

前文

小児CKDは長期にわたって進行し、成人と同様、最終的に末期腎不全(ESKD)に至る可能性がある疾患である。しかし、成人のCKDとはさまざまな面で相違点が存在する。例えば、原疾患では小児CKDは先天性腎尿路異常(CAKUT)が多数を占めること、経過としては成人よりも罹病期間が長期であること、アウトカムとしては生命予後の改善や腎機能予後の改善のみでなく、小児の場合は成長・発達を得ることが重要であることなどがあげられる。また、成人のCKD管理におけるさまざまなエビデンスは、小児CKDに対しては必ずしも適応できない。このような背景により、本ガイドラインでは「小児CKD」を独立して章立てした。

1. 本章で小児CKD診断および管理について解説する目的

小児CKD対策の主眼の1つは早期診断にある。小児CKDの診断については、疾患特異的な考え方でなく、小児CKDをいかに早期に発見して、特異的な疾患の診断・治療への足掛かりとするか、重篤な合併症を予防するかについて解説した。また、小児CKDの管理についても原疾患に特異的な管理ではなく、小児CKD全般に対して、ESKDへの進行抑制のみならず、合併症の予防、コントロールを目的として、できる限りエビデンスに基づいた管理について解説した。

本章の解説内容は一般小児科医を対象として作成した。小児CKDは成人のCKDと比較すると専門施設に集約される傾向があるため、非腎臓専門医であるかかりつけ医で診療される機会は少ない。しかし一方で、腎臓専門医である小児科医は腎臓内科医と比べて少数であり、不在である地域も存在する。解説内容は、非腎臓専門医の査読を通して一般小児科医に理解しやすい表現となるよう留意した。

2. 本章の構成およびCKD診療ガイドライン2018^aからの改訂点

本章は「総論」「高血圧・心血管疾患(CVD)」「予防接種」「生活習慣」「栄養」「成長」「腎性貧血」「CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)」「移行医療」「腎代替療法導入」「腎移植」からなる。CKD診療ガイドライン2018では「小児CKD」については10のCQおよび解説からなっていたが、本ガイドラインにおいてのCQは「高血圧・CVD」, 「栄養」, 「成長」, 「腎移植」に関する4つとした。一方で、大部分の項目において別項にて解説する構成とした。この改訂に至った理由は、小児CKDの領域ではCQおよび推奨に見合うエビデンスが全般的に乏しい背景がある一方、小児CKDの診断・管理を網羅的に解説する必要があるためである。

解説の順序は、まず、小児CKDの成人のCKDと異なる診断基準や疫学的な背景について項目を設け、解説した。続いて、小児CKD管理についての各項目では、適正な成長・発達の獲得など、小児特有のアウトカムを含めて解説した。また、本ガイドラインでは「移行医療」を新たな項目として設け、小児CKD患者が自立/自律するために行うべき支援について解説した。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25アクセス

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

【解説要旨】 小児CKDの診断基準は成人での基準を基本的に踏襲するが、小児CKDのステージ分類は蛋白尿による基準を含まずGFRにより分類する。2歳未満は生理的にGFRが低いため、血清Cr値を指標として、同年齢の正常腎機能に対する割合でステージ判定する。小児CKDの発見契機として、年齢や性別で異なる血清Cr値の異常値を認識し、小児の腎機能障害を早期に診断することが重要である。

【解説】

1. 小児CKDの診断と小児CKDステージ判定

小児領域でのCKDの定義は、本ガイドラインでのCKDの定義(第1章を参照)を基本的に踏襲する。日本腎臓学会では小児CKDの診断基準とステージ分類を2012年6月に改訂した「CKD診療ガイド2012」で示した^a。さらに、2歳未満の小児のCKDステージ2の判定基準などが付加された形式で、日本小児CKD研究グループ編集「小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き」が2014年に発刊された^b。これに一般小児科医が小児の腎機能障害を疑い診断していくフローチャートを加えて、「小児慢性腎臓病(小児CKD)小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き」として、2019年に改訂された^c。小児CKDの診断基準およびCKDステージ判定はこの手引きに基づいて行う。

1)小児CKDの診断基準

- ①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか。特に蛋白尿の存在が重要
- ②GFR<60 mL/分/1.73 m²(ただし、2歳未満はGFR<50%)
 - ①, ②のいずれか、または両方が3カ月を超えて持続する。

2)小児CKDのステージ判定

- 2歳以上：ステージ判定表(表1¹, 表2)を使用もしくは、後述するeGFRを算出し、表3^dを使用して判定する
- 2歳未満：ステージ判定表(表1)¹を使用して判定する

CKDのステージ分類は、蛋白尿(アルブミン尿)と原疾患を考慮したCGA分類が提唱され、日本腎臓学会ではCKD診療ガイドライン2013^dから同分類を採用している(第1章を参照)。小児CKDにおいては、蛋白尿が疾患進行のリスクである可能性はあるが、必ずしも十分な検討がなされていない。また、ステージ3の細分化についてもエビデンスが乏しいため、わが国では小児CKDに関してはCGA分類を採用していない。したがって、小児CKDのステージはGFRにより分類され、2歳以上では表3^dの小児CKDのステージ分類を使用する。2歳未満は生理的にGFRが低く、GFRの絶対値では小児CKDのステージ分類はできないため、同年齢の正常者の腎機能に対する割合でステージ判定する。GFRは血清Cr値に反比例するため、表1¹, 表2では血清Cr値によるステージ2～5に対する境界値を年齢・性ごとの血清Cr値の基準値(中央値)のそれぞれ4/3倍, 2倍, 4倍, 8倍と定めている。

3)小児のGFR評価

表3^dを使用して小児CKDステージ分類を行うにあたり、GFRを算出する。GFR算出のゴールドスタンダードはインスリンクリアランスであるが、検査手技が煩雑であり、自己排尿が確立していない乳幼児では膀胱留置カテーテルを用いての蓄尿という侵襲的な処置を要する。このため、日常診療においてはeGFRを算出する。小児領域においては、成人と同様のGFR推算式を用いることは不適切であり、1976年にSchwartzらが報告した推算式や、血清Cr値の標準測定法がJaffé法から酵素法に変化したことに

表1 血清Cr値(mg/dL)によるステージ判定表：3カ月以上12歳未満(男女共通)

年齢	ステージ2	ステージ3	ステージ4	ステージ5
3～5カ月	0.27～	0.41～	0.81～	1.61～
6～8カ月	0.30～	0.45～	0.89～	1.77～
9～11カ月	0.30～	0.45～	0.89～	1.77～
1歳	0.31～	0.47～	0.93～	1.85～
2歳	0.33～	0.49～	0.97～	1.93～
3歳	0.37～	0.55～	1.09～	2.17～
4歳	0.41～	0.61～	1.21～	2.41～
5歳	0.46～	0.69～	1.37～	2.73～
6歳	0.46～	0.69～	1.37～	2.73～
7歳	0.50～	0.75～	1.49～	2.97～
8歳	0.54～	0.81～	1.61～	3.21～
9歳	0.55～	0.83～	1.65～	3.29～
10歳	0.55～	0.83～	1.65～	3.29～
11歳	0.61～	0.91～	1.81～	3.61～

(文献1より引用, 一部改変)

表2 血清Cr値(mg/dL)によるステージ判定表：12歳以上19歳未満(男女別)

年齢	ステージ2		ステージ3		ステージ4		ステージ5	
	男児	女児	男児	女児	男児	女児	男児	女児
12歳	0.71～	0.70～	1.07～	1.05～	2.13～	2.09～	4.25～	4.17～
13歳	0.79～	0.71～	1.19～	1.07～	2.37～	2.13～	4.73～	4.25～
14歳	0.87～	0.78～	1.31～	1.17～	2.61～	2.33～	5.21～	4.65～
15歳	0.91～	0.75～	1.37～	1.13～	2.73～	2.25～	5.45～	4.49～
16歳	0.98～	0.79～	1.47～	1.19～	2.93～	2.37～	5.85～	4.73～
17歳	0.97～	0.74～	1.45～	1.11～	2.89～	2.21～	5.77～	4.41～
18歳	0.97～	0.74～	1.45～	1.11～	2.89～	2.21～	5.77～	4.41～

(文献1, 7, ⑤を参考に作成)

表3 小児CKDのステージ分類(2歳以上)

病期ステージ	重症度の説明	進行度による分類GFR(mL分/0.73 m ²)
1	腎障害は存在するがGFRは正常または亢進	≥90
2	腎障害が存在し, GFR軽度低下	60～89
3	GFR中等度低下	30～59
4	GFR高度低下	15～29
5	ESKD	<15

注1: 腎障害とは, 蛋白尿をはじめとする尿異常や画像検査での腎形態異常, 病理の異常所見などを意味する

注2: 5D

注3: 1～5T

(文献dより引用, 一部改変)

伴い、2009年Schwartzらにより作成された新しいGFR推算式(改定されたSchwartzの推算式)が使用されてきた^{2~4}。最近汎用されている“改定されたSchwartzの推算式”は日本人小児の腎機能の誤った評価につながり、特に思春期で腎機能を過小評価してしまうため⁵、わが国では以下の日本人小児のGFR推算式が示されている。この推算式は18歳の患者において成人のGFR推算式とほぼ一致するため、小児から成人へと年齢が進む際に、日本人小児のGFR推算式と成人のGFR推算式は連続的に使用できる⁶。

小児のeGFR算出にあたっては、血清Cr値を使用して算出することを基本とする。また、血清Cr値は筋肉量を含めた体格によって基準値が変動するため、血清Cr値の基準値(refCr)は身長を変数とした5次式で算出する。重症心身障害児、神経筋疾患、低栄養などの筋肉量が少ない場合や、運動量が多く筋肉量が多い場合は、血清Cr値の信頼性が低下する。その際は、血清シスタチンC(sCysC)値や、血清 β_2 -ミクログロブリン($s\beta_2$ MG)値に基づく推算式の使用を考慮する。一方、sCysC値や $s\beta_2$ MG値に影響を与える病態もあり、sCysC値は甲状腺機能亢進状態、ステロイド使用の際には上昇し、甲状腺機能低下状態、HIV感染、シクロスポリン使用時には低下する。 $s\beta_2$ MG値は、感染症などの炎症性疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患、甲状腺機能亢進状態の場合には上昇し、甲状腺機能低下状態では低下する。

・血清Cr(sCr)値に基づくGFR推算式⁷

a) 5次式(2歳以上19歳未満)

身長をHt(m)として、refCrを算出し、それをもとにeGFRを算出する。手計算は困難であり、日本小児腎臓病学会ウェブサイトにて計算フォームが利用可能である。また、計算アプリや自動計算用Excelファイルがダウンロードできる。

$$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2) = 110.2 \times \text{refCr}(\text{mg}/\text{dL}) / \text{sCr}(\text{mg}/\text{dL}) + 2.93 \text{ refCr}(\text{mg}/\text{dL})$$

$$\text{男児} : -1.259\text{Ht}^5 + 7.815\text{Ht}^4 - 18.57\text{Ht}^3 + 21.39\text{Ht}^2 - 11.71\text{Ht} + 2.628$$

$$\text{女児} : -4.536\text{Ht}^5 + 27.16\text{Ht}^4 - 63.47\text{Ht}^3 + 72.43\text{Ht}^2 - 40.06\text{Ht} + 8.778$$

b) 5次式(3カ月以上2歳未満)⁸

3カ月以上2歳未満の児に対しては、上記a)の5次式で算出したeGFRに以下の係数Rを乗じることにより算出する(計算フォームや計算アプリを使用し算出する)。

$$R = 0.107 \times \ln(\text{年齢}[\text{カ月}]) + 0.656$$

c) 簡易式(2歳以上12歳未満)⁹

上記5次式は非常に複雑であり、計算フォームや計算アプリの使用が困難な場合には、簡易式(ただし、2歳以上12歳未満に限る)を使用する。

$$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2) = 0.35 \times \text{身長}(\text{m}) / \text{sCr}(\text{mg}/\text{dL}) \times 100$$

・sCysC値に基づくGFR推算式(1カ月以上19歳未満)¹⁰

$$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2) = 104.1 / \text{sCysC}(\text{mg}/\text{L}) - 7.80$$

・ $s\beta_2$ MG値に基づくGFR推算式(1カ月以上19歳未満)¹¹

$$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2) = 149.0 / s\beta_2\text{MG}(\text{mg}/\text{L}) + 9.15$$

・CCr値に基づくGFR推算式¹²

病態によりsCr、sCysC、 $s\beta_2$ MGのいずれの検査値も信頼性に劣る場合、病態の影響を受けないクリアランス法が有用である。CCr値は糸球体濾過と尿細管分泌の合算であり、真のGFRより高値となる。進行したCKDにおいてはその傾向が特に強くなり、そのままの値をeGFRの代替として使用することはできない。このため、CCr値に基づいたGFR推算式を用いる。日常診療では24時間CCrが頻用されており、時に2時間CCrが行われている。24時間CCrと2時間CCrの推算式の違いは、GFRの日内変動による。

$$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2) = 0.764 \times 24\text{時間CCr}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2)$$

$$eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2) = 0.616 \times 2\text{時間CCr}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2)$$

$$\text{CCr}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2) = \text{尿中Cr}(\text{mg}/\text{dL}) / \text{sCr}(\text{mg}/\text{dL}) \times 1\text{分あたりの尿量}(\text{mL}/\text{分}) \times 1.73(\text{m}^2) / \text{体表面積}(\text{m}^2)$$

2. 小児の腎機能障害の診断

小児CKDの診療は、成人のCKDに比較して専門施設に集約される傾向にあるが、小児CKDの発見契

機として、一般小児科医において、小児の腎機能障害を早期に診断できることが重要である。これを目的として、「小児慢性腎臓病(小児CKD)小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き」^cにおける「腎機能障害の診断」の解説に基づいて概説する。腎機能障害の診断にあたっては、血清Crの異常値の認識を基本とする。しかし、前述の通り患者の筋肉量によって血清Cr値の信頼性が低い場合は、sCysC値や、sβ₂MG値での評価を行う。

1) 血清Cr基準値

小児の各年齢における血清Crの基準値を表4、表

5¹³に示す。思春期では急激な筋肉量の増加に伴って男女差が大きくなるため、12歳以上では性別で分けられている2歳以上12歳未満の血清Cr予測基準値は、以下の推算式で算出が可能である¹³。

$$\text{血清Cr予測基準値(mg/dL)} = 0.30 \times \text{身長(m)}$$

2) 血清シスタチンC基準値

小児の各年齢のsCysCの基準値を表6、表7^{14, 15}に示す。小児のsCysCの基準値は、腎機能の発達とともに変化する。新生児期や乳児期早期は1.5 mg/L程度と高値であるが、2歳でほぼ成人同様の0.8 mg/L程度となる。その後、思春期後半に0.7 mg/L程度に

表4 血清Cr値基準値(mg/dL)：3カ月以上12歳未満(男女共通)

年齢	2.5パーセンタイル	50パーセンタイル	97.5パーセンタイル
3～5カ月	0.14	0.20	0.26
6～8カ月	0.14	0.22	0.31
9～11カ月	0.14	0.22	0.34
1歳	0.16	0.23	0.32
2歳	0.17	0.24	0.37
3歳	0.21	0.27	0.37
4歳	0.20	0.30	0.40
5歳	0.25	0.34	0.45
6歳	0.25	0.34	0.48
7歳	0.28	0.37	0.49
8歳	0.29	0.40	0.53
9歳	0.34	0.41	0.51
10歳	0.30	0.41	0.57
11歳	0.35	0.45	0.58

基準値は、中央値を中心に95%の範囲で下限(2.5パーセンタイル)から上限(97.5パーセンタイル)までとした

(文献13より引用、一部改変)

表5 血清Cr値基準値(mg/dL)：12歳以上17歳未満(男女別)

年齢	2.5パーセンタイル		50パーセンタイル		97.5パーセンタイル	
	男児	女児	男児	女児	男児	女児
12歳	0.40	0.40	0.53	0.52	0.61	0.66
13歳	0.42	0.41	0.59	0.53	0.80	0.69
14歳	0.54	0.46	0.65	0.58	0.96	0.71
15歳	0.48	0.47	0.68	0.56	0.93	0.72
16歳	0.62	0.51	0.73	0.59	0.96	0.74

(文献13より引用、一部改変)

表6 血清シスタチンC値基準値(mg/L)：3カ月以上12歳未満(男女共通)

年齢	2.5パーセンタイル	50パーセンタイル	97.5パーセンタイル
3～5カ月	0.88	1.06	1.26
6～11カ月	0.72	0.98	1.25
12～17カ月	0.72	0.91	1.14
18～23カ月	0.71	0.85	1.04
2～11歳	0.61	0.78	0.95

(文献14, 15を参考に作成)

表7 血清シスタチンC値基準値(mg/L)：12歳以上17歳未満(男女別)

年齢	2.5パーセンタイル		50パーセンタイル		97.5パーセンタイル	
	男児	女児	男児	女児	男児	女児
12～14歳	0.71	0.61	0.86	0.74	1.04	0.91
15～16歳	0.53	0.46	0.75	0.61	0.92	0.85

(文献14, 15を参考に作成)

表8 血清 β_2 -ミクログロブリン値基準値(mg/L)：3カ月以上17歳未満(男女共通)

年齢	2.5パーセンタイル	50パーセンタイル	97.5パーセンタイル
3～5カ月	1.5	1.8	3.2
6～8カ月	1.4	1.8	2.6
9～11カ月	1.3	1.7	3.3
1歳	1.4	1.7	3.1
2歳	1.0	1.5	2.5
3歳	1.0	1.5	2.3
4歳	1.1	1.4	2.5
5歳	1.1	1.4	2.3
6歳	1.1	1.4	2.3
7歳	1.0	1.4	2.1
8歳	1.0	1.4	2.5
9歳	1.0	1.4	2.1
10歳	0.9	1.3	1.9
11歳	1.0	1.3	2.3
12歳	1.0	1.3	1.8
13歳	1.0	1.3	1.8
14歳	0.9	1.3	2.0
15歳	0.8	1.2	1.8
16歳	0.8	1.2	1.8
全年齢	1.0	1.4	2.3

(文献16)

下がる^a。12歳以降は男女差があり、わずかに男性が高いため性別で分けられている。

3) 血清 β_2 ミクログロブリン基準値

小児の各年齢の $s\beta_2$ MG の基準値を表8¹⁶に示す。

小児の腎機能障害を見逃さないために、以下のポイント1およびポイント2を勘案する。血清Cr値に異常がある、または血清Cr値の信頼性が低い場合はsCysC値、 $s\beta_2$ MG値を評価し、異常がある場合に腎機能障害の可能性が高いと判断する。

ポイント1

血清Cr基準値は4歳で0.3 mg/dL、8歳で0.4 mg/dL
血清Cr予測基準値(mg/dL) = 0.30 × 身長(m)

ポイント2

小児CKDステージ2の基準として4歳で0.41 mg/dL、8歳で0.54 mg/dL

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012, 東京医学社, 2012.
- b. 先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の解明と早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立班(日本小児CKD研究グループ)編. 小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き, 診断と治療社,

2014.

