

17

小児CKDの治療

ステートメント

総論

本章は乳幼児を含めた 15 歳以下の成長過程にある，CKD ステージ 1～4 の小児を対象とする．キャリアオーバーの問題，患児の年齢や体格，治療に対するコンプライアンスなどを考慮し，成人 CKD の治療ガイドラインを適応する時期について配慮する必要がある．

① 基本的事項 **【グレードA】** **【コンセンサス】**

小児 CKD の治療目的は，成人と同様に主に末期腎不全への進行阻止，心血管障害や生活習慣病の予防であるが，成長障害の予防も大きな目標となり，その内容は小児であっても実行可能なものであらねばならない．

治療の担い手は，家族や保護者に病態や治療について十分な説明が可能な小児腎臓病の専門医により行われることが望ましい．また，小児期に末期腎不全に至る原疾患として先天性腎尿路疾患の頻度が高いため^{1, 2)}，小児泌尿器科の協力が重要である．

② 生活指導，栄養・発育管理 **【グレードB】** **【コンセンサス】**

① 運動 **【グレードB】** **【レベル4】**

原疾患の活動期で溢水や脱水による心循環器合併症がみられる場合，抗凝固療法中，また安定期であっても運動負荷により明らかに尿所見や腎機能の悪化がみられる場合など，運動負荷が患児に何らかの不利益をもたらす場合を除き，運動制限は原則として行わない^{3, a, b)}．

学校管理表の記入の際は，治療期間中に低下した患児の体力や運動に対する意向にも配慮する．

② 肥満対策 **【グレードA】** **【レベル2】**

CKD の学童では，肥満解消と高血圧予防のためエネルギー，食塩および脂質の過剰摂取に注意する^{4, 5)}．すでに肥満傾向や高血圧のみられる高学年学童では，おやつやの制限や薄味の食事，さらに長期継続可能な動的運動（水泳，ウォーキング，ジョギング，サイクリングなど）を勧める⁶⁾．

③ エネルギー摂取量 **【グレードA】** **【レベル4】**

先天性腎尿路疾患に起因する乳幼児の CKD 患児では，日本人の推定エネルギー必要量を目標に十分なエネルギー摂取を行う⁷⁻⁹⁾．

2 歳までの乳幼児で経口によるエネルギー摂取が困難な場合は経管栄養を考慮する⁹⁾．

肥満傾向を認める CKD 学童に対しては，エネルギーの過剰摂取に注意し，肥満の助長や高血圧の発症を予防する^{4, 5)}．

④ たんぱく質 **【グレードB】** **【レベル①】**

CKD 小児に対しては、十分量のエネルギー摂取の確保の必要性や患児のストレスの面を考慮し原則としてたんぱく質制限は行わない¹⁰⁾。ただし、高 P 血症の予防のため、過剰摂取に注意する。

⑤ 食 塩 **【グレードA】** **【レベル④】**

肥満や高血圧を伴う CKD 学童に対しては、成人の基準に準じて 6 g/日以下の制限食を指導する。急性増悪時など、溢水に起因する高血圧や浮腫、心拡大などがみられる場合は、急性腎炎症候群の治療に準じたさらに厳しい食塩制限を行う。

一方、小児の末期腎不全の原因として頻度の高い先天性腎尿路奇形では塩分を喪失しやすいため、尿中 Na や水分排泄量を確認しつつ、塩分負荷量や水分量を適宜調節する¹¹⁾。

⑥ 脂 質

・脂質制限に小児 CKD の進行抑制効果があるという明確なエビデンスはなく、原則として脂質制限は行わない。 **【グレードB】** **【コンセンサス】**

・ただし、学童や思春期にみられる肥満や高血圧を合併した早期 CKD 患児に対しては、肥満や高血圧の是正のため脂質の過剰摂取に注意する^{4, 5, 12)}。 **【グレードB】** **【レベル④】**

⑦ 予防接種

・CKD 患児は感染症の罹患により重症化が懸念されるため、積極的に予防接種を行う¹³⁻¹⁶⁾。

【グレードA】 **【レベル④】**

・ただし、症状の増悪期、多量のステロイド(2 mg/kg/日以上)内服時は接種を避ける^{14-16, c)}。

【グレードA】 **【レベル④】**

・その他、ステロイド、免疫抑制薬使用中などの免疫抑制下では、患児の状態、流行の状況および予防接種の種類(生ワクチン、不活化ワクチン)により接種の是非について個別に判断する^{17, c)}。 **【グレードB】** **【レベル④】**

③ 合併症管理

① 循環・血圧管理 **【グレードA】** **【レベル③】**

溢水に起因する高血圧症や浮腫がみられる場合は、ループ利尿薬を併用しつつ食塩制限を行う¹⁸⁾。

早期 CKD 患児にみられる肥満に伴う高血圧症に対しては、運動や食事を含めた生活指導を行うが、これら保存的な治療で高血圧の改善がみられない場合は降圧薬を併用する^{18, 19-23)}。

② 骨ミネラル代謝異常 **【グレードB】** **【レベル④】**

ステージ 2~5 の CKD 小児に対して腎性骨異常の予防のため、血清 Ca および P 値は年齢相応の正常値を維持する。

Ca・P 積の目標値として小児は 60 未満、乳幼児では 65 未満、intact PTH 値 150 pg/mL 以下を保つよう管理する^{24-26, d)}。

食品中のたんぱく質と P は相関しており、特に体重当たりのたんぱく質摂取量の多い乳幼児では、P 吸着薬の投与や低 P ミルクの利用も考慮する²⁷⁾。

③ 貧血の管理 **【グレードB】** **【レベル④】**

CKD 早期であっても Hb 値が年齢別平均値の 80% 以下となれば、貧血に対する治療を開始する^{27, 28)}。

透析導入前の CKD 患児では鉄剤の内服を血清フェリチン値 100 ng/mL 以上および TSAT(トランスフェリン飽和率) 20% 以上を目標に行うとともに、ESA の皮下注射を開始する^{29-31, e, f)}。

ESA の使用に際しては高血圧の合併に注意し、Hb 値 11g/dL 以上を目標として、ゆっくり増量する²⁹⁻³⁴⁾。

④ 成長障害 **グレードB** **レベル①**

低身長を伴う CKD ステージ 3～5 で、骨端線閉鎖のない前思春期小児に対しては、遺伝子組み換えヒト成長ホルモン(rhGH)による治療を開始する³⁵⁻³⁷⁾。

各 論

① CKD ステージ 1 の治療

ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症を含む)の治療

① 治療の原則 **グレードA** **コンセンサス**

小児ネフローゼ症候群患者初発時においては、腎組織診断前にステロイドによる治療を開始する。ただし、1)1 歳未満の先天性または乳児ネフローゼ、2)血尿、高血圧または血清 Cr 値の上昇を認める、3)腎外症状を認める(発疹、紫斑など)などの所見を認める際は、腎生検による組織診断を行ったうえでの治療開始が望ましい^{38, 39, g)}。

② ネフローゼ症候群初発時の治療 **グレードA** **レベル②**

ステロイドを下記の国際法(International Study of Kidney Diseases in Children : ISKDC 国際法)または長期法による投与を行う。これらの治療により大多数の症例で寛解導入が可能である。

＜国際法＞ **グレードA** **レベル②** ^{38-40, h)}

プレドニゾロン 8 週投与

＜長期法＞ **グレードA** **レベル②** ⁴¹⁻⁴³⁾

プレドニゾロン 3～7 カ月投与

③ ネフローゼ症候群再発時の治療法 **グレードB** **レベル④**

ISKDC 国際法に従い^{38, g, h)}、プレドニゾロンを投与する。

④ 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療

シクロスポリンまたはシクロホスファミドの投与を行うことで、ほとんどの症例で寛解維持が可能となる。

(1) シクロスポリン **グレードA** **レベル①**

(2) シクロホスファミド **グレードA** **レベル②**

⑤ ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療

シクロスポリンまたはシクロスポリンとステロイド大量静注療法の併用を行うことで寛解導入が可能となる症例がある。一度寛解導入できた症例においてはその腎予後は良好とされている。

(1) シクロスポリン **グレードA** **レベル②**

(2) ステロイド大量静注療法 **グレードA** **レベル④**

メチルプレドニゾロン静脈内投与を 1～10 クール^{44, 45, g)}

IgA 腎症の治療

① 治療の原則 **グレードA** **レベル⑤**

小児 IgA 腎症に対する治療方針は、その腎予後から組織学的に巣状メサンギウム増殖例を軽症例、びまん性メサンギウム増殖例を重症例と分類して決定する必要がある⁴⁶⁾。

② 組織学的軽症例の治療 **【グレードA】** **【レベル④】**

組織学的軽症例に対しては ACEI または ARB、またはその併用療法を行うことで尿蛋白減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を認める。投与量は降圧療法時に従う^{47-49, i)}。

③ 組織学的重症例の治療 **【グレードA】** **【レベル②】**

臨床的または組織学的重症例に対してはステロイド、免疫抑制薬、抗凝固薬・抗血小板薬を用いた2年間の多剤併用療法(カクテル療法)を行うことで、蛋白尿の減少・消失および病理学的所見の改善を認める^{50-52, i, j)}。

2 CKD ステージ 2~4 の治療 **【グレードA】** **【レベル④】**

ACEI の投与または ARB との併用は、慢性腎炎に伴う CKD ステージ 2~4 の小児患者に対する降圧効果を認め、尿蛋白を減少させるため成人同様投与が推奨される。しかし、異形成・低形成腎における長期的腎機能障害の進行抑制効果に関しては効果がないとの報告もある。これらのステージにおける高血圧などの合併症に関しては総論に記載された指針に従う^{53-56, k)}。

3 CKD ステージ 5 の治療(透析, 腎移植) **【グレードB】** **【レベル④】****1. 基本的事項**

- ① 小児 CKD ステージ 4, 5 の管理は血液透析, 腹膜透析, 腎移植に精通した小児腎臓病専門医や小児泌尿器科医, その他の諸専門分野のメンバーから構成される医療チームによってなされることが望ましい²⁾。 **【グレードA】** **【コンセンサス】**
- ② 患者のみならず, 患者の両親や同胞に対する精神的な配慮が不可欠である。 **【グレードB】** **【コンセンサス】**

2. 腎代替療法開始基準

- ① CKD ステージ 4 の患者に対して, 腎代替療法の準備を進める。 **【グレードB】** **【コンセンサス】**
- ② ステージ 5 の患者, あるいはステージ 4 の患者で, 成長発達障害, 低栄養, その他保存的治療でコントロールが困難な尿毒症症状が認められた場合, 腎代替療法の開始が推奨される。 **【グレードA】** **【コンセンサス】**

3. 腎代替療法の選択 **【グレードB】** **【レベル④】**

小児の腎代替療法も成人と同様, 血液透析, 腹膜透析, 腎移植が選択可能である。しかし生命予後⁵⁷⁾, あるいは成長・発達や QOL を考慮すると^{m)}, 透析は一時的な治療にとどめ, 可能な限り最終的には腎移植を目指して管理を行うことが望ましい。

4. 透析療法

- ① 小児に対する維持透析療法は, 腹膜透析が第一選択である。特に年少児ほど, バスキュラーアクセスの問題や水分・栄養管理の面で, 腹膜透析が血液透析に比べ優れている。 **【グレードB】** **【コンセンサス】**
- ② 維持透析用の腹膜透析カテーテルは, スワンネック, ダブルカフタイプのテンコフカテーテルの留置が推奨される⁵⁸⁾。 **【グレードB】** **【レベル④】**
- ③ 腹膜透析導入の絶対的禁忌は, 臍帯ヘルニア, 胃破裂, 膀胱外反症, 横隔膜ヘルニア, 腸管の損傷や腹膜の広範な癒着などである。相対的禁忌は多発性嚢胞腎(嚢胞が巨大な場合)やその他の腹腔内占拠病変, 横隔膜交通症, 人工肛門, 腰椎障害, 換気障害などである。患児に適切な介護者がいない場合も相対的な禁忌となる。 **【グレードA】** **【コンセンサス】**

- ④ 血液透析のためのカテーテルを挿入する場合、右内頸静脈への留置が最も望ましい。また下大静脈への留置はできるだけ避けるべきである⁵⁹⁾。 **【グレードA】 レベル⑥**

5. 腎移植

- ① 小児 CKD 患者に対して、生体腎移植、献腎移植ともに適応となる。ただし、乳幼児には生体腎移植がより推奨される。 **【グレードB】 <コンセンサス>**
- ② 先行的腎移植 (preemptive transplantation: PET) は推奨される選択肢の一つである⁶⁰⁻⁶²⁾。 **【グレードB】 レベル④**
- ③ 体格的に、おおむね 1 歳以上あるいは身長で 75~80 cm 以上から生体腎移植を行うことが可能である。 **【グレードB】 <コンセンサス>**
- ④ ABO 不適合腎移植は、おおむね 5 歳以上の患者に対しては、移植前に血漿交換と脾臓摘出を行うことによって、多くの場合 ABO 適合の移植と同等の成績で行うことができる⁶³⁾。 **【グレードB】 レベル④**
- ⑤ 腎移植の絶対的禁忌は、活動性の感染症、完治していない悪性腫瘍、重度の心機能・肝機能障害などである。下大静脈の欠損、閉塞も相対的禁忌となる。巣状分節性糸球体硬化症は禁忌とはならないが、移植後の再発率が高く、ステロイドパルス療法⁶⁴⁾や血漿交換療法⁶⁵⁾を考慮する。 **【グレードA】 <コンセンサス>**
- ⑥ 移植前に、合併する尿路奇形の評価が必要である。 **【グレードA】 <コンセンサス>**

