

第80回東京女子医科大学学会総会
シンポジウム「東京女子医大 小児医療の最前線！— “なおらない” から “なおる！” へ—」

Part 1

(1) 小児腎臓病診療の進歩

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26年12月3日)

The 80th Annual Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University
Symposium "The Frontier Pediatric Practice at Tokyo Women's Medical University"

Part 1

(1) Recent Advances in the Management of Pediatric Patients with Kidney Disease

Motoshi HATTORI

Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University

We briefly reviewed recent advances in the management of pediatric patients with kidney disease, focusing on chronic glomerulonephritis (CGN) and end-stage renal disease (ESRD). The Japanese school urinary screening system, established in 1974, has made a great contribution to the early detection of CGN in pediatric patients, and made it possible to treat them promptly. As a result, the incidence of ESRD is lower in Japanese children than in children from other high-income countries. Recent advances in medical and surgical treatment, including dialysis and renal transplantation (RTx), have made it possible for pediatric patients with ESRD to survive to adulthood. RTx is considered to be the best option for children with ESRD, and as such, the number of children receiving preemptive RTx is increasing. In addition, ABO-incompatible RTx and sequential combined liver-kidney transplantation have been successfully performed. At present, the goal of therapy for pediatric patients with ESRD is to attain good psychosocial outcomes as adults. Optimal therapy for pediatric patients with kidney disease should therefore be multi-disciplinary, including not only pediatric nephrologists but also surgeons, nurses, social workers, dieticians, and psychologists.

Key Words: pediatric kidney disease, therapy, chronic glomerulonephritis, end-stage renal disease

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⁾, 尿管疾患(尿管機能異常症, 尿管間質性腎炎など)⁹⁾, 嚢胞性腎疾患(常染色体劣性多

発性嚢胞腎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, 小児腎臓病診療の進歩に関して, 小児慢性糸球体腎炎の早期発見と治療, そして小児末期腎不全診療の点からその一端を紹介する。

Table 1 Etiology of end-stage renal disease over time

Renal diseases	1978-1980	1999	2006-2011
Glomerulonephritis	77.0 %	36.5 %	18.1 %
CAKUT	7.5 %	32.4 %	39.8 %
Hereditary nephropathy	3.0 %	17.3 %	12.9 %
Miscellaneous	12.5 %	13.8 %	29.2 %

CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract.

Glomerulonephritis (GN) includes IgA nephropathy, membrano-proliferative GN, membranous nephropathy, crescentic GN, and other types of GN.

Hereditary nephropathy includes Alport's syndrome, congenital nephrotic syndrome, and other specified types.

1. 小児慢性糸球体腎炎

1) 学校検尿の歴史

昭和 48 年に学校保健法施行規則が改訂され、第 4 条の検査項目に尿検査が加えられたことで、翌年の昭和 49 年度 (1974 年) から全国的に学校検尿が実施されるようになった。当初は奇数年の実施であったが、昭和 53 年の文体保第 86 号局長通達により、昭和 54 年度 (1979 年) からは毎年実施されている¹⁶⁾。

2) 学校検尿による慢性糸球体腎炎の早期発見と治療

学校検尿が慢性糸球体腎炎の早期発見に有用なことは、無症候性蛋白尿・血尿の症例から約 60%、蛋白尿の症例から約 1%、そして血尿の症例から約 2% の割合で慢性糸球体腎炎が発見されることから明らかである¹⁷⁾。

早期に発見された小児慢性糸球体腎炎は、その後の適切な治療と管理によって末期腎不全への進行が阻止され得る。実際、膜性増殖性糸球体腎炎は、学校検尿により早期に発見された場合は治療効果が高いこと¹⁸⁾、また欧米小児例と比べて本邦小児例の腎機能予後は良好であり、その理由として学校検尿による早期発見と早期治療の成果だと報告されている¹⁹⁾。また、小児 IgA 腎症も早期に治療を行えば腎炎の進行を阻止できると報告されている²⁰⁾。このように、学校検尿により早期に発見された慢性糸球体腎炎では、良好な治療効果が示されている¹⁶⁾。

