

特 集

## 小児慢性腎臓病診療の課題—日本小児腎臓病学会の取り組み

上村 治

### はじめに

日本慢性腎臓病(CKD)対策協議会(Japan Association of Chronic Kidney Disease Initiative(以下, J-CKDI))が、わが国の慢性腎臓病の予防, 慢性腎不全の抑制, およびこれらに関連する生活習慣病の減少, 予後改善を目標として, 学際的協力体制を構築し, 総合的な対策を推進することを目的に発足された。その事業予定を要約すると, 1) CKDの診断, 治療の標準化, 2) CKD対策の重要性についての啓発, 広報活動, ということになる。日本小児腎臓病学会として, 1) J-CKDI発足への賛同およびメンバーの派遣, 2) 小児慢性腎臓病(CKD)対策小委員会の発足, という活動を開始した。医療費の問題解決, 治療法の確立という質の違う2つの問題から, 国際的にCKD対策の重要性が認識され, NKF K/DOQIやKDIGOによりCKDが定義された。小児についてはAmerican Society of Pediatric Nephrology(ASPEN)でも同様の定義が使用されている。

### 小児のCKD対策について

CKDの定義に従って, 早期のstageでの発見は通常の血液検査と尿検査で行われ, 腎障害の存在(蛋白尿など)が腎機能低下により診断されることになる。NKF K/DOQI臨床診療ガイドラインは, 米国で広く採用された。しかし残念なことに, 小児CKD患者のエビデンスに基づく結果が不足しているために, この臨床診療ガイドラインでは特に小児科領域のための定義は行われなかった。そこでASPENは, 臨床診療ガイドラインをNKF K/DOQIに準

じて作成している。

わが国においては小児の腎障害の診断について, 1974年に世界に先駆けて開始された腎臓病学校健診が32年間実施され貢献している。欧米諸国ではこのようなシステムは行われていない。これは, 小児のCKD対策として世界に誇れるものである。このシステムはCKDのstage 1を主に発見しようというもので, 健診異常者のなかの腎機能異常者は極々わずかである(東京都予防医学協会の調べで, 一次健診受診者のおよそ0.00001%, 二次健診異常者のおよそ0.1%)。早期発見されたIgA腎症の患者においては免疫抑制薬を中心とした治療がエビデンスをもって有効であり<sup>1)</sup>, このシステムがIgA腎症の予後を改善した可能性はある。しかし問題点として, 低形成・異形成腎, ネフロン癆, 泌尿器疾患など早期発見が困難であったり, 標準化した治療法を確立しなくてはいけない疾患の存在がある。問題解決には, まず腎機能の簡易で正確なスクリーニング法を確立することが重要で, 次に生活管理を含めた治療法や治療システムを確立することが必要である。

日本小児腎臓病学会の小児CKD対策小委員会において, 今後解決しなければならない課題として, I. クレアチニンの基準値など小児の腎機能簡易評価法の確立, II. 小児のCKDの実態調査(疫学調査, 縦断的), III. 運動制限が有用か否かのエビデンス, IV. 栄養について(蛋白制限など), V. 腎機能に影響する泌尿器科疾患の治療システムの確立, VI. 薬物療法のエビデンス(ACE-I, ARB, クレメジンなど), が考えられる。小委員会の最初の仕事として“クレアチニンの基準値など小児の腎機能簡易評価法の確立”のために, 「血清クレアチニン, シスタチンC,  $\beta_2$ ミクログロブリンの小児の正常値作成のための疫学研究」に着手したところであり, 次に, 小児腎疾患における血清クレアチニンとイヌリンクリアランスの関係について検討したいと考えている。

*Problems in the medical care for chronic kidney disease in children: Action in the Japanese Society for Pediatric Nephrology*

あいち小児保健医療総合センター腎臓科

表 小児における血清クレアチニン値からの予測 GFR

$$\text{GFR}(\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = \frac{k \times \text{身長}(\text{cm})}{\text{血清クレアチニン}(\text{mg}/\text{dL})}$$

報告者	クレアチニン測定法	GFR 測定法	年齢	性別	k 値	備考
Schwartz	Jaffé 法	クレアチニンクリアランス (イヌリンクリアランスと クレアチニンクリアランス で確認)	1 歳未満	男女	0.45	低出生体重児 : 0.33
			2 歳以上 12 歳未満	男女	0.55	
			12 歳以上	女	0.55	
			12 歳以上	男	0.70	
Counahan-Baratt	Jaffé 法 (レジン吸着によって 真のクレアチニン値 を測定)	<sup>51</sup> Cr-EDTA 血漿クリアランス	2 カ月以上 14 歳以下	男女	0.43	