解 説

総 論

1 基本的事項

小児 CKD の治療目的は成人と同様に、主に末期腎不全への進行阻止および心血管障害や生活習慣病の予防であるが、小児においては、同時に成長障害の予防も大きな目的となる。小児 CKD はわが国では学校検尿で自覚症状なしに発見される頻度が高く、患児のみならず家族や保護者も病識に乏しい場合が多い。したがって、家族や保護者、さらに学校教員の理解と協力は不可欠であり、病態や治療、予測される経過について十分に説明する必要がある。このような全人的な診療が必要なことから、透析や移植など末期腎不全の治療を見越したフォローアップが可能な施設で、小児腎臓病の専門医により行われることが望まれる。また、小児期にステージ 5 (末期腎不全) に至る原疾患と

して先天性腎尿路疾患の頻度が高いことも小児 CKD の特徴である^{1, 2)}。そのため、小児慢性腎不全の治療を考えるうえで小児泌尿器科の協力が不可欠である。

2 生活指導、栄養・発育管理

生活指導は、単に患児の食事指導や運動の指導のみならず、心理・社会的な面にも留意した総合的な対応が必要であり、家族や学校・施設指導者の理解、協力が不可欠である。

CKD 小児の QOL を評価するうえで、就学など健常児と遜色ない生活を過ごせているかが重要なポイントとなる。栄養管理を考えるうえでは成長という問題を念頭に置くことが必要であり、また、小児であっても実行可能なものであることが不可欠な要素となる。

1. 運動

小児 CKD に対する安静や運動制限の臨床的有効性を示すエビデンスは現在のところ存在しない。むしろ極端な運動制限は小児の QOL を落とす要因となることが指摘されており、欧米の教科書には心理的・情緒的問題を考慮し安静は避けるべきと記載されている^{3, a, b)}。

慢性糸球体腎炎患児が運動部活動などの活動強度の高い生活をしていても蛋白尿量や腎機能に影響がなかったことや⁶⁶⁾、水泳参加がステロイド内服中の微小変化型ネフローゼ症候群の再発や腎機能に影響しないことなどが報告されている^{67, 68)}。運動制限のその他の副作用として、ステロイド内服時の肥満や骨粗鬆症を助長する可能性がある。

一方、国内の小規模の研究ではあるが、IgA 腎症の病理組織所見上の比較的重症例では、運動負荷後に尿蛋白の増加や CCr の低下が認められたという報告がある^{69, 70)}。しかし、これらの報告はいずれも短時間の運動負荷後の短期的な観察しか行われておらず、長期間の運動が長期的に腎機能に及ぼす影響は明らかではない。したがって、運動負荷後に明らかに尿所見の増悪や腎機能の低下がみられる慢性糸球体腎炎患児や、溢水や脱水による心循環器合併症や抗凝固療法中など、運動が患児に不利益をもたらす場合を除き、運動制限は最小限にとどめるべきである。

ただし、慢性糸球体腎炎の活動期に対する治療期間中の安静やステロイド治療による肥満により患児の体力が低下している場合や、健常小児と同等に運動することに対して抵抗感を抱く患児も多く、学校管理表記入の際など配慮する必要がある。

2. 肥満対策

肥満については、ステロイドの副作用としてはかりでなく、メタボリックシンドロームの一環として肥満に伴う高血圧患者の増加が問題となっている⁴⁾。米国では最近の 10 年間に 8~17 歳の青少年の血圧が上昇しており、肥満の増加が一因であると報告されている⁵⁾。文部科学省の学校保健統計調査報告書によれば、わが国においても食生

活の欧米化やゲーム遊びの増加によって運動不足になりがちな小児の肥満は年々増加傾向にあるとされ、小児高血圧患者も徐々に増加していると考えられる。小児の肥満は高率に成人肥満に移行するため、高血圧がなくても肥満を解消することは重要である。

運動、特に動的運動は、高血圧の原因ともなる肥満解消ばかりでなく、インスリン抵抗性や高脂血症の改善効果、さらにこれを維持する効果があり⁶⁾、腎機能が正常な小児 (CKD ステージ 1) で肥満がみられる場合には、むしろ適度な運動を勧めるべきである。

3. エネルギー摂取量

栄養管理の目標は尿毒症の発症をできうる限り抑えたうえで、成長・発育に必要な十分量の栄養を供給し、健常児と遜色ない健康状態に近づけることである。

腎不全による成長障害は、栄養、貧血、腎性骨異栄養症、アシドーシスを含めた体液異常、内分泌異常などが総合的に関与した結果として生じる。特に 2 歳までの乳幼児期では、栄養状態が成長を決定する主要な因子であることが指摘されており⁷⁾、実際にこの時期の栄養不足が直接成長に影響し、成長障害の程度はエネルギー摂取量と関連する^{8, 9)}。したがって、経口による十分量のエネルギーが摂取困難な 2 歳までの乳幼児については、経管栄養による強制補充が必要である。胃食道逆流のある場合など経管栄養も困難な場合は、噴門形成術による逆流防止および胃瘻の造設による持続点滴注入も考慮する⁹⁾。

保存期腎不全における小児のエネルギー摂取量については、日本人小児の推定エネルギー必要量を目標摂取量として設定する(表 1)。一方、肥満傾向を認める年長児では過剰摂取に注意し、1 日のエネルギー必要量を超えないよう指導する。

4. たんぱく質

成人 CKD に対するたんぱく質制限食の腎不全進行抑制効果については、Cochrane review で 40

件の RCT のメタ解析があり、たんぱく質制限がコントロールに比し透析導入率を 40% 減少し、その有用性が示されている。一方、小児の CKD に対するたんぱく質制限食の効果については、2007 年に Cochrane review で成長に影響しない程度のたんぱく質制限 (0.8~1.1 g/kg) をした場合、腎機能障害進行の抑制効果を認めなかったと結論している¹⁰⁾。

いくつかの国内外で腎不全進行を遅延させる効果を認めることが報告されており⁷¹⁻⁷³⁾、十分な管理のもとでのたんぱく質制限は小児 CKD に対しても有用とする意見もあるが、成長過程にある小児に対して厳密な制限食は、コンプライアンスの問題から困難なばかりでなく、栄養不良による発育障害を助長する可能性を常に秘めている。したがって、小児でのたんぱく質制限は原則として行わない。特に乳幼児に対するたんぱく質制限は効果の面のみならず、安全性についても確立されておらず、現段階では実施すべきではない。

5. 食 塩

溢水に起因する高血圧などの心循環器合併症を認める場合や肥満を伴う場合には、食塩制限による循環血液量の是正を図る必要がある。循環血液量の過剰状態が長期に続けば、重篤な心循環器障害を招く危険が増大する^{74, 75)}。

小児においても高血圧の治療として早期からの食塩制限食は有用であり¹¹⁾、特に CKD の年長児

にみられる肥満を伴った高血圧症については、肥満の解消を目的とした生活指導が必要であり、この場合の食塩摂取量は成人の目標値に準じて 6 g/日以下とする。

一方、小児の末期腎不全の原因疾患として頻度の高い先天性腎尿路奇形では、尿細管機能障害により Na の再吸収能や濃縮力が低下するため、Na や水分の喪失が生じる。特に乳幼児は脱水に陥りやすく、塩分と水分の補充による適正な体液管理が必要である⁷⁶⁾。入院中は病院食のみの塩分では不足しやすいため、食塩の負荷を行う。

6. 脂 質

健常乳児は全エネルギー摂取量の 40~50% は脂質からであり (表 1)、その内容は不飽和：飽和脂肪酸の比が 1.5：1.0 程度である。脂質異常症を改善するためにエネルギー摂取の制限を行えば成長障害をきたすこともあり、どの程度の脂質をいつから摂取すべきかについては決まった見解はない。

一方、近年、小児の血清脂質は本邦小児を含め増加傾向にあるといわれ、肥満や高血圧の原因ともなっている^{4, 5, 12)}。学童や思春期にみられる肥満や高血圧を合併した早期 CKD 患児に対しては、肥満や高血圧の是正を目的に脂質摂取の制限は勧めてよいと考えられる。

7. 予防接種

先天性腎尿路疾患による CKD 乳幼児やステー

表 1 CKD 小児の食事摂取基準

推定エネルギー必要量 (kcal/日)	たんぱく質 摂取基準 (g/日)		脂肪エネルギー比率 (%エネルギー)	
	男児	女児	男児	女児
0~5(月)母乳栄養児	600	550	10	
人工乳栄養児	650	600	15	
6~11(月)母乳栄養児	700	650	15	
人工乳栄養児		20		
1~2(歳)	1,050	950	20	
3~5(歳)	1,400	1,250	25	
6~7(歳)	1,650	1,450	35	30
8~9(歳)	1,950	1,800	40	40
10~11(歳)	2,300	2,150	50	50

(文献 n を基に作成)

ジの進行した CKD 患児は、一般に低栄養状態や尿毒症症状に起因する低免疫状態と考えられる。このような患児は、ステロイドや免疫抑制薬による治療中の CKD 患児とともに、感染症罹患時には重症化しやすく、ときに死亡原因ともなりうる。したがって、CKD 患児における感染症予防は重要な管理目標と言える。一方、本邦の法律では、CKD 患児は予防接種の「要注意者」とされ、接種の是非については主治医の判断に強く委ねられている。

低免疫状態である CKD 患児に対する予防接種の問題点は、ワクチン接種後の抗体獲得率や獲得抗体価が健常児に比べ低いことや、抗体獲得後の維持期間が短い可能性があることである。また、特に生ワクチンの接種にあたっては、感染症を惹起する可能性があり、高度の免疫抑制下あるいは低免疫状態の患児に対する接種は控えられる場合が多い。

国内外の CKD 患児に対する予防接種の報告を参考にすれば、現在本邦の法律による定期接種 (DPT, 麻疹, 風疹, 日本脳炎) および任意接種として頻度の高い水痘, 流行性耳下腺炎, インフルエンザについては、いずれもステロイドや免疫抑制薬を使用していない CKD 患児に対して、健常小児と同様に接種可能と考えられる¹³⁻¹⁷⁾。

また、ステロイド (2 mg/kg/未満) や免疫抑制薬使用下であっても、不活化ワクチン (DPT, 日本脳炎, インフルエンザ) についてはいずれも有効かつ安全に接種できると考えられるが、2 mg/kg/日以上以上の多量ステロイド加療中は接種を控えるべきである^{15, 16, c)}。

生ワクチン (麻疹, 風疹, 水痘, 流行性耳下腺炎) の接種については、免疫抑制薬の使用中には本邦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。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。ただし、ステロイドを 2 mg/kg/日以上内服中は接種を避け、免疫抑制薬は中止後 6 カ月以上経過してからの接種が望ましい^{17, c)}。

3 合併症管理

1. 循環・血圧管理

心循環器合併症が最大の死因であることは成人と同様であり、むしろ小児 CKD では年少であるほど容易に脱水や溢水による心不全、肺水腫をきたしやすく、血圧や体重、心胸郭比、hANPなどを参考に適正な循環管理が必要である^{74, 75)}。溢水に起因する高血圧、浮腫、心拡大などの所見が認められる場合は、食塩制限食や利尿薬 (フロセミド 0.5~2.0 mg/kg/日) による積極的な高血圧治療が必要である¹⁸⁾。

小児の正確な血圧測定を行うためには、年齢よりも体格に合わせたマンシエットを選択し、複数回の測定を行うことが必要であるほか、乳幼児の血圧測定では親の膝の上で測定を行うなど、工夫も必要となる。米国では Task Force による小児の血圧調査が行われており、年齢、身長、性別による高血圧基準値を設けている¹⁸⁾。本邦においても、小児の検診データに基づく高血圧基準が設けられており、血圧 95% タイル以上を高血圧とした場合の基準値はほぼ一致している^{77, 78)}。CKD 患児に対する降圧目標に関するエビデンスはないが、CKD 患児に伴う高血圧は心循環器合併症の発症のリスク面から、成人と同様に高血圧基準は慎重にすべきである。本ガイドラインでは本邦における検診データおよび米国 Task Force のデータに基づき、90% タイル以下を CKD 患児の管理目標の基準値として表 2 に示した。

非薬物療法 (生活習慣の是正) を行っても高血圧が持続する例や臓器障害合併例では薬物療法を考慮する。降圧薬は Ca 拮抗薬や ACEI が第一選択となり、小児高血圧の治療薬として使用される主なものを表 3 にまとめた。Ca 拮抗薬として、本邦で小児を対象として使用量を検討した多施設での報告は、腎疾患患児に対して用いたニフェジピンが¹⁹⁾、米国ではアムロジピンの RCT などがある²⁰⁾。また、ACEI としてはエナラプリルおよびリシノプリルの米國小児多施設 RCT があり^{21, 22)}、小児に対する使用にあたって安全性が確認されつ

