

小児科領域における研究と治療の進歩

(2) 小児腎臓病—小児末期腎不全診療の現況と課題—

東京女子医科大学腎臓小児科

ハットリ モトシ
服部 元史

(受理 平成22年12月24日)

Up-to-date Information on Medical Care and Research in Pediatrics

(2) Pediatric Nephrology: Therapy for Pediatric Patients With End-stage Renal Disease

Motoshi HATTORI

Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University

We briefly reviewed the current status of therapy for pediatric patients with end-stage renal disease (ESRD). Recent advances in medical treatment including dialysis and renal transplantation (RTx) have made it possible to survive adulthood in pediatric patients with ESRD. Since RTx is the best option for children with ESRD, the number of children receiving a preemptive RTx is increasing. Also, ABO-incompatible RTx and sequential combined liver-kidney transplantation have been successfully performed. ESRD in children is due to congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), or inherited diseases. Among glomerular disorders, primary FSGS is the most common, and remains a major clinical issue in the field of pediatric nephrology. Further study is necessary to elucidate the pathogenesis of primary FSGS to develop more effective approaches for treatment. It is known that the mortality of patients who had childhood-onset ESRD is associated with prolonged dialysis, hypertension, left ventricular hypertrophy, coronary-artery calcification, and de-novo malignancy. At present, the goal of therapy for pediatric patients with ESRD is to attain good psychosocial outcomes as adults. Therapy for pediatric patients with ESRD should be multi-disciplinary, including not only pediatric nephrologists but also surgeons, nurses, social workers, dieticians, and psychologists.

Key Words: pediatric nephrology, end-stage renal disease, renal transplantation, primary focal segmental glomerulosclerosis

はじめに

腎臓小児科が診療している小児腎臓病は、糸球体疾患(急性糸球体腎炎¹⁾、IgA腎症・紫斑病性腎炎などの慢性糸球体腎炎²⁾⁽³⁾、急速進行性糸球体腎炎⁴⁾⁽⁵⁾、ネフローゼ症候群⁶⁾⁽⁷⁾、アルポート症候群などの遺伝性糸球体疾患⁸⁾、尿細管疾患(尿細管機能異常症、尿細管間質性腎炎など)⁹⁾、囊胞性腎疾患(常染色体劣性多発性囊胞腎¹⁰⁾など)、腎尿路形態異常¹¹⁾、尿路感染症¹²⁾、排尿異常¹³⁾、高血圧¹⁴⁾、急性腎不全(溶血性尿毒症症候群など)¹⁵⁾、そして慢性腎不全と多岐にわたる。

本稿では、小児腎臓病診療の一端を紹介する目的で、小児末期腎不全診療の現況と課題について概説する。

1. 小児末期腎不全診療の歩み

1965年にわが国で初めて小児末期腎不全患者に対して透析療法が導入されてから40年以上経過した。この間の透析療法や腎移植、そして周辺治療(特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、いまや小児末期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

Table 1 Etiology of Japanese end-stage renal disease in patients under 15 years of age

Diagnosis	Number of cases
Renal hypoplasia/dysplasia	165
Focal glomerular sclerosis	68
Congenital nephrotic syndrome	22
Nephronophthisis	21
Unknown	18
Reflux nephropathy	15
Alport's syndrome	14
Rapidly progressive glomerulonephritic syndrome	13
Obstructive uropathy	11
Denys-Drash syndrome	10
Polyzystic kidney disease	10
Neonatal period shock kidney	9
Acute kidney injury <AKI>	9
Hemolytic uremic syndrome <HUS>	8
Nephrotic syndrome <NS>	6
Diffuse mesangial sclerosis	5
Wilms' tumor	4
Membranoproliferative glomerulonephritis <MPGN>	4
IgA nephropathy	4
Purpura nephritis	4
ANCA-associated nephritis	4
Mitochondrial disease	4
Minimal change nephrotic syndrome <MCNS>	3
Bone marrow transplant nephropathy	3
Interstitial nephritis	3
Primary hyperoxaluria	3
Proliferative glomerulonephritis <PGN>	2
Fraiser's syndrome	2
Kabuki make-up syndrome	2
Jeune's syndrome	2
BOR syndrome	2
VATER association	2
Chromosomal disorders	2
Lupus nephritis	1
Membranous nephropathy	1
Renal arterial thrombosis	1
Drug-induced nephropathy	1
Lipoprotein glomerulopathy	1
Collagen type III glomerulopathy	1
Tuberous sclerosis	1
Cystinosis	1
Epstein-Fechtner syndrome	1
Molybdenum cofactor deficiency	1
Leg hemangioma	1
Glutaric aciduria type II	1
Cockayne's syndrome	1
Bardet-Biedl syndrome	1
Prune belly syndrome	1
Total	469