3) 小児慢性糸球体腎炎による末期腎不全

慢性糸球体腎炎が原因で末期腎不全に進行した 20 歳未満の小児例の実数に関して日米間に差がみられる。すなわち、1999 年の時点でわが国では 29 人であったのに対し、米国では 1996 年から 1999 年までの 4 年間で 1 年間に平均 311 人であったとされ

ている。この数値を日米間の人口の違いを考慮して補正すると 111 人となり、日本の約 4 倍にあたりとされている²¹⁾。

また、20 歳未満の本邦小児末期腎不全患者の原因疾患として、1980 年頃は慢性糸球体腎炎が 77.0% を占めていたが、その後経年的に減少し²²⁾、2012 年に実施された日本小児腎臓病学会による全国疫学調査²³⁾では、慢性糸球体腎炎の割合は 18.1% であった (Table 1)。この慢性糸球体腎炎の明らかな減少は、学校検尿の効果によるものと考えられている。

さらに、学校検尿の直接的な効果とは実証されていないが、わが国における慢性糸球体腎炎による新規透析導入患者数の年齢階層別、年代別推移をみると、1990 年から 30 歳未満、1995 年から 35 歳未満、そして 1999 年には 40 歳未満の新規透析導入患者数の減少がみられている。この結果は、学校検尿を受けた世代の新規透析導入患者数が減少している可能性を示している²⁴⁾。

4) 小児末期腎不全患者数の国際比較

上述の日本小児腎臓病学会による全国疫学調査によれば²³⁾、20 歳未満の小児末期腎不全患者の発生率 (incidence) は 4.0 pmarp (per million of the age-related population) であり、欧米先進国 (米国 15.5 pmarp, 欧州 11 ヶ国 9.5 pmarp)²⁵⁾ と比べてかなり低いことが確認された (Fig. 1)。この理由の一つとして、学校検尿による慢性糸球体腎炎の早期発見と慢性糸球体腎炎に対する治療法の進歩^{18)~20)} が寄与している可能性が指摘されている。

2. 小児末期腎不全

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約 50 年が経過した。この間の透析療法 (腹膜透析と血液透析) や腎移植、そして周辺治療 (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てることにあり、保存期腎不全の時期から、子ども達の生涯にわたる (成人期まで移行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²⁶⁾。

2) 小児腎移植の歩み

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

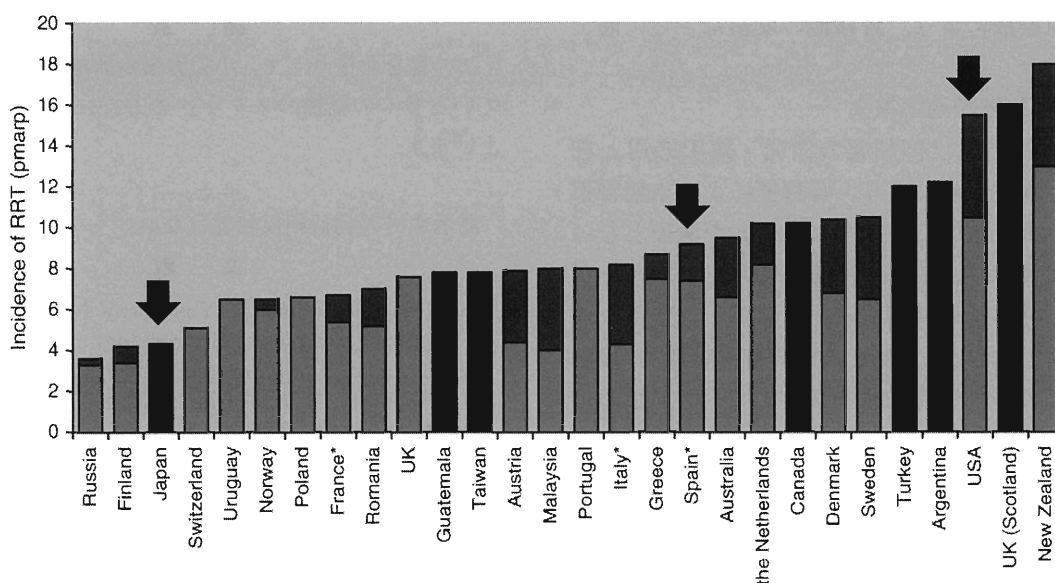


Fig. 1 International comparison of the incidence of end-stage renal disease (ESRD) in pediatric patients.