表 2 小児 CKD 血圧管理基準

	収縮期血圧 (mmHg) 以下	拡張期血圧 (mmHg) 以下
乳児	100	60
幼児		
1～3 歳	105	65
4～6 歳	110	70
小学校		
低学年(7～9 歳)	115	75
高学年(10～12 歳)	120	76
中学校(13～15 歳)		
男子	130	80
女子	125	78

(文献 18 を基に作成)

表 3 小児高血圧に対する代表的な経口降圧薬

一般名	種類	使用量(mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	文献
ニフェジピン	Ca 拮抗薬	0.2～1.0 分1～2	60	19
アムロジピン	Ca 拮抗薬	6 歳以上 2.5～ 5 mg/日分1	5	20
エナラプリル	ACEI	0.08～0.6 分1～2	40	21
リシノプリル	ACEI	0.07～0.6 分1	40	22
カプトプリル	ACEI	0.3～0.5 分3	6 mg/kg (150)	18
ロサルタン	ARB	0.7～1.4 分1	100	23

ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

つある。また、古くから負荷試験に用いられてきたカプトプリルも使用頻度が高い。ARB については、現在ロサルタンの RCT のみであるが²³⁾、成人に対して腎保護作用が認められた報告を受け、小児領域でも使用される頻度が高まっている。

ACEI や ARB は CKD 患者では、糸球体内圧の急激な低下により糸球体濾過が減少し、高 K 血症や腎不全を増悪する場合があります。注意を要する。ステージが進んだ患児に対して使用する場合は、開始時および維持量の調節が必要と考えられる。また、妊娠中の女性に対する使用は禁忌であり、羊水過少症、発育不全、腎不全などを引き起こすことが知られているため、妊娠可能な年齢の女性への使用は注意を要する⁷⁹⁾。

2. 骨ミネラル代謝異常

CKD では早期段階からカルシウム(Ca)およびリン(P)の恒常性調節機構に変化が生じ、骨代謝

異常や内分泌異常、すなわち腎性骨異常栄養症や腎性骨症といった骨病変を生じる。これらは、ひいては成長障害、骨関節痛、骨変形、筋症状、血管や軟部組織などへの異所性石灰化など生命予後にかかわる重篤な合併症をきたす。

管理の目標は至適な Ca, P, 副甲状腺ホルモン(PTH)値を保ち、副甲状腺過形成の発現や異所性石灰化を防ぐことであり、CKD の早期段階からの介入が必要である。GFR が 60 mL/分/1.73 m² 以下になると尿中への P 排泄の低下やビタミン D 活性化障害に伴う高 P 血症、低 Ca 血症を生じるが、小児ではさらに早期からこれらの異常が出現すると考えられ、CKD ステージ 2 に至った段階では開始する必要がある^{24, d)}。

血清 Ca, P 値の目標値は年齢によって異なり、乳児では若干高値である^{25, d)}。ステージ 1～4 までの小児 CKD については正常小児の基準値を目標とする。これらの正常小児の至適血清 Ca, P 値から、ステージ 2～4 の CKD 小児では Ca・P 積は 6 歳以上の小児であれば 60 未満、乳幼児では 65 未満を目標として維持する。目標 intact PTH は残存腎機能により異なると考えられ、保存期には 150 pg/mL 以下にコントロールする²⁶⁾。

P の摂取制限は有効であるが、食品中のたんぱく質と P は相関しており、十分なたんぱく質を摂取するためには P 吸着剤の投与が必要となる⁸⁰⁾。この場合、炭酸 Ca または酢酸 Ca 0.05～0.1 g/kg/日で開始し、検査値を確認しつつ適正値を維持する。食直後に内服を行い、朝・昼・夕食の分量に合わせて増減するなどの工夫も必要である。特に乳幼児では体重当たりのたんぱく質摂取が多いため、P の負荷の軽減のために低 P ミルクを利用する。

食事により低 Ca 血症や高 PTH 血症が改善できない場合は、活性型ビタミン D 製剤(アルファカルシドール)を併用する⁸¹⁾。0.05 μg/kg 1 日 1 回の内服から開始し、0.01～0.03 μg/kg で維持する。ただし、活性型ビタミン D は血清 P 値も増加させるため、Ca・P 積の上昇に注意が必要である。

3. 貧血の管理

貧血は心機能障害の原因となり、その結果、運動能の低下を招く。CKD 患児における Hb 値はステージ 3 (GFR 40~60 mL/分/1.73 m²) に至れば低下を認めると考えられ²⁸⁾、また、早期の治療開始により成長の改善が得られることが報告されている²⁷⁾。小児 CKD に伴う貧血の治療開始時期に関する明確なエビデンスは存在しないが、Hb 値が概ね年齢別平均値の 80% 以下となれば、治療を開始する必要がある^{29, e, f)}。

造血に必要な鉄分の補充は、透析導入前の CKD 患児に対しては経口鉄剤 (2~3 mg/kg/日、最大 6 mg/kg) で行い、血清フェリチン値 100 ng/mL 以上、TSAT (トランスフェリン飽和率) 20% 以上を目標に投与する^{30, 31, e, f)}。血清フェリチン値は感染症や炎症性疾患などにより変動しやすいため、TSAT と併せることでより正確な鉄欠乏の評価が可能となる³¹⁾。

TSAT (%) = 血清鉄 ($\mu\text{g/dL}$) / 総鉄結合能 (TIBC) ($\mu\text{g/dL}$) $\times 100$

遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rhEPO) は静注よりも皮下注投与のほうが効果があり、投与量も少なくすむことが知られているが、小児では年少児ほど体重当たりの必要量が多い。保存期腎不全の患児に対して、高血圧などの合併症の出現に注意し、初期投与量 50~100 単位/kg/週から開始し、4 週ごとに 50 単位/kg 週ずつ、Hb 値として 4 週で 1 g/dL の上昇を目安としてゆっくり増量する^{29-32, e, f)}。Hb 値が 11 g/dL 未満 (Ht 33% 未満) では、心左室肥大の合併が増し、透析導入後の死亡のリスクが高まることが報告されており^{33, 34)}、Hb 値 11 g/dL 以上を目標値として設定する。

4. 成長障害

腎不全による成長障害は、栄養、貧血、骨ミネラル代謝異常、アシドーシスなどが総合的に関与した結果として生じる。小児で頻度の高い先天性腎尿路奇形に伴う CKD ではこれらの障害を伴い

やすく、GFR が低下する以前から成長障害を生じる⁷⁾。遺伝子組み換えヒト成長ホルモン (rhuGH) は前思春期の CKD 患児に対する有効性が報告されており、わが国では骨端線閉鎖のない前思春期小児の腎不全による成長障害 (骨年齢：男子 17 歳未満、女子 15 歳未満、身長 -2SD 以下、CCr 50 mL/分/1.73m² 以下) に対して保険適用となっている。

0.175 mg/kg/週で開始し、投与開始 6 カ月以降の評価で身長伸びが不十分であれば 0.35 mg/kg に増量することができる。2006 年に発表された Cochrane review では、28 単位/m²/週の rhuGH 投与により、1 年間の身長増加率が改善すると結論しており³⁵⁾、この投与量は本邦の 0.35 mg/kg/週と同等である。治療は透析期より保存期における効果のほうが高く³⁶⁾、また、治療開始時の身長や腎機能がその後の身長に影響するため³⁷⁾、身長曲線からの乖離が強くない保存期早期からの積極的な使用を考慮する。

各 論

はじめに

- ①小児 CKD の診断の学校検尿の項で記載されている通り、わが国においては 1974 年以来導入された学校検尿の恩恵で、小児の CKD はその大部分がステージ 1 の時点で発見される。
- ②小児期特有の疾患として、検尿では検出が難しい異形成・低形成腎、逆流性腎症、その他の泌尿器疾患がある。それらの先天性腎尿細管障害においては、ステージ 2 以降へと容易に進行するが、標準的治療のエビデンスは存在しない。
- ③本項では小児期 CKD として最も頻度の高い、ネフローゼ症候群、IgA 腎症のステージ 1 に対する治療、および慢性腎炎または先天性異形成・低形成腎による CKD ステージ 2~4 に対する治療を取り上げる。さらに CKD ステージ 5 の治療として透析、腎移植についても取り上げる。

1 CKD ステージ 1 の治療

ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症を含む)の治療

1. 治療の原則

小児特発性ネフローゼ症候群は組織学的には微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)およびメサンギウム増殖型が含まれ^{o)}、その他の慢性腎炎に伴うネフローゼ症候群とは区別されている。微小変化型ネフローゼ症候群の90%以上はステロイド反応性である^{38, 39)}。また、FSGSの一部の症例でもステロイド反応性であり、その場合は腎予後は比較的良好である^{39, 82)}。一方、ステロイドに反応しない症例はその多くが腎不全へと進行する^{o)}。

ステロイド反応性微小変化型ネフローゼ症候群の30%は再発を認めないが、その他の症例では1回以上の再発を認め、全体の30~40%は発症から半年以内に2回以上の再発または任意の1年間に4回以上の再発を認める頻回再発となる³⁹⁾。そのような症例においては、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、緑内障、白内障などのステロイドによる薬物有害反応が発現しやすい。

2. ネフローゼ症候群初発時の治療

1960年代にInternational Study of Kidney Diseases in Children(ISKDC)が提唱した8週間プレドニゾロン治療は、Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie(APN)により、減量後の投与方法を3投4休から隔日投与方法へ修正された形となり、国際法として現在まで広く用いられている³⁸⁻⁴⁰⁾。しかし、本投与方法では全体の30~40%で頻回再発となり、ステロイドによる薬物有害事象が問題となる。それに対し、長期投与方法を用いた場合、その後の頻回再発への移行率を抑制できるとする報告がいくつかなされ⁴¹⁻⁴³⁾、Cochrane reviewでのシステマティックレビューの結論において、初期治療に関して、プレドニゾロン4週連日投与後6カ月間の隔日投与を行うと再発を減

らすことができると述べられている^{p)}。しかし、長期隔日投与において骨粗鬆症や成長障害などの有害事象の頻度や重症度の増加の有無は触れられておらず、また、これまでのスタディにおいても症例数の設定など適切にデザインされているとは言えないという問題点が、Cochrane reviewの本文中にも記載されている。そのため、今回のガイドラインではステートメントからはCochrane reviewは引用しなかった。現在本邦で進行中の国際法と長期投与方法を比較したランダム化比較試験(吉川班：小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備)による結論が注目されている。

3. ネフローゼ症候群再発時の治療法

ISKDCが推奨する国際法を表記したが、再発時の治療法に関してはエビデンスがほとんど存在せず、実際の臨床の現場では国際法より長期間をかけてプレドニゾロンを減量する方法が一般的である^{g)}。長期投与を行うことでその後の再発回数を減らし、頻回再発への移行率を減少させる可能性がある反面、薬物有害反応の出現率の上昇が予想される。再発時の頻回再発型への移行予防のための長期ステロイド投与と短期ステロイド投与にて、頻回再発移行時の免疫抑制薬早期導入を比較した検討が必要である。

4. 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療

〈基本的事項(ISKDCによる定義)〉

頻回再発型ネフローゼ症候群：初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6カ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12カ月間に4回以上再発する場合

ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回連続再発する場合

①シクロスポリン

ほとんどの症例において寛解維持療法として有用であると報告されている^{83-86, q)}。小児難治性腎

疾患治療研究会のランダム化比較試験において、投与後最初の 6 カ月間はトラフ値で 80~100 ng/mL とし、その後の 18 カ月間は 60~80 ng/mL で維持したところ、約半数の症例で投与中寛解を維持したと報告されている^{g)}。また、血中濃度のモニタリングの方法として腎移植後のモニタリング方法として普及しつつある C2(内服後 2 時間値)や AUC0-4(内服後 4 時間までの area under the curve)の再発抑制のうえでの有用性についても現在検討中である(吉川班：小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備)。

シクロスポリン投与時における注意すべき副作用として腎毒性があげられる。サンディミュン[®]をトラフ値で 100 ng/mL となるよう調節し投与した場合、2 年間以上続けて投与した場合シクロスポリン慢性腎障害の頻度が増加するという報告がある⁸⁷⁾。また、慢性腎障害の診断には腎生検が必要である⁸³⁾。シクロスポリン治療終了後はほとんどの症例でネフローゼ症候群の再発を認める^{84, 85)}。

②シクロホスファミド

頻回再発型ネフローゼ症候群に対する上記投与量による有用性はすでに報告されているものの、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する評価は一定していない^{88, 89, q)}。骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺機能障害や催腫瘍性などの副作用の問題があり、特に男性において、累積 300 mg/kg を超えると高率に乏精子症を発症するとされている⁹⁰⁾。一般的な投与量である 2 mg/kg の 12 週間投与で累積 168 mg/kg となるため、1 クール以上の投与は一般的に勧められない。

5. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療

〈基本的事項〉

ISKDC の定義によれば、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とは、プレドニゾロン 60 mg/m² 連日投与 4 週間および 40 mg/m² 隔日投与 4 週間でも尿蛋白が消失しない場合とされている。しか

し実際の臨床の現場では、4 週間のプレドニゾロン投与で反応せず、尿蛋白が持続し、かつ、血清アルブミン値 2.5 g/dL 以下の場合としている^{g)}。小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は組織型が微小変化型、FSGS にかかわらず、10 年間で 50% が腎不全へと進行する⁸²⁾。

①シクロスポリン

約 40% が寛解導入でき、そのような症例では次回再発時はステロイド感受性で、寛解導入できた症例では組織型にかかわらず腎不全へと進行した症例は 1 人もいなかったと報告されている^{82, 91-93)}。これまでのランダム化比較試験において、シクロスポリン 3~6 mg/kg/日とプレドニゾロン併用群は無治療群またはプレドニゾロン単剤投与群に比較し有意に完全寛解率を増加させ⁹²⁾、7 mg/kg/日の長期投与でヒストリカルコントロールに比較し腎不全進行率を有意に減少させたと報告されている⁹³⁾。投与量はトラフ値で 70~200 ng/mL の報告がある^{82, 94)}。しかし、頻回再発の場合と同様に、血中濃度のモニタリングの方法として腎移植後のモニタリング方法として普及しつつある C2(内服後 2 時間値)や AUC0-4(内服後 4 時間までの area under the curve)の寛解導入率のうえでの有用性についても今後検討が必要である。

②ステロイド大量静注療法

現在まで複数の観察試験によりその有用性が認められている^{44, 45)}。なかでもシクロスポリンとステロイド大量静注療法の併用で良好な成績が報告されている⁴⁵⁾。いずれも小規模なコホート研究にとどまっている。日本小児腎臓病学会評議員の属する大半の施設においてはシクロスポリンとメチルプレドニゾロン大量静注療法を併用している^{g)}。

IgA 腎症の治療

1. 治療の原則

小児 IgA 腎症患者の予後は決して良好ではなく、日本人小児 500 例における検討において、ステロイドによる治療が一般的でなかった 1976~1989 年の症例においては 10 年腎生存率 94%、15 年腎生存率 80% と報告されている⁴⁶⁾。しかし、

その重症度は顕微鏡的血尿のみの軽症例から急速進行性腎炎を呈する重症例まで幅広く、特に小児においては、薬剤の副作用による成長障害や性腺機能障害などを考慮したうえでの長期にわたる管理が必要である。

2. 組織学的軽症例の治療

小児 IgA 腎症患者 500 例を対象とした逆向性比較試験において、病理学的に巣状メサンギウム増殖例では最近のデータにおいて 15 年腎生存率は 97.8% と報告されている⁴⁶⁾。成人領域において IgA 腎症に対する ACEI および ARB の尿蛋白減少効果や腎機能障害の進行抑制効果はすでに証明されている。小児領域においてランダム化比較試験はないが、ACEI の有効性および安全性が報告されている⁴⁷⁻⁴⁹⁾。成人領域でランダム化比較試験により ACEI と ARB の併用療法がそれぞれの単独療法より優れた効果を示すことがすでに示されており、また小児においても小規模な観察研究でその有用性は報告されている^{48, 49)}。ただし、少量で開始し副作用に注意しながら増量する。催奇形性があるので若年女性での投与には十分な説明が必要である。

3. 組織学的重症例の治療

先述のスタディにおいて、びまん性メサンギウム増殖例の場合、1976～1989 年の症例においては 13 年腎生存率が 68.6% であったが、1990～2004 年の症例においては 97.8% と腎予後の著明な改善を認めている。1976～1989 年の症例ではステロイドを中心とした治療は約 40% に施行され、1990～2004 年においては約 90% の症例に施行されていたことから、ステロイドを中心とした治療の有用性が考察されている⁴⁶⁾。ステロイドによる治療は、その副作用から軽症例には行うべきでなく、臨床的または組織学的に重症例に限定して行うべきである⁵⁾。ステロイドの有効性は観察研究および小規模な RCT ですでに示されているが、小児における報告として、多剤併用療法により蛋白尿の減少・消失、および病理学的所見の改

善を認めることがランダム化比較試験およびコホート研究などにより示されている^{46, 50-52)}。

・多剤併用療法

(1) プレドニゾロン 2 mg/kg/日 (最大量 80 mg/日) 分 3 連日投与 4 週間。その後 2 mg/kg 分 1 隔日投与 4 週間, 1.5 mg/kg 分 1 隔日 4 週間, 1.0 mg/kg 分 1 隔日 9 カ月, 0.5 mg/kg 分 1 隔日 12 カ月で終了とする。

(2) 代謝拮抗薬

アザチオプリン 2 mg/kg/日 (最大量 100mg) 分 1, 2 年間, または

ミゾリビン 4 mg/kg/日 (最大量 150mg) 分 1 または分 2, 2 年間

(3) 抗凝固薬

ワーファリン分 1 朝, トロンボテストで 20～50% となるよう投与量を調節

(4) 抗血小板薬

ジピリダモール 3 mg/kg/日分 3 で開始し, 副作用がなければ 6～7 mg/kg/日 (最大量 300 mg)

2 CKD ステージ 2～4 の治療

成人 CKD ステージ 2～4 の症例における ACEI の有用性はすでに証明されている。小児における観察研究でも、降圧効果、尿蛋白減少効果は報告されているが、腎機能の進行抑制に関する明確なエビデンスは今のところほとんど存在しない^{53-55, k)}。慢性腎炎においては成人同様有効である可能性が高く、投与が推奨される。異形成・低形成腎においては、最近大規模な症例対象研究において、長期的腎機能進行抑制作用については否定的との報告がなされたため、現時点では推奨されない⁵⁶⁾が、今後日本小児腎臓病学会を中心にコホート研究が行われる予定である。

3 CKD ステージ 5 の治療 (透析, 腎移植)

1. 基本的事項

小児 CKD ステージ 5 の患者の治療は、腎臓疾

患を専門としていない小児科医はもとより、(成人を対象とした)腎臓内科医でも適切な管理を行うことは困難であり、小児腎臓病専門医や小児泌尿器科医、その他の諸専門分野のメンバーから構成される医療チームによってなされることが望ましいⁿ⁾。これらの患者に対する治療は小児疾患のなかでも特別な知識と経験が要求され、またさまざまな面で成人患者に対しての治療とは異なっているためである。

特に小児 CKD 患者が成人患者と異なる点を以下に記す。まず常に患者の精神および肉体的な成長・発達を考慮すべきであることがあげられる。これは慢性疾患患者に対しては最も重要な問題の一つである。精神的・社会的な発達のためには、医療者は入院期間やさまざまな制限を必要最小限にする努力を行い、また、親に向けては患児に対してできる限り特別扱いせず接するように指導していく必要がある。低身長を中心とした成長障害に対しても、成長ホルモン投与を含めた管理が必要である⁹⁵⁾。

次に、患者個々の体格差が著しいことがあげられる。対象は低出生体重児から成人と同様の体格の患者までさまざま、このような幅広い体格差に対応できる必要がある。

また近年、透析・移植療法の進歩により小児 CKD 患者の生命予後は非常によくなっている^{m)}。一方、罹病期間が非常に長期になるために前述の成長・発達を含めた将来を見据えた治療が必要となる。

最後に基礎疾患の構成が成人と大きく異なることがあげられる。小児 CKD ステージ 5 の基礎疾患として、North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) のデータ (NAPRTCS 2006 Annual Report <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.2006.pdf>) では、頻度の高い順に異形成・低形成腎、閉塞性腎疾患、FSGS であり(その他を除く)、本邦では異形成・低形成腎、FSGS、先天性ネフローゼ症候群である⁹⁶⁾。これらすべてに適切に対応するには、専門的な知識と経験を持ったスタッフや、

小児に対応できる設備が必須である。

さらに患者の両親や同胞への精神的な配慮も求められる。特に母親の負担は大きく、バーンアウト(燃え尽き症候群)のリスクがある。母親のバーンアウトを避けるためには、医療者が常にその可能性を意識し必要なサポートを行うことが求められる。

2. 腎代替療法開始基準

小児 CKD 患者に対する腎代替療法開始時期に関して、エビデンスに基づいた明確な基準はない。厚生科学研究・腎不全医療研究班、透析療法合同専門委員会による透析導入基準は、成長・発達など小児特有の事象が考慮されておらず、適用が困難である。小児 CKD 患者に対する欧米のガイドラインでは(エビデンスではなく)、意見に基づいた推奨として、CCr が 10 mL/分/1.73 m² 以下で開始する^{r)}、推定 GFR が 10~15 mL/分/1.73 m² で開始する^{s)}、あるいは推定 GFR が 9~14 mL/分/1.73 m² の時点で考慮し、8 mL/分/1.73 m² 以下では開始が勧められる^{v)}、とさまざまである。したがって現状では、腎機能のみで明確な基準を推奨するのは困難である。

一方、上記のガイドラインに共通するのは単に腎機能のみならず、身体症状やさまざまな検査異常を考慮している点である。すなわち、成長発達遅滞、低栄養、嘔気・嘔吐や無気力などの身体症状、その他保存的治療でコントロールが困難な尿毒症症状(容量負荷、高血圧、高 K 血症、高 P 血症、酸血症など)が認められた場合、腎機能が上記の基準以上であっても腎代替療法開始を考慮することが勧められている。

以上より、本ガイドラインでは、ステージ 4 の患者に対して腎代替療法の準備を進め、またステージ 5 の患者に加え、ステージ 4 の患者で上記のようなさまざまな合併症が現われた場合、腎代替療法を開始することを推奨する。

なお CKD の早期から、患者および家族に腎移植を含む腎代替療法について十分な説明を行っておくことが望ましい。

3. 腎代替療法の選択

小児に対する腎代替療法も成人同様、血液透析、腹膜透析、および腎移植が選択可能である。そして最も重要なことは、小児の腎代替療法は最終的には腎移植を目指すべきであるという点である。

小児期に腎臓移植を受けたレシピエントの成人期の社会復帰については、良好な結果が示されている⁹⁷⁾。また、オーストラリアおよびニュージーランドの20歳未満の時点で腎代替療法を開始された1,634例の解析では、透析療法は腎移植の4倍死亡率が高かった⁵⁷⁾。一方本邦では、腎移植レシピエントと透析患者の死亡率には明らかな差はないが、成長・発達までも含むQOLを考慮した場合、腎移植が最も優れた腎代替療法と考えられている^{m)}。いずれにしても腎移植の優位性は明らかであり、常に患者および家族には腎移植も含めた選択肢を提示しながら、治療法を選択していくことが望ましい。以前は腎移植が満足に行われなかった本邦でも、近年、小児透析患者に対する腎移植が積極的に行われるようになっており、最終的に大多数の患者が移植を受けているⁿ⁾。

4. 透析療法

透析療法は、小児CKD患者に対しては一般に腹膜透析が望ましく、本邦では85%の患者が腹膜透析で導入されている⁹⁶⁾。技術的には新生児から血液透析も選択可能であり⁹⁸⁾、腹膜透析の施行が困難な場合選択肢となりうる。しかし血液透析には以下に示す理由から、小児では第一選択とはならない：①乳幼児では安定したバスキュラーアクセスの確保が問題となる。体格的に内シャントの作製は困難であり、透析用カテーテルの長期留置が必要となる^{v)}。当然、感染、血流不良、血管の閉塞などさまざまな問題が生じやすい。②乳幼児では成人と比較し体重当たりのたんぱく質や水分の摂取量が多い。したがって特に残腎機能が乏しい場合、週3回の血液透析では血液データや体重・血圧のコントロールが困難である。③就学児の場合は、透析施設に週3回通院して数時間にわたり透析を行うことが学校生活上デメリットになる。

腹膜透析の透析方法は、用手の液交換(continuous ambulatory peritoneal dialysis : CAPD)と機械による液交換(automated peritoneal dialysis : APD)ともに選択可能である。実際には約80%の患者が学校生活の容易さなどからAPDを選択している^{m)}。

腹膜透析による維持透析を行う場合、カフのついたテンコフカテーテルを留置することが望ましい。腹膜炎の頻度を減少させるために、スワンネック、ダブルカフタイプのカテーテルが推奨される⁵⁸⁾。

腹膜透析導入の絶対的禁忌は、完治していない臍帯ヘルニア、胃破裂、膀胱外反症、横隔膜ヘルニアなどや、腸管の損傷や腹膜の広範な癒着である。これらは腹腔に透析液を十分量、かつ安全に注・排液することが困難な病態である。相対的禁忌としては、まず多発性嚢胞腎(巨大な場合、常染色体性優性、劣性を問わない)やその他の腹腔内占拠病変があげられる。多発性嚢胞腎の場合、腹膜を損傷しないように腎臓摘出を行えば腹膜透析は可能であるが、乳幼児の場合、ときに技術的に困難である。その他の腹腔内占拠病変に対しては個々の対応が必要である。横隔膜交通症は、軽度であれば透析方法の工夫によって対応可能な場合もある。その他、人工肛門が造設されている患者、腰椎障害、換気障害などが相対的禁忌となる。患児に適切な介護者がいない場合、養護施設などで腹膜透析を行うことは現実的でないため、相対的な禁忌となる。

