

小児慢性腎不全診療の歩みと現況

服部元史

東京女子医科大学腎臓小児科

key words : 小児, 慢性腎不全, 診療, 透析療法, 腎移植

要旨

近年の透析療法や腎移植, さらに周辺治療 (とくにエリスロポエチンや成長ホルモンの臨床応用) の進歩は目覚ましく, いまや小児慢性腎不全患者の延命のみを考える時代は完全に過ぎ去った. 現在の治療目標は, 健常児と遜色なく心身ともに健やかに育てることにあり, 保存期腎不全の時期から, こども達の生涯にわたる腎不全治療計画を立てることが重要である. 本稿では, 過去 40 年間の小児慢性腎不全診療の歩みを通覧したうえで, 小児慢性腎不全診療の現況, 腎移植の意義と現在の課題, そして診療の要点について概説した.

はじめに

1965 年 (S 40 年) に, 本邦において初めて小児慢性腎不全患者に対して透析療法が導入されてから約 40 年が経過した. この間の透析療法¹⁾や腎移植²⁾, さらに周辺治療 (特にエリスロポエチン³⁾や成長ホルモンの臨床応用⁴⁾の進歩は目覚ましく, いまや小児慢性腎不全患者の延命のみを考える時代は完全に過ぎ去った⁵⁾.

本稿では, 小児慢性腎不全診療の歩みを通覧したうえで, 小児慢性腎不全診療の現況と今後解決すべき課題について概説した.

1 小児慢性腎不全診療の歩み

小児慢性腎不全診療の歩みのなかで, エポックメイ

キングな事項を年代順に表 1 に示した⁵⁾.

1) CAPD・APD

1981 年 (S 56 年) に導入された CAPD は, 新生児・乳児例の維持透析を可能とし, その後のデバイスの向上 (特に接続システムとサイクラー) と相まって, 小児慢性腎不全の治療上なくてはならないものになっている.

小児においては, ①ブラッドアクセスが不要 (穿刺の苦痛がない), ②循環動態に対する影響が少ない, ③食事制限が緩やか (適正な栄養摂取が可能), さらに, ④在宅医療で通園や通学が容易 (健全な精神発達や社会性の獲得が期待できる) などの理由から, 腹膜透析 (PD) が選択されるし, また新生児・乳幼児例では選択せざるをえない. さらに, 1992 年 (H 4 年) に保険適用を受けたサイクラーを利用した automated PD (APD) によって, 患者および家族の QOL は大幅に向上した (特に, 幼稚園や学校でのバッグ交換が不要となった)¹⁾.

表 1 小児慢性腎不全診療の歩み

1981 年 (S 56 年)	CAPD
1983 年 (S 58 年)	シクロスポリン
1990 年 (H 2 年)	エリスロポエチン
1992 年 (H 4 年)	APD (サイクラー)
1994 年 (H 6 年)	持続型血液浄化装置
1996 年 (H 8 年)	タクロリムス
1997 年 (H 9 年)	ソマトロピン (成長ホルモン)

2) rHuEPO 療法

rHuEPO 療法が臨床導入される以前の時期には、頻回の輸血に伴う鉄過剰症（ヘモクロマトーシス）、感染症、そして抗 HLA 抗体の産生により腎移植の実施が困難になるなど、腎性貧血はきわめて深刻な問題であった。わが国では、1990 年（H2 年）から透析患者に、そして 1994 年（H6 年）からは保存期慢性腎不全患者にも保険適用となったが、rHuEPO 療法によってもたらされた恩恵は計り知れない³⁾。

3) rHuGH 療法

成長障害は、慢性腎不全のこども達の“心の痛み”を引き起こすきわめて重大な合併症である。

小児慢性腎不全患者の成長障害には、多彩な要因が関与している。しかし近年の研究により、成長ホルモン（GH）の病的重要性が明らかにされ、1980 年代後半より、著明な成長障害を認める小児慢性腎不全患者に対して、ヒトリコンビナント GH（rHuGH）が臨床応用されるようになり、その後欧米および本邦よりその有効性が確認された。1997 年（H9 年）には、骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長も保険適用となっているが、成長障害に悩む小児慢性腎不全患者の福音となっている⁴⁾。

4) 体外循環血液浄化療法

1994 年（H6 年）以降の血液浄化関連機器（持続型血液浄化装置（コンソール）や血液浄化器）の開発とその臨床応用により、現在では体重が 3 kg 以上あれば、技術的にはほぼ問題なく体外循環血液浄化療法が実施できるようになってきた⁶⁾。