RRT, renal replacement therapy.

The light gray bars correspond to the incidence of ESRD in children aged 0-14 years. The sum of the light and dark bars corresponds to the incidence of ESRD in children aged 0-19 years.

The incidence of RRT (ESRD) is expressed as the number per million age-related population (pmarp). The incidence of RRT (ESRD) is lower in Japanese children, compared with children of other high-income countries.

Adapted, with modifications, from the review (ref. 24).

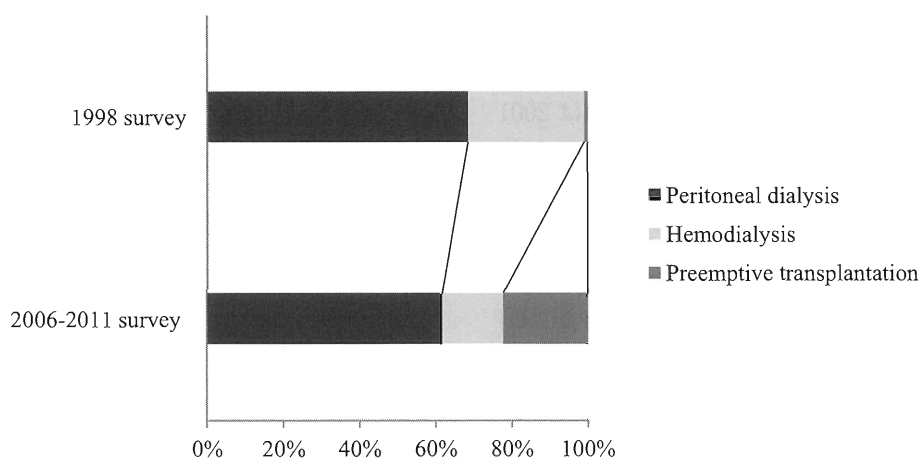


Fig. 2 Comparison of initial treatment modalities in Japanese patients with end-stage renal disease (ESRD) surveyed in 1998 and in 2006-2011.

Since 1998, there has been a marked increase in pre-emptive renal transplantation as an initial treatment modality for Japanese children with ESRD.

り組まれるようになったのは1970年代からである。1970年代の移植腎生着率は1年で50~60%程度、そして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、腎移植は末期腎不全に対する医療として定着した²⁷⁾。さらに、1996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 (ミゾリピンや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、腎移植の成績はさらに向上している²⁷⁾。

3) 小児腎移植の適応拡大

上述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、腎移植による末期腎不全治療は、小児領域でも完全に定着した医療となっている²⁷⁾。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²⁸⁾、また ABO 血液型不適合症例²⁹⁾、後部尿道弁などの下部尿路障害を伴った症例³⁰⁾、知的障害児に対する腎移植³¹⁾、そして原発性過蓆酸尿症に対する肝・腎複合移植³²⁾など、その適応は拡大している。

4) 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に加えて、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²⁸⁾。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²⁸⁾。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、腎代替療法として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²⁸⁾。実際、日本小児腎移植臨床統計小委員会からの報告によると、小児先行的腎移植は 2001 年以降増加し、2004 年以降は 20% 以上、2004 年から 2007 年までの 4 年間の平均は 24.1% であった³³⁾。さらに前述の日本小児腎臓病学会による全国疫学調査でも、初回腎代替療法として 22.3% の症例で先行的腎移植が実施されていた³⁴⁾。同学会の 1998 年の調査と比べて初回腎代替療法として先行的腎移植が選択された割合は大幅に増加している (Fig. 2)。小児先行的腎移植の割合は、欧州で 21%、米国で 17% と報告されており、ようやく欧米並みになったことが今回の調査で確認された³⁴⁾。

