も2例に頭蓋内圧亢進と大腿骨頭すべり症を認めるのみであり、BMIやeGFRにも影響はなかったとしている。後者の報告²⁾では、81例のCKDステージ4～5の患児81例(透析27例、

移植後17例含む)を対象としたrHuGH療法の単群介入試験(観察期間5年間)の成績を示している。rHuGH療法(0.35 mg/kg/週)を受けた患児で正常な身長 SDSを示したのは当初1%であったが、1年後には17%、2年後には43%が獲得したと報告している。これらの報告から、rHuGH療法開始から少なくとも2~3年は身長を獲得できる。上記の報告を含め、これまでの16のRCTを検討した結果、コクランレビューでは28国際単位/m²/週(≒0.35 mg/kg/週)のrHuGH投与を推奨している^{a)}。

2. 小児CKDにおける成長障害の病態生理

成長障害の病態には原疾患、栄養摂取不良、蛋白・アミノ酸代謝異常、骨ミネラル代謝異常、酸塩基異常、電解質異常、貧血そしてGHを含む内分泌系の異常などさまざまな要因が関係している。GHの働きには肝臓で合成されるIGF-1を介する機序とGHそのものの膜受容体との結合を介した機序があげられる^{b,c)}。CKDではIGF-1活性の低下とGH受容体の減少を認めるが、実際にrHuGH投与によりIGF-1の増加が確認され^{c)}、投与しないコントロール群に比し有意にHV SDSが良好な数値を示した。投与開始1年間が最も効果があり、5年を経過しても投与しない群より伸び率は高いとの報告もある³⁾。このとき、骨年齢は促進されず、CKDステージの悪化も認めていない。投与群のほうがHV SDSは有意に高いが、健常者と同等な身長獲得には至っていない。

3. 乳幼児への対応

成長障害で特に問題となるのは乳幼児期である。乳児期からのCKDを合併した成長障害は、成長発達の予後のみならず生命予後も悪い^{d,4)}。これは、栄養摂取不良などさまざまな要因が絡んでいるためである。実際に乳児期のCKDステージ5の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スコアが1歳以降に改善するという報告⁵⁾がなされた。ただし栄養摂取だけでは足りないという報告^{c)}もある。末期腎不全状態で十分な透析ができるようになれば栄養も摂取できるようになり、身長のcatch upは可能となるが、身長の

SDは健常児に比べると-1SDを超えないという報告⁴⁾もある。これに対し、1歳未満の児でもrHuGHの効果は確認されている⁶⁾。以上から乳幼児に関しては、まず適切な栄養摂取を念頭に置き、rHuGH療法も考慮するという方針が望ましい。

4. rHuGH療法の実際と副反応

現在わが国では、骨端線閉鎖のない小児慢性腎不全における成長障害(骨年齢：男子17歳未満、女子15歳未満、身長-2SD以下、または成長速度が2年連続で-1.5SD以下、CCr 50 mL/分/1.73 m²以下)に対してrHuGH療法が保険適用となっている。ただし-2SDから-2.5SDの場合は全額補助ではないので注意が必要である。0.175 mg/kg/週で開始し、投与開始6カ月以降の評価で身長の伸びが不十分であれば0.35 mg/kg/週へ増量することができる。rHuGH療法開始後4年以上経過した場合、前述の通り^{1~3)}身長の伸びは十分ではないが、腎移植を行うと身長のcatch upが期待できる⁷⁾。また移植後のrHuGH使用についてはわが国では承認されていない。しかしRCTが行われており、効果および安全性が証明されている^{8,9)}。また海外においては成人でも心血管イベントを減らすなど、CKDの生命予後も改善する可能性が指摘¹⁰⁾されている。

rHuGH療法の副作用は、大腿骨頭すべり症、大腿骨骨頭壊死、糖尿病、副甲状腺機能亢進症、乳頭浮腫、甲状腺機能低下症、頭蓋内圧亢進症などがあげられる。悪性腫瘍(post-transplant lymphoproliferative diseaseを含む)を腎移植後に認めたとの報告はあるが、EBウイルスなどの感染により惹起されている可能性が示唆されている¹¹⁾。