- c. 小児慢性腎臓病(小児CKD)小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き編集委員会編. 小児慢性腎臓病(小児CKD)小児の「腎機能障害の診断」と「腎機能評価」の手引き, 診断と治療社, 2019.
- d. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013, 東京医学社, 2013.

引用文献

1. Ishikura K, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 2345-55.
2. Schwartz GJ, et al. Pediatrics 1976 ; 58 : 259-63.
3. Schwartz GJ, et al. Pediatr Clin North Am 1987 ; 34 : 571-90.
4. Schwartz GJ, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 629-37.
5. Uemura O, et al. Eur J Pediatr 2012 ; 171 : 1401-4.
6. Uemura O, et al. Nephrol 2017 ; 22 : 494.
7. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 626-33.
8. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2018 ; 22 : 483-4.
9. Nagai T, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 877-81.
10. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 718-25.
11. Ikezumi Y, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 450-7.
12. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2016 ; 20 : 462-8.
13. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 694-9.
14. Yata N, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 872-6.
15. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 718-25.
16. Ikezumi Y, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 99-105.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

【解説要旨】 わが国におけるステージ3以上の小児CKDの有病率は2.98人/10万人と計算されている。原疾患の91%を糸球体疾患が占め、そのうち68%がCAKUTであった。低出生体重・早期産・胎児発育不全と小児CKDの関連を調べた研究では、バイアスの調整方法やアウトカム時期の設定により結果にばらつきがみられるが、リスクのある新生児に対する長期経過観察の重要性が示唆された。

【解説】

1. 頻度

日本における小児CKDに関する疫学データは、3カ月から15歳以下の児を対象としたCKDステージ3～5の有病率が報告されている¹。このアンケート調査では1,190施設のうち925施設(77.7%)から回答があり、447人のCKD患者が登録された。これによると、2010年の時点でステージ3以上の有病率は2.98人/10万人と計算された。一方海外からは、欧州を中心に報告されており、年齢関連人口100万人あたり有病率56～96.1人、発生率7.7～14.3人と報告されている²。これらの報告は対象年齢を18歳前後までとする報告が多く、また日本の統計がステージ3以上を対象としていることを考慮すると、世界的な有病率を直接比較することは困難である。なお、米国にも小児CKD患者を対象としたレジストリは存在するが、有病率や発症率に関する報告はない。

2. 原因疾患

日本におけるESKDの原因疾患は、1968～1979年の調査では糸球体疾患が82%で、うち慢性糸球体腎炎が50%を占めていた³。これが2006～2011年の調査では、それぞれ21%、4%と大幅に減少し、代わりにCAKUTが50%と半数を占めていた⁴。さらに2010年に行われた全国調査では、CKDステージ3以上の原因疾患として糸球体性腎疾患が91%を占め、全体の62%、糸球体性腎疾患の68%がCAKUTであった。糸球体疾患は、慢性糸球体腎炎は2%で、巣状分節性腎硬化症やAlport症候群などを加えても9%であった¹。海外からのESKDの原因疾患に関する

報告には米国のCKiD study⁵がある。これによると、糸球体疾患が22%、非糸球体性疾患が78%でCAKUTは53%と報告されており、日本のデータとほぼ同じであった。一方発展途上国からは、ナイジェリアでCKDステージ1～5の16歳以下の小児における原疾患として糸球体疾患が64%⁶、イランからはCKDステージ3～5の7～18歳で糸球体障害が35.2%を占めていたのに対し、CAKUTは28.2%であったと報告された⁷。いずれも小児CKDの原因としてCAKUTよりも糸球体疾患が多くを占めている。ただし、発展途上国では超音波検査などによるCAKUTの診断に限界があり、CAKUTによる小児CKDを少なく見積もっている可能性がある。

3. 発見契機

日本におけるCKD(ステージ3～5)の発見契機が報告されている¹。これによると、CAKUTを原因とする者は31.7%が胎児/新生児期の超音波検査で発見されていた。続いて偶然行った検査で発見された者と尿路感染症を契機に発見された者が13.7%であった。以下で述べる学校検尿で発見された者は、9.7%、3歳児検尿で発見された者は3.2%にすぎなかった。一方、CAKUT以外の原因による小児CKDは、偶然行った検査(18.9%)、新生児期のショックなどに対して行われた検査(18.3%)、胎児期/新生児期に行った超音波検査(11.2%)の順にみつかっており、学校検尿は7.1%、3歳児検尿は4.1%と報告されている。

4. 小児CKDのリスク因子としての低出生体重・早期産・胎児発育不全

CKD診療ガイドライン2018^aでは、CQ3「低出生体重・早期産・胎児発育不全はCKDの危険因子として扱うべきか？」に対して、推奨文「低出生体重・早期産・胎児発育不全は将来のCKD発症と関連するため、危険因子として扱うことを推奨する(B1).」が示されている。本ガイドラインにおいてはこの推奨文を次の用に改訂する。推奨文「低出生体重・早期産・胎児発育不全はCKDのリスク因子として扱うべきではないが、関連があるものとして推奨する(D1).」

胎生期からはじまる初期の発育環境が、その後の慢性疾患の発症リスクに影響することは知られており、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)仮説⁸として集約されている。低出生体重がIgA腎症⁹やネフローゼ症候群¹⁰の予後不良因子であるとする報告は以前からあり、胎児発育不全(FGR)マウスで作成した種々の実験腎炎を用いて、FGRが腎炎の予後不良因子であることも複数報告されてきた。その原因として、出生体重と糸球体数の間に正の相関があることが古くから知られており、このネフロンマスの低下が将来的な小児CKDにつながるかとされてきた。しかし一方、低出生体重が、尿路感染症後の瘢痕形成や多発性嚢胞腎の予後不良因子であることも報告され、近年ではネフロン数以外の要因が注目されている。ポドサイト数の低下や尿細管周囲毛細血管の菲薄化(rarefaction)といった構造変化のほか、尿細管機能やレニンアンジオテンシン系、交感神経、酸化ストレスや腸内細菌叢といった機能変化の影響について研究が進んでいる¹¹。

実際のコホート解析では、小児CKDデータベースを解析し、小児期(3カ月～15歳)発症CKDと低出生体重・早期産・FGRいずれにも強い関連があるとする報告がある(RR 4.10, 4.73, 4.40)¹²。反対に、日本における出生体重1,500 g未満についての全国疫学調査では、アウトカムを小児期の腎機能障害とした多変量解析を行い、FGRはリスク因子であるが早期産はリスク因子ではないと報告された¹³。そのほか、アウトカム時期を小児期に設定した研究では、低出生体重・早期産・FGRと小児CKDやESKDと

の関連は結果にばらつきがみられ、明らかではなかった。その原因として例えば、早期産にはCKDをきたし得る原疾患によって早期産になる新生児も含まれるため、早期産が将来のCKDと関与することはいえても、リスク因子であると結論づけることは困難であることがあげられる。また、小児期にアウトカムを設定した研究において各因子がリスクと判定されなかった場合にも、成人期まで経過を見た場合には結果が変わる可能性がある。

一方、成人期にアウトカム時期を設定した文献36篇のメタ解析では、正常体重児に対する低出生体重児の小児CKD発症のORは、1.77(95%CI 1.42～2.20)であったと報告されている¹⁴。

以上のように、低出生体重・早期産・FGRが最終的に小児CKDの発症に関連していると考えられ、このような新生児に対する長期にわたる経過観察の重要性が示唆される。しかし、すべての因子がリスク因子であると結論づけることはできず、エビデンスの強はDに改訂した。

文献検索

データベース：●●●●●

期間：●年●月●日～●年●月●日

検索式：小児CKDのリスク因子としての低出生体重・早期産・胎児発育不全

Search: ("Infant, Premature"[Mesh] AND chronic kidney disease[MeSH Terms]) OR (low birth weight infant[MeSH Terms] AND chronic kidney disease[MeSH Terms]) Filters: from 2017 - 2021

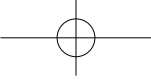
ハンドサーチを追加した。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

引用文献

1. Ishikura K, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 2345-55.
2. Avner ED, et al(eds). Pediatric Nephrology, 7th, Springer, 2015.
3. 服部新三郎. Annu Rev腎臓2006 ; 2006 : 136-41.
4. 服部元史, 他. 日小児腎臓病会誌2013 ; 26 : 330-40.
5. Copelovitch L, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 :

- 
- 2047-53.
6. Olowu WA, et al. Arab J Nephrol Transplant 2013 ; 6 : 105-13.
 7. Gheissari A, et al. Int J Prev Med 2013 ; 4 : 95-101.
 8. Barker DJ. Nutrition 1997 ; 13 : 807-13.
 9. Zidar N, et al. Kidney Int 1998 ; 54 : 1320-3.
 10. Zidar N, et al. Nephron 1998 ; 79 : 28-32.
 11. Awazu M. Mol Biol Rep 2022 ; 49 : 2335-44.
 12. Hirano D, et al. Nephrol Dial Transplant 2016 ; 31 : 1895-900.
 13. Uemura O, et al. Pediatr Nephrol 2021 ; 36 : 953-60.
 14. Das SK, et al. Nephrology(Carlton)2016 ; 21 : 547-65.

* * *

【解説要旨】 小児腎臓病検診に対するエビデンスレベルの高い報告はないが、小児CKD患者の早期発見に貢献し、適切な管理を早期に開始することによって、腎死率の低下に寄与している可能性がある。

【解説】

CKD診療ガイドライン2018⁴では、CQ1「小児を対象とした3歳児検尿および学校検尿は推奨されるか？」に対して、推奨文「3歳児検尿および学校検尿は、小児CKD患者の早期発見に貢献し、小児腎臓病に対する早期治療と適切な管理を可能にすることから推奨される(D2).」と示されている。本ガイドラインにおいてもこの推奨を維持する。

日本における小児腎臓病検診は、集団検尿を中心に行われている。その目的は、ESKDに進行するおそれのある疾患の早期発見・早期介入により、腎機能の悪化を防ぎ、合併症を予防し、児のQOLを改善することにある。その評価に関するエビデンスの高い報告例はないが、CKD診療ガイドライン2018では小児CKDの早期発見と予後改善に寄与すると説明された。

検尿は、3歳児を対象とした3歳児検尿と児童生徒を対象とした学校検尿が施行されている。学校教育法で学校と定められている幼稚園でも学校検尿に準じた検尿が行われているが、尿異常の判定基準などが年齢により異なるため、「小児の検尿マニュアル改訂第2版」から「幼稚園検尿」として別に扱われることになった¹。

1. 3歳児検尿・幼稚園検尿

1) 目的

既述のように、小児CKDの原疾患としてCAKUTが占める割合は非常に多く、その早期発見・早期介入による腎機能障害の進行阻止は大変重要な課題である。しかし、従来の学校検尿で発見されるCAKUTはすでに進行している症例が多く、3歳児検尿の段階で早期に発見することが期待されている。一方、3

歳児検尿でも慢性糸球体腎炎が見つかることはあるがその割合は低く、また組織学的重症度も高くないことが指摘されており^{2,3}、積極的に発見すべき疾患群とは言い難い。幼稚園検尿では年長になるにつれて腎炎の発症が増えてくることが予想されるが、具体的なデータはほとんどなく、CAKUTの早期発見が重要であることに変わりはない。このように、3歳児検尿・幼稚園検尿の主目的は、CAKUTの早期発見にある。

2) 現在の検尿方法

3歳児検尿に関する全国調査が行われ、その実態が明らかにされている⁴。一般に、学校検尿に準じて血尿や蛋白尿によるスクリーニングが行われているが、検尿項目や方法は全国的に統一されておらず、検尿陽性者に対する対応の仕方もさまざまであり、実質75%の自治体で有効な精密検診が行われていなかった。このため、日本小児腎臓病学会の代議員からも3歳児検尿の有用性を疑問視する声が多く寄せられた。この結果をふまえて、日本小児腎臓病学会が中心となり、「小児の検尿マニュアル」が作成された。2022年改訂の最新版では、3歳児・幼稚園検尿は2回の検尿(1次・2次検尿)を行い、有所見者に対して3次精密検診を実施することが提言されている。また1次・2次検尿は、3歳児では蛋白尿のみ、幼稚園では蛋白尿と血尿によるスクリーニングを行い、判定基準は尿蛋白(+/-)、潜血(+)以上を有所見者とするように提言されている。また、超音波検査による精密検診をより重視する方向で改定が行われている¹。

3) 3歳児検尿の成果

3歳児・幼稚園検尿で発見される有所見者のその後のフォローや確定診断にまで至るデータは、全国的にほとんどない。血尿と蛋白尿を中心とした検尿を行っている千葉市の報告²では、154,456人の対象児童に対し、検尿陽性者が2,347名であった。そのうち血尿単独陽性者が2,154名(91.7%)、血尿・蛋白尿両者陽性者が21名(0.9%)、ネフローゼ症候群を除く蛋白尿単独陽性者が17名(0.7%)であった。血尿単独陽性者からは膀胱尿管逆流(VUR)が5名(0.23%)みつかっていた。新生児期におけるVURの有病率は1%程度で、その後減少するとする報告はあるが、幼児期における有病率は明らかではない。反対にVURの児に検尿を行っても潜血陽性となることは少なく、この潜血陽性者から0.28%発見されたVURに、血尿によるスクリーニングがどの程度貢献したかは今後検討する必要がある。一方、蛋白尿単独または血尿・蛋白尿陽性者が計38名おり、両側低形成腎が1例(尿蛋白陽性者の2.6%)含まれていたと報告されている。

わが国のコホート研究で、ステージ3以上の小児CKDの有病率は2.98人/10万人(うちCAKUTは約60%)と報告されており、発見されるべきCAKUTの有病率は非常に少ない⁵。3歳児検尿の有用性を評価するには、より対象人数を増やして検討を行う必要がある。

4) 展望

以上のように、現行の方法で行う3歳児検尿ではCAKUTを見逃す可能性が高い。検尿によるCAKUTのスクリーニングについては、幼児期には尿Cr濃度が低いことやCAKUTで尿の濃縮力が低下している可能性を考慮し、尿蛋白/尿Cr比によるスクリーニングの重要性が示唆されてきたが、それにも限界があることが明らかになりつつある。コスト面も考慮し、現在、尿試験紙を用いた尿 β_2 MG/尿Cr比や尿アルブミン/尿Cr比によるスクリーニングが、感度は高くないものの特異度は高く検出できるとするデータが集められつつある。

一方、CAKUTのスクリーニングにおける超音波

検査の有用性は疑うべくもないが、コストや検査技師などの人員確保の面からその導入は容易ではない。「小児の検尿マニュアル 改訂第2版」¹では、小児腎疾患に対する超音波検査を実施できる施設(小児科医や腎臓専門医の有無は問わない)を「小児腎臓病診療施設」として指定し、3次精密検診での有所見者に対して、この施設を受診する基準を新たに設けた。しかし本来は、スクリーニングのできるだけ早い段階での超音波検査の導入が望まれる。

2. 学校検尿

1) 目的

学童期以降に行われる学校検尿では、慢性糸球体腎炎を早期発見・早期介入することが最大の目的となる。前述のように、ESKDの原疾患に占める慢性糸球体腎炎の割合は非常に減っているが、これは学校検尿によるところが大きく、また学校検尿が施行されて以降、若年成人での透析導入率が減少していることも報告⁶されており、その重要性は疑うべくもない。

一方、学校検尿でもCAKUTなどのESKDに至る可能性がある非糸球体性疾患を発見することが重要であることには変わりなく、できるだけ早い段階で介入し、腎機能障害の進行を抑え、成長障害をはじめとしたさまざまな合併症を予防し、児のQOLを改善することは大変重要である。

2) 現在の検尿方法

「学校検尿のすべて」では、検尿方法をA方式とB方式に大別しているが⁷、検尿項目や陽性判定基準が全国的に統一されておらず、地域によって差がみられる。A方式は、2回の検尿(1次・2次検尿)と3次精密検診を検査機関で行い、そのデータをもとに、判定委員会や**専門医**が暫定診断とそれに基づく管理指導区分を決定する方式である。3次精密検診を複数の指定した医療機関で行う方法もある。一方B方式は、2次検尿までを検査機関が行い、その結果は学校や園を介して家庭に連絡される。学校・園から連絡を受けた本人と保護者は、個別にかかりつけ医などの医療機関を受診し、受診した医療機関が精密

検査を行い、暫定診断と管理区分を決定する。一般にA方式では3次精密検診までが公費で行われ、B方式では2次検尿までが公費で賄われる。

3) 成果

近年急速に進行する腎炎は減少し、小児期発症の慢性腎炎の多くはIgA腎症になった。その約80%は学校検尿で発見され、早期に治療を開始することによって約80%の症例で蛋白尿は陰性化し、腎不全に至る率も非常に少なくなったことが報告されている⁶。また、膜性増殖性糸球体腎炎は、諸外国ではESKDに進行する頻度が高いとされているが、学校検尿で早期に発見され治療が開始された症例では、10年の経過でESKDに至った症例はなかったと報告されている⁸。さらに、糸球体腎炎による新規透析導入患者数の年齢階層別、年代別推移をみた報告⁹では、学校検尿によるスクリーニングを受けた世代で若年成人期の透析患者数が著明に減少していることが示されている。小児CKD診療において学校検尿は、大変重要な役割を担っているといえる。

4) 展望

1973年に学校保健法(現学校保健安全法)施行規則が改正され、1974年に学校検尿が開始された。その背景には、当時年間50日以上学校を欠席している長期欠席者の原因疾患として腎臓病が第1位で全体の15%を占め、また病弱支援養護学校(現特別支援学校)の在籍者も喘息に次いで多くみられたことがある。これらの児童生徒をいかに減らすかという観点から検討が行われ、検尿で早期発見し、症状の発現前に管理をはじめ、また、症状があっても学校生活を継続することができるようにすることを目的として学校検尿がはじまった。

一方、時代の変遷とともに腎疾患の診療は大きく変化し、疾患の経過や予後も大きく改善してきた。IgA腎症の予後が改善したことは前述の通りであり、透析や移植を受けている児童生徒であっても合併症のコントロールなどにより、重い症状の小児は少なくなった。さらにはCKDの患者には適度な運動が推奨されるとするデータが増えるなど、運動制限や食

事療法が治療の中心であった学校検尿開始当時と比べると隔世の感がある。このようなことから、有所見者を管理指導するという学校検尿の一面については大きく変わる必要があり、その管理指導の中心は、成人後の就労も含めた良好な社会生活やQOLを保つための管理が中心に考えられるようになった。その1つの流れとして、腎疾患の運動制限については指導区分の目安が大きく変わり、できるだけ運動制限をしない方向で改訂が進められている。

また前述のように、小児期ESKDの原因疾患に占める糸球体疾患の割合は大幅に減少し、CAKUTが多くを占めるようになった。CAKUTを発見するためには現行の尿検査だけでは不十分で、尿蛋白/Cr比による尿蛋白の評価や尿 β_2 MGによる評価、超音波検査をより重視する方向で学校検尿の改変がはかられている。

3. 費用対効果

小児腎臓病検診の費用対効果分析として、新たなエビデンスレベルの高い報告はない。今後、長期予後の追跡調査、長期的な費用対効果・費用対便益の評価を可能とするデータベースの開発が必要と考えられる。

文献検索

データベース：●●●●●●

期間：●年●月●日～●年●月●日

検索式：

検尿

Search: (school urinary screening[MeSH Terms] AND (infant[MeSH Terms] OR child[MeSH Terms] OR adolescence[MeSH Terms])) AND (chronic kidney disease[MeSH Terms]) Filters: from 2017 - 2021

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

引用文献

1. 日本小児腎臓病学会編. 小児の検尿マニュアル 改訂2版, 診断と治療社, 2022.
2. 松村千恵子, 他. 日小児腎臓病会誌2013; 26: 194-203.

