

特集：腎臓学この一年の進歩

小児腎臓病学の進歩

Recent progress in pediatric nephrology

竹村 司

Tsukasa TAKEMURA

はじめに

小児腎疾患の研究については、これまでネフローゼ症候群や慢性腎炎の治療法の開発、尿路感染症のマネジメントなどが中心であったが、近年になり、低出生体重児の生存率の向上によりもたらされる臓器未熟性に関連するネフロン僅少による腎障害、小児癌化学治療や放射線照射療法の飛躍的な進歩に伴う晩発的腎有害事象の出現、また、食生活やライフスタイルの変化による小児メタボリック症候群の増加による腎障害など、これまであまり注目されなかった腎障害が小児でも注目され始めている。また、身体発育と疾患治療の両面からみた risk-benefit balance を考慮した小児期ネフローゼ症候群治療の新たな展開など、近年の小児科特有の腎疾患に対する取り組みやハイライトについて紹介する。

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) からみた腎障害

DOHaD は、胎児期～幼小児期の環境が、成人期の慢性疾患リスクに影響を与えるとする概念で、これまでに胎児期～幼小児期の低栄養や発育遅延が虚血性心疾患、脳卒中、高血圧、2型糖尿病、骨粗鬆症、悪性腫瘍、精神神経疾患などのリスク要因となることが報告されている¹⁾。Barker の提示した「成人病(生活習慣病)胎児期発症起源説」は、現在の DOHaD 説の起源となっている²⁾。受精時や胎生期の子宮内および乳幼児期の、望ましくない栄養環境や環境化学物質・ストレスへの曝露がエピゲノム変化を起し、一部はそのまま存続し、その存続したエピゲノム変化が疾病

の素因となり、出生後の環境要因との相互作用によって成人疾患が発症する。

出生時の体重が 2,500 g 未満の低出生体重児の生まれる比率が年々増加し、出生比率は 1975 年頃の 5%程度から、近年は 10%程度まで増えてきている。厚生労働省の告示「健康日本 21」においても、総出生数の減少にもかかわらず低出生体重児の出生比率はむしろ増加しているとし、糖尿病や癌対策と並んで、その対策が急務であることが掲げられている。

現在の日本では、子どもの出生体重は、厚生労働省の 2010 年度『「出生に関する統計」の概況』によると、2009 年に生まれた子どもの平均体重は 3,020 g であり、約 30 年前の 1980 年の 3,200 g に比べて 180 g 減少しており、また、「母子保健の主なる統計」によれば、低出生体重児(出生体重が 2,500 g 未満)の占める割合は、2007 年 9.65%、2008 年 9.58%で約 10 人に 1 人と高く、1975 年以降増え続けている。経済開発協力機構の先進 30 カ国の統計(2003 年度)を見ると、日本は 9.1%で低体重児が生まれる比率は 30 カ国中 1 位になっている。その理由として、出産適齢期の女性の「痩せ志向」による誤ったダイエットが大きな課題になっており、その影響が妊婦にも及んでいるのではないかという説もある。低出生体重児では、さまざまな疾病にかかるリスクが、平均的な体重で生まれてきた児に比べて大きく、成長してからも成人病に罹患するリスクが高い。

当然にしてこのような児では、腎発育、腎予後に対しての懸念が生じる。在胎 37 週以下の胎児では、腎構造は非常に未熟であり、腎発生は進行過程である。ヒト早期産児の剖検やヒヒのモデルでの検討では、腎は、成熟過程の進行のみならず、ネフロン数の増加も証明されている³⁾。すなわち、早期産児では、満期産児と比較して、ネフロン数が少なく、このことが将来の chronic kidney disease (CKD)

の危険因子になるという報告が多くある。また Hodgin らは⁴⁾、コホート研究により、22~30 週で出生し、平均体重 1,054 g (450~1,054 g) の児を追跡したところ、6 例の児が 15~53 歳の間に巣状分節性糸球体硬化症 (focal and segmental glomerulosclerosis : FSGS) を発症したとも報告している。低出生体重児が生活習慣病になりやすい理由の一つとして、老廃物を濾過するネフロン数の僅少により 1 個当たりのネフロンへの負担が増大し、生活習慣病に結びつく腎機能障害を起しやすくなると考えられる。さらにこの観点から、小児期においてもメタボリック症候群の増加による obesity-related glomerulopathy (ORG) の発症に注意を要する。