■ 検索式

PubMed(キーワード:rHuGH, chronic kidney disease, children)で、2000年1月~2011年7月の期間で検索した。また医学中央雑誌(キーワード:慢性腎疾患, 成長ホルモン, 小児)で、同期間で検索を行った。重要な文献に関しては委員の間で協議のうえ参考文献とし、2012年2月のコクランレビューも参考にした。

■ 参考にした二次資料

- Hodson EM, et al. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 15.
- 服部元史. 小児慢性腎不全患者の成長. *今日の移植* 2007 ; 20 (4) : 341-48.
- Mark Harris, et al. Growth hormone treatment in children. Review of safety and efficacy. *Pediatr Drugs* 2004 ; 6 : 97.
- Franke D, et al. Growth hormone treatment of renal growth failure during infancy and early childhood. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1093-6.

■ 参考文献

- Seikaly MG, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1711-7.(レベル 4)

- Muller-Wiefel D, et al. *Clin Nephrol* 2010 ; 74 : 97-105.(レベル 4)
- Berard E, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 2031-8.(レベル 4)
- Vidal E, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 388-95.(レベル 4)
- Kari JA, et al. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1681-7.(レベル 4)
- Mencarelli F, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1039-46.(レベル 4)
- Pape L, et al. *Transplant Proc* 2006 ; 38 : 685-7.(レベル 4)
- Fine RN, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 688-96.(レベル 2)
- Fine RN, et al. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 739-46.(レベル 4)
- Nissel R, et al. *Microvasc Res* 2009 ; 78 : 246-52.(レベル 4)
- Dharnidharka VR, et al. *Pediatr Transplant* 2008 ; 12 : 689-95.(レベル 4)

CQ 10

小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため、尿路系異常の管理が推奨されるか？

推奨グレード C1 小児 CKD において、腎機能障害の進行を抑制する可能性があるため、尿路系異常の適切な評価と泌尿器科的介入を行うことを検討する。

背景・目的

小児 CKD の原因疾患として、先天性腎尿路奇形 (CAKUT) が最も高頻度である。わが国小児を対象とした疫学研究では、保存期腎不全および末期腎不全の原因は、それぞれ約 60%、30% が CAKUT である^{1,2)}。

CAKUT を構成する疾患としては異形成・低形成腎が最も多く、さらに腎以外の尿路系異常の合併頻度も高い^{1,3)}。代表的なものとして、膀胱尿管逆流症 (VUR) と各種の閉塞性尿路障害 (水腎症、後部尿道弁 (PUV) など)、膀胱機能障害などがある。腎代替療法を要する小児 CKD の約 35% が重大な尿路系の異常を合併しているという報告もある⁴⁾。尿路系異常の合併がある場合、内科的な管理に加え、これら尿路系異常の評価と泌尿器科的介入が小児 CKD の腎機能障害の進行を左右する可能性がある。さらにこれらの尿路系異常が、腎移植レシピエントの移植腎機能保持に関しても影響する可能性がある。

解説

すべての CAKUT を原疾患とする小児 CKD に対して、排尿習慣の聴取と超音波検査による全尿路の形態評価を行うことが勧められる。そして閉塞性尿路疾患の存在が示唆される場合や膀胱の形態異常がある場合、種々の画像検査や尿流動態検査、内視鏡などによる評価を検討すべきである。さらに腎移植前には全患者に対して排尿時膀胱尿道撮影による VUR の有無や、膀胱、尿道の形態、機能に関する評価を行うことが奨められる。そしてこれらの検査から尿路系異常が明らかとなった場合、適切な介入を行う必要がある。