しかし、小児は成人と比べて体格が小さいことから、体外循環血液浄化療法を実施する場合には、プライミングボリューム、ブラッドアクセス、回路内凝固、そして体液量バランスなどが問題となり、また保温に注意するなど、小児に特有ないくつかの実施上の留意点がある。小児用ダブルルーメンカテーテル、小児に対応可能なコンソール、低膜面積血液浄化器、そして具体的な実施方法については、『小児急性血液浄化療法マニュアル』⁷⁾を参照して頂ければ幸いである。

5) 腎移植（免疫抑制薬の開発と臨床応用）

1960 年代にアザチオプリンとステロイドの併用に

よる免疫抑制療法が開発されたことで、腎移植の臨床応用が始まった。わが国でも腎移植が本格的に取り組まれるようになったのは 1970 年代からである。1970 年代には、腎移植の生着率は 1 年で 50~60% 程度で、感染症や消化管出血などの合併症による死亡が多かった。

しかしながら、1983 年（S58 年）に登場したシクロスポリン（CYA）の臨床応用によって、移植腎の生着率は飛躍的に向上し、腎移植は慢性腎不全に対する医療として定着した。さらに、1996 年（H8 年）にはタクロリムス（FK）も臨床応用されるようになり、現在では、CYA や FK を中心にステロイドや代謝拮抗薬（特にミコフェノール酸モフェチル）を加えた多剤併用療法により、5 年生着率はほぼ 100% になっている²⁾。

このように、近年の新しい免疫抑制薬の開発・臨床応用と、術中・術後管理の進歩により、腎移植による腎不全治療は、小児科領域でも完全に定着した医療となり、さらにその適応は拡大されつつある（ABO 血液型不適合例、後部尿道弁などの下部尿路障害を伴った症例、そして知的障害児に対する腎移植⁸⁾や、原発性過酸化尿症に対する肝・腎複合移植⁹⁾など）。ただし、移植臓器にはドナーの愛情や期待が託されており、さらにそのチャンスは限られているため失敗は許されない。そのため、周到な移植前検査と処置¹⁰⁾、そして移植後感染症に対する適切なモニタリングと治療¹¹⁾が必要不可欠である。

2 小児慢性腎不全診療における現在の治療目標

現在の治療目標は、健常児と遜色なく心身ともに健やかに育てることにあり、保存期腎不全の時期から、こども達の生涯にわたる腎不全治療計画を立てることが重要である⁵⁾。

3 わが国における小児慢性腎不全診療の現況

ここでは、日本小児腎臓病学会による全国調査結果¹²⁾を紹介しながら、わが国における小児慢性腎不全診療の現況を通覧したい。

1) 症例数

1998 年から 2003 年までの 6 年間に、新規に末期慢性腎不全に至った（透析導入か preemptive 腎移植の

実施) 15歳未満の症例数は、0~4歳が126例、5~9歳が61例、そして10~14歳が160例であった¹²⁾。

2) 原因疾患

原因疾患で最も多いのは異・低形成腎(約37%)で、次いで巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)が約12%を占めていた¹²⁾。

3) 腎代替療法の選択

選択された腎代替療法の頻度を年齢別、治療法別に分けて図1に示した。新生児・乳幼児例でも無理なく透析導入されており、そして15歳未満の小児例ではその大半(約85%)でPDが選択されている¹²⁾。なお、小児PD患者の約80%でAPDが行われている。

4) 腎移植の実施状況

透析導入後の腎移植実施率は、1年で10.2%、その

後経年的に増加して5年で48.6%と報告されている¹²⁾。また小児PD研究会の調査によれば、透析導入から腎移植実施までの期間は、1996年以降は平均2.2±1.4年と、それ以前の時期の平均3.8年に比べて早くなっている。

4 小児慢性腎不全診療における腎移植の意義

1) PD療法と腎移植の比較:糸球体濾過量(GFR)

K/DOQIによる目標透析量は60L/wk/1.73m²(GFRとして6ml/min/1.73m²)とされている。ただし、小児は成人と違い成長(すなわち蛋白の同化)を正の窒素バランスとして評価する必要があり、体重あたりの必要摂取蛋白量は成人に比べて多いため、成人よりも十分な透析が必要となる。実際、上村によるシミュレーションによれば、成人の倍近くの透析が必要であろうと報告されている¹³⁾。一方、腎移植が成功すれば、約80ml/min/1.73m²のGFRが得られる²⁾。