Data from the 2009 report of the Japanese Society for Pediatric Nephrology (reference 23)

ることにあり、保存期腎不全の時期から、子ども達の生涯にわたる（成人期までキャリーオーバーすることを見据えた）腎不全治療計画を立てることが肝要である¹⁶⁾。

2. 腎移植の進歩

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、小児領域でも完全に定着した医療となっている¹⁷⁾。さらに最近は、腎移植の安定した成績を背景として先行的腎移植が積極的に考慮・実践されるようになり¹⁸⁾、またその適応も拡大（ABO 血液型不適合症例¹⁹⁾、後部尿道弁などの下部尿路障害を伴った症例²⁰⁾、そして知的障害児に対する腎移植²¹⁾や原発性過蔥酸尿症に対する肝・腎複合移植²²⁾など）されつつある。

3. 小児末期腎不全患者の原因疾患

日本小児腎臓病学会小児慢性腎不全調査小委員会からの報告²³⁾によれば、1998～2005 年末までの 8 年間にわが国で新規に発生した 15 歳未満の小児末期腎不全患者の総数は 469 例で、男児 267 例、女児 202 例であった。これら 469 例の原因疾患を、症例数の多い順に上から並べて Table 1 に示した。

低・異形成腎が最も多く、次いで原発性巢状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis : FSGS）、先天性ネフローゼ症候群、ネフロン癆、不明、逆流性腎症、アルポート症候群、急速進行性腎炎症候群、閉塞性尿路疾患、デニス・ドラッシュ症候群（三徴：ウイルムス腫瘍、男性仮性半陰陽、腎症）、多発性囊胞腎へと続く。先天性腎尿路奇形（congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT）、原発性 FSGS、遺伝性疾患が多いこと、さらに、多彩な腎外症状を認める奇形症候群や染色体異常症が少なからずみられることが小児の特徴である。

CAKUT（カクート）は腎尿路の形態異常を先天的に有する症例群を包括した概念で、腎形成異常、尿路通過障害、膀胱尿管逆流症、重複尿管などが含まれる²⁴⁾。上述の小児末期腎不全の原因疾患のなかでは低・異形成腎、逆流性腎症、閉塞性尿路疾患が CAKUT として包括され、日本移植学会の日本小児腎移植臨床統計小委員会報告によれば、日米ともに CAKUT が最多である²⁵⁾。

先天性ネフローゼ症候群、ネフロン癆、アルポート症候群、多発性囊胞腎はすべて遺伝性疾患である。紙面の都合上、各疾患の詳細は他稿²⁶⁾²⁷⁾などを参照し

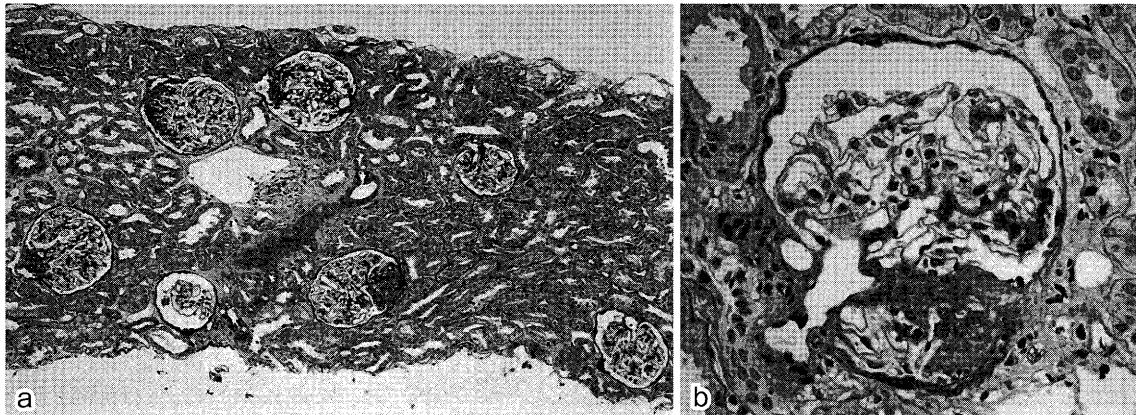


Fig. 1 Pathologic findings in primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)
The glomerulosclerosis is observed in focal (some but not all glomeruli) (a) and segmental (partial glomerular involvement) (b). The unscarred glomeruli appear normal. (PAS, a: $\times 40$, b: $\times 200$)