尿路系異常と小児 CKD の腎機能予後に関するエビデンスに関して、適切にデザインされた前向き臨床試験はほとんど存在せず、多くは教科書的な記載、あるいは観察研究に基づいたエビデンスであった。推奨に関しては、小児治療サブグループ全員のコンセンサスでグレードを C1 と決定した。

以下、尿路異常を大きく VUR と下部尿路異常に

分けて記載する。

1. VURを伴う小児CKDの管理

VURを伴う小児CKDに対する予防抗菌薬投与や逆流防止術が腎機能予後を改善するかは不明確であり^{b)}、今後の更なる検討が待たれる。また、VURは下部尿路異常など他の異常に続発している可能性があり、それらの評価が必要である。

従来VURに対しては、尿路感染症の発症およびそれに引き続く腎瘢痕、蛋白尿、高血圧、および最終的な腎機能障害の進行を予防する目的で、予防的抗菌薬の投与が行われてきた。しかし近年、特に男児では腎瘢痕は尿路感染症発症前に存在しており、むしろその本態は異形成・低形成腎である可能性が示されてきた。すなわち、異形成・低形成腎にVURが合併しているという概念であり、腎機能障害を呈するのはこのような病態である可能性がある。

原発性VURに対する感染予防を目的とした予防抗菌薬投与に関しては、ガイドラインによっても方針が異なる。年齢などの条件にもよるが、American Academy of Pediatrics(AAP)のガイドラインでは、VURの程度にかかわらず、初回の尿路感染症後の予防抗菌薬投与を推奨せず^{c)}、一方、American Urological Association(AUA)のガイドラインでは予防抗菌薬投与を基本としている^{d)}。

2. 下部尿路異常を伴う小児CKDの管理

下部尿路異常のなかでは、特に膀胱機能障害とPUVなどの尿道の閉塞性疾患が重要である。膀胱機能障害は神経学的異常が明らかである場合(神経因性膀胱)に加え、神経学的異常の存在が明らかでないHinman症候群やPUVなどの尿道異常、尿濃縮力障害に起因する多尿にも続発する。排尿習慣(排尿回数や時間、尿意切迫、昼間遺尿、夜尿など)、便秘の有無を注意深く聴取し、超音波検査による膀胱の形態や壁肥厚の評価を行うことが重要である^{e)}。超音波検査で異常が疑われたときには、尿流動態検査を行う。膀胱機能障害が明らかになった場合、間欠的導尿や抗コリン薬、あるいは膀胱拡大術による治療を行うことが腎機能予後を改善する^{f)}。

PUVは下部尿路閉塞性障害の代表的疾患である。

新生児期に発見された場合、内視鏡下切開が第一選択になる。しかし新生児期に切開を行っても、膀胱機能障害が持続し、末期腎不全になる例が存在するため、長期の経過観察が重要である⁴⁾。また、胎児治療はいまだ確立された治療法ではない^{g)}。新生児期に発見されず、尿路感染症や腎機能障害の評価中に発見されることもある。

3. 腎移植レシピエントの尿路異常の管理

腎移植後の腎機能保持の点でも、尿路系異常の管理は重要である。腎移植後、VURが腎盂腎炎のみならず移植腎機能の悪化因子となることが示唆されている⁵⁾。また下部尿路異常を伴った小児腎移植レシピエントの検討で、膀胱機能障害例への腎移植は、移植腎予後が不良であることが⁶⁾、さらにPUV患者の移植後に泌尿器科的合併症が多いことが示されている⁷⁾。一方、これらの患者に対して移植前から適切な診断と泌尿器科的介入を行えば、移植腎機能予後は下部尿路障害を伴わない患者と同様であることも示されている⁷⁻⁹⁾。

文献検索

PubMed(bladder dysfunction and children and renal failure, renal transplantation and bladder dysfunction, vesicoureteral reflux and renal transplantation and bladder dysfunction)で2001年12月～2011年7月の期間で検索した。また、重要な参考文献は2011年7月以降に発表されていても採用した(参考文献1)。

参考にした二次資料

- Penna FJ, et al. CKD and bladder problems in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 362-9.
- Nagler EV, et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 15: CD001532.
- Subcommittee on urinary tract infection: steering committee on quality improvement and management. *Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months*. *Pediatrics* 2011; 128: 595-610.
- Peters CA, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol* 2010; 184: 1134-44.
- UpToDate Ver 19.3. Etiology and clinical features of bladder dysfunction in children.