3. 土屋正己, 他. 腎と透析 2012 ; 72 : 159-65.
4. 柳原 剛, 他. 日小児会誌 2012 ; 116 : 97-102.
5. Ishikura K, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 2345-55.
6. Yoshikawa N, et al. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 : 101-9.
7. 日本学校保健会. 学校検尿のすべて (令和2年度改訂), 日本学校保健会, 2021.
8. Yanagihara T, et al. Pediatr Nephrol 2005 ; 20 : 585-90.
9. Yamagata K, et al. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 1-8.

* * *

CQ 13-1

小児CKD患者について、RA系阻害薬の使用は推奨されるか？

【推奨】 小児CKD患者において蛋白尿を伴う場合、蛋白尿が減少する効果が期待されるため、RA系阻害薬の内服を提案する【C2】。

【解説】

降圧薬であるRA系阻害薬による腎保護効果を評価したRCTは、2009年に報告されたESCAPE研究が知られている^a。しかしESCAPE研究以降、小児CKD患者に対して降圧療法としてRA系阻害薬の有無により腎保護効果を評価したRCTについて検索したが、腎移植後の降圧療法に関するRCT^b以外は見出せなかった。一方で、蛋白尿減少効果については3編のRCTが存在した。そのため、本CQに対する推奨文は、高血圧合併の有無には言及せず、対象の条件を「小児CKD患者において蛋白尿を伴う場合」とし、蛋白尿減少効果のアウトカムについて作成した。以下のアウトカム別に分けて解説する。

1. 蛋白尿減少

蛋白尿減少をアウトカムとしたRCTを検索した結果、次の3編の報告があった。Alport症候群小児患者に対してラミプリルを投与したRCT試験の結果、ラミプリル投与群はプラセボ投与群と比較してアルブミン尿の増加の程度が緩やかであったとの報告¹、小児CKD患者にエナラプリル投与によるオープンラベル・RCTを施行した結果、平均蛋白尿減少率がプラセボと比較して有意に高かった報告²、志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌関連溶血性尿毒症症候群の罹患後の軽度蛋白尿が持続している小児に対して、エナラプリルあるいはロサルタンを投与した時の蛋白尿減少効果について二重盲検・RCTを行い、エナラプリルあるいはロサルタンともに蛋白尿の消失効果を認めた報告³があった。観察研究では小児CKD患者にイルベサルタンを投与した研究^{4,5}、RA系阻害薬を投与した小児CKD患者の尿蛋白/Cr比を内服していない患者と比較した研究⁶、ラミプリルを投与した研究^{7,8}のいずれも蛋白尿減少効果を認めて

いた。なお、蛋白尿が小児CKDの腎機能予後に対するよいsurrogate markerとなるかについては議論がある^c。

2. 腎機能障害進行抑制

腎機能障害進行抑制をアウトカムとしたRCTを検索した結果、次の2編の報告があった。Alport症候群小児患者に対してラミプリルを投与したRCT試験の18カ月後のeGFRを評価した結果、プラセボと比較して有意差はなかったが、eGFRが低下するリスクを減少させた(HR 0.51, 95%CI 0.12 ~ 2.20)報告¹、小児CKD患者にエナラプリル投与によるオープンラベル・RCTを施行したが、エナラプリル投与群と非投与群で1年後のeGFR低下は有意差がなかったとの報告²があった。観察研究4編のうち、2編はRA系阻害薬の使用により腎代替療法(RRT)の回避やRRTに至る年齢を有意に遅らせるとの結果を報告している^{9,10}。RA系阻害薬投与前後を比較した研究ではeGFRに有意差を認めた研究⁸があるが、一方で有意差がなかった研究もある⁵。

RA系阻害薬は低血圧、咳嗽や高カリウム血症などの副作用に加え、糸球体灌流圧の低下に伴う腎機能障害のおそれがあり、CKDのステージ進行時には内服の継続に注意を要する。成人領域ではCKDステージが進行したCKD患者に投与していたRA系阻害薬を中止した結果、eGFRが改善した報告がある^d。しかし、ステージが進行した小児CKD患者が内服していたRA系阻害薬を中止した場合は、eGFRの低下速度が上昇した観察研究が存在する^e。

なお、蛋白尿を認めない小児CKD患者に対するRA系阻害薬の腎機能障害進行抑制効果を評価したRCTは存在しなかった。

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17

3. 高カリウム血症

高カリウム血症をアウトカムとしたRCTを検索した結果、次の2編の報告があった。Alport症候群小児患者に対してラミプリルを投与したRCT試験において、無作為化を拒否しオープンアーム対象となった42名のうち、2名に高カリウム血症を認めていた報告¹、小児CKD患者にエナラプリル投与したRCTの結果、エナラプリル投与群18名中1名で高カリウム血症を認めていた2報告があった。観察研究では、CKD患者にラミプリルを投与した397名の小児CKD患者のうち1名に高カリウム血症を認めた報告⁸、ラミプリルを投与された31名の小児CKD患者のうち2名に高カリウム血症を認めた報告がある⁷。

4. 咳嗽

咳嗽をアウトカムとしたRCTを検索した結果、次の1編の報告があった。Alport症候群小児患者に対してラミプリルを投与したRCT試験において、ラミプリルを内服した53名中9名に乾性咳嗽を認めたが、うち7名は感冒症状と診断された¹。観察研究では44名の小児CKD患者に対してイルベサルタンを投与した研究において、イルベサルタン投与前後で咳嗽の頻度の増加は認められなかった報告⁴、397名の小児CKD患者にラミプリルを投与した結果、1名に咳嗽を認めた報告⁸や31名の小児CKD患者にラミプリルを投与した結果、1名に咳嗽を認めた報告がある⁷。

5. 急性腎障害(AKI)

AKIをアウトカムとしたRCTを検索した結果、次の1編の報告があった。Alport症候群小児患者に対してラミプリルを投与したRCT試験において、AKIはオープンアーム対象となった42名のうち、1名に認めた¹。

以上の各エビデンスから判断して、小児CKD患者において蛋白尿を伴う場合は、RA系阻害薬の内服により蛋白尿が減少する効果が期待されると考える。一方、蛋白尿のない小児CKD患者に対するエビデンスレベルの高い研究は見出せなかった。

文献検索

データベース：●●●●●●

期間：●年●月●日～●年●月●日

検索式："renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR (("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "chronic renal failure"[All Fields])) AND ("infant"[All Fields] OR "child"[All Fields] OR "adolescent"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields] AND (("angiotensin receptor antagonists"[All Fields] OR "angiotensin receptor antagonists"[MeSH Terms] OR Angiotensin II Receptor Blocker[Text Word]) OR ("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[All Fields] OR "angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors[Text Word]) OR ("angiotensin receptor antagonists"[All Fields] OR "angiotensin receptor antagonists"[MeSH Terms] OR Angiotensin II Receptor Blocker[Text Word]))

参考文献

- a. Group ET, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1639-50.
- b. Seeman T, et al. Pediatr Transplant 2019 ; 23 : e13329.
- c. 濱野高行. 日腎会誌2018 ; 60 : 577-80.
- d. Ahmed AK, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 3977-82.
- e. van den Belt SM, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2020 ; 15 : 625-32.

引用文献

1. Gross O, et al. Kidney Int 2020 ; 97 : 1275-86.
2. Hari P, et al. Indian Pediatr 2013 ; 50 : 923-8.
3. Caletti MG, et al. Pediatr Nephrol 2011 ; 26 : 1247-54.
4. Francini LM, et al. Am J Hypertens 2002 ; 15 : 1057-63.
5. von Vigier RO, et al. Eur J Pediatr 2000 ; 159 : 590-3.
6. Wong CS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 812-9.
7. Seeman T, et al. Am J Hypertens 2004 ; 17 : 415-20.
8. Wühl E, et al. Kidney Int 2004 ; 66 : 768-76.
9. Abraham AG, et al. Pediatr Nephrol 2017 ; 32 : 643-9.
10. Stock J, et al. Pediatr Nephrol 2017 ; 32 : 131-7.

【解説要旨】 小児CKDに合併する高血圧は腎機能低下のリスク因子である可能性がある。また、小児CKDは生命予後にかかわるCVDのリスク因子である可能性がある。CKD診療ガイドライン2018以降に高血圧あるいはCVDに関するエビデンスレベルの高い前向き研究は少なく高血圧関連で2編存在したが、CVD関連では観察研究に限られていた。

エビデンスレベルの高い研究報告は少ないが、小児CKDに合併する高血圧に対する厳格な管理は腎機能予後の改善につながる可能性がある。

【解説】

1. 小児CKDに合併する高血圧の管理

高血圧は成人同様に小児CKD患者でも約40～50%と高頻度に認める重要な合併症である^{1,2}。CKDに合併する高血圧の原因はNa排泄障害による体液貯留や、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の不適切な亢進などの関与が考えられている。腎機能障害の進行抑制のためにも適切な血圧管理が重要である。小児CKDに対する血圧管理の方法による腎機能障害進行抑制効果の差異を評価した研究として、ESCAPE研究がある³。この研究は対象者にラミプリルを内服させて、厳格な血圧管理群(24時間平均動脈圧が50%未満を目標)または通常血圧管理群(24時間平均動脈圧が50～95%を目標)にランダムに割りつけ、5年間追跡調査された。主要評価項目は、GFRが50%低下するまでの期間、またはESKDに移行するまでの期間とされ、副次評価項目として血圧、GFR、蛋白尿排泄量の変化を評価した。結論として、厳格な血圧管理群において腎機能障害の進行が抑制された。また、目標血圧の達成と蛋白尿の減少は、腎臓病の進行を遅らせる重要な独立した予測因子であった。

高血圧に対する降圧療法として小児CKDにおいてもRA系阻害薬が使用されるが、バルサルタンを用いた平均収縮期血圧(MSBP)の低下に関する用量依存性を評価した、多施設共同無作為化二重盲検試験がある⁴。この試験では、高血圧症の1～5歳の幼児127名(小児CKDの有無は問わず)を、バルサルタン0.25 mg/kg/日投与群または4 mg/kg/日投与群の2

群に分け、それぞれ6週間投与し、その後、1 mg/kg/日投与を4週間、さらに、2 mg/kg/日あるいは4 mg/kg/日まで増量した20週間のオープンラベル相に無作為に割りつけた。主要評価項目は、二重盲検期における6週目のMSBPのベースラインからの変化であった。結果は全体として120例(94.5%)が試験を完了し、63例が小児CKDであった。ベースラインから6週目までのMSBPの変化は、4 mg/kg/日投与群が0.25 mg/kg/日投与群に比べ臨床的、統計的に有意に低下した(8.5 vs. 4.1 mmHg, $p=0.0157$)。小児CKD患者群では、0.25 mg/kg/日投与群(1.2 mmHg減少)に対して4 mg/kg/日投与群(9.2 mmHg減少)で有意なMSBPの減少が観察された($p=0.0096$)。小児非CKD群におけるMSBPの減少は4 mg/kg/日投与群(7.8 mmHg減少)に対して0.25 mg/kg/日投与群(6.9 mmHg減少)と用量の違いによる高圧効果に有意差は認めなかった($p=0.6531$)。有害事象の発生率は、4 mg/kg/日投与群が0.25 mg/kg/日投与群より低く(41.9% vs. 51.6%)、小児CKD群と小児非CKD群の間に違いはなかった(48.4% vs. 45.3%)。バルサルタンは、CKDの有無にかかわらず1～5歳の高血圧症患者において有効であるが、CKDを認める場合はその効果に用量依存性が認められた。

なお、CKD診療ガイドライン2018のCQ7「高血圧を伴う小児CKDに降圧療法は推奨されるか?」に対して推奨文「高血圧を伴う小児CKDにおいて、年齢や症例に応じて生活指導や薬物(RA系阻害薬やCa拮抗薬など)により降圧療法を行うように提案する(C2).」を提唱されている^a。2018年以降にこの推奨

文を否定するエビデンスのある報告はないため、本ガイドラインにおいても推奨文を維持する方針とする。CQとして推奨文を提示可能なエビデンスレベルの高い研究報告がないため本ガイドラインではCQではなく、別項とした。

2. CVD

CVDはESKD患者の主要死因であり、成人のESKD患者の死亡原因のほぼ50%をしめる^b。小児CKDにおけるCVDも成人と同様に死因の主要因となり得る点で重要である。しかし、小児CKD患者が小児期にCVDを原因として死亡することはまれであるため、前向き研究は極めて少なく、血液濾過透析と血液透析を比較してCVDの予後を評価した非盲検並行群間比較試験^{c,d}を除いては検索できない。小児CKD患者における血圧測定と左室肥大(LVH)との関連を評価した観察研究では、高血圧とLVHとの発症の関連性を示した研究^{5~7}がある。CVDの別の臓器指標として血管の硬化があり、血管の硬化度の上昇は、成人のCKD患者におけるCKD進行と死亡率の両方に関連している報告がある^e。一方、小児CKDの血管の硬化の評価として頸動脈と大腿部の脈波伝播速度(PWV)を測定した観察研究があるが、PWVの上昇とCKDの進行との関連は認めなかった^{8,9}。

なお、CKD診療ガイドライン2018のCQ2「小児CKDはCVDの危険因子となるか？」に対して推奨文「小児CKDはCVDの危険因子となる可能性がある(Cなし)」を提唱されている^a。2018年以降にこの推奨文を変更する必要があるエビデンスレベルの高い研究報告は出ていないため、本ガイドラインにおいても推奨文は維持する。CQとして推奨文を提示可能なエビデンスレベルの高い研究報告がないため、本ガイドラインではCQではなく、別項とした。

文献検索

データベース：●●●●

期間：●年●月●日～●年●月●日

検索式：

高血圧：

("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]

AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "chronic renal failure"[All Fields])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND

CVD：

("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "chronic renal failure"[All Fields])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND ("cardiovascular disease"[MeSH Terms] OR "cardiovascular disease"[All Fields])

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス
- b. K/DOQI Workgroup. Am J Kidney Dis 2005 ; 45(4 Suppl 3) : S1-153.
- c. Shroff R, et al. BMC Nephrol 2018 ; 19 : 199.
- d. Shroff R, et al. J Am Soc Nephrol 2019 ; 30 : 678-91.
- e. Townsend RR, et al. Hypertension 2018 ; 71 : 1101-7.

引用文献

1. Mitsnefes M, et al. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 2618-22.
2. Flynn JT, et al. Hypertension 2008 ; 52 : 631-7.
3. Group ET, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1639-50.
4. Jankauskiene A, et al. Curr Med Res Opin 2021 ; 37 : 2113-22.
5. Mitsnefes M, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 137-44.
6. Kupferman JC, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 167-74.
7. Ku E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018 ; 13 : 422-8.
8. Savant JD, et al. Hypertension 2017 ; 69 : 863-9.

9. Schaefer F, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017 ; 12 : 19-28.

* * *

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

【解説要旨】 保存的治療中の小児CKD患者では、感染症に対する免疫反応が低下しているため、CKDの合併が感染症の罹患率や死亡率に大きな影響を与える可能性がある。そのため、予防接種はこのような小児CKD患者の疾患管理に重要な戦略となる。一方で、これらの患者では、予防接種後の抗体反応や抗体持続時間が低下するため、安全性への懸念に加え、予防接種の免疫原性および有効性に対する懸念もある。小児CKD患者におけるワクチンで予防可能な疾患のリスクを最小限に抑えるためには、これらの患者をケアするすべての人が、推奨される小児期の予防接種スケジュールと、ESKDを含む小児CKD患者における予防接種管理について把握しておくことも必要となる。

【解説】

近年、小児への予防接種の普及により、ワクチンで予防可能な感染症の蔓延が大幅に減少し、小児CKD患者の感染症のリスクが間接的に減少している。しかし、小児CKDではワクチン接種率が低いため、感染症の重症度リスクが高い慢性腎不全の小児患者数は依然として多い^{1,2}。

多くの研究で、小児CKD患者に対するワクチンの免疫原性が評価されている。保存的治療または透析を受けているほとんどの小児CKD患者では、**健康児**と比較して、ワクチン免疫応答において有意差を認めないとされる。また、初回接種と追加接種の両方、および不活化ワクチンと弱毒生ワクチンの接種ともに防御免疫応答が観察されている^{3,4}。これらの結果より、小児CKD患者において、一般的なすべてのワクチンによりvaccine-preventable diseaseの発症に対する予防効果があると思われる³⁻¹⁰。

しかし、接種の可否が問題となるのは、ネフローゼ症候群や小児CKD患者であり、ネフローゼ症候群の患者では、抗体産生が低下している可能性や、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬の使用により、標準的なワクチン接種を行っても十分な免疫原性を獲得しにくい^{11,12}。また、小児CKD患者の多くでは、栄養素の欠乏・枯渇、細胞内Caの増加、鉄過剰状態、尿毒症などにより自然免疫、および獲得免疫反応が障害される³。さらに、透析患者では多くの潜在的な感染症のリスクをもたらす。腹膜透析と血液透析は

ともに、感染因子に対する皮膚のバリアを破壊し、菌血症、出口部感染症、腹膜炎のリスク上昇と関連する。さらに透析は、透析液中の免疫グロブリン喪失による重度の低ガンマグロブリン血症を頻繁に引き起こす^{13,14}。以上の要因から感染症に罹患しやすく重症化も懸念されるため、ワクチンで予防可能な疾患は積極的に予防接種を行う^{3,10}。

感染症の予防にはワクチン接種が有効である。腎機能が正常で、軽微な尿異常を有する小児では、**健康児**と同様に接種して差し支えない。ネフローゼ症候群、小児CKD患者ともに、原則として接種順位の変更は必要なく、指定された接種回数を遵守する。また、インフルエンザワクチンは毎シーズンごとの接種を推奨する。一方で、透析患者では抗体獲得率は高いが、維持率は低いことも報告されている。特に、腎移植後の小児の抗体価レベルは早期に低下する。腎移植を受けた小児ではジフテリア、破傷風、およびB型肝炎ウイルスに対する抗体価が、免疫獲得後1～2年の間に著しく低下し、多くの小児で予防効果が低下すると報告されている。抗体価と腎機能または使用された免疫抑制薬との間に相関は認められなかった¹⁵。別の研究では、麻疹と水痘ワクチンの検討において、腎移植前に有効な抗体価を有していても、腎移植後6カ月以内に抗体価が低下したといった報告もあり¹⁶、腎移植後の小児CKD患者では、可能な限り抗体価を定期的にモニタリングし、事後対応をする必要があると思われる。なお、原発