おわりに

小児腎臓病診療の進歩に関して、小児慢性糸球体腎炎の早期発見と治療、そして小児末期腎不全診療の点からその一端を紹介した。小児腎臓病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、小児腎臓病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。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 服部元史: 小児期発症 IgA 腎症に対する扁桃摘パルス+後療法ミゾリピン治療の中期的効果。「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」(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調査研究班), pp56-58, 名古屋 (2008)
- 4) Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. *J Am Soc Nephrol* **12**: 1493-1500, 2001
- 5) Fujieda M, Hattori M, Kurayama H et al: Clinical features and outcome in children with antineutrophil cytoplasmic antibody-positive glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment. *J Am Soc Nephrol* **13**: 437-445, 2002
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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**: 113-118, 2010
- 9) Matsumoto N, Komatsu Y, Hattori M et al: Age-dependent phosphate homeostasis is regulated by a circulating factor. *Nephron* **92**: 931-932, 2002
- 10) 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嚢胞腎の 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
- 11) 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慢性腎症病変に関する臨床病理検討. *発達腎研会誌* **17**: 16-20, 2009
- 12) 服部元史, 石塚喜世伸: 新生児期の尿路感染症. *小児診療* **72**: 1606-1612, 2009
- 13) 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**: 2-5, 2009

- 14) 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: 153-159, 2006
- 15) 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」(下条文武監修; 内山 聖, 富野康日己, 今井裕一編), pp195-198, 医学書院, 東京 (2009)
- 16) 服部元史, 古江健樹: 疫学研究 学校検尿のエビデンスとその問題点. 総合臨 55: 1237-1242, 2006
- 17) 村上睦美: マスククリーニングとしての学校検尿. 小児保健研 63: 365-370, 2004
- 18) Ito K, Kawaguchi H, Hattori M: Screening for proteinuria and hematuria in school children. Is it possible to reduce the incidence of chronic renal failure in children and adolescents? Acta Paediatr Jpn 32: 710-715, 1990
- 19) Iitaka K, Igarashi S, Sakai T: Hypocomplementaemia and membranoproliferative glomerulonephritis in school urinary screening in Japan. Pediatr Nephrol 8: 420-422, 1994
- 20) Yoshikawa N, Ito H, Sakai T et al: A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 10: 101-109, 1999
- 21) 村上睦美: 腎臓病検診の実施成績と分析. 東京都予防医協会年報 34: 22-30, 2005
- 22) Hattori S, Yoshioka K, Honda M et al: The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. Pediatr Nephrol 17: 456-461, 2002
- 23) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治ほか: 2006年~2011年末までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告. 日小児腎臓病会誌 26: 330-339, 2013
- 24) Yamagata K, Takahashi H, Suzuki S et al: Age distribution and yearly changes in the incidence of ESRD in Japan. Am J Kidney Dis 43: 433-443, 2004
- 25) Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ et al: Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol 27: 363-373, 2012
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 服部元史: Preemptive renal transplantation (先行的腎移植). 小児内科 39: 916-918, 2007
- 29) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M et al: ABO-incompatible pediatric kidney transplantation in a single-center trial. Pediatr Nephrol 14: 1-5, 2000
- 30) 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1例. 日小児泌尿会誌 14: 207-211, 2006
- 31) 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
- 32) 元吉八重子, 服部元史, 近本裕子ほか: 乳児型原発性過剰尿酸血症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
- 33) 服部元史, 三重野牧子, 相川 厚ほか: 本邦における小児先行的腎移植の状況. 日小児腎不全会誌 31: 57-58, 2011
- 34) Hattori M, Sako M, Kaneko T et al: End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. Clin Exp Nephrol DOI 10.1007/s10157-014-1077-8