それでは、このような早期産児では、どの時期から、どのような腎機能保護に対する介入を行うべきかという問題が生じる。Vieux らは⁵⁾、平均に胎週数が 29.1±1.4 週の 119 例の児を 4 年間追跡したところ、17 例 (14.3 %) でアルブミン尿の出現が観察されたと報告している。またこれらの児では、重症な新生児低血圧を認めており、出生後のこのような状態がネフロン形成に影響しているとしている。Astrid Lindgren 小児病院の Aperia 医師による総説「Preventive Nephrology : A role of Pediatrician」では⁶⁾、2~4 歳の早期産児で、アルブミン尿を認める児や同年齢と比較して血圧の上昇がみられる児では、少なくとも 2 年に一度は、血清クレアチニンや GFR を追跡すべきであろうと述べている。ネフロン数僅少による腎障害の進行過程には、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の関与が示唆されているが、腎保護のためにアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) を用いるべきか、また使用するとすればいつの時期からかについては、現在のところ一定の見解が存在しない。ネフロン数の少ない低出生体重児では、成人期における高血圧、2 型糖尿病、肥満傾向が高く、これらはすべて腎機能、腎組織に負の影響を与えることはまぎれもない事実であり、これらの発症を抑制すべく、児のライフスタイルを小児期から指導していくことが小児腎臓医の責務であろう。

小児癌経験者と chronic kidney disease (CKD)

近年になり、優れた治療薬や治療放射線学の進歩により、小児癌の治療率や予後は飛躍的に改善している。難治性の疾患ゆえに救命が最優先となり、これまで治療による多少の臓器への影響についてはあまり議論されてこなかった。

しかし、生存率が向上した現在、治癒後新たな問題として腎臓を含む臓器障害がある。

Schwartz らによる、小児癌経験者の長期フォローアップについての集学的アプローチを実施した報告がある⁷⁾。泌尿生殖器への晩発的影響も多様である。放射線照射による腎障害は、尿細管障害から始まり、実質、血管病変へと進展する。乳児の場合、低量の照射線量 (10~15 Gy) であっても顕著な後遺症を発症する可能性のあることが報告されている。また化学療法の併用は、放射線照射単独治療よりも低量の線量で重篤な腎障害を引き起こす。シスプラチンやイホスファミドなどの薬剤による腎障害が、治療時の年齢や総投与量により出現する。時間の経過とともに改善傾向を示す症例がある一方で、非可逆的な障害へと進行する症例もある。年齢が影響する障害の度合いは、主として患児の成長と関係がある。身体の成長と残存腎機能とのバランスが崩れたときに、腎機能は進行性に低下する。したがって、潜在的異常が認められた場合、数カ月間隔での腎機能のフォローアップが必要であり、小児腎臓専門医の協力を得る必要がある。Hingorani らは⁸⁾、骨髄細胞移植を受けた 1,635 例の患児を、移植後 100~540 日追跡した結果、アルブミン尿を呈し、glomerular filtration rate (GFR) が 60 mL/min/m² 以下を示した CKD 症例は 376 例 (23 %) にも認められ、graft versus host disease (GVHD) の有無や重症度と関連していたと報告している。

Schwartz らは、これらの成績を踏まえ以下のように述べている。「成人となった小児癌経験者のためには、内科医も加わり、小児癌経験者に関する知識を十分得ることが重要である。もしこのような状況が得られない場合、小児癌専門医は患者にかかわる内科医に小児癌治療が及ぼす影響に関する情報を提供する必要がある」。したがって、腎に潜在的異常が認められた場合、定期的な腎機能のフォローアップは必須であり、小児腎臓専門医の協力を得る必要がある。また小児腎臓医も、ネフローゼや慢性腎炎の治療のみにとらわれず、小児癌治療にかかわる急性、慢性の腎障害についての十分な知識とその予防法の習得に努める必要がある。

腎泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究

希少難治性腎・泌尿器系疾患群は、遺伝的要因によって発症するさまざまな難治性腎泌尿器系疾患の総称である。本疾患群は腎不全の原因として重要であるにもかかわらず

ず、小児科医以外はもちろんのこと、一般小児科医にもその認識が低い。そのため見逃されたり、診断名が不明なまま末期腎不全へと移行したりする症例が多く存在すると思われる、さらに、患者数さえ明らかになっていない疾患が多く含まれている。本疾患群に対しては、これまでわが国のさまざまな施設の研究者が独自に研究を行ってきたが、これら各施設での研究を集約して行い、より効率的、効果的に本疾患群の病態解明や治療法の開発を行うことを目的として、平成 24 年から厚生労働省管轄の「難治性疾患克服研究事業」(主任研究者：神戸大学小児科 飯島一誠教授)の一つとして採用された。