免疫不全患者を対象とした研究では、抗体獲得の目安としてT細胞機能を考慮し、CD4/CD8比が1.0以上あることをあげており、参考にされたい¹⁷。

CKD診療ガイドライン2018では、CQ6「小児CKDに予防接種は推奨されるか？」に対して、推奨文「小児CKD患者は感染症に罹患しやすく重症化が懸念されるため、予防接種を行うよう推奨する(C2).」が示されており^a、本ガイドラインにおいてもこの推奨を維持する。

1. 不活化ワクチン

不活化ワクチン(DPT-IPV, 日本脳炎, インフルエンザ, 肺炎球菌(13価結合型・23価多糖体), インフルエンザ菌b型, B型肝炎など)は、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬で治療中であっても有効かつ安全に接種することが可能である^{a,b}。ただし、症状の増悪時や高用量の副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン換算, 2 mg/kg/日または体重が10 kg以上であれば20 mg/日以上)の内服中は接種を避けることが望ましい¹⁸。

2. 生ワクチン

小児CKD患者に対し、不活化ワクチン同様、生ワクチン(麻疹, 風疹, 水痘, おたふくかぜ)の接種は可能であり、接種を推奨する。免疫抑制薬の使用, および中止後3カ月以内(少なくとも1カ月遅らせて)や副腎皮質ステロイド薬使用中は、わが国で使用可能な免疫抑制薬の添付文書に準拠し、原則として控えるべきである^{10, 18, 19}。しかし、感染症の流行時や、移植や透析導入の可能性がある患児など、ワクチン接種による有益性が不利益を上回ると考えられる場合には接種を考慮する^{a,b}。腎移植を予定している小児CKD患者では、少なくとも腎移植3カ月前までに可能な限り多くの生ワクチンを接種しておくことが重要である。

副腎皮質ステロイド薬, 免疫抑制薬内服中のネフローゼ症候群, CKD患者, 腎移植後の免疫抑制患者の状態では添付文書上, 禁忌である。一方, これらの小児患者では, 特に水痘や麻疹の罹患で重症化や死亡のリスクが高いことから, 本来であれば抗体獲

得が最も望まれる対象患者である。それらを踏まえ, わが国で臨床研究が行われ, 血清IgG値や細胞性免疫能(CD4陽性細胞数, phytohemagglutinin(PHA)リンパ球幼若化試験)で規定した免疫機能の条件を満たした集団では, 比較的 safetyかつ有効に抗体獲得を達成できることが報告されている^{20, 21}。

3. mRNAワクチン

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン接種は, CKD患者の重症化予防のため重要であるが, 小児CKD患者に対して大規模研究は行われておらず, 接種にあたっては, 本人の健康状況をよく把握している主治医に事前に相談し, メリットとデメリットを理解したうえで判断することが望ましい^c。

文献検索

データベース: ●●●●●

期間: ●年●月●日～●年●月●日

検索式: ("vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields]) AND ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields])

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス
- b. 日本小児腎臓病学会編. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013, 診断と治療社, 2013.
- c. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 新型コロナ

ナウイルスワクチン接種に関する、小児の基礎疾患の考
え方および接種にあたり考慮すべき小児の基礎疾患等、
2022年8月17日改訂. [https://www.jpeds.or.jp/modules/
activity/index.php?content_id=409](https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=409) 2022.11.12アクセス

引用文献

1. Naqvi SB, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006 ; 13 : 199–204.
2. US Renal Data System. *USRDS 2013 annual data report : atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2013.
3. Janus N, et al. *Nephrol Dial Transpl* 2008 ; 23 : 800–7.
4. Kleinknecht C, et al. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 1977 ; 14 : 209–14.
5. Enke BU, et al. *Transplantation* 1997 ; 64 : 237–41.
6. Ghio L, et al. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 987–9.
7. La Manna A, et al. *Child Nephrol Urol* 1991 ; 11 : 203–5.
8. Vazquez G, et al. *Adv Perit Dial* 1997 ; 13 : 291–6.
9. Furth SL, et al. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 33–8.
10. Esposito S, et al. *Vaccine* 2014 ; 32 : 6601–6.
11. Prelog M, et al. *Pediatr Transpl* 2007 ; 11 : 73–6.
12. Genc G, et al. *Exp Clin Transpl* 2012 ; 10 : 314–8.
13. Paglialonga F, et al. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1324–33.
14. Neuhaus TJ. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1334–9.
15. Beil S, et al. *Transplantation* 2012 ; 94 : e69–e71.
16. Warmington L, et al. *Pediatr Transpl* 2005 ; 9 : 311–4.
17. Principi N, et al. *Vaccine* 2014 ; 32 : 3725–31.
18. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*(2011)2013 ; 3 : 5–14.
19. Watson JC, et al. *MMWR Recomm Rep* 1998 ; 47 : 1–57.
20. Kamei K, et al. *J Pediatr* 2018 ; 196 : 217–22.
21. Kamei K, et al. *PLoS One* 2020 ; 15 : e0240217.

* * *

【解説要旨】 肥満はCKD進行やCVD発症の要因であり、小児CKD患者においても重要な問題である。適度な身体活動、適切なスクリーンタイム(テレビや携帯電話機の視聴, ゲームやコンピューターを使用している時間)、十分な睡眠が、小児CKD患者の肥満の改善および予防に効果的である可能性が高い。また、運動による小児CKDの進行抑制や蛋白尿減少効果のエビデンスは乏しいが、QOLや運動機能の向上に寄与する可能性が高く、個々の運動耐容能や併存症を考慮した範囲内で1日30分以上の中等度の運動を行うことが望ましい。

【解説】

肥満は、欧米の小児CKD患者の約15～30%にみられる^{1,2}。わが国の一般小児においても、11～18歳の肥満の割合は男子10～13%、女子7～9%と近年増加傾向にあり、問題視されている³。透析患者や腎移植後患者を含むすべての段階における小児CKD患者にとって、肥満は悪影響を及ぼす重大な因子である^{3～5}。それにもかかわらず、小児CKD患者は身体活動の低下や過度なスクリーンタイム(テレビや携帯電話機の視聴, ゲームやコンピューターを使用している時間)により、肥満になりやすい⁴。加えて、小児CKD患者は同年齢の健常小児と比べ、筋肉量が少なく、運動機能が低い⁶。これらはさらなる身体活動の低下や肥満を生み、それにより悪循環に陥る^{3,4}。ゆえに、生活習慣の是正をはじめとする肥満に対する適切なアプローチの重要性が、近年特に強調されている³。

1. 小児CKD患者における肥満と生活習慣

肥満は小児CKD発症の原因であり、CKD進行やCVDのリスク因子および予後不良因子となる^{1,2,4}。小児CKD患者の肥満の発症因子には、不適切な栄養習慣、身体活動の低下、過度なスクリーンタイムがあげられる⁴。CKiDコホートでは、小児CKD患者のエネルギー、たんぱく質、Naの摂取量が推奨量を上回っている結果が示され、特にファストフードはエネルギーと塩分の過剰、ミルクはエネルギー、たんぱく質の過剰の主要因であることが明らかとなった⁷。このような過剰摂取は肥満やCVDの合併リスクを

増加させるため、推奨される範囲を超える場合は食事習慣を見直すべきである。一方、低形成・異形成腎などのNa喪失の病態が背景にある原疾患でのNa制限や、過度なたんぱく質制限によるサルコペニアには留意が必要である。また、小児CKD患者のうち、推奨されている身体活動の基準を満たしたのは13%であり、スクリーンタイムが推奨時間(2時間/日)以内であったのは、わずか2%であることが判明した⁴。さらにこの研究では、肥満と過度なスクリーンタイムが腎機能の低下に関連していた⁴。そのため、身体活動やスクリーンタイムを見直し、肥満の予防や改善に努めることは重要である³。また、一般小児を対象とした研究では、十分な睡眠時間および睡眠の質が肥満の改善に関連があることが報告されている⁸。現時点で、小児CKD患者において睡眠と肥満の関連を示す研究はないが、十分な睡眠時間と良質な睡眠を取ることは同様に望ましいと考える^b。これらのことから、エビデンスには乏しいものの、小児CKD患者に対して、推奨される範囲の栄養摂取、適度な身体活動、過度なスクリーンタイムの回避、十分な睡眠は重要である。

2. 小児CKD患者における運動

小児CKD患者において、身体活動の低下は肥満のみならず、CKDの進行やQOLの低下に関連があり⁶、身体活動の低下への対応が求められる。

小児CKD患者における運動の有用性に関しては、CKDステージ3、4の8歳から12歳までの小児を対象にQOLと運動機能のアウトカムとして介入群(運

動負荷群)と非介入群を比較したRCT⁹が1編ある。このRCTの介入群には、上肢、下肢、体幹の抵抗運動を1回60分、週に2回、連続して6カ月間行われた。抵抗運動の強度は1RM(repetition maximum)の60～75%に設定され、抵抗運動1セットを10回から開始し、個々の運動耐容能をみながら徐々に1セット回数を15回まで徐々に増やした。QOLはPedsQLTM、運動機能は6分間歩行試験を用いて評価し、介入群で有意にQOLおよび運動機能の改善を認めた。また、腎移植後の小児患者を対象とした研究では、介入群(呼吸筋トレーニング)と非介入群の呼吸筋トレーニングの有用性を比較したRCT¹⁰が1編あり、介入群において有意な呼吸筋の改善を認めた。そのほかの運動介入の有無を比較したRCTはないが、複数の観察研究または非RCTで透析患者、腎移植患者を含めたすべてのステージのCKD患者において、運動療法が効果的であった報告が多くみられる¹¹⁻¹⁶。これらの研究のアウトカムは、QOLや運動機能、筋力、ピーク酸素消費量などであり、介入の内容は、歩行数の指示、12週間の運動プログラム、透析中のエルゴメーターなどであった。当然ながらこれらの対象には、重症な心疾患や、高血圧、糖尿病などの複雑な背景疾患のある患者は含まれていない点を注意すべきである。また、運動による長期的な腎機能や蛋白尿への影響をアウトカムとした小児CKD患者の研究はない。しかしながら、成人も含めたCKD患者において、運動が蛋白尿や腎機能障害を悪化させることなくQOLや運動機能を改善することが示されており、運動が長期的に腎機能を低下させるというエビデンスはない^c。CKD診療ガイドライン2018では、CQ4「小児CKDに運動は推奨されるか？」に対し、エビデンスレベルC2で軽度から中等度の運動を行うよう提案した^d。本ガイドラインにおいても、依然としてエビデンスレベルの高い研究は不十分であるものの、追加されたRCTの結果などを踏まえ、CKD診療ガイドライン2018のCQの推奨を維持する。

小児CKD患者における至適運動範囲を示した研究は検出できなかった。Pediatric Renal Nutrition Taskforce(PRNT)は、個々の運動耐容能や併存症

に合わせた至適運動範囲を決定することを推奨している³。また、毎日の有酸素運動や週に2、3回の運動負荷は筋肉量の増強と運動耐容能の増加に効果的であると述べられている^b。「学校検尿のすべて(令和2年度改訂)」では、運動内容について言及されている^c。これによると、軽度の尿異常所見やCKDステージ1または2の場合には運動制限は不要とされる。また、中等度から高度の蛋白尿またはCKDステージ3以上である場合は、1日30分以上の中等度の運動が許容されている。中等度の運動とは、有酸素運動に相当する運動のことであり、長時間の激しい体育や激しい運動を伴うクラブ・部活動は推奨されていない。また、van Bergenらの報告¹²では、CKD患者において運動の継続は容易ではない可能性を示しており、できる限り家族の協力を得ることや、ほかの小児などとグループとして運動することが望ましいとされる^a。

文献検索

データベース：●●●●●

期間：●年●月●日～●年●月●日

検索式：("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "chronic renal failure"[All Fields])) AND ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields] OR ("adolescences"[All Fields] OR "adolescence"[All Fields] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields] OR "adolescence"[All Fields] OR "adolescents"[All Fields] OR "adolescent s"[All Fields]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) OR ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields])) AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All

Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields] OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "activity"[All Fields]) OR "physical activity"[All Fields]))

参考文献

- a. 文部科学省. 令和2年度学校保健統計調査. 文部科学省, 2021.
- b. Stabouli S, et al. *Pediatr Nephrol* 2022 ; 37 : 1-20.
- c. 日本学校保健会. 学校検尿のすべて(令和2年度改訂), 日本学校保健会, 2021.
- d. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

引用文献

1. Wilson AC, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 :

- 2759-65.
2. Lalan S, et al. *J Pediatr* 2018 ; 202 : 163-70.
3. Stabouli S, et al. *Pediatr Nephrol* 2022 ; 37 : 1-20.
4. Clark SL, et al. *Pediatr Nephrol* 2016 ; 31 : 801-8.
5. Bonthuis M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 (Suppl 4) : iv195-204.
6. Hamiwka, et al. *Pediatr Transplant* 2009 ; 13 : 861-7.
7. Chen W, et al. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 1233-41.
8. Fatima Y, et al. *Obes Rev* 2016 ; 17 : 1154-66.
9. Abd-Elmonem AM, et al. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2019 ; 19 : 187-95.
10. Carbonera RP, et al. *Pediatr Nephrol* 2020 ; 35 : 1507-16.
11. Akber A, et al. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 1395-402.
12. van Bergen M, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 619-22.
13. Paglialonga F, et al. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 431-8.
14. Lubrano R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1677-81.
15. Goldstein SL, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 833-9.
16. Tancredi G, et al. *Ital J Pediatr* 2016 ; 42 : 43.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

CQ 13-2

小児CKDにたんぱく質摂取制限は推奨されるか？

【推奨】 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、また成長障害を生じ得るため行わないことを提案する【B2】。

【解説】

小児CKDに対するたんぱく質摂取制限による腎機能障害の進行抑制に関しては、検索した範囲では腎機能障害の進行を抑制する明らかな効果は認められなかった。成長障害に関しては、乳児を対象とした少数の検討ではあるが成長障害を認めた。つまり、小児CKDに対するたんぱく質摂取制限は、乳児において成長障害をきたす可能性がある一方、腎機能障害の進行を有意に抑制するとはいえない。したがって本ガイドラインでは、CKD診療ガイドライン2018の推奨^aを維持し、小児CKDに対するたんぱく質摂取制限は行わないよう提案することとした。

そのほか、蛋白尿の減少と高窒素血症の改善を示したRCTがそれぞれ1編あるが、いずれも主要評価項目に設定されたものではなかった。全死亡率の上昇、高リン血症の改善、精神運動発達遅滞、代謝性アシドーシスの改善、高カリウム血症の改善をアウトカムとして評価した文献はなかった。

1. 腎機能障害の進行抑制

最も大規模なRCTはWingenらによるもので、小児CKDのたんぱく質摂取量を0.8～1.1 g/kg/日に制限しても、観察期間内(3年間)のCCrの低下速度は対照群と有意差がなかった¹。そのほかのRCTでも同様の結果であったことから^{2,3}、2007年のコクランレビューでは、小児CKDにおけるたんぱく質摂取制限には腎機能障害の進行を抑制し得る明らかな効果はないと結論づけている^b。ただし、いずれのRCTにおいても、症例減少バイアスをはじめとしたバイアスリスクの影響が少なからず存在する。またWingenらの報告は、結果として十分なたんぱく質摂取制限になっていなかった可能性がある。管理栄養士の協力のもとにたんぱく質摂取制限を行ったところ、

腎機能低下速度が緩やかになったという観察研究が存在する⁴ことから、専門チームが介入し、適切な栄養管理がなされれば、たんぱく質摂取制限によって小児CKDの進行が抑制される可能性は否定できない。

RRTの開始遅延を主要アウトカムとした論文はなかったが、1編のRCTでは、たんぱく質摂取制限群と対照群で観察期間内にESKDに至った症例数に有意差はないと報告されていた¹。

2. 成長障害

Uauyらは、蛋白熱量比5.6%の低たんぱくミルクを摂取した乳児CKD群は、対照群に比して身長⁵のSDスコアが有意に小さいと報告した²。一方で、それ以外のRCT、観察研究ではたんぱく質摂取制限による成長への悪影響は認められなかった^{1,3-6}。

3. たんぱく質摂取基準

たんぱく質摂取量の具体的基準を定めるにはエビデンスが不足している。前述の通り、小児CKDにおいてたんぱく質摂取制限は推奨されない。一方で、小児CKDにおけるたんぱく質の過剰摂取は高リン血症や高窒素血症、代謝性アシドーシスの増悪につながり得る。K/DOQIガイドライン^bでは、CKDステージ3の児の場合は推奨量の100～140%、CKDステージ4、5の児の場合は推奨量の100～120%のたんぱく質を摂取するよう提案し、その後、PRNTもこれを踏襲した推奨としているが^c、小児CKDにおけるたんぱく質の耐用上限量を明らかにした研究は存在しない。このような背景から、小児CKDにおけるたんぱく質摂取量は、日本人の食事摂取基準(2020年版)の推奨量(1歳以上)あるいは目安量(1歳未満)とするのが妥当であると考えられる^{d-f}。ただ

しこれらの量は、平均的な日本人小児の実際のたんぱく質摂取量より少ないと考えられる。これを目標とすると事実上のたんぱく質摂取制限となり得るが、推奨あるいは目安量を満たすたんぱく質が摂取できていれば、不足のリスクは極めて低いものと考えられる。

文献検索

データベース：

期間：●年●月●日～●年●月●日

検索式：("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "chronic renal failure"[All Fields])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields] OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) OR ("adolescences"[All Fields] OR "adolescence"[All Fields] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields] OR "adolescence"[All Fields] OR "adolescents"[All Fields] OR "adolescent s"[All Fields]) OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR

"pediatric"[All Fields])) AND ("dietary proteins"[MeSH Terms] OR ("dietary"[All Fields] AND "proteins"[All Fields]) OR "dietary proteins"[All Fields] OR ("dietary"[All Fields] AND "protein"[All Fields]) OR "dietary protein"[All Fields] OR ("diet, protein restricted"[MeSH Terms] OR ("diet"[All Fields] AND "protein restricted"[All Fields]) OR "protein-restricted diet"[All Fields] OR ("protein"[All Fields] AND "restricted"[All Fields] AND "diet"[All Fields]) OR "protein restricted diet"[All Fields])

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス
- b. K/DOQI Work Group. Am J Kidney Dis 2009 ; 53(Suppl 2) : S11-104.
- c. Shaw V, et al. Pediatric Nephrol 2020 ; 35 : 519-31.
- d. Chaturvesi S, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007 ; 17 : CD006863.
- e. 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版, 東京医学社, 2014.
- f. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2020年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 2019.