このようにGFRの点からみても明らかなように、健常児と遜色のないダイナミックな成長と発達を獲得するためには、PD療法では限界があり、腎移植の成功が必要不可欠である。実際、小児PD研究会による748例の検討では、身長SDSはPD導入時にすでに-2.2±1.8と低身長を認め、PD継続中も0.26SD/年ずつ失われ、PD導入5年後には-3.6±1.7に悪化していた¹⁴⁾。

2) preemptive 腎移植

末期慢性腎不全患者に対する腎代替療法として、まず透析療法へ導入し、そして次に腎移植の適応についても考えてみるというのが従来からのアプローチであ

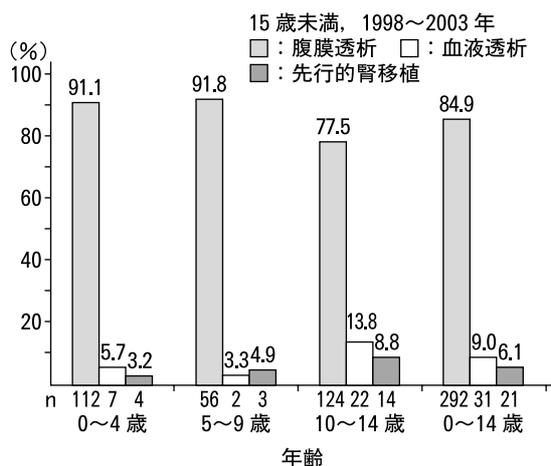


図1 年齢別にみた腎代替療法の選択
日本小児腎臓病学会調査(文献12より引用)

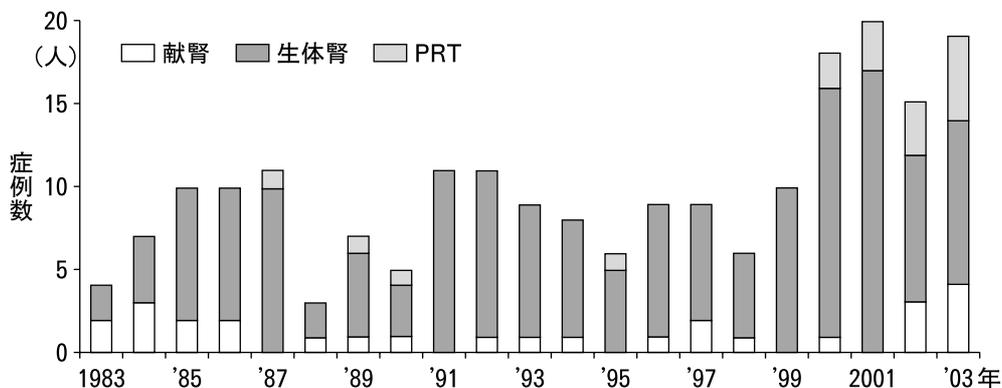


図2 東京女子医科大学腎臓小児科にて実施した小児腎移植例の経年的推移
2000年以降、preemptive 腎移植例が増加している。2002年1月のレシピエント選択基準の改正に伴い、小児献腎移植例もやや増加傾向にある。

表2 小児 preemptive 腎移植のアドバンテージ

1. 腹膜透析カテーテル挿入などのアクセス手術や、アクセス関連合併症の回避
2. 透析に関わる時間的拘束がない
3. 食事・水分制限がない
4. 腎不全に伴う合併症（成長障害や心循環器合併症など）の回避
5. 移植腎生着率の向上†

†北米小児腎移植研究（NAPRTCS）のデータ

表3 小児 preemptive 腎移植が困難な場合

1. 新生児・乳児慢性腎不全
2. 先天性・乳児ネフローゼ症候群
3. 難治性ネフローゼ症候群（特に FSGS）
4. 腎不全進行の予測が困難な症例
5. 下部尿路に問題がある症例
6. 本人や家族の末期慢性腎不全に対する受容拒否
7. ドナーがない