止むを得ず血液透析を選択する場合、血液透析カテーテルは合併症の少ない右内頸静脈への留置が最も望ましい。また下大静脈への留置はできるだけ避けるべきである。下大静脈の閉塞をきたす可能性があり⁵⁹⁾、将来の腎移植の施行を困難にするためである。

5. 腎移植

小児においても、腎移植は生体腎移植と献腎移植ともに行われ、また移植のタイミングは透析を経た移植と、透析を経ない先行的腎移植(preemptive transplantation : PET)ともに選択されている。

本邦では 2002 年の報告で、90.5% が生体腎移植であり⁹⁹⁾、また 93% が透析を経た移植である¹⁰⁾。NAPRTCS の成績では、献腎移植は 2 歳未満で生着率が不良であることが示されており、体格の小さな患者には生体腎移植が勧められる。また近年、小児 CKD 患者も対象に含めた PET の報告が増加している⁶⁰⁻⁶²⁾。しかしランダム化比較試験の実施が困難なこともあり、小児 CKD 患者において透析を経た腎移植と PET で生存率、腎生着率に有意な差があるかは結論が出ていない。本ガイドラインでは、PET は選択肢の一つとして推奨する。

腎移植に関し、小児患者の場合体格的な制約がある。乳幼児にも積極的に腎移植を行うべきであるとする報告もあるが⁹⁹⁾、NAPRTCS の報告では、1 歳未満の移植例は 0.9% とわずかである。現在乳幼児に対する腹膜透析療法はほぼ確立した治療法であり、体格の非常に小さな患者に対し腎移植を必要以上に早期に行う妥当性は乏しいと考えられる。また移植後の経過によっては、血液透析が必要になることも考慮に入れる必要がある。したがって本ガイドラインでは、体格的な適応として 1 歳以上あるいは身長 75~80 cm 以上から可能であるとした。しかし、実際には各施設の経験や方針によるところが大きいと考えられる。

血液型 (ABO 型) 不適合移植は禁忌とはならない。術前に脾臓摘出と血漿交換を行って抗 A、抗 B 抗体価を十分に低下させた場合、血液型適合移植とほぼ同様の成績が期待できる⁶³⁾。ただし脾臓摘出による易感染性の問題があり、本ガイドラインではおおむね 5 歳以上の患者に対し推奨する。脾臓摘出に代わる抗 CD 20 抗体リツキシマブの投与は、小児でのエビデンスは乏しい。

腎移植の絶対的禁忌は、活動性の感染症、完治していない悪性腫瘍などである。なお、移植前にすべての患者に対して下大静脈の評価として MR venography などの画像検査を行うことが望ましい¹⁰⁰⁾。本邦小児 CKD ステージ 5 の原疾患として 2 番目に頻度の高い FSGS は、移植後早期の再発が高頻度に起こる。近年ステロイドパルス療法⁶⁴⁾、あるいは血漿交換療法⁶⁵⁾によってコントロール可能なことが示され、禁忌とはならない。しかしいまだエビデンスレベルの高い予防・治療法はなく、今後の課題である。

尿路奇形、特に後部尿道弁や神経因性膀胱の場合、膀胱機能が問題になるため移植前の膀胱機能評価が必要である¹⁰¹⁾。膀胱尿管逆流も高度なものは感染のリスクとなり¹⁰²⁾、腎移植に先行して腎摘出あるいは逆流防止術を考慮する。

アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. 服部新三郎, 日児腎誌 2004 横断調査 レベル④	1998～2002 年に専門 機関に新規登録され た 15 歳未満の末期腎 不全小児	本邦における小児 CKD の実態調査	小児末期腎不全の原因として先天性腎尿路疾 患の頻度が高い。
2. Seikaly MG, Pediatr Nephrol 2003 横断調査 レベル④	20 歳未満の腎不全小 児 4,666 例	NAPRTCS に登録された患者を基 に北米における小児 CKD の実態 調査	小児末期腎不全の原因として先天性腎尿路疾 患の頻度が高い。
3. Allen C, Lancet 1999 システマティック レビュー レベル①	16 件の RCT を含む 39 の試験に参加した 患児 5,777 例	治療として、または外科手術後の ベッド上安静の有用性を検討	安静による明らかな有益性はない。
4. Weiss R, N Engl J Med 2004 コホート研究 レベル④	4～20 歳の小児 490 例および青年(肥満 439 例, 肥満傾向 31 例, 正常 20 例)	メタボリックシンドロームの頻度 および関連するパラメータを解析	メタボリックシンドロームの頻度は肥満の程 度と相関し, 肥満は収縮期血圧とも相関する。
5. Muntner P, JAMA 2004 横断研究 レベル④	8～17 歳の小児 3,498 例	1988～2000 年の間の収縮期および 拡張期血圧の推移を検討	1988～1994 年に比べ 1999～2000 年には小児 の収縮期血圧が有意に上昇
6. Savoye M, JAMA 2007 RCT レベル②	8～16 歳の肥満児 209 例	カウンセリングのみの対照群と運 動・食事管理実施群を比較	体重のコントロールにより体脂肪, BMI, 血 清 T-Cho, インスリン抵抗性が改善
7. Karlberg J, Pediatr Nephrol 1996 コホート研究 レベル④	乳児期から腎不全を 認めた小児 73 例	身長推移を 3 年以上観察	出生時に -1SD, 生後 1 カ月で -2SD, 1.5 歳ま でに -3SD まで低下
8. Arnold WC, Kidney Int 1983 コホート研究 レベル④	2.5～11 歳の腎不全小 児 12 例	エネルギーを推奨量の 103% に補 充し 1 年観察	成長が有意に改善
9. Kari JA, Kidney Int 2000 コホート研究 レベル④	0.1～1.1 歳の腎不全 小児 81 例	経管栄養で 100%RDA に補充, 平 均 2 年	成長が有意に改善
10. Chaturvedi S, Cochrane Reviews 2007 システマティック レビュー レベル①	2 件の RCT に含まれ る小児 250 例(たんぱ く質制限 124 例, 対 照 126 例)	2 年間のたんぱく質制限による効 果を解析	末期腎不全の進行抑制効果なし

論文コード	対 象	方 法	結 果
11. Geleijnse JM, Hypertension 1997 非ランダム化比較試験 レベル③	新生児 486 例(食塩制限群 231 例, 対照 245 例)	25 週間の食塩制限を行い, 終了時および 15 年後の血圧を比較	食塩制限群で終了時および 15 年後の血圧が有意に低値
12. Kouda K, J Epidemiol 2004 横断調査 レベル④	年齢 10~11 歳の小学生男児 4,673 例, 女児 4,484 例	1993~2001 年の間, 毎年小学 5 年生児童を対象に体格および血清コレステロール値を調査	本邦で高コレステロール血症の小児が増加している。
13. Neu AM, Adv Perit Dial 1997 コホート研究 レベル④	9~39 カ月の PD 中乳児 8 例	DPT, MMR ワクチン接種後の抗体獲得を評価	ほぼすべての患児で有効な抗体価の獲得が得られた。
14. Furth SL, Pediatr Nephrol 1995 コホート研究 レベル④	CKD 患児 42 例(保存期 15 例, 透析 10 例, 移植後 17 例および健常対照者 7 例)	インフルエンザワクチン接種後の有効な抗体獲得率を比較	抗体獲得率に差は認められない。
15. Furth SL, J Pediatr 2003 コホート研究 レベル④	ステロイド内服中の児を含むネフローゼ症候群の患児 29 例	水痘ワクチン接種後 2 年間の抗体価の推移を評価	2 mg/kg/日未満のステロイド内服中の児を含め, いずれも, 特に副作用なく有効な抗体価を獲得
16. Furth SL, Pediatr Nephrol 1997 横断研究 レベル④	小児腎臓病専門 123 施設	予防接種の実施状況を保存期, 透析中, 移植後患者別に調査	保存期および透析中では DPT, MMR, 水痘, ポリオ, インフルエンザいずれも高頻度を実施, 移植後患者でも不活化ワクチンは 80% 以上, MMR: 12%, 水痘: 6.0% の施設で実施
17. Zamora I, Pediatr Nephrol 1994 コホート研究 レベル④	透析中または移植後の小児 34 例(2~18 歳)	水痘ワクチンを接種し 2 年間観察	85% の児で 6 カ月以内に抗体を獲得, 76% で 2 年後も維持されていた。
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group, Pediatrics 2004 横断研究 レベル④	アジア系 1,764 例を含む米国小児 63,227 例(1~17 歳)	血圧検診データを解析	年齢, 身長, 性別に高血圧基準を設定
19. 富沢修一, 小児科診療 1996 コホート研究 レベル④	腎疾患小児 29 例(腎機能正常 21 例, 腎不全 8 例)	ニフェジピン 0.2 mg/kg で開始し 12 週までに至適量を検討	平均投与量 0.5 mg/kg (0.2~0.8 mg/kg)
20. Flynn JT, J Pediatr 2004 RCT レベル②	高血圧小児 268 例(平均 12.1 歳)	アムロジピン 0, 2.5, 5 mg 群に分け 8 週間投与	用量依存性に血圧低下

論文コード	対 象	方 法	結 果
21. Wells T, J Clin Pharmacol 2002 RCT レベル②	高血圧小児 110 例	エナラプリルを low, mild, high dose 群に分け, 2 週間投与	用量依存性に血圧低下
22. Soffer B, Am J Hypertens 2003 RCT レベル②	6~16 歳の高血圧小児 115 例	リシノプリルを 50 kg 未満 : 0.625, 2.5, 20 mg, 50 kg 以上 : 1.25, 5, 40 mg を投与し比較	用量依存性に血圧低下
23. Shahinfar S, Am J Hypertens 2005 RCT レベル②	高血圧小児 177 例	ロサルタンを low, mild, high dose 群に分け, 3 週間投与	拡張期血圧が用量依存性に低下
24. Norman ME, J Pediatr 1980 横断研究 レベル④	2~17 歳の CKD 小児 29 例	血清 Ca, P, PTH 値および骨生検により, 骨異栄養症(ROD)の出現との関連を検討	GFR 45~50 mL/分/1.73 m ² の CKD 患児ですでに ROD の出現が認められる。
25. Brodehl J, Clin Nephrol 1982 横断研究 レベル④	正常乳児 51 例(0.5~12 カ月)および小児(1~15 歳)	血中および尿中 P を測定し, 尿細管 P 再吸収能の発達を検討	1 歳未満の乳児では尿中 P 排泄率が 1 歳以降の小児に比べ高く, 血中 P 濃度が高いことを反映している。
26. Salusky IB, Kidney Int 1994 コホート研究 レベル④	CAPD または CCPD 管理中の小児 55 例(8~18 歳)	骨生検組織と血清 PTH 値, Ca 値との関連を検討	血清 PTH 値 > 200 pg/mL, Ca 値 < 10 mg/dL で区切った場合, 感度 85%, 特異度 100% で骨病変の出現を捉えることができる。
27. Boehm M, Pediatr Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	先天性腎尿路疾患に起因する CKD 小児 47 例(平均 7.1 歳)	初診時および透析導入時までの成長障害をきたす因子について後方視的に検討	初診時までに EPO 治療を開始されていた症例で身長が有意に高く, 初診時までの EPO 治療の有無と Hb 値はその後のキャッチアップに影響する。
28. Fadrowski JJ, Clin J Am Soc Nephrol 2008 横断研究 レベル④	1~16 歳の CKD 小児 340 例	腎機能(GFR)と貧血の程度との関係を検討	GFR < 43 mL/分/1.73 m ² となると GFR が 5 mL/分/1.73 m ² 低下するごとに 0.3 g/dL Hb の低下が認められた。
29. Schärer K, Acta Paediatr 1993 コホート研究 レベル④	透析導入前の CKD 小児 11 例(0.6~17 歳)	初期投与量 150U/kg/週で EPO 治療を開始し, 平均 13 カ月行いその効果を評価	11 例中 8 例で高血圧を認め, 降圧薬を使用したがいずれも目標 Hb 値を達成
30. Van Damme-Lombaerts R, Pediatr Nephrol 1994 コホート研究 レベル④	腎性貧血を伴った HD 療法中の小児 116 例(6 カ月~20 歳)	rhEPO 治療効果を前後比較し, 至適投与量を検討	93% の症例で目標 Hb 値(9.6~11.6 g/dL)に到達