引用文献

1. Wingen AM, et al. Lancet 1997 ; 349 : 1117-23.
2. Uauy RD, et al. Pediatr Nephrol 1994 ; 1 : 45-50.
3. Kist-van Holthe tot Echten JE, et al. Arch Dis Child 1993 ; 68 : 371-5.
4. 服部元史. 日小児会誌1992 ; 96 : 1046-57.
5. Sahpazova E, et al. Pediatr Nephrol 2006 ; 21 : 1879-83.
6. Jureidini KF, et al. Pediatr Nephrol 1990 ; 4 : 1-10.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

【解説要旨】 適切なエネルギー摂取は、良好な成長・発達の獲得に必要不可欠である。したがって、これらを制限することの有用性を担保する質の高いエビデンスが存在しない現状においては、小児CKDに対してエネルギーの摂取制限はすべきではない。むしろCKDの病態や合併症により、成長・発達に必要なエネルギーが摂取できていない場合は、推定エネルギー必要量を超えた量を摂取することも考慮すべきである。

小児CKDに対する食塩摂取制限は、原疾患とCKDステージの両方によって考慮されるべきである。CAKUTでは食塩摂取制限ではなく、むしろ補充を要する場合がある。一方、溢水や高血圧を認める場合は食塩摂取制限を要する。

【解説】

1. エネルギー

低栄養は成長や発達に悪影響をもたらし、成長や発達の遅れは小児CKDのQOLならびに生命予後に関連することが知られている¹。小児CKDの基礎代謝量は健常児と有意差はなく²、推定エネルギー必要量のおよそ100%が摂取できていれば、許容範囲内の成長が得られたとの報告がある³。これらのことから、K/DOQIガイドラインでは、小児CKDにおいては暦年齢の推定エネルギー必要量を摂取させるべきであるとしている^a。

しかしながら、小児CKD患者が良好な成長や発達を得るためのエネルギー摂取量を一律に設定することは実際には困難である。胃食道逆流や慢性下痢、エネルギー吸収過程の障害、成長ホルモン-インスリン様成長因子1軸(GH/IGF-1axis)の異常、CKD-MBDや代謝性アシドーシス、貧血などが影響し、十分な成長・発達が得られない小児CKD患者が少なからずみられる。これらを適切に管理してもなお、成長・発達が不十分な場合、健常児と同等のエネルギー摂取では相対的にエネルギーが不足している可能性があるため、徐々にエネルギー摂取を増加させていくのがよい。一方で、基礎疾患などの影響で体格が年齢の基準を大きく逸脱した小児CKD患者の場合、暦年齢にあわせたエネルギーを一律に摂取すると過剰なエネルギー摂取につながる可能性がある。まずは、体格相当の年齢に応じたエネルギー摂取か

ら開始し、それでは十分な成長が得られない場合には徐々に摂取エネルギーを増加させていくのがよいと考えられる。

過度なエネルギー摂取は肥満の発症につながり得る。実際に肥満を合併した小児CKD患者は世界的に増加していると考えられる。国際小児腹膜透析ネットワーク(IPPN)レジストリーによると、腹膜透析開始時の低体重は8.9%であったのに対し、肥満は19.7%にみられた⁴。またCKiD studyでは、少なくとも半数の児が推奨よりも多くのエネルギーを摂取していることが明らかになっている⁵。身体活動レベルにあわせた適切なエネルギー摂取が求められる。

2. 食塩

CKDの進行に伴ってGFRが低下し、Naの排泄能が低下する一方、尿細管機能障害によりNa保持能も低下し、許容されるNa摂取量の範囲が狭まる。小児CKDの原因疾患として多くを占めるCAKUTでは、Na再吸収障害や尿濃縮力障害のため、比較的病初期からNa・水の喪失が起こることが知られている。筋肉の発達や骨の石灰化には適切な細胞外液量を必要とするが、その維持にはNaが必要不可欠である。多尿を伴う塩類喪失性CKDの乳児に水とNa補給を行ったところ、それらを行わなかった場合と比較し、良好な成長が得られたとの報告がある⁶。これらより、K/DOQIガイドラインでは、小児CKDステージ2～5Dのなかでも、特に著しい多飲・多尿がみられ

る小児CKD患者では、慢性的な血管内脱水や成長障害を回避するために、Naの補充を検討すべきであるとしている。血清Na値の低下を認めなくてもNaの不足は除外できないため、原因がはっきりしない体重減少や血清Cr値の上昇、血液濃縮所見などがみられた際にはNa不足を念頭におく必要がある。その一方で、CAKUTであってもCKDステージの進行とともにNaの制限が必要になる場合もある。小児においてもCKDはCVD発症のリスク因子である。健康児の1日平均Na摂取量は、年齢を問わず推奨量を大幅に超えているとの報告がある⁷。小児CKDでもその原因疾患によらず、溢水や高血圧を認めた場合には、血圧管理を行ううえでNa制限が重要と考えられる。このような例に対しては、「日本人の食事摂取基準(2020年版)」の目標量を上限とした食塩摂取が望ましいが⁸、急激な食塩摂取制限は食事摂取量の低下を招き、成長や発育に影響をもたらすことがあるため、実際の食事摂取量をみながら緩徐に、可能な範囲で制限を行うことが勧められる。食塩摂取制限導入の際には、管理栄養士の介入が望ましい。

文献検索

データベース：●●●●●

期間：●年●月●日～●年●月●日

検索式：

エネルギー

("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields]))) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND ("nutrition s"[All Fields] OR "nutritional status"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "status"[All Fields]) OR "nutritional status"[All Fields] OR "nutrition"[All Fields] OR "nutritional sciences"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "sciences"[All Fields]) OR "nutritional sciences"[All Fields] OR "nutritional"[All Fields] OR

"nutritionals"[All Fields] OR "nutritions"[All Fields] OR "nutritive"[All Fields] OR ("nutritional support"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "support"[All Fields]) OR "nutritional support"[All Fields])) AND ("energie"[All Fields] OR "energies"[All Fields] OR "energy"[All Fields] OR ("energy intake"[MeSH Terms] OR ("energy"[All Fields] AND "intake"[All Fields]) OR "energy intake"[All Fields]))

塩分

("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields]))) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND ("nutrition s"[All Fields] OR "nutritional status"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "status"[All Fields]) OR "nutritional status"[All Fields] OR "nutrition"[All Fields] OR "nutritional sciences"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "sciences"[All Fields]) OR "nutritional sciences"[All Fields] OR "nutritional"[All Fields] OR "nutritionals"[All Fields] OR "nutritions"[All Fields] OR "nutritive"[All Fields] OR ("nutritional support"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "support"[All Fields]) OR "nutritional support"[All Fields])) AND (((("sodium chloride"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "chloride"[All Fields]) OR "sodium chloride"[All Fields] OR "salt"[All Fields]) AND ("restrict"[All Fields] OR "restricted"[All Fields] OR "restricting"[All Fields] OR "restriction"[All Fields] OR "restrictions"[All Fields] OR "restrictive"[All Fields] OR "restrictiveness"[All Fields] OR "restricts"[All Fields])) OR ((("sodium chloride"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "chloride"[All Fields]) OR "sodium chloride"[All Fields] OR "salt"[All Fields]) AND ("intake"[All Fields] OR "intake s"[All Fields] OR "intakes"[All Fields])) OR ("sodium chloride"[MeSH Terms] OR ("sodium"[All Fields] AND "chloride"[All Fields]) OR "sodium chloride"[All Fields] OR "salt"[All Fields]))

参考文献

a. K/DOQI Work Group. Am J Kidney Dis 2009 ; 53(Suppl

- 2) : S11-104.
- b. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2020年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 2019.

引用文献

1. Furth SL, et al. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 : 450-5.
2. Anderson CE, et al. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 1995-

2001.

3. Norman LJ, et al. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1245-52.
4. Schaefer F, et al. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 1-10.
5. Hui WF, et al. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 485-494.
6. Parekh RS, et al. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2418-26.
7. Garriguet D, et al. *Health Rep* 2007 ; 18 : 47-52.

* * *

CQ 13-3

成長障害のある小児CKDにヒト成長ホルモン投与は推奨されるか？

【推奨】 成長障害のある小児CKD患者に対するヒト成長ホルモン投与は身長獲得を有意に改善するため、行うことを推奨する【B1】。

【解説】

小児CKDに特徴的な合併症として成長障害があげられる。成長障害は最終身長のみならず、精神的成長や社会性獲得に対して悪影響を及ぼす。現在、小児CKDにおける低身長に対して遺伝子組換えヒト成長ホルモン(rhGH)療法が保険適用となっている。小児CKD患者に対するrhGH療法の有効性と有害事象についてSRを行った。

1. 小児CKDにおける成長障害

小児CKDにおける成長障害の要因として、栄養摂取不足、水・電解質異常、CKD-MBD、代謝性アシドーシス、貧血、内分泌学的異常などがあげられる。良好な成長を獲得するには、eGFR>60 mL/分/1.73 m²が必要とされており、小児CKDではCKDステージ3で成長障害が顕在化するため、定期的な身長測定が重要である。わが国の小児CKD 297名の報告では、CKDステージ3(194名)の身長は-1.1±1.4 SD、ステージ4(90名)の身長は-1.7±1.7 SD、ステージ5(13名)の身長は-2.7±2.0 SDとCKDの進行に比例して低身長が顕在化していた¹。

2. rhGH療法推奨の根拠

これまで小児CKDに対する大規模な質の高いRCTは存在しない。観察研究では、rhGH療法による身長獲得に関して、rhGHを最大4年間投与(中央値1.5年)された小児CKD787例を、rhGH未投与の787例と比較した報告があり、rhGH投与群で投与2.5年後以降、身長の成長速度のSDスコアが有意に改善したとしている²。また、CKDステージ3~5の患者または透析・移植患者を対象とした観察研究3編では、いずれも最終身長の改善が示されている^{3~5}。RCTでは、乳児を含む保存期CKD患者、透析患者、

移植患者に対するrhGH療法の報告があり^{6~9}、いずれもコントロール群と比較して身長や成長速度のSDスコアの有意な改善が報告された。ただし、これらのRCTはオープンラベルで二重盲検化されておらず、1つのRCT⁷では異なるrhGHの投与量で比較されていた。これらを含むRCTをもとに、コクランレビューでは28国際単位/m²/週(≒0.35 mg/kg/週)のrhGH投与を推奨している^a。

rhGH療法と関連する可能性のある有害事象として、悪性腫瘍の発生、腎機能増悪、耐糖能異常の出現、頭蓋内圧の亢進、CKD-MBDの増悪があげられる。悪性腫瘍の発生については観察研究が3編あり、いずれにおいてもrhGH投与と関連した悪性腫瘍リスク上昇は認めなかった。腎機能増悪については観察研究が4編あり、いずれにおいてもrhGH投与による有意な腎機能増悪を認めなかった。耐糖能異常の出現についてはRCTが1編、観察研究が2編あり、いずれもrhGH投与と耐糖能異常の有意な関連を認めなかった。頭蓋内圧の亢進については観察研究が2編あり、Notoらによる報告では、北米のrhGH市販後調査データに登録された65,204例(うちCKD 2,144例)において、CKD群ではほかの疾患に対するrhGH投与群に比べ、頭蓋内圧亢進発生数が多かったとしている¹⁰。一方、Fineらの報告ではrhGH投与の有無で頭蓋内圧亢進の発生に有意差を認めなかった¹¹。CKD-MBDへの影響については、観察研究2編で解析されており^{12,13}、rhGHを投与した群は非投与群より副甲状腺ホルモン(iPTH)が高くなる傾向にあったが、有意差はみられなかった。ただし、iPTHが500 pg/mL以上の患者では身長の成長速度のSDスコア変化が低い傾向にあった¹²。

以上より、今回検索したRCTおよび観察研究では、エビデンスの質は高くないものの、すべてにおいて

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17

rhGH療法による身長獲得の有意性が示されている。さらに今回、rhGH投与による有害事象についてSRを行い、rhGH投与との有意な関連性が示された有害事象を認めなかった。このことから、本ガイドラインでは、CKD診療ガイドライン2018における「投与を提案する(A2)」^Bより変更し、小児CKDに対するrhGHの「投与を推奨する(B1)」とした。ただし、rhGH療法を行う際は、CKD-MBDのコントロールに十分留意する必要がある。欧州小児腎臓学会のガイドラインでは、iPTH値が500 pg/mL以上ではrhGH療法を中止し、iPTH値のコントロールを優先するように記載されている¹⁴。

3. わが国のrhGH療法の適応と実際

わが国では、1997年からrhGHが保険適用となり、2015年には治療開始時の適応基準が改定された。現在、rhGHに対する保険収載された治療適応は、①骨年齢が男子17歳未満、女子15歳未満、②現在の身長が同性、同年齢の -2.0 SD以下、または年間の成長速度が2年以上連続して -1.5 SD以下、③血清Cr値が年齢性別ごとの中央値の1.5倍以上が持続、もしくは $eGFR < 75$ mL/分/1.73 m²となっている。なお、小児慢性特定疾病医療費助成制度では、身長が -2.5 SD以下の患者が対象である。投与量は0.175 mg/kg/週、週6~7回皮下注で開始し、投与開始6カ月以降の評価で、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男子17歳、女子15歳に達するまでに身長が -2.0 SDに達する見込みがない場合には、0.35 mg/kg/週まで増量が可能である。治療継続の適応基準は、①年間の成長速度が4.0 cm以上、②治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が1.0 cm以上、③治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が2年目で2.0 cm以上、3年目で1.0 cm以上、の場合である。rhGH療法の終了基準は、①治療継続の適応基準を満たさなかった場合、②骨年齢で男子17歳以上、女子15歳以上に達した場合、③重篤な有害事象が発生した場合である。わが国の報告では、身長が -2.0 SD以下の小児CKDにおけるrhGH使用の割合は、CKDステージ3で19.5%、ステージ4で31.0%、ステージ5で25.0%となっており¹、使用率

が決して高くないことが問題である。rhGH継続期間が身長獲得と正の相関があり、透析期間とrhGH療法開始年齢が身長獲得と負の相関がある5、15ため、乳児を含め、適応を満たせば積極的にrhGH療法を開始することが望ましい。ただし、特に乳幼児の成長には適切な栄養摂取が極めて重要であり、十分なエネルギー摂取の確保に留意する必要がある。

文献検索

データベース：PubMed

期間：2001年1月~2021年12月

検索式：("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields])) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields])) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "chronic renal failure"[All Fields])) AND ("infant"[All Fields] OR "child"[All Fields] OR "adolescent"[All Fields]) AND ("growth hormone"[MeSH Terms] OR ("growth"[All Fields] AND "hormone"[All Fields]) OR "growth hormone"[All Fields])) AND ((2001/1/1:2021/12/31[pdat]) AND (english[lang] OR japanese[lang]))

参考文献

- a. Hodson EM, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; 15 : CD003264.
- b. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

引用文献

1. Hamasaki Y, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 1142-8.
2. Seikaly MG et al. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 1711-7.
3. Gil S, et al. Pediatr Nephrol 2018 ; 33 : 175-80.
4. Gil S, et al. Pediatr Nephrol 2012 ; 27 : 1005-12.
5. Haffner D, et al. N Engl J Med 2000 ; 343 : 923-30.
6. Fine RN, et al. Kidney Int 2002 ; 62 : 688-96.
7. Hertel NT, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2002 ; 15 : 577-88.
8. Santos F, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1190-7.
9. Bacchetta J, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 824-32.

10. Noto R, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2011 ; 24 : 627-31.
11. Fine RN, et al. Pediatr 2003 ; 142 : 539-45.
12. Borzych D, et al. Kidney Int 2010 ; 78 : 1295-304.
13. Bérard E, et al. Pediatr Nephrol 1998 ; 12 : 304-10.
14. Drube J, et al. Nat Rev Nephrol 2019 ; 15 : 577-89.
15. Nissel R, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 1359-65.

* * *

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

13-8

小児CKD患者における腎性貧血

【解説要旨】 小児CKD患者の腎性貧血に対してはエビデンスレベルの高い研究が存在しないため、成人CKD患者の腎性貧血への対応方針に概ね準拠する。ただし、小児CKDと成人CKDとでは原疾患が異なることや、体格による薬剤の投与量や治療反応性の違い、年齢による基準値や注意すべき合併症の違いが存在することを認識する必要がある。鉄剤の開始基準は貧血を有する小児CKD患者で、鉄欠乏状態(TSAT \leq 20%または血清フェリチン値 \leq 100 ng/mL(100 μ g/L))にあるものとする。ESA治療の開始基準は複数回の検査で10.0 g/dL未満となった場合を目安とする。

【解説】

1. 小児CKD患者の貧血の診断と評価

小児の貧血を示す血中ヘモグロビン濃度(Hb値)の基準値は年齢と性別によって異なっている。15歳以上の場合は成人と同様に、男性ではHb値が13.0 g/dL未満、女性では12.0 g/dL未満とされる。一方、15歳未満の場合は男女ともに、生後6カ月以上5歳未満で11.0 g/dL未満、5歳以上12歳未満で11.5 g/dL未満、12歳以上15歳未満で12.0 g/dL未満とWHOにより基準が決められている(表9)^a。

小児CKD患者に対する腎性貧血の初回評価では、血算(Hb値、赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数)、網状赤血球数、血清フェリチン値、血清鉄(Fe)、総鉄結合能(TIBC)、血清トランスフェリン飽和度(TSAT) #、血清ビタミンB₁₂値、血清葉酸値を測定する。ビタミンB₁₂や葉酸の欠乏を認める頻度は高くないが、治療可能な病態であるため初回は併せて測定を行う^b。

血清トランスフェリン飽和度(TSAT) = (血清Fe/TIBC) \times 100(%)

2. 小児CKD患者の貧血治療：鉄剤治療

K/DOQIガイドライン(2006年)^c以降、小児CKD患者に対する鉄剤治療に関する新しいエビデンスが存在しないため、成人CKD患者に対するものと基本的には同様である。貧血を有する小児CKD患者のうち鉄欠乏状態にあるものに対しては、鉄剤使用のリスク(アナフィラキシーや急性副反応など)と期待されるベネフィット(貧血に伴う症状の改善や輸血の

表9 貧血の定義：Hb値閾値(g/dL)

生後6カ月以上5歳未満	11.0
5歳以上12歳未満	11.5
12歳以上15歳未満	12.0
女性：15歳以上(妊娠中ではない)	12.0
女性：15歳以上(妊娠中)	11.0
男性：15歳以上	13.0

(文献aより引用、一部改変)

回避など)を個々の患者に対して評価を行ったうえで治療を開始する。鉄欠乏状態の基準は各国のガイドラインによってさまざまであるが、本ガイドラインではTSAT \leq 20%または血清フェリチン値 \leq 100 ng/mL(100 μ g/L)を鉄剤治療の開始基準とする。一方、鉄剤治療の中止基準については明確なエビデンスが存在しないが、成人CKD患者の腎性貧血の指標にならない、血清フェリチン値が300~500 ng/L程度となった場合に、鉄剤投与を減量・中止するのがよいと考えられる。

鉄剤の投与経路は経口と静注とがあるが、維持血液透析を行っている場合でなければ経口投与が勧められる。

3. 小児CKD患者の貧血治療：ESA治療

赤血球造血刺激因子製剤(ESA)治療開始前には、リスク(ショック、血栓塞栓症、血圧上昇など)と治療によって期待されるベネフィットを個々の患者に対して評価を行うとともに治療可能な貧血の原因が解消されていることを確認する。例えば、鉄欠乏状