- f. UpToDate Ver 19.3. Management of bladder dysfunction in children.
- g. UpToDate Ver 19.3. Management of posterior urethral valves.

参考文献

1. Ishikura K, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 Jul 3. [Epub ahead of print] (レベル 4)
2. Hattori S, et al. Pediatr Nephrol 2002 ; 17 : 456-61.(レベル 5)
3. Ardissino G, et al. Pediatrics 2003 ; 111 : e382-e387.(レベル 4)
4. DeFoor W, et al. J Urol 2008 ; 180 : 1705-8.(レベル 4)
5. Neuhaus TJ, et al. J Urol 1997 ; 157 : 1400-3.(レベル 4)
6. Adams J, et al. Transpl Int 2004 ; 17 : 596-602.(レベル 4)
7. Irtan S, et al. Pediatr Transplant 2010 ; 14 : 512-9.(レベル 4)
8. Aki FT, et al. Transplant Proc 2006 ; 38 : 554-5.(レベル 5)
9. Nahas WC, et al. J Urol 2008 ; 179 : 712-6.(レベル 4)
10. Mendizabal S, et al. J Urol 2005 ; 173 : 226-9.(レベル 4)

CQ 11 小児 CKD に対する腎代替療法の第一選択は何か？

推奨グレード C1 腎移植は小児 CKD の生命予後を改善するため、腎代替療法の第一選択として推奨する。

推奨グレード B 小児 CKD では、腎移植までの待機期間中の腎代替療法として、腹膜透析を推奨する。

背景・目的

CKD ステージ 4 以降において腎代替療法が考慮され、成人同様に小児においても血液透析、腹膜透析および腎移植が選択可能である。腎代替療法を行ううえで手技的に難しい乳幼児期や服薬コンプライアンスなどの問題を抱える思春期を含め、身体的・精神的・社会的に成長発達しなくてはならない小児 CKD において、いずれの方法を選択すべきか検討した。

解説

生存率のみを比較した場合、腎代替療法のなかでは腎移植が最も優れている。一時的に透析を選択しなくてはならない状況を考慮しても、生命予後のみならず QOL の点からも最終的には腎移植を推奨する。ただし代替療法を比較した RCT は存在せず、移植の出来ない患者背景の存在も考慮すると、推奨する強い根拠があるとは言えないため、CKD 診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での検討の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードは C1 とした。また小児 CKD において慢性透析を行う場合には、手技や QOL(成長発達や社会性の獲得を含む)の点から腹膜透析(PD)を推奨する。どの腎代

替療法を選択するにせよ、長期的展望のもとに、家族への情報提供と話し合いが重要であり、学童期から思春期にかけては特に精神的、社会的、身体的なトータルケアが求められる。これには医師だけでなく、看護師、心理士、栄養士、ソーシャル・ワーカー、教師などさまざまな職種によるかかわりを要する^{a)}。

1. 腎代替療法による生命予後の比較

わが国における小児期末期腎不全の追跡調査(1998~2005年)によると、新規に発生した総数 469 例のうち透析導入も移植もせず亡くなった 5 例を除く 464 例の生命予後は、1 年 95.5%、2 年 93.5%、3 年 92.2%、4 年 91.1%、5 年 90%、さらに 9 年でも 86.7%と世界的にも高い生存率を示していた^{b)}。同報告によると PD 導入が 376 例(80.2%)、先行的腎移植は 45 例(9.6%)、血液透析(HD)導入 43 例(9.2%)であった。このうち 317 例(68.3%)で合計 322 回の腎移植が行われている。亡くなった 50 例の死因は、CVD が 20 例(40%)、感染症も 20 例(40%)であり、死亡時の腎代替療法は PD 45 例、HD 3 例、腎移植 2 例であった。