論文コード	対 象	方 法	結 果
31. Frankenfield DL, Kidney Int 2003 横断研究 レベル④	透析中の小児 435 例 (12~18 歳)	Hb < 11 g/dL の貧血をきたす因子について、関連パラメータを多重解析により検討	TSAT < 20% は貧血評価の指標となる。
32. Burke JR, Pediatr Nephrol 1995 コホート研究 レベル④	4 カ月~16 歳の CKD 小児 22 例	rhEPO の皮下注による治療効果を検討	副作用なく目標 Hb 値に達成
33. Mitsnefes MM, Pediatr Nephrol 2000 横断研究 レベル④	小児を主とした CKD 患者 64 例 (平均 13.7 歳)	心超音波検査による左室肥大の評価、左室肥大をきたす危険因子を検討	高度の左室肥大の認める患者では Hb 値が有意に低値であった。
34. Warady BA, Pediatr Nephrol 2003 コホート研究 レベル④	18 歳未満の透析導入 前の CKD 小児 1,942 例	透析導入後 30 日での貧血状態とその後の死亡率を評価	透析導入後 30 日の時点で Ht < 30% の患者で死亡率が有意に高い。
35. Vimalachandra D, Cochrane Reviews 2007 システマティック レビュー レベル①	15 の RCT に参加した CKD 小児 629 例	rhuGH の有効性について解析	身長を有意に改善する。
36. Haffner D, J Am Soc Nephrol 1998 コホート研究 レベル③	CKD 小児 103 例	移植による中止まで最長 5 年 GH 治療を続け、無治療群と身長を比較	長期 GH 治療群で有意に最終身長が高く、多くは健常成人例の身長に到達
37. Seikaly MG, Pediatr Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	CKD 小児：保存期腎 不全 6,505 例、透析 5,122 例、移植後 4,478 例	rhuGH の有効性を年齢別に比較	思春期初来前の保存期腎不全で最も有効
38. ISKDC J Pediatr 1981 コホート研究 レベル④	初発微小変化型ネフ ローゼ症候群、12 週~16 歳	ISKDC 国際法(減量後 3 投 4 休)による PSL 投与	90% 以上で寛解
39. Tarshish P, J Am Soc Nephrol 1997 コホート研究 レベル④	小児初発微小変化型 ネフローゼ症候群 389 例	ISKDC 国際法(減量後 3 投 4 休)による PSL 投与	90% 以上で寛解。40% が再発なし、30% が頻回再発、ステロイド抵抗性の 21% が腎不全、ステロイド反応性の予後は良好
40. APN, Lancet 1979 RCT レベル②	小児再発型ネフロー ゼ症候群 48 例	ISKDC 国際法(減量後 3 投 4 休)23 例、減量後隔日投与 25 例。6 カ月間観察	隔日投与は 3 投 4 休に比較して有意に再発例数、再発率を減少させた。

論文コード	対 象	方 法	結 果
41. Ueda N, J Pediatr 1988 RCT レベル②	小児初発ネフローゼ 症候群 46 例	ISKDC 国際法 29 例, 長期法(7 カ月)17 例 6 カ月間観察	長期法群で頻回再発, ステロイド依存性移行率 ^{有意に減少}
42. Ehrich JH, Eur J Pediatr 1993 RCT レベル②	小児初発ネフローゼ 症候群 71 例	ISKDC 国際法, 長期法で 2 年間観察	長期法群で寛解維持率が有意に高く, 平均再発回数, 頻回再発移行率が有意に低い, ステロイドの軽度の副作用は長期法群で有意に高い.
43. Hiraoka M, Am J Kidney Dis 2003 RCT レベル②	小児初発ネフローゼ 症候群 73 例	ISKDC 国際法に準ずる. 長期法で約 2 年間観察 長期連日法(連日 6 週隔日 6 週)と長期隔日漸減法(7 カ月)で約 2 年間観察	長期投与群で無再発生存率が有意に高かった. 4 歳未満の長期隔日漸減法で寛解維持率が高く, 再発率も低かった. 4 歳以上では差がなかった.
44. Mori K, Pediatr Nephrol 2004 コホート研究 レベル④	小児ステロイド抵抗性 ネフローゼ症候群 10 例	ステロイドパルス療法	4 例で完全寛解, 3 例で部分寛解, 2 例で抵抗性, 1 例は腹膜炎のため投与中止
45. Ehrich JH, Nephrol Dial Transplant 2007 コホート研究 レベル④	小児ステロイド抵抗性 ネフローゼ症候群 66 例 (FSGS 52 例, MCNS 14 例)	シクロスポリン+経口ステロイド (+ステロイドパルス療法)	54 例で完全寛解, うち 2 例が CKD ステージ II, 抵抗性の 12 例中 9 例が CKD ステージ II~V へ進行. FSGS 症例のうち 40 例が完全寛解に入り, 3 例が CKD ステージ II へ移行した. FSGS で治療抵抗性の 12 例中 9 例が CKD ステージ II~V へ進行した. MCNS はすべての症例で寛解した.
46. Yata N, Pediatr Nephrol 2008 コホート研究 レベル④	小児 IgA 腎症 500 例	巣状, びまん性メサンギウム増殖 およびその総計の腎予後調査	20 年間で 26% が慢性腎不全へと進行, びまん性例での腎予後は不良であったが, ステロイド中心の治療導入後劇的に改善. 巣状例は予後良好
47. Ellis D, J Pediatr 2003 コホート研究 レベル④	小児 IgA 腎症, 18 歳 以下 52 例	ロサルタン投与. 平均 2.48 年観察	尿蛋白は有意に減少, CCr, 血清 K 値に変化なし
48. Bhattacharjee R, Pediatr Nephrol 2002 コホート研究 レベル⑤	小児 IgA 腎症 9 例	ACEI または ACEI と ARB の併用 または PSL と ARB の併用	3 例で ACEI のみで尿蛋白減少, 3 例で ACEI と ARB の併用で尿蛋白減少, 1 例で PSL と ARB の併用で尿蛋白減少, 2 例においては軽度の尿蛋白減少のみ
49. Yang Y, Clin Nephrol 2005 コホート研究 レベル④	小児 IgA 腎症 7 例	ACEI の投与, 尿蛋白減少不十分 で ARB 追加投与	3 例で ACEI のみで尿蛋白減少, しかしうち 1 例はなお高度尿蛋白, 尿蛋白の持続した 5 例で ARB 併用し全員で尿蛋白減少
50. Yoshikawa N, J Am Soc Nephrol 1999 RCT レベル②	小児 IgA 腎症 78 例	PSL, アザチオプリン, ヘパリン- ワーファリン, ジピリダモールの併用(40 例), ヘパリン-ワーファリン, ジピリダモールの併用(38 例うち, 34 例で投与遂行). 2 年間観察	4 剤併用群で尿蛋白有意に減少, 組織所見も改善. 2 剤併用群では尿蛋白変化なし, 組織所見悪化

論文コード	対 象	方 法	結 果
51. Yoshikawa N, Clin J Am Soc Nephrol 2006 RCT レベル②	小児 IgA 腎症 80 例	PSL, アザチオプリン, ヘパリン-ワーファリン, ジピリダモールの併用(40 例うち投与遂行 39 例), PSL 単剤(40 例うち投与遂行 39 例). 2 年間観察	4 剤併用群 92% で尿蛋白消失, 硬化糸球体の割合に変化なし, PSL 群 74% で尿蛋白消失, 硬化糸球体の割合は有意に増加
52. Yoshikawa N, Pediatr Nephrol 2008 コホート研究 レベル④	小児 IgA 腎症 23 例	PSL, ミゾリビン, ヘパリン-ワーファリン, ジピリダモールの併用. 2 年間観察	ミゾリビン投与による治療でアザチオプリンと同等の効果をj得ることができた.
53. Wuhl E, Kidney Int 2004 コホート研究 レベル④	GFR11~80 mL/分/1.73 m ² の小児, 3~18 歳 352 例	ラミプリル投与. 6 カ月間観察	尿蛋白平均 50% 減少, 原疾患は異・低形成腎, 慢性腎炎に差がなかった.
54. Franscini LM, Am J Hypertens 2002 コホート研究 レベル④	CKD 小児, 3~18 歳 44 例	イルベサルタン投与. 18 週間観察	尿蛋白は有意に減少, 血清アルブミンは有意に上昇
55. Litwin M, Pediatr Nephrol 2006 コホート研究 レベル④	CKD 小児, 0.5~18 歳 11 例	ACEI 投与後, ARB の併用開始. 12 カ月観察	8 例で尿蛋白減少, 8 例で腎機能悪化を認めない, または改善を認めた.
56. Ardissino G, Nephrol Dial Transplant 2007 コホート研究 レベル④	腎低形成小児 164 例	ACEI 投与 41 例, 非投与 123 例	ACEI 投与群でやや腎機能低下速度が緩やかであったものの, 両群間で有意差を認めなかった.
57. McDonald SP, N Engl J Med 2004 コホート研究 レベル④	オーストラリアおよびニュージーランド. CKD ステージ 5 の小児 1,634 例	腎代替療法を要した小児と健康対照児間の死亡率の比較	長期生存割合は, 10 年で 79%, 20 年で 66% であり, 死亡割合は対照の 30 倍であった.
58. 本田雅敬. 腎と透析別冊腹膜透析 2000 コホート研究 レベル④	日本. 腹膜透析の小児 770 例	腹膜炎発症に影響する因子を多変量解析で検討	2 歳以下, 1990 年以前の症例で腹膜炎の罹患率が高く, ダブルカフスワンネックカテーテルの使用で罹患率が低かった.
59. Thomas SE, Pediatr Transplant 2000 症例報告 レベル⑤	米国. 腎移植時に下大静脈(IVC)の閉塞が判明した, CKD ステージ 5 の小児 3 例	下大静脈閉塞のリスクの検討	体重 20kg 以下, 大腿静脈へのカテーテル留置の既往などがハイリスクと考えられた.
60. Kasiske BL, J Am Soc Nephrol 2002 非ランダム化比較試験 レベル④	米国. 初回かつ腎単独の移植患者 38,836 例	先行的腎移植(PET)と透析を経た移植の成績の検討	PET のほうが移植腎喪失のリスクが小さいことが示された.

論文コード	対 象	方 法	結 果
61. Cransberg K, Am J Transplant 2006 コントロールを伴う コホート研究 レベル④	欧州. 16 歳未満の腎移植レ シピエント 1,113 例	PET の成績を, 透析を経た移植と 後方視的に検討	移植腎生存率は, PET が良好な傾向があっ たが有意差は認められなかった.
62. Vats AN, Transplantation 2000 コホート研究 レベル④	米国. 小児腎移植レシピエ ント 2,495 例	PET の成績を, 透析(PD および HD)を経た移植と後方視的に検討	3 年間の移植腎生存率は, PD 群と HD 群で は同一であり, PET 群に劣っていた.
63. Shishido S, Transplantation 2001 コホート研究 レベル④	日本. ABO 不適合腎移植を 受けた小児透析患者 16 例	移植後の生存率, 生着率の検討お よび抗 A, 抗 B 抗体価推移の観察	平均観察期間 63 カ月で, 全員生存している. 1 例が超急性拒絶反応で移植腎を喪失した. 1 年および 5 年間の腎生着率はそれぞれ 87%, 85% であった.
64. 幡谷浩史, 日小児腎不全会誌 2007 コホート研究 レベル④	日本. 原疾患が FSGS で腎 移植にネフローゼ症 候群が再発した小児 レシピエント 9 例	シクロスポリン, ステロイドパル スおよび MMF による治療を行い, その効果を評価	5 例が治療 3 カ月以内に, また 2 例がそれ以 降に完全寛解した. 2 例は反応が不良であった.
65. Ohta T, Transplantation 2001 コホート研究 レベル④	日本. 原疾患が FSGS であ る小児腎移植レシピ エント 21 例	予防的な血漿交換(PP)を受けた 15 例と受けない 6 例に分け, PP の効果を後方視的に検討	PP を受けた 15 例中 5 例, 受けなかった 6 例 中 4 例に再発が認められた. 再発した 9 例中 7 例に対して PP を行い, 1 例を除き寛解した.
66. Furuse A, Nippon Jinzo Gakkai Shi 1991 コホート研究 レベル④	腎疾患患児計 19 例お よび対照 4 例	運動負荷による腎機能への影響を 評価	運動負荷による腎機能への影響に一定の傾向 はみられない.
67. Nagasaka Y, Nippon Jinzo Gakkai Shi 1986 コホート研究 レベル④	6~11 歳の腎疾患患 児 8 例	同一のコホートに対して水泳参加 と安静時の腎機能を比較	水泳参加による腎機能への影響は認められな い.
68. 長坂裕博, 日児誌 1986 コホート研究 レベル④	ステロイド治療中の 微小変化型ネフロー ゼ症候群患児 28 例	水泳参加の有無による再発回数を 比較	水泳参加の有無により再発回数に差はない.
69. 伊藤加壽子, 日児誌 1989 コホート研究 レベル④	小児 IgA 腎症 25 例お よび対照: 正常小児 31 例	組織障害度の違いによるトレッド ミル運動負荷の影響を検討	組織障害程度に応じて運動負荷後の尿アルブ ミンの増加が認められる.
70. 上辻秀和, 小児科臨床 1995 コホート研究 レベル④	小児 IgA 腎症 10 例お よび対照: 正常小児 10 例	トレッドミル運動負荷前後で腎機 能, 尿中・血中パラメータを比較	メサングウム増殖の強さと相関して運動負荷 後の腎機能(CCr)の低下がみられる.