本症候群は、①希少難治性糸球体疾患(Alport 症候群, Epstein 症候群, Fibronectin 腎症, Galloway-Mowat 症候群), ②希少難治性尿細管疾患(ネフロン癆, 腎性低尿酸血症, 尿細管性アシドーシス, Dent 病, Lowe 症候群, Bartter/Gitelman 症候群), ③先天性腎尿路奇形症候群(鰓弓耳腎(BOR)症候群, 腎コロボーマ症候群, Townes-Brocks 症候群, non-syndromic CAKUT)に分類され、これらを適切に診断し、早期に治療介入を行うことをこの事業の目的としている。具体的には、①各疾患の全国疫学調査, ②新規原因遺伝子同定, ③包括的な遺伝子診断ネットワークの構築と遺伝子型一表現型関連解析などを行い、さらにこれを基盤として、④各疾患の iPS 細胞を作製し、それをを用いた病態解明により、最終的に治療薬開発につなげることを目指している。この事業を通じ、わが国における遺伝子診断のネットワーク構築、治療法の統一化、創薬開発につながることを期待される。詳細は研究班ホームページ：<http://www.med.kobe-u.ac.jp/sgrid/>を参照されたい。

小児ネフローゼ症候群とリツキシマブ療法

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)は、小児期の代表となる腎疾患の一つである。発症機序については、Tリンパ球の Th2 優位の状態によりもたらされる Th2 属性サイトカインの増加や、CD8⁺細胞の抗原刺激による過敏性など、細胞性・液性免疫の異常が推察されているが⁹⁾、いまだ十分なコンセンサスが得られる説はない。ステロイド薬やシクロスポリン A などが有効なことから、これまで主に T 細胞機能の異常を中心に研究が進められてきた。一方、MCNS における B 細胞による T 細胞への影響についても研究されており、抗体産生機能以外の機能として、T 細胞の antigen presentation, costimulation, T-helper cell balance, dendric cell との interaction などにより T 細胞制御に

も関与していることが知られている¹⁰⁾。

リツキシマブは、抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体から成るモノクローナル抗体である。B 細胞の CD20 surface receptor を分子標的とし、B 細胞の分化を阻害する¹¹⁾。最近になり、リツキシマブの腎局所での蛋白尿抑制効果についても知られるようになった。Fornoni らは¹²⁾、リツキシマブは糸球体ポドサイトに CD20 の存在を必要とせず(もともとポドサイトには CD20 の発現はない)、sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b protein との cross-reactivity にて結合し、acid sphingomyelinase 活性を調節することにより糸球体ポドサイトの actin-cytoskeleton remodeling を抑制し、蛋白尿を消失させる機序があることを報告した。これは非常に興味のある成績であり、今後、ポドサイトのスリット膜に異常のある先天性ネフローゼの蛋白尿減少、移植までの期間の延長による身体発育の促進などにも応用されるようになるかもしれない。

本症に対するリツキシマブ療法は、2004 年の Benz らの報告が最初である¹³⁾。シクロスポリン、シクロホスファミドなど、種々な免疫抑制薬による治療にもかかわらず再発を繰り返し、シクロスポリン腎症をきたしたステロイド依存性ネフローゼの 16 歳の小児が特発性血小板紫斑病に罹患し、その治療のためリツキシマブを使用したところ、ネフローゼの再発抑制も可能となったとするものである。この報告を契機とし、わが国をはじめ各国のさまざまな施設からその有効性を示唆する報告が相次いでいる。しかし、Hamburg-Eppendorf University Medical Center の Kemper らは、最近の Pediatric Nephrology 誌に「Is rituximab effective in childhood nephrotic syndrome? Yes and No」というタイトルで、これまでのリツキシマブの有効性の検証についてコメントを寄せている¹⁴⁾。すなわち、これまでの有効性の報告は、症例報告や double-blind を設定しないリツキシマブ投与後の寛解率を、後方視的にアンケート方式などで検討するといった必ずしもエビデンスレベルが高いとは言えない研究が中心であるため、その有効性については懐疑的な側面からも観察していく必要があるとしている。同様に、Sinha らの「Nature Review Nephrology」においても、同様な問題点を指摘している¹⁵⁾。そして彼らの意見として、リツキシマブ療法は、ネフローゼ治療の一つのオプションとなる可能性はあるが、“どのくらいの患者がどのくらいの長期寛解維持を獲得できるのか? ”、“effective dose の設定については現行のままでよいのか? ”、“長期の risk profile についてはどうなのか? ”、“その後のリツキシマブ依存例の発症はどうなのか? ”、“リツキシマブ療法後の治療の必要性