て頂きたい。

4. 原発性 FSGS

原発性 FSGS は、病理組織学的には特徴的な糸球体硬化像 (glomerulosclerosis) が巣状 (focal), 分節性 (segmental) に認められ (Fig. 1), また臨床的には多くの症例がステロイド抵抗性を示して末期腎不全に進行する危険性が高いといった特徴を有する一群の原発性ネフローゼ症候群患者に与えられた臨床病理学的症候群名である。1957 年にその疾患概念が初めて報告されたが²⁸⁾, その病因は未だ不明である。欧米でも小児末期腎不全の原因の第 2 位を占めていることから²⁹⁾, 小児期の代表的な難治性腎疾患の一つである。

1) 原発性 FSGS の腎移植後再発と血漿交換療法 (PE)

原発性 FSGS は、約 30% の症例で腎移植後に再発がみられる。再発（高度蛋白尿の出現）は移植直後に起きる事実や、PE により蛋白尿が減少することなどから、一部の原発性 FSGS では、再発の病因として糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる何らかの液性因子 (circulating factors : CFs) が関与している可能性 (CFs 仮説) が指摘されてきた²⁹⁾。

2) 液性因子研究の動向

CFs の同定に向けて、主に二種類の方法で検討が進められている。一つは、Savin らにより確立されたラット単離糸球体毛細血管のアルブミンに対する透過性 (Palb) を評価する in vitro bioassay であり、もう一つは Mundel らにより確立された培養ポドサイトに対する FSGS 再発患者血漿の直接的な影響を検討する方法である。

前者の in vitro bioassay を用いた検討により、CFs は 30~50kD の蛋白であること、さらに最近の知見として、CFs 活性を阻害する因子が正常血漿中に存在し、そしてネフローゼ状態ではこの CFs 活性を阻害する因子が尿中へ漏出することで Palb 活性が増加している可能性が示されている (missing factors 仮説)³⁰⁾。

一方、培養ポドサイトを用いた椡討により、正常血漿中にはポドサイトのスリット膜構成分子の機能維持に欠かせない因子が含まれている可能性や³⁰⁾、一部の再発患者の血漿中にはポドサイトの糸球体基底膜からの剥離を惹起する液性毒性因子が存在する可能性が示されている (Fig. 2)³¹⁾。液性因子研究はホットで重要な研究分野であり、画期的治療法の開発に向けた病因・病態の解明が強く望まれている。

3) ポドサイト分子 (特にポドシン) の異常

家族性に発症する FSGS 症例が集積され、家族性 FSGS の疾患遺伝子が次々と明らかにされている。このうち、常染色体劣性遺伝形式を呈しポドシン遺伝子 (NPHS2) 変異によるポドシンの異常を伴う FSGS 症例は、乳幼児期に発症し、ステロイド抵抗性を示して発症後数年で末期慢性腎不全に進行するといった特徴を有する。一方、最近の欧州からの報告によれば、原発性 FSGS においても 8~20% の症例で NPHS2 変異が認められたとされている。しかしながら、アジア人(日本人も含む)の FSGS 例では、家族性 FSGS も含めて NPHS2 変異はほとんど認められないことが明らかにされており³²⁾、現在、アジア人特有の病因遺伝子の解明が待たれている。