論文コード	対 象	方 法	結 果
71. 伊藤 拓, 厚生省心身障害研 究報告書 1991 コホート研究 レベル④	血 清 Cr 値 1.2~6.5 mg/dL の腎不全小児 65 例	たんぱく質/熱量比 6~8% として たんぱく質制限を行い, 平均 22 カ月観察	1/Cr 低下速度が有意に改善
72. 服部元史, 日児誌 1992 コホート研究 レベル④	0.1~16.2 歳の腎不全 小児 17 例	たんぱく質/熱量比 8.4% として たんぱく質制限を行い, 平均 25.5 カ月観察	1/Cr 低下速度が有意に改善
73. Jureidini KF, Pediatr Nephrol 1990 コホート研究 レベル④	3~14 歳の腎不全小 児 10 例	たんぱく質/熱量比 7.9% として たんぱく質制限を行い, 3 年間観察	GFR 低下速度が改善
74. Chinali M, J Am Soc Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	ステージ 2~4 の CKD 小児 130 例. 対 照: 正常小児 130 例	超音波検査により左室機能および 血圧を比較検討	CKD 患児では有意に左室収縮能の低下およ び左室肥大が認められる.
75. Mitsnefes M, J Am Soc Nephrol 2003 コホート研究 レベル④	ステージ 2~4 の CKD 小児 156 例. 対 照: 正常小児 133 例	左室肥大と血圧を含む関連パラ メータを比較検討	CKD 患児では有意な左室肥大を認める.
76. Parekh RS, J Am Soc Nephrol 2001 コホート研究 レベル④	多尿, 塩類喪失型腎 不全, 1 歳未満小児 54 例(塩分補充 24 例, 対照 30 例)	塩分, 水分の補充による効果を比 較	身長が有意に改善
77. Uchiyama M, Public Health 1985 横断研究 レベル④	6~15 歳の小児 1,542 例	血圧検診データを解析	年齢別に高血圧基準を設定
78. 塩田康夫, 日児誌 1985 横断研究 レベル④	6~18 歳の小児 8,584 例	血圧検診データを解析	年齢別に高血圧基準を設定
79. Pryde PG, J Am Soc Nephrol 1993 症例報告 レベル⑤	ACEI により胎児に 異常をきたした 3 症 例	自験例および文献的に過去の症例 を報告	ACEI は催奇性に注意が必要
80. Andreoli SP, Am J Kidney Dis 1987 コホート研究 レベル④	CKD 小児 19 例	高 P 血症に対する炭酸 Ca の効果 を検討	全例で高 P 血症の改善が認められた.

論文コード	対 象	方 法	結 果
81. Waller S, Pediatr Nephrol 2003 コホート研究 レベル④	6歳以下のCKD小児 99例	アルファカルシドールおよび炭酸 CaによりPTH値を年齢相応の正 常値に維持し、10歳まで最低2年 間観察	有意な身長の改善が認められた。
82. Niaudet P, J Pediatr 1994 コホート研究 レベル④	小児ステロイド抵抗 性ネフローゼ症候群 65例	シクロスポリン投与(トラフ値 150~200 ng/mL)65例、14~60カ 月観察	27例で完全寛解、うち8例で再発するもス テロイド反応性、4例で不完全寛解、34例で シクロスポリン抵抗性、うち12例が末期腎 不全
83. Habib R, Clin Nephrol 1994 コホート研究 レベル④	小児頻回再発(33例) またはステロイド抵 抗性ネフローゼ症候 群(9例)計42例	シクロスポリン投与	ほとんどの症例で有効、寛解導入できた症例 の予後は非常に良好、24例でシクロスポリ ンの中重度以上の腎毒性を認めた。
84. Niaudet P, J Am Soc Nephrol 1994 メタ解析 レベル①	小児ネフローゼ症候 群でシクロスポリン 投与を行った患者	シクロスポリン投与	頻回再発またはステロイド依存性患者の80% 以上で有効、ほとんどの症例がシクロスポリ ン中止後再発
85. Niaudet P, Clin Nephrol 1991 コホート研究 レベル④	小児ステロイド依存 性またはステロイド 抵抗性ネフローゼ症 候群71例、ステロイ ド依存性45例、ステ ロイド抵抗性23例	シクロスポリン投与	ステロイド依存性の80%で有効、そのほと んどでステロイド中止後再発、ステロイド抵 抗性の50%以上でPSLとの併用で寛解、43 例に再度の腎生検を行い18例にシクロスポ リンの腎毒性を認めた。
86. Ishikura K, Kidney Int 2008 RCT レベル②	小児頻回再発型ネフ ローゼ症候群44例	シクロスポリン投与(トラフ値 80~100 ng/mL)を6カ月、その後 60~80 ng/mL(24例)と2.5 mg/dL (20例) 2年間観察	トラフ値60~80 ng/mLによる加療群で有意 に寛解維持率が高かった。シクロスポリンに よる細動脈病変発症率も高かったが、間質病 変は認めなかった。
87. Iijima K, Kidney Int 2002 コホート研究 レベル④	シクロスポリン投与 中の小児ネフローゼ 症候群37例	シクロスポリン投与に伴う腎毒性 の評価、腎毒性発症の危険因子	13例で腎毒性を認めた。危険因子として、 投与期間が長いことと投与期間中の尿蛋白を 認める期間が長いことがあげられた。
88. ISKDC, N Engl J Med 1982 コホート研究 レベル④	小児ステロイド依存 性(34例)または頻回 再発型ネフローゼ症 候群(16例)	シクロホスファミドまたはクロラ ムブシル投与	頻回再発型に対しては有効も、ステロイド依 存性に対しては無効
89. APN, Arch Dis Child 1987 RCT レベル②	小児ステロイド依存 性ネフローゼ症候群 36例	シクロホスファミド2 mg/kgの12 週間投与(18例)、8週間投与(18 例)、2年間観察	12週間投与群で67%が寛解維持、8週間投 与群で22%が寛解維持
90. Latta K, Pediatr Nephrol 2001 メタ解析 レベル①	小児頻回再発型ネフ ローゼ症候群1,504例	シクロホスファミド投与患者(866 例)とクロラムブシル投与患者 (638例)における副作用の解析	14例で悪性腫瘍を発症、女性で不可逆的卵 巣機能障害発症はほとんどなし、男性で無精 子症発症はシクロホスファミドの高用量投与 でリスクが高い。

論文コード	対 象	方 法	結 果
91. Gregory MJ, J Am Soc Nephrol 1996 コホート研究 レベル④	ステロイド抵抗性 15 例, ステロイド依存性 7 例	シクロスポリン投与(トラフ値 70~120 ng/mL). 6~48 カ月観察	ステロイド抵抗性 15 例中 13 例で寛解導入, ステロイド依存性 7 例全員でステロイド中止できた, 腎生検を施行した 12 例中 2 例に腎毒性
92. Lieberman KV, J Am Soc Nephrol 1996 RCT レベル②	小児ステロイド抵抗性 FSGS 24 例	シクロスポリン投与 12 例, プラセボ投与 12 例. 6 カ月観察	シクロスポリン群で有意に尿蛋白減少, プラセボ群で尿蛋白減少なし
93. Ingulli E, J Am Soc Nephrol 1995 コホート研究 レベル④	小児ステロイド抵抗性 FSGS 21 例 (黒人またはヒスパニック)	シクロスポリン投与(6 mg/kg). 平均 27.5 カ月観察	尿蛋白は有意に減少した. 21 例中 5 例が平均観察期間 8.5 年以内に末期腎不全へと進行した.
94. Ponticelli C, Nephrol Dial Transplant 1993 RCT レベル②	小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群 63 例	シクロホスファミド 2.5 mg/kg の 8 週間投与(28 例), シクロスポリン 6 mg/kg, 9 カ月間投与(35 例). 9 カ月観察	シクロホスファミド投与群 18 例, シクロスポリン投与群 26 例で寛解維持
95. Fine RN, J Pediatr Endocrinol 1994 コホート研究 レベル④	米国. CKD 小児 11 例	成長ホルモン(GH)投与後の身長, 骨年齢の変化, 副作用の検討	Growth velocity の有意な増加が認められた一方, 骨年齢の促進は認められなかった. 重大な副作用は認めなかった.
96. Hattori S, Pediatr Nephrol 2002 コホート研究 レベル④	日本. CKD ステージ 5 の小児 582 例	日本小児腎臓病学会, 小児 PD 研究会会員へ質問票を送付し検討	1998 年 1 月現在, 345 例が透析中, 237 例が移植後で, 新規の発生率は 100 万例当たり 4 例であった. 主要な原疾患は低・異形成腎と FSGS であった.
97. Offner G, Kidney Int 1999 コホート研究 レベル④	ドイツ. 小児腎移植レシピエント 150 例	長期間追跡し, 移植腎予後, 身長, 成人期の社会復帰に影響する因子を検討	25 年生存率は 81% で移植腎残存率は 31% であった. 原疾患がシスチノーシス以外の患者において 44% で低身長が認められた. 就職状況は, 年齢対照と差がなかった.
98. Sadowski RH, Kidney Int 1994 コホート研究 レベル④	米国. 急性血液透析を受けた体重 5 kg 以下の乳児 33 例	血液透析後の生存率など長期予後の観察	生存率は, 高アンモニア血症が 75%, 先天性腎疾患が 71%, 急性腎不全が 33% であった. 生存率は原病に関連し, 透析に関するトラブルとは関連しなかった.
99. Khwaja K, Pediatr Transplant 2003 症例集積 レベル⑤	米国. 1 歳未満腎移植レシピエント 46 例	1 歳未満の腎移植レシピエントの予後を検討	移植時の平均身長は 62.8 cm で, 最も若い患者は生後 6 週であった. 移植腎生存率は 1 年 91%, 5 年 80% であった.
100. Yata N, Pediatr Nephrol 2004 症例報告 レベル⑤	日本. CKD ステージ 5 の小児 4 例	MR venography による IVC の評価	4 例とも良好な IVC の描出を行うことができた. うち 2 例で腎移植を行い, 術中所見と画像所見が一致していた.

論文コード	対 象	方 法	結 果
101. Khositseth S, Am J Transplant 2007 コホート研究 レベル④	タイ, 閉塞性腎疾患あるいは 逆流性腎症を原病に 持つ小児腎移植レシ ピエント 117 例	疾患群とコントロール群 とで患者および移植腎 の生存率, 拒絶反応, 合併症の頻度などを比 較	両群で患者および移植 腎の生存率, 拒絶反応 に差はみられなかった。 泌尿器科的合併症は 疾患群で多く認められ た。
102. Ranchin B, Nephrol Dial Transplant 2000 コホート研究 レベル④	フランス, 小児腎移植レシピエ ント 55 例	移植後膀胱造影を行 い, 膀胱尿管逆流症 (VUR) を評価。VUR の移植腎機能や尿路感 染症発症への影響を 検討	レシピエントの 58% に VUR が認められた。 移植腎機能は VUR の 有無で差がなかったが, 急性腎盂腎炎の発症 は VUR 陽性群に多く 認められた。

文 献

1. 服部新三郎, 吉川徳茂, 市川家國, 本田雅敬, 五十嵐 隆. 我が国の小児末期腎不全調査—1998 年から 2002 年—. 日児腎誌 2004 ; 17 : 121-130.
2. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children. the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 796-804.
3. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest : a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999 ; 354 : 1229-1233.
4. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2362-2374.
5. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA* 2004 ; 291 : 2107-2113.
6. Savoye M, Shaw M, Dziura J, Tamborlane WV, Rose P, Guandalini C, Goldberg-Gell R, Burgert TS, Cali AM, Weiss R, Caprio S. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children : a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 2697-2704.
7. Karlberg J, Schaefer F, Hennicke M, Wingen AM, Rigden S, Mehls O. Early age-dependent growth impairment in chronic renal failure. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 283-287.
8. Arnold WC, Danford D, Holliday MA. Effects of caloric supplementation on growth in children with uremia. *Kidney Int* 1983 ; 24 : 205-209.
9. Kari JA, Gonzalez C, Ledermann SE, Shaw V, Rees L. Outcome and growth of infants with severe chronic renal failure. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1681-1687.
10. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 4
11. Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JC, Hazebroek AA, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension* 1997 ; 29 : 913-917.
12. Kouda K, Nakamura H, Tokunaga R, Takeuchi H. Trends in levels of cholesterol in Japanese children from 1993 through 2001. *J Epidemiol* 2004 ; 14 : 78-82.
13. Neu AM, Warady BA, Furth SL, Lederman HM, Fivush BA. Antibody levels to diphtheria, tetanus, and rubella in infants vaccinated while on PD : a Study of the Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. *Adv Perit Dial* 1997 ; 13 : 297-299.
14. Furth SL, Neu AM, McColey SA, Case B, Steinhoff M, Fivush B. Immune response to influenza vaccination in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 566-568.
15. Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA ; Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome : a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr* 2003 ; 142 : 145-148.
16. Furth SL, Neu AM, Sullivan EK, Gensler G, Tejani A, Fivush BA. Immunization practices in children with renal disease : a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997 ; 11 : 443-446.
17. Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AI. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 190-192.
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 ; 114 (Suppl 4) : 555-576.
19. 富沢修一, 内山 聖, 倉山英昭, 高橋昌里, 栖原優, 門脇純一, 酒井 糾. 小児腎疾患に伴う高血圧に対するニフェジピン持続性細粒剤(セバミッド-R 細粒)の投与量の検討. 小児科診療 1996 ; 59 : 303-310.
20. Flynn JT, Newburger JW, Daniels SR, Sanders SP, Portman RJ, Hogg RJ, Saul JP ; PATH-1 Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr* 2004 ; 145 : 353-359.
21. Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, Shahinfar S ; Enalapril Pediatric Hypertension Collaborative Study Group. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002 ; 42 : 870-880.
22. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003 ; 16 : 795-800.
23. Shahinfar S, Cano F, Soffer BA, Ahmed T, Santoro EP, Zhang Z, Gleim G, Miller K, Vogt B, Blumer J, Briazgounov I. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens* 2005 ; 18 : 183-190.
24. Norman ME, Mazur AT, Borden S 4th, Gruskin A, Anast C, Baron R, Rasmussen H. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr* 1980 ; 97 : 226-232.
25. Brodehl J, Gellissen K, Weber HP. Postnatal development of tubular phosphate reabsorption. *Clin Nephrol* 1982 ; 17 : 163-171.
26. Salusky IB, Ramirez JA, Oppenheim W, Gales B, Segre GV, Goodman WG. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 253-258.
27. Boehm M, Riesenhuber A, Winkelmayer WC, Arbeiter K, Mueller T, Aufricht C. Early erythropoietin therapy is associated with improved growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1189-1193.
28. Fadrowski JJ, Pierce CB, Cole SR, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease : baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 457-462.
29. Schärer K, Klare B, Braun A, Dressel P, Gretz N. Treatment of renal anemia by subcutaneous erythropoietin in children with preterminal chronic renal failure. *Acta Paediatr* 1993 ; 82 : 953-958.
30. Van Damme-Lombaerts R, Broyer M, Businger J, Baldauf C, Stocker H. A study of recombinant human erythropoietin in the