る。一方、近年の欧米（特にアメリカ）での大規模症例研究により、透析療法を経ないで先行的に腎移植を行う preemptive 腎移植（PRT）の治療上の意義が明らかにされつつある。すなわち、PRT は、従来からの透析療法を経てからの腎移植（non-PRT）に比べて、患者の様々な生活の質の向上以外にも、患者生存率や移植腎生着率が優れていること、一方、移植前の透析期間が長くなればなるほど患者生存率や移植腎生着率は悪くなることが明らかにされた。このように現在は、末期慢性腎不全患者に対する腎代替療法として、PRT を積極的に考慮・実践すべき時代に入っている¹⁵⁾。

特に小児の場合には、身体および精神運動発達の面から腎移植が必須の治療であり、腎移植の成功によりもたらされる恩恵ははかり知れない。そのため、小児慢性腎不全診療においては、理由のない透析導入と透析の継続は避けるべきで、PRT を積極的に考慮する¹⁶⁾。実際、当施設での小児腎移植例でも、図2に示したように最近 PRT 例が増加している。小児 PRT のアドバンテージを表2に、そして小児 PRT が困難な場合を表3に示した。

5 小児腎移植・小児慢性腎不全診療の現在の課題

1) 新生児・乳児慢性腎不全診療

先述したように、新生児・乳児例でも維持透析が可能になっている。一方、生体腎移植が安全に実施できる体重は7~8 kg 前後である¹⁷⁾。そのため、腎移植が可能な体格になるまでの期間中、新生児・乳児慢性腎

不全例をいかに上手く成長発育させるかが小児腎臓病専門医に与えられた課題である。

適正な栄養摂取（鼻腔チューブや胃ろうによるチューブ栄養を積極的に導入する）、十分な透析（先述したように成人の倍以上の透析量は必要）、ドライウエイトの適正な管理（小児透析患者でみられる高血圧の大部分は溢水による）、感染症の予防・治療などが重要であるが困難な場合が少なくない。最近、小児 PD 研究会より「小児 PD 治療マニュアル」¹⁸⁾ がまとめられたが、新生児・乳児慢性腎不全診療の一層の充実が必要である。

2) 腎移植後成長

先述したように、健常児と遜色のない発育を得るためには腎移植の成功が必要不可欠である。しかしながら、腎移植後の成長には、移植腎機能、ステロイド、移植時年齢、そして思春期成長などが関与し、拒絶反応などで移植腎機能が低下すれば、当然のことながら期待通りの成長は望めない¹⁹⁾。

またステロイドは、思春期には少なくとも 0.25 mg/kg 隔日投与（男児の場合には 0.1 mg/kg 隔日投与）まで減量する必要がある、さらにできれば中止したい。いくつかのステロイド中止プロトコールが試みられているが、ステロイド中止に伴う拒絶反応が問題となり、未だ一定の結論は得られていない。腎移植とステロイドに関する問題は今後さらに検討が必要な領域である²⁰⁾。

3) 慢性移植腎症（CAN）

先述したように、腎移植の短期成績はほぼ満足すべきレベルまで達しているが、移植腎の長期生着が、腎移植医療が抱える最大の医学的課題として残されている。幼児期に腎移植を受けたことも達が病気について心配することなく成人期に達するためには、最低 15 年間、できれば 20 年間は移植腎機能が良好な状態に保たれなくてはならない。CAN の病態解明と有効な治療法の確立が強く望まれている。

4) 原因疾患（特に下部尿路障害と FSGS）

異・低形成腎症例では、膀胱尿管逆流現象、尿管異所開口、後部尿道弁などが認められる場合が多く、小児泌尿器科専門医による診断と治療（下部尿路再建術

など)が必要不可欠である²¹⁾。

また FSGS は、腎移植後も約 30~40% の症例が再発するきわめて厄介な病気である。その詳細については、拙著²²⁾を参照して頂ければと思うが、その病因・病態を解明し、そして有効な治療法を確立しなければならない小児腎臓病専門医の target disease の一つである。

5) 長期透析合併症

小児透析患者が抱える合併症を表 4 に示した。その詳細は拙著²³⁾を参照して頂ければと思うが、ここでは特記すべき事項のみ概説する。

① 心・循環器合併症

小児 PD 研究会による調査結果によれば、患者生存率は 1 年 97%、5 年 87%、そして 10 年 74% であった。小児 PD 患者の死因を 1990 年前後で比べると、腹膜炎や敗血症などの感染症による死亡は減少しているのに対し、心不全、肺水腫、脳血管障害などの心・循環器合併症による死亡は相対的に増加しており、心・循環器合併症は小児慢性腎不全患者（特に 6 歳未満の乳幼児例）の生命予後を左右する重大な問題である²⁴⁾。