小児期における透析と移植それぞれの生存率を比較すると、わが国における HD 患者の長期成績はなく、PD 患者の 5 年生存率が 92.4%、移植患者では

98%であった^{c)}。North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies(NAPRTCS)のデータでは、透析患者の3年生存率が93.4%^{d)}、移植患者では3年生存率^{e)}が生体腎で97.9%、献腎で97.8%、移植全体の5年生存率^{e)}は94.9%(死因:CVD 20.5%, 感染症 28.4%)であった。また Australia and New Zealand dialysis and transplant registry(ANZDATA)によると、小児期末期腎不全患者において、移植群と非移植群をKaplan-Meier法で比較した場合、なんらかの腎代替療法開始から3年以降において、後者で有意に生存率が低下していた¹⁾。

一方、生命予後を透析方法により前向きに比較検討した報告はない。コホート研究で死亡率がHDで4.8/100患者・年 [CI: 4.2-5.6], PDで5.9/100患者・年 [CI: 4.9-7.2] と差はなかったという報告¹⁾や、PDや先行的腎移植と比較してHDは、施行期間の長さにより直線的に死亡率が増加するという報告²⁾は存在する。ただし、移植、PD、HDの患者背景はそれぞれ異なっている可能性があり、これらの解釈には注意が必要である。

2. 生命予後規定因子

末期腎不全において生命予後を規定する主要因子はCVDと感染症である^{3,4,c,f,g)}。CVDについては5年以上透析を続けた場合、PDであっても約3割にCVDを認め、透析方法により死亡率に有意差はなかったという報告⁵⁾がある。また、一般に透析よりも移植のほうが障害の程度は軽度であるが、長期に透析を行った後の移植では、すでにCVDを合併しているという報告^{3,4)}もある。移植後も血圧の状況によりCVDを容易に引き起こすことから、どのような腎代替療法を選択するにせよ、血圧を含む心血管の管理を十分に行うことが必要である。感染症については、透析を選択した場合はカテーテル留置やバスキュラーアクセス確保など感染症の誘因となる医療行為を伴うため、その管理には特に注意が必要である。また、移植を選択した場合は、免疫抑制療法による易感染性に注意を要する。さまざまな免疫抑制薬の新規開発やワクチンの積極的接種などにより、わが国では1996年以降生命予後も腎生着率も

年々向上し、移植腎の5年生着率が90%となった^{c)}。この成績はNAPRTCSによる5年生着率82.6%^{e)}と比較しても遜色ない結果である。ただし、移植腎は限りなく長期に生着できるわけではない。移植腎生着の半減期は、2歳未満で18年、小児期で11年、思春期は7年といわれている^{a)}。

3. 乳幼児への腎代替療法

乳幼児期における移植は、おおよそ身長75 cm、体重8 kgを超える体格でなければ行えない。移植可能な体格は病状や施設の状況によっても異なるため、透析により成長を待つ必要が出てくることもある。低体重児への透析療法としては、近年バスキュラーアクセスの改善など目覚ましいものがあり、一時的にHDを選択することも可能になった。しかし長期にわたる場合は、PDが唯一の方法と言っても過言ではない。実際にわが国における0~4歳児の透析新規導入患者の91%が、PDを選択している^{h)}。