態にあることがわかれば、まず鉄剤治療を行い、鉄が十分補給された状態でも貧血が持続するか確認する必要がある。悪性腫瘍や脳血管障害の既往のある成人CKD患者に対してESA治療を開始する際は細心の注意が必要であると、KDIGOガイドライン(2012年)に記載がある^b。小児CKD患者については十分なエビデンスはないが、成人と同様に悪性腫瘍や脳血管障害の既往に注意を払う必要があると考えられる。

ESA治療に関する小児CKD患者を対象としたRCTは存在しないが、KDIGOガイドライン(2012年)^bでは、複数の臨床研究^{1~3}を参考に、9.9 g/dL以下の貧血を有する小児CKD患者では、運動能力が低下することや、死亡率や左室肥大のリスクが上昇したりする可能性があることが述べられている。したがって、生存率や運動能力、QOLの改善、入院頻度の減少を目指し、積極的に貧血を治療する必要がある。そこで、複数回の検査でHb値が10.0 g/dL未満となる場合をESA治療の開始基準とする。

一方、ESAの維持治療における目標Hb値は、成人CKD患者においては高いHb値とCVDイベントの増加に関連があることから、13.0 g/dLを超えないようにすることが推奨されている。また、小児におけるHb値の管理範囲としては、KDIGOガイドライン(2012年)^bにおいて11.0～12.0 g/dLの記載がある。しかし、小児においてはCVDイベントの増加のエビデンスはなく、むしろ、透析中の小児CKD患者においてHb値が12.0 g/dL以上であることとCVDイベントの増加は関連がない、とする報告もあり⁴、本ガイドラインでは目標Hb値の上限を設定しない^d。ただし、ESAは血圧の上昇や血栓塞栓症の増加をきたし得るため、高血圧が存在する場合や、バスキュラーアクセスの管理を要する場合などは、個々の患者の状態に合わせた目標Hb値の設定が必要となる。

ESAに対する反応性は患者によって異なる。また同じ患者であっても治療開始後に反応性が低下することもある。そのため、適宜ESAに対する反応性を評価し、その原因を検索し対応する(表10)^b。一般的に、治療反応性の違いにより、小児のほうが成人と比べて体格に比して必要ESA量が多い^{5,6}。日本では小児に保険適用のあるESA製剤は遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(recombinant human erythropoietin: rHuEPO)製剤とダルベポエチンアルファ(DA)であるが^{7,8}、米国では2018年に持続型ESA製剤であるエポチンベータベゴル(CERA)が認可された。ほかのESA製剤を安定して使用している透析中の5～17歳の小児患者に対して、そのESA製剤から変換する場合に認められている。DAと比較して投与回数が減少するため、患者と家族の負担軽減、アドヒアランスの向上につながり、その意義は大きい。今後、日本においても小児CKD患者への適応拡大が望まれる。

4. 小児CKD患者の貧血治療：HIF-PH阻害薬治療

低酸素誘導因子(HIF)は低酸素状態に対して防御的に働く転写因子で、エリスロポエチンの発現を制御している。低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)によって水酸化を受けたHIFはユビキチン化を受け分解される。HIF-PH阻害薬はHIFの発現を促し、低酸素状態におけるエリスロポエチンの発現を調整する。2019年より腎性貧血の治療薬として認可されている^e。小児CKD患者に対しては臨床試験が行われておらず、現時点ではエビデンスが存在しない。しかし、今後成人CKD患者に対するエビデンスの蓄積とともに、小児CKD患者の腎性貧血の治療選択肢の1つとしてあげられる可能性がある。

表10 ESA欠乏以外の腎性貧血の原因

治療可能な病態	鉄欠乏、ビタミンB ₁₂ /葉酸欠乏、甲状腺機能低下、ACEI/ARB服用、服薬アドヒアランス低下
治療可能ではない病態	感染/炎症、透析効率低下、溶血、出血、副甲状腺機能亢進、赤芽球癆、悪性腫瘍、低栄養
治療が困難な病態	異常ヘモグロビン症、骨髄病変

(文献bより引用、一部改変)

文献検索

データベース：PubMed

期間：●年●月●日～●年●月●日

検索式：("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "chronic renal failure"[All Fields])) AND ("infant"[All Fields] OR "child"[All Fields] OR "adolescent"[All Fields]) AND ("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms] OR "anemia"[All Fields]) AND ((2001/1/1:2021/12/31[pdat]) AND (english[lang] OR japanese[lang]))

ハンドサーチを追加した

参考文献

a. de Benoist B, et al. Worldwide prevalence of anaemia

1993–2005 : WHO global database on anaemia. WHO, 2008.

- b. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 279–335.
- c. KDOQI : National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 (5 Suppl 3) : S11–S145.
- d. Yamamoto H, et al. *Ren Replace Ther* 2017 ; 3 : 36.
- e. 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. *日腎会誌* 2020 ; 62 : 711–6.

引用文献

1. Morris KP, et al. *Arch Dis Child* 1993 ; 69 : 580–6.
2. Warady BA, et al. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1055–62.
3. Mitsnefes MM, et al. *J Pediatr* 2006 ; 149 : 671–5.
4. Rheault MN, et al. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 177–82.
5. Koshy SM, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 209–19.
6. Bangbola OF, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 571–9.
7. Hattori M, et al. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 582–8.
8. Hattori M, et al. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 634–41.

* * *

【解説要旨】 CKDの病態下で骨・ミネラル代謝が骨格形成、血管や軟部組織の石灰化などに及ぼす影響を骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)と定義しており、小児においては成長にも大きく影響する。小児CKDに対するCKD-MBDの管理において、血清Ca値、P値の管理目標は、すべてのCKDステージで年齢相当の基準値範囲内とすることを推奨する。高リン血症のコントロールには、P摂取制限およびP吸着薬を使用する。また血清intact PTHの管理目標は、CKDステージ3までは70 pg/mL以下、ステージ4は100 pg/mL以下、ステージ5/5Dでは100～300 pg/mLとする。活性型ビタミンD製剤の投与は、高カルシウム血症を伴わない血清intact PTH高値の症例が適応となる。

【解説】

CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)は、腎機能の低下に伴ってみられる普遍的な合併症であり、ミネラル代謝、副甲状腺機能、骨代謝、血管石灰化、成長障害などの広範な病態を包括している。特に成長障害は、小児CKDにおけるCKD-MBDの合併症として重要であり、正常な最終身長¹の達成は小児CKD患者の管理における大きな課題となる。また心血管系の石灰化に関係する因子として、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の関与が示され、Ca値、P値、intact PTH値などの適正なコントロールは、小児CKD患者の長期的な生命予後の点からも重要であると考えられている¹。

ステージ2から血清Ca、P、intact PTH、ALPをモニタリングすることを推奨する。さらに代謝性アシドーシスは、水素イオンが骨に直接作用することにより骨からカルシウムを放出し、骨脱灰(骨軟化症、くる病)を引き起こすことが知られている。小児のCKDステージ3～5患者を対象とした大規模な前方視的研究において、代謝性アシドーシスは追跡調査中の血清intact PTH値の上昇と有意に関連していた²と報告されており、重炭酸イオン濃度のモニタリングも同様に推奨する。モニタリングの間隔については、いくつかの論文をもとにしたEuropean Society for Paediatric Nephrology CKD-MBD and Dialysis working groupsによるコンセンサスペーパー^bでは、**表11**のように示されており参考にすることを提案する。

1. 管理開始時期

CKD診療ガイドライン2018^aに引き続き、CKDス

また小児では、定期的に単純X線写真を撮影し、

表11 CKDステージ別血清マーカーの評価間隔の目安(カ月)

血清マーカー	CKDステージ			
	2	3	4	5/5D
Ca, P	6	6	3	1
ALP	12	6	3	1～3
PTH	12	6	3	1～3
25(OH)D ^a	12	6	3～12	3～12
Bicarbonate	6	6	3	1

異常値の程度、年齢、CKDの進行、治療によって個々の患者で評価間隔を変更する。
^a ビタミンD投与を要した時は3カ月後に確認する。その時基準値であればビタミンDを継続し、6カ月ごとに測定する。低値の時は集中補充療法を1回行い、3カ月後に再検する
 (文献bより引用、一部改変)

くる病や骨折などの骨変化を観察することが望ましい。

2. 血清Ca, Pの管理目標

小児の血清Ca, Pの管理目標について、エビデンスレベルの高い研究はないが、KDIGOガイドライン2009^c, KDIGOガイドライン2017 Updated, CKD診療ガイドライン2018^aなどをもとに、年齢相当の基準値範囲内に維持することを提案する(表12)。

血清Pの基準値は小児期に変化し、生後3カ月未満の乳児で最も高く、その後年齢が上がるにつれて徐々に低下する。

3. 血清intact PTH値の管理目標

血清PTHは、ステージ2から上昇をはじめ、ステージ3には大多数が上昇を認める³、これはビタミンDの活性化障害によってであり、結果として低カルシウム・高リン血症となる⁴。

intact PTH値の管理目標について確立されたものはないが、K/DOQIガイドラインでは、ステージ2, 3は正常範囲内、ステージ4では正常の1～2倍、ステージ5/5Dでは3～5倍に管理することが推奨されている^e。The European Dialysis Working Groupのガイドラインでは、ステージ2, 3は正常範囲内、ステージ4～5Dでは正常の2～3倍まで^fと示されており、KDIGOガイドラインではステージ5Dでは正常の2～9倍までとされている^{g,d}。平均PTH値が500 pg/mLを超える(正常の9倍を超える)腹膜透析患者は、PTH値の低い患者と比較して、身長 SDS (standard deviation score) の有意な減少を示した(-0.28 versus -0.05 SDS per year; p<0.05)という報告があり⁵、IPPNからは、小児腹膜透析患者における適正PTH目標値は正常の1.7～3倍(100～200 pg/mL)と提案されている。この範囲であれば、成長障害や左室肥大などの合併症が少ないことが示されている⁶。

しかし現時点では、intact PTHの管理目標値は確立されていない。KDIGOガイドライン2017では、intact PTH値はCKD-MBD管理の一部であり、さまざまなデータを組み合わせて評価する必要があるた

表12 血清P, Ca値の年齢別基準値

年齢	血清P (mg/dL)	血清Ca (mg/dL)
0～1カ月	5.00～7.70	9.00～11.02
1～2カ月	4.80～7.50	9.00～11.01
2～3カ月	4.60～7.30	8.99～11.00
3～4カ月	4.48～7.10	8.98～10.99
4～5カ月	4.38～6.95	8.98～10.98
5～6カ月	4.27～6.80	8.98～10.97
6～7カ月	4.18～6.70	8.98～10.97
7～8カ月	4.10～6.63	8.97～10.95
8～9カ月	4.01～6.58	8.95～10.93
9～10カ月	3.95～6.50	8.93～10.90
10～11カ月	3.90～6.41	8.91～10.89
11～12カ月	3.90～6.40	8.87～10.84
1歳	3.86～6.23	8.81～10.64
2歳	3.80～6.00	8.79～10.45
3歳	3.80～5.90	8.77～10.32
4歳	3.85～5.80	8.75～10.28
5歳	3.90～5.80	8.74～10.24
6歳	3.90～5.80	8.73～10.23
7歳	3.90～5.80	8.73～10.20
8歳	3.85～5.80	8.73～10.18
9歳	3.80～5.80	8.73～10.14
10歳	3.75～5.80	8.73～10.13
11歳	3.70～5.80	8.72～10.10
12歳	3.60～5.80	8.72～10.08
13歳	3.50～5.80	8.72～10.05
14歳	3.33～5.70	8.72～10.05
15歳	3.20～5.50	8.72～10.03
16歳	3.08～5.30	8.72～10.03
17歳	2.90～5.10	8.72～10.03
18歳	2.80～4.90	8.70～10.03
19歳	2.80～4.80	8.70～10.03
20歳	2.80～4.70	8.70～10.03

め、目標値よりも個々のトレンドを用いることの有用性が示されている^d。以上を勘案し、わが国における管理目標値は、CKD診療ガイドライン2018^aと同様に、CKDステージ3までは正常範囲内(70 pg/mL以下)、ステージ4は100 pg/mL以下、ステージ5/5Dでは100～300 pg/mLが妥当であると考えた。

4. 他臓器合併症予防におけるCKD-MBD管理の重要性

高カルシウム血症と高リン血症は、血管の石灰化に関係していることが報告されている^{9, 7~10}。一方、低カルシウム血症や低リン血症は、小児CKDにおける骨塩量の低下と関連している^{6, 11}。透析中の小児における血清P値の上昇は、血管壁の肥厚、動脈硬化および血管石灰化の増加と関連している^{12~17}。血清P値の上昇は、透析患者における死亡率の上昇と関連しており、保存期CKDにおいてさえも心血管系の変化と関連があると報告されている¹。以上の結果から、血清P値を基準値範囲内に維持することは、CVDリスクおよび死亡率を減少させるために重要であることが示されている。また、CKDの進行に伴いバランスのとれたミネラル代謝を維持するためには、PTH値を適度に上昇させることが必要となる。

CKD診療ガイドライン2018^aにおいて、CKDステージ3~5における血清Ca×P積の管理目標値は、12歳未満は65 mg²/dL²未満、12歳以上は55 mg²/dL²未満と提案されている。これは、小児CKDにおいて頸動脈の中膜肥厚がCa×P積に相関していること^{18, 19}、小児透析患者における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²⁰ことなどから作成された、K/DOQIガイドラインと同様の値を採用したものである。一方、近年の成人CKD-MBD管理において、Ca×P積は管理目標に加えられていない。

5. CKD-MBDの治療

CKDステージの進行とともに血清P値は上昇するため、年齢相当の正常上限を超えた場合には、食事療法によってPの摂取制限を開始する。小児においては成長を考慮する必要があるため、たんぱく質の摂取制限は行うべきではなく、Pの含有量が多い食品や食材を減らすように食事指導を行う必要がある。乳幼児には、P含有量の少ない治療用特殊ミルクを用いて対応する。しかし、食事療法だけでは血清P値やPTH値のコントロールが不十分な場合は、P吸着薬を使用する。P吸着薬としては、沈降炭酸Caやセベラマー塩酸塩があげられるが、初めはCa含有製剤を優先するのが一般的である^{8, 21, 22}。わが国でも

沈降炭酸Caが最も一般的に使用される。しかし、高カルシウム血症患者には、Caを含まないP結合性ポリマー（セベラマー塩酸・ビキサロマー）、炭酸ランタン水和物、鉄製剤（クエン酸第二鉄水和物、スクロオキシ水酸化鉄）などのP酸塩結合薬を使用する必要がある。これらの薬剤には、わが国において小児投与における保険適用がないことが問題となるが、実臨床においては必要であると考えられるため状況に応じて使用する。

次に、ビタミンD欠乏症は小児CKDでは頻度が高く、CKD-MBDの進行に寄与している。ガイドラインおよびclinical practice recommendationsでは、CKDステージ2~5Dの患者において活性型ビタミンD製剤の使用を推奨しており^{1, 23}、本ガイドラインにおいてもCKD診療ガイドライン2018^aと同様に推奨する。

シナカルセトは、副甲状腺を含むいくつかの組織で発現しているCa感受性受容体(CaSR)のアロステリック調節因子である。CaSRの感度を高め、その結果として血清Ca値、P値、PTH値が低下することにより、二次性副甲状腺機能亢進症をよりよくコントロールすることが可能であることが報告されている²⁴。小児を対象とした研究は、2件のRCT、9件の非対照介入研究または観察研究および症例研究によりPTH低下作用について報告されている。2017年のEMAは、標準治療で二次性副甲状腺機能亢進症が十分にコントロールできない透析中の3歳以上の小児においてシナカルセトの使用を承認したが、FDAは小児への使用を承認していない²⁵。未だ小児におけるエビデンスは乏しく、わが国においても小児に保険適用はないが、実臨床では使わざるを得ない症例が存在しているため使用を否定しない。

文献検索

データベース：PubMed

期間：●年●月～2022年1月

検索式：

(chronic kidney disease OR end stage kidney disease OR dialysis) AND (children OR pediatric) AND (parathyroid hormone OR intact PTH) AND (growth OR growth impairment) AND mineral bone disorder AND secondary hyperparathyroidism AND (cardiovascular disease OR calcification OR left ventricular hypertro-

phy) AND hyperphosphatemia AND phosphate binder AND calcium AND calcitriol AND cinacalcet
前回のガイドライン作成期間に検索した論文をベースとして、今回の改訂に際し2022年1月までの期間で検索した。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス
- b. ESPN Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD)and Dialysis working groups and CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant 2021 ; 36 : 413-25.
- c. KDIGO CKD-MBD Work Group. Kidney Int Suppl 2009 ; 113 : S1-S130.
- d. KDIGO CKD-MBD Update Work Group. Kidney Int Suppl 2017 ; 7 : 1-59.
- e. K/DOQI Work Group. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 (Suppl 2) : S11-104.
- f. EPDWG. Pediatr Nephrol 2006 ; 21 : 151-9.
- g. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2001 ; 37 (Suppl 2) : S66-S70.
- h. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 (s Suppl 3) : S1-S100.

引用文献

1. Voormolen N, et al. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 2909-16.
2. Harambat J, et al. Kidney Int 2017 ; 92 : 1507-14.
3. Portale AA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014 ; 9 :

344-53.

4. Wesseling-Perry K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 146-52.
5. Borzych D, et al. Kidney Int 2010 ; 78 : 1295-304.
6. Haffner D, et al. Pediatr Nephrol 2013 ; 28 : 537-45.
7. Shroff R. Pediatr Nephrol 2013 ; 28 : 583-93.
8. Shroff R, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2996-3003.
9. Shroff R, et al. J Am Soc Nephrol 2013 ; 24 : 179-89.
10. Dangardt F, et al. PLoS One 2018 ; 13 : e0198547.
11. Bakkaloglu SA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1860-6.
12. Goodman WG, et al. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1478-83.
13. Oh J, et al. Circulation 2002 ; 106 : 100-5.
14. Civilibal M, et al. Pediatr Nephrol 2006 ; 21 : 1426-33.
15. Briese S, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 1906-14.
16. Groothoff JW, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 2953-61.
17. Mitsnefes MM, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 2796-803.
18. Litwin M, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1494-500.
19. Mitsnefes MM, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 2796-803.
20. Civilibal M, et al. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 555-63.
21. Gutekunst L. J Ren Nutr 2016 ; 26 : 209-18.
22. Fernando S, et al. Calcif Tissue Int 2021 ; 108 : 423-38.
23. Shroff R, et al. Nephrol Dial Transplant 2017 ; 32 : 1098-113.
24. Goodman WG. Pediatr Nephrol 2003 ; 18 : 1206-10.
25. Kim J, et al. JAMA 2018 ; 319 : 21-2.
26. Nusken E, et al. Pediatr Nephrol 2015 ; 30 : 1173-9.
27. Aicardi G, et al. Am J Hum Biol 2000 ; 12 : 610-5.
28. Bakkaloglu SA, et al. The Spectrum of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease, 2nd ed, Oxford University Press, 485-508, 2010.