### クレアチニンの基準値など小児の腎機能 簡易評価法の確立について

腎機能による staging は NKF K/DOQI のガイドラインに従う。しかし、小児の場合 GFR の正常レベルは年齢とともに変化する。GFR を「標準の」体の大きさ (1.73 m<sup>2</sup> の体表面積) に合わせることは成人の場合と同様である。通常の成人では、正常の GFR は、約 120~130±20~25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> とされているが、小児は新生児期に約 1/3 から始まり 1.5 歳でほぼこの値に達する。1 歳未満児の場合はこのガイドラインに従うと多くが CKD になってしまうため、別個に考えなくてはいけない。ここでは 1 歳以上の小児について述べることにする。

CKD 対策が、その性格上スクリーニングで開始されることを考えると、1 回の採血で判定される必要がある。小児の GFR を推定するためにいくつかの式が作られた。Schwartz の式<sup>2-5)</sup> と Counahan-Baratt の式<sup>6)</sup> は、GFR を身長と血清クレアチニン値を利用して算出する (表)。式は推定 GFR=k×身長(cm)/血清クレアチニン(mg/dL)となる。この 2 つの方法での係数 k 値の違いは、クレアチニンと GFR を測定するための異なる分析のためであると考えられる。Schwartz の方法と Counahan-Baratt の方法の違いは、GFR はそれぞれクレアチニンクリアランス (クレアチニンクリアランスで式の作成、イヌリンクリアランスで確認) と <sup>51</sup>Cr-EDTA 血漿クリアランス、そしてクレアチニンは両者とも Jaffé 法であるが Counahan-Baratt はレジン吸着によって真のクレアチニン値を測定した点にある。Schwartz 法のように通常の Jaffé 法では真のクレアチニンを過大評価する。クレアチニン値測定が酵素法主体と

なった現在は新しい式を作成する必要がある。おそらく Counahan-Baratt の式に近いものとなることが予測される。表に示したように、Schwartz 法の係数 k 値は低出生体重児 (1 歳未満) では 0.33、正常出生体重児 (1 歳未満) では 0.45、2 歳以上 12 歳未満では 0.55、12 歳以上女性では 0.55、12 歳以上男性では 0.70 である。また Counahan-Baratt 法の係数 k 値は 2 カ月以上 14 歳以下では 0.43 である。

#### 1. 小児の血清クレアチニン正常値作成について

小児の酵素法による血清クレアチニン値がどのように変動していくかを説明する。血清クレアチニン値は一般的に筋肉量に比例し、腎機能に反比例するといわれる。思春期までは筋肉量は身長に比例する。思春期以降筋肉量は身長との比例関係を離れて急激に増加する。また前述したように、腎機能そのもの (体表面積当たりの GFR) の変化は、新生児期に成人の 1/3 程度から始まり 1 歳半頃に成人値となる。成長に伴った血清クレアチニン値の変化は、早期新生児期に母親の血清クレアチニン値 (0.6~0.7 mg/dL) から本人の値である 0.4 mg/dL となり、腎機能の成長とともに 1 歳頃に 0.2 mg/dL 程度となり、以後身長に比例して 4 歳頃に 0.3 mg/dL、10 歳頃に 0.4 mg/dL というように、1 歳から 12 歳の間の正常血清クレアチニン値は身長 (m) のおよそ 0.3 倍となって徐々に増加する。図は、あいち小児保健医療総合センターで disease control を対象として作成した、1 歳以上 12 歳未満の正常血清クレアチニン値で、酵素法では「血清クレアチニン値 (mg/dL) = 0.30 × 身長 (m)」で予測できると考えられた<sup>7)</sup>。思春期以降は急激に上昇し 0.6~0.9 mg/dL に至る。多施設で、しかも中央測定により血清クレアチニン、シスタチン C、β<sub>2</sub> ミクログロ

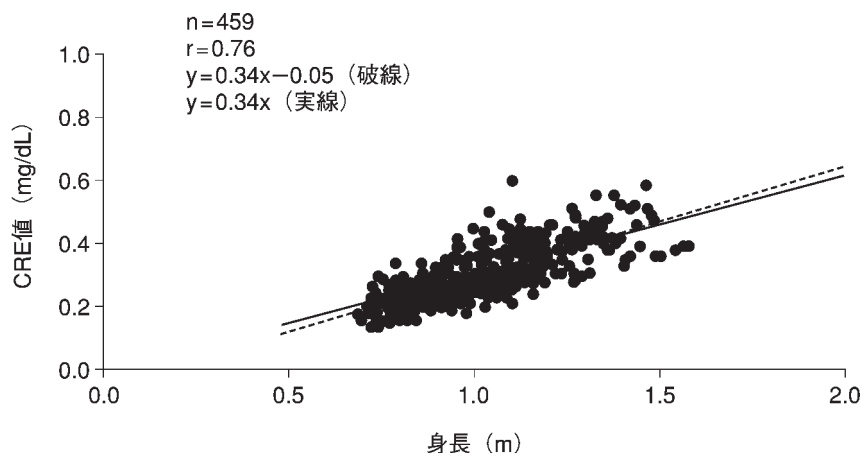


図 正常クレアチニン値(1歳以上～12歳未満)  
(あいち小児保健医療総合センターにて disease control での検討)