はどうか? ”, “抗リツキシマブ抗体の出現による効果の減弱についてはどうか?” などなど, 明らかにされるべき問題が山積していると述べている。同様にフロリダ大学の腎臓小児科医である Cara-Fuentes も, *Pediatric Nephrology* に最近報告した総説「Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome : does it make sense?」で, 現在まだリツキシマブには, MCNS や FSGS の蛋白尿の改善効果についての十分に信頼に値する臨床的, 実験的証拠はないと述べている¹⁶⁾。致命的な肺障害, 心臓障害や脳障害などの重篤な有害事象の報告もある薬剤ゆえに, 安易な使用は厳密に慎まねばならない。

これらの意見を踏まえ, 現在わが国では, 神戸大学小児科の飯島を中心に, 二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験「小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性および薬物動態に関する研究」が進行中である。その成果に期待したい。

おわりに

子どもには夢がある。小児科医は, 子どもが心身ともに健康に育つよう援助する職業である。そのとき(病気のとき)の状態だけ治せばよいということではない。将来にわたり副作用に悩まず, 安心して暮らしていける risk-benefit balance を考慮した治療を常に意識しなければならない。また保護者に対しても, 誤った育児法と自分中心のライフスタイル(ダイエットや喫煙など)が子どもにどのような負の影響を及ぼすのかについても啓発していく必要がある。欧米諸国が掲げる小児腎臓病治療の基本的スタンスを示すスローガン「Don't kill the child to save the kidney!」の kill という動詞には, 子どもの身体を減ぼすだけでなく, 同時に子どもの将来の夢を断ってしまうことも含んでいる。この意味をしっかりと理解しつつ, 有効で安全な治療法が開発されることを期待する。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

1. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007 ; 261 : 412-427. Review.
2. Barker DJ. Childhood causes of adult diseases. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 867-869.
3. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early : effects on nephrogenesis. *Nephrology (Carlton)* 2013 ; 18 : 180-182.
4. Hodgin JB, Rasoulopour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 71-76.
5. Vieux R, Hascoët JM, Franck P, Guillemin F. Increased albuminuria in 4-year-old preterm-born children with normal height. *J Pediatr* 2012 ; 160 : 923-928.
6. Aperia A. Preventive nephrology : a role for the pediatrician. *J Pediatr* 2012 ; 160 : 896-897.
7. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, Cole PD, Kelly KM, Laverdiere C, Michon B, Schorin MA, Schwartz CL, O'Holleran EW, Neuberger DS, Cohen HJ, Sallan SE. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010 ; 24 : 320-334.
8. Hingorani SR, Seidel K, Lindner A, Aneja T, Schoch G, McDonald G. Albuminuria in hematopoietic cell transplantation patients : prevalence, clinical associations, and impact on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 ; 14 : 1365-1372.
9. Van den Berg JG, Weening JJ. Role of immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci* 2004 ; 107 : 125-136.
10. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Müller-Wiefel DE. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2003 ; 60 : 242-247.
11. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005 ; 8 : 140-174. Review.
12. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN, Li J, Mattiazzi A, Ciancio G, Chen L, Zilleruelo G, Abitbol C, Chandar J, Seeherunvong W, Ricordi C, Ikehata M, Rastaldi MP, Reiser J, Burke GW 3rd. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011 ; 3 : 85, ra46.
13. Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 794-797.
14. Kemper MJ, Lehnhardt A, Zawischa A, Oh J. Is rituximab effective in childhood nephrotic syndrome? Yes and no. *Pediatr Nephrol* 13 2013. Epub ahead of print.
15. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome : implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol* 2013 ; 9 : 154-169.
16. Cara-Fuentes G, Kairalla JA, Ishimoto T, Rivard C, Johnson RJ, Garin EH. Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome : does it make sense? *Pediatr Nephrol* 2013. Epub ahead of print.