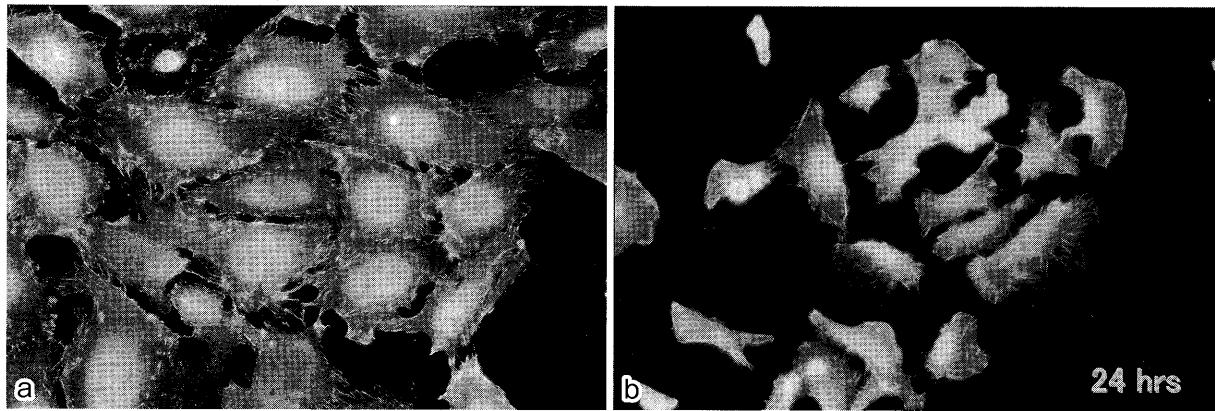


Fig. 2 Detachment of cultured podocytes from the laminin matrix

Immunostaining for vinculin to visualize the changes in focal contact assembly in podocytes of the conditionally immortalized mouse podocyte cell line (MPC cells) after treatment with plasma from patients with post-transplant recurrence. MPC cells were kindly provided by Dr. Peter Mundel. Untreated MPC cells cultured on laminin-1 show thin rod-shaped focal contacts (a). After 24 hr-treatment with plasma that was found to induce integrin-linked kinase (ILK) activity in MPC cells, the focal contacts are disassembled and some MPC cells show detachment from the laminin matrix (b). This preliminary study provides experimental evidence suggesting the possible presence of circulating toxic factors in the plasma of some patients with recurrent FSGS, which induces an increase in podocyte ILK activity that may lead to the detachment of podocytes from the glomerular basement membrane (reference 31).

Table 2 Benefits of preemptive renal transplantation in children

Avoidance of access-related problems in dialysis patients
Avoidance of morbidities associated with chronic renal failure (growth failure, cardiovascular dysfunction etc.)
Improvement of QOL
Graft survival advantage
Survival advantage

5. 腎代替療法の選択

成人と比べて、大多数で腹膜透析（PD）が選択されていること、腎移植（先行的腎移植も含む）実施率が高いことが小児の特徴である。

前述の報告²³⁾によれば、469例の治療は、PD導入376例（80.2%）、先行的腎移植45例（9.6%）、血液透析（HD）導入43例（9.2%）、そして透析導入せずに死亡が5例（1.0%）であった。そして透析導入せずに死亡した5例を除いた464例のうち317例（68.3%）で合計322回の腎移植（先行的腎移植も含む）が実施された。

1) PD

小児においては、①バスキュラーアクセスが不要（穿刺の苦痛がない、乳幼児では内シャントの作製は困難）、②循環動態に対する影響が少ない、③HDに比べて食事制限が緩やか（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得ない¹⁶⁾。

2) 先行的腎移植

先行的腎移植は、透析療法を経てからの腎移植に比べて、患者のさまざま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ている。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、小児末期腎不全診療においては、理由のない透析導入や透析の継続は避けるべきで、先行的腎移植を積極的に考慮・実践する時代となっている¹⁸⁾。小児先行的腎移植のアドバンテージをTable 2に示した。

6. 小児末期腎不全患者の成人期へのキャリーオーバー

キャリーオーバーした小児末期腎不全患者（腎移植後も含む）の死亡リスクを高める要因として、透析療法の継続、高血圧、高血圧の持続による心筋障害、心臓弁や冠動脈の石灰化、そして悪性腫瘍の合

併などが明らかにされている³³⁾。また成長障害(低身長)は社会生活の質を損なう重大な合併症である³³⁾。

1) 心血管系障害

高血圧、高血圧の持続による心筋障害(特に左室肥大)、そして後述する心臓弁や冠動脈の石灰化³⁴⁾は、キャリーオーバーした小児末期腎不全患者の死亡リスクを高める要因である。

2) 異所性石灰化(特に心血管系)

心血管系の石灰化に関連する因子として、高カルシウム血症、高リン血症、二次性副甲状腺機能亢進症などが示されており、適正なカルシウムとリンのコントロールは、腎性骨異常症の予防・治療のみならず、キャリーオーバーした小児末期腎不全患者の長期的な生命予後の点からも重要な事項である。

3) 悪性腫瘍

小児末期腎不全患者は悪性腫瘍を合併する頻度が健常児と比べて約10倍高いこと、また、その発症時期は腎代替療法開始後15年過ぎた頃から急に増加していたと報告されている³⁵⁾。そのため、キャリーオーバーした小児末期腎不全患者に対しては、悪性腫瘍発症に対する注意深いフォローが必要である。