② 腎性骨異常栄養症 (ROD) と異所性石灰化（特に心血管系）

ROD は成長障害の一因でもあり、腎不全保存期からの適切な治療が大切である。小児の場合、骨痛などの自覚症状に乏しく、最終的に著明な骨変形を来しやすいこと、乳幼児は年長児に比べて骨障害が出現しやすいことに留意する²⁵⁾。

また最近、小児期発症若年成人透析患者において、冠動脈の石灰化の頻度が高いことが明らかにされ注目されている。そのため、適正なカルシウムとリンのコントロールは、小児慢性腎不全患者の長期的な生命予後の点からもきわめて重要な事項である²⁶⁾。

③ PD の長期化と被嚢性腹膜硬化症 (EPS)

先の小児 PD 研究会の調査によれば、PD 期間の長期化が進み（5 年以上 27.8%、10 年以上は 5.4%）²⁴⁾、

それに伴って小児でも EPS が問題となってきた。

1999 年末の調査によると²⁷⁾、頻度は 2.0%、PD 開始年齢は平均 8.0±4.6 歳で、EPS 診断年齢は平均 18.0±4.8 歳、そして PD 期間は全例 5 年以上で、平均 PD 期間は 10.3±3 年であった。

小児の EPS は、腎移植が思うように進展しないわが国特有の現象と考えられるが、治療法は確立しておらず、生命予後もきわめて不良なため、EPS の発症を早期に察知することが重要である。

6) 献腎移植

わが国における腎移植の最大の社会的問題は、臓器提供の絶対的な不足であり、その結果、小児でも長期透析例が増加し、先述したような長期透析に伴う種々の合併症が問題となっている。

2002 年 1 月にレシピエント選択基準の改正が行われ、16 歳未満の小児例では献腎移植のチャンスは広がった。実際、図 2 に示したように、当施設での小児献腎移植症例数は増加傾向にある。小児腎不全診療の治療計画を立てる際に、まずは献腎移植登録を行うことが大切である。今後さらに献腎移植が進み、1 人でも多くの小児慢性腎不全患者が、適切なタイミングで腎移植が受けられるよう、より良い臓器移植システムの確立に向けた一層の努力が必要とされている²⁸⁾。

6 小児慢性腎不全患者に対する診療の要点

発育（成長と発達）はこどもの重要な特性であり、体のどこかに慢性的な障害（ここでは、慢性腎不全）や精神的ストレスを受けると、発育は障害される。小

表 5 小児慢性腎不全診療の要点

1. こどもの重要な特性である発育（成長と発達）に十分配慮する。
2. 良好な身体発育を獲得するためには、適正な栄養摂取、十分な透析、そして腎移植の成功が鍵となる。
3. 健全な精神発達（社会性の獲得）のためには、家族に囲まれた家庭生活と保育園や学校での生活が必須である。
4. 歪んだ母子関係（過度の母子間の心理的密着）は、患児の社会性の欠如へと繋がる恐れがあるため、注意深い対応が必要である。
5. 思春期例では、ドロップアウトやノンコンプライアンス、透析拒否などがみられるため、患児に対する精神的ケアが大切である。
6. 保存期腎不全の時期から、患児の生涯にわたる腎不全治療計画を立てる（preemptive な腎移植も積極的に考慮する）。
7. 小児慢性腎不全治療は長期間かつ多方面にわたるため、様々な職種の医療従事者の力を結集して対応するチーム医療（multi disciplinary team）が必要不可欠である。

表 4 小児長期透析患者が抱える合併症

1. 成長障害
2. 心・循環器合併症（溢水による死亡）
3. 腎性骨異常栄養症
4. 異所性石灰化（特に冠動脈）
5. 被嚢性腹膜硬化症

児慢性腎不全患者に対する診療の要点は、この小児の特性に対して十分に配慮することであり、表5にまとめて示した。特に、家族と患児への精神的、社会的ケア²⁹⁾と、チーム医療の重要性を強調したい。