* * *

【解説要旨】「移行医療(Health care transition)は転科(transfer)の有無にかかわらず、小児から成人医療へ移行するプロセス」であり、転科は移行(transition)の一部の出来事にすぎない。転科を行わない場合であっても患者自身の自立(自律)支援は重要である。移行プログラムは、慢性疾患を抱えた子ども達が小児医療から成人医療へ円滑に移行できるよう助け、患者の自立/自律や社会参加を計画的に支援するものである。患者が自立/自律に向けて成長することをサポートするプログラムであり、移行を具体的に見据えた支援は12歳くらいから開始することが望ましい。小児CKDでは小児特有の疾患や合併症を有している場合も少なくなく、小児と成人では各疾患における治療方針や管理環境が異なる場合も多い。成人診療科への転科前には時間をかけて本人に説明し、理解を得る必要がある。また、転科の際には小児科医と成人診療医は情報共有を行い、両診療科の十分な連携が必須である。

【解説】

小児期発症の慢性疾患患者の多くが、小児医療の進歩と治療成績の向上により成人期まで生存できるようになり、思春期・成人期以降も継続した医療の提供が必要となっている。これは腎疾患も同様で、小児期に発症したCKDの治療や管理方法が進歩したことで腎機能予後、生命予後はともに改善している。ESKDに至った症例でも透析医療、腎移植が確立した治療となり、患児の長期予後が改善し、思春期・成人へ継続した医療の提供が必要となった。武井らはわが国では20歳を超える小児慢性疾患患者が、毎年1,000人ずつ増加していると報告¹しており、移行医療は慢性疾患に共通の課題である。

1. 移行医療とは

米国思春期学会からの声明で、「移行(transition)」とは、「小児科から内科への転科を含む一連の過程を示すもの」^aであることが示された。2016年英国のNICEガイドラインでは「移行は小児から成人モデルの医療へ移動(move)するプロセス」と定義され^b、2018年に米国小児科学会はclinical reportで「移行医療(Health care transition)は新しい医師への転科(transfer)の有無にかかわらず、小児から成人医療へ移行するプロセスである」^cとしている。転科は移行の一部の出来事にすぎない。転科を行わ

ない場合であっても患者自身の自立(自律)支援は重要であり、成人診療科への転科支援や成人期疾患管理の体制整備はその一部にすぎない。

2. 海外の現状と移行医療

米国では1980年代から慢性疾患を有する小児に対する移行医療の重要性が認識されていた。1993年に米国思春期学会から「移行」の定義が発表され^a、転科が移行の一部にすぎないことが示された。2002年には米国小児科学会・米国家庭医学会・米国内科専門学会が合同で「医療ケアを要する思春期・若年成人に対する移行医療についての提言」を発表し、小児科と成人診療科が共同して移行医療を推進する必要性について提言した^d。これをもとに2011年にはすべての若年成人で12～14歳の早期から移行プログラムを開始し、発達段階や知的能力に応じ徐々にすすめることが望ましいとし、具体的なアルゴリズムが提示された^e。

腎臓領域では、2011年に国際腎臓学会・国際小児腎臓病学会から「小児慢性腎臓病患者の移行医療について提言」が出され^f、14～24歳で移行を考慮し、転科前に十分な準備と評価を行い、内科と情報共有を行うことが必要であるとし、移行プログラムの必要性を提言している。

3. わが国の現状と移行医療

わが国では2012年に移行プログラムは個々の患者自身が行動計画を作成し、実行・評価することが必要であると提唱され²、自分の病気について理解を深め、自己管理が可能となり、また社会で生活ができることが円滑な移行に重要であることが示された。また、2015年度には厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」研究班診療ガイドライン分科会トランジションWG(日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会)から「小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言—思春期・若年成人に適切な医療を提供するために—」^gが発表され移行プログラムが提唱された。2016年には日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会が監修し、「思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド」^hを、2019年には「腎疾患の移行期医療支援ガイド—IgA腎症・微小変化型ネフローゼ症候群—」ⁱが発刊されるなど、移行医療が医療全体の普遍的問題として認識されるようになり、移行医療への取り組みが進んでいる³。また2021年には患者が自身の病気や現在の管理について理解を深める一助となるよう、小児慢性腎臓病患者のための移行期医療支援ツール「おしっこ(尿)と腎臓の不思議」^jが作成された。この書籍は小学校高学年から中学生以上を対象とし、検査や病気、治療について平易な言葉で解説がなされており、今後患者の疾患理解や自立/自律を助けるものとなるよう活用が期待される。

2014年に日本腎臓学会・日本小児腎臓病学会・日本小児泌尿器科学会が合同で、「成人期に達した小児期発症慢性腎疾患患者の成人医療への移行に関する実態把握のための調査研究」を実施し⁴、20歳以上の小児期発症CKD患者を対象として調査が行われた。20歳以上の患者は3,138人、このうちすでに成人施設へ転科している患者(転科群)の34.5%が25歳以降に成人医療機関へ転科しており、小児科で管理を継続している患者(未転科群)の43.3%が25歳以降も小児科で管理を継続されていた。また、移行プログラムを有する施設は小児施設で4施設(4.0%)、成人施設では0施設であった。本結果から移行プログラムを有する施設が非常に少ない現状が明らかになった。

また、移行医療を進めるためには医師や看護師のみでなく、薬剤師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなど多職種チームで対応することが望ましいが、移行の認識が医療者のなかでも十分ではないことが示唆された。

4. 移行プログラム

移行プログラムは、慢性疾患を抱えた子ども達が小児医療から成人医療へ円滑に移行できるよう助け、患者の自立/自律や社会参加を計画的に支援するものである。すなわち、患者が自立/自律に向けて成長することをサポートするプログラムであり、移行を具体的に見据えた支援は12歳くらいから開始することが望ましいといわれている。移行支援は年齢に見合ったヘルスリテラシーの獲得、メンタルヘルスの維持、家族・親子関係の成長、本来の学力・能力に見合った社会技能の獲得、成人医療への転科の重要性の理解といった視点でかかわることが望ましく、患者本人のみでなく、家族にもかかわっていくことが必要である。

思春期・青年期のCKD患者は、精神的に不安定で衝動的な行動やノンアドヒアランス(患者が治療の内容や必要性などを十分に理解したうえで、「自らの意思で遵守しない」場合をいう)が多いといわれ、しばしば心理的・社会的に未成熟な大人になりやすく、成人後の社会適応に困難を生じやすいといわれる^f。小児CKD患者はノンアドヒアランスや、自身の病気を理解できておらず自立が不十分であるため、服薬を含めた自己管理が不十分となるリスクがある。これにより、腎機能低下の進行、透析患者では透析不足の、移植患者であれば移植腎の機能喪失に結びつく可能性がある。Stamらは健常人と小児期から慢性疾患を有する患者(小児がん経験者、Hirschsprung病、食道閉鎖、直腸肛門奇形、ESKDの5群)を比較して、小児慢性疾患患者のうちESKD患者は、慢性疾患を有さない人に比べて自主性や性に関する事項、社会性が劣っていると述べている⁵。このような問題を避けるためにも、小児CKD患者においても早期から自立/自律支援が重要であり、時間をかけて支援を行うことが大切である。

移行プログラムは各国の社会や医療事情に合わせる必要があるが、施設独自に作成している移行プログラムに、その有用性・妥当性を評価されたものはない。患者自身が自分の病気を正しく理解し、自己管理ができ、患者自身が自分の病気の管理方針に関して自己決定権をもてるようにすることが重要であり、そのためには患者が「理解し、できていること」と「理解できていないこと、できないこと」について患者自身と医師・看護師のみならず患者にかかわる医療チームの全員が理解している必要がある。患者自身が病気についてどの程度理解できており、自己管理ができているのか実情を把握し、支援の効果を測定することがプログラムのなかでは重要視され、それを助けるものが移行支援ツールである。

移行支援ツールには、①移行チェックリスト、②移行サマリーがある。移行チェックリストは患者の準備状態を評価するためのツールであり、国際腎臓学会/国際小児腎臓病学会から出された提言では、移行準備のため transition medical passport, a self-administered transition, readiness survey, TR(x) ANSITION scale などのツールを使用することが推奨されている²。現在海外で使用されている代表的なツールとして、Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ)^{6~8}, TR(x) ANSITION scale⁹, STARx Questionnaire^{10, 11}, Transition-Q¹² などがあがるが、日本語版が作成されているのは TRAQ のみである^{13, 14}。TRAQ や TR(x) ANSITION scale は疾患にとらわれず作成された初めての質問票である。

5. 転科とその問題点

小児と成人施設の臨床的管理は同じであっても、成人施設では患者数が多く、待ち時間が長い、多職種連携(特に心理社会的)サポートが限られている、小児期特有の希少疾患の経験が不足している、若年成人のためのクリニックが存在しない、若年患者が少ないことなど患者支援の点では大きく異なることが多いとされる⁵。一方、小児施設では入院病棟の問題や外来で自分の子どもと同年代の患者と一緒にすることへの違和感などが問題点として指摘される。また、小児科医は成人期に発症する成人特有の病態

や疾患、例えば妊娠・出産、悪性腫瘍、生活習慣病の管理には不慣れである。患者側の問題だけでなく、小児科医が患者自身の自己管理能力の育成の視点をもてず、患者の自立/自律を妨げる可能性があることも指摘されており²、Reissらは、小児科から内科へ転科することで、学校・仕事、社会の面において移行が促され、患者自身の自立/自律につながるとして転科を推奨している¹⁵。

転科に際し、小児特有の疾患と合併症については特に注意が必要である。小児CKDの原因の約6割を占めるCAKUTは、成人期に発症する疾患と異なる特有の下部尿路異常を合併していることが少なくない。その場合、腎機能低下のみでなく下部尿路異常に対する専門的管理の継続が必要になるなど、難しい問題を有していることがある。また、小児期発症のネフローゼ症候群やIgA腎症のように治療方針が成人と異なる疾患では、小児と成人では各疾患における治療方針や管理環境が異なること、それぞれの治療法の理解が必要であることを、成人診療科への転科前に時間をかけて本人に説明し、理解を得る必要がある。また、実際に転科を行う際には小児科医と成人診療医は情報共有を行い、両診療科の十分な連携が必須である。また、患者が不安なく転科できることが重要であり、成人診療科への転科前に十分な説明を行ったうえで、準備が整ったことが確認できれば、適切なタイミングで成人診療科への転科が望ましいと考える。思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイドでも「思春期・青年期CKD患者に対し、成人診療科への転科を推奨するのはなぜか?」という問いに対し、「思春期・青年期のCKD患者が成人診療科に転科することで、成人発症の疾患や妊娠・出産の問題に対応でき、また就学や就職の面でも自立できるよう、成人診療科への転科を推奨する。なお、転科は十分な準備を行い、社会的・心理的に安定した適切な時期を選ぶ必要がある¹⁶」としている。

文献検索

データベース：PubMed

期間：1962年1月～2021年12月31日

検索式：

移行医療

("transit"[All Fields] OR "transited"[All Fields] OR "transiting"[All Fields] OR "transition"[All Fields] OR "transitional"[All Fields] OR "transitionals"[All Fields] OR "transitioned"[All Fields] OR "transitioning"[All Fields] OR "transitions"[All Fields] OR "transits"[All Fields] OR ("patient transfer"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "transfer"[All Fields]) OR "patient transfer"[All Fields] OR ("health"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "transition"[All Fields]) OR "health care transition"[All Fields]) OR ("transfer"[All Fields] OR "transferability"[All Fields] OR "transferable"[All Fields] OR "transferred"[All Fields] OR "transferring"[All Fields] OR "transferred"[All Fields] OR "transferring"[All Fields] OR "transfers"[All Fields])) AND ("autonomies"[All Fields] OR "autonomy"[All Fields] OR ("self care"[MeSH Terms] OR ("self"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "self care"[All Fields]) OR ("independence"[All Fields] OR "independences"[All Fields] OR "independencies"[All Fields] OR "independency"[All Fields])) AND ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields])

移行プログラム

("transit"[All Fields] OR "transited"[All Fields] OR "transiting"[All Fields] OR "transition"[All Fields] OR "transitional"[All Fields] OR "transitionals"[All Fields] OR "transitioned"[All Fields] OR "transitioning"[All Fields] OR "transitions"[All Fields] OR "transits"[All Fields] OR ("patient transfer"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "transfer"[All Fields]) OR "patient transfer"[All Fields] OR ("health"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "transition"[All Fields]) OR "health care transition"[All Fields]) OR ("transfer"[All Fields] OR "transferability"[All Fields] OR "transferable"[All Fields] OR "transferred"[All Fields] OR "transferring"[All Fields] OR "transferred"[All Fields] OR "transferring"[All Fields] OR "transfers"[All Fields])) AND ("autonomies"[All Fields] OR "autonomy"[All Fields] OR ("self care"[MeSH Terms] OR ("self"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "self care"[All Fields]) OR ("independence"[All Fields] OR "independences"[All Fields] OR "independencies"[All Fields] OR "independency"[All Fields])) AND ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal

insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields]) AND ("program"[All Fields] OR "program s"[All Fields] OR "programe"[All Fields] OR "programed"[All Fields] OR "programes"[All Fields] OR "programing"[All Fields] OR "programmability"[All Fields] OR "programmable"[All Fields] OR "programmably"[All Fields] OR "programme"[All Fields] OR "programme s"[All Fields] OR "programmed"[All Fields] OR "programmer"[All Fields] OR "programmers"[All Fields] OR "programmings"[All Fields] OR "programs"[All Fields])

データベース：医中誌

期間：1970年1月～2021年12月31日

検索式：((小児医療から成人医療への移行/TH or 移行医療/AL) and ((慢性腎臓病/TH or 慢性腎臓病/AL)) (移行/AL) and (((自立支援/TH or 自立支援/AL))) ((慢性腎臓病/TH or 慢性腎臓病/AL)) and (移行プログラム/AL)

参考文献

- a. Blum RW, et al. J Adoles Health 1993 ; 14 : 570-6.
- b. Willis ER, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2018 ; 103 : 253-6.
- c. White PH, et al. Pediatrics 2018 ; 142 : e20182587.
- d. American Academy of Pediatrics, et al. Pediatrics 2002 ; 110 : 1304-6.
- e. American Academy of Pediatrics, et al. Pediatrics 2011 ; 128 : 182-200.
- f. Watson AR, et al. Kidney International 2011 ; 80 : 704-7.
- g. 平成26年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策(難治性疾患政策)研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」. 小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言—思春期・若年成人に適切な医療を提供するために—. 2015. https://cdn.jsn.or.jp/academicinfo/report/PKD_150525.pdf 2022. ●●アクセス
- h. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性腎疾患に関する調査研究班編. 思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド, 東京医学社, 2016.
- i. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎障害に関する調査研究班編. 腎疾患の移行期医療支援ガイド—IgA腎症・微小変換型ネフローゼ症候群—, 東京医学社, 2019.
- j. 厚生労働行政推進調査事業補助金(腎疾患政策研究事業)「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理および新たな対策の提言に資するエビデンス構築」班監. 小児慢性腎臓病患者のための移行期医療支援ツール お

- しっこ(尿)と腎臓の不思議, 東京医学社, 2021.
 k. Alan R. et al. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 113-7.

引用文献

1. 武井修司, 他. *小児保健研* 2007 ; 66 : 623.
2. 石崎優子, 他編. 成人移行期小児慢性疾患患者の自立支援のための移行支援について.平成25年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)慢性疾患に罹患している児の社会生活支援並びに療育生活支援に関する実態調査およびそれらの施策の充実に関する検討. **2012.**
3. 東野博彦, 他. *小児内科* 2006 ; 38 : 962-8.
4. Hattori M, et al. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 918-25.
5. Stam H, et al. *J Adolesc Health* 2006 ; 39 : 4-13.
6. Sawicki GS, et al. *J Pediatr Psychol* 2011 ; 36 : 160.
7. Wood DL, et al. *Acad Pediatr* 2014 ; 14 : 415-22.
8. Zhang LF, et al. *BMC Pediatr* 2014 ; 14 : 4.
9. Ferris ME, et al. *Ren Fail* 2012 ; 34 : 744-53.
10. Cohen SE, et al. *J Pediatr Nurs* 2015 ; 30 : 668-76.
11. Ferris M, et al. *J Pediatr Nurs* 2015 ; 30 : 691-9.
12. Klassen AF, et al. *Child Care Health Dev* 2015 ; 41 : 547-58.
13. Sato Y, et al. *Pediatr Int* 2020 ; 6 : 221-8.
14. 佐藤優希, 他. **TRAQ**. 石崎優子編. 小児期発症慢性疾患患者のための移行支援ガイド, *じほう*, 137-41, 2018.
15. Reiss J, et al. *Pediatrics* 2002 ; 110 : 1307-14.