4) 成長障害(最終身長)

成長障害(低身長)は小児慢性腎不全患者に特徴的かつ重大な合併症である。成長障害は体の痛みはないものの、子どもの“心の痛み”を引き起こす重要な症候である。例えば、極端な低身長は学童期ではいじめや登校拒否の、また思春期では異性に対する劣等感(body-image障害)の原因となる。さらに最終身長が不良な場合は、社会生活の質(最終学歴、就職、結婚、親からの独立)が低くなる危険性が報告されている³⁶⁾。

おわりに

小児腎臓病診療のうち、小児末期腎不全診療の現況と課題について概説した。小児末期腎不全診療は長期間かつ多方面にわたるため、さまざまな職種の医療従事者との密接な連携が必要不可欠である。

謝 辞

この場をお借りして、小児末期腎不全診療を支えて下さっている多くの職種のスタッフの方々に心より感謝申し上げます。

文 献

- Oda T, Tamura K, Yoshizawa N et al: Elevated urinary plasmin activity resistant to α_2 -antiplasmin in acute poststreptococcal glomerulonephritis.

Nephrol Dial Transplant 23: 2254-2259, 2008

- Hattori M, Ito K, Konomoto T et al: Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Am J Kidney Dis 33: 427-433, 1999
- 服部元史：小児期発症 IgA 腎症に対する扁摘パルス+後療法ミゾリビン治療の中長期的効果。「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究 平成20年度総括・分担研究報告書(主任研究者富野康日己)」, pp56-58, 東京(2008)
- Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. J Am Soc Nephrol 12: 1493-1500, 2001
- Fujieda M, Hattori M, Kurayama H et al: Clinical features and outcome in children with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment. J Am Soc Nephrol 13: 437-445, 2002
- Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y et al: A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. Am J Kidney Dis 42: 1121-1130, 2003
- 服部元史：ネフローゼ症候群治療の進歩—小児領域。日腎会誌 49: 103-107, 2007
- 梶保祐子, 上田博章, 水谷 誠ほか: COL4A3/COL4A4 のヘテロ接合体変異を有する菲薄基底膜腎症のドナーから生体腎移植を実施した常染色体劣性アルポート症候群の2例。日小児腎臓病会誌 23: 113-117, 2010
- Matsumoto N, Komatsu Y, Hattori M et al: Age-dependent phosphate homeostasis is regulated by a circulating factor. Nephron 92: 931-932, 2002
- 三浦健一郎, 金井孝裕, 久野正貴ほか: 食道静脈瘤を呈した常染色体劣性多発性囊胞腎の1女児例に対する先行的生体腎移植。日小児会誌 111: 1181-1185, 2007
- 秋岡祐子, 久野正貴, 松村英樹ほか: 低形成、異形成腎に併発した膜性腎症様病変に関する臨床病理検討。発達腎研究会誌 17: 16-20, 2009
- 服部元史, 石塚喜世伸: 細菌感染 新生児の尿路感染症。小児診療 72: 1606-1612, 2009
- Akioka Y, Chikamoto H, Horita S et al: Screening of vesicoureteral reflux in pediatric patients with kidney transplantation showing non-specific interstitial Tamm-Horsfall protein deposits in protocol allograft biopsy. Clin Transplant 23 (Suppl 20): 2-5, 2009
- 中倉兵庫, 服部元史, 宮村正和ほか: 外科的治療を必要とした小児腎血管性高血圧症例の検討。日小児泌尿会誌 14: 39-45, 2005
- 服部元史: 急性腎不全 小児科の視点。「専門医のための腎臓病学」(内山 聖, 富野康日己, 今井裕一編), (下条文武監, pp256-262, 医学書院, 東京(2009)
- 服部元史: 小児末期慢性腎不全診療の歩みと現況。日透析医学会誌 42: 137-144, 2009
- 服部元史: 腎移植と小児慢性腎不全診療。日腎会誌 47: 17-25, 2005
- 服部元史: Preemptive renal transplantation (先行