おわりに

小児慢性腎不全診療の歩みを通覧したうえで、小児慢性腎不全診療の現況と課題について概説した。

謝 辞

小児慢性腎不全診療に関して、終始一貫してご指導賜った伊藤克己名誉教授（東京女子医科大学腎臓小児科）に深謝いたします。

文 献

- 1) 服部元史, 近本裕子, 伊藤克己: 小児のCAPDの特殊性. 腎と透析, 52; 747-752, 2002.
- 2) 服部元史: 腎移植と小児慢性腎不全診療. 日腎誌, 47; 17-25, 2005.
- 3) 伊藤克己, 服部元史, 中倉兵庫: 腎性貧血への処置 臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス; 黒川清監修, 文光堂, 東京, pp.326-328, 2003.
- 4) 服部元史: 成長障害. 医薬ジャーナル, 41; 2691-2697, 2005.
- 5) 服部元史: 小児慢性腎不全患者に対する治療戦略. 腎と透析, 57; 283-289, 2004.
- 6) 服部元史, 中倉兵庫, 相馬 泉: 小児領域における血液浄化療法. 救急・集中治療, 17; 527-535, 2005.
- 7) 伊藤克己監修, 服部元史, 金子岩和編: 小児急性血液浄化療法マニュアル, 医学図書出版, 東京, 2002.
- 8) 大田敏之, 服部元史: 小児腎移植の適応拡大について. 日腎誌, 17; 57-65, 2004.
- 9) 本吉八重子, 服部元史, 近本裕子, 他: 乳児型原発性過剰尿酸血症I型の1歳男児例に対する生体肝腎複合移植の経験. 日腎誌, 48; 22-28, 2006.
- 10) 服部元史, 伊藤克己: 移植前検査と処置. 小児内科, 34; 249-252, 2002.
- 11) 服部元史: 小児移植と感染症. 移植, 40; 338-343, 2005.
- 12) 服部新三郎: 小児腎不全の疫学調査. 臨牀透析, 21; 1315-1322, 2005.
- 13) 上村 治: 小児PDの至適透析について. 小児PD研究会雑誌, 14; 58-62, 2001.
- 14) 和田尚弘: 成長ホルモン未使用の小児PD患児における長期の成長障害の経過—小児PD研究会登録データより—. 小児PD研究会雑誌, 13; 32-35, 2000.
- 15) 服部元史, 中倉兵庫, 伊藤克己: Preemptive 腎移植の現況. Annual Review 腎臓 2005; 中外医学社, pp.163-167, 2005.
- 16) 服部元史: Preemptive 腎移植の適応と問題点. 小児科診療, 68; 1717-1722, 2005.
- 17) 長谷川昭: 乳幼児腎不全に対する腎移植による挑戦. 小児科, 41; 1452-1462, 2000.
- 18) 小児PD研究会: 小児PD治療マニュアル, 2004.
- 19) 鈴木俊明, 服部元史, 深澤 哲, 他: 思春期前に施行した腎移植例における移植後身長発育について. 日本小児腎不全学会雑誌, 20; 206-209, 2000.
- 20) 服部元史: 小児腎移植におけるステロイド・オフ. 日本小児腎不全学会雑誌, 25; 46-48, 2005.
- 21) 山崎雄一郎: 尿路に問題を有する症例の腎移植. 腎移植ハンドブック; 東間 紘, 高橋公太編, 中外医学社, pp.81-84, 2000.
- 22) 服部元史: 巣状分節性糸球体硬化症. 腎と透析, 59(増刊号); 348-351, 2005.
- 23) 服部元史: チーム医療からみた小児慢性腎不全治療のポイント. 大阪透析研究会会誌, 22; 1-10, 2004.
- 24) 本田雅敬: 小児PDの現況. 小児PD研究会雑誌, 14; 47-49, 2001.
- 25) 服部元史, 永瀬弘之, 伊藤克己: 腎疾患と骨代謝異常. 小児内科, 33; 211-216, 2001.
- 26) 服部元史, 大森多恵, 荻野大助, 他: 血清カルシウム値とリン値のコントロール目標. 日本小児腎不全学会雑誌, 23; 58-61, 2003.
- 27) 星井桜子: 小児PD患者の被嚢性腹膜硬化症 (EPS). 小児PD研究会雑誌, 14; 67-71, 2001.
- 28) 高橋公太: 小児と臓器移植法—小児腎移植を普及させるためには—. 小児科, 41; 725-734, 2000.
- 29) 服部元史, 中倉兵庫, 伊藤克己: 成人を迎える腎不全. 治療, 85; 2609-2613, 2003.