乳児の透析状況について、NAPRTCSによる2011年の年次報告^{d)}では移植を介さない透析導入患者の3年生存率が示されている。これによると、0~1歳75.1%、2~5歳89.6%、6~12歳94.3%、13歳以上95.4%であり、乳幼児期における透析の難しさがうかがえる。乳幼児期はCAKUTや先天性ネフローゼ症候群による末期腎不全が多く、外科的処置や特殊ミルクの使用、高度な浮腫への対応など、移植を円滑に行うために難易度の高い全身管理を要する。さらに乳幼児では、CVDおよび感染症への対策のみならず、栄養管理を綿密に行わないと知能低下や低身長を惹起し、その後の発達や社会性の獲得などQOLに大きな影響を及ぼすため、保存期からの適切な指導が不可欠であるとも報告されている^{f)}。

4. QOLを考慮した腎代替療法の選択

生命予後の点だけでなく、QOLの点においても移植、とりわけ先行的腎移植は良好とされている⁴⁾。移植は身長獲得に優れており、生体腎でも献腎でも移植当初はどちらも身長のcatch upは良好である⁶⁾。しかし5年経つと献腎はGFRの低下とともに成長も減衰してしまう⁷⁾。また精神発達の面では、IQは末期腎不全で徐々に悪化するが、移植をすると

改善する⁸⁾と報告されている。

小児における透析方法としては、①バスキュラーアクセスが不要、②HD に比べ食事制限が緩やか(適正な栄養摂取が可能)、③不均衡症候群が起こりにくい、④在宅医療で通園や通学が容易(精神発達や社会性の獲得が期待できる)などの理由^{a)}から PD が選択される傾向にあり、わが国では透析新規導入症例の 85% が PD を選択しているⁱ⁾。また NAPRTCS のデータでも新規導入の 70% が PD であり、残り 30% にあたる HD 患児も 2 年以内に 96% が PD へ移行している⁹⁾。実際に学童期の登校の状況を見ると、NAPRTCS の 2011 年のデータ^{d)}からは full-time が PD で 78%、HD で 53%、part-time が PD で 9%、HD で 28%、home schooling が PD で 6%、HD で 8% と HD より PD のほうが登校しやすい状況を作っていると考えられる。

5. 腎移植を行ううえでの注意点と禁忌事項

腎移植を行ううえでの課題は原疾患に起因するものがあげられる。CAKUT は移植後の膀胱機能や尿路感染を含む問題を考慮すべきである。また腎炎では FSGS や IgA 腎症、紫斑病性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、atypical HUS などの再発が問題となる。特に FSGS は末期腎不全に至る原疾患として 2 番目に頻度の高い疾患であるが、現在までのところ有効な再発予防法はなく、K/DOQIⁱ⁾でも、移植時に蛋白尿を検出した場合は尿中蛋白/Cr 比を確認し、その後の変化を注意深く確認することを推奨している。

また腎移植前に必ずレシピエント側の移植吻合血管(下大静脈など)の評価を行うべきである。過去に鼠径部をバスキュラーアクセスとして使用していた場合や腹部腫瘍性病変の治療後(外科的治療、薬物治療、放射線治療など)は、特に注意を要する。年少児への移植や CAKUT 症例も移植血管の評価は必要であり、すべての症例において MR venography などの画像検査を推奨する¹⁰⁾。

腎移植の禁忌は、活動性の感染症、完治していない悪性腫瘍などである。血液型(ABO 型)不適合移植は禁忌とはならない。術前に脾臓の摘出と血漿交換を行い、抗 A、抗 B 抗体価を十分に低下させた場合、血液型適合移植と同等の成績が得られてい

る^{b,c)}。近年、脾臓摘出の代わりに抗 CD20 抗体リツキシマブを使用する方法が考案され、小児でも使用経験が蓄積されつつある¹¹⁾。推奨できるエビデンスレベルではないが、今後期待される治療である。

6. 腹膜透析の注意点と禁忌事項

PD のデメリットは、合併症としてカテーテルへの感染、腹膜炎、被嚢性腹膜硬化症、透析液リーク、カテーテル位置異常があげられる。また、慢性透析の問題点として CVD、貧血、副甲状腺機能亢進症、骨ミネラル代謝異常症、悪性腫瘍があげられる。