- 的腎移植). 小児内科 **39**: 916-918, 2007
- 19) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M et al: ABO-incompatible pediatric kidney transplantation in a single-center trial. Pediatr Nephrol **14**: 1-5, 2000
- 20) 三浦健一郎, 久野正貴, 金井孝裕ほか: 下部尿路奇形, 両側尿管皮膚瘻を有したが, 透析困難のため尿路再建前に生体腎移植を施行した一例. 日小児泌会誌 **14**: 207-211, 2005
- 21) Ohta T, Motoyama O, Takahashi K et al: Kidney transplantation in pediatric recipients with mental retardation: Clinical results of a multicenter experience in Japan. Am J Kidney Dis **47**: 518-527, 2006
- 22) 元吉八重子, 服部元史, 近本裕子ほか: 乳児型原発性過酸尿症1型の1歳男児例に対する生体肝腎複合移植の経験. 日腎会誌 **48**: 22-28, 2006
- 23) 服部元史, 松永 明, 五十嵐徹ほか: 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. 日小児腎臓病会誌 **22**: 226-228, 2009
- 24) 服部元史: CAKUTと慢性腎不全. 腎と透析 **68**: 193-197, 2010
- 25) 服部元史, 三重野牧子, 相川 厚ほか: 本邦における小児腎移植—原因疾患に関する検討—. 移植 **44**: 69-78, 2009
- 26) 服部元史: 先天性ネフローゼ症候群. 日医師会誌 **136** (特別号2): S158-S161, 2007
- 27) 服部元史, 倉山亮太: 小児末期慢性腎不全患者の原因疾患. 臨透析 **25**: 423-432, 2009
- 28) 服部元史: 原発性FSGSの疾患概念形成の礎となった報告. 「腎臓学の歴史を築いた人々」(楳野博史編), pp26-28, 日本腎臓学会, 東京 (2010)
- 29) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M et al: Effect of pre- and post-operative plasmapheresis on post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. Transplantation **71**: 628-633, 2001
- 30) Marszal J, Saleem MA: The bioactivity of plasma factors in focal segmental glomerulosclerosis. Nephron Exp Nephrol **104**: e1-e5, 2006
- 31) Hattori M, Akioka Y, Chikamoto H et al: Increase of integrin-linked kinase activity in cultured podocytes upon stimulation with plasma from patients with recurrent FSGS. Am J Transplant **8**: 1550-1556, 2008
- 32) Furue T, Hattori M, Tsukaguchi H et al: Clinical features and mutational survey of NPHS2 (podocin) in Japanese children with focal segmental glomerulosclerosis who underwent renal transplantation. Pediatr Transplant **12**: 341-346, 2008
- 33) 服部元史: 小児腎移植の長期成績と問題点. 小児科 **49**: 1975-1982, 2008
- 34) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med **342**: 1478-1483, 2000
- 35) Coutinho HM, Groothoff JW, Offringa M et al: De novo malignancy after pediatric renal replacement therapy. Arch Dis Child **85**: 478-483, 2001
- 36) Broyer M, Bihani CL, Charbit M et al: Long-term social outcome of children after kidney transplantation. Transplantation **77**: 1033-1037, 2004

本シリーズの今後の掲載予定

執筆者	所属	タイトルまたはテーマ	掲載号
大澤真木子	小児科学	巻頭言	80 (12)
勝沼 俊雄	小児科学 (兼) 東京慈恵会大学小児科	(1) 小児アレルギー分野の進歩と展望	80 (12)
服部 元史	腎臓小児科	(2) 小児腎臓病 - 小児末期腎不全診療の現況と課題 -	81 (1)
楠田 聰	母子総合医療センター	(3) 新生児内分泌疾患 - 早産児の晚期循環不全について -	81 (1)
小国 弘量	小児科学	(4) 小児てんかん	81 (2)
杉原 茂孝	東医療センター小児科	(5) 小児生活習慣病 - 胎内環境の影響について	81 (2)
長谷川久弥	東医療センター周産期新生児診療部	(6) 新生児の呼吸機能検査	81 (3)
大谷 智子	東医療センター小児科	(7) 食物アレルギー	81 (3)
大澤真木子	小児科学	小児神経	
斎藤加代子	遺伝子医療センター	遺伝子医療	
中西 敏雄	循環器小児科	小児循環器疾患の治療の進歩	
世川 修	外科学 (第二)	小児外科	
鈴木 葉子	東医療センター小児科	感染症, ワクチン	
寺井 勝	八千代医療センター小児科	小児下気道ウイルス感染症	
濱田 洋通	八千代医療センター小児科	川崎病の急性期治療の現状と新たな試み	
高澤みゆき	小児科学	心理カウンセリング	