- treatment of anaemia of chronic renal failure in children on haemodialysis. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 338-342.
31. Frankenfield DL, Neu AM, Warady BA, Fivush BA, Johnson CA, Brem AS. Anemia in pediatric hemodialysis patients : results from the 2001 ESRD Clinical Performance Measures Project. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1120-1124.
 32. Burke JR. Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 558-561.
 33. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Meyer RA, Khoury P, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis : prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 898-902.
 34. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1055-1062.
 35. Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC, Cowell C, Knight JF. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 4
 36. Haffner D, Wuhl E, Schaefer F, Nissel R, Tonshoff B, Mehls O. Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1899-1907.
 37. Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease : lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1195-1204.
 38. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981 ; 98 : 561-564.
 39. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome : report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 769-776.
 40. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie". *Lancet* 1979 ; 1 : 401-403.
 41. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Matsumoto J, Ohnishi M, Yasaki T. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988 ; 112 : 122-126.
 42. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 357-361.
 43. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, Hayashi S, Ohta K, Momoi T, Ohshima Y, Suganuma M, Mayumi M : West Japan Cooperative Study Group of Kidney Disease in Children. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 1155-1162.
 44. Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1232-1236.
 45. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis : over-diagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2183-2193.
 46. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 905-912.
 47. Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 89-97.
 48. Bhattacharjee R, Filler G. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibitor and losartan in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 : 302-304.
 49. Yang Y, Ohta K, Shimizu M, Nakai A, Kasahara Y, Yachie A, Koizumi S. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005 ; 64 : 35-40.
 50. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, Ito K, Itaka K, Koitabashi Y, Yamaoka K, Nakagawa K, Nakamura H, Matsuyama S, Seino Y, Takeda N, Hattori S, Ninomiya M. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 101-109.
 51. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy : a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 511-517.
 52. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy : A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 757-763.
 53. Wuhl E, Mehls O, Schaefer F. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 768-776.
 54. Francini LM, Von Vigier RO, Pfister R, Casaulta-Aebischer C, Fossali E, Bianchetti MG. Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 2002 ; 15 : 1057-1063.
 55. Litwin M, Grenda R, Sladowska J, Antoniewicz J. Add-on therapy with angiotensin II receptor 1 blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1716-1722.
 56. Ardissino G, Viganò S, Testa S, Daccò V, Paglialonga F, Leoni A, Bellingheri M, Avolio L, Ciofani A, Claris-Appiani A, Cusi D, Edefonti A, Ammenti A, Cecconi M, Fede C, Ghio L, La Manna A, Maringhini S, Papalia T, Pela I, Pisanello L, Ratsch IM : ItalKid Project. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy—report from the ItalKid Project database. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2525-2530.
 57. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2654-2662.
 58. 本田雅敬. 小児 PD 患者の腹膜炎の現状—小児 PD 研究会患者登録データより—. *腎と透析* 49 別冊腹膜透析 2000 : 283-286.
 59. Thomas SE, Hickman RO, Tapper D, Shaw DW, Fouser LS, McDonald RA. Asymptomatic inferior vena cava abnormalities in three children with end-stage renal disease : risk factors and screening guidelines for pretransplant diagnosis. *Pediatr Transplant* 2000 ; 4 :

- 28-34.
60. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation : the advantage and the advantage. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1358-1364.
61. Cransberg K, Smits JM, Offner G, Nauta J, Persijn GG. Kidney transplantation without prior dialysis in children : the Eurotransplant experience. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 1858-1864.
62. Vats AN, Donaldson L, Fine RN, Chavers BM. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children : a NAPRTCS Study. *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation* 2000 ; 69 : 1414-1419.
63. Shishido S, Asanuma H, Tajima E, Hoshinaga K, Ogawa O, Hasegawa A, Honda M, Nakai H. ABO-incompatible living-donor kidney transplantation in children. *Transplantation* 2001 ; 72 : 1037-1042.
64. 幡谷浩史, 池田昌弘, 穴戸清一郎, 本田雅敬. 腎移植後の FSGS の再発治療. *日小児腎不全会誌* 2007 ; 27 : 22-23.
65. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M, Shiraga H, Ito K, Takahashi K, Ishikawa N, Tanabe K, Yamaguchi Y, Ota K. Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001 ; 71 : 628-633.
66. Furuse A, Ushijima T, Terashima T, Karashima S, Hattori S, Matsuda I. The influence of exercise loading for a long period on the renal function of the children with mesangial proliferative glomerulonephritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991 ; 33 : 1081-1087.
67. Nagasaka Y. The effect of swimming on renal function in children with renal disease. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1986 ; 28 : 1465-1470.
68. 長坂裕博, 与儀実之, 田口宏和, 吉田義幸, 藤原芳人. 水泳参加とネフローゼの再発. *日誌* 1986 ; 90 : 2737-2741.
69. 伊藤加壽子. IgA 腎症患児に対する運動負荷の影響. *日誌* 1989 ; 93 : 875-883
70. 上辻秀和, 他. 小児 IgA 腎症におけるトレッドミル運動負荷の影響? 腎組織像との関係? *小児科臨床* 1995 ; 48 : 995-999.
71. 伊藤 拓, 本田雅敬, 飯高喜久雄, 筑紫一夫, 高田恒郎, 鳴海福星, 宮原 忍. 小児慢性腎不全の食事療法. 腎不全の進行に与える影響. 平成 2 年度厚生省心身障害研究「小児慢性腎疾患の予防管理, 治療に関する研究」報告書. 1991 : 216-219.
72. 服部元史, 川口 洋, 伊藤克己, 門倉芳枝. 保存期小児慢性腎不全患者に対する低タンパク(低リン)食療法の試み. *日誌* 96 ; 1992 : 1046-1057.
73. Jureidini KF, Hogg RJ, van Renen MJ, Southwood TR, Henning PH, Cobiac L, Daniels L, Harris S. Evaluation of long-term aggressive dietary management of chronic renal failure in children. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 1-10.
74. Chinali M, de Simone G, Matteucci MC, Picca S, Mastrostefano A, Anarat A, Caliskan S, Jeck N, Neuhaus TJ, Peco-Antic A, Peruzzi L, Testa S, Mehls O, Wuhl E, Schaefer F ; ESCAPE Trial Group. Reduced systolic myocardial function in children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 593-598.
75. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children : a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2618-2622.
76. Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE, Milne JL, Kershaw DB, Bunchman TE, Sedman AB. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2418-2426.
77. Uchiyama M, Sakai K. Studies of blood pressures in school children in northern Japan. *Public Health* 1985 ; 99 : 18-22.
78. 塩田康夫. 小児の高血圧スクリーニングに関する研究(第 2 編) 小児の高血圧・フォローアップ成績について. *日誌* 1985 ; 89 : 1885-1894.
79. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3 : 1575-1582.
80. Andreoli SP, Dunson JW, Bergstein JM. Calcium carbonate is an effective phosphorus binder in children with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1987 ; 9 : 206-210.
81. Waller S, Ledermann S, Trompeter R, van't Hoff W, Ridout D, Rees L. Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1236-1241.
82. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr* 1994 ; 125 : 981-986.
83. Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 141-146.
84. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5 : 1049-1056.
85. Niaudet P, Broeyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991 ; 35 (Suppl 1) : S31-36.
86. Ishikura K, Ikeda M, Hattori N, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children : A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167-1173.
87. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1801-1805.
88. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 451-454.
89. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome : comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 1102-1106.
90. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 271-282.
91. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, Bunchman TE. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome : a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 543-549.
92. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 56-63.
93. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 1820-

- 1825.
94. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zaccello G, Confalonieri R, Altieri P, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome : a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1326-1332.
95. Fine RN, Yadin O, Moulton L, Nelson PA, Boechat MI, Lippe BM. Five years experience with recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr Endocrinol* 1994 ; 7 : 1-12.
96. Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 : 456-461.
97. Offner G, Latta K, Hoyer PF, Baum HJ, Ehrlich JH, Pichlmayr R, Brodehl J. Kidney transplanted children come of age. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 1509-1517.
98. Sadowski RH, Harmon WE, Jabs K. Acute hemodialysis of infants weighing less than five kilograms. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 903-906.
99. Khwaja K, Humar A, Najarian JS. Kidney transplants for children under 1 year of age — a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2003 ; 7 : 163-167.
100. Yata N, Nakanishi K, Uemura S, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Yoshikawa N. Evaluation of the inferior vena cava in potential pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1062-1064.
101. Khositseth S, Askiti V, Nevins TE, Matas AJ, Ingulli EG, Najarian JS, Gillingham KJ, Chavers BM. Increased urologic complications in children after kidney transplants for obstructive and reflux uropathy. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 2152-2157.
102. Ranchin B, Chapuis F, Dawhara M, Canterino I, Hadj-Aissa A, Said MH, Parchoux B, Dubourg L, Pouillaude JM, Floret D, Martin X, Cochat P. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1852-1858.

参考にしたガイドラインなど

- a. Edelmann CM. *Pediatric Kidney Disease* 2nd ed. Boston : Little Brown, 1992.
- b. Baratt TM, et al. *Pediatric Nephrology*, 4th ed. Baltimore : Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
- c. American Academy of Pediatrics. Active immunization. In : Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds) *Red Book : 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village : American Academy of Pediatrics, 2006 : 9-103.
- d. KDOQI, 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 (Suppl 1) : S1-121.
- e. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 (Suppl 5) : 1-50.
- f. KDOQI:National Kidney Foundation. III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 (Suppl 3) : S86-108.
- g. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. *日腎会誌* 2008 ; 50 : 31-41.
- h. *Pediatric Nephrology* 5th ed. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children, 543-553.
- i. 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版
- j. UpToDate : Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy.
- k. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS : National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents : evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 1416-1421.
- ℓ. Warady BA, Alexander SR, Watkins S, Kohaut E, Harmon WE. Optimal care of the pediatric end-stage renal disease patient on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 567-583.
- m. 本田雅敬. 小児末期腎不全の管理. *日見誌* 2004 ; 108 : 3-11.
- n. 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準, 2005 年版. 東京 : 第一出版. 2005.
- o. Kashgarian M, Hayslett JP, Siegel NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron* 1974 ; 13 : 105-108.
- p. The Cochrane Database of Systemic Reviews. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children.
- q. The Cochrane Database of Systemic Reviews. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children
- r. White CT, Gowrishankar M, Feber J, Yiu V. Clinical practice guidelines for pediatric peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1059-1066.
- s. Watson AR, Gartland C : European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an Ad Hoc European Committee for Elective Chronic Peritoneal Dialysis in Pediatric Patients. *Perit Dial Int* 2001 ; 21 : 240-244.
- t. Clinical practice recommendations for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : S146-S158.
- u. 本田雅敬. 腎移植. *小児内科* 2002 ; 34 : 45-49.
- v. 日本透析医学会. 慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン. *透析会誌* 2005 ; 38 : 1491-1551.
- w. 穴戸清一郎, 相川 厚, 大島伸一, 高橋公太, 長谷川 昭, 服部元史, 吉村了勇. 本邦における小児腎移植の現況と長期成績. *日本移植学会誌* 2007 ; 42 : 347-353.