PD の絶対的禁忌は、完治していない臍帯ヘルニア、胃破裂、膀胱外反症、横隔膜ヘルニア、腸管損傷や腹膜の広範な癒着である。相対的禁忌は、多発性嚢胞腎やその他腹腔内占拠性病変、prune belly 症候群、膀胱瘻、皮膚尿管瘻、人工肛門、VP シャントなどであり、病状と施設状況により判断する^{a)}。

7. 先行的腎移植

現在、腎移植のトピックスは先行的腎移植である。実際にわが国では年々先行的腎移植の割合が増加傾向にあり、2005 年以前では小児期腎移植の 10% 以下であったが、2004~2007 年は平均 24.1% を占めた⁸⁾。先行的腎移植は生体腎でも献腎でも有効であり、先行的腎移植ができない場合でも透析 1 年以内に移植するならば生命予後は良いという報告がある⁴⁾。先行的腎移植と移植前に透析を導入した患者を比較した検討では、透析期間が短いほうが生命予後も移植腎生着率も良好であった^{4,12)}。ただし、特に乳幼児期において高度な浮腫の管理や腎尿路系の奇形に対する処置が必要な場合、先行的腎移植を選択することは難しい。

■ 検索式

PubMed(キーワード: chronic renal failure, children, kidney transplant, prognosis, alternative treatment, renal replacement therapy, peritoneal dialysis, first choice)で、2000 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。また医学中央雑誌(キーワード: 末期腎不全, 小児, 腎移植, 生命予後, 腎代替療法, 腹膜透析, 第一選択)で 2006 年 12 月~2011

年7月の期間で検索した。また検索に加えて、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. Enrico Verrina, et al. Peritoneal Dialysis. Pediatric Nephrology, 6th ed. 1809-40.
- b. 服部元史, 他. 1998~2005年末までの期間に発生した15歳未満の末期腎不全症例の2007年末の状態に関する追跡調査: 集計結果の報告. 日小腎会誌 2009; 22: 226-8.
- c. 宍戸清一郎. PDと小児腎移植. 今日の移植 2009; 22: 451-9.
- d. North American Pediatric Renal Trials Collaborative Study (NAPRTCS) Annual report 2011 (<http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>)
- e. North American Pediatric Renal Trials Collaborative Study (NAPRTCS) Annual report 2010 (http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf)
- f. 本田雅敬. 小児腎不全のトータルケア. 日小腎不全会誌 2011; 31: 47-50.
- g. 服部元史, 他. 本邦における小児先行的腎移植の状況. 日小腎不全会誌 2011; 31: 57-8.
- h. 服部新三郎. 小児腎不全の疫学調査. 臨床透析 2005; 21: 1315-22.

- i. Bia M, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2010; 56(2): 189-218.

■ 参考文献

1. McDonald SP, et al. N Engl J Med 2004; 26: 2654-62.(レベル4)
2. Butani L, et al. Transplantation 2011; 91: 447-51.(レベル4)
3. Sinha R, et al. Pediatr Transplant 2010; 14: 583-8.(レベル4)
4. Nishikawa K, et al. Clin Transpl 2002; 367-77.(レベル4)
5. Chung AW, et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 4031-41.(レベル4)
6. Buyan N, et al. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1487-96.(レベル4)
7. Pape L, et al. Transplant Proc 2006; 38: 685-7.(レベル4)
8. Icard P, et al. Pediatr Transplant 2010; 14: 887-90.(レベル4)
9. Shroff R, et al. Pediatr Nephrol 2009; 24: 463-74.(レベル4)
10. Yata N, et al. Pediatr Nephrol 2004; 19: 1062-4.(レベル5)
11. Tyden G, et al. Pediatr Transplant 2011; 15: 502-4.(レベル4)
12. Kennedy SE, et al. Transplantation 2006; 82: 1046-50.(レベル4)