ブリンなどの小児の正常値作成のための研究を、小児CKD対策小委員会では着手し始めたところである。

## 2. 小児腎疾患における血清クレアチニン値とイヌリンクリアランスの関係

2006年8月に腎機能検査用薬としてイヌリード®が発売となり、成人の検査法は標準化されたが、小児の検査法も標準化してイヌリンクリアランスと血清クレアチニン値の関係を検討しなくてはならない。標準化で決定しなくてはならないのは、イヌリンの初期投与量と維持投与量、水分負荷量、採血回数などである。Brodehlらは、イヌリンを初期量として25 mg/kg 静脈注射、維持量として25 mg/min/1.73 m<sup>2</sup> 持続静脈注射、水分負荷として初期に20 mL/kg 経口負荷、維持水分量は幼児では0.5 mL/min、小児では1.0 mL/minで持続静脈投与、平衡時間は1時間で、検査開始後の採血は2回とした<sup>8)</sup>。Coleらの方法<sup>9)</sup>は、腎機能を予測してイヌリンの持続投与量を腎機能に合わせて変更する点がBrodehlの方法と大きく異なる。小児でもイヌリンクリアランスの検査法を標準化し、血清クレアチニン値との関係を今後明らかにしていきたい。

### 最後に

#### —その後CKD対策上必要とされる検討事項—

早期発見と治療がESRDへの進行予防につながることを前提にこの対策が行われる。上記のように、クレアチニンの基準値など小児の腎機能簡易評価法が確立されれば、縦断的な小児CKDの疫学調査が可能となり、運動制限の有用性と問題点、蛋白制限など栄養管理の有用性などの検討が次の課題となる。発育期にある小児にとって、運動制

限による腎疾患の予後改善に対する有効性のエビデンスの有無は非常に重要である<sup>10)</sup>。Allenらはさまざまな病態での安静について、その利点と弊害についてのエビデンスを文献的に調査したが、妊娠中毒症以外に慢性腎臓病に対するエビデンスのある文献はみられない<sup>11)</sup>。わが国の教科書と異なり、欧米の主要な教科書には腎疾患に対して安静という治療はなされるべきではないと述べられている<sup>12)</sup>。わが国と米国の考え方の違いの理由は、一つは本質的に有効性が証明されていない治療法に対する姿勢の違いであり、もう一つは日本の腎臓病学校健診の存在が関係している可能性が高い。どちらが正しいと一概には言えないが、有効性の有無を証明する努力が必要である。

また、小児の末期腎不全の原疾患の多くを占める泌尿器科疾患の治療システムの確立は重要であり、ACE-I、ARB、クレメジン®など腎保護的薬物療法の小児でのエビデンス作りも残された大きな問題である。ACE-IはIgA腎症の糸球体での蛋白のサイズ選択性を改善することが知られている<sup>13)</sup>。成人においては、ACE-I単独やARB単独よりも両者併用のほうが非糖尿病性腎疾患の腎機能障害の進行を遅らせるというわが国でのRCTがある<sup>14)</sup>。このような検討を小児でも進めなくてはいけない。腎臓病学校健診という誇れる小児CKD対策に加えて、これらの問題の検討をわが国の小児CKD対策の歴史に加えていくことがわれわれの課題である。

### 文献

1. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. 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.
2. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987 ; 34 : 571-590.
  3. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984 ; 104 : 849-854.
  4. Schwartz GJ, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976 ; 58 : 259-263.
  5. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent. *J Pediatr* 1985 ; 106 : 522-526.
  6. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976 ; 51 : 875-878.
  7. 早川英樹, 桑原正喜, 上村 治. 小児の正常血清クレアチニン値(酵素法)の検討—身長との関係—. *医学検査* 2004 ; 53 : 1285-1289.
  8. Brodehl J, Gellissen K. Endogenous renal transport of free amino acids in infancy and childhood. *Pediatrics* 1968 ; 42 : 395-404.
  9. Cole BR, Giangiacomo J, Ingelfinger JR, Robson AM. Measurement of renal function without urine collection. A critical evaluation of the constant-infusion technic for determination of inulin and para-aminohippurate. *N Engl J Med* 1972 ; 287 : 1109-1114.
  10. 上村 治. 腎疾患に運動制限は必要か. *診断と治療* 2003 ; 91 : 425-430.
  11. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest : a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999 ; 354 : 1229-1233.
  12. Edelmann CM. *Pediatric Kidney Disease*. 2nd ed. Boston : Little Brown, 1992.
  13. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991 ; 39 : 1267-1273.
  14. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease(COOPERATIVE) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 117-124.