* * *

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

【解説要旨】 腎代替療法導入は、小児腎臓病を専門とする医師により小児CKD患者および保護者へ十分な情報提供を行い、事前検査、小児CKD患者の病態および家族の状況、希望などを考慮したうえで、腎代替療法の種類(腹膜透析、血液透析、腎移植)および時期を総合的に決定する。腎代替療法導入は準備期間を必要とするため、腎機能がGFR 30 mL/分/1.73 m²前後に低下し、将来ESKDへの進行が避けられないと判断された時期に腎代替療法導入施設への紹介が望ましい。

【解説】

腎代替療法(RRT)を導入する際には、小児腎臓病を専門とする医師から小児CKD患者および保護者へRRTに関する十分な情報提供を行い、共同意思決定(SDM)を行ったうえで、腹膜透析(PD)、血液透析(HD)、腎移植のいずれを選択するかを決定する。また、生命予後やRRT導入の安全性にかかわる重篤な腎外合併症を有する場合は、保存的治療の選択肢についても情報提供を行う。RRT導入前の検査、小児CKD患者および保護者への信頼関係構築、教育を含め準備期間を必要とするため、腎機能がGFR30 mL/分/1.73 m²前後に低下し、将来ESKDへの進行が避けられないと判断された時期にRRT導入施設への紹介が望ましい¹。

1. ESKDの発生率と原疾患

2006~2011年にわが国で実施された疫学調査で、20歳未満の小児ESKD患者の発生率は4.0 pmarp (per million of the age-related population, 人口100万人あたりの患者数)であり、西欧と豪州の9.5 pmarpおよび米国の15.5 pmarpと比較して発生率は低かった^{2,3}。原疾患はCAKUT(39.8%)が最多で、遺伝性腎炎(12.9%)、巣状分節性糸球体硬化症(12.2%)、嚢胞性腎疾患(9.6%)が続き、糸球体腎炎は5.9%であった²。

2. RRTの種類と初回RRT選択の現状

RRTにはPD、HD、腎移植があり、小児でも成人同様にいずれも選択可能である。安全に実施できる年齢・体格、小児CKD患者の病態および家族の状況、

学校生活、社会的事情および希望などを考慮して、総合的に判断し選択する必要がある。各療法のメリット・デメリットを表13に示す^{1,4~8}。

わが国での初回RRTの選択状況を図1に示す^{2,9}。初回RRTの選択は20歳未満の小児ではPDが61%と最多であり、特に体格が小さい4歳未満では87%となっている。一方で、年齢が上がるに従いHDを選択する割合が増加し、また5歳以上では、約30%前後が先行的腎移植を選択している。

3. RRT導入時期

RRT導入時期については、一定のコンセンサスはない。

18歳以上の成人において透析(PDまたはHD)導入時のeGFRと予後を検討したRCT(IDEAL Study)では、eGFR 10.0~14.0 mL/分/1.73 m²の早期群とeGFR 5.0~7.0 mL/分/1.73 m²の待機群の生命予後、合併症に差はなかった¹⁰。その結果を受けK/DOQIの推奨は、「維持透析開始の判断は特定の腎機能レベルではなく、おもに尿毒症の徴候や症状、低栄養(PEW)、代謝異常や体液過剰を薬物療法で安全に管理可能か否かに基づくべきである」と変更された¹¹。

一方小児では、米国のUS Renal Data System(USRDS)のデータを用いた2編のコホート研究報告がある。Okudaらの透析導入時のeGFR(<5, 5~<7, 7~<9, 9~<12, ≥12 mL/分/1.73 m²)と死亡率についての報告では、eGFR 7~<9 mL/分/1.73 m²群と比較して<5および≥12 mL/分/1.73 m²群のHRはそれぞれ0.57(95%CI 0.43~0.74), 1.31(95%CI 1.05~1.65)と導入時のeGFRと死亡率に正の相関

表13 小児RRTにおけるPD, HD, 腎移植の違い

	腎移植	腹膜透析 (PD)	血液透析 (HD)
適応	体格(概ね身長80 cm以上, 体重10 kg以上)が必要 献腎の候補となるか, 生体腎ドナーがいれば透析を経ずに可能(先行的腎移植)	全年齢で可能 特に乳幼児ではよい適応 腹部手術後や消化器疾患合併時には行えないこともある	内シャント造設は概ね体重20 kg以上で可能 学校生活および透析クリニックでの受け入れ状況などを考慮する 乳幼児ではカテーテル維持透析を行う
合併症	心不全, 不整脈, 脳血管障害などのCVD(共通) 感染症, 悪性腫瘍, 免疫抑制薬副作用, 拒絶反応	腹膜炎, カテーテル感染, 介助者の疲労, 被嚢性腹膜硬化症の危険性	シャントおよびカテーテルトラブル(閉塞, 感染, 脱血不良)
成長・発達	特に6歳未満では腎移植後に成長は改善するが, 正常化はしない 発達は多くで正常化する	平均最終身長は健常児より低い 発達は2歳未満の導入では健常児より不良で, 特に粗大運動が悪い	平均最終身長は健常児より低い 発達に関する報告はない
通院	月1回程度通院	連日の在宅での透析 通院は月1回程度	乳幼児期は週5回~連日, 透析時間は長時間(入院が原則) 学童期は週3~4回, 4~5時間程度通院
疼痛	なし	なし	透析時に毎回穿刺痛
外見	移植時の創あり	腹部よりカテーテル	前腕の内シャント部が膨隆
学校生活・運動	学校では薬の服薬のみ 課外活動可能 移植部(下腹部)を強くぶつける運動は注意	透析方法により, 学校で交換, 課外活動可能 腹部を強くぶつける運動, 長時間の競争(マラソンや競泳)は禁	日中の透析が必要だと欠席 週3回は課外活動ができない. 在宅透析なら可能 シャント部をぶつける運動, 長時間の競争(マラソンや競泳)は禁
旅行	薬以外は準備不要	短期・長期旅行, 修学旅行なども可能. 機材の準備が必要	透析センターをあらかじめ探せば可能. 土日の小旅行は準備不要
食事	通常制限なし. 過度な塩分摂取は禁	HDと比較して制限は軽度. P制限は必要	蛋白, 水分, 塩分, K制限が必要
家族の負担	時間的拘束は小	時間的拘束は大	時間的拘束は中

(文献1, 4~8より引用, 一部改変)

がみられた。年齢別の解析では、6歳以上では同様の傾向であったが、6歳未満では各群のHRに差はなかった¹²。また、Winnickiらの報告でも同様に透析導入時のeGFR低値群(<10 mL/分/1.73 m²)と比較して高値群(≥10 mL/分/1.73 m²)の死亡率が高く(HR 1.36(1.24~1.50))、特にHDを導入された場合にその傾向はさらに大きかった(HR 1.56, 95%CI 1.39~1.75)¹³。ただし、これらの研究は観察研究であり、またeGFR高値で透析導入を要した小児CKD患者は、背景疾患やCKD関連疾患の合併により早期の透析導入が必要な重症例であった可能性、eGFR低値まで待機可能であった小児CKD患者は、良好な

全身状態を反映しており計画的な導入が行えた可能性などが指摘されており¹⁴、eGFR低値での透析導入が生命予後を改善するという結論は得られていない。以上の結果から、小児においてもコントロール不能な高血圧、浮腫、高カリウム血症、アシドーシス、貧血、栄養不良、成長発達の遅滞などを総合的に判断し透析導入時期を決定するべきで、eGFRが低値であってもこれらの症状がない場合は、透析導入のさらなる待機が可能かを慎重に判断する必要がある。

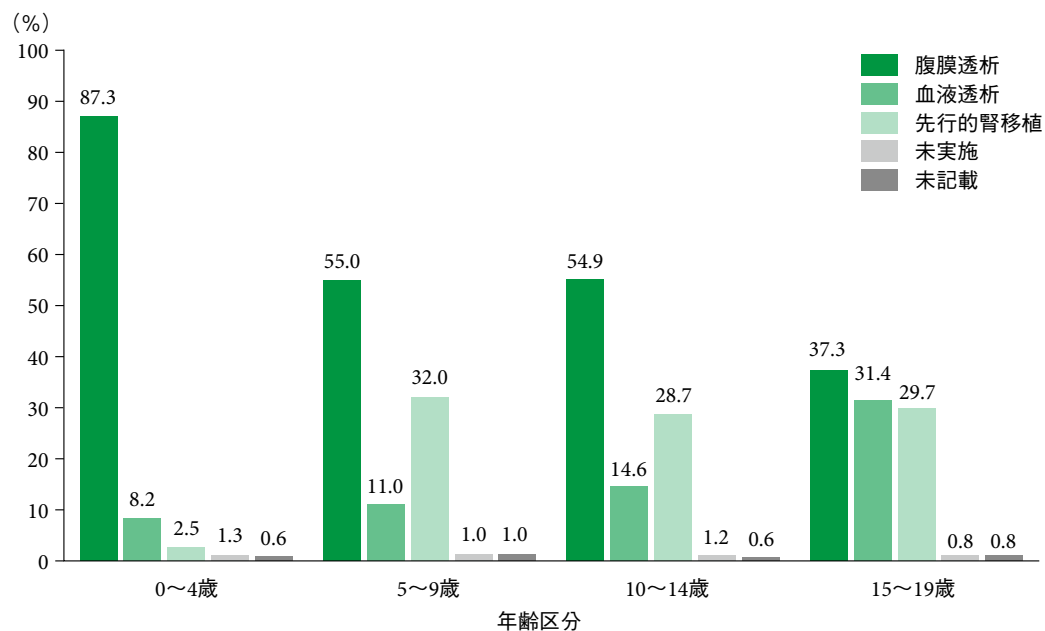


図1 わが国の小児ESKD患者の疫学調査報告より、2006～2011年の年齢別にみた初回RRTの選択状況

(文献2, 9より引用, 一部改変)

4. 先行的腎移植(PEKT)

初回RRTで腎移植を選択することをPEKTと呼ぶ(PEKTの推奨に関してはCQ13-11を参照)。PEKTにおいても、生体腎で行う方法と献腎で行う方法がある。献腎で行う場合には、わが国の小児ではeGFR<20 mL/分/1.73 m²で献腎登録が可能である。献腎の小児における平均待機期間は、2011～2016年では16歳未満で2.7年、16歳以上20歳未満で3.1年、2017～2019年では16歳未満で2.2年、16歳以上20歳未満で1.3年であった¹⁵。献腎移植の候補となる前にRRTが必要となった場合には、生体腎移植または透析導入を行う。腎機能障害進行が比較的緩徐で、残存腎機能が保たれている期間の長いCAKUTにおいてPEKTは可能であるが、それ以外の疾患では困難な場合も多く、患児の状態を見極めたうえでの選択が望まれる¹⁶。巣状分節性糸球体硬化症など原疾患によっては、腎移植後早期の再発リスクのためPEKTを選択しないほうがよい場合もある。

献腎移植のメリットは健康な血縁者からの腎臓提供が不要であることだが、デメリットは腎移植の日程を予定できず緊急手術となることや、移植後10年

生着率が生体腎では89.7%、献腎(心停止下120例/脳死下77例)では61.1%と17生体腎移植と比較して劣る点がデメリットである。逆に、生体腎のメリットは手術日を事前に決定し、準備が可能であることや移植後の生着率がよい点あげられるが、デメリットは健康なドナーからの腎臓提供が必要であり、ドナーは術後に定期受診が必要となる点である。

5. RRT導入後の生命予後

RRT導入後の生命予後は、わが国の小児の報告では5年生存率が91.5%であった。死亡率は18.2死亡件数/1,000観察人年で、欧米の13～18死亡件数/1,000観察人年と同様であった^{2,3}。また、おもな死因はCVD(32.0%)と感染症(14.7%)であった¹³。

文献検索

①RRTの種類と初回RRT選択の現状

データベース：PubMed

期間：～2021年12月31日

検索式："renal replacement therapy"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "replacement"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "renal replacement

therapy"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) AND ("initial"[All Fields] OR "initially"[All Fields] OR "initials"[All Fields] OR "initiate"[All Fields] OR "initiated"[All Fields] OR "initiates"[All Fields] OR "initiating"[All Fields] OR "initiation"[All Fields] OR "initiations"[All Fields] OR "initiator"[All Fields] OR "initiators"[All Fields]) AND ("japan"[MeSH Terms] OR "japan"[All Fields] OR "japan s"[All Fields] OR "japans"[All Fields])

②RRT 導入時期

データベース：PubMed

期間：～2021年12月31日

検索式："renal replacement therapy"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "replacement"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "renal replacement therapy"[All Fields] AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) AND ("initial"[All Fields] OR "initially"[All Fields] OR "initials"[All Fields] OR "initiate"[All Fields] OR "initiated"[All Fields] OR "initiates"[All Fields] OR "initiating"[All Fields] OR "initiation"[All Fields] OR "initiations"[All Fields] OR "initiator"[All Fields] OR "initiators"[All Fields]) AND ("erbb receptors"[MeSH Terms] OR ("erbb"[All Fields] AND "receptors"[All Fields]) OR "erbb receptors"[All Fields] OR "egfr"[All

Fields]
③その他、ハンドサーチを行った

引用文献

1. 日本腎臓学会, 他編. 腎代替療法選択ガイド2020, ライフサイエンス出版, 2020.
2. Hattori M, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 933-8.
3. Harambat J, et al. Pediatr Nephrol 2012 ; 27 : 363-73.
4. 東京都立小児総合医療センター腎臓内科編. 小児のCKD/AKI実践マニュアルー透析・移植まで一, 診断と治療社, 2013.
5. Harambat J, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014 ; 9 : 92-9.
6. Avner ED, et al(eds). Pediatric Nephrology 7th ed, Springer, 2015.
7. Honda M, et al. Pediatr Nephrol 1995 ; 9 : 543-8.
8. Warady BA, et al. Pediatr Nephrol 1999 ; 13 : 759-65.
9. 服部元史, 他. 日透析医学会誌2014 ; 47 : 167-74.
10. Bruce A, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 609-19.
11. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2015 ; 66 : 884-930.
12. Okuda Y, et al. Am J Kidney Dis 2019 ; 73 : 797-805.
13. Winnicki E, et al. J Am Soc Nephrol 2019 ; 30 : 1505-13.
14. Nehus E, et al. Am J Kidney Dis 2019 ; 73 : 762-4.
15. 宍戸清一郎, 他. 日臨腎移植会誌2020 ; 8 : 94-100.
16. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf>. 2022.10.25 アクセス
17. 服部元史, 他. 日臨腎移植会誌2021 ; 9 : 215-25.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

CQ 13-4

小児CKDに先行的腎移植(PEKT)は推奨されるか？

【推奨】 小児CKDにおいてPEKTは透析を経た腎移植と比較し移植腎生着率が改善する可能性があり，行うよう提案する【D2】.

【解説】

今回は，文献検索範囲をCKD診療ガイドライン2018以降とはせず，改めて全期間でSRを行った。前回同様にPEKTは移植腎生着率の改善において有益な可能性があるため，行うように提案すると結論づけ，推奨の強さはCKD診療ガイドライン2018から変更しなかった^a。しかし，無作為化比較対照試験がなく，観察研究のエビデンスレベルも低いため，エビデンスの強さをCからDへ変更した。

1. 移植腎生着率の改善

小児CKD患者を対象とした移植腎生着率に関する報告は観察研究が10編あり，そのうちPEKTが有意に有益であると示したものは4編^{1~4}であった。英国の移植レジストリ¹では，PEKT群，PD後腎移植群およびHD後腎移植群(非PEKT群)の5年腎生着率はそれぞれ90.6%，86.4%，85.7%でありPEKT群が良好であった。米国の報告では，移植後10年での腎移植片喪失リスク因子についての多変量解析で，PEKT群に対する非PEKT群のHRは3.0(95%CI 1.2~7.5)であった²。イランの報告では，PEKT群，PD後腎移植群およびHD後腎移植群の平均腎生着期間(±標準偏差)はそれぞれ17.5±0.7年，8.7±1.3年，11.3±0.5年とPEKT群が長かった³。ブラジルの報告では，移植後12，36，60，90カ月後の腎生着率はPEKT群では97，92，86，76%，非PEKT群では87，79，72，65%と，PEKT群が良好であった⁴。腎生着率に差がなかったとする報告は6編あり，4編が5年腎生着率^{5~8}，1編が1年腎生着率⁹，もう1編は腎生着期間の中央値10で検討をしていた。

有意差があったとした4編は2021年¹，2017年の2編^{2,3}，2015年⁴と近年の報告で，検討した症例数は比較的多かった。一方で，差がないとした報告は

1編を除いては2006年以前と15年以上前の検討であり，2019年の1編⁹は1年生存率での検討と評価期間が短い可能性がある。以上より，近年の多数の症例による，より長期にわたる腎生存率の検討ではPEKTの優位性が示されてきている可能性がある。

2. そのほかの益のアウトカム

そのほかの益のアウトカムは，生命予後，低身長¹⁰の改善，精神発達，QOL，CVDの改善とし，小児CKD患者を対象としたSRを行ったが，いずれも観察研究で，症例数が少なく，エビデンスレベルが高い研究はなかった。生命予後の改善については1編の観察研究があり¹¹，生体腎でのPEKT群，献腎でのPEKT群および透析(PDまたはHD)群の8年生存率は，それぞれ95.9%(95%CI 93.1~98.8%)，95.3%(95%CI 93.1~98.8%)および85.7%(95%CI 77.8~94.3%)であり，PEKTが有益としているが，2年以内の短期透析を経た腎移植でも成績は劣らないと結論づけている。

低身長の改善については，観察研究が2編あり，1編では15歳未満の小児CKD患者においてPEKT群が低身長の改善を示しているが⁶，ほかの1編では腎移植前のステロイドや成長ホルモンによる治療の影響を調整したのちには差を認めなかった¹²。

精神発達の改善については観察研究が1編あり¹³，腎移植前に3カ月以上の透析期間がある群と比較し，3カ月未満の短期透析およびPEKT群で全検査IQが高値であり，透析期間と全検査IQが負の相関を示した。

QOLの改善については同一著者による2編の報告がある。2011年の報告では，Generic Children's Quality of Life Measure(GCQ)によるQOL評価でPEKT群と非PEKT群による差はないとしているが¹⁴，

2017年の報告では、GCQ, The PedsQLTM 3.0 End Stage Renal Disease (ESRD) Module, および Child Attitude Toward Illness Scale (CATIS) による QOL 評価を行い、非PEKT群と比較してPEKT群でQOLは有意に高いとしている¹⁵。PEKT群でQOLが高くなった理由として、ほかの治療と比較してCKDの合併症が少ない可能性が指摘されている。

CVDについては発生率そのものをアウトカムとした研究はなかったが、動脈性高血圧の代替マーカーとなる降圧薬の使用数がPEKT群で有意に少ないとしている観察研究が1編あった¹⁶。

3. 害のアウトカム

腎移植片喪失原因の3.6%が患者自身による免疫抑制薬の中止(怠薬)であり¹⁷、小児腎移植患者において重要な問題である。一方で、今回SRで検索した論文内には、怠薬をアウトカムとして評価した論文はなかった。

文献検索

データベース：PubMed

期間：～2021年12月31日

検索式：["renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic kidney disease"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic kidney failure"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "chronic renal failure"[All Fields])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields] OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "child s"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) OR ("adolescences"[All Fields] OR "adolescence"[All Fields] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields] OR

"adolescence"[All Fields] OR "adolescents"[All Fields] OR "adolescent s"[All Fields])) AND ("transplantability"[All Fields] OR "transplantable"[All Fields] OR "transplantated"[All Fields] OR "transplantating"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplantations"[All Fields] OR "transplanted"[All Fields] OR "transplanting"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Subheading] OR "transplantation s"[All Fields] OR "transplanter"[All Fields] OR "transplanters"[All Fields] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields] OR "transplant"[All Fields]) AND "pre-emptive"[All Fields]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])]

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

引用文献

1. Marlais M, et al. Arch Dis Child 2021 ; 106 : 1191–4.
2. Chinnakotla S, et al. J Am Coll Surg 2017 ; 224 : 473–86.
3. Naderi G, et al. Int J Organ Transplant Med 2017 ; 8 : 85–96.
4. Garcia CD, et al. Transplant Proc. 2015 ; 47 : 954–7.
5. El-Husseini AA, et al. Pediatr Nephrol 2006 ; 21 : 1464–70.
6. Harada H, et al. Int J Urol 2001 ; 8 : 205–11.
7. Offner G, et al. Transpl Int 1993 ; 6 : 125–8.
8. Flom LS, et al. Pediatr Nephrol 1992 ; 6 : 258–61.
9. Kim JK, et al. Pediatr Transplant 2019 ; 23 : e13377.
10. Pitcher GJ, et al. Pediatr Transplant 2006 ; 10 : 441–8.
11. Kramer A, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 1256–64.
12. Grohs J, et al. Pediatr Nephrol 2021 ; 36 : 1871–80.
13. Hartmann H, et al. 2015 ; 28 : 429–36.
14. Heath J, et al. Pediatr Nephrol 2011 ; 26 : 767–73.
15. Heath J, et al. Qual Life Res 2017 ; 26 : 2409–19.
16. Heidotting NA, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 1672–6.
17. 日本臨床腎移植学会・日本移植学会. 移植 2021 ; 56 : 195–216.
